

# Studien zur Totalsynthese der Palhinin Lycopodium-Alkaloide

## Dissertation

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Eberhard Karls Universität Tübingen

zur Erlangung des Grads eines

Doktors der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

vorgelegt von

Dominik Tobias Gaugele

aus Geislingen an der Steige

Tübingen

2016

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

Tag der mündlichen Qualifikation:

07.07.2016

Dekan:

Prof. Dr. Wolfgang Rosenstiel

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. Martin E. Maier

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. Thomas Ziegler

**Teile der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht:**

“Approach to the Core Structure of the Polycyclic Alkaloid Palhinine A”, D. Gaugele, M. E. Maier, *Synlett* **2013**, *24*, 955-958.

**Posterpräsentationen:**

“Synthesis of the core structure of the polycyclic Alkaloid Palhinine A”, ECOST-Meeting CM0804, Universität Salerno, Fisciano, Italien, 5.–6.11.2011

“Towards the Totalsynthesis of Palhinine A”, BOSS XIV – 14th Belgian Organic Synthesis Symposium, Louvain-la-Neuve, Belgien, 13.–18.07.2014

“On the Way to Palhinine A”, 44<sup>th</sup> NOS – 44<sup>th</sup> National Organic Chemistry Symposium, University of Maryland, College Park (MA), USA, 28.06.–02.07.2015

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von August 2011 bis Dezember 2015 unter Anleitung von Prof. Dr. Martin E. Maier an der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Eberhard Karls Universität Tübingen angefertigt.

Danken möchte ich ganz besonders Prof. Dr. Martin E. Maier für die Überlassung dieses interessanten, herausfordernden Themas, für die allzeit motivierenden Gespräche, Tipps und Hinweise und für die Möglichkeit an internationalen Konferenzen teilnehmen zu können.

Prof. Dr. Thomas Ziegler danke ich für die Übernahme des Zweitgutachtens.

Maria Munari danke ich für die Absolutierung der Lösungsmittel, die Chemikalienversorgung, die Entsorgung, die Ordnung in den Chemikalienschränken und dafür, dass sie immer ein offenes Ohr für Fragen zum Labor, den Geräten und den Chemikalien hatte.

Den Mitgliedern des Arbeitskreises von Prof. Dr. Martin E. Maier danke ich für die stete Hilfsbereitschaft, die tolle Arbeitsatmosphäre und die interessanten und hilfreichen Diskussionen. Besonders danke ich Dr. Max Wohland, Lena Kämmler, Dr. Dmitry Ushakov und Anita Reiss.

Egidia Naiser und Magdalena Muresan danke ich für die stets freundliche Hilfe bei allen Fragen zu Formularen, Formalitäten und Verwaltung, sowie für die Versorgung mit Büromaterialien.

Dr. Dorothee Wistuba und Michaela Krause danke ich für die vielen hochauflösenden Massenspektren, die sie für mich gemessen haben. Paul Schuler danke ich für die Messung der NMR-Spektren, die nicht am Routine-Gerät gemessen werden konnten.

Ich danke Dr. Ulrich Gschwindt ganz besonders dafür, dass er mir erste Zusammenhänge der Chemie beigebracht hat und so ein solides Fundament gelegt hat.

Meinen Freunden und Kommilitonen Julia Sindlinger, Dr. Sabrina Rau und Dr. Oliver Bleher danke ich für die gegenseitige Unterstützung während unseres gemeinsamen Studiums.

Meiner Familie danke ich ganz besonders für ihre Unterstützung. Ihr Interesse an meiner Arbeit war für mich immer eine große Motivation.

Besonderer Dank gilt meiner Frau Magdalena für ihre Unterstützung während meiner gesamten Doktorarbeit und dafür, dass Sie mich immer wieder aufs Neue motiviert hat.

*Meiner Familie*



# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>I</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>III</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>2 Theoretischer Hintergrund</b> .....	<b>5</b>
<b>2.1 Die Palhinin Lycopodium-Alkaloide</b> .....	<b>5</b>
<b>2.2 Biosynthese der Palhinin Lycopodium-Alkaloide</b> .....	<b>8</b>
<b>2.3 Biologische Aktivität der Palhinin Lycopodium-Alkaloide</b> .....	<b>11</b>
<b>2.4 Literaturbekannte Synthesestudien zu Palhinin A</b> .....	<b>12</b>
2.4.1 Synthesestudie nach Xie und She.....	12
2.4.2 Synthesestudie nach Fan.....	14
2.4.3 Synthesestudie nach Rychnovsky.....	17
<b>2.5 Weitere literaturbekannte Isotwistan-Synthesestrategien</b> .....	<b>20</b>
2.5.1 Intramolekulare Alkylierung.....	20
2.5.2 Intramolekulare Michael/Aldol Kaskade.....	20
2.5.3 Intramolekulare Pinacol-Kupplung .....	21
2.5.4 Intramolekulare Carbenoid CH-Insertion.....	21
2.5.5 Intramolekulare Cyclopropanierung .....	22
<b>3 Aufgabenstellung</b> .....	<b>23</b>
<b>4 Ergebnisse und Diskussion</b> .....	<b>25</b>
<b>4.1 Studie zur teilweise substituierten Isotwistan-Kernstruktur</b> .....	<b>25</b>
4.1.1 Retrosynthese .....	25
4.1.2 Synthese der teilweise substituierten Kernstruktur .....	26
<b>4.2 Anwendung der Strategie auf vollfunktionalisierte Cyclohexenone</b> .....	<b>39</b>
4.2.1 Erster Syntheseversuch zu einem vollfunktionalisierten Cyclohexenon .....	40
4.2.2 Zweiter Syntheseversuch zu einem vollfunktionalisierten Cyclohexenon .....	44

---

<b>4.3 Neue Synthesestrategie</b> .....	<b>56</b>
4.3.1 Retrosynthese .....	56
4.3.2 Synthese der vollfunktionalisierten Isotwistan-Kernstruktur .....	57
<b>5 Zusammenfassung</b> .....	<b>71</b>
<b>6 Ausblick</b> .....	<b>75</b>
<b>7 Experimenteller Teil</b> .....	<b>77</b>
<b>7.1 Arbeitstechniken</b> .....	<b>77</b>
7.1.1 Chemikalien und Lösungsmittel .....	77
7.1.2 Arbeitstechniken .....	77
7.1.3 Flash-Säulenchromatographie .....	77
<b>7.2 Analytik</b> .....	<b>78</b>
7.2.1 Dünnschichtchromatographie.....	78
7.2.2 Hochauflösende Massenspektrometrie .....	78
7.2.3 NMR-Spektroskopie .....	78
<b>7.3 Synthesevorschriften</b> .....	<b>80</b>
<b>8 Spektrenanhang</b> .....	<b>147</b>
<b>9 Literaturverzeichnis</b> .....	<b>199</b>



## Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celsius
µg	Mikrogramm
µL	Mikroliter
µmol	Mikromol
[18]Krone-6	1,4,7,10,13,16-Hexaoxacyclooctadecan
4PAA	4-(2-Piperidyl)acetessigsäure
AIBN	Azo-bis(isobutyronitril)
aq.	wässrig
äq.	Äquivalente
ATP	Adenosintriphosphat
BAIB	Bisacetoxy-iodbenzol
BBTO	Bis(tri- <i>n</i> -butylzinn)oxid
Bn	Benzyl
bs	breites Singulett
cm	Zentimeter
d	Dublett (NMR), Tag(e) (Zeit)
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DCE	1,2-Dichlorethan
DCM	Dichlormethan
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyanobenzochinon
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DIBAH	Diisobutylaluminiumhydrid
DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMP	Dess-Martin-Periodinan
DMPU	Dimethylpropylenharnstoff
DMSO	Dimethylsulfoxid
<i>dr</i>	Diastereomerenverhältnis (engl. diastereomeric ratio)
<i>E</i>	entgegen
Et	Ethyl

---

FT-ICR	Fouriertransform-Ionenzyklotronresonanz (engl. Ion Cyclotron Resonance)
g	Gramm
h	Stunde
HFIP	1,1,1,3,3,3-Hexafluor-2-propanol
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HRMS	Hochauflösende Massenspektrometrie (engl. High Resolution Mass Spectrometry)
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
Hz	Hertz
<i>i</i> Bu	<i>iso</i> -Butyl
IBX	<i>ortho</i> -Iodoxybenzoesäure
IMDA	intramolekulare Diels-Alder-Reaktion
<i>J</i>	Kopplungskonstante
K-Selektrid	Kaliumtri- <i>s</i> -butylborhydrid (Markenname der Firma Sigma-Aldrich)
kat.	katalytisch
kg	Kilogramm
LDA	Lithium- <i>N,N</i> -Diisopropylamin
LiHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid
M	Molarität
m	Multipllett
mbar	Millibar
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl
mg	Milligramm
MHz	Megahertz
min	Minute
mL	Milliliter
mm	Millimeter
mmol	Millimol
MOM	Methoxymethyl
MPO	<i>para</i> -Methoxypyridin- <i>N</i> -oxid

---

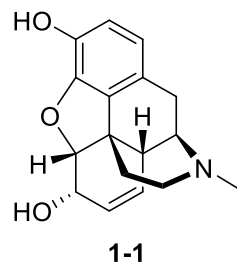
N	Normalität
NaHMDS	Natriumhexamethyldisilazid
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
<i>n</i> Bu	<i>n</i> -Butyl
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
NMR	Kernmagnetische Resonanz (engl. Nuclear Magnetic Resonance)
NOESY	Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy
PDC	Pyridinium-Dichromat
PIFA	Phenylod(III)bistrifluoracetat
Piv	Pivaloyl
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
PMP	<i>para</i> -Methoxyphenyl
PPTS	Pyridinium <i>para</i> -Toluolsulfonat
q	Quartett
R <sub>f</sub>	Retentionsfaktor
s	Singulett
<i>s</i> Bu	<i>sek</i> -Butyl
SEM	(2-(Trimethylsilyl)ethoxy)methyl
t	Triplett
TASF	Tris(dimethylammonium)sulfoniumdifluortrimethylsilicat
TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluorid
TBAI	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumiodid
TBAOH	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumhydroxid
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -Butyl
TES	Triethylsilyl
Tf	Triflat/ Trifluormethansulfonat
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TMOF	Trimethylorthoformiat
TMS	Trimethylsilyl

TOF	Time of Flight
TPAP	Tetra- <i>n</i> -propylammoniumperruthenat
Ts	<i>para</i> -Toluolsulfonyl
Z	zusammen

## 1 Einleitung

Bereits 2900 v. Chr. haben Menschen in Ägypten Pflanzen bei der Behandlung vieler Krankheiten und Beschwerden eingesetzt.<sup>1</sup> Die bekannteste Quelle hierfür ist der "Papyrus Ebers" (1500 v. Chr.), darin sind über 700 Medikamente überwiegend pflanzlichen Ursprungs aufgelistet.<sup>1</sup> Aufzeichnungen aus Mesopotamien (circa 2600 v. Chr.) beinhalten ungefähr Tausend pflanzliche Mittel zur Behandlung vieler Krankheiten und Beschwerden, von denen viele noch heute Verwendung finden.<sup>1</sup> Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) schätzte 2009, dass 65% der Weltbevölkerung für ihre primäre Gesundheitsversorgung hauptsächlich auf traditionelle pflanzliche Erzeugnisse vertrauen.<sup>1</sup>

Nachdem Sertürner 1803 Morphin (**1-1**) (**Abbildung 1**) aus dem Roh-Opium isoliert hatte,<sup>2</sup> wurde erkannt, dass die biologische Wirkung der Pflanzen auf spezifische Inhaltsstoffe zurückzuführen ist.



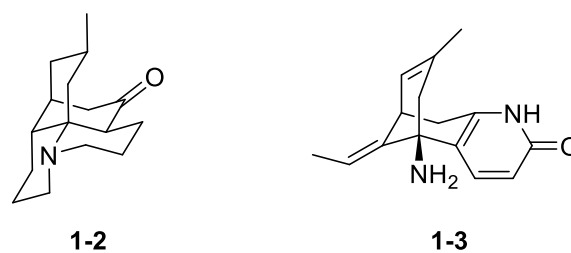
**Abbildung 1:** Morphin (**1-1**).

So wurden Anstrengungen unternommen, weitere biologische Quellen auf neue, biologisch aktive Inhaltsstoffe hin zu untersuchen. Naturstoffe bilden eine vielversprechende Quelle, da sie bereits bezüglich ihrer Wirkung evolutionär optimiert wurden, indem sie von den Organismen zum Beispiel zur Abwehr von Fressfeinden eingesetzt werden. So wurden auch Pilze, Bakterien und marine Organismen, wie zum Beispiel Schwämme, auf biologisch aktive Sekundärmetabolite hin untersucht. Heute sind viele Naturstoffe mit bemerkenswerter biologischer Aktivität bekannt, von denen viele als Medikament eingesetzt werden. So wurden Naturstoffe isoliert und charakterisiert, die selektiv Tumorzellen angreifen. Hierzu seien Taxol (Paclitaxel) aus dem Rindenextrakt der Pazifischen Eibe *Taxus brevifolia* und Epothilon B aus dem Myxobakterium *Sorangium cellulosum*<sup>3</sup> genannt. Von allen zwischen 1984 und 2014 in den USA zugelassenen Medikamenten (ohne Impfungen und biologische Makromoleküle) sind

32% Naturstoffe oder Naturstoff-Derivate und 32% Naturstoff-imitierende oder Naturstoff inspirierte Moleküle.<sup>4</sup>

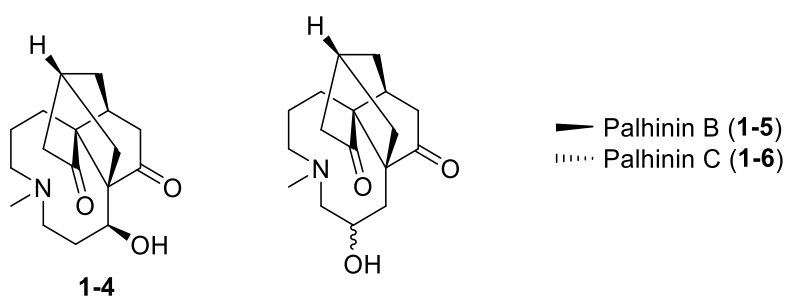
Bärlapp-Gewächse, auch Lycopodium-Gewächse genannt, wurden in der traditionellen Medizin gegen viele Krankheiten und Beschwerden eingesetzt. Bödeker konnte 1881 das Lycopodin (**1-2**) (**Abbildung 2**) als erstes Lycopodium-Alkaloid aus *Lycopodium complanatum* L. isolieren.<sup>5</sup> 2008 waren bereits 250 Lycopodium-Alkaloide bekannt.<sup>6</sup>

Die Acetylcholinesterase-inhibierende Wirkung des Lycopodium-Alkaloids Huperzin A (**1-3**) (**Abbildung 2**) wurde 1980 entdeckt.



**Abbildung 2:** Lycopodin (**1-2**) und Huperzin A (**1-3**).

Es wurde gezeigt, dass Huperzin A (**1-3**) Acetylcholinesterase selektiv, reversibel und potent hemmt, die Blut-Hirn-Schranke leicht passieren kann und eine verlängerte biologische Halbwertszeit aufweist.<sup>7</sup> Die damit verbundene potentielle Anwendung in der Therapie von Alzheimer löste eine verstärkte Suche nach weiteren Lycopodium-Alkaloiden mit biologischer Aktivität aus.<sup>7</sup> So wurde 2010 von Wang und Long Palhinin A (**1-4**) als erster Vertreter der Palhinin Lycopodium-Alkaloide aus *Palhinhaea cernua* L. (Synonym: *Lycopodium cernuum* L.) isoliert, charakterisiert und publiziert.<sup>8</sup> Später wurde auch Palhinin B (**1-5**) und C (**1-6**) publiziert.<sup>9</sup>



**Abbildung 3:** Palhinin A (**1-4**), B (**1-5**) und C (**1-6**).

Es ist nicht immer möglich die Naturstoffe, beispielsweise durch Anbau der Pflanze oder durch Kultivierung der Mikroorganismen, in ausreichender Menge zu gewinnen. So wurde zum Beispiel aus 16.5 kg der getrockneten, pulverisierten Pflanze 24 mg Palhinin A (**1-4**) isoliert.<sup>8</sup> Die Totalsynthese bildet hier einen Zugang zu komplexen Naturstoffen, um sie einer größer angelegten Testung beziehungsweise einer breiteren Anwendung zur Verfügung zu stellen. Hierbei wird versucht, einen Naturstoff über vielstufige Synthesen aus kommerziell erhältlichen Vorstufen zu synthetisieren. Die Totalsynthese liefert auch Beweise für die Struktur eines Naturstoffs und kann auch als Inspiration oder Werkzeug für die Totalsynthese anderer Naturstoffe mit ähnlichen Strukturmotiven dienen. Dies eröffnet auch die Möglichkeit Derivate des Naturstoffs herzustellen und so Struktur-Aktivitätsbeziehungen zu untersuchen und Eigenschaften, wie zum Beispiel Nebenwirkungen oder die Plasmahalbwertszeit, zu beeinflussen. Palhinin Lycopodium-Alkaloide stellen auch auf Grund ihrer polycyclischen Struktur mit zwei vicinalen quartären Stereozentren eine große Herausforderung für die Totalsynthese dar. Dazu wurden im Rahmen dieser Dissertation Studien unternommen.





## 2 Theoretischer Hintergrund

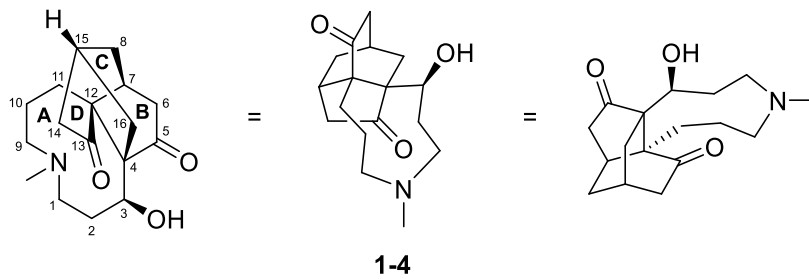
### 2.1 Die Palhinin Lycopodium-Alkaloide

Im Jahr 2010 veröffentlichten die Gruppen um Wang und Long eine Arbeit zur Isolation und Charakterisierung von Palhinin A (**1-4**) (**Abbildung 5**) aus der Pflanze *Palhinhaea cernua* L. (Synonym: *Lycopodium cernuum* L.) (**Abbildung 4**).<sup>8,10</sup> Die Pflanze wird in China traditionell zur Behandlung von Prellungen, Verbrennungen und Rheuma verwendet.



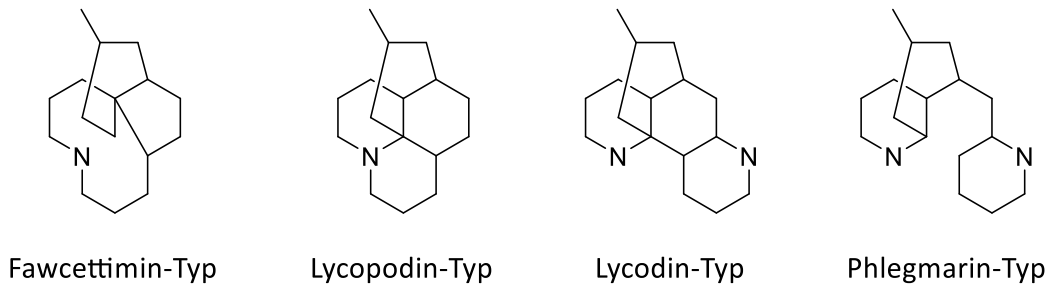
**Abbildung 4:** *Lycopodium cernuum* L.<sup>10</sup>

Sie isolierten aus 16.5 kg der gesamten luftgetrockneten und pulverisierten Pflanze 24 mg Palhinin A (**1-4**) (**Abbildung 5**). Diese Menge reichte aus um die komplette Analytik inklusive einer Röntgen-Kristallstrukturanalyse durchzuführen. Als besonderes Strukturmotiv besitzt Palhinin A (**1-4**) zwei vicinale quartäre Stereozentren mit je 4 Kohlenstoff-Kohlenstoff Bindungen.



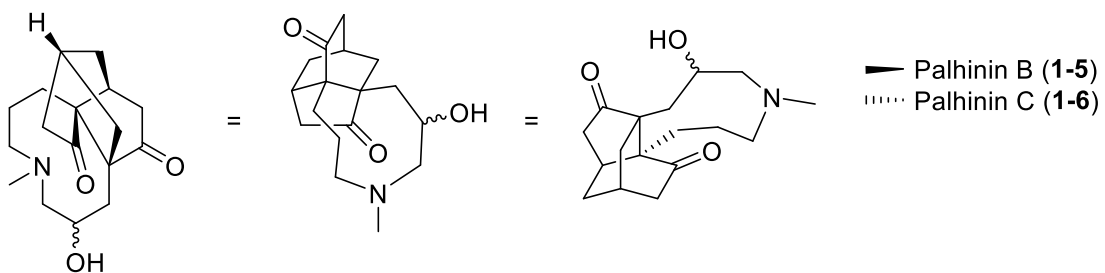
**Abbildung 5:** Palhinin A (1-4).

Palhinin A verfügt innerhalb der  $C_{16}N$ -Typ Lycopodium-Alkaloide (**Abbildung 6**) über ein neuartiges Verknüpfungsmuster, das dem des Fawcettimin-Typs teilweise ähnelt.<sup>11</sup>



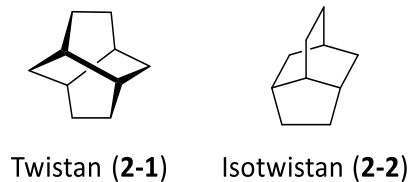
**Abbildung 6:**  $C_{16}N$ -Typ und  $C_{16}N_2$ -Typ Lycopodium-Alkaloide.

2013 veröffentlichte Zhao eine Arbeit zur Isolation weiterer Lycopodium-Alkaloide aus *Palhinhaea cernua* L. mit ähnlicher Struktur, Palhinin B (1-5) und Palhinin C (1-6) (**Abbildung 7**).<sup>9</sup>



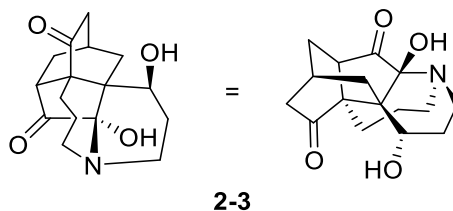
**Abbildung 7:** Palhinin B (1-5) und Palhinin C (1-6).<sup>9</sup>

Sowohl Palhinin A (1-4) als auch Palhinin B (1-5) und Palhinin C (1-6) besitzen ein 5/6/6/9 tetracyclisches Ringsystem mit einer Isotwistan (2-2) Kernstruktur. In **Abbildung 8** sind die Strukturen von Twistan (2-1) und Isotwistan (2-2) abgebildet.



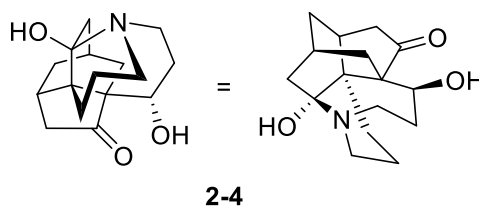
**Abbildung 8:** Twistan (2-1) und Isotwistan (2-2).

Zhao veröffentlichte in seiner Arbeit auch Isopalhinin A (2-3) (**Abbildung 9**), das zu Palhinin A (1-4), B (1-5) und C (1-6) strukturelle Ähnlichkeit aufweist.<sup>9</sup> Im Vergleich zu Palhinin A (1-4), B (1-5) und C (1-6) besitzt Isopalhinin A (2-3) ebenfalls eine Isotwistan-Kernstruktur, allerdings ist das Amin nicht methyliert und bildet ein Halbaminale mit einer Ketofunktion am Fünfring.



**Abbildung 9:** Isopalhinin A (2-3).<sup>9</sup>

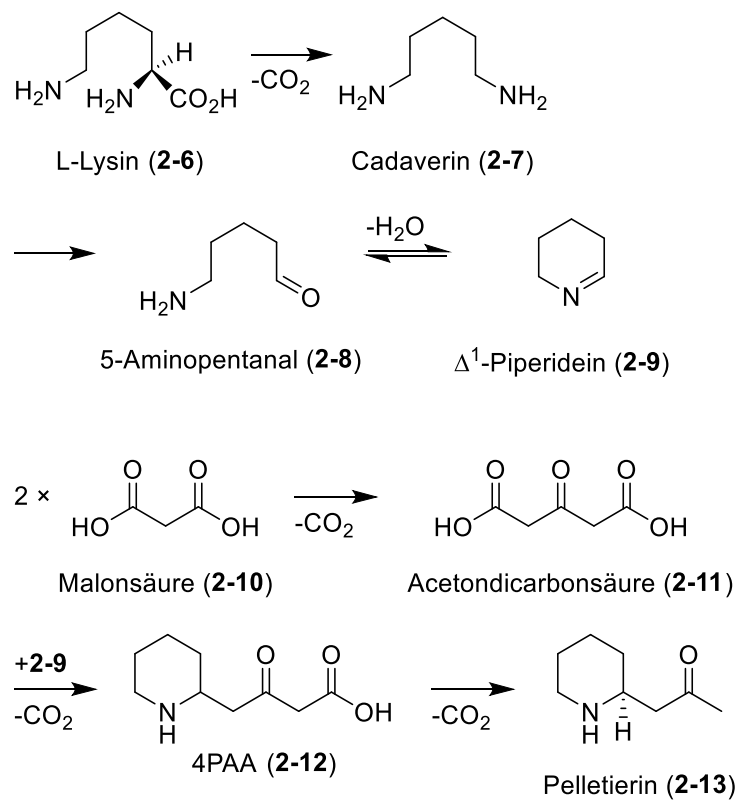
Fast zeitgleich zur Veröffentlichung der Isolation von Isopalhinin A (2-3), Palhinin B (1-5) und C (1-6) aus *Palhinhaea cernua* L. durch Zhao in Organic Letters am 01.07.2013,<sup>9</sup> reichte Yu am 02.07.2013 eine Veröffentlichung zur Isolation weiterer Lycopodium-Alkaloide aus *Lycopodium japonicum* Thurnb. bei der Zeitschrift Fitoterapia ein.<sup>12</sup> Darin wurde unter anderem auch von der Isolation eines C<sub>16</sub>N-Typ Alkaloids berichtet, das er Palhinin B nannte, es wird hier Palhinin B nach Yu 2-4 genannt (**Abbildung 10**).<sup>12</sup> Im Vergleich zu Palhinin A (1-4), B (1-5) und C (1-6) besitzt Palhinin B nach Yu (2-4) ebenfalls eine Isotwistan-Kernstruktur, allerdings ist das Amin nicht methyliert und bildet ein Halbaminale mit der Ketofunktion der oberen Brücke.



**Abbildung 10:** Palhinin B nach Yu 2-4.<sup>12</sup>

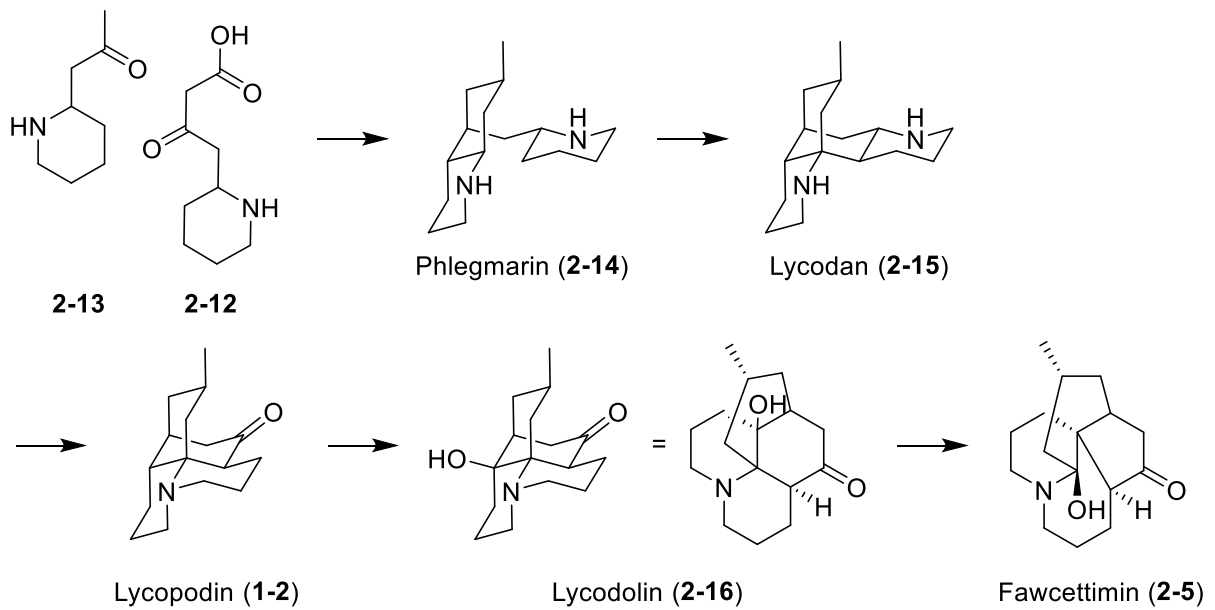
## 2.2 Biosynthese der Palhinin Lycopodium-Alkaloide

Zhao und Yu führen in ihren Biosynthesevorschlägen die Palhinin Lycopodium-Alkaloide auf Fawcettimin (**2-5**) (siehe **Schema 2**) zurück,<sup>9,12</sup> dessen Biosynthese wiederum bis auf L-Lysin (**2-6**) zurückgeführt werden konnte.<sup>7,13,14</sup> Die beteiligten Enzyme sind zum Teil bekannt. Im Folgenden wird die Biosynthese der Palhinin Lycopodium-Alkaloide ausgehend von L-Lysin (**2-6**) kurz aufgezeigt (**Schema 1**). Aus L-Lysin (**2-6**) wird durch Decarboxylierung Cadaverin (**2-7**) gebildet, welches nach Oxidation und Hydrolyse zum 4-Aminopentanal (**2-8**) umgesetzt wird. Dieses reagiert unter Wasserabspaltung zum  $\Delta^1$ -Piperidein (**2-9**),<sup>7</sup> welches mit Acetondicarbonsäure (**2-11**), gebildet aus zwei Malonsäuremolekülen (**2-10**) und anschließender Decarboxylierung, unter Decarboxylierung zum 4-(2-Piperidyl)acetyl-essigsäure (**2-12**), im Folgenden 4PAA genannt, umgesetzt wird. Daraus wird nach einem weiteren Decarboxylierungsschritt Pelletierin (**2-13**) gebildet.<sup>13</sup> Die zwei letzten Stufen, 4PAA (**2-12**) und Pelletierin (**2-13**), bilden zentrale Zwischenstufen bei der Biosynthese vieler Lycopodium-Alkaloide.<sup>7</sup>



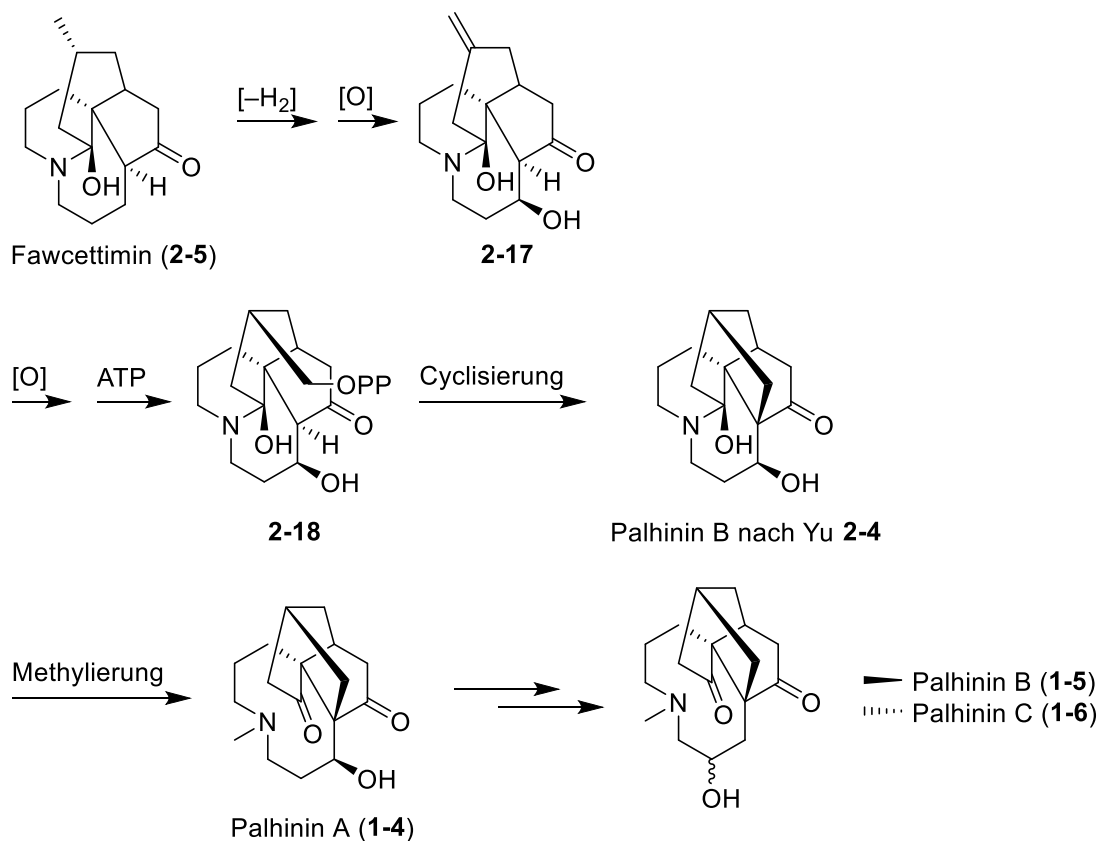
**Schema 1:** Biosynthesevorschlag für Pelletierin (**2-13**).<sup>7</sup>

4PAA (**2-12**) und Pelletierin (**2-13**) reagieren nach mehreren Oxidations-, Reduktions- und Kondensationsschritten zu Phlegmarin (**2-14**) (**Schema 2**).<sup>7</sup> Dieses wird zu Lycodan (**2-15**) cyclisiert und nach Oxidation, Hydrolyse und Reduktion zu Lycopodin (**1-2**) umgesetzt.<sup>13</sup> Dieses wird weiter zu Lycodolin (**2-16**) umgesetzt. Durch eine Umlagerung wird daraus Fawcettimin (**2-5**) gebildet.<sup>14</sup>



**Schema 2:** Biosynthesevorschlag für Fawcettimin (**2-5**).<sup>7,14</sup>

Zhao machte einen Vorschlag zur Biosynthese von Palhinin A (**1-4**), B (**1-5**), C (**1-6**) und Isopalhinin A (**2-3**) ausgehend vom bekannten Lycopodium-Alkaloid Fawcettimin (**2-5**) (**Schema 3**). Darin ist Palhinin B nach Yu **2-4** die Halbacetalform einer Zwischenstufe. Die Methylgruppe am Fawcettimin (**2-5**) wird zunächst zum Exomethylen dehydriert. Anschließend wird eine Hydroxyfunktion zur Zwischenstufe **2-17** eingeführt. Im Gegensatz dazu wird im Biosynthesevorschlag nach Yu diese Hydroxyfunktion als letzter Schritt der Biosynthese eingeführt.<sup>12</sup> Nach Zhao wird nun die Exomethylenfunktion hydratisiert und mit einer Diphosphatfunktion eine gute Abgangsgruppe zum Zwischenprodukt **2-18** etabliert. Nach der Cyclisierung wird Palhinin B nach Yu **2-4** erhalten. Durch die Methylierung der Aminfunktion wird Palhinin A (**1-4**) gebildet. Daraus wird nach Zhao Palhinin B (**1-5**) und C (**1-6**) gebildet.<sup>9</sup>



**Schema 3:** Biosynthesevorschlag nach Zhao.<sup>9</sup>

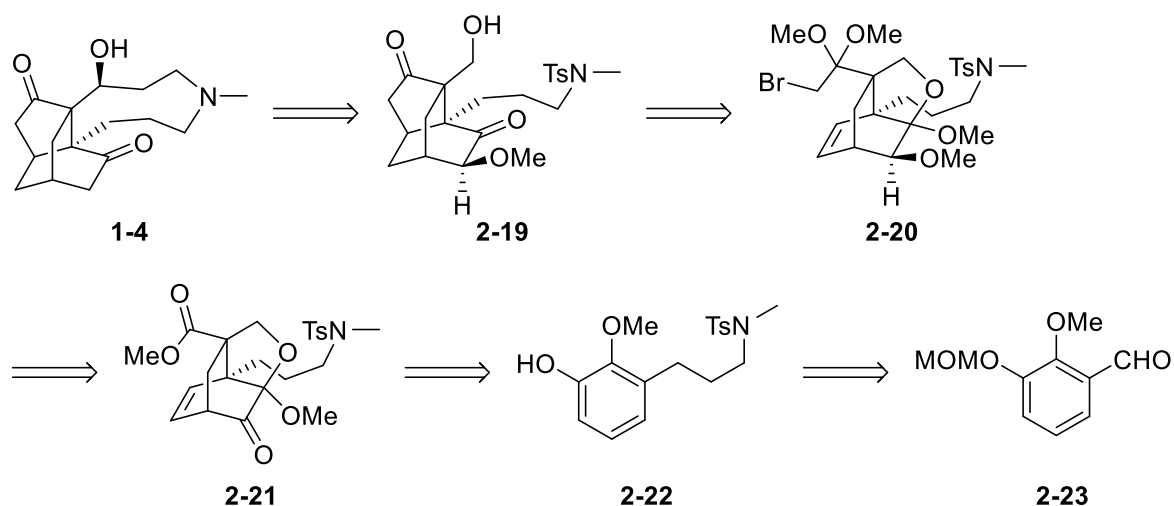
### 2.3 Biologische Aktivität der Palhinin Lycopodium-Alkaloide

Die Entdeckung des Lycopodium-Alkaloids Huperzin A (**1-3**) und seine Fähigkeit selektiv und reversibel das Enzym Acetylcholinesterase zu inhibieren, hat die Suche nach weiteren Lycopodium-Alkaloiden mit biologischer Aktivität ausgelöst.<sup>7,9</sup> Die Palhinin Lycopodium-Alkaloide wurden auch diversen biologischen Testungen unterzogen. Sowohl Palhinin A (**1-4**), B (**1-5**) und C (**1-6**), als auch Isopalhinin A (**2-3**) zeigten keine Inhibitor-Eigenschaften gegenüber Acetylcholinesterase oder Butylcholinesterase.<sup>8,9</sup> Palhinin A (**1-4**) und Isopalhinin A (**2-3**) zeigten gegenüber den getesteten humanen Tumorzelllinien (HL-60, SMMC-7721, A549, MCF-7) keine zytotoxischen Eigenschaften, keine fungiziden Eigenschaften gegenüber *Candida albicans*, sowie keine inhibierenden Eigenschaften der NO-Produktion in LPS-aktivierten RAW264.7 Makrophagen.<sup>8,9</sup> Des Weiteren zeigte Palhinin A (**1-4**) keine zytotoxischen Eigenschaften gegenüber der humanen chronisch-myelogenen Leukämiezelllinie K562.<sup>8</sup> Palhinin B nach Yu **2-4** zeigte keine Inhibitoreigenschaften gegenüber Acetylcholinesterase und keine entzündungshemmende Wirkung.<sup>12</sup>

## 2.4 Literaturbekannte Synthesestudien zu Palhinin A

### 2.4.1 Synthesestudie nach Xie und She<sup>15</sup>

Im Jahr 2012 veröffentlichten Xie und She die erste Synthesestudie zu Palhinin A (**1-4**).<sup>15</sup> In ihrer Retrosynthese (**Schema 4**) öffnen Xie und She zuerst den Azonan-Ring zu Verbindung **2-19**. Der fünfgliedrige B-Ring kann ausgehend von Verbindung **2-20** als ein Schlüsselschritt mit einer intramolekularen radikalischen Cyclisierung geschlossen werden. Aus dem Ester **2-21** erhält man Brom-Ketal **2-20** über diverse Modifikationen funktioneller Gruppen. Der tricyclische Ester **2-21** wird über eine Tandem-Reaktion aus oxidativer Dearomatisierung und intramolekularer Diels-Alder-Reaktion<sup>16</sup> aufgebaut. Das dazu verwendete 2-Methoxyphenol **2-22** ist über den bekannten Aldehyd **2-23** zugänglich.

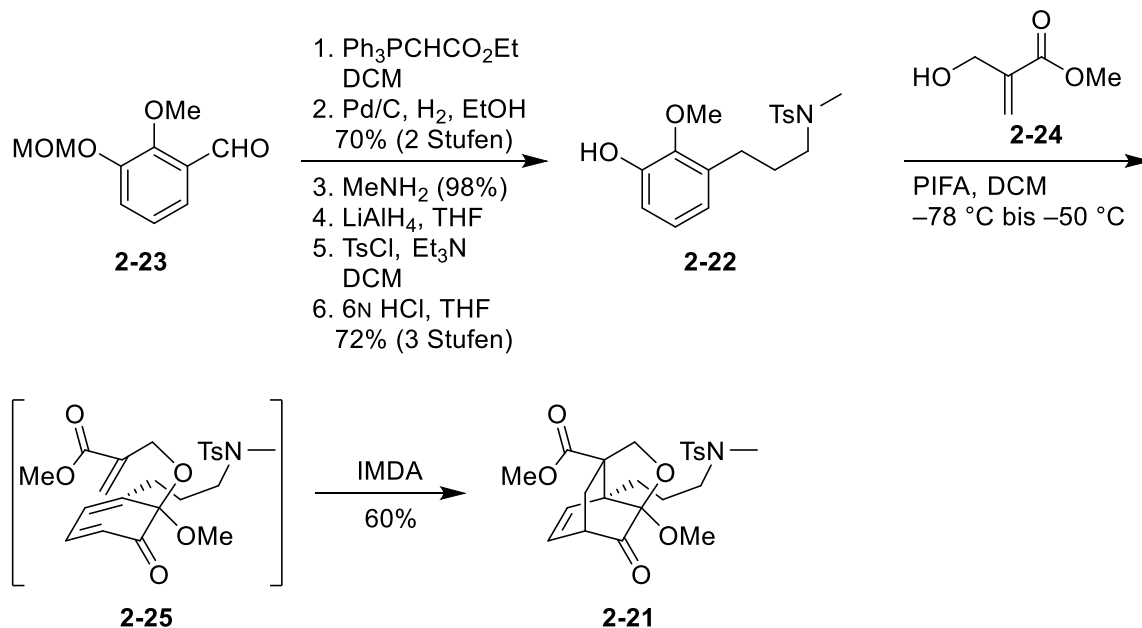


**Schema 4:** Retrosynthese nach Xie und She.<sup>15</sup>

Aldehyd **2-23** wird über eine Wittig-Reaktion<sup>17</sup> mit anschließender Hydrierung zum 3-Arylpropionsäure Ethylester verlängert. Dieser wird mit Methylamin zum Amid umgesetzt und anschließend zum Amin reduziert, welches dann mit Tosylchlorid geschützt und mit Salzsäure zum Phenol **2-22** hydrolysiert wird. Die oxidative Dearomatisierung/intramolekulare Diels-Alder Tandem-Reaktion wird mit Bis(trifluoracetoxy)iodbenzol (PIFA) und 2-Hydroxymethylacrylsäuremethylester (**2-24**) durchgeführt und verläuft nach dem Oxidationsschritt und der Acetalisierung mit Methylester **2-24** über eine intramolekulare

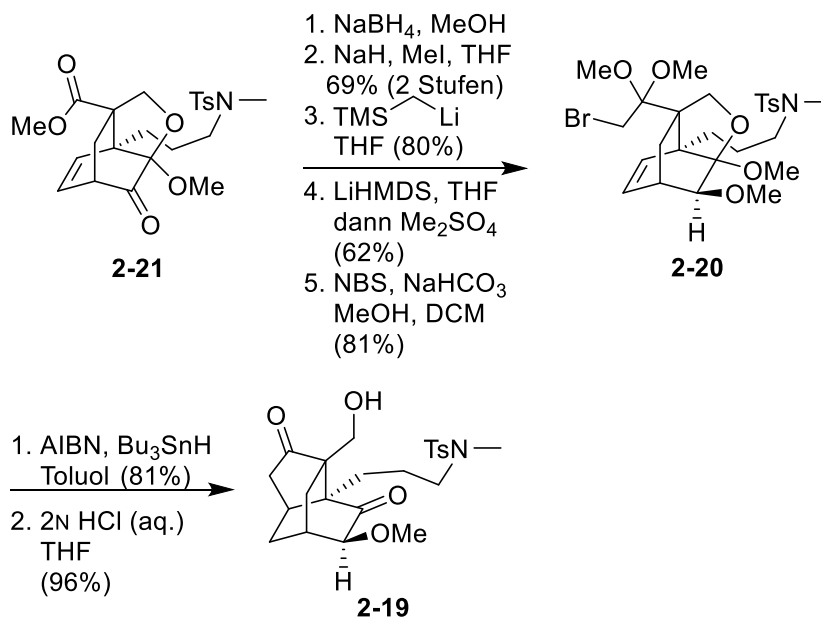


Diels-Alder-Reaktion (IMDA) zum Ketoester **2-21**. Die Schritte bis zur Tandem-Reaktion sind in **Schema 5** dargestellt.



**Schema 5:** oxidative Dearomatisierung/ intramolekulare Diels-Alder Tandem-Reaktion.

Die Reaktionen bis zur radikalischen Cyclisierung, dem zweiten Schlüsselschritt, und bis zum Endprodukt **2-19** der Studie sind in **Schema 6** abgebildet. Das Keton im Ketoester **2-21** wird reduziert und der resultierende Alkohol als Methylether geschützt. Der Methylester wird zum Methylketon umgesetzt, welches dann weiter zum Methylenolether umgesetzt wird. Nach der Reaktion mit NBS/Methanol wird Haloketal **2-20** erhalten. Mit AIBN und Tributylzinnhydrid wird der Fünfring im Sinne einer 5-*exo-trig*-Cyclisierung geschlossen, anschließend werden die Acetal-Funktionen mit Salzsäure hydrolysiert.

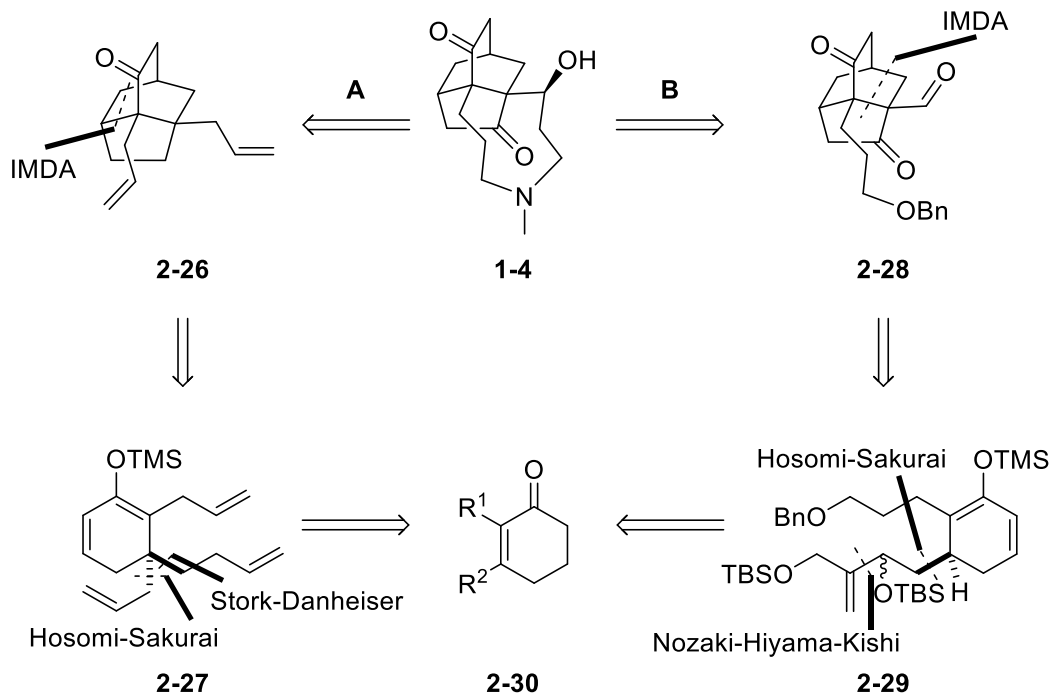


**Schema 6:** radikalische Cyclisierung.

#### 2.4.2 Synthesestudie nach Fan<sup>11</sup>

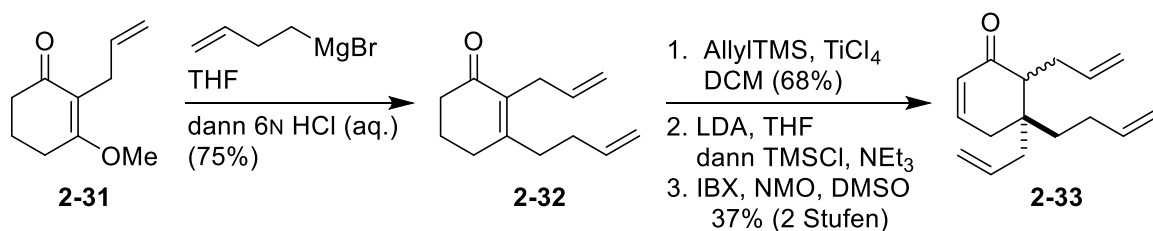
Die von Fan 2013 publizierten Arbeiten bestehen zum einen aus einer Studie, in der als Test der Methode ein teilweise funktionalisiertes Isotwistan-Grundgerüst aufgebaut wird (Weg **A**, **Schema 7**) und zum anderen aus einer Studie, in der anschließend mit einer ähnlichen Strategie ein voll funktionalisiertes Isotwistan-Grundgerüst aufgebaut wird (Weg **B**, **Schema 7**).<sup>11</sup>

Die Retrosynthesen nach Fan (**Schema 7**) haben beide eine intramolekulare Diels-Alder-Reaktion<sup>18</sup> als Schlüsselschritt um von einem substituierten Cyclohexenenoether **2-27** beziehungsweise **2-29** zum Isotwistan-Kern zu gelangen. Bei Retrosynthese **A** wird schon im Cyclohexenenoether **2-27** ein quartäres Zentrum mit einer Hosomi-Sakurai-Reaktion<sup>19</sup> etabliert, wobei in Retrosynthese **B** beide quartären Zentren erst durch die intramolekulare Diels-Alder-Reaktion aufgebaut werden.



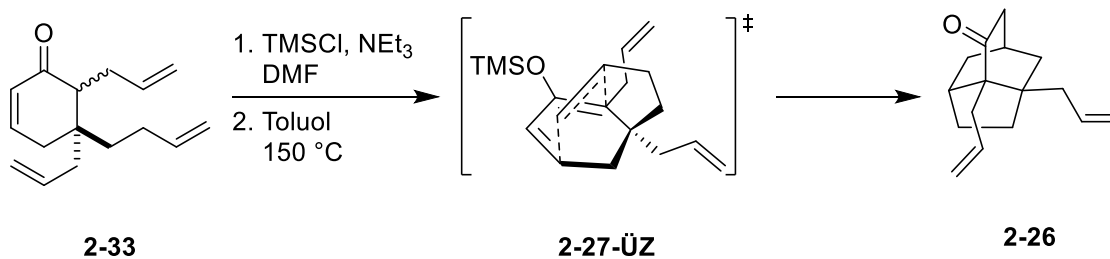
**Schema 7:** Retrosynthesen nach Fan.<sup>11</sup>

Ausgehend vom literaturbekannten vinylogem Ester **2-31** wurde nach einem Protokoll von Stork und Danheiser<sup>20</sup> mittels einer Grignard-Reaktion und anschließender saurer Hydrolyse das 2,3-substituierte Cyclohexenon **2-32** erhalten. Nach einer Hosomi-Sakurai-Allylierung<sup>19</sup> wurde eine regioselektive  $\alpha,\beta$ -Dehydrogenierung zum substituierten Cyclohexenon **2-33** durchgeführt (**Schema 8**).



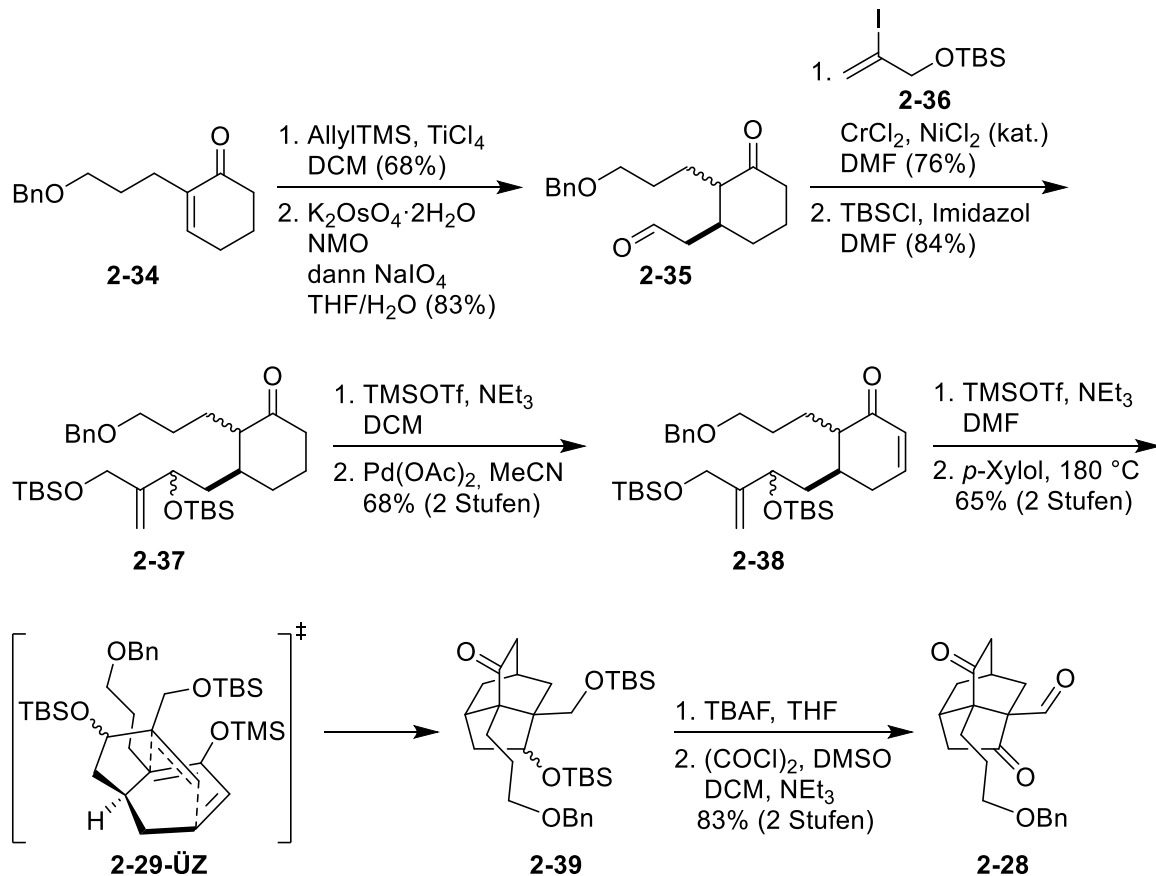
**Schema 8:** Synthese von Cyclohexadienon **2-33**.

Die Schlüsselreaktion aus Weg A (**Schema 9**) zum Isotwistan-Kern **2-26** wurde nach Bildung des Trimethylsilylenolethers **2-27** über den Übergangszustand **2-27-ÜZ** in Toluol im Autoklav bei 150 °C durchgeführt.



**Schema 9:** Schlüsselreaktion aus Weg A (Schema 7).

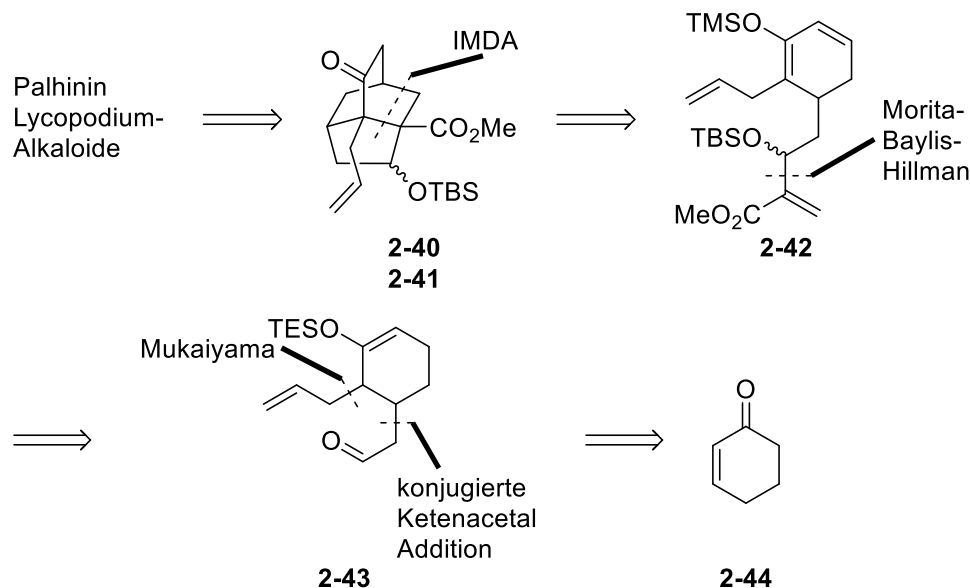
Nach einer Hosomi-Sakurai-Allylierung<sup>19</sup> des leicht zugänglichen Cyclohexenons **2-34** wurde die allylische Doppelbindung dihydroxyliert und mit Periodat zum Aldehyd **2-35** umgesetzt (Schema 10). Eine Nozaki-Hiyama-Kishi-Reaktion<sup>21</sup> mit Vinyljodid **2-36**, mit anschließender TBS-Schützung, lieferte das Exomethylen **2-37**, welches durch regioselektive  $\alpha,\beta$ -Dehydrogenierung nach Saegusa-Ito<sup>22</sup> zum substituierten Cyclohexenon **2-38** umgesetzt wurde. Nach der Bildung des thermodynamischen Silylenoethers zum Silyletherdien, wurde in *p*-Xylol im Autoklav bei 180 °C die intramolekulare Diels-Alder-Reaktion<sup>18</sup> über den Übergangszustand **2-29-ÜZ** zum Isotwistan-Kern **2-39** durchgeführt. Nach Entschützung und Oxidation wurde der voll funktionalisierte Isotwistan-Kern **2-28** erhalten.



