

Studien zur Totalsynthese von Streptosetin A

Dissertation

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Eberhard Karls Universität Tübingen

zur Erlangung des Grades eines

Doktors der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

vorgelegt von

Stefan Heß

aus Filderstadt

Tübingen

2019

Gedruckt mit Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Eberhard Karls Universität Tübingen.

Tag der mündlichen Qualifikation:

07.05.2019

Dekan:

Prof. Dr. Wolfgang Rosenstiel

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. Martin E. Maier

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. Thomas Ziegler

Für meine Familie

Posterpräsentation:

Stefan Heß, Martin E. Maier, „**Towards the total synthesis of Streptosetin A**“, *GDCh-Wissenschaftsforum 2017*, Berlin, 10. – 14. September 2017.

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von November 2014 bis März 2019 unter Anleitung von Prof. Dr. Martin E. Maier an der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Eberhard Karls Universität Tübingen angefertigt.

Danksagung

Für die Überlassung eines herausfordernden und interessanten Themas, die stets hilfreichen Diskussionen sowie die guten Arbeitsbedingungen möchte ich mich besonders bei Prof. Dr. Martin E. Maier bedanken.

Weiterhin gilt mein Dank Prof. Dr. Thomas Ziegler für die Übernahme des Zweitgutachtens.

Bei Magdalena Muresan möchte ich mich für die stets freundliche Hilfe bei allen Fragen zu Formularen, Formalitäten und Verwaltung bedanken.

Maria Munari danke ich für die großartige Unterstützung bei der täglichen Laborarbeit, sowie für die Absolutierung der Lösungsmittel und die Be- und Entsorgung von Chemikalien. Zudem bedanke ich mich bei Claudia Braun und meinen Praktikanten Eric Moinet und Florian Schenk für die Unterstützung bei der Synthese wichtiger Zwischenstufen.

Bei meinen gegenwärtigen und ehemaligen Kollegen im Arbeitskreis möchte ich mich für die immer freundliche Arbeitsatmosphäre, die hilfreichen Diskussionen und die unterhaltsamen Arbeitskreis-Ausflüge bedanken. Besonderer Dank geht an Dr. Dominik Gaugele, Dr. Lena Kämmler, Dr. Katharina Nostadt, Dr. Max Wohland und Sibylle Riedel.

Dr. Dorothee Wistuba und Claudia Krause danke ich für die zahlreichen hochaufgelösten Massenspektren, die sie für mich gemessen haben. Bei Priska Kolb bedanke ich mich für die Aufnahme der nicht routinemäßigen NMR-Spektren.

Des Weiteren gilt mein Dank Dr. Frederik Aicher, Sibylle Riedel und Dr. Jochen Neumaier für das kritische und sorgfältige Korrekturlesen dieser Arbeit.

Ein Dank geht an alle Studienkollegen und Freunde, die mich während meines Studiums begleitet und zum Gelingen der Promotion beigetragen haben.

Meiner Familie danke ich ganz besonders für jegliche Unterstützung, das große Interesse und die Motivation zu jedem Zeitpunkt meines Studiums und bisherigen Lebens.

Kristina Strohmaier möchte ich von Herzen für ihre Liebe, Geduld und ihren Rückhalt danken und dafür, dass Sie mich immer wieder aufs Neue motiviert hat.

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG.....	1
2	THEORETISCHER HINTERGRUND	5
2.1	Streptosetin A	5
2.1.1	Isolierung und Struktur von Streptosetin A ^[11]	5
2.1.2	Biosynthese von Streptosetin A ^[11]	7
2.1.3	Biologische Aktivität von Streptosetin A ^[11]	10
2.2	Histon-Deacetylasen (HDAC) und HDAC-Inhibitoren	11
2.3	Decalinbasierte Naturstoffe.....	18
2.3.1	Compactin	19
2.3.2	Dysidiolid	23
2.3.3	Equisetin.....	28
2.4	Natürlich vorkommende Tetramsäuren	32
2.4.1	Synthesestrategie von Lacey <i>et al.</i> ^[57]	33
2.4.2	Synthesestrategie von Jouin <i>et al.</i> ^[59]	34
2.4.3	Synthesestrategie von Schobert <i>et al.</i> ^[62]	36
2.5	Die Diels-Alder-Reaktion.....	37
2.5.1	Theorie ^[64]	37
2.5.2	Stereochemische Aspekte ^[64]	39
2.5.3	Elektronenreiche Diene	41
3	AUFGABENSTELLUNG.....	43
4	ERGEBNISSE UND DISKUSSION.....	45
4.1	Syntheseroute I zur Decalin-Kernstruktur	45
4.1.1	Retrosynthese	45
4.1.2	Synthese des Acrylats 4-3 und des Rawal-Diens 2-70	47
4.1.3	Diels-Alder-Reaktion	51
4.1.4	Synthese von Cyclohexenon 4-35 mit Acrylat 4-37	53
4.1.5	Fertigstellung der Decalin-Kernstruktur	56

4.2	Syntheseroute II zur Decalin-Kernstruktur	60
4.2.1	Retrosynthese	60
4.2.2	Synthese von Cyclohexenon 4-56 ^[67]	61
4.2.3	Synthese der Seitenkette.....	64
4.2.4	Cuprat-Addition	65
4.2.5	Versuch der Synthese eines Cyclohexenon-Derivats von 4-70	66
4.3	Studien zur Synthese von Tetramsäure-Derivaten von Streptosein A	69
4.3.1	Erster Syntheseversuch zu einem Tetramsäure-Derivat.....	69
4.3.2	Zweiter Syntheseversuch zu einem Tetramsäure-Derivat.....	75
5	ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK.....	79
5.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	79
5.2	Ausblick.....	86
6	EXPERIMENTELLER TEIL.....	89
6.1	Arbeitsvorschriften	89
6.1.1	Arbeitstechniken.....	89
6.1.2	Chemikalien und Lösungsmittel.....	89
6.1.3	Präparative Säulenchromatographie.....	89
6.1.4	Dünnschichtchromatographie.....	90
6.1.5	Hochauflösende Massenspektrometrie.....	90
6.1.6	NMR-Spektroskopie.....	90
6.2	Synthesevorschriften	91
6.2.1	Synthesen der Verbindungen aus Kapitel 4.1	91
6.2.2	Synthesen der Verbindungen aus Kapitel 4.2	119
6.2.3	Synthesen der Verbindungen aus Kapitel 4.3	130
7	SPEKTRENANHANG.....	145
8	LITERATURVERZEICHNIS	203

Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celsius
5-AZT	5-Azacytidin
δ	Chemische Verschiebung in ppm (NMR)
Abb.	Abbildung
abs.	absolutiert
Ac	Acetyl
AOE	(S)-2-Amino-9,10-epoxy-8-oxodecansäure
Ar	aromatisch
aq.	wässrig
äq.	Äquivalente
b (NMR)	breit (NMR)
BTSE	1,2-Bis(trimethylsiloxy)ethan
bzw.	beziehungsweise
CoA	Coenzym A
d	Tage
d (NMR)	Dublett
DA	Diels-Alder
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
DCM	Dichlormethan
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DIPEA	Diisopropylethylamin (Hünig-Base)
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
DME	Dimethoxyethan
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMP	Dess-Martin Periodinan
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonukleinsäure (engl. Deoxyribonucleic acid)
<i>E</i>	entgegen
ECD	elektronischer Zirkulardichroismus (engl. electronic circular dichroism)
EDCI	<i>N</i> -(3-Dimethylaminopropyl)- <i>N'</i> -ethylcarbodiimid-Hydrochlorid
<i>ent</i>	Enantiomer

ESI	Elektronenspray-Ionisation
Et	Ethyl
<i>et al.</i>	und andere (<i>et alii</i>)
Et ₂ O	Diethylether
EtOAc	Ethylacetat
FT-ICR	Fouriertransformation-Ionenzyklotronresonanz (engl. Ion Cyclotron Resonance)
g	Gramm
ges.	gesättigt
h	Stunde(n)
HDAC	Histon-Deacetylase
HDLP	Histon-Deacetylase-artiges Protein (engl. histone deacetylase like protein)
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HMDS	Hexamethyldisilazid
HMG-CoA	β -Hydroxy- β -Methylglutaryl-Coenzym A
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HOAt	1-Hydroxy-7-azabenzotriazol
HOMO	höchstes besetztes Molekülorbital (engl. Highest Occupied Molecular Orbital)
HRMS	Hochauflösende Massenspektrometrie (engl. High Resolution Mass Spectrometry)
HWE	Horner-Wadsworth-Emmons
Hz	Hertz
IC ₅₀	mittlere inhibitorische Konzentration
IMA	Intramolekulare Aldol
IMDA	Intramolekulare Diels-Alder
ImH	Imidazol
IPCF	Chlorameisensäureisopropenylester (engl. Isopropenyl chloroformate)
<i>J</i>	Kopplungskonstante
kat.	katalytisch
konz.	konzentriert
LDA	Lithium- <i>N,N</i> -Diisopropylamid
Lsg.	Lösung
LUMO	niedrigstes unbesetztes Molekülorbital (engl. Lowest Unoccupied Molecular Orbital)

M	Molarität
m (NMR)	Multipllett
m/z	Masse-zu-Ladung-Verhältnis
mbar	Millibar
Me	Methyl
MeCN	Acetonitril
MeOH	Methanol
Mes	Mesityl
mg	Milligramm
MHz	Megahertz
MIC	Minimale inhibitorische Konzentration
min	Minuten
mL	Milliliter
mmol	Millimol
MOM	Methoxymethyl
MTPB	Methyltriphenylphosphoniumbromid
NAD	Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid
<i>n</i> BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
NCS	<i>N</i> -Chlorsuccinimid
NMR	Kernmagnetische Resonanz (engl. Nuclear Magnetic Resonance)
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -Oxid
NRPS	nichtribosomale Peptidsynthase
PCC	Pyridiniumchlorochromat
PE	Petrolether
Ph	Phenyl
PKS	Polyketidsynthase
ppm	parts per million
PTSA	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure (engl. <i>para</i> -Toluenesulfonic acid)
Py	Pyridin
q (NMR)	Quartett
qu (NMR)	Quintett
quant.	quantitativ
R	Rest
R _f	Retentionsfaktor

RT	Raumtemperatur
s (NMR)	Singulett
SAHA	Suberoylanilidhydroxamsäure (engl. suberoyl anilide hydroxamic acid)
Sdp.	Siedepunkt
SG	Schutzgruppe
Sir2p	Silent information regulator 2 protein
SIRT	Silent mating type information regulation 2 homolog
Smp.	Schmelzpunkt
sp.	species
t (NMR)	Triplett
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -Butyl
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBD	1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]dec-5-en
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
THF	Tetrahydrofuran
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethylethylendiamin
TMG	Tetramethylguanidin
TMS	Trimethylsilyl
Tol.	Toluol
TSA	Trichostatin A
URA3	Uracil erforderliches Markierungs-Gen, das die Orotidin-5'-Phosphat-Decarboxylase kodiert
UV	Ultraviolett
ÜZ	Übergangszustand
Z	zusammen

1 Einleitung

Die Natur hat im Laufe der Evolution einen nahezu unerschöpflichen Pool an Stoffen gebildet, welcher für den Menschen in vielen verschiedenen Bereichen nützlich ist. So erkannten die Menschen bereits vor einigen tausend Jahren, dass sie mithilfe von bestimmten Pflanzen Krankheiten behandeln können. Die ersten schriftlichen Belege stammen aus Mesopotamien, wo um etwa 2600 v. Chr. eine Liste mit ungefähr 1000 verschiedenen pflanzlichen Substanzen angefertigt wurde, die zur Behandlung von Krankheiten und Beschwerden eingesetzt wurden. Viele dieser Substanzen werden auch heute noch gegen Erkältungen, Infektionen oder Entzündungen verwendet. Eine der bekanntesten Aufzeichnungen wurde aus dem alten Ägypten überliefert und ist auf das Jahr 1500 v. Chr. datiert. Auf dem „Papyrus Ebers“ sind über 700 Arzneistoffe gelistet, die überwiegend pflanzlichen Ursprungs sind.^[1]

Im Laufe der Jahrhunderte hat sich der Einsatz von Pflanzen in der Medizin nur langsam weiterentwickelt. Erst 1804 gelang Friedrich Wilhelm Sertürner die Isolierung von Morphin (**1-1**) (**Abb. 1**) aus Roh-Opium und damit die Erkenntnis, dass oft einzelne Inhaltsstoffe für die biologische Wirkung verantwortlich sind.^[2] Weitere 22 Jahre vergingen, bis die Produktion des Naturstoffs von dem Apotheker Heinrich Emanuel Merck aufgenommen wurde und so im Jahr 1826 das Morphin für den allgemeinen Gebrauch als Arzneimittel kommerziell angeboten wurde.^[3] Zur gleichen Zeit wuchs auch das Interesse der Chemiker, Wirkstoffe aus der Natur im Labor nachzubauen und abzuwandeln. Der erste, dem dies gelang, war Friedrich Wöhler. Er konnte im Jahr 1828 Harnstoff aus anorganischen Stoffen synthetisieren.^[4] Damit bewies er, dass organische Verbindungen auch ohne die „Lebenskraft“ hergestellt werden können. Dies war zugleich die Geburtsstunde der Naturstoffsynthese. In den folgenden Jahrzehnten erlebte die organische Synthesechemie ihren Aufschwung und es wurden ständig neue Wirkstoffe auf den Markt gebracht, so zum Beispiel Antipyrin[®] (**1-2**) (**Abb. 1**) (1884 von den Farbwerken Hoechst) oder Aspirin[®] (**1-3**) (**Abb. 1**) (1899 von Bayer).^[3]

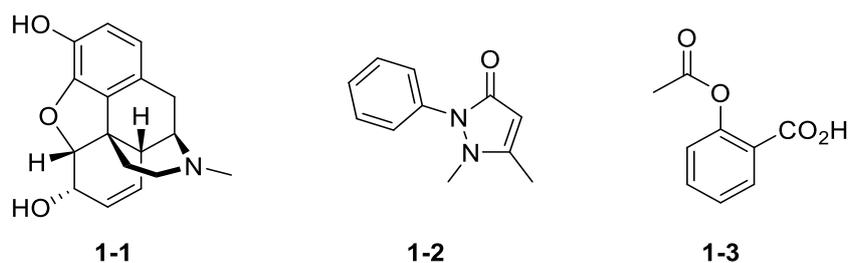


Abb. 1: Molekülstrukturen der Wirkstoffe Morphin (**1-1**), Antipyrin[®] (**1-2**) und Aspirin[®] (**1-3**).

Der Fokus der Wirkstoffsynthese beschränkte sich lange Zeit auf Wirkstoffe aus Pflanzen. Allerdings stellen auch Mikroorganismen, wie zum Beispiel Bakterien oder Pilze, eine potente Quelle an Naturstoffen dar. So erkannte Alexander Fleming 1928 die Wirkung von Penicillin (**1-4**), welches er aus dem Pilz *penicillium notatum* gewonnen hatte.^[5] Mithilfe des Penicillins konnten erstmals schwere, oft tödlich verlaufende bakterielle Infektionen geheilt werden. Diese Entdeckung war der Grund für die bis heute anhaltende Suche nach neuen biologisch aktiven Sekundärmetaboliten aus Mikroorganismen. Als Sekundärmetabolite bezeichnet man die chemischen Stoffe von lebenden Zellen, die für den Grundstoffwechsel eines Organismus nicht essentiell sind, jedoch aufgrund ihrer ökologischen Bedeutung für das Überleben wichtig sein können, zum Beispiel als Signalstoff zur Steuerung biologischer Funktionen oder zur chemischen Abwehr von Fressfeinden.

Durch die Entwicklung neuer Methoden zur Strukturaufklärung und neuer Synthesestrategien konnten in den letzten Jahrzehnten immer mehr Sekundärstoffe und deren Derivate charakterisiert, hergestellt und schließlich als Medikament eingesetzt werden. Zu den bekanntesten Vertretern gehört das aus dem Rindenextrakt der pazifischen Eibe stammende Taxan Paclitaxel (**1-5**), welches unter dem Handelsnamen Taxol[®] als Krebstherapeutikum verwendet wird,^[6] oder auch das aus der Rinde des in China vorkommenden Baumes *Camptotheca acuminata* isolierte Alkaloid Camptothecin (**1-6**), welches ebenfalls eine krebshemmende Wirkung zeigt.^[7] Diese Beispiele zeigen, wie wichtig Naturstoffe als Leitstrukturen in der Arzneimittelforschung sind.

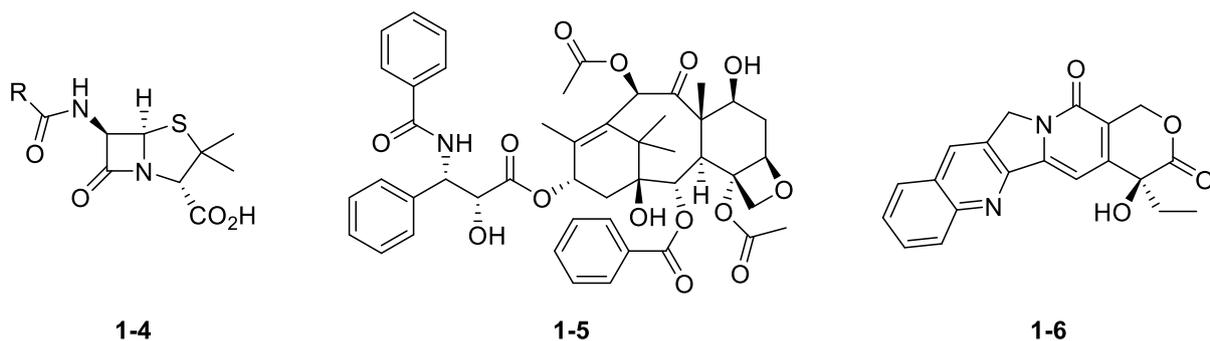


Abb. 2: Molekülstrukturen von Penicillin (**1-4**), Paclitaxel (**1-5**) und Camptothecin (**1-6**).

Zwischen 1984 und 2014 waren 32% aller der durch die Arzneimittelbehörde der USA (FDA) zugelassenen Medikamente Naturstoffe oder Naturstoff-Derivate und 32% Naturstoff inspirierte oder imitierende Moleküle (ausgenommen Impfstoffe und biologische Makromoleküle).^[8]

Von besonderer Relevanz sind hierbei Wirkstoffe zur Behandlung von Krebspatienten. Allein im Jahr 2018 erkrankten weltweit etwa 18.1 Millionen Menschen an Krebs und weitere 9.6 Millionen starben an den Folgen dieser Krankheit. Zu den häufigsten Krebsarten gehört der Lungenkrebs bei Männern und der Brustkrebs bei Frauen.^[9] In Deutschland gehören Krebserkrankungen damit zur zweithäufigsten Todesursache. Hierzulande erkrankt etwa jeder zweite Mann (51%) und mehr als zwei von fünf Frauen (43%) im Laufe ihres Lebens an Krebs.^[10] Anhand dieser Zahlen wird klar, dass eine effektive Krebstherapie unverzichtbar ist. Durch die ständige Entwicklung in der Früherkennung sowie durch verbesserte Therapieansätze erhöhen sich mittlerweile die Heilungschancen deutlich. Die wichtigsten Therapieformen zur Behandlung von Krebserkrankungen sind der operative Eingriff zur Entfernung des malignen Gewebes, die Strahlen- sowie die Chemotherapie. Bei letzterer werden dem Patienten Zytostatika verabreicht. Dies sind Substanzen, welche die Stoffwechselfvorgänge beeinflussen und das Zellwachstum hemmen bzw. deren Tod herbeiführen können. Zytostatika wirken besonders auf die schnell wachsenden Zellen, wie die bösartigen Tumorzellen. Jedoch können sie auch die ebenfalls schnell wachsenden Epithelzellen angreifen, welche unter anderem in den Haarwurzeln oder den Schleimhäuten zu finden sind. Aus diesem Grund ist eine Chemotherapie oft mit erheblichen Nebenwirkungen, wie zum Beispiel dem Haarausfall, verbunden. Daher sind Wirkstoffe nötig, die einerseits das Wachstum und die Zellteilung der Tumorzellen inhibieren und andererseits die gesunden Zellen nicht angreifen.

Die Suche nach neuen Wirkstoffen gestaltet sich oft schwierig. Eine gängige Methode ist das Screening von potenziell bioaktiven Substanzen. Hierbei wird die Affinität eines Moleküls auf ein Targetmolekül untersucht, das in Verbindung mit einer bekannten Erkrankung steht. Bei einem solchen Screening wurde 2012 von Amagata *et al.* das Polyketid Streptosetin A (**1-7**) entdeckt, welches von einem marinen Actinomyceten-Bakterium stammt.^[11] Es zeigt moderate inhibitorische Aktivität gegen die humanen Histondeacetylasen (HDAC) SIRT1 und SIRT2. Diese beiden Enzyme sind interessante Targetmoleküle in der Krebstherapie, da SIRT1 in Krebszellen überexprimiert und SIRT2 im Zellzyklus beteiligt ist.^[12]

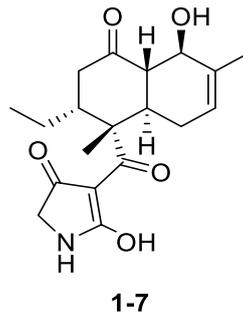


Abb. 3: Molekülstruktur von Streptoseptin A (1-7).

Die Gewinnung von Naturstoffen aus Mikroorganismen oder Pflanzen ist oft problematisch, da sie in ihren natürlichen Quellen meist nur in sehr geringen Mengen verfügbar sind. So konnten beispielsweise aus 6 L Nährmedium der Impfkultur des Stamms CP13-10 lediglich 6.5 mg Streptoseptin A isoliert werden.^[11] Folglich ist eine effektive Totalsynthese notwendig, um ausreichende Mengen des Naturstoffs darzustellen und ausführlichere klinische Studien durchführen zu können. Durch eine Totalsynthese kann zudem die exakte Struktur des Naturstoffs verifiziert werden. Weiterhin ist es möglich Derivate herzustellen, welche ebenfalls auf ihre biologische Aktivität untersucht werden können. Das Streptoseptin A stellt auch wegen seiner polyfunktionalisierten Decalin-Struktur eine große Herausforderung für die Totalsynthese dar. Im Folgenden wird die Struktur und Wirkung des Streptoseptin A erläutert und es werden Synthesen einiger verwandter Moleküle vorgestellt. Außerdem werden die im Rahmen dieser Arbeit unternommenen Studien zur Synthese von Streptoseptin A vorgestellt.

2 Theoretischer Hintergrund

2.1 Streptosetin A

2.1.1 Isolierung und Struktur von Streptosetin A^[11]

Bakterien stellen eine reichhaltige Quelle an biologisch aktiven Wirkstoffen dar. Insbesondere Bakterien aus dem marinen Umfeld werden in den letzten Jahren intensiv erforscht. Die Gruppe um Amagata konnte 2012 bei der Suche nach neuen HDAC-Inhibitoren aus marinen Actinomyceten-Bakterien das Streptosetin A (**1-7**) isolieren und charakterisieren. Für das Screening wurde ein genetisch modifizierter Hefestamm (*Saccharomyces cerevisiae*, DMY 2843) mit einem URA3 Reporter-Gen in der Telomer-Region eingesetzt. Von den über 500 gesammelten Extrakten aus marinen Actinomyceten zeigten lediglich 19 Bakterienstämme eine selektive Inhibierung des Sir2p-Proteins. Unter den selektiv aktiven Stämmen wurde der Bakterienstamm CP13-10 für eine genauere Untersuchung ausgewählt. Dieser wurde aus einer Bodenprobe isoliert, welche bereits 2008 in einer Tiefe von einem Meter nahe der Küste von San Francisco, Kalifornien genommen wurde. Mittels DNA-Extraktion und -Vervielfältigung wurde das Bakterium als *Streptomyces* sp. (**Abb. 4**) identifiziert.



Abb. 4: *Streptomyces* sp.

Durch eine Bioassay geleitete Fraktionierung konnte aus CP13-10 eine Fraktion mit inhibitorischer Aktivität gegen Sir2p isoliert werden. Um die aktive Substanz zu charakterisieren, wurde der Bakterienstamm gezüchtet und anschließend mit Methanol extrahiert. Durch Aufreinigung mittels Umkehrphasen-HPLC konnten 6.5 mg eines farblosen, kristallinen Feststoffs isoliert werden, welcher als Streptosetin A (**1-7**) bezeichnet wurde. Die

Struktur wurde anhand von zweidimensionalen NMR-Experimenten und einer Röntgen-Kristallstrukturanalyse aufgeklärt. Die absolute Konfiguration der asymmetrischen Kohlenstoffatome wurde mit einem simulierten ECD-Spektrum bestätigt.

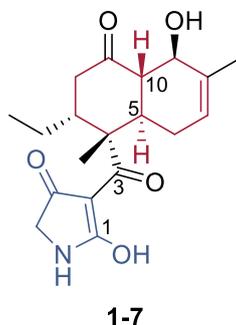


Abb. 5: Streptosetin A mit Nummerierung.

Das Streptosetin A besteht strukturell aus einem *trans*-Decalin (in **Abb. 5** rot markiert) als Grundgerüst und einer acylierten Tetramsäure (in **Abb. 5** blau markiert) als funktionelle Gruppe. Das Molekül besitzt 5 Stereozentren an Position C4, C5, C9, C10 und C13. Am Decalin sind neben der acylierten Tetramsäure zudem zwei Methylgruppen an C4 und C8, eine Ethylgruppe an C13 und eine Doppelbindung zwischen C7 und C8. Als besonderes Strukturmotiv sind an C9 eine Hydroxygruppe in äquatorialer Position sowie ein Keton an C11. Dies ist deshalb besonders, da von den bisher bekannten decalinbasierten Verbindungen mit einer Tetramsäure kein weiteres Molekül bekannt ist, das zwei direkt am Decalin gebundene Sauerstoffe aufweist. Die Tetramsäure-Einheit kann aufgrund von Keto-Enol-Tautomerie in vier verschiedenen Formen vorliegen (**Abb. 6**). In der Literatur am weitesten verbreitet sind die tautomeren Formen III und IV. Im Falle des Streptosetin A liegt die Tetramsäure jedoch im Festkörper in der tautomeren Form I vor. In Lösung konnte die Struktur nicht exakt bestimmt werden, da ein dynamisches Tautomerie-Gleichgewicht besteht und so die Signale von C1 und C2 im ^{13}C -NMR-Spektrum nicht detektiert werden konnten.

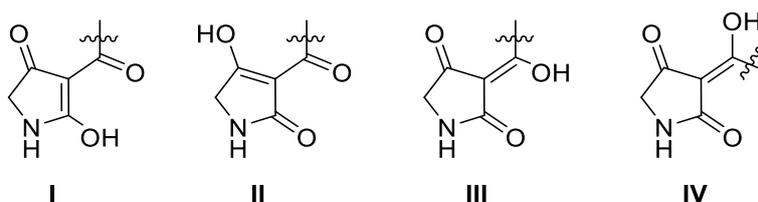


Abb. 6: Mögliche tautomere Formen der Tetramsäure-Einheit.

Strukturell ähnelt das Streptosetin A dem Equisetin (**Abb. 7**), welches bereits 1974 von Burmeister *et al.* entdeckt wurde.^[13] Wie beim Streptosetin A besteht das Molekül aus einem *trans*-Decalin mit einer acylierten Tetramsäure als funktionelle Gruppe. Jedoch besitzt das Molekül keinen direkt am Decalin gebundenen Sauerstoff. Zudem ist in der Tetramsäure-Einheit der Stickstoff methyliert und eine (*S*)-konfigurierte Hydroxymethylgruppe vorhanden. Letzteres spricht für den Einbau von L-Serin in der Biosynthese, wohingegen beim Streptosetin A an dieser Stelle Glycin eingebaut wird.

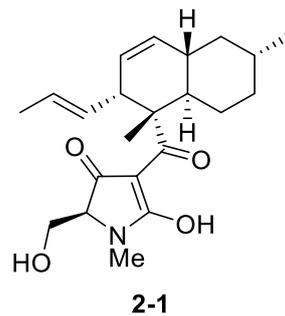
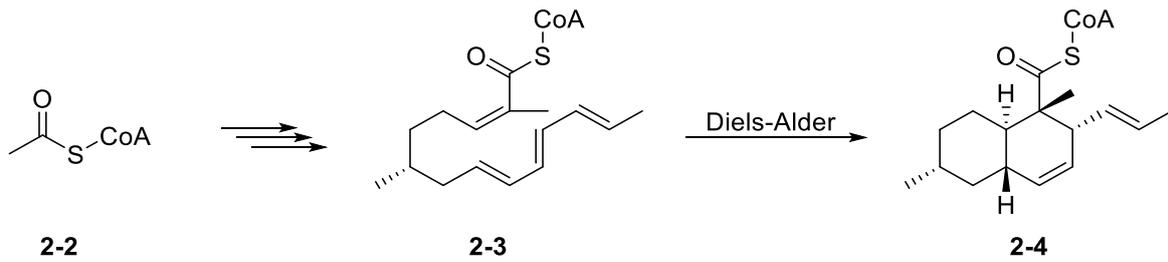


Abb. 7: Molekülstruktur von Equisetin.

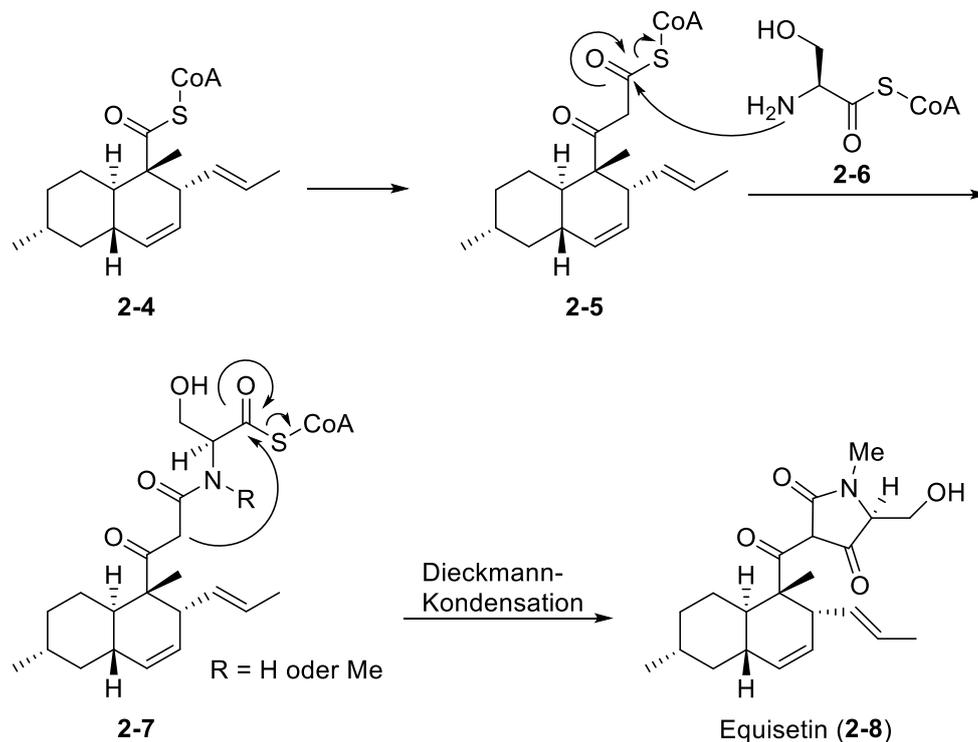
2.1.2 Biosynthese von Streptosetin A^[11]

In der Literatur gibt es bisher noch keine Vorschläge für die Biosynthese von Streptosetin A. Amagata nimmt jedoch an, dass es auf einem ähnlichen Weg gebildet wird wie das Equisetin, da sich die Moleküle sehr ähnlich sind. Das Streptosetin A wird als Polyketid-Tetramsäure-Derivat eingestuft. Im Jahr 2010 schlug Campbell eine Biosynthese für das Equisetin vor.^[14] Für den Aufbau des Moleküls ist hauptsächlich das Hybrid-Enzym EqiS verantwortlich, welches aus einem Polyketid-Synthase-Teil und einem nichtribosomalen Peptid-Synthasen-Teil (PKS-NRPS) besteht. Zunächst wird die für das Decalingerüst benötigte Kohlenstoffkette **2-3** über eine iterative Polyketid-Synthase Sequenz ausgehend von Acetyl-CoA (**2-2**) aufgebaut. Anschließend katalysiert das Enzym die Diels-Alder-Cycloaddition, um zum Decalin-Grundgerüst **2-4** zu gelangen (**Schema 1**).



Schema 1: Biosynthesevorschlag für das Decalingerüst von Equisetin.

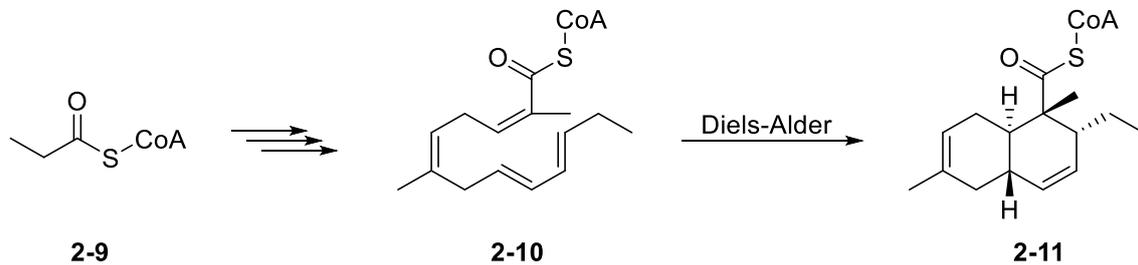
Die Tetransäure wird dann mithilfe des nichtribosomalen Peptid-Synthasen-Teils ausgehend von enzymgebundenem L-Serin (**2-6**) gebildet (**Schema 2**). Zunächst wird das Heptaketid **2-4** um eine Einheit zum Octaketid **2-5** verlängert. Dann greift das Amin **2-6** nukleophil am Thioester **2-5** an. In einem letzten Schritt führt eine Dieckmann-Kondensation zur Abspaltung des Moleküls vom Enzym und zur Bildung der Tetransäure-Einheit von Equisetin. Bisher noch nicht aufgeklärt ist der Zeitpunkt der *N*-Methylierung, welcher entweder vor oder nach der Dieckmann-Kondensation stattfindet.



Schema 2: Biosynthesevorschlag für die Tetransäure-Einheit von Equisetin.

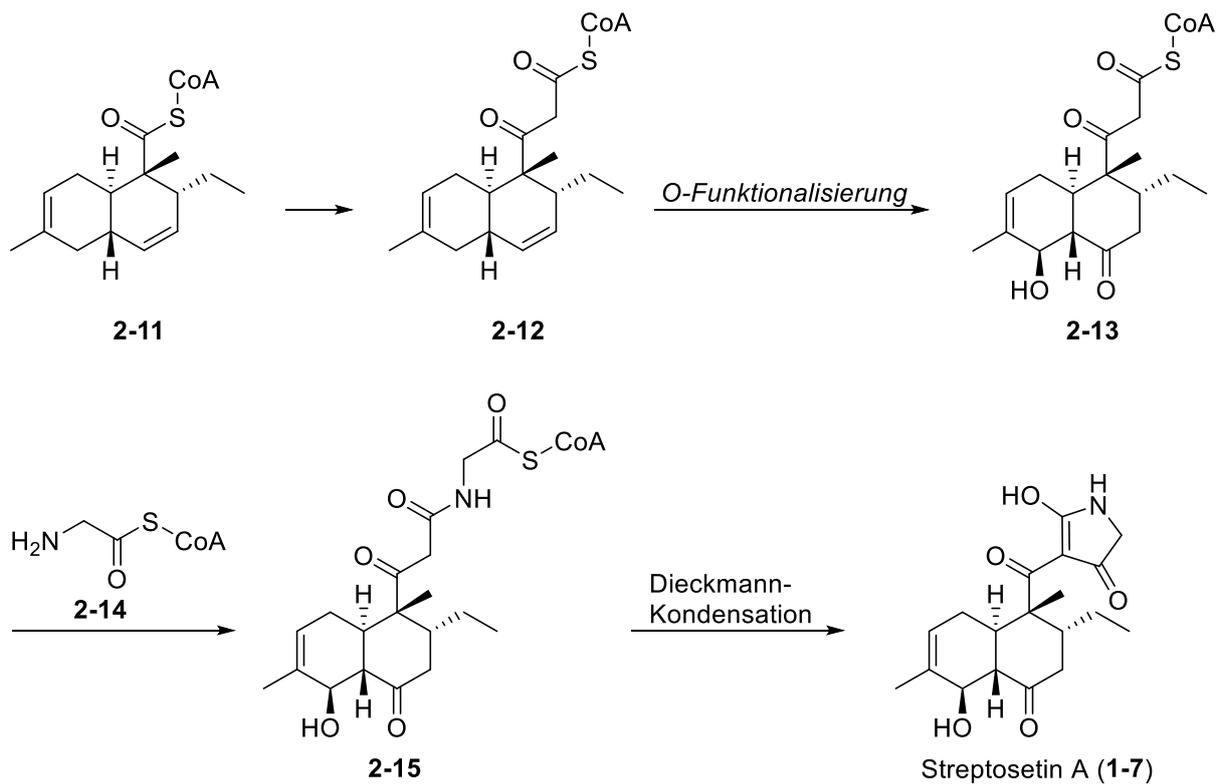
Im Fall von Streptosetin A muss die für das Decalingerüst benötigte Kohlenstoffkette **2-9** über eine leicht abgewandelte Polyketid-Synthase-Sequenz aufgebaut werden (**Schema 3**). Als Starteinheit dient hier vermutlich Propionyl-CoA (**2-9**). Die Cyclisierung via Diels-Alder-

Reaktion wird vermutlich analog stattfinden. Ungeklärt ist jedoch der Einbau der Sauerstofffunktionalitäten an C9 und C11.



Schema 3: Biosynthesevorschlag für das Decalingerüst von Streptosetin A.

Im weiteren Verlauf wird wahrscheinlich die Tetransäure-Einheit auf die gleiche Weise gebildet wie für das Equisetin beschrieben, jedoch wird hier von enzymgebundenem Glycin (2-14) ausgegangen (Schema 4).



Schema 4: Biosynthesevorschlag für die Tetransäure-Einheit von Streptosetin A.

2.1.3 Biologische Aktivität von Streptosetin A^[11]

Das Streptosetin A wurde bei der Suche nach neuen Inhibitoren für Histon-Deacetylasen (HDAC) gefunden. Hierbei wurde die enzymhemmende Aktivität auf die Sirtuine SIRT1, SIRT2 und Sir2p untersucht. Bei SIRT1 und SIRT2 handelt es sich um humane HDAC. Das Sir2p kommt in Hefen vor, ähnelt jedoch strukturell dem humanen SIRT1. In **Tabelle 1** sind die IC₅₀-Werte von Streptosetin A und zum Vergleich dazu die Werte von Sirtinol dargestellt. Sirtinol ist ein literaturbekannter potenter SIRT1/SIRT2-Inhibitor.^[15]

Tab. 1: IC₅₀-Werte von Streptosetin A und Sirtinol bezogen auf SIRT1 und SIRT2.

Verbindung	IC ₅₀ /mM	
	SIRT1	SIRT2
Streptosetin A	3.7	4.5
Sirtinol	0.0401	0.0458

Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, zeigt das Streptosetin A eine vergleichsweise schwache Aktivität gegen SIRT1 und SIRT2. Jedoch zeigt die Verbindung eine eindeutige konzentrationsabhängige Wirkung auf diese HDAC. Dasselbe gilt auch für die inhibierende Wirkung auf Sir2p. Streptosetin A wirkt schwach cytotoxisch (10 mM). Die minimalen inhibitorischen Konzentrationen (MIC) von Streptosetin A und Sirtinol, bezogen auf die Sir2p-Inhibierung, sind in **Tabelle 2** wiedergegeben.

Tab. 2: MIC-Werte von Streptosetin A und Sirtinol bezogen auf Sir2p.

Verbindung	MIC/mM (Sir2p)
Streptosetin A	2.5
Sirtinol	0.0125

Wie im Fall der inhibitorischen Aktivität gegen SIRT1 und SIRT2 ist das Streptosetin A um etwa zwei Größenordnungen weniger aktiv als Sirtinol. Über die Wirkungsweise des Streptosetin A bei der HDAC-Inhibierung ist allerdings noch nichts bekannt. Möglicherweise kann eine kleine strukturelle Veränderung am Molekül zu einer deutlich höheren Aktivität führen.

Weitere Studien zur biologischen Aktivität der Verbindung wurden bisher noch nicht unternommen beziehungsweise veröffentlicht. Amagata vermutet noch, dass das Streptosetin A möglicherweise bei einem chemisch epigenetischen Ansatz zur Veränderung des chemischen Profils von Mikroorganismen eingesetzt werden kann, da epigenetische Enzym-Inhibitoren wie SAHA (Klasse I HDAC-Inhibitor) und 5-AZT (DNA-Methyltransferase-Inhibitor) dafür bekannt sind, neue Verbindungen zu erzeugen, die auf der Aktivierung von Silent-Biosynthesegenen in Pilzen basieren.^[16]

Im folgenden Abschnitt soll zum besseren Verständnis die Stoffklasse der Histon-Deacetylasen (HDAC) kurz erläutert werden und einige bekannte HDAC-Inhibitoren vorgestellt werden.

2.2 Histon-Deacetylasen (HDAC) und HDAC-Inhibitoren

Histone sind basische Proteine des Zellkerns, die endständige positiv geladene Aminosäuren besitzen. Dadurch besteht eine elektrostatische Anziehung zum negativ geladenen Phosphat-Gerüst der DNA. Die Histone sind ein Teil des Chromatins und neben der Verpackung der DNA auch für die Genexpression verantwortlich. Die HDAC spielen eine wichtige Rolle bei der Transkription von genetischer Information und sind somit an der Kontrolle des Zellzyklus beteiligt. Bei den HDAC handelt es sich um Enzyme, die Acetylgruppen von *N*-acetylierten Lysinresten von Histonen entfernen. Dadurch liegt die Aminosäure protoniert vor und die elektrostatische Anziehung zur DNA wird erhöht. Dies stabilisiert das Chromatin-Gerüst und verhindert den Angriff von Transkriptionsfaktoren für die DNA-Transkription.

Es sind insgesamt 18 verschiedene humane HDAC bekannt, welche in vier Klassen eingeteilt werden. Alle besitzen eine hochkonservierte Deacetylasen-Domäne, unterscheiden sich aber in ihrer Struktur, subzellulären Position und ihrem Expressionsmuster. Die Klasse I-, II- und IV-HDAC sind alles Zink-abhängige Deacetylasen und bestehen aus den HDAC1-11. Die Klasse III-HDAC sind hingegen NAD-abhängig und bestehen aus den sieben Sirtuinen SIRT1-7. Es sind Homologe des Sir2p-Proteins der Bäckerhefe *Saccharomyces cerevisiae*.^[17]

Da die HDAC eine entscheidende Rolle bei der Transkriptions-Regulation spielen, ist es nicht verwunderlich, dass eine anomale Aktivität zu verschiedenen Krankheiten führen kann. So wurden die HDAC bereits als interessantes Ziel in der Krebstherapie identifiziert, aber auch bei anderen Krankheiten des zentralen Nervensystems oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind sie involviert.^[18] Die Aktivität der HDAC kann durch HDAC-Inhibitoren beeinflusst werden. Diese blockieren das Enzym, sodass keine Acetylgruppen von *N*-acetylierten Lysinresten von

Histonen entfernt werden können. Dadurch ist die Bindung zum negativ geladenen Phosphat-Gerüst der DNA relativ schwach und die DNA ist für Transkriptionsfaktoren empfänglich.

In den letzten Jahren wurde eine Reihe von HDAC-Inhibitoren bekannt, welche eine Wachstumsinhibierung, Differenzierung und Apoptose in gezüchteten Krebszellen und in Krebszellen aus tumortragenden Tieren hervorrufen. HDAC-Inhibitoren induzieren einen Wachstumsstillstand, eine Differenzierung und einen programmierten Zelltod in einer Vielzahl von transformierten Zellen, einschließlich Lungen-, Brust-, Prostata-, Darm-, Leukämie-, Melanom- und Eierstockkrebs.^[19] Sie können aufgrund ihrer chemischen Struktur in fünf Klassen eingeteilt werden:

- a) *Hydroxamsäuren*
- b) *Kurzkettige Fettsäuren*
- c) *Cyclische Tetrapeptide*
- d) *Benzamide und*
- e) *Sonstige*

- a) *Hydroxamsäuren*^[20]

Die Hydroxamsäuren gehören zu den ersten bekannten HDAC-Inhibitoren und anhand dieser Substanzen wurde ein modellhaftes Pharmakophor für die Zink-abhängigen HDAC-Inhibitoren festgelegt. Hierfür wurde das Histon-Deacetylase-artige Protein (HDLP), ein homologes der humanen Klasse I/II HDAC, mit dem HDAC-Inhibitor Suberoylanilidhydroxamsäure (SAHA) (**2-16**) untersucht. Mithilfe der Kristallstruktur konnte das Bindungsmuster zwischen Substrat und Enzym aufgeklärt werden. Das aktive Zentrum des Enzyms zusammen mit dem Inhibitor SAHA (**2-16**) ist in **Abbildung 8** dargestellt.

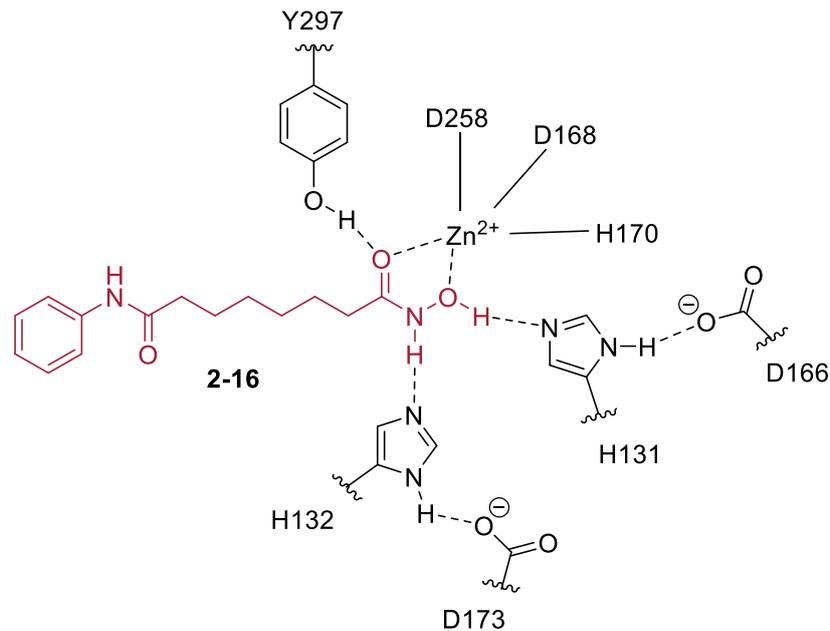


Abb. 8: Interaktion von SAHA (**2-16**) und dem aktiven Zentrum von HDLP.

Das Pharmakophor der Inhibitoren besteht aus drei Domänen. Die Metall-Bindungsdomäne interagiert mit dem aktiven Zentrum. Die Oberflächenerkennungsdomäne tritt in Verbindung mit den Resten am Rand des aktiven Zentrums und die Linkerdomäne verknüpft die beiden Domänen. Die verschiedenen Domänen sind anhand des Inhibitors SAHA (**2-16**) in **Abbildung 9** illustriert.

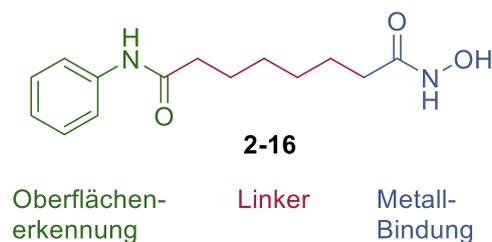


Abb. 9: Pharmakophor-Domänen gezeigt an SAHA (**2-16**).

Die Oberflächenerkennungsdomäne ist für gewöhnlich eine hydrophobe Gruppe, zumeist aromatisch. Die Linkerdomäne kann aus linearen oder cyclischen Strukturen bestehen, die sowohl gesättigt als auch ungesättigt vorliegen können. Die Hydroxamsäure-Gruppe ist in der Metall-Bindungsdomäne für die Bindung zum Metall zuständig.

SAHA ist inzwischen ein von der FDA zugelassener Arzneistoff (Handelsname: Vorinostat) und wird bei der Behandlung des cutanen T-Zelllymphoms eingesetzt.^[18] Es inhibiert die Klasse I- und II-HDAC, jedoch nicht die Klasse III-HDAC. Neben SAHA gehört auch Trichostatin A (TSA) (**2-17**) zu einem bekannten Vertreter dieser Stoffklasse. Es wurde bereits

1976 von Tsuji *et al.* aus dem Bakterium *Streptomyces hygroscopicus* als Pilzwachstum hemmendes Antibiotikum isoliert.^[21] Später erkannte Yoshida die inhibierende Wirkung auf HDAC, welche im nanomolaren Bereich liegt. Interessanterweise ist die entsprechende Trichostatinsäure (**2-18**) sowie das enantiomere (*S*)-TSA (*ent*-**2-17**) inaktiv.^[20]

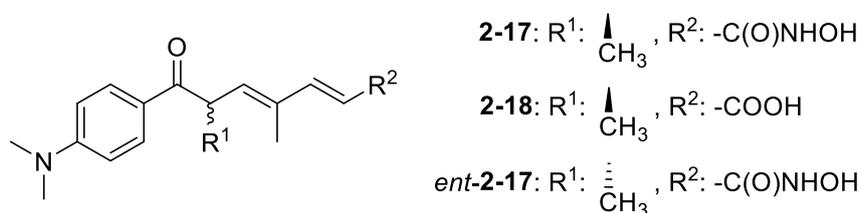


Abb. 10: Molekülstrukturen von Trichostatin A (**2-17**), Trichostatinsäure (**2-18**) und (*S*)-TSA (*ent*-**2-17**).

b) *Kurzkettige Fettsäuren*^[20]

Die kurzkettigen Fettsäuren besitzen ein Carboxylat in der Metall-Bindungsdomäne. Ihre inhibitorische Aktivität gegen HDAC liegt mit wenigen Ausnahmen im millimolaren Bereich. Ein bekannter Vertreter dieser Stoffklasse ist die Buttersäure (**2-19**), die als Butyrat wirksam ist. Bereits seit 1933 ist die krebshemmende Wirkung der Buttersäure bekannt. Erst später erkannte man die inhibitorische Aktivität gegen HDAC. Die Buttersäure wird in der Natur durch die Buttersäuregärung gebildet. Im Menschen entsteht sie durch bakterielle Fermentation im Dickdarm. Neben der Buttersäure zählen auch die Phenylbuttersäure (**2-20**) und die Valproinsäure (**2-21**) zu den wachstumshemmenden Substanzen und HDAC-Inhibitoren.

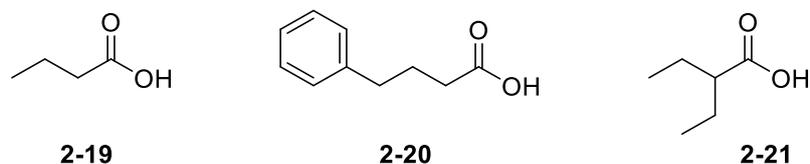


Abb. 11: Die HDAC inhibierenden kurzkettigen Fettsäuren Buttersäure (**2-19**), Phenylbuttersäure (**2-20**) und Valproinsäure (**2-21**).

c) *Cyclische Tetrapeptide*^[20]

Die Klasse der cyclischen Tetrapeptide wird in zwei Unterklassen geteilt: Inhibitoren mit einer (*S*)-2-Amino-9,10-epoxy-8-oxodecansäure-Einheit (AOE) und Inhibitoren ohne die AOE-Einheit. Der Unterschied der beiden Unterklassen besteht darin, dass die Inhibitoren mit der AOE-Einheit irreversibel agieren, wohingegen die Inhibitoren ohne die AOE-Einheit reversibel

agieren. Die Tetrapeptide besitzen ein aus hydrophoben Aminosäuren bestehenden Makrozyklus in der Oberflächenerkennungsdomäne, eine Alkylkette in der Linkerdomäne und eine funktionelle Gruppe in der Metall-Bindungsdomäne. Ihre Aktivität liegt in der Regel im nanomolaren Bereich.

Zu den cyclischen Tetrapeptiden mit der AOE-Einheit gehören zum Beispiel Trapoxin A (**2-22**) und B (**2-23**).^[22] Apicidin (**2-24**) ist ein Vertreter ohne AOE-Einheit.^[23]

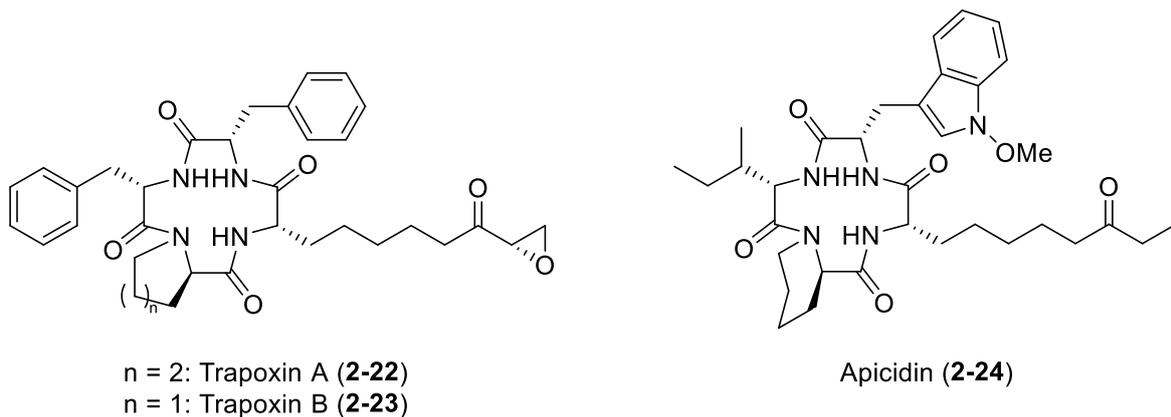


Abb. 12: Die HDAC inhibierenden cyclischen Tetrapeptide Trapoxin A (**2-22**) und B (**2-23**), sowie Apicidin (**2-24**).

Das bekannteste Beispiel in dieser Gruppe ist aber das Romidepsin (**2-25**), das unter dem Handelsnamen Istodax in der Krebstherapie von cutanen und peripheren T-Zelllymphomen Verwendung findet.^[18]

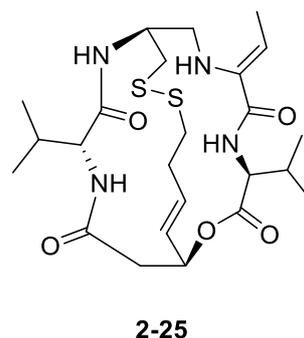


Abb. 13: Molekülstruktur von Romidepsin (**2-25**).

Es wurde 1994 von Ueda *et al.* aus dem Bakterium *Chromobacterium violaceum* isoliert.^[24] Das Romidepsin ist eine Prodrug. Durch reduktive Öffnung der Disulfidbrücke entsteht ein Thiol, welches dann als Metall-Bindungsdomäne an das Zink koordinieren kann.

d) Benzamide^[20]

Die Benzamide sind hauptsächlich gegen die Klasse I-HDAC aktiv. Sie sind jedoch weniger potent als die Hydroxamsäuren oder cyclischen Tetrapeptide. Ihre inhibierende Wirkung liegt im millimolaren Bereich. Zu den bekanntesten Klasse I-HDAC-Inhibitoren gehören hier das Entinostat^[25] (**2-26**) und das Tacedinalin^[26] (**2-27**).

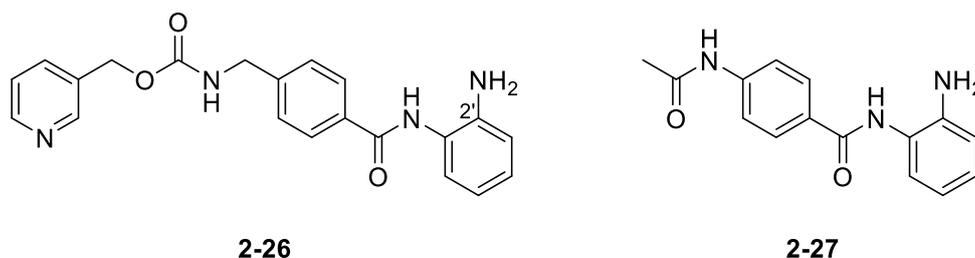
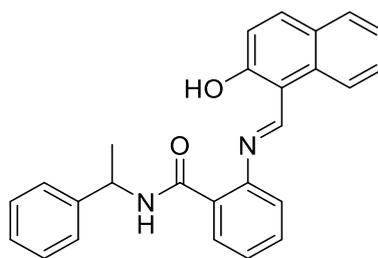


Abb. 14: Molekülstrukturen von Entinostat (**2-26**) und Tacedinalin (**2-27**).

Das Entinostat (**2-26**) ist ein rein synthetischer Inhibitor, welcher erstmals von Suzuki *et al.* 1999 in einer vierstufigen Synthese hergestellt wurde.^[25] Neben Entinostat wurden in dieser Veröffentlichung noch einige Derivate hergestellt, welche sich im Substitutionsmuster im Anilin-Aromaten unterscheiden. Struktur-Wirkungs-Beziehungen haben ergeben, dass die 2'-NH₂- bzw. 2'-OH-Gruppe entscheidend für die Aktivität ist. Darüber hinaus sind Derivate mit einer funktionellen Gruppe in *ortho*- oder *meta*-Stellung zum Amin inaktiv. Zurzeit befindet sich Entinostat in Phase II der klinischen Studie.

Tacedinalin (**2-27**) ist ebenfalls ein synthetischer Inhibitor, der von El-Beltagi *et al.* 1993 untersucht wurde.^[26] Über den Wirkmechanismus ist bisher noch wenig bekannt, es wird aber vermutet, dass er sich grundlegend vom Wirkmechanismus der Hydroxamsäuren unterscheidet.^[27] Momentan befindet sich Tacedinalin ebenfalls in Phase II der klinischen Studie.

Ein weiterer Vertreter dieser Stoffklasse ist das Sirtinol (**2-28**), das im Gegensatz zu den bereits beschriebenen Benzamiden gegen die Klasse III-HDAC aktiv ist. Es wurde bei der Suche nach neuen Sirtuin-Inhibitoren von der Gruppe um Grozinger 2001 entdeckt.^[15] Auch dieses Molekül wurde rein synthetisch hergestellt. Es inhibiert die transkriptionelle Gen-Silencing-Aktivität des in Hefe vorkommenden Sir2p-Proteins *in vivo*, sowie die Sir2p- und humane SIRT2-Deacetylase-Aktivität *in vitro*. Als entscheidendes Strukturmotiv für die Aktivität wurde die β -Naphthol-Einheit anhand von Struktur-Wirkungsbeziehungen identifiziert.



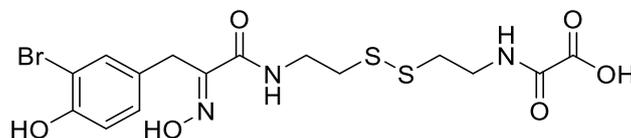
2-28

Abb. 15: Molekülstruktur von Sirtinol (**2-28**).

e) *Sonstige*

Neben den bereits genannten vier Klassen gibt es noch eine Reihe von HDAC-Inhibitoren, die strukturell in keine dieser Klassen passt. An dieser Stelle sollen lediglich zwei interessante Verbindungen kurz vorgestellt werden.

Piña *et al.* konnte 2003 insgesamt sechs neue Bromtyrosin-Derivate aus dem Meeresschwamm *Pseudoceratina purpurea* isolieren.^[28] Unter den sogenannten Psammaplinen ist das Psammaplin F (**2-29**) am potentesten gegen Klasse-I-HDAC mit einer inhibitorischen Aktivität im niederen nanomolaren Bereich.

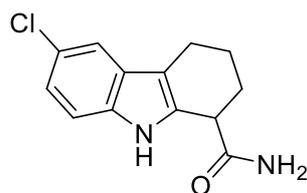


2-29

Abb. 16: Molekülstruktur von Psammaplin F (**2-29**).

Strukturell ähnelt es dem SAHA (**2-15**). Es besitzt ebenfalls eine aromatische Gruppe in der Oberflächenerkennungsdomäne und eine leicht veränderte Alkylkette in der Linkerdomäne. Die Metall-Bindungsdomäne besteht hier allerdings aus einer Oxalsäure-Einheit.

Ein strukturell ganz anderes Beispiel ist das Selisistat (**2-30**), das 2005 von Napper *et al.* bei einem Screening nach selektiven Inhibitoren gegen SIRT1 gefunden wurde.^[29] Das Selisistat ist ein rein synthetischer Inhibitor, welcher von Napper in einer fünfstufigen Synthese hergestellt wurde.

**2-30****Abb. 17:** Molekülstruktur von Selisistat (**2-30**).

Bei Untersuchungen zur Struktur-Wirkungs-Beziehung fand man heraus, dass die primäre Amid-Gruppe entscheidend für die Aktivität ist. Verbindungen mit einem *N*-Ethyl- oder *N,N*-Diethylamid sind inaktiv. Ebenso reduziert eine Verschiebung der Amidgruppe von der 1- zur 2-Position die Aktivität um das 350-fache. Daher wird angenommen, dass die Bindung zum aktiven Zentrum über das endständige Amid abläuft.

Wie aus den oben genannten Beispielen ersichtlich wird, sind die HDAC-Inhibitoren strukturell sehr vielfältig. Die Klasse I-, II- und IV-HDAC-Inhibitoren haben einen anderen Wirkmechanismus als die Klasse III-HDAC-Inhibitoren, da die Erstgenannten Zink als Cofaktor benötigen, wohingegen die Sirtuine NAD-abhängig sind. Das Streptosetin A gehört in diesem Kontext in die letztgenannte Klasse. Vermutlich ist die Tetransäure-Einheit für die Bindung an das aktive Zentrum verantwortlich. Das Decalingerüst könnte als Erkennungsdomäne fungieren.

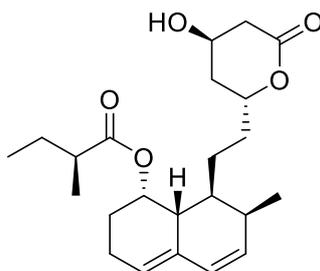
2.3 Decalinbasierte Naturstoffe

Decaline sind ein bei Naturstoffen weit verbreitetes Strukturmotiv. Sie sind für gewöhnlich hochfunktionalisiert, bzw. besitzen anspruchsvolle funktionelle Gruppen. Die biologische Aktivität von Decalinen ist sehr vielfältig. So wirken sie unter anderem antibakteriell, antimykotisch, immunsuppressiv oder auch krebshemmend. In der Natur kommen sie vorwiegend in Mikroorganismen, wie zum Beispiel in Pilzen oder Bakterien, vor. Die Biosynthese des Decalin-Gerüsts basiert auf zwei verschiedenen Biosynthesewegen. Zum einen gibt es die vom Isoprenoid abgeleiteten Decaline, welche zu den Sesquiterpenen und Diterpenen gehören. Zum anderen gibt es die Polyketid basierten Decaline.^[30]

Im Folgenden werden einige Beispiele für decalinbasierte Naturstoffe vorgestellt. Hierbei soll der Fokus vor allem auf der Synthese dieser Verbindungen liegen.

2.3.1 Compactin

Die ersten decalinbasierten Naturstoffe wurden in den 1970er Jahren entdeckt. Ein bekanntes Beispiel ist das Compactin (**2-31**). Es wurde erstmals von der Gruppe um Brown 1976 aus dem Bakterium *Penicillium brevicompactum* isoliert.^[31] Im selben Jahr gelang auch Endo *et al.* die Isolierung des Naturstoffs aus dem Bakterium *Penicillium citrinum*.^[32]

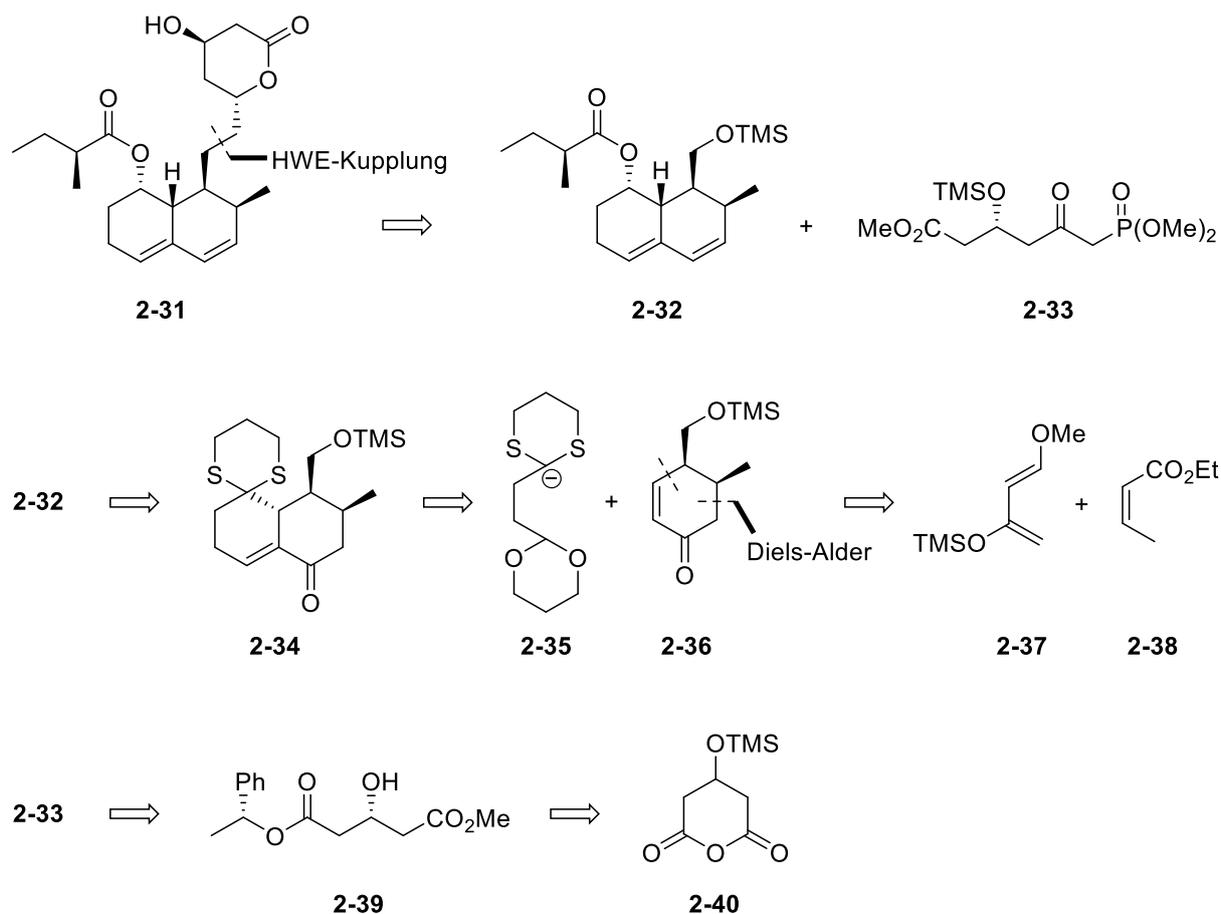


2-31

Abb. 18: Molekülstruktur von Compactin (**2-31**).

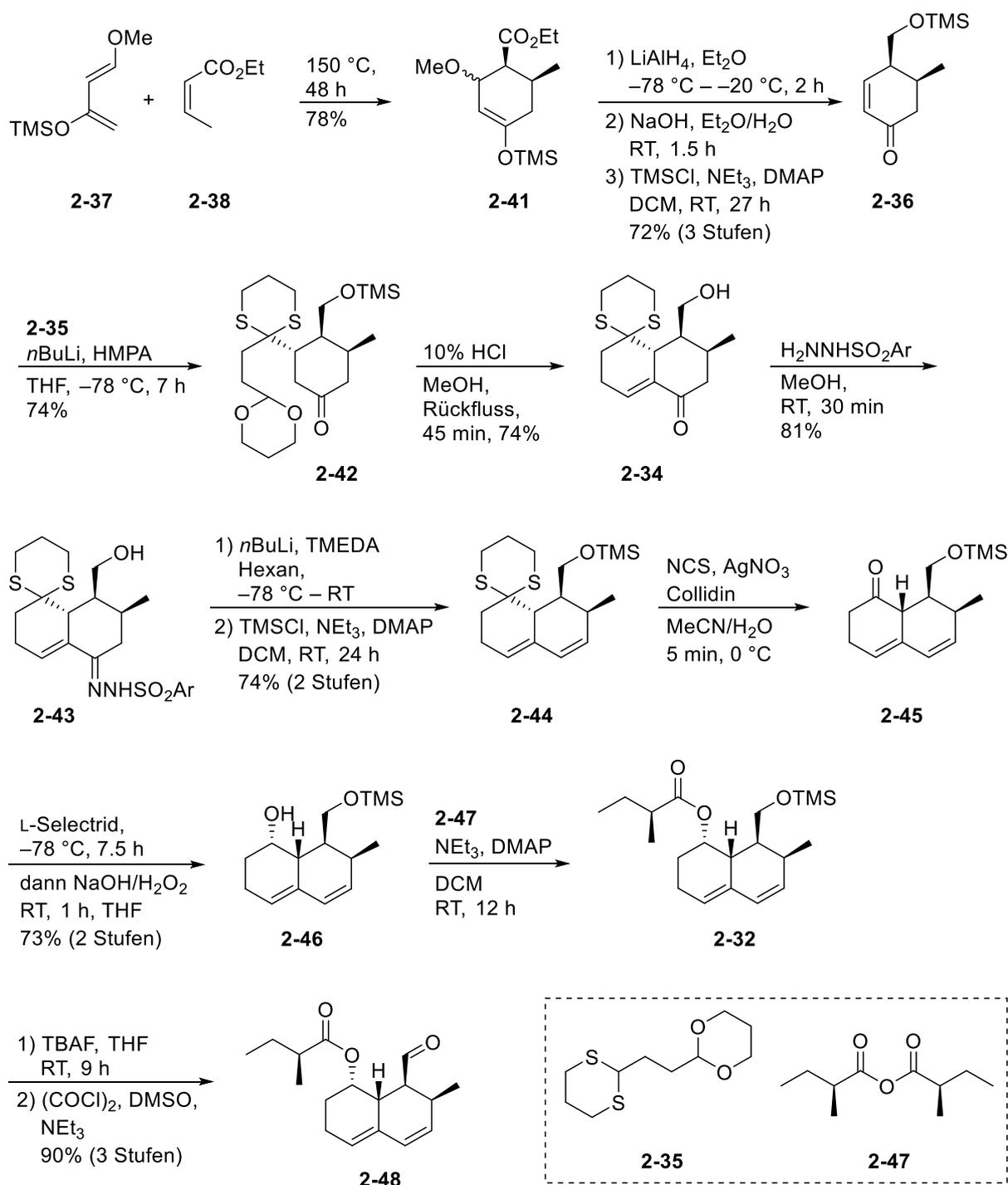
Das Compactin zählt zu den Polyketiden und wird biosynthetisch über eine iterative Polyketid-Synthese-Sequenz aufgebaut. Berühmt wurde das Compactin als erstes cholesterinsenkendes Mittel. Das auch als Mevastatin bekannte Polyketid inhibiert die HMG-CoA-Reduktase, welche eine entscheidende Rolle in der Biosynthese von Cholesterin spielt.

Die erste Totalsynthese von (+)-Compactin wurde 1985 von Rosen *et al.* veröffentlicht.^[33] Die retrosynthetische Analyse (**Schema 5**) sah eine Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion (HWE)^[34] vor, um das Decalin mit der Lacton-Einheit zu verknüpfen. Für die Synthese des Decalins **2-32** sollte eine konjugierte Addition des Dithian-Anions **2-35** mit dem Cyclohexenon **2-36**, gefolgt von einer säurevermittelten intramolekularen Aldolkondensation fungieren. Die Enon-Einheit in **2-34** sollte anschließend in das gewünschte Dien überführt und das Dithian durch die *O*-Acylgruppe ersetzt werden. Das Cyclohexenon **2-36** sollte über eine Diels-Alder-Reaktion^[35] von (*Z*)-Crotonsäureethylester (**2-38**) und dem Danishefsky-Dien (**2-37**) hergestellt werden. Für die Synthese des Phosphonats **2-33** sollte der chirale Diester **2-39** dienen, welcher durch Kondensation mit dem geeigneten Phosphonat und anschließender Umesterung zum Phosphonat **2-33** führt. Der Diester **2-39** wiederum sollte aus dem cyclischen Anhydrid **2-40** dargestellt werden.



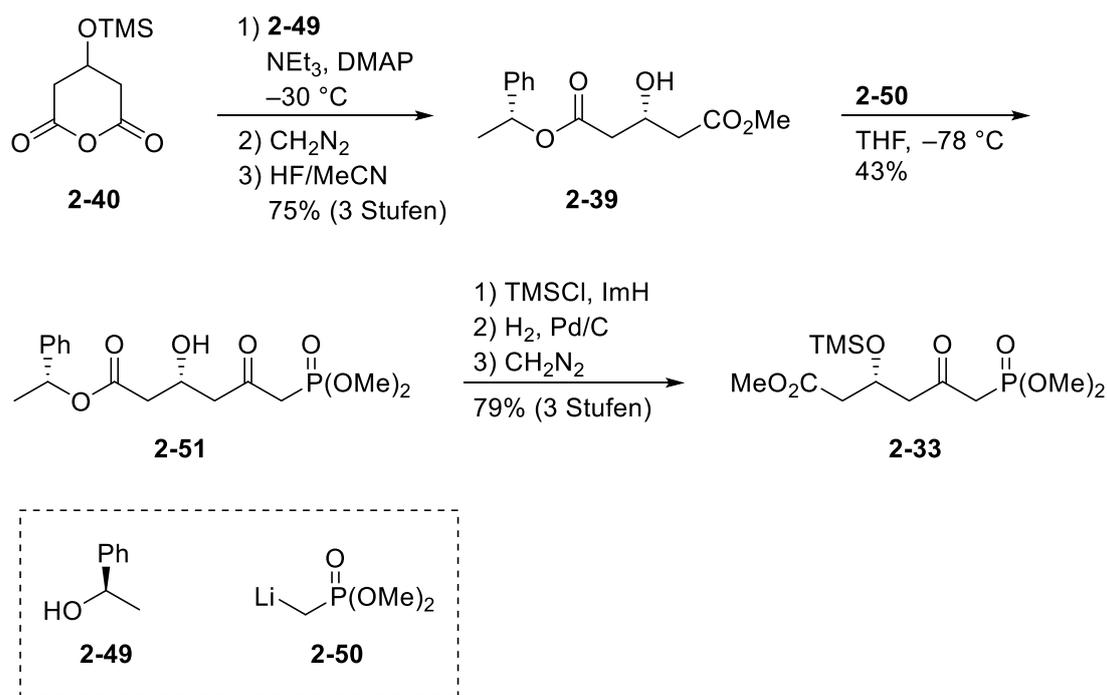
Schema 5: Retrosynthese von Compactin (**2-31**) nach Rosen *et al.*^[33]

Die Synthese des Decalin-Gerüsts **2-32** (**Schema 6**) startete mit der Diels-Alder-Reaktion^[35] von Danishefsky-Dien (**2-37**) und dem (*Z*)-Crotonsäureethylester (**2-38**). Durch Reduktion mit LiAlH_4 , Aufarbeitung nach Fieser^[36] und anschließender Silylierung konnte das Cyclohexanon **2-36** erhalten werden. Das Dithian **2-35** wurde dann in einer konjugierten Addition in Gegenwart von Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPA) an das Enon **2-36** addiert. Das Cyclohexanon **2-42** reagierte dann unter sauren Bedingungen in einer intramolekularen Aldolkondensation zum Enon **2-34**. Nach Umwandlung in das Hydrazone **2-43** wurde dieses mit $n\text{BuLi}$ eliminiert. Die Schützung des Alkohols führte zum Decalin **2-44**. Durch Hydrolyse des Dithians und anschließender Reduktion des Ketons **2-45** mit L-Selectrid wurde Alkohol **2-46** erhalten. Dieser wurde mit dem Anhydrid **2-47** zum Ester **2-32** acyliert. Nach Abspaltung der Silylschutzgruppe und anschließender Swern-Oxidation^[37] des entstandenen Alkohols wurde der für die HWE-Reaktion benötigte optisch aktive Aldehyd **2-48** erhalten.



Schema 6: Synthese des Decalin-Gerüsts **2-48** von Compactin (**2-31**).

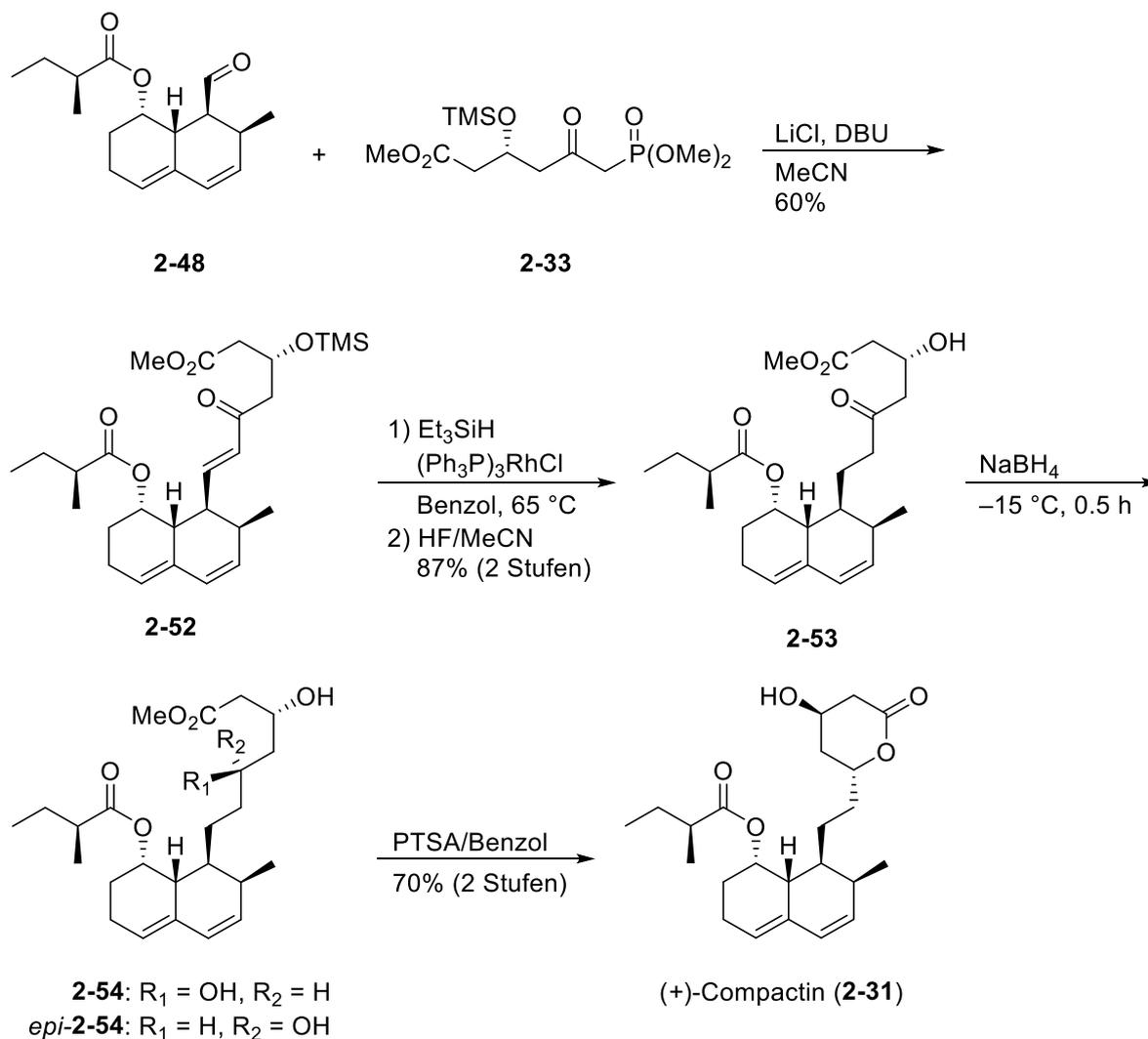
Für die Synthese des Phosphonats **2-33** (**Schema 7**) wurde zunächst das Anhydrid **2-40** mit (*R*)-Phenylethylalkohol (**2-49**) umgesetzt und dann mit Diazomethan zum optisch aktiven Diester verestert. Nach Desilylierung mit Flußsäure wurde durch Kondensation des Esters **2-39** mit Lithiumdimethylmethylphosphonat (**2-50**) das Ketophosphonat **2-51** erhalten. Dieses wurde wieder mit TMSCl silyliert und über die Säurestufe zum Ester **2-33** umgewandelt.



Schema 7: Synthese des Phosphonats **2-33**.

Die anschließende HWE-Reaktion mit dem Aldehyd **2-48** führte zum Enon **2-52**. Die Doppelbindung wurde selektiv mit Triethylsilan und Tris(triphenylphosphin)-Rhodium(I)-chlorid reduziert und die Silylschutzgruppe mit Flusssäure entfernt. Durch Reduktion mit Natriumborhydrid erhielt man die beiden Diastereomere **2-54** und *epi*-**2-54** in einem Verhältnis von 2:1, welche mittels HPLC leicht getrennt werden konnten.

Das Hauptprodukt **2-54** wurde in Gegenwart von *para*-Toluolsulfonsäure zum Compactin (**2-31**) lactonisiert. Diese letzten Schritte zum Compactin (**2-31**) sind in **Schema 8** abgebildet.



Schema 8: Synthese von (+)-Compactin (2-31).

2.3.2 Dysidiolid

Im Jahr 1996 konnten Gunasekera *et al.* das Dysidiolid aus dem Meeresschwamm *Dysidea etheria* de Laubenfels isolieren.^[38] Strukturell gehört es zu den Sesterterpenen des Clerodan-Typs und wird biosynthetisch vom Isoprenoid ausgehend gebildet. Es inhibiert das Wachstum von humanen A-549 Lungenkarzinomen ($\text{IC}_{50} = 4.7 \mu\text{M}$) und P388 Leukämiezellen in Mäusen ($\text{IC}_{50} = 1.5 \mu\text{M}$). Außerdem ist es der erste Naturstoff, welcher die Proteinphosphatase cdc25A ($\text{IC}_{50} = 9.4 \mu\text{M}$) inhibiert. Spätere Untersuchungen haben jedoch gezeigt, dass die cytotoxische Wirkung wahrscheinlich nicht auf das Dysidiolid, sondern auf eine bisher unbekannte Verunreinigung aus dem Dysidiolid-Extrakt zurückzuführen ist.^[39]

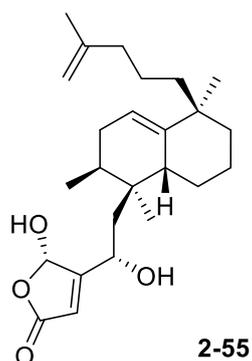
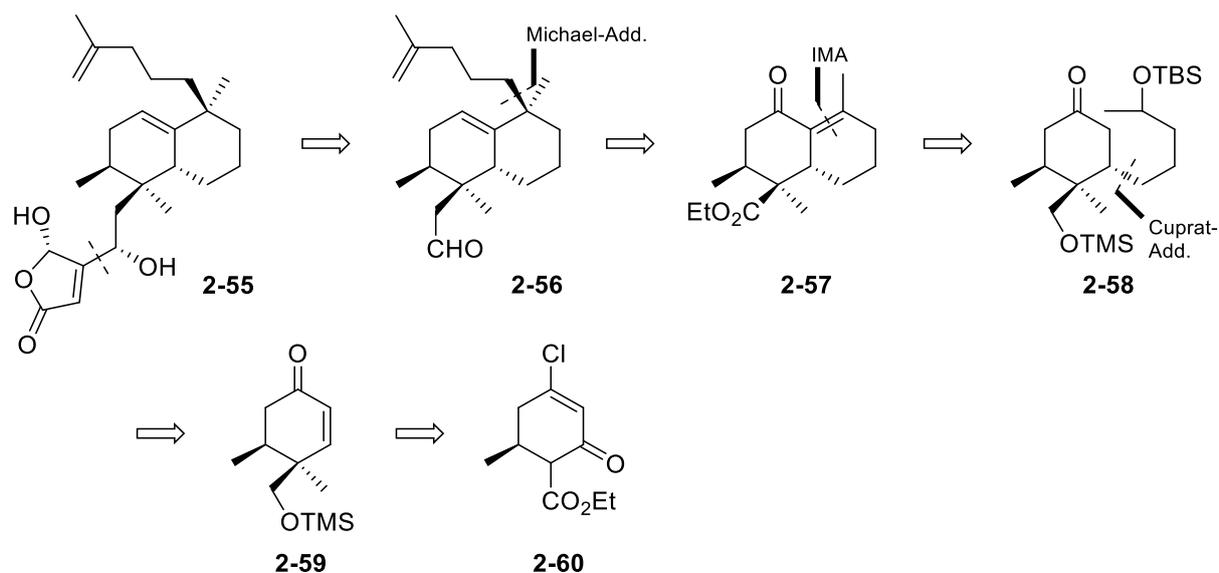


Abb. 19: Molekülstruktur von Dysidiolid (**2-55**).

Ungeachtet dieser Erkenntnis wurden einige Totalsynthesen veröffentlicht, wobei im Folgenden zwei Synthesen vorgestellt werden.

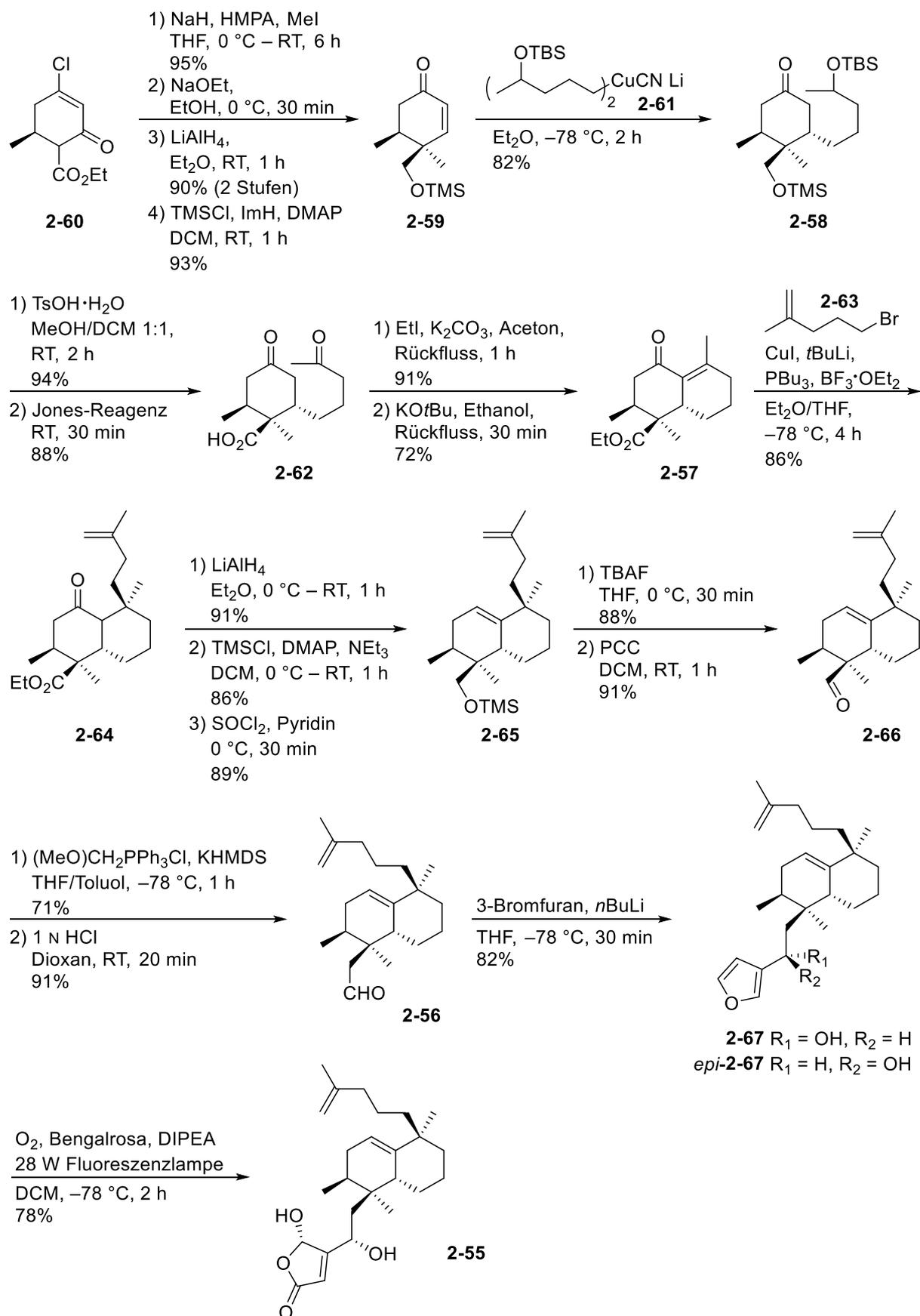
a) *Totalsynthese nach Forsyth*^[40]

Die Gruppe um Forsyth veröffentlichte 2000 eine Totalsynthese von Dysidiolid basierend auf dem literaturbekannten Ketoester **2-60** (**Schema 9**).^[41] Die Retrosynthese sah vor, die Lacton-Einheit als Furan einzuführen und anschließend mittels einer Photooxidation in das entsprechende Lacton zu überführen. Die Alkylseitenkette in **2-56** soll in einer Michael-Addition eingeführt werden. Zum Aufbau des Decalin-Grundgerüsts **2-57** dient eine intramolekulare Aldol-Reaktion (IMA). Die Seitenkette für die IMA-Reaktion soll über eine Cuprat-Addition eingeführt werden. Das Cyclohexenon **2-59** ist aus dem Ketoester **2-60** zugänglich, indem dieser zunächst methyliert und in den vinylogenen Ester überführt wird. Nach Reduktion mit LiAlH_4 und säurekatalysierter Umlagerung soll das Hydroxyenon erhalten werden. Durch Silylierung der Hydroxygruppe soll dann das Cyclohexenon **2-59** erhalten werden.



Schema 9: Retrosynthese von Dysidiolid (**2-55**) nach Forsyth *et al.*^[40]

Die Synthese (**Schema 10**) beginnt mit der stereoselektiven Methylierung des Ketoesters **2-60**. Mit NaOEt wird der vinyloge Ester gebildet. Die Reduktion mit LiAlH₄ ergibt nach säurekatalysierter Umlagerung und Schützung des entstandenen Alkohols mit TMSCl das Cyclohexenon **2-59**. Durch konjugierte Addition mit dem „Higher-order“-Cuprat **2-61** wird die Seitenkette *anti* zur TMSO-Methylengruppe eingeführt. Die Silylschutzgruppen werden dann mit TsOH entfernt und das entstandene Diol über eine Jones-Oxidation^[42] zur Ketosäure **2-62** umgesetzt. Nachdem die Säure verestert wurde, kann der zweite Ring über eine basenvermittelte Aldolkondensation geschlossen werden. Durch eine diastereoselektive konjugierte Addition des Gilman-Cuprats, welches aus dem Bromid **2-63** in Gegenwart von PBU₃ und BF₃·OEt₂ hergestellt wurde, wird ausschließlich der gewünschte Ketoester **2-64** erhalten. Dieser wird im nächsten Schritt mit LiAlH₄ reduziert, wobei der primäre Alkohol selektiv mit TMSCl geschützt wird. Der sekundäre Alkohol wird mithilfe von Thionylchlorid zum Alken **2-65** eliminiert.

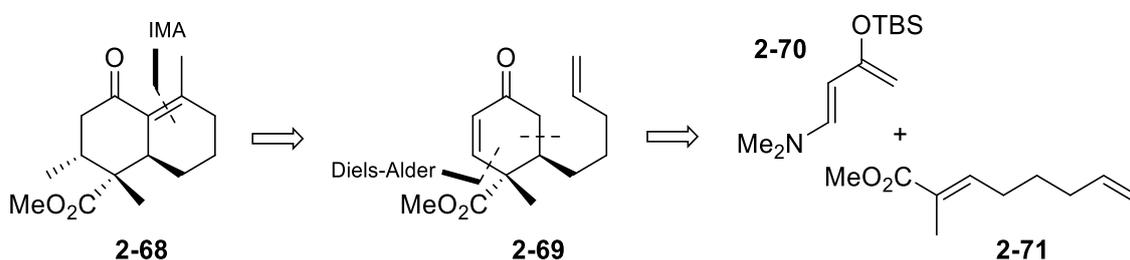


Schema 10: Synthese von Dysidiolid (**2-55**) nach Forsyth *et al.*^[40]

Der Silylether wird wieder gespalten und der entstandene Alkohol mit PCC zum Aldehyd **2-66** oxidiert. Durch eine Wittig-Reaktion^[43] mit Methoxymethyltriphenylphosphonium-Ylid und anschließender Säurebehandlung des generierten Vinylethers wird der Aldehyd **2-56** erhalten. Dieser reagiert mit 3-Lithiofuran zum Alkohol **2-67** und seinem epimeren Alkohol *epi*-**2-67**. Der ungewünschte Alkohol kann über eine Mitsunobu-Inversion^[44] epimerisiert werden. Im letzten Schritt wird über eine Photooxidation mit Singulett-Sauerstoff das Dysidiolid (**2-55**) fertiggestellt.

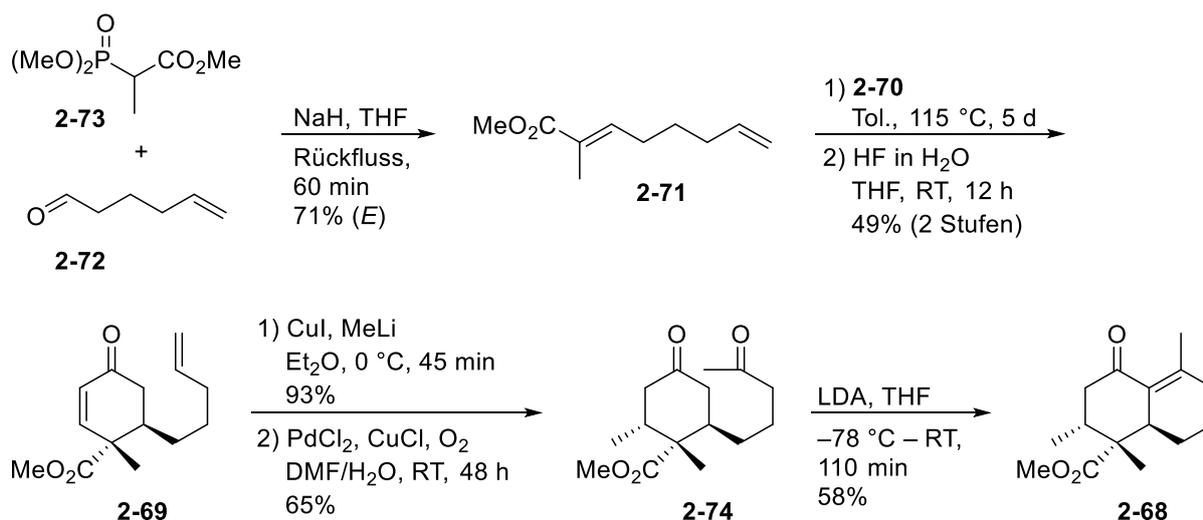
b) *Formale Totalsynthese nach Maier*^[45]

In unserer Arbeitsgruppe konnte R. Paczkowski das Decalin-Grundgerüst **2-68** von Dysidiolid darstellen. Da das Decalin **2-68** bereits von Forsyth in das Dysidiolid überführt wurde, handelt es sich hierbei um eine formale Totalsynthese des Naturstoffs. Wie von Forsyth beschrieben soll das Decalin über eine intramolekulare Aldolkondensation (IMA) aufgebaut werden. Für die Synthese des Cyclohexenons **2-69** soll jedoch eine Diels-Alder-Reaktion^[35] von Acrylat **2-71** und dem Rawal-Dien **2-70** dienen (**Schema 11**).



Schema 11: Retrosynthese des Decalin-Grundgerüsts **2-68** von Dysidiolid nach Maier *et al.*

Die in **Schema 12** dargestellte Synthese von Decalin **2-68** beginnt mit einer HWE-Reaktion^[34] des bekannten 5-Hexenals (**2-72**) und dem Phosphonat **2-73**, welches das (*E*)-Acrylat **2-71** als Hauptprodukt liefert. Die Diels-Alder-Reaktion^[35] mit dem Rawal-Dien **2-70** und anschließender saurer Aufarbeitung mit Flußsäure führt zu dem Cyclohexenon **2-69**. Durch eine stereospezifische konjugierte Addition von Dimethylcuprat wird die Methylgruppe *trans* zur 4-Pentenylseitenkette eingeführt. Die endständige Doppelbindung wird dann in einer Wacker-Oxidation^[46] zum Diketon **2-74** oxidiert. Die abschließende intramolekulare Aldolkondensation wird in Gegenwart von LDA durchgeführt und ergibt das Decalin **2-68**.



