Beiträge zur Totalsynthese von Achillifolin sowie Studien zur Derivatisierung von (±)-Paracaseolid A

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

DISSERTATION

zur Erlangung des akademischen Grades
DOCTOR RERUM NATURALIUM
(Dr. rer. Nat.)

Vorgelegt
von MSc. Chemie André Behnk
aus Bad Oldesloe

Hamburg 2021

Die experimentellen Arbeiten der vorliegenden Arbeit wurden in der Zeit von April 2016 bis Februar 2020 am Institut für Organische Chemie in der Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften der Universität Hamburg im Arbeitskreis von Herrn Prof. Dr. Christian B. W. Stark durchgeführt.

Die Gutachten wurden erstellt von Prof. Dr. Christian B. W. Stark sowie Prof. Dr. Joachim Thiem.

Die Disputation fand am 30.04.2021 statt.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung 1

1.1 Isoprenoide 1

1.2 Butenolide 20

2. Zielsetzung 31

3. Ergebnisse und Diskussion zur Totalsynthese von Achillifolin (78) 33

3.1 Analyse von Achillifolin (78) 33

3.2 Retrosynthetische Analyse von Achillifolin (78) 34

3.3 Darstellung des THF-Motivs von Achillifolin (78) 37

3.4 Einführung des Methylesters in das THF-Fragment 61

3.5 Oxidation des primären Alkohols 69

3.6 Schutzgruppenstrategie der zweiten Generation 70

3.7 Finale Schritte zur Darstellung des Aldehyd-Strukturelements 83

3.8 Versuche zur Makrocyclisierung mittels Samarium(II)iodid 85

3.9 Versuche zur Totalsynthese von Achillifolin (78) mittels Ringschlussmetathese (RCM) 92

3.10 Quintessenz der Synthesebemühungen zu Achillifolin (78) 101

4. Ergebnisse und Diskussion zur Derivatisierung von (±)-Paracaseolid A (97) 103

4.1 Totalsynthese von (±)-Paracaseolid A (97) 103

4.2 Analyse von Paracaseolid A (97) im Hinblick auf Derivatisierungen 108

4.3 Derivatisierungen der Doppelbindungen 110

4.4 Reaktionen an den Lactonen 114

4.5 Reaktionen an den Acetalen 116

4.6 MICHAEL-Additionen an (±)-Paracaseolid A (97) 118

4.7 Quintessenz der Versuche zur Derivatisierung von Paracaseolid A (97) 126

5. Zusammenfassung / Summary 128

5.1 Zusammenfassung 128

5.2 Summary 132
6. Ausblick 137
6.1 Totalsynthese von Achillifolin (78) 137
6.2 Darstellung von Derivaten von (±)-Paracaseolid A (97) 142
7. Experimenteller Teil 143
7.1 Allgemeines 143
7.2 Chromatographie 143
7.3 Analytik 144
7.4 Synthesen von Reagenzien 145
7.5 Synthesen Achillifolin 146
7.6 Synthese (±)-Paracaseolid A (97)[86] 213
7.7 Derivatisierung von (±)-Paracaseolid A (97) 218
8. Sicherheit und Entsorgung 238
9. Verwendete KMR-Stoffe der Kategorie Ia und Ib (GHS) 249
10. Literaturverzeichnis 250
11. Danksagung 257
12. Eidesstattliche Erklärung 259
13. Anhang 260

Abkürzungsverzeichnis

Ac	Acetyl
APT	engl.: *Attached Proton Test*
aq.	wässrig
Äq.	Äquivalent(e)
ATP	engl.: *Attached Proton Test*
BAIB	Bis(acetoxy)iodbenzol
Bn	Benzyl
borsm	engl.: *based on recovered starting material*
Bu	Butyl
Bz	Benzoyl
CBS	Corey-Bakshi-Shibata
CDC	engl.: *Cell Division Cycle*
CDK	engl.: *Cyclin-Dependent Kinases*
CMK	Cytidyl-Methyl-Kinase
CMS	Cytidindiphosphat-Methylerythritol-Synthase
CTP	Cytidintriphosphat
COD	Cyclooctadienyl
COS	Costunolid-Synthase
*m*CPBA	*meta*-Chlorperbenzoesäure
Cp	Cyclopentadienyl
CPD	engl.: *Composite Programmed Decoupling*
CSA	Camphersulfonsäure
Cy	Cyclohexyl
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0] undec-7-en
DCM	Dichlormethan
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
DEAD	Diethylazodiformiat
DEPTQ	engl.: *Distorsionless Enhancement by Polarization Transfer including the detection of Quaternary nuclei*
DET	Diethyltartrat
DIBAL	Diisobutylaluminiumhydrid
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
DMF	*N*,*N*-Dimethylformamid
DMP	DESS-MARTIN-Periodinan
DMPU	Dimethylpropylenurea
DMSO	Dimethylsulfoxid
dtbpf	1,1′-Bis(di-*tert*-butylphosphino)ferrocene
DXP	1-Desoxy-D-xylose-5-phosphat
DXS	Desoxyxylulosephosphat-Synthase
DXR	DXP-Reduktoisomerase
EA	Ethylacetat
EDA	Ethylendiamin
ee	engl.: *enantiomeric excess*
ESI	Elektrospray-Ionisation
Et	Ethyl
EtOH	Ethanol
exc.	engl.: excess
GAO	Germacran-Oxidase
GAS	Germacran A-Synthase
ges.	gesättigt
HDS	Hydroxy-methyl-butenyl-diphosphat-Synthase
HMPA	Hexanmethylphosphorsäuretriamid
i	gr.: *iso*
IBX	2-Iodoxybenzoesäure
IDS	IPP/DMAPP-Synthase
Imid.	Imidazol
IPPI	*Iso*-Pentenyldiphosphat-Isomerase
IR	Infrarot
LM	Lösungsmittel
m	Masse
m	gr.: *meta*
m/*z*	Masse-Ladungs-Verhältnis
M	Molarität
MB	Methylenblau
MCS	Methyl-erythritol-Cyclo-Diphosphat-Synthase
Me	Methyl
MeCN	Acetonitril
MMA	Methylmethacrylat
MOM	Methoxymethyl
Ms	Mesyl
MS	Massenspektrometrie
MS5A	Molekularsieb, 5 Å
NAD	Nicotinamidadenindinukleotid
NADP	Nicotinamidadenindinukleotidphosphat
NBS	*N*-Bromsuccinimid
NMM	*N*-Methylmorpholin
NMO	*N*-Methylmorpholin-*N*-oxid

NMR	engl.: *Nuclear Magnetic Resonance*
o	gr.: *ortho*
OTf	Triflat
p	gr.: *para*
PE	Petrolether
PG	engl.: *Protecting Group*
Ph	Phenyl
PMB	*p*-Methoxybenzyl
PP	Pyrophosphat
Pr	Propyl
PTP	Protein-Tyrosin-Phosphatase
Py	Pyridin
quant.	quantitativ
RCM	engl.: *Ring-Closing Metathesis*
R_f	Retentionsfaktor
ROS	reaktive Sauerstoffspezies
RT	Raumtemperatur
t	engl.: *time*, dt.: Zeit
T	Temperatur
t	gr.: *tertiär*
tert	gr.: *tertiär*
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBDPS	*tert*-Butyldiphenylsilyl
TBHP	*tert*-Butylhydroperoxid
TBS	*tert*-Butyldimethylsilyl
TC	T-Zellen
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyl
TES	Triethylsilyl
Tf	Triflyl
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
TPAP	Tetrapropylammoniumperruthenat
Ts	Tosyl
z	Ladung

IR

$\tilde{\nu}$	Wellenzahl

NMR

D (^{1}H)	Dublett
d (^{13}C)	engl.: *down*
m	Multiplett
ppm	engl.: *parts per million*
q	Quartett
s	Singulett
TMS	Tetramethylsilan
u (^{13}C)	engl.: *up*
δ	chemische Verschiebung

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Strukturformel von Isopren. **1**
Abb. 2: Die linearen Monoterpene Myrcen (**7**) (links) und Ocimen (**8**) (rechts). Die beiden Isopreneinheiten sind in rot bzw. in grün hervorgehoben. **2**
Abb. 3: Die cyclischen Monoterpene Limonen (**6**) (links) und (+)-*α*-Pinen (**9**) (rechts). **3**
Abb. 4: Synthese von (±)-Campher (**14**), ausgehend von *α*-Pinen (**10**).[4] **4**
Abb. 5: Die Monoterpene Geraniol (**15**) (links) und sein (*Z*)-Isomer Nerol (**16**) (rechts). **4**
Abb. 6: Licareol (**20**) (links) und Coriandrol (**21**) (rechts). **5**
Abb. 7: Die vier Isomere von Nerolidol (**25**). **7**
Abb. 8: Strukturen von links: (*E*,*E*)-Farnesol (**26a**) sowie rechts: (*E*,*Z*)-Farnesol (**26b**). **7**
Abb. 9: Strukturen einiger Sesquiterpenuntergruppen: A: Germacranolide; B: Eudesmanolide; C,D: Guaianolide; E: Pseudoguaianolide; F: Hypocretenolide; G: Heliangolide.[56] **16**
Abb. 10: Struktur von (–)-Artabsin (**75**). **16**
Abb. 11: Struktur von (+)-Absinthin (**77**). **16**
Abb. 12: Struktur von Achillifolin (**78**). **17**
Abb. 15: Grundgerüst der 2-(5*H*)-Furanone (**88**). **20**
Abb. 16: L-(+)-Ascorbinsäure (**89**) oder Vitamin C (**89**). **20**
Abb. 17: Strukturformel von Paracaseolid A (**97**). **22**
Abb. 18: Mittels Röntgenbeugung ermittelte Kristallstruktur **29**
der katalytischen Domäne der Phosphatase CDC25B.[96] **29**
Abb. 19: Strukturformel von Achillifolin (**78**). **31**
Abb. 20: Strukturformel von Achillifolin (**78**), wobei die einzelnen **33**
Isoprenuntereinheiten hervorgehoben sind. **33**
Abb. 21: Analyse der in Achillifolin (**78**) enthaltenen funktionellen Gruppen. **33**
Abb. 22: Der Bereich von 4.70–4.15 ppm im ^{1}H-NMR-Spektrum vom Diastereomerengemisch aus **175a** und **175b**, in welchem die Protonen an C1 gezeigt sind. Das grüne Spektrum zeigt das gewünschte THF-Diol, welches aus der oxidativen Cyclisierung erhalten wurde und das rote zeigt das bei der Reduktion erhaltene Diastereomerengemisch. **56**
Abb. 23: Halbacetalform von Aldehyd **193**. **65**
Abb. 24: Ausschnitt des ^{1}H-NMR-Spektrums von **246** im Bereich von 4.5–10 ppm. **79**
Abb. 26: Bei der Entschützung der Aldehyde **263** und **273** erhaltene Produkte **97**
Abb. 27: Ausschnitt des ^{1}H-NMR-Spektrums von Verbindung **282a**/**282b**. **98**
Abb. 31: Farbliche Markierungen der funktionellen Gruppen in Paracaseolid A (**97**). **108**
Abb. 34: Stereoselektiv dargestellte THF-Derivate mit Ausbeuten. **128**
Abb. 35: Über acht Stufen dargestellter Aldehyd **263**. **128**
Abb. 36: Beobachtetes Produkt bei den Versuchen zur Makrocyclisierung. **128**
Abb. 37: Substrat für die Versuche zur Ringschlussmetathese. **129**

Abb. 38: Bei Versuchen zur Modifikation der Doppelbindungen isolierte Derivate von Paracaseolid A (**97**)**.....130**
mit Ausbeuten. **.....130**
Abb. 39: Derivate von Paracaseolid A (**97**), welche bei Versuchen zu synthetischen Manipulationen an den Lactonen isoliert wurden. **.....130**
Abb. 40: Produkt der Öffnung der Acetale von Paracaseolid A (**97**) mit Ausbeute nach der Isolierung**.....130**
Abb. 41: MICHAEL-Additionsprodukte von Paracaseolid A (**97**)**.....131**
Abb. 42: Stereoselectively prepared THF derivatives with yields**.....132**
Abb. 43: Aldehyde **263**, synthesized over eight steps. **.....132**
Abb. 44: Product observed during macrocyclization experiments**.....133**
Abb. 45: Substrate for experiments on ring closure metathesis.**.....133**
Abb. 46: Isolated derivatives of Paracaseolide A (**97**) with yields, **.....134**
from the attempts to modify the double bonds. **.....134**
Abb. 47: Derivatives of Paracaseolide A (**97**), which were isolated in experiments on synthetic manipulations at the lactones. **.....134**
Abb. 48: Product of the acetal opening of Paracaseolide A (**97**) with yield after isolation. **..134**
Abb. 49: Products of MICHAEL addition of Paracaseolide A (**97**)**.....135**

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Anzahl an Isopreneinheiten, der dazugehörigen Anzahl an Kohlenstoffatomen sowie Benennung des jeweiligen Terpens.[4] **3**

Tab. 3: Reaktionsparameter für die Dehydratisierung von **149**. Aufgelistet sind die jeweils verwendete Base mit Äquivalenten, das verwendete Reagenz zur Dehydratisierung mit Äquivalenten, das Lösungsmittel, die Temperatur, die Reaktionszeit sowie das jeweilige Ergebnis. **41**

Tab. 4: Parameter für die Epoxidöffnung unter sauren Bedingungen. Aufgelistet sind die verwendeten Säuren mit den dazugehörigen Äquivalenten, die verwendeten Lösungsmittel, die Reaktionszeiten sowie die jeweiligen Ergebnisse bzw. Ausbeuten in %. **46**

Tab. 5: Verschiedene Schutzgruppen, verschiedene Bedingungen sowie erhaltene Produkte mit den erhaltenen Ausbeuten bei den säurevermittelten Öffnungen der Epoxide. **48**

Tab. 6: Verwendete Reagenzien, erhaltene Produkte sowie die jeweiligen Ausbeuten bei der Schützung des primären Alkohols von Epoxid **152**. **49**

Tab. 7: Verschiedene Schutzgruppen des primären Alkohols, verschiedene Bedingungen sowie erhaltene Produkte mit den erhaltenen Ausbeuten bei den säurevermittelten Öffnungen der Epoxide. **50**

Tab. 8: Schutzgruppen am primären Alkohol des Substrats bei der oxidativen Cyclisierung sowie Produkte mit Ausbeuten. **53**

Tab. 10: Variierte Parameter bei der Optimierung der Kreuzmetathese. Aufgeführt sind die Äquivalente an MMA, die Additive, verwendete Lösungsmittel, Temperaturen, Reaktionszeiten sowie das jeweilige Ergebnis. **67**

Tab. 11: Variierte Reste, Produkte sowie erhaltene Ausbeuten bei der Einführung der Acetale. **72**

Tab. 12: Reste der Acetale, isolierte Produkte sowie die erhaltenen Ausbeuten bei der reduktiven Acetalöffnung. **73**

Tab. 13: Auflistung der verschiedenen Schutzgruppen, der Reaktionsbedingungen sowie der erhaltenen Produkte mit den jeweiligen Ausbeuten bei den Versuchen zur Schützung des sekundären Alkohols von **175** als Ester. **76**

Tab. 14: Auflistung der verschiedenen Schutzgruppen am sekundären Alkohol, Reaktionsbedingungen sowie erhaltene Produkte mit Ausbeuten beim Abspalten der Silylether. **77**

Tab. 15: Auflistung verschiedener Schutzgruppen am primären Alkohol, Reaktionsbedingungen sowie erhaltene Produkte mit den jeweiligen Ausbeuten bei den Oxidationen der primären Alkohole. **78**

Tab. 16: Variierte Reaktionsparameter bei den Versuchen zur Makrocyclisierung. Aufgelistet sind die verwendeten Äquivalente an Samarium(II)iodid, die verwendeten Wasserstoff-Donoren samt Äquivalenten, Lösungsmittel, Temperatur, Reaktionszeit sowie die Ergebnisse und Anmerkungen. **.....87**

Tab. 17: Verwendete Reagenzien bei der Oxidation des primären Alkohols **245** und die jeweiligen Ausbeuten.**.....93**

Tab. 18: Verwendete Reagenzien für die Versuche zur Olefinierung von **272** sowie erzielte Ausbeuten. **.....94**

Tab. 19: Variierte Reaktionsparameter bei den Versuchen zur RCM mit **274** als Substrat. Aufgelistet sind die verwendeten Katalysatoren, eventuelle Zusätze, verwendete Lösungsmittel, Reaktionstemperaturen und -zeiten, die Ergebnisse sowie Anmerkungen zur Reaktionsführung. **.....99**

Tab. 20: Variable Reaktionsparameter bei der RCM mit **271** als Starmaterial sowie die Ergebnisse. **.....101**

Tab. 21: Angaben zu den in **Schema 124** dargestellten Reaktionen: eingesetzte Äquivalente von Natriumhydroxid, verwendete Lösungsmittel, Reaktionszeiten in Stunden sowie die erhaltenen Produkte und die erzielten Ausbeuten. **.....115**

Tab. 22: Organische Reste und Äquivalente der Cuprate sowie Produkte mit Ausbeuten für die MICHAEL- Additionen von Cupraten. **.....121**

Tab. 23: Verwendete Amine mit Äquivalenten sowie erhaltene Produkte. **.....122**

Tab. 24: Verschiedene MICHAEL-Donoren, Lösungsmittel und Produkte mit Ausbeuten bei den Oxa-MICHAEL- Reaktionen. **.....123**

Tab. 26: Verwendete Chemikalien mit Gefahrenpiktogrammen, Signalwörtern, H- und P-Sätzen sowie Hinweisen zur Entsorgung.[247–249] **.....238**

1. Einleitung

1.1 Isoprenoide

Die Klasse der isoprenoiden Naturstoffe umfasst bis heute mehr als 30000 Verbindungen. Zu dieser zählen unter anderem Terpene, Terpenoide sowie Steroide.[1]

Verbindungen dieser Klasse lassen sich alle von dem in **Abb. 1** dargestellten Grundbaustein Isopren (2-Methylbuta-1,3-dien) ableiten. Allerdings sind diese nicht zwangsläufig streng alternierend vorhanden, sondern können auch verschoben sein.[2]

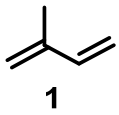
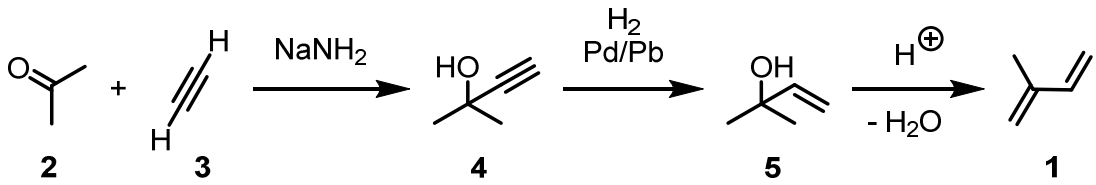


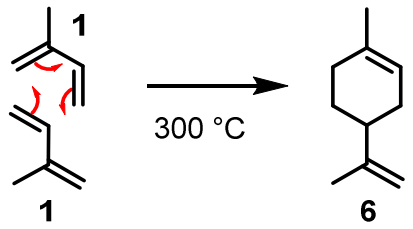
Abb. 1: Strukturformel von Isopren.

Das in **Abb. 1** gezeigte Isopren (**1**) lässt sich beispielsweise aus Aceton (**2**) und Acetylen (**3**), wie in **Schema 1** gezeigt, darstellen. Acetylen (**3**) wird mit Natriumamid deprotoniert und addiert an Aceton (**2**). Das entstandene 2-Methylbut-3-in-2-ol (**4**) wird mittels LINDLAR-Katalysator[3] zum Alken (**5**) reduziert und abschließend unter sauren Bedingungen dehydratisiert, wodurch das Produkt Isopren (**1**) entsteht.



Schema 1: Synthese von Isopren, ausgehend von Aceton und Acetylen.[4]

Wird das erhaltene Isopren (**1**) auf 300 °C erhitzt, so dimerisieren zwei Moleküle Isopren (**1**) in einer DIELS-ALDER-Reaktion[5–8], was in **Schema 2** gezeigt ist.



Schema 2: DIELS-ALDER-Reaktion von Isopren.

Das Produkt der DIELS-ALDER-Reaktion von Isopren (**1**) mit einem weiteren Molekül Isopren (**1**) ist das racemische Enantiomerenpaar (±)-Limonen (**6**), welches in der Natur in Terpentinöl, sibirischem Fichtennadelöl, Neroliöl, Muskatnussöl oder Campheröl vorkommt. Das Isomer

(*R*)-Limonen ist das am häufigsten in Pflanzen vorkommende Terpen und die Hauptkomponente in Pomeranzenöl, Kümmelöl, Dillöl, Korianderöl, Zitronenöl oder Orangenöl. Sein Orangengeruch führt zu einer Verwendung in der Kosmetikindustrie und, aufgrund magensäureneutralisierender Eigenschaften, findet es zudem Anwendung im Arzneimittelbereich. (*S*)-Limonen ist hauptsächlich in Edeltannen- sowie Pfefferminzöl enthalten und weist einen Geruch nach Orange mit einer Terpentin-Note auf.[1,9,10]
Limonen (**6**) wird, wegen seiner zwei miteinander verknüpften Isopreneinheiten, der Naturstoffklasse der Terpene zugeordnet.

1.1.1 Terpene

Terpene, als eine Unterklasse der Isoprenoide, spielen in der Natur eine sehr wichtige Rolle. Insekten produzieren flüchtige Monoterpene oftmals als Pheromone. Diese dienen der intraspezifischen Kommunikation und zur Warnung. Bei Pflanzen dienen Terpene als Signal- und Lockstoffe oder zur Abwehr von Fraßfeinden und finden sich in den Blüten, Blättern, Früchten und Harzen wieder.[1,4]

Terpene sind aus zwei oder mehreren Isopreneinheiten verknüpft und sind daher reine Kohlenwasserstoffe. Hierbei lassen sich die Strukturen mit der von WALLACH 1887 aufgestellten und von RUŽIČKA erstmals im Jahre 1953 formulierten Isoprenregel, welche besagt, dass Terpene immer aus einem ganzzahligen Vielfachen von fünf Kohlenstoffatomen bestehen, leichter zuordnen.[4,11,12]

Die lineare Verknüpfung in einer Kopf-Schwanz-Anordnung der Isopreneinheiten führt zu linearen Terpenen. Ein Beispiel für ein solches Terpen ist Myrcen (**7**) oder sein Isomer Ocimen (**8**). Myrcen (**7**) weist einen sehr charakteristischen Geruch auf und Ocimen (**8**) zeigt einen blumigen Duft.[4]

Abb. 2: Die linearen Monoterpene Myrcen (**7**) (links) und Ocimen (**8**) (rechts). Die beiden Isopreneinheiten sind in rot bzw. in grün hervorgehoben.

Die in **Abb. 2** dargestellten Terpene stellen die einfachsten acyclischen Monoterpene dar, welche aus zwei Isopreneinheiten bestehen und durch eine Kopf-Schwanz-Anordnung verbunden sind.[4]

Terpene können aber auch aus Isopreneinheiten aufgebaut sein, welche über mehrere Bindungen miteinander verknüpft sind. Hieraus resultieren dann cyclische Terpene. Bei den cyclischen Terpenen ist weiterhin eine Unterteilung in monocyclische oder bicyclische Terpene möglich.[4,13]

Abb. 3: Die cyclischen Monoterpene Limonen (**6**) (links) und (+)-*α*-Pinen (**9**) (rechts).

Die in **Abb. 2** und **Abb. 3** dargestellten Terpene gehören allesamt zur Klasse der Monoterpene. Ein wichtiges Beispiel für ein cyclisches Monoterpen stellt das nach Nadelbäumen duftende *α*-Pinen (**9**) dar, welches in **Abb. 3** rechts dargestellt ist.

Terpene können auch aus mehr als zwei Isopreneinheiten aufgebaut sein. Dadurch, dass sie stets aus Isopreneinheiten zusammengefügt sind, ergibt sich für die Zahl der enthaltenen Kohlenstoffatome stets ein ganzzahliges Vielfaches von fünf. Diese heterogene Naturstoffklasse wird daher nach der Zahl der verknüpften Isopreneinheiten unterteilt und reicht von flüchtigen niedermolekularen Kohlenwasserstoffen bis hin zu hochmolekularen Polyterpenen. Eine Auflistung der Anzahl der Kohlenstoffatome und der dazugehörigen Benennung findet sich in **Tab. 1**.[4,14]

Tab. 1: Anzahl an Isopreneinheiten, der dazugehörigen Anzahl an Kohlenstoffatomen sowie Benennung des jeweiligen Terpens.[4]

Isopreneinheiten	Kohlenstoffatome	Benennung
1	5	Hemiterpene
2	10	Monoterpene
3	15	Sesquiterpene
4	20	Diterpene
5	25	Sesterpene
6	30	Triterpene
8	40	Tetraterpene
>8	>40	Polyterpene

(+)-*α*-Pinen kann aus griechischem und (–)-*α*-Pinen aus spanischem Terpentinöl isoliert werden. *α*-Pinen (**9**) dient als Ausgangsverbindung für unterschiedliche Terpensynthesen.
Ein Beispiel für eine Terpensynthese, in der *α*-Pinen (**9**) als Startmaterial Verwendung findet, ist die Synthese von (±)-Campher (**10**), welche in **Abb. 4** gezeigt ist.[4]

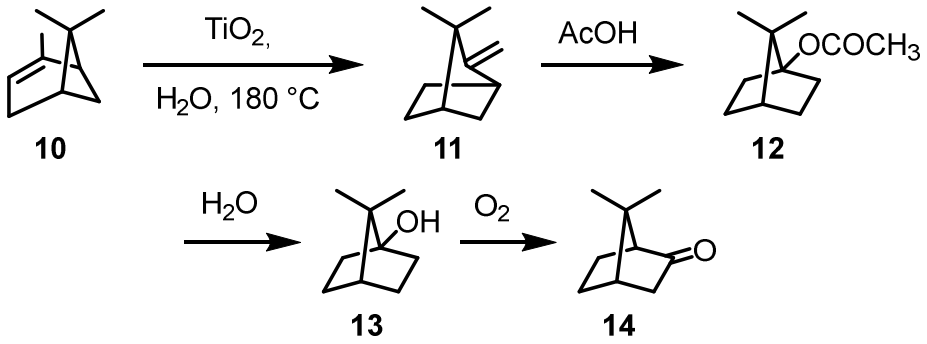


Abb. 4: Synthese von (±)-Campher (**14**), ausgehend von *α*-Pinen (**10**).[4]

Im ersten Schritt findet eine WAGNER-MEERWEIN-Umlagerung an *α*-Pinen (**10**) statt. Im nächsten Schritt wird eine, durch Essigsäure induzierte, Umlagerung des gleichen Typs durchlaufen, wobei der Ester **12** erhalten wird. Eine Hydrolyse des Esters, gefolgt von einer oxidativen Umlagerung liefert das Produkt (±)-Campher (**14**). Insgesamt werden bei dieser Synthese drei WAGNER-MEERWEIN-Umlagerungen[15–17] durchlaufen.[4]
(±)-Campher (**14**) gehört wegen seiner funktionellen Gruppen nicht mehr zur Gruppe der Terpene, sondern wird den Terpenoiden zugewiesen.[4]

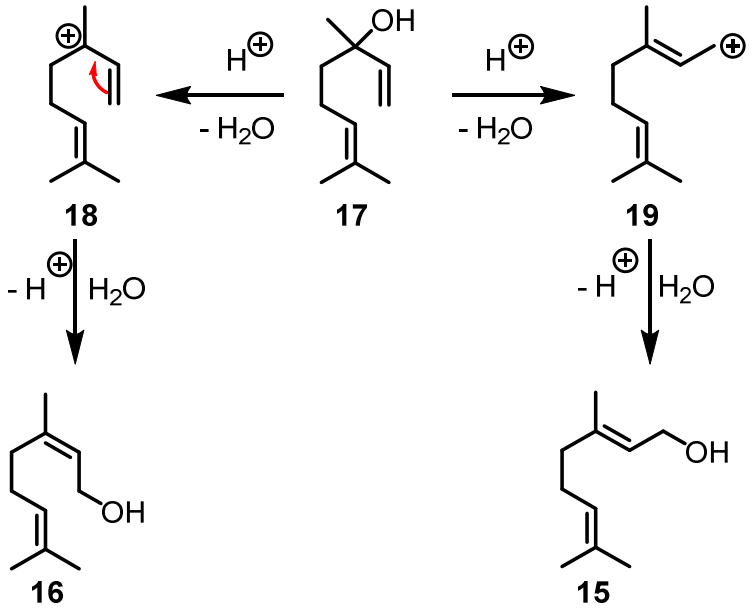
1.1.2 Terpenoide

Die Terpenoide sind, ebenso wie die Terpene, natürlich vorkommende Isoprenoide. Der Unterschied zu den Terpenen besteht darin, dass Terpenoide sauerstoffhaltige Gruppen besitzen. Sie gehen biosynthetisch auf die Terpene zurück, auch wenn Kohlenstoffatome fehlen oder verschoben sein können. Ihre Unterteilung erfolgt analog zu diesen (s. **Tab. 1**) [18,19]

Die einfachsten Monoterpenoide sind Geraniol (**15**) und sein (*Z*)-Isomer Nerol (**16**). Diese sind in **Abb. 5** dargestellt.

Abb. 5: Die Monoterpene Geraniol (**15**) (links) und sein (*Z*)-Isomer Nerol (**16**) (rechts).

Das in **Abb. 5**, links dargestellte Geraniol (**15**) ist ein acyclisches Terpenoid. Es kommt in der Natur in den ätherischen Ölen von Koriander, Lorbeer, Muskat, Geranien sowie Rosen vor. Aufgrund seines blumigen Geruchs findet es zahlreiche Anwendungen in der Kosmetikindustrie. Nerol (**16**) kommt in der Natur beispielsweise in Lavendel- oder Rosenöl vor und weist einen frischen, blumig-citrusartigen Geruch auf. Verwendung findet Nerol (**16**) zum einen, aufgrund seines Geruchs, in der Kosmetikindustrie und zum anderen in der Herstellung von Citral, Citronellol, Vitamin A und Vitamin E.[10,20,21]
Darstellen lassen sich Geraniol (**15**) und Nerol (**16**) durch säurekatalysierte Allylumlagerungen von Linalool (**17**) (**Schema 3**).



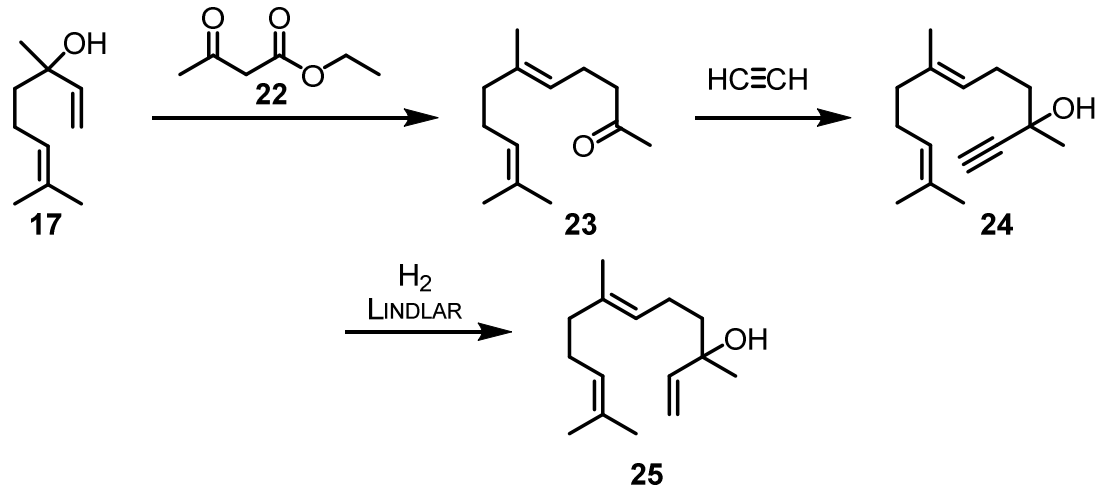
Schema 3: Darstellung von Nerol (**16**) (links) und Geraniol (**15**) (rechts) aus Linalool (**17**).

Im ersten Schritt wird Linalool (**17**) protoniert und unter Eliminierung von Wasser lagert die terminale Doppelbindung um. Jetzt kann diese entweder *cis*- oder *trans*-konfiguriert vorliegen. Im letzten Schritt wird das terminale Carbenium-Ion hydroxyliert, ein Proton wird abgegeben und es entstehen entweder Nerol (**16**) als *cis*-Produkt oder Geraniol (**15**) als *trans*-Produkt.[22][23]

Abb. 6: Licareol (**20**) (links) und Coriandrol (**21**) (rechts).

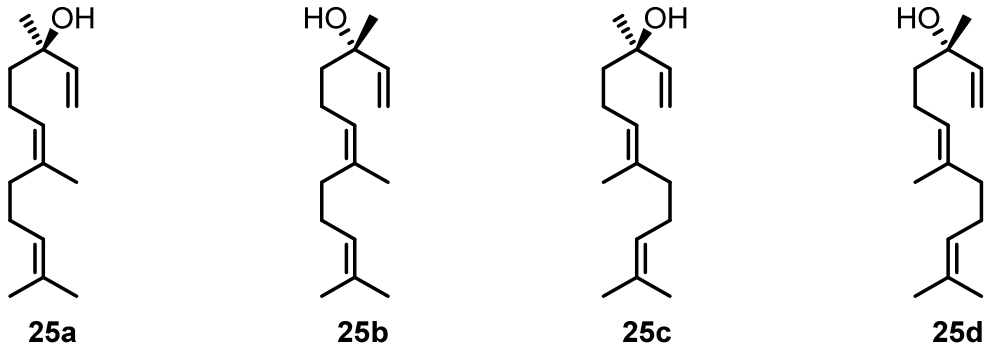
Die verwendete Ausgangsverbindung Linalool (**16**) ist ein tertiärer Alkohol mit einem stereogenen Zentrum. Daher existieren zwei Enantiomere: Zum einen Coriandrol [(*S*)-(+)-Linalool] (**20**) und zum anderen Licareol [(*R*)-(–)-Linalool] (**21**), welche in **Abb. 6** gezeigt sind.

Linalool kommt in ätherischen Ölen von beispielsweise Hopfen, Ingwer, Safran oder Hanf vor und hat einen blumig-fruchtigen Geruch. Die einzelnen Komponenten weisen jedoch einen individuellen Geruch auf. Während Licareol (**20**) holzig-lavendelartig riecht, weist Coriandrol (**21**) einen seifig-korianderartigen Geruch auf. Aufgrund dessen findet Linalool in der Kosmetik- und in der Lebensmittelindustrie Verwendung.[10,20]
Linalool (**17**) wird in der technischen Synthese für die Darstellung von Nerolidol (**25**) als Startmaterial genutzt. Der Vorgang ist in **Schema 4** dargestellt.



Schema 4: Synthese von Nerolidol (**25**) ausgehend von Linalool (**17**).

Im ersten Schritt wird Linalool (**17**) mit Ethylacetoacetat (**22**) umgesetzt, um Geranylaceton (**23**) über eine CARROLL-Umlagerung zu erhalten.[24] Im Anschluss wird Acetylen an das entstandene Carbonylkohlenstoffatom addiert. Die eingeführte Dreifachbindung wird im letzten Schritt partiell hydriert und das Produkt (±)-Nerolidol (**25**) erhalten.
Nerolidol (**25**) kommt in der Natur unter anderem in Ingwer, Lavendel, Jasmin oder Cannabis vor und findet, dank seines süß-fruchtig-herben Geruchs, Verwendung als Aroma- und Duftstoff. Aufgrund von Doppelbindungsisomerie sowie eines stereogenen Zentrums existieren vier Isomere, welche in **Abb. 7** gezeigt sind.[10]



25a **25b** **25c** **25d**

(3*R*,6*Z*)-(–)-Nerolidol (3*S*,6*Z*)-(+)-Nerolidol (3*R*,6*E*)-(+)-Nerolidol (3*S*,6*E*)-(–)-Nerolidol

Abb. 7: Die vier Isomere von Nerolidol (**25**).

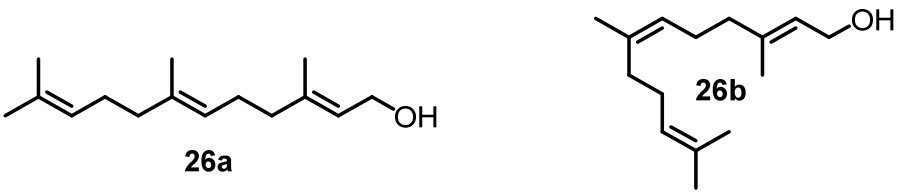
Nerolidol (**25**) gehört mit seinen 15 Kohlenstoffatomen zur Gruppe der Sesquiterpenoide.

1.1.3 Sesquiterpenoide

Auch Sesquiterpenoide gehören der Naturstoffklasse der Isoprenoide an. Sie besitzen 15 Kohlenstoffatome und weisen sauerstoffhaltige funktionelle Gruppen auf, was sie von den Sesquiterpenen unterscheidet. Allerdings werden sie oft fälschlicherweise, trotz dieses Unterschieds, zu den Sesquiterpenen gezählt.

Mit mehr als 3000 Vertretern stellen die Sesquiterpenoide die größte Gruppe der isoprenoiden Naturstoffe dar. Von diesen sind in etwa 500 in Aromen und Gerüchen zu finden, wovon jedoch nur etwa 20 als Aroma- und Duftstoffe von wirtschaftlicher Bedeutung sind.[1,25]

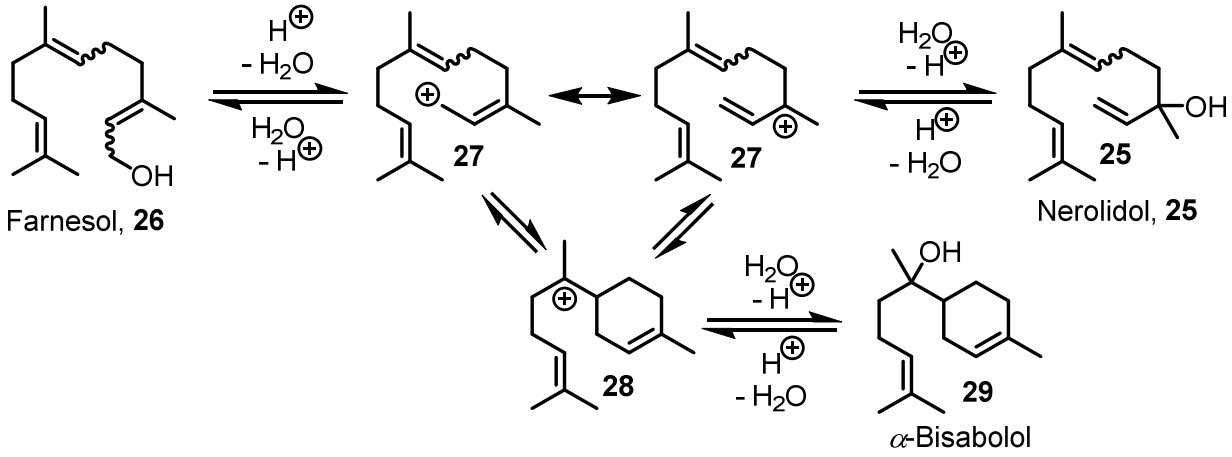
Das in Kapitel 1.1.2 bereits vorgestellte Nerolidol (**25**) ist ein Konstitutionsisomer des acyclischen Sesquiterpenalkohols Farnesol (**26**). Es ist weit verbreitet und ist im Öl von Moschuskörnern, Lindenblüten oder in anderen ätherischen Ölen wie Jasminöl, Rosenöl und Anisöl zu finden und trägt zum Bouquet von Champagner bei. Wegen des blumigen Geruchs findet es große Anwendung als Duftstoff aber auch als antibakterieller Wirkstoff in Kosmetika. Eine Darstellung von (*E*,*E*)-Farnesol (**26a**) sowie (*E*,*Z*)-Farnesol (**26b**) findet sich in **Abb. 8**.[10,20,25]



26a **26b**

Abb. 8: Strukturen von links: (*E*,*E*)-Farnesol (**26a**) sowie rechts: (*E*,*Z*)-Farnesol (**26b**).

Aufgrund ihrer antibakteriellen Eigenschaften finden die Isomere von Farnesol (**26a** und **26b**) auch Anwendung in der Medizin. So ist es in der Lage, die Bildung von Staphylokokken- sowie Streptokokken-Biofilmen zu hemmen. Zusätzlich degradiert Farnesol die Enzyme Farnesyltransferase und Fettsäuresynthase, woraus sich ein mögliches Einsatzgebiet in der Krebstherapie ergeben könnte.[26]

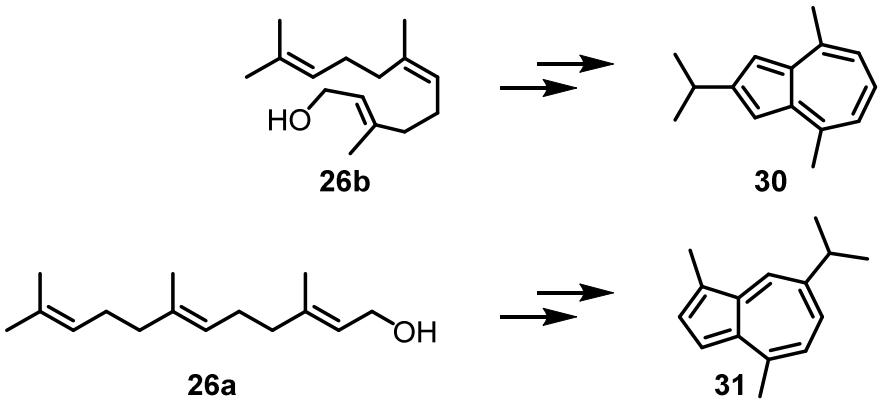


Schema 5: Synthese von *α*-Bisabolol (**29**) ausgehend von Farnesol (**26**).

Farnesol (**26**) stellt zudem ein wichtiges Startmaterial in der Synthese anderer Terpene sowie Terpenoide dar. So lässt sich *α*-Bisabolol (**29**) aus Farnesol (**26**) darstellen, indem dieses mit einer Heteropolysäure ($H_3PW_{12}O_{40}$) in Aceton versetzt wird. Nach Protonierung und Wasserabspaltung entsteht ein mesomeriestabilisiertes Allylkation (**27**). Wird dieses von Wasser angegriffen, so entsteht das zuvor beschriebene Nerolidol (**25**). Diese Reaktion ist jedoch reversibel, weshalb letzteres nicht als Nebenprodukt verloren geht. Das durchlaufene Carbeniumion kann zum anderen aber auch in einer Cyclisierung reagieren. Wird das Cyclisierungsprodukt von Wasser nucleophil angegriffen, so entsteht das Sesquiterpenoid *α*-Bisabolol (**29**) in einer guten Ausbeute von bis zu 70%. Dieser Prozess ist in **Schema 5** dargestellt.[27]

Bei *α*-Bisabolol (**29**) handelt es sich um einen monocyclischen Sesquiterpenalkohol. Die natürlichen Quellen von (–)-*α*-Bisabolol sind das Kamillenöl oder das von Bienen hergestellte Propolis. Der Geruch hiervon wird als blumig-süßlich beschrieben. Anwendung findet *α*-Bisabolol – sowohl enantiomerenrein als auch racemisch – bei der Hautregeneration oder Wundheilung. Außerdem wirkt es entzündungshemmend auf Haut und Schleimhäute.[10,28]

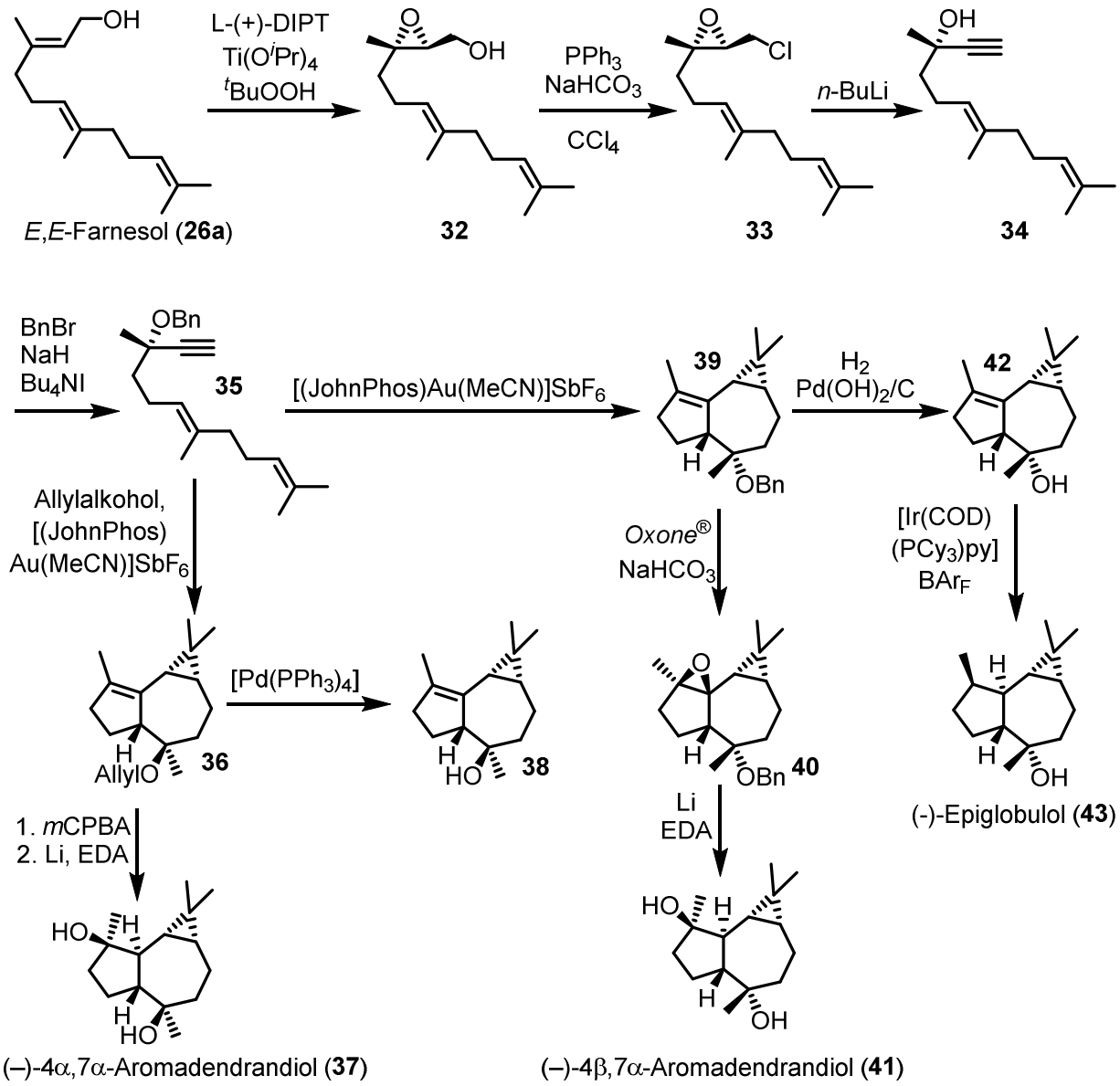
Aus dem acyclischen Terpenalkohol Farnesol (**26**) entstehen durch Cyclisierung auf biogenetischem Weg zwei mögliche Azulene, das Vetivazulen (**30**) und Guajazulen (**31**) (**Schema 6**).



Schema 6: Synthese von Vetivazulen (**30**) (oben) und Guajazulen (**31**) (unten).

Guaiazulen (**31**) kommt in der Natur im Öl von verwandten Arten des Guajakbaums oder im Nelkenöl vor und ist nahezu geruchlos.
Verwendung findet Guajazulen (**31**) beispielsweise als Ersatz für Chamazulen, welches einen wesentlichen Bestandteil von Kamillenöl darstellt. Zudem wird es in der Kosmetik in Cremes oder Salben zur Hautpflege zugesetzt. In der Medizin wird es zu innerlichen (Entzündungen im Magen-Darm-Trakt oder der Atemwege) sowie äußerlichen (Hautentzündungen oder Sonnenbrand) Anwendungen genutzt.[29,30]

Aus dem acyclischen (*E,E*)-Farnesol (**26a**) lassen sich neben den bicyclischen Azulenen auch verschiedene tricyclische Sesquiterpenoide darstellen, wovon einige Beispiele in **Schema 7** gezeigt sind. Hier wird zunächst eine SHARPLESS-Epoxidierung[31] an **26a** durchgeführt, bevor der primäre Alkohol in einer APPEL-Reaktion[32] durch Chlorid substituiert, wodurch **33** entsteht. Nach doppelter Eliminierung mit *n*-BuLi, wird der Propargylalkohol (**34**) erhalten, welcher als Benzylether geschützt wird.[33]
Das Alkin (**35**) kann zum einen unter Gold-Katalyse enantioselektiv mit Allylalkohol umgesetzt werden, wodurch das Tricyclo[5.3.1]undecan-Derivat **36** als Allylether erhalten wird. Dieses wird im nächsten Schritt zunächst diastereoselektiv epoxidiert. Anschließend wird das Epoxid dann reduktiv mit Lithium geöffnet und der Allylether ebenfalls reduktiv gespalten. Bei dieser Synthese wird (–)-4*α*,7*α*-Aromadendrandiol (**37**) mit einer Ausbeute von 17% über sieben Schritte erhalten. Verbindung **35** kann mit dem gleichen Katalysator auch ohne Zusatz von Allylalkohol umgesetzt werden, was zur C4-epimeren Verbindung **39** führt.[33]
Nachfolgend kann **39**, unter Verwendung von *Oxone*®, diastereoselektiv epoxidiert werden. Das Epoxid wird im nächsten Schritt wieder reduktiv mit Lithium geöffnet und die Benzyl-Gruppe entfernt. Dabei wird (–)-4*β*,7*α*-Aromadendrandiol (**41**) mit einer Ausbeute von 15% über sieben Schritte erhalten.[33]



Schema 7: Darstellung von (-)-4*α*,7*α*-Aromadendrandiol (**37**), (-)-4*β*,7*α*-Aromadendrandiol (**41**) sowie (-)-Epiglobulol (**43**) ausgehend von (*E*,*E*)-Farnesol (**26a**).

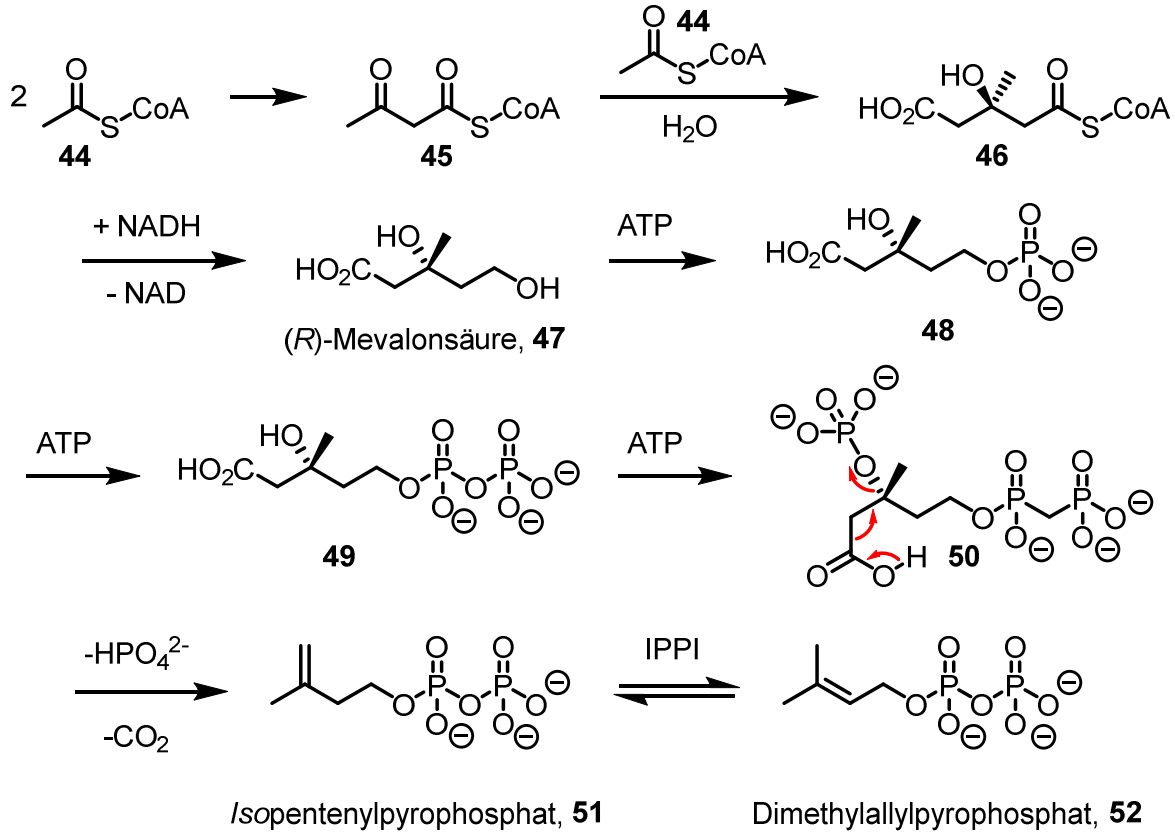
Alternativ kann zunächst der Benzylether in **39** mittels Wasserstoff hydrogenolytisch entfernt werden und die verbleibende Doppelbindung nachfolgend unter Iridium-Katalyse hydriert werden. Bei dieser Reaktionssequenz wird (–)-Epiglobulol (**43**) über sieben Schritte mit einer Ausbeute von 12% erhalten.[33]

Sowohl (–)-4*α*,7*α*-Aromadendrandiol (**37**), (–)-4*β*,7*α*-Aromadendrandiol (**41**) als auch (–)-Epiglobulol (**43**) sind weit verbreitet in Pflanzen und zeigen antimykotische, antivirale, cytotoxische und andere Aktivitäten.[34–47]

1.1.4 Biosynthese der Terpene

Bei der Biosynthese von Terpenen spielt Essigsäure eine entscheidende Rolle, weshalb diese, wie auch die Fettsäuren und Steroide, zu den Acetoiden gehören.[4]

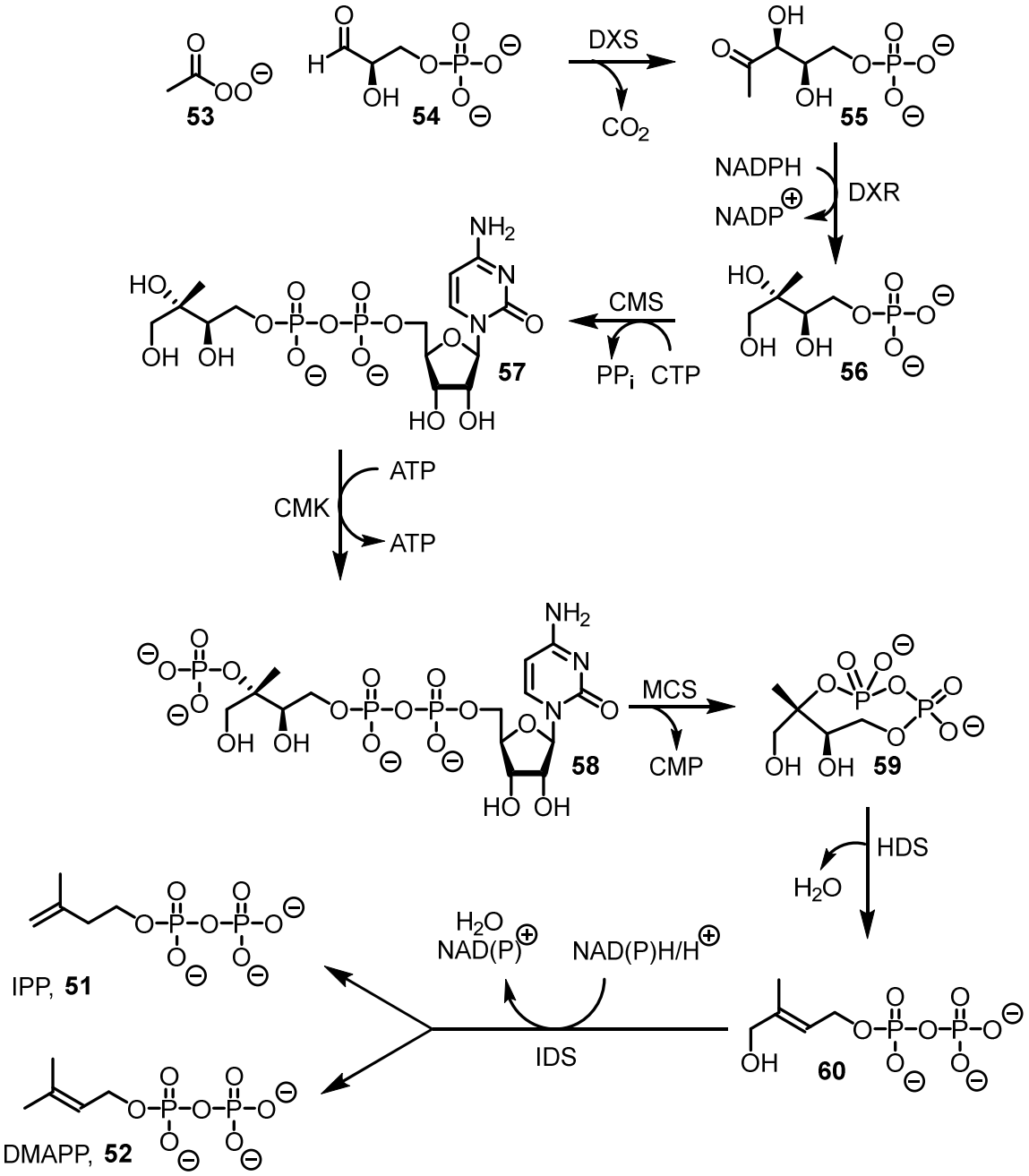
Den ersten Schritt der Terpenbiosynthese, welche von LYNEN und BLOCH beschrieben wurde, stellt die Kondensation zweier Acetyl-CoA-Einheiten (**44**) dar. Produkt dieser Kondensation ist das Acetoacetyl-CoA (**45**). Nach Reaktion mit einem weiteren Molekül Acetyl-CoA (**44**) unter wässrigen Bedingungen erfolgt eine Reduktion des Thioesters **46** mit NADH, wobei (*R*)-Mevalonsäure (**47**) gebildet wird. Diese wird dreimal durch Adenosintriphosphat (ATP) phosphoryliert und nach dehydratisierender Decarboxylierung wird *Iso*pentenylpyrophosphat (IPP, **51**) erhalten. Mittels der *Iso*-Pentenyldiphosphat-Isomerase (IPPI) erfolgt die Umwandlung in Dimethylallyl-pyrophosphat (DMAPP, **52**).[4,13,48]



Schema 8: Biosynthese von IPP/DMAPP (**51**/**52**).[4]

Die Synthese von IPP (**51**), ausgehend von Acetyl-CoA (**44**) ist in **Schema 8** dargestellt.

IPP (**51**) bzw. DMAPP (**52**) stellen die Grundbausteine für die Biosynthese aller Isoprenoide (Terpene, Terpenoide, Steroide) dar. Zunächst werden diese Grundbausteine miteinander verknüpft, sodass sich höhere Diphosphate davon ableiten lassen. Der Verknüpfungsmechanismus ist in **Schema 10** dargestellt.[1,4]



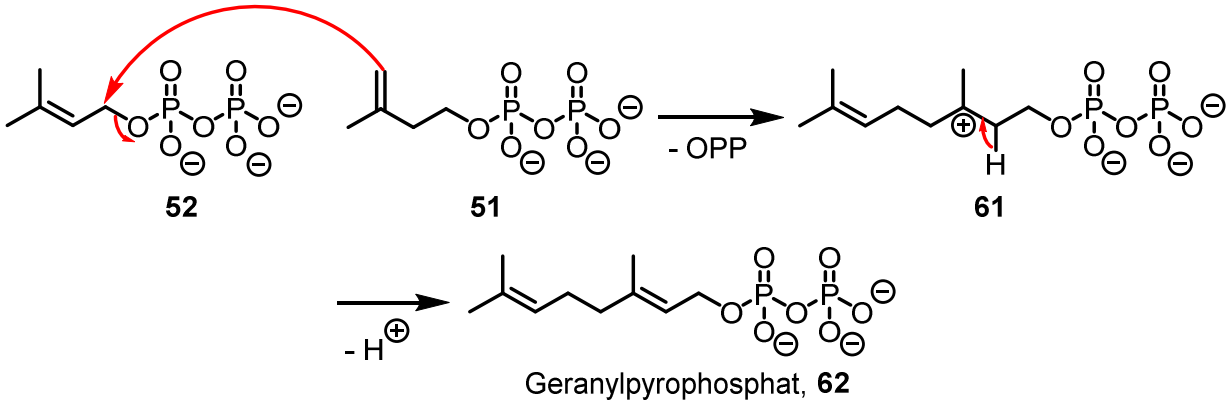
Schema 9: Mevalonat-unabhängige Biosynthese von IPP (**51**) und DMAPP (**52**).

Neben dem von LYNEN und BLOCH vorgestelltem Weg zur Biosynthese von IPP (**51**) und DMAPP (**52**), welcher als Intermediat (*R*)-Mevalonsäure (**47**) aufweist, wurde ein weiterer Weg von EISENREICH vorgestellt. Dieser ist unabhängig von der (*R*)-Mevalonsäure (**47**) (**Schema 9**).[13,48,49]

Im ersten Schritt in **Schema 9** werden Pyruvat (**53**) und Glycerinaldehyd-3-phosphat (**54**), katalysiert durch eine Desoxyxylulosephosphat-Synthase (DXS), unter Decarboxylierung verknüpft. Das entstandene 1-Desoxy-D-xylose-5-phosphat (DXP) wird durch die DXP-Reduktoisomerase (DXR) reduziert und zu 2-Methyl-erythritol-4-phosphat (**56**) isomerisiert,

wobei NADPH verbraucht wird. Anschließend wird das Phosphat von **56** mithilfe der Cytidindiphosphat-Methylerythritol-Synthase (CMS) um einen Cytidinphosphat-Rest verlängert. Bei diesem Schritt wird Cytidintriphosphat (CTP) und Pyrophosphat (PP_i) frei. Das entstandene 4-Diphosphocitidyl-2-methyl-D-erythritol (**57**) wird im nächsten Schritt durch eine Cytidyl-Methyl-Kinase (CMK) und unter Verbrauch von ATP phosphoryliert. Unter Abspaltung von Cytidinmonophosphat erfolgt nun mithilfe der Methyl-erythritol-Cyclo-Diphosphat-Synthase (MCS) Cyclisierung und es entsteht **59**. Im Anschluss katalysiert die Hydroxy-methyl-butenyl-diphosphat-Synthase (HDS) unter Wasserabspaltung die Öffnung des achtgliedrigen Rings, wodurch (*E*)-4-Hydroxy-3-methylbut-2-enyldiphosphat (**60**) entsteht. Als Reduktionsmittel bei der Ringöffnung fungieren zwei reduzierte Ferredoxine. Im letzten Schritt katalysiert nun die IPP/DMAPP-Synthase (IDS) die Umsetzung zu IPP (**51**) und DMAPP (**52**), wobei NAD(P)H/H^+ verbraucht wird. Hierbei werden IPP (**51**) und DMAPP (**52**) in einem Verhältnis von 5:1 erhalten.[49]

Bei dem in **Schema 10** gezeigten Mechanismus greift zunächst das terminale Kohlenstoffatom der Doppelbindung des IPP (**51**) nucleophil am DMAPP (**52**) an und substituiert das Pyrophosphat. Es entsteht ein tertiäres Carbeniumion, das sich durch Abspaltung eines Protons zu Geranylpyrophosphat (GPP, **62**) stabilisiert. Auf diesem Weg können höhere homologe Isoprenoide entstehen.[4]

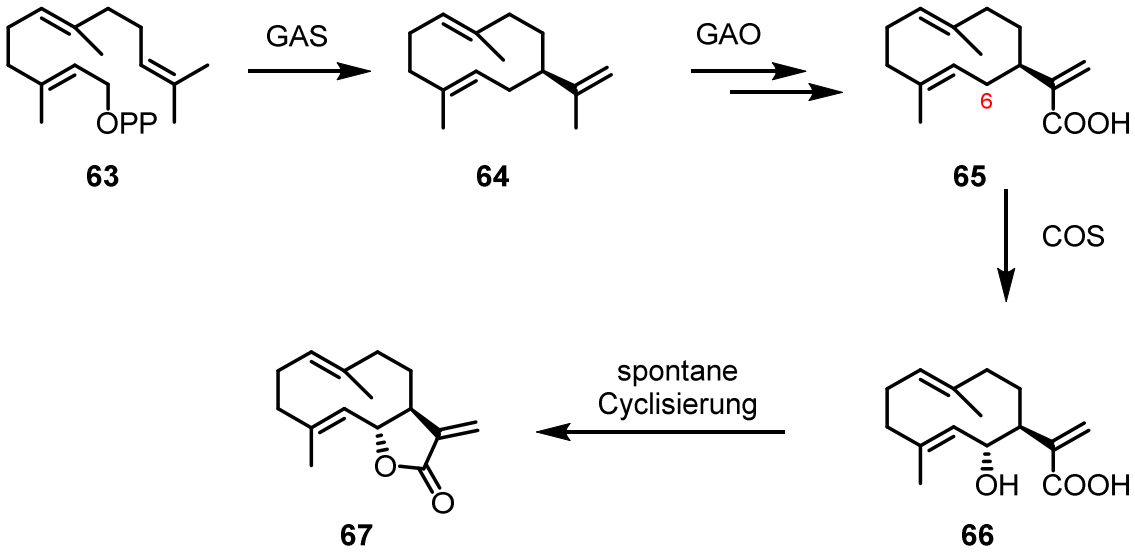


Schema 10: Mechanismus der Verknüpfung von IPP (**51**) und DMAPP (**52**).[4,50,51]

Nach diesem Prinzip können mehrere Isopreneinheiten aneinandergeknüpft werden und so die Vorläufer für die Terpene und Terpenoide generieren werden. Das in **Schema 10** dargestellte GPP (**62**) ist ein C_{10}-Baustein und spielt biosynthetisch in der Synthese acyclischer oder cyclischer Monoterpene eine zentrale Rolle. Es kann auch eine dritte Isopreneinheit eingeführt werden, was zu Farnesylpyrophosphat (FPP, **63**), einem C_{15}-Baustein, führt. Dieser stellt den Vorläufer der Sesquiterpene sowie der Sesquiterpenlactone dar. Wird eine weitere Isopreneinheit angefügt, so wird das Geranylgeranylpyrophosphat (GGPP) erhalten. Dieser

C_{20}-Baustein ist der Grundbaustein der Klasse der Diterpene. Somit ergeben sich, wie hier gezeigt, diverse Vorläuferverbindungen der einzelnen Terpenklassen und Isoprenoide (IPP, DMAPP, GPP, FPP und GGPP).[50]

Der nächste Schritt in der Biosynthese der Sesquiterpene ist dann gegebenenfalls eine Cyclisierung des FPP (**63**), welche durch geeignete Sesquiterpencyclasen katalysiert wird. Aufgrund der hohen Diversität der Terpencyclasen und der unterschiedlichen Cyclisierungsmodi kann eine große Anzahl an Terpenen erhalten werden.[51]

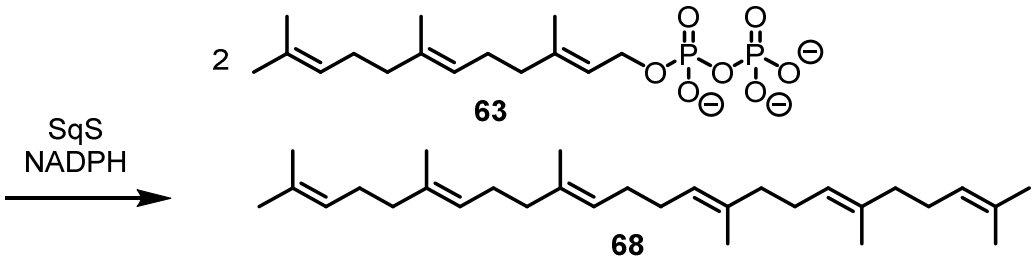


Schema 11: Costunolid-Synthese ausgehend von FPP (**63**) über Germacran A (**64**).

Bei der Costunolid-Biosynthese, welche in **Schema 11** gezeigt ist, wird zunächst FPP (**63**) intramolekular mittels der Germacran A-Synthase (GAS) cyclisiert. Es wird Germacran A (**64**) erhalten, welches die Ausgangsverbindung der wichtigsten Klassen der Sesquiterpene und -terpenoide darstellt. Germacran A (**64**) wird dann durch die Germacran-Oxidase (GAO) zunächst zum Alkohol und dann über einen Aldehyd zu Germacransäure (**65**) oxidiert. Die Costunolid-Synthase (COS) führt dann eine Hydroxygruppe an C6 ein, woraufhin eine spontane intramolekulare Cyclisierung zur Bildung des Lactons **67** führt.[51]

Costunolid (**67**) ist ein Beispiel für ein Sesquiterpenlacton und dient als Vorläuferverbindung für andere Sesquiterpenlactone aus der Gruppe der Germacranolide, Eudesmanolide oder Guaianolide.[51,52]

Ebenso ist es beispielsweise auch möglich, dass zwei Moleküle FPP (**63**) über eine Kopf-Kopf-Anordnung miteinander verknüpft werden (**Schema 12**).



Schema 12: Synthese von Squalen (**68**) aus zwei Molekülen FPP (**63**).

In **Schema 12** entsteht durch die Kondensation von zwei Molekülen FPP (**63**) das Triterpen Squalen (**68**). Diese Kopf-Kopf-Anordnung entsteht durch Mitwirken des Enzyms Squalen-Synthase sowie durch eine NADPH-abhängige Reduktion.[53]

1.1.5 Sesquiterpenlactone

Die Sesquiterpenlactone sind Sesquiterpenoide, welche um eine Lactonfunktion erweitert sind und oft eine *exo*-cyclische Methylengruppe aufweisen. Von diesen sind bis heute mehr als 4000 unterschiedliche Verbindungen bekannt. Die Sesquiterpenlactone kommen in der Natur größtenteils in der Familie der *Asteraceae* (Korbblütler) vor. Dort wirken diese oft bitter schmeckenden Sekundärmetaboliten zur Abwehr von Fraßfeinden. Die Wirkung ist dabei hormonartig. Weiterhin weisen sie teilweise eine antimikrobielle, anticancerogene oder antiinflammatorische Wirkung auf. Aufgrund ihrer biologischen Aktivität sind sie von medizinischem Interesse und finden dort beispielweise Einsatz gegen Malaria-Erreger.[54,55]
Allerdings bedeutet ihre Isolierung meist einen hohen Aufwand, welcher mit einem geringen Ertrag einhergehend ist. Chemische Totalsynthesen sind deshalb von besonderem Interesse. Dabei ist ein Ziel, größere Mengen des Produktes in möglichst wenigen Schritten und mit hoher Effizienz darzustellen.[56]
Die Sesquiterpenlactone werden in einzelne Untergruppen unterteilt. **Abb. 9** zeigt einige Beispiele dieser Klassen, welche biosynthetisch aus FPP (**63**) auf einem Weg, welcher analog zu dem am Beispiel von Costunolid (**67**) (**Schema 11**) verläuft, dargestellt werden.[56]

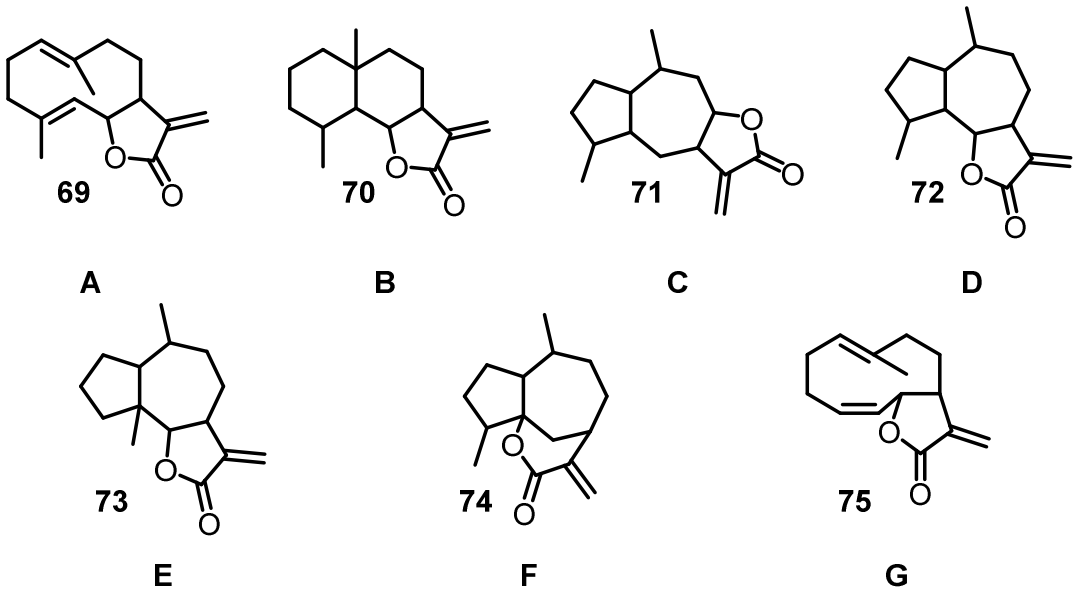


Abb. 9: Strukturen einiger Sesquiterpenuntergruppen: A: Germacranolide; B: Eudesmanolide; C,D: Guaianolide; E: Pseudoguaianolide; F: Hypocretenolide; G: Heliangolide.[56]

Als Beispiel für ein Pseudoguaianolid soll hier (–)-Artabsin genannt werden. In der Natur kommt es als Bitterstoff im Wermutkraut (*Artemisia absinthium*) sowie in der Gemeinen Schafgarbe (*Achillea millefolium*) vor (**Abb. 10**).[57]

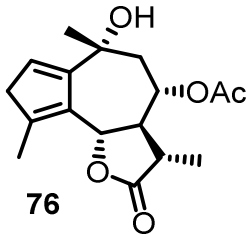


Abb. 10: Struktur von (–)-Artabsin (**75**).

Aufgrund der Cyclopentadien-Einheit in **76** findet, durch eine DIELS-ALDER-Reaktion, eine Dimerisierung zu (+)-Absinthin (**77**) statt.[57]

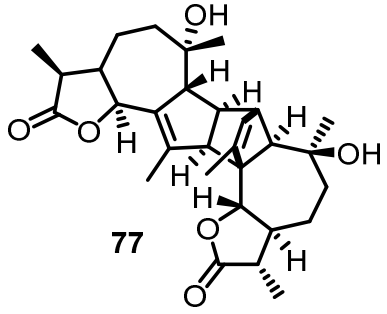
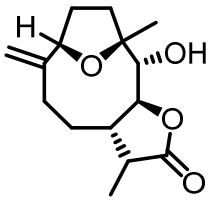


Abb. 11: Struktur von (+)-Absinthin (**77**).

Das (+)-Absinthin (**77**), welches in **Abb. 11** gezeigt ist, kommt in der Natur in Wermutkraut (*Artemisia absinthium*) vor. Es ist mit 0.2–0.28% der Hauptbestandteil der Bitterstoffe von Wermut und macht etwa 99% des Bitterwerts von Wermutkraut aus. Neben der Bitterkeit ist (+)-Absinthin (**77**) ebenso an der Wirkung des Wermuts, welche als appetitanregend, verdauungsfördernd sowie blähungs- und gallenflusstreibend beschrieben ist, beteiligt.[10,57,58]

1.1.6 Achillifolin (78)

Ebenso ein Sesquiterpenlacton, welches wie (–)-Artabsin (**76**) in der Gemeinen Schafgarbe vorkommt, stellt das der Untergruppe der Germacranolide angehörende Achillifolin (**78**) dar (**Abb. 12**). Es ist ein makrocyclisches Sesquiterpenlacton, welches als zentrales Strukturelement einen neungliedrigen Oxonan-Ring enthält. Ein fünfgliedriger Lacton- sowie ein THF-Ring sind weitere Strukturelemente von Achillifolin (**78**).



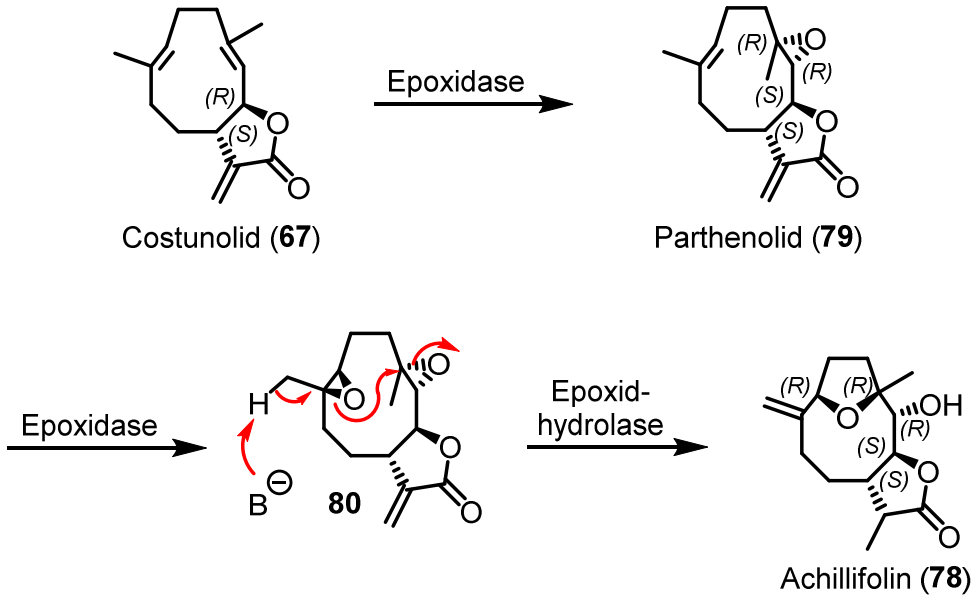
Achillifolin, **78**

Abb. 12: Struktur von Achillifolin (**78**).

Erstmals beschrieben wurde Achillifolin (**78**) 1990 von ULUBELEN *et al.* Es wurde aus *Achillea millefolium* in der Türkei isoliert. Bis heute wurde jedoch noch keine Totalsynthese veröffentlicht.[59]

Achillea millefolium, oder die Gemeine Schafgarbe, gehört der Familie der Korbblütler an und ist auf Weiden und Wiesen Eurasiens sowie Nord- und Mittelamerikas beheimatet. Die bioaktive Wirkung dieser Pflanze ist bereits seit dem Altertum bekannt. Aus diesem Grund nutzten Germanen, amerikanische Ureinwohner sowie Chinesen die überirdischen Teile der Pflanze, um aus diesen Heilextrakte zu gewinnen. Die Pflanzenteile wurden entweder als Frischpresssaft oder als wässriges Extrakt verabreicht und wirkten antibakteriell, gallenflussanregend (choleretisch), krampflösend (spasmolytisch) oder zusammenziehend (adstringierend). Innerlich sind die Einsatzgebiete der Gemeinen Schafgarbe bespielweise bei Appetitlosigkeit (Anorexie), und dyseptischen Beschwerden (Völlegefühl, Krämpfen im Verdauungstrakt, Flatulenzen). Des Weiteren wird die Gemeine Schafgarbe bei Blasen- und Nierenerkrankungen, Menstruationsbeschwerden, zum Schutz der Leber (hepatoprotektiv) sowie als schweißtreibendes oder blutdrucksenkendes Mittel genutzt.[60–65]

Zur Biosynthese von Achillifolin (**78**) wurde bis zum jetzigen Zeitpunkt noch nichts in der Literatur vorgeschlagen. Aus diesem Grund wird im Folgenden eine eigene mögliche Biosynthese vorgestellt (**Schema 13**).



Schema 13: Vorgeschlagene Biosynthese von Achillifolin (**78**).

In der vorgeschlagenen Biosynthese von Achillifolin (**78**) wird zunächst Costunolid (**67**) synthetisiert (**Schema 11**). Dieses wird mithilfe einer Epoxidase in Parthenolid (**79**) überführt.[66] Dieses weist die gleiche Stereochemie auf wie Achillifolin (**78**), weshalb ein verwandter Weg der Biosynthese angenommen wird. Den nächsten Schritt stellt eine weitere Epoxidase-vermittelte Epoxidierung da, wodurch Diepoxid **80** erhalten wird.[66] Im finalen Schritt wird eine Methylgruppe deprotoniert, was zu einer Kaskadenreaktion führt, aus welcher Achillifolin (**78**) als Produkt hervorgeht (**Schema 13**).

Neben Achillifolin (**78**) kommen in der Natur noch viele weitere Verbindungen vor, welche ein Sauerstoff-verbrücktes Germacrangerüst aufweisen. Ein Beispiel stellt Tanargyrolid (**81**) dar.[67]

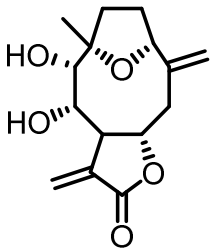


Abb. 13: Struktur von Tanargyrolid (**81**).

Wie Achillifolin (**78**) stellt auch Tanargyrolid (**81**) ein makrocyclisches Sesquiterpenlacton mit einem [6.2.1]-Oxabicyclus als Kernstruktur dar. Es wurde 1989 von TOPAL *et al.* aus dem Korbblütler *Tanacetum Argyrophyllum* in der Türkei isoliert.[67]

Ein weiteres Beispiel für einen Naturstoff aus der Klasse Terpenoiden, welche einen [6.2.1]-Bicyclus enthalten, stellt das gegen die Zelllinie L1210 cytotoxisch wirkenden Sclerophytin A (**82**) dar. Dieses wurde 1988 von ALAM *et al.* aus der Koralle *Sclerophytum Capitalis* isoliert.[68]

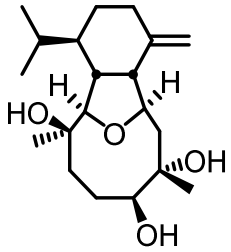
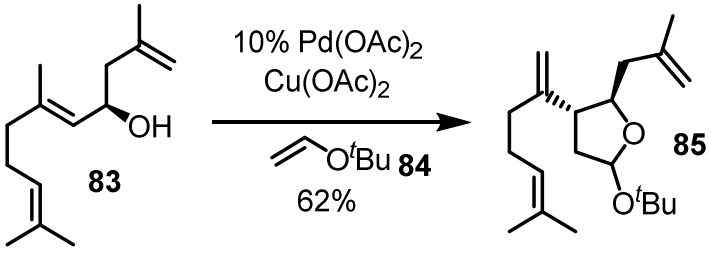


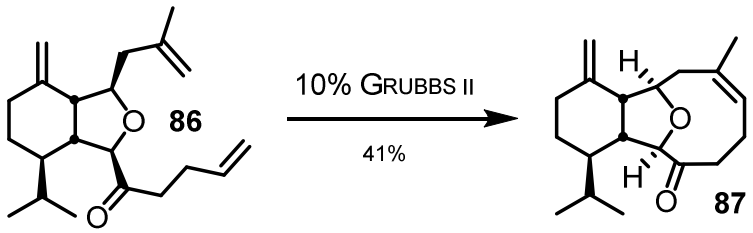
Abb. 14: Struktur von Sclerophytin A (**82**).

2010 veröffentlichten MORKEN *et al.* eine Totalsynthese von Sclerophytin A (**82**).[69] In dieser stellten sie das THF-Gerüst des Naturstoffes mithilfe einer OSHIMA-UTIMOTO-Reaktion[70] dar (**Schema 14**).



Schema 14: OSHIMA-UTIMOTO-Reaktion zur Darstellung des THF-Elements von Sclerophytin A (**82**).

Das zweite Strukturelement, was die hier vorgestellten Makrocyclen gemeinsam haben, ist ein neungliedriger Ring, welcher ein Sauerstoffatom beinhaltet. Aufgrund ihrer sehr hohen Ringspannung (~64.9 kJ/mol für Cyclononan)[71] stellen diese eine große synthetische Herausforderung dar.

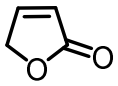


Schema 15: Bildung des neungliedrigen Rings von Sclerophytin A (**82**).

In ihrer Veröffentlichung von 2010 zeigten MORTEN *et al.*, dass sie den Makrocyclus in Sclerophytin A (**82**) während ihrer Totalsynthese mittels Ringschlussmetathese (RCM) darstellten. Hierbei verwendeten sie Dien **86** und versetzten dieses mit 10 mol% GRUBBS II-Katalysator. Nach fünf Stunden bei 100 °C in Benzol erhielten sie den Makrocyclus (**87**) mit einer guten Ausbeute von 41%.[69]

1.2 Butenolide

Bei Butenoliden handelt es sich um ungesättigte Ketone, welche als Kernstruktur ein *γ*-Lacton enthalten. Diese *γ*-Lactone werden entweder $\Delta^{\alpha,\beta}$-Butenolide oder gemäß der Nomenklatur für Furanone als 2-(5*H*)-Furanone bezeichnet. Das Grundgerüst ist in **Abb. 15** dargestellt.[72,73]

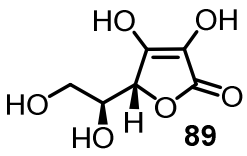


88

Abb. 15: Grundgerüst der 2-(5*H*)-Furanone (**88**).

Die in **Abb. 15** gezeigte Substruktur ist in vielen biologisch aktiven Verbindungen vertreten, insbesondere in den *α*-Alkylbutenoliden. Ihr Wirkungsspektrum reicht von antimalaria über antileukämisch bis hin zu antitumoral.[74,75]

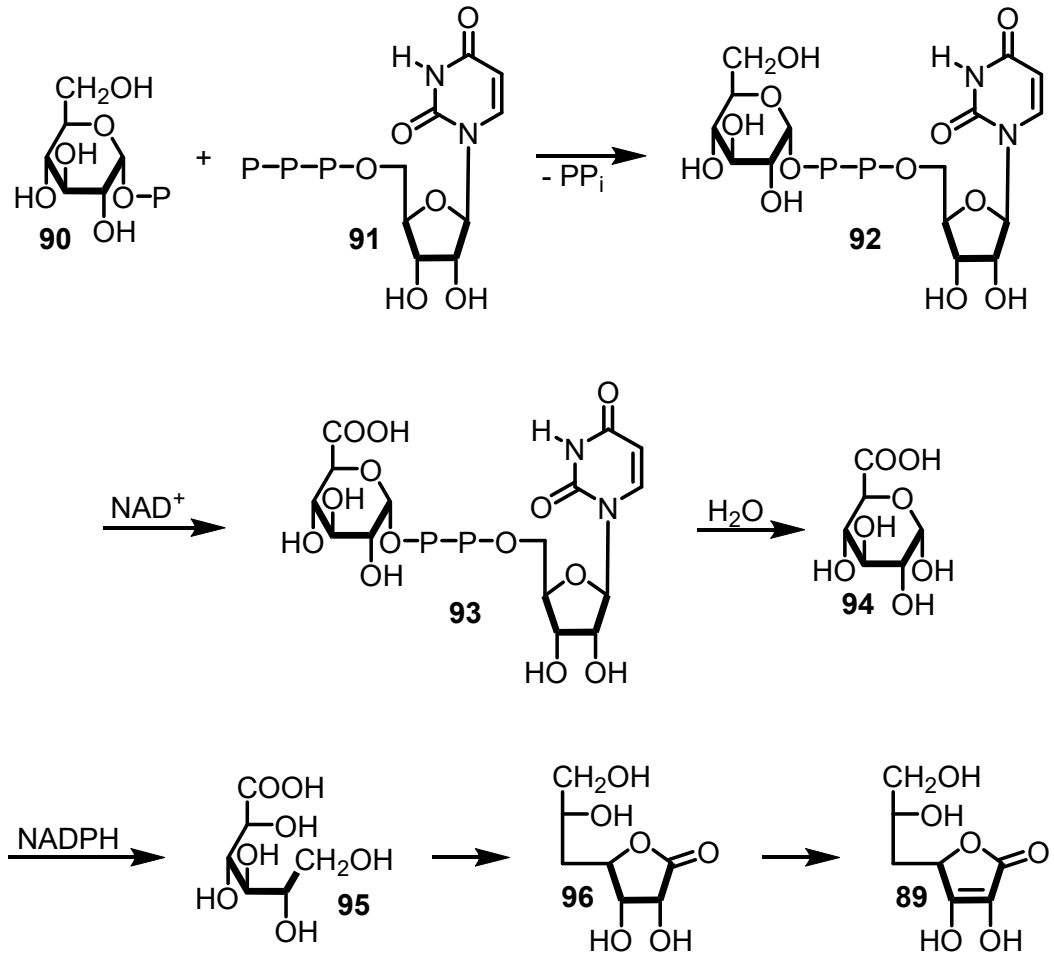
Ein bekanntes Beispiel für einen Naturstoff, welcher als Grundgerüst ein 2-(5*H*)-Furanon enthält, ist die L-(+)-Ascorbinsäure (**89**), bekannter als Vitamin C (**89**), welche in **Abb. 16** gezeigt ist.[4]



89

Abb. 16: L-(+)-Ascorbinsäure (**89**) oder Vitamin C (**89**).

L-(+)-Ascorbinsäure (**89**) stellt einen essentiellen Naturstoff für Mensch und Tier dar. Die Tiere, abgesehen von Vögeln, Fischen, Meerschweinchen, Affen und dem Menschen, produzieren das benötigte Vitamin C (**89**) selbst. Die Biosynthese in Ratten[76] ist in **Schema 16** dargestellt. Zunächst wird Glucose-1-phosphat (**90**) mit Uridintriphosphat (**91**) verknüpft. Es entstehen Pyrophosphat (PP_i) und Uridindiphosphatglucose (**92**). Mithilfe von NAD^+ folgt eine Oxidation an C-6, woraufhin Uridindiphosphatglucoronsäure (**93**) entsteht, welche durch Hydrolyse in die Glucuronsäure (**94**) überführt wird. Im Anschluss wird diese durch NADPH reduziert, wodurch sich das cyclische Halbacetal öffnet. Nach einer Lactonisierung sowie einer Oxidation liegt Vitamin C (**89**) vor.[4]



P = Phosphat

Schema 16: Biosynthese von L-(+)-Ascorbinsäure (**89**) ausgehend von D-Glucose (**90**).

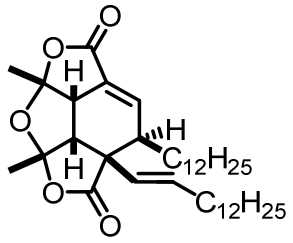
Da oben genannte Tiere dieses auch benötigen, muss es mit der Nahrung aufgenommen werden. Die empfohlene tägliche Dosis für erwachsene Menschen beträgt für Frauen 75 mg und für Männer 90 mg.[77]

Bei mangelhafter Zufuhr an Vitamin C tritt eine Vitaminose ein, welche sich durch Frühjahrsmüdigkeit, Appetitlosigkeit, Herzbeschwerden oder eine erhöhte Anfälligkeit für

Infektionen sowie Schleimhautblutungen bemerkbar macht. Bei anhaltendem Fehlen von Vitamin C (**89**) tritt die Avitaminose „Skorbut“ ein.[4,78]
Aufgrund seiner erhöhten Fähigkeit, als Radikalfänger zu fungieren, stellt Vitamin C (**89**) ein Antioxidanz dar, wovon gesteigerter Bedarf bei Krankheiten besteht, welche einhergehend mit reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) sind.[79,80]

1.2.1 Paracaseolid A (97)

Paracaseolid A (**97**) wurde erstmals im Jahre 2011 von GUO *et al.* aus der Stammrinde der Mangrovenpflanze *Sonneratia paracaseolaris* aus dem Küstenbereich des tropischen Chinas isoliert.[74]



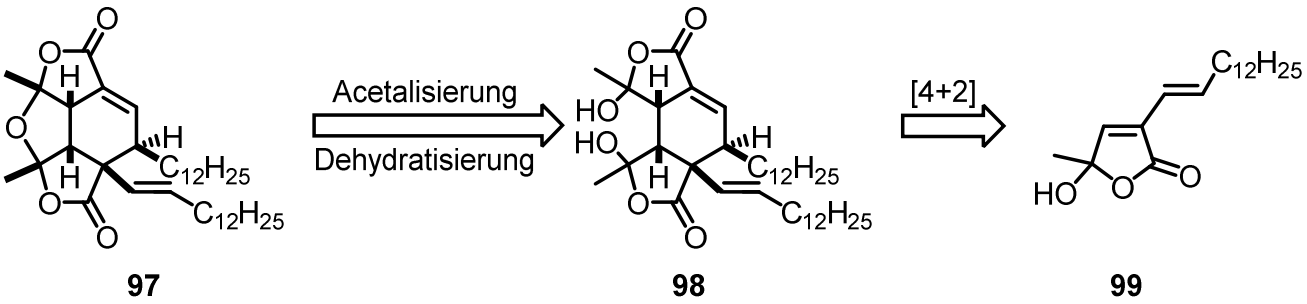
Paracaseolid A, **97**

Abb. 17: Strukturformel von Paracaseolid A (**97**).

Zum Zeitpunkt seiner Isolierung war Paracaseolid A (**97**) das erste bekannte Dimer eines α-Alkylbutenolids, welches aus natürlicher Quelle isoliert wurde.[74]
Es weist eine ungewöhnliche tetracyclische Struktur auf, welche zwei γ-Lactone sowie sechs benachbarte Stereozentren beinhaltet. Die Lactone sind jeweils Teil einer zentralen acetalischen Funktion und sind zudem über eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung miteinander verbunden. Von den verbundenen Lactonen wird zudem ein Tetrahydrofuran-Ring aufgespannt. An die Lactone ist außerdem ein Cyclohexen-Ring anneliert. Insgesamt verfügt Paracaseolid A (**97**) über drei *endo*cyclische Oxa-Brücken. Dieser tetracyclische Kern weist eine korbartige Struktur auf. An dem Cyclohexen-Ring sind zusätzlich zwei lipophile lineare Alkylketten vorhanden, wodurch Paracaseolid A (**97**) insgesamt einen amphiphilen Charakter bekommt.[74,81]

1.2.1.1 Biosynthese

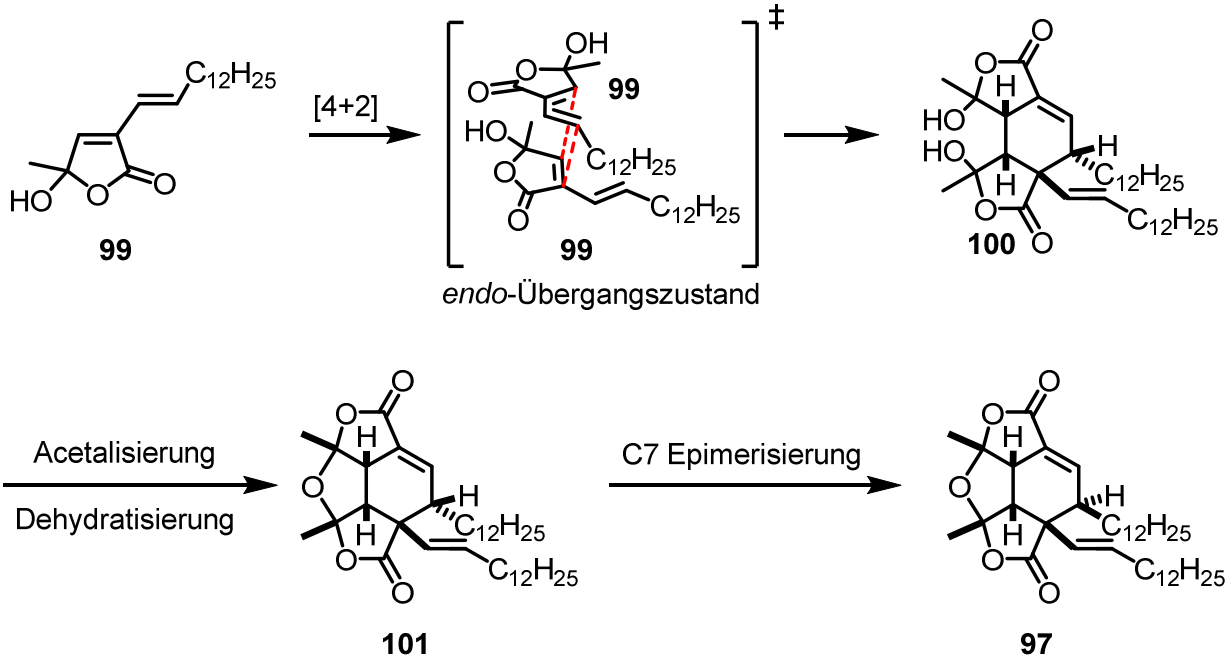
Für die Biosynthese von Paracaseolid A (**97**) wurde von GUO *et al.* 2011 ein Mechanismus vorgeschlagen, in welchem zwei *α*-Alkylbutenolid-Monomere (**99**) in einer [4+2]-Cycloaddition dimerisieren, wodurch das tricyclische Intermediat **98** entsteht.



Schema 17: Von GUO *et al.* vorgeschlagener Mechanismus für die Biosynthese von Paracaseolid A (**97**).[74]

Im nächsten Schritt findet eine Dehydratisierung, welche mit einer doppelten Acetalisierung einhergeht, statt und Paracaseolid A (**97**) entsteht. Der von GUO *et al.* vorgeschlagene Mechanismus ist in **Schema 17** dargestellt.[74]

NOUTSIAS und VASSILIKOGIANNAKIS schlugen 2012 einen detaillierten Mechanismus für die Biosynthese von Paracaseolid A (**97**) vor, in welchem eine konzertierte DIELS-ALDER-Reaktion[5–8] stattfindet, auch wenn eine schrittweise ablaufende Reaktion nicht ausgeschlossen werden kann (**Schema 18**). Nach der konzertierten DIELS-ALDER-Reaktion, welche über einen *endo*-Übergangszustand verläuft, würde **100** erhalten werden.[82]



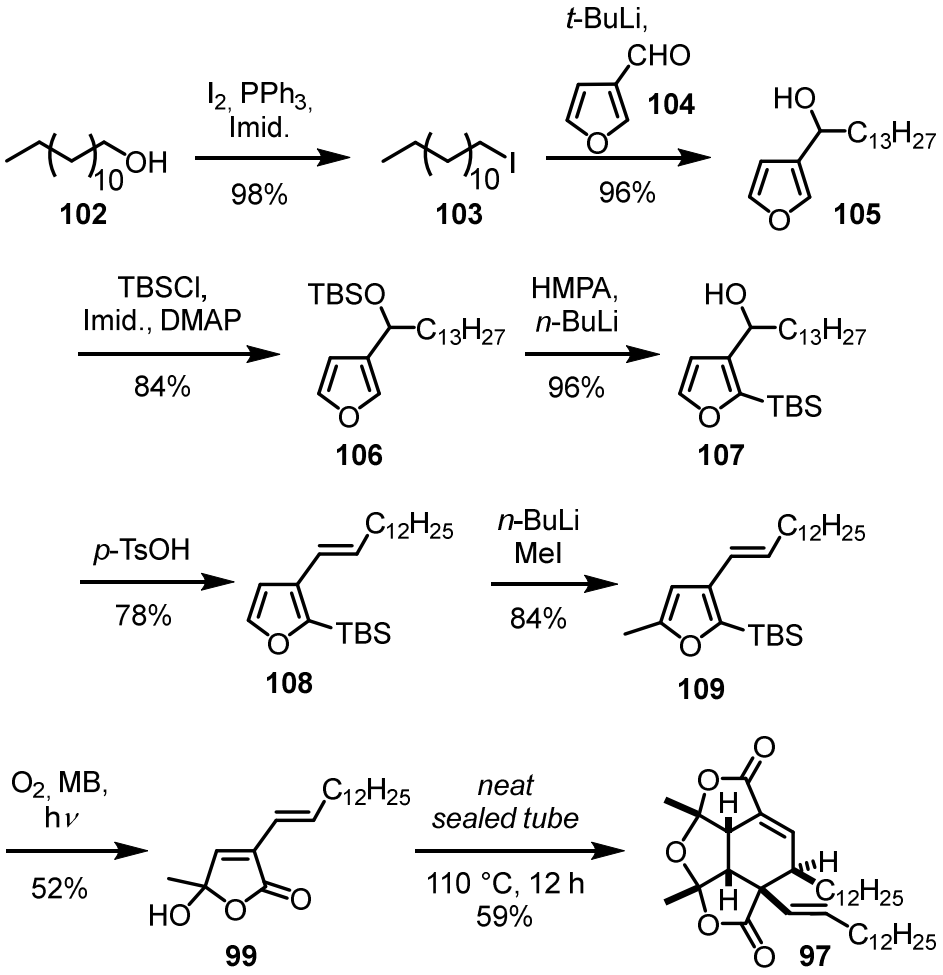
Schema 18: Vorgeschlagener Mechanismus von NOUTSIAS und VASSILIKOGIANNAKIS für die Dimerisierung von **99**.[82]

Durch Dehydratisierung entstünde das C7-Epimer von Paracaseolid A (**97**), welches durch eine schnelle, thermodynamisch begünstigte Epimerisierung zur Bildung des Naturstoffs führte.[82]

2015 postulierten WANG und HOYE, dass die Dimerisierung des *α*-Alkylbutenolids ohne das Mitwirken einer DIELS-ALDERase abläuft. Die Drehwerte der beiden synthetisch gewonnenen Enantiomere des Naturstoffs betrugen +92° sowie –86°. Als Drehwert von Paracaseolid A (**97**) aus natürlicher Quelle ergab sich ein Wert von 0°, was dafür spricht, dass der Naturstoff als Racemat vorliegt. Dieser Befund gibt wiederum einen Hinweis darauf, dass die Dimerisierung von **99** ohne das Mitwirken eines Enzyms abläuft, da Enzyme meist bevorzugt ein Enantiomer bilden würden.[83]

1.2.1.2 Totalsynthesen von Paracaseolid A (97)

Ein Jahr nach der Entdeckung von Paracaseolid A (**97**) wurde 2012 von NOUTSIAS und VASSILIKOGIANNAKIS die erste Totalsynthese des Naturstoffes publiziert (**Schema 19**).[82]

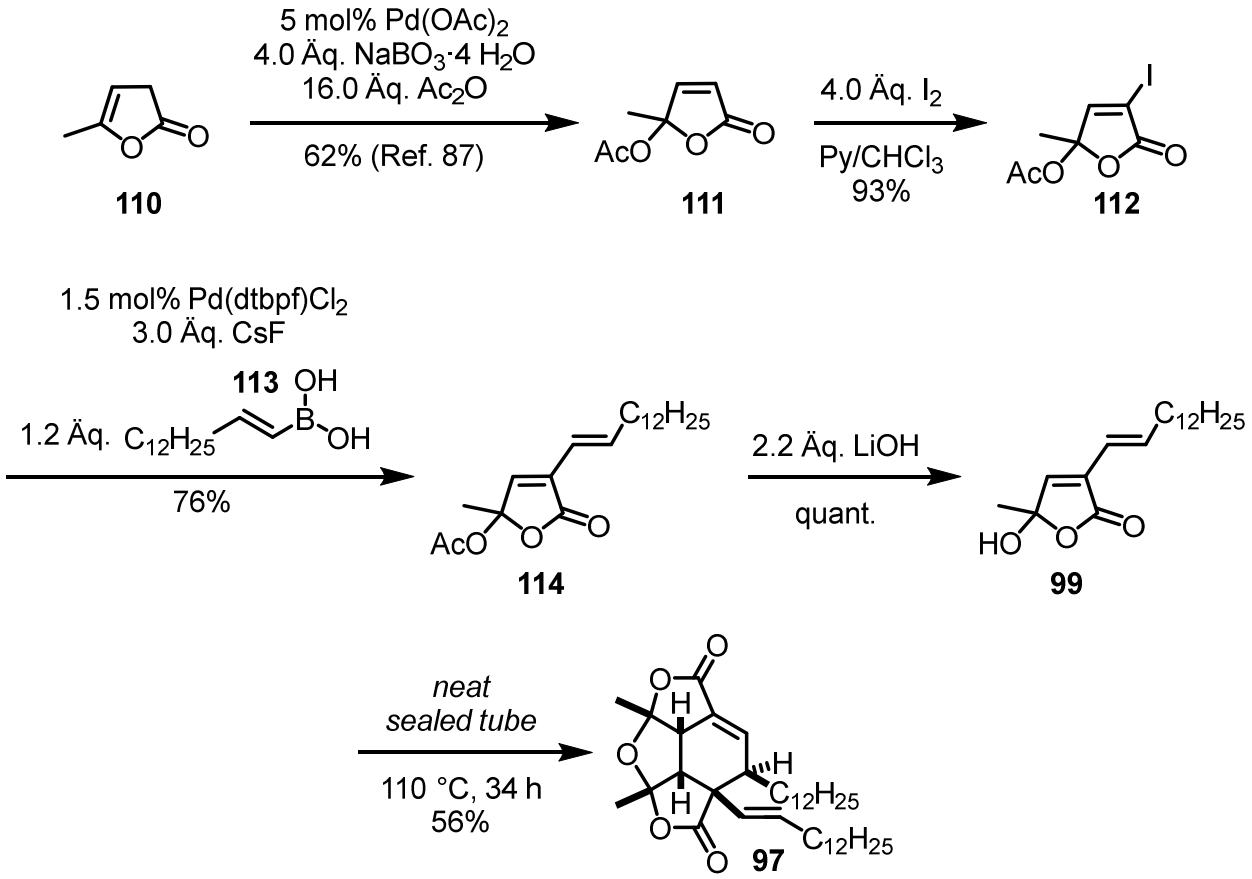


Schema 19: Erste Totalsynthese von Paracaseolid A (**97**), welche 2012 von NOUTSIAS und VASSILIKOGIANNAKIS veröffentlicht wurde.[82]

In dieser Totalsynthese von Paracaseolid A (**97**) wurde 1-Tridecanol (**102**) als Startmaterial gewählt. Nach Überführung in 1-Iodtridecan (**103**) wurde ein Metall-Halogen-Austausch mit *tert*-Butyllithium durchgeführt, wodurch es möglich war, nucleophil den Tridecylrest an

Furan-3-carbaldehyd (**104**) zu addieren, um **105** zu erhalten. Nachdem der entstandene Alkohol (**105**) in einen Silylether überführt worden war, wurde eine [1,4]-O→C-Silyl-Wanderung[84] induziert. Als nächstes erfolgte die säurekatalysierte Eliminierung von Wasser, wodurch eine Doppelbindung in der Seitenkette etabliert wurde. Nach Methylierung des Furan-Ringes in 5-Position wurde eine Oxidation mittels Singulett-Sauerstoff durchgeführt.[85] Das erhaltene *α*-Alkylbutenolid (**99**) wurde in einem verschlossenen Gefäß für zwölf Stunden auf 110 °C erhitzt, wodurch Paracaseolid A (**97**) mit einer Ausbeute von 59% erhalten wurde.[82] Die Darstellung von Paracaseolid A (**97**) erfolgte hier über acht Stufen mit einer Gesamtausbeute von 15%.[82]

Ein Jahr später, 2013, veröffentlichten GIERA und STARK ebenfalls eine Totalsynthese von Paracaseolid A (**97**) (**Schema 20**).[86]



Schema 20: Totalsynthese von Paracaseolid A (**97**) nach GIERA und STARK.[86]

Bei dieser Totalsynthese wird *α*-Angelica-Lacton (**110**) als Starmaterial verwendet und im ersten Schritt oxidativ acetyliert.[87] Daraufhin findet eine Iodierung in *α*-Position zum Carboxyl-Kohlenstoffatom statt, welche mutmaßlich analog zu einer BAYLIS-HILLMAN-Reaktion[88,89] verläuft. Es folgen eine SUZUKI-Kreuzkupplung[90,91] sowie die Abspaltung der Acetatgruppe, wodurch das *α*-Alkylbutenolid **99** entsteht. Letzteres wird bei 110 °C in einem geschlossenen

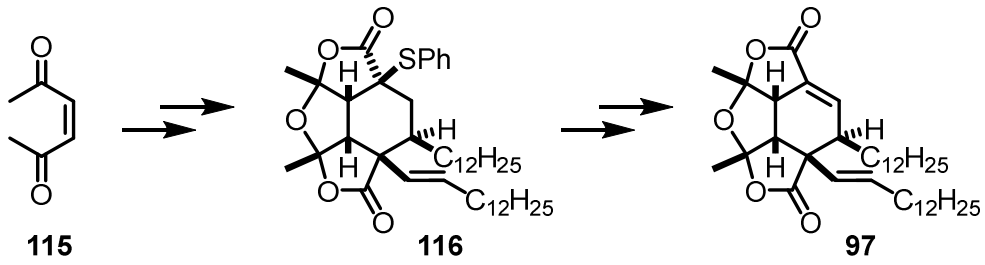
Gefäß zur Dimerisierung gebracht und liefert nach 34 Stunden Paracaseolid A (**97**) in einer Ausbeute von 56%.[86]
Diese Totalsynthese liefert, ausgehend vom kommerziell erhältlichen *α*-Angelica-Lacton (**110**), Paracaseolid A (**97**) in einer Gesamtausbeute von 25% über 5 Schritte.[86]

Neben den zwei hier vorgestellten Totalsynthesen[82,86] wurden bislang noch vier weitere Totalsynthesen von Paracaseolid A (**97**) veröffentlicht.[81,83,92,93] Alle bis heute publizierten Totalsynthesen sind in **Tab. 2** zum Vergleich tabellarisch gegenüber gestellt.

Tab. 2: Bis heute publizierte Totalsynthesen von Paracaseolid A (**97**). Aufgelistet sind das Jahr, die jeweiligen Arbeitsgruppen, die Anzahl der Stufen sowie die erhaltene Gesamtausbeute.

Jahr	Arbeitsgruppe	Stufenanzahl	Gesamtausbeute [%]
2012	NOUTSIAS und VASSILIKOGIANNAKIS	8	15
2012	GUNEY und KRAUS	8	7
2013	VASAMSETTY, KHAN und MEHTA	5	7
2013	GIERA und STARK	5	25
2014	NAN *et al.*	8	24
2015	WANG und HOYE	5	17

In **Tab. 2** ist gezeigt, dass von den Jahren 2012–2015 insgesamt sechs Totalsynthesen von Paracaseolid A (**97**) veröffentlicht wurden. Drei von diesen benötigen acht Schritte[82,92,93] zur Darstellung von Paracaseolid A (**97**). Die höchste Gesamtausbeute wurde hierbei von NAN *et al.* erzielt und betrug 24%. Die anderen drei Totalsynthesen[81,83,86] ermöglichten die Darstellung von Paracaseolid A (**97**) in fünf Schritten. Die beste Gesamtausbeute erzielten GIERA und STARK mit 25%.
Im Zuge der durchgeführten Totalsynthesen wurden ebenfalls die Synthesen von einigen Derivaten von Paracaseolid A (**97**) beschrieben.[81,83,92,93]

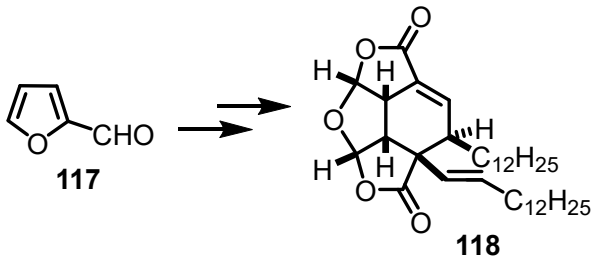


115 **116** **97**

Schema 21: *De-novo*-Synthese von Paracaseolid A (**97**) nach GUNEY und KRAUS, bei welcher ein Derivat von Paracaseolid A (**97**) als Intermediat auftritt.[93]

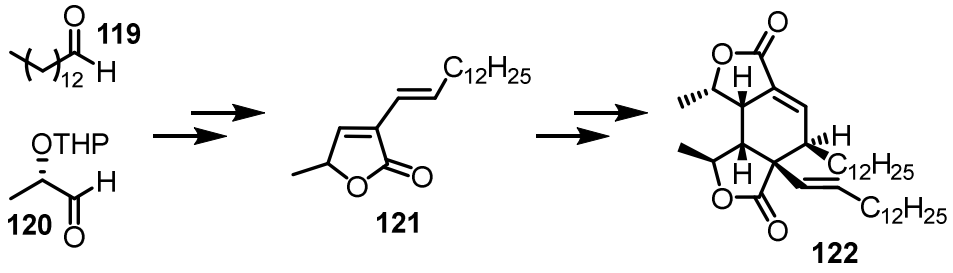
So publizierten GUNEY und KRAUS 2013 ein Derivat von Paracaseolid A (**116**), welches als ein Intermediat bei ihrer De-*n*ovo-Synthese von diesem auftrat (**Schema 21**). Bei diesem befand sich an 2-Position ein Phenyl-thioether und die 6-Position war, verglichen mit Paracaseolid A (**97**) hydriert.[93]

2013 publizierten VASAMSETTY, KHAN und MEHTA eine weitere *De-novo*-Synthese eines Derivates von Paracaseolid A (**118**) (**Schema 22**).[81] Dieses wies an 4- und 4‘-Position keine Methyl-Substituenten auf.



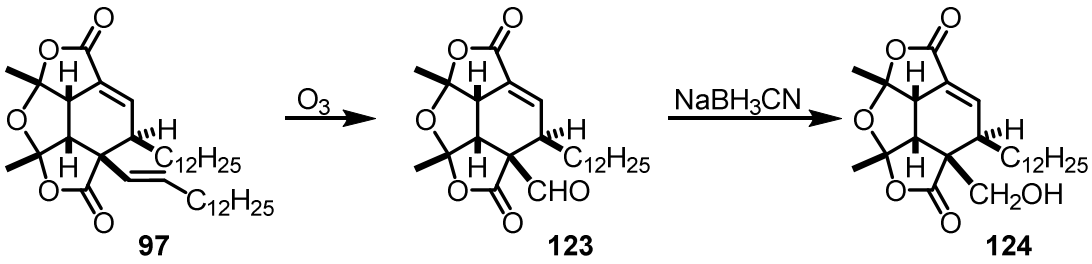
Schema 22: *De-novo*-Ansatz von VASAMSETTY, KHAN und MEHTA zur Darstellung eines Derivates von Paracaseolid A (**97**).[81]

Im Jahre 2014 veröffentlichten NAN *et al.* eine *De-novo*-Synthese von einem Derivat von Paracaseolid A (**122**), bei welchem die Oxa-Brücke zwischen C-4 und C-4‘ fehlte (**Schema 23**).[92]



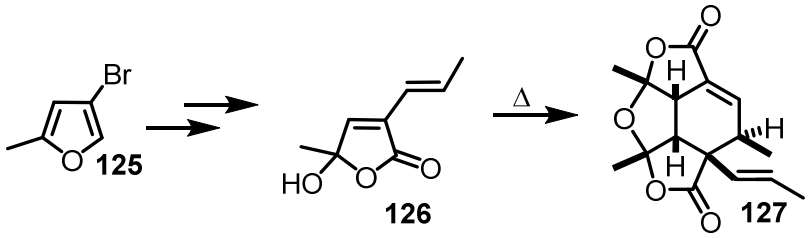
Schema 23: *De-novo*-Synthese von Derivat **122** nach NAN *et al*.[92]

Neben dem *De-novo*-Ansatz präsentierten NAN *et al.* auch noch *Late-stage*-Modifikationen an Paracaseolid A (**97**) (**Schema 24**).[92] Hierfür führten sie eine Ozonolyse[107], um die Doppelbindung in der Seitenkette von Paracaseolid A (**97**) oxidativ zu spalten. Das Resultat war Aldehyd **123**, welchen sie anschließend zum primären Alkohol (**124**) reduzierten.



Schema 24: *Late-stage*-Modifikationen von Paracaseolid A (**97**) nach NAN *et al.*[92]

2015 publizierten WANG und HOYE einen Zeitschriftenartikel, in welchem sie eine weitere *De-novo*-Synthese eines weiteren Derivates von Paracaseolid A (**127**) vorstellten.[83] Hierfür wurde ein Substrat für die finale Dimerisierung bei der Totalsynthese von Paracaseolid A (**97**) synthetisiert, welches statt einer zwölfgliedrigen Kette eine Methylgruppe aufwies. Nach der Dimerisierung lag ein Derivat von Paracaseolid A (**127**) vor, welches dementsprechend verkürzte Seitenketten aufwies.



Schema 25: *De-novo*-Synthese eines Derivates von Paracaseolid A (**97**) nach WANG und HOYE.[83]

1.2.1.3 Wirkung

2011 führten GUO *et al.* Studien in Form von *Bioassays* durch, um die inhibitorischen Aktivität von Paracaseolid A (**97**) gegen die Phosphatase CDC25B (*cell division cycle*) zu bestimmen. Es zeigte sich eine mittlere inhibitorische Konzentration von IC_{50} = 6.44 µM gegen diese.[74]
2014 postulierten NAN *et al.*, dass synthetisch dargestelltes Paracaseolid A (**97**) sich in der Wirkung nicht signifikant von aus natürlichen Quellen stammendem Paracaseolid A (**97**) unterschied.[92]

Die Phosphatase CDC25B, von welcher die Kristallstruktur der katalytischen Domäne mittels Röntgenbeugung ermittelt und in **Abb. 18** gezeigt ist, stellt ein Schlüsselenzym für die Prozessierung im Zellcyclus dar. Neben der Phosphatase CDC25B existieren noch zwei andere CDC25-Phosphatasen, nämlich CDC25A und CDC25C. Die Phosphatasen aktivieren während des Zellcyclus zu spezifischen Zeitpunkten durch Dephosphorylierung der Cyclin-abhängigen Kinasen (CDKs) die CDK/Cyclin-Komplexe. Dadurch wird der Übergang zwischen der G1- und der S-Phase bzw. der G2- und der M-Phase initiiert.[94–96]

Abb. 18: Mittels Röntgenbeugung ermittelte Kristallstruktur der katalytischen Domäne der Phosphatase CDC25B.[96]

In einer Vielzahl von Krebszelllinien treten die Phosphatasen CDC25A sowie CDC25B in erhöhter Konzentration auf. Sie stellen demzufolge eine Gruppe von Proteinen dar, welche eine tiefgreifende Rolle in der Regulation der Zellteilung sowie bei der Zellantwort auf DNA-Schädigungen spielen. Ihre Überexpression ist daher mit aggressivem Tumorwachstum bei verschiedenen Krebsarten assoziiert. Sie stellen ein interessantes *Target* für Chemotherapeutika dar, da die erhöhte Proliferationsrate der Krebszellen durch Inhibierung der Phosphatasen verringert werden könnte.[95,97–99]
Neben der Aktivität gegen die Phosphatasen CDC25 (A–C) zeigte Paracaseolid A auch inhibitorische Wirkung gegen die Protein-Tyrosin-Phosphatase PTP1B mit einer mittleren inhibitorischen Konzentration von IC_{50} = 1.50 µM sowie gegen die T-Zellen Tyrosin Phosphatase (TC-PTP). Hierbei zeigte sich, dass das synthetisch dargestellte Paracaseolid A (**97**) ebenso Aktivitäten gegen PTP1B und TC-PTP aufwies.[92]

Die Phosphatasen PTP1B und TC-PTP spielen eine Rolle in der Signaltransduktion im Insulin- und im Leptin-Signalweg. Dort fungieren sie als negative Regulatoren. Aus diesem Grund stellt Paracaseolid A (**97**) ebenso ein interessantes *Target* für die Bekämpfung von Diabetes Typ II und Adipositas dar. Zudem interagiert PTP1B mit BRCAR1 sowie EGF-Rezeptoren, weshalb eine Inhibierung auch in der Krebsforschung eine wichtige Rolle spielt.[92,100–102]

Zusammengefasst stellt Paracaseolid A (**97**) ein potentiell wichtiges Therapeutikum in der Bekämpfung von Diabetes Typ II, Adipositas sowie verschiedener Krebsarten dar.[92,95,98,99,102,103]

Wegen seiner Potenz als Wirkstoff ist die Synthese von Derivaten von Paracaseolid A (**97**) ein relevanter Forschungsbereich, da über gezielte Derivatisierung beispielsweise die Pharmakokinetik oder -dynamik vorteilhaft beeinflusst werden könnte.

2. Zielsetzung

Über die Wirksamkeit von Achillifolin (**78**) ist bislang nichts bekannt. Jedoch ist Achillifolin Bestandteil des Extrakts der Gemeinen Schafgarbe (*Achillea millefolium*) und es ist bekannt, dass dieses bei einer Vielzahl von Symptomen heilende Wirkung zeigt. Die Menge an Achillifolin, welche von ULUBELEN *et al.* im Jahre 1990 extrahiert wurde, war nicht ausreichend, um Aktivitätstests durchzuführen.[59]

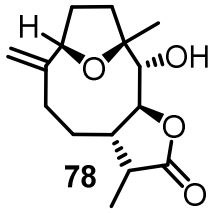


Abb. 19: Strukturformel von Achillifolin (**78**).

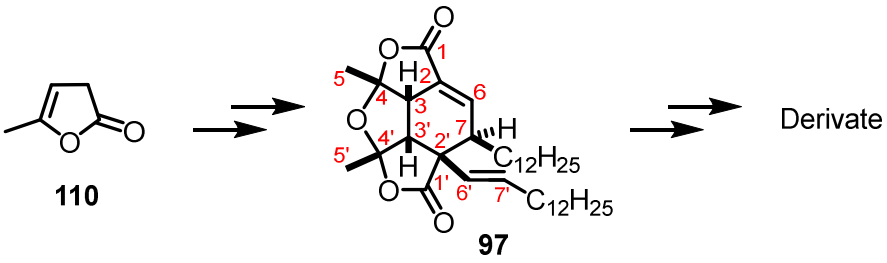
Aufgrund der potenziellen biologischen Aktivität von Achillifolin (**78**) ist es notwendig, dieses in Studien zur Struktur-Wirkungsbeziehung[104–106] genauer zu untersuchen. Dazu ist es zwingend erforderlich, dass Achillifolin (**78**) in ausreichender Menge verfügbar ist. Hierzu ist es erforderlich, eine Totalsynthese zu entwerfen, da bis heute noch keine Totalsynthese von Achillifolin (**78**) publiziert wurde.

Da der Naturstoff Paracaseolid A (**97**) biologische Affinität gegen die Phosphatasen CDC25B sowie PTP1B und TC-PTP zeigte und somit ein potentielles Therapeutikum gegen verschiedene Krebsarten, Diabetis Typ II sowie Adipositas darstellt, ist ein relevanter Forschungsbereich, Derivate von diesem darzustellen, um von diesen zunächst Studien zur Struktur-Wirkungsbeziehung durchzuführen.[92,95,98,99,102–106]
Anschließend können diese dann, genau wie der Naturstoff, in *Assays* evaluiert werden, um eine eventuelle biologische Aktivität zu untersuchen.[74]

Um Derivatisierungen durchzuführen bestehen prinzipiell zwei mögliche Vorgehensweisen. Zum einen könnten die Vorläuferverbindungen bereits modifiziert werden, um daraus schließlich andere Zielverbindungen zu generieren. Zum anderen können bestehende Verbindungen durch Reaktionen, welche an ihnen durchgeführt werden, modifiziert werden.

Die Möglichkeit, mit bereits modifizierten Substraten eine DIELS-ALDER-Reaktion durchzuführen, wurde in dieser Arbeit nicht weiter untersucht, da vorhergegangene Durchführungen hierzu in der Gruppe STARK scheiterten.

Wie in **Schema 26** gezeigt, war zunächst Paracaseolid A (**97**) darzustellen, um letztlich derivatisiert zu werden. Hierfür wurde die Totalsynthese nach GIERA und STARK[86] in leicht abgewandelter Form gewählt.



Schema 26: Syntheseweg von Paracaseolid A (**97**) nach GIERA und STARK[86] und Ansatz zur Derivatisierung.

Für eine späte Derivatisierung bieten sich insbesondere Modifikationen der Doppelbindungen sowie Reaktionen an den reaktiven Acetal- und Lacton-Einheiten an. Besonderes Interesse gilt dabei der Erhöhung der Amphiphilie der Verbindung, was beispielsweise durch die Einführung von Hydroxygruppen oder Carboxylaten erreicht werden kann. Im Anschluss kann dann der Einfluss solcher Variationen auf die inhibitorische Aktivität gegenüber verschiedenen Phosphatasen ermittelt werden.

3. Ergebnisse und Diskussion zur Totalsynthese von Achillifolin (78)

3.1 Analyse von Achillifolin (78)

Im Nachfolgenden werden verschiedene Strategien zur Totalsythese von Achillifolin (**78**) besprochen.

Zunächst wurden die einzelnen Isoprenuntereinheiten in Achillifolin (**78**) gekennzeichnet, um eventuelle Kohlenstoff-Kohlenstoff-Knüpfungen zu erkennen und in die Planung mit einzubeziehen. Dies ist in **Abb. 20** veranschaulicht.

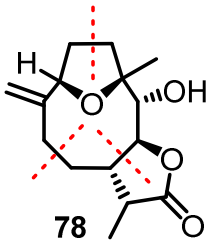


Abb. 20: Strukturformel von Achillifolin (**78**), wobei die einzelnen Isoprenuntereinheiten hervorgehoben sind.

Aus **Abb. 20** wird ersichtlich, dass Achillifolin auf den Terpen-Grundbaustein Isopren zurückzuführen ist. Demnach wäre es sinnvoll, die Totalsynthese mit einem bereits vorgefertigten Terpenoid zu beginnen. Da Achillifolin (**78**) aus 15 Kohlenstoffatomen besteht, wäre es naheliegend, mit einem Sesquiterpenoid zu beginnen. Eine attraktive Startverbindung wäre (*E*,*E*)-Farnesol (**26a**), da dieses aus 15 Kohlenstoffatomen besteht und dank des primären Alkohols sowie der drei Doppelbindungen gut funktionalisierbar ist.

Weiterhin wurden die funktionellen Gruppen von Achillifolin (**78**) untersucht und Möglichkeiten genannt, wie diese zu generieren wären.

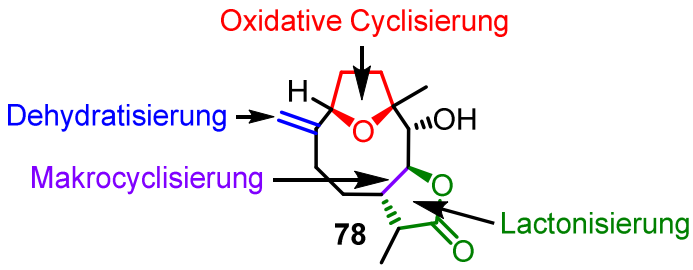
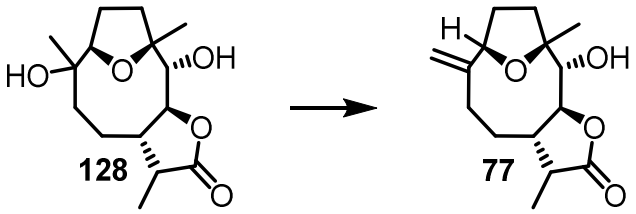


Abb. 21: Analyse der in Achillifolin (**78**) enthaltenen funktionellen Gruppen.

Aus **Abb. 21** ergibt sich zum einen, dass ein *cis*-Tetrahydrofuran (rot) vorliegt. Dieses Strukturelement könnte durch eine oxidative Cyclisierung aufgebaut werden.[108–113] Die

nächste funktionelle Gruppe stellt eine *exo*-cyclische Methylengruppe (blau) dar. Ein solches Strukturelement könnte durch eine Dehydratisierung eines tertiären Alkohols entstehen, wie in **Schema 27** gezeigt.

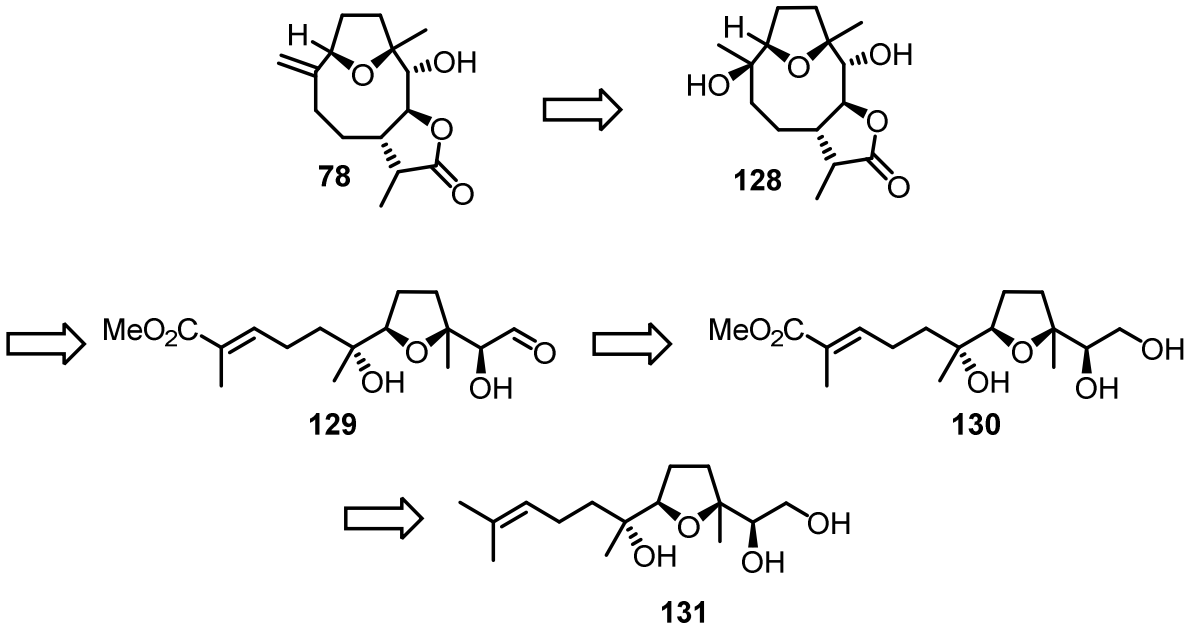


Schema 27: Dehydratisierung des tertiären Alkohols zur *exo*-cyclischen Doppelbindung.

Das dritte Element ist der Makrocyclus. Dieser könnte durch eine Cyclisierung mittels Ringschlussmetathese (RCM) oder mittels Samarium(II)iodid[114–131] geschlossen werden.
Das Lacton (grün) könnte im Falle einer durchgeführten RCM durch Epoxidierung, gefolgt von einer nucleophilen Öffnung durch eine Enolat-Addition an das Epoxid eingeführt werden. Im Falle einer Samarium(II)iodid-induzierten Makrocyclisierung könnte das Lacton *in situ* entstehen.[132]

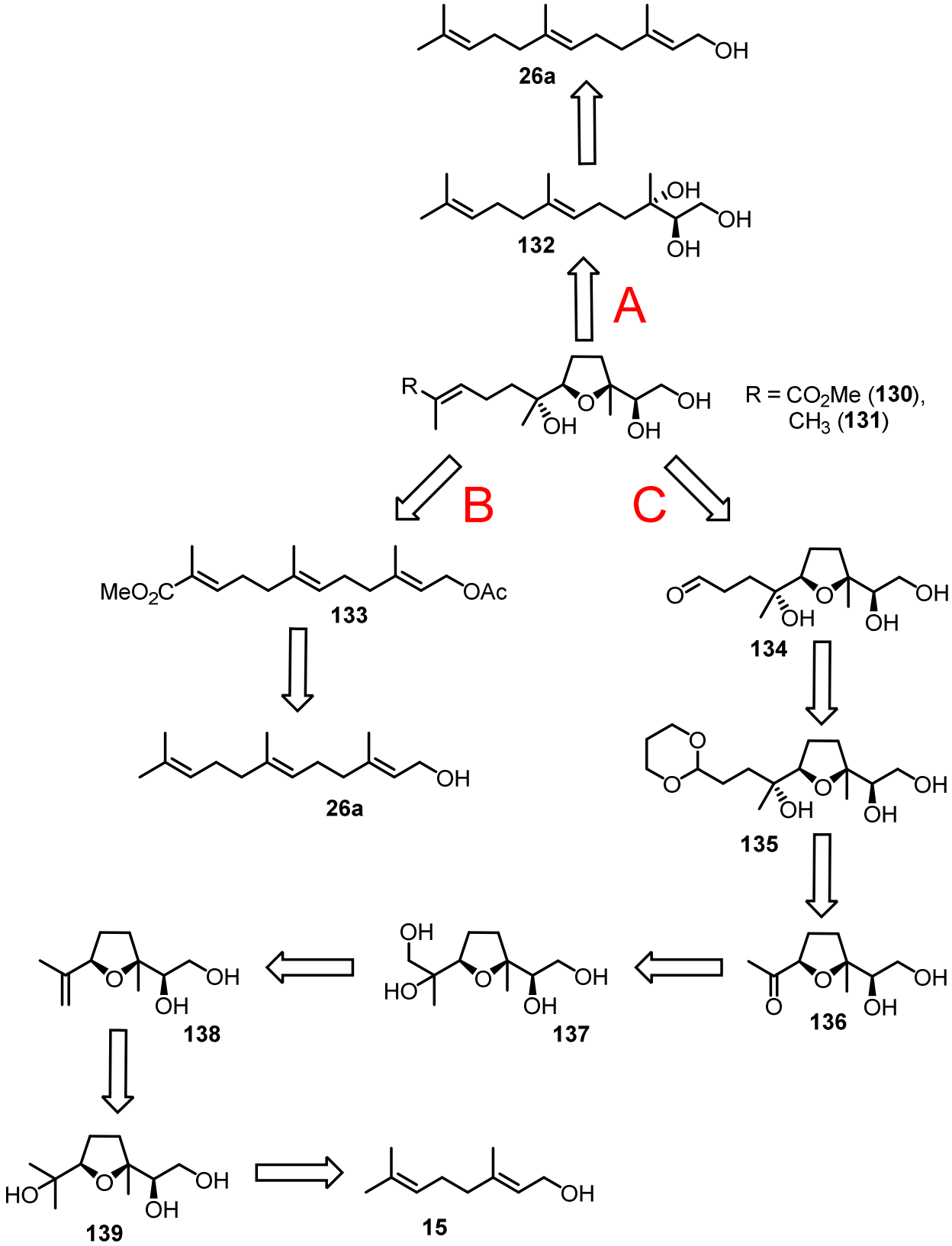
3.2 Retrosynthetische Analyse von Achillifolin (78)

Eine Retrosynthese von Achillifolin (**78**) ist in **Schema 28** dargestellt.



Schema 28: Retrosynthese von Achillifolin (**78**).

In der in **Schema 28** gezeigten Retrosynthese wird die *exo*-cyclische Doppelbindung in Achillifolin (**78**) über eine Dehydratisierung beispielsweise mittels BURGESS‘ Reagenz[133–136] erzeugt.



Schema 29: Drei verschiedene Strategien zur Darstellung von THF-Triol **130**/**131**.

Der Makrocyclus in **128** kann ausgehend von **129** durch eine Reduktion und anschließende Cyclisierung durch Samarium(II)iodid[114–131] oder durch eine Ringschlussmetathese[137,138] erfolgen. Durch eine, bei einem früheren Reaktionsschritt eingestellte, *cis*-Konfiguration am THF-Ring könnte dies begünstigt sein.
Der Aldehyd **129** ist beispielsweise durch eine DMP[139]- oder LEY-GRIFFITH[140]-Oxidation von THF-Triol **130** zugänglich. Der Methylester in **130** kann durch eine LEMIEUX-JOHNSON-Reaktion[141], gefolgt von einer WITTIG-Reaktion[142] oder durch eine Kreuzmetathese[143] eingeführt werden. In beiden Fällen würde sich das THF-Triol **131** als Substrat eignen.
Die Cyclisierung zum THF-Ring wurde als erste Reaktion gewählt, da in der Arbeitsgruppe STARK; in unveröffentlichten Arbeiten, gezeigt wurde, dass eine oxidative Cyclisierung in einem bereits bestehenden Makrocyclus – in diesem Fall ein zehngliedriger Ring - nicht möglich ist.

Für die Darstellung des THF-Triols (**130**/**131**) wurden drei Ansätze in Betracht gezogen, welche in **Schema 29** aufgezeigt sind.
Strategie B in **Schema 29** zeigt die Darstellung des THF-Motifs von **130** durch eine oxidative Cyclisierung[109] von Farnesol-Derivat **133**, durch welche zusätzlich die zuvor genannte *cis*-Konfiguration am THF-Ring entstehen würde, dargestellt werden. **133** lässt sich wiederum aus (*E,E*)-Farnesol (**26a**) synthetisieren.[144]
Der Methylester **133** wurde als Ausgangsverbindung für die Cyclisierung gewählt, da *α*,*β*-ungesättigte Ester in der Regel in oxidativen Cyclisierungen unreaktiv sind und so eine chemoselektive Reaktion möglich ist.[145] Zusätzlich wäre dadurch der Methylester, welcher im weiteren Verlauf der Synthese benötigt wird, bereits im Molekül enthalten.

Strategie C in **Schema 29** zeigt die Retrosynthese von THF-Derivat **131** bis zu Geraniol (**15**).
Die Doppelbindung in **130** kann durch eine WITTIG-Reaktion[142], ausgehend von Aldehyd **134** dargestellt werden, welcher wiederum aus einer Acetalspaltung, ausgehend vom Produkt einer GRIGNARD-Reaktion[146] an Keton **136** synthetisiert werden könnte. Dieses könnte aus einer Glycol-Spaltung des Glycols **137** erhalten werden, welches durch UPJOHN-Dihydroxylierung[147] von **138** dargestellt werden könnte. Das terminale Alken kann durch Dehydratisierung[135] von THF **139** synthetisiert werden, welches aus einer oxidativen Cyclisierung[109] von Geraniol (**15**) hervorgeht.

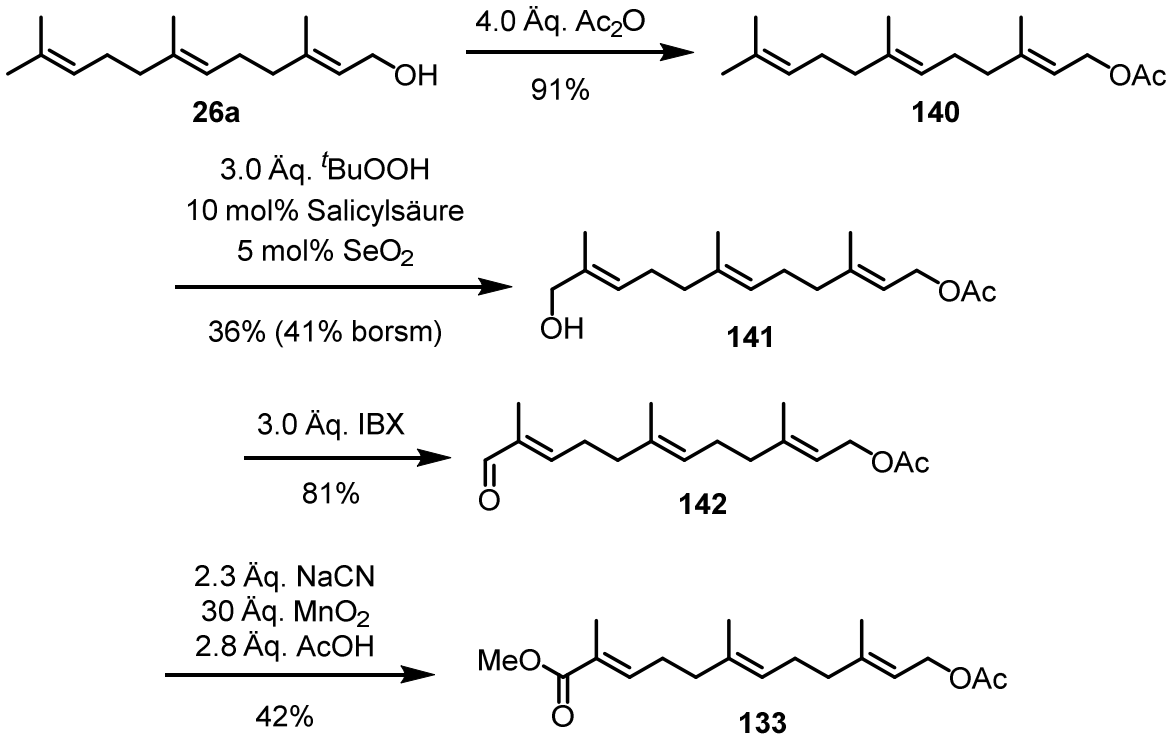
Unter den verwendeten Bedingungen der oxidativen Cyclisierung der beiden zuvor beschriebenen Ansätze würde das THF-Derivat **130** racemisch vorliegen.

Bei Strategie A in **Schema 29** wäre THF **131** selektiv darstellbar durch eine Perruthenat-katalysierte oxidative Cyclisierung [108,113,140], ausgehend von Triol **132**. Triol **132** lässt sich aus (*E*,*E*)-Farnesol (**26a**) darstellen, wobei die oxidative Cyclisierung in diesem Fall diastereoselektiv wäre.

3.3 Darstellung des THF-Motivs von Achillifolin (78)

3.3.1 Darstellung des THF-Motivs über einen Methylester (133)

Für Strategie B wurde zunächst Methylester **133** nach einer literaturbekannten Methode dargestellt.[144] Hierfür wurde als Startmaterial das Sesquiterpenoid (*E,E*)-Farnesol **26a** gewählt, welches zunächst mit 4.0 Äquivalenten Essigsäureanhydrid mit einer guten Ausbeute von 91% zu Farnesylacetat (**140**) umgesetzt wurde.

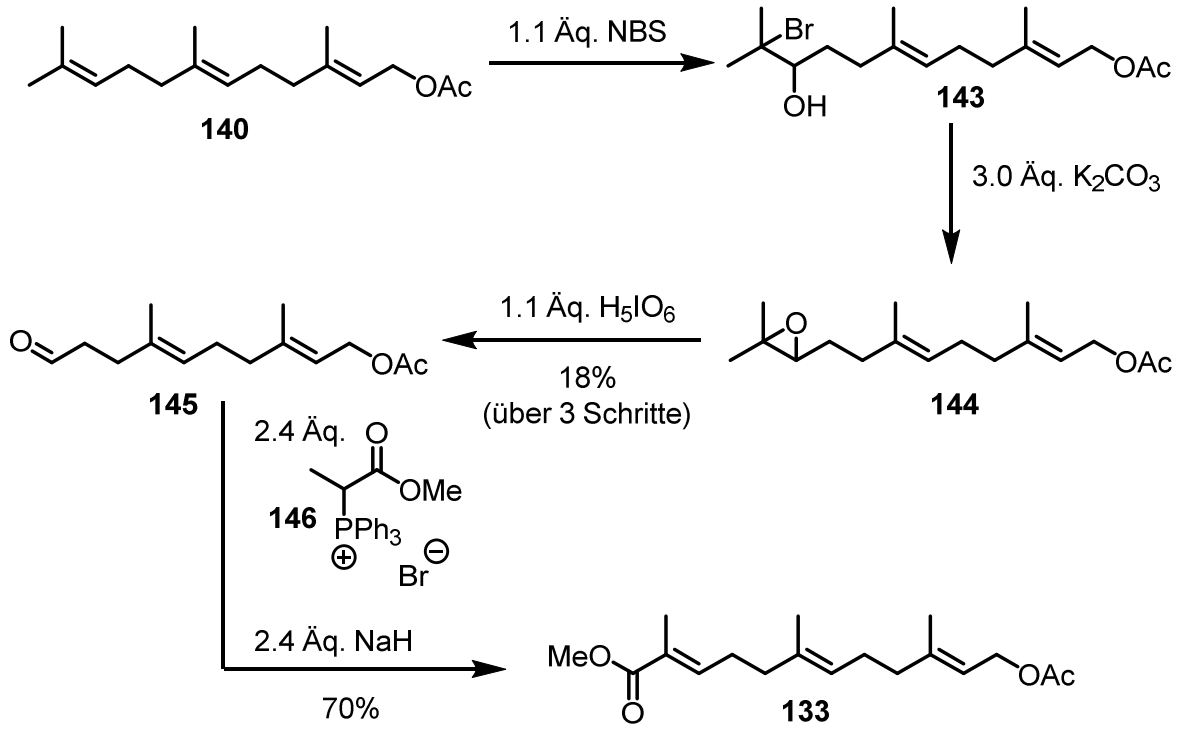


Schema 30: Darstellung von Methylester **133**.

Die endständige allylische Methylgruppe in **140** wurde im Anschluss mittel Selendioxid *trans*-selektiv oxidiert, wodurch der terminale Alkohol **141** mit einer guten Ausbeute von 36% (41% bezogen auf rückgewonnenes Starmaterial) erhalten wurde, was der Ausbeute in der Literatur entspricht.[144] Dieser terminale Alkohol wurde danach mittels 3.0 Äquivalenten IBX oxidiert, was mit einer guten Ausbeute von 81% zum Aldehyd **142** führte.[144] Den vierten Schritt stellte eine verwandte Reaktion der STRECKER-Synthese[148] dar. Die Reaktion lieferte den

Methylester **133** in einer guten Ausbeute von 42%. Bis zu diesem Punkt wurde insgesamt eine schlechte Ausbeute von nur 11% über vier Stufen erzielt.[144]

Aufgrund der geringen Gesamtausbeute über vier Stufen wurde versucht, den Methylester auf anderem Wege darzustellen. Hierfür wurde ein Protokoll von POULTER *et al.* als Ausgangspunkt gewählt, welches die Darstellung von Aldehyd **145** über drei Schritte beschreibt.[149] Direkt im Anschluss sollte dann die Darstellung von Methylester **133** über eine WITTIG-Reaktion erfolgen.[142] Dies ist in **Schema 31** dargestellt.

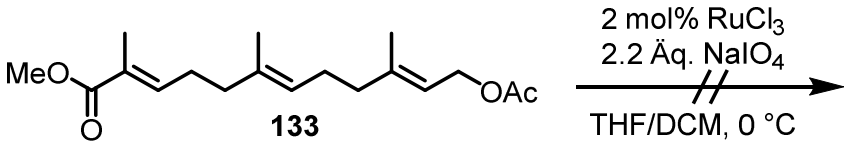


Schema 31: Alternativer Weg zur Darstellung von Methylester **133**.

Bei dem in **Schema 31** gezeigten Weg wurde Farnesylacetat (**140**) als Ausgangsverbindung gewählt, welches bei der zuvor gezeigten Route in mit einer sehr guten Ausbeute von 91% aus (*E*,*E*)-Farnesol (**26a**) dargestellt werden konnte. Trien **140** wurde im ersten Schritt der Route aus **Schema 31** mit 1.1 Äquivalenten *N*-Bromsuccinimid in wässriger Lösung zu Bromhydrin **143** umgesetzt, welches im darauffolgenden Schritt mittels 3.0 Äquivalenten Kaliumcarbonat in das racemische Epoxid **144** überführt wurde. Da bei diesen Reaktionen keine Stereokontrolle vorlag, wurde ein racemisches Produkt erhalten. Im nächsten Schritt wurde das Epoxid unter Verwendung von 1.1 Äquivalenten Periodsäure oxidativ gespalten. Aldehyd **145** wurde in einer schlechten Gesamtausbeute von 18% über drei literaturbekannte Schritte erhalten.[149] Den nächsten Schritt stellte eine WITTIG-Reaktion dar. Hierbei wurden 2.4 Äquivalente Ylid **146** sowie 2.4 Äquivalente Natriumhydrid verwendet. Bei dieser Reaktion wurde der Methylester **133** mit einer guten Ausbeute von 70% erhalten. Ausgehend von

(*E*,*E*)-Farnesol (**26a**) konnte Methylester **133** auf diesem Weg über fünf Schritte mit einer schlechten Gesamtausbeute von 11% dargestellt werden.

Die nachfolgende oxidative Cyclisierung führte zu einer Vielzahl an Produkten, von denen keines isoliert werden konnte.



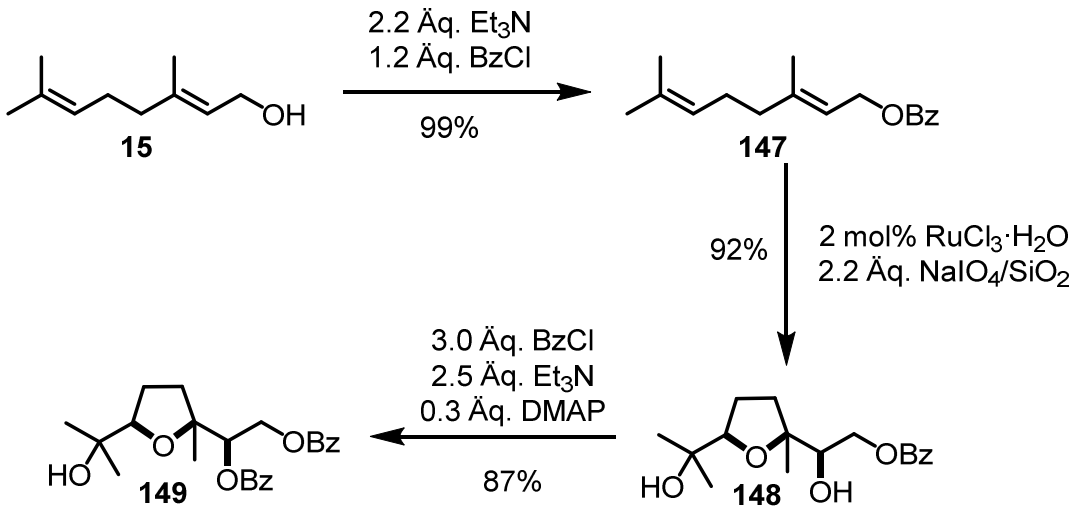
Schema 32: Fehlgeschlagene oxidative Cyclisierung.

Vermutet wird, dass die Vielzahl an gebildeten Produkten Verbindungen mit dihydroxylierten Doppelbindungen, Cyclisierungsprodukte, überoxidierte Cyclisierungsprodukte oder überoxidiertes Startmaterial waren.
Aufgrund der Vielzahl an gebildeten Produkten und der schlechten Ausbeute wurde dieser Weg zur Synthese des THF-Motivs verworfen. Dieser gescheiterte Versuch einer selektiven oxidativen Cyclisierung zweier der drei Doppelbindungen in (*E*,*E*)-Farnesol (**26a**) ermöglichte allerdings Rückschlüsse darüber, dass eine abgewandelte Strategie verfolgt werden musste.

3.3.2 Darstellung des THF-Motivs von Achillifolin (78), ausgehend von Geraniol (15)

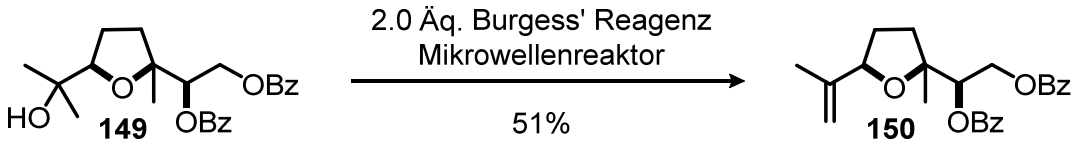
Aufgrund der Tatsache, dass eine selektive oxidative Cyclisierung von zwei der drei Doppelbindungen von (*E,E*)-Farnesol (**26a**) nicht ohne vorherige Modifikation möglich schien, wurde ein anderes Startmaterial gewählt. Hierzu wurde sich des Monoterpens Geraniol (**15**) bedient, woran eine oxidative Cyclisierung besser durchzuführen ist, wie eine Vielzahl an Literaturbeispielen von STARK *et al.* zeigen.[111,112]

Gemäß Strategie C in **Schema 29** stellte den Anfang die Synthese der Vorläuferverbindung **149** dar, welche als Ausgangspunkt für die Dehydratisierung, welche bereits von GROSS[150] durchgeführt wurde, dienen sollte. Zunächst wurde Geraniol (**15**) als Benzoat geschützt, was mit einer Ausbeute von sehr guten 99% erfolgte.



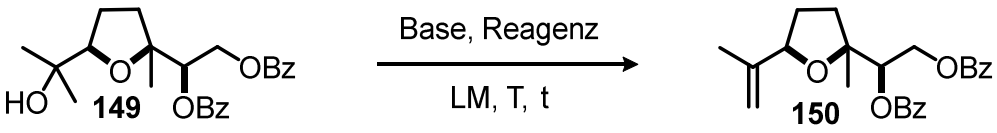
Schema 33: Darstellung der Vorläuferverbindung **149** für die anschließende Dehydratisierung.

Im nächsten Schritt erfolgte eine oxidative Cyclisierung[109] mittels Rutheniumtetroxid. Auch hierbei wurde eine sehr gute Ausbeute von 92% erzielt. Das gewonnene THF (**148**) wurde auch am sekundären Alkohol mittels Benzoat geschützt. Die zweifach Benzoat-geschützte Verbindung **149** wurde mit einer sehr guten Ausbeute von 87% erhalten. Insgesamt wurde **149** über drei Stufen mit einer Gesamtausbeute von sehr guten 79% dargestellt.
Der nächste Schritt in der Sequenz war die Dehydratisierung, welche in **Schema 34** gezeigt ist.



Schema 34: Dehydratisierung von **149** mittels BURGESS‘ Reagenz.

Verbindung **149** wurde mittels 2.0 Äquivalenten BURGESS‘ Reagenz in einem Mikrowellenreaktor dehydratisiert. Es konnte lediglich eine Ausbeute von moderaten 51% des terminalen Alkens (**150**) erzielt werden.
Aufgrund der nichtzufriedenstellenden Ausbeute bei der Dehydratisierung wurden einige weitere Experimente zur Dehydratisierung zum gewünschten terminalen Alken (**150**) unternommen. Diese sind in **Tab. 3** aufgelistet. Das zugehörige allgemeine Reaktionsschema ist in **Schema 35** abgebildet.



Schema 35: Allgemeines Reaktionsschema zur Dehydratisierung von **149**.

Den Einträgen **1–12** in **Tab. 3** sind die unterschiedlichen Versuche zur Dehydratisierung mittels 2.0 Äquivalenten BURGESS' Reagenz[133,151,152] zu entnehmen. Sechs der zwölf Einträge zeigen kein isoliertes Produkt. Eintrag **3** zeigt eine Ausbeute von moderaten 37% nach 95 Minuten bei 70 °C in 1,4-Dioxan. Bei 150 °C im gleichen Lösungsmittel wurden moderate 51% als bestes Ergebnis erzielt (Eintrag **4**). Die Reaktion wurde in einem Mikrowellenreaktor durchgeführt. Bei 110 °C in Toluol wurden nach 30 Minuten Reaktionszeit moderate 32% Ausbeute erhalten (Eintrag **7**). 19–28% Ausbeute konnten bei der Dehydratisierung ohne Verwendung von Lösungsmitteln bei Temperaturen von 80–120 °C erhalten werden (Einträge **10–12**).

Aufgrund der nur moderaten Ausbeuten bei Verwendung des BURGESS' Reagenz wurden diverse weitere Möglichkeiten zur Dehydratisierung untersucht.

Bei Überführung in ein Mesylat unter Verwendung von 6.0–10.0 Äquivalenten Mesylchlorid und 12.0 Äquivalenten Triethylamin als Base konnte **150** mit moderaten Ausbeuten von 31–41% dargestellt werden (Einträge **14**–**18**).[153]

Tab. 3: Reaktionsparameter für die Dehydratisierung von **149**. Aufgelistet sind die jeweils verwendete Base mit Äquivalenten, das verwendete Reagenz zur Dehydratisierung mit Äquivalenten, das Lösungsmittel, die Temperatur, die Reaktionszeit sowie das jeweilige Ergebnis.

	Äq. Base	Base	Äq. Reagenz	Reagenz	LM	T	t	Ergebnis (Ausbeute [%])
1	-	-	2	BURGESS'	1,4-Dioxan	RT	1 d	kein gewünschtes Produkt
2	-	-	2	BURGESS'	1,4-Dioxan	70 °C	25 min	kein gewünschtes Produkt
3	-	-	2	BURGESS'	1,4-Dioxan	70 °C	95 min	37%
4	-	-	2	BURGESS'	1,4-Dioxan	150 °C	3 min	51%[(a)]
5	-	-	2	BURGESS'	Methanol	50 °C	45 min	kein Umsatz
6	-	-	2	BURGESS'	Diethyl-ether	30 °C	3 d	kein gewünschtes Produkt
7	-	-	2	BURGESS'	Toluol	110 °C	40 min	32%
8	-	-	2	BURGESS'	DMF	70 °C	1 d	kein Umsatz
9	-	-	2	BURGESS'	DMF	120 °C	1 d	kein gewünschtes Produkt
10	-	-	2	BURGESS'	-	80 °C	3 d	19%
11	-	-	2	BURGESS'	-	100 °C	16 h	28%
12	-	-	2	BURGESS'	-	120 °C	16 h	19%
13	-	-	0.46	MARTIN's Sulfuran	-	0 °C	12 h	kein Umsatz
14	12	TEA	10	MsCl	DCM	RT	12 h	32%

	Äq. Base	Base	Äq. Reagenz	Reagenz	LM	T	t	Ergebnis (Ausbeute [%])
15	12	TEA	10	MsCl	DCM	RT	1 d	41%
16	12	TEA	10	MsCl	DCM	RT	2 d	39%
17	12	TEA	10	MsCl	Toluol	RT	3 d	31%
18	12	TEA	6	MsCl	DCM	RT	3 d	34%
19	12	DBU	10	MsCl	DCM	RT	3 d	kein gewünschtes Produkt
20	12	KO^{t}Bu	10	MsCl	DCM	RT	2 d	zu viele Produkte
21	10	DIPEA	10	MsCl	Toluol	-40 °C	2 d	zu viele Produkte
22	12	DIPEA	10	MsCl	Toluol	RT	2 d	30%
23	LM	Pyridin	1.2	PBr_3	Pyridin	RT	1.5 h	kein gewünschtes Produkt
24	LM	Pyridin	1.2	PBr_3	Pyridin	RT	2 h	Zersetzung
25	-	-	3	PBr_3	DCM	RT	1 d	kein gewünschtes Produkt
26	-	-	3	PBr_3	Et_2O	RT	6 d	Zersetzung
27	LM	Pyridin	1.2	PBr_3	Pyridin	RT	1 d	5%
28	LM	Pyridin	12	$SOCl_2$	Pyridin	RT	12 h	zu viele Produkte
29	LM	Pyridin	1.5	$POCl_3$	Pyridin	RT	1 d	34%
30	-	-	5 mol%	H_2SO_4	MeCN	RT	3 d	Zersetzung
31	-	-	2.3	*tert*-BuLi	Et_2O	-78 °C	1 h	Zersetzung
32	-	-	134	Al_2O_3	-	100 °C	1 h	kein Umsatz
33	LM	Pyridin	2	Tf_2O	Pyridin	RT	1 d	kein gewünschtes Produkt
34	-	-	10	AcBr	Benzol	60 °C	2 h	kein Umsatz
35	-	-	0.5 mol%	Re_2O_7	Toluol	RT	16 h	kein Umsatz
36	-	-	2	LiBr	HBr/DCM	RT	16 h	Zersetzung
37	-	-	3	TMSBr	-	RT	3 d	zu viele Produkte

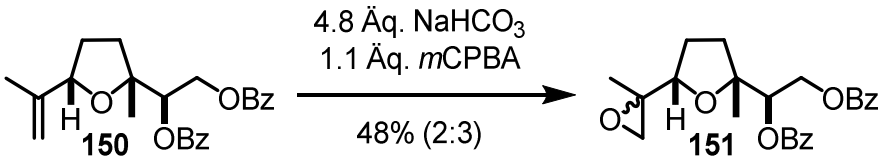
(a): Die Reaktion wurde in der Mikrowelle durchgeführt.

Eintrag **27** zeigt, dass unter Verwendung von 1.2 Äquivalenten Phosphortribromid und Pyridin als Lösungsmittel nach einem Tag Reaktionszeit bei Raumtemperatur eine schlechte Ausbeute von 5% erzielt wurde (Eintrag **27**). Unter gleichen Bedingungen aber mit 1.5 Äquivalenten Phosphorylchlorid als Reagenz wurde eine moderate Ausbeute von 34% des terminalen Alkens **150** erzielt (Eintrag **29**).

Daneben wurden noch diverse andere Methoden zur Dehydratisierung getestet, welche allerdings nicht das gewünschte Produkt ergaben.[154–159]

Somit ergibt sich mit der höchsten erreichten Ausbeute von 51% für die Dehydratisierung (**Tab. 3**, Eintrag **4**) eine moderate Gesamtausbeute von 40% über vier Stufen.

Im Anschluss wurde eine Epoxidierung der Doppelbindung in **150** durchgeführt (**Schema 36**).



Schema 36: Epoxidierung von **150** mittels *m*CPBA.

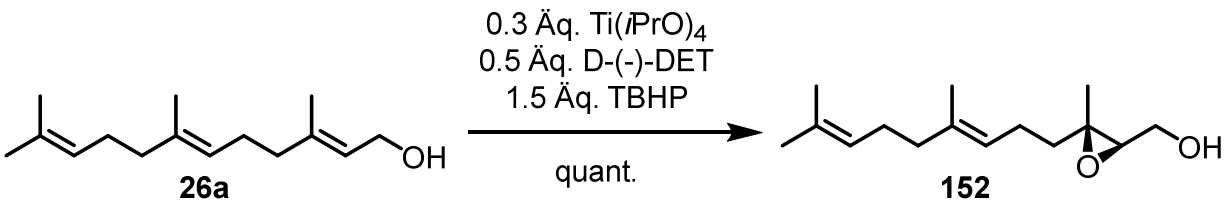
Für die in **Schema 36** dargestellte Epoxidierung wurde Alken **150** mit 4.8 Äquivalenten Natriumhydrogencarbonat sowie 1.1 Äquivalenten *meta*-Chlorperbenzoesäure umgesetzt. Nach vollständiger Reaktion wurde die epoxidierte Spezies (**151**) in einem Diastereomerenverhältnis von 2:3 mit einer moderaten Ausbeute von 48% erhalten. Bis zu diesem Punkt betrug die Gesamtausbeute schlechte 19% über fünf Stufen.

Der Schritt der Dehydratisierung minderte bei diesem Ansatz die Gesamtausbeute erheblich. Weiterhin entstand bei der hier gewählten Methode der oxidativen Cyclisierung statt eines einzelnen Enantiomers ein Racemat. Da die Gesamtausbeute nach fünf Stufen schlechte 19% betrug, wurde dieser Ansatz verworfen.

3.3.3 Enantioselektive Darstellung des THF-Fragments durch oxidative Cyclisierung mittels TPAP

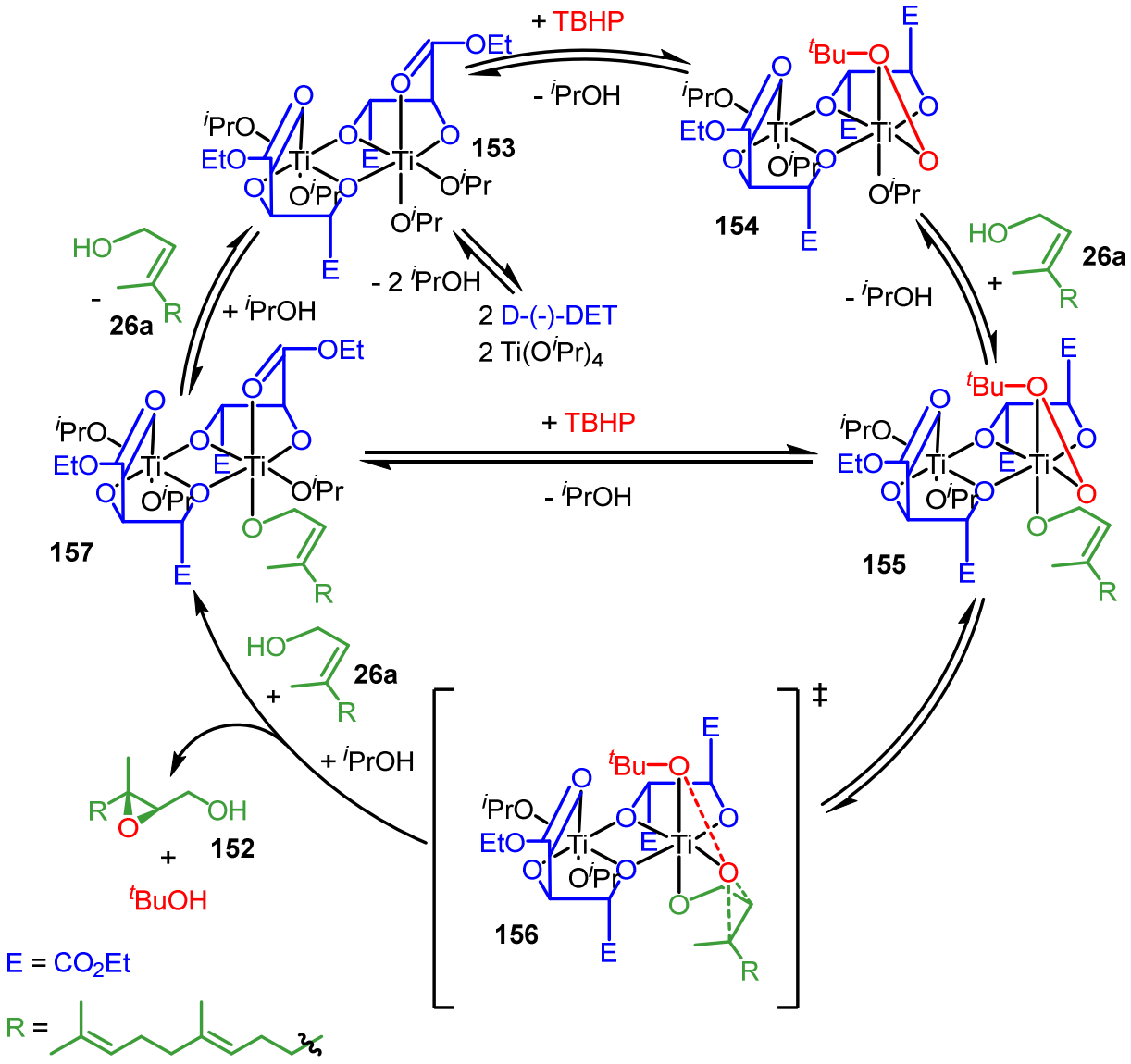
Wegen der Problematik bei der oxidativen Cyclisierung beim ersten Ansatz sowie der stark die Gesamtausbeute mindernden Dehydratisierung und der Bildung des Racemats bei der oxidativen Cyclisierung im zweiten Ansatz wurde ein neuer Plan entworfen (**Schema 29**, Strategie A).

Zu Beginn der Synthese stand eine Epoxidierung nach SHARPLESS.[160,161] Hierfür wurde ein von BARAN *et al.* veröffentlichtes Protokoll verwendet.[162] Für die Epoxidierung wurde (*E*,*E*)-Farnesol (**26a**) mit 0.3 Äquivalenten Tetraisopropyl-*ortho*-titanat, 0.5 Äquivalenten D-(-)-Diethyl-tartrat sowie 1.5 Äquivalenten *tert*-Butylhydroperoxid versetzt (**Schema 37**).



Schema 37: SHARPLESS-Epoxidierung von (*E*,*E*)-Farnesol (**26a**).

Die in **Schema 37** dargestellte Epoxidierung lieferte eine quantitative Ausbeute, wie auch in der Literatur angegeben.[162] Die Ansatzgröße wurde hierbei bis auf 17.7 g erhöht und war innerhalb dieses Bereiches nicht anfällig gegenüber dem *Scale up*. Es wurde selektiv die Doppelbindung in 2,3-Position epoxidiert, da für die gewählte Methode der SHARPLESS-Epoxidierung[160] ein Alkohol in allylischer Position zu der zu epoxidierenden Doppelbindung nötig ist. Ein vorgeschlagener Mechanismus ist in **Schema 38** dargestellt.

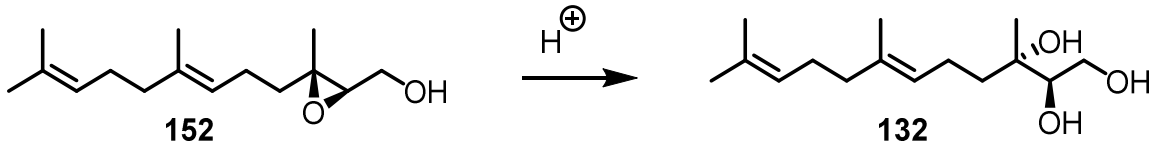


Schema 38: Postulierter Vorschlag für den Mechanismus der SHARPLESS-Epoxidierung[160] am Beispiel von (*E*,*E*)-Farnesol (**26a**) als Substrat.

Zunächst wird aus zwei Molekülen Tetraisopropyl-*ortho*-titanat und zwei Molekülen D-(–)-Diethyl-tartrat der katalytisch aktive Komplex **153** gebildet. Anschließend wird, unter Abspaltung eines Moleküls *iso*-Propanol, ein Molekül *tert*-Butylhydroperoxid angelagert, was zur Bildung von **154** führt. Unter erneuter Abspaltung eines Moleküls *iso*-Propanol wird ein Molekül des zu epoxidierenden allylischen Alkohols angelagert. Im Folgenden wird ein

Übergangszustand durchlaufen, in welchem ein an das Titan gebundenes Sauerstoffatom vom ehemaligen *tert*-Butylhydroperoxid mit der Doppelbindung des allylischen Alkohols wechselwirkt und die Bindung zum zweiten Sauerstoffatom des Hydroperoxids geschwächt wird. Im nächsten Schritt substituieren ein Molekül *iso*-Propanol sowie ein Molekül des allylischen Alkohols jeweils ein Molekül *tert*-Butanol und das epoxidierte Substrat, welche dadurch frei werden. Dieser Schritt ist der einzige irreversible Schritt in diesem Mechanismus. Danach sind die relevanten Koordinationsstellen im Komplex von D-(-)-Diethyl-tartrat, *iso*-Propanol und dem allylischen Alkohol eingenommen. Nach Substitution des allylischen Alkohols durch ein Molekül *iso*-Propanol schließt sich der Katalysecyclus und es liegt der katalytisch aktive Komplex **153** vor, durch welchen erneut eine Epoxidierung stattfinden kann.

Den nächsten Schritt stellte eine säurekatalysierte Öffnung des zuvor dargestellten Epoxids[163–167] dar (**Schema 39**).



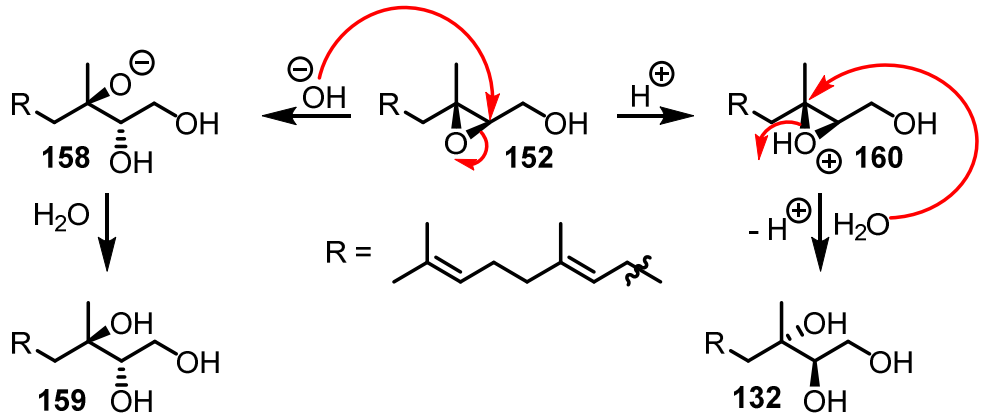
152 **132**

Schema 39: Allgemeine Reaktionsgleichung für die säurekatalysierte Öffnung des Epoxids **152**.

Die Epoxidöffnung muss unter sauren Bedingungen stattfinden, da sich unter basischen Bedingungen das Enantiomer bilden würde.[168] Eine Darstellung beider Möglichkeiten ist in **Schema 40** gezeigt.

Auf dem linken Pfad in **Schema 40** ist die unerwünschte Öffnung des Epoxids unter basischen Bedingungen gezeigt. Ein Hydroxid-Ion greift das Epoxid nucleophil von der Rückseite an, wodurch das Epoxid geöffnet wird. Aus sterischen Gründen wird hierbei das sekundäre Kohlenstoffatom als Ziel bevorzugt. Somit entsteht ein tertiäres Alkoholat, welches von Wasser protoniert wird, wodurch das Triol **159** entsteht.

Auf dem rechten Pfad in **Schema 40** ist die gewünschte Öffnung des Epoxids dargestellt, welche unter sauren Bedingungen abläuft. Das Epoxid wird hier am Epoxid-Sauerstoffatom protoniert, wodurch ein Oxonium-Ion entsteht. Im nächsten Schritt findet eine Öffnung des Epoxids nach dem Mechanismus einer nucleophilen Substitution zweiter Ordnung (S_N2) von Wasser bevorzugt von der Rückseite an das Epoxid statt. Diese S_N2-Öffnung findet am tertiären Kohlenstoffatom statt, da die Bindungslänge des Epoxid-Sauerstoffatoms zum tertiären Kohlenstoff länger ist und aus diesem Grund leichter gespalten wird. Nach abschließender Deprotonierung wird das Triol **132** erhalten, welches die für diese Totalsynthese gewünschte Stereochemie besitzt.



Schema 40: Schematische Epoxidöffnung. Links: Basisch; Rechts: Sauer.

Für die Epoxidöffnung wurden verschiedene Bedingungen getestet, welche in **Tab. 4** aufgeführt sind.[163–167]

Tab. 4: Parameter für die Epoxidöffnung unter sauren Bedingungen. Aufgelistet sind die verwendeten Säuren mit den dazugehörigen Äquivalenten, die verwendeten Lösungsmittel, die Reaktionszeiten sowie die jeweiligen Ergebnisse bzw. Ausbeuten in %.

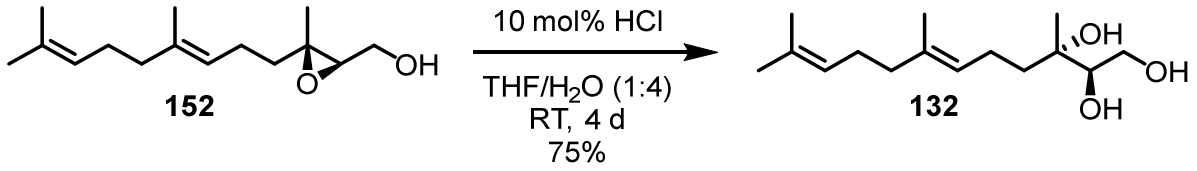
	Äq. Säure	Säure	LM	t	Ergebnis (Ausbeute [%])
1	0.1	HCl	Wasser	2 d	60%
2	0.1	HCl	Wasser	3 d	31% (42% borsm)
3	0.5	HCl	Wasser	3 d	42%
4	0.5	HCl	Wasser	5 d	11%
5	1	HCl	Wasser	3 d	34%
6	1	HCl	Wasser	5 d	32%
7	2	HCl	Wasser	3 d	24%
8	3	HCl	Wasser	20 h	25%
9	3	HCl	Wasser	30 h	55%
10	3	$HClO_4$	Wasser	30 h	31%
11	3	H_2SO_4	Wasser	30 h	18%
12	3	Essig-säure	Essigsäure/Wasser (1:1)	20 h	Produktgemisch
13	2	HCl	Wasser	22 h	21%[(a)]
14	2	HCl	Wasser	13 h	26%[(b)]
15	0.1	HCl	Ethanol/Wasser (5:95)	4 d	54%
16	0.1	HCl	THF/Wasser (1:4)	4 d	75%
17	0.64	$HClO_4$	THF/Wasser (5.4:1)	2 h	Produktgemisch
18	2	$HClO_4$	THF/Wasser (1:4)	14 h	42%
19	2	HCl	THF/Wasser (1:4)	17 h	51%
20	25	HCO_2H	Acetonitril/Wasser (3:2)	2.5 h	34%
21	3	$HClO_4$	Toluol/Wasser (5:1)	20 h	Produktgemisch
22	3	HCl	Toluol/Wasser (5:1)	20 h	Produktgemisch
23	3	H_2SO_4	Toluol/Wasser (5:1)	20 h	Produktgemisch
24	3	$HClO_4$	DCM/Wasser (5:1)	20 h	Zersetzung
25	3	HCl	DCM/Wasser (5:1)	30 h	Produktgemisch

	Äq. Säure	Säure	LM	t	Ergebnis (Ausbeute [%])
26	3	H_2SO_4	DCM/Wasser (5:1)	20 h	Produktgemisch
27	3	AcOH	DCM/Wasser (5:1)	40 h	kein Umsatz
28	3	$HClO_4$	Chloroform/Wasser (5:1)	30 h	Zersetzung
29	3	HCl	Chloroform/Wasser (5:1)	20 h	Produktgemisch
30	3	H_2SO_4	Chloroform/Wasser (5:1)	20 h	Produktgemisch
31	3	AcOH	Chloroform/Wasser (5:1)	30 h	Produktgemisch
32	1	$HClO_4$	THF	2 h	Produktgemisch
33	0.5	$HClO_4$	DMF	18 h	12%
34	3	$HClO_4$	DMF	16 h	61%
35	2	HCl	DMF	5 d	4%
36	1	$HClO_4$	DMSO	16.5 h	nur Nebenprodukte
37	1	HCl	DMSO	25 h	33%

(a): es wurde TBAB zugesetzt; (b): es wurde SDS zugesetzt.