**Schema 10:** Synthese der vollfunktionalisierten Kernstruktur aus Weg B (Schema 7).

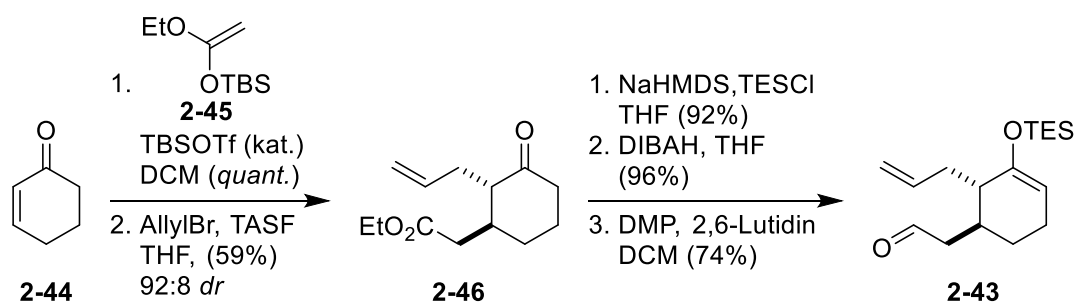
### 2.4.3 Synthesestudie nach Rychnovsky<sup>23</sup>

Rychnovsky veröffentlichte 2014 eine Studie zur Synthese von Palhinin Lycopodium-Alkaloiden.<sup>23</sup> Einer der Schlüsselschritte in der Retrosynthese von Rychnovsky (Schema 11) stellt die intramolekulare Diels-Alder-Reaktion<sup>18</sup> dar, mit der beide quartären Zentren aufgebaut werden. Über eine Morita-Baylis-Hillman-Reaktion<sup>24</sup> wird das Dienophil in das Molekül eingeführt. Die Substituenten am Cyclohexan-Kern **2-43** werden über eine konjugierte Ketenacetal-Addition an Cyclohex-2-enon (**2-44**) mit nachfolgender Allylierung eingeführt.



**Schema 11:** Retrosynthese nach Rychnovsky.<sup>23</sup>

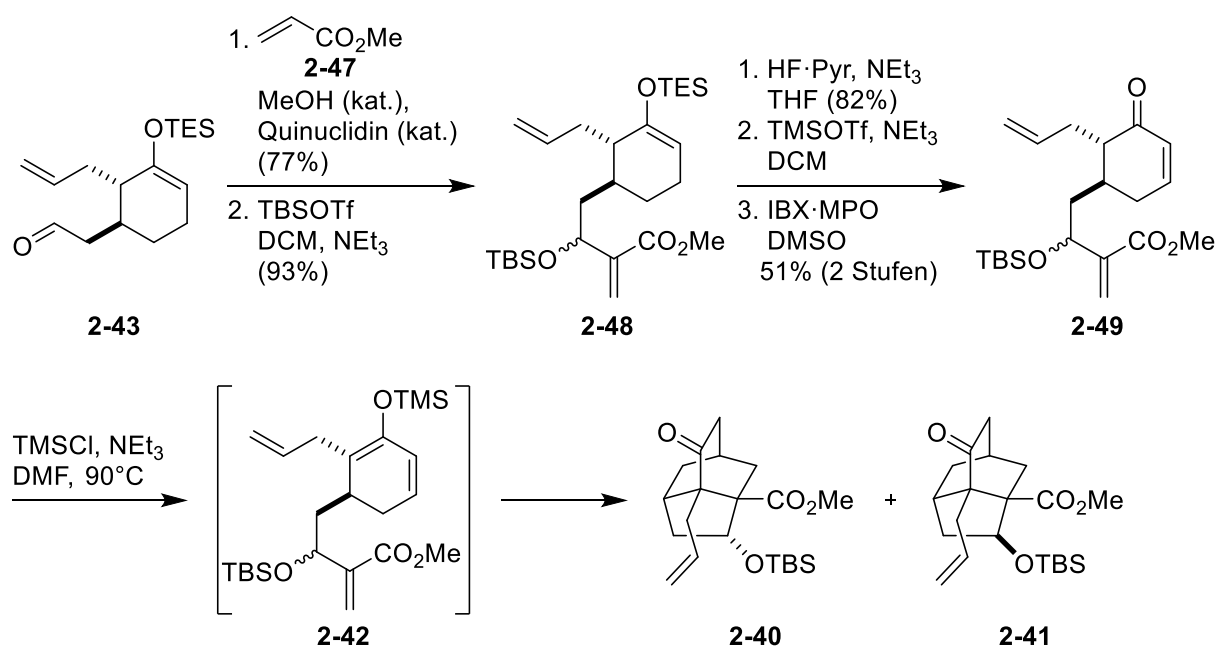
Ausgehend von Cyclohex-2-enon (**2-44**) wurde Ketenacetal **2-45** mittels TBSOTf-Katalyse unter Silyltransfer addiert und der intermediäre Silylenolether mit Allylbromid und TASF zum 2,3-disubstituierten Cyclohexanon **2-46** allyliert (**Schema 12**). Das Keton wurde unter kinetischen Bedingungen in den TES-Enolether überführt, anschließend wurde der Ester mit DIBAH reduziert und danach zum Aldehyd **2-43** oxidiert.



**Schema 12:** Synthese des Aldehyds **2-43**.<sup>23</sup>

Aldehyd **2-43** wurde mit Methylacrylat (**2-47**) unter Morita-Baylis-Hillman-Bedingungen<sup>24</sup> und anschließender TBS-Schätzung zu Methylester **2-48** umgesetzt (**Schema 13**). Die direkte Oxidation unter Saegusa-Ito-Bedingungen<sup>22</sup> lieferte keine Ausbeute, deshalb wurde zuerst der TES-Enolether in zwei Stufen in den TMS-Enolether überführt und danach nach einem Protokoll von Nicolaou zum Cyclohexanon **2-49** oxidiert.<sup>25</sup> Nach der Bildung des thermodynamischen Silylenolethers zum Silyletherdien **2-42** und der danach unter denselben

Bedingungen ablaufenden intramolekularen Diels-Alder-Reaktion<sup>18</sup> wurden zwei Isomere des funktionalisierten Isotwistan-Kerns **2-40** und **2-41** isoliert.



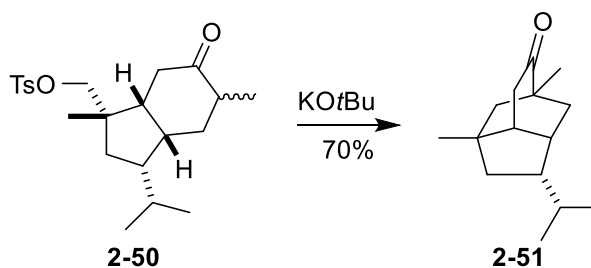
**Schema 13:** Schlüsselreaktionen der Synthese nach Rychnovsky.<sup>23</sup>

## 2.5 Weitere literaturbekannte Isotwistan-Synthesestrategien

Neben den oben beschriebenen Isotwistansynthesen sind in der Literatur weitere Strategien zum Aufbau von Isotwistanen beschrieben worden. Im Folgenden werden Beispiele daraus gezeigt.

### 2.5.1 Intramolekulare Alkylierung

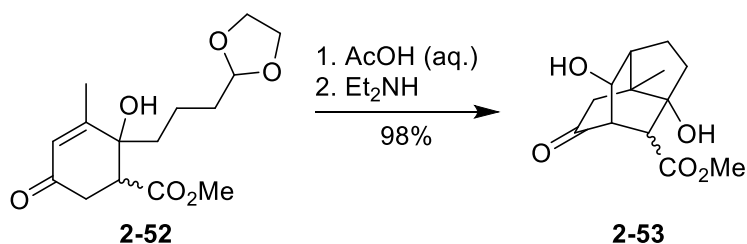
Bei der Totalsynthese von ( $\pm$ )-9-Isocyanopupukeanan wurde eine Isotwistan-Struktur aufgebaut. Als Schlüsselschritt zum Isotwistan-Kern **2-51** nutzte Corey (**Schema 14**) eine intramolekulare Alkylierung des thermodynamischen Enolats ausgehend vom Bicyclo[4.3.0]nonan **2-50**.<sup>26</sup>



**Schema 14:** Isotwistansynthese nach Corey.<sup>26</sup>

### 2.5.2 Intramolekulare Michael/Aldol Kaskade

Bei der Totalsynthese von (-)-Picrotoxinin und (+)-Coriamyrtin von Yamada wurde eine Sequenz aus intramolekularer Michael-Reaktion und Aldol-Reaktion für den Aufbau eines Isotwistan-Gerüsts genutzt (**Schema 15**).<sup>27</sup>

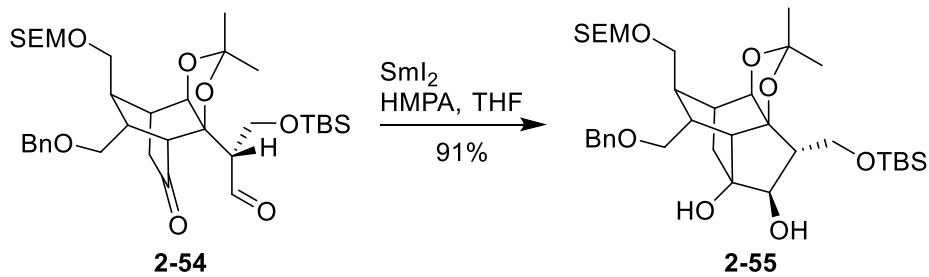


**Schema 15:** Isotwistansynthese nach Yamada.<sup>27</sup>



### 2.5.3 Intramolekulare Pinakol-Kupplung

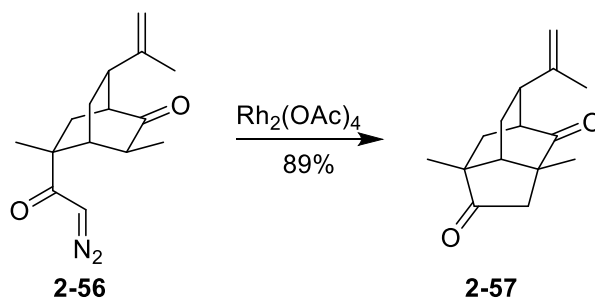
Bei der Totalsynthese von (-)-CP-263,114 von Yoshimitsu und Nagaoka wurde der Ringschluss zum Isotwistan **2-55**, ausgehend vom Bicyclo[2.2.2]octanon **2-54**, durch eine Samarium(II)-vermittelte Pinakol-Kupplung durchgeführt (**Schema 16**).<sup>28</sup>



**Schema 16:** Isotwistansynthese nach Yoshimitsu und Nagaoka.<sup>28</sup>

### 2.5.4 Intramolekulare Carbenoid CH-Insertion

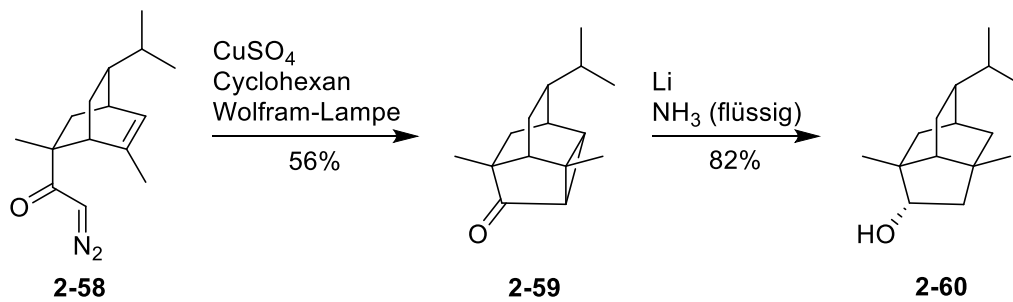
Bei der formalen Totalsynthese von ( $\pm$ )-9-Isocyanoneopupekeanan von Srikrishna wurde eine intramolekulare Rhodium(II) katalysierte Carbenoid CH-Insertion, ausgehend vom Diazoketon **2-56**, verwendet um den Isotwistan-Kern **2-57** zu synthetisieren (**Schema 17**).<sup>29</sup>



**Schema 17:** Isotwistansynthese nach Srikrishna.<sup>29</sup>

### 2.5.5 Intramolekulare Cyclopropanierung

Bei der Totalsynthese von (–)-Isothiocyanatoneopupukean von Srikrishna wurde eine intramolekulare Cyclopropanierung zum Keton **2-59**, ausgehend vom Diazoketon **2-58**, durchgeführt. Anschließend wurde der Cyclopropanring mit Lithium in flüssigem Ammoniak reaktiv zum Isotwistanol **2-60** geöffnet (**Schema 18**).<sup>30</sup>

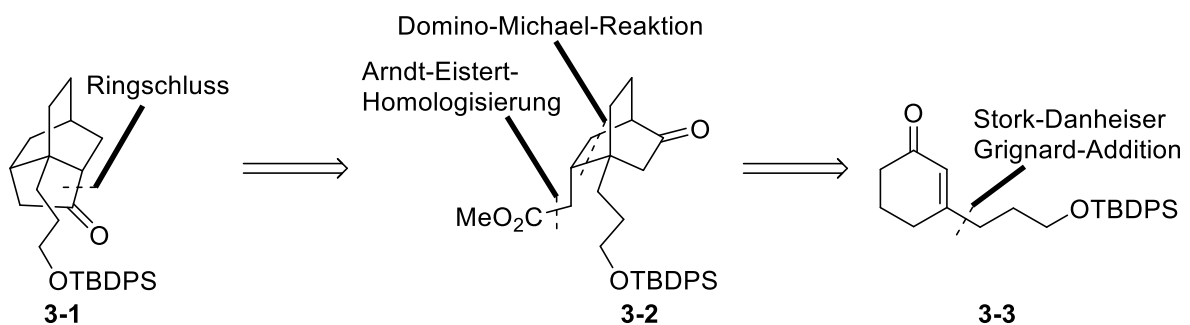


**Schema 18:** Isotwistansynthese nach Srikrishna.<sup>30</sup>

### 3 Aufgabenstellung

Bisher wurden die Palhinin Lycopodium-Alkaloide noch nicht in größerem Umfang bezüglich ihrer Toxizität gegenüber vielen Krebszelllinien, ihrer Enzym-inhibierenden Wirkung oder auch ihrer antibiotischen Eigenschaften getestet (Abschnitt 2.3). Die traditionelle Verwendung der Pflanze,<sup>8</sup> aus der sie isoliert wurden, gibt aber zumindest einen Hinweis auf eine eventuelle biologische Aktivität. Da die Palhinin Lycopodium-Alkaloide aber nur in sehr geringen Mengen aus der Pflanze isolierbar sind,<sup>8</sup> wird ein synthetischer Zugang benötigt, um noch umfangreichere Testungen durchführen zu können. Aus synthetischer Sicht stellt ihre Struktur auf Grund der zwei vicinalen quartären Stereozentren ein interessantes Syntheseziel dar und könnte auch als Gerüstverbindung für die medizinische Chemie dienen.

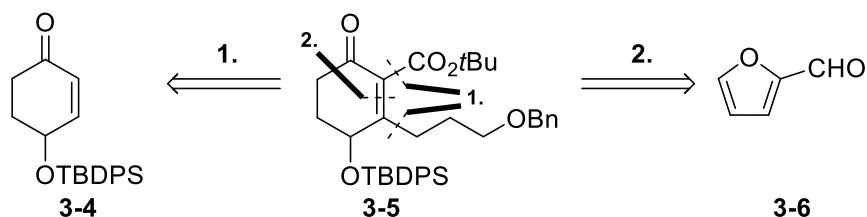
Um die grundsätzliche Durchführbarkeit der Synthesen zu untersuchen, sollte zunächst eine racemische Synthese durchgeführt werden. Ausgehend von den Ergebnissen meiner Diplomarbeit<sup>31</sup> soll auf dem Weg zur Totalsynthese von Palhinin A (1-4), beziehungsweise Palhinin B (1-5) und C (1-6), zuerst die Synthese der teilweise funktionalisierten Isotwistan-Kernstruktur 3-1 fertiggestellt werden (Schema 19).



**Schema 19:** Retrosynthese der teilweise funktionalisierten Isotwistan-Kernstruktur 3-1.

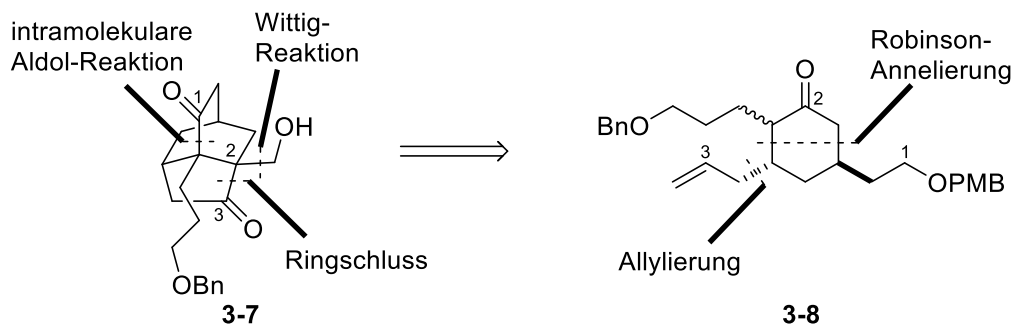
Im Anschluss daran sollte diese Strategie zur Synthese des voll funktionalisierten Isotwistan-Kerns weiterentwickelt werden. Hierzu war bereits bekannt, dass in 4-Position mit Silylether substituierte Cyclohexenone in einer Domino-Michael-Reaktion zum Bicyclo[2.2.2]octan umgesetzt werden können.<sup>32</sup> Diese Strategie sollte mit der zuvor entwickelten Synthese kombiniert werden und so zum Aufbau des voll funktionalisierten Isotwistan-Kerns genutzt werden.

Das 2,3,4-substituierte Cyclohex-2-enon **3-5** sollte zum einen mit einer Cuprat-Addition an Cyclohex-2-enon **3-4**, dem Abfangen des intermediären Enolats und anschließender Oxidation aufgebaut werden; eine Strategie, die in ähnlicher Form, ohne Oxidationsschritt, bereits von Noyori für die Synthese von Prostaglandinen angewendet wurde (**Schema 20, 1.**).<sup>33</sup> Zum anderen sollte eine Syntheseroute ausgehend von Furfural (**3-6**) als günstigem<sup>34</sup> und dissonantem Syntheseäquivalent entwickelt werden (**Schema 20, 2.**).



**Schema 20:** Retrosynthesen des 2,3,4-substituierten Cyclohexenons **3-5**.

Als weitere Syntheseroute sollte von einem 3,5,6-substituierten Cyclohexanon **3-8** als Schlüsselintermediat ausgegangen werden. Hier sollte zuerst das Bicyclo[2.2.2]octan System aufgebaut, und dann, nach Transformation der Carbonylfunktion in ein Alken, der untere Fünfring zur Isotwistan-Kernstruktur **3-7** geschlossen werden (**Schema 21**).



**Schema 21:** Retrosynthese ausgehend vom 2,3,5-substituierten Cyclohexanon **3-8**.

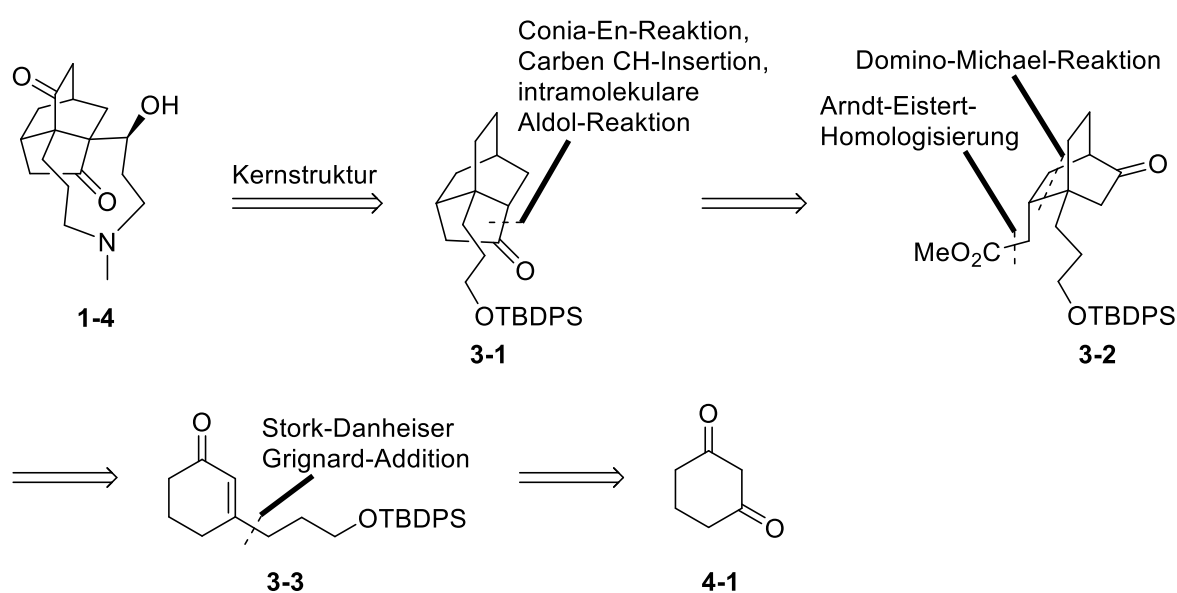
## 4 Ergebnisse und Diskussion

### 4.1 Studie zur teilweise substituierten Isotwistan-Kernstruktur

#### 4.1.1 Retrosynthese

Bereits im Rahmen meiner Diplomarbeit wurde die nachstehende Retrosynthese entwickelt.<sup>31</sup> In der vorliegenden Arbeit wurde sie weiterverfolgt und je nach synthetischer Notwendigkeit entsprechend angepasst. Stellvertretend für die Palhinin Lycopodium-Alkaloide ist im Folgenden Palhinin A (**1-4**) abgebildet.

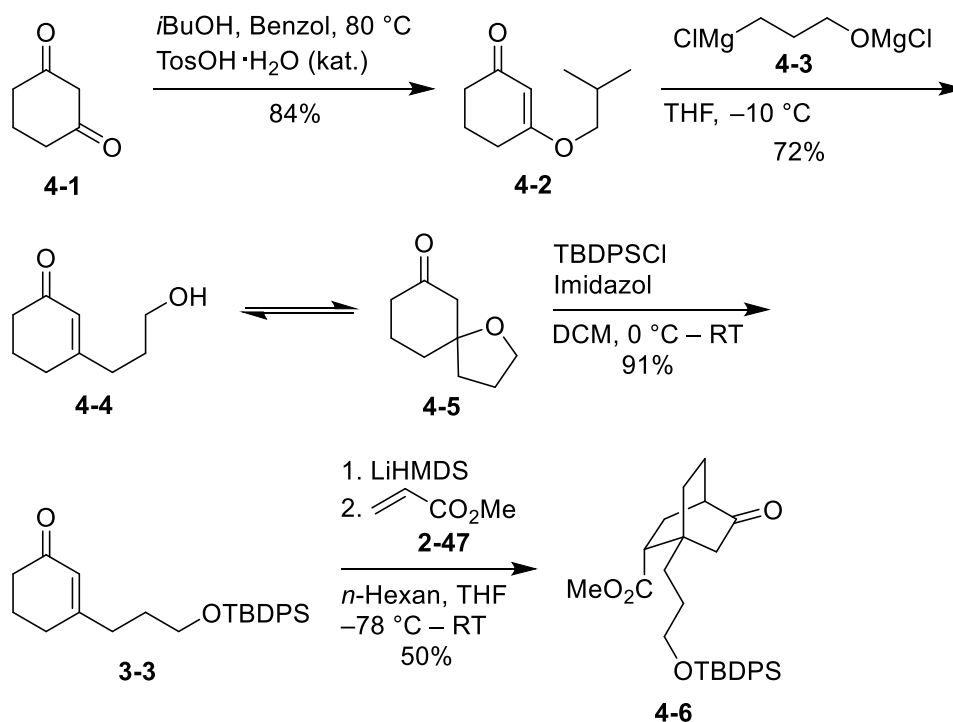
Bei der Retrosynthese der teilweise substituierten Isotwistan-Kernstruktur **3-1** (**Schema 22**) sind für den Ringschluss zum Fünfring des Tricyclus eine Conia-En-Reaktion mit einem Alkin,<sup>35</sup> eine Carbenoid CH-Insertion ausgehend vom  $\alpha$ -Diazoketon,<sup>36</sup> oder eine intramolekulare Aldol-Reaktion ausgehend vom Aldehyd als Möglichkeiten denkbar. Die Bicyclo[2.2.2]octan-Struktur **3-2** kann über eine Domino-Michael-Reaktion<sup>29,37,38</sup> ausgehend vom Cyclohexenon **3-3** mit Methylacrylat (**2-47**) und anschließender Arndt-Eistert-Homologisierung<sup>39</sup> synthetisiert werden. Cyclohexenon **3-3** kann mit einer Grignard-Reaktion unter Verwendung des Stork-Danheiser-Protokolls<sup>20</sup> hergestellt werden. Der dafür notwendige vinyloge Ester ist aus 1,3-Cyclohexandion (**4-1**) zugänglich.



**Schema 22:** Retrosynthese der teilweise substiierten Isotwistan-Kernstruktur **3-1**.

### 4.1.2 Synthese der teilweise substituierten Kernstruktur

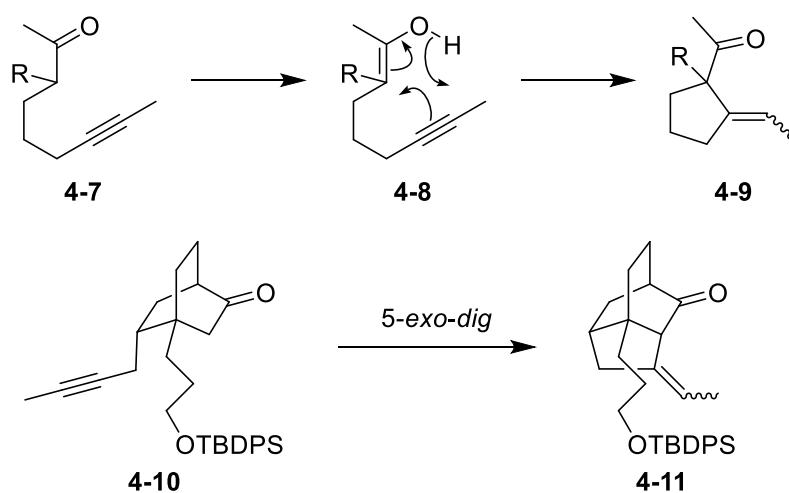
Bereits während meiner Diplomarbeit wurde die Synthese des Bicyclus **4-6** (**Schema 23**) entwickelt und optimiert, darin sind weitere Details zu den Reaktionen aus **Schema 23** enthalten.<sup>31</sup> Ausgehend vom 1,3-Cyclohexandion (**4-1**) wurde mit *iso*-Butanol unter Säurekatalyse am Wasserabscheider der vinyloge Ester **4-2** synthetisiert.<sup>40</sup> Entsprechend dem Stork-Danheiser-Protokoll<sup>20</sup> wurde eine Normant-Grignard-Verbindung<sup>41</sup> **4-3** im Sinne einer 1,2-Addition addiert und lieferte nach saurer Hydrolyse den Cyclohexenonalkohol **4-4**,<sup>42</sup> der im Gleichgewicht mit der Spiro-Verbindung **4-5** vorliegt. Nach TBDPS-Schützung des Gemisches **4-4/4-5** zum geschützten Cyclohexenon **3-3** erfolgte als Schlüsselschritt die Domino-Michael-Reaktion zum Bicyclus **4-6**.



**Schema 23:** Synthese der Bicyclo[2.2.2]octan-Struktur **4-6**.<sup>31</sup>

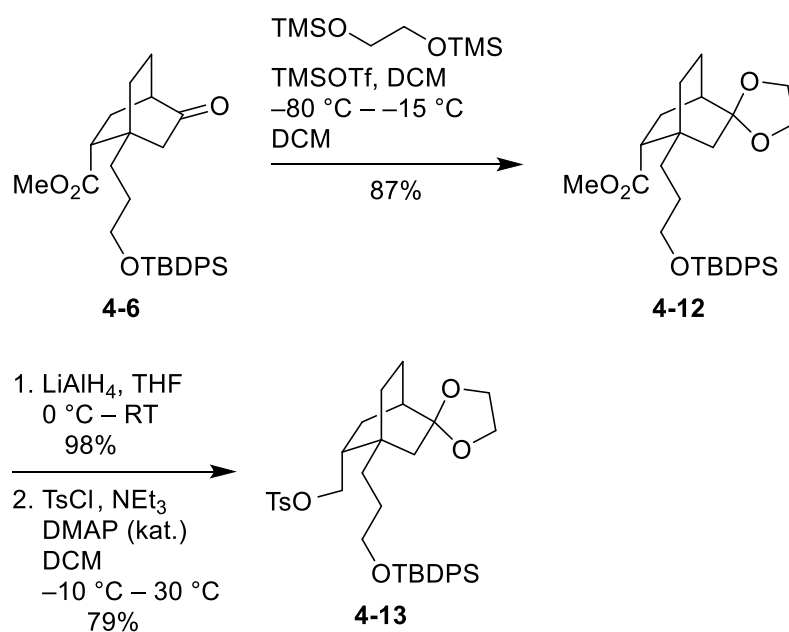
Zunächst sollte der Fünfring zum Isotwistan-Kern mittels einer Conia-En-Reaktion geschlossen werden. Bei der Conia-En-Reaktion reagiert das bei hohen Temperaturen in geringen Mengen vorliegende Enol **4-8** unter Wasserstoffverschiebung zur Mehrfachbindung und gleichzeitiger Bildung der  $\sigma$ -Bindung (**Schema 24**).<sup>35</sup> Wird wie im hier vorliegenden Beispiel ein nicht endständiges Alkin verwendet, kann laut Literatur eine exocyclische Doppelbindung **4-9** beziehungsweise **4-11** erhalten werden,<sup>35</sup> die anschließend zum gewünschten Carbonyl

gespalten werden soll. Aus der Literatur sind auch katalytische Varianten der Conia-En-Reaktion bekannt.<sup>43</sup> Hierzu musste zunächst das Alkin **4-10** hergestellt werden.



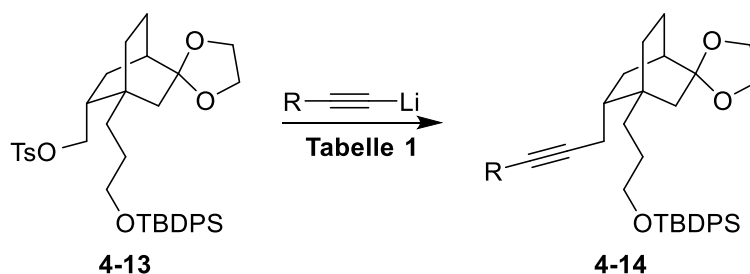
**Schema 24:** Conia-En-Reaktion.<sup>35</sup>

Das Acetal **4-12** wurde bereits im Rahmen meiner Diplomarbeit hergestellt (**Schema 25**) und war noch in ausreichender Menge vorhanden.<sup>31</sup> Das Acetal **4-12** wurde in sehr guter Ausbeute mit  $\text{LiAlH}_4$  zum primären Alkohol reduziert und anschließend mit Tosylchlorid zum Tosylat **4-13** umgesetzt.



**Schema 25:** Synthese des Tosylats **4-13**.

Mit diversen Protokollen und Additiven (**Tabelle 1**) wurde versucht die Abgangsgruppe durch ein Acetylid zu substituieren (**Schema 26**). Aus 1-Brom-1-propen wurde mittels *n*-Butyllithium entsprechend einer Vorschrift von Suffert<sup>44</sup> *in situ* Propinylithium hergestellt und mit TBAI (Eintrag 1, **Tabelle 1**) beziehungsweise CuBr·SMe<sub>2</sub><sup>45</sup> (Eintrag 2, **Tabelle 1**) als Additiv mit dem Tosylat **4-13** umgesetzt. Danach wurde Trimethylsilylacetylid mit *n*-Butyllithium deprotoniert und mit dem Tosylat **4-13** (Eintrag 3, **Tabelle 1**) beziehungsweise dem entsprechenden Triflat (Eintrag 4, **Tabelle 1**) zur Reaktion gebracht. Schließlich wurde der kommerziell erhältliche Lithiumacetylid-Ethylendiamin-Komplex mit dem Tosylat in Dimethylsulfoxid (DMSO) umgesetzt (Eintrag 5, **Tabelle 1**).<sup>45,46</sup> Keine dieser Reaktionen (**Tabelle 1**) lieferte das gewünschte Produkt.



**Schema 26:** Substitutionsreaktion zum Acetylid **4-14**.

**Tabelle 1:** Reaktionsbedingungen der Substitution aus **Schema 26**.

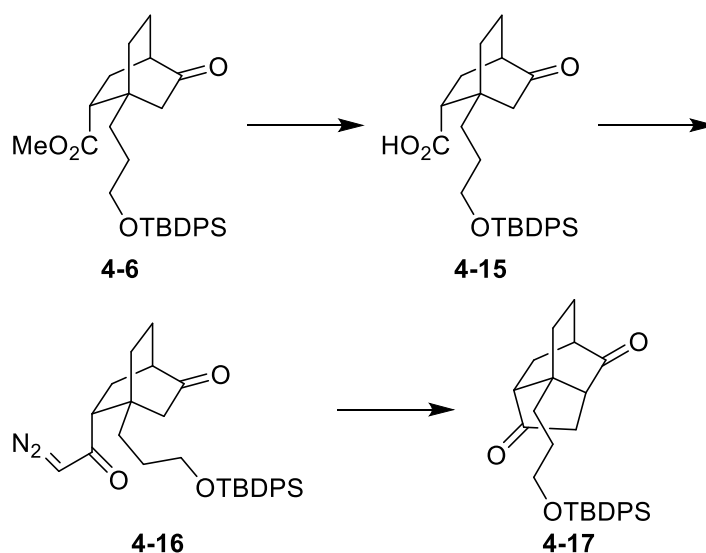
	R	Additiv	Lösungsmittel	Temperatur	Ausbeute
1	Me (10 äq.)	TBAI (0.1 äq.)	THF	-80 °C – 50 °C	-
2	Me (10 äq.)	CuBr·Me <sub>2</sub> S (2 äq.)	THF	-80 °C – 50 °C	-
3	TMS (10 äq.)	-	THF	0 °C – RT	-
4	TMS <sup>i</sup> (10 äq.)	-	THF	-80 C	-
5	H <sup>ii</sup> (10 äq.)	-	DMSO	0 °C – RT	-

i) Triflat als Abgangsgruppe, ii) Lithiumacetylid-Ethylendiamin-Komplex

Da die Synthese der Vorläuferverbindung der Conia-En-Reaktion nicht erfolgreich war, wurde ein anderer Weg zum Isotwistan-Kern gewählt.



Eine weitere Möglichkeit den fünfgliedrigen Ring zur Isotwistanstruktur zu schließen war eine intramolekulare Carbenoid-Insertion in die CH-Bindung<sup>36</sup> (**Schema 27**), wie bereits von Srikrishna in diversen Isotwistanstruktur-Synthesen gezeigt werden konnte.<sup>47</sup> Hierzu musste zunächst der Methylester **4-6** zur Carbonsäure **4-15** gespalten werden.



**Schema 27:** Intramolekulare Carbenoid CH-Insertion.<sup>36,47</sup>

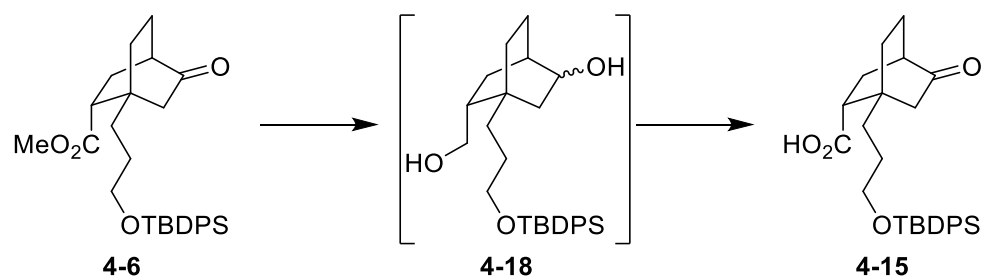
Die Esterspaltung gestaltete sich aufwendiger als zunächst angenommen (**Tabelle 2**). Nachdem Standardbedingungen zur Esterverseifung wie LiOH oder NaOH nicht erfolgreich waren (Einträge 1 und 2, **Tabelle 2**), wurden weitere Methoden zur Esterspaltung<sup>48</sup> getestet. Zum Beispiel konnte mit Bis(tri-*n*-butylzinn)oxid (BBTO) in Toluol ebenfalls kein Produkt erhalten werden (Eintrag 6, **Tabelle 2**). Die erste Methode, die zu 50% Ausbeute führte, war die Reaktion mit Trimethylzinnhydroxid (Eintrag 11, **Tabelle 2**).<sup>31</sup> Da das Reagenz aber sehr giftig und teuer<sup>49</sup> ist und für die Reaktion 5 Äquivalente verwendet werden mussten, wurden noch weitere Möglichkeiten getestet um zur Carbonsäure **4-15** zu gelangen.

**Tabelle 2:** Bedingungen der Methylesterspaltung.

	Reagenz	Lösungsmittel	Temperatur	Ausbeute
1 <sup>31</sup>	LiOH (4 äq.)	THF, MeOH, H <sub>2</sub> O	Rückfluss	-
2 <sup>31</sup>	NaOH (aq., 10%ig)	THF, MeOH	Rückfluss	-
3 <sup>50</sup>	TMSOK (2 äq.)	THF	RT/Rückfluss	-

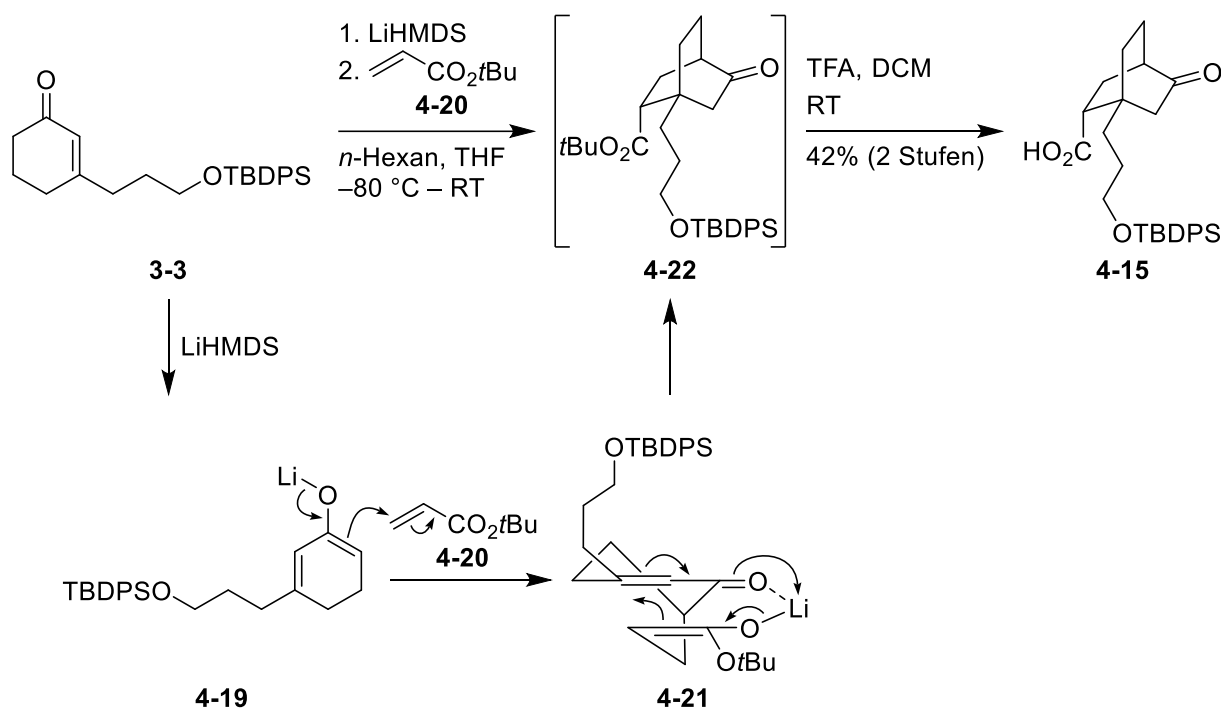
	Reagenz	Lösungsmittel	Temperatur	Ausbeute
4 <sup>31</sup>	TMSCl (2 äq.), NaI (2 äq.)	MeCN	RT	anderes Produkt
5 <sup>51</sup>	AlI <sub>3</sub> (2 äq.)	MeCN	<i>Rückfluss</i>	-
6 <sup>52</sup>	BBTO (4 äq.)	Toluol	<i>Rückfluss</i>	-
7 <sup>53</sup>	NaSEt (2 äq.)	DMF	140 °C – 110 °C	-
8	NaSEt (2 äq.)	DMSO	140 °C – 110 °C	-
9	NaSEt (2 äq.)	EtSH	RT	-
10	NaSEt (2 äq.)	DCE	60 °C – RT	-
11 <sup>31</sup>	Me <sub>3</sub> SnOH (5 äq.)	DCE	83 °C – RT	50%
12	1. LiAlH <sub>4</sub> (2 äq.) 2. TPAP (0.15 äq.), NMO·H <sub>2</sub> O (15 äq.) <sup>54</sup>	1. THF 2. MeCN	1. 0 °C 2. RT	58%
13	1. LiAlH <sub>4</sub> (2 äq.) 2. PDC <sup>55</sup> (4 äq.)	1. THF 2. DMF	1. 0 °C 2. RT – –55 °C	61%

Die Reduktion der Esterfunktion und des Ketons im Ketoester **4-6** zum Diol **4-18** und die anschließende Oxidation zurück zur Ketocarbonsäure **4-15** war schließlich in zwei Stufen möglich (**Schema 28**). Die Reduktion wurde mit Lithiumaluminiumhydrid durchgeführt, danach wurde das Produkt roh für den Oxidationsschritt eingesetzt. Über zwei Stufen ergab die Reduktion mit anschließender Stark-Oxidation<sup>54</sup> mit Tetra-*n*-propylammonium-perruthenat (TPAP) und *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid Hydrat (NMO) eine Ausbeute von 58% (Eintrag 13, **Tabelle 2**). Die Ausbeute der Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid und anschließender Oxidation mit Pyridinium-Dichromat (PDC) in Dimethylformamid (DMF) ergab eine etwas bessere Ausbeute von 61% (Eintrag 14, **Tabelle 2**).<sup>55</sup> Da die Stark-Oxidation<sup>54</sup> nicht gut reproduzierbar war und stark schwankende Ausbeuten lieferte, wurde die Oxidation zur Carbonsäure **4-15** schließlich mit PDC in DMF durchgeführt.



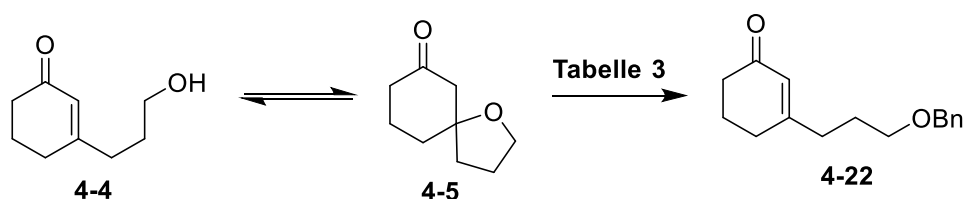
**Schema 28:** Reduktion und Oxidation zur Carbonsäure **4-15**.

Eine weitere Methode Carbonsäure **4-15** zu erhalten (**Schema 29**), war eine Stufe zurück zu gehen und nicht Methylacrylat (**2-47**), sondern *tert*-Butylacrylat (**4-20**) für die Domino-Michael-Reaktion zu verwenden. Das hatte den Vorteil, dass der *tert*-Butylester **4-22** mit Trifluoressigsäure gespalten werden konnte, was über zwei Stufen mit einer Ausbeute von 42% gelang. Die Domino-Michael-Reaktion wurde bereits im Rahmen meiner Diplomarbeit für den Aufbau des Bicyclo[2.2.2]octan-Gerüsts verwendet und optimiert.<sup>31</sup> Deshalb sei hier nur kurz auf den Mechanismus eingegangen (**Schema 29**). Zuerst wird das Cyclohexanon **3-3** mit LiHMDS als Base *in situ* zum Lithium-Enolat **4-19** umgesetzt, welches dann anschließend im Sinne einer Michael-Reaktion an das *tert*-Butylacrylat (**4-20**) angreift. Das intermediäre Li-Esterenolat **4-21** greift nun ebenfalls im Sinne einer Michael-Reaktion das Enon an. Dabei wird durch Koordination des Lithiums zum Carbonylsauerstoff und Bindung zum Esterenolat in der Zwischenstufe **4-21** eine *syn*-Konfiguration der Esterfunktion zur Carbonylfunktion im Produkt erreicht.



**Schema 29:** Domino-Michael-Reaktion mit saurer Esterspaltung.

Eine Annahme war, dass die problematische Esterspaltung in der TBDPS-Schutzgruppe begründet war, deshalb wurde versucht, an Stelle der TBDPS-Schutzgruppe eine Benzylschutzgruppe einzuführen (**Schema 30**). Hierzu konnte der Cyclohexenonalkohol **4-4**, der im Gleichgewicht mit der Spiro-Verbindung **4-5** vorliegt und bereits aus meiner Diplomarbeit bekannt ist,<sup>31</sup> weder unter basischen noch unter sauren Bedingungen zum Cyclohexenonbenzylether **4-22**<sup>56</sup> benzyliert werden (**Tabelle 3**).

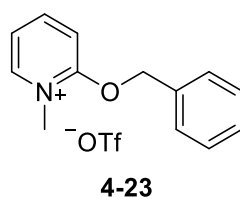


**Schema 30:** Wechsel der Schutzgruppe.

**Tabelle 3:** Bedingungen zur Einführung der Benzylschutzgruppe (**Schema 30**).

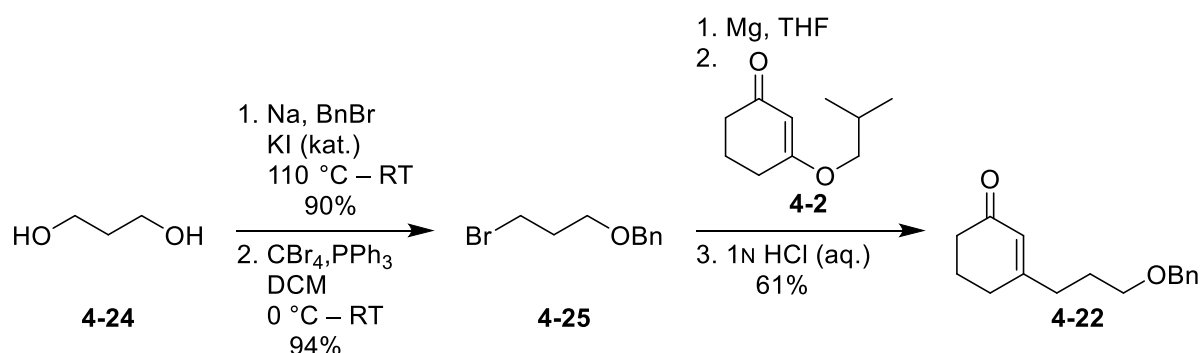
	Reagenz	Lösungsmittel	Temperatur	Ausbeute
1 <sup>57</sup>	NaH (1 äq.), BnBr (1 äq.), TBAI (0.01 äq.)	THF	0 °C – 50 °C	-
2	Imidazol (4 äq.), BnBr (1.1 äq.)	DCM	0 °C – RT	-
3	Imidazol (2 äq.), BnCl (11 äq.)	DCM	0 °C – RT	-
4 <sup>58,59</sup>	Trichloracetimidat (2 äq.), PPTS (0.05 äq.)	DCM	RT	-
5	1. TsCl (1.1 äq.), NEt <sub>3</sub> (1.3 äq.), DMAP (0.05 äq.) (86%) <sup>42</sup> 2. BnONa (1 äq.), TBAI (0.01 äq.)	1. DCM 2. THF	1. –10 °C 2. RT	-
6 <sup>60</sup>	Dudley-Reagenz <b>4-23</b> (2 äq.), MgO (2 äq.)	PhCF <sub>3</sub>	83 °C	68%

Eine Methode, die von Dudley entwickelt wurde und thermisch, sowie unter neutralen Bedingungen verläuft, führte schließlich mit 68% Ausbeute zum Benzylether **4-22** (Eintrag 6, **Tabelle 3**).<sup>60</sup> Da das Dudley-Reagenz (**Abbildung 11**) jedoch sehr teuer<sup>61</sup> ist und sich die Synthese noch in einem sehr frühen Stadium befand, wurde noch eine andere Synthese des Benzylethers **4-22** unternommen.

**Abbildung 11:** Dudley-Reagenz **4-23**.<sup>60</sup>

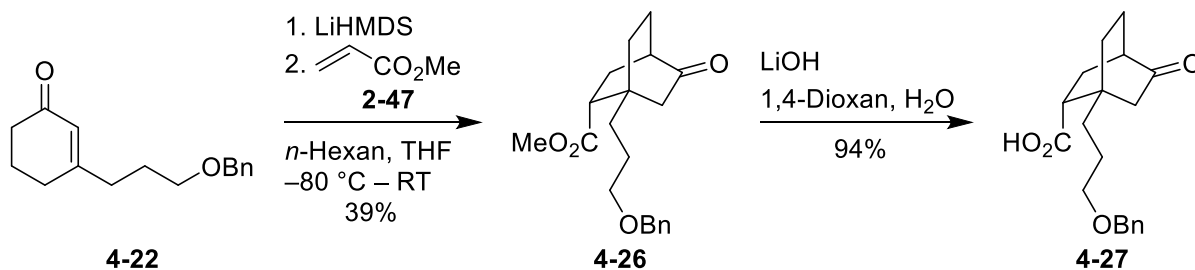
Zuerst wurde 1,3-Propandiol (**4-24**) monobenzyliert und danach in einer Appel-Reaktion<sup>62</sup> zum Bromid **4-25** umgesetzt (**Schema 31**). Mit Magnesium wurde aus Bromid **4-25** die entsprechende Grignard-Verbindung hergestellt, die dann entsprechend dem Stork-

Danheiser-Protokoll<sup>20</sup> an den vinylogenen Ester **4-2**<sup>40</sup> addiert wurde und nach saurer Hydrolyse den Cyclohexenonbenzylether **4-22** in 61% Ausbeute lieferte.



**Schema 31:** Synthese des Cyclohexenonbenzylethers **4-22**.

Die Domino-Michael-Reaktion mit LiHMDS und Methylacrylat (**2-47**) lieferte den Bicyclus **4-26** in 39% Ausbeute (**Schema 32**). Die Aufreinigung des Rohprodukts aus dieser Reaktion war sehr aufwendig und nur durch mehrfache sehr unpolare Flash-Säulenchromatographie möglich; wohingegen man den TBDPS-geschützten Bicyclus **4-6** bequem aus *n*-Hexan kristallisieren konnte.<sup>31</sup> Die nachfolgende Verseifung mit Lithiumhydroxid verlief mit sehr guter Ausbeute von 94%.

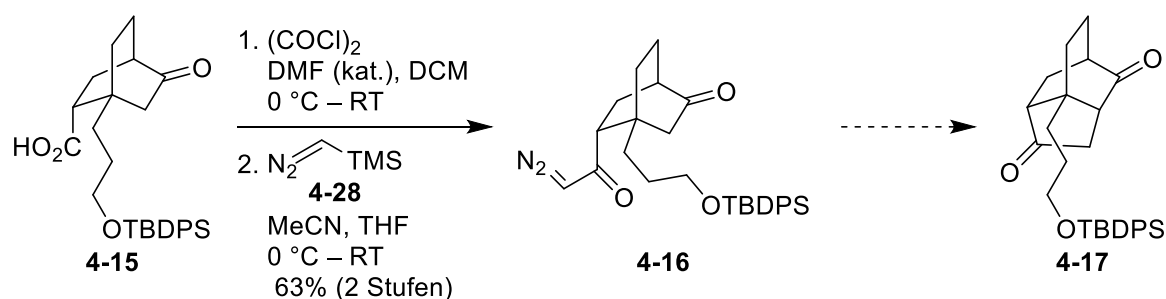


**Schema 32:** Synthese der Carbonsäure **4-27**.

Da die Domino-Michael-Reaktion des Cyclohexenonbenzylethers **4-22** mit schlechterer Ausbeute verlief als beim TBDPS-geschützten Cyclohexenon **3-3** und weil die Aufreinigung deutlich aufwendiger war, wurden die folgenden Stufen zuerst mit der TBDPS-geschützten Carbonsäure **4-15** durchgeführt.

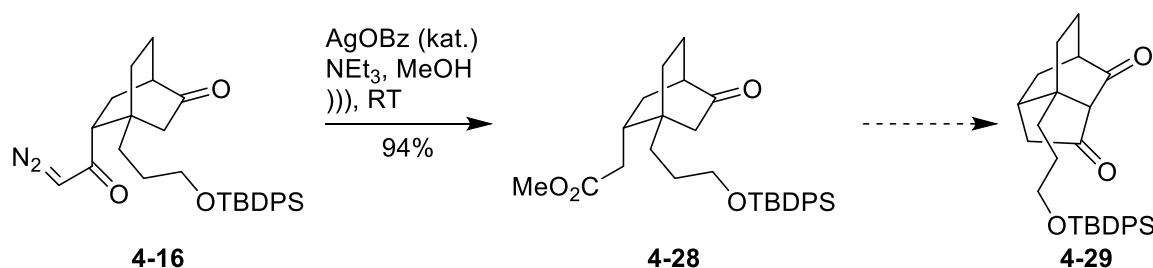
Für die Synthese des  $\alpha$ -Diazoketons **4-16** (**Schema 33**) wurde zunächst mit Oxalylchlorid und katalytischen Mengen DMF das Säurechlorid hergestellt, das dann roh mit Trimethylsilyldiazomethan (**4-28**) zum  $\alpha$ -Diazoketon **4-16** umgesetzt wurde. Im Anschluss daran wurde das

$\alpha$ -Diazoketon **4-16** mit  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$  in Dichlormethan umgesetzt. Auf der Dünnschichtchromatographie war nur ein Spot zu sehen, der nach Flash-Säulenchromatographie, laut  $^1\text{H-NMR}$ , aus mindestens drei Komponenten bestand. Weitere Versuche, die Komponenten mittels Flash-Chromatographie zu trennen, waren nicht erfolgreich. Da mit anderen Katalysatoren nur eine Veränderung des Produktverhältnisses zu erwarten war, wurde gleich ein anderer Weg des Ringschlusses zum fünfgliedrigen Ring angestrebt. Da bereits das  $\alpha$ -Diazoketon **4-16** vorlag, war eine Wolff-Umlagerung<sup>63</sup> ein naheliegender nächster Schritt. Ausgehend von der Carbonsäure **4-15** wird dieses Vorgehen Arndt-Eistert-Homologisierung<sup>39,64</sup> genannt.



**Schema 33:** Synthese des Diazoketons **4-16**.

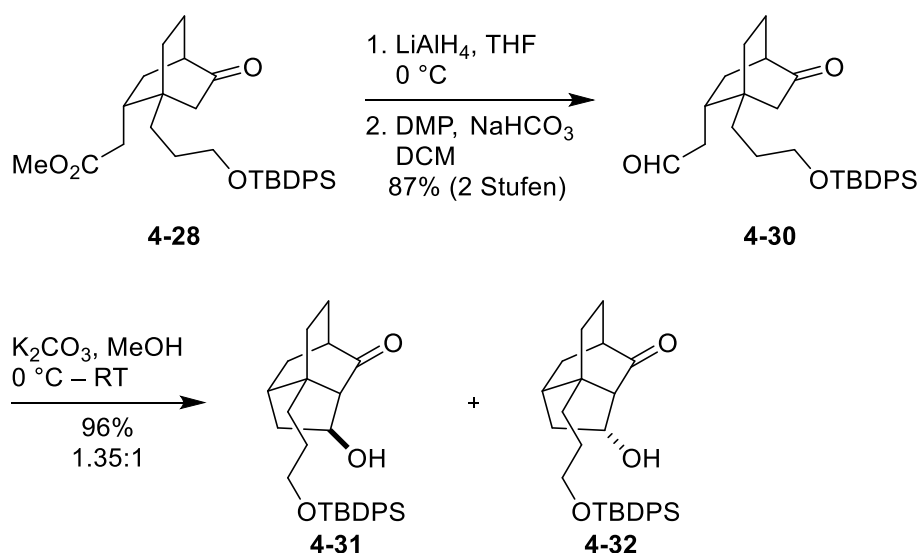
Die Wolff-Umlagerung des  $\alpha$ -Diazoketons **4-16** verlief im Ultraschallbad in sehr guten Ausbeuten zum homologen Ester **4-28** (**Schema 34**). Claisen-artige Cyclisierungen von Ketonen mit Estern wurden in der Literatur beschrieben.<sup>65</sup> Die Umsetzung des Ketoesters **4-28** mit Kalium *tert*-Butanolat führte aber nicht zum gewünschten Produkt. Deshalb wurde nun eine intramolekulare Aldol-Reaktion angestrebt.