Schema 12: Synthese des Decalin-Grundgerüsts **2-68** von Dysidiolid nach Maier *et al.*

2.3.3 Equisetin

Das Equisetin (**2-1**) wurde 1974 von Burmeister *et al.* aus dem weißen Schimmel *Fusarium equiseti* isoliert.^[13] Die Biosynthese dieses Polyketids wurde bereits unter 2.1.2 erläutert. Es besitzt eine Reihe von biologischen Aktivitäten wie zum Beispiel antibiotische und HIV inhibitorische Aktivität, aber auch Cytotoxizität.^[47] Strukturell gehört es wie das Streptosetin A zu den Acyl-Tetramsäure-besitzenden Naturstoffen. Aufgrund der vielseitigen biologischen Aktivität und interessanten Struktur ist dieser Naturstoff ein beliebtes synthetisches Zielmolekül. Für das Equisetin sind mehrere Totalsynthesen veröffentlicht worden. An dieser Stelle sollen lediglich zwei Synthesen mit unterschiedlichen Herangehensweisen vorgestellt werden.

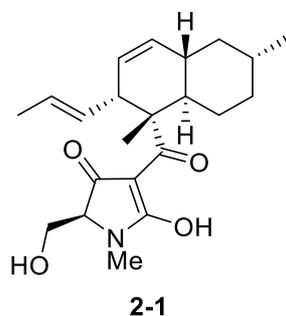
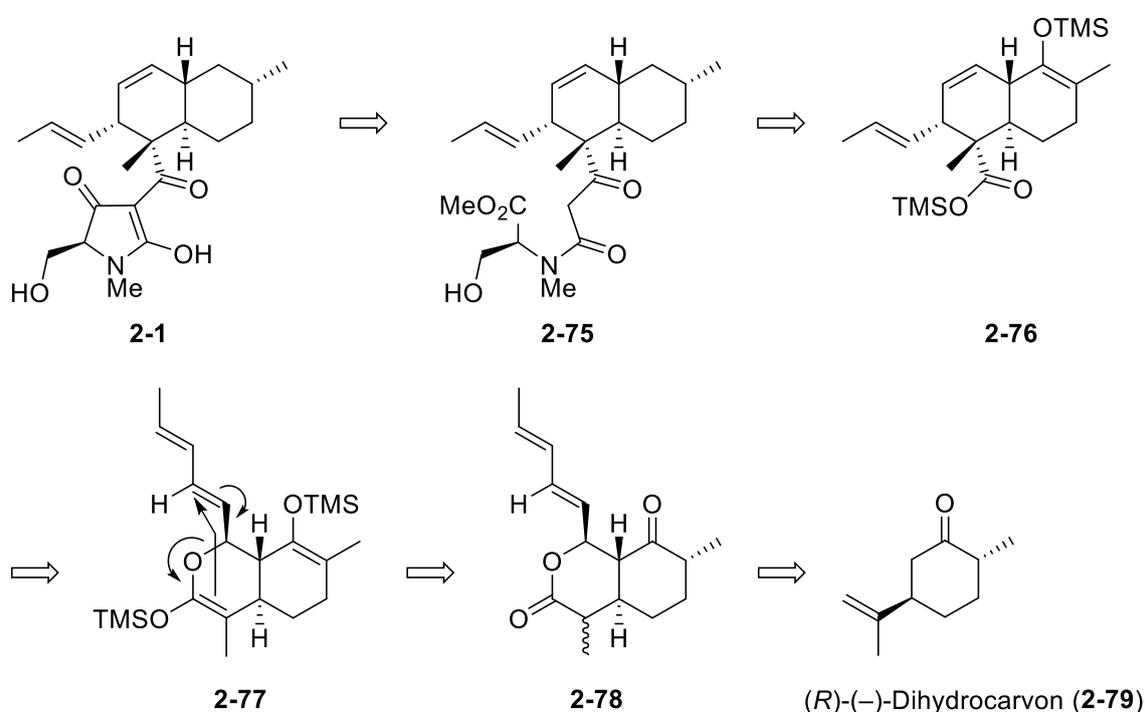


Abb. 7: Molekülstruktur von Equisetin.

a) Totalsynthese nach Danishefsky^[48]

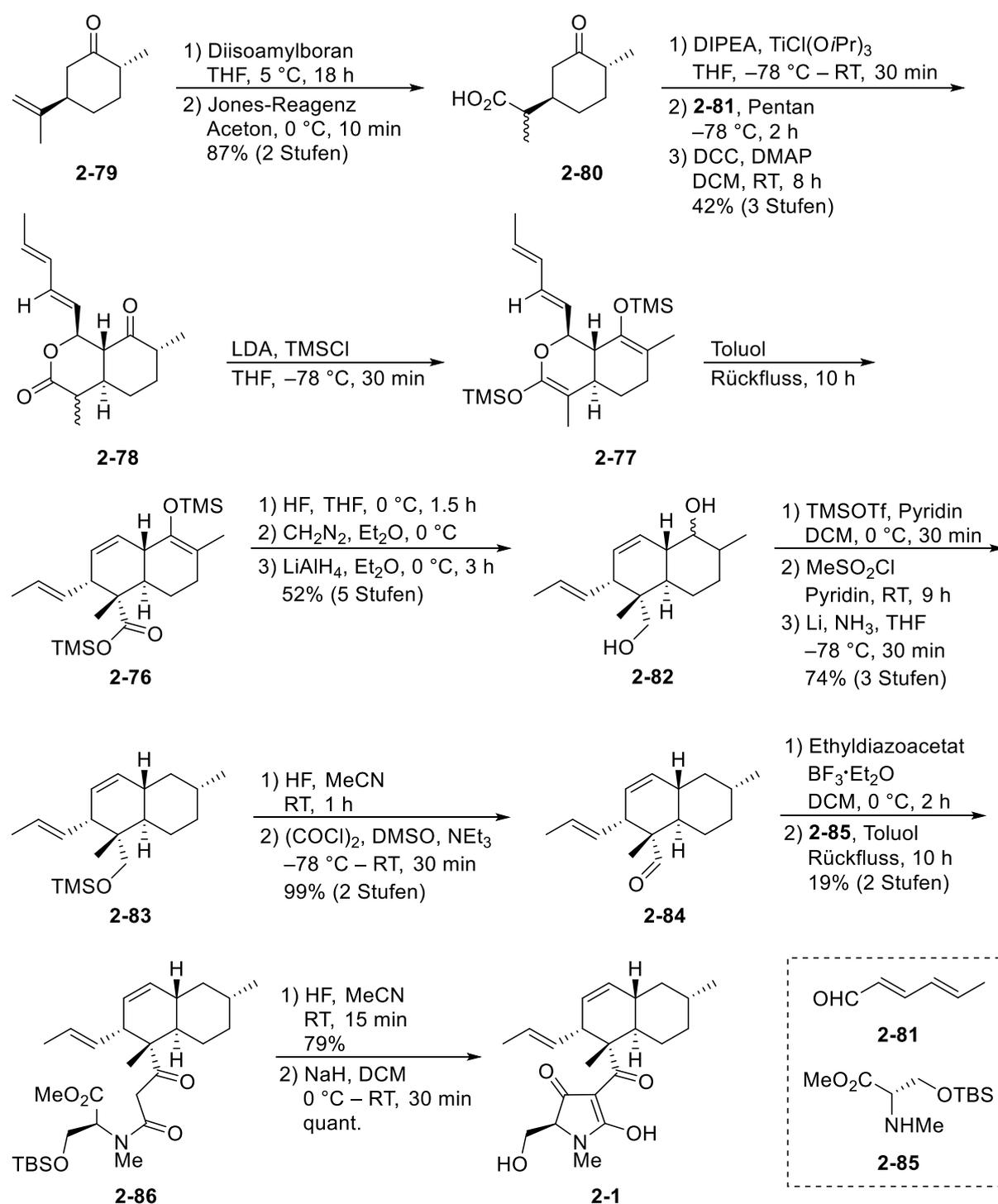
Die erste Totalsynthese von Equisetin stammt von Danishefsky *et al.* Er konnte das Molekül 1989 synthetisieren und dadurch auch die stereochemische Beziehung zwischen der Tetramsäure- und Terpen-Einheit verifizieren. Die Retrosynthese (**Schema 13**) sieht vor, die Tetramsäure über eine Dieckmann-Kondensation^[49] aus dem vom L-Serin abgeleiteten Amidester **2-75** zu etablieren. Der Amidester wird aus der doppelt geschützten Hydroxysäure **2-76** in mehreren Schritten erhalten. Das Decalingerüst **2-76** wird in einer Ireland-Claisen-Umlagerung^[50] aus **2-77** gebildet. Der Bicyclus **2-78** wird ausgehend von (*R*)-Dihydrocarvon (**2-79**) synthetisiert.



Schema 13: Retrosynthese von Equisetin (**2-1**) nach Danishefsky *et al.*^[48]

Zunächst wird (*R*)-(-)-Dihydrocarvon (**2-79**) in einer Hydroborierung und anschließender Jones-Oxidation^[42] zur Ketosäure **2-80** transformiert. Durch Deprotonierung mit $\text{TiCl}(\text{O}i\text{Pr})_3$ wird ein Enolat gebildet, welches mit Sorbaldehyd (**2-81**) in einer stereoselektiven Aldolreaktion zur Hydroxysäure reagiert und unmittelbar zum Lacton **2-78** umgesetzt wird. Das Ketolacton **2-78** wird dann in Gegenwart von LDA in den Bissilylether **2-77** überführt. Dieses lagert in einer Ireland-Claisen-Umlagerung^[50] bei hohen Temperaturen zum Decalin **2-76** um. Die Silylschutzgruppen werden mit Fluorwasserstoffsäure entfernt und die Säure mit LiAlH_4 zum Diol **2-82** reduziert. Anschließend wird die primäre Hydroxygruppe selektiv geschützt und der sekundäre Alkohol in zwei Schritten entfernt. Der Silylether **2-83** wird wieder gespalten und in

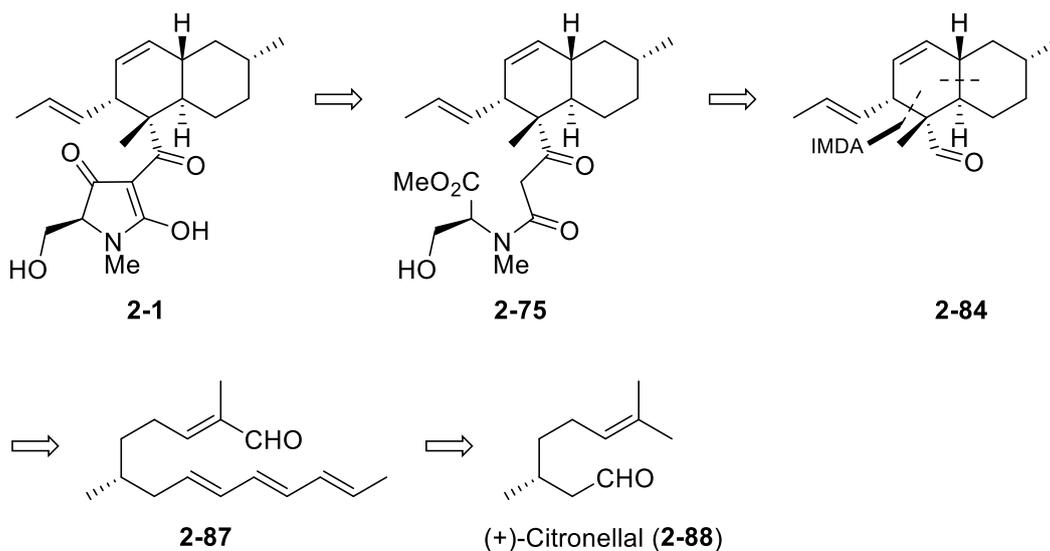
einer Swern-Oxidation^[37] in den Aldehyd **2-84** überführt. Durch eine Roskamp-Reaktion^[51] mit Ethyldiazoacetat wird der Ketoester erhalten, welcher in einer Kondensationsreaktion mit dem *N*-Methyl-L-Serin-Derivat **2-85** zum Amid **2-86** führt. Nach Entfernung der Schutzgruppe wird in einer Dieckmann-Kondensation^[49] der Tetramsäure-Ring geschlossen und das Equisetin (**2-1**) erhalten (**Schema 14**).



Schema 14: Synthese von Equisetin (**2-1**) nach Danishefsky *et al.*^[48]

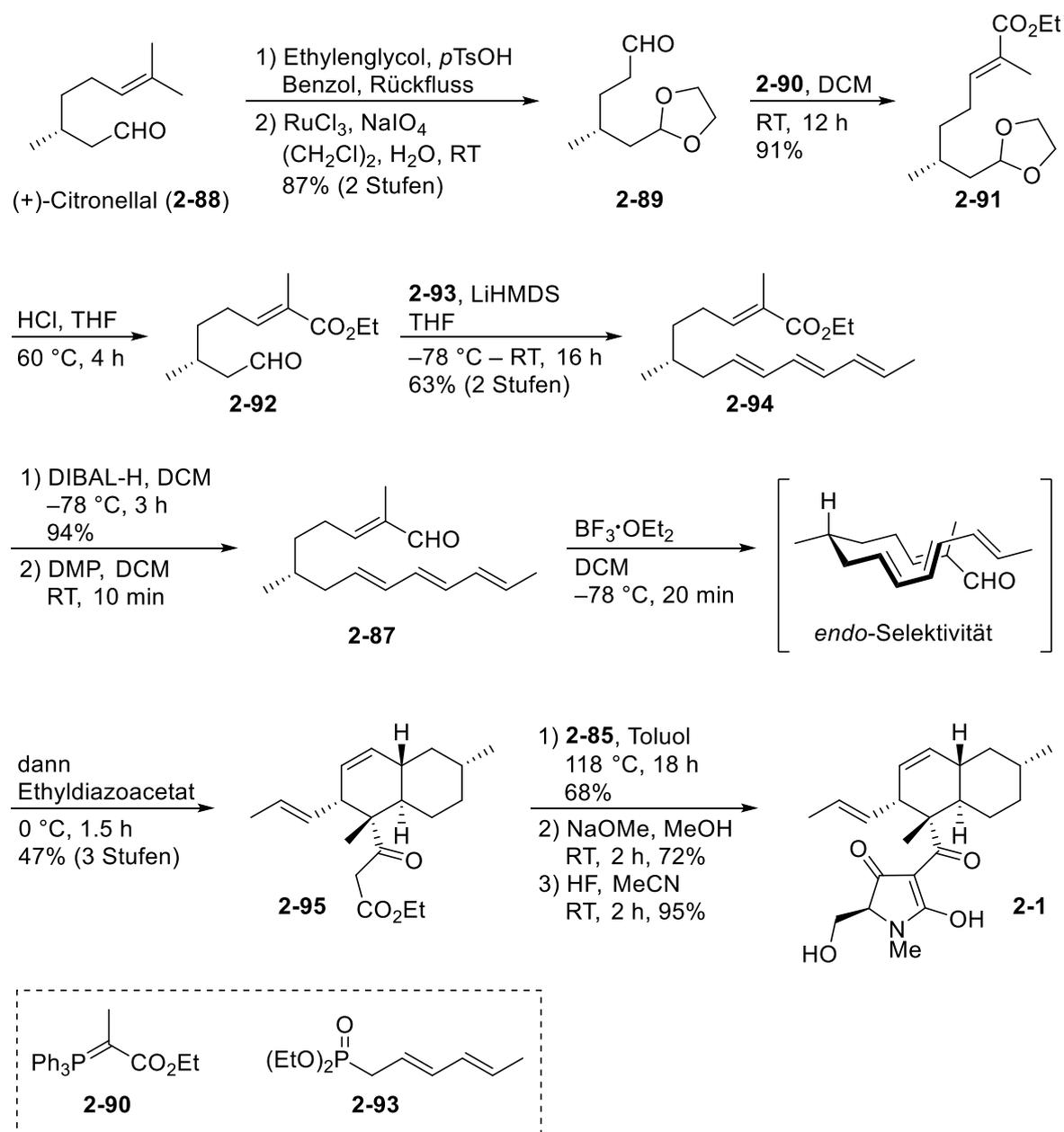
b) Totalsynthese nach Gao^[52]

Die Gruppe um Gao veröffentlichte 2013 eine Totalsynthese von Equisetin und seines biogenetisch verwandten Fusarisetin A. Für die Bildung der Tetramsäure-Einheit ist erneut eine Dieckmann-Kondensation^[49] vorgesehen. Das Decalin-Grundgerüst **2-84** soll jedoch über eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion^[35] (IMDA) aus dem Aldehyd **2-87** aufgebaut werden. Dieser wird über sieben Stufen aus (+)-Citronellal (**2-88**) gebildet (**Schema 15**).



Schema 15: Retrosynthese von Equisetin (**2-1**) nach Gao *et al.*^[52]

Die Synthese (**Schema 16**) beginnt mit der Schützung des Aldehyds von (+)-Citronellal (**2-88**) und oxidativer Spaltung der Doppelbindung zum Aldehyd **2-89**. Dieser wird mit dem Phosphorylid **2-90** zum Acrylat **2-91** umgesetzt. Nach Entfernung der Schutzgruppe wird der entstandene Aldehyd in einer HWE-Reaktion^[34] mit dem Phosphonat **2-93** in das Polyen **2-94** überführt. Durch Reduktion des Esters mit DIBAL-H und nachfolgender Oxidation mit DMP^[53] wird der für die IMDA benötigte Aldehyd **2-87** erhalten. Dieser reagiert in Gegenwart von $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ selektiv zum *trans*-Decalin **2-84**. Da die anschließende Roskamp-Reaktion^[51] ebenfalls unter $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ -Katalyse stattfindet, kann sie in einer Eintopf-Reaktion mit der IMDA durchgeführt werden. Die letzten Schritte vom Ketoester **2-95** zum Zielmolekül gleichen der Synthese von Danishefsky^[48], wobei hier NaOMe als Base für die Dieckmann-Kondensation^[49] eingesetzt wird und die Schutzgruppe erst im letzten Schritt entfernt wird.

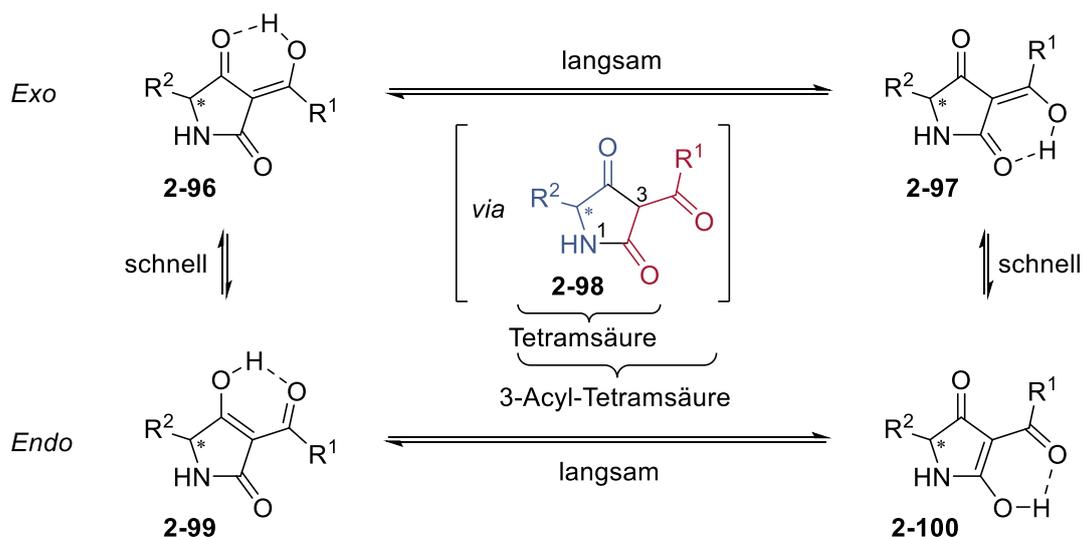


Schema 16: Synthese von Equisetin (**2-1**) nach Gao *et al.*^[52]

2.4 Natürlich vorkommende Tetramsäuren

Tetramsäuren sind ein faszinierendes Strukturmotiv in Naturstoffen. Sie sind in vielen verschiedenen terrestrischen und marinen Organismen, hauptsächlich Pilzen, Bakterien und Schwämmen, zu finden. Aufgrund ihrer vielfältigen biologischen Aktivitäten und anspruchsvollen chemischen Strukturen sind sie von besonderem Interesse für viele Chemiker und Biologen. Für Tetramsäure-enhaltende Naturstoffe wurden bereits antibakterielle, antivirale und Antitumor-Wirkungen bestätigt.^[54] Sie bestehen aus einem Polyketidteil (in **Schema 17** rot markiert) und einem Aminosäureteil (in **Schema 17** blau markiert), welcher je

nach Substitution an C5 variiert. Neben der Substitution an C5 unterscheiden sich die Tetramsäuren strukturell außerdem durch ihr Substitutionsmuster am Stickstoff und an C3. Die Kernstruktur besteht aus einem Pyrrolidin-2,4-dion, wobei die meisten natürlich vorkommenden Tetramsäuren als 3-acylierte Derivate vorliegen. Diese Derivate können in vier verschiedenen Tautomeren existieren.^[55] Je nach Substitutionsmuster sind entweder die *exo*- (**2-96/2-97**) oder *endo*-Enoltautomere (**2-99/2-100**) bevorzugt. Der Wechsel vom einen zum anderen *exo*-Enoltautomer verläuft über die Triketoform **2-98**. Aufgrund der Rotation der C-C-Bindungsachse der Acylseitenkette ist dieser Wechsel vergleichsweise langsam. Bedingt durch das Tautomerengleichgewicht besitzen diese Tetramsäuren die Fähigkeit Metallkationen zu chelatisieren, was oftmals einen entscheidenden Einfluss auf die biologische Wirksamkeit hat. Eine weitere bemerkenswerte Eigenschaft der 3-Acyl-Tetramsäuren ist ihre verhältnismäßig hohe Polarität und Acidität ($pK_s < 4$).^[56] Sie stellen aufgrund dieser Amphiphilie interessante Leitstrukturen für die Wirkstoffentwicklung dar. Allerdings ist die Synthese dieser komplexen Moleküle sehr herausfordernd.



Schema 17: Tautomere Formen von 3-Acyl-Tetramsäuren.

Je nach Substitutionsmuster an der Tetramsäure sind verschiedene Ansätze zur Synthese dieser Verbindungen bekannt. Im Folgenden sollen drei verschiedene Ansätze vorgestellt werden.

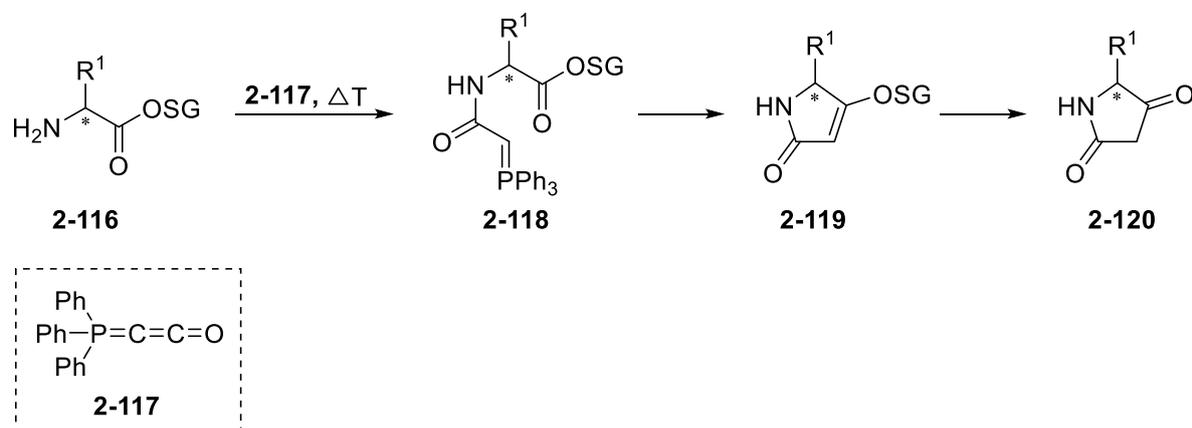
2.4.1 Synthesestrategie von Lacey *et al.*^[57]

Die erste veröffentlichte Synthese von 3-Acyl-Tetramsäuren stammt von Lacey *et al.* aus dem Jahr 1954. Hierbei wird ein Aminosäure-Derivat **2-101** zunächst in ein 1,3-Dion **2-102**

Mittlerweile wird das Aktivierungsreagenz IPCF durch das weniger toxische und leichter abtrennbare EDCI ersetzt.^[61]

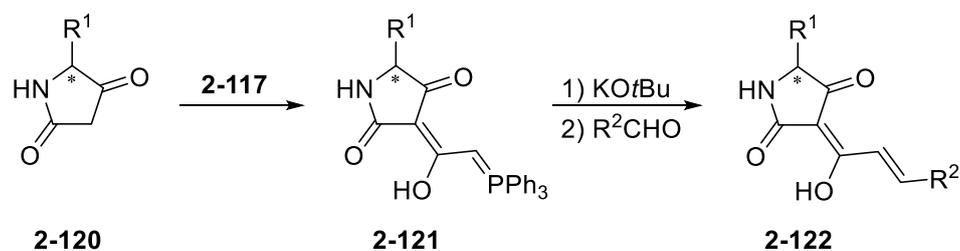
2.4.3 Synthesestrategie von Schobert *et al.*^[62]

Ein weiterer Zugang zu Tetramsäuren wurde von Schobert *et al.* im Jahr 1996 entwickelt. Hierbei wird in einem ersten Schritt das Ketenylidetriphenylphosphoran (Ph_3PCCO) (**2-117**) an einen Aminosäureester **2-116** addiert. Durch intramolekulare Wittig-Reaktion unter Abspaltung von Triphenylphosphinoxid (Ph_3PO) wird das 4-*O*-Alkyltetramat **2-119** erhalten. Dieses kann nach Abspaltung der Schutzgruppe in die Tetramsäure **2-120** überführt werden (**Schema 21**).



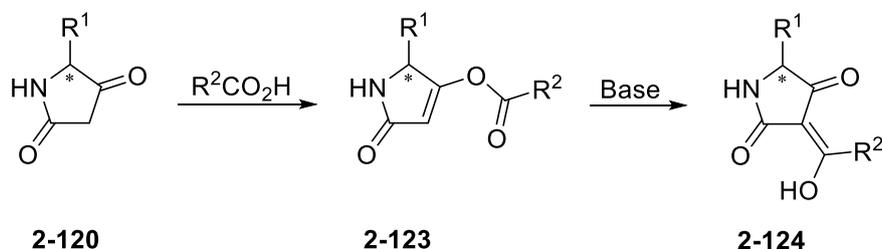
Schema 21: Synthesestrategie von Tetramsäuren nach Schobert *et al.*

Ausgehend von der einfachen Tetramsäure **2-120** können mithilfe von Ph_3PCCO 3-Enoyl-Tetramsäuren synthetisiert werden (**Schema 22**). Hierfür wird zunächst das stabilisierte Ylid **2-121** gebildet, welches dann in einer Wittig-Reaktion zur gewünschten 3-Enoyl-Tetramsäure **2-122** abreagieren kann.



Schema 22: 3-Enoylierung von Tetramsäuren nach Schobert *et al.*

Außerdem ist auch eine Überführung der Tetramsäure **2-120** in die 3-Acyltetramsäure **2-124** möglich, wie Yoshii *et al.* 1987 beschrieben hat (**Schema 23**).^[63] Dabei wird zuerst durch Reaktion mit einer Säure die kinetische 4-*O*-Acetyl-Tetramsäure **2-123** gebildet, welche dann unter basischen Bedingungen zur 3-Acyl-Tetramsäure **2-124** umlagert.



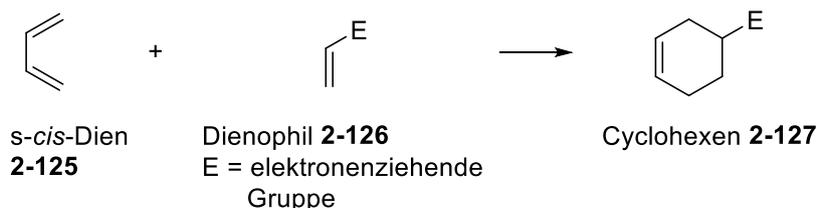
Schema 23: 3-Acylierung von Tetramsäuren nach Yoshii *et al.*

2.5 Die Diels-Alder-Reaktion

Im Rahmen dieser Arbeit kommt der Diels-Alder-Reaktion (DA) eine besondere Bedeutung zu, da sie ein Schlüsselschritt in der Synthese des Decalin-Grundgerüsts von Streptosetin A darstellt. Daher soll diese nachfolgend genauer besprochen werden.

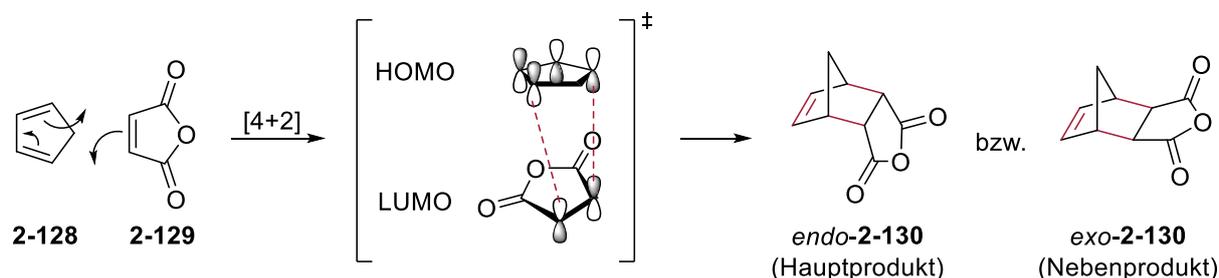
2.5.1 Theorie^[64]

Bei der von Otto Diels und Kurt Alder in den 1920er Jahren zuerst beschriebenen und nach ihnen benannten Reaktion handelt es sich um eine [4+2]-Cycloaddition zwischen einem konjugierten Dien **2-125** und einem Alken **2-126**.^[35] Das auch als Dienophil bezeichnete Alken besitzt für gewöhnlich eine oder mehrere elektronenziehende Gruppen (E). Für eine erfolgreiche Reaktion (**Schema 24**) muss das Dien in der *s-cis*-Konformation vorliegen. Als Produkt der DA-Reaktion entsteht dabei ein Cyclohexen **2-127**.



Schema 24: DA-Reaktion eines Diens mit einem Dienophil unter Bildung eines Cyclohexens.

Mechanistisch betrachtet handelt es sich bei dieser Reaktion um eine pericyclische Reaktion, bei der im Übergangszustand sechs π -Elektronen beteiligt sind. Durch die Überlappung des HOMO des Diens mit dem LUMO des Dienophils entstehen aus drei π -Bindungen zwei neue σ - und eine neue π -Bindung (in **2-130** rot markiert). Die Reaktion wird durch elektronenschiebende Substituenten am Dien und/ oder elektronenziehende Substituenten am Dienophil wegen der Verringerung des HOMO-LUMO-Abstands begünstigt. Der Mechanismus der DA-Reaktion ist anhand der Reaktion von Cyclopentadien (**2-128**) mit Maleinsäureanhydrid (**2-129**) in **Schema 25** gezeigt.



Schema 25: Mechanismus der DA-Reaktion zwischen Cyclopentadien (**2-128**) und Maleinsäureanhydrid (**2-129**).

Weniger verbreitet ist die DA-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf. Hier besitzt das Dienophil **2-133** elektronenschiebende Substituenten (S) und/ oder das Dien **2-132** elektronenziehende Substituenten (E) um einen möglichst kleinen HOMO-LUMO-Abstand zu garantieren. Das MO-Schema für DA-Reaktionen mit normalem und inversem Elektronenbedarf ist in **Abbildung 20** dargestellt.

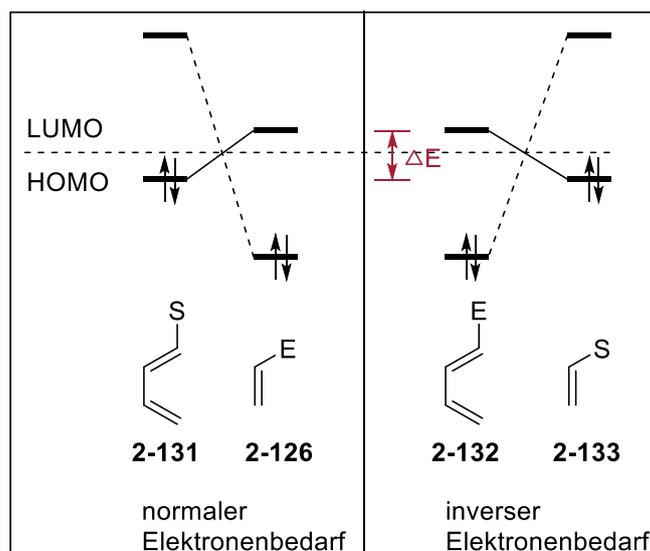


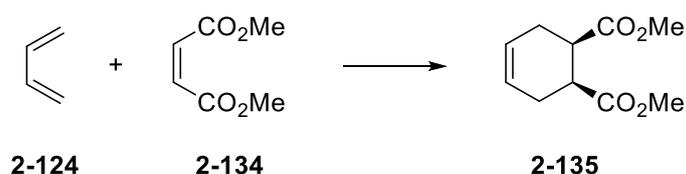
Abb. 20: MO-Schema für DA-Reaktionen mit normalem und inversem Elektronenbedarf.

2.5.2 Stereochemische Aspekte^[64]

Die DA-Reaktion ist die wichtigste Cycloaddition zum Aufbau von Sechsringen. Da bei der Reaktion zwei neue Bindungen zwischen je zwei Atomen geknüpft werden, können in einem Schritt bis zu vier Stereozentren entstehen. Bei der Stereoselektivität unterscheidet man folgende Fälle:

a) *Faciale Selektivität*

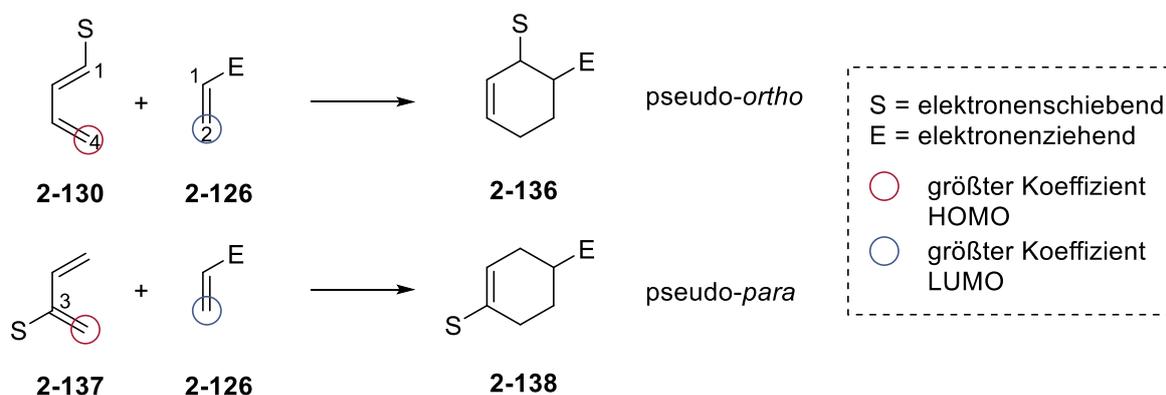
Bei der DA-Reaktion handelt es sich nach den Woodward-Hofmann-Regeln um eine all-suprafaciale [4+2]-Cycloaddition. Das heißt, die π -Ebenen der beiden Reaktionspartner liegen praktisch parallel und die neugebildeten Bindungen liegen auf derselben Seite an beiden Enden. Aufgrund des konzertierten Mechanismus bleibt die Konfiguration der Edukte in DA-Reaktionen im Produkt erhalten. Zum Beispiel entsteht bei der Reaktion von Butadien (**2-124**) mit dem *cis*-substituierten Alken Maleinsäuredimethylester (**2-134**) selektiv das *syn*-Produkt **2-135** (Schema 26).



Schema 26: Faciale Selektivität gezeigt an der Reaktion von Butadien (**2-124**) und Maleinsäuredimethylester (**2-134**).

b) Regioselektivität

Bei Reaktionen zwischen einem unsymmetrisch substituierten Dien mit einem unsymmetrisch substituierten Dienophil können theoretisch zwei verschiedene Regioisomere entstehen. Welches Isomer bevorzugt gebildet wird, hängt von den HOMO- und LUMO-Koeffizienten des Diens bzw. Dienophils ab. Bei elektronenschiebenden Substituenten an C1 oder C3 des Diens bzw. Dienophils ab. Bei elektronenschiebenden Substituenten an C1 oder C3 des Diens **2-130** bzw. **2-137** ist der Koeffizient des HOMO an C4 am größten. Durch elektronenziehende Substituenten am Dienophil **2-126** ist der Koeffizient des LUMO an C2 am größten (**Schema 27**). Im Übergangszustand wird die Bindungsknüpfung zwischen den Orbitalen mit den größten Koeffizienten bevorzugt gebildet. Daher stehen die elektronenschiebenden und -ziehenden Substituenten im Produkt pseudo-*ortho* (\rightarrow **2-136**) oder pseudo-*para* (\rightarrow **2-138**).

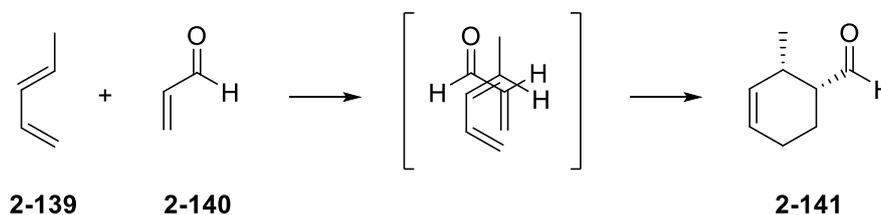


Schema 27: Regioselektivität bei der DA-Reaktion zwischen unsymmetrisch substituierten Dienen und Dienophilen.

c) Exo/Endo-Selektivität

Bei DA-Reaktionen mit Dienen, die an 1- und/ oder 4-Position substituiert sind, können prinzipiell zwei verschiedene Produkte entstehen: *exo* und *endo*. Obwohl das *exo*-Produkt aufgrund geringerer sterischer Hinderung thermodynamisch stabiler ist, wird bei DA-Reaktionen in der Regel das kinetische *endo*-Produkt gebildet. Dies ist auf sekundäre Orbitalwechselwirkungen des Dien-Rückgrats im Übergangszustand zurückzuführen. Relativ leicht sind diese Wechselwirkungen bei DA-Reaktionen mit cyclischen Edukten zu sehen, wie in **Schema 25** gezeigt. Hier können die Orbitale des Dien-Rückgrats mit den π -Orbitalen des Maleinsäureanhydrids (**2-128**) interagieren und so die Bildung des *endo*-Produkts (*endo*-**2-129**) begünstigen. Ein weiteres Beispiel mit acyclischen Edukten ist in **Schema 28** gezeigt. Bei der DA-Reaktion von Pentadien **2-139** mit Acrolein (**2-140**) wird das *endo*-Produkt **2-141** erhalten,

bei dem die Methylgruppe und die Aldehydgruppe *cis* zueinander stehen. Bei thermodynamischer Reaktionsführung wird vermehrt das *exo*-Produkt gebildet.



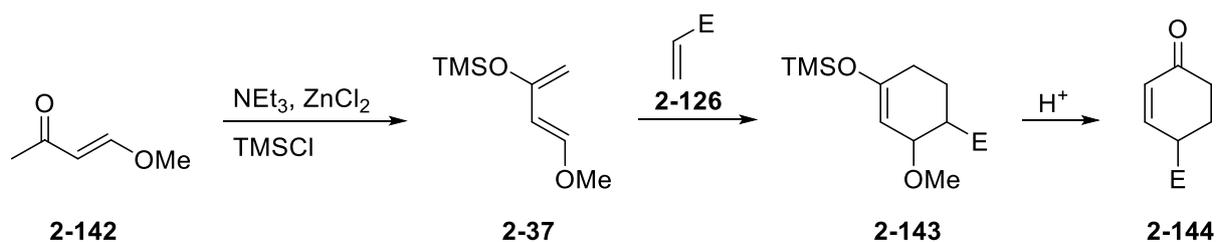
Schema 28: *Endo*-Selektivität bei der DA-Reaktion von acyclischen Edukten.

d) Enantioselektivität

Bei der DA-Reaktion ohne asymmetrische Induktion entstehen zwei Enantiomere, da sich das Dien von zwei Seiten an das Dienophil annähern kann. Die Enantioselektivität kann durch chirale Hilfsgruppen oder chirale Katalyse beeinflusst werden. Bei carbonyltragenden Dienophilen können Lewis-Säuren an die elektronenziehende Gruppe binden und damit das LUMO energetisch absenken. Dadurch kann die Reaktion bei niedrigeren Temperaturen durchgeführt werden, was eine höhere Selektivität zur Folge hat.

2.5.3 Elektronenreiche Diene

Bei der DA-Reaktion mit normalem Elektronenbedarf wird die Reaktivität durch elektronenschiebende Substituenten am Dien erhöht. Mit elektronenreichen Dienen ist somit ein breiteres Spektrum an Dienophilen zugänglich. Durch geschickte Wahl der Substituenten können die DA-Addukte zudem in nützliche Substrate überführt werden. Ein in der Literatur sehr bekanntes Beispiel ist das Danishefsky-Dien (**2-37**). Es wurde erstmals 1974 von Danishefsky *et al.* aus dem kommerziell erhältlichen Methoxybutanon **2-142** hergestellt.^[65] Durch die Methoxygruppe und den Silylether wird die Elektronendichte im Dien erhöht, wobei sich die elektronenreichste Position an C1 befindet. Das Danishefsky-Dien reagiert daher an dieser Position mit der elektronenärmeren Position des Dienophils **2-131** regioselektiv zum DA-Addukt **2-143**. Dieses kann leicht unter sauren Bedingungen in das synthetisch wertvolle Cyclohexenon **2-144** transformiert werden (**Schema 29**).

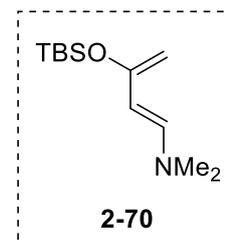


Schema 29: Synthese und DA-Reaktion von Danishefsky-Dien (2-37).

Eine Weiterentwicklung des Danishefsky-Diens wurde 1997 von Rawal *et al.* veröffentlicht.^[66] Das nach ihm benannte Rawal-Dien **2-70** besitzt an C1 eine Amin- statt einer Methoxygruppe. Durch den stärkeren +M-Effekt der Aminogruppe ist das Rawal-Dien deutlich reaktiver als das Danishefsky-Dien. Dies zeigt auch ein Vergleich der Reaktionstemperaturen, die für die Cycloaddition von verschiedenen Dienophilen benötigt wird.

Tab. 3: Vergleich der Reaktionstemperaturen ausgewählter DA-Reaktionen.

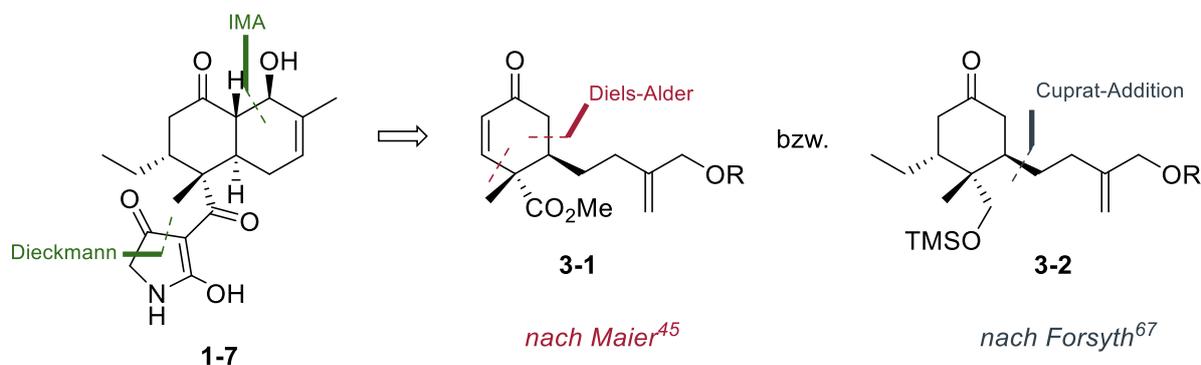
Dienophil	Dien	
	Danishefsky	Rawal
Methacrolein	80 °C	20 °C
Acetylendicarbonsäuredimethylester	80 °C	5 °C
N-Phenylmaleimid	0 °C – RT	-78 °C



3 Aufgabenstellung

Streptosetin A (**1-7**) ist ein marines Polyketid, welches bei der Suche nach neuen HDAC-Inhibitoren gefunden wurde.^[11] Es zeigt eine konzentrationsabhängige Wirkung gegen die humanen Sirtuine SIRT1 und SIRT2, sowie gegen das in Hefen vorkommende Sir2p. Obwohl das Streptosetin A nur eine moderate Aktivität gegen diese HDAC besitzt, stellt es doch eine interessante Struktur für die medizinische Chemie dar. Für umfangreichere Untersuchungen sind größere Mengen des Naturstoffs nötig, was allein durch die Isolierung aus den biologischen Quellen schwer zu realisieren ist. Daher ist eine effektive Totalsynthese ausgehend von kleinen, kommerziell erhältlichen Molekülen erstrebenswert. Zudem wurde bisher noch keine Totalsynthese für dieses Molekül veröffentlicht.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, einen synthetischen Zugang zum Naturstoff Streptosetin A zu entwickeln, auf dessen Basis außerdem Strukturanaloga hergestellt werden können. Die hochfunktionalisierte Decalinstruktur stellt dabei aus synthetischer Sicht eine besondere Herausforderung dar. Vergleichbare Decaline mit einer Tetramsäure beinhalten in der Regel keine Sauerstofffunktionalitäten direkt am Decalingerüst. Das Decalingerüst kann hier über eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion aufgebaut werden, wie in Abschnitt 2.3.3 gezeigt. Für das Streptosetin A empfiehlt sich jedoch eine Synthesestrategie, bei der das Decalingerüst mittels einer intramolekularen Aldolreaktion (IMA) aufgebaut wird (**Schema 30**). Das hierfür benötigte Cyclohexanon **3-1** soll nach dem Vorbild von Maier *et al.* in einer DA-Reaktion hergestellt werden.^[45] Die Einführung der Tetramsäure soll zuletzt über eine Dieckmann-Kondensation erfolgen. Alternativ soll das Cyclohexanon **3-2** nach der Methode von Forsyth *et al.* synthetisiert werden, wobei die Seitenkette über eine Cuprat-Addition eingeführt werden soll.^[67]



Schema 30: Retrosynthese von Streptosetin A (**1-7**).

4 Ergebnisse und Diskussion

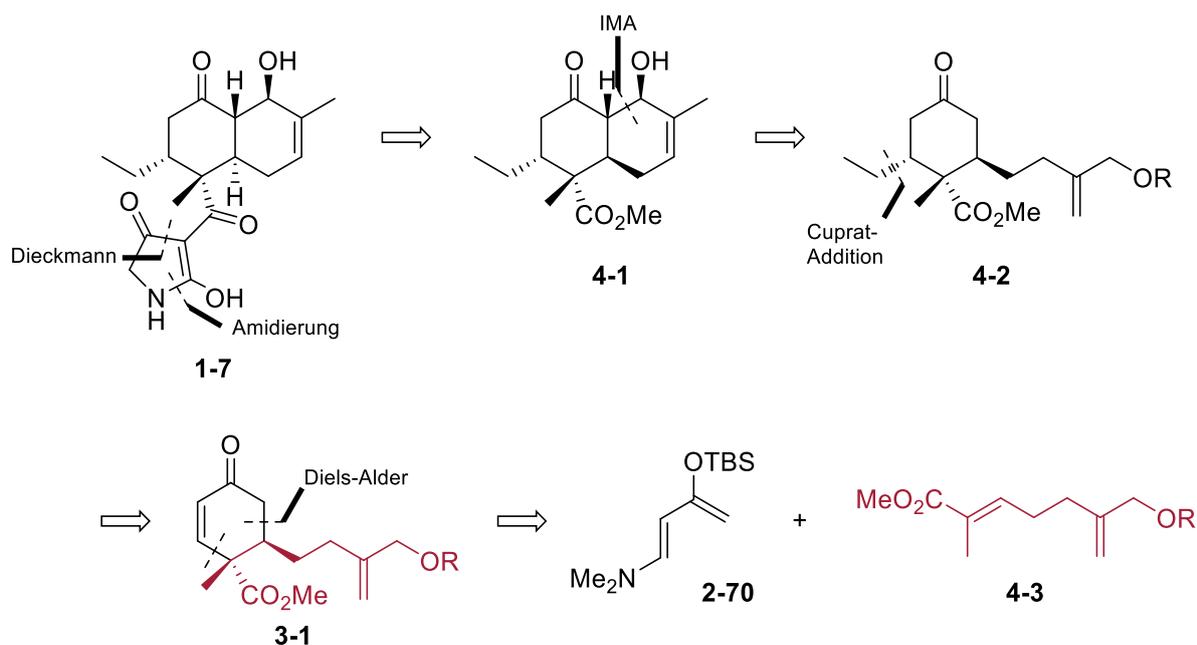
Im folgenden Kapitel werden die im Rahmen dieser Arbeit erzielten Ergebnisse auf dem Weg zur Totalsynthese von Streptosetin A (**1-7**) vorgestellt. Dabei werden auch die letztendlich nicht zielführenden Reaktionen diskutiert.

Für den Aufbau der Decalin-Kernstruktur wurden zwei verschiedene Synthesestrategien verfolgt. Außerdem wurden Studien zur Synthese von Tetramsäure-Derivaten vorgenommen. In den folgenden drei Unterkapiteln soll hierauf im Einzelnen eingegangen werden.

4.1 Syntheseroute I zur Decalin-Kernstruktur

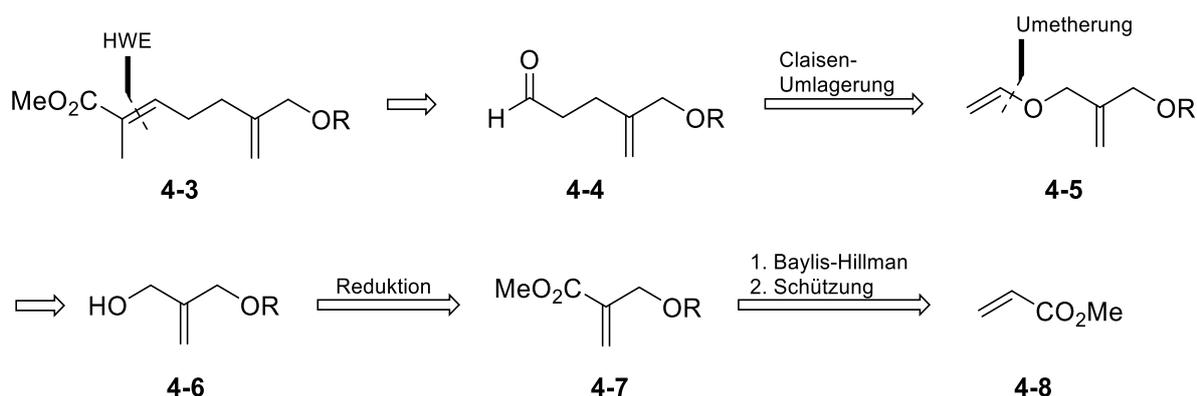
4.1.1 Retrosynthese

Für eine erfolgreiche Synthese von Streptosetin A empfiehlt es sich, die Tetramsäure-Einheit erst zum Ende der Syntheseroute einzuführen. Da diese in mehreren verschiedenen Tautomeren vorliegen kann, könnte sie in nachfolgenden Syntheseschritten ansonsten einen negativen Einfluss haben. Der Einbau kann, wie in Abschnitt 2.3.3 bzw. 2.4 a) gezeigt, durch eine Amidierung gefolgt von einer Dieckmann-Kondensation^[49] erfolgen (**Schema 31**). Die Decalin-Kernstruktur **4-1** beinhaltet eine β -Hydroxyketon-Einheit. Daher bietet es sich an, den zweiten Ring über eine intramolekulare Aldolreaktion (IMA) aus dem Cyclohexanon **4-2** zu schließen. Die endständige Doppelbindung müsste hier anschließend isomerisiert werden. Die Ethylgruppe kann wahlweise vor oder nach der IMA über eine Cuprat-Addition eingeführt werden. Basierend auf vorangegangenen Arbeiten aus unserem Arbeitskreis in Bezug auf die Synthese von Dysidiolid^[45] soll das Cyclohexanon **3-1** in einer Diels-Alder-Reaktion^[35] aus dem Rawal-Dien **2-70** und einem geschützten Hydroxymethylacrylat **4-3** aufgebaut werden. Durch die Wahl des passenden Acrylats können damit in einem Schritt zwei Stereozentren etabliert werden. Zudem sollte mittels der anschließenden Cuprat-Addition die Ethylgruppe *trans* zur Methylgruppe stehen.



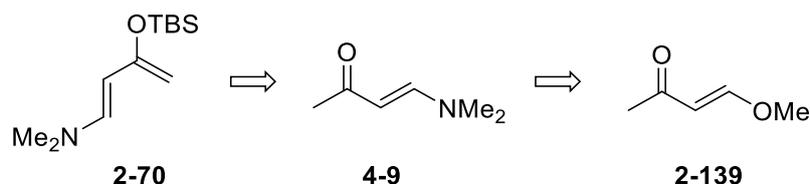
Schema 31: Retrosynthetische Analyse von Streptosestin A (**1-7**).

Das Acrylat **4-3** soll in einer HWE-Reaktion^[34] aus dem Aldehyd **4-4** synthetisiert werden (**Schema 32**). Dieser kann über eine Claisen-Umlagerung^[68] aus dem Vinylether **4-5** gewonnen werden. Für die Einführung der Vinylethergruppe ist eine Hg(OTf)₂-katalysierte Umetherung mit Ethylvinylether vorgesehen.^[69] Das monogeschützte Diol **4-6** wird ausgehend von kommerziell erhältlichem Methylacrylat (**4-8**) über eine Baylis-Hillman-Reaktion^[70], gefolgt von einer Hydroxy-Schätzung und nachfolgender Esterreduktion des Acrylats **4-7**, hergestellt.



Schema 32: Retrosynthese von Acrylat **4-3**.

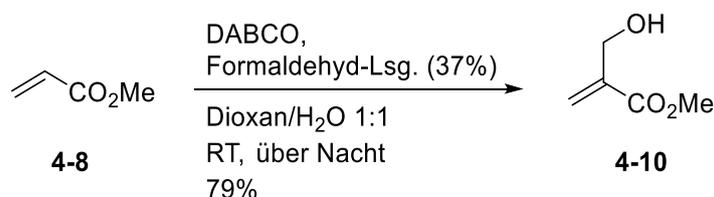
Das Rawal-Dien **2-70** wird aus dem vinylogenen Amid **4-9** hergestellt. Dieses kann aus dem vinylogenen Ester **2-139** durch eine Additions-Eliminierungsreaktion mit einem sekundären Amin dargestellt werden (**Schema 33**).^[71]



Schema 33: Retrosynthese von Rawal-Dien **2-70**.

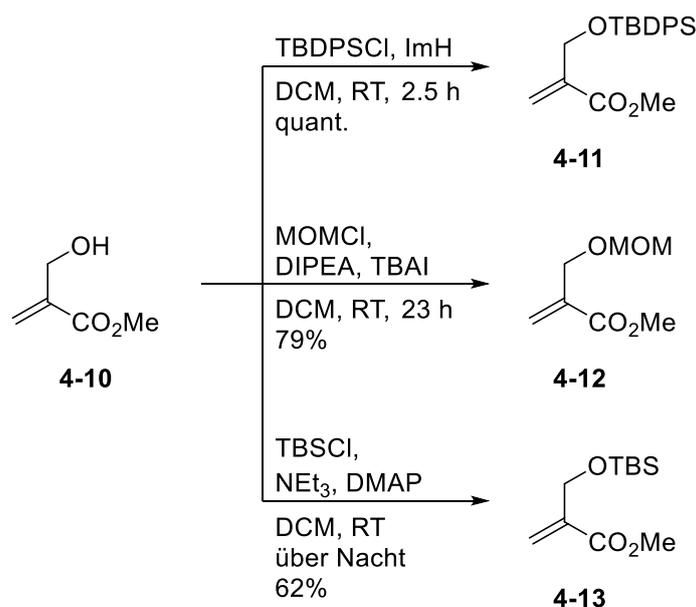
4.1.2 Synthese des Acrylats **4-3** und des Rawal-Diens **2-70**

Die Synthese des Acrylats **4-3** erfolgte ausgehend von Methylacrylat (**4-8**). Dieses wurde zunächst in einer Baylis-Hillman-Reaktion^[70, 72] mit einer wässrigen 37%-igen Formaldehyd-Lösung unter basischer Katalyse mit 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO) zum Hydroxymethylacrylat **4-10** umgesetzt (**Schema 34**).



Schema 34: Baylis-Hillman-Reaktion von Methacrylat (**4-8**) zum Hydroxymethylacrylat **4-10**.

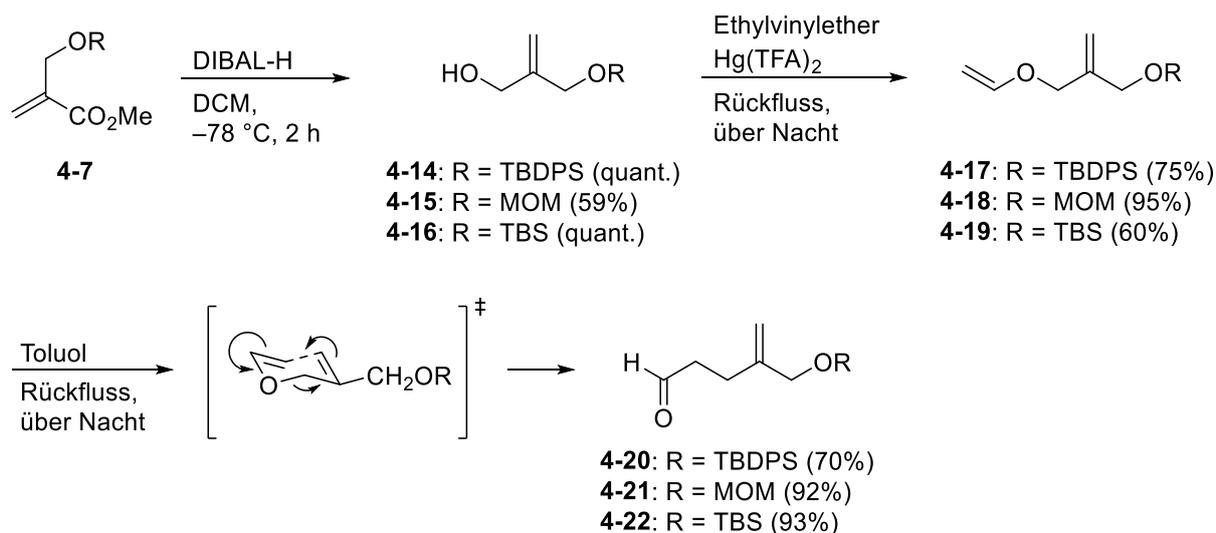
Für den nächsten Schritt musste die Hydroxygruppe geschützt werden (**Schema 35**). Hierfür sind eine Reihe verschiedener Schutzgruppen bekannt. Am gängigsten sind Silylether, da sie leicht eingeführt und auch wieder abgespalten werden können. Zunächst wurde die Schützung mit *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid (TBDPSCI) durchgeführt.^[73] In einem späteren Schritt der Synthese kann so selektiv der säureempfindlichere *tert*-Butyldimethylsilylether gespalten werden. Für einen Reaktivitätsvergleich der nachfolgenden Reaktionen wurde die Schützung außerdem mit Methoxymethylchlorid (MOMCl) durchgeführt.^[74] Schließlich wurde die Schützung auch noch mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (TBSCl) vorgenommen.^[75] Im späteren Verlauf der Synthese wird diese Schutzgruppe bei der sauren Aufarbeitung des DA-Addukts abgespalten.



Schema 35: Schützung des Hydroxymethylacrylats **4-10** mit TBDPSCI, MOMCl und TBSCl.

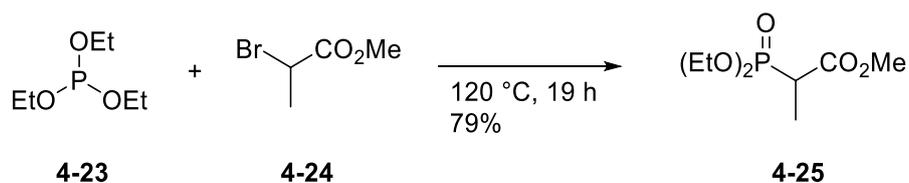
Das TBDPS-geschützte Hydroxymethylacrylat **4-11** wurde in quantitativer Ausbeute erhalten und konnte ohne säulenchromatographische Aufarbeitung im nächsten Schritt eingesetzt werden. Das TBS-geschützte Hydroxymethylacrylat **4-13** wurde im Rahmen eines Praktikums von Eric Moinet hergestellt.^[76] Die Reaktion wurde in einem großen Ansatz durchgeführt, sodass trotz der moderaten Ausbeute von 62% eine ausreichende Menge für die weiteren Schritte vorhanden war. Von einer Modifizierung dieser Reaktion wurde daher an dieser Stelle abgesehen.

Durch Reduktion des Esters mit DIBAL-H wurde das entsprechende monogeschützte Diol **4-14** (bzw. **4-15** und **4-16**) erhalten. Eine Quecksilber(II)-katalysierte Umetherung^[69] mit Ethylvinylether lieferte den Vinylether **4-17** (bzw. **4-18** und **4-19**). Dieser wurde in einer Claisen-Umlagerung,^[68] welche wahrscheinlich über einen sechsgliedrigen Übergangszustand (ÜZ) in Sesselkonformation abläuft, zum Aldehyd **4-20** (bzw. **4-21** und **4-22**) umgesetzt (**Schema 36**).



Schema 36: Darstellung der Aldehyde **4-20** – **4-22**.

Für die Fertigstellung des Acrylats **4-3** musste der Aldehyd **4-4** in einer HWE-Reaktion^[34] mit dem Phosponat **4-25** umgesetzt werden. Im Vergleich zu den in der verwandten Wittig-Reaktion^[43] eingesetzten Phosphoranen bzw. Yliden sind die Phosponatanionen nukleophiler. Weiterhin zeichnet sich die HWE-Reaktion durch die hohe (*E*)-Selektivität und eine einfache Aufarbeitung aufgrund der Wasserlöslichkeit anfallender Dialkylphosphate aus. Das für die Reaktion benötigte Phosponat **4-25** konnte in einer Michaelis-Arbuzov-Reaktion^[77] aus dem Triethylphosphit (**4-23**) und 2-Brompropionsäuremethylester (**4-24**) dargestellt werden (**Schema 37**).



Schema 37: Darstellung von Phosponat **4-25**.

Die HWE-Reaktion wurde nach einer Vorschrift von Heathcock^[78] mit *n*-Butyllithium (*n*BuLi) in Dimethoxyethan (DME) durchgeführt. Dabei konnten selektiv die (*E*)-Acrylate **4-26** (bzw. **4-27** und **4-28**) erhalten werden. Im Fall von Acrylat **4-26** betrug das Isomerenverhältnis *E/Z* 11:1. Bei den anderen beiden Acrylaten konnte jeweils nur das *E*-konfigurierte Produkt isoliert werden.

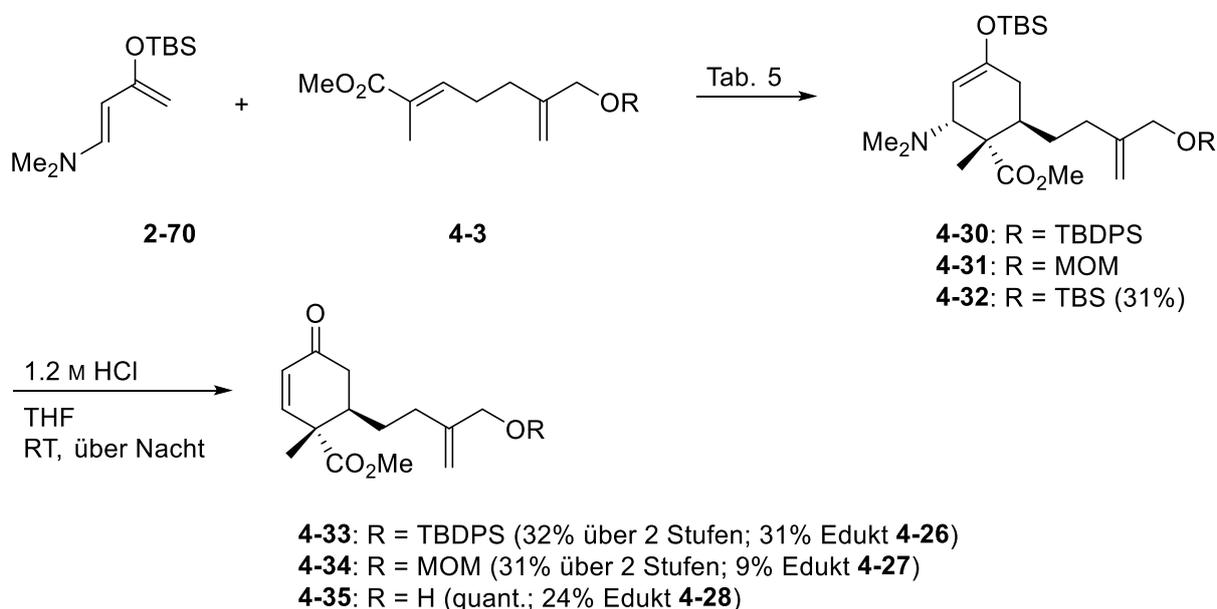
Tab. 4: Reaktionsbedingungen für die Silylierung des vinylogenen Amids **4-9**.

	Base	TBSCl	Ausbeute
1	KHMDS _(s)	fest	-
2	NaHMDS _(s)	fest	-
3	NaHMDS (2 M in THF)	2.87 M in Tol.	85%

Mit dem Rawal-Dien **2-70** und den Acrylaten **4-26** – **4-28** konnte nun die Diels-Alder-Reaktion durchgeführt werden.

4.1.3 Diels-Alder-Reaktion

Zum Aufbau des Cyclohexenons diente die Diels-Alder-Reaktion mit anschließender saurer Aufarbeitung (**Schema 40**).^[45] Aufgrund der unter 2.5.2 *d*) besprochenen Enantioselektivität können zwei Enantiomere entstehen. Im Folgenden wird der Übersicht halber nur ein Enantiomer dargestellt. Da das dreifach substituierte Dienophil wenig elektronenarm und damit sehr unreaktiv ist, musste die Reaktion bei hohen Temperaturen erfolgen.



Schema 40: Diels-Alder-Reaktion mit anschließender saurer Aufarbeitung zum Cyclohexenon **4-33** (bzw. **4-34** und **4-35**).

In Anlehnung an Arbeiten von R. Paczkowski^[45], welcher die Diels-Alder-Reaktion mit einem vergleichbaren Acrylat durchgeführt hat, wurde die Reaktion zunächst in Toluol bei 110 °C

durchgeführt (**Tab. 5**, 1). Jedoch konnte hier keine Umsetzung beobachtet werden. Auch ein Wechsel des Lösungsmittels und die damit verbundene erhöhte Reaktionstemperatur (**Tab. 5**, 2, 3) hatte keinen Einfluss auf die Reaktion. Es wurden stets die Edukte reisoliert, wobei sich das Rawal-Dien **2-70** teilweise auch zersetzt hat. Verantwortlich für den Misserfolg bei diesen ersten Versuchen war das Rawal-Dien **2-70**. Dieses wurde als Rohprodukt eingesetzt, da in den ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren keine Verunreinigungen zu erkennen waren und somit auf eine destillative Aufreinigung verzichtet wurde. Aufgrund der dunkelorangeen Farbe des Rohprodukts, welche der in der Literatur^[71] beschriebenen schwach gelblichen Farbe widerspricht, mussten jedoch noch Verunreinigungen enthalten sein. Nach Destillation des Rohprodukts entsprach das Rawal-Dien **2-70** dem in der Literatur beschriebenen schwach gelblichen Öl. Die DA-Reaktion mit dem Acrylat **4-28** erbrachte das Cycloaddukt **4-32** in einer Ausbeute von 31%. Neben dem Addukt konnten noch 24% des Dienophils reisoliert werden.

Tab. 5: Reaktionsbedingungen für die DA-Reaktion.

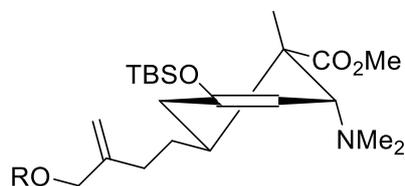
	Schutzgruppe	Lösemittel	Temperatur	Ausbeute Cycloaddukt
1	TBDPS	Toluol	110 °C	-
2	TBDPS	Xylol	135 °C	-
3	TBDPS	<i>o</i> -Dichlorbenzol	160 °C	-
4^a	TBS	Toluol	110 °C	31%
5^a	TBDPS	Toluol	110 °C	32% ^b
6^a	MOM	Toluol	110 °C	31% ^b

^a: Reaktion mit destilliertem **2-70**; ^b: Ausbeute nach saurer Aufarbeitung.

Das Cycloaddukt wurde in der Regel nicht aufgereinigt, sondern direkt durch quantitative Abspaltung der TBS-Schutzgruppe mit Salzsäure in das Cyclohexenon überführt. Die Ausbeuten mit dem TBDPS- und MOM-geschützten Acrylat sind nahezu identisch, sodass ein Einfluss der Schutzgruppe auf die Reaktivität ausgeschlossen werden kann.

Bei der DA-Reaktion wird selektiv das *endo*-Produkt gebildet, bei der die Aminogruppe pseudoaxial und die elektronenziehende Estergruppe äquatorial steht (**Abb. 21**). Somit befindet sich die sterisch anspruchsvolle Alkylkette ebenfalls in der äquatorialen Position. Die bevorzugte pseudoaxiale Stellung der Aminogruppe hat wahrscheinlich stereoelektronische Gründe.^[79] In dieser Anordnung kann das besetzte π -Orbital des Enolethers mit dem

unbesetzten σ^* -Orbital der C-N-Bindung überlappen. Die Beobachtungen decken sich mit den Ergebnissen von R. Paczkowski, der das entsprechende DA-Addukt mit derselben Stereochemie erhalten hat.^[45]



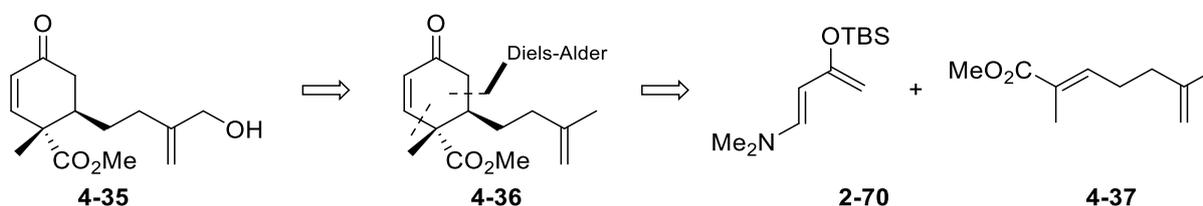
4-30: R = TBDPS

4-31: R = MOM

4-32: R = TBS

Abb. 21: Konformation des *endo*-Cycloaddukts **4-30** (bzw. **4-31** und **4-32**).

Generell sind die Ausbeuten für die Cycloaddition jedoch nicht zufriedenstellend. Daher wurde versucht, die DA-Reaktion mit einem vereinfachten Acrylat **4-37** durchzuführen und die Hydroxygruppe anschließend oxidativ einzuführen. Das Acrylat **4-37** kann zudem deutlich effektiver als das Hydroxymethylacrylat **4-3** dargestellt werden, da für die Synthese lediglich drei Stufen nötig sind.

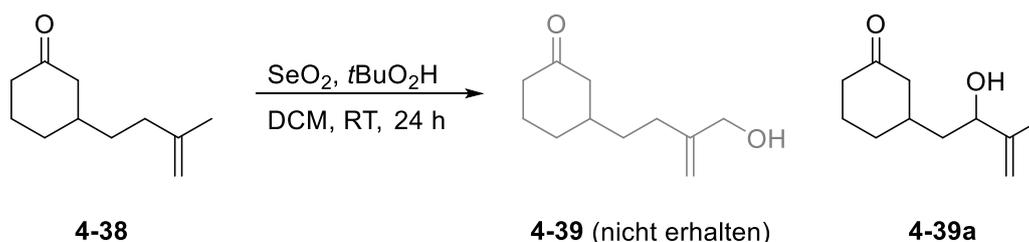


Schema 41: Retrosynthese von Cyclohexenon **4-35** mit dem vereinfachten Acrylat **4-37**.

4.1.4 Synthese von Cyclohexenon **4-35** mit Acrylat **4-37**

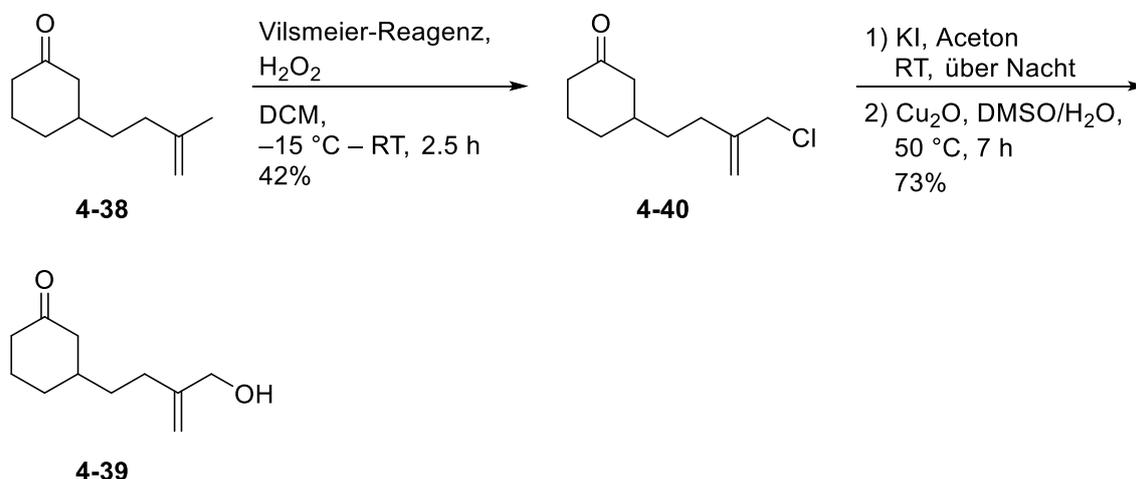
Wie bereits im vorhergehenden Abschnitt erwähnt, soll die im Cyclohexenon **4-35** enthaltene Hydroxygruppe über eine allylische Oxidation eingeführt werden. Dafür wurde zunächst eine Synthesestudie mit einem einfachen Cyclohexanon **4-38** erstellt, die zeigen sollte, ob der in der Retrosynthese vorgeschlagene Weg machbar ist.

Die allylische Oxidation^[80] mit *tert*-Butylhydroperoxid (*t*BuO₂H) in Gegenwart von SeO₂ erbrachte nicht den gewünschten endständigen Allylalkohol **4-39**. Stattdessen wurde Allylalkohol **4-39a** erhalten.



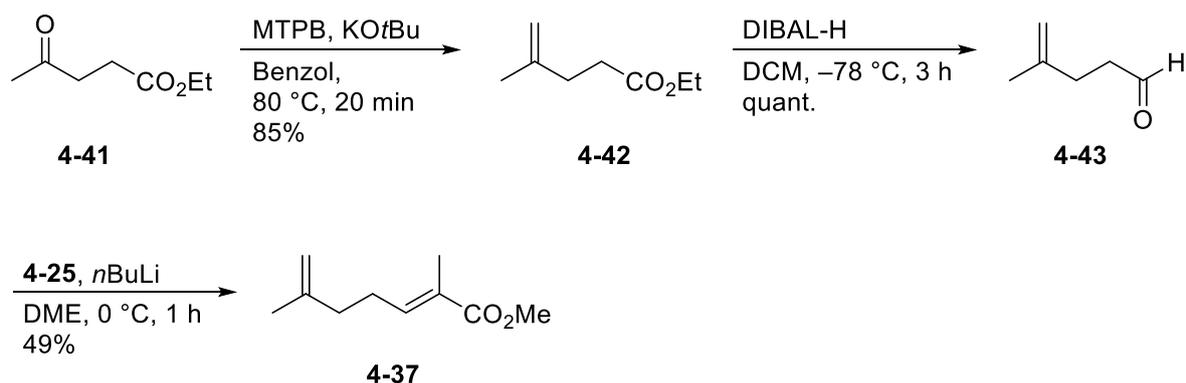
Schema 42: Allylische Oxidation von Cyclohexanon **4-38**.

In einem zweiten Versuch wurde das Cyclohexanon **4-38** zunächst in einer En-Typ-Chlorierung^[81] in das Allylchlorid **4-40** überführt. Die anschließende Hydrolyse über das Iodid erbrachte den gewünschten Allylalkohol **4-39**.^[82] Auch wenn die En-Typ-Chlorierung nur in moderaten Ausbeuten verlief, so konnte die Machbarkeit dieser Syntheseroute bestätigt werden.



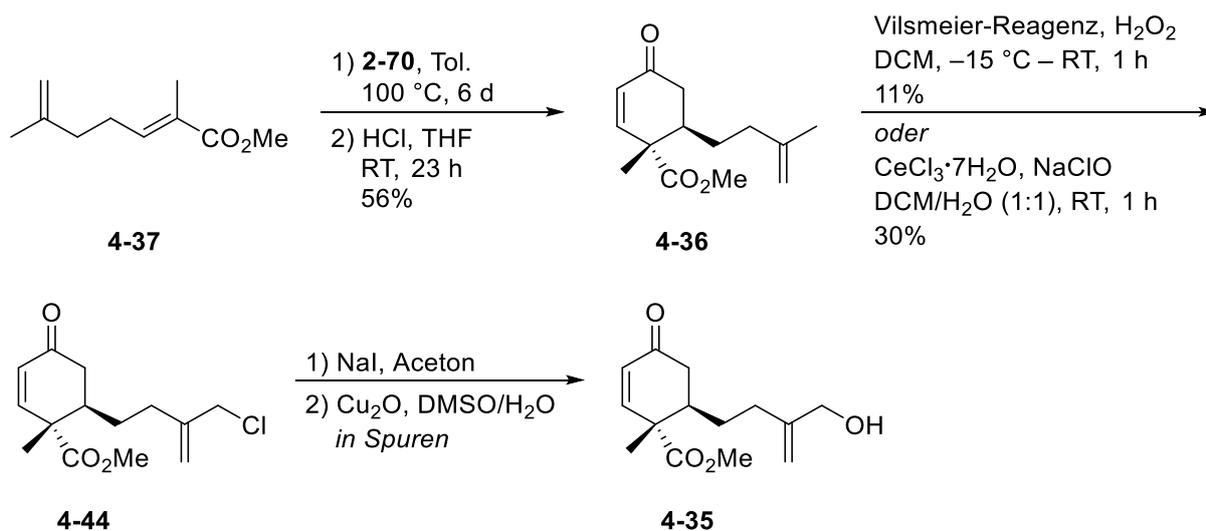
Schema 43: En-Typ-Chlorierung von Cyclohexanon **4-38** mit anschließender Hydrolyse.

Das Acrylat **4-37** wurde ausgehend von Lävulinsäureethylester (**4-41**) hergestellt (**Schema 44**). In einem ersten Schritt wurde das Keton in einer Wittig-Reaktion mit Methyltriphenylphosphoniumbromid (MTPB) in das Alken **4-42** überführt.^[83] Die Reduktion mit DIBAL-H ergab den Aldehyd **4-43**, welcher in einer HWE-Reaktion^[34] mit dem Phosphonat **4-25** zum Acrylat **4-37** reagierte.



Schema 44: Synthese von Acrylat **4-37**.

Bei der nachfolgenden DA-Reaktion mit dem Rawal-Dien **2-70** und anschließender saurer Aufarbeitung konnte das Cyclohexenon **4-36** in einer Ausbeute von 56% erhalten werden (**Schema 45**). Somit verlief die DA-Reaktion mit dem einfachen Acrylat **4-37** deutlich besser als mit den Hydroxymethylacrylaten **4-3**. Die Transformierung in den Allylalkohol **4-35** war jedoch problematisch. Die zuvor getestete En-Typ-Chlorierung mit dem Vilsmeier-Reagenz und H_2O_2 ergab das Allylchlorid **4-44** nur in sehr geringer Ausbeute (11%). Alternativ wurde die allylische Chlorierung nach einem Protokoll von Massanet^[84] durchgeführt, was zu einer etwas besseren Ausbeute führte. Da allerdings bei der nachfolgenden Hydrolyse der Allylalkohol **4-35** nur in Spuren isoliert werden konnte, wurde diese Syntheseroute nicht weiterverfolgt bzw. weiterentwickelt.

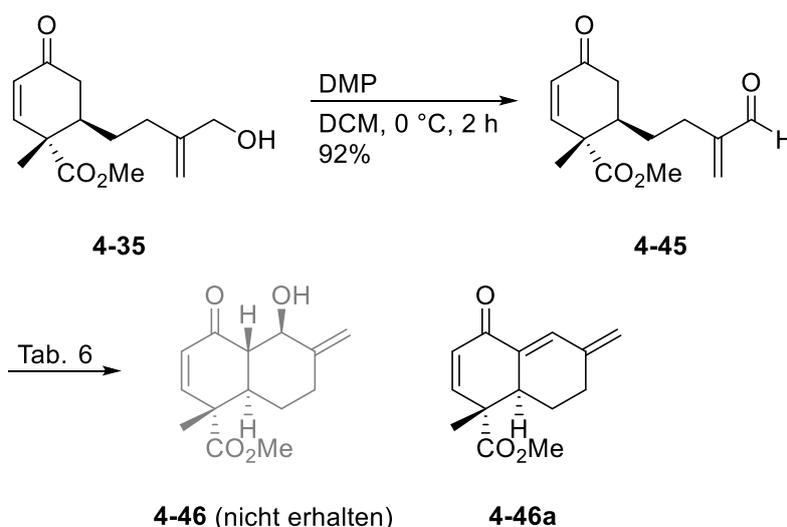


Schema 45: Synthese von Cyclohexenon **4-35** mit Acrylat **4-37**.

4.1.5 Fertigstellung der Decalin-Kernstruktur

Erster Versuch zur Fertigstellung der Decalin-Kernstruktur

Die Synthese des Cyclohexenons **4-35** konnte, wie im vorhergehenden Abschnitt gezeigt, zwar nicht verbessert werden, dennoch konnte damit die Decalin-Kernstruktur fertiggestellt werden. Hierfür wurde der Allylalkohol **4-35** zunächst zum Aldehyd **4-45** oxidiert. Mit dem Ketoaldehyd **4-45** wurde dann die intramolekulare Aldolreaktion (IMA) unter basischen Bedingungen durchgeführt.^[85]



Schema 46: Oxidation von Allylalkohol **4-35** und anschließende IMA-Reaktion.

Tab. 6: Reaktionsbedingungen für die IMA-Reaktion von Ketoaldehyd **4-45**.^[85]

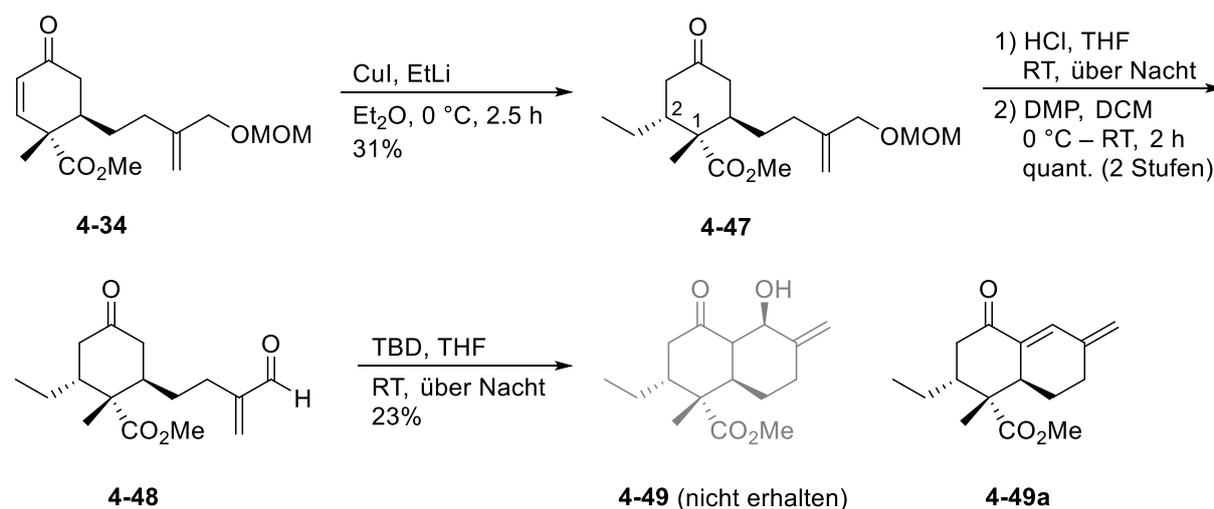
	Base	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
1	K ₂ CO ₃	THF, RT, 22 h	keine Umsetzung
2	DABCO	THF, RT, 24 h	keine Umsetzung
3	(S)-Prolin	MeCN, RT, 20 h	keine Umsetzung
4	NaOMe	MeOH, RT, 21 h	Zersetzung
5	TMG	THF, RT, 24 h	in Spuren 4-46a
6	TBD	THF, RT, 3 h	10% 4-46a
7	KOH	MeOH, RT, 22 h	31% 4-46a

Wie aus **Tabelle 6** zu entnehmen ist, konnte das Hydroxyketon **4-46** in keinem Fall isoliert werden. Entweder konnte keine Umsetzung beobachtet werden (**Tab. 6**, 1–3) oder es konnte

nur das Kondensationsprodukt **4-46a** isoliert werden (**Tab. 6**, 5–7). Im Fall von NaOMe als Base konnte weder Edukt noch eines der beiden Produkte isoliert werden (**Tab. 6**, 4). Die bevorzugte Bildung des Kondensationsproduktes **4-46a** ist vermutlich auf die Ausbildung eines konjugierten Systems zwischen der endständigen Doppelbindung und dem Keton zurückzuführen.

Zweiter Versuch zur Fertigstellung der Decalin-Kernstruktur

In einem neuen Versuch wurde zunächst die Ethylgruppe in das Cyclohexenon eingeführt. Bei der nachfolgenden IMA-Reaktion konnte so überprüft werden, ob die Geometrie des Sechsrings einen Einfluss auf die Reaktion hat. Hierfür wurde in einem ersten Schritt in einer Cuprat-Addition das Ethylcyclohexanon **4-47** hergestellt.^[45] Da die Hydroxygruppe bei dieser Reaktion stören würde, wurde die Reaktion mit dem MOM-geschützten Cyclohexenon **4-34** durchgeführt. Die Ethylgruppe steht dabei *trans* zur Methylgruppe, was anhand der Kreuzpeaks zwischen 1-CH₃ und 2-H im NOESY-NMR-Spektrum zu sehen ist. Durch Entschützen und Oxidation des entstandenen Alkohols wurde der Ketoaldehyd **4-48** erhalten.^[53, 86] Für die IMA-Reaktion wurde die milde Base TBD verwendet. Bereits 2008 konnte Baati zeigen, dass diese guanidinbasierte Base die Aldolreaktion von Ketoaldehyden katalysiert.^[85] In unserem Fall konnte jedoch kein Additionsprodukt **4-49** isoliert werden. Auch hier entstand ausschließlich das Kondensationsprodukt **4-49a**.



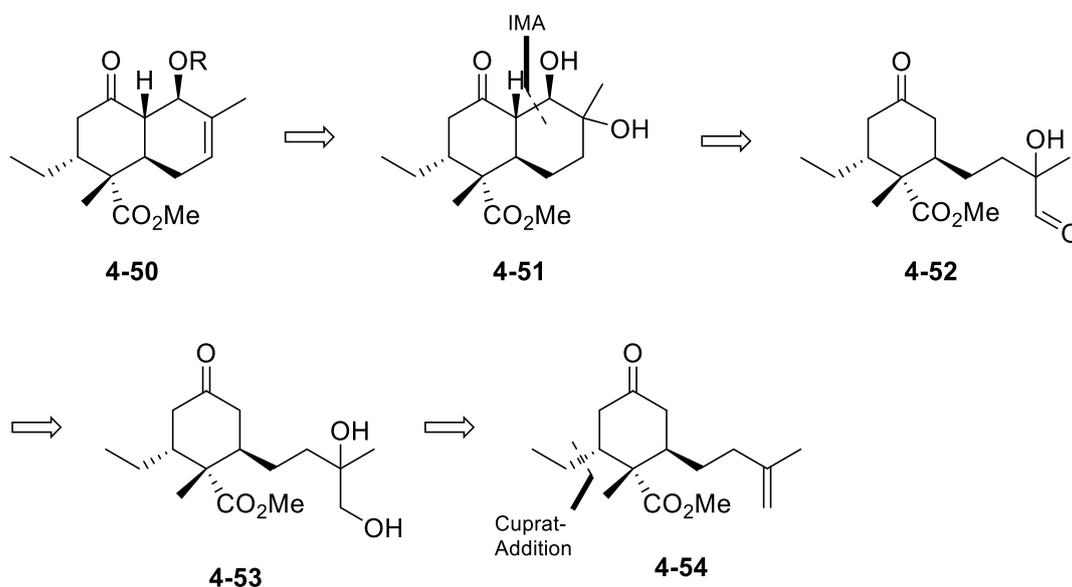
Schema 47: Neuer Syntheseweg zur Decalin-Kernstruktur.

Somit spielt es also keine Rolle, ob die IMA-Reaktion mit dem Cyclohexenon oder dem Cyclohexanon durchgeführt wird. Durch die endständige Doppelbindung kann sich nach Abspaltung von H₂O aus dem Additionsprodukt ein thermodynamisch stabiles konjugiertes

System ausbilden. Daher sollte in einem weiteren Versuch die endständige Doppelbindung für die IMA-Reaktion vermieden werden.

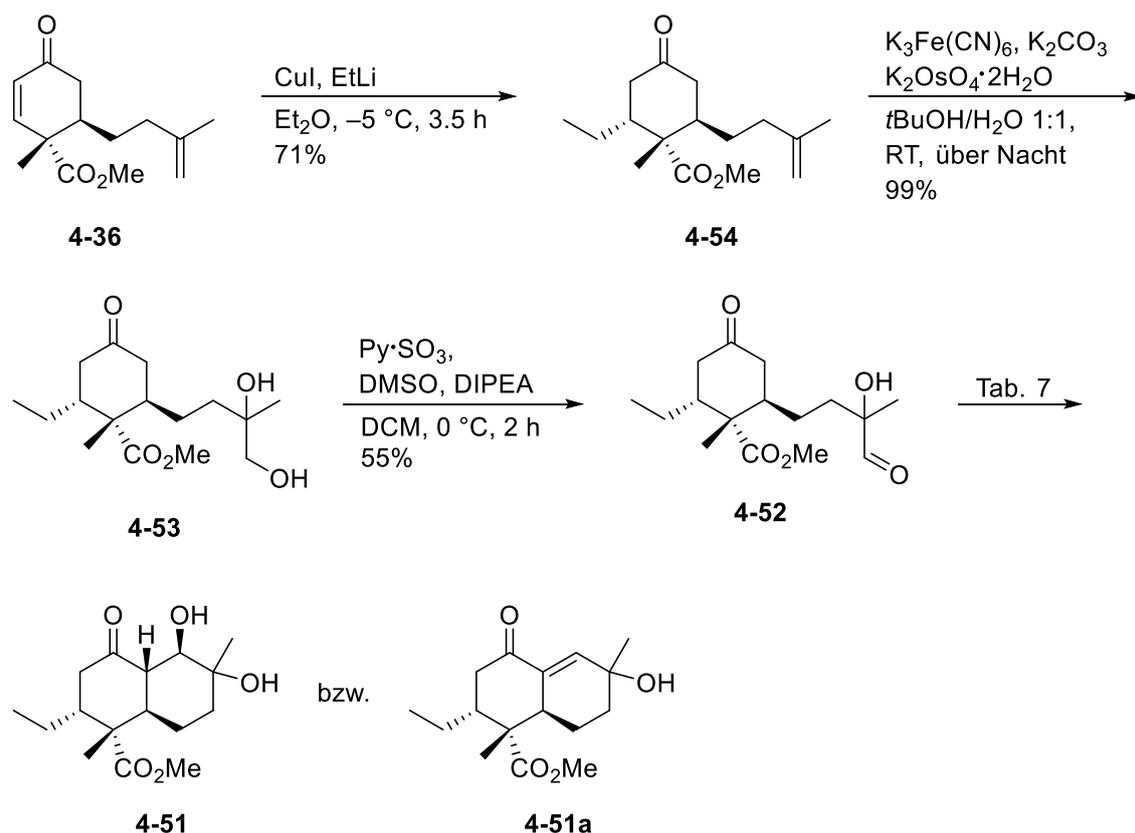
Dritter Versuch zur Fertigstellung der Decalin-Kernstruktur

Der dritte Versuch sah vor, die IMA-Reaktion mit dem Hydroxyaldehyd **4-52** durchzuführen. Anschließend sollte erst der sekundäre Alkohol selektiv geschützt und dann der tertiäre Alkohol eliminiert werden, um die Doppelbindung im Decalingerüst **4-50** zu etablieren. Der Hydroxyaldehyd **4-52** ist aus dem Diol **4-53** zugänglich, welches aus dem Cyclohexanon **4-54** über eine Dihydroxylierung dargestellt werden kann.^[87] Das Cyclohexanon **4-54** kann aus dem in Abschnitt 4.1.4 beschriebenen Cyclohexenon **4-36** über eine Cuprat-Addition hergestellt werden.



Schema 48: Neue Retrosynthese für die Decalin-Kernstruktur **4-50**.

Zunächst wurde in einer Cuprat-Addition die Ethylgruppe *trans* zur Methylgruppe eingeführt.^[45] Bei der nachfolgenden Dihydroxylierung mit Kaliumosmat Dihydrat konnte das Diol **4-53** in nahezu quantitativer Ausbeute erhalten werden.^[87] Da der Angriff des Osmats theoretisch von beiden Seiten des Alkens möglich ist, wurde ein Diastereomergemisch erhalten. Dies ist für den weiteren Syntheseweg unerheblich, jedoch erschwerte es die Identifizierung mittels NMR. Die Synthese des Ketoaldehyds **4-52** erfolgte über eine Parikh-Doering-Oxidation.^[88] Für die IMA-Reaktion wurde wieder TBD als Base eingesetzt.^[85]



Schema 49: Synthese der Decalin-Kernstruktur \u00fcber das Diol **4-53**.

In einer ersten Testreaktion konnte das gew\u00fcnschte Hydroxyketon **4-51** erhalten werden. Aufgrund des kleinen Ansatzes konnte die Struktur lediglich anhand eines $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums und einer massenspektrometrischen Messung ermittelt werden. Zudem wurden noch einige Verunreinigungen identifiziert, die nicht abtrennbar waren. Bei Erh\u00f6hung der Basenmenge und Verl\u00e4ngerung der Reaktionszeit wurde auch hier das Kondensationsprodukt **4-51a** gebildet. In einem weiteren Versuch wurde nur die Reaktionszeit verl\u00e4ngert. Hier wurde eine undefinierbare Substanz isoliert, die aufgrund der Menge und der NMR-Spektren ein Derivat des L\u00f6semittels THF sein muss. Eine exakte Identifizierung war jedoch selbst mit einer massenspektrometrischen Messung nicht m\u00f6glich. Es wurde auch versucht das intermedi\u00e4r gebildete Alkoxid mit einer Silylschutzgruppe abzufangen. Jedoch konnte auch hier ausschlie\u00dflich das THF-Derivat identifiziert werden.

Tab. 7: Getestete Reaktionsbedingungen für die IMA-Reaktion von Hydroxyaldehyd **4-52**.

	Reaktanden	Bedingungen	Ergebnis
1	TBD (0.1 äq)	THF, RT, 1.5 h	33% 4-51 (nicht sauber)
2	TBD (1 äq)	THF, RT, 5.5 h	36% 4-51a
3	TBD (0.1 äq)	THF, RT, 2.75 h	undefinierbare Substanz
4	LDA (1 äq), dann TBSCl (1.3 äq)	THF, -78 °C – RT, 3 h dann RT, über Nacht	undefinierbare Substanz

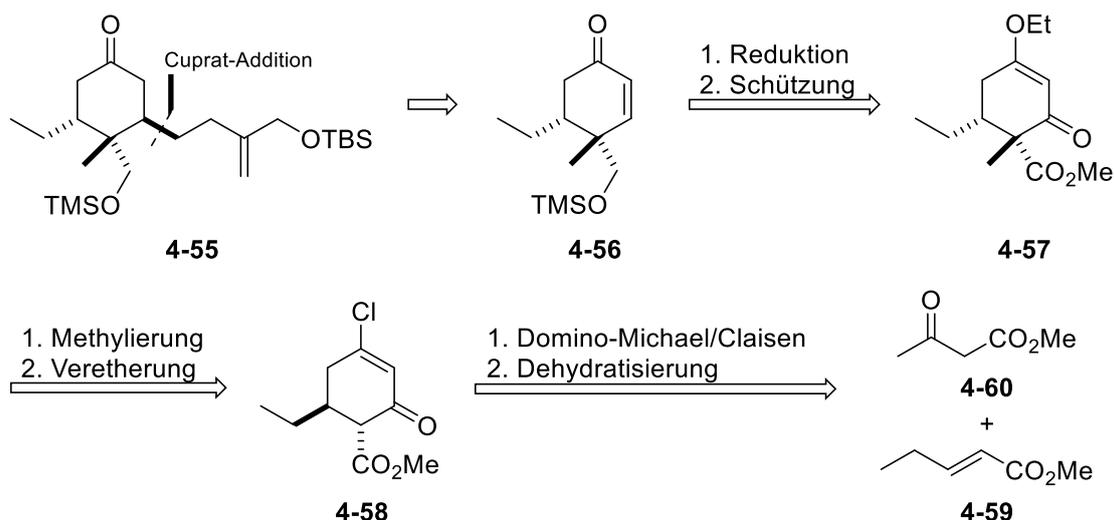
Somit war die Synthese der Decalin-Kernstruktur nicht erfolgreich. Die Synthese aus dem Hydroxyaldehyd **4-52** war leider nicht reproduzierbar. Dennoch ist diese dritte Syntheseroute am vielversprechendsten für den Aufbau der Decalin-Kernstruktur von Streptocetin A.