In **Tab. 4** zeigen die Einträge **1–12** Reaktionen, welche in Wasser durchgeführt wurden. Hierbei wurden verschiedene Säuren (Salzsäure, Schwefelsäure und Essigsäure) sowie unterschiedliche Äquivalente von diesen verwendet. Es ist jedoch zu sagen, dass ein Löslichkeitsproblem des Startmaterials in Wasser besteht und sich viel Startmaterial an der Gefäßwand abgelagert hatte, ohne an der Reaktion teilzunehmen. Aus diesem Grund wurden zwei Versuche unternommen, bei denen Tenside zugesetzt wurden, um das Epoxid **152** in Wasser zu lösen (Einträge **13** und **14**). Die Zugabe von Tensiden führte zu keiner Erhöhung der Ausbeute. Von daher wurde eine geringere Ausbeute, welche in Löslichkeitsproblemen begründet sein sollte, ausgeschlossen. Beim Vergleich der Einträge **1** und **2** in **Tab. 4** ist zu erkennen, dass die Ausbeute des gewünschten Produkts bei zu langer Reaktionszeit abnimmt. Der Grund dafür sind Folgereaktionen wie beispielsweise Eliminierungen oder eine Hydratisierung der anderen Doppelbindungen an Triol **132**. Werden die Einträge **3**, **5** und **7** verglichen, so wird deutlich, dass bei steigender Konzentration der verwendeten Säure die Ausbeute an isoliertem Triol **132** tendenziell abnimmt. Beim Vergleich der Einträge **9–11** wird außerdem deutlich, dass bei steigender Stärke der Säure die Ausbeute ebenfalls abnimmt, was vermutlich auch in Folgereaktionen begründet sein kann.

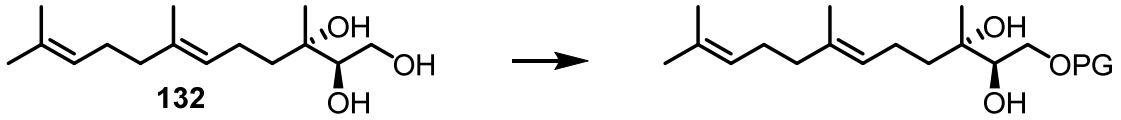
Das beste erzielte Ergebnis stellte Eintrag **16** dar. Hier wurde Epoxid **152** in einem 1:4-Gemisch aus THF und Wasser gelöst, mit 0.1 Äquivalenten Salzsäure versetzt und für vier Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die Ausbeute (**132)** betrug dabei 75% (**Schema 41**).



Schema 41: Öffnung des Epoxids **152** unter sauren Bedingungen.

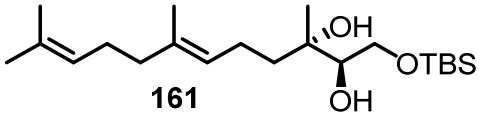
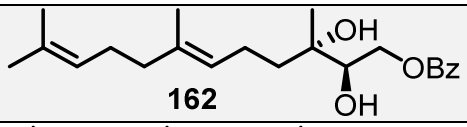
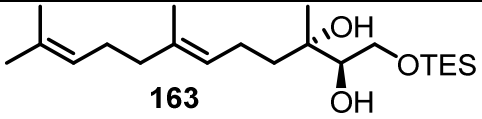
Bei der in **Schema 41** gezeigten Reaktion wurden, um Eliminierungen einzudämmen, nur 0.1 Äquivalente der, verglichen mit Perchlorsäure (pKs = -10[169]), schwächeren Säure Salzsäure (pKs = -8[169]) verwendet. Die Reaktion dauerte vier Tage, jedoch war die Ausbeute von Triol **132** mit sehr guten 75% sehr zufriedenstellend.

Um eine Reaktion des primären Alkohols von **132** bei der als nächstes vorgesehenen oxidativen Cyclisierung zu unterbinden, sollte dieser selektiv geschützt werden. Hierfür wurde die Schützung des primären Alkohols von Triol **132** mittels verschiedener Schutzgruppen untersucht.



Schema 42: Allgemeine Reaktionsgleichung für die selektive Schützung des primären Alkohols von **132**.

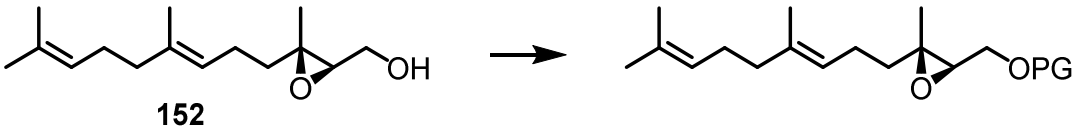
Tab. 5: Verschiedene Schutzgruppen, verschiedene Bedingungen sowie erhaltene Produkte mit den erhaltenen Ausbeuten bei den säurevermittelten Öffnungen der Epoxide.

	PG	Bedingungen	Produkt	Ausbeute [%]
1	TBS	1.2 Äq. TBSCl 1.5 Äq. Et_3N 0.3 Äq. DMAP DMF, RT	 **161**	89
2	Bz	1.0 Äq. BzCl 2.4 Äq. Et_3N DCM, RT	 **162**	88
3	TES	1.0 Äq. TESCl 2.4 Äq. Et_3N DCM, RT	 **163**	73

Für die Schützung als *tert*-Butyldimethylsilylether wurde Triol **132** mit 1.2 Äquivalenten *tert*-Butyldimethylsilylchlorid, 1.5 Äquivalenten Triethylamin sowie 0.3 Äquivalenten 4-(Dimethylamino)pyridin umgesetzt. Die monogeschützte Verbindung **161** wurde mit einer sehr guten Ausbeute von 89% erhalten. Die Bildung von Nebenprodukten konnte nicht beobachtet werden (**Tab. 5**, Eintrag **1**).

Für die selektive Schützung des primären Alkohols als Benzoat wurde Triol **112** mit 1.0 Äquivalenten Benzoylchlorid und 2.4 Äquivalenten Triethylamin versetzt. Nach beendeter Reaktion wurde das monogeschützte Produkt **162** mit einer sehr guten Ausbeute von 88% erhalten. Die Schützung fand mit hoher Selektivität an der primären Hydroxygruppe statt. Daneben wurden Spuren eines doppelt-geschützten Produkts isoliert (**Tab. 5**, Eintrag **2**).
Weiterhin wurde versucht, den primären Alkohol als Triethylsilylether zu schützen. Hierfür wurde Triol **132** mit 1.0 Äquivalenten Triethylsilylchlorid sowie mit 2.4 Äquivalenten Triethylamin versetzt. Nach beendeter Reaktion konnten hier gute 73% des Silylethers **163** isoliert werden. Für die monogeschützten Triole ergaben sich sehr gute Gesamtausbeuten von 67% (TBS, **161**), 66% (Bz, **162**) bzw. 55% (TES, **163**) über drei Stufen, ausgehend von (*E*,*E*)-Farnesol (**30**).

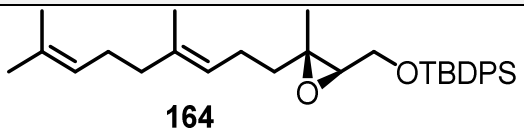
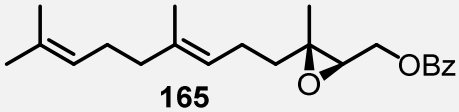
Alternativ sollte untersucht werden, ob eventuell noch bessere Resultate erzielt werden können, wenn die Hydroxygruppe von **152** bereits vor der Epoxidöffnung geschützt wird. Die verwendeten Reagenzien, die Produkte sowie die jeweiligen Ausbeuten sind in **Tab. 6** aufgeführt.



152

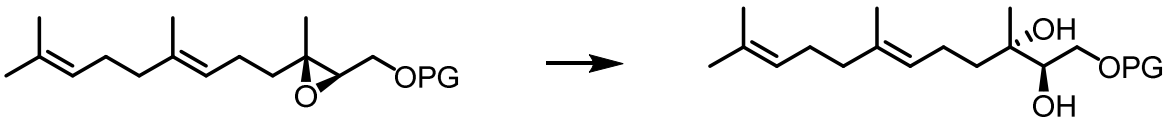
Schema 43: Allgemeine Reaktionsgleichung für die Schützung von Epoxid **152**.

Tab. 6: Verwendete Reagenzien, erhaltene Produkte sowie die jeweiligen Ausbeuten bei der Schützung des primären Alkohols von Epoxid **152**.

	Reagenzien	Produkt	Ausbeute [%]
1	1.5 Äq. TBDPSCl 1.4 Äq. Imidazol	 **164**	89
2	1.2 Äq. Benzoylchlorid 2.4 Äq. Triethylamin	 **165**	79

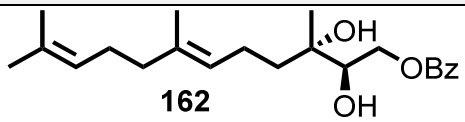
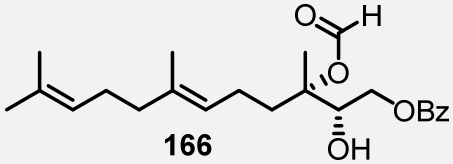
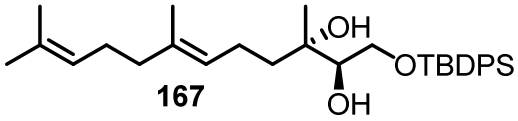
Für die Schützung des primären Alkohols von Verbindung **152** wurde diese mit 1.5 Äquivalenten *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid sowie 1.4 Äquivalenten Imidazol umgesetzt.[170] Dabei wurde eine sehr gute Ausbeute von 89% erhalten. (**Tab. 6**, Eintrag **1**). Daneben wurde versucht, Epoxid **152** als Benzoat zu schützen. Hierfür wurde das Epoxid mit 1.2 Äquivalenten Benzoylchlorid sowie 2.4 Äquivalenten Triethylamin versetzt. Es wurde eine gute Ausbeute von 79% erzielt (**Tab. 6**, Eintrag **2**).

Im Anschluss wurden die monogeschützten Epoxide säurevermittelt geöffnet, um die geschützten Diole zu erhalten (**Schema 44**). Die Bedingungen und die erhaltenen Produkte mit den jeweiligen Ausbeuten sind in **Tab. 7** aufgeführt.



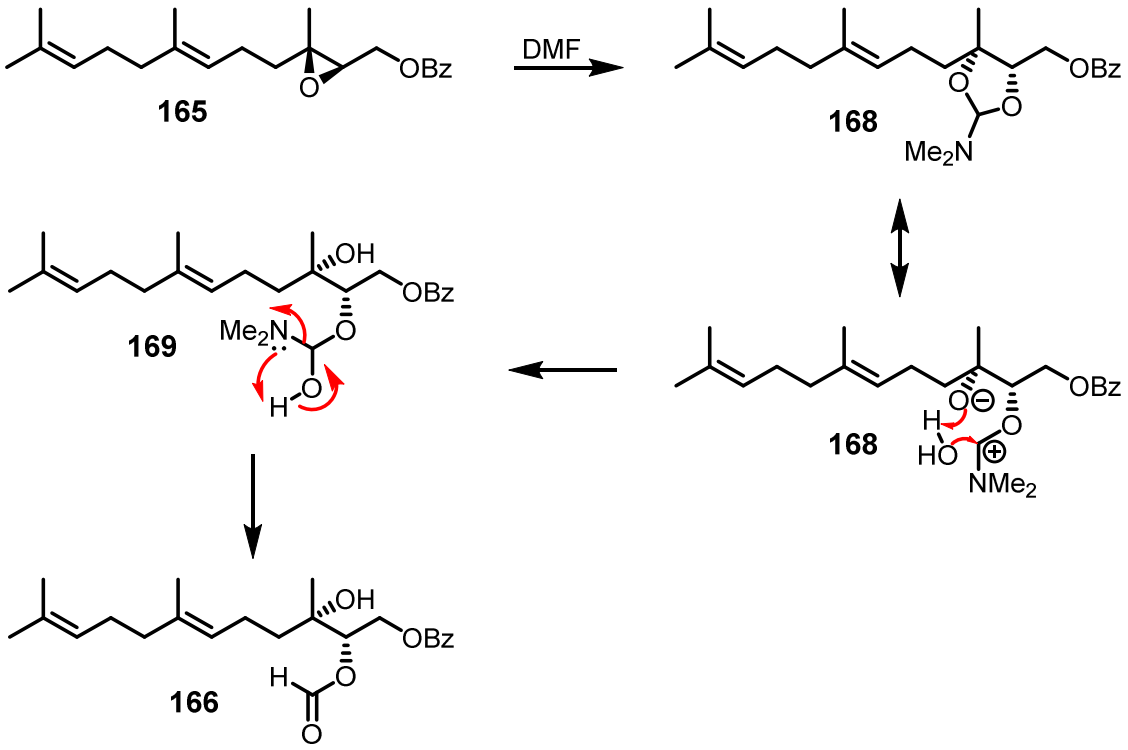
Schema 44: Allgemeine Reaktionsgleichung zur Öffnung der geschützten Epoxide.

Tab. 7: Verschiedene Schutzgruppen des primären Alkohols, verschiedene Bedingungen sowie erhaltene Produkte mit den erhaltenen Ausbeuten bei den säurevermittelten Öffnungen der Epoxide.

	PG	Bedingungen	Produkte	Ausbeute [%]
1	Bz	4.0 Äq. $HClO_4$, THF, RT	 **162**	27
2	Bz	20 mol% $HClO_4$ DMF, RT	 **166**	26
3	TBDPS	1. 1.5 Äq. $HClO_4$, DMF/H_2O, RT 2. 0.16 Äq. K_2CO_3, MeOH, RT	 **167**	55

Epoxid **165** wurde mit 4.0 Äquivalenten Perchlorsäure in Tetrahydrofuran umgesetzt und nach vollständigem Umsatz wurden hierbei nur schlechte 27% des monogeschützten Triols **162** isoliert (**Tab. 7**, Eintrag **1**). Als Grund hierfür wird vermutet, dass das Lösungsmittel Tetrahydrofuran unter den stark sauren Bedingungen polymerisiert ist, wodurch keine Säure mehr für die Öffnung des Epoxids zur Verfügung stand. Für **162** ergab sich eine Gesamtausbeute von 21% über drei Stufen, ausgehend von (*E*,*E*)-Farnesol (**30**).

Die Epoxidöffnung von **165** sollte nun in einem anderen Lösungsmittel durchgeführt werden. Hierfür wurde *N*,*N*-Dimethylformamid verwendet. Um mildere Bedingungen zu schaffen, wurden hierbei nur 20 mol% Perchlorsäure verwendet (**Tab. 7**, Eintrag **2**). Nach vollständigem Umsatz des Startmaterials wurden schlechte 26% des Ameisensäureesters **166** erhalten. Als Grund hierfür wurde eine Reaktion mit dem Lösungsmittel angenommen, wodurch es zur Bildung des Esters (**166**) kam (**Schema 45**).



Schema 45: Vorgeschlagener Mechanismus zur Bildung von Ameisensäureester **166**.

Im vorgeschlagenen Mechanismus (**Schema 45**) addiert zunächst *N*,*N*-Dimethylformamid unter Acetal-Bildung an das Epoxid von **165**. Als nächstes wird Wasser an das Acetal addiert, wobei dieses zur 2-Position geöffnet wird. Unter Abgabe von Dimethylamin wird ein Carbonyl gebildet und es entsteht der Ameisensäureester **166**.[171]

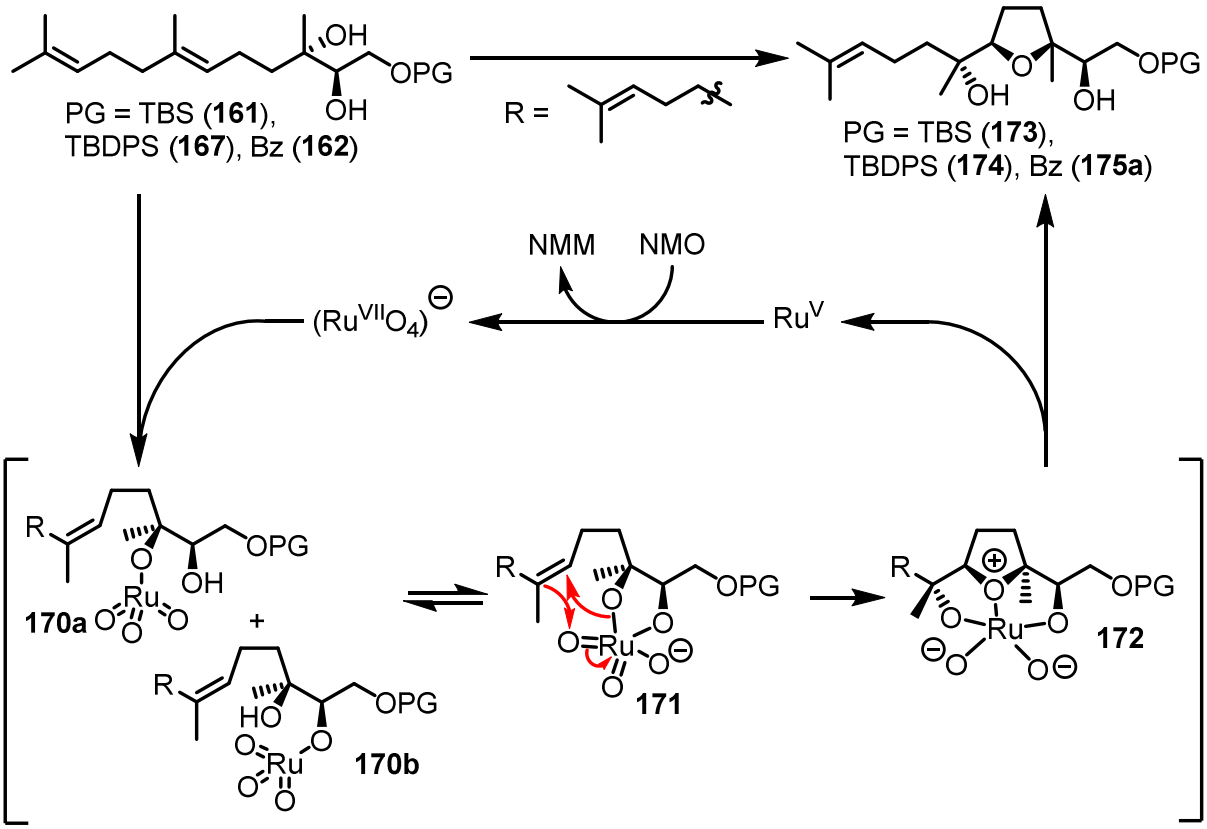
Für die Öffnung des Epoxids in **164** wurden zunächst 1.5 Äquivalente Perchlorsäure zugegeben. Nach vollständigem Umsatz des Epoxids wurde dann der entstandene Ameisensäureester mit Kaliumcarbonat in Methanol gespalten (**Tab. 7**, Eintrag **3**). Hierbei wurden moderate 55% des monogeschützten Triols **167** erhalten. Somit wurden für das einfach *tert*-Butyldiphenylsilyl-geschütze Triol (**167**) moderate 49% Gesamtausbeute über drei Stufen, ausgehend von (*E*,*E*)-Farnesol (**26a**), erhalten.

Die erzielten Gesamtausbeuten über drei Stufen, wobei zunächst das Epoxid geöffnet und dann der primäre Alkohol geschützt wurde, waren deutlich besser als die Gesamtausbeuten, für die zunächst der primäre Alkohol geschützt und im Anschluss das Epoxid geöffnet wurde.[108]

Den nächsten Schritt in der geplanten Totalsynthese stellte die oxidative Cyclisierung mittels Tetrapropylammoniumperruthenat (TPAP) dar. Hierfür wurden die geschützten Triole **161** (TBS), **167** (TBDPS) sowie **162** (Bz) als Ausgangs-verbindungen eingesetzt. Wie in

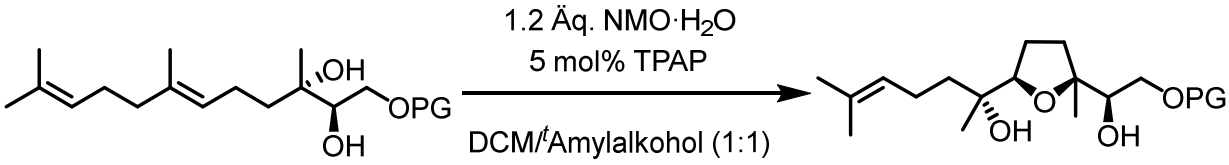
Schema 46 zu erkennen ist, würde ein doppeltgeschütztes Substrat die Bildung der cyclischen Ruthenatester nicht zulassen, wodurch keine Cyclisierung zu einem THF-Motiv möglich wäre.[108]

Mechanistisch betrachtet (**Schema 46)** greift zunächst das Perruthenat das Glycol des Substrates an und es kommt zur Bildung eines der beiden abgebildeten Monoester (**151**/**152**). Die beiden Monoester stehen im Gleichgewicht mit dem fünfgliedrigen cyclischen Rutheniumdiester (**153**). Das doppeltaktivierte Übergangsmetall in diesem Schlüssel-intermediat ist elektrophil und carbophil genug, um mit der C-C-Doppelbindung eine [3+2]-Cycloaddition durchzuführen. Eine Hydrolyse liefert dann den THF-Diol und eine Ruthenium(V)-Spezies, welche durch NMO reoxidiert wird. Dadurch entsteht erneut das Perruthenat, in welchem Ruthenium die Oxidationszahl (VII) trägt. Dieses kann erneut eine oxidative Cyclisierung durchführen.[108]



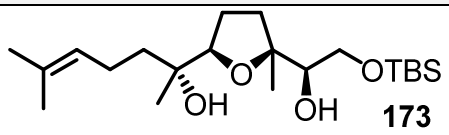
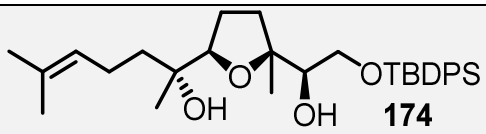
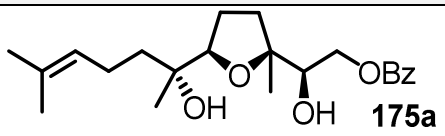
Schema 46: Vorgeschlagener Mechanismus der oxidativen Cyclisierung mittels TPAP.[108]

Eine Reaktionsgleichung für die durchgeführten oxidativen Cyclisierungen ist in **Schema 47** gezeigt.



Schema 47: Allgemeine Reaktionsgleichung für die oxidative Cyclisierung der als Triole.

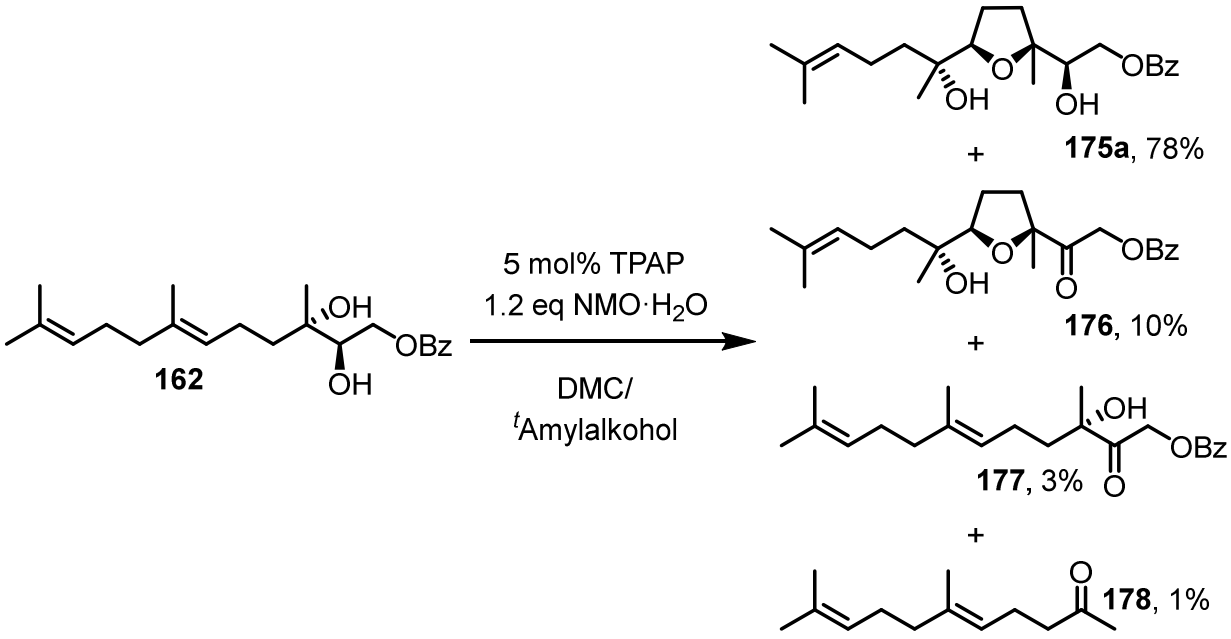
Tab. 8: Schutzgruppen am primären Alkohol des Substrats bei der oxidativen Cyclisierung sowie Produkte mit Ausbeuten.

	PG	Produkt	Ausbeute [%]
1	TBS	 **173**	61
2	TBDPS	 **174**	7
3	Bz	 **175a**	78

Bei den für die oxidativen Cyclisierungen verwendeten Substraten handelte es sich um die als *tert*-Butyldimethylsilyl-, *tert*-Butyldiphenylsilylether sowie als Benzoat monogeschützten Triole **161**, **167** und **162**. Für die Reaktion wurden 1.2 Äquivalente NMO Monohydrat sowie 5 mol% TPAP zugegeben. Nach beendeter Reaktion konnten für alle Substrate die cyclisierten Produkte isoliert werden. Das als *tert*-Butyldimethylsilylether geschützte Produkt **173** wurde mit einer guten Ausbeute von 61% isoliert (**Tab. 8**, Eintrag **1**). Von dem als *tert*-Butyldiphenylsilylether geschützten Produkt **174** wurde nur eine schlechte Ausbeute von 7% bzw. 8% basierend auf rückgewonnenem Startmaterial erzielt (**Tab. 8**, Eintrag **2**). Die erreichte niedrigere Ausbeute hierbei könnte in der Größe der Schutzgruppe begründet sein. Dadurch ist es dem Perruthenat nicht mehr ohne weiteres möglich, sich an die Alkohole anzunähern und somit die für die Entstehung des THF-Ringes essentiellen Rutheniumdi- und –triester zu bilden. Bei der oxidativen Cyclisierung des als Benzoat monogeschützten Triols **175a** wurde eine Ausbeute von 78% erhalten (**Tab. 8**, Eintrag **3**).

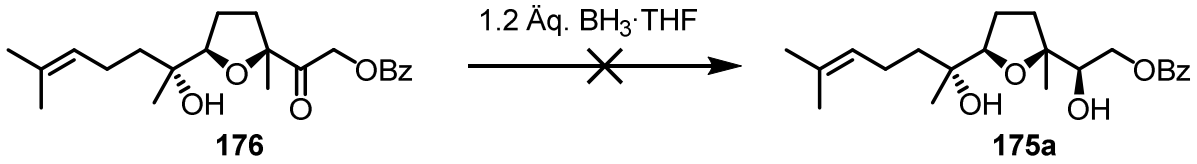
Aufgrund der Tatsache, dass bei der oxidativen Cyclisierung des als Benzoat monogeschützten Triols **175a** eine Vielzahl an Nebenprodukten dünnschichtchromatographisch detektiert werden konnten, wurde diese Cyclisierung weiter untersucht, um etwaige Nebenprodukte zu identifizieren und gegebenenfalls zu unterdrücken.
Für die in **Schema 48** gezeigte oxidative Cyclisierung wurde Substrat **162** mittels Tetrapropylammoniumperruthenat zum THF **175a** umgesetzt. Es ergab sich eine Ausbeute

von sehr guten 78% für das enantiomerenreine THF-Diol **175a**. Neben diesem fielen 10% eines Produktes an, bei welchem der entstandene sekundäre Alkohol zum Keton weiteroxidiert worden war (**176**). Des Weiteren wurden 3% des Hydroxyketons **177** erhalten. Dieses Produkt ging aus einer TPAP-katalysierten Oxidation des sekundären Alkohols im linearen Substrat (**162**) hervor. Ein weiteres Produkt, welches isoliert wurde, stellt das Keton **178** dar. Dieses ging aus einer TPAP-vermittelten Glycol-Spaltung des Startmaterials **162** hervor.[172] Methylketon **178** wurde mit einer Ausbeute von 1% erhalten. Die Bildung aller Nebenprodukte lässt sich somit mechanistisch leicht erklären und es ist offensichtlich, dass eine Unterdrückung insbesondere der unerwünschten Nebenprodukte (**176** und **177**) nicht ohne weiteres möglich ist, da sie über dieselben Intermediate (**170** bzw. **171** in **Schema 46**) gebildet werden, wie das gewünschte Cyclisierungsprodukt. Aus Studien innerhalb der Arbeitsgruppe ist bekannt, dass sich Alkoholoxidationsprodukte durch den Einsatz von tertiären Alkoholen als Kosolvenzien weitgehend unterdrücken lassen. Allerdings ist mit dem hier genutzten Protokoll in dieser Hinsicht bereits das Maximum ausgeschöpft. Ein aussichtsreicher Ansatz zur Steigerung der Effizienz des Gesamtprozesses besteht möglicherweise im Recycling des Ketons (**176**) durch nachfolgende Reduktion.



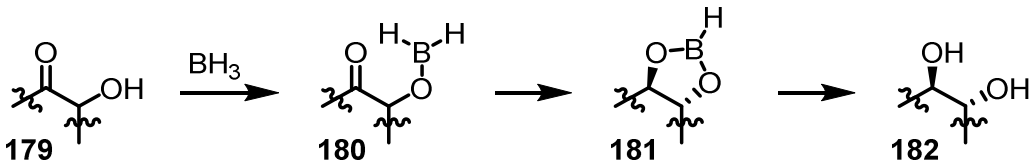
Schema 48: Oxidative Cyclisierung von **162**.

Um das cyclische Keton **176** in der Totalsynthese ebenfalls nutzen zu können, wurden Versuche durchgeführt, dieses diastereoselektiv zu **175a** zu reduzieren. Zunächst wurde die von BROWN *et al.* beschriebene Methode zur Reduktion von Hydroxy-Ketonen angewendet, welche in **Schema 49** gezeigt ist.[173]



Schema 49: Versuch zur Reduktion von **176** mittels Boran-THF-Komplex.

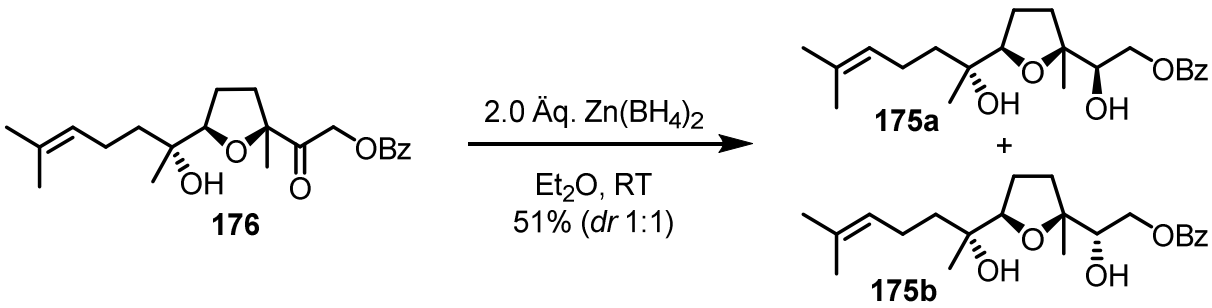
Für die in **Schema 49** dargestellte Reduktion wurden 1.2 Äquivalente eines Boran-Tetrahydrofuran-Komplexes verwendet. Die Reaktion zeigte keinen Umsatz, was vermutlich darin begründet ist, dass der Abstand zwischen dem Keton und dem freien Alkohol in **176** zu groß ist bzw. dass der Abstand zwischen dem Alkohol und dem zu reduzierenden Keton zu groß ist, was zu einer Unterbindung der Reaktion führt.



Schema 50: Mechanismus zur Reduktion von Hydroxy-Ketonen mittels Boran.

In **Schema 50** findet zunächst, unter Freisetzung von Wasserstoff, die Addition von Boran an den freien Alkohol statt. Als nächstes bildet sich ein fünfgliedriges, cyclisches Intermediat (**181**), bei welchem eine *trans*-Konfiguration vorliegt. Abschließend erfolgt eine Hydrolyse, wodurch das *trans*-Diol **182** freigesetzt wird. Im Fall des hier durchgeführten Versuchs zur Reduktion würde die *trans*-Selektivität dieser Methode die gewünschte Konfiguration des sekundären Alkohols erzwingen. Jedoch müsste im vorliegenden Fall intermediär ein achtgliedriger Ring gebildet werden, was vermutlich der Grund dafür ist, dass die Reaktion nicht ablief.

Als nächstes wurde Zinkborhydrid als Reagenz für die Reduktion verwendet, um zu überprüfen, ob für **176** überhaupt eine Reduktion möglich ist.[174]



Schema 51: Reduktion von **176** mittels Zinkborhydrid.

Bei der in **Schema 51** durchgeführten Reduktion wurden als Reduktionsmittel 2.0 Äquivalente Zinkborhydrid benutzt.[174] Nach beendeter Reaktion wurden moderate 51% eines 1:1-Diastereomerengemisches erhalten, was mittels NMR-Analyse (**Abb. 22**) nachgewiesen werden konnte.

In **Abb. 22** sind die ^{1}H-NMR-Spektren vom gewünschten Produkt (**175a**) in grün und vom erhaltenen Diastereomerengemisch in rot dargestellt. Gezeigt ist der Ausschnitt von 4.70–4.15 ppm, in welchem die Signale der zwei Protonen an C1 gezeigt sind. Die Signale in rot zeigen jeweils ein Integral von 1, womit gezeigt ist, dass es sich um ein Diastereomerengemisch handelt. Die Signale bei 4.64 und 4.24 ppm überlagern in beiden Spektren, wodurch gezeigt ist, dass der gewünschte Alkohol (**175a**) im Diastereomerengemisch enthalten ist.

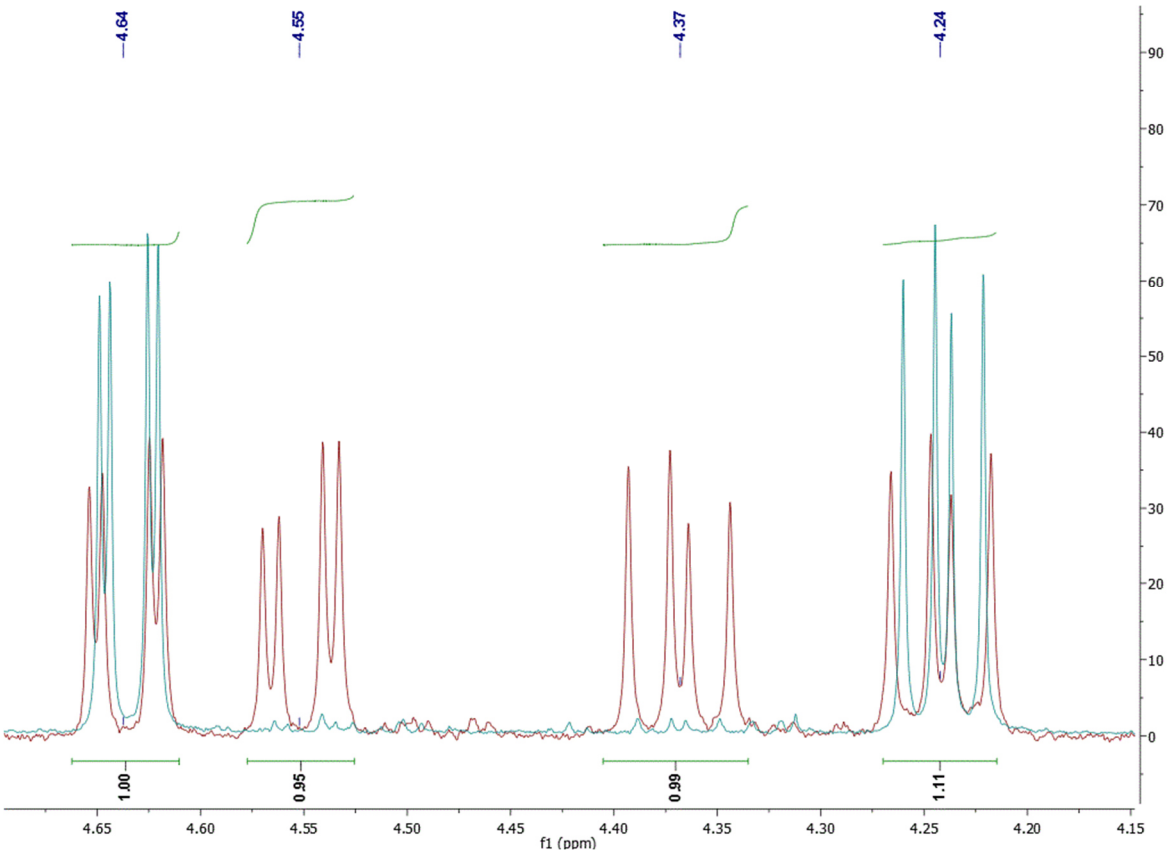
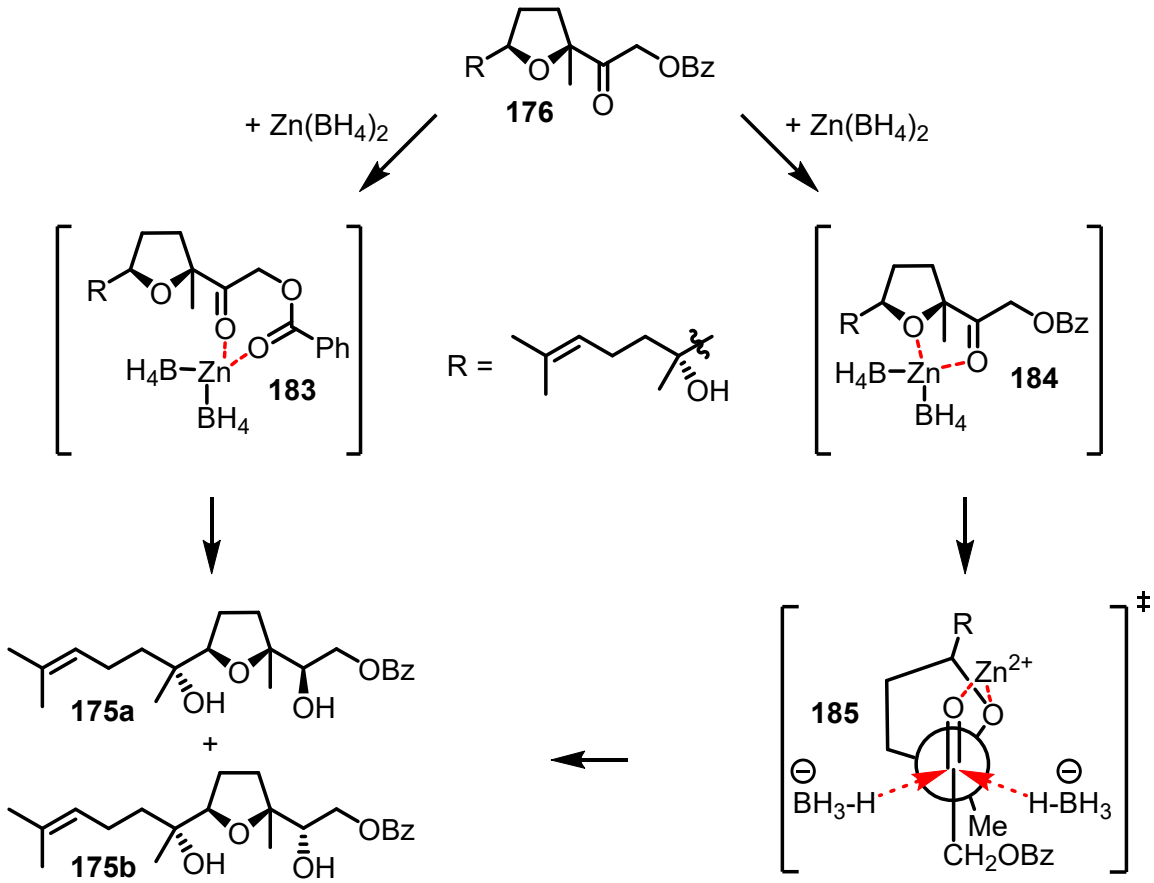


Abb. 22: Der Bereich von 4.70–4.15 ppm im ^{1}H-NMR-Spektrum vom Diastereomerengemisch aus **175a** und **175b**, in welchem die Protonen an C1 gezeigt sind. Das grüne Spektrum zeigt das gewünschte THF-Diol, welches aus der oxidativen Cyclisierung erhalten wurde und das rote zeigt das bei der Reduktion erhaltene Diastereomerengemisch.

In **Schema 52** sind zwei denkbare Mechanismen zur Bildung des Diastereomeren-gemisches dargestellt. Auf dem linken Pfad wird zunächst das Zink(II)ion vom Carbonyl-Sauerstoffatom des Ketons sowie vom Carbonyl-Sauerstoffatom der Benzoatgruppe koordiniert. Dadurch bildet sich ein siebengliedriges Intermediat (**183**). Ausgehend von diesem Intermediat (**183**)

findet der nucleophile Angriff eines Hydrid-Anions an das Carbonyl-Kohlenstoffatom statt. Hierbei wird der Angriff einzig durch die Substituenten am benachbarten chiralen Kohlenstoffatom im THF-Ring dirigiert. Diese sind zum einen eine Methylgruppe und zum anderen eine Methylengruppe sowie das Ringsauerstoffatom. Aufgrund der Tatsache, dass eine freie Drehbarkeit um die Bindung zwischen Carbonyl und THF-Ring herrscht, liegt keine bevorzugte Konformation vor. Somit ist der Angriff des Hydrid-Anions von keiner Seite bevorzugt.

Auf dem rechten Pfad wird das Zink(II)ion zum einen vom Carbonyl-Sauerstoffatom des Ketons und zum anderen vom Ring-Sauerstoffatom des THF-Rings koordiniert. Dadurch bildet sich ein günstigeres fünfgliedriges Intermediat (**184**). Aus der folgenden NEWMAN-Projektion (**185**) wird deutlich, dass das Hydrid-Ion auch hier von beiden Seiten angreifen kann, da auf keiner Seite ein Rest vorhanden ist, welcher den Angriff abschirmen könnte.[175]



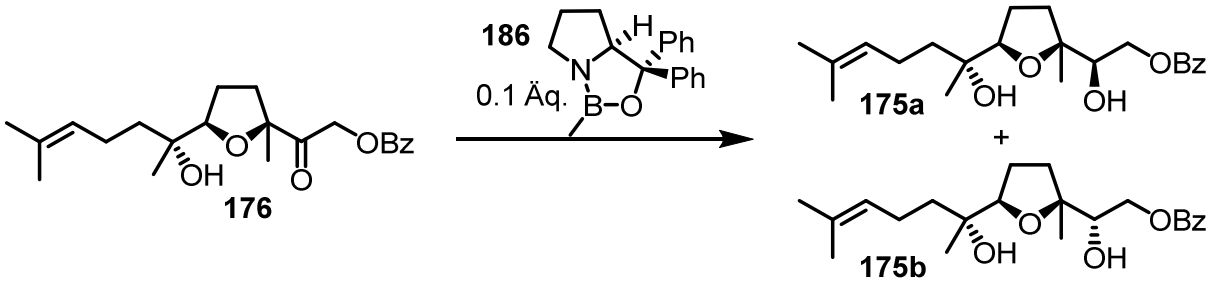
Schema 52: Angenommener Mechanismus zur Reduktion von Keton **176** mittels Zinkborhydrid.

Auch lässt sich für diesen Fall das einfache FELKIN-ANH-Modell nicht anwenden, da es zu einer Koordination des Zink(II)ions durch die Sauerstoffatome kommt. In diesem CRAM-Chelat-Modell[176] greift das Nucleophil im BÜRGI-DUNITZ-Winkel von der weniger gehinderten Seite an, welche es in diesem speziellen Fall nicht gibt. Es kann nicht eindeutig gesagt werden, welcher der beiden Pfade aus **Schema 52** bevorzugt ist und demzufolge durchlaufen wird. Im

linken Pfad wird das Zink(II)ion von zwei Carbonyl-Sauerstoffen koordiniert. Gemäß dem HSAB-Konzept[177] stellt das Zink(II)ion eine harte Säure dar und die Carbonyl-Sauerstoffe eine härtere Base als das Ring-Sauerstoffatom im THF-Ring. Demzufolge würde dieser Pfad bevorzugt werden. Auf dem rechten Pfad wird jedoch ein Übergangszustand durchlaufen, welcher fünfgliedrig und damit dem siebengliedrigen des linken Pfads thermodynamisch bevorzugt ist. [178–180]

Die Annahme, dass das Hydrid-Ion in beiden Betrachtungsweisen von beiden Seiten angreifen kann, deckt sich mit den experimentellen Befunden, da hier ein 1:1-Diastereomerengemisch erhalten wurde.

Mit dieser Reaktion wurde gezeigt, dass eine Reduktion zum sekundären Alkohol prinzipiell möglich ist. Für die hier bearbeitete Totalsynthese ist die Reduktion mittels Zinkborhydrid allerdings von keinem großen Nutzen, da nur eines der beiden Diastereomere benötigt wird. Aus diesem Grund wurden im Folgenden Reduktionen untersucht, in denen der chirale COREY-BAKSHI-SHIBATA-Katalysator (*S*)-2-Methyl-CBS-oxazaborolidin **186** verwendet wurde, um die gewünschte Stereochemie zu erhalten.[181]



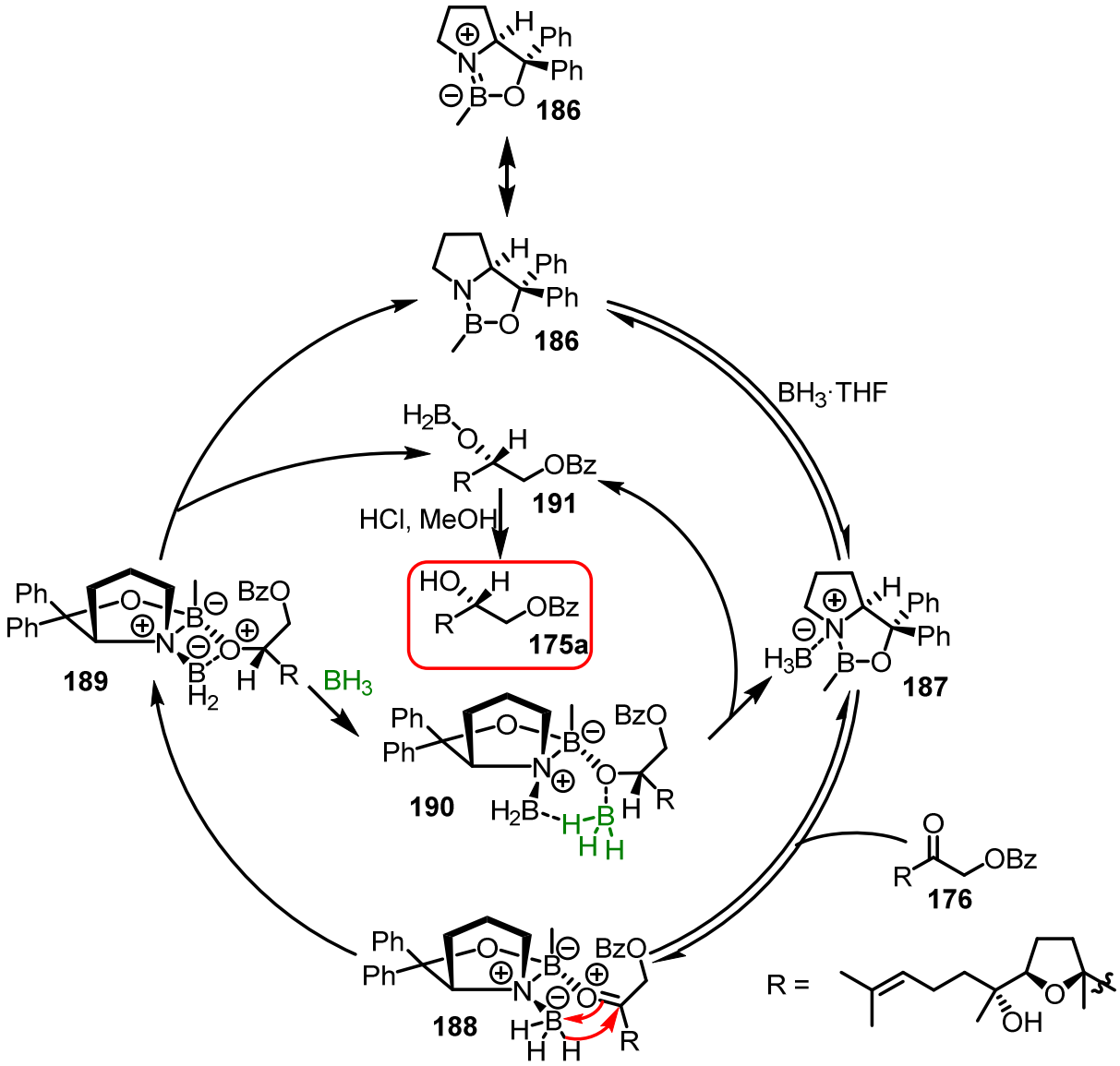
Schema 53: Allgemeine Reaktionsgleichung für die CBS-Reduktion von **176**.

Bei der in **Schema 53** dargestellten Reduktion wurden das verwendete Boran sowie die Reaktionstemperatur variiert. Eine Auflistung der variierten Parameter sowie der erhaltenen Ergebnisse findet sich in **Tab. 9**.

Tab. 9: Variierte Reaktionsparameter bei der CBS-Reduktion. Aufgelistet sind die verwendeten Borane, die Temperatur, die Reaktionszeit sowie die erhaltenen Ausbeuten und Diastereomerenverhältnisse (*dr*).

	Äq. Boran	Boran	T	t	Ausbeute [%]	*dr* (175a:175b)
1	2.0	BH_3·THF	RT	3 d	60	5:1
2	2.0	BH_3·THF	65 °C	36 h	15	2:1
3	3.0	Catecholboran	RT	18 h	43	10:1

Aus **Tab. 9** ist zu erkennen, dass die höchste Ausbeute in Eintrag **1** zu finden ist. Es wurde eine gute Ausbeute von 60% und ein Diastereomerenverhältnis von 5:1 zugunsten des gewünschten Isomers erzielt. Hierfür wurden 2.0 Äquivalente des Boran-Tetrahydrofuran-Komplexes verwendet. Die Reaktion wurde für drei Tage bei Raumtemperatur durchgeführt. Eine Temperaturerhöhung auf 65 °C und eine Verringerung der Reaktionszeit auf die Hälfte (36 Stunden) resultierte in einer Verschlechterung der Ausbeute auf schlechte 15%. Auch das Diastereomerenverhältnis verschlechterte sich von 5:1 auf 2:1. COREY *et al.* beschreiben, dass bei sterisch anspruchsvollen Molekülen eine Erhöhung der Temperatur in höheren Ausbeuten resultieren soll,[182] was hier jedoch nicht bestätigt werden konnte. Beim Vergleich der Einträge **1** und **2** aus **Tab. 9** ist zu sehen, dass nicht die gleiche Reaktionszeit verwendet wurde, allerdings wurden beide Reaktionen nach vollständigem Umsatz des Ketons beendet.



Schema 54: Mechanismus der CBS-Reduktion von **176** mittels (*S*)-2-Methyl-CBS-oxazaborolidin (**186**).[182,183]

Eintrag **3** zeigt die Verwendung von 3.0 Äquivalenten Catecholboran bei Raumtemperatur und einer Reaktionszeit von 18 Stunden. Hierbei wurde eine moderate Ausbeute von 43% mit dem besten Diastereomerenverhältnis von 10:1 beobachtet. Auch hier wurden die Verhältnisse mittels NMR-Analytik bestimmt.
Der zugrundeliegende Mechanismus der CBS-Reduktion mit dem verwendeten CBS-Katalysator **169** ist **Schema 54** dargestellt.

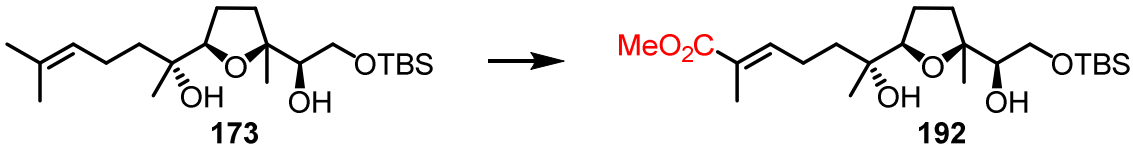
In **Schema 54** findet im ersten Schritt die Anlagerung des Borans an den Katalysator (**186**) statt, woraus der Komplex **187** gebildet wird. Es folgt die Addition des zu reduzierenden Ketons **176**. Das Boratom im Ring des aktiven Katalysators **187** reagiert als LEWIS-Säure, indem es an das Carbonyl-Sauerstoffatom des Ketons **176** addiert und somit den Komplex **188** bildet. Aus diesem Komplex (**188**) heraus erfolgt im nächsten Schritt der Hydridtransfer. Dabei wird ein Hydrid-Ion vom Boran, welches zuvor an das Stickstoffatom des Katalysators komplexiert wurde, auf den Carbonyl-Kohlenstoff des Ketons übertragen. Dabei wird die π-Bindung zwischen Sauerstoff und Kohlenstoff gebrochen und es entsteht eine neue σ-Bindung vom Sauerstoff- zum Boratom des Borans. Es entsteht das viergliedrige Intermediat **189**. Nun werden zwei mögliche Verläufe unterschieden. Im ersten dieser Verläufe wird ein weiteres Boran komplexiert, wodurch ein sechsgliedriges Intermediat (**190**) entsteht. Unter Abgabe des aktiven Katalysators **187** wird ein Molekül des Borans (**191**) freigesetzt. Im zweiten möglichen Verlauf kann von Komplex **189** direkt das Boran (**191**) abgespalten werden, wodurch zusätzlich der nicht-aktivierte Katalysator **186** zurückgewonnen werden würde. In beiden Fällen würde der Katalysator dem Kreislauf wieder zugeführt werden, jedoch an anderer Stelle. Das Boran (**174**), welches auf beiden Wegen erhalten wird, wird dann im Zuge der Aufarbeitung mittels Chlorwasserstoff und Methanol gespalten, wodurch der Alkohol (**175a**) erhalten wird.[182,183]

Die durchgeführten Reduktionen lieferten Ausbeuten von höchstens 60%. In diesem Fall betrug das Diastereomerenverhältnis allerdings nur 5:1. Im Falle des besten Verhältnisses von 10:1, welches erhalten wurde, betrug die Ausbeute aber nur moderate 43%. Auch war eine säulenchromatographische Trennung der beiden Diastereomere nicht möglich. Die Menge an Keton **176**, welches bei der oxidativen Cyclisierung erhalten wird, beträgt maximal 10%. Somit ist an dieser Stelle zu überlegen, ob es ökonomisch ist, das anfallende Nebenprodukt für die Totalsynthese von Achillifolin (**78**) überhaupt zu verwerten.

3.4 Einführung des Methylesters in das THF-Fragment

Wie **Schema 28** zu entnehmen ist, wird für den weiteren Verlauf der Totalsynthese ein *α*,*β*-ungesättigter Ester benötigt.

Aus diesem Grund sollte im nächsten Schritt die *trans*-ständige vinylische Methylgruppe in einen Ester umgewandelt werden (**Schema 55**).

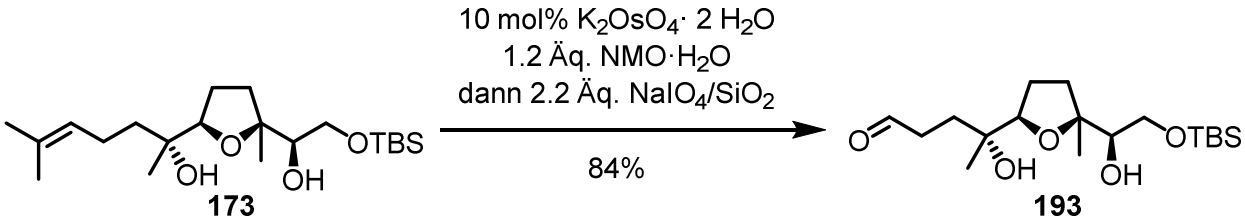


Schema 55: Einführung eines Methylesters.

Die Funktionalisierung der Doppelbindung wurde an dieser Stelle der Sequenz vorgenommen, da zum einen der Methylester nicht anfällig gegenüber der darauffolgenden Oxidation des primären Alkohols ist. Zum anderen war die Befürchtung, dass der ebenfalls benötigte Aldehyd unter den Bedingungen für die Funktionalisierung der Doppelbindung nicht beständig sein könnte.

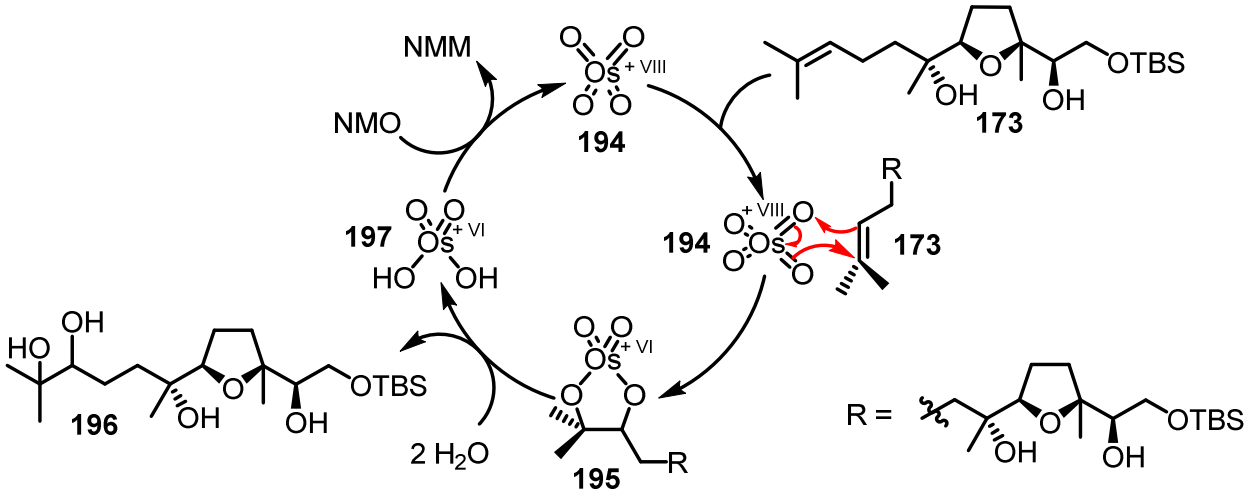
3.4.1 Einführung des Methylesters über eine WITTIG-Reaktion

Um den Methylester einzuführen, wurde die Doppelbindung in **173** zunächst mittels modifizierter LEMIEUX-JOHNSON-Reaktion[141] oxidativ gespalten. Der generierte Aldehyd **193** wird nachfolgend mit einer WITTIG-Reaktion[142] in den ungesättigten Ester überführt.



Schema 56: Modifizierte LEMIEUX-JOHNSON-Reaktion an **193**.

Für die in **Schema 56** dargestellte Modifikation der LEMIEUX-JOHNSON-Reaktion wurde Olefin **173** zunächst mit 1.2 Äquivalenten NMO Monohydrat sowie 10 mol% Kaliumosmat Dihydrat in ein Glycol überführt, indem die Doppelbindung dihydroxyliert wurde.

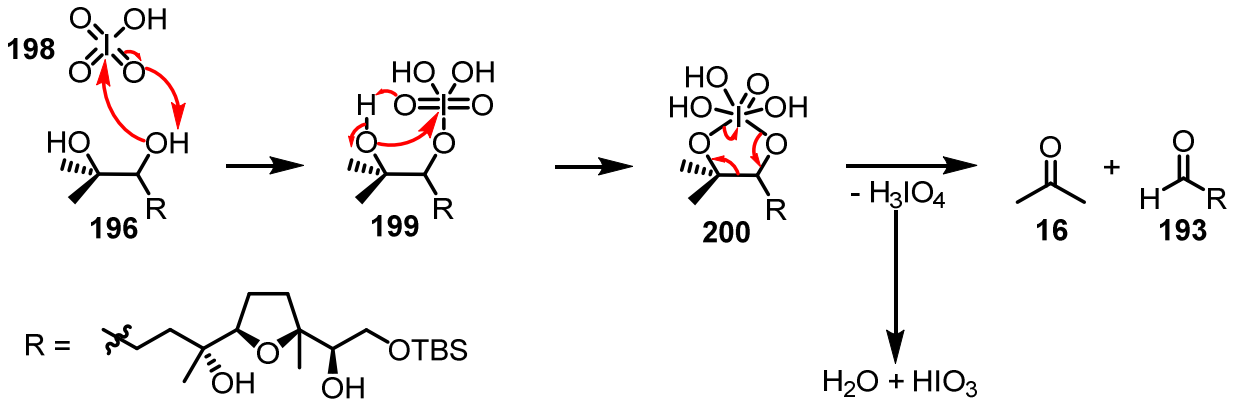


Schema 57: Mechanismus der Dihydroxylierung von **173**.

Der in **Schema 57** dargestellte Mechanismus entspricht dem einer UPJOHN-Dihydroxylierung.[147]

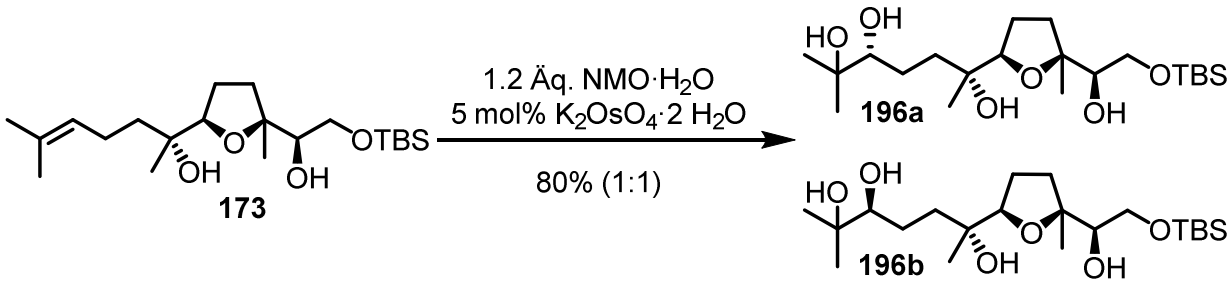
Aus dem eingesetzten Kaliumosmat wird *in situ* das für diese Reaktion notwendige Osmiumtetroxid generiert, in welchem Osmium die Oxidationszahl +8 besitzt. Nach Annäherung des Alkens **173** bildet sich ein Osmatdiester. In diesem fünfgliedrigen, cyclischen Intermediat besitzt Osmium die Oxidationszahl +6. Durch Hydrolyse wird das Diol **196** freigegeben und das Osmium verbleibt als $Os(OH)_2O_2$ mit der Oxidationszahl +6. Im letzten Schritt des Katalysecyclus reoxidiert NMO das Osmium(VI) zu Osmiumtetroxid, wodurch sich der Kreis schließt und das Osmium wieder als katalytisch aktive Spezies zur Verfügung steht.

Den zweiten Schritt der LEMIEUX-JOHNSON-Reaktion stellt eine Periodat-vermittelte oxidative Spaltung des soeben generierten Glycols dar und ist unter dem Namen MALAPRADE-Reaktion bekannt.[184] Hierfür wurden nach vollständigem Umsatz von Alken **173** 2.2 Äquivalente Natriumperiodat zugegeben.



Schema 58: Mechanismus der MALAPRADE-Reaktion am Beispiel von Glycol **196**.

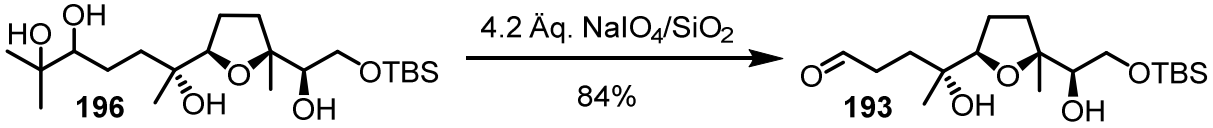
Bei einer Glycolspaltung (**Schema 58)** findet zunächst die Bildung eines Monoesters der Periodsäure mit einer der Hydroxygruppen von Glycols **196** statt. Im nächsten Schritt bildet sich der fünfgliedrige, cyclische Diester der Iod(VII)säure. Dieser zerfällt unter Eliminierung von H_3IO_4, welches zu Wasser sowie Iodsäure zerfällt, und zwei Carbonyl-Verbindungen werden frei. In dem hier beschriebenen konkreten Fall handelt es sich zum einen um Aceton (**16**) und zum anderen um Aldehyd **193**. Bei der durchgeführten Modifikation der LEMIEUX-JOHNSON-Reaktion wurde der gewünschte Aldehyd **193** mit einer sehr guten Ausbeute von 84% erhalten. Der Aldehyd **193** wurde außerdem dargestellt, indem die beiden Schritte der LEMIEUX-JOHNSON-Reaktion getrennt durchgeführt wurden. Dafür wurde das Alken **173** zunächst über eine UPJOHN-Dihydroxylierung durch Zugabe von 1.2 Äquivalenten NMO Monohydrat sowie 5 mol% Kaliumosmat Dihydrat in das Glycol **196** überführt.



Schema 59: UPJOHN-Dihydroxylierung von Alken **173**.

Bei der Dihydroxylierung von Alken **173** wurde eine gute Ausbeute von 80% erzielt. Das erhaltene Produkt wurde als 1:1-Diastereomerengemisch isoliert, was NMR-analytisch bestimmt wurde. Die Tatsache, dass das Glycol als Diastereomerengemisch vorlag, ist nicht problematisch, da die entstandenen Stereozentren im folgenden Schritt wieder entfernt werden.

Das Glycol (**196**) wurde dann mittels MALAPRADE-Reaktion oxidativ gespalten und Aldehyd **193** erhalten. Hierfür wurde Glycol **196** mit 4.2 Äquivalenten Natriumperiodat versetzt und dadurch zu Aldehyd **193** gespalten.

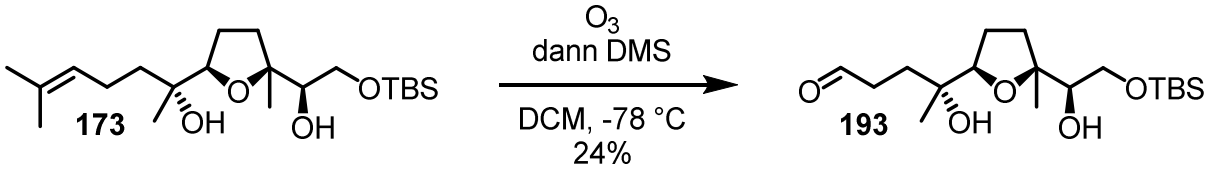


Schema 60: MALAPRADE-Reaktion mit Glycol **196** als Startmaterial.

Bei der in **Schema 60** gezeigten Reaktion wurde Aldehyd **193** mit einer guten Ausbeute von 84% erhalten. Bei den isoliert durchgeführten Teilschritten der LEMIEUX-JOHNSON-Reaktion wurde über zwei Stufen eine Gesamtausbeute von guten 67% erzielt. Ein Vergleich mit der

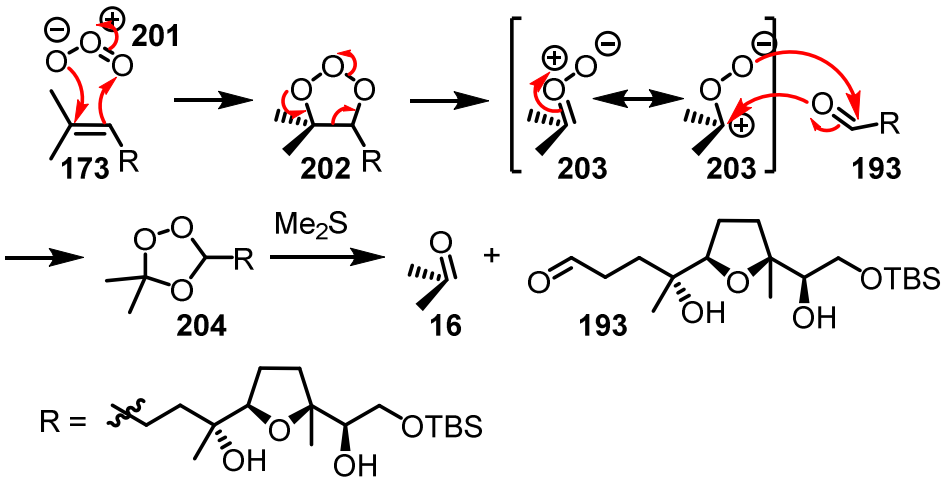
modifizierten LEMIEUX-JOHNSON-Reaktion zeigt also, dass die *One-Pot*-Reaktion eine um 17% höhere Ausbeute ergab.

Als Alternative zu den oben gezeigten Reaktionen zur Darstellung des Aldehyds **193**, wurde die Ozonolyse[107,185,186] untersucht. Hierzu wurde Alken **173** einer Ozon-Atmosphäre ausgesetzt. Die anschließende Aufarbeitung erfolgte mit Dimethylsulfit.



Schema 61: Ozonolyse von Alken **173**.

Bei der in **Schema 61** dargestellten Reaktion wurde eine schlechte Ausbeute von 24% erhalten. Der Mechanismus dieser Reaktion ist in **Schema 62** dargestellt.



Schema 62: Mechanismus der Ozonolyse von **173**.

In **Schema 62** wird zunächst ein Molekül Ozon an das Alken **173** addiert, wodurch das Primärozonid **202** gebildet wird. Der fünfgliedrige Ring zerfällt anschließend wieder und wird zum Sekundärozonid zusammengefügt. Durch Aufarbeitung unter reduzierenden Bedingungen bilden sich sowohl ein Molekül Aceton als auch ein Molekül Aldehyd **193**.
Die hierbei erzielten 24% Ausbeute stehen der Ausbeute von 84%, welche bei der modifizierten LEMIEUX-JOHNSON-Reaktion erhalten wurde, gegenüber.

Der Aldehyd **193** lag nicht in der wie in den vorhergegangenen Reaktionsschemata gezeigten Form, sondern in der wie in **Abb. 23** gezeigten Halbacetalform vor.

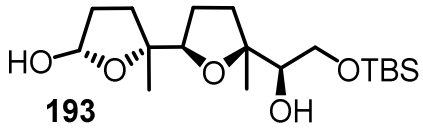
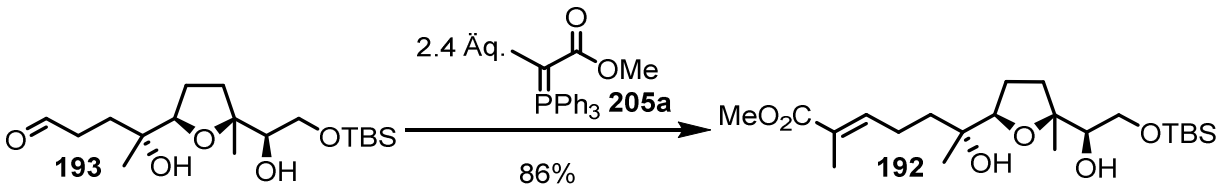


Abb. 23: Halbacetalform von Aldehyd **193**.

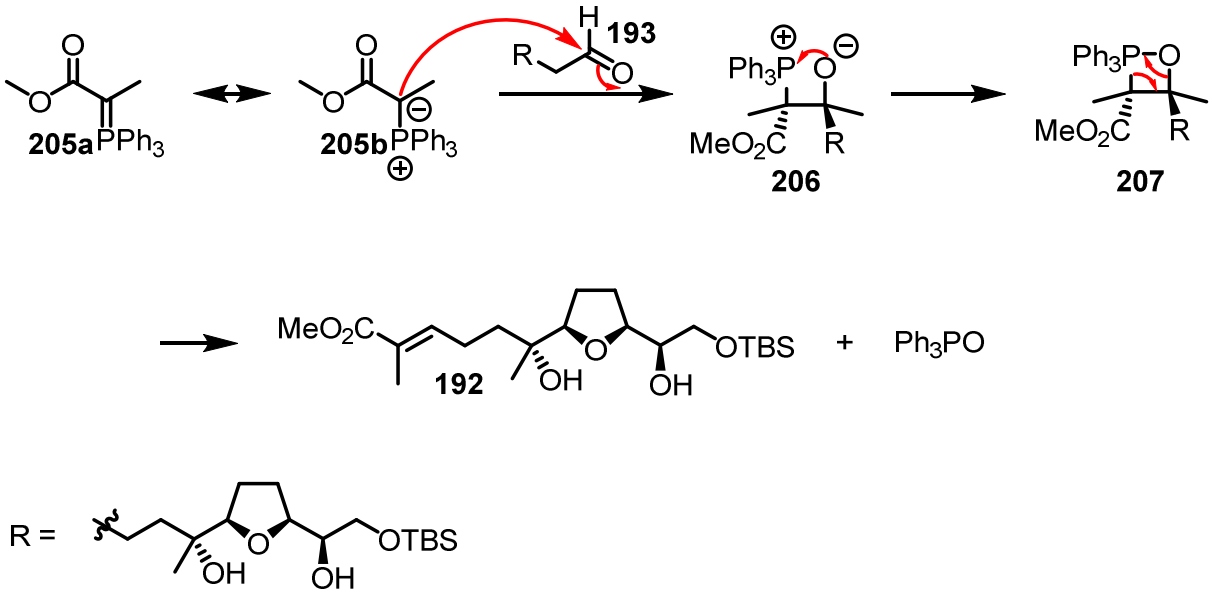
Das bicyclische Molekül **193** entstand durch intramolekulare Bildung eines Halbacetals, wodurch ein thermodynamisch sowie kinetisch günstiger fünfgliedriger Ring gebildet wurde. Dies konnte mittels NMR-Analyse nachgewiesen werden, unter anderem dadurch, dass im ^{1}H-NMR-Spektrum kein Signal eines Aldehyds vorlag.

Um den Methylester **192** zu erhalten, wurde im nächsten Schritt eine WITTIG-Reaktion durchgeführt. Hierfür wurden 2.4 Äquivalente des stabilisierten Ylens **192** mit Aldehyd **193** umgesetzt.



Schema 63: WITTIG-Reaktion von Aldehyd **193** zu Methylester **192**.

Bei der in **Schema 63** durchgeführten Reaktion wurde der Methylester **175** mit einer sehr guten Ausbeute von 86% erhalten. Da das verwendete Ylen **205a** ein stabilisiertes Ylen darstellt, ist eine Selektivität zugunsten des *E*-konfigurierten Produktes prädestiniert. Der Mechanismus dieser Reaktion ist in **Schema 64** gezeigt.



Schema 64: Mechanismus der durchgeführten WITTIG-Reaktion.

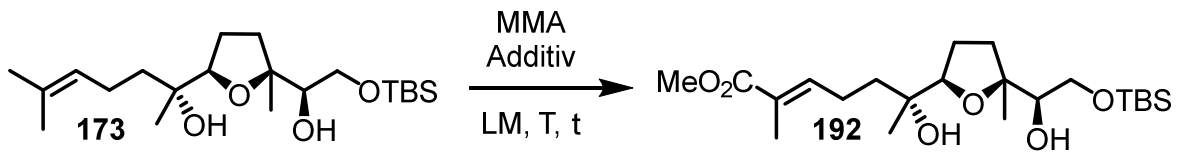
Das vorliegende Halbacetal (**193**) liegt zu geringen Anteilen im Gleichgewicht mit dem Aldehyd **193** vor, welcher die WITTIG-Reaktion eingeht.

Das Ylen **205a** steht im mesomeren Gleichgewicht mit dem Ylid **205b**. Der nucleophile Kohlenstoff des Ylids (**205b**) greift an dem Carbonyl-Kohlenstoffatom an, wodurch sich das Betain **206** bildet. Aufgrund der Oxophilie des Phosphors findet eine Cyclisierung zum viergliedrigen Ring, dem Oxaphosphetan **207**, statt. Da es sich bei dem verwendeten Ylen um ein stabilisiertes Ylen handelt, stellt sich bei der Bilduing des Oxaphosphetans ein Gleichgewicht zwischen der *cis*- und der *trans*-Form ein, da die Rückreaktionen in diesem Fall reversibel sind. Auf Grund der Tatsache, dass das die *trans*-Konfiguration thermodynamisch stabiler ist, verlagert sich das Gleichgewicht auf diese Seite. Im letzten Schritt zerfällt das trans-Oxaphosphetan (**207**) unter Freigabe des *E*-Alkens **192** sowie eines Moleküls Triphenylphosphinoxid. Bei dieser Reaktion ist die Bildung des thermodynamisch stabilen Phosphinoxids die Triebkraft.

3.4.2 Einführung des Methylesters mittels Kreuzmetathese

In Kapitel 3.4.1 wurde gezeigt, dass es möglich ist, den Methylester in **173** über eine Reaktionssequenz einzuführen, in der zunächst eine modifizierte LEMIEUX-JOHNSON- und anschließend eine WITTIG-Reaktion durchlaufen werden. Die Sequenz beinhaltet allerdings drei Schritte, wenn die durchgeführte Modifikation der LEMIEUX-JOHNSON-Reaktion als zwei Schritte betrachtet wird. Aus diesem Grund war hier die Überlegung, ob dies auch in einem Schritt möglich wäre. Als logische Alternative schien eine Kreuzmetathese hierfür geeignet zu sein. Als Kupplungspartner wäre dabei Methylmethacrylat geeignet, welches kommerziell erhältlich ist.

Bei der Kreuzmetathese wurde versucht, **173**, unter Verwendung eines GRUBBS-Katalysators der zweiten Generation, mit Methylmethacrylat (MMA) umzusetzen. Die allgemeine Reaktionsgleichung ist in **Schema 65** abgebildet und die variierten Parameter samt der erhaltenen Ausbeuten sind **Tab. 10** zu entnehmen.[143,187–189]



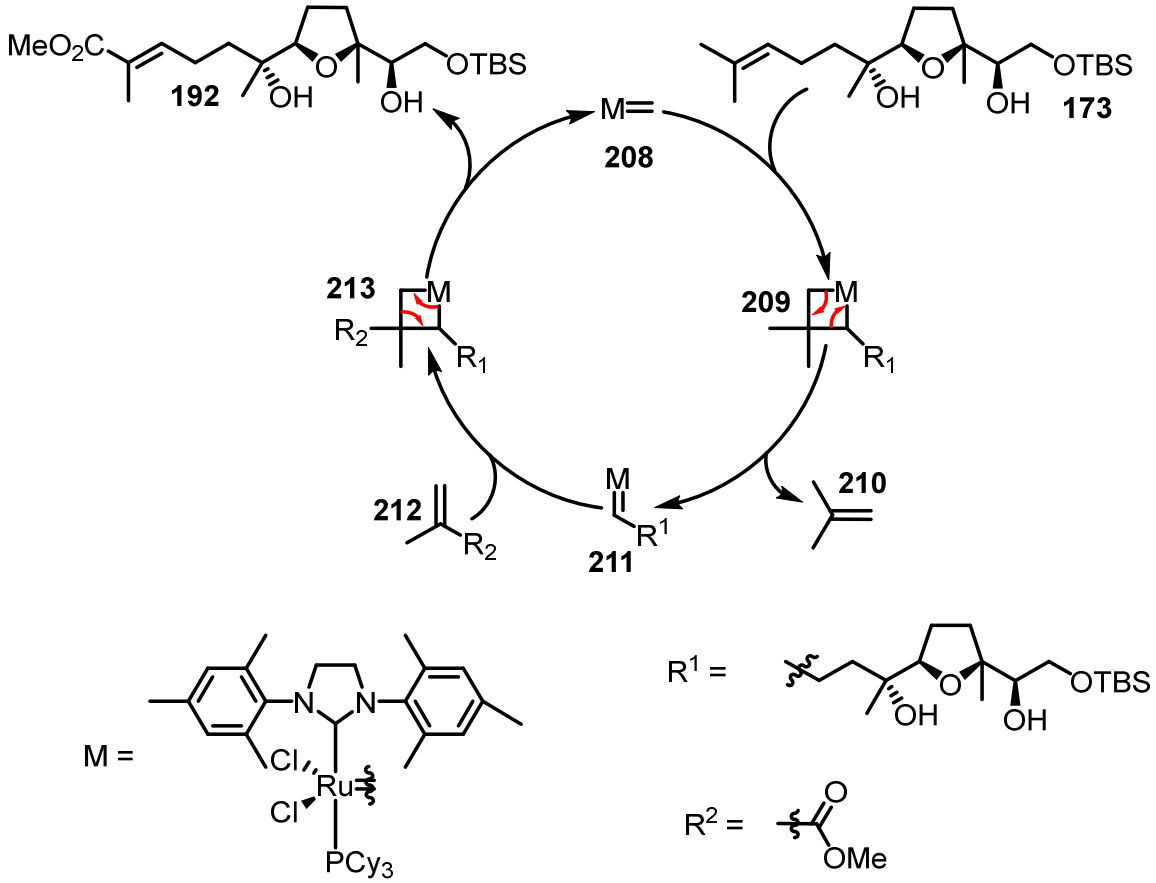
Schema 65: Allgemeine Reaktionsgleichung für die Optimierungsversuche bezüglich der Kreuzmetathese.

Tab. 10: Variierte Parameter bei der Optimierung der Kreuzmetathese. Aufgeführt sind die Äquivalente an MMA, die Additive, verwendete Lösungsmittel, Temperaturen, Reaktionszeiten sowie das jeweilige Ergebnis.

	Äq. MMA	Additiv	LM	T [°C]	t	Ergebnis
1	2.5	5 mol% Grubbs II	DCM	40	6 d	17% (41% borsm)
2	LM	3 mol% CuI, 5 mol% Grubbs II	-	80	6 d	10% (19% borsm)
3	2.5	3 mol% CuI, 10 mol% Grubbs II	Toluol	100	4 d	15% (23% borsm)
4	10	3 mol% CuI, 5 mol% Grubbs II	Toluol	100	5 d	34% (44% borsm)
5	2.5	3 mol% CuI, 5 mol% Grubbs II	Et_2O	36	5 d	46% (70% borsm)
6	2.5	3 mol% CuI, 10 mol% Grubbs II	Et_2O	36	6 d	31% (61% borsm)
7	5.0	3 mol% CuI, 5 mol% Grubbs II	Et_2O	36	4 d	39% (56% borsm)
8	5.0	3 mol% CuI, 10 mol% Grubbs II	Et_2O	36	3 d	57% (71% borsm)
9	5.0	3 mol% CuI, 15 mol% Grubbs II	Et_2O	36	4 d	66%
10	10	3 mol% CuI, 10 mol% Grubbs II	Et_2O	36	7 d	38% (66% borsm)
11	40	3 mol% CuI, 5 mol% Grubbs II	Et_2O	36	6 d	30% (37% borsm)
12	40	3 mol% CuI, 10 mol% Grubbs II	Et_2O	36	4 d	23% (51% borsm)

Der erste durchgeführte Versuch unter Verwendung von Dichlormethan als Lösungsmittel, lieferte eine schlechte Ausbeute von 17% (41% borsm). Aufgrund der schlechten Ausbeute wurde das Lösungsmittel variiert. Zusätzlich wurden 3 mol% Kupfer(I)iodid zugegeben. Dieses hat für den verwendeten Katalysator eine stabilisierende Wirkung und erhöht dadurch die *Turnover Number* (TON), was zu einer Erhöhung der durchlaufenden Katalysecyclen führen sollte.[187] Bei Verwendung des Kupplungspartners als alleinigem Lösungsmittel (Eintrag **2**) wurde mit 10% (19% borsm) die schlechteste Ausbeute beobachtet. Einträge **3** und **4** zeigen Versuche, bei denen Toluol als Lösungsmittel verwendet wurde. Bei Erhöhung der eingesetzten Äquivalente an MMA stieg die Ausbeute des gewünschten Produkts. Für die Einträge **5**–**12** wurde Diethylether als Lösungsmittel verwendet. Eine erhöhte Menge an eingesetztem Kupplungspartner zeigte keine Erhöhung der Ausbeute für das gewünschte Produkt (**192**). Die für diese Reaktion optimalen Parameter sind Eintrag **9** zu entnehmen. Hier lag ein vollständiger Umsatz des Startmaterials vor und mit guten 66% auch die höchste Ausbeute an gewünschtem Produkt (**192**).

Der Mechanismus der Kreuzmetathese ist in **Schema 66** dargestellt.



Schema 66: Mechanismus der durchgeführten Kreuzmetathese.[143]

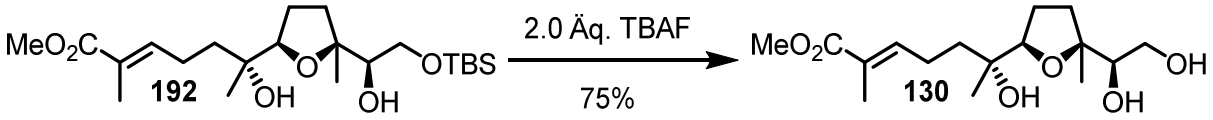
Bei einer Kreuzmetathese (**Schema 66)** durchläuft zunächst der GRUBBS II Katalysator einen Zyklus, bevor aus diesem **208** hervorgeht und ihn erneut durchlaufen kann. Der Einfachheit halber wird der Zyklus nur am Beispiel der Spezies **208** beschrieben, welche bereits ein Produkt des Zyklus ist. Als erstes wird das Substrat **173** in einer [2+2]-Cyclo-addition addiert, wodurch der viergliedrige Ring **209** entsteht. Nach Abspaltung von *iso*-Buten (**210**) wird Metall-Carben-Komplex **211** erhalten. Hieran wird im Folgenden in einer weiteren [2+2]-Cyclo-addition ein Molekül Methylmethacrylat (**212**) addiert. Nach Bildung des Produktes (**192**) wird der aktive Katalysator zurückerhalten und kann den Kreislauf von neuem durchlaufen.[143]

Es konnte hiermit ein alternativer Weg für die Synthese von **192** gezeigt werden. Damit stehen 66% Ausbeute über einen Schritt den 72% über drei Schritte gegenüber. Ein Vorteil des Weges der Kreuzmetathese stellt die Tatsache dar, dass von **173** bis **192** nur eine Aufarbeitung notwendig ist. Weiterhin wird hierbei kein toxisches Kaliumosmat verwendet. Als Nachteil ist allerdings die hohe Reaktionszeit von vier Tagen zu nennen.

3.5 Oxidation des primären Alkohols

Da nun der für den weiteren Verlauf der Synthese notwendige Methylester eingeführt war, wurde als nächstes versucht, den ebenso benötigten Aldehyd zu generieren.

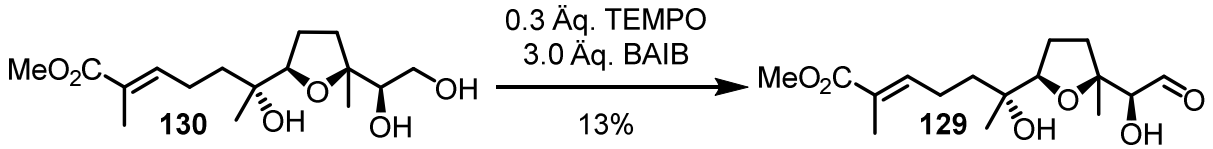
Zunächst wurde untersucht, ob sich der primäre Alkohol von **130** in Anwesenheit eines benachbarten freien sekundären Alkohols selektiv zum Aldehyd oxidiert lässt. Dazu sollte die Möglichkeit der selektiven Oxidation eines 1,2-Diols mit BAIB und TEMPO untersucht werden. Folglich musste zunächst die Schutzgruppe vom primären Alkohol in **192** entfernt werden. Dies erfolgte unter Verwendung von Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) (**Schema 67**).



Schema 67: Entschützung des primären Alkohols in **192** mittels TBAF.

175 wurde mit 2.0 Äquivalenten TBAF versetzt. Nach beendeter Reaktion wurde Glycol **130** mit einer guten Ausbeute von 75% erhalten.

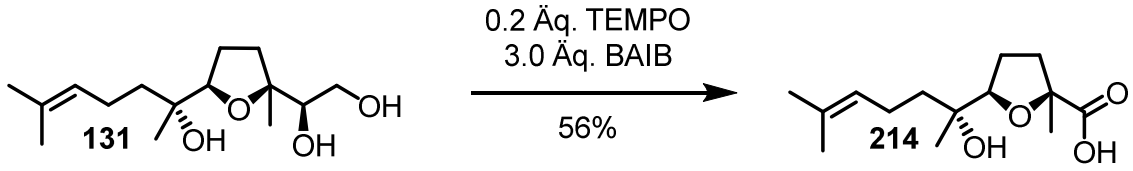
Das Glycol **130** sollte nun selektiv am primären Alkohol oxidiert werden. Hierfür wurde Glycol **130** mit 0.3 Äquivalenten 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyl (TEMPO) sowie 3.0 Äquivalenten Bis(acetoxy)iodbenzol (BAIB) versetzt.[190–192]



Schema 68: Oxidation des Glycols **130** zu Aldehyd **129**.

Nach vollständigem Umsatz des Glycols **130** wurde eine schlechte Ausbeute von 13% erhalten. Grund hierfür könnte sein, dass der gebildete *α*-Hydroxy-Aldehyd weiterreagiert hat. Dieser könnte weiteroxidiert und anschließend gespalten worden sein.[193,194]

Analog zu diesem Vorgehen wurde auch die Oxidation mit einem Vorläufer untersucht, welcher keinen Methylester enthielt, um einen negativen Einfluss dessen auf die Reaktion auszuschließen. Hierzu wurde das Triol (**131**) mit 0.2 Äquivalenten TEMPO sowie 3.0 Äquivalenten BAIB umgesetzt.



Schema 69: Oxidation von **131** mittels TEMPO und BAIB.

Nach beendeter Reaktion wurde die Säure **214** mit einer moderaten Ausbeute von 56% erhalten. Grund für die Entstehung von **214** war eine Oxidation zum Aldehyd mit anschließender oxidativer Spaltung oder zunächst eine Spaltung mit anschließender Oxidation des intermediären, um einen Kohlenstoff verkürzten Aldehyds.

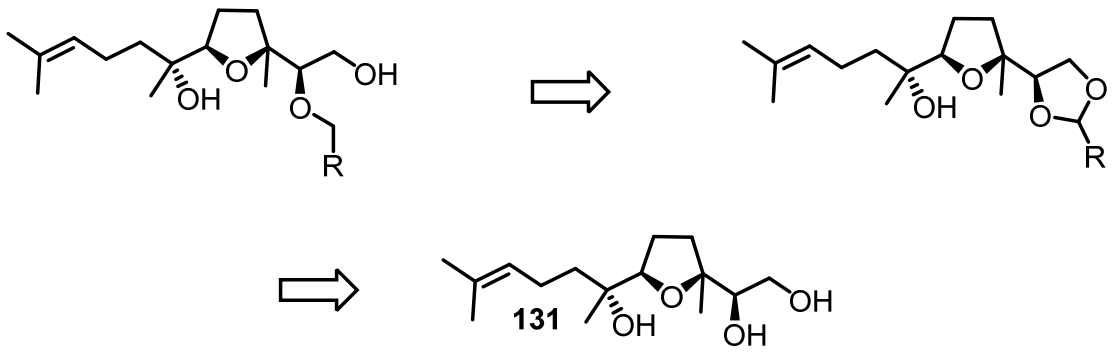
Da mit TEMPO als aussichtsreichem Reagenz für die Differenzierung und selektive Oxidation des primären Alkohols keine guten Resultate erzielt werden konnten, sollte im weiteren Verlauf das Schutzgruppenkonzept angepasst werden. Auf eine Untersuchung weiterer Oxidationsmittel zur selektiven Synthese von Hydroxyaldehyd **129** wurde an dieser Stelle verzichtet.

3.6 Schutzgruppenstrategie der zweiten Generation

Da sich eine selektive Oxidation des primären Alkohols in Nachbarschaft zu einem freien sekundären Alkohol als wenig praktikabel erwies, sollte in den nächsten Untersuchungen der sekundäre Alkohol mit einer geeigneten Schutzgruppe versehen werden.

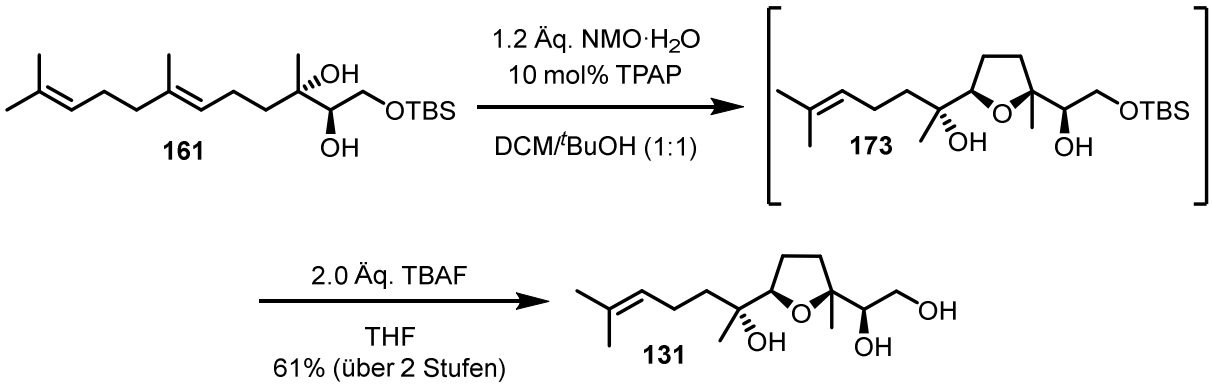
3.6.1 Ether-Schutzgruppenstrategie

In **Schema 70** ist die Strategie dargestellt, bei der die Schutzgruppe am sekundären Alkohol durch Öffnung eines Acetals an 1,2-Position erhalten wird. Dieses könnte ausgehend von Triol **131** erhalten werden.



Schema 70: Retrosynthetischer Ansatz zur Einführung einer Schutzgruppe am sekundären Alkohol unter Verwendung eines Acetals in 1,2-Position.

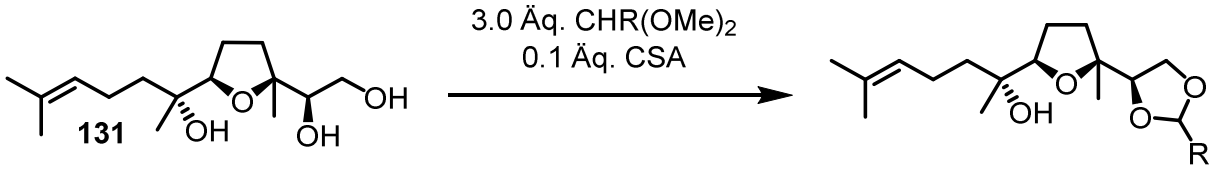
Für Darstellung von Triol **131** wurde eine oxidative Cyclisierung des als TBS-Ether geschützten monocyclischen Triols **131** als Teil einer Reaktionssequenz untersucht, bei welcher auf eine säulenchromatographische Trennung der bei der Cyclisierung entstandenen Produkte verzichtet wurde. Die oxidative Cyclisierung des Triols **131** wurde nur durch Zugabe eines Überschusses an 2-Propanol abgebrochen und im Anschluss direkt mit *tert*-Butylammonium-fluorid versetzt, um die Silyl-Schutzgruppe unmittelbar nach der oxidativen Cyclisierung zu entfernen, was in **Schema 71** gezeigt ist.



Schema 71: Oxidative Cyclisierung von **161** und anschließende Abspaltung des Silylethers.

Hierbei wurde das Glycol **131** mit einer Ausbeute von guten 61% über zwei Stufen erhalten. Die über diese zwei Stufen erhaltene Ausbeute entspricht der, die für die Cyclisierung des als Silylether-geschützten primären Alkohols **161** erhalten wurde (**Schema 47**). Somit kann gesagt werden, dass die Silylether-Spaltung mit quantitativer Ausbeute ablief.

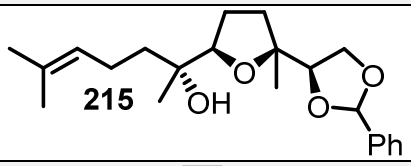
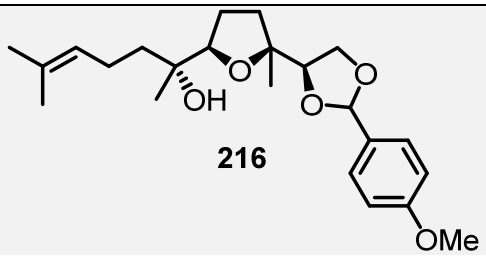
Als nächstes wurde das Benzylidenacetal und das *p*-Methoxy-benzilidenacetal synthetisiert. Die erzielten Ergebnisse sind in **Schema 72** und **Tab. 11** dargestellt.



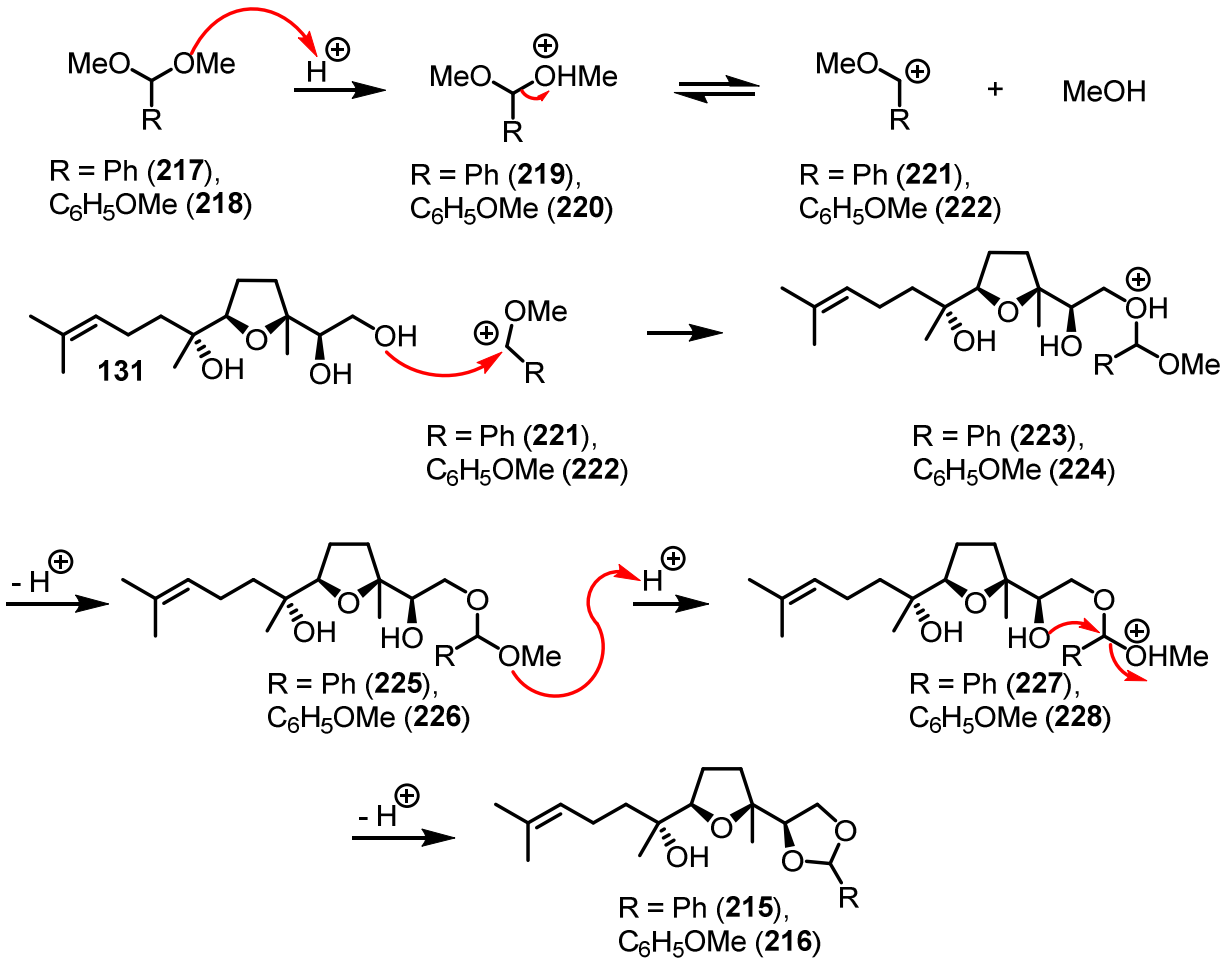
Schema 72: Acetal-Bildung ausgehend von Glycol **131**.

Die variierten Reste der Acetale, die erhaltenen Produkte sowie deren Ausbeuten sind in **Tab. 11** aufgelistet.

Tab. 11: Variierte Reste, Produkte sowie erhaltene Ausbeuten bei der Einführung der Acetale.

	R	Produkt	Ausbeute [%]
1	Ph	 **215**	56
2	C_5H_4OMe	 **216**	62

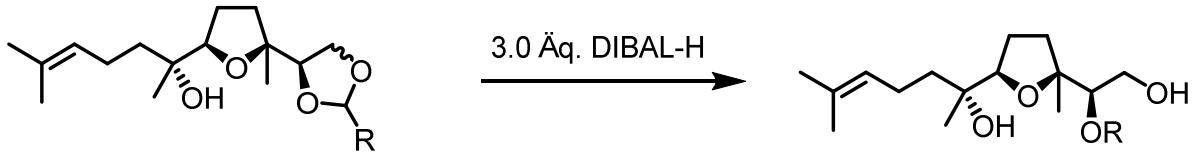
Bei den getesteten Acetal-Bildungen wurde Glycol **131** mit jeweils 0.1 Äquivalenten Camphersulfonsäure sowie mit jeweils 3.0 Äquivalenten der Dimethylacetale der Aldehyde versetzt. Nach vollständigem Umsatz des jeweiligen Substrats wurde das Benzaldehyd-Acetal (**215**) mit einer moderaten Ausbeute von 56% (**Tab. 11**, Eintrag **1**) und das Anisaldehyd-Acetal (**216**) mit einer ebenfalls moderaten Ausbeute von 62% erhalten (**Tab. 11**, Eintrag **2**).



Schema 73: Acetal-Bildung, ausgehend von Glycol **131**.

Hierbei wird ein Dimethylacetal zunächst protoniert, woraufhin Methanol abgegeben wird. Das vorliegende Oxocarbeniumion (**221**/**222**) wird daraufhin nucleophil vom Sauerstoffatom der Hydroxygruppe am primären Kohlenstoffatom von **131** angegriffen. Nachdem die zweite Methoxygruppe am Sauerstoffatom protoniert wurde, greift die benachbarte freie Hydroxygruppe das Acetal-Kohlenstoffatom nucleophil an. Dabei wird ein weiteres Molekül Methanol abgegeben. Nach Deprotonierung entsteht das Acetal (**Schema 73**).

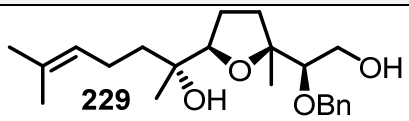
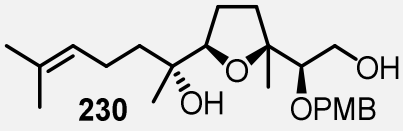
Als nächstes wurden die erhaltenen Acetale mittels Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL-H) reduziert.



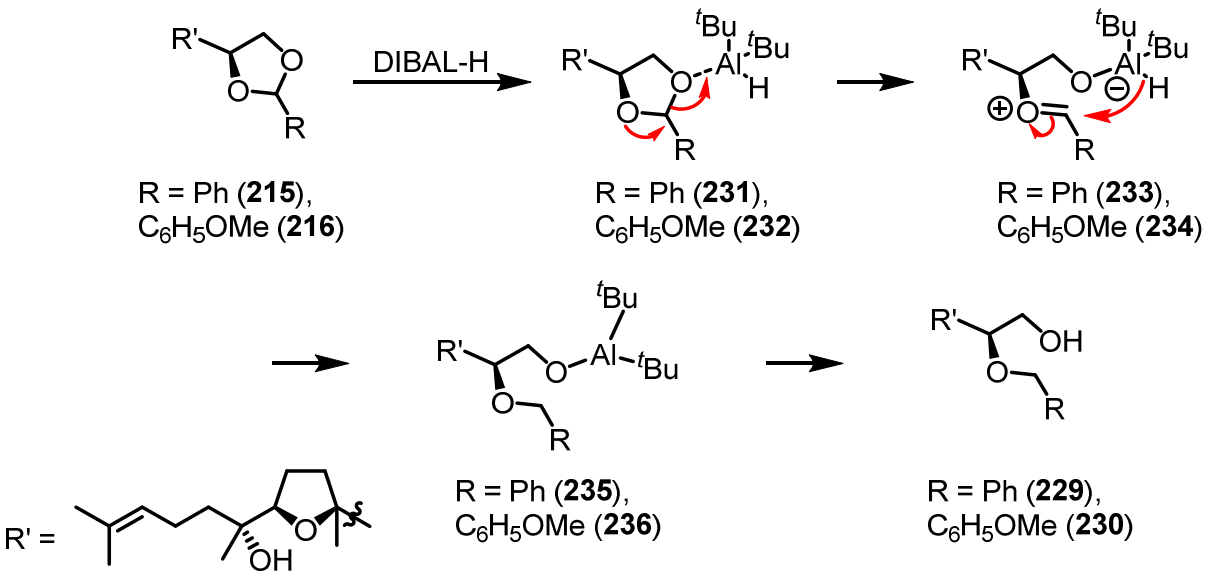
Schema 74: Reduktive Öffnung der Acetale mittels DIBAL-H.

Die unterschiedlichen Reste der Acetale, die erhaltenen Produkte nach der reduktiven Öffnung der Acetale und die erhaltenen Ausbeuten sind in **Tab. 12** gezeigt.

Tab. 12: Reste der Acetale, isolierte Produkte sowie die erhaltenen Ausbeuten bei der reduktiven Acetalöffnung.

	R	Produkt	Ausbeute [%]
1	Ph	 **229**	56
2	C_5H_4OMe	 **230**	92

Die Reduktionen der Acetale wurden unter Verwendung von jeweils 3.0 Äquivalenten DIBAL-H durchgeführt. Es ergab sich eine moderate Ausbeute von 56% für das reduzierte Acetal von Benzaldehyd (**Tab. 12**, Eintrag **1**) und eine sehr gute Ausbeute von 92% für das reduzierte Acetal von Anisaldehyd (**Tab. 12**, Eintrag **2**). Ein schematischer Mechanismus für diese Reduktionen ist in **Schema 75** gezeigt.

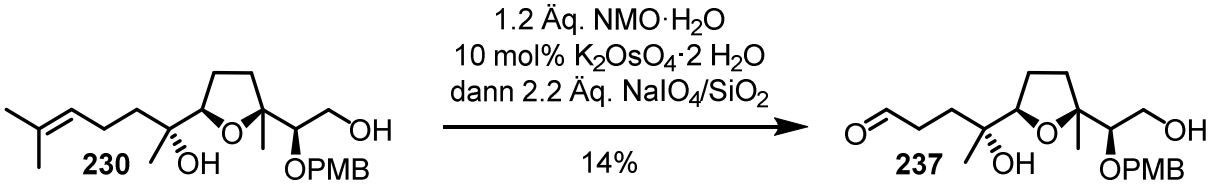


Schema 75: Mechanismus der Reduktion der Acetale mittels DIBAL-H.[195]

Im ersten Schritt koordiniert das Aluminium in DIBAL-H an das weniger gehinderte Sauerstoffatom des Acetals, welches in diesem spezifischen Fall das Sauerstoffatom des ehemals primären Alkohols ist. Nach Ringöffnung wird das intermediäre Oxocarbeniumion (**233**/**234**) mittels Hydrid-Transfer zum Ether reduziert. Durch Aufarbeitung wird das Aluminium vom Sauerstoff entfernt. Durch dieses Verfahren wurde sichergestellt, dass der primäre Alkohol frei und der sekundäre Alkohol geschützt vorliegen.[195]

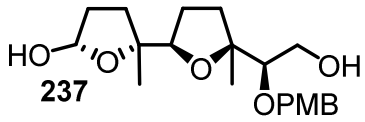
Durch die Reduktionen entstehen zum einen ein Benzyl-geschütztes (Bn[196]) und zum anderen ein *para*-Methoxybenzyl-geschütztes (PMB[197]) Produkt. Diese Schutzgruppen sollten sich unter bekannten Bedingungen auf einer späteren Stufe wieder entfernen lassen. Beide Schutzgruppen könnten beispielsweise unter Verwendung von DDQ abgespalten werden.[197,198]

Für den weiteren Verlauf wurde die PMB-Schutzgruppe gewählt, da diese, begründet in der Ausbeute bei der Reduktion des Acetals, als besser für die Totalsynthese geeignet schien. Als nächstes wurde nun wieder die modifizierte LEMIEUX-JOHNSON-Reaktion an **230** durchgeführt,



Schema 76: Modifizierte LEMIEUX-JOHNSON-Reaktion mit **230** als Startmaterial.

Für die in **Schema 76** gezeigte Reaktion wurde **230** zunächst mittels Osmiumtetroxid-Katalyse zum Diol oxidiert. Nachdem das Startmaterial umgesetzt war, wurde das Glycol durch Zugabe von 2.2 Äquivalenten Natriumperiodat oxidative gespalten. Aldehyd **237** wurde mit einer schlechten Ausbeute von 14% erhalten. Produkt **237** lag, wie in **Schema 77** gezeigt, selbstverständlich wieder als Halbacetal vor.



237

Schema 77: Bicyclische Form von Aldehyd **237**,
welche aus einer intramolekularen Acetal-Bildung resultiert.

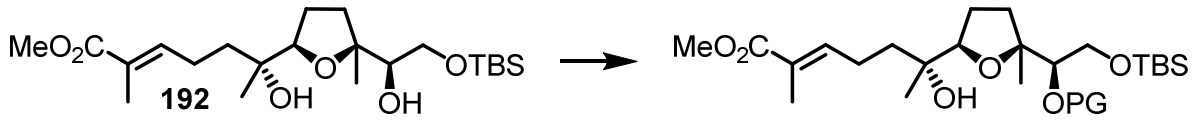
Als Grund für die schlechte Ausbeute ist die Schutzgruppe zu nennen, da in **Schema 56** gezeigt wurde, dass mit einer anderen Schutzgruppe (hier: TBS) eine deutlich höhere Ausbeute von 84% erhalten wurde. Die PMB-Schutzgruppe wurde vermutlich oxidativ entfernt, wodurch neue Produkte generiert wurden, welche einen niedrigeren R_f-Wert aufwiesen als das gewünschte Produkt und aus diesem Grund nach säulenchromatographischer Reinigung nicht isoliert werden konnten.

Die beiden in diesem Versuch zur Totalsynthese von Achillifolin (**78**) getesteten Schutzgruppen (Bn, PMB) wurden über zwei Stufen eingeführt. Die erste Stufe war eine Acetal-Bildung, welche in beiden Fällen mit nur moderaten Ausbeuten ablief. Die nachfolgende Reduktion der Acetale erfolgte im Fall des Benzaldehyd-Acetals mit einer ebenfalls nur moderaten Ausbeute und im Fall des Anisaldehyd-Acetals mit einer sehr guten Ausbeute.

Aufgrund der einerseits schlechten Ausbeute bei der Herstellung des sekundären Benzylethers und andererseits der Labilität des PMB-Ethers unter den Bedingungen der modifizierten LEMIEUX-JOHNSON-Reaktion wurde die Benzylether-Strategie nicht weiter-verfolgt. Stattdessen sollten im weiteren Verlauf Esterschutzgruppen an der sekundären C2-Hydroxyruppe evaluiert werden.

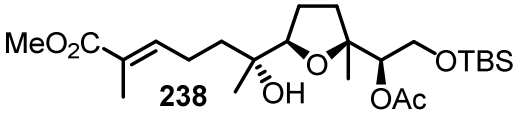
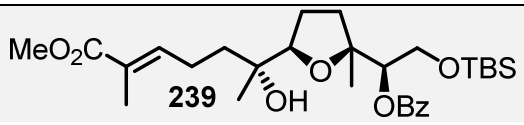
3.6.2 Ester-Schutzgruppenstrategie

Als nächstes wurde untersucht, ob die Sequenz bis zum Aldehyd mit einer Schutzgruppe praktikabel ist, durch welche der sekundäre Alkohol in einen Ester überführt wird. Hierfür wurden zwei verschiedene Schutzgruppen untersucht. Zum einen wurde als Acetat und zum anderen als Benzoat geschützt (**Schema 78**).



Schema 78: Allgemeine Reaktionsgleichung für die Schützung des sekundären Alkohols von **175** als Ester.

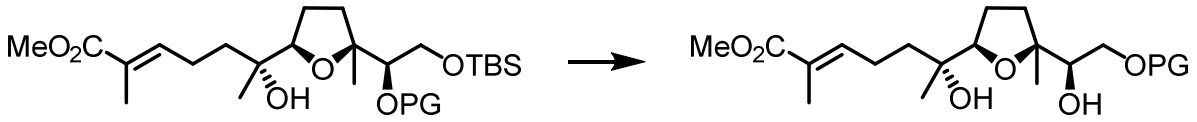
Tab. 13: Auflistung der verschiedenen Schutzgruppen, der Reaktionsbedingungen sowie der erhaltenen Produkte mit den jeweiligen Ausbeuten bei den Versuchen zur Schützung des sekundären Alkohols von **175** als Ester.

	PG	Bedingungen	Produkt	Ausbeute [%]
1	Ac	30 Äq. Ac_2O 0.3 Äq. DMAP Py, RT		87
2	Bz	3.0 Äq. BzCl 0.3 Äq. DMAP Py, RT		65

Wie Eintrag **1 in Tab. 13** zu entnehmen ist, wurde **192** für die Schützung als Acetat mit 30 Äquivalenten Essigsäureanhydrid sowie 0.3 Äquivalenten DMAP in Pyridin umgesetzt. Nach beendeter Reaktion konnten von Verbindung **238** gute 87% isoliert werden. Der Einsatz von den, für diese Reaktion notwendigen, 30 Äquivalenten Essigsäureanhydrid lässt erahnen, dass der sekundäre Alkohol in **192** sehr unreaktiv ist. Diese Tatsache könnte darin begründet sein, dass sich der sekundäre Alkohol in einer sterisch anspuchsvollen *neo*-Pentyl-Position[199], d.h. drei Verzweigungen in *β*-Position besitzt, befindet.

Für die Schützung von **192** als Benzoat wurden 3.0 Äquivalente Benzoylchlorid sowie 0.3 Äquivalente DMAP verwendet. Die Reaktion fand in Pyridin statt, um entstehenden Chlorwasserstoff abzufangen. Nach vollständigem Umsatz wurde **239** mit einer moderaten Ausbeute von 65% erhalten (**Tab. 13**, Eintrag **2**).

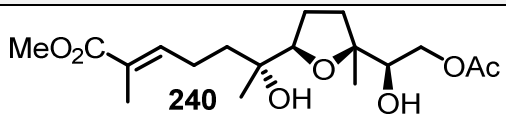
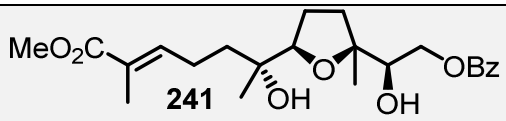
Daraufhin wurden die Silylether gespalten, um eine Oxidation des primären Alkohols zum Aldehyd vorzubereiten (**Schema 79**).



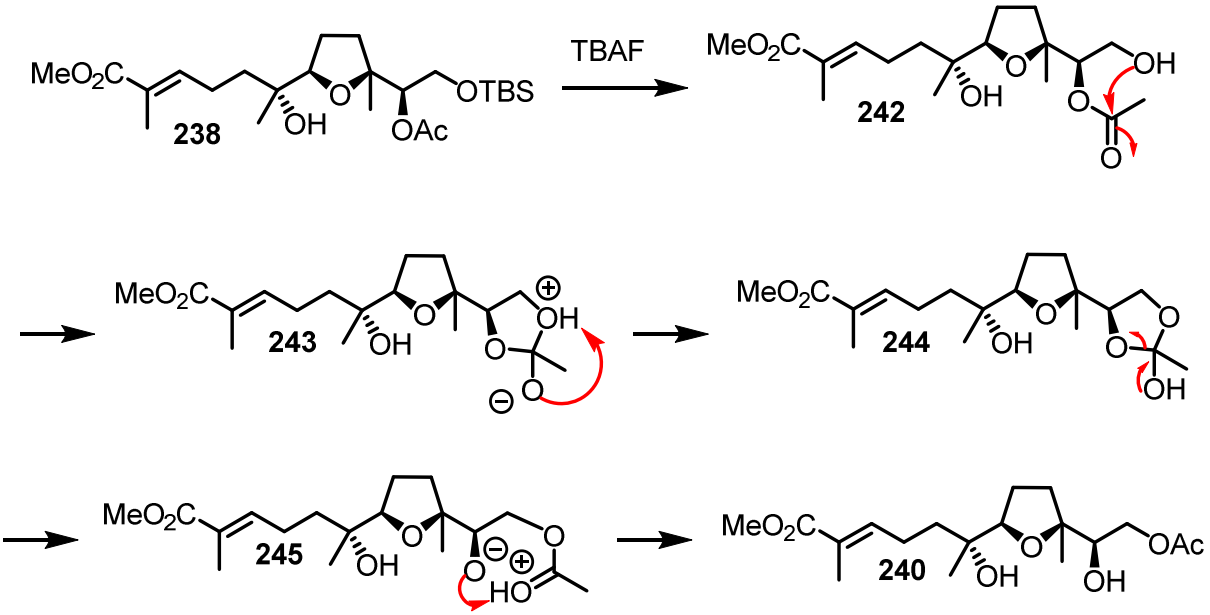
Schema 79: Allgemeine Reaktionsgleichung für die Abspaltung der TBS-Gruppen.

Wie Eintrag **1** aus **Tab. 14** zu entnehmen ist, wurde **238** mit 3.0 Äquivalenten Tetrabutylammoniumfluorid versetzt und bis zum vollständigen Umsatz des Startmaterials gerührt.

Tab. 14: Auflistung der verschiedenen Schutzgruppen am sekundären Alkohol, Reaktionsbedingungen sowie erhaltene Produkte mit Ausbeuten beim Abspalten der Silylether.

	PG	Bedingungen	Produkt	Ausbeute [%]
1	Ac	3.0 Äq. TBAF THF, RT	 **240**	81
2	Bz	2.0 Äq. TBAF THF, RT	 **241**	92

Nachdem die Reaktion beendet war, wurde statt des primären Alkohols der sekundäre Alkohol **240** mit einer Ausbeute von guten 81% erhalten. Beim Entfernen der Silylschutzgruppe fand offenbar eine Wanderung des Acetats zum primären Alkohol statt. Es wird angenommen, dass diese über einen *ortho*-Ester abläuft, was in **Schema 80** dargestellt ist.



Schema 80: Mechanismus für die Wanderung der Acetatgruppe.

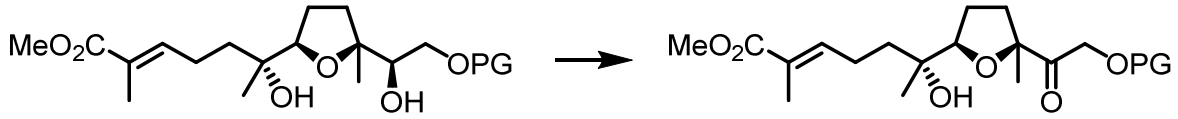
Im ersten Schritt wird der Silylether mittels TBAF gespalten. Dann liegt eine freie Hydroxygruppe neben der Acetat-Gruppe vor. Diese freie Hydroxygruppe greift dann nucleophil am Carboxyl-Kohlenstoff der Acetatgruppe an, wodurch ein cyclisches, fünfgliedriges Intermediat (**243**) erhalten wird. Der fünfgliedrige Ring wird wieder geöffnet, wobei sich die Acetatgruppe jetzt an der primären Position befindet, da diese sterisch bedeutend weniger gehindert ist als die sekundäre Position.

Eintrag **2** zeigt die Spaltung des Silylethers von Verbindung **239**. Hierfür wurde mit 2.0 Äquivalenten Tetrabutylammoniumfluorid versetzt. Nach vollständigem Umsatz des Startmaterials wurde **241** mit einer sehr guten Ausbeute von 92% erhalten.

Auch bei Verwendung der Benzoat-Schutzgruppe schien eine Wanderung auf den primären Alkohol abgelaufen zu sein, trotz der erheblich geringeren Wanderungstendenz im Vergleich mit einer Acetatgruppe.[200]

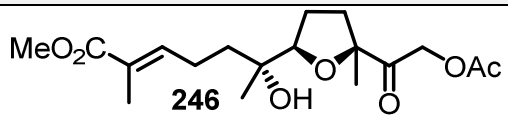
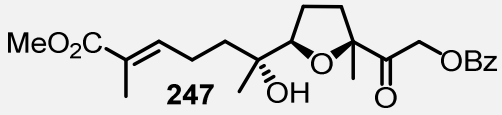
Um einen eindeutigen Beweis dafür zu haben, dass sich die Schutzgruppen an primärer und nicht, wie gewünscht, an sekundärer Position befanden, wurden die freien Alkohole, wovon in jedem Fall jeweils einer vorliegen musste, oxidiert.

Die Oxidationen wurden mittels DESS-MARTIN-Periodinan durchgeführt (**Schema 81**).



Schema 81: Allgemeine Reaktionsgleichung zur Oxidation des sekundären Alkohols.

Tab. 15: Auflistung verschiedener Schutzgruppen am primären Alkohol, Reaktionsbedingungen sowie erhaltene Produkte mit den jeweiligen Ausbeuten bei den Oxidationen der primären Alkohole.

	PG	Bedingungen	Produkt	Ausbeute [%]
1	Ac	4.0 Äq. DMP DCM, RT	 **246**	68
2	Bz	2.0 Äq. DMP DCM, RT	 **247**	48

Eintrag **1 in Tab. 15** zeigt die Oxidation der Acetat-geschützten Verbindung **240**. Hierfür wurden 4.0 Äquivalente des DESS-MARTIN-Periodinans eingesetzt. Nach abgeschlossener Reaktion wurde Keton **246** mit einer guten Ausbeute von 68% erhalten. Eintrag **2** zeigt die Oxidation von **241**. Hier wurde mit 2.0 Äquivalenten DESS-MARTIN-Periodinan oxidiert. Dabei wurde **247** mit einer moderaten Ausbeute von 48% erhalten.

Allerdings war das erhaltene Ergebnis ausreichend, um mit Sicherheit sagen zu können, dass die Schutzgruppe des sekundären Alkohols, bei Abspaltung der Schutzgruppe am primären, auch in diesem Fall gewandert ist. Da eine Benzoatgruppe eine erheblich geringere Wanderungstendenz aufweist als eine Acetatgruppe und trotzdem die ausschließliche Wanderung beobachtet wurde, schien eine Schützung der C2-Hydroxygruppe als Ester nicht angebracht zu sein.

Als Beweis, dass es sich um einen sekundären statt eines primären Alkohols handelte, dienten die NMR-Spektren der oxidierten Verbindungen. Exemplarisch werden im Folgenden die NMR-Spektren von **246** diskutiert.

Zum einen war im ^{1}H-NMR-Spektrum des Produktes der Oxidation kein Proton im Bereich der Verschiebung von 8.00–10.00 ppm detektierbar. Veranschaulicht ist dieser Sachverhalt in **Abb. 24**.

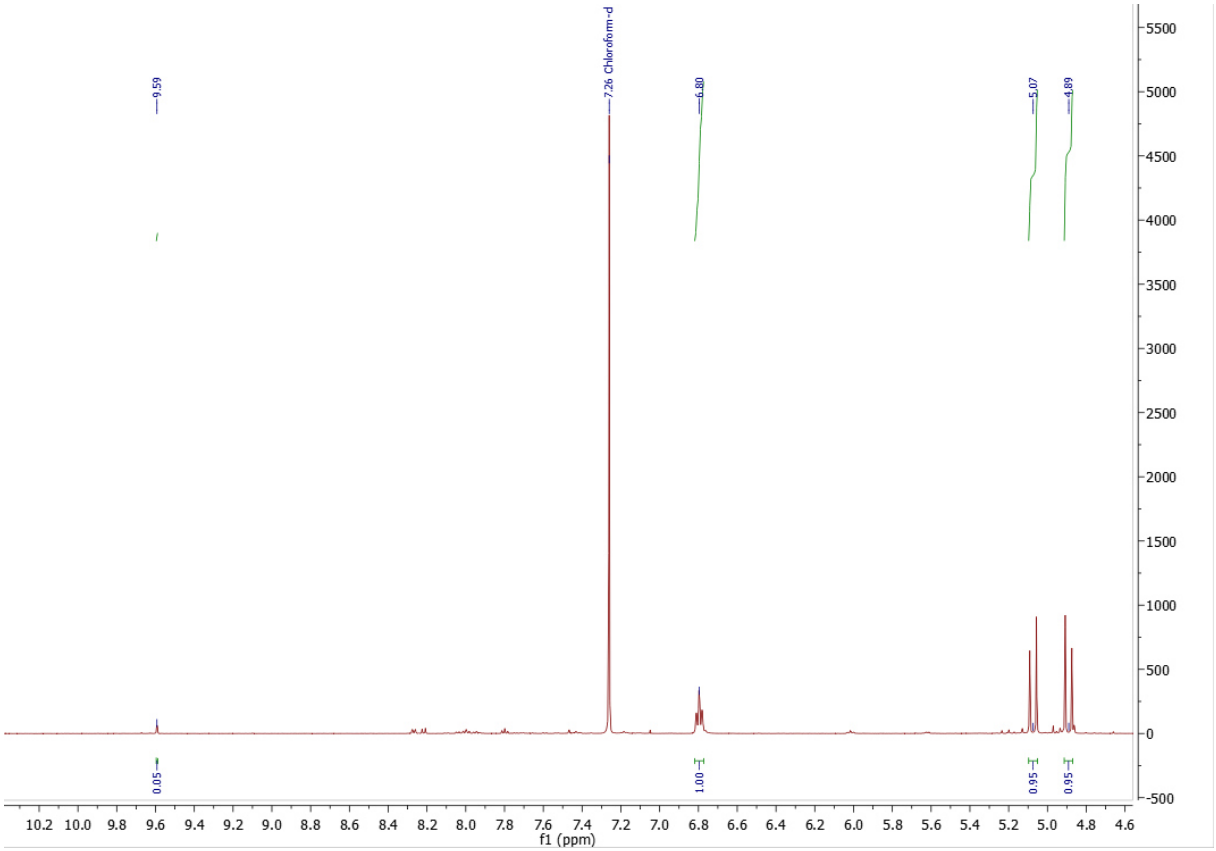


Abb. 24: Ausschnitt des ^{1}H-NMR-Spektrums von **246** im Bereich von 4.5–10 ppm.

Hier ist das ^{1}H-NMR-Spektrum von **246** gezeigt. Das Signal bei 6.80 ppm repräsentiert die Doppelbindung in **246**. Dieses wurde auf eins kalibriert, um alle möglichen Carbonyl-Verbindungen zu erfassen, da dieses Signal unbeeinflusst davon bleibt, ob ein Aldehyd oder ein Keton vorliegt. Werden nun die Signale bei 5.07 und 4.89 ppm analysiert, so ergibt sich in beiden Fällen ein Integral von 0.95. Die Signale zeigen die diastereotopen Protonen an C1, was nur möglich ist, wenn ein Keton vorliegt.

Das Signal bei einer Verschiebung von 9.59 ppm zeigt das Aldehyd-Proton, welches in einer nicht quantitativ abgelaufenen Umlagerung des sekundären Alkohols zum primären Alkohol begründet ist. Der Rest an primärem Alkohol wurde dann durch die DMP-Oxidation zum Aldehyd oxidiert. Das Integral beträgt 0.05. Somit ist der Aldehyd nur zu 5% in dem Gemisch enthalten. Dieser Befund wurde durch das ^{13}C-NMR-Spektrum bestätigt, wo ein Signal bei einer Verschiebung von über 200 ppm auf ein Keton hindeutet.

Durch diese Daten lässt sich der in **Schema 80** angenommene Mechanismus für die Wanderung der Acetatgruppe stützen, da hierdurch zweifelsfrei bewiesen wurde, dass

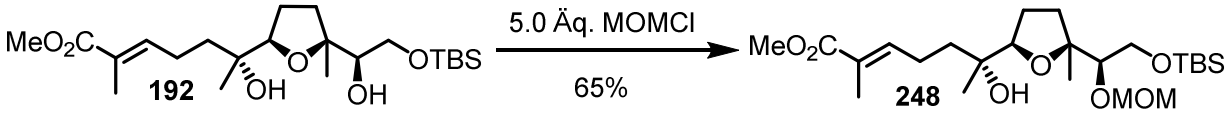
unmittelbar vor der Oxidation ein sekundärer und kein primärer Alkohol, welcher durch bloße Entschützung zu erwarten gewesen wäre, vorlag.

Da Ester-Schutzgruppen an der C2-Hydroxygruppe offensichtlich ungeeignet sind, sollte als nächstes versucht werden, diese als Acetal zu schützen.

3.6.3 Acetal-Schutzgruppenstrategie

Als weitere potentielle Schutzgruppen wurden Acetalschutzgruppen untersucht. Für die Einführung einer Acetalschutzgruppe an dieser hochfunktionalisierten Umgebung wurde Methoxymethylchlorid untersucht, da es vergleichsweise klein und reaktiv genug sein sollte.

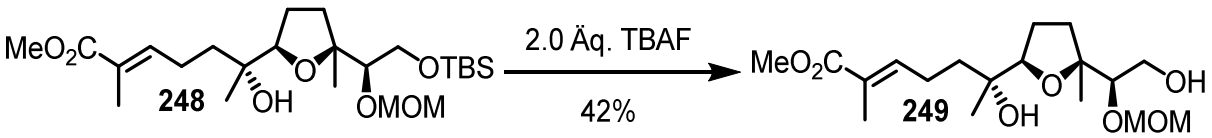
Somit wurde **192** mit 5.0 Äquivalenten Methoxymethylchlorid versetzt, was in **Schema 82** gezeigt ist.



Schema 82: Schützung des sekundären Alkohols von **192** als MOM-Ether.

Nach beendeter Reaktion wurde die Methoxymethyl-geschützte Verbindung **248** mit einer moderaten Ausbeute von 65% erhalten. Die relativ geringe Ausbeute lässt sich darin begründen, dass der tertiäre Alkohol im Molekül **192** reagiert haben könnte und somit das doppelt geschützte Produkt ebenfalls entstanden ist.

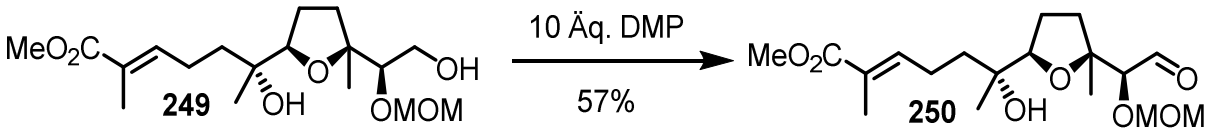
Den nächsten Schritt stellte die in **Schema 83** dargestellte Silylether-Spaltung dar.



Schema 83: Silyl-Entschützung von **248**.

Verbindung **248** wurde mit 2.0 Äquivalenten TBAF versetzt. Nach vollständigem Umsatz wurde **249** mit einer nur moderaten Ausbeute von 42% erhalten. Als möglichen Grund für die geringe Ausbeute kann auch hier wieder das zu basische Milieu genannt werden, wodurch es gegebenenfalls zu Nebenreaktionen mit dem im Molekül enthaltenen Methylester bzw. dem MICHAEL-System kommt.

Den letzten Schritt bis zum Aldehyd stellt die Oxidation des primären Alkohols dar. Hierzu wurde Verbindung **249** mittels 10 Äquivalenten DESS-MARTIN-Periodinan oxidiert. Nach beendeter Reaktion wurde Aldehyd **250** mit einer moderaten Ausbeute von 57% erhalten.



Schema 84: Oxidation von **249** zu Aldehyd **250**.

Unter Verwendung eines Methoxymethylethers als Schutzgruppe für den sekundären Alkohols war der Aldehyd (**250**) erstmals zugänglich. Bei der Berechnung der Ausbeute über die letzten drei Stufen dieses Weges ergeben sich schlechte 16% über drei Stufen. Von diesen drei Stufen sind zwei lediglich Schutzgruppenoperationen. Somit schien diese Schutzgruppenstrategie nicht geeignet für die Darstellung von Achillifolin (**78**) und wurde daher ebenfalls verworfen.

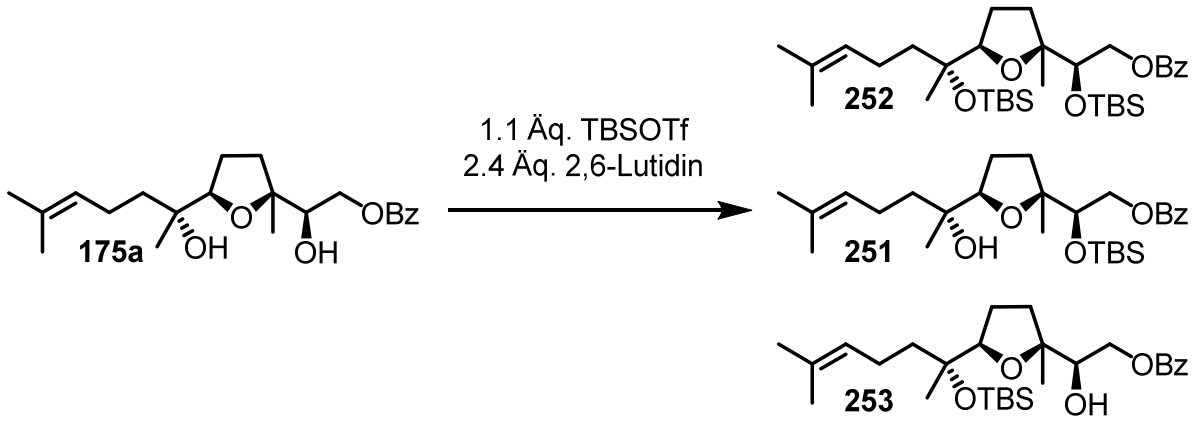
3.6.4 Silylether-Schutzgruppenstrategie

Aufgrund der Tatsache, dass es wenig praktikabel schien, den sekundären Alkohol von **192** in zufriedenstellender Ausbeute zu schützen, wurde im Folgenden versucht, den sekundären Alkohol von der Vorläuferverbindung **175a** zu schützen. Es sollte an C2 ein Silylether getestet werden, weshalb auf das C1-Benzoat (**175a**) zurückgegriffen wurde, da die verwendete Schutzgruppe neben der Benzoatgruppe orthogonal abzuspalten ist.
Ein *tert*-Butyldimethylsilylether wurde als eine attraktive Möglichkeit in Betracht gezogen.
Hierfür wurde zunächst versucht, Verbindung **175a** mittels *tert*-Butyldimethylsilylchlorid zu schützen.

Schema 85: Versuch zur Schützung von **175a** mittels *tert*-Butyldimethylsilylchlorid.

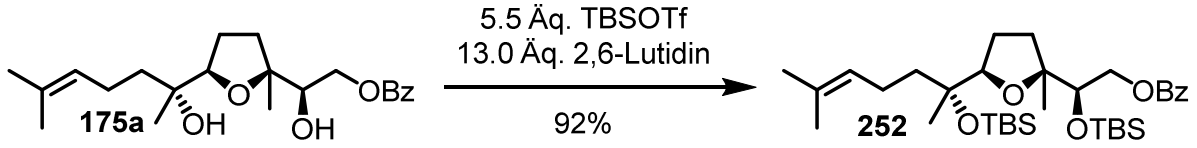
Für die Schützung des sekundären Alkohols von **175a** als Silylether wurden 1.2 Äquivalente *tert*-Butyldimethylsilylchlorid, 1.5 Äquivalente Triethylamin sowie 0.3 Äquivalente DMAP verwendet. Auch nach Erhöhung der Temperatur und einer Reaktionszeit von einigen Tagen war kein Umsatz zu beobachten. Ein Grund hierfür kann sein, dass sich der zu schützende

sekundäre Alkohol in einer sterisch anspruchsvollen *neo*-Pentyl-Stellung[199] befindet, was dessen Reaktivität herabsetzt. Zusätzlich wird der Alkohol durch die Benzoat-Schutzgruppe auf dem benachbarten Alkohol sterisch abgeschirmt, wodurch die Einführung einer Schutzgruppe nicht begünstigt wird.
Als alternatives Reagenz zur Einführung der Schutzgruppe wurde *tert*-Butyldimethylsilyltriflat verwendet.



Schema 86: Schützung von **175a** als Silylether, mittels *tert*-Butyldimethylsilyltriflat.

Bei der Schützung des sekundären Alkohols in **175a** wurden 1.1 Äquivalente *tert*-Butyldimethylsilyltriflat sowie 2.4 Äquivalente 2,6-Lutidin eingesetzt. Nachdem der Umsatz der Reaktion stagnierte, wurden drei Produkte erhalten, wie **Schema 86** zu entnehmen ist. Zum einen handelte es sich dabei um ein Produkt, bei welchem der sekundäre und der tertiäre Alkohol im Molekül geschützt wurden (**252**). Zum anderen waren die erhaltenen Produkte entweder nur am sekundären (**251**) oder nur am tertiären Alkohol (**253**) geschützt worden. Aus diesem Ergebnis ging hervor, dass der sekundäre und der tertiäre Alkohol in **175a** gleichermaßen reaktiv sind und eine selektive Schützung des sekundären Alkohols nur schwer durchführbar ist. Aus diesem Grund wurde im Folgenden auf eine selektive Schützung des sekundären Alkohols in **175a** verzichtet und so wurden beide freien Alkohole mit einer Ausbeute von 92% geschützt (**Schema 87**).



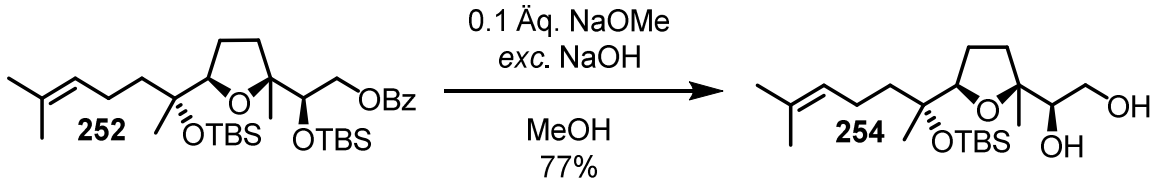
Schema 87: Quantitative Schützung der freien Alkohole in **175a**.

Dies war möglich durch Einsatz von 5.5 Äquivalenten *tert*-Butyldimethylsilyltriflat und 13.0 Äquivalenten 2,6-Lutidin. Die doppelt TBS-geschützte Verbindung **252** wurde mit einer sehr guten Ausbeute von 92% erhalten.

Ausgehend von (*E*,*E*)-Farnesol (**26a**) konnte **252** mit einer sehr guten Gesamtausbeute von 47% über fünf Stufen dargestellt werden.

3.7 Finale Schritte zur Darstellung des Aldehyd-Strukturelements

Zunächst wurde versucht, das Benzoat unter Verwendung von 0.1 Äquivalenten Natriummethanolat in Methanol zu verseifen.[168] Als sich kein Umsatz zeigte, wurde ein Überschuss an Natriumhydroxid zugegeben.

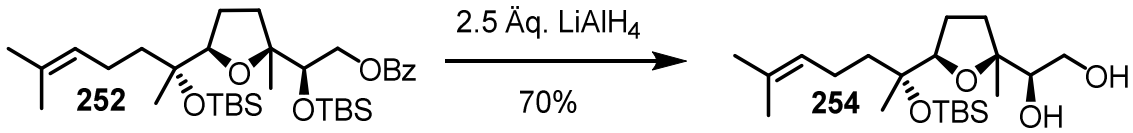


Schema 88: Versuch zur Verseifung des Benzoats von **252**.

Nach vollständigem Umsatz wurden gute 77% des nur noch mono-TBS-geschützten Produktes **254** als einziges beobachtetes Produkt isoliert. Bei **252** wurde das Benzoat abgespalten, allerdings wurde auch selektiv der Silylether am sekundären Alkohol gespalten. Als Grund hierfür kann die Sterik genannt werden. Diese ist am tertiären Alkohol anspruchsvoller, weshalb der Silylether an dieser Stelle erhalten bleibt.

Anschließend wurde versucht, die Verseifung unter milderen Bedingungen durchzuführen, indem Kaliumcarbonat in Methanol benutzt wurde. Diese Reaktion zeigte allerdings keinen Umsatz, weshalb andere Reagenzien zur Entschützung untersucht wurden.

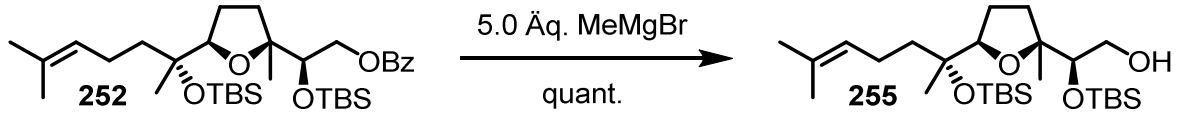
Den nächsten Versuch stellte die Benutzung von Lithiumaluminiumhydrid als Reagenz für eine reduktive Entschützung dar. Hierfür wurde **252** mit 2.5 Äquivalenten Lithiumaluminiumhydrid versetzt.



Schema 89: Abspaltung des Benzoats von **254** mittels Lithiumaluminiumhydrid.

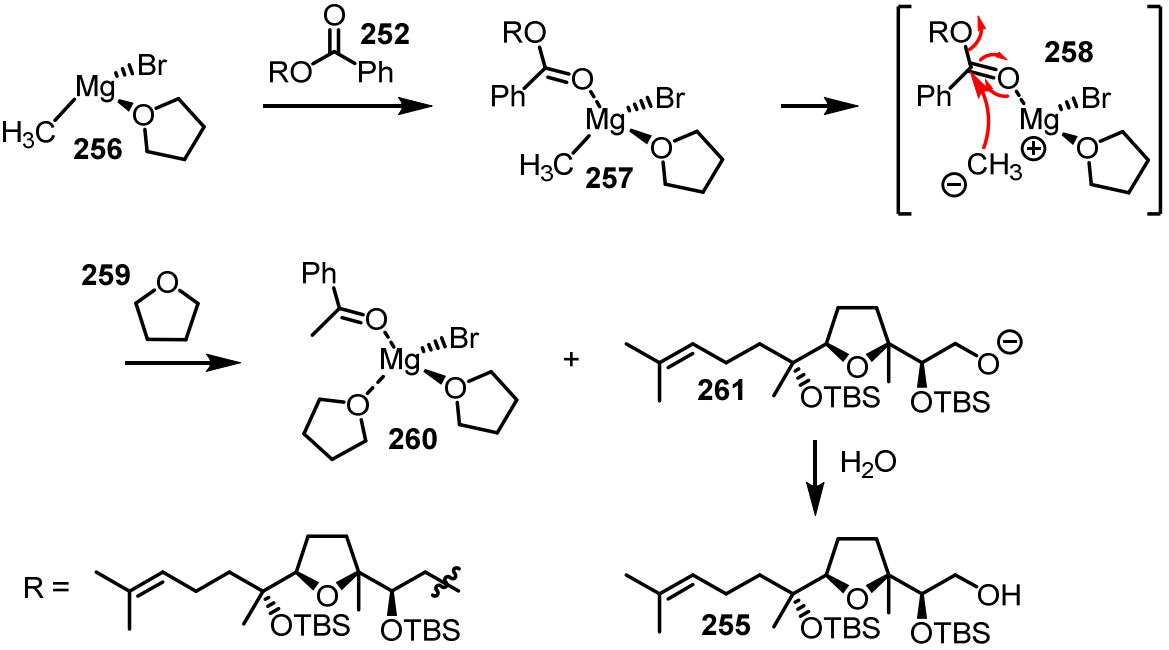
Nach beendeter Reaktion wurde auch hier das mono-TBS-geschützte Produkt **254** erhalten. Die Ausbeute betrug gute 70%.

Eine GRIGNARD-Reaktion stellte sich als die Methode der Wahl zur Entfernung der Benzoat-Schutzgruppe dar. **252** wurde mit 5.0 Äquivalenten Methylmagnesiumbromid umgesetzt.



Schema 90: GRIGNARD-Reaktion zur Entfernung der Benzoat-Schutzgruppe von **242**.

Nach beendeter Reaktion wurde das Produkt **255** mit einer quantitativen Ausbeute erhalten. Die Reaktion folgt dem in **Schema 91** dargestellten Mechanismus.

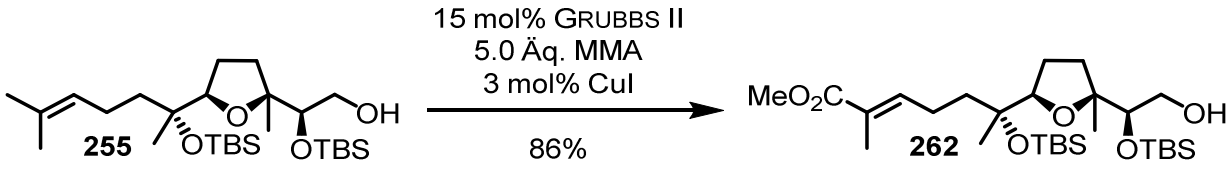


Schema 91: Mechanismus der durchgeführten GRIGNARD-Reaktion.[146,201]

Zunächst liegt das GRIGNARD-Reagenz von einem Lösungsmittel-Molekül koordiniert vor (**256**). Anschließend bezieht der Ester **252** die freie Koordinationssphäre des Magnesiumatoms. Infolgedessen findet ein Additions-Eliminierungs-Mechanismus statt, in welchem die Methylgruppe des GRIGNARD-Reagenzes an das Carbonyl-Kohlenstoffatom des Esters addiert und ein Alkoholat (**261**) eliminiert. Ein Lösungsmittel-Molekül (**259**) besetzt die nun frei gewordene Koordinationssphäre am Magnesium. Das Alkoholat (**261**) wird nun durch Hydrolyse in den gewünschten Alkohol **255** überführt.

255 wurde über sechs Schritte mit einer sehr guten Gesamtausbeute von 47% dargestellt.

Nun wurde, analog zu dem in Kapitel 3.5.2 beschriebenem Vorgehen, der Methylester in die doppelt TBS-geschützte Verbindung **255** eingeführt, was unter den optimierten Bedingungen aus **Tab. 10** durchgeführt wurde (**Schema 92**).

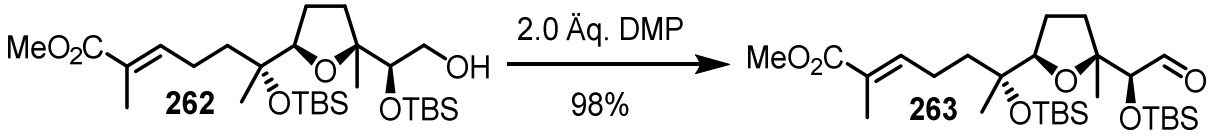


Schema 92: Metathese, aus welcher der Methylester **262** hervorging.

Unter Verwendung von 15 mol% GRUBBS-Katalysator der zweiten Generation, 5.0 Äquivalenten MMA sowie 3 mol% Kupfer(I)iodid wurde für den Methylester **262** eine sehr gute Ausbeute von 82% erhalten. Bei Verwendung von **255** als Ausgangsmaterial konnte eine, verglichen mit dem Startmaterial (**173**) bei der Optimierung der Reaktionsbedingungen, um 20% gesteigerte Ausbeute erzielt werden.

Die Gesamtausbeute von **262** betrug sehr gute 41% über sieben Stufen.

Im Anschluss an die Metathese wurde der freie primäre Alkohol in **262** oxidiert, um Aldehyd **263** zu erhalten. Als Oxidationsmittel wurden 2.0 Äquivalente DESS-MARTIN-Periodinan verwendet.



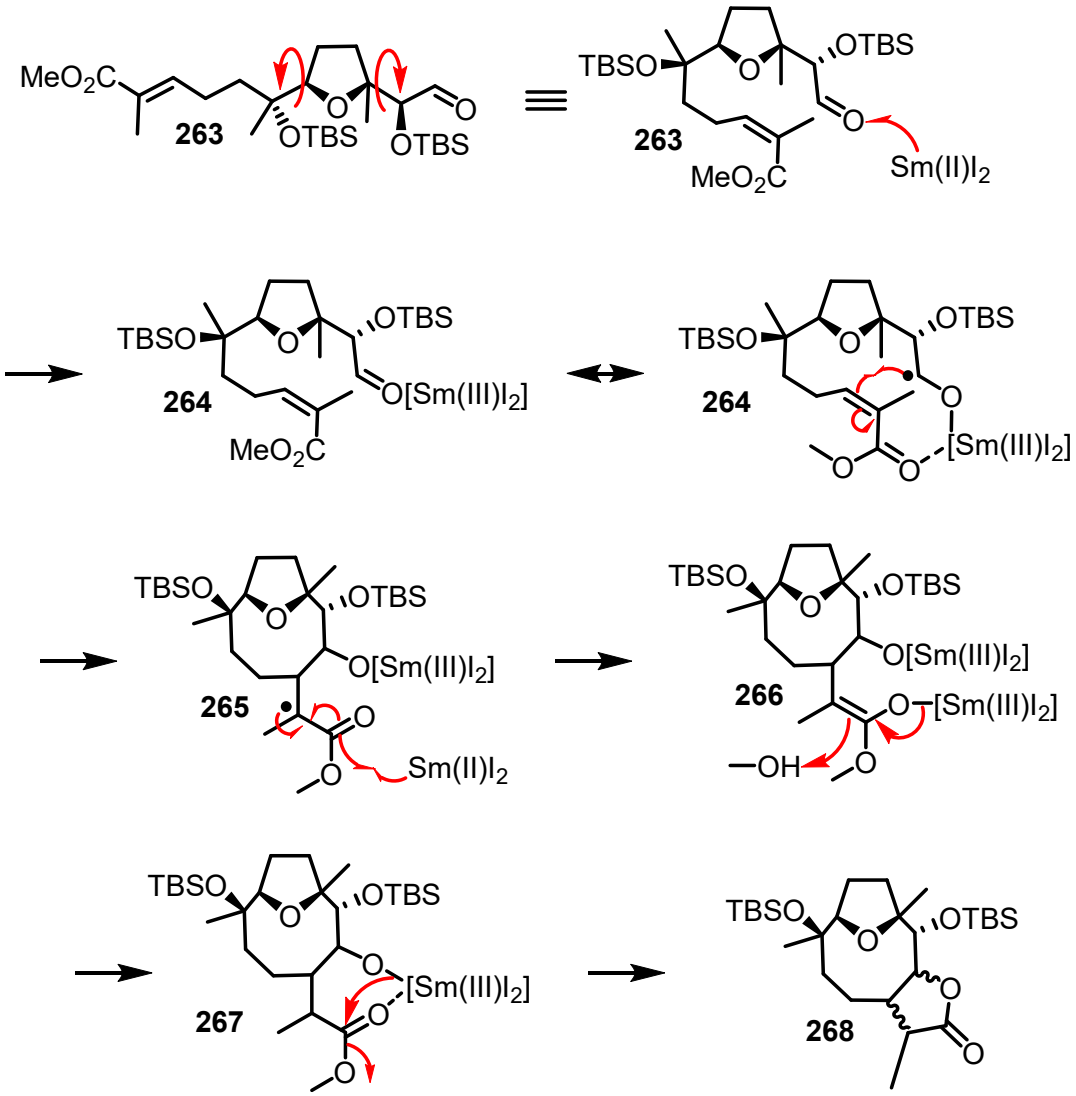
Schema 93: Oxidation von **262** mittels DESS-MARTIN-Periodinan zu Aldehyd **263**.

Nach vollständigem Umsatz des Startmaterials (**262**) wurde Aldehyd **263** mit einer sehr guten Ausbeute von 98% erhalten. Aufgrund der nahezu quantitativen Ausbeute wurden für diesen Schritt keine weiteren Versuche zur Optimierung unternommen.
Der Aldehyd **263** konnte, ausgehend von (*E*,*E*)-Farnesol (**26a**), über acht Stufen mit einer sehr guten Gesamtausbeute von 39% dargestellt werden.

3.8 Versuche zur Makrocyclisierung mittels Samarium(II)iodid

Den nächsten Schritt der Totalsynthese stellte die Makrocyclisierung dar, welche unter Verwendung von Samarium(II)iodid durchgeführt werden sollte.[114–131] 1999 veröffentlichten TACHIBANA *et al.* die Bildung eines neungliedrigen Rings während der Totalsynthese von Ciguatoxin.[130] Auch dieser Ring wies eine Oxa-Brücke auf. Als Ausgangsverbindung verwendeten sie eine bifunktionalisierte Verbindung, welche zum einen einen Aldehyd beinhaltete und zum anderen ein Alkylhalogenid. 2004 stellten MATSUDA *et al.* eine Methode

vor, um acht- und neungliedrige Ringe mittels Samarium(II)iodid darzustellen.[131] Als Lösungsmittel verwendeten sie THF bzw. ein THF/HMPA-Gemisch. Das Edukt wies die gleichen Funktionalitäten wie im vorherigen Beispiel auf Ein vorgeschlagener Mechanismus für die geplante Ringschlussreaktion ist in **Schema 94** gezeigt.

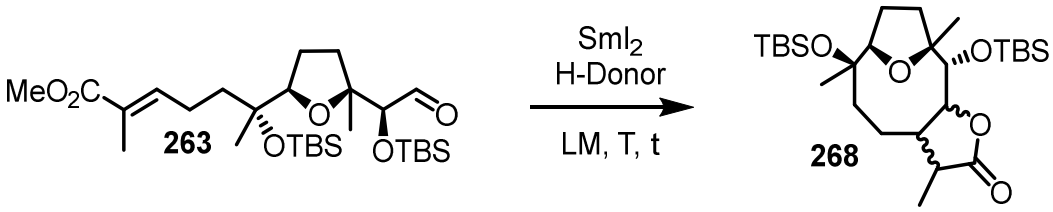


Schema 94: Vorgeschlagener Mechanismus für die Makrocyclisierung.

In **263** ist eine Rotation um die den THF-Ring flankierenden σ-Bindungen theoretisch möglich. Es findet Angriff des Samarium(II)iodids auf den Carbonylsauerstoff statt, wodurch ein mesomeriestabilisiertes Ketylradikal entsteht und das Samarium auf die Oxidationsstufe +3 oxidiert wird. Die beiden Carbonyl-Sauerstoffatome werden vom Samarium koordiniert, wodurch sich diese in räumlicher Nähe befinden. Im nächsten Schritt bildet sich, unter homolytischer Spaltung der C-C-Doppelbindung zwischen C10 und C11, eine neue σ-Bindung zwischen C1 und C10 aus und es liegt an Radikal an C11 vor. Anschließend wird das Carbonyl-Sauerstoffatom von einem weiteren Molekül Samarium(II)iodid reduziert, wodurch

ein Enolat (**266**) entsteht, welches im folgenden Schritt von Methanol protoniert wird. Nachdem das Carbonyl an C12 zurückgebildet wurde, wird das Sauerstoffatom von diesem vom Samarium(III)iodid am Sauerstoffatom an 1-Position aufgrund seiner hohen Oxophilie koordiniert, wodurch die zwei für die Cyclisierung entscheidenden Gruppen zusammengeführt werden. Im letzten Schritt findet ein Additions-Eliminierungs-Mechanismus statt, durch welchen das Lacton gebildet wird. Hierbei würde es sich um einen transannularen Ringschluss handeln.

Für diesen Schlüsselschritt wurde der Aldehyd **263** gelöst und mit einer Samarium(II)iodid-Lösung in Tetrahydrofuran sowie einem Wasserstoff-Donor versetzt. Bei der Reaktion wurden die Äquivalente an eingesetztem Samarium(II)iodid, der eingesetzte Wasserstoff-Donor, das Lösungsmittel, die Temperatur sowie die Zeit variiert. Die Reaktionszeit war abhängig vom Umsatz des Startmaterials. Die Reaktionen wurden entweder beendet, wenn alles Startmaterial verbraucht oder kein Umsatz mehr zu beobachten war.



Schema 95: Allgemeine Reaktionsgleichung für die untersuchte Makrocyclisierung unter Verwendung von Samarium(II)iodid.

Tab. 16: Variierte Reaktionsparameter bei den Versuchen zur Makrocyclisierung. Aufgelistet sind die verwendeten Äquivalente an Samarium(II)iodid, die verwendeten Wasserstoff-Donoren samt Äquivalenten, Lösungsmittel, Temperatur, Reaktionszeit sowie die Ergebnisse und Anmerkungen.

	Äq. SmI_2	Äq. H-Donor	H-Donor	LM	T	t	Ergebnis	Anmerkung
1	4	2	*t*-BuOH	Toluol	100 °C	15 h	36% prim. Alk.	-
2	4	2	*t*-BuOH	THF/DMPU (1:1)	RT	45 min	viele Produkte	-
3	4	2	*t*-BuOH	THF/DMPU (1:1)	RT	23 h	11% prim. Alk.	-
4	4	2	*t*-BuOH	DMPU	RT	21 h	viele Produkte	-
5	2.2	2.2	MeOH	THF	0 °C	15 h	61% s.m.	-
6	4	2	MeOH	THF	RT → 65 °C	5 d	62% s.m.	-
7	4	4	MeOH	THF	50 °C	4 d	38% s.m.	-
8	4	2	MeOH	1,4-Dioxan	100 °C	14 h	14% s.m., 5% prim. Alk.	a)
9	4	2	MeOH	Toluol	85 °C	4 d	viele Produkte	a)
10	4	2	MeOH	Toluol	100 °C	16 h	viele Produkte	a)

	Äq. SmI_2	Äq. H-Donor	H-Donor	LM	T	t	Ergebnis	Anmerkung
11	4	2	MeOH	Toluol	110 °C	17 h	<4%[b)]	c)
12	4	2	MeOH	Toluol	110 °C	17.5 h	viele Produkte	d), Zugabe von MeOH nach 15.5 h
13	4	2	MeOH	Toluol	110 °C → RT	4 d	17% s.m.	c)
14	4	2	MeOH	Toluol	110 °C	1 h	viele Produkte	SDS +a) bei RT, e)
15	4	2	MeOH	Toluol/DMPU (1:1)	110 °C	30 min	viele Produkte	e)
16	4	2	MeOH	Xylol	RT	40 h	35% s.m.	f), → RT
17	4	2	MeOH	DMPU	RT	21 h	viele Produkte	-
18	4	2	MeOH	HMPA	RT	15 h	viele Produkte	g)
19	4	2	MeOH	HMPA	110 °C	12.5 h	viele Produkte	c)

Die Konzentration betrug 0.02 M; a) eine Stunde bei T gerührt, bevor die Zugabe erfolgte; b) verunreinigtes Produkt c) 30 Minuten bei T gerührt, bevor die Zugabe erfolgte; d) 30 Minuten bei T gerührt, bevor Samarium(II)iodid zugegeben wurde e) eine Minute bei T gerührt, bevor die Zugabe erfolgte; f) 30 Sekunden bei 140 °C gerührt, bevor die Zugabe erfolgte; g) 14 Stunden bei T gerührt, bevor MeOH zugegeben wurde.

Aus **Tab. 16** ist ersichtlich, dass mit *tert*-Butanol[124,126,128] als verwendetem Protonen-Donor (Einträge **1–4**) kein gewünschtes Produkt isoliert wurde. Entweder wurde eine große Zahl an Produkten erhalten, welche aufgrund eines zu ähnlichen R_f-Wertes und einer zu geringen Stoffmenge nicht getrennt werden konnten (Einträge **2** und **4**) oder der Aldehyd **263** wurde nur zum Alkohol **262** reduziert, wodurch die Vorläuferverbindung des Aldehyds **263** wieder erhalten wurde. In den folgenden Einträgen wurde der Protonen-Donor ausgetauscht. Es wurde für diesen Zweck Methanol verwendet. Einträge **5**–**7** zeigen Reaktionen, welche in THF als Lösungsmittel durchgeführt wurden. Als Protonen-Donor wurde hier Methanol[114,117,119,128] verwendet. Bei diesen Reaktionen wurde die Temperatur variiert. Bei der Reaktion aus Eintrag **5** wurden 2.2 Äquivalente Samarium(II)iodid sowie 2.2 Äquivalente Methanol eingesetzt. Eintrag **6** zeigt, dass für die Reaktion 4.0 Äquivalente Samarium(II)iodid und 2.0 Äquivalente Methanol benutzt wurden. Für die in Eintrag **7** beschriebene Reaktion wurden von beiden Reagenzien 4.0 Äquivalente benutzt. In allen drei Fällen wurde nur nicht-umgesetztes Startmaterial isoliert. Für alle folgenden Reaktionen wurden 4.0 Äquivalente Samarium(II)iodid sowie 2.0 Äquivalente Methanol verwendet.

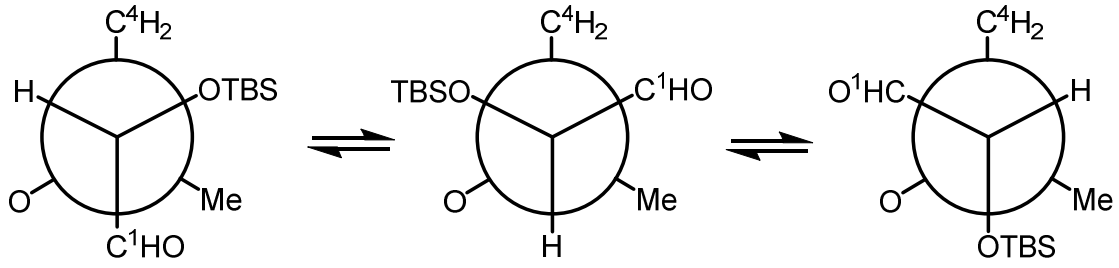
Eintrag **8** zeigt eine Reaktion, welche bei 100 °C in 1,4-Dioxan durchgeführt wurde. Das Startmaterial wurde zunächst gelöst und für eine Stunde bei 100 °C gerührt, bevor die Reagenzien zugegeben wurden. Der Gedanke hinter diesem Vorgehen war der, dass durch vorhergegangenes Rühren bei hoher Temperatur eine Rotation der beiden Ketten am THF-Ring stattfinden sollte und sich die Enden dieser Ketten besser nähern konnten. Es

wurden zum einen der primäre Alkohol **262** und zum anderen unverbrauchtes Startmaterial isoliert. Die Reaktionen aus den Einträgen **9**–**14** wurden in Toluol als Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen 85 und 110 °C durchgeführt. Bei den Einträgen **9** und **10** wurde analog zu Eintrag **8** verfahren. Dünnschichtchromatographische Analyse der beiden Reaktionen zeigte, dass eine zu große, nicht-trennbare Menge an Stoffen in zu geringen Konzentrationen vorlag. Somit wurde auch in diesen beiden Fällen kein Makrocyclus isoliert. Bei der Reaktion in Eintrag **11** wurde zunächst das Startmaterial für 30 Minuten bei 110 °C in Toluol gerührt. Danach erfolgte die Zugabe der Reagenzien. Nachdem für 17 Stunden bei 110 °C gerührt wurde, konnte neben einer Vielzahl an Produkten in sehr geringen Konzentrationen der Makrocyclus **268** isoliert werden. Eine Ausbeute kann hierbei allerdings nicht genau genannt werden, da die NMR-Spektren eine große, nicht-abtrennbare Menge an Nebenprodukten zeigten. Jedoch konnten Signale den im Makrocyclus (**268**) befindlichen Atomen zugeordnet werden. Allerdings ist aus den Spektren ein Isomerengemisch erkennbar, welches aufgrund der Verunreinigungen und der zu geringen Menge nicht genauer beschrieben werden konnte. Des Weiteren konnte mit einem aufgenommenen ESI-Massenspektrum die Masse des Makrocyclus eindeutig verifiziert werden, denn es konnten vier unterschiedliche Massen von verschiedenen Addukten von **268** zugewiesen werden. Bei Eintrag **12** wurde zunächst Samarium(II)iodid und im Anschluss Methanol zugegeben. Hierbei wurden zu viele schwach-konzentrierte und nicht-trennbare Produkte detektiert. Eintrag **13** zeigt eine Reaktion, bei der zunächst das Startmaterial für 30 Minuten bei 110 °C gerührt wurde, dann die Reagenzien zugegeben wurden und dann auf Raumtemperatur abkühlen gelassen wurde. Es konnten nur 17% Startmaterial reisoliert werden. Für die in Eintrag **14** aufgezeigte Reaktion wurde SDS als Detergenz zugegeben. Die Idee hinter diesem Vorgehen war, dass so die Moleküle in Mizellen gedrängt werden sollten. Die Absicht dabei war, dass die polaren Enden des Startmaterials zusammenrücken und dadurch besser miteinander reagieren sollten. Das Resultat dieser Reaktion war allerdings erneut eine Vielzahl an nicht-trennbaren Produkten.

Für Eintrag **15** wurde ein Lösungsmittel-Gemisch aus Toluol und DMPU verwendet. Auch diese Reaktion lieferte ein Gemisch zu vieler Stoffe. Aufgrund der Vermutung, dass eine höhere Temperatur die Bildung des Makrocyclus begünstigen würde, wurde Xylol als Lösungsmittel gewählt, da hierbei der Siedepunkt höher liegt als der von Toluol. Somit wurde hier auf 140 °C erhitzt, für 30 Sekunden bei dieser Temperatur gerührt und mit den Reagenzien versetzt. Im Anschluss daran wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und weiter reagieren gelassen. Hier konnten lediglich 35% Startmaterial reisoliert werden. Die durchgeführte Reaktion in DMPU bei Raumtemperatur lieferte viele Produkte, von welchen keines isoliert werden konnte (Eintrag **17**).

Die letzten zwei Einträge in **Tab. 16** zeigen Reaktionen im Lösungsmittel HMPA. Dieses wurde getestet, da ähnliche Reaktionen in der Literatur in diesem durchgeführt wurden.[118,129] Allerdings lieferten die Reaktionen in HMPA (Einträge **18** und **19**) sowohl bei einer Temperatur von 110 °C als auch bei Raumtemperatur nicht-trennbare Gemische zu vieler Stoffe.
Aus **Tab. 16** wird deutlich, dass eine Makrocyclisierung mittels Samarium(II)iodid nicht praktikabel ist. Nur in einem der durchgeführten Experimente konnte ein verunreinigter Makrocyclus isoliert werden, welcher als Isomerengemisch vorliegt. Dieses Gemisch konnte aufgrund zu geringer Ausbeute und nicht abtrennbarer Verunreinigungen nicht aufgeklärt werden. Die Ausbeute hierfür betrug weniger als 4%, wobei hier noch Verunreinigungen enthalten waren.

Allgemein scheint diese Reaktion an dem hier verwendeten Substrat (**263**) sehr unselektiv zu sein, was mit der Unzahl an gebildeten Produkten belegt werden kann. Die Hauptreaktion, welche hierbei abläuft, ist die Reduktion des Aldehyds zum Alkohol.
In der Literatur wurden unter ähnlichen Bedingungen hauptsächlich sechsgliedrige Ringe in sehr guten Ausbeuten gebildet.[123] Die Bildung der sechsgliedrigen Ringe ist durch eine vorhergegangene Formierung eines entsprechenden sechsgliedrigen Übergangszustandes begünstigt. Dieser Übergangszustand wird bei dem hier verwendeten Substrat jedoch nicht durchlaufen. Daneben kann es bei der Bildung des hier gewünschten neungliedrigen Rings weiterhin zu einer eingeschränkten Rotationsfreiheit der Reste an C2 und C5 des THF-Rings kommen. Als möglichen Grund hierfür sind die TBS-Gruppen zu nennen, welche sich an beiden Resten befinden. Zur Verdeutlichung dieser Problematik dient eine Konformationsanalyse (**Schema 96**).



Schema 96: Konformationsanalyse von Aldehyd **263** entlang der Bindung zwischen C2 und C3.

In **Schema 96** sind die drei denkbaren gestaffelten Konformationen von Aldehyd **263** dargestellt. Der Blick richtet sich hierbei entlang der Bindung zwischen C2 und C3. Die gestaffelten Konformationen stellen, im Vergleich zu den ekliptischen Konformationen, die Energieminima dar, weshalb der Aldehyd (**263**) in einer gestaffelten Konformation vorliegt. Um von einer der gezeigten gestaffelten Konformationen in eine andere zu wechseln, müsste um die C2-C3-Achse gedreht werden. Hierbei würden eine ekliptische Konformation durchlaufen

werden. Dies wäre allerdings nicht ohne weiteres möglich, da die TBS-Gruppe zu groß ist, um in einer ekliptischen Konformation neben einem anderen Rest vorzuliegen. Das gleiche Problem stellt sich an dem anderen Rest des Moleküls, da sich auch hier in unmittelbarer Nähe zum THF-Ring eine TBS-Gruppe befindet (an C7). Somit ist anzunehmen, dass **263** in seiner Rotationsfähigkeit eingeschränkt vorliegt.[168]

Außerdem findet als Konkurrenzreaktion eine irreversible Reduktion des Aldehyds **263** zum primären Alkohol **262** statt, welche schneller abläuft als die gewünschte Reaktion. Dadurch kann das Molekül nicht mehr für die Makrocyclisierung verwendet und muss zunächst erneut zum Aldehyd **263** oxidiert werden. Für Beispiele in der Literatur wurden anstelle eines Esters Halogenalkane zur Darstellung von neungliedrigen Ringen verwendet.[202,203] Weiterhin ist zu diesen Beispielen zu nennen, dass die Makrocyclen in diesen Fällen auch nicht über einen bereits bestehenden Ring aufgespannt wurden, so wie es hier versucht wurde. Ein weiterer Grund dafür, dass der gewünschte neungliedrige Ring nicht gebildet wurde, ist die hohe Ringspannungs-Energie von neungliedrigen Ringen. Diese beträgt in diesem Fall 52.7 kJ/mol[204]. Der Grund hierfür sind transannulare Spannungen im neungliedrigen Ring. So ist eine transannulare Spannung zwischen axial angeordneten Substituenten zu beobachten.[10]

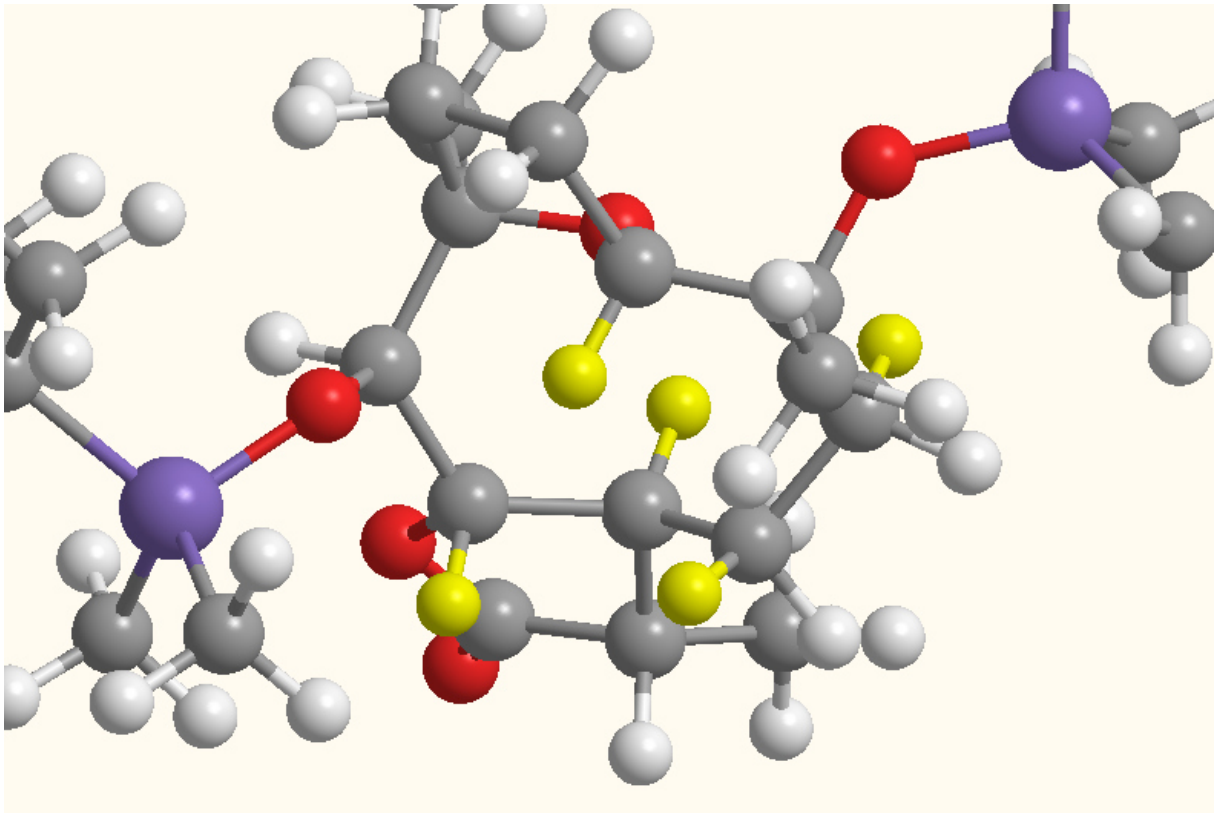


Abb. 25: Dreidimensionales Modell des gewünschten neungliedrigen Rings.

Diese Spannung wird auch als PRELOG-Spannung bezeichnet. Von dem hier gewünschten neungliedrigen Ring wurde zur Veranschaulichung mit der Software *Chem3D* von der Firma *PerkinElmerInformatics* ein dreidimensionales Modell generiert (**Abb. 25**).
In **Abb. 25** sind die axialen Wasserstoffatome, welche sich in axialer Position befinden, gelb markiert. Hiervon liegen fünf Atome vor, wovon zwei bzw. drei miteinander wechselwirken und somit die Ringspannung erhöhen.
Die genannten Faktoren beeinträchtigen allesamt die Bildung des Makrocyclus (**268**), weshalb dieser über diesen Weg nicht zugänglich war.
In den oben genannten Beispielen lagen zum einen andere Funktionalitäten vor als bei den in dieser Arbeit unternommenen Versuchen.[130,131] Allerdings wurden bereits diverse durch Samarium(II)iodid induzierte Cyclisierungen vorgestellt, in welchen die Cyclisierung mit den hier gewählten Funktionalitäten möglich war.[115] Somit kann angenommen werden, dass dieser Faktor vernachlässigbar ist. Ein großer Unterschied zu den vorgestellten Cyclisierungen unter vergleichbaren Bedingungen ist hingegen, dass in dem in dieser Arbeit als Substrat gewählten Molekül zwei große Schutzgruppen präsent waren. Diese könnten die Rotationen der Seitenketten des THF-Rings eingeschränkt und somit die Cyclisierung verhindert haben.

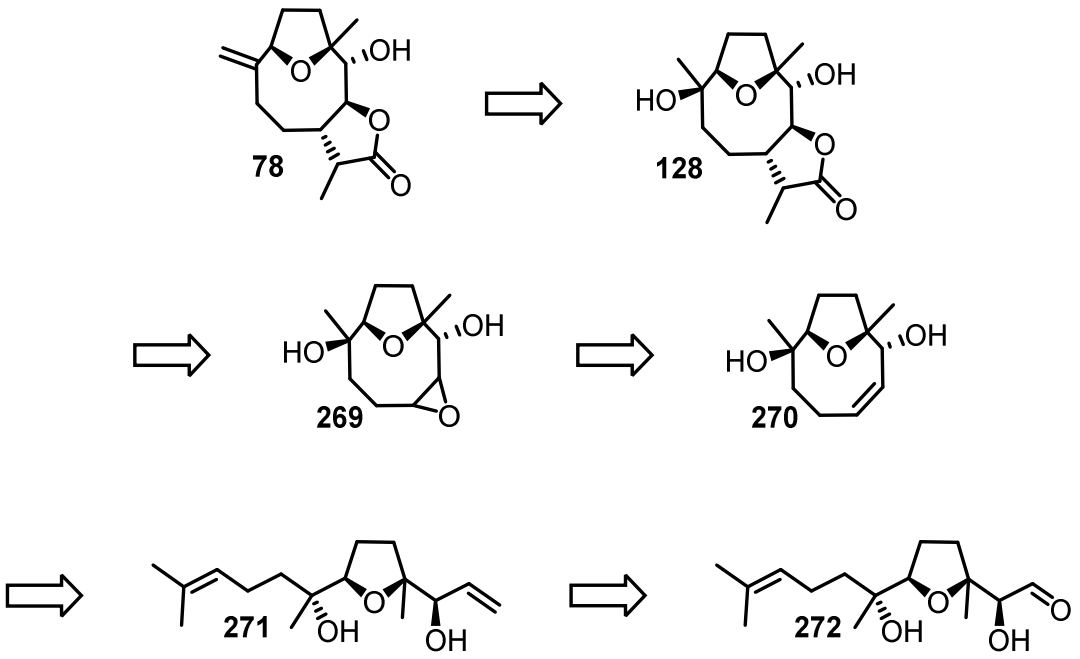
3.9 Versuche zur Totalsynthese von Achillifolin (78) mittels Ringschlussmetathese (RCM)

Da Achillifolin (**78**) unter den hier durchgeführten Bedingungen einer Makrocyclisierung mittels Samarium(II)iodid nicht zugänglich war, sollte der Makrocyclus nun auf einem anderen Weg gebildet werden. Hierzu wurde eine Ringschlussmetathese als potentielle Reaktion in Betracht gezogen, da diese eine wertvolle Synthesemethode zum Aufbau von cyclischen Systemen verschiedenster Größe darstellt.[138] 2004 veröffentlichten CRIMMINS *et al.* die Totalsynthese von Orphirin B.[137] Während dieser Synthese stellten sie einen neungliedrigen Ring mittels Ringschlussmetathese dar. Der erzeugte Makrocyclus wies ebenso, wie in dieser Arbeit angestrebt, eine Oxa-Brücke auf.