**Schema 34:** Wolff-Umlagerung mit Claisen-artiger Cyclisierung.

Aus dem Ketoester **4-28** wurde durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid und anschließender Dess-Martin-Oxidation<sup>66</sup> der Aldehyd **4-30** in 87% Ausbeute über zwei Stufen

hergestellt (**Schema 35**). Der Aldehyd **4-30** wurde mit Kaliumcarbonat in Methanol umgesetzt. Die Reaktion zum Aldol **4-31/4-32** verlief in sehr guten Ausbeuten (96%) und einem Diastereomerenverhältnis von *exo/endo* von 1.35:1. Die Diastereomere konnten mittels Flash-Säulenchromatographie gut getrennt werden und anschließend komplett charakterisiert werden.



**Schema 35:** Synthese des Aldehyds **4-30** und intramolekulare Aldol-Reaktion.

Bei Aldol **4-31** (**Abbildung 12**) konnte eine vicinale Kopplungskonstante von  $^3J_{\text{HH}} = 0.9$  Hz bestimmt werden, was laut Karplusgleichung<sup>67</sup> einem Diederwinkel von annähernd 70° entspricht. Bei Aldol **4-32** konnte eine vicinale Kopplungskonstante von  $^3J_{\text{HH}} = 7.6$  Hz bestimmt werden, was laut Karplusgleichung<sup>67</sup> einem Diederwinkel von annähernd 25° entspricht. Im NOESY-Spektrum von Aldol **4-32** (**Abbildung 13**) sind Kreuzpeaks zu sehen, sowohl zwischen 4-H und 1'-H, als auch zwischen 4-H und 3-H, was als Beweis für die *endo*-Orientierung der Alkoholfunktion im Aldol **4-32** angesehen werden kann. Aldol **4-32** kann somit als *endo*-Aldol **4-32** und Aldol **4-31** als *exo*-Aldol **4-31** bezeichnet werden.



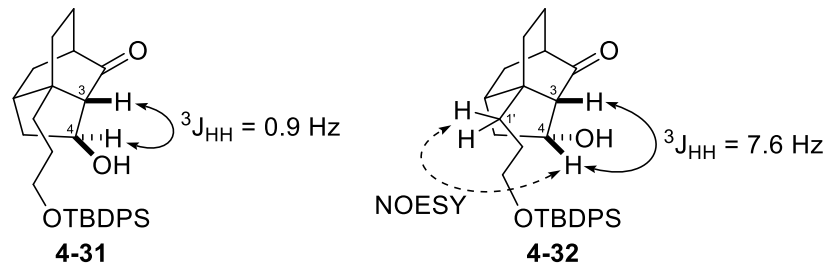


Abbildung 12: Analytik der Aldol-Produkte 4-31 und 4-32.

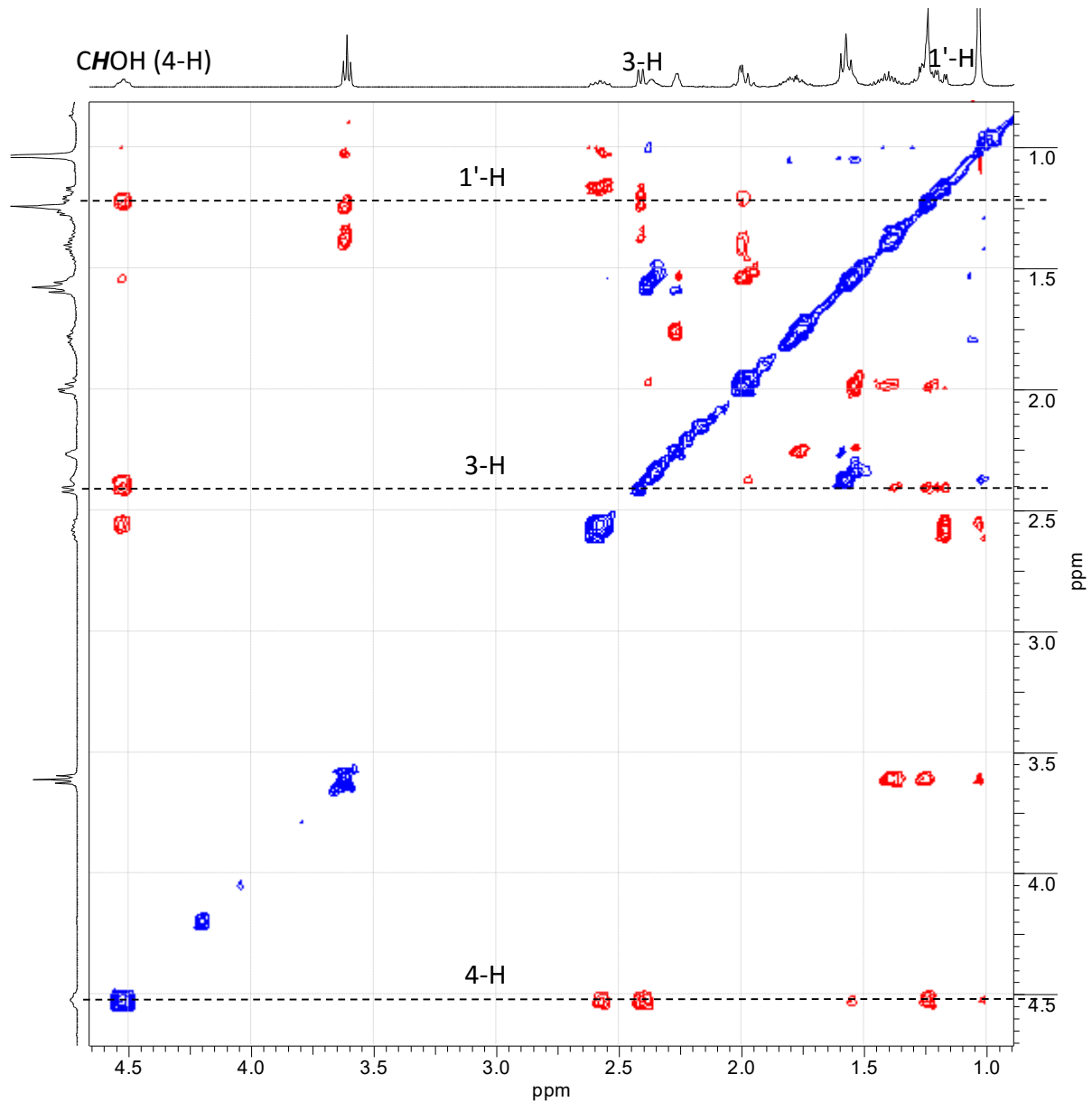
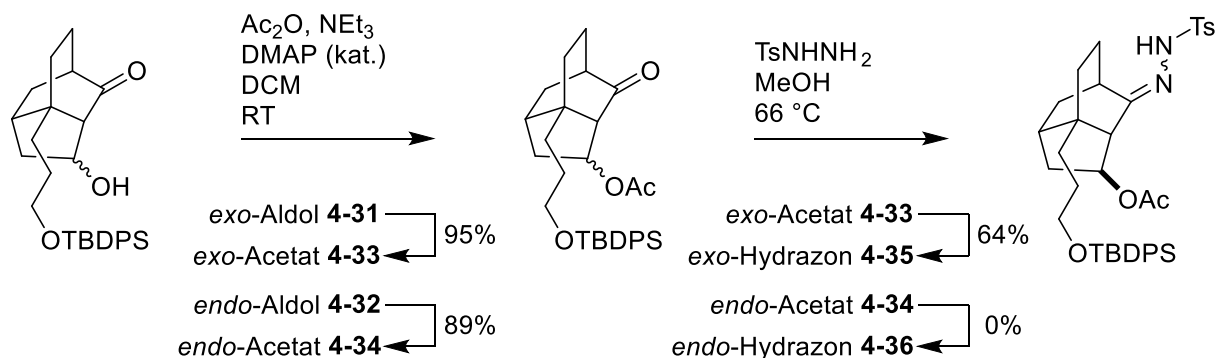


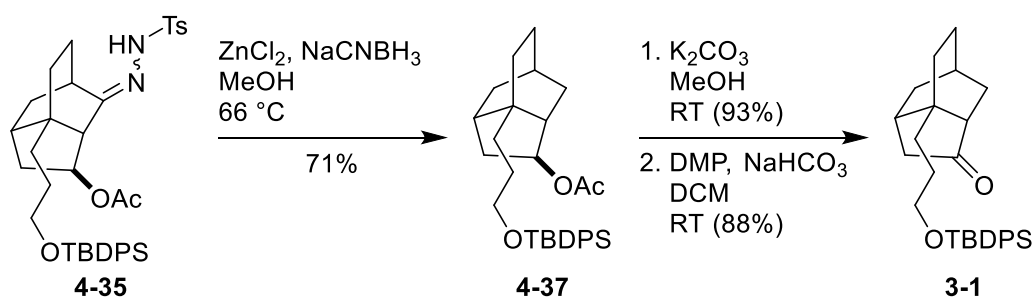
Abbildung 13: NOESY-Spektrum von *endo*-Aldol 4-32.

Der nächste Schritt zum teilweise substituierten Isotwistan-Kern war die Defunktionalisierung der Carbonylfunktion über das Tosylhydrazon **4-35** (Schema 36) mit nachfolgender Reduktion.<sup>68</sup> Hierzu mussten zunächst der *exo*-Alkohol **4-31** und der *endo*-Alkohol **4-32** geschützt werden. Dies gelang bei beiden Alkoholen mit sehr guten Ausbeuten. Danach wurde aus dem *exo*-Acetat **4-33** in 64% Ausbeute das *exo*-Hydrazon **4-35** hergestellt. Die Bildung des *endo*-Hydrazons **4-36** war ausgehend vom *endo*-Acetat **4-34** nicht möglich.



**Schema 36:** Acetylierung der Alkoholfunktion und Bildung des Tosylhydrazons **4-35**.

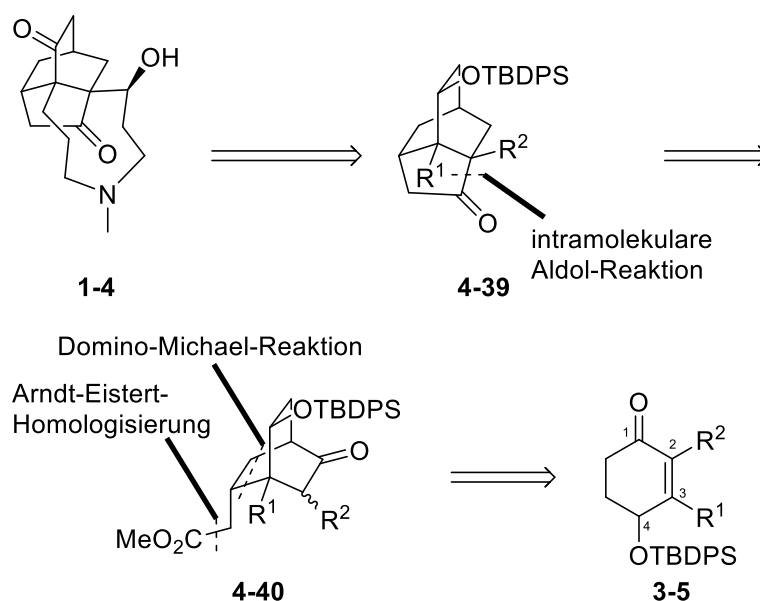
Das Tosylhydrazon **4-35** wurde mit Natriumcyanoborhydrid und ZnCl<sub>2</sub> als Lewis-Säure in Methanol in 71% Ausbeute defunktionalisiert. Anschließend wurde die Acetatfunktion im Acetat **4-37** mit einer Ausbeute von 93% abgespalten und der resultierende Alkohol in einer Dess-Martin-Oxidation<sup>66</sup> in 88% Ausbeute zum Keton oxidiert. So konnte der teilweise funktionalisierte Isotwistan-Kern **3-1** erhalten werden (Schema 37).



**Schema 37:** Reduktion und Oxidation zum Isotwistan-Kern **3-1**.

## 4.2 Anwendung der Strategie auf vollfunktionalisierte Cyclohexenone

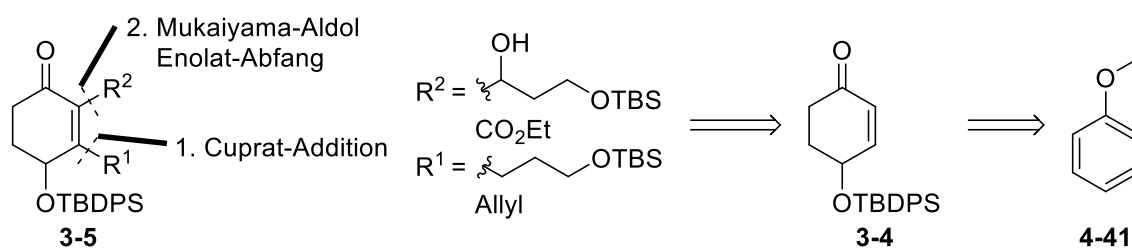
Nachdem der zuvor beschriebene Weg zur teilweise funktionalisierten Isotwistan-Kernstruktur **3-1** erfolgreich verlaufen ist, wurden nun Untersuchungen unternommen, auf dem gleichen Weg zum voll funktionalisierten Isotwistan-Kern zu gelangen. Stellvertretend für die Palhinin Lycopodium-Alkaloide ist im Folgenden Palhinin A (**1-4**) abgebildet (**Schema 38**). Aus der Literatur war bekannt, dass eine Domino-Michael-Reaktion eines Cyclohexenons mit 4-Silyloxy-Substituent möglich ist.<sup>69</sup> Hierbei schirmt der Silylether bei der Domino-Michael-Reaktion eine Seite des Sechsrings ab, sodass nur die andere Seite des Sechsrings am Michael-Akzeptor angreifen kann und gibt so die Stereochemie des Produkts vor.<sup>69</sup> Wenn es möglich ist, den Alkohol an Position 4 in Verbindung **3-5** stereoselektiv einzuführen, so sollte es möglich sein die Bicyclo[2.2.2]octan-Struktur **4-40** und folglich auch die Isotwistan-Struktur **4-39** stereoselektiv zu synthetisieren. Um aber die grundsätzliche Durchführbarkeit der Synthese zu untersuchen wurde zunächst ein racemischer Weg beschritten.



**Schema 38:** Retrosynthese der vollfunktionalisierten Isotwistan-Kernstruktur **4-39**.

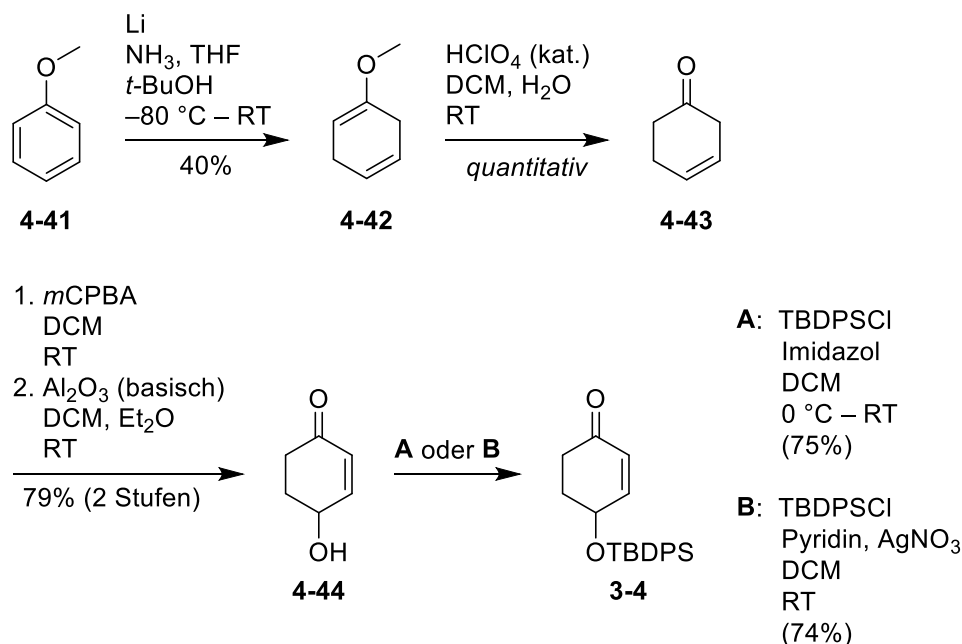
### 4.2.1 Erster Syntheseversuch zu einem vollfunktionalisiertem Cyclohexenon

Das substituierte Cyclohexenon **3-5** sollte ausgehend vom Cyclohexenon **3-4** durch eine Cuprat-Addition mit Abfangen des intermediären Enolats entweder als TMS-Enoether und nachfolgender Mukaiyama-Aldol-Reaktion<sup>70</sup>, oder durch direktes Abfangen des intermediären Enolats durch ein geeignetes Elektrophil synthetisiert werden (**Schema 39**). Eine nachfolgende Oxidation sollte die  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonylverbindung **3-5** liefern. Cyclohexenon **3-4** kann über teilweise literaturbekannte Schritte aus Anisol (**4-41**) synthetisiert werden.<sup>71,72</sup>



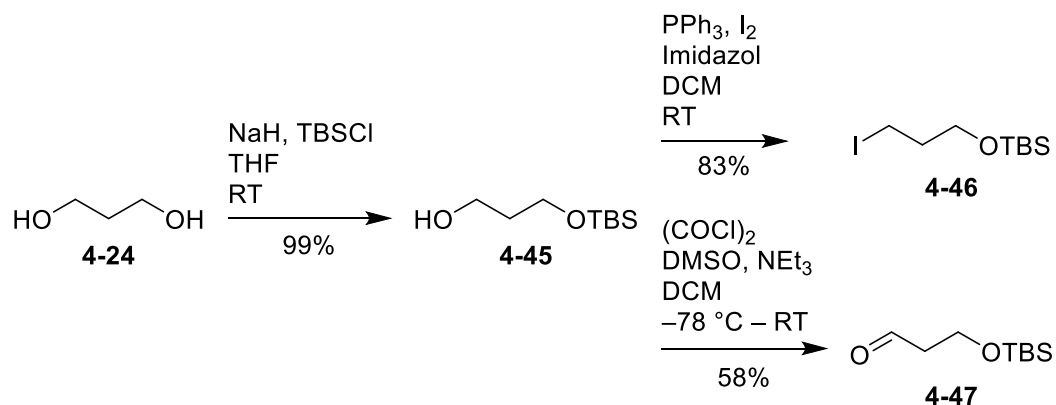
**Schema 39:** Retrosynthese zum substituierten Cyclohexenon **3-5**.

Anisol wurde in einer Birch-Reduktion in 40% Ausbeute zum Methylenolether **4-42** umgesetzt (**Schema 40**).<sup>71</sup> Dieser wurde mit katalytischen Mengen Perchlorsäure unter Phasentransferbedingungen mit quantitativer Ausbeute zum Keton **4-43** hydrolysiert. Das nicht konjugierte Cyclohexenon **4-43** wurde mit *m*CPBA zum Epoxid umgesetzt, welches direkt ohne weitere Aufreinigung mit basischem Aluminiumoxid in 79% Ausbeute über zwei Stufen zum Hydroxycyclohexenon **4-44** umgesetzt wurde.<sup>72</sup> Die TBDPS-Schätzung des Hydroxycyclohexenons **4-44** konnte mit annähernd gleicher Ausbeute entweder unter Standardbedingungen mit TBDPSCl und Imidazol (75%) oder mit TBDPSCl, AgNO<sub>3</sub> und Pyridin (74%)<sup>73</sup> durchgeführt werden. In der Literatur sind mehrere Methoden beschrieben das Hydroxycyclohexenon **4-44**<sup>74</sup> beziehungsweise das TBS-geschützte Hydroxycyclohexenon<sup>75</sup> enantioselektiv zu synthetisieren. Da in dieser Synthese zuerst die grundsätzliche Machbarkeit der Syntheseroute untersucht werden sollte, wurde die absolute Stereochemie nicht selektiv aufgebaut.



**Schema 40:** Synthese des Cyclohexenons **3-4**.

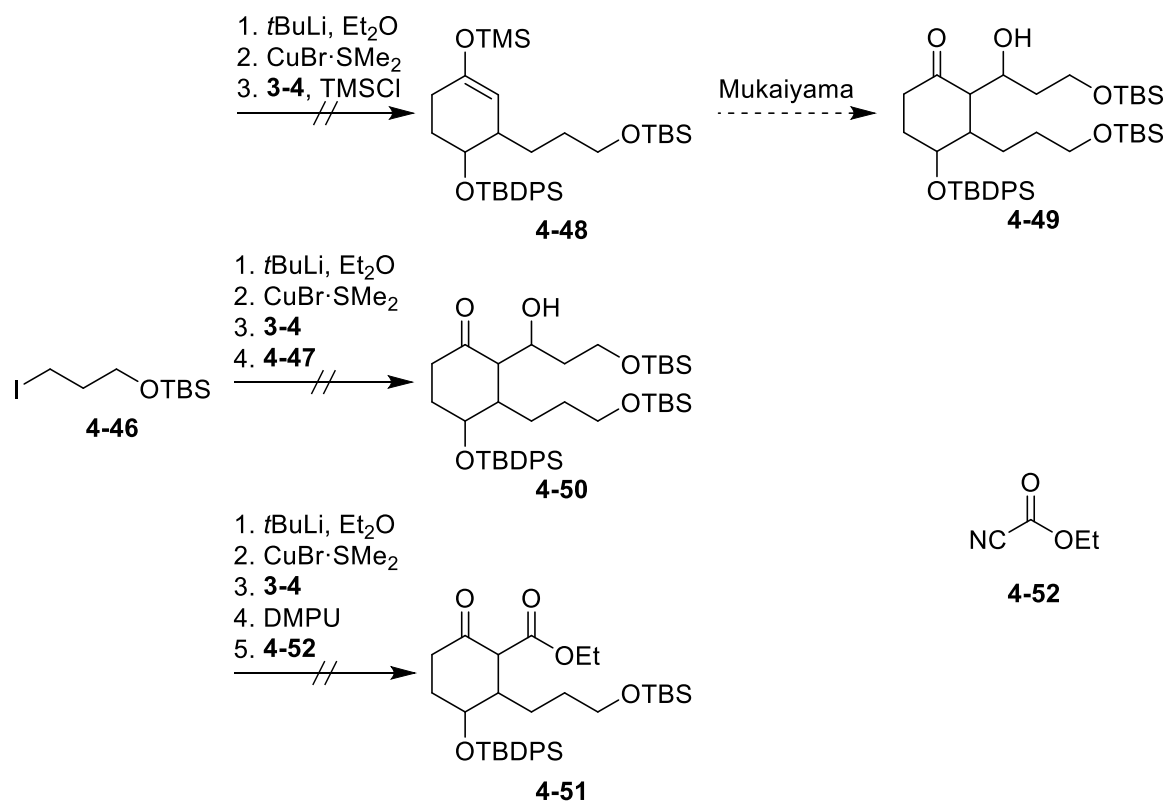
Ausgehend von 1,3-Propanediol (**4-24**) wurden über das monogeschützte 1,3-Propanediol **4-45**<sup>76,77</sup> das Iodid **4-46**<sup>78</sup> und der Aldehyd **4-47**<sup>76</sup> nach Literaturvorschriften synthetisiert (Schema 41).



**Schema 41:** Synthese von Iodid **4-46** und Aldehyd **4-47**.

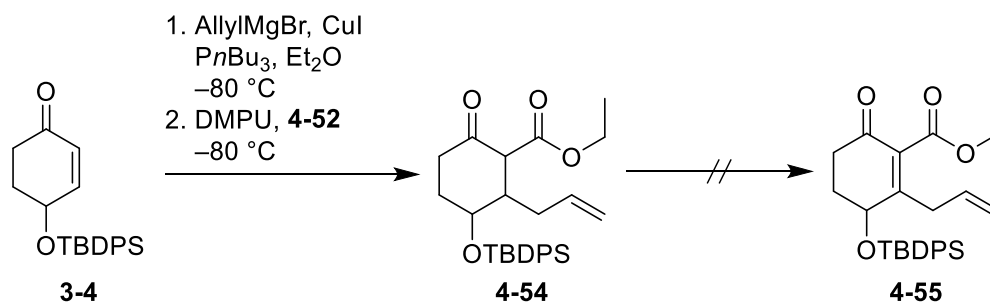
Nachdem es nicht möglich war das Iodid **4-46**, beziehungsweise das entsprechende Bromid **4-53**, mit Magnesium in die entsprechende Grignard-Verbindung zu überführen, wurde das Iodid **4-46** mit *tert*-Butyllithium *in situ* lithiiert und zum Gilman-Cuprat<sup>79</sup> umgesetzt. Dieses wurde dann mit Cyclohexenon **3-4** zur Reaktion gebracht. Das intermediäre Enolat sollte mit dem Aldehyd **4-47** beziehungsweise mit Ethylcyanoformiat (**4-52**) abgefangen werden. Es konnte aber bei keiner der untersuchten Bedingungen (Schema 42) Produkt

isoliert werden. Da bei so vielen Schritten, die *in situ* durchgeführt wurden, nicht genau gesagt werden konnte, an welcher Stelle oder an welchen Stellen die Probleme der Reaktionen auftraten, wurde ein anderes Cuprat getestet.



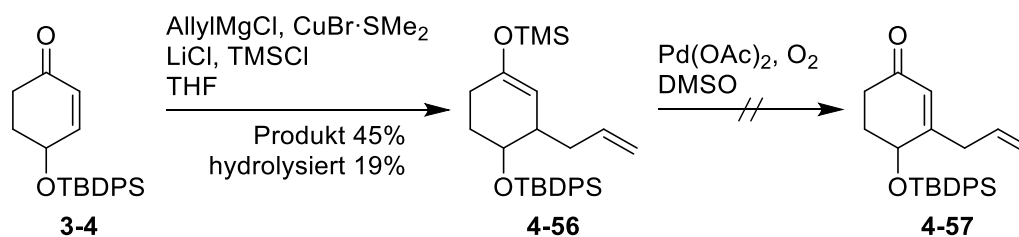
**Schema 42:** Cuprat-Additions-Versuche.

Das Normant-Cuprat<sup>79</sup> wurde ausgehend von Allylmagnesiumbromid und CuI unter Zugabe von Tri-*n*-propylphosphin als Ligand hergestellt und mit dem Cyclohexenon **3-4** zur Reaktion gebracht (**Schema 43**). Dann wurde DMPU und Ethylcyanoformiat (**4-52**) zugegeben. Nach der Aufarbeitung konnte das reine 1,4-Additionsprodukt in 4% Ausbeute, das 1,2-Additionsprodukt in 10% Ausbeute isoliert werden. Das gewünschte Produkt **4-54** konnte nicht genau charakterisiert werden, da, ohne die entsprechenden Enantiomere, 4 Diastereomere in der Keto-Form und 2 Diastereomere in der Enol-Form zu erwarten waren und das Produkt auch mit Tri-*n*-Butylphosphin verunreinigt war. Die entsprechenden NMR-Spektren konnten deshalb nicht ausgewertet werden. Die Produktmasse ist aber laut HRMS enthalten. Deshalb wurde gleich der nächste Schritt getestet. Allerdings konnte weder mit IBX in Dimethylsulfoxid, noch mit DDQ in Acetonitril, noch mit DDQ und SiO<sub>2</sub> in einer Mischung aus Dichlormethan und Wasser das substituierte Cyclohexenon **4-55** erhalten werden.



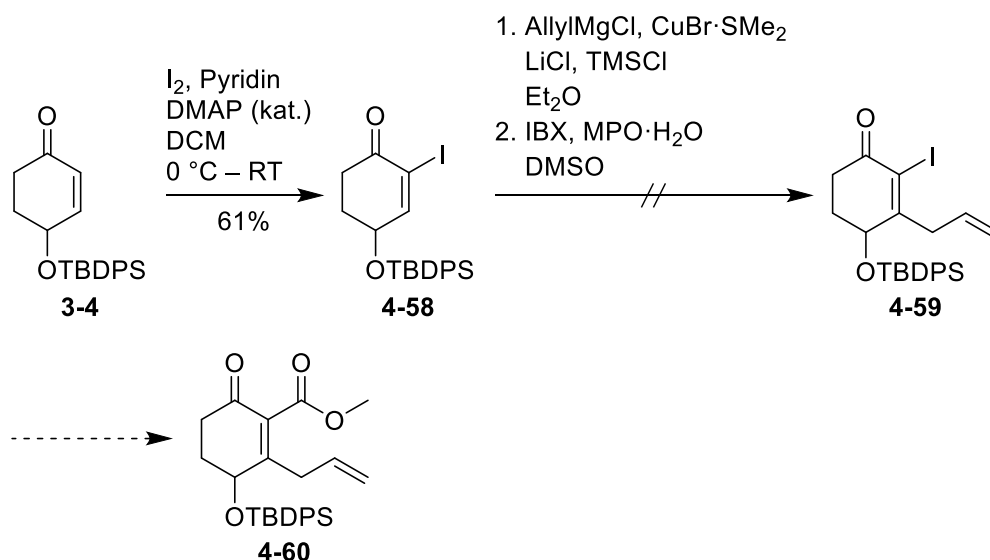
**Schema 43:** erfolgreiche Abfangreaktion des intermediären Enolats.

Ein Cuprat-Protokoll von Lipshutz lieferte den TMS-Enolether **4-56**.<sup>80</sup> Hierbei wird nur ein Äquivalent Allylmagnesiumchlorid pro Äquivalent CuI eingesetzt (**Schema 44**). Aufgrund seiner geringen Stabilität wurde der TMS-Enolether **4-56** gleich unter Saegusa-Ito-Bedingungen<sup>22</sup> umgesetzt, anschließend konnte jedoch kein Produkt isoliert werden.



**Schema 44:** Allylierung und Abfangreaktion des intermediären Enolats mit TMSCl.

In einem weiteren Versuch wurde Cyclohexenon **3-4** mit 61% Ausbeute in 2-Position zum Vinyljodid **4-58** iodiert (**Schema 45**). Anschließend sollten nacheinander zuerst die zuvor erfolgreich angewendete Methode von Lipshutz<sup>80</sup> für die Allylierung und die Abfangreaktion des intermediären Enolats als TMS-Enolether eingesetzt werden und danach nach einer Methode von Nicolaou<sup>25,81</sup> der Enolether mit einem IBX-*para*-Methoxypyridin-*N*-oxid (MPO)-Komplex zum Enon **4-59** oxidiert werden. Das Produkt **4-59** sollte danach in einer Palladium-katalysierten Methoxycarbonylierung umgesetzt werden.<sup>82</sup> Es konnte aber bereits nach dem Allylierungs-Oxidations-Schritt kein Produkt isoliert werden.



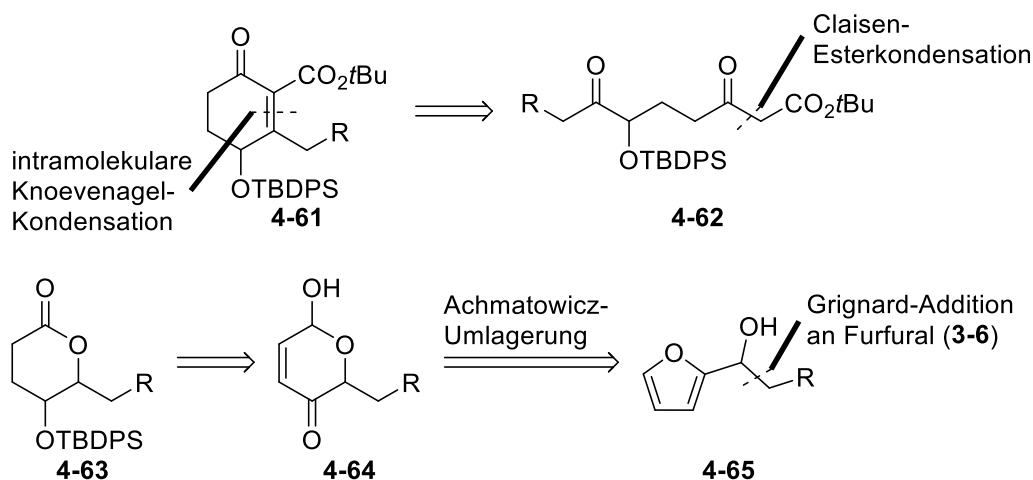
**Schema 45:** Synthese des Vinyliodids **4-58**.

Da keine Methode ausgehend vom Cyclohexenon **3-4** zu einem gewünschten Produkt geführt hat und sich die Synthese der Palhinin Lycopodium-Alkaloide noch in einem sehr frühen Stadium befand, wurde eine neue Syntheseroute entwickelt.

#### 4.2.2 Zweiter Syntheseversuch zu einem vollfunktionalisiertem Cyclohexenon

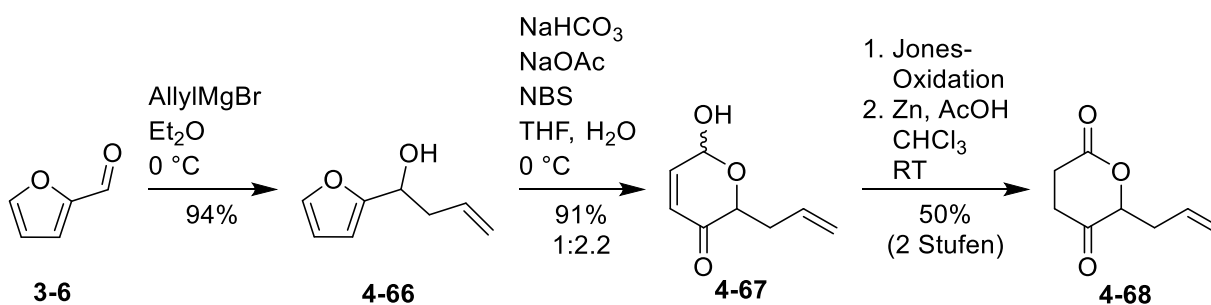
In der Retrosynthese des Cyclohexenons **4-61** (abgeleitet von **3-5**) ausgehend von Furfural (**3-6**) (**Schema 46**) sollte der Ringschluss zur vierfach substituierten Doppelbindung mit einer intramolekularen Knoevenagel-Kondensation erfolgen.<sup>83</sup> Die offenkettige Verbindung **4-62** sollte durch eine Claisen-Esterkondensation<sup>84</sup> mit dem Lacton **4-63** und anschließender Oxidation erhalten werden. Das Lacton **4-63** sollte durch mehrere Stufen mit passender Schutzgruppenstrategie aus dem cyclischen Halbacetal **4-64** erhalten werden, das aus dem entsprechenden Furfurylalkohol **4-65** durch eine Achmatowicz-Umlagerung<sup>85</sup> gut zugänglich ist. Der Furfurylalkohol **4-65** wiederum könnte aus Furfural (**3-6**) mittels einer Grignard-Reaktion erhalten werden. Die Synthesestrategie bis zum TBDPS-geschützten Lacton **4-63** ist ähnlich den Strategien, mit denen O'Doherty bereits diverse Synthesen von Naturstoffen durchgeführt hat.<sup>86</sup>



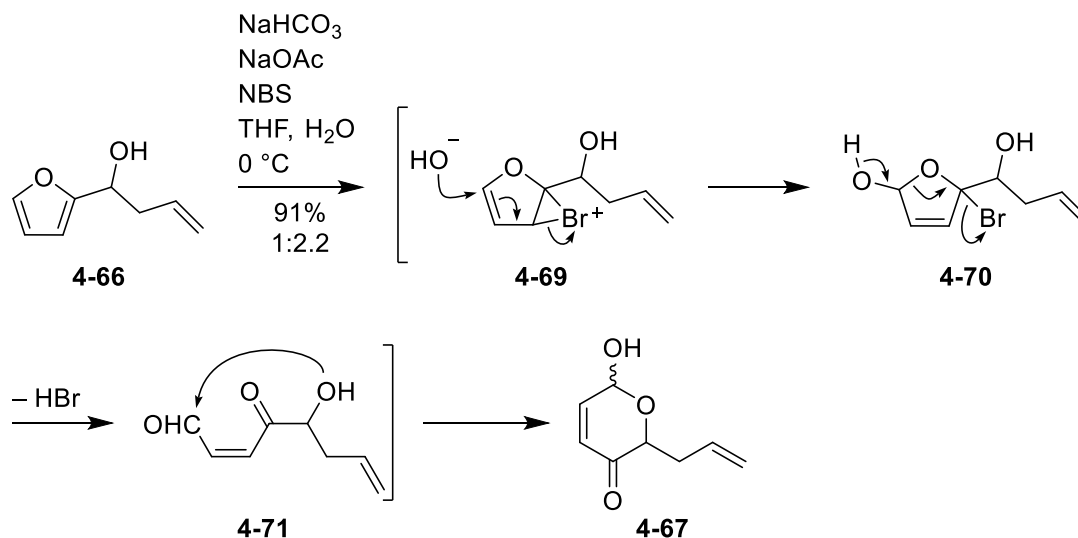


**Schema 46:** Retrosynthese der Cyclohexenon-Synthese ausgehend von Furfural (**3-6**).

Die Grignard-Addition von Allylmagnesiumbromid an Furfural (**3-6**) verlief mit sehr guten Ausbeuten zum Furfurylhomoallylalkohol **4-66** (**Schema 47**). Die anschließende Achmatowicz-Umlagerung<sup>85</sup> (Mechanismusvorschlag siehe **Schema 48**) erfolgte gut reproduzierbar in sehr guten Ausbeuten zum cyclischen Halbacetal **4-67** mit einem Diastereomerenverhältnis von 1:2.2.<sup>87,88</sup> Im Anschluss wurde das Halbacetal **4-67** mit einer Jones-Oxidation<sup>89</sup> zum Lacton oxidiert und danach das Rohprodukt direkt mit Zink und Essigsäure zum Ketolacton **4-68** reduziert. Diese Vorgehensweise wurde bereits von Fürstner bei der Synthese von Ipomoeassin D und E verwendet.<sup>90</sup> Es zeigte sich, dass die Jones-Oxidation<sup>89</sup> bei größeren Ansätzen (bis 10 g) nicht mehr so zuverlässig verlief, wie das bei kleineren Ansätzen (bis 300 mg) der Fall war.

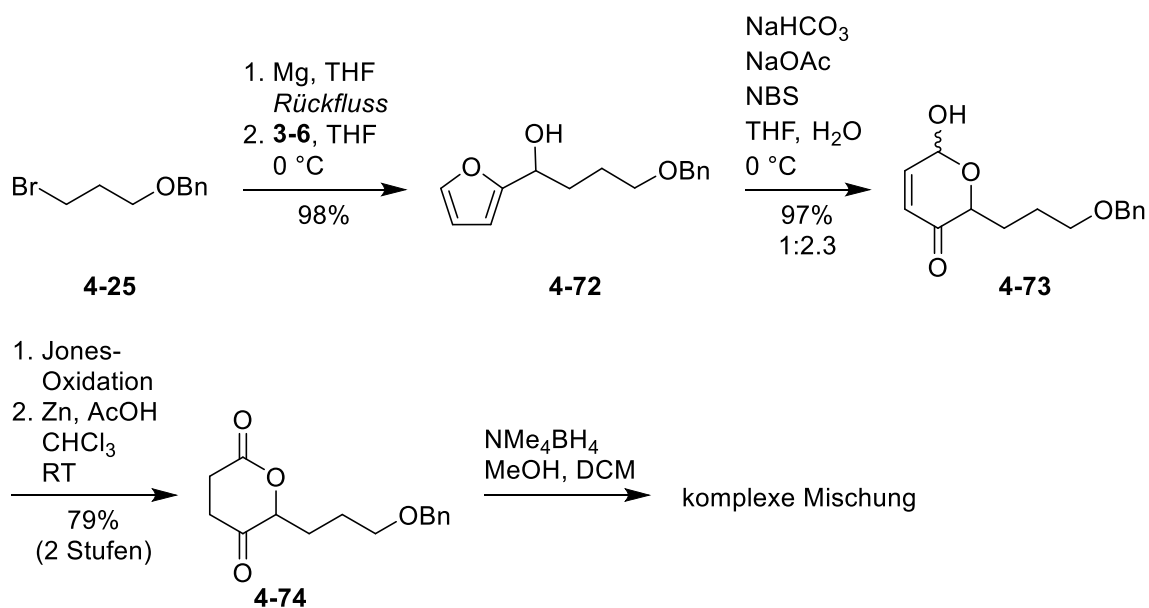


**Schema 47:** Achmatowicz-Umlagerung des Furfurylhomoallylalkohols **4-66**.<sup>85</sup>



**Schema 48:** Mechanismvorschlag für die Achmatowicz-Umlagerung.

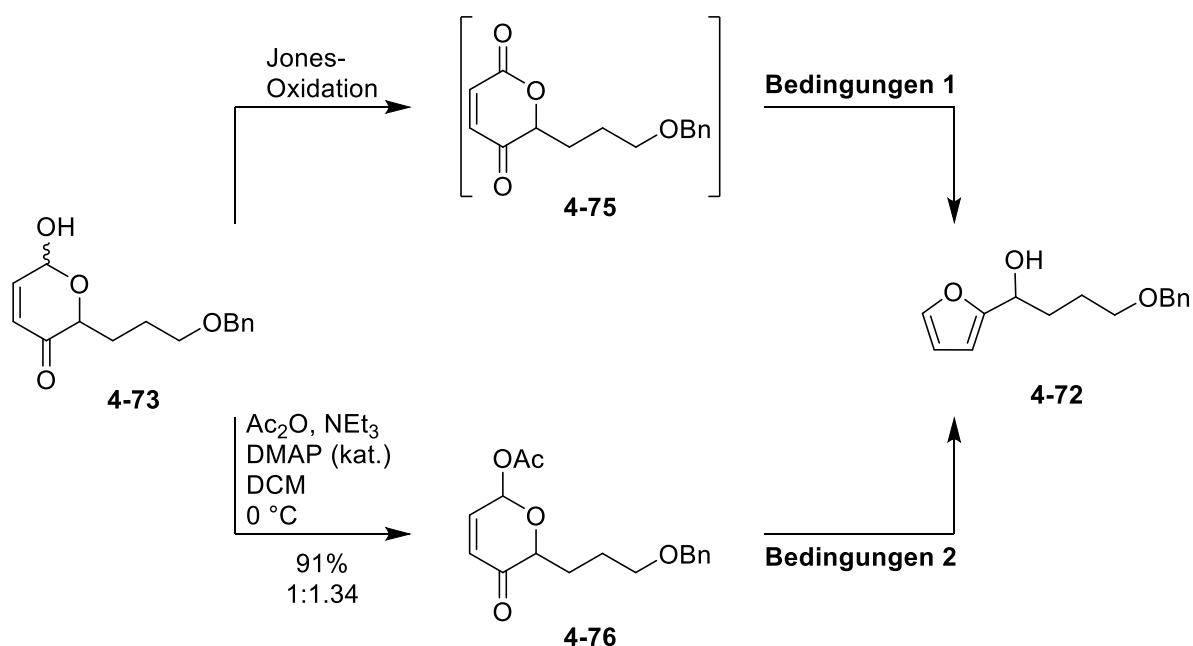
Da es sich um eine frühe Stufe der Synthese handelte und die Reaktionen daher auch im größeren Maßstab reproduzierbar verlaufen sollten, wurde vom Furfural (**3-6**) beginnend das Molekül anders aufgebaut. Hierzu wurde Benzyloxybrompropan **4-25** (Schema 49) mit Magnesium zur Grignard-Verbindung umgesetzt und an Furfural (**3-6**) addiert. Die anschließende Achmatowicz-Umlagerung<sup>85</sup> verlief in sehr guten Ausbeuten (97%). Die folgende Jones-Oxidation<sup>89</sup> und Reduktion zum Ketolacton **4-74** verlief ebenfalls in besseren Ausbeuten als beim Allyl-Derivat **4-68**. Danach sollte chemoselektiv die Ketofunktion im Ketolacton **4-74** reduziert werden und der resultierende Alkohol mit TBDPSCI geschützt werden. Die Reduktion mit Tetramethylammoniumborhydrid ergab aber eine komplexe Mischung an Produkten, die nicht genauer aufgetrennt werden konnten. In der Literatur wurde beschrieben, wie ein 4-Keto- $\delta$ -valerolacton mit  $\text{NaBH}_4$  reduziert wurde und sich direkt in der Reaktion unter Ringverengung zum Fünfringlacton umgelagert hat.<sup>91</sup>



**Schema 49:** Achmatowicz-Umlagerung<sup>85</sup> mit zusätzlicher Benzyloxy-Funktion.

Da sich das Fünfringlacton bei einer Doppelbindung in 2-Position nicht so leicht bilden würde, wurde als Nächstes versucht zuerst das Keton zu reduzieren und dann in einem späteren Schritt die Doppelbindung zu reduzieren. Hierzu wurde zuerst das Achmatowicz-Umlagerungsprodukt **4-73** nach Jones<sup>89</sup> oxidiert und danach direkt ohne weitere Aufreinigung einer Luche-Reduktion<sup>92</sup> unterworfen.

Dabei führten mehrere Varianten der Luche-Reduktion<sup>92</sup> nicht (**Tabelle 4, Bedingungen 1**, Einträge 1/3) oder nur in geringen Mengen als Nebenprodukt (10%, **Tabelle 4, Bedingungen 1**, Eintrag 2) zur Reduktion des Ketons, sondern ergaben den Furfurylalkohol **4-72** (**Schema 50**). Selbst nach der Schützung des Achmatowicz-Umlagerungsproduktes **4-73** zum Acetat **4-76**, was mit 91% Ausbeute verlief, führten die getesteten Reduktionsbedingungen entweder direkt zum Furfurylalkohol **4-72** (**Tabelle 4, Bedingungen 2**, Eintrag 1) oder führten zuerst in geringer Ausbeute zum gewünschten Alkohol **4-77** (**Schema 51**), welcher dann zum Furfurylalkohol **4-72** weiterreagierte (**Tabelle 4, Bedingungen 2**, Eintrag 2).

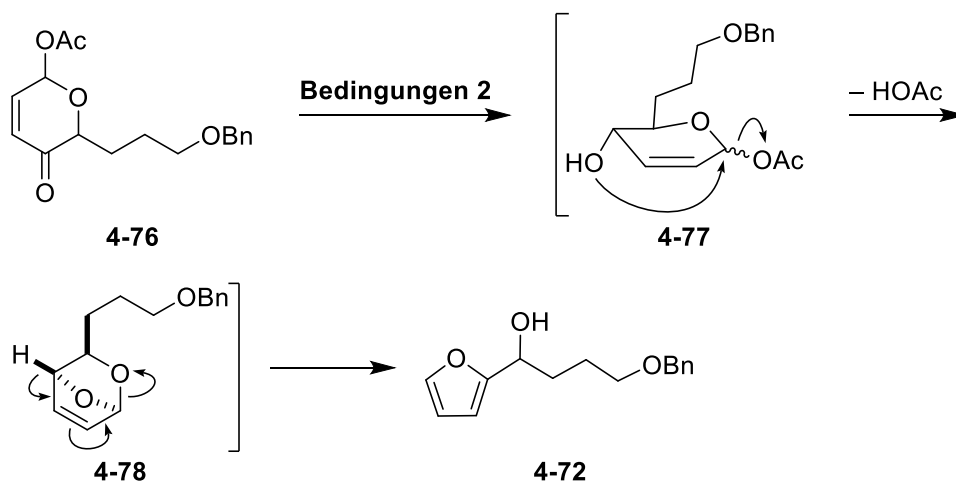


**Schema 50:** retro-Achmatowicz-Umlagerung.

**Tabelle 4:** Bedingungen der retro-Achmatowicz-Umlagerung.

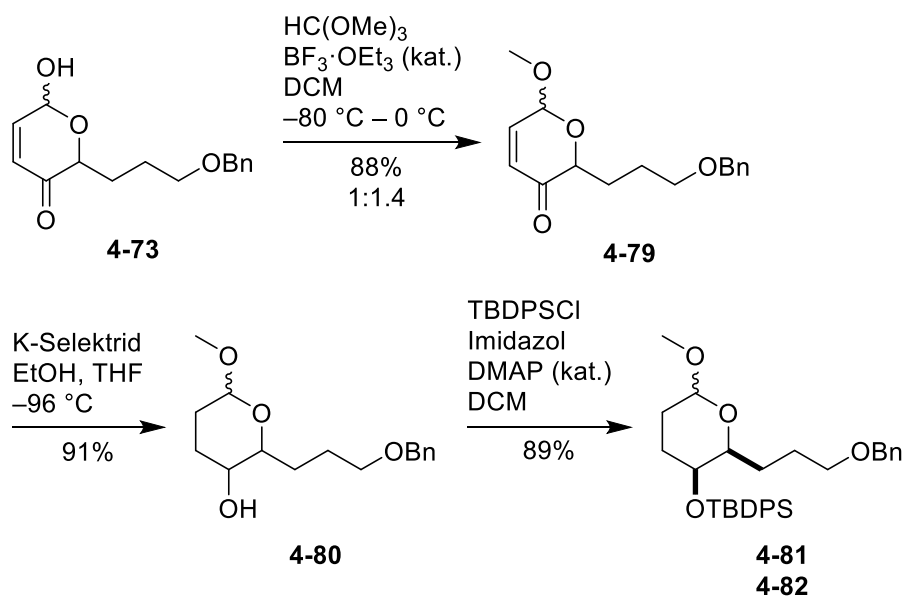
<b>Bedingungen 1</b>		<b>Bedingungen 2</b>	
1	CeCl <sub>3</sub> ·7H <sub>2</sub> O (1 äq.), NaBH <sub>4</sub> (2 äq.), MeOH, -80 °C	1	NaBH <sub>4</sub> (1.1 äq.), THF, MeOH, RT
2	CeCl <sub>3</sub> ·7H <sub>2</sub> O (1 äq.), NaBH <sub>4</sub> (2 äq.), DCM, MeOH, -80 °C	2	CeCl <sub>3</sub> ·7H <sub>2</sub> O (0.5 äq.), NaBH <sub>4</sub> (1.1 äq.), DCM, MeOH, -80 °C
3 <sup>93</sup>	CeCl <sub>3</sub> (2 äq.), NaBH <sub>4</sub> (2 äq.), DCM, MeOH, -80 °C		

Ähnliche Reaktionen zu Furfurylalkoholen sind bereits literaturbekannt<sup>94</sup> und können zum Teil auch präparativ eingesetzt werden.<sup>95</sup> In Anlehnung an den Mechanismusvorschlag aus der Literatur,<sup>96</sup> wurde ein Mechanismusvorschlag für die retro-Achmatowicz-Umlagerung ausgehend vom acetylierten Achmatowicz-Umlagerungsprodukt **4-76** formuliert (**Schema 51**).



**Schema 51:** Mechanismusvorschlag zur retro-Achmatowicz-Umlagerung.<sup>96</sup>

Nachdem der vorige Weg (**Schema 50**) nicht zum gewünschten Produkt geführt hat, wurde eine andere Syntheseroute beschrieben (**Schema 52**). Hierzu wurde zunächst das Halbacetal **4-73** als gemischtes Acetal geschützt und anschließend das Enon **4-79** mit K-Selektrid und Ethanol zum Alkohol **4-80** reduziert.<sup>97</sup> Bei dieser Reaktion musste darauf geachtet werden, dass die Extraktion der Reaktionsmischung nach der oxidativen Aufarbeitung mit Dichlormethan erfolgte. Hierbei trennten sich zwar die Phasen sehr schlecht, verwendete man aber an Stelle des Dichlormethans Diethylether, bei dem sich die Phasen sehr schnell und gut trennten, konnte kein Produkt isoliert werden. Die Schützung des resultierenden Alkohols **4-80** mit TBDPSCI gelang mit einer Ausbeute von 89%. Nach dieser Reaktion war es erstmals im Laufe dieser Syntheseroute möglich für analytische Zwecke zwei Diastereomere mittels Flash-Chromatographie zu trennen und komplett zu charakterisieren.



**Schema 52:** Schützung des Halbacetals **4-73**, Reduktion und Schützung als Silylether.

Auf Grund des NOESY-Spektrums (**Abbildung 15**) konnten Aussagen zur Konformation und zur relativen Stereochemie des TBDPS-geschützten Alkohols **4-81** (**Abbildung 14**) gemacht werden. Es konnte gezeigt werden, dass die axial stehende TBDPS-Ether-Funktion *syn* zum Benzyloxypropyl-Rest steht. Beim anderen isolierten Diastereomer **4-82** handelte es sich um das C6-Epimer mit Methoxyfunktion in axialer Ausrichtung. Dort waren einige Peaks im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum übereinanderliegend, sodass die Konfiguration und Konformation im NOESY-Spektrum nicht so klar bestimmbar war wie bei Verbindung **4-81**.

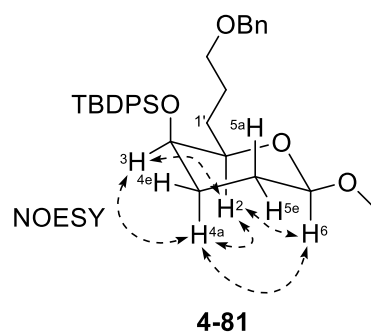


Abbildung 14: TBDPS-geschützter Alkohol **4-81** mit NOESY-Kopplungen.

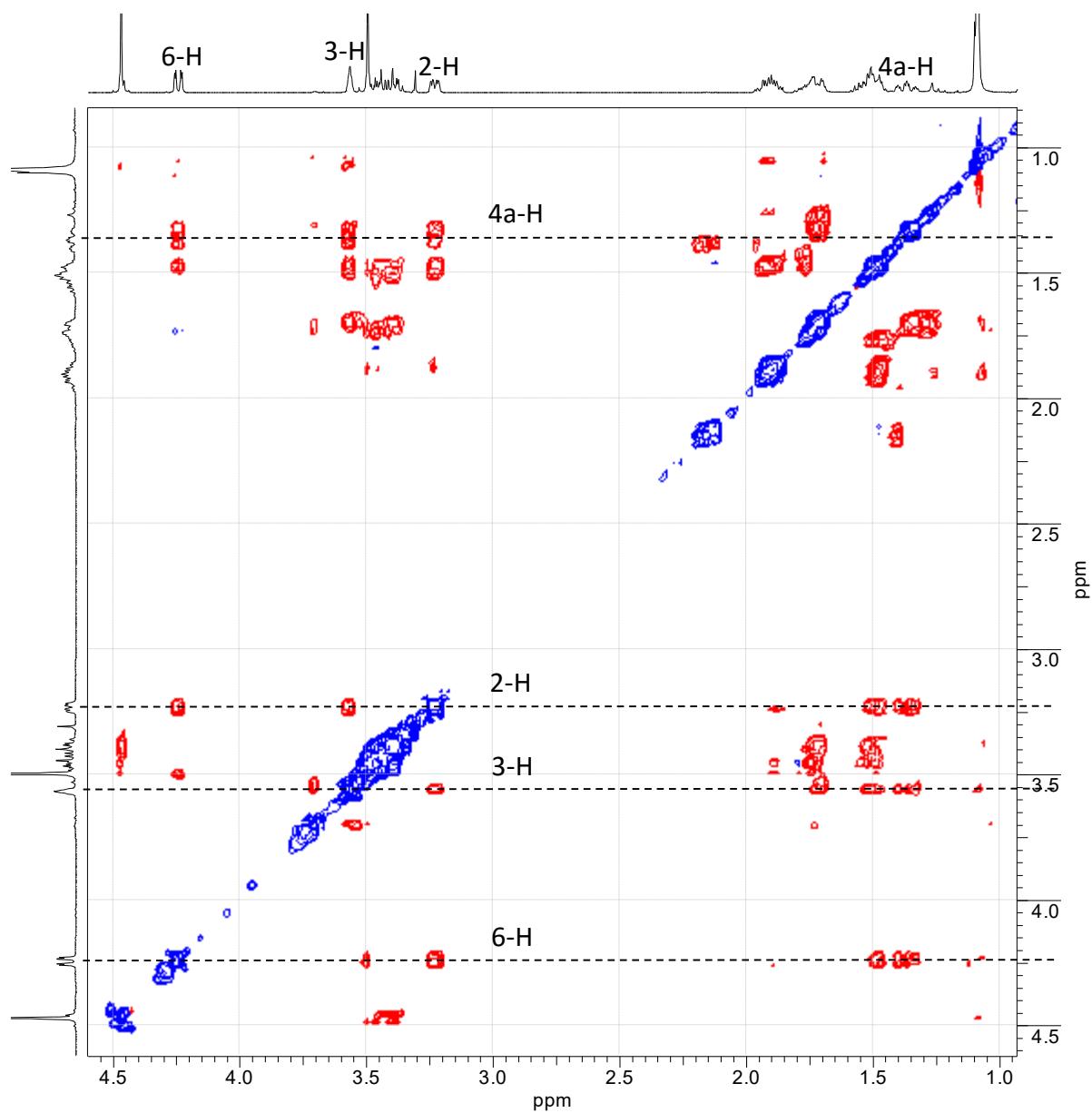
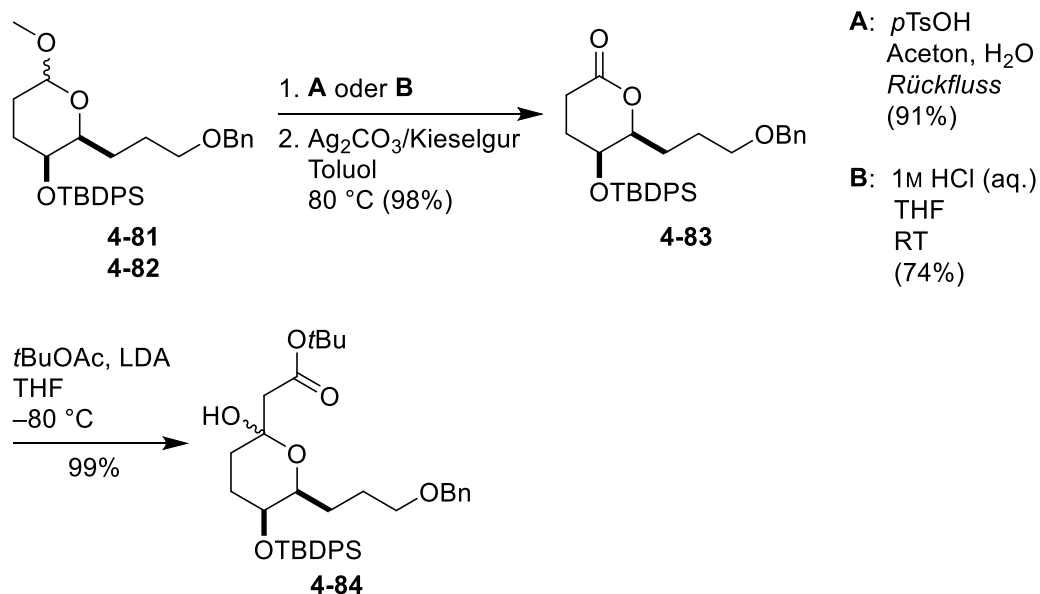


Abbildung 15: NOESY-Spektrum des TBDPS-geschützten Alkohols **4-81**.