4.2 Syntheseroute II zur Decalin-Kernstruktur

Neben der in Abschnitt 4.1 gezeigten Syntheseroute zum Cyclohexenon **3-1** bzw. **4-36** wurde eine weitere Route verfolgt, die auf Arbeiten von Forsyth *et al.*^[67] zur Synthese von Dysidiolid basiert. Dabei wird auf die anspruchsvolle DA-Reaktion verzichtet und versucht, die Seitenkette für die IMA-Reaktion über eine Cuprat-Addition zu etablieren. Die Entwicklung dieser Syntheseroute wurde nahezu zeitgleich mit der in 4.1 beschriebenen Route durchgeführt. Daher wurde die Seitenkette nach demselben Vorbild, wie in 4.1 gezeigt, konstruiert.

4.2.1 Retrosynthese

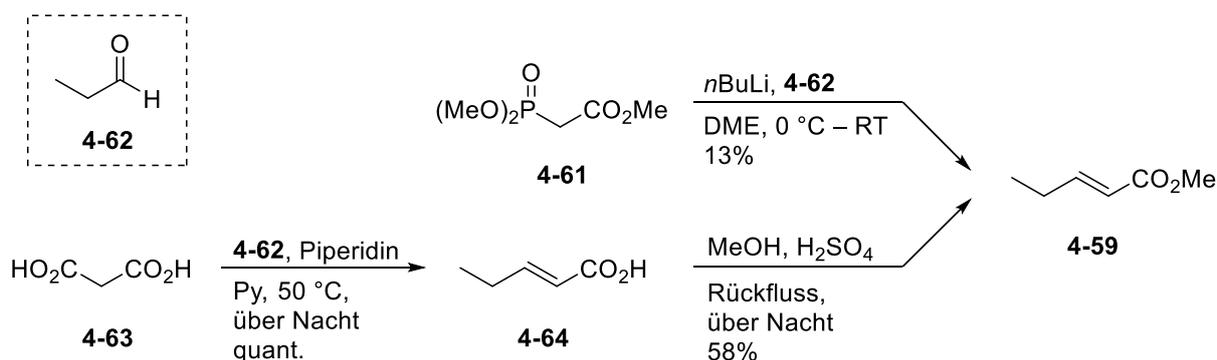
Die Retrosynthese sah vor, die Seitenkette über eine Cuprat-Addition einzuführen. Das Cyclohexenon **4-56** kann aus dem vinylogenen Ester **4-57** durch Reduktion und anschließender Schützung der Hydroxygruppe hergestellt werden. Die Methylgruppe wird auf der Stufe des entsprechenden vinylogenen Säurechlorids **4-58** eingeführt. Dieses kann über eine Domino-Michael-Addition-Claisenkondensation mit anschließender Dehydratisierung aus dem 2-Pentensäuremethylester (**4-59**) und Methylacetoacetat (**4-60**) dargestellt werden.



Schema 50: Retrosynthese von Cyclohexanon **4-55** basierend auf Arbeiten von Forsyth.^[67]

4.2.2 Synthese von Cyclohexanon **4-56**^[67]

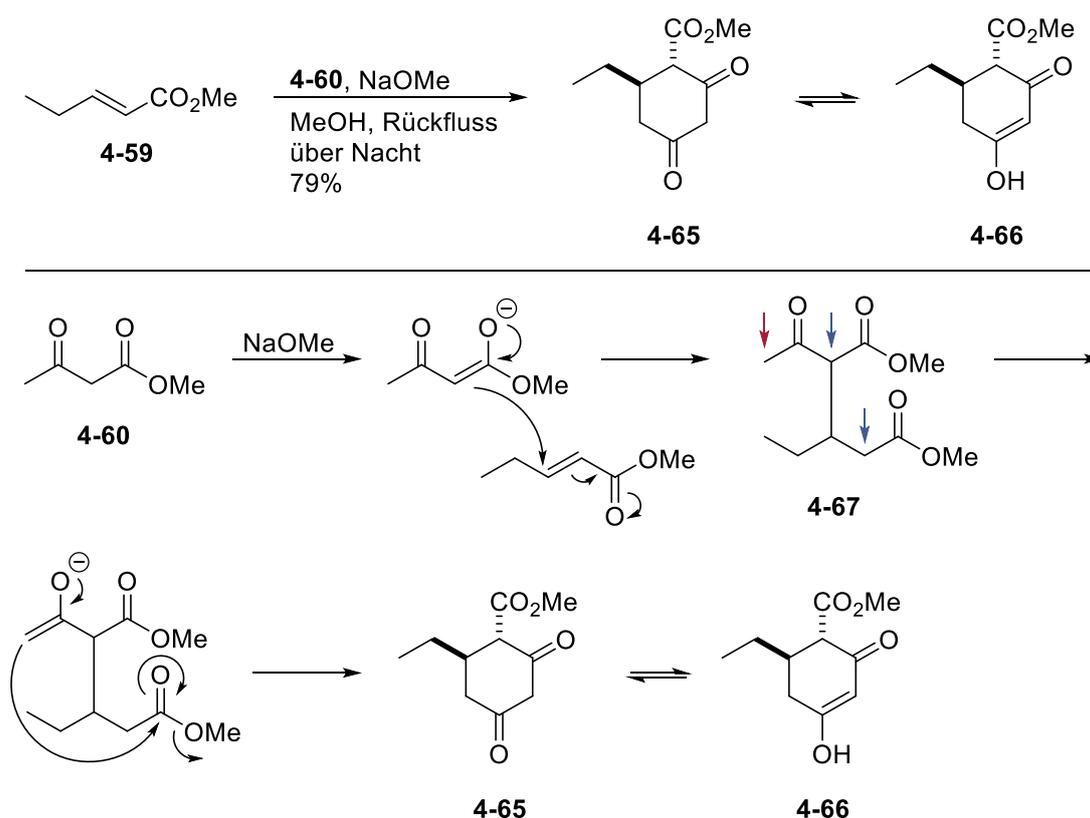
Der für die Cyclisierung benötigte Pentensäureester **4-59** ist relativ teuer^[89] und wurde daher selbst hergestellt. Zunächst wurde versucht den Ester **4-59** in einer HWE-Reaktion^[34] aus dem Phosphonat **4-61** und Propionaldehyd (**4-62**) zu generieren. Dies gelang jedoch nur in sehr schlechten Ausbeuten. Alternativ wurde in einer Knoevenagel-Reaktion^[90] die Malonsäure (**4-63**) mit Propionaldehyd (**4-62**) zur ungesättigten Säure **4-64** umgesetzt und anschließend in einer Fischer-Veresterung^[91] mit Methanol in den Ester **4-59** transformiert. Dieser Syntheseweg verlief in deutlich besseren Ausbeuten.



Schema 51: Synthese des Pentensäureesters **4-59**.

Für die Cyclisierung wurde der Ester **4-59** mit Methylacetoacetat (**4-60**) in Gegenwart von Natriummethanolat umgesetzt. Hierbei greift das Enolat des Methylacetoacetats zunächst in einer Michael-Addition die Doppelbindung des Esters **4-59** an (Schema 52). Das entstandene

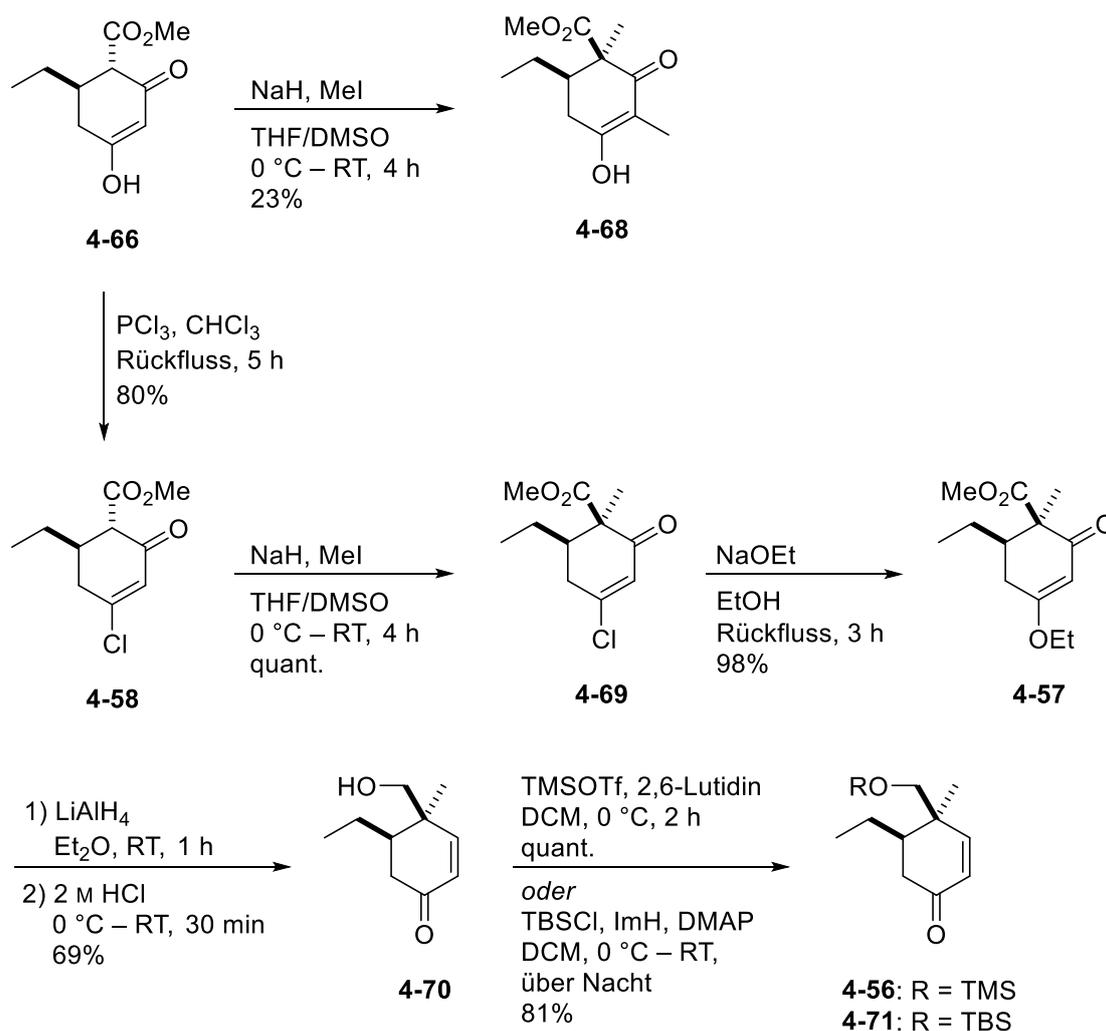
Intermediat (**4-67**), welches teilweise auch als Nebenprodukt isoliert werden konnte, hat drei acide Kohlenstoffatome (siehe Pfeile), jedoch kann nur eines davon (roter Pfeil) in einer Aldolreaktion zu einem stabilen Sechsring reagieren. Aldol-Reaktionen oder Claisen-Kondensationen der anderen beiden Kohlenstoffatome würden zu äußerst instabilen Vierringen führen. Die Reaktion ist also thermodynamisch begünstigt und liefert das Cyclohexanon, welches zum einen als Enantiomergemisch und zum anderen aufgrund von Keto-Enol-Tautomerie in einer Mischung aus Keto- und Enolform **4-65** bzw. **4-66** vorliegt.



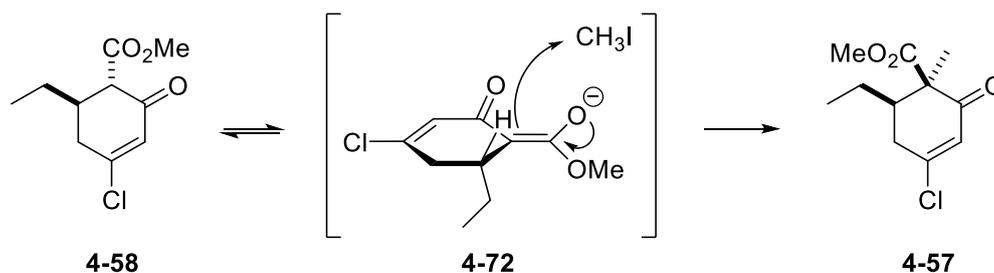
Schema 52: Domino-Michael-Claisen-Cyclisierung mit Mechanismus.

Im Folgenden wurde das Cyclohexanon mit Phosphortrichlorid zum Vinylchlorid **4-58** dehydratisiert (**Schema 53**). Da das Vinylchlorid **4-58** anfällig für eine konjugierte Addition und Eliminierung ist, musste für die anstehende Alkylierung eine nicht-nucleophile Base eingesetzt werden. Die Reaktion mit Natriumhydrid und Iodmethan ergab das Methylierungsprodukt **4-69** in quantitativer Ausbeute. Hierbei wird zunächst das in **Schema 54** gezeigte resonanzstabilisierte Carbanion **4-72** gebildet. Dieses greift in einer S_N2 -Reaktion das Iodmethan auf der vom Ethylrest gegenüberliegenden, sterisch weniger gehinderten Seite an. Somit entsteht bei dieser Reaktion selektiv das *trans*-Produkt. Beim Versuch, die Methylierung auf der Stufe des Cyclohexanons **4-66** durchzuführen, konnte lediglich das zweifach

methylierte Produkt **4-68** isoliert werden. Daher war der Weg über das Vinylchlorid unumgänglich. Das Vinylchlorid **4-69** wurde anschließend mit Natriumethanolat in den entsprechenden vinylogem Ester **4-57** überführt. Durch Reduktion mit LiAlH_4 wird der Methylester in **4-57** zum Alkohol reduziert, der vinylogem Ester wird allerdings nur bis zur Stufe des vinylogem Halbacetals reduziert. Durch saure Aufarbeitung wird dieses in das entsprechende Enon transformiert und somit das Cyclohexenon **4-70** erhalten.^[92] Schließlich wurde die Hydroxygruppe für die anstehende Cuprat-Addition als Silylether geschützt.



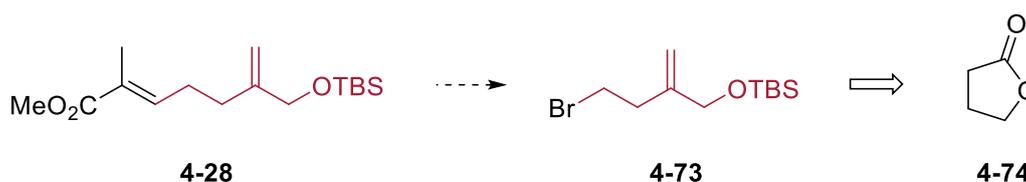
Schema 53: Weitere Syntheseschritte zum Cyclohexenon **4-56** bzw. **4-71**.



Schema 54: Mechanismus der *trans*-selektiven Methylierung.

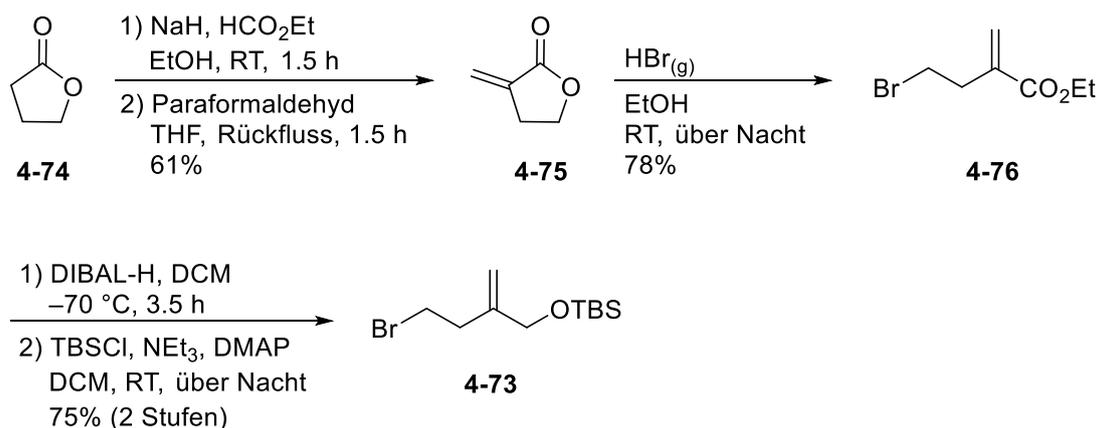
4.2.3 Synthese der Seitenkette

Wie in 4.2.1 bereits erwähnt, wurde die Seitenkette in Anlehnung an das Acrylat **4-28** konstruiert. Da die Seitenkette über eine Cuprat-Addition eingeführt werden sollte, wurde das entsprechende Bromderivat **4-73** synthetisiert. Dieses ist aus γ -Butyrolacton (**4-74**) zugänglich (**Schema 55**).



Schema 55: Konstruktion der Seitenkette **4-73**.

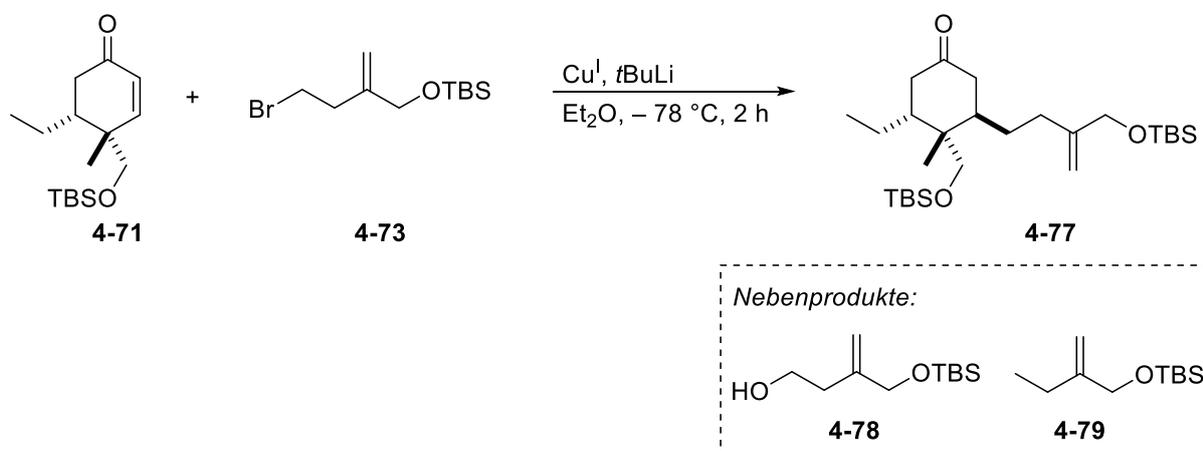
Zunächst wurde an das γ -Butyrolacton (**4-74**) eine Methyleneinheit addiert (**Schema 56**).^[93] Dies ist in einer zweistufigen Reaktion möglich, bei der im ersten Schritt in einer Formylierungsreaktion das Natriumsalz des α -Formyllactons entsteht. Im zweiten Schritt wird Paraformaldehyd zugegeben und es findet ein Formyltransfer vom Kohlenstoff zum Sauerstoff, gefolgt von einer Carboxylat-Eliminierung statt. Das α -Methylen- γ -butyrolacton (**4-75**) wurde dann mit *in situ* generiertem Bromwasserstoff zum Bromester **4-76** geöffnet.^[94] Durch Reduktion des Esters mit DIBAL-H und anschließender Alkoholschützung mit TBSCl wurde das Bromid **4-73** erhalten.



Schema 56: Synthese des Bromids **4-73** für die Cuprat-Addition.

4.2.4 Cuprat-Addition

Das Bromid **4-73** sollte nun in einer konjugierten Addition an das Cyclohexenon **4-71** addiert werden. Hierfür bietet sich eine Cuprat-Addition an, bei der die Seitenkette *trans* zur Ethylgruppe eingeführt wird, wie bereits Forsyth bei der Synthese von Dysidiolid zeigen konnte.^[40] Für die geplante Cuprat-Addition wurden mehrere Reaktionsbedingungen getestet.



Schema 57: Cuprat-Addition an Cyclohexenon **4-71**.

In einem ersten Versuch (**Tab. 8**, 1) wurde CuCN als Kupferquelle verwendet. Im Gegensatz zu Kupferhalogeniden ist es weder hygroskopisch noch lichtsensibel und das Kupfer ist in der Oxidationsstufe +I stabil. Hier konnte das Produkt **4-77** jedoch nur in einer Ausbeute von 8% erhalten werden. Neben dem Edukt **4-71** konnte außerdem das hydrolysierte Edukt **4-78** und das debromierte Edukt **4-79** isoliert werden. Ein Wechsel der Kupferquelle zum CuI war nicht erfolgreich (**Tab. 8**, 2). Hier konnte kein Produkt isoliert werden, sondern lediglich

verunreinigtes debromiertes Edukt **4-79**. In einem weiteren Versuch wurden $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ und PBu_3 als Additive eingesetzt um die Reaktivität zu steigern (**Tab. 8, 3**).^[67] Die Lewis-Säure sollte durch Elektronenzug an der Carbonylgruppe das Enon planarisieren und das β -Kohlenstoffatom elektrophiler machen. Das PBu_3 sollte als Ligand die Elektronendichte am Alkylcuprat erhöhen.^[95] Allerdings konnte auch hier kein Produkt isoliert werden.

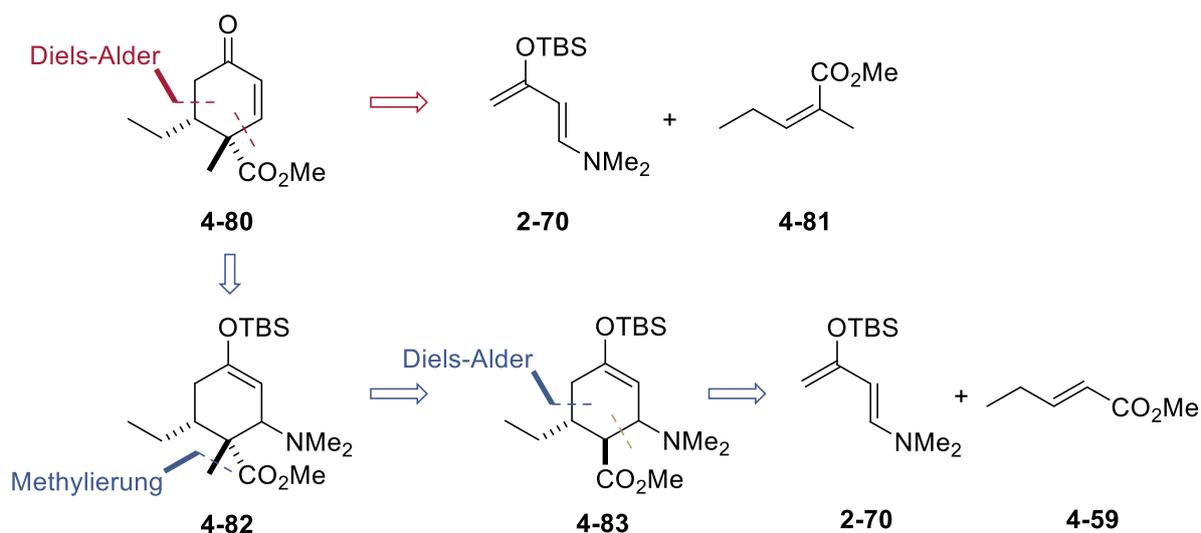
Tab. 8: Getestete Reaktionsbedingungen für die Cuprat-Addition.

	Cu^I	Additive	Ausbeute 4-77
1	CuCN	-	8%
2	CuI	-	-
3	CuI	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, PBu_3	-

Da, wie in Abschnitt 4.2 gezeigt, im weiteren Syntheseverlauf die gewünschte Decalin-Kernstruktur durch eine IMA-Reaktion nicht erhalten werden kann, wurden keine weiteren Versuche unternommen, das Cyclohexanon **4-77** in besseren Ausbeuten zu synthetisieren.

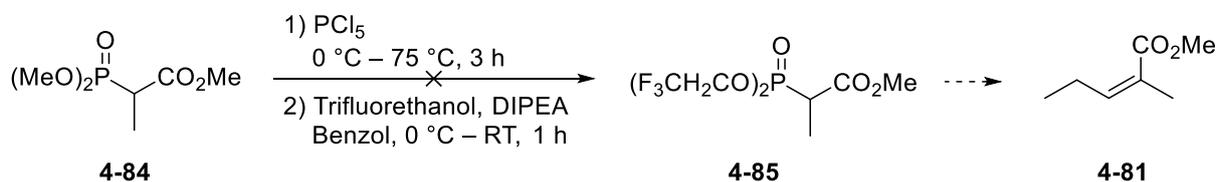
4.2.5 Versuch der Synthese eines Cyclohexenon-Derivats von **4-70**

Die Synthese des Cyclohexenons **4-70** über den weiter oben gezeigten Weg ist mit sieben Stufen relativ lang. Zudem muss die Hydroxygruppe für den weiteren Syntheseweg geschützt werden. Ein vergleichbares Cyclohexenon **4-80**, bei dem die Hydroxygruppe durch eine Estergruppe ersetzt ist, sollte über eine DA-Reaktion mit einem einfachen Acrylat und dem Rawal-Dien **2-70** zugänglich sein. Um das Cyclohexenon mit der richtigen Stereochemie aufzubauen, müsste das Acrylat **4-81** *Z*-konfiguriert sein. Die Synthese dieser Acrylate ist jedoch problematisch. Alternativ kann für die DA-Reaktion auch das einfachere Acrylat **4-59** eingesetzt werden und die Methylgruppe anschließend eingeführt werden. Dabei sollte, wie in **Schema 54** gezeigt, selektiv das *trans*-Produkt entstehen.



Schema 58: Retrosynthese von Cyclohexenon **4-80** via Diels-Alder-Reaktion.

Im Rahmen eines Modulpraktikums wurde versucht, das *Z*-Acrylat **4-81** in einer HWE-Reaktion in der Still-Gennari-Variante^[96] mit dem Phosphonat **4-85** herzustellen. Da jedoch bereits die Synthese des Trifluoroethylphosphonoesters **4-85** aus dem Phosphonat **4-84** nicht erfolgreich war, konnte das *Z*-Acrylat nicht dargestellt werden (**Schema 59**).



Schema 59: Syntheseversuch des *Z*-Acrylats **4-81**.

Das Acrylat **4-59** war, wie in **Schema 51** gezeigt, aus der Malonsäure (**4-63**) zugänglich. Bei der anschließenden DA-Reaktion mit dem Rawal-Dien **2-70** wurde das DA-Addukt **4-83** in guter Ausbeute erhalten. Für die geplante Methylierung wurden verschiedene Basen und Reaktionsbedingungen getestet.

Es wurde stets das Edukt **4-83** reisoliert. Bei längerer Reaktionszeit (**Tab. 9**, 6, 8 – 10) zersetzte sich das Edukt. Diese negativen Ergebnisse sind vor allem deshalb verwunderlich, da es sich bei dieser Reaktion um eine literaturbekannte Reaktion^[71] handelt.

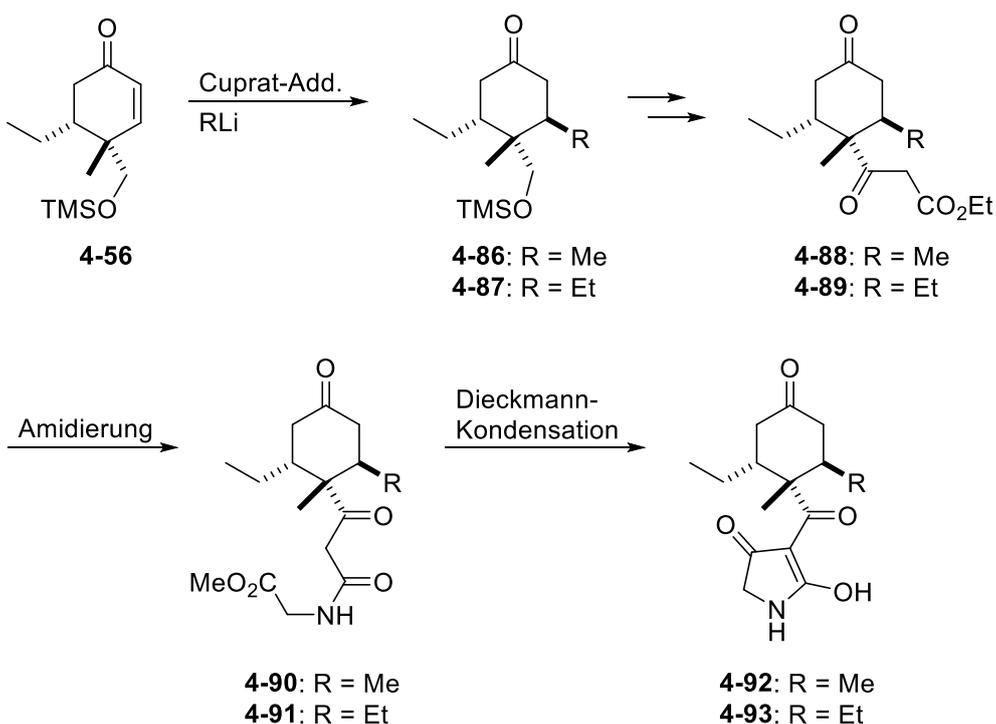
Somit konnte das methylierte DA-Addukt **4-82** nicht dargestellt werden. Die Synthese des Cyclohexenons **4-80** konnte daher nicht fertiggestellt werden.

4.3 Studien zur Synthese von Tetransäure-Derivaten von Streptosetin A

Bei Naturstoffen mit einer acylierten Tetransäure-Einheit kommt dieser oftmals eine besondere Bedeutung zu. Durch die Fähigkeit Metallkationen zu chelatisieren haben sie einen entscheidenden Einfluss auf die biologische Wirksamkeit dieser Naturstoffe. Aus diesem Grund sollte ein Tetransäure-Derivat von Streptosetin A hergestellt werden, welches anstatt der kompletten Decalin-Einheit ein vereinfachtes Cyclohexanon beinhaltet. Dieses Derivat sollte dann auch auf seine biologische Wirksamkeit untersucht werden.

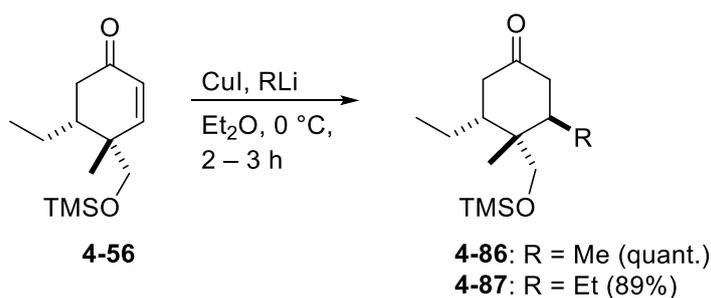
4.3.1 Erster Syntheserversuch zu einem Tetransäure-Derivat

Als Kernstruktur dient das in Abschnitt 4.2.3 besprochene Cyclohexanon **4-56**. Der Aufbau der Tetransäure-Einheit sollte nach dem Protokoll von Lacey^[57] (vgl. 2.3.3 bzw. 2.4.1) durchgeführt werden (**Schema 61**). Dafür musste die geschützte Hydroxygruppe in eine β -Ketoestergruppe transformiert werden. Durch Reaktion mit Methylglycinat sollte das Amid **4-90** (bzw. **4-91**) entstehen, welches in einer abschließenden Dieckmann-Kondensation^[49] das Tetransäure-Derivat **4-92** (bzw. **4-93**) ergeben sollte. Da die Enon-Einheit bei einigen Reaktionen stören könnte, sollte diese zunächst in einer Cuprat-Addition in das entsprechende β -Alkyketon **4-86** (bzw. **4-87**) umgewandelt werden.



Schema 61: Synthesepfad für das Tetramsäurederivat **4-92** (bzw. **4-93**).

Das Cyclohexenon **4-56** wurde zunächst durch eine konjugierte Addition in die entsprechenden Cyclohexanone **4-86** bzw. **4-87** mit sehr guten Ausbeuten überführt.^[45] Die Cuprat-Addition wurde zum einen mit MeLi als einfachste Alkyleinheit durchgeführt. Zum anderen wurde EtLi verwendet, da so die Stereochemie der Additionsreaktion sehr leicht anhand des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums untersucht werden konnte.



Schema 62: Cuprat-Addition von MeLi bzw. EtLi an Cyclohexenon **4-56**.

Würde die Ethylgruppe *cis* zur bereits vorhandenen Ethylgruppe eingeführt werden, so wären die Protonen der Silyloxymethylgruppe aufgrund der Spiegelsymmetrie enantiotop und würden demzufolge ein Singulett ergeben. Bei Einführung der Ethylgruppe *trans* zur bereits vorhandenen Ethylgruppe gäbe es diese Spiegelsymmetrie nicht und folglich wären die

Protonen der Silyloxymethylgruppe diastereotop. Daraus würde ein AB-Spektrum mit vier Peaks resultieren, das im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum einem Quartett ähnelt (**Abb. 22**).

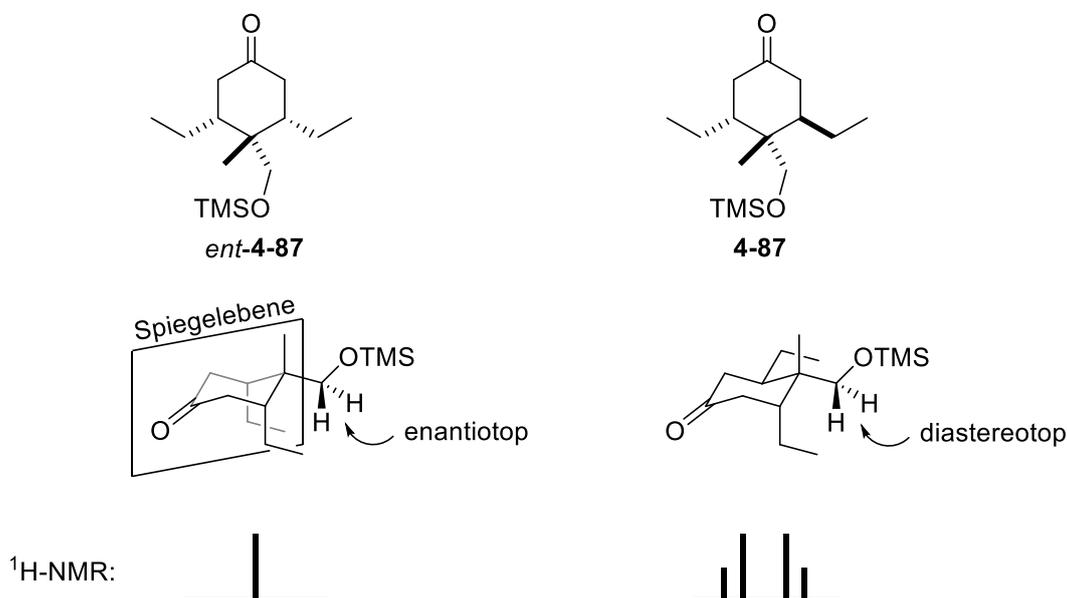


Abb. 22: Vergleich der theoretisch möglichen Additionsprodukte von Cyclohexenon **4-56** mit EtLi.

Wie aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (**Abb. 23**) ersichtlich ist, erscheinen die Protonen der Silyloxymethylgruppe als ein Quartett-ähnliches Multiplett. Somit wird die Ethylgruppe bei der Cuprat-Addition *trans* zur bereits vorhandenen Ethylgruppe eingeführt. Diese Konfiguration ist zum einen deshalb begünstigt, da so die Ethylgruppe auch *trans* zur sterisch anspruchsvollen Silylethergruppe steht. Zum anderen liegt die eingeführte Ethylgruppe in dieser Konfiguration und Konformation des Sechsrings in der thermodynamisch stabileren äquatorialen Anordnung.

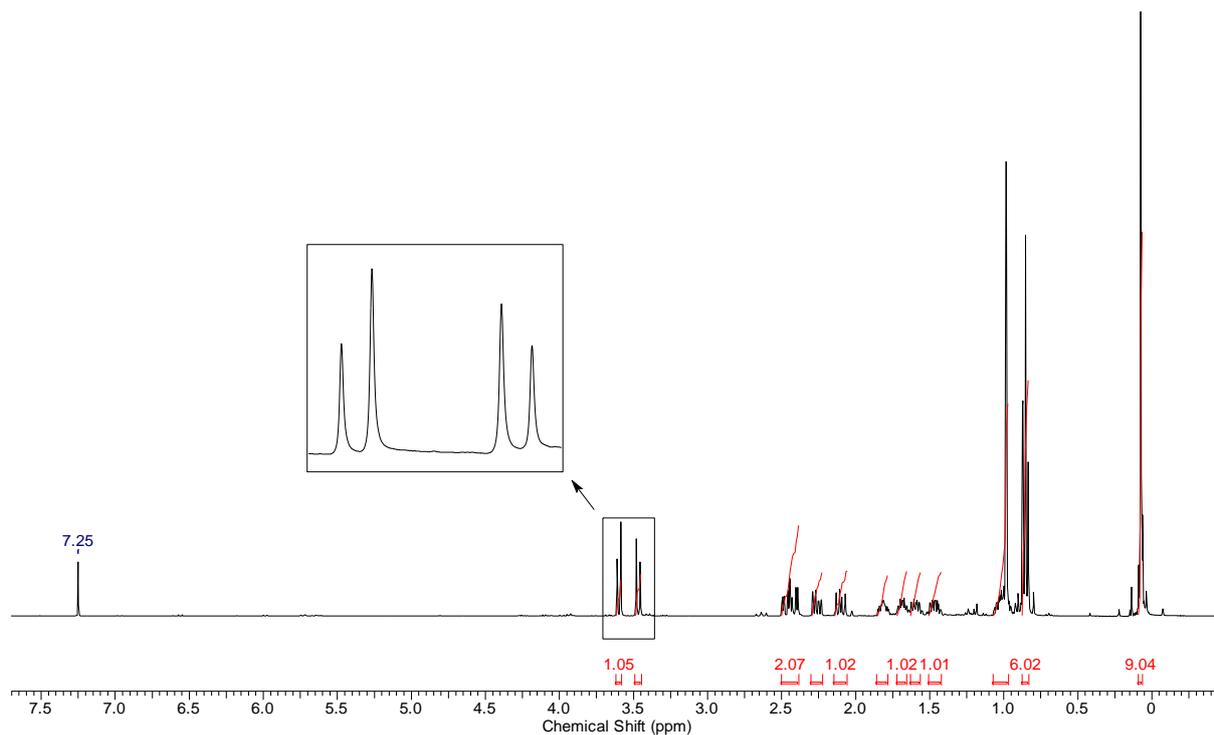
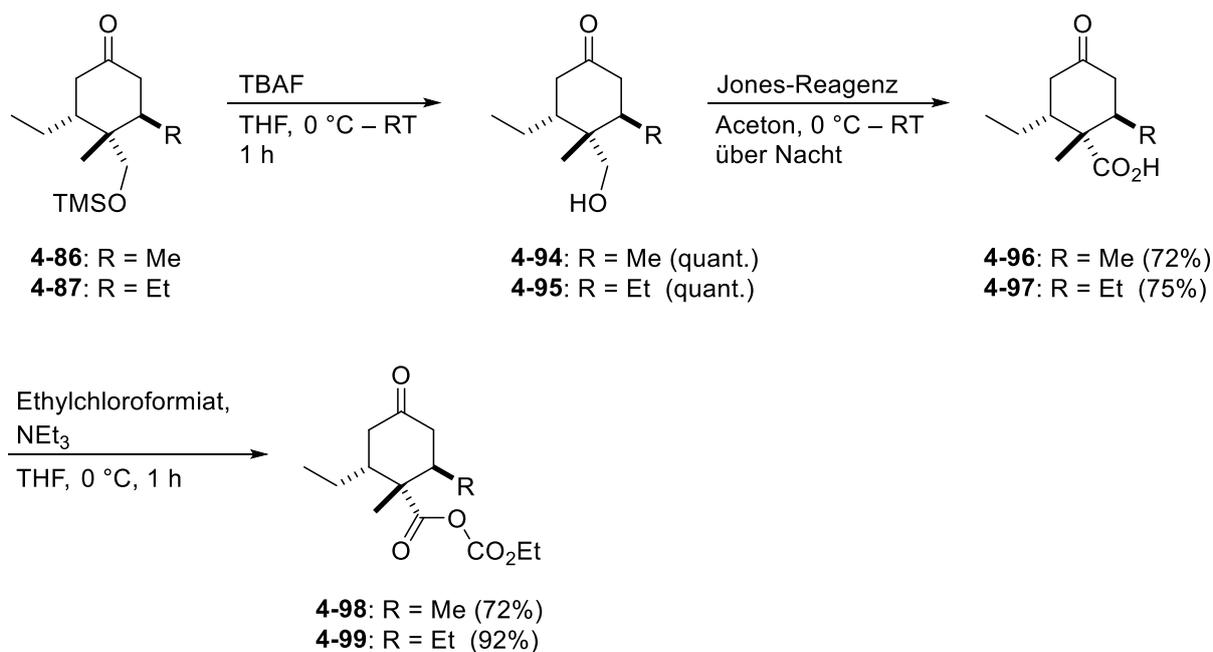


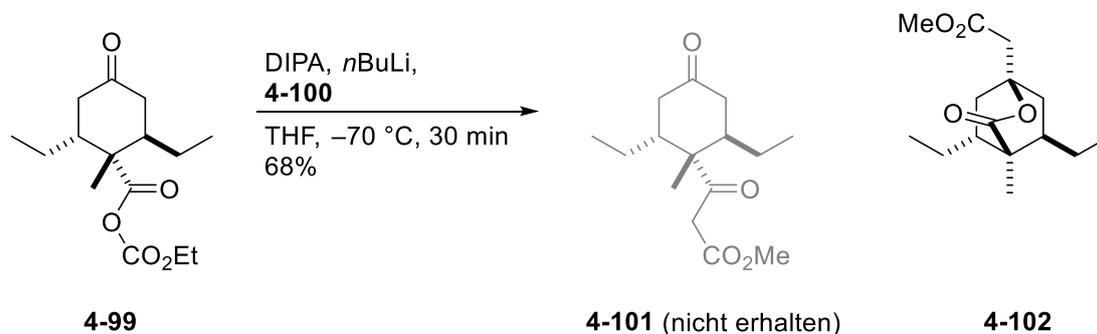
Abb. 23: ^1H -NMR-Spektrum von Cyclohexanon **4-87** mit dem markierten Signal der diastereotopen Protonen.

Im nächsten Schritt wurde die Schutzgruppe mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) abgespalten^[97] und der entstandene Alkohol **4-94** (bzw. **4-95**) in einer Jones-Oxidation^[42] zur entsprechenden Säure **4-96** (bzw. **4-97**) oxidiert. Das dafür nötige Jones-Reagenz wurde *in situ* aus Chrom(VI)-oxid und konzentrierter Schwefelsäure hergestellt. Für die geplante Darstellung des β -Ketoesters wurde die Säure mithilfe von Ethylchloroformiat in das reaktivere Anhydrid **4-98** (bzw. **4-99**) umgewandelt (**Schema 63**).^[98]



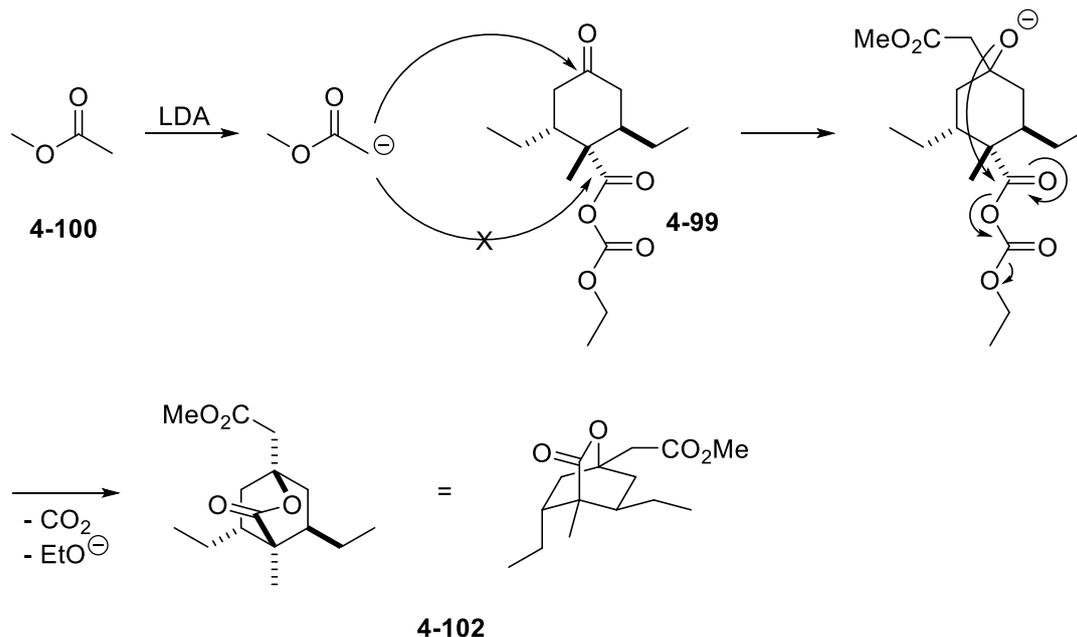
Schema 63: Synthese von Anhydrid **4-98** (bzw. **4-99**).

Durch eine Claisen-Kondensation^[99] mit Methylacetat (**4-100**) sollte der β -Ketoester **4-101** entstehen. Stattdessen wurde aber das bicyclische Lacton **4-102** isoliert (**Schema 64**).



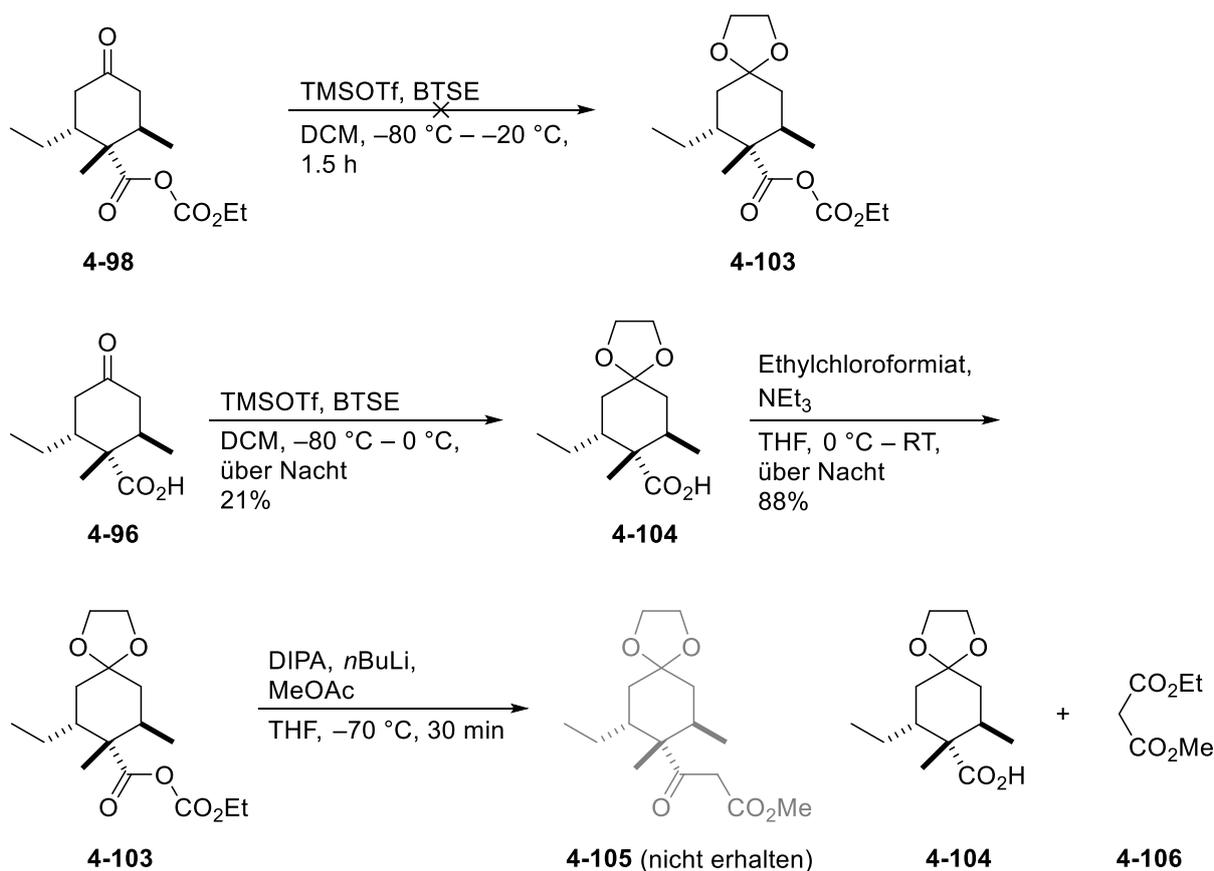
Schema 64: Claisen-Kondensation von Anhydrid **4-99** mit Methylacetat (**4-100**).

Die Bildung dieses Produkts lässt sich anhand des in **Schema 65** abgebildeten Mechanismus erklären. Das Enolat des Methylacetats (**4-100**) greift nicht am Carbonsäureanhydrid sondern am leichter zugänglichen Keton unter Bildung eines Alkoxids an. Dieses Anion greift dann intramolekular den Kohlenstoff des Carbonsäureanhydrids an unter Abspaltung von Kohlenstoffdioxid und Ethanolat.



Schema 65: Mechanismus der Claisen-Kondensation zum Bicyclus **4-102**.

Folglich musste die Ketogruppe für die Claisen-Kondensation geschützt werden. Hierfür bietet sich die Schützung als 1,3-Dioxolan an. Die Transformierung der Ketogruppe in dieses cyclische Acetal kann mithilfe von 1,2-Bis(trimethylsilyloxy)ethan (BTSE) durchgeführt werden.^[100] Da von den ethylierten Verbindungen **4-99**, **4-97** und **4-95** nichts mehr vorhanden war, wurden die folgenden Versuche mit den methylierten Verbindungen unternommen. Eine Schützung des Ketons als cyclisches Acetal auf der Stufe des Anhydrids **4-98** war nicht erfolgreich (**Schema 66**). Daher wurde versucht, die Schützung auf der Stufe der Säure **4-96** durchzuführen. Dies gelang jedoch nur mit sehr moderaten Ausbeuten. Die anschließende Reaktion zum Anhydrid **4-103** verlief dagegen ohne Probleme. Die Claisen-Kondensation wurde unter denselben Bedingungen wie zuvor durchgeführt. Allerdings konnte auch hier nicht der gewünschte β -Ketoester **4-105** erhalten werden. Stattdessen wurde die Säure **4-104** isoliert. Offensichtlich fand die Claisen-Kondensation am Carbonat und nicht am Carbonsäureanhydrid statt. Sehr wahrscheinlich hat auch dies wieder sterische Gründe. Als Nebenprodukt entstand der gemischte Diester **4-106**.

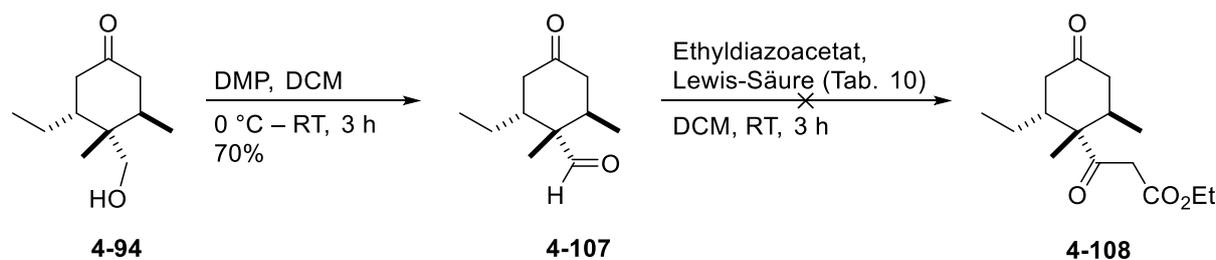


Schema 66: Versuch der Synthese des β -Ketoesters **4-105**.

Auf diesem Weg konnte das Tetrans\u00e4ure-Derivat nicht dargestellt werden. Daher wurde der Synthesepfad so abge\u00e4ndert, dass der β -Ketoester auf einem anderen Weg synthetisiert werden konnte.

4.3.2 Zweiter Syntheseversuch zu einem Tetrans\u00e4ure-Derivat

Eine weitere Methode zur Darstellung von β -Ketoestern ist die Roskamp-Reaktion, bei der ein Aldehyd unter Lewis-S\u00e4ure-Katalyse mit Ethyldiazoacetat reagiert.^[51] Daher wurde in einem ersten Versuch der Alkohol **4-94** in einer Dess-Martin-Oxidation^[53] zum Aldehyd **4-107** oxidiert. F\u00fcr die anschließende Roskamp-Reaktion wurden mehrere Lewis-S\u00e4uren getestet.



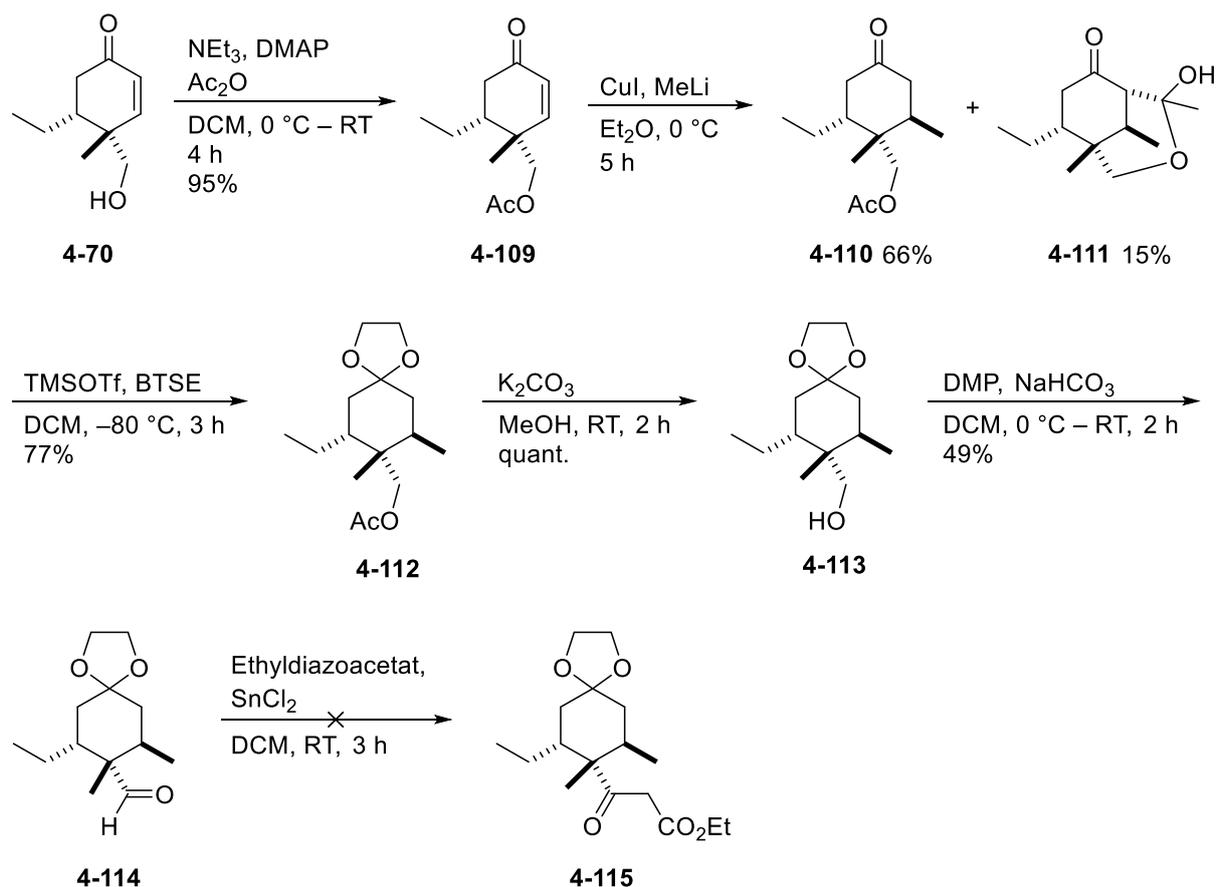
Schema 67: Roskamp-Reaktion mit Ketoaldehyd **4-107**.

Tab. 10: Getestete Lewis-Säuren für die Roskamp-Reaktion mit Ketoaldehyd **4-107**.^[51]

	Lewis-Säure	Ausbeute
1	SnCl ₂	keine Reaktion
2	BF ₃ ·OEt ₂	Zersetzung
3	AlCl ₃	Zersetzung

Wie aus **Tab. 10** hervorgeht, konnte in keinem Fall das gewünschte Produkt isoliert werden. Bei Verwendung von SnCl₂ als Lewis-Säure wurde das Edukt reisoliert. Bei Verwendung von BF₃·OEt₂ bzw. AlCl₃ hat sich das Edukt zersetzt.

Um einen negativen Einfluss der Ketogruppe auszuschließen, sollte diese für die Roskamp-Reaktion geschützt werden. Da die selektive Schützung des Ketons auf der Stufe des Ketoaldehyds **4-107** problematisch ist, musste der Synthesepfad erneut abgeändert werden. Ausgangspunkt der Synthese (**Schema 68**) des geschützten Ketoaldehyds **4-114** war das Hydroxyenon **4-70**. Da die Ketoschutzgruppe säurelabil ist, musste der Alkohol so geschützt werden, dass er unter basischen Bedingungen abgespalten werden konnte. Hierfür bietet sich die Acetylierung mit Essigsäureanhydrid an.^[101] Die Schützung des Alkohols gelang in sehr guten Ausbeuten. Bei der anschließenden Cuprat-Addition mit MeLi kann die Acetylgruppe allerdings mit dem intermediär gebildeten Enolat zum Halbacetal **4-111** reagieren, wodurch die Ausbeute des Cyclohexanons **4-110** etwas gesenkt wird. Das Cyclohexanon **4-110** wurde dann mit BTSE geschützt und die Acetylgruppe unter basischen Bedingungen abgespalten.^[102] Die Oxidation des entstandenen Alkohols **4-113** mit DMP ergab den geschützten Ketoaldehyd **4-114**. Bei der folgenden Roskamp-Reaktion^[51] konnte jedoch auch in diesem Fall kein β -Ketoester **4-115** erhalten werden. Hier müssten noch weitere Untersuchungen unternommen werden, was jedoch im Rahmen dieser Arbeit nicht gemacht wurde.



Schema 68: Synthese des geschützten Ketoaldehyds **4-114** und Versuch der Roskamp-Reaktion.

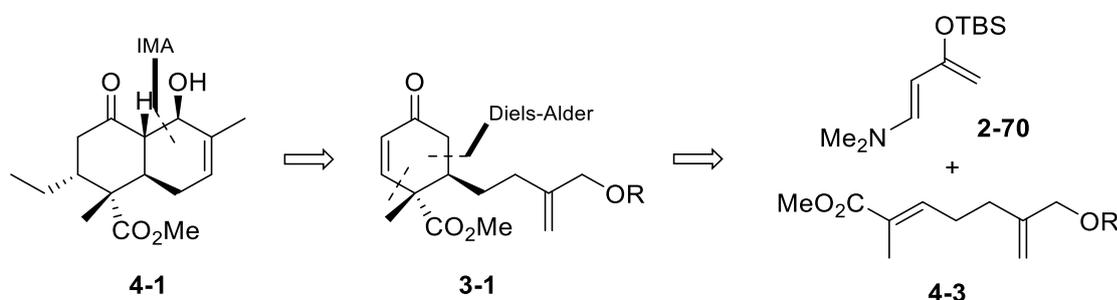
Somit konnte auch auf diesem Weg das Tetramsäure-Derivat des Streptosestin A nicht fertiggestellt werden.

5 Zusammenfassung und Ausblick

5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

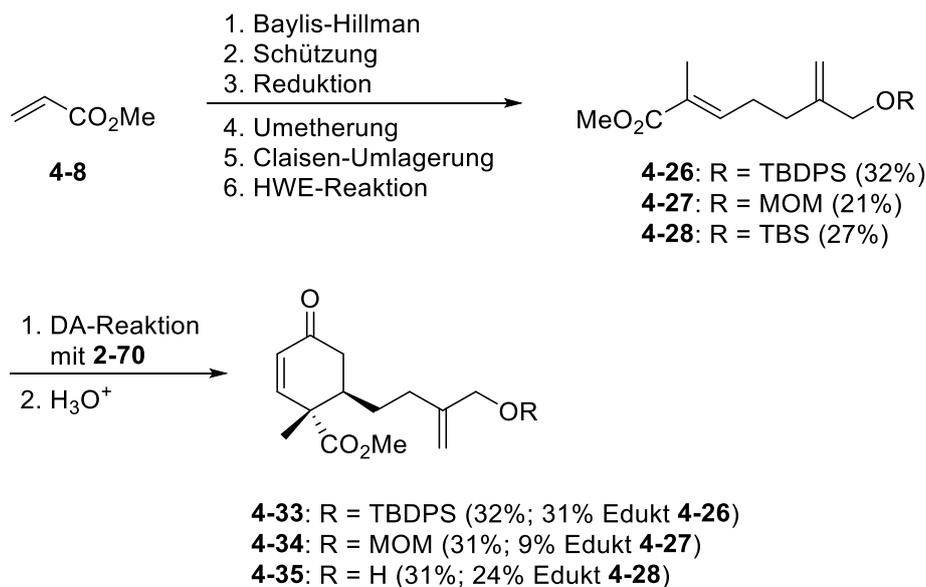
In der vorliegenden Arbeit wurden Synthesestudien zur Totalsynthese von Streptosetin A durchgeführt. Streptosetin A ist ein aus einem marinen Actinomycetales-Bakterium isoliertes Polyketid-Tetransäure-Derivat. Es zeigt moderate inhibitorische Aktivitäten gegen die humanen Histon-Deacetylasen SIRT1 und SIRT2 sowie gegen das in Hefe vorkommende Sir2p-Protein. Aufgrund der komplexen Struktur mit einem hochfunktionalisierten *trans*-Decalin und einer acylierten Tetransäure stellt das Streptosetin A ein interessantes Zielmolekül für die organische Synthese dar.

Aus retrosynthetischer Sicht sollte die Tetransäure zum Schluss der Synthese eingeführt werden. Für den Aufbau der Decalin-Kernstruktur wurden zwei verschiedene Synthesestrategien verfolgt. Die erste Strategie sah vor, das Decalin über eine intramolekulare Aldoladdition (IMA) zu synthetisieren. Das hierfür benötigte Cyclohexenon sollte in einer Diels-Alder-Reaktion aus dem Acrylat **4-3** und dem Rawal-Dien **2-70** zugänglich sein.



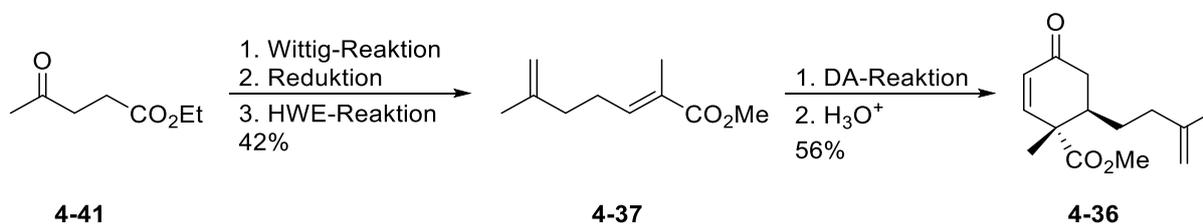
Schema 69: Retrosynthese I der Decalin-Kernstruktur.

Das Acrylat **4-3** wurde ausgehend von Methylacrylat (**4-8**) in sechs Schritten mit drei verschiedenen Hydroxy-Schutzgruppen dargestellt. Die einzelnen Schritte umfassen eine Baylis-Hillman-Reaktion, eine Schützung des Alkohols, eine Reduktion des Esters zum Alkohol, eine Umetherung mit Ethylvinylether, eine Claisen-Umlagerung zum Aldehyd und eine abschließende HWE-Reaktion mit dem Phosphonat **4-25**. Das Rawal-Dien **2-70** wurde nach einer literaturbekannten Methode in einer dreistufigen Synthese hergestellt. Bei der anschließenden DA-Reaktion mit saurer Aufarbeitung konnten die Cyclohexenone **4-33** – **4-35** in moderaten Ausbeuten erhalten werden.



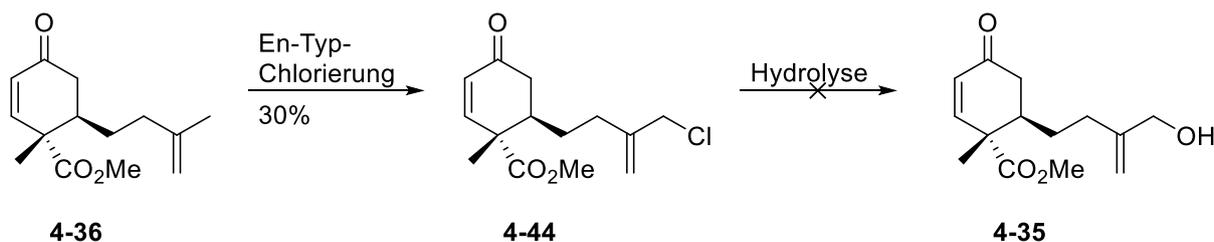
Schema 70: Synthese der Acrylate **4-26** – **4-28** und anschließende DA-Reaktion mit Rawaldien **2-70**.

Alternativ wurde die DA-Reaktion mit einem vereinfachten Acrylat **4-37** durchgeführt, das in einer dreistufigen Synthese aus dem Lävulinsäureethylester (**4-41**) zugänglich ist. Hier war die Ausbeute der DA-Reaktion deutlich besser.



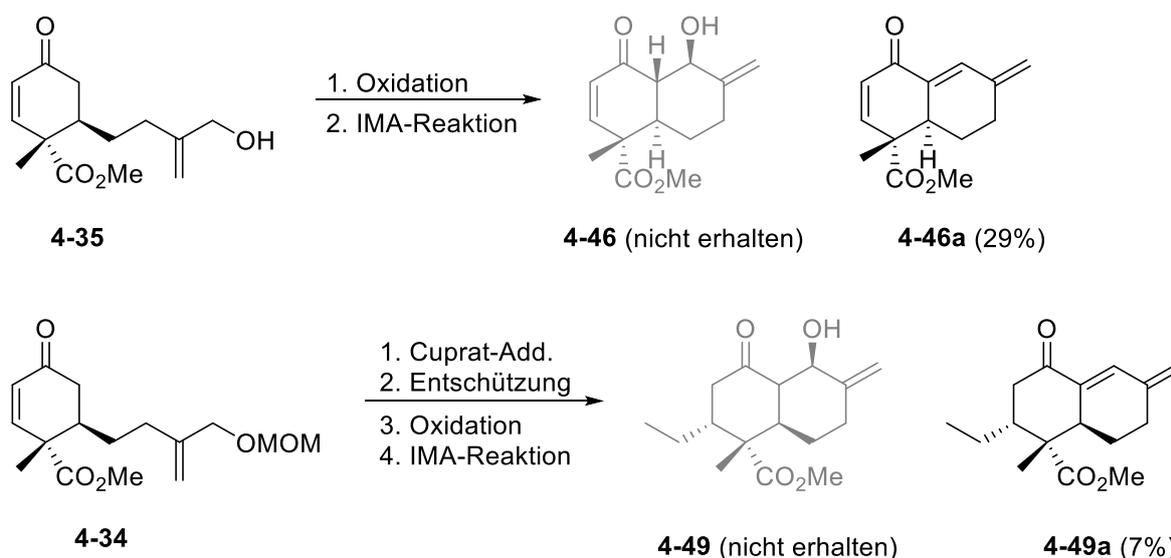
Schema 71: Synthese von Cyclohexenon **4-36** aus dem Lävulinsäureethylester (**4-41**).

Eine Überführung des Alkens **4-36** in den Allylalkohol **4-35** über eine En-Typ-Chlorierung scheiterte jedoch an der Hydrolyse des Allylchlorids **4-44**.



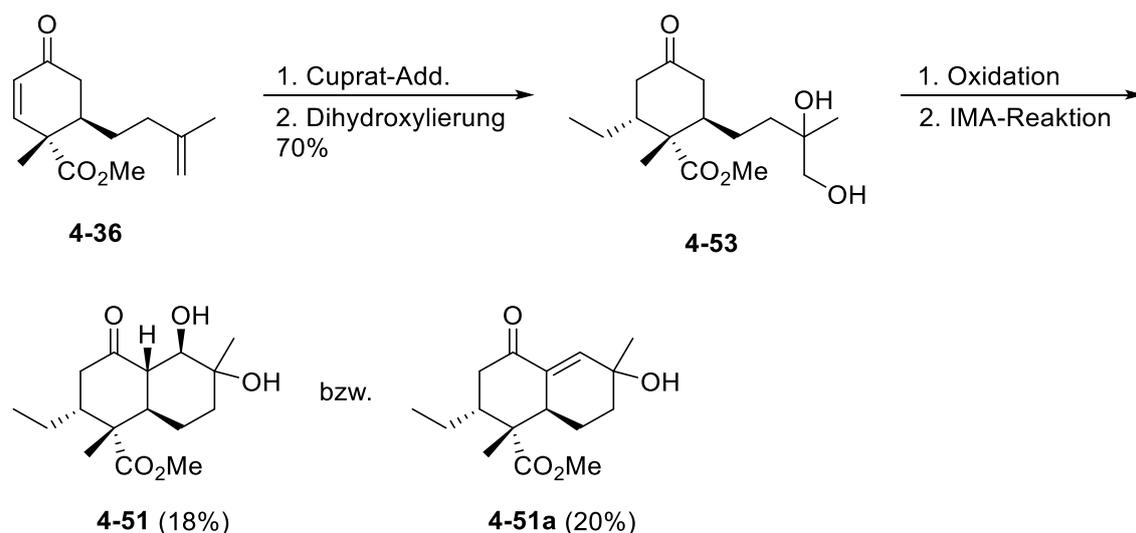
Schema 72: Versuchte Überführung des Alkens **4-36** in den Allylalkohol **4-35**.

Ausgehend von Cyclohexenon **4-35** wurde versucht, die Decalin-Kernstruktur über eine IMA-Reaktion fertigzustellen. Dabei wurde jedoch nicht das gewünschte Additionsprodukt **4-46**, sondern das Kondensationsprodukt **4-46a** erhalten, was auf die Ausbildung eines konjugierten Systems zurückzuführen ist. Auch eine vorhergehende Einführung der Ethylgruppe über eine Cuprat-Addition ergab lediglich das Kondensationsprodukt **4-49a** bei der IMA-Reaktion.



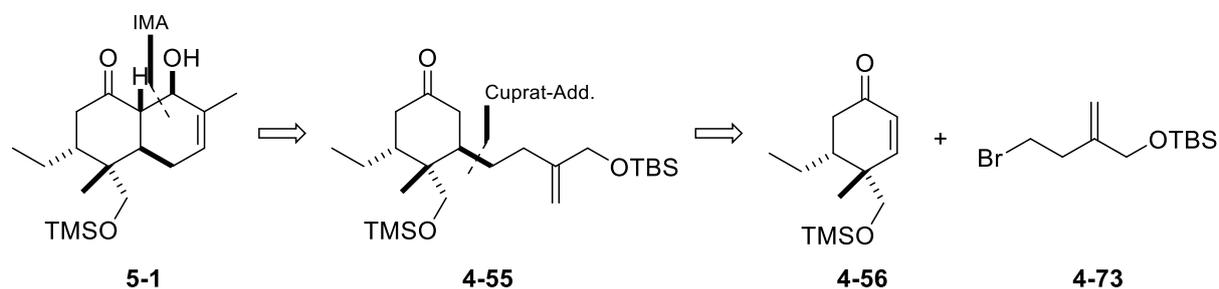
Schema 73: IMA-Reaktionen zum Aufbau der Decalin-Kernstruktur.

Daher wurde in einem dritten Versuch das endständige Alken zunächst in ein Diol überführt. Nach Oxidation zum Hydroxyaldehyd **4-52** wurde die IMA-Reaktion durchgeführt, bei der in einer Testreaktion das gewünschte Additionsprodukt **4-51** erhalten wurde. Leider war diese Reaktion nicht reproduzierbar. Bei längerer Reaktionszeit wurde auch hier das Kondensationsprodukt **4-51a** erhalten.



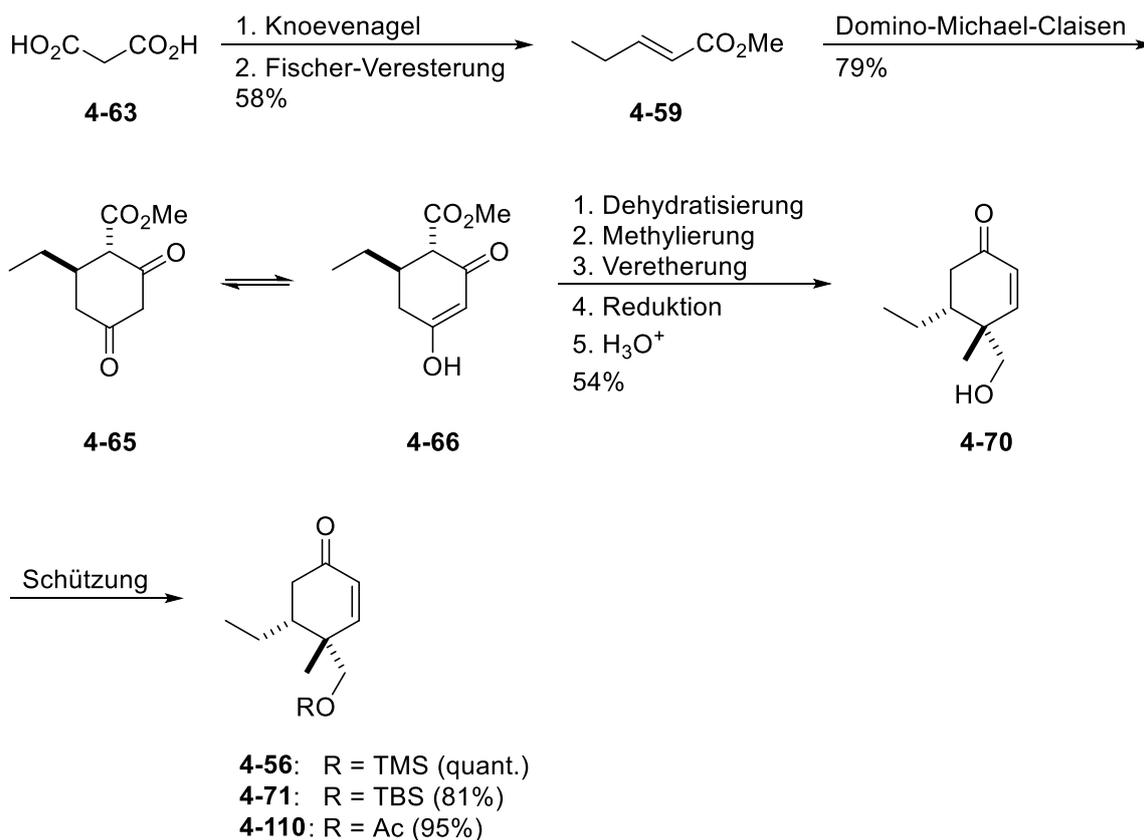
Schema 74: IMA-Reaktion ohne endständiges Alken.

Bei der zweiten Synthesestrategie zur Decalin-Kernstruktur sollte ebenfalls eine IMA-Reaktion angewendet werden. Das entsprechende Cyclohexanon **4-55** sollte jedoch aus dem Cyclohexenon **4-56** durch eine Cuprat-Addition mit dem Bromid **4-73** dargestellt werden.



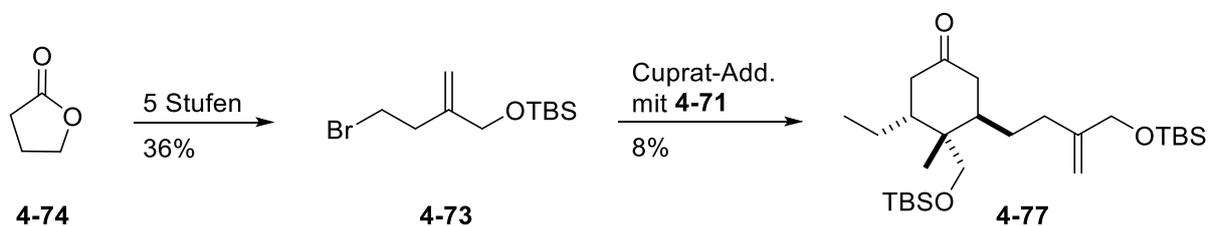
Schema 75: Retrosynthese II der Decalin-Kernstruktur.

Die Synthese von Cyclohexenon **4-56** basiert auf Arbeiten von Forsyth. Dabei wurde zunächst der ungesättigte Ester **4-59** aus der Malonsäure (**4-63**) dargestellt. Durch eine Domino-Michael-Claisen-Reaktion wurde das Cyclohexanon **4-65** etabliert, welches aufgrund von Keto-Enol-Tautomerie in einer Mischung aus Keto- und Enolform vorliegt. Nach Dehydratisierung zum Vinylchlorid **4-58** konnte die Methylgruppe *trans* zur Ethylgruppe eingeführt werden. Durch Veretherung mit NaOEt und anschließender Reduktion mit saurer Aufarbeitung wurde das Cyclohexenon **4-70** mit einer Gesamtausbeute von 25% über acht Stufen erhalten. Durch eine Schützung der Hydroxygruppe mit TMS-Triflat wurde schließlich das Cyclohexenon **4-56** erhalten. Außerdem wurde der Alkohol als TBS-Ether **4-71** und Acetat **4-110** geschützt.



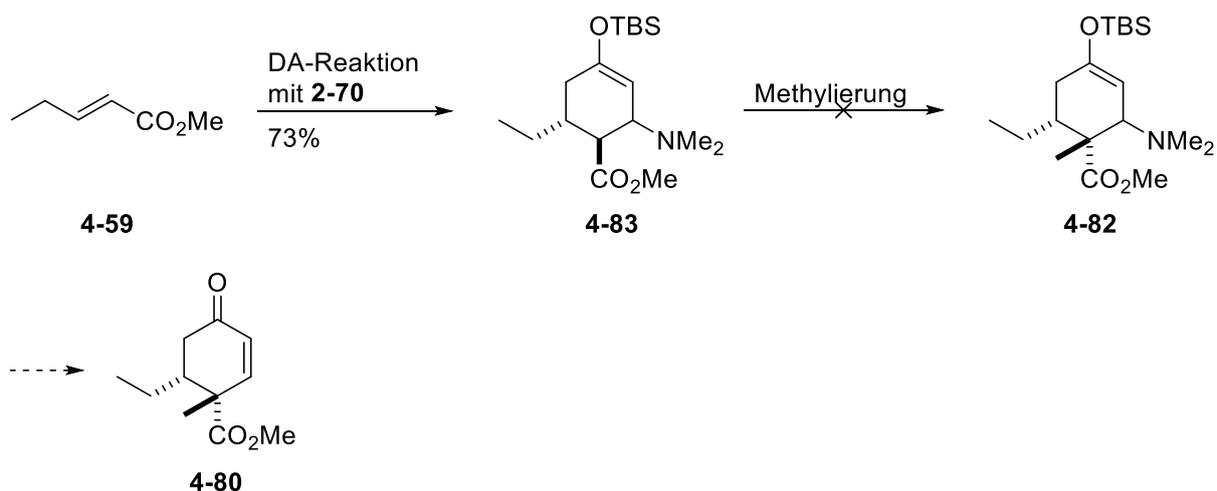
Schema 76: Synthese der Cyclohexenone **4-56**, **4-71** und **4-110**.

Das Bromid **4-73** wurde ausgehend von γ -Butyrolacton **4-74** in einer fünfstufigen Synthese dargestellt. Bei der anschließenden Cuprat-Addition konnte das Cyclohexenon **4-77** jedoch nur mit einer maximalen Ausbeute von 8% erhalten werden. Da im weiteren Syntheseverlauf die gewünschte Decalin-Kernstruktur nicht erhalten werden kann, wurde diese Syntheseroute verworfen.



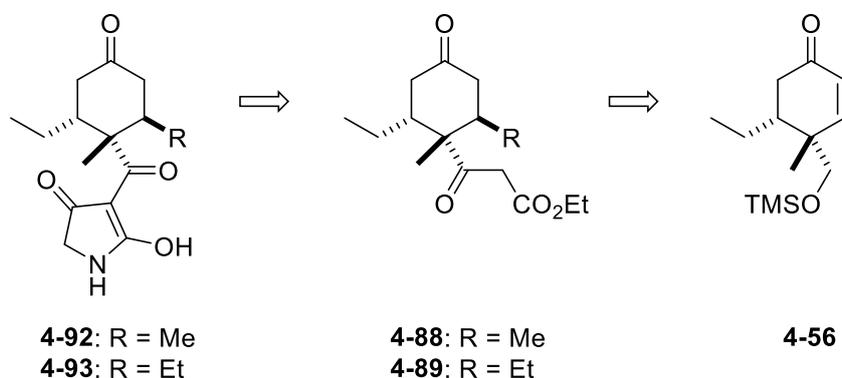
Schema 77: Cuprat-Addition von Cyclohexenon **4-71** mit Bromid **4-73**.

Außerdem wurde versucht, ein dem Cyclohexenon **4-70** ähnliches Molekül **4-80** über eine DA-Reaktion aus dem Ester **4-59** darzustellen. Dies scheiterte jedoch an der Methylierung des DA-Addukts **4-83**.



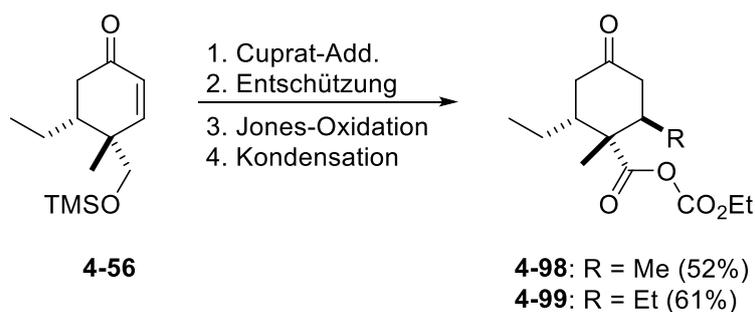
Schema 78: Versuch der Synthese von Cyclohexenon **4-80**.

Des Weiteren wurden Studien zur Synthese eines Tetramsäure-Derivats von Streptosein A vorgenommen, bei dem die Decalin-Kernstruktur durch ein vereinfachtes Cyclohexanon ersetzt wird. Die Tetramsäure sollte dafür nach der Methode von Lacey etabliert werden. Der benötigte β -Ketoester sollte aus dem Cyclohexenon **4-56** zugänglich sein.



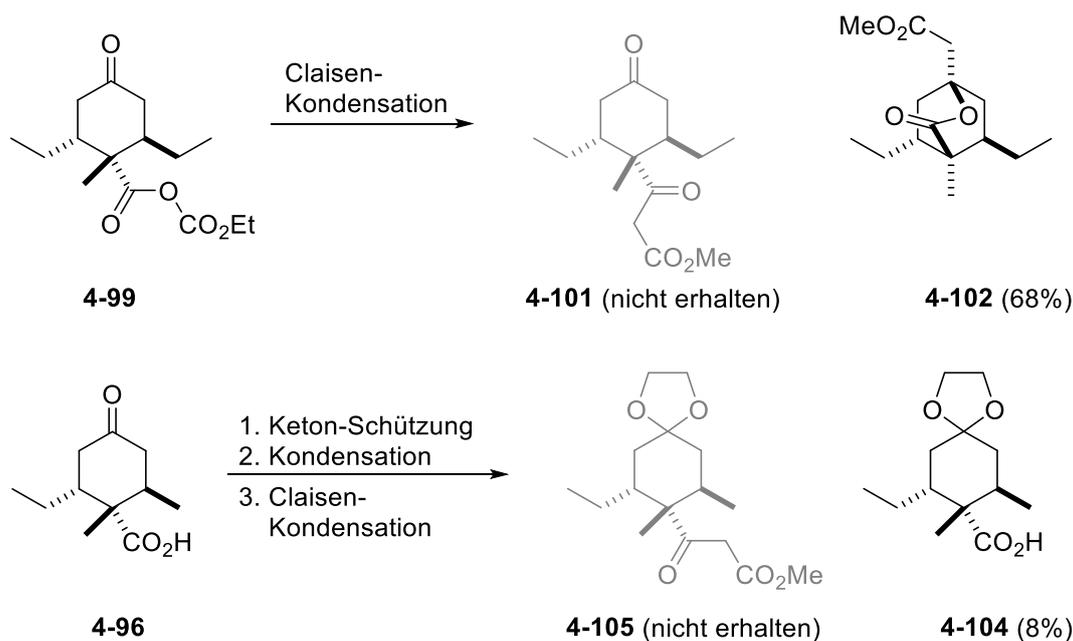
Schema 79: Retrosynthese der Tetramsäure-Derivate **4-92** bzw. **4-93** von Streptosein A.

Zunächst wurde das Cyclohexenon **4-56** in einer Cuprat-Addition in die Alkylketone **4-86** bzw. **4-87** überführt. Durch Entschützung, nachfolgender Jones-Oxidation zur Säure und Reaktion mit Ethylchloroformiat wurde das Anhydrid **4-98** bzw. **4-99** dargestellt.



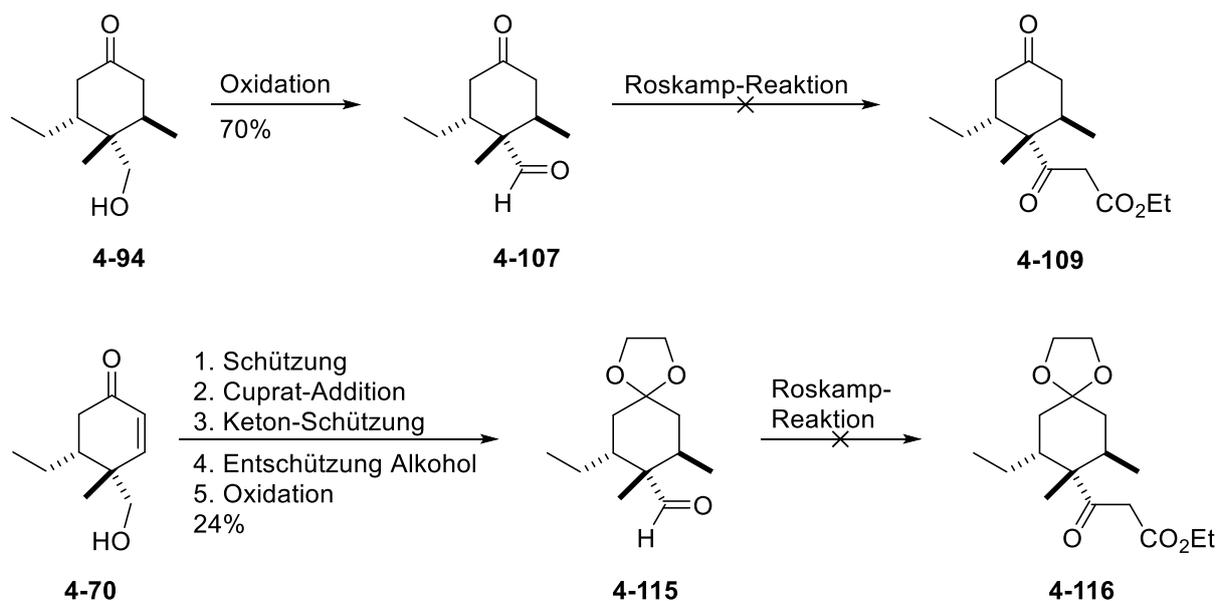
Schema 80: Synthese der Anhydride **4-98** bzw. **4-99**.

Bei der anschließenden Claisen-Kondensation wurde nicht der gewünschte β -Ketoester **4-101** erhalten. Stattdessen bildete sich das bicyclische Lacton **4-102**, da das Enolat des Methylacetats nicht am Anhydrid, sondern am Keton angegriffen hat. Auch bei einer Schützung der Ketogruppe wurde nicht der β -Ketoester **4-105** erhalten. Hier griff das Enolat am Carbonat unter Bildung der Säure **4-104** an.



Schema 81: Versuch der Synthese von β -Ketoestern.

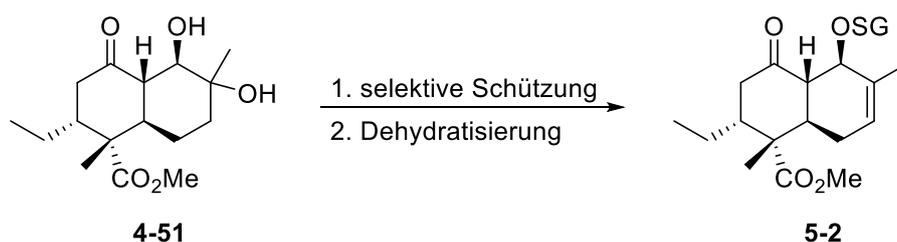
Aufgrund dieser Ergebnisse sollte der β -Ketoester über eine Roskamp-Reaktion dargestellt werden. Jedoch wurde auch hier weder mit dem ungeschützten noch mit dem geschützten Keton das gewünschte Produkt erhalten.



Schema 82: Versuchte Roskamp-Reaktionen von Aldehyd **4-107** bzw. **4-115**.

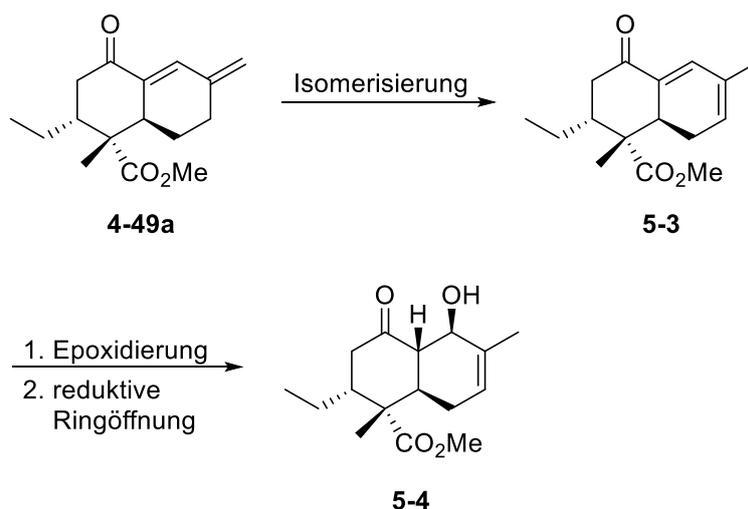
5.2 Ausblick

Wie sich gezeigt hat, kann die Decalin-Kernstruktur über eine IMA-Reaktion erhalten werden, wenn die endständige Doppelbindung vermieden wird. Falls diese Reaktion reproduzierbar durchgeführt werden kann, so müsste im nächsten Schritt der sekundäre Alkohol selektiv geschützt werden. Der tertiäre Alkohol könnte mit dem Burgess-Reagenz^[103] eliminiert werden um die Doppelbindung in der Decalin-Kernstruktur **5-2** von Streptosetin A zu etablieren.



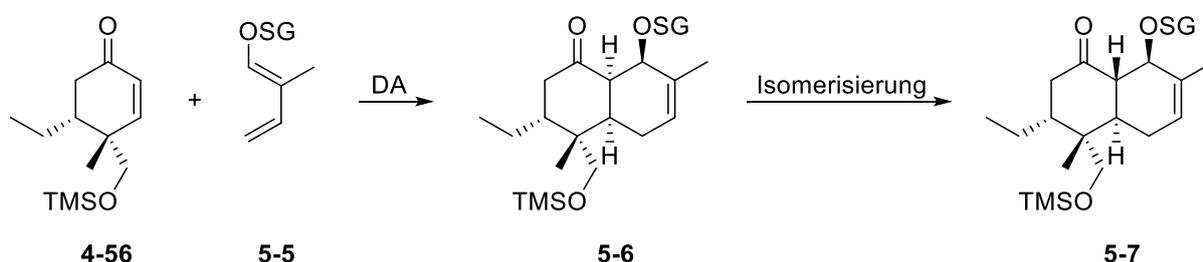
Schema 83: Fertigstellung der Decalin-Kernstruktur **5-2** von Streptosetin A.

Außerdem könnte ausgehend von dem Dienon **4-49a**, welches durch die intramolekulare Aldolkondensation entstanden ist, durch Isomerisierung der endständigen Doppelbindung das Dienon **5-3** gebildet werden. Dieses könnte selektiv an der Doppelbindung, die der Ketogruppe benachbart ist, epoxidiert werden.^[104] Eine reduktive Ringöffnung mit SmI_2 würde dann zum β -Hydroxyketon **5-4** führen,^[105] welches nach Schützung des Alkohols ebenfalls die Decalin-Kernstruktur **5-2** ergibt.



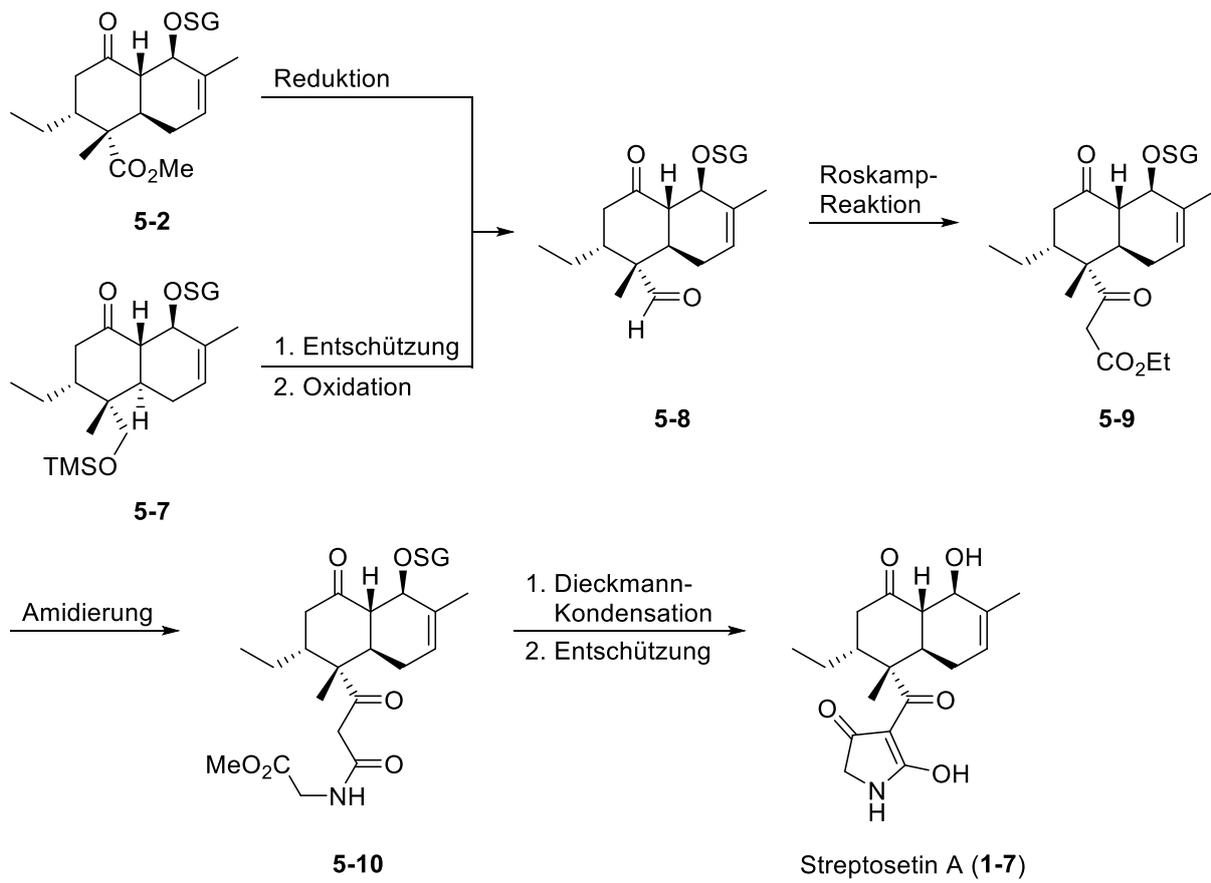
Schema 84: Fertigstellung der Decalin-Kernstruktur **5-4** ausgehend von Dienon **4-49a**.

Denkbar wäre auch den zweiten Ring über eine DA-Reaktion am Cyclohexenon **4-56** einzuführen. Hierfür wäre ein Dien wie **5-5** nötig. Allerdings würde man auf diesem Weg das *cis*-Decalin **5-6** erhalten. Eine basenvermittelte Isomerisierung zum *trans*-Decalin könnte aber eventuell zu Nebenprodukten führen.^[106]



Schema 85: Mögliche Synthese der Decalin-Kernstruktur **5-7** über eine DA-Reaktion.