3.9.1 Retrosynthese über eine Ringschlussmetathese

Die Retrosynthese für die Darstellung von Achillifolin (**78**) über eine Ringschlussmetathese (RCM) ist in **Schema 97** gezeigt. Hier wird Achillifolin durch Dehydratisierung von **128** erhalten. Das Lacton in **128** sollte zugänglich sein über eine nucleophile Addition an das Epoxid aus **269** und anschließender Lactonisierung. Die Addition könnte über eine Enolat-Addition ablaufen. Das Epoxid könnte durch an eine Epoxidierung der Doppelbindung von **270** erhalten werden. Die Doppelbindung in **270** sollte einhergehend mit dem Makrocyclus durch eine

Ringschlussmetathese, ausgehend von Dien **271**, aufgebaut werden, welches wiederum mittels einer Olefinierung von Aldehyd **272** zugänglich wäre. Aus einem Bericht von GRUBBS *et al.* aus dem Jahr 2003 geht hervor, dass die Tatsache, dass es sich bei dem hier angestrebten Substrat um ein 1,1-disubstituiertes Olefin handelt, keinen negativen Einfluss auf die Metathese haben sollte.[205]



Schema 97: Retrosynthese von Achillifolin (**78**), über eine RCM.

3.9.2 Oxidation des primären Alkohols

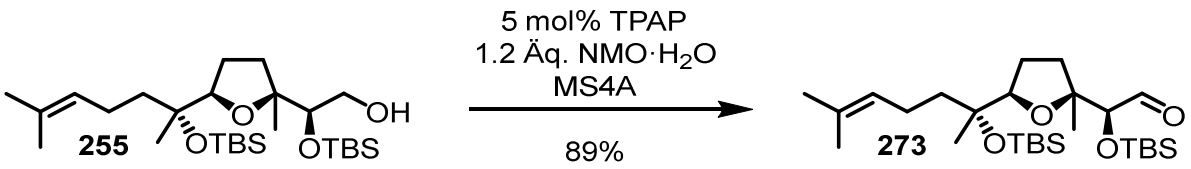
Der freie, primäre Alkohol in **255** sollte hier zum Aldehyd oxidiert werden. Die getesteten Oxidationsmittel sind samt Ausbeuten in **Tab. 17** aufgeführt.

Tab. 17: Verwendete Reagenzien bei der Oxidation des primären Alkohols **245** und die jeweiligen Ausbeuten.

	Reagenzien	Ausbeute [%]
1	3.0 Äq. IBX	7
2	1.4 Äq. Oxalylchlorid, 2.0 Äq., DMSO, 4.4 Äq. Triethylamin	52
3	3.0 Äq. DMP	58
4	5 mol% TPAP, 1.2 Äq: NMO·H_2O, Molekularsieb	89

Eintrag **1** in **Tab. 17** zeigt die Oxidation von **255** mittels IBX. Hierbei wurde eine schlechte Ausbeute von 7% erzielt, weshalb weitere Oxidationsmittel untersucht wurden. Bei der durchgeführten SWERN-Oxidation (Eintrag **2**) wurde eine deutlich bessere Ausbeute von 52% erzielt. Eine wenig bessere Ausbeute lieferte die Oxidation mittels DMP (Eintrag **3**). Hier wurde eine moderate Ausbeute von 58% erzielt. Bei der zuvor durchgeführten Oxidation von **262** zum

Aldehyd (**263**) mittels DMP war deutlich höhere Ausbeute von 98% erzielt worden. Der Unterschied der beiden Experimente ist, dass **262** einen Methylester an der Stelle besitzt, an welcher bei **255** eine Methylgruppe vorhanden ist. Daraus lässt sich kein Grund für diesen Befund erkennen. Die beste Ausbeute ergab sich bei einer LEY-GRIFFITH-Oxidation, welche in Eintrag **4** zu sehen ist. Es wurden sehr gute 89% erzielt (**Schema 98**).

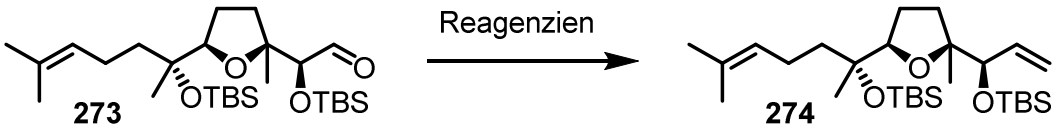


Schema 98: LEY-GRIFFITH-Oxidation von **255** zu Aldehyd **273**.

273 wurde mit einer sehr guten Gesamtausbeute von 42% über sieben Stufen dargestellt.

3.9.3 Methenylierung

Im Anschluss an die Oxidation wurde eine Olefinierung des Aldehyds (**273**) durchgeführt. Die getesteten Methoden sind **Tab. 18** zu entnehmen.

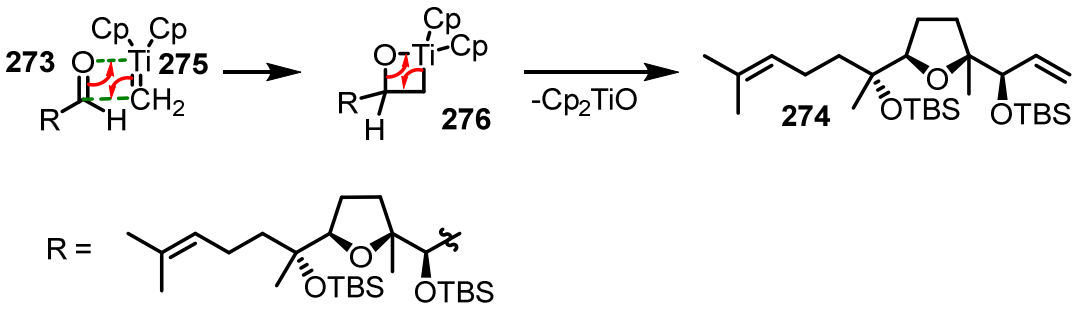


Schema 99: Allgemeine Reaktionsgleichung zur Olefinierung von **273**.

Tab. 18: Verwendete Reagenzien für die Versuche zur Olefinierung von **272** sowie erzielte Ausbeuten.

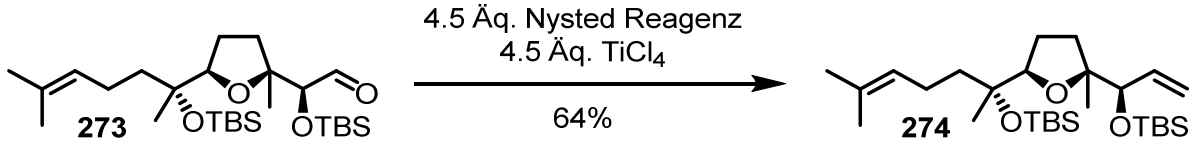
	Reagenzien	Ausbeute [%]
1	2.4 Äq. Ph_3PMeBr, 2.2 Äq. *n*-BuLi	27%
2	2.5 Äq. Cp_2TiMe_2	44%
3	4.5 Äq. NYSTED-Reagenz, 4.5 Äq. $TiCl_4$	64%

Eintrag **1** in **Tab. 18** zeigt die Bedingungen der durchgeführten WITTIG-Olefinierung, bei welcher 2.4 Äquivalente Methyltriphenylphosphoniumbromid und 2.2 Äquivalente *n*-Butyllithium verwendet wurden. Es ergab sich nur eine schlechte Ausbeute von 27%. In Eintrag **2** sind die Bedingungen der PETASIS-Reaktion[206] gezeigt, bei welcher 2.5 Äquivalente des PETASIS-Reagenzes eingesetzt wurden. Die Reaktion lieferte Dien **274** mit einer etwas besseren Ausbeute von moderaten 44%. Der Mechanismus dieser Olefinierung ist in **Schema 100** dargestellt.



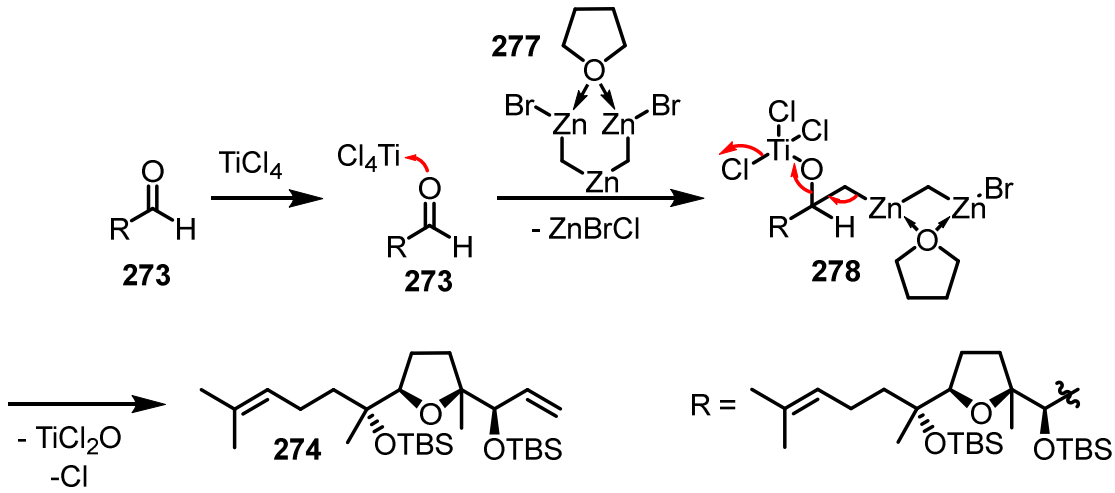
Schema 100: Mechanismus der durchgeführten PETASIS-Reaktion.

In dem in **Schema 100** gezeigten Mechanismus nähert sich das PETASIS-Reagenz zunächst an das Carbonyl an. Anschließend wird ein viergliedriger Ring gebildet, welcher, unter Freigabe des Alkens sowie eines Moleküls Dicyclopentadienyl(oxo)titan(II), zerfällt.
Als letztes wurde versucht, Alken **274** mittels einer NYSTED-Reaktion[207] darzustellen. Dafür wurde Aldehyd **273** mit 4.5 Äquivalenten NYSTED-Reagenz sowie 4.5 Äquivalenten der LEWIS-Säure Titantetrachlorid umgesetzt.



Schema 101: NYSTED-Reaktion, um Dien **274** darzustellen.

Die in **Schema 101** gezeigte NYSTED-Reaktion lieferte eine gute Ausbeute von 64% und stellte somit die beste Methode zur Olefinierung des Aldehyds **273** dar. Ein vorgeschlagener Mechanismus ist in **Schema 102** dargestellt.

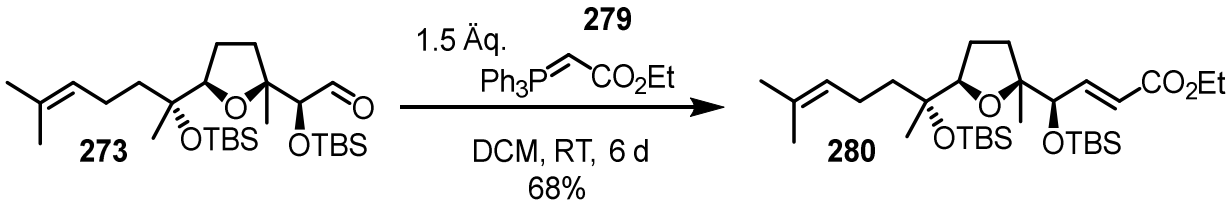


Schema 102: NYSTED-Methenylierung des Aldehyds **273**.

In **Schema 102** greift zunächst das Carbonyl-Sauerstoffatom von Aldehyd **273** die LEWIS-Säure Titantetrachlorid an. Simultan addiert eine Methylengruppe des NYSTED-Reagenzes an das Carbonyl-Kohlenstoffatom. Daraufhin werden, unter Ausbildung einer Doppelbindung, Dichloridooxotitan(II) sowie ein Chlorid-Ion eliminiert und es wird Dien **274** erhalten.[207]

Dien **274** wurde mit einer sehr guten Gesamtausbeute von 27% über acht Stufen dargestellt.

Daneben wurde eine WITTIG-Reaktion mit 1.5 Äquivalenten des Ylens **279** getestet.

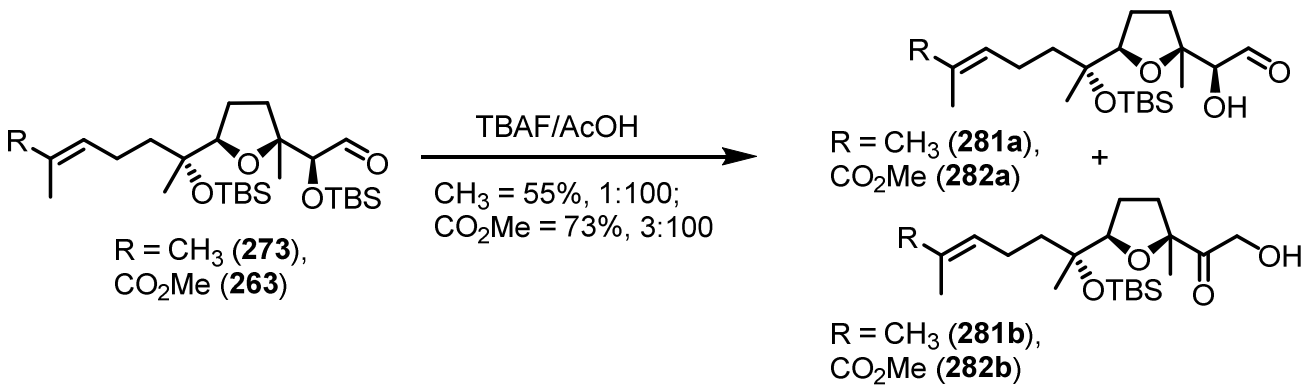


Schema 103: WITTIG-Reaktion von **273** mit Ylen **279**.

Bei der in **Schema 103** gezeigten Reaktion wurde Produkt **280** mit einer guten Ausbeute von 68% erhalten. Das Ergebnis ist ein Hinweis darauf, dass die schlechte Ausbeute für die WITTIG-Reaktion zur Methenylierung von **273** in der Reaktivität der einzuführenden Gruppe begründet war.

3.9.4 Versuche zur Entschützung der Hydroxygruppen vor der Methenylierung

Da die Ausbeuten für die Olefinierung des Aldehyds **273** stets unter 70% lagen, sollte, zur Optimierung der Ausbeute, überprüft werden, ob die nur moderaten Ausbeuten eventuell nur in der Präsenz der Schutzgruppen im Molekül begründet sind.



Schema 104: Reaktionsgleichung für die Entfernung der Schutzgruppen aus den Aldehyden **263** und **273**.

Um diese Vermutung zu bestätigen oder sie auszuschließen wurden die Silyl-Schutzgruppen von den Aldehyden **263** und **273** entfernt. Dies geschah unter Verwendung von Tetrabutylammoniumfluorid.

Für das Entfernen der Silylether wurden die Aldehyde **263** und **273** mit einem Überschuss an Tetrabutylammoniumfluorid, welches mit Essigsäure gepuffert war, versetzt. Nach beendeter Reaktion wurden fast ausschließlich das umgelagerte Hydroxyketon erhalten (**Schema 104**). Aldehyd **273** ergab eine Gesamtausbeute von 55% und einem Aldehyd:Keton-Verhältnis von 1:100. Aldehyd **263** lieferte 73% des Aldehyd:Keton-Gemisches, welches in einem Verhältnis von 3:100, zu Gunsten des Ketons, vorlag.
Die erhaltenen Produkte sind in **Abb. 26** dargestellt.

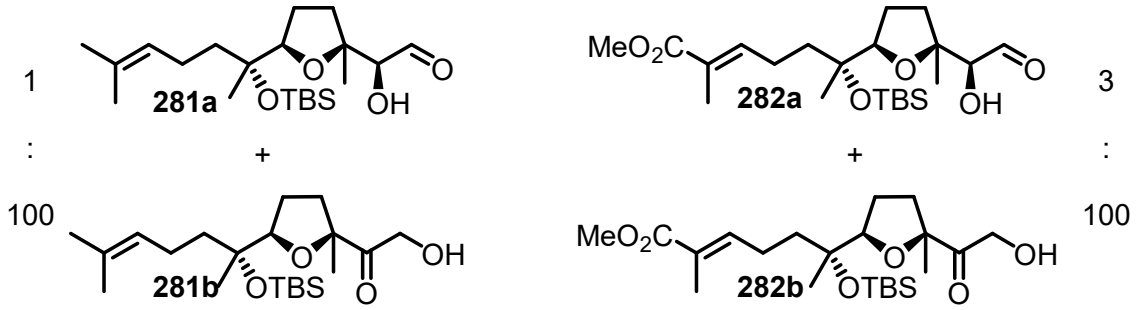
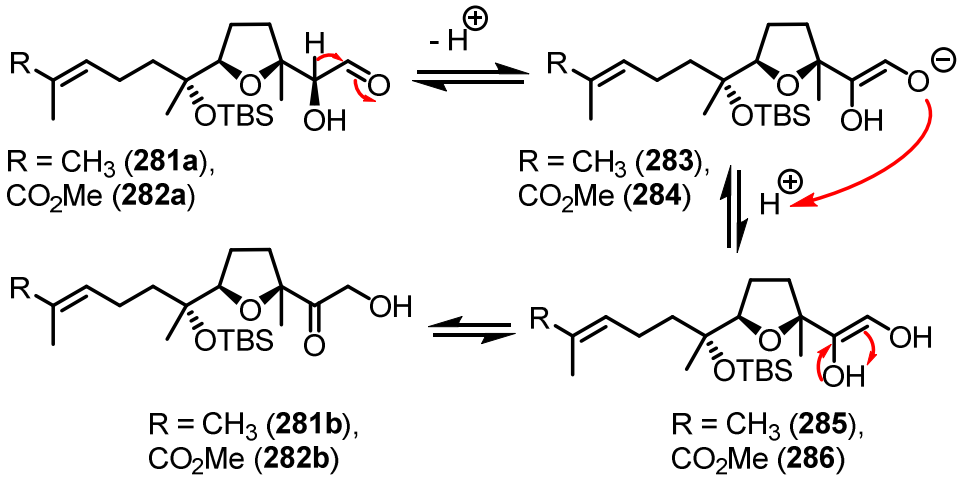


Abb. 26: Bei der Entschützung der Aldehyde **263** und **273** erhaltene Produkte.

Die Verhältnisse wurden NMR-analytisch (**Abb. 27**) bestimmt und lassen sich durch die in **Schema 105** dargestellte Tautomerie erklären.



Schema 105: Tautomerie, welche für die Präsenz der Ketone verantwortlich ist.

In **Schema 105** wird zunächst unter den basischen Bedingungen das Proton in *α*-Position zur Carbonylgruppe abstrahiert, wodurch ein Enolat entsteht. Daraufhin wird das Sauerstoffanion

des Enolats protoniert und es wird ein En-1,2-diol erhalten. Nach Keto-Enol-Tautomerie liegt das *α*-Hydroxy-Keton vor. Aufgrund der höheren Reaktivität von Aldehyden liegt das Produkt größtenteils in Form des Ketons vor.

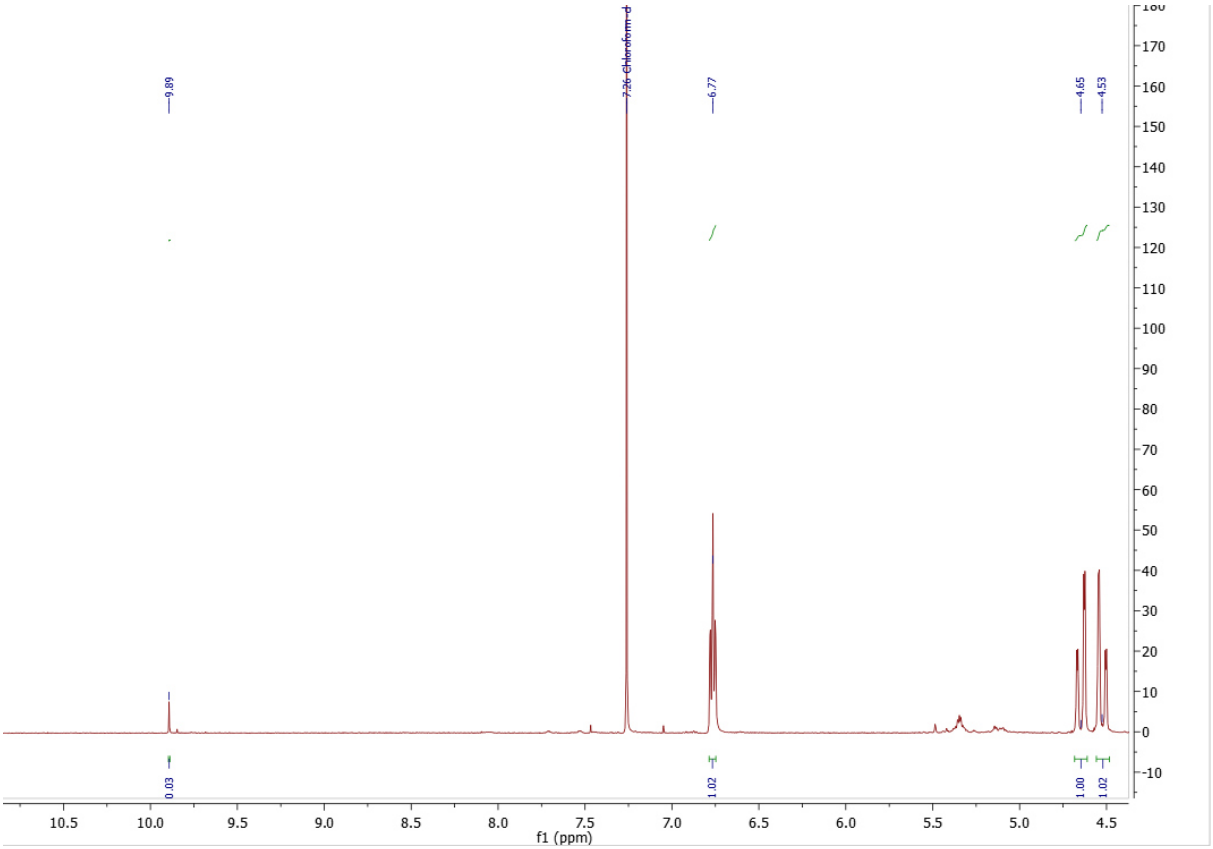


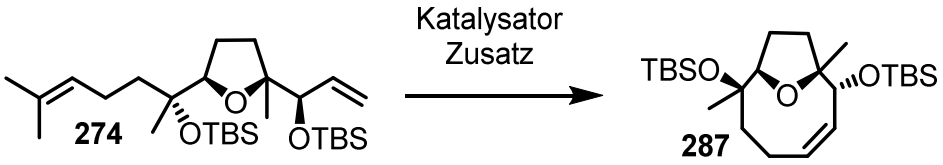
Abb. 27: Ausschnitt des ^{1}H-NMR-Spektrums von Verbindung **282a**/**282b**.

Exemplarisch ist in **Abb. 27** ist der für die Erörterung des Sachverhaltes, dass nach einer Entfernung der Silyl-Schutzgruppe am sekundären Alkohol ein Keton vorliegt, relevante Bereich des ^{1}H-NMR-Spektrums von **282a**/**282b** gezeigt. Bei einer Verschiebung von 9.89 ppm ist das Signal des Aldehyd-Protons zu beobachten. Dieses weist allerdings nur ein Integral von 0.03 auf. Das Signal bei 6.77 ppm stellt das vinylische Proton dar, welches ein Integral von eins aufweist. Dieses befindet sich in beiden Carbonyl-Verbindungen, ungeachtet der Tatsache, ob es sich um einen Aldehyd oder ein Keton handelt. Somit kann dieses ins Verhältnis mit dem Signal für das Aldehyd-Proton gesetzt werden, woraus sich ein Anteil von 3% für den Anteil des Aldehyds im Gemisch ergibt. Die zwei Signale bei 4.65 und bei 4.53 ppm zeigen die beiden Protonen, welche sich beim Keton an C-1 befinden und ergeben jeweils ein Integral von eins.

Ähnliches ergibt sich bei der Auswertung des Spektrums für **281a**/**281b**, nur dass hierbei der Anteil des Aldehyds 1% beträgt.

3.9.5 Versuche zur Ringschlussmetathese

Den nächsten Schritt stellte die Ringschlussmetathese, der Schlüsselschritt dieser Route, dar. Hierzu wurde zunächst das Dien **274** als Startmaterial verwendet. Die variierten Lösungsmittel, die verwendeten GRUBBS-Katalysatoren sowie die jeweiligen Ergebnisse sind in **Tab. 19** aufgelistet.



Schema 106: Allgemeine Reaktionsgleichung für die RCM, bei Verwendung von **274** als Substrat.

Tab. 19: Variierte Reaktionsparameter bei den Versuchen zur RCM mit **274** als Substrat. Aufgelistet sind die verwendeten Katalysatoren, eventuelle Zusätze, verwendete Lösungsmittel, Reaktionstemperaturen und -zeiten, die Ergebnisse sowie Anmerkungen zur Reaktionsführung.

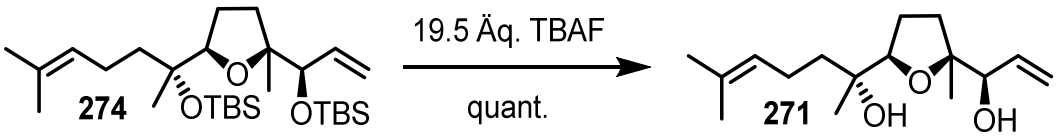
	Katalysator	Zusatz	LM	T [°C]	Ergebnis	Bemerkung
1	15 mol% Grubbs II	3 mol% CuI	DCM	40	23% rsm	-
2	15 mol% Grubbs II	3 mol% CuI	Toluol	110	71% rsm	-
3	15 mol% Grubbs II	3 mol% CuI	DCM/Et_2O	36	75% rsm	-
4	15 mol% Grubbs II	3 mol% CuI	Toluol	110	79% rsm	(a)

Die Konzentration betrug 0.01 M; (a) Durchführung der Reaktion in einem Mikrowellenreaktor und zwei Tropfen Wasser wurden zugesetzt.

Es wurden jeweils 15 mol% GRUBBS II Katalysator mit dem Additiv Kupfer(I)iodid verwendet, da sich diese Zusammenstellung in der zuvor durchgeführten Metathese (**Tab. 10**) als am effektivsten herausstellte. Einträge **1** und **2** zeigen Reaktionen in den Lösungsmitteln Dichlormethan bzw. Toluol, welche bei Temperaturen von 40 °C bzw. 110 °C durchgeführt wurden. Hierbei wurden 23% bzw. 71% des Startmaterials reisoliert. Eintrag **3** beschreibt eine Reaktion, welche in einem Lösungsmittel-Gemisch aus Dichlormethan und Diethylether bei einer Temperatur von 36 °C durchgeführt wurde. Hierbei konnten lediglich 75% des Substrats zurückgewonnen werden. Die Reaktion, welche in Eintrag **4** gezeigt ist, wurde in einem Mikrowellenreaktor durchgeführt. Es wurden zwei Tropfen Wasser zugesetzt, zu gewährleisten, dass durch das Wasser ein genügend großes Dipolmoment vorliegt, um die Reaktion in einem Mikrowellenreaktor zu erhitzen. Auch hier wurden 15 mol% GRUBBS II Katalysator sowie 3 mol% Kupfer(I)iodid zugegeben. Als Lösungsmittel wurde hier Toluol verwendet. Die Temperatur betrug 110 °C und die Reaktionszeit 21 Stunden. Es wurden 79% des Startmaterials reisoliert.

Die Quintessenz der bis zu diesem Zeitpunkt durchgeführten Versuche zur Ringschluss-metathese ist, dass diese mit dem verwendeten Startmaterial (**274**) nicht durchführbar

erscheint. In keinem der Fälle konnten auch nur Spuren eines Cyclisierungsproduktes beobachtet werden. Die durchgeführten Reaktionen in einem Mikrowellenreaktor scheinen am wenigsten erfolgversprechend, da die bei der Metathese entstehenden Gase (Ethen und *iso*-Buten) nicht abgeleitet werden können und sich somit das Gleichgewicht der Metathese nicht beeinflussen lässt. Interessant ist, dass auch keine Produkte einer Dimerisierung gefunden werden konnten. Da die Ringschlussmetathese für das Substrat mit der terminalen Doppelbindung (**274**) bereits keinen Umsatz lieferte, wurde auf Versuche mit dem Substrat, welches ein MICHAEL-System an dieser Stelle besitzt (**280**), verzichtet. Es wurde davon ausgegangen, dass eine RCM mit einem doppelten Ester ebenso nicht ablaufen würde. Bei der RCM von **274** würde *iso*-Buten als entstehendes Gas anfallen. Dieses würde leichter der Reaktion abzuführen sein als das entstehende Ethylacrylat, welches bei einer RCM mit **280** entstehen würde. Dieses würde bis 100 °C als Flüssigkeit im Reaktionsgemisch vorliegen und würde einer weiteren Metathese stets zur Verfügung stehen, wodurch das Gleichgewicht der Reaktion in dieser Hinsicht nicht zu beeinflussen wäre.
Ein möglicher Störfaktor bei dem zuvor verwendeten Substrat (**274**) könnten die Schutzgruppen sein. Aus diesem Grund wurden diese als nächstes entfernt.
Hierfür wurde das geschützte Substrat **274** mit 19.5 Äquivalenten Tetrabutylammoniumfluorid umgesetzt.



Schema 107: Spaltung der Silylether von **274** mittels TBAF.

Nach vollständigem Umsatz des Startmaterials **274** wurde der gewünschte Diol (**271**) mit einer quantitativen Ausbeute erhalten. Mit diesem Dien wurden nun erneut Experimente zur Makrocyclisierung mittels RCM gemacht, welche **Tab. 20** zu entnehmen sind.

Schema 108: Allgemeine Reaktionsgleichung für RCM-Reaktionen von **271**.

Bei der Verwendung von 15 mol% GRUBBS II Katalysator und 3 mol% Kupfer(I)iodid war keine Bildung eines neuen Produktes zu beobachten (**Tab. 20**, Einträge **1** und **2**). Hierbei wurden nur 14% bzw. 22% des Substrates zurückgewonnen. Eintrag **3** verweist auf einen Versuch, in

welchem GRUBBS-HOVEYDA II Katalysator bei 110 °C in Toluol verwendet wurde. Auch hierbei konnten lediglich 22% Startmaterial reisoliert werden.

Tab. 20: Variable Reaktionsparameter bei der RCM mit **271** als Starmaterial sowie die Ergebnisse.

	Katalysator	Zusatz	LM	T [°C]	Ergebnis
1	15 mol% GRUBBS II	3 mol% CuI	DCM	40	14% rsm
2	15 mol% GRUBBS II	3 mol% CuI	Toluol	110	22% rsm
3	10 mol% GRUBBS-HOVEYDA II	-	Toluol	110	22% rsm
4	10 mol% GRUBBS II	1.0 Äq. *p*-Benzochinon	Toluol	110	23% rsm

Die Konzentration betrug 0.01 M

Auch bei einem Versuch, die Metathese mittels 10 mol% GRUBBS II Katalysator sowie 1.0 Äquivalenten *para*-Benzochinon[208] durchzuführen, konnten lediglich 23% des Substrats zurückgewonnen werden (**Tab. 20**, Eintrag **4**).

Obwohl MORKEN *et al.* bei der Totalsynthese von Sclerophytin A (**82**) auch einen neungliedrigen Ring aus einem ähnlichen Substrat aufbauten, fand hier keinerlei Bildung eines Makrocyclus statt.[69]

Da in keinem der durchgeführten Versuche, eine RCM der Diene **271** oder **274** zu erzielen, auch nur Spuren eines Makrocyclus beobachtet wurden, wurde auch dieser Weg als aussichtslos erachtet und nicht weiter verfolgt.

3.10 Quintessenz der Synthesebemühungen zu Achillifolin (78)

Bei den hier durchgeführten Versuchen zur Totalsynthese von Achillifolin (**78**) konnte Aldehyd **263**, ausgehend von (*E*,*E*)-Farnesol (**26a**), über acht Stufen mit einer sehr guten Gesamtausbeute von 39% dargestellt werden.

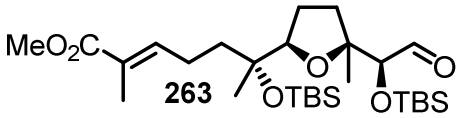


Abb. 28: Aldehyd **263**.

Die anschließenden Bemühungen zur Samarium(II)-vermittelten Makrocyclisierung führten nur in einem Mal zu einer Cyclisierung mit einer Ausbeute <4%. Zudem entstand ein Isomerengemisch, welches aufgrund von nicht abtrennbaren Verunreinigungen nicht aufgeklärt werden konnte. Obwohl Beispiele aus der Literatur zeigten, dass eine Cyclisierung

mittels Samarium(II)iodid zu einem neungliedrigen Ring mit Oxa-Brücke durchgeführt wurden, gelang es an dieser Stelle nicht.[202,203]

Aus diesem Grund wurde daraufhin versucht, die erstrebte Bildung des neungliedrigen Rings von Achillifolin (**78**) mittels Ringschlussmetathese durchzuführen. Hierzu konnte zunächst Dien **274** mit einer sehr guten Gesamtausbeute von 27% über acht Stufen dargestellt werden.

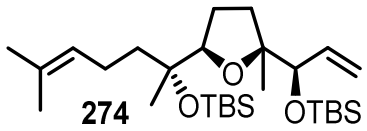


Abb. 29: Substrat **274** für die Versuche zur RCM.

Bei den Versuchen zur Ringschlussmetathese mit **274** als Substrat und unter Verwendung des GRUBBS-Katalysators der zweiten Generation konnte kein Umsatz des Substrats (**274**) beobachtet werden.

Aufgrund der Annahme, dass möglicherweise die Schutzgruppen an den Hydroxygruppen von **274** bei der Makrocyclisierung stören könnten, wurden diese entfernt.

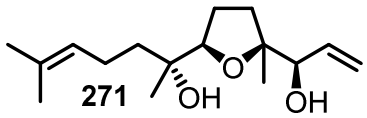


Abb. 30: Substrat **271** für die RCM.

Anschließend wurden Versuche zur Ringschlussmetathese mit Substrat **271** durchgeführt. Auch hierbei wurde kein Umsatz des Startmaterials beobachtet. In der Literatur wurden Ringschlussmetathesen, welche zu einem neungliedrigen Ring führten, vorgestellt.[137] Allerdings bestand die Schwierigkeit bei den hier durchgeführten Experimenten darin, dass es sich um ein 1,1-disubstituiertes Olefin handelt.

Aus diesen Gründen konnte Achillifolin (**78**) in dieser Arbeit nicht dargestellt werden.

4. Ergebnisse und Diskussion zur Derivatisierung von (±)-Paracaseolid A (97)

In diesem Kapitel wird die Darstellung von Derivaten von (±)-Paracaseolid A (**97**) vorgestellt. Die Intention hierfür besteht darin, dass diese dann in einem Bioassay auf ihre Bioaktivität gegen die Phosphatase CDC25B sowie in Aktivitätstest gegen die Tyrosin-Phosphatasen PTP-1B und TC-PTP getestet werden könnten. Anschließend wäre ein Vergleich der Aktivitäten mit der Aktivität von Paracaseolid A (**97**) möglich.[74,92] Weiterhin könnte die Bioaktivität der Derivate durch Studien einer Struktur-/Wirkungsbeziehung weitergehend beschrieben werden.

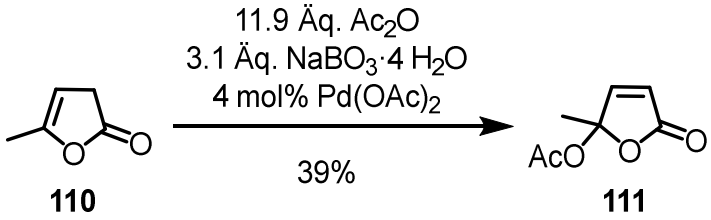
Ein weiterer wichtiger Punkt ist, durch die Derivatisierungen die Amphiphilie von Paracaseolid A (**97**) zu erhöhen, um einen besseren Transport in Zellen zu ermöglichen.

4.1 Totalsynthese von (±)-Paracaseolid A (97)

Um Derivate von Paracaseolid A (**97**) darzustellen, wurde dieses zunächst dargestellt, um anschließend derivatisiert zu werden.

Die Totalsynthese von (±)-Paracaseolid A (**97**) erfolgte in Anlehnung an die Synthese von GIERA über sechs Stufen, ausgehend von *α*-Angelica-Lacton (**110**).[86]

Den ersten Schritt stellte die oxidative Acetylierung des Lactons dar.

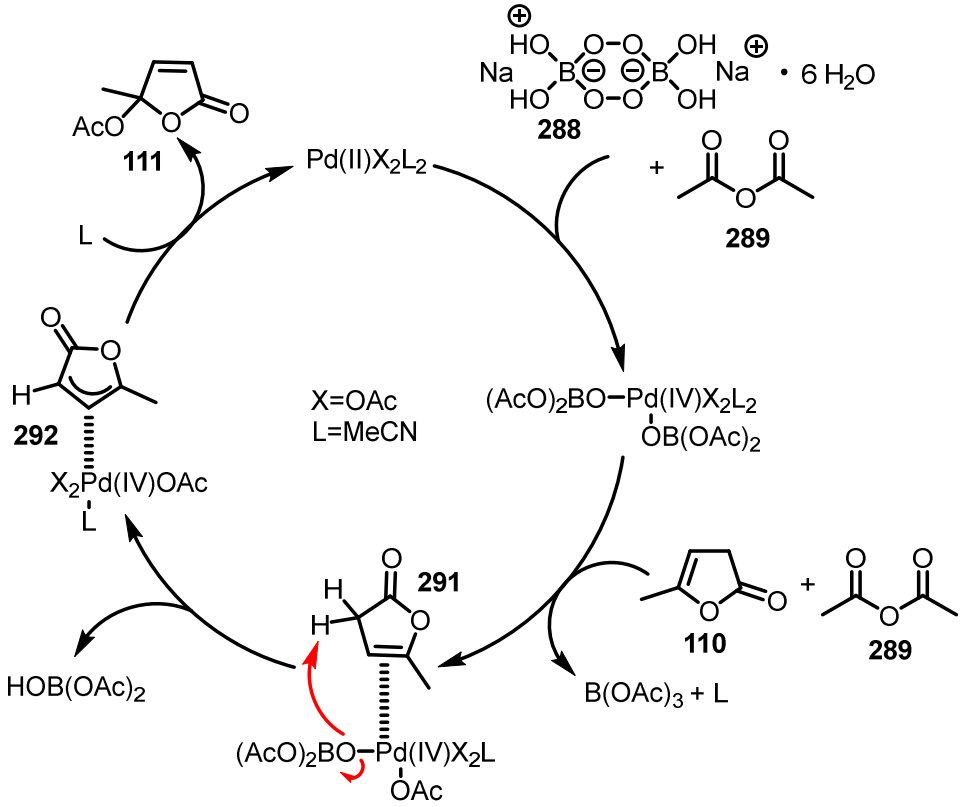


Schema 109: Oxidative Acetylierung des *α*-Angelica-Lactons (**110**).

Für die oxidative Acetylierung wurde das *α*-Angelica-Lacton (**110**) mit 11.9 Äquivalenten Essigsäureanhydrid, 3.1 Äquivalenten Natriumperborat sowie mit 4 mol% Palladium(II)acetat versetzt. Ein vorgeschlagener Mechanismus ist in **Schema 110** gezeigt.[87]

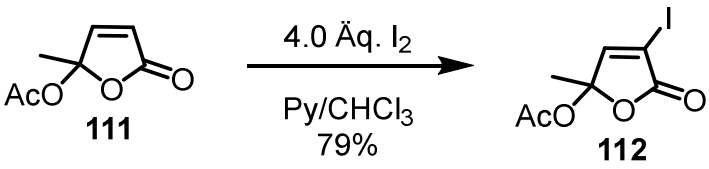
Nachdem das Perborat das Palladium von Oxidationszahl (+II) auf Oxidationszahl (+IV) oxidiert hat, erfolgt die Koordination von **110**. Sobald ein Proton vom Substrat abstrahiert wurde, erfolgt eine reduktive Eliminierung, wodurch Produkt **111** erhalten wird.

Die Reaktion lieferte das acetylierte Lacton in einer moderaten Ausbeute von 39%.



Schema 110: Vorgeschlagener Mechanismus für die oxidative Acetylierung von **110**.

Im Anschluss wurde **111** in *α*-Position des Lactons iodiert.



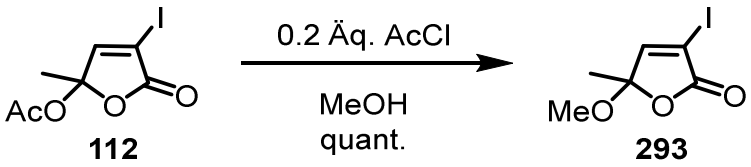
Schema 111: Iodierung des Lactons **111** in *α*-Position.

Für die Iodierung wurde **111** in einem 1:1-Gemisch aus Pyridin und Chloroform aufgenommen und mit 4.0 Äquivalenten Iod versetzt. Der Mechanismus dieser Reaktion folgt dem Mechanismus einer BAYLIS-HILLMANN-Reaktion.[88]

Es ist denkbar, dass Pyridin an die *β*-Position des Butenolids addiert, wodurch ein Esterenolat gebildet wird, welches dann ein Iod-Molekül angreift. Das Proton an der *α*-Position bildet mit dem Iodid Iodwasserstoff, welcher vom Pyridin abgefangen wird. Das *α*,*β*-ungesättigte Lacton wurde in *α*-Position iodiert.[92]

Bei dieser Reaktion wurde eine sehr gute Ausbeute von 79% erzielt.

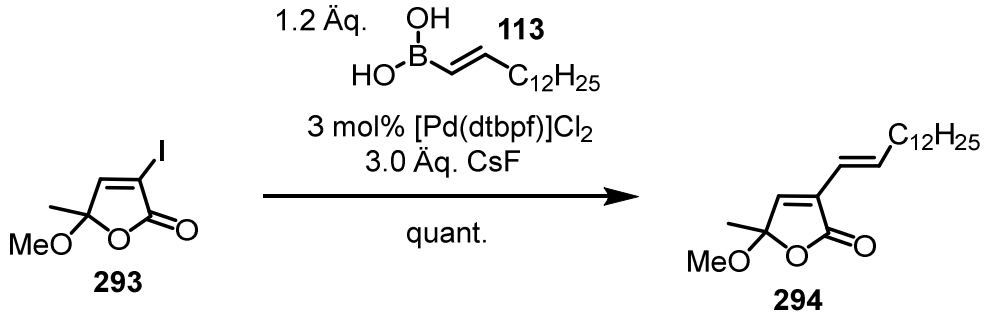
Bei der nun iodierten Verbindung **112** wurde dann die Acetatgruppe gegen eine Methoxygruppe ausgetauscht, da GIERA zeigte, dass die darauffolgende SUZUKI-Kreuzkupplung mit der Methoxy-Verbindung zu einer höheren Ausbeute führte.[86]



Schema 112: Substitution der Acetat- durch eine Methoxygruppe.

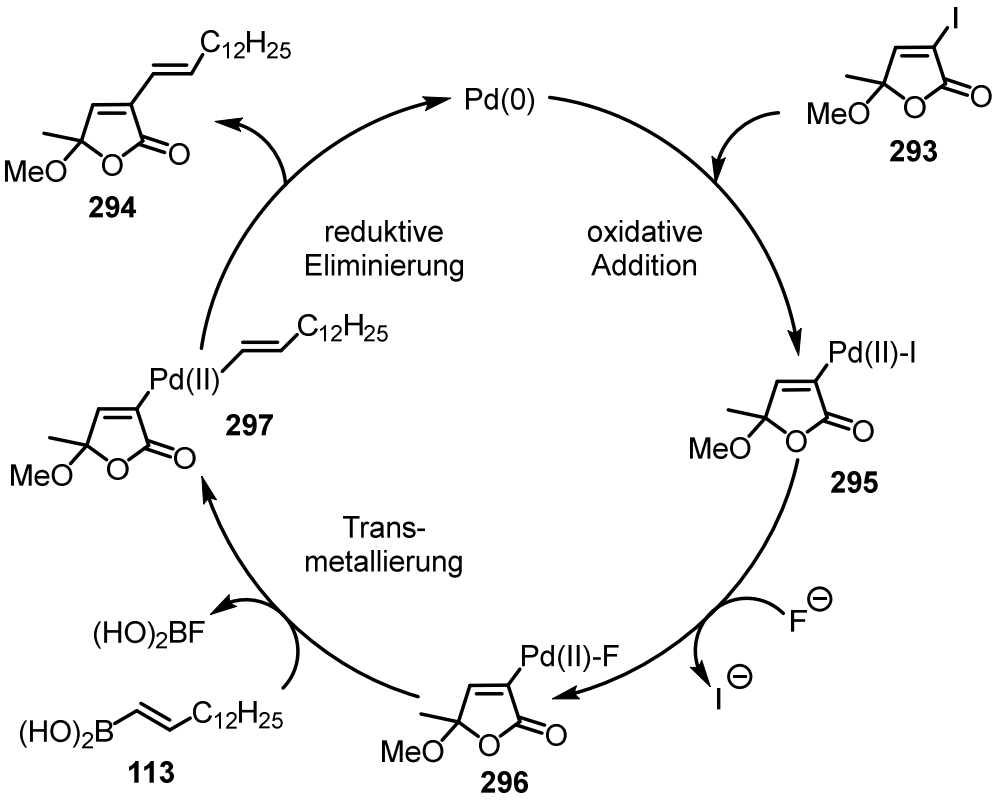
Dies erfolgte durch Lösen von **112** in absolutem Methanol und Zusatz von 0.2 Äquivalenten Acetylchlorid. Es wurde *in situ* Chlorwasserstoff gebildet, von welchem die Acetatgruppe protoniert und der Substitution zugänglich gemacht wurde.
Nach beendeter Reaktion ergab sich eine quantitative Ausbeute von **293**.

Verbindung **293** wurde dann in einer SUZUKI-Kreuzkupplung umgesetzt.



Schema 113: SUZUKI-Kreuzkupplung von **293** mit (*E*)-Tetradec-1-en-1-ylboronsäure.

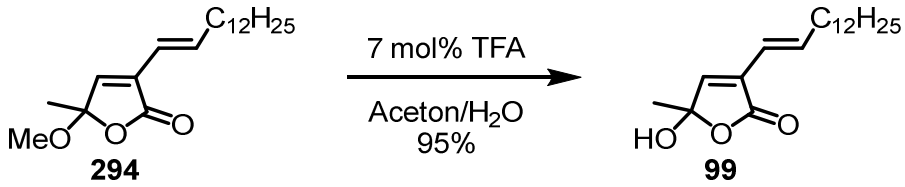
Dazu wurden zu **293** 1.2 Äquivalente (*E*)-Tetradec-1-en-1-ylboronsäure, 3 mol% eines Palladium(II)-Katalysators sowie 3.0 Äquivalente Caesiumfluorid als Base hinzugegeben. Die Reaktion folgt dem Mechanismus einer SUZUKI-Kupplung, welcher in **Schema 114** gezeigt ist.[90,91]
Zu Beginn liegt das katalytisch aktive Palladium in der Oxidationsstufe 0 vor. Im ersten Schritt der SUZUKI-Kupplung findet eine oxidative Addition statt, bei welcher das Palladium in die Kohlenstoff-Iod-Bindung des Substrats (**293**) insertiert und dabei auf Oxidationsstufe +2 oxidiert wird. Anschließend tauscht das Fluorid, welches von der Base Caesiumfluorid stammt, das Iodid aus. Es folgt eine Transmetallierung, in welcher die Boronsäure von der Base aktiviert und daraufhin das Fluorid gegen den Alkenylrest ausgetauscht wird. Abschließend findet eine reduktive Eliminierung statt, wobei das Kupplungsprodukt **294** eliminiert wird. Das katalytisch aktive Palladium wird hierbei von Oxidationsstufe +2 auf 0 reduziert, wodurch es dem Katalysecyclus wieder zur Verfügung steht.



Schema 114: Mechanismus der SUZUKI-Kupplung.

Auch hierbei wurde eine quantitative Ausbeute erzielt und lag damit über der von GIERA angegebenen Ausbeute von 90%.[86] In dieser Arbeit wurden statt 5 mol% des Katalysators nur 3 mol% verwendet. Allerdings wurde die Reaktionszeit von eineinhalb Stunden auf 21 Stunden erhöht. Durch die erhöhte Reaktionszeit war es möglich, das Substrat quantitativ in das gewünschte Produkt zu überführen.

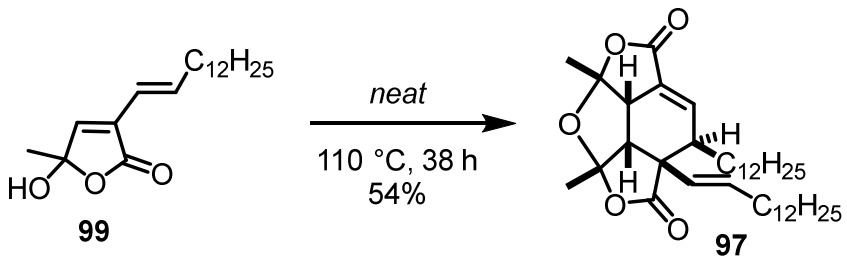
Im Anschluss wurde die Methoxygruppe von Verbindung **294** abgespalten, sodass das *γ*-Hydroxylacton **99** entstand.



Schema 115: Abspaltung der Methoxygruppe von **294**.

Hierfür wurde **294** in einem Aceton/Wasser-Gemisch aufgenommen und mit 7 mol% Trifluoressigsäure versetzt.[81] In dieser Austauschreaktion wurden sehr gute 95% des *γ*-Hydroxylactons **99** erhalten.

Butenolid **99** wurde dann in der Dimerisierungs-Reaktion umgesetzt, welche in **Schema 116** gezeigt ist.



Schema 116: DIELS-ALDER-Reaktion des *γ*-Hydroxylactons **99**.

Im letzten Schritt der Totalsynthese wurde das *γ*-Hydroxylacton **99** für 38 Stunden auf 110 °C erhitzt. Es fanden eine DIELS-ALDER-Reaktion sowie eine Dehydratisierung und dadurch eine Bisacetal-Bildung statt, wodurch **97** entstand.
Nach der angegebenen Zeit konnten gute 54% (±)-Paracaseolid A (**97**) erhalten werden, was mit den Ausbeuten aus der Literatur vergleichbar ist.[81–83,86,92,93]

Daneben ist zu nennen, dass diese Stufe ebenso im Multigramm-Maßstab durchgeführt wurde. Hierfür wurden 3.83 g (12.4 mmol) *γ*-Hydroxylacton **99** als Startmaterial eingesetzt und nach beendeter Reaktion wurden sehr gute 33% (1.22 g, 2.04 mmol) (±)-Paracaseolid A (**97**) erhalten. Somit zeigt sich hierbei, dass diese Reaktion auch im größeren Maßstab anwendbar ist.
Neben dem letzten Schritt dieser Synthese waren auch die anderen Schritte im Gramm- bis Multigrammmaßstab durchführbar. Somit wurde hier gezeigt, dass die Totalsynthese von GIERA skalierbar ist.[86]

Bei der Herstellung von (±)-Paracaseolid A (**97**) wurde, ausgehend vom kommerziell erwerblichen *α*-Angelica-Lacton, über sechs Stufen eine Gesamtausbeute von 16% erreicht. Bei der hier durchgeführten Totalsynthese konnte beim Schritt der SUZUKI-Kreuzkupplung eine Verbesserung gegenüber der ursprünglichen Synthese erzielt werden. Über drei Schritte, welche einen Wechsel der Schutzgruppe, eine SUZUKI-Kreuzkupplung sowie eine Entschützung enthielten, wurde eine Ausbeute von sehr guten 95% erzielt. Der Hauptgrund für eine verringerte Gesamtausbeute ist die erste Reaktion der Sequenz, welche die oxidative Acetylierung darstellt.

4.2 Analyse von Paracaseolid A (97) im Hinblick auf Derivatisierungen

Zunächst wurde Paracaseolid A (**97**) hinsichtlich seiner funktionellen Gruppen analysiert.

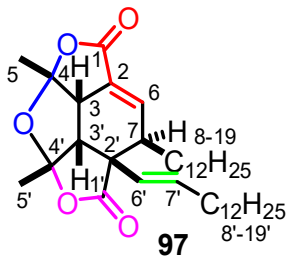


Abb. 31: Farbliche Markierungen der funktionellen Gruppen in Paracaseolid A (**97**).

Die in **Abb. 31** grün markierte funktionelle Gruppe ist eine isolierte Doppelbindung. An dieser könnten elektrophile Additionen vorgenommen werden. Eine zweite, zum Lacton konjugierte Doppelbindung ist rot hervorgehoben. Die beiden beschriebenen Doppelbindungen unterscheiden sich sowohl sterisch als auch elektronisch stark voneinander, was demzufolge in unterschiedlichen Reaktivitäten resultiert. Dieser Unterschied der beiden Doppelbindungen lässt sich im ^{1}H-NMR-Spektrum nachvollziehen (**Abb. 32**).

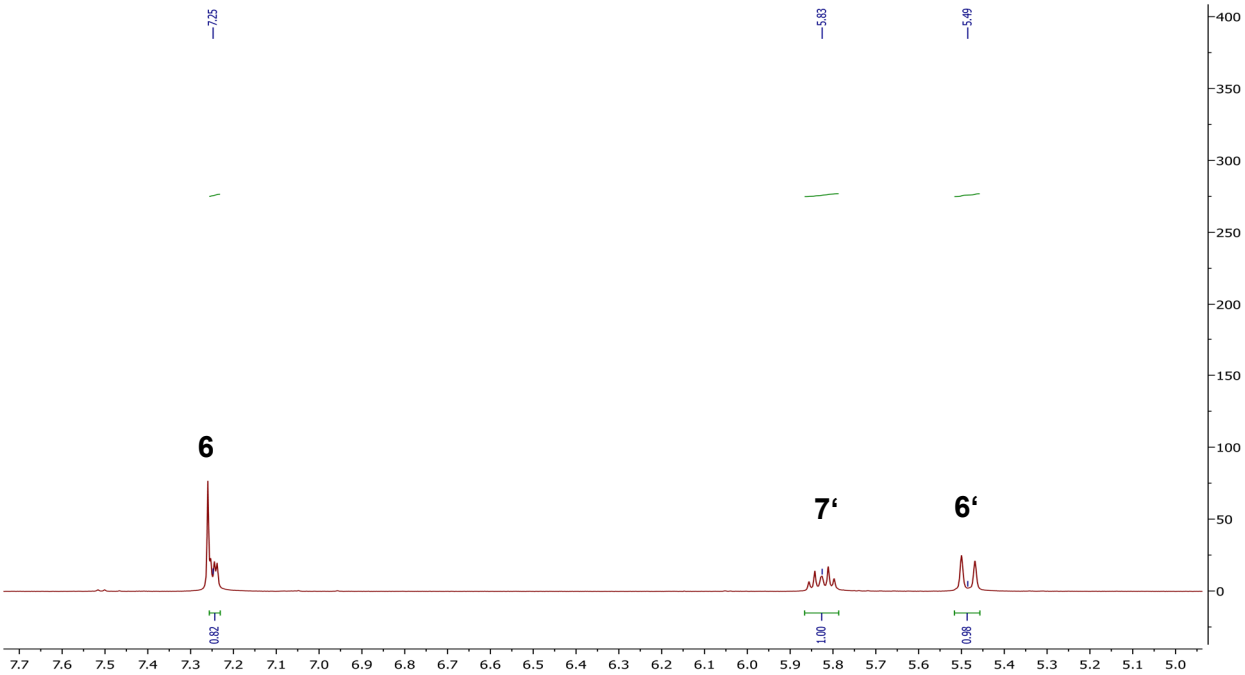


Abb. 32: Ausschnitt des ^{1}H-NMR-Spektrums von Paracaseolid A (**87**) im Bereich von 7.7–5.0 ppm.

In **Abb. 32** ist der Bereich des ^{1}H-NMR-Spektrums von Paracaseolid A (**97**) im Bereich von 7.7–5.0 ppm mit den Nummern der jeweiligen Position im Molekül dargestellt. Es wird ersichtlich, dass die zwei Doppelbindungen sich stark voneinander unterscheidende elektronische Umgebungen aufweisen. Die in **Abb. 31** in rot dargestellte Doppelbindung ist

durch die Konjugation mit der benachbarten Carbonylgruppe elektronenärmer. Daraus resultiert eine Entschirmung des Protons in 6-Position, weshalb das Signal von diesem weiter ins Tieffeld verschoben ist als die Signale der grün markierten Doppelbindung, welche isoliert vorliegt. Auch sterisch unterscheiden sich die beiden Doppelbindungen erheblich. Die in **Abb. 31** rot markierte Doppelbindung befindet sich im tetracyclischen Kern von Paracaseolid A (**97**), wohingegen sich die grün markierte in einer der beiden freibeweglichen Seitenketten befindet. Die Lage in der Seitenkette könnte eine sterische Abschirmung mit sich bringen, da die Seitenketten nicht linear, sondern verknäult vorliegen.
Auch die beiden Lactone unterscheiden sich in ihren elektronischen Eigenschaften voneinander. Dieser Unterschied lässt sich ebenfalls anhand des ^{1}H-NMR-Spektrums von Paracaseolid A (**97**) nachvollziehen (**Abb. 33**).

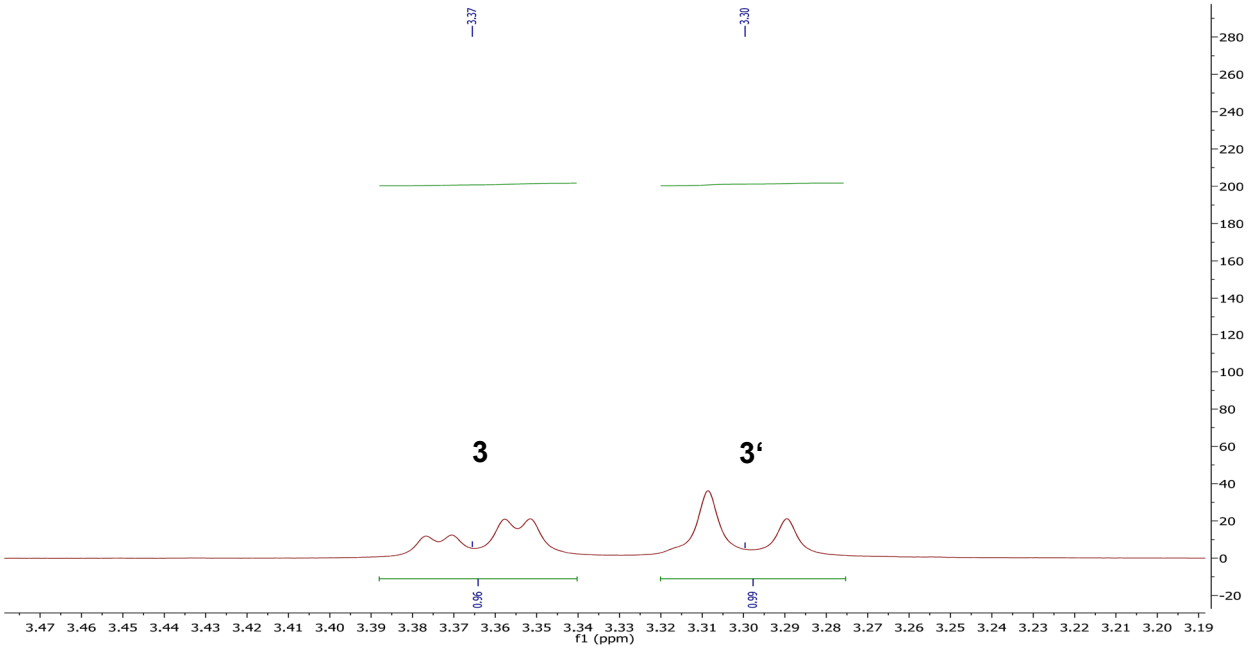


Abb. 33: Ausschnitt des ^{1}H-NMR-Spektrums von Paracaseolid A (**97**) im Bereich von 3.47–3.19 ppm.

In **Abb. 33** ist der Bereich von 3.47–3.19 ppm des ^{1}H-NMR-Spektrums von Paracaseolid A (**97**) dargestellt. An diesem Ausschnitt lässt sich erkennen, dass auch die Lactone unterschiedliche elektronische Umgebungen besitzen. Das Proton im Lacton, welches sich in Nachbarschaft zur Doppelbindung befindet, weist aufgrund von Anisotropie eine höhere chemische Verschiebung im ^{1}H-NMR-Spektrum auf. Das in **Abb. 31** pink dargestellte Lacton ist weniger elektronenreich als das andere Lacton, da die Elektronen der benachbarten Doppelbindung durch Mesomerie in dieses gelangen können. Die Lactone könnten geöffnet oder umgeestert werden. Hierbei wird vermutet, dass das in Nachbarschaft zur Doppelbindung, aufgrund der günstigeren sterischen Umgebung, eine höhere Reaktivität aufweist.

Das Acetal, blau markiert, könnte ebenso geöffnet werden. Genau wie das markierte Acetal könnte auch das andere Acetal bei diesen Reaktionen reagieren. Die Acetale sollten in ihrer Reaktivität vergleichbar sein, da keines spezifische funktionelle Gruppen in unmittelbarer Nachbarschaf aufweist.

Ein weiteres, für die Derivatisierungen sehr attraktives Element, wäre das rot dargestellte MICHAEL-System. An diesem könnten MICHAEL-Additionen[209,210] durchgeführt werden, was potentiell zu einem großen Spektrum an Derivaten führen könnte.

4.3 Derivatisierungen der Doppelbindungen

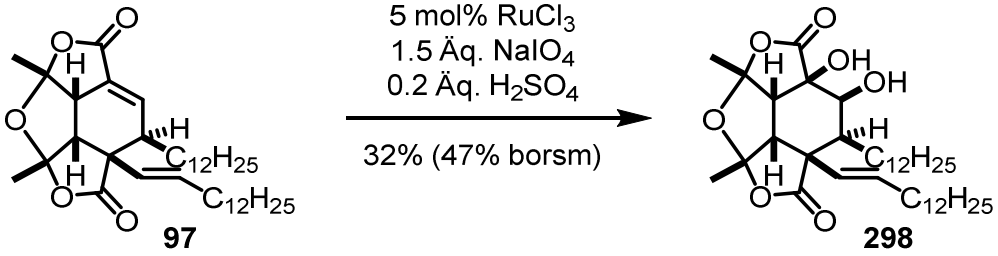
Zunächst wurde das Strukturelement der Doppelbindungen für Derivatisierungen in Betracht gezogen. Durch Oxidation oder Einführung eines geeigneten Substituenten kann die Polarität des Moleküls und einhergehend auch seine Hydrophilie variiert werden. Hierdurch könnte schließlich der Transport in die Zellen von Organismen gesteuert werden.

Es wurde versucht, beide oder eine der Doppelbindungen zu oxidieren oder zu halogenieren. Durch diese verschiedenen Methoden wäre es möglich, sowohl Reste, die zu einer gesteigerten Polarität führen würden, als auch Reste, welche die Lipophilie von Paracaseolid A (**97**) steigern, einzuführen.

Aufgrund der deutlichen Unterschiede in der sterischen Umgebung der beiden Doppelbindungen wurde vermutet, dass die Doppelbindung, welche sich im Ringsystem befindet, eine höhere Reaktivität aufweist als die in der Seitenkette. Der Grund für diese Annahme war der, dass die Seitenkette vermutlich geknäult vorliegt und die Doppelbindung im Ringsystem somit besser zugänglich ist.

4.3.1 Dihydroxylierung der Doppelbindungen

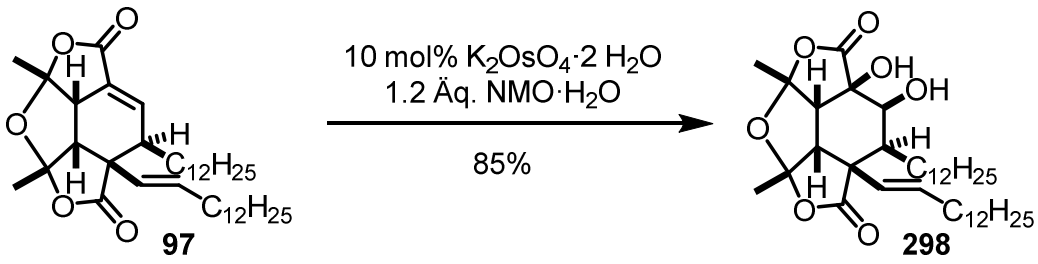
Als eine Variante wurde die Dihydroxylierung nach PLIETKER gewählt.[211]



Schema 117: Dihydroxylierung von Paracaseolid A (**87**) nach PLIETKER.[211]

Für die Dihydroxylierung nach PLIETKER wurde Paracaseolid A mit 5 mol% Ruthenium(III)chlorid, 1.5 Äquivalenten Natriumperiodat sowie 0.2 Äquivalenten Schwefelsäure versetzt. Nachdem *in situ* Rutheniumtetroxid gebildet wurde, verlief die Dihydroxylierung analog zu der Reaktion mit Osmiumtetroxid.[211]
Nach beendeter Reaktion wurde auch hier das Glycol **298** erhalten. Die Ausbeute betrug hierbei moderate 32% (47% borsm). Ein Grund für die geringere Ausbeute kann sein, dass durch die eingesetzte Schwefelsäure die Acetale teilweise geöffnet wurden.

Als zweite Methode zur Dihydroxylierung einer Doppelbindung wurde eine UPJOHN-Dihydroxylierung durchgeführt.[147]



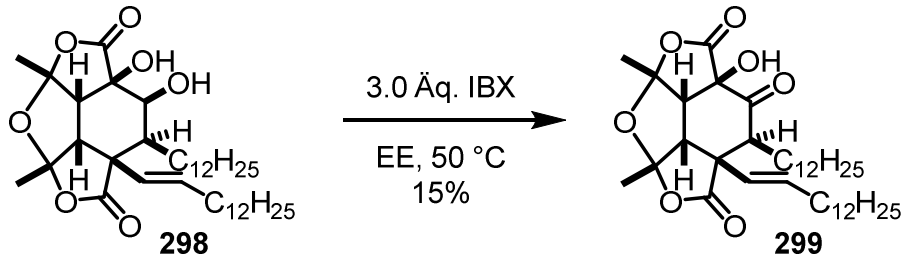
Schema 118: UPJOHN-Dihydroxylierung von Paracaseolid A (**97**).

Für die UPJOHN-Dihydroxylierung wurde Paracaseolid A (**97**) mit 10 mol% Kaliumosmat Dihydrat sowie 1.2 Äquivalenten NMO Monohydrat versetzt. Das Osmiumtetroxid bildet nun einen Osmatester mit dem Olefin. Nach Hydrolyse wird ein Glycol erhalten, welcher *syn* konfiguriert ist, da es sich hierbei um eine *syn*-spezifische Addition handelt.[147] Die Stereochemie wurde NMR-analytisch mittels ^3J-Kopplungskonstante bestimmt. Die Addition fand vermutlich *syn* zu den Seitenketten statt, da das tetracyclische Gerüst von Paracaseolid A (**97**) als eine Art Korb vorliegt. Dieser Korb ist den Seitenketten entgegengerichtet, wodurch sich die Sauerstoffatome von Paracaseolid A (**97**) alle auf einer Seite befinden. Diese hindern das Osmiumtetroxid daran, von dieser Seite anzugreifen, weshalb der Angriff von der gleichen Seite erfolgt, an welcher sich auch die Seitenketten befinden. Als Grund für die Hinderung wird vermutet, dass durch die Korb-Struktur im Zentrum von Paracaseolid A (**97**) eine zu hohe Elektronendichte vorliegt, welche das Osmiumtetroxid, welches ebenfalls eine hohe Elektronendichte besitzt, davon abhält, von dieser Seite anzugreifen. Nachdem die Reaktion beendet war, wurde das Glycol **298** mit einer Ausbeute von sehr guten 85% erhalten.
Das Ziel der durchgeführten Dihydroxylierungen war es, wenigstens eine der beiden Doppelbindungen zu dihydroxylieren. Es wurde angenommen, dass die Doppelbindung aufgrund der Sterik besser zugänglich und somit reaktiver sei. Dieser Verdacht bestätigte sich bei beiden durchgeführten Varianten. Zudem ist zu nennen, dass die Methode nach

UPJOHN[147] mit sehr guten 85% eine deutlich höhere Ausbeute lieferte als die Methode nach PLIETKER[211], welche moderate 32% lieferte.

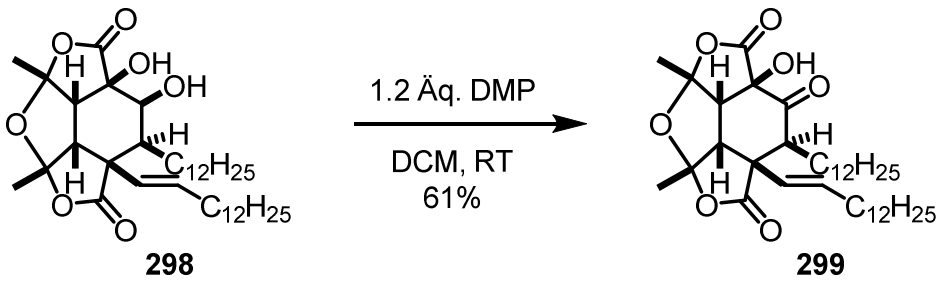
4.3.2 Oxidation des sekundären Alkohols des Glycols

Der bei der Dihydroxylierung gebildete sekundäre Alkohol wurde im Anschluss oxidiert. Hierfür wurden zwei verschiedene Varianten gewählt.
Bei der ersten Variante wurde mittels IBX oxidiert.[212]



Schema 119: Oxidation von **298** mittels IBX.

Für die Oxidation des sekundären Alkohols wurde Glycol **298** mit 3.0 Äquivalenten IBX versetzt. Nach vollständiger Reaktion wurde **299** mit einer schlechten Ausbeute von 15% erhalten. Das schlechte Ergebnis könnte darin begründet sein, dass IBX ein zu mildes Oxidationsmittel ist und deshalb nur einen geringen Umsatz zum Produkt **299** ermöglicht hat. Aus diesem Grund wurde eine zweite Oxidation durchgeführt. Dieses Mal wurde das stärkere Oxidationsmittel DMP verwendet.[139]



Schema 120: Oxidation von **298** mittels DMP.

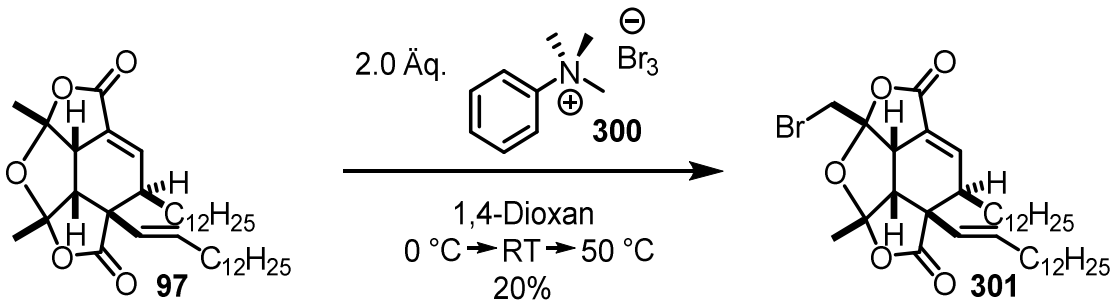
Für die in **Schema 120** dargestellte Oxidation wurde Glycol **298** mit 1.2 Äquivalenten DMP versetzt und oxidiert. Nach beendeter Reaktion wurden gute 61% **299** erhalten.

Im Vergleich wird deutlich, dass DMP das besser geeignete Oxidationsmittel für diese Reaktion darstellt. Nur eine Hydroxygruppe des Glycols kann hierbei oxidiert werden, da es sich bei der nichtoxidierten Hydroxygruppe um einen tertiären Alkohol handelt, welcher nicht

oxidierbar ist. Eine unerwünschte Nebenreaktion, welche hier denkbar wäre, ist die Glycolspaltung.[213] Diese wurde allerdings nicht beobachtet. Somit wird selektiv **299** dargestellt.

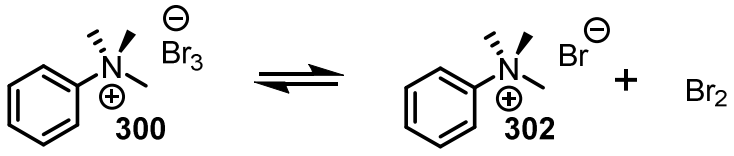
4.3.3 Bromierung von Paracaseolid A (97)

Als nächstes wurde versucht, die Doppelbindungen zu bromieren. Hierfür wurde zunächst Paracaseolid A (**97**) mit 1.1 Äquivalenten Brom versetzt und erhitzt. Hierbei zeigte sich kein Umsatz. Aus diesem Grund wurde versucht, eine Bromierung mit einem anderen Bromierungsreagenz durchzuführen. Aus diesem Grund wurde das JACQUES-Reagenz (**300**) verwendet.[214–216]



Schema 121: Bromierung von Paracaseolid A (**97**) mittels JACQUES-Reagenz (**300**).

Für die in **Schema 121** dargestellte Bromierung wurde Paracaseolid A mit 2.0 Äquivalenten JACQUES-Reagenz (**300**) versetzt. Nach beendeter Reaktion wurde **301** mit einer geringen Ausbeute von 20% erhalten. Der ursprüngliche Gedanke, die Doppelbindungen zu bromieren, hatte auch bei diesem Vorgehen nicht funktioniert. Stattdessen wurde selektiv die 5-Position bromiert. Ein möglicher Mechanismus hierfür ist in **Schema 123** vorgeschlagen.

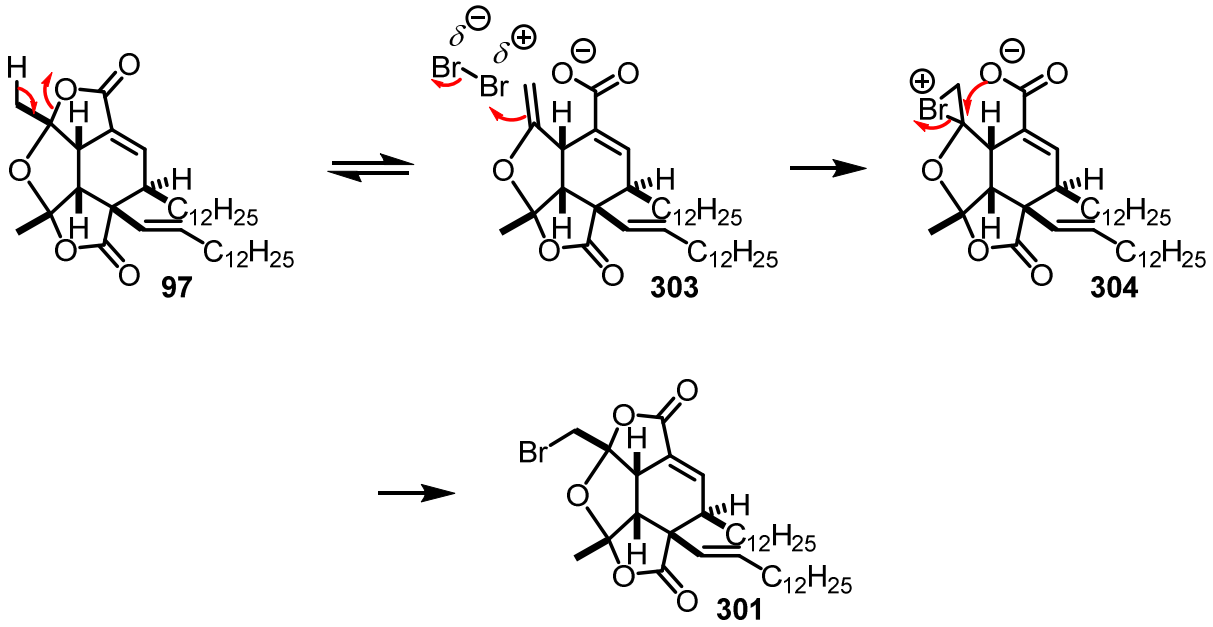


Schema 122: Disproportionierung des Tribromids.

Zunächst disproportioniert das Tribromid. Dadurch steht dann molekulares Brom für die Bromierung zur Verfügung.

Unter Abgabe eines Protons wird eine Doppelbindung zwischen dem primären und dem Kohlenstoffatom in 4-Position gebildet. Dadurch wird die Bindung zur Carboxylgruppe gespalten und ein Carboxylat liegt vor. Dann greift die Doppelbindung das Brom-Molekül nucleophil an, wodurch ein Bromonium-Ion (**304**) entsteht. Dieses wird im nächsten Schritt

vom Carboxylat nucleophil angegriffen, wodurch sich das Bromonium-Ion öffnet. Der Angriff findet an den Kohlenstoff in 4-Position statt, da der Kohlenstoff an dieser Stelle wesentlich elektrophiler ist als der Kohlenstoff an 5-Position und da der hierdurch gebildete fünfgliedrige Ring kinetisch bevorzugt ist.



Schema 123: Bromierung von Paracaseolid A (**97**).

In diesem Versuch sollte eine der beiden Doppelbindungen bromiert werden. Es fand eine Bromierung von Paracaseolid A (**97**) statt. Allerdings wurde hierbei keine der Doppelbindungen, sondern eine Methylgruppe bromiert.

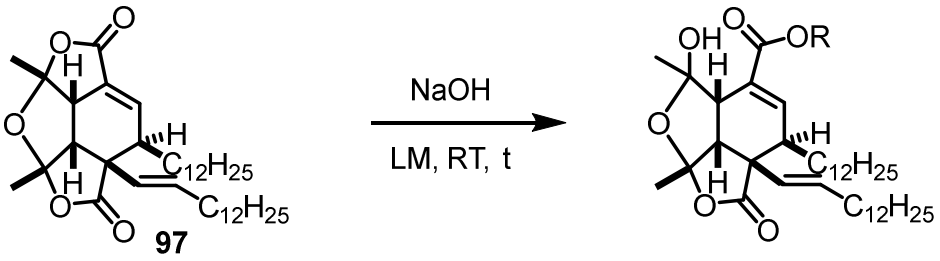
4.4 Reaktionen an den Lactonen

Das nächste Strukturelement, welches ein Ziel für die Derivatisierung darstellte, sind die Lactone. Hier wurde versucht mittels Verseifung neue Derivate zu erstellen. Hinsichtlich der relativen Reaktivität wird hier eine Bevorzugung des Lactons, welches eine Doppelbindung in direkter Nachbarschaft hat, erwartet, da das andere Lacton eine sterisch anspruchsvollere Umgebung aufweist.

4.4.1 Verseifung der Lactone von Paracaseolid A (97) mittels Natriumhydroxid

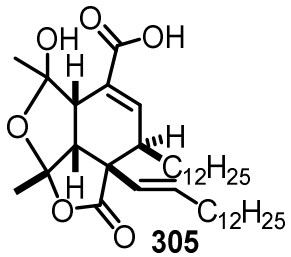
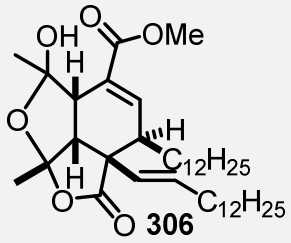
Für die Verseifung der Lactone wurde Paracaseolid A (**97**) mit Natriumhydroxid umgesetzt. Diese Reaktion wurde in zwei verschiedenen Lösungsmitteln durchgeführt. Eine allgemeine

Reaktionsgleichung ist in **Schema 124** dargestellt. Eine Auflistung der Reaktionsparameter sowie Produkte findet sich in **Tab. 21**.



Schema 124: Allgemeine Reaktionsgleichung für die Verseifung von Paracaseolid A (**97**).

Tab. 21: Angaben zu den in **Schema 124** dargestellten Reaktionen: eingesetzte Äquivalente von Natriumhydroxid, verwendete Lösungsmittel, Reaktionszeiten in Stunden sowie die erhaltenen Produkte und die erzielten Ausbeuten.

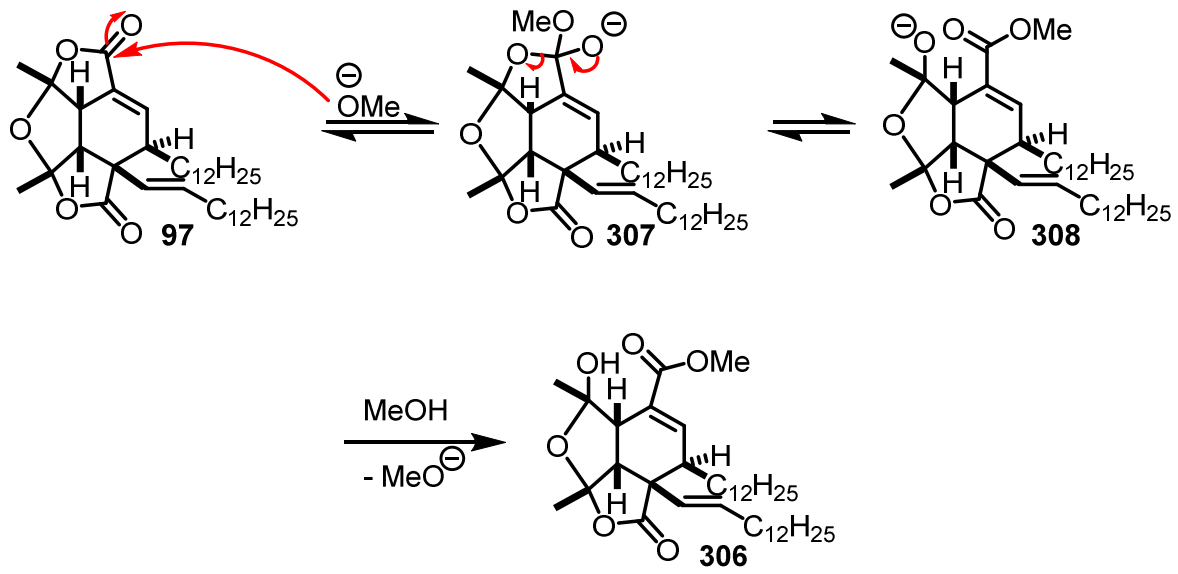
	Äquivalente Natriumhydroxid	LM	t [h]	Produkt	Isomeren-Verhältnis[a)]	ee	Ausbeute [%]
1	5.0	^{t}BuOH	65	 **305**	1:20	90%	32
2	3.5	MeOH	23	 **306**	1:10	82%	28

1) ^{1}H-NMR-analytisch bestimmt

In **Tab. 21** sind zwei Produkte gezeigt, welche bei den Versuchen zur Verseifung der Lactone erhalten wurden. Die erste Reaktion wurde in *tert*-Butanol, mit 5.0 Äquivalenten Natriumhydroxid und für 65 Stunden durchgeführt. Verbindung **305** wurde in einer moderaten Ausbeute von 32% erhalten. (**Tab. 21**, Eintrag **1**) Bei der Verbindung (**305**) handelt es sich um das verseifte *α*,*β*-ungesättigte Lacton, wobei nun die freie Säure vorliegt. Es wurde ein Stereoisomeren-Gemisch mit einem Verhältnis von 1:20 (ee = 90%) erhalten, welches ^{1}H-NMR-analytisch bestimmt wurde. Der zweite Versuch wurde in Methanol, unter Verwendung von 3.5 Äquivalenten für 23 Stunden durchgeführt. Es wurden moderate 28% von Verbindung **306** isoliert, wobei es sich hierbei um das Produkt einer Umesterung des *α*,*β*-ungesättigten Lactons handelt. (**Tab. 21**, Eintrag **2**) Hierbei lag ein

Stereoisomerenverhältnis von 1:10 (ee = 82%) vor, was mittels ^{1}H-NMR-Analyse bestimmt wurde.

Aufgrund des anomeren Effekts wird davon ausgegangen, dass sich die Hydroxygruppe in beiden Fällen bevorzugt in axialer Position befindet, da diese Position energetisch bevorzugt ist.[217]



Schema 125: Mechanismus der Umesterung des Lactons von Paracaseolid A (**97**).

In **Schema 125** ist ein plausibler Mechanismus gezeigt, welcher bei der Umesterung des Lactons von Paracaseolid A (**97**) angenommen wird. Zunächst greift Methanolat den Carbonyl-Kohlenstoff des Lactons nucleophil an. Nachdem das sich im Ring befindende Sauerstoffatom als Alkoholat eliminiert und von Methanol protoniert wird, entsteht Verbindung **306**.

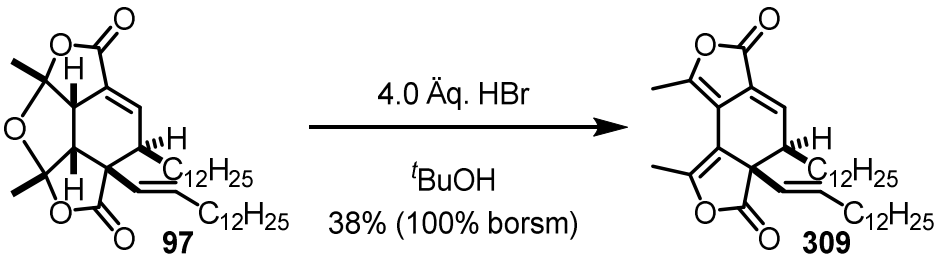
Die hier erhaltenen Ergebnisse decken sich mit den erwarteten Produkten.

4.5 Reaktionen an den Acetalen

Die Acetale stellen ein weiteres attraktives Motiv für Derivatisierungen dar. Diese könnten unter geeigneten Bedingungen gespalten werden. Durch Verwendung von wässrigen Säuren würde hier ein Diol resultieren.

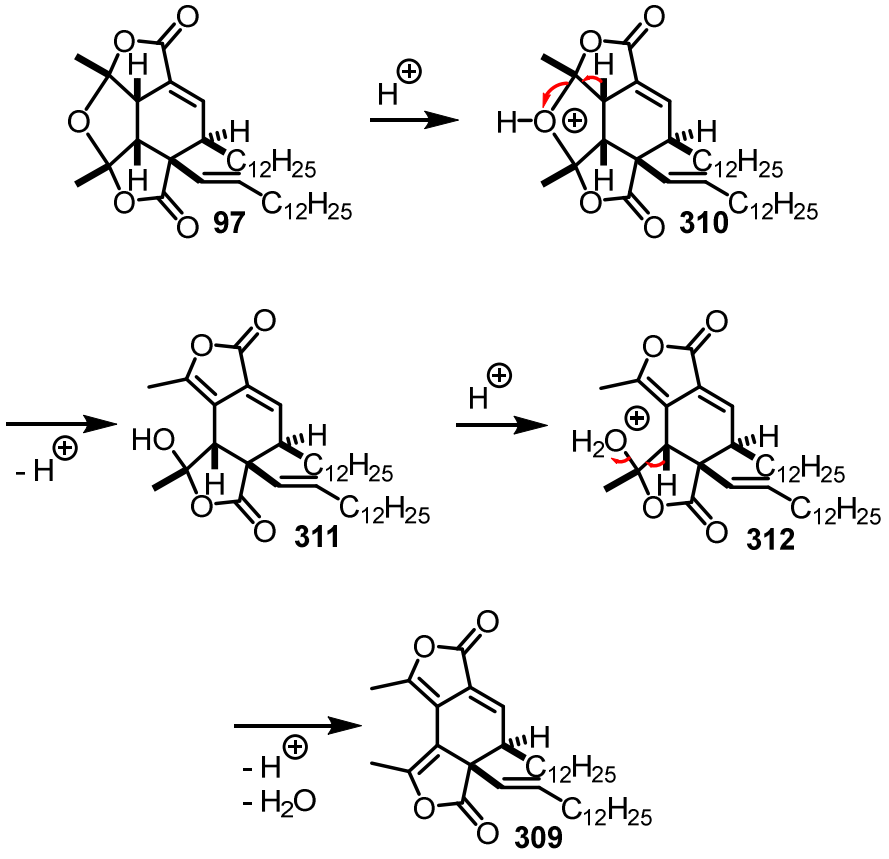
4.5.1 Öffnung des Bisacetals

Das Bisacetal wurde sauer geöffnet. Eine Reaktionsgleichung hierfür ist in **Schema 126** gezeigt.



Schema 126: Reaktion von Paracaseolid A (**97**) mit Bromwasserstoff.

Für die Reaktion wurden 4.0 Äquivalente Bromwasserstoff sowie *tert*-Butanol als Lösungsmittel verwendet. Das Lösungsmittel wurde gewählt, um Paracaseolid A (**97**) in Lösung zu bringen und damit eventuelle Nebenreaktionen von Paracaseolid A (**97**) mit dem verwendeten Lösungsmittel ausgeschlossen werden konnten. Nach vollständigem Umsatz mehr zu beobachten war, wurde die Reaktion beendet und es wurden gute 38% von **309** erhalten. Daneben konnten 62% Starmaterial reisoliert werden. Somit betrug die auf reisoliertes Startmaterial bezogene Ausbeute 100%.



Schema 127: Vorgeschlagener Mechanismus für die Bildung von **309** durch Reaktion von Paracaseolid A (**97**) mit Säure.

Das erhaltene Produkt **309** enthält kein Acetal mehr. Stattdessen enthält es, im Vergleich zu Paracaseolid A (**97**), mehr Doppelbindungen. Beides ist auf eine Eliminierung von Wasser

zurückzuführen. Das Produkt (**309**) enthält neben dem sechsgliedrigen Ring nun zwei Furanone. Ein vorgeschlagener Mechanismus ist in **Schema 127** dargestellt.

Zunächst wird das Bisacetal von Paracaseolid A (**97**) protoniert, woraufhin dieses unter anschließender Deprotonierung geöffnet wird. Es entsteht ein freier Alkohol (**311**), welcher dann protoniert wird. Nach Deprotonierung sowie Eliminierung von Wasser entsteht das zuvor beschriebenen Produkt (**309**).

Dem vorgeschlagenen Mechanismus liegt ein E2-Mechanismus zugrunde, wobei ein E1-Mechanismus nicht gänzlich ausgeschlossen werden kann.[218]

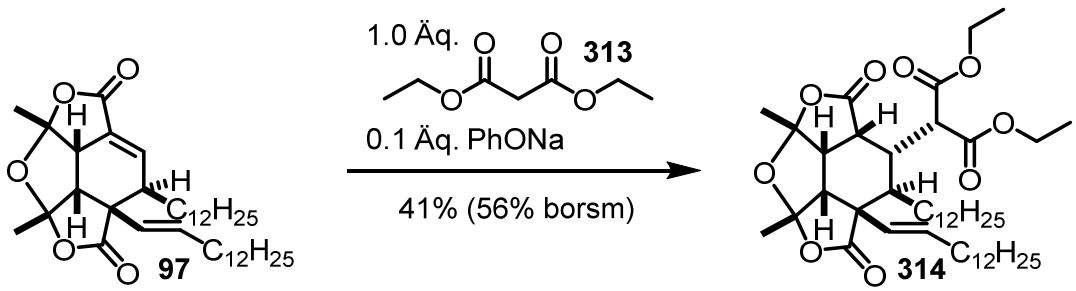
Der zunächst angenommene Fall, dass ein Diol entsteht, ist nicht eingetreten, da kein Wasser an der Reaktion teilnahm. Stattdessen wurde Wasser eliminiert und es führte zur Bildung von **309**.

4.6 MICHAEL-Additionen an (±)-Paracaseolid A (97)

Die letzte Funktionalität, die hinsichtlich der Derivatisierungen untersucht wurde, ist das MICHAEL-System, welches sich über zwei Ringe in Paracaseolid A (**97**) erstreckt. An dieses System sollten Kohlenstoff-, Stickstoff-, Sauerstoff- sowie Schwefel-Nucleophile unter vergleichbaren Bedingungen addiert werden.[177,209,210]

4.6.1 MICHAEL-Additionen von Kohlenstoff-Nucleophilen an Paracaseolid A (97)

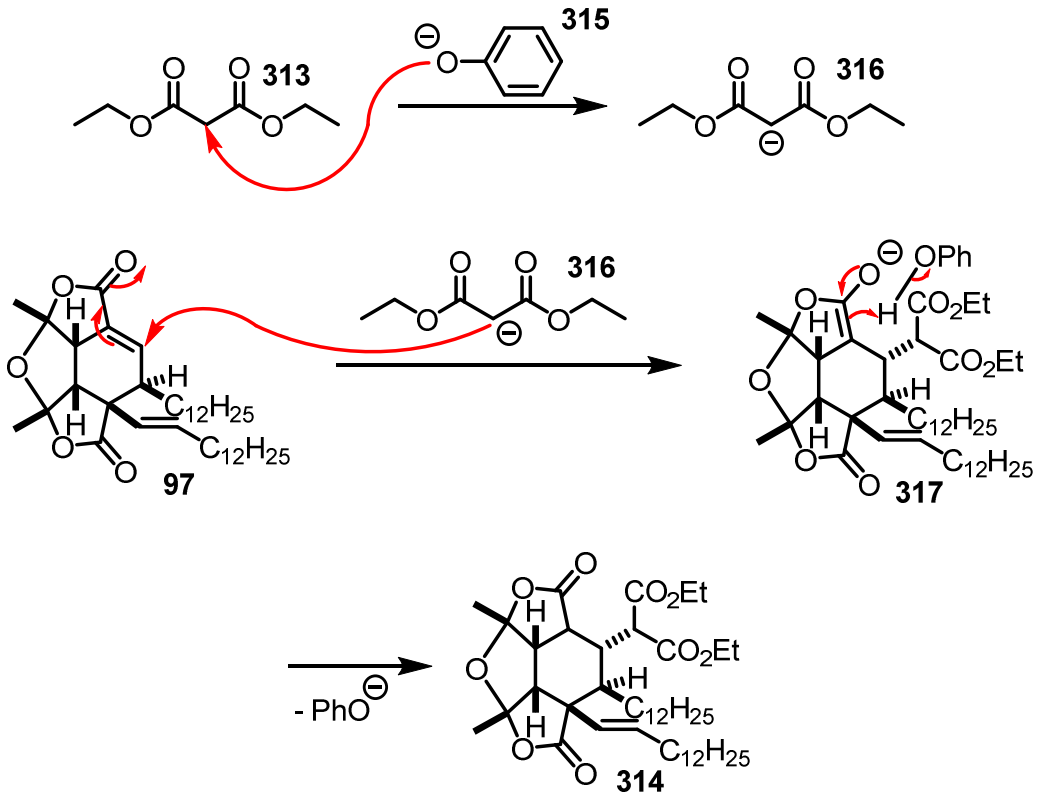
Zunächst wurde die MICHAEL-Addition von verschiedenen Kohlenstoff-Nucleophilen an Paracaseolid A (**97**) untersucht.



Schema 128: Addition von Malonsäurediethylester (**313**) an das MICHAEL-System.

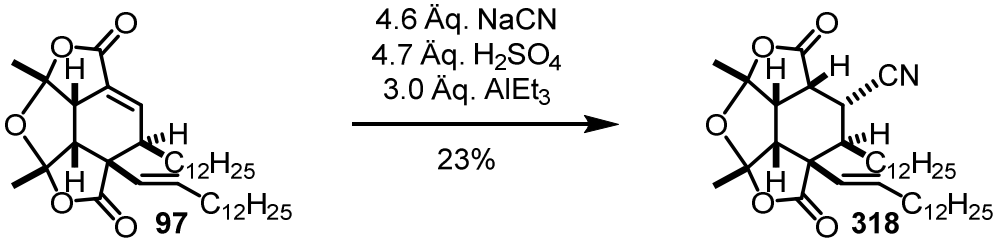
Die erste getestete MICHAEL-Addition an das MICHAEL-System von Paracaseolid A (**97**) wurde mit 1.0 Äquivalenten Malonsäurediethylester (**313**) als MICHAEL-Donor durchgeführt. **313** wurde zunächst mittels Natriumphenolat deprotoniert, bevor das gebildete Anion an Paracaseolid A (**97**) addierte. Das Produkt **314** wurde mit einer moderaten Ausbeute von 41% erhalten. Die Stereochemie wurde NMR-analytisch mithilfe der ^{3}J-Kopplungskonstanten von

H-6 bestimmt. Exemplarisch für die nachfolgende MICHAEL-Chemie ist der Mechanismus von der in **Schema 128** gezeigten Reaktion in **Schema 129** gezeigt.



Schema 129: Exemplarischer Mechanismus für die durchgeführten MICHAEL-Additionen am Beispiel von Malonsäurediethylester (**316**) als MICHAEL-Donor.

Zunächst wird hier die von den Carbonylen flankierte Position von **313** mittels einer Base (hier: Natriumphenolat) deprotoniert. Das Anion addiert an die *β*-Position des MICHAEL-Systems, woraus aus dem Carbonyl ein Enolat (**317**) wird. Die Addition erfolgt aus sterischen Gründen von der Seite, die dem C_{12}-Rest am benachbarten Kohlenstoffatom entgegengesetzt ist, da das Malonat aufgrund seiner Größe bevorzugt von dieser Seite angreift. Nach Protonierung wird das Carbonyl zurückgebildet und Produkt (**314**) erhalten.

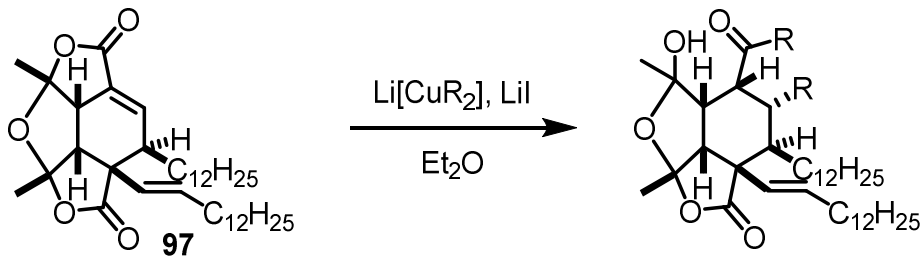


Schema 130: MICHAEL-Addition von Cyanid an Paracaseolid A (**97**).

Als nächstes wurde Cyanid als MICHAEL-Donor verwendet. Hierbei wurde Paracaseolid A (**97**) mit 4.6 Äquivalenten Natriumcyanid, 4.7 Äquivalenten Schwefelsäure sowie 3.0 Äquivalenten Triethylaluminium versetzt. Mithilfe der Schwefelsäure wurde zunächst Blausäure generiert. Das eingesetzte Triethylaluminium diente dazu, Cyanid zu binden und zu aktivieren.[219,220] Nach beendeter Reaktion wurden geringe 23% des Additionsproduktes **318** erhalten. Der Mechanismus der Addition läuft analog zu dem in **Schema 129** beschriebenen Additions-Mechanismus ab.

Unter Berücksichtigung des HSBA-Konzepts[221] wurden als MICHAEL-Donoren GILMAN-Cuprate[222,223] in Betracht gezogen. Diese stellen laut des Konzepts weiche Nucleophile dar und sollten sich für die Addition an das ebenso weiche MICHAEL-System gut eignen und demzufolge zu besseren Ausbeuten führen.

In **Schema 131** ist eine allgemeine Reaktionsgleichung für die durchgeführten MICHAEL-Additionen von GILMAN-Cupraten an Paracaseolid A (**97**) dargestellt.



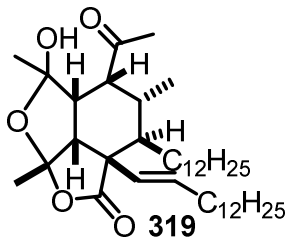
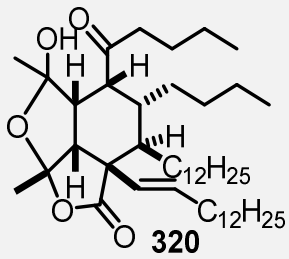
Schema 131: Allgemeine Reaktionsgleichung für MICHAEL-Additionen von GILMAN-Cupraten an Paracaseolid A (**97**).

In **Tab. 22** sind die verschiedenen organischen Reste und die Äquivalente der verwendeten Cuprate, die entstandenen Produkte sowie deren Ausbeuten für die durchgeführten MICHAEL-Additionen von GILMAN-Cupraten an Paracaseolid A (**97**) aufgeführt.

Es wurden zwei verschiedene Cuprate getestet. Die Ausbeuten der erhaltenen Produkte betrugen geringe 23% mit einem C4-Isomerenverhältnis von 1:100 (ee = 98%) (**Tab. 22**, Eintrag **1**) bzw. 18% (**Tab. 22**, Eintrag **2**) mit einem C4-Isomerenverhältnis von 1:10 (ee = 82%). Zu erklären sind diese damit, dass die Cuprate zunächst eine 1,2- und anschließend eine 1,4-Addition eingegangen sind und somit das jeweilige Lacton geöffnet haben, wodurch auch hier das tetracyclische Gerüst zu einem tricyclischen Gerüst verkleinert wurde. Wegen des anomeren Effekts wird auch hier eine Bevorzugung der Hydroxygruppe in axialer Stellung erwartet.[217] Die geringen Ausbeuten sind darauf zurückzuführen, dass nur 1.1 bzw. 1.0 Äquivalente des jeweiligen Cuprats eingesetzt wurden, jedoch zwei Äquivalente

davon mit einem Äquivalent Substrat reagiert haben. Die Stereochemie an C-2 wurde NMR-analytisch anhand der ^3J-Kopplung von H-2 und H-6 aufgeklärt.

Tab. 22: Organische Reste und Äquivalente der Cuprate sowie Produkte mit Ausbeuten für die MICHAEL-Additionen von Cupraten.

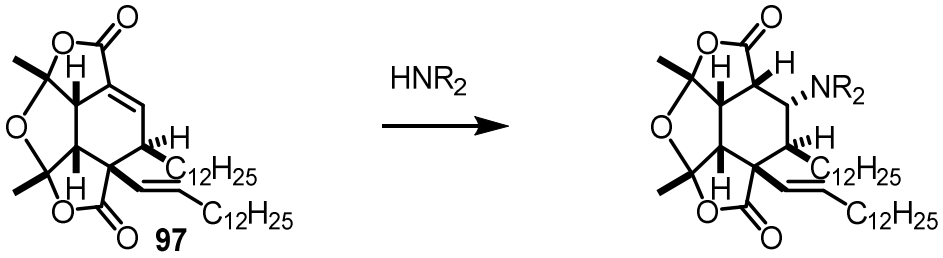
	R	Äquivalente des Cuprats	Produkt	Isomeren-Verhältnis	ee	Ausbeute [%]
1	Me	1.1	 **319**	1:100	98%	23
2	Bu	1.0	 **320**	1:10	82%	18

Wider Erwarten gingen die GILMAN-Cuprate eine 1,2- und eine 1,4-Addition ein. Wie zuvor erwähnt, wurde bei diesen, aufgrund ihrer Einstufung nach dem HSAB-Konzept als weich, eine 1,4-Addition erwartet.[177]

Im Folgenden wurden MICHAEL-Additionen mit Hetero-Nucleophilen untersucht. Da das MICHAEL-System in **97**, wie zuvor durch die Additionen der Cuprate bestätigt, ein ungewöhnliches Reaktionsverhalten mit erhöhter Reaktivität zeigt, sollte auf die Verwendung von Katalysatoren weitestgehend verzichtet werden, um zu überprüfen, ob trotzdem Additionen stattfinden. Vermutet wurde, dass die Addition von Schwefel-Nucleophilen am besten abläuft, da es sich hierbei um die weichste Art der hier getesteten Nucleophile handelt und somit am besten eine konjugierte Addition eingehen sollte.

4.6.2 Aza-MICHAEL-Addition an Paracaseolid A (97)

Als erste Variante von Hetero-MICHAEL-Additionen wurden Stickstoff-Nucleophile ohne Katalysatoren untersucht, da in der Literatur Fälle bekannt sind, bei denen auch solche Reaktionen ohne das Mitwirken eines Katalysators publiziert wurden.[224–226] Die Reaktionen sollten der allgemeinen Reaktions-gleichung, welche in **Schema 132** dargestellt ist, folgen.



Schema 132: Allgemeine Reaktionsgleichung für die Aza-MICHAEL-Additionen an Paracaseolid A (**97**).

Die für die Aza-MICHAEL-Additionen verwendeten Amine sowie die Produkte sind in **Tab. 23** aufgelistet.[224,225]

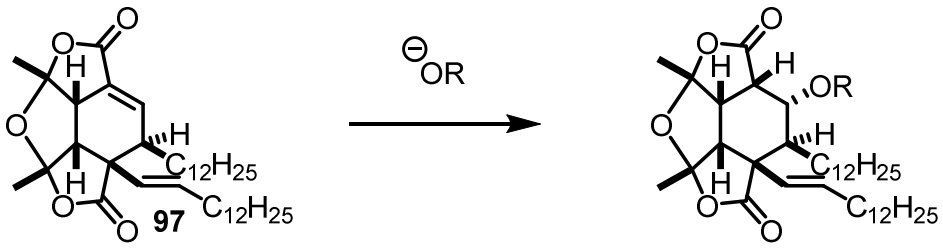
Tab. 23: Verwendete Amine mit Äquivalenten sowie erhaltene Produkte.

	Äquivalente Amin	Amin	Produkt
1	1.55	Cysteamin	kein Umsatz
2	1.03	2-Aminoethanol	Zersetzung
3	1.04	4-Cyanoanilin	kein Umsatz
4	1.10	4-Hydroxyanilin	kein Umsatz
5	1.12	4-Aminobenzoesäure	kein Umsatz

Bei den durchgeführten Aza-MICHAEL-Additionen an Paracaseolid A (**97**) war in keiner Reaktion, bis auf die Reaktion mit 2-Aminoethanol, Umsatz zu erkennen. Die Reaktion mit 2-Aminoethanol führte, statt zu einem Additionsprodukt, zu Zersetzung.
Der Grund für die geringe Reaktivität der primären Amine lässt sich mit dem HSAB-Konzept erklären. Demnach stellen Amine harte Nucleophile dar und sind deshalb nicht in der Lage, an den MICHAEL-Akzeptor, welcher gemäß HSAB-Konzept als weich eingestuft wird, zu addieren.[177]

4.6.3 Oxa-MICHAEL-Additionen an Paracaseolid A (97)

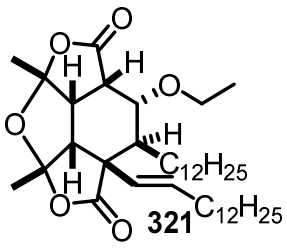
Nach den Stickstoff-Nucleophilen wurden als nächstes die Reaktivitäten mit Sauerstoff-Nucleophilen ohne verwendete Katalysatoren untersucht, da auch hierfür Fälle ohne Katalysator veröffentlicht wurden.[227–229]



Schema 133: Allgemeine Reaktionsgleichung für die Oxa-MICHAEL Reaktionen.

Tab. 24 zeigt verschiedene MICHAEL-Donoren, die für die Oxa-MICHAEL-Reaktionen verwendet wurden, das jeweilige Lösungsmittel und die gebildeten Produkte mit Ausbeuten.

Tab. 24: Verschiedene MICHAEL-Donoren, Lösungsmittel und Produkte mit Ausbeuten bei den Oxa-MICHAEL-Reaktionen.

	Äquivalente Donor	Donor	Lösungsmittel	Produkt	Ausbeute [%]
1	1.0	Natriumphenolat	THF/Wasser	kein Umsatz	
2	1.0	Natriumcyanat	THF/Wasser	kein Umsatz	
3	Lösungsmittel	Ethanol + DBU	THF/Ethanol	 **321**	37

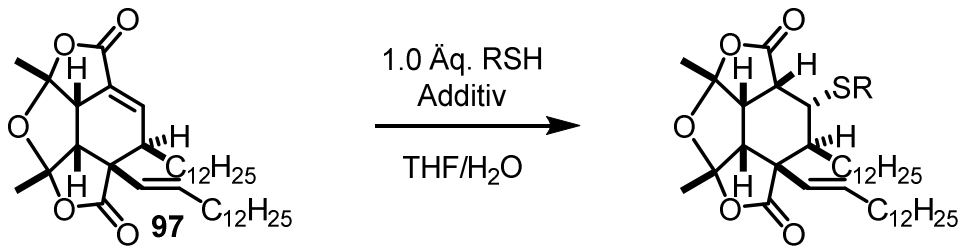
Die MICHAEL-Addition, bei welcher Natriumphenolat als Donor genutzt wurde, lieferte kein Produkt. Ebenso kam es zu keiner MICHAEL-Addition von Natriumcyanat an Paracaseolid A (**97**). Als einen Grund dafür, dass keine Reaktion stattfand, kann wieder das HSAB-Konzept genannt werden.[177] Demnach sind die Sauerstoff-Donoren als hart einzuordnen und addieren aus diesem Grund schlecht an das MICHAEL-System von Paracaseolid A (**97**).
Ethanol, welches durch DBU ähnlich wie bei einer BAYLIS-HILLMAN-Reaktion katalysiert wurde, addierte mit einer moderaten Ausbeute von 37% an das MICHAEL-System (**Tab. 24**, Eintrag **3**).[230]

Auch bei den durchgeführten Oxa-MICHAEL-Additionen fand zumeist kein Umsatz statt. Nur im Fall der durchgeführten Addition von Ethanol unter Zugabe von DBU fand eine Produktbildung statt. Die in den anderen Versuchen verwendeten Salze konnten keine Addition eingehen. Grund hierfür ist, wie bei den Stickstoff-Nucleophilen, die Tatsache, dass Sauerstoff-Nucleophile nach dem HSAB-Konzept als hart eingestuft werden.[177]

4.6.4 Thia-MICHAEL-Additionen an Paracaseolid A (97)

Aufgrund der Annahme, dass die Sauerstoff-Nucleophile zu hart waren, um in einer MICHAEL-Addition zu reagieren, wurden Katalysator-freie Additionen mit Schwefel-Nucleophilen getestet, da Schwefel-Nucleophile weicher sind und somit an das MICHAEL-System addieren sollten.[231]

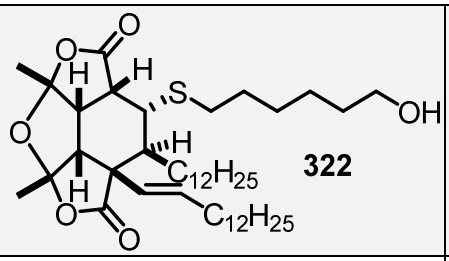
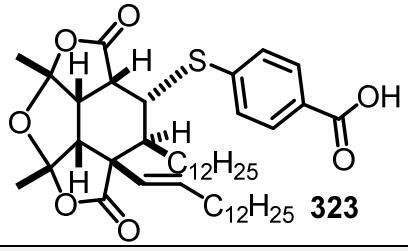
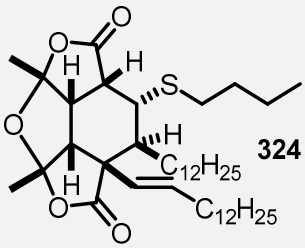
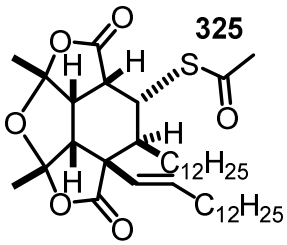
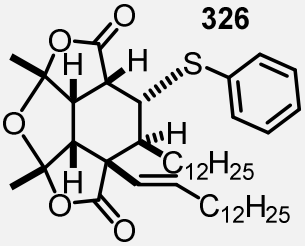
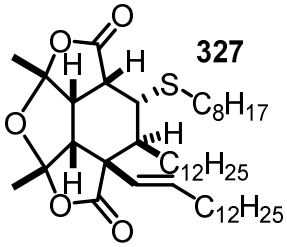
Die verwendeten MICHAEL-Donoren für die Thia-MICHAEL-Additionen sind zusammen mit den erhaltenen Produkten sowie deren Ausbeuten in **Tab. 25** aufgelistet. **Schema 134** zeigt eine allgemeine Reaktionsgleichung für diese Additionen.



Schema 134: Allgemeine Reaktionsgleichung für die Thia-MICHAEL-Additionen.

Es wurden sieben unterschiedliche Schwefelverbindungen als Michael-Donoren getestet. Mit Kaliumthiocyanat als verwendetem MICHAEL-Donor fand kein Umsatz statt (**Tab. 25**, Eintrag **1**). Eintrag **2** in **Tab. 25** zeigt eine MICHAEL-Addition mit 6-Mercaptohexanol als Donor. Es konnte das Additionsprodukt **322** mit einer schlechten Ausbeute von 2% isoliert werden.
Mit dem Michael-Donor 4-Mercaptobenzoesäure und 1.0 Äquivalenten der Base Natriumhydroxid wurde das Additionsprodukt **323** mit einer ebenfalls geringen Ausbeute von 15% erhalten (**Tab. 25**, Eintrag **3**). Auch die Addition von *n*-Butanthiol bei Verwendung von 1.0 Äquivalenten Natriumhydroxid verlief mit einer vergleichbaren Ausbeute von 16% (**Tab. 25**, Eintrag **4**). Die 1,4-Addition von Thioessigsäure, mit Thioharnstoff[232,233] als Zusatz verlief mit einer moderaten Ausbeute von 31% (**Tab. 25**, Eintrag **5**). Ein besseres Ergebnis lieferte die Reaktion mit Thiophenol, welches zuvor mit Natronlauge deprotoniert wurde. Das Additionsprodukt wurde hier mit einer guten Ausbeute von 40% erhalten (**Tab. 25**, Eintrag **6**). Das beste Ergebnis lieferte die MICHAEL-Addition von Octanthiol. Hier wurde eine sehr gute Ausbeute von 67% erzielt (**Tab. 25**, Eintrag **7**).

Tab. 25: Verwendete Thioverbindungen, Additive mit Äquivalenten sowie erhaltene Produkte mit den jeweiligen Ausbeuten bei den Thia-MICHAEL-Additionen.

	Thio-verbindung	Äquivalente Additiv	Additiv	Produkt	Ausbeute [%]
1	Kaliumthio-cyanat	-	-	kein Umsatz	
2	6-Mercapto-hexanol	1.0	NaOH	 **322**	2
3	*p*-Mercapto-benzoesäure	1.0	NaOH	 **323**	15
4	*n*-Butanthiol	1.0	NaOH	 **324**	16
5	Thioessig-säure	0.16	Thioharn-stoff	 **325**	31
6	Thiophenol	1.0	NaOH	 **326**	40
7	1-Octanthiol	1.0	NaOH	 **327**	67

Die durchgeführten Thia-MICHAEL-Additionen an Paracaseolid A (**97**) verliefen erwartungsgemäß erfolgreicher als die mit Sauerstoff- und Stickstoff-Nucleophilen. Auch dieses Ergebnis ist mit dem HSAB-Konzept zu begründen.[177] Schwefel-Nucleophile sind wesentlich weicher als Sauerstoff- und Stickstoff-Nucleophile, wodurch eine Addition an das weiche MICHAEL-System begünstigt wurde.

4.7 Quintessenz der Versuche zur Derivatisierung von Paracaseolid A (97)

In dieser Arbeit wurden Versuche durchgeführt, um Paracaseolid A (**97**) an unterschiedlichen Strukturelementen zu derivatisieren.

Zunächst wurde versucht, Derivatisierungen durch Reaktionen an den Doppelbindungen zu erreichen. Die einzige der untersuchten Methoden, welche eine Reaktion an einer der beiden Doppelbindungen ermöglichte, war eine Dihydroxylierung. Hierdurch konnte Diol **298** mit einer sehr guten Ausbeute von 85% erhalten werden. Im Anschluss wurde dieses zu einem *α*-Hydroxyketon oxidiert. Die Ausbeute hierbei betrug gute 61%. Beim Versuch, eine Bromierung der Doppelbindungen zu erreichen, wurde zunächst unerwarteter Weise eine Methylgruppe bromiert und lieferte **301** mit einer Ausbeute von 20%.
Als nächstes wurde versucht, die Lactone in Paracaseolid A (**97**) zu öffnen. Dies gelang durch Verwendung von Natriumhydroxid als Base. Hierbei zeigte sich, dass in Abhängigkeit vom Lösungsmittel verschiedene Reaktionen abliefen. Bei der Verwendung von *tert*-Butanol als Lösungsmittel wurde ein Lacton verseift und das Produkt **305** mit einer moderaten Ausbeute von 32% erhalten. Mit Methanol als Lösungsmittel wurde das Produkt einer Umesterung (**306**) mit einer moderaten Ausbeute von 28% erhalten.
Zuletzt wurden Versuche zur Addition verschiedener Nucleophile an das MICHAEL-System von Paracaseolid A (**97**) unternommen. Hier zeigte sich erwartungsgemäß, dass Stickstoff-Nucleophile nicht ohne weiteres an das MICHEAL-System addiert werden konnten. Mit Sauerstoff-Nucleophilen gelang die Addition ein einziges Mal. Für Kohlenstoff-Nucleophile wurden verschiedene Varianten getestet. Die Addition von Malonsäurediethylester gelang, indem nur Natriumphenolat zugesetzt wurde. Für die Addition von Cyanid wurde Natriumcyanid mit Schwefelsäure und Triethylaluminium versetzt, woraufhin **318** mit einer moderaten Ausbeute von 23% erhalten wurde. Bei der Durchführung von Thia-MICHAEL-Additionen konnten insgesamt sechs Schwefel-Nucleophile an das MICHAEL-System von Paracaseolid A (**97**) addiert werden. Der angenommene Trend der Reaktivität der verschiedenen Nucleophile bei den MICHAEL-Reaktionen wurde durch die ermittelten experimentellen Befunde bestätigt. Eingesetzte Salze gingen bei den hier durchgeführten Experimenten keine Addition ein. Der Angriff der MICHAEL-Donoren erfolgte von der

entgegengesetzten Seite zum Angriff bei der Dihydroxylierung. Es ist zu vermuten, dass ein möglicher Grund für diesen Befund ist, dass das Osmiumtetroxid bei der Dihydroxylierung von der Seite angreift, an welcher sich die lange Seitenkette befindet. Grund hierfür ist vermutlich die Korb-artige Struktur des tetracyclischen Kerns von Paracaseolid A (**97**). Dadurch sind die Sauerstoffatome der Lactone zur entgegengesetzten Seite der Seitenkette gerichtet. Aufgrund der dadurch entstehenden hohen Elektronendichte ist es dem Osmiumtetroxid nicht möglich, von dieser Seite anzugreifen, da es ebenfalls über eine hohe Elektronendichte verfügt. Somit wird angenommen, dass der Grund für die Seite des Angriffs des Osmiumstetroxids elektronischer Natur ist. Die MICHAEL-Additionen finden bevorzugt von der entgegengesetzten Seite statt, da die Donoren größer sind als das Osmiumtetroxid und somit durch die Seitenkette sterisch an einem Angriff von derselben Seite gehindert sind. Hierbei wird angenommen, dass sterische Gründe dominieren und somit die Stereochemie steuern.

5. Zusammenfassung / Summary

5.1 Zusammenfassung

5.1.1 Totalsynthese von Achillifolin (78)

In dieser Arbeit sollte eine bis *dato* erste Totalsynthese des tricyclischen Sesquiterpenlactons Achillifolin (**78**) entworfen werden. Hierbei wurde zunächst der erste Schlüsselschritt der Synthese, die oxidative Cyclisierung, durchgeführt. Dadurch waren, ausgehend von kommerziell erhältlichem (*E*,*E*)-Farnesol (**26a**), verschiedene THF-Derivate stereoselektiv zugänglich (**Abb. 34**).

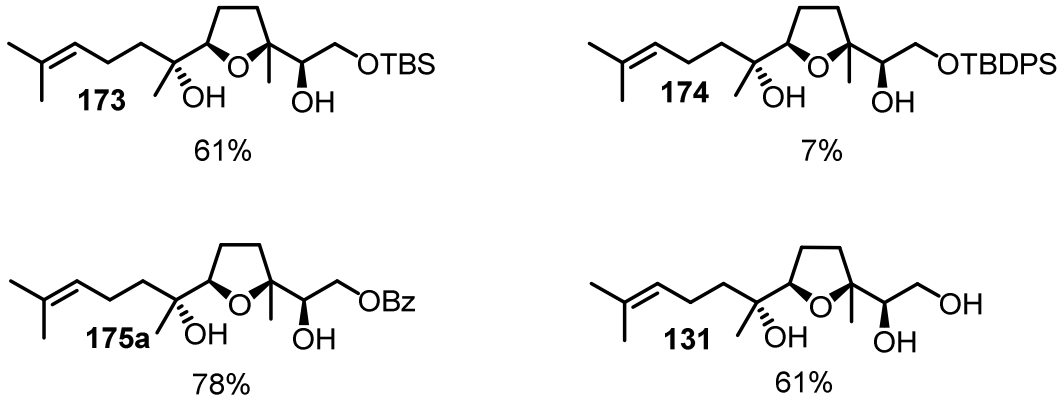


Abb. 34: Stereoselektiv dargestellte THF-Derivate mit Ausbeuten.

Nach diversen Modifizierungen konnte Aldehyd **263** (**Abb. 35**) stereoselektiv mit einer sehr guten Gesamtausbeute von 39% über acht Stufen dargestellt werden.

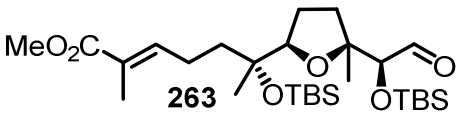


Abb. 35: Über acht Stufen dargestellter Aldehyd **263**.

Den eigentlichen Schlüsselschritt der geplanten Totalsynthese stellte die Bildung eines neungliedrigen Rings dar. Hierfür wurde versucht, Aldehyd **263** mittels Samarium(II)iodid zu cyclisieren. Bei den durchgeführten Versuchen konnte ein Cyclisierungsprodukt (**268**) (**Abb. 36**) beobachtet werden.

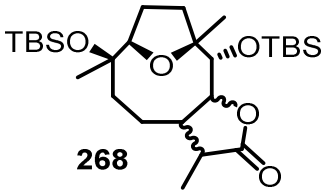


Abb. 36: Beobachtetes Produkt bei den Versuchen zur Makrocyclisierung.

Das beobachtete Produkt bei den Versuchen zur Makrocyclisierung wurde mit einer sehr geringen Ausbeute von weniger als 4% erhalten. Versuche, die Ausbeute zu optimieren, brachten keinen Erfolg, da die konkurrierende Reduktion des Aldehyds schneller verlief als die gewünschte Cyclisierung. Zudem lag das Cyclisierungsprodukt als Isomerengemisch vor. Um welche Isomere es sich handelte, konnte aufgrund der geringen Menge nicht genau bestimmt werden.

Als letztes wurde versucht, den Makrocyclus über eine Ringschlussmetathese zu schließen. Als Substrat hierfür wurde zunächst Dien **274** (**Abb. 37**) mit einer sehr guten Gesamtausbeute von 27% stereoselektiv über acht Stufen dargestellt.

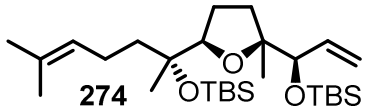


Abb. 37: Substrat für die Versuche zur Ringschlussmetathese.

Versuche zur Ringschlussmetathese führten nicht einmal zu Spuren des gewünschten Makrocyclus.

Aus den zuvor genannten Gründen konnte Achillifolin (**78**) in dieser Arbeit nicht dargestellt werden.

5.1.2 Darstellung von Derivaten von (±)-Paracaseolid A (97)

In einem zweiten Teilprojekt galt es, Derivate des Naturstoffs Paracaseolid A (**97**) darzustellen. Für diesen Zweck wurde sich der klassischen Naturstoffchemie bedient, sodass die Derivate ausgehend von dem Naturstoff dargestellt werden sollten.
Zunächst wurde Paracaseolid A (**97**) analog der publizierten Methode von GIERA und STARK dargestellt.[86] Im Rahmen dieser Arbeit konnte die Gesamtausbeute weiter verbessert werden. Dazu wurde zunächst das Acetat in einen Methylether überführt, bevor die Kreuzkupplung sowie im Anschluss die Entschützung durchgeführt wurden. Über diese drei Stufen ergab sich eine Gesamtausbeute von sehr guten 95% statt der zuvor erzielten 78% über zwei Schritte.[86]

Für die Darstellung von Derivaten wurde zunächst versucht, die Doppelbindungen mittels Dihydroxylierung mit anschließender Oxidation sowie mittels Bromierung zu modifizieren. Bei den durchgeführten Versuchen konnten die folgenden Verbindungen isoliert werden.

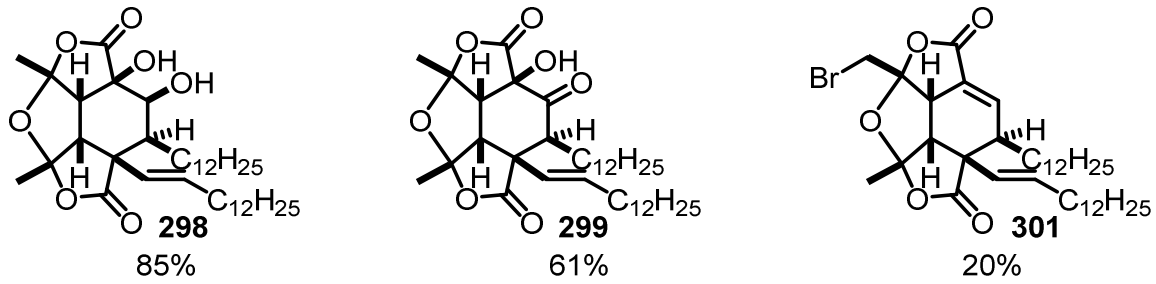


Abb. 38: Bei Versuchen zur Modifikation der Doppelbindungen isolierte Derivate von Paracaseolid A (**97**) mit Ausbeuten.

Als nächstes wurden synthetische Manipulationen an den Lactonen in Paracaseolid A (**97**) untersucht. Die so hergestellten Derivate sind mit den jeweils erzielten Ausbeuten in **Abb. 39** dargestellt.

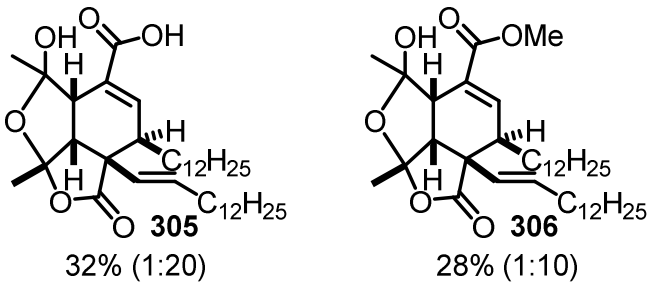


Abb. 39: Derivate von Paracaseolid A (**97**), welche bei Versuchen zu synthetischen Manipulationen an den Lactonen isoliert wurden.

Im Anschluss daran erfolgte eine Öffnung der Acetale von Paracaseolid A (**97**). Das hierbei isolierte unerwartete Dehydratisierungsprodukt ist mitsamt der Ausbeute in **Abb. 40** dargestellt.

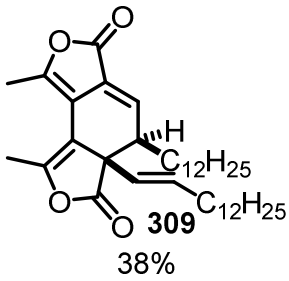


Abb. 40: Produkt der Öffnung der Acetale von Paracaseolid A (**97**) mit Ausbeute nach der Isolierung.

Als letztes wurden Additionen an das MICHAEL-System von Paracaseolid A (**97**) untersucht. Hier wurden zunächst Kohlenstoffnucleophile als MICHAEL-Donoren verwendet. Daraufhin wurde die Reaktivität gegenüber Stcikstoff-, Sauerstoff- sowie Schwefelnucleophilen getestet. Es wurden diverse neue Additionsprodukte erhalten, welche in **Abb. 41** gezeigt sind.

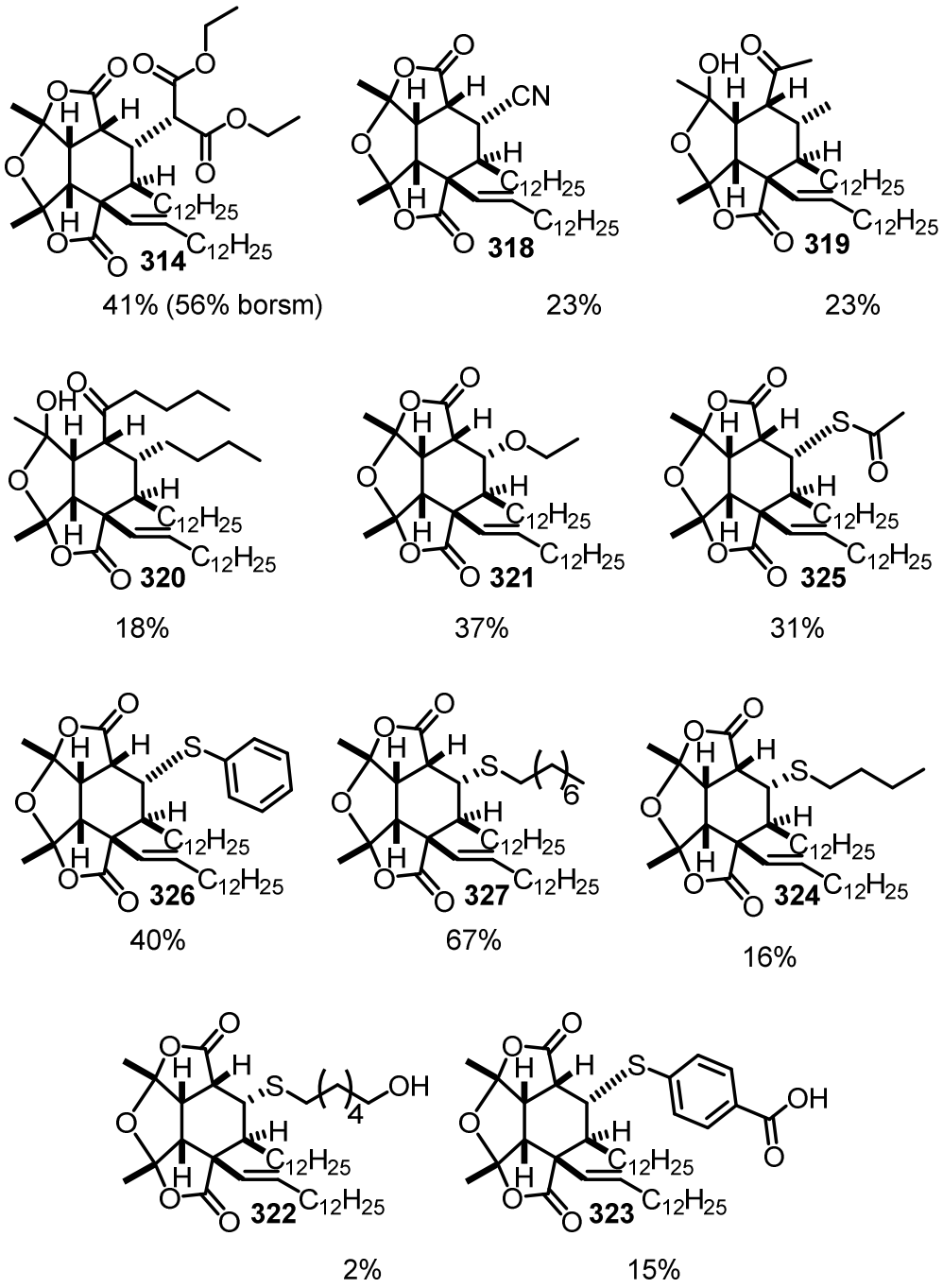


Abb. 41: MICHAEL-Additionsprodukte von Paracaseolid A (**97**).

Insgesamt konnten 17 verschiedene Derivate von Paracaseolid A (**97**) mittels verschiedener Reaktionen dargestellt werden. Die Stereochemie an C6 bei den MICHAEL-Additions-Produkten war entgegengesetzt der erhaltenen Stereochemie bei der durchgeführten Dihydroxylierung. Als Grund wird vermutet, dass elektronische Gründe das Osmiumtetroxid daran hindern, von der gleichen Seite an das MICHAEL-System zu addieren, wie die MICHAEL-Donoren, für welche sterische Gründe dominieren.

In dieser Arbeit wurde gezeigt, dass eine hohe Chemoselektivität bei den Derivatisierungen erzielt werden konnte. Es wurden Reaktionen durchgeführt, welche ausschließlich an einer der beiden Doppelbindungen bzw. an einem der beiden Lactone stattgefunden haben.

5.2 Summary

5.2.1 Total synthesis of Achillifolin (78)

The scientific goal of this work was to create the first published total synthesis of the tricyclic sesquiterpenelactone Achillifolin (**78**). As the first key step in the synthesis an oxidative cyclization was carried out. As a result, various THF derivatives were accessible stereoselectively starting from commercially available (*E*,*E*)-Farnesol (**26a**) (**Abb. 42**).

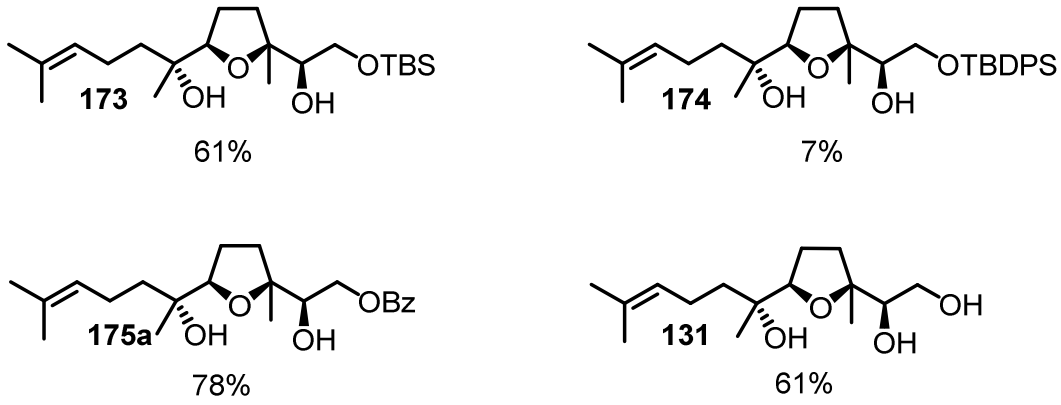


Abb. 42: Stereoselectively prepared THF derivatives with yields.

After various modifications aldehyde **263** (**Abb. 43**) could be obtained stereoselectively with a very good yield of 37% over eight steps.

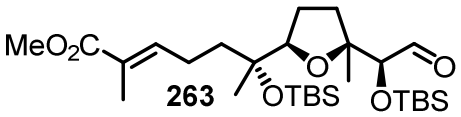


Abb. 43: Aldehyde **263**, synthesized over eight steps.

The main key step of the envisaged total synthesis was the formation of a nine-membered ring. For this purpose, attempts were made to cyclize aldehyde **263** intramolecularly using samarium(II)iodide. Trace amounts of a cyclization product (**268**) were observed in the experiments carried out.

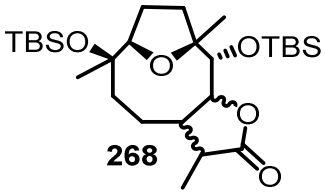


Abb. 44: Product observed during macrocyclization experiments.

The product observed in the macrocyclization experiments was obtained in a very low yield of less than 4%. Attempts to optimize the yield were unsuccessful, since the competing reduction of the aldehyde occurred faster than the desired cyclization. In addition, the cyclization product was present as a mixture of isomers. Due to the small amount, it was not possible to determine exactly which isomers.

The last attempt was made to close the macrocycle using a ring closure metathesis. It was decided to use Diene **274** (**Abb. 45**) as a substrate. It was synthesized stereoselectively in a very good yield of 27% over eight steps.

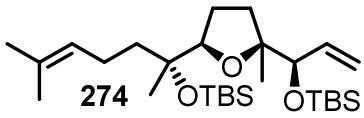


Abb. 45: Substrate for experiments on ring closure metathesis.

Attempts at ring closure metathesis did not even lead to traces of the desired macrocycle.

For the reasons mentioned above, Achillifolin (**78**) could not be synthesized in the cause of this work.

5.2.2 Synthesis of Derivatives of Paracaseolid A (97)

In a second sub-project it was to prepare derivatives of the natural product Paracaseolide A (**97**). For this purpose, classical natural product chemistry was used, so that the derivatives should be synthesized starting from the natural product itself.

First, Paracaseolide A (**97**) was synthesized following the published procedure of GIERA and STARK.[86] As part of the present work the overall yield could be improved. Key finding was that exchange of an acetate protecting group to a methyl ether led to improved yields in the SUZUKI-coupling. An overall yield of very good 95% resulted over these three steps compared to previously achieved 78% over 2 steps.[86]

For the preparation of derivatives, attempts were first made to modify the double bonds by means of dihydroxylation with subsequent oxidation and by means of bromination. The following compounds were isolated in these experiments.

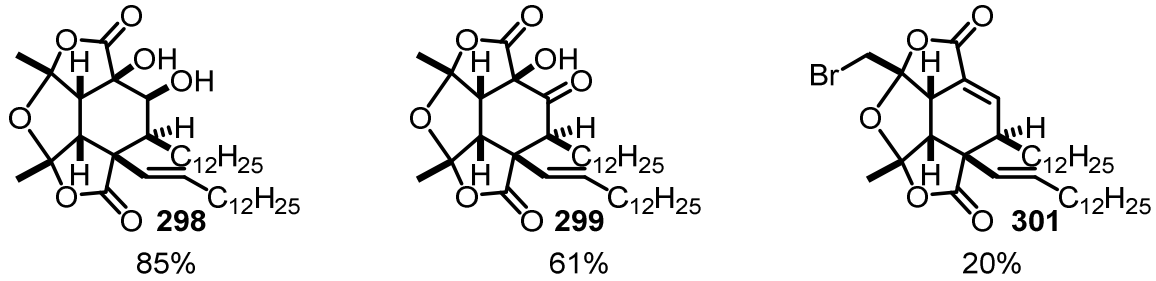


Abb. 46: Isolated derivatives of Paracaseolide A (**97**) with yields, from the attempts to modify the double bonds.

Next, the synthetic manipulations at the lactones in Paracaseolide A (**97**) were investigated. The isolated derivatives and yields are shown in **Abb. 39**.

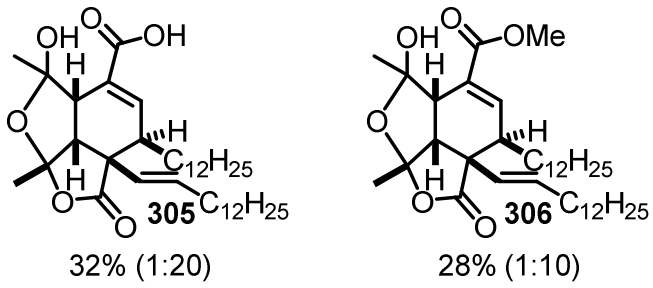


Abb. 47: Derivatives of Paracaseolide A (**97**), which were isolated in experiments on synthetic manipulations at the lactones.

This was followed by an opening of the acetals of Paracaseolide A (**97**). The unexpected dehydration derivative isolated here is shown together with the obtained yield in **Abb. 40**.

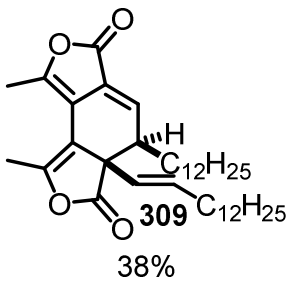


Abb. 48: Product of the acetal opening of Paracaseolide A (**97**) with yield after isolation.

Finally, addition reactions at the MICHAEL system of Paracaseolide A (**97**) were investigated. Here, carbon nucleophiles were initially used as MICHAEL donors. The reactivity with nitrogen, oxygen and sulfur nucleophiles was tested. Various addition products were obtained, which are shown in **Abb. 41**.

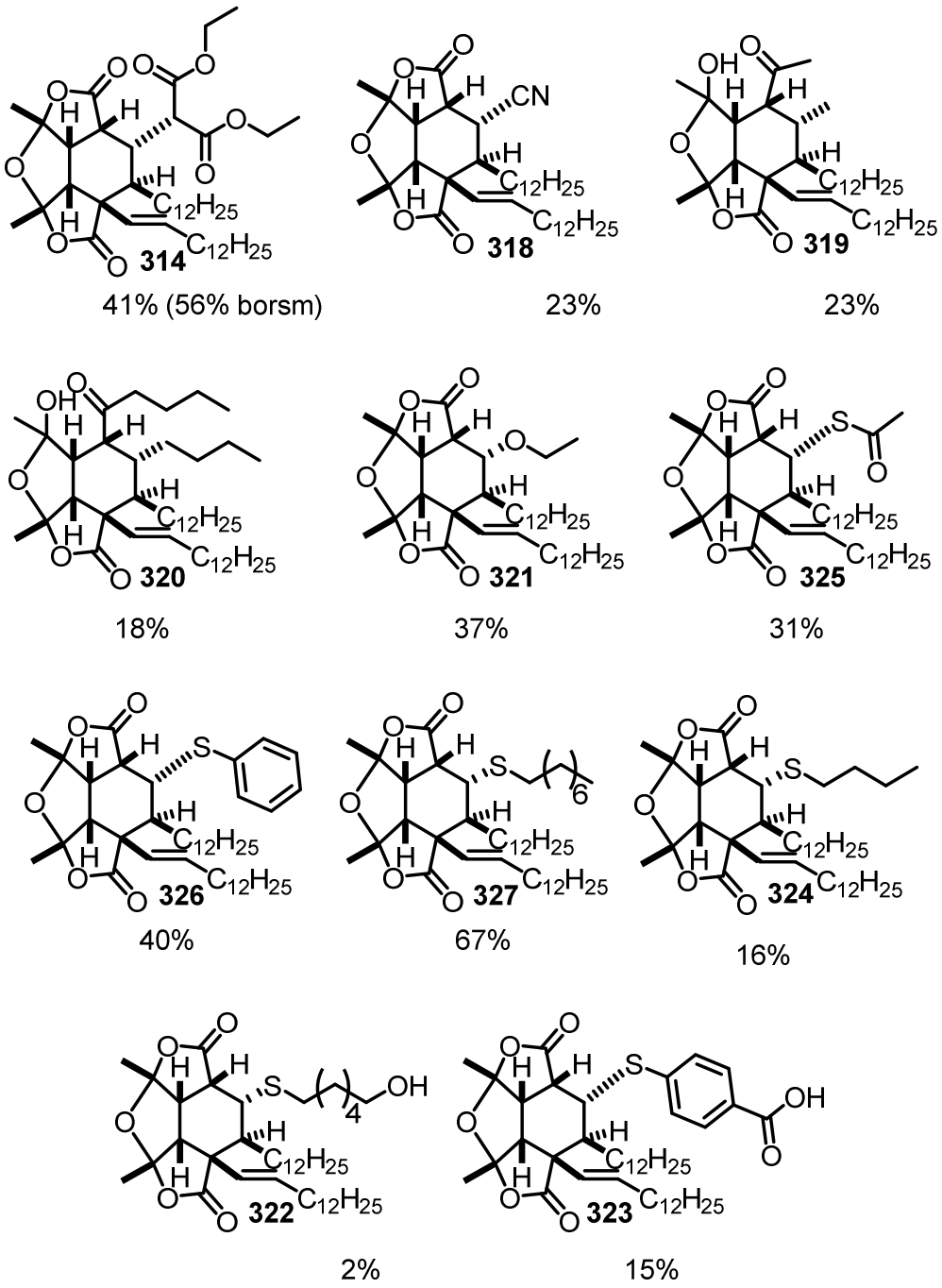


Abb. 49: Products of MICHAEL addition of Paracaseolide A (**97**).

A total of 17 different derivatives of Paracaseolide A (**97**) could be prepared using different reactions.

The stereochemistry at C6 in the products of the MICHAEL addition was opposite to the stereochemistry obtained in the dihydroxylation. The reason is assumed that electronic reasons prevent the osmium tetroxide from adding to the MICHAEL system from the same side as the MICHAEL donors, for which steric reasons dominate.

In this work it was shown that a high chemoselectivity could be obtained for the derivatizations. Reactions were carried out which took place specifically on one of the two double bonds or on one of the two lactones.

6. Ausblick

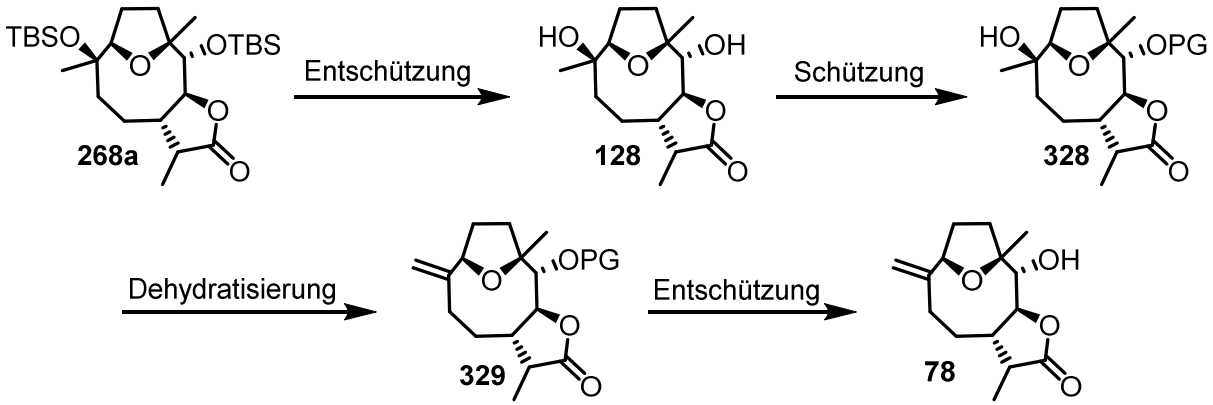
6.1 Totalsynthese von Achillifolin (78)

Im Folgenden werden weitere Möglichkeiten zur Darstellung von Achillifolin (**78**) besprochen, welche auf der Grundlage der während dieser Arbeit dargestellten cyclischen Verbindungen basieren.

Wenn das Produkt, welches bei den Versuchen zur Makrocyclisierung mittels Samarium(II)iodid isoliert wurde, mit der gewünschten Stereochemie und in ausreichender Ausbeute auf diesem Wege dargestellt werden könnte, so würden noch vier weitere Schritte fehlen, um Achillifolin (**78**) darzustellen.

Der erste Schritt in Richtung Achillifolin (**78**), ausgehend von Tricyclus **268a**, wäre eine Spaltung der Silylether. Im zweiten Schritt wäre der sekundäre Alkohol selektiv zu schützen. Im Anschluss daran würde eine Dehydratisierung durchgeführt werden, für welche BURGESS' Reagenz verwendet werden könnte.[133–136] Im letzten Schritt wäre die Schutzgruppe vom sekundären Alkohol zu entfernen.

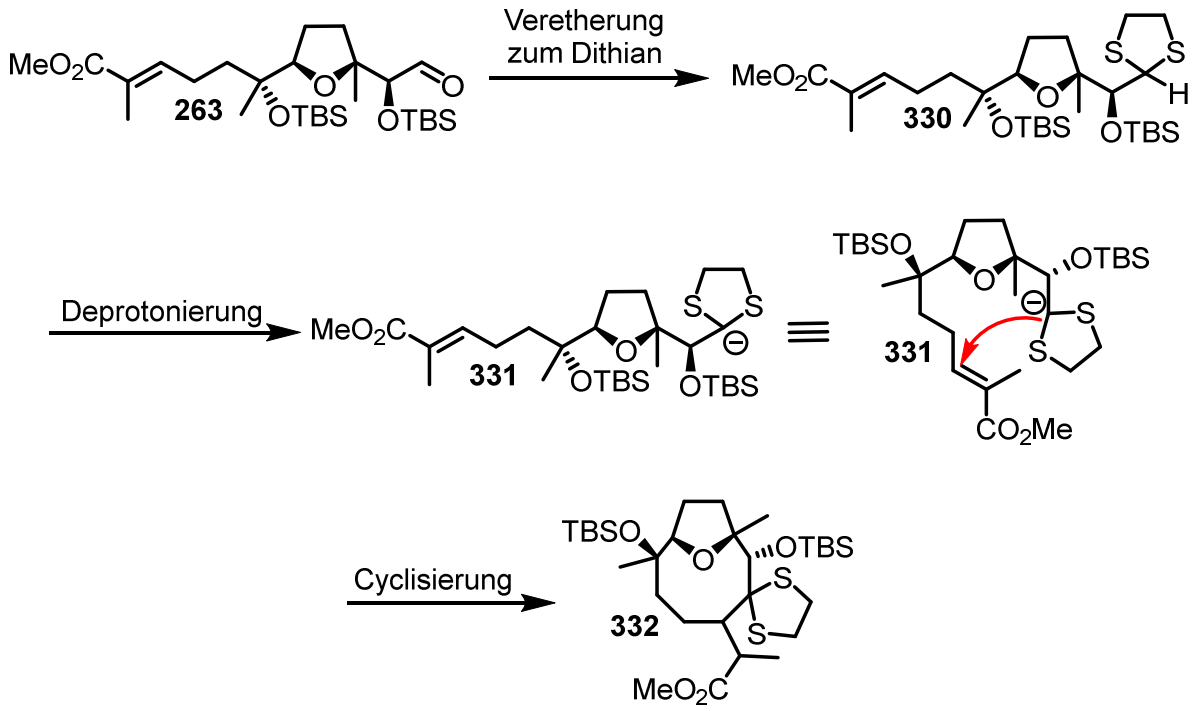
Die gesamte verbleibende Reaktionssequenz ist in **Schema 135** dargestellt.



Schema 135: Fehlende Schritte für die Totalsynthese von Achillifolin (**78**), ausgehend von **268a**.

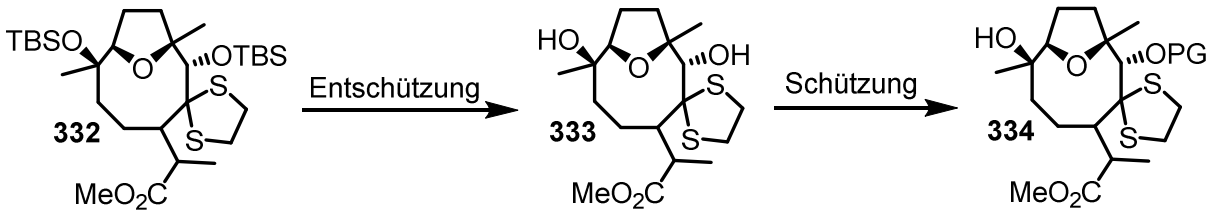
Wenn eine Cyclisierung mittels Samarium(II)iodid nicht erreicht werden kann, dann wäre eine weitere Möglichkeit, dies durch eine Umpolungs-Reaktion (COREY-SEEBACH[234,235], STETTER[236]) zu versuchen. Hierfür könnte direkt vom dargestellten Aldehyd **263** ausgegangen werden.

Für die COREY-SEEBACH-Reaktion wäre der Aldehyd zunächst in das Dithian zu überführen. Danach würde eine Deprotonierung an C1 erfolgen, woraufhin das Anion an das MICHAEL-System addieren könnte.



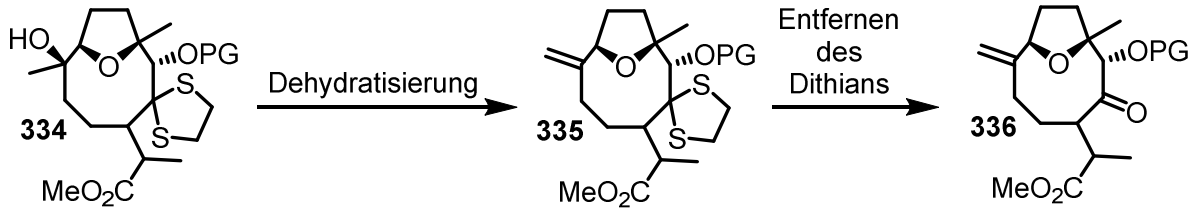
Schema 136: Vorgeschlagener Mechanismus zur Makrocyclisierung mittels COREY-SEEBACH-Reaktion.

Der Cyclisierung würde dann eine Entfernung der TBS-Gruppen folgen. Im Anschluss wäre der sekundäre Alkohol zu schützen (**Schema 137**).



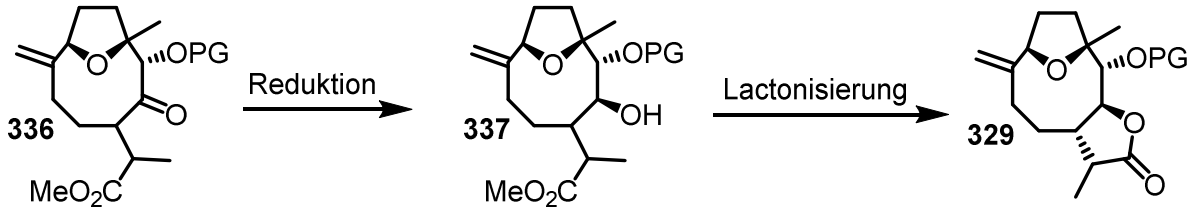
Schema 137: Entschützung sowie Schützung des Makrocyclus.

Der freie tertiäre Alkohol in **334** könnte im Anschluss dehydratisiert werden, um die *exo*-cyclische Doppelbindung zu generieren.[133–135] Als nächstes wäre das Dithian zu entfernen, um das Carbonyl zurück zu erhalten (**Schema 138**).



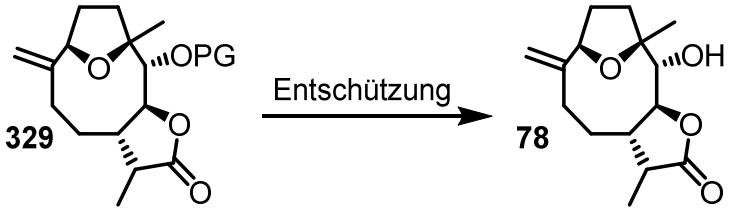
Schema 138: Dehydratisierung und Entfernen des Dithians.

Das entstandene Keton wäre im Anschluss mittels Substratkontrolle oder einer COREY-BAKSHI-SHIBATA-Reduktion[181,182] stereoselektiv zu reduzieren, damit das Lacton im weiteren Verlauf stereoselektiv aufgebaut werden kann (**Schema 139**).



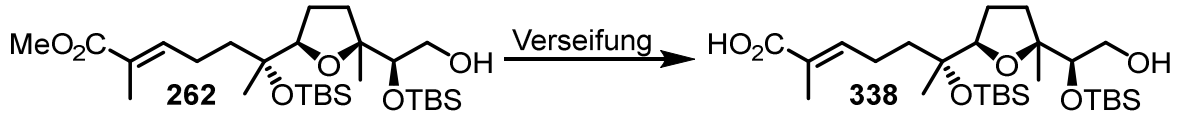
Schema 139: Reduktion, gefolgt von einer Lactonisierung.

Den letzten Schritt würde dann eine Entschützung des sekundären Alkohols darstellen, um zu Achillifolin (**78**) zu gelangen (**Schema 140**).



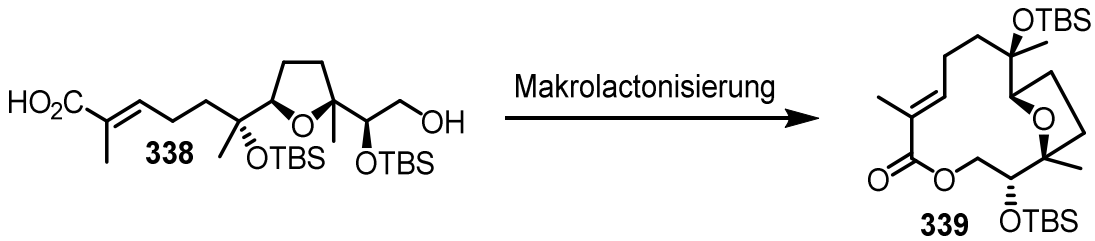
Schema 140: Entfernen der Schutzgruppe als finaler Schritt.

Sollten die oben diskutierten Ringschlüsse jedoch nicht praktikabel sein, dann wäre ein weiterer Ansatz per Ringkontraktion denkbar.
Da allgemein bekannt ist, dass die Schließung neungliedriger Ringe enorme Schwierigkeiten darstellt, wäre nun ein Vorschlag, zunächst einen zwölfgliedrigen Ring darzustellen und diesen im Folgenden mittels Ringkontraktion in einen neungliedrigen Ring zu überführen.
Hierzu könnte von Methylester **262** ausgegangen werden, welcher in dieser Arbeit mit einer sehr guten Gesamtausbeute von 38% über acht Stufen dargestellt wurde. Ein Vorschlag wäre, den Methylester von **262** zu verseifen und somit in eine Carboxylgruppe zu überführen (**Schema 141**).



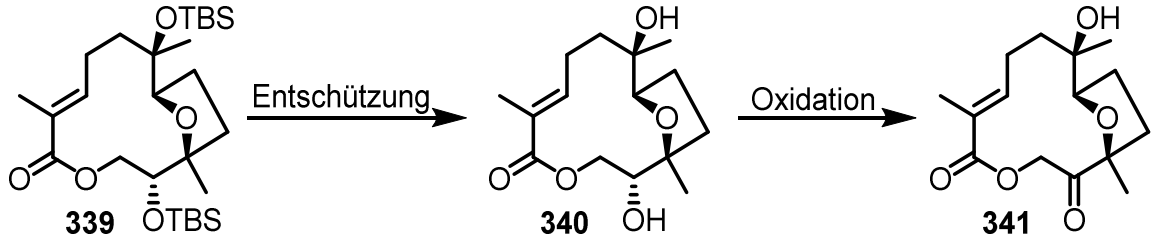
Schema 141: Verseifung des Methylesters in **262**.

Beispielsweise durch eine Yamaguchi[237]- oder SHIMA[238]-Makrolactonisierung oder durch eine MITSUNOBU-Reaktion[239] könnte dann das zwölfgliedrige Lacton geschlossen werden (**Schema 142**).



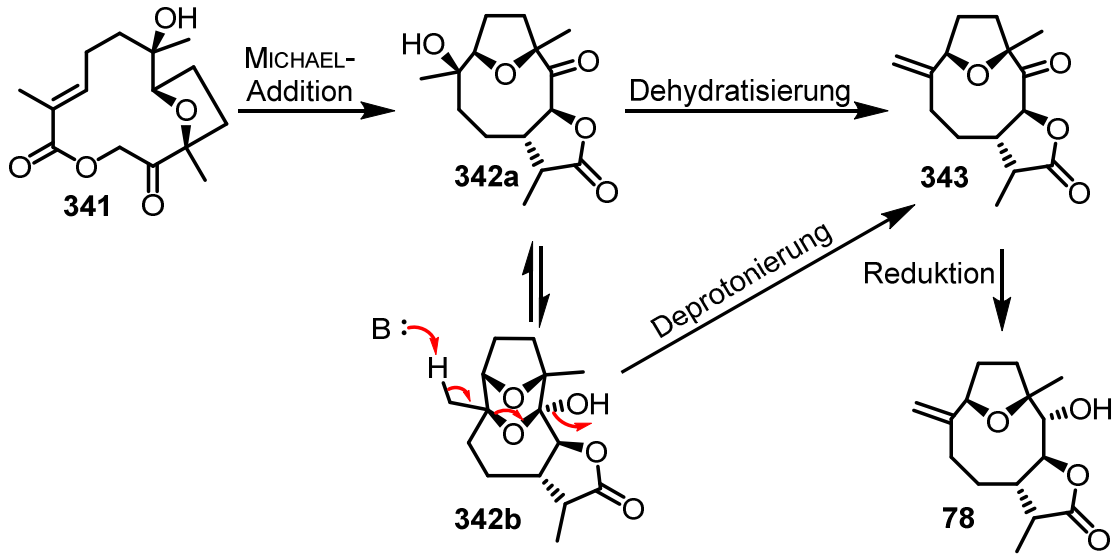
Schema 142: Makrolactonisierung zur Schließung des zwölfgliedrigen Rings.

Die Silylether-Schutzgruppen des zwölfgliedrigen Rings **339** würden im nächsten Schritt gespalten werden, woraus das Diol **340** erhalten werden würde. Der sekundäre Alkohol des Diols wäre dann zu oxidieren, wodurch dieser beispielsweise mittels DESS-MARTIN[139]- oder LEY-GRIFFITH[140]-Oxidation in das Keton **341** überführt werden könnte (**Schema 143**).



Schema 143: Entschützung der Hydroxygruppen und anschließende Oxidation des sekundären Alkohols.

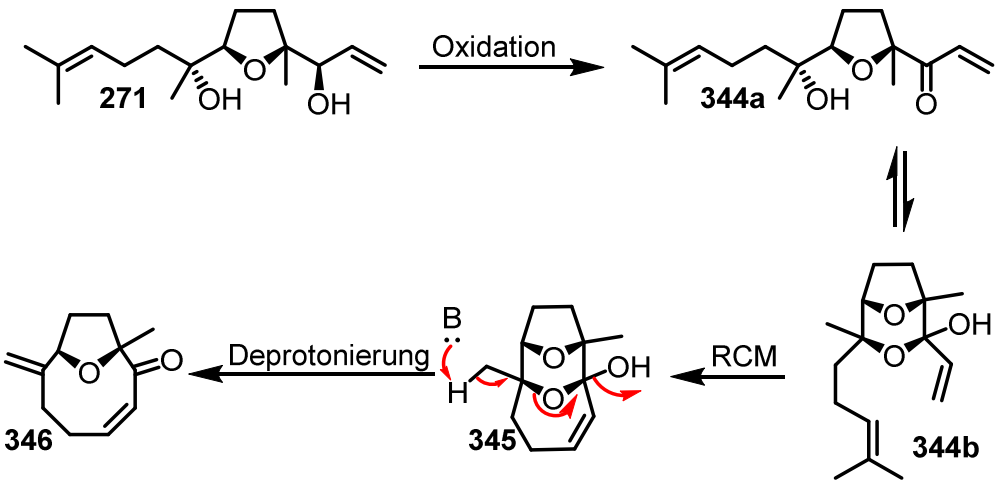
In Keton **341** wäre im Folgenden die intramolekulare Bildung eines fünfgliedrigen Rings durchzuführen (**Schema 144**).



Schema 144: Ringkontraktion, Dehydratisierung sowie Alternative dazu und stereoselektive Reduktion des Ketons.

Formal betrachtet müsste eine negative Ladung an der *α*-Position des Ketons generiert werden, welche dann eine MICHAEL-Addition[209,210] an die *β*-Position des Esters von **341** eingehen müsste. Hierzu ist weiterhin zu sagen, dass diese Reaktion stereoselektiv ablaufen müsste, um die gewünschte Konfiguration im Produkt zu erhalten (**Schema 144**).
Durch die Bildung des fünfgliedrigen Rings wäre der zwölfgliedrige Ring zum gewünschten neungliedrigen Ring kontrahiert. An **342a** wäre dann eine Dehydratisierung durchzuführen, was zur Bildung der *exo*-cyclischen Doppelbindung führen würde. In **342a** findet außerdem eine Halbacetal-Bildung statt. Auf Grundlage dieser könnte, wie in **Schema 144** gezeigt, die Methylgruppe deprotoniert werden. Dadurch würde die *exo*-cyclische Doppelbindung gebildet werden und unter Abspaltung der Hydroxygruppe würde ein Keton entstehen. Gegebenenfalls ist es notwendig, die Hydroxygruppe in eine gute Abgangsgruppe zu überführen. Dieser Prozess wäre vergleichbar mit einer GROB-Fragmentierung.[240] Abschließend wäre eine stereoselektive Reduktion des Ketons in **343** durchzuführen, wodurch letztlich Achillifolin (**78**) erhalten werden würde (**Schema 144**). Diese Reduktion könnte beispielsweise mittels Substratkontrolle oder einer COREY-BAKSHI-SHIBATA-Reduktion[181,182] durchgeführt werden.

Alternativ wäre es ebenfalls möglich, die Strategie zur Ringschlussmetathese zu optimieren. Aufgrund der Tatsache, dass sich, wie in **Schema 144** beschrieben, in **342a** ein Halbacetal bildet, kann dies auf das für die Versuche zur Ringschlussmetathese verwendete Substrat (**271**) übertragen werden. An diesem wäre hierzu zunächst die Hydroxygruppe an 3-Position zu oxidieren.
Das so entstehende Keton würde intramolekular ein Halbacetal bilden, wodurch die für die Makrocyclisierung zu verknüpfenden Reste näher zusammenkommen würden. Dann würde eine Ringschlussmetathese durchzuführen sein. Das Produkt hierbei sollte leichter gebildet werden als das bei den Versuchen in dieser Arbeit, da es sich um einen siebengliedrigen Ring handeln würde (**Schema 145**).



Schema 145: Zusätzliche Möglichkeit zum Aufbau des neungliedrigen Rings mittels RCM.

Das Produkt der Metathese könnte dann ebenso wie **342b** deprotoniert werden, wodurch sich die *exo*-cyclische Doppelbindung und ein Keton bilden würden. Mit **346** wäre dann fortzufahren, wie in Kapitel 3.9.1 beschrieben. Der einzige Unterschied wäre, dass anstelle einer Dehydratisierung eine Reduktion des Ketons durchzuführen wäre, wie der Beschreibung von **Schema 144** zu entnehmen ist.

6.2 Darstellung von Derivaten von (±)-Paracaseolid A (97)

In diesem Kapitel wird besprochen, wie die Ergebnisse dieser Arbeit für die weitere Forschung auf diesem Gebiet genutzt werden können.

Es wäre wichtig, die Bioaktivitäten der dargestellten Derivate zu untersuchen und mit den Aktivitäten von Paracaseolid A (**97**) zu vergleichen. Zum einen könnte sich aus den Tests eine gesteigerte Bio-Aktivität der Derivate ergeben. Zum anderen wäre es möglich, dass Derivate mit vergleichbarer Bio-Aktivität aufgrund erhöhter Amphiphilie besser in Zellen gelangen könnten als Paracaseolid A (**97**).

Genau wie der Naturstoff Paracaseolid A (**97**) könnten Derivate von diesem in einem Bioassay gegen die Phosphatase CDC25B eingesetzt werden, um eine mittlere inhibitorische Konzentration gegen diese zu bestimmen. Weiterhin wäre es wichtig, diese in einem Aktivitätstest gegen die Tyrosin-Phosphatasen PTP-1B sowie TC-PTP zu testen, um Aktivitäten gegen diese zu beschreiben, wodurch ein potentielles Einsatzgebiet im Kampf gegen Diabetes Typ II oder Adipositas bestätigt werden könnte.[74,92,100–102]

Weitere Derivate des Naturstoffes Paracaseolid A (**97**) könnten durch Reaktionen an dem MICHAEL-System dargestellt werden. Ein einfacher Zugang zu einem großen Spektrum an neuen Verbindungen wurde in dieser Arbeit erstmals beschrieben und könnte weiterverfolgt werden. Ein Hauptaugenmerk sollte hierbei sowohl auf Kohlenstoff- als auch Schwefelnucleophilen als MICHAEL-Donoren liegen, da diese zwei Klassen die höchste Reaktivität aufweisen und damit die besten Resultate erzielt werden konnten.

7. Experimenteller Teil

7.1 Allgemeines

7.1.1 Chemikalien

Die verwendeten Chemikalien wurden von den Firmen *ABCR*, *Acros*, *Alfa Aesar, AppliChem*, *chemPUR*, *Fischer Scientific*, *Fluka, J&K Scientific*, *Merck, Roth*, *Sigma-Aldrich*, *Strem* oder *TCI* bezogen. Diese wurden vor Benutzung in der Regel nicht weiter gereinigt. Verwendete Lösungsmittel wurden vor der Verwendung destilliert. Absolute Lösungsmittel wurden von der Firma *Sigma-Aldrich* mit Septum bezogen und unter Stickstoff-Atmosphäre entnommen und gelagert. Die für die NMR-Aufnahmen verwendeten, deuterierten Lösungsmittel wurden von der Firma *Deutero* bezogen. Bei dem verwendeten Wasser handelte es sich in der Regel um destilliertes Wasser.

7.1.2 Temperatur

Die Raumtemperatur betrug in der Regel zwischen 20 und 25 °C. In Ausnahmefällen stieg diese jedoch auf bis zu 32 °C an.

7.1.3 Entfernen von Lösungsmitteln

Lösungsmittel wurden unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt. Die Temperatur des Wasserbads betrug zwischen 40 und 60 °C.

7.2 Chromatographie

7.2.1 Dünnschichtchromatographie (DC)

Die verwendeten DC-Platten waren mit Kieselgel 60 F_{254} beschichtete Aluminiumplatten, welche von der Firma *Macherey und Nagel* bezogen wurden. Zur Detektion der Substanzen wurde entweder UV-Licht (254 und 366 nm) oder die Färbereagenzien Cersulfat sowie Kaliumpermanganat verwendet.

7.2.2 Säulenchromatographie

Hierbei diente als stationäre Phase Kieselgel F_{254} (230–400 *mesh*), welches von der Firma *Fluka* bezogen wurde.

Angaben bezüglich des Laufmittels beziehen sich auf das Volumenverhältnis der eingesetzten Lösungsmittel.

Zur Abschätzung der von der Substanz zurückgelegten Stecke wurde vor dem Auftragen der Substanzen Toluol auf die stationäre Phase aufgetragen und einsickern gelassen. Bevor das im Laufmittel gelöste Produkt aufgetragen wurde, wurde reines Laufmittel aufgetragen und in die stationäre Phase einsickern gelassen, um ein Lösen der Substanzen im Toluol zu vermeiden.

7.3 Analytik

7.3.1 NMR-Spektroskopie

Die NMR-Spektren wurden mit den NMR-Spektrometern *Avance III HD 600 MHz*, *Avance I 500 MHz, Avance III HD 400 MHz* oder *FourierHD 300 MHz* von der Firma *Bruker* aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen der Signale wurden auf die Verschiebung des nichtdeuterierten Restanteils der Lösungsmittel bezogen, welches, sofern nicht anders angegeben, Chloroform (^{1}H: δ = 7.26 ppm, ^{13}C: δ = 77.16 ppm) war. Die Auswertung der Spektren erfolgte mit den Programmen *MestReNova* von *Mestrelab Research S.L.* sowie *Topspin* von *Bruker*.

Bei ^{1}H-NMR-Spektren wurden die Kopplungskonstanten *J* in Hertz (Hz) angegeben. Die Multiplizitäten wurden mit *s* für Singulett, *d* für Dublett, *t* für Triplett, *q* für Quartett sowie *m* für Multiplett bezeichnet. Mehrfach aufgespaltene Signale ergaben Kombinationen der Bezeichnungen, wie z.B. *dd* für Dublett eines Dubletts.

^{13}C-NMR-Spektren wurden als CPD- (*Composite Pulse Decoupling*) oder als DEPTQ-Spektren (*Distorsionless Enhancement by Polarization Transfer including the detection of Quaternary nuclei*) aufgenommen. Bei den DEPTQ-Spektren wurde so phasiert, dass Signale von primären und tertiären Kohlenstoffatomen nach oben und die Signale von sekundären und quartären Kohlenstoffatomen nach unten gerichtet waren. Dies wurde mit u für *up* und d für *down* gekennzeichnet.

Für eine genaue Zuordnung der Signale in den ^{1}H- und ^{13}C-NMR-Spektren wurden zweidimensionale Spektren aufgenommen. Bei den zweidimensionalen Methoden handelte es sich um H,H-COSY- (*Correlation Spectroscopy*), HSQC- (*Heteronuclear Single Quantum Coherence*) und HMBC-Spektren (*Heteronuclear Multiple Bond Correlation*).

7.3.2 IR-Spektroskopie

Die IR-Spektren wurden mithilfe eines *ALPHA Platinum ATR-IR-Spektrometers* mit *Single reflection diamond crystal* aufgenommen. Die Auswertung erfolgte mit der Software *Opus*. Die Angabe der Banden erfolgte in Wellenzahlen [cm^{-1}] und die Intensitäten der Signale wurden mit den Buchstaben *s* für strong, *m* für medium und *w* für weak angegeben.

7.3.3 Massenspektrometrie

Wenn nicht anders angegeben, liegen die Massenspektren als ESI-MS-Spektren vor.
Die ESI-Spektren wurden mit dem Gerät *Agilent 6224 ESI-TOF* und die EI-Spektren mit dem Gerät *VG 70S EI* aufgenommen.

7.3.4 Schmelzpunktbestimmung

Die Schmelzpunkte wurden mit dem Gerät *Büchi M-565* ermittelt.

7.3.5 Optische Drehwerte

Die optischen Drehwerte wurden mit dem Gerät *P8000* Polarimeter der Firma *A. Krüss GmbH* bestimmt. Hierzu wurde der gemessene Drehwert in Gleichung 1 eingesetzt, um den jeweiligen spezifischen Drehwert zu berechnen.

$$[\alpha]_{\lambda}^{T} = \frac{\alpha \cdot 100}{c \cdot l} \qquad \text{(Gl. 1)}$$

In Gleichung 1 sind $[\alpha]_{\lambda}^{T}$ der spezifische Drehwert, T die Temperatur, λ die Wellenlänge des eingestrahlten Lichts, α der gemessene Drehwert, c die Konzentration des Analyten in $\frac{g}{100\ mL}$ und l die Länge der Küvette in dm.

7.4 Synthesen von Reagenzien

7.4.1 Synthese von Tetrapropylammoniumperruthenat (TPAP)[241]

Die Darstellung von Tetrapropylammoniumperruthenat erfolgte nach einer literaturbekannten Methode.[241]

7.4.2 Synthese von IBX[242]

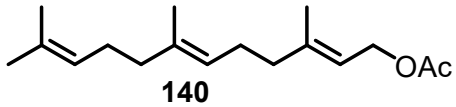
Die Darstellung von IBX erfolgte nach einer literaturbekannten Methode.[242]

7.4.3 Synthese von DESS-MARTIN-Periodinan [243]

Die Darstellung des DESS-MARTIN-Periodinans erfolgte nach einer literaturbekannten Methode.[243]

7.5 Synthesen Achillifolin

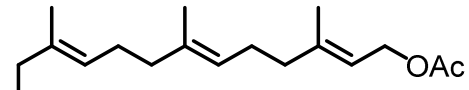
7.5.1 Darstellung von Farnesylacetat (140)



140

Die Darstellung von Farnesylacetat (**140**) erfolgte nach einer literaturbekannten Methode.[144]

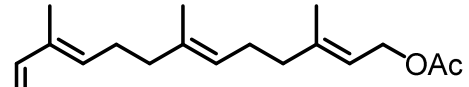
7.5.2 Hydroxylierung von Farnesylacetat (140)



141

Die Hydroxylierung von Farnesylacetat (**140**) erfolgte nach einer literaturbekannten Methode.[144]

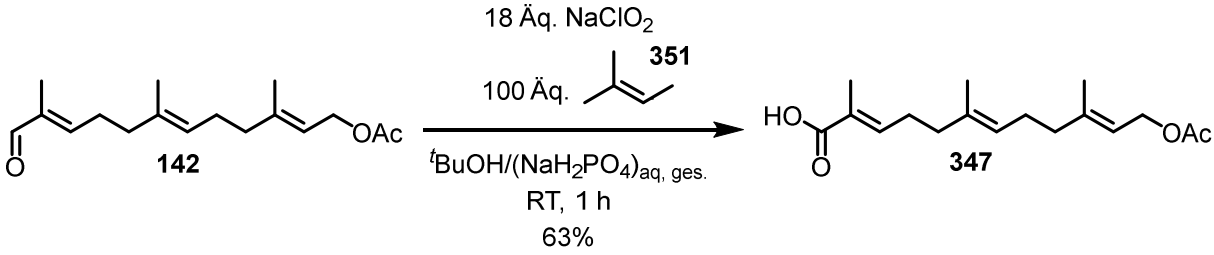
7.5.3 Darstellung von (2*E*,6*E*,10*E*)-3,7,11-Trimethyl-12-oxododeca-2,6,10-trien-1-ylacetat (142)



142

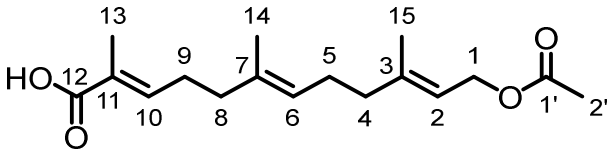
Die Darstellung von (2*E*,6*E*,10*E*)-3,7,11-Trimethyl-12-oxododeca-2,6,10-trien-1-ylacetat (**142**) erfolgte nach einer literaturbekannten Methode.[144]

7.5.4 Darstellung von (2*E*,6*E*,10*E*)-12-Acetoxy-2,6,10-trimethyldodeca-2,6,10-triensäure (347)



Für die Oxidation von **142** wurden davon 36.5 mg (0.131 mmol, 1.0 Äq.) in 2.6 mL (20 mL/mmol) *tert*-Butanol gelöst und mit 1.39 mL (918 mg, 13.1 mmol, 100 Äq.) 2-Methyl-2-buten sowie 1.31 einer gesättigten Natriumdihydrogencarbonatlösung versetzt. Unter Rühren bei Raumtemperatur wurden 852 µl (2.36 mmol, 18 Äq., 25% in Wasser) Natriumchlorit zugegeben. Nach einer Stunde Rühren bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser und Ethylacetat verdünnt. Die entstandenen Phasen wurden getrennt, die wässrige wurde dreimal mit je 10 mL Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde entfernt. Nach säulenchromatographischer (SiO_2, EA/PE 1:2) Reinigung wurden 24.3 mg (82.7 µmol, 63%) **347** als farbloses Öl erhalten.