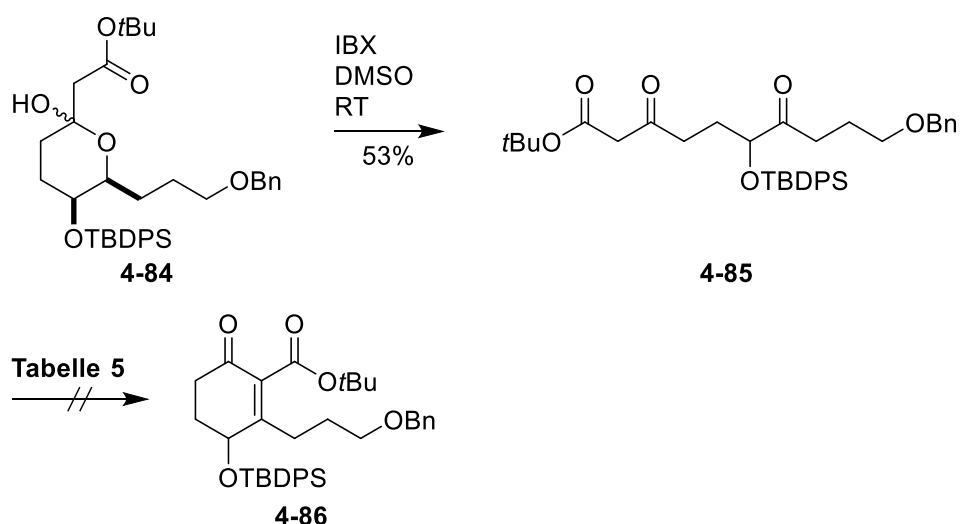
Im Anschluss erfolgte die Hydrolyse des gemischten Acetals **4-81/4-82** zum cyclischen Halbacetal, dieses wurde zum Lacton **4-83** oxidiert. Die Oxidation zum Lacton **4-83** war weder mit einer Dess-Martin-Oxidation<sup>66</sup>, noch mit PDC, noch mit  $I_2/K_2CO_3$ <sup>98</sup> möglich. Es war hier nur Zersetzung des Edukts zu beobachten.  $Ag_2CO_3$  auf Kieselgur (Fétizon-Reagenz)<sup>99,100</sup> in Toluol lieferte schließlich das Lacton **4-83** in einer Ausbeute von 98%. Eine Schwierigkeit bei der Durchführung dieser Reaktion war, dass sowohl das cyclische Halbacetal, als auch das Produkt **4-83** den gleichen  $R_f$ -Wert aufwiesen, was die Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie unmöglich machte. Lediglich die Farbe der heterogenen Reaktionsmischung war Indikator des Reaktionsfortschritts. Am Anfang der Reaktion dominierte die gelbe Farbe des Fétizon-Reagenz<sup>99</sup> und bei beendeter Reaktion war die heterogene Reaktionsmischung schwarz. Es wurde auch versucht, das Acetal nach einer Methode von Grieco mit  $BF_3 \cdot OEt_2$  und *m*CPBA direkt zum Lacton **4-83** zu oxidieren.<sup>101</sup> Dies lieferte aber schlechtere und schwerer reproduzierbare Ausbeuten, als die zweistufige Variante (**Schema 53**). Die anschließende Claisen-Kondensation zum *tert*-Butylacetat **4-84** verlief mit einer Ausbeute von 99%.<sup>84</sup> Im  $^{13}C$ -NMR war nur ein Signalsatz zu sehen, weshalb davon ausgegangen wurde, dass nur ein Isomer vorlag. Im NOESY-Spektrum waren Hinweise zu sehen, die auf eine *anti*-Stellung der axialen Acetat-Funktion zur OTBDPS-Funktion beziehungsweise der Benzyloxypropyl-Funktion hindeuteten. Auf Grund von sich gegenseitig überlagernden Peaks konnte aber letztlich kein eindeutiger Beweis erbracht werden. Es kann auch ein Gleichgewicht zwischen der Halbacetal-Form und der offenkettigen Keto-Form vorliegen, durch das sich das stabilere Epimer bildet. Für den weiteren Verlauf der Synthese war die Stellung der *tert*-Butylacetatfunktion jedoch nicht relevant, da nach dem folgenden Oxidationsschritt kein Sechsring-Halbacetal mehr vorhanden war.





**Schema 53:** Hydrolyse des Acetals **4-81/4-82**, Oxidation und Claisen-Kondensation.<sup>84</sup>

Die Oxidation zum Diketoester **4-85** (**Schema 54**) führte mit IBX in Dimethylsulfoxid zum gewünschten Produkt **4-85** mit einer Ausbeute von 53%. Nun sollte der Ring zum Cyclohex-2-enol **4-86** mittels einer intramolekularen Knoevenagel-Reaktion geschlossen werden.



**Schema 54:** Oxidation zum Diketoester **4-85** und Ringschluss zum Cyclohexenon **4-86**.

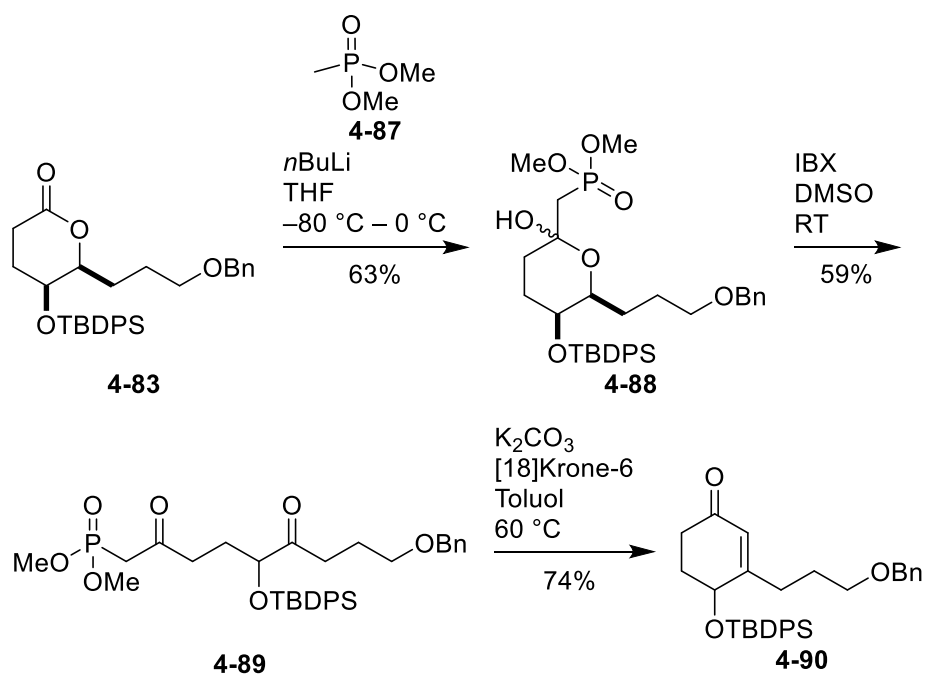
Standard-Knoevenagel-Bedingungen (Eintrag 1, **Tabelle 5**) führten nicht zum Produkt, woraufhin weitere Bedingungen, die in der Literatur für ähnliche Substrate erfolgreich waren,

getestet wurden. Die intramolekulare Koevenagel-Reaktion zum Cyclohex-2-enon **4-86** war unter den getesteten Bedingungen (**Tabelle 5**) nicht möglich.

**Tabelle 5:** Bedingungen der intramolekularen Koevenagel-Reaktion (**Schema 54**).

	Reagenz	Lösungsmittel	Temperatur	Ausbeute
1 <sup>102</sup>	Piperidin (0.04 äq.), AcOH (0.2 äq.)	Toluol	RT	-
2 <sup>103</sup>	DBU (3.6 äq.)	Toluol	RT – 60 °C	-
3 <sup>104</sup>	TiCl <sub>4</sub> (2 äq.), Pyridin (4 äq.)	THF	0 °C – RT	-
4	TiCl <sub>4</sub> (2 äq.)	DCM	–80 °C	-
5 <sup>105</sup>	EtONa (58 äq.)	Ethanol	RT	-
7 <sup>106</sup>	Bn <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> <sup>+</sup> CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> (1 äq.)	Benzol/DCM	60 °C	-
8	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.2 äq.)	Methanol	RT	-
9 <sup>107</sup>	KF (0.8 äq.)	Ethanol	RT	-
10	KOtBu (1 äq.)	THF	RT	-
11	basisches Aluminiumoxid (dreifache Eduktmasse)	DCM	RT	-

Um zu untersuchen, ob im gegebenen Fall grundsätzlich ein Ringschluss zu einem Cyclohex-2-enon möglich ist, wurde die Synthese ausgehend vom Lacton **4-83** modifiziert. Hierzu wurde zuerst Dimethoxymethylphosphonat (**4-87**) unter Verwendung von *n*-Butyllithium lithiiert und anschließend an das Lacton **4-83** addiert (**Schema 55**). Dies gelang mit einer Ausbeute von 63%, wobei eine genaue Zuordnung mittels NMR-Spektroskopie nicht möglich war. Eine hochauflösende Massenspektrometrie bestätigte die Masse des Produktes **4-88**. Die anschließende Oxidation wurde mit IBX in Dimethylsulfoxid durchgeführt und führte mit 59% Ausbeute zum gewünschten Diketophosphonat **4-89**. Eine intramolekulare Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion<sup>17</sup> mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> als Base und Kronenether<sup>108</sup> führte zum Cyclohexenon **4-90** mit 74% Ausbeute.



**Schema 55:** intramolekulare Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion.<sup>108</sup>

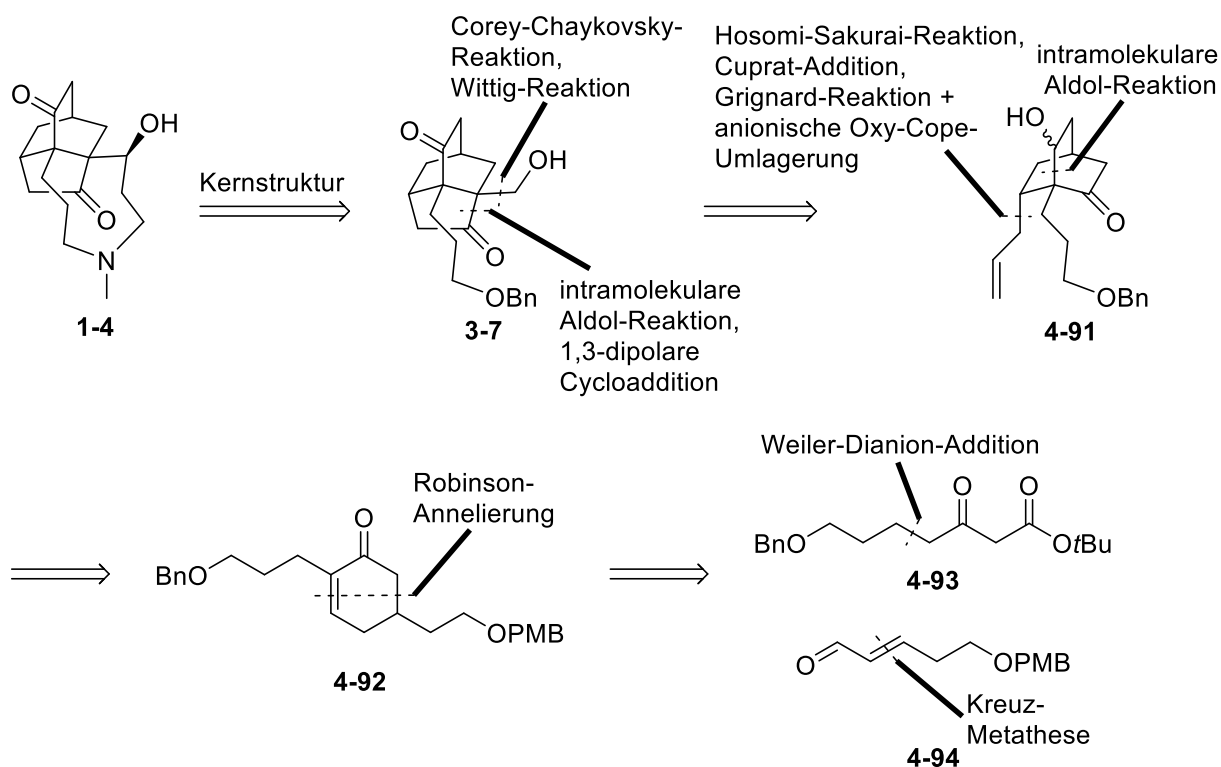
Auf Grund der geringen Substanzmenge (13 mg) an Cyclohexenon **4-90** und da es sich dabei nicht um ein für die Synthese des funktionalisierten Isotwistan-Kerns benötigtes 2,3,4-substituiertes Cyclohex-2-enon **4-61** handelte, wurde dieser Weg nicht weiter untersucht.

### 4.3 Neue Synthesestrategie

Da die vorigen Syntheseveruche nicht zur Isotwistan-Kernstruktur geführt haben, wurde nun eine ganz neue Syntheseroute entwickelt.

#### 4.3.1 Retrosynthese

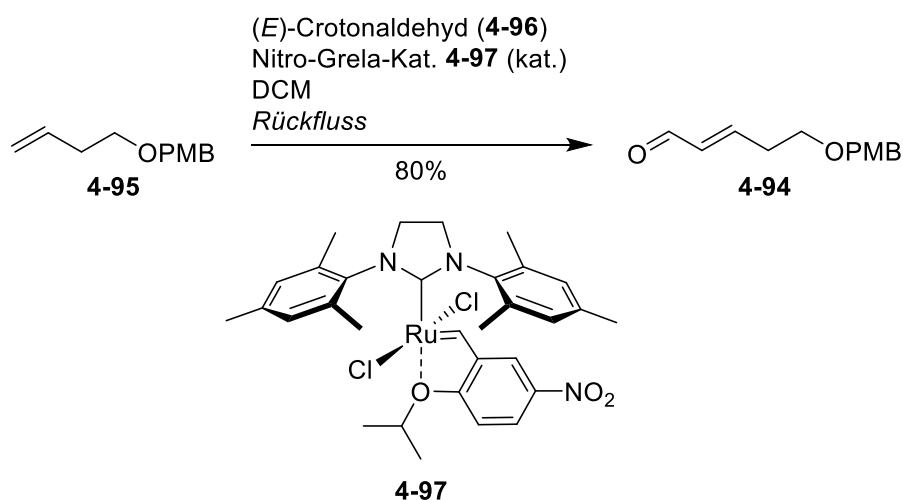
Stellvertretend für die Palhinin Lycopodium-Alkaloide ist hier Palhinin A (**1-4**) abgebildet. In der Retrosynthese zur voll funktionalisierten Isotwistan-Kernstruktur **3-7** (**Schema 56**) soll der Ringschluss zum Isotwistan-System entweder mit einer intramolekularen Aldol-Reaktion oder mit einer intramolekularen 1,3-dipolaren Cycloaddition<sup>109</sup> erfolgen. Die Hydroxymethyl-Funktion soll ausgehend vom Keton **4-91** entweder mit Hilfe einer Corey-Chaykovsky-Reaktion<sup>110</sup> und Lewis-Säure-katalysierter Epoxidöffnung mit Hydrid-Verschiebung<sup>111</sup> oder mittels einer Wittig-Reaktion<sup>17</sup> eingeführt werden. Der Ringschluss zum Bicyclo[2.2.2]octan-Kern **4-91** soll durch eine intramolekulare Aldol-Reaktion erfolgen.<sup>112</sup> Der Allylrest soll durch eine Hosomi-Sakurai-Allylierung,<sup>19</sup> eine Cuprat-Addition oder eine Grignard-Addition mit anschließender anionischer Oxy-Cope-Umlagerung<sup>113</sup> eingeführt werden. Der substituierte Cyclohexanon-Ring **4-92** soll durch eine Robinson-Annelierung und nachfolgender Krapcho-Decarboxylierung<sup>114</sup> aufgebaut werden. Die Edukte der Robinson-Annelierung sollen mittels Weiler-Dianion-Addition zum  $\beta$ -Ketoester **4-93**,<sup>115</sup> beziehungsweise durch Alken-Kreuzmetathese zum Enal **4-94** synthetisiert werden.<sup>116</sup> Um die grundsätzliche Machbarkeit der Syntheseroute zu untersuchen, wird die Synthese racemisch durchgeführt.



**Schema 56:** Retrosynthese der vollfunktionalisierten Isotwistan-Kernstruktur **3-7**.

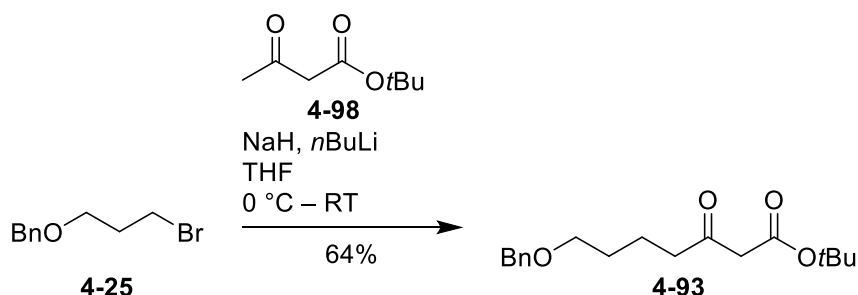
### 4.3.2 Synthese der vollfunktionalisierten Isotwistan-Kernstruktur

Zu Beginn wurde das literaturbekannte Alken **4-95**<sup>116</sup> mit (*E*)-Crotonaldehyd (**4-96**) unter Verwendung des Nitro-Grela-Katalysators **4-97**<sup>117</sup> zum Enal **4-94** im Sinne einer Alken-Kreuzmetathese umgesetzt (**Schema 57**).<sup>116</sup>



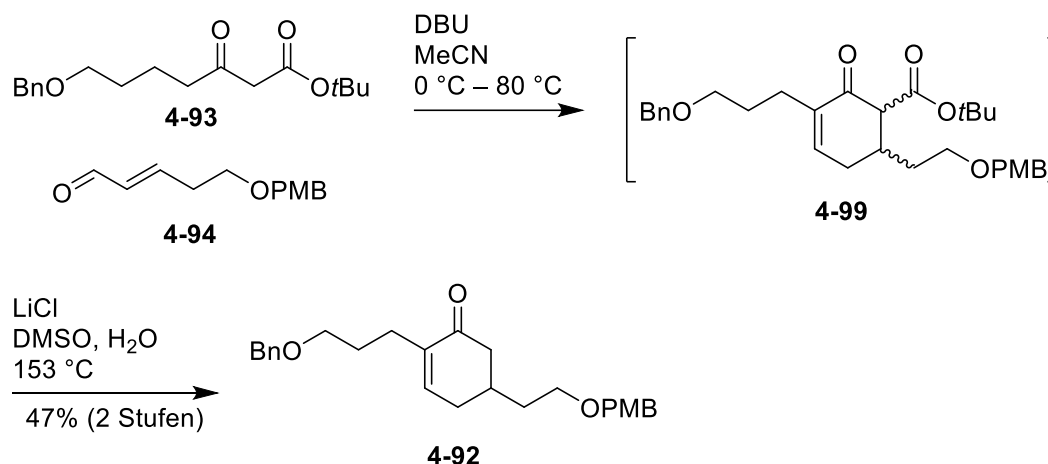
**Schema 57:** Alken-Kreuzmetathese zum Enal **4-94**.

Der  $\beta$ -Ketoester **4-93** wurde hergestellt, indem das Weiler-Dianion aus Acetessigsäure-*tert*-Butylester (**4-98**) an das Bromid **4-25** addiert wurde (**Schema 58**).<sup>115,118</sup>



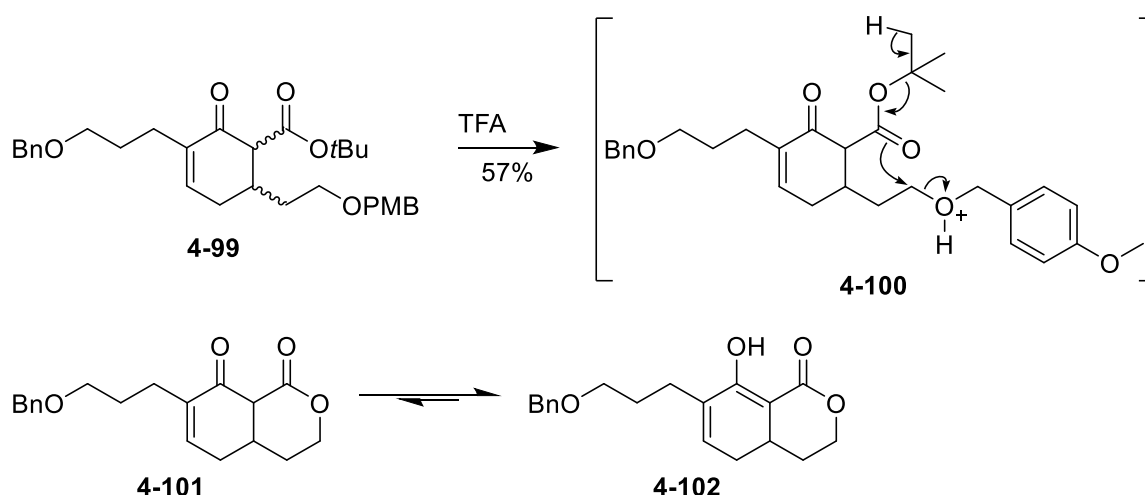
**Schema 58:** Synthese des  $\beta$ -Ketoesters **4-93**.

Eine ähnliche Strategie zum Aufbau eines 2,5-substituierten Cyclohexenons wurde bereits von Carreira bei der Synthese von (+)-Crotogoudin verwendet.<sup>119</sup> Toste veröffentlichte 2007 eine enantioselektive organokatalytische Variante dieser Reaktion mit ähnlichem Substrat.<sup>120</sup>  $\beta$ -Ketoester **4-93** und Enal **4-94** wurden mit DBU zum *tert*-Butylester **4-99** umgesetzt. Bei dieser Reaktion war bemerkenswert, dass nach der Zugabe von DBU zur Mischung aus  $\beta$ -Ketoester **4-93** und Enal **4-94** auf der dünnschichtchromatographischen Reaktionskontrolle die Edukt-Spots verschwanden und durch einen langgezogenen Spot fast vom Startfleck bis zur Laufmittelfront ersetzt wurden. Dann wurde die Reaktionsmischung auf 80 °C erhitzt und aus dem langgezogenen Spot wurde ein einzelner, definierter Spot. Das Rohprodukt **4-99** aus dieser Reaktion musste nicht aufgereinigt werden, sondern konnte roh für die anschließende Krapcho-Decarboxylierung verwendet werden. So konnte über zwei Stufen das 2,5-substituierte Cyclohexenon **4-92** mit einer Ausbeute von 47% erhalten werden (**Schema 59**).



**Schema 59:** Robinson-Annelierung zum Cyclohexenon **4-92**.

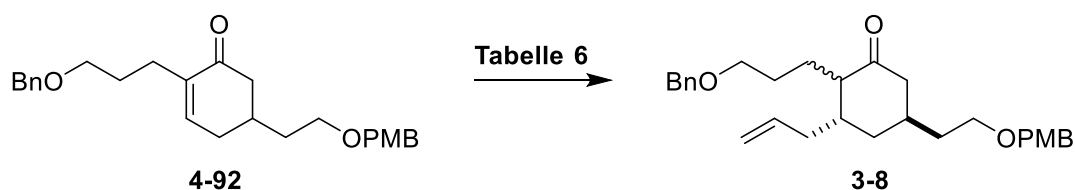
Bei einem Ansatz wurde das Produkt der Robinson-Annelierung **4-99** aufgereinigt um eine andere Methode der Esterspaltung und Decarboxylierung zu testen (**Schema 60**).<sup>121</sup> Bei der Analyse des Reaktionsproduktes stellte sich heraus, dass nicht das gewünschte Cyclohexenon **4-92**, sondern zunächst das Lacton **4-101** gebildet wurde, das im NMR-Spektrum ausschließlich in der Enol-Form **4-102** vorlag. Als Mechanismus **4-100** war denkbar, dass der PMB-Ether durch die Säure aktiviert wurde und daraufhin der Carbonylsauerstoff des Esters, unter Abspaltung von Isobuten oder eines Isobutyl-Kations, im Sinne einer S<sub>N</sub>2-Reaktion den Ring zum sechsgliedrigen Lacton schloss.



**Schema 60:** Mechanismusvorschlag zur Bildung von Nebenprodukt **4-101/4-102**.

Mehrere Versuche der 1,4-Allylierung schlugen fehl (**Schema 61, Tabelle 6**). Hosomi-Sakurai-Bedingungen<sup>19</sup> führten entweder zur Zersetzung des Edukts, oder es erfolgte keine Reaktion

(Einträge 1-4, **Tabelle 6**). Die Addition eines Cuprats erfolgte entweder als 1,2-Addition oder gar nicht (Einträge 5-7, **Tabelle 6**). Die zweistufige Reaktion mit Grignard-Addition zum 1,2-Additionsprodukt und nachfolgender anionischer Oxy-Cope-Umlagerung führte hingegen zum gewünschten 1,4-Additionsprodukt **3-8** (Eintrag 9, **Tabelle 6**).<sup>122,123</sup> Hierbei fand die Oxy-Cope-Umlagerung nur in Anwesenheit von [18]Krone-6 statt, ohne Kronenether war kein Reaktionsfortschritt zu beobachten. Die Beschleunigung der Reaktion durch Kronenether wurde bereits in der Literatur beschrieben.<sup>113</sup>



**Schema 61:** 1,4-Allylierung von Cyclohexenon **4-92**.

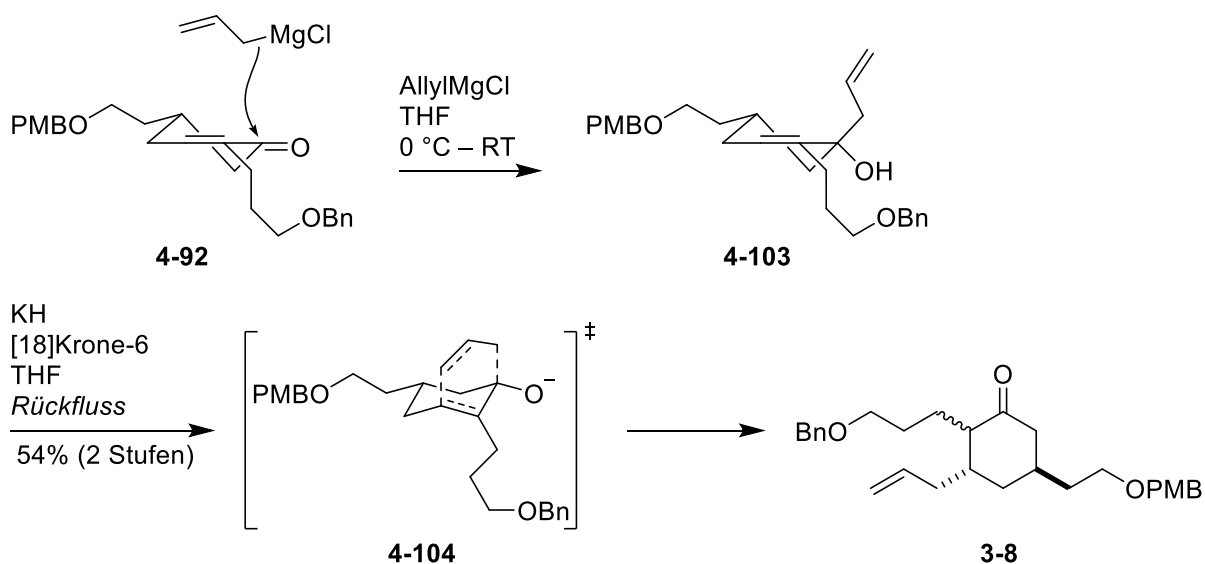
**Tabelle 6:** Bedingungen der 1,4-Allylierung.

	Reagenz	Lösungsmittel	Temperatur	Ausbeute
1 <sup>11</sup>	AllylTMS (1.5 äq.), TiCl <sub>4</sub> (1.1 äq.)	DCM	-80 °C – RT	Zersetzung
2	AllylTMS (1.2 äq.), BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> (1.1 äq.)	DCM	-80 °C – RT	Zersetzung
3	AllylTMS (11.2 äq.), BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> (1.1 äq.)	Et <sub>2</sub> O	-80 °C – RT	-
4 <sup>124</sup>	AllylTMS (1.2), In (0.1), TMSCl (5 äq.)	DCM	RT	Zersetzung
5	AllylMgCl (4 äq.), CuI (2 äq.)	THF	-80 °C – RT	1,2-Addition
6	AllylMgCl (4 äq.), CuI (2 äq.), TMSCl (10 äq.) (mit/ohne DMPU)	THF	-80 °C – RT	1,2-Addition
7 <sup>80</sup>	AllylMgCl (1.8 äq.), CuBr·SMe <sub>2</sub> (2.1 äq.), LiCl (2.1 äq.), TMSCl (2 äq.)	THF	-80 °C – RT	-



	Reagenz	Lösungsmittel	Temperatur	Ausbeute
8 <sup>122</sup>	1. AllylMgCl (1.3 äq.) 2. KOtBu (4 äq.), [18]Krone-6 (4 äq.)	THF	1. 0 °C 2. Rückfluss	Spuren
9 <sup>123</sup>	1. AllylMgCl (1.5 äq.) 2. KH (1.5 äq.), [18]Krone-6 (1.1 äq.)	THF	1. 0 °C 2. Rückfluss	54%
10	1. AllylMgCl (1.5 äq.) 2. KH (1.5 äq.)	THF	1. 0 °C 2. Rückfluss	-

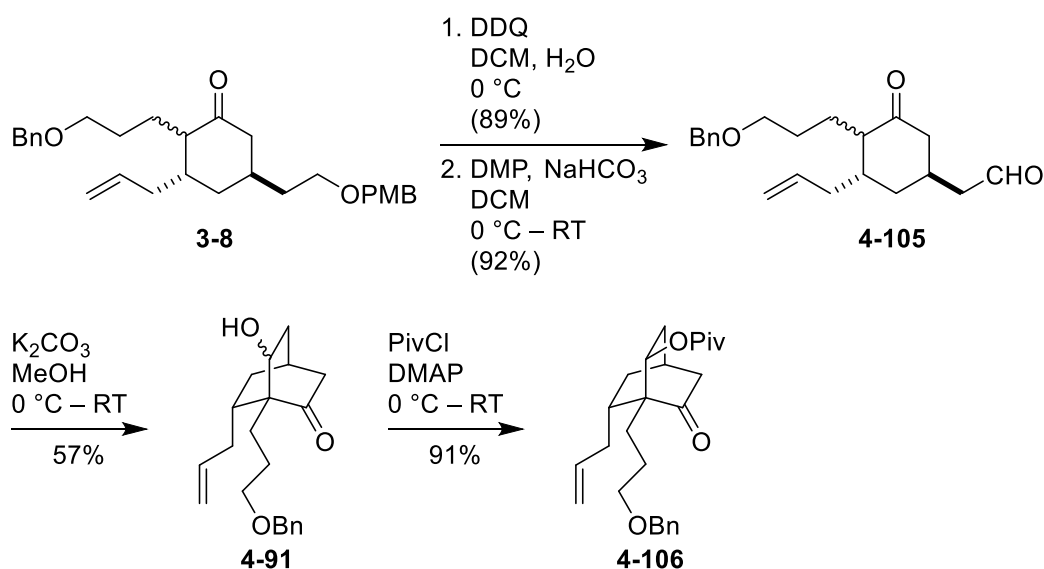
Hierbei war von Vorteil, dass der 1,2-Angriff der Carbonylfunktion durch die Grignard-Verbindung stark bevorzugt axial erfolgt, *anti* zum Substituenten in 5-Position des Cyclohexenons **4-92**.<sup>125</sup> In Folge dessen führt die anschließende anionische Oxy-Cope-Umlagerung ebenfalls zu einer *anti*-Orientierung zum Substituenten in 5-Position im Cyclohexanon **3-8** (Schema 62).



**Schema 62:** Grignard-Addition und anionische Oxy-Cope-Umlagerung.<sup>113</sup>

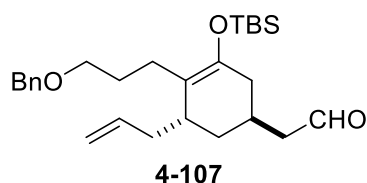
Die PMB-Schutzgruppe konnte oxidativ mit DDQ in 89% Ausbeute abgespalten werden. Anschließend wurde der freie Alkohol in 92% Ausbeute mit einer Dess-Martin-Oxidation<sup>66</sup> zum Aldehyd **4-105** oxidiert (Schema 63). Der Aldehyd **4-105** wurde mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in Methanol mit 57%

Ausbeute in einer intramolekularen Aldol-Reaktion zum bicyclischen Aldol **4-91** umgesetzt. Es wurde nur ein Isomer isoliert, bei dem die Orientierung der Hydroxyfunktion auf Grund von vielen überlagerten Peaks im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum und im NOESY-Spektrum nicht bestimmt werden konnte. Die Schützung des Aldols **4-91** wurde mit mehreren Schutzgruppen getestet. Die Schützung mittels TBSOTf gelang einmal im kleinen Ansatz und lieferte zwei Diastereomere, war aber nicht reproduzierbar. Die Schützung mittels MOMCl lieferte in schlechter Ausbeute zwei Diastereomere. Die Schützung als Pivalinsäureester mittels Pivalinsäurechlorid und DMAP lieferte mit 91% Ausbeute nur ein Diastereomer, bei dem durch das NOESY-Spektrum festgestellt werden konnte, dass Piv-Gruppe und Carbonyl-Funktion *syn* zueinander stehen.



**Schema 63:** intramolekulare Aldol-Reaktion und Schützung des Aldols **4-91**.

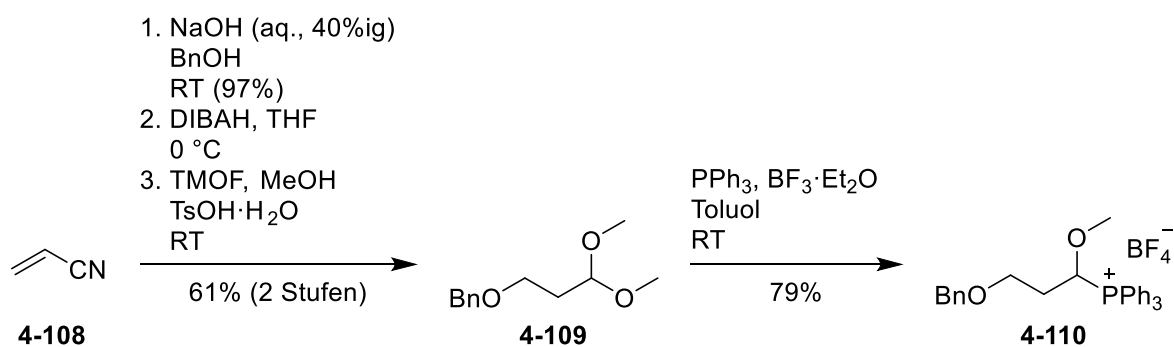
Einmal konnte beim Versuch der Schützung von Aldol **4-91** mittels TBSOTf (1.2 äq.) und 2,6-Lutidin (4 äq.) bei –80 °C bis RT in Dichlormethan der TBS-Enolether **4-107** als Produkt isoliert werden (**Abbildung 16**). Diese Reaktion konnte aber nicht reproduziert werden.



**Abbildung 16:** Produkt einer TBS-Schützung von Aldol **4-91**.

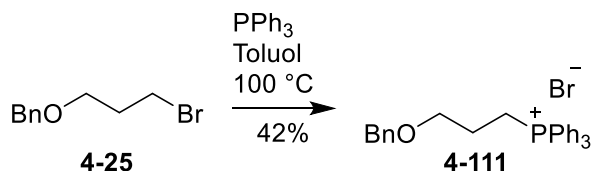
Der nächste Schritt war nun die Funktionalisierung am Keton des geschützten Aldols **4-106**. Nachdem eine Corey-Chaykovsky-Reaktion<sup>110</sup> kein Epoxid lieferte, wurden Untersuchungen unternommen, das Keton **4-106** in einer Wittig-Reaktion<sup>17</sup> umzusetzen. Hierbei wurden mehrere Wittig-Reagenzien zunächst synthetisiert und anschließend getestet.

Das  $\alpha$ -Methoxy-Wittig-Salz **4-110** wurde aus dem literaturbekannten Dimethylacetal **4-109** synthetisiert, welches ausgehend von Acrylnitril (**4-108**) über eine Oxo-Michael-Reaktion,<sup>126</sup> gefolgt von einer Reduktion zum Aldehyd,<sup>127</sup> mit anschließender Acetalisierung hergestellt wurde.<sup>128</sup> Mit  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  und  $\text{PPh}_3$  wurde daraus, angelehnt an die Literatur,  $\alpha$ -Methoxy-Wittig-Salz **4-110** synthetisiert (Schema 64).<sup>129</sup>



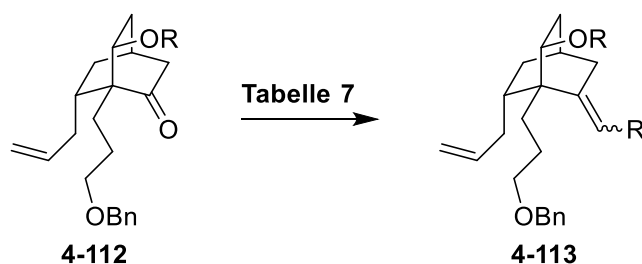
Schema 64: Synthese des Wittig-Reagenz **4-110**.

Das Wittig-Salz **4-111** wurde entsprechend der Literaturvorschrift<sup>130</sup> aus 3-Brompropan-1-Benzylether (**4-25**) synthetisiert (Schema 65).



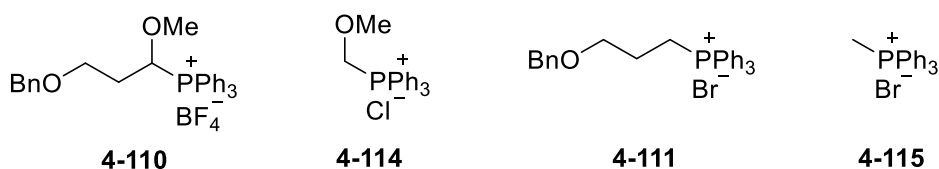
Schema 65: Synthese des Wittig-Reagenz **4-111**.

Durch eine Wittig-Reaktion sollte an Stelle der Ketofunktion in Keton **4-112** ein Alken etabliert werden (Schema 66), die im Falle von **4-110** beziehungsweise **4-114** den Enolether liefern sollten, die anschließend zum Keton beziehungsweise zum Aldehyd hydrolysiert werden könnten.



**Schema 66:** Wittig-Reaktion.

Es wurden vier Wittig-Reagenzien (**Abbildung 17**) mit unterschiedlichen Basen und Lösungsmitteln getestet (**Tabelle 7**). Der erste Versuch wurde mit dem  $\alpha$ -Methoxy-Wittig-Salz **4-110** durchgeführt. Hierbei führte, wie in Vorversuchen untersucht, nur *n*-Butyllithium als Base mit Toluol als Lösungsmittel zu einer Farbveränderung, was auf eine Bildung des Ylids hindeutete. Diese Reaktion wurde mit dem TBS-geschützten Aldol durchgeführt (Eintrag 1, **Tabelle 7**), welches bei der einzigen erfolgreichen Testreaktion zur TBS-Schätzung erhalten wurde. Es konnte hierbei keine Ausbeute erhalten werden. Die folgenden Reaktionen wurden mit dem Piv-geschützten Aldol **4-106** durchgeführt. Zunächst wurde das Methoxymethyl-Wittig-Salz **4-114** mit unterschiedlichen Basen und Lösungsmitteln getestet (Einträge 2-4, **Tabelle 7**), wobei keine Ausbeute erhalten wurde. Weil schon die Wittig-Reaktion mit dem sterisch weniger anspruchsvollen Methoxymethyl-Wittig-Salz **4-114** keine Ausbeute lieferte, wurde von weiteren Testreaktionen mit dem  $\alpha$ -Methoxy-Wittig-Salz **4-110** abgesehen. Die Reaktion des Wittig-Salzes **4-111** führte ebenfalls mit unterschiedlichen Basen zu keiner Ausbeute (Einträge 5 und 6, **Tabelle 7**). Schließlich wurde die Reaktion mit Methyltriphenylphosphoniumbromid (**4-115**) durchgeführt (Eintrag 7, **Tabelle 7**). Hierbei führte die Reaktion in Toluol, nach Bildung des Ylids bei 0 °C, mit Piv-geschütztem Aldol **4-106** bei 100 °C in 68% Ausbeute zum Exomethylen **4-116**. Wichtig war hierbei, dass frisch gekauftes KO<sup>t</sup>Bu verwendet wurde. Die Reaktion mit frisch sublimiertem KO<sup>t</sup>Bu wurde nicht getestet.

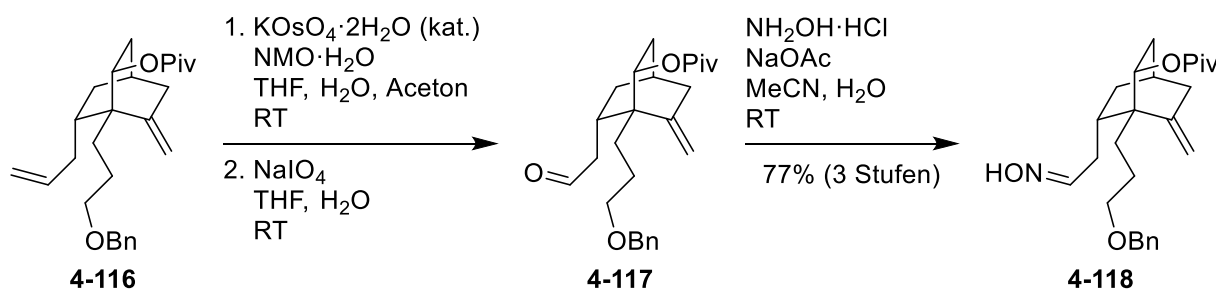


**Abbildung 17:** Wittig-Reagenzien.

**Tabelle 7:** Bedingungen der Wittig-Reaktion.

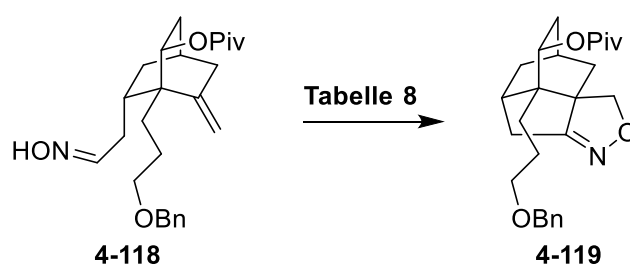
	Reagenz	R	Base	Lösungsmittel	Temperatur	Ausbeute
1	<b>4-110</b> (2.4 äq.)	TBS	<i>n</i> BuLi (2.2 äq.)	Toluol	-80 °C – RT	–
2	<b>4-114</b> (10 äq.)	Piv	KOtBu (10 äq.)	THF	0 °C – 50 °C	–
3	<b>4-114</b> (10 äq.)	Piv	<i>n</i> BuLi (10 äq.)	THF	0 °C – 55 °C	–
4	<b>4-114</b> (10 äq.)	Piv	KOtBu (10 äq.)	Toluol	0 °C – 100 °C	–
5	<b>4-111</b> (2.2 äq.)	Piv	<i>n</i> BuLi (2 äq.)	Toluol	0 °C – 100 °C	–
6	<b>4-111</b> (3 äq.)	Piv	KOtBu (3 äq.)	Toluol	0 °C – 100 °C	–
7	<b>4-115</b> (10 äq.)	Piv	KOtBu (10 äq.)	Toluol	0 °C – 100 °C	68%

Nun war vorgesehen, den Fünfring über eine intramolekulare Nitriloxid-Alken-Cycloaddition zu etablieren. Hierzu konnte als Vorläufer das Oxim **4-118** in drei Stufen ausgehend vom Exomethylen **4-116** synthetisiert werden (**Schema 67**). Hierbei war es möglich chemoselektiv die sterisch weniger gehinderte, einfach substituierte Doppelbindung in einer Upjohn-Dihydroxylierung<sup>131</sup> mit anschließender Periodat-Spaltung zum Aldehyd **4-117** umzusetzen. Ozonolyse führte hier zu Zersetzung. Ohne weitere Aufreinigung konnte Aldehyd **4-117** direkt zum Oxim **4-118** umgesetzt wurde. Es konnten beide Oxim-Isomere mittels Flash-Säulenchromatographie getrennt werden, das Gleichgewicht zwischen beiden Isomeren hatte sich aber innerhalb weniger Stunden über die Nitroso-Oxim-Tautomerie wieder eingestellt.

**Schema 67:** Synthese des Oxims **4-118**.

In der Literatur wird die 1,3-dipolare Cycloaddition verwendet um nach reduktiver Spaltung und Hydrolyse  $\beta$ -Hydroxyalkohole oder beispielsweise mittels  $\text{LiAlH}_4$   $\beta$ -Amino-Alkohole aufzubauen.<sup>109</sup> Ein Beispiel für die Synthese eines quartären Zentrums mittels einer intramolekularen 1,3-dipolaren Cycloaddition eines Nitriloxids mit einem Alken ist Dings Studie zum Aufbau der tricyclischen Kernstruktur der Steenkrotin-Diterpene zu entnehmen.<sup>132</sup> Hierbei wurde das Nitriloxid jedoch ausgehend von der Nitroverbindung *in situ* durch Dehydratisierung erzeugt.

Die intramolekulare 1,3-dipolare Cycloaddition zum Isotwistan mit anneliertem Isoxazolin **4-119** (Schema 68) verlief mit wässriger NaOCl-Lösung in Dichlormethan mit 1.1 Äquivalenten Triethylamin mit einer Ausbeute von 57% (Eintrag 3, Tabelle 8). Andere Methoden zur Nitriloxid-Bildung aus Oximen, wie die Verwendung von Bis(acetoxy)iodbenzol (BAIB) in Hexafluorisopropanol (HFIP) (Eintrag 1, Tabelle 8) oder wässriges NaOCl ohne Triethylamin (Eintrag 2, Tabelle 8) führten zu Zersetzung (Tabelle 8). Die Reaktionskontrolle hierbei gestaltete sich schwierig, da das Produkt den gleichen  $R_f$ -Wert aufweist wie eines der beiden Oxim-Isomere, der Reaktionsfortschritt konnte jedoch am Verblässen des anderen Oxim-Isomers auf der Dünnschichtchromatographie beobachtet werden. Das führte dazu, dass das Produkt mit wenig Oxim verunreinigt war, welches aber nach der nächsten Stufe und nachfolgender Aufreinigung nicht mehr vorhanden war.

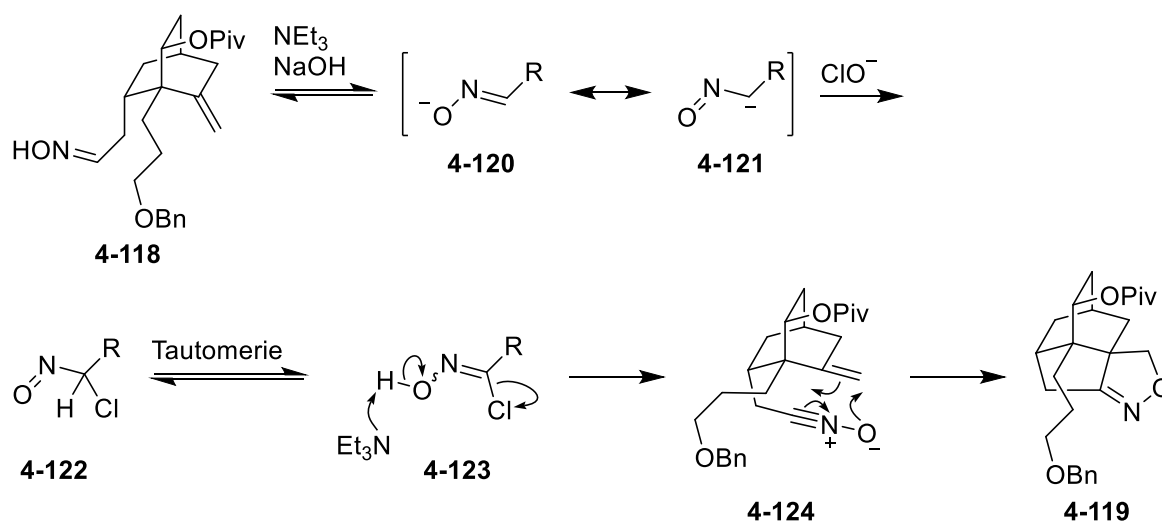


**Schema 68:** 1,3-dipolare Cycloaddition.<sup>109</sup>

**Tabelle 8:** Bedingungen der 1,3-dipolaren Cycloaddition.<sup>109</sup>

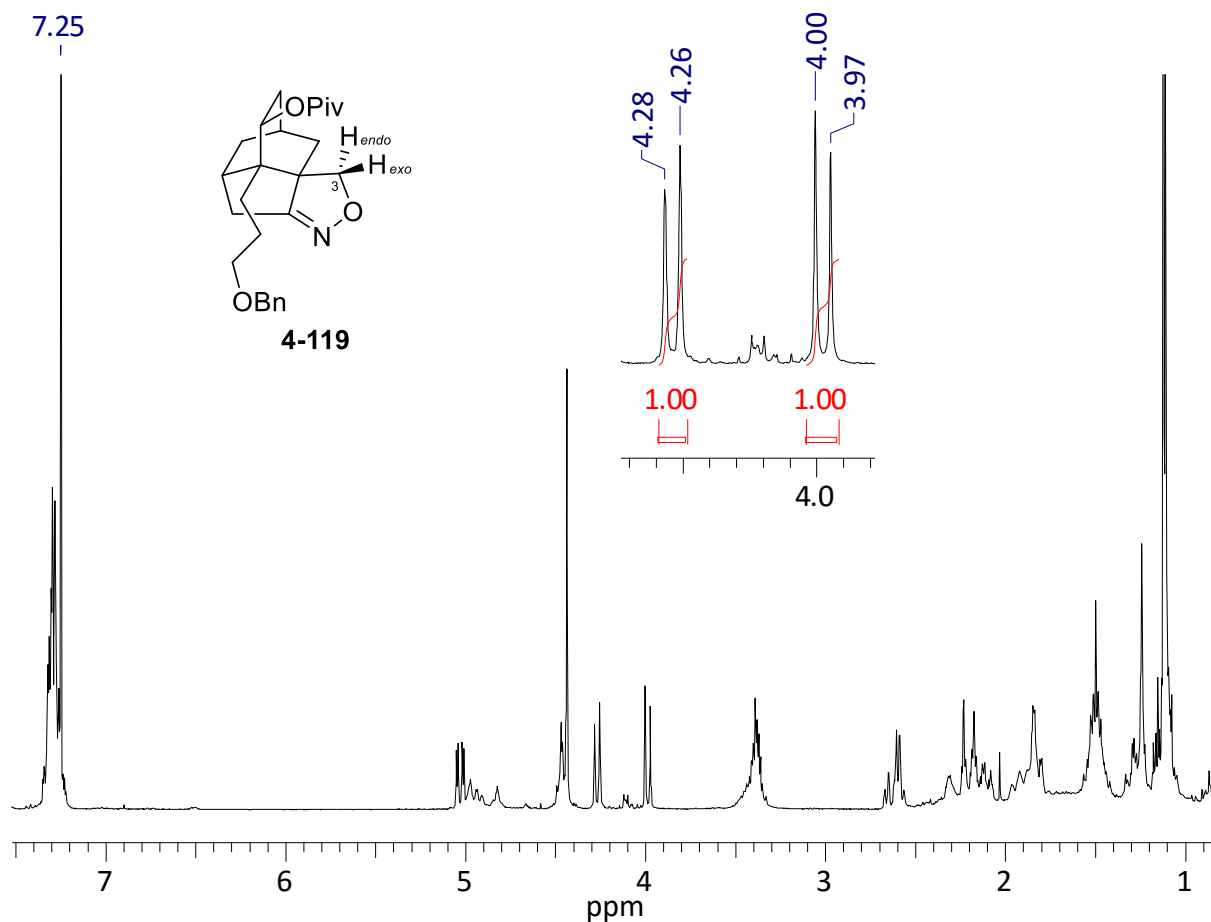
	Reagenz	Lösungsmittel	Temperatur	Ausbeute
1 <sup>133</sup>	BAIB (1.3 äq.)	HFIP	RT	Zersetzung
2 <sup>134</sup>	NaOCl (aq.) (1.5-22 äq.)	DCM/H <sub>2</sub> O	0 °C – RT	Zersetzung
3 <sup>135</sup>	NaOCl (aq.) (12 äq.), NEt <sub>3</sub> (1.1 äq.)	DCM/H <sub>2</sub> O	0 °C – RT	57%

Die Bildung des Nitriloxids **4-124** verläuft ausgehend vom Oxim **4-118** (Schema 69). Unter basischen Bedingungen wird zunächst das Oxim/Nitroso-Anion **4-120/4-121** gebildet. Dieses reagiert mit dem anwesenden Hypochlorid zur  $\alpha$ -Chlornitroso-Spezies **4-122**, welche wiederum zum Hydroxamsäurechlorid **4-123** tautomerisiert. Durch die anwesende Base wird HCl im Sinne einer 1,3-Eliminierung zum Nitriloxid **4-124** eliminiert. Dieses reagiert dann intramolekular mit der Exomethylengruppe zum Isoxazolin **4-119** und schließt dadurch auch den Fünfring der Isotwistan-Kernstruktur.

**Schema 69:** Mechanismusvorschlag zur Nitriloxid-Bildung und 1,3-dipolaren Cycloaddition.<sup>109</sup>

Die Bildung des Isoxazolins **4-119** konnte anhand des <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums (**Abbildung 18**) deutlich gesehen werden. Darin waren die zwei Protonen an 3-Position deutlich zu erkennen. Zwei Dubletts bei 3.99 ppm und bei 4.27 ppm mit Dacheffekt und je einer Kopplungskonstanten von  $^2J_{\text{HH}} = 8.5$  Hz waren zu erkennen (Ausschnitt, **Abbildung 18**). Die

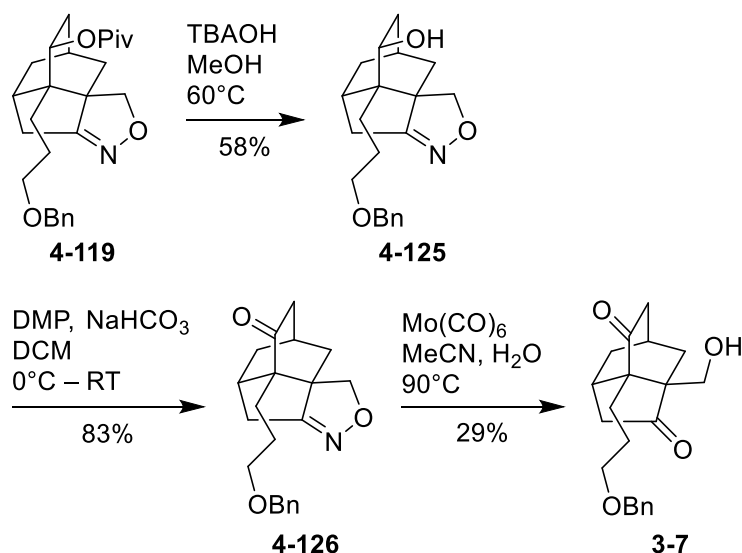
zwei Dubletts der Exomethylenfunktion in Verbindung **4-118** waren bis auf geringe Verunreinigungen nicht mehr zu sehen. Anhand des NOESY-Spektrums konnte das Dublett bei 3.99 ppm als *endo*-ständig und das Dublett bei 4.27 ppm als *exo*-ständig zugeordnet werden.