Zur Fertigstellung des Naturstoffs könnte die Estergruppe bzw. die silylierte Hydroxygruppe in den Aldehyd **5-8** überführt werden. In einer Roskamp-Reaktion könnte der β -Ketoester **5-9** synthetisiert werden.^[51] Diese Reaktion schlug bei der Synthese des Tetramsäure-Derivats zwar fehl. Allerdings konnte nicht endgültig geklärt werden, woran dies lag. Prinzipiell müsste der β -Ketoester **5-9** auf diesem Weg jedoch hergestellt werden können, wie auch Danishefsky bei der Synthese von Equisetin zeigen konnte.^[48] Durch eine Amidierung mit Glycinmethylester könnte das Amid **5-10** hergestellt werden, welches in einer Dieckmann-Kondensation^[49] zur Tetramsäure reagieren sollte. Durch eine abschließende Entfernung der Hydroxy-Schutzgruppe könnte das Streptosetin A erhalten werden.



Schema 86: Mögliche Totalsynthese von Streptoretin A (1-7).

6 Experimenteller Teil

6.1 Arbeitsvorschriften

6.1.1 Arbeitstechniken

Alle Reaktionen mit luft- oder feuchtigkeitsempfindlichen Substanzen wurden, sofern nicht anders angegeben, unter einer Inertgasatmosphäre (Stickstoff oder Argon) durchgeführt. Hierzu wurden die eingesetzten Glasgefäße in einem Trockenschrank bei 75 °C getrocknet und anschließend je dreimal am Ölpumpenvakuum (10^{-1} – 10^{-2} mbar) evakuiert und mit Inertgas geflutet. Die Zugabe von Flüssigkeiten erfolgte mittels Spritzen und Kanülen durch Gummisepten. Feststoffe wurden im Inertgasgegenstrom zugegeben.

6.1.2 Chemikalien und Lösungsmittel

Die verwendeten Chemikalien wurden von der Chemikalienversorgung der Universität Tübingen oder von den Firmen ABCR, Acros Organics, Alfa Aesar, Fluka, Sigma-Aldrich und TCI Europe bezogen und soweit nicht anders erwähnt ohne weitere Aufreinigung eingesetzt. Die Lösungsmittel wurden vor Verwendung destilliert und für den Gebrauch bei luft- und feuchtigkeitsempfindlichen Reaktionen nach gängigen Methoden absolutiert. Der verwendete Petrolether (PE) weist einen Siedebereich von 40 – 60 °C auf.

6.1.3 Präparative Säulenchromatographie

Zur Reinigung der erhaltenen Substanzen wurde die präparative Säulenchromatographie nach der Methode von Still^[107] bei einem Überdruck von 0.1 bis 0.5 bar durchgeführt (Flash-Chromatographie). Das verwendete Kieselgel 60 M (Korngröße 0.04 – 0.063 mm) wurde von der Firma Macherey & Nagel bezogen. Die eingesetzten Laufmittelgemische sind bei den jeweiligen Synthesevorschriften angegeben.

6.1.4 Dünnschichtchromatographie

Zur Reaktions- und Reinheitskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie wurden Fertigfolien POLYGRAM SIL G/UV₂₅₄ der Firma Macherey & Nagel verwendet. Die Detektion erfolgte unter UV-Licht (254 nm) und durch Eintauchen in Anfärbereagenzien mit anschließendem Erhitzen mittels eines Heißluftföns. Die Anfärbereagenzien wurden folgendermaßen hergestellt:

Kaliumpermanganat-Lösung:

3.0 g Kaliumpermanganat und 20 g Kaliumcarbonat in 5 mL 5%iger Natronlauge und 300 mL Wasser

Cer-Ammoniummolybdat-Lösung:

2.5 g (NH₄)₆-Mo₇O₂₄ und 1.0 g Ce(SO₄)₂ in 100 mL 10%iger Schwefelsäure

6.1.5 Hochauflösende Massenspektrometrie

Die hochauflösenden Massenspektren wurden von der Serviceabteilung für Massenspektrometrie am Institut für Organische Chemie der Eberhard Karls Universität Tübingen durchgeführt. Die Aufnahmen der Spektren erfolgte mit einem Apex II FT-ICR-HRMS oder mit einem maXis 4G TOF HRMS der Firma Bruker Daltonics. Die Ionisierung erfolgte bei beiden Geräten durch Elektronenspray-Ionisation (ESI).

6.1.6 NMR-Spektroskopie

Für die Aufnahme der NMR-Spektren wurden folgende Geräte verwendet:

Bruker Avance (III Hb) 400 Spektrometer mit einer Aufnahme Frequenz von 400 MHz für ¹H-Kerne und 100 MHz für ¹³C-Kerne

Bruker Avance III HDX 700 Spektrometer mit einer Aufnahme Frequenz von 700 MHz für ¹H-Kerne und 176 MHz für ¹³C-Kerne

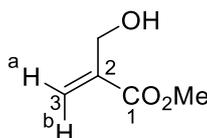
Die ¹³C-NMR-Spektren wurden stets ¹H-breitbandentkoppelt aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen δ werden in [ppm] und die Kopplungskonstanten J in [Hz] angegeben. Als Referenz diente im ¹H-Spektrum das Restsignal der undeuterten Lösungsmittelanteile und im ¹³C-Spektrum das Signal des deuterierten Lösungsmittels von CDCl₃ ($\delta_{\text{H}} = 7.25$ ppm; $\delta_{\text{C}} = 77.0$ ppm). Die Signalmultiplizitäten in den ¹H-Spektren wurden wie folgt angegeben:

s (Singulett), bs (breites Singulett), d (Dublett), t (Triplett), q (Quartett), qu (Quintett), m (Multipllett) und Kombinationen hieraus.

6.2 Synthesevorschriften

6.2.1 Synthesen der Verbindungen aus Kapitel 4.1

2-(Hydroxymethyl)acrylsäuremethylester (**4-10**)^[72]



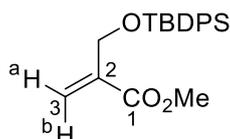
Zu einer Lösung von Methylacrylat (**4-8**) (86.1 g, 1 mol, 9 äq) in einer Dioxan/Wasser-Mischung (1:1, 1000 mL) wird DABCO (112.2 g, 1 mol, 9 äq) zugegeben. Nach Zugabe einer wässrigen Formaldehydlösung (37%, 9 mL, 0.11 mol, 1 äq) wird über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser und Et₂O (je 1000 mL) versetzt und die wässrige Phase mit Et₂O (3 × 400 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. (2 × 300 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und am Vakuum aufkonzentriert. Man erhält das Hydroxymethylacrylat **4-10** (10.3 g, 88 mmol, 79%) als gelbliches Öl.

$R_f = 0.34$ (PE/EtOAc 2:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.77 (s, 3H, CO₂CH₃), 4.31 (s, 2H, CH₂OH), 5.83 (s, 1H, 3-H^a), 6.24 (s, 1H, 3-H^b);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 51.9 (CO₂CH₃), 62.4 (CH₂OH), 125.8 (C-3), 139.3 (C-2), 166.7 (C-1).

2-(((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)acrylsäuremethylester (**4-11**)



Zu einer Lösung von Acrylat **4-10** (4.64 g, 40 mmol, 1 äq) in abs. DCM (100 mL) gibt man bei 0 °C Imidazol (5.45 g, 80 mmol, 2 äq) hinzu. Nachdem für 30 Minuten bei RT gerührt wurde, tropft man TBDPSCl (11.7 mL, 45 mmol, 1.1 äq) zum Reaktionsgemisch und rührt für 2.5 h.

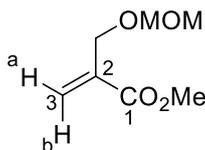
Es wird mit Et₂O (500 mL) verdünnt und anschließend nacheinander mit ges. NaHCO₃-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. (je 150 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet, filtriert und am Vakuum eingengt. Nach Aufreinigung mittels Flash-Chromatographie (PE/EtOAc 4:1) erhält man den Silylether **4-11** (14.18 g, 40 mmol, quant.) als schwach gelbliches Öl.

R_f = 0.63 (PE/EtOAc 4:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.08 (s, 9H, C(CH₃)₃), 3.69 (s, 3H, CO₂CH₃), 4.42 (t, *J* = 2.0 Hz, 2H, CH₂O), 6.12 (dt, *J* = 4.0, 2.0 Hz, 1H, 3-H^a), 6.34 (dt, *J* = 3.8, 1.8 Hz, 1H, 3-H^b), 7.38–7.43 (m, 6H, H_{Ar}), 7.65–7.68 (m, 4H, H_{Ar});

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 19.3 (C(CH₃)₃), 26.8 (C(CH₃)₃), 51.6 (CO₂CH₃), 62.2 (CH₂O), 124.1 (C-3), 127.7 (C_{Ar}), 129.8 (C_{Ar}), 133.2 (C_{Ar}), 135.4 (C_{Ar}), 139.3 (C-2), 166.2 (C-1).

2-((Methoxymethoxy)methyl)acrylsäuremethylester (**4-12**)

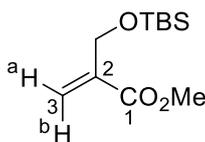


Das Acrylat **4-10** (4.39 g, 38 mmol, 1 äq) wird in abs. DCM (40 mL) gelöst. Unter Eiskühlung werden nacheinander DIPEA (13.3 mL, 78 mmol, 2 äq), TBAI (1.48 g, 4 mmol, 0.1 äq) und MOMCl (4.6 mL, 60 mmol, 1.5 äq) zugegeben. Das Kühlbad wird entfernt und das Reaktionsgemisch für 23 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von ges. NaHCO₃-Lsg. (100 mL) beendet. Nach Abtrennung der organischen Phase wird die wässrige Phase mit Et₂O (4 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. (2 × 30 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Nach Aufreinigung mittels Flash-Chromatographie (PE/EtOAc 6:1) erhält man den MOM-Ether **4-12** (4.75 g, 30 mmol, 79%) als farblose Flüssigkeit.

R_f = 0.46 (PE/EtOAc 6:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.36 (s, 3H, OCH₃), 3.75 (s, 3H, CO₂CH₃), 4.26 (s, 2H, CH₂O), 4.66 (s, 2H, OCH₂O), 5.87 (s, 1H, 3-H^a), 6.30 (s, 1H, 3-H^b);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 51.8 (CO₂CH₃), 55.3 (OCH₃), 65.6 (CH₂O), 95.9 (OCH₂O), 126.3 (C-3), 137.0 (C-2), 166.2 (C-1).

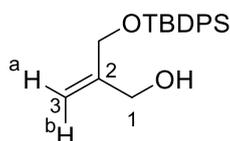
2-(((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)acrylsäuremethylester (**4-13**)

Zu einer Lösung von Acrylat **4-10** (11.33 g, 89 mmol, 1 äq) in abs. DCM (100 mL) gibt man nacheinander NEt_3 (16.10 mL, 107 mmol, 1.2 äq), DMAP (3.54 g, 29 mmol, 0.33 äq) und TBSCl (14.77 g, 98 mmol, 1.1 äq). Das Gemisch wird über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wäscht man mit Wasser (3×100 mL) und ges. NH_4Cl -Lsg. (100 mL). Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie (PE/EtOAc 20:1) aufgereinigt, wobei der Silylether **4-13** (12.54 g, 54 mmol, 62%) als farbloses Öl erhalten wird.

$R_f = 0.77$ (PE/EtOAc 2:1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.07 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.91 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.74 (s, 3H, CO_2CH_3), 4.36 (s, 2H, CH_2O), 5.91 (s, 1H, 3- H^a), 6.25 (s, 1H, 3- H^b);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -5.5 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 18.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 51.6 (CO_2CH_3), 61.5 (CH_2O), 123.9 (C-3), 139.6 (C-2), 166.4 (C-1).

2-(((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)prop-2-en-1-ol (**4-14**)^[69]

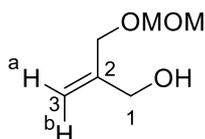
Zu einer Lösung von Acrylat **4-11** (14.2 g, 40 mmol, 1 äq) in abs. DCM (200 mL) wird bei -78 °C DIBAL-H (1 M in Hexan, 120 mL, 120 mmol, 3 äq) langsam zugetropft. Nach 3 h wird die Reaktion durch Zugabe von MeOH (200 mL) beendet und anschließend auf RT erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird auf eine ges. Rochelle-Salzlsg. gegeben und kräftig gerührt, bis eine klare Phasentrennung sichtbar ist. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit EtOAc (3×200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. (200 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Man erhält den Alkohol **4-14** (13.1 g, 40 mmol, quant.) als farblose Flüssigkeit.

$R_f = 0.29$ (PE/EtOAc 4:1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.06 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.81 (bs, 1H, OH), 4.17 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H, CH_2OSi), 4.25 (s, 2H, 1-H), 5.11 (s, 1H, 3- H^b), 5.15 (s, 1H, 3- H^a), 7.36–7.45 (m, 6H, H_{Ar}), 7.66–7.70 (m, 4H, H_{Ar});

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 19.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 64.5 (CH_2OSi), 65.5 (C-1), 111.1 (C-3), 127.7 (C_{Ar}), 129.8 (C_{Ar}), 133.2 (C_{Ar}), 135.5 (C_{Ar}), 147.1 (C-2).

2-((Methoxymethoxy)methyl)prop-2-en-1-ol (4-15)



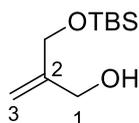
Das Acrylat **4-12** (0.77 g, 4.8 mmol, 1 äq) in abs. DCM (25 mL) wird nach oben beschriebener Methode (s. **4-14**) mit DIBAL-H (1 M in Hexan, 20 mL, 20 mmol, 4 äq) zum Alkohol **4-15** (0.38 g, 2.8 mmol, 59%) reduziert.

$R_f = 0.11$ (PE/EtOAc 10:1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 2.25 (bs, 1H, OH), 3.36 (s, 3H, OCH_3), 4.10 (s, 2H, 1-H), 4.15 (s, 2H, 2- CH_2OCH_2), 4.62 (s, 2H, OCH_2O), 5.13 (s, 1H, 3- H^b), 5.17 (s, 1H, 3- H^a);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 55.3 (OCH_3), 64.2 (C-1), 68.6 (2- CH_2OCH_2), 95.7 (OCH_2O), 113.4 (C-3), 144.9 (C-2).

2-(((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)prop-2-en-1-ol (4-16)



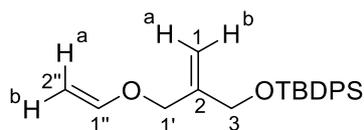
Das Acrylat **4-13** (12.5 g, 54 mmol, 1 äq) in abs. DCM (250 mL) wird nach oben beschriebener Methode (s. **4-14**) mit DIBAL-H (1 M in Hexan, 140 mL, 140 mmol, 4 äq) zum Alkohol **4-16** (11.1 g, 54 mmol, quant.) reduziert.

$R_f = 0.17$ (PE/EtOAc 6:1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.07 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.89 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.14 (bs, 1H, OH), 4.15 (s, 2H, CH_2OSi), 4.22 (s, 2H, 1-H), 5.07 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H, 3-H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -5.5 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 18.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 64.6 (CH_2OSi), 65.1 (C-1), 111.1 (C-3), 147.4 (C-2).

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{SiNa}$: 225.12813, gemessen 225.12838, $\Delta m_{\text{rel}} = 1.13$ ppm.

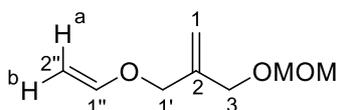
tert-Butyldiphenyl((2-((vinylxy)methyl)allyl)oxy)silan (4-17)^[69]

Zu einer Lösung von Allylalkohol **4-14** (13.1 g, 40 mmol, 1 äq) in Ethylvinylether (200 mL) wird unter Stickstoff $\text{Hg}(\text{TFA})_2$ (3.4 g, 8 mmol, 0.2 äq) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 23 h unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf 0 °C wird das Gemisch auf eine gekühlte 10%-ige Na_2CO_3 -Lsg. (300 mL) geschüttet. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (4×100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. (100 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und am Vakuum aufkonzentriert. Nach Aufreinigung mittels Flash-Chromatographie (PE/EtOAc 10:1) erhält man den Vinylether **4-17** (10.7 g, 30 mmol, 75%) als schwach gelbliche Flüssigkeit.

$R_f = 0.66$ (PE/EtOAc 10:1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.07 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 4.01 (dd, $J = 6.8, 2.0$ Hz, 1H, $2''\text{-H}^b$), 4.22 (dd, $J = 14.2, 2.0$ Hz, 1H, $2''\text{-H}^a$), 4.23 (s, 2H, 3-H), 4.24 (s, 2H, $1'\text{-H}$), 5.18 (s, 1H, 1-H^b), 5.32 (s, 1H, 1-H^a), 6.43 (dd, $J = 14.2, 6.8$ Hz, 1H, $1''\text{-H}$), 7.36–7.43 (m, 6H, H_{Ar}), 7.67–7.70 (m, 4H, H_{Ar});

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 19.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 64.4 (C-3), 68.8 (C- $1'$), 87.2 (C- $2''$), 112.4 (C-1), 127.7 (C_{Ar}), 129.7 (C_{Ar}), 133.4 (C_{Ar}), 135.5 (C_{Ar}), 143.7 (C-2), 151.4 (C- $1''$).

3-(Methoxymethoxy)-2-((vinylxy)methyl)prop-1-en (4-18)

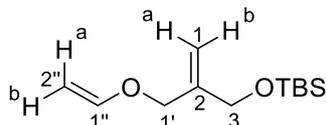
Das Enol **4-15** (1.91 g, 14.5 mmol, 1 äq) wird nach oben beschriebener Methode (s. **4-17**) mit Ethylvinylether (25 mL) und $\text{Hg}(\text{TFA})_2$ (2.13 g, 5 mmol, 0.3 äq) zum Vinylether **4-18** (2.18 g, 13.7 mmol, 95%) umgesetzt.

$R_f = 0.31$ (PE/EtOAc 10:1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 3.36 (s, 3H, OCH_3), 4.02 (dd, $J = 6.8, 1.8$ Hz, 1H, $2''\text{-H}^b$), 4.08 (s, 2H, 3-H), 4.23 (dd, $J = 14.2, 2.0$ Hz, 1H, $2''\text{-H}^a$), 4.24 (s, 2H, OCH_2O), 4.62 (s, 2H, $1'\text{-H}$), 5.23 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H, 1-H), 6.44 (dd, $J = 14.2, 6.7$ Hz, 1H, $1''\text{-H}$);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 55.3 (OCH₃), 67.7 (C-1'), 68.8 (C-3), 87.3 (C-2''), 95.6 (OCH₂O), 114.9 (C-1), 141.2 (C-2), 151.4 (C-1'').

***tert*-Butyldimethyl((2-((vinyl)oxy)methyl)allyl)oxy)silan (4-19)**



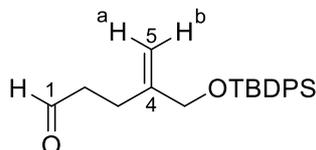
Das Enol **4-16** (11.1 g, 54 mmol, 1 äq) wird nach oben beschriebener Methode (s. **4-17**) mit Ethylvinylether (200 mL, 2080 mmol, 39 äq) und $\text{Hg}(\text{TFA})_2$ (4.3 g, 10 mmol, 0.2 äq) zum Vinylether **4-19** (7.4 g, 32.4 mmol, 60%) umgesetzt.

R_f = 0.63 (PE/EtOAc 10:1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.06 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.90 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 4.01 (dd, J = 6.7, 2.0 Hz, 1H, 2''-H^b), 4.17 (s, 2H, 3-H), 4.22 (s, 2H, 1'-H), 4.23 (dd, J = 14.2, 2.0 Hz, 1H, 2''-H^a), 5.13 (s, 1H, 1-H^b), 5.21 (s, 1H, 1-H^a), 6.44 (dd, J = 14.3, 6.7 Hz, 1H, 1'-H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -5.4 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 18.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 63.8 (C-3), 68.9 (C-1'), 87.2 (C-2''), 112.3 (C-1), 144.1 (C-2), 151.5 (C-1'').

4-(((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)pent-4-enal (4-20)^[69]

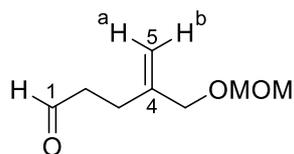


Der Vinylether **4-17** (3.1 g, 8.8 mmol) wird in abs. Toluol (8 mL) gelöst und über Nacht unter Rückfluss gerührt. Nach dem Abkühlen auf RT wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Aufreinigung mittels Flash-Chromatographie (PE/EtOAc 10:1) wird der Aldehyd **4-20** (2.5 g, 7.1 mmol, 81%) als gelbliche Flüssigkeit erhalten.

R_f = 0.20 (PE/EtOAc 10:1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.07 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.35 (t, J = 7.5 Hz, 2H, 3-H), 2.54 (dt, J = 7.5, 1.3 Hz, 2H, 2-H), 4.12 (s, 2H, CH_2OSi), 4.86 (s, 1H, 5-H^b), 5.18 (s, 1H, 5-H^a), 7.36–7.45 (m, 6H, H_{Ar}), 7.66–7.69 (m, 4H, H_{Ar}), 9.73 (s, 1H, 1-H);

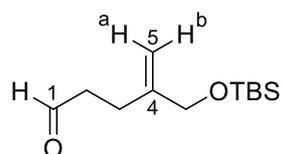
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 19.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 24.9 (C-3), 26.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 41.8 (C-2), 66.4 (CH_2OSi), 109.8 (C-5), 127.7 (C_{Ar}), 129.7 (C_{Ar}), 133.4 (C_{Ar}), 135.5 (C_{Ar}), 146.3 (C-4), 201.9 (C-1).

4-((Methoxymethoxy)methyl)pent-4-enal (4-21)

Der Vinylether **4-18** (2.17 g, 13.7 mmol) in abs. Toluol (10 mL) wird nach oben beschriebener Methode (s. **4-20**) zum Aldehyd **4-21** (1.99 g, 12.5 mmol, 92%) umgelagert.

$R_f = 0.24$ (PE/EtOAc 6:1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 2.40 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, 3-H), 2.61 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, 2-H), 3.35 (s, 3H, OCH_3), 3.99 (s, 2H, 4- CH_2O), 4.60 (s, 2H, OCH_2O), 4.89 (s, 1H, 5- H^b), 5.07 (s, 1H, 5- H^a), 9.76 (s, 1H, 1-H);

4-(((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)pent-4-enal (4-22)

Der Vinylether **4-19** (7.4 g, 32.4 mmol) in abs. Toluol (8 mL) wird nach oben beschriebener Methode (s. **4-20**) zum Aldehyd **4-22** (6.9 g, 30.1 mmol, 93%) umgelagert.

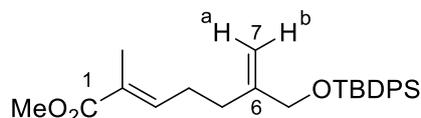
$R_f = 0.29$ (PE/EtOAc 10:1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.06 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.90 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.35 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, 3-H), 2.60 (dt, $J = 7.4, 1.6$ Hz, 2H, 2-H), 4.08 (s, 2H, CH_2OSi), 4.80 (s, 1H, 5- H^b), 5.06 (s, 1H, 5- H^a), 9.77 (s, 1H, 1-H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -5.4 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 18.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 24.9 (C-3), 25.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 41.9 (C-2), 66.0 (CH_2OSi), 109.6 (C-5), 146.8 (C-4), 202.0 (C-1).

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{CH}_3\text{OH}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{SiNa}$: 283.16999, gemessen 283.17011, $\Delta m_{\text{rel}} = 0.43$ ppm.

(E)-6-(((tert-Butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-2-methylhepta-2,6-diensäuremethylester (4-26)



Zu einer Lösung von Phosphonat **4-25** (3.16 g, 14 mmol, 2 äq) in abs. DME (30 mL) wird bei 0 °C *n*BuLi (2.7 M in Toluol, 5.2 mL, 14 mmol, 2 äq) getropft. Nach 10 min wird eine Lösung von Aldehyd **4-20** (2.47 g, 7 mmol, 1 äq) in abs. DME (10 mL) bei RT zugetropft und für 30 min gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Wasser (30 mL) beendet. Nach Abtrennung der wässrigen Phase wird die organische Phase mit EtOAc (4 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. (30 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie (PE/Et₂O 5:1) aufgereinigt, wobei das Acrylat **4-26** (2.32 g, 5.5 mmol, 78%) als farblose Flüssigkeit erhalten wird.

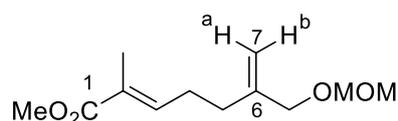
R_f = 0.34 (PE/Et₂O 5:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.07 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.80 (s, 3H, 2-CH₃), 2.15 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, 5-H), 2.29 (dt, *J* = 7.6, 7.3 Hz, 2H, 4-H), 3.72 (s, 3H, CO₂CH₃), 4.11 (s, 2H, CH₂OSi), 4.89 (s, 1H, 7-H^b), 5.18 (s, 1H, 7-H^a), 6.72 (qt, *J* = 7.1, 1.3 Hz, 1H, 3-H), 7.36–7.43 (m, 6H, H_{Ar}), 7.66–7.69 (m, 4H, H_{Ar});

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 12.4 (2-CH₃), 19.2 (C(CH₃)₃), 26.8 (C(CH₃)₃), 26.9 (C-4), 31.4 (C-5), 51.6 (CO₂CH₃), 66.3 (CH₂OSi), 109.5 (C-7), 127.6 (C_{Ar}), 127.7 (C-2), 129.6 (C_{Ar}), 133.5 (C_{Ar}), 135.5 (C_{Ar}), 141.8 (C-3), 147.0 (C-6), 168.5 (C-1).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₂₆H₃₄O₃SiNa: 445.21694, gemessen 445.21641, Δ*m*_{rel} = 1.20 ppm.

(E)-6-((Methoxymethoxy)methyl)-2-methylhepta-2,6-diensäuremethylester (4-27)



Der Aldehyd **4-21** (0.16 g, 1 mmol, 1 äq) in abs. DME (2 mL) wird nach oben beschriebener Methode (s. **4-26**) mit Phosphonat **4-25** (0.56 g, 2.5 mmol, 2.5 äq) in Gegenwart von *n*BuLi (2.5 M in Hexan, 0.8 mL, 2 mmol, 2 äq) zum Acrylat **4-27** (0.15 g, 0.66 mmol, 66%) umgesetzt.

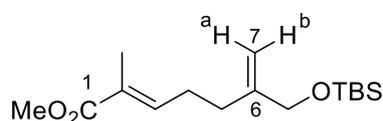
R_f = 0.49 (PE/EtOAc 3:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.81 (s, 3H, 2-CH₃), 2.18 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, 5-H), 2.30–2.36 (m, 2H, 4-H), 3.35 (s, 3H, OCH₃), 3.70 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.98 (s, 2H, 6-CH₂O), 4.61 (s, 2H, OCH₂O), 4.91 (s, 1H, 7-H^b), 5.06 (s, 1H, 7-H^a), 6.72 (qt, *J* = 7.2, 1.4 Hz, 1H, 3-H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 12.4 (2-CH₃), 26.7 (C-4), 31.8 (C-5), 51.7 (CO₂CH₃), 55.3 (OCH₃), 70.0 (6-CH₂O), 95.6 (OCH₂O), 112.4 (C-7), 127.9 (C-2), 141.6 (C-3), 144.6 (C-6), 168.5 (C-1).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₂H₂₀O₄Na: 251.12538, gemessen 251.12565, Δ*m*_{rel} = 1.09 ppm.

(*E*)-6-(((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-2-methylhepta-2,6-diensäuremethylester (4-28)



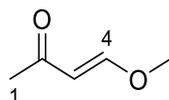
Der Aldehyd **4-22** (4.57 g, 20 mmol, 1 äq) in abs. DME (40 mL) wird nach oben beschriebener Methode (s. **4-26**) mit Phosphonat **4-25** (5.38 g, 24 mmol, 1.2 äq) in Gegenwart von *n*BuLi (2.5 M in Hexan, 8.8 mL, 22 mmol, 1.1 äq) zum Acrylat **4-28** (6.13 g, 20 mmol, quant.) umgesetzt.

R_f = 0.46 (PE/EtOAc 10:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.05 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.90 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.83 (s, 3H, 2-CH₃), 2.14 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, 5-H), 2.33 (dt, *J* = 7.8, 7.3 Hz, 2H, 4-H), 3.72 (s, 3H, CO₂CH₃), 4.06 (s, 2H, CH₂OSi), 4.82 (s, 1H, 7-H^b), 5.05 (s, 1H, 7-H^a), 6.74 (qt, *J* = 7.2, 1.3 Hz, 1H, 3-H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -5.4 (Si(CH₃)₂), 12.4 (2-CH₃), 18.3 (C(CH₃)₃), 25.9 (C(CH₃)₃), 27.0 (C-4), 31.3 (C-5), 51.7 (CO₂CH₃), 65.9 (CH₂OSi), 109.4 (C-7), 127.8 (C-2), 141.8 (C-3), 147.5 (C-6), 168.6 (C-1).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₆H₃₀O₃SiNa: 321.18564, gemessen 321.18606, Δ*m*_{rel} = 1.31 ppm.

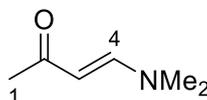
(3E)-4-Methoxy-3-buten-2-on (2-142)

Gemäß einer Vorschrift von LIENHARD *et al.*^[108] wird 4,4-Dimethoxy-2-butanon (**4-29**) (100 mL, 90% Reinheit, 677 mmol) vorgelegt und mit Natriumacetat (2.5 g, 5 mol%) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird auf 150 °C erhitzt und das entstehende Methanol über eine Vigreuxkolonne sukzessive abdestilliert. Das Rohprodukt wird anschließend in einer Vakuumdestillation gereinigt. Man erhält das Butenon **2-142** (67.7 g, 677 mmol, quant.) als farblose Flüssigkeit.

Sdp.: 91 °C (25 mbar)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.17 (s, 3H, 1-H), 3.68 (s, 3H, OCH₃), 5.56 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H, 3-H), 7.55 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H, 4-H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 27.7 (C-1), 57.3 (OCH₃), 106.7 (C-3), 163.2 (C-4), 197.2 (C-2).

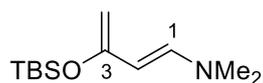
(3E)-4-(Dimethylamino)-3-buten-2-on (4-9)^[66]

Zu einer Lösung von Butenon **2-139** (15 mL, 150 mmol, 1 äq) in abs. DCM (140 mL) wird bei –5 °C eine Dimethylamin-Lösung (2 M in THF, 92 mL, 184 mmol, 1.2 äq) langsam zugetropft und nach vollständiger Zugabe für zwei Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt destillativ unter Vakuum gereinigt. Man erhält das vinyloge Amid **4-9** (15.5 g, 137 mmol, 91%) als leicht gelbliche Flüssigkeit.

Sdp.: 80 °C (2.6 mbar)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.06 (s, 3H, 1-H), 2.81 (bs, 3H, N-CH₃), 2.98 (bs, 3H, N-CH₃), 5.01 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H, 3-H), 7.43 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H, 4-H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 28.0 (C-1), 37.1 (N-CH₃), 44.6 (N-CH₃), 96.6 (C-3), 152.6 (C-4), 195.2 (C-2).

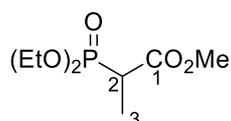
(1E)-3-[(*tert*-Butyl(dimethyl)silyl)oxy]-*N,N*-dimethyl-1,3-butadien-1-amin (2-70)

Die Synthese des Rawal-Diens wurde nach einer leicht modifizierten Anleitung von Rawal *et al.*^[71] durchgeführt. NaHMDS (2 M in THF, 17.5 mL, 35 mmol, 1.2 äq) wird mit abs. Toluol (17.5 mL) verdünnt und bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit einer Lösung von (3*E*)-4-(Dimethylamino)-3-buten-2-on (**4-9**) (3.4 g, 30 mmol, 1 äq) in abs. THF (20 mL) versetzt. Die Lösung wird langsam auf $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt und anschließend wieder auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Dann wird TBSCl (50 wt% in Toluol, 12.5 mL, 36 mmol, 1.2 äq) tropfenweise zugegeben und für 30 Minuten bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Nach Erwärmen auf RT wird mit 250 mL Et₂O verdünnt. Die Mischung wird über Celite filtriert, mit Et₂O nachgespült und anschließend eingengt. Der dunkelorangene Rückstand wird unter Vakuum fraktioniert destilliert. Man erhält Dien **2-70** (5.83 g, 25.6 mmol, 85%) als schwach gelbliche Flüssigkeit. Es ist unter Schutzgas bei $-28\text{ }^{\circ}\text{C}$ für etwa vier Wochen stabil.

Sdp.: 69–70 $^{\circ}\text{C}$ (2.0 mbar)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.18 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.97 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.69 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3.83 (s, 1H, 4-H^a), 3.91 (s, 1H, 4-H^b), 4.78 (d, $J = 13.2\text{ Hz}$, 1H, 2-H), 6.57 (d, $J = 13.2\text{ Hz}$, 1H, 1-H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -4.6 (Si(CH₃)₂), 18.3 (C(CH₃)₃), 25.9 (C(CH₃)₃), 40.6 (N(CH₃)₂), 85.9 (C-4), 95.9 (C-2), 141.0 (C-1), 156.5 (C-3).

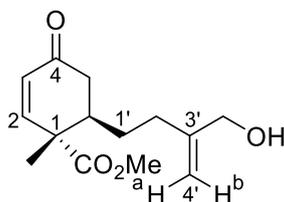
2-Phosphonopropionsäuremethylester (4-25)^[109]

Der Ester **4-24** (8.35 g, 50 mmol, 1 äq) und Triethylphosphit (**4-23**) (8.6 mL, 50 mmol, 1 äq) werden unter Rückfluss über Nacht erhitzt. Aus der anschließend erhaltenen, farblosen Reaktionsmischung werden Bromethan und verbliebener Ester **4-24** unter Vakuum abdestilliert. Das Phosphonat **4-25** (8.82 g, 39.4 mmol, 79%) verbleibt als farblose Flüssigkeit im Destillationsrückstand.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.29 (t, $J = 6.9\text{ Hz}$, 6H, P(OCH₂CH₃)₂), 1.40 (dd, $J = 17.9, 7.3\text{ Hz}$, 3H, 3-H), 3.00 (dq, $J = 23.5, 7.3\text{ Hz}$, 1H, 2-H), 3.71 (s, 3H, CO₂CH₃), 4.11 (dq, $J = 13.9, 6.9\text{ Hz}$, 4H, P(OCH₂CH₃)₂);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 11.8 (C-3), 16.4 ($\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 39.2 (d, $J = 133.5$ Hz, C-2), 52.5 (CO_2CH_3), 62.7 ($\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 170.2 (C-1).

6-(3'-(Hydroxymethyl)but-3'-en-1'-yl)-1-methyl-4-oxocyclohex-2-en-1-carbonsäuremethylester (4-35)



Das Rawal-Dien **2-70** (0.83 g, 3.66 mmol, 1.05 äq) wird in abs. Toluol (2 mL) gelöst und mit einer Lösung von Acrylat **4-28** (1.04 g, 3.50 mmol, 1 äq) in abs. Toluol (2 mL) versetzt. Die Mischung wird für 90 Stunden bei 120 °C gerührt. Anschließend wird auf RT abgekühlt und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Das Diels-Alder-Addukt **4-32** wird in THF (15 mL) gelöst und langsam mit 1.2 M HCl (7.5 mL) versetzt. Es wird für 23 Stunden bei RT gerührt. Durch vorsichtige Zugabe einer 10%-igen Na_2CO_3 -Lsg. (25 mL) wird das Reaktionsgemisch neutralisiert. Die wässrige Phase wird mit Et_2O (4 \times 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und schließlich am Vakuum aufkonzentriert. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie (PE/EtOAc 1:1) aufgereinigt, wobei das Cyclohexenon **4-35** (0.27 g, 1.1 mmol, 31%) als gelbliche Flüssigkeit erhalten wird.

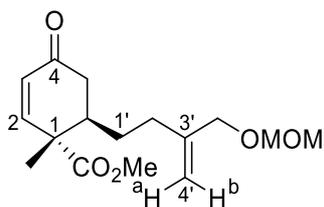
$R_f = 0.29$ (PE/EtOAc 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.29 (s, 3H, 1- CH_3), 1.35 (dt, $J = 9.7, 4.9$ Hz, 1H, 1'-H), 1.61 (dt, $J = 9.4, 5.4$ Hz, 1H, 1'-H), 1.77 (bs, 1H, OH), 1.93–2.00 (m, 1H, 2'-H), 2.12–2.22 (m, 2H, 6-H/2'-H), 2.50–2.61 (m, 2H, 5-H), 3.72 (s, 3H, CO_2CH_3), 4.03 (s, 2H, 3'- CH_2OH), 4.84 (s, 1H, 4'- H^a), 5.03 (s, 1H, 4'- H^b), 5.96 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H, 3-H), 6.75 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H, 2-H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 16.5 (1- CH_3), 28.7 (C-1'), 29.9 (C-2'), 38.6 (C-5), 39.0 (C-6), 48.4 (C-1), 52.6 (CO_2CH_3), 65.6 (3'- CH_2OH), 110.3 (C-4'), 127.9 (C-3), 147.8 (C-3'), 152.4 (C-2), 174.9 (CO_2CH_3), 198.2 (C-4).

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{Na}$: 275.12538, gemessen 275.12557, $\Delta m_{\text{rel}} = 0.69$ ppm.

(1*S*,6*R*)-6-(3'-((Methoxymethoxy)methyl)but-3'-en-1'-yl)-1-methyl-4-oxocyclohex-2-en-1-carbonsäuremethylester (4-34)



Zu einer Lösung von Rawal-Dien **2-70** (250 mg, 1.1 mmol, 1.1 äq) in abs. Toluol (1 mL) tropft man eine Lösung von Acrylat **4-27** (228 mg, 1.0 mmol, 1 äq) in abs. Toluol (1 mL). Das Reaktionsgemisch wird für 7 Tage bei 110 °C gerührt. Anschließend wird auf RT abgekühlt und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt.

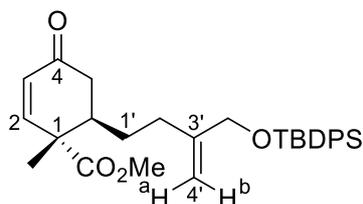
Der Rückstand wird in abs. THF (3 mL) aufgenommen und langsam mit 2 M HCl (1 mL) versetzt. Es wird für 23 Stunden bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Wasser (10 mL) beendet. Die wässrige Phase wird mit Et₂O (4 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und schließlich am Vakuum aufkonzentriert. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie (PE/EtOAc 4:1) aufgereinigt, wobei das Cyclohexenon **4-34** (92 mg, 0.31 mmol, 31%) als gelbliche Flüssigkeit erhalten wird.

R_f = 0.11 (PE/EtOAc 4:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.30 (s, 3H, 1-CH₃), 1.32–1.41 (m, 1H, 1'-H), 1.56–1.65 (m, 1H, 1'-H), 1.94–2.03 (m, 1H, 2'-H), 2.14–2.22 (m, 2H, 5-H/2'-H), 2.52–2.61 (m, 2H, 5-H/6-H), 3.36 (s, 3H, OCH₃), 3.73 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.95 (s, 2H, 3'-CH₂O), 4.60 (s, 2H, OCH₂O), 4.89 (s, 1H, 4'-H^a), 5.04 (s, 1H, 4'-H^b), 5.98 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H, 3-H), 6.76 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H, 2-H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 16.5 (1-CH₃), 28.5 (C-1'), 30.2 (C-2'), 38.7 (C-6), 39.2 (C-5), 48.5 (C-1), 52.6 (CO₂CH₃), 55.3 (OCH₃), 69.9 (3'-CH₂O), 95.7 (OCH₂O), 112.4 (C-4'), 127.9 (C-3), 144.7 (C-3'), 152.3 (C-2), 174.9 (CO₂CH₃), 198.2 (C-4).

(1*S*,6*R*)-6-(3'-(((*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)methyl)but-3'-en-1'-yl)-1-methyl-4-oxocyclohex-2-en-1-carbonsäuremethylester (4-33)



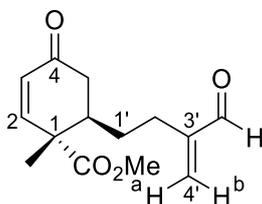
Das Acrylat **4-26** (423 mg, 1 mmol, 1 äq) wird nach oben beschriebener Methode mit dem Rawal-Dien **2-70** (250 mg, 1.1 mmol, 1.1 äq) zum Cyclohexenon **4-33** (159 mg, 0.32 mmol, 32%) umgesetzt.

$R_f = 0.34$ (PE/EtOAc 4:1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.05 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.27 (s, 3H, 1- CH_3), 1.29–1.37 (m, 1H, 1'-H), 1.50–1.58 (m, 1H, 1'-H), 1.87–1.94 (m, 1H, 2'-H), 2.08–2.18 (m, 2H, 5-H/2'-H), 2.48–2.57 (m, 2H, 5-H/6-H), 3.66 (s, 3H, CO_2CH_3), 4.06 (s, 2H, 3'- CH_2O), 4.84 (s, 1H, 4'- H^a), 5.14 (s, 1H, 4'- H^b), 5.97 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H, 3-H), 6.74 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, 2-H), 7.35–7.43 (m, 6H, H_{Ar}), 7.64–7.67 (m, 4H, H_{Ar});

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 16.5 (1- CH_3), 19.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 28.8 (C-1'), 29.7 (C-2'), 38.7 (C-6), 39.3 (C-5), 48.4 (C-1), 52.6 (CO_2CH_3), 66.2 (3'- CH_2O), 109.5 (C-4'), 127.7 (C_{Ar}), 127.9 (C-3), 129.7 (C_{Ar}), 133.5 (C_{Ar}), 135.5 (C_{Ar}), 147.2 (C-3'), 152.4 (C-2), 174.9 (CO_2CH_3), 198.2 (C-4).

6-(3'-Formylbut-3'-en-1'-yl)-1-methyl-4-oxocyclohex-2-en-1-carbonsäuremethylester (4-45)



Zu einer eisgekühlten Lösung von Alkohol **4-35** (0.27 g, 1.1 mmol, 1 äq) in abs. DCM (12 mL) wird portionsweise DMP (1.18 g, 2.8 mmol, 2.6 äq) gegeben. Das Kühlbad wird entfernt und das Reaktionsgemisch für 2.5 Stunden bei RT gerührt. Zum Beenden der Reaktion wird eine Mischung aus 10%-iger $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lsg. und ges. NaHCO_3 -Lsg. (1:1, 40 mL) zugegeben und kräftig gerührt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit DCM (3×40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl -Lsg. (50 mL) gewaschen, über MgSO_4

getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Man erhält den Aldehyd **4-45** (0.25 g, 1.0 mmol, 92%) als gelbliches Öl.

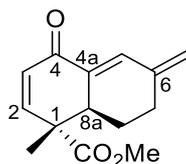
$R_f = 0.37$ (PE/EtOAc 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.28 (s, 3H, 1- CH_3), 1.35 (dt, $J = 9.9, 5.0$ Hz, 1H, 1'-H), 1.53–1.62 (m, 1H, 1'-H), 2.10–2.24 (m, 2H, 6-H/2'-H), 2.34 (ddd, $J = 14.7, 9.9, 4.9$ Hz, 1H, 2'-H), 2.49–2.61 (m, 2H, 5-H), 3.72 (s, 3H, CO_2CH_3), 5.96 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H, 3-H), 6.00 (s, 1H, 4'- H^a), 6.24 (s, 1H, 4- H^b), 6.74 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H, 2-H), 9.50 (s, 1H, CHO);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 16.4 (1- CH_3), 25.5 (C-1'), 28.9 (C-2'), 38.7 (C-5), 39.2 (C-6), 48.4 (C-1), 52.6 (CO_2CH_3), 128.0 (C-3), 134.5 (C-4'), 149.2 (C-3'), 152.2 (C-2), 174.8 (CO_2CH_3), 194.2 (C-4), 197.9 (CHO).

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{Na}$: 273.10973, gemessen 273.10997, $\Delta m_{\text{rel}} = 0.87$ ppm.

1-Methyl-6-methylen-4-oxo-1,4,6,7,8,8a-hexahydronaphthalen-1-carbonsäuremethylester (**4-46a**)



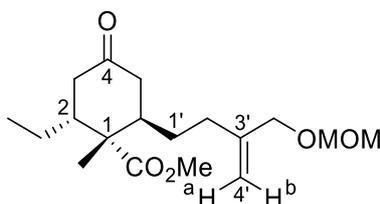
Der Aldehyd **4-45** (15 mg, 0.06 mmol, 1 äq) wird in abs. MeOH (1 mL) gelöst. KOH (4 mg, 0.06 mmol, 1 äq) wird zugegeben und die Reaktionsmischung bei RT für ein Tag gerührt. Durch Zugabe von Wasser (2 mL) wird die Reaktion beendet. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (3 \times 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. (5 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und am Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird mittels präparativer Dünnschichtchromatographie (PE/EtOAc 1:1) aufgereinigt, wobei das Enon **4-46a** (4.4 mg, 0.02 mmol, 31%) als gelbliche Flüssigkeit erhalten wird.

$R_f = 0.69$ (PE/EtOAc 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.21 (s, 3H, 1- CH_3), 1.63–1.67 (m, 1H, 8-H), 1.81–1.88 (m, 1H, 8-H), 2.25–2.35 (m, 1H, 7-H), 2.52 (dt, $J = 15.0, 3.4$ Hz, 1H, 7-H), 3.27–3.31 (m, 1H, 8a-H), 3.77 (CO_2CH_3), 5.21 (s, 1H, 6- CH_2), 5.28 (s, 1H, 6- CH_2), 6.15 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H, 3-H), 6.97 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H, 2-H), 7.35 (s, 1H, 5-H).

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{Na}$: 255.09917, gemessen 255.09923, $\Delta m_{\text{rel}} = 0.25$ ppm.

2-Ethyl-6-(3'-((methoxymethoxy)methyl)but-3'-en-1'-yl)-1-methyl-4-oxocyclohexan-1-carbonsäuremethylester (4-47)



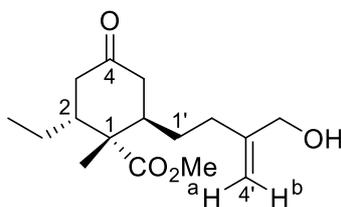
Zu einer Suspension von CuI (42 mg, 0.22 mmol, 1.1 äq) in abs. Et₂O (3 mL) tropft man bei 0 °C EtLi (0.5 M in Benzol/Cyclohexan, 1.0 mL, 0.5 mmol, 2.5 äq). Nachdem das Reaktionsgemisch für 20 Minuten bei dieser Temperatur gerührt wurde, tropft man eine Lösung von Cyclohexanon **4-34** (60 mg, 0.20 mmol, 1 äq) in abs. Et₂O (1 mL) langsam zu. Es wird für 2.5 Stunden bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von ges. NH₄Cl-Lsg. (5 mL) beendet. Die Kupfersalze werden durch Zugabe von konz. NH₃ gelöst. Die wässrige Phase wird mit Et₂O (3 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. (10 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Nach Aufreinigung mittels Flash-Chromatographie (PE/EtOAc 3:1) erhält man das Cyclohexanon **4-47** (20 mg, 0.06 mmol, 31%) als farbloses Öl.

R_f = 0.34 (PE/EtOAc 3:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.85 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, 2-CH₂CH₃), 1.12–1.22 (m, 2H, 2-CH₂CH₃), 1.23–1.26 (m, 1H, 1'-H), 1.32 (s, 3H, 1-CH₃), 1.62–1.69 (m, 1H, 1'-H), 1.74–1.81 (m, 1H, 2-H), 1.94–2.01 (m, 1H, 2'-H), 2.07–2.18 (m, 2H, 5-H/2'-H), 2.36–2.53 (m, 4H, 3-H/5-H/6-H), 3.36 (s, 3H, OCH₃), 3.68 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.97 (s, 2H, 3'-CH₂O), 4.61 (s, 2H, OCH₂O), 4.89 (s, 1H, 4'-H^a), 5.03 (s, 1H, 4'-H^b);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 12.3 (2-CH₂CH₃), 18.5 (1-CH₃), 23.0 (2-CH₂CH₃), 29.6 (C-1'), 30.9 (C-2'), 38.5 (C-6), 40.0 (C-3), 41.9 (C-5), 46.4 (C-2), 49.1 (C-1), 51.7 (CO₂CH₃), 55.3 (OCH₃), 69.9 (3'-CH₂O), 95.6 (OCH₂O), 112.1 (C-4'), 145.1 (C-3'), 176.3 (CO₂CH₃), 210.8 (C-4).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₈H₃₀O₅Na: 349.19854, gemessen 349.19873, Δ*m*_{rel} = 0.53 ppm.

2-Ethyl-6-(3'-(hydroxymethyl)but-3'-en-1'-yl)-1-methyl-4-oxocyclohexan-1-carbonsäuremethylester (4-47a)

Der MOM-Ether **4-47** (33 mg, 0.1 mmol, 1 äq) wird in THF (1.7 mL) gelöst. Zu der Lösung gibt man sukzessive Wasser und 6 M HCl (je 0.85 mL). Es wird über Nacht bei RT gerührt und anschließend mit ges. NaHCO₃-Lsg. (4.5 mL) gequenchet. Die wässrige Phase wird mit Et₂O (4 × 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit Wasser und ges. NaCl-Lsg. (je 10 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und schließlich am Rotationsverdampfer eingengt. Man erhält den Alkohol **4-47a** (29 mg, 0.1 mmol, quant.) als farblose Flüssigkeit.

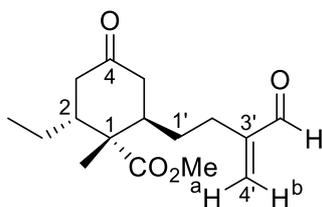
R_f = 0.09 (PE/EtOAc 3:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.84 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, 2-CH₂CH₃), 1.11–1.21 (m, 2H, 2-CH₂CH₃/1'-H), 1.27–1.30 (m, 1H, 2-CH₂CH₃), 1.32 (s, 3H, 1-CH₃), 1.62–1.70 (m, 1H, 1'-H), 1.76–1.83 (m, 1H, 2-H), 1.96–2.02 (m, 1H, 2'-H), 2.06–2.10 (m, 1H, 5-H), 2.12–2.18 (m, 1H, 2'-H), 2.37–2.53 (m, 4H, 3-H/5-H/6-H), 3.68 (s, 3H, CO₂CH₃), 4.05 (s, 2H, CH₂OH), 4.85 (s, 1H, 4'-H^a), 5.02 (s, 1H, 4'-H^b);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 12.2 (2-CH₂CH₃), 18.4 (1-CH₃), 23.0 (2-CH₂CH₃), 29.7 (C-1'), 30.7 (C-2'), 38.2 (C-6), 40.0 (C-3), 41.9 (C-5), 46.5 (C-2), 49.1 (C-1), 51.8 (CO₂CH₃), 65.7 (CH₂OH), 110.3 (C-4'), 148.2 (C-3'), 176.4 (CO₂CH₃), 210.9 (C-4).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₆H₂₆O₄Na: 305.17233, gemessen 305.17231, Δm_{rel} = 0.07 ppm.

2-Ethyl-6-(3'-formylbut-3'-en-1'-yl)-1-methyl-4-oxocyclohexan-1-carbonsäuremethylester (4-48)



Zu einer Lösung von Alkohol **4-47a** (29 mg, 0.1 mmol, 1 äq) in abs. DCM (2 mL) wird unter Eiskühlung portionsweise DMP (127 mg, 0.3 mmol, 3 äq) gegeben. Dann wird das Kühlbad entfernt und das Reaktionsgemisch für 2.5 Stunden bei RT gerührt. Zum Beenden der Reaktion wird eine Mischung aus 10%-iger Na₂S₂O₃-Lsg. und ges. NaHCO₃-Lsg. (1:1, 8 mL) zugegeben und kräftig gerührt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit DCM (3 × 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. (10 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und am Vakuum aufkonzentriert. Man erhält den Aldehyd **4-48** (28 mg, 0.1 mmol, quant.) als schwach gelbliche Flüssigkeit.

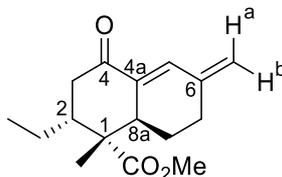
R_f = 0.26 (PE/EtOAc 3:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.84 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, 2-CH₂CH₃), 1.08–1.20 (m, 3H, 2-CH₂CH₃/1'-H), 1.30 (s, 3H, 1-CH₃), 1.58–1.66 (m, 1H, 1'-H), 1.75–1.81 (m, 1H, 2-H), 2.05–2.17 (m, 2H, 5-H/2'-H), 2.29–2.53 (m, 5H, 3-H/5-H/6-H/2'-H), 3.68 (s, 3H, CO₂CH₃), 5.99 (s, 1H, 4'-H^a), 6.26 (s, 1H, 4'-H^b), 9.51 (s, 1H, CHO);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 12.2 (2-CH₂CH₃), 18.3 (1-CH₃), 22.9 (2-CH₂CH₃), 25.9 (C-1'), 29.7 (C-2'), 38.4 (C-6), 39.9 (C-3), 41.9 (C-5), 46.5 (C-2), 49.0 (C-1), 51.8 (CO₂CH₃), 134.4 (C-4'), 149.5 (C-3'), 176.2 (CO₂CH₃), 194.4 (CHO), 210.6 (C-4).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₆H₂₄O₄Na: 303.15668, gemessen 303.15671, Δm_{rel} = 0.09 ppm.

2-Ethyl-1-methyl-6-methylen-4-oxo-1,2,3,4,6,7,8,8a-octahydronaphthalen-1-carbonsäuremethylester (4-49a)



Zu einer Lösung von Aldehyd **4-48** (28 mg, 0.10 mmol, 1 äq) in abs. THF (1 mL) gibt man TBD (1.4 mg, 0.01 mmol, 0.1 äq) und rührt bei RT. Nach drei Stunden wird nochmals TBD (4.5 mg, 0.03 mmol, 0.3 äq) zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von ges. NH_4Cl -Lsg. (2 mL) beendet. Die abgetrennte wässrige Phase wird mit Et_2O (3×3 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und am Vakuum eingengt. Nach Aufreinigung mittels Flash-Chromatographie (PE/EtOAc 3:1) erhält man das Enon **4-49a** (6 mg, 0.023 mmol, 23%) als farblose Flüssigkeit.

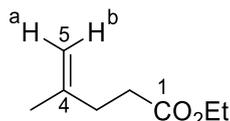
$R_f = 0.50$ (PE/EtOAc 3:1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.89 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, 2- CH_2CH_3), 1.18–1.21 (m, 1H, 2- CH_2CH_3), 1.22 (s, 3H, 1- CH_3), 1.33–1.40 (m, 2H, 2- CH_2CH_3 /8-H), 1.93 (tt, $J = 5.4, 2.7$ Hz, 1H, 2-H), 2.01–2.05 (m, 1H, 8-H), 2.35–2.42 (m, 1H, 7-H), 2.51 (dt, $J = 15.4, 3.3$ Hz, 1H, 7-H), 2.53–2.58 (m, 2H, 3-H), 3.11–3.17 (m, 1H, 8a-H), 3.72 (s, 3H, CO_2CH_3), 5.20 (s, 1H, 6- CH^b), 5.26 (s, 1H, 6- CH^a), 7.18 (s, 1H, 5-H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 12.3 (2- CH_2CH_3), 19.3 (1- CH_3), 23.4 (2- CH_2CH_3), 25.4 (C-8), 29.9 (C-7), 37.8 (C-3), 37.9 (C-8a), 44.4 (C-2), 47.8 (C-1), 51.9 (CO_2CH_3), 120.5 (6- CH_2), 135.3 (C-4a), 137.8 (C-5), 142.5 (C-6), 176.3 (CO_2CH_3), 198.8 (C-4).

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{Na}$: 285.14612, gemessen 285.14615, $\Delta m_{\text{rel}} = 0.13$ ppm.

4-Methylpent-4-ensäureethylester (4-42)^[110]



Eine Lösung von MTPB (3.57 g, 10 mmol, 2 äq) in abs. Benzol wird bei RT mit KO^tBu (0.84 g, 7.5 mmol, 1.5 äq) versetzt und anschließend bei 80 °C gerührt. Zu dem gelben Gemisch wird eine Lösung aus Lävulinsäureethylester (**4-41**) (0.71 mL, 5 mmol, 1 äq) in abs. Benzol (20 mL)

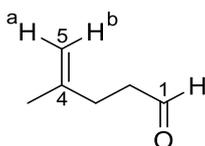
zutropft und für weitere 20 Minuten bei 80 °C gerührt. Nachdem auf RT abgekühlt wurde, verdünnt man mit Hexan. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert und das Filtrat vorsichtig eingengt. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie (PE/Et₂O 1:1) aufgereinigt, wobei das Alken **4-42** (0.61 g, 4.3 mmol, 85%) als farblose Flüssigkeit erhalten wird.

R_f = 0.42 (PE/EtOAc 6:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.73 (s, 3H, 4-CH₃), 2.29–2.35 (m, 2H, 3-H), 2.41–2.46 (m, 2H, 2-H), 4.12 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂CH₃), 4.68 (s, 1H, 5-H^b), 4.73 (s, 1H, 5-H^a);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 14.2 (CH₂CH₃), 22.5 (4-CH₃), 32.6 (C-3), 32.7 (C-2), 60.3 (CH₂CH₃), 110.3 (C-5), 144.1 (C-4), 173.3 (C-1).

4-Methylpent-4-enal (**4-43**)^[110]

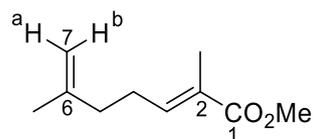


Zu einer Lösung aus Ester **4-42** (1.1 g, 7.7 mmol, 1 äq) in abs. DCM (30 mL) tropft man bei –78 °C DIBAL-H (1 M in Hexan, 9.7 mL, 9.7 mmol, 1.25 äq) über 20 Minuten zu. Es wird für vier Stunden bei –78 °C gerührt, bevor die Reaktion durch Zugabe von MeOH (5 mL) beendet wird. Das Kühlbad wird entfernt, die Reaktionslösung noch kalt auf eine ges. Rochelle-Salzlsg. (25 mL) geschüttet und bis zur Phasentrennung kräftig bei RT gerührt. Die wässrige Phase wird abgetrennt, mit DCM (3 × 20 mL) extrahiert und die gesammelten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lsg. (30 mL) gewaschen. Es wird über MgSO₄ getrocknet, filtriert und schließlich am Vakuum aufkonzentriert. Man erhält Aldehyd **4-43** (0.76 g, 7.7 mmol, quant.) als farblose Flüssigkeit.

R_f = 0.29 (PE/EtOAc 4:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.72 (s, 3H, 4-CH₃), 2.32 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, 2-H), 2.55 (dt, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 2H, 3-H), 4.66 (s, 1H, 5-H^b), 4.74 (s, 1H, 5-H^a), 9.75 (s, 1H, 1-H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 22.5 (4-CH₃), 29.8 (C-3), 41.7 (C-2), 110.6 (C-5), 143.7 (C-4), 202.1 (C-1).

(E)-2,6-Dimethylhepta-2,6-diensäuremethylester (4-37)

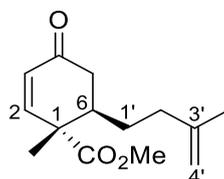
Zu einer Lösung von Phosphonat **4-25** (2.15 g, 9.6 mmol, 1.2 äq) in abs. DME (15 mL) tropft man bei 0 °C *n*BuLi (2.5 M in Hexan, 3.5 mL, 8.8 mmol, 1.1 äq). Das Kühlbad wird entfernt und eine Lösung von Aldehyd **4-43** (0.76 g, 7.7 mmol, 1 äq) in abs. DME (5 mL) wird bei RT zugetropft. Die schwach gelblich gefärbte Reaktionslösung wird eine Stunde gerührt, bevor mit Wasser (15 mL) die Reaktion beendet wird. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit EtOAc (3 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. (15 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Aufreinigung mittels Flash-Chromatographie (PE/EtOAc 4:1) erhält man das Acrylat **4-37** (0.63 g, 3.8 mmol, 49%) als farblose Flüssigkeit.

R_f = 0.41 (PE/EtOAc 4:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.72 (s, 3H, 6-CH₃), 1.83 (s, 3H, 2-CH₃), 2.12 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, 5-H), 2.30 (dt, *J* = 7.7, 7.3 Hz, 2H, 4-H), 3.71 (s, 3H, CO₂CH₃), 4.68 (s, 1H, 7-H^b), 4.73 (s, 1H, 7-H^a), 6.73 (qt, *J* = 7.2, 1.4 Hz, 1H, 3-H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 12.4 (2-CH₃), 22.4 (6-CH₃), 26.8 (C-4), 36.1 (C-5), 51.6 (CO₂CH₃), 110.5 (C-7), 127.7 (C-2), 141.9 (C-3), 144.6 (C-6), 168.6 (C-1).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₀H₁₆O₂Na: 191.10425, gemessen 191.10433, Δ*m*_{rel} = 0.41 ppm.

1-Methyl-6-(3'-methylbut-3'-en-1'-yl)-4-oxocyclohex-2-en-1-carbonsäuremethylester (4-36)

Zu einer Lösung von Acrylat **4-37** (1.00 g, 6 mmol, 2 äq) in abs. Toluol (6 mL) tropft man Rawal-Dien **2-70** (0.80 mL, 3 mmol, 1 äq). Das Reaktionsgemisch wird für 6 Tage bei 100 °C gerührt. Anschließend wird auf RT abgekühlt und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Der Rückstand wird in THF (6 mL) aufgenommen und langsam mit 1.2 M HCl (5 mL) versetzt. Es wird für 23 Stunden bei RT gerührt. Anschließend gibt man Wasser (10 mL) dazu und neutralisiert mit 10%iger Na₂CO₃-Lsg. (5 mL). Die wässrige Phase wird mit Et₂O (4 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und schließlich am Vakuum eingeeengt. Nach Aufreinigung mittels Flash-Chromatographie (PE/EtOAc 3:1) erhält man das Cyclohexenon **4-36** (0.39 g, 1.67 mmol, 56%) als schwach gelbliche Flüssigkeit.

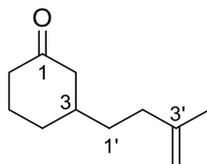
R_f = 0.40 (PE/EtOAc 3:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.23–1.35 (m, 1H, 1'-H), 1.30 (s, 3H, 1-CH₃), 1.53–1.61 (m, 1H, 1'-H), 1.66 (s, 3H, 3'-CH₃), 1.88–1.99 (m, 1H, 2'-H), 2.03–2.09 (m, 1H, 2'-H), 2.12–2.20 (m, 1H, 5-H), 2.48–2.60 (m, 2H, 5-H/6-H), 3.73 (s, 3H, CO₂CH₃), 4.65 (s, 1H, 4'-H), 4.71 (s, 1H, 4'-H), 5.95–6.01 (m, 1H, 3-H), 6.73–6.80 (m, 1H, 2-H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 16.4 (1-CH₃), 22.0 (3'-CH₃), 28.4 (C-1'), 34.7 (C-2'), 38.7 (C-5), 39.0 (C-6), 48.5 (C-1), 52.6 (CO₂CH₃), 110.8 (C-4'), 127.9 (C-3), 144.6 (C-3'), 152.4 (C-2), 175.0 (CO₂CH₃), 198.3 (C-4).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₄H₂₀O₃Na: 259.13047, gemessen 259.13073, Δm_{rel} = 1.04 ppm.

3-(3'-Methylbut-3'-en-1'-yl)cyclohexan-1-on (4-38)



Zu einer Lösung von 4-Brom-2-methylbuten (1.49 g, 10 mmol, 2.5 äq) in abs. Et₂O (20 mL) wird bei –90 °C *t*BuLi (1.7 M in Pentan, 11.8 mL, 20 mmol, 5 äq) getropft. Nachdem für eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt wurde, gibt man CuCN (0.45 g, 5 mmol, 1.25 äq) dazu und lässt das gelbliche Reaktionsgemisch langsam auf –30 °C erwärmen. Nach erneutem Abkühlen auf –80 °C wird eine Lösung von Cyclohexenon (0.39 mL, 4 mmol, 1 äq) in abs. Et₂O (3 mL) zugetropft. Man rührt für weitere zwei Stunden bei dieser Temperatur, bevor man das Gemisch auf –30 °C erwärmen lässt. Durch Zugabe einer Mischung aus 10% NH₄OH/ ges. NH₄Cl-Lsg. (1:1, 3 mL) wird die Reaktion beendet. Man verdünnt bei RT mit Et₂O (100 mL) und wäscht nacheinander die organische Phase mit Wasser und ges. NaCl-Lsg. (je 30 mL). Diese wird über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und am Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird

mittels Flash-Chromatographie (PE/EtOAc 6:1) aufgereinigt, wobei das Cyclohexanon **4-38** (0.53 g, 3.2 mmol, 80%) als farblose Flüssigkeit entsteht.

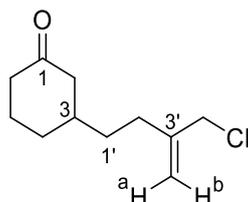
$R_f = 0.34$ (PE/EtOAc 6:1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.30–1.35 (m, 1H, 1'-H), 1.46 (tt, $J = 13.7, 6.5$ Hz, 2H, 2'-H), 1.64 (tt, $J = 12.5, 3.9$ Hz, 1H, 5-H), 1.69 (s, 3H, 3'-CH₃), 1.71–1.80 (m, 1H, 3-H), 1.87–1.94 (m, 1H, 1'-H), 1.97–2.04 (m, 4H, 2-H/4-H/5-H), 2.20–2.28 (m, 1H, 6-H), 2.31–2.37 (m, 1H, 6-H), 2.39–2.45 (m, 1H, 2-H), 4.65 (s, 1H, 4'-H), 4.69 (s, 1H, 4'-H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 22.3 (3'-CH₃), 25.2 (C-5), 31.2 (C-1'), 34.4 (C-2'), 34.8 (C-4), 38.6 (C-3), 41.5 (C-6), 48.1 (C-2), 110.1 (C-4'), 145.4 (C-3'), 211.8 (C-1).

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{ONa}$: 189.12499, gemessen 189.12516, $\Delta m_{\text{rel}} = 0.94$ ppm.

3-(3'-(Chloromethyl)but-3'-en-1'-yl)cyclohexan-1-on (**4-40**)



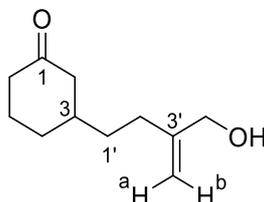
Zunächst wird das Vilsmeier-Reagenz hergestellt, indem man bei -10 °C POCl_3 (0.18 mL, 2 mmol, 4 äq) zu einer Lösung von *N*-Methylpyrrolidon (0.19 mL, 2 mmol, 4 äq) in abs. DCM (2.5 mL) tropft. Das Cyclohexanon **4-38** (83 mg, 0.5 mmol, 1 äq) wird separat in H_2O_2 (30%, 3.3 mL) gelöst. Unter starkem Rühren wird bei -15 °C das Vilsmeier-Reagenz zugetropft. Man entfernt das Kühlbad und rührt für zwei Stunden bei RT. Anschließend wird über Celite filtriert. Die wässrige Phase wird mit DCM (2 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden sukzessive mit Wasser, 3%-iger NaHSO_3 -Lsg. und ges. NaCl -Lsg. (je 3 mL) gewaschen. Es wird über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Aufreinigung mittels Flash-Chromatographie (PE/EtOAc 6:1) erhält man das Allylchlorid **4-40** (42 mg, 0.2 mmol, 42%) als farblose Flüssigkeit.

$R_f = 0.29$ (PE/EtOAc 6:1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.33–1.38 (m, 1H, 1'-H), 1.41–1.50 (m, 2H, 2'-H), 1.64 (tt, $J = 12.4, 3.8$ Hz, 1H, 5-H), 1.73 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H, 3-H), 1.88–1.95 (m, 1H, 1'-H), 1.99–2.08 (m, 3H, 4-H/5-H), 2.19 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H, 6-H), 2.23–2.29 (m, 1H, 6-H), 2.33–2.38 (m, 1H, 2-H), 2.42–2.47 (m, 1H, 2-H), 4.02 (s, 2H, 3'-CH₂), 4.94 (s, 1H, 4'-H^a), 5.12 (s, 1H, 4'-H^b);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 25.1 (C-5), 30.1 (C-1'), 31.1 (C-2'), 34.1 (C-4), 38.6 (C-3), 41.4 (C-6), 48.0 (C-2), 48.2 (3'- CH_2), 114.6 (C-4'), 144.7 (C-3'), 211.5 (C-1).

3-(3'-(Hydroxymethyl)but-3'-en-1'-yl)cyclohexan-1-on (4-39)



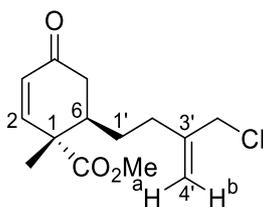
Das Allylchlorid **4-40** (42 mg, 0.21 mmol, 1 äq) wird in abs. Aceton (2 mL) gelöst und mit KI (66 mg, 0.4 mmol, 1.9 äq) versetzt. Man rührt über Nacht bei RT und entfernt dann das Lösemittel am Rotationsverdampfer. Der Rückstand wird in DCM (5 mL) aufgenommen, filtriert und wieder eingeeengt. Das entstandene gelbe Öl wird in einer Mischung aus DMSO und Wasser (1:2, 3 mL) gelöst. Nach Zugabe von Cu_2O (53 mg, 0.37 mmol, 1.8 äq) wird das Gemisch bei 50 °C für sieben Stunden gerührt. Anschließend lässt man das Reaktionsgemisch auf RT abkühlen und filtriert dieses. Die abgetrennte wässrige Phase wird mit Et_2O (3×5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und ges. NaCl-Lsg. (je 2×4 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und am Vakuum eingeeengt. Man erhält den Allylalkohol **4-39** (28 mg, 0.15 mmol, 73%) als farbloses Öl.

R_f = 0.26 (PE/EtOAc 2:1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.29–1.35 (m, 1H, 1'-H), 1.40–1.51 (m, 2H, 2'-H), 1.59–1.62 (m, 1H, 5-H), 1.74–1.79 (m, 1H, 3-H), 1.87–1.92 (m, 1H, 1'-H), 1.99–2.07 (m, 4H, 4-H/5-H/OH), 2.21–2.26 (m, 2H, 6-H), 2.29–2.35 (m, 1H, 2-H), 2.38–2.43 (m, 1H, 2-H), 4.02 (s, 2H, 3'- CH_2), 4.82 (s, 1H, 4'- H^b), 4.99 (s, 1H, 4'- H^a);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 25.1 (C-5), 29.9 (C-1'), 31.1 (C-2'), 34.4 (C-4), 38.6 (C-3), 41.4 (C-6), 47.9 (C-2), 65.6 (3'- CH_2), 109.4 (C-4'), 148.6 (C-3'), 211.8 (C-1).

6-(3'-(Chloromethyl)but-3'-en-1'-yl)-1-methyl-4-oxocyclohex-2-en-1-carbonsäuremethylester (4-44)



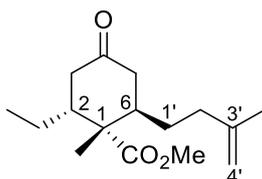
Man löst das Cyclohexenon **4-36** (24 mg, 0.1 mmol, 1 äq) in einer Mischung aus DCM und Wasser (1:1, 1 mL). Unter kräftigem Rühren wird zunächst $\text{CeCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (75 mg, 0.2 mmol, 2 äq) zugegeben und anschließend NaClO (0.13 mL, 0.2 mmol, 2 äq) zugetropft. Man rührt für eine Stunde bei RT. Mit einer ges. Na_2SO_3 -Lsg. (2 mL) wird die Reaktion beendet. Die abgetrennte wässrige Phase wird mit DCM (3×2 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer aufkonzentriert. Nach Aufreinigung mittels Flash-Chromatographie (PE/EtOAc 3:1) erhält man das Allylchlorid **4-44** (8 mg, 0.03 mmol, 30%) als schwach gelbliche Flüssigkeit.

$R_f = 0.23$ (PE/EtOAc 3:1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.31 (s, 3H, 1- CH_3), 1.60–1.66 (m, 1H, 1'-H), 1.67–1.73 (m, 1H, 1'-H), 2.07–2.35 (m, 3H, 6-H/2'-H), 2.50–2.62 (m, 2H, 5-H), 3.74 (s, 3H, CO_2CH_3), 4.01 (s, 2H, 3'- CH_2Cl), 4.94 (s, 1H, 4'- H^a), 5.13 (s, 1H, 4'- H^b), 5.99 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H, 3-H), 6.77 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H, 2-H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 22.0 (1- CH_3), 28.4 (C-1'), 34.6 (C-2'), 38.6 (C-6), 39.0 (C-5), 47.9 (3'- CH_2Cl), 48.4 (C-1), 52.7 (CO_2CH_3), 115.1 (C-4'), 128.0 (C-3), 144.1 (C-2), 152.3 (C-3'), 174.8 (CO_2CH_3), 198.0 (C-4).

(1R,2R,6R)-2-Ethyl-1-methyl-6-(3'-methylbut-3'-en-1'-yl)-4-oxocyclohexan-1-carbonsäuremethylester (4-54)



Zu einer Suspension von CuI (21 mg, 0.11 mmol, 1.1 äq) in abs. Et_2O (1 mL) tropft man bei -5 °C EtLi (0.5 M in Benzol/Cyclohexan, 0.5 mL, 0.25 mmol, 2.5 äq). Nachdem das Reaktionsgemisch für 20 Minuten bei dieser Temperatur gerührt wurde, tropft man eine Lösung

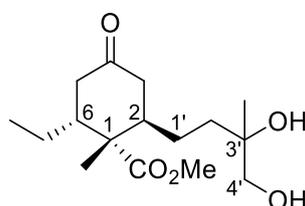
von Cyclohexanon **4-36** (23 mg, 0.10 mmol, 1 äq) in abs. Et₂O (0.4 mL) langsam zu. Es wird für 3.5 Stunden bei -5 °C gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von ges. NH₄Cl-Lsg. (2 mL) beendet. Die Kupfersalze werden durch Zugabe von konz. NH₃ (2 mL) gelöst. Die wässrige Phase wird mit Et₂O (3 × 3 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Man erhält das Cyclohexanon **4-54** (19 mg, 0.07 mmol, 71%) als schwach gelbliche Flüssigkeit.

$R_f = 0.52$ (PE/EtOAc 3:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.85 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, 2-CH₂CH₃), 1.14–1.21 (m, 2H, 2-CH₂CH₃/1'-H), 1.29–1.36 (m, 1H, CH₂CH₃), 1.31 (s, 3H, 1-CH₃), 1.63 (s, 1H, 1'-H), 1.66 (s, 3H, 3'-CH₃), 1.73–1.79 (m, 1H, 2-H), 1.90–1.97 (m, 1H, 2'-H), 2.01–2.09 (m, 2H, 5-H/2'-H), 2.34–2.52 (m, 4H, 3-H/5-H/6-H), 3.68 (s, 3H, CO₂CH₃), 4.65 (s, 1H, 4'-H), 4.69 (s, 1H, 4'-H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 12.3 (2-CH₂CH₃), 18.5 (1-CH₃), 22.2 (3'-CH₃), 23.0 (2-CH₂CH₃), 29.5 (C-1'), 35.4 (C-2'), 38.5 (C-6), 40.1 (C-3), 41.9 (C-5), 46.3 (C-2), 49.1 (C-1), 51.7 (CO₂CH₃), 110.4 (C-4'), 145.1 (C-3'), 176.4 (CO₂CH₃), 211.0 (C-4).

(1R,2R,6R)-2-(3',4'-Dihydroxy-3'-methylbutyl)-6-ethyl-1-methyl-4-oxocyclohexan-1-carbonsäuremethylester (4-53)



Das Alken **4-54** (170 mg, 0.64 mmol, 1 äq) wird in einer Mischung aus *t*BuOH und Wasser (1:1, 10 mL) gelöst und bei 0 °C nacheinander mit K₃Fe(CN)₆ (630 mg, 1.92 mmol, 3 äq), K₂CO₃ (264 mg, 1.92 mmol, 3 äq) und K₂OsO₄(OH₂)₂ (12 mg, 0.03 mmol, 0.05 äq) versetzt. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wird mit Wasser und Et₂O (je 10 mL) verdünnt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (3 × 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. (20 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und am Vakuum aufkonzentriert. Man erhält das Diol **4-53** (186 mg, 0.62 mmol, 97%) als schwach gelbliche Flüssigkeit.

$R_f = 0.26$ (PE/EtOAc 1:5)

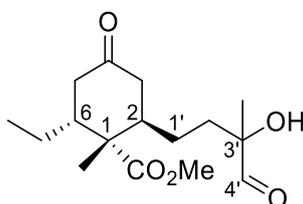
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.84 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, 6-CH₂CH₃), 1.11 (s, 3H, 3'-CH₃), 1.14–1.18 (m, 1H, 6-CH₂CH₃), 1.27–1.31 (m, 1H, 6-CH₂CH₃), 1.32 (s, 3H, 1-CH₃),

1.42–1.52 (m, 2H, 2'-H), 1.54–1.62 (m, 2H, 1'-H), 1.76–1.83 (m, 1H, 6-H), 2.03–2.11 (m, 1H, 3-H), 2.28–2.34 (m, 1H, 2-H), 2.39–2.52 (m, 4H, 3-H/5-H/OH), 3.34–3.43 (m, 2H, 4'-H), 3.68 (s, 3H, CO₂CH₃);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 12.2 (6-CH₂CH₃), 18.4 (1-CH₃), 23.0 (6-CH₂CH₃), 23.1 (3'-CH₃), 25.6 (C-1'), 36.1 (C-2'), 39.7 (C-2), 40.0 (C-5), 42.3 (C-3), 46.4 (C-6), 49.2 (C-1), 51.8 (CO₂CH₃), 69.6 (C-4'), 72.6 (C-3'), 176.6 (CO₂CH₃), 211.0 (C-4).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₆H₂₈O₅Na: 323.18289, gemessen 323.18284, Δm_{rel} = 0.17 ppm.

(1*R*,2*R*,6*R*)-2-Ethyl-6-(3'-hydroxy-3'-methyl-4'-oxobutyl)-1-methyl-4-oxocyclohexan-1-carbonsäuremethylester (4-52)



Zu einer Lösung von Diol **4-53** (24 mg, 0.08 mmol, 1 äq) in abs. DCM (2mL) tropft man abs. DMSO (0.06 mL, 0.84 mmol, 10.5 äq) und DIPEA (0.07 mL, 0.42 mmol, 5.2 äq). Die Reaktionslösung wird auf 0 °C gekühlt und mit dem Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex (39 mg, 0.25 mmol, 3.1 äq) versetzt. Nachdem für zwei Stunden bei 0 °C gerührt wurde, schüttet man die Reaktionslösung in 1 M HCl (2 mL). Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit DCM (3 × 2 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden sukzessive mit ges. NaHCO₃-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. (je 2 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (PE/EtOAc 1:1) aufgereinigt, wobei der Aldehyd **4-52** (13 mg, 0.04 mmol, 55%) als schwach gelbliche Flüssigkeit erhalten wird.

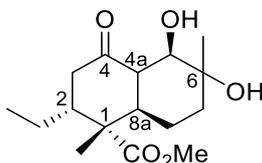
R_f = 0.31 (PE/EtOAc 1:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.84 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, 6-CH₂CH₃), 0.87–0.90 (m, 1H, 1'-H), 1.07–1.19 (m, 1H, 6-CH₂CH₃), 1.22–1.24 (m, 1H, 6-CH₂CH₃), 1.27 (s, 3H, 3'-CH₃), 1.29 (s, 3H, 1-CH₃), 1.54–1.65 (m, 2H, 1'-H/2'-H), 1.69–1.75 (m, 1H, 2'-H), 1.78–1.84 (m, 1H, 6-H), 2.04–2.06 (m, 1H, 3-H), 2.29–2.37 (m, 1H, 2-H), 2.38–2.44 (m, 2H, 3-H/5-H), 2.46–2.52 (m, 1H, 5-H), 3.69 (s, 3H, CO₂CH₃), 9.47 (s, 1H, 4'-H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 12.2 (6- CH_2CH_3), 18.2 (1- CH_3), 22.6 (3'- CH_3), 23.0 (6- CH_2CH_3), 25.4 (C-1'), 34.6 (C-2'), 39.3 (C-5), 40.0 (C-2), 42.2 (C-3), 46.4 (C-6), 49.2 (C-1), 51.9 (CO_2CH_3), 77.7 (C-3'), 176.3 (CO_2CH_3), 203.7 (C-4'), 210.3 (C-4).

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{Na}$: 321.16724, gemessen 321.16691, $\Delta m_{\text{rel}} = 1.04$ ppm; $[\text{M}+\text{CH}_3\text{OH}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{O}_6\text{Na}$: 353.19346, gemessen 353.19317, $\Delta m_{\text{rel}} = 0.82$ ppm

(1*R*,2*R*,5*R*,8*aR*)-2-Ethyl-5,6-dihydroxy-1,6-dimethyl-4-oxodecahydronaphthalen-1-carbonsäuremethylester (4-51)



Zu einer Lösung von Aldehyd **4-52** (13 mg, 0.04 mmol, 1 äq) in abs. THF (0.5 mL) gibt man TBD (0.56 mg, 0.004 mmol, 0.1 äq) und rührt für eineinhalb Stunden bei RT. Die Reaktion wird durch Zugabe von ges. NH_4Cl -Lsg. (1 mL) beendet. Die abgetrennte wässrige Phase wird mit Et_2O (3×2 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und am Vakuum eingeeengt. Nach Aufreinigung mittels Flash-Chromatographie (PE/EtOAc 1:1) erhält man das Hydroxyketon **4-51** (6 mg, 0.02 mmol, 33%*) als farblose Flüssigkeit.

*Durch Verunreinigung von EtOAc beträgt die tatsächliche Menge an Hydroxyketon 3.9 mg (0.013 mmol).

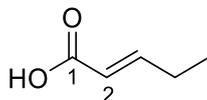
$R_f = 0.37$ (PE/EtOAc 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.86 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, 2- CH_2CH_3), 1.27–1.31 (m, 4H, 1- CH_3 /2- CH_2CH_3), 1.46 (d, $J = 5.7$ Hz, 3H, 6- CH_3), 1.58–1.65 (m, 2H, 2- CH_2CH_3 /8-H), 1.77–1.84 (m, 1H, 7-H), 1.88–1.99 (m, 2H, 2-H/7-H), 2.19–2.24 (m, 1H, 8-H), 2.36–2.41 (m, 1H, 8a-H), 2.44–2.50 (m, 1H, 3-H), 2.59–2.66 (m, 1H, 3-H), 2.68–2.71 (m, 1H, 4a-H), 3.68 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.70–3.73 (m, 1H, 5-H).

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{Na}$: 321.16724, gemessen 321.16742, $\Delta m_{\text{rel}} = 0.55$ ppm.

6.2.2 Synthesen der Verbindungen aus Kapitel 4.2

trans-2-Pentensäure (**4-64**)^[111]



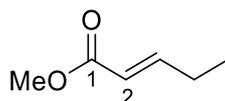
Zu einer Lösung aus Pyridin (50 mL, 620 mmol, 2.5 äq) und Piperidin (2 mL, 20 mmol, kat.) gibt man Malonsäure (**4-63**) (26 g, 250 mmol, 1 äq). Nach Abklingen der schwach exothermen Reaktion wird Propionaldehyd (**4-62**) (22.7 mL, 316 mmol, 1.25 äq) langsam zugetropft. Es wird bei 50 °C über Nacht gerührt. Nach dem Abkühlen wird vorsichtig mit eiskalter konz. Salzsäure (50 mL) angesäuert. Die wässrige Phase wird mit Et₂O (4 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Man erhält die *trans*-2-Pentensäure (**4-64**) (25.0 g, 250 mmol, quant.) als farblose Flüssigkeit.

R_f = 0.51 (PE/EtOAc 4:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.07 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, 5-H), 2.25 (dq, *J* = 14.9, 6.4 Hz, 2H, 4-H), 5.81 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, 2-H), 7.13 (td, *J* = 15.7, 6.4 Hz, 1H, 3-H), 10.49 (bs, 1H, CO₂H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 12.0 (C-5), 25.4 (C-4), 119.8 (C-2), 153.6 (C-3), 172.3 (CO₂H).

trans-2-Pentensäuremethylester (**4-59**)^[91]



Zu einer Lösung von *trans*-2-Pentensäure (**4-64**) (25.0 g, 0.25 mol, 1 äq) in MeOH (100 mL, 2.5 mol, 10 äq) wird konz. Schwefelsäure (4 mL) zugetropft und über Nacht unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf RT wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand vorsichtig mit ges. NaHCO₃-Lsg. versetzt. Die wässrige Phase wird mit Et₂O (4 × 25 mL) extrahiert. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt destillativ gereinigt. Man erhält den *trans*-2-Pentensäuremethylester (**4-59**) (16.7 g, 0.145 mol, 58%) als schwach gelbliche Flüssigkeit.

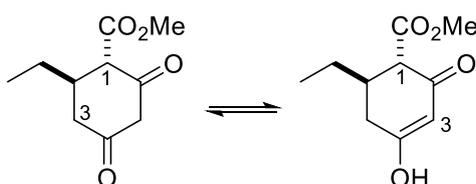
Sdp.: 60 °C (20 mbar) **R_f** = 0.57 (PE/EtOAc 4:1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.05 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, 5-H), 2.21 (dq, $J = 15.0, 6.4$ Hz, 2H, 4-H), 3.71 (s, 3H, CO_2CH_3), 5.80 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, 2-H), 7.01 (td, $J = 15.7, 6.4$ Hz, 1H, 3-H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 12.1 (C-5), 25.3 (C-4), 51.3 (CO_2CH_3), 120.0 (C-2), 151.0 (C-3), 167.3 (C-1).

2-Ethyl-4,6-dioxocyclohexan-1-carbonsäuremethylester (4-65) bzw.

6-Ethyl-4-hydroxy-2-oxocyclohex-3-en-1-carbonsäuremethylester (4-66)^[67]



Zunächst wird eine NaOMe-Lösung hergestellt, indem Natrium (0.87 g, 38 mmol, 1 äq) in abs. MeOH (10 mL) gelöst wird. Unter Eiskühlung wird dann Methylacetoacetat (**4-60**) (4.1 mL, 38 mmol, 1 äq) zügig zugetropft und die Mischung für 15 Minuten gerührt. Anschließend wird *trans*-2-Pentensäuremethylester (**4-59**) zugetropft und das Eisbad entfernt. Es wird über Nacht unter Rückfluss gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf RT abgekühlt und das überschüssige Methanol entfernt. Das ausgefallene Rohprodukt wird in kaltem Wasser (15 mL) aufgenommen und mit eiskalter halbkonz. HCl angesäuert. Das feste Rohprodukt wird abgesaugt und abschließend mit kaltem Wasser mehrmals nachgewaschen. Man erhält das Cyclohexanon (5.94 g, 30 mmol, 79%) als weißen Feststoff. Das Produkt liegt in einer 1:1-Mischung aus Keto- und Enolform **4-65** bzw. **4-66** vor.

Smp.: 105 °C; **R_f** = 0.26 (PE/EtOAc 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): Keto: δ [ppm] = 0.94 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.42–1.53 (m, 2H, CH_2CH_3), 2.39–2.43 (m, 1H, 3-H), 2.43–2.47 (m, 1H, 2-H), 2.79–2.86 (m, 1H, 3-H), 3.39 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H, 5-H), 3.46 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H, 1-H), 3.66 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H, 5-H), 3.79 (s, 3H, CO_2CH_3);

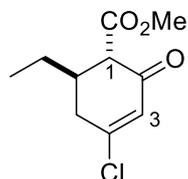
Enol: δ [ppm] = 0.93 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.26–1.39 (m, 2H, CH_2CH_3), 2.19 (dd, $J = 17.5, 10.0$ Hz, 1H, 5-H), 2.43–2.47 (m, 1H, 6-H), 2.60 (dd, $J = 17.4, 4.8$ Hz, 1H, 5-H), 3.18 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H, 1-H), 3.75 (s, 3H, CO_2CH_3), 5.48 (s, 1H, 3-H), 6.67 (bs, 1H, OH);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): Keto: δ [ppm] = 10.8 (CH_2CH_3), 26.5 (CH_2CH_3), 34.9 (C-2), 42.8 (C-3), 52.8 (CO_2CH_3), 57.5 (C-5), 60.5 (C-1), 169.3 (CO_2CH_3), 198.8 (C-6), 202.2 (C-4).

Enol: δ [ppm] = 10.6 (C-8), 26.5 (C-7), 34.1 (C-5), 37.6 (C-6), 52.4 (CO_2CH_3), 56.5 (C-1), 104.1 (C-3), 171.2 (CO_2CH_3), 185.0 (C-4), 190.9 (C-2);

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ berechnet für $C_{10}H_{14}O_4Na$: 221.07843, gemessen 221.07840, $\Delta m_{rel} = 0.14$ ppm.

4-Chloro-6-ethyl-2-oxocyclohex-3-en-1-carbonsäuremethylester (4-58)



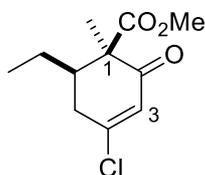
Zu einer Lösung von Cyclohexenon **4-65** (0.99 g, 5 mmol, 1 äq) in $CHCl_3$ (5 mL) wird Phosphortrichlorid (0.18 mL, 2 mmol, 0.4 äq) zugegeben und unter Rückfluss für fünf Stunden gerührt. Nachdem das Reaktionsgemisch auf RT abgekühlt wurde, wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand in kaltem Wasser (5 mL) aufgenommen. Nach Extraktion mit Et_2O (3×5 mL) wird die organische Phase mit ges. NaCl-Lsg. (5 mL) gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und eingengt. Das Cyclohexenon **4-58** (0.87 g, 4 mmol, 80%) wird als gelbliche Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.46$ (PE/EtOAc 4:1)

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 0.94 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.31–1.58 (m, 2H, CH_2CH_3), 2.43–2.59 (m, 2H, 5-H), 2.81–2.87 (m, 1H, 6-H), 3.18 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, 1-H), 3.76 (s, 3H, CO_2CH_3), 6.25 (bs, 1H, 3-H);

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 10.5 (CH_2CH_3), 26.3 (CH_2CH_3), 37.7 (C-6), 38.3 (C-5), 52.3 (CO_2CH_3), 58.4 (C-1), 127.2 (C-3), 158.0 (C-4), 169.8 (CO_2CH_3), 191.9 (C-2).

(1*R*,6*R*)-4-Chloro-6-ethyl-1-methyl-2-oxocyclohex-3-en-1-carbonsäuremethylester (4-69)



Eine Lösung von Enolchlorid **4-58** (3.25 g, 15 mmol, 1 äq) in abs. DMSO (10 mL) wird mit abs. THF (10 mL) versetzt und auf 0 °C gekühlt. Es wird Natriumhydrid (60%-Suspension, 0.68 g, 17 mmol, 1.1 äq) langsam zugegeben. Nach Beendigung der Gasentwicklung wird Iodmethan (1.1 mL, 17 mmol, 1.1 äq) zugetropft. Anschließend wird das Eisbad entfernt und das Reaktionsgemisch vier Stunden bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand in Et_2O (80 mL) aufgenommen. Nachdem mit verd. NH_4Cl -Lsg. gewaschen wurde,

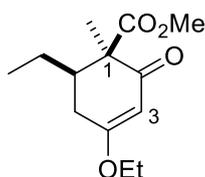
wird die wässrige Phase mit Et₂O (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. (20 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und anschließend eingengt. Man erhält das Methylierungsprodukt **4-69** (3.46 g, 15 mmol, quant.) als gelbes Öl.

R_f = 0.57 (PE/EtOAc 4:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.96 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.23–1.25 (m, 1H, CH₂CH₃), 1.42 (s, 3H, 1-CH₃), 1.75–1.82 (m, 1H, CH₂CH₃), 1.86–1.92 (m, 1H, 6-H), 2.62–2.77 (m, 2H, 5-H), 3.65 (s, 3H, CO₂CH₃), 6.27 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, 3-H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 12.0 (CH₂CH₃), 18.7 (1-CH₃), 23.1 (CH₂CH₃), 36.9 (C-5), 45.3 (C-6), 52.3 (CO₂CH₃), 56.1 (C-1), 127.0 (C-3), 158.1 (C-4), 170.6 (CO₂CH₃), 194.4 (C-2).

(1*R*,6*R*)-4-Ethoxy-6-ethyl-1-methyl-2-oxocyclohex-3-en-1-carbonsäuremethylester (4-57)



Zunächst wird eine NaOEt-Lösung hergestellt, indem Natrium (0.46 g, 20 mmol, 1.02 äq) in abs. EtOH (100 mL) gelöst wird. Zu dieser Lösung wird bei RT eine Lösung aus Cyclohexenon **4-69** (4.5 g, 19.6 mmol, 1 äq) in abs. EtOH (10 mL) langsam zugetropft. Anschließend wird die Mischung für 3.5 Stunden unter Rückfluss gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wird abgekühlt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird in wenig Ethylacetat aufgenommen und sukzessive mit 2 M HCl (20 mL) und ges. NaCl-Lsg. (30 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wird mit Ethylacetat (2 × 30 mL) extrahiert. Die organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Vinylether **4-57** (4.6 g, 19.1 mmol, 98%) wird als gelbes Öl erhalten.

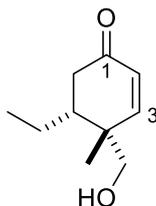
R_f = 0.29 (PE/EtOAc 4:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.94 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.10–1.18 (m, 1H, CH₂CH₃), 1.36 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.42 (s, 3H, 1-CH₃), 1.71–1.82 (m, 2H, CH₂CH₃/6-H), 2.45 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, 5-H), 3.63 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.92 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 5.39 (bs, 1H, 3-H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 12.1 (CH_2CH_3), 14.1 (1- CH_3), 19.5 (OCH_2CH_3), 23.4 (CH_2CH_3), 31.5 (C-5), 44.1 (C-6), 51.9 (CO_2CH_3), 56.1 (C-1), 60.9 (OCH_2CH_3), 101.5 (C-3), 171.0 (CO_2CH_3), 177.0 (C-4), 197.1 (C-2).

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{Na}$: 263.12538, gemessen 263.12526, $\Delta m_{\text{rel}} = 0.46$ ppm.

(4S,5S)-5-Ethyl-4-(hydroxymethyl)-4-methylcyclohex-2-en-1-on (4-70)



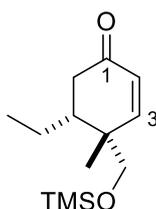
Eine Lösung von Vinylether **4-57** (3.22 g, 13.4 mmol, 1 äq) in abs. Et_2O (30 mL) wird zu einer Suspension von LiAlH_4 (0.53 g, 13.4 mmol, 1 äq) in abs. Et_2O (100 mL) zugegeben. Nachdem das Gemisch für eine Stunde bei RT gerührt wurde, wird es auf 0°C abgekühlt und nacheinander mit Wasser (1 mL) und 2 M HCl (35 mL) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird auf RT erwärmt und weitere 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und die organische Phase wird sukzessive mit ges. NaHCO_3 -Lsg., Wasser und ges. NaCl -Lsg. (je 15 mL) gewaschen. Es wird über MgSO_4 getrocknet, das Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Man erhält das Cyclohexenon **4-70** (1.56 g, 9.3 mmol, 69%) als leicht gelbliches Öl.

$R_f = 0.34$ (PE/EtOAc 2:1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.92 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.10 (s, 3H, 4- CH_3), 1.21–1.29 (m, 1H, CH_2CH_3), 1.66–1.80 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_3/5\text{-H}$), 2.13 (bs, 1H, OH), 2.45–2.53 (m, 2H, 6-H), 3.50 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, CH_2OH), 3.75 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H, CH_2OH), 6.02 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H, 2-H), 6.62 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H, 3-H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 12.1 (CH_2CH_3), 22.4 (CH_2CH_3), 23.0 (4- CH_3), 39.2 (C-6), 41.2 (C-4), 44.3 (C-5), 66.6 (CH_2OH), 129.3 (C-2), 157.0 (C-3), 200.7 (C-1).

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{Na}$: 191.10425, gemessen 191.10434, $\Delta m_{\text{rel}} = 0.46$ ppm.

(4*S*,5*S*)-5-Ethyl-4-methyl-4-(((trimethylsilyl)oxy)methyl)-cyclohex-2-en-1-on (4-56)

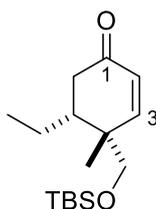
Zu einer Lösung von Cyclohexenon **4-70** (336 mg, 2 mmol, 1 äq) in abs. DCM (20 mL) wird bei 0 °C 2,6-Lutidin (0.51 mL, 4.4 mmol, 2.2 äq) zugetropft. Anschließend tropft man TMSOTf (0.4 mL, 2.2 mmol, 1.1 äq) dazu. Das Reaktionsgemisch wird für zwei Stunden bei dieser Temperatur gerührt, bevor es mit ges. NaHCO₃-Lsg. (10 mL) gequenchet wird. Die wässrige Phase wird mit DCM (3 × 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden sukzessive mit 1 M NaHSO₄-Lsg. (2 × 10 mL), ges. NaHCO₃-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. (je 20 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und am Vakuum aufkonzentriert. Der Silylether **4-56** (0.49 g, 2 mmol, quant.) wird als gelbliches Öl erhalten.