Analytik:



^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm]: 6.88 (t, ^3J = 7.3 Hz, 1 H, H-10), 5.34 (t, ^3J = 7.1 Hz, 1 H, H-2), 5.13 (t, ^3J = 6.7 Hz, 1 H, H-6), 4.59 (d, ^3J = 7.1 Hz, 2 H, H-1), 2.29 (q, ^3J = 7.8 Hz, 2 H, H-9), 2.24–2.04 (m, 6 H, H-6,9,11), 2.05 (s, 3 H, H-2‘), 1.83 (s, 3 H, H-13), 1.70 (s, 3 H, H-15), 1.61 (s, 3 H, H-14).

^{13}C-APT-NMR (150 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm]: 173.2 (d, C-12), 171.3 (d, 1‘), 144.9 (u, C-10), 142.2 (d, C-11), 134.3 (d, C-7), 127.1 (d, C-3), 124.8 (u, C-2), 118.5 (u, C-6), 61.6 (d, C-1), 39.5 (d, C-4), 38.2 (d, C-8), 27.6 (d, C-9), 26.3 (d, C-5), 21.2 (u, C-2‘), 16.6 (u, C-15), 16.1 (u, C-14), 12.2 (u, C-13).

IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2955, 2924, 2853, 1732, 1688, 1459, 1377, 1264, 1235, 1185, 1098, 1081, 1024, 970, 895, 856, 825, 738, 705, 498.

MS (ESI): *m/z*: gefunden: 317.1728 ([2M+2Na]$^{2+}$), berechnet: 317.1724.

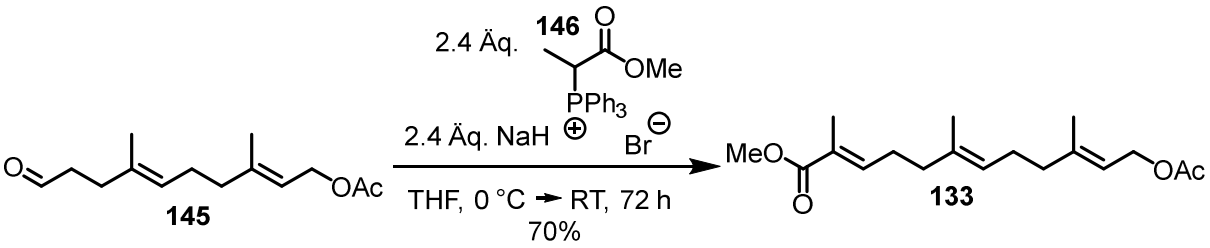
R_f = 0.13 (EA/PE 1:3).

7.5.5 Darstellung von (2*E*,6*E*,10*E*)-12-Acetoxy-2,6,10-trimethyldodeca-2,6,10-triensäuremethylester (133)

Variante 1:

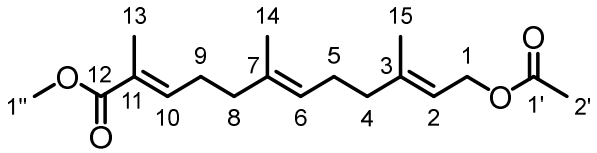
Die Darstellung von (2*E*,6*E*,10*E*)-12-Acetoxy-2,6,10-trimethyldodeca-2,6,10-triensäuremethylester (**133**) erfolgte zunächst nach einer literaturbekannten Methode.[144]

Variante 2:



9.8 mg (0.25 mmol, 2.4 Äq., 60%) Natriumhydrid wurden in 1 mL (4 mL/mmol) Tetrahydrofuran aufgenommen und bei 0 °C unter Stickstoffatmosphäre gerührt. Es erfolgte die Zugabe von 105 mg (245 µmol, 2.4 Äq.) **146**. Das Reaktionsgemisch wurde für 45 Minuten unter Stickstoffatmosphäre bei 0 °C gerührt. Anschließend erfolgte die Zugabe von 24.3 mg (0.102 mmol, 1.0 Äq.) **145**. Nach einer Reaktionszeit von 72 Stunden, in der sich die Temperatur von 0 °C auf Raumtemperatur erwärmte, wurde 1 mL gesättigte Ammoniumchloridlösung zugegeben. Es wurde dreimal mit je 5 mL Diethylether extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Nach säulenchromatographischer (SiO_2, EA/PE 1:5) Reinigung wurden 22.2 mg (72.0 µmol, 71%) **133** als farbloses Öl erhalten.

Analytik:



^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm]: 6.74 (t, ^3J = 7.3 Hz, 1 H, H-10), 5.34 (t, ^3J = 7.1 Hz, 1 H, H-2), 5.13 (t, ^3J = 6.9 Hz, 1 H, H-6), 4.59 (d, ^3J = 7.1 Hz, 2 H, H-1), 3.73 (s, 3 H, H-1‘‘),

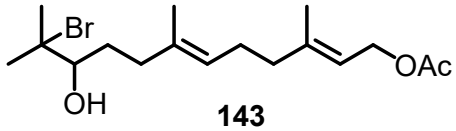
2.27 (q, ^3J = 7.5 Hz, 2 H, H-9), 2.13–2.04 (m, 6 H, H-4,5,8), 2.05 (s, 3 H, H-2‘), 1.83 (s, 3 H, H-13), 1.70 (s, 3 H, H-15), 1.61 (s, 3 H, H-14).

^{13}C-DEPTQ-NMR (100 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm]: 171.2 (d, C-1‘), 168.8 (d, C-12), 142.3 (u, C-10), 142.2 (d, C-11), 134.5 (d, C-3), 127.6 (d, C-7), 124.6 (u, C-2), 118.5 (u, C-6), 61.5 (d, C-1), 51.8 (u, C-1‘‘), 39.5 (d, C-4), 38.3 (d, C-8), 27.4 (d, C-9), 26.3 (d, C-5), 21.2 (u, C-2‘), 16.6 (u, C-15), 16.1 (u, C-14), 12.5 (u, C-13).

R_f = 0.5 (EA/PE 1:4).

Auf weitere Analytik wurde verzichtet, da die aufgenommenen ^{1}H-NMR- und ^{13}C-NMR-Spektren mit denen aus der Literatur übereinstimmen.[144]

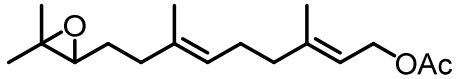
7.5.6 Darstellung von (2*E*,6*E*)-11-Bromo-10-hydroxy-3,7,11-trimethyldodeca-2,6-dien-1-ylacetat (143)



143

Die Darstellung von (2*E*,6*E*)-11-Bromo-10-hydroxy-3,7,11-trimethyldodeca-2,6-dien-1-ylacetat (**143**) erfolgte nach einer literaturbekannten Methode.[149]

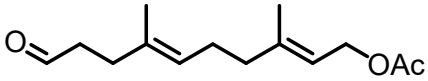
7.5.7 Darstellung von (2*E*,6*E*)-9-(3,3-Dimethyloxiran-2-yl)-3,7-dimethylnona-2,6-dien-1-ylacetat (144)



144

Die Darstellung von (2*E*,6*E*)-9-(3,3-Dimethyloxiran-2-yl)-3,7-dimethylnona-2,6-dien-1-ylacetat (**144**) erfolgte nach einer literaturbekannten Methode.[149]

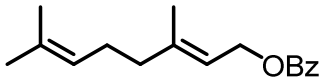
7.5.8 Darstellung von (2*E*,6*E*)-3,7-Dimethyl-10-oxodeca-2,6-dien-1-ylacetat (145)



145

Die Darstellung von (2*E*,6*E*)-3,7-Dimethyl-10-oxodeca-2,6-dien-1-ylacetat (**145**) erfolgte nach einer literaturbekannten Methode.[149]

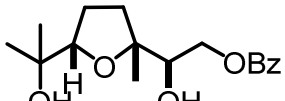
7.5.9 Darstellung von Geranylbenzoat (147)



147

Die Darstellung von Geranylbenzoat (**147**) erfolgte nach einer literaturbekannten Methode.[135]

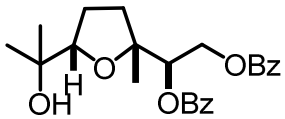
7.5.10 Darstellung von 2-Hydroxy-2-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-methyltetra-hydrofuran-2-yl)ethylbenzoat (148)



148

Die Darstellung von 2-Hydroxy-2-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-methyltetra-hydrofuran-2-yl)ethylbenzoat (**148**) erfolgte nach einer literaturbekannten Methode.[135]

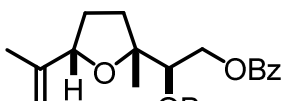
7.5.11 Darstellung von 1-(5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-2-methyltetra-hydrofuran-2-yl)ethan-1,2-diyldibenzoat (149)



149

Die Darstellung von 1-(5-(2-Hydroxypropan-2-yl)-2-methyltetra-hydrofuran-2-yl)ethan-1,2-diyldibenzoat (**149**) erfolgte nach einer literaturbekannten Methode.[135]

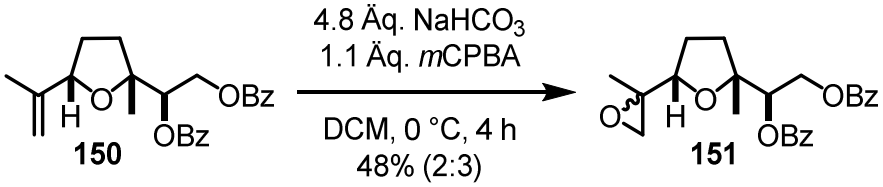
7.5.12 Darstellung von 1-(2-Methyl-5-(prop-1-en-2-yl)tetrahydrofuran-2-yl)ethan-1,2-diyldibenzoat (150)



150

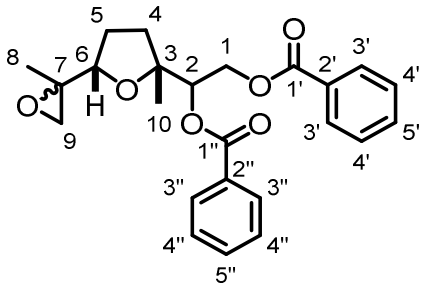
Die Darstellung von 1-(2-Methyl-5-(prop-1-en-2-yl)tetrahydrofuran-2-yl)ethan-1,2-diyldibenzoat (**150**) erfolgte nach einer literaturbekannten Methode.[135]

7.5.13 Darstellung von 1-(2-Methyl-5-(2-methyloxiran-2-yl)tetrahydrofuran-2-yl)ethan-1,2-diyldibenzoat (151)



50.0 mg (127 µmol, 1.0 Äq.) **150** wurden in 2.0 mL (16 mL/mmol) Dichlormethan gelöst und auf 0 °C gekühlt. Im Anschluss erfolgte die Zugabe von 51.1 mg (608 µmol, 4.8 Äq.) Natriumhydrogencarbonat sowie 48.1 mg (139 µmol, 1.1 Äq., 50%) *meta*-Chlorperbenzoesäure. Nachdem vier Stunden bei 0 °C gerührt wurde, wurde das Lösungsmittel entfernt. Nach säulenchromatographischer (SiO_2, EA/PE 1:3) Reinigung wurden 25.0 mg (61.0 µmol, 48%) des Produktes als Stereoisomerengemisch (2:3, bestimmt durch ^{1}H-NMR) als farbloses Öl erhalten.

Analytik:



Stereoisomer A:

^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm]: 8.11–8.07 (m, 2 H, H-3‘‘), 7.95–7.91 (m, 2 H, H-3‘), 7.57–7.53 (m, 1 H, H-5‘‘), 7.49 (m, 1 H, H-5‘), 7.44 (m, 2 H, H-4‘‘), 7.35 (m, 2 H, H-4‘), 5.59 (dd, ^3J = 8.8 Hz, ^3J = 2.7 Hz, 1 H, H-2), 4.74 (dd, ^2J = 12.0 Hz, ^3J = 2.7 Hz, 1 H, H-1a), 4.52 (dd, ^2J = 12.0 Hz, ^3J = 8.8 Hz, 1 H, H-1b), 3.98 (dd, ^3J = 7.1 Hz, 1 H, H-6), 2.92 (d, ^2J = 5.1 Hz, 1 H, H-8a), 2.56 (d, ^2J = 5.1 Hz, 1 H, H-8b), 2.19–2.12 (m, 1 H, H-4a), 2.11-2.05 (m, 1 H, H-5a), 2.01–1.92 (m, 1 H, H-5b), 1.80–1.71 (m, 1 H, H-4b), 1.39 (s, 3 H, H-10), 1.35 (s, 3 H, H-8).

^{13}C-DEPTQ-NMR (125 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm]: 166.5 (d, C-1‘), 166.1 (d, C-1‘‘), 133.2 (u, C-5‘‘), 133.1 (u, C-5‘), 130.2 (d, C-2‘‘), 130.0 (u, C-3‘‘), 129.9 (d, C-2‘), 129.8 (u, C-3‘), 128.5 (u, C-4‘), 128.4 (u, C-4‘‘), 83.7 (d, C-3), 80.1 (u, C-6), 76.5 (u, C-2), 64.2 (d, C-1), 57.8 (d, C-7), 51.4 (d, C-9), 34.8 (d, C-4), 28.5 (d, C-5), 23.9 (u, C-10), 18.0 (u, C-8).

Stereoisomer B:

^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm]: 8.11–8.07 (m, 2 H, H-3‘‘), 7.95–7.91 (m, 2 H, H-3‘), 7.57–7.53 (m, 1 H, H-5‘‘), 7.49 (m, 1 H, H-5‘), 7.44 (m, 2 H, H-4‘‘), 7.35 (m, 2 H, H-4‘), 5.61 (dd, ^3J = 8.8 Hz, ^3J = 2.7 Hz, 1 H, H-2), 4.77 (dd, ^2J = 12.0 Hz, ^3J = 2.7 Hz, 1 H, H-1a), 4.55 (dd, ^2J = 12.0 Hz, ^3J = 8.8 Hz, 1 H, H-1b), 3.91 (dd, ^3J = 8.2 Hz, ^3J = 6.3 Hz, 1 H, H-6), 2.81 (d, ^2J = 4.9 Hz, 1 H, H-8a), 2.65 (d, ^2J = 4.9 Hz, 1 H, H-8b), 2.19–2.12 (m, 1 H, H-4a), 2.11-2.05 (m, 1 H, H-5a), 2.01–1.92 (m, 1 H, H-5b), 1.80–1.71 (m, 1 H, H-4b), 1.39 (s, 3 H, H-10), 1.35 (s, 3 H, H-8).

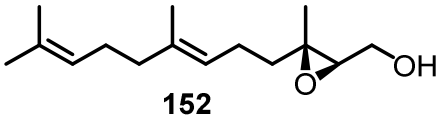
^{13}C-DEPTQ-NMR (125 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm]: 166.5 (d, C-1‘), 166.1 (d, C-1‘‘), 133.2 (u, C-5‘‘), 133.1 (u, C-5‘), 130.2 (d, C-2‘‘), 130.0 (u, C-3‘‘), 129.9 (d, C-2‘), 129.8 (u, C-3‘), 128.5 (u, C-4‘), 128.4 (u, C-4‘‘), 83.7 (d, C-3), 80.1 (u, C-6), 76.5 (u, C-2), 64.2 (d, C-1), 57.8 (d, C-7), 51.4 (d, C-9), 34.8 (d, C-4), 28.5 (d, C-5), 23.9 (u, C-10), 18.0 (u, C-8).

IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2971, 1717, 1450, 1272, 1259, 1096, 1067, 1025, 909, 708.

MS (ESI): *m/z*: gefunden: 411.1940 ([M+H]$^+$), berechnet: 411.1808.

R_f = 0.71 (EA/PE 1:3).

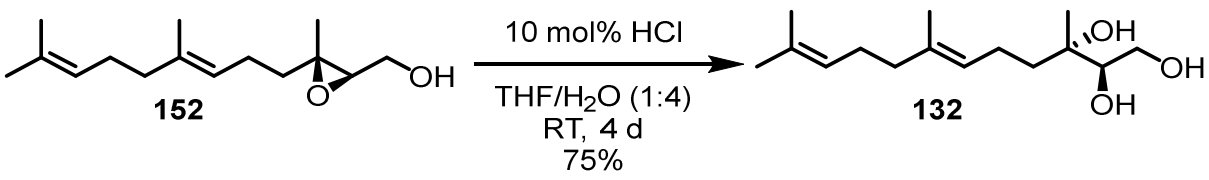
7.5.14 Darstellung von ((2*R*,3*R*)-3-((*E*)-4,8-Dimethylnona-3,7-dien-1-yl)-3-methyloxiran-2-yl)methanol (152)



152

Die Darstellung von ((2*R*,3*R*)-3-((*E*)-4,8-Dimethylnona-3,7-dien-1-yl)-3-methyl-oxiran-2-yl)methanol (**152**) erfolgte nach einer literaturbekannten Methode.[244]

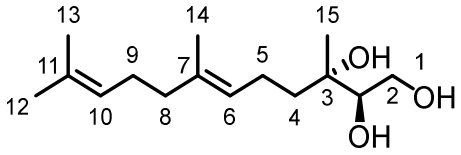
7.5.15 Darstellung von (2*R*,3*S*,*E*)-3,7,11-Trimethyldodeca-6,10-dien-1,2,3-triol (132)[245]



152 **132**

Für die Darstellung von **132** wurden 994 mg (4.17 mmol, 1.0 Äq.) **152** in 8.4 mL (2 mL/mmol) Tetrahydrofuran gelöst und mit 34.8 µL (417 µmol, 0.1 Äq., 12 M) Salzsäure, gelöst in 33.6 mL Wasser, versetzt. Nachdem vier Tage bei Raumtemperatur gerührt wurde, wurde fünfmal mit je 30 mL Ethylacetat extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Nach säulenchromatographischer (SiO_2, EA/PE 1:3 → 1:1 → EA) Reinigung wurden 806 mg (3.14 mmol, 75%) **132** als farbloses Öl erhalten.

Analytik:



^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): *δ* [ppm]: 5.13 (m, 1 H, H-10), 5.08 (m, 1 H, H-6), 3.71–3.63 (m, 2 H, H-1), 3.43 (dd, ^3J = 3.1 Hz, 1 H, H-2), 2.10–1.89 (m, 6 H, H-4,5,8), 1.61 (s, 3 H, H-12 oder H-13), 1.57–1.51 (m, 1 H, H-9a), 1.54 (s, 3 H, H-14), 1.53 (s, 3 H, H-12 oder H-13), 1.36–1.30 (m, 1 H, H-9b).

^{13}C-DEPTQ-NMR (100 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): *δ* [ppm]: 135.3 (d, C-7), 131.3 (d, C-11), 124.3 (u, C-10), 124.1 (u, C-6), 76.8 (u, C-2), 74.3 (d, C-3), 63.1 (d, C-1), 39.7 (d, C-5), 37.8 (d, C-9), 26.7 (d, C-4), 25.7 (u, C-12,13), 23.2 (u, C-15), 22.0 (d, C-8).16.0 (u, C-14).

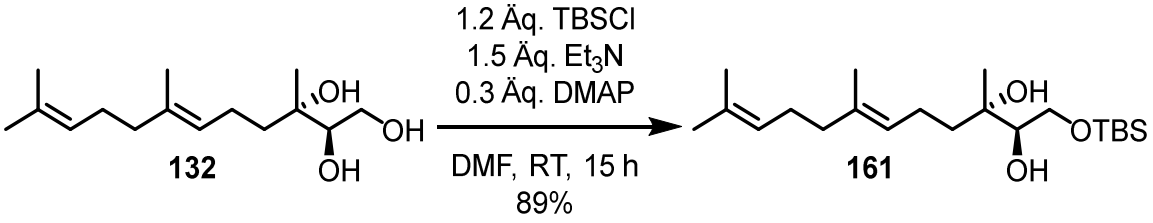
IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3388, 2966, 2925, 1754, 1661, 1438, 1410, 1385, 1257, 1186, 1090, 1063, 1030, 927, 880, 837, 803, 662, 589, 540.

MS (ESI): *m/z*: gefunden: 279.1981 ([M+Na]$^+$), berechnet: 279.1931.

$[\alpha]_D^{20}$=+4.0° (c = 1.00, $CHCl_3$).

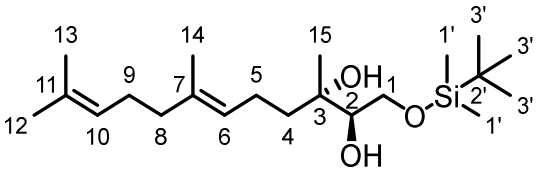
R_f = 0.15 (EA/PE 2:1).

7.5.16 Darstellung von (2*R*,3*S*,*E*)-1-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-3,7,11-trimethyldodeca-6,10-dien-2,3-diol (161)



Für die Schützung wurden 3.70 g (14.4 mmol, 1.0 Äq.) **132** in 144 mL (10 mL/mmol) *N*,*N*-Dimethylformamid gelöst und auf 0 °C gekühlt. Nach tropfenweiser Zugabe von 3.02 mL (2.19 g, 21.6 mmol, 1.5 Äq.) Triethylamin wurden außerdem 528 mg (4.32 mmol, 0.3 Äq.) DMAP sowie 2.61 g (17.3 mmol, 1.2 Äq.) *tert*-Butyldimethylsilylchlorid zugegeben. Nachdem 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt wurde, wurden 5 mL gesättigte Ammoniumchloridlösung zugegeben. Im Anschluss wurde dreimal mit je 35 mL Dichlormethan extrahiert, mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und die vereinigten organischen Extrakte über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde entfernt. Nach säulenchromatographischer (SiO_2, EA/PE 1:4) Reinigung wurden 4.73 g (12.8 mmol, 89%) **161** als farbloses Öl erhalten.

Analytik:



^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm]: 5.15–5.07 (m, 2 H, H-6,10), 3.79 (d, ^3J = 4.6 Hz, 2 H, H-1), 3.43 (t, ^3J = 4.6 Hz, 1 H, H-2), 2.20–1.96 (m, 6 H, H-5,8,9), 1.68 (s, 3 H, H-13), 1.61–1.55 (m, 1 H, H-4a), 1.61 (s, 3 H, H-12), 1.60 (s, 3 H, H-14), 1.47–1.40 (ddd, ^3J = 5.6 Hz, ^3J = 10.9 Hz, ^2J = 13.0 Hz, 1 H, H-4b), 1.22 (s, 3 H, H-15), 0.90 (s, 9 H, H-3‘), 0.09 (s, 6 H, H-1‘).

^{13}C-DEPTQ-NMR (100 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm]: 135.6 (d, C-11), 131.6 (d, C-7), 124.4 (u, C-6), 124.4 (u, C-10), 75.5 (u, C-2), 74.3 (d, C-3), 64.4 (d, C-1), 39.8 (d, C-5o.8o.9), 38.6 (d, C-4), 26.8 (d, C-5o.8o.9), 26.0 (u, C-3‘), 25.9 (u, C-13), 23.3 (u, C-15), 22.3 (d, C-5o.8o.9), 18.3 (d, C-2‘), 17.8 (u, C-14), 16.1 (u, C-12), -5.3, -5.4 (u, C-1‘).

IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3071, 3050, 2961, 2930, 2857, 1741, 1590, 1472, 1450, 1428, 1383, 1362, 1242,1189, 1111, 1068, 1007, 999, 938, 917, 873, 823, 778, 739, 700, 612, 504, 488.

MS (ESI): *m/z*: gefunden: 477.3207 ([M+H]$^+$), berechnet: 477.3183; gefunden: 499.3018 ([M+Na]$^+$), berechnet: 499.3003.

$[\alpha]_D^{20}$=+5.25° (c = 1.00, $CHCl_3$).

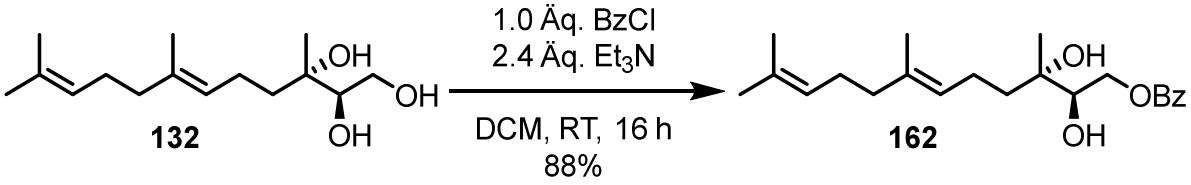
R_f = 0.24 (EA/PE 1:40).

7.5.17 Darstellung von (2*R*,3*S*,*E*)-2,3-Dihydroxy-3,7,11-trimethyldodeca-6,10-dien-1-ylbenzoat (162)

Variante 1:

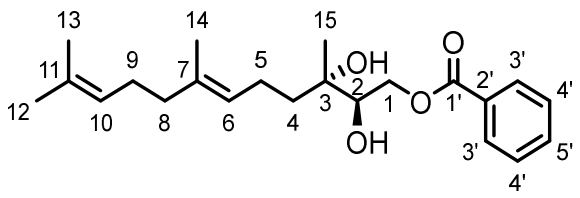
Die Darstellung von (2*R*,3*S*,*E*)-2,3-Dihydroxy-3,7,11-trimethyldodeca-6,10-dien-1-ylbenzoat (**162**) erfolgte zunächst nach einer literaturbekannten Methode.[163]

Variante 2:



Für die Synthese von **162** wurden 4.2 g (16 mmol, 1.0 Äq.) **132** in 160 mL (10 mL/mmol) Dichlormethan aufgenommen und mit 2.8 mL (2.2 g, 40 mmol, 2.4 Äq.) Triethylamin versetzt. Nachdem auf 0 °C gekühlt wurde, wurden unter starkem Rühren 2.7 mL (3.3 g, 16 mmol, 1.0 Äq.) Benzoylchlorid zugegeben. Im Anschluss wurde für 16 Stunden im tauenden Eisbad gerührt, bevor mit gesättigter Ammoniumchloridlösung versetzt wurde. Die entstandenen Phasen wurden getrennt, die wässrige fünfmal mit je 100 mL Dichlormethan extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Nach säulenchromatographischer (SiO_2, EA/PE 1:3) Reinigung wurden 5.0 g (14 mmol, 88%) **162** als farbloses Öl erhalten.

Analytik:



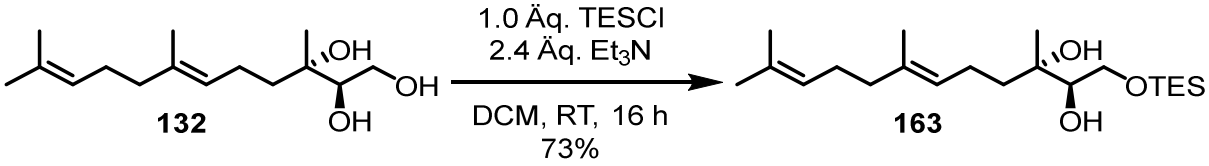
^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm]: 8.06–8.04 (m, 2 H, H-3‘), 7.59–7.56 (m, 1 H, H-5‘), 7.46–7.43 (m, 2 H, H-4‘), 5.17–5.05 (m, 2 H, H-6,10), 4.56 (dt, ^3J = 2.5 Hz, ^2J = 11.3 Hz, 1 H, H-1a), 4.36 (ddd, ^3J = 8.2 Hz, ^2J = 10.1 Hz, ^3J = 15.9 Hz, 1 H, H-1b), 3.84 (ddd, ^3J = 2.8 Hz, ^3J = 8.3 Hz, ^3J = 13.6 Hz, 1 H, H-2), 2.22–2.11 (m, 2 H, H-5), 2.07–2.04 (m, 2 H, H-9), 2.00–1.97 (m, 2 H, H-8), 1.76–1.70 (m, 1 H, H-4a), 1.68 (s, 3 H, H-12), 1.63 (s, 3 H, H-14), 1.60 (s, 3 H, H-13), 1.52–1.46 (m, 1 H, H-4b), 1.27 (s, 3 H, H-15).

^{13}C-DEPTQ-NMR (125 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm]: 167.2 (d, C-1‘), 136.1 (d, C-7), 133.3 (u, C-5‘), 131.6 (d, C-11), 130.0 (u, C-3‘), 129.9 (d, C-2‘), 128.6 (u, C-4‘), 124.3 (u, C-10), 124.1 (u, C-6), 76.1 (u, C-2), 73.9 (d, C-3), 66.5 (d, C-1), 39.8 (d, C-8), 37.3 (d, C-4), 26.7 (d, C-9), 25.8 (u, C-12), 22.1 (u, C-5), 17.8 (u, C-14), 16.1 (u, C-13).

***R*$_f$** = 0.15 (EA/PE 1:3).

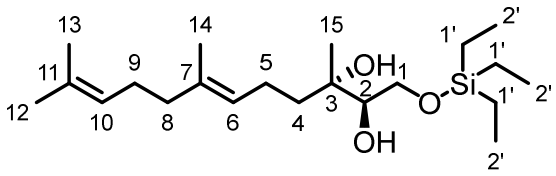
Auf weitere Analytik wurde verzichtet, da das aufgenommene ^{1}H-NMR-Spektrum sowie das ^{13}C-NMR-Spektrum mit denen aus der Literatur übereinstimmen.[163]

7.5.18 Darstellung von (2*R*,3*S*,*E*)-3,7,11-Trimethyl-1-((triethylsilyl)oxy)dodeca-6,10-dien-2,3-diol (163)



Für die Schützung mittels TES-Gruppe wurden 0.52 g (2.0 mmol, 1.0 Äq.) **132** in 20 mL (10 mL/mmol) Dichlormethan gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es erfolgte die Zugabe von 0.65 mL (0.51 g, 4.7 mmol, 2.4 Äq.) Triethylamin sowie 0.33 mL (0.30 g, 2.0 mol, 1.0 Äq.) Triethylsilylchlorid. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmt und für 16 Stunden bei dieser Temperatur gerührt, bevor mit gesättigter Ammoniumchloridlösung versetzt wurde. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase dreimal mit je 10 mL Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde säulenchromatographisch (SiO_2, EA/PE 1:6) gereinigt. Es wurden 0.60 g (1.4 mmol, 73%) eines farblosen Öls erhalten.

Analytik:



^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 5.12 (t, ^3J = 6.4 Hz, 1 H, H-10), 5.07 (t, ^3J = 6.0 Hz, 1 H, H-6), 3.80–3.74 (m, 2 H, H-1), 3.44–3.41 (m, 1 H, H-2), 2.88 (bs, 1 H, -OH), 2.81 (bs, 1 H, -OH), 2.18–2.10 (m, 1 H, H-5a), 2.07–2.02 (m, 3 H, H-5b,9), 2.00–1.95 (m, 2 H, H-8), 1.67 (s, 3 H, H-12o.13), 1.60 (s, 3 H, H-14), 1.59 (s, 3 H, H-12o.13), 1.59–1.55 (m, 1 H, 4a), 1.42 (dd, ^3J = 5.6 Hz, ^3J = 11.4 Hz, ^3J = 13.6 Hz, 1 H, H-4b), 1.21 (s, 3 H, H-15), 0.96 (t, ^3J = 7.6 Hz, 9 H, H-2‘), 0.62 (q, ^3J = 7.1 Hz, 6 H, H-1‘).

^{13}C-DEPTQ-NMR (125 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 135.5 (d, C-7), 131.5 (d, C-11), 124.4 (u, C-6,10), 75.5 (u, C-2), 74.2 (d, C-3), 63.9 (d, C-1), 39.8 (d, C-8), 38.5 (d, C-4), 26.8 (d, C-9), 25.8 (u, C-12o.13), 23.2 (u, C-15), 22.2 (d, C-5), 17.8 (u, C-12o.13), 16.1 (u, C-14), 6.8 (u, C-2‘), 4.4 (d, C-1‘).

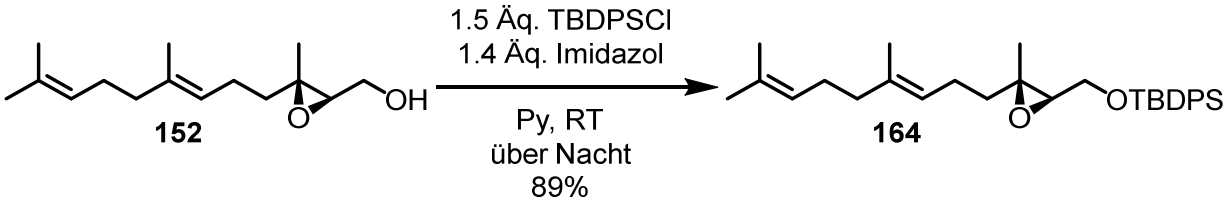
IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3446, 2956, 2913, 2877, 2075, 1729, 1671, 1457, 1413, 1377, 1239, 1183, 1102, 1068, 1004, 974, 886, 816, 728, 673, 536, 397.

MS (ESI): *m/z*: gefunden: 371.0989 ([M+H]$^+$), berechnet: 371.2976.

$[\alpha]_D^{20}$ = +8.2° (c = 1.0 , $CHCl_3$).

***R*$_f$** = 0.68 (EA/PE 1:3).

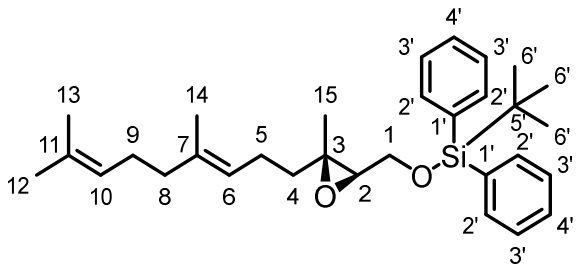
7.5.19 Darstellung von *tert*-Butyl(((2*R*,3*R*)-3-((*E*)-4,8-dimethylnona-3,7-dien-1-yl)-3-methyloxiran-2-yl)methoxy)diphenylsilan (164)



Für die Schützung als Silyl-Ether wurden 1.34 g (5.60 mmol, 1.0 Äq.) **152** in 56 mL (10 mL/mmol) Pyridin gelöst und mit 2.2 mL (2.3 g, 8.4 mmol, 1.5 Äq.) TBDPS-Chlorid sowie 534 mg (7.84 mmol, 1.4 Äq.) Imidazol versetzt. Nachdem für eine Nacht bei Raumtemperatur

gerührt wurde, wurde das Gemisch mit 30 mL Ethylacetat verdünnt und mit 10%iger Kupfer(II)sulfat-Lösung, Wasser und anschließend mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden dreimal mit je 30 mL Ethylacetat extrahiert. Die organischen Extrakte wurden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde entfernt. Nach säulenchromatographischer (SiO_2, EA/PE 1:40 → 1:30 → 1:25 → 1:20 → 1:10) Reinigung wurden 2.39 g (5.01 mmol, 89%) **164** als farbloses Öl erhalten.

Analytik:



^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): *δ* [ppm]: 7.70–7.67 (m, 4 H, H-2‘), 7.46–7.36 (m, 6 H, H-3‘,4‘), 5.13–5.07 (m, 2 H, H-6,10), 3.77 (qd, ^3J = 5.5 Hz, ^2J = 11.6 Hz, 2 H, H-1), 3.00 (t, ^3J = 5.3 Hz, 1 H, H-2), 2.11–1.94 (m, 6 H, H-5,8,9,), 1.68 (s, 3 H, H-12o.13), 1.67–1.63 (m, 1 H, H-4a), 1.60 (s, 3 H, H-12o.13,14), 1.44 (ddd, ^3J = 8.0 Hz, ^3J = 10.0 Hz, ^2J = 13.6 Hz, 1 H, H-4b), 1.13 (s, 3 H, H-15).

^{13}C-DEPTQ-NMR (100 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): *δ* [ppm]: 135.8 (d, C-7), 135.8 (u, C-2’), 135.7 (u, C-2’), 133.7 (d, C-1‘), 133.4 (d, C-1‘), 131.5 (d, C-11), 129.9 (u, C-4‘), 127.9 (u, C-3‘), 124.4 (u, C-10), 123.6 (u, C-6), 63.1 (u, C-2), 63.1 (d, C-1), 60.7 (d, C-3), 39.8 (d, C-5o.8o.9), 38.7 (d, C-4), 26.9 (u, C-6‘), 26.8 (d, C-5o.8o.9), 25.9 (u, C-12o.13), 23.8 (d, C-5o.8o.9), 19.4 (d, C-5‘), 17.8 (u, C-12o.13o.14), 16.9 (u, C-15), 16.1 (u, C-12o.13o.14).

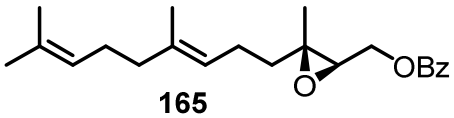
IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3071, 3050, 2961, 2930, 2857, 1741, 1590, 1472, 1450, 1428, 1383, 1362, 1242,1189, 1111, 1068, 1007, 999, 938, 917, 873, 823, 778, 739, 700, 612, 504, 488.

MS (ESI): *m/z*: gefunden: 477.3207 ($[M+H]^+$), berechnet: 477.3183; gefunden: 499.3018 ($[M+Na]^+$), berechnet: 499.3003.

$[\alpha]_D^{20}$ = -9.8° (c = 1.0, $CHCl_3$).

R_f = 0.24 (EA/PE 1:40).

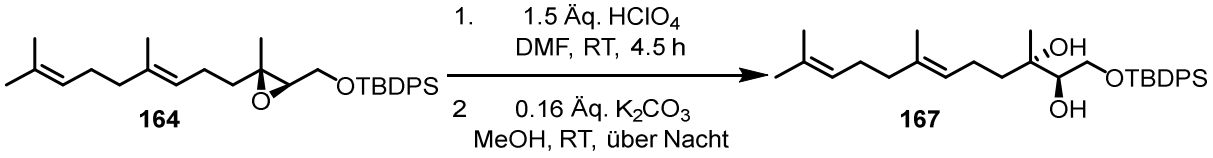
7.5.20 Darstellung von ((2*R*,3*R*)-3-((*E*)-4,8-Dimethylnona-3,7-dien-1-yl)-3-methyl-oxiran-2-yl)methylbenzoat (165)



165

Die Darstellung von ((2*R*,3*R*)-3-((*E*)-4,8-Dimethylnona-3,7-dien-1-yl)-3-methyl-oxiran-2-yl)methylbenzoat (**165**) erfolgte zunächst nach einer literaturbekannten Methode.[163]

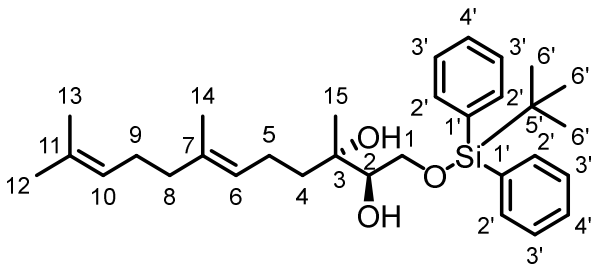
7.5.21 Darstellung von (2*R*,3*S*,*E*)-1-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)-3,7,11-trimethyldodeca-6,10-dien-2,3-diol (167)



164 **167**

Für die Öffnung des Epoxids wurden 1.53 g (3.22 mmol, 1.0 Äq.) **164** in 6.5 mL (2 mL/mmol) *N*,*N*-Dimethylformamid gelöst und auf 0 °C gekühlt. Daraufhin erfolgte die tropfenweise Zugabe von 450 µL (485 mg, 4.83 mmol, 1.5 Äq., 70% in Wasser) Perchlorsäure. Anschließend wurde für fünfeinhalb Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bevor mit 18 mL Ethylacetat verdünnt wurde. Nachdem das Reaktionsgemisch mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung, Wasser und mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen wurde, wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wurde in 6.5 mL (2 mL/mmol) Methanol aufgenommen, mit 71.2 mg (515 µmol, 16 mol%) Kaliumcarbonat versetzt, für 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und das Lösungsmittel entfernt. Nach säulenchromatographischer (SiO_2, EA/PE 1:10 → 1:5 → 1:3) Reinigung wurden 870 mg (1.76 mmol, 55%) eines farblosen Öls erhalten. Daneben konnten 250 mg (1.04 mmol, 32%) HO-Si^{t}Bu(Ph)$_2$ als weißer Feststoff erhalten werden.

Analytik:



^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm]: 7.70–7.65 (m, 4 H, H-2‘), 7.47–7.43 (m, 2 H, H-4‘), 7.43–7.38 (m, 4 H, H-3‘), 5.11–5.04 (m, 2 H, H-6,10), 3.86–3.77 (m, 2 H, H-1), 3.50 (dd, ^3J = 3.6 Hz, ^3J = 6.2 Hz, 1 H, H-2), 3.05–2.77 (bs, 1 H, -OH), 2.77–2.50 (bs, 1 H, -OH), 2.14–2.02 (m, 3 H, H-5a,8a,9a), 2.00–1.92 (m, 3 H, H-5b,8b,9b), 1.67 (s, 3 H, H-13, 1.60 (s, 3 H, H-12), 1.59–1.52 (m, 1 H, H-4a), 1.56 (s, 3 H, H-7), 1.36 (ddd, ^3J = 5.4 Hz, ^3J = 11.4 Hz, ^2J = 13.8 Hz, 1 H, H-4b), 1.19 (s, 3 H, H-15), 1.07 (s, 9 H, H-6‘).

^{13}C-DEPTQ-NMR (150 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm]: 135.7 (u, C-2‘), 135.5 (d, C-7), 132.9 (d, C-1‘), 132.7 (d, C-1‘), 131.5 (d, C-11), 130.1 (u, C-4‘), 128.0 (u, C-3‘), 124.4 (u, C-10), 124.3 (u, C-6), 76.0 (u, C-2), 74.1 (d, C-3), 65.0 (d, C-1), 39.8 (d, C-8), 38.3 (d, C-4), 27.0 (u, C-6‘), 26.8 (d, C-9), 25.8 (u, C-13), 23.3 (u, C-15), 22.2 (d, C-5), 19.3 (d, C-5‘), 17.8 (u, C-12), 16.1 (u, C-14).

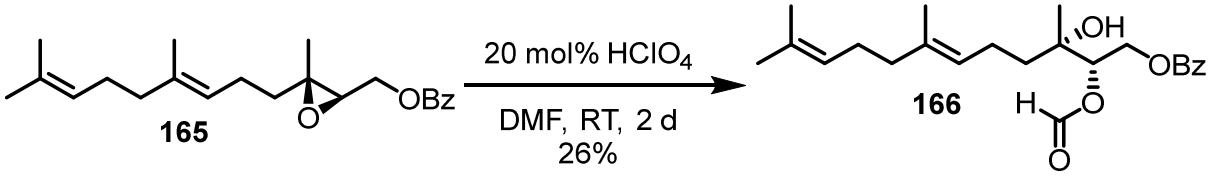
IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3474, 3071, 3049, 2961, 2930, 2857, 1590, 1471, 1462, 1428, 1376, 1362, 1239, 1187, 1109, 1066, 998, 938, 884, 822, 738, 700, 613, 503, 488, 432.

MS (ESI): *m/z*: gefunden: 517.3138 ([M+Na]$^+$), berechnet: 517.3114.

$[\alpha]_D^{20}$ = -2.8° (c = 1.0, $CHCl_3$).

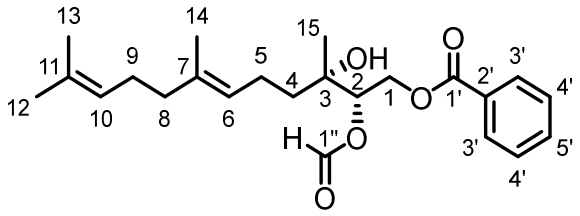
R_f = 0.54 (EA/PE 1:3).

7.5.22 Darstellung von (2*R*,3*R*,*E*)-3-(Formyloxy)-2-hydroxy-3,7,11-trimethyl-dodeca-6,10-dien-1-yl benzoat (166)



Für die Darstellung von **166** wurden 1.34 g (3.91 mmol, 1.0 Äq.) **165** in 8 mL (2 mL/mmol) *N*,*N*-Dimethylformamid gelöst, auf 0 °C gekühlt und tropfenweise mit 74.6 µL (80.4 mg, 800 µmol, 0.2 Äq., 70% in Wasser) Perchlorsäure versetzt. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wurde für zwei Tage bei dieser Temperatur gerührt, bevor gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung zugegeben wurde. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 15 mL Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Nach säulenchromatographischer (SiO_2, EA/PE 1:6 → 1:3) Reinigung wurden 390 mg (1.00 mmol, 26%) **165** als farbloses Öl erhalten.

Analytik:



^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 8.21 (s, 1 H, H-1‘‘), 8.00 (d, ^{3}J = 8.2 Hz, 2 H, H-3‘), 7.56 (t, ^{3}J = 6.5 Hz, 1 H, H-5‘), 7.43 (t, ^{3}J = 8.2 Hz, 2 H, H-4‘), 5.38 (dd, ^{3}J = 2.6 Hz, ^{3}J = 8.7 Hz, 1 H, H-2), 5.15 (t, ^{3}J = 6.8 Hz, 1 H, H-6), 5.07 (t, ^{3}J = 6.7 Hz, 1 H, H-10), 4.74 (dd, ^{3}J = 2.5 Hz, ^{2}J = 12.1 Hz, 1 H, H-1a), 4.45 (dd, ^{3}J = 8.7 Hz, ^{2}J = 12.1 Hz, 1 H, H-1b), 2.16 (q, ^{3}J = 7.6 Hz, 2 H, H-5), 2.09 (q, ^{3}J = 7.0 Hz, 2 H, H-9), 2.01–1.98 (m, 2 H, H-8), 1.72–1.66 (m, 1 H, H-4a), 1.68 (s, 3 H, 12o.13), 1.64 (s, 3 H, H-14), 1.62–1.58 (m, 1 H, H-4b), 1.60 (s, 3 H, H-12o.13), 1.30 (s, 3 H, H-15).

^{13}C-DEPTQ-NMR (100 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 166.5 (d, C-1‘), 160.3 (d, C-1‘‘), 133.3 (u, C-5‘), 131.7 (d, C-7), 131.7 (d, C-11), 129.8 (u, C-3‘), 128.6 (u, C-4‘), 124.3 (u, C-10), 123.6 (u, C-6), 75.9 (u, C-2), 73.4 (d, C-3), 63.6 (d, C-1), 39.8 (d, C-8), 38.4 (d, C-4), 26.7 (d, C-9), 25.9 (u, C-12o.13), 23.6 (u, C-15), 22.1 (d, C-5), 17.9 (u, C-12o.13), 16.2 (u, C-14).

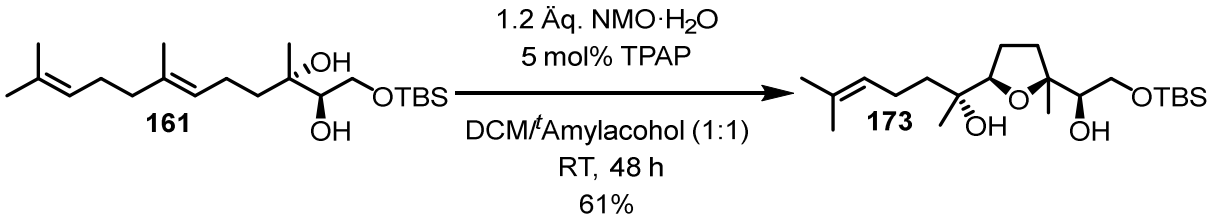
IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3485, 2924, 2854, 1722, 1603, 1585, 1451, 1378, 1340, 1316, 1272, 1165, 1116, 1070, 1027, 976, 864, 838, 805, 739, 711, 687, 535.

MS (ESI): *m/z*: gefunden: 411.2167 ([M+Na]$^{+}$), berechnet: 411.2142.

$[\alpha]_D^{20}$= +12.5° (c = 0.16, $CHCl_3$).

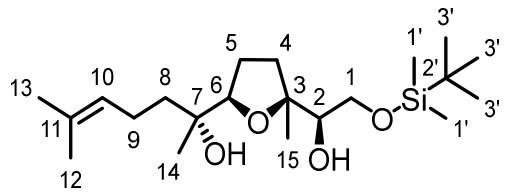
***R*$_f$** = 0.42 (EA/PE 1:40).

7.5.23 Darstellung von (*R*)-2-((2*R*,5*S*)-5-((*R*)-2-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-1-hydroxyethyl)-5-methyltetrahydrofuran-2-yl)-6-methylhept-5-en-2-ol (173)



Für die oxidative Cyclisierung wurden 59.2 mg (160 µmol, 1.0 Äq.) **161** in 1.6 mL (10 mL/mmol) eines 1:1-Gemisches aus Dichlormethan und *tert*-Amylalkohol gelöst. Die Lösung wurde mit 2.8 mg (8.0 µmol, 5 mol%) TPAP sowie 26.0 mg (192 µmol, 1.2 Äq.) NMO-Monohydrat versetzt. Das Gemisch wurde für 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bevor 2 mL 2-Propanol zugegeben wurden und für weitere 15 Minuten gerührt wurde. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde säulenchromatographisch (SiO_2, EA/PE 1:10 → 1:5) gereinigt und es wurden 37.7 mg (97.6 µmol, 61%) **173** als farbloses Öl erhalten.
Die Reaktion wurde unter identischen Bedingungen bis zu einem Maßstab von 8.35 mmol durchgeführt, wobei vergleichbare Ausbeuten (bis zu 59%) erzielt wurden.

Analytik:



^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm]: 5.16–5.11 (m, 1 H, H-10), 3.86 (t, ^3J = 7.3 Hz, 1 H, H-6), 3.74–3.66 (m, 2 H, H-1), 3.49 (dd, ^3J = 7.9 Hz, ^3J = 9.7 Hz, 1 H, H-2), 2.51 (bs, 2 H, -OH), 2.19 (ddd, ^3J = 6.8 Hz, ^3J = 8.1 Hz, ^2J = 12.1 Hz, 1 H, H-4a), 2.09–1.97 (m, 3 H, H-5a,9), 1.93–1.85 (m, 1 H, 5b), 1.67 (s, 3 H, H-12 oder 13), 1.65–1.59 (m, 1 H, H-8a), 1.61 (s, 3 H, H-12 oder 13), 1.54–1.47 (m, 2 H, H-4b,8b), 1.14 (s, 3 H, H-14), 1.05 (s, 3 H, H-15), 0.90 (s, 9 H, H-3‘), 0.08 (s, 6 H, H-1‘).

^{13}C-DEPTQ-NMR (125 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm]: 131.4 (d, C-11), 125.0 (u, C-10), 84.4 (d, C-6), 83.8 (u, C-1), 77.4 (d, C-7), 76.9 (u, C-2), 73.6 (d, C-3), 64.0 (d, C-6), 40.4 (d, C-4 oder 8), 32.9 (d, C-4 oder 8), 26.6 (d, C-5), 26.0 (u, C-3‘), 25.8 (u, C-12 oder 13), 23.7 (u, C-14), 22.8 (d, C- 9), 22.0 (u, C-15), 17.8 (u, C-12 oder 13), -5.3 (u, C-1‘).

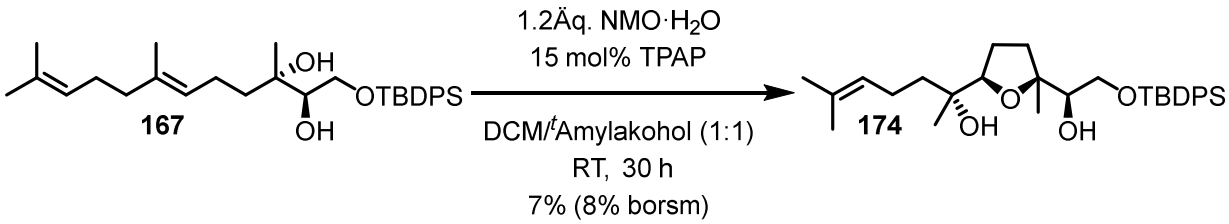
IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3071, 3050, 2961, 2930, 2857, 1741, 1590, 1472, 1450, 1428, 1383, 1362, 1242,1189, 1111, 1068, 1007, 999, 938, 917, 873, 823, 778, 739, 700, 612, 504, 488.

MS (ESI): *m/z*: gefunden: 477.3207 ([M+H]$^+$), berechnet: 477.3183; gefunden: 499.3018 ([M+Na]$^+$), berechnet: 499.3003.

[α]$_D^{20}$ = -3.8° (c = 1.00, $CHCl_3$).

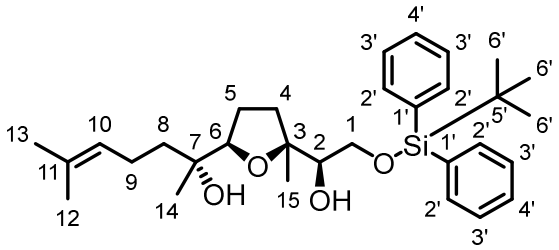
R_f = 0.35 (EA/PE 1:3).

7.5.24 Darstellung von (*R*)-2-((2*R*,5*S*)-5-((*R*)-2-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)-1-hydroxyethyl)-5-methyltetrahydrofuran-2-yl)-6-methylhept-5-en-2-ol (174)



Für die oxidative Cyclisierung wurden 123 mg (248 µmol, 1.0 Äq.) **167** in 2.5 mL (10 mL/mmol) eines 1:1-Gemisches aus Dichlormethan und ^{t}Amylalkohol gelöst und mit 13.1 mg (37.2 µmol, 15 mol%) TPAP sowie 40.2 mg (297 µmol, 1.2 Äq.) NMO-Monohydrat versetzt. Nach 24-stündigem Rühren bei Raumtemperatur erfolgte die Zugabe von 2 mL 2-Propanol. Nachdem für weitere 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt wurde, wurde über Kieselgur filtriert, das Lösungsmittel entfernt und anschließend wurde säulenchromatographisch (SiO_2, EA/PE 1:9 → 1:7 → 1:6 → 1:4) gereinigt. Es konnten 8.3 mg (16 µmol, 7% (8% borsm)) des **174** als farbloses Öl isoliert und 27.9 mg (56.4 µmol, 23%) Startmaterial reisoliert werden.

Analytik:



^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm]: 7.73–7.71 (m, 4 H, H-2‘), 7.68–7.66 (m, 2 H, H-4‘), 7.42–7.40 (m, 4 H, H-3‘), 5.14–5.11 (m, 1 H, H-10), 3.83 (t, ^3J = 7.4 Hz, 1 H, H-2),

3.76–3.72 (m, 2 H, H-1), 3.58–3.54 (m, 1 H, H-6), 2.19–1.96 (m, 5 H, H-5a,8,9), 1.89–1.82 (m, 1 H, H-5b), 1.68 (s, 3 H, H-14), 1.61 (s, 3 H, H-15), 1.60–1.57 (m, 1 H, H-4a), 1.51–1.43 (m, 1 H, H-4b), 1.07 (s, 9 H, H-6‘), 1.04, 1.03 (2 s, 6 H, H-12,13).

^{13}C-DEPTQ-NMR (125 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm]: 135.7 (u, C-4‘), 135.4 (d, C-1‘), 134.9 (u, C-2‘), 133.0 (d, C-7), 131.3 (d, C-11), 129.8 (u, C-10), 127.9 (u, C-3‘), 84.2 (d, C-6), 83.7 (u, C-2), 73.6 (d, C-3), 64.9 (d, C-1), 40.3 (d, C-8), 32.9 (d, C-9), 27.0 (u, C-12,13), 26.7 (u, C-2‘), 26.6 (d, C-4), 23.6 (u, C-15), 22.7 (d, C-5), 22.0 (u, C-14), 18.2 (d, C-5‘).

IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3395, 3071, 2958, 2928, 2856, 1428, 1376, 1113, 702, 505.

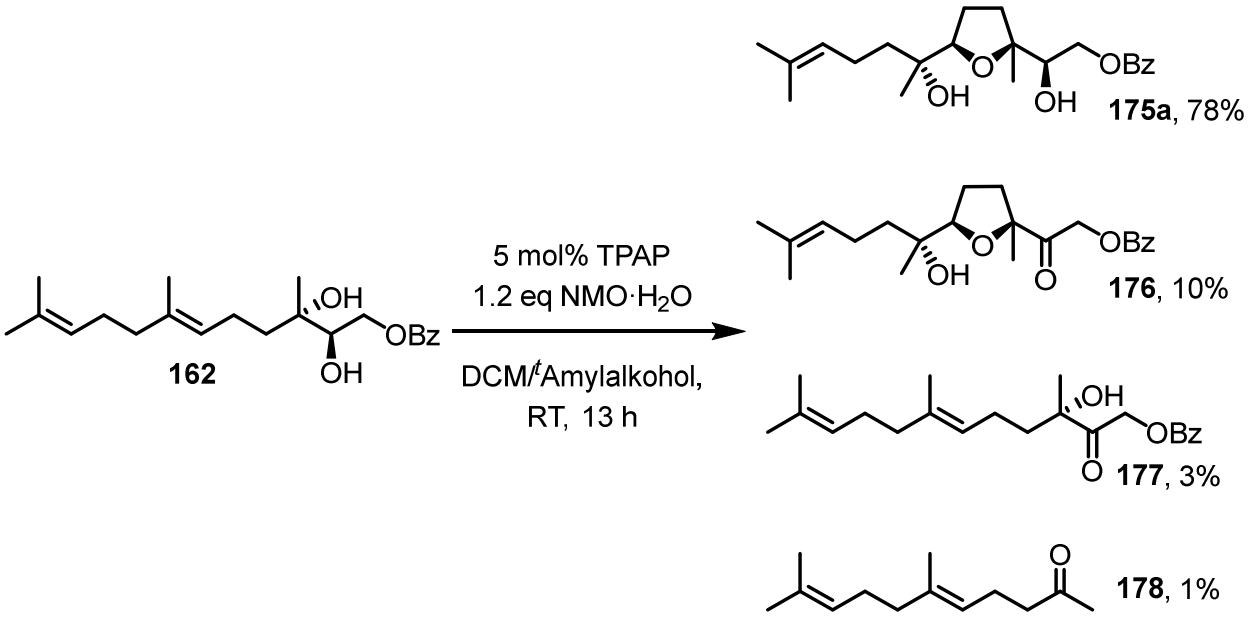
MS (ESI): *m/z*: gefunden: 549.3096 ([M+K]$^+$), berechnet: 549.2797.

R_f = 0.66 (EA/PE 1:3).

$[\alpha]_D^{20}$ = +9.92° (c = 0.645, $CHCl_3$).

7.5.25 Darstellung von (*R*)-2-Hydroxy-2-((2*S*,5*R*)-5-((*R*)-2-hydroxy-6-methylhept-5-en-2-yl)-2-methyltetrahydrofuran-2-yl)ethylbenzoat (175a)

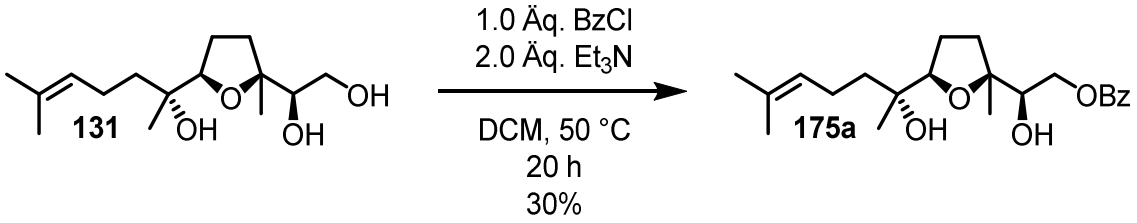
Variante 1:



Für die oxidative Cyclisierung wurden 250 mg (693 µmol, 1.0 Äq.) des **162** in 8.0 mL (12 mL/mmol) eines 1:1-Gemisches aus mit Wasser gesättigtem Dichlormethan und ^{t}Amylalkohol gelöst und mit 112 mg (832 µmol, 1.2 Äq.) *N*-Methyl-morpholin-*N*-oxid

Monohydrat sowie mit 12.2 mg (34.7 µmol, 5 mol%) TPAP versetzt. Nach 13 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurden 10 mL 2-Propanol zugegeben und für 30 Minuten gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und nach säulenchromatographischer (SiO_2, EA/PE 1:3) Reinigung wurden 204 mg (541 µmol, 78%) **175a** als farbloses Öl erhalten. Daneben wurden 26.1 mg (69.4 µmol, 10%) **176**, 7.8 mg (20.8 µmol, 3%) **177** sowie 2.6 mg (6.9 µmol, 1%) **178** jeweils als farbloses Öl erhalten.
Die Reaktion wurde unter identischen Bedingungen bis zu einem Maßstab von 0.99 mmol durchgeführt, wobei vergleichbare Ausbeuten (bis zu 65%) erzielt wurden.

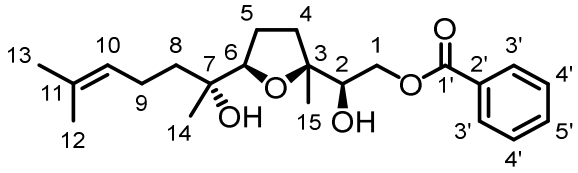
Variante 2:



Für die Schützung als Benzoat wurden 24.8 mg (91.0 µmol, 1.0 Äq.) **131** in 2 mL (22 mL/mmol) Dichlormethan gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es wurden 25.4 µL (18.4 mg, 182 µmol, 2.0 Äq.) Triethylamin und 10.6 µL (12.8 mg, 91.0 µmol, 1.0 Äq.) Benzoylchlorid zugegeben, bevor auf 50 °C erhitzt wurde. Nachdem für 20 Stunden bei dieser Temperatur gerührt wurde, wurde gesättigte Ammoniumchloridlösung zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 2 mL Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Nach säulenchromatographischer (SiO_2, EA/PE 1:3 → EA) Reinigung wurden 10.3 mg (27.4 µmol, 30%) **175a** als farbloses Öl erhalten.

Analytik:

(*R*)-2-Hydroxy-2-((2*S*,5*R*)-5-((*R*)-2-hydroxy-6-methylhept-5-en-2-yl)-2-methyltetrahydrofuran-2-yl)ethylbenzoat (175a)[163]:



^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm]: 8.06 (d, ^3J = 7.4 Hz, 2 H, H-3‘), 7.56 (t, ^3J = 7.5 Hz, 1 H, H-5‘), 7.44 (t, ^3J = 7.4 Hz, 2 H, H-4‘), 5.15 (t, ^3J = 7.0 Hz, 1 H, H-10), 4.64 (dd, ^3J = 2.4 Hz, ^2J = 11.7 Hz, 1 H, H-1a), 4.24 (dd, ^3J = 7.9 Hz, ^2J = 11.8 Hz, 1 H, H-1b), 3.96 (dd, ^3J = 2.4 Hz, ^3J = 7.0 Hz, 1 H, H-2), 3.89 (t, ^3J = 7.2 Hz, 1 H, H-6), 2.29–2.22 (m, 1 H, H-4a), 2.11–2.01 (m,

3 H, H-5a,9), 1.93–1.89 (m, 1 H, H-5b), 1.71–1.65 (m, 1 H, H-8a), 1.68 (s, 3 H, H-12o.13), 1.63–1.55 (m, 2 H, H-4b,8b), 1.62 (s, 3 H, H-12o.13), 1.25 (s, 3 H, H-15), 1.09 (s, 3 H, H-14).

^{13}C-DEPTQ-NMR (150 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm]: 167.1 (d, C-1‘), 133.3 (u, C-5‘), 131.8 (d, C-11), 130.0 (d, C-2‘), 129.9 (u, C-3‘), 128.5 (u, C-4‘), 124.7 (u, C-10), 84.5 (d, C-3), 83.8 (u, C-6), 75.6 (u, C-2), 73.7 (d, C-7), 66.9 (d, C-1), 40.3 (d, C-8), 33.3 (d, C-4), 26.6 (d, C-5), 25.8 u, C-12o.13), 23.4 (u, C-15), 22.8 (d, C-9), 22.4 (u, C-14), 17.8 (u, C-12o.13).

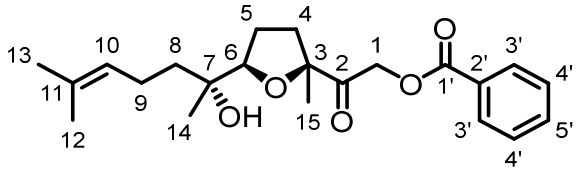
IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3418, 2965, 2925, 2855, 1719, 1602, 1585, 1451, 1377, 1315, 1273, 1177, 1118, 1069, 1026, 915, 846, 801,736, 711, 687, 513, 396.

MS (ESI): *m/z*: gefunden: 399.2074 ($[M+Na]^+$), berechnet: 399.2142; gefunden: 415.2022 ($[M+K]^+$), berechnet: 415.188.

$[\alpha]_D^{20}$= -2.3° (c = 0.43 , $CHCl_3$).

***R*$_f$** = 0.19 (EA/PE 1:3).

2-((2*S*,5*R*)-5-((*R*)-2-Hydroxy-6-methylhept-5-en-2-yl)-2-methyltetrahydrofuran-2-yl)-2-oxoethylbenzoat (176)[163]:



^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm]: 8.11–8.07 (m, 2 H, H-3‘), 7.60–7.55 (m, 1 H, H-5‘), 7.47–7.42 (m, 2 H, H-4‘), 5.37 (d, ^2J = 17.2 Hz, 1 H, H-1a), 5.19 (d, ^2J = 17.3 Hz, 1 H, H-1b), 5.17–5.12 (m, 1 H, H-10), 3.98 (dd, ^3J = 8.7 Hz, ^3J = 6.4 Hz, 1 H, H-6), 2.52–2.46 (m, 1 H, H-4a), 2.11 (q, ^3J = 7.9 Hz, 2 H, H-9), 1.95–1.77 (m, 3 H, H-4b, 5), 1.72–1.57 (m, 2 H, H-8), 1.69 (s, 3 H, H-12o.13), 1.63 (s, 3 H, H-12o.13), 1.46 (s, 3 H, H-15), 1.12 (s, 3 H, H-14).

^{13}C-DEPTQ-NMR (125 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm]: 206.3 (d, C-2), 166.3 (d, C-1‘), 133.4 (u, C-5‘), 131.9 (d, C-11), 130.1 (u, C-3‘), 129.6 (d, C-2‘), 128.5 (u, C-4‘), 124.6 (u, C-10), 88.1 (d, C-3), 85.8 (u, C-6), 73.0 (d, C-7), 66.2 (d, C-1), 40.3 (d, C-8), 36.3 (d, C-4), 26.0 (d, C-5), 25.8 (u, C-12o.13), 24.2 (u, C-15), 22.7 (d, C-9), 22.6 (u, C-14), 17.8 (u, C-12o.13).

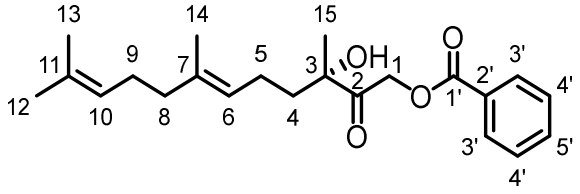
IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3522, 2973, 2928, 1721, 1602, 1451, 1409, 1374, 1316, 1276, 1177, 1115, 1065, 1024, 985, 941, 920, 894, 830, 791, 711, 687.

MS (ESI): *m/z*: gefunden: 357.2076 ([M-H_2O+H]$^+$), berechnet: 357.2066; gefunden: 375.2177 ([M+H]$^+$), berechnet: 375.2171, gefunden: 397.2008 ([M+Na]$^+$), berechnet: 397.1991, gefunden: 413.1740 ([M+K]$^+$), berechnet: 413.1730.

$[\alpha]_D^{20}$= +11.5° (c = 0.235, $CHCl_3$).

R_f = 0.53 (EA/PE 1:3).

(*S*,*E*)-3-Hydroxy-3,7,11-trimethyl-2-oxododeca-6,10-dien-1-ylbenzoat (177):



^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm]: 8.12–8.07 (m, 2 H, H-3‘), 7.62–7.57 (m, 1 H, H-5‘), 7.49–7.44 (m, 2 H, H-4‘), 5.22 (s, 2 H, H-1), 5.15–5.10 (m, 2 H, H-6), 5.10–5.05 (m, 1 H, H-10), 3.08 (s, 1 H, -OH), 2.22–2.14 (m, 1 H, H-5a), 2.11–2.01 (m, 3 H, H-5b,9), 2.01–1.96 (m, 2 H, H-8), 1.89 (ddd, ^2J = 14.0 Hz, ^3J = 9.9 Hz, ^3J = 5.8 Hz, 1 H, H-4a), 1.77 (ddd, ^2J = 14.1 Hz, ^3J = 10.1 Hz, ^3J = 5.9 Hz, 1 H, H-4b), 1.68 (s, 3 H, H-12o.13), 1.63 (s, 3 H, H-14), 1.60 (s, 3 H, H-12o.13), 1.46 (s, 3 H, H-15).

^{13}C-DEPTQ-NMR (125 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm]: 207.4 (d, C-2), 166.1 (d, C-1‘), 136.9 (d, C-7), 133.5 (u, C-5‘), 131.7 (d, C-11), 130.1 (u, C-3‘), 129.4 (d, C-2‘), 128.6 (u, C-4‘), 124.3 (u, C-10), 123.2 (u, C-6), 79.2 (d, C-3), 65.6 (d, C-1), 39.8 (d, C-4), 39.8 (d, C-8), 26.7 (d, C-9), 26.1 (u, C-15), 25.9 (u, C-12o.13), 22.3 (d, C-5), 17.9 (u, C-12o.13), 16.2 (u, C-14).

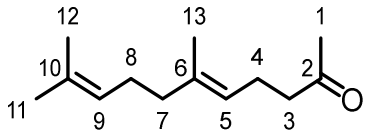
IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3493, 2967, 2922, 2855, 1722, 1602, 1585, 1451, 1405, 1364, 1315, 1272, 1177, 1120, 1055, 1026, 983, 937, 827, 793, 709, 686.

MS (ESI): *m/z*: gefunden: 381.2042 ([M+Na]$^+$), berechnet: 381.2042; gefunden: 397.1982 ([M+K]$^+$), berechnet: 397.1781.

$[\alpha]_D^{20}$= +14.7° (c = 0.15, $CHCl_3$).

R_f = 0.61 (EA/PE 1:3).

(*E*)-6,10-Dimethylundeca-5,9-dien-2-on (178):



^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm]: 5.07 (m, 2 H, H-5,9), 2.45 (t, ^3J = 7.5 Hz, 2 H, H-3), 2.26–2.24 (m, 2 H, H-4), 2.13 (s, 3 H, H-1), 2.08–2.03 (m, 2 H, H-8), 1.99–1.95 (m, 2 H, H-7), 1.68 (s, 3 H, H-13), 1.60 (2 s, 6 H, H-11,12).

^{13}C-DEPTQ-NMR (150 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm]: 208.9 (d, C-2), 136.4 (d, C-6), 131.4 (d, C-10), 124.1 (u, C-11), 122.4 (u, C-5), 43.7 (d, C-7), 39.6 (d, C-3), 29.9 (u, C-1), 29.7 (d, C-8), 25.7 (u, C-11o.12), 22.4 (d, C-4), 17.7 (u, C-11o.12), 15.9 (u, C-4).

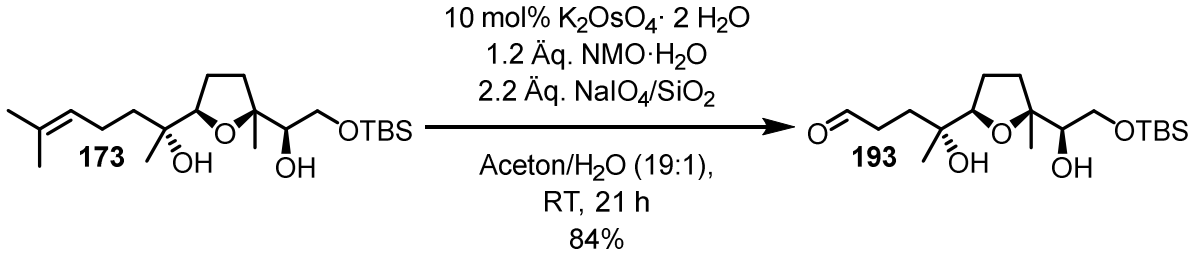
IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2922–2854, 1716, 1442, 1357, 1157, 832, 712, 537, 443.

MS (EI): *m/z* (%): 194 (100) $[M]^+$, 151 (20) $[M\text{-}C_2H_3O]^+$, 125 (10) $[M\text{-}C_5H_9]^+$, 83 (10) $[M\text{-}C_7H_{11}O]^+$, 69 (63) $[M\text{-}C_8H_{13}O]^+$, 42 (100) $[M\text{-}C_{10}H_{16}O]^+$.

R_f = 0.88 (EA/PE 1:3).

7.5.26 Darstellung von (*R*)-4-((2*R*,5*S*)-5-((*R*)-2-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-1-hydroxyethyl)-5-methyltetrahydrofuran-2-yl)-4-hydroxypentanal (193)

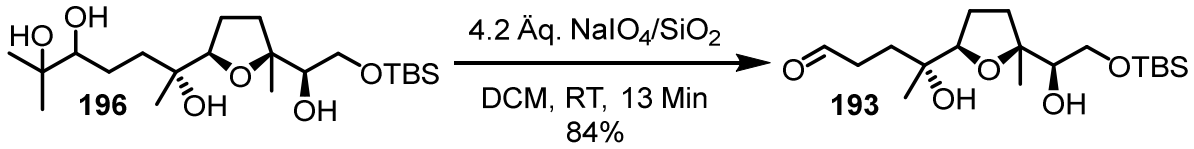
Variante 1:



Für die oxidative Spaltung wurden 956 mg (2.47 mmol, 1.0 Äq.) **176** in 50 mL (20 mL/mmol) eines 19:1–Gemisches aus Aceton und Wasser gelöst. Nachdem 91.0 mg (247 µmol, 10 mol%) Kaliumosmat Dihydrat sowie 400 mg (2,96 mmol, 1.2 Äq.) NMO-Monohydrat zugegeben wurden, wurde für fünf Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wurden 8.35 g (5.43 mol, 2.2 Äq., 0.65 mmol/g) Natriumperiodat auf feuchtem Silica zugegeben und

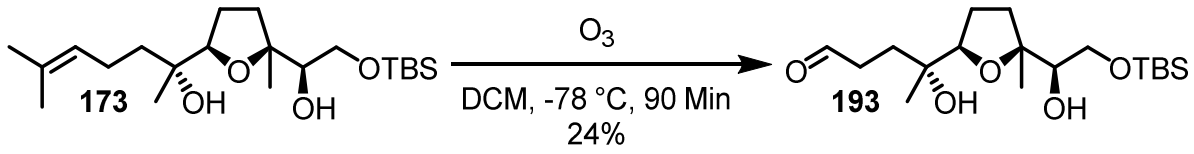
es wurde für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde über Kieselgur filtriert, das Lösungsmittel entfernt und säulenchromatographisch (SiO_2, EA/PE 1:4 → 1:2) gereinigt. Es wurden 749 mg (2.08 mmol, 84%) des **193** als gelbliches Öl erhalten.

Variante 2:



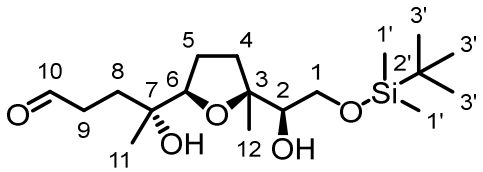
Für die Darstellung von **193** wurden 892 mg (571 µmol, 4.2 Äq., 0.64 mmol/g) Natriumperiodat auf feuchtem Silica in 3.4 mL (25 mL/mmol) Dichlormethan suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Nach Zugabe von 57.0 mg (136 µmol, 1.0 Äq.) **196** wurde für fünf Minuten bei 0 °C und für weitere 13 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wurde filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Es wurden 41.1 mg (114 µmol, 84%) **193** als farbloses Öl erhalten.

Variante 3:



Für die Spaltung der Doppelbindung von **173** mittels Ozonolyse wurden 34.2 mg (92.8 µmol, 1.0 Äq.) **173** in 10 mL (10 mL/mmol) Dichlormethan gelöst und auf -78 °C gekühlt. Nach 90 Minuten Ozonolyse war ein blauer Schimmer im Reaktionsgefäß zu beobachten. Es wurden 1.5 mL Dimethylsulfid zugegeben und über Nacht im tauenden Eisbad gelagert. Im Anschluss wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser sowie mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Nach säulenchromatographischer (SiO_2, EA/PE 1:3) Reinigung wurden 8.0 mg (22 µmol, 24%) **193** als farbloses Öl erhalten.

Analytik:



^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): *δ* [ppm] = –

^{13}C-CPD-NMR (100 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): *δ* [ppm] = –

IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3435, 2955, 2926, 2855, 1736, 1462, 1406, 1375, 1307, 1253, 1211, 1083, 1006, 963, 912, 878, 836, 776, 667, 570, 402.

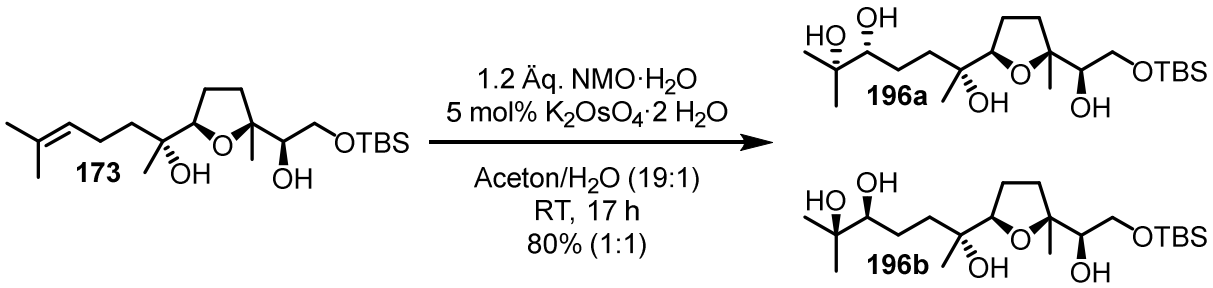
MS (ESI): *m/z*: gefunden: 383.2228 ([M+Na]$^+$), berechnet: 383.2224.

$[\alpha]_D^{20}$= +0.8° (c = 1.00, $CHCl_3$).

R_f = 0.17 (EA/PE 1:3).

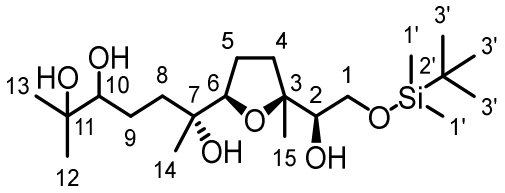
Die NMR-Spektren dieser Verbindung konnten nicht ausgewertet werden, da ein Gemisch aus offenkettigem Produkt und Produkt, welches intramolekular ein Halbacetal gebildet hatte, vorlag. Die erfolgreiche Darstellung des Produktes konnte jedoch mit der Darstellung der Folgestufe nachgewiesen werden.

7.5.27 Darstellung von (6*R*)-6-((2*R*,5*S*)-5-((*R*)-2-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-1-hydroxyethyl)-5-methyltetrahydrofuran-2-yl)-2-methylheptan-2,3,6-triol (179)



Für die Dihydroxylierung wurden 61.1 mg (158 µmol, 1.0 Äq.) **173** in 1.6 mL (10 mL/mmol) eines 1:19-Gemisches aus Aceton und Wasser gelöst und im Anschluss mit 2.9 mg (7.9 µmol, 5 mol%) Kaliumosmat Dihydrat sowie 25.7 mg (190 µmol, 1.2 Äq.) NMO Monohydrat versetzt. Nach 17 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel entfernt. Nach säulenchromatographischer (SiO_2, EA/PE 1:1 → EA) Reinigung wurden 53.4 mg (127 µmol, 80%) eines 1:1-Diastereomerengemisches von **196** als farbloses Öl erhalten.

Analytik:



^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm]: 3.89–3.80 (m, 1 H, H-6), 3.71–3.66 (m, 2 H, H-1a,2), 3.50–3.43 (m, 1 H, H-1b), 3.37–3.32 (m, 1 H, H-10), 2.21–2.14 (m, 1 H, H-4a), 2.08–1.88 (m, 3 H, H-5,8a), 1.75–1.69 (m, 1 H, H-8b), 1.54–1.45 (m, 1 H, H-4b), 1.19 (s, 3 H, H-12o.13), 1.14 (s, 6 H, H-12o.13,15), 1.04 (s, 3 H, H-14), 0.88 (s, 9 H, H-3'), 0.06 (s, 6 H, H-1').

^{13}C-DEPTQ-NMR (125 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm]: 84.7 (d, C-11), 84.4 (d, C-6), 79.2 (u, C-10), 76.9 (u, C-2), 73.8 (d, C-7), 73.1 (d, C-3), 64.0 (d, C-1), 37.5 (d, C-8), 32.2 (d, C-4), 26.8 (d, C-5), 26.5 (u, C-12o.13), 26.0 (u, C-3'), 26.0 (d, C-9), 23.6 (u, C-15,12o.13), 22.1 (u, C-14), 18.4 (d, C-2'), -5.3 (u, C-1').

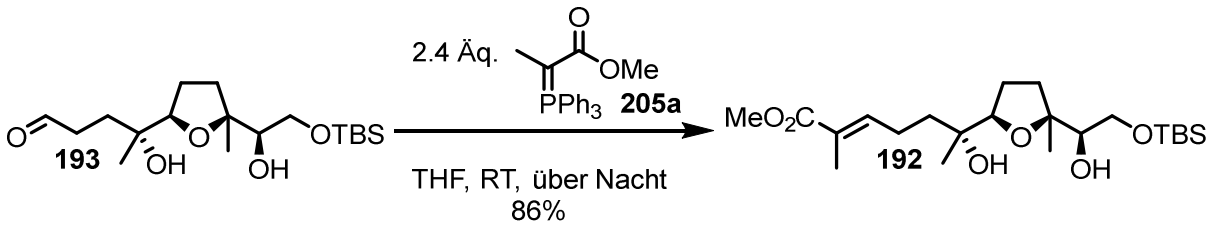
IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3380, 2956, 2929, 2883, 2857, 1725, 1463, 1376, 1253, 1216, 1113, 1073, 1007, 968, 938, 876, 835, 815, 776, 753, 694, 666, 580, 541, 506, 465.

MS (ESI): *m/z*: gefunden: 421.2982 ($[M+H]^+$), berechnet: 421.2980; gefunden: 443.2801 ($[M+Na]^+$), berechnet: 443.2799.

R_f = 0.51 (EA).

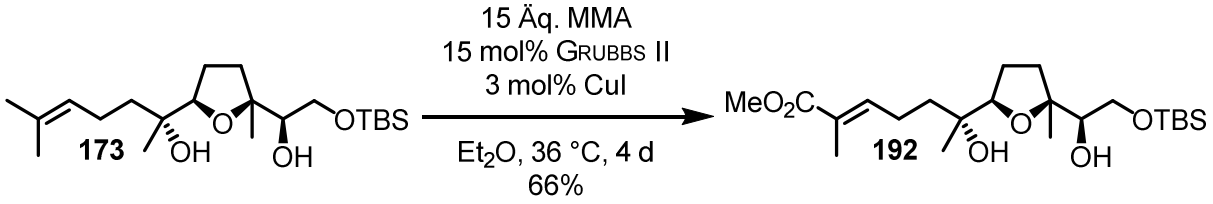
7.5.28 Darstellung von (*R*,*E*)-6-((2*R*,5*S*)-5-((*R*)-2-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-1-hydroxyethyl)-5-methyltetrahydrofuran-2-yl)-6-hydroxy-2-methylhept-2-en-säuremethyl-ester (192)

Variante 1:



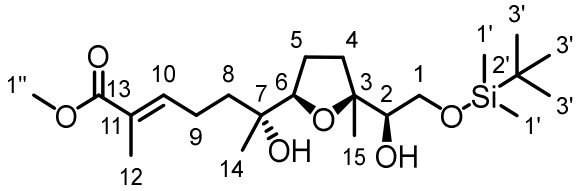
Für die WITTIG-Reaktion wurden 256 mg (710 µmol, 1.0 Äq.) **193** in 2 mL (3 mL/mmol) Tetrahydrofuran gelöst und mit 729 mg (1.70 mmol, 2.4 Äq.) **205a** versetzt. Die Lösung wurde für 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 15 mL einer gesättigten Ammoniumchlorid-lösung versetzt. Es wurde dreimal mit je 5 ml Ethylacetat extrahiert und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach säulenchromatographischer (SiO_2, EA/PE 1:3 → 1:2) Reinigung wurden 263 mg (611 µmol, 86%) **192** als gelbliches Öl erhalten.

Variante 2:



Für die Metathese wurden 88.8 mg (230 µmol, 1.0 Äq.) **173** in 4.0 mL (17.4 mL/mmol) Diethylether gelöst und mit 123 µL (116 mg, 1.15 mmol, 5.0 Äq.) Methylmethacrylat, 1.3 mg (6.9 µmol, 3 mol%) Kupfer(I)iodid sowie 29.3 mg (34.5 µmol, 15 mol%) GRUBBS II Katalysator versetzt.Nachdem für vier Tage unter Rückfluss erhitzt wurde, wurde das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische (SiO_2, EA:PE 1:5 → 1:3 → 1:2) Reinigung lieferte 65.5 mg (152 µmol, 66%) **192** als farbloses Öl erhalten.

Analytik:



^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 6.80 (td, ^3J = 1.4 Hz, ^3J = 7.4 Hz, 1 H, H-10), 3.86 (t, ^3J = 7.0 Hz, 1 H, H-6), 3.37–3.64 (m, 2 H, H-1a,2), 3.72 (s, 3 H, H-1''), 3.45 (m, 1 H, H-1b), 2.34–2.22 (m, 1 H, H-9a), 2.10–2.02 (m, 3 H, H-5a,4), 1.96–1.87 (m, 1 H, H-5b), 1.85 (s, 3 H, H-12), 1.81–1.77 (m, 1 H, H-8a), 1.61–1.46 (m, 2 H, H-8b,9b), 1.13 (s, 3 H, H-15), 1.06 (s, 3 H, H-14), 0.90 (s, 9 H, H-3'), 0.08 (s, 6 H, H-1').

^{13}C-DEPTQ-NMR (100 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 168.8 (d, C-13), 143.3 (u, C-10), 127.3 (d, C-3), 84.5 (d, C-3), 83.9 (u, C-6), 76.9 (u, C-2), 73.4 (d, C-7), 63.9 (d, C-1), 51.8 (u, C-1''), 39.0 (d, C-8), 32.5 (d, C-9), 26.7 (d, C-4,5), 26.0 (u, C-3'), 24.0 (u, C-15), 23.6 (d, C-2'), 22.0 (u, C-14), 12.5 (u, C-12), -5.2 (u, C-1'), -5.3 (u, C-1').

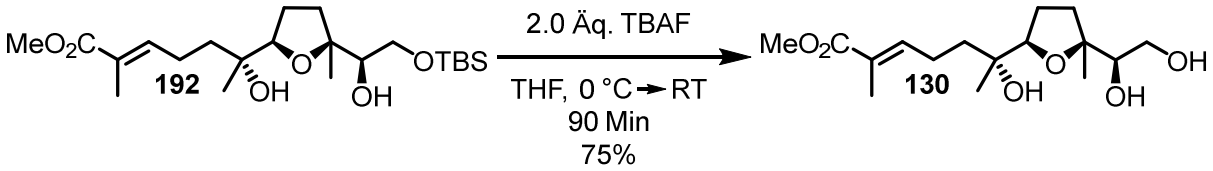
IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3428, 2953, 2929, 2882, 2857, 2334, 2071,2037, 2000, 1979, 1957, 1929, 1716, 1650, 1463, 1375, 1279, 1254, 1215, 1192, 1080, 1007, 974, 939, 913, 877, 837, 778, 747, 669, 574, 533, 508, 403.

MS (ESI): *m/z*: gefunden: 453.2647 ([M+Na]$^+$), berechnet: 453.2643.

$[\alpha]_D^{20}$ = +1.2° (c = 1.00, $CHCl_3$).

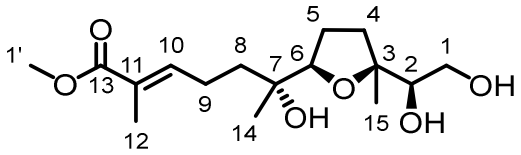
R_f = 0.10 (EA/PE 1:3).

7.5.29 Darstellung von (*R*,*E*)-6-((2*R*,5*S*)-5-((*R*)-1,2-Dihydroxyethyl)-5-methyltetrahydrofuran-2-yl)-6-hydroxy-2-methylhept-2-ensäure-methylester (130)



Für die TBS-Entschützung wurden 366 mg (987 µmol, 1.0 Äq.) **192** in 10 mL (10 mL/mmol) Tetrahydrofuran gelöst und auf 0 °C gekühlt. Nach der Zugabe von 1.97 mL (1.97 mmol, 1.0 Äq., 1 M in THF) TBAF-Lösung wurde 30 Minuten bei 0 °C gerührt, bevor eine Stunde bei Raumtemperatur weitergerührt wurde. Anschließend wurde gesättigte Ammoniumchloridlösung zugegeben und mit Diethylether verdünnt. Nach der Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase dreimal mit je 10 mL Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet sowie das Lösungsmittel entfernt. Nach säulenchromatographischer (SiO_2, EA/PE 1:1 → EA) Reinigung wurden 235 mg (743 µmol, 75%) des **130** als farbloses Öl erhalten.

Analytik:



^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 6.78 (t, ^3J = 6.1 Hz, 1 H, H-10), 3.83 (t, ^3J = 7.3 Hz, 1 H, H-6), 3.72–3.68 (m, 2 H, H-1a,2), 3.71 (s, 3 H, H-1‘), 3.53–3.48 (m, 1 H, H-1b), 2.27–2.22 (m, 2 H, H-9), 2.15–2.10 (m, 1 H, H-4a), 2.03–1.96 (m, 1 H, H-5a), 1.93–1.86 (m, 1 H, H-5b), 1.83 (s, 3 H, H-12), 1.79–1.73 (m, 1 H, H-8a), 1.64–1.58 (m, 1 H, H-8b), 1.56–1.50 (m, 1 H, H-4b), 1.15 (s, 3 H, H-15), 1.07 (s, 3 H, H-14).

^{13}C-DEPTQ-NMR (125 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 168.9 (d, C-13), 143.0 (u, C-10), 127.5 (d, C-11), 84.8 (d, C-3), 83.2 (u, C-6), 77.2 (u, C-2), 73.6 (d, C-7), 63.5 (d, C-1), 51.8 (u, C-1‘), 38.9 (d, C-8), 32.5 (d, C-4), 26.7 (d, C-5), 23.9 (u, C-15), 23.6 (d, C-9), 22.4 (u, C-14), 12.4 (u, C-12).

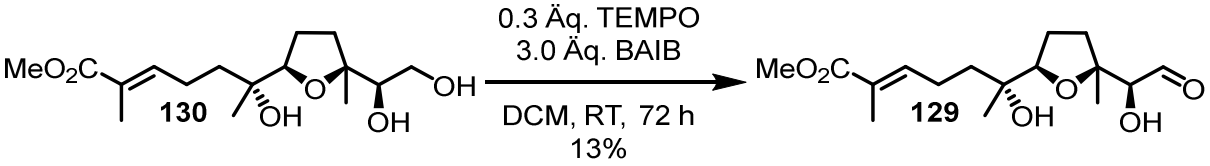
IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3374, 2927, 2874, 1711, 1647, 1436, 1375, 1347, 1279, 1253, 1216, 1192, 1086, 1053, 1036, 969, 949, 899, 872, 747, 657, 582, 541, 504.

MS (ESI): *m/z*: gefunden: 339.1619 ([M+Na]$^+$), berechnet: 339.1778.

$[\alpha]_D^{20}$= -4.3 °(c = 1.00, $CHCl_3$).

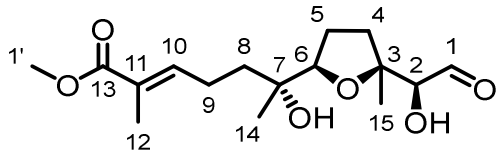
R_f = 0.16 (EA).

7.5.30 Darstellung von (*R*,*E*)-6-Hydroxy-6-((2*R*,5*S*)-5-((*S*)-1-hydroxy-2-oxoethyl)-5-methyltetrahydrofuran-2-yl)-2-methylhept-2-ensäuremethylester (130)



Für die selektive Oxidation des primären Alkohols wurden 0.40 µL (40 µmol, 1.0 Äq., 1 M in DCM) einer Lösung von **130** mit 1.9 mg (12 µmol, 0.3 Äq.) TEMPO sowie 39 mg (0.12 mmol, 3 Äq.) BAIB versetzt und 72 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wurde mit Dichlormethan verdünnt und es erfolgte die Zugabe von gesättigter Natriumthiosulfatlösung. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase dreimal mit je 5 mL Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen sowie über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde entfernt und nach säulenchromatographischer (SiO_2, EA/PE 1:3) Reinigung wurden 1.6 mg (5.1 µmol, 13%) **129** als farbloses Öl erhalten.

Analytik:



^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 8.08 (s, 1 H, H-1), 6.81 (t, ^3J = 7.5 Hz, 1 H, H-10), 5.68 (s, 1 H, H-2), 3.82 (dd, ^3J = 6.9 Hz, ^3J = 17.8 Hz, 1 H, H-6), 3.74 (s, 3 H, H-1‘), 2.45–2.34 (m, 2 H, H-8a,9a), 2.25–2.21 (m, 2 H, H-4a,9b), 2.18–2.12 (m, 1 H, H-5a), 1.98–1.92 (m, 1 H, H-5b), 1.88 (s, 3 H, H-12), 1.63–1.50 (m, 1 H, H-8b), 1.46 (td, ^3J = 3.5 Hz, ^2J = 12.5 Hz, 1 H, H-4b), 1.25 (s, 3 H, H-15), 1.12 (s, 3 H, H-14).

^{13}C-DEPTQ-NMR (125 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 168.7 (d, C-13), 159.3 (u, C-1), 142.1 (u, C-10), 128.0 (d, C-11), 92.1 (u, C-2), 84.9 (d, C-3), 80.5 (u, C-6), 80.2 (d, C-7), 51.9 (u, C-1‘), 32.7 (d, C-8), 29.2 (d, C-4), 25.7 (d, C-5), 22.6 (d, C-9), 21.8 (u, C-14), 19.9 (u, C-15), 12.5 (u, C-12).

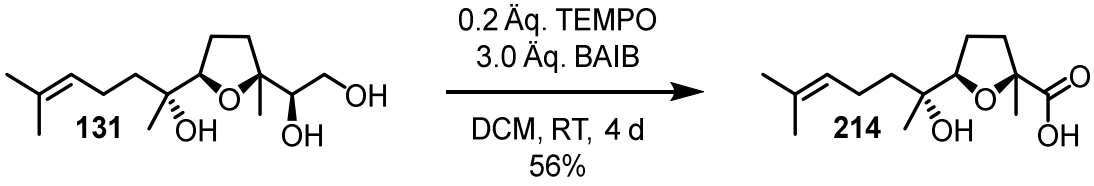
IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2926, 2855, 1738, 1714, 1650, 1436, 1381, 1281, 1260, 1228, 1194, 1156, 1143, 1116, 1071, 1052, 1026, 1007, 972, 940, 923, 884, 869, 855, 824, 805, 749, 600, 459.

MS (ESI): *m/z*: gefunden: 267.1511 ([M-CHO-H_2O]$^+$), berechnet: 267.1591.

$[\alpha]_D^{20}$= (c = 1.00, $CHCl_3$).

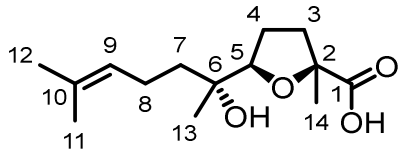
***R*$_f$** = 0.43 (EA/PE 1:3).

7.5.31 Darstellung von (2*S*,5*R*)-5-((*R*)-2-Hydroxy-6-methylhept-5-en-2-yl)-2-methyltetrahydro-furan-2-carbonsäure (214)



Für die Darstellung von **214** wurden 28.3 mg (104 µmol, 1.0 Äq.) **131** in 2 mL (20 mL/mmol) Dichlormethan gelöst, mit 3.3 mg (21 µmol, 0.2 Äq.) TEMPO sowie mit 101 mg (312 µmol, 3.0 Äq.) BAIB versetzt und für drei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem das Lösungsmittel entfernt wurde, wurde säulenchromatographisch (SiO_2, EA/PE 1:5) gereinigt. Es wurden 14.9 mg (58.1 µmol, 56%) eines farblosen Öls erhalten.

Analytik:



^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 5.09 (t, ^3J = 6.4 Hz, 1 H, H-10), 4.19 (m, 1 H, H-6), 2.15–2.11 (m, 1 H, H-4a), 2.11–2.04 (m, 4 H, H-5,9), 2.01–1.92 (m, 1 H, H-8a), 1.85–1.77 (m, 2 H, H-4b,8b), 1.68 (s, 3 H, H-12o.13), 1.60 (s, 3 H, H-12o.13), 1.56 (s, 3 H, H-15), 1.28 (s, 3 H, H-14).

^{13}C-DEPTQ-NMR (100 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): *δ* [ppm] = 172.1 (d, C-1), 132.4 (d, C-10), 123.6 (u, C-9), 86.9 (d, C-6), 81.0 (d, C-2), 78.2 (u, C-5), 39.5 (d, C-7), 36.9 (d, C-3), 25.8 (u, C-12o.13), 24.2 (d, C-4), 22.8 (d, C-8), 21.3 (u, C-13), 19.9 (u, C-14), 17.8 (u, C12o.13).

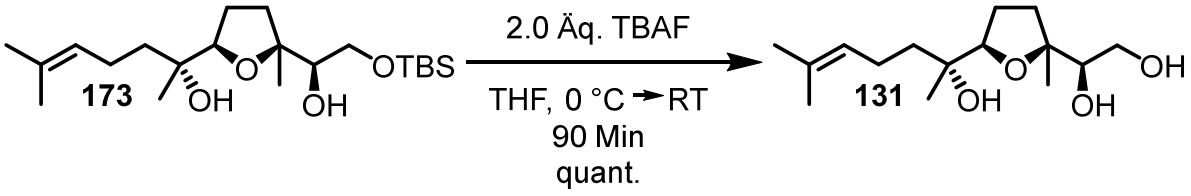
IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2967, 2927, 2858, 1741, 1446, 1381, 1327, 1292, 1248, 1160, 1132, 1073, 1032, 999, 951, 902, 872, 834, 800, 747, 662, 611, 552, 525, 507, 486, 443.

MS (ESI): *m/z*: gefunden: 239.1637 ([M-OH]$^+$), berechnet: 239.1642.

$[\alpha]_D^{20}$ = -5.0° (c = 0.675 , $CHCl_3$).

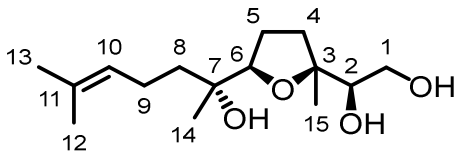
***R*$_f$** = 0.58 (EA/PE 1:3).

7.5.32 Darstellung von (*R*)-1-((2*S*,5*R*)-5-((*R*)-2-Hydroxy-6-methylhept-5-en-2-yl)-2-methyltetrahydrofuran-2-yl)ethan-1,2-diol (131)



Für die Entschützung wurden 22.1 mg (57.2 µmol, 1.0 Äq.) **173** in 1 mL (17.5 mL/mmol) Tetrahydrofuran gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit 114 µL (114 µmol, 2.0 Äq., 1 M in THF) einer TBAF-Lösung versetzt. Nach 30-minütigem Rühren bei dieser Temperatur wurde eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit Diethylether verdünnt und mit gesättigter Ammoniumchloridlösung versetzt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase dreimal mit je 5 mL Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurden 16.9 mg (62.0 µmol, quant.) **131** als farbloses Öl erhalten.

Analytik:



^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 5.14 (t, ^3J = 6.4 Hz, 1 H, H-10), 3.84 (t, ^3J = 7.3 Hz, 1 H, H-6), 3.73–3.68 (m, 2 H, H-1a,2), 3.58–3.53 (m, 1 H, H-1b), 2.30 (bs, 3 H, -OH), 2.15–2.06 (m, 3 H, H-8a,9), 2.02–1.96 (m, 1 H, H-5a), 1.93–1.88 (m, 1 H, H-5b), 1.68 (s, 3 H, H-12o.13),1.62 (s, 3 H, H-12o.13), 1.59–1.53 (m, 2 H, H-8b), 1.18 (s, 3 H, H-14), 1.09 (s, 3 H, H-15).

^{13}C-DEPTQ-NMR (125 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 132.0 (d, C-11), 124.6 (u, C-10), 84.9 (d, C-7), 83.2 (u, C-6), 77.1 (u, C-2), 74.0 (d, C-3), 63.5 (d, C-1), 40.1 (d, C-8), 32.8 (d, C-4), 26.8 (d, C-5), 25.8 (u, C-12o.13), 23.9 (u, C-14), 22.8 (d, C-9), 22.7 (u, C-15), 17.8 (u, C-12o.13).

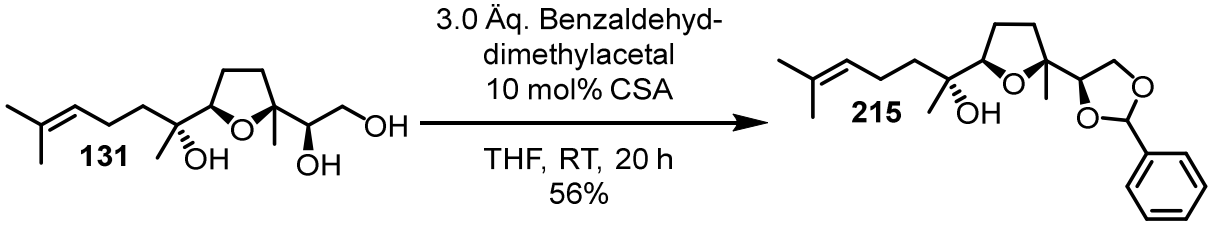
IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3318, 2968, 2927, 2875, 1451, 1415, 1375, 1341, 1317, 1298, 1239, 1219, 1204, 1183, 1117, 1077, 1058, 1035, 1021, 959, 942, 906, 874, 854, 831, 792, 774, 757, 729, 695, 666, 580, 544, 525, 499, 442.

MS (ESI): *m/z*: gefunden: 295.1885 ([M+Na]$^+$), berechnet: 295.1880.

$[\alpha]_D^{20}$ = -2.5° (c = 1.00, $CHCl_3$).

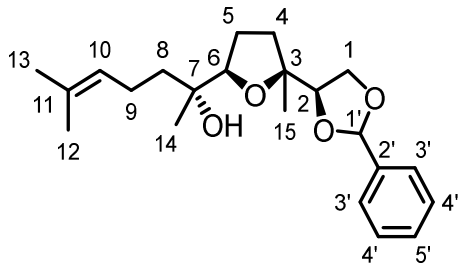
R_f = 0.24 (EA).

7.5.33 Darstellung von (2*R*)-6-Methyl-2-((2*R*,5*S*)-5-methyl-5-((4*R*)-2-phenyl-1,3-dioxolan-4-yl)tetrahydrofuran-2-yl)hept-5-en-2-ol (215)



Für die Acetalbildung wurden 430 mg (1.19 mmol, 1.0 Äq.) **131** in 12 mL (10 mL/mmol) abs. Tetrahydrofuran gelöst und mit 538 µL (543 mg, 3.57 mmol, 3.0 Äq.) Benzaldehyd-dimethylacetal sowie mit 27.6 mg (119 µmol, 10 mol%) Camphersulfonsäure versetzt und für 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und nach säulenchromatographischer (SiO_2, EA/PE 1:7 → 1:3) Reinigung wurden 242 mg (671 µmol, 56%) **215** als farbloses Öl erhalten.

Analytik:



^{1}H-NMR (400 MHz, Methanol-d4, 25 °C): *δ* [ppm] = 7.53–7.51 (m, 1 H, H-3'a), 7.47–7.45 (m, 1 H, H-3'b), 7.40–7.37 (m, 3 H, H-4',5'), 5.87 (s, 1 H, H-1'), 5.13 (m, 1 H, H-10), 4.28–4.21 (m, 1 H, H-2), 4.10–4.02 (m, 1 H, H-1a), 3.96–3.89 (m, 2 H, H-1b,6), 2.17–2.01 (m, 3 H, H-4a,9), 1.99–1.89 (m, 2 H, H-5), 1.80–1.71 (m, 1 H, H-4b), 1.69 (s, 3 H, H-12o.13), 1.63 (s, 3 H, H-12o.13), 1.56–1.50 (m, 2 H, H-8), 1.25 (s, 3 H, H-14), 1.08 (s, 3 H, H-15).

^{13}C-DEPTQ-NMR (100 MHz, Methanol-d4, 25 °C): *δ* [ppm] = 138.5 (d, C-2'), 132.0 (d, C-11), 130.4 (u, C-4'), 130.2 (u, C-4'), 129.3 (u, C-5'), 128.0 (u, C-3'), 127.5 (u, C-3'), 125.9 (u, C-10), 105.6 (u, C-1'), 85.2 (u, C-6), 85.1 (d, C-7), 82.5 (u, C-2), 74.3 (d, C-3), 68.0 (d, C-1), 40.7 (d, C-8), 34.9 (d, C-4), 27.1 (d, C-5), 25.9 (u, C-12o.13), 23.5 (d, C-9), 23.0 (u, C-14), 22.3 (u, C-15), 17.7 (u, C-12o.13).

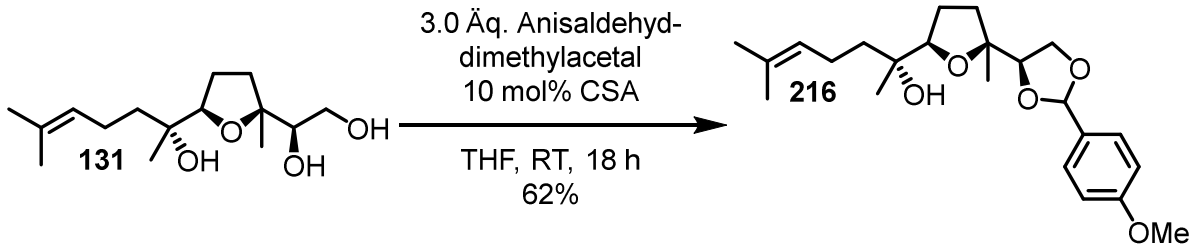
IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3510, 3034, 2969, 2926, 2876, 1744, 1453, 1398, 1375, 1341, 1309, 1293, 1261, 1219, 1175, 1157, 1090, 1062, 1026, 970, 914, 854, 799, 757, 697, 643, 626, 532, 451, 434, 395, 382.

MS (ESI): *m/z*: gefunden: 383.1953 ([M+Na]$^{+}$), berechnet: 383.2193.

$[\alpha]_D^{20}$= -5.8° (c = 0.6, $CHCl_3$).

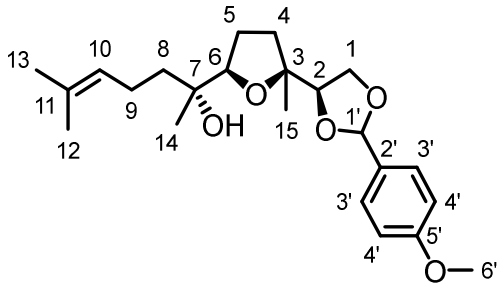
R_f = 0.42 (EA/PE 1:3).

7.5.34 Darstellung von (2*R*)-2-((2*R*,5*S*)-5-((4*R*)-2-(4-Methoxyphenyl)-1,3-dioxolan-4-yl)-5-methyltetrahydrofuran-2-yl)-6-methylhept-5-en-2-ol (216)



Für die Schützung als Acetal wurden 145 mg (532 µmol, 1.0 Äq.) **131** in 5 mL (10 mL/mmol) abs. Tetrahydrofuran gelöst und mit 273 µL (292 mg, 1.60 mmol, 3.0 Äq.) Anisaldehyd-dimethylacetal sowie 12.4 mg (53.2 µmol, 10 mol%) Camphersulfonsäure versetzt. Nach 18-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel entfernt. Nachdem säulenchromatographisch (SiO_2, EA/PE 1:6 → 1:4) gereinigt wurde, wurden 128 mg (328 µmol, 62%) **216** als farbloses Öl erhalten.

Analytik:



^{1}H-NMR (400 MHz, Methanol-d4, 25 °C): δ [ppm] = 7.42 (d, ^3J = 7.7 Hz, 1 H, H-3'a), 7.36 (d, ^3J = 7.7 Hz, 1 H, H-3'b), 6.91 (d, ^3J = 7.7 Hz, 2 H, H-4'), 5.80 (s, 1 H, H-1'), 5.11 (m, 1 H, H-10), 4.25–4.17 (m, 1 H, H-6), 4.05–3.97 (m, 1 H, H-1a), 3.94–3.85 (m, 2 H, H-1b,2), 3.79 (s, 3 H, H-6'), 2.14–1.98 (m, 3 H, H-4a,9), 1.97–1.88 (m, 2 H, H-5), 1.78–1.68 (m, 1 H, H-4b), 1.67 (s, 3 H, H-12o.13), 1.60 (s, 3 H, H-12o.13), 1.54–1.48 (m, 2 H, H-8), 1.22 (s, 3 H, H-14), 1.05 (s, 3 H, H-15).

^{13}C-DEPTQ-NMR (100 MHz, Methanol-d4, 25 °C): δ [ppm] = 162.0 (d, C-5'), 131.9 (d, C-11), 130.5 (d, C-2'), 129.2 (u, C-3'), 125.9 (u, C-10), 114.6 (u, C-4'), 105.7 (u, C-1'), 85.2 (u, C-2), 84.7 (d, C-7), 82.4 (u, C-6), 74.4 (d, C-3), 68.0 (d, C-1), 55.7 (u, C-6'), 40.8 (d, C-8), 34.8 (d, C-4), 27.1 d, C-5), 25.9 (u, C-12o.13), 23.5 (d, C-9), 23.0 (u, C-14), 22.3 (u, C-15), 17.7 (u, C-12o.13).

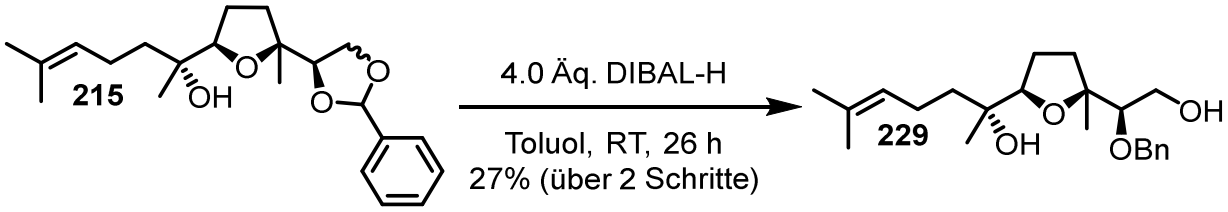
IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3496, 2968, 2928, 1718, 1614, 1588, 1517, 1454, 1395, 1375, 1342, 1303, 1247, 1170, 1080, 1032, 1011, 968, 935, 868, 828, 779, 734, 633, 590, 546, 435, 411.

MS (ESI): *m/z*: gefunden: 391.2465 ([M+H]$^+$), berechnet: 391.2479.

$[\alpha]_D^{20}$= -7.0° (c = 0.3, $CHCl_3$).

R_f = 0.32 (EA/PE 1:3).

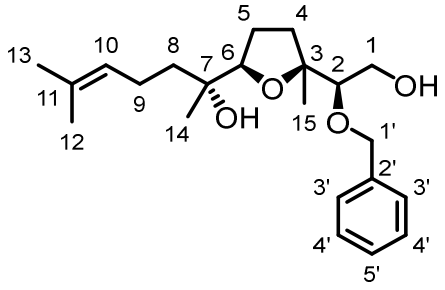
7.5.35 Darstellung von (*R*)-2-((2*R*,5*S*)-5-((*R*)-1-(Benzyloxy)-2-hydroxyethyl)-5-methyltetrahydrofuran-2-yl)-6-methylhept-5-en-2-ol (229)



Für die Reduktion des Benzaldehydacetals wurde das Rohprodukt der vorherigen Acetalbildung verwendet.

Nachdem 191 µmol (1.0 Äq.) **131** als Benzaldehydacetal geschützt wurden, wurde das Rohprodukt in 2.0 mL (10 mL/mmol) abs. Toluol aufgenommen, auf 0 °c gekühlt und mit 637 µL (764 µmol, 4.0 Äq., 1.2 M in Toluol) DIBAL-H-Lösung versetzt. Nachdem fünf Minuten bei 0 °C gerührt wurde, wurde auf Raumtemperatur erwärmt und für 26 Stunden gerührt. Nach Zugabe von 4 mL gesättigter Kaliumnatriumtartratlösung wurde für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bevor mit Dichlormethan sowie Wasser verdünnt wurde. Die entstandenen Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase wurde dreimal mit je 5 mL Dichlormethan extrahiert, die wässrige Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde entfernt. Nach säulenchromatographischer (SiO_2, EA/PE 1:3 → 1:2) Reinigung wurden 18.4 mg (50.8 µmol, 27% über zwei Stufen) **229** als farbloses Öl erhalten.

Analytik:



^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 7.36–7.28 (m, 5 H, H-3‘,4‘,5‘), 5.12 (t, ^3J = 6.9 Hz, 1 H, H-10), 4.63 (s, 1 H, H-1‘), 3.88–3.85 (m, 2 H, H-1a,6), 3.68 (dd, ^3J = 4.4 Hz, ^2J = 11.2 Hz, 1 H, H-1b), 3.47 (t, ^3J = 6.3 Hz, 1 H, H-2), 2.12 (bs, 2 H, -OH), 2.08–2.02 (m, 3 H, H-4,8a), 1.99–1.92 (m, 1 H, H-5a), 1.89–1.82 (m, 1 H, H-5b), 1.68 (s, 3 H,H-12o.13), 1.68–1.61 (m, 1 H, H-8b), 1.60 (s, 3 H, H-12o.13), 1.59–1.56 (m, 1 H, H-9a), 1.52–1.46 (m, 1 H, H-9b), 1.22 (s, 3 H, H-15), 1.05 (s, 3 H, H-14).

^{13}C-DEPTQ-NMR (150 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 138.3 (d, C-2‘), 131.6 (d, C-11), 128.6 (u, C-3’o.4’o.5‘), 128.0 (u, C-3’o.4’o.5‘), 127.9 (u, C-3’o.4’o.5‘), 124.8 (u, C-10), 85.3 (d, C-3), 83.9 (u, C-6), 83.1 (u, C-2), 73.4 (d, C-1‘), 71.4 (d, C-7), 61.9 (d, C-1), 40.4 (d, C-9), 35.2 (d, C-8), 25.8 (u, C-12o.13), 25.7 (d, C-5), 22.7 (d, C-4), 22.2 (u, C-15), 22.0 (u, C-14), 17.8 (u, C-12o.13).

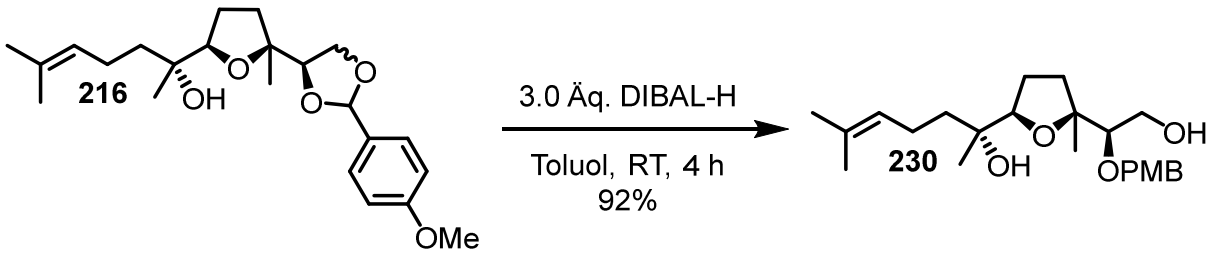
IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3371, 3030, 2961, 2925, 2855, 1728, 1671, 1604, 1497, 1455, 1375, 1342, 1273, 1206, 1114, 1100, 1075, 1029, 965, 917, 847, 793, 735, 698, 609, 567, 533, 482, 457, 441, 403, 384.

MS (ESI): *m/z*: gefunden: 385.2483 ([M+Na]$^+$), berechnet: 385.2349.

$[\alpha]_D^{20}$ = -73.5° (c = 0.2, $CHCl_3$).

***R*$_f$** = 0.08 (EA/PE 1:3).

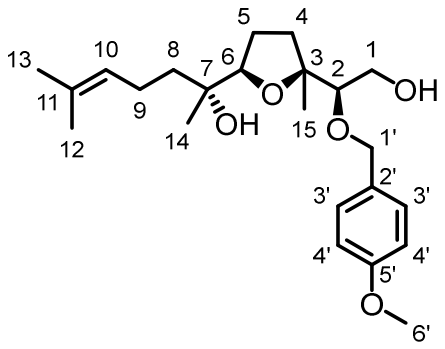
7.5.36 Darstellung von (*R*)-2-((2*R*,5*S*)-5-((*R*)-2-Hydroxy-1-((4-methoxybenzyl)oxy)ethyl)-5-methyltetrahydrofuran-2-yl)-6-methylhept-5-en-2-ol (230)



Für die Reduktion wurden 3.9 mg (9.9 µmol, 1.0 Äq.) **216** in 100 µL (10 µL/µmol) abs. Toluol gelöst und auf 0 °C gekühlt. Nachdem 25 µL (30 µmol, 3.0 Äq., 1.2 M in Toluol) DIBAL-H-Lösung zugegeben wurden, wurde für fünf Minuten bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde auf Raumtemperatur erwärmt und für weitere vier Stunden gerührt. Nach beendeter Reaktion

wurde auf 0 °C gekühlt, 160 µL gesättigte Kaliumnatriumtartratlösung zugegeben und im Anschluss für weitere zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit Dichlormethan und Wasser verdünnt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase dreimal mit je 5 mL Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach säulenchromatographischer (SiO_2, EA/PE 1:3) Reinigung wurden 3.6 mg (9.2 µmol, 92%) **230** als farbloses Öl erhalten.

Analytik:



^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 7.26 (d, ^3J = 8.5 Hz, 2 H, H-3‘), 6.88 (d, ^3J = 8.5 Hz, 2 H, H-4‘), 5.12 (t, ^3J = 5.8 Hz, 1 H, H-10), 4.54 (s, 2 H, H-1‘), 3.90–3.79 (m, 2 H, H-1a,6), 3.80 (s, 3 H, H-6‘), 3.65 (dd, ^3J = 4.5 Hz, ^2J = 11.7 Hz, 1 H, H-1b), 3.46 (t, ^3J = 5.0 Hz, 1 H, H-2), 2.09–2.00 (m, 3 H, H-4a,9), 1.99–1.92 (m, 1 H, H-5a), 1.89–1.82 (m, 1 H, H-5b), 1.67 (s, 3 H, H-12o.13), 1.64–1.56 (m, 2 H, H-4b,8a), 1.61 (s, 3 H, H-12o.13), 1.52–1.44 (m, 1 H, H-8b), 1.20 (s, 3 H, H-14), 1.05 (s, 3 H, H-15).

^{13}C-DEPTQ-NMR (150 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 159.5 (d, C-5‘), 131.6 (d, C-11), 130.4 (d, C-2‘), 129.7 (u, C-3‘), 124.8 (u, C-10), 114.1 (u, C-4‘), 85.3 (d, C-7), 84.0 (u, C-6), 82.7 (u, C-2), 73.4 (d, C-1‘), 73.1 (d, C-3), 61.8 (d, C-1), 55.4 (u, C-6‘), 40.5 (d, C-8), 35.0 (d, C-4), 25.8 (u, C-12o.13), 25.7 (d, C-5), 22.7 (d, C-9), 22.3 (u, C-14), 21.9 (u, C-15), 17.8 (u, C-12o.13).

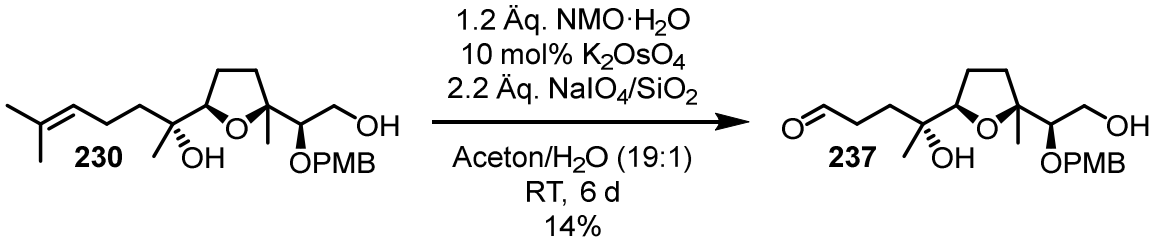
IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3379, 2967, 2927, 2871, 1612, 1586, 1513, 1555, 1374, 1342, 1302, 1246, 1173, 1090, 1034, 965, 940, 917, 887, 821, 753, 637, 581, 514, 436, 403.

MS (ESI): *m/z*: gefunden: 375.2467 ([M-H_2O+H]$^+$), berechnet: 375.2530, gefunden: 415.2455 ([M+Na]$^+$), berechnet: 415.2455.

$[\alpha]_D^{20}$= -7.0° (c = 0.2, $CHCl_3$).

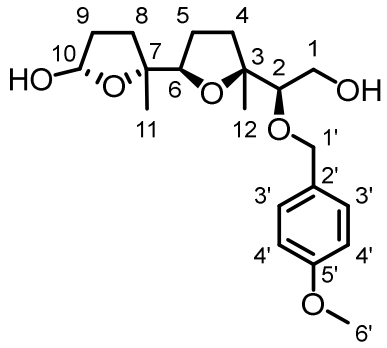
R_f = 0.06 (EA/PE 1:3).

7.5.37 Darstellung von (*R*)-4-Hydroxy-4-((2*R*,5*S*)-5-((*R*)-2-hydroxy-1-((4-methoxybenzyl)oxy)ethyl)-5-methyltetrahydrofuran-2-yl)pentanal (237)



Für die Darstellung von **237** wurden 61.0 mg (155 µmol, 1.0 Äq.) **230** in 3.0 mL (19 mL/mmol) eines 19:1-Gemisches aus Aceton und Wasser aufgenommen. Nach der Zugabe von 5.7 mg (15.5 mmol, 10 mol%) Kaliumosmat Dihydrat sowie 25.1 mg (186 µmol, 1.2 Äq.) NMO Monohydrat wurde für 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, bevor 533 mg (341 mmol, 2.2 Äq., 0.64 mmol/g) Natriumperiodat auf feuchtem Silica zugegeben wurden. Nachdem für sechs Tage bei Raumtemperatur gerührt wurde, wurde das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische (SiO_2, EA/PE 1:2) Reinigung lieferte 7.6 mg (21 mmol, 14%) **237** als weißen Feststoff.

Analytik:



^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 7.27 (d, ^3J = 7.4 Hz, 2 H, H-3‘), 6.86 (d, ^3J = 7.9 Hz, 2 H, H-4‘), 5.15 (m, 1 H, H-10), 4.72–4.57 (m, 2 H, H-1‘), 3.93–3.90 (m, 2 H, H-2,6), 3.81–3.79 (m, 1 H, H-1a), 3.80 (s, 3 H, H-6‘), 3.78–3.73 (m, 1 H, H-1b), 2.50–2.43 (m, 1 H, H-8a), 2.01–1.97 (m, 3 H, H-5,8b), 1.83–1.77 (m, 2. H, H-9), 1.52–1.46 (m, 2 H, H-4), 1.25 (s, 3 H, H-12), 1.08 (s, 3 H, H-11).

^{13}C-DEPTQ-NMR (150 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 159.3 (d, C-5‘), 130.9 (d, C-2’), 129.8 (u, C-3’), 113.8 (u, C-4’), 103.8 (u, C-10), 83.4 (u, C-2,6), 73.2 (d, C-1’), 55.4 (u, C-6’), 32.3 (d, C-4,8,9), 26.2 (d, C-5), 24.0 (u, C-11).

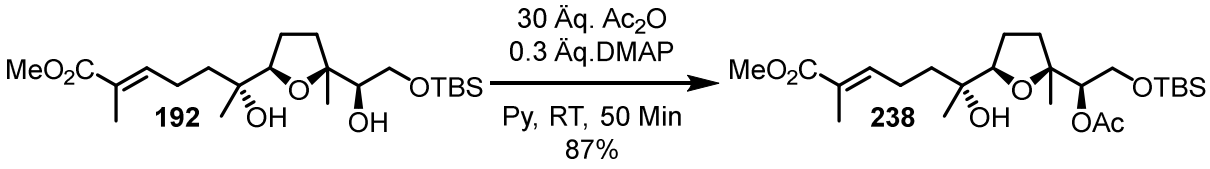
IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3458, 2955, 2926, 2869, 1773, 1735, 1612, 1586, 1513, 1456, 1375, 1302, 1246, 1173, 1136, 1059, 1034, 1006, 974, 958, 946, 910, 883, 871, 846, 820, 771, 707, 658, 637, 574, 515, 462, 423.

MS (ESI): *m/z*: gefunden: 371.1828 ([M-H_2O+Na]$^+$), berechnet: 371.1829.

$[\alpha]_D^{20}$= +2.4° (c = 0.25, $CHCl_3$).

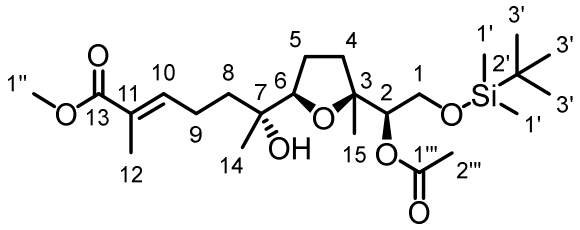
R_f = 0.04 (EA/PE 1:3).

7.5.38 Darstellung von (*R*,*E*)-6-((2*R*,5*S*)-5-((*R*)-1-Acetoxy-2-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)ethyl)-5-methyltetrahydrofuran-2-yl)-6-hydroxy-2-methylhept-2-ensäuremethylester (238)



Zu einer Lösung aus 36.1 mg (83.8 µmol, 1.0 Äq.) **192** in 1 mL (12 mL/mmol) Pyridin wurden 237 µL (256 mg, 2.51 mmol, 30 Äq.) Essigsäureanhydrid sowie 3.07 mg (25.1 µmol, 0.3 Äq.) DMAP gegeben und für 50 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels lieferte eine säulenchromatographische (SiO_2, EA/PE 1:6) Reinigung 34.5 mg (73.0 mmol, 87%) **238** als gelbliches Öl.

Analytik:



^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 6.77 (td, ^3J = 1.3 Hz, ^3J = 7.5 Hz, 1 H, H-10), 4.95 (dd, ^3J = 3.3 Hz, ^3J = 5.9 Hz, 1 H, H-2), 3.85 (dd, ^3J = 3.5 Hz, ^2J = 11.4 Hz, 1 H, H-1a), 3.77–3.65 (m, 2 H, H-1b,6), 3.72 (s, 3 H, H-1''), 2.30–2.22 (m, 2 H, H-9), 2.19–2.07 (m, 2 H, H-5), 2.08 (s, 3 H, H-2'''), 1.84 (s, 3 H, H-12), 1.72–1.49 (m, 4 H, H-4,8), 1.21 (s, 3 H, H-15), 1.07 (s, 3 H, H-14), 0.87 (s, 9 H, H-3'), 0.04 (s, 6 H, H-1').

^{13}C-DEPTQ-NMR (100 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 170.7 (d, C-1‘‘‘), 168.8 (d, C-13), 142.9 (u, C-10), 127.5 (d, C-11), 83.6 (d, C-3), 83.5 (u, C-6), 78.1 (u, C-2), 72.5 (d, C-7), 62.5 (d, C-1), 51.8 (u, C-1‘‘), 39.2 (d, C-8), 34.6 (d, C-4), 26.6 (d, C-4), 26.0 (u, C-3‘), 23.6 (u, C-15), 23.4 (d, C-9), 21.5 (u, C-2‘‘‘), 21.3 (u, C-14), -5.3 (u, C-1‘),

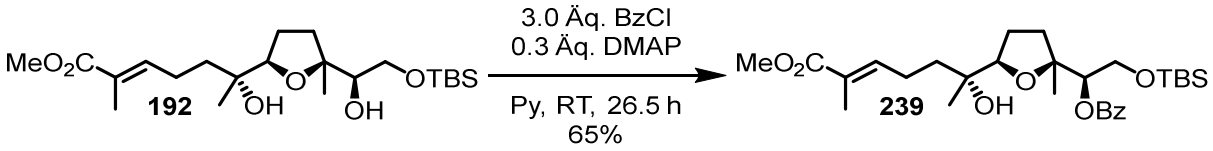
IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3411, 2952, 2929, 2856, 1738, 1714, 1648, 1561, 1436, 1372, 1237, 1193, 1126, 1079, 1051, 969, 948, 890, 837, 778, 747, 661, 606, 514, 379.

MS (ESI): *m/z*: gefunden: 473.2929 ([M+H]$^+$), berechnet: 473.2929; gefunden: 495.2749 ([M+Na]$^+$), berechnet: 495.2749.

$[\alpha]_D^{20}$= -11.9° (c = 1.00, $CHCl_3$).

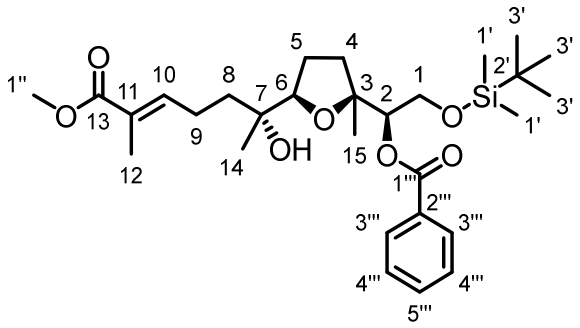
***R*$_f$** = 0.34 (EA/PE 1:3).

7.5.39 Darstellung von (*R*)-2-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-1-((2*S*,5*R*)-5-((*R*,*E*)-2-hydroxy-7-methoxy-6-methyl-7-oxohept-5-en-2-yl)-2-methyltetrahydrofuran-2-yl)ethylbenzoat (239)



Für die Darstellung von **239** wurden 38.0 mg (88.2 µmol, 1.0 Äq.) **192** in 1 mL (1.1 mL/mmol) Pyridin gelöst und tropfenweise mit 61.6 µL (74.6 mg, 530 µmol, 6.0 Äq.) Benzoylchlorid versetzt. Nachdem 3.2 mg (27 µmol, 0.3 Äq.) DMAP zugegeben wurden, wurde für 26.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bevor gesättigte Ammoniumchlorid-lösung zugegeben wurde. Die entstandenen Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde fünfmal mit je 2 mL Dichlormethan extrahiert. Nachdem die organischen Phasen vereinigt wurden, wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Nach säulenchromatographischer (SiO_2, EA/PE 1:5) Reinigung wurden 30.8 mg (57.6 µmol, 65%) **239** als farbloses Öl erhalten.

Analytik:



^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 8.04 (d, ^{3}J = 6.1 Hz, 2 H, H-3‘‘‘), 7.56 (t, ^{3}J = 7.3 Hz, 1 H, H-5‘‘‘), 7.44 (t, ^{3}J = 7.1 Hz, 2 H, H-4‘‘‘), 6.74 (t, ^{3}J = 6.6 Hz, 1 H, H-10), 5.21 (dd, ^{3}J = 5.8 Hz, ^{3}J = 3.8 Hz, 1 H, H-2), 3.99 (dd, ^{2}J = 11.4 Hz, ^{3}J = 3.7 Hz, 1 H, H-1a), 3.82 (dd, ^{2}J = 11.6 Hz, ^{3}J = 5.4 Hz, 1 H, H-1b), 3.79 (dd, ^{2}J = 9.0 Hz, ^{3}J = 6.2 Hz, 1 H, H-6), 3.72 (s, 3 H, H-1‘‘), 2.28–2.18 (m, 3 H, H-5a,9), 1.96–1.89 (m, 2 H, H-8), 1.81 (s, 3 H, H-12), 1.70–1.62 (m, 2 H, H-4a,5b), 1.51 (ddd, ^{2}J = 24.2 Hz, ^{3}J = 10.8 Hz, ^{3}J = 6.5 Hz, 1 H, H-4b), 1.31 (s, 3 H, H-15), 1.01 (s, 3 H, H-14), 0.84 (s, 9 H, H-3‘), 0.01 (s, 6 H, H-1‘).

^{13}C-DEPTQ-NMR (100 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 168.8 (d, C-13), 166.1 (d, C-1‘‘‘), 142.9 (u, C-10), 133.2 (u, C-5‘‘‘), 130.4 (d, C-2‘‘‘), 129.7 (u, C-3‘‘‘), 128.6 (u, C-4‘‘‘), 127.5 (d, C-11), 83.7 (d, C-3), 83.6 (u, C-6), 78.2 (u, C-2), 72.5 (d, C-7), 62.6 (d, C-1), 51.8 (u, C-1‘‘), 39.0 (d, C-4), 34.9 (d, C-5), 26.4 (d, C-8), 25.9 (u, C-2‘), 23.4 (u, C-15), 23.4 (d, C-9), 21.5 (u, C-14), 12.5 (u, C-12), -2.0 (d, C-2‘), -5.3 (u, C-1‘).

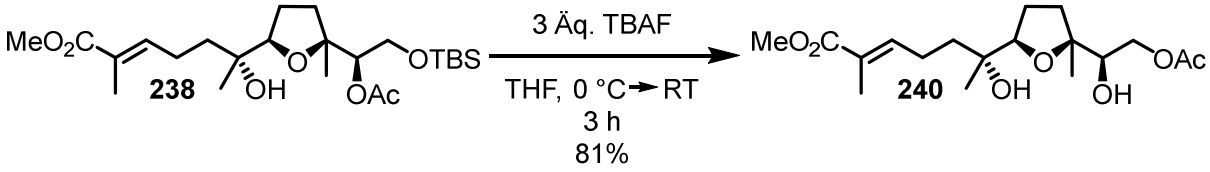
IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3459, 2951, 2929, 2856, 1714, 1649, 1603, 1578, 1450, 1376, 1360, 1314, 1269, 1192, 1176, 1110, 1069, 1026, 1005, 970, 948, 891, 835, 776, 747, 709, 672, 616, 505.

MS (ESI): *m/z*: gefunden: 557.2981 ([M+Na]$^{+}$), berechnet: 557.2905.

$[\alpha]_D^{20}$ = -13.3° (c = 1.00, $CHCl_3$).

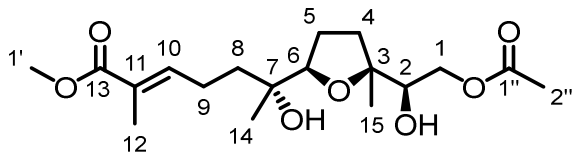
***R*$_f$** = 0.33 (EA/PE 1:3).

7.5.40 Darstellung von (*R*,*E*)-6-((2*R*,5*S*)-5-((*R*)-2-Acetoxy-1-hydroxyethyl)-5-methyltetrahydrofuran-2-yl)-6-hydroxy-2-methylhept-2-ensäuremethylester (240)



Für die Abspaltung der TBS-Gruppe wurden 72.6 mg (154 µmol, 1.0 Äq.) **238** in 1.5 mL (10 mL/mmol) Tetrahydrofuran gelöst und auf 0 °C gekühlt. Nach der Zugabe von 308 µL (308 µmol, 1 M in THF) TBAF wurde 30 Minuten bei 0 °C gerührt, bevor weitere 150 Minuten bei Raumtemperatur gerührt wurde. Anschließend erfolgte die Zugabe von gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung sowie Diethylether. Nachdem die Phasen getrennt wurden, wurde die wässrige Phase dreimal mit je 15 mL Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (SiO_2, EA/PE 1:3 → 1:1 → EA) gereinigt. Es wurden 95.0 mg (265 µmol, 81%) **240** als farbloses Öl erhalten.

Analytik:



^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 6.79 (t, ^3J = 7.0 Hz, 1 H, H-10), 4.40 (dd, ^3J = 2.2 Hz, ^2J = 11.6 Hz, 1 H, H-1a), 3.94 (dd, ^3J = 8.3 Hz, ^2J = 11.6 Hz, 1 H, H-1b), 3.87 (t, ^3J = 7.4 Hz, H-6), 3.80 (dd, ^3J = 2.2 Hz, ^3J = 8.2 Hz, 1 H, H-2), 3.72 (s, 3 H, H-1‘), 2.33–2.30 (m, 2 H, H-9), 2.22–2.17 (m, 1 H, H-4a), 2.10 (s, 3 H, H-2‘‘), 2.04–1.99 (m, 1 H, H-5a), 1.93–1.87 (m, 1 H, H-5b), 1.85 (s, 3 H, H-12), 1.80–1.75 (m, 1 H, H-8a), 1.65–1.55 (m, 2 H, H-8b,4b), 1.20 (s, 3 H, H-15), 1.08 (s, 3 H, H-14).

^{13}C-DEPTQ-NMR (150 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 171.7 (d, C-1‘‘), 168.8 (d, C-13), 142.8 (u, C-10), 127.6 (d, C-11), 84.3 (d, C-3), 83.9 (u, C-6), 75.4 (u, C-2), 73.2 (d, C-7), 66.5 (d, C-1), 51.8 (u, C-1‘), 39.0 (d, C-8), 33.2 (d, C-4), 26.5 (d, C-5), 23.5 (d, C-9), 23.2 (u, C-15), 22.3 (u, C-14), 21.1 (u, C-2‘‘), 12.5 (u, C-12).

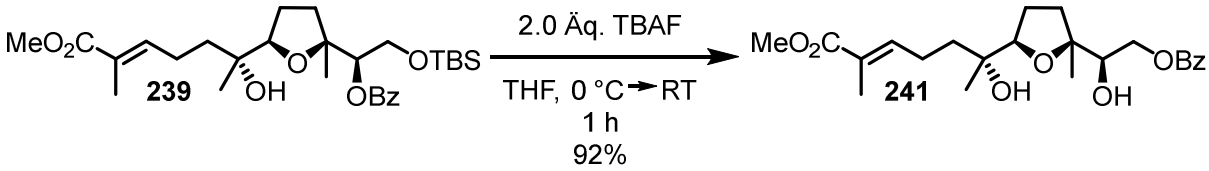
IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3467, 2970, 2930, 2874, 1738, 1713, 1648, 1437, 1372, 1237, 1193, 1159, 1081, 1038, 973, 948, 926, 747, 649, 607, 510.

MS (ESI): *m/z*: gefunden: 381.1832 ([M+Na]$^+$), berechnet: 381.1884.

$[\alpha]_D^{20}$= -3.5° (c = 1.00, $CHCl_3$).

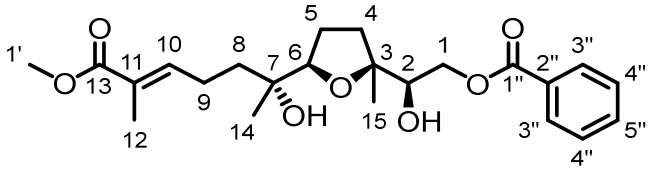
R_f = 0.26 (EA/PE 1:3).

7.5.41 Darstellung von (*R*)-2-Hydroxy-2-((2*S*,5*R*)-5-((*R*,*E*)-2-hydroxy-7-methoxy-6-methyl-7-oxohept-5-en-2-yl)-2-methyltetrahydrofuran-2-yl)ethylbenzoat (241)



Für die Darstellung von **241** wurden 39.2 mg (73.3 µmol, 1.0 Äq.) **239** in 0.75 mL (1.0 mL/mmol) Tetrahydrofuran gelöst, auf 0 °C gekühlt und anschließend mit 147 µL (147 µmol, 2.0 Äq., 1 M in THF) versetzt. Nachdem für 30 Minuten bei 0 °C gerührt wurde, wurde auf Raumtemperatur erwärmt und für weitere 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Im Anschluss wurden gesättigte Ammoniumchloridlösung sowie Diethylether zugegeben, woraufhin die entstandenen Phasen getrennt wurden. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 2 mL Diethylether extrahiert, die organischen Extrakte vereinigt und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel entfernt wurde, wurde säulenchromatographisch (SiO_2, EA/PE 1:2) gereinigt. Es wurden 28.1 mg (66.9 µmol, 92%) **241** als farbloses Öl erhalten.

Analytik:



^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 8.05 (d, ^3J = 7.4 Hz, 2 H, H-3‘‘), 7.56 (t, ^3J = 7.0 Hz, 1 H, H-5‘‘), 7.43 (t, ^3J = 7.5 Hz, 2 H, H-4‘‘), 6.79 (t, ^3J = 7.4 Hz, 1 H, H-10), 4.66 (d, ^3J = 11.6 Hz, 1 H, H-1a), 4.19 (dd, ^3J = 7.7 Hz, ^3J = 11.5 Hz, 1 H, H-1b), 3.93 (d, ^3J = 7.8 Hz, 1 H, H-2), 3.87 (t, ^3J = 7.4 Hz, 1 H, H-6), 3.71 (s, 3 H, H-1‘), 2.32–2.21 (m, 3 H, H-4a,9), 2.07–2.00 (m, 1 H, H-5a), 1.92–1.84 (m, 1 H, H-5b), 1.84 (s, 3 H, H-12), 1.84–1.76 (m, 1 H, H-8a), 1.66–1.56 (m, 2 H, H-4b,8b), 1.25 (s, 3 H, H-15), 1.07 (s, 3 H, H-14).

^{13}C-DEPTQ-NMR (100 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 168.9 (d, C-13), 167.2 (d, C-1‘‘), 143.0 (u, C-10), 133.4 (u, C-5‘‘), 129.9 (u, C-3‘‘), 128.5 (u, C-4‘‘), 127.5 (d, C-11,2‘), 84.5 (d, C-7), 83.9 (u, C-6), 75.4 (u, C-2), 73.3 (d, C-3), 67.0 (d, C-1), 51.8 (u, C-1‘), 39.0 (d, C-8), 33.3 (d, C-4), 26.5 (d, C-5), 23.6 (d, C-9), 23.3 (u, C-15), 22.2 (u, C-14), 12.4 (u, C-12).

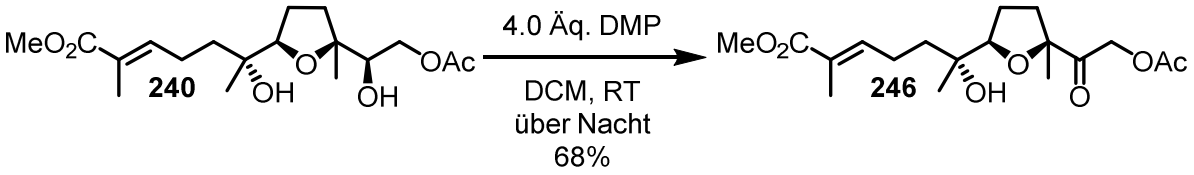
IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3465, 2969, 2927, 1711, 1648, 1602, 1451, 1377, 1315, 1274, 1192, 1177, 1159, 1122, 1082, 1070, 1026, 969, 916, 747, 712, 687, 506.

MS (ESI): *m/z*: gefunden: 443.2105 ([M+Na]$^+$), berechnet: 443.2040.

$[\alpha]_D^{20}$ = 12.2° (c = 1.00, $CHCl_3$).

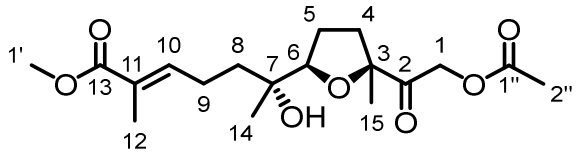
***R*$_f$** = 0.06 (EA/PE 1:2).

7.5.42 Darstellung von (*R*,*E*)-6-((2*R*,5*S*)-5-(2-Acetoxyacetyl)-5-methyltetrahydrofuran-2-yl)-6-hydroxy-2-methylhept-2-ensäuremethylester (246)



Für die Oxidation des Alkohols wurden 94.4 mg (263 µmol, 1.0 Äq.) **240** in 2.6 mL (10 mL/mmol) Dichlormethan gelöst und mit 445 mg (1.05 mmol, 4.0 Äq.) DMP versetzt. Nachdem über Nacht bei Raumtemperatur gerührt wurde, wurde filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Nach säulenchromatographischer (SiO_2, EA/PE 1:2 → 1:1) Reinigung wurden 64 mg (0.18 mmol, 68%) **246** als farbloses Öl erhalten.

Analytik:



^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 6.79 (td, ^3J = 1.3 Hz, ^3J = 7.5 Hz, 1 H, H-10), 5.07 (d, ^2J = 17.0 Hz, 1 H, H-1a), 4.89 (d, ^2J = 17.0 Hz, 1 H, H-1b), 3.95 (t, ^3J = 7.0 Hz, 1 H, H-6), 3.73 (s, 3 H, H-1‘), 2.47–2.42 (m, 1 H, H-4), 2.36–2.25 (m, 2 H, H-9), 2.16 (s, 3 H, H-2‘‘), 1.89–1.76 (m, 3 H, H-5,8a), 1.85 (s, 3 H, H-12), 1.67–1.62 (m, 1 H, H-8b), 1.42 (s, 3 H, H-15), 1.09 (s, 3 H, H-14).

^{13}C-DEPTQ-NMR (125 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): *δ* [ppm] = 205.9 (d, C-2), 170.4 (d, C-1‘‘), 168.6 (d, C-13), 142.7 (u, C-10), 127.5 (d, C-11), 87.8 (d, C-3), 85.9 (u, C-6), 72.5 (d, C-7), 65.5 (d, C-1), 51.8 (u, C-1‘), 39.1 (d, C-8), 36.2 (d, C-4), 25.9 (d, C-5), 24.0 (u, C-15), 23.5 (d, C-9), 22.4 (u, C-14), 20.6 (u, 2‘‘), 12.5 (u, C-12).

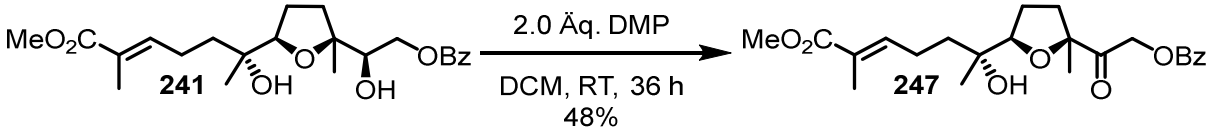
IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3513, 2930, 2067, 1731, 1711, 1648, 1436, 1410, 1373, 1229, 1103, 1049, 1014, 970, 924, 894, 840, 799, 747, 656, 602, 462, 438.

MS (ESI): *m/z*: gefunden: 379.1741 ([M+Na]$^+$), berechnet: 379.1727.

$[\alpha]_D^{20}$ = -20.2° (c = 1.00, $CHCl_3$).

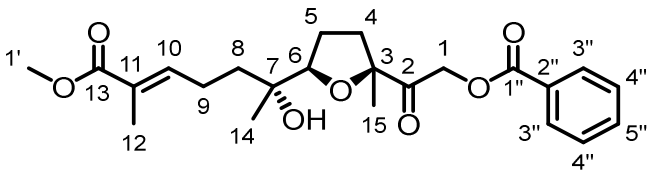
***R*$_f$** = 0.19 (EA/PE 1:2).

7.5.43 Darstellung von 2-((2*S*,5*R*)-5-((*R*,*E*)-2-Hydroxy-7-methoxy-6-methyl-7-oxohept-5-en-2-yl)-2-methyltetrahydrofuran-2-yl)-2-oxoethylbenzoat (247)



Für die Darstellung von **247** wurden 21.6 mg (51.4 µmol, 1.0 Äq.) **241** in 0.5 mL (10 mL/mmol) Dichlormethan gelöst und mit 84.8 mg (200 µmol, 3.8 Äq.) DESS-MARTIN-Periodinan versetzt. Nachdem für 36 Stunden bei Raumtemperatur gerührt wurde, wurde gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung zugegeben. Die entstandenen Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase wurde dreimal mit je 2 mL Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumthiosulfatlösung gewaschen sowie über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach säulenchromatographischer (SiO_2, EA/PE 1:4) Reinigung wurden 10.3 mg (24.6 µmol, 48%) **247** als farbloses Öl erhalten.

Analytik:



^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 8.08 (d, ^3J = 7.4 Hz, 2 H, H-3‘‘), 7.58 (t, ^3J = 6.8 Hz, 1 H, H-5‘‘), 7.45 (t, ^3J = 7.7 Hz, 2 H, H-4‘‘), 6.80 (t, ^3J = 7.2 Hz, 1 H, H-10), 5.33, 5.15 (2 d, ^2J = 17.4 Hz, 2 H, H-1), 3.97 (dd, ^2J = 9.2 Hz, ^3J = 6.2 Hz, 1 H, H-6), 3.73 (s, 3 H, H-1‘), 2.55–2.50 (m, 1 H, H-4a), 2.38–2.26 (m, 2 H, H-9), 1.94–1.86 (m, 2 H, H-8), 1.86 (s, 3 H, H-12), 1.86–1.78 (m, 2 H, H-4b,5a), 1.67 (ddd, ^2J = 25.0 Hz, ^2J = 11.3 Hz, ^3J = 6.0 Hz, 1 H, H-5b), 1.48 (s, 3 H, H-15), 1.12 (s, 3 H, H-14).

^{13}C-DEPTQ-NMR (100 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 206.0 (d, C-2), 168.8 (d, C-13), 166.3 (d, C-1‘‘), 142.7 (u, C-10), 133.5 (u, C-5‘‘), 130.1 (u, C-3‘‘), 129.4 (d, C-2‘‘), 128.6 (u, C-4‘‘), 127.7 (d, C-11), 87.9 (d, C-3), 85.9 (u, C-6), 72.5 (d, C-7), 65.9 (d, C-1), 51.8 (u, C-1‘), 39.1 (d, C-5), 36.2 (d, C-4), 26.0 (d, C-8), 24.1 (u, C-15), 23.5 (d, C-9), 22.4 (u, C-14), 12.5 (u, C-12).

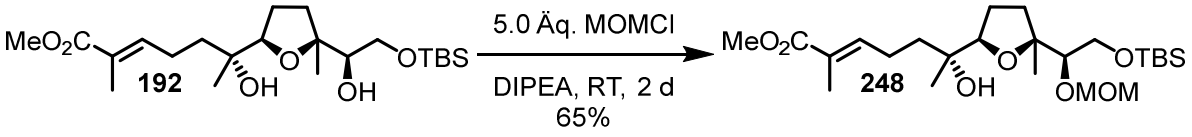
IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3433, 2952, 2925, 2855, 1718, 1648, 1602, 1452, 1410, 1376, 1315, 1277, 1218, 1178, 1118, 1098, 1024, 961, 894, 793, 747, 713, 687.

MS (ESI): *m/z*: gefunden: 441.1902 ([M+Na]$^+$), berechnet: 441.1884.

$[\alpha]_D^{20}$ = -41.6° (c = 1.00, $CHCl_3$).

***R*$_f$** = 0.4 (EA/PE 1:2).

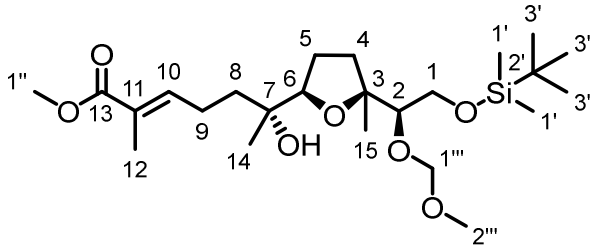
7.5.44 Darstellung von (*R*,*E*)-6-Hydroxy-2-methyl-6-((2*R*,5*S*)-5-methyl-5-((*R*)-8,8,9,9-tetramethyl-2,4,7-trioxa-8-siladecan-5-yl)tetrahydrofuran-2-yl)hept-2-ensäuremethyl-ester (248)



Für die Darstellung von **248** wurden 43.5 mg (101 µmol, 1.0 Äq.) **192** in 1.0 mL (10 mL/mmol) DIPEA aufgenommen und mit 61.4 µL (65.1 mg, 808 µmol, 8.0 Äq.) Methoxymethylchlorid versetzt. Nachdem für zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt wurde, wurde gesättigte Ammoniumchloridlösung, mit Ethylacetat verdünnt und weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Trennung der Phasen wurde die organische Phase mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung sowie mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Nach

säulenchromatographischer (SiO_2, EA/PE 1:6) Reinigung wurden 31.4 mg (66.1 µmol, 65%) **248** als farbloses Öl erhalten.

Analytik:



^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 6.78 (m, 1 H, H-10), 4.77 (m, 2 H, H-1‘‘‘), 3.88 (dd, ^3J = 3.7 Hz, ^2J = 10.7 Hz, 1 H, H-1a), 3.82 (t, ^3J = 6.8 Hz, 1 H, H-6), 3.73 (s, 3 H, H-1‘‘), 3.70–3.59 (m, 2 H, H-1b,2), 3.38 (s, 3 H, H-2‘‘‘), 2.36–2.22 (m, 2 H, H-9), 2.22–2.15 (m, 1 H, H-4a), 2.03–1.96 (m, 1 H, H-5a), 1.94–1.85 (m, 1 H, H-5b), 1.84 (s, 3 H, H-12), 1.81–1.69 (m, 1 H, H-8a), 1.60–1.51 (m, 2 H, H-4b,8b), 1.18 (s, 3 H, H-15), 1.06 (s, 3 H, H-14), 0.89 (s, 9 H, H-3‘), 0.07 (s, 6 H, H-1‘).

^{13}C-DEPTQ-NMR (100 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 169.2 (d, C-13), 143.2 (u, C-10), 127.0 (d, C-11), 97.7 (d, C-1‘‘‘), 84.4 (d, C-3), 83.9 (u, C-6), 82.8 (u, C-2), 72.8 (d, C-7), 64.1 (d, C-1), 55.9 (u, C-2‘‘‘), 51.8 (u, C-1‘‘), 39.1 (d, C-8), 34.0 (d, C-4), 26.1 (u, C-3‘‘), 26.1 (d, C-3‘), 23.6 (d, C-9), 23.3 (u, C-15), 21.7 (u, C-14), 18.8 (d, C-2‘), 12.5 (u, C-12), -5.3 (u, C-1‘).

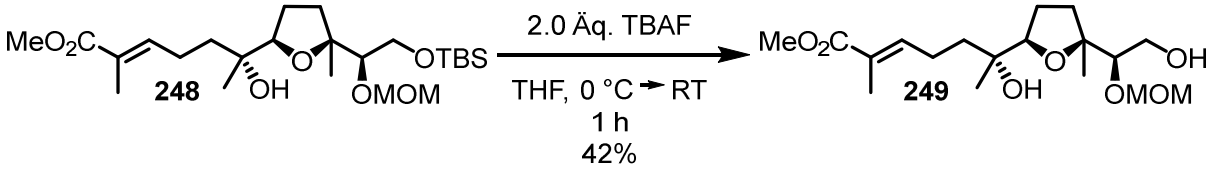
IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3450, 2951, 2929, 2885, 2857, 2198, 2113, 2070, 2002, 1979, 1716, 1650, 1463, 1437, 1388, 1374, 1280, 1254, 1214, 1192, 1100, 1071, 1036, 940, 920, 837, 777, 747, 662.

MS (ESI): *m/z*: gefunden: 497.2872 ([M+Na]$^+$), berechnet: 497.2905.

$[\alpha]_D^{20}$= -14 °(c = 1.00, $CHCl_3$).

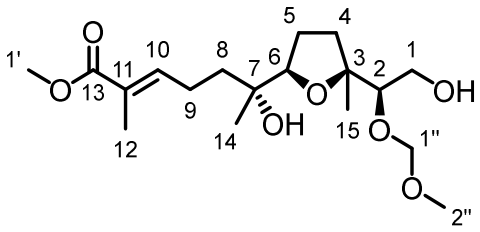
***R*$_f$** = 0.43 (EA/PE 1:3).

7.5.45 Darstellung von (*R*,*E*)-6-Hydroxy-6-((2*R*,5*S*)-5-((*R*)-2-hydroxy-1-(methoxymethoxy)-ethyl)-5-methyltetrahydrofuran-2-yl)-2-methylhept-2-ensäuremethylester (249)



Für die TBS-Entschützung wurden 15.1 mg (31.8 µmol, 1.0 Äq.) **248** in 320 µL (10 µL/µmol) Tetrahydrofuran gelöst und auf 0 °C gekühlt. Nach der Zugabe von 63.6 µL (63.6 µmol, 2.0 Äq., 1 M in THF) TBAF-Lösung wurde für 30 Minuten bei 0 °C sowie für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wurde gesättigte Ammoniumchloridlösung zugegeben und mit Diethylether verdünnt. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase dreimal mit je 5 mL Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet sowie das Lösungsmittel entfernt. Nach säulenchromatographischer (SiO_2, EA/PE 1:1) Reinigung wurden 4.8 mg (13 µmol, 42%) eines farblosen Öls erhalten.

Analytik:



^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 6.78 (t, ^3J = 7.7 Hz, 1 H, H-10), 4.77 (d, ^3J = 6.5 Hz, 1 H, H-1‘‘‘a), 4.71 (d, ^3J = 6.5 Hz, 1 H, H-1‘‘‘b), 3.85 (t, ^3J = 7.3 Hz, 1 H, H-6), 3.80 (dd, ^3J = 3.0 Hz, ^2J = 11.8 Hz, 1 H, H-1a), 3.72 (s, 3 H, H-1‘‘), 3.57 (m, 1 H, H-1b), 3.50 (dd, ^3J = 3.0 Hz, ^3J = 7.2 Hz, 1 H, H-2), 3.44 (s, 3 H, H-2‘‘‘), 2.34–2.20 (m, 2 H, H-9), 2.09–2.02 (m, 1 H, H-4a), 2.01–1.95 (m, 1 H, H-5a), 1.92–1.86 (m, 1 H, H-5b), 1.84 (s, 3 H, H-12), 1.74–1.68 (m, 1 H, H-8a), 1.62–1.53 (m, 2 H, H-4b,8b), 1.18 (s, 3 H, H-15), 1.07 (s, 3 H, H-14).

^{13}C-DEPTQ-NMR (125 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 169.3 (d, C-13), 142.9 (u, C-10), 128.0 (d, C-11), 98.2 (d, C-1‘‘‘), 87.5 (u, C-2), 84.2 (d, C-3), 83.8 (u, C-6), 73.0 (d, C-7), 63.0 (d, C-1), 56.1 (u, C-2‘‘‘), 51.8 (u, C-1‘‘), 39.1 (d, C-8), 34.1 (d, C-4), 25.9 (d, C-5), 23.5 (d, C-9), 23.0 (u, C-15), 21.8 (u, C-14), 12.5 (u, 12).

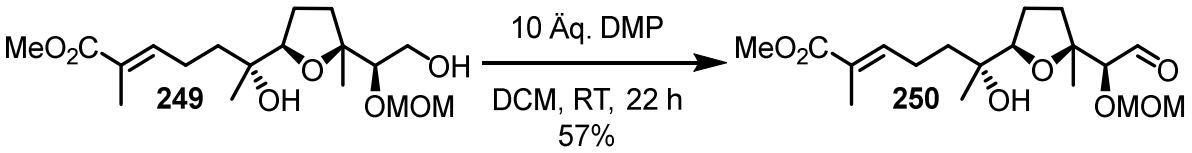
IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3435, 2954, 2926, 2873, 2855, 1715, 1649, 1459, 1376, 1349, 1279, 1216, 1192, 1149, 1099, 1035, 964, 920, 747, 378.

MS (ESI): *m/z*: gefunden: 383.2059 ([M+Na]$^+$), berechnet: 383.2040.

$[\alpha]_D^{20}$= -1.0° (c = 0.18, $CHCl_3$).

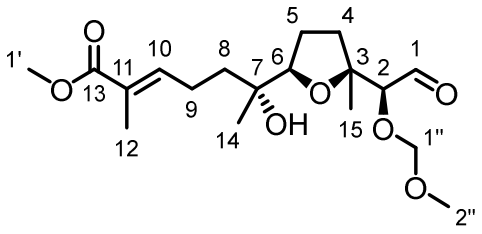
R_f = 0.03 (EA/PE 1:3).

7.5.46 Darstellung von (*R*,*E*)-6-Hydroxy-6-((2*R*,5*S*)-5-((*S*)-1-(methoxymethoxy)-2-oxoethyl)-5-methyltetrahydrofuran-2-yl)-2-methylhept-2-ensäuremethylester (250)



Für die Oxidation wurden 91.5 mg (254 µmol, 1.0 Äq.) **249** in 3 mL (12 mL/mmol) Tetrahydrofuran gelöst und mit 1.14 g (2.69 mmol, 10 Äq.) DMP versetzt. Nachdem 22 Stunden bei Raumtemperatur gerührt wurde, wurde gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung zugegeben und mit Diethylether verdünnt. Die entstandenen Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase wurde dreimal mit je 10 mL Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumthiosulfat-lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel entfernt wurde, wurden nach säulenchromatographischer (SiO_2, EA/PE 1:3) Reinigung 52.4 mg (146 µmol, 57%) **250** als farbloses Öl erhalten.

Analytik:



^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 9.67 (d, ^3J = 3.5 Hz, 1 H, H-1), 6.79 (t, ^3J = 7.7 Hz, 1 H, H-10), 4.72 (d, ^2J = 6.8 Hz, 1 H, H-1‘‘a), 4.66 (d, ^2J = 6.8 Hz, 1 H, H-1‘‘b), 3.89 (dd, ^3J = 6.3 Hz, ^3J = 9.2 Hz, 1 H, H-6), 3.74–3.70 (m, 1 H, H-2), 3.72 (s, 3 H, H-1‘), 3.41 (s, 3 H, H-2‘‘), 2.35–2.23 (m, 2 H- H-9), 2.22–2.18 (m, 1 H, H-4a), 2.10–2.02 (m, 1 H, H-5a),

1.89–1.83 (m, 1 H, H-5b), 1.85 (s, 3 H, H-12), 1.76–1.70 (m, 1 H, H-8a), 1.67–1.60 (m, 1 H, H-4b), 1.58–1.50 (m, 1 H, H-8b), 1.33 (s, 3 H, H-14), 1.05 (s, 3 H, H-15).

^{13}C-DEPTQ-NMR (125 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): *δ* [ppm] = 208.7 (d, C-13), 203.9 (u, C-1), 142.9 (u, C-10), 127.5 (d, C-11), 97.6 (d, C-1‘‘), 86.2 (u, C-2), 85.4 (u, C-6), 83.8 (d, C-3), 72.4 (d, C-7), 56.4 (u, C-2‘‘), 51.8 (u, C-1‘), 39.4 (d, C-8), 36.2 (d, C-4), 25.6 (d, C-5), 23.5 (d, C-9), 23.2 (u, C-14), 21.4 (u, C-15), 12.4 (u, C-12).

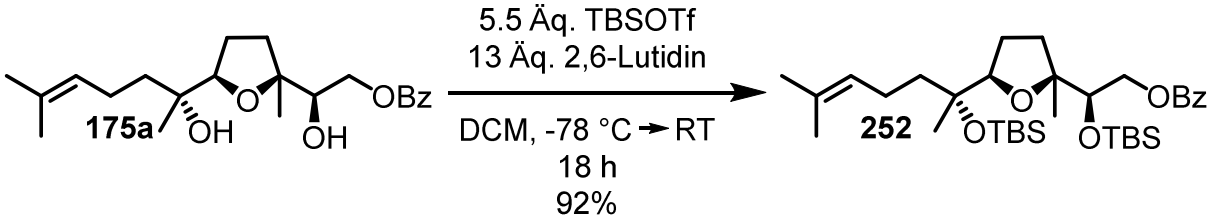
IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3462, 2952, 2924, 2854, 1714,1649, 1438, 1377, 1352, 1279, 1258, 1217, 1194, 1152, 1099, 1044,921, 820,798, 747, 594, 559, 537, 516, 498.

MS (ESI): *m/z*: gefunden: 381.1805 ([M+Na]$^+$), berechnet: 381.1884.

$[\alpha]_D^{20}$ = +6.5° (c = 0.28, $CHCl_3$).

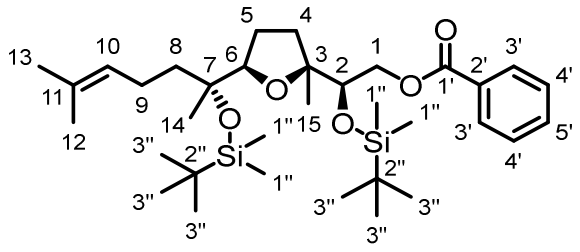
***R*$_f$** = 0.15 (EA/PE 1:3).

7.5.47 Darstellung von (*R*)-2-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-((2*S*,5*R*)-5-((*R*)-2-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-6-methylhept-5-en-2-yl)-2-methyltetrahydrofuran-2-yl)ethylbenzoat (252)



Für die doppelte Schützung als TBS-Ether wurden 87.9 mg (233 µmol, 1.0 Äq.) **175a** in 5.8 mL (25 mL/mmol) Dichlormethan gelöst, auf -78 °C gekühlt und mit 352 µL (325 mg, 3.03 mmol, 13.0 Äq.) 2,6-Lutidin sowie mit 295 µL (340 mg, 1.28 mmol, 5.5 Äq.) *tert*-Butyldimethylsilyltriflat versetzt. Nachdem für 18 Stunden im tauenden Kältebad gerührt wurde, wurde mit gesättigter Ammoniumchloridlösung versetzt, die entstandenen Phasen getrennt und die wässrige Phase fünfmal mit je 5 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde entfernt. Nach säulenchromatographischer (SiO_2, EA/PE 1:10) Reinigung wurden 130 mg (215 µmol, 92%) **252** als farbloses Öl erhalten.

Analytik:



^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 8.05 (d, ^{3}J = 8.8 Hz, 2 H, H-3‘), 7.55 (t, ^{3}J = 7.1 Hz, 1 H, H-5‘), 7.44 (t, ^{3}J = 7.7 Hz, 2 H, H-4‘), 5.09 (t, ^{3}J = 7.1 Hz, 1 H, H-10), 4.62 (dd, ^{3}J = 1.9 Hz, ^{2}J = 11.6 Hz, 1 H, H-1a), 4.36 (dd, ^{3}J = 7.2 Hz, ^{2}J = 11.5 Hz, 1 H, H-1b), 3.85 (t, ^{3}J = 7.6 Hz, 1 H, H-2), 3.83 (dd, ^{3}J = 1.9 Hz, ^{3}J = 7.1 Hz, 1 H, H-6), 2.08–1.94 (m, 3 H, H-4a,9), 1.85–1.80 (q, ^{3}J = 7.7 Hz, 2 H, H-5), 1.70–1.64 (m, 1 H, H-4b), 1.66 (s, 3 H, H-12o.13), 1.61–1.56 (m, 1 H, H-8a), 1.60 (s, 3 H, H-12o.13), 1.37 (td, ^{3}J = 5.1 Hz, ^{3}J = 12.0 Hz, 1 H, H-8b), 1.21 (s, 3 H, H-15), 1.14 (s, 3 H, H-14), 0.86 (s, 18 H, H-3‘‘), 0.06 (s, 12 H, H-1‘‘).

^{13}C-DEPTQ-NMR (125 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 166.9 (d, C-1‘), 132.9 (u, C-5‘), 131.3 (d, C-11), 130.6 (d, C-2‘), 129.8 (u, C-3‘), 128.4 (u, C-4‘), 125.1 (u, C-10), 84.8 (u, C-2), 84.2 (d, C-3), 76.6 (d, C-7), 76.4 (u, C-6), 68.3 (d, C-1), 39.8 (d, C-8), 37.3 (d, C-4), 26.2 (u, C-3‘‘), 26.0 (d, C-5), 26.0 (u, C-3‘‘), 25.8 (u, C-12o.13), 23.7 (u, C-14), 23.0 (d, C-9), 20.7 (u, C-15), 18.5 (d, C-2‘‘), 18.3 (d, C-2‘‘), 17.7 (u, C-12o.13), -1.86 (u, C-1‘‘), -3.72 (u, C-1‘‘), -4.72 (u, C-1‘‘).

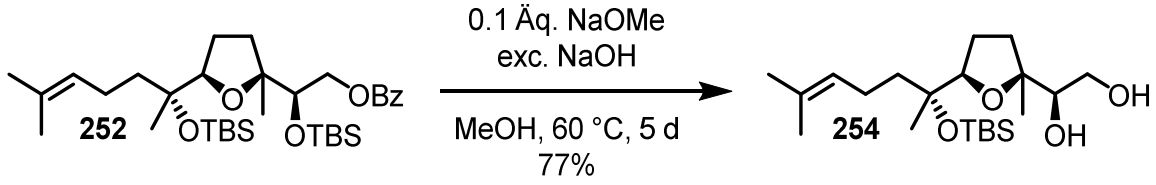
IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2955, 2928, 2885, 2856, 1724, 1603, 1586, 1471, 1462, 1451, 1373, 1360, 1343, 1315, 1271, 1251, 1176, 1095, 1068, 1045, 1026, 1005, 982, 939, 832, 808, 773, 709, 687, 677, 577, 517, 449.

MS (ESI): *m/z*: gefunden: 627.3869 ([M+Na]$^{+}$), berechnet: 627.3871.

$[\alpha]_D^{20}$= +9.7° (c = 0.525 , $CHCl_3$).

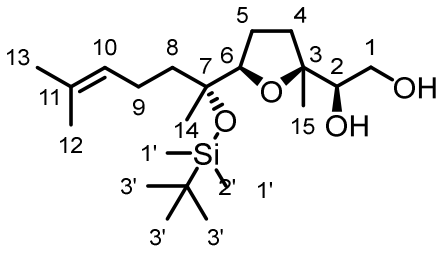
R_f = 0.92 (EA/PE 1:3).

7.5.48 Darstellung von (*R*)-1-((2*S*,5*R*)-5-((*R*)-2-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-6-methylhept-5-en-2-yl)-2-methyltetrahydrofuran-2-yl)ethan-1,2-diol (254)



Für die Darstellung von **254** wurden 39.3 mg (65.0 µmol, 1.0 Äq.) **252** in 650 µL (10 µL/µmol) Methanol gelöst und mit 6.5 µL (0.35 mg, 6.5 µmol, 0.1 Äq.) Natriummethanolat sowie 2 mL 50%iger Natronlauge versetzt. Nachdem für fünf Tage bei 60 °C gerührt wurde, erfolgte die Zugabe von gesättigter Ammoniumchloridlösung. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase fünfmal mit je 2 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde entfernt. Nach säulenchromatographischer (SiO_2, EA/PE 1:3) Reinigung wurden 19.4 mg (50.2 µmol, 77%) **254** als farbloses Öl erhalten.

Analytik:



^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 5.11 (t, ^3J = 7.2 Hz, 1 H, H-10), 3.80 (t, ^3J = 7.8 Hz, 1 H, H-6), 3.71–3.65 (m, 2 H, H-1a,2), 3.58 (dd, ^3J = 6.3 Hz, ^2J = 10.6 Hz, 1 H, H-1b), 2.97 (bs, 1 H, -OH), 2.09–2.00 (m, 2 H, H-4a,9a), 1.99–1.82 (m, 3 H, H-5,9b), 1.75–1.67 (m, 1 H, H-8a), 1.68 (s, 3 H, H-12o.13), 1.60 (s, 3 H, H-12o.13), 1.54–1.48 (m, 1 H, H-4b), 1.48–1.42 (m, 1 H, H-8b), 1.16 (s, 3 H, H-15), 1.15 (s, 3 H, H-15), 0.87 (s, 9 H, H-3‘), 0.11 (s, 6 H, H-1‘).

^{13}C-DEPTQ-NMR (125 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 131.6 (d, C-11), 124.7 (u, C-10), 84.6 (d, C-3), 82.4 (u, C-6), 77.0 (d, C-7), 76.7 (u, C-2), 63.3 (d, C-1), 40.5 (d, C-8), 32.1 (d, C-4), 26.5 (d, C-5), 26.2 (u, C-3‘), 25.8 (u, C-12o.13), 24.2 (u, C-14o.15), 23.5 (d, C-9), 22.8 (u, C-14o.15), 18.6 (d, C-2‘), 17.7 (u, C-12o.13), -1.69 (u, C-1‘).

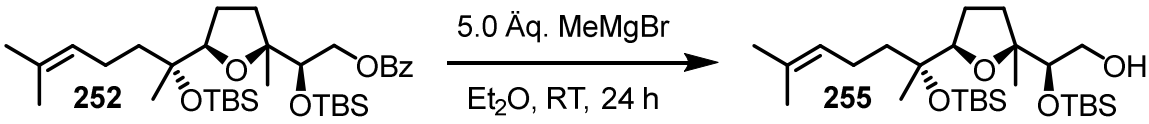
IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3401, 2955, 2927, 2884, 2855, 1724, 1461, 1375, 1272, 1251, 1177, 1085, 1046, 1006, 939, 923, 875, 833, 804, 773, 711, 678, 535, 490, 456, 396.

MS (ESI): *m/z*: gefunden: 409.2752 ([M+Na]$^+$), berechnet: 409.2745.

$[\alpha]_D^{20}$= -8.6° (c = 0.875 , $CHCl_3$).

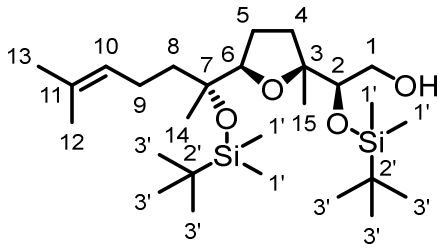
R_f = 0.2 (EA/PE 1:3).

7.5.49 Darstellung von (*R*)-2-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-((2*S*,5*R*)-5-((*R*)-2-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-6-methylhept-5-en-2-yl)-2-methyltetrahydrofuran-2-yl)ethan-1-ol (255)



Für die Darstellung von **255** wurden 20.6 mg (34.0 µmol, 1.0 Äq.) **252** in 1 mL (29.5 µL/µmol) absolutem Diethylether gelöst und auf 0 °C gekühlt. Nach tropfenweiser Zugabe von 122 µL (170 µmol, 5.0 Äq., 1.4 M in THF) Methylmagnesiumbromid wurde auf Raumtemperatur erwärmt und für 24 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde gesättigte Ammonium-chloridlösung zugegeben, die entstandenen Phasen getrennt und die wässrige Phase fünfmal mit je 2 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel wurde entfernt und das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (SiO_2, EA/PE 1:20) gereinigt. Es wurden 18.6 mg (37.1 µmol, quantitativ) **255** als farbloses Öl erhalten.

Analytik:



^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 5.09 (t, ^3J = 7.1 Hz, 1 H, H-10), 3.87 (t, ^3J = 6.4 Hz, 1 H, H-6), 3.78–3.74 (m, 1 H, H-1a), 3.59–3.55 (m, 1 H, H-2), 3.55–3.51 (m, 1 H, H-1b), 3.10 (bs, 1 H, -OH), 2.07–1.93 (m, 2 H, H-9), 1.90–1.78 (m, 3 H, H-4a,5), 1.74–1.67 (m, 1 H, H-4b), 1.68 (s, 3 H, H-12o.13), 1.61–1.55 (m, 1 H, H-8a), 1.60 (s, 3 H, H-12o.13), 1.41 (td, ^3J = 4.5 Hz, ^2J = 12.1 Hz, 1 H, H-8b), 1.18 (s, 3 H, H-15), 1.14 (s, 3 H, H-14), 0.88 (s, 18 H, H-3‘), 0.08 (s, 12 H, H-1‘).

^{13}C-DEPTQ-NMR (125 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] =131.5 (d, C-11), 124.7 (u, C-10), 86.5 (d, C-3), 84.8 (u, C-6), 76.5 (d, C-7), 76.1 (u, C-2), 64.6 (d, C-1), 39.9 (d, C-8), 37.8 (d, C-4), 26.1 (u, C-3‘), 25.9 (u, C-3‘), 25.8 (u, C-12o.13), 25.3 (d, C-5), 24.2 (u, C-14), 23.2 (d, C-9), 19.4 (u, C-15), 18.5 (d, C-2‘), 18.1 (d, C-2‘), 17.7 (u, C-12o.13), -1.8 (u, C-1‘), -3.9 (u, C-1‘), -4.8 (u, C-1‘).