**Abbildung 18:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von Isoxazolin **4-119**.

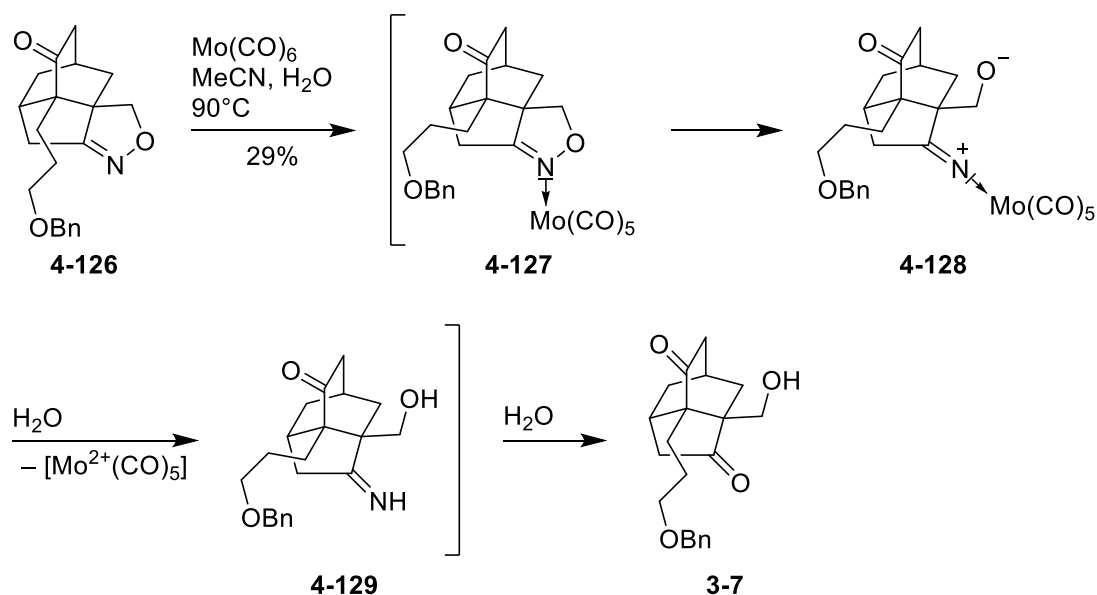
Der Pivalinsäureester **4-119** konnte mit Tetrabutylammoniumhydroxid (TBAOH) zum Alkohol **4-125** umgesetzt werden, welcher anschließend unter Dess-Martin-Bedingungen<sup>66</sup> mit einer Ausbeute von 83% zum Keton **4-126** oxidiert wurde (**Schema 70**). Die reduktive Ringöffnung des Isoxazolins **4-126** zum Diketoalkohol **3-7** konnte mit niedriger Ausbeute von 29% mittels Mo(CO)<sub>6</sub> in einer Mischung aus Acetonitril und Wasser durchgeführt werden.<sup>132</sup>





**Schema 70:** Reaktionen bis zur reduktiven Isoxazolin-Öffnung.

Das Isoxazolin **4-126** bildet als ersten Schritt der Reaktion den N-Donor-Komplex **4-127** (**Schema 71**).<sup>136</sup> Daraufhin wird die N-O-Bindung gespalten und der Nitren-Komplex **4-128**<sup>136</sup> gebildet. Durch das Wasser in der Reaktionsmischung bildet sich aus diesem Komplex durch Protonierung und Reduktion der  $\beta$ -Iminoalkohol **4-129**, welcher durch das wässrige Reaktionsmedium zum  $\beta$ -Ketoalkohol **3-7** hydrolysiert wird.<sup>136</sup> Hierbei war das Produkt auf der Dünnschichtchromatographie ausschließlich unter UV-Licht (254 nm) sichtbar. Die Substanzmenge am Ende betrug 1.5 mg an Diketoalkohol **3-7**, deshalb waren Verunreinigungen im NMR-Spektrum nicht vermeidbar.

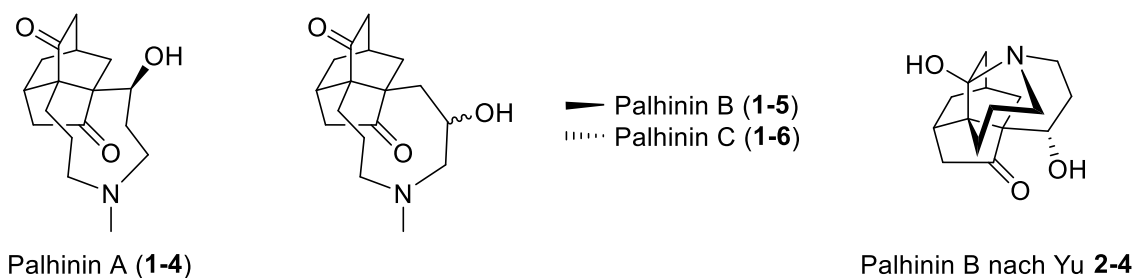


**Schema 71:** Mechanismus der reduktiven Isoxazolinspaltung.<sup>136</sup>

Mit der Synthese der Isotwistan-Kernstruktur **3-7** wurde ein neuer Zugang zur vollfunktionalisierten Kernstruktur der Palhinin Lycopodium-Alkaloide etabliert.

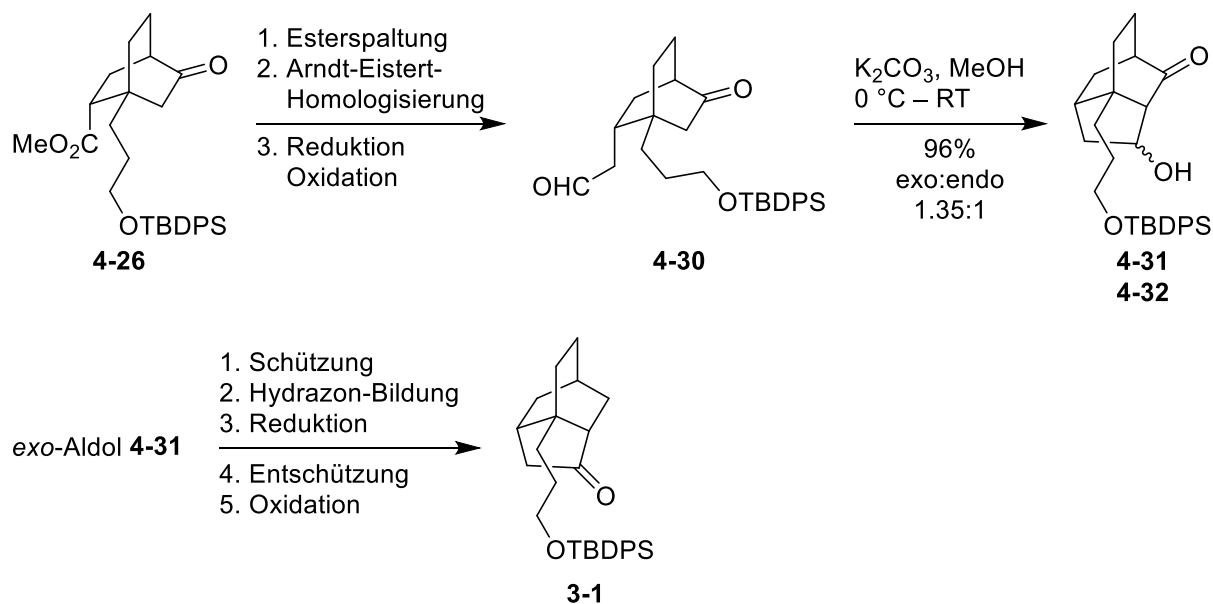
## 5 Zusammenfassung

Inhalt dieser Arbeit sind Synthesestudien zur Totalsynthese der Palhinin Lycopodium-Alkaloide. Palhinin A (**1-4**), Palhinin B (**1-5**), Palhinin C (**1-6**) und Palhinin B nach Yu **2-4** stellen mit ihren vicinalen quartären Stereozentren interessante Zielmoleküle für die organische Synthese dar (**Abbildung 19**). Bisher wurde noch keine biologische Aktivität nachgewiesen. Die Strukturen könnten als Gerüst für die medizinische Chemie genutzt werden.



**Abbildung 19:** Palhinin A (**1-4**), B (**1-5**), C (**1-6**) und Palhinin nach Yu **2-4**.

Zunächst wurden die Untersuchungen zur Synthese des teilweise substituierten Isotwistan-Kerns **3-1** fortgesetzt (**Schema 72**). Dazu wurde der bereits in meiner Diplomarbeit mittels einer Domino-Michael-Reaktion synthetisierte bicyclische Ester **4-26** verwendet. Ausgehend von diesem wurde die Synthese der teilweise substituierten Isotwistanstruktur **3-1** fortgesetzt. Der Ester **4-26** wurde gespalten und nach Arndt-Eistert homologisiert. Nach Reduktion und Oxidation zum Aldehyd **4-30** wurde durch eine intramolekulare Aldol-Reaktion der fünfgliedrige Ring zum Isotwistan **4-31/4-32** geschlossen. Nach Schützung, Reduktion und Oxidation wurde die teilweise substituierte Isotwistan-Kernstruktur **3-1** erhalten.

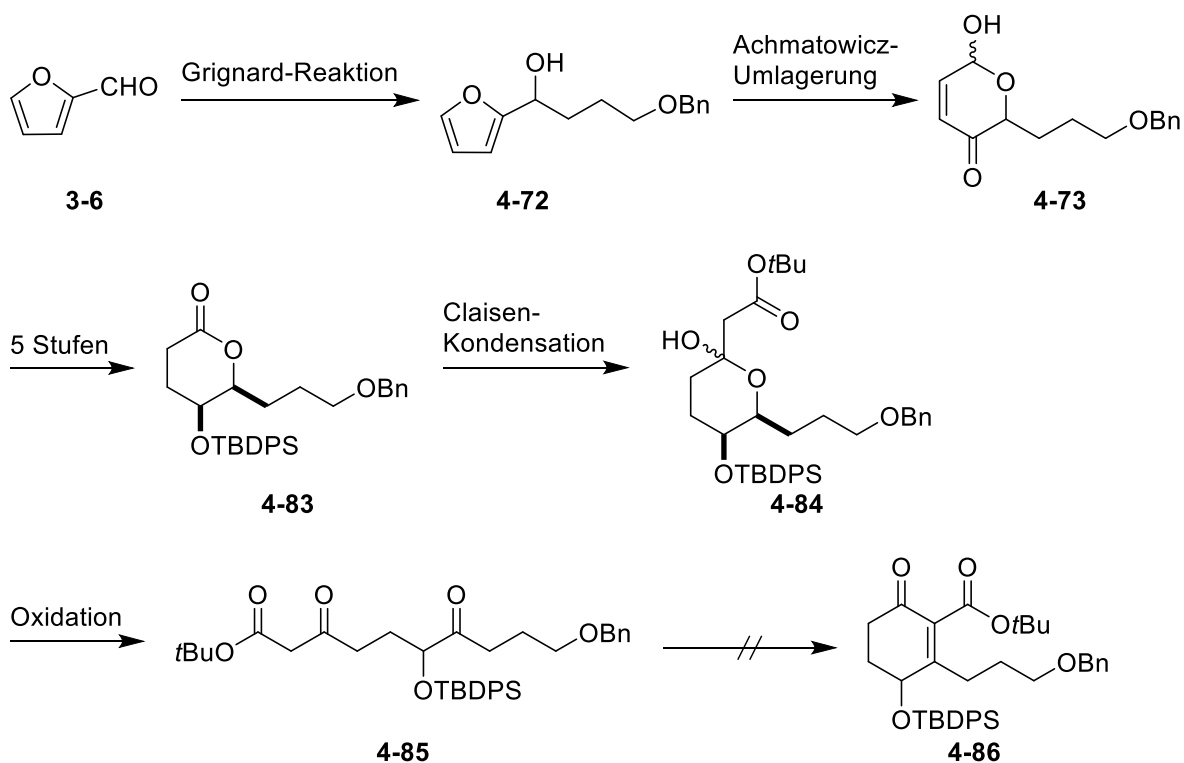


**Schema 72:** Synthese der teilweise substituierten Isotwistan-Kernstruktur **3-1**.

Im Anschluss daran wurde untersucht, wie weit sich die Ergebnisse der Synthese der teilweise substituierten Isotwistan-Kernstruktur **3-1** auf die Synthese einer vollständig substituierten Kernstruktur übertragen lassen. Dazu sollte das für die Domino-Michael-Reaktion verwendete Cyclohexenon bereits so substituiert sein, dass nach der Domino-Michael-Reaktion die Substituenten schon weitgehend vorhanden sind.

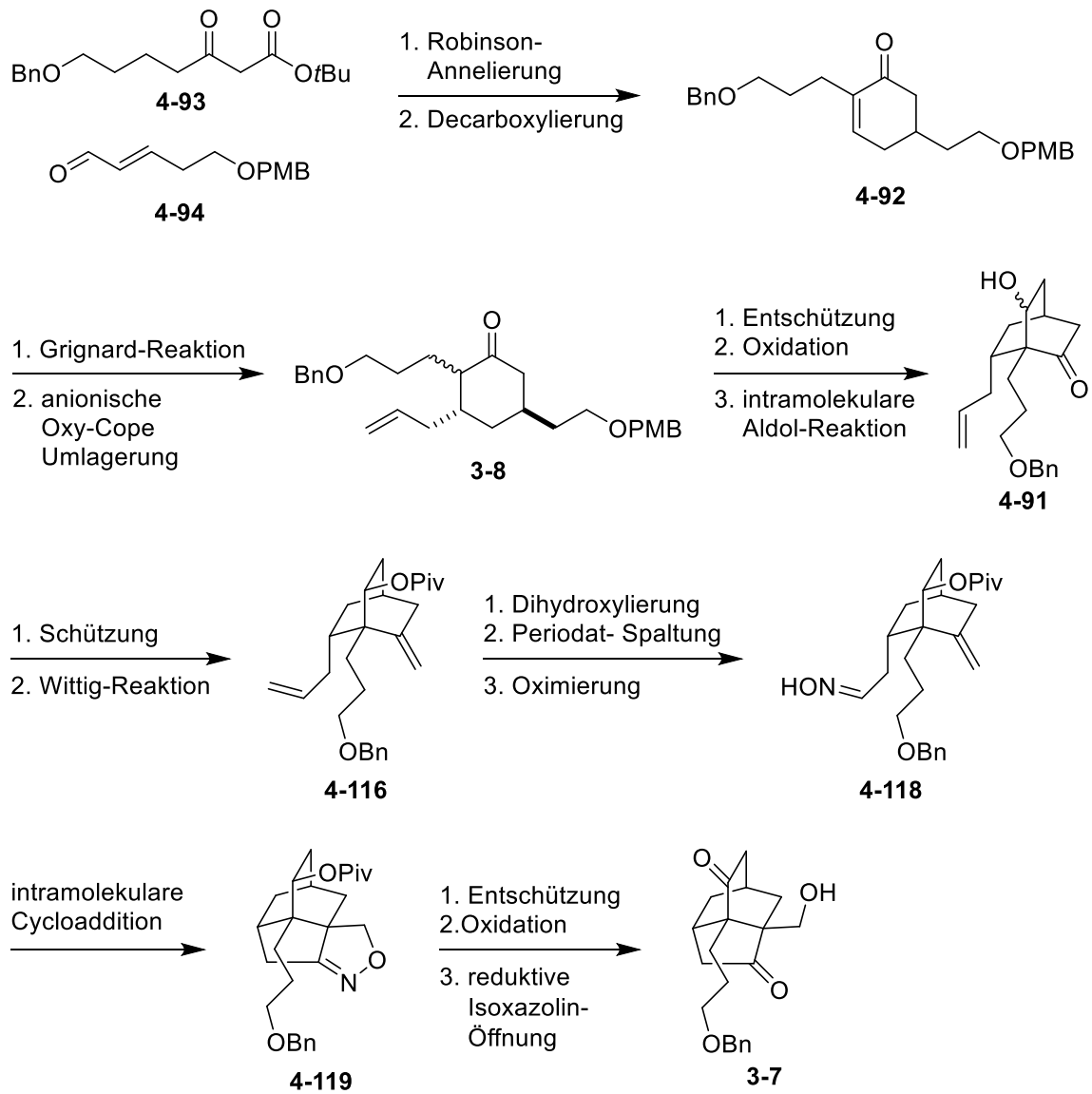
Hierzu musste zunächst ein 2,3,4-substituiertes Cyclohexenon synthetisiert werden. Der Syntheseversuch mittels einer Cuprat-Addition an ein 4-OTBDPS-substituiertes Cyclohexenon und Abfangen des intermediären Enolats mit anschließender Oxidation zum 2,3,4-substituierten Cyclohexenon war jedoch nicht erfolgreich.

Daraufhin wurde ausgehend von Furfural (**3-6**) über mehrere Stufen Verbindung **4-85** synthetisiert, die in einer intramolekularen Knoevenagel-Reaktion zum 2,3,4-substituierten Cyclohexenon **4-86** umgesetzt werden sollte (**Schema 73**). Dies war aber mit den getesteten Bedingungen nicht möglich.



**Schema 73:** Versuch der Synthese des 2,3,4-substituierten Cyclohexenons **4-86**.

Daraufhin wurde eine neue Syntheseroute beschrieben (**Schema 74**). Ausgehend von  $\beta$ -Ketoester **4-93** und Enal **4-94** wurde in einer Robinson-Annelierung mit anschließender Decarboxylierung das 2,5-disubstituierte Cyclohexenon **4-92** synthetisiert. Die Allylfunktion wurde in zwei Stufen durch Grignard-Addition an die Carbonylfunktion und nachfolgender anionischer Oxy-Cope-Umlagerung in 3-Position *anti* zum Substituenten in 5-Position etabliert. Der Ringschluss zum Bicyclo[2.2.2]octan **4-91** wurde mittels intramolekularer Aldol-Reaktion durchgeführt. Nach der Schützung der Alkoholfunktion wurde die Carbonylfunktion mittels einer Wittig-Reaktion zum Exomethylen **4-116** umgesetzt. Nach selektiver Dihydroxylierung der sterisch weniger gehinderten Doppelbindung, Periodatspaltung und Umsetzung zum Oxim **4-118** konnte der Fünfring zum Isotwistan-Gerüst **4-119** in einer 1,3-dipolaren Cycloaddition<sup>109</sup> geschlossen werden. Nach Entschützung, Oxidation und reduktiver Isoxazolin-Öffnung wurde die vollständig substituierte Isotwistan-Kernstruktur **3-7** erhalten.

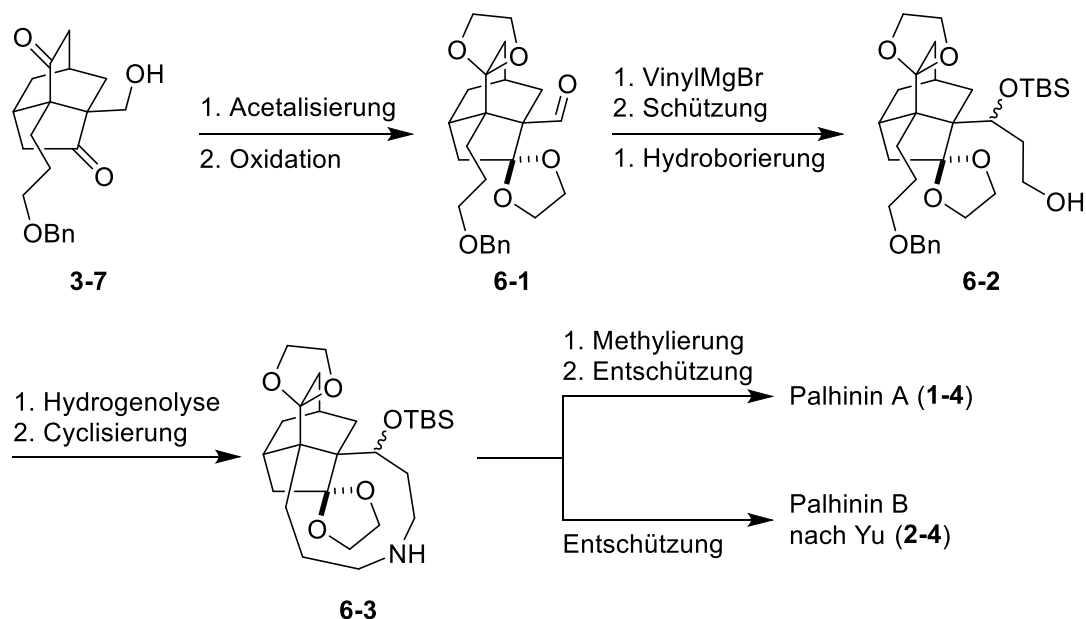


**Schema 74:** Synthese des vollständig substituierten Isotwistan-Kerns **3-7**.

## 6 Ausblick

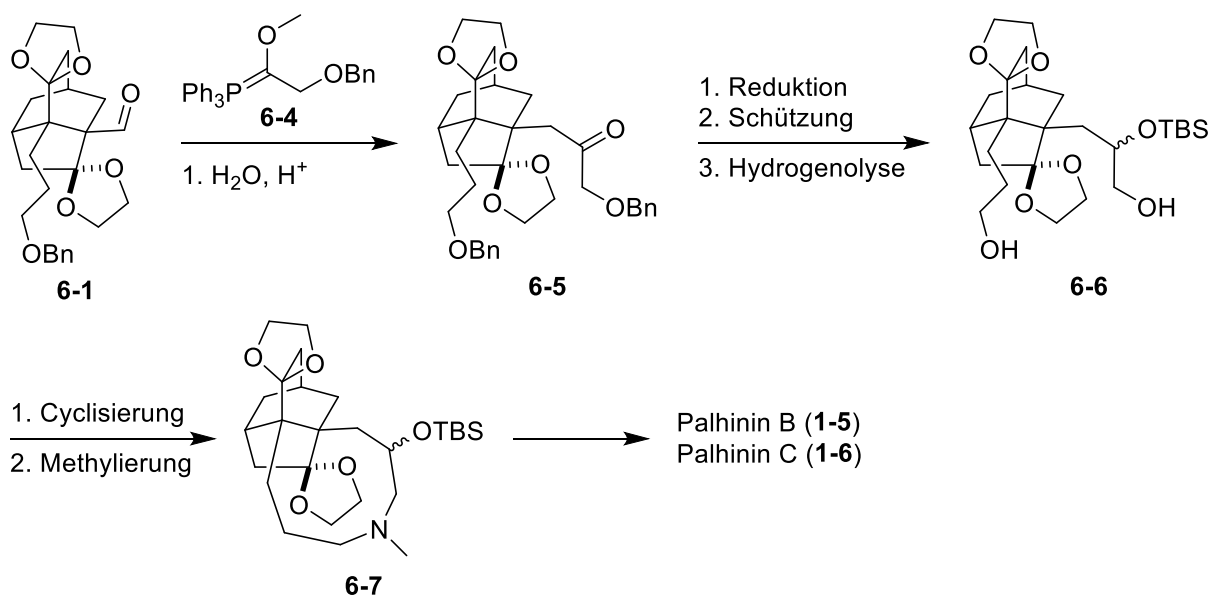
Da die Pflanze *Palhinhaea cernua* L. in der traditionellen chinesischen Medizin gegen Prellungen, Verbrühungen und Rheuma eingesetzt wird,<sup>8</sup> wäre es sehr interessant, die Substanzen noch stärker auf biologische Aktivität in dafür relevanten Bereichen zu testen. Ein Ziel der weiteren Arbeiten zur Totalsynthese der Palhinin Lycopodium-Alkaloide sollte es daher sein, die Substanzen in ausreichenden Mengen bereitzustellen, sodass ein breiteres Screening zur biologischen Aktivität der Verbindungen unternommen werden kann.

Zur Totalsynthese von Palhinin A (**1-4**) und Palhinin B nach Yu **2-4** könnte zunächst der voll funktionalisierte Isotwistan-Kern **3-7** als Diacetal geschützt und anschließend der primäre Alkohol zum Aldehyd **6-1** oxidiert werden (**Schema 75**). Danach könnte Vinylmagnesiumbromid addiert werden, an dieser Stelle muss die Stereochemie des resultierenden Alkohols untersucht werden. Nach Schützung der Alkoholfunktion und Hydroborierung mit oxidativer Aufarbeitung könnte Alkohol **6-2** erhalten werden. Nach hydrogenolytischer Spaltung der Benzylschutzgruppe könnte nun ausgehend vom Dialkohol der Ring zum Azonan **6-3** mit der Fukuyama-Methode mit Nosylamid geschlossen werden.<sup>137</sup> Das könnte zum einen mittels einer doppelten Mitsunobu-Reaktion,<sup>138</sup> zum anderen ausgehend vom Bismesylat mittels einer doppelten Alkylierung geschehen.<sup>139</sup> Wird das Amin zuerst methyliert, zum Beispiel durch reduktive Aminierung wie Yang und Zhao bei der Totalsynthese von Cernupalhin A beschrieben haben<sup>140</sup> und anschließend entschützt, könnte Palhinin A (**1-4**) erhalten werden. Wird nicht methyliert, sondern direkt entschützt, könnte Palhinin B nach Yu **2-4** erhalten werden.



**Schema 75:** Mögliche Totalsynthese von Palhinin A (1-4) und Palhinin B nach Yu (2-4).

Palhinin B (1-5) und C (1-6) könnten ausgehend von Aldehyd 6-1 zunächst über eine Wittig-Reaktion zum Methylenolether und anschließender Hydrolyse zum Keton 6-5 synthetisiert werden (Schema 76). Nach einer Reduktion zum Alkohol, Kontrolle der Stereochemie und Schützung des Alkohols, könnte nach hydrogenolytischer Spaltung der Benzylschutzgruppen der Dialkohol 6-6 erhalten werden. Dieser könnte analog der oben beschriebenen Methoden zum Azonan cyclisiert werden und nach Methylierung und Entschützung zu Palhinin B (1-5) beziehungsweise Palhinin C (1-6) umgesetzt werden.



**Schema 76:** Mögliche Totalsynthese von Palhinin B (1-5) und Palhinin C (1-6).



## 7 Experimenteller Teil

### 7.1 Arbeitstechniken

#### 7.1.1 Chemikalien und Lösungsmittel

Die verwendeten Feinchemikalien wurden bei Abcr, Alfa Aesar, AppliChem, Acros Organics, Carbolution Chemicals, Merck, Roth, Sigma Aldrich, Strem, Chemical Lab und TCI Europe gekauft und ohne weitere Aufreinigung verwendet. Die Lösungsmittel wurden vor Verwendung destilliert. Der verwendete Petrolether hatte einen Siedebereich zwischen 40 °C und 60 °C. Es wurde geglühtes und gereinigtes Kieselgur von AppliChem verwendet. Das verwendete basische Aluminiumoxid (aktiviert, für die Chromatographie, 50-200 µm, Brockmann Aktivität 1) wurde von Acros Organics bezogen. Absolute Lösungsmittel wurden nach gängigen Methoden absolutiert. THF und Diethylether wurden über Natrium und Benzophenon destilliert, *N,N*-Dimethylformamid, Dichlormethan, DCE, Triethylamin, Pyridin und 2,6-Lutidin wurden über CaH<sub>2</sub> destilliert, Methanol und Ethanol wurden mit Mg versetzt und vom entsprechenden Mg-Alkoholat abdestilliert.

#### 7.1.2 Arbeitstechniken

Alle luft- und feuchtigkeitsempfindlichen Reaktionen wurden, soweit nicht anders angegeben, unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt. Hierzu wurden die Reaktionskolben im Trockenschrank bei 70 °C getrocknet und mindestens je dreimal am Ölpumpenvakuum (10<sup>-1</sup> mbar) evakuiert und mit Inertgas geflutet. Flüssige Reagenzien wurden mit Spritzen oder Schläuchen durch Gummisepten umgefüllt. Hochviskose Öle wurden direkt in den Reaktionskolben eingewogen mit anschließendem Evakuieren und Fluten, wie oben beschrieben, oder sie wurden als Lösung im entsprechenden Lösungsmittel zugegeben. Feststoffe wurden im Inertgasgegenstrom zugegeben.

#### 7.1.3 Flash-Säulenchromatographie

Flash-Säulenchromatographie wurde entsprechend der Vorschrift von Still durchgeführt.<sup>141</sup> Es wurde Kieselgel 60 M, 0.04–0.063 mm der Firma Macherey & Nagel GmbH & Co. KG verwendet. Die Säulenmaße und die Laufmittelmischungen sind bei den einzelnen Reaktionen

angegeben. Es wurde ein Druck von 0.5 bar angelegt. Bei sehr kleinen Ansatzgrößen (<20 mg) wurde die Säulenchromatographie in einer Pasteur-Pipette durchgeführt und der Druck mit Hilfe eines Pipetten-Hütchens erzeugt.

## 7.2 Analytik

### 7.2.1 Dünnschichtchromatographie

Analytische Dünnschichtchromatographie zur Reaktions- und Reinheitskontrolle wurde mit DC-Fertigfolien POLYGRAM SIL G/UV<sub>254</sub> durchgeführt. Anschließend erfolgte die Detektion unter UV-Licht (254 nm) und durch Eintauchen in Entwicklerlösung und anschließendes Erhitzen mit einer Heißluftpistole.

Cer-Ammonium-Molybdat-Entwicklerlösung:

2.5 g  $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}$  und 1.0 g  $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$  in 100 mL 10%iger Schwefelsäure

Kaliumpermanganat-Entwicklerlösung:

4 g  $\text{KMnO}_4$  und 20 g  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  in 400 mL Wasser

*p*-Anisaldehyd-Entwicklerlösung:

15 mL *p*-Anisaldehyd und 15 mL konzentrierte  $\text{H}_2\text{SO}_4$  in 300 mL Ethanol

### 7.2.2 Hochauflösende Massenspektrometrie

Hochauflösende Massen wurden von der MS-Serviceabteilung des Instituts für Organische Chemie an der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Eberhard Karls Universität Tübingen mit einem Apex II FT-ICR-HRMS der Firma Bruker Daltonics mit Elektro-Spray-Ionisation oder mit einem maXis 4G TOF HRMS mit Elektro-Spray Ionisation der Firma Bruker Daltonics aufgenommen.

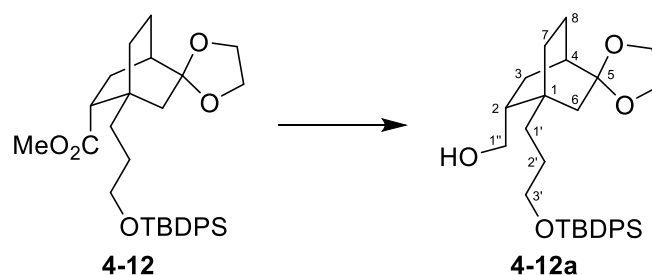
### 7.2.3 NMR-Spektroskopie

Die Spektren wurden mit einem Bruker Avance 400 Spektrometer aufgenommen, hierbei betragen die Aufnahmefrequenzen 400 MHz für  $^1\text{H}$ -Kerne und 100 MHz für  $^{13}\text{C}$ -Kerne. Einzelne Spektren wurden mit einem Bruker Avance 300 Spektrometer aufgenommen, die

Aufnahmefrequenzen betragen hier 300 MHz für  $^1\text{H}$ -Kerne und 75 MHz für  $^{13}\text{C}$ -Kerne. Vereinzelt wurden Spektren mit einem Bruker Avance III HDX 600 mit 5 mm Prodigy BBO-Cryo-Probenkopf aufgenommen, hierbei betragen die Aufnahmefrequenzen 600 MHz für  $^1\text{H}$ -Kerne und 150 MHz für  $^{13}\text{C}$ -Kerne.  $^{13}\text{C}$ -Spektren sind  $^1\text{H}$ -breitbandentkoppelt. Die chemischen Verschiebungen sind in [ppm] die Kopplungskonstanten in [Hz] angegeben. Die Spektren wurden auf die Lösungsmittelrestsignale, bei  $\text{CDCl}_3$   $\delta_{\text{H}}$ : 7.25 ppm,  $\delta_{\text{C}}$ : 77.0 ppm, bei  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$   $\delta_{\text{H}}$ : 5.32 ppm,  $\delta_{\text{C}}$ : 53.8 ppm und bei Benzol- $\text{D}_6$   $\delta_{\text{H}}$ : 7.16 ppm,  $\delta_{\text{C}}$ : 128.0 ppm, referenziert. Die Signalmultiplizitäten werden mit s für Singulett, bs für breites Singulett, d für Dublett, t für Triplett, q für Quartett, m für Multipllett und Kombinationen daraus abgekürzt.

## 7.3 Synthesevorschriften

### 7.3.1 1-(3-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)propyl)spiro[bicyclo[2.2.2]octan-5,2'-[1,3]dioxolan]-2-yl)methanol (4-12a)



Zu einer Lösung aus Acetal **4-12**<sup>31</sup> (1.00 g, 1.91 mmol, 1 äq.) in absolutem THF (20 mL) wird bei 0 °C LiAlH<sub>4</sub> (73 mg, 1.91 mmol, 1 äq.) portionsweise zugegeben. Nach 1 h wird weiteres LiAlH<sub>4</sub> (73 mg, 1.91 mmol, 1 äq.) zugegeben und nach 15 min das Kühlbad entfernt. Nach 30 min bei Raumtemperatur wird erneut auf 0 °C gekühlt und die Reaktion abgebrochen, indem langsam tropfenweise Wasser zugegeben wird, bis keine Gasentwicklung mehr zu beobachten ist. Danach wird so lange Salzsäure (1N) zugegeben, bis sich der Niederschlag gerade gelöst hat. Die Mischung wird mit Wasser (10 mL) verdünnt und mit Diethylether (4 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (100 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile am Vakuum entfernt. Nach Aufreinigung mittels mehrmaliger Flash-Chromatographie (4 × 10 cm, Petrolether/Ethylacetat, 1:1 beziehungsweise 2:1) erhält man 929 mg (1.88 mmol, 98%) an Alkohol **4-12a** als farbloses Öl.

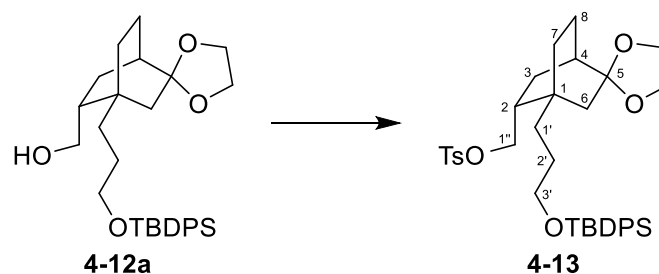
**R<sub>f</sub>** = 0.33 (*n*-Hexan/Ethylacetat, 1:1);

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.04 (s, 9H, H<sub>tBu</sub>), 1.09–1.39 (m, 4H, 7-H, 1'-H), 1.40–1.56 (m, 4H, 6-H, 8-H, 2'-H), 1.57–1.66 (m, 2H, 2-H, 3-H), 1.67–1.87 (m, 5H, 3-H, 4-H, 6-H, 8H, OH), 3.47–3.71 (m, 4H, 3'-H, 1''-H), 3.82–3.96 (m, 4H, H<sub>Dioxolan</sub>), 7.33–7.47 (m, 6H, H<sub>Ar</sub>), 7.61–7.69 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>);

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 19.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 21.7 (C-8), 26.4 (C-2'), 26.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.0 (C-3), 30.5 (C-7), 33.0 (C-4), 33.8 (C-1'), 34.7 (C-1), 39.1 (C-2), 42.7 (C-6), 63.7 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 63.9 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 64.4 (C-1''), 64.5 (C-3'), 110.9 (C-5), 127.6 (C<sub>Ar</sub>), 129.5 (C<sub>Ar</sub>), 133.9 (C<sub>Ar</sub>), 135.5 (C<sub>Ar</sub>), 135.6 (C<sub>Ar</sub>);

**HRMS**: berechnet [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>30</sub>H<sub>42</sub>O<sub>4</sub>Si 517.274457, gefunden 517.274403.

### 7.3.2 1-(3-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)propyl)spiro[bicyclo[2.2.2]octan-5,2'-[1,3]dioxolan]-2-yl)methyl 4-toluolsulfonat (4-13)



Zu einer Lösung aus Alkohol **4-12a** (929 mg, 1.88 mmol) in absolutem Dichlormethan (20 mL) wird bei  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  absolutes Triethylamin (0.34 mL, 0.25 g, 2.44 mmol, 1.3 äq.) zugegeben. Anschließend werden nacheinander *para*-Toluolsulfonylchlorid (394 mg, 2.07 mmol, 1.1 äq.) und DMAP (11 mg, 94  $\mu\text{mol}$ , 0.05 äq.) zugegeben. Nach 1 h wird das Kühlbad entfernt und nach weiteren 2 h werden nacheinander absolutes Triethylamin (0.34 mL, 247 mg, 2.44 mmol, 1.3 äq.) und *para*-Toluolsulfonylchlorid (0.39 g, 2.07 mmol, 1.1 äq.) zugegeben. Nach 2.5 h bei Raumtemperatur wird noch 1 h auf  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$  erhitzt. Nach der Zugabe von Salzsäure (20 mL, 1N) und Ethylacetat (40 mL) werden die Phasen getrennt. Die organische Phase wird sukzessive mit gesättigter wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (20 mL) und mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile werden am Vakuum entfernt. Nach Aufreinigung mittels Flash-Chromatographie (4  $\times$  15 cm, Petrolether/ Ethylacetat, 3:1 bis 1:1) erhält man 964 mg (1.49 mmol, 79%) an Acetal **4-13** als trübes Öl.

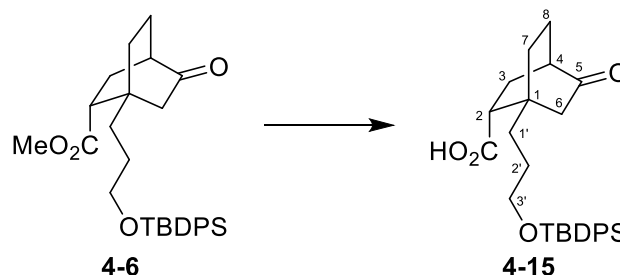
$R_f = 0.56$  (*n*-Hexan/Ethylacetat, 1:1);

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.03 (s, 9H,  $\text{H}_{t\text{Bu}}$ ), 1.06–1.56 (m, 10H, 3-H, 6-H, 7-H, 8, 1'-H, 2'-H), 1.58–1.67 (m, 2H, 3-H, 4-H), 1.71–1.84 (m, 2H, 2-H, 8-H), 2.38 (s, 3H,  $\text{PhCH}_3$ ), 3.48–3.60 (m, 2H, 3'-H), 3.69–3.97 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{Acetal}}$ , 1''-H), 4.11 (dd,  $J = 4.8, 9.4$  Hz, 1H, 1''-H), 7.25–7.29 (m, 2H,  $\text{Ts-H}_{\text{Ar}}$ ), 7.35–7.45 (m, 6H,  $\text{TBDPS-H}_{\text{Ar}}$ ), 7.61–7.67 (m, 4H,  $\text{TBDPS-H}_{\text{Ar}}$ ), 7.74–7.79 (m, 4H,  $\text{Ts-H}_{\text{Ar}}$ );

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 19.1 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 21.4 (C-8), 21.6 ( $\text{PhCH}_3$ ), 26.2 (C-2'), 26.6 (C-3), 26.8 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 30.1 (C-7), 32.4 (C-4), 33.9 (C-1'), 34.6 (C-1), 36.4 (C-2), 42.1 (C-6), 63.7 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 63.8 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 64.2 (C-3'), 72.4 (C-1''), 110.3 (C-5), 127.6 ( $\text{C}_{\text{Ar-TBDPS}}$ ), 127.9 ( $\text{C}_{\text{Ar-Ts}}$ ), 129.5 ( $\text{C}_{\text{Ar-TBDPS}}$ ), 129.7 ( $\text{C}_{\text{Ar-Ts}}$ ), 133.2 ( $\text{C}_{\text{Ar-Ts}}$ ), 133.9 ( $\text{C}_{\text{Ar-Ts}}$ ), 135.5 ( $\text{C}_{\text{Ar-TBDPS}}$ ), 144.4 ( $\text{C}_{\text{Ar-TBDPS}}$ );

**HRMS:** berechnet  $[M+Na]^+$   $C_{37}H_{48}O_6SSi$  671.283308, gefunden 671.283259.

### 7.3.3 1-[3-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)propyl]-5-oxo-bicyclo[2.2.2]octan-2-carbonsäure (4-15)



Zu einer Lösung aus Ketoester **4-6** (500 mg, 1.045 mmol) in absolutem Diethylether (10 mL) wird bei 0 °C  $LiAlH_4$  (79 mg, 2.09 mmol, 2 äq.) zugegeben und bei gleicher Temperatur 1 h gerührt. Wasser (5 mL) wird vorsichtig zugegeben und anschließend Salzsäure (1N, 10 mL). Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (3 × 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $Na_2SO_4$  getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile am Vakuum entfernt. Man erhält 484 mg eines gelben hochviskosen Öls, welches ohne weitere Aufreinigung für den nächsten Reaktionsschritt verwendet wird.

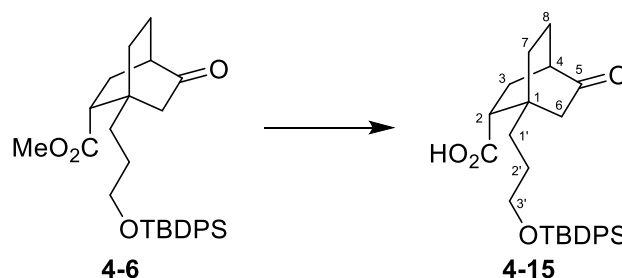
$R_f = 0.14$  (*n*-Hexan/Ethylacetat, 1:1).

Das Rohprodukt wird in Acetonitril (4.0 mL) gelöst und bei Raumtemperatur  $NMO \cdot H_2O$  (1.84 g, 15.67 mmol, 15 äq.) zugegeben und bis zur vollständigen Auflösung auf 40 °C (Wasserbad) erhitzt. Das Heizbad wird entfernt und TPAP (55 mg, 157  $\mu$ mol, 0.15 äq.) wird zugegeben, währenddessen wird mit einem Eis-Wasserbad gekühlt. Nach 5 h bei Raumtemperatur wird Isopropanol (5 mL) zugegeben und 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Die flüchtigen Bestandteile werden am Vakuum entfernt. Nach Aufreinigung mittels Flash-Chromatographie (4 × 15 cm, Petrolether/Ethylacetat, 3:1 + 0.15% Essigsäure) erhält man 281 mg (605  $\mu$ mol, 58% über zwei Stufen) an Carbonsäure **4-15** als gelbliches hochviskoses Öl.

$R_f = 0.52$  (*n*-Hexan/Ethylacetat, 1:1 + 5 Tropfen Essigsäure auf 12 mL Eluens);

Die NMR-Spektren entsprechen den Spektren des Produkts aus Reaktion **7.3.4**.

### 7.3.4 1-[3-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)propyl]-5-oxo-bicyclo[2.2.2]octan-2-carbonsäure (4-15)



Zu einer Lösung des bicyclischen Esters **4-6** (2.00 g, 4.18 mmol) in absolutem THF (40 mL) wird bei 0 °C in kleinen Portionen LiAlH<sub>4</sub> (0.32 g, 8.36 mmol, 2 äq.) zugegeben. Nach 2 h wird Wasser (10 mL) zugetropft, bis die Gasentwicklung nachgelassen hat. Salzsäure (40 mL, 1N) wird zugegeben, bis sich der Niederschlag gelöst hat. Diethylether (50 mL) wird zugegeben und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit Diethylether (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (100 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, durch Kieselgur filtriert und die flüchtigen Bestandteile am Vakuum entfernt. Man erhält 2.02 g eines leicht gelblichen hochviskosen Öls.

$R_f = 0.14$  (*n*-Hexan/Ethylacetat, 1:1).

Das Produkt wird roh ohne weitere Aufreinigung für den nächsten Reaktionsschritt verwendet.

Zu einer Lösung des Rohprodukts in absolutem DMF (12.57 mL, 2 mL per g PDC<sup>55</sup>) wird bei Raumtemperatur PDC (6.29 g, 16.71 mmol, 4 äq.) auf einmal zugegeben und für 7 h gerührt. Die Reaktion wird auf –55 °C gekühlt und Wasser (80 mL) wird langsam zugegeben. Die Mischung wird mit Diethylether extrahiert (3 × 100 mL), mit Salzsäure (20 mL, 1N) angesäuert und wieder mit Diethylether extrahiert (3 × 100 mL). Die vereinigten organischen Phasen der ersten und zweiten Extraktion werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (je 50 mL) gewaschen, vereinigt, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und durch Kieselgur filtriert. Die flüchtigen Bestandteile werden am Vakuum entfernt. Nach Aufreinigung mittels Flash-Chromatographie (5 × 15 cm, Petrol Ether/Ethylacetat, 5:1 + 0.15% Essigsäure bis 1:1 + 0.15% Essigsäure) erhält man 1.19 g (2.56 mmol, 61% über zwei Stufen) an Carbonsäure **4-15** als weißen amorphen Feststoff.

$R_f = 0.52$  (*n*-Hexan/Ethylacetat, 1:1 + 5 Tropfen Essigsäure auf 12 mL Eluens);

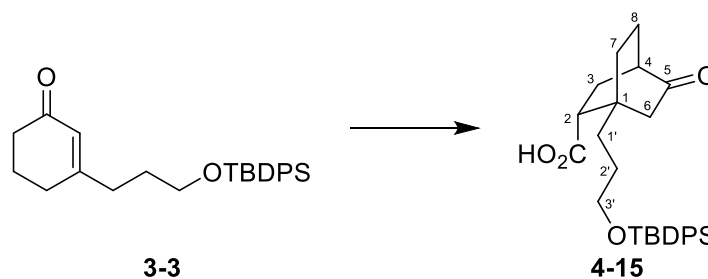
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.04 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.33–1.69 (m, 6H, 1'-H, 2'-H, 7-H), 1.74–1.91 (m, 2H, 8-H), 1.94–2.10 (m, 3H, 3-H, 6-H), 2.30–2.38 (m, 1H, 4-H), 2.58–2.71 (m, 2H, 2-H, 3-H), 3.56–3.69 (m, 2H, 3'-H), 7.32–7.46 (m, 6H, H<sub>Ar</sub>), 7.60–7.69 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>);

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 19.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 22.9 (C-8), 26.6 (C-2'), 26.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.9 (C-3), 29.7 (C-7), 33.7 (C-1'), 38.2 (C-1), 41.7 (C-4), 44.0 (C-2), 44.7 (C-6), 64.0 (C-3'), 127.6 (C<sub>Ar</sub>), 129.6 (C<sub>Ar</sub>), 133.8 (C<sub>Ar</sub>), 135.5 (C<sub>Ar</sub>), 180.8 (CO<sub>2</sub>Me), 215.2 (C-5);

**HRMS:** berechnet [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>O<sub>4</sub>Si 487.22751, gefunden 487.227951.

Die NMR-Spektren entsprechen den Spektren des Produkts aus meiner Diplomarbeit.<sup>31</sup>

### 7.3.5 1-[3-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)propyl]-5-oxo-bicyclo[2.2.2]octan-2-carbonsäure (4-15)



Zu einer Lösung aus LiHMDS in THF (1M, 3.31 mL, 3.31 mmol, 1.3 äq.) in absolutem *n*-Hexan (8.00 mL) wird bei –80 °C unter starkem Rühren über 30 min Enon **3-3** (1.00 g, 2.55 mmol) in absolutem *n*-Hexan (4 mL) langsam zugetropft. Der Kolben wird mit absolutem *n*-Hexan (2 mL) nachgewaschen, welches auch zur Reaktionsmischung getropft wird. Nach 30 min wird *tert*-Butylacrylat (1.12 mL, 979 mg, 7.64 mmol, 3 äq.) bei gleicher Temperatur zugegeben und eine Stunde bei –80 °C gerührt. Das Kühlbad wird entfernt und nach einer Stunde bei Raumtemperatur wird Salzsäure (1N, 20 mL) zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Diethylether (4 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile am Vakuum entfernt. Man erhält 1.61 g an Rohprodukt in Form eines gelben Öls, welches ohne weitere Aufreinigung für den nächsten Reaktionsschritt eingesetzt wird.

Das Rohprodukt wird in absolutem Dichlormethan (30 mL) gelöst und unter Rühren bei Raumtemperatur Trifluoressigsäure (6 mL) zugetropft und 2 h bei gleicher Temperatur gerührt. Die Lösung färbt sich von gelb nach braun. Die flüchtigen Bestandteile werden am Vakuum entfernt und anschließend noch mit *n*-Heptan koevaporiert. Nach Aufreinigung

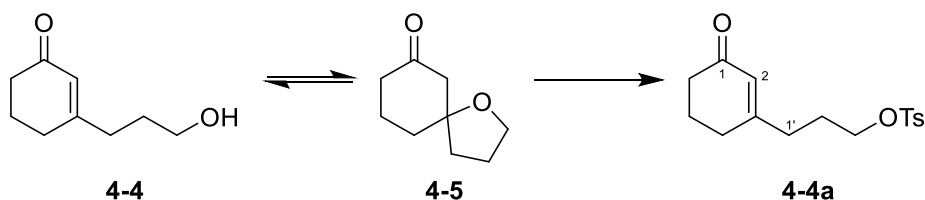


mittels Flash-Chromatographie (4 × 16 cm, Petrolether/Ethylacetat, 4:1 + 0.15% Essigsäure) erhält man 500 mg (1.08 mmol, 42% über 2 Stufen) an Carbonsäure **4-15** als gelbes Öl.

$R_f = 0.52$  (*n*-Hexan/Ethylacetat, 1:1 + 5 Tropfen Essigsäure auf 12 mL Eluens);

Die NMR-Spektren entsprechen den Spektren des Produkts aus Reaktion **7.3.4**.

### 7.3.6 3-(3-Oxocyclohex-1-en-1-yl)propyl 4-*para*-toluolsulfonat (**4-4a**)<sup>42</sup>



Zu einer Lösung aus Alkohol **4-4/4-5** in absolutem Dichlormethan (3.5 mL) werden bei  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  Tosylchlorid (272 mg, 1.43 mmol, 1.1 äq.), absolutes Triethylamin (236  $\mu\text{L}$ , 171 mg, 1.69 mmol, 1.3 äq.) und DMAP (8 mg, 65  $\mu\text{mol}$ , 0.05 äq.) zugegeben. Danach wird 24 h bei gleicher Temperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird im Scheidetrichter mit gesättigter wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung geschüttelt und die Phasen getrennt. Die organische Phase wird sukzessive mit Salzsäure (10 mL, 1N) und gesättigter wässriger  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile am Vakuum entfernt. Nach Aufreinigung mittels Flash-Chromatographie (3 × 15 cm, Petrolether/Ethylacetat, 1:1) erhält man 344 mg (1.12 mmol, 86%) an Tosylat **4-4a** als farbloses Öl.

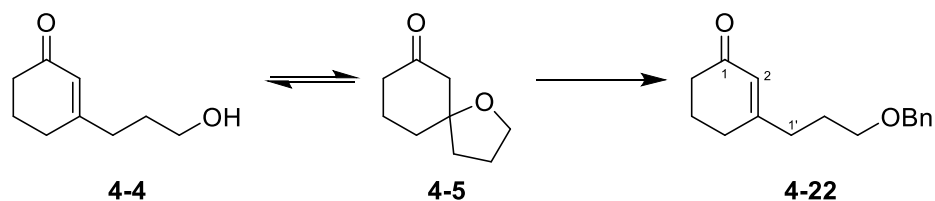
$R_f = 0.38$  (Petrolether/Ethylacetat, 2:3);

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.74–1.83 (m, 2H, 2'-H), 1.83–1.92 (m, 2H, 5-H), 2.13–2.21 (m, 4H, 4-H, 1'-H), 2.21–2.27 (m, 2H, 6-H), 2.38 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.96 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2H, 3'-H), 5.67 (t,  $J = 1.2$  Hz, 1H, 2-H), 7.29 (d,  $J = 8.1$  Hz,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.70 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ );

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 21.4 ( $\text{CH}_3$ ), 22.3 (C-5), 25.8 (C-2'), 29.3 (C-1'), 33.4 (C-4), 37.0 (C-6), 69.3 (C-3'), 125.7 (C-2), 127.6 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 129.8 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 132.6 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 144.8 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 164.0 (C-3), 199.2 (C-1);

**HRMS**: berechnet  $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{S}$  331.09745, gefunden 331.09745.

### 7.3.7 3-(3-(Benzyloxy)propyl)cyclohex-2-en-1-on (4-22)

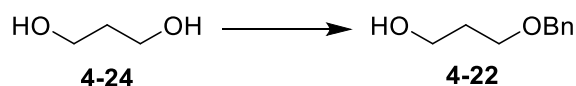


Zu einer Mischung aus Hydroxyenon **4-4/4-5** (50 mg, 324  $\mu\text{mol}$ ) in absolutem  $\text{PhCF}_3$  (0.5 mL) werden bei Raumtemperatur Dudley-Reagenz **4-23** (227 mg, 648  $\mu\text{mol}$ , 2 äq.) und wasserfreies  $\text{MgO}$  (26 mg, 648  $\mu\text{mol}$ , 2 äq.) zugegeben und die Suspension anschließend 4 h auf 83 °C erhitzt. Die Reaktionsmischung wird durch Kieselgur filtriert, mit Dichlormethan nachgewaschen und die flüchtigen Bestandteile werden am Vakuum entfernt. Nach Aufreinigung mittels Flash-Chromatographie (4  $\times$  15 cm, Petrolether/Ethylacetat, 2:1) erhält man 54 mg (Produktgehalt 86% ( $^1\text{H-NMR}$ ), 200  $\mu\text{mol}$ , 62%, Verunreinigung: Spiroverbindung **4-5**) an Benzylether **4-22** als leicht gelbes Öl.

$R_f = 0.40$  (*n*-Hexan/Ethylacetat, 1:1);

Die NMR-Spektren entsprechen den Spektren aus Reaktion **7.3.10**.

### 7.3.8 3-(Benzyloxy)propan-1-ol (4-22a)



Zu Propandiol **4-24** (7.61 mL, 8.01 g, 105 mmol, 6 äq.) werden bei Raumtemperatur Natrium-Stückchen (504 mg, 22 mmol, 1.25 äq.) zugegeben und nachdem die Reaktion ein wenig nachgelassen hat, wird die Reaktionsmischung 1.5 h auf 110 °C erhitzt. Nachdem sich das Natrium komplett aufgelöst hat, wird die Heizung abgeschaltet, KI (30 mg, 0.2  $\mu\text{mol}$ , 0.01 äq.) zugegeben und Benzylbromid (2.09 mL, 3.00 g, 18 mmol, 1 äq.) zugetropft. Es wird heftig gerührt und 3 h auf 110 °C erhitzt. Anschließend wird 16.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Wasser (30 mL) wird die Mischung mit Diethylether (3  $\times$  30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit wässriger  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (10%ig, 30 mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile am Vakuum entfernt.

Nach Aufreinigung mittels Kugelrohrdestillation ( $8 \times 10^{-2}$  mbar, 140 °C) erhält man 2.64 g (15.87 mmol, 90%) an Benzylether **4-22a** als farbloses Öl.

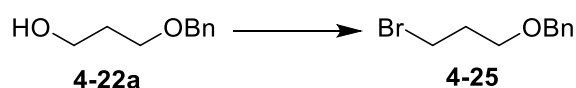
$R_f = 0.30$  (*n*-Hexan/Ethylacetat, 1:1);

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.85 (tt,  $J = 5.9, 5.9$  Hz, 2H, 2-H), 3.63 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2H, 1-H), 3.73 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2H, 3-H), 4.50 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2$ ), 7.25–7.38 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ );

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] 32.0 (C-2), 61.0 (C-1), 68.7 (C-3), 73.0 ( $\text{PhCH}_2$ ), 127.5 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 127.5 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.2 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 138.0 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ );

Die NMR-Spektren entsprechen den Spektren in der Literatur.<sup>142</sup>

### 7.3.9 3-Brompropan-1-benzylether (4-25)



Zu einer Lösung aus Benzylether **4-22a** (2.58 g, 15.52 mmol) in absolutem Dichlormethan (40 mL) wird bei 0 °C  $\text{CBr}_4$  (9.27 g, 27.94 mmol, 1.8 äq.) zugegeben, danach wird portionsweise  $\text{PPh}_3$  (5.09 g, 19.40 mmol, 1.25 äq.) zugegeben, wobei sich die Lösung gelb färbt. Nach 10 min wird das Kühlbad entfernt und ein Feststoff fällt aus. Nach 18 h bei Raumtemperatur werden die flüchtigen Bestandteile am Vakuum entfernt. Nach Aufreinigung mittels zweimaliger Kugelrohrdestillation ( $8 \times 10^{-1}$  mbar, 1. Destillation: 190 °C, 2. Destillation: 130 °C) erhält man 3.34 g (14.59 mmol, 94%) an Bromid **4-25** als leicht gelbliches Öl.