R_f = 0.71 (PE/EtOAc 2:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.04 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 0.92 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.06 (s, 3H, 4-CH₃), 1.19–1.27 (m, 1H, 5-H), 1.62–1.78 (m, 2H, CH₂CH₃), 2.47 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, 6-H), 3.38 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H, CH₂O), 3.68 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H, CH₂O), 5.99 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H, 2-H), 6.56 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, 3-H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -0.7 (Si(CH₃)₃), 12.2 (CH₂CH₃), 22.3 (CH₂CH₃), 23.1 (4-CH₃), 39.3 (C-6), 40.9 (C-4), 44.4 (C-5), 66.4 (CH₂O), 128.8 (C-2), 157.4 (C-3), 200.8 (C-1).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₃H₂₄O₂SiNa: 263.14378, gemessen 263.14380, Δ*m*_{rel} = 0.10 ppm.

(4*S*,5*S*)-4-(((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-5-ethyl-4-methylcyclohex-2-en-1-on (4-71)

Zu einer Lösung von Cyclohexenon **4-70** (0.51 g, 3 mmol, 1 äq), Imidazol (1.02 g, 15 mmol, 5 äq) und DMAP (0.06 g, 0.5 mmol, 20 mol%) in abs. DCM (15 mL) wird bei 0 °C eine TBSCl-Lösung (50 wt% in Toluol, 1.22 mL, 3.5 mmol, 1.2 äq) zugetropft und langsam auf RT erwärmt.

Nachdem über Nacht gerührt wurde, wird das Reaktionsgemisch mit Ethylacetat (60 mL) verdünnt. Die Lösung wird nacheinander mit Wasser und ges. NaCl-Lsg. (je 10 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Nach Aufreinigung des Rohprodukts mittels Flash-Chromatographie (PE/EtOAc 4:1) erhält man den Silylether **4-71** (0.69 g, 2.4 mmol, 81%) als farbloses Öl.

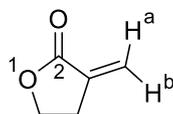
$R_f = 0.54$ (PE/EtOAc 4:1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -0.01 (d, $J = 7.3$ Hz, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.84 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.90 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.07 (s, 3H, 4- CH_3), 1.17–1.27 (m, 1H, 5-H), 1.65–1.78 (m, 2H, CH_2CH_3), 2.49 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, 6-H), 3.41 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, CH_2O), 3.69 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, CH_2O), 5.99 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H, 2-H), 6.56 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H, 3-H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -5.7 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 12.2 (CH_2CH_3), 18.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 22.4 (CH_2CH_3), 23.1 (4- CH_3), 25.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 39.4 (C-6), 41.1 (C-4), 44.3 (C-5), 67.0 (CH_2O), 128.8 (C-2), 157.3 (C-3), 200.8 (C-1).

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{SiNa}$: 305.19073, gemessen 305.19099, $\Delta m_{\text{rel}} = 0.87$ ppm.

3-Methylen-dihydrofuran-2(3H)-on (**4-75**)^[93]



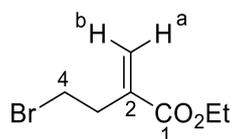
NaH (60% Suspension, 0.88 g, 22 mmol, 1.1 äq) wird in abs. Et_2O (20 mL) suspendiert und mit abs. EtOH (0.12 mL, 2.2 mmol, 0.11 äq) versetzt. Zu dieser Suspension wird eine Mischung aus γ -Butyrolacton (**4-74**) (1.52 mL, 20 mmol, 1 äq) und Ethylformiat (1.94 mL, 24 mmol, 1.2 äq) langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird für 1.5 Stunden bei RT gerührt. Der entstandene Feststoff wird abgesaugt, mehrmals mit Et_2O nachgewaschen und anschließend unter Vakuum getrocknet. Im nächsten Schritt wird der Feststoff in abs. THF (40 mL) gelöst und mit Paraformaldehyd (3.00 g, 100 mmol, 5 äq) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird für 1.5 Stunden unter Rückfluss gerührt. Nachdem mit einem Eisbad abgekühlt wurde, beendet man die Reaktion durch Zugabe einer ges. K_2CO_3 -Lsg. (10 mL). Die flüchtigen Bestandteile werden am Rotationsverdampfer entfernt und die wässrige Phase mit Et_2O (3×10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. (10 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und am Vakuum eingengt. Man erhält das Lacton **4-75** (1.20 g, 12.2 mmol, 61%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.40$ (PE/EtOAc 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 2.92–2.99 (m, 2H, 4-H), 4.33 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, 5-H), 5.62–5.66 (m, 1H, 3- CH^b), 6.19–6.24 (m, 1H, 3- CH^a);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 27.2 (C-4), 65.2 (C-5), 122.1 (3- CH_2), 133.5 (C-3), 170.6 (C-2).

4-Bromo-2-methylenbutansäureethylester (4-76)



Durch eine Lösung von Lacton **4-75** (373 mg, 3.8 mmol, 1 äq) in abs. EtOH (10 mL) wird für 10 Minuten HBr (*in situ* dargestellt durch Reaktion von Brom mit Tetralin) geleitet. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei RT und dann für 1.5 Stunden bei 60 °C gerührt. Nachdem wieder auf RT abgekühlt wurde, wird die Reaktion durch Zugabe von ges. NaCl-Lsg. (50 mL) beendet. Die abgetrennte organische Phase wird mit Et_2O (3×20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. (20 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Man erhält den Bromester **4-76** (0.62 g, 3.0 mmol, 78%) als gelbes Öl.

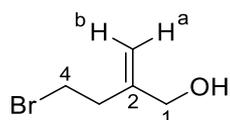
$R_f = 0.30$ (PE/EtOAc 2:1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 2.85 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, 3-H), 3.52 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, 4-H), 4.21 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 5.66 (s, 1H, 2- CH^b), 6.29 (s, 1H, 2- CH^a);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 14.2 (CH_2CH_3), 31.1 (C-4), 35.5 (C-3), 60.9 (CH_2CH_3), 127.7 (2- CH_2), 137.3 (C-2), 166.3 (C-1).

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{O}_2\text{BrNa}$: 228.98346, gemessen 228.98347, $\Delta m_{\text{rel}} = 0.04$ ppm.

4-Bromo-2-methylenbutan-1-ol (4-76a)



Zu einer Lösung von Bromester **4-76** (1.52 g, 7.4 mmol, 1 äq) in abs. DCM (25 mL) wird bei -70 °C DIBAL-H (1 M in Hexan, 28 mL, 28 mmol, 3.8 äq) innerhalb von 20 Minuten

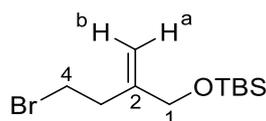
zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird dann für 3.5 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Durch Zugabe von MeOH (10 mL) wird die Reaktion beendet. Nachdem auf RT erwärmt wurde, schüttet man das Gemisch auf eine ges. Rochelle-Salzlsg. (30 mL) und rührt bei RT, bis eine klare Phasentrennung erkennbar ist. Die abgetrennte wässrige Phase wird mit Et₂O (3 × 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Man erhält den Alkohol **4-76a** (1.07 g, 6.5 mmol, 88%) als gelbliche Flüssigkeit.

R_f = 0.37 (PE/EtOAc 2:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.91 (bs, 1H, OH), 2.65 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, 3-H), 3.50 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, 4-H), 4.09 (s, 2H, 1-H), 4.96 (s, 1H, 2-CH^a), 5.15 (s, 1H, 2-CH^b);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 30.8 (C-4), 36.2 (C-3), 65.6 (C-1), 112.7 (2-CH₂), 145.6 (C-2).

(4-Bromo-2-methylenbutoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (**4-73**)



Der Alkohol **4-76a** (0.35 g, 2.1 mmol, 1 äq) wird in abs. DCM (5 mL) gelöst und nacheinander mit NEt₃ (0.42 mL, 3.0 mmol, 1.4 äq) und DMAP (0.06 g, 0.5 mmol, 0.25 äq) versetzt. Nachdem eine TBSCl-Lsg. (2.87 M in Toluol, 0.8 mL, 2.2 mmol, 1.05 äq) zugetropft wurde, wird das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Anschließend verdünnt man mit Et₂O (20 mL) und wäscht die organische Phase sukzessive mit 1 M NaHSO₄-Lsg. (2 × 10 mL) und 10%-iger K₂CO₃-Lsg. (10 mL). Es wird über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel am Vakuum entfernt. Man erhält den Silylether **4-73** (0.50 g, 1.8 mmol, 85%) als gelbe Flüssigkeit.

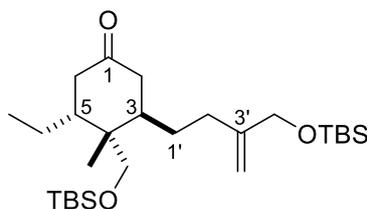
R_f = 0.62 (PE/EtOAc 10:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.06 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.90 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.60 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, 3-H), 3.48 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, 4-H), 4.09 (s, 2H, 1-H), 4.90 (s, 1H, 2-CH^b), 5.12 (s, 1H, 2-CH^a);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -5.4 (Si(CH₃)₂), 18.3 (C(CH₃)₃), 25.9 (C(CH₃)₃), 31.0 (C-4), 36.3 (C-3), 65.7 (C-1), 111.6 (2-CH₂), 145.6 (C-2).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₁H₂₃OBrSiNa: 301.05937, gemessen 301.05955, Δm_{rel} = 0.59 ppm.

(3*R*,4*R*,5*R*)-4-(((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-3-(3'-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)but-3'-en-1'-yl)-5-ethyl-4-methylcyclohexan-1-on (4-77)

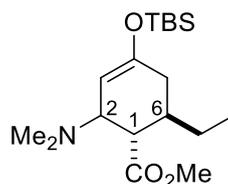


Zu einer Lösung von Bromid **4-73** (280 mg, 1 mmol, 2.5 äq) in abs. Et₂O (2.2 mL) wird bei –78 °C *t*BuLi (1.7 M in Pentan, 1.2 mL, 2 mmol, 5 äq) zugetropft. Nachdem die weiß-trübe Reaktionsmischung für 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt wurde, wird CuCN (45 mg, 0.5 mmol, 1.25 äq) zugegeben. Die nun schwach gelblich gefärbte Mischung wird auf –10 °C erwärmt und anschließend wieder auf –78 °C gekühlt. Eine Lösung von Cyclohexanon **4-71** (113 mg, 0.4 mmol, 1 äq) in abs. Et₂O (0.4 mL) wird zugetropft und für zwei Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Dann lässt man die Reaktionsmischung auf –30 °C erwärmen und beendet die Reaktion durch Zugabe einer Mischung aus 10%-iger NH₄OH-Lsg. und ges. NH₄Cl-Lsg. (1:1, 0.5 mL). Nach Erwärmen auf RT wird mit Et₂O (10 mL) verdünnt. Die abgetrennte organische Phase wird nacheinander mit Wasser und ges. NaCl-Lsg. (je 3 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und am Vakuum aufkonzentriert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (PE/EtOAc 10:1 → 3:1) aufgereinigt, wobei das Cyclohexanon **4-77** (15 mg, 0.03 mmol, 8%) als farbloses Öl entsteht.

R_f = 0.40 (PE/EtOAc 10:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.03 (d, *J* = 3.3 Hz, 6H, Si(CH₃)₂), 0.05 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.87 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.90 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.02 (s, 3H, 4-CH₃), 1.17 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, 5-CH₂CH₃), 1.54–1.63 (m, 3H, 5-CH₂CH₃/3-H), 1.68–1.76 (m, 2H, 1'-H/5-H), 1.80–1.85 (m, 1H, 1'-H), 1.94–1.99 (m, 1H, 2'-H), 2.09–2.15 (m, 2H, 2-H/2'-H), 2.29 (dt, *J* = 7.1, 1.1 Hz, 1H, 6-H), 2.42–2.49 (m, 2H, 2-H/6-H), 3.51 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H, 4-CH₂O), 3.62 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H, 4-CH₂O), 4.03 (s, 2H, 3'-CH₂O), 4.79 (s, 1H, 4'-H), 5.01 (s, 1H, 4'-H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -5.7 (Si(CH₃)₂), -5.4 (Si(CH₃)₂), 12.5 (5-CH₂CH₃), 18.1 (1-CH₃), 18.4 (C(CH₃)₃), 19.2 (C(CH₃)₃), 21.4 (5-CH₂CH₃), 25.8 (C(CH₃)₃), 25.9 (C(CH₃)₃), 27.9 (C-1'), 30.7 (C-2'), 38.9 (C-4), 40.1 (C-3), 41.3 (C-5), 41.9 (C-6), 44.6 (C-2), 65.8 (3'-CH₂O), 67.8 (4-CH₂O), 109.0 (C-4'), 148.3 (C-3'), 212.9 (C-1).

(1*S*,6*R*)-4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-(dimethylamino)-6-ethylcyclohex-3-en-1-carbonsäuremethylester (4-83)^[71]

Das Acrylat **4-59** (0.75 mL, 6 mmol, 2 äq) wird in abs. Toluol (6 mL) gelöst. Zu dieser Lösung wird das Rawal-Dien **2-70** (0.8 mL, 3 mmol, 1 äq) zugetropft und für 38 Stunden bei 90 °C gerührt. Anschließend wird auf RT abgekühlt und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (PE/EtOAc 3:1) aufgereinigt, wobei das DA-Addukt **4-83** (376 mg, 1.1 mmol, 73%) als farbloses Öl entsteht.

R_f = 0.13 (PE/EtOAc 3:1)

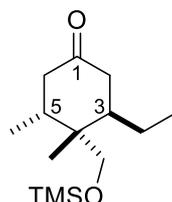
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.14 (s, 6H, Si(CH₃)₂), 0.87 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH₂CH₃), 0.91 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.12–1.19 (m, 1H, CH₂CH₃), 1.32–1.41 (m, 1H, CH₂CH₃), 1.69–1.77 (m, 1H, 5-H), 1.81–1.90 (m, 1H, 6-H), 2.10 (dt, *J* = 4.9, 1.3 Hz, 1H, 5-H), 2.20 (s, 6H, N(CH₃)₂), 2.26 (dd, *J* = 11.0, 9.1 Hz, 1H, 1-H), 3.65–3.68 (m, 1H, 2-H), 3.69 (s, 3H, CO₂CH₃), 4.82 (s, 1H, 3-H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -4.5 (SiCH₃), -4.2 (SiCH₃), 10.5 (CH₂CH₃), 18.0 (C(CH₃)₃), 25.6 (C(CH₃)₃), 26.5 (CH₂CH₃), 34.8 (C-5), 37.6 (C-6), 40.5 (N(CH₃)₂), 49.7 (C-1), 51.4 (CO₂CH₃), 63.5 (C-2), 101.8 (C-3), 151.8 (C-4), 176.1 (CO₂CH₃).

HRMS (ESI): [M+H]⁺ berechnet für C₁₈H₃₅NO₃Si: 342.24590, gemessen 342.24598, Δ_{m,rel} = 0.23 ppm.

6.2.3 Synthesen der Verbindungen aus Kapitel 4.3

(3*R*,4*S*,5*R*)-3-Ethyl-4,5-dimethyl-4-(((trimethylsilyl)oxy)methyl)cyclohexan-1-on (4-86)



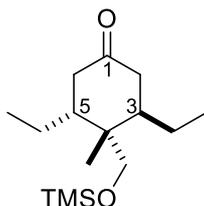
Zu einer Suspension von CuI (275 mg, 1.44 mmol, 1.1 äq) in abs. Et₂O (12 mL) tropft man bei 0 °C MeLi (1.6 M in Et₂O, 2.0 mL, 3.21 mmol, 2.5 äq). Nachdem das farblose Reaktionsgemisch für 5 Minuten bei dieser Temperatur gerührt wurde, tropft man eine Lösung von Cyclohexanon **4-56** (308 mg, 1.28 mmol, 1 äq) in abs. Et₂O (1.5 mL) langsam zu. Die nun gelb gefärbte Lösung wird für eine Stunde bei 0 °C gerührt. Durch Zugabe von ges. NH₄Cl-Lsg. (20 mL) wird die Reaktion beendet. Die Kupfersalze werden durch Zugabe von konz. NH₃ (20 mL) gelöst. Die wässrige Phase wird mit Et₂O (3 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Man erhält das Cyclohexanon **4-86** (311 mg, 1.21 mmol, 95%) als schwach gelbliches Öl.

R_f = 0.68 (PE/EtOAc 2:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.08 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 0.84 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 5-CH₃), 0.86 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, 3-CH₂CH₃), 0.98 (s, 3H, 4-CH₃), 0.99–1.05 (m, 1H, 3-CH₂CH₃), 1.60 (dtd, *J* = 15.2, 7.6, 2.3 Hz, 1H, 3-CH₂CH₃), 1.68–1.75 (m, 1H, 3-H), 2.08–2.17 (m, 2H, 5-H/6-H), 2.25 (dd, *J* = 15.3, 7.8 Hz, 1H, 6-H), 2.34–2.43 (m, 2H, 2-H), 3.46 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H, CH₂O), 3.59 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H, CH₂O);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -0.7 (Si(CH₃)₃), 12.6 (3-CH₂CH₃), 15.8 (5-CH₃), 19.0 (4-CH₃), 21.6 (3-CH₂CH₃), 34.3 (C-5), 39.5 (C-4), 41.6 (C-2), 44.0 (C-3), 45.8 (C-6), 67.2 (CH₂O), 213.0 (C-1).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₄H₂₈O₂SiNa: 279.17508, gemessen 279.17534, Δ_{m,rel} = 0.94 ppm.

(3*R*,5*R*)-3,5-Diethyl-4-methyl-4-(((trimethylsilyl)oxy)methyl)cyclohexan-1-on (4-87)

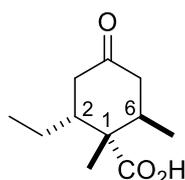
Zu einer Suspension von CuI (335 mg, 1.76 mmol, 1.1 äq) in abs. Et₂O (15 mL) tropft man bei 0 °C EtLi (0.5 M in Benzol/Cyclohexan, 7.9 mL, 3.95 mmol, 2.5 äq). Nachdem das schwarze Reaktionsgemisch für 10 Minuten bei dieser Temperatur gerührt wurde, tropft man eine Lösung von Cyclohexanon **4-56** (378 mg, 1.57 mmol, 1 äq) in abs. Et₂O (2 mL) langsam zu. Es wird für zwei Stunden bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von ges. NH₄Cl-Lsg. (25 mL) beendet. Die Kupfersalze werden durch Zugabe von konz. NH₃ gelöst. Die wässrige Phase wird mit Et₂O (3 × 40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. (50 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Man erhält Cyclohexanon **4-87** (379 mg, 1.40 mmol, 89%) als schwach gelbliche Flüssigkeit.

R_f = 0.70 (PE/EtOAc 2:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.08 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 0.85 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H, CH₂CH₃), 0.98 (s, 3H, 4-CH₃), 1.00–1.07 (m, 2H, CH₂CH₃), 1.47 (dq, *J* = 10.4, 7.6, 2.7 Hz, 1H, CH₂CH₃), 1.60 (dq, *J* = 10.0, 7.6, 2.4 Hz, 1H, CH₂CH₃), 1.65–1.72 (m, 1H, 5-H), 1.78–1.85 (m, 1H, 3-H), 2.10 (dd, *J* = 15.2, 9.7 Hz, 1H, 6-H), 2.26 (dd, *J* = 15.4, 7.6 Hz, 1H, 6-H), 2.39–2.50 (m, 2H, 2-H), 3.47 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H, CH₂O), 3.60 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H, CH₂O);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -0.7 (Si(CH₃)₃), 12.3 (CH₂CH₃), 12.6 (CH₂CH₃), 19.2 (4-CH₃), 21.5 (CH₂CH₃), 22.2 (CH₂CH₃), 39.8 (C-4), 41.2 (C-3), 41.4 (C-2/C-6), 44.4 (C-5), 67.2 (CH₂O), 213.4 (C-1).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₅H₃₀O₂SiNa: 293.19073, gemessen 293.19090, Δ*m*_{rel} = 0.60 ppm.

(1*S*,2*R*,6*R*)-2-Ethyl-1,6-dimethyl-4-oxocyclohexan-1-carbonsäure (4-96)

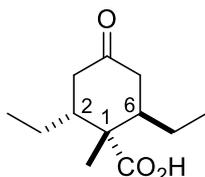
Für die Jones-Oxidation wird zunächst das Jones-Reagenz hergestellt. Hierfür wird CrO_3 (20 mg, 0.2 mmol, 2 äq) in konzentrierter Schwefelsäure (96%ig, 0.02 mL, 0.35 mmol, 3.5 äq) gelöst und anschließend unter Eiskühlung in Wasser (0.06 mL) getropft. Das so hergestellte Reagenz wird nun langsam unter Eiskühlung in eine Lösung von Alkohol **4-94** (18 mg, 0.1 mmol, 1 äq) in abs. Aceton (1 mL) getropft. Das Kühlbad wird entfernt und das Reaktionsgemisch für vier Stunden bei RT gerührt. Zum Beenden der Reaktion wird Isopropanol (0.2 mL) zugegeben. Anschließend wird auf eiskaltes Wasser (3 mL) geschüttet. Die wässrige Phase wird mit Et_2O (5×2 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. (4 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Durch Aufreinigung mittels Flash-Chromatographie (PE/EtOAc 2:1) erhält man die Säure **4-96** (172 mg, 0.81 mmol, 60%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.37$ (PE/EtOAc 2:1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.89 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 0.99 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, 6- CH_3), 1.17–1.26 (m, 2H, CH_2CH_3), 1.34 (s, 3H, 1- CH_3), 1.46–1.55 (m, 1H, 2-H), 1.82–1.89 (m, 1H, 6-H), 2.09–2.16 (m, 1H, 3-H), 2.35–2.43 (m, 1H, 3-H), 2.49 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, 5-H), 2.52–2.62 (m, 1H, 5-H), 10.49 (s, 1H, CO_2H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 12.3 (CH_2CH_3), 16.8 (1- CH_3), 18.6 (6- CH_3), 23.0 (CH_2CH_3), 34.3 (C-6), 40.3 (C-2), 45.3 (C-3), 45.6 (C-5), 48.5 (C-1), 182.1 (CO_2H), 211.2 (C-4).

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{Na}$: 221.11482, gemessen 221.11496, $\Delta m_{\text{rel}} = 0.65$ ppm.

(2R,6R)-2,6-Diethyl-1-methyl-4-oxocyclohexan-1-carbonsäure (4-97)

Zu einer Lösung von Cyclohexanon **4-87** (365 mg, 1.35 mmol, 1 äq) in abs. THF (15 mL) gibt man bei 0 °C TBAF·3H₂O (947 mg, 3 mmol, 2.2 äq) hinzu. Das Kühlbad wird entfernt und das Reaktionsgemisch für eine Stunde bei RT gerührt. Durch Zugabe von ges. NH₄Cl-Lsg. (20 mL) wird die Reaktion beendet. Die abgetrennte wässrige Phase wird mit Et₂O (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und am Vakuum eingeeengt, wobei der Alkohol **4-95** erhalten wird.

Für die Oxidation zur entsprechenden Säure wird zunächst das Jones-Reagenz hergestellt. Hierfür wird CrO₃ (450 mg, 4.5 mmol, 3 äq) in konzentrierter Schwefelsäure (0.45 mL, 96%ig) gelöst und anschließend unter Eiskühlung in Wasser (1.4 mL) getropft. Das so hergestellte Reagenz wird nun langsam unter Eiskühlung in eine Lösung von Alkohol **4-95** in abs. Aceton (14 mL) getropft. Das Kühlbad wird entfernt und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Zum Beenden der Reaktion wird Isopropanol (1.1 mL) zugegeben. Anschließend wird auf eiskaltes Wasser (30 mL) geschüttet. Die wässrige Phase wird mit Et₂O (5 × 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. (45 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Durch Aufreinigung mittels Flash-Chromatographie (PE/EtOAc 3:1) erhält man die Säure **4-97** (172 mg, 0.81 mmol, 60%) als schwach gelbliche Flüssigkeit.

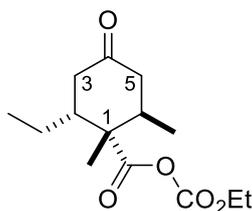
R_f = 0.14 (PE/EtOAc 2:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.87 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₂CH₃), 0.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₂CH₃), 0.99–1.17 (m, 2H, CH₂CH₃), 1.20–1.25 (m, 1H, CH₂CH₃), 1.32 (s, 3H, 1-CH₃), 1.43–1.52 (m, 1H, 2-H), 1.54–1.64 (m, 1H, CH₂CH₃), 1.76–1.83 (m, 1H, 6-H), 2.05–2.13 (m, 1H, 3-H), 2.20–2.33 (m, 1H, 3-H), 2.42–2.53 (m, 2H, 5-H), 10.60 (bs, 1H, CO₂H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 12.1 (2x CH₂CH₃), 14.1 (1-CH₃), 21.0 (2x CH₂CH₃), 41.0 (C-2/C-6), 46.0 (C-3/C-5), 60.4 (C-1), 182.1 (CO₂H), 211.4 (C-4).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₂H₂₀O₃Na: 235.13047, gemessen 235.13069, Δ*m*_{rel} = 0.95 ppm.

(Ethylkohlenstoff)-(1*S*,2*R*,6*R*)-2-ethyl-1,6-dimethyl-4-oxocyclohexan-1-carbonsäureanhydrid (4-98)

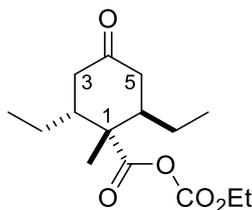


Die Säure **4-96** (20 mg, 0.1 mmol, 1 äq) wird in abs. THF (0.5 mL) gelöst, mit NEt₃ (0.014 mL, 0.1 mmol, 1 äq) versetzt und für 10 Minuten bei RT gerührt. In einem separaten Kolben wird Ethylchloroformiat (0.011 mL, 0.12 mmol, 1.2 äq) in abs. THF (0.5 mL) gelöst. Zu dieser Lösung tropft man bei 0 °C die Mischung aus Säure **4-96** und NEt₃ langsam zu. Die trübe Reaktionsmischung wird dann für zwei Stunden bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 10%-iger Zitronensäure-Lsg. (0.3 mL) beendet und mit Wasser (5 mL) verdünnt, wobei das Gemisch wieder klar wird. Die wässrige Phase wird mit Et₂O (3 × 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit ges. NaHCO₃-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. (je 5 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und am Vakuum aufkonzentriert. Man erhält das Anhydrid **4-98** (11 mg, 0.04 mmol, 40%) als schwach gelbliches Öl.

R_f = 0.43 (PE/EtOAc 2:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.90 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, 2-CH₂CH₃), 1.00 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, 6-CH₃), 1.26–1.31 (m, 1H, 2-CH₂CH₃), 1.36 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CO₂CH₂CH₃), 1.39 (s, 3H, 1-CH₃), 1.46–1.54 (m, 1H, 2-CH₂CH₃), 1.86–1.93 (m, 1H, 2-H), 2.13 (dd, *J* = 15.3, 10.0 Hz, 1H, 3-H), 2.40 (dd, *J* = 15.3, 5.0 Hz, 1H, 3-H), 2.47–2.52 (m, 2H, 5-H), 2.55–2.62 (m, 1H, 6-H), 4.33 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, CO₂CH₂CH₃).

(Ethylkohlenstoff)-(2*R*,6*R*)-2,6-diethyl-1-methyl-4-oxocyclohexan-1-carbonsäureanhydrid (4-99)



Die Säure **4-97** (172 mg, 0.81 mmol, 1 äq) wird in abs. THF (5 mL) gelöst, mit NEt₃ (0.12 mL, 0.85 mmol, 1.02 äq) versetzt und für 10 Minuten bei RT gerührt. In einem separaten Kolben

wird Ethylchloroformiat (0.1 mL, 1.00 mmol, 1.2 äq) in abs. THF (5 mL) gelöst. Zu dieser Lösung tropft man bei 0 °C die Mischung aus Säure **4-97** und NEt₃ langsam zu. Die trübe Reaktionsmischung wird dann für zwei Stunden bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 10%-iger Zitronensäure-Lsg. (3 mL) beendet, wobei das Gemisch wieder klar wird. Die wässrige Phase wird mit Et₂O (3 × 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit ges. NaHCO₃-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. (je 5 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und am Vakuum aufkonzentriert. Man erhält das Anhydrid **4-99** (212 mg, 0.75 mmol, 92%) als gelbliches Öl.

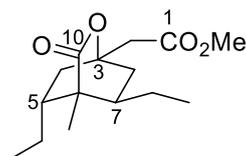
R_f = 0.46 (PE/EtOAc 2:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.89 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₂CH₃), 0.91 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.06–1.12 (m, 1H, CH₂CH₃), 1.23–1.31 (m, 1H, CH₂CH₃), 1.36 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CO₂CH₂CH₃), 1.38 (s, 3H, 1-CH₃), 1.46–1.56 (m, 1H, CH₂CH₃), 1.57–1.66 (m, 1H, CH₂CH₃), 1.82–1.88 (m, 1H, 6-H), 2.09 (dd, *J* = 15.4, 10.5 Hz, 1H, 3-H), 2.26 (dd, *J* = 10.3, 4.5 Hz, 1H, 3-H), 2.43–2.54 (m, 3H, 2-H/5-H), 4.33 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, CO₂CH₂CH₃);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 12.0 (CH₂CH₃), 12.2 (CH₂CH₃), 13.9 (CO₂CH₂CH₃), 18.2 (1-CH₃), 22.8 (CH₂CH₃), 24.2 (CH₂CH₃), 39.9 (C-6), 41.0 (C-5), 41.5 (C-3), 45.8 (C-2), 49.8 (C-1), 65.9 (CO₂CH₂CH₃), 149.3 (CO₂CH₂CH₃), 170.6 (1-CO₂), 210.1 (C-4).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₅H₂₄O₅Na: 307.15159, gemessen 307.15213, Δ_{m,rel} = 1.76 ppm.

2-((5*R*,7*R*)-5,7-Diethyl-6-methyl-10-oxo-9-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-yl)ethansäuremethylester (**4-102**)



Zu einer Lösung von Diisopropylamin (0.2 mL, 1.4 mmol, 2 äq) in abs. THF (10 mL) tropft man bei 0 °C *n*BuLi (2.5 M in Hexan, 0.56 mL, 1.4 mmol, 2 äq) und rührt für 10 Minuten. Anschließend wird auf –70 °C gekühlt und mit MeOAc (**4-100**) (0.06 mL, 0.75 mmol, 1.1 äq) versetzt. Nachdem für 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt wurde, tropft man eine Lösung von Anhydrid **4-99** (200 mg, 0.7 mmol, 1 äq) in abs. THF (2 mL) zu und rührt für weitere 30 Minuten. Das Reaktionsgemisch wird dann mit ges. NH₄Cl-Lsg. (10 mL) versetzt und auf RT erwärmt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (3 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. (15 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wird

mittels Flash-Chromatographie (PE/EtOAc 2:1) aufgereinigt, wobei der Bicyclus **4-102** (127 mg, 0.47 mmol, 68%) als farbloses Öl erhalten wird.

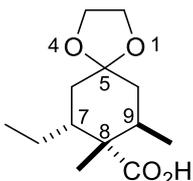
$R_f = 0.43$ (PE/EtOAc 2:1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.83 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H, 7- CH_2CH_3), 0.85–0.88 (m, 1H, 7- CH_2CH_3), 0.92 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, 5- CH_2CH_3), 1.14 (s, 3H, 6- CH_3), 1.22–1.27 (m, 1H, 5- CH_2CH_3), 1.42–1.48 (m, 1H, 4-H), 1.49–1.61 (m, 4H, 4-H/5-H/5- CH_2CH_3 /8-H), 1.81–1.88 (m, 1H, 7-H), 2.08–2.17 (m, 2H, 4-H/8-H), 2.69 (s, 2H, 2-H), 3.68 (s, 3H, CO_2CH_3);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 10.9 (7- CH_2CH_3), 12.2 (5- CH_2CH_3), 16.8 (6- CH_3), 23.1 (5- CH_2CH_3), 25.6 (7- CH_2CH_3), 35.8 (C-7), 36.2 (C-8), 36.9 (C-4), 41.7 (C-5), 43.6 (C-2), 44.8 (C-6), 51.8 (CO_2CH_3), 80.0 (C-3), 169.8 (C-1), 177.5 (C-10).

HRMS (ESI): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{Na}$: 291.15668, gemessen 291.15693, $\Delta m_{\text{rel}} = 0.87$ ppm.

(7R,8S,9R)-7-Ethyl-8,9-dimethyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carbonsäure (4-104)



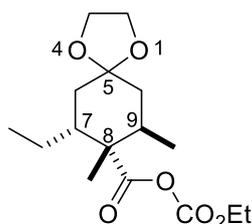
Zu einer TMSOTf-Lsg. (0.06 M in DCM, 0.17 mL, 0.01 mmol, 0.1 äq) in abs. DCM (0.5 mL) tropft man bei -78 °C BTSE (0.05 mL, 0.2 mmol, 1.5 äq). Anschließend tropft man eine Lösung von Keton **4-96** (28 mg, 0.14 mmol, 1 äq) in abs. DCM (0.3 mL) langsam zu und rührt bei -78 °C für vier Stunden. Dann wird das Kühlbad entfernt und die Reaktionsmischung bei RT über Nacht gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von einigen Tropfen Pyridin beendet. Man verdünnt mit DCM (5 mL), gibt ges. NaHCO_3 -Lsg. (5 mL) zu und extrahiert dann mit DCM (3×5 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und am Vakuum aufkonzentriert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (PE/EtOAc 2:1) aufgereinigt, wobei das Acetal **4-104** (7 mg, 0.03 mmol, 21%) als farbloses Öl entsteht.

$R_f = 0.09$ (PE/EtOAc 2:1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, 7- CH_2CH_3), 0.91–0.98 (m, 1H, 7- CH_2CH_3), 1.06 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, 9- CH_3), 1.13 (s, 3H, 8- CH_3), 1.35 (dd, $J = 13.3, 5.5$ Hz, 1H, 7- CH_2CH_3), 1.53–1.60 (m, 1H, 7-H), 1.61–1.66 (m, 1H, 6-H), 1.85–1.94 (m, 2H, 6-H/10-H), 1.96–2.03 (m, 1H, 10-H), 2.32–2.39 (m, 1H, 9-H), 3.74–3.83 (m, 4H, 2-H/3-H);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 10.9 (7- CH_2CH_3), 15.9 (8- CH_3), 16.3 (9- CH_3), 25.3 (7- CH_2CH_3), 33.6 (C-6), 34.1 (C-9), 36.4 (C-10), 38.0 (C-7), 44.8 (C-8), 61.8 (C-3), 64.5 (C-2), 105.4 (C-5), 181.6 (CO_2H).

(Ethylkohlenstoff)-(7*R*,8*S*,9*R*)-7-ethyl-8,9-dimethyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carbonsäureanhydrid (4-103)

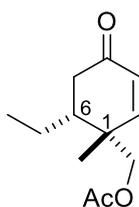


Die Säure **4-104** (10 mg, 0.04 mmol, 1 äq) wird in abs. THF (0.5 mL) gelöst, mit NEt_3 (6 μL , 0.04 mmol, 1 äq) versetzt und das Gemisch für 20 Minuten bei RT gerührt. In einem separaten Kolben wird Ethylchloroformiat (5 μL , 0.05 mmol, 1.2 äq) in abs. THF (0.5 mL) gelöst. Zu dieser Lösung tropft man bei 0 °C die Mischung aus Säure **4-104** und NEt_3 langsam zu. Die trübe Reaktionsmischung wird dann über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 10%-iger Zitronensäure-Lsg. (0.2 mL) beendet und mit Wasser (5 mL) verdünnt, wobei das Gemisch wieder klar wird. Die wässrige Phase wird mit Et_2O (3 \times 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit ges. NaHCO_3 -Lsg. und ges. NaCl -Lsg. (je 5 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und am Vakuum aufkonzentriert. Man erhält das Anhydrid **4-103** (11 mg, 0.035 mmol, 88%) als schwach gelbliches Öl.

R_f = 0.54 (PE/EtOAc 2:1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.89 (t, J = 7.0 Hz, 3H, 7- CH_2CH_3), 0.95 (d, J = 6.8 Hz, 3H, 9- CH_3), 1.18–1.22 (m, 1H, 7- CH_2CH_3), 1.24 (s, 3H, 8- CH_3), 1.32–1.37 (m, 4H, 10-H/ $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.46–1.50 (m, 1H, 7- CH_2CH_3), 1.62–1.67 (m, 1H, 6-H), 1.70–1.75 (m, 2H, 7-H/10-H), 1.80–1.86 (m, 1H, 9-H), 2.38–2.45 (m, 1H, 6-H), 3.86–3.95 (m, 4H, 2-H/3-H), 4.30 (q, J = 7.0 Hz, 2H, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 12.7 (7- CH_2CH_3), 13.9 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 17.0 (8- CH_3), 17.2 (9- CH_3), 22.1 (7- CH_2CH_3), 30.4 (C-6), 30.9 (C-9), 38.9 (C-10), 44.4 (C-7), 49.8 (C-8), 63.7 (C-3), 64.6 (C-2), 65.6 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 108.6 (C-5), 149.7 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 171.1 (8- CO_2).

((1*R*,6*R*)-6-Ethyl-1-methyl-4-oxocyclohex-2-en-1-yl)methylacetat (4-110)

Zu einer Lösung von Alkohol **4-70** (168 mg, 1.0 mmol, 1 äq) in abs. DCM (5 mL) werden bei 0 °C nacheinander NEt₃ (0.3 mL, 2.0 mmol, 2 äq), DMAP (13 mg, 0.1 mmol, 0.1 äq) und Essigsäureanhydrid (0.2 mL, 2.0 mmol, 2 äq) zugegeben. Das Kühlbad wird entfernt und das Reaktionsgemisch für vier Stunden bei RT gerührt. Anschließend wird mit DCM (25 mL) verdünnt und durch Zugabe von 1 M HCl (10 mL) die Reaktion beendet. Die wässrige Phase wird abgetrennt und die organische Phase sukzessive mit ges. NaHCO₃-Lsg. (2 × 10 mL) und ges. NaCl-Lsg. (10 mL) gewaschen. Dann wird die organische Phase über MgSO₄ getrocknet, filtriert und am Vakuum eingengt. Man erhält das Acetat **4-110** (200 mg, 0.95 mmol, 95%) als gelbliche Flüssigkeit.

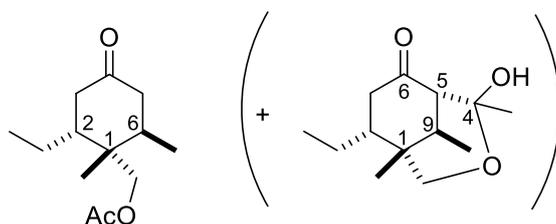
R_f = 0.43 (PE/EtOAc 2:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.93 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, 6-CH₂CH₃), 1.16 (s, 3H, 1-CH₃), 1.18–1.23 (m, 1H, 6-CH₂CH₃), 1.64–1.74 (m, 1H, 6-CH₂CH₃), 1.76–1.83 (m, 1H, 6-H), 2.00 (s, 3H, C(O)CH₃), 2.31 (dd, *J* = 17.2, 12.5 Hz, 1H, 5-H), 2.55 (dd, *J* = 17.2, 4.9 Hz, 1H, 5-H), 4.03 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, CH₂O), 4.10 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, CH₂O), 6.00 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, 3-H), 6.58 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H, 2-H);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 12.1 (6-CH₂CH₃), 20.8 (C(O)CH₃), 22.5 (6-CH₂CH₃), 23.3 (1-CH₃), 39.0 (C-5), 39.3 (C-1), 44.4 (C-6), 67.1 (CH₂O), 129.2 (C-3), 155.4 (C-2), 170.6 (C(O)CH₃), 199.6 (C-4).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₂H₁₈O₃Na: 233.11482, gemessen 233.11465, Δ*m*_{rel} = 0.69 ppm.

**((1*S*,2*R*,6*R*)-2-Ethyl-1,6-dimethyl-4-oxocyclohexyl)methylacetat (4-111) und
(1*R*,4*R*,5*R*,8*R*,9*R*)-8-Ethyl-4-hydroxy-1,4,9-trimethyl-3-oxabicyclo[3.3.1]nonan-6-on (4-112)**



Zu einer Suspension von CuI (668 mg, 3.5 mmol, 1.1 äq) in abs. Et₂O (30 mL) tropft man bei –5 °C MeLi (1.6 M in Et₂O, 5 mL, 8.0 mmol, 2.5 äq). Nachdem das farblose Reaktionsgemisch für 15 Minuten bei dieser Temperatur gerührt wurde, tropft man eine Lösung von Cyclohexanon **4-110** (670 mg, 3.2 mmol, 1 äq) in abs. Et₂O (10 mL) langsam zu. Die nun gelb gefärbte Lösung wird für drei Stunden bei –5 °C gerührt. Durch Zugabe von ges. NH₄Cl-Lsg. (50 mL) wird die Reaktion beendet. Die Kupfersalze werden durch Zugabe von konz. NH₃ (50 mL) gelöst. Die wässrige Phase wird mit Et₂O (3 × 60 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Nach Aufreinigung mittels Flash-Chromatographie (PE/EtOAc 3:2) erhält man das Cyclohexanon **4-111** (476 mg, 2.1 mmol, 66%) als farblose Flüssigkeit. Als Nebenprodukt entsteht das Halbacetal **4-112** (104 mg, 0.46 mmol, 15%) als farblose Flüssigkeit.

Cyclohexanon **4-111**:

R_f = 0.47 (PE/EtOAc 2:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.88 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, 2-CH₂CH₃), 0.89 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, 6-CH₃), 0.99–1.07 (m, 1H, 2-CH₂CH₃), 1.09 (s, 3H, 1-CH₃), 1.51–1.59 (m, 1H, 2-CH₂CH₃), 1.73–1.80 (m, 1H, 2-H), 2.07 (s, 3H, C(O)CH₃), 2.11–2.26 (m, 3H, 3-H/5-H/6-H), 2.33–2.40 (m, 1H, 5-H), 2.45–2.50 (m, 1H, 3-H), 4.03 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, CH₂O), 4.18 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, CH₂O);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 12.6 (2-CH₂CH₃), 15.8 (6-CH₃), 19.0 (1-CH₃), 20.9 (C(O)CH₃), 21.7 (2-CH₂CH₃), 34.6 (C-6), 38.5 (C-1), 41.2 (C-3), 44.2 (C-2), 45.5 (C-5), 68.9 (CH₂O), 171.1 (C(O)CH₃), 211.4 (C-4).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₃H₂₂O₃Na: 249.14612, gemessen 249.14604, Δm_{rel} = 0.30 ppm.

Halbacetal **4-112**:

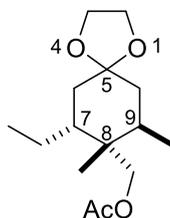
R_f = 0.33 (PE/EtOAc 2:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.80 (s, 3H, 1-CH₃), 0.85 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H, 9-CH₃), 0.88 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, 8-CH₂CH₃), 1.25 (s, 3H, 4-CH₃), 1.28–1.36 (m, 1H, 8-CH₂CH₃), 1.53–1.69 (m, 2H, 8-H/8-CH₂CH₃), 2.35 (s, 1H, 5-H), 2.38–2.53 (m, 3H, 7-H/9-H), 2.61 (bs, 1H, OH), 3.74 (s, 2H, 1-CH₂O);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 12.0 (8-CH₂CH₃), 13.1 (9-CH₃), 20.4 (1-CH₃), 23.5 (8-CH₂CH₃), 28.0 (4-CH₃), 35.1 (C-1), 38.8 (C-9), 41.2 (C-8), 43.8 (C-7), 61.9 (C-5), 68.6 (1-CH₂O), 94.8 (C-4), 212.8 (C-6).

HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₃H₂₂O₃Na: 249.14612, gemessen 249.14596, Δ*m*_{rel} = 0.62 ppm.

((7*R*,8*S*,9*R*)-7-Ethyl-8,9-dimethyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-yl)methylacetat (4-113)



Zu einer TMSOTf-Lsg. (1 M in DCM, 0.02 mL, 0.02 mmol, 1 mol%) in abs. DCM (1 mL) tropft man bei –80 °C BTSE (0.76 mL, 3.1 mmol, 1.5 äq). Anschließend tropft man eine Lösung von Keton **4-111** (467 mg, 2.06 mmol, 1 äq) in abs. DCM (1 mL) langsam zu und rührt bei –80 °C für vier Stunden. Die Reaktion wird durch Zugabe von einigen Tropfen Pyridin beendet. Nach Erwärmen auf RT gibt man ges. NaHCO₃-Lsg. (5 mL) zu und extrahiert dann mit Et₂O (3 × 5 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden über einer Mischung aus Na₂CO₃ und Na₂SO₄ (1:1) getrocknet, filtriert und am Vakuum aufkonzentriert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (PE/EtOAc 3:1) aufgereinigt, wobei das Acetal **4-113** (426 mg, 1.58 mmol, 77%) als farbloses Öl entsteht.

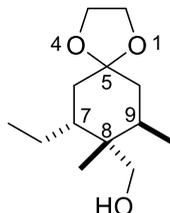
R_f = 0.32 (PE/EtOAc 3:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.87 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, 7-CH₂CH₃), 0.87 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H, 9-CH₃), 0.94 (s, 3H, 8-CH₃), 1.36–1.43 (m, 2H, 7-CH₂CH₃), 1.50–1.56 (m, 1H, 7-H), 1.54 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, 10-H), 1.61 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H, 10-H), 1.64 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H, 6-H), 1.69–1.74 (m, 1H, 6-H), 1.87–1.96 (m, 1H, 9-H), 2.04 (s, 3H, C(O)CH₃), 3.88–3.91 (m, 4H, 2-H/3-H), 3.94 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, CH₂OAc), 4.04 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H, CH₂OAc);

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 13.0 (7-CH₂CH₃), 15.9 (9-CH₃), 18.4 (8-CH₃), 20.6 (7-CH₂CH₃), 21.0 (C(O)CH₃), 31.4 (C-7), 32.5 (C-6), 38.4 (C-8), 38.7 (C-10), 42.1 (C-9), 63.8 (C-2), 64.3 (C-3), 69.5 (CH₂OAc), 109.2 (C-5), 171.3 (C(O)CH₃).

HRMS (ESI): $[M+Na]^+$ berechnet für $C_{15}H_{26}O_4Na$: 293.17233, gemessen 293.17242, $\Delta m_{rel} = 0.29$ ppm.

((7*R*,8*S*,9*R*)-7-Ethyl-8,9-dimethyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-yl)methanol (4-114)



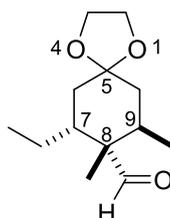
Der Ester **4-113** (33 mg, 0.12 mmol, 1 äq) wird in abs. MeOH (1.3 mL) gelöst. Man gibt K_2CO_3 (27 mg, 0.19 mmol, 1.5 äq) zu und rührt bei RT über Nacht. Die Reaktion wird durch Zugabe von ges. NH_4Cl -Lsg. (0.6 mL) beendet. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (3×3 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. (5 mL) gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Man erhält den Alkohol **4-114** (27 mg, 0.12 mmol, 97%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.23$ (PE/EtOAc 3:1)

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 0.84 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, 9- CH_3), 0.89 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, 7- CH_2CH_3), 0.95 (s, 3H, 8- CH_3), 1.16 (bs, 1H, OH), 1.37–1.43 (m, 1H, 7- CH_2CH_3), 1.49–1.56 (m, 3H, 7-H/7- CH_2CH_3 /10-H), 1.59 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, 10-H), 1.64 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H, 6-H), 1.68–1.73 (m, 1H, 6-H), 1.87–1.96 (m, 1H, 9-H), 3.56 (q, $J = 10.8$ Hz, 2H, CH_2OH), 3.87–3.93 (m, 4H, 2-H/3-H);

^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 13.0 (7- CH_2CH_3), 15.8 (9- CH_3), 18.0 (8- CH_3), 20.6 (7- CH_2CH_3), 31.0 (C-7), 32.3 (C-6), 38.8 (C-10), 39.7 (C-8), 41.8 (C-9), 63.8 (C-3), 64.3 (C-2), 67.9 (CH_2OH), 109.4 (C-5).

(7*R*,8*S*,9*R*)-7-Ethyl-8,9-dimethyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carbaldehyd (4-115)



Zu einer Lösung von Alkohol **4-114** (27 mg, 0.12 mmol, 1 äq) in abs. DCM (2 mL) wird unter Eiskühlung nacheinander $NaHCO_3$ (25 mg, 0.30 mmol, 2.5 äq) und DMP (127 mg, 0.30 mmol, 2.5 äq) gegeben. Das Kühlbad wird dann entfernt und das Reaktionsgemisch für 2.5 Stunden

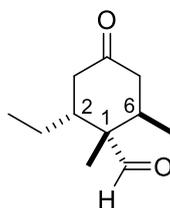
bei RT gerührt. Zum Beenden der Reaktion wird eine Mischung aus 10%-iger $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lsg. und ges. NaHCO_3 -Lsg. (1:1, 6 mL) zugegeben und kräftig gerührt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit DCM (3×6 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl -Lsg. (10 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und am Vakuum aufkonzentriert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (PE/EtOAc 3:1) aufgereinigt, wobei der Aldehyd **4-115** (13 mg, 0.06 mmol, 49%) als farblose Flüssigkeit entsteht.

$R_f = 0.43$ (PE/EtOAc 3:1)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.87 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, 7- CH_2CH_3), 0.89 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, 9- CH_3), 0.94–1.00 (m, 1H, 7- CH_2CH_3), 1.03 (s, 3H, 8- CH_3), 1.39–1.45 (m, 1H, 7- CH_2CH_3), 1.47–1.54 (m, 1H, 7-H), 1.59–1.78 (m, 4H, 6-H/10-H), 2.27–2.35 (m, 1H, 9-H), 3.89–3.93 (m, 4H, 2-H/3-H), 9.61 (s, 1H, CHO);

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 12.9 (7- CH_2CH_3), 14.2 (8- CH_3), 16.3 (9- CH_3), 21.8 (7- CH_2CH_3), 30.1 (C-6), 32.9 (C-9), 38.6 (C-10), 42.7 (C-7), 51.1 (C-8), 63.9 (C-3), 64.4 (C-2), 108.9 (C-5), 207.6 (CHO).

(1S,2R,6R)-2-Ethyl-1,6-dimethyl-4-oxocyclohexan-1-carbaldehyd (4-107)



Zu einer Lösung von Cyclohexanon **4-86** (0.81 g, 3.15 mmol, 1 äq) in abs. THF (20 mL) gibt man bei 0 °C $\text{TBAF} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (2.19 g, 7.0 mmol, 2.2 äq) hinzu. Das Kühlbad wird entfernt und das Reaktionsgemisch für eine Stunde bei RT gerührt. Durch Zugabe von ges. NH_4Cl -Lsg. (20 mL) wird die Reaktion beendet. Die abgetrennte wässrige Phase wird mit Et_2O (3×20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und am Vakuum eingedunstet, wobei der Alkohol **4-94** (0.58 g, 3.15 mmol, quant.) erhalten wird.

Zu einer Lösung des Alkohols **4-94** (0.5 g, 2.7 mmol, 1 äq) in abs. DCM (30 mL) wird unter Eiskühlung langsam DMP (2.9 g, 6.8 mmol, 2.5 äq) gegeben. Das Kühlbad wird dann entfernt und das Reaktionsgemisch für 2.5 Stunden bei RT gerührt. Zum Beenden der Reaktion wird eine Mischung aus 10%-iger $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lsg. und ges. NaHCO_3 -Lsg. (1:1, 120 mL) zugegeben und kräftig gerührt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit DCM (3×50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl -Lsg. (70 mL) gewaschen, über

MgSO₄ getrocknet, filtriert und am Vakuum aufkonzentriert. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (PE/EtOAc 1:1) aufgereinigt, wobei der Aldehyd **4-107** (345 mg, 1.9 mmol, 70%) als farblose Flüssigkeit entsteht.

R_f = 0.61 (PE/EtOAc 1:1)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.88 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₂CH₃), 0.92 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, 6-CH₃), 1.21 (s, 3H, 1-CH₃), 1.24–1.32 (m, 1H, CH₂CH₃), 1.45–1.55 (m, 1H, CH₂CH₃), 1.79–1.85 (m, 1H, 6-H), 2.10–2.16 (m, 1H, 2-H), 2.28–2.43 (m, 2H, 3-H), 2.45–2.53 (m, 2H, 5-H), 9.64 (s, 1H, CHO);

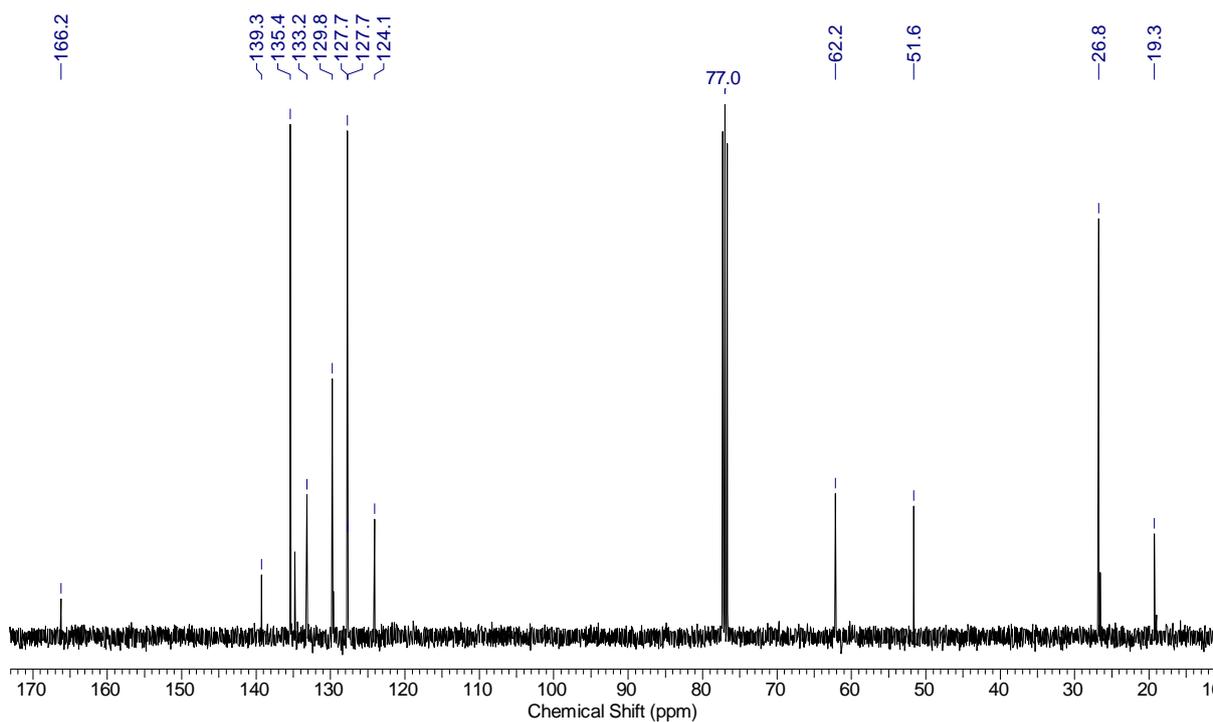
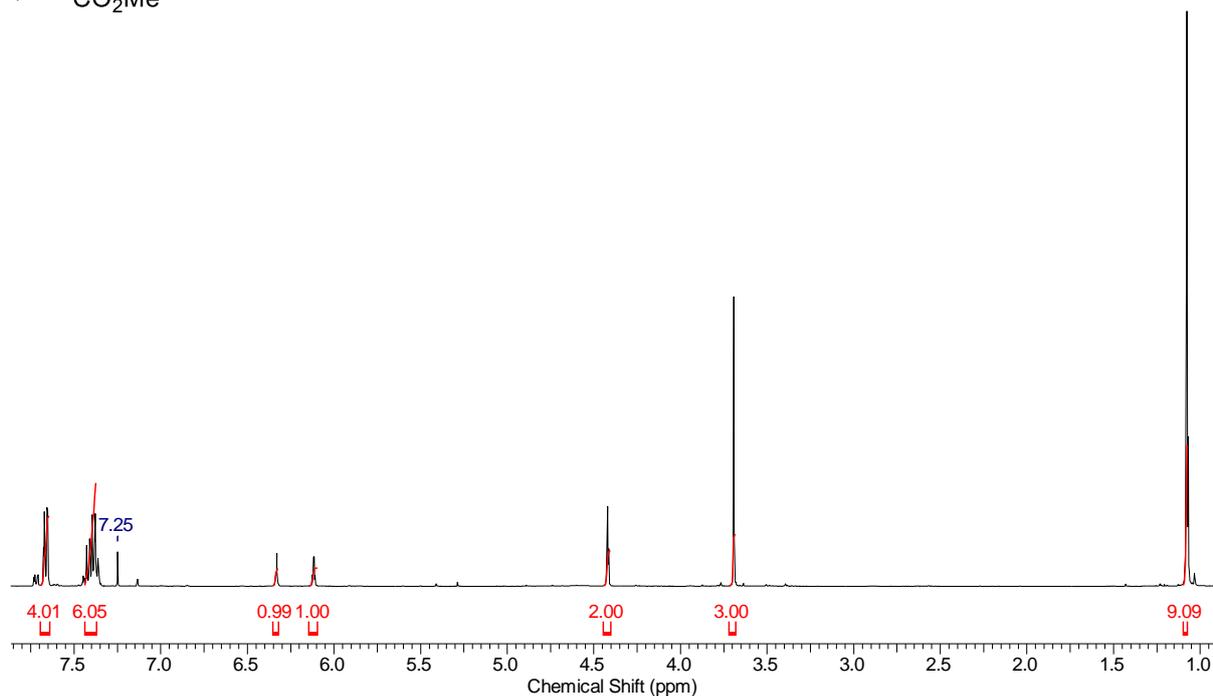
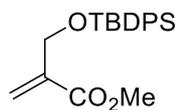
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 12.4 (CH₂CH₃), 16.0 (1-CH₃), 16.4 (6-CH₃), 22.5 (CH₂CH₃), 32.8 (C-6), 41.0 (C-2), 43.8 (C-3), 45.5 (C-5), 50.9 (C-1), 205.4 (CHO), 210.3 (C-4).

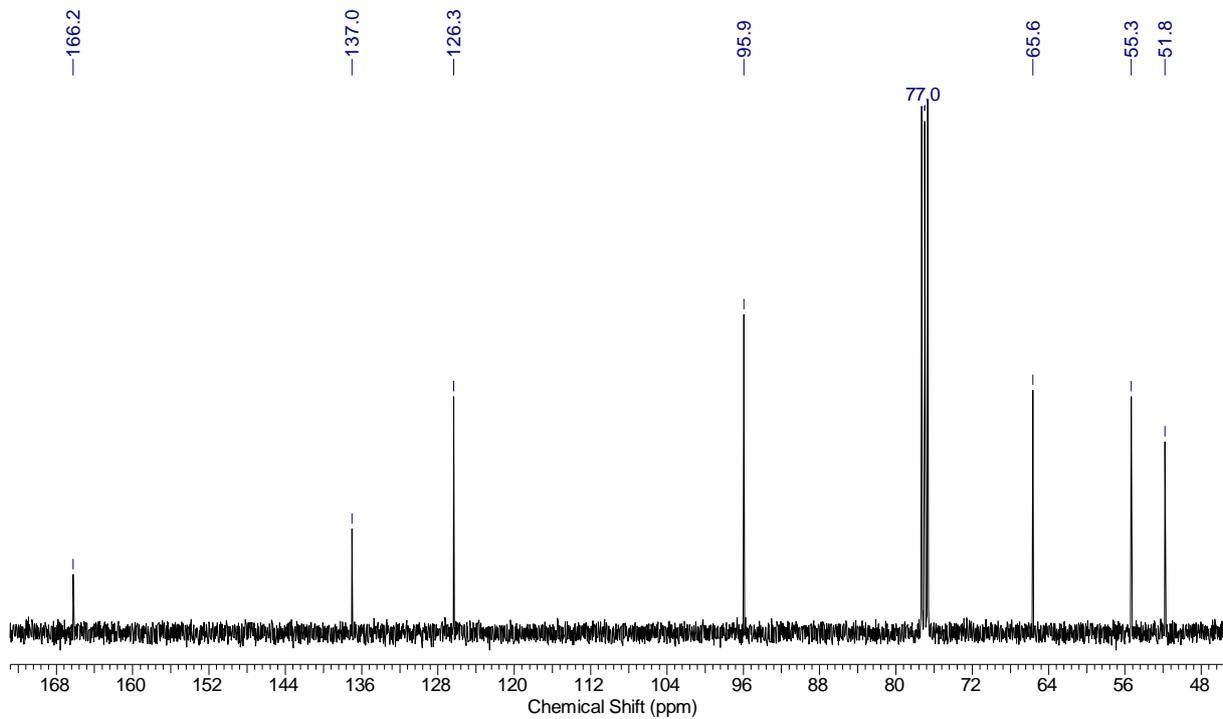
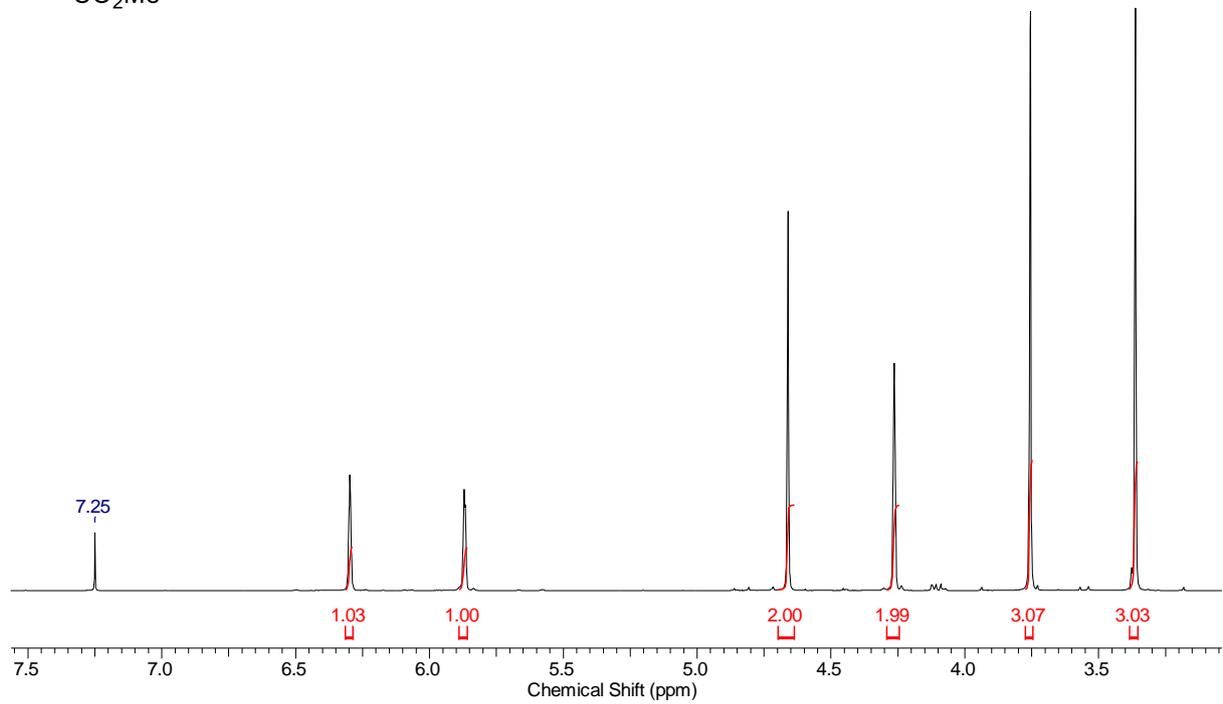
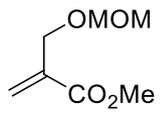
HRMS (ESI): [M+Na]⁺ berechnet für C₁₁H₁₈O₂Na: 205.11990, gemessen 205.12002, Δ_{m_{rel}} = 0.59 ppm.

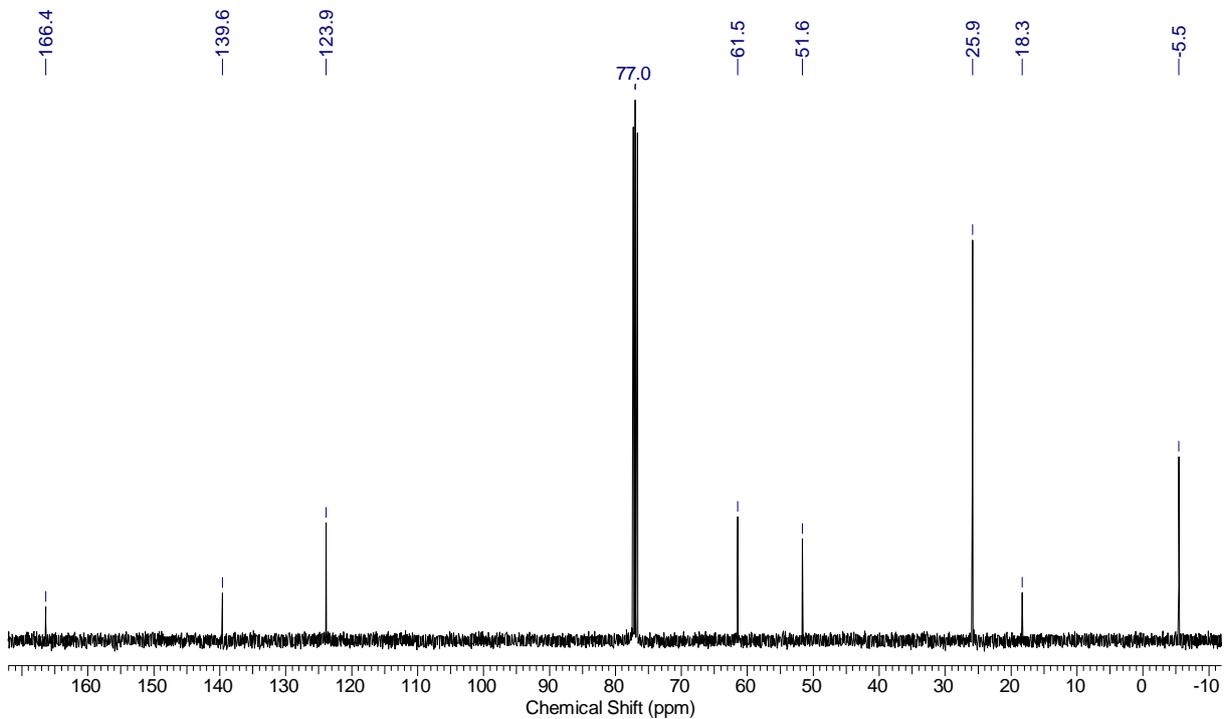
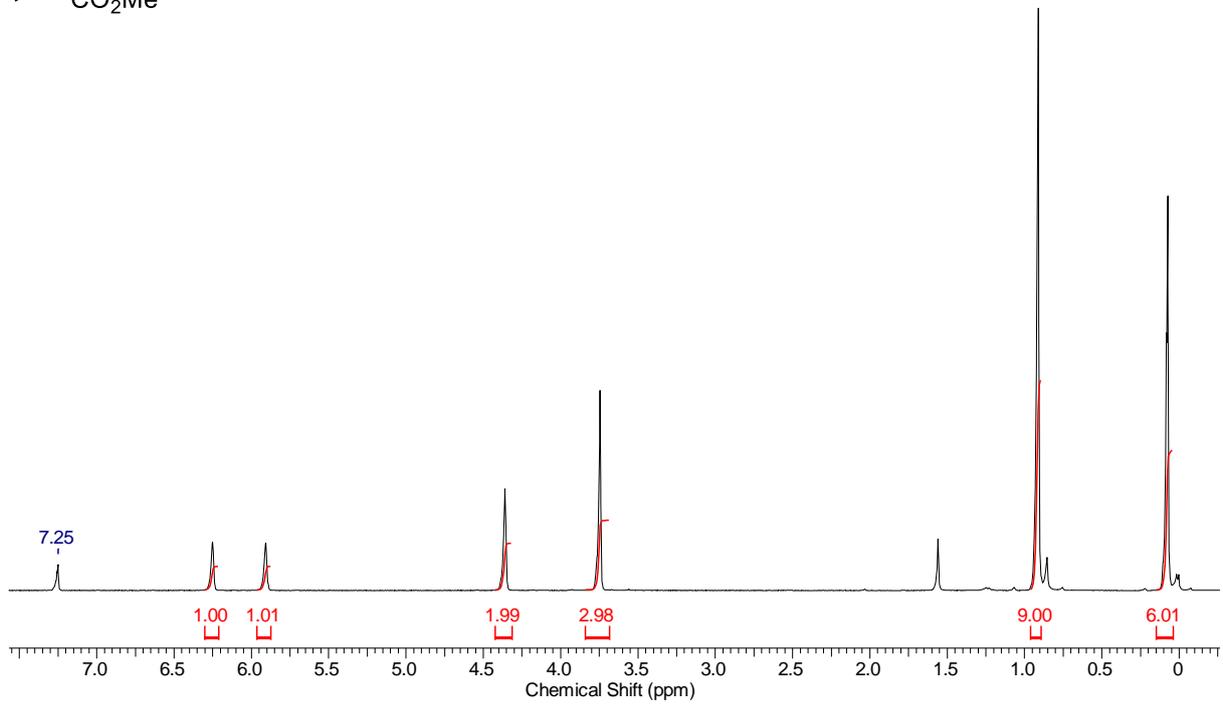
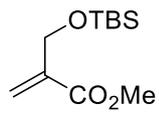
7 Spektrenanhang

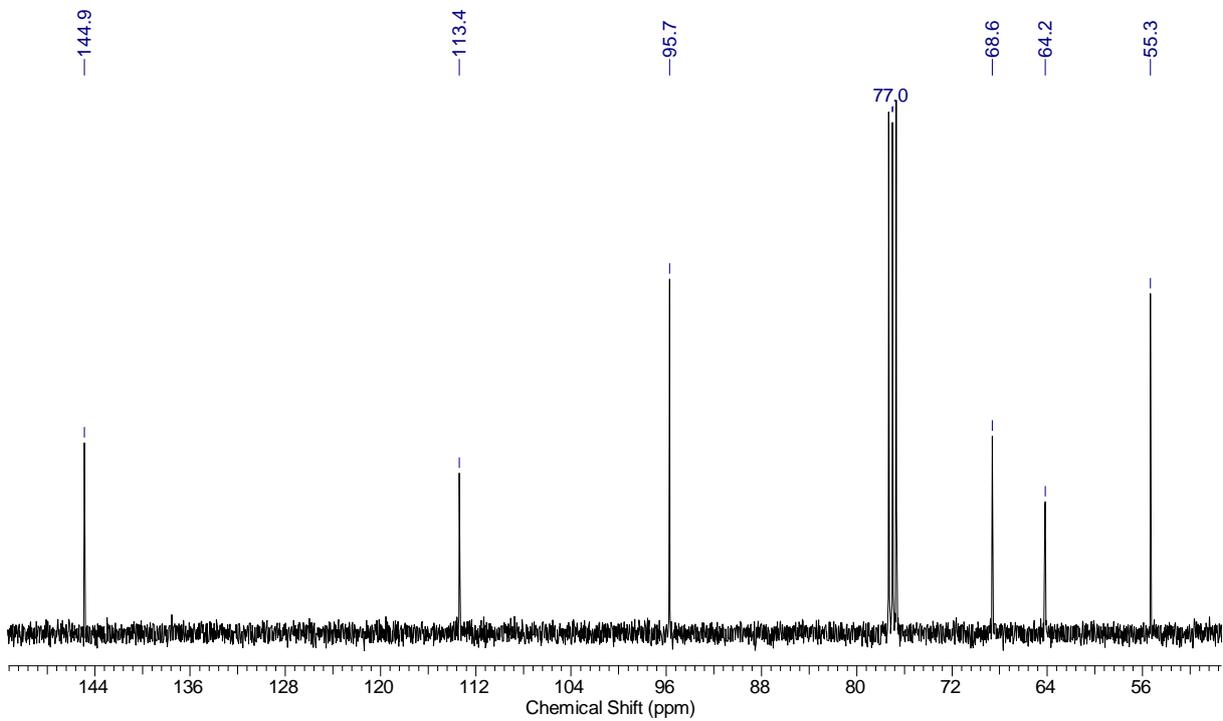
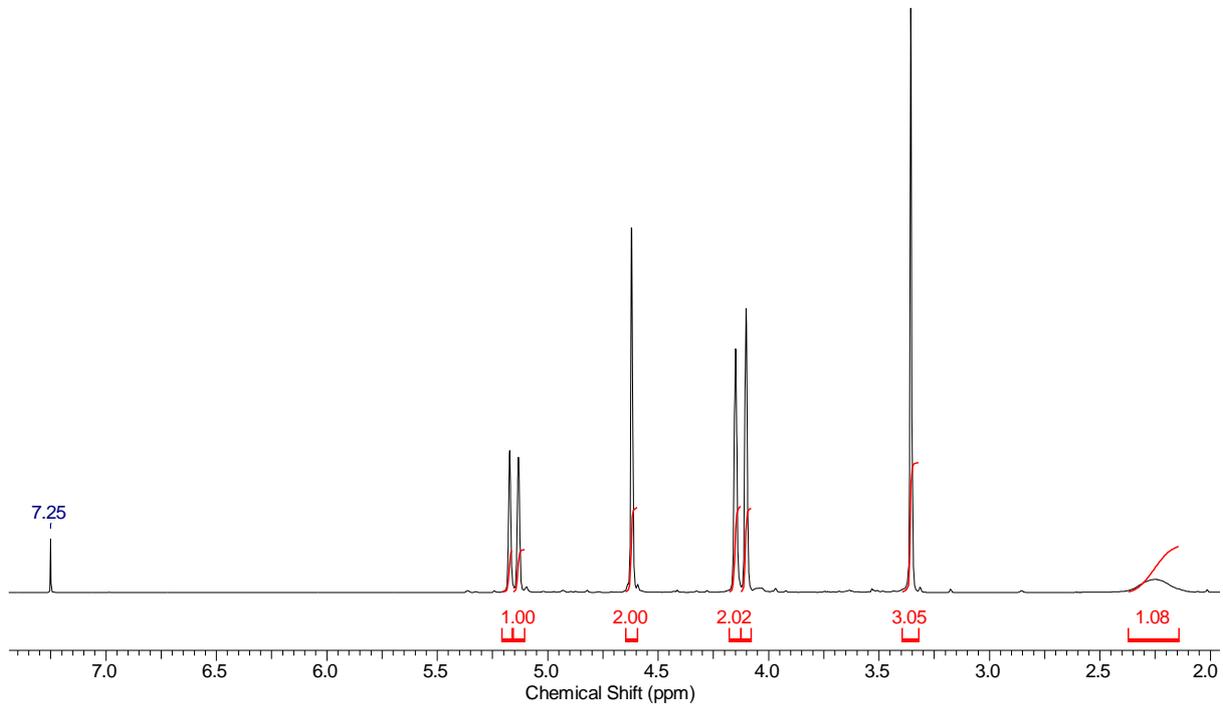
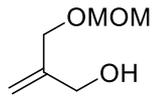
Im Folgenden sind die ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren wichtiger Verbindungen gezeigt. Die NMR-Spektren der literaturbekannten Verbindungen werden hier nicht abgebildet.

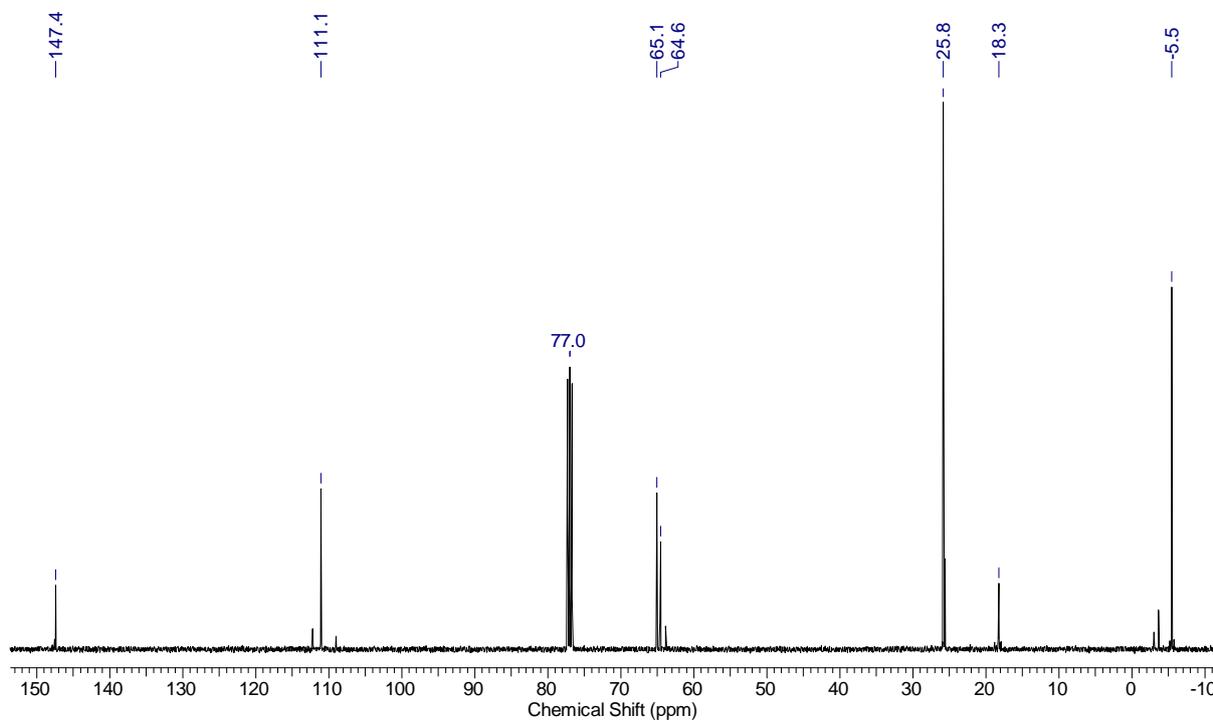
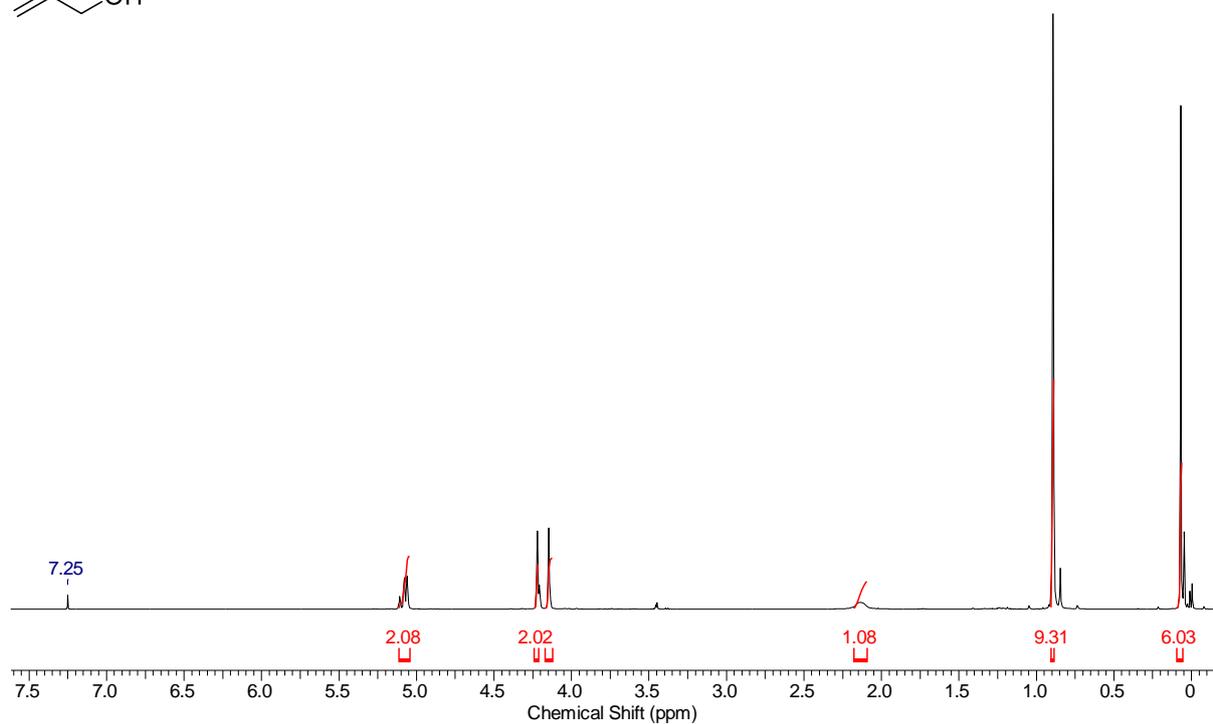
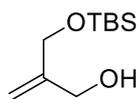
2-(((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)acrylsäuremethylester (4-11)

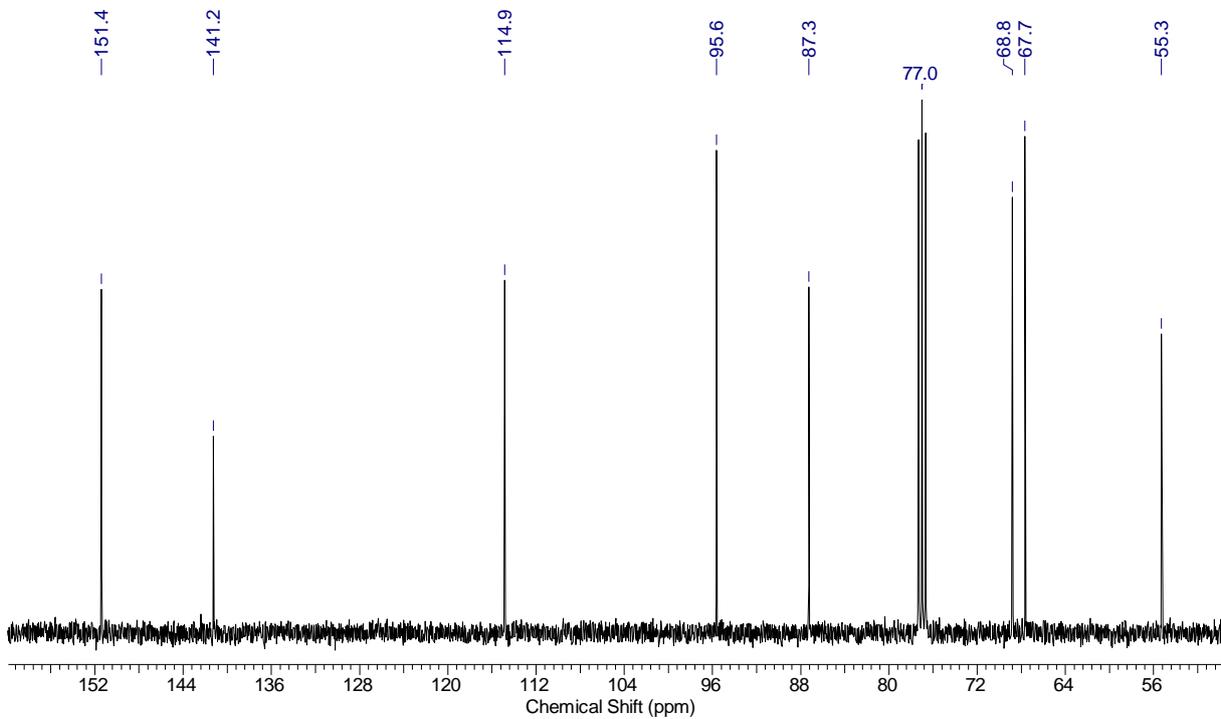
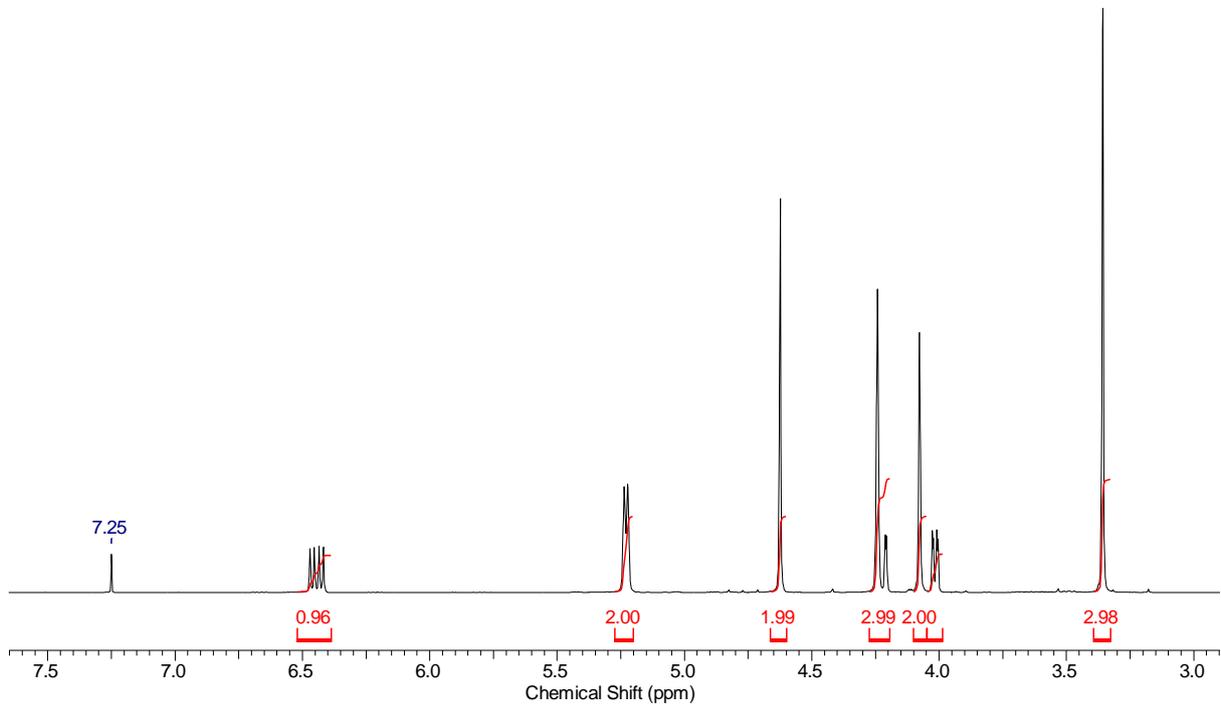
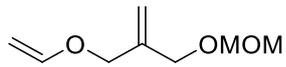


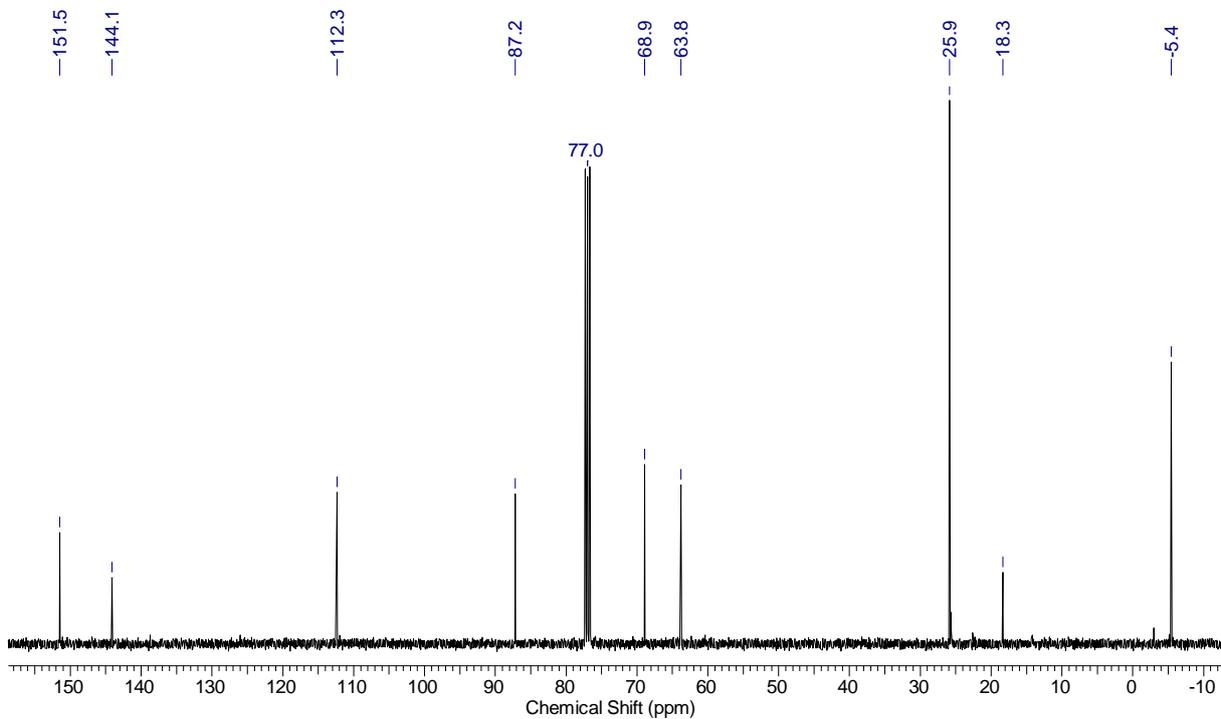
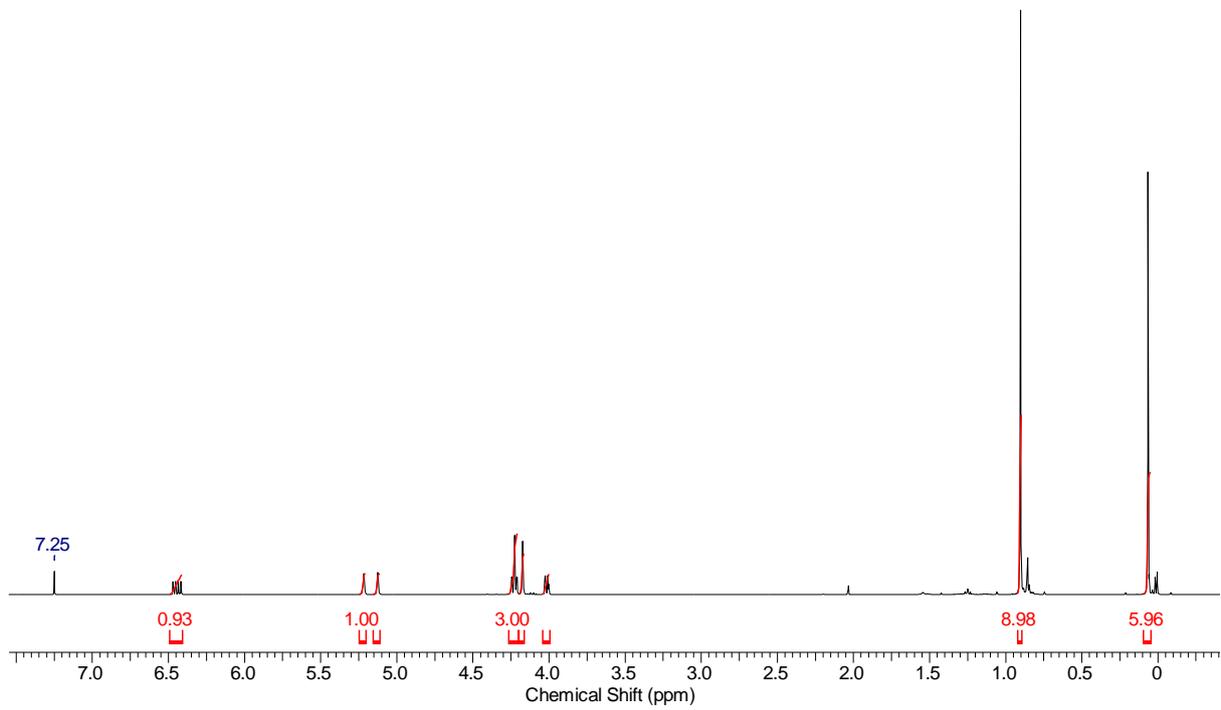
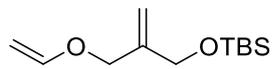
2-((Methoxymethoxy)methyl)acrylsäuremethylester (4-12)

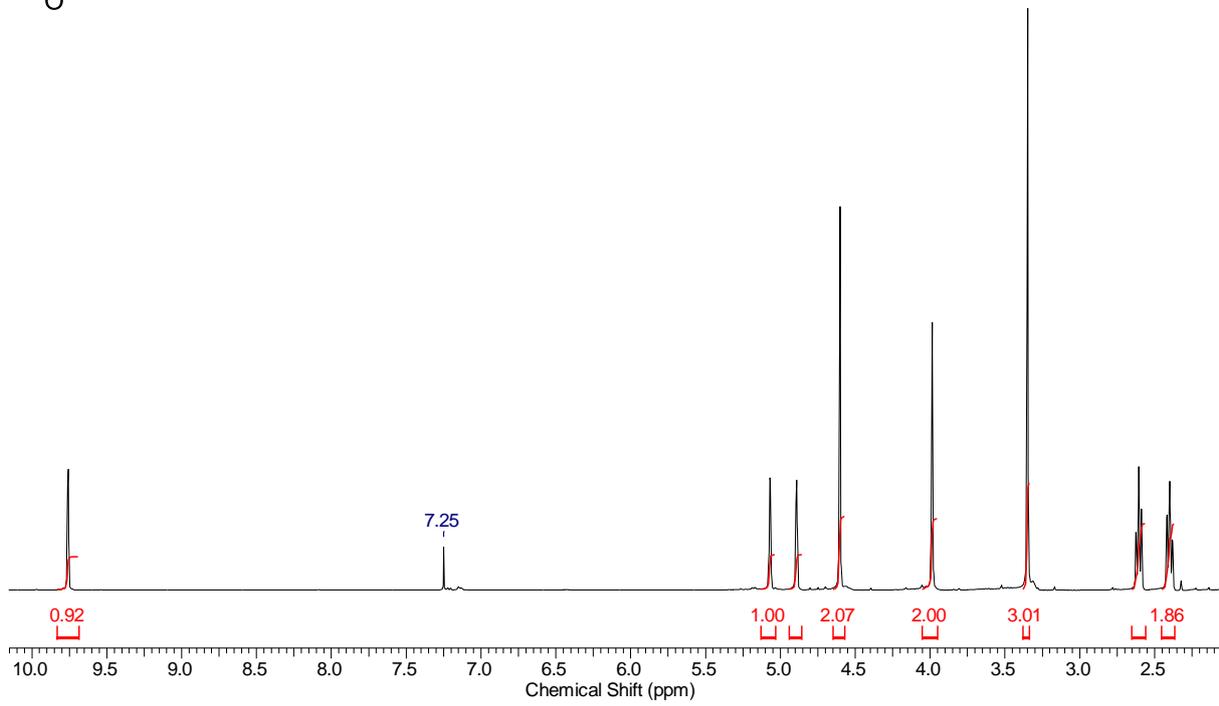
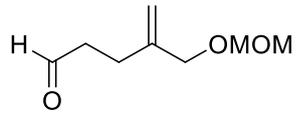
2-(((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)acrylsäuremethylester (4-13)