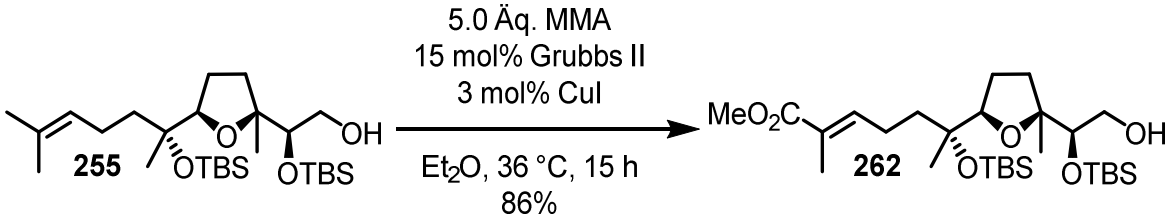
IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3512, 2955, 2928, 2885, 2856, 1729, 1471, 1462, 1408, 1374, 1360, 1252, 1158, 1109, 1044, 1005, 964, 939, 861, 834, 774, 708, 674, 496, 469.

MS (ESI): *m/z*: gefunden: 523.3630 ([M+Na]$^+$), berechnet: 523.3609.

$[\alpha]_D^{20}$= -4.4° (c = 0.8 , $CHCl_3$).

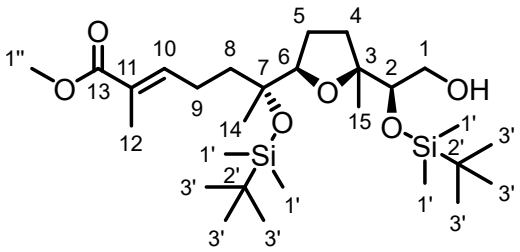
***R*$_f$** = 0.48 (EA/PE 1:40).

7.5.50 Darstellung von (*R*,*E*)-6-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-6-((2*R*,5*S*)-5-((*R*)-1-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2-hydroxyethyl)-5-methyltetrahydrofuran-2-yl)-2-methylhept-2-ensäuremethylester (262)



Für die Darstellung von **262** wurden 349 mg (697 µmol, 1.0 Äq.) **255** in 7 mL (10 mL/mmol) absolutem Diethylether gelöst. Die Lösung wurde mit 375 µL (352 mg, 3.49 mmol, 5.0 Äq.) Methylmethacrylat, 4.0 mg (21 µmol, 3 mol%) Kupfer(I)iodid sowie 88.8 mg (105 µmol, 0.15 Äq.) GRUBBS II Katalysator versetzt und für 15 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde säulenchromatographisch (SiO_2, EA/PE 1:40 → 1:30 → 1:10) gereinigt. Es wurden 326 mg (598 µmol) **262** als farbloses Öl erhalten.

Analytik:



^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 6.75 (t, ^3J = 7.7 Hz, 1 H, H-10), 3.86 (t, ^3J = 7.7 Hz, 1 H, H-6), 3.78–3.73 (m, 1 H, H-1a), 3.73 (s, 3 H, H-1‘‘), 3.58–3.54 (m, 2 H, H-1b,2), 2.26–2.19 (m, 2 H, H-9), 1.87–1.82 (m, 3 H, H-4a,5), 1.84 (s, 3 H, H-12), 1.73–1.71 (m, 1 H, H-4b), 1.69–1.64 (m, 1 H, H-8a), 1.53–1.48 (m, 1 H, H-8b), 1.19 (s, 3 H, H-15), 1.17 (s, 3 H, H-14), 0.88 (s, 18 H, H-3‘), 0.08 (s, 12 H, H-1‘).

^{13}C-DEPTQ-NMR (150 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 168.8 (d, C-13), 142.6 (u, C-10), 127.7 (d, C-11), 86.5 (d, C-3), 84.8 (u, C-6), 76.3 (d, C-7), 76.2 (u, C-2), 64.5 (d, C-1), 51.8 (u, C-1‘‘), 38.3 (d, C-8), 37.7 (d, C-4), 26.1 (u, C-3‘), 25.9 (u, C-3‘), 25.4 (d, C-5), 24.2 (u, C-14), 23.9 (d, C-9), 19.5 (u, C-15), 18.5 (d, C-2‘), 18.1 (d, C-2‘), 12.5 (u, C-12), -1.8 (u, C-1‘), -3.9 (u, C-1‘), -4.8 (u, C-1‘).

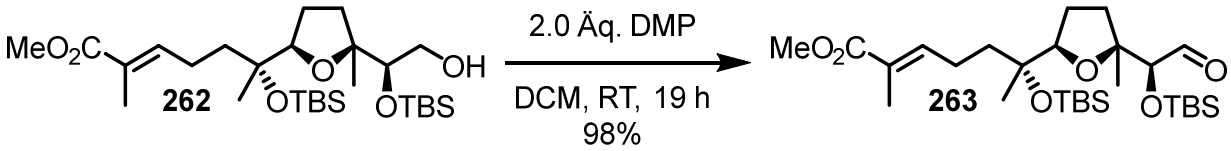
IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3515, 2953, 2929, 2884, 2856, 1717, 1650, 1471, 1462, 1436, 1408, 1374, 1361, 1282, 1253, 1190, 1103, 1039, 1006, 939, 834, 775, 748, 704, 677, 469.

MS (ESI): *m/z*: gefunden: 567.3339 ([M+Na]$^+$), berechnet: 567.3508.

$[\alpha]_D^{20}$ = -13.8° (c = 0.95 , $CHCl_3$).

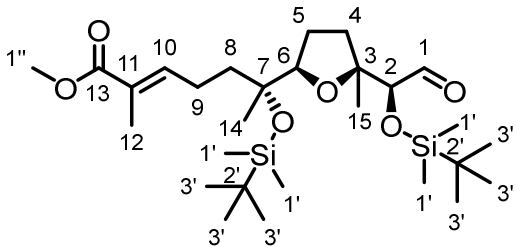
***R*$_f$** = 0.05 (EA/PE 1:40).

7.5.51 Darstellung von (*R*,*E*)-6-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-6-((2*R*,5*S*)-5-((*S*)-1-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2-oxoethyl)-5-methyltetrahydrofuran-2-yl)-2-methylhept-2-ensäuremethylester (263)



Für die Darstellung von **263** wurden 18.5 mg (33.9 µmol, 1.0 Äq.) **262** in 2 mL (60 µL/µmol) Dichlormethan gelöst und mit 28.8 mg (67.8 µmol, 2.0 Äq.) DMP versetzt. Nachdem 19 Stunden bei Raumtemperatur gerührt wurde, erfolgte die Zugabe von gesättigter Natriumthiosulfatlösung. Die entstandenen Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase dreimal mit je 5 mL Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Es wurden 18.0 mg (33.2 µmol, 98%) **263** als farbloses Öl erhalten.

Analytik:



^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 9.81 (s, 1 H, H-1), 6.76 (t, ^3J = 7.2 Hz, 1 H, H-10), 3.92 (s, 1 H, H-2), 3.89 (t, ^3J = 8.7 Hz, 1 H, H-6), 3.73 (s, 3 H, H-1‘‘), 2.31–2.20 (m, 2 H, H-9), 2.10–2.05 (m, 1 H, H-8a), 1.85–1.80 (m, 2 H, H-5), 1.83 (s, 3 H, H-12), 1.72–1.65 (m, 2 H, H-4a,8b), 1.53–1.48 (m, 1 H, H-4b), 1.17 (s, 3 H, H-14), 1.17 (s, 3 H, H-15), 0.89 (s, 18 H, H-3’), 0.06 (s, 12 H, H-1’).

^{13}C-DEPTQ-NMR (100 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 203.5 (u, C-1), 168.9 (d, C-13), 142.8 (u, C-10), 127.6 (d, C-11), 85.3 (u, C-6), 85.1 (d, C-7), 82.3 (u, C-2), 76.4 (d, C-3), 51.8 (u, C-1‘‘), 38.9 (d, C-4), 36.4 (d, C-8), 26.2 (u, C-3’), 25.9 (u, C-3’), 25.9 (d, C-5), 23.8 (d, C-9), 23.5 (u, C-15), 22.1 (u, C-14), 18.5 (d, C-2’), 18.4 (d, C-2’), 12.4 (u, C-12), -1.8 (u, C-1’), -1.9 (u, C-1’), -4.1 (u, C-1’), -5.2 (u, C-1’).

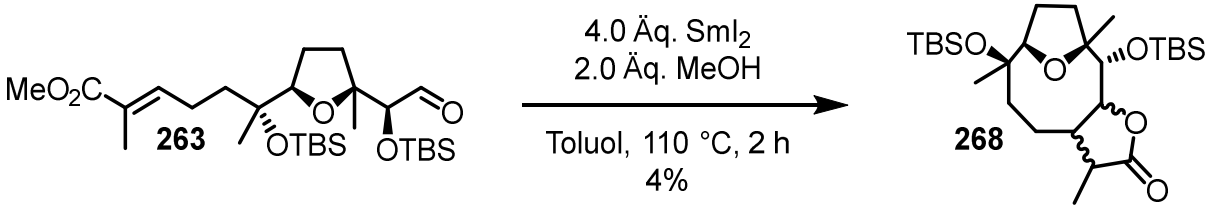
IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2953, 2927, 2855, 1735, 1717, 1650, 1462, 1436, 1374, 1282, 1253, 1189, 1149, 1098, 1038, 1005, 938, 895, 834, 804, 775, 746, 706, 680, 450.

MS (ESI): *m/z*: gefunden: 565.3399 ([M+Na]$^+$), berechnet: 565.3351.

$[\alpha]_D^{20}$ = +18.9° (c = 0.19, $CHCl_3$).

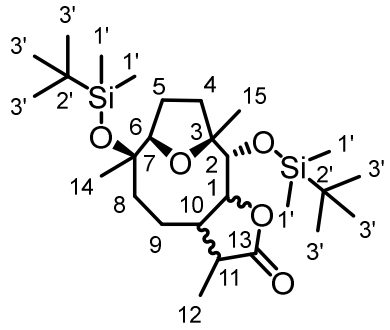
***R*$_f$** = 0.22 (EA/PE 1:40).

7.5.52 Darstellung von (6*R*,7*R*,10*R*,11*R*)-6,11-bis((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-3,6,10-trimethyldecahydro-7,10-epoxycyclodeca[*b*]furan-2(3*H*)-on (268)



Für die Darstellung von **268** wurden 97.9 mg (181 µmol, 1.0 Äq.) **263** in 1.8 mL (10 mL/mmol) absolutem Toluol gelöst und für 30 Minuten bei 110 °C gerührt. Im Anschluss wurden 7.20 mL (0.722 mmol, 4.0 Äq., 0.1 M in THF) Samarium(II)iodid sowie 14.6 µL (11.6 mg, 361 µmol, 2.0 Äq.) absoluter Methanol zugegeben. Die tiefblaue Lösung wurde für zwei Stunden bei 110 °C gerührt, bevor das nun gelbe Gemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Wasser gewaschen wurde. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische (SiO_2, EA/PE, 1:50 → 1:30 → 1:10) Reinigung lieferte 3.3 mg (6.4 µmol, 4%) **268**.

Analytik:



^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 4.54 (dd, ^3J = 4.6 Hz, ^3J = 10.0 Hz, 1 H, H-1), 3.97 (d, ^3J = 9.8 Hz, 1 H, H-2), 3.95 (t, ^3J = 9.2 Hz, 1 H, H-6), 2.49–2.46 (m, 1 H, H-10), 2.24–2.17 (m, 2 H, H-8a,11), 2.10–1.99 (m, 1 H, H-4), 1.97–1.89 (m, 2 H, H-5), 1.77–1.71 (m, 1 H, H-9a), 1.64–1.57 (m, 1 H, H-8b), 1.53–1.48 (m, 2 H, H-4b,9b), 1.33 (s, 3 H, H-15), 1.28 (s, 3 H, H-12), 1.22 (2·s, 3 H, H-14), 0.87 (s, 18 H, H-3‘), 0.11 (s, 12 H, H-1‘).

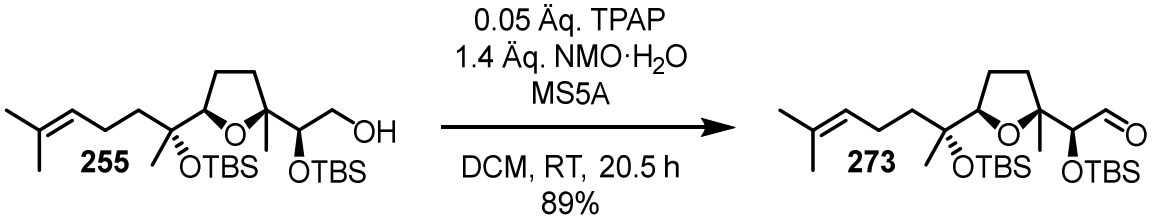
^{13}C-DEPTQ-NMR (150 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 179.7 (d, C-13), 87.2 (u, C-6), 85.6 (d, C-7), 83.3 (u, C-1), 76.8 (d, C-3), 73.8 (u, C-2), 46.7 (u, C-11), 46.4 (u, C-10), 37.2 (d, C-8), 37.0 (d, C-4), 28.1 (d, C-9), 27.5 (u, C-15), 26.7 (d, C-5), 21.9 (u, C-14), 14.6 (u, C-12).

IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2954, 2927, 2855, 1780, 1740, 1461, 1373, 1360, 1251, 1190, 1170, 1092, 1037, 1022, 1003, 972, 947, 909, 855, 832, 772, 729, 678, 584, 542, 458.

MS (ESI): *m/z*: gefunden: 381.2471 ([M-OTBS]$^+$), berechnet: 381.2456; gefunden: 513.3442 ([M+H]$^+$), berechnet: 513.3426; gefunden: 530.3709 ([M+NH_4]$^+$), berechnet: 530.3692; gefunden: 551.2997 ([M+K]$^+$), berechnet: 551.2985.

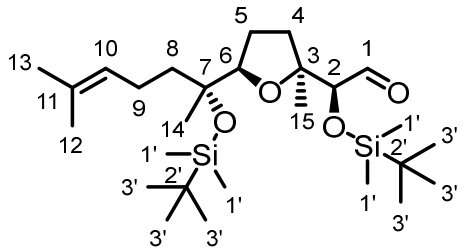
R_f = 0.32 (EA/PE 1:40).

7.5.53 Darstellung von (*S*)-2-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-((2*S*,5*R*)-5-((*R*)-2-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-6-methylhept-5-en-2-yl)-2-methyltetrahydrofuran-2-yl)acetaldehyd (273)



Für die Darstellung von **273** wurden 161 mg (321 µmol, 1.0 Äq.) **255** in 3.2 mL (10 mL/mmol) absolutem Dichlormethan gelöst und mit Molekularsieb (5 Å) versetzt. Anschließend wurden 60.8 mg (450 µmol, 1.4 Äq.) NMO Monohydrat sowie 5.6 mg (16.1 µmol, 5 mol%) TPAP zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 20.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bevor über Kieselgur filtriert wurde. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde säulenchromatographisch (SiO_2, EA/PE 1:40) gereinigt. Es wurden 143 mg (287 µmol, 89%) **273** als farbloses Öl erhalten.

Analytik:



^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 9.83 (s, 1 H, H-1), 5.10 (t, ^3J = 7.2 Hz, 1 H, H-10), 3.95 (s, 1 H, H-2), 3.90 (t, ^3J = 7.2 Hz, 1 H, H-6), 2.10–1.96 (m, 3 H, H-4,9a), 1.86–1.80 (m, 2 H, H-5), 1.71–1.63 (m, 1 H, H-9b), 1.68 (s, 3 H, H-12o.13), 1.63–1.59 (m, 1 H, H-8a), 1.60 (s, 3 H, H-12o.13), 1.41 (td, ^3J = 4.1 Hz, ^2J = 12.2 Hz, 1 H, H-8b), 1.15 (s, 3 H, H-14), 1.15 (s, 3 H, H-15), 0.88 (s, 18 H, H-3‘), 0.06 (s, 12 H, H-1‘).

^{13}C-DEPTQ-NMR (100 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 203.9 (u, C-1), 131.5 (d, C-11), 124.9 (u, C-10), 85.3 (u, C-6), 84.9 (d, C-3), 82.4 (u, C-2), 76.6 (d, C-7), 40.4 (d, C-8), 36.5 (d, C-9), 26.2 (u, C-12o.13), 25.9 (u, C-3‘), 25.7 (d, C-5), 23.6 (u, C-14o.15), 23.1 (d, C-4), 22.2 (u, C-14o.15), 18.6 (d, C-2‘), 18.4 (d, C-2‘), 17.7 (u, C-12o.13), -3.0 (u, C-1‘).

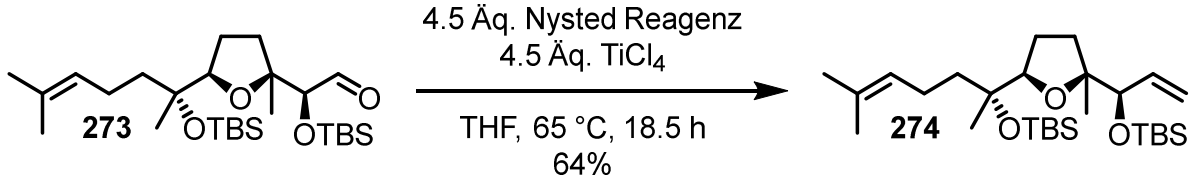
IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2954, 2928, 2885, 2856, 1736, 1471, 1462, 1408, 1374, 1252, 1152, 1097, 1044, 1005, 938, 896, 833, 804, 774, 705, 679, 572, 538, 488, 448, 397.

MS (ESI): *m/z*: gefunden: 469.3354 ([M-CO]$^+$), berechnet: 469.3528; gefunden: 521.3508 ([M+Na]$^+$), berechnet: 521.3453.

$[\alpha]_D^{20}$= +49.6° (c = 0.26, $CHCl_3$).

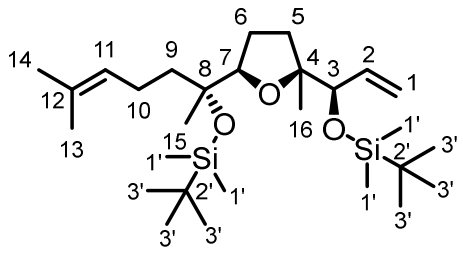
R_f = 0.14 (PE).

7.5.54 Darstellung von *tert*-Butyl(((*R*)-1-((2*S*,5*R*)-5-((*R*)-2-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-6-methylhept-5-en-2-yl)-2-methyltetrahydrofuran-2-yl)allyl)oxy)dimethylsilan (274)



Für die Darstellung von **274** wurden 2.78 mL (658 mg, 1.44 mmol, 4.5 Äq., 20% in THF) NYSTED-Reagenz unter Sticktoff-Atmosphäre auf 0 °C gekühlt. Es erfolgte zunächst die tropfweise Zugabe von 159 µL (274 mg, 1.44 mmol, 4.5 Äq.) Titan(IV)chlorid, gefolgt von der Zugabe von 160 mg (321 µmol, 1.0 Äq.) **273**, gelöst in 640 µL (2 µL/µmol) absolutem Tetrahydrofuran. Nachdem für 18.5 Stunden bei 65 °C gerührt wurde, wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und 1 M Salzsäure zugegeben. Das Gemisch wurde fünfmal mit je 2 mL Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Nach säulenchromatographischer (SiO_2, PE) Reinigung wurden 102 mg (205 µmol, 64%) **274** als farbloses Öl erhalten.

Analytik:



^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 5.98 (ddd, ^3J = 5.2 Hz, ^2J = 10.9 Hz, ^3J = 17.4 Hz, 1 H, H-2), 5.21 (dt, ^2J = 1.9 Hz, ^3J = 17.3 Hz, 1 H, H-1a), 5.14–5.10 (m, 2 H, H-1b,11), 3.92 (m, 1 H, H-3), 3.81 (dd, ^3J = 6.5 Hz, ^3J = 7.8 Hz, 1 H, H-7), 2.09–1.97 (m, 2 H, H-10), 1.92–1.86 (m, 1 H, H-5a), 1.81–1.71 (m, 2 H, H-6), 1.68 (s, 3 H, H-13o.14), 1.63–1.59

(m, 1 H, H-5b), 1.61 (s, 3 H, H-13o.14), 1.55–1.49 (m, 1 H, H-9a), 1.39–1.33 (m, 1 H, H-9b), 1.15 (s, 3 H, H-15), 1.07 (s, 3 H, H-16), 0.88 (s, 18 H, H-3‘), 0.06 (s, 12 H, H-1‘).

^{13}C-DEPTQ-NMR (100 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): *δ* [ppm] = 138.7 (u, C-2), 131.2 (d, C-12), 125.3 (u, C-11), 115.3 (d, C-1), 85.2 (d, C-4), 84.8 (u, C-7), 78.5 (u, C-3), 76.9 (d, C-8), 39.8 (d, C-9), 36.1 (d, C-5), 26.4 (d, C-6), 26.2 (u, C-3‘), 26.1 (u, C-3‘), 25.9 (u, C-13o.14), 23.4 (u, C-15), 22.8 (d, C-10), 20.5 (u, C-16), 18.6 (d, C-2‘), 18.3 (d, C-2‘), 17.7 (u, C-13o.14), -1.9 (u, C-1‘), -2.0 (u, C-1‘), -3.8 (u, C-1‘), -4.8 (u, C-1‘).

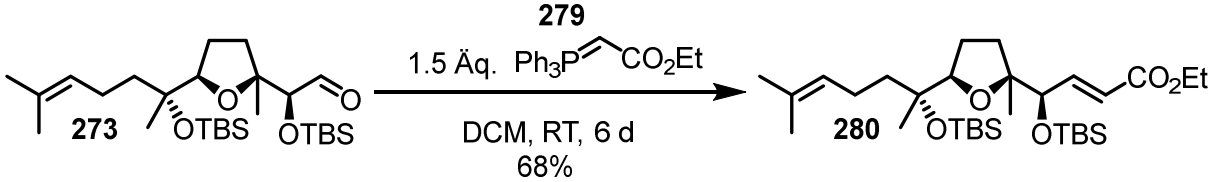
IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2955, 2926, 2855, 1732, 1462, 1404, 1372, 1251, 1181, 1091, 1045, 1028, 1005, 970, 921, 856, 834, 805, 773, 672, 604, 682, 549, 494, 450.

MS (ESI): *m/z*: gefunden: 338.3386 ([M-CH_2-OTBS]$^+$), berechnet: 338.2636.

$[\alpha]_D^{20}$= +19.5° (c = 0.21, $CHCl_3$).

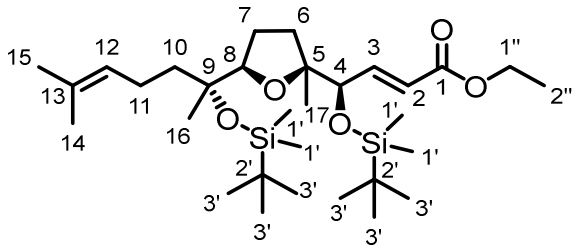
***R*$_f$** = 0.3 (PE).

7.5.55 Darstellung von (*R*,*E*)-4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-4-((2*S*,5*R*)-5-((*R*)-2-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-6-methylhept-5-en-2-yl)-2-methyltetrahydrofuran-2-yl)but-2-enethylester (280)



Für die Darstellung von **280** wurden 71.9 mg (144 µmol, 1.0 Äq.) **273** in 1.4 mL (10 mL/mmol) Dichlormethan gelöst und mit 75.3 mg (216 µmol, 1.5 Äq.) **279** versetzt. Nach sechs Tagen Rühren bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel entfernt und säulenchromatographisch (SiO_2, EA/PE 1:40) gereinigt. Es wurden 55.8 mg (98.1 µmol, 68%) **280** als farbloses Öl erhalten.

Analytik:



^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 7.15 (dd, ^{3}J = 4.3 Hz, ^{3}J = 16.1 Hz, 1 H, H-3), 5.98 (dd, ^{3}J = 1.8 Hz, ^{3}J = 15.7 Hz, 1 H, H-2), 5.11 (m, 1 H, H-12), 4.19 (qt, ^{3}J = 2.9 Hz, ^{3}J = 7.0 Hz, 2 H, H-1‘‘), 4.09 (dd, ^{3}J = 1.7 Hz, ^{3}J = 4.2 Hz, 1 H, H-4), 3.83 (dd, ^{3}J = 6.7 Hz, ^{3}J = 8.5 Hz, 1 H, H-8), 2.10–1.97 (m, 2 H, H-11), 1.94 (ddd, ^{3}J = 4.5 Hz, ^{3}J = 8.0 Hz, ^{2}J = 12.5 Hz, 1 H, H-6a), 1.84–1.74 (m, 2 H, H-7), 1.68 (s, 3 H, H-14o.15), 1.66–1.63 (m, 1 H, H-6b), 1.60 (s, 3 H, H-14o.15), 1.56 (dd, ^{3}J = 5.0 Hz, ^{3}J = 12.3 Hz, 1 H, H-10a), 1.38 (td, ^{3}J = 4.7 Hz, ^{3}J = 12.3 Hz, 1 H, H-10b), 1.29 (t, ^{3}J = 7.2 Hz, 3 H, H-2‘‘), 1.15 (s, 3 H, H-16), 1.06 (s, 3 H, H-17), 0.89 (s, 18 H, H-3‘), 0.06 (s, 12 H, H-1‘).

^{13}C-DEPTQ-NMR (125 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] =166.7 (d, C-1), 149.3 (u, C-3), 131.4 (d, C-13), 125.0 (u, C-12), 121.5 (u, C-2), 85.3 (d, C-5), 85.0 (U, C-8), 76.8 (u, C-4), 76.7 (d, C-9), 60.3 (d, C-1‘‘), 40.2 (d, C-10), 36.5 (d, C-6), 26.2 (u, C-3‘), 26.1 (d, C-7), 26.0 (u, C-3‘), 25.8 (u, C-14o.15), 23.4 (u, C-16), 22.9 (d, C-11), 20.6 (u, C-17), 18.6 (d, C-2‘), 18.2 (d, C-2‘), 17.7 (u, C-14o.15), 14.4 (u, C-2‘‘), -1.8 (u, C-1‘), -1.9 (u, C-1‘), -3.8 (u, C-1‘), -4.9 (u, C-1‘).

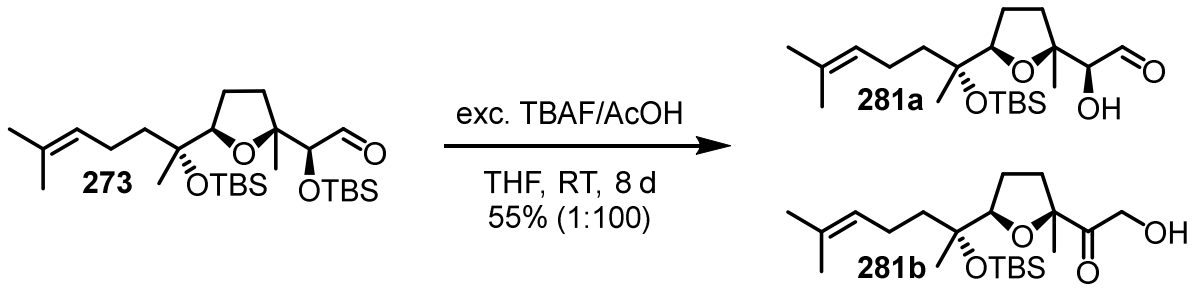
IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2955, 2929, 2885, 2857, 2107, 1723, 1659, 1472, 1463, 1371, 1344, 1294, 1255, 1160, 1115, 1094, 1045, 1005, 987, 939, 835, 804, 775, 672, 599, 495, 455, 423.

MS (ESI): *m/z*: gefunden: 437.3096 ([M-OTBS]$^{+}$), berechnet: 437.3082; gefunden: 591.3898 ([M-Na]$^{+}$), berechnet: 591.3871.

$\mathbf{[\alpha]_D^{20}}$= +19.3° (c = 1.0, $CHCl_3$).

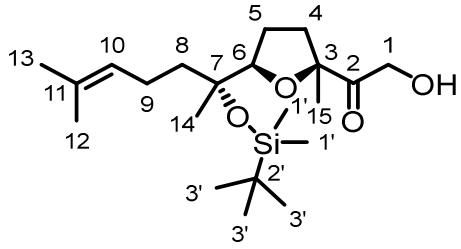
$\boldsymbol{R_f}$ = 0.55 (EA/PE 1:40).

7.5.56 Entschützung von (*S*)-2-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-((2*S*,5*R*)-5-((*R*)-2-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-6-methylhept-5-en-2-yl)-2-methyltetrahydrofuran-2-yl)acetaldehyd (273)



Für die Entschützung wurden 28.0 mg (56.1 µmol, 1.0 Äq.) **273** in 560 µL (10 µL/µmol) Tetrahydrofuran gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit 2.5 mL einer 1 M Tetrabutylammoniumfluoridlösung (in THF), welche mit zehn Tropfen Eisessig angereichert war, versetzt. Nachdem das Reaktionsgemisch für acht Tage bei Raumtemperatur gerührt wurde, wurde gesättigte Ammoniumchloridlösung zugegeben, woraufhin fünfmal mit je 2 mL Diethylether extrahiert wurde. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und es wurde säulenchromatographisch (SiO_2, EA/PE 1:10) gereinigt. Es konnten 8.3 mg (21.6 µmol, 38%) Produkt isoliert werden. Das Produkt bestand aus einem 1:100-Gemisch aus *α*-Hydroxyaldehyd **281a** und *α*-Hydroxyketon **281b**, was NMR-analytisch bestimmt wurde. Aufgrund des Produktverhältnisses konnte nur das *α*-Hydroxyketon charakterisiert werden.

Analytik:



^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): *δ* [ppm] = 5.11 (t, ^3J = 7.0 Hz, 1 H, H-10), 4.69–4.51 (m, 2 H, H-1), 3.93–3.91 (m, 1 H, H-6), 2.95 (t, ^3J = 4.5 Hz, 1 H, -OH), 2.23–2.16 (m, 1 H, H-4a), 2.12–2.03 (m, 1 H, H-9a), 2.03–1.94 (m, 1 H, H-9b), 1.91–1.78 (m, 3 H, H-4b,5), 1.70–1.64 (m, 1 H, H-8a), 1.69 (s, 3 H, H-12o.13), 1.61 (12o.13), 1.45 (td, ^3J = 3.5 Hz, ^3J = 12.7 Hz, 1 H, H-8b), 1.34 (s, 3 H, H-15), 1.17 (s, 3 H, H-14), 0.85 (s, 9 H, H-3‘), 0.11 (s, 6 H, H-1‘).

^{13}C-DEPTQ-NMR (125 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): *δ* [ppm] = 214.5 (d, C-2), 131.7 (d, C-11), 124.6 (u, C-10), 87.6 (d, C-3), 85.4 (u, C-6), 76.6 (d, C-7), 65.6 (d, C-1), 40.4 (d, C-8), 36.2 (d, C-4),

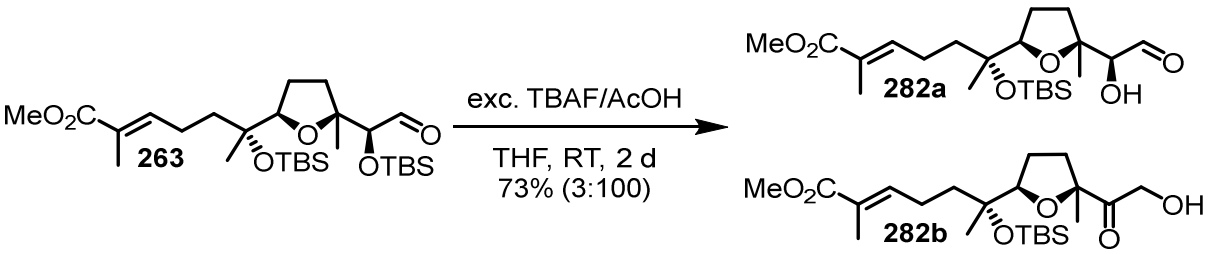
26.1 (d, C-5), 26.1 (u, C-3‘), 25.8 (u, C-12o.13), 24.1 (u, C-15), 23.9 (u, C-14), 23.2 (d, C-9), 18.5 (d, C-2‘), 17.7 (u, C-12o.13), -1.7 (u, C-1‘), -1.8 (u,C-1‘).

IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3490, 2955, 2928, 2856, 1720, 1462, 1376, 1252, 1157, 1096, 1040, 1006, 938, 907, 834, 805, 774, 677, 544, 476, 430, 399.

MS (ESI): *m/z*: gefunden: 281.0521 ([M-CO+K]$^+$), berechnet: 281.1514.

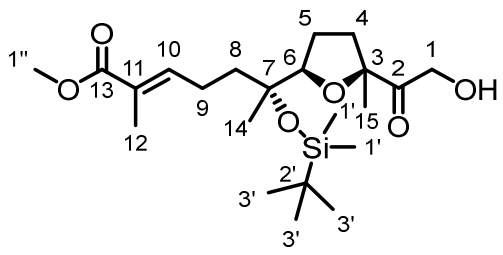
R_f = 0.53 (EA/PE 1:10).

7.5.57 Entschützung von (*R*,*E*)-6-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-6-((2*R*,5*S*)-5-((*S*)-1-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2-oxoethyl)-5-methyltetrahydrofuran-2-yl)-2-methylhept-2-ensäuremethylester (263)



Für die Entschützung wurden 22.4 mg (41.3 µmol, 1.0 Äq.) **263** in 2.0 mL (50 mL/mmol) Tetrahydrofuran gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit 1.0 mL (1.0 mmol, 24.2 Äq., 1 M in THF) Tetrabutylammoniumfluoridlösung, welche zehn Tropfen Eisessig enthielt, versetzt. Nachdem das Reaktionsgemisch für zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt wurde, wurde gesättigte Ammoniumchloridlösung zugegeben. Die entstandenen Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde fünfmal mit je 4 mL Dichlormethan extrahiert. Nach Vereinigung der organischen Extrakte wurden diese über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Nach säulenchromatographischer (SiO_2, EA/PE 1:3) Reinigung wurden 13.0 mg (30.3 µmol, 73%) eines farblosen Öls erhalten.

Analytik:



^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 6.77 (td, ^3J = 7.6 Hz, ^3J = 1.1 Hz, 1 H, H-10), 4.65 (dd, ^3J = 20.8 Hz, ^3J = 3.3 Hz, 1 H, H-1a), 5.53 (dd, ^3J = 20.8 Hz, ^3J = 3.3 Hz, 1 H, H-1b), 3.93–3.90 (m, 1 H, H-6), 3.74 (s, 3 H, H-1‘‘), 2.94 (m, 1 H, -OH), 2.36–2.18 (m, 3 H, H-4a,9), 1.90–1.78 (m, 3 H, H-4b,5), 1.85 (s, 3 H, H-12), 1.75 (dd, ^3J = 11.7 Hz, ^3J = 5.2 Hz, 1 H, H-8a), 1.60–1.52 (m, 1 H, H-8b), 1.35 (s, 3 H, H-15), 1.20 (s, 3 H, H-14), 0.85 (s, 9 H, H-3‘), 5.98 (s, 3 H, H-1‘).

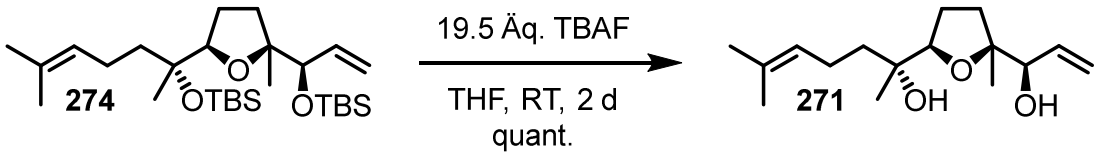
^{13}C-DEPTQ-NMR (125 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 214.2 (d, C-2), 168.8 (d, C-13), 142.3 (u, C-10), 127.8 (d, C-11), 87.8 (d, C-3), 85.4 (u, C-6), 76.4 (d, C-7), 65.6 (d, C-1), 51.9 (u, C-1‘‘), 38.9 (d, C-8), 36.1 (d, C-4), 26.2 (d, C-5), 26.0 (u, C-3‘), 24.1 (u, C-15), 23.9 (d, C-9), 23.8 (u, C-14), 18.5 (d, C-2‘), 12.5 (u, C-12), -1.7, -1.8 (u, C-1‘).

IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3266, 2973, 2872, 2806, 1745, 1697, 1590, 1520, 1487, 1436, 1312, 1298, 1263, 1227, 1199, 1173, 1160, 1144, 1082, 1032, 998, 961, 887, 832, 793, 753, 728, 701, 671, 634, 556, 530, 496, 404.

MS (ESI): *m/z*: gefunden: 451.2395 ([M +Na]$^+$), berechnet: 451.2486.

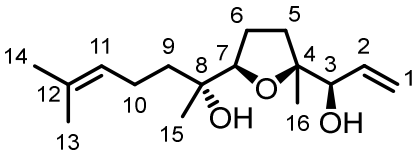
R_f = 0.34 (EA/PE 1:3).

7.5.58 Darstellung von (*R*)-2-((2*R*,5*S*)-5-((*R*)-1-Hydroxyallyl)-5-methyltetrahydrofuran-2-yl)-6-methylhept-5-en-2-ol (271)



Für die Darstellung von **271** wurden 102 mg (205 µmol, 1.0 Äq.) **274** in 2.0 mL (10 mL/mmol) Tetrahydrofuran gelöst und auf 0 °C gekühlt. Nach der Zugabe von 4.0 mL (4.0 mmol, 19.5 Äq., 1 M in THF) Tetrabutylammoniumfluorid wurde für zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt, bevor mit gesättigter Ammoniumchloridlösung versetzt wurde. Das Gemisch wurde fünfmal mit je 3 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Nach säulenchromatographischer (SiO_2, EA/PE 1:6) Reinigung wurden 55.7 mg (208 µmol, quantitativ) eines farblosen Öls erhalten.

Analytik:



^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 5.84 (dd, ^{3}J = 6.5 Hz, ^{3}J = 10.4 Hz, ^{3}J = 16.8 Hz, 1 H, H-2), 5.38 (dt, ^{2}J = 1.4 Hz, ^{3}J = 17.3 Hz, 1 H, H-1a), 5.21 (dt, ^{2}J = 1.2 Hz, ^{3}J = 10.4 Hz, 1 H, H-1b), 5.15 (m, 1 H, H-11), 4.10 (d, ^{3}J = 6.4 Hz, 1 H, H-3), 3.87 (dd, ^{3}J = 7.3 Hz, ^{3}J = 8.0 Hz, 1 H, H-7), 2.16 (ddd, ^{3}J = 4.6 Hz, ^{3}J = 9.1 Hz, ^{3}J = 12.8 Hz, 1 H, H-5a), 2.10–2.05 (q, ^{3}J = 8.0 Hz, 2 H, H-10), 2.02–1.96 (m, 1 H, H-6a), 1.90–1.84 (m, 1 H, H-6b), 1.71–1.66 (m, 1 H, H-9a), 1.68 (s, 3 H, H-13o.14), 1.62 (s, 3 H, H-13o.14), 1.60–1.53 (m, 1 H, H-9b), 1.49 (dt, ^{3}J = 8.3 Hz, ^{2}J = 12.6 Hz, 1 H, H-5b), 1.17 (s, 3 H, H-16), 1.09 (s, 3 H, H-15).

^{13}C-DEPTQ-NMR (150 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 136.8 (u, C-2), 131.8 (d, C-12), 124.5 (u, C-11), 117.2 (d, C-1), 85.5 (d, C-4), 83.6 (u, C-7), 78.6 (u, C-3), 73.8 (d, C-8), 40.0 (d, C-9), 31.5 (d, C-5), 26.9 (d, C-6), 25.7 (u, C-13o.14), 24.5 (u, C-16), 22.6 (d, C-10), 22.5 (u, C-15), 17.7 (u, C-13o.14).

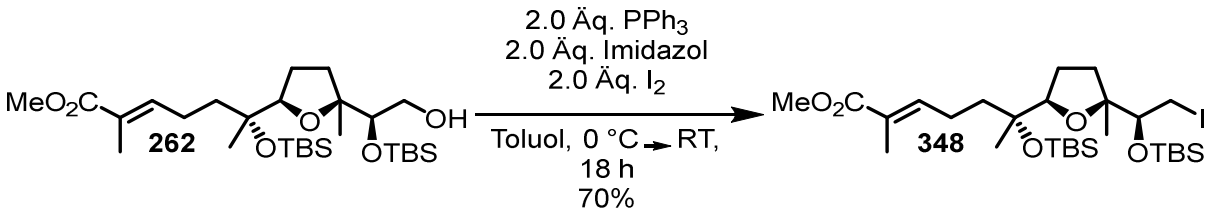
IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3369, 2962, 2923, 2854, 1735, 1672, 1454, 1375, 1341, 1297, 1261, 1094, 1065, 997, 965, 926, 873, 834, 797, 723, 636, 537, 454, 429, 400.

MS (ESI): *m/z*: gefunden: 291.1919 ([M+Na]$^{+}$), berechnet: 291.1931.

$[\alpha]_D^{20}$ = +10.5° (c = 0.22, $CHCl_3$).

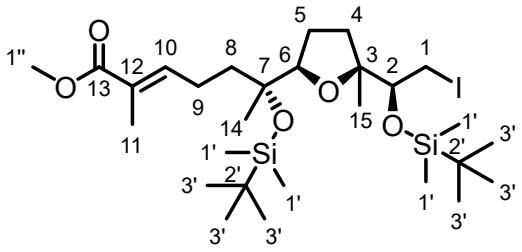
***R*$_f$** = 0.13 (EA/PE 1:6).

7.5.59 Darstellung von (*R*,*E*)-6-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-6-((2*R*,5*S*)-5-((*S*)-1-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2-iodoethyl)-5-methyltetrahydrofuran-2-yl)-2-methylhept-2-ensäuremethylester (348)



Für die Darstellung von **348** wurden 23.8 mg (43.7 µmol, 1.0 Äq.) **262** in 500 µL (10 µL/µmol) absolutem Toluol gelöst und mit 5.9 mg (87 µmol, 2.0 Äq.) Imidazol sowie 22.2 mg (87.3 µmol, 2.0 Äq.) Iod versetzt. Nachdem auf 0 °C gekühlt wurde, wurden 22.9 mg (87.3 µmol, 2.0 Äq.) Triphenylphosphin zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 18 Stunden im tauenden Eisbad gerührt, bevor gesättigte Natriumthiosulfatlösung zugegeben wurde. Die entstandenen Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase wurde viermal mit je 2 mL Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Nach säulenchromatographischer (SiO_2, EA/PE 1:40) Reinigung wurden 19.9 mg (30.4 µmol, 70%) **348** als farbloses Öl erhalten.

Analytik:



^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 6.78 (t, ^3J = 8.9 Hz, 1 H, H-10), 3.81 (t, ^3J = 7.6 Hz, 1 H, H-2), 3.74–3.70 (m, 2 H, H-1a,6), 3.74 (s, 3 H, H-1‘‘), 3.09 (dd, ^3J = 7.5 Hz, ^2J = 10.8 Hz, 1 H, H-1b), 2.30–2.18 (m, 2 H, H-9), 1.85 (s, 3 H, H-12), 1.85–1.73 (m, 3 H, H-4,5a), 1.68–1.62 (m, 2 H, H-5b,8a), 1.50–1.44 (m, 1 H, H-8b), 1.16 (s, 3 H, H-15), 1.12 (s, 3 H, H-14), 0.89 (s, 18 H, H-3‘), 0.18 (s, 12 H, H-1‘).

^{13}C-DEPTQ-NMR (125 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 168.9 (d, C-13), 143.0 (u, C-10), 127.6 (d, C-11), 86.1 (d, C-7), 84.5 (u, C-2), 80.7 (u, C-6), 76.5 (d, C-3), 51.8 (u, C-1‘‘), 38.4 (d, C-8), 37.6 (d, C-5), 26.3 (u, C-15), 26.3 (d, C-4), 26.2 (u, C-3‘), 23.8 (d, C-9), 23.6 (u, C-15), 19.1 (u, C-14), 18.5 (d, C-2‘),18.5 (d, C-2‘), 12.5 (u, C-12), 9.4 (d, C-1), -3.1 (u, C-1‘).

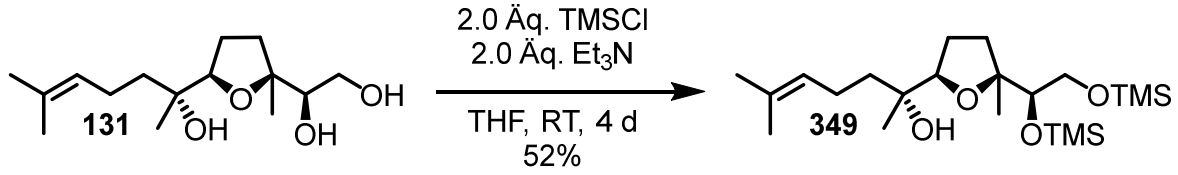
IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2953, 2928, 2885, 2856, 1716, 1650, 1471, 1462, 1435, 1409, 1387, 1373, 1360, 1345, 1281, 1252, 1189, 1150, 1096, 1036, 1004, 938, 909, 878, 833, 803, 773, 747, 679, 658, 593, 486.

MS (ESI): *m/z*: gefunden: 677.2499 ([M+Na]$^+$), berechnet: 677.2525.

$[\alpha]_D^{20}$ = -6.4° (c = 0.86, $CHCl_3$).

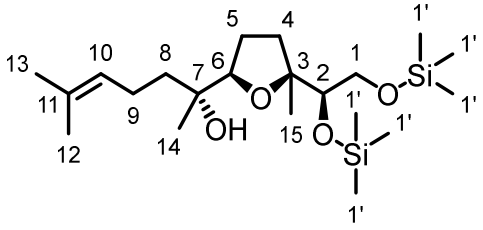
***R*$_f$** = 0.4 (EA/PE 1:40).

7.5.60 Darstellung von (*R*)-6-Methyl-2-((2*R*,5*S*)-5-methyl-5-((*R*)-2,2,7,7-tetramethyl-3,6-dioxa-2,7-disilaoctan-4-yl)tetrahydrofuran-2-yl)hept-5-en-2-ol (349)



Für die Darstellung von **349** wurden 47.0 mg (173 µmol, 1.0 Äq.) **131** in 1.7 mL (10 mL/mmol) absolutem Tetrahydrofuran gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es erfolgte die Zugabe von 48.3 µL (35.0 mg, 346 µmol, 2.0 Äq.) Triethylamin sowie die schrittweise Zugabe von viermal je 11.0 µL (37.6 mg, 346 µmol, 2.0 Äq.) TMS-chlorid. Nachdem für vier Tage im tauenden Eisbad gerührt wurde, wurde das Lösungsmittel entfernt. Nach säulenchromatographischer (SiO_2, EA/PE 1:4 + 5% Triethylamin) Reinigung wurden 37.2 mg (89.3 µmol, 52%) **349** als gelbliches Öl erhalten.

Analytik:



^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 5.11 (t, ^3J = 7.1 Hz, 1 H, H-10), 3.84–3.79 (m, 2 H, H-1a,6), 3.59 (dd, ^3J = 4.4 Hz, ^3J = 5.2 Hz, 1 H, H-2), 3.40 (dd, ^3J = 5.2 Hz, ^2J = 10.2 Hz, 1 H, H-1b), 2.88 (bs, 1 H, -OH), 2.08–1.98 (m, 3 H, H-4a,9), 1.97–1.89 (m, 1 H, H-5a), 1.82–1.76 (m, 1 H, H-5b), 1.67 (s, 3 H, H-12o.13), 1.63–1.43 (m, 3 H, H-4b,8), 1.60 (s, 3 H, H-12o.13), 1.14 (s, 3 H, H-15), 1.03 (s, 3 H, H-14), 0.12 (s, 18 H, H-1‘).

^{13}C-DEPTQ-NMR (100 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 131.2 (d, C-11), 125.0 (u, C-10), 84.8 (d, C-3), 84.4 (u, C-6), 78.0 (u, C-2), 72.7 (d, C-7), 65.0 (d, C-1), 40.7 (d, C-8), 35.1 (d, C-4), 25.8 (u, C-12o.13), 25.6 (d, C-5), 22.7 (d, C-9), 21.8 (u, C-15), 21.4 (u, C-14), 17.8 (u, C-12o.13), 0.68 (u, C-1‘), 0.57 (u, C-1‘).

IR $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3450, 2957, 2926, 2875, 1452, 1374, 1305, 1249, 1127, 1091, 1064, 1028, 969, 879, 835, 749, 686, 612, 503, 450, 393.

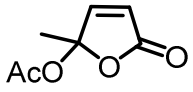
MS (ESI): *m/z*: gefunden: 223.0279 ([M-2 OTMS–O+H]$^+$), berechnet: 223.2056.

$[\alpha]_D^{20}$= +2.4° (c = 0.5 , $CHCl_3$).

R_f = 0.87 (EA/PE 1:3).

7.6 Synthese (±)-Paracaseolid A (97)[86]

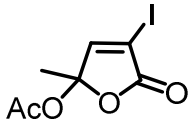
7.6.1 Synthese von 2-Methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-ylacetat (111)[87]



111

Die Darstellung von 2-Methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-ylacetat (**111**) erfolgte nach einer literaturbekannten Methode.[87]

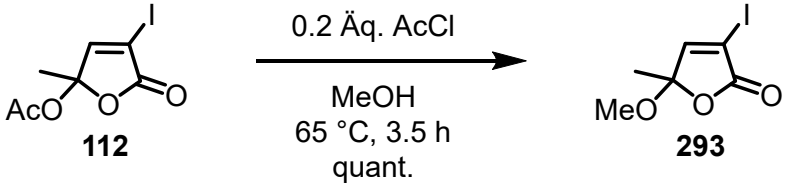
7.6.2 Darstellung von 4-Iod-2-methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl-acetat (112)[86]



112

Die Darstellung von 4-Iod-2-methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl-acetat (**112**) erfolgte nach einer literaturbekannten Methode.[86]

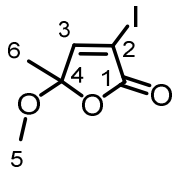
7.6.3 Darstellung von 3-Iod-5-methoxy-5-methylfuran-2(5*H*)-on (293)[86]



112 **293**

Für die Darstellung von **293** wurden 1.10 g (3.89 mmol, 1.0 Äq.) **112** in 20 mL (5.1 mL/mmol) absolutem Methanol gelöst und mit 51.0 µL (56.1 mg, 715 µmol, 0.2 Äq.) Acetylchlorid versetzt. Nachdem für dreieinhalb Stunden bei 65 °C gerührt wurde, wurde das Lösungsmittel entfernt. Nachdem säulenchromatographisch (SiO_2, EA/PE 1:8 → 1:7) gereinigt wurde, wurden 980 mg (3.86 mmol, quant.) **293** als farbloser Feststoff erhalten.

Analytik:



Schmelzpunkt: 58.3 °C.

^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 7.46 (s, 1 H, H-3), 3.27 (s, 3 H, H-5), 1.66 (s, 3 H, H-6).

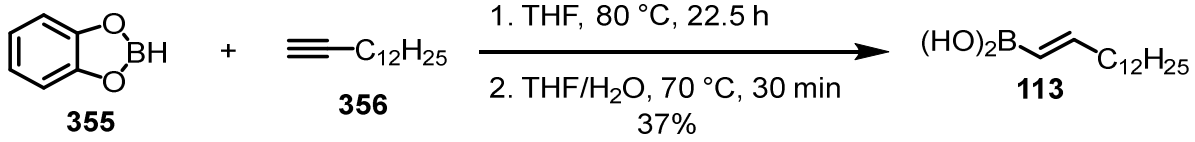
^{13}C-APT-NMR (125 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 167.1 (d, C-1), 159.7 (u, C-3), 110.9 (d, C-4), 89.2 (d, C-2), 51.7 (u, C-5), 23.7 (u, C-6).
IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2922, 2852, 1769, 1466, 1118, 848.

MS (**ESI**): *m/z*: gefunden: 223.0648 ([M-OMe]$^+$); berechnet: 222.9250.

R_f-Wert: 0.67 (EA/PE, 1:2).

Die starke Abweichung der Masse kann in Kalibrierungsfehlern beim Messvorgang begründet sein, da alle anderen analytischen Daten mit denen in der Literatur übereinstimmen[86] und so davon ausgegangen werden kann, dass es sich um die Zielverbindung handelt.

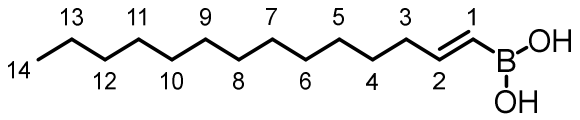
7.6.4 Darstellung von (*E*)-Tetradec-1-en-1-ylboronsäure (113)[246]



Für die Darstellung von Boronsäure **113** wurden 12.3 mL, (9.71 g, 40.8 mmol, 1.0 Äq.) Tetradec-1-in (**356**) in 38 mL (0.93 mL/mmol) absolutem Tetrahydrofuran gelöst. Anschließend wurden 40.0 mL (40.0 mmol, 1.0 Äq., 1 M in THF) Catecholboran (**355**) zugetropft, bevor für 22.5 Stunden bei 80 °C gerührt wurde. Das nun gelbliche Reaktionsgemisch wurde mit 50 mL Wasser versetzt und für weitere 60 Minuten bei 70 °C gerührt. Im Anschluss wurden 50 mL Wasser sowie 50 mL gesättigte Natriumchloridlösung zugegeben. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase dreimal mit je 70 mL Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und auf ein Volumen von 50 mL eingeengt. Nach Lagerung bei -20 °C wurde der ausgefallene

weiße Feststoff filtriert und mit Petrolether gewaschen. Es wurden 3.50 g (14.6 mmol, 37%) eines weißen Feststoffs erhalten.

Analytik:



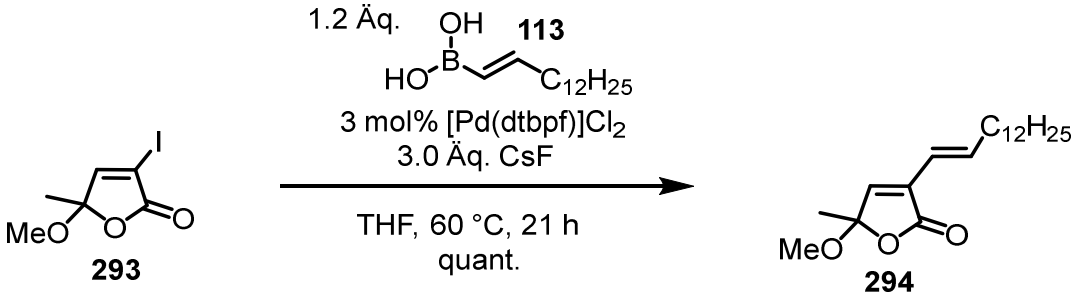
^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 6.51 (dt, ^{3}J = 17.7 Hz, 1 H, H-2), 5.41 (dt, ^{3}J = 15.9 Hz, ^{3}J = 1.7 Hz, 1 H, H-1), 4.19 (s, 2 H, -OH), 2.16 (q, ^{3}J = 7.1 Hz, ^{3}J = 1.5 Hz, 2 H, H-3), 1.44 (m, 2 H, H-4), 1.31–1.26 (m, 18 H, H-5–13), 0.88 (t, ^{3}J = 6.9 Hz, 3 H, H-14).

^{13}C-APT-NMR (125 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 153.3 (u, C-2), 35.9 (d, C-3), 32.1 (d, C-4), 29.9–28.5 (d, C-5–12), 22.9 (d, C-13), 14.3 (u, C-14).

R_f-Wert: 0.33 (EA/PE, 1:2).

Auf weitere Analytik wurde verzichtet, da die aufgenommenen ^{1}H-NMR- und ^{13}C-NMR-Spektren mit denen aus der Literatur übereinstimmen.[246]

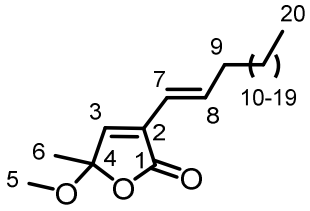
7.6.5 Darstellung von Synthese von (*E*)-5-Methoxy-5-methyl-3-(tetradec-1-en-1-yl)furan-2(5*H*)-on (294)[86]



Für die Darstellung von **294** wurden 970 mg (3.82 mmol, 1.0 Äq.) **293**, 1.10 g (4.59 mmol, 1.2 Äq.) (*E*)-Tetradec-1-en-1-ylboronsäure (**113**), 126 mg (193 µmol, 3 mol%) [1,1'-Bis(di-*tert*-butylphosphino)ferrocen]dichlorpalladium(II) und 1.76 g (11.6 mmol, 3.0 Äq.) Cäsiumfluorid unter Stickstoffatmosphäre in 70 mL (18.3 mL/mmol) absolutem Tetrahydrofuran aufgenommen. Nachdem für 21 Stunden bei 60 °C gerührt wurde, erfolgte die Zugabe von 50 mL Wasser. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase fünfmal mit je 50 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde entfernt. Nach säulenchromatographischer (SiO_2,

EA/Et_2O 1:20 → 1:16 → 1:14) Reinigung wurden 1.23 g (3.80 mmol, quant.) eines weißen Feststoffs erhalten.

Analytik:



^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 6.86 (dt, ^3J = 7.02 Hz, 1 H, H-8), 6.71 (s, 1 H, H-3), 6.10 (d, ^3J = 16.1 Hz, 1 H, H-7), 3.21 (s, 3 H, H-5), 2.17 (dd, ^3J = 7.6 Hz, 2 H, H-9), 1.64 (s, 3 H, H-6), 1.50–1.22 (m, 20 H, H-10–19), 0.87 (t, ^3J = 6.6 Hz, 3 H, H-20).

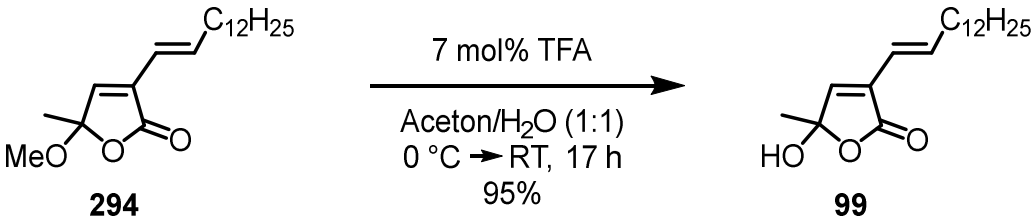
^{13}C-APT-NMR (100 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 143.1 (u, C-3), 141.2 (u, C-8), 132.6 (d, C-2), 117.9 (u, C-7), 106.9 (d, C-4), 51.3 (u, C-5), 33.7 (d, C-9), 32.1 (d, C-10), 29.8–28.8, 22.8 (d, C-11–19), 24.2 (u, C-6), 14.3 (u, C-20).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2922, 2853, 1767, 1464, 1378, 1285, 1184, 1122, 1067, 1024, 943, 899, 818, 781, 721, 676, 613, 525, 470, 452, 399.

MS (**ESI**): *m/z*: gefunden: 323.2252 ([M+H]$^+$); berechnet: 323.2581.

R_f-Wert: 0.17 (EA/PE, 1:20).

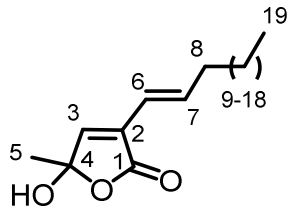
7.6.6 Darstellung von (*E*)-5-Hydroxy-5-methyl-3-(tetradec-1-en-1-yl)furan-2(5*H*)-on (99)[82]



Für die Darstellung von **99** wurden 2.96 g (9.17 mmol, 1.0 Äq.) **294** in 102 mL (11.1 mL/mmol) eines 1:1-Gemisches aus Aceton und Wasser aufgenommen, auf 0 °C gekühlt und tropfenweise mit 51.0 mL (75.5 g, 662 mmol, 7 mol%) Trifluoressigsäure versetzt. Im Anschluss wurde für 17 Stunden im tauenden Eisbad gerührt, bevor das Lösungsmittel

entfernt wurde. Säulenchromatographische (SiO_2, EA/PE 1:10 → 1:7) Reinigung lieferte 2.68 g (8.70 mmol, 95%) **99** als farbloses Öl.

Analytik:



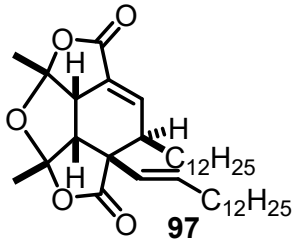
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 6.87–6.78 (m, 2 H, H-3,7), 6.06 (d, ^3J = 16.0 Hz, 1 H, H-6), 3.18 (s, 1 H, -OH), 2.16 (q, ^3J = 2.2 Hz, 2 H, H-8), 1.70 (s, 3 H, H-5), 1.70–1.12 (m, 20 H H-9–18), 0.88 (t, ^3J = 6.8 Hz, 3 H, H-19).

^{13}C-CPD-NMR (100 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 169.7 (C-1), 143.7 (C-7), 141.4 (C-3), 131.1 (C-2), 117.9 (C-6), 103.8 (C-4), 33.7 (C-8), 32.1–22.8 (C-9–18), 14.3 (C-19).

R_f-Wert: 0.18 (EA/PE, 1:4).

Auf weitere Analytik wurde verzichtet, da die aufgenommenen ^{1}H-NMR- und ^{13}C-NMR-Spektren mit denen aus der Literatur übereinstimmen.[82]

7.6.7 Darstellung von (±)-Paracaseolid A (97)[82]

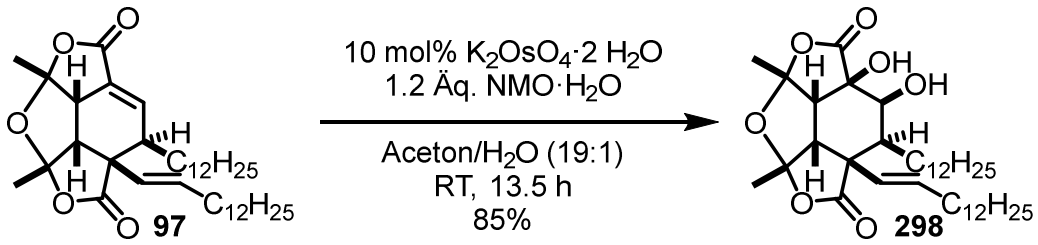


97

Die Darstellung von (±)-Paracaseolid A (**97**) erfolgte nach einer literaturbekannten Methode.[82]

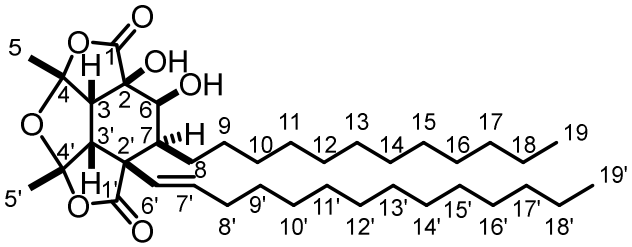
7.7 Derivatisierung von (±)-Paracaseolid A (97)

7.7.1 Dihydroxylierung von (±)-Paracaseolid A (97)



Für die Darstellung von **298** wurden 50 mg (84 µmol, 1.0 Äq.) Paracaseolid A (**97**) in 2.0 mL (23.8 mL/mmol) eines 19:1-Gemisches aus Aceton und Wasser gelöst und im Anschluss mit 3 mg (0.08 mmol, 0.1 Äq.) Kaliumosmat Dihydrat sowie 12 mg (1.0 mmol, 1.2 Äq.) *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid versetzt. Nachdem für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt wurde, erfolgte die Zugabe von gesättigter Natriumthiosulfatlösung, bevor für weitere 15 Minuten bei derselben Temperatur gerührt wurde. Nachdem die Phasen getrennt wurden, wurde die wässrige Phase dreimal mit je 5 mL Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde entfernt. Nach säulenchromatographischer (SiO_2, EA/PE 1:3) Reinigung wurden 45 mg (71 µmol, 85%) eines farblosen Öls erhalten.

Analytik:



^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 5.60 (dt, ^3J = 15.9 Hz, ^3J = 6.4 Hz, 1 H, H-7‘), 5.49 (d, ^3J = 15.9 Hz, 1 H, H-6‘), 4.06 (s, 1 H, H-6), 3.32 (s, 1 H, -OH), 3.16 (d, ^3J = 12.3 Hz, 1 H, H-3‘), 3.06 (d, ^3J = 12.3 Hz, 1 H, H-3), 2.53 (d, ^3J = 3.4 Hz, 1 H, -OH), 2.07 (q, ^3J = 7.1 Hz, 2 H, H-8‘), 1.94 (dt, ^3J = 6.7 Hz, ^3J = 2.4 Hz, 1 H, H-7), 1.77 (s, 3 H, H-5‘), 1.64 (s, 3 H, H-5), 1.59–1.53 (m, 2 H, H-8), 1.43–1.40 (m, 1 H, H-9a), 1.36–1.33 (m, 2 H, H-9‘), 1.31–1.25 (m, 37 H, H-9b,10–18, 10‘–18‘), 0.88 (t, ^3J = 6.9 Hz, 6 H, H-19,19‘).

^{13}C-DEPTQ-NMR (150 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 175.8 (d, C-1‘), 174.2 (d, C-1), 132.4 (u, C-7‘), 130.2 (u, C-6‘), 116.8 (d, C-4‘), 116.0 (d, C-4), 78.8 (d, C-2), 70.5 (u, C-6), 64.3 (d, C-2‘), 52.3 (u, C-3), 52.1 (u, C-3‘), 42.7 (u, C-7), 32.5 (d, C-8‘), 32.1 (d, C-17,17‘), 29.9–29.3

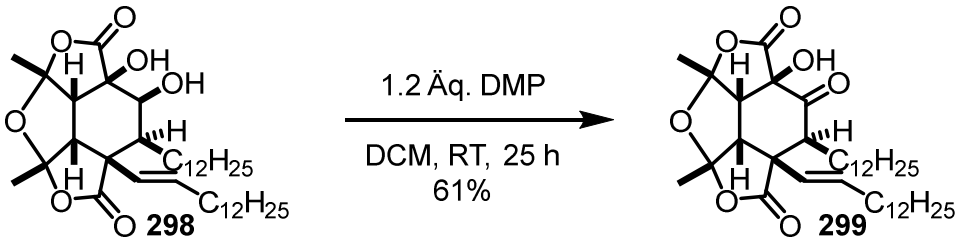
(d, C-9–16,10‘–16‘), 28.5 (d, C-9‘), 27.1 (d, C-8), 26.6 (u, C-5), 26.1 (u, C-5‘), 22.9 (d, C-18–18‘), 14.3 (u, C-19–19‘).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3519, 3310, 2956, 2915, 2872, 2848, 1772, 1742, 1464, 1395, 1353, 1334, 1297, 1262, 1238, 1183, 1148, 1136, 1113, 1096, 1072, 1044, 1005, 975, 928, 893, 866, 845, 759, 728, 675, 638, 622, 565, 456, 391.

MS (**ESI**): *m/z*: gefunden: 633.4730 ([M+H]$^+$); berechnet: 633.4686.

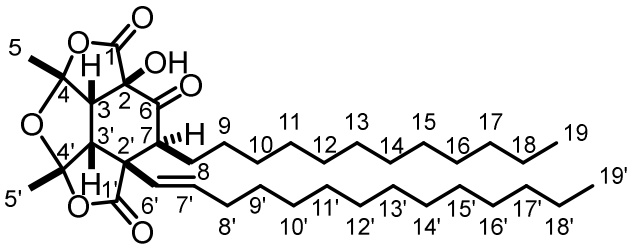
R$_f$-Wert: 0.45 (EA/PE 1:2).

7.7.2 Oxidation des Glycols 298



Für die Oxidation von **298** wurden 30 mg (47 µmol, 1.0 Äq.) **298** in 2 mL (43 mL/mmol) gelöst und mit 24 mg (57 µmol, 1.2 Äq.) DESS-MARTIN-Periodinan versetzt. Nachdem für 25 Stunden bei Raumtemperatur gerührt wurde, wurde das Gemisch mit 5 mL Ethylacetat versetzt, filtriert und das Filtrat zweimal mit je 2 mL Wasser gewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde säulenchromatographisch (SiO_2, EA/PE 1:5) gereinigt. Es wurden 18 mg (29 µmol, 61%) **299** als farbloses Öl erhalten.

Analytik:



^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 5.80 (dt, ^3J = 15.7 Hz, ^3J = 6.9 Hz, 1 H, H-7‘), 5.40 (d, ^3J = 15.8 Hz, 1 H, H-6‘), 4.52 (s, 1 H, -OH), 3.19 (s, 2 H, H-3,3‘), 2.97 (dd, ^3J = 8.6 Hz, ^3J = 3.7 Hz, 1 H, H-7), 2.16–2.03 (m, 2 H, H-8‘), 1.90–1.86 (m, 1 H, H-8a), 1.84 (s, 3 H, H-5‘), 1.74 (s, 3 H, H-5), 1.54–1.45 (m, 1 H, H-8b), 1.39–1.35 (m, 2 H, H-9‘), 1.30–1.24 (s, 38 H, H-9–18,10‘–18‘), 0.88 (t, ^3J = 6.8 Hz, 6 H, H-19,19‘).

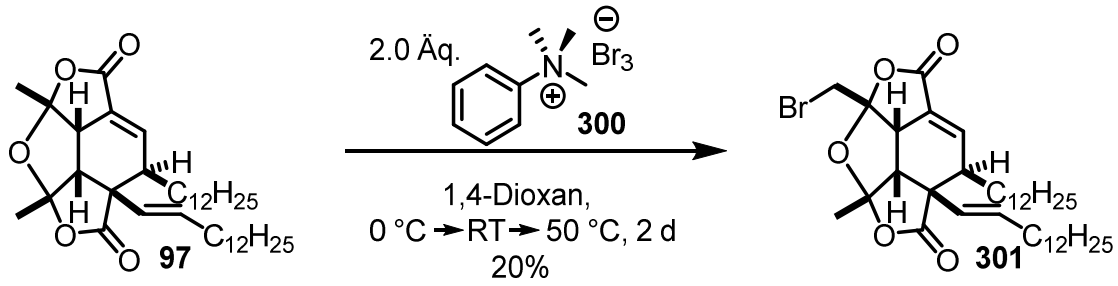
^{13}C-DEPTQ-NMR (100 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 203.8 (d, C-6), 173.4 (d, C-1‘), 168.4 (d, C-1), 136.9 (u, C-7‘), 126.3 (u, C-6‘), 117.0 (d, C-4‘), 116.0 (d, C-4), 78.3 (d, C-2), 53.6 (d, C-2‘), 53.4 (u, C-3), 50.3 (u, C-3‘), 49.6 (u, C-7), 32.7 (d, C-8‘), 32.1–29.4 (d, C-10–17,10‘–17‘), 28.9 (d, C-9‘), 28.4 (d, C-8), 26.4 (d, C-9), 24.7 (u, C-5), 24.5 (u, C-5‘), 22.9 (d, C-18,18‘), 14.3 (u, C-19,19‘).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3451, 2919, 2851, 1781, 1758, 1715, 1467, 1393, 1314, 1282, 1234, 1185, 1163, 1140, 1117, 1092, 1060, 1041, 979, 956, 915, 889, 847, 802, 765, 720, 694, 658, 626, 582, 540, 449, 428.

MS (**ESI**): *m/z*: gefunden: 631.4580 ([M+H]$^+$); berechnet: 631.4529; gefunden: 648.4784 ([M+NH_4]$^+$); berechnet: 648.4839.

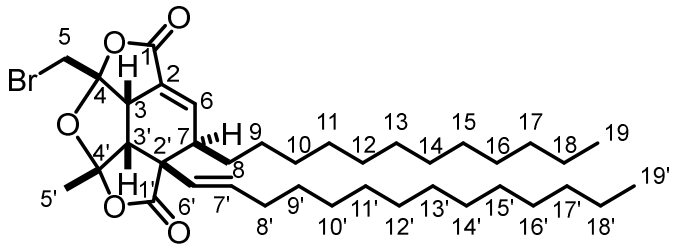
R_f-Wert: 0.51 (EA/PE 1:3).

7.7.3 Bromierung von (±)-Paracaseolid A (97)



Für die Bromierung wurden 22 mg (37 µmol, 1.0 Äq.) Paracaseolid A (**97**) in 1 mL (27 µL/µmol) 1,4-Dioxan gelöst und auf 0 °C gekühlt. Im Anschluss erfolgte die Zugabe von 27 mg (72 µmol, 2.0 Äq.) *N*,*N*,*N*-Trimethylphenylammonium-Tribromid (**300**). Es wurde eine weitere Stunde bei 0 °C gerührt, bevor auf Raumtemperatur erwärmt und für zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt wurde. Im Anschluss wurden 5 mL Ethylacetat zugegeben, es wurde filtriert und das Lösungsmittel wurde entfernt. Säulenchromatographische (SiO_2, EA/PE 1:12) Reinigung lieferte 5 mg (7 µmol, 20%) eines farblosen Öls.

Analytik:



^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 7.31 (dd, ^3J = 7.6 Hz, ^3J = 3.4 Hz, 1 H, H-6), 5.85 (dt, ^3J = 15.8 Hz, ^3J = 6.9 Hz, 1 H, H-7‘), 5.49 (dt, ^3J = 15.8 Hz, ^3J = 1.5 Hz, 1 H, H-6‘), 3.90 (d, ^3J = 11.2 Hz, 1 H, H-5), 3.63 (d, ^3J = 11.2 Hz, 1 H, H-5), 3.59 (dd, ^3J = 9.7 Hz, ^3J = 3.4 Hz, 1 H, H-3), 3.38 (d, ^3J = 9.7 Hz, 1 H, H-3‘), 3.06 (ddd, ^3J = 11.6 Hz, ^3J = 7.6 Hz, ^3J = 3.7 Hz, 1 H, H-7), 2.14–2.09 (m, 2 H, H-8‘), 1.72 (m, 4 H, H-5‘,8a), 1.41–1.37 (m, 2 H, H-9‘), 1.32–1.23 (m, 38 H, H-9–18, 10‘–18‘), 1.22–1.16 (m, 1 H, H-8b), 0.88 (t, ^3J = 7.0 Hz, 6 H, H-19-19‘).

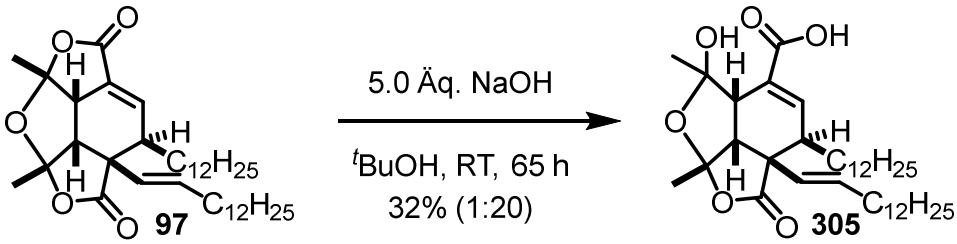
^{13}C-DEPTQ-NMR (150 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 174.8 (d, C-1‘), 165.4 (d, C-1), 146.2 (u, C-6), 135.7 (u, C-7‘), 128.5 (d, C-2), 126.0 (u, C-6‘), 117.2 (d, C4o.4‘), 113.3 (d, C4o.4‘), 58.5 (d, C-2‘), 51.6 (u, C-3‘), 45.6 (u, C-3), 45.5 (u, C-7), 35.3 (d, C-5), 32.9 (d, C-8‘), 32.1 (d, C-17,17‘), 29.8–29.3 (d, C-9–16,10‘–16‘), 29.1 (d, C-9‘), 28.4 (d, C-8), 25.4 (u, C-5‘), 22.9 (d, C-18,18‘), 14.3 (u, C-19,19‘).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2919, 2851, 1771, 1729, 1674, 1466, 1385, 1323, 1285, 1258, 1221, 1165, 1140, 1118, 1089, 1049,1019, 994, 975, 953, 917, 847, 803, 721, 669, 517.

MS (**ESI**): *m/z*: gefunden: 679.3781 ([M+H]$^+$); berechnet: 677.3782.

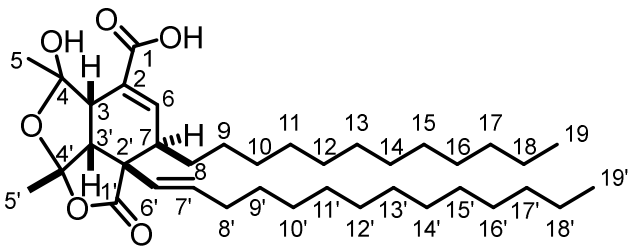
R_f-Wert: 0.65 (EA/PE 1:7).

7.7.4 Verseifung von (±)-Paracaseolid A (97)



Für die Verseifung wurden 61.3 mg ((102 µmol, 1.0 Äq.) Paracaseolid A (**97**) in 3 mL (30 mL/mmol) *tert*-Butanol gelöst, mit 27 µL (0.51 µmol, 5.0 Äq., 19 M) Natronlauge versetzt unhd für 65 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wurde gesättigte Ammoniumchloridlösung zugegeben, die entstandenen Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 10 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde entfernt. Nach säulenchromatographischer (SiO_2, EA/PE 1:10 → 1:2) Reinigung wurden 20.1 mg (32.6 µmol, 32%) eines farblosen Öls erhalten.

Analytik:



^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 7.29–7.26 (m, 1 H, H-6), 5.65 (dt, ^3J = 15.8 Hz, ^3J = 6.8 Hz, 1 H, H-7‘), 5.34 (d, ^3J = 15.8 Hz, 1 H, H-6‘), 3.41 (d, ^3J = 10.5 Hz, 1 H, H-3), 2.98–2.91 (m, 1 H, H-7), 2.83 (d, ^3J = 10.6 Hz, 1 H, H-3‘), 2.06 (q, ^3J = 6.8 Hz, 2 H, H-8‘), 1.67 (s, 3 H, H-5), 1.65 (s, 3 H, H-5‘), 1.43–1.33 (m, 2 H, H-8), 1.33–1.18 (m, 40 H, H-9–18,9‘–18‘), 0.88 (t, ^3J = 6.9 Hz, 6 H, H-19,19‘).

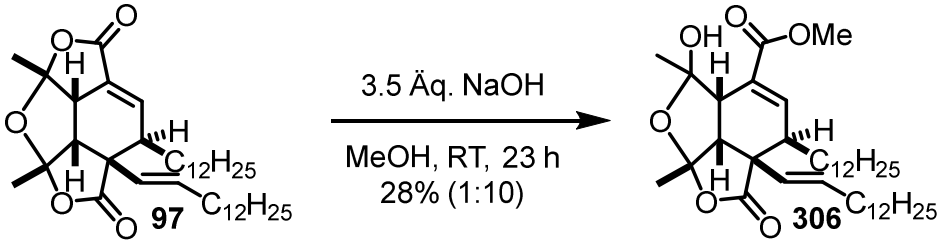
^{13}C-DEPTQ-NMR (125 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 176.7 (d, C-1‘), 171.5 (d, C-1), 146.8 (d, C-6), 133.2 (u, C-7‘), 129.9 (d, C-6‘), 126.7 (d, C-2), 114.0 (d, C-4‘), 108.7 (d, C-4), 53.7 (d, C-2‘), 53.3 (u, C-3‘), 45.2 (u, C-3), 41.2 (u, C-7), 32.7 (d, C-8‘), 32.1–22.8 (d, C-8–18,9–18), 28.1 (u, C-5), 25.1 (u, C-5‘), 14.3 (u, C-19,19‘).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3446, 2954, 2919, 2850, 1760, 1695, 1649, 1467, 1428, 1390, 1262, 1219, 1169, 1145, 1108, 1077, 1061, 1030, 972, 915, 888, 867, 823, 800, 771, 740, 721, 705, 657, 622, 565.

MS (**ESI**): *m/z*: gefunden: 599.4603 ([M-OH]$^+$); berechnet: 599.4670; gefunden: 617.4896 ([M+H]$^+$); berechnet: 617.4776; gefunden: 639.4595 ([M+Na]$^+$); berechnet: 639.4595.

R_f-Wert: 0.13 (EA/PE 1:5).

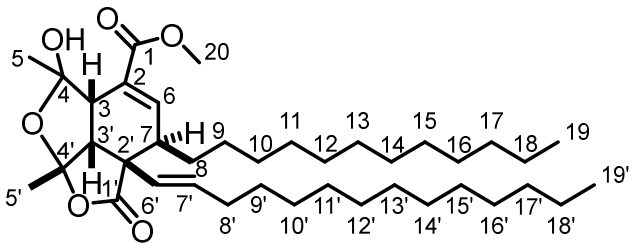
7.7.5 Umesterung von (±)-Paracaseolid A (97)



Für die Umesterung wurden 26.6 mg (44.2 µmol, 1.0 Äq.) Paracaseolid A (**97**) in 2 mL (45 µL/µmol) Methanol gelöst und mit 8.1 µL (0.16 µmol, 3.5 Äq., 19 M) Natronlauge versetzt. Nachdem für 23 Stunden bei Raumtemperatur gerührt wurde, wurde gesättigte

Ammoniumchloridlösung zugegeben. Es wurde dreimal mit je 8 mL Diethylether extrahiert, die vereinigten Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde entfernt. Nach säulenchromatographischer (SiO_2, EA/PE 1:5) Reinigung wurden 7.9 mg (13 µmol, 28%) von **306** als farbloses Öl erhalten.

Analytik:



^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 7.14 (t, 3J = 2.4 Hz, 1 H, H-6), 5.70 (dt, 3J = 15.9 Hz, 3J = 6.8 Hz, 1 H, H-7‘), 5.28 (d, 3J = 15.8 Hz, 1 H, H-6‘), 3.77 (s, 3 H, H-20), 3.77–3.74 (m, 1 H, H-3), 3.18 (s, 1 H, -OH), 2.69–2.64 (m, 1 H, H-7), 2.60–2.58 (m, 1 H, H-3‘), 2.26 (s, 3 H, H-5), 1.96 (q, 3J = 6.8 Hz, 2 H, H-8‘), 1.78 (s, 3 H, H-5‘), 1.63–1.45 (m, 2 H, H-8), 1.31–1.21 (m, 40 H, H-9–18,9‘–18‘), 0.88 (t, ^3J = 6.8 Hz, 6 H, H-19,19‘).

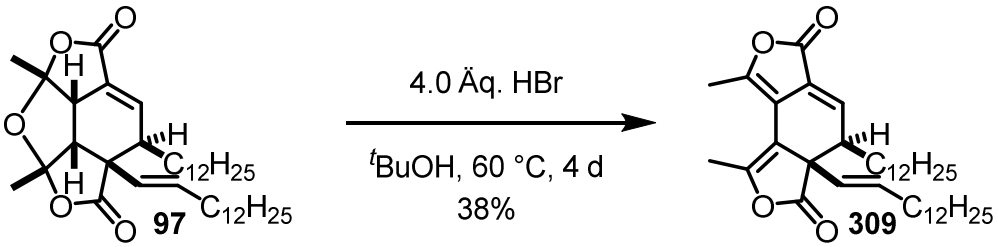
^{13}C-DEPTQ-NMR (125 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 176.1 (d, C-1‘), 166.8 (d, C-1), 142.8 (u, C-6), 133.6 (u, C-7‘), 128.0 (d, C-2), 126.6 (u, C-6‘), 103.9 (d, C-4), 52.3 (u, C-20), 52.1 (u, C-3), 45.0 (u, C-3), 40.2 (u, C-7), 32.9 (d, C-8‘), 32.1–22.9 (d, C-8–18,9‘–18‘), 28.6 (u, C-5), 27.8 (u, C-5‘), 14.3 (u, C-19,19‘).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3400, 2922, 2852, 1774, 1712, 1661, 1463, 1438, 1383, 1353, 1268, 1189, 1160, 1105, 1042, 974, 908, 763, 722, 656, 619.

MS (**ESI**): *m/z*: gefunden: 653.4727 ($[M+Na]^+$); berechnet: 653.4752; gefunden: 669.4429 ($[M+K]^+$); berechnet: 669.4491.

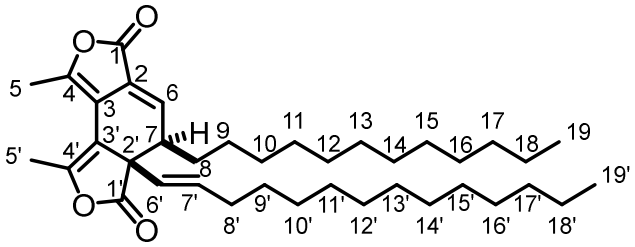
R_f-Wert: 0.21 (EA/PE 1:5).

7.7.6 Darstellung von 309



Für die Darstellung von **309** wurden 36.1 mg (60.3 µmol, 1.0 Äq.) Paracaseolid A (**97**) in 2 mL (33 mL/mmol) *tert*-Butanol gelöst und mit 27.1 µL (241 µmol, 4.0 Äq., 8.89 M in Wasser) Bromwasserstoff versetzt, bevor auf 60 °C erwärmt und für vier Tage gerührt wurde. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde säulenchromatographisch (SiO_2, EA/PE 1:20 → 1:5 → 1:2) gereinigt. Es wurden 13.3 mg (22.9 µmol, 38%) **309** als bräunliches Öl isoliert.

Analytik:



^{1}H-NMR (600 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 6.92 (d, ^3J = 4.5 Hz, 1 H, H-6), 5.67 (d, ^3J = 15.8 Hz, 1 H, H-6‘), 5.33 (dt, ^3J = 6.8 Hz, ^3J = 15.8 Hz, 1 H, H-7‘), 3.00–2.96 (m, 1 H, H-7), 2.38 (s, 3 H, H-5‘), 2.16 (s, 3 H, H-5), 2.04 (q, ^3J = 7.0 Hz, 2 H, H-8‘), 1.25–1.18 (m, 42 H, H-8–18,9‘–18‘), 0.88 (t, ^3J = 6.5 Hz, 6 H, H-19,19‘).

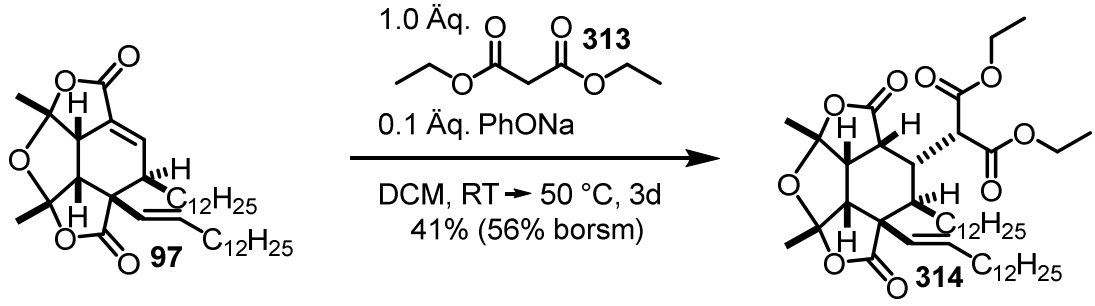
^{13}C-DEPTQ-NMR (150 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 180.0 (d, C-1‘), 170.5 (d, C-1), 146.0 (c, C-3‘), 145.1 (d, C-3), 143.7 (u, C-6), 133.6 (u, C-7‘), 126.5 (u, C-6‘), 124.9 (d, C-2), 117.2 (d, C-4), 113.1 (d, C-4‘), 52.6 (d, C-2‘), 45.8 (u, C-7), 32.7 (d, C-8‘), 32.1–22.9 (d, C-8–18, 9‘–18‘), 14.7 (u, C-5‘), 14.3 (u, C-19,19‘), 12.4 (u, C-5).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2922, 2853, 1696, 1649, 1614, 1586, 1464, 1402, 1378, 1264, 1060, 974,925, 803, 772, 738, 706, 649, 443.

MS (**ESI**): *m/z*: gefunden: 599.4664 ([M+H+H_2O]$^+$); berechnet: 599.4670.

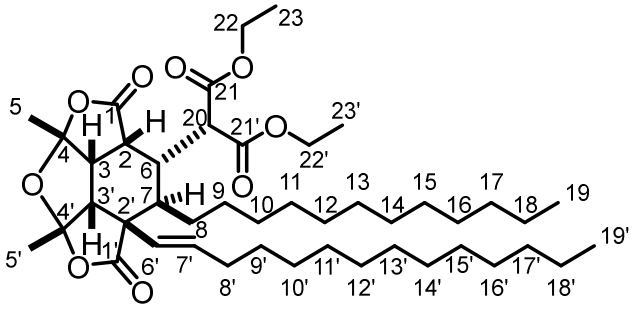
R_f-Wert: 0.45 (EA/PE 1:1.5).

7.7.7 Darstellung von 314



Für die Darstellung von **314** wurden 50 mg (84 µmol, 1.0 Äq.) Paracaseolid A (**97**) sowie 15 µL (16 mg, 0.10 mmol, 1.2 Äq.) Malonsäurediethylester (**313**) in 2 mL (23.8 mL/mmol) Dichlormethan gelöst und mit 1 mg (9 µmol, 0.1 Äq.) Natriumphenolat versetzt. Nachdem das Gemisch für 24 Stunden bei Raumtemperatur und weitere 48 Stunden bei 50 °C gerührt wurde, wurde das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische (SiO_2, EA/PE 1:6 → 1:4) Reinigung lieferte 26 mg (34 µmol, 40% (57% borsm)) eines farblosen Öls.

Analytik:



^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 5.82 (dt, ^3J = 15.6 Hz, ^3J = 6.8 Hz, 1 H, H-7‘), 5.46 (d, ^3J = 15.8 Hz, 1 H, H-6‘), 4.31–4.10 (m, 4 H, H-22,22‘), 3.48 (dd, ^3J = 12.1 Hz, ^3J = 7.5 Hz, 1 H, H-2), 3.40 (d, ^3J = 9.5 Hz, 1 H, H-20), 3.14 (t, ^3J = 11.7 Hz, 1 H, H-3), 2.97–2.92 (m, 1 H, H-6), 2.96 (d, ^3J = 11.3 Hz, 1 H, H-3‘), 2.17–2.16 (m, 1 H, H-7), 2.07 (q, ^3J = 7.4 Hz, 2 H, H-8‘), 1.68 (s, 3 H, H-5‘), 1.62 (s, 3 H, H-5), 1.38–1.33 (m, 2 H, H-9‘), 1.33–1.17 (m, 46 H, H-8–18,10‘–18‘,23,23‘), 0.90–0.85 (m, 6 H, H-19,19‘).

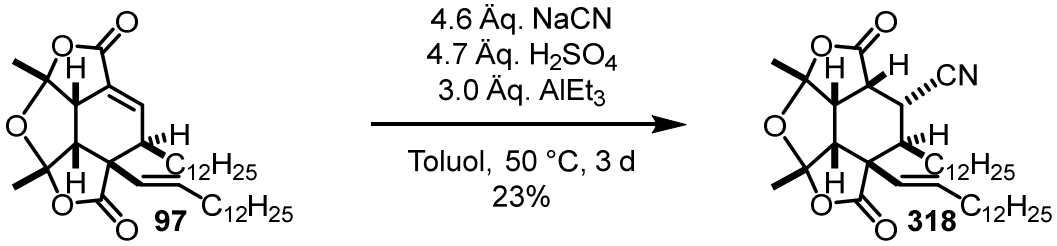
^{13}C-DEPTQ-NMR (125 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 175.4 (d, C-1), 173.7 (d, C-1‘), 168.6, 167.6 (d, C-21,21‘), 134.7 (u, C-7‘), 128.3 (u, C-6‘), 115.8 (d, C-4), 115.2 (d, C-4‘), 62.4, 61.8 (d, C-22,22‘), 56.1 (d, C-2‘), 55.0 (u, C-20), 48.8 (u, C-3‘), 44.6 (u, C-3), 41.5 (u, C-7), 37.2 (u, C-2), 36.5 (u, C-6), 32.8 (d, C-8‘), 32.1 (d, C-17,17‘), 31.0–29.2 (d, C-9–16,9‘–16‘), 26.7 (d, C-8), 25.8 (u, C-5), 25.2 (u, C-5‘), 22.8 (d, C-18,18‘), 14.3 (u, C-19,19‘), 14.2, 14.0 (u, C-23,23‘).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2923, 2853, 1769, 1728, 1465, 1389, 1369, 1283, 1265, 1237, 1156, 1139, 1083, 1039, 972, 926, 899, 870, 806, 735, 703, 663, 626, 588, 544.

MS (**ESI**): *m/z*: gefunden: 759.5419 ([M+H]$^+$); berechnet: 759.5366; gefunden: 776.5687 ([M+NH$_4$]$^+$); berechnet: 776.5671.

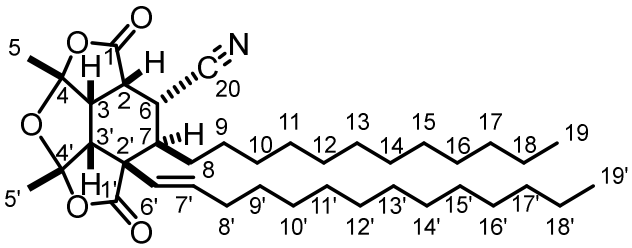
R$_f$-Wert: 0.64 (EA/PE 1:3).

7.7.8 Darstellung von 318



Für die Darstellung von **318** wurden unter Stickstoffatmosphäre bei 10 °C 19 mg (0.39 mmol, 4.6 Äq.) Natriumcyanid in 840 µL (10 mL/mmol) absolutem Toluol suspendiert und mit 21 µL (39 mg, 0.40 mmol, 4.8 Äq., 98%) Schwefelsäure versetzt. Nachdem für 15 Minuten gerührt wurde, wurden 0.3 mL (3 mg, 0.3 mmol, 3.0 Äq., 0.9 M in THF) Triethylaluminium zugegeben. Nach weiteren 15 Minuten Rühren wurden 50 (84 µmol, 1.0 Äq.) Paracaseolid A (**97**) zugegeben und für drei Tage bei 50 °C unter Stickstoffatmosphäre gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde zweimal mit Wasser gewaschen und die vereinigten wässrigen Phasen zweimal mit je 3 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde entfernt. Nach säulenchromatographischer (SiO_2, EA/PE 1:9 → 1:7 → 1:4) Reinigung wurden 12 mg (19 µmol, 23% (49% borsm)) eines farblosen Öls erhalten.

Analytik:



^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 5.68 (dt, ^3J = 15.8 Hz, ^3J = 6.8 Hz, 1 H, H-7‘), 5.53 (d, ^3J = 15.8 Hz, 1 H, H-6‘), 3.43 (dd, ^3J = 10.3 Hz, ^3J = 5.1 Hz, 1 H, H-2), 3.36 (t, ^3J = 4.8 Hz, 1 H, H-6), 3.36–3.27 (m, 1 H, H-3), 3.03 (d, ^3J = 11.6 Hz, 1 H, H-3‘), 2.20 (dt,

^3J = 8.3 Hz, ^3J = 4.2 Hz, 1 H, H-7), 2.08 (q, ^3J = 7.4 Hz, 2 H, H-8‘), 1.71 (s, 3 H, H-5), 1.66 (s, 3 H, H-5), 1.51–1.43 (m, 2 H, H-8), 1.38–1.33 (m, 2 H, H-9‘), 1.33–1.26 (s, 40 H, H-9–18,9‘–18‘), 0.88 (t, ^3J = 6.8 Hz, 6 H, H-19,19‘).

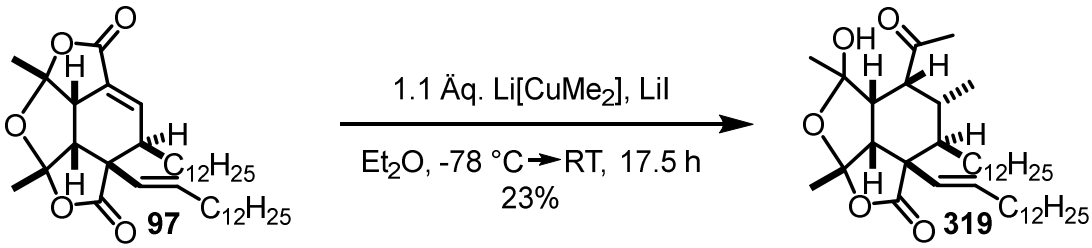
^{13}C-DEPTQ-NMR (100 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 174.6 (d, C-1‘), 171.4 (d, C-1), 134.4 (u, C-7‘), 128.1 (u, C-6‘), 119.1 (d, C-20), 116.4 (d, C-4), 116.3 (d, C-4‘), 52.9 (d, C-2‘), 50.1 (u, C-3‘), 44.4 (u, C-3), 41.1 (u, C-2), 38.6 (u, C-7), 32.6 (d, C-8‘), 32.1 (d, C-17,17‘), 29.8–29.5 (d, C-10–16,10‘–16‘), 29.4 (d, C-8), 29.2 (d, C-9‘), 28.6 (u, C-6), 28.4 (d, C-9), 26.1 (u, C-5‘), 25.1 (u, C-5), 22.8 (d, C-18,18‘), 14.3 (u, 19,19‘).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2955, 2920, 2851, 2245, 1764, 1466, 1391, 1291, 1263, 1169,1136,1082, 1045, 967, 921, 897, 803, 721,686, 665, 619, 590, 418.

MS (**ESI**): *m/z*: gefunden: 626.4807 ([M+H]$^+$); berechnet: 626.4740.

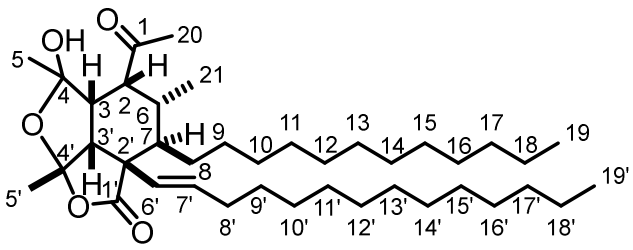
R_f-Wert: 0.62 (EA/PE 1:3).

7.7.9 Darstellung von 310



Für die Darstellung von **319** wurden unter Stickstoffatmosphäre 12.1 mg (63.5 mmol, 1.1 Äq.) Kupfer(I)iodid in 2 mL Diethylether aufgenommen und auf -78 °C gekühlt. Zu diesem Gemisch wurden 80 µL (0.13 mmol, 2.2 Äq., 1.6 M in Et_2O) Methyllithium getropft und für drei Stunden bei -78 °C gerührt, bevor 35.6 mg (59.4 mmol, 1.0 Äq.) Paracaseolid A (**97**) hinzugegeben wurden. Nach Rühren für 14.5 Stunden im tauenden Kältebad wurden 2 mL Wasser hinzugegeben und die entstandenen Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 10 mL Diethylether extrahiert, die vereinten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde entfernt. Nachdem säulenchromatographisch (SiO_2, EA/PE 1:5) gereinigt wurde, wurden 8.8 mg (14 µmol, 23%) eines farblosen Öls erhalten.

Analytik:



^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 5.48 (dt, ^{3}J = 15.6 Hz, 1 H H-7‘), 5.28 (d, ^{3}J = 15.8 Hz, 1 H, H-6‘), 3.19 (dd, ^{3}J = 6.1 Hz, ^{3}J = 11.1 Hz, 1 H, H-3), 2.94 (t, ^{3}J = 5.2 Hz, ^{3}J = 11.0 Hz, 1 H, H-2), 2.72 (d, ^{3}J = 11.1 Hz, 1 H, H-7), 2.50 (m, 1 H, H-6), 2.39 (s, 1 H, -OH), 2.24 (s, 3 H, H-20), 2.13–2.08 (m, 1 H, H-3‘), 2.01 (q, ^{3}J = 6.9 Hz, ^{3}J = 13.6 Hz, 2 H, H-8‘), 1.80–1.74 (m, 1 H, H-9’a), 1.35–1.21 (m, 41 H, H-8–18,9’b,10‘–18‘), 1.32 (s, 3 H, H-5), 0.88 (t, ^{3}J = 6.6 Hz, ^{3}J = 13.6 Hz, 6 H, H-19,19‘), 0.66 (d, ^{3}J = 7.2 Hz, 3 H, H-21).

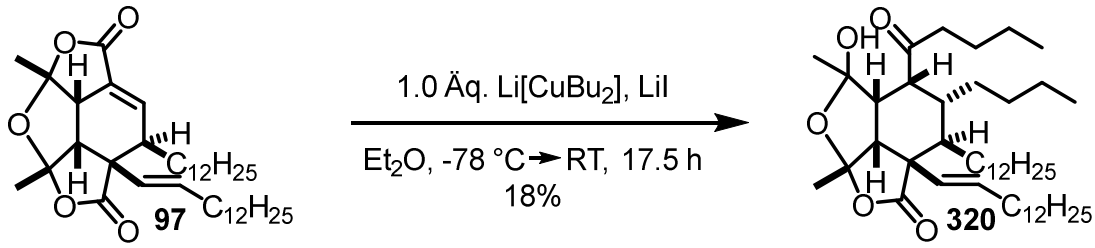
^{13}C-DEPTQ-NMR (125 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 208.6 (d, C-1), 178.0 (d, C-1‘), 132.0 (u, C-7‘), 131.0 (u, C-6‘), 113.6 (d, C-4‘), 106.9 (d, C-4), 53.1 (d, C-2‘), 52.8 (u, C-2), 52.5 (u, C-7), 43.2 (u, C-3), 41.3 (u, C-3‘), 32.7 (d, C-8‘), 31.5 (u, C-6), 32.1–22.8 (d, C-8–18,9‘-18‘), 28.6 (u, C-20), 26.0 (u, C-5), 25.6 (u, C-5‘), 14.3 (u, C-19,19‘), 11.5 (u, C-21).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3463, 2921, 2852, 1770, 1710, 1464, 1381, 1353, 1308, 1256, 1203, 1173, 1117, 1034, 970, 920, 878, 804, 721, 666, 639, 616, 590, 573.

MS (**ESI**): *m/z*: gefunden: 613.5300 ([M-OH]$^{+}$); berechnet: 613.5190; gefunden: 653.5119 ([M+Na]$^{+}$); berechnet: 653.5115.

R_f-Wert: 0.51 (EA/PE 1:5).

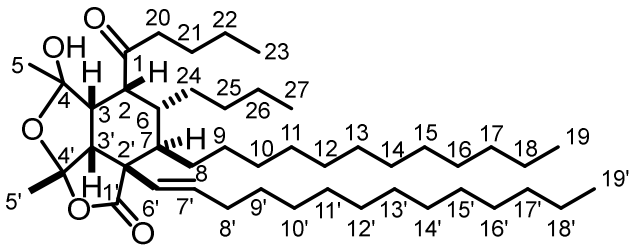
7.7.10 Darstellung von 320



Für die Darstellung von **320** wurden 11.9 mg (62.4 µmol, 1.0 Äq.) Kupfer(I)iodid in 2 mL (32.3 mL/mmol) Diethylether aufgenommen, auf -78 °C gekühlt und mit 80 µL 80.13 mmol, 2.2 Äq., 1.6 M in Hexan) versetzt. Nach zweieinhalb Stunden Rühren bei -78 °C wurden

35.7 mg (59.6 µmol, 1.0 Äq.) Paracaseolid A (**97**) zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde für 14.5 Stunden im tauenden Eisbad gerührt, bevor 3 mL Wasser zugegeben wurden. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase dreimal mit je 10 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel wurde entfernt und das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO_2, EA/PE 1:15) gereinigt. Es wurden 7.5 mg (11 µmol, 18%) eines farblosen Öls erhalten.

Analytik:



^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 5.81 (dt, ^3J = 15.7 Hz, ^3J = 6.7 Hz, 1 H, H-7‘), 5.49 (d, ^3J = 15.7 Hz, 1 H, H-6‘), 3.74 (d, ^3J = 11.1 Hz, 1 H, H-3), 3.05 (d, ^3J = 11.1 Hz, 1 H, H-3‘), 2.82 (q, ^3J = 6.3 Hz, 2 H, H-20), 2.11–2.03 (m, 2 H, H-2,8’a), 1.97–1.94 (m, 1 H, H-8’b), 1.64–1.58 (m, 2 H, H-9‘), 1.55 (s, 3 H, H-5), 1.44 (s, 3 H, H-5‘), 1.63–1.54 (m, 2 H, H-9‘), 1.37–1.32 (m, 2 H, H-6,7), 1.25–1.19 (m, 52 H, H-8-18, 21,22,24–26,9‘–18‘), 0.94–0.85 (m, 12 H, H19,23,27,19‘).

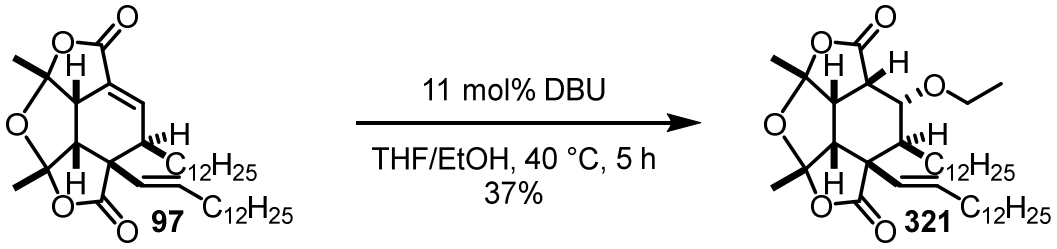
^{13}C-DEPTQ-NMR (125 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 177.7 (d, C-1‘), 177.5 (d, C-1), 133.8 (u, C-7‘), 129.0 (u, C-6‘), 118.1 (d, C-4), 114.2 (d, C-4‘), 91.4 (u, C-2), 59.9 (u, C-3), 50.7 (d, C-2‘), 49.0 (u, C-3‘), 40.3 (u, C-6), 40.2 (u, C-8‘), 38.6 (d, C-20), 32.8 (d, C-7), 32.1–22.4 (d, C-8–18,21,22,24–26,9‘–18‘), 26.4 (u, C-5‘), 21.8 (u, C-5), 14.3 (u, C-19,19‘), 14.1 (u, C-23o.27), 14.1 (u, C-23o.27).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2956, 2923, 2853, 1766, 1714, 1465, 1406, 1383, 1304, 1267, 1215, 1188, 1158, 1159, 1139, 1098, 1054, 980, 930, 900, 808, 722, 683, 650, 599.

MS (**ESI**): *m/z*: gefunden: 697.6090 ([M-OH]$^+$); berechnet: 697.6129; gefunden: 753.5861 ([M+K]$^+$); berechnet: 753.5794.

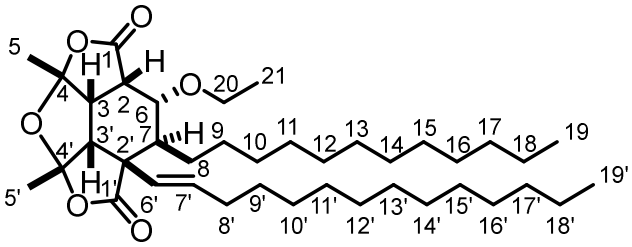
R_f-Wert: 0.85 (EA/PE 1:5).

7.7.11 Darstellung von 321



Für die Darstellung von **321** wurden 21.7 mg (36.2 µmol, 1.0 Äq.) Paracaseolid A (**97**) in 0.4 mL (11 mL/mmol) Tetrahydrofuran gelöst, mit 0.7 mL Ethanol sowie 0.6 µL (0.6 mg, 4 µmol, 11 mol%) DBU versetzt und für fünf Stunden bei 40 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel entfernt und es wurde säulenchromatographisch (SiO_2, EA/PE 1:12) gereinigt. Es wurden 8.6 mg (13 µmol, 37%) **321** als farbloses Öl erhalten.

Analytik:



^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 6.73 (t, ^3J = 2.0 Hz, 1 H, H-7‘), 6.12 (d, ^3J = 0.7 Hz, 1 H, H-6‘), 5.74 (d, ^3J = 15.6 Hz, 1 H, H-6), 5.40 (dt, ^3J = 6.6 Hz, ^3J = 15.5 Hz, 2 H, H-2), 4.30–4.25 (m, 2 H, H-20), 3.51 (t, ^3J = 2.6 Hz, 1 H, H-3), 3.19 (d, ^3J = 6.0 Hz, 1 H, H-3‘), 2.42–2.37 (m, 1 H, H-7), 2.26 (s, 3 H, H-5), 2.10–2.07 (m, 1 H, H-8‘), 1.84 (s, 3 H, H-5‘), 1.38–1.19 (m, 42 H, H-8–18,9‘–18‘), 1.34 (t, ^3J = 7.1 Hz, 3 H, H-21), 0.88 (t, ^3J = 7.0 Hz, 6 H, H-19,19‘).

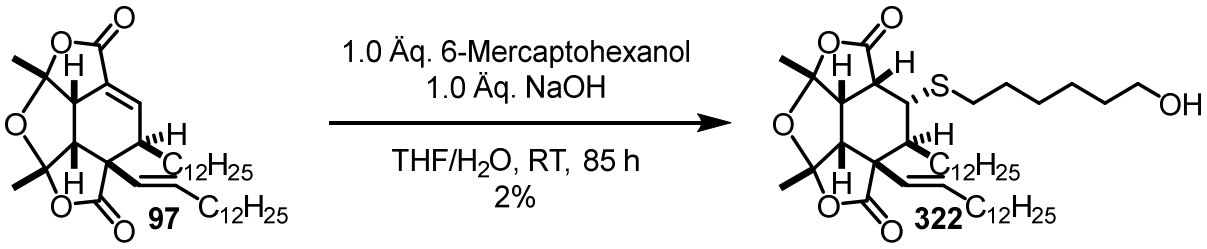
^{13}C-CPD-NMR (125 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 176.6 (C-1), 166.7 (C-1‘), 140.1 (C-7‘), 133.7 (C-6‘), 110.2 (C-4), 107.7 (C-4‘), 80.2 (C-2), 64.6 (C-6), 61.2 (C-20), 53.7 (C-2‘), 52.2 (C-3‘), 47.3 (C-3), 35.4 (C-5), 34.8 (C-7), 32.1 (C-8‘), 29.9–22.8 (C-8–18,9‘–18‘), 29.5 (C-5‘), 14.3 (C-19,21,19‘).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2922, 2853, 1761, 1720, 1458, 1376, 1259, 1097, 1020, 801, 739, 700, 615.

MS (**ESI**): *m/z*: gefunden: 645.5090 ([M+H]$^+$); berechnet: 645.5089.

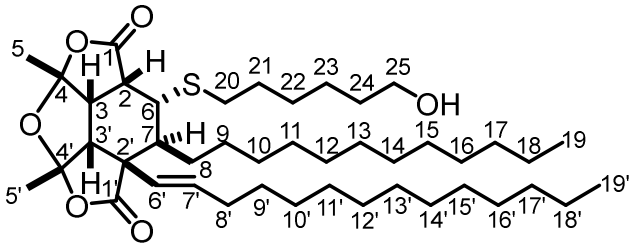
R_f-Wert: 0.25 (EA/PE 1:12).

7.7.12 Darstellung von 322



Für die Darstellung von **322** wurden 50 mg (0.10 mmol, 1.0 Äq.) Paracaseolid A (**97**) in 0.5 mL (5 mL/mmol) Tetrahydrofuran aufgenommen, mit einer Lösung aus 14 µL (13 mg, 0.10 mmol, 1.0 Äq.) 6-Mercaptohexanol sowie 4.0 mg (0.10 mmol, 1.0 Äq.) Natriumhydroxid in 1 mL (5 mL/mmol) eines 1:1-Gemisches aus Tetrahydrofuran und Wasser versetzt und für 85 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit gesättigter Ammoniumchloridlösung versetzt, bevor dreimal mit je 10 mL Ethylacetat extrahiert wurde. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Nach säulenchromatographischer (SiO_2, EA/PE 1:2) Reinigung wurden 4.0 mg (5.5 µmol, 6%) **322** als farbloses Öl erhalten.

Analytik:



^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 5.85–5.81 (m, 1 H, H-7‘), 5.49 (d, ^3J = 15.6 Hz, 1 H, H-6‘), 3.64 (t, 2 H, H-25), 3.36 (m, 1 H, H-20a), 3.29 (d, ^3J = 9.5 Hz, 1 H, H-2), 3.07–3.01 (m, 1 H, H-20b), 2.13–2.09 (m, 2 H, H-3,3‘), 2.04–1.97 (m, 2 H, H-24), 1.87–1.81 (m, 2 H, H-21), 1.76 (s, 3 H, H-5), 1.71–1.67 (m, 1 H, H-7), 1.62 (s, 3 H, H-5‘), 1.31–1.21 (m, 44 H, H-8–18,22,23,8‘–18‘), 0.97–0.79 (m, 6 H, H-19,19‘).

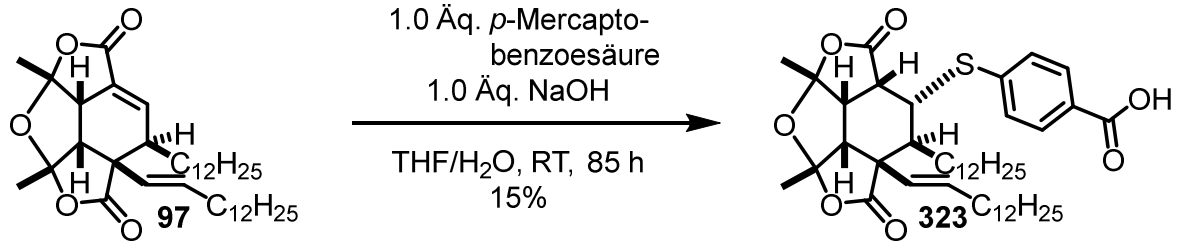
^{13}C-DEPTQ-NMR (100 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 180.5 (d, C-1,1‘), 144.8 (u, C-7‘), 126.4 (u, C-6‘), 115.5 (d, C-4,4‘), 113.8 (u, C-6), 50.4 (d, C-25), 46.9 (d, C-20), 45.2 (u, C-2,2‘), 42.6 (u, C-3,3‘), 37.4 (d, C-24), 32.9 (d, C-21), 32.1, 29.7, 29.5, 29.2, 28.4, 28.1, 22.9 (d, C-C-8–18,22,23,8‘–18‘), 26.7 (u, C-7), 14.3 (u, C-19,19‘).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3394, 2987, 2921, 2851, 1776, 1246, 907.

MS (**ESI**): *m/z*: gefunden: 733.5459 ([M+H]$^+$); berechnet: 733.5435.

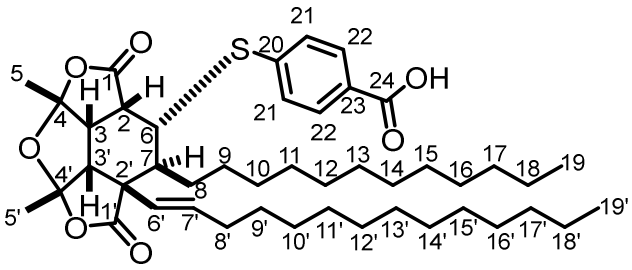
R_f-Wert: 0.74 (EA/PE 1:2).

7.7.13 Darstellung von 323



Für die Darstellung von **323** wurden 50 mg (0.10 mmol, 1.0 Äq.) Paracaseolid A (**97**) in 0.5 mL (5 mL/mmol) Tetrahydrofuran aufgenommen und mit einer Lösung von 15 mg (0.1 mmol, 1.0 Äq.) 4-Mercaptobenzoesäure sowie 4.0 mg (0.1 mmol, 1.0 Äq.) Natriumhydroxid in 1 mL (5 mL/mmol) eines 1:1-Gemisches aus Tetrahydrofuran und Wasser versetzt. Nachdem für 85 Stunden bei Raumtemperatur gerührt wurde, erfolgte die Zugabe von gesättigter Ammoniumchloridlösung, woraufhin dreimal mit je 10 mL Ethylacetat extrahiert wurde. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Nach säulenchromatographischer (SiO_2, EA/PE 1:2) Reinigung wurden 15 mg (20 µmol, 20%) **323** als farbloses Öl erhalten.

Analytik:



^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 8.06–8.04 (m, 2 H, H-22), 7.63–7.61 (m, 2 H, H-21), 5.72–5.65 (m, 1 H, H-7‘), 5.65 (d, ^3J = 15.6 Hz, 1 H, H-6‘), 3.48–3.44 (m, 1 H, H-6), 3.38–3.34 (m, 1 H, H-2), 2.26 (s, 3 H, H-5), 2.16–2.07 (m, 2 H, H-3,3‘), 1.74 (s, 3 H, H-5‘), 1.65 (m, 1 H, H-7), 1.38–1.20 (m, 40 H, H-8–18,8‘–18‘), 0.97–0.79 (m, 6 H, H-19,19‘).

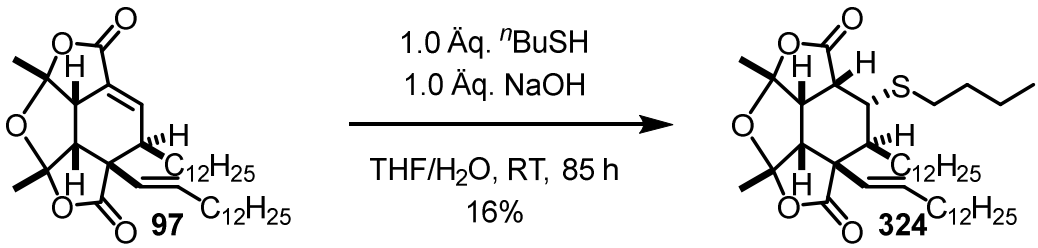
^{13}C-DEPTQ-NMR (100 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 210.2 (d, C-24), 174.1 (d, C-1), 171.4 (d, C-1‘), 142.0 (d, C-20), 133.4 (u, C-7‘), 131.2 (u, C-22), 129.4 (u, C-6‘), 128.3 (u, C-21), 126.2 (d, C-4), 110.1 (u, C-4‘), 45.0 (u, C-2,3,2‘), 44.6 (u, C-7), 32.5 (u, C-2), 32.1 (u, C-6), 29.9, 29.8, 29.5, 29.3, 29.2, 27.1, 23.1 (d, C-8–18,8‘–18‘), 29.6 (u, C-5,5‘), 22.8 (u, C-19.19‘).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3337, 2923, 2853, 1779, 1708, 1678, 1283, 848.

MS (**ESI**): *m/z*: gefunden: 753.4785 ([M+H]$^+$); berechnet: 753.4759.

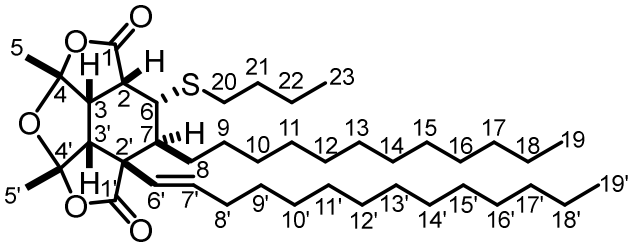
R$_f$-Wert: 0.15 (EA/PE 1:2).

7.7.14 Darstellung von 324



Für die Darstellung von **324** wurden 50 mg (0.10 mmol, 1.0 Äq.) Paracaseolid A (**97**) in 0.5 mL (5 mL/mmol) Tetrahydrofuran gelöst und mit einer Lösung aus 11 µL (9.0 mg, 0.10 mmol, 1.0 Äq.) *n*-Butanthiol sowie 4.0 mg (0.10 mmol, 1.0 Äq.) Natriumhydroxid in 1 mL (5 mL/mmol) eines 1:1-Gemisches aus Tetrahydrofuran und Wasser versetzt. Nachdem für 85 Stunden gerührt und gesättigte Ammoniumchloridlösung zugegeben wurde, wurde dreimal mit je 10 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische (SiO_2, EA/PE 1:2) Reinigung lieferte 9.0 mg (16 µmol, 16%) **324** als farbloses Öl.

Analytik:



^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 5.84–5.77 (m, 1 H, H-7‘), 5.52 (d, ^3J = 15.6 Hz, 1 H, H-6‘), 3.71 (m, 1 H, H-6), 3.30 (m, 1 H, H-2), 2.66–2.59 (m, 2 H, H-20), 2.25 (s, 3 H, H-5), 2.13–2.09 (m, 2 H, H-3,3‘), 1.70 (s, 3 H, H-5‘), 1.68 (m, 1 H, H-7), 1.64–1.61 (m, 2 H, H-21), 1.45–1.40 (m, 2 H, H-22), 1.32–1.22 (m, 40 H, H-8–18,8‘–18‘), 0.93–0.80 (m, 9 H, H-19,23,19‘).

^{13}C-DEPTQ-NMR (100 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 186.5 (d, C-1,1‘), 136.8 (u, C-7‘), 120.5 (u, C-6‘), 113.8 (d, C-4,4‘), 109.5 (u, C-6), 51.0 (d, C-20), 45.6 (u, C-2,2‘), 40.4 (u, C-3,3‘), 33.1

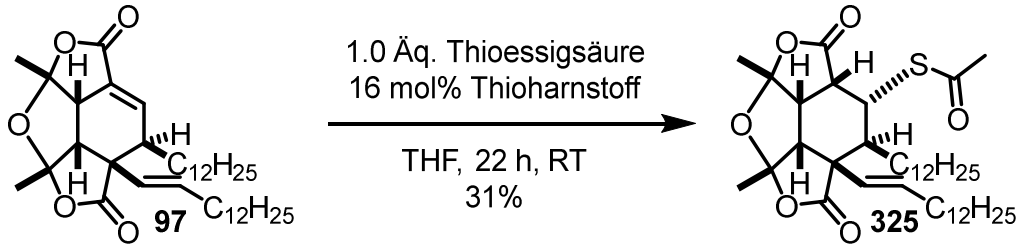
(d, C-21), 33.0, 32.8, 29.9, 29.8, 29.6, 29.5, 29.2, 28.5, 22.9 (d, C-8–18,8‘–18‘), 24.4 (u, C-7), 21.9 (d, C-22), 14.3 (u, C-5,19,5‘,19‘), 13.8 (u, C-23).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2988, 2922, 2852, 1793, 1357, 820.

MS (**ESI**): *m/z*: gefunden: 689.5082 ($[M+H]^+$); berechnet: 689.5173.

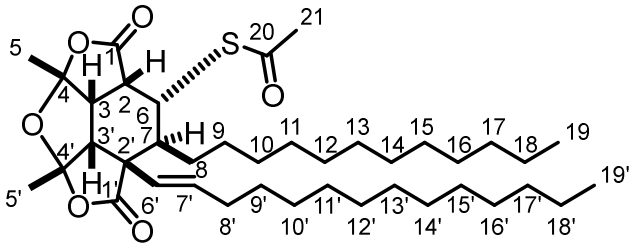
R_f-Wert: 0.18 (EA/PE 1:2).

7.7.15 Darstellung von 317



Zu einer Lösung von 5.8 µL (6.2 mg, 82 µmol, 2.0 Äq.) Thioessigsäure in 0.2 mL (2.4 mL/mmol) Tetrahydrofuran wurden 0.5 mg (7 µmol, 16 mol%) Thioharnstoff sowie 24.4 mg (40.7 µmol, 1.0 Äq.) Paracaseolid A (**97**), gelöst in 0.5 mL (12 mL/mmol) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 22 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bevor das Lösungsmittel entfernt wurde. Nach säulenchromatographischer (SiO_2, EA/PE 1:8) Reinigung wurden 8.4 mg (12 µmol, 31%) **325** als farbloses Öl erhalten.

Analytik:



^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 6.06 (dt, ^3J = 15.6 Hz, ^3J = 6.7 Hz, 1 H, H-7‘), 5.67 (d, ^3J = 15.6 Hz, 1 H, H-6‘), 3.49 (d, ^3J = 11.5 Hz, 1 H, H-3‘), 3.41 (dd, ^3J = 11.5 Hz, ^3J = 3.7 Hz, 1 H, H-3), 3.31 (d, ^3J = 3.3 Hz, 1 H, H-2), 2.96 (dd, ^3J = 12.3 Hz, ^3J = 2.7 Hz, 1 H, H-6), 2.34 (s, 3 H, H-5), 2.22 (s, 3 H, H-21), 2.17–2.09 (m, 2 H, H-8‘), 2.04 (s, 1 H, H-7), 1.75 (s, 3 H, H-5‘), 1.55 (m, 2 H, H-8), 1.49–1.21 (m, 40 H, H-9–18,9‘–18‘), 0.93–0.75 (m, 6 H, H-19,19‘).

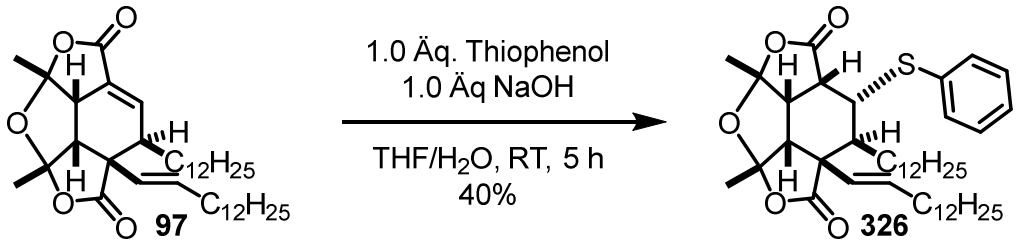
^{13}C-DEPTQ-NMR (125 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): *δ* [ppm] = 196.9 (d, C-20), 177.2 (d, C-1‘), 174.9 (d, C-1), 133.3 (u, C-7‘), 130.8 (u, C-6‘), 110.3 (d, C-4,4‘), 55.6 (u, C-3‘), 52.6 (d, C-3), 46.8 (u, C-2‘), 43.5 (u, C-7), 41.8 (d, C-2), 35.8 (u, C-7), 34.3 (u, C-21), 32.6–27.0 (d, C-9–18, 9–18‘), 22.8 (u, C-5), 22.8 (d, C-5‘), 14.3 (u, C-19,19‘).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2954, 2919, 2851, 1779, 1698, 1677, 1467, 1393, 1356, 1286, 1163, 1108, 1008, 956, 802, 722, 626.

MS (**ESI**): *m/z*: gefunden: 675.4648 ([M+H]$^+$); berechnet: 675.4653.

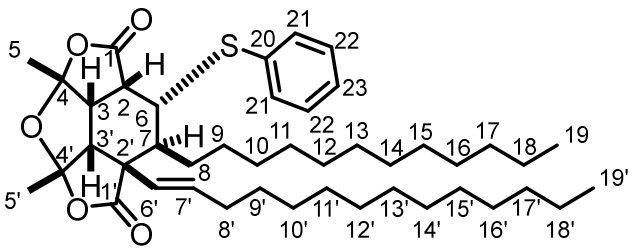
R_f-Wert: 0.25 (EA/PE 1:12).

7.7.16 Darstellung von 326



Für die Darstellung von **326** wurden 0.60 mL (50 µmol, 1.2 Äq., 83.5 mM) einer wässrigen Natronlauge zu einer Lösung von 4.4 µL (4.8 mg, 43 µmol, 1.0 Äq.) Thiophenol, gelöst in 0.25 mL (5.8 µL/µmol) Tetrahydrofuran, zugegeben. Nachdem das Reaktionsgemisch für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt wurde, wurden 25.9 mg (43.2 µmol, 1.0 Äq.) Paracaseolid A (**97**), gelöst in 0.5 mL (11.6 µL/µmol) Tetrahydrofuran, zugegeben und für fünf weitere Stunden bei Raumtemperatur gerührt, bevor gesättigte Ammoniumchloridlösung zugegeben wurde. Nach weiteren 35 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel entfernt. Nachdem säulenchromatographisch (SiO_2, EA/PE 1:10) gereinigt wurde, wurden 12.2 mg (17.2 µmol, 40%) **326** als farbloses Öl erhalten.

Analytik:



^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 7.42 (d, ^{3}J = 7.5 Hz, 2 H, H-21), 7.32 (t, ^{3}J = 7.5 Hz, 1 H, H-23), 7.26 (t, ^{3}J = 7.5 Hz, 2 H, H-22), 5.83 (dt, ^{3}J = 6.8 Hz, ^{3}J = 15.9 Hz, 1 H, H-7‘), 5.54 (d, ^{3}J = 16.3 Hz, 1 H, H-6‘), 3.79 (s, 1 H, H-6), 3.69 (d, ^{3}J = 8.0 Hz, 1 H, H-2), 2.35 (s, 3 H, H-5), 2.17–2.12 (m, 1 H, H-7), 2.10–2.05 (m, 2 H, H-8‘), 1.62 (s, 3 H, H-5‘), 1.55 (m, 2 H, H-3,3‘), 1.41–1.11 (m, 40 H, H-8–18,9‘–18‘), 0.81 (t, ^{3}J = 7.1 Hz, 6 H, H-19,19‘).

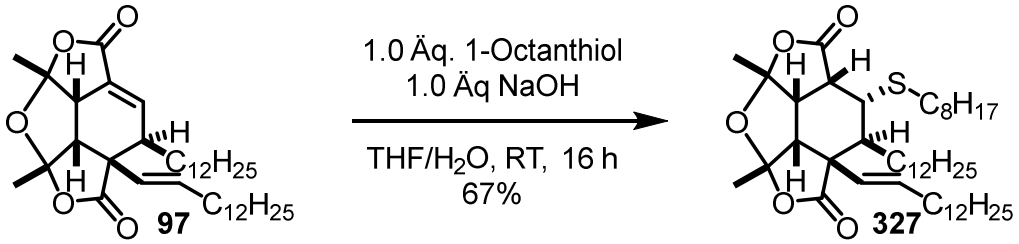
^{13}C-DEPTQ-NMR (125 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 177.8 (d, C-1), 175.4 (d, C-1‘), 136.7 (u, C-7‘), 133.5 (u, C-22), 132.4 (d, C-20), 129.3 (u, C-21), 129.0 (u, C-6‘), 120.6 (u, C-23), 91.9 (d, C-4,4‘), 62.5 (u, C-2‘), 61.1 (u, C-3‘), 59.3 (d, C-3), 53.8 (u, C-7), 39.6 (u, C-2‘), 33.7 (u, C-6), 33.1 (d, C-8‘), 32.1–22.9 (d, C-8–18,9‘–18‘), 17.2 (u, C-5,5‘), 14.3 (u, C-19,19‘).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2919, 2851, 1793, 1727, 1700, 1468, 1439, 1388, 1327, 1258, 1169, 1076, 1025, 964, 931, 801, 749, 693.

MS (**ESI**): *m/z*: gefunden: 709.4854 ([M+H]$^{+}$); berechnet: 709.4860.

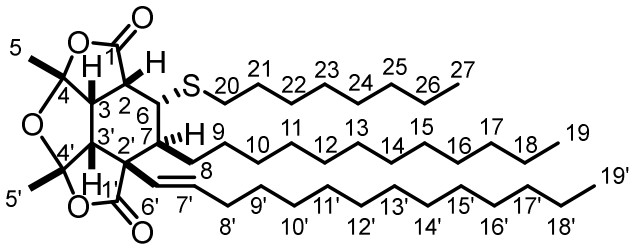
R_f-Wert: 0.80 (EA/PE 1:10).

7.7.17 Darstellung von 327



Für die Darstellung von **327** wurden 0.50 mL (42 µmol, 1.0 Äq., 83.5 mM) einer wässrigen Natriumhydroxidlösung zu einer Lösung von 7.3 µL (6.1 mg, 42 µmol, 1.0 Äq.) 1-Octanthiol in 0.5 mL (12 mL/mmol) Tetrahydrofuran gegeben. Nachdem für eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt wurde, erfolgte die Zugabe von 25.0 mg (41.7 µmol, 1.0 Äq.) Paracaseolid A (**97**), gelöst in 0.2 mL (4.8 mL/mmol) Tetrahydrofuran. Nachdem für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt wurde, wurde gesättigte Ammoniumchloridlösung zugegeben, bevor für weitere 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt wurde. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen und durch Dekantieren von unlöslichen Bestandteilen getrennt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde säulenchromatographisch (SiO_2, EA/PE 1:10) gereinigt und es wurden 20.8 mg (27.9 µmol, 67%) eines farblosen Öls erhalten.

Analytik:



^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 5.73 (dt, ^{3}J = 6.9 Hz, ^{3}J = 15.9 Hz, 1 H, H-7‘), 5.49 (d, ^{3}J = 15.9 Hz, 1 H, H-6‘), 3.68 (s, 1 H, H-2), 3.32 (d, ^{3}J = 6.8 Hz, 1 H, H-6), 2.73–2.59 (m, 2 H, H-20), 2.24 (s, 3 H, H-5), 2.15–2.04 (m, 3 H, H-3,6,3‘), 1.72 (s, 3 H, H-5‘), 1.67–1.39 (m, 4 H, H-7,8,8‘), 1.39–1.18 (m, 52 H, H-9–18,21–26,9‘–18‘), 0.97–0.79 (m, 9 H, H-19,27,19‘).

^{13}C-DEPTQ-NMR (125 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ [ppm] = 175.5 (d, C-1), 173.5 (d, C-1‘), 136.4 (u, C-7‘), 120.8 (u, C-6‘), 92.4 (d, C-4,4‘), 66.5 (d, C-20), 60.8 (u, C-2), 58.9 (d, C-2‘), 58.3 (u, C-3‘), 54.9 (u, C-3), 40.4 (u, C-7), 33.3–28.9, 23.1 (d, C-8–18,21–26,8‘–18‘), 33.1 (u, C-5), 32.4 (u, C-6), 16.1 (u, C-5‘), 14.5 (u, C-19,27,19‘).

IR: $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2921, 2852, 1787, 1737, 1726, 1507, 1457, 1217, 1075, 1034, 967, 929, 749, 721, 527, 515.

MS (**ESI**): *m/z*: gefunden: 745.5823 ($[M+H]^+$); berechnet: 745.5799.

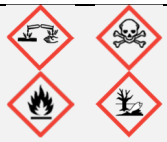
R_f-Wert: 0.80 (EA/PE 1:10).

8. Sicherheit und Entsorgung

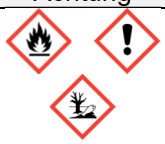
Die für diese Arbeit verwendeten Chemikalien sind mit Gefahrenpiktogrammen, Signalwörtern, H- und P-Sätzen sowie Hinweisen zur Entsorgung in **Tab. 26** aufgelistet.

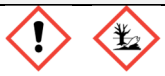
Tab. 26: Verwendete Chemikalien mit Gefahrenpiktogrammen, Signalwörtern, H- und P-Sätzen sowie Hinweisen zur Entsorgung.[247–249]

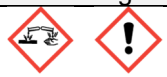
Chemikalie	Gefahrenpiktogramme und Signalwort	H-Sätze	P-Sätze	Entsorgung (a)
Aceton	Gefahr	225-319-EUH066-336	210-305+351+338-403+233	(1)
Acetonitril	Gefahr	225-302+312+332-319	210-280-305+351+338-403+235	(1)
Acetylbromid	Gefahr	314	280-305+351+338-310	(3)
Acetylchlorid	Gefahr	225-314	210-260-280-305+351+338-370+378-403+235	(3)
Aluminiumoxid	Kein gefährlicher Stoff gemäß Verordnung (EG) Nr. 1272/2008			(5)
4-Amino-benzoesäure	Achtung	315-319-335	261-280-304+340-305+351+338-405-501	(3)
2-Aminoethanol	Gefahr	302-312-332-314-335-412	261-273-305+351+338-303+361+353	(1)
Ammonium-chlorid	Achtung	302-319	301+312+330-305+351+338	(3)
tert-Amylalkohol	Gefahr	225-312+332-315-318-335	210-240-280-302+352-305+351+338-313-403+233	(1)
α-Angelica-Lacton	Kein gefährlicher Stoff gemäß Verordnung (EG) Nr. 1272/2008			(1)
Azobis(isobutyl-nitril)	Gefahr	242-302+332-412	210-220-234-261-280-370+378	(6)
Benzol	Gefahr	225-304-315-319-340-350-372-412	201-210-280-308+313-370+378+403+235	(1)
Benzoylchlorid	Gefahr	302-312-331-314-317	280-301+330+331-303+361+353-304+340-310-305+351+338-310	(3)

Chemikalie	Gefahrenpikto-gramme und Signalwort	H-Sätze	P-Sätze	Entsorgung [a]
Bis(cyclopenta-dienyl)-*μ*-chloro(dimethylalu minium)-*μ*-methylentitan (IV)-Lösung (TEBBE-Reagenz 0.5 M in Toluol)	Gefahr	225-304-314-336-361d-373	210-261-280-301+210-305+351+338-310	(1)
[1,1'-Bis(di-*tert*-butylphosphino)-ferrocen]dichlor palladium(II)	Achtung	315-319-335	261-280-304+340-305+351+338-405+501	(5)
Bis(cycloocta-1,5-dien)nickel	Gefahr	228-317-350	210-261-280-363-405-501	In Aceton lösen, dann (1)
Blausäure	 Gefahr	290-300+310+330-372-410	260-273-280-284-302+352+310-304+340+310	Mit Natron-lauge versetzen, dann (4)
N-Boc-(*S*)-2-(diphenylhydroxy methyl) pyrolidin	Keine Einstufung nach GHS verfügbar			In Aceton lösen, dann (1)
N-Boc-(*S*)-Prolin	Kein gefährlicher Stoff gemäß Verordnung (EG) Nr. 1272/2008			(1)
N-Boc-(*S*)-Prolinmethylester	Kein gefährlicher Stoff gemäß Verordnung (EG) Nr. 1272/2008			(1)
9-Borabicyclo [3.3.1]nonan (0.5 M in THF)	Gefahr	225-260-302-319-335-351	210-231+232-280-370+378-402+404-403+235	(1)
Boran-THF-Komplex (1 M in THF)	Gefahr	225-260-302-318-335-351	201-210-231+232-280-305+351+338-310-308+313	(1)
Brom	Gefahr	314-330-400	260-273-280-284-305+351+338-310	(7), dann (4)
Brombenzol	Achtung	226-315-411	273	(2)
N-Brom-succinimid	Gefahr	302-314	280-305+351+338-310	(2)
Bromwasserstoff-säure	Gefahr	314-335	280-301+330+331-305+351+338-308+310	(3)

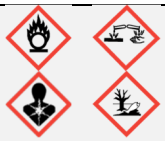
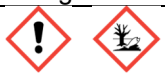
Chemikalie	Gefahrenpikto-gramme und Signalwort	H-Sätze	P-Sätze	Entsorgung [a]
BURGESS-Reagenz	Achtung	315-319-335	261-305+351+338	In Aceton lösen, dann (1)
tert-Butanol	Gefahr	225-332-319-335	210-305+351+338-403+233	(1)
Butylboronsäure	Achtung	315-335-319	261-302+352-280-305+351+338	(3)
tert-Butyldimethylsilyl-chlorid	Gefahr	228-314	210-260-280-303+361+353-305+ 351+338-370+378	(3)
tert-Butyldimethylsilyltrifluormethan-sulfonat	Gefahr	226-314-335	261-280-305+351+338-310	(3)
tert-Butyldiphenyl-silylchlorid	Gefahr	314	280-305+351+338-310	(3)
tert-Butylhydroper-oxid-Lösung (5.0-6.0 M in Decan)	Gefahr	226-242-302-302-304-311+331-314-317-341-411	201-210-280-301+310+331-303+361+353-305+351+338	In Wasser lösen, ansäuern, dann (3)
n-Butyllithium-Lösung (1.6 M in Hexan)	Gefahr	225-250-261-304-314-336-361f-373-411	210-231+232-280-305+351+338-370+378-422	(4)
tert-Butyllithium-Lösung (1.9 M in Pentan)				(4)
Catecholboran-Lösung (1 M in THF)	Gefahr	225-302-314-335-351	210-260-280-305+351+338-370+378-403+235	(1)
Cäsiumfluorid	Gefahr	301+311+331-315-318-361f	261-280-301+330+331+310-302+352+312-304+340+311-305+351+338+310	(4)
Celite® 545	Achtung	373	314	(8)
Cer(IV)sulfat	Gefahr	314-410	273-280-301+330+331-305+351+338-308+310	(4)

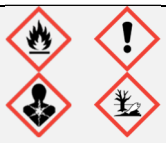
Chemikalie	Gefahrenpikto-gramme und Signalwort	H-Sätze	P-Sätze	Entsorgung [a]
Chloraceton	Gefahr	226-301-310+330-315-319-335-410	260-273-280-284-301+310-302+350	(2)
4-Chlorbenz-aldehyd	Achtung	302-315-319-335	261-305+351+338	(2)
Chlorbenzol	 Achtung	226-315-332-411	210-261-370-378	(2)
Chloroform	Achtung	302-315-319-331-336-351-361d-372	261-281-305+351+338-311	(2)
Chloroform-d	Gefahr	302-315-319-331-351-361-372	261-281-305+351+338-311	(2)
meta-Chlorper-benzoesäure	Gefahr	242-315-317-319-335	220-261-280-305+351+338-410-411+235	(3)
Chlorsulfonyl-isocyanat	Gefahr	302-314-334	261-280-305+351+338-310	In Wasser lösen, dann (3)
4-Cyanoanilin	Gefahr	301-319	301+310-305+351+338	(4)
Cysteamin	Achtung	302	301+312	(4)
DESS-MARTIN-Periodinan	Gefahr	272-315-319-335	210-220-221-305+351+338-370+378	(7), dann (3)
1,8-Diaza-bicyclo[5.4.0]-undec-7-en	Gefahr	301-302-312-314-318-412	260-264-270-273-280-301+310-301+312-301+330+331-302+352-303+361+353-304+340-305+351+338-310-312-321-322-330-363-405-501	(4)
Dichlormethan	Achtung	351	281-260-308+313	(2)
Diethylether	Gefahr	224+EUH019-302-336-EUH066	210-243-403+235	(1)
D-(-)-Diethyl-tartrat	Kein gefährlicher Stoff gemäß Verordnung (EG) Nr. 1272/2008			(1)
Diisopropyl-ethylamin	Gefahr	225-302-318-331-335	210-261-280-304+340+312-305+351+338-309+310-403+233	(4)

Chemikalie	Gefahrenpikto-gramme und Signalwort	H-Sätze	P-Sätze	Entsorgung [a]
4-Dimethyl-aminopyridin	Gefahr	310-301-315-319	302+352-305+351+338	(4)
Dimethyl-(1-diazo-2-oxo-propyl)phos-phonat	Achtung	302-315-319-335	261-280-305+351+338	In Aceton lösen, dann (1)
N,*N*-Dimethyl-formamid	Gefahr	226-312+332-319-360D	201-210-261-280-308+313-370+378	(1)
Dimethyl-(2-oxopropyl)-phosphonat	Kein gefährlicher Stoff gemäß Verordnung (EG) Nr. 1272/2008			In Aceton lösen, dann (1)
Dimethylsulfoxid	Kein gefährlicher Stoff gemäß Verordnung (EG) Nr. 1272/2008			(1)
Dimethylsulfoxid-d6	Kein gefährlicher Stoff gemäß Verordnung (EG) Nr. 1272/2008			(1)
1,4-Dioxan	Gefahr	225-319-335-351	210-280-305+351+338-370+378-403+235	(1)
(*S*)-2-(Diphenyl-hydroxymethyl) pyrrolidin	Kein gefährlicher Stoff gemäß Verordnung (EG) Nr. 1272/2008			In Aceton lösen, dann (1)
Essigsäure, 100%	Gefahr	226-314	280-305+351+338-310	(3)
Essigsäure-anhydrid	Gefahr	226-302-314-331	261-280-303+361+353-304+340+310-305+351+338-403+233	(3)
Ethanol	Gefahr	225	210-233	(1)
Ethylacetat	Gefahr	225-319-EUH066-336	210-243-305+351+338	(1)
(*E*,*E*)-Farnesol	 Achtung	315-317-319-411	273-280-333+313+337+313-391-501	(1)
Geraniol	Gefahr	315-317-318	280-305+351+338	(1)
GRUBBS Katalysator, 2. Generation	Achtung	228	210	In Aceton lösen, dann (1)
4-Hydroxyanilin	Gefahr	302-332-317-341-373-410	202-261-273-281-302+352-304+340-308+313+501	(1)

Chemikalie	Gefahrenpikto-gramme und Signalwort	H-Sätze	P-Sätze	Entsorgung [a]
Imidazol	Gefahr	360D-302-314	201-280-301+330+331-305+351+338-308+310	(1)
Iod	Achtung	312+332-315-319-335-372-400	261-273-280-305+351+338-314	(7), dann (3)
2-Iodbenzoe-säure	Gefahr	302-315-318-335	261-280-305+351+338	(3)
2-Iodoxy-benzoesäure	Gefahr	314-335	261-280-305+351+338-310	(3)
Kaliumcarbonat	Achtung	315-319-335	302+352-305+351+338	(4)
Kaliumiodid	Gefahr	372	314	(4)
Kaliumosmat Dihydrat	Gefahr	301+311+331	261-280-301+310-311	In Wasser lösen, ansäuern, dann (3)
Kaliumthiocyanat	Achtung	302+312+332-412-EUH032	273-302+352	In Wasser lösen, Base zugeben, dann (4)
Kupfer(I)iodid	Gefahr	302-315-317-318-335-410	280-301+312+330-305+351+338+310	(4)
Kupfer(II)sulfat	Achtung	302-315-319-410	273-305+351+338-501	(4)
Kieselgel	Kein gefährlicher Stoff gemäß Verordnung (EG) Nr. 1272/2008			(8)
Lithiumalu-miniumhydrid	Gefahr	260-314	223-231+232-280-305+351+338-370-378-422	(4)
Lithiumbromid	Achtung	302-315-317-319	280-305+351+338	(4)
Lithiumchlorid	Achtung	302-315-319	302+352-305+351+338	(4)
Lithiumhydroxid Monohydrat	 Gefahr	302-314	280-305+351+338-310	(4)
Magnesium (Späne)	Gefahr	228-251-261	210-231+232-235+410-422	In Wasser lösen, ansäuern, dann (3)

Chemikalie	Gefahrenpikto-gramme und Signalwort	H-Sätze	P-Sätze	Entsorgung [a]
Magnesiumsulfat	Kein gefährlicher Stoff gemäß Verordnung (EG) Nr. 1272/2008			(5)
Methacrylsäure-methylester	Gefahr	225-315-317-335	210-280-370+378-403+235	(1)
Methanol	Gefahr	225-301+311+331-370	210-280-233-302+352-309-310	(1)
Methansulfonyl-chlorid	Gefahr	300+310+330-314-335	260-264-280-284-301+310-302+350	In Wasser lösen, ansäuern, dann (3)
2-Methyl-2-Butanol	Gefahr	225-332-335-315	210-261	(1)
(*S*)-2-Methyl-CBS-oxaza-borolidin-Lösung (1 M in THF)	Gefahr	225-315-319-335-351	210-261-281-305+351+338	(1)
Methyliodid	Gefahr	210-312-315-331-335-351	261-280-301+310-311	(4)
Methyllithium 1.6 M Lösung in Diethylether	Gefahr	225-250-260-302-314-336	210-222-223-231+232-370-338-422	(4)
Methylmag-nesiumbromid (1.4 M in THF:Toluol 1:3)	Gefahr	225-260-304-314-336-351-361d-373	210-231+232-280-370+378-402+404-403+235	(4)
4-Methyl-morpholin	Gefahr	225-302-314	210-280-305+351+338-310	(1)
4-Methyl-morpholin-*N*-oxid Monohydrat	Achtung	315-319-335	261-305+351+338	(4)
Methyltriphenyl-phosphonium-iodid	Achtung	315-319-335	261-305+351+338	In Wasser lösen, ansäuern, dann (3)
Molekularsieb (0.4 nm/0.5 nm)	Kein gefährlicher Stoff gemäß Verordnung (EG) Nr. 1272/2008			(5)
Natriumazid	Gefahr	300+310+330-373-410	273-280-302+352-304+340-308+310	In Wasser lösen, reduzieren ansäuern, dann (3)

Chemikalie	Gefahrenpikto-gramme und Signalwort	H-Sätze	P-Sätze	Entsorgung [a]
Natriumbromat	Gefahr	272-302-315-319-335	210-261-305+351+338	(4)
Natriumcarbonat	Achtung	319	260-305+351+338	(4)
Natriumchlorid	Kein gefährlicher Stoff gemäß Verordnung (EG) Nr. 1272/2008			(5)
Natriumcyanid	Gefahr	300+310+330-372-410	273-280-302+352-304+340-308+310	(4)
Natriumhydrogen carbonat	Kein gefährlicher Stoff gemäß Verordnung (EG) Nr. 1272/2008			(5)
Natriumhydrid (60 m% in Paraffin)	Gefahr	260-314	305+351+338-309+331-402+404	(4)
Natriumhydroxid	Gefahr	290-314	260-280-303+361+353-304+340+310-305+351+338	(4)
Natriumperiodat	 Gefahr	271-314-372-400	210-260-280-305+351+338-370+378-371+380+375	(4)
Natriumphenolat	Gefahr	314	280-305+351+338-310	(4)
Natriumperborat	Gefahr	272-302-318-335-360Df	201-220-261-280-305+351+338-308+313	(4)
Natriumsulfat	Kein gefährlicher Stoff gemäß Verordnung (EG) Nr. 1272/2008			(5)
Natriumsulfit	Kein gefährlicher Stoff gemäß Verordnung (EG) Nr. 1272/2008			(5)
Natriumthiosulfat	Kein gefährlicher Stoff gemäß Verordnung (EG) Nr. 1272/2008			(5)
1-Octanthiol	 Achtung	317-410	273-280-302+352	(1)
Oxalylchlorid	Gefahr	260-314-331-335	280-301+330+331-304+340-305+351+338-308+310-401+404	(3)
Oxone®	Gefahr	314	260-280-303+361+353-304+340+310-305+351+338	(5)
Ozon	Gefahr	270-280-314-330-351	201-202-220-244-260-264-280-281-301+330+331-303+361+363-304+340-305+351+338	Zerfällt selbstständig

Chemikalie	Gefahrenpikto-gramme und Signalwort	H-Sätze	P-Sätze	Entsorgung [a]
Palladium(II) acetat	Gefahr	318	280-305+351+338	(4)
Paracaseolid A	Keine Einstufung nach GHS verfügbar			(5)
Perchlorsäure, (70% in Wasser)	Gefahr	271-290-302-314-373	210-280-303+361+353-304+340-310-305+351+338-371+380+375	(3)
Petrolether	 Gefahr	225-315-336-304-411	210-240-273-301+310-331-403+235	(1)
Phosphormo-lybdänsäure	Gefahr	314	280-301+330+331-305+351+338-308+310	(3)
Phosphor-tribromid	Gefahr	314-335	261-280-305+351+338-310	In Wasser lösen, ansäuern, dann (3)
Phosphoryl-chlorid	Gefahr	302-330-314-372-EUH014-029	280-301+330+331-304+340-305+351+338-308+310	In Wasser lösen, ansäuern, dann (3)
2-Propanol	Gefahr	225-319-336	210-240-305+351+338-403+233	(1)
Pyridin	Gefahr	225-302+312+332-315-319	210-280-301+312+330-302+352+312-304+340+312-305+351+338	(1)
Rhenium(VII)oxid	Gefahr	314	280-305+351+338-310	In Wasser lösen, ansäuern, dann (3)
Ruthenium(III) chlorid	Gefahr	314	280-305+351+338-310	In Wasser lösen, ansäuern, dann (3)
Salicylsäure	Gefahr	302-318	280-301+312+330-305+351+338+310	(3)
Salzsäure (37%)	Gefahr	290-314-335	261-280-305+351+338-310	(3)
Schwefelsäure (98%)	Gefahr	290-314	280-301+330+331-305+351+338-308+310	(3)
Tetrabutylam-moniumchlorid	Achtung	315-319	305+351+338	(4)

Chemikalie	Gefahrenpikto-gramme und Signalwort	H-Sätze	P-Sätze	Entsorgung [a]
Tetrabutylammoni umfluorid (1 M in THF)	Gefahr	225-314-335-351	210-260-280-305 + 351 + 338-370 + 378-403 + 235	(4)
(*E*)-Tetradec-1-en-1-yl-boronsäure	Keine Einstufung nach GHS verfügbar			(3)
1-Tetradecin	Kein gefährlicher Stoff gemäß Verordnung (EG) Nr. 1272/2008			(1)
Tetrahydrofuran	Gefahr	225-302-319-335-351	210-280-301+312+330-305+351+338-370+378-403+235	(1)
Tetrachlor-kohlenstoff	Gefahr	301+311+331-317-351-372-412-420	261-273-280-301+310+330-403+233-502	(2)
Tetraisopropyl-*ortho*-titanat	Achtung	226-319-336	210-305+351+338-337+313-403+235	In Wasser lösen, ansäuern, dann (3)
Tetrapropyl-ammonium-hydroxid	Gefahr	314	280-301+330+331-305+351+338-308+310	In Wasser lösen, ansäuern, dann (3)
Tetrapropylam-monium-perruthenat	Gefahr	272-315-319-335	220-261-305+351+338	In Aceton lösen, dann (1)
Thioessigsäure	Gefahr	225-301-317-318	210-280-301+310-330-305+351+338-333+313-370+378	(3)
Thioharnstoff	Gefahr	302-351-361d-411	201-273-301+312+330-308+313-391-501	In Wasser lösen, dann (4)
Thionylchlorid	Gefahr	302-331-314-335-EUH014-029	280-301+330+331-304+340-305+351+338-308+310	In Wasser lösen, ansäuern, dann (3)
Thiophenol	Gefahr	226+300+310+330-315-318-335-361-371-373-410	210-260-280-301+310+330-302+352-304+340-305+351+338-310-403+233	(1)
Toluol	Gefahr	225-304-315-336-361d-373	210-240-301+310-331-302+352-403+235	(1)
para-Toluolsulfon-säure Monohydrat	Achtung	315-319-335	302+352-305+351+338	(3)

Chemikalie	Gefahrenpikto-gramme und Signalwort	H-Sätze	P-Sätze	Entsorgung (a)
Triethyl-aluminium	Gefahr	225-250-260-304-314-336-361f-373-411	210-231+232-280-305+351+338-370+378+422	In Wasser lösen, ansäuern, dann (3)
Triethylamin	Gefahr	225-302-311+331-314-335	210-261-280-303+361+353-305+351+338-370+378	(4)
Trifluoressig-säure	Gefahr	314-332-412	261-271-273-304+340+312-501	(3)
Trifluoressig-säureanhydrid	Gefahr	314-332-412-EUH014	273-280-305+351+338-310	(3)
Trifluormethansul-fonsäureanhydrid	Gefahr	302-314	280-305+351+338-310	(3)
N,*N*,*N*-Trimethylphenyl ammonium tribromid	Achtung	315-319-335	261-305+351+338	In Wasser lösen, ansäuern, dann (3)
Trimethylborat	Gefahr	360D-225-312-319-370	201-210-240-302+352-305+351+338-308+311-403+233	In Wasser lösen, ansäuern, dann (3)
Trimethyl-phosphit	Achtung	226-302-315-319-EUH014	210-302+352	In Wasser lösen, ansäuern, dann (3)
Trimethylsilyl-bromid	Gefahr	226-314	280-305+351+338-310	In Wasser lösen, ansäuern, dann (3)
Triphenyl-phosphin	Achtung	302-317-373	280-401+312+330-333+313	In Aceton lösen, ansäuern, dann (3)
Weinsäure	Gefahr	318	280-305+351+338+310	(3)

(a) Entsorgungsschlüssel: (1) Behälter für halogenfrei organische Lösungsmittel; (2) Behälter für halogenhaltige organische Lösungsmittel; (3) mit Wasser verdünnen, dann Behälter für anderen Säuren (HCl/H_2SO_4 haltig); (4) mit Wasser verdünnen, dann Behälter für andere Basen; (5) Behälter für kontaminierte Betriebsmittel; (6) in gesondertem Behältnis sammeln und der Entsorgung zuführen; (7) Mit Natriumthiosulfatlösung reduzieren; (8) Sammelbehälter für Kieselgel und Filteraufsaugmassen

9. Verwendete KMR-Stoffe der Kategorie Ia und Ib (GHS)

Die in dieser Arbeit verwendeten KMR-Stoffe der Kategorie Ia und Ib nach GHS sind mit Verwendung sowie verwendeter Menge, CAS-Nummer sowie Einstufung nach GHS in **Tab. 27** aufgelistet.

Tab. 27: Verwendete KMR-Stoffe mit CAS-Nummer, Angaben zur Verwendung sowie eingesetzte Menge und Kategorie nach GHS.[247]

CAS-Nummer	Stoffname (IUPAC)	Verfahren und eingesetzte Menge	Kategorie (GHS)
71-43-2	Benzol	Lösungsmittel, 2.0 mL	K: Ia; R: Ib
1295-35-8	Bis(1,5-cyclooctadienenyl) nickel(0)	Katalysator, 1.0 g	K: Ib
67-66-3	Chloroform	Lösungsmittel, 700 mL	K: Ib
865-49-6	Chloroform-d	Lösungsmittel für NMRs, 1.05 L	K: Ib
68-12-2	*N*,*N*-Dimethylformamid	Lösungsmittel, 2.0 L	R: Ib
288-32-4	Imidazol	Einführung einer Schutzgruppe; Iodierung, 1.0 g	R: Ib
10486-00-7	Natriumperborat Tetrahydrat	Oxidative Acetylierung, 1.5 g	R: Ib
121-43-7	Trimethylborat	Hydroborierung, 100 mg	R: Ib

10. Literaturverzeichnis

[1] E. Breitmaier, G. Jung, *Organische Chemie: Grundlagen, Stoffklassen, Reaktionen, Konzepte, Molekülstruktur ; [Prüfungswissen in einem Band] ; 128 Tabellen*, Thieme, Stuttgart, **2001**.

[2] www.goldbook.iupac.org/I03306 (**01.06.2020**).

[3] H. Lindlar, *Helv. Chim. Acta* **1952**, *35*, 446–450.

[4] G. G. Habermehl, P. E. Hammann, *Naturstoffchemie: Eine Einführtung*, Springer, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, Hong Kong, Barcelona, Budapest, 1. Aufl., **1992**.

[5] O. Diels, K. Alder, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1928**, *460*, 98–122.

[6] O. Diels, K. Alder, *Berichte Dtsch. Chem. Ges. B Ser.* **1929**, *62*, 2081–2087.

[7] O. Diels, K. Alder, *Berichte Dtsch. Chem. Ges. B Ser.* **1929**, *62*, 2087–2090.

[8] O. Diels, K. Alder, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1929**, *470*, 62–103.

[9] M. N. Gould, *J. Cell. Biochem.* **1995**, *59*, 139–144.

[10] www.roempp.thieme.de (**2020**).

[11] A. Gossauer, *Struktur und Reaktivität der Biomoleküle: eine Einführung in die organische Chemie*, Verl. Helvetica Chimica Acta [U.A.], Zürich, **2006**.

[12] L. Ruzicka, *Experientia* **1953**, *9*, 357–367.

[13] F. Lynen, H. Eggerer, U. Henning, I. Kessel, *Angew. Chem.* **1958**, *70*, 738–742.

[14] D. W. Christianson, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3412–3442.

[15] G. J. Wagner, *J. Russ. Phys. Chem. Soc.* **1899**, *31*, 690.

[16] H. Meerwein, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1914**, *405*, 129–175.

[17] H. Meerwein, K. van Emster, *Berichte Dtsch. Chem. Ges. B Ser.* **1922**, *55*, 2500–2528.

[18] www.goldbook.iupac.org/T06279 (**01.06.2020**).

[19] P. Nuhn, *Naturstoffchemie: Mikrobielle, Pflanzliche Und Tierische Naturstoffe ; Mit 106 Tabellen*, Hirzel, Stuttgart, **1990**.

[20] R. Hoer, B. Meichsner, Gesellschaft Deutscher Chemiker, Lebensmittelchemische Gesellschaft, Eds., *Aktuelles aus der Lebensmittelchemie*, Ges. Dt. Chemiker, Frankfurt am Main, **2010**.

[21] H. Surburg, J. Panten, *Common Fragrance and Flavor Materials: Preparation, Properties and Uses*, Wiley-VCH, Weinheim, **2016**.

[22] S. Matsubara, T. Okazoe, K. Oshima, K. Takai, H. Nozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 844–849.

[23] V. Semikolenov, *J. Mol. Catal. Chem.* **2003**, *204–205*, 201–210.

[24] M. F. Carroll, *J. Chem. Soc.* **1940**, *0*, 704–706.

[25] R. Schobert, G. Spiteller, O. Vostrowsky, *Naturstoffchemie*, Bayreuth, **2003**.

[26] R. E. Duncan, M. C. Archer, *Lipids* **2008**, *43*, 619–627.

[27] A. L. P. de Meireles, M. d. S. Costa, K. A. da Silva Rocha, E. V. Gusevskaya, *Appl. Catal. Gen.* **2015**, *502*, 271–275.

[28] E. Luppold, *Pharm. Unserer Zeit* **1984**, *13*, 65–70.

[29] E. Steinegger, R. Hänsel, *Pharmakognosie*, **1992**.

[30] R. Hänsel, J. Hölzl, W. Ax, Eds. , *Lehrbuch der pharmazeutischen Biologie: ein Lehrbuch für Studenten der Pharmazie im zweiten Ausbildungsabschnitt ; mit 28 Tabellen*, Springer, Berlin, **1996**.

[31] T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974–5976.

[32] R. Appel, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 801–811.

[33] J. Carreras, M. Livendahl, P. R. McGonigal, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4896–4899.

[34] I. C. Moreira, J. H. G. Lago, N. C. M. Young, N. F. Roque, *J. Braz. Chem. Soc.* **2003**, *14*, 828–831.

[35] C. Gaspar-Marques, M. F. Simões, B. Rodríguez, *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 614–621.

[36] Y. Yamakoshi, M. Murata, A. Shimizu, S. Homma, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1992**, *56*, 1570–1576.

[37] J. M. Jacyno, N. Montemurro, A. D. Bates, H. G. Cutler, *J. Agric. Food Chem.* **1991**, *39*, 1166–1168.

[38] M. Murata, Y. Yamakoshi, S. Homma, K. Aida, K. Hori, Y. Ohashi, *Agric. Biol. Chem.* **1990**, *54*, 3221–3226.
[39] M. Nishizawa, M. Emura, Y. Kan, H. Yamada, K. Ogawa, N. Hamanaka, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *21*, 2983–2986.
[40] N. De Tommasi, C. Pizza, C. Conti, N. Orsi, M. L. Stein, *J. Nat. Prod.* **1990**, *53*, 830–835.
[41] Z.-S. Su, S. Yin, Z.-W. Zhou, Y. Wu, J. Ding, J.-M. Yue, *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 1410–1413.
[42] H. Tada, F. Yasuda, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **1985**, *33*, 1941–1945.
[43] A. Matsuo, K. Atsumi, M. Nakayama, S. Hayashi, *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1981**, 2816–2824.
[44] T. Hubert, *Phytochemistry* **1985**, *24*, 1197–1198.
[45] Y. Asakawa, M. Yoyota, T. Takemoto, I. Kubo, K. Nakanishi, *Phytochemistry* **1980**, *19*, 2147–2154.
[46] N. Pérez-Hernández, H. Ponce-Monter, M. I. Ortiz, R. Cariño-Cortés, P. Joseph-Nathan, *Z. Naturforsch. C* **2009**, *64*, 840–846.
[47] T.-S. Wu, Y.-Y. Chan, Y.-L. Leu, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **2000**, *48*, 357–361.
[48] B. H. Amdur, H. Rilling, K. Bloch, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 2646–2647.
[49] F. Rohdich, S. Hecht, K. Gartner, P. Adam, C. Krieger, S. Amslinger, D. Arigoni, A. Bacher, W. Eisenreich, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2002**, *99*, 1158–1163.
[50] J. Chappell, *Annu. Rev. Plant Physiol. Plant Mol. Biol.* **1995**, *46*, 521–547.
[51] Q. Liu, M. Majdi, K. Cankar, M. Goedbloed, T. Charnikhova, F. W. A. Verstappen, R. C. H. de Vos, J. Beekwilder, S. van der Krol, H. J. Bouwmeester, *PLoS ONE* **2011**, *6*, e23255, 1–12.
[52] J. C. Göpfert, G. MacNevin, D.-K. Ro, O. Spring, *BMC Plant Biol.* **2009**, *9*, 86, 1–18.
[53] P. C. Heinrich, M. Müller, L. Graeve, G. Löffler, P. E. Petrides, Eds.*, Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie*, Springer, Berlin Heidelberg, **2014**.
[54] G. H. N. Towers, H. A. Stafford, *Biochemistry of the Mevalonic Acid Pathway to Terpenoids*, Springer US, Boston, MA, **1990**.
[55] T. J. Schmidt, *Curr. Org. Chem.* **1999**, *3*, 577–608.
[56] F. C. Seaman, *Bot. Rev.* **1982**, *48*, 121–594.
[57] R. Hänsel, O. Sticher, E. Steinegger, Eds. *, Pharmakognosie - Phytopharmazie: mit 182 Tabellen*, Springer Medizin, Heidelberg, **2010**.
[58] M. Wichtl, F.-C. Czygan, Eds. *, Teedrogen und Phytopharmaka: ein Handbuch für die Praxis auf wissenschaftlicher Grundlage*, Wiss. Verl.-Ges, Stuttgart, **2002**.
[59] A. Ulubelen, S. Öksüz, A. Schuster, *Phytochemistry* **1990**, *29*, 3948–3949.
[60] Erscheinungsdatum Bundesanzeiger: **1.2.1990**, Heftnummer: 22a., ATC-Code: A15. Monographie BGA/BfArM (Kommission E), **1990**.
[61] E. Teuscher, *Biogene Arzneimittel: mit 16 Tabellen*, Wiss. Verl.-Ges, Stuttgart, **1997**.
[62] F. von Bruchhausen, *Hagers Handbuch Der Pharmazeutischen Praxis - Band 2*, Springer Verlag, **1992**.
[63] G. Schneider, T. Dingermann, Eds.*, Arzneidrogen*, Elsevier, Spektrum Akad. Verl, München, **2004**.
[64] M. Akram, *J. Membr. Biol.* **2013**, *246*, 661–663.
[65] D. Hoffmann, *Natürlich Gesund – Kräutermedizin. Über 200 Kräuter Und Heilpflanzen Und Ihre Wirkung Auf Die Gesundheit, Teil Drei: Das Pflanzenverzeichnis*, Element Books, Shaftesbury, **1996**.
[66] M. Majdi, Q. Liu, G. Karimzadeh, M. A. Malboobi, J. Beekwilder, K. Cankar, R. de Vos, S. Todorović, A. Simonović, H. Bouwmeester, *Phytochemistry* **2011**, *72*, 1739–1750.
[67] N. Gören, J. Jakupovic, Ş. Topal, *Phytochemistry* **1990**, *29*, 1467–1469.
[68] P. Sharma, M. Alam, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1988**, 2537–2540.
[69] B. Wang, A. P. Ramirez, J. J. Slade, J. P. Morken, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 16380–16382.
[70] K. Fugami, K. Oshima, K. Utimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, *62*, 2050–2054.
[71] E. M. Engler, J. D. Andose, P. von R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95* (24), 8005–8025.

[72] Y. S. Rao, *Chem. Rev.* **1964**, *64*, 353–388.
[73] Y. S. Rao, *Chem. Rev.* **1976**, *76*, 625–694.
[74] X.-L. Chen, H.-L. Liu, J. Li, G.-R. Xin, Y.-W. Guo, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5032–5035.
[75] J. K. Son, D. H. Kim, M. H. Woo, *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1369–1372.
[76] L. Packer, Ed. , *Vitamin C in Health and Disease*, Dekker, New York, **1997**.
[77] *Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids*, National Academies Press, Washington, D.C., **2000**.
[78] W. E. Gerabek, B. D. Haage, G. Keil, W. Wegner, Eds., *Enzyklopädie Medizingeschichte*, De Gruyter, Berlin, **2005**.
[79] C. L. Long, K. I. Maull, R. S. Krishnan, H. L. Laws, J. W. Geiger, L. Borghesi, W. Franks, T. C. Lawson, H. E. Sauberlich, *J. Surg. Res.* **2003**, *109*, 144–148.
[80] J. Lunec, D. R. Blake, *Free Radic. Res. Commun.* **1985**, *1*, 31–39.
[81] L. Vasamsetty, F. A. Khan, G. Mehta, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 3522–3525.
[82] D. Noutsias, G. Vassilikogiannakis, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3565–3567.
[83] T. Wang, T. R. Hoye, *Nat. Chem.* **2015**, *7*, 641–645.
[84] E. J. Bures, B. A. Keay, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5965–5968.
[85] C. S. Foote, M. T. Wuesthoff, S. Wexler, I. G. Burstain, R. Denny, *Tetrahedron Lett.* **1967**, *23*, 2583–2599.
[86] D. S. Giera, C. B. W. Stark, *RSC Adv.* **2013**, *3*, 21280–21284.
[87] L. T. Pilarski, P. G. Janson, K. J. Szabó, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1503–1506.
[88] A. B. Baylis, M. E. D. Hillmann, *Chem. Abstr.* **1972**, *77*, 34174.
[89] E. Ciganek, in Org. React. (Ed.: John Wiley & Sons, Inc.), John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA, **1997**, 201–350.
[90] N. Miyaura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437–3440.
[91] N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Chem. Soc. Chem. Com.* **1979**, *19*, 866–867.
[92] J.-P. Yin, C.-L. Tang, L.-X. Gao, W.-P. Ma, J.-Y. Li, Y. Li, J. Li, F.-J. Nan, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 3441.
[93] T. Guney, G. A. Kraus, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 613–615.
[94] A. Howard, S. Pelc, *Heredity* **1953**, *6*, 261–273.
[95] V. Baldin, K. Pelpel, M. Cazales, C. Cans, B. Ducommun, *J. Bioorg. Chem.* **2002**, *38*, 35176–35182.
[96] www.rcsb.org (**2020**).
[97] W. Huang, J. Li, W. Zhang, Y. Zhou, C. Xie, Y. Luo, Y. Li, J. Wang, J. Li, W. Lu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 1905–1908.
[98] J. Guo, J. Kleeff, J. Li, J. Ding, J. Hammer, Y. Zhao, T. Giese, M. Korc, M. W. Büchler, H. Friess, *Oncogene* **2004**, *23*, 71–81.
[99] K. Kristjánsdóttir, J. Rudolph, *Chem. Biol.* **2004**, *11*, 1043–1051.
[100] H. Cho, in *Vitam. Horm.*, Elsevier, **2013**, 405–424.
[101] L. Lessard, M. Stuible, M. L. Tremblay, *Biochim. Biophys. Acta BBA - Proteins Proteomics* **2010**, *1804*, 613–619.
[102] S. Galic, M. Klinger-Hoffmann, M. T. Fodero-Tavoletti, M. A. Puryer, T. C. Meng, N. K. Tonks, T. Tiganis, *Mol. Cell. Biol.* **2003**, *23*, 2096–2108.
[103] S. Galic, C. Hauser, B. B. Kahn, F. G. Haj, B. G. Neel, N. K. Tonks, T. Tiganis, *Mol. Cell. Biol.* **2005**, *25*, 819–829.
[104] A. Burger, D. J. Abraham, *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, Wiley, Hoboken, N.J, **2003**.
[105] M. T. D. Cronin, J. D. Walker, J. S. Jaworska, M. H. I. Comber, C. D. Watts, A. P. Worth, *Environ. Health Perspect.* **2003**, *111*, 1376–1390.
[106] M. T. D. Cronin, J. S. Jaworska, J. D. Walker, M. H. I. Comber, C. D. Watts, A. P. Worth, *Environ. Health Perspect.* **2003**, *111*, 1391–1401.
[107] C. Harries, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1905**, *343*, 311–344.
[108] H. Cheng, C. B. W. Stark, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1587–1590.
[109] S. Roth, S. Göhler, H. Cheng, C. B. W. Stark, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4109–4118.
[110] J. Adrian, S. Roth, C. B. W. Stark, *ChemCatChem.* **2016**, *8*, 1679–1684.
[111] S. Göhler, C. B. W. Stark, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1605–1614.

[112] S. Göhler, S. Roth, H. Cheng, H. Göksel, A. Rupp, L. Haustedt, C. B. W. Stark, *Synthesis* **2007**, 2751–2754.
[113] J. Adrian, L. J. Gross, C. B. W. Stark, *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 2104–2123.
[114] N. Hori, H. Matsukura, G. Matsuo, T. Nakata, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2811–2814.
[115] M. Szostak, N. J. Fazakerley, D. Parmar, D. J. Procter, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 5959–6039.
[116] G. A. Molander, C. Köllner, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8333–8339.
[117] N. Hori, H. Matsukura, G. Matsuo, T. Nakata, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *58*, 1853–1864.
[118] F. Matsuda, T. Sakai, N. Okada, M. Miyashita, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 863–864.
[119] K. Suzuki, H. Matsukura, G. Matsuo, H. Koshino, T. Nakata, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8653–8655.
[120] T. Kan, S. Nara, T. Ozawa, H. Shirahama, F. Matsuda, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 363–365.
[121] D. P. Curran, T. L. Fevig, C. P. Jasperse, M. J. Totleben, *Synlett* **1992**, 943–961.
[122] D. J. Edmonds, D. Johnston, D. J. Procter, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3371–3404.
[123] T. Nakata, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1955–1972.
[124] G. A. Molander, J. A. McKie, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 872–882.
[125] G. Matsuo, N. Hori, T. Nakata, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8859–8862.
[126] T. K. Hutton, K. W. Muir, D. J. Procter, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4811–4814.
[127] M. Nowakowski, H. M. R. Hoffmann, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *53*, 4331–4338.
[128] H.-Y. Chuang, M. Isobe, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 2045–2058.
[129] J. E. Baldwin, S. C. MacKenzie Turner, M. G. Moloney, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1517–1520.
[130] M. Inoue, M. Sasaki, K. Tachibana, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9416–9429.
[131] H. Tamiya, K. Goto, F. Matsuda, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 545–547.
[132] N. Hori, H. Matsukura, T. Nakata, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1099–1101.
[133] S. Khapli, S. Dey, D. Mal, *ChemInform* **2003**, *34* (40), 461–476.
[134] G. Yue, Y. Zhang, L. Fang, C. -c. Li, T. Luo, Z. Yang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1837–1840.
[135] L. J. Gross, C. B. W. Stark, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 4282–4285.
[136] E. M. Burgess, H. R. Penton, E. A. Taylor, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 26–31.
[137] M. T. Crimmins, B. H. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10264–10266.
[138] C. Lecourt, S. Dhambri, L. Allievi, Y. Sanogo, N. Zeghbib, R. Ben Othman, M.-I. Lannou, G. Sorin, J. Ardisson, *Nat. Prod. Rep.* **2018**, *35*, 105–124.
[139] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155–4156.
[140] W. P. Griffith, S. V. Ley, G. P. Whitcombe, A. D. White, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 1625–1627.
[141] R. Pappo, D. S. Allen, Jr., R. U. Lemieux, W. S. Johnson, *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 478–479.
[142] G. Wittig, G. Geissler, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1953**, *580*, 44–57.
[143] P. Jean-Louis Hérisson, Y. Chauvin, *Makromol. Chem.* **1971**, *141*, 161–176.
[144] H. Shibuya, K. Ohashi, N. Narita, K. Hori, H. Kawanishi, T. Ishida, I. Kitagawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, *41*, 2113–2120.
[145] S. Roth, *Neue Synthesewege zu Sauerstoffheterocyclen durch Oxidative Cyclisierung von Dienen*, Dissertation, Freie Universität Berlin, **2007**.
[146] V. Grignard, *CR Hebd Séances Acad. Sci.* **1900**, *130*, 1322–1324.
[147] V. VanRheenen, R. C. Kelly, D. Y. Cha, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 1973–1976.
[148] A. Strecker, *Ann. Chem. Pharm.* **1850**, *75*, 27–45.
[149] G. R. Labadie, R. Viswanathan, C. D. Poulter, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9291–9297.
[150] L. J. Gross, *Studien zur Synthese von Mollipilin E und F sowie Dehydratisierung von α-Hydroxymethyl-THF-Derivaten*, Dissertation, Universität Hamburg, **2016**.
[151] P. R. Sultane, C. W. Bielawski, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 1046–1052.
[152] G. Yue, Y. Zhang, L. Fang, C. -c. Li, T. Luo, Z. Yang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1837–1840.
[153] J. E. Tarver, M. M. Joullié, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 815–820.
[154] B. Floris, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2774–2776.