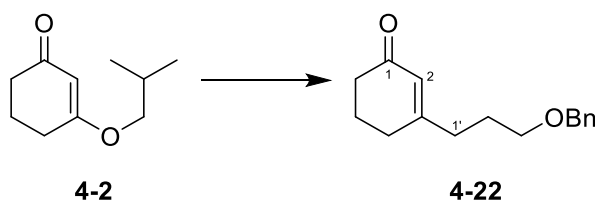
$R_f = 0.50$  (*n*-Hexan/Ethylacetat, 5:1);

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.15 (tt,  $J = 6.2, 6.3$  Hz, 2H, 2-H), 3.55 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H, 3-H), 3.62 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2H, 1-H), 4.54 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2$ ), 7.27–7.42 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ );

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] 30.6 (C-3), 32.8 (C-2), 67.6 (C-1), 73.0 ( $\text{PhCH}_2$ ), 127.6 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 127.6 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.3 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 138.2 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ );

Die NMR-Spektren entsprechen den Spektren in der Literatur.<sup>142</sup>

### 7.3.10 3-(3-(Benzyloxy)propyl)cyclohex-2-en-1-on (4-22)



Magnesium-Späne (289 mg, 11.89 mmol, 2 äq.) werden vorgelegt und in einem Kolben unter Vakuum mit einer Heißluftpistole getrocknet. Nach dem Abkühlen wird absolutes THF (1 mL)

zugegeben, sodass die Späne gerade damit bedeckt sind. Eine Lösung aus Bromid **4-25** (2.04 g, 8.92 mmol, 1.5 äq.) in absolutem THF (2 mL) wird gerade so schnell zugetropft, dass die Reaktionslösung gelinde siedet. Nach Beendigung der Zugabe wird die Reaktionsmischung noch 40 min auf 70 °C erhitzt, bis die Magnesium-Späne weitgehend aufgelöst sind. Die so hergestellte Grignard-Lösung wird auf 0 °C abgekühlt. Eine Lösung aus vinylogem Ester **4-2**<sup>40</sup> (1.00 g, 5.94 mmol, 1 äq.) in absolutem THF (2 mL) wird langsam über 20 min zugetropft und anschließend 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Gesättigte wässrige NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (2 mL) wird zugegeben und im Scheidetrichter mit Salzsäure (1N, 10 mL) und kaltem Ethylacetat (10 mL) heftig geschüttelt. Die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit Ethylacetat (3 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile am Vakuum entfernt.

Nach Aufreinigung mittels Flash-Chromatographie (5 × 15 cm, Petrolether/Ethylacetat, 2:1 bis 1:2) erhält man 539 mg (2.21 mmol, 37%) an Cyclohexenon **4-22** als leicht gelbliches Öl. Die Kugelrohrdestillation (3·10<sup>-1</sup> mbar, 160–280 °C) der Mischfraktion ergibt zusätzlich 379 mg als 2.2:1 Mischung (bestimmt mit <sup>1</sup>H-NMR) aus Cyclohexenon **4-22** (1.40 mmol, 24%) und vinylogem Ester **4-2** als leicht gelbliches Öl.

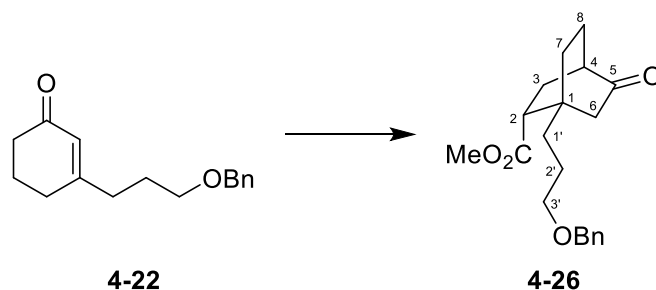
**R<sub>f</sub>** = 0.40 (*n*-Hexan/Ethylacetat, 1:1);

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.76–1.85 (m, 2H, 2'-H), 1.91–1.99 (m, 2H, 5-H), 2.24–2.36 (m, 6H, 4-H, 6-H, 1'-H), 3.48 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, 3'-H), 4.48 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 5.85–5.90 (m, 1H, 2-H), 7.25–7.38 (m, 5H, H<sub>Ar</sub>);

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] 22.5 (C-2'), 26.9 (C-5), 29.5 (C-4), 34.5 (C-1'), 37.1 (C-6), 69.2 (C-3'), 72.8 (PhCH<sub>2</sub>), 125.5 (C-2), 127.4 (C<sub>Ar</sub>), 127.5 (C<sub>Ar</sub>), 128.2 (C<sub>Ar</sub>), 138.1 (C<sub>Ar</sub>), 165.9 (C-3), 199.6 (C-1);

**HRMS**: berechnet [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub> 267.13555, gefunden 267.13585.

## 7.3.11 1-[3-(Benzyloxy)propyl]-5-oxo-bicyclo[2.2.2]octan-2-carbonsäure (4-26)



Zu einer Lösung aus LiHMDS in THF (1M, 2.91 mL, 2.91 mmol, 1.3 äq.) in absolutem *n*-Hexan (7.2 mL) wird bei  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  langsam über 30 min eine Lösung aus Enon **4-22** (547 mg, 2.24 mmol, 1 äq.) in einer Mischung aus absolutem *n*-Hexan (3.6 mL) und absolutem THF (0.5 mL) zugetropft. Der Kolben wird noch mit einer Mischung aus absolutem *n*-Hexan (0.5 mL) und absolutem THF (2 Tropfen) nachgewaschen, welches dann auch zur Reaktion getropft wird. Nach 30 min bei  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  wird bei gleicher Temperatur über 10 min destilliertes Methylacrylat **2-47** (605  $\mu\text{L}$ , 578 mg, 6.72 mmol, 3 äq.) zugetropft. Nach 3 h wird das Kühlbad entfernt und noch 1 h bei Raumtemperatur weitergerührt. Nach Zugabe von Salzsäure (1N, 20 mL) bis zur sauren Reaktion, werden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit Diethylether (3  $\times$  25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile am Vakuum entfernt. Nach Aufreinigung mittels mehrmaliger Flash-Chromatographie (4  $\times$  20 cm, Petrolether/Ethylacetat, 1:1; 2  $\times$  17 cm, Petrolether/Ethylacetat, 3:1 bis 1:1) erhält man 286 mg (866  $\mu\text{mol}$ , 39%) an Ketoester **4-26** als farbloses hochviskoses Öl.

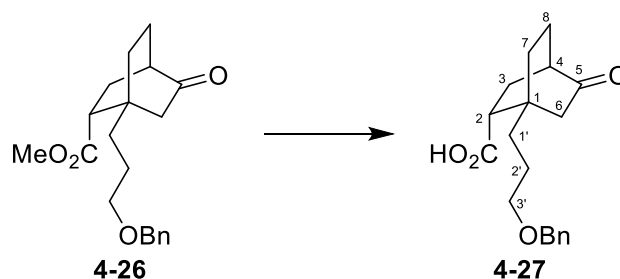
$R_f = 0.39$  (*n*-Hexan/Ethylacetat, 1:1 + 5 Tropfen Essigsäure auf 12 mL Eluens);

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.24–1.72 (m, 6H, 7-H, 1'-H, 2'-H), 1.74–1.91 (m, 2H, 8-H), 1.97 (dd,  $J = 18.9, 1.8$  Hz, 1H, 6-H), 2.04 (dd,  $J = 8.8, 2.5$  Hz, 2H, 3-H), 2.30–2.37 (m, 1H, 4-H), 2.61–2.74 (m, 2H, 2-H, 6-H), 3.42 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H, 3'-H), 3.63 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.48 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2$ ), 7.25–7.40 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ );

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 22.9 (C-8), 23.7 (C-2'), 27.8 (C-3), 29.7 (C-7), 34.1 (C-1'), 38.3 (C-1), 41.7 (C-4), 43.8 (C-2), 44.8 (C-6), 51.5 ( $\text{OCH}_3$ ), 70.5 (C-3'), 72.8 ( $\text{PhCH}_2$ ), 127.5 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 127.5 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.3 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 138.4 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 175.3 ( $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 215.1 (C-5);

**HRMS**: berechnet  $[\text{M}+\text{Na}]^+ \text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_4$  353.172330, gefunden 353.172493.

### 7.3.12 1-[3-(Benzyloxy)propyl]-5-oxo-bicyclo[2.2.2]octan-2-carbonsäure (4-27)



Zu einer Lösung aus  $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (50 mg, 1.21 mmol, 4 äq.) in Wasser (1.2 mL) wird bei Raumtemperatur Ketoester **4-26** (100 mg, 303  $\mu\text{mol}$ , 1 äq.) gelöst in 1,4-Dioxan (2.6 mL) zugegeben und anschließend 3 h auf 80 °C erhitzt. Nach Zugabe von Salzsäure (1N, 2 mL) wird die Reaktionsmischung am Rotationsverdampfer bis auf 3 mL eingengt. Salzsäure (1N, 20 mL) wird zugegeben und mit Diethylether (3 × 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile am Vakuum entfernt. Nach Aufreinigung mittels Flash-Chromatographie (2 × 15 cm, Dichlormethan/Diethylether, 5:1 + 0.15% Essigsäure bis 1:1 + 0.15% Essigsäure) erhält man 90 mg (284  $\mu\text{mol}$ , 94%) an Carbonsäure **4-27** als trüb-gelbes viskoses Öl.

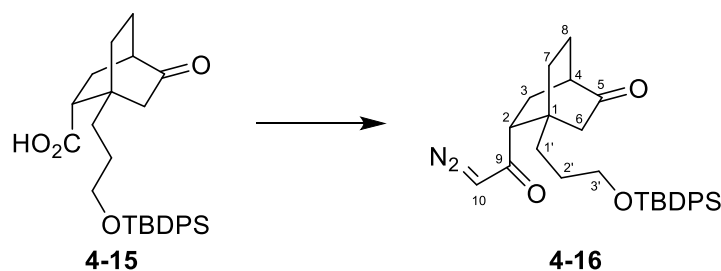
$R_f = 0.30$  (*n*-Hexan/Ethylacetat, 1:1 + 5 Tropfen Essigsäure auf 12 mL Eluens);

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.33–1.75 (m, 6H, 7-H, 1'-H, 2'-H), 1.75–1.92 (m, 2H, 8-H), 2.00 (dd,  $J = 19, 1.3$  Hz, 1H, 6-H), 2.06 (dd,  $J = 8.5, 2.4$  Hz, 2H, 3-H), 2.31–2.38 (m, 1H, 4-H), 2.58–2.74 (m, 2H, 2-H, 6-H), 3.37–3.49 (m, 2H, 3'-H), 4.48 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2$ ), 7.26–7.36 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ );

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 22.9 (C-8), 23.7 (C-2'), 27.9 (C-3), 29.7 (C-7), 34.1 (C-1'), 38.3 (C-1), 41.6 (C-4), 43.8 (C-2), 44.8 (C-6), 70.5 (C-3'), 72.8 ( $\text{PhCH}_2$ ), 127.6 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 127.6 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.4 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 138.3 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 180.4 (COOH), 215.1 (C-5);

**HRMS**: berechnet  $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_4$  339.156680, gefunden 339.156451.

### 7.3.13 1-[3'-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)propyl]-2-(diazooacetyl)bicyclo[2.2.2]octan-5-on (4-16)



Zu einer Lösung aus Carbonsäure **4-15** (1.190 g, 2.561 mmol) in absolutem Dichlormethan (22 mL) wird bei 0 °C (Eis-Wasser-Bad) langsam Oxalylchlorid (329  $\mu$ L, 488 mg, 1.5 äq.) zutropft. Absolutes DMF (0.01 mL) wird anschließend bei gleicher Temperatur zugegeben. Nach 1.5 h wird das Kühlbad entfernt und noch weitere 2.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Die flüchtigen Bestandteile werden am Vakuum entfernt. Man erhält das Säurechlorid als braunes hochviskoses Öl, das ohne weitere Aufreinigung roh für den nächsten Reaktionsschritt eingesetzt wird. Das Säurechlorid wird in einer Mischung aus absolutem Acetonitril (3.6 mL) und absolutem THF (3.6 mL) gelöst und auf 0 °C (Eis-Wasser-Bad) gekühlt. Eine Lösung aus TMS-Diazomethan (5.12 mL, 1.17 g, 10.24 mmol, 2M in THF, 4 äq.) in absolutem Acetonitril (6 mL) und absolutem THF (6 mL) wird über 30 min bei gleicher Temperatur langsam zutropft. Die Reaktionslösung wird weitere 17.5 h gerührt und dabei im Eis-Wasser-Bad belassen, damit sie sich langsam auf Raumtemperatur aufwärmen kann. Die Reaktion wird dann erneut mit einem Eis-Wasser-Bad gekühlt und durch Zugabe einer wässrigen Zitronensäurelösung (60 mL, 10%) beendet. Diethylether (300 mL) wird zugegeben und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird ein weiteres Mal mit Diethylether (100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen. Die wässrige NaHCO<sub>3</sub>-Lösung wird mit Diethylether (100 mL) extrahiert. Die organischen Extrakte werden vereinigt, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile am Vakuum entfernt. Die Aufreinigung erfolgt mittels Flash-Chromatographie (4 × 15 cm, Petrolether/Ethylacetat, 2:1) und anschließendem zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol/Dichlormethan. Man erhält 787 mg (1.61 mmol, 63% über zwei Stufen) an Diazoketon **4-16** als leicht gelben Feststoff.

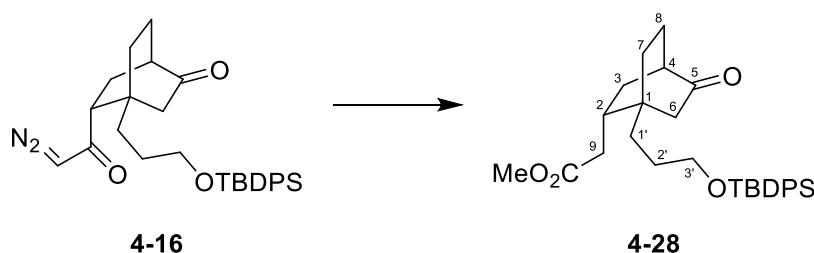
$R_f = 0.12$  (*n*-Hexan/Ethylacetat, 2:1);

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.04 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.28–1.56 (m, 6H, 1'-H, 2'-H, 7-H), 1.71–1.98 (m, 4H, 3-H, 6-H, 8-H), 2.00–2.08 (m, 1H, 3-H), 2.30–2.36 (m, 1H, 4-H), 2.43–2.52 (m, 1H, 2-H), 2.76 (dd, *J* = 2.9, 18.8 Hz, 1H, 6-H), 3.56–3.70 (m, 2H, 3'-H), 5.15 (s, 1H, 10-H), 7.33–7.45 (m, 6H, H<sub>Ar</sub>), 7.60–7.67 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>);

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 19.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 23.1 (C-8), 26.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.9 (C-2'), 28.1 (C-3), 30.1 (C-7), 33.5 (C-1'), 39.3 (C-1), 42.2 (C-4), 44.7 (C-6), 48.7 (C-2), 56.1 (C-10), 64.1 (C-3'), 127.6 (C<sub>Ar</sub>), 127.6 (C<sub>Ar</sub>), 129.6 (C<sub>Ar</sub>), 133.7 (C<sub>Ar</sub>), 133.9 (C<sub>Ar</sub>), 135.5 (C<sub>Ar</sub>), 135.5 (C<sub>Ar</sub>), 196.8 (C-9), 215.2 (C-5);

**HRMS:** berechnet [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>29</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Si 511.238741, gefunden 511.238756.

### 7.3.14 Methyl[1-(3'-[*tert*-butyldiphenylsilyloxy]propyl)-5-oxobicyclo[2.2.2]oct-2-yl]acetat (**4-28**)



Zu einer Suspension von Diazoketon **4-16** (767 mg, 1.57 mmol) in absolutem Methanol (12 mL) wird im Ultraschallbad bei Raumtemperatur langsam eine Lösung von Silberbenzoat (86 mg, 314 μmol, 0.2 äq.) in absolutem Triethylamin (875 μL, 635 mg, 6.28 mmol, 4 äq.) zugegeben. Nachdem die Lösung im Ultraschallbad bei Raumtemperatur nach 1.5 h klar geworden ist, werden die flüchtigen Bestandteile am Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit Diethylether (200 mL) aufgenommen und sukzessive mit wässriger Zitronensäurelösung (30 mL, 10%) und gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (30 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile werden am Vakuum entfernt. Nach Aufreinigung mittels Flash-Chromatographie (4 × 15 cm, Petrolether/ Ethylacetat, 3:1 bis 2:1) erhält man 730 mg (1.48 mmol, 94%) an Ester **4-28** als hochviskoses farbloses Öl.

**R<sub>f</sub>** = 0.55 (*n*-Hexan/Ethylacetat, 1:1);

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.04 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.16–1.24 (m, 1H, 1'-H), 1.30–1.52 (m, 5H, 1'-H, 2'-H, 3-H, 7-H), 1.58–1.67 (m, 1H, 7-H), 1.76–1.84 (m, 2H, 8-H), 1.90–2.26 (m, 6H, 2-H, 3-H, 4-H, 6-H, 9-H), 2.47 (dd, *J* = 2.8, 15.2 Hz, 1H, 9-H), 3.57–3.69 (m, 5H, 3'-H, OCH<sub>3</sub>), 7.33–7.45 (m, 6H, H<sub>Ar</sub>), 7.61–7.67 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>);



$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 19.1 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 23.0 (C-8), 26.3 (C-2'), 26.8 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 30.1 (C-7), 31.2 (C-3), 33.1 (C-1'), 33.8 (C-2), 36.3 (C-9), 37.0 (C-1), 42.4 (C-4), 44.9 (C-6), 51.6 ( $\text{OCH}_3$ ), 64.0 (C-3'), 127.6 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 129.6 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 133.8 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 135.5 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 173.3 ( $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 216.2 (C-5);

**HRMS:** berechnet  $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{Si}$  515.258807, gefunden 515.258702.

### 7.3.15 [1-(3-[*tert*-Butyldiphenylsilyloxy]propyl)-5-oxobicyclo[2.2.2]oct-2-yl]acetaldehyd (4-30)



Zu einer Lösung aus Ketoester **4-28** (700 mg, 1.42 mmol) in absolutem THF (12 mL) wird bei 0 °C  $\text{LiAlH}_4$  (108 mg, 2.84 mmol) zugegeben. Nach 2 h bei gleicher Temperatur wird bei 0 °C tropfenweise langsam Wasser (25 mL) zugegeben. Wenn die Gasentwicklung nachgelassen hat, wird tropfenweise langsam Salzsäure (25 mL, 1M) zugegeben. Die Mischung wird mit Diethylether (3 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gewaschen. Die wässrige  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung wird mit Diethylether extrahiert (50 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile werden am Vakuum entfernt. Man erhält 644 mg eines hochviskosen farblosen Öls, welches ohne weitere Aufreinigung für den nächsten Reaktionsschritt verwendet wird.

$R_f = 0.12, 0.17$  (*n*-Hexan/Ethylacetat, 1:1).

Der Rückstand wird in absolutem Dichlormethan (21 mL) gelöst,  $\text{NaHCO}_3$  (955 mg, 11.37 mmol, 8 äq.) und DMP (1.567 mg, 3.70 mmol, 2.6 äq.) werden bei Raumtemperatur zugegeben. Nach 2.5 h bei Raumtemperatur werden gesättigte wässrige  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (20 mL) und gesättigte wässrige  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (20 mL) zugegeben und 30 min lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wird mit Diethylether (3 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden sukzessive mit Wasser (20 mL) und gesättigter wässriger  $\text{NaCl}$ -Lösung (20 mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile am Vakuum entfernt. Nach Aufreinigung mittels Flash-Chromatographie (4 × 15

cm, Petrolether/Ethylacetat, 3:1) erhält man 575 mg (1.24 mmol, 87% über zwei Stufen) des Aldehyds **4-30** als hochviskoses farbloses Öl.

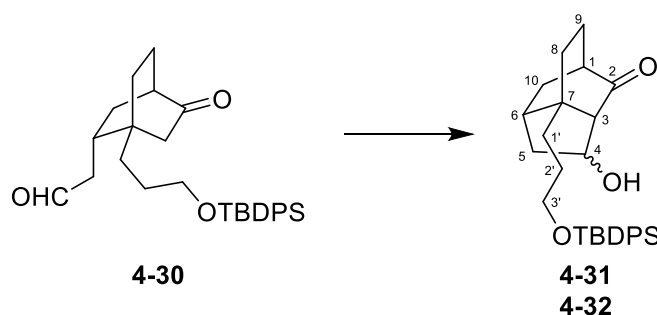
$R_f = 0.54$  (*n*-Hexan/Ethylacetat, 1:1);

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.04 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.16–1.50 (m, 6H, 1'-H, 2'-H, 3-H, 7-H), 1.58–1.68 (m, 1H, 7-H), 1.77–1.86 (m, 2H, 8-H), 1.93–2.14 (m, 2H, 6-H), 2.14–2.30 (m, 4H, 2-H, 3-H, 4-H, 9-H), 2.55 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H, 9-H), 3.57–3.69 (m, 2H, 3'-H), 7.33–7.44 (m, 6H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.60–7.67 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 9.73 (s, 1H, CHO);

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 19.1 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 23.0 (C-8), 26.3 (C-2'), 26.8 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 30.0 (C-7), 31.5 (C-2), 32.0 (C-3), 33.2 (C-1'), 36.9 (C-1), 42.4 (C-4), 45.1 (C-6), 46.5 (C-5), 64.0 (C-3'), 127.6 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 129.6 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 133.7 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 133.8 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 135.5 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 135.5 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 201.2 (CHO), 216.1 (C-5);

**HRMS:** berechnet  $[\text{M}+\text{Na}+\text{MeOH}]^+$   $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{Si}$  517.274457, gefunden 517.274617.

### 7.3.16 7-(3'-[*tert*-Butyldiphenylsilyloxy]propyl)-4-*exo/endo*-hydroxytricyclo[4.3.1.0<sup>1,6</sup>]decan-2-on (**4-31/4-32**)



Aldehyd **4-30** (575 mg, 1.24 mmol) wird in absolutem Methanol (15 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Trockenem  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (206 mg, 1.49 mmol) wird zugegeben und die Reaktion wird 4 h bei 0 °C und dann eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Wässrige Phosphat-Puffer-Lösung (200 mL, pH 7,  $3.42 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$   $\text{NaH}_2\text{PO}_4\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ,  $7.26 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$   $\text{Na}_2\text{HPO}_4\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ) und Diethylether (200 mL) werden zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Diethylether (3 × 200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile am Vakuum entfernt. Nach Aufreinigung mittels mehrmaliger Flash-Chromatographie (Petrolether/Ethylacetat, 5:1, 7:1 bis 1:1, 10:1 bis 3:1) erhält man 319 mg (689  $\mu\text{mol}$ , 55%) an *exo*-Aldol **4-31** als farbloses Öl und 236 mg (510  $\mu\text{mol}$ , 41%) an *endo*-Aldol **4-32** als amorphen weißen Feststoff. Das *exo/endo*-Diastereomerenverhältnis wurde aus den Produktmassen bestimmt und beträgt 1.35:1.

$R_f = 0.54$  (*exo*),  $0.44$  (*endo*) (*n*-Hexan/Ethylacetat, 1:1);

*exo*-Aldol **4-31**:

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.04 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.24–1.31 (m, 1H, 10-H), 1.48–1.84 (m, 9H, 1'-H, 2'-H, 5-H, 8-H, 9-H), 1.91 (dd,  $J = 13.6, 9.9$  Hz, 1H, 10-H), 1.97–2.07 (m, 1H, 5-H), 2.12–2.24 (m, 3H, 1-H, 6-H, OH), 2.36 (d,  $J = 0.9$  Hz, 1H, 3-H), 3.59–3.69 (m, 2H, 3'-H), 4.16–4.24 (m, 1H, 4-H), 7.33–7.44 (m, 6H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.63–7.70 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ );

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 19.2 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 23.1 (C-9), 26.2 (C-8), 26.9 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 27.4 (C-2'), 32.0 (C-1'), 32.6 (C-10), 39.1 (C-6), 42.7 (C-1), 43.2 (C-5), 46.4 (C-7), 64.4 (C-3'), 66.0 (C-3), 76.8 (C-4), 127.6 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 129.5 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 134.0 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 134.0 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 135.6 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 135.6 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 218.1 (C-2);

**HRMS**: berechnet  $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{Si}$  485.248243, gefunden 485.248233;

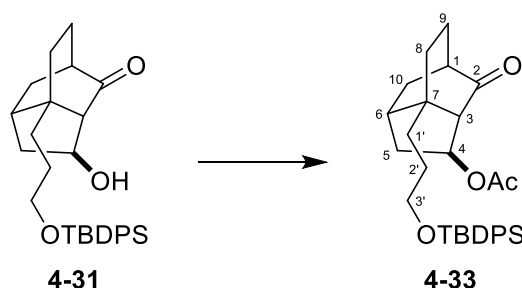
*endo*-Aldol **4-32**:

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.04 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.18–1.29 (m, 3H, 1'-H, 5-H), 1.34–1.50 (m, 2'-H), 1.52–1.64 (m, 3H, 8-H, 10-H), 1.71–1.87 (m, 2H, 9-H), 1.93–2.06 (m, 2H, 6-H, 10-H), 2.24–2.30 (m, 1H, 1-H), 2.43 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H, 3-H), 3.62 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H, 3'-H), 4.50–4.59 (m, 1H, 4-H), 7.33–7.46 (m, 6H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.61–7.68 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ );

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 19.1 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 23.4 (C-8), 26.3 (C-9), 26.8 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 27.1 (C-2'), 32.0 (C-1'), 32.7 (C-10), 38.1 (C-6), 41.4 (C-1), 42.6 (C-5), 47.5 (C-7), 60.1 (C-3), 64.0 (C-3'), 71.7 (C-4), 127.6 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 129.6 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 133.8 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 135.5 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 218.8 (C-2);

**HRMS**: berechnet  $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{Si}$  485.248243, gefunden 485.247917.

### 7.3.17 7-(3'-[*tert*-Butyldiphenylsilyloxy]propyl)-4-*exo*- acetoxycyclo[4.3.1.0<sup>1,6</sup>]decan-2-on (**4-33**)



Zu einer Lösung von *exo*-Aldol **4-31** (208 mg, 450  $\mu\text{mol}$ ) in absolutem Dichlormethan (1 mL) wird bei Raumtemperatur eine Lösung aus absolutem Triethylamin (100  $\mu\text{L}$ , 73 mg, 720  $\mu\text{mol}$ , 1.6 äq.) und Essigsäureanhydrid (59  $\mu\text{L}$ , 64 mg, 624  $\mu\text{mol}$ , 1.4 äq.) in absolutem Dichlormethan

(4 mL) zugegeben. DMAP (6 mg, 48  $\mu\text{mol}$ , 0.1 äq.) wird zugegeben. Nach 2.5 h werden Salzsäure (10 mL, 1M) und Dichlormethan (10 mL) zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan ( $3 \times 15$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (10 mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile am Vakuum entfernt. Nach Aufreinigung mittels Flash-Chromatographie (2.5  $\times$  15 cm, Petrolether/Ethylacetat, 7:1 bis 5:1) erhält man 214 mg (425  $\mu\text{mol}$ , 95%) an *exo*-Acetat **4-33** als farbloses Öl.

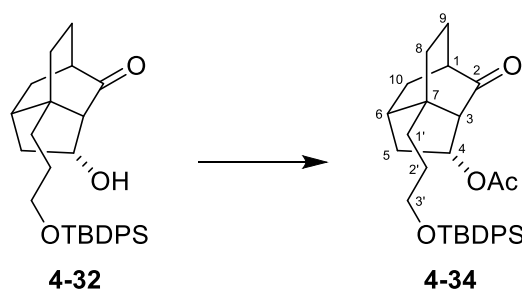
$R_f = 0.63$  (*n*-Hexan/Ethylacetat, 1:1);

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.04 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.30–1.37 (m, 1H, 10-H), 1.38–1.85 (m, 8H, 1'-H, 2'-H, 8-H, 9-H), 1.88 (s, AcO), 1.90–1.99 (m, 2H, 5-H, 10-H), 2.00–2.09 (m, 1H, 5-H), 2.15–2.22 (m, 1H, 6-H), 2.24–2.29 (m, 1H, 1-H), 2.47–2.52 (m, 1H, 3-H), 3.57–3.72 (m, 2H, 3'-H), 4.89–4.96 (m, 1H, 4-H), 7.33–7.45 (m, 6H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.62–7.69 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ );

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 19.2 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 21.0 ( $\text{CH}_3\text{CO}_2$ ), 22.8 (C-8), 26.0 (C-9), 26.8 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 27.3 (C-1'), 32.1 (C-2'), 32.3 (C-10), 38.5 (C-6), 41.6 (C-5), 42.3 (C-1), 46.6 (C-7), 61.9 (C-3), 64.3 (C-3'), 78.1 (C-4), 127.6 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 127.6 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 129.6 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 129.6 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 133.8 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 133.9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 135.5 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 170.0 ( $\text{CH}_3\text{CO}_2$ ), 216.1 (C-2);

**HRMS:** berechnet  $[\text{M}+\text{Na}]^+ \text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{Si}$  527.258807, gefunden 527.258874.

### 7.3.18 7-(3'-[*tert*-Butyldiphenylsilyloxy]propyl)-4-*endo*-acetoxytricyclo[4.3.1.0<sup>1,6</sup>]decan-2-on (**4-34**)



Zu einer Lösung von *endo*-Aldol **4-32** (236 mg, 510  $\mu\text{mol}$ ) in absolutem Dichlormethan (1 mL) wird bei Raumtemperatur eine Lösung aus absolutem Triethylamin (106  $\mu\text{L}$ , 77 mg, 765  $\mu\text{mol}$ , 1.5 äq.) und Essigsäureanhydrid (63  $\mu\text{L}$ , 68 mg, 663  $\mu\text{mol}$ , 1.3 äq.) in absolutem Dichlormethan (5 mL) zugegeben. DMAP (6 mg, 51  $\mu\text{mol}$ , 0.1 äq.) wird zugegeben. Nach 1.5 h werden Salzsäure (10 mL, 1M) und Dichlormethan (10 mL) zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan ( $3 \times 15$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen

Phasen werden mit gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (10 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile am Vakuum entfernt. Nach Aufreinigung mittels Flash-Chromatographie (2.5 × 15 cm, Petrolether/Ethylacetat, 7:1 bis 6:1) erhält man 228 mg (453 μmol, 89%) an *endo*-Acetat **4-34** als amorphen weißen Feststoff.

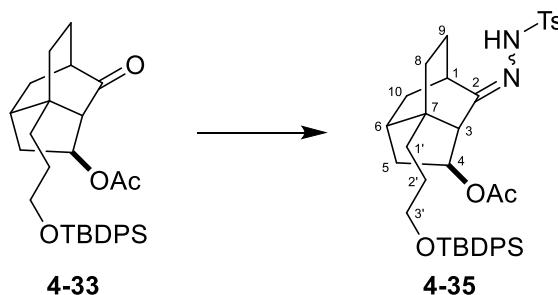
$R_f = 0.58$  (*n*-Hexan/Ethylacetat, 1:1);

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.05 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.23–1.31 (m, 2H, 1'-H), 1.31–1.39 (m, 1H, 5-H), 1.39–1.49 (m, 2H, 2'-H), 1.49–1.67 (m, 3H, 2 × 8-H, 10-H), 1.70–1.85 (m, 2H, 9-H), 1.95–2.10 (m, 5H, H<sub>Ac</sub>, 6-H, 10-H), 2.20–2.26 (m, 1H, 1-H), 2.53–2.64 (m, 1H, 5-H), 2.70 (dd, *J*=7.6, 1.3 Hz, 1H, 3-H), 3.56–3.68 (m, 2H, 3'-H), 5.28–5.35 (m, 1H, 4-H), 7.35–7.45 (m, 6H, H<sub>Ar</sub>), 7.62–7.68 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>);

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 19.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 21.1 (H<sub>3</sub>CCO), 23.2 (C-8), 26.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.2 (C-9, C-2'), 32.1 (C-1'), 32.2 (C-10), 37.0 (C-6), 39.6 (C-5), 41.3 (C-1), 47.8 (C-7), 58.1 (C-3), 63.9 (C-3'), 73.8 (C-4), 127.6 (C<sub>Ar</sub>), 129.6 (C<sub>Ar</sub>), 133.8 (C<sub>Ar</sub>), 135.5 (C<sub>Ar</sub>), 170.6 (H<sub>3</sub>CCO), 214.8 (C-2);

HRMS: berechnet [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>31</sub>H<sub>40</sub>O<sub>4</sub>Si 527.258807, gefunden 527.258815.

### 7.3.19 7-(3'-[*tert*-Butyldiphenylsilyloxy]propyl)-4-*exo*- acetroxytricyclo[4.3.1.0<sup>4,6</sup>]decan-2-toluolsulfonylhydrazon (**4-35**)



Das *exo*-Acetat **4-33** (213 mg, 422 μmol) wird in absolutem Methanol (5 mL) gelöst, *p*-Toluolsulfonylhydrazid (102 mg, 549 μmol) wird zugegeben und die Mischung 6.5 h in einem verschlossenen Kolben auf 66 °C erhitzt. Die flüchtigen Bestandteile werden am Vakuum entfernt und der Rückstand mittels Flash-Chromatographie (2.5 × 15 cm, Petrolether/Ethylacetat, 7:1 bis 5:1) aufgereinigt. Man erhält 183 mg (272 μmol, 64%) an Hydrazon **4-35** in Form eines weißen Schaums.

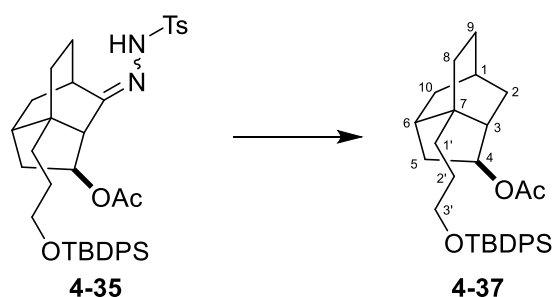
$R_f = 0.62$  (*n*-Hexan/Ethylacetat, 1:1);

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.04 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.14–1.23 (m, 1H, 10-H), 1.26–1.39 (m, 2H, 1'-H, 2'-H), 1.40–1.72 (m, 7H, 1'-H, 2'-H, 5-H, 8-H, 9-H), 1.78–1.86 (m, 1H, 10-H), 2.00 (s, AcO), 2.05–2.11 (m, 1H, 1-H), 2.15–2.23 (m, 1H, 5-H), 2.33–2.37 (m, 1H, 6-H), 2.40 (s, 3H,  $\text{ArCH}_3$ ), 2.62 (s, 1H, 3-H), 3.55–3.70 (m, 2H, 3'-H), 4.30 (dd,  $J = 8.3, 3.5$  Hz, 1H, 4-H), 7.27 (d,  $J = 8.1$ , 2H,  $\text{H}_{\text{Ar-Ts}}$ ), 7.34–7.45 (m, 6H,  $\text{H}_{\text{Ar-TBDPS}}$ ), 7.62–7.66 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{Ar-TBDPS}}$ ), 7.85 (d,  $J = 8.3$ , 2H,  $\text{H}_{\text{Ar-Ts}}$ ), 10.15 (s, 1H, NH);

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 19.2 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 21.0 ( $\text{CH}_3\text{CO}_2$ ), 21.6 ( $\text{CH}_3\text{Ar}$ ), 23.1 (C-8), 26.9 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 27.3 (C-1'), 27.5 (C-9), 32.3 (C-2'), 34.3 (C-6), 34.6 (C-10), 38.3 (C-1), 40.0 (C-5), 44.9 (C-7), 50.8 (C-3), 64.2 (C-3'), 78.2 (C-4), 127.6 ( $\text{C}_{\text{Ar-TBDPS}}$ ), 127.6 ( $\text{C}_{\text{Ar-TBDPS}}$ ), 127.8 ( $\text{C}_{\text{Ar-Ts}}$ ), 129.3 ( $\text{C}_{\text{Ar-Ts}}$ ), 129.6 ( $\text{C}_{\text{Ar-TBDPS}}$ ), 129.7 ( $\text{C}_{\text{Ar-TBDPS}}$ ), 133.8 ( $\text{C}_{\text{Ar-TBDPS}}$ ), 133.8 ( $\text{C}_{\text{Ar-TBDPS}}$ ), 135.5 ( $\text{C}_{\text{Ar-TBDPS}}$ ), 136.6 ( $\text{C}_{\text{Ar-Ts}}$ ), 143.2 ( $\text{C}_{\text{Ar-Ts}}$ ), 160.8 (C-2), 170.0 ( $\text{CH}_3\text{CO}_2$ );

**HRMS:** berechnet  $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $\text{C}_{38}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_5\text{Si}$  695.294541, gefunden 695.294391.

### 7.3.20 (3'-[*tert*-Butyldiphenylsilyloxy]propyl)tricyclo[4.3.1.0<sup>1,6</sup>]decan-4-*exo*-yloxyacetat (**4-37**)



Zu einer Lösung von Tosylhydrazon **4-35** (182 mg, 270  $\mu\text{mol}$ ) in absolutem Methanol (3 mL) werden wasserfreies  $\text{ZnCl}_2$  (44 mg, 703  $\mu\text{mol}$ , 2.6 äq.) und  $\text{NaCNBH}_3$  (59 mg, 433  $\mu\text{mol}$ , 1.6 äq.) bei Raumtemperatur zugegeben. Die Reaktion wird auf 66 °C erhitzt. Nach 3.5 h wird weiteres  $\text{NaCNBH}_3$  (59 mg, 433  $\mu\text{mol}$ , 1.6 äq.) zugegeben. Nach weiteren 2 h werden Natronlauge (10 mL, 1M) und gesättigte wässrige NaCl-Lösung (10 mL) zugegeben. Die trübe Mischung wird mit Ethylacetat (3  $\times$  40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile am Vakuum entfernt. Nach Aufreinigung mittels Flash-Chromatographie (1.5  $\times$  15 cm, Petrolether/Ethylacetat, 10:1 bis 0:1) erhält man 94 mg (192  $\mu\text{mol}$ , 71%) an Desoxyacetat **4-37** als farbloses Öl.

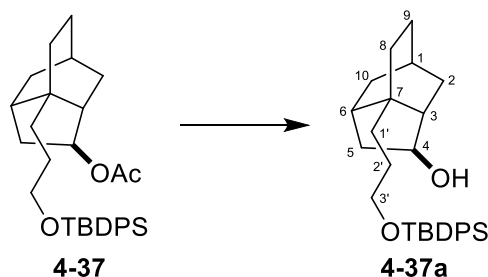
$R_f = 0.63$  (Cyclohexan/Ethylacetat, 2:1);

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.05 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.16–1.31 (m, 2H, 2'-H, 10-H), 1.35–1.64 (m, 9H, 1-H, 1'-H, 2'-H, 5-H, 8-H, 9-H), 1.73–1.95 (m, 9H, 2-H, 3-H, 5-H, 6-H, 10-H, CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>), 3.56–3.69 (m, 2H, 3'-H), 4.89–4.96 (m, 1H, 4-H), 7.34–7.45 (m, 6H, H<sub>Ar</sub>), 7.65–7.70 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>);

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 19.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 21.3 (CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>), 24.0 (C-8), 24.0 (C-1), 26.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.3 (C-1'), 28.6 (C-9), 33.2 (C-2'), 34.4 (C-5), 37.1 (C-10), 38.5 (C-6), 40.7 (C-7), 41.1 (C-2), 44.9 (C-3), 64.8 (C-3'), 85.3 (C-4), 127.6 (C<sub>Ar</sub>), 129.5 (C<sub>Ar</sub>), 134.1 (C<sub>Ar</sub>), 134.1 (C<sub>Ar</sub>), 135.5 (C<sub>Ar</sub>), 170.9 (CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>);

**HRMS:** berechnet [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>31</sub>H<sub>42</sub>O<sub>3</sub>Si 513.279543, gefunden 513.279442.

### 7.3.21 (3'-[*tert*-Butyldiphenylsilyloxy]propyl)tricyclo[4.3.1.0<sup>1,6</sup>]decan-4-*exo*-ol (4-37a)



Zu einer Lösung aus Desoxyacetat **4-37** (93 mg, 190 μmol) in absolutem Methanol (4 mL) wird bei Raumtemperatur wasserfreies K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (131 mg, 948 μmol, 5 äq.) gegeben. Nach 6 h bei Raumtemperatur werden wässriger Phosphat-Puffer (15 mL, pH 7, 3.42 g·L<sup>-1</sup> NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O, 7.26 g·L<sup>-1</sup> Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O) und Diethylether (25 mL) zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (3 × 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile am Vakuum entfernt. Nach Aufreinigung mittels Flash-Chromatographie (1.5 × 15 cm, Petrolether/Ethylacetat, 5:1) erhält man 79 mg (176 μmol, 93%) an Alkohol **4-37a** als farbloses Öl.

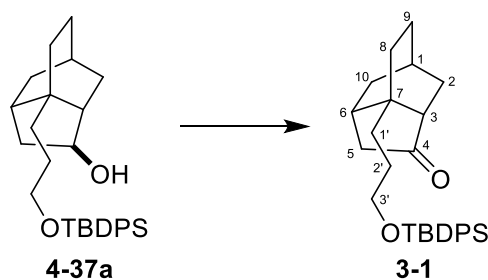
**R<sub>f</sub>** = 0.47 (Cyclohexan/Ethylacetat, 2:1);

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.06 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.11–1.18 (m, 2H, 10-H), 1.24–1.31 (m, 1H, 5-H), 1.35–1.64 (m, 10H, 1-H, 1'-H, 2'-H, 8-H, 9-H, OH), 1.67–1.90 (m, 9H, 2-H, 3-H, 5-H, 6-H, 10-H), 3.59–3.68 (m, 2H, 3'-H), 4.04 (dd, *J* = 4.7, 7.0 Hz, 1H, 4-H), 7.35–7.45 (m, 6H, H<sub>Ar</sub>), 7.66–7.74 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>);

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 19.1 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 24.2 (C-1, C-8), 26.9 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 27.4 (C-1'), 28.6 (C-9), 33.2 (C-2'), 34.8 (C-5), 37.3 (C-10), 39.2 (C-6), 40.6 (C-7), 44.0 (C-2), 48.1 (C-3), 64.8 (C-3'), 83.7 (C-4), 127.5 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 129.4 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 134.1 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 134.1 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 135.6 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 135.6 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ );

**HRMS:** berechnet  $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{O}_2\text{Si}$  471.268978, gefunden 471.268945.

### 7.3.22 (3'-[*tert*-Butyldiphenylsilyloxy]propyl)tricyclo[4.3.1.0<sup>1,6</sup>]decan-4-on (3-1)



Zu einer Lösung aus Alkohol **4-37a** (58 mg, 129  $\mu\text{mol}$ ) in absolutem Dichlormethan (1.3 mL) werden bei Raumtemperatur  $\text{NaHCO}_3$  (43 mg, 517  $\mu\text{mol}$ , 4 äq.) und DMP (71 mg, 168  $\mu\text{mol}$ , 1.3 äq.) zugegeben. Nach 1 h bei Raumtemperatur wird weiteres DMP (71 mg, 168  $\mu\text{mol}$ , 1.3 äq.) zugegeben. Nach weiteren 30 min bei Raumtemperatur werden gesättigte wässrige  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (2 mL) und gesättigte wässrige  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (2 mL) zugegeben und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Wasser (5 mL) wird zugegeben und die Mischung mit Diethylether (3  $\times$  15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile am Vakuum entfernt. Nach Aufreinigung mittels Flash-Chromatographie (1.5  $\times$  15 cm, Petrolether/Ethylacetat, 8:1) erhält man 51 mg (114  $\mu\text{mol}$ , 88%) an Keton **3-1** als farbloses Öl.

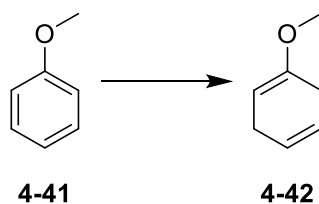
$R_f$  = 0.45 (Cyclohexan/Ethylacetat, 5:1);

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.04 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.08–1.28 (m, 2H, 1'-H), 1.36–1.72 (m, 9H, 1-H, 2-H, 2'-H, 8-H, 9-H, 10-H), 1.79–2.05 (m, 4H, 2-H, 3-H, 5-H, 10-H), 2.13–2.21 (m, 1H, 6-H), 2.42 (dd,  $J$  = 7.2, 18.8 Hz, 1H, 5-H), 3.53–3.66 (m, 2H, 3'-H), 7.33–7.46 (m, 6H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.60–7.68 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ );

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 19.1 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 24.0 (C-8), 24.3 (C-1), 26.8 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 27.1 (C-2'), 28.0 (C-9), 30.5 (C-2), 33.7 (C-1'), 35.0 (C-6), 36.5 (C-10), 38.6 (C-7), 45.4 (C-5), 51.5 (C-3), 64.1 (C-3'), 127.6 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 129.5 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 133.9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 135.5 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 222.4 (C-4);

**HRMS:** berechnet  $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{O}_2\text{Si}$  469.253328  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , gefunden 469.253565.



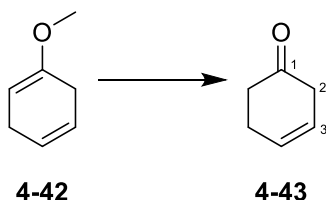
**7.3.23 1-Methoxycyclohexa-1,4-dien (4-42)<sup>143</sup>**

Ammoniak (500 mL) wird bei  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  einkondensiert und bei gleicher Temperatur werden *tert*-Butanol (100 mL), Anisol **4-41** (30 mL, 29.7 g, 275 mmol) und absolutes THF (60 mL) zugegeben. Bei gleicher Temperatur wird Lithium (8 g, 1.15 mol, 4.2 äq.) in kleinen Portionen über 1 h zugegeben. Nach 30 min wird der Rührer abgeschaltet und die Reaktionsmischung erwärmt sich langsam über einen Zeitraum von 21 h auf Raumtemperatur, wobei der Ammoniak verdampft. Unter Eiskühlung wird zuerst Methanol (60 mL) und danach Wasser (400 mL) zugegeben. Die Mischung wird mit Diethylether ( $4 \times 200\text{ mL}$ ) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile am Vakuum (200 mbar,  $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) entfernt. Nach Aufreinigung mittels Destillation (30 mbar, Sdp.  $55\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) erhält man 12 g (109 mmol, 40%) an Enolether **4-42** als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.66–2.82 (m, 4H, 3-H, 6-H), 3.25 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.40–4.45 (m, 1H, 2-H), 5.50–5.64 (m, 2H, 4-H, 5-H);

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 26.7 (C-3) 29.0 (C-6) 53.3 ( $\text{OCH}_3$ ) 90.6 (C-2) 123.6 (C-4) 124.7 (C-5) 153.3 (C-1);

Das  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum entspricht dem Spektrum in der Literatur.<sup>144</sup>

**7.3.24 Cyclohex-3-en-1-on (4-43)**

Zu einer Mischung aus Enolether **4-42** (11 g, 100 mmol), Dichlormethan (30 mL) und Wasser (90 mL) wird bei Raumtemperatur wässrige Perchlorsäure (60%ig, 3 Tropfen) zugegeben und 19.5 h heftig bei Raumtemperatur gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan ( $3 \times 30\text{ mL}$ ) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen, getrocknet, filtriert und die flüchtigen

Bestandteile am Vakuum (700 mbar, 40 °C) entfernt. Man erhält 9.6 g (100 mmol, *quantitativ*) an Enon **4-43** als farbloses Öl.

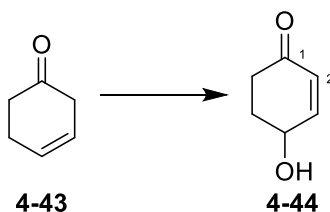
$R_f = 0.50$  (*n*-Hexan/Ethylacetat, 2:1);

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.40–2.52 (m, 4H, 5-H, 6-H), 2.79–2.88 (m, 2H, 2-H), 5.70–5.78 (m, 1H, 3/4-H), 5.84–5.92 (m, 1H, 3/4-H);

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  [ppm] = 26.1 (C-5), 39.1 (C-5), 40.3 (C-2), 124.8 (C-3), 127.4 (C-4), 209.9 (C-1);

Das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum entspricht dem Spektrum in der Literatur.<sup>145</sup>

### 7.3.25 4-Hydroxycyclohex-2-en-1-on (**4-44**)<sup>72,143</sup>



Zu einer Lösung aus Enon **4-43** (9.60 g, 0.10 mol) in Dichlormethan (150 mL) wird bei Raumtemperatur über 1.5 h eine Lösung aus *m*CPBA (70%ig, 29.54 g, 0.12 mol, 1.2 äq.) in Dichlormethan (150 mL) langsam zugetropft, wobei sich die Reaktionslösung leicht erwärmt. Nach 17 h bei Raumtemperatur ist ein weißer Feststoff ausgefallen. Die Reaktionsmischung wird filtriert und das klare Filtrat wird sukzessive mit wässriger  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (10%ig, 300 mL), gesättigter wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (300 mL), Wasser (300 mL) und gesättigter wässriger  $\text{NaCl}$ -Lösung (300 mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile werden am Vakuum entfernt. Man erhält ein gelbes Öl, welches ohne weitere Aufreinigung für den nächsten Reaktionsschritt eingesetzt wird.

$R_f = 0.35$  (*n*-Hexan/Ethylacetat, 2:1);

Das Rohprodukt wird in einer Mischung aus Dichlormethan (125 mL) und Diethylether (125 mL) gelöst. Unter heftigem Rühren wird bei Raumtemperatur  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (basisch, 17 g) zugegeben, woraufhin sich die Reaktionsmischung leicht erwärmt und sich das  $\text{Al}_2\text{O}_3$  braun färbt. Nach 1 h bei Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung filtriert und die flüchtigen Bestandteile werden am Vakuum entfernt. Nach Aufreinigung mittels Flash-Chromatographie (6 × 20 cm, Petrolether/Ethylacetat, 1:2 bis 1:8) erhält man 8.90 g (79 mmol, 79% über 2 Stufen) an Hydroxyenon **4-44** als leicht gelbliches Öl.

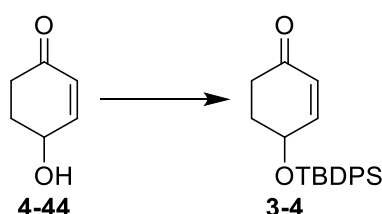
$R_f = 0.24$  (*n*-Hexan/Ethylacetat, 1:2);

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.89–2.00 (m, 1H, 5-H), 2.24–2.39 (m, 2H, 5-H, 6-H), 2.47–2.57 (m, 1H, 6-H), 3.30 (s, 1H, OH), 4.52 (bs, 1H, 4-H), 5.86–5.94 (m, 1H, 2-H), 6.88–6.95 (m, 1H, 3-H);

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 32.2 (C-5), 35.3 (C-6), 66.1 (C-4), 128.8 (C-2), 153.5 (C-3), 199.4 (C-1);

Die NMR-Spektren entsprechen den Spektren in der Literatur.<sup>72,143</sup>

### 7.3.26 4-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)cyclohex-2-en-1-on (3-4)



Zu einer Lösung aus Hydroxyenon **4-44** (100 mg, 892  $\mu\text{mol}$ ) in absolutem Dichlormethan (5 mL) wird bei 0 °C auf einmal Imidazol (140 mg, 2.05 mmol, 2.3 äq.) und anschließend TBDPSCI (0.35 mL, 368 mg, 1.34 mmol, 1.5 äq.) zugegeben. Nach 40 min wird das Kühlbad entfernt und weitere 40 min bei Raumtemperatur gerührt. Dichlormethan (5 mL) und Wasser (5 mL) werden zugegeben und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3  $\times$  5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden sukzessive mit gesättigter wässriger  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (5 mL) und gesättigter wässriger  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile am Vakuum entfernt. Nach Aufreinigung mittels Flash-Chromatographie (2.5  $\times$  15 cm, Petrolether/Ethylacetat, 6:1) erhält man 233 mg (665  $\mu\text{mol}$ , 75%) an Enon **3-4** als farbloses Öl.

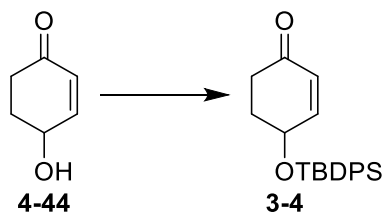
$R_f = 0.70$  (*n*-Hexan/Ethylacetat, 1:2);

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.09 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 2.00–2.14 (m, 2H, 5-H), 2.14–2.25 (m, 1H, 6-H), 2.47–2.58 (m, 1H, 6-H), 4.46–4.54 (m, 1H, 4-H), 5.83–5.90 (m, 1H, 2-H), 6.75–6.83 (m, 1H, 3-H), 7.35–7.49 (m, 6H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.65–7.74 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ );

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 19.1 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 26.8 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 32.5 (C-5), 35.3 (C-6), 67.5 (C-4), 127.8 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 127.8 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.7 (C-2), 130.0 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 130.0 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 133.3 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 133.4 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 135.7 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 135.7 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 153.2 (C-3), 198.9 (C-1);

Die NMR-Spektren entsprechen den Spektren der Literatur.<sup>146</sup>

### 7.3.27 4-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)cyclohex-2-en-1-on (3-4)

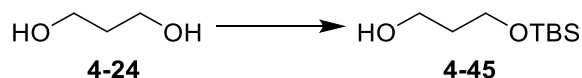


Zu einer Lösung aus Hydroxyenon **4-44** (100 mg, 892  $\mu$ mol) in absolutem Dichlormethan (9 mL) werden bei Raumtemperatur absolutes Pyridin (0.36 mL, 353 mg, 4.46 mmol, 5 äq.) und  $\text{AgNO}_3$  (197 mg, 1.16 mmol, 1.3 äq.) zugegeben. Sobald sich das  $\text{AgNO}_3$  aufgelöst hat, wird langsam über 5 min TBPSCl (0.30 mL, 319 mg, 1.16 mmol, 1.3 äq.) zugetropft, woraufhin sich die Reaktionsmischung eintrübt. Nach 1 h bei Raumtemperatur unter Lichtausschluss wird die Reaktionsmischung durch Kieselgur filtriert und mit Diethylether (35 mL) nachgewaschen. Das Filtrat wird sukzessive mit gesättigter wässriger  $\text{CuSO}_4$ -Lösung (20 mL) und mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung ( $2 \times 20$  mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile werden am Vakuum entfernt. Nach Aufreinigung mittels Flash-Chromatographie (2.5  $\times$  15 cm, Petrolether /Ethylacetat, 7:1) erhält man 232 mg (662  $\mu$ mol, 74%) an Enon **3-4** als farbloses Öl.

$R_f = 0.70$  (*n*-Hexan/Ethylacetat, 1:2);

Die NMR-Spektren entsprechen den Spektren aus Reaktion **7.3.26**.

### 7.3.28 3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)propan-1-ol (4-45)<sup>147</sup>



Zu einer Suspension aus NaH (60%ig, 4.8 g, 0.12 mol, 1 äq.) in absolutem THF (240 mL) wird langsam bei Raumtemperatur 1,3-Propandiol **4-24** (8.6 mL, 9.2 g, 0.12 mol, 1 äq.) zugetropft. Nach 45 min bei Raumtemperatur wird bei gleicher Temperatur TBSCl (18.1 g, 0.12 mol, 1 äq.) vorsichtig zugegeben. Nach 45 min wird Diethylether (1 L) zugegeben, sukzessive mit wässriger  $\text{K}_2\text{CO}_3$ -Lösung (10%ig,  $2 \times 200$  mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung ( $2 \times 200$  mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile werden am Vakuum entfernt. Nach Aufreinigung mittels Flash-Chromatographie (10  $\times$  15 cm, Petrolether/Ethylacetat, 4:1 bis 1:1) erhält man 22.6 g (119 mmol, 99%) an TBS-Ether **4-45** als farbloses Öl.

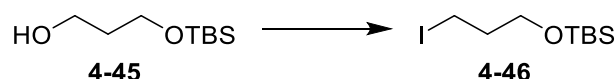
$R_f = 0.08$  (*n*-Hexan/Ethylacetat, 8:1);

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 0.04 (s, 6H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.87 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.70–1.78 (m, 2H, 2-H) 2.66 (bs, 1H, OH) 3.73–3.84 (m, 4H, 1-H, 3-H);

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = –5.6 ( $\text{SiCH}_3$ ), 18.1 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.8 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 34.2 (C-2), 62.2 (C-3), 62.7 (C-1);

Die NMR-Spektren entsprechen den Spektren in der Literatur.<sup>76,148</sup>

### 7.3.29 *tert*-Butyl(3-iodpropoxy)dimethylsilan (**4-46**)<sup>149</sup>



Zu einer Lösung von Alkohol **4-45** (10.0 g, 52.5 mmol) in absolutem Dichlormethan (250 mL) wird bei Raumtemperatur Imidazol (3.9 g, 57.3 mmol, 1.1 äq.),  $\text{PPh}_3$  (15.2 g, 57.9 mmol, 1.1 äq.) und  $\text{I}_2$  (14.6 g, 57.8 mmol, 1.1 äq.) gegeben. Die Reaktion wird lichtgeschützt 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt, wobei sich ein weiß-orangefarbiger Niederschlag bildet. Der Niederschlag wird abfiltriert und die flüchtigen Bestandteile werden am Vakuum entfernt. Zum Rückstand wird eine Mischung aus *n*-Hexan und Ethylacetat (3:1, 200 mL) gegeben und kräftig gerührt, hierbei fällt wieder ein Niederschlag aus. Die Mischung wird filtriert und mit einer Mischung aus *n*-Hexan und Ethylacetat (3:1) nachgewaschen. Die flüchtigen Bestandteile des Filtrats werden am Vakuum entfernt. Nach Aufreinigung mittels Flash-Chromatographie (10 × 15 cm, Petrolether/ Ethylacetat, 8:1) erhält man 13.0 g (43.3 mmol, 83%) an Iodid **4-46** als farbloses Öl.