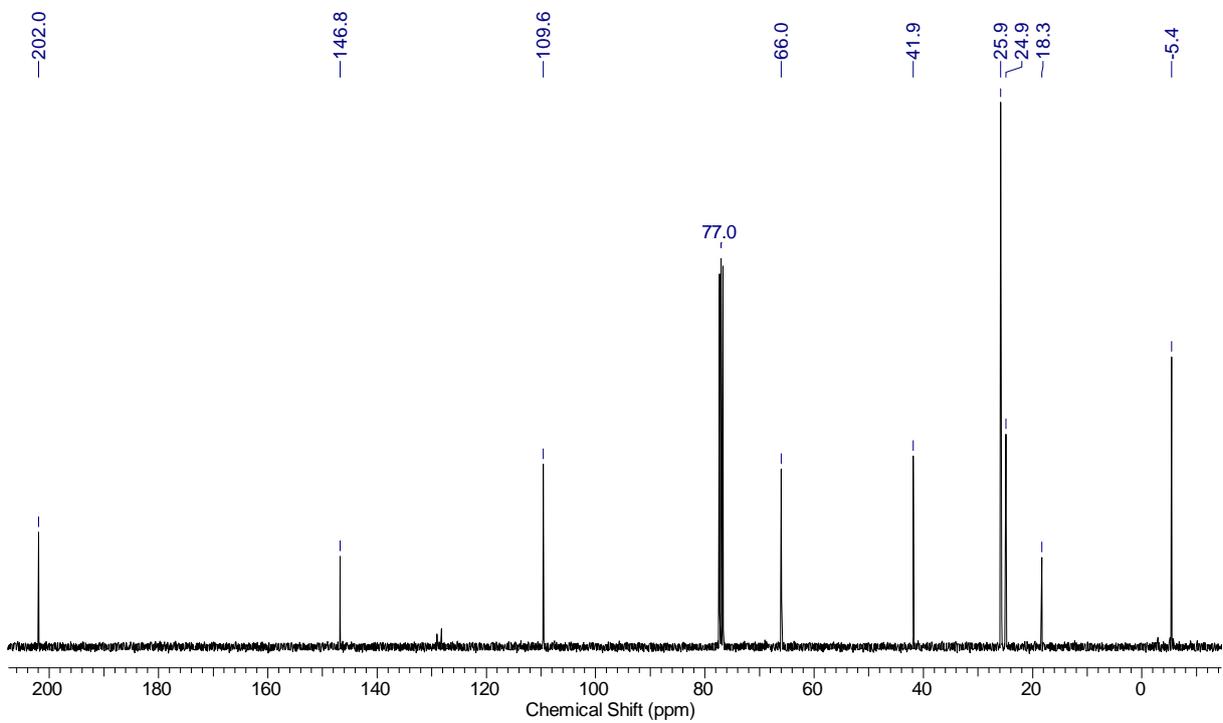
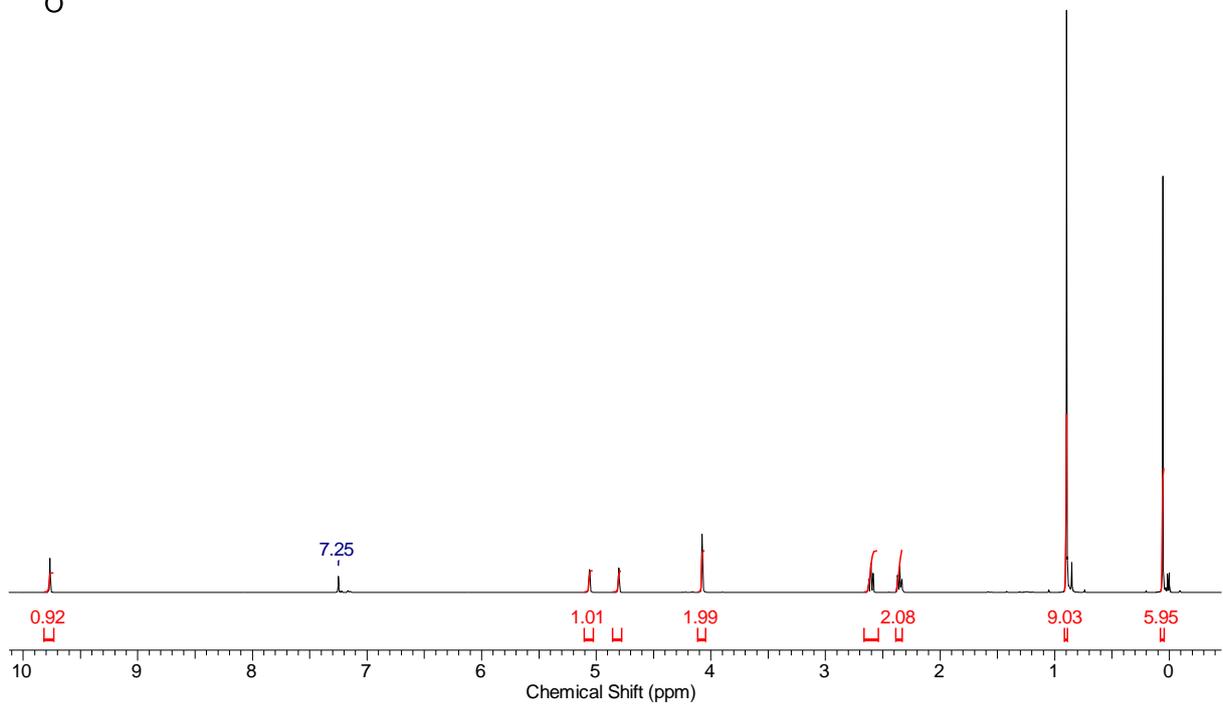
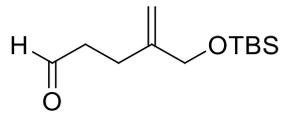
2-((Methoxymethoxy)methyl)prop-2-en-1-ol (4-15)

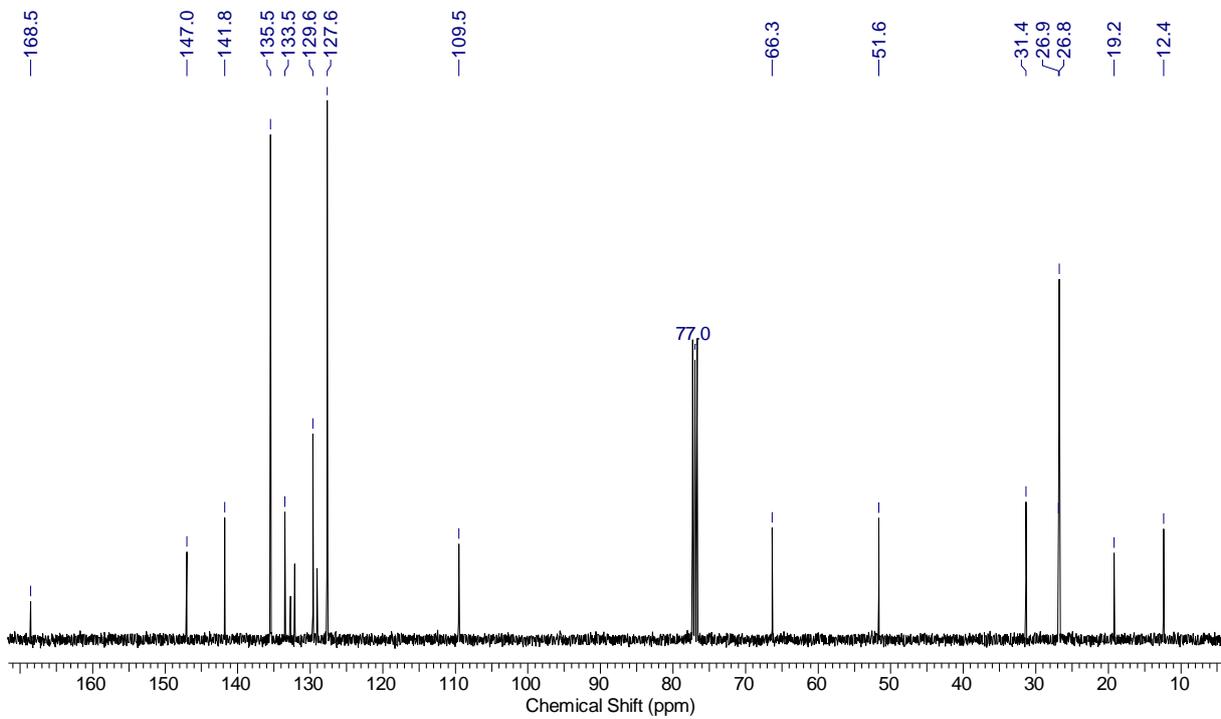
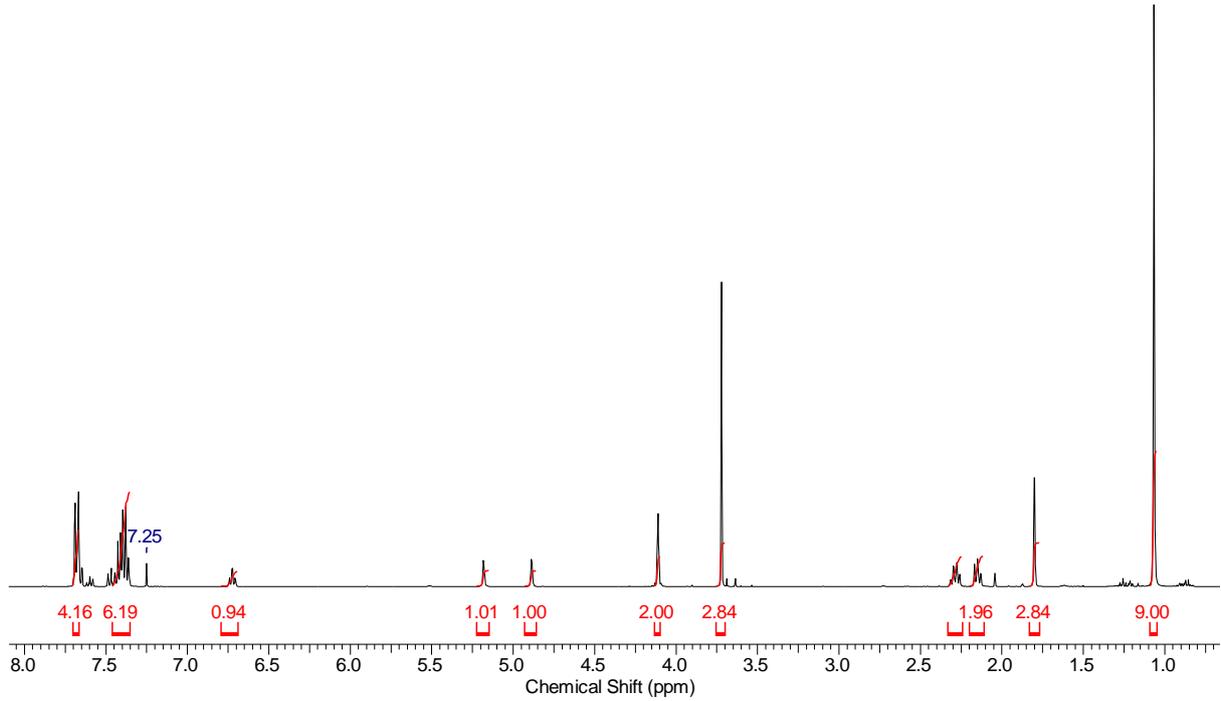
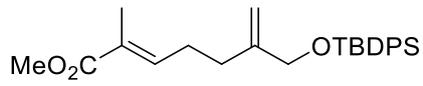
2-(((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)prop-2-en-1-ol (4-16)

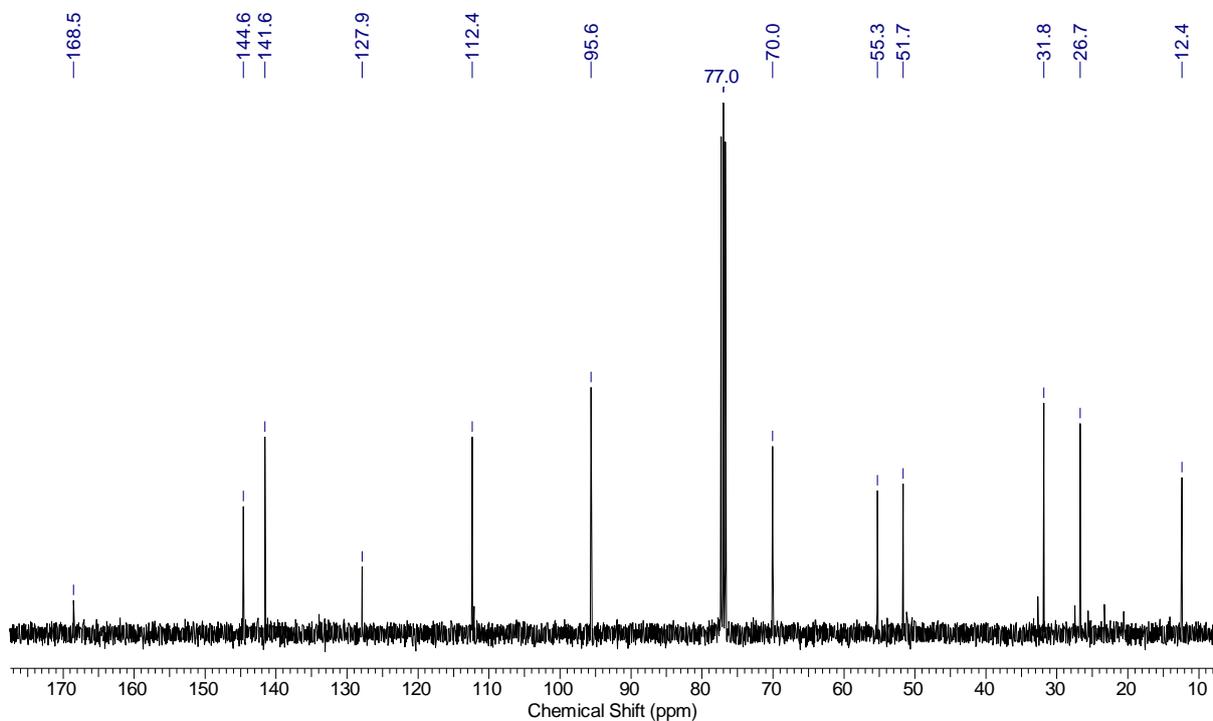
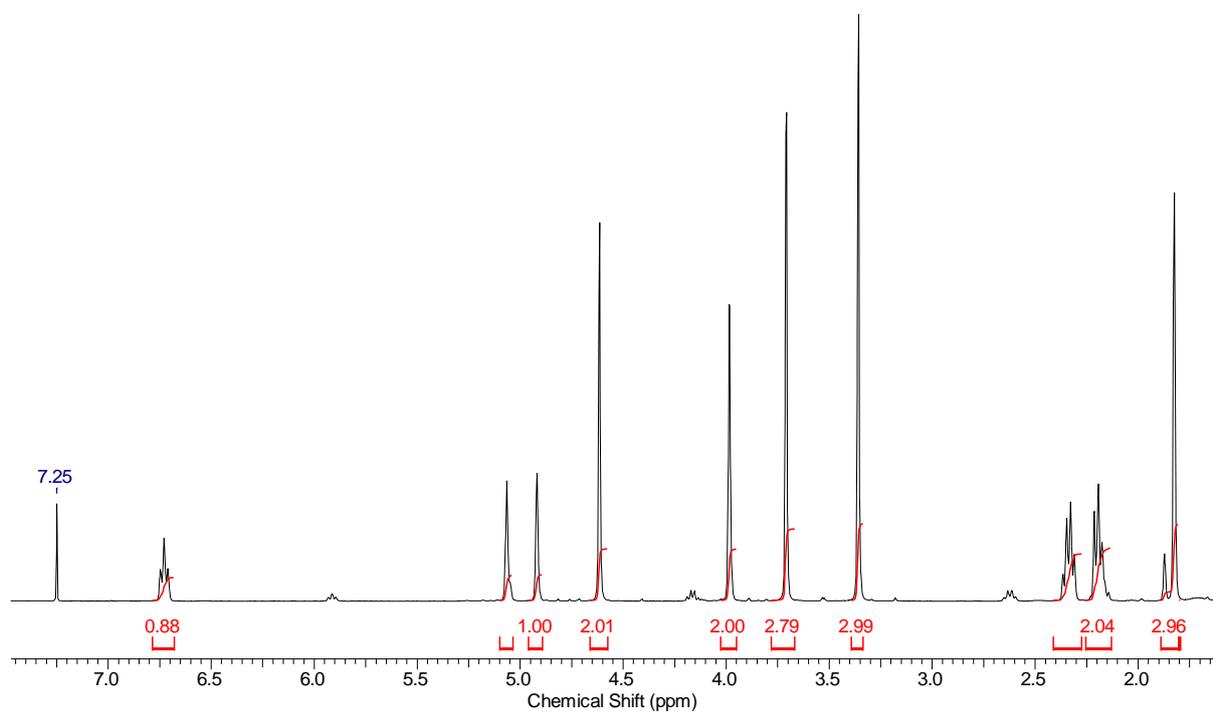
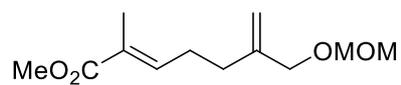
3-(Methoxymethoxy)-2-((vinylloxy)methyl)prop-1-en (4-18)

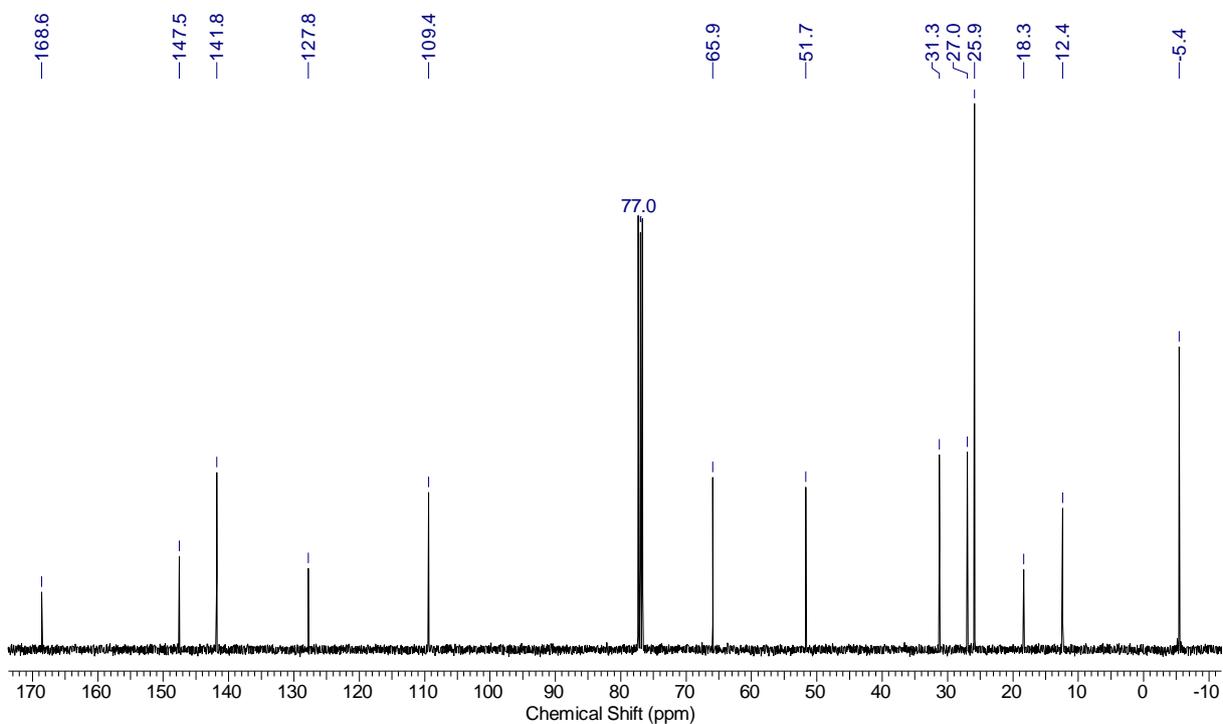
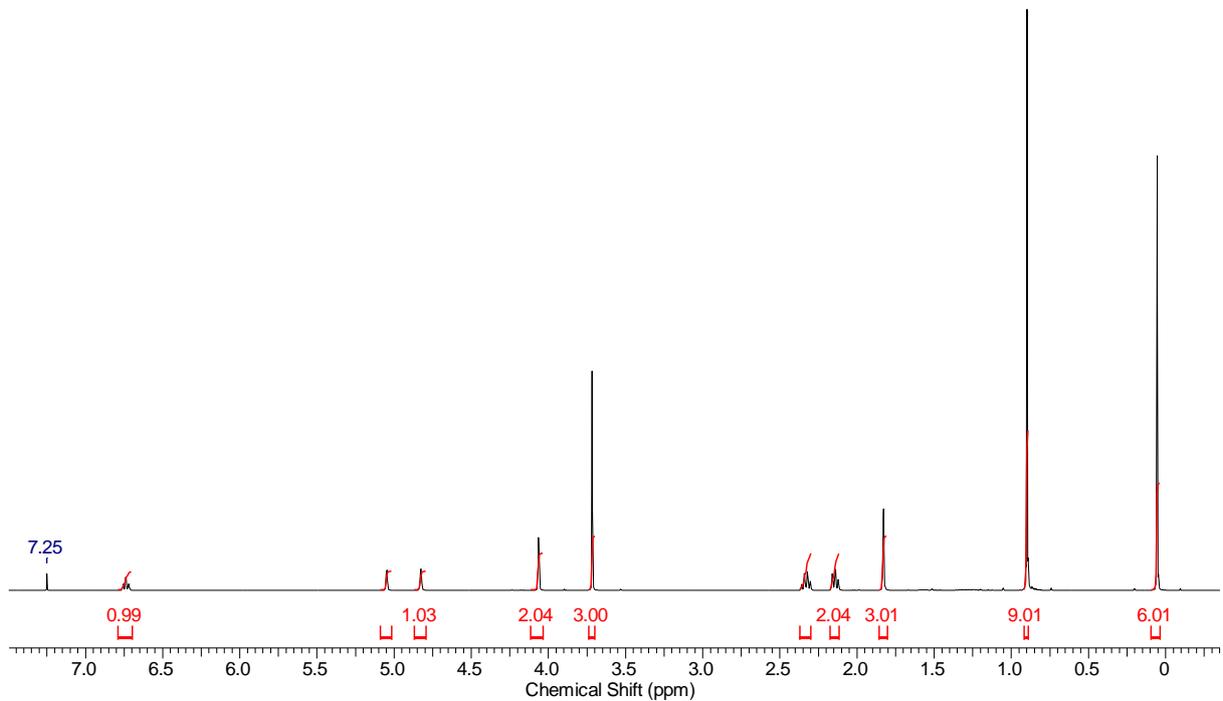
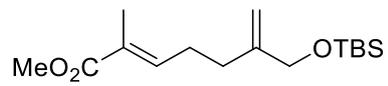
***tert*-Butyldimethyl((2-((vinyl)oxy)methyl)allyl)oxy)silan (4-19)**

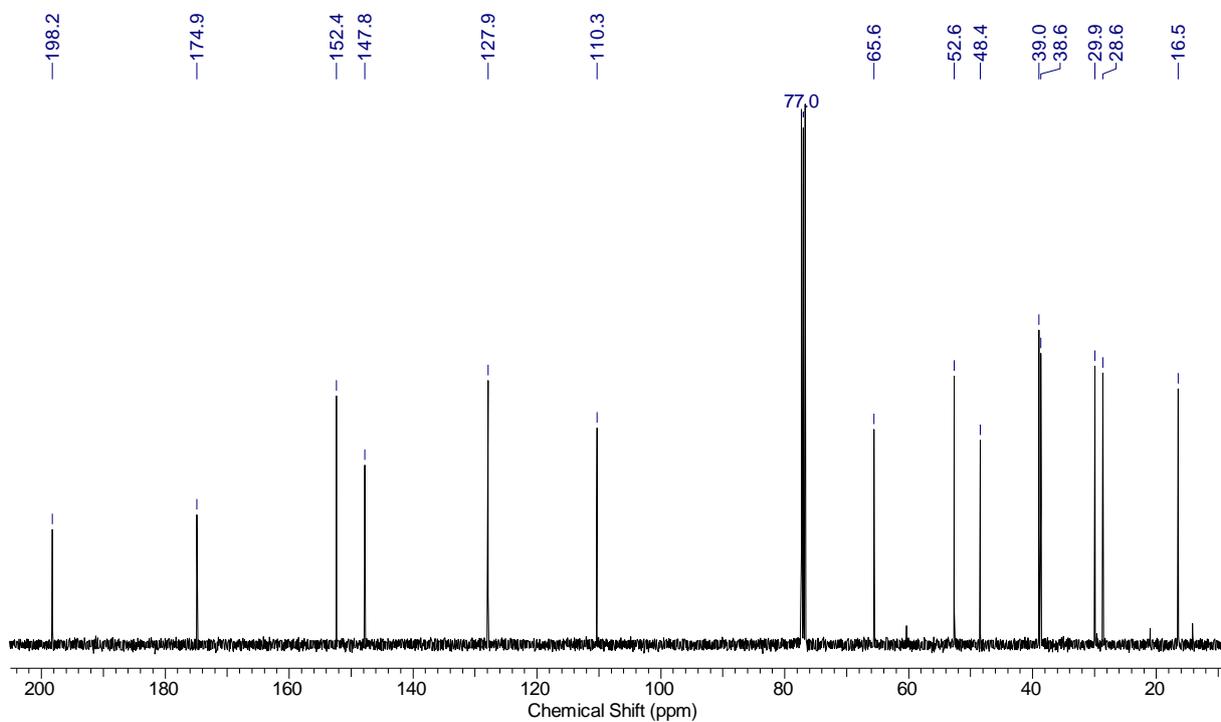
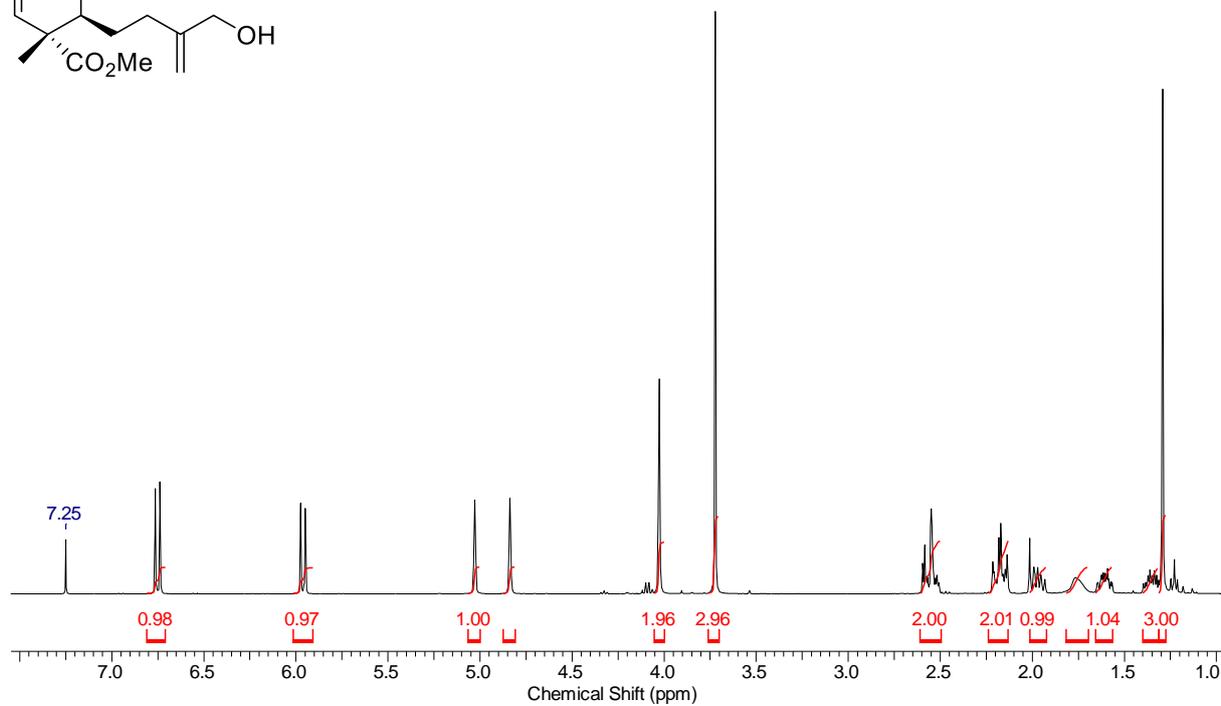
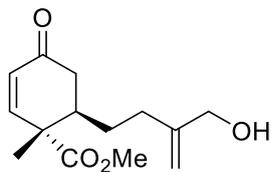
4-((Methoxymethoxy)methyl)pent-4-enal (4-21)

4-(((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)pent-4-enal (4-22)

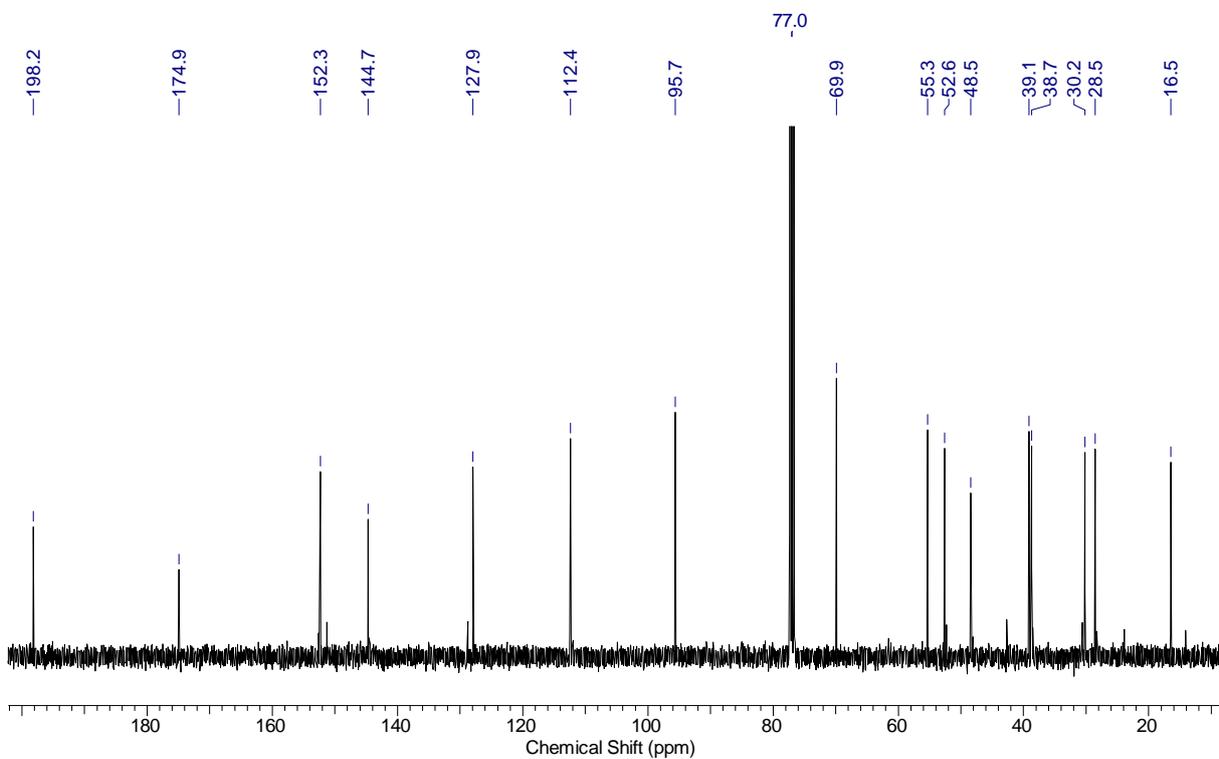
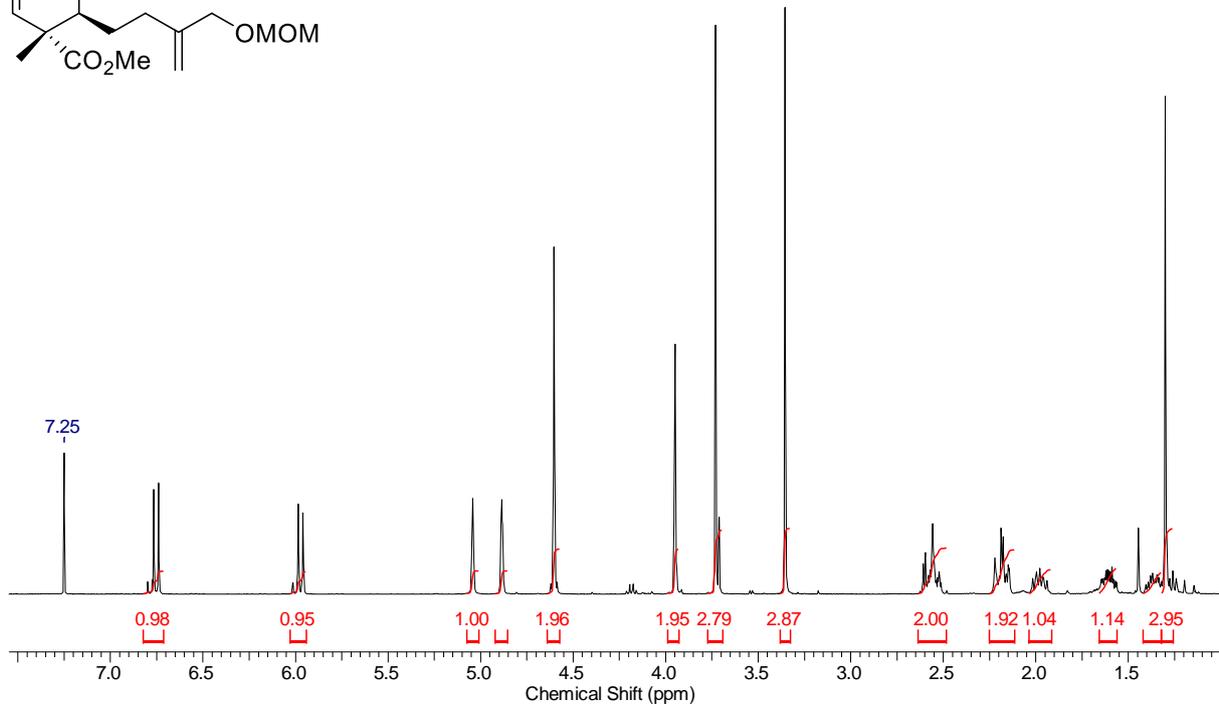
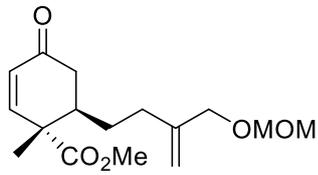
(E)-6-(((tert-Butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-2-methylhepta-2,6-diensäuremethylester**(4-26)**

(E)-6-((Methoxymethoxy)methyl)-2-methylhepta-2,6-diensäuremethylester (4-27)

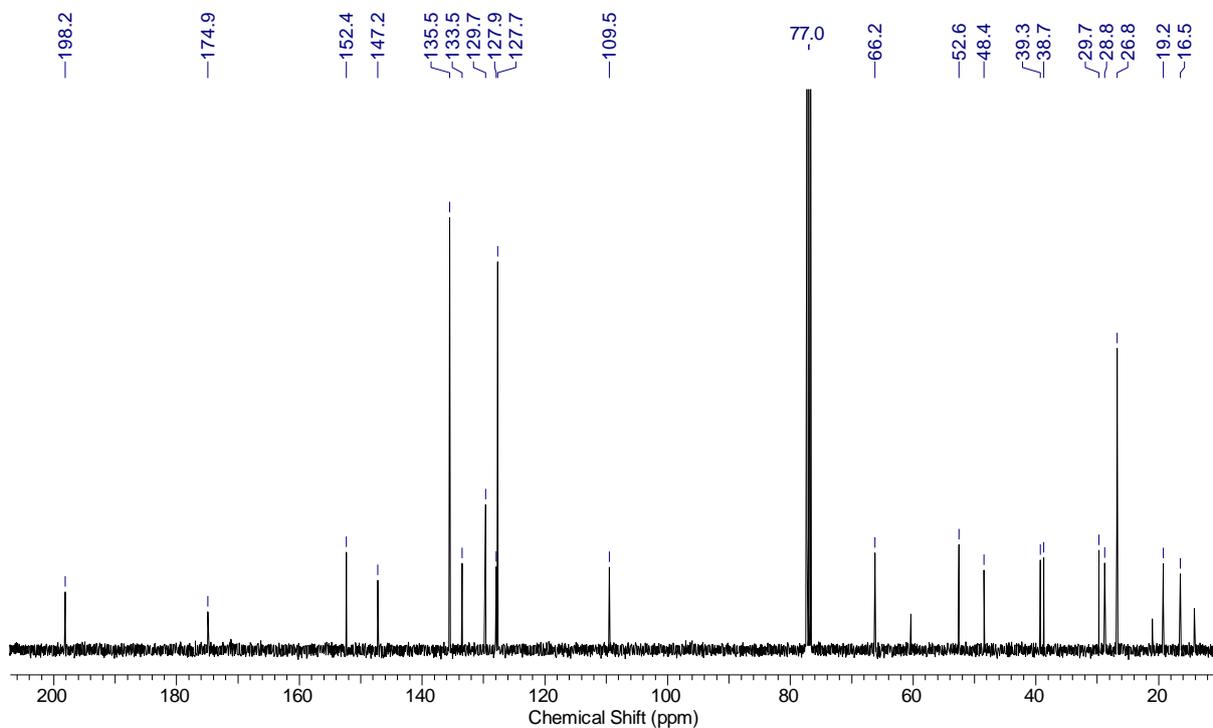
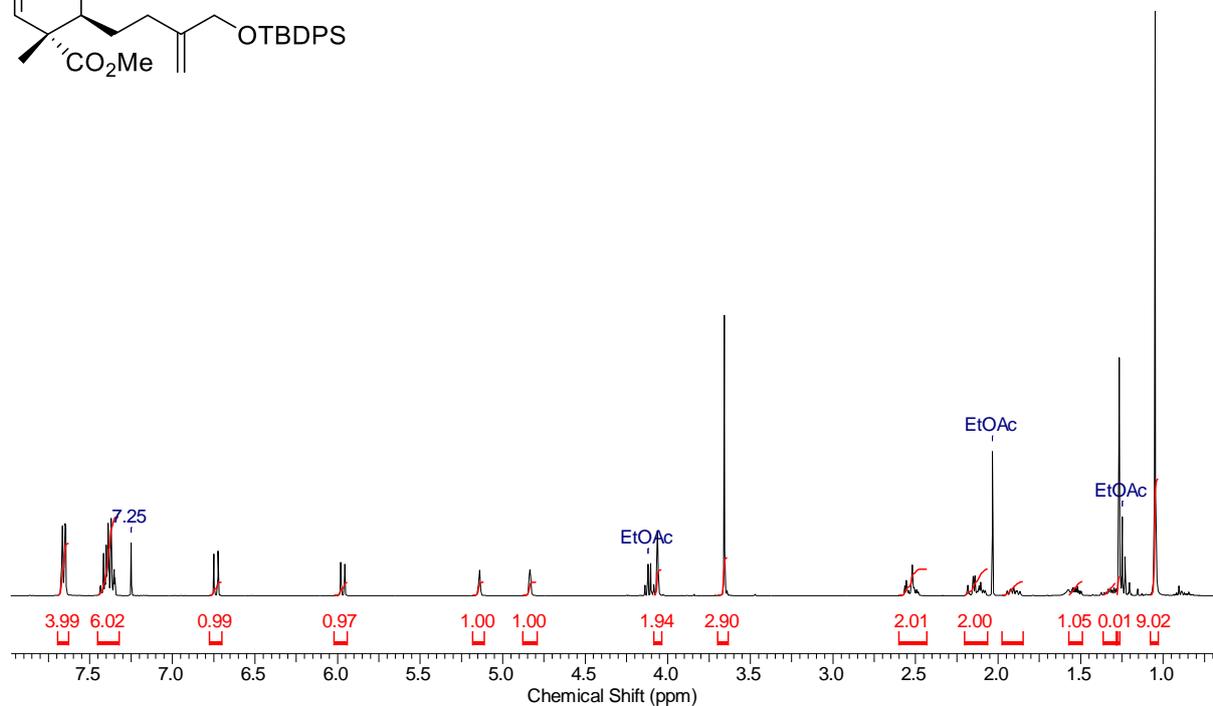
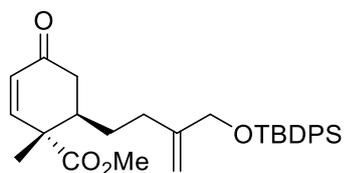
(E)-6-(((tert-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-2-methylhepta-2,6-diensäuremethylester**(4-28)**

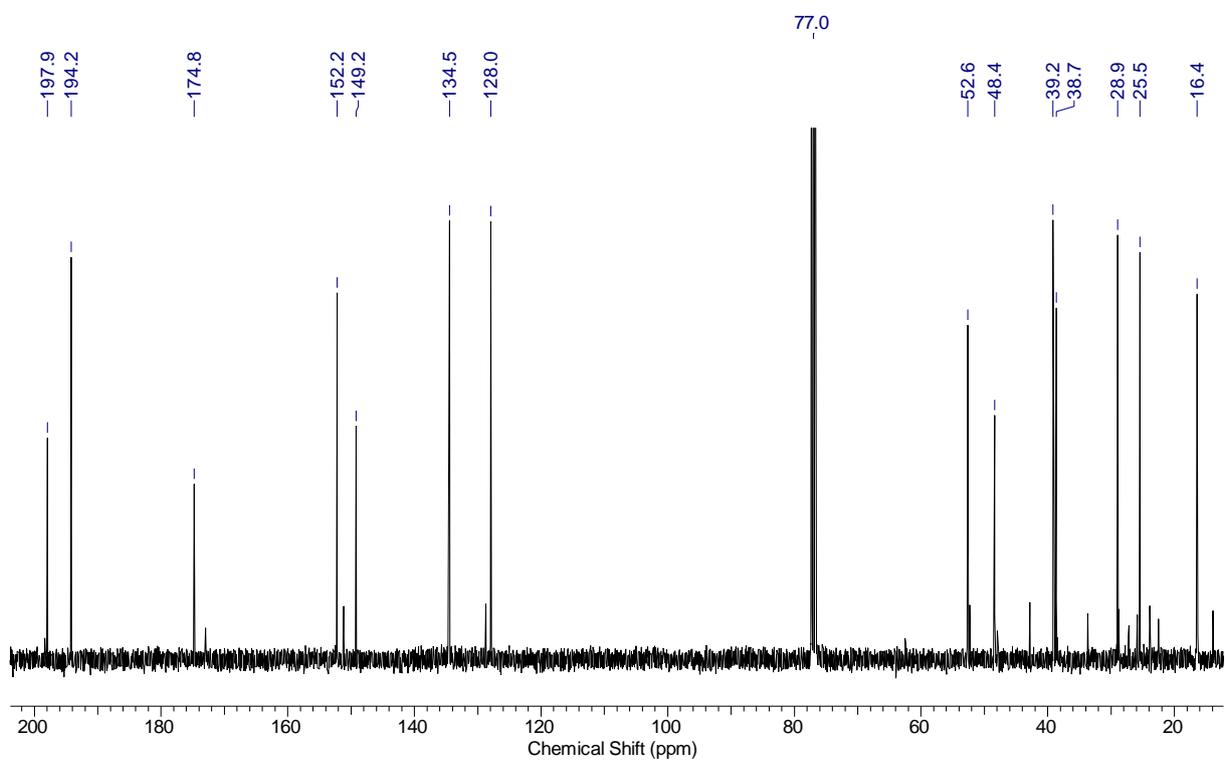
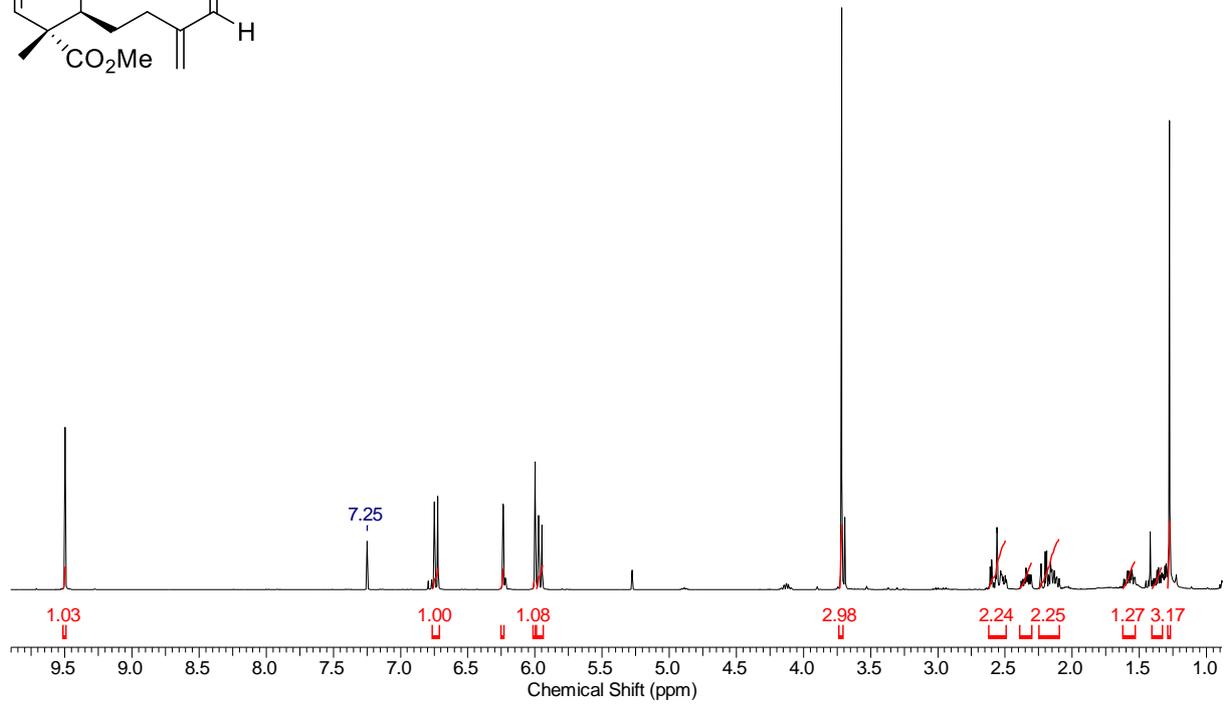
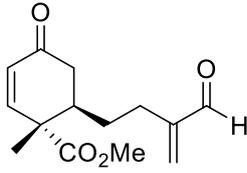
6-(3'-(Hydroxymethyl)but-3'-en-1'-yl)-1-methyl-4-oxocyclohex-2-en-1-carbonsäuremethylester (4-35)

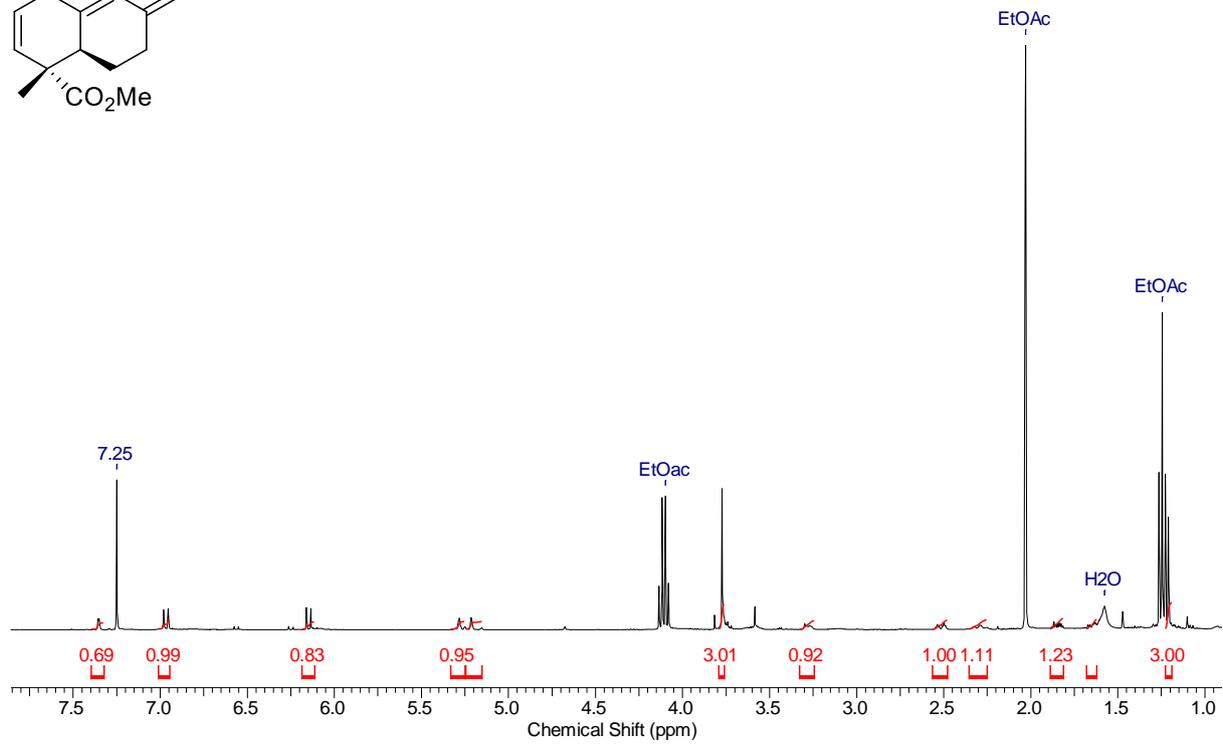
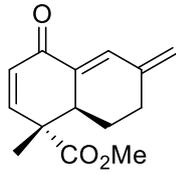
(1*S*,6*R*)-6-(3'-((Methoxymethoxy)methyl)but-3'-en-1'-yl)-1-methyl-4-oxocyclohex-2-en-1-carbonsäuremethylester (4-34)



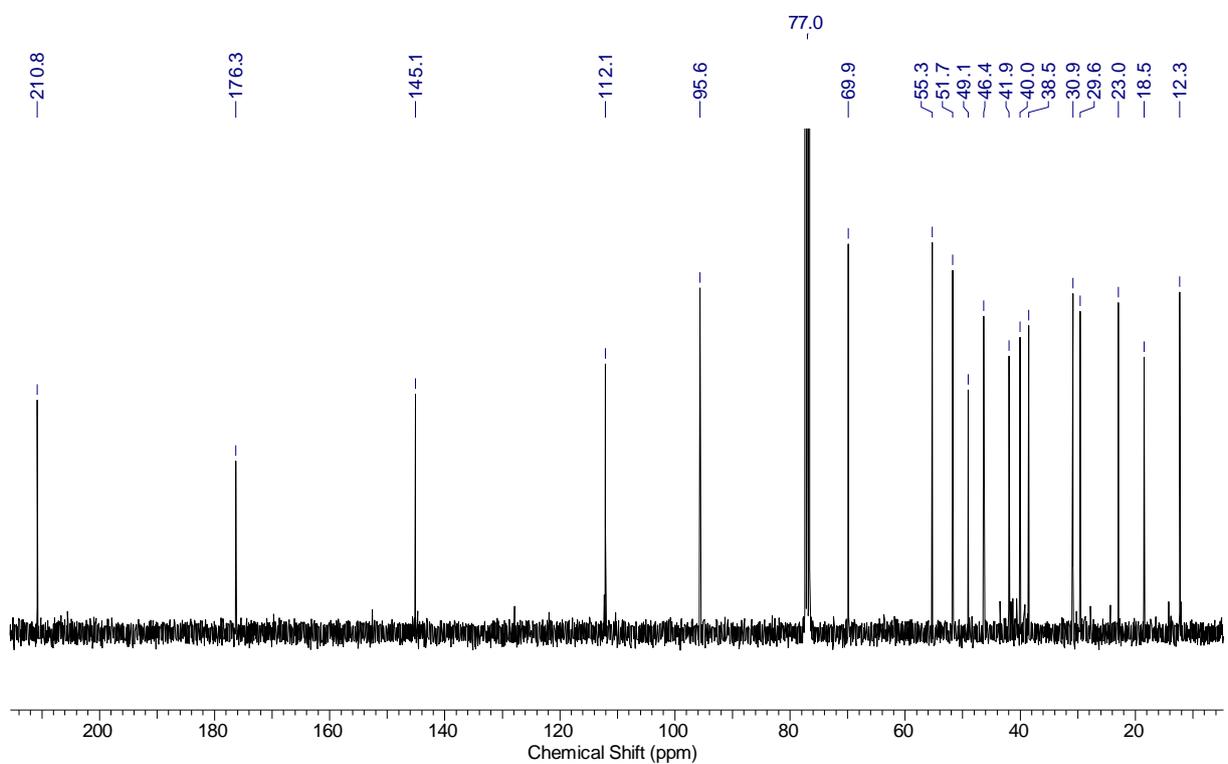
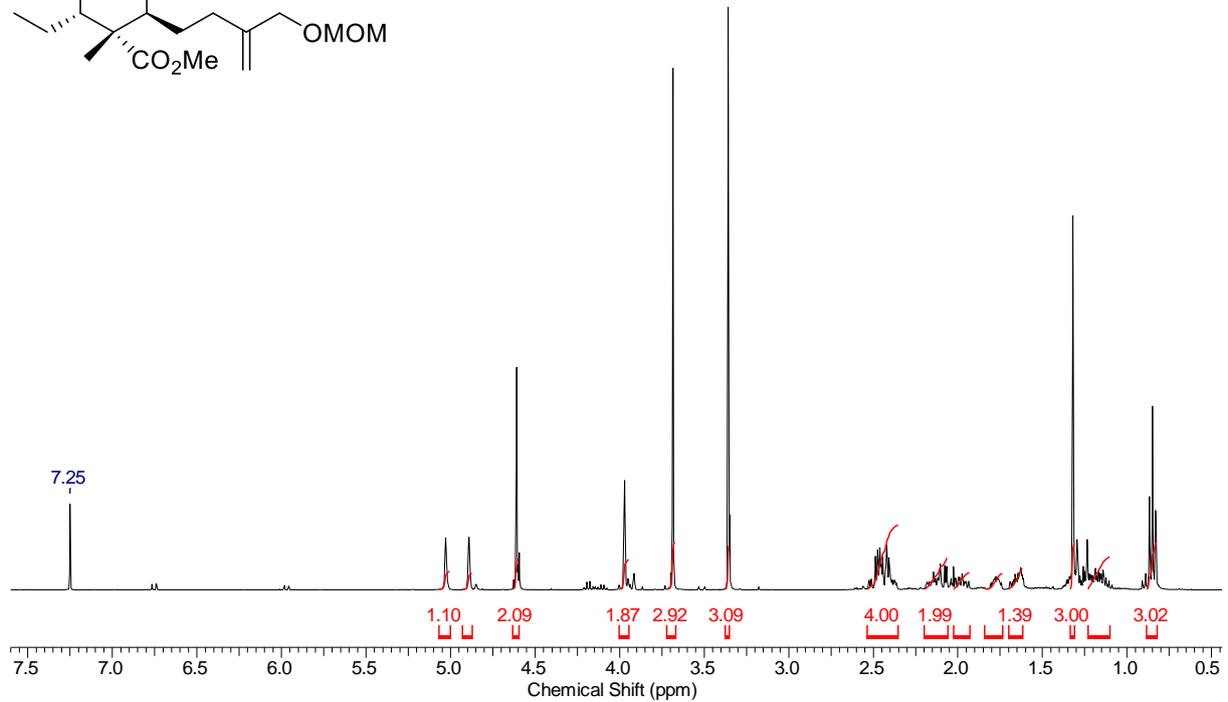
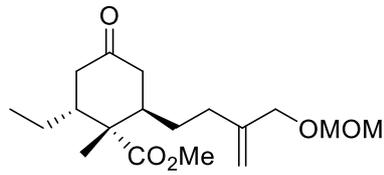
(1*S*,6*R*)-6-(3'-(((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)but-3'-en-1'-yl)-1-methyl-4-oxocyclohex-2-en-1-carbonsäuremethylester (4-33)

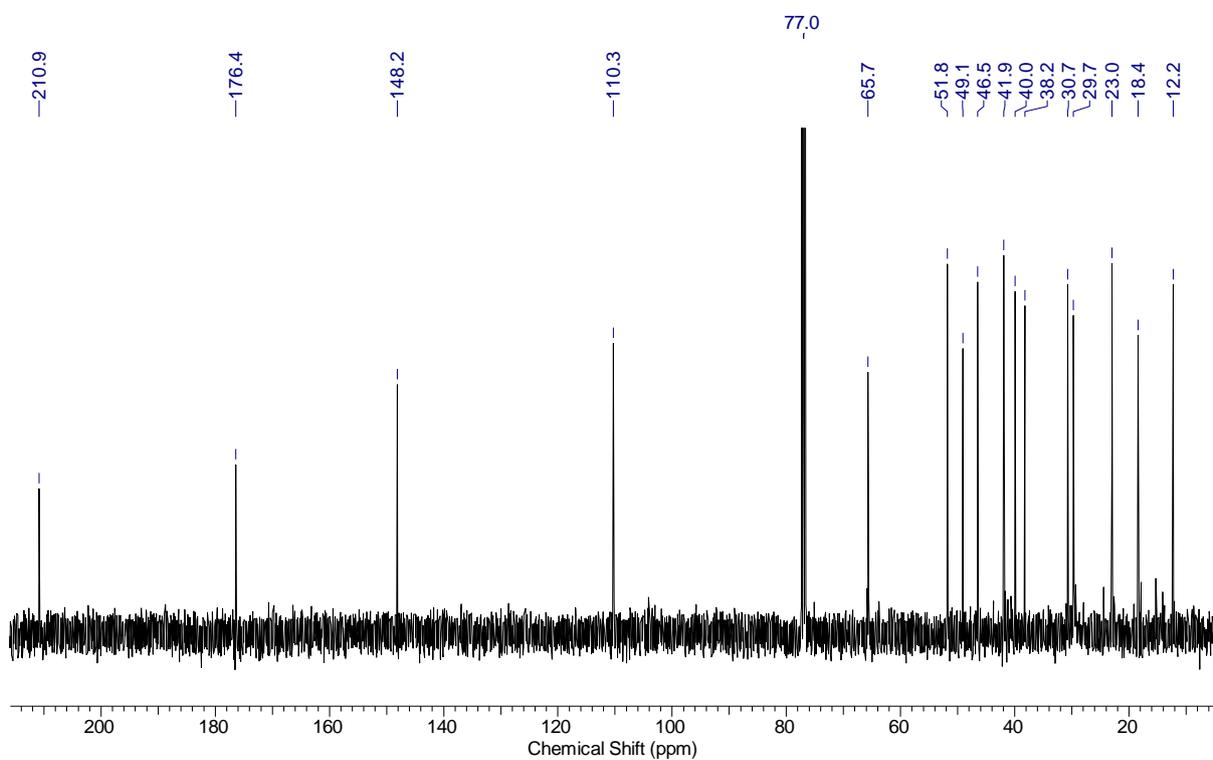
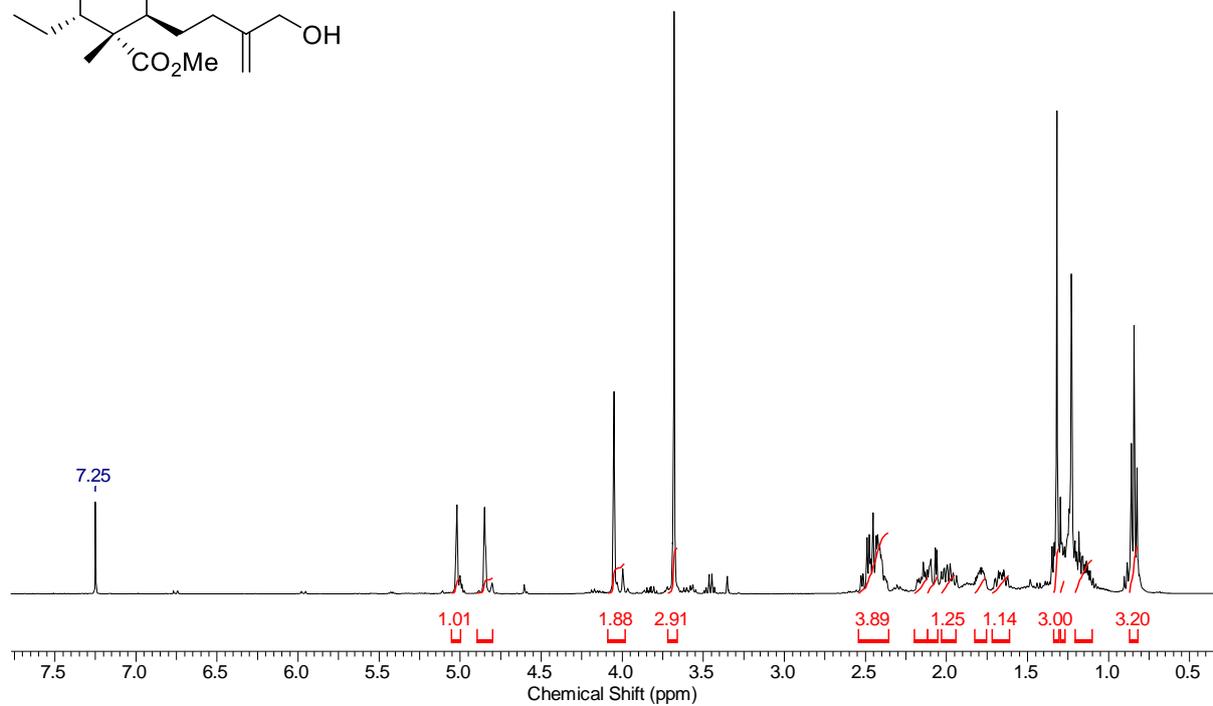
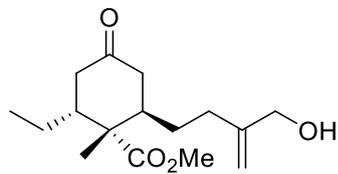


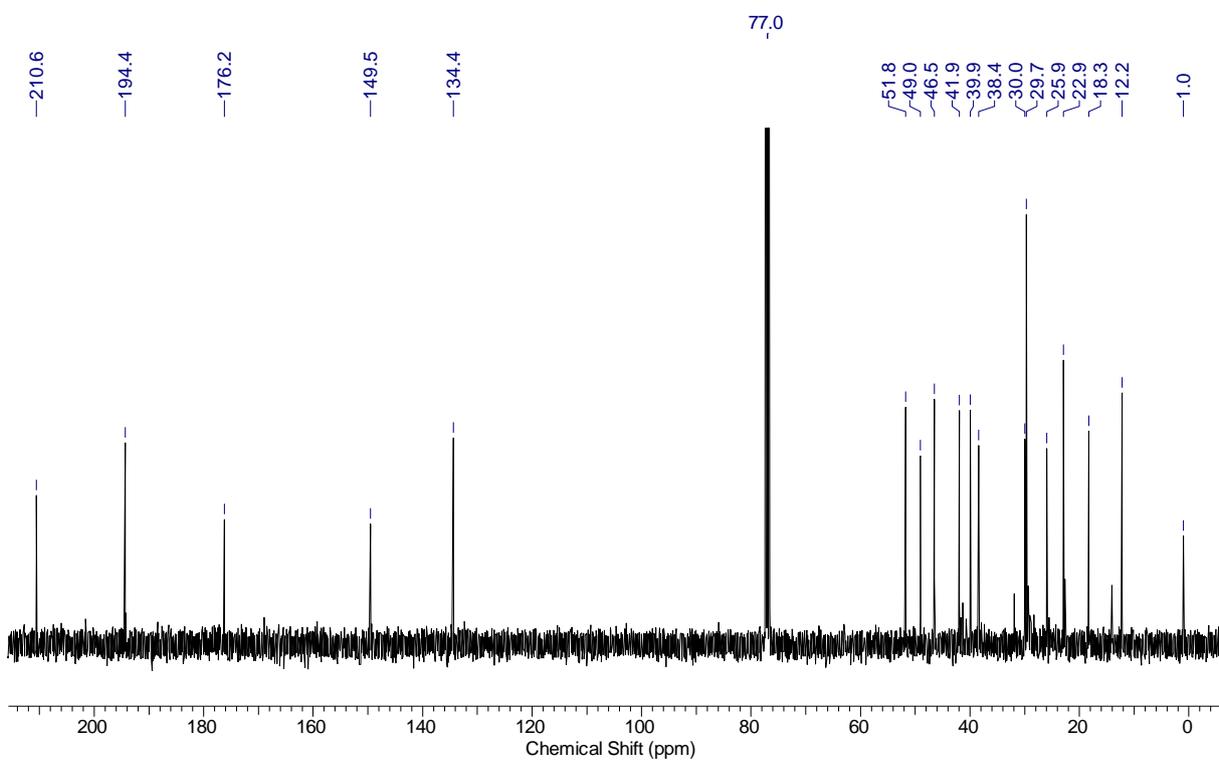
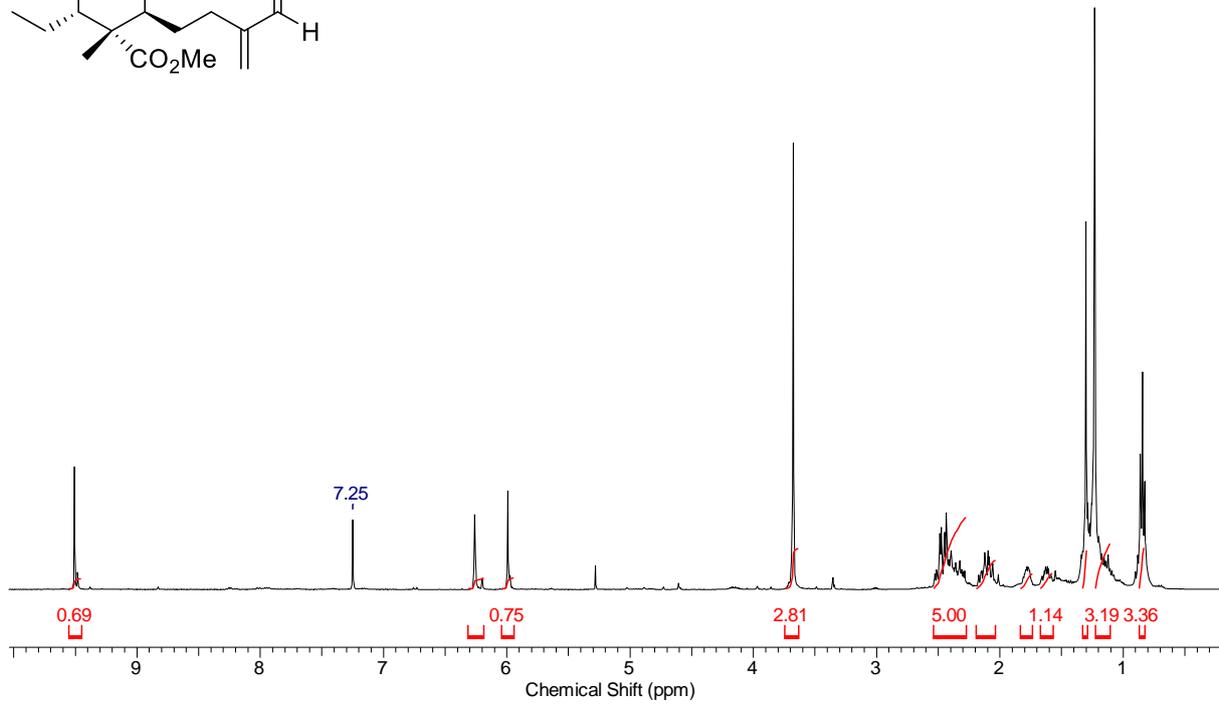
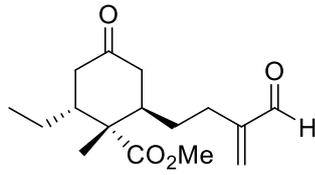
6-(3'-Formylbut-3'-en-1'-yl)-1-methyl-4-oxocyclohex-2-en-1-carbonsäuremethylester**(4-45)**

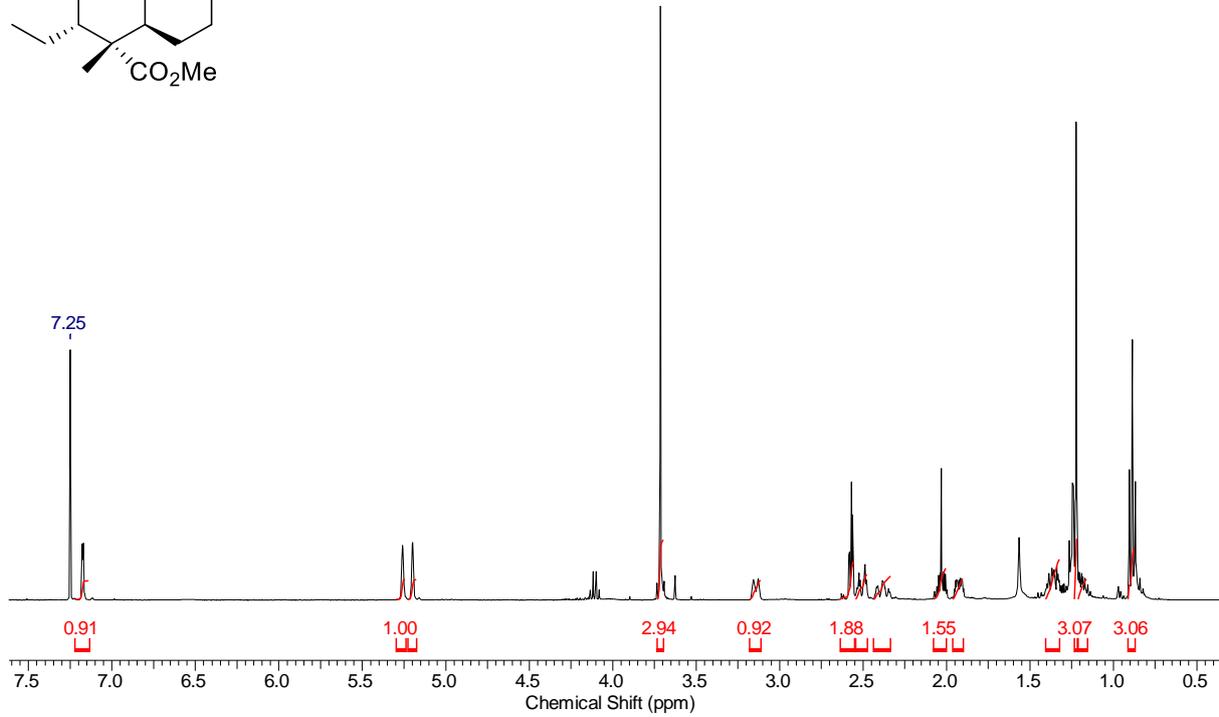
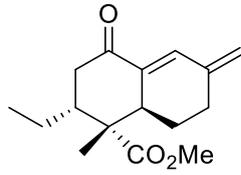
1-Methyl-6-methylen-4-oxo-1,4,6,7,8,8a-hexahydronaphthalen-1-carbonsäuremethylester (4-46a)

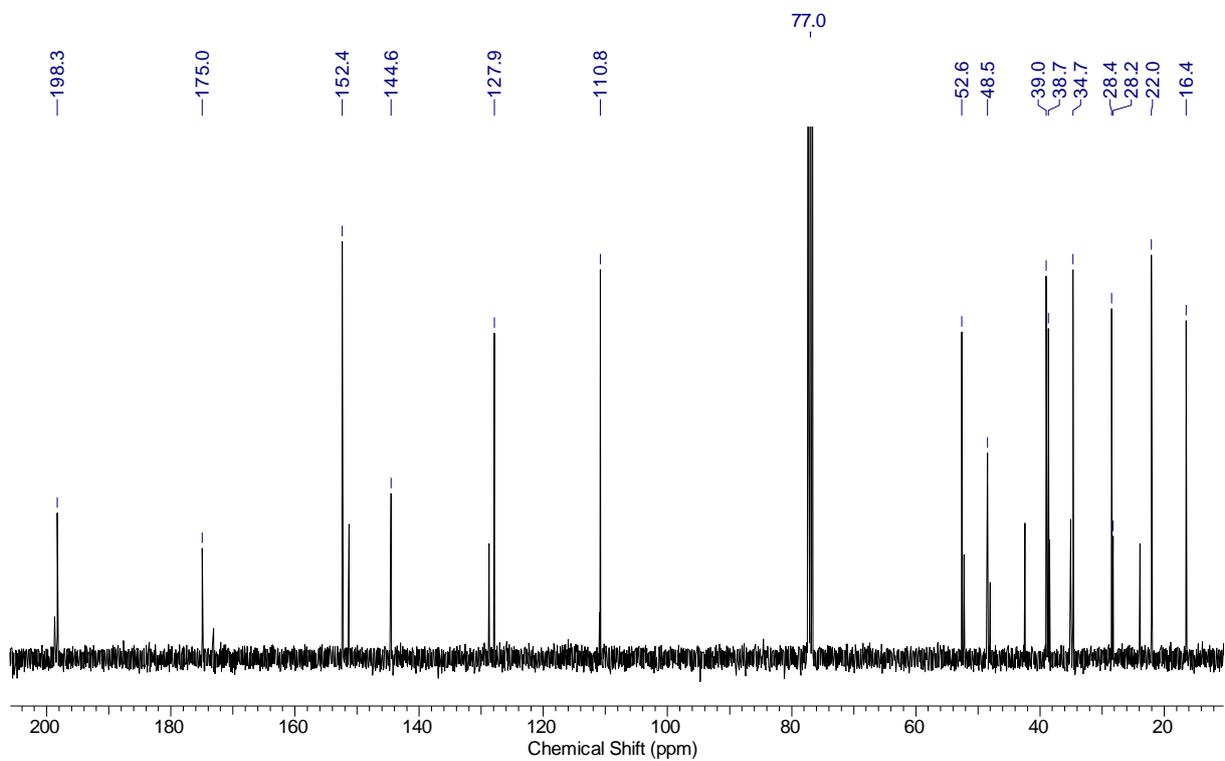
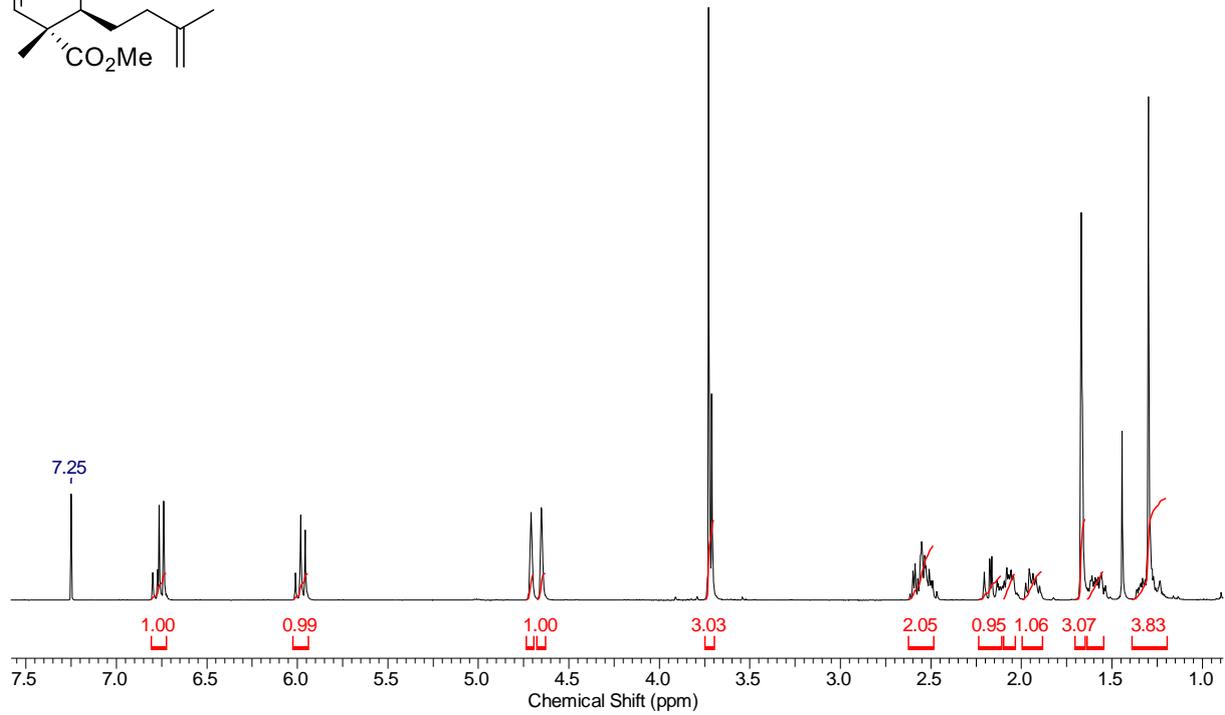
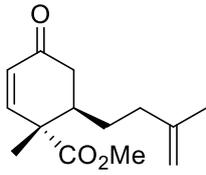
2-Ethyl-6-(3'-((methoxymethoxy)methyl)but-3'-en-1'-yl)-1-methyl-4-oxocyclohexan-1-carbonsäuremethylester (4-47)



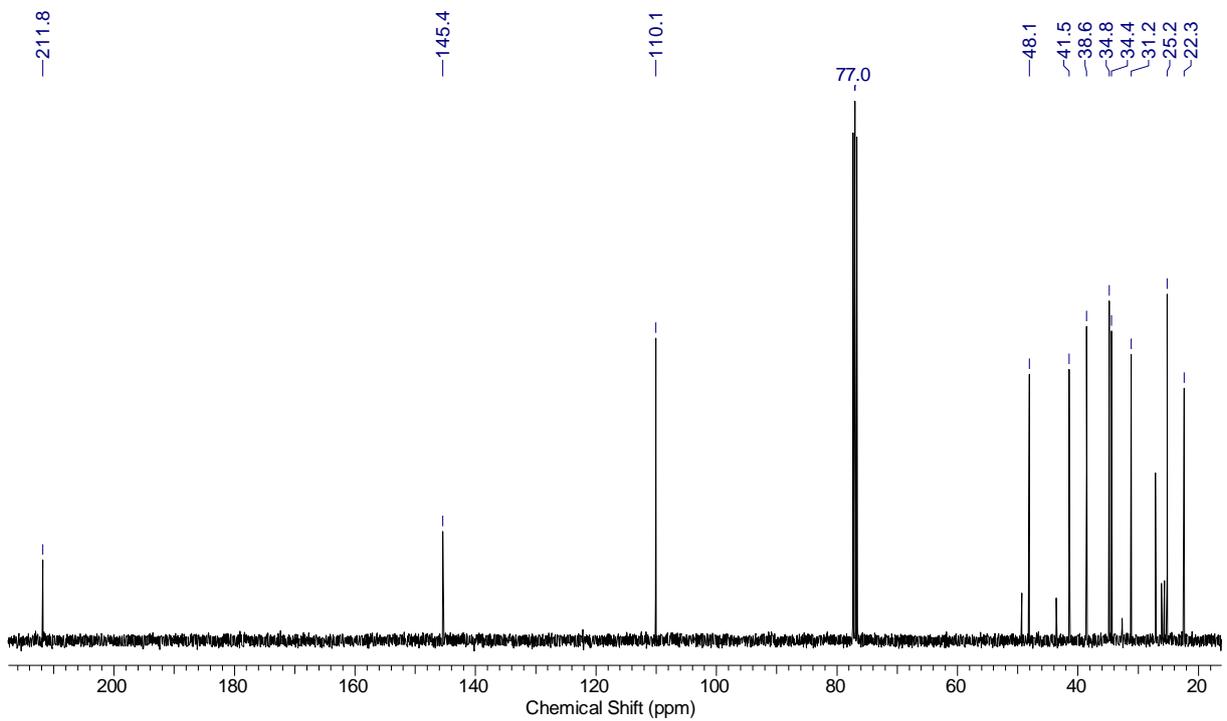
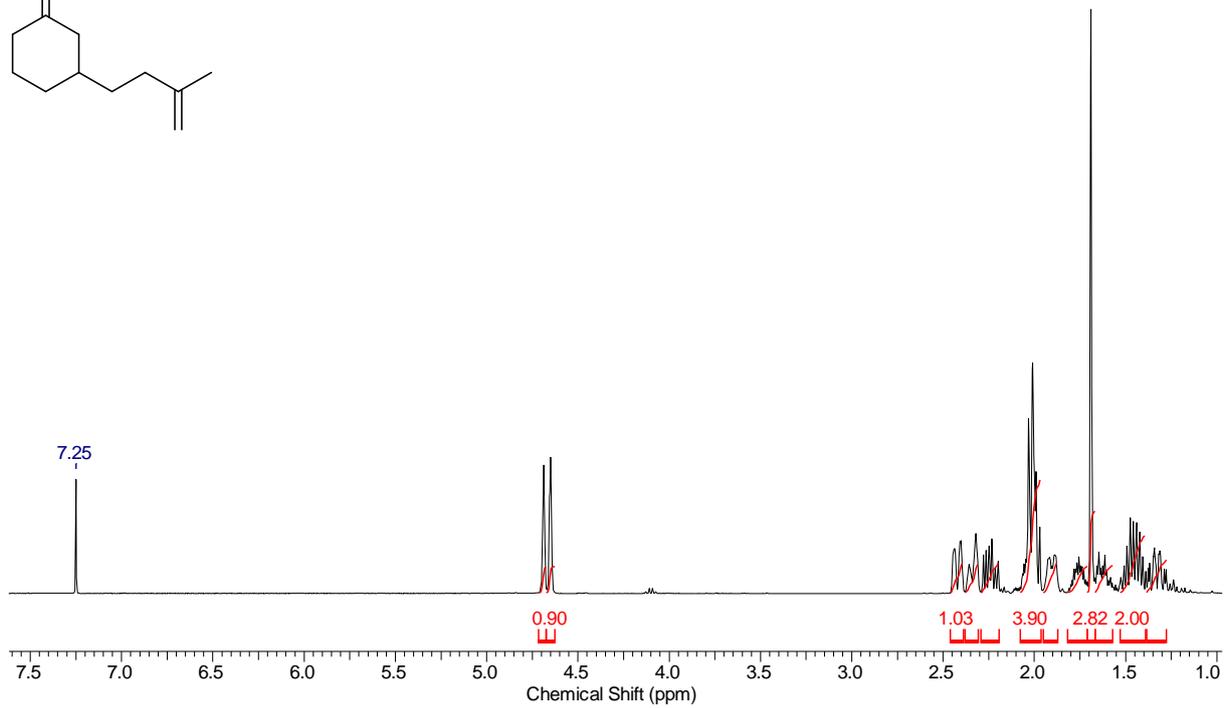
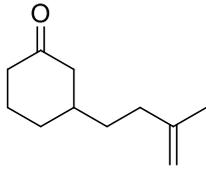
2-Ethyl-6-(3'-(hydroxymethyl)but-3'-en-1'-yl)-1-methyl-4-oxocyclohexan-1-carbonsäuremethylester (4-47a)

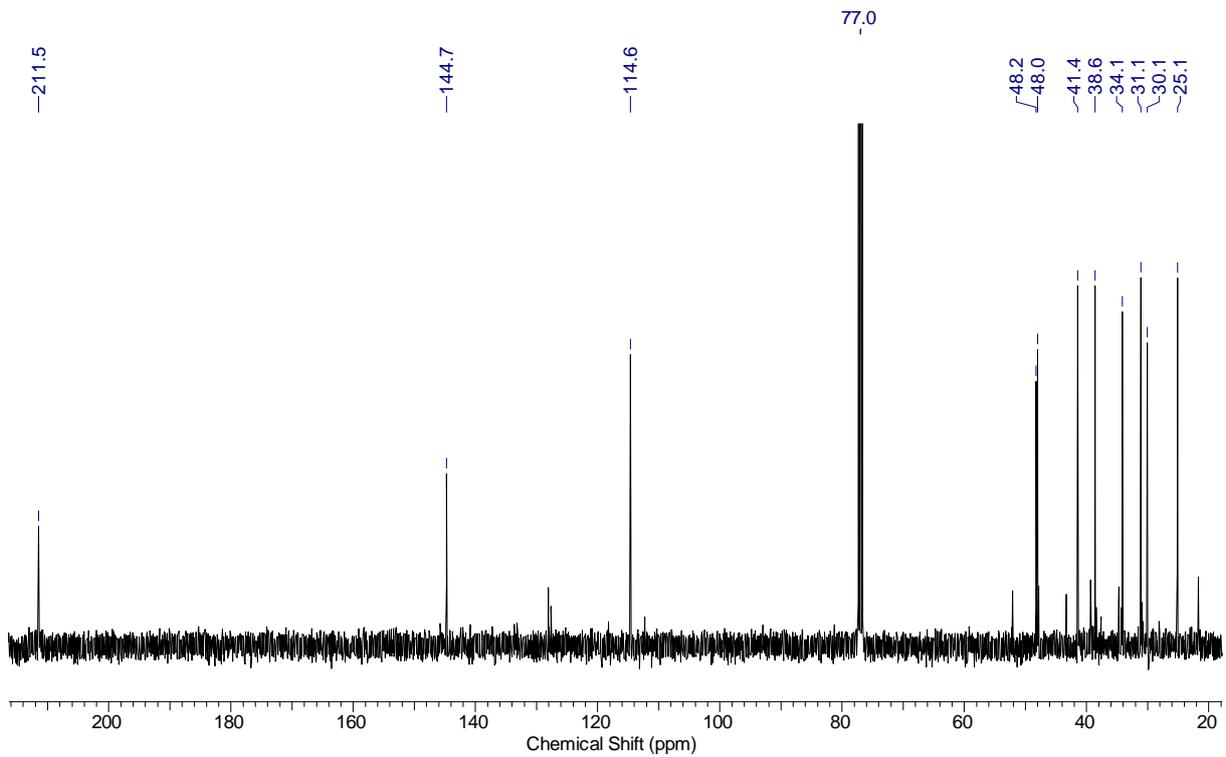
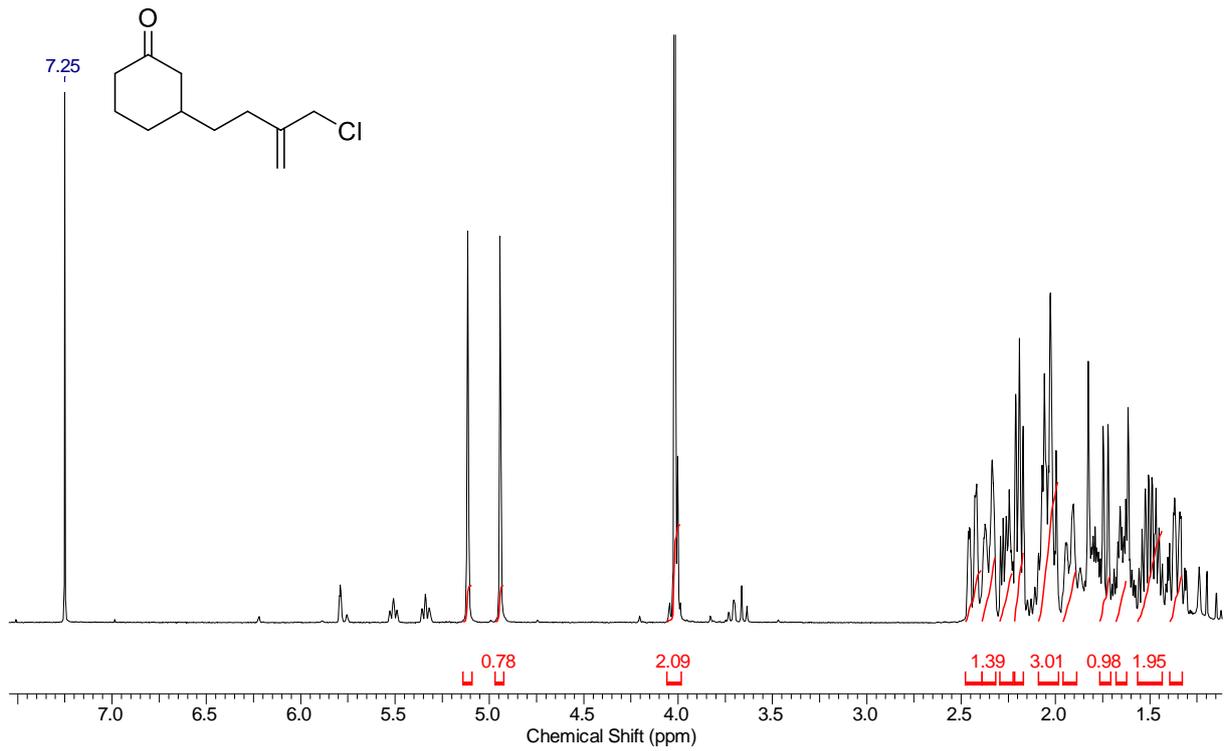
2-Ethyl-6-(3'-formylbut-3'-en-1'-yl)-1-methyl-4-oxocyclohexan-1-carbonsäuremethylester (4-48)

2-Ethyl-1-methyl-6-methylen-4-oxo-1,2,3,4,6,7,8,8a-octahydronaphthalen-1-carbonsäuremethylester (4-49a)

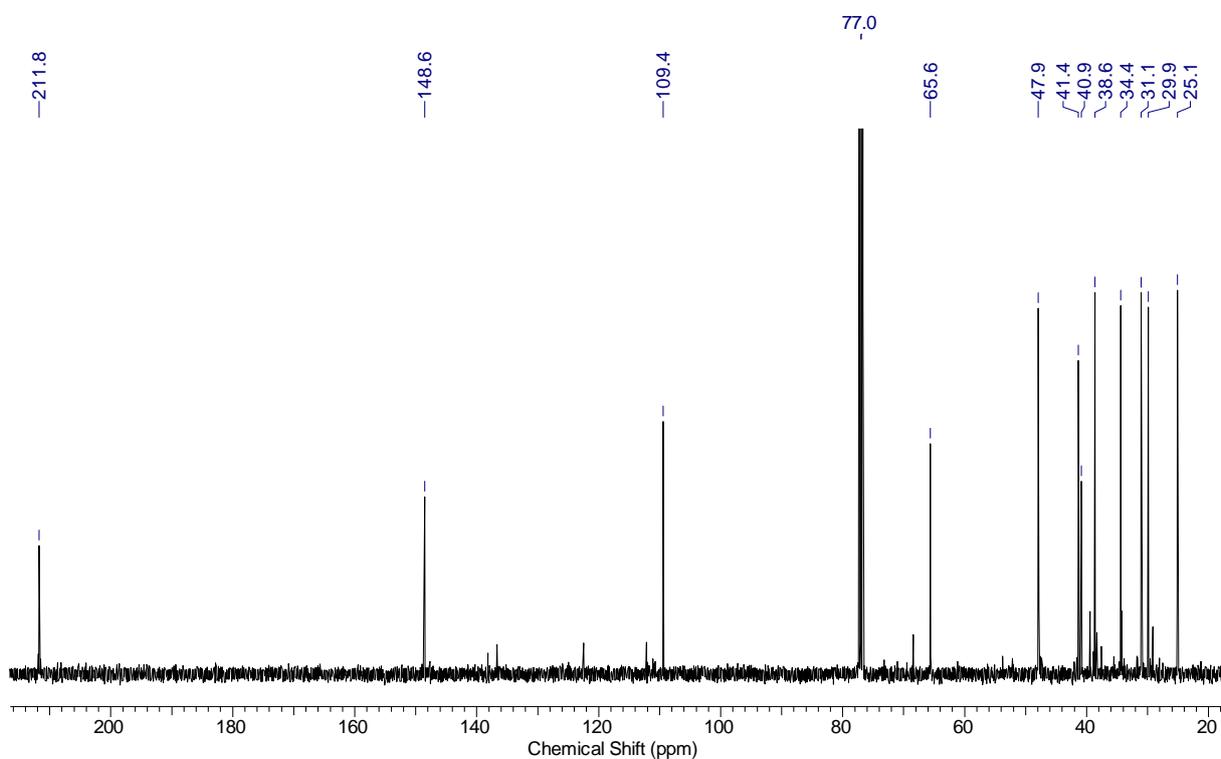
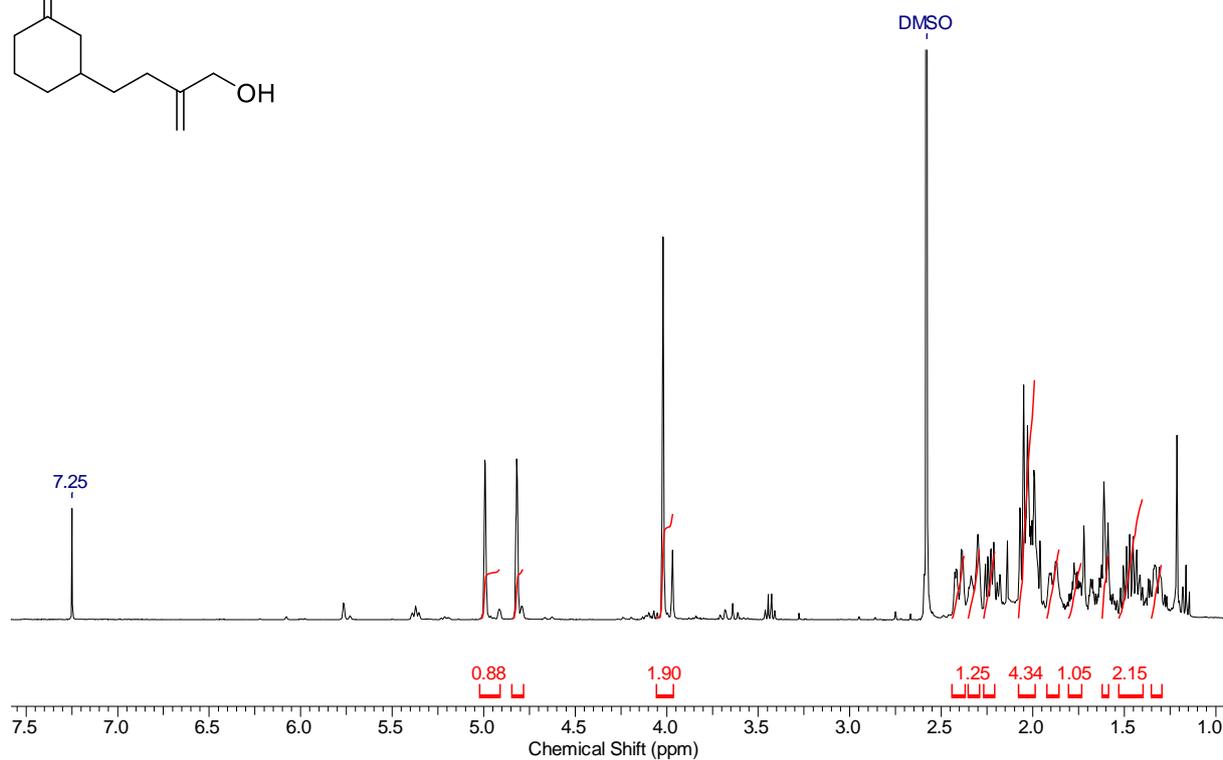
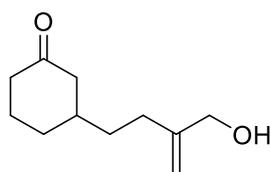
1-Methyl-6-(3'-methylbut-3'-en-1'-yl)-4-oxocyclohex-2-en-1-carbonsäuremethylester**(4-36)**

3-(3'-Methylbut-3'-en-1'-yl)cyclohexan-1-on (4-38)

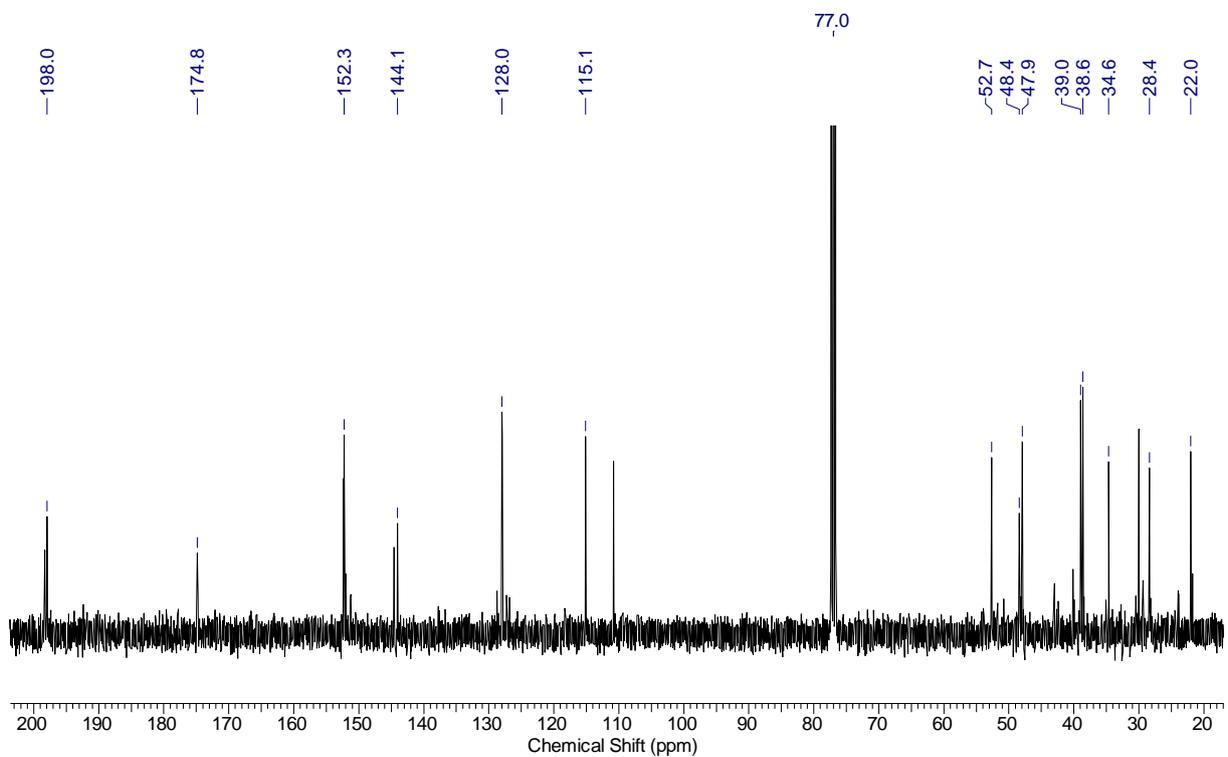
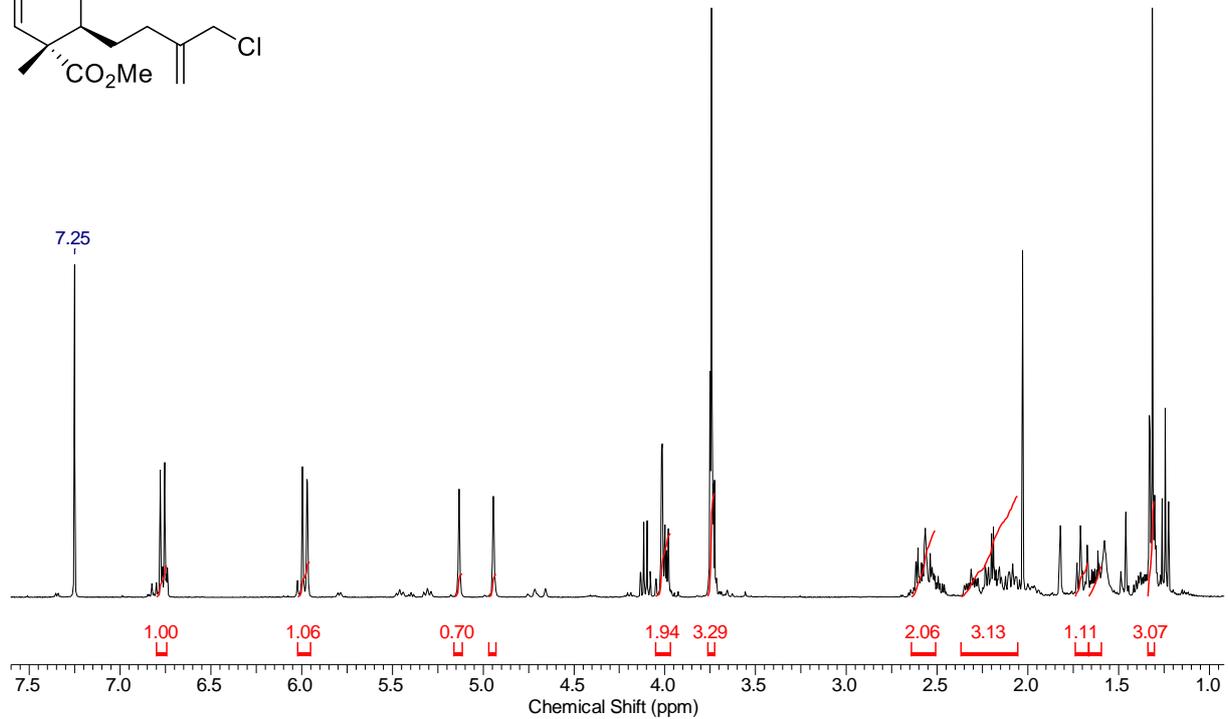
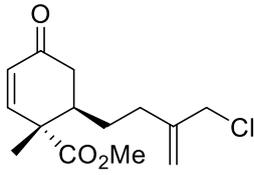