[155] J. C. Martin, R. J. Arhart, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2339–2341.
[156] D. Schinzer, A. Limberg, A. Bauer, O. M. Böhm, M. Cordes, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 523–524.
[157] T. H. Won, I.-H. Song, K.-H. Kim, W.-Y. Yang, S. K. Lee, D.-C. Oh, W.-K. Oh, K.-B. Oh, J. Shin, *J. Nat. Prod.* **2015**, *78*, 666–673.
[158] P. Basabe, A. Estrella, I. S. Marcos, D. Díez, A. M. Lithgow, A. J. P. White, D. J. Williams, J. G. Urones, *Synlett* **2001**, 0153–0155.
[159] E. M. Burgess, H. R. Penton, E. A. Taylor, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 26–31.
[160] T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974–5976.
[161] J. A. Marshall, R. K. Hann, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6753–6757.
[162] K. Foo, I. Usui, D. C. G. Götz, E. W. Werner, D. Holte, P. S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11491–11495.
[163] H. Cheng, *Ein doppelt Donor-aktivierter Ruthenium(VII)-Katalysator: Synthese von enantiomerenreinen Tetrahydrofuranen und Lewissäure-vermittelte Umlagerung mittels Phosphor(V)-Reagenzien durch hypervalente Interaktionen*, Dissertation, Universität Berlin, **2009**.
[164] Z. Wu, M. Jäger, J. Buter, A. J. Minnaard, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2374–2377.
[165] S.-N. Li, L.-L. Fang, J.-C. Zhong, J.-J. Shen, H. Xu, Y.-Q. Yang, S.-C. Hou, Q. -h. Bian, *Tetrahedron Asymmetry* **2014**, *25*, 591–595.
[166] J. G. Urones, P. Basabe, A. M. Lithgow, I. S. Marcos, A. Jiménez, D. Díez, A. Gómez, A. J. P. White, D. J. Williams, M. S. J. Simmonds, W. M. Blaney, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *51*, 2117–2128.
[167] I. C. González, C. J. Forsyth, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9099–9108.
[168] P. Y. Bruice, T. Lazar, O. Reiser, *Organische Chemie*, Pearson Studium, München, **2007**.
[169] www.evans.rc.fas.harvard.edu (**2020**).
[170] S. Hanessian, P. Lavallee, *Can. J. Chem.* **1975**, *53*, 2975–2977.
[171] J. Jiang, Z. Xiu, R. Hua, *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 232–238.
[172] A. K. C. Schmidt, C. B. W. Stark, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5788–5791.
[173] H. C. Brown, F. G. M. Vogel, *Liebigs Ann. Chem.* **1978**, *5*, 695–704.
[174] W. J. Gensler, F. Johnson, A. D. B. Sloan, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 6074–6081.
[175] M. S. Newman, *J. Chem. Educ.* **1955**, *32* (7), 344–347.
[176] R. Brückner, *Reaktionsmechanismen: Organische Reaktionen, Stereochemie, moderne Synthesemethoden*, Spektrum Akad. Verl., Berlin, **2009**.
[177] R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3533–3539.
[178] T. A. Nguyen, O. Eisenstein, J. M. Lefour, M. E. Tran Huu Dau, *J. Am. Chem. Soc*. **1973**, *95*, 6146–6147.
[179] T. A. Nguyen, O. Eisenstein, *Nouv. J. Chim.* **1977**, *1*, 61–70.
[180] M. Chérest, H. Felkin, N. Prudent, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 2199–2204.
[181] E. J. Corey, S. Shibata, R. K. Bakshi, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2861–2863.
[182] E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551–5553.
[183] E. J. Corey, C. J. Helal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1986–2012.
[184] B. Sklarz, *Q. Rev. Chem. Soc.* **1967**, *21*, 3–28.
[185] C. Geletneky, S. Berger, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1625–1627.
[186] D. F. Taber, K. Nakajima, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2515–2517.
[187] K. Voigtritter, S. Ghorai, B. H. Lipshutz, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4697–4702.
[188] P. H. Dixneuf, C. Bruneau, C. Fischmeister, *Oil Gas Sci. Technol. – Rev. D'IFP Energ. Nouv.* **2016**, *71*, 19, 1–21.
[189] H. Bilel, N. Hamdi, F. Zagrouba, C. Fischmeister, C. Bruneau, *Green Chem.* **2011**, *13*, 1448.
[190] E. Rozners, Q. Xu, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3999–4001.
[191] J.-M. Vatèle, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 715–718.
[192] I. Paterson, M. Tudge, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 343–347.
[193] M. Shibuya, T. Shibuta, H. Fukuda, Y. Iwabuchi, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5010–5013.
[194] M. Shibuya, R. Doi, T. Shibuta, S. Uesugi, Y. Iwabuchi, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5006–5009.
[195] T. Tsunoda, M. Suzuki, R. Noyoro, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 4679–4680.

[196] R. Kuhn, I. Löw, H. Trischmann, *Chem. Ber.* **1957**, *90*, 203–218.
[197] A. P. Kozikowski, J.-P. Wu, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5125–5128.
[198] N. Ikemoto, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2524–2536.
[199] D. Hellwinkel, *Die systematische Nomenklatur der organischen Chemie: eine Gebrauchsanweisung ; mit 35 Tabellen*, Springer, Berlin, **1998**.
[200] S. J. Angyal, R. J. Beveridge, *Carbohydr. Res.* **1978**, *65*, 229–234.
[201] R. M. Peltzer, J. Gauss, O. Eisenstein, M. Cascella, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 2984–2994.
[202] M. Inoue, M. Sasaki, K. Tachibana, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9416–9429.
[203] H. Tamiya, K. Goto, F. Matsuda, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 545–547.
[204] E. V. Anslyn, D. A. Dougherty, *Modern Physical Organic Chemistry*, University Science, Sausalito, CA, **2006**.
[205] A. K. Chatterjee, T.-L. Choi, D. P. Sanders, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11360–11370.
[206] N. A. Petasis, E. I. Bzowej, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6392–6394.
[207] K. Takai, Y. Hotta, K. Oshima, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 2417–2420.
[208] K. Tsuboi, T. Nakamura, T. Suzuki, A. Nakazaki, S. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1876–1879.
[209] A. Michael, *J. Für Prakt. Chem.* **1887**, *35*, 349–356.
[210] A. Michael, *J. Für Prakt. Chem.* **1894**, *49*, 20–25.
[211] B. Plietker, M. Niggemann, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3353–3356.
[212] G. Helmchen, R. W. Hoffmann, J. Mulzer, E. Schaumann, *Stereoselective Synthesis*, Thieme Verlagsgruppe, Stuttgart, New York, Delhi, Rio, **1995**.
[213] A.-K. Schmidt, C. Stark, *Synthesis* **2014**, *46*, 3283–3308.
[214] D. Bai, H. Jing, G. Wang, *Appl. Organomet. Chem.* **2012**, *26*, 600–603.
[215] D. Bai, Z. Zhang, G. Wang, F. Ma, *Appl. Organomet. Chem.* **2015**, *29*, 240–243.
[216] D. Bai, G. Wang, F. Ma, J. Wang, K. Wang, Z. Yang, *Appl. Organomet. Chem.* **2014**, *28*, 814–817.
[217] H. Beyer, W. Walter, *Lehrbuch der organischen Chemie: mit 19 Tabellen*, Hirzel, Stuttgart, **1981**.
[218] H. P. Latscha, U. Kazmaier, H. A. Klein, *Organische Chemie*, Springer, Berlin, **2016**.
[219] W. Nagata, M. Yoshioka, *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 1913–1918.
[220] W. Nagata, M. Yoshioka, S. Hirai, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4635–4643.
[221] R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3533–3539.
[222] H. Gilman, R. G. Jones, L. A. Woods, *J. Org. Chem.* **1952**, *17*, 1630–1634.
[223] A. E. Jukes, S. S. Dua, H. Gilman, *J. Organomet. Chem.* **1970**, *21*, 241–248.
[224] J. Wang, P.-F. Li, S. H. Chan, A. S. C. Chan, F. Y. Kwong, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2887–2889.
[225] R. R. Reddy, K. Adlak, P. Ghorai, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 8426–8437.
[226] A. Yu Rulev, *Russ. Chem. Rev.* **2011**, *80*, 197.
[227] C. F. Nising, S. Bräse, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 988–999.
[228] H. Lee, K. W. Kim, J. Park, H. Kim, S. Kim, D. Kim, X. Hu, W. Yang, J. Hong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4200–4203.
[229] P. Goekjian, A. Haudrechy, B. Menhour, C. Coiffier, *C-Furanosides: Synthesis and Stereochemistry*, Elsevier/Academic Press, London, United Kingdom, **2018**.
[230] C.-E. Yeom, M. J. Kim, B. M. Kim, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *63*, 904–909.
[231] P. Wadhwa, A. Kharbanda, A. Sharma, *Asian J. Org. Chem.* **2018**, *7*, 634–661.
[232] J. Vicario, D. Badía, L. Carrillo, *Synthesis* **2007**, 2065–2092.
[233] Y. Takemoto, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 4299–4306.
[234] E. J. Corey, D. Seebach, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1965**, *4*, 1077–1078.
[235] D. Seebach, E. J. Corey, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 231–237.
[236] H. Stetter, M. Schreckenberg, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1973**, *12*, 81.
[237] J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989–1993.
[238] R. Kojima, T. Shiragami, K. Shima, M. Yasuda, T. Majima, *Chem. Lett.* **1997**, *26*, 1241–1242.

[239] O. Mitsunobu, M. Yamada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 2380–2382.
[240] C. A. Grob, W. Baumann, *Helv. Chim. Acta* **1955**, *38*, 594–610.
[241] A. K. C. Schmidt, *Neue Ruthenium(VII)-katalysierte Oxidationsreaktionen und Studien zur Synthese des C1–C9-Lactonfragments von (+)-Pelorusid A*, Dissertation, Leipzig, **2011**.
[242] M. Frigerio, M. Santagostino, S. Sputore, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537–4538.
[243] A. Speicher, V. Bomm, T. Eicher, *J. Für Prakt. ChemieChemiker-Ztg.* **1996**, *338*, 588–590.
[244] M. Uyanik, H. Ishibashi, K. Ishihara, H. Yamamoto, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1601–1604.
[245] W.-R. Abraham, *World J. Microbiol. Biotechnol.* **1993**, *9*, 319–322.
[246] P. A. Wender, J. C. Horan, *Org. Lett.* **2006**, *8* (23), 4581–4584.
[247] Gestis-Stoffdatenbank (**2020**).
[248] Sicherheitsdatenblätter von Sigma-Aldrich: www.sigmaaldrich.com (**2020**).
[249] CLAKS Lager- Katastersystem Für Chem. (**2020**).

11. Danksagung

Zunächst möchte ich meinen größten Dank an Christian B.W. Stark dafür aussprechen, dass ich in seiner Gruppe meine Doktorarbeit anfertigen konnte. Außerdem möchte ich mich bei ihm für die hilfreichen Gespräche bedanken, die wir im Laufe meiner Promotion geführt haben.
Ebenfalls möchte ich Joachim Thiem einen sehr großen Dank aussprechen. Zum einen für das Anfertigen des Zweitgutachtens und zum anderen für die unzähligen netten, lustigen aber auch inspirierenden Gespräche, die wir in den vergangenen Jahren geführt hatten.
Ein ebenfalls großer Dank geht an das Labor 318. Es war immer eine sehr angenehme Atmosphäre am Arbeitsplatz und es wurden viele anregende Gespräche geführt.
Außerdem möchte ich mich beim gesamten Arbeitskreis für die nette Zeit bedanken. Danke an Leon, Philipp, David, Johannes, Tobias, Leona, Bernie, Mauricio, Lena, Karin, Jens, Alex, Katharina, Carina, Charlotte, Jonas, Sarah, Christian C., Juliane, Denise und nicht zuletzt Gunnar, welcher mich stets unterstützte und immer ein sehr guter Gesprächspartner war!
Ich möchte mich des Weiteren bei Lilia und Kirsten für die netten, aufbauenden Gespräche sowie die enorme praktische Unterstützung bedanken.
An dieser Stelle möchte ich auch nicht unsere Masteranden auslassen. Es war eine großartige Zeit mit euch! Danke Tatjana, Michael, Caroline, Jelena, Lukas, Anja, Daniel, Nicole, Berk und Johann.
Ein sehr großes Dankeschön geht an meine Praktikanten sowie Bacheloranden. Es hat mir sehr viel Freude bereitet, mit euch zusammen zu arbeiten. Danke Ahmad, Andreas, Ben, Dustin, Finni, Franziska, Gordon, Jacqueline, Jan, Kira, Leon, Mareike, Nils, Sören und Till!
Neben dem eigenen Arbeitskreis geht ein sehr großer Dank an den AK Schützenmeister. Es war immer sehr schön und vor allem lustig mit euch. Danke Gordon, Matze, Jessy, Tessi, Maik und Nina. Ihr wart mein zweiter Arbeitskreis!
Selbstverständlich möchte ich auch den Teams der NMR– sowie der Massenabteilung für die unzähligen Proben, welche gemessen wurden, danken.
Ich möchte mich zudem recht herzlich bei Brita bedanken! Es war eine sehr schöne Zeit, in der ich mit Dir zusammenarbeiten durfte! Weiterhin bedanke ich mich bei allen, die mit mir zusammen das Grundpraktikum betreut haben, für die schöne Zusammenarbeit.
Ein sehr großes Dankeschön geht zudem an Wittko Francke! Vielen Dank dafür, dass Sie immer an mich und meine Fähigkeiten geglaubt haben und vielen Dank für die sehr vielen anregenden Gespräche, die wir führten! Ruhen Sie in Frieden.
Ein weiteres großes Dankeschön geht an Ira Wallbaum. Vielen Dank für die unzähligen lustigen, anregenden und manches Mal auch beruhigenden Wege zur Arbeit und natürlich für die ganzen organisatorischen Dinge, die Du für mich und die Allgemeinheit erledigt hast.

Euch zwei darf ich selbstverständlich auch nicht vergessen. Vielen Dank Jens Köster und Thorsten Roth dafür, dass ihr mir unzählige Glasgeräte repariert habt und natürlich auch für die vielen Gespräche, die wir geführt haben.
Außerdem möchte ich mich bei meinen Freunden bedanken, die mich stets unterstützt haben. Nicht zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie für die Unterstützung während dieser Phase meines Lebens bedanken.

Ich hoffe innigst, dass ich an dieser Stelle jeden erwähnt habe. Falls es aus Versehen geschehen ist und sich irgendjemand zu Unrecht nicht genannt fühlt, dann bitte ich dafür zutiefst um Verzeihung. Es war nicht meine Absicht, jemanden auszulassen.

12. Eidesstattliche Erklärung

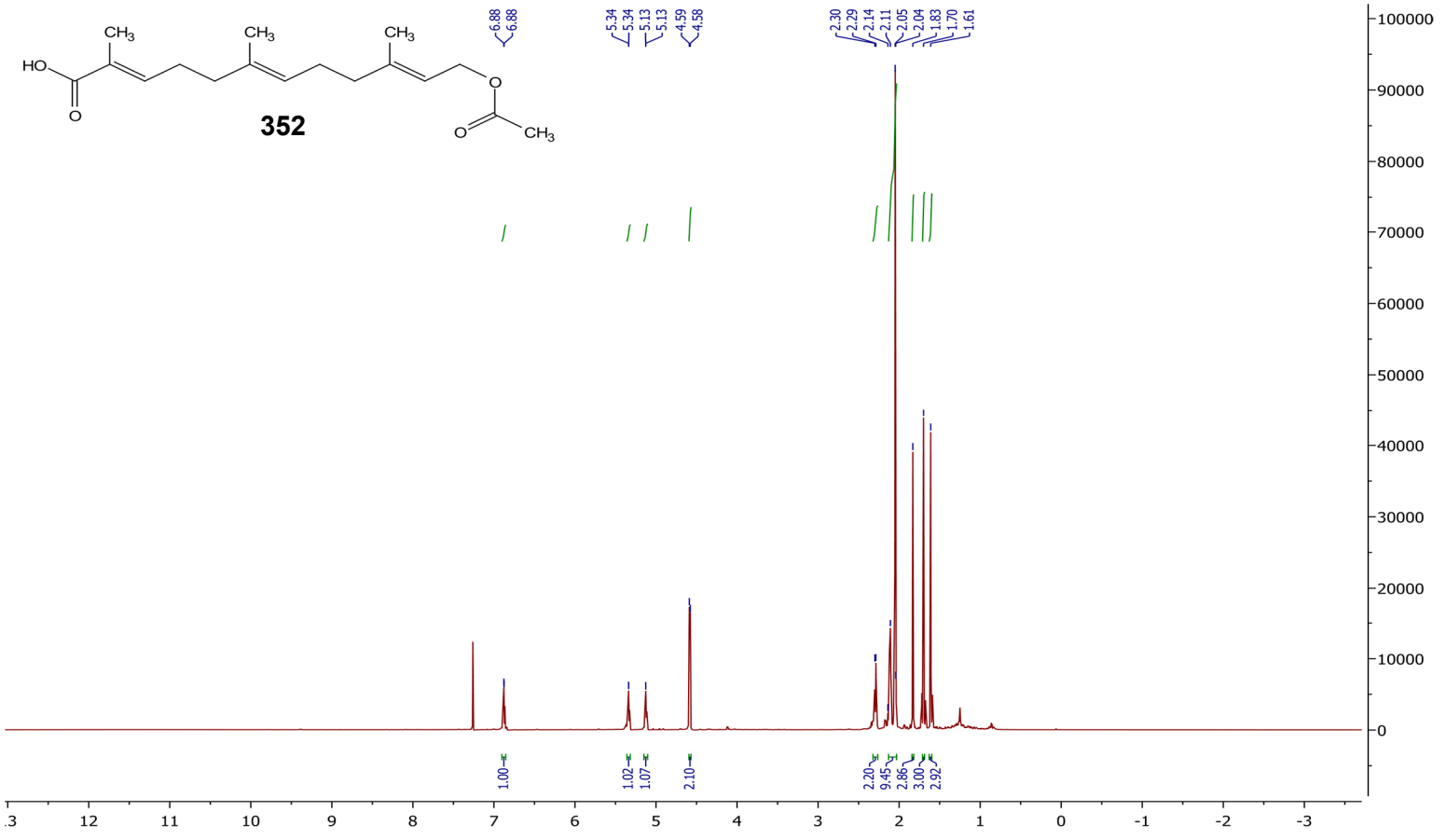
Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation selbstständig angefertigt und nur die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet habe.

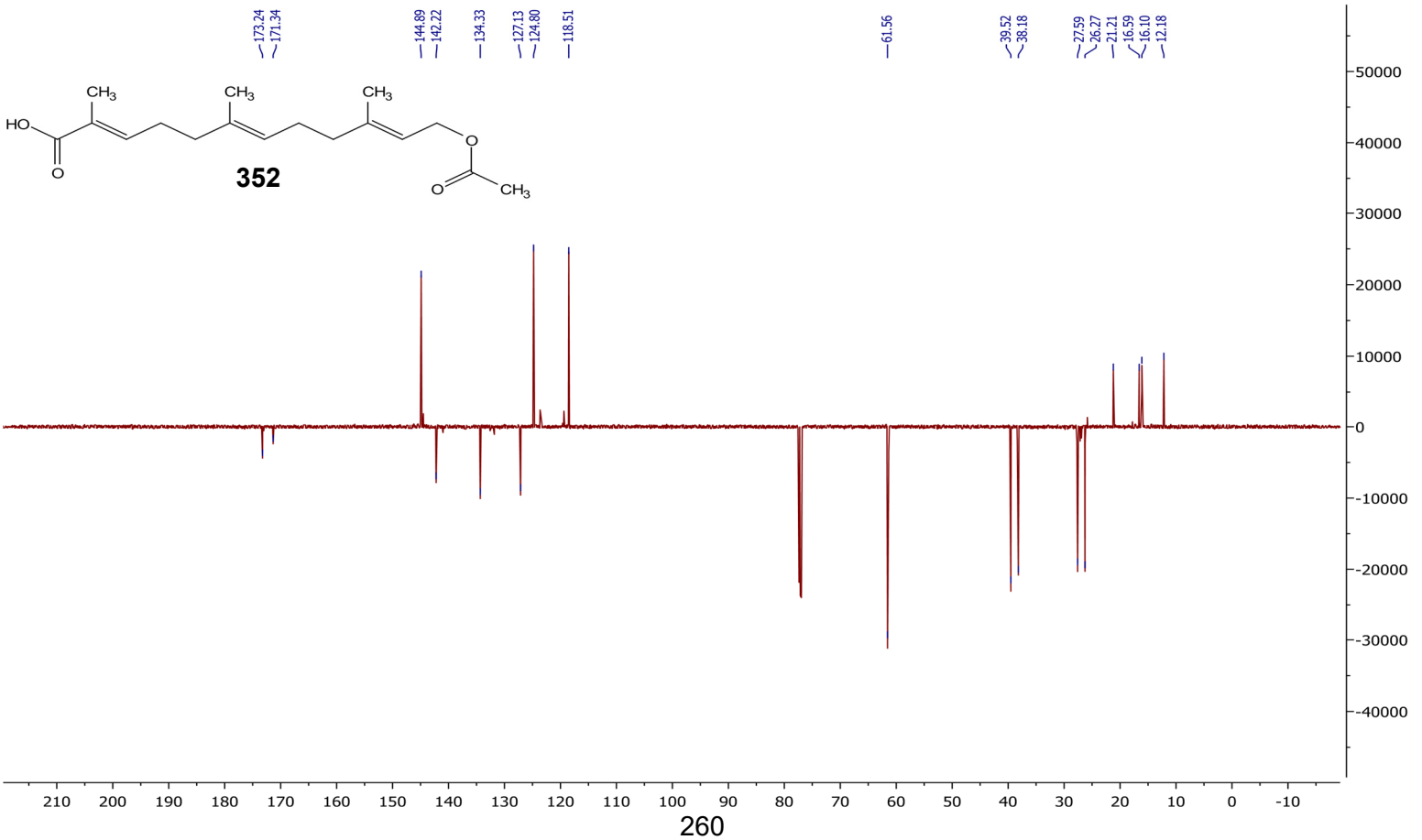
Ich erkläre zusätzlich, dass diese Dissertation weder in gleicher noch in abgeänderter Form bereits einem Prüfungsverfahren vorgelegt wurde. Es handelt sich hierbei um meinen ersten Promotionsversuch.

Hamburg, den 01.03.2021

André Behnk

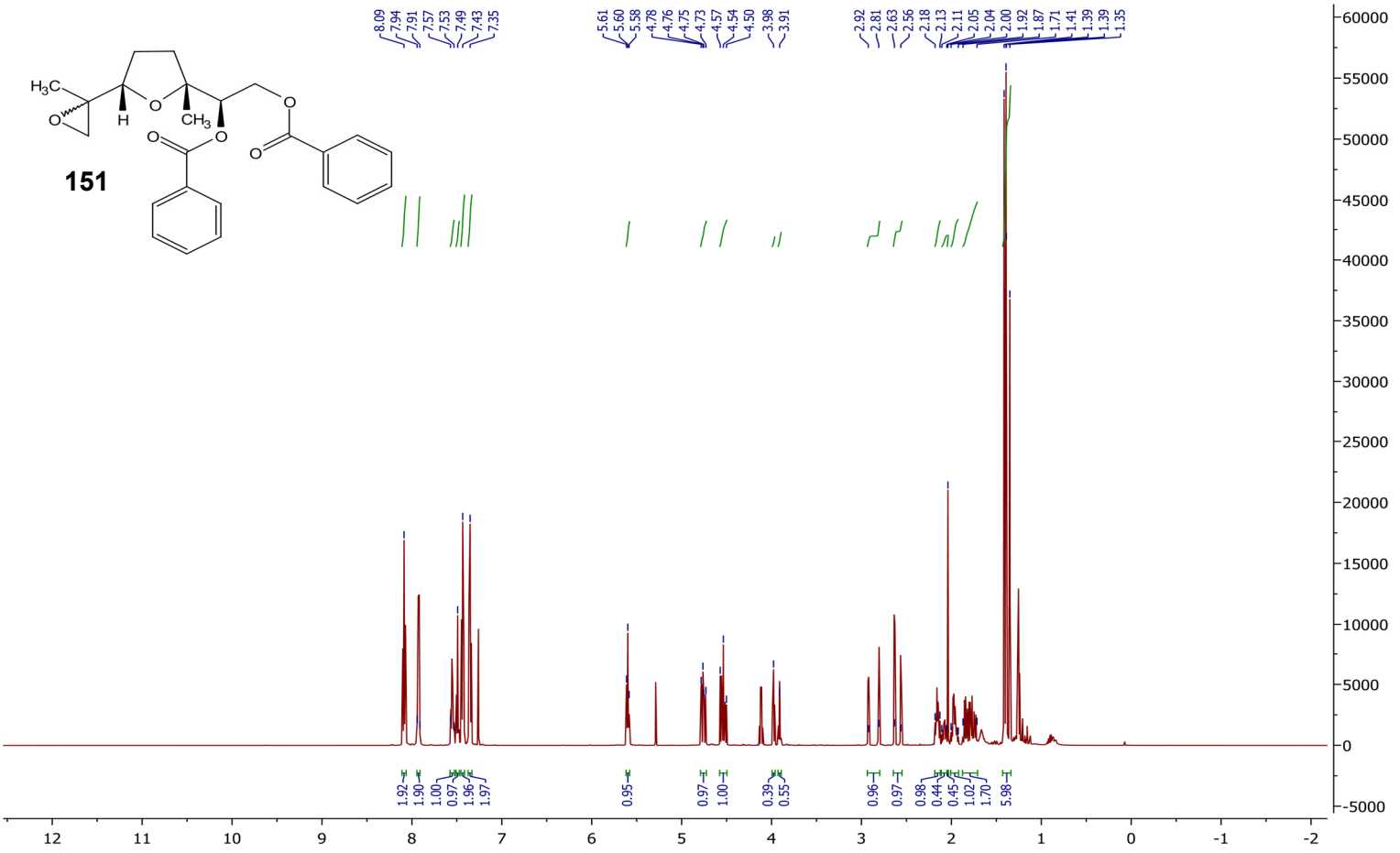
13. Anhang


HO
O
CH3
CH3
CH3
O
O
CH3
352
6.88
6.88
5.34
5.34
5.13
5.13
4.59
4.58
2.30
2.29
2.14
2.11
2.05
2.04
1.83
1.70
1.61
1.00
1.02
1.07
2.10
2.20
9.45
2.86
3.00
2.92


HO
O
CH3
CH3
CH3
O
O
CH3
352
173.24
171.34
144.89
142.22
134.33
127.13
124.80
118.51
61.56
39.52
38.18
27.59
26.27
21.21
16.59
16.10
12.18

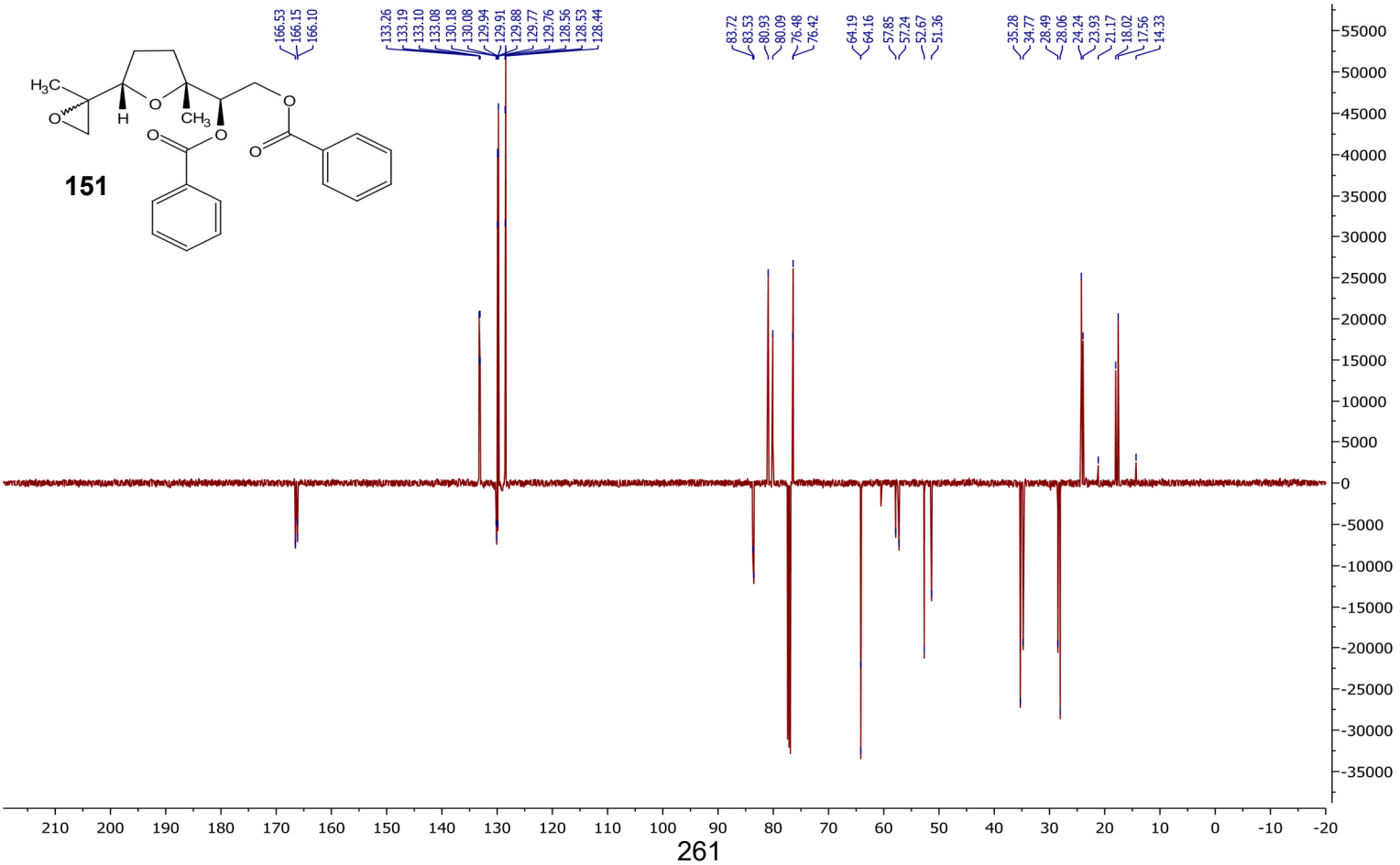
H3C
O
H
O
CH3
O
O
O
O

151


8.09
7.94
7.91
7.57
7.53
7.49
7.43
7.35
5.61
5.60
5.58
4.78
4.76
4.75
4.73
4.57
4.54
4.50
3.98
3.91
2.92
2.81
2.63
2.56
2.18
2.13
2.11
2.05
2.04
2.00
1.92
1.87
1.71
1.41
1.39
1.39
1.35
1.92
1.90
1.00
0.97
1.96
1.97
0.95
0.97
1.00
0.39
0.55
0.96
0.97
0.98
0.44
0.45
1.02
1.70
5.98

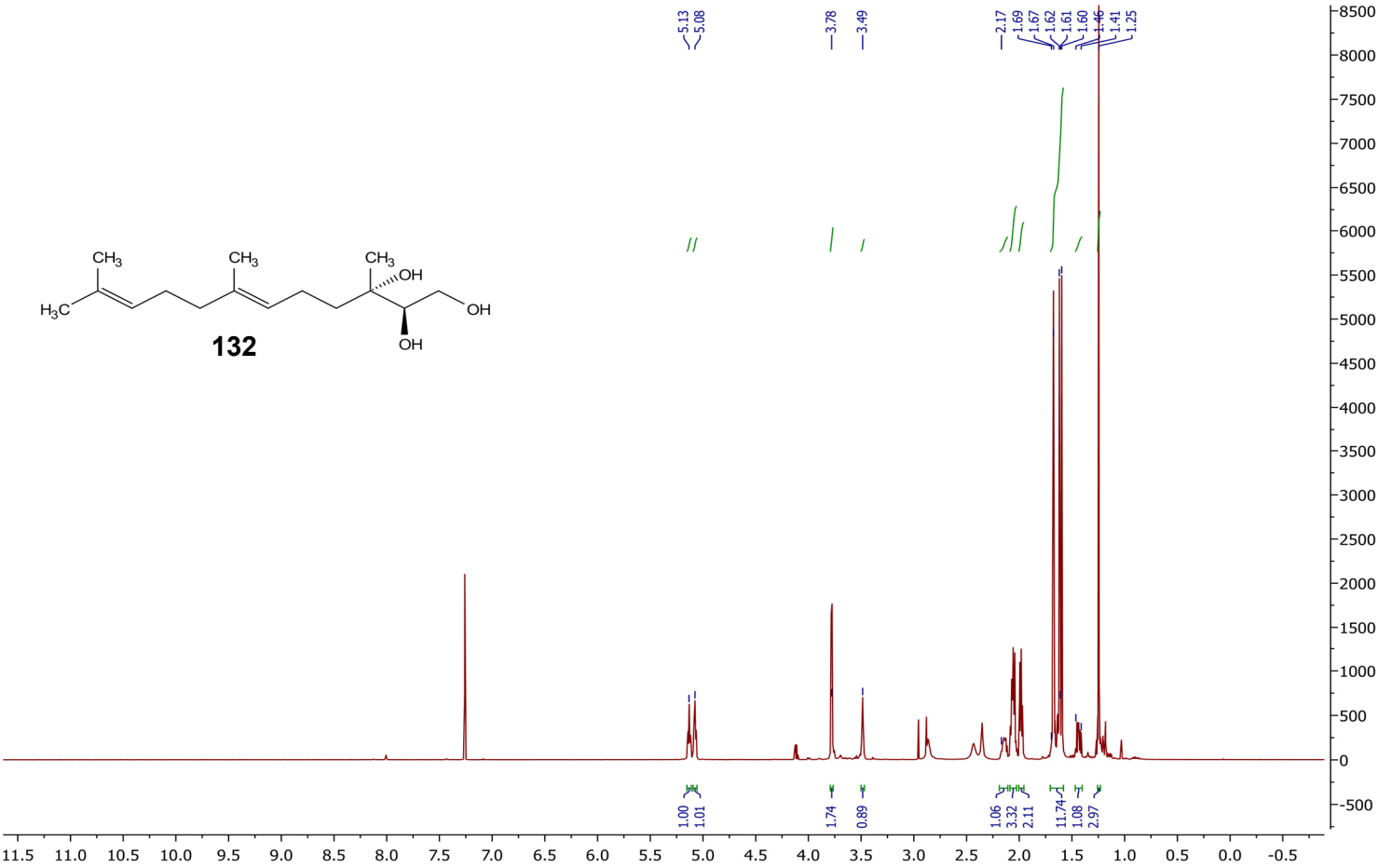
H3C
O
H
O
CH3
O
O
O
O

151


166.53
166.15
166.10
133.26
133.19
133.10
133.08
130.18
130.08
129.94
129.91
129.88
129.77
129.76
128.56
128.53
128.44
83.72
83.53
80.93
80.09
76.48
76.42
64.19
64.16
57.85
57.24
52.67
51.36
35.28
34.77
28.49
28.06
24.24
23.93
21.17
18.02
17.56
14.33

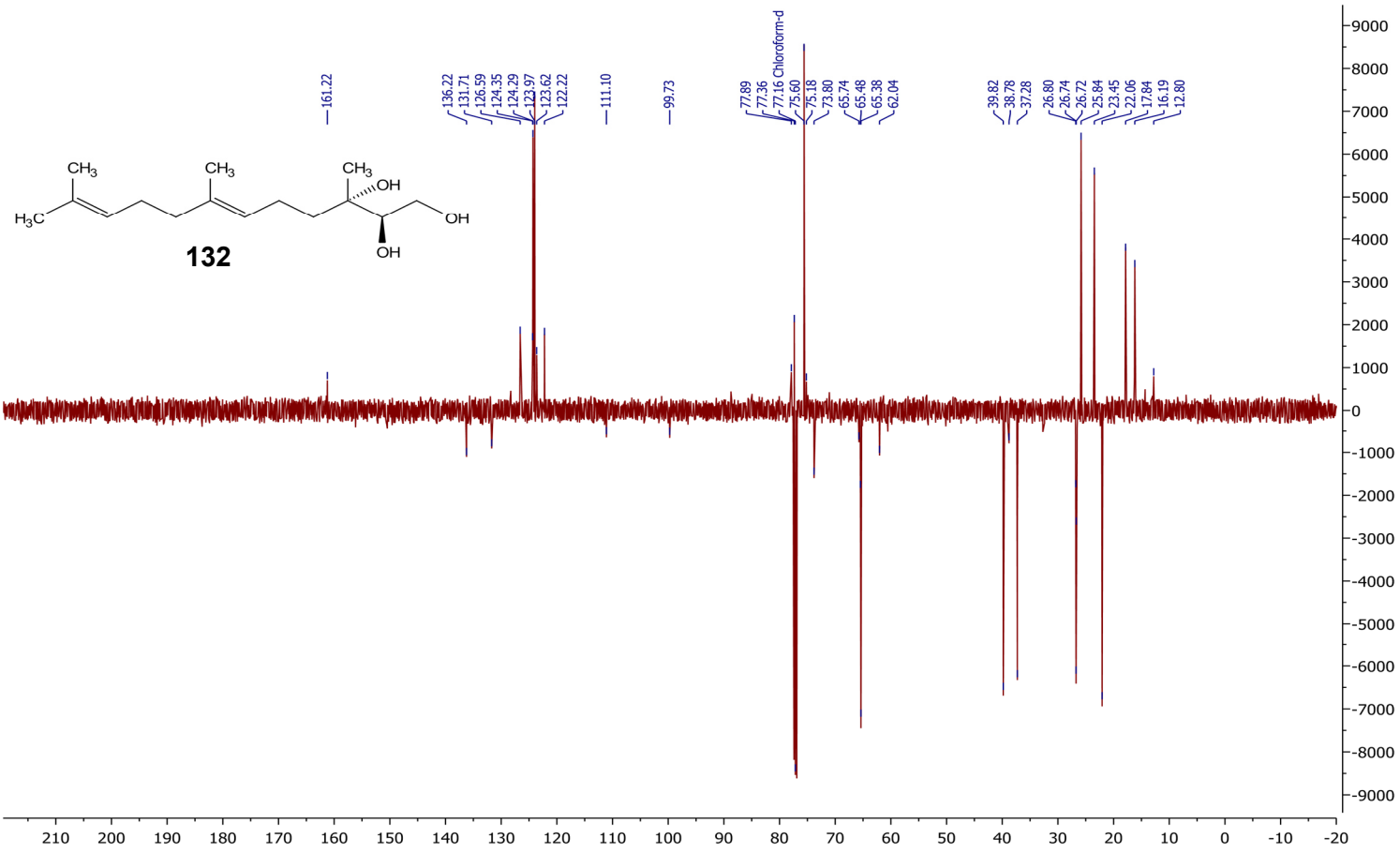
CH3
CH3
CH3
OH
H3C
OH
OH

132


5.13
5.08
3.78
3.49
2.17
1.69
1.67
1.62
1.61
1.60
1.46
1.41
1.25
1.00
1.01
1.74
0.89
1.06
3.32
2.11
11.74
1.08
2.97

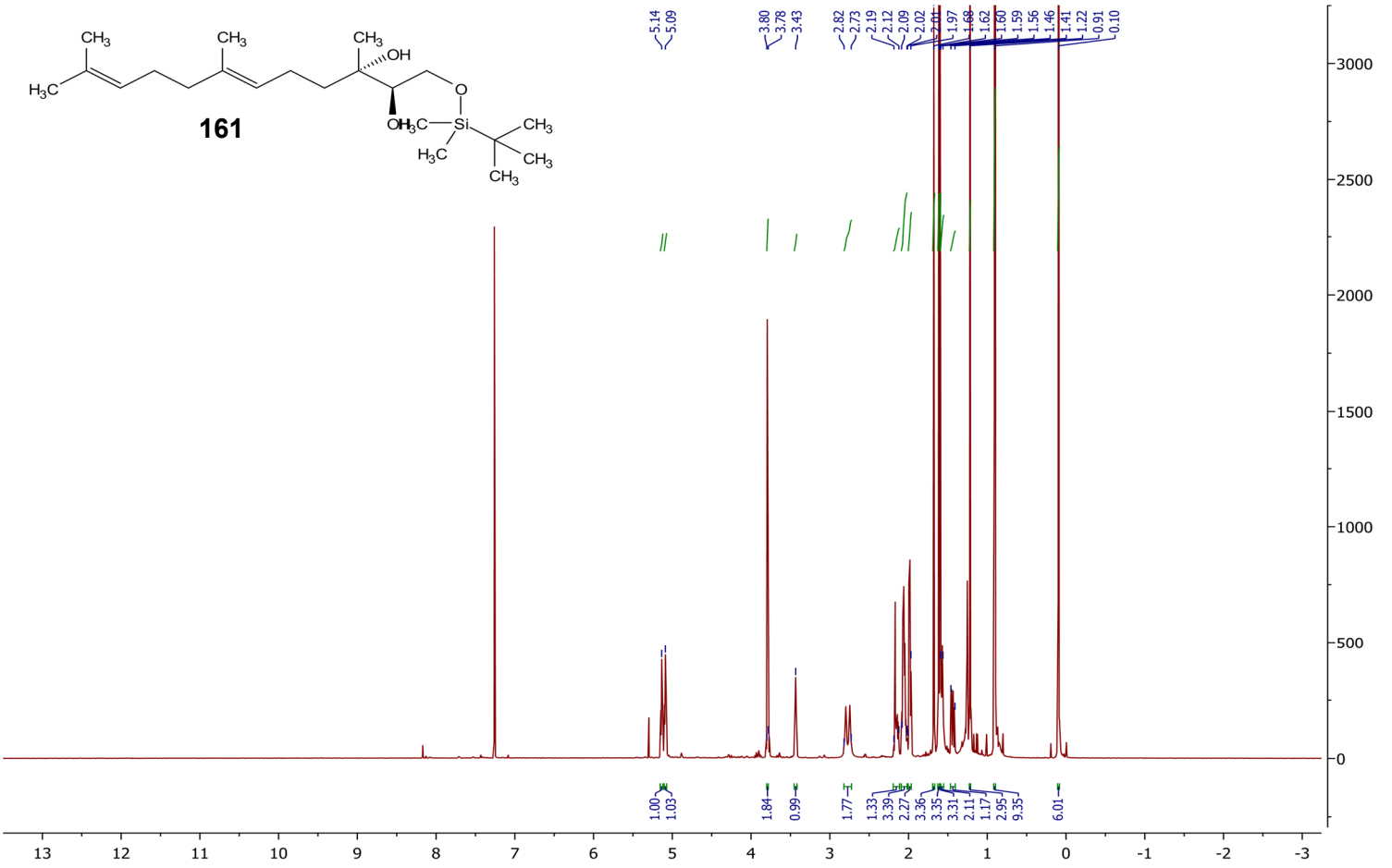
CH3
CH3
CH3
OH
H3C
OH
OH

132


161.22
136.22
131.71
126.59
124.35
124.29
123.97
123.62
122.22
111.10
99.73
77.89
77.36
77.16 Chloroform-d
75.60
75.18
73.80
65.74
65.48
65.38
62.04
39.82
38.78
37.28
26.80
26.74
26.72
25.84
23.45
22.06
17.84
16.19
12.80

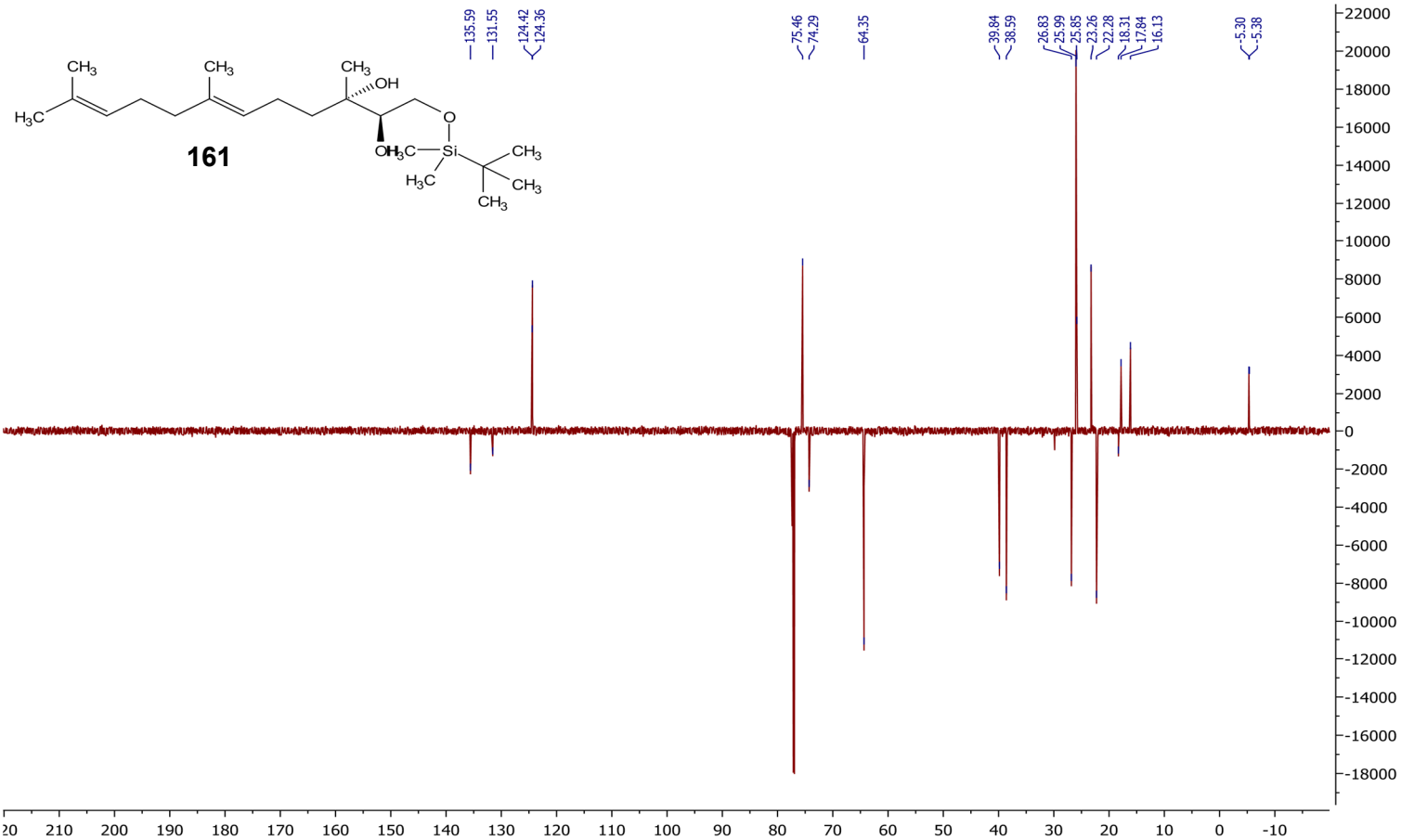
CH3
CH3
CH3
OH
H3C
O
OH3C
Si
CH3
H3C
CH3
CH3

161


5.14
5.09
3.80
3.78
3.43
2.82
2.73
2.19
2.12
2.09
2.02
2.01
1.97
1.68
1.62
1.60
1.59
1.56
1.46
1.41
1.22
0.91
0.10
1.00
1.03
1.84
0.99
1.77
1.33
3.39
2.27
3.36
3.35
3.31
2.11
1.17
2.95
9.35
6.01
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
-1
-2
-3

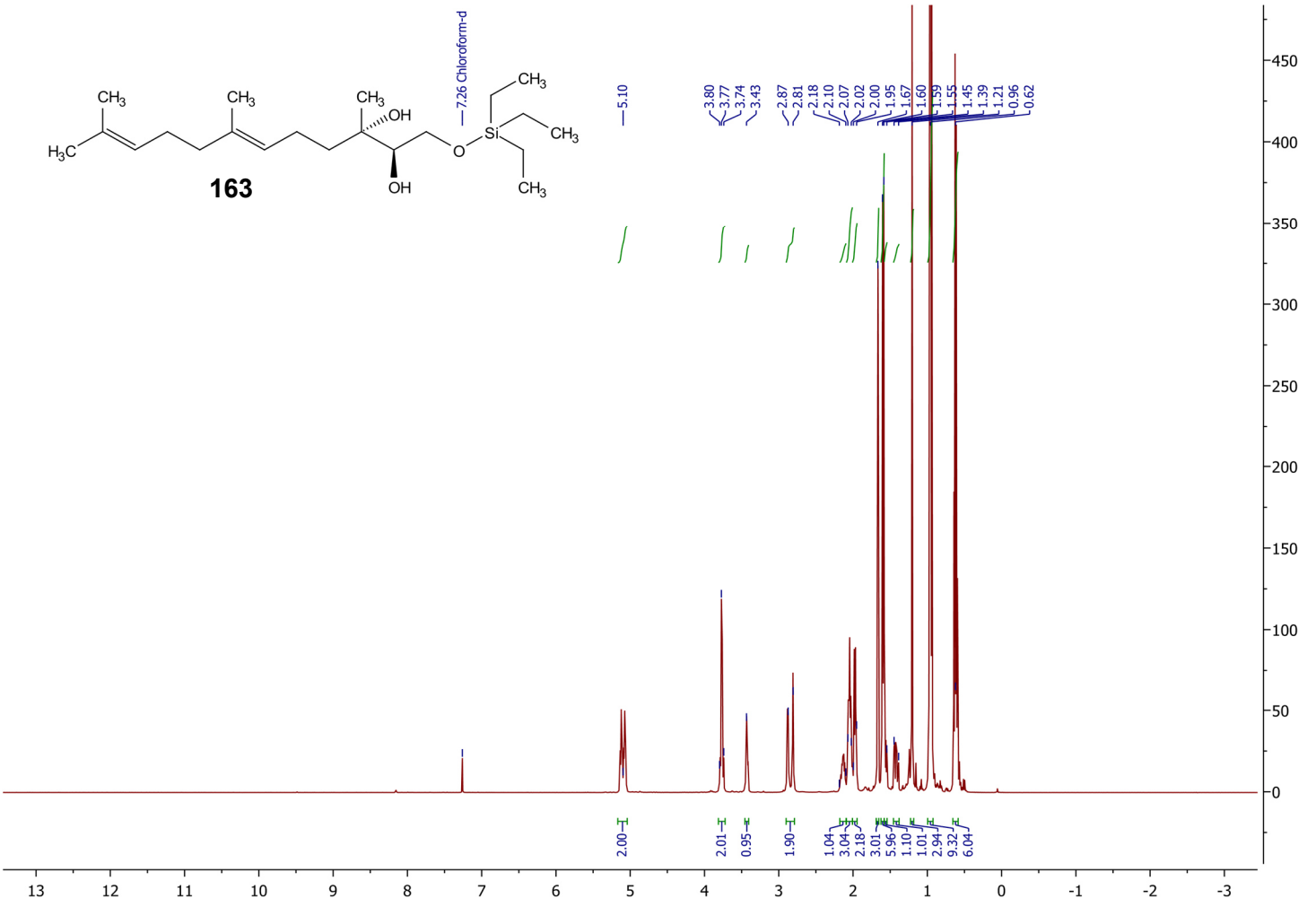
CH3
CH3
CH3
OH
H3C
O
OH3C
Si
CH3
H3C
CH3
CH3

161


135.59
131.55
124.42
124.36
75.46
74.29
64.35
39.84
38.59
26.83
25.99
25.85
23.26
22.28
18.31
17.84
16.13
-5.30
-5.38
22000
20000
18000
16000
14000
12000
10000
8000
6000
4000
2000
0
-2000
-4000
-6000
-8000
-10000
-12000
-14000
-16000
-18000
220
210
200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
-10

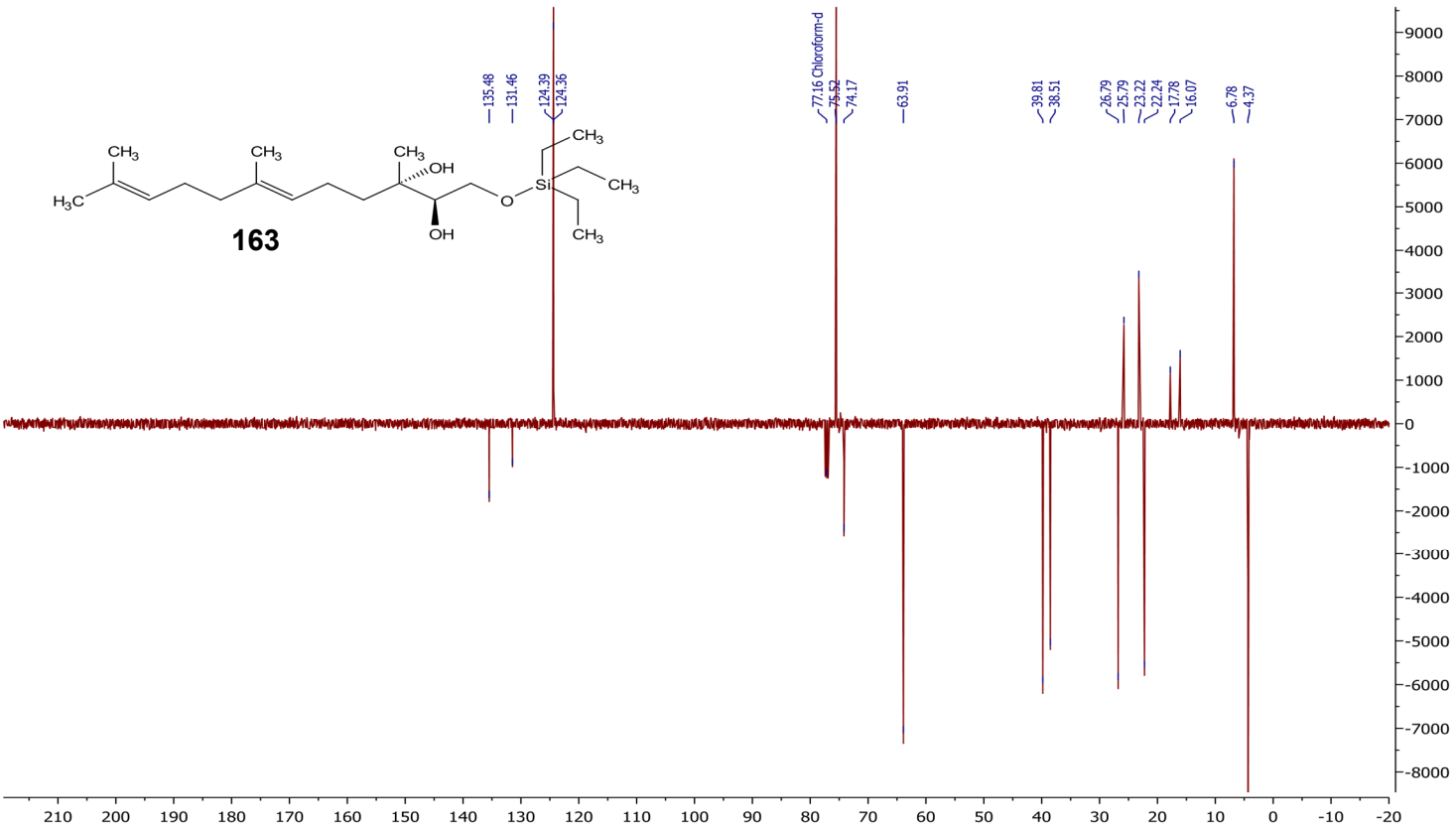
CH3
CH3
CH3
OH
H3C
O
Si
CH3
CH3
OH
CH3

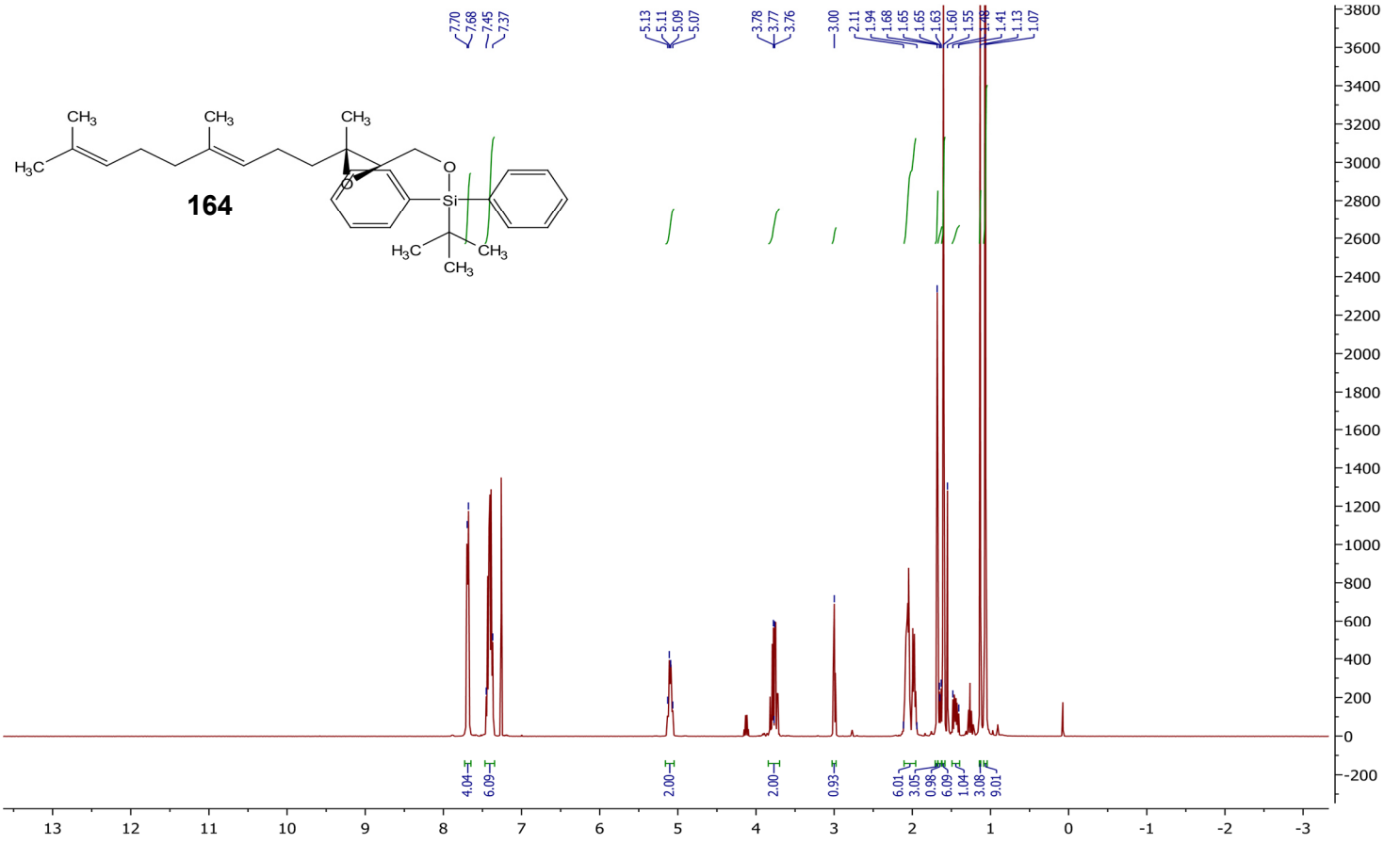
163

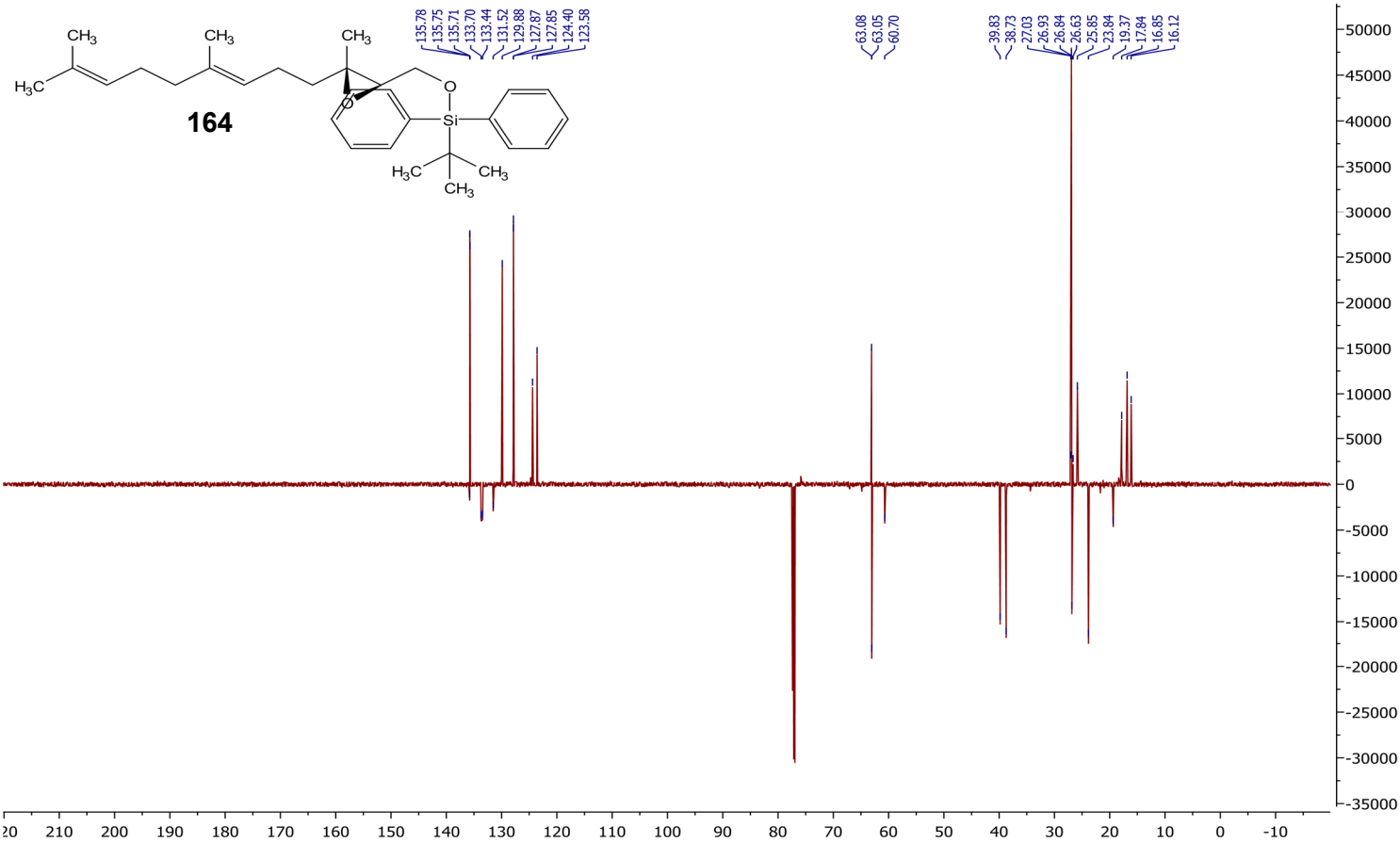

7.26 Chloroform-d
5.10
3.80
3.77
3.74
3.43
2.87
2.81
2.18
2.10
2.07
2.02
2.00
1.95
1.67
1.60
1.59
1.55
1.45
1.39
1.21
0.96
0.62
2.00
2.01
0.95
1.90
1.04
3.04
2.18
3.01
5.96
1.10
1.01
2.94
9.32
6.04

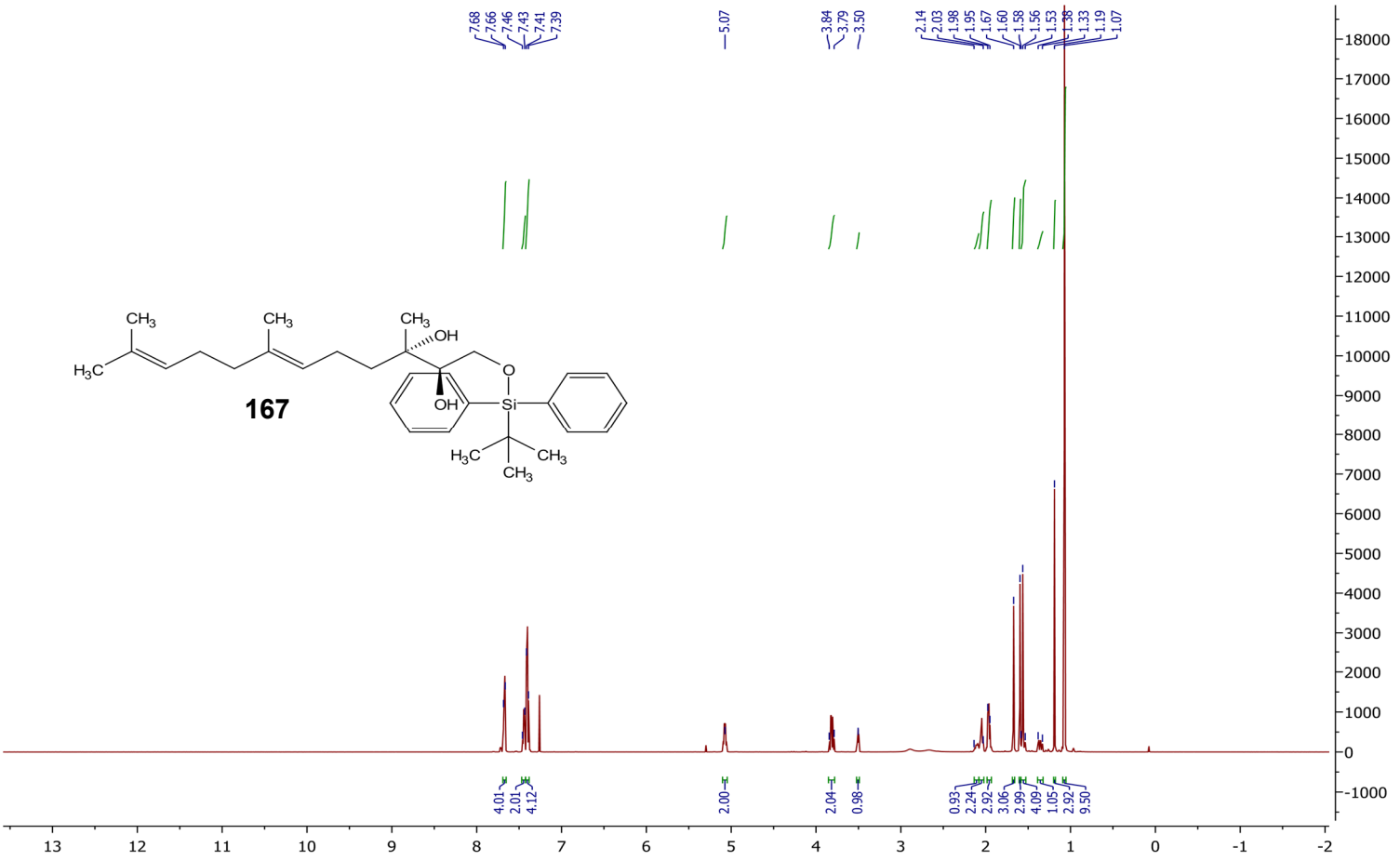
CH3
CH3
CH3
OH
H3C
O
Si
CH3
CH3
OH
CH3

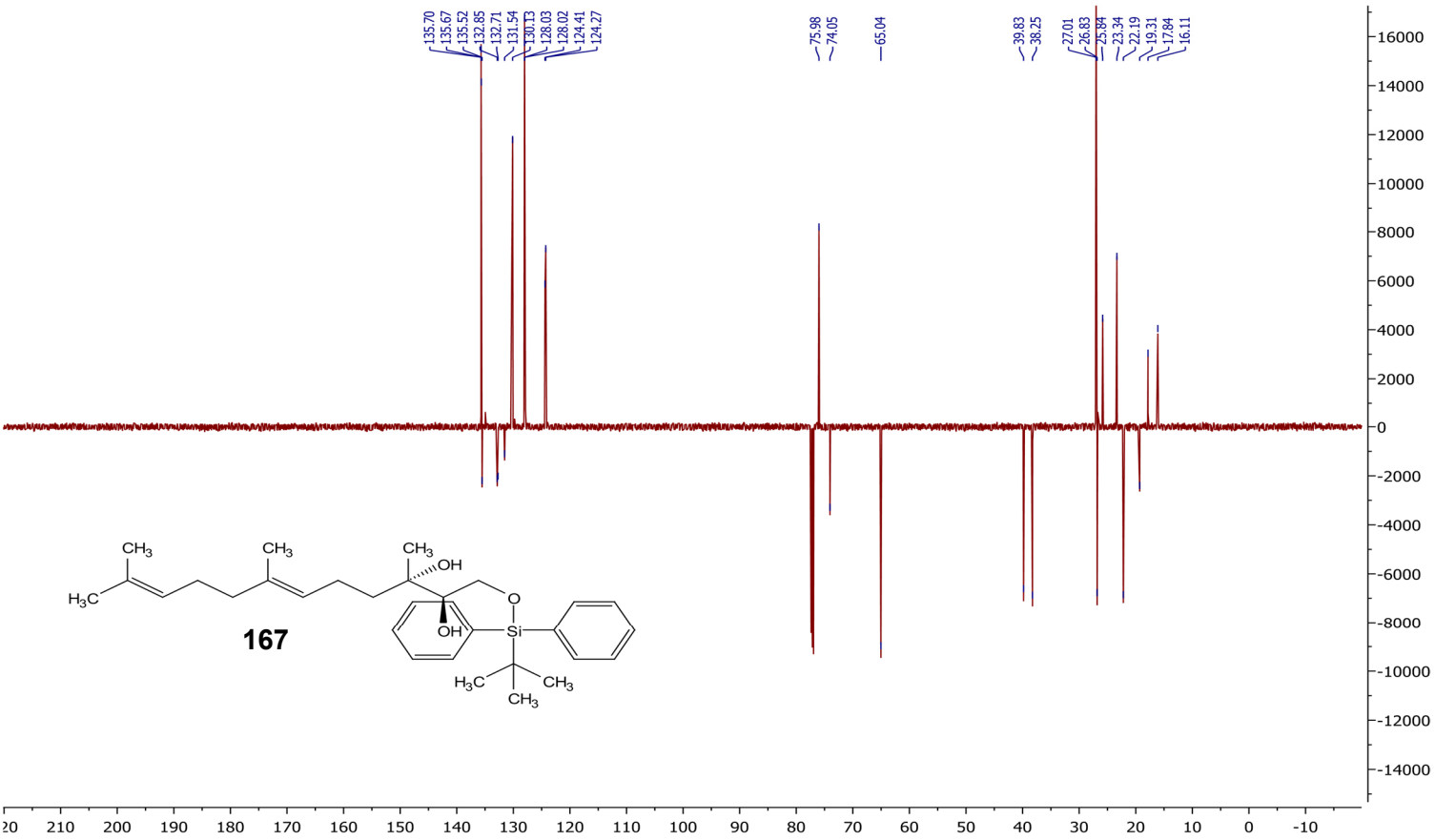
163

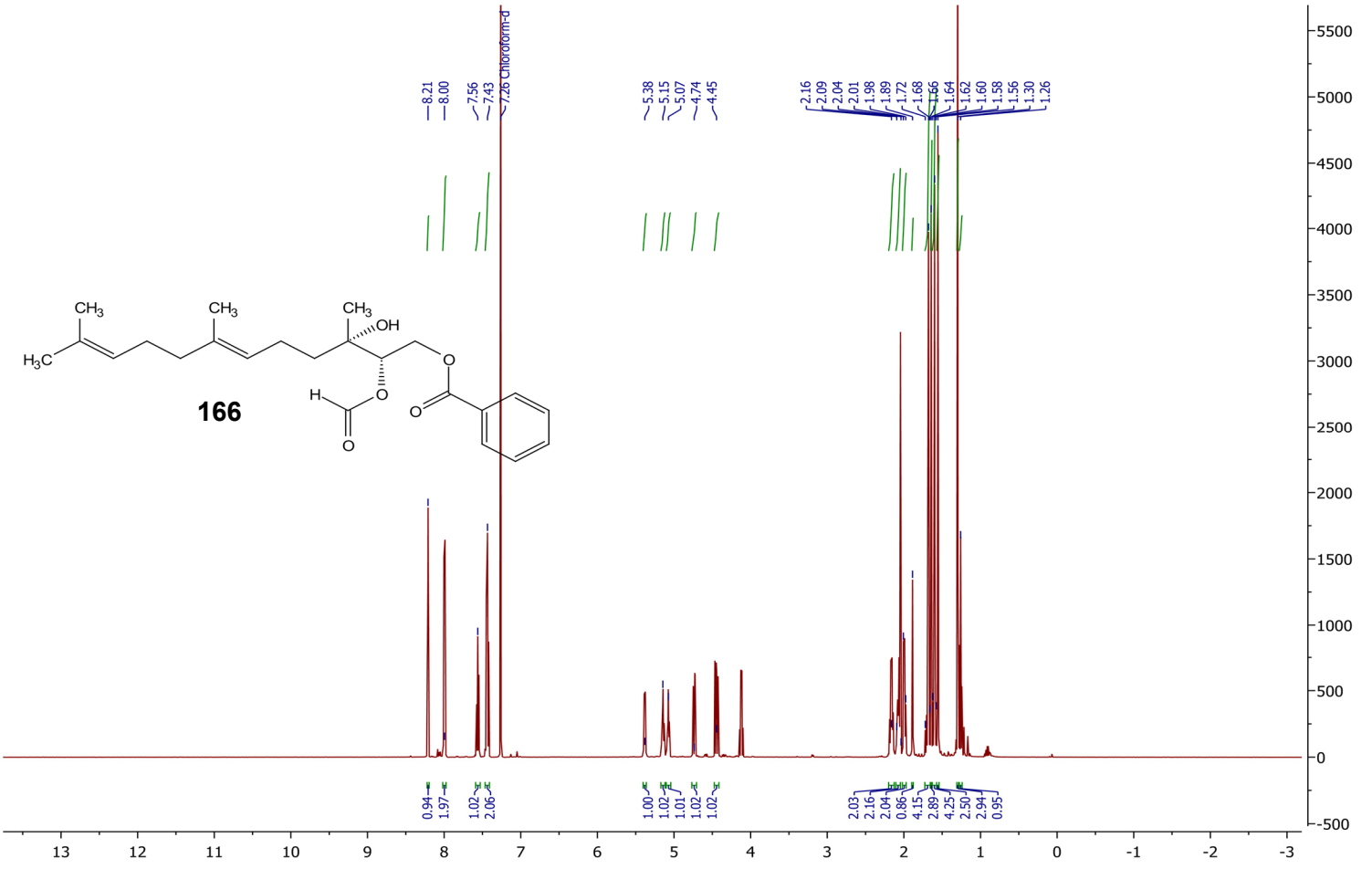

135.48
131.46
124.39
124.36
77.16 Chloroform-d
75.52
74.17
63.91
39.81
38.51
26.79
25.79
23.22
22.24
17.78
16.07
6.78
4.37

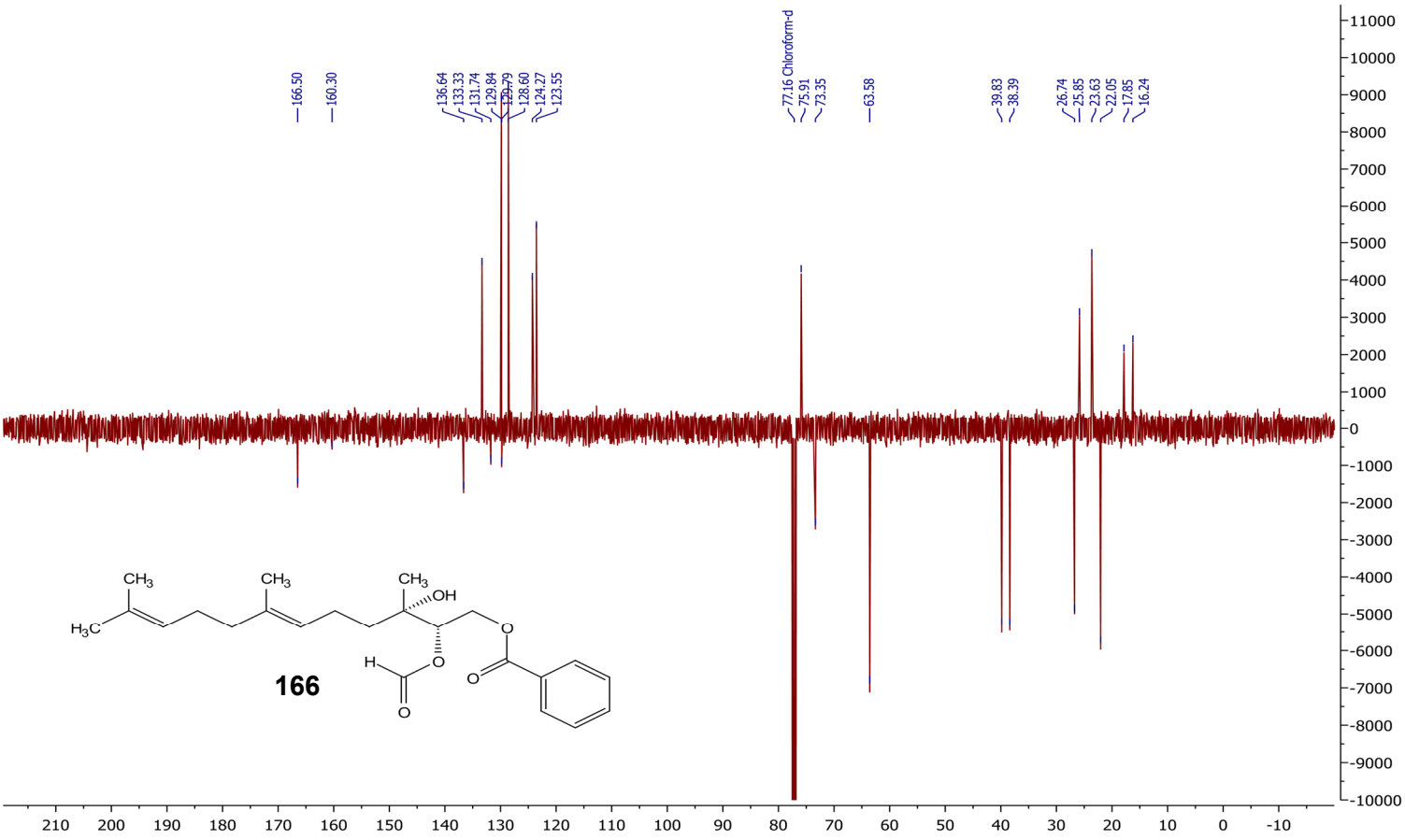

164
7.70
7.68
7.45
7.37
5.13
5.11
5.09
5.07
3.78
3.77
3.76
3.00
2.11
1.94
1.68
1.65
1.65
1.63
1.60
1.55
1.48
1.41
1.13
1.07
4.04
6.09
2.00
2.00
0.93
6.01
3.05
0.98
6.09
1.04
3.08
9.01


164
135.78
135.75
135.71
133.70
133.44
131.52
129.88
127.87
127.85
124.40
123.58
63.08
63.05
60.70
39.83
38.73
27.03
26.93
26.84
26.63
25.85
23.84
19.37
17.84
16.85
16.12

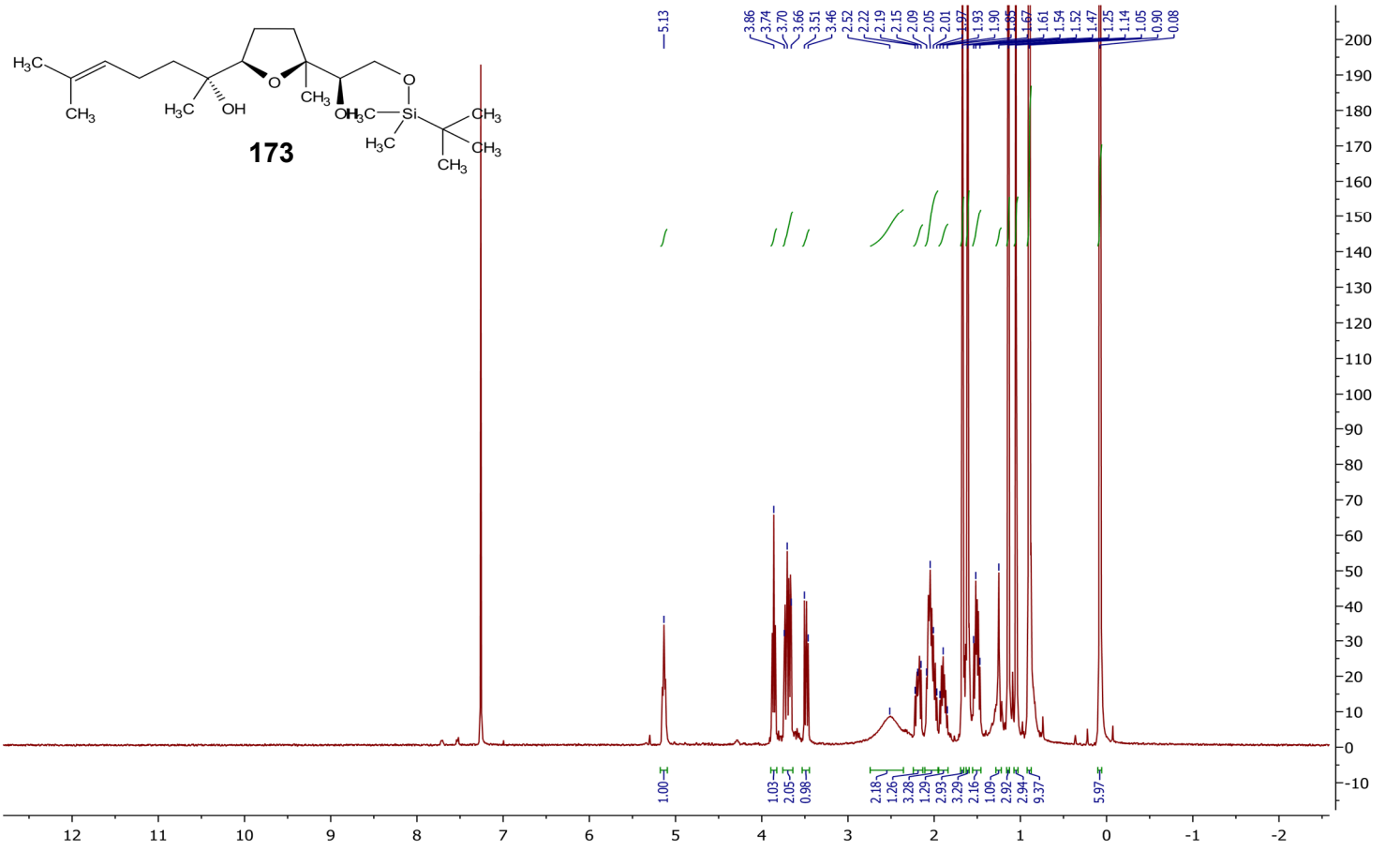

7.68
7.66
7.46
7.43
7.41
7.39
5.07
3.84
3.79
3.50
2.14
2.03
1.98
1.95
1.67
1.60
1.58
1.56
1.53
1.38
1.33
1.19
1.07
4.01
2.01
4.12
2.00
2.04
0.98
0.93
2.24
2.92
3.06
2.99
4.09
1.05
2.92
9.50
167


135.70
135.67
135.52
132.85
132.71
131.54
130.13
128.03
128.02
124.41
124.27
75.98
74.05
65.04
39.83
38.25
27.01
26.83
25.84
23.34
22.19
19.31
17.84
16.11
167

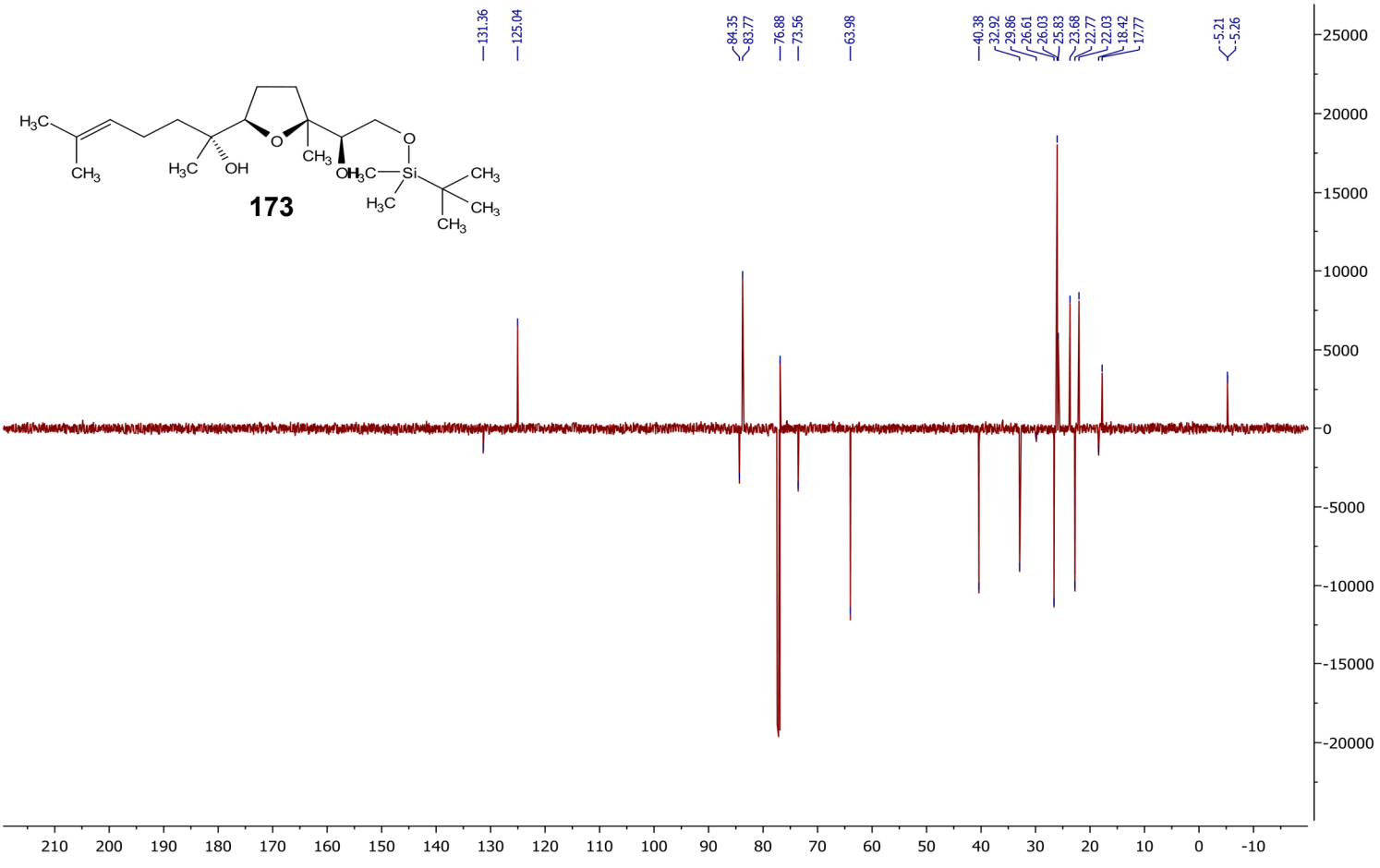

8.21
8.00
7.56
7.43
7.26 Chloroform-d
5.38
5.15
5.07
4.74
4.45
2.16
2.09
2.04
2.01
1.98
1.89
1.72
1.68
1.66
1.64
1.62
1.60
1.58
1.56
1.30
1.26
0.94
1.97
1.02
2.06
1.00
1.02
1.01
1.02
1.02
2.03
2.16
2.04
0.86
4.15
2.89
4.25
2.50
2.94
0.95
CH3
CH3
CH3
OH
H3C
O
H
O
O
O
166

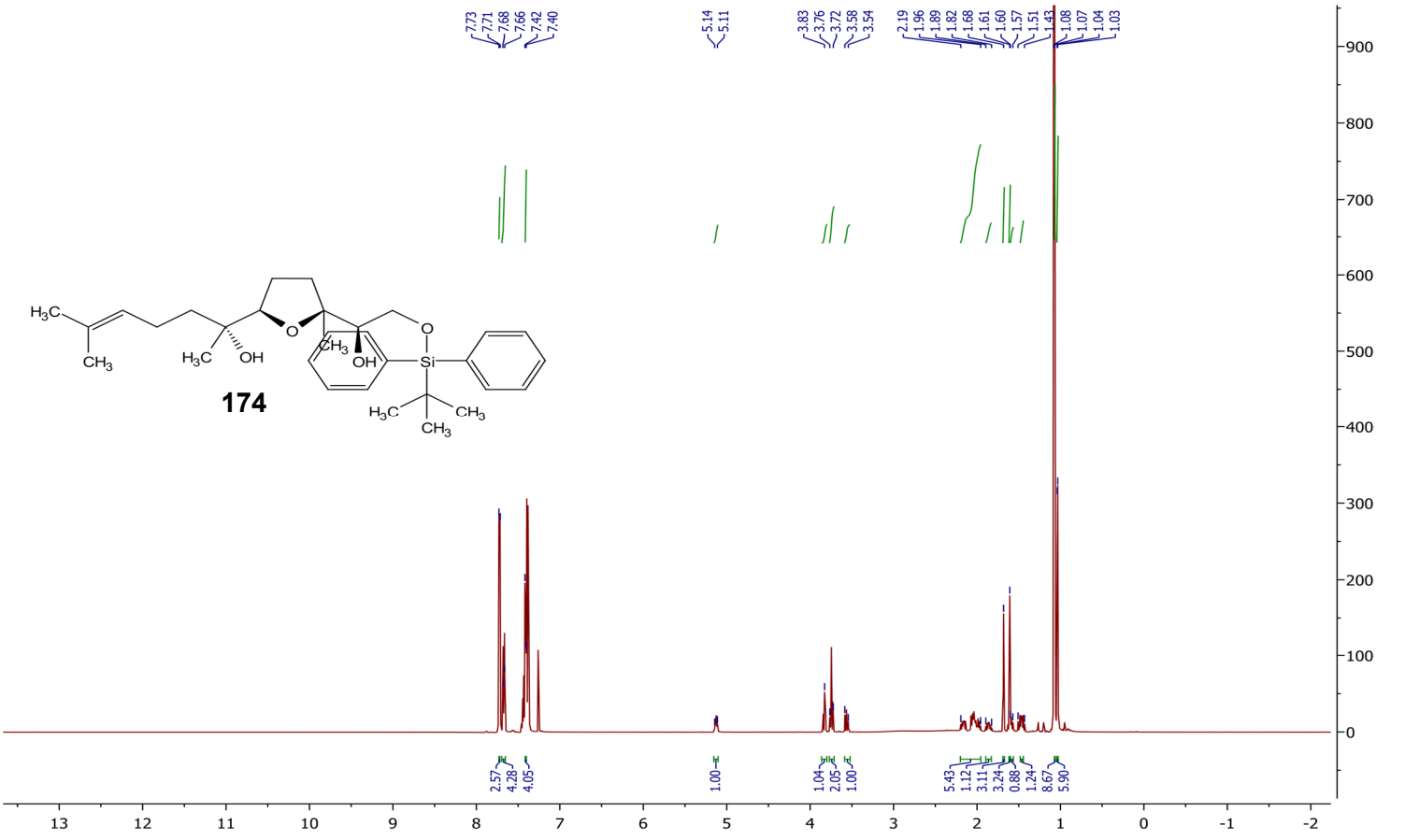

166.50
160.30
136.64
133.33
131.74
129.84
129.79
128.60
124.27
123.55
77.16 Chloroform-d
75.91
73.35
63.58
39.83
38.39
26.74
25.85
23.63
22.05
17.85
16.24
CH3
CH3
CH3
OH
H3C
O
H
O
O
O
166

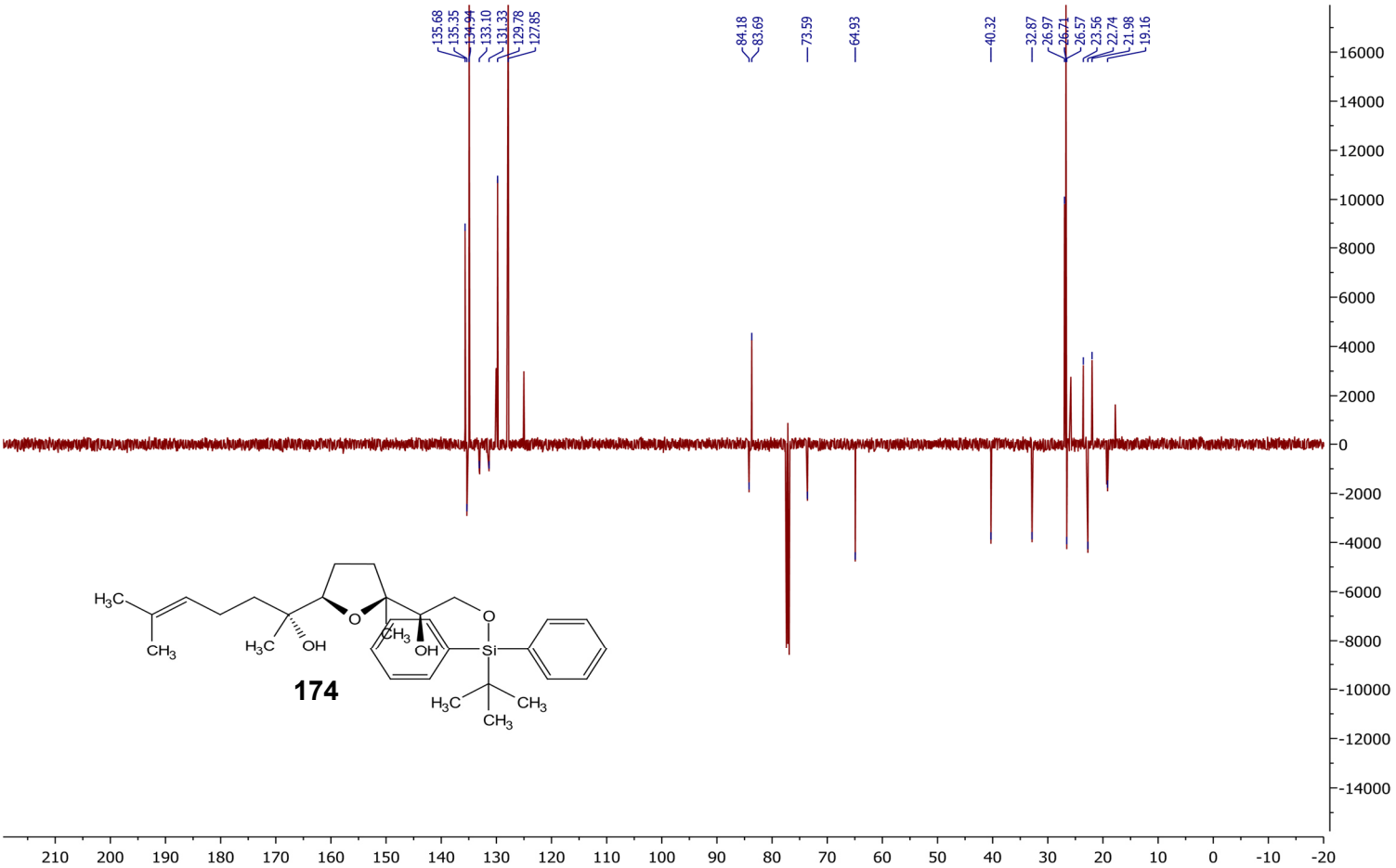
173

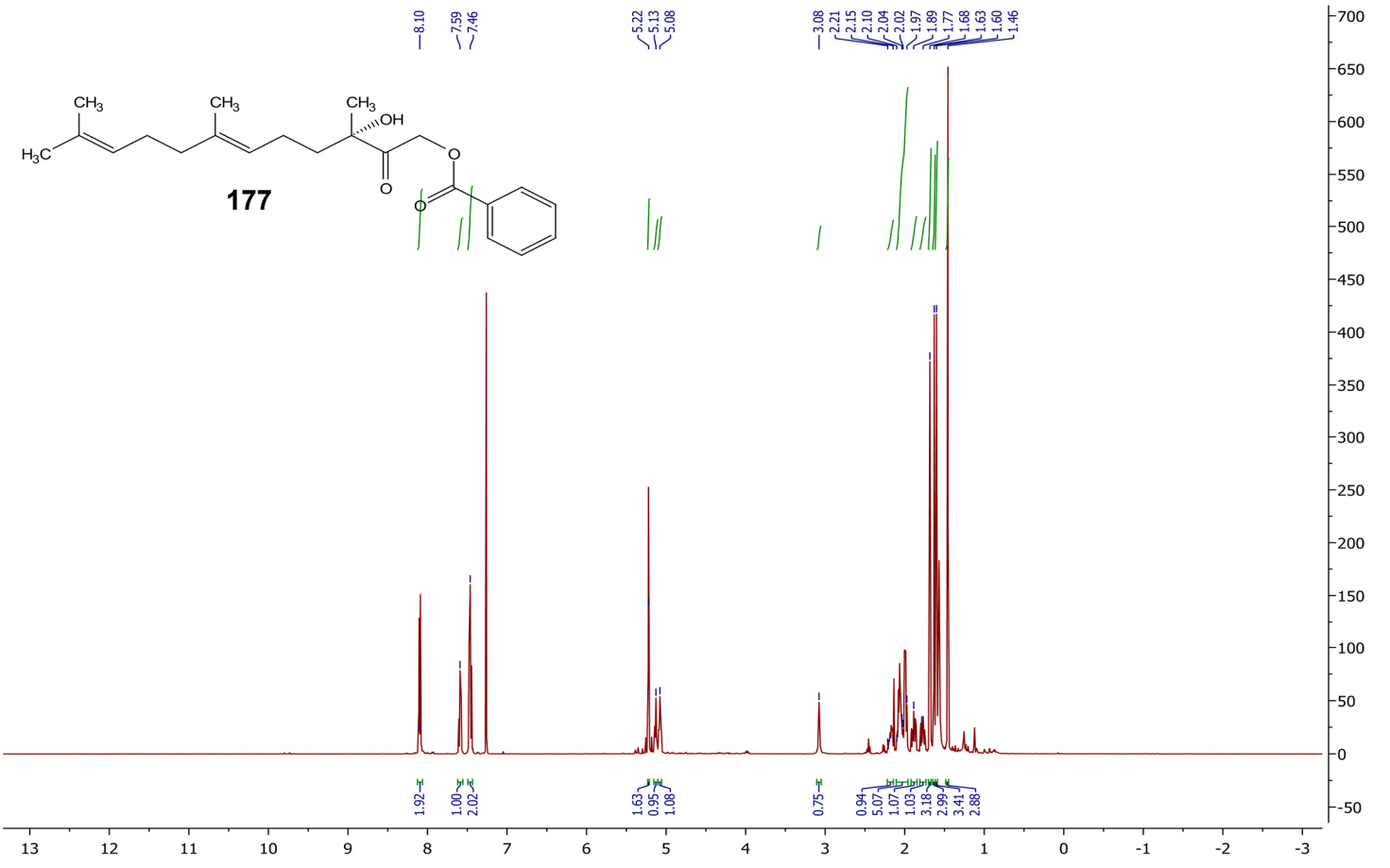

5.13
3.86
3.74
3.70
3.66
3.51
3.46
2.52
2.22
2.19
2.15
2.09
2.05
2.01
1.97
1.93
1.90
1.85
1.62
1.61
1.54
1.52
1.47
1.25
1.14
1.05
0.90
0.08
1.00
1.03
2.05
0.98
2.18
1.26
3.28
1.29
2.93
3.29
2.16
1.09
2.92
2.94
9.37
5.97

173

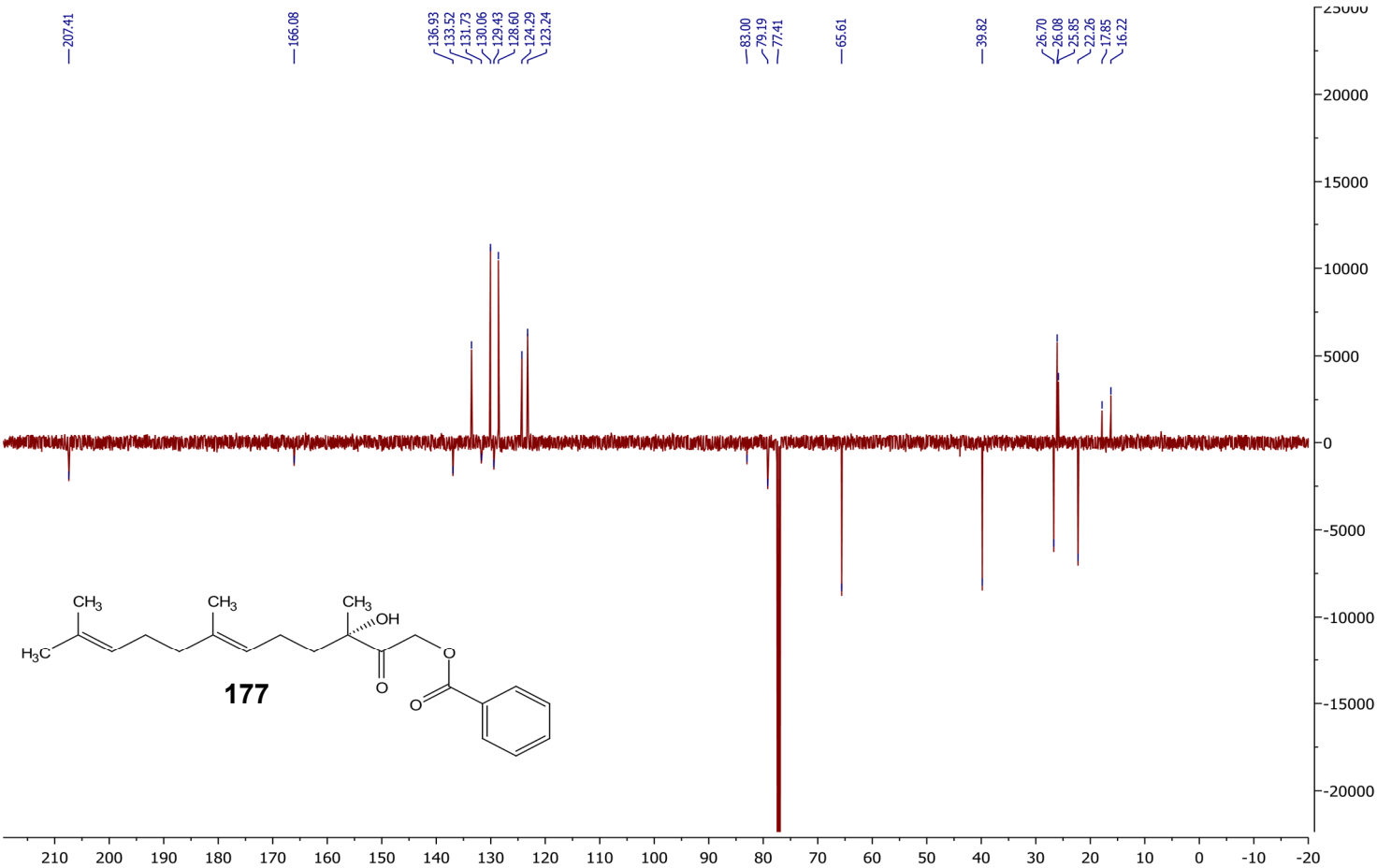

131.36
125.04
84.35
83.77
76.88
73.56
63.98
40.38
32.92
29.86
26.61
26.03
25.83
23.68
22.77
22.03
18.42
17.77
-5.21
-5.26


7.73
7.71
7.68
7.66
7.42
7.40
5.14
5.11
3.83
3.76
3.72
3.58
3.54
2.19
1.96
1.89
1.82
1.68
1.61
1.60
1.57
1.51
1.43
1.08
1.07
1.04
1.03
2.57
4.28
4.05
1.00
1.04
2.05
1.00
5.43
1.12
3.11
3.24
0.88
1.24
8.67
5.90
174


135.68
135.35
134.94
133.10
131.33
129.78
127.85
84.18
83.69
73.59
64.93
40.32
32.87
26.97
26.71
26.57
23.56
22.74
21.98
19.16
174


8.10
7.59
7.46
5.22
5.13
5.08
3.08
2.21
2.15
2.10
2.04
2.02
1.97
1.89
1.77
1.68
1.63
1.60
1.46
1.92
1.00
2.02
1.63
0.95
1.08
0.75
0.94
5.07
1.07
1.03
3.18
2.99
3.41
2.88

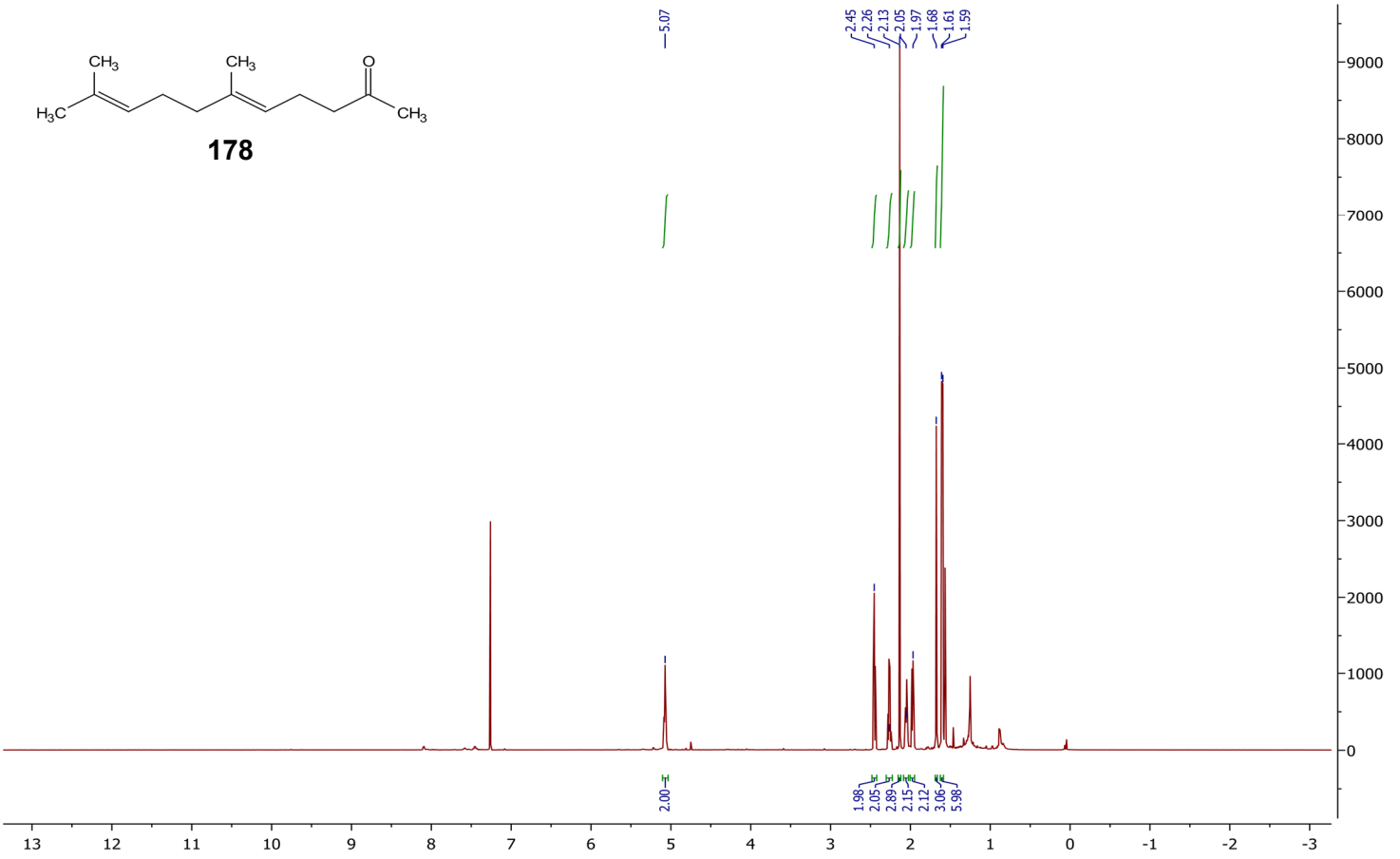
177


207.41
166.08
136.93
133.52
131.73
130.06
129.43
128.60
124.29
123.24
83.00
79.19
77.41
65.61
39.82
26.70
26.08
25.85
22.26
17.85
16.22

177

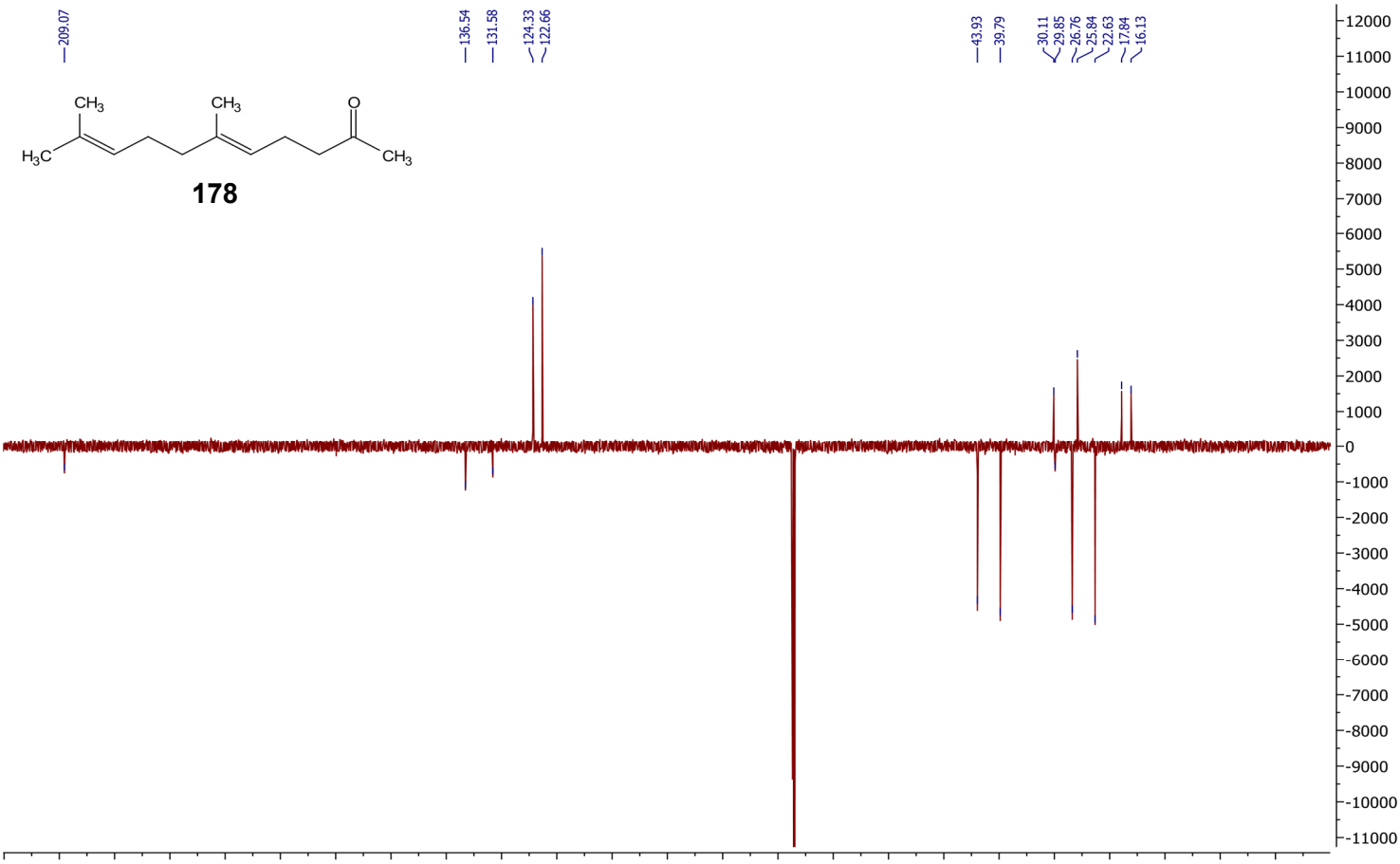
CH3
CH3
O
H3C
CH3

178


5.07
2.45
2.26
2.13
2.05
1.97
1.68
1.61
1.59
2.00
1.98
2.05
2.89
2.15
2.12
3.06
5.98

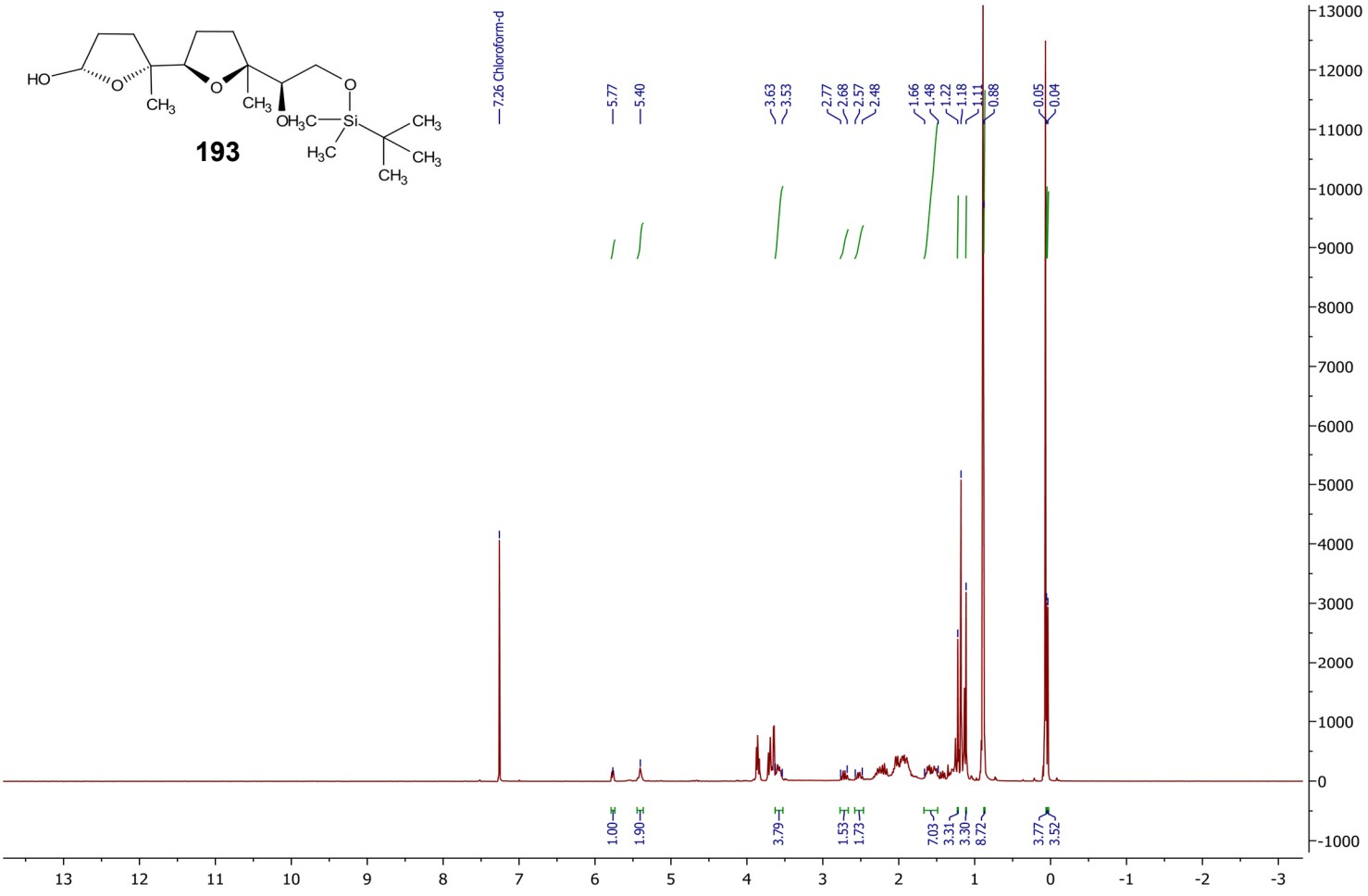
CH3
CH3
O
H3C
CH3

178


209.07
136.54
131.58
124.33
122.66
43.93
39.79
30.11
29.85
26.76
25.84
22.63
17.84
16.13

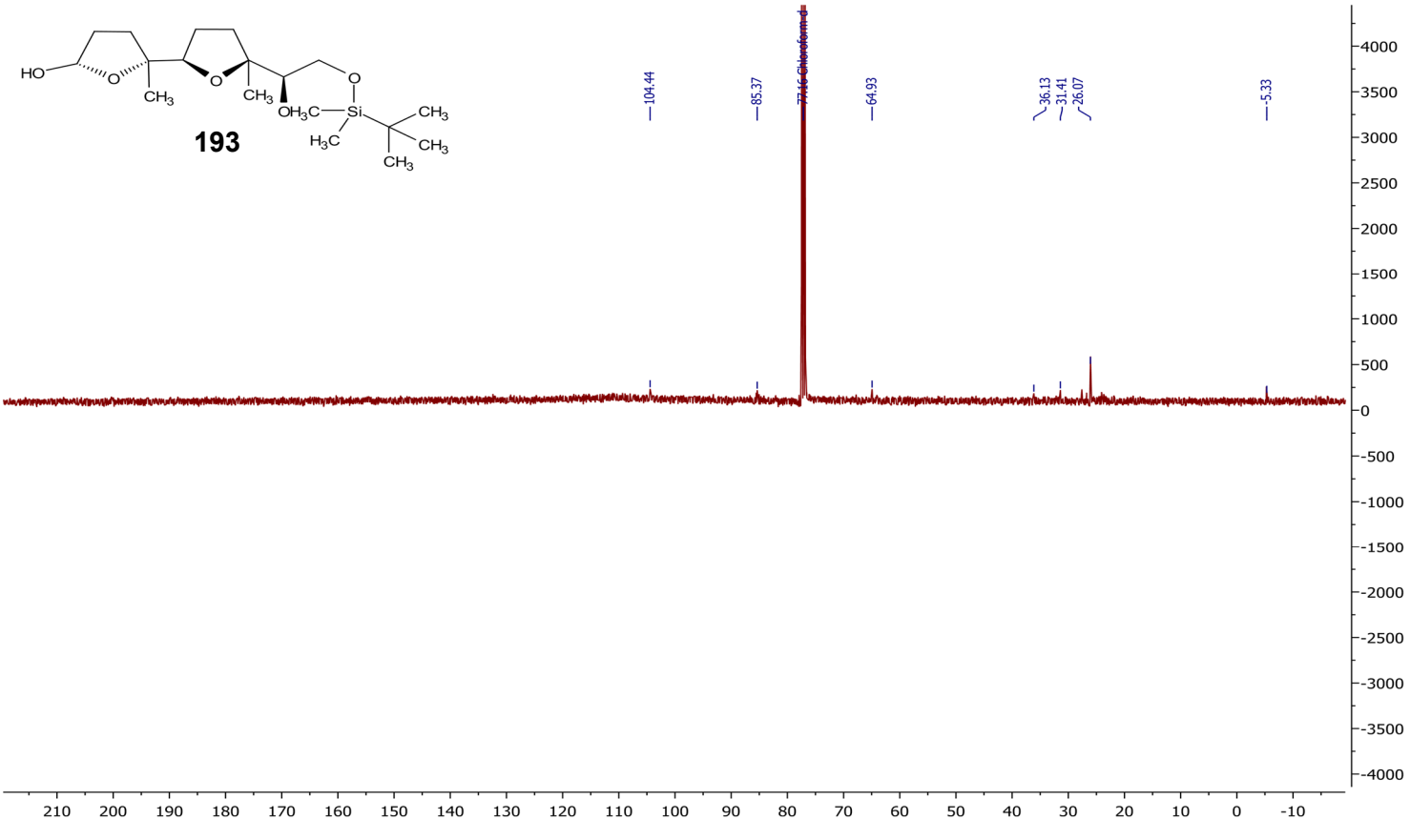
HO
O
CH3
O
CH3
O
OH3C
Si
CH3
H3C
CH3
CH3

193

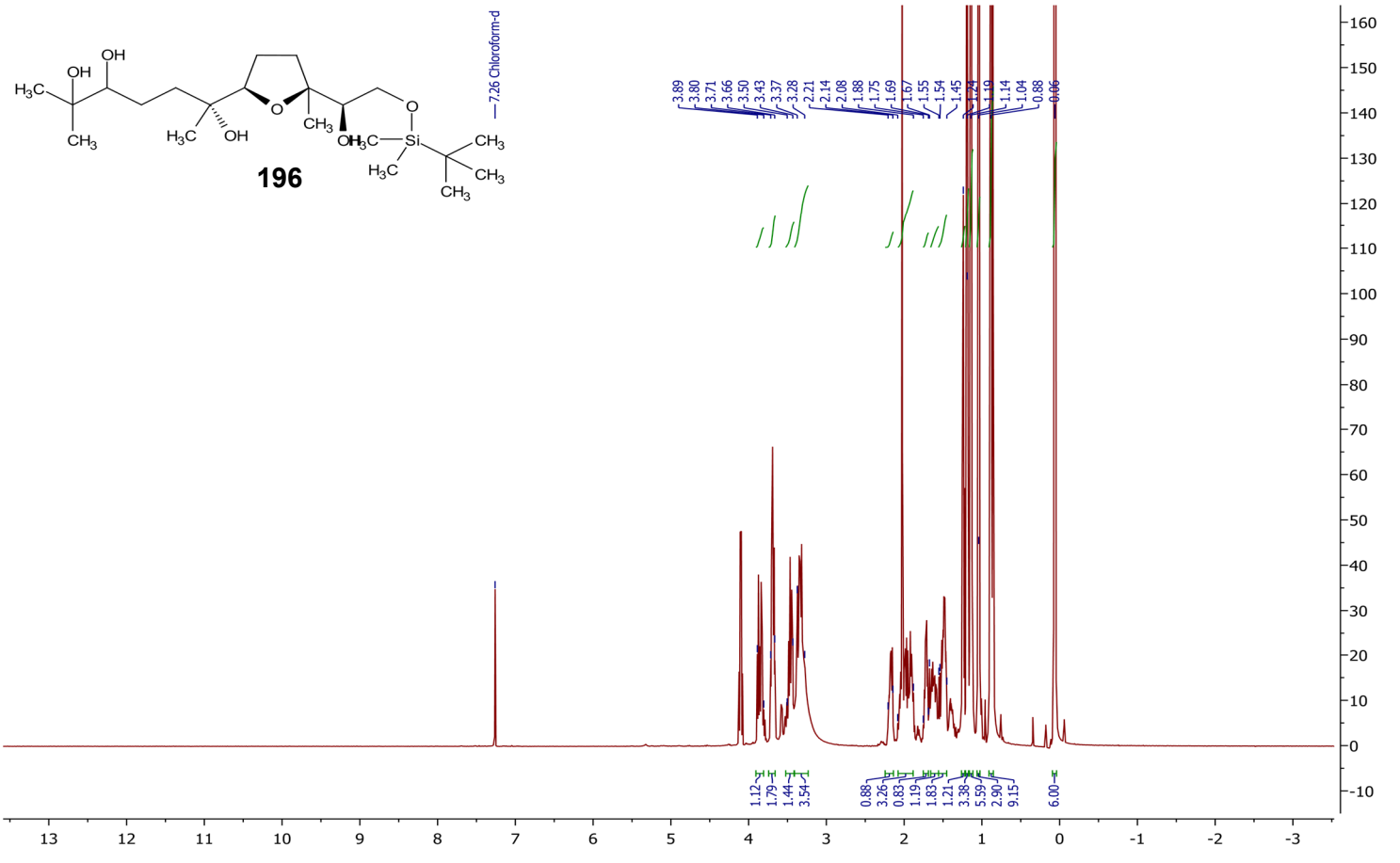

7.26 Chloroform-d
5.77
5.40
3.63
3.53
2.77
2.68
2.57
2.48
1.66
1.48
1.22
1.18
1.11
0.88
0.05
0.04
1.00
1.90
3.79
1.53
1.73
7.03
3.31
3.30
8.72
3.77
3.52

HO
O
CH3
O
CH3
O
OH3C
Si
CH3
H3C
CH3
CH3

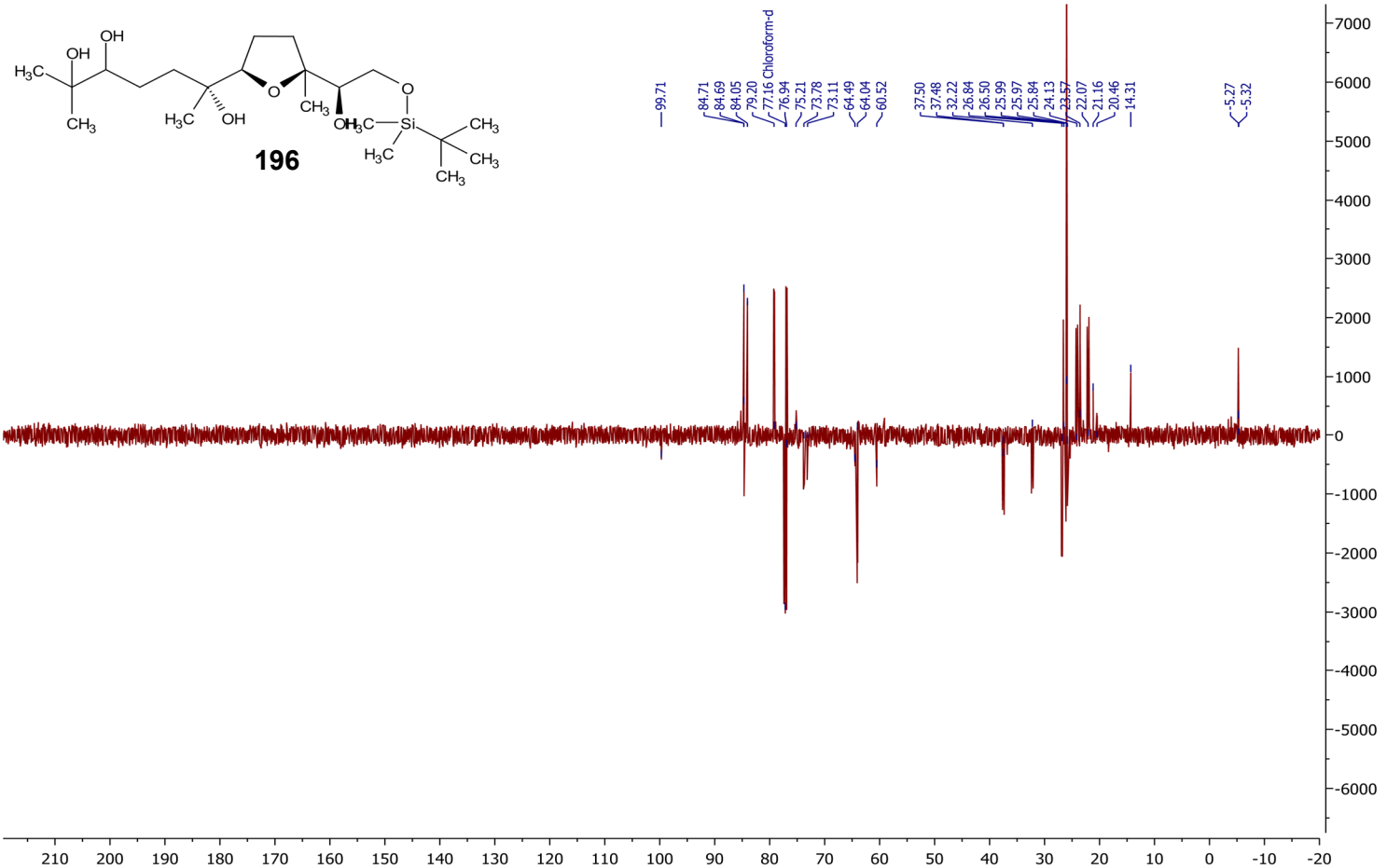
193


104.44
85.37
77.16 Chloroform-d
64.93
36.13
31.41
26.07
-5.33

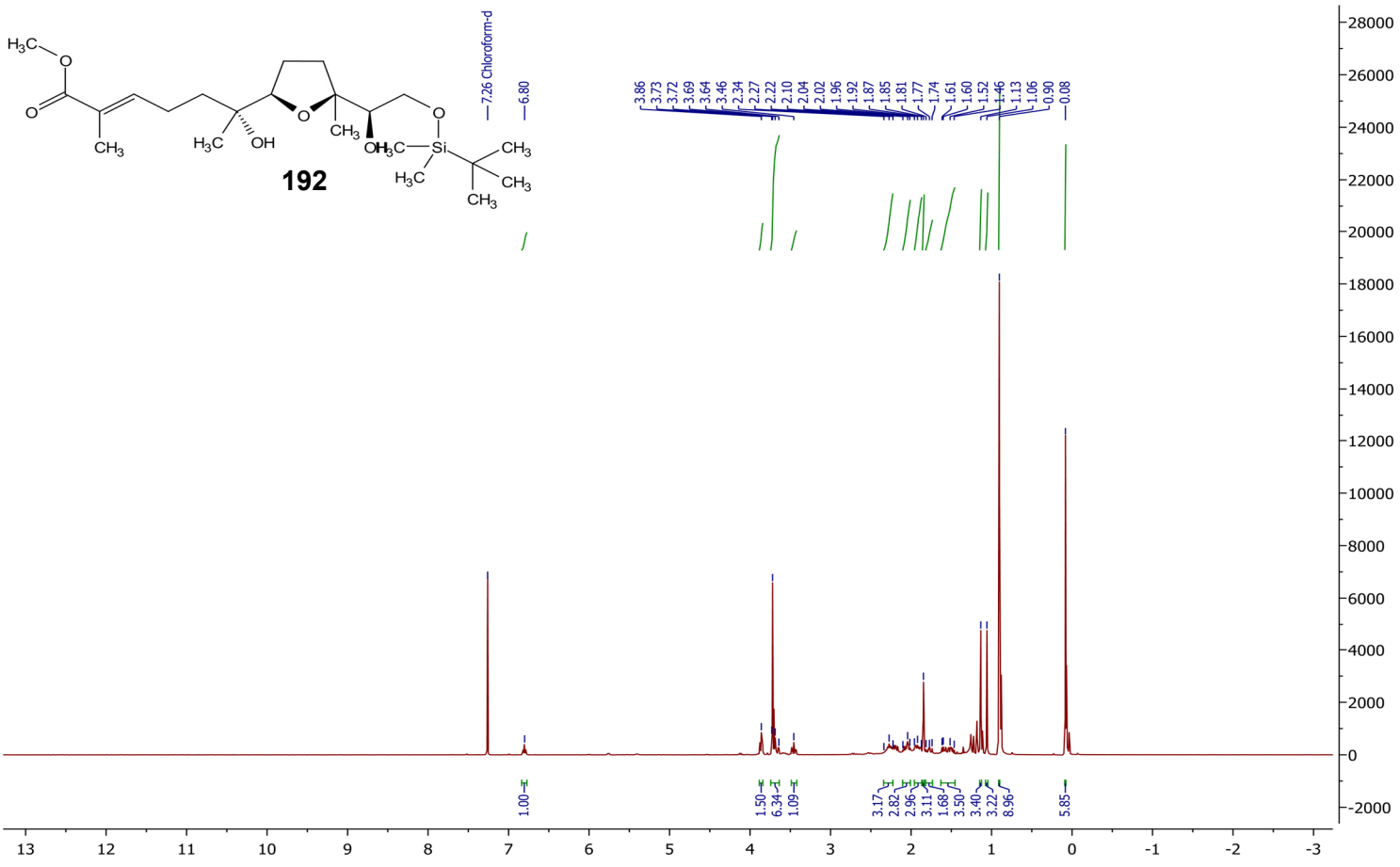
196


7.26 Chloroform-d
3.89
3.80
3.71
3.66
3.50
3.43
3.37
3.28
2.21
2.14
2.08
1.88
1.75
1.69
1.67
1.55
1.54
1.45
1.24
1.19
1.14
1.04
0.88
0.66
1.12
1.79
1.44
3.54
0.88
3.26
0.83
1.19
1.83
1.21
3.38
5.59
2.90
9.15
6.00

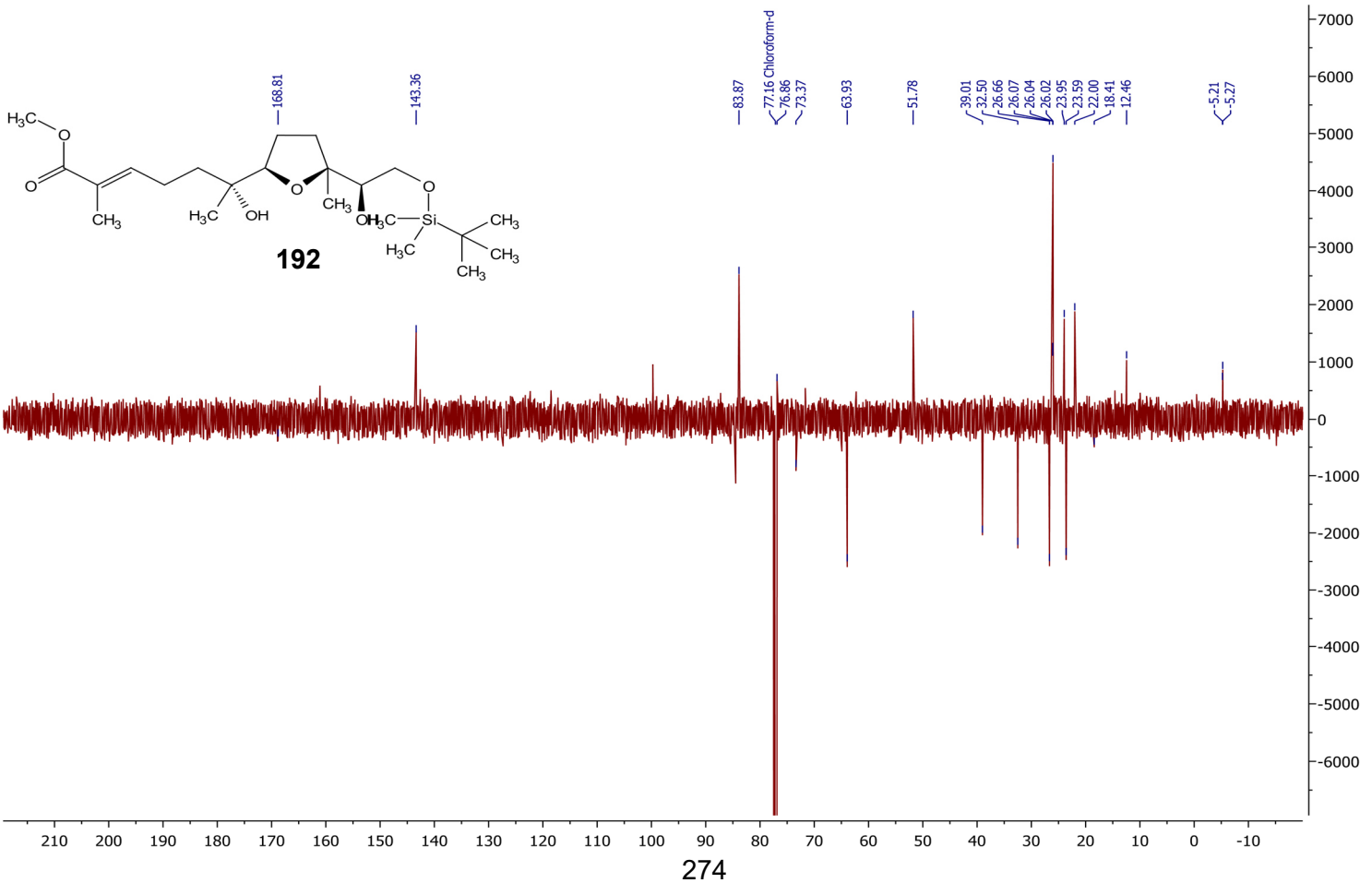
196


99.71
84.71
84.69
84.05
79.20
77.16 Chloroform-d
76.94
75.21
73.78
73.11
64.49
64.04
60.52
37.50
37.48
32.22
26.84
26.50
25.99
25.97
25.84
24.13
23.57
22.07
21.16
20.46
14.31
-5.27
-5.32

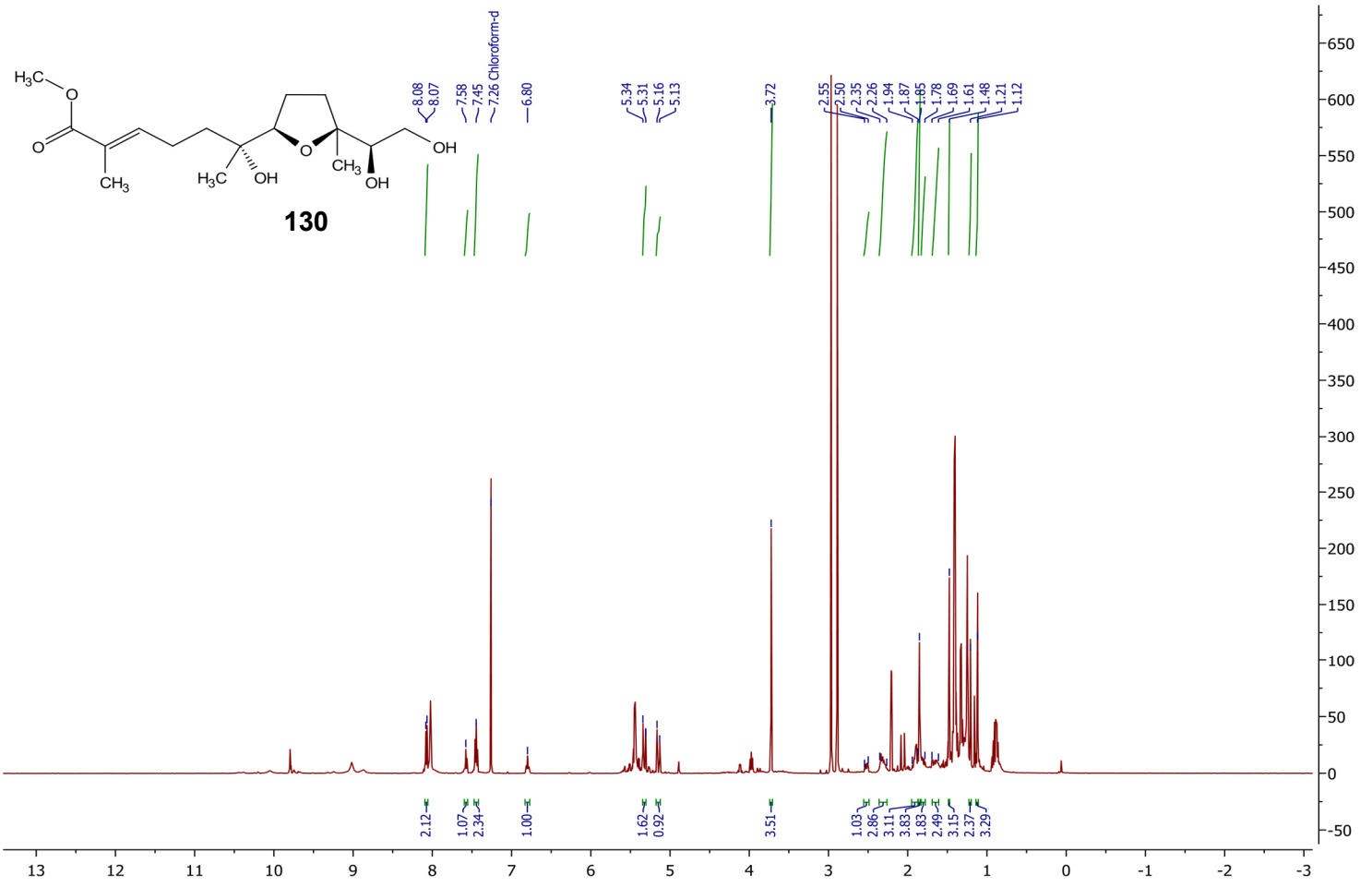
192


7.26 Chloroform-d
6.80
3.86
3.73
3.72
3.69
3.64
3.46
2.34
2.27
2.22
2.10
2.04
2.02
1.96
1.92
1.87
1.85
1.81
1.77
1.74
1.61
1.60
1.52
1.46
1.13
1.06
0.90
0.08
1.00
1.50
6.34
1.09
3.17
2.82
2.96
3.11
1.68
3.50
3.40
3.22
8.96
5.85

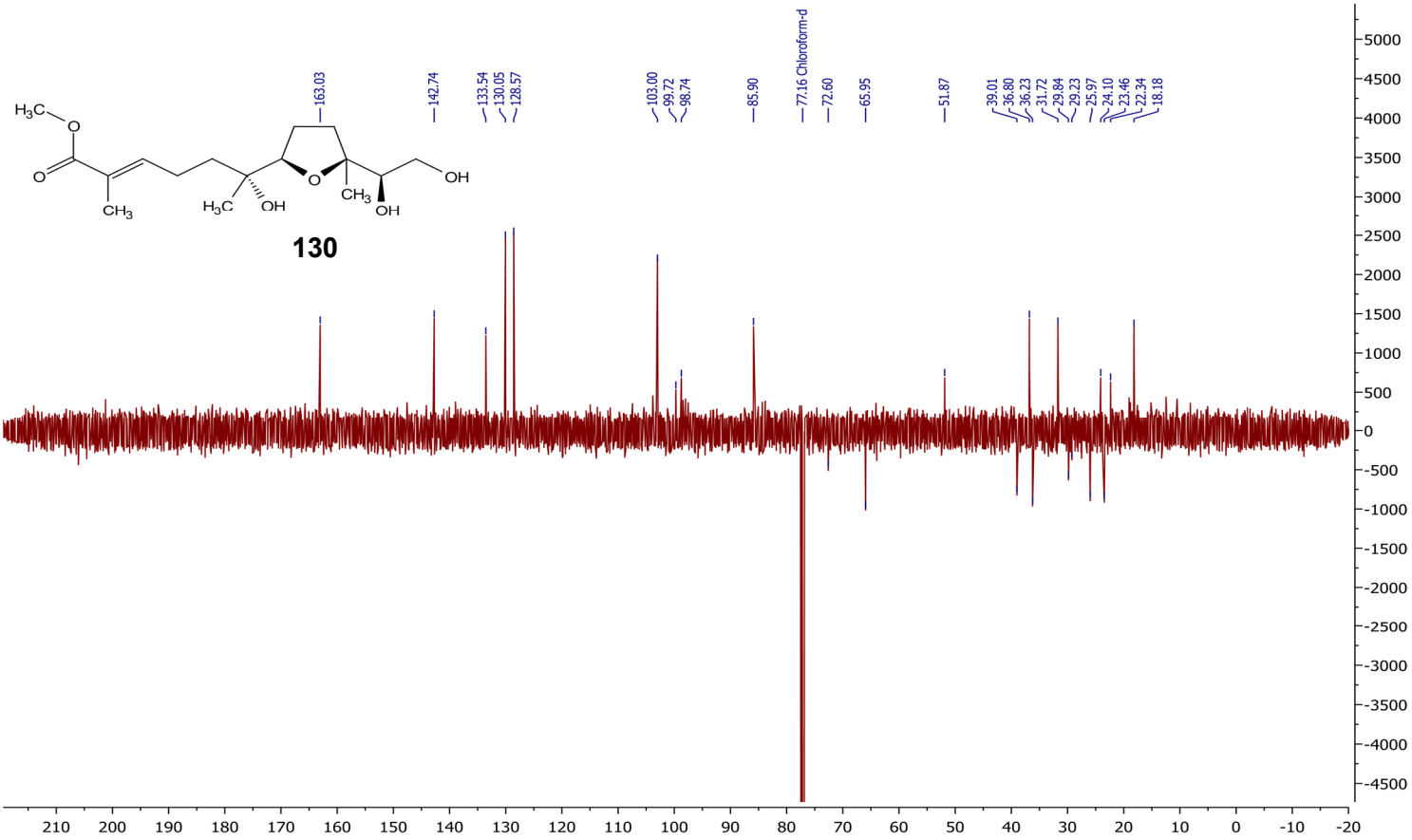
192


168.81
143.36
83.87
77.16 Chloroform-d
76.86
73.37
63.93
51.78
39.01
32.50
26.66
26.07
26.04
26.02
23.95
23.59
22.00
18.41
12.46
-5.21
-5.27

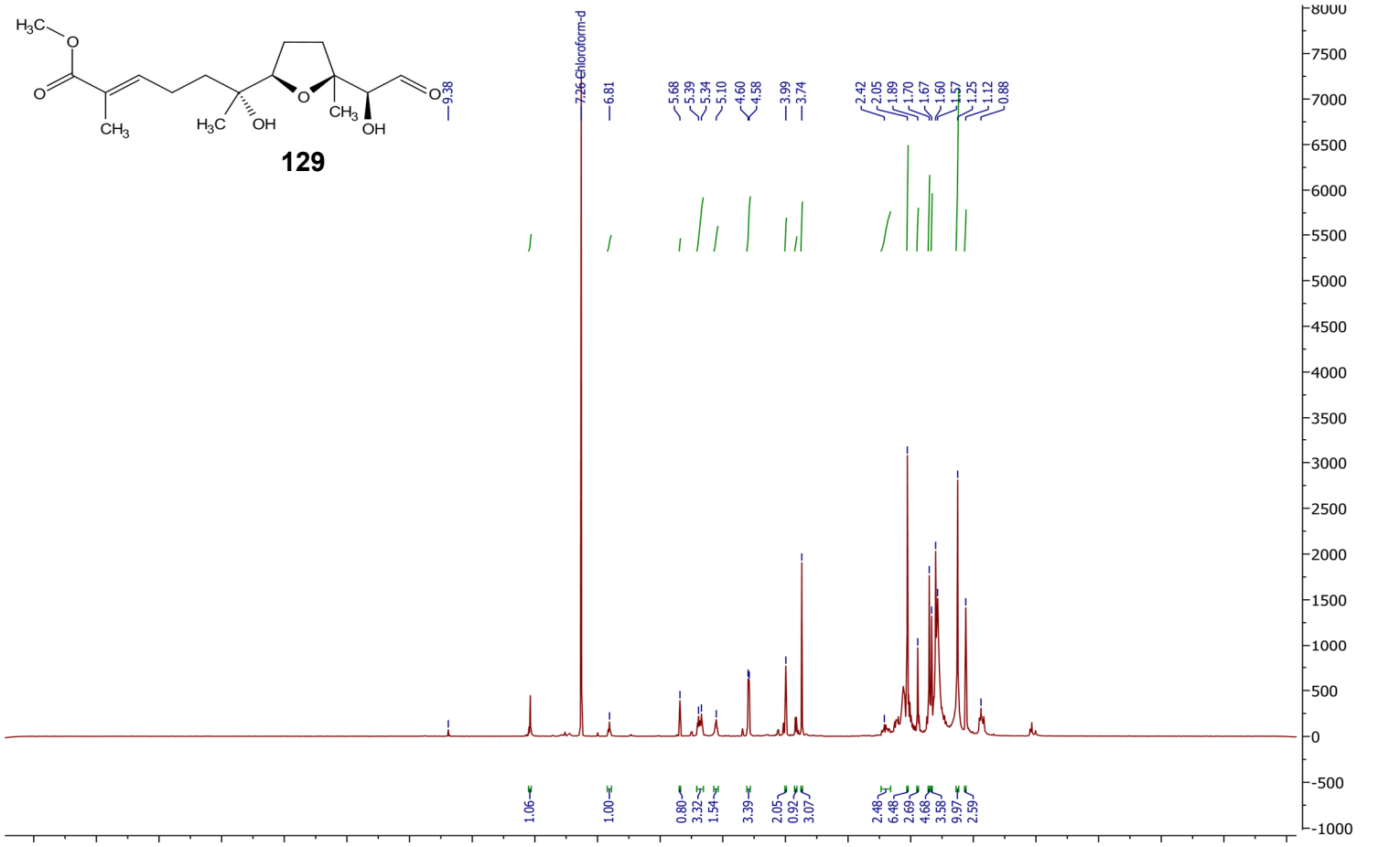
130


8.08
8.07
7.58
7.45
7.26 Chloroform-d
6.80
5.34
5.31
5.16
5.13
3.72
2.55
2.50
2.35
2.26
1.94
1.87
1.85
1.78
1.69
1.61
1.48
1.21
1.12
2.12
1.07
2.34
1.00
1.62
0.92
3.51
1.03
2.86
3.11
3.83
1.83
2.49
3.15
2.37
3.29

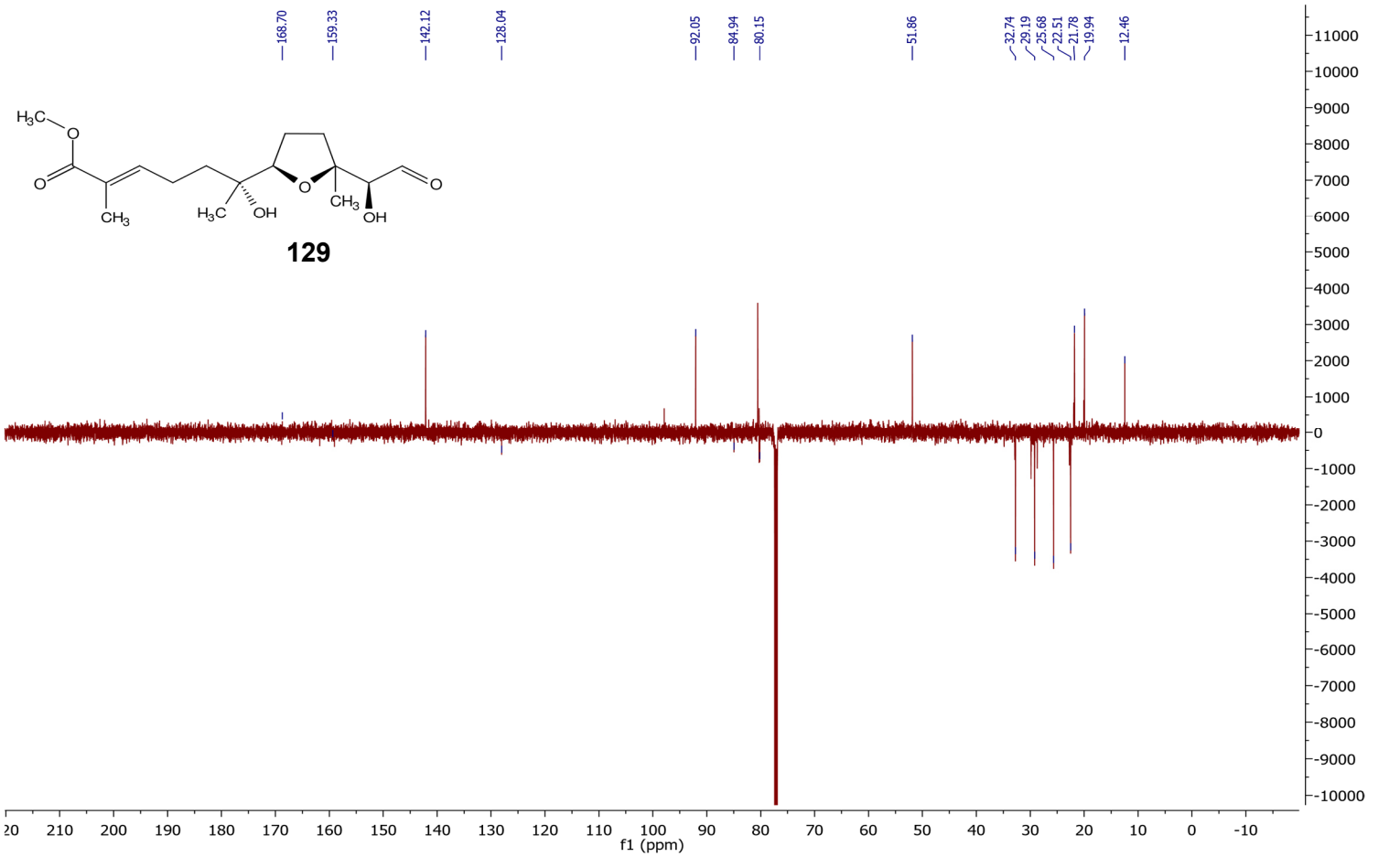
130


163.03
142.74
133.54
130.05
128.57
103.00
99.72
98.74
85.90
77.16 Chloroform-d
72.60
65.95
51.87
39.01
36.80
36.23
31.72
29.84
29.23
25.97
24.10
23.46
22.34
18.18

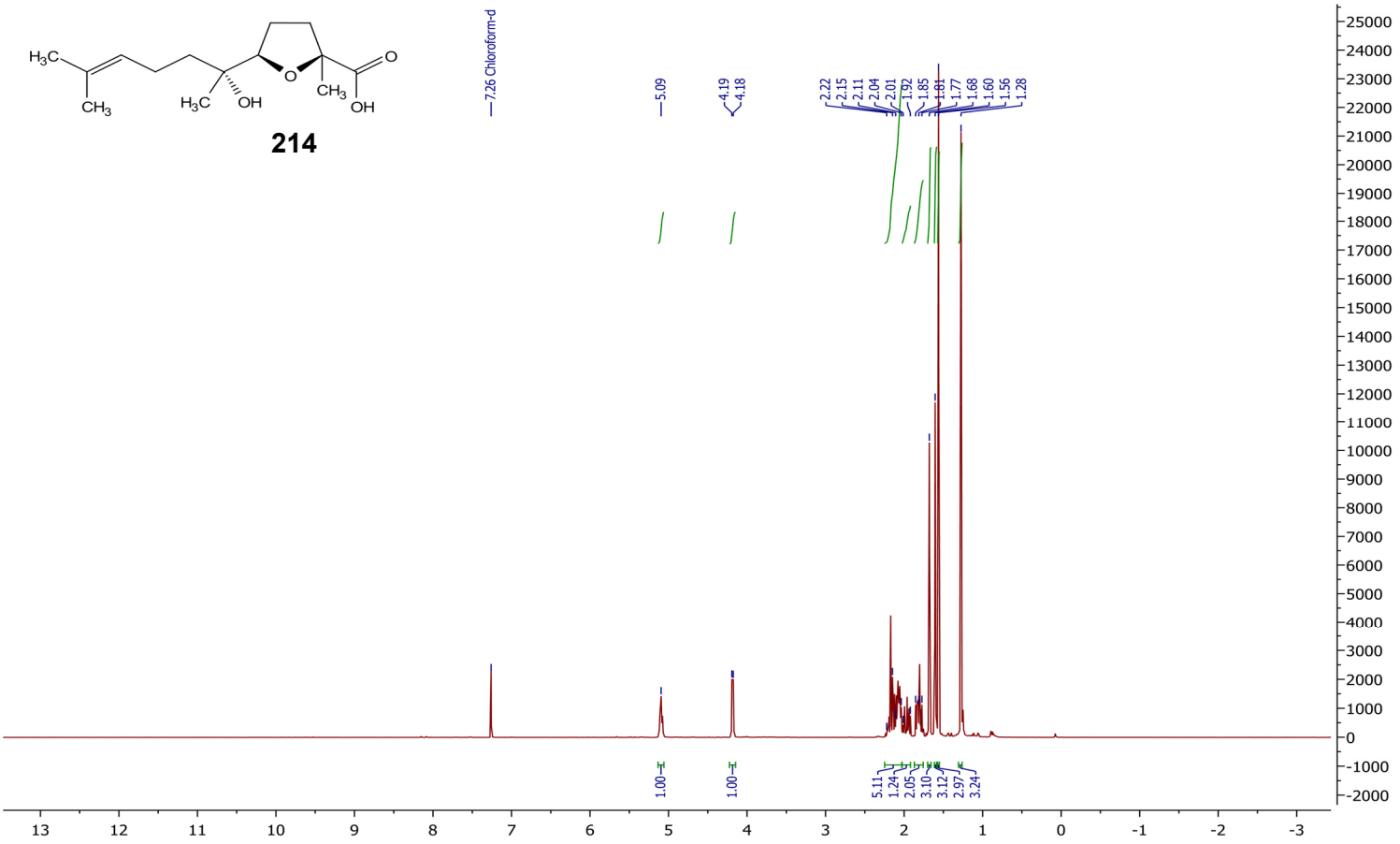
129


7.26 Chloroform-d
9.38
6.81
5.68
5.39
5.34
5.10
4.60
4.58
3.99
3.74
2.42
2.05
1.89
1.70
1.67
1.60
1.57
1.25
1.12
0.88
1.06
1.00
0.80
3.32
1.54
3.39
2.05
0.92
3.07
2.48
6.48
2.69
4.68
3.58
9.97
2.59

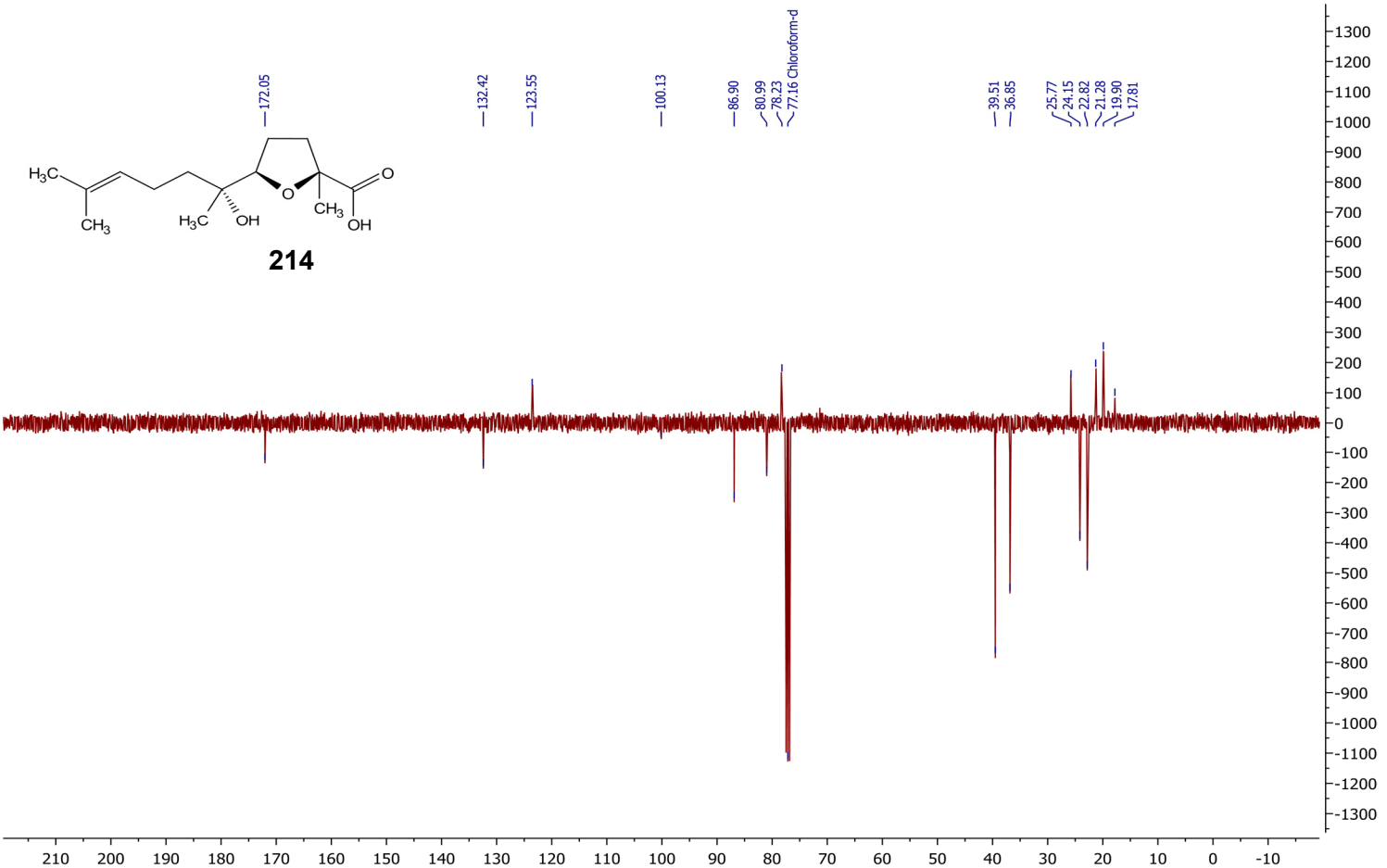
129


168.70
159.33
142.12
128.04
92.05
84.94
80.15
51.86
32.74
29.19
25.68
22.51
21.78
19.94
12.46
f1 (ppm)

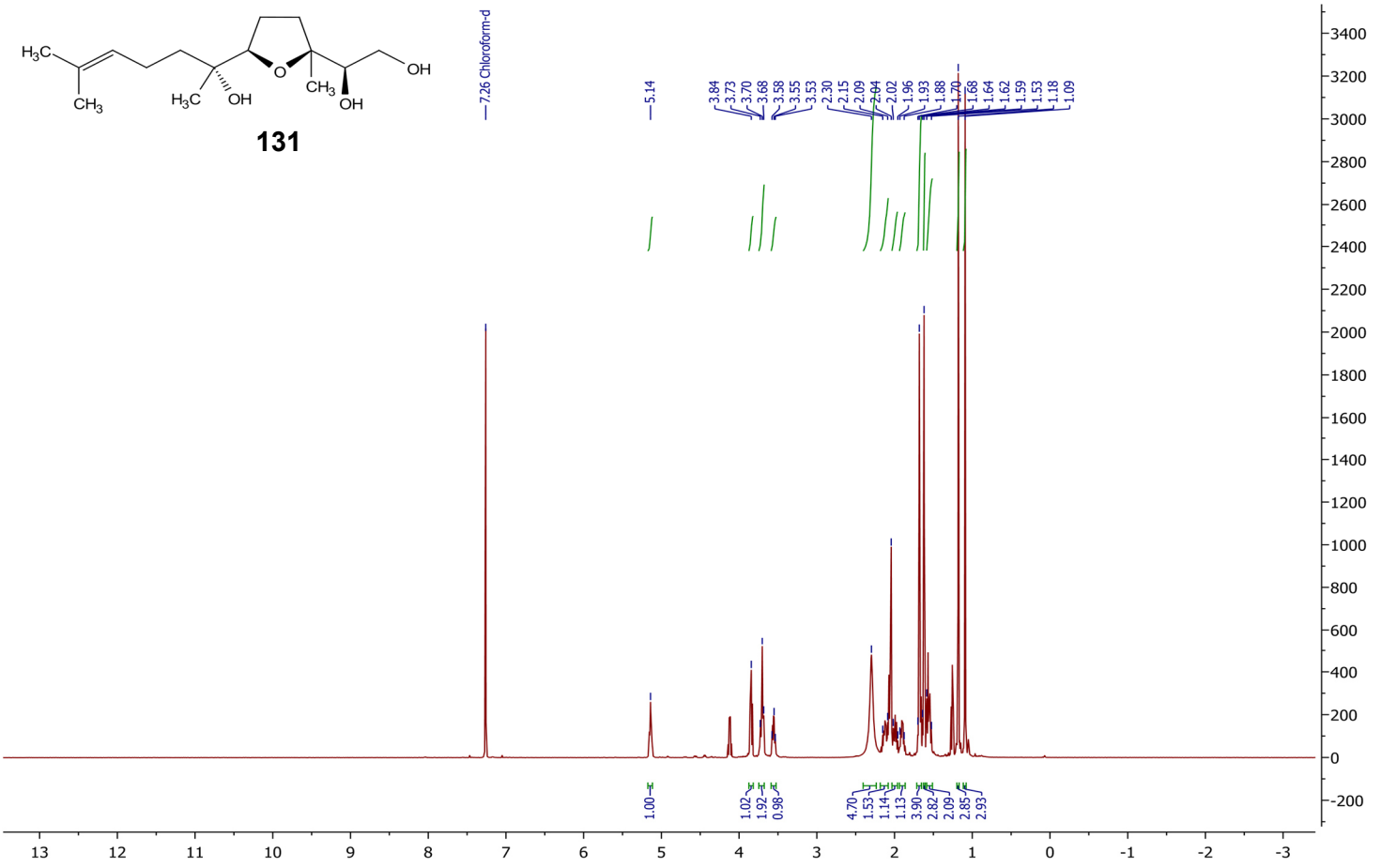
214


7.26 Chloroform-d
5.09
4.19
4.18
2.22
2.15
2.11
2.04
2.01
1.92
1.85
1.81
1.77
1.68
1.60
1.56
1.28
1.00
1.00
5.11
1.24
2.05
3.10
3.12
2.97
3.24

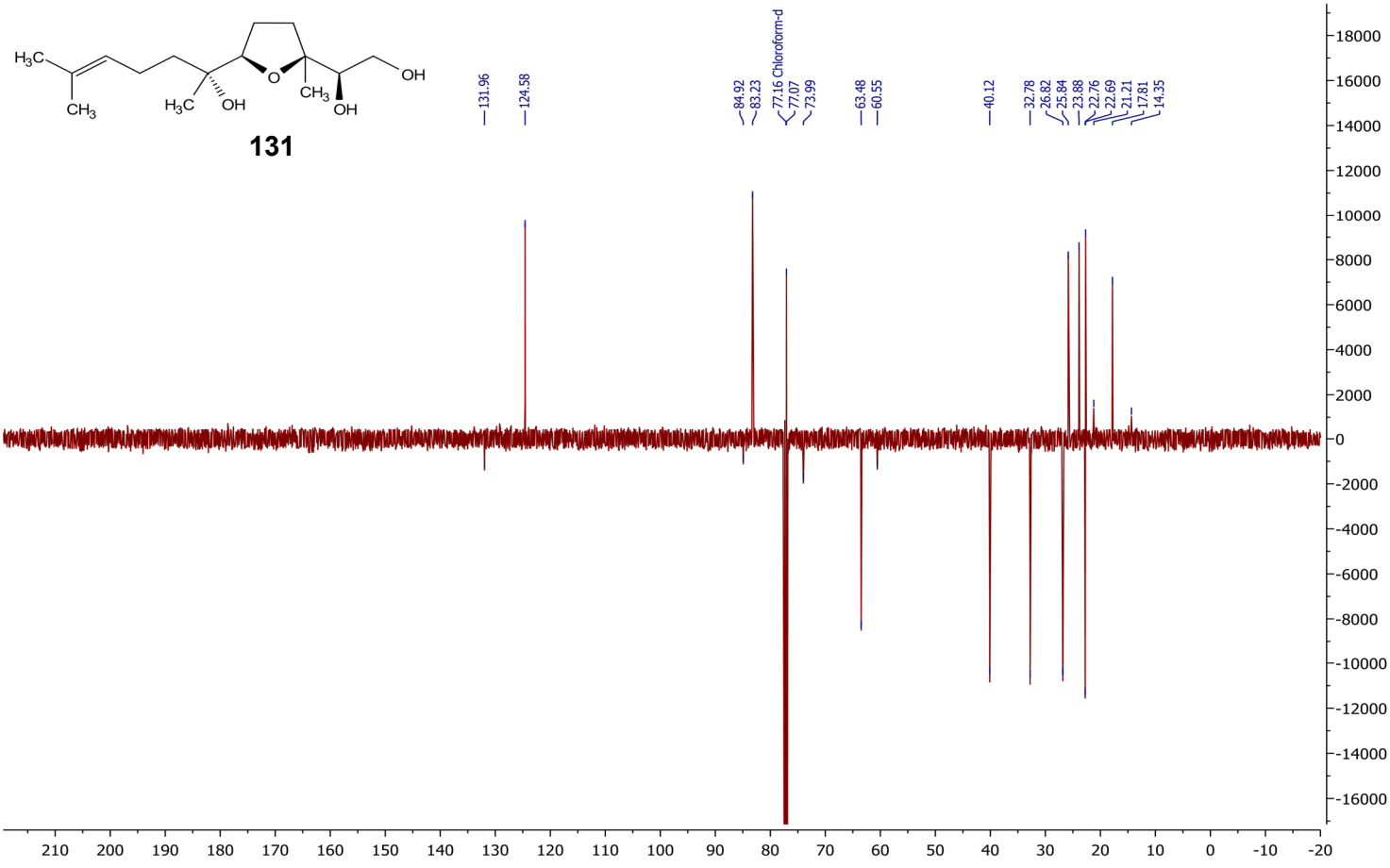
214


172.05
132.42
123.55
100.13
86.90
80.99
78.23
77.16 Chloroform-d
39.51
36.85
25.77
24.15
22.82
21.28
19.90
17.81

131

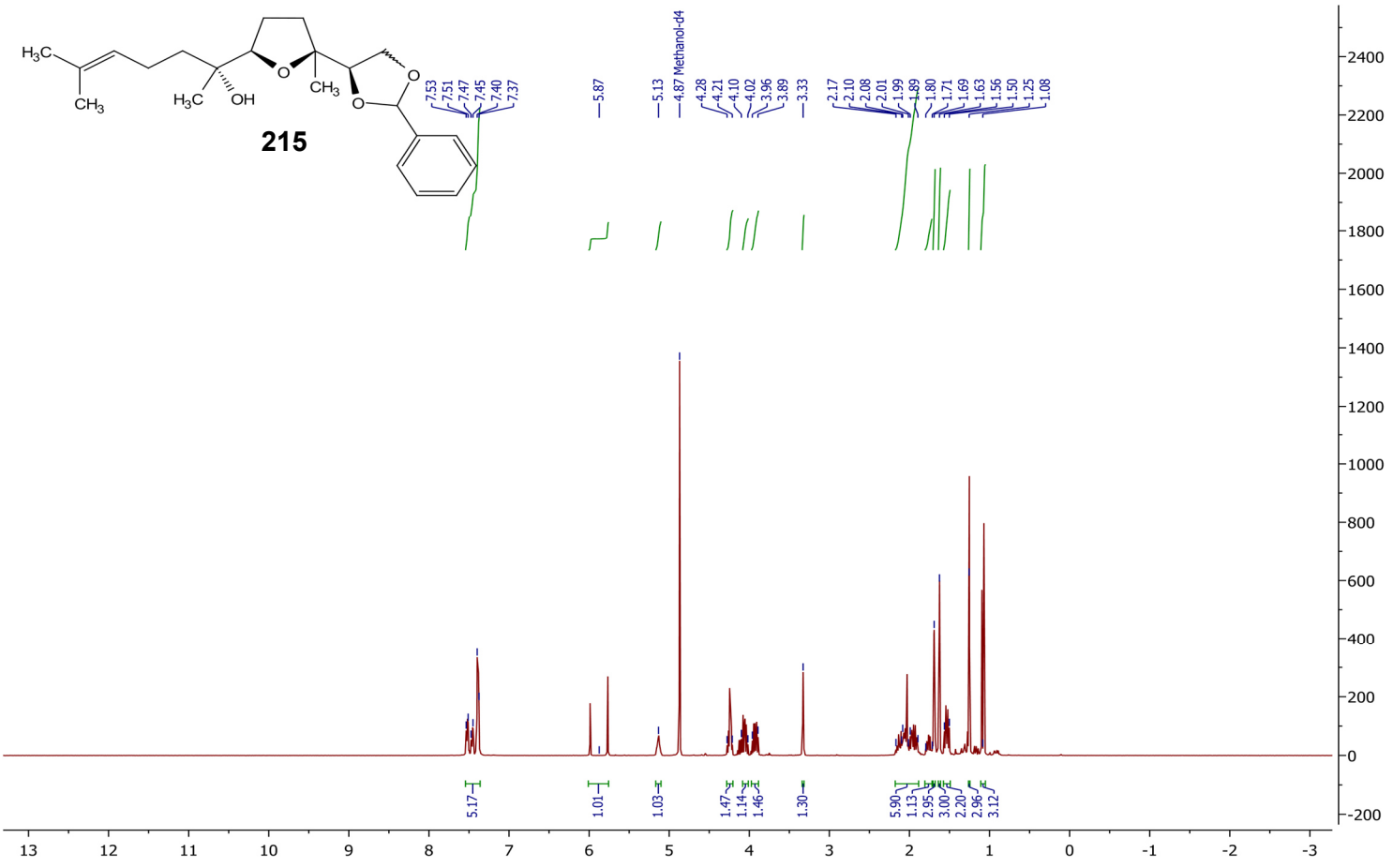

7.26 Chloroform-d
5.14
3.84
3.73
3.70
3.68
3.58
3.55
3.53
2.30
2.15
2.09
2.04
2.02
1.96
1.93
1.88
1.70
1.68
1.64
1.62
1.59
1.53
1.18
1.09
1.00
1.02
1.92
0.98
4.70
1.53
1.14
1.13
3.90
2.82
2.09
2.85
2.93

131


131.96
124.58
84.92
83.23
77.16 Chloroform-d
77.07
73.99
63.48
60.55
40.12
32.78
26.82
25.84
23.88
22.76
22.69
21.21
17.81
14.35

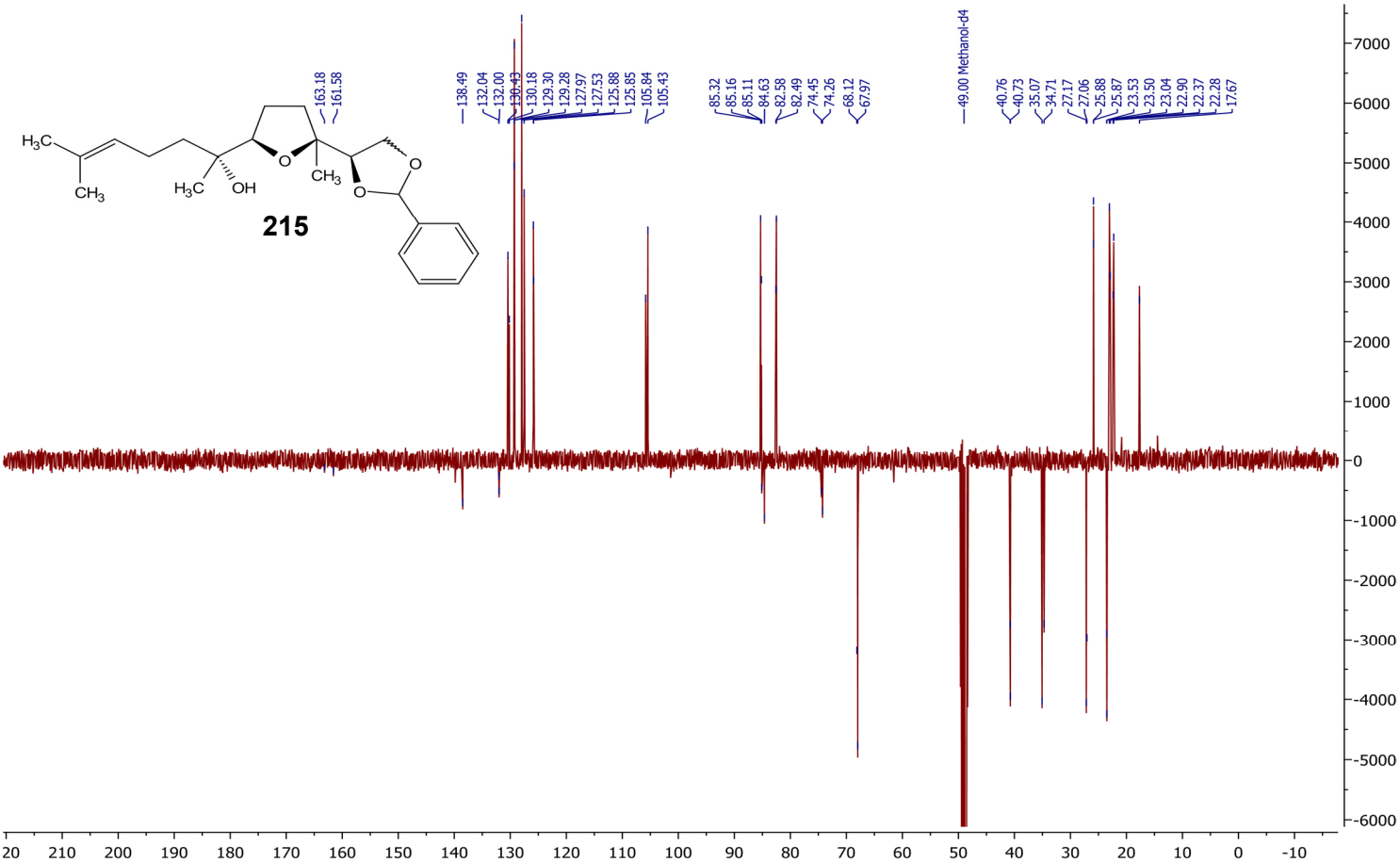
H3C
CH3
H3C
OH
O
CH3
O
O

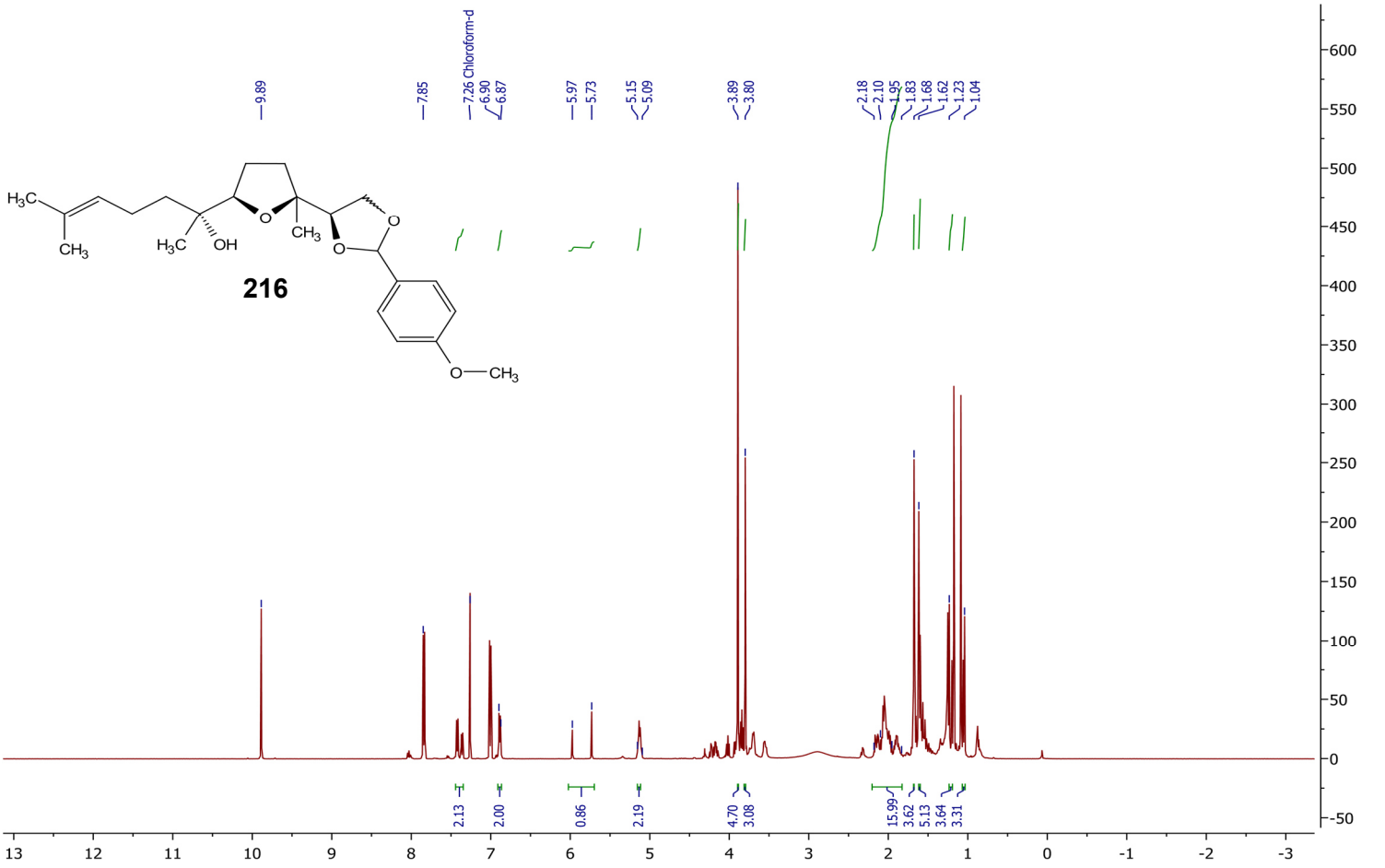
215

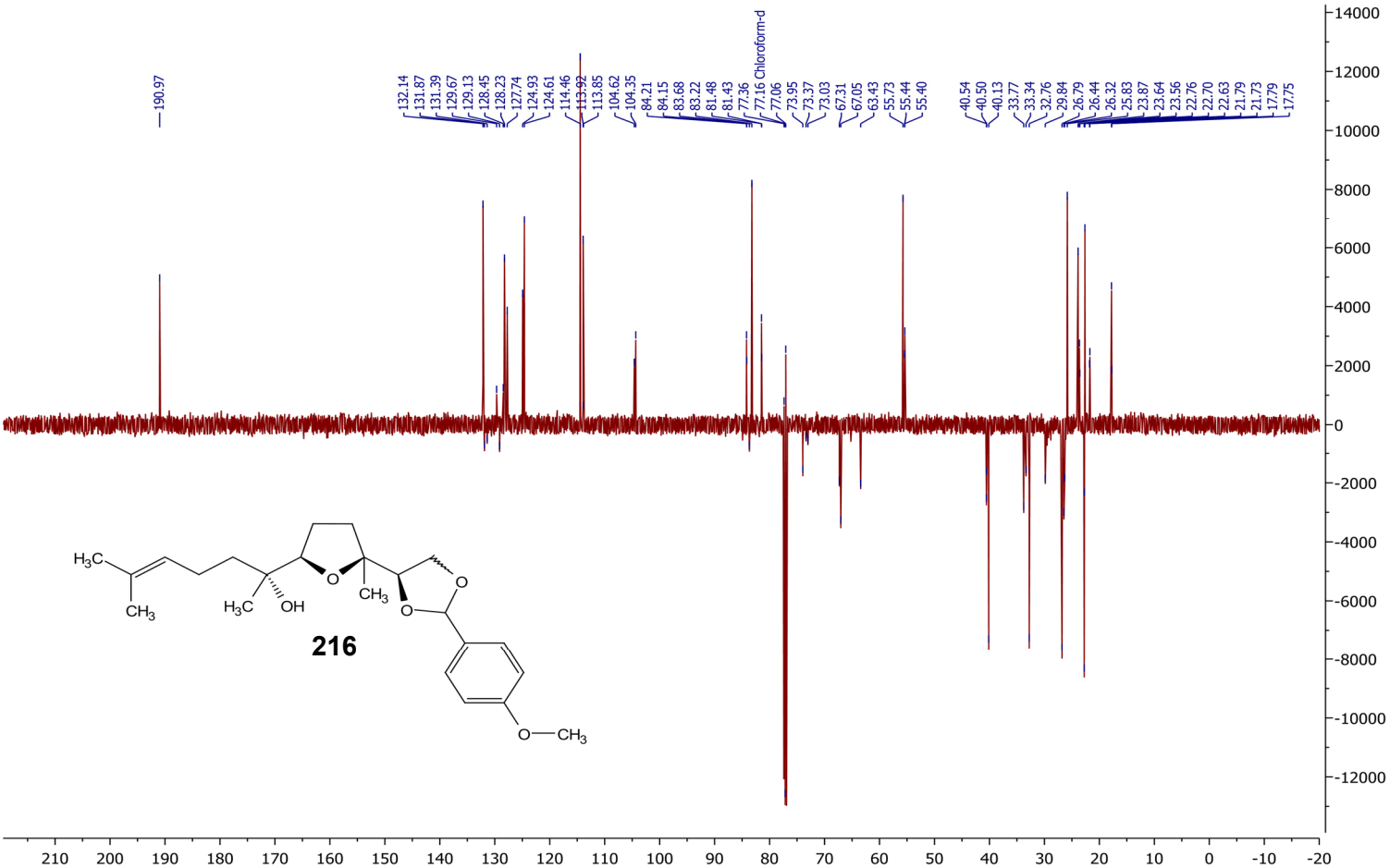

7.53
7.51
7.47
7.45
7.40
7.37
5.87
5.13
4.87 Methanol-d4
4.28
4.21
4.10
4.02
3.96
3.89
3.33
2.17
2.10
2.08
2.01
1.99
1.89
1.80
1.71
1.69
1.63
1.56
1.50
1.25
1.08
5.17
1.01
1.03
1.47
1.14
1.46
1.30
5.90
1.13
2.95
3.00
2.20
2.96
3.12