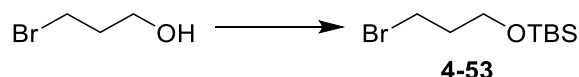
$R_f = 0.75$  (*n*-Hexan/Ethylacetat, 8:1);

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 0.06 (s, 6H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.88 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.98 (m, 2H, 2-H), 3.27 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H, 3-H), 3.65 (t,  $J = 5.7$  Hz, 2H, 1-H);

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = –5.3 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.7 (C-3), 18.3 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.9 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 36.1 (C-2), 62.3 (C-1);

Die NMR-Spektren entsprechen den Spektren in der Literatur.<sup>150,78</sup>

### 7.3.30 *tert*-Butyl(3-brompropoxy)dimethylsilan (4-53)



Zu einer Lösung aus Brompropanol (85%ig, 3.27 g, 20.00 mmol) in absolutem Dichlormethan (20 mL) werden bei 0 °C Imidazol (2.72 g, 40.00 mmol, 2 äq.) und TBSCl (3.31 g, 22 mmol, 1.1 äq.) zugegeben, woraufhin sofort ein weißer Niederschlag ausfällt. Nach 1 h wird das Kühlbad entfernt und noch weitere 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Diethylether (100 mL) verdünnt und sukzessive mit Wasser (50 mL), gesättigter wässriger NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (50 mL), gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub> (50 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile werden am Vakuum entfernt. Nach Aufreinigung mittels Flash-Chromatographie (7 × 15 cm, Petrolether/Ethylacetat, 30:1 bis 15:1) erhält man 4.13 g (16.30 mmol, 81%) an Bromid **4-53** als farbloses Öl.

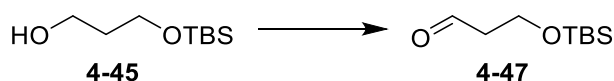
$R_f = 0.66$  (*n*-Hexan/Ethylacetat, 1:1);

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 0.05 (s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.88 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.02 (m, 2H, 2-H), 3.50 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, 1-H), 3.72 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H, 3-H);

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = -5.4 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 18.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 30.6 (C-3), 35.5 (C-2), 60.4 (C-1);

Die NMR-Spektren entsprechen den Spektren der Literatur.<sup>150</sup>

### 7.3.31 3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)propanal (4-47)<sup>147</sup>



Zu einer Lösung aus Oxalylchlorid (1.1 mL, 12.7 mmol, 1.1 äq.) in absolutem Dichlormethan (100 mL) wird bei -78 °C langsam absolutes Dimethylsulfoxid (1.8 mL, 25.7 mmol, 2 äq.) getropft. Nach 30 min bei gleicher Temperatur wird eine Lösung aus Alkohol **4-45** (2.1 g, 11.3 mmol, 1 äq.) in absolutem Dichlormethan (15 mL) langsam zugegeben. Bei gleicher Temperatur wird nach 30 min absolutes Triethylamin (9.5 mL, 70 mmol, 6.2 äq.) zugegeben. Nach weiteren 30 min bei gleicher Temperatur wird die Reaktion langsam auf Raumtemperatur erwärmt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit gesättigter wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (100 mL) gewaschen und die wässrige Phase mit

Dichlormethan (3 × 150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile am Vakuum entfernt. Nach Aufreinigung mittels Flash-Chromatographie (4 × 15 cm, Petrolether/Ethylacetat, 11:1) erhält man 1.4 g (7.4 mmol, 58%) an Aldehyd **4-47** als farbloses Öl.

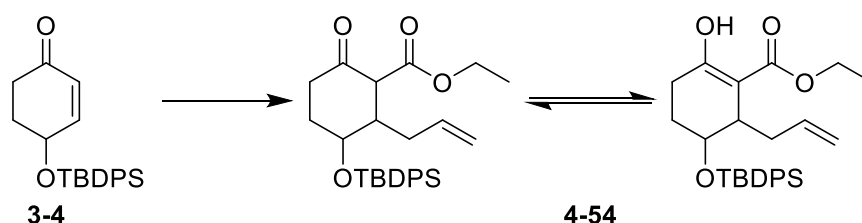
R<sub>f</sub> = 0.27 (*n*-Hexan/Ethylacetat, 10:1);

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 0.05 (s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.86 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.58 (dt, *J* = 6.0, 2.2 Hz, 2H, 2-H), 3.97 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H, 3-H), 9.78 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H, 1-H);

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = -5.47 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 18.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 46.5 (C-2), 57.4 (C-3), 202.0 (C-1);

Die NMR-Spektren entsprechen den Spektren der Literatur.<sup>151</sup> **Fehler! Textmarke nicht definiert.**

### 7.3.32 2-Allyl-3-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-6-oxocyclohexan-1-ethylester (**4-54**)



Zu einer Suspension aus CuI (65 mg, 656 μmol, 1.2 äq.) in absolutem Diethylether (0.7M, 0.5 mL) wird bei Raumtemperatur Tri-*n*-butylphosphin (70 μL, 58 mg, 285 μmol, 2.4 äq.) zugegeben. Wenn sich das CuI komplett gelöst hat, wird die Lösung auf -80 °C gekühlt und absoluter Diethylether (0.5 mL) zugegeben. Allylmagnesiumbromid in Diethylether (1M, 0.66 mL, 0.66 mmol, 2.3 äq.) wird langsam bei gleicher Temperatur zugetropft, woraufhin sich die Lösung von farblos nach orange färbt. Nach 30 min bei gleicher Temperatur wird ebenfalls bei -80 °C eine Lösung aus Enon **3-4** (100 mg, 285 μmol) in Diethylether (2M, 0.14 mL) langsam zugetropft. Nach 45 min bei gleicher Temperatur wird absoluter DMPU (0.34 mL, 366 mg, 2.85 mmol, 10 äq.) zugetropft, woraufhin die Mischung braun und fest wird. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur erwärmt, bis sich wieder eine klare Lösung gebildet hat und danach wieder auf -80 °C abgekühlt. Eine Lösung aus Ethylcyanoformiat **4-52** (0.06 mL, 57 mg, 571 μmol, 2 äq.) in absolutem Diethylether (2M, 0.29 mL) wird bei -80 °C zugetropft. Nach 45 min werden gesättigte wässrige NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (mit konzentrierter wässriger Ammoniak-Lösung auf pH 8 eingestellt, 10 mL) und Diethylether (10 mL) zugegeben und 5 min

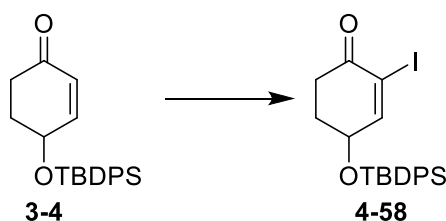
lang heftig gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (3 × 10 mL) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile am Vakuum entfernt. Nach Aufreinigung mittels Flash-Chromatographie (2.5 × 15 cm, Petrolether/Ethylacetat, 15:1 bis 15:4) erhält man 91 mg (196 μmol, 69%) an β-Ketoester **4-54** als farbloses Öl.

$R_f = 0.64$  (*n*-Hexan/Ethylacetat, 2:1);

Die Interpretation der NMR-Spektren war nicht möglich, da 4 Diastereomere in der Keto-Form und 2 in der Enolform möglich sind und das Produkt mit Tri-*n*-butylphosphin verunreinigt ist.

**HRMS:** berechnet  $[M+Na]^+$  C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>O<sub>4</sub>Si 487.22751, gefunden 487.22818.

### 7.3.33 4-((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)-2-iod-cyclohex-2-en-1-on (**4-58**)



Zu einer Lösung aus TBDPS-Enon **3-4** (100 mg, 285 μmol) in absolutem Dichlormethan (5 mL) wird bei 0 °C absolutes Pyridin (0.3 mL) und anschließend portionsweise I<sub>2</sub> (145 mg, 571 μmol, 2.0 äq.) zugegeben. Nach 30 min wird das Kühlbad entfernt und weitere 2.5 h bei Raumtemperatur gerührt. DMAP (3 mg, 25 μmol 0.1 äq.) wird zugegeben und bei Raumtemperatur weitergerührt. Nach 1.5 h wird die Reaktionsmischung sukzessive mit Salzsäure (1N, 2 × 1 mL) und gesättigter wässriger Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung (2 × 1 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile werden am Vakuum entfernt. Nach Aufreinigung mittels Flash-Chromatographie (1 × 15 cm, Petrolether/Ethylacetat, 8:1) erhält man 103 mg als 2.2:1 Mischung (bestimmt mit <sup>1</sup>H-NMR) aus 2-Iod-Enon **4-58** (174 μmol, 61%) und TBDPS-OH (78 μmol) als bräunliches Öl.

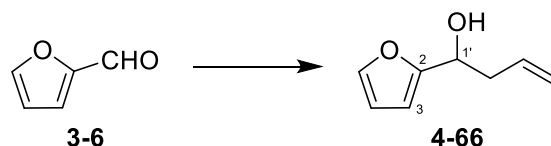
$R_f = 0.53$  (*n*-Hexan/Ethylacetat, 4:1);

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.11 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.07–2.14 (m, 2H, 5-H), 2.28–2.39 (m, 1H, 6-H), 2.78 (dt, *J* = 16.7, 4.9 Hz, 1H, 6-H), 4.47 (dt, *J* = 6.6, 3.0 Hz, 1H, 4-H), 7.35–7.52 (m, H<sub>Ar</sub>), 7.57 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, 3-H), 7.67–7.76 (m, H<sub>Ar</sub>);



$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 19.1 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 26.8 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 32.5 (C-5), 33.3 (C-6), 69.7 (C-4), 104.3 (C-2), 127.8 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 127.9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 130.1 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 130.1 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 132.8 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 132.9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 135.6 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 135.6 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 161.4 (C-3), 191.5 (C-1).

### 7.3.34 1-(Furan-2-yl)but-3-en-1-ol (4-66)<sup>152</sup>



Magnesium-Späne (4.86 g, 0.20 mol, 2 äq.) werden mit Mörser und Pistill aufgeraut und anschließend in einem Kolben mit einer Heißluftpistole unter Vakuum getrocknet. Nach dem Abkühlen wird absoluter Diethylether (insgesamt 150 mL) zugegeben, sodass die Späne gerade bedeckt sind. Es werden gerade so viele Tropfen an frisch destilliertem Allylbromid (insgesamt 12.98 mL, 18.15 g, 0.15 mol, 1.5 äq.) zugegeben, bis die Reaktion startet, was durch leichte Eintrübung der Lösung und durch Sieden des Lösungsmittels zu erkennen ist. Das restliche Allylbromid wird im restlichen Diethylether gelöst und über einen Zeitraum von 1 h zur Reaktionsmischung getropft, sodass diese gelinde am Sieden gehalten wird. Es wird noch mit absolutem Diethylether (10 mL) nachgespült und 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt.

Die so bereitete Grignard-Lösung wird nun zu einer Lösung aus destilliertem Furfural **3-6** (8.28 mL, 9.61 g, 0.10 mol) in absolutem Diethylether (100 mL) bei 0 °C getropft. Nach 1 h wird bei gleicher Temperatur gesättigte wässrige  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (200 mL) zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (3 × 200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile am Vakuum entfernt. Nach Aufreinigung mittels Flash-Chromatographie (7 × 15 cm, Petrolether/Ethylacetat, 4:1 bis 2:1) erhält man 13.01 g (0.94 mol, 94%) an Furfurylalkohol **4-66** als gelbliches Öl.

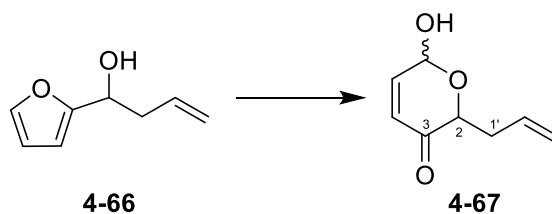
$R_f$  = 0.52 (*n*-Hexan/Ethylacetat, 1:1);

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.43 (bs, 1H, OH), 2.52–2.68 (m, 2H, 2'-H), 4.70 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 1H, 1'-H), 5.07–5.18 (m, 2H, 4'-H), 5.71–5.84 (m, 1H, 3'-H), 6.19–6.24 (m, 1H, 3-H), 6.30 (dd,  $J$  = 1.8, 3.3 Hz, 1H, 4-H), 7.35 (dd,  $J$  = 0.9, 1.9 Hz, 1H, 5-H);

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 39.9 (C-2'), 66.8 (C-1'), 106.0 (C-4), 110.0 (C-3), 118.3 (C-4'), 133.7 (C-3'), 141.8 (C-5), 156.0 (C-2).

Die NMR-Spektren entsprechen den Spektren aus der Literatur.<sup>153</sup>

### 7.3.35 2-Allyl-6-hydroxy-2H-pyran-3(6H)-on (4-67)

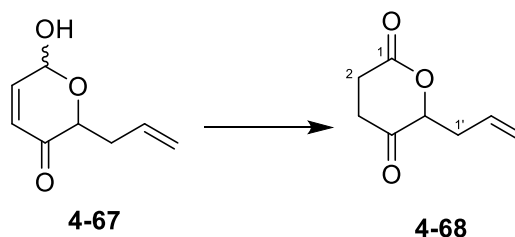


Zu einer Lösung aus Furfurylalkohol **4-66** (10.0 g, 72.4 mmol) in einer Mischung aus THF (400 mL) und Wasser (100 mL) werden  $\text{NaHCO}_3$  (17.6 g, 217.2 mmol, 3 äq.) und  $\text{NaOAc}$  (8.9 g, 108.6 mmol, 1.5 äq.) zugegeben und die Lösung mit einem Eis-Wasser-Bad auf 0 °C gekühlt.  $\text{NBS}$  (14.2 g, 79.6 mmol, 1.1 äq.) wird bei gleicher Temperatur in kleinen Portionen zugegeben. Hierbei ist darauf zu achten, dass nach Zugabe einer Portion die nächste Portion erst nach vollständiger Entfärbung zugegeben wird. Nach 70 min bleibt die Lösung gelb, woraufhin bei 0 °C gesättigte wässrige  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (200 mL) zugegeben und bis zur Entfärbung gerührt wird. Diethylether wird zugegeben und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit Diethylether (3 × 300 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile am Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird mit Dichlormethan aufgenommen und bis zur Rieselfähigkeit auf Kieselgel eingeeengt und so der Flash-Chromatographie (7 × 15 cm, Petrolether/Ethylacetat, 2:1) zugeführt. Man erhält 10.2 g (66.2 mmol, 91%) an Umlagerungsprodukt **4-67** als gelbes Öl. Das Diastereomerenverhältnis wurde anhand der Integrale der Protonen an 4-Position bestimmt und beträgt 1:2.19.

$R_f = 0.36$  (*n*-Hexan/Ethylacetat, 1:1);

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.38–2.55 (m, 1H, 1'-H), 2.61–2.76 (m, 1H, 1'-H), 4.12 (ddd,  $J = 1.1, 4.0, 8.3$  Hz, 0.3H, 2-Hb), 4.22 (d,  $J = 4.8$  Hz, 0.6H, OHa), 4.52 (d,  $J = 6.8$  Hz, 0.3H, OHb), 4.12 (dd,  $J = 3.8, 7.8$  Hz, 0.7H, 2-Ha), 5.02–5.16 (m, 2H, 3'-H), 5.58–5.65 (m, 1H, 6-H), 5.70–5.87 (m, 1H, 2'-H), 6.06 (d,  $J = 10.6$  Hz, 0.7H, 4-Ha), 6.11 (dd,  $J = 1.6, 10.2$  Hz, 0.3H, 4-Hb), 6.87 (dd,  $J = 3.4, 10.2$  Hz, 0.7H, 5-Ha), 6.91 (dd,  $J = 1.6, 10.2$  Hz, 0.3H, 5-Hb);

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 33.9 (C-1'a), 34.8 (C-1'b), 73.5 (C-2a), 78.3 (C-2b), 87.4 (C-6a), 90.7 (C-6b), 117.7 (C-3'a), 117.9 (C-3'b), 127.2 (C-4a), 128.4 (C-4b), 133.4 (C-2'b), 133.5 (C-2'a), 144.9 (C-5a), 148.3 (C-5b), 195.7 (C-3a), 196.2 (C-3b).

**7.3.36 5-Allyl-4-oxo- $\delta$ -valerolacton (4-68)**

Jones-Reagenz wird hergestellt, indem  $\text{CrO}_3$  (270 mg, 2.70 mmol) in konzentrierter Schwefelsäure (230  $\mu\text{L}$ , 96%ig) gelöst und danach unter Eis-Wasser-Kühlung in Wasser (700  $\mu\text{L}$ ) getropft wird. Das so hergestellte Reagenz wird nun langsam unter Eis-Wasser-Kühlung in eine Lösung aus Umlagerungsprodukt **4-67** in Aceton getropft. Nach 10 min wird Isopropanol (2 mL) zur Reaktion gegeben und 5 min gerührt. Die Reaktionsmischung wird durch Kieselgur filtriert und mit Diethylether (30 mL) nachgewaschen. Die Phasen werden getrennt. Die organische Phase wird sukzessive mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (10 mL), gesättigter wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (10 mL) und nochmal mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile werden am Vakuum entfernt. Das Produkt wird roh ohne weitere Aufreinigung für den nächsten Reaktionsschritt verwendet.

$R_f = 0.46$  (*n*-Hexan/Ethylacetat, 1:1);

Das Rohprodukt wird in einer Mischung aus Chloroform (2.6 mL) und Essigsäure (1.7 mL) gelöst und bei Raumtemperatur auf einmal Zink-Pulver (129 mg, 1.97 mmol, 8 äq.) zugegeben. Nach 15 min wird die Reaktionsmischung durch Kieselgur filtriert, Toluol (5 mL) wird zugegeben und die flüchtigen Bestandteile werden am Vakuum entfernt. Es wird noch zweimal mit Toluol ko-evaporiert um die Essigsäure vollständig zu entfernen. Das Rohprodukt wird mit Dichlormethan aufgenommen und bis zur Rieselfähigkeit auf Kieselgel eingeeengt und so der Flash-Chromatographie (1.5  $\times$  15 cm, Petrolether/Ethylacetat, 2:1) zugeführt. Man erhält 19 mg (123  $\mu\text{mol}$ , 50% über zwei Stufen) an Ketolacton **4-68** als leicht gelbliches Öl.

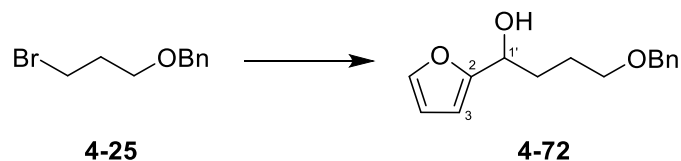
$R_f = 0.30$  (*n*-Hexan/Ethylacetat, 1:1)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.54–2.77 (m, 4H, 3-H, 1'-H), 2.85–2.91 (m, 2H, 2-H), 4.71 (dd,  $J = 4.4, 7.0$  Hz, 1H, 5-H), 5.12–5.23 (m, 2H, 3'-H), 5.73–5.85 (m, 1H, 2'-H);

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 28.0 (C-2), 33.8 (C-3), 34.8 (C-1'), 82.5 (C-5), 119.8 (C-3'), 131.2 (C-2'), 169.7 (C-1), 204.7 (C-4);

**HRMS:** berechnet  $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_3$  209.07843  $[\text{M}+\text{MeOH}+\text{Na}]^+$ , gefunden 209.07855.

### 7.3.37 4-(Benzyloxy)-1-(furan-2-yl)butan-1-ol (**4-72**)



Mg-Späne (212 mg, 8.73 mmol, 2.4 äq.) werden im Mörser aufgeraut und im Kolben vorgelegt, dieser wird danach für 5 min mit einer Heißluftpistole am Vakuum ausgeheizt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird gerade so viel absolutes THF (0.2 mL) zugegeben, dass die Mg-Späne gerade mit Lösungsmittel bedeckt sind. Bromid **4-25** (1.00 g, 4.36 mmol, 1.2 äq.) wird tropfenweise zugegeben bis die Reaktion startet. Daraufhin wird das restliche Bromid in absolutem THF (30 mL) gelöst und diese Lösung tropfenweise zur Reaktion gegeben. Es wird noch mit absolutem THF (10 mL) nachgewaschen und dann die Reaktionslösung 1 h am Rückfluss erhitzt.

Die so hergestellte Grignard-Lösung wird nun nach Abkühlung auf Raumtemperatur langsam zu einer Lösung aus Furfural (348 mg, 3.62 mmol, 1 äq.) in absolutem THF (30 mL) bei 0 °C getropft. Es wird noch mit absolutem THF (5 mL) nachgewaschen und danach 30 min bei 0 °C gerührt. Gesättigte wässrige NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (30 mL) wird zugegeben und mit Diethylether (10 mL) nachgewaschen. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile werden am Vakuum entfernt. Die Aufreinigung erfolgt mittels Flash-Chromatographie (3.5 × 15 cm, Petrolether/Ethylacetat, 4:1 bis 3:1). Man erhält 870 mg (3.53 mmol, 98%) an Furfurylalkohol **4-72** als farbloses bis leicht gelbliches Öl.

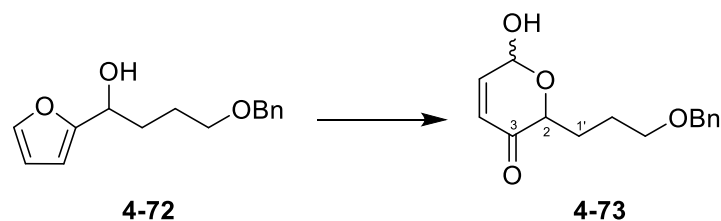
$R_f = 0.52$  (n-Hexan/Ethylacetat, 1:1);

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.64–1.83 (m, 2H, 2'-H), 1.87–2.04 (m, 2H, 3'-H), 2.96 (bs, 1H, OH), 3.52 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2H, 1'-H), 4.51 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 4.69 (dd,  $J = 5.6, 7.6$  Hz, 1H, 4'-H), 6.22 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H, 3-H), 6.31 (dd,  $J = 1.8, 3.3$  Hz, 1H, 4-H), 7.26–7.38 (m, 6H, 5-H, Ph);

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 25.8 (C-3'), 32.8 (C-2'), 67.5 (C-1'), 70.1 (C-4'), 72.9 (PhCH<sub>2</sub>), 105.6 (C-4), 110.0 (C-3), 127.6 (Ph), 127.6 (Ph), 128.3 (Ph), 138.1 (Ph), 141.6 (C-5), 156.8 (C-2);

HRMS: berechnet C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub> 269.114816 [M+Na]<sup>+</sup>, gefunden 269.114988.

### 7.3.38 2-(3-(Benzyloxy)propyl)-6-hydroxy-2H-pyran-3(6H)-on (4-73)



Zu einer Lösung aus Furfurylalkohol **4-72** in einer Mischung aus THF (12 mL) und Wasser (3 mL) werden bei 0 °C  $\text{NaHCO}_3$  (556 mg, 6.83 mmol, 2.8 äq.) und  $\text{NaOAc}$  (281 mg, 3.43 mmol, 1.4 äq.) zugegeben. NBS wird portionsweise zugegeben, sodass die nächste Portion erst bei vollständiger Entfärbung der Reaktionsmischung zugegeben wird. Nach Zugabe der letzten Portion bleibt die Lösung gelb. Wenn die dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle vollständigen Verbrauch des Startmaterials anzeigt, wird gesättigte wässrige  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung zugegeben und gerührt, bis sich die Lösung vollständig entfärbt hat. Diethylether wird zugegeben. Die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit Diethylether (3 × 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile werden am Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird mit Dichlormethan aufgenommen und bis zur Rieselfähigkeit auf Kieselgel eingengt und so der Flash-Chromatographie (3 × 15 cm, Petrolether/Ethylacetat, 4:1 bis 1:1) zugeführt. Man erhält 619 mg (2.36 mmol, 97%) an Umlagerungsprodukt **4-73** als gelb-bläuliches hochviskoses Öl. Das Diastereomerenverhältnis wurde anhand der Integrale der Protonen an 4-Position bestimmt und beträgt 1:2.32.

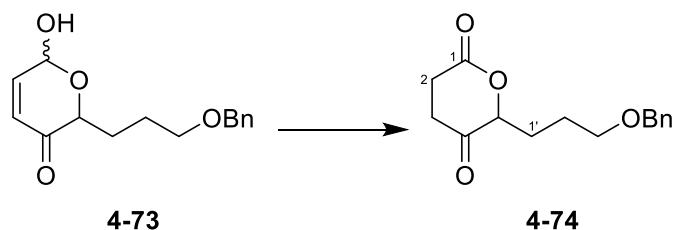
$R_f = 0.31$  (*n*-Hexan/Ethylacetat, 1:1);

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.68–2.09 (m, 4H, 1'-H, 2'-H), 3.45–5.56 (m, 2H, 3'-H), 4.06 (ddd,  $J = 1.0, 4.0, 7.9$  Hz, 0.3H, 2-Hb), 4.19 (bs, 0.6H, OHa), 4.49 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.54–4.62 (m, 0.9H, 2-Ha, OHb), 5.46–5.55 (m, 1H, 6-H), 6.05 (d,  $J = 10.1$  Hz, 0.7H, 4-Ha), 6.09 (dd,  $J = 1.5, 10.4$  Hz, 0.3H, 4-Hb), 6.81 (dd,  $J = 3.4, 10.2$  Hz, 0.7H, 5-Ha), 6.85 (dd,  $J = 1.5, 10.4$  Hz, 0.3H, 5-Hb), 7.25–7.37 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ );

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 25.1, 25.2, 26.4, 27.4, 69.9 (C-3'b), 70.0 (C-3'a), 72.8 ( $\text{PhCH}_2$ ), 73.6 (C-2a), 78.4 (C-2b), 87.4 (C-6a), 90.6 (C-6b), 127.2, 127.6, 127.6, 127.7, 128.3, 128.4, 138.1, 138.1, 144.9 (C-4a), 148.2 (C-4b), 196.3 (C-3b), 196.7 (C-3a);

**HRMS:** berechnet  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_4$  285.109730  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , gefunden 285.109840.

### 7.3.39 6-(3-(Benzyloxy)propyl)-5-oxo- $\delta$ -valerolacton (4-74)



Zu einer Lösung aus Umlagerungsprodukt **4-73** (100 mg, 381  $\mu$ mol) in Aceton (2 mL) wird bei 0 °C Jones-Reagenz (76 mg  $\text{CrO}_3$  in 206  $\mu$ L 6M Schwefelsäure, Herstellung siehe **7.3.36**) zugegeben. Nach 10 min bei 0 °C wird Diethylether (10 mL) zugegeben und die Phasen werden getrennt. Die organische Phase wird mit Wasser (5 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wird mit Diethylether (10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile am Vakuum entfernt. Man erhält ein leicht gelbliches Öl, welches ohne weitere Aufreinigung für den nächsten Reaktionsschritt verwendet wird.

$R_f = 0.51$  (*n*-Hexan/Ethylacetat, 1:1);

Das Jones-Oxidationsprodukt wird in einer Mischung aus Chloroform (3.8 mL) und Essigsäure (2.7 mL) gelöst und bei Raumtemperatur Zink-Pulver (199 mg, 3.05 mmol, 8 äq.) zugegeben und heftig gerührt. Nach 20 Minuten wird die Reaktionslösung durch Kieselgur filtriert, mit Chloroform nachgewaschen und die flüchtigen Bestandteile werden am Vakuum entfernt. Um Essigsäurereste vollständig zu entfernen wird mit Toluol (4  $\times$  2 mL) koevaporiert. Das Rohprodukt wird mit Dichlormethan aufgenommen und bis zur Rieselfähigkeit auf Kieselgel eingengt und so der Flash-Chromatographie (1  $\times$  15 cm, Petrolether/Ethylacetat, 3:1 bis 2:1) zugeführt. Man erhält 79 mg (301  $\mu$ mol, 79% über zwei Stufen) an Ketolacton **4-74** als farbloses Öl.

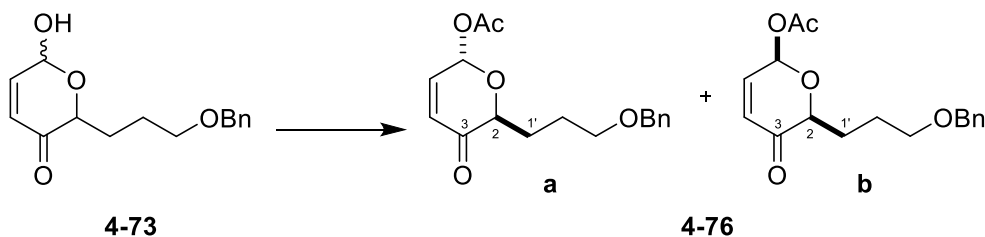
$R_f = 0.38$  (*n*-Hexan/Ethylacetat, 1:1);

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.69–1.94 (m, 3H, 1'-H, 2'-H), 2.05–2.16 (m, 1H, 1'-H), 2.54–2.72 (m, 2H, 3-H), 2.80–2.87 (m, 2H, 2-H), 3.46–3.56 (m, 2H, 3'-H), 4.48 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.67 (dd,  $J = 4.2, 8.0$  Hz, 1H, 5-H), 7.25–7.37 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ );

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 24.6 (C-2'), 27.3 (C-1'), 27.9 (C-2), 33.4 (C-3), 69.2 (C-3'), 72.6 ( $\text{PhCH}_2$ ), 82.7 (C-5), 127.4 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 127.5 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.2 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 138.2 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 170.0 (C-1), 205.0 (C-4);

**HRMS**: berechnet  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_4$  285.109730 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ , gefunden 285.109736.

## 7.3.40 6-(3-(Benzyloxy)propyl)-5-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran-2-ylacetat (4-76)



Zu einer Lösung aus Umlagerungsprodukt **4-73** (532 mg, 2.03 mmol) in absolutem Dichlormethan (2 mL) werden bei 0 °C absolutes Triethylamin (422  $\mu$ L, 308 mg, 3.05 mmol, 1.5 äq.), Essigsäureanhydrid (249  $\mu$ L, 269 mg, 2.64 mmol, 1.3 äq.) und DMAP (25  $\mu$ g, 203  $\mu$ mol, 0.1 äq.) zugegeben. Nach 20 min bei 0 °C wird die Reaktionslösung sukzessive mit Salzsäure (1N, 5 mL) und gesättigter wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (5 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile werden am Vakuum entfernt. Nach Aufreinigung mittels Flash-Chromatographie (2.5  $\times$  15 cm, Petrolether/Ethylacetat, 3:1 bis 1:1) erhält man 567 mg (1.85 mmol, 91%) an Acetat **4-76** als leicht gelbliches Öl. Das Diastereomerenverhältnis **a/b** wurde anhand der Integrale der Protonen an 6-Position bestimmt und beträgt 1.35:1.

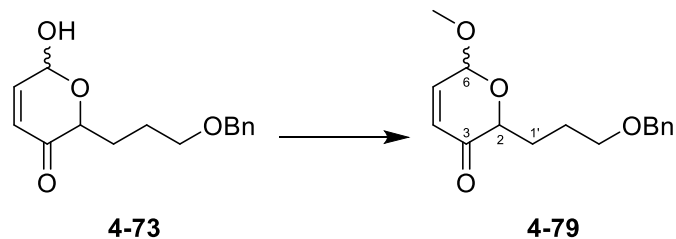
$R_f = 0.49$  (*n*-Hexan/Ethylacetat, 1:1);

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.69–2.14 (m, 7H, 1'-H, 2'-H,  $\text{CH}_3$ ), 3.45–3.55 (m, 2H, 3'-H), 4.21–4.27 (m, 0.4H, 2-Hb), 4.46–4.54 (m, 2.6H, 2-Ha,  $\text{PhCH}_2$ ), 6.17–6.24 (m, 1H, 4-H), 6.50 (d,  $J = 3.8$  Hz, 0.6H, 6-Ha), 6.54 (dd,  $J = 1.3, 2.8$  Hz, 0.4H, 6-Hb), 6.81–6.90 (m, 1H, 5-H), 7.25–7.38 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ );

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 20.8, 20.8, 24.8, 25.5, 26.3, 29.7, 69.4 (C-3'), 69.7 (C-3'), 72.6 ( $\text{PhCH}_2$ ), 72.7 ( $\text{PhCH}_2$ ), 75.5 (C-2a), 79.2 (C-2b), 86.9 (C-6a), 87.4 (C-6b), 127.4, 127.4, 127.5, 127.5, 128.2, 128.5, 138.3, 138.4, 141.4 (C-5), 142.7 (C-5), 169.2 ( $\text{CH}_3\text{COO}$ ), 169.4 ( $\text{CH}_3\text{COO}$ ), 195.2 (C-3), 195.4 (C-3);

**HRMS**: berechnet  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_5$  327.120295  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , gefunden 327.120218.

### 7.3.41 2-(3-(Benzyloxy)propyl)-6-methoxy-2H-pyran-3(6H)-on (4-79)



Zu einer Lösung aus Umlagerungsprodukt **4-73** (410 mg, 1.56 mmol) in absolutem Dichlormethan (7.8 mL, 0.2M) werden bei  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  Trimethylorthoformiat (205  $\mu\text{L}$ , 199 mg, 1.88 mmol, 1.2 äq.) und  $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$  (10  $\mu\text{L}$ , 11  $\mu\text{g}$ , 78  $\mu\text{mol}$ , 0.05 äq.) zugegeben. Die Temperatur wird langsam auf  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  aufgewärmt und dann bei  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  gehalten. Nach 1.5 h wird gesättigte wässrige  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (8 mL) zugegeben und kurz heftig gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (8 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile am Vakuum entfernt. Nach Aufreinigung mittels Flash-Chromatographie (2.5  $\times$  15 cm, Petrolether/Ethylacetat, 5:1 bis 3:1) erhält man 382 mg (1.38 mmol, 88%) an gemischtem Acetal **4-79** als leicht gelbliches Öl. Das Diastereomerenverhältnis wurde anhand der Integrale der Protonen an 6-Position bestimmt und beträgt 1:1.40.

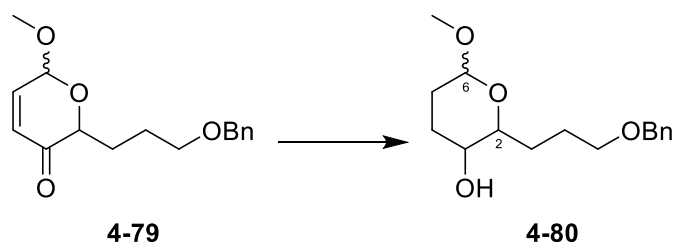
$R_f = 0.52$  (*n*-Hexan/Ethylacetat, 1:1);

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.67–1.94 (m, 3H, 1'-H, 2'-H), 2.03–2.16 (m, 1H, 1'-H), 3.46–3.57 (m, 5H, 3'-H,  $\text{CH}_3$ ), 4.07 (ddd,  $J = 8.2, 4.1\text{ Hz}, 0.8\text{ Hz}, 0.4\text{ Hz}$ , 2-Hb), 4.41 (dd,  $J = 7.8, 3.8\text{ Hz}, 0.5\text{ Hz}$ , 2-Ha), 4.47–4.55 (m, 2H,  $\text{PhCH}_2$ ), 5.09 (d,  $J = 3.5\text{ Hz}, 0.5\text{ Hz}$ , 6-Ha), 5.19–5.22 (m, 0.4H, 6-Hb), 6.07 (d,  $J = 10.6\text{ Hz}, 0.5\text{ Hz}$ , 4-Ha), 6.12 (dd,  $J = 10.4, 1.5\text{ Hz}, 0.4\text{ Hz}$ , 4-Hb), 6.82 (dd,  $J = 10.2, 3.4\text{ Hz}, 0.5\text{ Hz}$ , 5-Ha), 6.86 (dd,  $J = 10.4, 1.8\text{ Hz}, 0.4\text{ Hz}$ , 5-Hb), 7.25–7.38 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ );

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 25.4, 25.6, 26.3, 28.0, 56.2 ( $\text{CH}_3$ ), 56.4 ( $\text{CH}_3$ ), 69.9 (C-3'), 70.0 (C-3'), 72.8 ( $\text{PhCH}_2$ ), 72.8 ( $\text{PhCH}_2$ ), 73.6 (C-2a), 78.6 (C-2b), 94.0 (C-6a), 96.7 (C-6b), 127.5, 127.6, 127.6, 127.6, 128.3, 128.6, 138.5, 143.1 (C-5a), 146.4 (C-5b), 196.3 (C-3), 196.4 (C-3);

**HRMS**: berechnet  $\text{C}_6\text{H}_{20}\text{O}_4$  299.125380  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , gefunden 299.125237.



**7.3.42 2-(3-(Benzyloxy)propyl)-6-methoxytetrahydro-2H-pyran-3-ol (4-80)**

Zu einer Lösung aus Enon **4-79** (200 mg, 724  $\mu\text{mol}$ ) in absolutem THF (2.4 mL, 0.3M) wird bei  $-96\text{ }^\circ\text{C}$  absolutes Ethanol (85  $\mu\text{L}$ , 67 mg, 1.45 mmol, 2 äq.) zugegeben. Bei gleicher Temperatur wird über einen Zeitraum von 1.5 h langsam K-Selektrid (1M in THF, 1.45 mL, 1.45 mmol, 2 äq.) zugetropft und noch 1 h bei  $-96\text{ }^\circ\text{C}$  gerührt. Mit einem Eis-Wasser-Bad wird auf  $0\text{ }^\circ\text{C}$  erwärmt und wässrige  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{ H}_2\text{O}$ -Lösung (10%ig, 3 mL) zugegeben. Anschließend wird wässrige  $\text{H}_2\text{O}_2$ -Lösung (30%ig, 3 mL) zugegeben und 30 min gerührt. Dichlormethan (10 mL) wird zugegeben und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan ( $3 \times 10\text{ mL}$ ) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile am Vakuum entfernt. Nach Aufreinigung mittels Flash-Chromatographie (1.5  $\times$  15 cm, Petrolether/Ethylacetat, 2:1) erhält man 184 mg (656  $\mu\text{mol}$ , 91%) an Alkohol **4-80** als farbloses Öl. Das Diastereomerenverhältnis wurde anhand der Integrale der Protonen an 6-Position bestimmt und beträgt 1:1.42.

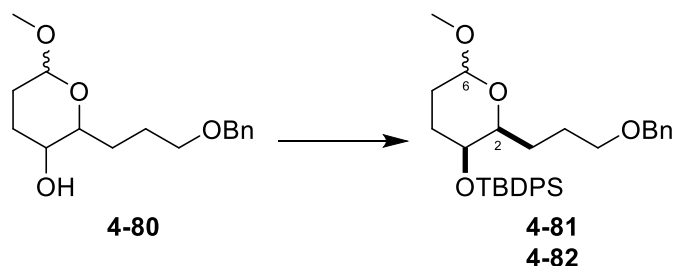
$R_f = 0.22$  (*n*-Hexan/Ethylacetat, 1:1);

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.48–2.22 (m, 9H), 3.33 (s, 1.7H), 3.39 (dd,  $J = 8.0, 4.7\text{ Hz}$ , 0.5H), 3.45–3.57 (m, 3.7H), 3.62 (bs, 0.6H), 3.69–3.76 (m, 0.6H), 4.27–4.33 (m, 0.4H), 4.51 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.69 (d,  $J = 2.27\text{ Hz}$ , 0.6H), 7.25–7.38 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ );

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 23.6, 25.5, 25.7, 25.8, 25.9, 28.0, 28.2, 29.6, 54.6, 56.0, 65.6, 66.3, 69.9, 70.1, 70.2, 72.9, 72.9, 77.7, 98.1, 103.2, 127.5, 127.6, 128.3, 138.4;

**HRMS**: berechnet  $\text{C}_6\text{H}_{20}\text{O}_4$  302.156680  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , gefunden 302.126797.

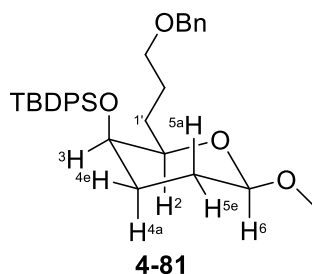
### 7.3.43 ((2-(3-(Benzyloxy)propyl)-6-methoxytetrahydro-2H-pyran-3-yl)oxy)(*tert*-butyl)diphenylsilan (4-81/4-82)



Zu einer Lösung aus Alkohol **4-80** (100 mg, 358  $\mu\text{mol}$ ) in absolutem Dichlormethan (0.36 mL) wird bei 0 °C Imidazol (73 mg, 1.07 mmol, 3 äq.) auf einmal zugegeben und 10 min gerührt. TBDPSCl (186  $\mu\text{L}$ , 196 mg, 713  $\mu\text{mol}$ , 2 äq.) und DMAP (4 mg, 36  $\mu\text{mol}$ , 0.1 äq.) werden zugegeben, danach wird das Kühlbad entfernt und bei Raumtemperatur weitergerührt. Nach 5 d werden Diethylether (2 mL) und Wasser (2 mL) zugegeben. Die Phasen werden getrennt. Die organische Phase wird mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (2 mL) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile werden am Vakuum entfernt. Nach Aufreinigung mittels Flash-Chromatographie (2.5  $\times$  15 cm, Petrolether/Ethylacetat, 10:1 bis 5:1) erhält man 184 mg (316  $\mu\text{mol}$ , 89%) an geschütztem Alkohol **4-81/4-82** als farbloses Öl. Das Diastereomerenverhältnis wurde anhand der Integrale der Protonen an 6-Position bestimmt und beträgt 1:1.35.

**HRMS:** berechnet  $\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{Si}$  557.248395  $[\text{M}+\text{K}]^+$ , gefunden 557.248910.

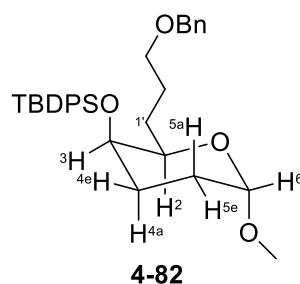
Durch sehr unpolare Flash-Chromatographie konnten beide Isomere für analytische Zwecke getrennt werden.



$R_f = 0.37$  (*n*-Hexan/Ethylacetat, 5:1);

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.09 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ) 1.31–1.42 (m, 1H, 4a-H), 1.45–1.60 (m, 3H, 5e-H, 2'-H, 1'-H), 1.68–1.82 (m, 2H, 4e-H, 2'-H), 1.84–1.98 (m, 2H, 5a-H, 1'-H), 3.23 (ddd,

$J = 1.1, 3.8, 9.0$  Hz, 1H, 2-H), 3.35–3.48 (m, 2H, 3'H), 3.50 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.57 (bs, 1H, 3-H), 4.24 (dd,  $J = 9.6, 2.0$  Hz, 1H, 6-H), 4.47 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 7.35 (m, 11H, H<sub>Ar</sub>), 7.70 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>);  
<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 19.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 25.9 (C-5), 26.1 (C-2'), 27.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.6 (C-1'), 29.8 (C-4), 56.1 (OCH<sub>3</sub>), 67.6 (C-3), 70.2 (C-3'), 72.8 (PhCH<sub>2</sub>), 78.5 (C-2), 103.4 (C-6), 127.4 (C<sub>Ar</sub>), 127.5 (C<sub>Ar</sub>), 127.6 (C<sub>Ar</sub>), 128.3 (C<sub>Ar</sub>), 129.5 (C<sub>Ar</sub>), 129.6 (C<sub>Ar</sub>), 133.6 (C<sub>Ar</sub>), 134.4 (C<sub>Ar</sub>), 135.9 (C<sub>Ar</sub>), 136.1 (C<sub>Ar</sub>), 138.6 (C<sub>Ar</sub>);

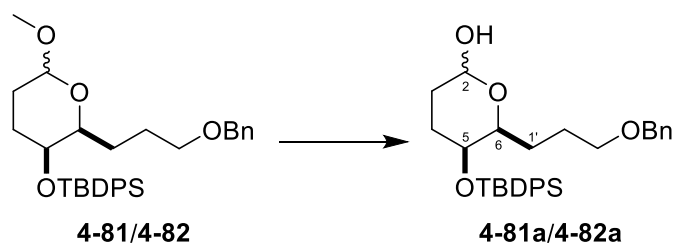


$R_f = 0.40$  (*n*-Hexan/Ethylacetat, 5:1);

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.17 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.35–1.44 (m, 1H, 4a-H), 1.44–1.63 (m, 3H, 5-H, 1'-H, 2'-H), 1.73–1.88 (m, 3H, 4e-H, 1'-H, 2'-H), 2.17–2.28 (m, 1H, 5-H), 3.35 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.38–3.49 (m, 3'-H), 3.60 (dd,  $J = 3.7, 8.7$  Hz, 1H, 3-H), 3.76 (s, 1H, 2-H), 4.51 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 4.81 (s, 1H, 6-H), 7.30–7.47 (m, 11H, H<sub>Ar</sub>), 7.72–7.81 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>);

<sup>13</sup>C-NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 19.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 24.1 (C-5), 25.7 (C-1'), 26.1 (C-2'), 27.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.7 (C-4), 54.4 (OCH<sub>3</sub>), 68.4 (C-2), 70.2 (C-3'), 71.0 (C-3), 72.7 (PhCH<sub>2</sub>), 98.0 (C-6), 127.3 (C<sub>Ar</sub>), 127.4 (C<sub>Ar</sub>), 127.4 (C<sub>Ar</sub>), 127.5 (C<sub>Ar</sub>), 127.5 (C<sub>Ar</sub>), 128.2 (C<sub>Ar</sub>), 129.4 (C<sub>Ar</sub>), 129.5 (C<sub>Ar</sub>), 133.8 (C<sub>Ar</sub>), 134.3 (C<sub>Ar</sub>), 134.8 (C<sub>Ar</sub>), 135.9 (C<sub>Ar</sub>), 136.0 (C<sub>Ar</sub>), 138.6 (C<sub>Ar</sub>);

### 7.3.44 6-(3-(Benzyloxy)propyl)-5-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)tetrahydro-2H-pyran-2-ol (4-81a/4-82a)



Zu einer Lösung aus geschütztem Alkohol **4-81/4-82** (48 mg, 93  $\mu$ mol) in einer Mischung aus Aceton (6 mL) und Wasser (2 mL) wird bei Raumtemperatur *para*-Toluolsulfonsäure Monohydrat (9 mg, 46  $\mu$ mol, 0.5 äq.) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 7 h am

Rückfluss erhitzt. Festes  $\text{NaHCO}_3$  (2 Spatelspitzen, großer Überschuss) wird zugegeben und der größte Teil des Acetons am Rotationsverdampfer (40 °C, 200 mbar) entfernt. Die wässrige Phase wird mit Diethylether (4 × 2 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile am Vakuum entfernt. Man erhält 45 mg (656  $\mu\text{mol}$ , 91%) an Halbacetal **4-81a/4-82a** als farbloses hochviskoses Öl. Das Diastereomerenverhältnis wurde anhand der Integrale der Protonen an 2-Position bestimmt und beträgt 1:1.42.

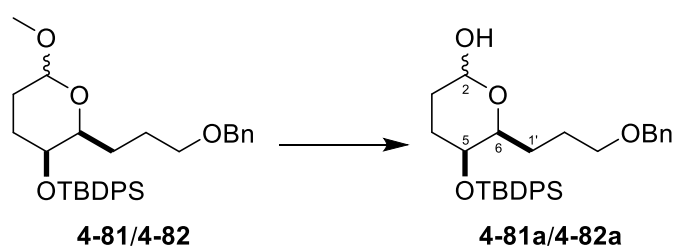
$R_f = 0.54$  (*n*-Hexan/Ethylacetat, 1:1);

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.09 (s, 9H), 1.34–1.93 (m, 8H), 2.13 (tt,  $J = 13.2, 3.9$  Hz, 0.5H), 2.72 (bs, 0.5H), 3.27 (dd,  $J = 8.1, 4.0$  Hz, 0.5H), 3.30–3.44 (m, 2H), 3.59 (bs, 0.4H), 3.73 (bs, 0.5H), 3.80 (dd,  $J = 7.8, 3.8$  Hz, 0.5H), 4.44 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.68 (d,  $J = 8.1$  Hz, 0.4H, 6-Hb), 5.31 (bs, 0.5H, 6-Ha), 7.26–7.45 (m, 11H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.65–7.75 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ );

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 19.5, 19.6, 24.6, 25.1, 25.8, 25.9, 27.1, 27.7, 28.1, 28.5, 29.6, 67.1, 68.2, 70.1, 70.2, 71.2, 72.7, 78.7, 91.4 (C-6a), 96.3 (C-6b), 127.4, 127.5, 127.5, 127.5, 127.6, 128.3, 133.6, 133.8, 134.3, 134.4, 135.9, 135.9, 136.0, 136.0, 138.6;

**HRMS**: berechnet  $\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{Si}$  527.258807  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , gefunden 527.258826.

### 7.3.45 6-(3-(Benzyloxy)propyl)-5-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)tetrahydro-2H-pyran-2-ol (**4-81a/4-82a**)

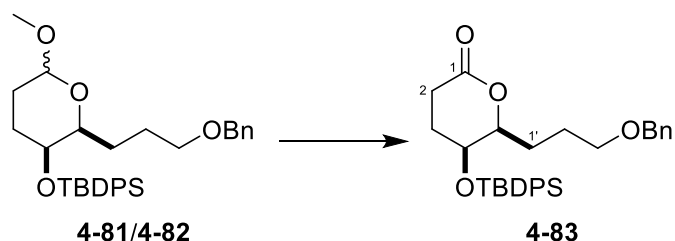


Zu einer Lösung aus geschütztem Alkohol **4-81/4-82** (50 mg, 96  $\mu\text{mol}$ ) in THF (3 mL) wird bei Raumtemperatur Salzsäure zugegeben (1 mL, 10%ig) und bei Raumtemperatur 18 h gerührt. Festes  $\text{NaHCO}_3$  wird solange zugegeben bis keine sichtbare Reaktion mehr stattfindet. Diethylether wird zugegeben, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Diethylether (3 × 2 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile am Vakuum entfernt. Nach Aufreinigung mittels Flash-Chromatographie (1 × 15 cm, Petrolether/Ethylacetat, 3:1) erhält man 36 mg (71  $\mu\text{mol}$ , 74%) an Halbacetal **4-81a/4-82a** als farbloses hochviskoses Öl.

$R_f = 0.28$  (*n*-Hexan/Ethylacetat, 2:1)

Die NMR-Spektren entsprechen den Spektren aus Reaktion **7.3.44**.

### 7.3.46 5-(3-(Benzyloxy)propyl)-4-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)- $\delta$ -valerolacton (**4-83**)



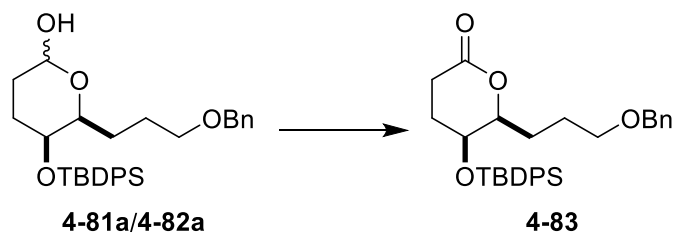
Zu einer Lösung aus Acetal **4-81/4-82** (20 mg, 39  $\mu$ mol) in absolutem Dichlormethan (1.9 mL, 0.02M) wird bei 0 °C  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (6  $\mu$ L, 7  $\mu$ g, 50  $\mu$ mol, 1.3 äq., 0.1 mL einer Lösung aus 0.06 mL  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  in 1 mL Dichlormethan) zugegeben. Anschließend wird *m*CPBA (14 mg, 58  $\mu$ mol, 70%ig, 1.5 äq.) zugegeben, das Kühlbad entfernt und bei Raumtemperatur weitergerührt. Nach 50 min wird die Reaktionsmischung auf 0 °C gekühlt, absolutes Triethylamin (0.05 mL, 39 mg, 386  $\mu$ mol, 10 äq.) zugegeben und 30 min gerührt. Kieselgel wird zugegeben, die flüchtigen Bestandteile werden bis zur Rieselfähigkeit der Kieselgel-Substanz-Mischung am Vakuum entfernt und die Mischung so der Flash-Chromatographie (0.7  $\times$  15 cm, Petrolether/Ethylacetat, 3:1) zugeführt. Man erhält 10 mg (20  $\mu$ mol, 52%) an Lacton **4-83** als farbloses Öl.

$R_f = 0.27$  (*n*-Hexan/Ethylacetat, 2:1);

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.08 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.46–1.96 (m, 6H, 3-H, 1'-H, 2'-H), 2.35–2.45 (m, 1H, 2-H), 2.63–2.75 (m, 1H, 2-H), 3.33–3.48 (m, 2H, 3'-H), 3.96–4.03 (m, 1H, 4-H), 4.05–4.11 (m, 1H, 5-H), 4.44 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2$ ), 7.26–7.47 (m, 11H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.61–7.72 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ );  
 $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 19.4 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.3 (C-2'), 25.4 (C-2), 27.0 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 27.1 (C-3), 28.6 (C-1'), 66.4 (C-4), 69.6 (C-3'), 72.8 ( $\text{PhCH}_2$ ), 83.0 (C-5), 127.5 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 127.5 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 127.8 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.3 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 130.0 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 132.8 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 133.4 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 135.8 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 135.9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 138.5 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 170.9 (C-1);

**HRMS**: berechnet  $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{Si}$  525.243157 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ , gefunden 525.242892.

**7.3.47 5-(3-(Benzyloxy)propyl)-4-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)- $\delta$ -valerolacton (4-83)**

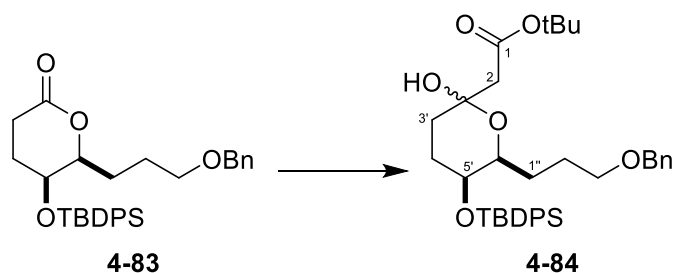


Zu einer Lösung aus Halbacetal **4-81a/4-82a** (36 mg, 71  $\mu$ mol) in absolutem Toluol (1.0 mL) wird bei Raumtemperatur  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  auf Kieselgur (203 mg, 356  $\mu$ mol, 5 äq., 1 mmol pro 0.57 g<sup>99</sup>) zugegeben. Das heterogene Reaktionsgemisch wird 4 h auf 80 °C erhitzt. In dieser Zeit tritt eine Farbänderung von gelb nach schwarz auf. Im Laufe der Reaktion tritt keine Veränderung des  $R_f$ -Wertes auf. Die Reaktionsmischung wird durch Kieselgur filtriert, mit Ethylacetat nachgewaschen und die flüchtigen Bestandteile werden am Vakuum entfernt. Man erhält 35 mg (70  $\mu$ mol, 98%) an Lacton **4-83** in Form eines farblosen Öls.

$R_f = 0.49$  (*n*-Hexan/Ethylacetat, 1:1);

Die NMR-Spektren entsprechen den Spektren aus Reaktion **7.3.46**.

**7.3.48 *tert*-Butyl-2-(6-(3-(benzyloxy)propyl)-5-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)acetat (4-84)**



Zunächst wird eine LDA-Lösung hergestellt, indem zu einer Lösung aus absolutem *N,N*-Diisopropylamin (415  $\mu$ L, 299 mg, 2.95 mmol, 11 äq.) in THF (3.5 mL, 0.5M) bei 0 °C eine Lösung aus *n*-Butyllithium in Hexanfraktion (2.5M, 1.07 mL, 10 äq.) zugetropft und 20 min bei 0 °C gerührt wird. Die so hergestellte LDA-Lösung wird auf –80 °C gekühlt, Essigsäure-*tert*-Butylester (435  $\mu$ L, 374 mg, 3.22 mmol, 12 äq.) langsam zugetropft und das Gemisch 40 min bei –80 °C gerührt. Bei gleicher Temperatur wird eine Lösung aus Lacton **4-83** (135 mg, 269  $\mu$ mol) in THF (1.4 mL, 0.1M) langsam zugetropft und 15 min bei –80 °C gehalten.

Gesättigte wässrige  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (15 mL) und Diethylether (10 mL) werden zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Diethylether ( $3 \times 15$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile am Vakuum entfernt. Nach Aufreinigung mittels Flash-Chromatographie (1.5  $\times$  15 cm, Petrolether/Ethylacetat, 6:1) erhält man 164 mg (265  $\mu\text{mol}$ , 99%) an Ester **4-84** als gelbliches Öl.

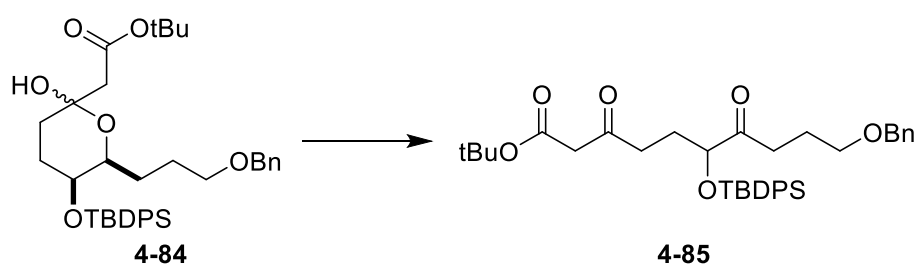
$R_f = 0.62$  (*n*-Hexan/Ethylacetat, 1:1);

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.08 (s, 9H,  $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.28–1.38 (m, 1H, 1''-H), 1.41–1.44 (m, 2H, 3'-H, 4'-H), 1.45–1.47 (m, 1H, 2''-H), 1.75–1.91 (m, 3'-H, 4'-H), 2.48 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H, 1  $\times$  2-H), 2.59 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H, 1  $\times$  2-H), 3.29–3.42 (m, 2H, 3''-H), 3.7 (bs, 1H, 5'-H), 3.75 (ddd,  $J = 0.8, 4.2, 9.2$  Hz, 1H, 6'-H), 4.43 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2$ ), 5.07 (bs, 1H, OH), 7.26–7.44 (m, 11H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.64–7.73 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ );

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 19.7 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 25.7 (C-2''), 26.3 (C-4'), 27.1 ( $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.1 ( $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.5 (C-1''), 28.9 (C-3'), 45.8 (C-2), 68.0 (C-5'), 70.2 (C-3''), 72.0 (C-6'), 72.6 ( $\text{PhCH}_2$ ), 81.7 ( $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ), 94.9 (C-2'), 127.3 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 127.4 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 127.5 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.2 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 129.5 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 134.1 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 134.6 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 135.9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 136.0 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 138.8 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 171.8 (C-1);

**HRMS:** berechnet  $\text{C}_{37}\text{H}_{50}\text{O}_6\text{Si}$  641.326887  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , gefunden 641.326693.