3-(3'-(Chloromethyl)but-3'-en-1'-yl)cyclohexan-1-on (4-40)

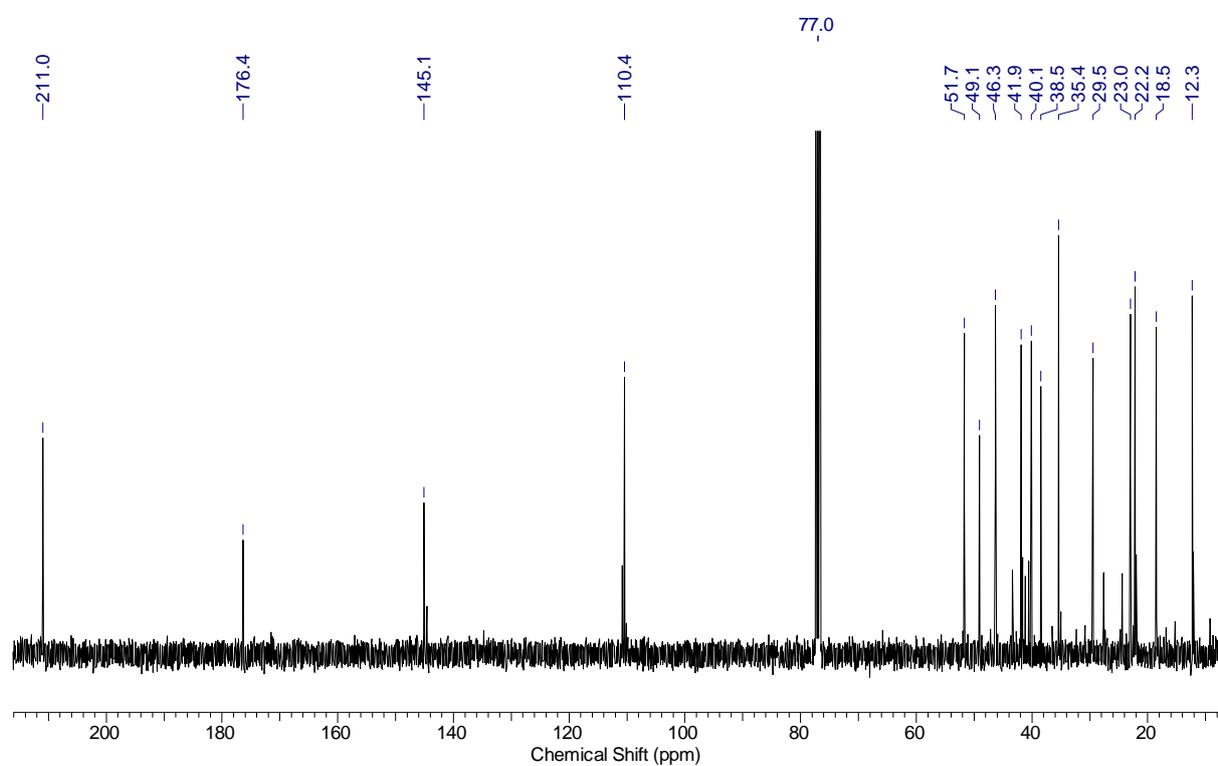
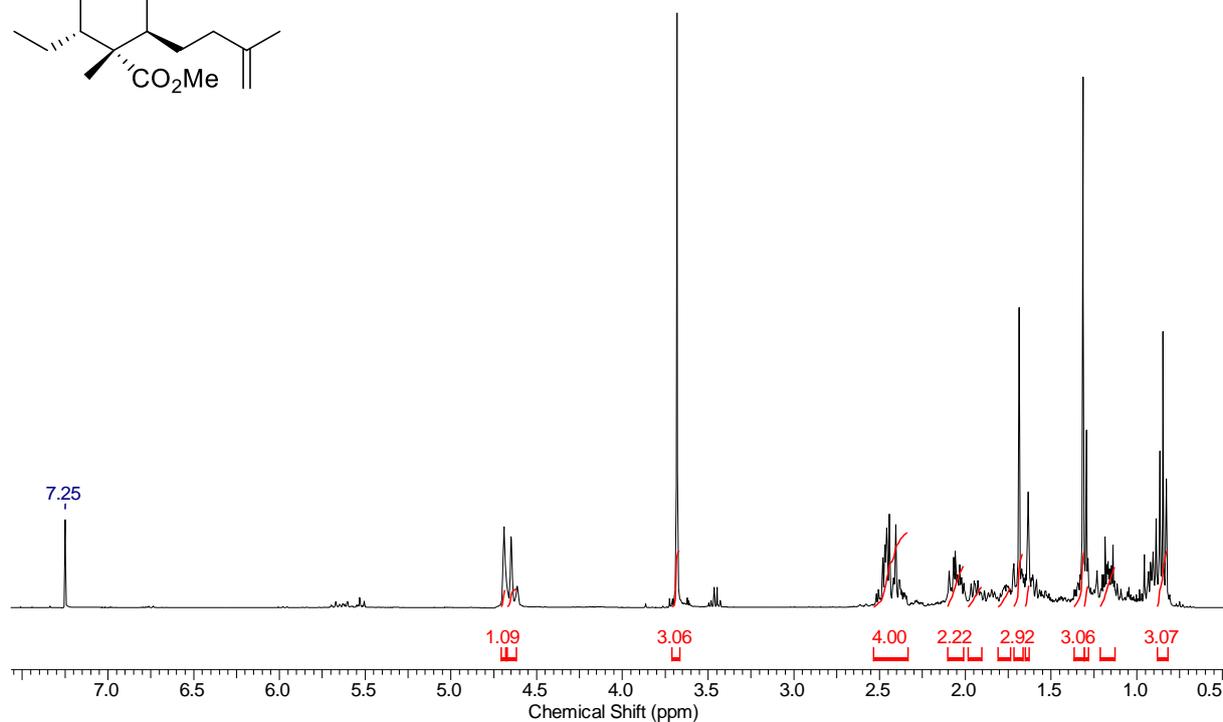
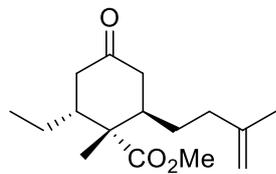
3-(3'-(Hydroxymethyl)but-3'-en-1'-yl)cyclohexan-1-on (4-39)



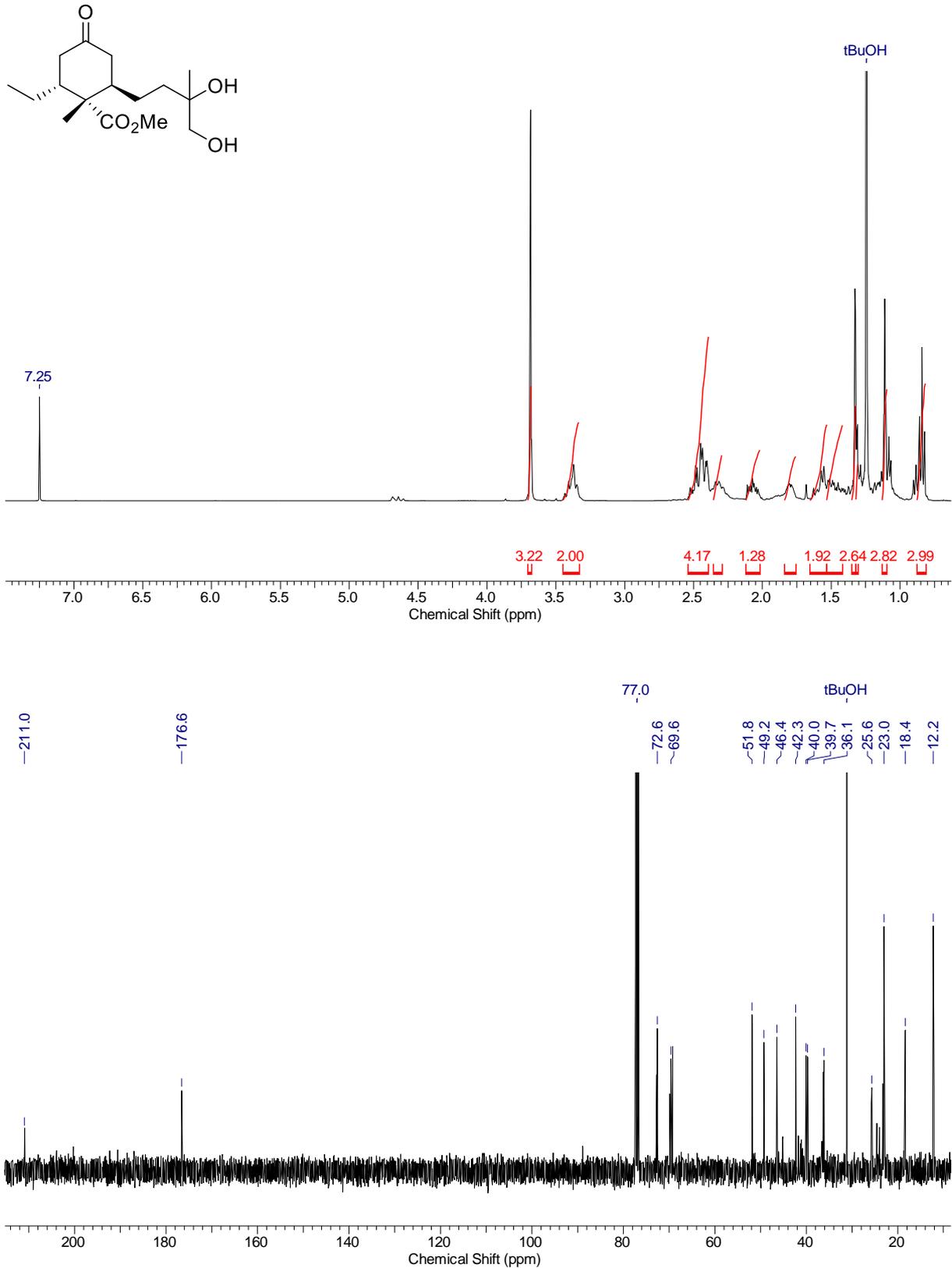
6-(3'-(Chloromethyl)but-3'-en-1'-yl)-1-methyl-4-oxocyclohex-2-en-1-carbonsäuremethylester (4-44)

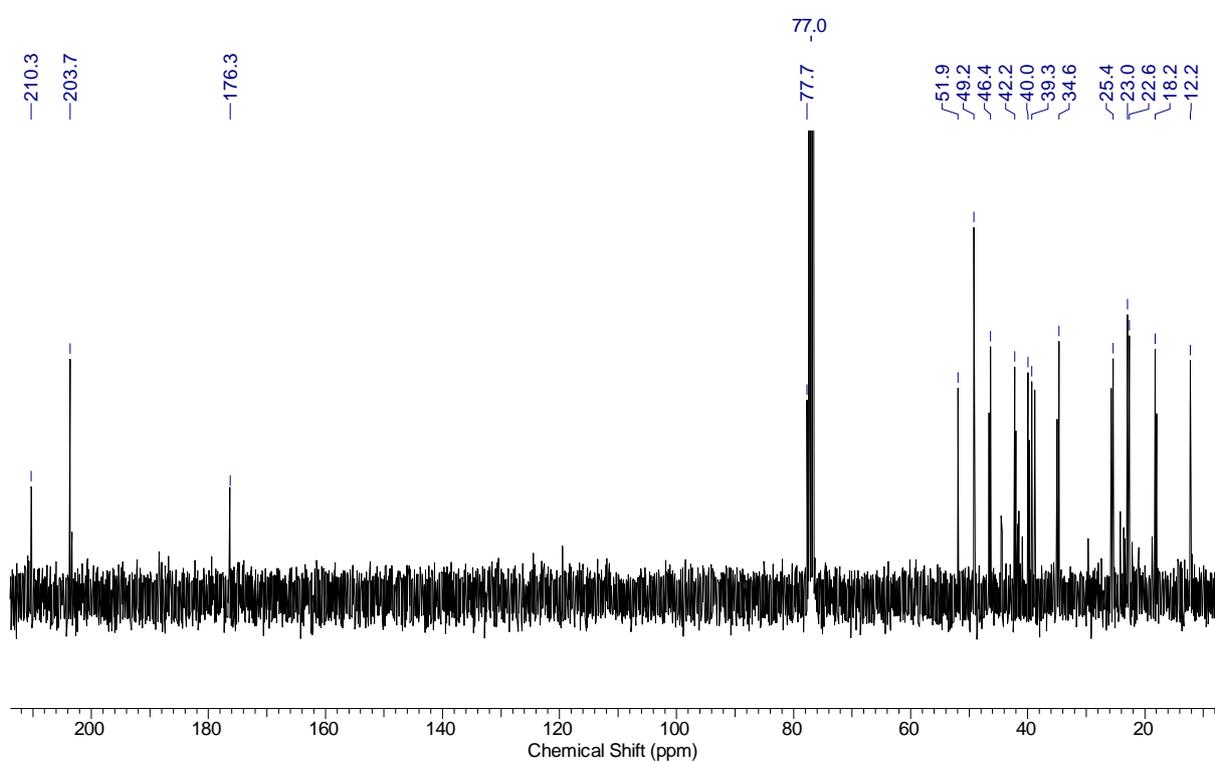
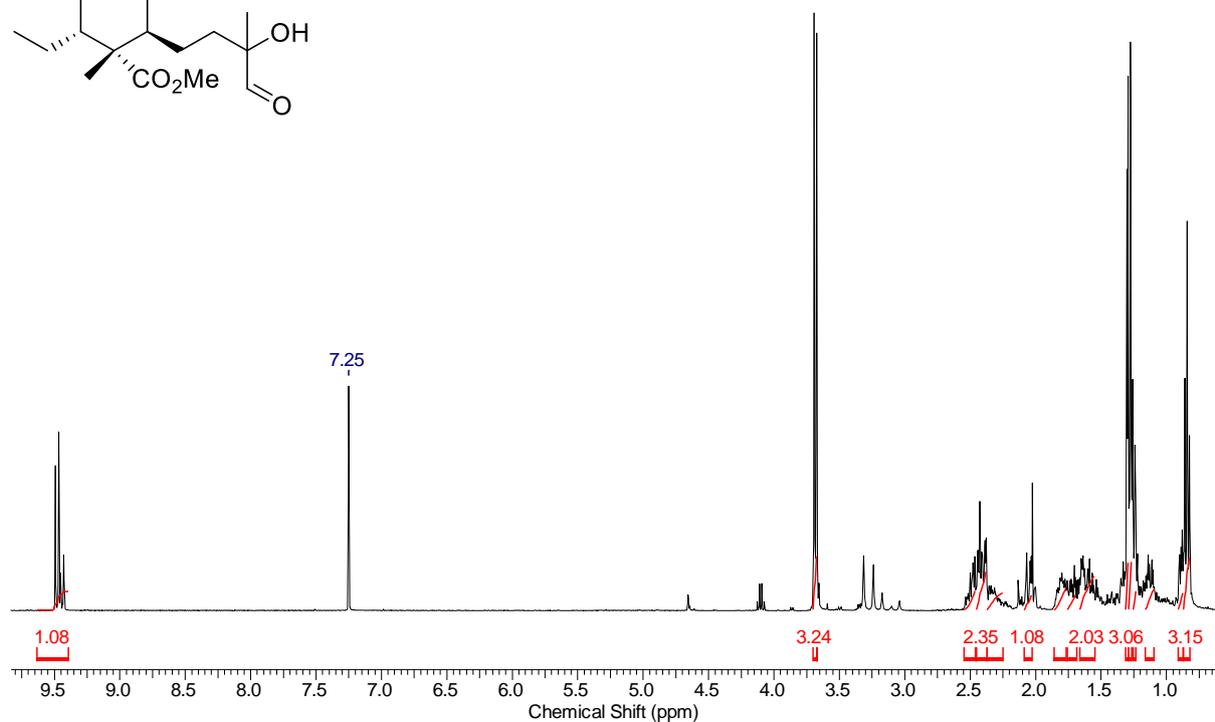
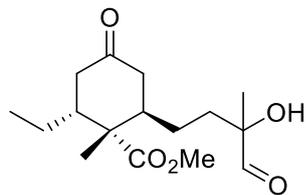


(1*R*,2*R*,6*R*)-2-ethyl-1-methyl-6-(3'-methylbut-3'-en-1'-yl)-4-oxocyclohexan-1-carbonsäuremethylester (4-54)

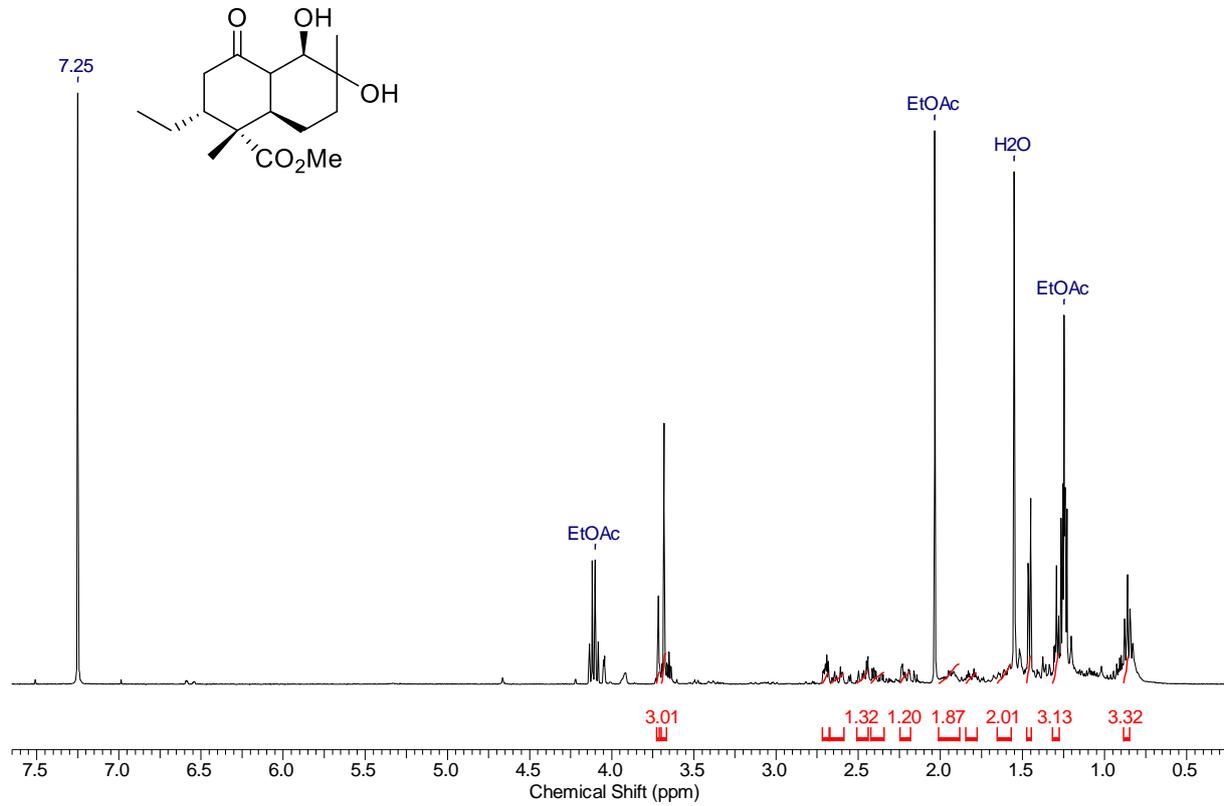


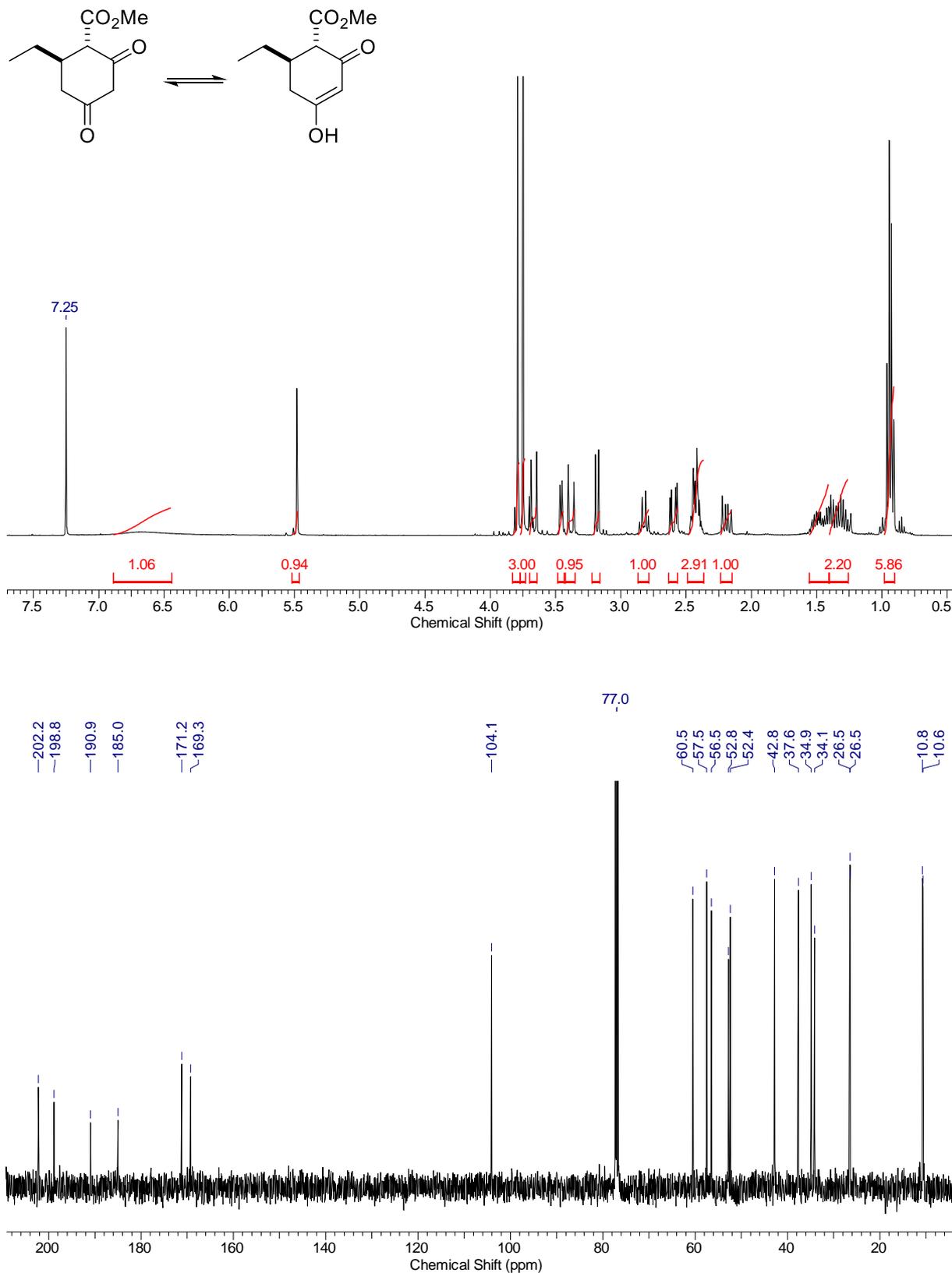
(1*R*,2*R*,6*R*)-2-(3',4'-Dihydroxy-3'-methylbutyl)-6-ethyl-1-methyl-4-oxocyclohexan-1-carbonsäuremethylester (4-53)

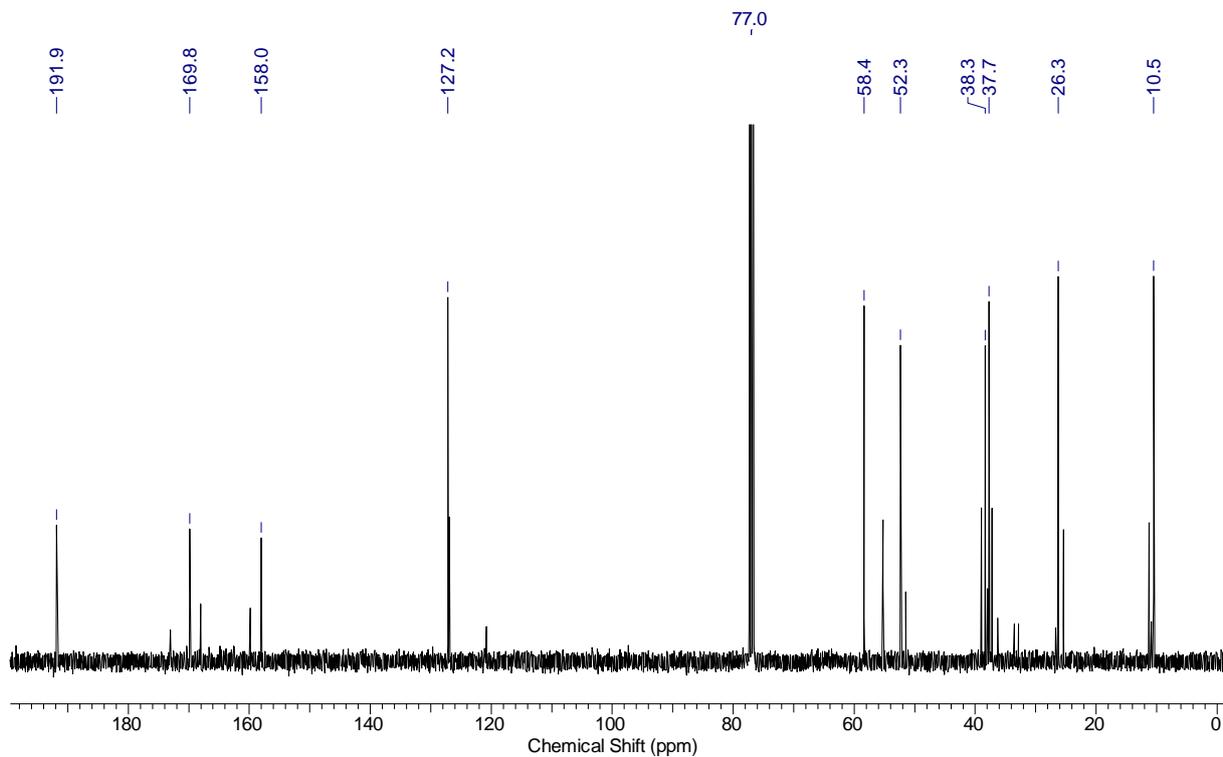
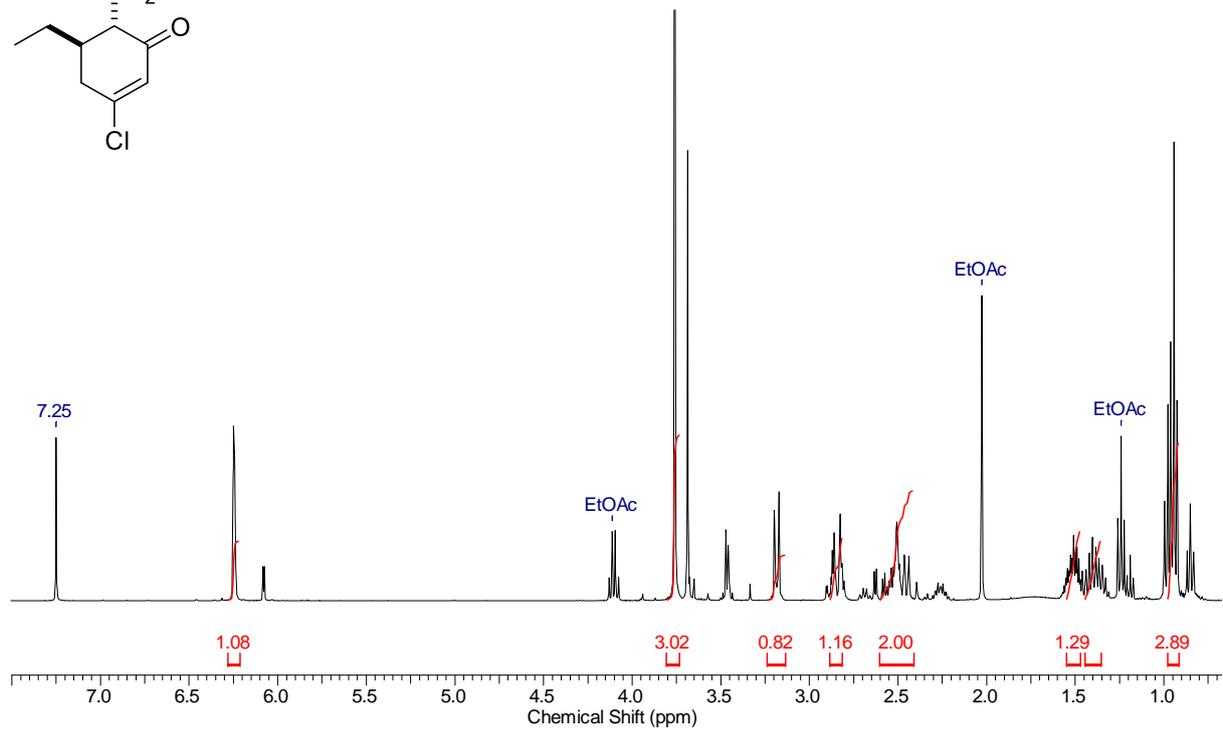
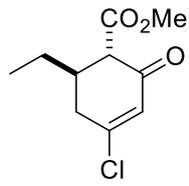


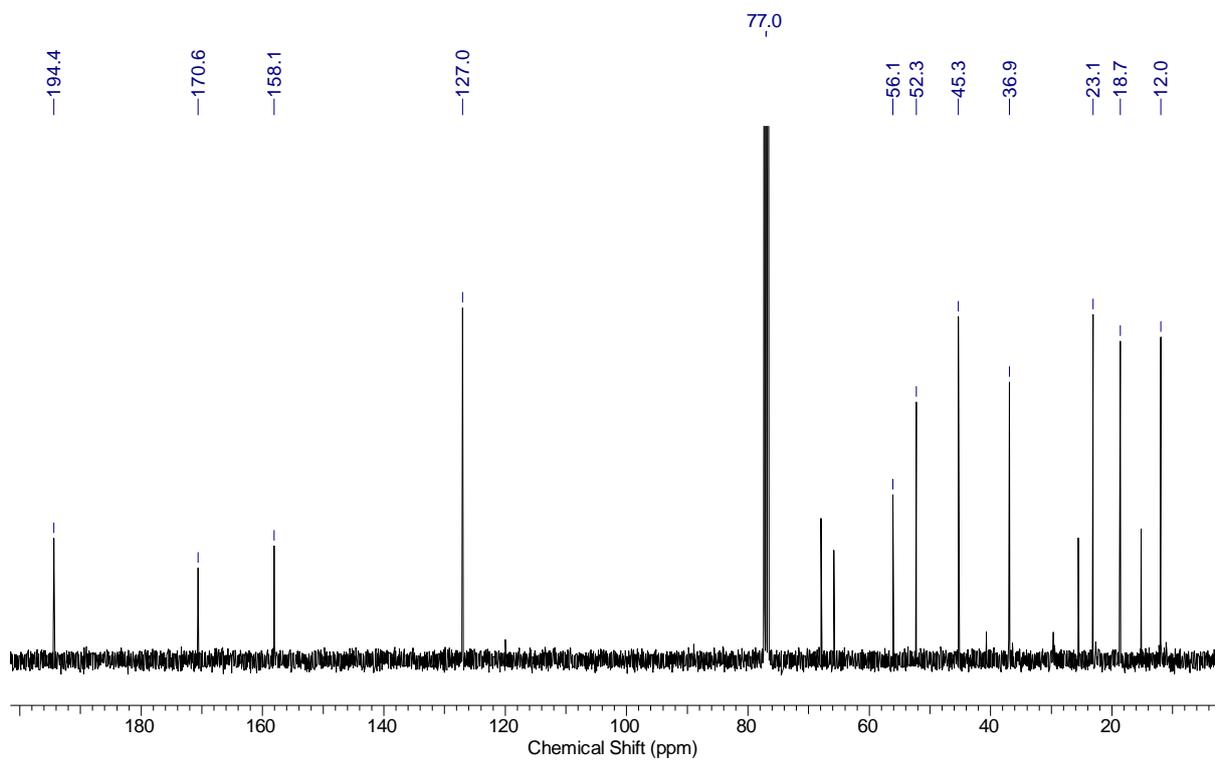
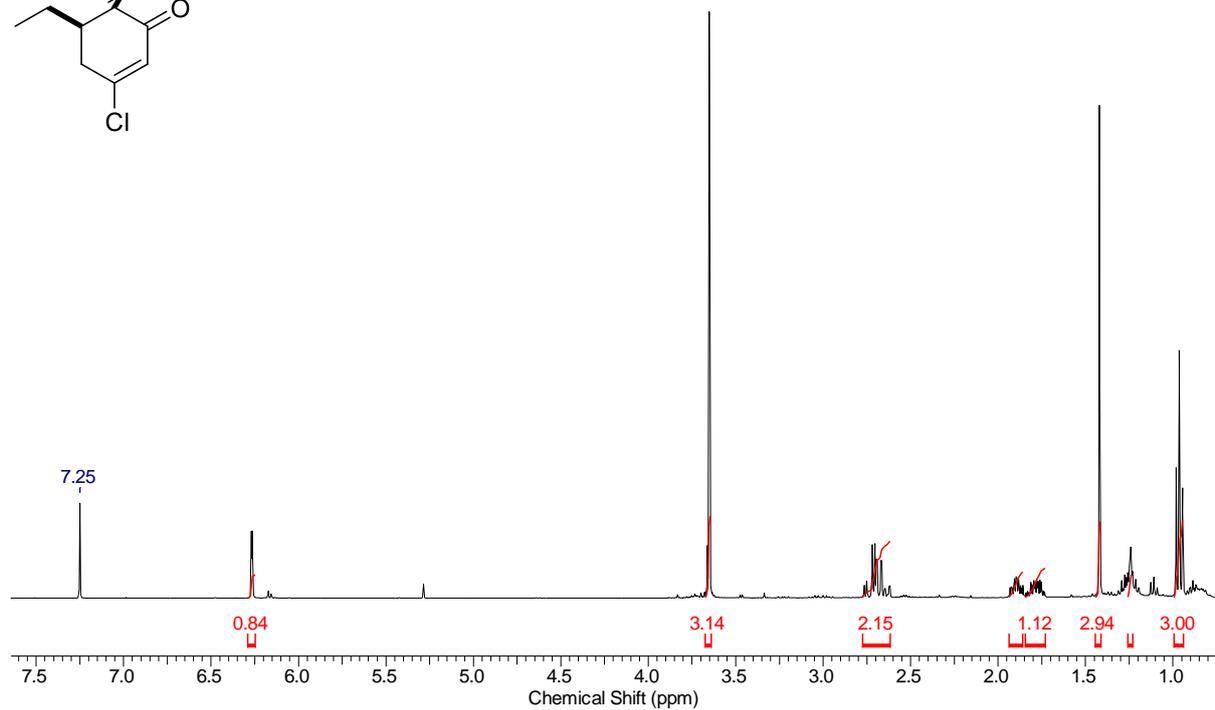
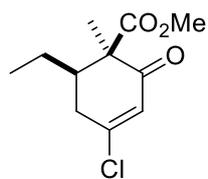
(1*R*,2*R*,6*R*)-2-Ethyl-6-(3'-hydroxy-3'-methyl-4'-oxobutyl)-1-methyl-4-oxocyclohexan-1-carbonsäuremethylester (4-52)

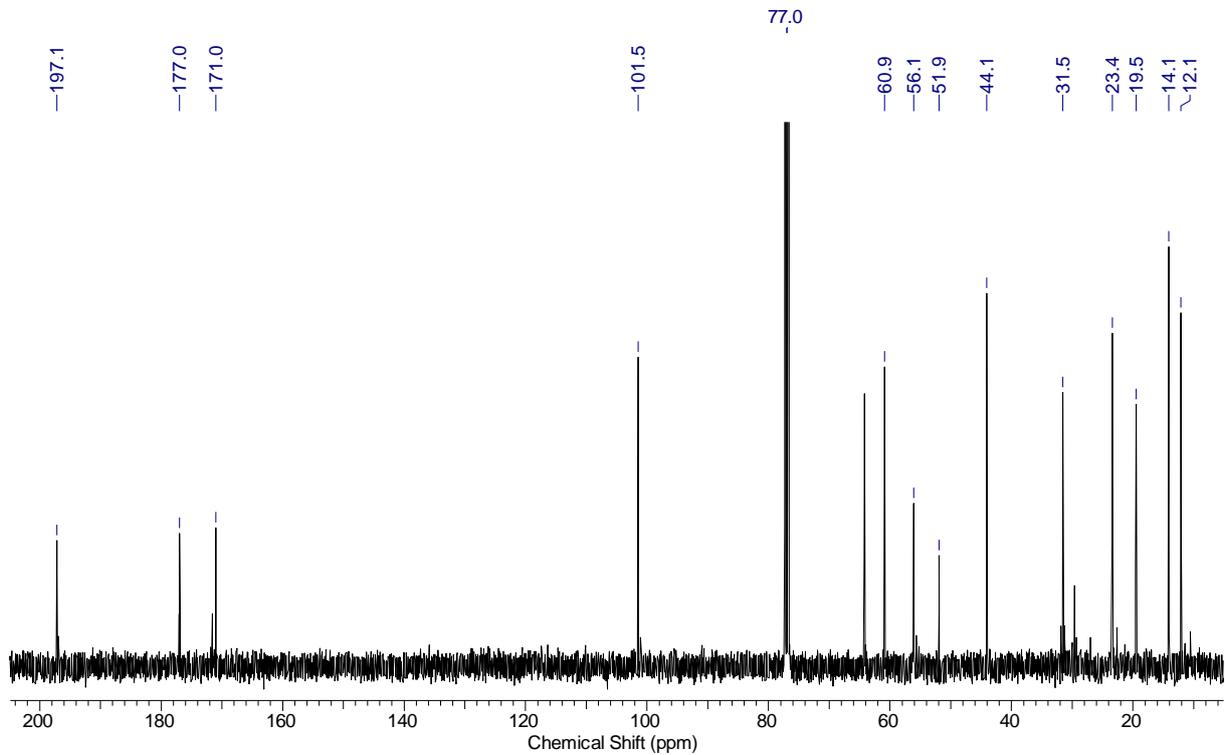
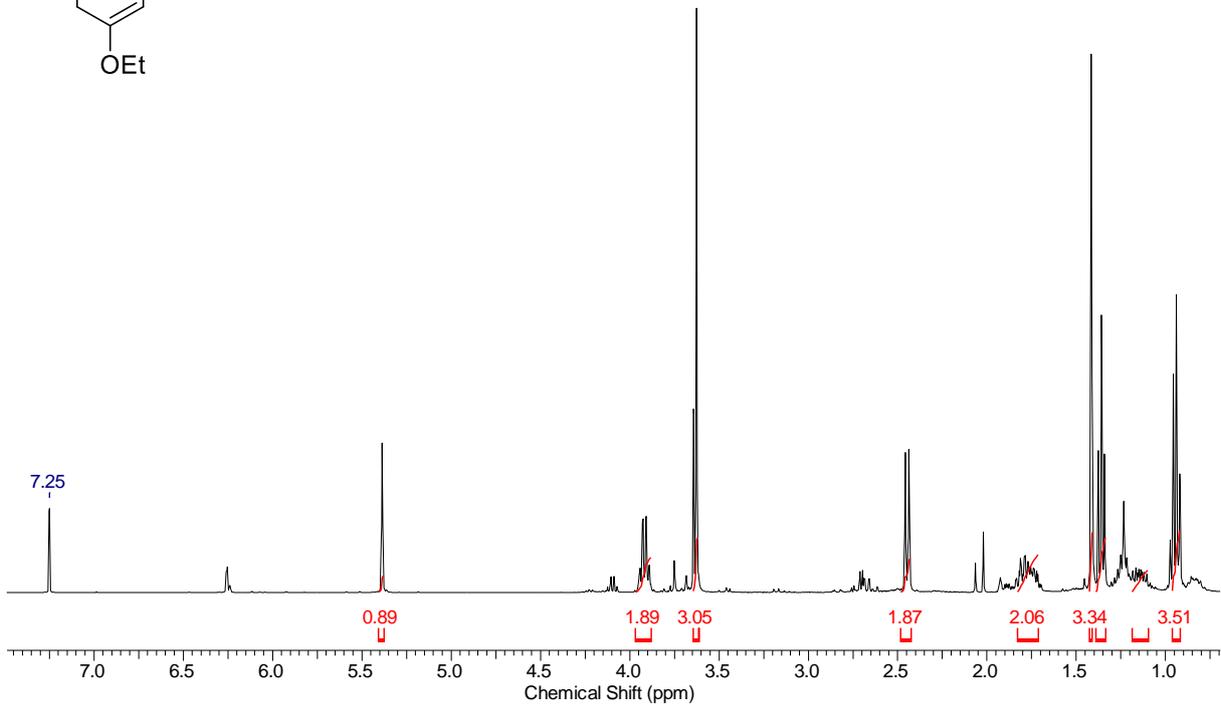
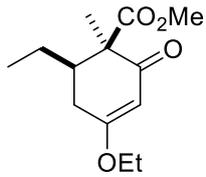
(1*R*,2*R*,5*R*,8*aR*)-2-Ethyl-5,6-dihydroxy-1,6-dimethyl-4-oxodecahydronaphthalen-1-carbonsäuremethylester (4-51)

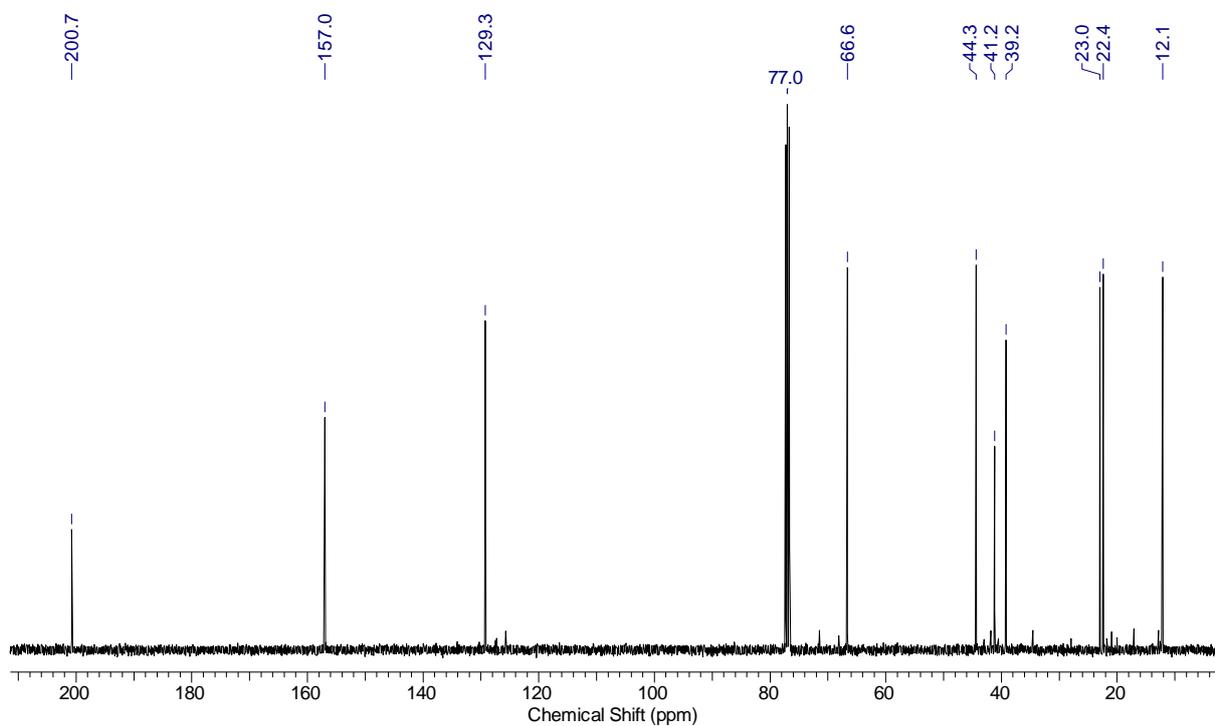
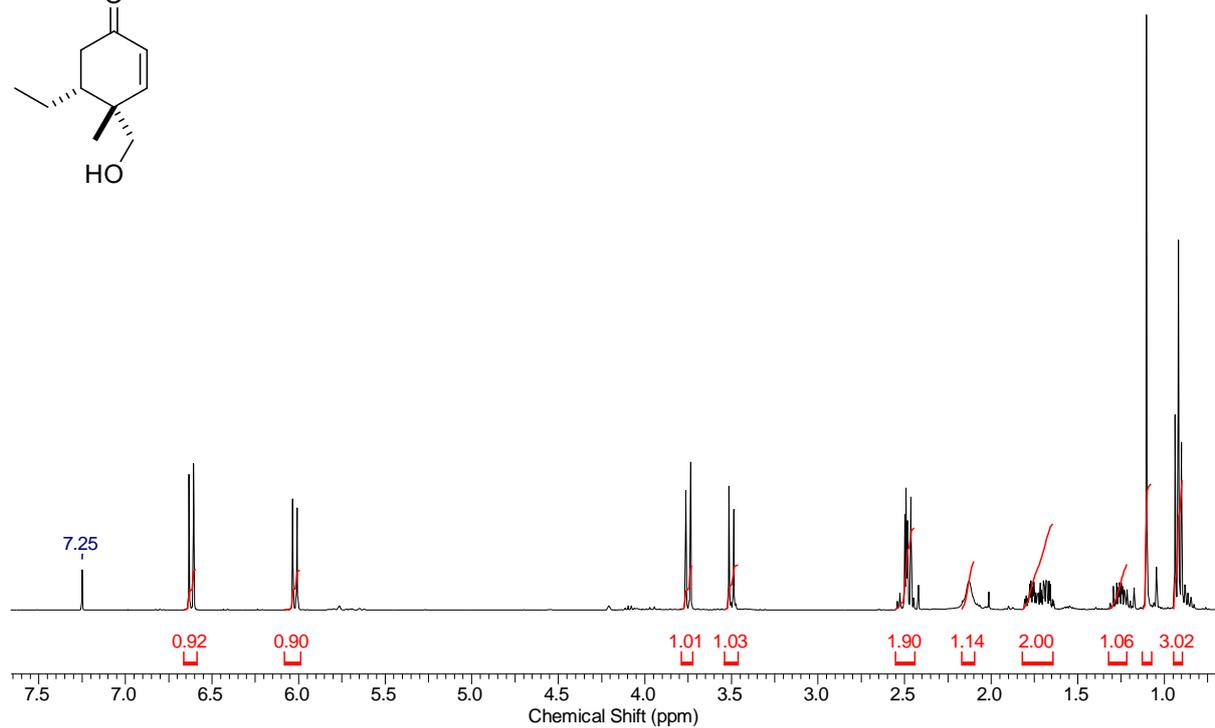
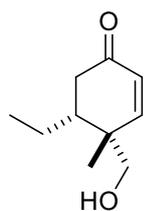


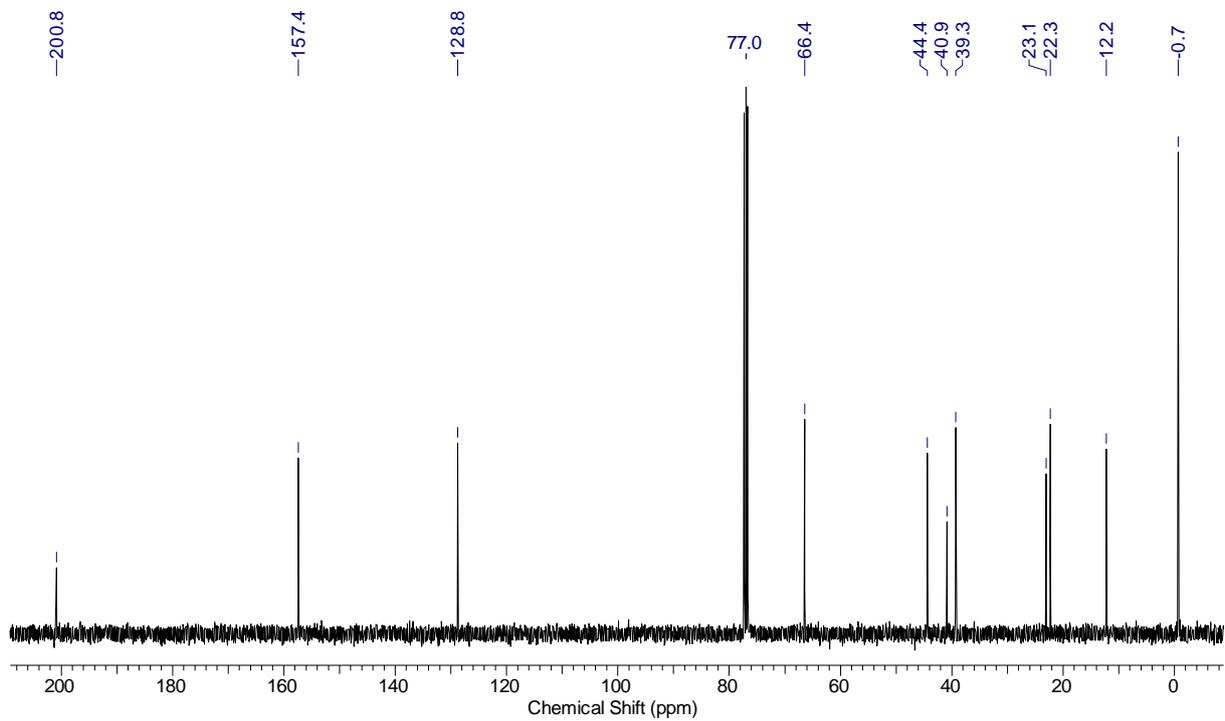
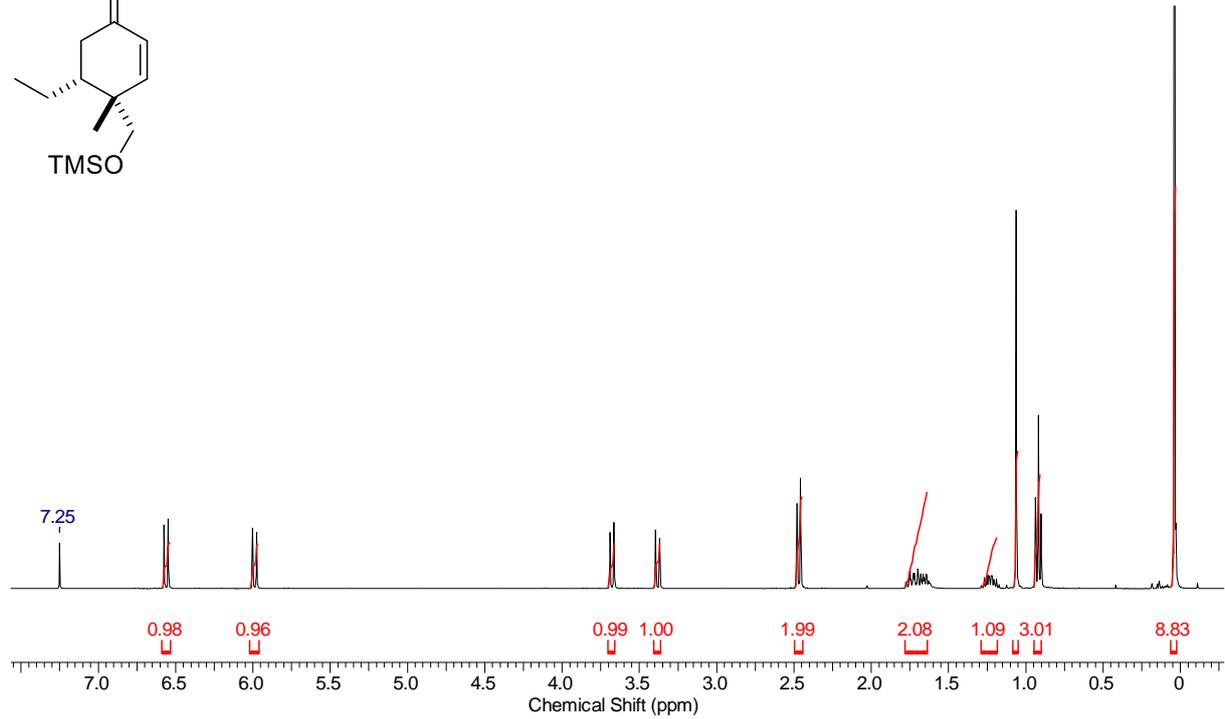
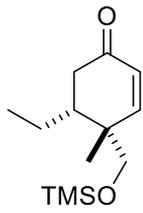
2-Ethyl-4,6-dioxocyclohexan-1-carbonsäuremethylester (4-65) bzw.**6-Ethyl-4-hydroxy-2-oxocyclohex-3-en-1-carbonsäuremethylester (4-66)**

4-Chloro-6-ethyl-2-oxocyclohex-3-en-1-carbonsäuremethylester (4-58)

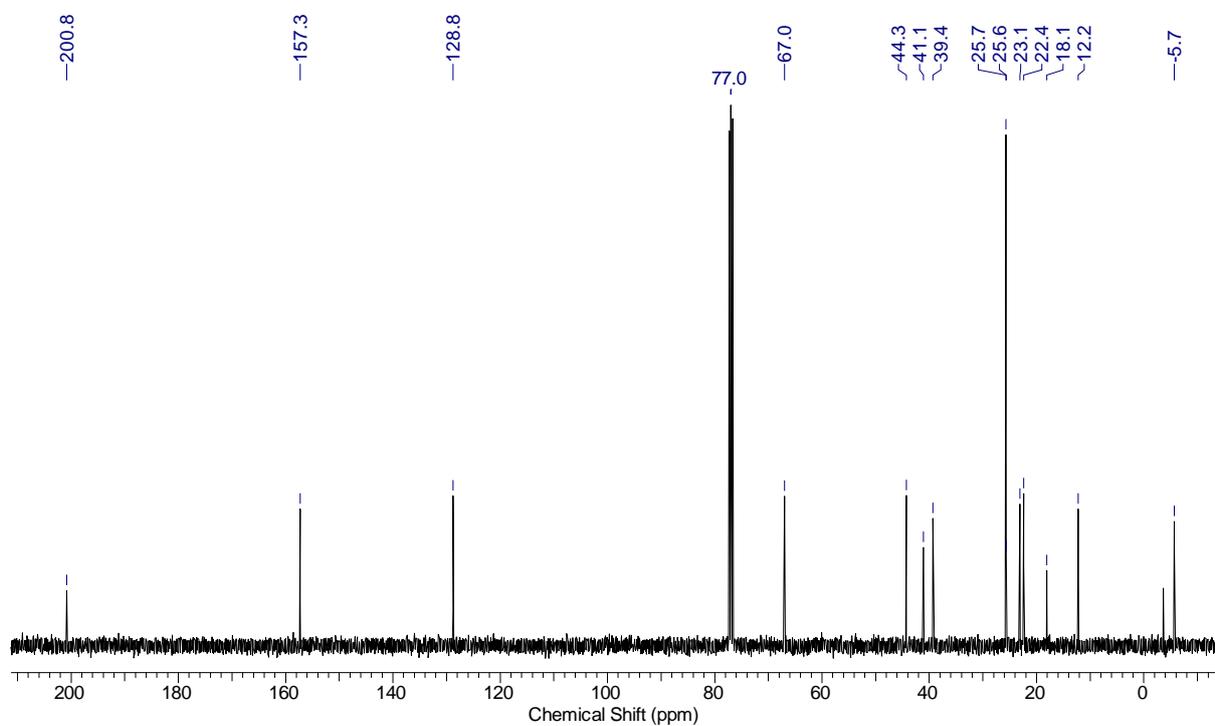
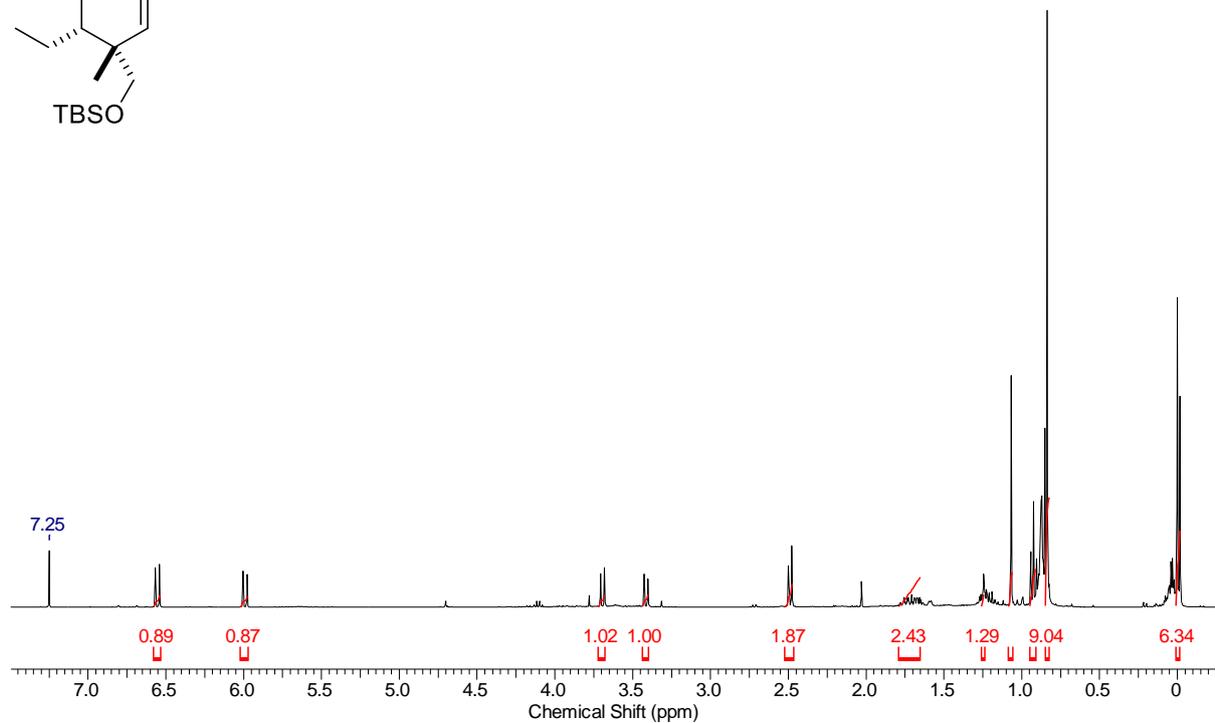
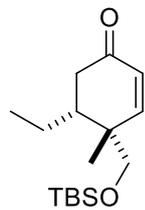
(1*R*,6*R*)-4-Chloro-6-ethyl-1-methyl-2-oxocyclohex-3-en-1-carbonsäuremethylester (4-69)

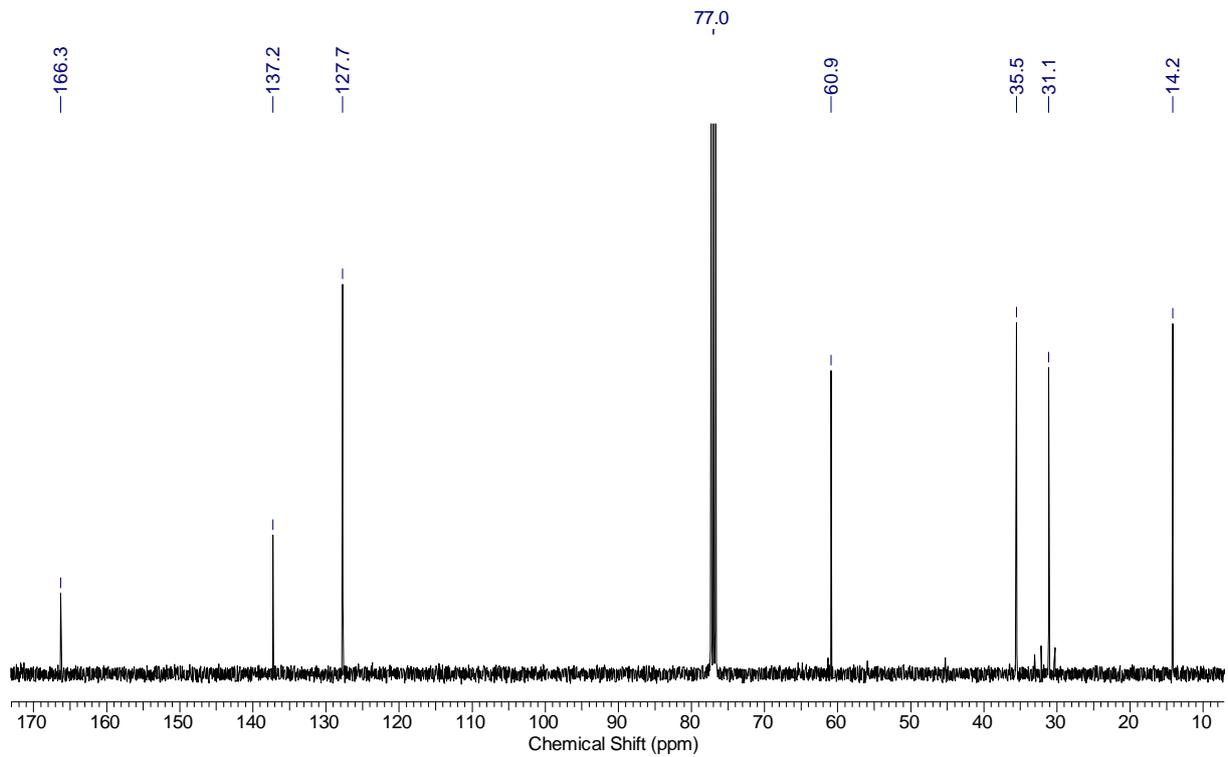
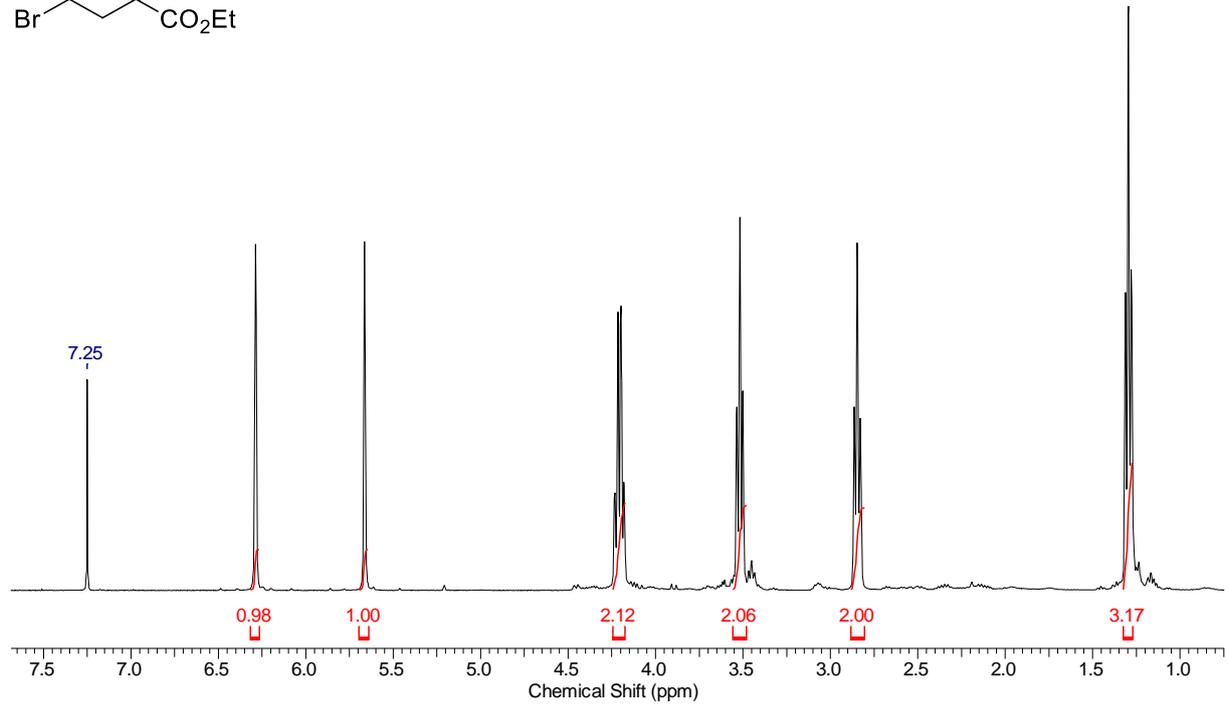
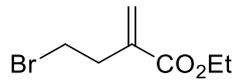
(1*R*,6*R*)-4-Ethoxy-6-ethyl-1-methyl-2-oxocyclohex-3-en-1-carbonsäuremethylester (4-57)

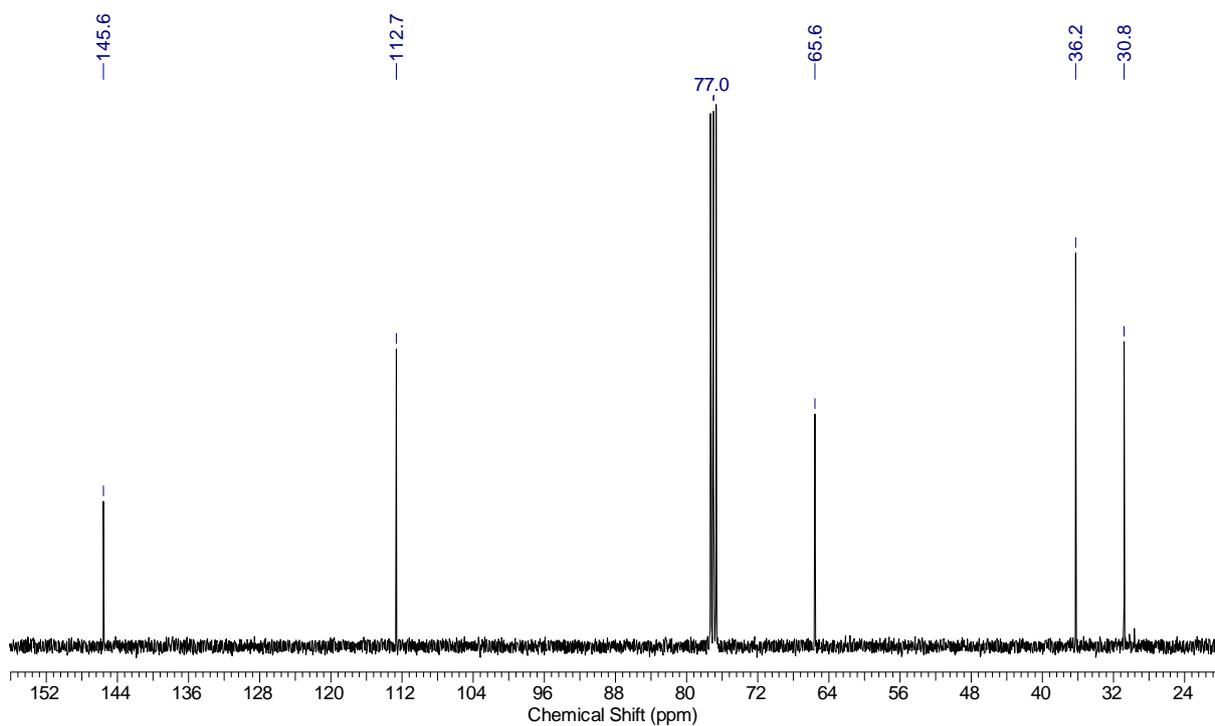
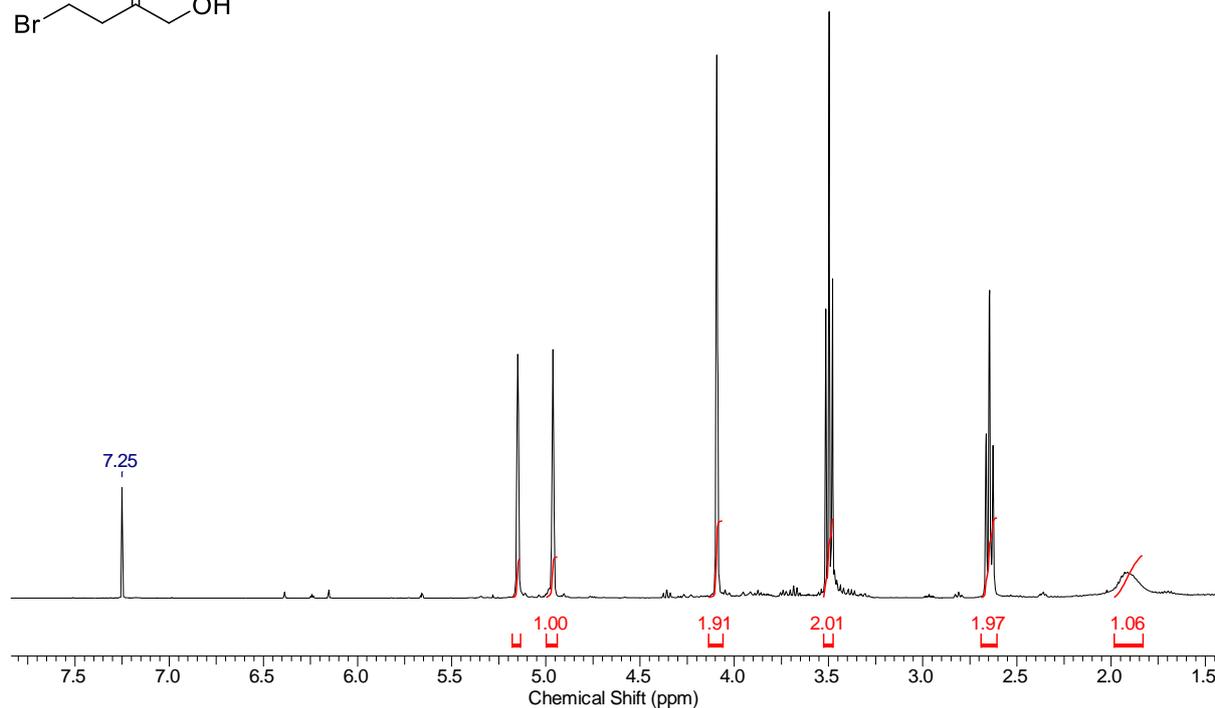
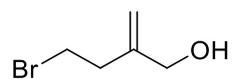
(4*S*,5*S*)-5-Ethyl-4-(hydroxymethyl)-4-methylcyclohex-2-en-1-on (4-70)

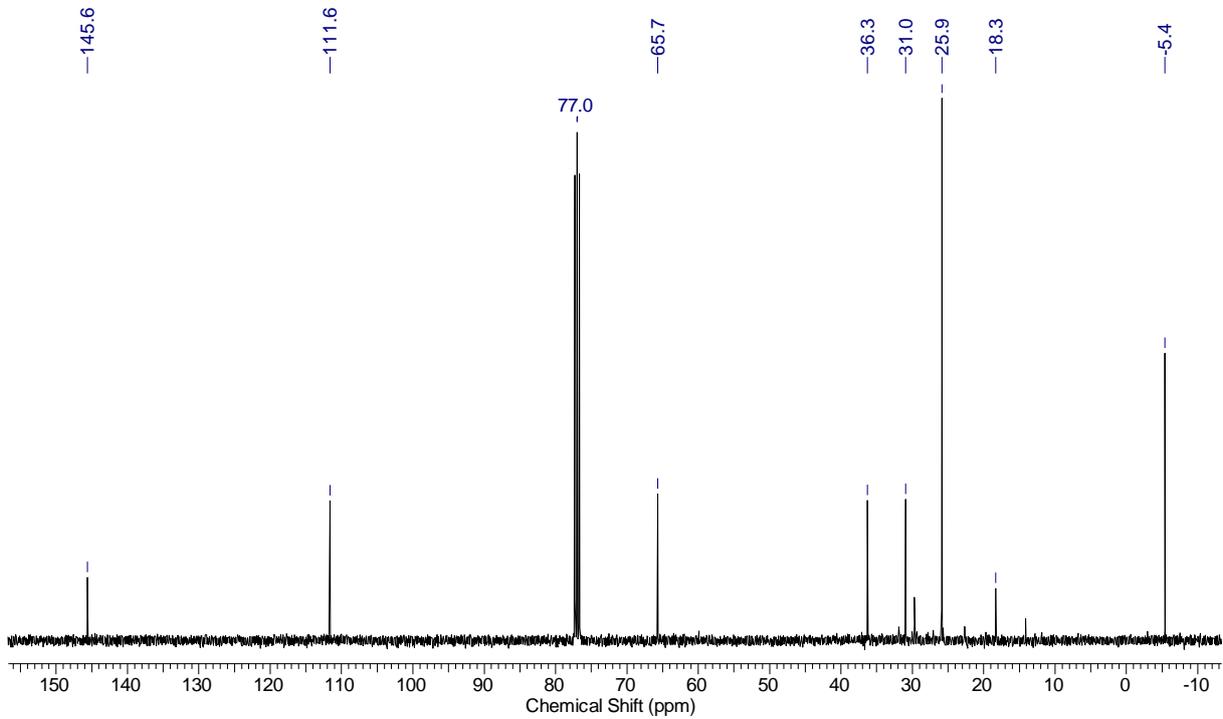
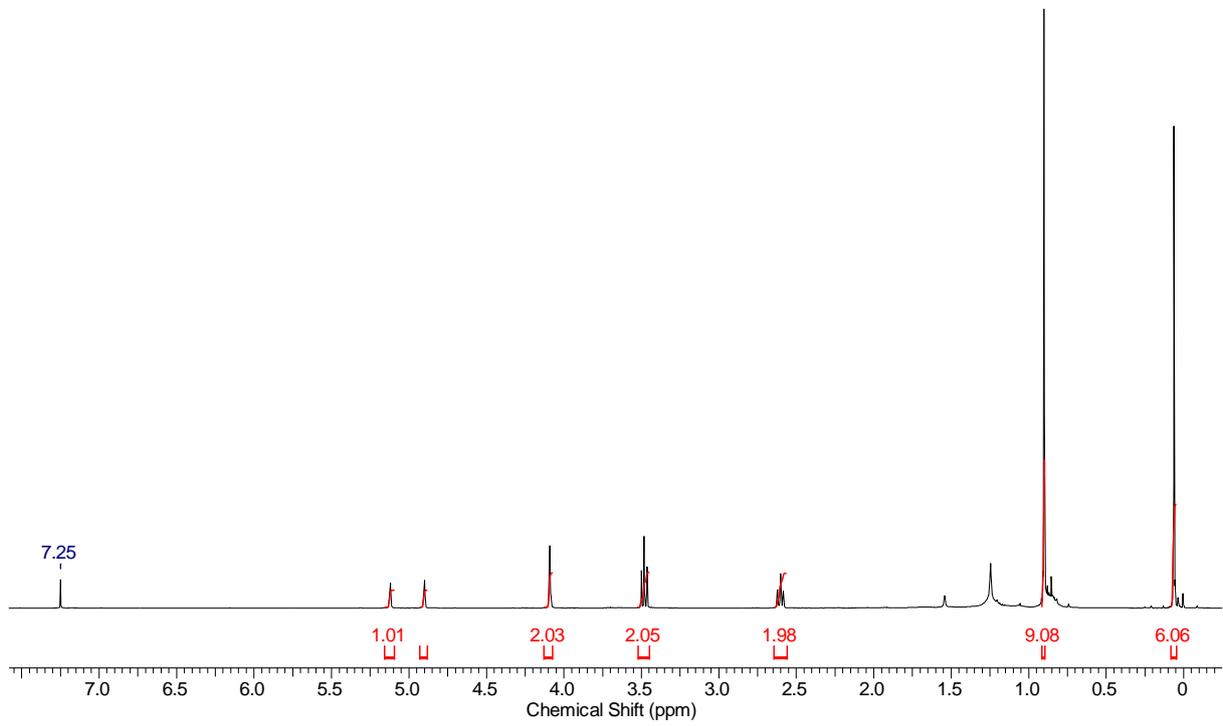
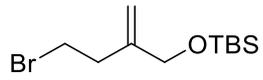
(4*S*,5*S*)-5-Ethyl-4-methyl-4-(((trimethylsilyl)oxy)methyl)-cyclohex-2-en-1-on (4-56)

(4*S*,5*S*)-4-(((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-5-ethyl-4-methylcyclohex-2-en-1-on
(4-71)

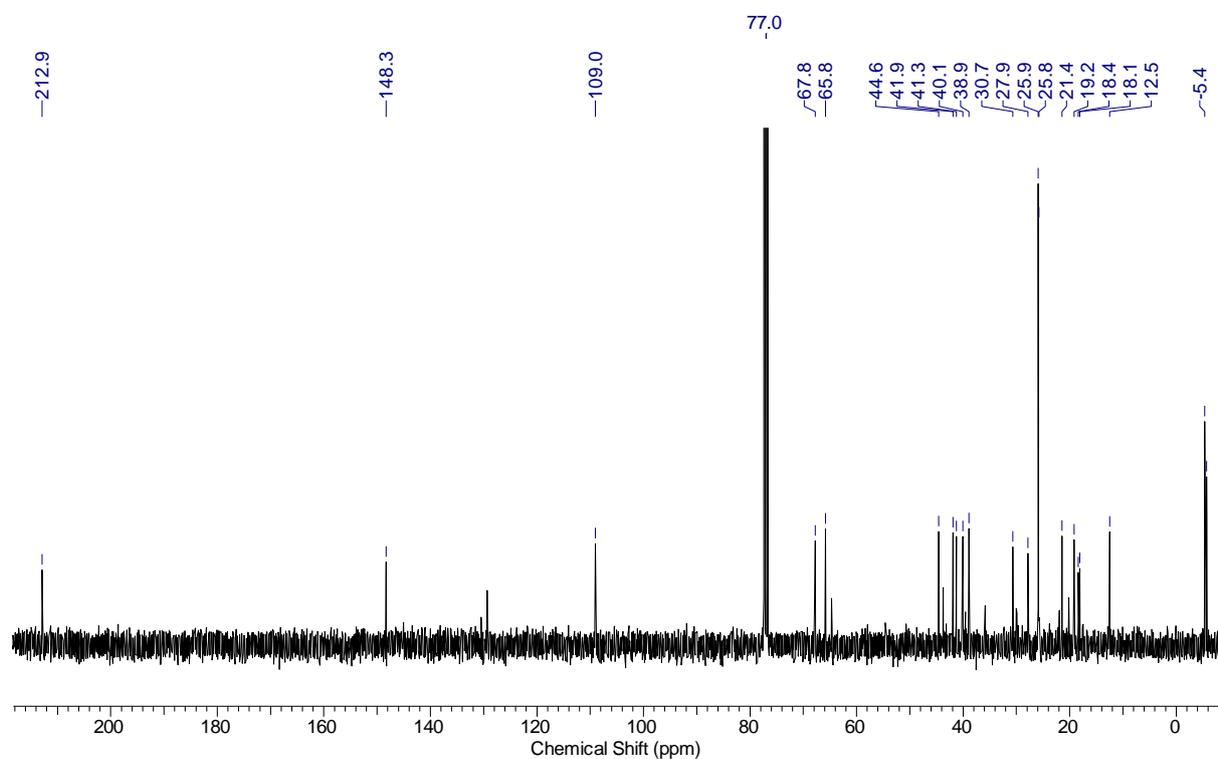
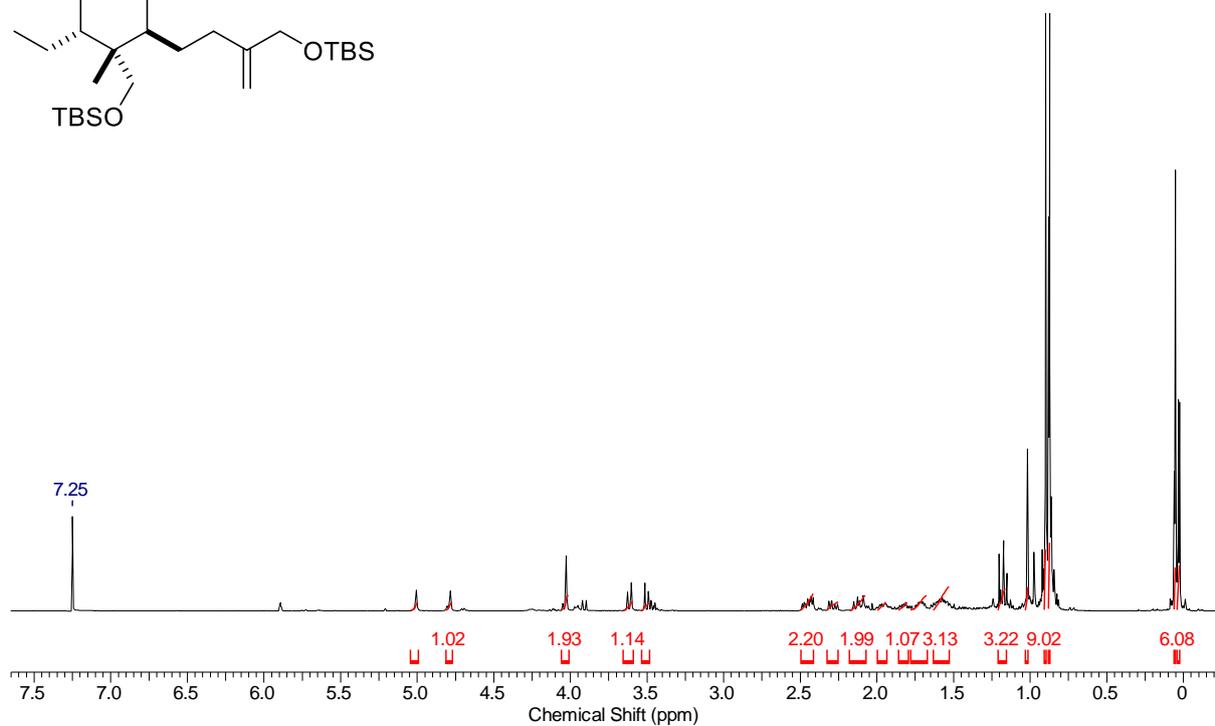
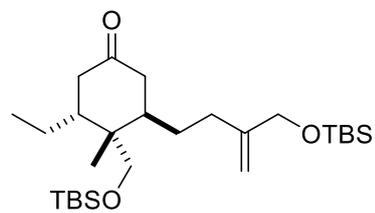


4-Bromo-2-methylenbutansäureethylester (4-76)

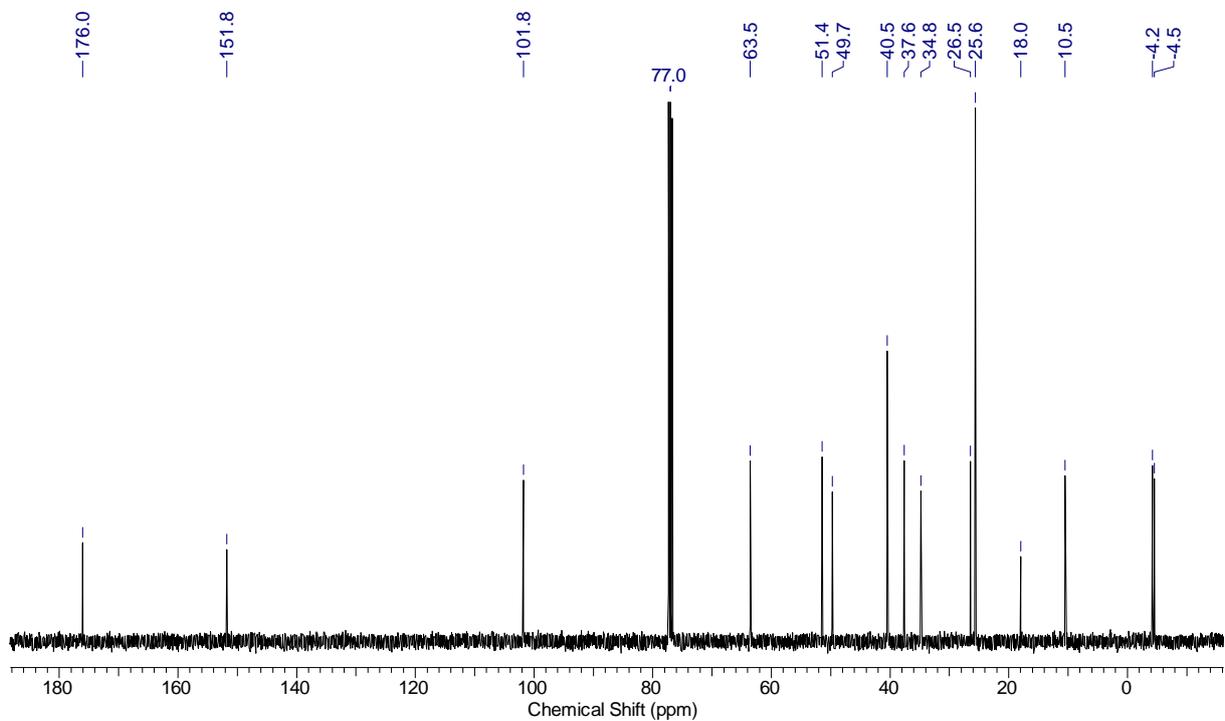
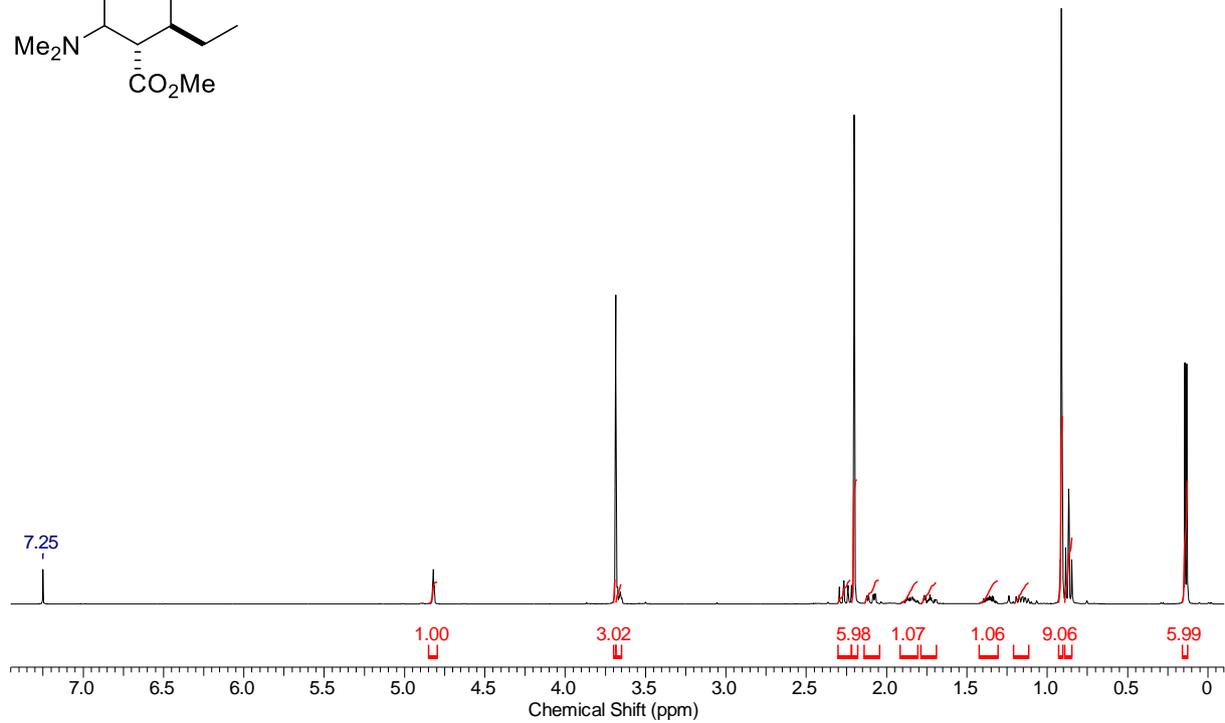
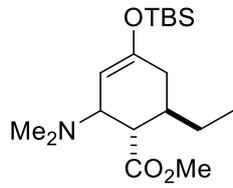
4-Bromo-2-methylenbutan-1-ol (4-76a)

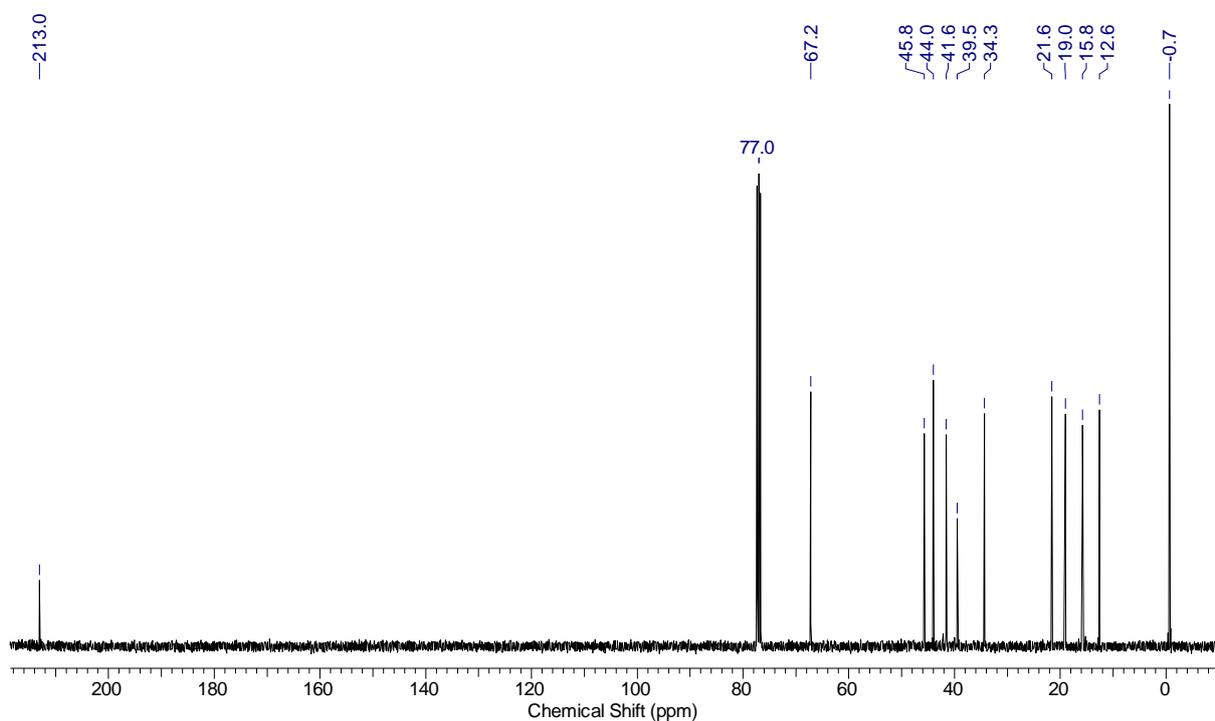
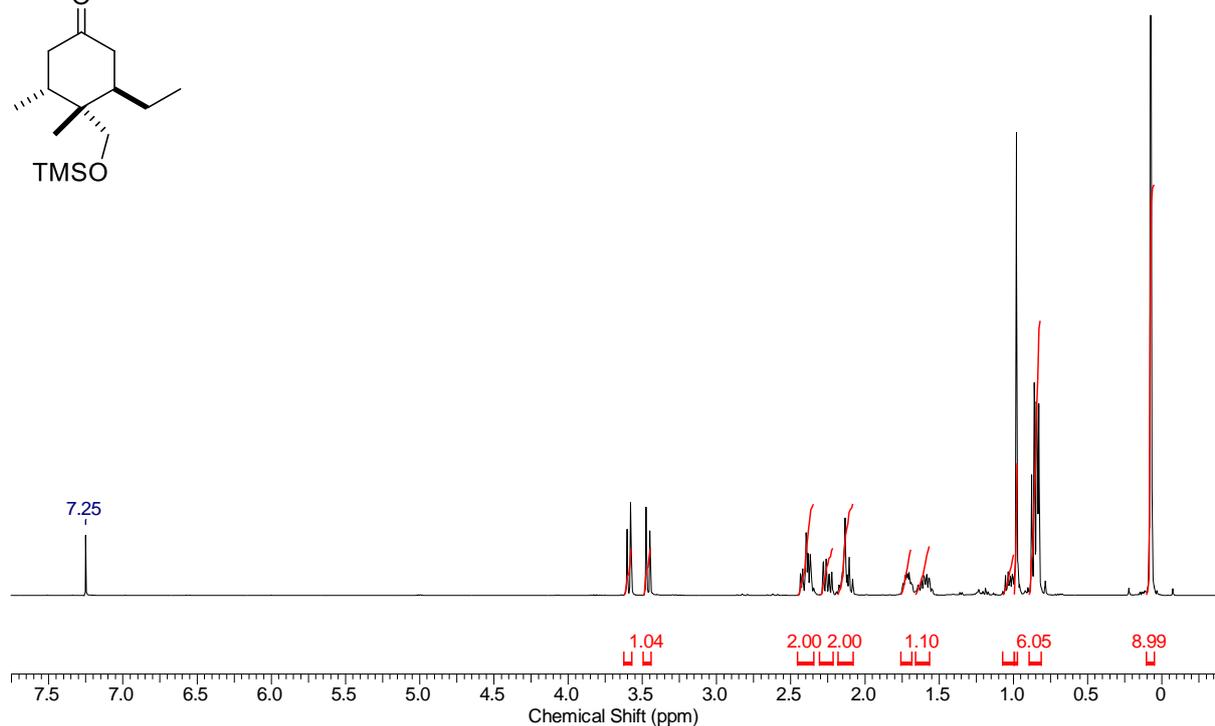
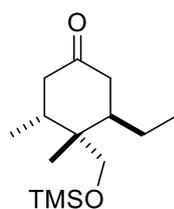
(4-Bromo-2-methylenbutoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (4-73)

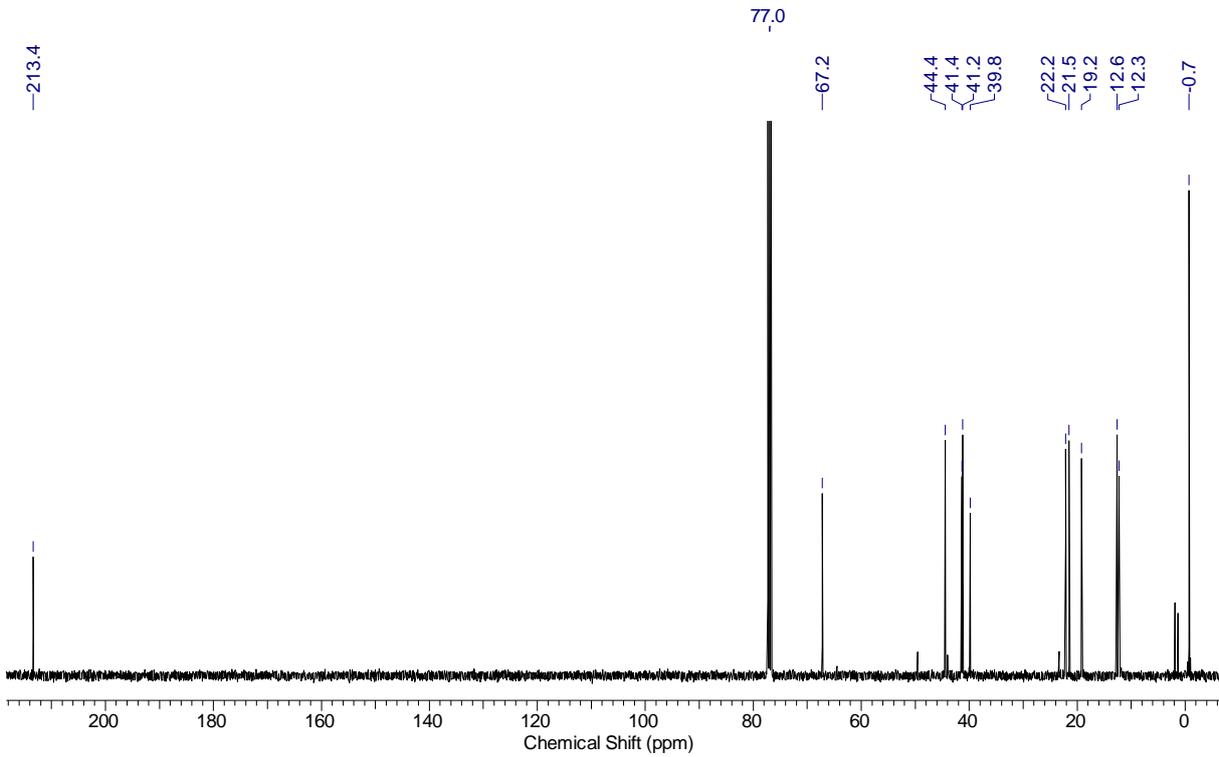
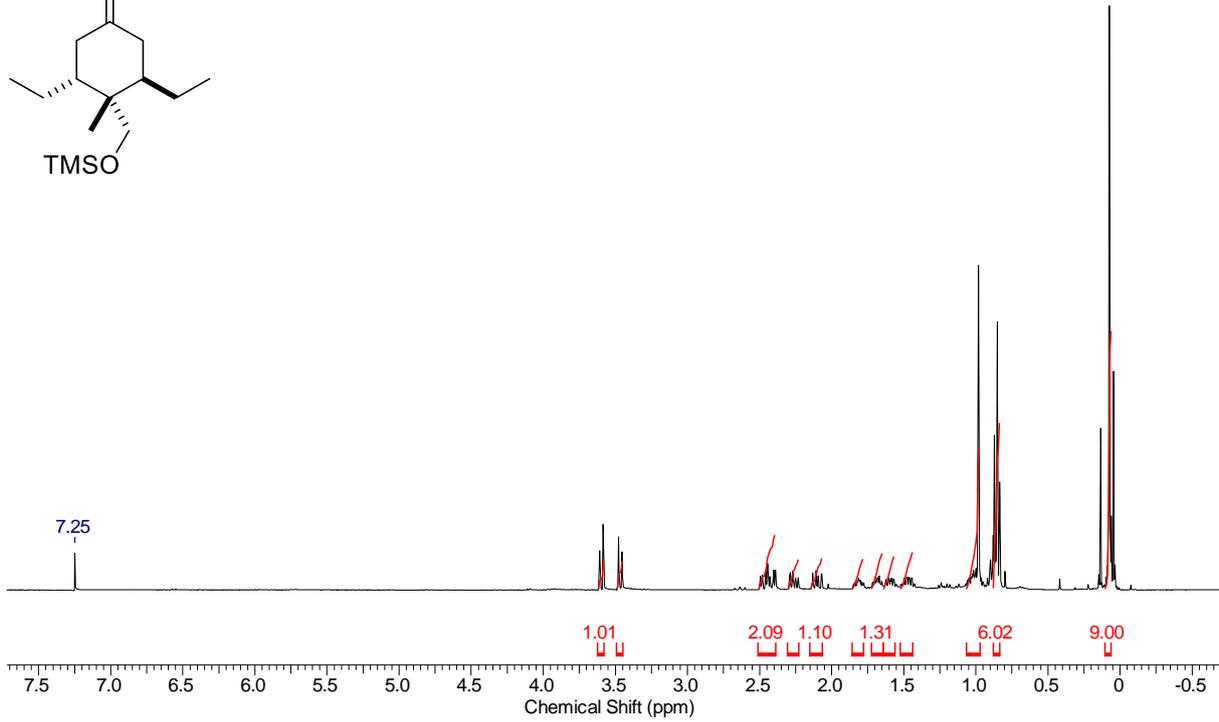
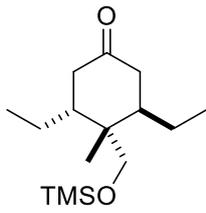
(3*R*,4*R*,5*R*)-4-(((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-3-(3'-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)but-3'-en-1'-yl)-5-ethyl-4-methylcyclohexan-1-on (4-77)