H3C
CH3
H3C
OH
O
CH3
O
O

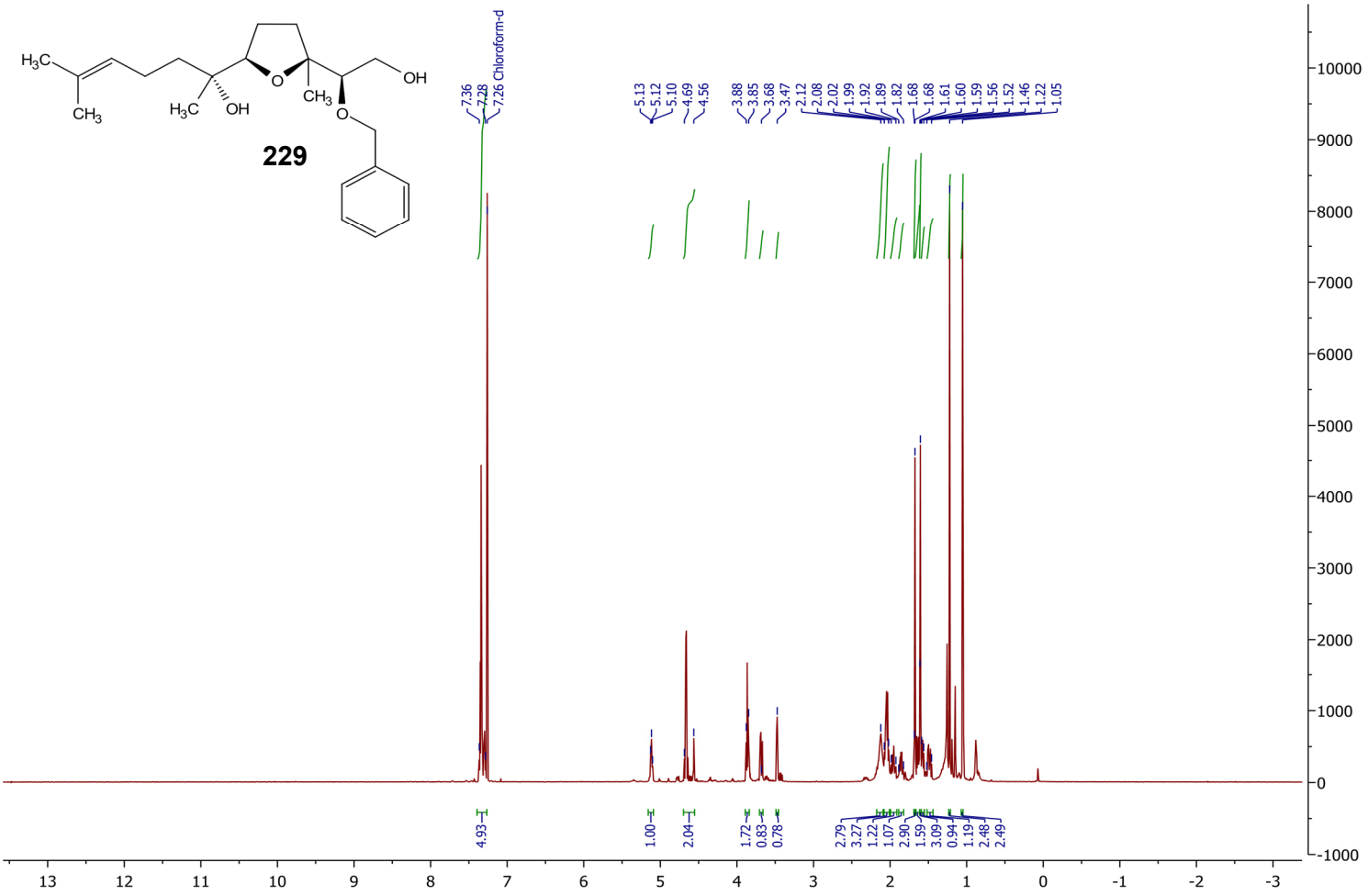
215


163.18
161.58
138.49
132.04
132.00
130.43
130.18
129.30
129.28
127.97
127.53
125.88
125.85
105.84
105.43
85.32
85.16
85.11
84.63
82.58
82.49
74.45
74.26
68.12
67.97
49.00 Methanol-d4
40.76
40.73
35.07
34.71
27.17
27.06
25.88
25.87
23.53
23.50
23.04
22.90
22.37
22.28
17.67

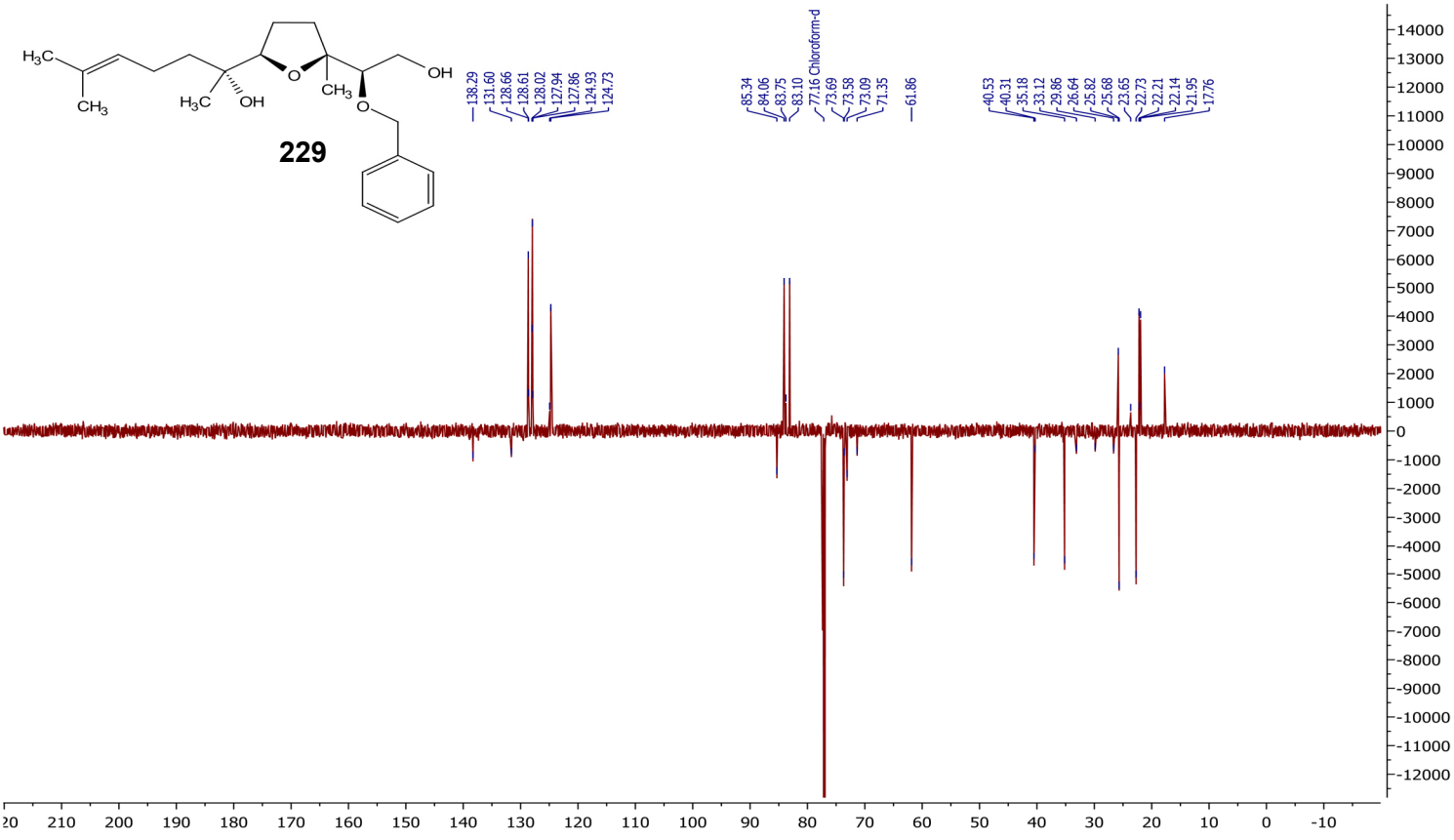

9.89
7.85
7.26 Chloroform-d
6.90
6.87
5.97
5.73
5.15
5.09
3.89
3.80
2.18
2.10
1.95
1.83
1.68
1.62
1.23
1.04
H3C
CH3
H3C
OH
O
CH3
O
O
O—CH3
216
2.13
2.00
0.86
2.19
4.70
3.08
15.99
3.62
5.13
3.64
3.31


190.97
132.14
131.87
131.39
129.67
129.13
128.45
128.23
127.74
124.93
124.61
114.46
113.92
113.85
104.62
104.35
84.21
84.15
83.68
83.22
81.48
81.43
77.36
77.16 Chloroform-d
77.06
73.95
73.37
73.03
67.31
67.05
63.43
55.73
55.44
55.40
40.54
40.50
40.13
33.77
33.34
32.76
29.84
26.79
26.44
26.32
25.83
23.87
23.64
23.56
22.76
22.70
22.63
21.79
21.73
17.79
17.75
H3C
CH3
H3C
OH
O
CH3
O
O
O—CH3
216

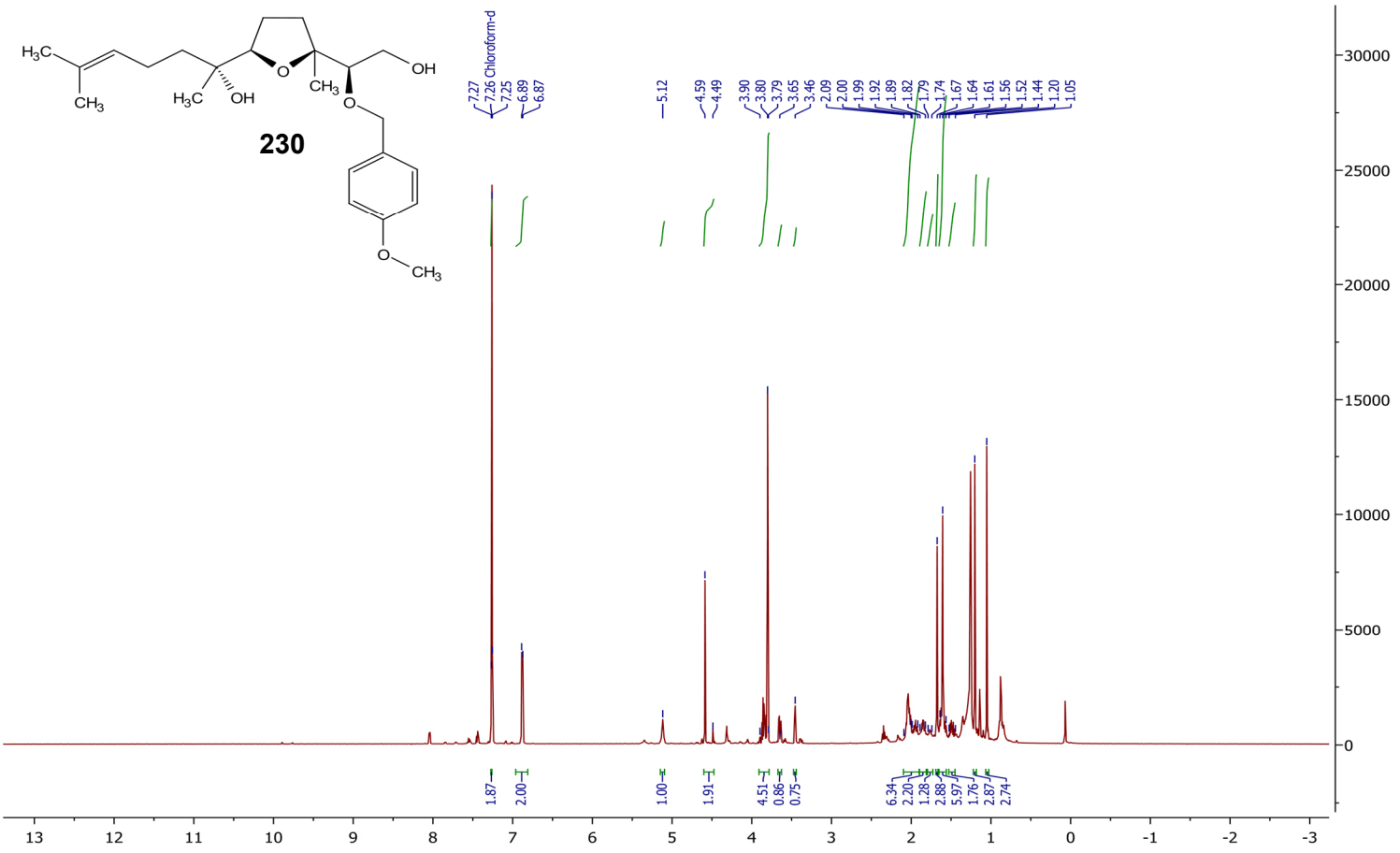
229


7.36
7.28
7.26 Chloroform-d
5.13
5.12
5.10
4.69
4.56
3.88
3.85
3.68
3.47
2.12
2.08
2.02
1.99
1.92
1.89
1.82
1.68
1.61
1.60
1.59
1.56
1.52
1.46
1.22
1.05
4.93
1.00
2.04
1.72
0.83
0.78
2.79
3.27
1.22
1.07
2.90
1.59
3.09
0.94
1.19
2.48
2.49

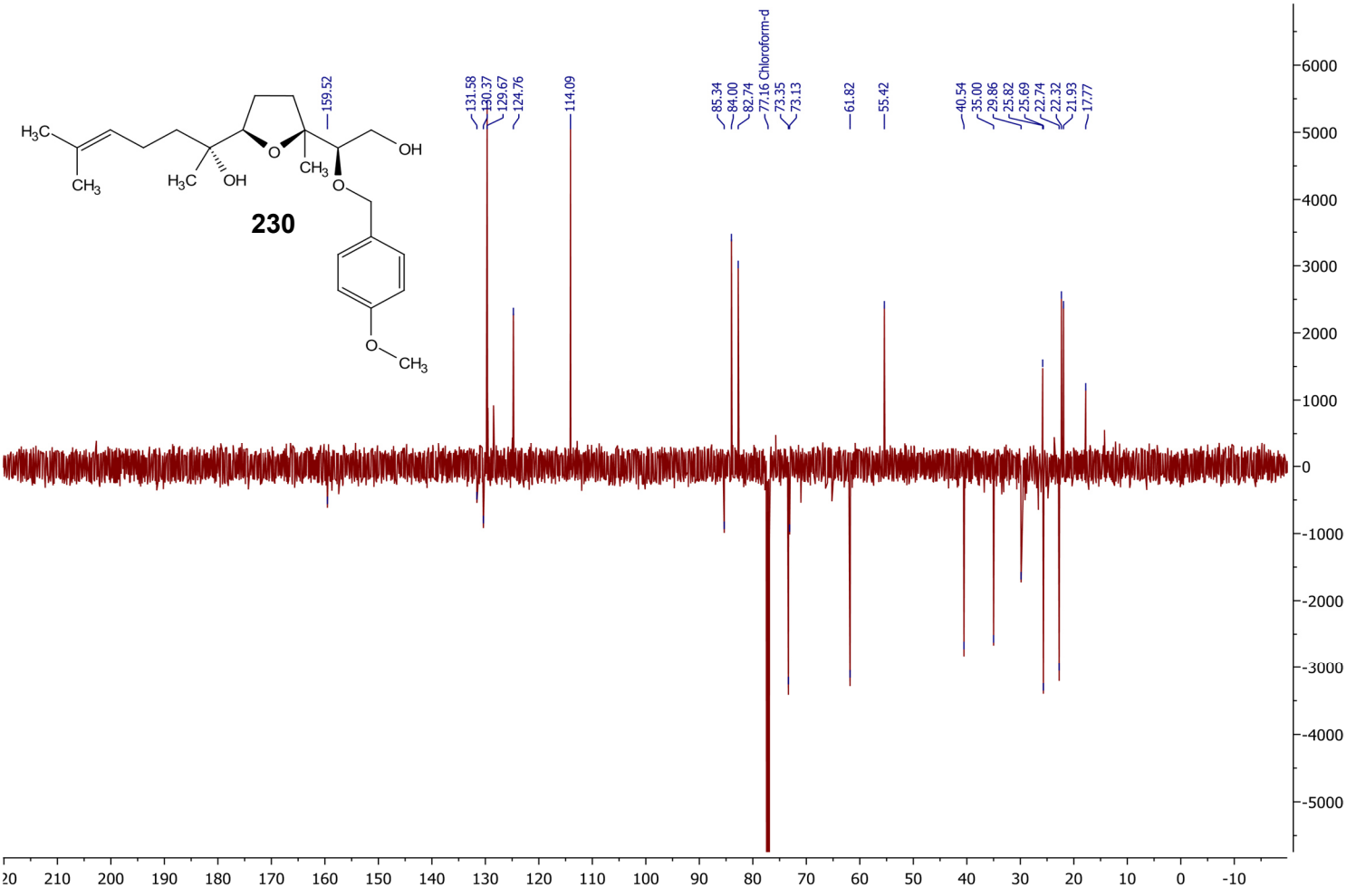
229


138.29
131.60
128.66
128.61
128.02
127.94
127.86
124.93
124.73
85.34
84.06
83.75
83.10
77.16 Chloroform-d
73.69
73.58
73.09
71.35
61.86
40.53
40.31
35.18
33.12
29.86
26.64
25.82
25.68
23.65
22.73
22.21
22.14
21.95
17.76

230

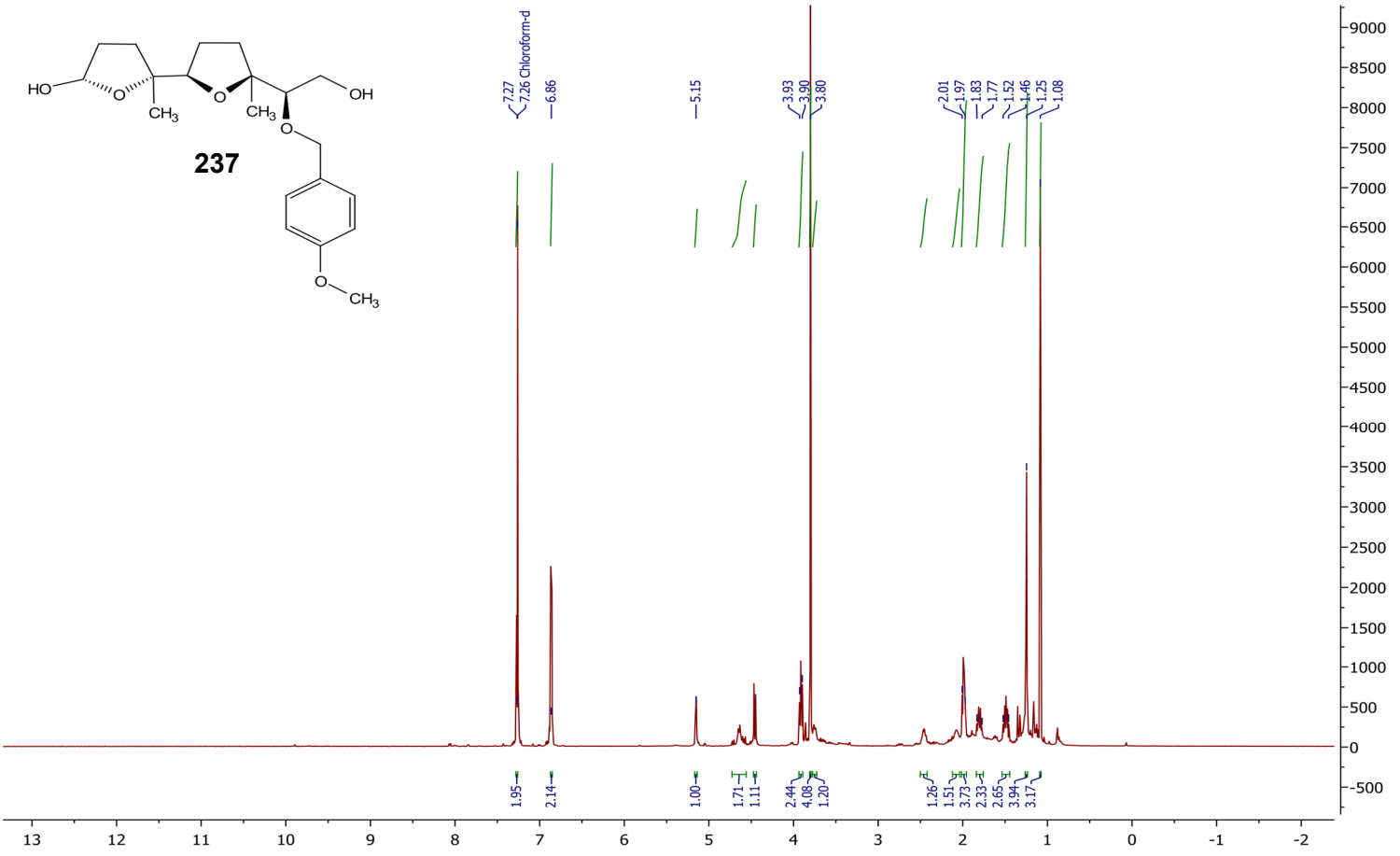

7.27
7.26 Chloroform-d
7.25
6.89
6.87
5.12
4.59
4.49
3.90
3.80
3.79
3.65
3.46
2.09
2.00
1.99
1.92
1.89
1.82
1.79
1.74
1.67
1.64
1.61
1.56
1.52
1.44
1.20
1.05
1.87
2.00
1.00
1.91
4.51
0.86
0.75
6.34
2.20
1.28
2.88
5.97
1.76
2.87
2.74

230


159.52
131.58
130.37
129.67
124.76
114.09
85.34
84.00
82.74
77.16 Chloroform-d
73.35
73.13
61.82
55.42
40.54
35.00
29.86
25.82
25.69
22.74
22.32
21.93
17.77

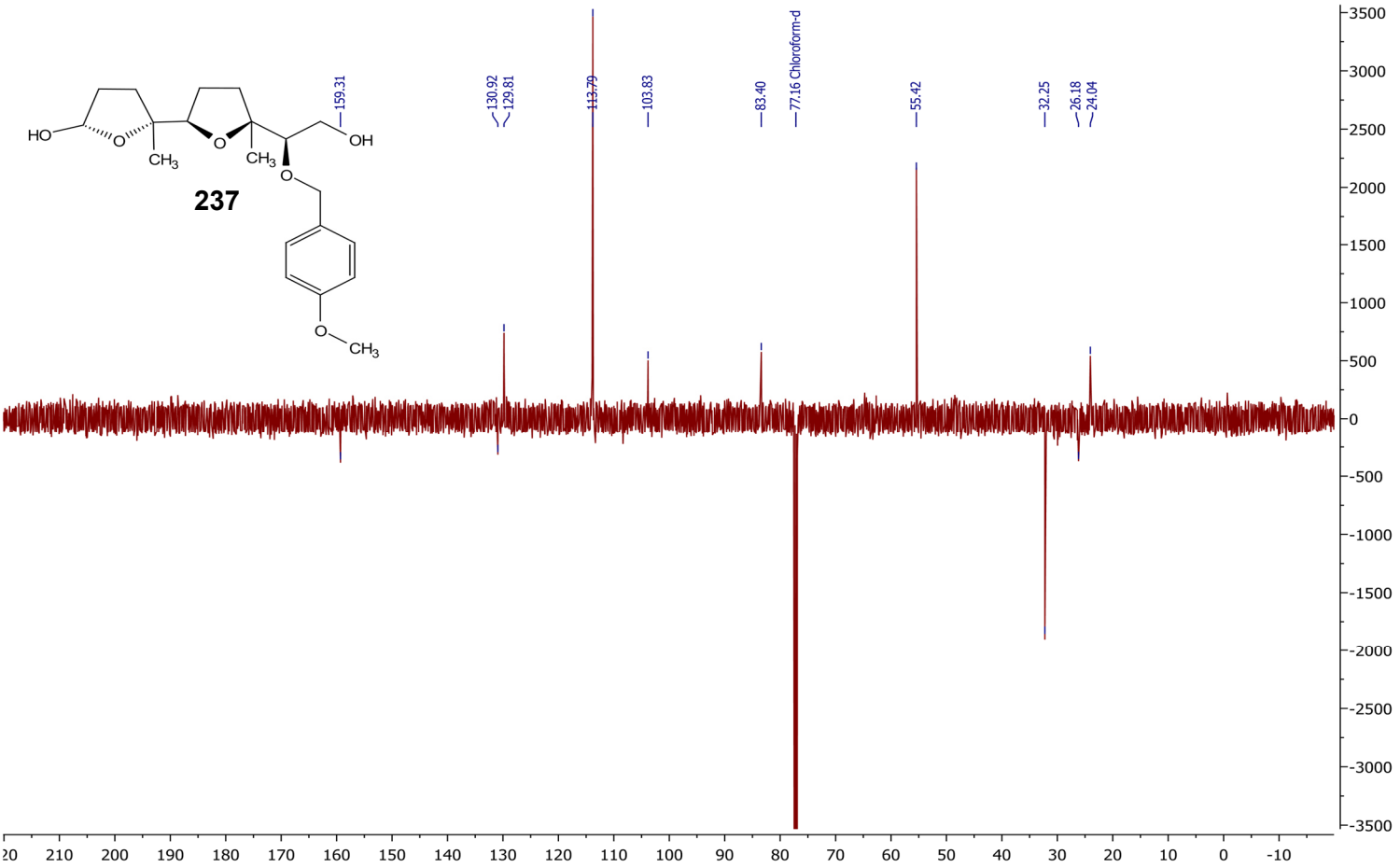
HO
OH
CH3
CH3
O
O
O
O
CH3

237

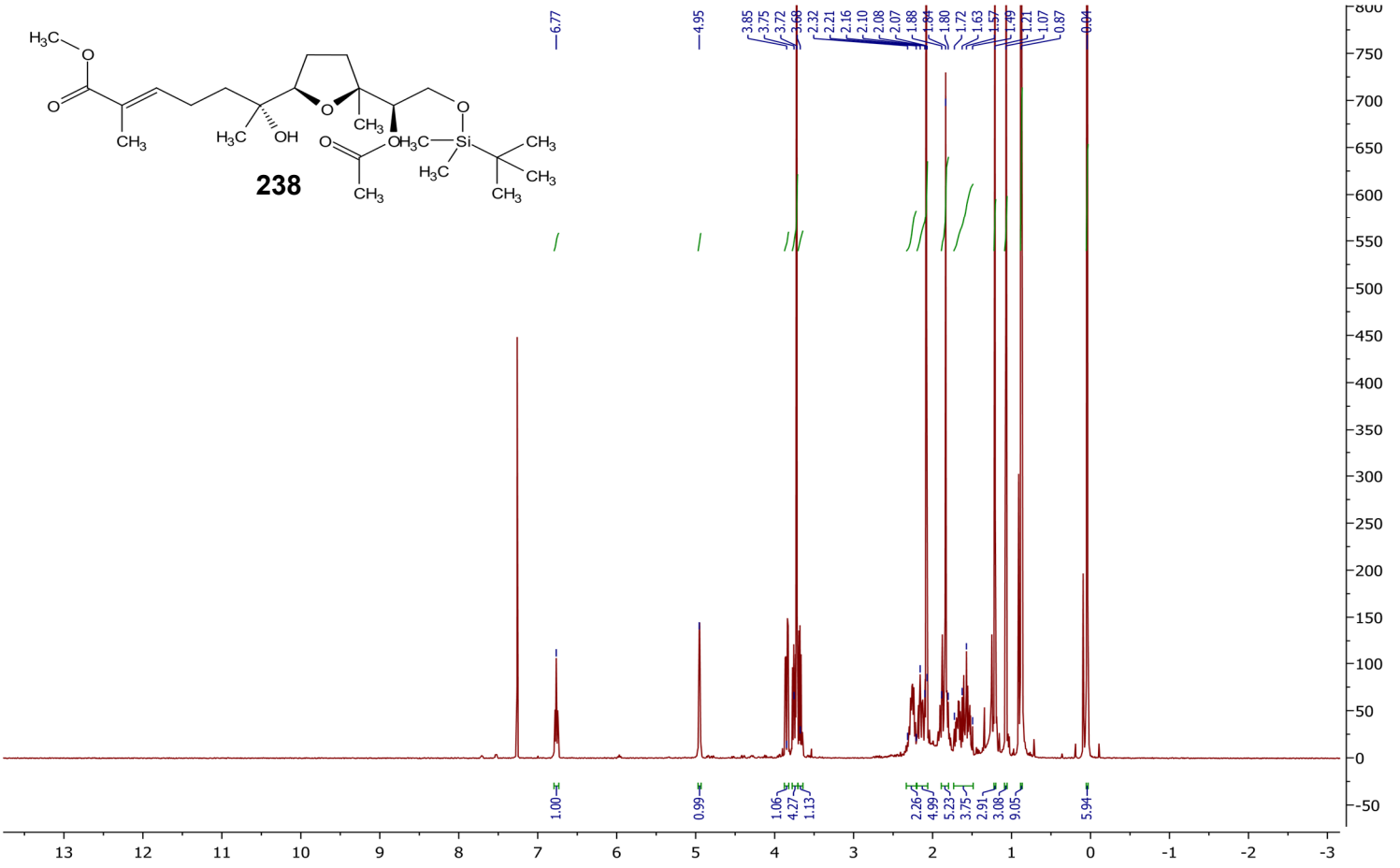

7.27
7.26 Chloroform-d
6.86
5.15
3.93
3.90
3.80
2.01
1.97
1.83
1.77
1.52
1.46
1.25
1.08
1.95
2.14
1.00
1.71
1.11
2.44
4.08
1.20
1.26
1.51
3.73
2.33
2.65
3.94
3.17

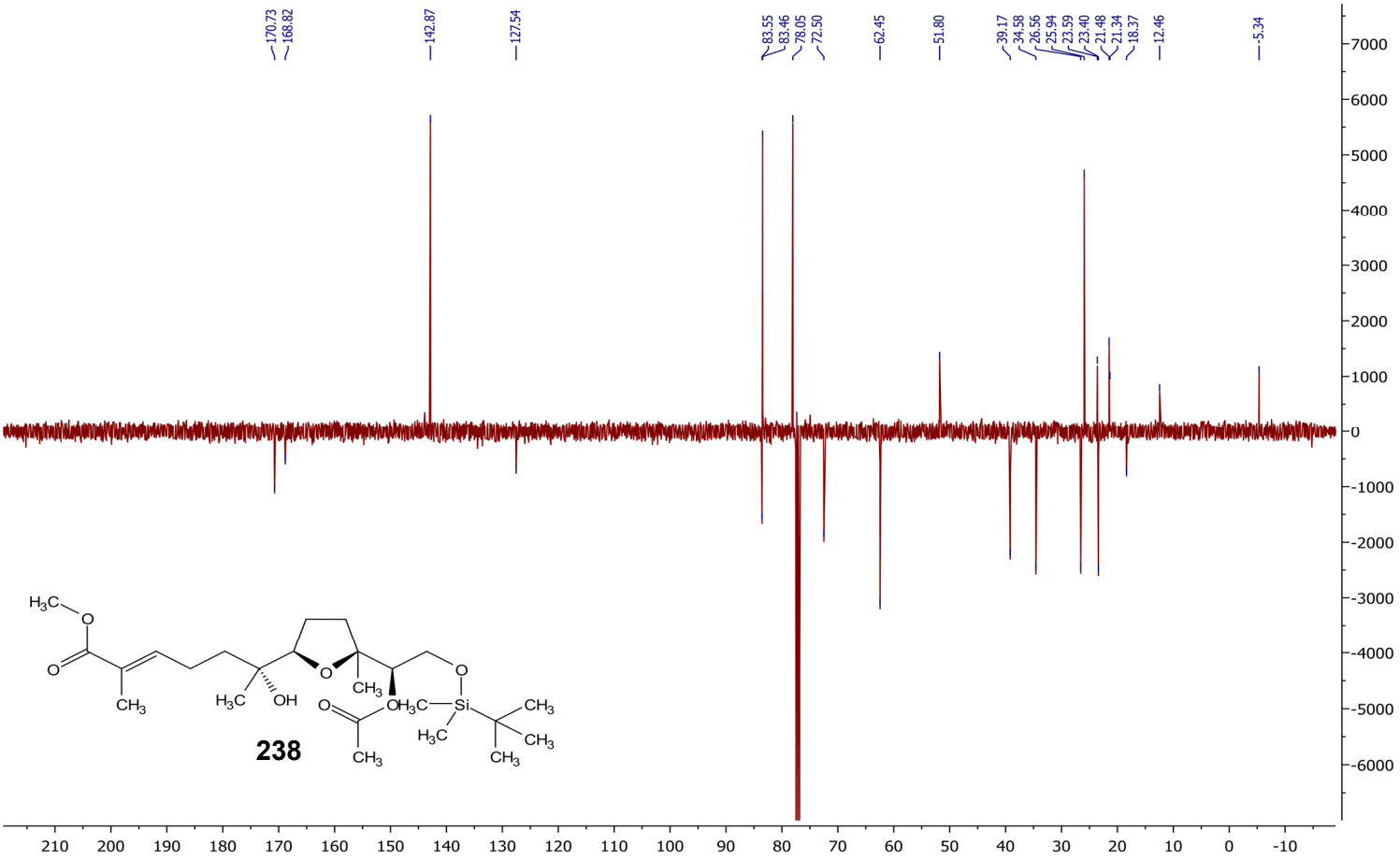
HO
OH
CH3
CH3
O
O
O
O
CH3

237


159.31
130.92
129.81
113.79
103.83
83.40
77.16 Chloroform-d
55.42
32.25
26.18
24.04

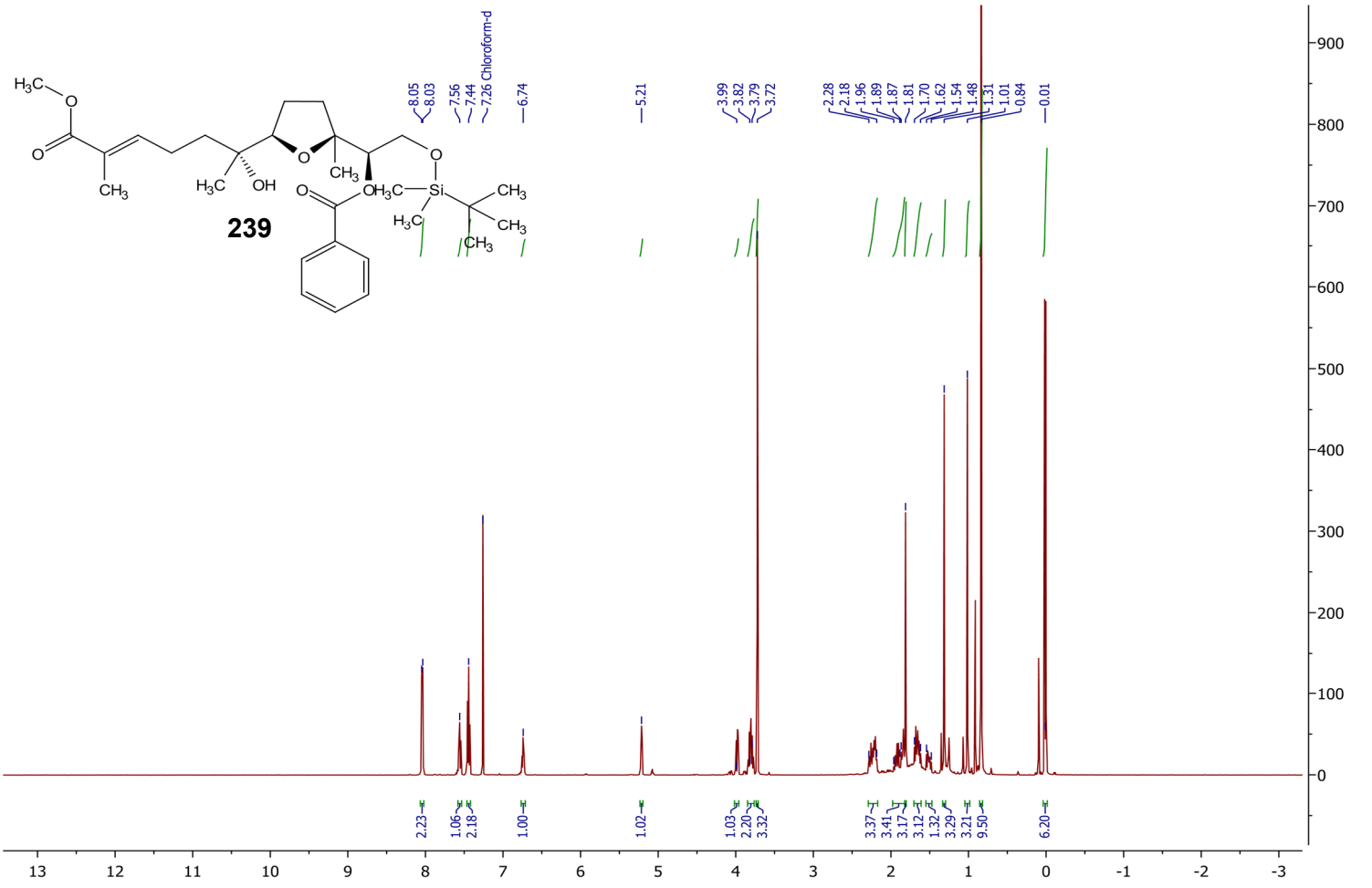
238


6.77
4.95
3.85
3.75
3.72
3.68
2.32
2.21
2.16
2.10
2.08
2.07
1.88
1.84
1.80
1.72
1.63
1.57
1.49
1.21
1.07
0.87
0.84
1.00
0.99
1.06
4.27
1.13
2.26
4.99
5.23
3.75
2.91
3.08
9.05
5.94

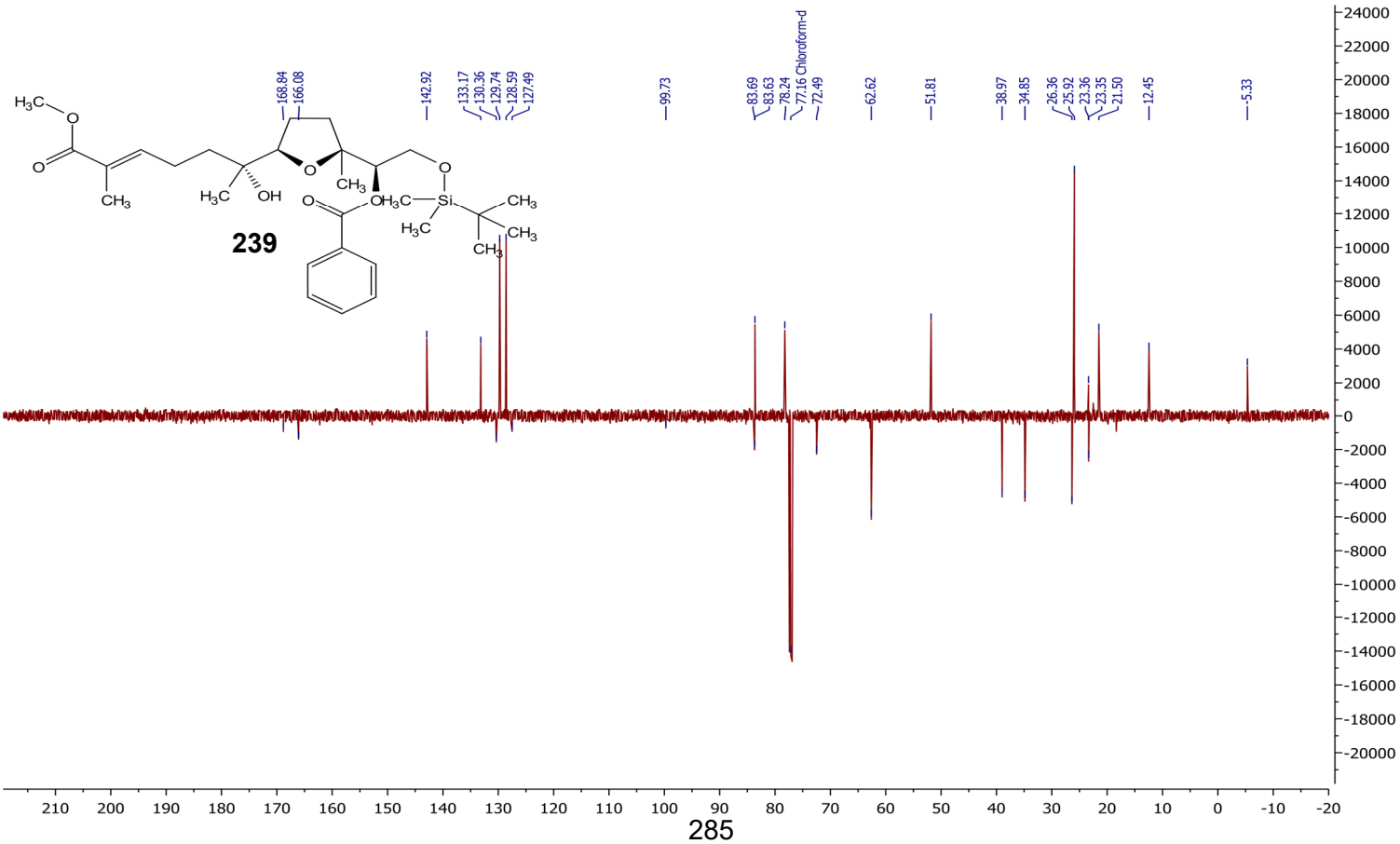

170.73
168.82
142.87
127.54
83.55
83.46
78.05
72.50
62.45
51.80
39.17
34.58
26.56
25.94
23.59
23.40
21.48
21.34
18.37
12.46
-5.34

238

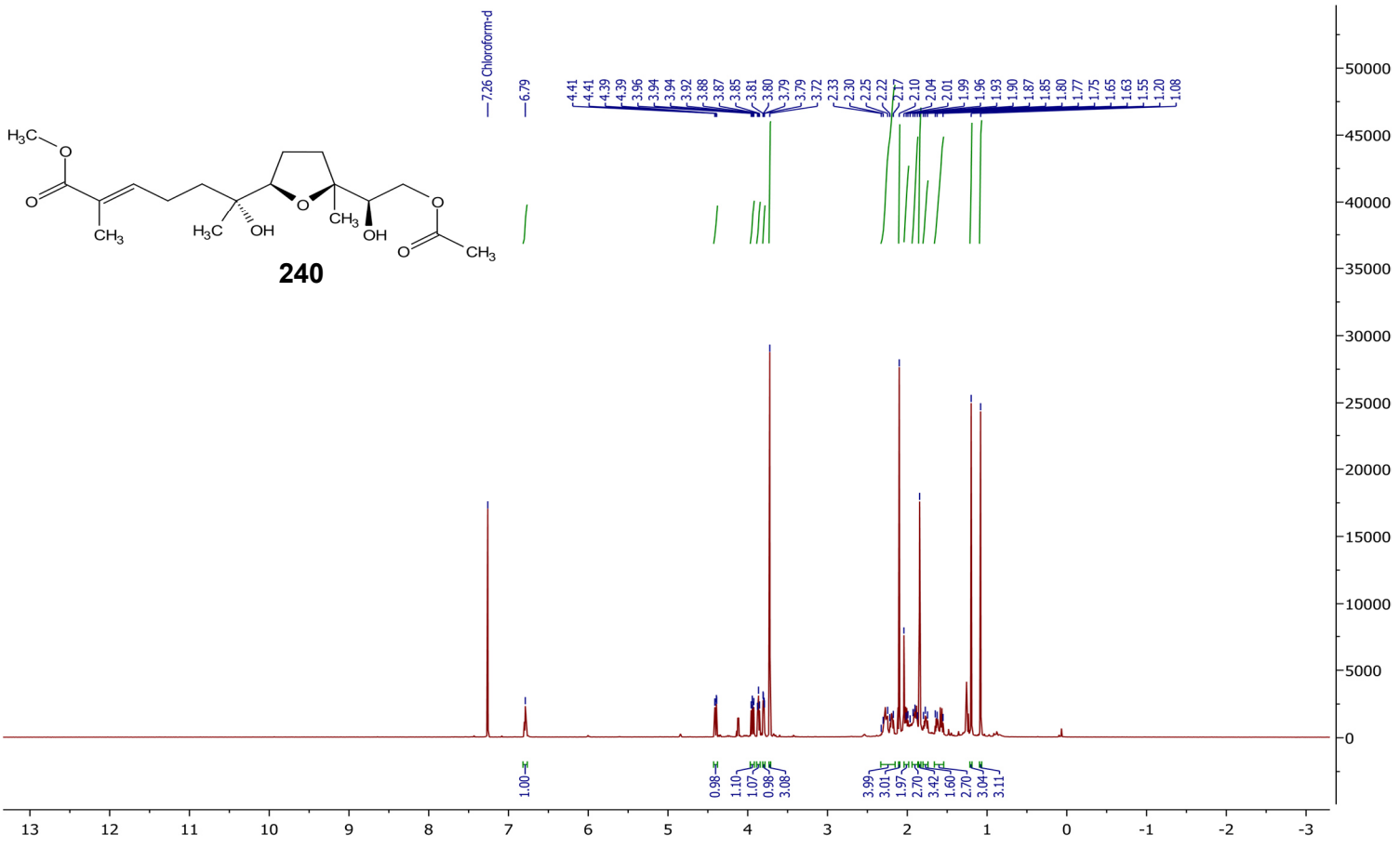
239


8.05
8.03
7.56
7.44
7.26 Chloroform-d
6.74
5.21
3.99
3.82
3.79
3.72
2.28
2.18
1.96
1.89
1.87
1.81
1.70
1.62
1.54
1.48
1.31
1.01
0.84
0.01
2.23
1.06
2.18
1.00
1.02
1.03
2.20
3.32
3.37
3.41
3.17
3.12
1.32
3.29
3.21
9.50
6.20

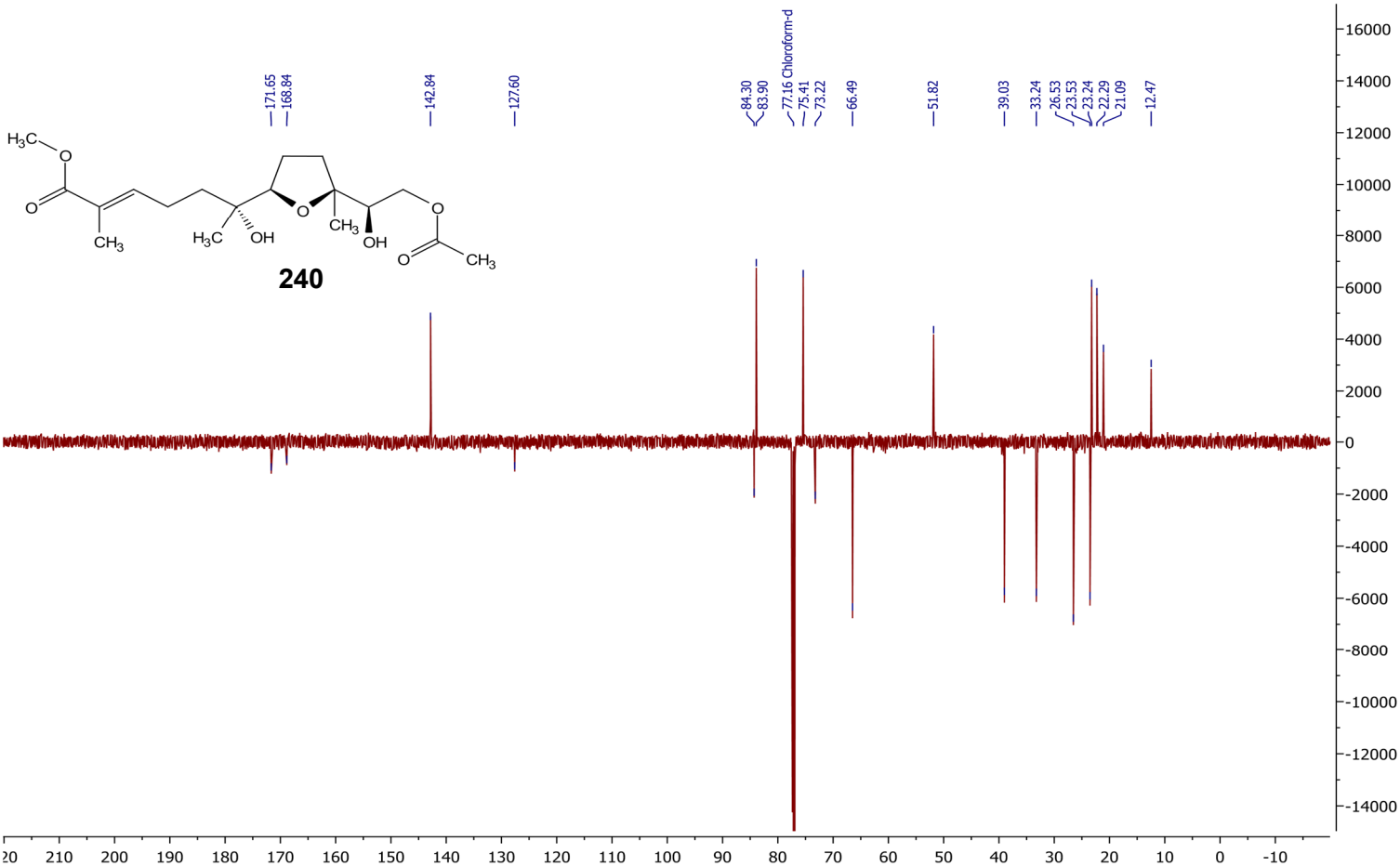
239

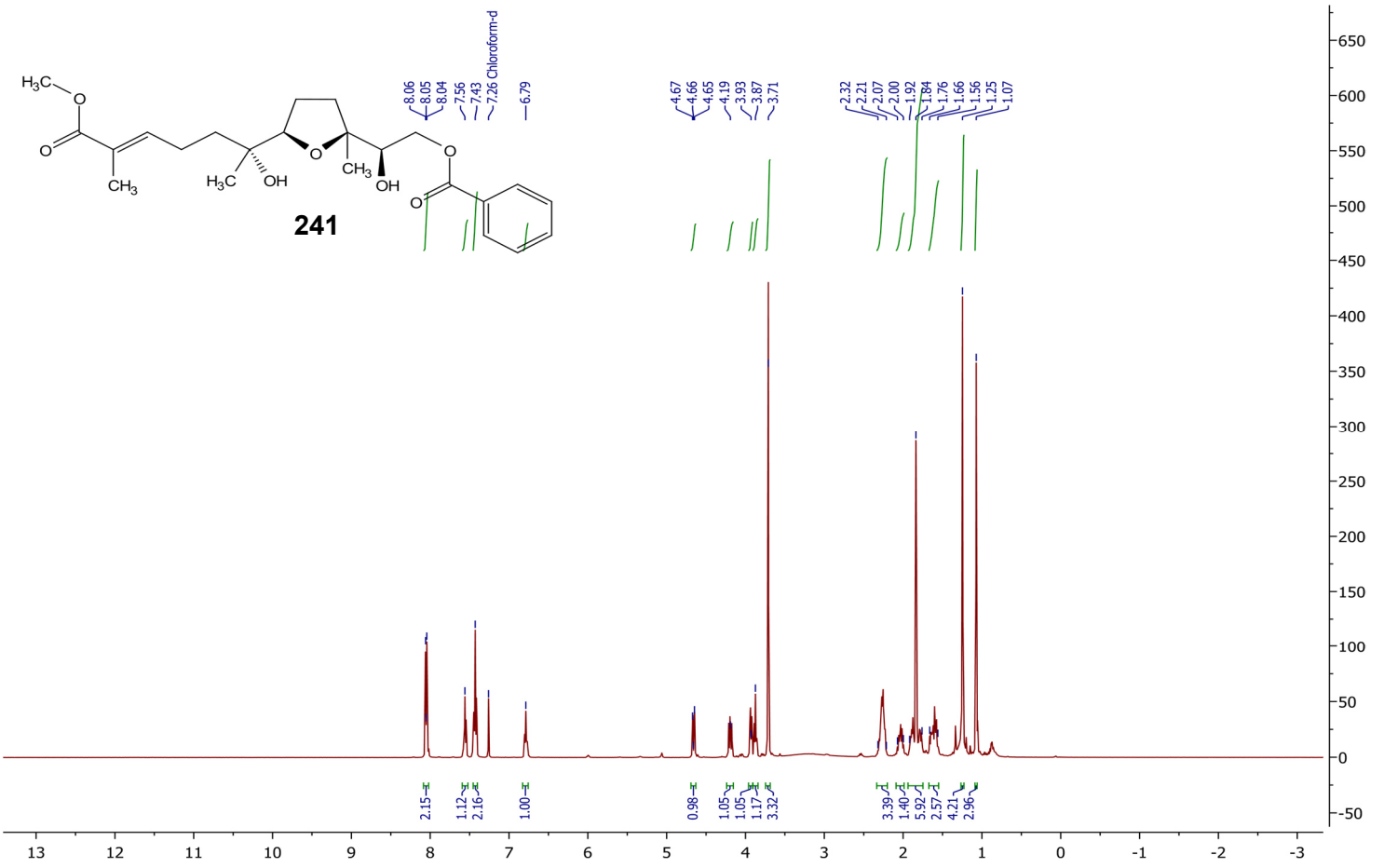

168.84
166.08
142.92
133.17
130.36
129.74
128.59
127.49
99.73
83.69
83.63
78.24
77.16 Chloroform-d
72.49
62.62
51.81
38.97
34.85
26.36
25.92
23.36
23.35
21.50
12.45
5.33

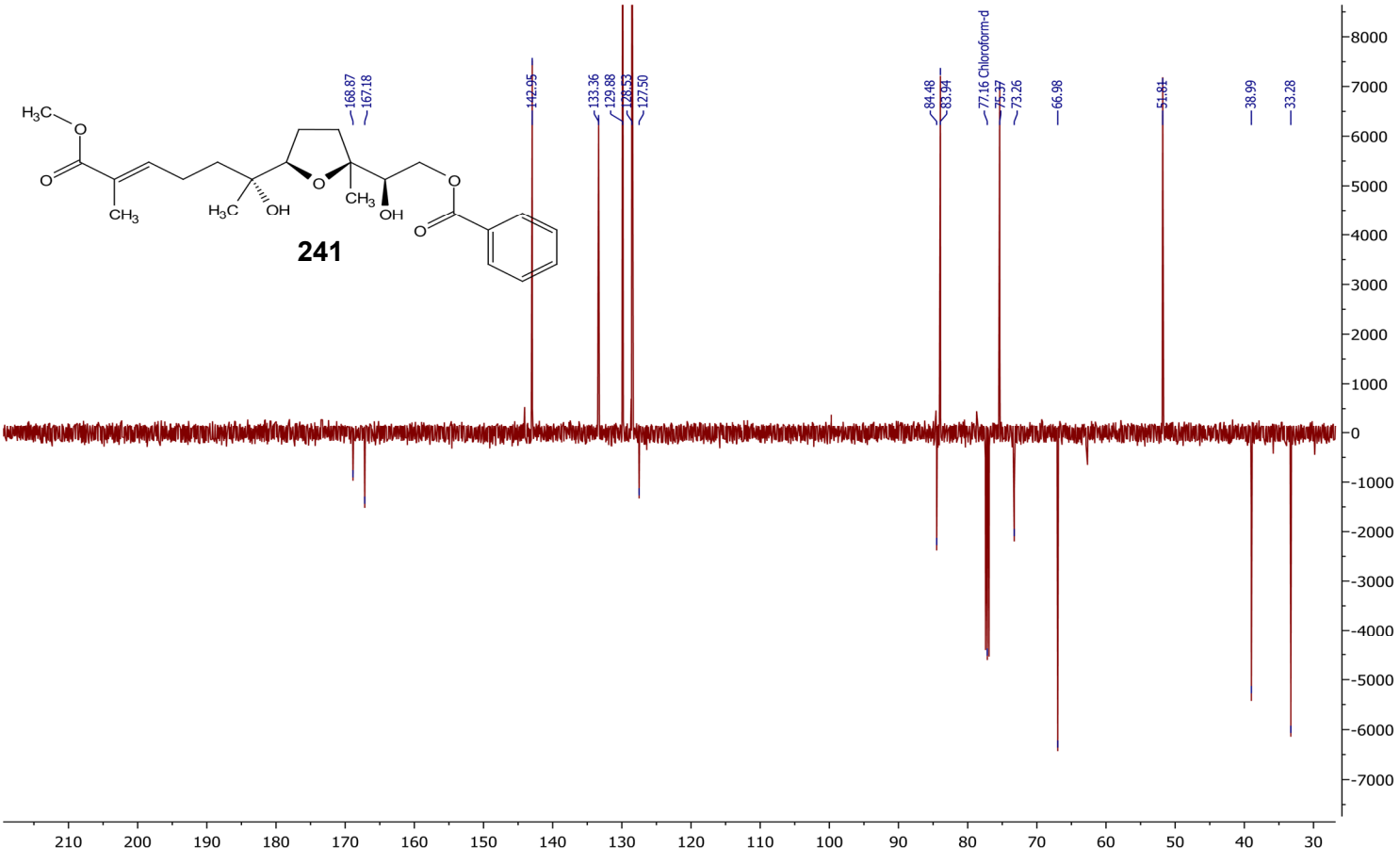
240


7.26 Chloroform-d
6.79
4.41
4.41
4.39
4.39
3.96
3.94
3.94
3.92
3.88
3.87
3.85
3.81
3.80
3.79
3.79
3.72
2.33
2.30
2.25
2.22
2.17
2.10
2.04
2.01
1.99
1.96
1.93
1.90
1.87
1.85
1.80
1.77
1.75
1.65
1.63
1.55
1.20
1.08
1.00
0.98
1.10
1.07
0.98
3.08
3.99
3.01
1.97
2.70
3.42
1.60
2.70
3.04
3.11

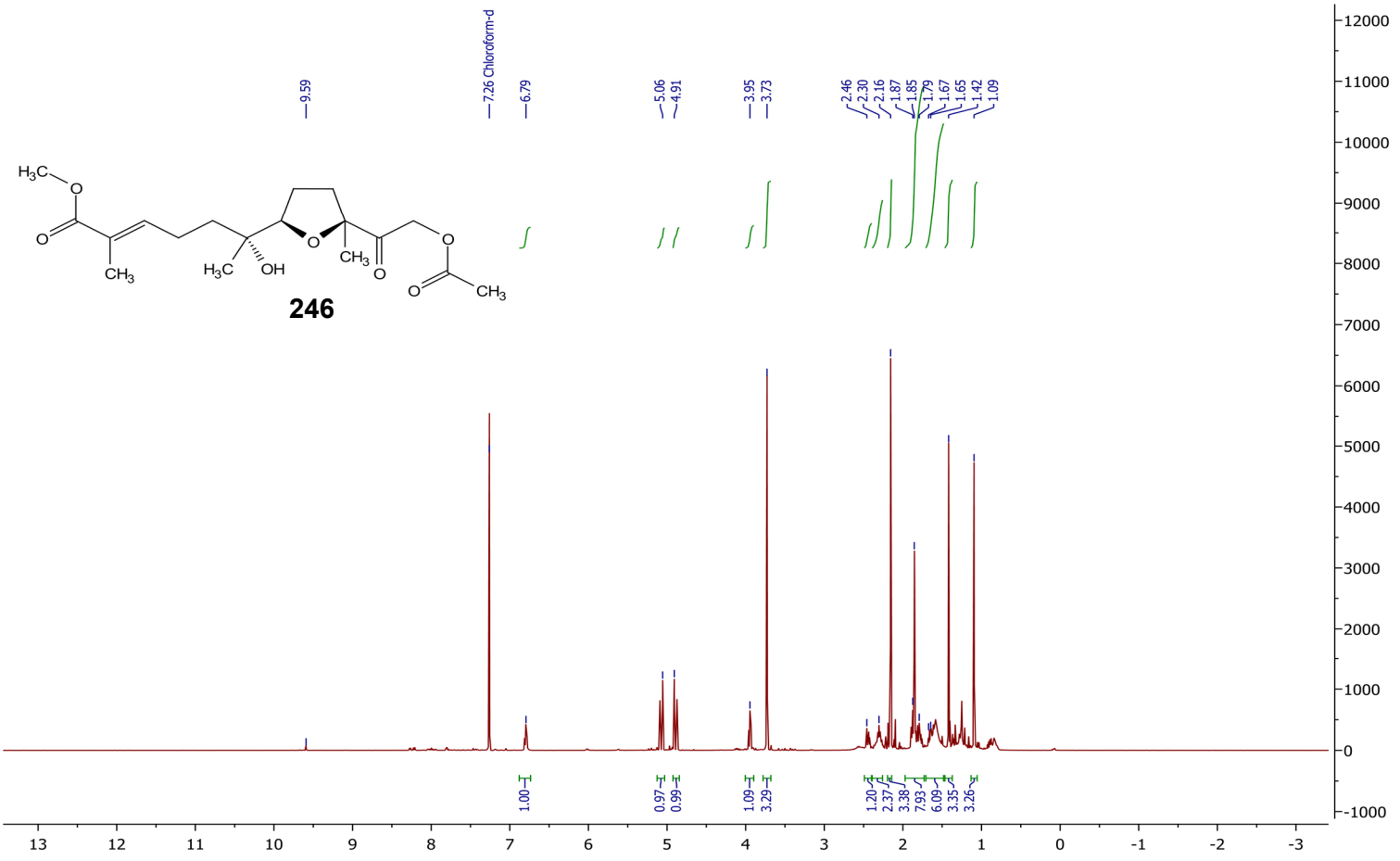
240


171.65
168.84
142.84
127.60
84.30
83.90
77.16 Chloroform-d
75.41
73.22
66.49
51.82
39.03
33.24
26.53
23.53
23.24
22.29
21.09
12.47

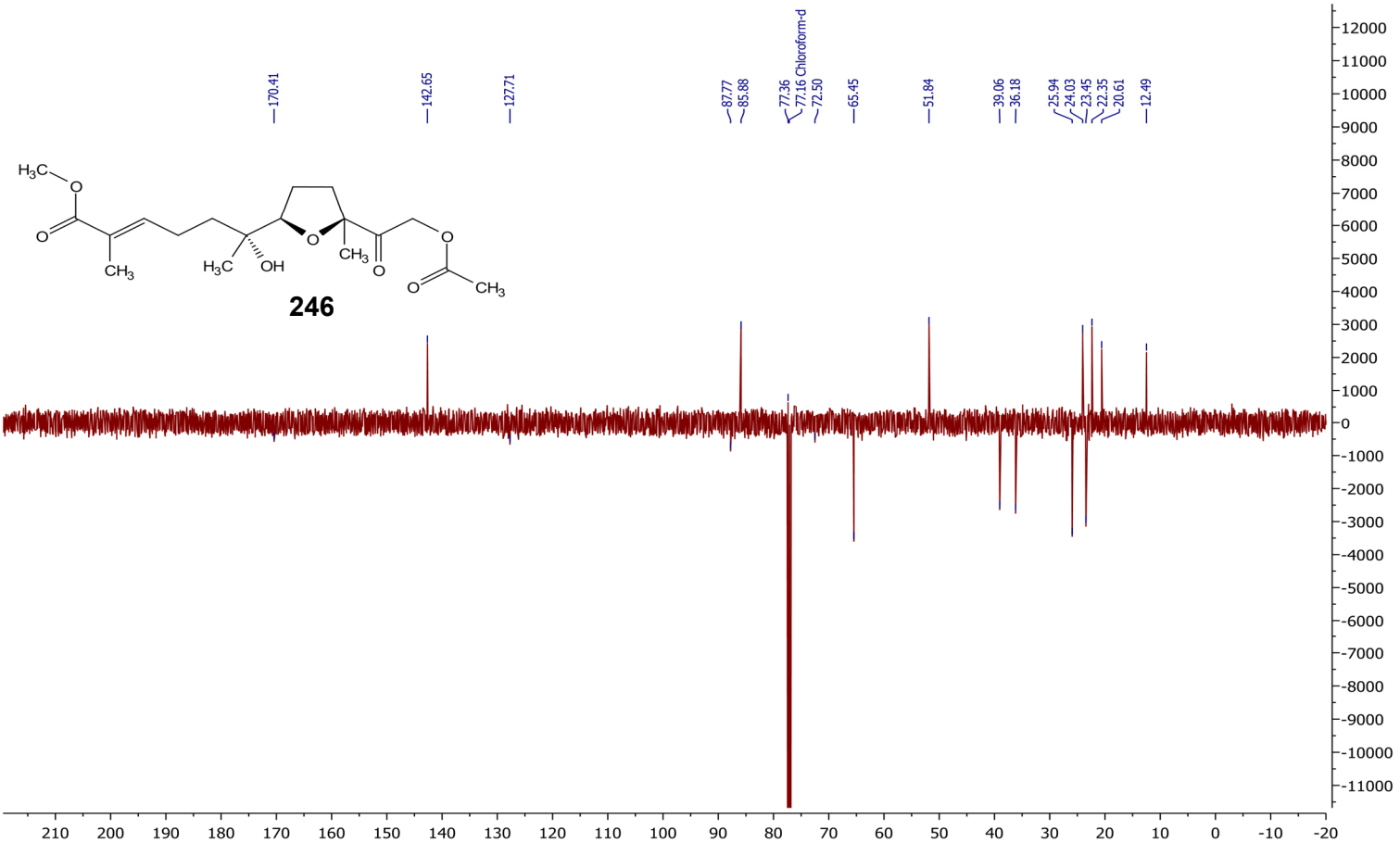

241
8.06
8.05
8.04
7.56
7.43
7.26 Chloroform-d
6.79
4.67
4.66
4.65
4.19
3.93
3.87
3.71
2.32
2.21
2.07
2.00
1.92
1.84
1.76
1.66
1.56
1.25
1.07
2.15
1.12
2.16
1.00
0.98
1.05
1.05
1.17
3.32
3.39
1.40
5.92
2.57
4.21
2.96

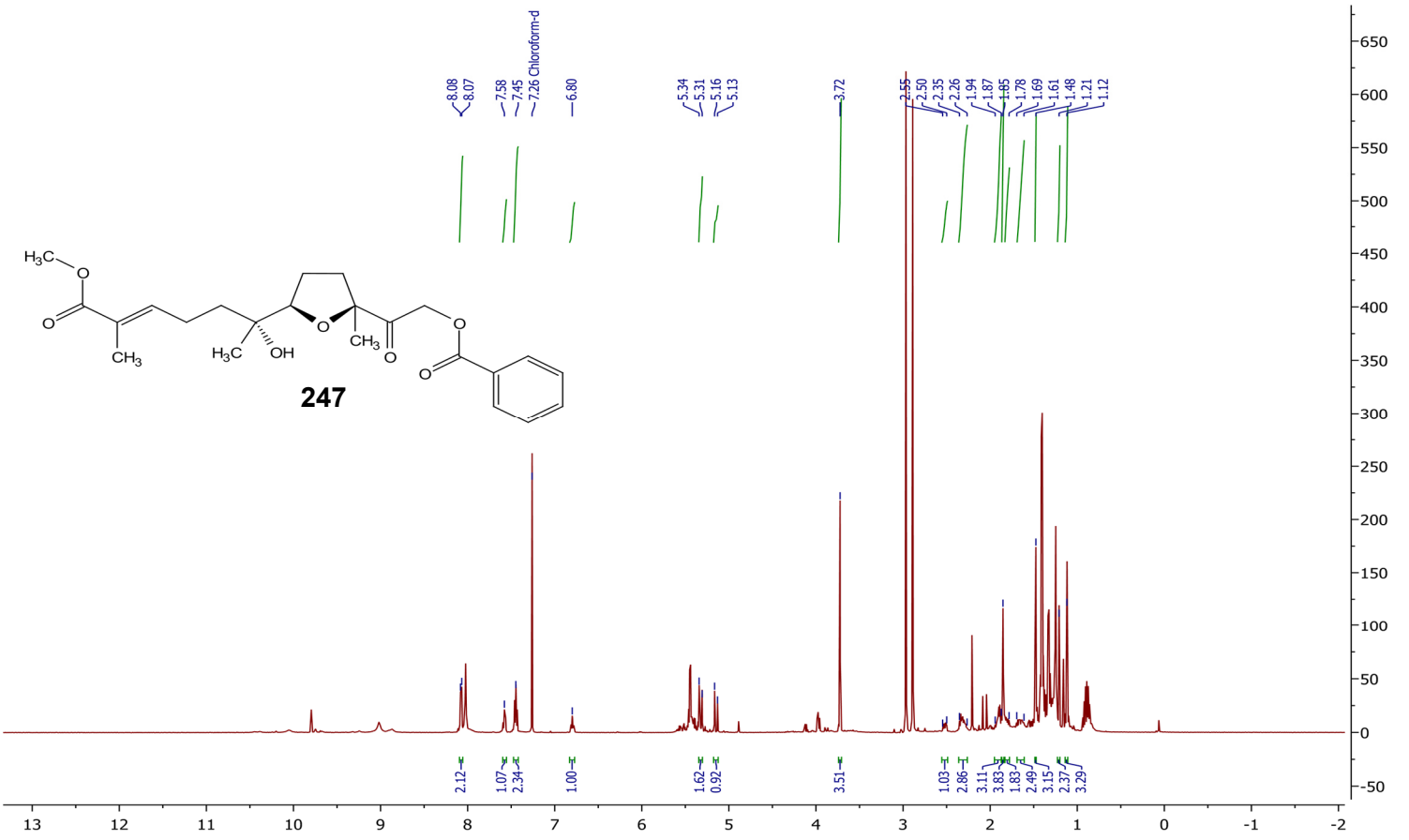

241
168.87
167.18
142.95
133.36
129.88
128.53
127.50
84.48
83.94
77.16 Chloroform-d
75.37
73.26
66.98
51.81
38.99
33.28

246

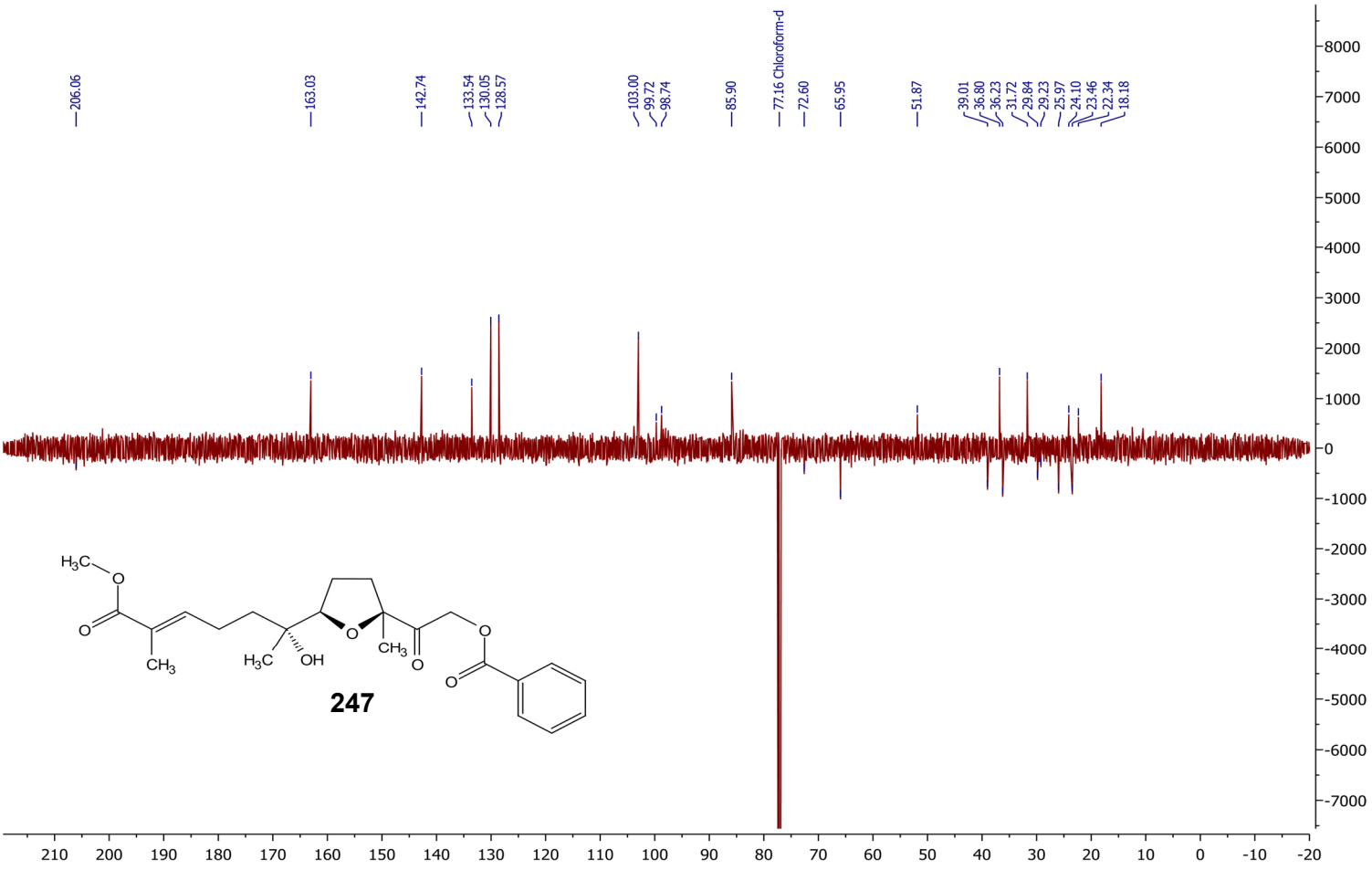

9.59
7.26 Chloroform-d
6.79
5.06
4.91
3.95
3.73
2.46
2.30
2.16
1.87
1.85
1.79
1.67
1.65
1.42
1.09
1.00
0.97
0.99
1.09
3.29
1.20
2.37
3.38
7.93
6.09
3.35
3.26

246


170.41
142.65
127.71
87.77
85.88
77.36
77.16 Chloroform-d
72.50
65.45
51.84
39.06
36.18
25.94
24.03
23.45
22.35
20.61
12.49

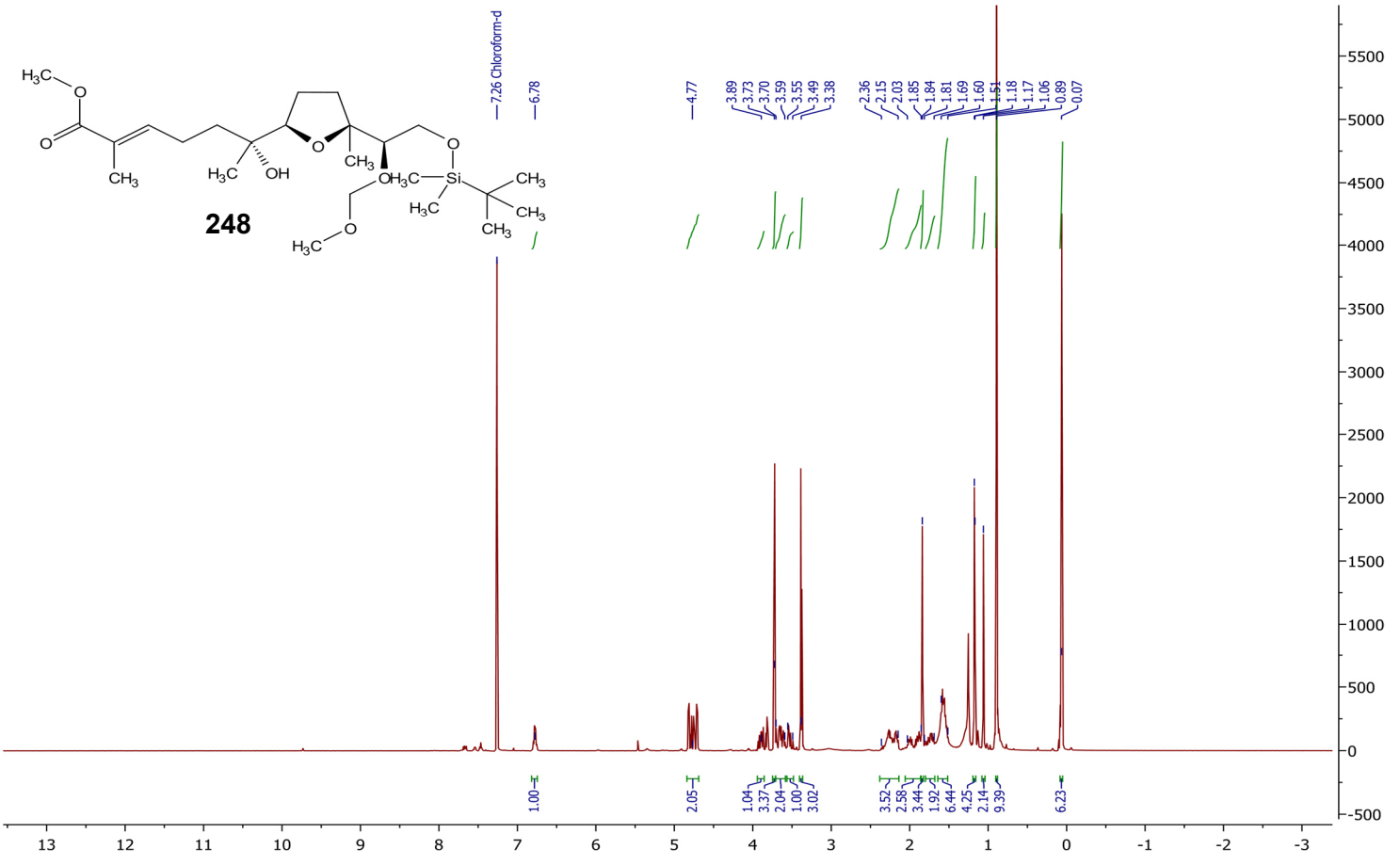

8.08
8.07
7.58
7.45
7.26 Chloroform-d
6.80
5.34
5.31
5.16
5.13
3.72
2.55
2.50
2.35
2.26
1.94
1.87
1.85
1.78
1.69
1.61
1.48
1.21
1.12
2.12
1.07
2.34
1.00
1.62
0.92
3.51
1.03
2.86
3.11
3.83
1.83
2.49
3.15
2.37
3.29

247

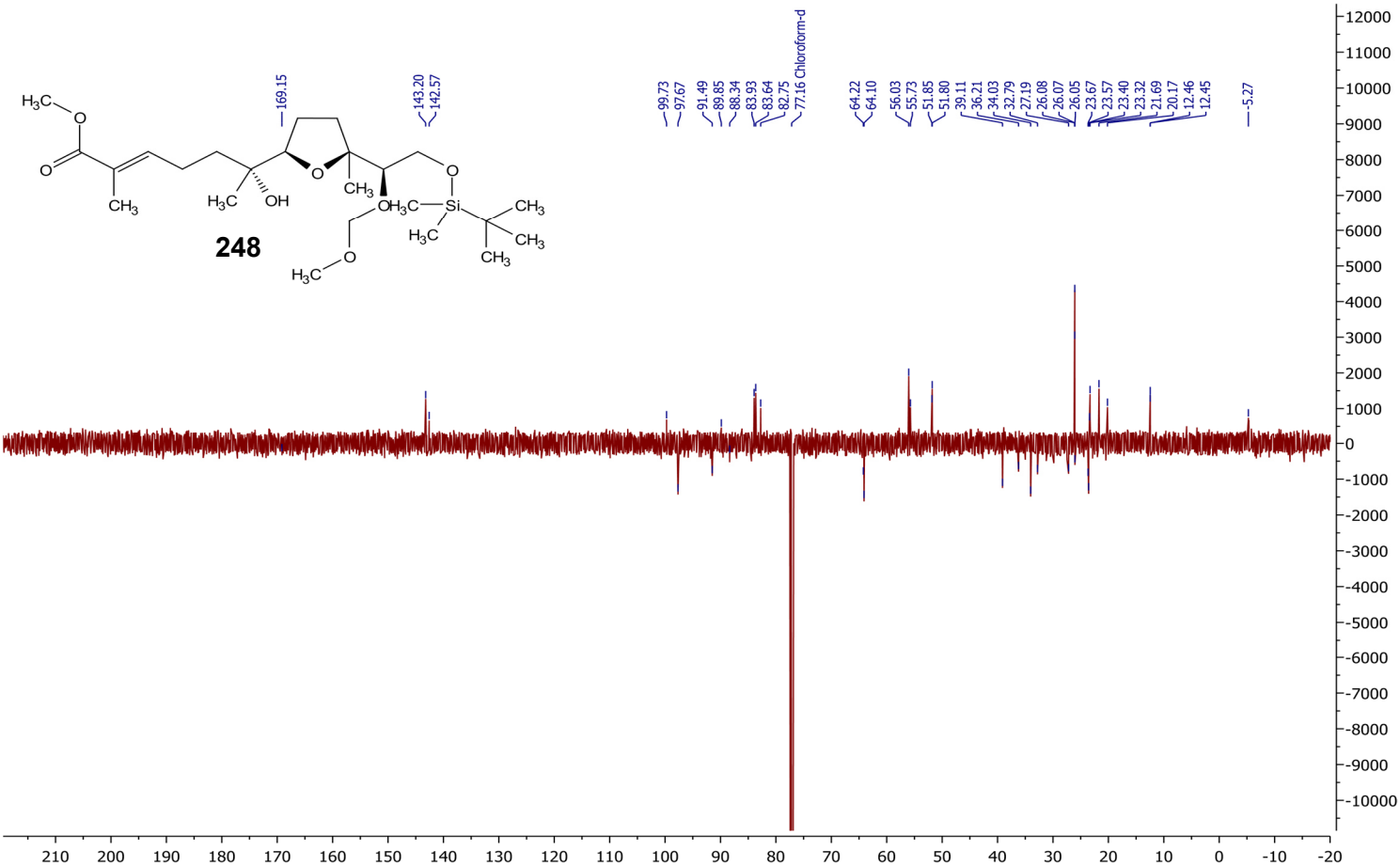

206.06
163.03
142.74
133.54
130.05
128.57
103.00
99.72
98.74
85.90
77.16 Chloroform-d
72.60
65.95
51.87
39.01
36.80
36.23
31.72
29.84
29.23
25.97
24.10
23.46
22.34
18.18

247

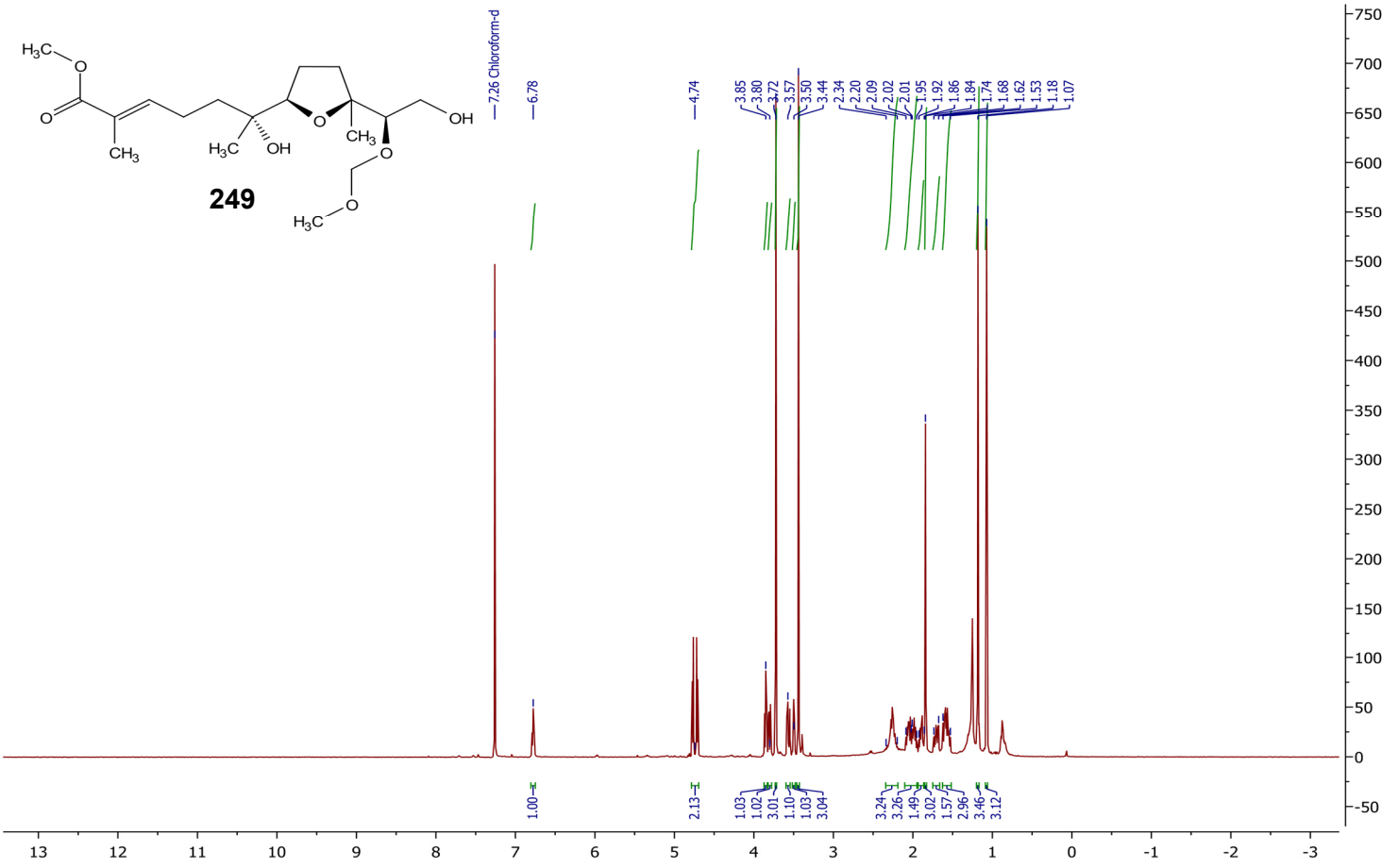
248


7.26 Chloroform-d
6.78
4.77
3.89
3.73
3.70
3.59
3.55
3.49
3.38
2.36
2.15
2.03
1.85
1.84
1.81
1.69
1.60
1.51
1.18
1.17
1.06
0.89
0.07
1.00
2.05
1.04
3.37
2.04
1.00
3.02
3.52
2.58
3.44
1.92
6.44
4.25
2.14
9.39
6.23

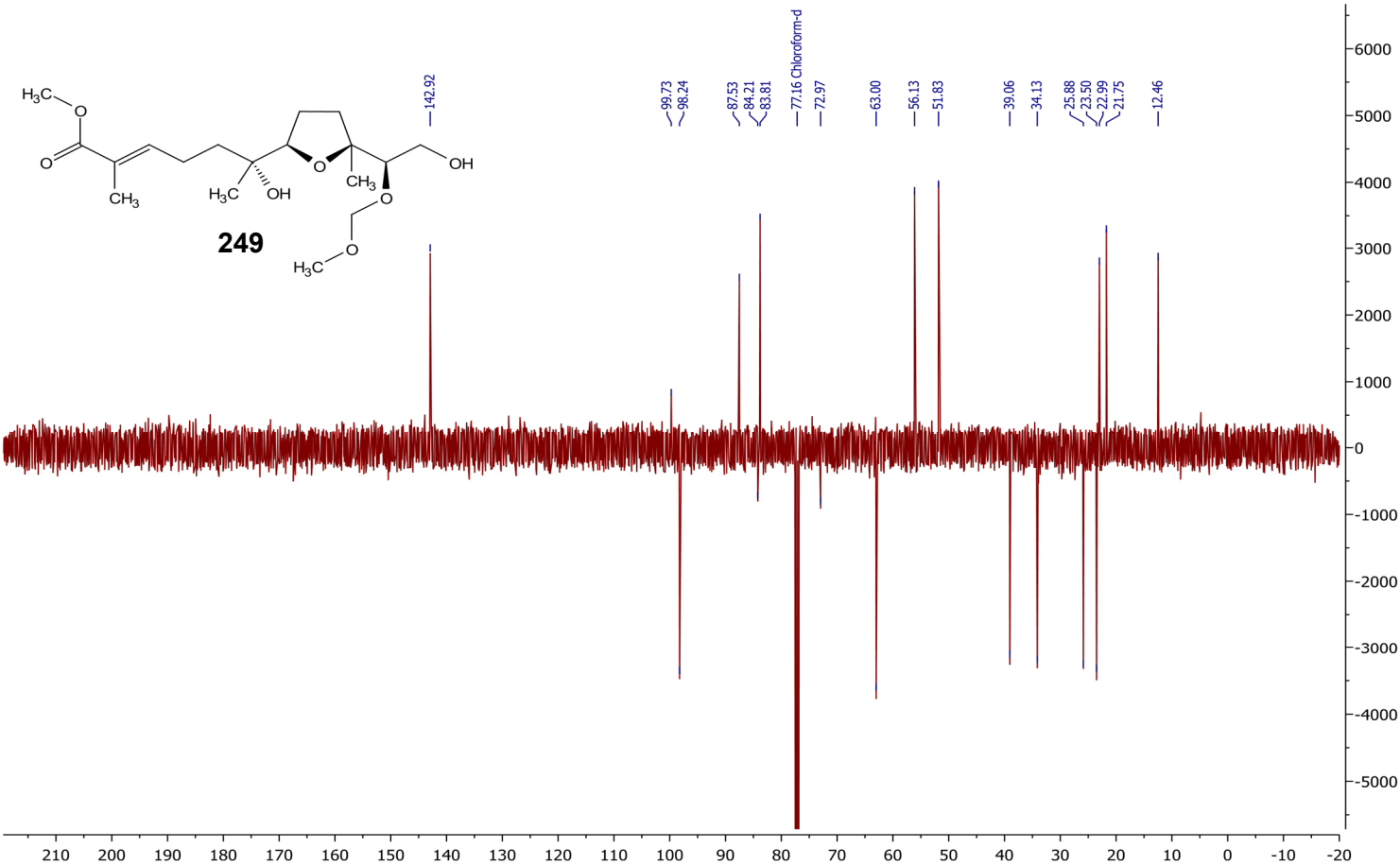
248


169.15
143.20
142.57
99.73
97.67
91.49
89.85
88.34
83.93
83.64
82.75
77.16 Chloroform-d
64.22
64.10
56.03
55.73
51.85
51.80
39.11
36.21
34.03
32.79
27.19
26.08
26.07
26.05
23.67
23.57
23.40
23.32
21.69
20.17
12.46
12.45
5.27

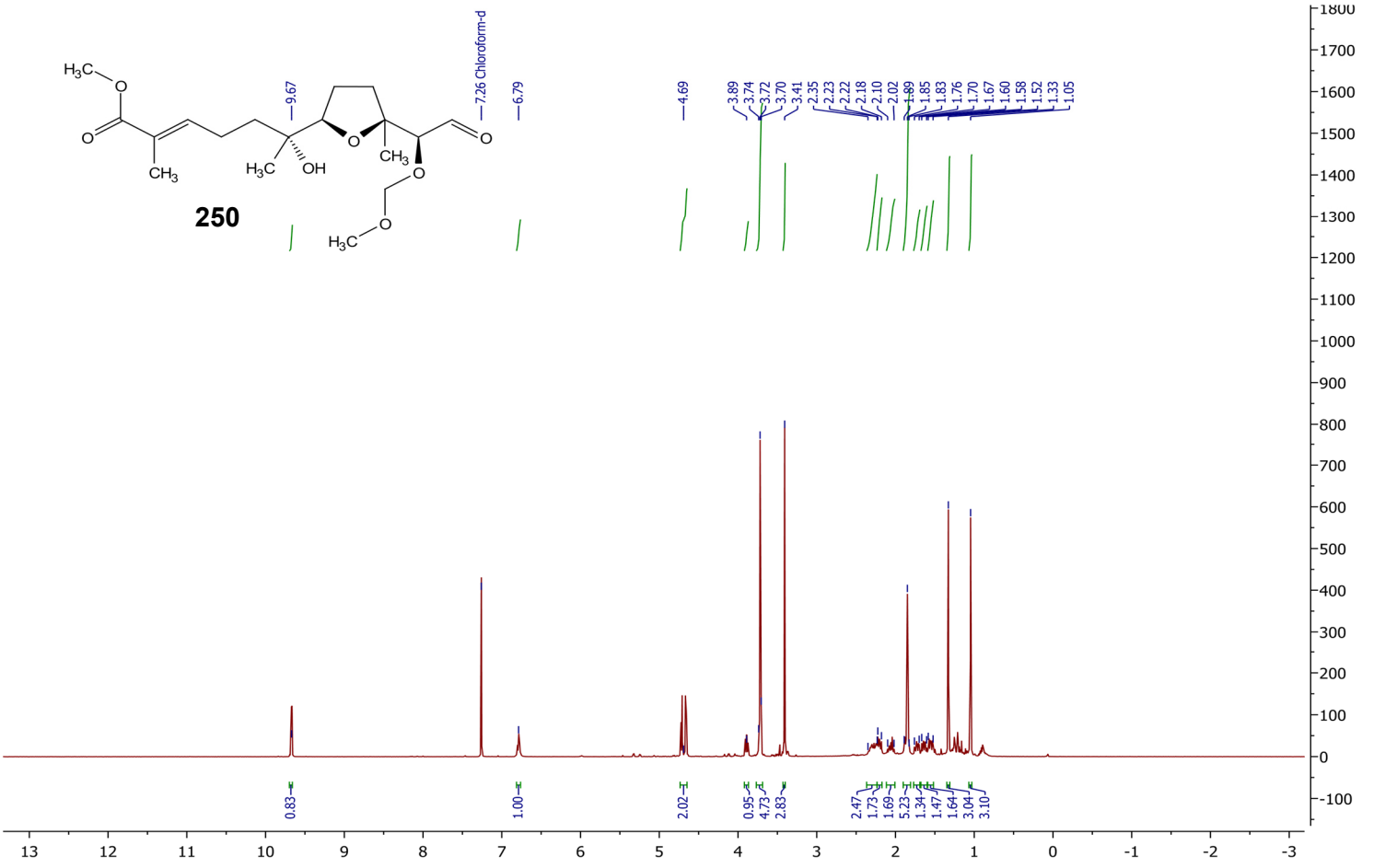
249


7.26 Chloroform-d
6.78
4.74
3.85
3.80
3.72
3.57
3.50
3.44
2.34
2.20
2.09
2.02
2.01
1.95
1.92
1.86
1.84
1.74
1.68
1.62
1.53
1.18
1.07
1.00
2.13
1.03
1.02
3.01
1.10
1.03
3.04
3.24
3.26
1.49
3.02
1.57
2.96
3.46
3.12

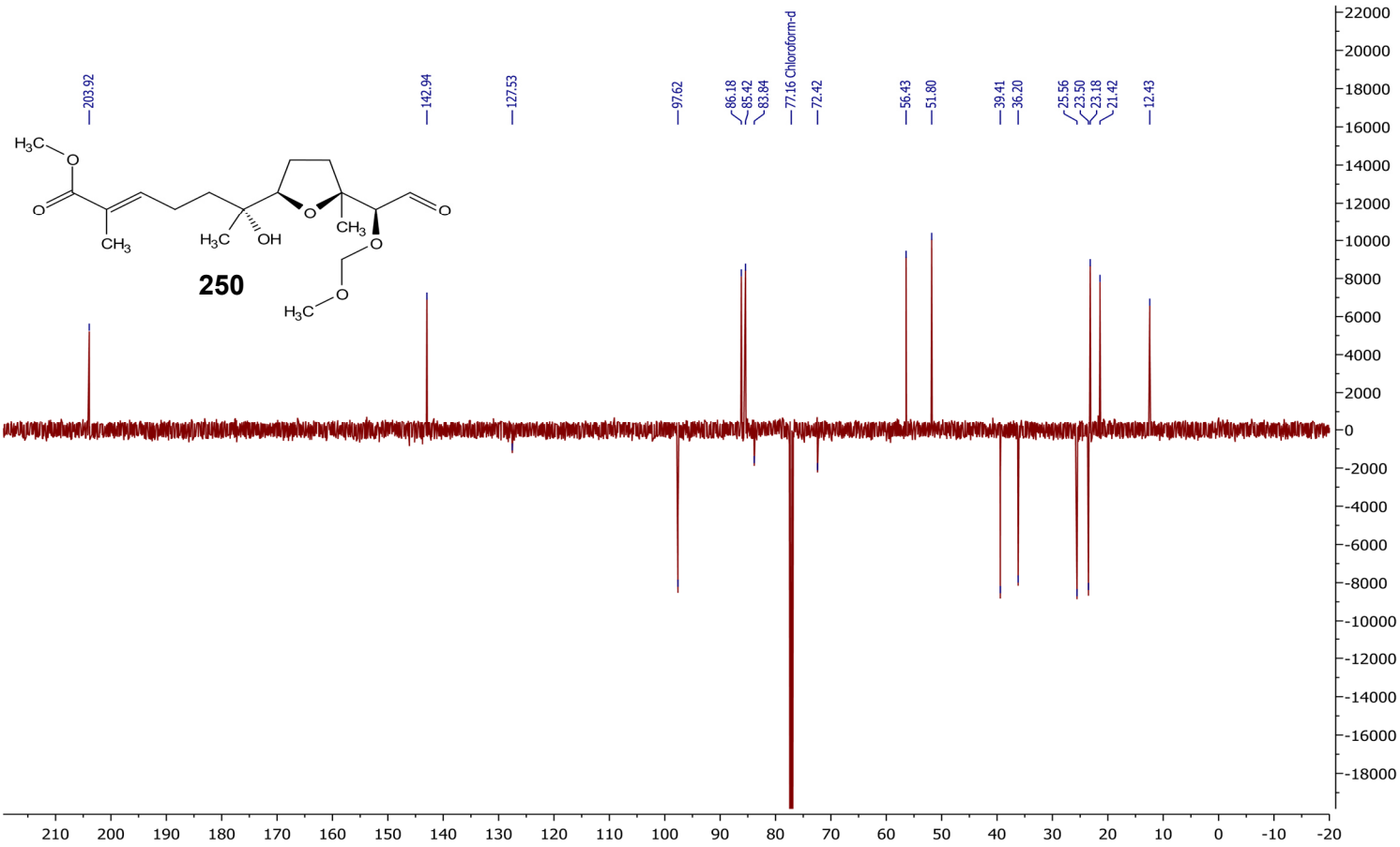
249

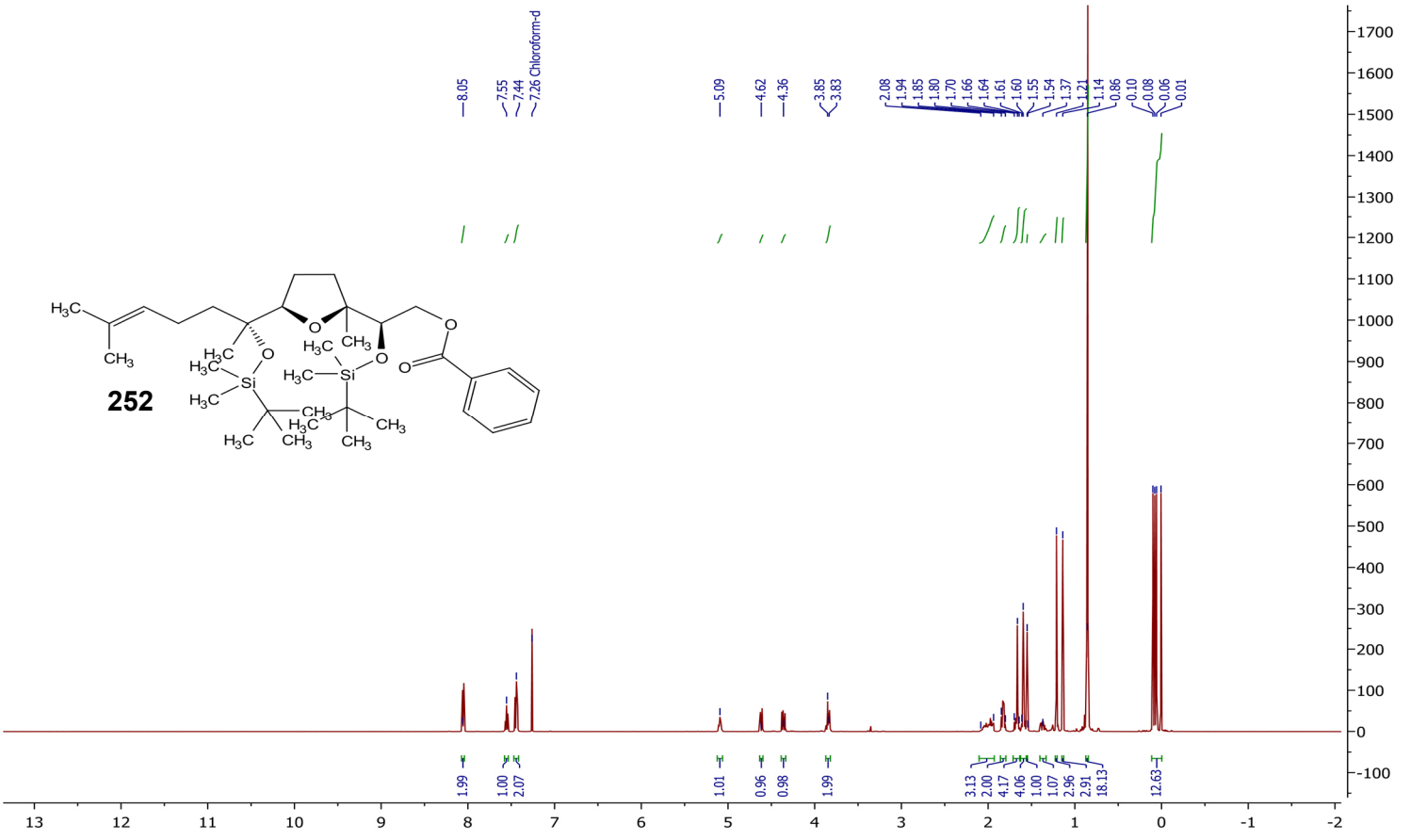

142.92
99.73
98.24
87.53
84.21
83.81
77.16 Chloroform-d
72.97
63.00
56.13
51.83
39.06
34.13
25.88
23.50
22.99
21.75
12.46

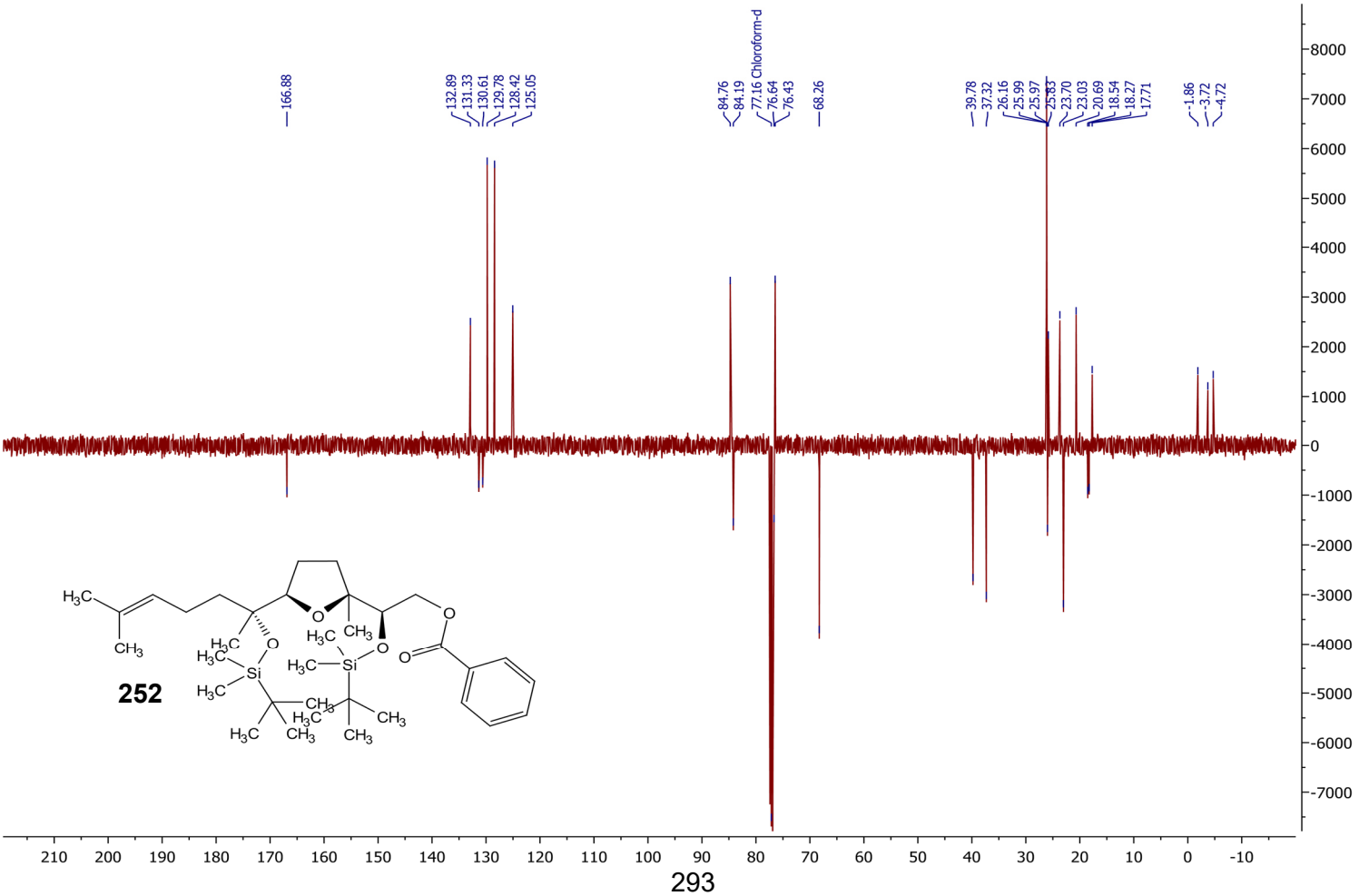
9.67
7.26 Chloroform-d
6.79
250


4.69
3.89
3.74
3.72
3.70
3.41
2.35
2.23
2.22
2.18
2.10
2.02
1.89
1.85
1.83
1.76
1.70
1.67
1.60
1.58
1.52
1.33
1.05
0.83
1.00
2.02
0.95
4.73
2.83
2.47
1.73
1.69
5.23
1.34
1.47
1.64
3.04
3.10

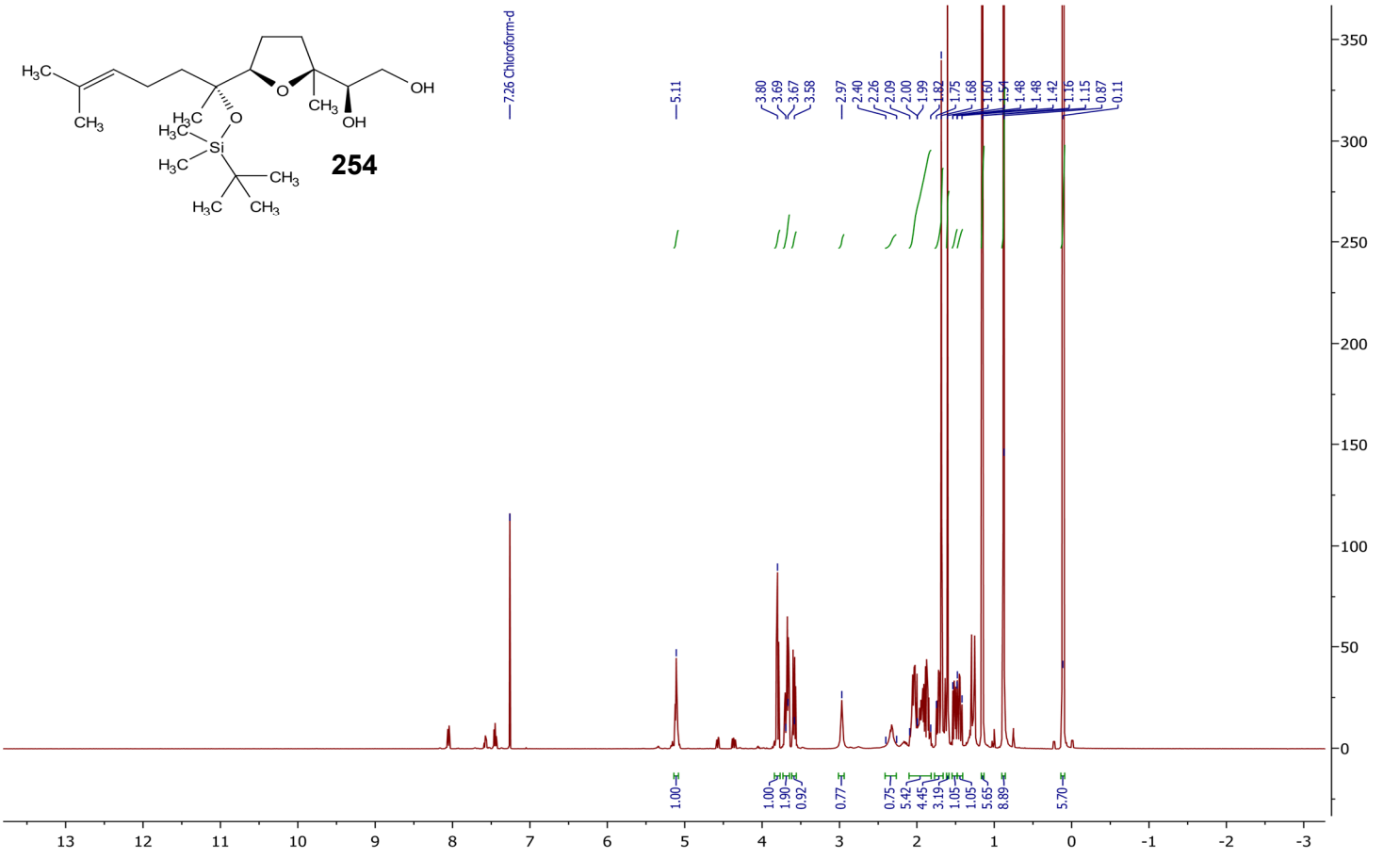
203.92
142.94
127.53
97.62
86.18
85.42
83.84
77.16 Chloroform-d
72.42
56.43
51.80
39.41
36.20
25.56
23.50
23.18
21.42
12.43
250



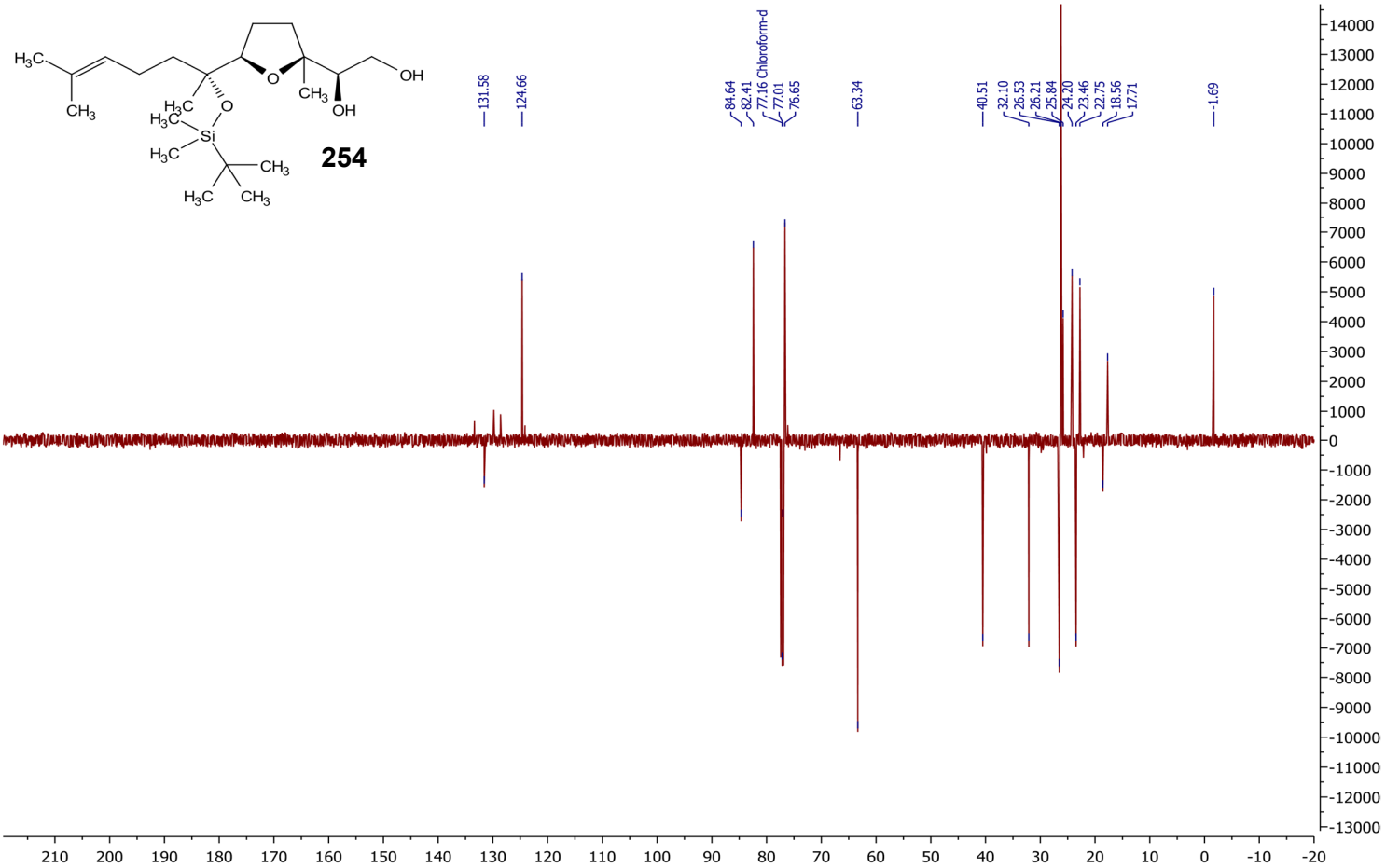

8.05
7.55
7.44
7.26 Chloroform-d
5.09
4.62
4.36
3.85
3.83
2.08
1.94
1.85
1.80
1.70
1.66
1.64
1.61
1.60
1.55
1.54
1.37
1.21
1.14
0.86
0.10
0.08
0.06
0.01
1.99
1.00
2.07
1.01
0.96
0.98
1.99
3.13
2.00
4.17
4.06
1.00
1.07
2.96
2.91
18.13
12.63
252


166.88
132.89
131.33
130.61
129.78
128.42
125.05
84.76
84.19
77.16 Chloroform-d
76.64
76.43
68.26
39.78
37.32
26.16
25.99
25.97
25.83
23.70
23.03
20.69
18.54
18.27
17.71
-1.86
-3.72
-4.72
252

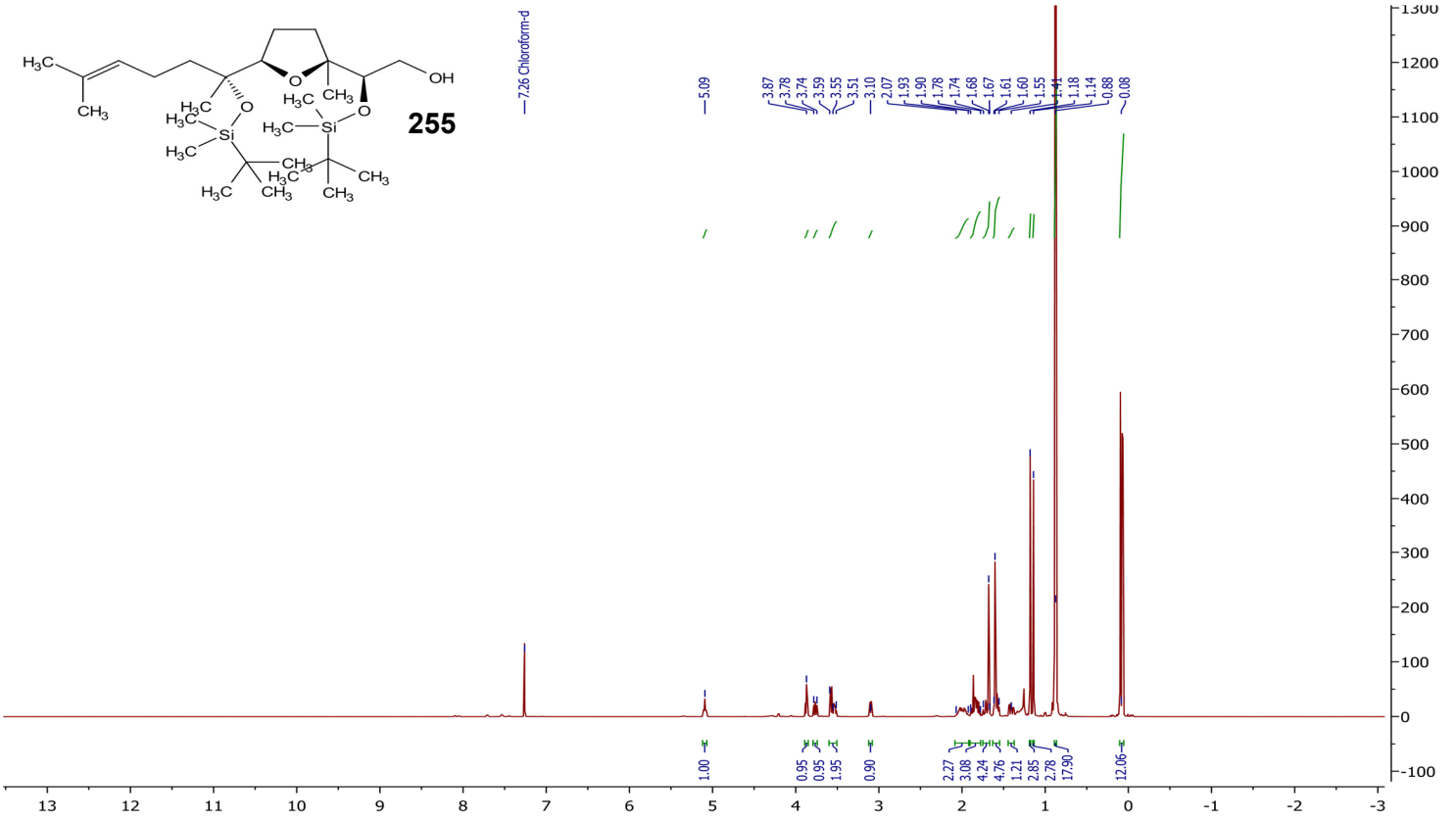
254


7.26 Chloroform-d
5.11
3.80
3.69
3.67
3.58
2.97
2.40
2.26
2.09
2.00
1.99
1.82
1.75
1.68
1.60
1.54
1.48
1.48
1.42
1.16
1.15
0.87
0.11
1.00
1.00
1.90
0.92
0.77
0.75
5.42
4.45
3.19
1.05
1.05
5.65
8.89
5.70

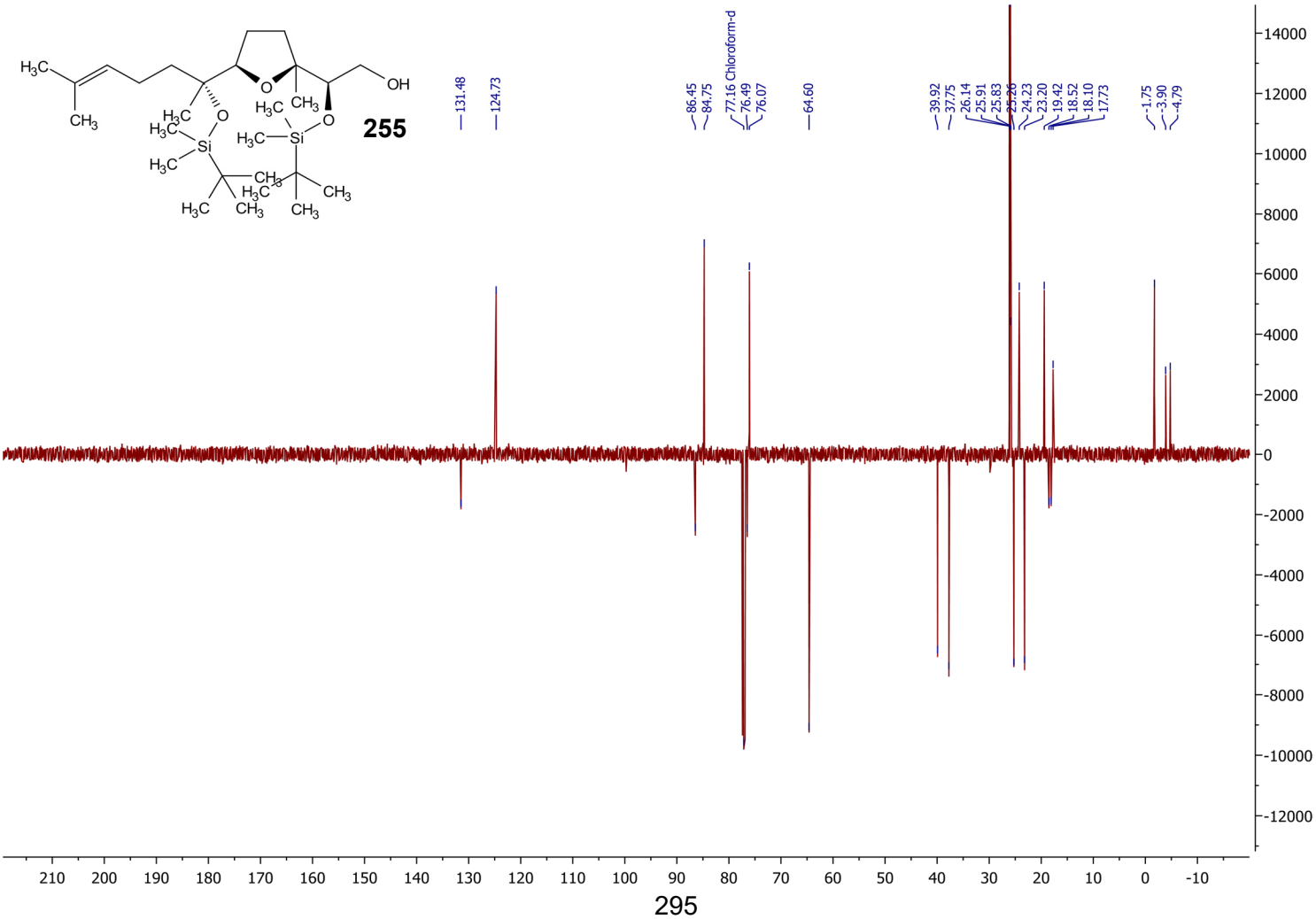
254


131.58
124.66
84.64
82.41
77.16 Chloroform-d
77.01
76.65
63.34
40.51
32.10
26.53
26.21
25.84
24.20
23.46
22.75
18.56
17.71
-1.69

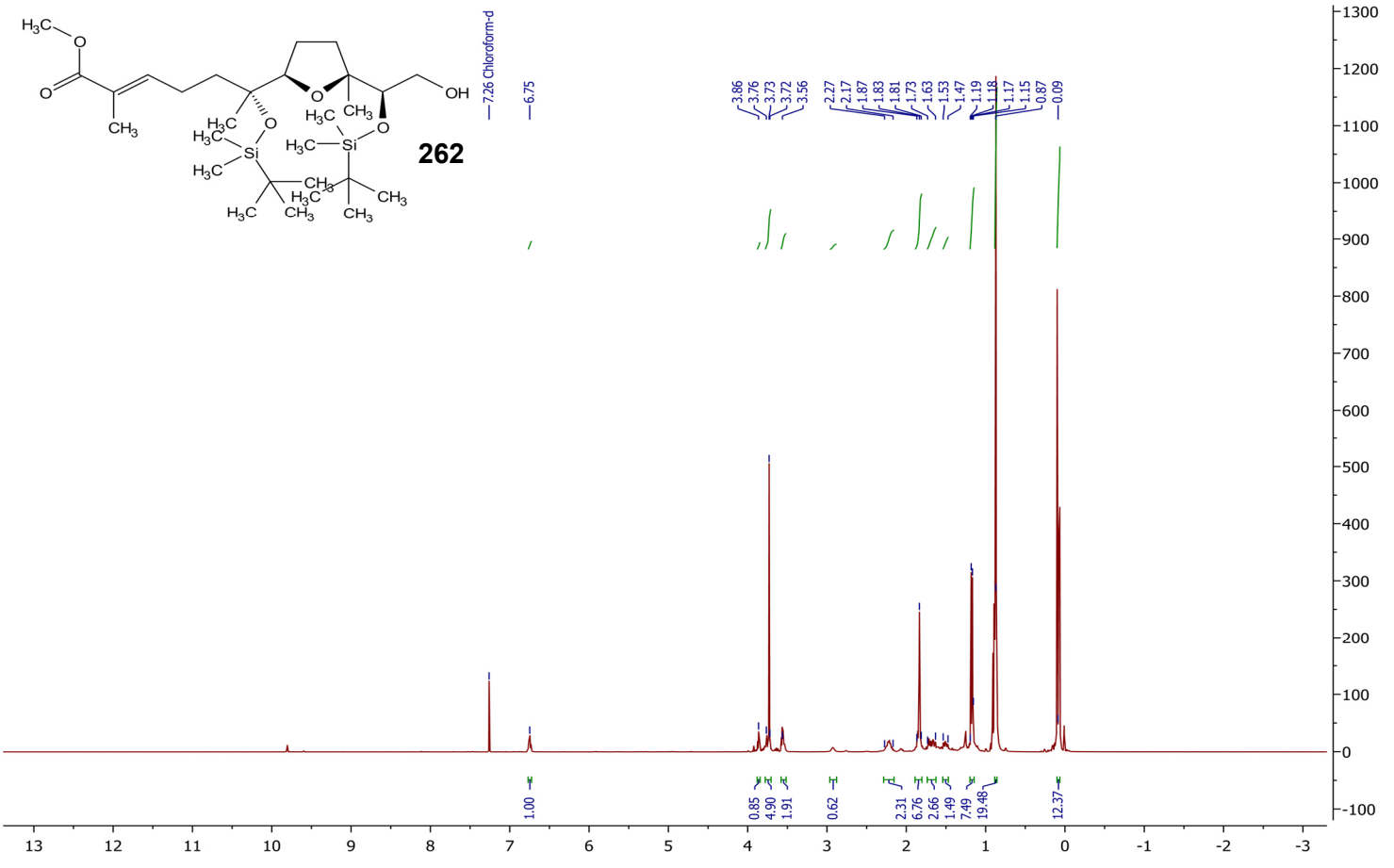
255


7.26 Chloroform-d
5.09
3.87
3.78
3.74
3.59
3.55
3.51
3.10
2.07
1.93
1.90
1.78
1.74
1.68
1.67
1.61
1.60
1.55
1.41
1.18
1.14
0.88
0.08
1.00
0.95
0.95
1.95
0.90
2.27
3.08
4.24
4.76
1.21
2.85
2.78
17.90
12.06

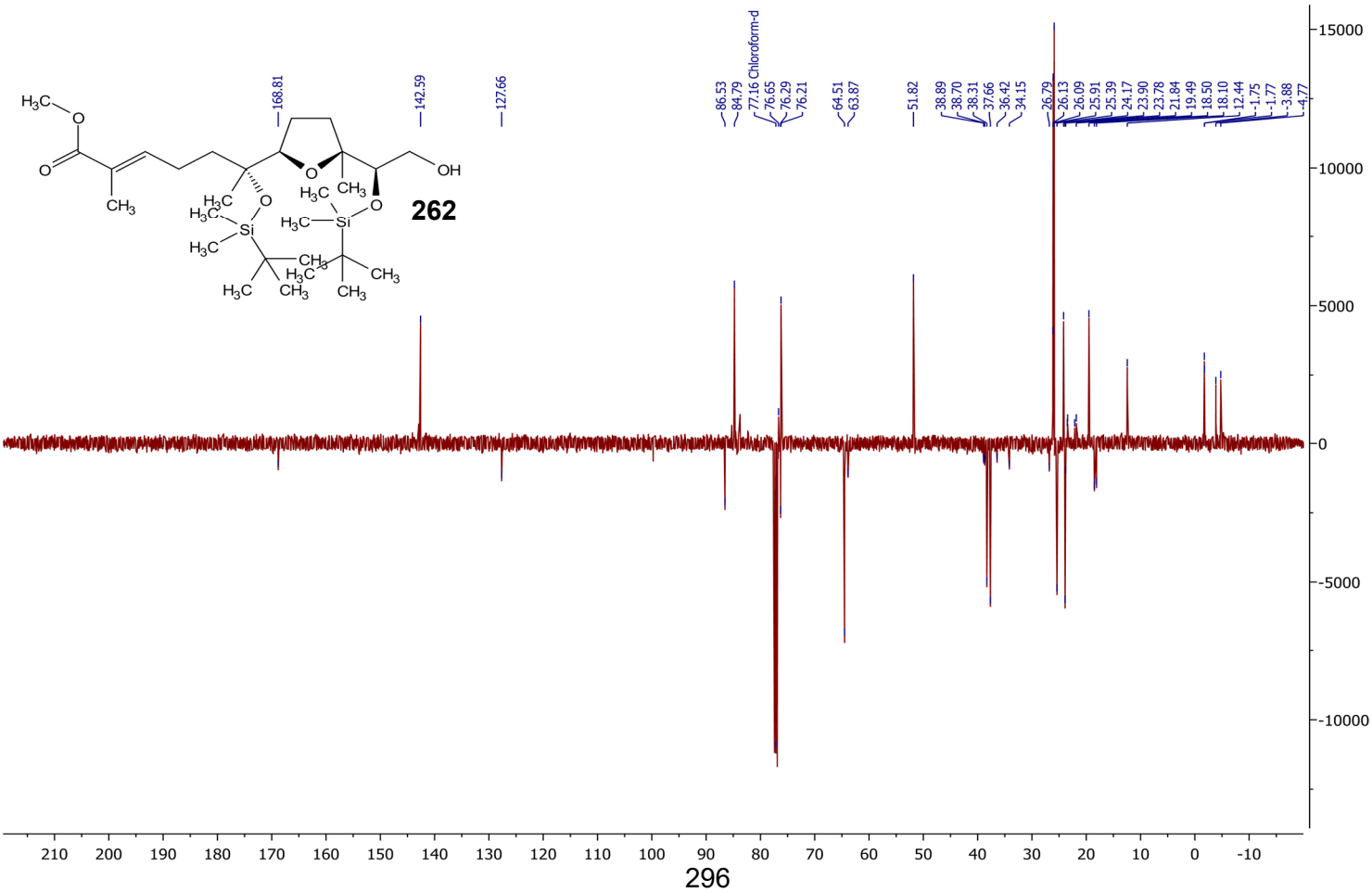
255

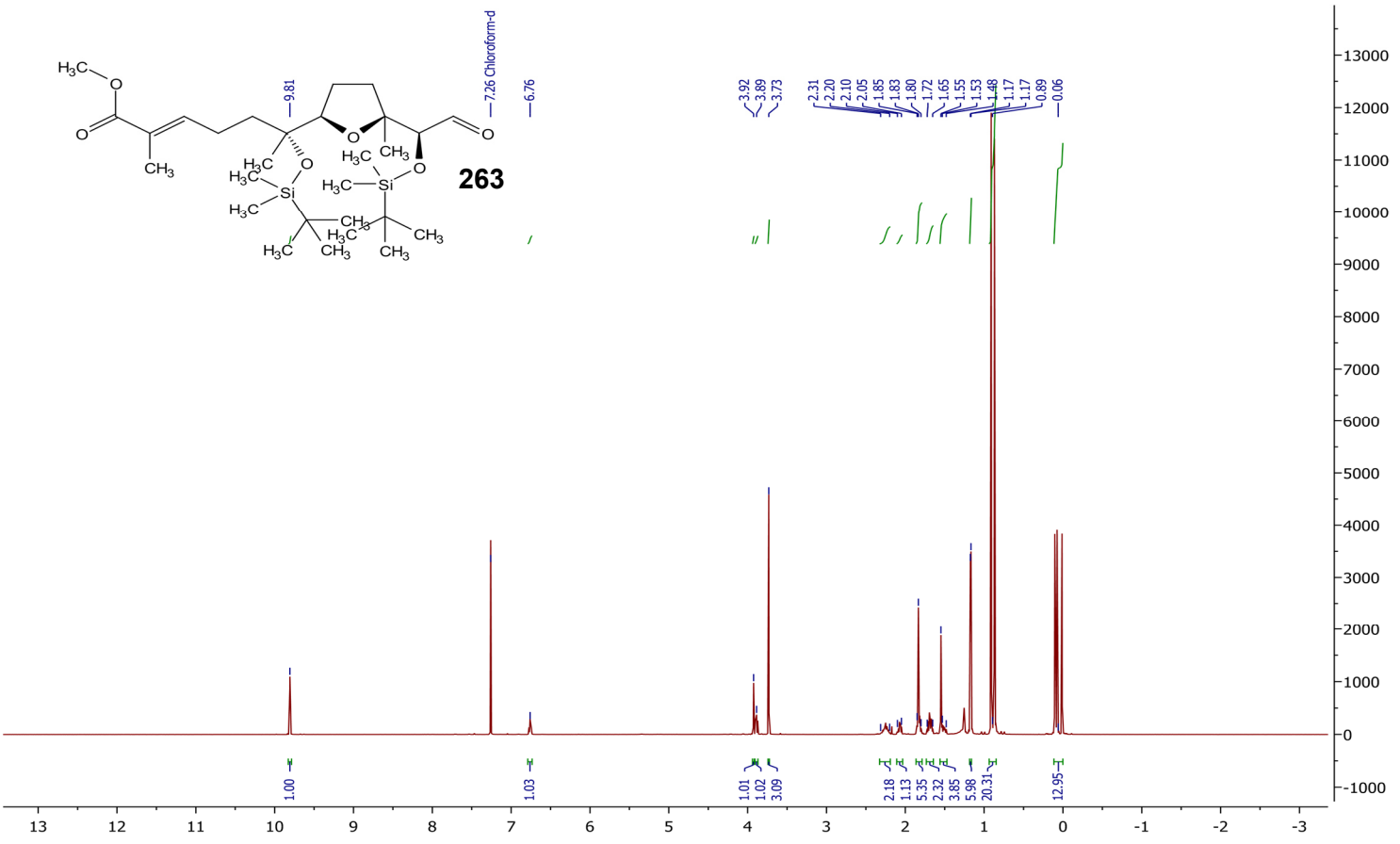

131.48
124.73
86.45
84.75
77.16 Chloroform-d
76.49
76.07
64.60
39.92
37.75
26.14
25.91
25.83
25.26
24.23
23.20
19.42
18.52
18.10
17.73
-1.75
-3.90
-4.79

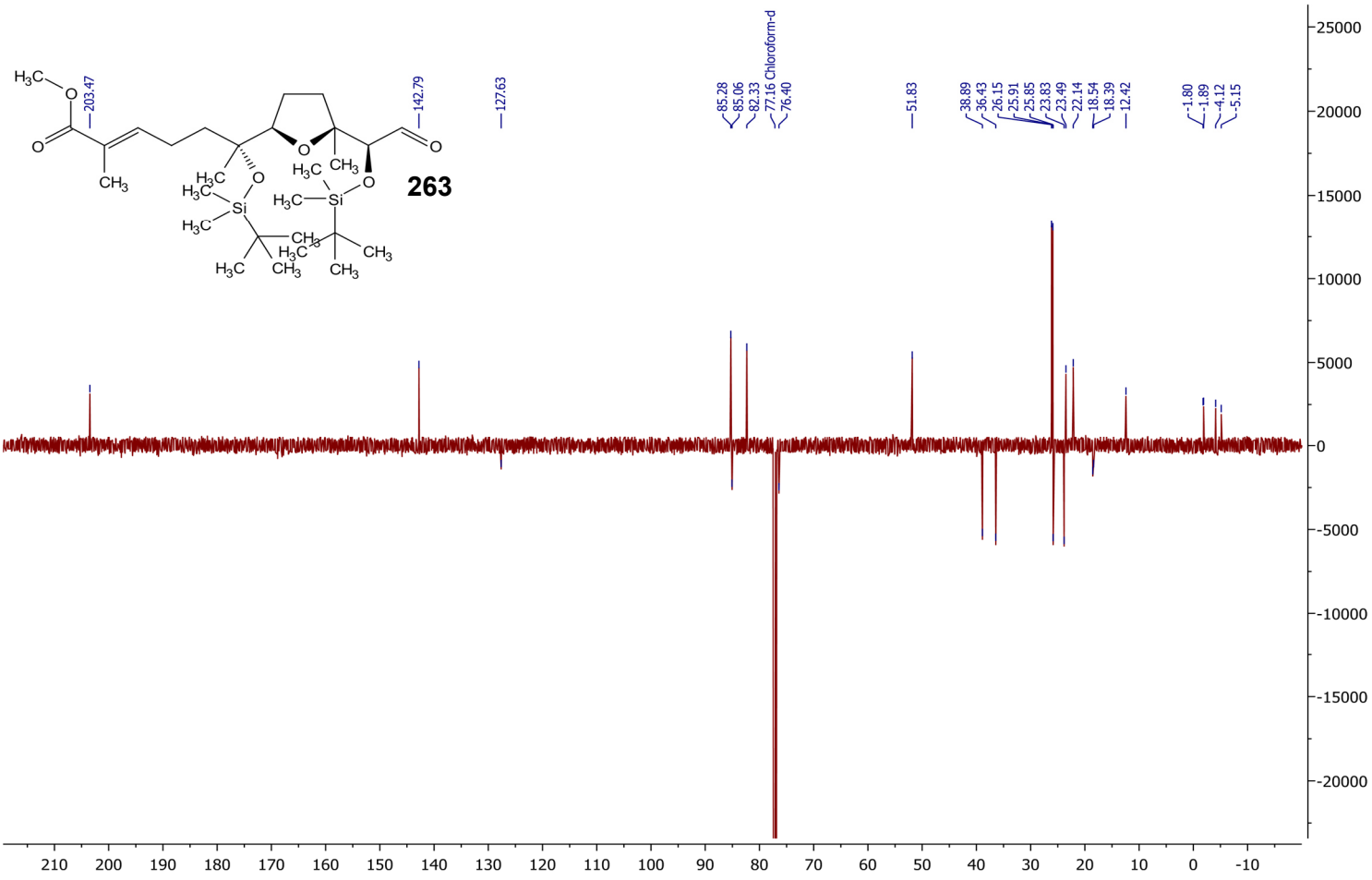
262


7.26 Chloroform-d
6.75
3.86
3.76
3.73
3.72
3.56
2.27
2.17
1.87
1.83
1.81
1.73
1.63
1.53
1.47
1.19
1.18
1.17
1.15
0.87
0.09
1.00
0.85
4.90
1.91
0.62
2.31
6.76
2.66
1.49
7.49
19.48
12.37

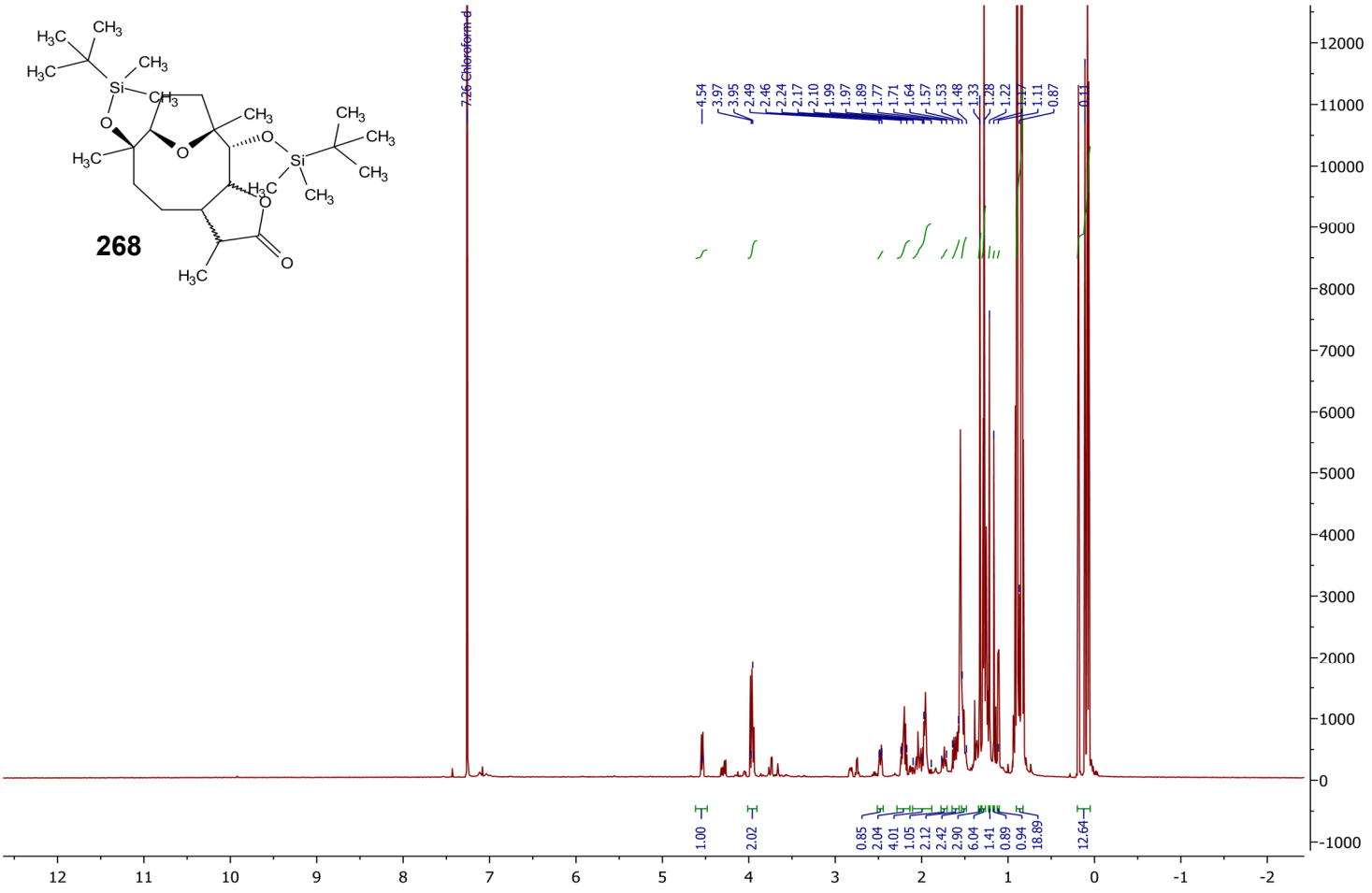
262


168.81
142.59
127.66
77.16 Chloroform-d
86.53
84.79
76.65
76.29
76.21
64.51
63.87
51.82
38.89
38.70
38.31
37.66
36.42
34.15
26.79
26.13
26.09
25.91
25.39
24.17
23.90
23.78
21.84
19.49
18.50
18.10
12.44
-1.75
-1.77
-3.88
-4.77

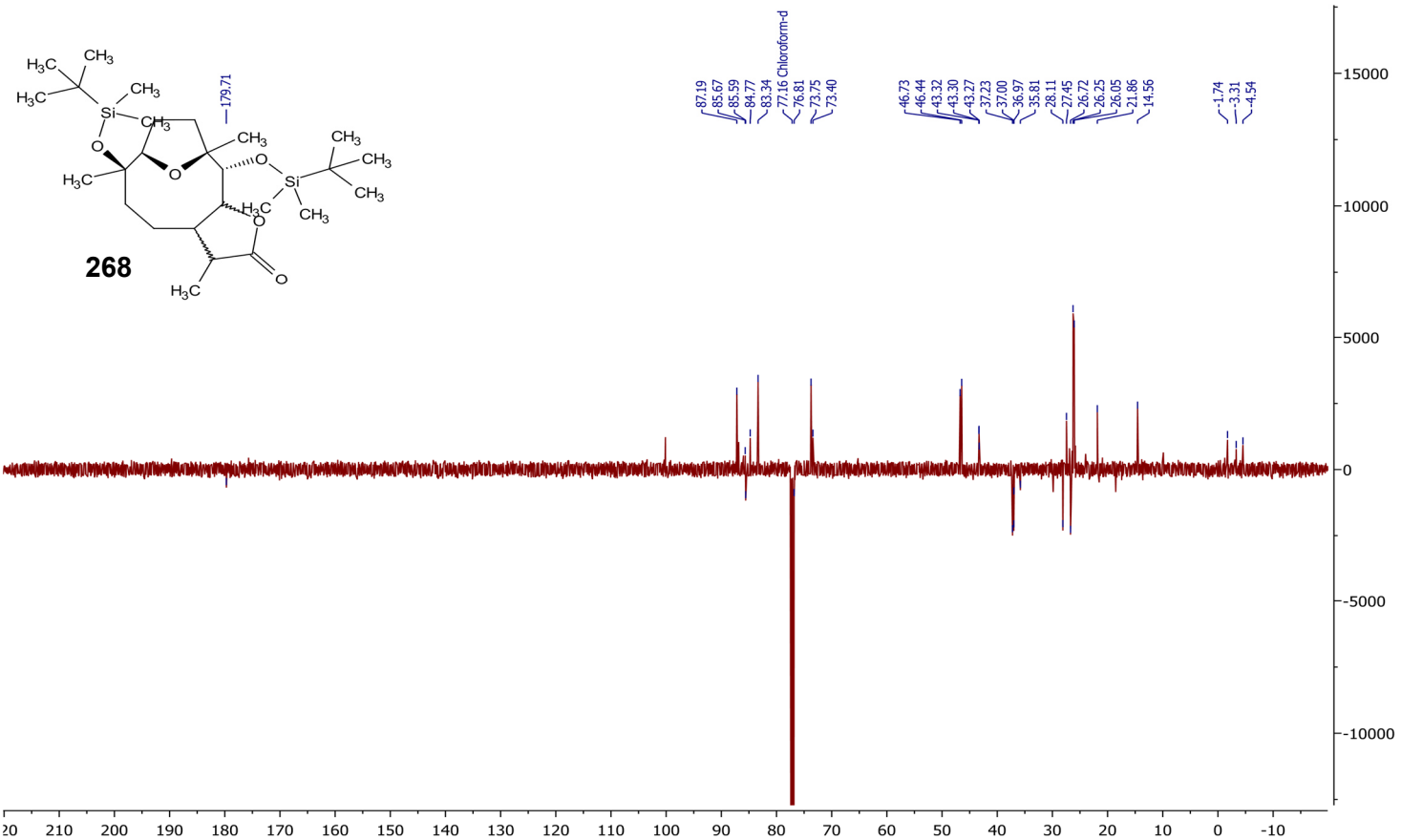

263
9.81
7.26 Chloroform-d
6.76
3.92
3.89
3.73
2.31
2.20
2.10
2.05
1.85
1.83
1.80
1.72
1.65
1.55
1.53
1.48
1.17
1.17
0.89
0.06
1.00
1.03
1.01
1.02
3.09
2.18
1.13
5.35
2.32
3.85
5.98
20.31
12.95

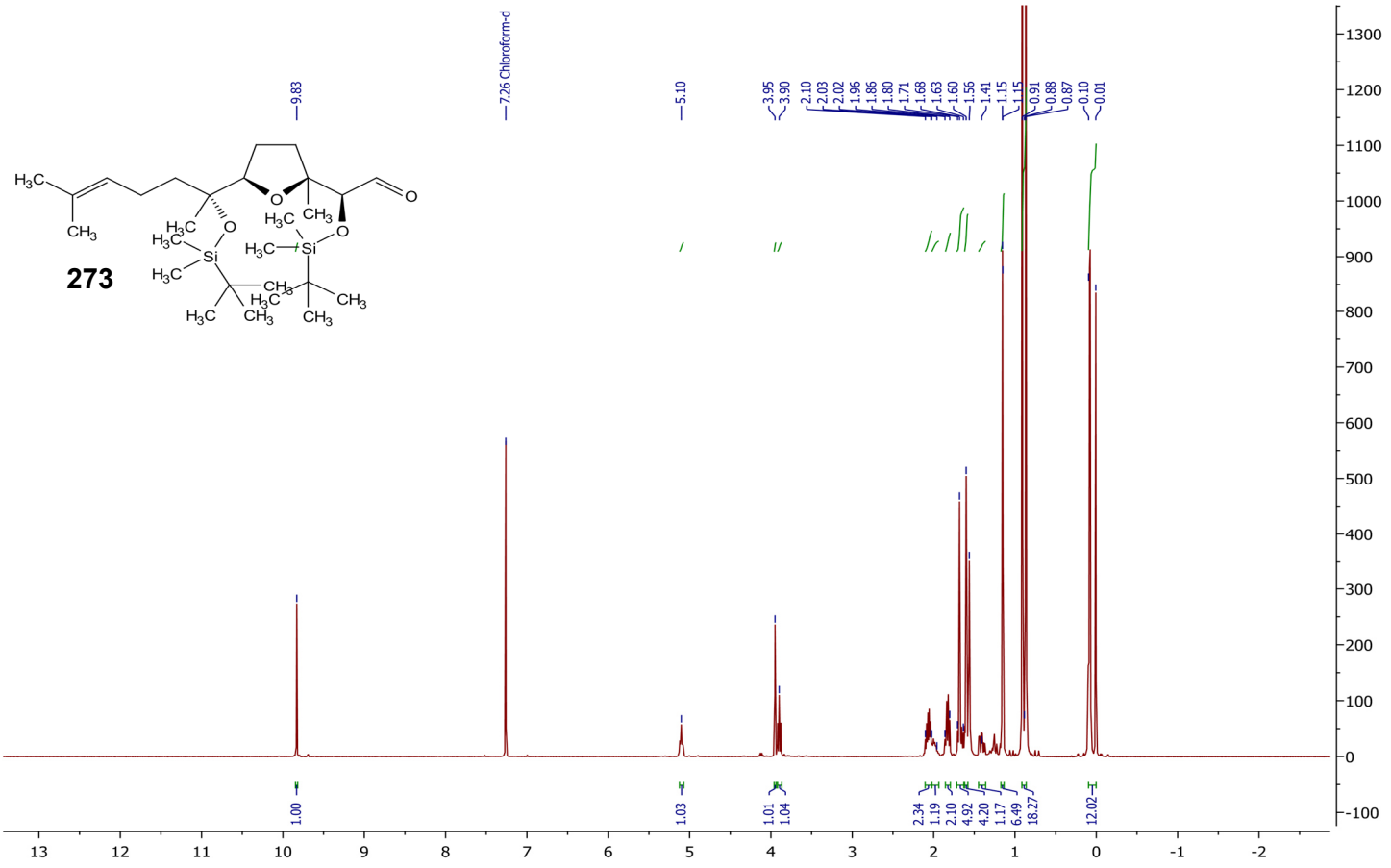

263
203.47
142.79
127.63
85.28
85.06
82.33
77.16 Chloroform-d
76.40
51.83
38.89
36.43
26.15
25.91
25.85
23.83
23.49
22.14
18.54
18.39
12.42
1.80
1.89
4.12
5.15

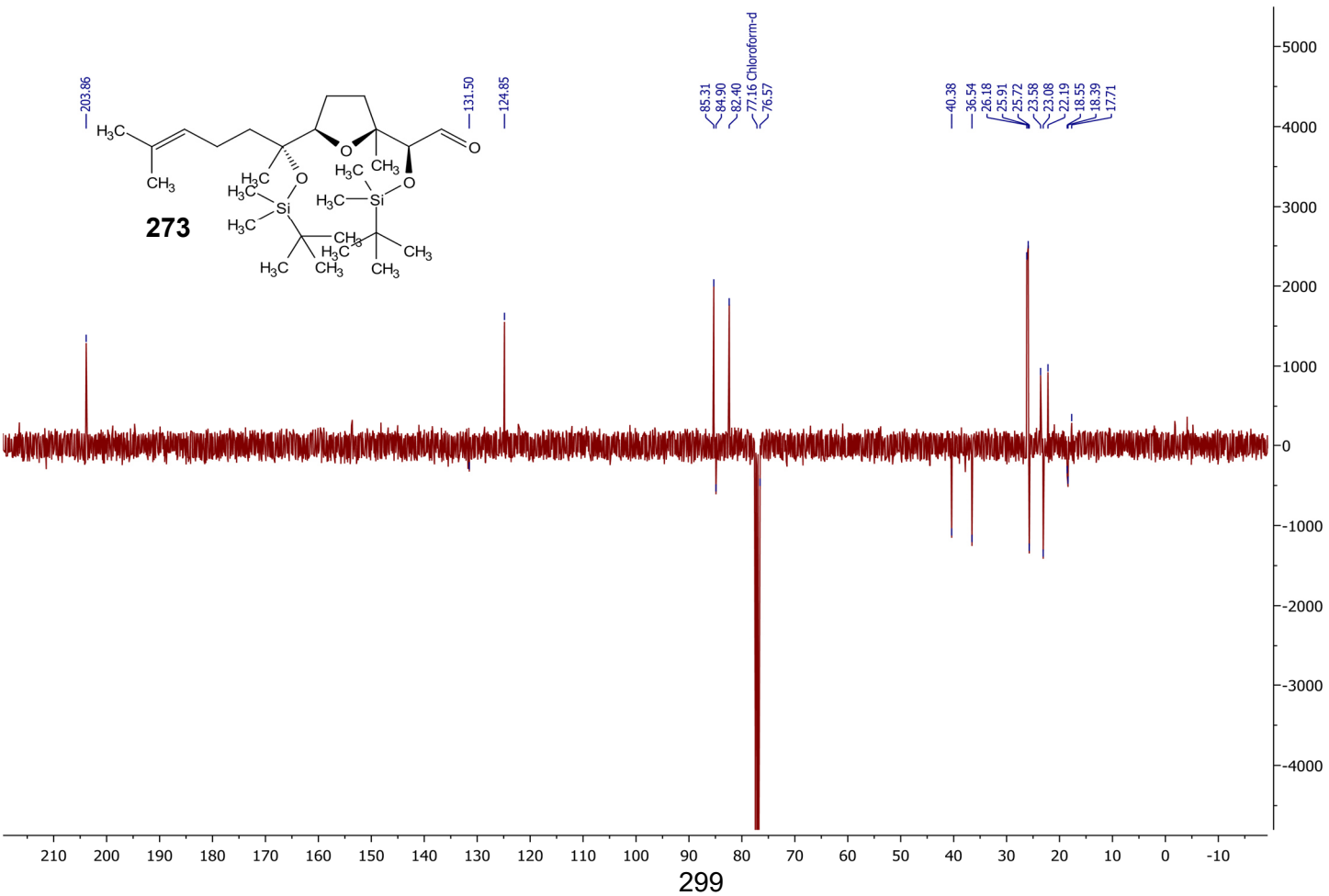
268


7.26 Chloroform-d
4.54
3.97
3.95
2.49
2.46
2.24
2.17
2.10
1.99
1.97
1.89
1.77
1.71
1.64
1.57
1.53
1.48
1.33
1.28
1.22
1.17
1.11
0.87
0.11
1.00
2.02
0.85
2.04
4.01
1.05
2.12
2.42
2.90
6.04
1.41
0.89
0.94
18.89
12.64

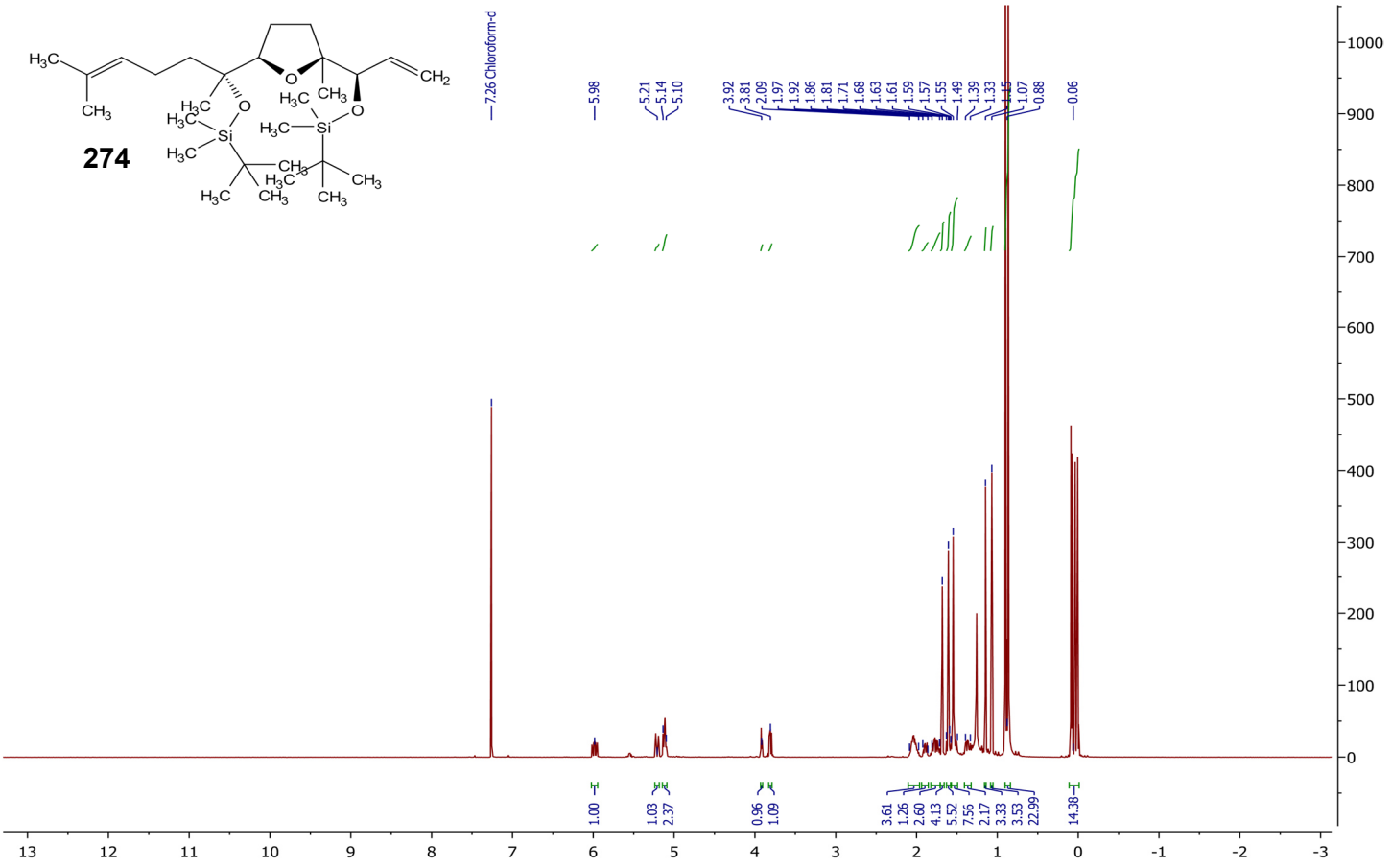
179.71
268


87.19
85.67
85.59
84.77
83.34
77.16 Chloroform-d
76.81
73.75
73.40
46.73
46.44
43.32
43.30
43.27
37.23
37.00
36.97
35.81
28.11
27.45
26.72
26.25
26.05
21.86
14.56
-1.74
-3.31
-4.54

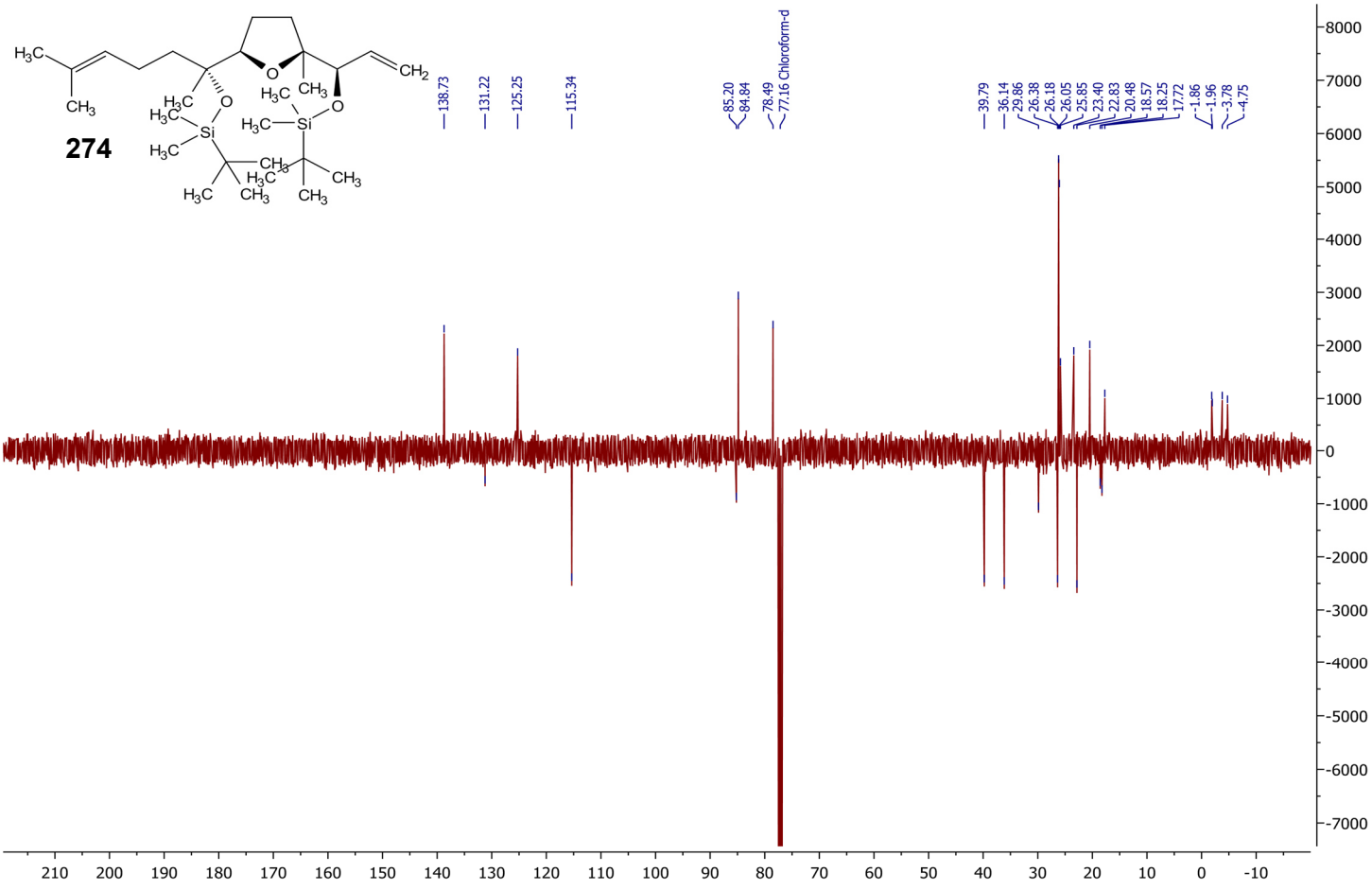

9.83
7.26 Chloroform-d
5.10
3.95
3.90
2.10
2.03
2.02
1.96
1.86
1.80
1.71
1.68
1.63
1.60
1.56
1.41
1.15
1.15
0.91
0.88
0.87
0.10
0.01
273
1.00
1.03
1.01
1.04
2.34
1.19
2.10
4.92
4.20
1.17
6.49
18.27
12.02

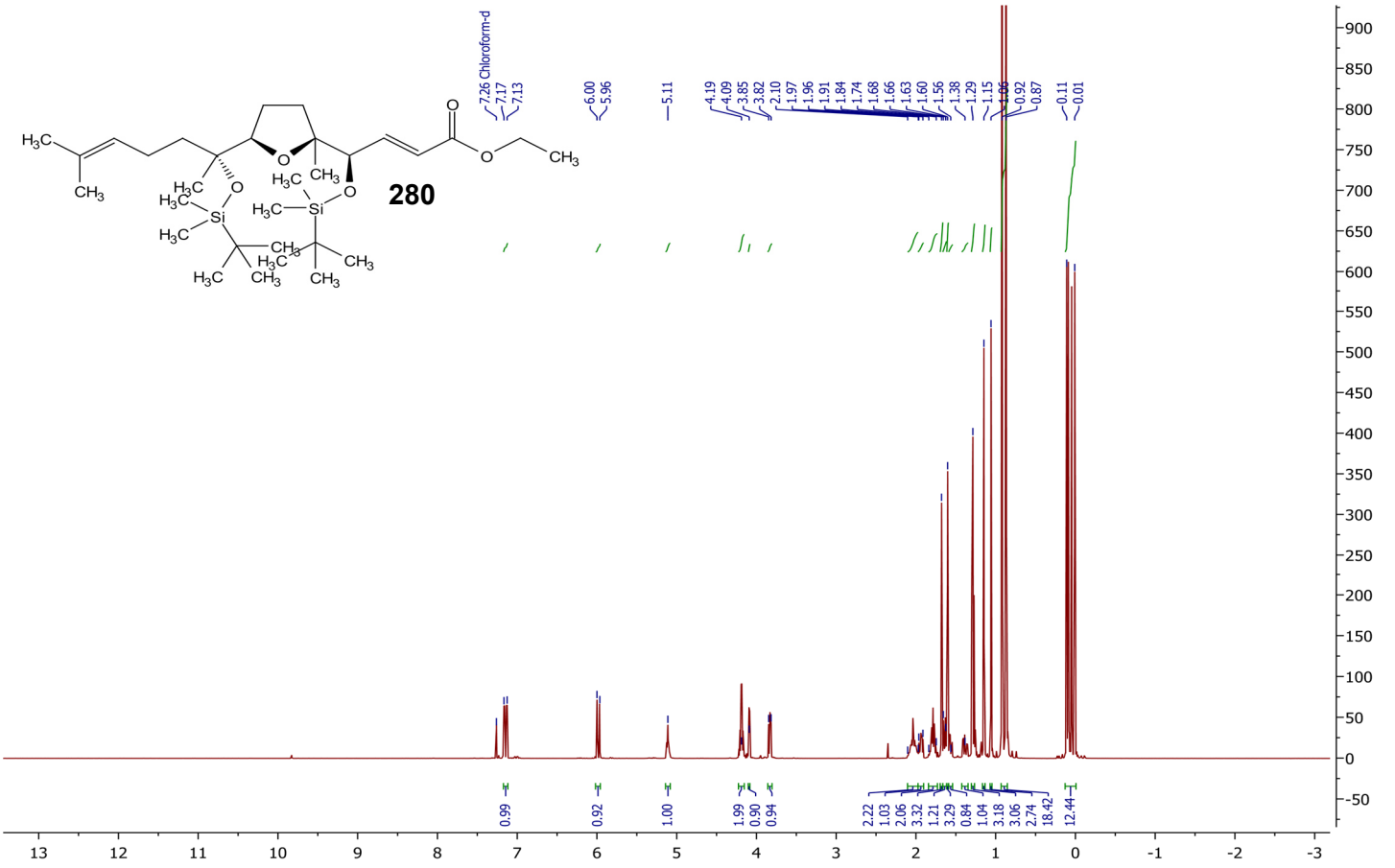

203.86
131.50
124.85
85.31
84.90
82.40
77.16 Chloroform-d
76.57
40.38
36.54
26.18
25.91
25.72
23.58
23.08
22.19
18.55
18.39
17.71
273

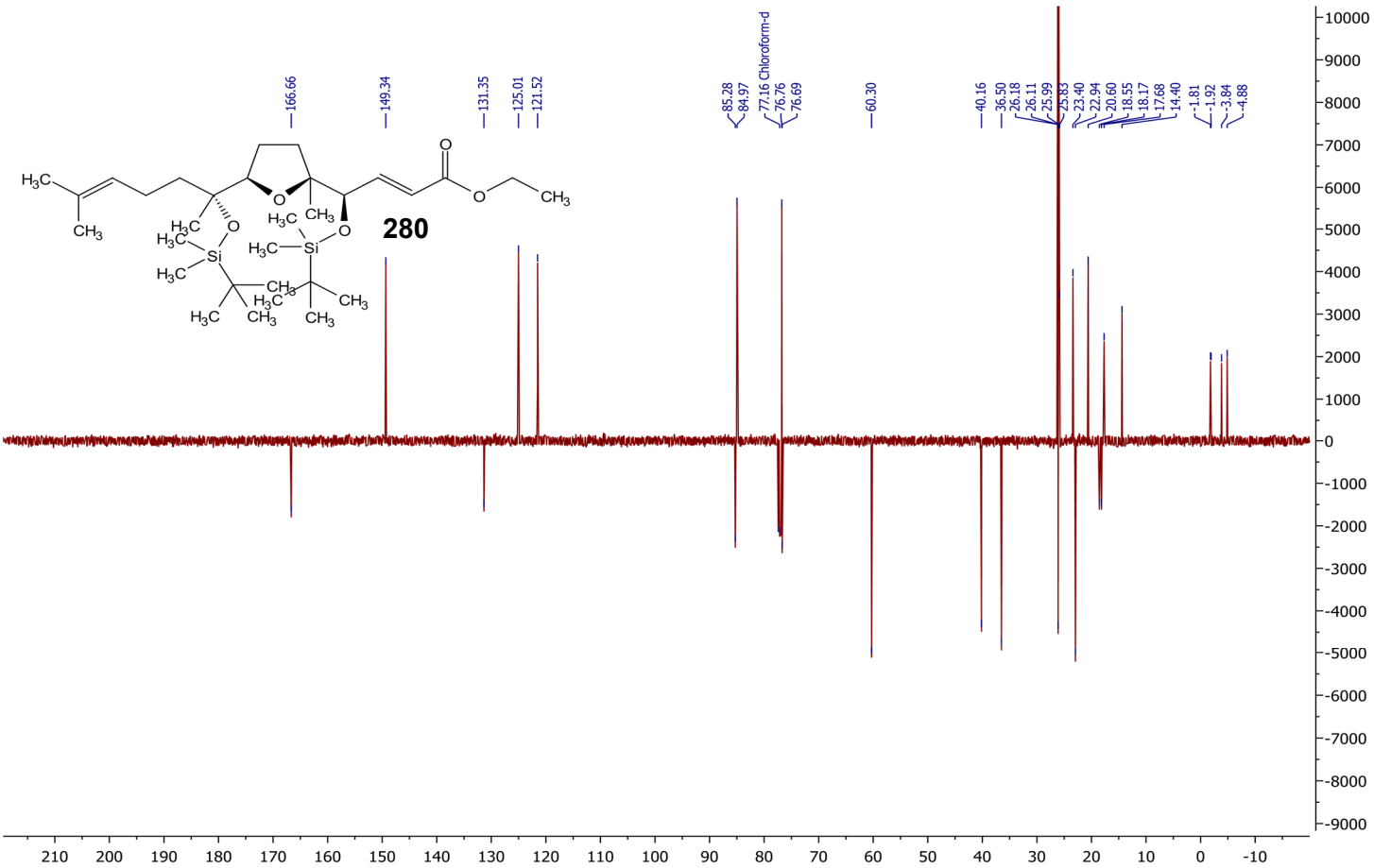
274

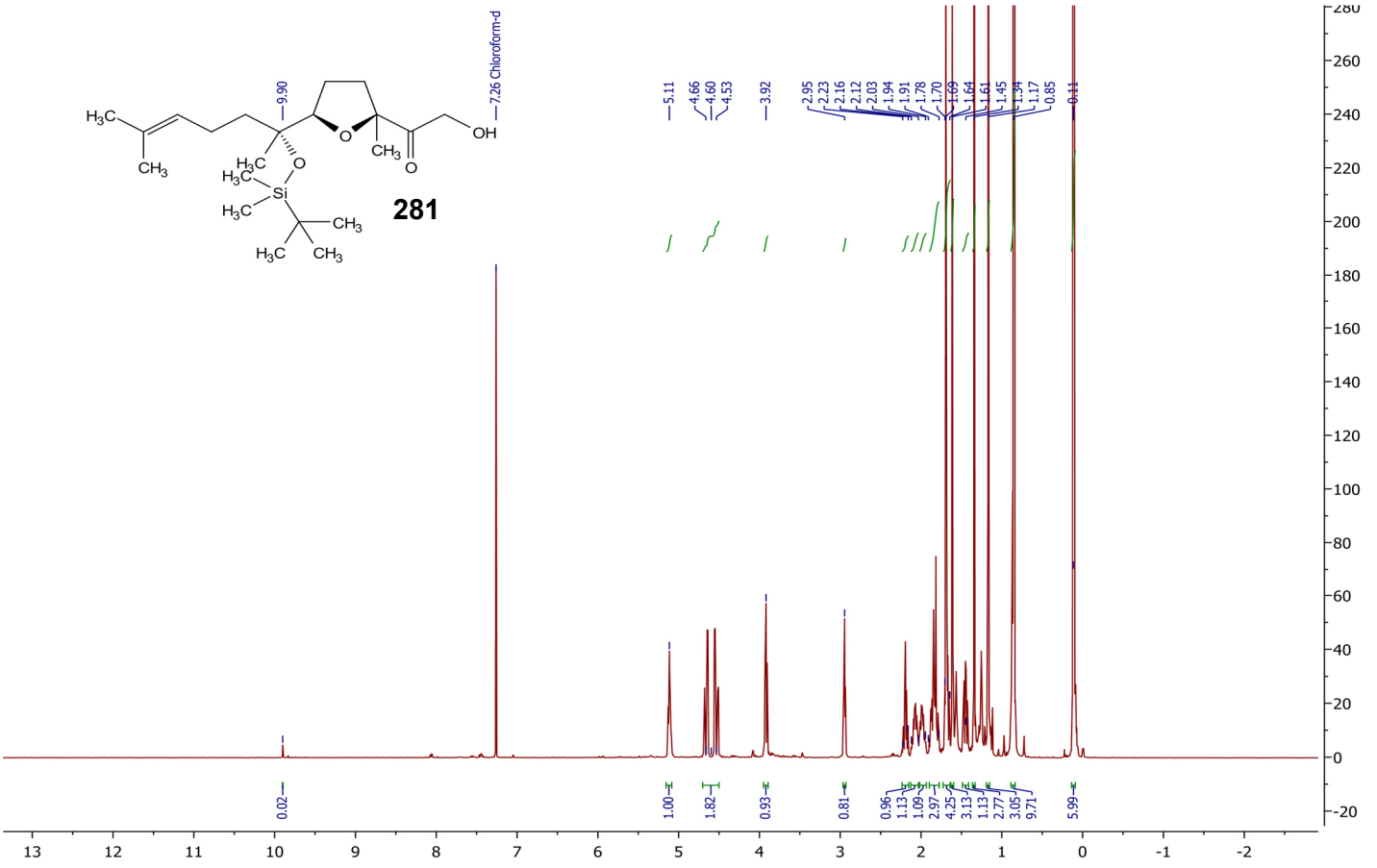

7.26 Chloroform-d
5.98
5.21
5.14
5.10
3.92
3.81
2.09
1.97
1.92
1.86
1.81
1.71
1.68
1.63
1.61
1.59
1.57
1.55
1.49
1.39
1.33
1.07
0.88
0.06
1.00
1.03
2.37
0.96
1.09
3.61
1.26
2.60
4.13
5.52
7.56
2.17
3.33
3.53
22.99
14.38