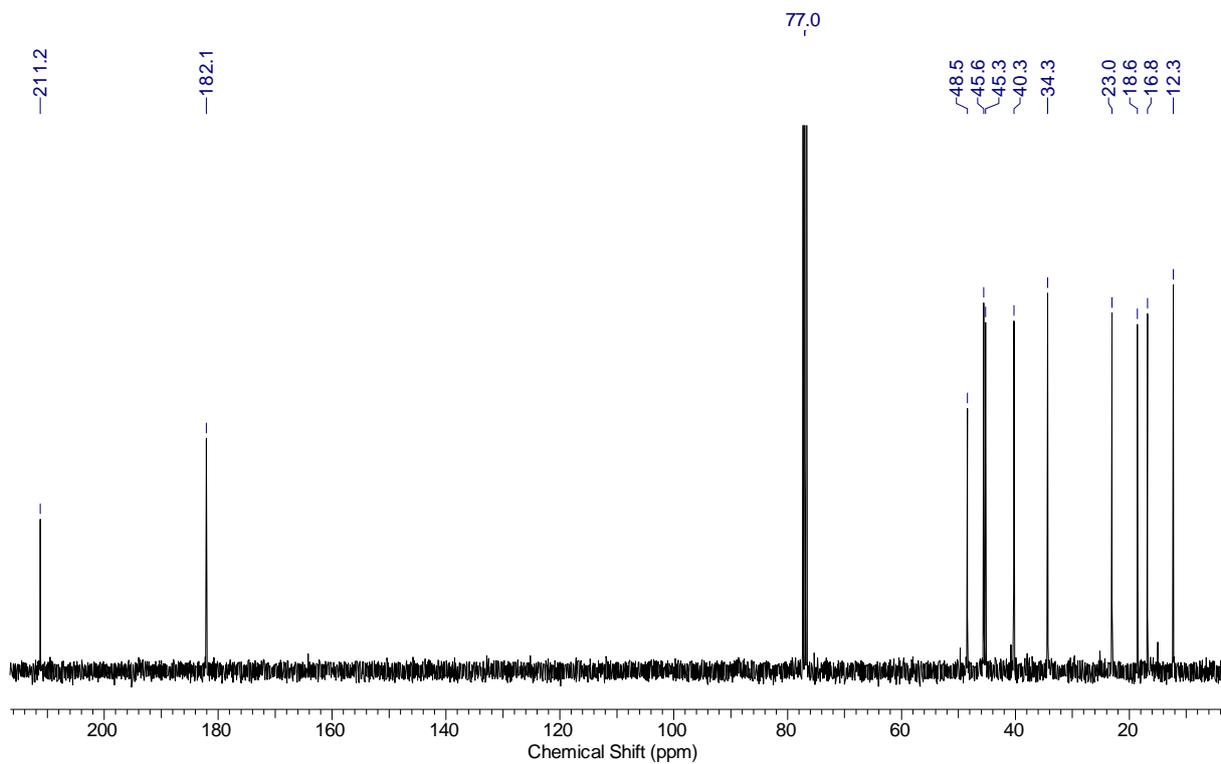
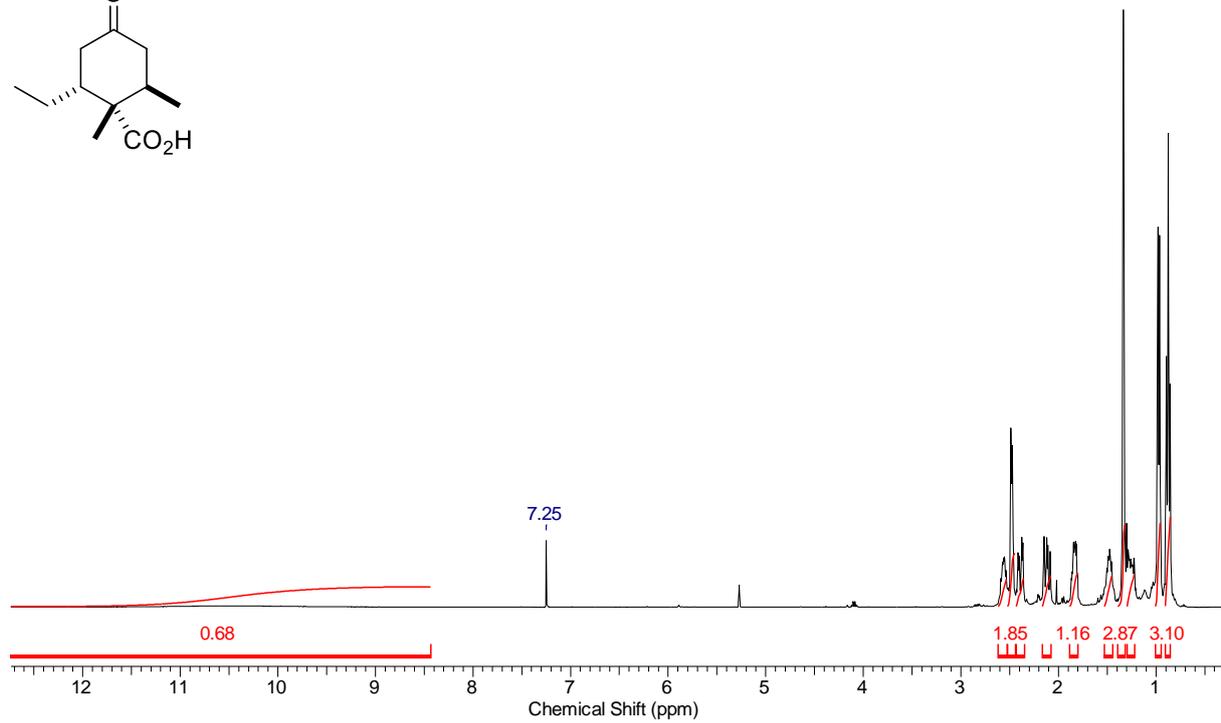
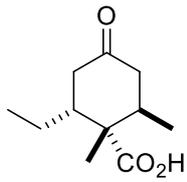


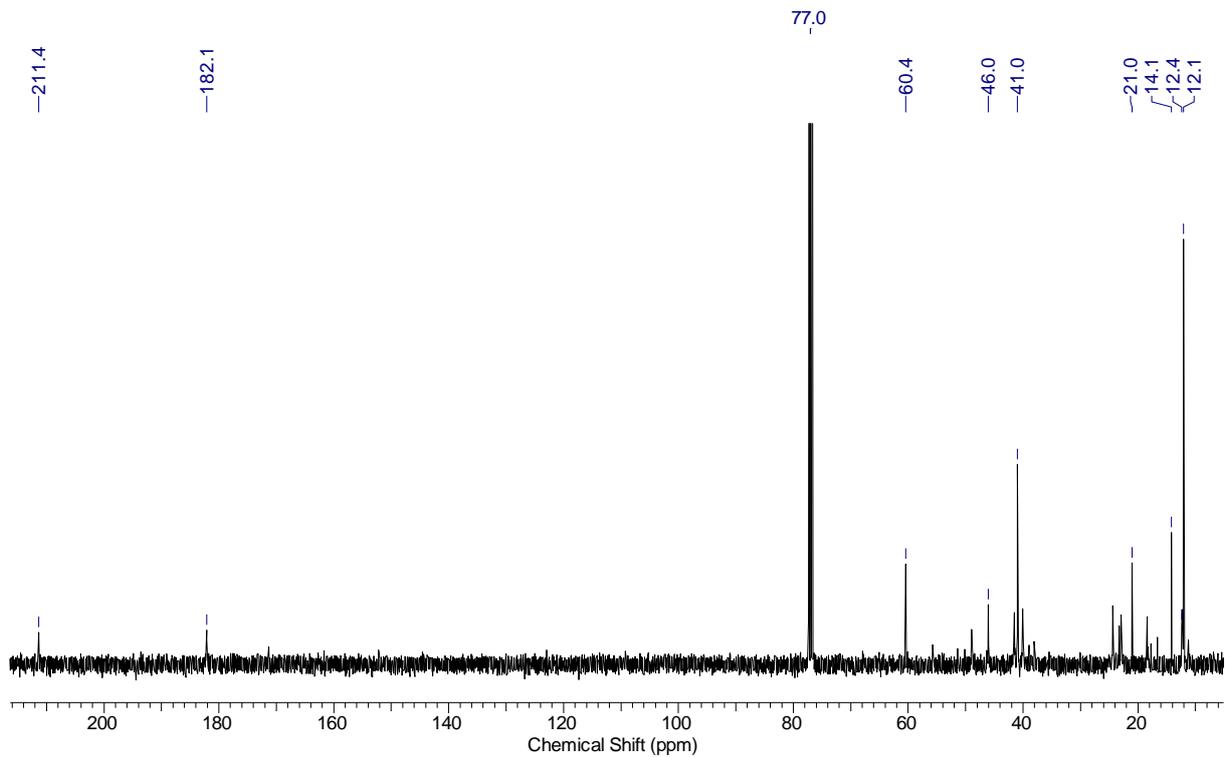
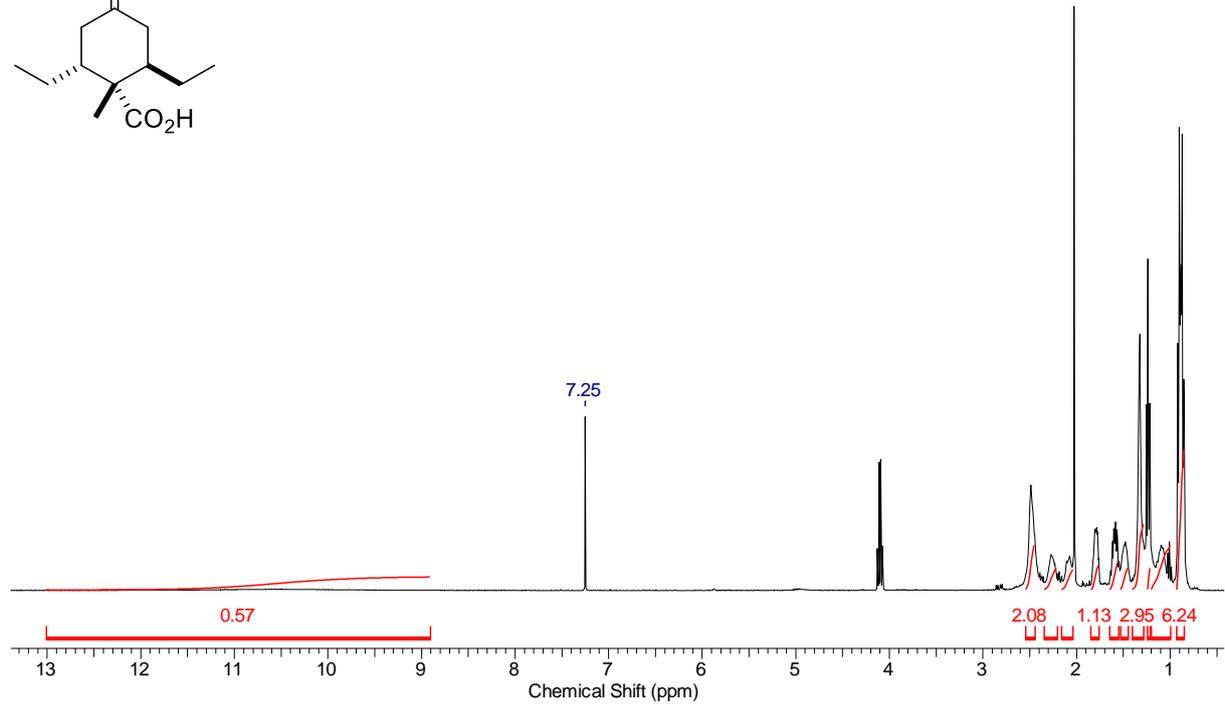
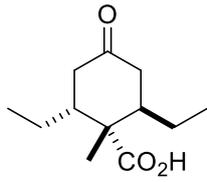
(1*S*,6*R*)-4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-2-(dimethylamino)-6-ethylcyclohex-3-en-1-carbonsäuremethylester (4-83)



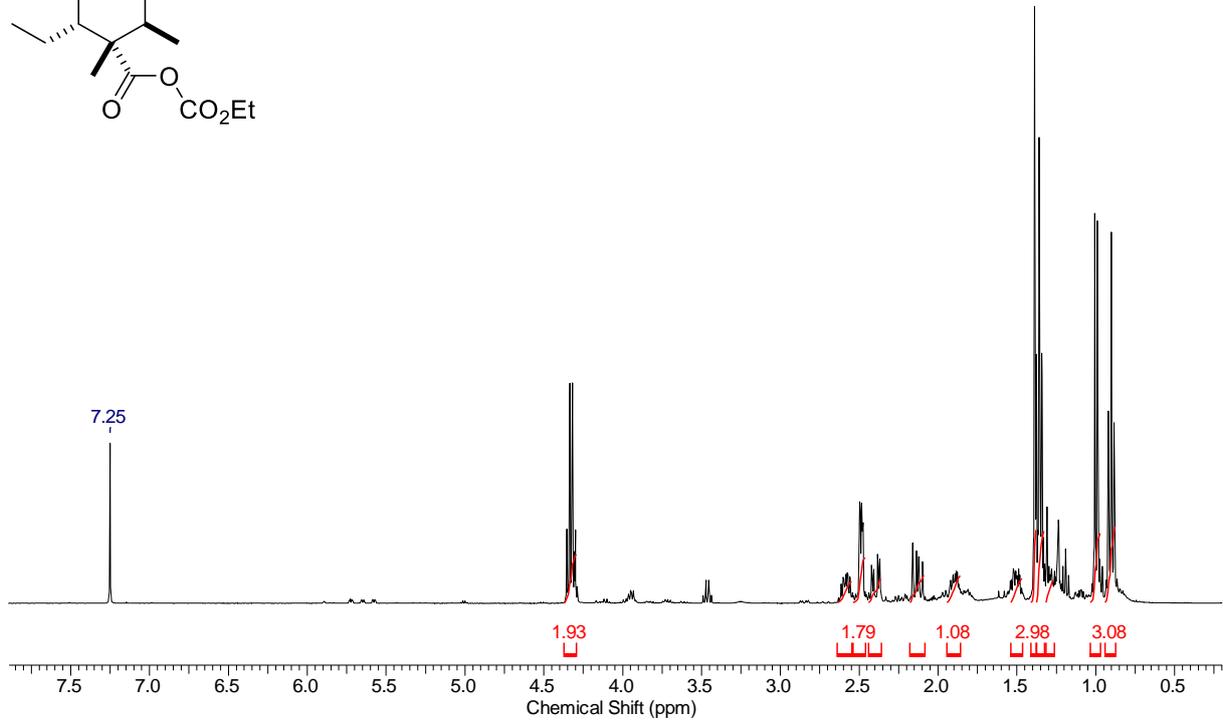
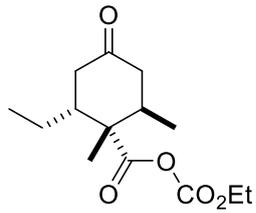
(3*R*,4*S*,5*R*)-3-Ethyl-4,5-dimethyl-4-(((trimethylsilyl)oxy)methyl)cyclohexan-1-on (4-86)

(3*R*,5*R*)-3,5-Diethyl-4-methyl-4-(((trimethylsilyl)oxy)methyl)cyclohexan-1-on (4-87)

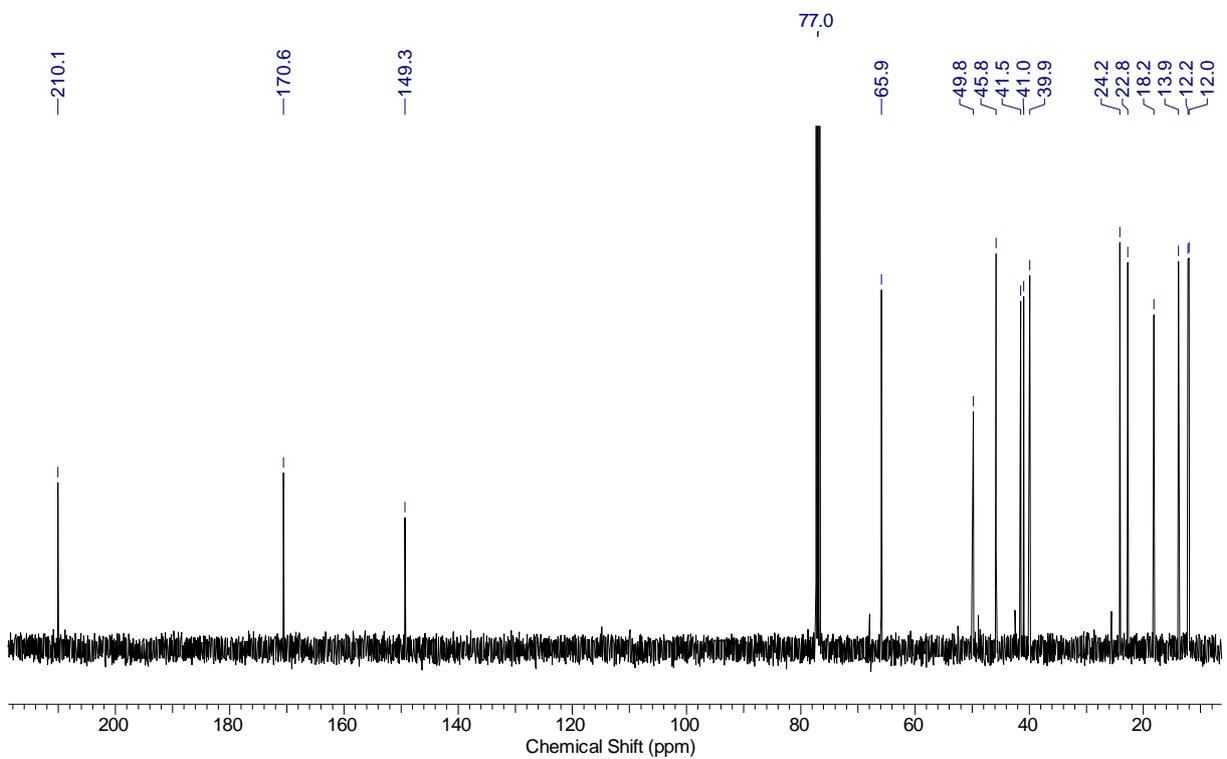
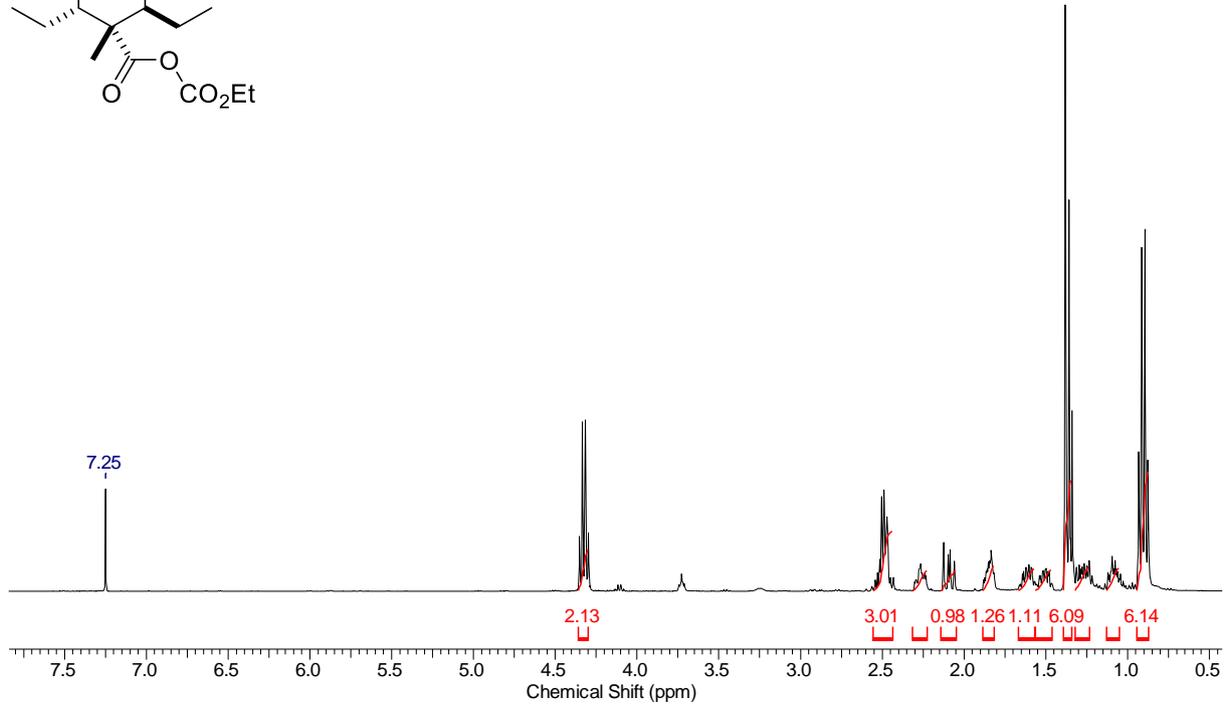
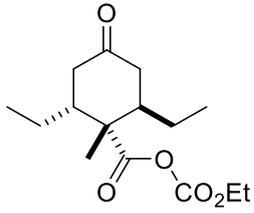
(1*S*,2*R*,6*R*)-2-Ethyl-1,6-dimethyl-4-oxocyclohexan-1-carbonsäure (4-96)

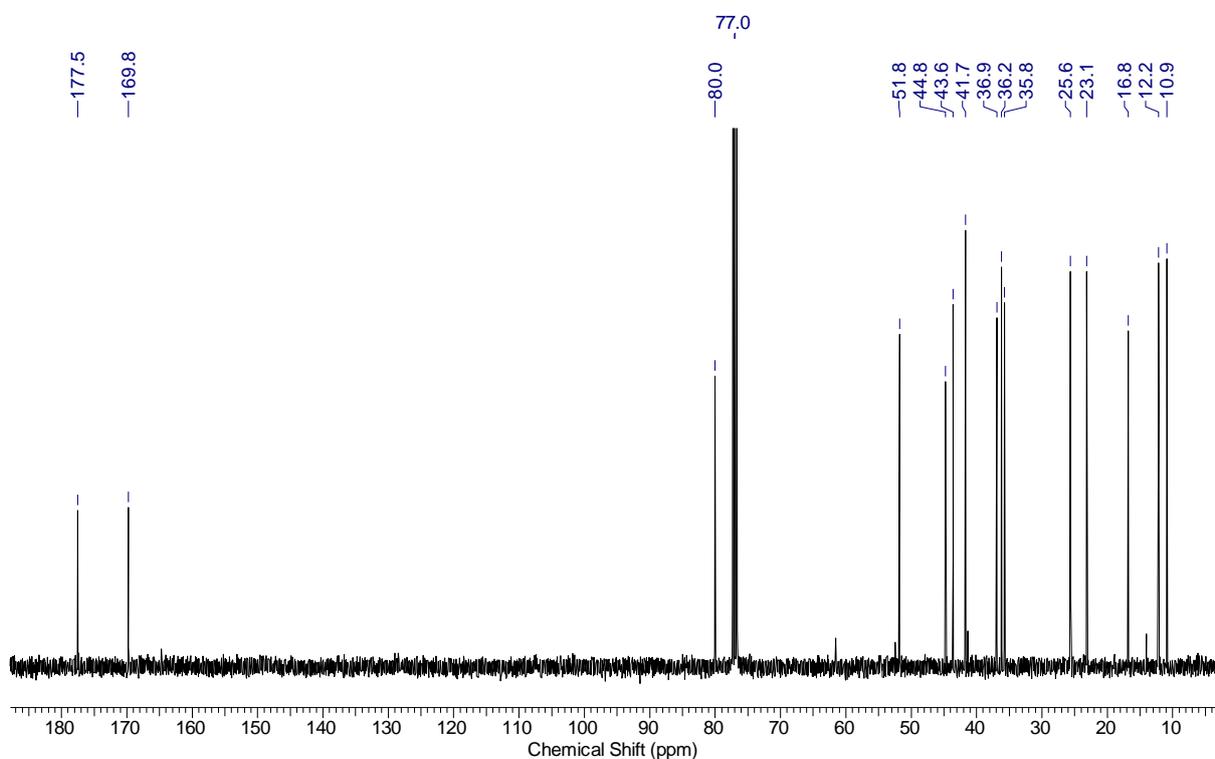
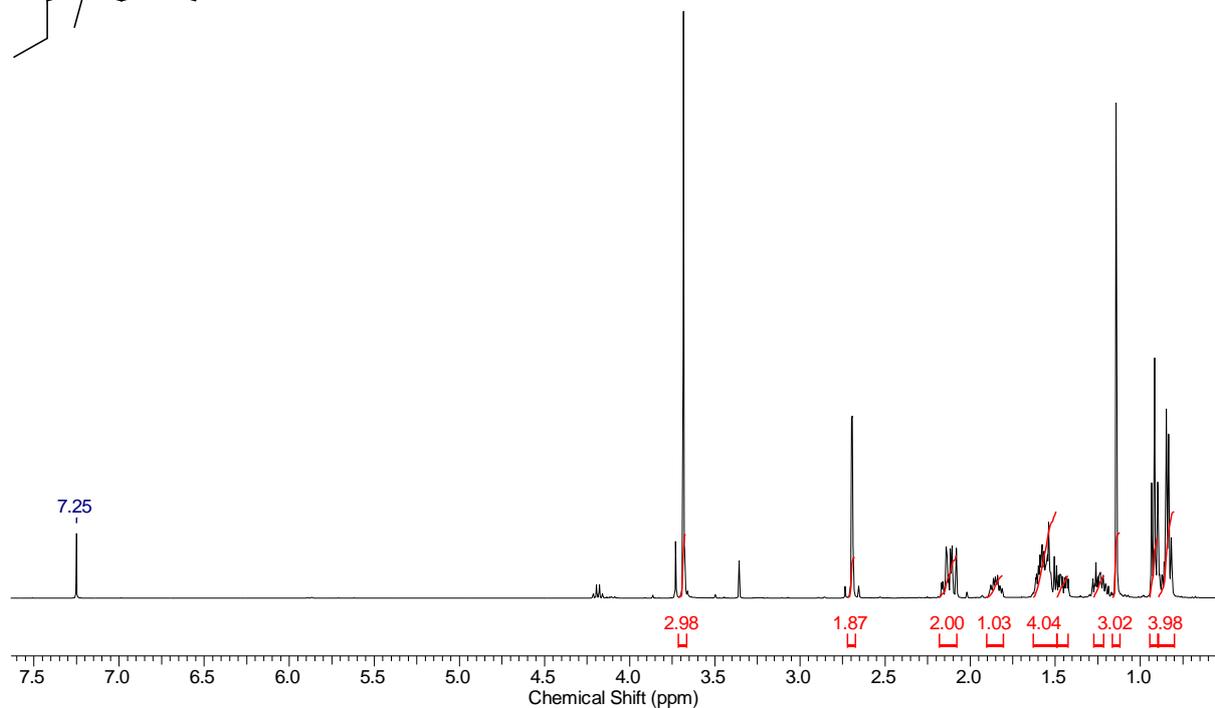
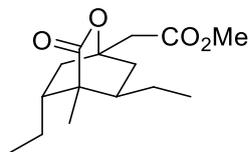
(2R,6R)-2,6-Diethyl-1-methyl-4-oxocyclohexan-1-carbonsäure (4-97)

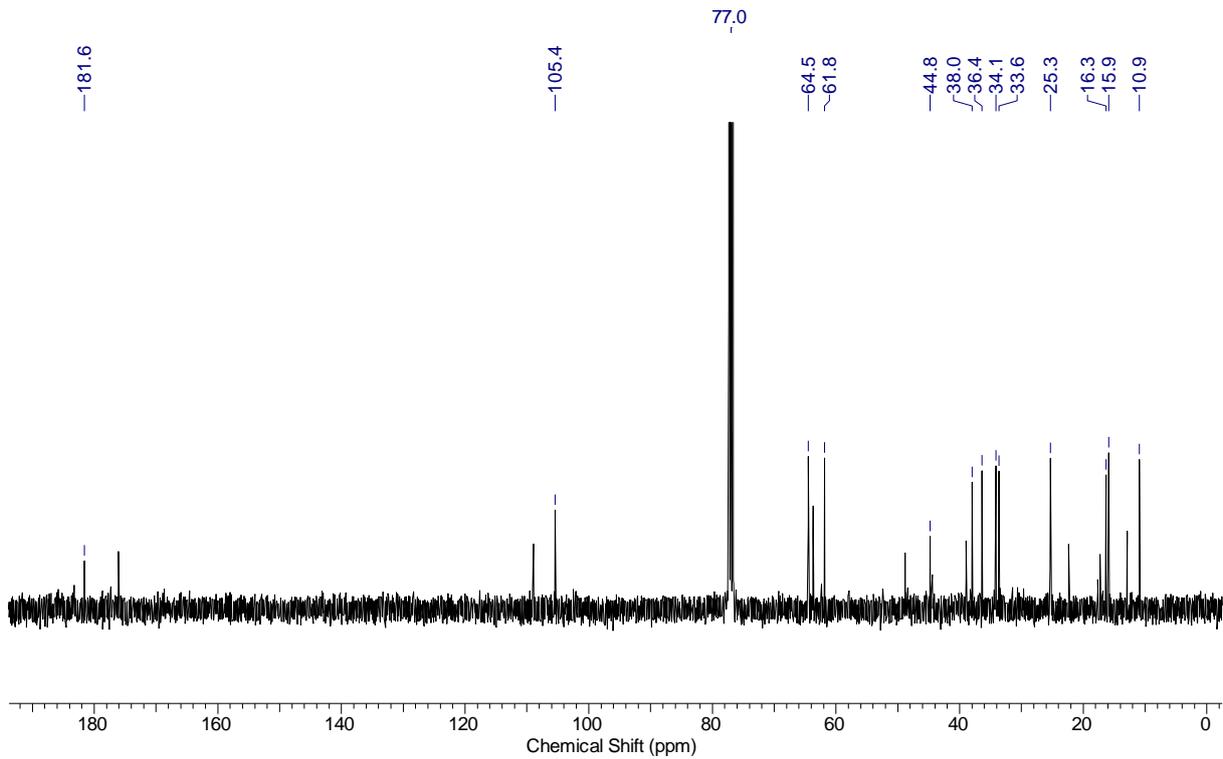
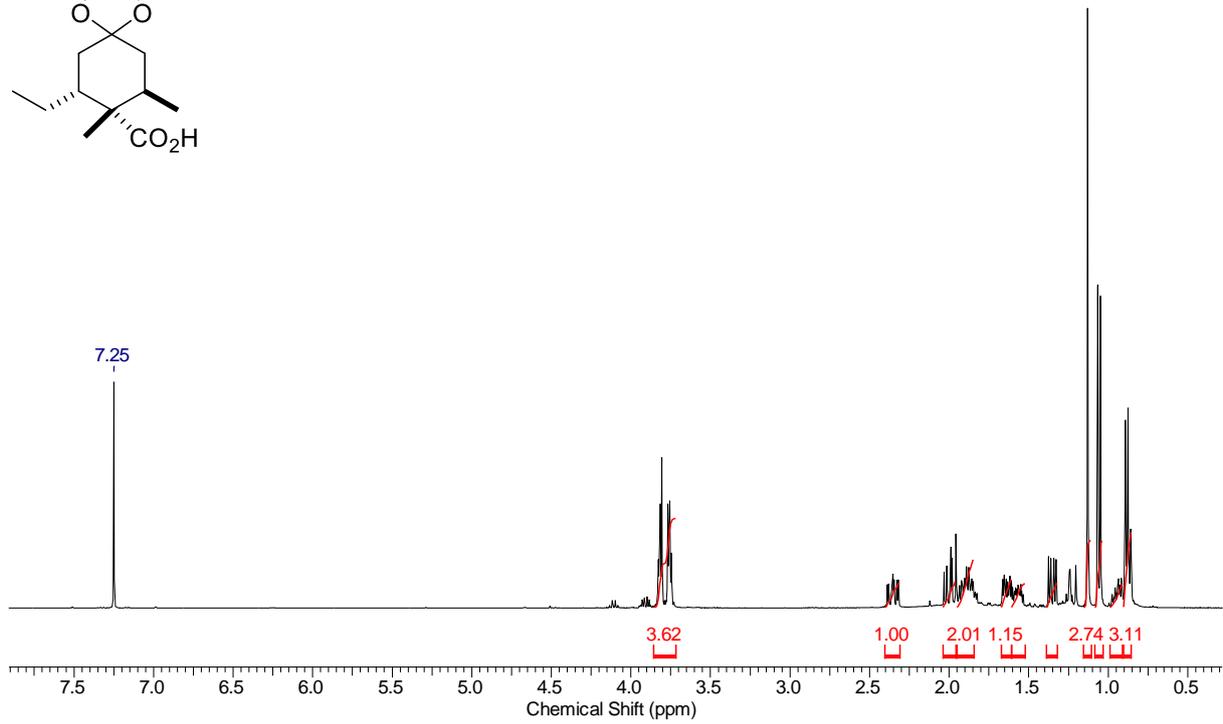
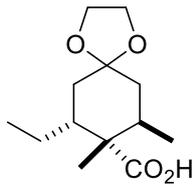
(Ethylkohlenstoff)-(1*S*,2*R*,6*R*)-2-ethyl-1,6-dimethyl-4-oxocyclohexan-1-carbonsäureanhydrid (4-98)

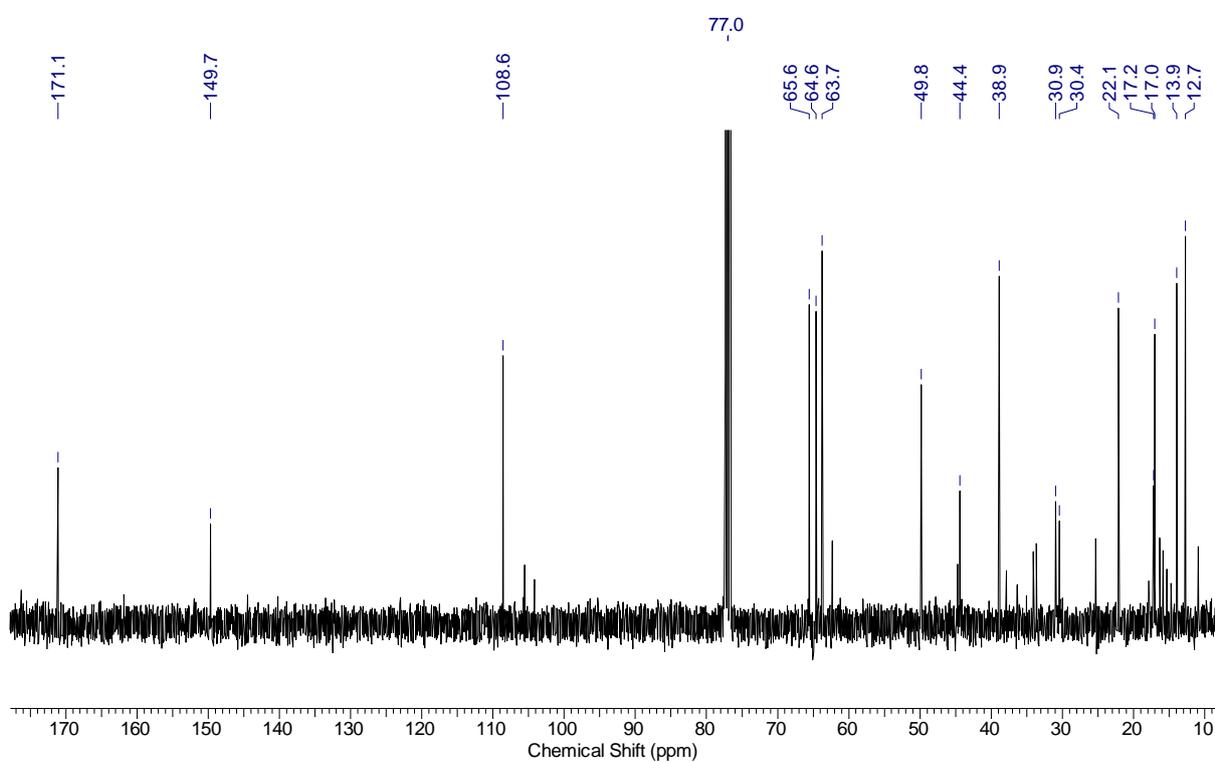
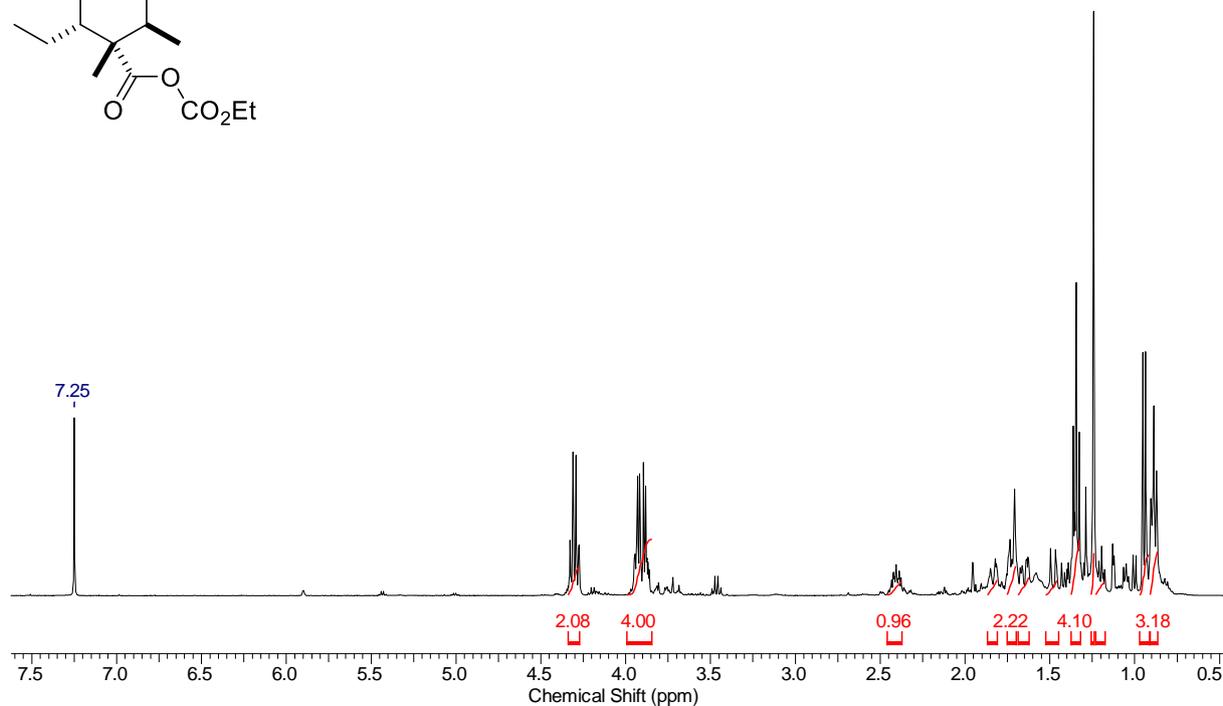
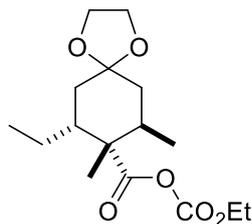


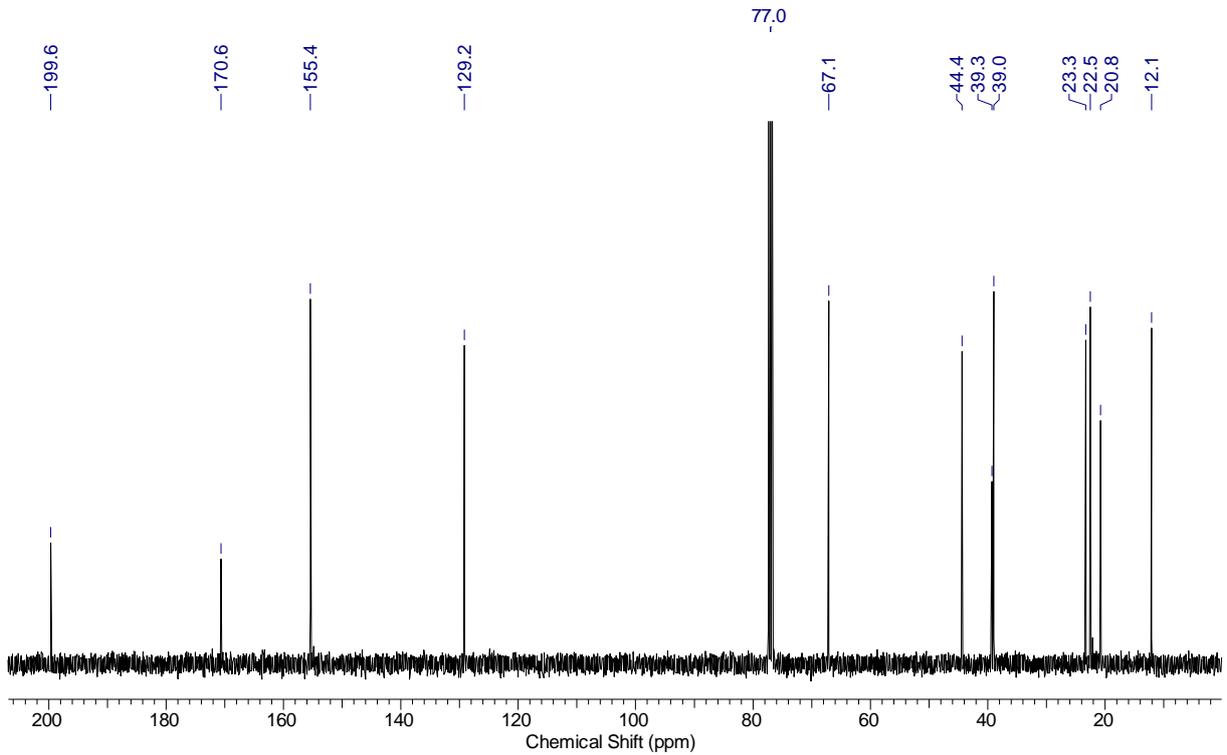
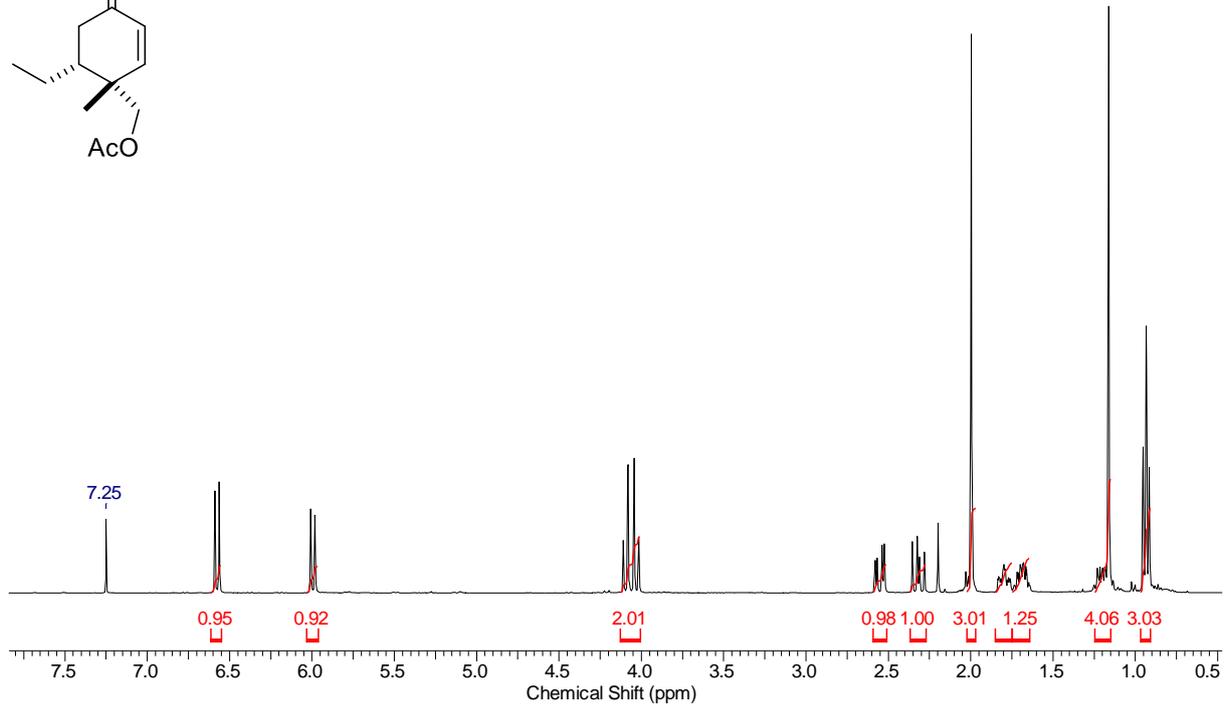
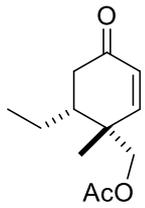
(Ethylkohlenstoff)-(2*R*,6*R*)-2,6-diethyl-1-methyl-4-oxocyclohexan-1-carbonsäureanhydrid (4-99)

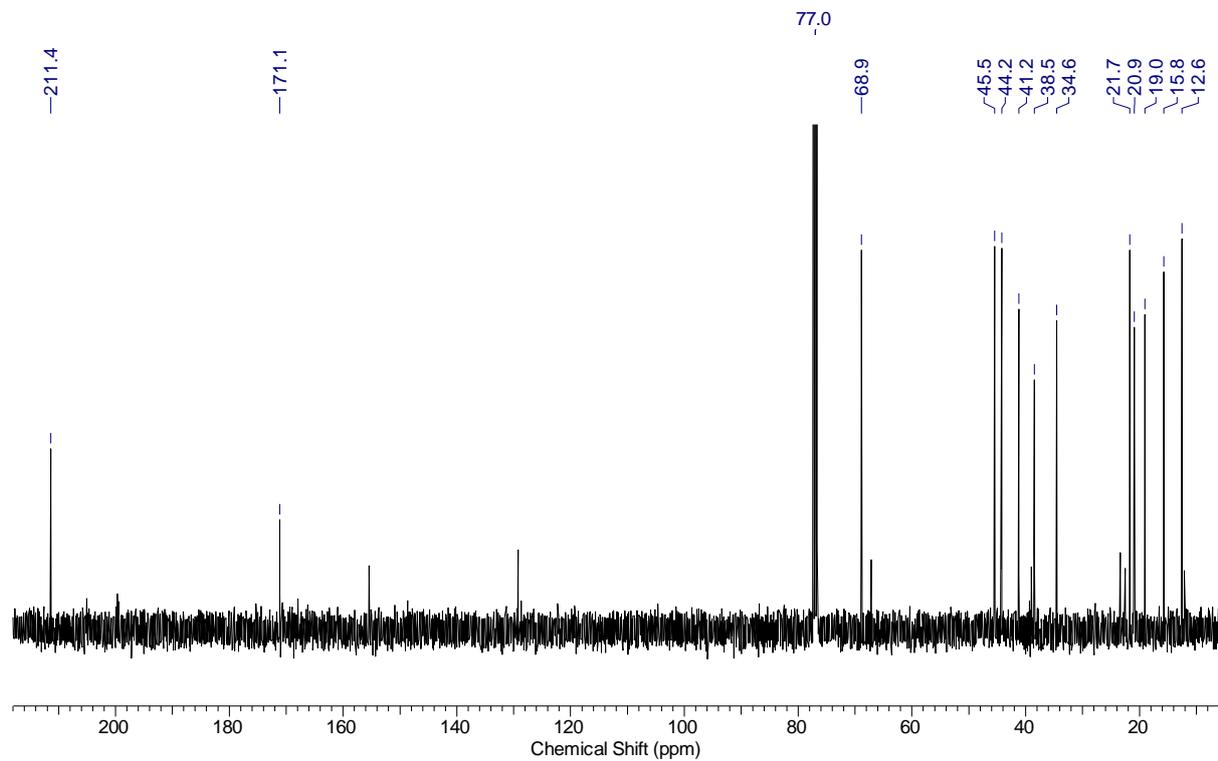
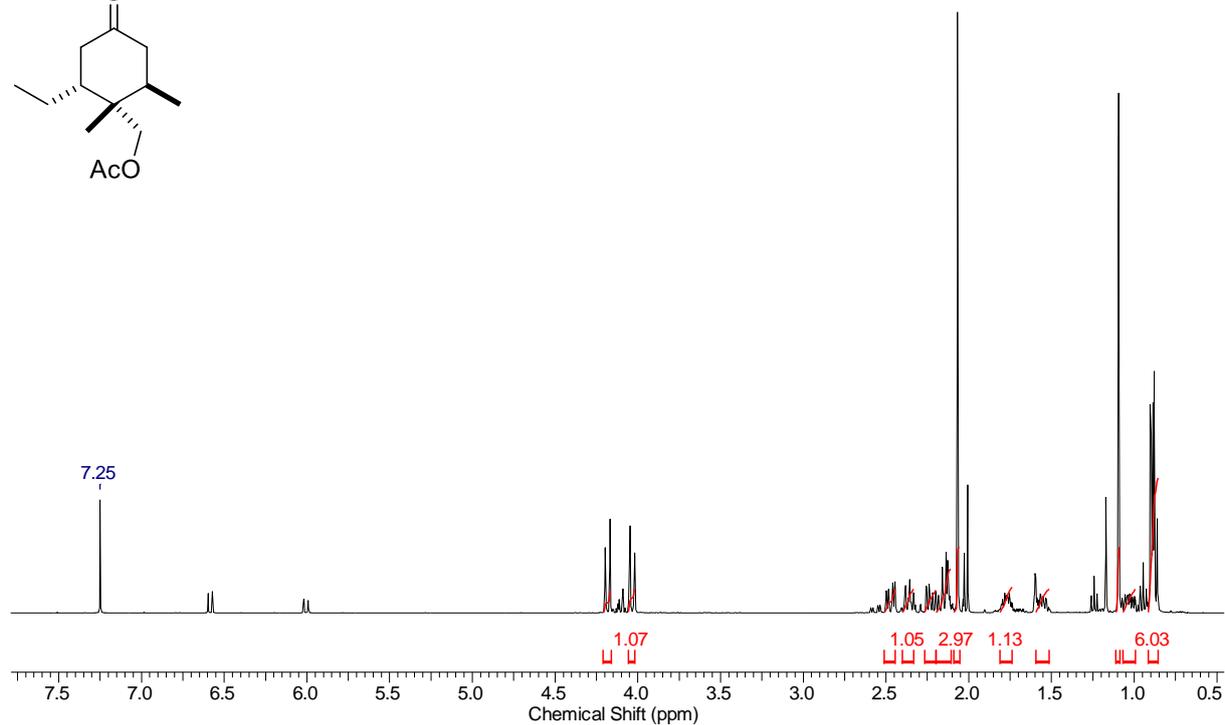
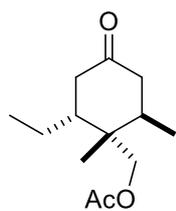


2-((5*R*,7*R*)-5,7-Diethyl-6-methyl-10-oxo-9-oxabicyclo[2.2.2]octan-1-yl)ethansäuremethylester (4-102)

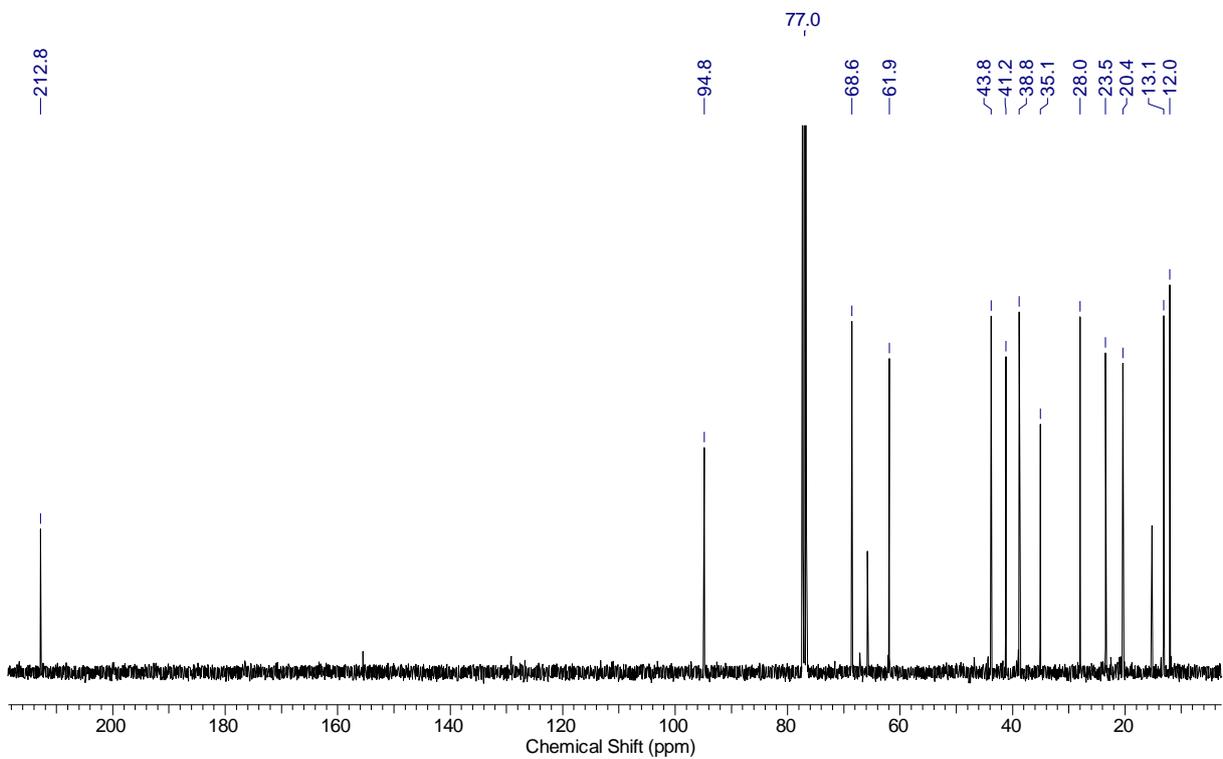
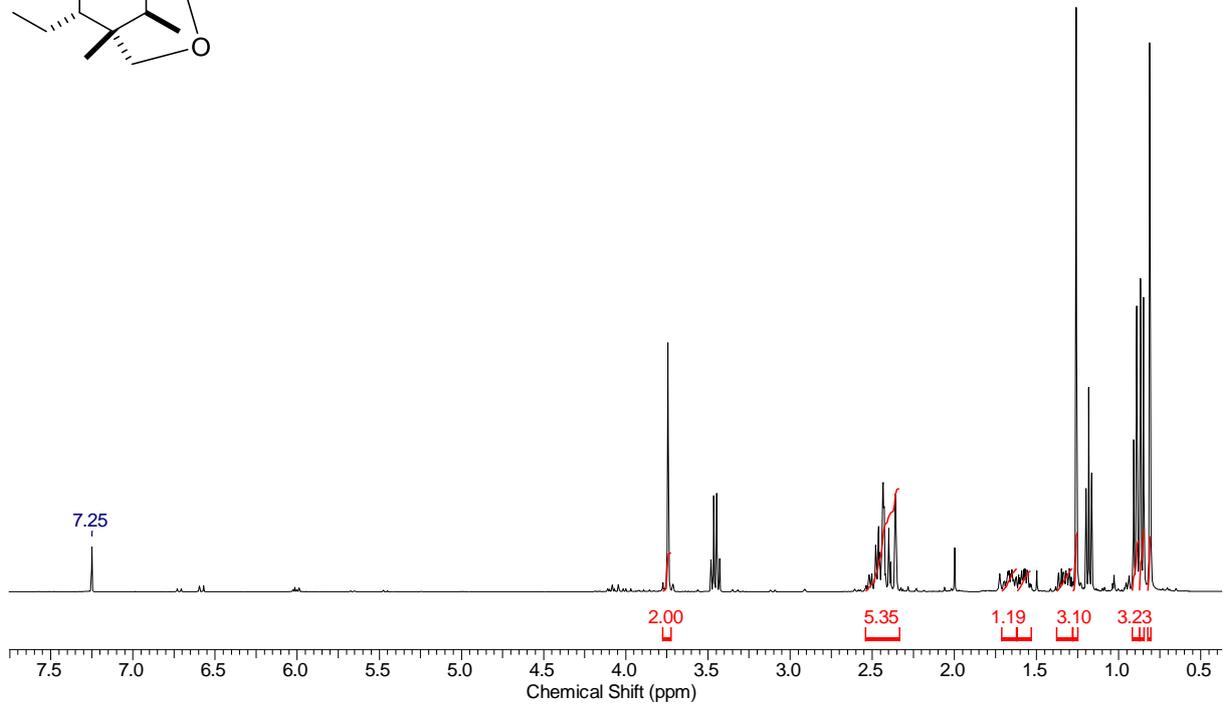
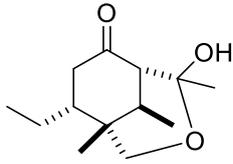
(7*R*,8*S*,9*R*)-7-Ethyl-8,9-dimethyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carbonsäure (4-104)

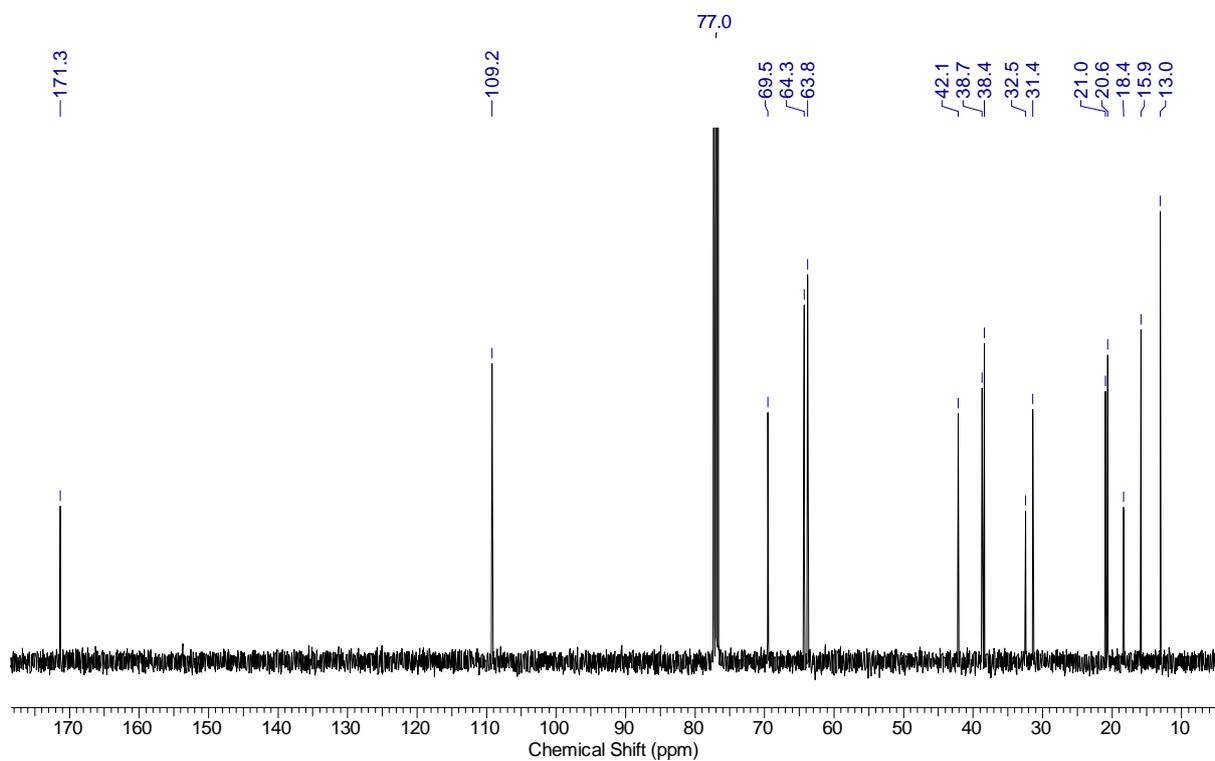
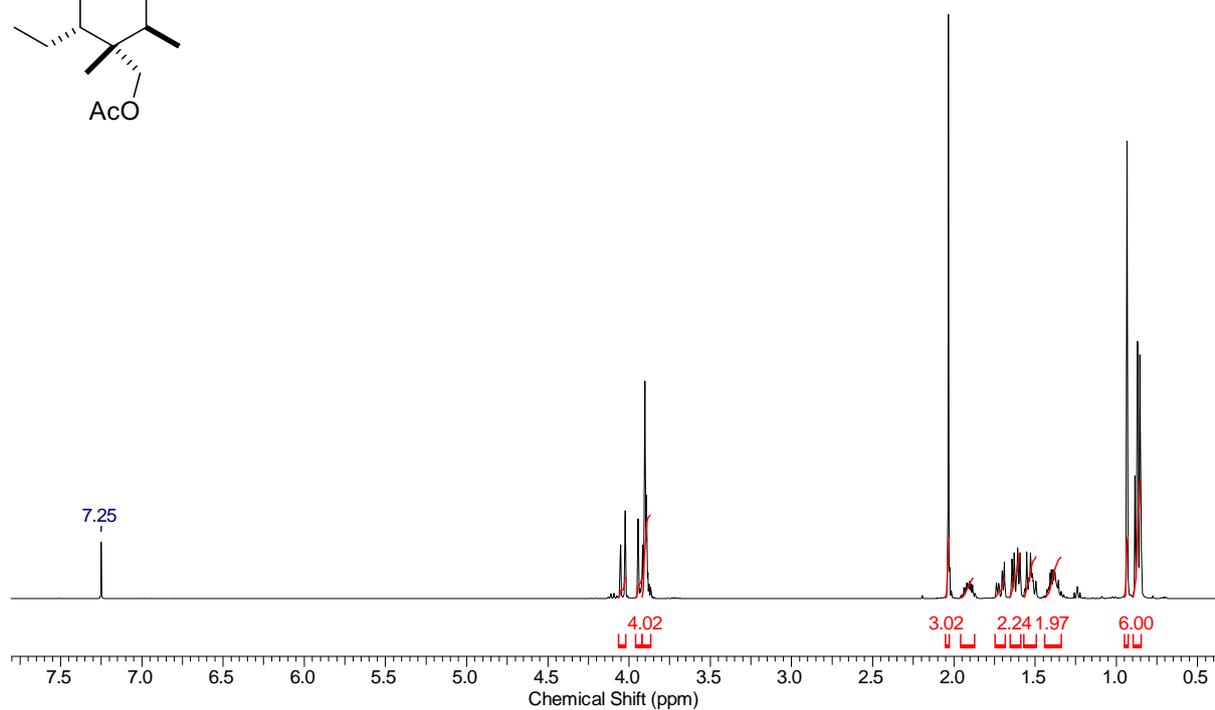
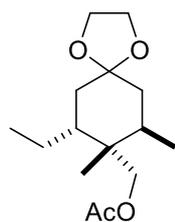
(Ethylkohlenstoff)-(7*R*,8*S*,9*R*)-7-ethyl-8,9-dimethyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carbonsäureanhydrid (4-103)

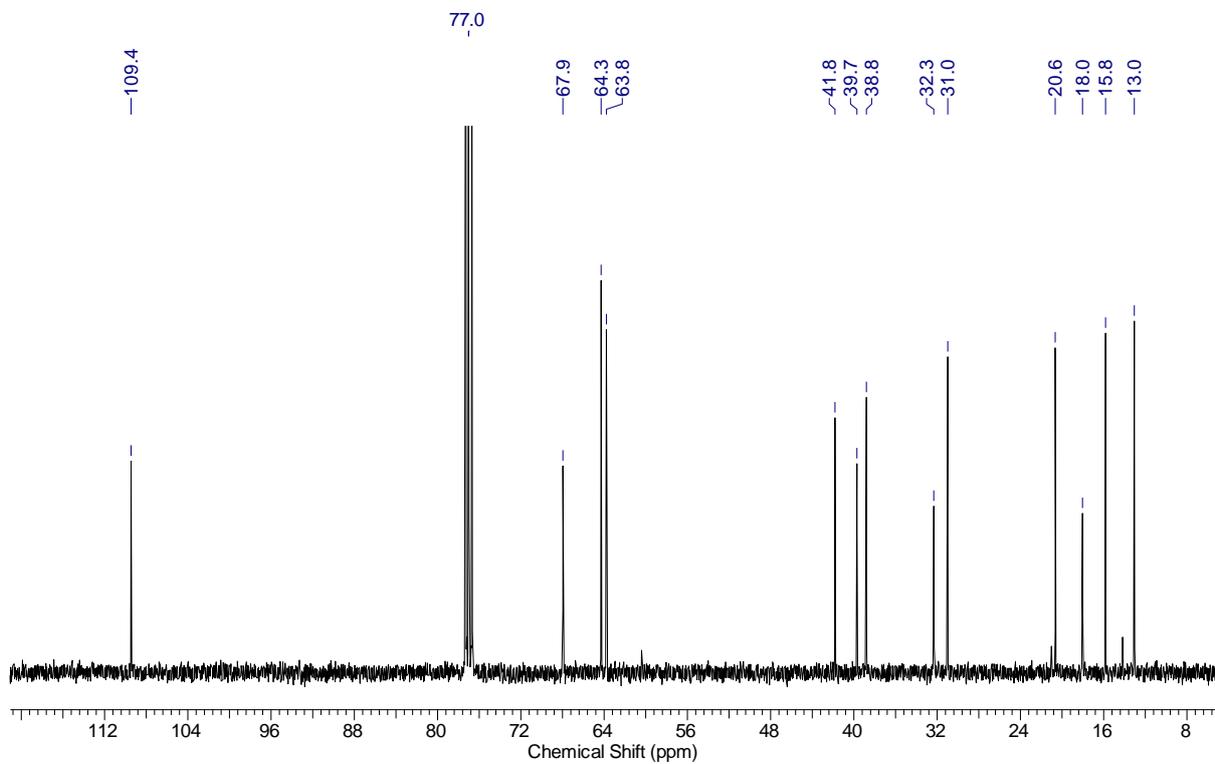
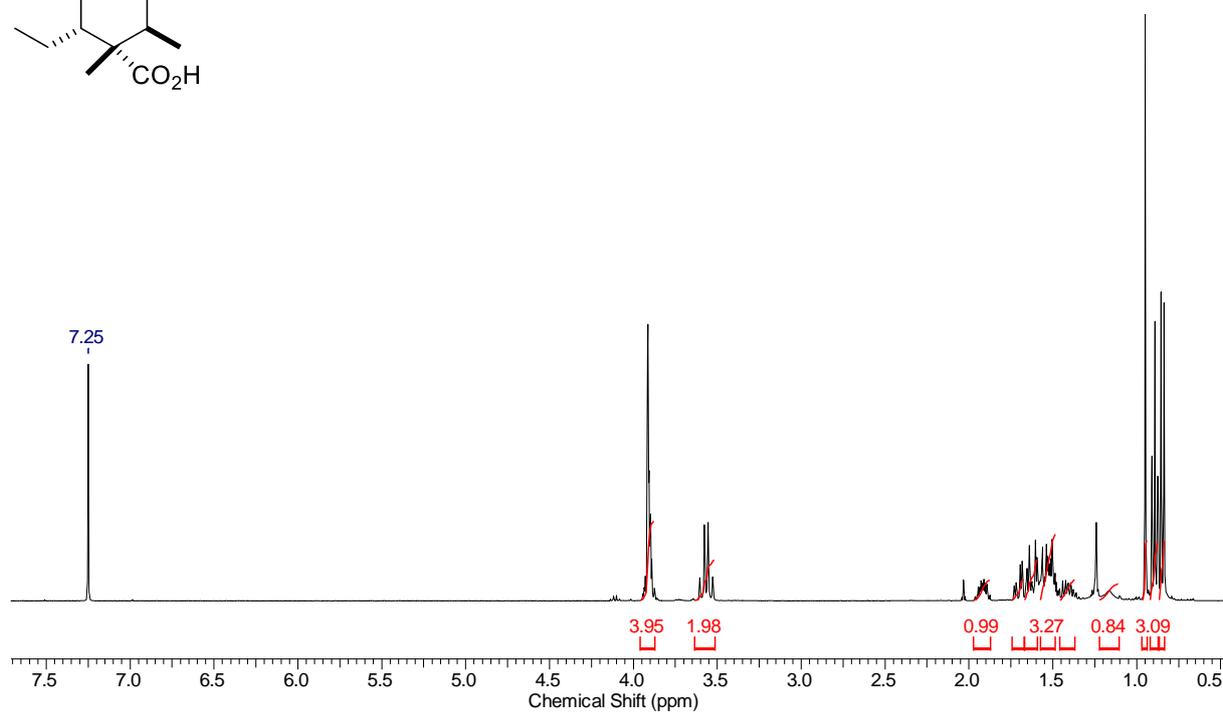
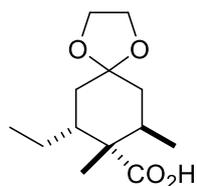
((1*R*,6*R*)-6-Ethyl-1-methyl-4-oxocyclohex-2-en-1-yl)methylacetat (4-110)

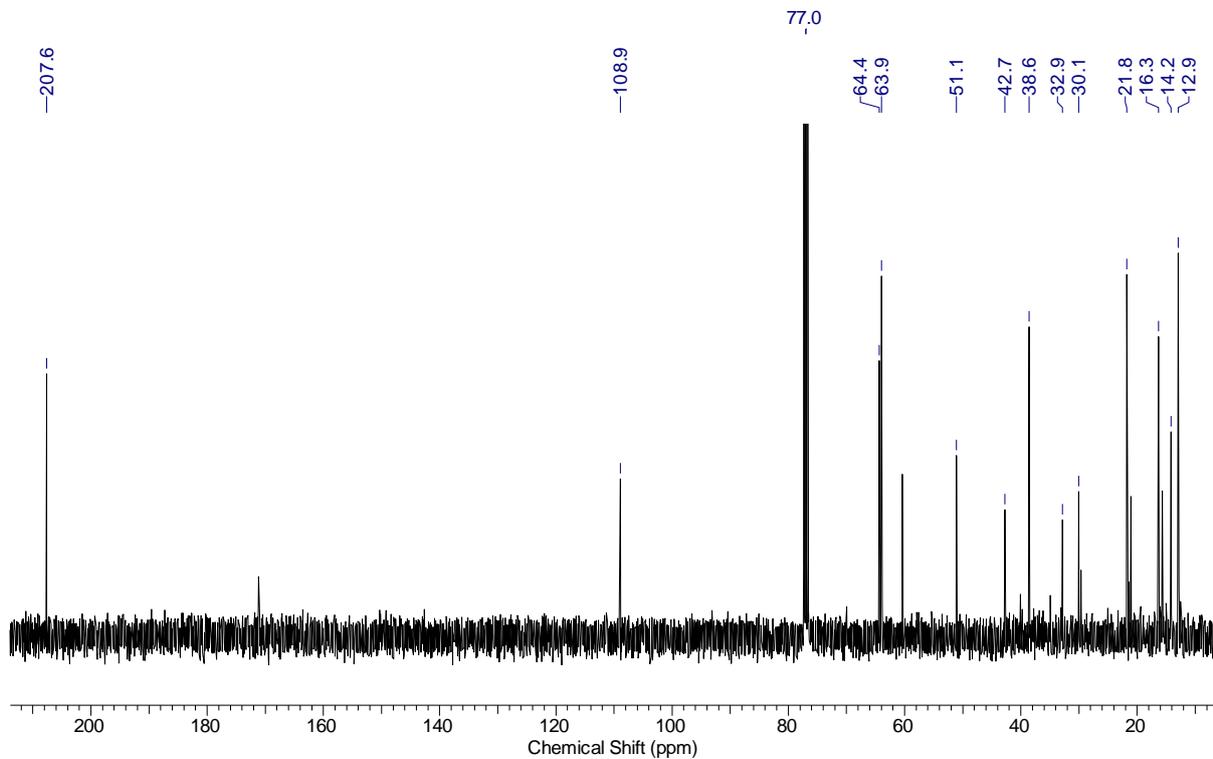
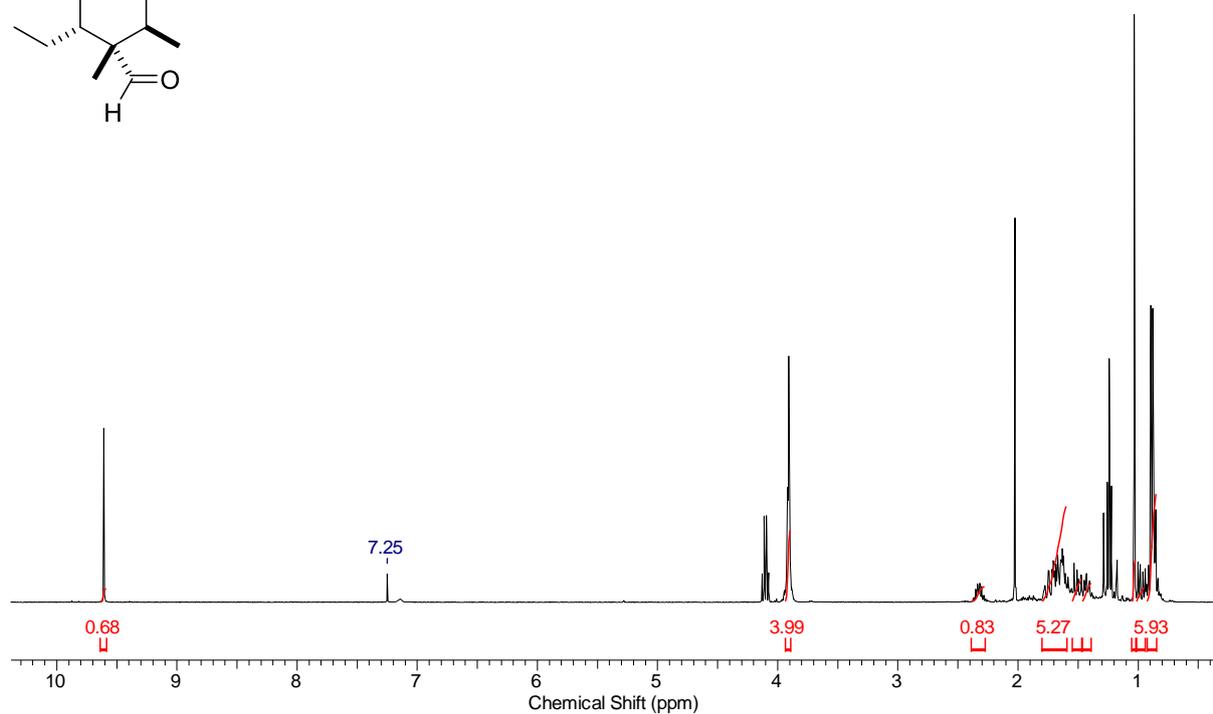
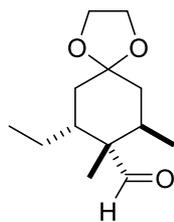
((1*S*,2*R*,6*R*)-2-Ethyl-1,6-dimethyl-4-oxocyclohexyl)methylacetat (4-111)

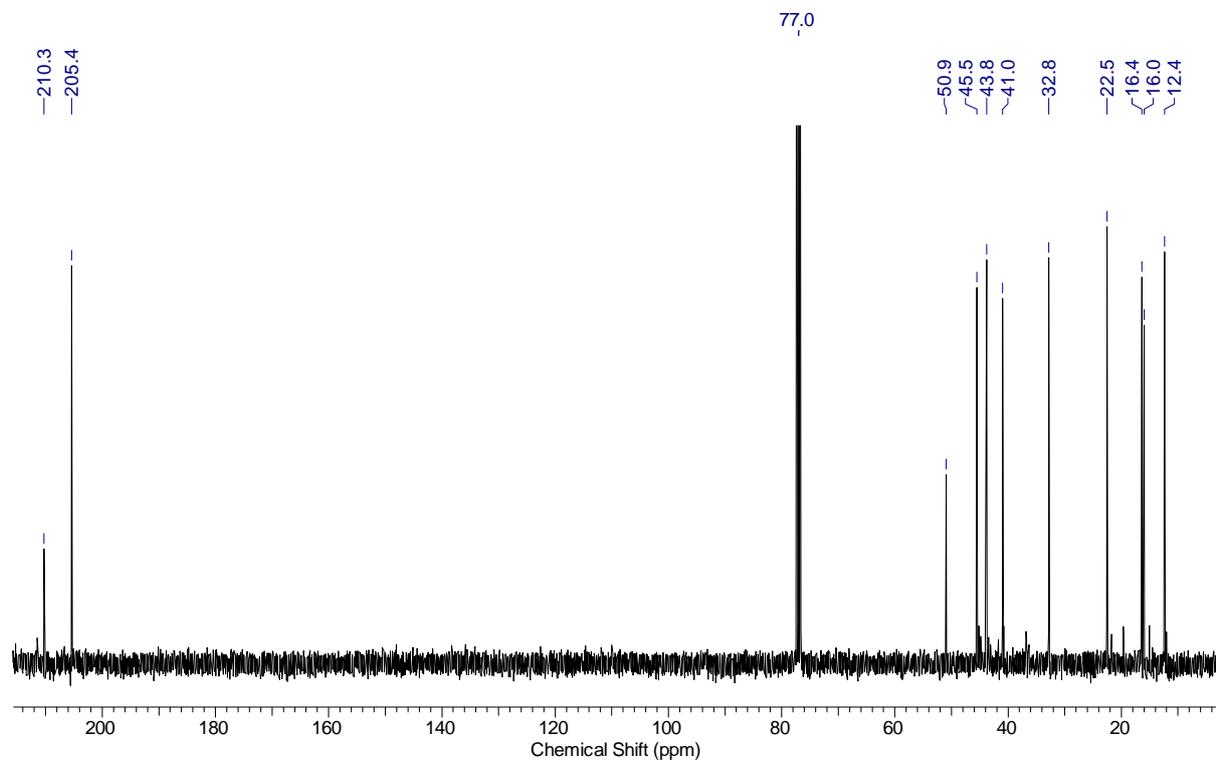
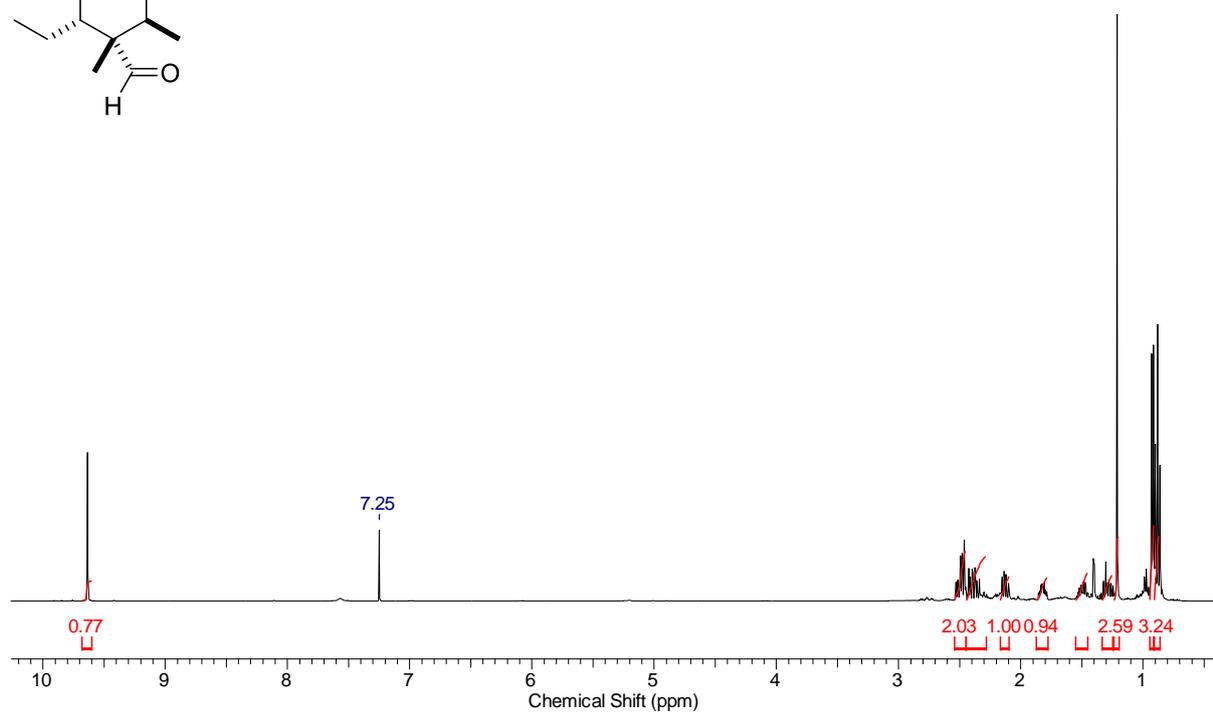
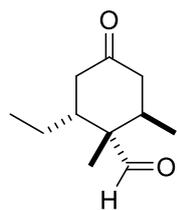
(1*R*,4*R*,5*R*,8*R*,9*R*)-8-Ethyl-4-hydroxy-1,4,9-trimethyl-3-oxabicyclo[3.3.1]nonan-6-on
(4-112)



((7*R*,8*S*,9*R*)-7-Ethyl-8,9-dimethyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-yl)methylacetat (4-113)

((7*R*,8*S*,9*R*)-7-Ethyl-8,9-dimethyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-yl)methanol (4-114)

(7R,8S,9R)-7-Ethyl-8,9-dimethyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carbaldehyd (4-115)

(1*S*,2*R*,6*R*)-2-Ethyl-1,6-dimethyl-4-oxocyclohexan-1-carbaldehyd (4-107)

8 Literaturverzeichnis

- [1] G. M. Cragg, P. G. Grothaus, D. J. Newman, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3012–3043.
- [2] H. Coenen, *Arch. Pharm.* **1954**, *287*, 165–180.
- [3] G. Kreysa, S. Grabley, *Vorbild Natur - Stand und Perspektiven der Naturstoff-Forschung in Deutschland*, DECHEMA, **2007**.
- [4] F. Wöhler, *Ann. d. Phy.* **1828**, *88*, 253–256.
- [5] A. Fleming, *Br. J. Exp. Pathol.* **1929**, *10*, 226–236.
- [6] K. C. Nicolaou, Z. Yang, J. J. Liu, H. Ueno, P. G. Nantermet, R. K. Guy, C. F. Claiborne, J. Renaud, E. A. Couladouros, K. Paulvannan, E. J. Sorensen, *Nature* **1994**, *367*, 630–634.
- [7] A. G. Schultz, *Chem. Rev.* **1973**, *73*, 385–405.
- [8] D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2016**, *79*, 629–661.
- [9] IARC, *Latest global cancer data*, WHO, **2018**.
- [10] Robert-Koch-Institut, (Ed.: D. B. Barnes), *Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland*, Berlin, **2016**.
- [11] T. Amagata, J. Xiao, Y.-P. Chen, N. Holsopple, A. G. Oliver, T. Gokey, A. B. Guliaev, K. Minoura, *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 2193–2199.
- [12] a) B. Jung-Hynes, M. Nihal, W. Zhong, N. Ahmad, *J. Biol. Chem.* **2009**, *284*, 3823–3832; b) T. Inoue, M. Hiratsuka, M. Osaki, M. Oshimura, *Cell Cycle* **2007**, *6*, 1011–1018.
- [13] H. R. Burmeister, G. A. Bennett, R. F. Vesonder, C. W. Hesseltine, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1974**, *5*, 634–639.
- [14] C. D. Campbell, J. C. Vederas, *Biopolymers* **2010**, *93*, 755–763.
- [15] C. M. Grozinger, E. D. Chao, H. E. Blackwell, D. Moazed, S. L. Schreiber, *J. Biol. Chem.* **2001**, *276*, 38837–38843.
- [16] a) J. C. Henrikson, A. R. Hoover, P. M. Joyner, R. H. Cichewicz, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 435–438; b) X. Wang, J. G. Sena Filho, A. R. Hoover, J. B. King, T. K. Ellis, D. R. Powell, R. H. Cichewicz, *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 942–948.
- [17] J.-Y. Yang, Q. Wang, W. Wang, L.-F. Zeng, *World J. Stem Cells* **2015**, *7*, 852–858.
- [18] F. Thaler, C. Mercurio, *ChemMedChem* **2014**, *9*, 523–536.
- [19] M. Sanaei, F. Kavooosi, *J. Chem. Pharm. Res.* **2018**, *10* (2), 60–67.
- [20] T. A. Miller, D. J. Witter, S. Belvedere, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 5097–5116.

- [21] N. Tsuji, M. Kobayashi, K. Nagashima, Y. Wakisaka, K. Koizumi, *J. Antibiot.* **1976**, 29, 1–6.
- [22] H. Itazaki, K. Nagashima, K. Sugita, H. Yoshida, Y. Kawamura, Y. Yasuda, K. Matsumoto, K. Ishii, N. Uotani, H. Nakai, A. Terui, S. Yoshimatsu, Y. Ikenishi, Y. Nakagawa, *J. Antibiot.* **1990**, 43, 1524–1532.
- [23] S. B. Singh, D. L. Zink, J. D. Polishook, A. W. Dombrowski, S. J. Darkin-Rattray, D. M. Schmatz, M. A. Goetz, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8077–8080.
- [24] H. Ueda, T. Manda, S. Matsumoto, S. Mukumoto, F. Nishigaki, I. Kawamura, K. Shimomura, *J. Antibiot.* **1994**, 47, 315–323.
- [25] T. Suzuki, T. Ando, K. Tsuchiya, N. Fukazawa, A. Saito, Y. Mariko, T. Yamashita, O. Nakanishi, *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 3001–3003.
- [26] H. M. El-Beltagi, A. C. M. Martens, P. Lelieveld, E. A. Haroun, A. Hagenbeek, *Cancer Res.* **1993**, 53, 3008–3014.
- [27] K. B. Glaser, M. J. Staver, J. F. Waring, J. Stender, R. G. Ulrich, S. K. Davidsen, *Mol. Cancer Ther.* **2003**, 2, 151–163.
- [28] I. C. Piña, J. T. Gautschi, G.-Y.-S. Wang, M. L. Sanders, F. J. Schmitz, D. France, S. Cornell-Kennon, L. C. Sambucetti, S. W. Remiszewski, L. B. Perez, K. W. Bair, P. Crews, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 3866–3873.
- [29] A. D. Napper, J. Hixon, T. McDonagh, K. Keavey, J.-F. Pons, J. Barker, W. T. Yau, P. Amouzegh, A. Flegg, E. Hamelin, R. J. Thomas, M. Kates, S. Jones, M. A. Navia, J. O. Saunders, P. S. DiStefano, R. Curtis, *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 8045–8054.
- [30] G. Li, S. Kusari, M. Spiteller, *Nat. Prod. Rep.* **2014**, 31, 1175–1201.
- [31] A. G. Brown, T. C. Smale, T. J. King, R. Hasenkamp, R. H. Thompson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1976**, 1165–1170.
- [32] A. Endo, M. Kuroda, Y. Tsujita, *J. Antibiot.* **1976**, 29, 1346–1348.
- [33] T. Rosen, C. H. Heathcock, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 3731–3733.
- [34] a) L. Horner, H. Hoffmann, H. G. Wippel, G. Klahre, *Chem. Ber.* **1959**, 92, 2499–2505;
b) W. S. Wadsworth, W. D. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 1733–1738.
- [35] O. Diels, K. Alder, *Liebigs Ann. Chem.* **1928**, 460, 98–122.
- [36] V. Micovic, M. Mihailovic, *J. Org. Chem.* **1953**, 18, 1190–1200.
- [37] K. Omura, D. Swern, *Tetrahedron* **1978**, 34, 1651–1660.
- [38] S. P. Gunasekera, P. J. McCarthy, M. Kelly-Borges, E. Lobkovsky, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 8759–8760.

- [39] J. L. Blanchard, D. M. Epstein, M. D. Boisclair, J. Rudolph, K. Pal, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 2537–2538.
- [40] D. Demeke, C. J. Forsyth, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3177–3179.
- [41] S. Mukherjee, *J. Indian Chem. Soc.* **1962**, *39*, 5.
- [42] K. Bowden, I. M. Heilbron, E. R. H. Jones, B. C. L. Weedon, *J. Chem. Soc. (Resumed)* **1946**, 39–45.
- [43] G. Wittig, U. Schöllkopf, *Chem. Ber.* **1954**, *87*, 1318–1330.
- [44] O. Mitsunobu, M. Yamada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 2380–2382.
- [45] R. Paczkowski, C. Maichle-Mössmer, M. E. Maier, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3967–3969.
- [46] J. Smidt, W. Hafner, R. Jira, J. Sedlmeier, R. Sieber, R. Rüttinger, H. Kojer, *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 176–182.
- [47] L. T. Burke, D. J. Dixon, S. V. Ley, F. Rodríguez, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3611–3613.
- [48] E. Turos, J. E. Audia, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8231–8236.
- [49] W. Dieckmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, *27*, 102–103.
- [50] R. E. Ireland, R. H. Mueller, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5897–5898.
- [51] C. R. Holmquist, E. J. Roskamp, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3258–3260.
- [52] J. Yin, L. Kong, C. Wang, Y. Shi, S. Cai, S. Gao, *Chem. – Eur. J.* **2013**, *19*, 13040–13046.
- [53] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155–4156.
- [54] W.-J. Bai, C. Lu, X. Wang, *J. Chem.* **2016**, *2016*, 1–13.
- [55] X. Mo, Q. Li, J. Ju, *RSC Advances* **2014**, *4*, 50566–50593.
- [56] M. Zaghouani, B. Nay, *Nat. Prod. Rep.* **2016**, *33*, 540–548.
- [57] R. N. Lacey, *J. Chem. Soc. (Resumed)* **1954**, 850–854.
- [58] R. K. Boeckman, J. E. Starrett, D. G. Nickell, P. E. Sum, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5549–5559.
- [59] P. Jouin, B. Castro, D. Nisato, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 1177–1182.
- [60] Z. Gu, A. Zakarian, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9702–9705.
- [61] M. Hosseini, H. Kringelum, A. Murray, J. E. Tønder, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2103–2106.
- [62] J. Löffler, R. Schobert, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 2799–2802.
- [63] K. Hori, M. Arai, K. Nomura, E. Yoshii, *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 4368–4371.
- [64] J. Clayden, *Organic Chemistry*, Oxford University Press, **2001**.
- [65] S. Danishefsky, T. Kitahara, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7807–7808.
- [66] S. A. Kozmin, V. H. Rawal, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5252–5253.
- [67] D. Demeke, C. J. Forsyth, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6531–6544.

- [68] L. Claisen, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1912**, *45*, 3157–3166.
- [69] P. Marcé, Y. Díaz, M. I. Matheu, S. Castellón, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4735–4738.
- [70] H. M. Baylis A. B., *Vol. P 2155113* (Ed.: N. Y. Celanese Corp.), USA, **1972**.
- [71] a) S. A. Kozmin, J. M. Janey, V. H. Rawal, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3039–3052; b) S. A. Kozmin, S. He, V. H. Rawal, *Org. Synth.* **2002**, *78*, 152.
- [72] C. Yu, B. Liu, L. Hu, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5413–5418.
- [73] S. Hanessian, P. Lavallee, *Can. J. Chem.* **1975**, *53*, 2975–2977.
- [74] G. Stork, T. Takahashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1275–1276.
- [75] P. G. McDougal, J. G. Rico, Y. I. Oh, B. D. Condon, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3388–3390.
- [76] Wurde im Rahmen eines Praktikums von Eric Moinet nach Literaturvorschrift^[75] synthetisiert.
- [77] a) A. Michaelis, R. Kaehne, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, *31*, 1048–1055; b) B. A. Arbusow, *Pure Appl. Chem., Vol. 9*, **1964**, 307–335.
- [78] S. K. Thompson, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3386–3388.
- [79] J. Lessard, P. V. M. Tan, R. Martino, J. K. Saunders, *Can. J. Chem.* **1977**, *55*, 1015–1023.
- [80] H. L. Riley, J. F. Morley, N. A. C. Friend, *J. Chem. Soc. (Resumed)* **1932**, 1875–1883.
- [81] J. Rodriguez, J.-P. Dulcère, *Synlett* **1991**, *1991*, 477–478.
- [82] Y. Chen, G. Zhou, L. Liu, Z. Xiong, Y. Li, *Synthesis* **2001**, *2001*, 1305–1307.
- [83] M. Shen, M. Kretschmer, Z. G. Brill, S. A. Snyder, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5018–5021.
- [84] F. J. Moreno-Dorado, F. M. Guerra, F. L. Manzano, F. J. Aladro, Z. D. Jorge, G. M. Massanet, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6691–6693.
- [85] C. Ghobril, C. Sabot, C. Mioskowski, R. Baati, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 4104–4108.
- [86] L. Kämmler, *Dissertation*, Universität Tübingen, **2018**.
- [87] A. Riefert, *Dissertation*, Universität Tübingen, **2016**.
- [88] J. R. Parikh, W. v. E. Doering, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5505–5507.
- [89] 5 g kosten 69,80 € auf acros.com (Stand: 29.03. 2019).
- [90] E. Knoevenagel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, *31*, 2596–2619.
- [91] E. Fischer, A. Speier, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1895**, *28*, 3252–3258.
- [92] G. Stork, R. L. Danheiser, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 1775–1776.
- [93] A. W. Murray, R. G. Reid, *Synthesis* **1985**, *1985*, 35–38.
- [94] A. I. Meyers, T. Sohda, M. F. Loewe, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3108–3112.

- [95] W. Oppolzer, P. Dudfield, T. Stevenson, T. Godel, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 212–215.
- [96] W. C. Still, C. Gennari, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4405–4408.
- [97] A. Reiss, M. E. Maier, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3146–3149.
- [98] Z. Dong, J. Wang, Z. Ren, G. Dong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 12664–12668.
- [99] L. Claisen, O. Lowman, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, *20*, 651–654.
- [100] T. Tsunoda, M. Suzuki, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1357–1358.
- [101] A. Taglieber, H. Höbenreich, J. D. Carballeira, R. J. G. Mondière, M. T. Reetz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8597–8600.
- [102] J. J. Plattner, R. D. Gless, H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 8613–8615.
- [103] G. M. Atkins, E. M. Burgess, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4744–4745.
- [104] H. P. Kalmode, K. L. Handore, R. Rajput, S. R. Shaikh, R. G. Gonnade, K. A. Kulkarni, D. S. Reddy, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 7003-7006.
- [105] G. A. Molander, G. Hahn, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2596-2599.
- [106] E. C. Angell, F. Fringuelli, L. Minuti, F. Pizzo, B. Porter, A. Taticchi, E. Wenker, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4686–4690.
- [107] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923–2925.
- [108] U. Lienhard, H.-P. Fahrni, M. Neuenschwander, *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 1609–1621.
- [109] H. Gerlach, H. Wetter, *Helv. Chim. Acta* **1974**, *57*, 2306–2321.
- [110] X.-Y. Qin, B.-Y. Chen, J.-J. Fu, L. Shan, X.-G. Lei, W.-D. Zhang, *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *102*, 256–265.
- [111] H. G. O. Becker, *Organikum, Vol. 20.*, bearb. und erw. Aufl., Johann Ambrosius Barth Verlag, Heidelberg/ Leipzig, **1996**, S.502 (B. Variante nach Knoevenagel/ Doebner).