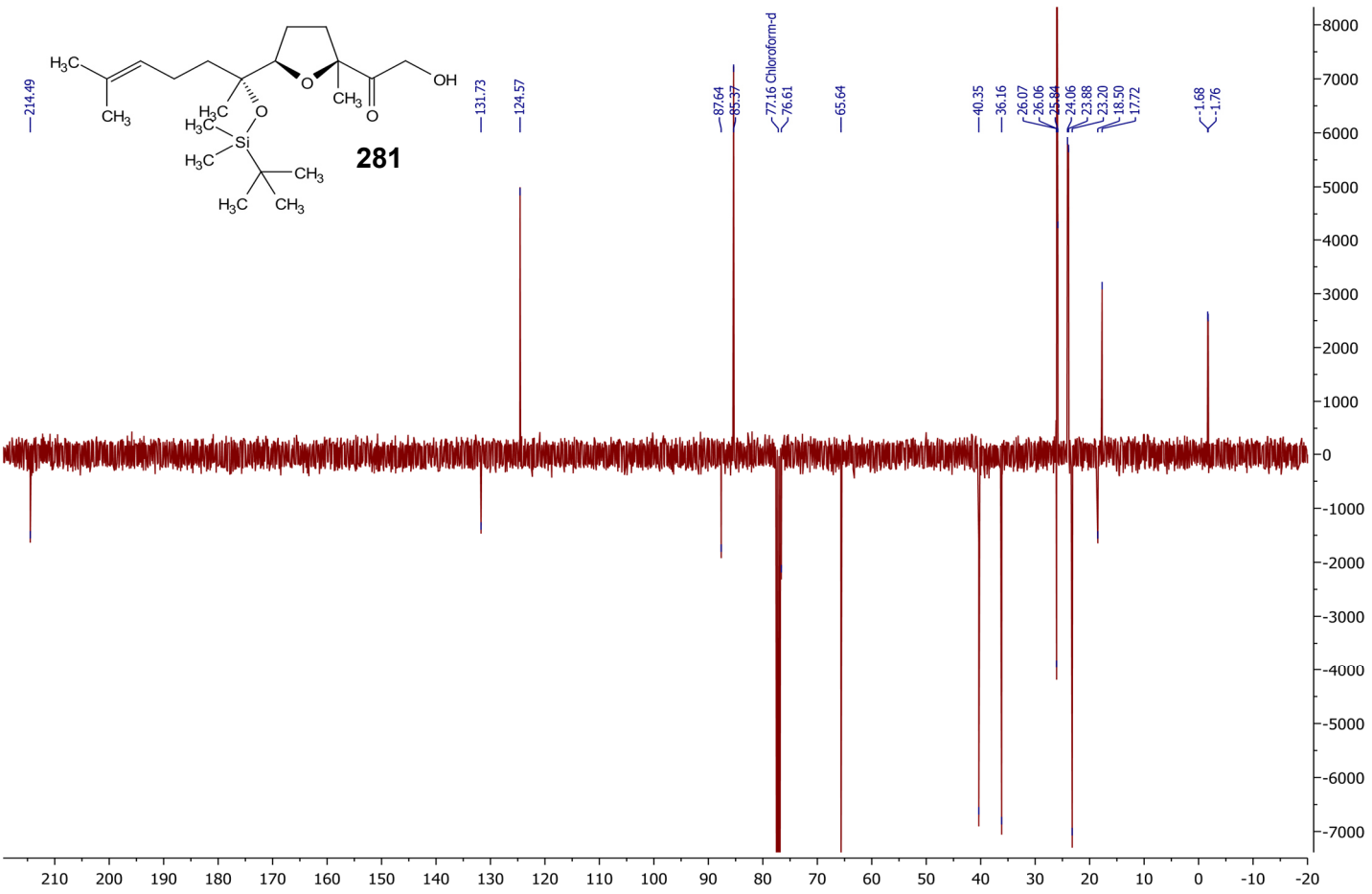
274

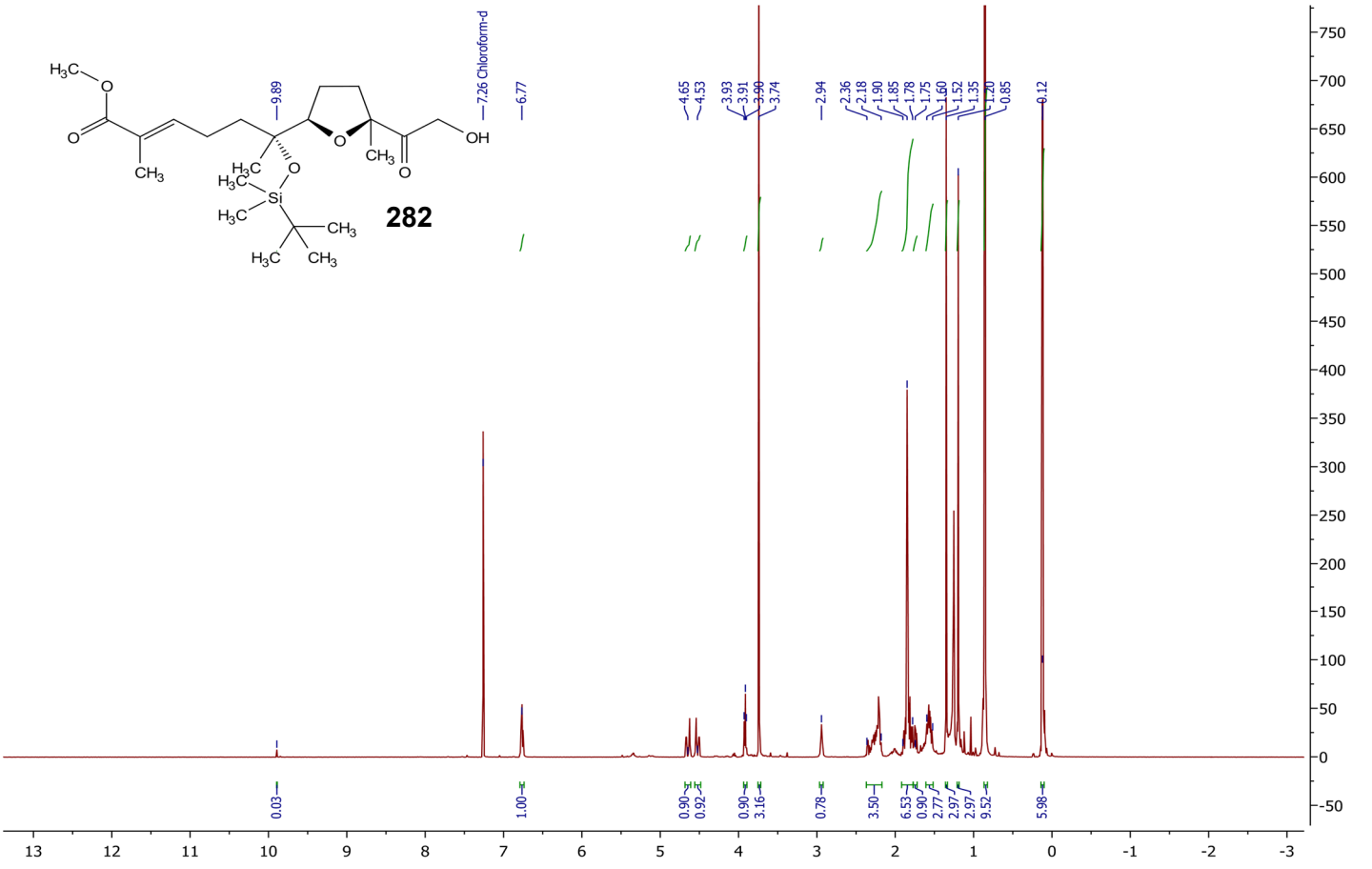

138.73
131.22
125.25
115.34
85.20
84.84
78.49
77.16 Chloroform-d
39.79
36.14
29.86
26.38
26.18
26.05
25.85
23.40
22.83
20.48
18.57
18.25
17.72
-1.86
-1.96
-3.78
-4.75

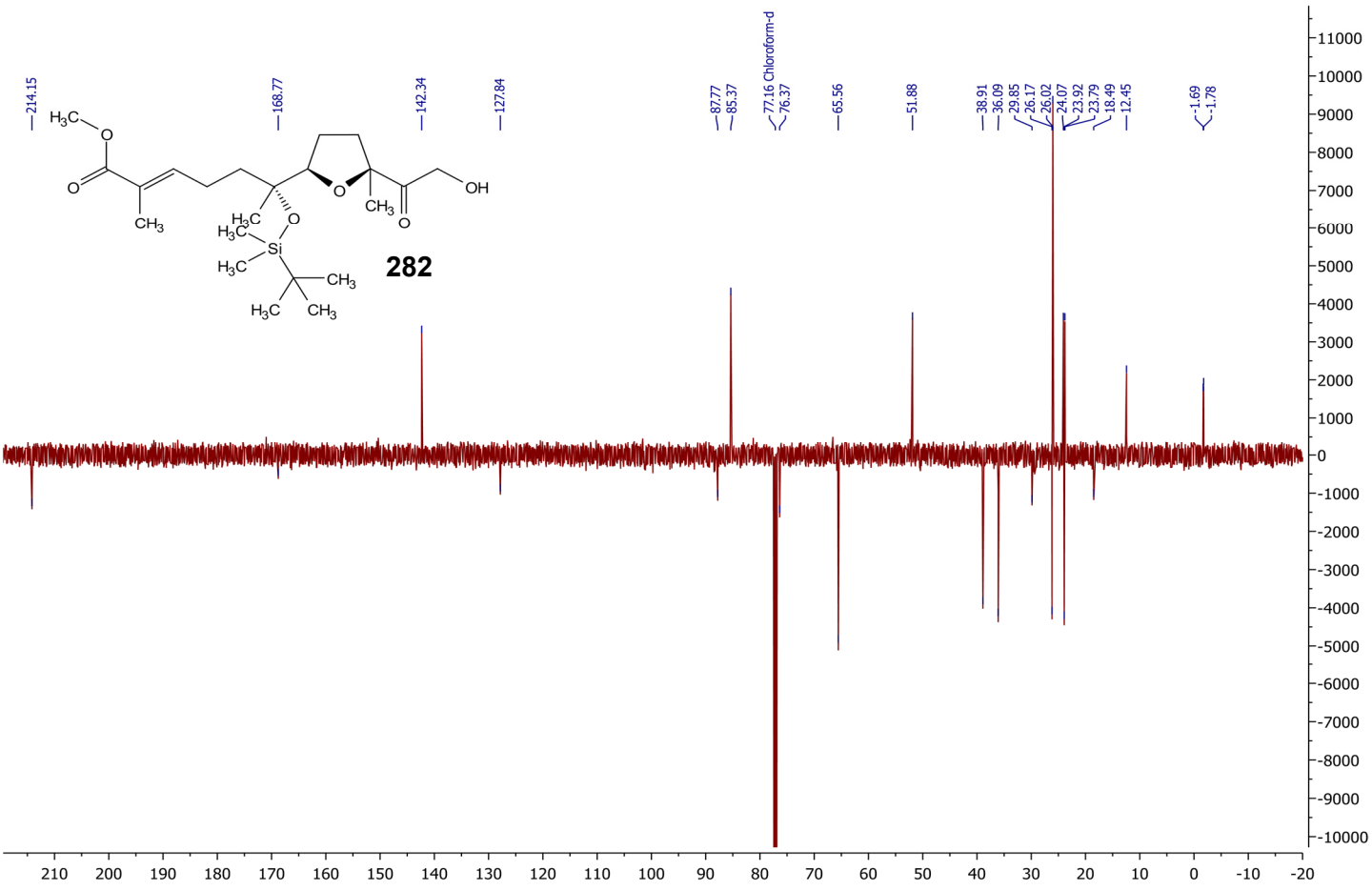

280
7.26 Chloroform-d
7.17
7.13
6.00
5.96
5.11
4.19
4.09
3.85
3.82
2.10
1.97
1.96
1.91
1.84
1.74
1.68
1.66
1.63
1.60
1.56
1.38
1.29
1.15
1.06
0.92
0.87
0.11
0.01
0.99
0.92
1.00
1.99
0.90
0.94
2.22
1.03
2.06
3.32
1.21
3.29
0.84
1.04
3.18
3.06
2.74
18.42
12.44


280
166.66
149.34
131.35
125.01
121.52
85.28
84.97
77.16 Chloroform-d
76.76
76.69
60.30
40.16
36.50
26.18
26.11
25.99
25.83
23.40
22.94
20.60
18.55
18.17
17.68
14.40
-1.81
-1.92
-3.84
-4.88

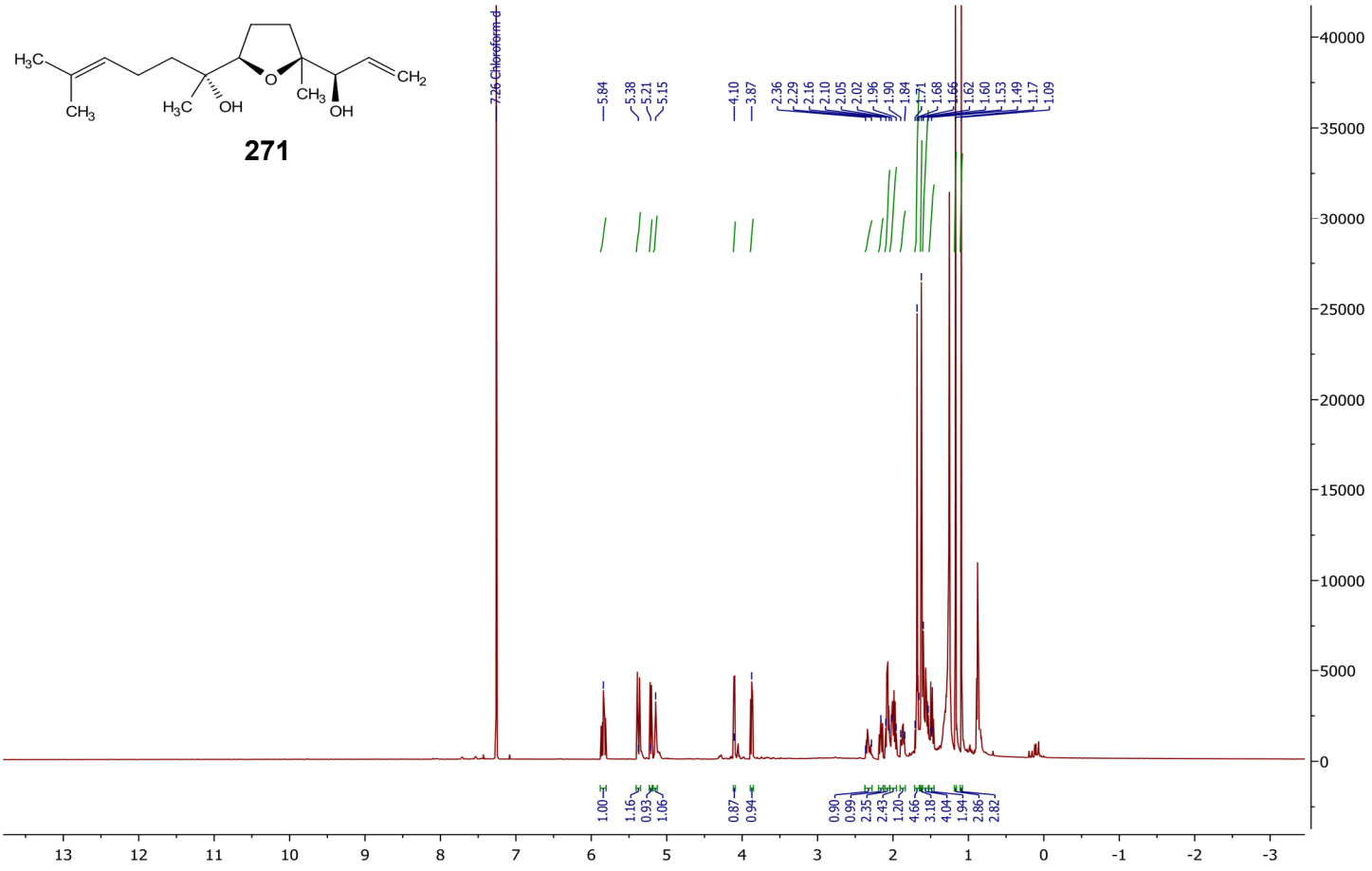

281
7.26 Chloroform-d
9.90
5.11
4.66
4.60
4.53
3.92
2.95
2.23
2.16
2.12
2.03
1.94
1.91
1.78
1.70
1.69
1.64
1.61
1.45
1.34
1.17
0.85
0.11
0.02
1.00
1.82
0.93
0.81
0.96
1.13
1.09
2.97
4.25
3.13
1.13
2.77
3.05
9.71
5.99


281
214.49
131.73
124.57
87.64
85.37
77.16 Chloroform-d
76.61
65.64
40.35
36.16
26.07
26.06
25.84
24.06
23.88
23.20
18.50
17.72
-1.68
-1.76

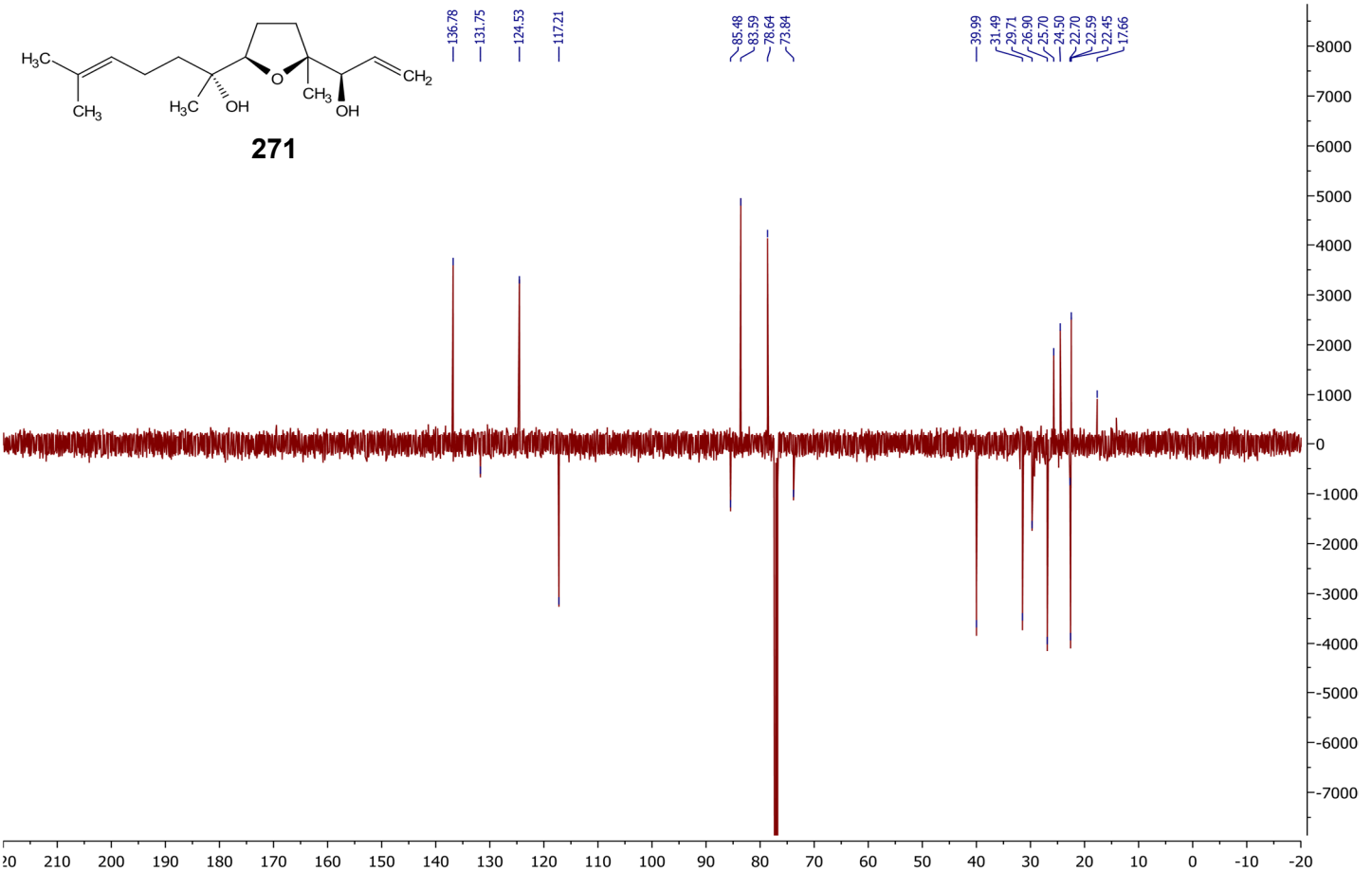

282
7.26 Chloroform-d
9.89
6.77
4.65
4.53
3.93
3.91
3.90
3.74
2.94
2.36
2.18
1.90
1.85
1.78
1.75
1.60
1.52
1.35
1.20
0.85
0.12
0.03
1.00
0.90
0.92
0.90
3.16
0.78
3.50
6.53
0.90
2.77
2.97
2.97
9.52
5.98


282
214.15
168.77
142.34
127.84
87.77
85.37
77.16 Chloroform-d
76.37
65.56
51.88
38.91
36.09
29.85
26.17
26.02
24.07
23.92
23.79
18.49
12.45
1.69
1.78

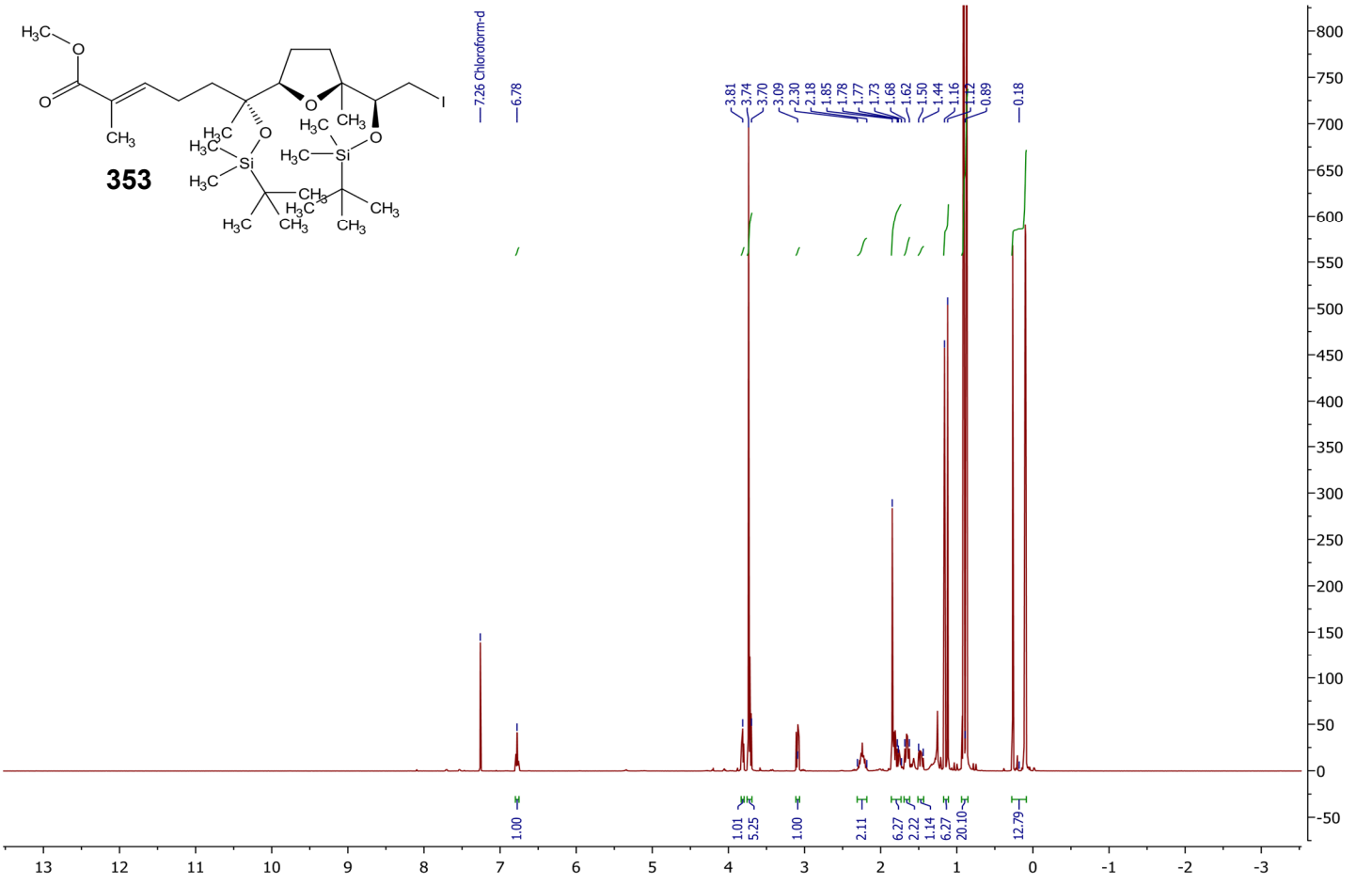
271


7.26 Chloroform-d
5.84
5.38
5.21
5.15
4.10
3.87
2.36
2.29
2.16
2.10
2.05
2.02
1.96
1.90
1.84
1.71
1.68
1.66
1.62
1.60
1.53
1.49
1.17
1.09
1.00
1.16
0.93
1.06
0.87
0.94
0.90
0.99
2.35
2.43
1.20
4.66
3.18
4.04
1.94
2.86
2.82

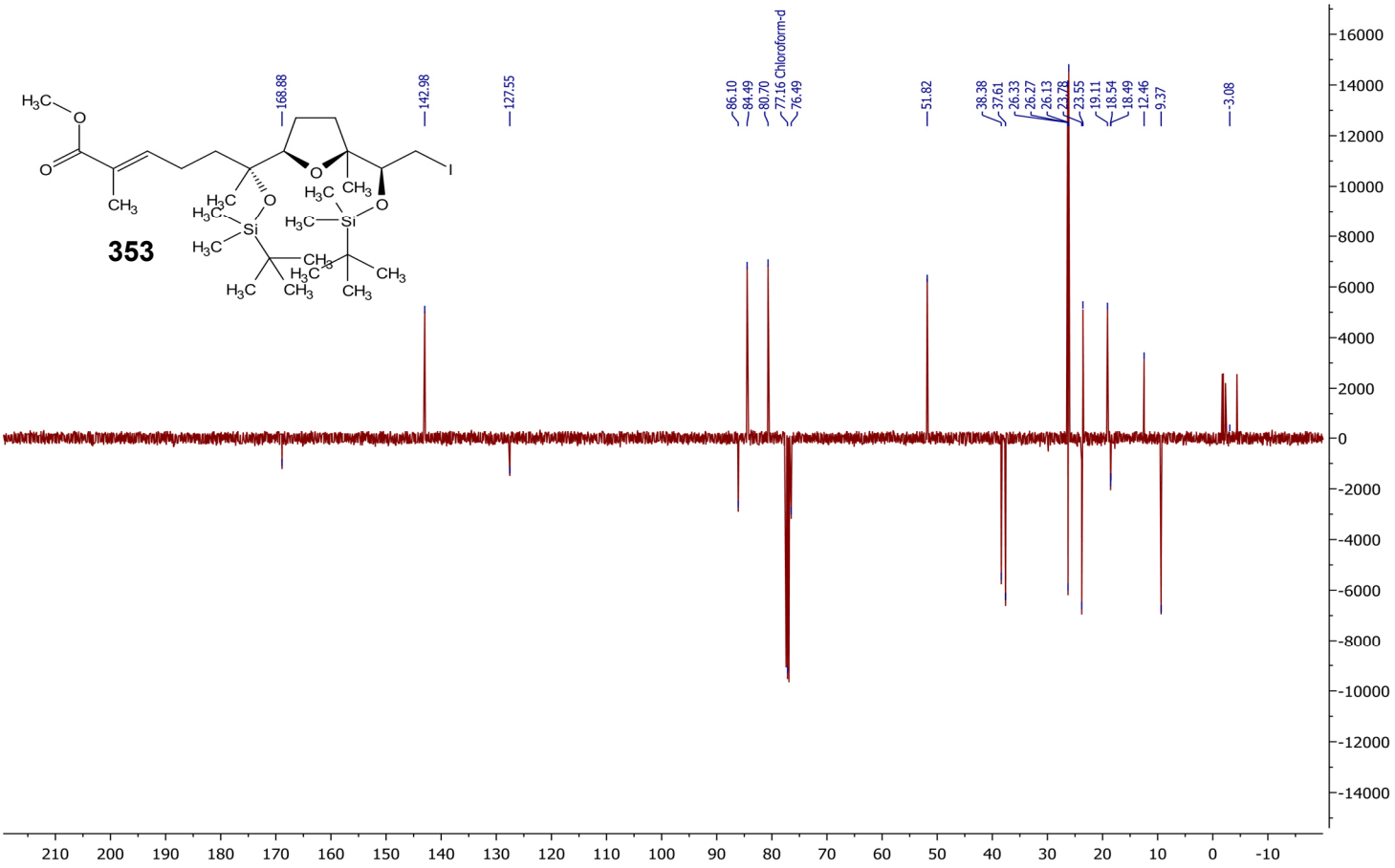
271

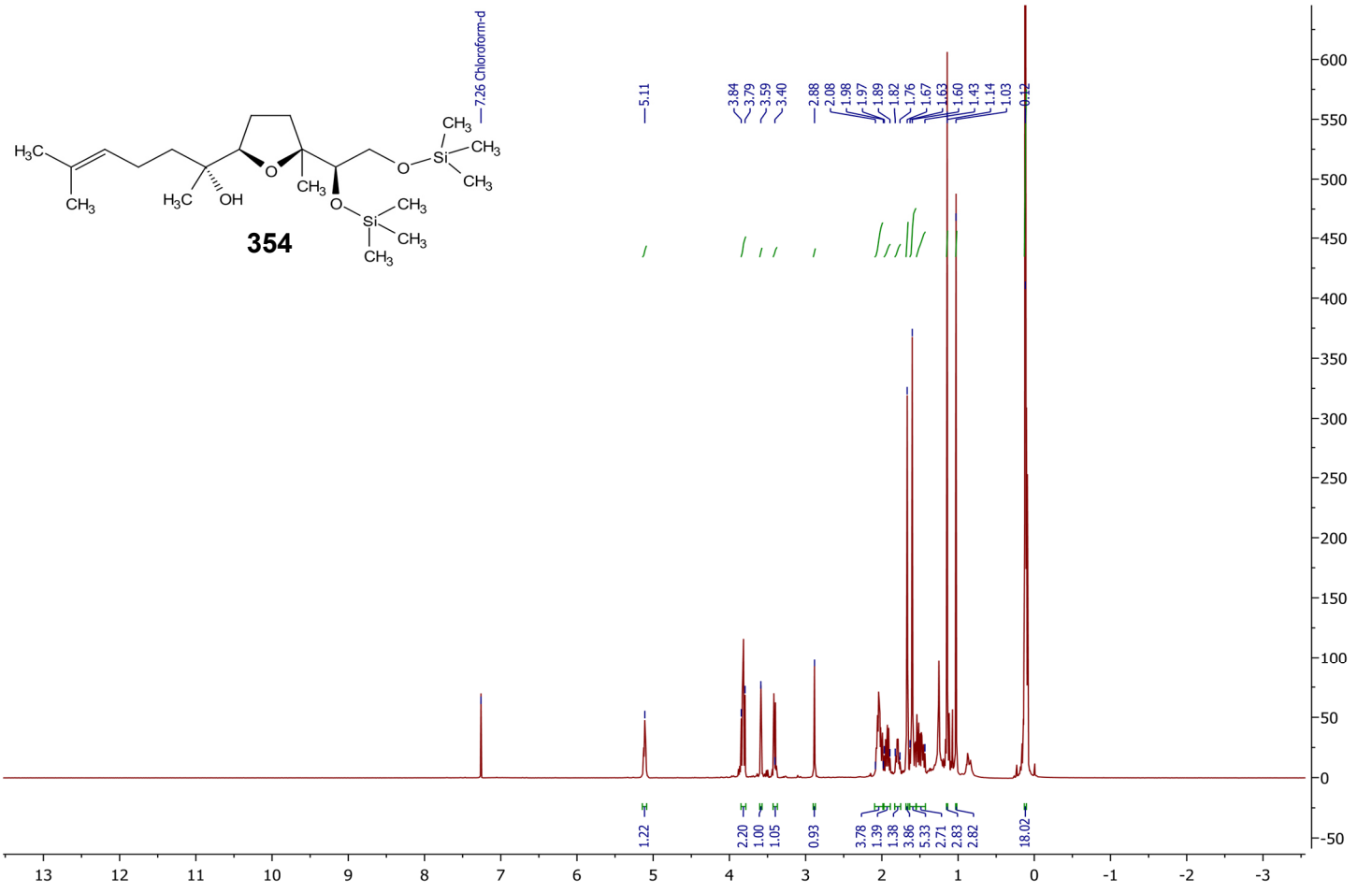

136.78
131.75
124.53
117.21
85.48
83.59
78.64
73.84
39.99
31.49
29.71
26.90
25.70
24.50
22.70
22.59
22.45
17.66

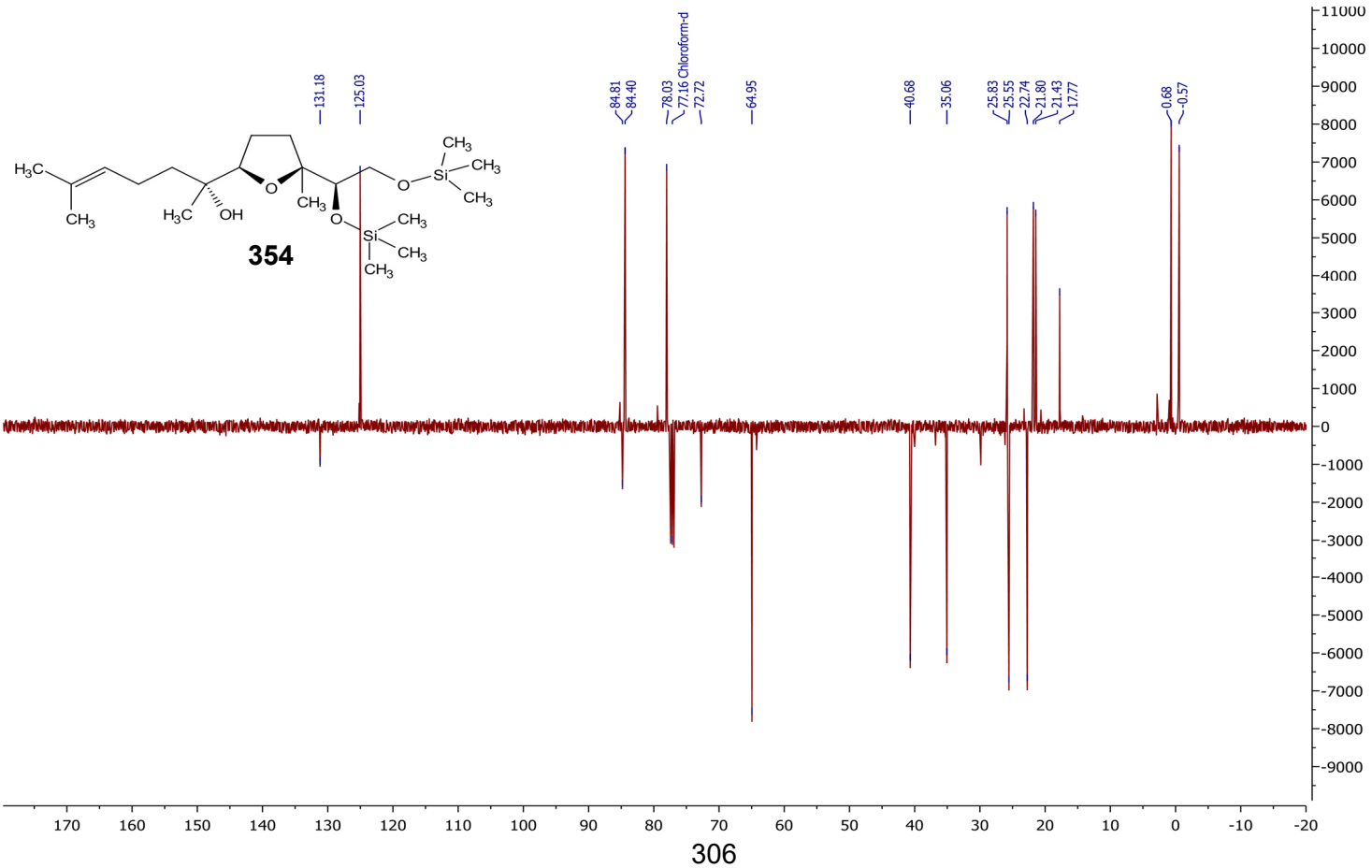
353


7.26 Chloroform-d
6.78
3.81
3.74
3.70
3.09
2.30
2.18
1.85
1.78
1.77
1.73
1.68
1.62
1.50
1.44
1.16
1.12
0.89
0.18
1.00
1.01
5.25
1.00
2.11
6.27
2.22
1.14
6.27
20.10
12.79

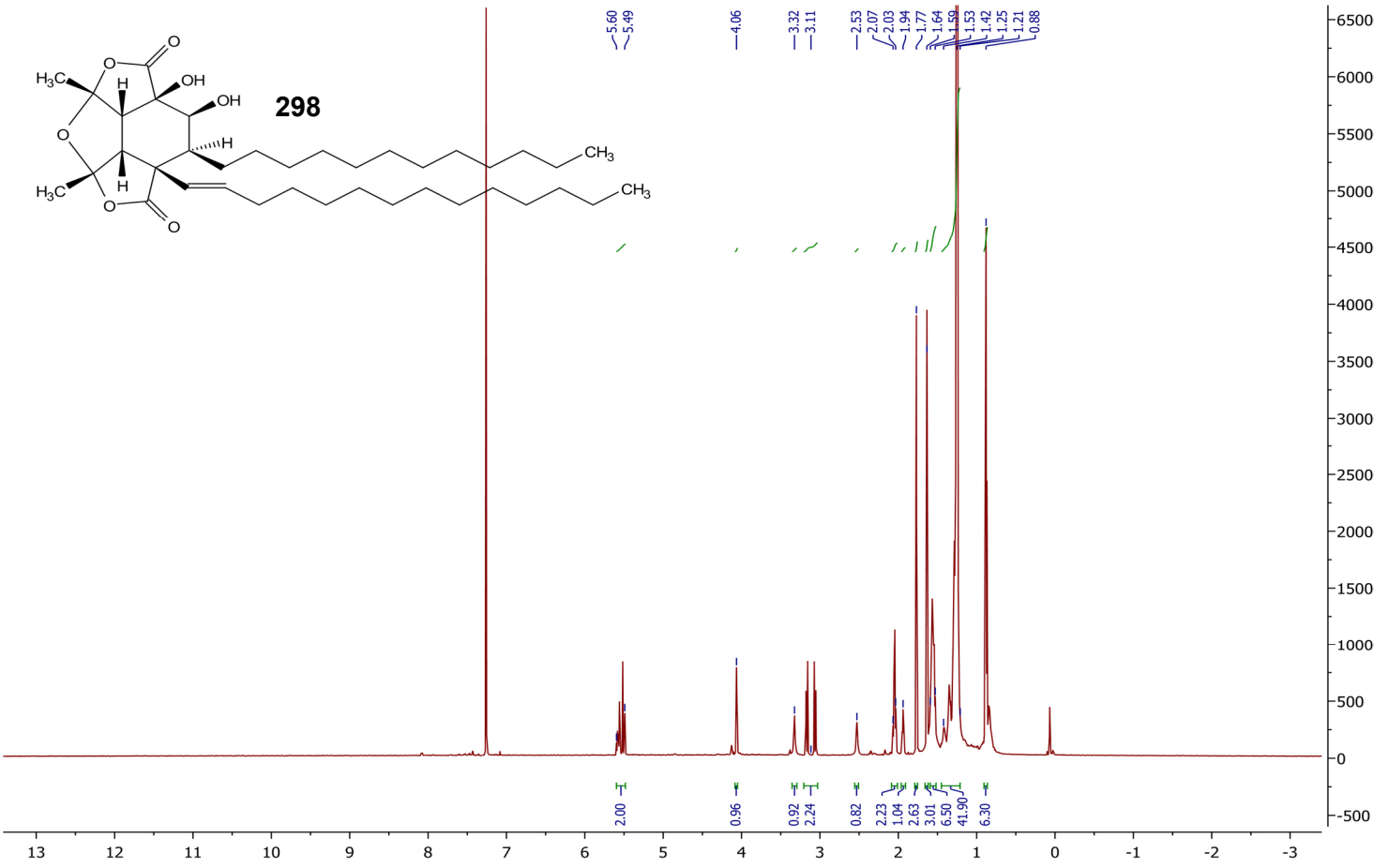
353


168.88
142.98
127.55
86.10
84.49
80.70
77.16 Chloroform-d
76.49
51.82
38.38
37.61
26.33
26.27
26.13
23.78
23.55
19.11
18.54
18.49
12.46
9.37
3.08

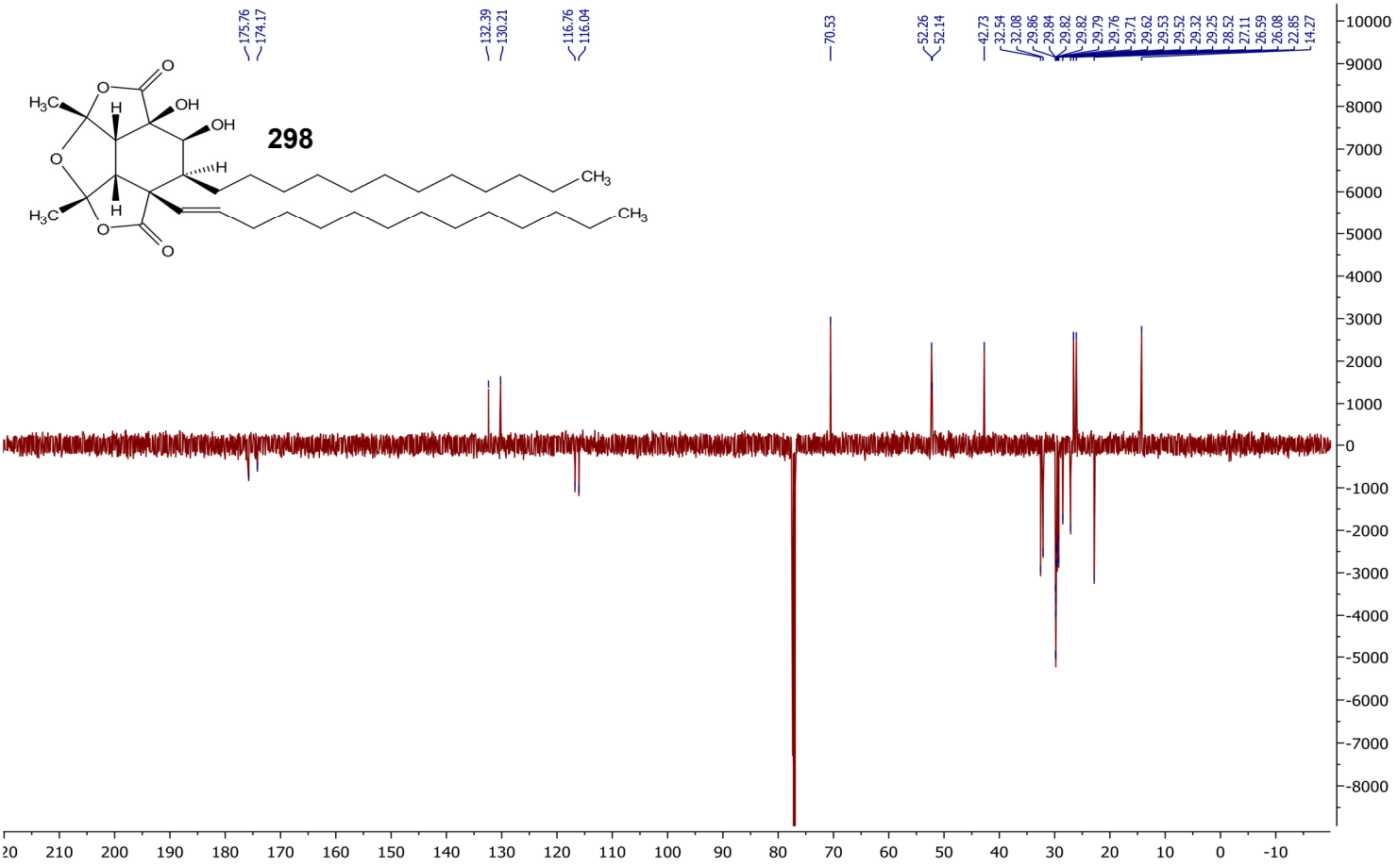

354
7.26 Chloroform-d
5.11
3.84
3.79
3.59
3.40
2.88
2.08
1.98
1.97
1.89
1.82
1.76
1.67
1.63
1.60
1.43
1.14
1.03
0.12
1.22
2.20
1.00
1.05
0.93
3.78
1.39
1.38
3.86
5.33
2.71
2.83
2.82
18.02


354
131.18
125.03
84.81
84.40
78.03
77.16 Chloroform-d
72.72
64.95
40.68
35.06
25.83
25.55
22.74
21.80
21.43
17.77
0.68
-0.57

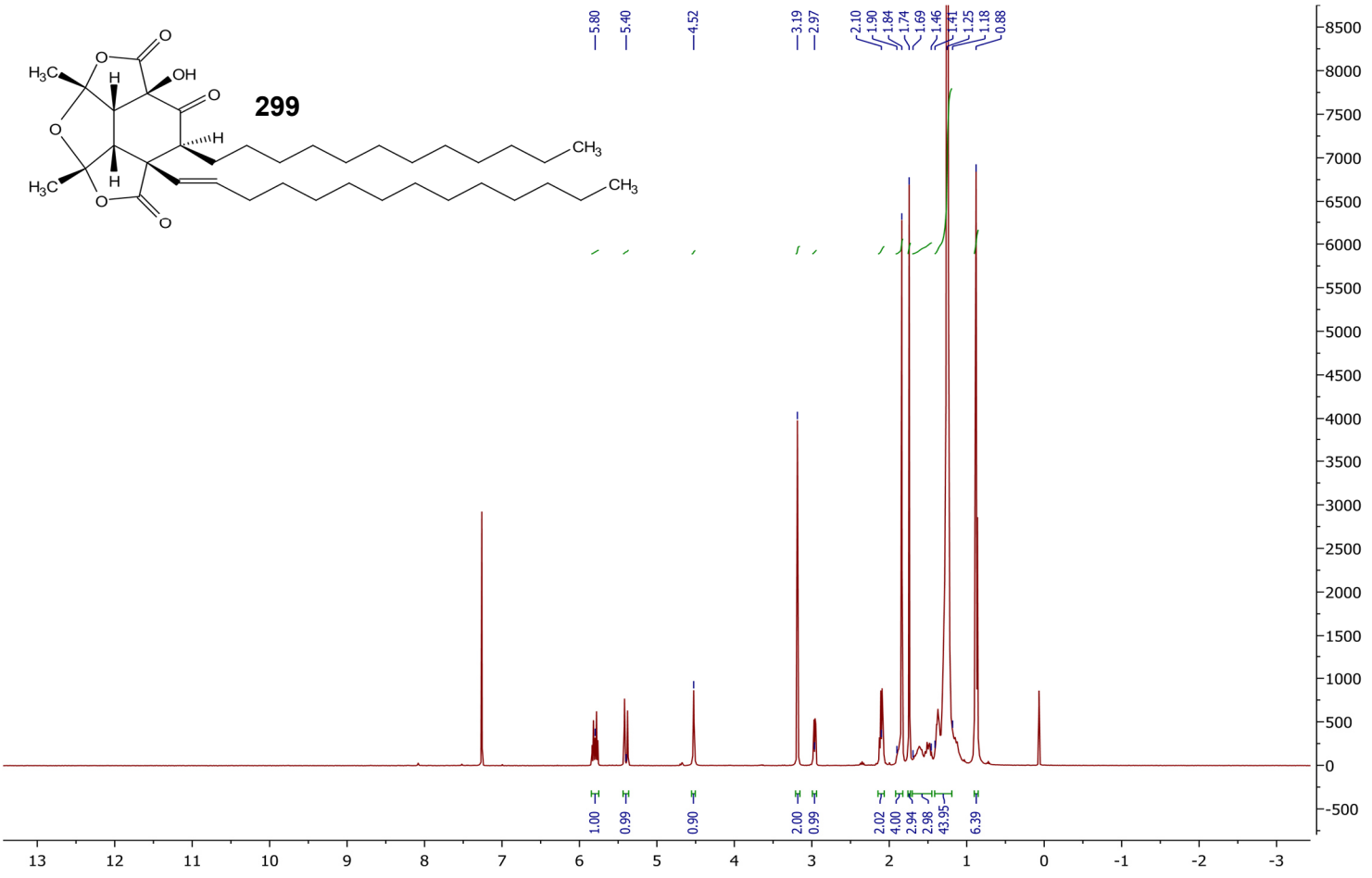
298


5.60
5.49
4.06
3.32
3.11
2.53
2.07
2.03
1.94
1.77
1.64
1.59
1.53
1.42
1.25
1.21
0.88
2.00
0.96
0.92
2.24
0.82
2.23
1.04
2.63
3.01
6.50
41.90
6.30

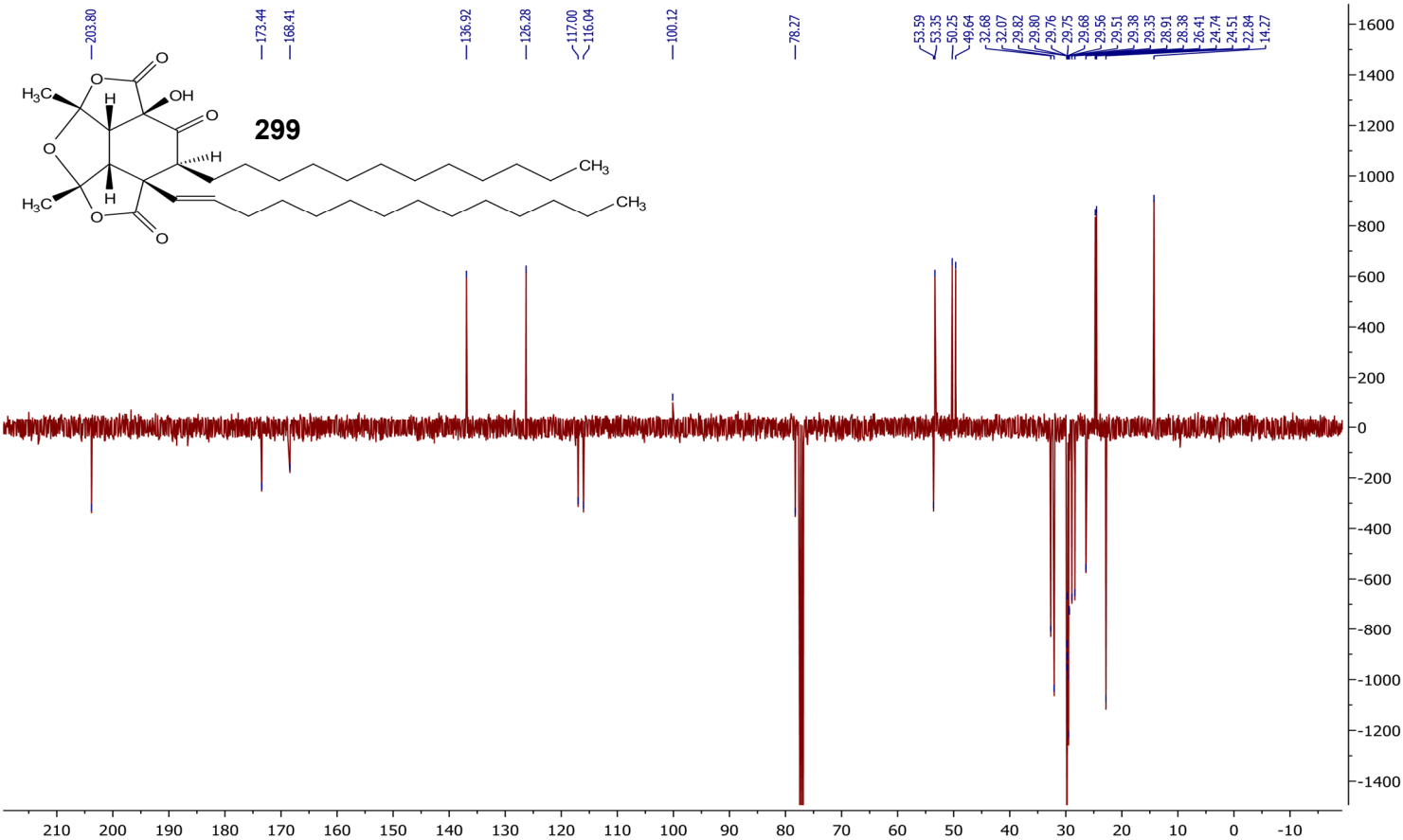
298

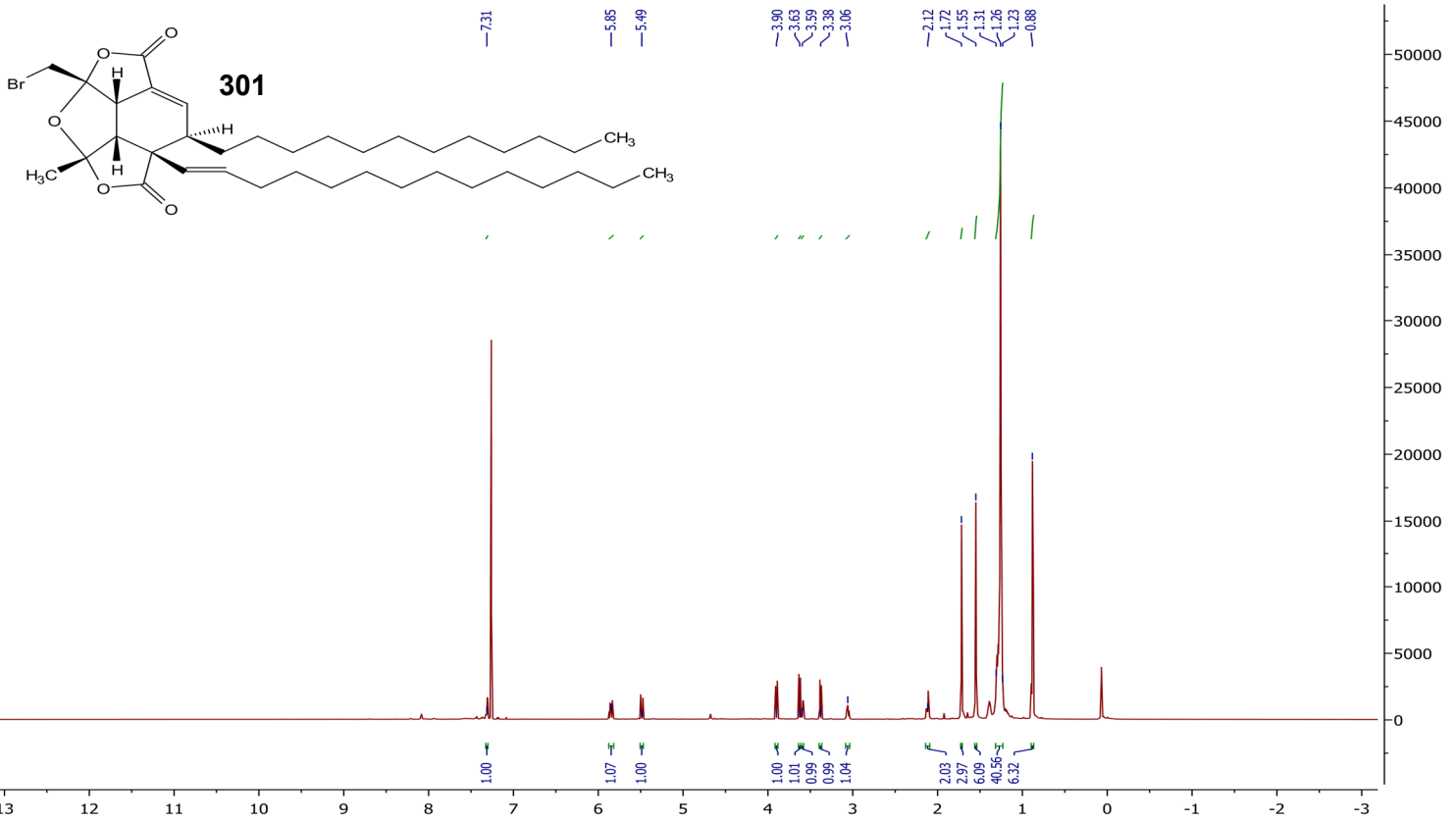

175.76
174.17
132.39
130.21
116.76
116.04
70.53
52.26
52.14
42.73
32.54
32.08
29.86
29.84
29.82
29.82
29.79
29.76
29.71
29.62
29.53
29.52
29.32
29.25
28.52
27.11
26.59
26.08
22.85
14.27

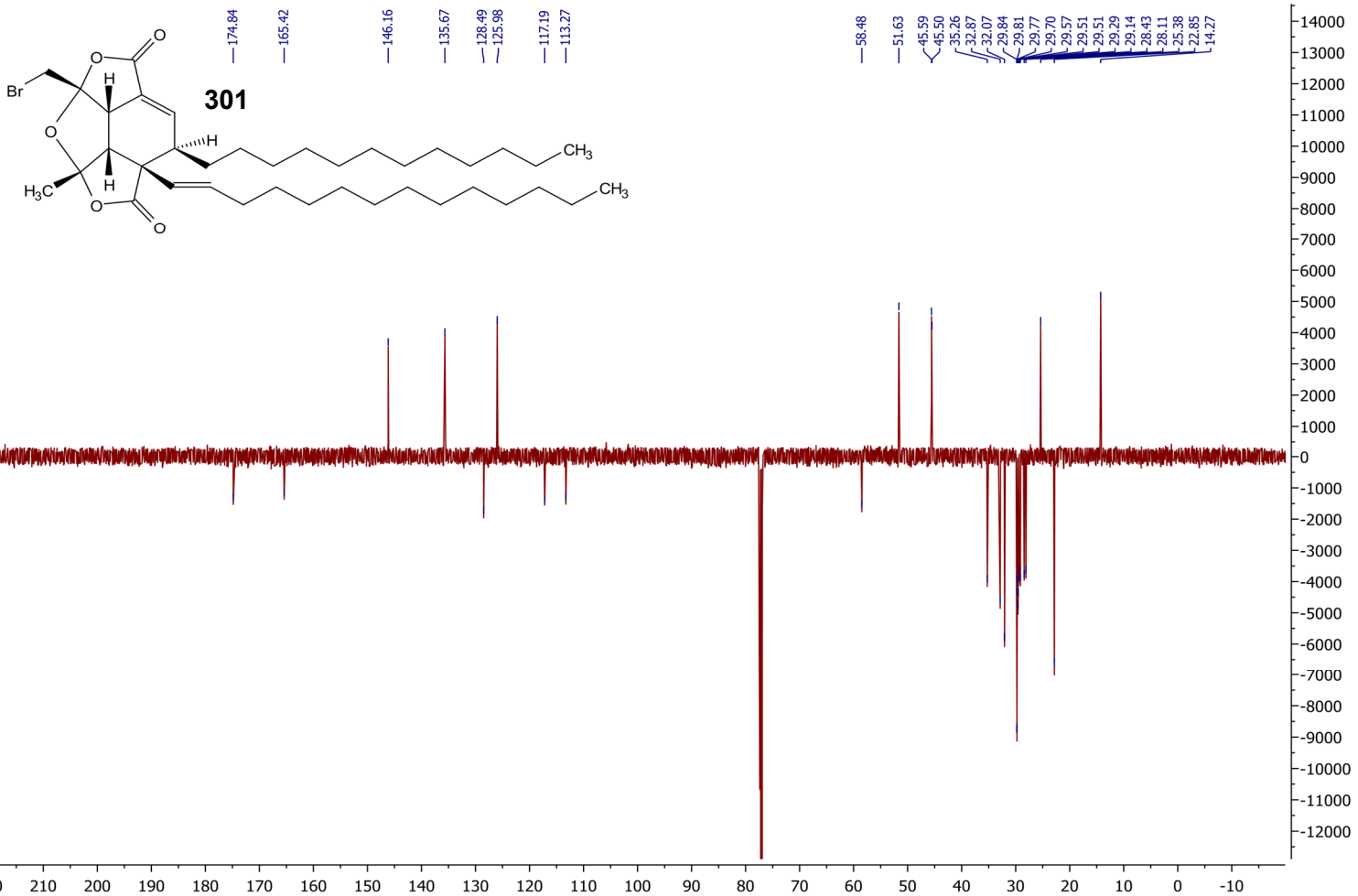
299

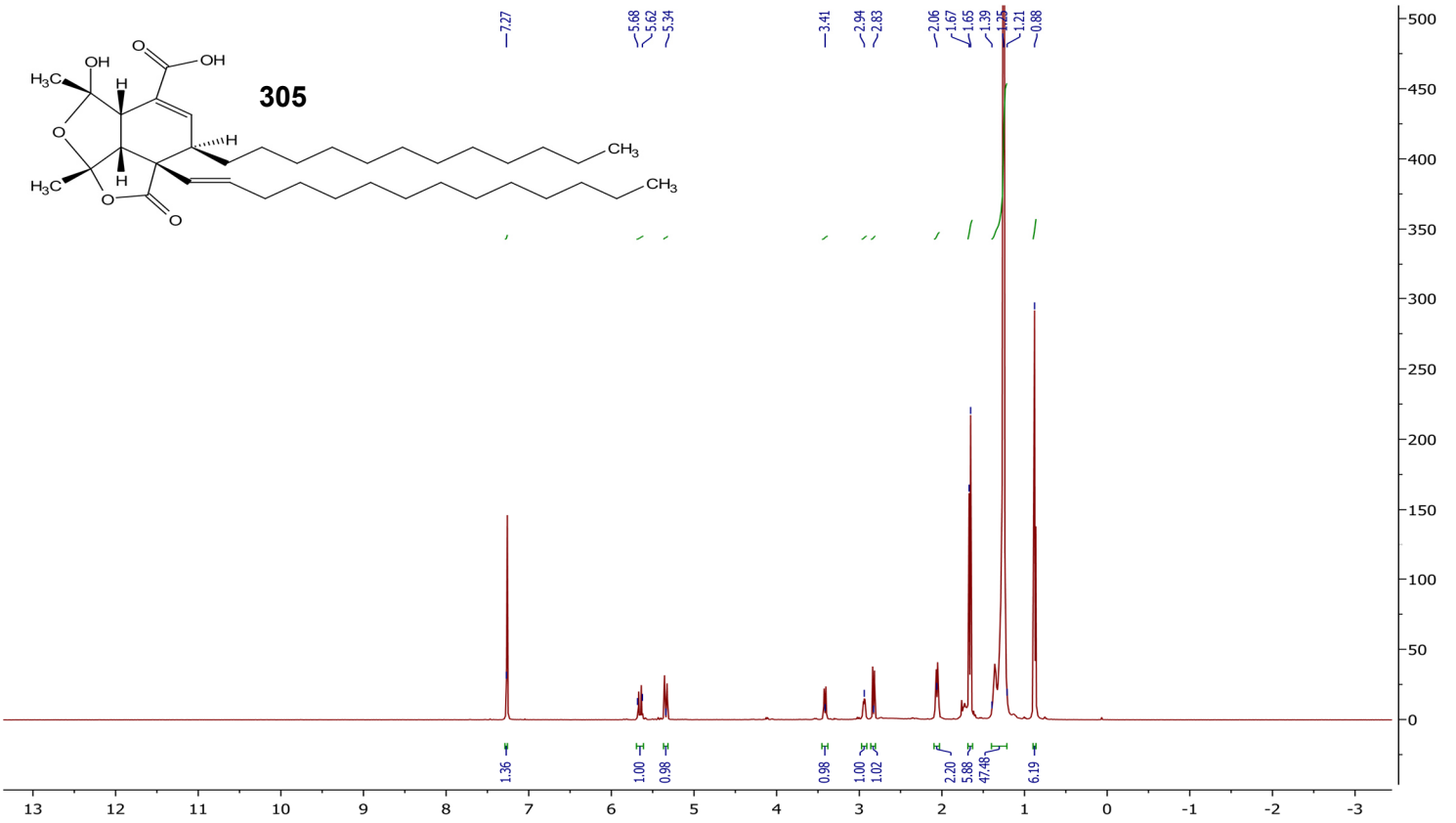

5.80
5.40
4.52
3.19
2.97
2.10
1.90
1.84
1.74
1.69
1.46
1.41
1.25
1.18
0.88
1.00
0.99
0.90
2.00
0.99
2.02
4.00
2.94
2.98
43.95
6.39

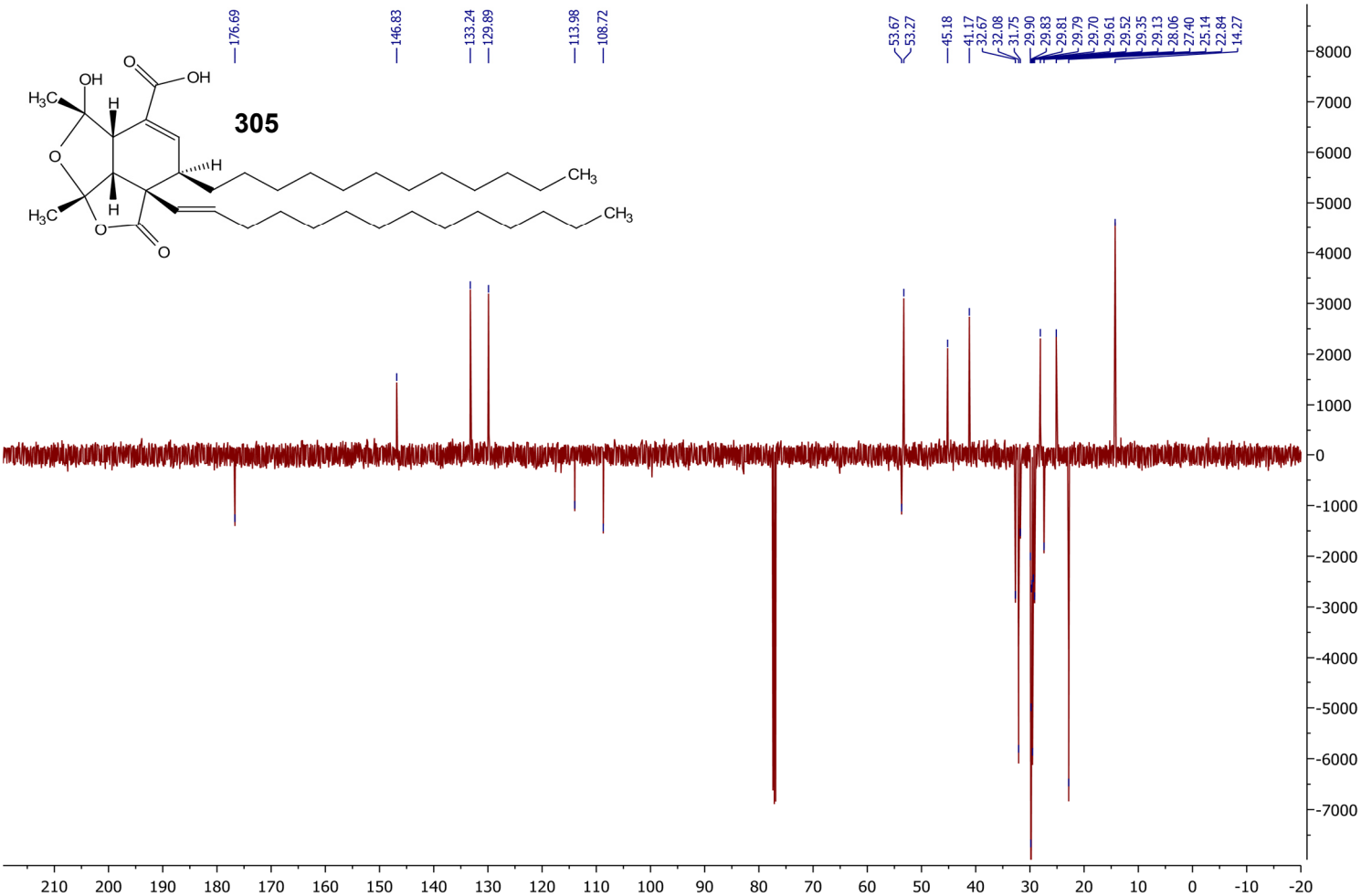
299

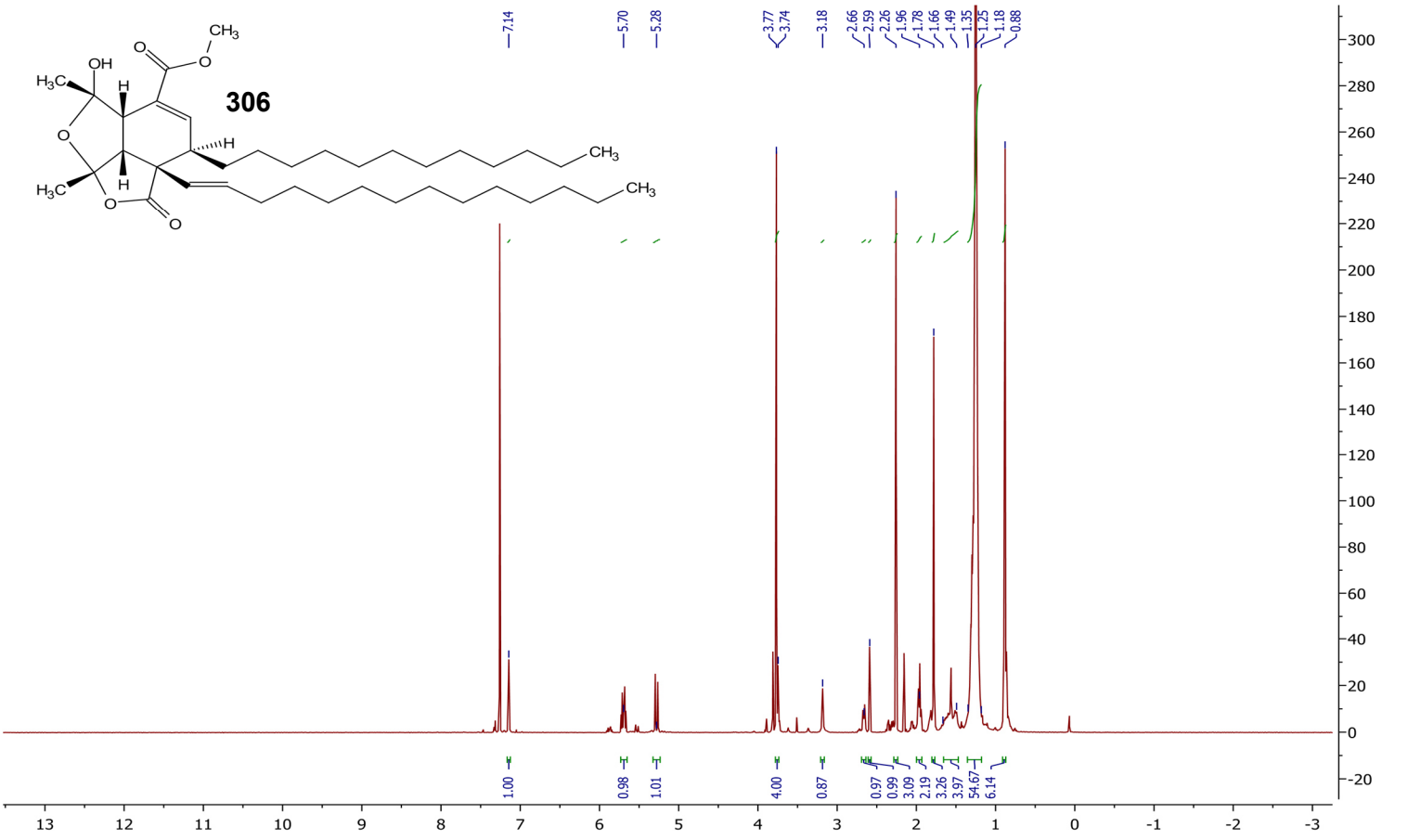

203.80
173.44
168.41
136.92
126.28
117.00
116.04
100.12
78.27
53.59
53.35
50.25
49.64
32.68
32.07
29.82
29.80
29.76
29.75
29.68
29.56
29.51
29.38
29.35
28.91
28.38
26.41
24.74
24.51
22.84
14.27

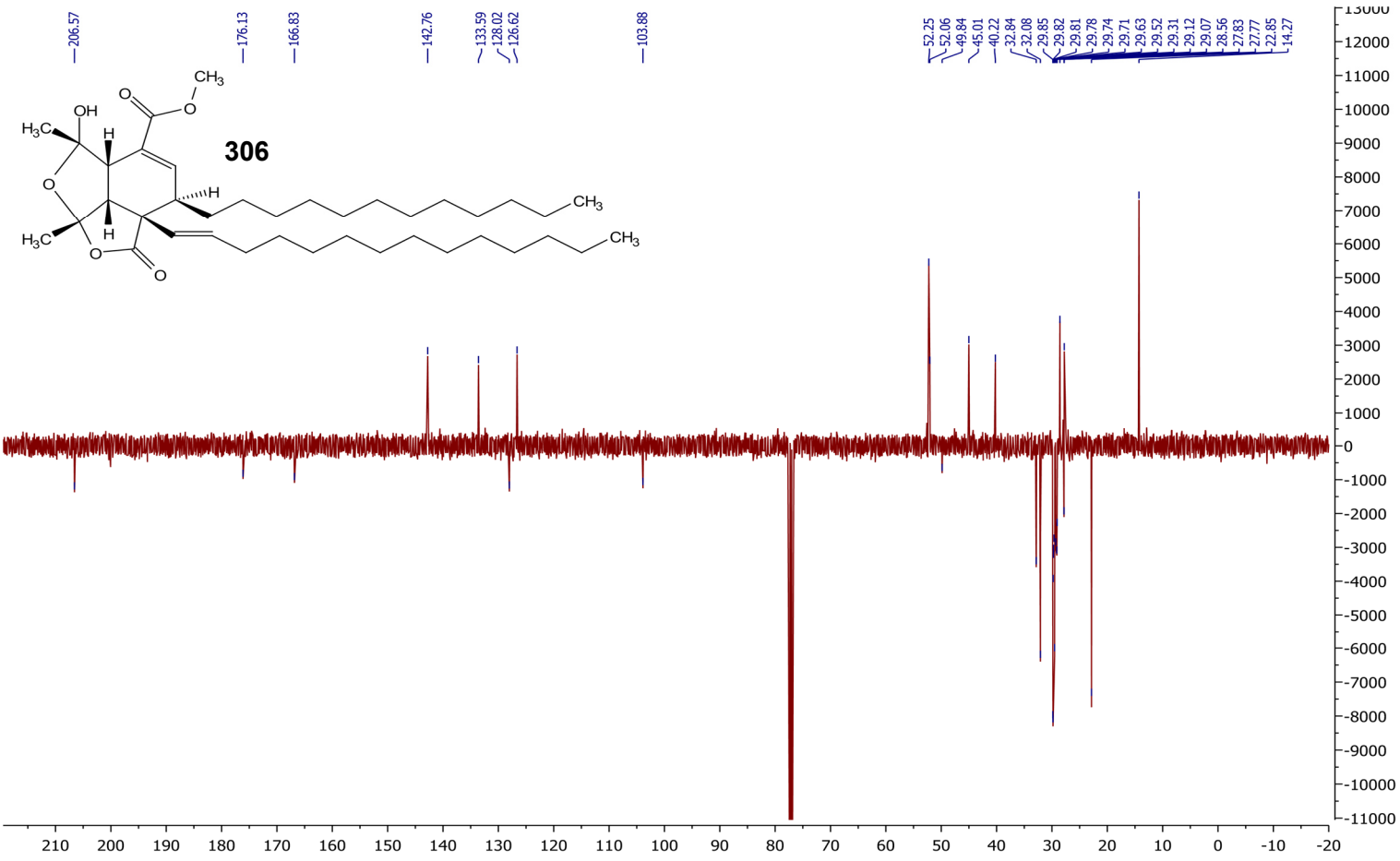

301
Br
O
H
H3C
CH3
CH3
7.31
5.85
5.49
3.90
3.63
3.59
3.38
3.06
2.12
1.72
1.55
1.31
1.26
1.23
0.88
1.00
1.07
1.00
1.00
1.01
0.99
0.99
1.04
2.03
2.97
6.09
40.56
6.32


301
Br
O
H
H3C
CH3
CH3
174.84
165.42
146.16
135.67
128.49
125.98
117.19
113.27
58.48
51.63
45.59
45.50
35.26
32.87
32.07
29.84
29.81
29.77
29.70
29.57
29.51
29.51
29.29
29.14
28.43
28.11
25.38
22.85
14.27

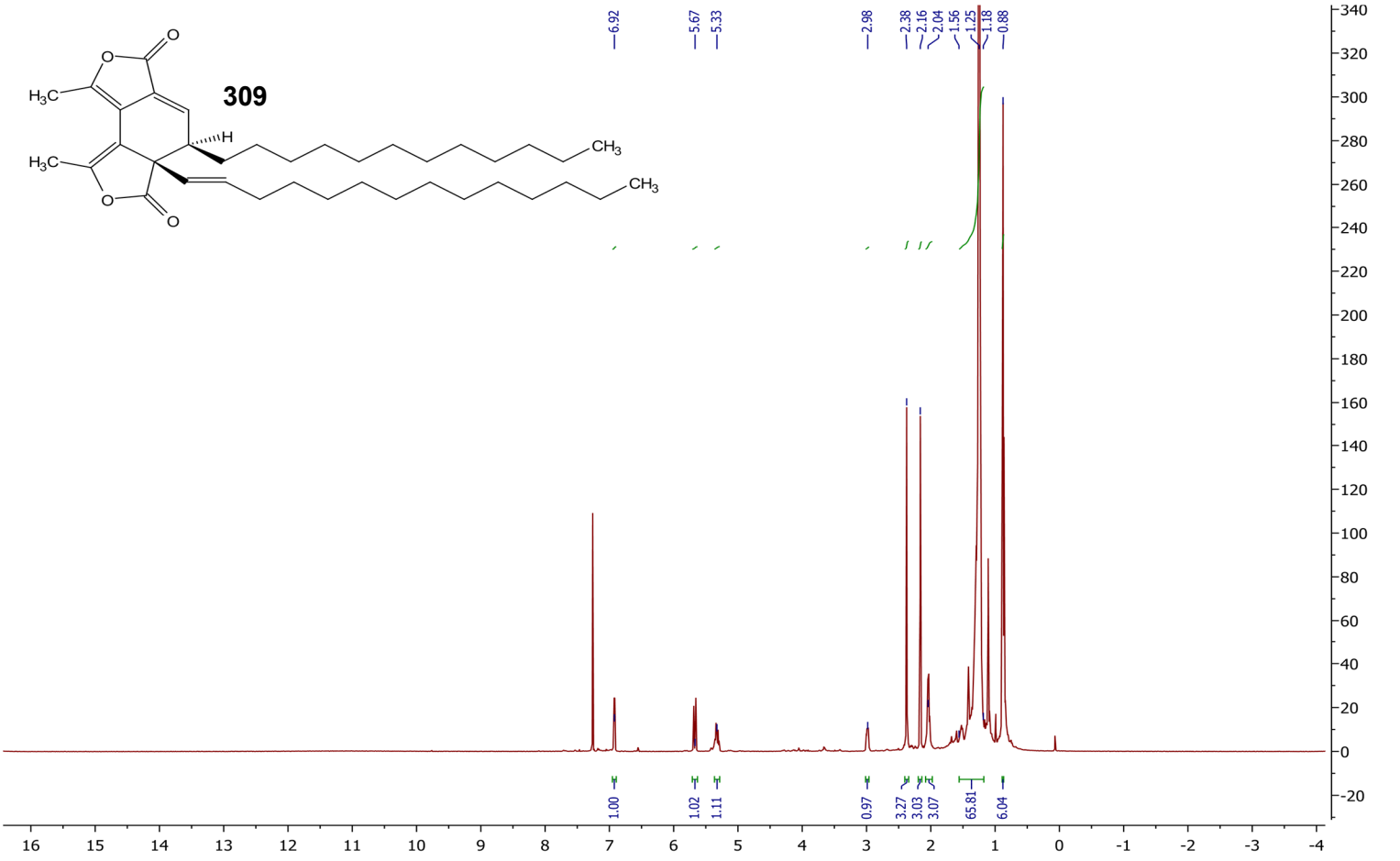

305
7.27
5.68
5.62
5.34
3.41
2.94
2.83
2.06
1.67
1.65
1.39
1.25
1.21
0.88
1.36
1.00
0.98
0.98
1.00
1.02
2.20
5.88
47.48
6.19


305
176.69
146.83
133.24
129.89
113.98
108.72
53.67
53.27
45.18
41.17
32.67
32.08
31.75
29.90
29.83
29.81
29.79
29.70
29.61
29.52
29.35
29.13
28.06
27.40
25.14
22.84
14.27

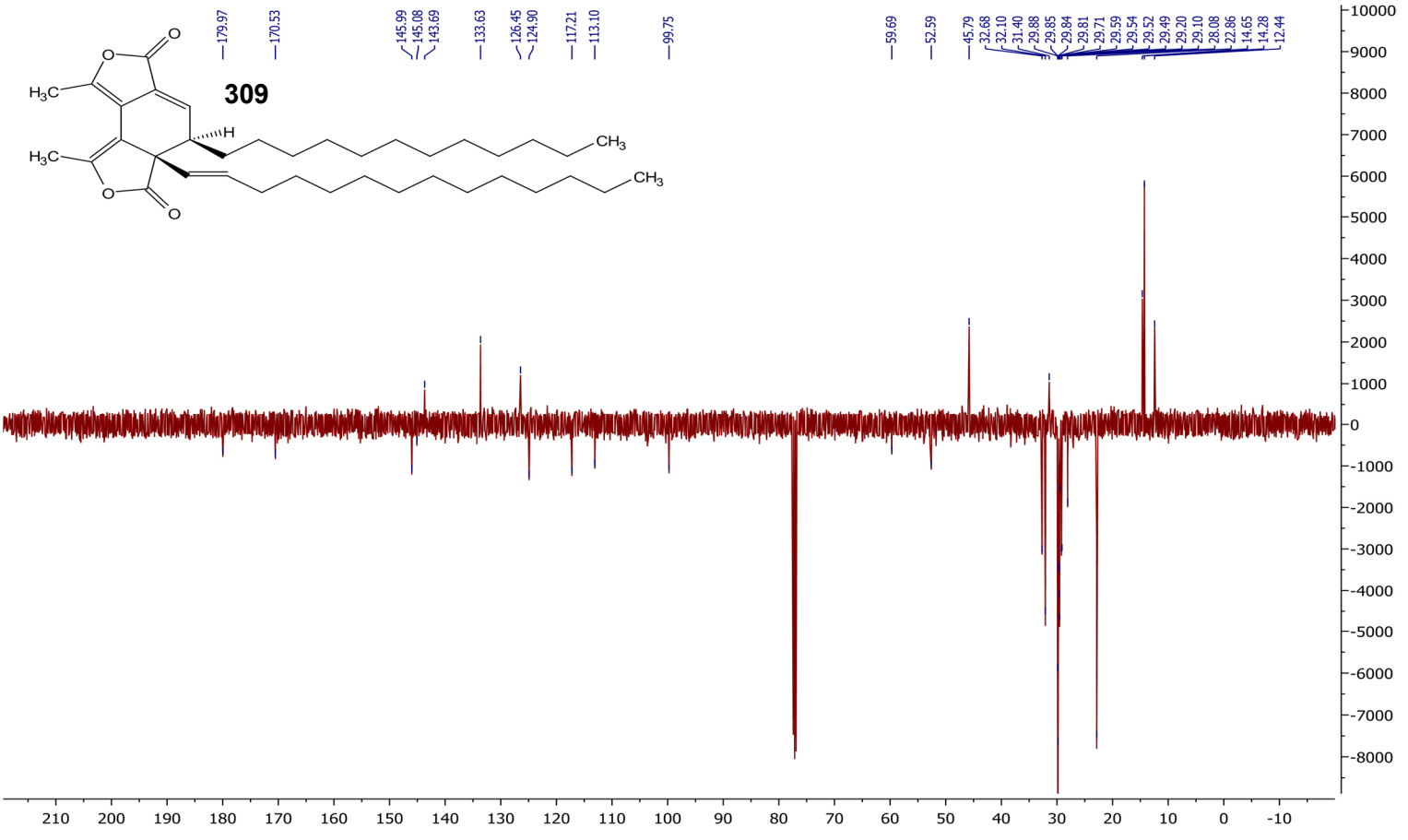

306
7.14
5.70
5.28
3.77
3.74
3.18
2.66
2.59
2.26
1.96
1.78
1.66
1.49
1.35
1.25
1.18
0.88
1.00
0.98
1.01
4.00
0.87
0.97
0.99
3.09
2.19
3.26
3.97
54.67
6.14


306
206.57
176.13
166.83
142.76
133.59
128.02
126.62
103.88
52.25
52.06
49.84
45.01
40.22
32.84
32.08
29.85
29.82
29.81
29.78
29.74
29.71
29.63
29.52
29.31
29.12
29.07
28.56
27.83
27.77
22.85
14.27

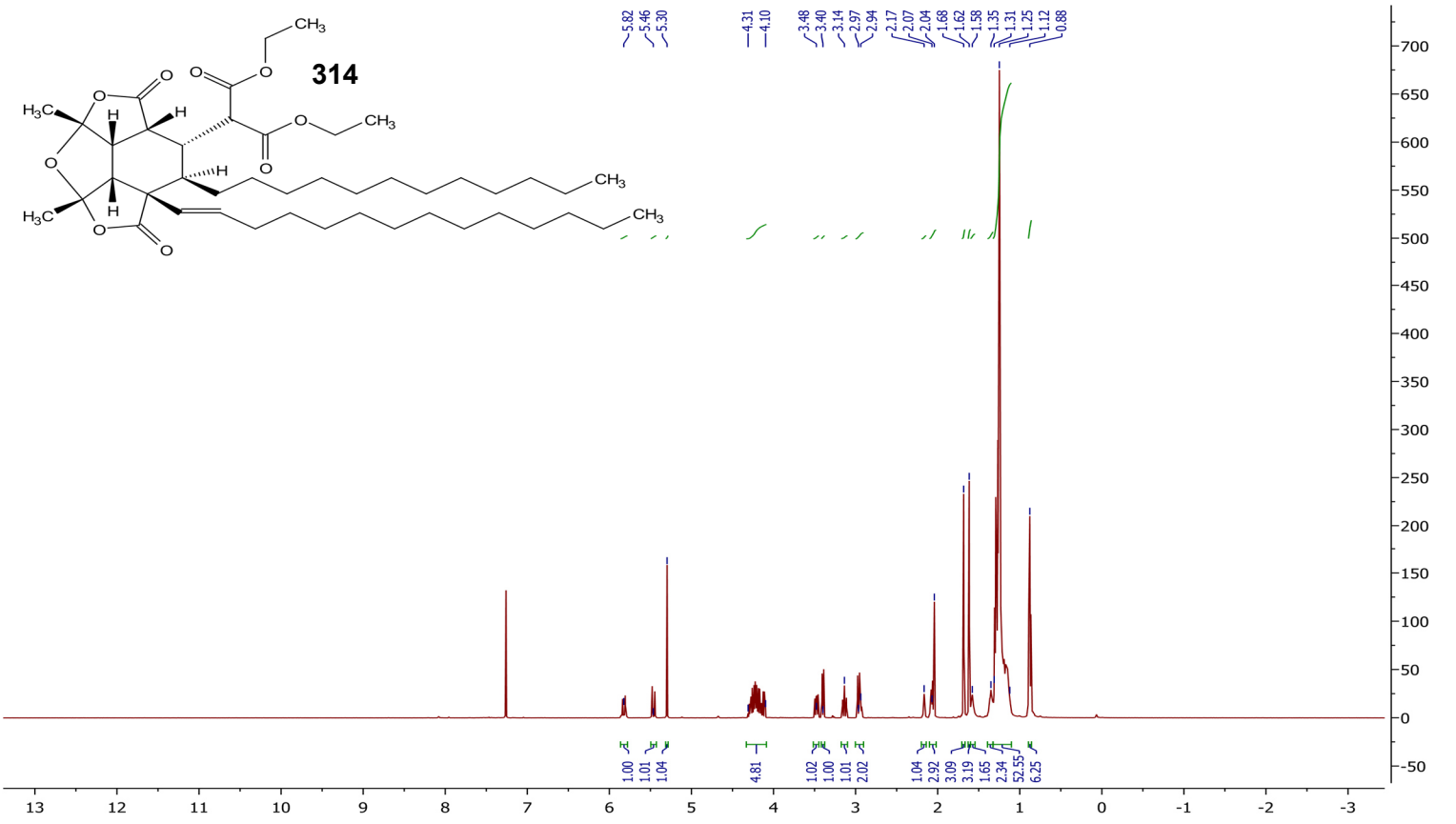
309
H3C
H3C
O
O
O
O
H
CH3
CH3


6.92
5.67
5.33
2.98
2.38
2.16
2.04
1.56
1.25
1.18
0.88
1.00
1.02
1.11
0.97
3.27
3.03
3.07
65.81
6.04

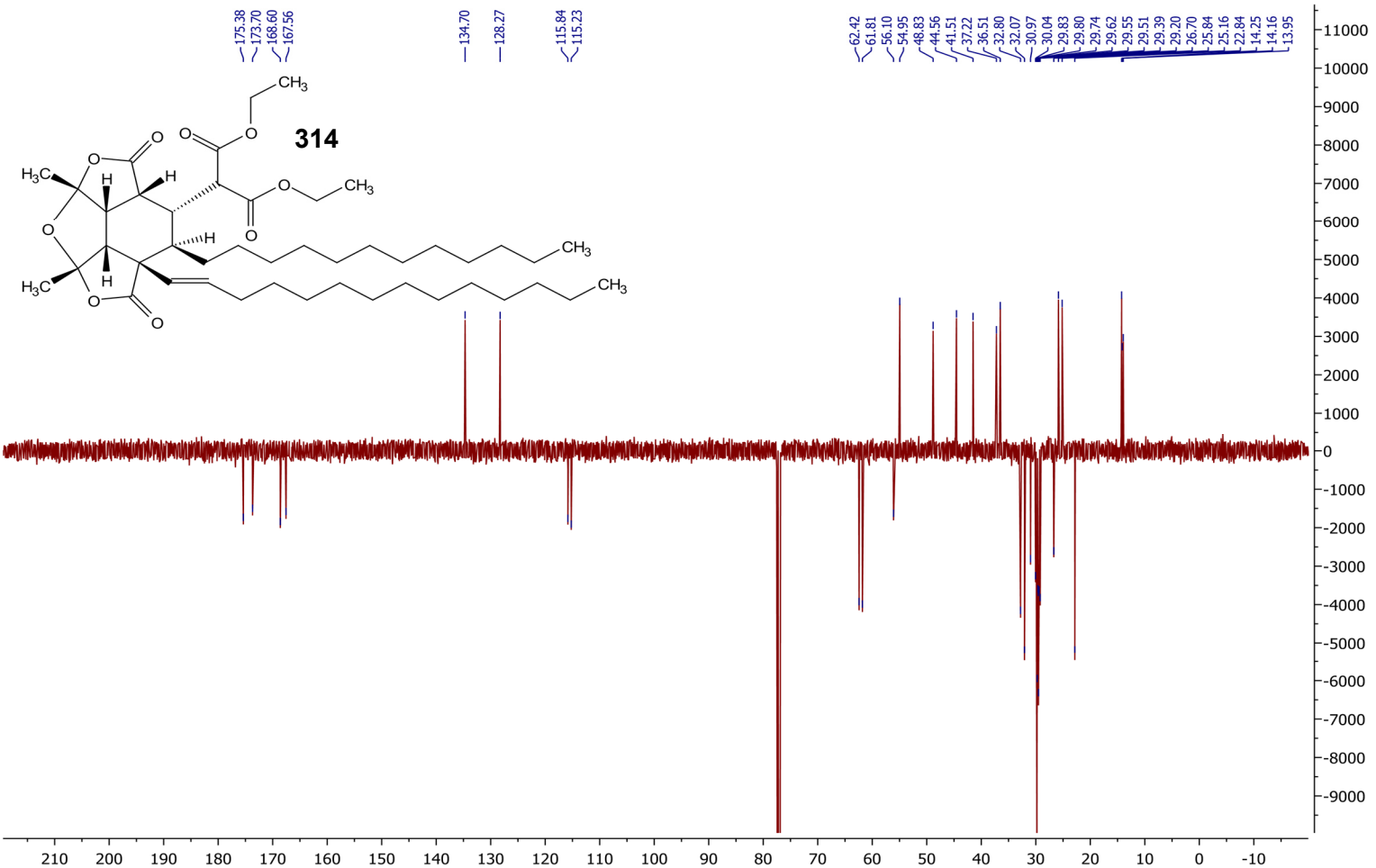
309
H3C
H3C
O
O
O
O
H
CH3
CH3


179.97
170.53
145.99
145.08
143.69
133.63
126.45
124.90
117.21
113.10
99.75
59.69
52.59
45.79
32.68
32.10
31.40
29.88
29.85
29.84
29.81
29.71
29.59
29.54
29.52
29.49
29.20
29.10
28.08
22.86
14.65
14.28
12.44

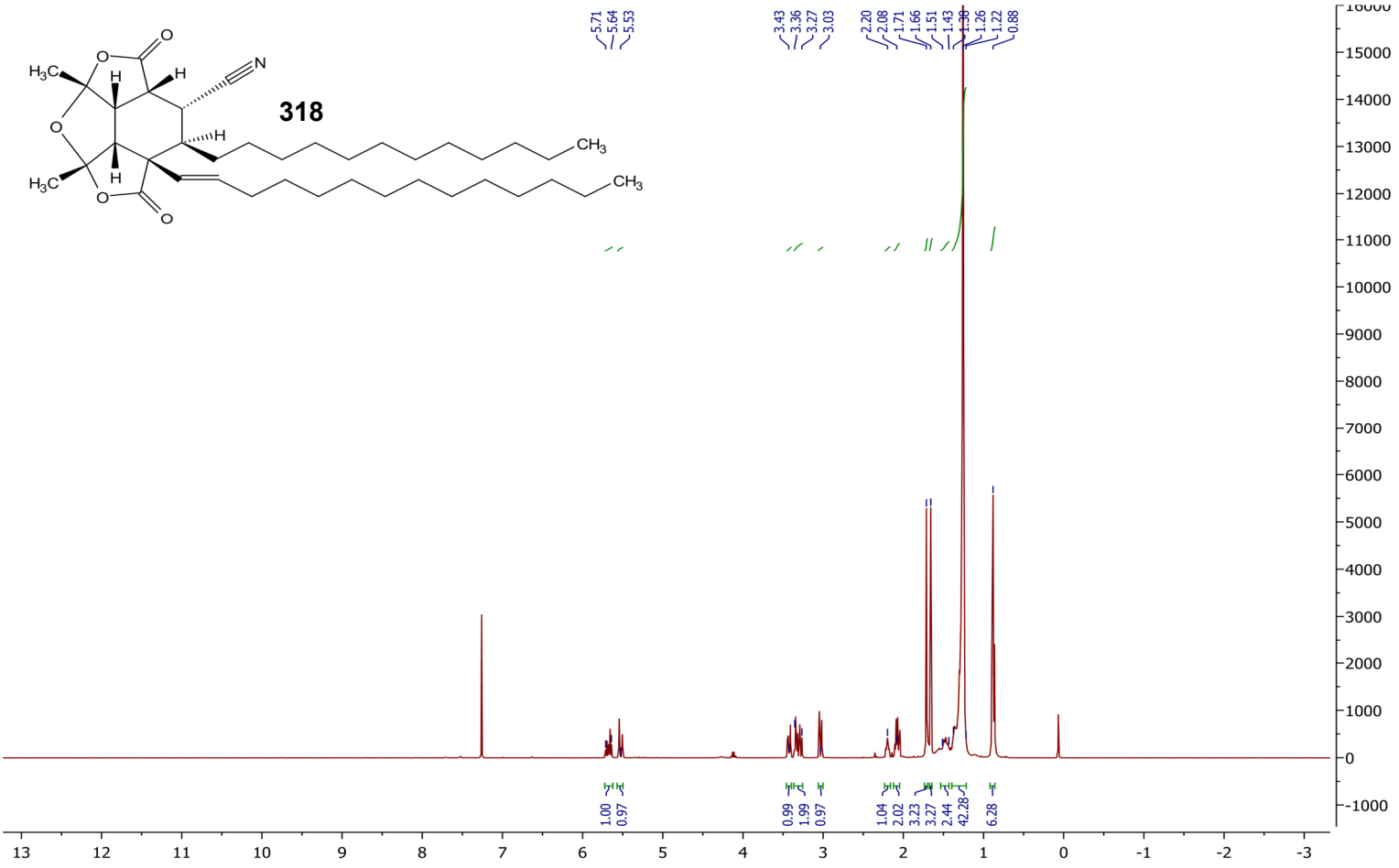
314


5.82
5.46
5.30
4.31
4.10
3.48
3.40
3.14
2.97
2.94
2.17
2.07
2.04
1.68
1.62
1.58
1.35
1.31
1.25
1.12
0.88
1.00
1.01
1.04
4.81
1.02
1.00
1.01
2.02
1.04
2.92
3.09
3.19
1.65
2.34
52.55
6.25

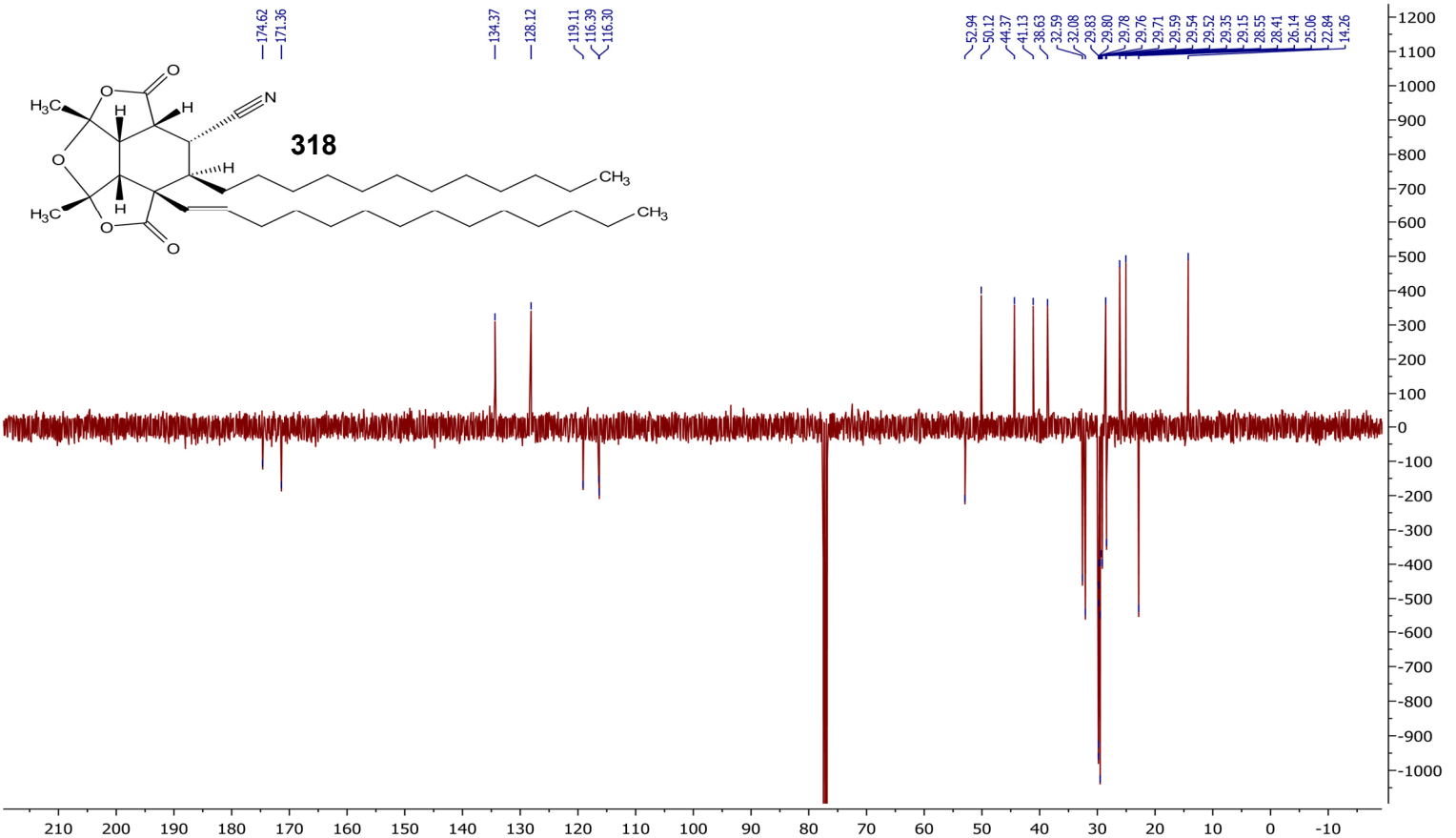
314


175.38
173.70
168.60
167.56
134.70
128.27
115.84
115.23
62.42
61.81
56.10
54.95
48.83
44.56
41.51
37.22
36.51
32.80
32.07
30.97
30.04
29.83
29.80
29.74
29.62
29.55
29.51
29.39
29.20
26.70
25.84
25.16
22.84
14.25
14.16
13.95

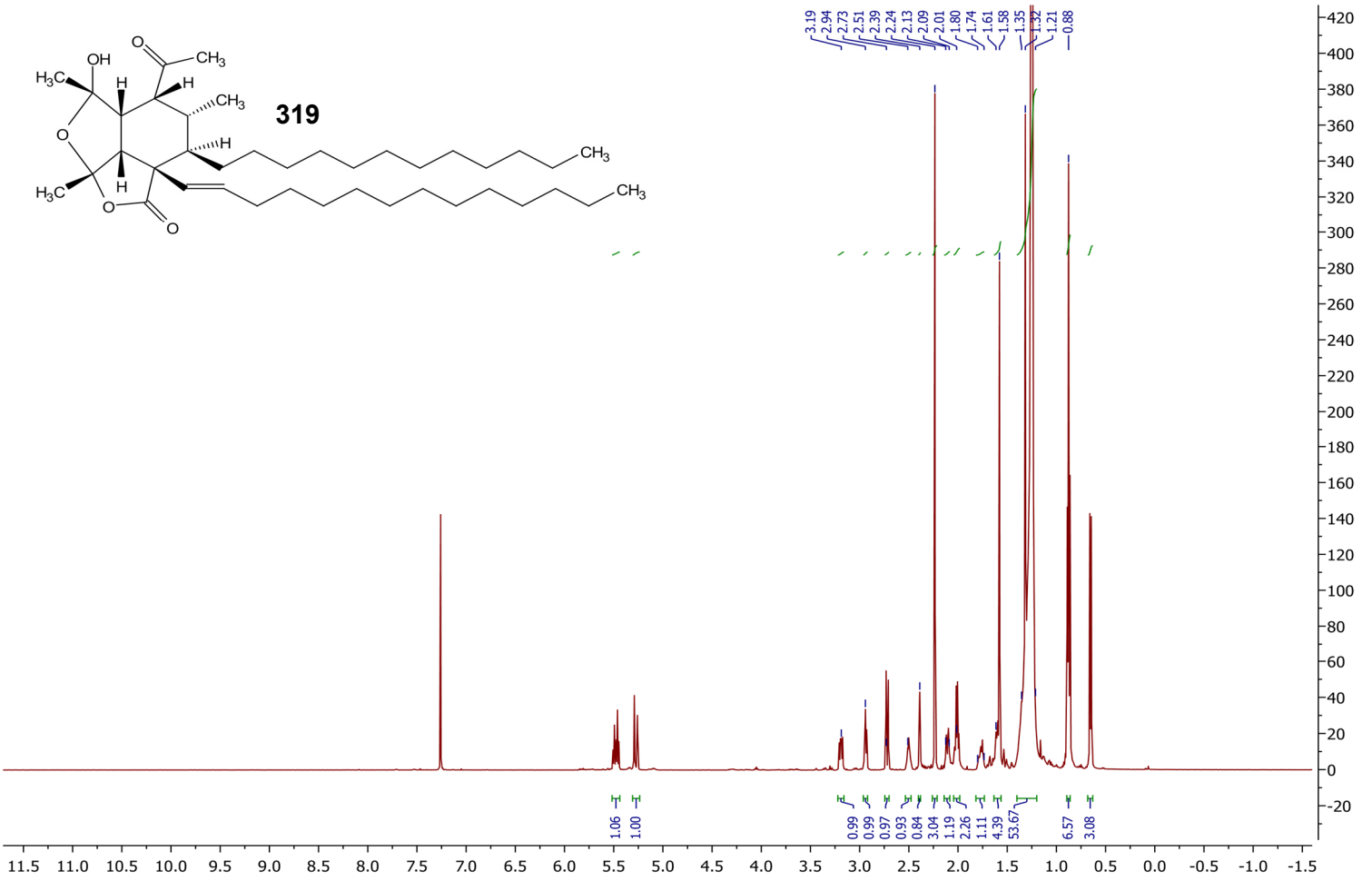
318


5.71
5.64
5.53
3.43
3.36
3.27
3.03
2.20
2.08
1.71
1.66
1.51
1.43
1.38
1.26
1.22
0.88
1.00
0.97
0.99
1.99
0.97
1.04
2.02
3.23
3.27
2.44
42.28
6.28

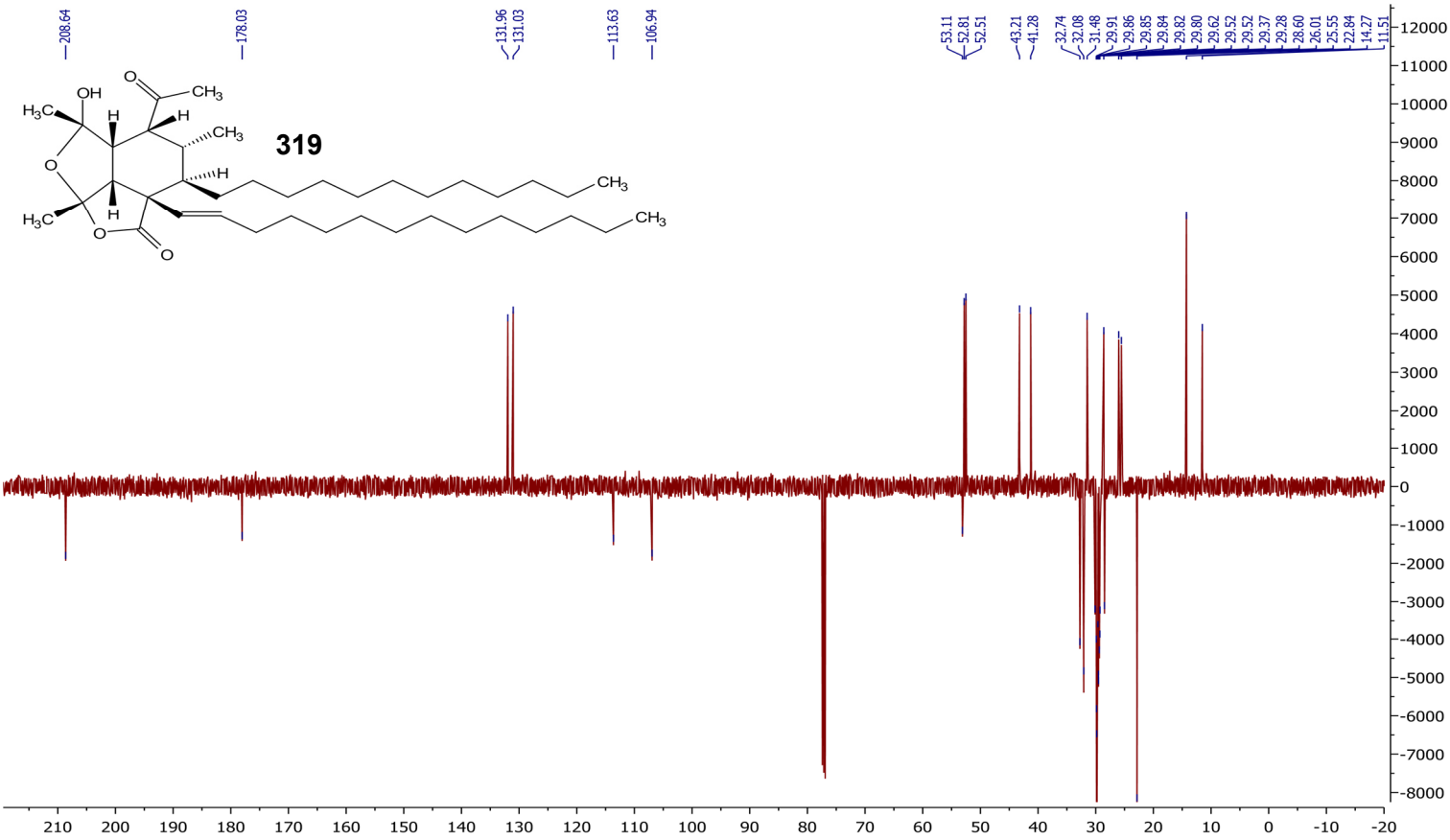
318

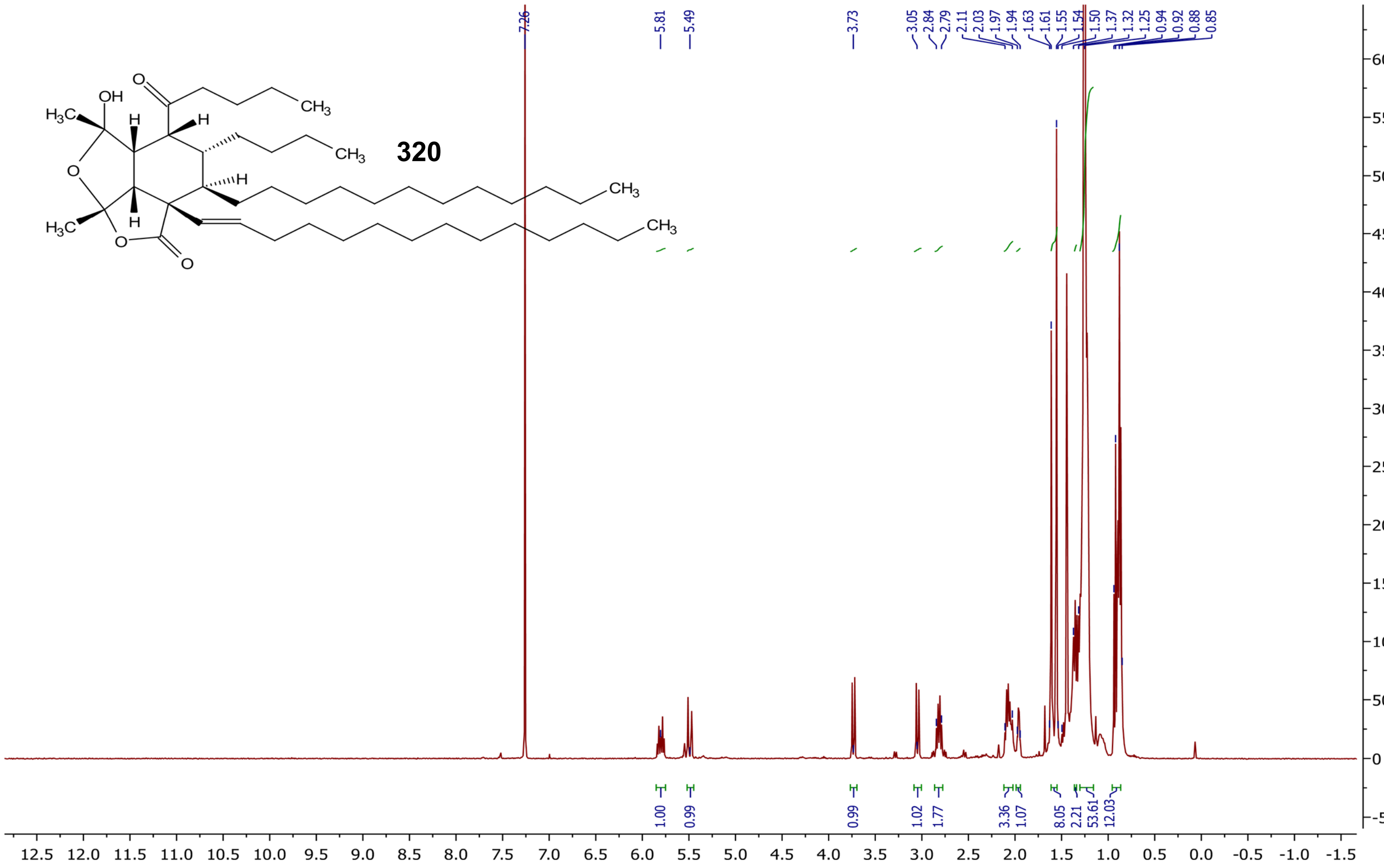

174.62
171.36
134.37
128.12
119.11
116.39
116.30
52.94
50.12
44.37
41.13
38.63
32.59
32.08
29.83
29.80
29.78
29.76
29.71
29.59
29.54
29.52
29.35
29.15
28.55
28.41
26.14
25.06
22.84
14.26

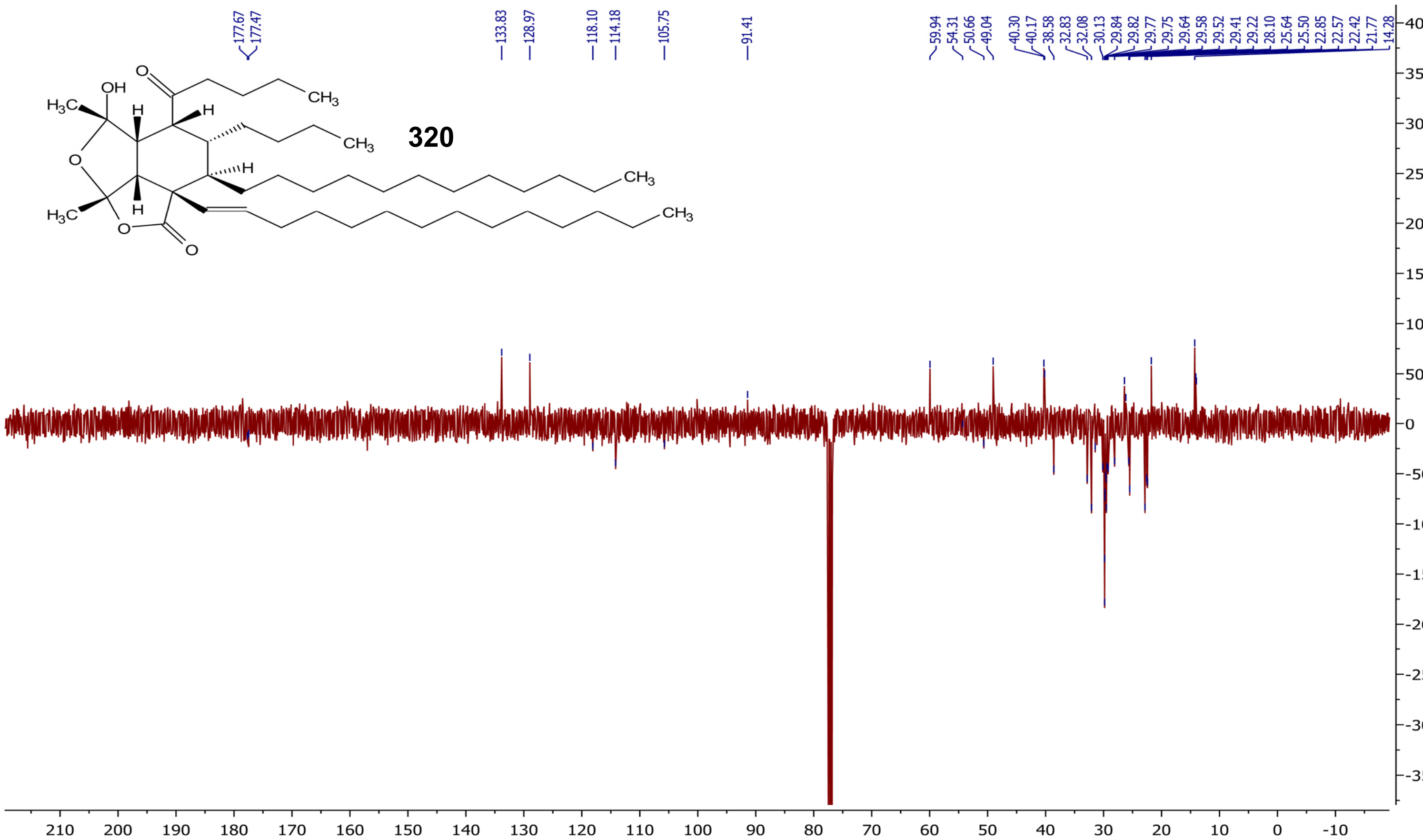
319


3.19
2.94
2.73
2.51
2.39
2.24
2.13
2.09
2.01
1.80
1.74
1.61
1.58
1.35
1.32
1.21
0.88
1.06
1.00
0.99
0.99
0.97
0.93
0.84
3.04
1.19
2.26
1.11
4.39
53.67
6.57
3.08

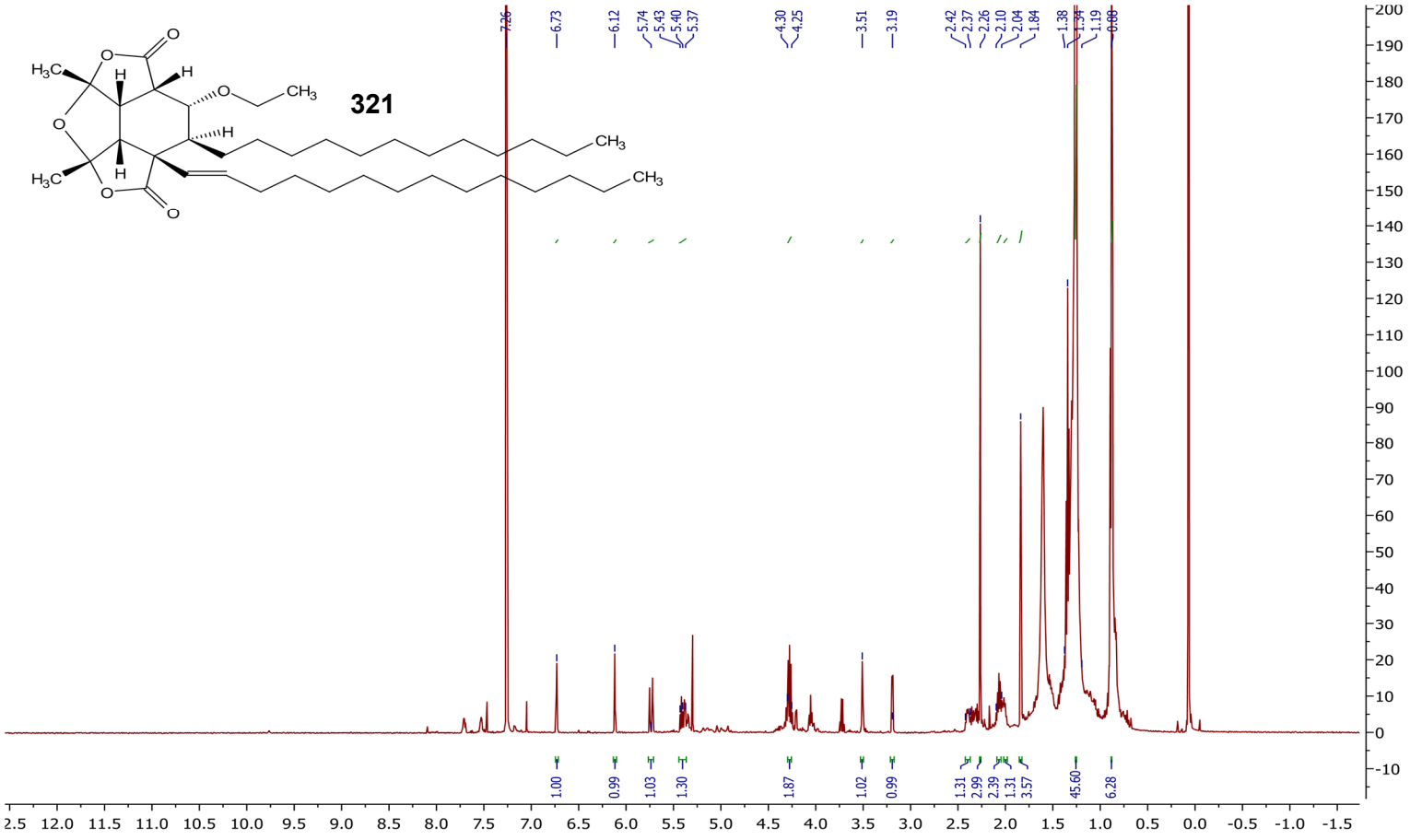
319


208.64
178.03
131.96
131.03
113.63
106.94
53.11
52.81
52.51
43.21
41.28
32.74
32.08
31.48
29.91
29.86
29.85
29.84
29.82
29.80
29.62
29.52
29.52
29.37
29.28
28.60
26.01
25.55
22.84
14.27
11.51

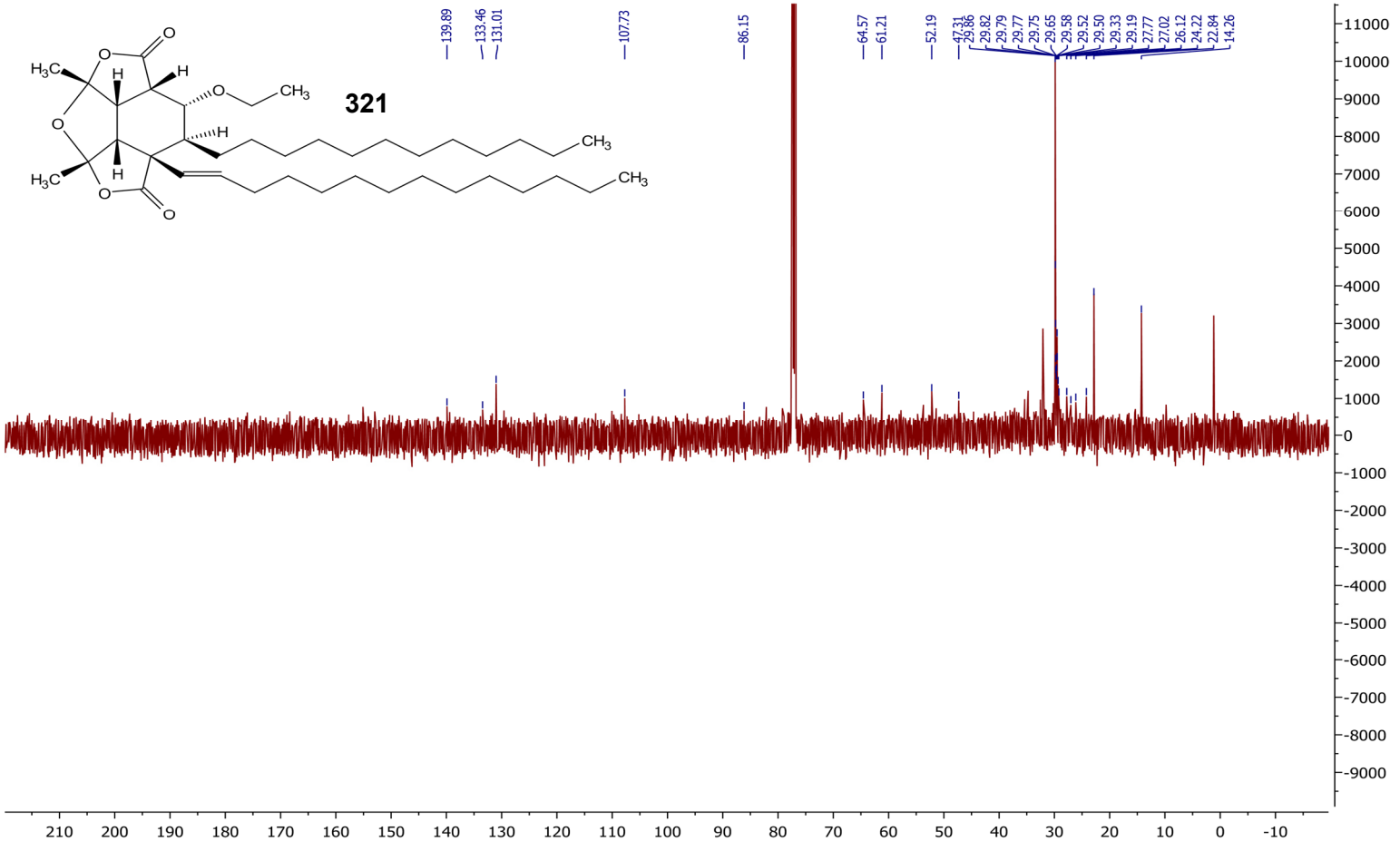

320
7.26
5.81
5.49
3.73
3.05 2.84 2.79 2.11 2.03 1.97 1.94 1.63 1.61 1.55 1.54 1.50 1.37 1.32 1.25 0.94 0.92 0.88 0.85
1.00 0.99 0.99 1.02 1.77 3.36 1.07 8.05 2.21 53.61 12.03
OH
H3C
O
CH3
H
CH3

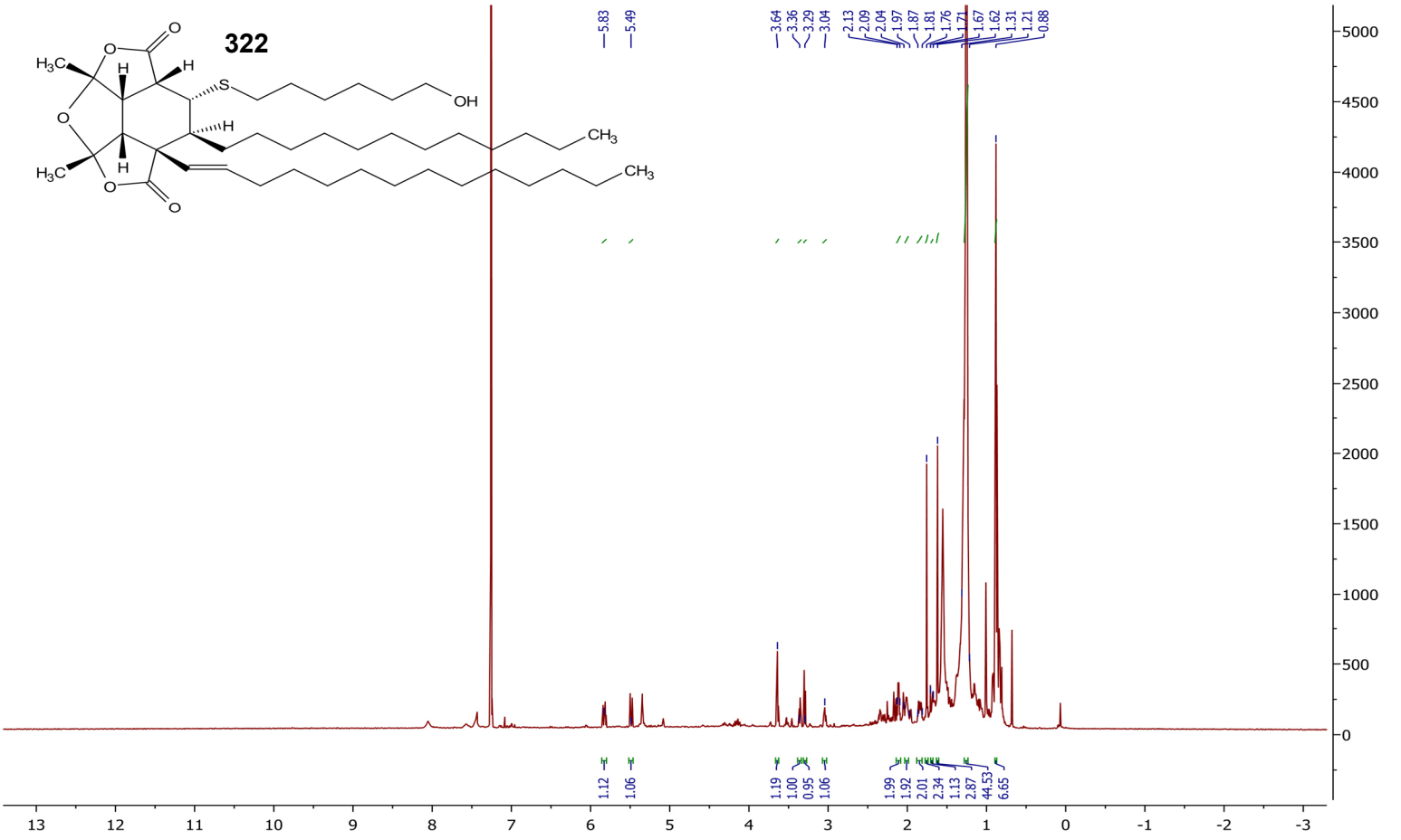

320
177.67 177.47
133.83 128.97
118.10 114.18
105.75
91.41
59.94 54.31 50.66 49.04 40.30 40.17 38.58 32.83 32.08 30.13 29.84 29.82 29.77 29.75 29.64 29.58 29.52 29.41 29.22 28.10 25.64 25.50 22.85 22.57 22.42 21.77 14.28

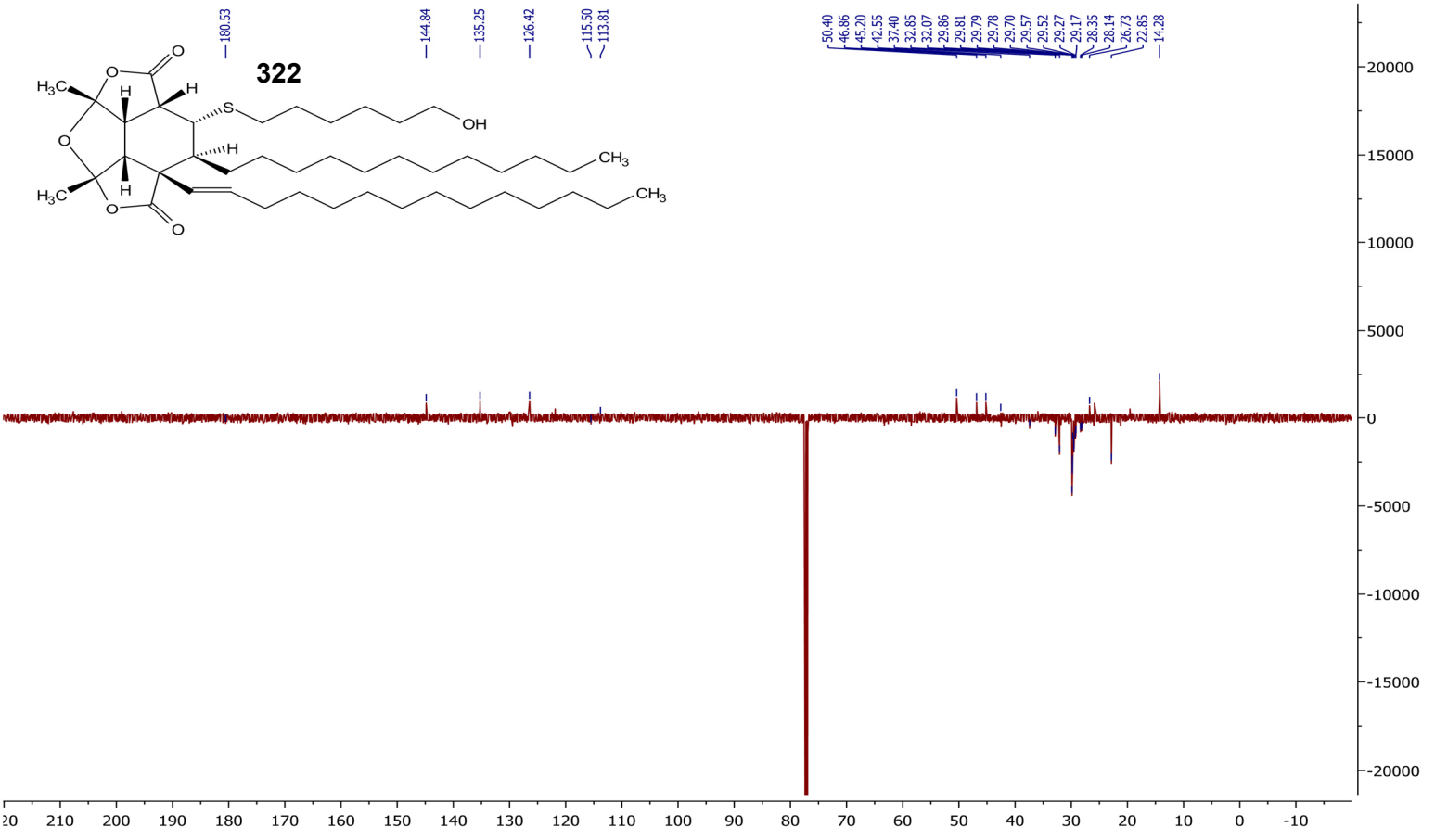
321

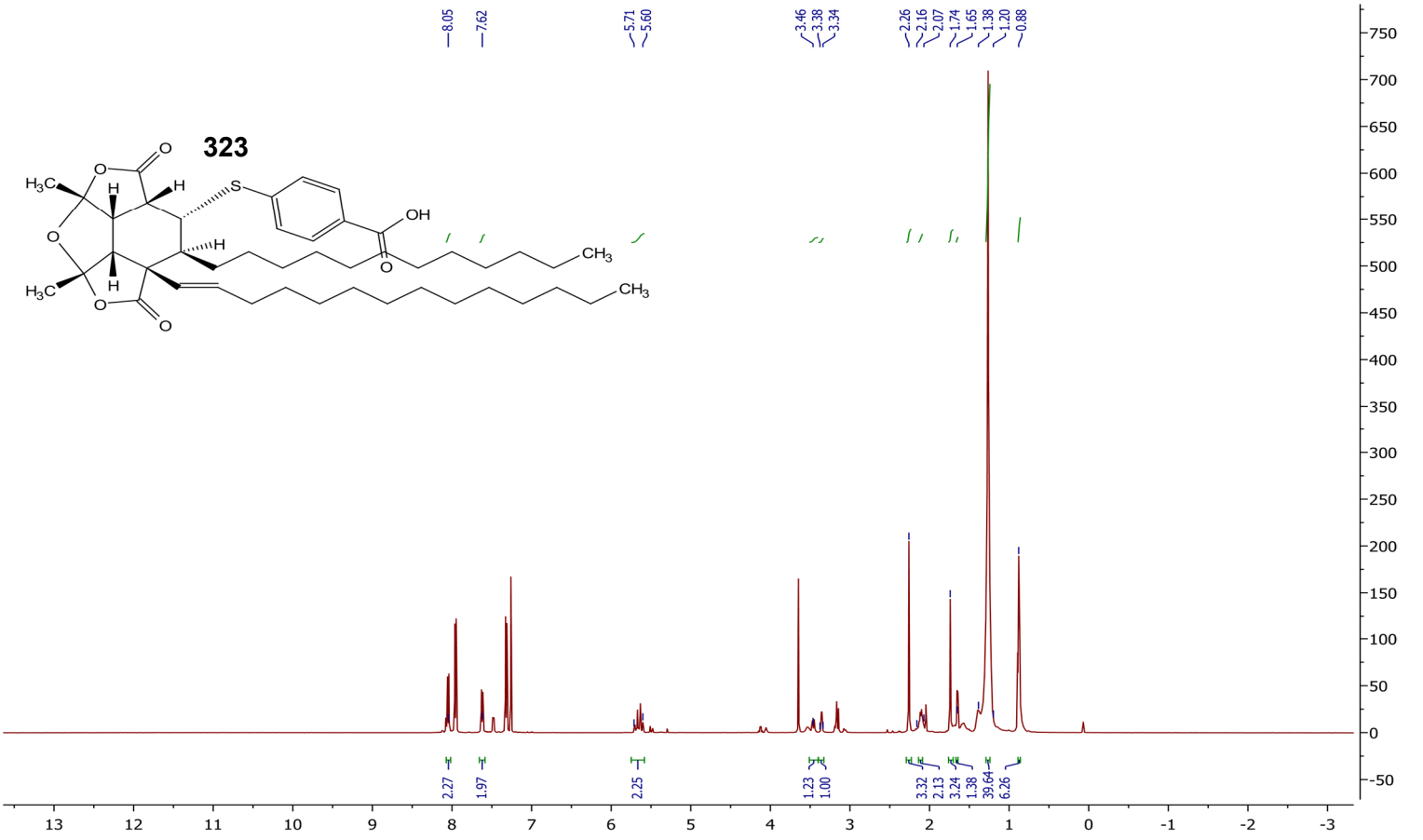

7.26
6.73
6.12
5.74
5.43
5.40
5.37
4.30
4.25
3.51
3.19
2.42
2.37
2.26
2.10
2.04
1.84
1.38
1.34
1.19
0.88
1.00
0.99
1.03
1.30
1.87
1.02
0.99
1.31
2.99
2.39
1.31
3.57
45.60
6.28

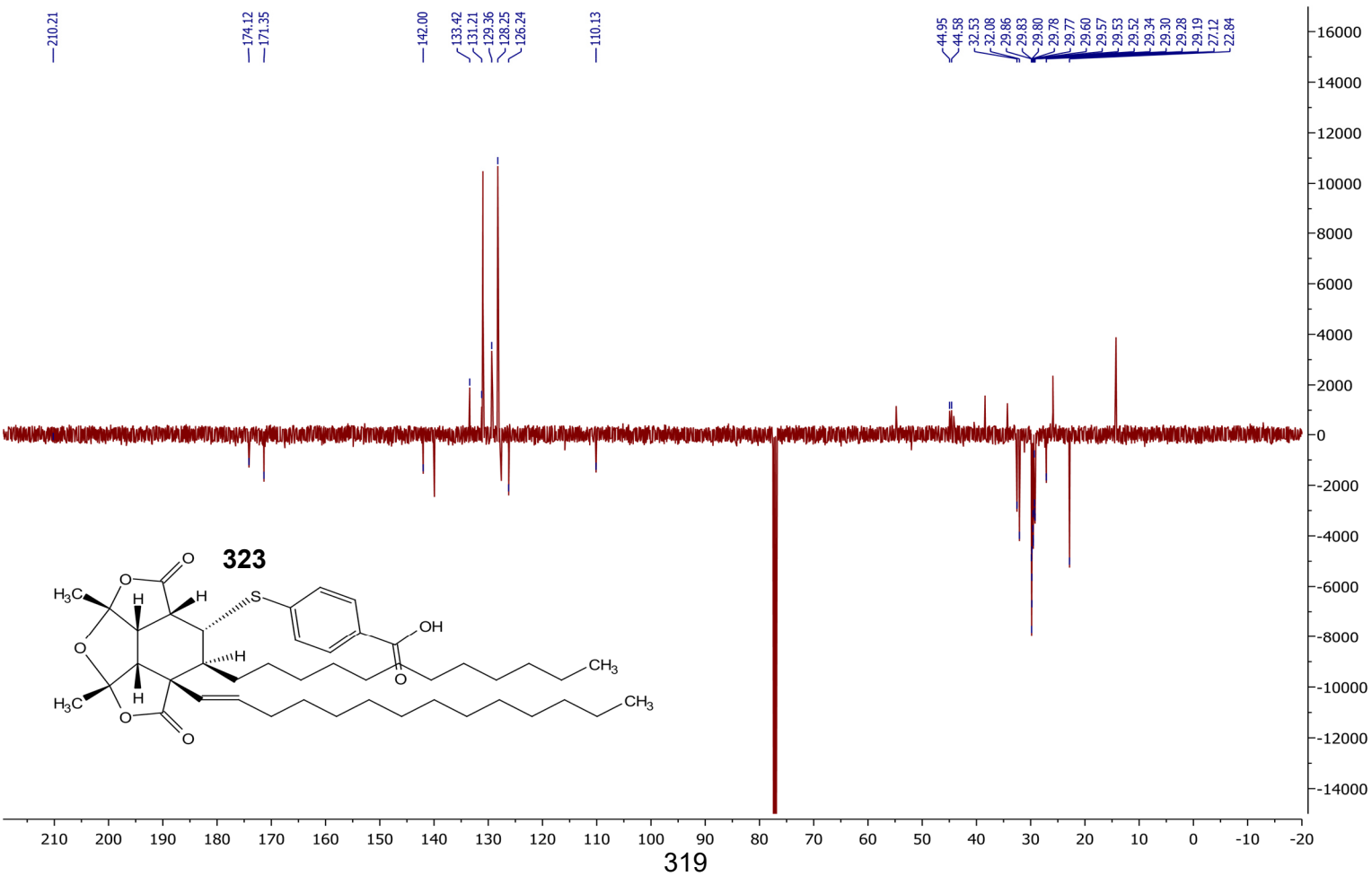
321


139.89
133.46
131.01
107.73
86.15
64.57
61.21
52.19
47.31
29.86
29.82
29.79
29.77
29.75
29.65
29.58
29.52
29.50
29.33
29.19
27.77
27.02
26.12
24.22
22.84
14.26

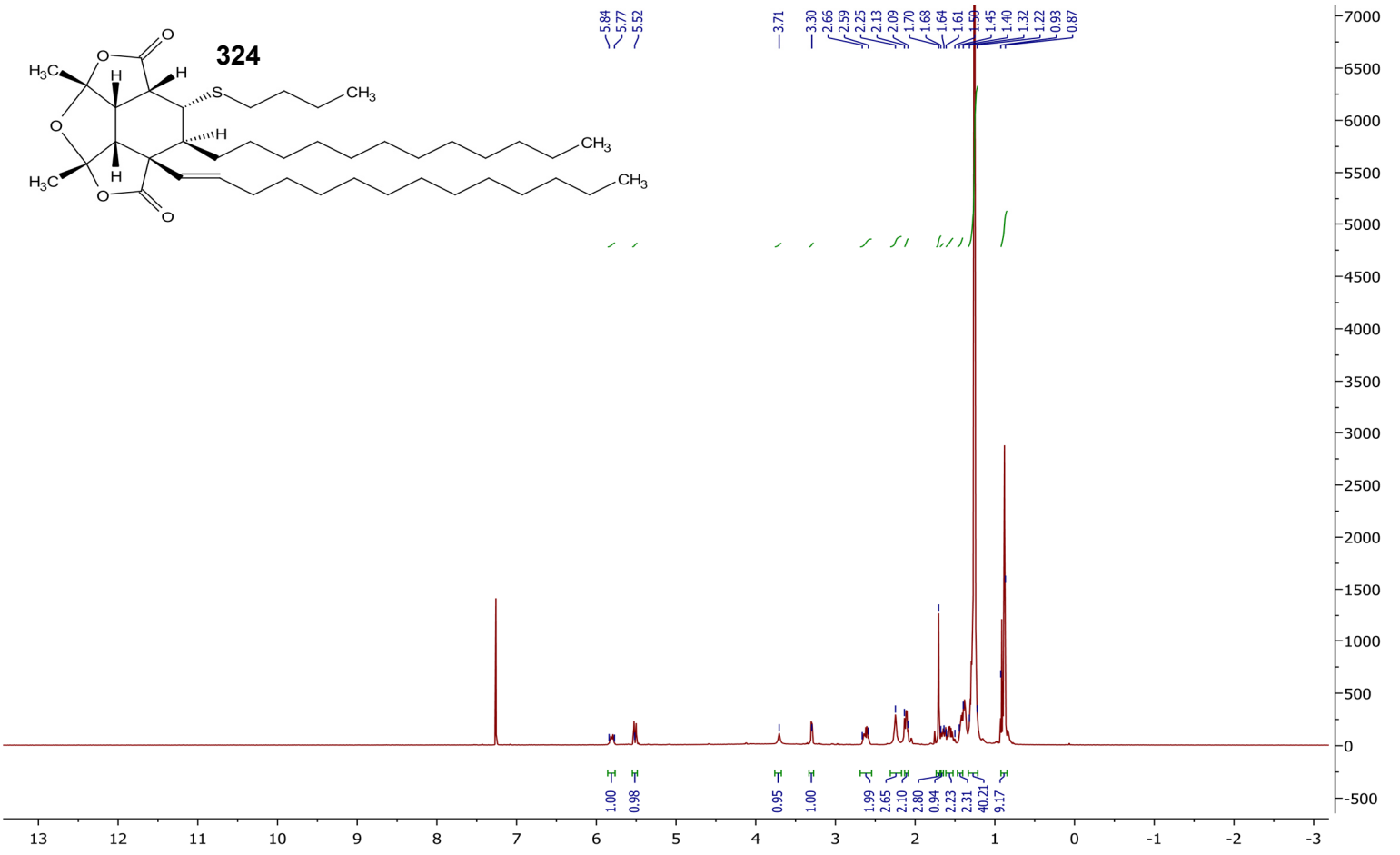

322
5.83
5.49
3.64
3.36
3.29
3.04
2.13
2.09
2.04
1.97
1.87
1.81
1.76
1.71
1.67
1.62
1.31
1.21
0.88
1.12
1.06
1.19
1.00
0.95
1.06
1.99
1.92
2.01
2.34
1.13
2.87
44.53
6.65


322
180.53
144.84
135.25
126.42
115.50
113.81
50.40
46.86
45.20
42.55
37.40
32.85
32.07
29.86
29.81
29.79
29.78
29.70
29.57
29.52
29.27
29.17
28.35
28.14
26.73
22.85
14.28

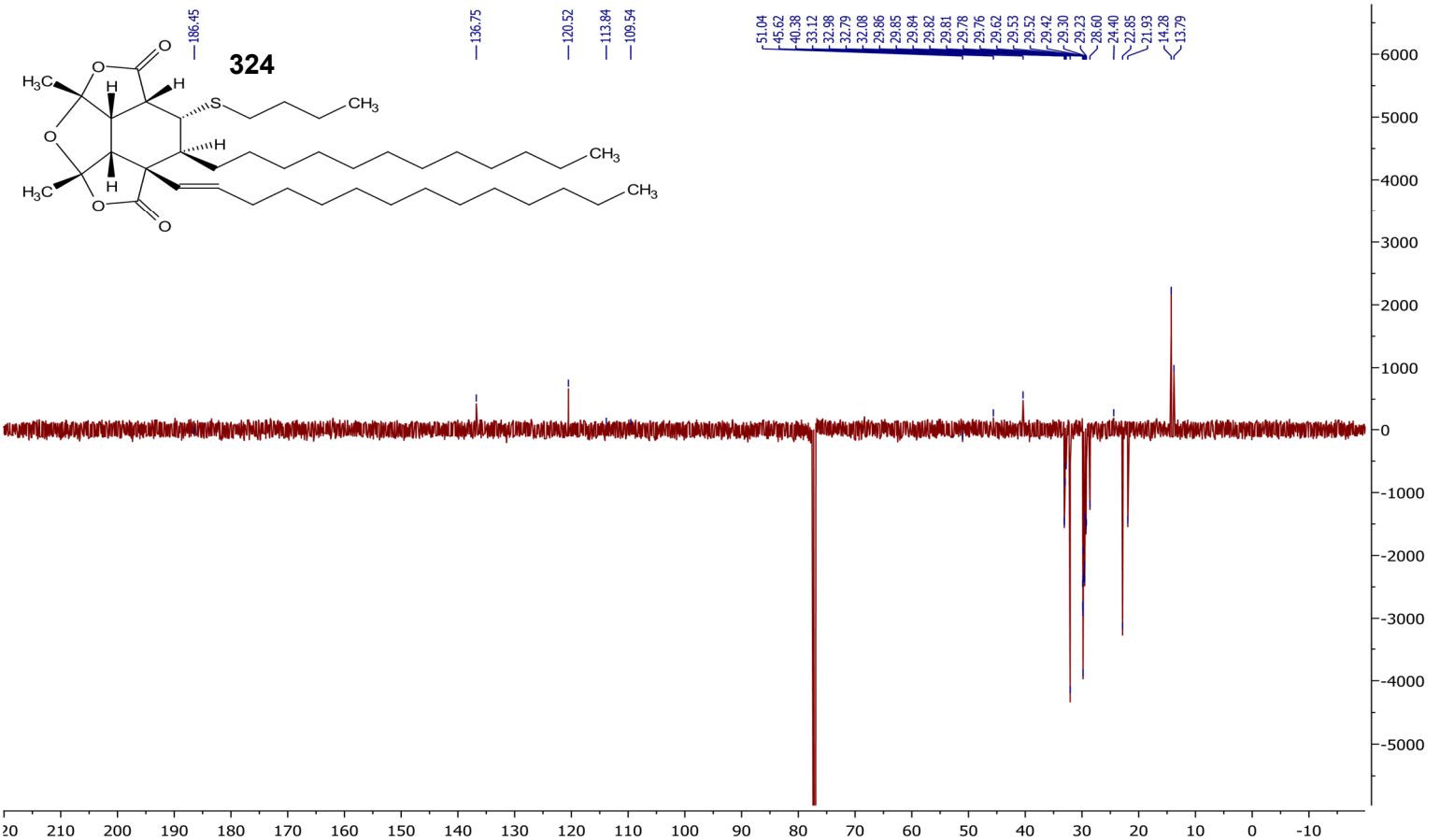

323
8.05
7.62
5.71
5.60
3.46
3.38
3.34
2.26
2.16
2.07
1.74
1.65
1.38
1.20
0.88
2.27
1.97
2.25
1.23
1.00
3.32
2.13
3.24
1.38
39.64
6.26


323
210.21
174.12
171.35
142.00
133.42
131.21
129.36
128.25
126.24
110.13
44.95
44.58
32.53
32.08
29.86
29.83
29.80
29.78
29.77
29.60
29.57
29.53
29.52
29.34
29.30
29.28
29.19
27.12
22.84

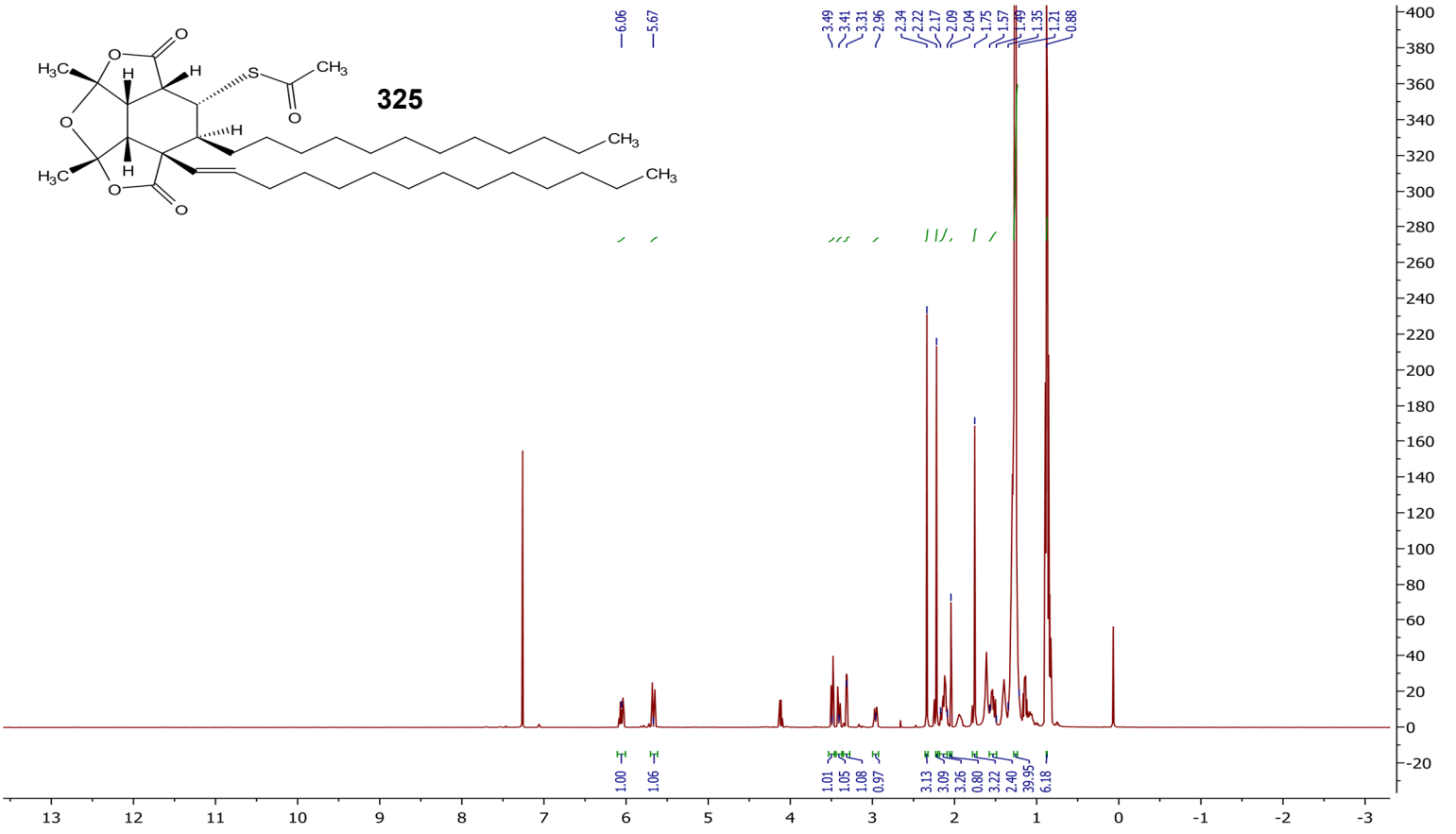
324


5.84
5.77
5.52
3.71
3.30
2.66
2.59
2.25
2.13
2.09
1.70
1.68
1.64
1.61
1.59
1.45
1.40
1.32
1.22
0.93
0.87
1.00
0.98
0.95
1.00
1.99
2.65
2.10
2.80
0.94
2.23
2.31
40.21
9.17

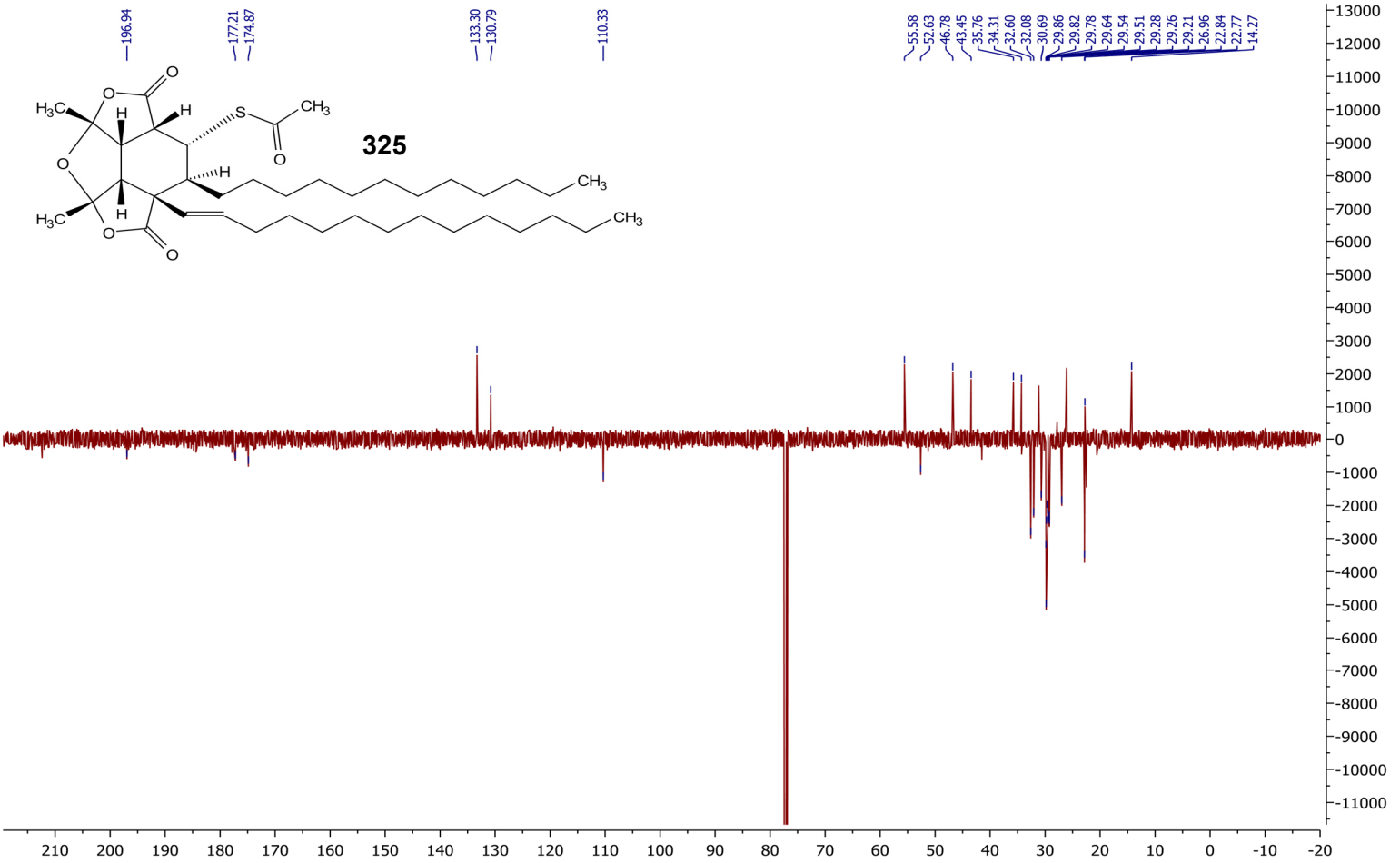
324


186.45
136.75
120.52
113.84
109.54
51.04
45.62
40.38
33.12
32.98
32.79
32.08
29.86
29.85
29.84
29.82
29.81
29.78
29.76
29.62
29.53
29.52
29.42
29.30
29.23
28.60
24.40
22.85
21.93
14.28
13.79

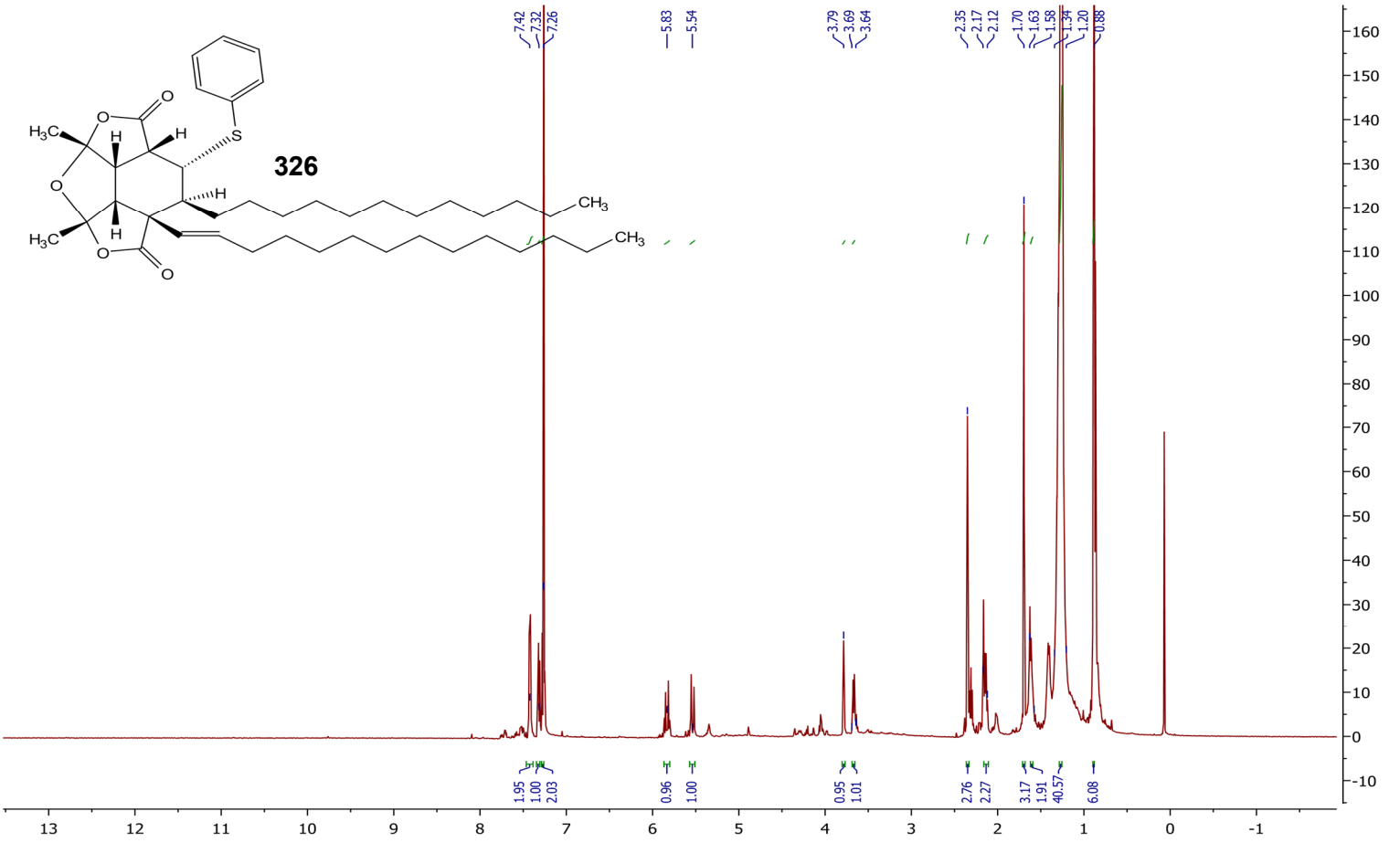
325


6.06
5.67
3.49
3.41
3.31
2.96
2.34
2.22
2.17
2.09
2.04
1.75
1.57
1.49
1.35
1.21
0.88
1.00
1.06
1.01
1.05
1.08
0.97
3.13
3.09
3.26
0.80
3.22
2.40
39.95
6.18

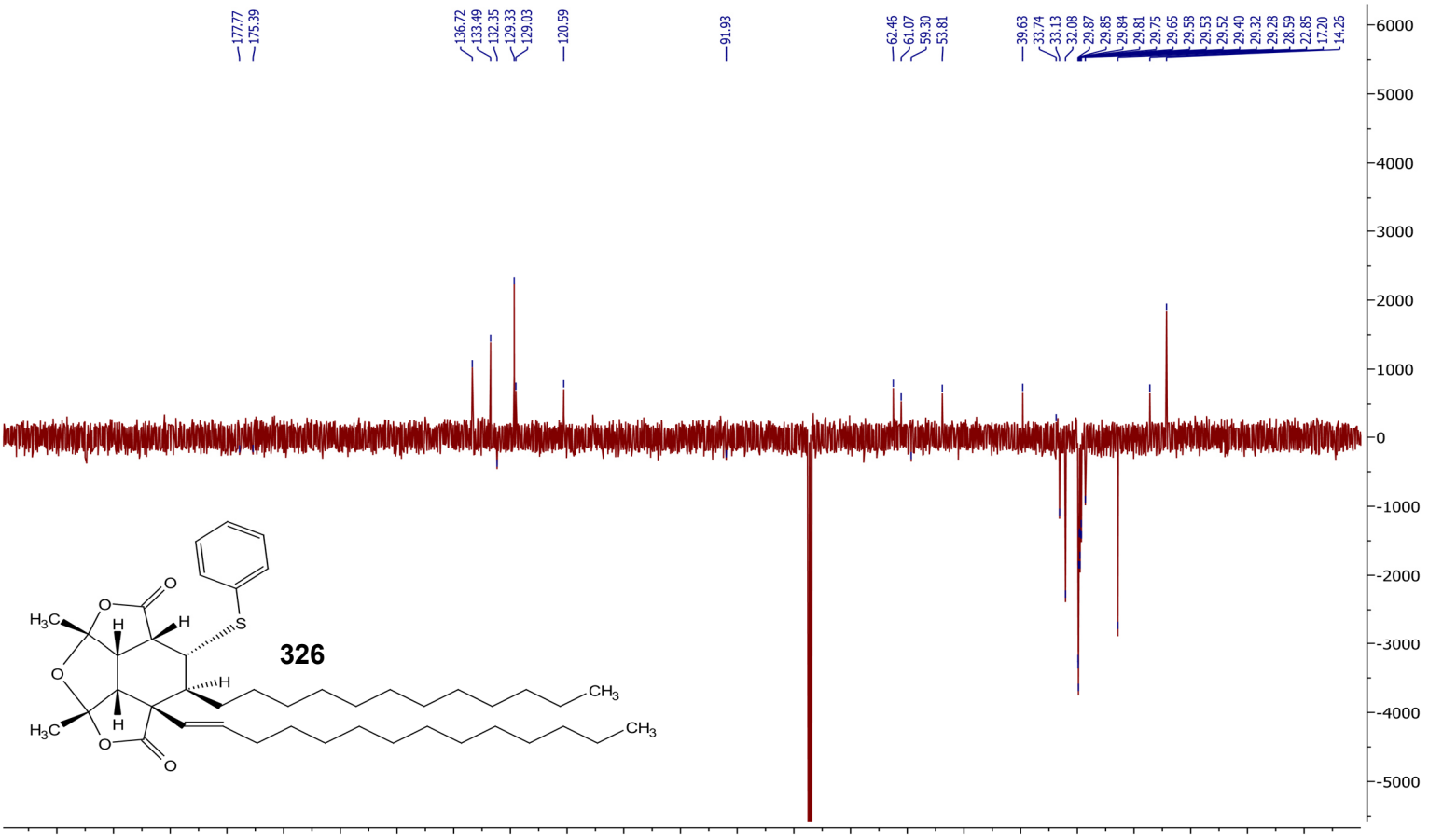
325


196.94
177.21
174.87
133.30
130.79
110.33
55.58
52.63
46.78
43.45
35.76
34.31
32.60
32.08
30.69
29.86
29.82
29.78
29.64
29.54
29.51
29.28
29.26
29.21
26.96
22.84
22.77
14.27

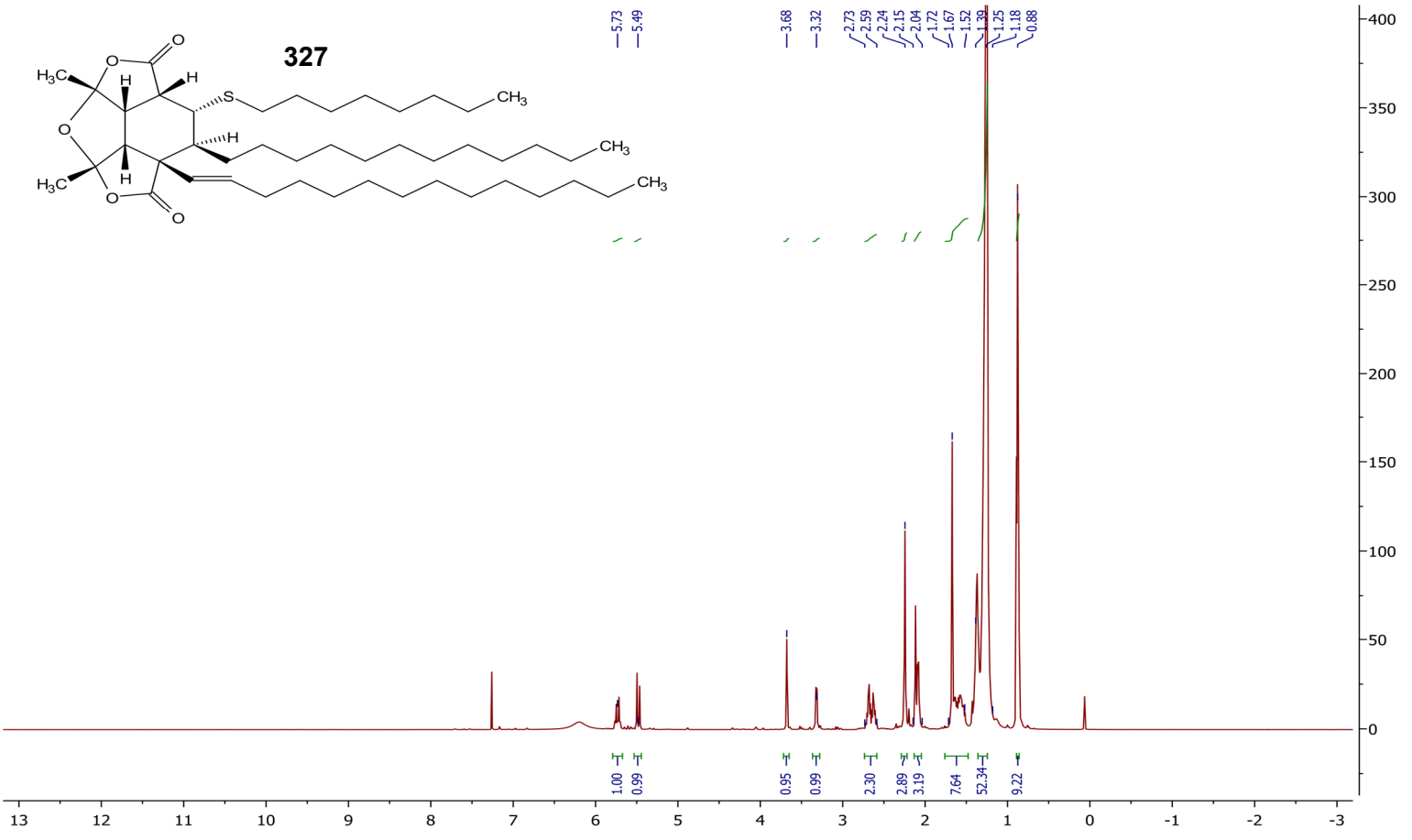
326


7.42
7.32
7.26
5.83
5.54
3.79
3.69
3.64
2.35
2.17
2.12
1.70
1.63
1.58
1.34
1.20
0.88
1.95
1.00
2.03
0.96
1.00
0.95
1.01
2.76
2.27
3.17
1.91
40.57
6.08

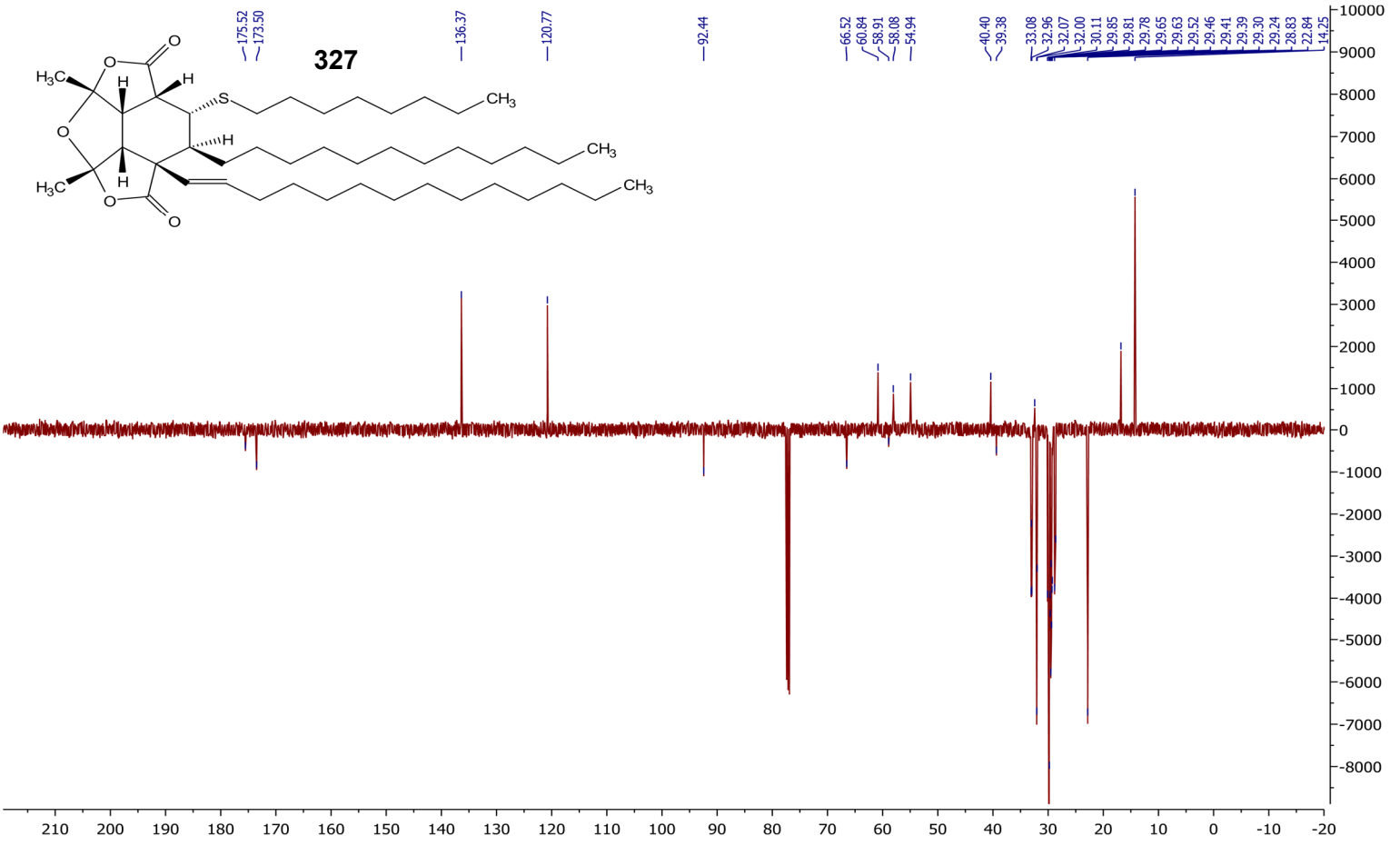
326


177.77
175.39
136.72
133.49
132.35
129.33
129.03
120.59
91.93
62.46
61.07
59.30
53.81
39.63
33.74
33.13
32.08
29.87
29.85
29.84
29.81
29.75
29.65
29.58
29.53
29.52
29.40
29.32
29.28
28.59
22.85
17.20
14.26

327


5.73
5.49
3.68
3.32
2.73
2.59
2.24
2.15
2.04
1.72
1.67
1.52
1.39
1.25
1.18
0.88
1.00
0.99
0.95
0.99
2.30
2.89
3.19
7.64
52.34
9.22

327


175.52
173.50
136.37
120.77
92.44
66.52
60.84
58.91
58.08
54.94
40.40
39.38
33.08
32.96
32.07
32.00
30.11
29.85
29.81
29.78
29.65
29.63
29.52
29.46
29.41
29.39
29.30
29.24
28.83
22.84
14.25