### 7.3.49 *tert*-Butyl 10-(benzyloxy)-6-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-3,7-dioxodecanoat (**4-85**)



Zu einer Lösung aus Ester **4-84** (589 mg, 0.95 mmol) in absolutem Dimethylsulfoxid (9.5 mL, 0.1M) wird bei Raumtemperatur auf einmal IBX (1.07 g, 3.81 mmol, 4 äq.) zugegeben und bei Raumtemperatur 18 h weitergerührt. Gesättigte wässrige  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (100 mL) und Diethylether (100 mL) werden zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Diethylether (100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden sukzessive mit Wasser (50 mL) und gesättigter wässriger  $\text{NaCl}$ -Lösung ( $2 \times 50$  mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile am Vakuum entfernt. Nach

Aufreinigung mittels Flash-Chromatographie (3 × 15 cm, Petrolether/ Ethylacetat, 4:1) erhält man 310 mg (503 μmol, 53%) an Diketon **4-85** als leicht gelbliches Öl.

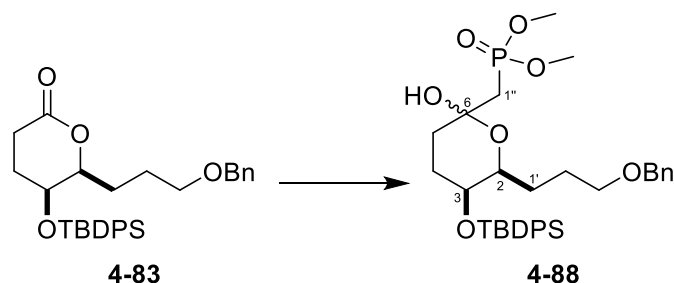
$R_f = 0.36$  (*n*-Hexan/Ethylacetat, 2:1)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.09 (s, 9H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.44 (s, 9H,  $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.64–1.73 (m, 2H, 9-H), 1.88–1.97 (m, 2H, 5-H), 2.36–2.64 (m, 4H, 4-H, 8-H), 3.33 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H, 10-H), 4.19 (t,  $J = 5.8$  Hz, 1H, 6-H), 4.42 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.87 (bs, 1H, 2-H), 7.26–7.45 (m,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 7.56–7.71 (m,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ );

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 19.3 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 23.0 (C-9), 27.0 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ), 27.6 ( $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ), 28.0 (C-5), 30.6 (C-4), 34.8 (C-8), 69.1 (C-10), 72.7 ( $\text{PhCH}_2$ ), 77.4 (C-6), 85.1 ( $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ), 92.4 (C-2), 127.5 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 127.6 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 127.7 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 127.8 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 127.8 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.3 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 130.0 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 130.0 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 132.7 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 133.0 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 135.7 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 135.8 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 138.4 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 167.9 (C-1), 203.0 (C-3), 211.4 (C-7);

**HRMS**: berechnet  $\text{C}_{37}\text{H}_{48}\text{O}_6\text{Si}$  639.311237  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , gefunden 639.311438.

### 7.3.50 Dimethyl((6-(3-(benzyloxy)propyl)-5-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)methyl)phosphonat (**4-88**)



Zu einer Lösung aus Dimethoxymethylphosphonat (**4-87**) (120 μL, 139 mg, 1.19 mmol, 12 äq.) in absolutem THF (1.47 mL, 0.5M) wird bei  $-80$  °C *n*-Butyllithium (398 μL, 64 mg, 995 μmol, 10 äq., 2.5M in Hexanfraktion) zugegeben. Anschließend wird bei gleicher Temperatur eine Lösung aus Lacton **4-83** (50 mg, 99 μmol) in THF (0.5 mL, 0.1M) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird auf  $0$  °C erwärmt, durch Zugabe von Essigsäure auf pH 7 neutralisiert und anschließend auf eine Mischung aus gesättigter wässriger NaCl-Lösung und Ethylacetat gegeben. Die Phasen werden getrennt. Die organische Phase wird mit Wasser (2 × 3 mL) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile werden am



Vakuum entfernt. Nach Aufreinigung mittels Flash-Chromatographie (1 × 15 cm, Dichlormethan/ Methanol, 30:1) erhält man 39 mg (62 µmol, 63%) an Phosphonat **4-88** als leicht gelbliches Öl.

$R_f = 0.23$  (Dichlormethan/Methanol, 20:1);

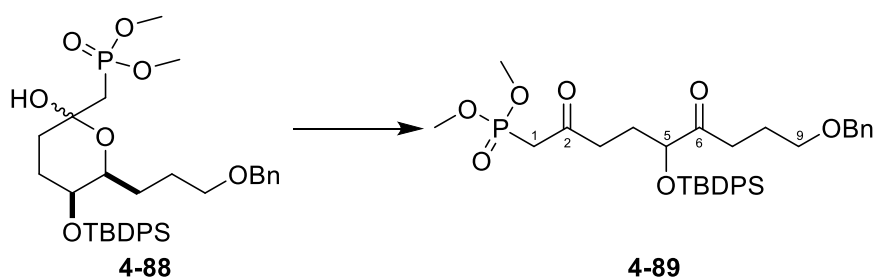
Die NMR-Spektren sind nicht genau auswertbar. Es sind nur einzelne charakteristische Peaks klar sichtbar:

Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , referenziert auf Dichlormethan-Verunreinigung) sind zwei Peaks im Methoxy-Bereich bei 3.73 (d,  $J = 11.1$  Hz) und bei 3.83 (d,  $J = 11.1$  Hz) sichtbar.

Im  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ist ein Peak im Halbacetal-Bereich bei 94.6 (d,  $J = 8.3$  Hz) sichtbar. Im Ester-Bereich ist kein Peak sichtbar.

**HRMS:** berechnet  $\text{C}_{34}\text{H}_{47}\text{O}_7\text{Si}$  649.27209  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , gefunden 649.27270.

### 7.3.51 Dimethyl (9-(benzyloxy)-5-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2,6-dioxononyl)-phosphonat (**4-89**)



Zu einer Lösung aus Phosphonat **4-88** (39 mg, 62 µmol) in absolutem Dimethylsulfoxid (0.62 mL, 0.1M) wird bei Raumtemperatur auf einmal IBX (52 mg, 187 µmol, 3 äq.) zugegeben und bei Raumtemperatur 5 h weitergerührt. Gesättigte wässrige  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (3 mL) und Diethylether (3 mL) werden zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Diethylether (3 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden sukzessive mit Wasser (5 mL) und gesättigter wässriger  $\text{NaCl}$ -Lösung (4 × 5 mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile am Vakuum entfernt. Nach Aufreinigung mittels Flash-Chromatographie (3 × 15 cm, Dichlormethan/Methanol, 30:1) erhält man 34 mg einer 2:1 Mischung an Diketon **4-89** (36 µmol, 59%) und Edukt **4-88** als farbloses Öl, welches nicht weiter aufgereinigt werden konnte.

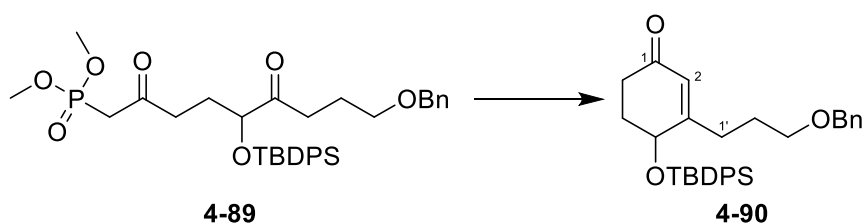
$R_f = 0.45$  (Dichlormethan/Methanol, 20:1);

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.09 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.64–1.73 (m, 2H, 8-H), 1.84–1.92 (m, 2H, 4-H), 2.35–2.63 (m, 4H, 3-H, 7-H), 2.94 (dd, *J* = 22.6, 0.9 Hz, 2H, 1-H), 3.35 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, 9-H), 3.72 (d, *J* = 11.4 Hz, 6H, OCH<sub>3</sub>), 4.18 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H, 5-H), 4.42 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 7.25–7.45 (m, H<sub>Ar</sub>), 7.56–7.72 (m, H<sub>Ar</sub>);

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 19.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 23.0 (C-8), 26.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.8 (C-4), 34.7 (C-7), 38.6 (C-3), 41.2 (d, *J* = 128.5 Hz, C-1), 52.9 (d, *J* = 5.8 Hz, OCH<sub>3</sub>), 69.2 (C-9), 72.7 (PhCH<sub>2</sub>), 77.4 (C-5), 127.5 (C<sub>Ar</sub>), 127.5 (C<sub>Ar</sub>), 127.7 (C<sub>Ar</sub>), 127.7 (C<sub>Ar</sub>), 128.3 (C<sub>Ar</sub>), 129.6 (C<sub>Ar</sub>), 130.0 (C<sub>Ar</sub>), 132.8 (C<sub>Ar</sub>), 133.2 (C<sub>Ar</sub>), 135.7 (C<sub>Ar</sub>), 135.8 (C<sub>Ar</sub>), 138.4 (C<sub>Ar</sub>), 200.7 (d, *J* = 6.6 Hz, C-2), 211.4 (C-6);

**HRMS:** berechnet C<sub>34</sub>H<sub>45</sub>O<sub>7</sub>Si 647.25644 [M+Na]<sup>+</sup>, gefunden 647.25681.

### 7.3.52 3-(3-(Benzyloxy)propyl)-4-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)cyclohex-2-en-1-on (4-90)



Zu einer Lösung aus [18]Krone-6 (8 mg, 32 μmol, 1.1 äq.) und K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9 mg, 63 μmol, 1.8 äq.) in absolutem Toluol (0.63 mL, 0.1M) wird bei 60 °C auf einmal eine Lösung aus Diketon **4-89** (33 mg der 2:1 Mischung aus der vorigen Reaktion, 35 μmol Diketon **4-89**) in absolutem Toluol (0.7 mL) zugegeben und mit absolutem Toluol (2 × 0.1 mL) nachgewaschen. Anschließend wird 1.5 h bei 60 °C und danach 1.5 h bei 70 °C gerührt. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9 mg, 63 μmol, 1.8 äq.) wird zugegeben und noch 1.5 h bei gleicher Temperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird filtriert und mit Diethylether (5 mL) nachgewaschen. Die organische Phase wird sukzessive mit Wasser (3 × 5 mL) und gesättigter wässrige NaCl-Lösung (5 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile werden am Vakuum entfernt. Nach Aufreinigung mittels Flash-Chromatographie (1 × 13 cm, Petrolether/ Ethylacetat, 3:1) erhält man 13 mg (26 μmol, 74%) an Cyclohexenon **4-90** als farbloses Öl.

**R<sub>f</sub>** = 0.63 (*n*-Hexan/Ethylacetat, 1:1);

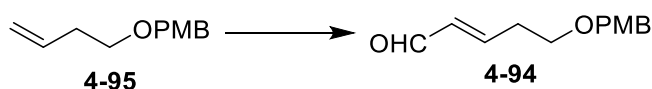
**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.06 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.60–1.73 (m, 2H, 2'-H), 1.83–1.94 (m, 1H, 5-H), 1.94–2.05 (m, 1H, 5-H), 2.06–2.18 (m, 1H, 6-H), 2.24–2.47 (m, 2H, 1'-H), 2.49–

2.60 (m, 1H, 6-H), 3.36 (t,  $J = 6.1$  Hz, 2H, 3'-H), 4.33 (dd,  $J = 6.7, 4.2$  Hz, 1H, 4-H), 4.43 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 5.78 (s, 1H, 2-H), 7.26–7.50 (m, 11H, H<sub>Ar</sub>), 7.62–7.75 (m, 4H, H<sub>Ar</sub>);

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 19.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.1 (C-2'), 30.7 (C-1'), 32.1 (C-5), 34.4 (C-6), 69.3 (C-4), 69.4 (C-3'), 72.9 (PhCH<sub>2</sub>), 125.5 (C-2), 127.6 (C<sub>Ar</sub>), 127.6 (C<sub>Ar</sub>), 127.7 (C<sub>Ar</sub>), 127.8 (C<sub>Ar</sub>), 128.3 (C<sub>Ar</sub>), 129.9 (C<sub>Ar</sub>), 130.0 (C<sub>Ar</sub>), 132.9 (C<sub>Ar</sub>), 133.6 (C<sub>Ar</sub>), 135.9 (C<sub>Ar</sub>), 135.9 (C<sub>Ar</sub>), 138.3 (C<sub>Ar</sub>), 166.2 (C-3), 199.1 (C-1);

HRMS: berechnet C<sub>32</sub>H<sub>38</sub>O<sub>3</sub>Si 521.24824 [M+Na]<sup>+</sup>, gefunden 521.24842.

### 7.3.53 (*E*)-5-((4-Methoxybenzyl)oxy)pent-2-enal (**4-94**)<sup>154</sup>



Zu einer Lösung aus 1-(4-Methoxybenzyloxy)-but-3-en<sup>155,116</sup> (**4-95**) (10.25 g, 53.31 mmol) in absolutem, entgastem Dichlormethan (100 mL, 0.5M) werden auf einmal bei Raumtemperatur (*E*)-Crotonaldehyd (**4-96**) (22 mL, 18.7 g, 266 mmol, 5 äq.) und Nitro-Grela-Katalysator **4-97** (355.6 mg, 0.53 mmol, 0.01 äq.) zugegeben. Anschließend wird 16 h am Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur werden die flüchtigen Bestandteile am Vakuum entfernt. Nach Aufreinigung mittels Flash-Chromatographie (10 × 15 cm, Petrolether/Ethylacetat, 10:1 bis 3:1) erhält man 9.42 g (42.76 mmol, 80%) an Aldehyd **4-94** als leicht bräunliches Öl.

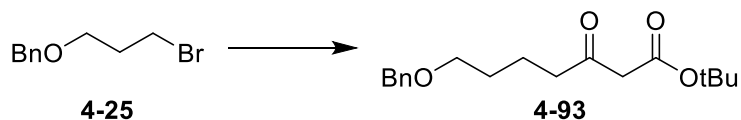
$R_f = 0.17$  (*n*-Hexan/Ethylacetat, 4:1);

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.63 (ddd,  $J = 12.9, 6.3, 1.5$  Hz, 2H, 4-H), 3.62 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H, 5-H), 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.47 (s, 2H, PMPCH<sub>2</sub>), 6.14–6.23 (m, 1H, 2-H), 6.84–6.94 (m, 3H, 3-H, H<sub>Ar</sub>), 7.25–7.30 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 9.52 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, 1-H);

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 32.9 (C-4), 55.1 (OCH<sub>3</sub>), 67.4 (C-5), 72.6 (PMPCH<sub>2</sub>), 113.7 (C<sub>Ar</sub>), 129.2 (C<sub>Ar</sub>), 129.8 (C<sub>Ar</sub>), 134.0 (C-2), 155.2 (C-3), 159.2 (C<sub>Ar</sub>), 193.8 (C-1);

Die NMR-Spektren entsprechen den Spektren aus der Literatur.<sup>116</sup>

### 7.3.54 *tert*-Butyl 7-(benzyloxy)-3-oxoheptanoat (**4-93**)



NaH (1.51 g, 62.85 mmol, 3.6 äq., 2.51 g einer 60%igen Mineralölsuspension) wird vorgelegt und mit absolutem *n*-Hexan (3 × 10 mL) gewaschen, danach mit absolutem THF (131 mL, 0.4M) aufgeschlämmt und auf 0 °C gekühlt. Bei gleicher Temperatur wird langsam Acetessigsäure-*tert*-butylester **4-98** (8.69 mL, 8.29 g, 52.38 mmol, 3 äq.) zugetropft, wobei starke Gasentwicklung auftritt. 15 min nach Beendigung der Zugabe wird bei 0 °C *n*-Butyllithium (2.5M in Hexanfraktion, 20.95 mL, 3.36 g, 52.38 mmol, 3 äq.) zugetropft, wobei sich die Farbe von farblos nach gelb ändert. Nach 1.5 h bei 0 °C wird bei gleicher Temperatur eine Lösung aus Bromid **4-25** (4.00 g, 17.46 mmol, 1 äq.) in absolutem THF (15 mL) zugetropft und mit absolutem THF (2 × 3 mL) nachgewaschen. Das Kühlbad wird entfernt und bei Raumtemperatur weitergerührt. Nach 2 h werden gesättigte wässrige NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (200 mL), Diethylether (100 mL) und Wasser (20 mL) zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Diethylether (3 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile am Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird 6 h bei 60 °C bei 3.7 mbar am Rotationsverdampfer gehalten um möglichst viel überschüssigen Acetessigsäure-*tert*-butylester **4-98** zu entfernen. Nach Aufreinigung mittels Flash-Chromatographie (6 × 15 cm, Petrolether/Ethylacetat, 10:1 bis 3:1) erhält man 3.45 g (11.25 mmol, 64%) an *tert*-Butylester **4-93** als farbloses Öl.

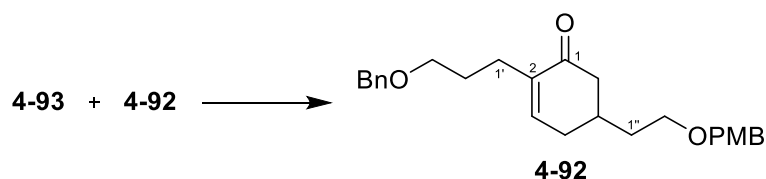
$R_f = 0.35$  (*n*-Hexan/Ethylacetat, 4:1);

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.46 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.57–1.75 (m, 4H, 5-H, 6-H), 2.55 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, 4-H), 3.32 (s, 2H, 2-H), 3.47 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, 7-H), 4.49 (s, 2 H, PhCH<sub>2</sub>), 7.25–7.38 (m, 5H, H<sub>Ar</sub>);

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 20.2 (C-5), 27.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 29.0 (C-6), 42.5 (C-4), 50.6 (C-2), 69.9 (C-7), 72.9 (PhCH<sub>2</sub>), 81.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 127.5 (C<sub>Ar</sub>), 127.6 (C<sub>Ar</sub>), 128.3 (C<sub>Ar</sub>), 138.5 (C<sub>Ar</sub>), 166.4 (C-1), 203.1 (C-3);

**HRMS:** berechnet C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub> 329.17233 [M+Na]<sup>+</sup>, gefunden 329.17242.

### 7.3.55 2-(3'-(Benzyloxy)propyl)-5-(2''-((*para*-methoxybenzyl)oxy)ethyl)cyclohex-2-en-1-on (4-92)



Zu einer Lösung aus *tert*-Butylester **4-93** (6.52 g, 21.27 mmol, 1.05 äq.) und Enal **4-94** (4.48 g, 20.34 mmol, 1 äq.) in absolutem Acetonitril (40.7 mL, 0.5M) wird bei 0 °C DBU (6.07 mL, 6.19 g, 40.68 mmol, 2 äq.) zugegeben. Das Kühlbad wird entfernt und 1.5 h bei Raumtemperatur weitergerührt. Nachdem bei der DC-Kontrolle kein Edukt mehr zu sehen ist, wird weitere 2 h auf 80 °C erhitzt. Die Reaktion wird auf Raumtemperatur abgekühlt und eine gesättigte wässrige NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (100 mL) und Ethylacetat (100 mL) zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Ethylacetat (3 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile am Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird ohne weitere Aufreinigung für den nächsten Reaktionsschritt verwendet.

$R_f = 0.37$  (*n*-Hexan/Ethylacetat, 2:1)

Zu einer Lösung des Rohprodukts aus dem vorigen Schritt in Dimethylsulfoxid (68 mL, 0.3M) werden bei Raumtemperatur LiCl (8.62 g, 203.42 mmol, 10 äq.) und Wasser (6.8 mL) zugegeben und am Rückfluss erhitzt. Nach Erreichen einer Innentemperatur von 153 °C wird die Reaktion 45 min bei gleicher Temperatur gehalten. Die Reaktionsmischung wird auf 0 °C abgekühlt und Wasser (200 mL) und Diethylether (100 mL) zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (3 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (5 × 100 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile am Vakuum entfernt. Nach Aufreinigung mittels mehrmaliger Flash-Chromatographie (Petrolether/Ethylacetat, 3:1 bis 1:1) erhält man 4.10 g (10.05 mmol, 47% über 2 Stufen) an Cyclohexenon **4-92** als leicht bräunliches Öl.

$R_f = 0.27$  (*n*-Hexan/Ethylacetat, 2:1);

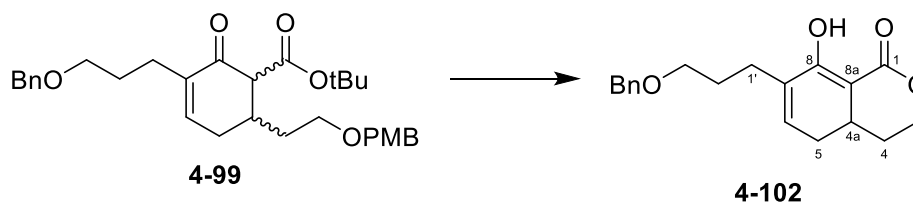
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.61–1.80 (m, 4H, 2'-H, 1''-H), 2.01–2.16 (m, 2H, 5-H, 6-H), 2.19–2.33 (m, 3H, 4-H, 1'-H), 2.42 (dt, *J* = 18.2, 4.7 Hz, 1H, 4-H), 2.55 (ddd, *J* = 15.7, 3.5,

1.3 Hz, 1H, 6-H), 3.44–3.55 (m, 4H, 3'-H, 2''-H), 3.82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.44 (s, 2H, PMPCH<sub>2</sub>), 4.51 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 6.64–6.71 (m, 1H, 3-H), 6.87–6.94 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.25–7.40 (m, 7H, H<sub>Ar</sub>);

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 26.1 (C-1'), 28.4 (C-2'), 32.4 (C-4), 32.5 (C-5), 35.4 (C-1''), 44.6 (C-6), 55.2 (OCH<sub>3</sub>), 67.1 (C-2''), 69.7 (C3'), 72.7 (PMPCH<sub>2</sub>), 72.8 (PhCH<sub>2</sub>), 113.8 (C<sub>Ar</sub>), 127.4 (C<sub>Ar</sub>), 127.7 (C<sub>Ar</sub>), 128.3 (C<sub>Ar</sub>), 129.2 (C<sub>Ar</sub>), 130.3 (C<sub>Ar</sub>), 138.5 (C<sub>Ar</sub>), 139.0 (C-2), 144.5 (C-3), 159.1 (C<sub>Ar</sub>), 199.3 (C-1);

**HRMS:** berechnet C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub> 431.21928 [M+Na]<sup>+</sup>, gefunden 431.21944.

### 7.3.56 7-(3-(Benzyloxy)propyl)-8-hydroxy-3,4,4a,5-tetrahydro-1H-isochromen-1-on (4-102)



Zum Ketoester **4-99**<sup>156</sup> (100 mg, 197 μmol) wird auf einmal bei Raumtemperatur Trifluoressigsäure (0.2 mL) zugegeben, woraufhin ein Farbumschlag von gelb nach rot zu erkennen ist. Nach 1 h wird Toluol (2 mL) zugegeben und die flüchtigen Bestandteile werden am Vakuum entfernt. Es wird mit Toluol (4 × 2 mL) koevaporiert. Nach Aufreinigung mittels Flash-Chromatographie (1.5 × 15 cm, *n*-Hexan/Ethylacetat, 4:1) erhält man 35 mg (111 μmol, 57%) an Lacton **4-102** als leicht gelbliches Öl.

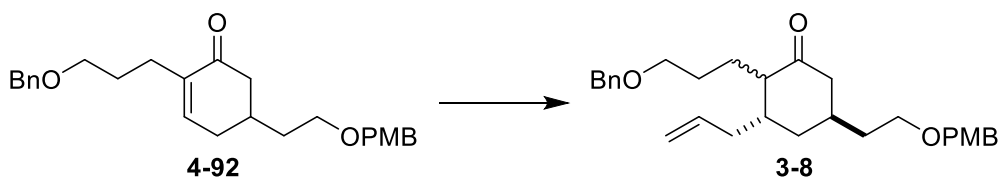
**R<sub>f</sub>** = 0.30 (*n*-Hexan/Ethylacetat, 2:1);

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.67–1.84 (m, 3H, 4-H, 2'-H), 1.89–1.99 (m, 2H, 4-H, 5-H), 2.18–2.32 (m, 2H, 5-H, 1'-H), 2.38–2.48 (m, 1H, 1'-H), 2.64–2.77 (m, 1H, 4a-H), 3.48 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, 3'-H), 4.13–4.22 (m, 1H, 3-H), 4.40–4.46 (m, 1H, 3-H), 4.49 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 6.11 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H, 6-H), 7.25–7.38 (m, 5H, H<sub>Ar</sub>), 13.27 (s, 1H, OH);

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 26.7 (C-1'), 28.4 (C-2'), 29.5 (C-4), 30.1 (C-5), 30.8 (C-4a), 68.3 (C-3), 69.4 (C-3'), 72.7 (PhCH<sub>2</sub>), 93.4 (C-8a), 127.4 (C<sub>Ar</sub>), 127.6 (C<sub>Ar</sub>), 128.3 (C<sub>Ar</sub>), 134.5 (C-6), 135.2 (C-7), 138.5 (C<sub>Ar</sub>), 169.7 (C-8), 172.0 (C-1);

**HRMS:** berechnet [M+Na]<sup>+</sup> C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub> 377.14103, gefunden 377.14134.

**7.3.57 3-Allyl-2-(3-(benzyloxy)propyl)-5-(2-((4-methoxybenzyl)oxy)ethyl)cyclohexan-1-on (3-8)**

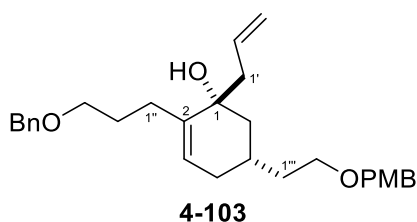


Zu einer Lösung aus PMB-Ether **4-92** (4.09 g, 10.00 mmol) in absolutem THF (100 mL, 0.1M) wird bei 0 °C Allylmagnesiumchlorid in THF (8.83 mL, 1.7M, 15.01 mmol, 2 äq.) zugegeben, das Kühlbad entfernt und 45 min bei Raumtemperatur weitergerührt. Gesättigte wässrige NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (100 mL) und Diethylether (50 mL) werden zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Diethylether (3 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile am Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird ohne weitere Aufreinigung für den nächsten Reaktionsschritt verwendet.

$R_f = 0.23$  (*n*-Hexan/Ethylacetat, 2:1);

Die Analytik wurden mit einer säulenchromatographisch (1.5 × 15 cm, Petrolether/Ethylacetat, 2:1) aufgereinigten Probe des Zwischenprodukts durchgeführt.

Das Diastereomerenverhältnis wurde anhand der Integrale der Protonen an 3-Position bestimmt und beträgt 1:5.72.



<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.09 (t, *J* = 12.3 Hz, 1H, 6-H), 1.44–1.52 (m, 2H, 1'''-H), 1.55–1.65 (m, 1H, 4-H), 1.68–1.85 (m, 3H, 5-H, 2''-H), 1.92 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H, 6-H), 1.97–2.08 (m, 2H, 4-H, 1''-H), 2.14–2.24 (m, 2H, 1'-H, 1''-H), 2.28–2.41 (m, 1H, 1-H), 3.36–3.50 (m, 4H, 3''-H, 2'''-H), 3.73 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.30–4.38 (m, 2H, PMPCH<sub>2</sub>), 4.42 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 4.96–5.09 (m, 2H, 3'-H), 5.31–5.36 (m, 1H, 3-H), 5.72–5.85 (m, 1H, 2'-H), 6.77–6.84 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.15–7.30 (m, 7H, H<sub>Ar</sub>);

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 25.9 (C-1''), 28.9 (C-5), 29.1 (C-2''), 32.4 (C-4), 36.3 (C-1'''), 42.1 (C-6), 43.3 (C-1'), 55.2 (OCH<sub>3</sub>), 67.7 (C-2'''), 70.1 (C-3''), 72.6 (PMPCH<sub>2</sub>), 72.7 (PhCH<sub>2</sub>), 73.5 (C-1), 113.7 (C<sub>Ar</sub>), 118.3 (C-3'), 122.5 (C-3), 127.5 (C<sub>Ar</sub>), 127.6 (C<sub>Ar</sub>), 128.3 (C<sub>Ar</sub>), 129.2 (C<sub>Ar</sub>), 130.5 (C<sub>Ar</sub>), 133.9 (C-2'), 138.4 (C<sub>Ar</sub>), 142.0 (C-2), 159.1 (C<sub>Ar</sub>);

**HRMS:** berechnet C<sub>29</sub>H<sub>38</sub>O<sub>4</sub> 473.26623 [M+Na]<sup>+</sup>, gefunden 473.26667.

Zu einer Suspension aus KH (35%ige Suspension in Paraffinöl, 1.72 g, 15.01 mmol, 1.5 äq.) in absolutem THF (80 mL) wird bei Raumtemperatur [18]Krone-6 (2.91 g, 11.00 mmol, 1.1 äq.) zugegeben. Eine Lösung des Rohprodukts aus der vorigen Reaktion in absolutem THF (5 mL) wird bei Raumtemperatur langsam zugetropft und noch mit absolutem THF (3 × 5 mL) nachgewaschen. Die Reaktion wird 2.5 h am Rückfluss erhitzt, anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt und absolutes Methanol (0.5 mL) zugegeben. Gesättigte wässrige NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (100 mL) und Diethylether (50 mL) werden zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether (3 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (5 × 100 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile am Vakuum entfernt. Nach Aufreinigung mittels Flash-Chromatographie (5 × 15 cm, Petrolether/Ethylacetat, 3:1 bis 1:1) erhält man 2.44 g (5.42 mmol, 54% über 2 Stufen) an Cyclohexanon **3-8** als C2-Epimerengemisch als leicht gelbliches Öl.

**R<sub>f</sub>** = 0.59 (*n*-Hexan/Ethylacetat, 1:1);

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.26–2.59 (m, 15H), 3.41–3.54 (m, 4H), 3.83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.43 (s, 2H), 4.47–4.56 (m, 2H), 4.94–5.15 (m, 2H), 5.60–5.89 (m, 1H), 6.85–6.96 (m, 2H, H<sub>Ar</sub>), 7.23–7.42 (m, 7H, H<sub>Ar</sub>);

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 22.9, 26.9, 27.5, 27.6, 31.3, 31.7, 31.7, 31.8, 34.5, 35.7, 36.6, 37.9, 39.2, 39.9, 45.1, 48.3, 53.9, 54.4, 55.2 (OCH<sub>3</sub>), 67.3, 67.5, 69.8, 70.3, 72.6, 72.7, 72.8, 72.8, 113.7, 116.3, 116.8, 127.5, 127.6, 127.6, 128.3, 128.3, 129.2, 129.2, 130.4, 136.0, 136.4, 138.5, 138.5, 159.1, 212.1 (CO), 214.1 (CO);

**HRMS:** berechnet C<sub>29</sub>H<sub>38</sub>O<sub>4</sub> 473.26623 [M+Na]<sup>+</sup>, gefunden 473.26667.



### 7.3.58 3-Allyl-2-(3-(benzyloxy)propyl)-5-(2-hydroxyethyl)cyclohexan-1-on (3-8a)



Zu einer Lösung aus PMB-Ether **3-8** (2.33 g, 5.17 mmol) in absolutem Dichlormethan (52 mL, 0.1M) werden bei 0 °C auf einmal Wasser (2.6 mL) und DDQ (1.41 g, 6.21 mmol, 1.2 äq.) zugegeben. Anschließend wird 6 h bei 0 °C gerührt. Dabei ändert sich die Farbe von grün nach orange-rot. Gesättigte wässrige NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (100 mL) und Diethylether (100 mL) werden zugegeben. Nach heftigem Schütteln im Scheidetrichter färbt sich die wässrige Phase deutlich rot. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Diethylether (3 × 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile am Vakuum entfernt. Nach Aufreinigung mittels Flash-Chromatographie (4 × 13 cm, Petrolether/Ethylacetat, 1:1 bis 2:3) erhält man 1.52 g (4.94 mmol, 89%) an Alkohol **3-8a** als C2-Epimerengemisch als gelbliches Öl.

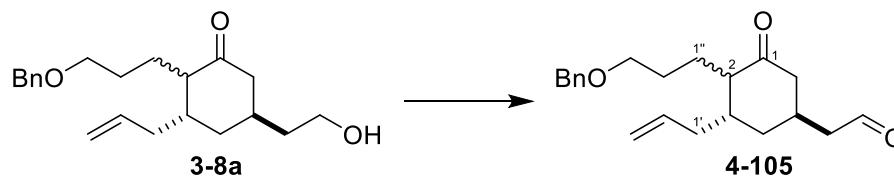
$R_f = 0.22$  (*n*-Hexan/Ethylacetat, 1:1);

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.21–2.55 (m, 16H), 3.40–3.50 (m, 2H), 3.58–3.67 (m, 2H), 4.44–4.49 (m, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 4.94–5.09 (m, 2H, 3'-H), 5.58–5.83 (m, 1H, 2'H), 7.22–7.37 (m, 5H, H<sub>Ar</sub>);

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 22.9, 26.8, 27.4, 27.6, 30.9, 31.1, 31.7, 31.8, 34.5, 34.8, 37.9, 38.4, 39.2, 39.3, 39.7, 45.0, 53.9 (C-2), 54.4 (C-2), 60.1, 60.2, 69.8, 70.3, 72.8 (PhCH<sub>2</sub>), 72.8 (PhCH<sub>2</sub>), 116.3 (C-3'), 116.9 (C-3'), 127.5 (C<sub>Ar</sub>), 127.6 (C<sub>Ar</sub>), 127.6 (C<sub>Ar</sub>), 128.3 (C<sub>Ar</sub>), 128.3 (C<sub>Ar</sub>), 136.0 (C-2'), 136.5 (C-2'), 138.4 (C<sub>Ar</sub>), 138.5 (C<sub>Ar</sub>), 212.1 (CO), 214.1 (CO);

HRMS: berechnet C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub> 352.20872 [M+Na]<sup>+</sup>, gefunden 352.20892.

### 7.3.59 2-(3-Allyl-4-(3-(benzyloxy)propyl)-5-oxocyclohexyl)acetaldehyd (4-105)



Zu einer Lösung aus Alkohol **3-8a** (2.33 g, 5.17 mmol) in absolutem Dichlormethan (51.8 mL, 0.1M) werden bei 0 °C auf einmal  $\text{NaHCO}_3$  (2.27 g, 27.00 mmol, 6 äq.) und DMP (2.29 g, 5.40 mmol, 1.2 äq.) zugegeben. Nach 30 min wird das Kühlbad entfernt und noch 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Gesättigte wässrige  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (25 mL) und gesättigte wässrige  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (25 mL) werden zugegeben. Anschließend wird 5 min gerührt. Diethylether (50 mL) wird zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Diethylether (3 × 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile am Vakuum entfernt. Nach Aufreinigung mittels Flash-Chromatographie (4 × 12 cm, Petrolether/Ethylacetat, 4:1 bis 3:1) erhält man 1.37 g (4.16 mmol, 92%) an Aldehyd **4-105** als C2-Epimerengemisch als leicht gelbliches Öl.

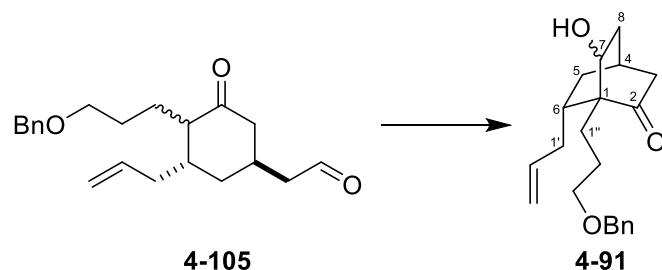
$R_f = 0.55$  (*n*-Hexan/Ethylacetat, 1:1);

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.26–2.67 (m, 15H), 3.39–3.51 (m, 2H, 3''-H), 4.43–4.52 (m, 2H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.95–5.10 (m, 2H, 3'-H), 5.59–5.80 (m, 1H, 2'-H), 7.25–7.37 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ ), 9.67–9.73 (m, 1H, CHO);

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 22.9, 26.8, 27.5, 27.6, 28.8, 29.0, 31.6, 31.7, 34.3, 37.8, 39.2, 39.7, 44.7, 47.6, 49.3, 50.1, 53.7 (C-2), 54.2 (C-2), 69.8, 70.2, 72.8, 72.9, 116.7 (C-3'), 117.3 (C-3'), 127.5 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 127.5 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 127.6 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 127.6 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.3 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.3 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 135.6 (C-2'), 136.1 (C-2'), 138.5 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 138.5 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 200.5 (CHO), 200.6 (CHO), 210.7 (C-1), 212.8 (C-1);

**HRMS:** berechnet  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_3$  383.21928 [ $\text{M}+\text{Na}+\text{CH}_3\text{OH}$ ] $^+$ , gefunden 383.21946.

### 7.3.60 6-Allyl-1-(3''-(benzyloxy)propyl)-7-hydroxybicyclo[2.2.2]octan-2-on (4-91)



Zu einer Lösung aus Ketoaldehyd **4-105** (1.36 g, 4.14 mmol) in absolutem Methanol (83 mL, 0.05M) wird bei 0 °C (Eis-Wasser) auf einmal  $K_2CO_3$  (687 mg, 4.97 mmol, 1.2 äq.) zugegeben. Die Reaktion wird über Nacht im Kühlbad belassen, sodass die Temperatur langsam auf Raumtemperatur kommt. Nach 20 h wird das Methanol am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird mit wässriger pH7-Phosphat-Puffer-Lösung (100 mL, pH 7,  $3.42 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$   $\text{NaH}_2\text{PO}_4\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ,  $7.26 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$   $\text{Na}_2\text{HPO}_4\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ) und Diethylether (100 mL) aufgenommen. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Diethylether ( $3 \times 100 \text{ mL}$ ) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile am Vakuum entfernt. Nach Aufreinigung mittels Flash-Chromatographie ( $4 \times 12 \text{ cm}$ , Petrolether/Ethylacetat, 5:1) erhält man 770 mg (2.34 mmol, 57%) an Alkohol **4-91** als farbloses Öl.

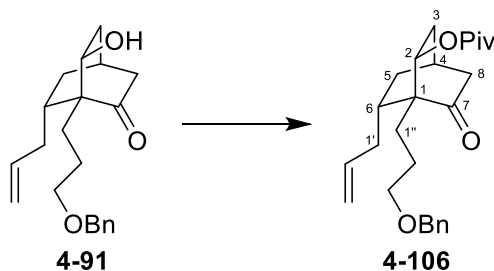
$R_f = 0.32$  (*n*-Hexan/Ethylacetat, 1:1);

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.20–1.29 (m, 1H, 5-H), 1.40–1.62 (m, 4H, 8-H, 1'-H, 2''-H), 1.72–1.85 (m, 4H, 4-H, 5-H, 1''-H), 2.08–2.33 (m, 5H, 3-H, 6-H, 8-H, 1'-H), 2.42 (bs, 1H, OH), 3.41–3.57 (m, 2H, 3''-H), 4.05 (dd,  $J = 2.3, 9.4 \text{ Hz}$ , 1H, 7-H), 4.50 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.94–5.02 (m, 2H, 3'-H), 5.56–5.69 (m, 1H, 2'-H), 7.26–7.36 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ );

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 20.5 (C-1''), 21.9 (C-2''), 26.9 (C-4), 32.0 (C-5), 32.9 (C-6), 36.0 (C-8), 36.9 (C-1'), 44.5 (C-3), 54.9 (C-1), 68.6 (C-7), 70.8 (C-3''), 73.3 ( $\text{PhCH}_2$ ), 116.8 (C-3'), 127.7 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 127.8 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.4 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 135.9 (C-2'), 137.9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 215.0 (C-2);

**HRMS**: berechnet  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_3$  351.19307  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , gefunden 351.19307.

### 7.3.61 6-Allyl-1-(3''-(benzyloxy)propyl)-7-oxobicyclo[2.2.2]octan-2-ylpivalat (4-106)



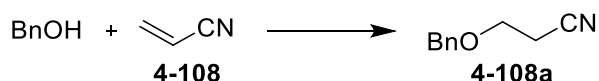
Zu einer Lösung aus Aldol **4-91** (424 mg, 1.22 mmol) in absolutem Dichlormethan (13 mL) werden bei 0 °C nacheinander Pivaloylchlorid (847  $\mu$ L, 830 mg, 6.46 mmol, 5 äq.) und DMAP (867 mg, 7.10 mmol, 5.5 äq.) zugegeben. Nachdem das DMAP komplett gelöst ist, wird das Kühlbad entfernt und 22 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von gesättigter wässriger  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (15 mL) und Wasser (5 mL) wird die Mischung mit Diethylether (3  $\times$  15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden sukzessive mit gesättigter wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (3  $\times$  10 mL) und gesättigter wässriger  $\text{NaCl}$ -Lösung (15 mL) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile am Vakuum entfernt. Nach Aufreinigung mittels Flash-Chromatographie (3  $\times$  15 cm, Petrolether/Ethylacetat, 10:1) erhält man 487 mg (1.18 mmol, 91%) an Pivalat **4-106** als farbloses Öl.

$R_f = 0.64$  (*n*-Hexan/Ethylacetat, 1:1);

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.12 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.21–1.29 (m, 1H, 5-H), 1.37–1.64 (m, 5H, 3-H, 1'-H, 1''-H, 2''-H), 1.73–2.00 (m, 3H, 6-H, 5-H, 1''-H), 2.20–2.36 (m, 5H, 4-H, 3-H, 8-H, 1'-H), 3.41–3.51 (m, 2H, 3''-H), 4.49 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.89–5.08 (m, 2H, 3'-H), 5.15 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H, 2-H), 5.59–5.73 (m, 1H, 2'-H), 7.25–7.37 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ );

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 21.2 (C-1''), 22.5 (C-2''), 26.7 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 26.8 (C-4), 32.2 (C-5), 32.8 (C-6), 34.6 (C-3), 36.4 (C-1'), 38.5 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 44.3 (C-8), 52.4 (C-1), 70.3 (C-2), 70.6 (C-3''), 72.8 ( $\text{PhCH}_2$ ), 117.0 (C-3'), 127.3 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 127.5 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.2 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 135.5 (C-2'), 138.4 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 177.3 ( $\text{tBuCO}_2$ ), 213.0 (C-7);

**HRMS:** berechnet  $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{O}_4$  435.25058  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , gefunden 435.25063.

**7.3.62 3-(Benzyloxy)propionitril (4-108a)**<sup>126</sup>

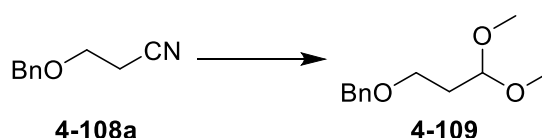
Zu einer Mischung aus Benzylalkohol (5.40 g, 5.20 mL, 49.9 mmol) und Natronlauge (40%ig, 0.5 mL) wird bei Raumtemperatur Acrylnitril (**4-108**) (2.92 g, 3.65 mL, 55.0 mmol, 1.1 äq.) zugetropft. Nach 6 h bei Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung mit Salzsäure (1M) neutralisiert und anschließend mit Chloroform (20 mL) verdünnt. Die organische Phase wird sukzessive mit Natronlauge (5%ig, 20 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile werden am Vakuum entfernt. Man erhält 7.96 g (48.5 mmol, 97%) an Nitril **4-108a** als farbloses Öl.

$R_f = 0.47$  (*n*-Hexan/Ethylacetat, 1:1);

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.60 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H, 2-H), 3.66 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H, 3-H), 4.57 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 7.28–7.41 (m, 5H, H<sub>Ar</sub>);

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 18.8 (C-2), 64.4 (C-3), 73.1 (PhCH<sub>2</sub>), 117.8 (C-1), 127.6 (C<sub>Ar</sub>), 127.9 (C<sub>Ar</sub>), 128.4 (C<sub>Ar</sub>), 137.1 (C<sub>Ar</sub>);

Die NMR-Spektren entsprechen den Spektren aus der Literatur.<sup>126</sup>

**7.3.63 3-Benzyloxypropan-1-dimethylacetal (4-109)**<sup>127,128</sup>

Zu einer Lösung aus Benzyloxynitril **4-108a** (161 mg, 1.00 mmol) in absolutem THF (2.5 mL, 0.4M) wird bei 0 °C (Eis-Wasser) langsam DIBAH (1M in THF, 1.30 mL, 1.30 mmol, 1.3 äq.) zugetropft. Das Kühlbad wird entfernt und noch 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird die Reaktionsmischung langsam unter heftigem Rühren zu einer Mischung aus einer wässrigen DL-Weinsäure-Lösung (1M, 10 mL) und Diethylether (5 mL) gegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Diethylether (3 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile am Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird sofort ohne weitere Aufreinigung komplett für den nächsten Reaktionsschritt verwendet.

$R_f = 0.16$  (*n*-Hexan/Ethylacetat, 4:1);

Zu einer Lösung des rohen Aldehyds aus dem vorigen Schritt in absolutem Methanol (3.3 mL, 0.3M) werden bei Raumtemperatur Trimethylorthoformiat (0.164 mL, 159 mg, 1.30 mmol, 1.5 äq.) und *para*-Toluolsulfonsäure Monohydrat (10 mg, 50  $\mu$ mol, 0.05 äq.) zugegeben. Anschließend wird bei Raumtemperatur gerührt. Nach 1 h werden gesättigte wässrige NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (1 mL) und Wasser (10 mL) zugegeben. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3  $\times$  10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile am Vakuum entfernt. Nach Aufreinigung mittels Flash-Chromatographie (2.5  $\times$  10 cm, Petrolether/ Ethylacetat, 5:1 + 1.5% Triethylamin) erhält man 128 mg (608  $\mu$ mol, 61%) an Dimethylacetal **4-109** als farbloses Öl.

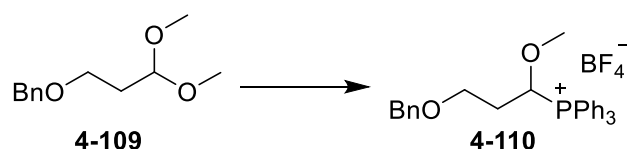
$R_f = 0.31$  (*n*-Hexan/Ethylacetat, 4:1);

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.92 (q,  $J = 6.3$  Hz, 2H, 2-H), 3.33 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 3.54 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H, 3-H), 4.50 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 4.56 (t,  $J = 5.8$  Hz, 1H, 1-H), 7.31 (m, 5H, H<sub>Ar</sub>);

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 33.1 (C-2), 53.0 (OCH<sub>3</sub>), 66.2 (C-3), 73.0 (PhCH<sub>2</sub>), 102.2 (C-1), 127.5 (C<sub>Ar</sub>), 127.6 (C<sub>Ar</sub>), 128.3 (C<sub>Ar</sub>), 138.4 (C<sub>Ar</sub>);

Die NMR-Spektren entsprechen den Spektren aus der Literatur.<sup>157</sup>

### 7.3.64 (3-(Benzyloxy)-1-methoxypropyl)triphenylphosphonium-tetrafluoroborat (**4-110**)



Zu einer Lösung aus Dimethylacetal **4-109** (128 mg, 608  $\mu$ mol) in absolutem Toluol (0.608 mL, 1M) wird bei Raumtemperatur PPh<sub>3</sub> (160 mg, 608  $\mu$ mol, 1 äq.) zugegeben. Sobald das PPh<sub>3</sub> vollständig gelöst ist, wird bei Raumtemperatur BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (0.116 mL, 913  $\mu$ mol, 1.5 äq.) zugegeben und heftig gerührt. Nach 18 h bei Raumtemperatur wird der ausgefallene Feststoff abfiltriert und noch mit möglichst wenig eiskaltem Toluol nachgewaschen. Nach Aufreinigung mittels Umkristallisation (Toluol) erhält man 254 mg (481  $\mu$ mol, 79%) an Wittig-Salz **4-110** als weißes Pulver.

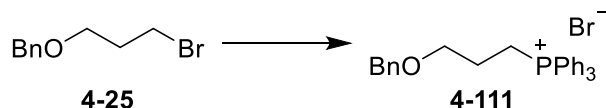
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.09 (m, 2H, 2-H), 3.42 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.78 (m, 2H, 3-H), 4.39 (m, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 5.57 (dt,  $J = 6.3, 3.2$  Hz, 1H, 1-H), 7.29 (m, 5H, PhCH<sub>2</sub>), 7.71 (m, 15H, P<sup>+</sup>Ph);

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 32.5 (C-2), 62.6 (d,  $J = 5.8$  Hz, OCH<sub>3</sub>), 65.6 (d,  $J = 14.1$  Hz, C-3), 76.0 (d,  $J = 63.9$  Hz, C-1), 116.7 (d,  $J = 82.1$  Hz, P<sup>+</sup>Ph), 127.8 (PhCH<sub>2</sub>), 128.1 (PhCH<sub>2</sub>), 128.4

(*PhCH*<sub>2</sub>), 130.4 (d, *J* = 12.4 Hz, *P*<sup>+</sup>*Ph*) 134.3 (d, *J* = 9.1 Hz, *P*<sup>+</sup>*Ph*) 135.2 (d, *J* = 3.3 Hz, *P*<sup>+</sup>*Ph*), 137.5 (*PhCH*<sub>2</sub>);

**HRMS:** berechnet C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>P 441.19779 [M]<sup>+</sup>, gefunden 441.19833.

### 7.3.65 (3-(Benzyloxy)propyl)triphenylphosphoniumbromid (4-111)<sup>130</sup>



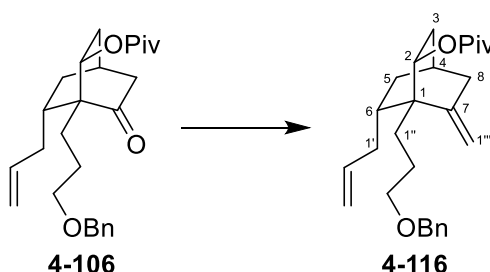
Zu einer Lösung aus Bromid **4-25** in absolutem Toluol wird auf einmal Triphenylphosphin gegeben und 17 h auf 100 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur bilden sich zwei Phasen, wovon die untere erstarrt. Der Überstand wird abpipettiert und der Feststoff umkristallisiert (Acetonitril/Diethylether). Man erhält 903 mg (1.84 mmol, 42%) an Wittig-Salz **4-111** als leicht bräunlichen Feststoff.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.99 (m, 2H, 2-H), 3.83 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H, 3-H), 3.90 (m, 2H, 1-H), 4.49 (s, 2H, *PhCH*<sub>2</sub>), 7.30 (m, 5H, *PhCH*<sub>2</sub>), 7.75 (m, 15H, *P*<sup>+</sup>*Ph*<sub>3</sub>);

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 19.6 (d, *J* = 52.2 Hz, C-1), 23.3 (d, *J* = 4.1 Hz, C-2), 68.9 (d, *J* = 16.6 Hz, C-3), 73.1 (*PhCH*<sub>2</sub>), 118.1 (d, *J* = 86.2 Hz, *P*<sup>+</sup>*Ph*<sub>3</sub>), 127.5 (*PhCH*<sub>2</sub>), 127.7 (*PhCH*<sub>2</sub>), 128.2 (*PhCH*<sub>2</sub>), 130.3 (d, *J* = 12.4 Hz, *P*<sup>+</sup>*Ph*<sub>3</sub>), 133.5 (d, *J* = 10.0 Hz, *P*<sup>+</sup>*Ph*<sub>3</sub>), 134.9 (d, *J* = 2.5 Hz, *P*<sup>+</sup>*Ph*<sub>3</sub>), 137.9 (*PhCH*<sub>2</sub>);

<sup>1</sup>H-NMR-Spektrum entspricht dem der Literatur.<sup>130</sup>

### 7.3.66 6-Allyl-1-(3''-(benzyloxy)propyl)-7-methylenbicyclo[2.2.2]octan-2-ylpivalat (4-116)



Zu einer Suspension aus Methyltriphenylphosphoniumbromid **4-115** (900 mg, 2.52 mmol, 10 äq.) in absolutem Toluol (1 mL) wird unter Argon-Schutzgasatmosphäre bei 0° C auf einmal KOtBu (283 mg, 2.52 mmol, 10 äq.) zugegeben. Das Eisbad wird entfernt und 20 min bei

Raumtemperatur weitergerührt, wobei sich die Suspension stark gelb färbt. Eine Lösung aus Pivalat **4-106** (104 mg, 267  $\mu\text{mol}$ ) in absolutem Toluol (0.5 mL) wird bei Raumtemperatur zugetropft und noch mit absolutem Toluol ( $3 \times 0.5$  mL) nachgewaschen und auch zur Reaktionsmischung gegeben. Die Reaktion wird 18 h in einem verschlossenen Kolben auf 100 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur werden Wasser (5 mL) und Diethylether (5 mL) zur Reaktion gegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether ( $3 \times 5$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (5 mL) gewaschen. Petrolether wird zugegeben bis zu einem Mischungsverhältnis von Petrolether/Diethylether 3:1, dadurch trübt sich die Lösung ein und  $\text{MgSO}_4$  wird zugegeben. Diese Mischung wird durch Kieselgur filtriert und die flüchtigen Bestandteile werden am Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit Diethylether (2 mL) aufgenommen und Petrolether (6 mL) wird zugegeben, woraufhin sich die Lösung wieder eintrübt. Diese Mischung wird erneut durch Kieselgur filtriert. Es wird Kieselgel (1 Spatelspitze) zugegeben und danach werden die flüchtigen Bestandteile bis zur Rieselfähigkeit der Kieselgel-Substanz-Mischung am Vakuum entfernt. Nach Aufreinigung mittels Flash-Chromatographie ( $1 \times 12$  cm, Petrolether/Ethylacetat, 15:1) erhält man 70 mg (170  $\mu\text{mol}$ , 68%) Exomethylen **4-116** als leicht bräunliches Öl.

$R_f = 0.70$  (*n*-Hexan/Ethylacetat, 1:1);

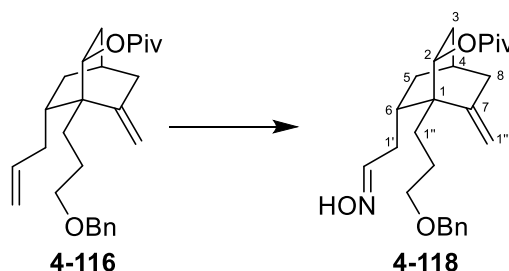
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.02–1.09 (m, 1H, 5-H), 1.12 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.26–1.33 (m, 1H, 3-H), 1.39–1.60 (m, 4H, 1''-H, 2''-H), 1.60–1.71 (m, 3H, 5-H, 6-H, 1'-H), 1.82–1.87 (m, 1H, 4-H), 2.06–2.20 (m, 2H, 3-H, 1'-H), 2.22–2.36 (m, 2H, 8-H), 3.37–3.49 (m, 2H, 3''-H), 4.44–4.52 (m, 2H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.80 (bs, 1H, 1'''-H), 4.92 (dd,  $J = 2.3, 9.1$  Hz, 1H, 2-H), 4.93–5.03 (m, 3H, 3'-H, 1'''-H), 5.65–5.77 (m, 1H, 2'-H), 7.22–7.36 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ );

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 23.0 (C-1''), 24.6 (C-2''), 25.6 (C-4), 27.0 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 32.4 (C-5), 33.3 (C-6), 35.2 (C-3), 35.5 (C-1'), 36.1 (C-8), 38.6 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 43.1 (C-1), 70.9 (C-3''), 70.9 (C-2), 72.7 ( $\text{PhCH}_2$ ), 109.6 (C-1'''), 115.9 (C-3'), 127.4 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 127.5 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.3 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 137.1 (C-2'), 138.6 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 147.1 (C-7), 177.8 ( $\text{tBuCO}_2$ );

**HRMS:** berechnet  $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{O}_3$  433.27132 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ , gefunden 433.27164.



**7.3.67 6-((E/Z)-2'-(Hydroxyimino)ethyl)-1-(3''-(benzyloxy)propyl)-7-methylenebicyclo[2.2.2]octan-2-yl Pivalat (4-118)**



Zu einer Lösung aus Exomethylen **4-116** (70 mg, 170  $\mu\text{mol}$ ) in einer Mischung aus THF (2 mL) und Wasser (0.4 mL) werden bei 0 °C  $\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (1 mg, 2  $\mu\text{mol}$ , 0.01 äq.) und  $\text{NMO} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (25 mg, 188  $\mu\text{mol}$ , 1.1 äq.) zugegeben. Nach 15 min bei 0 °C wird das Kühlbad entfernt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 1 h wird Aceton zugegeben (0.2 mL) woraufhin sich die Lösung von trüb/farblos nach klar/leicht bräunlich färbt. Nach 22.5 h bei Raumtemperatur wird festes  $\text{NaHSO}_3$  (3 Spatelspitzen) zugegeben und 15 min gerührt. Wasser (5 mL) und Chloroform (5 mL) werden zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Chloroform (3  $\times$  5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger  $\text{NaCl}$ -Lösung (5 mL) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile am Vakuum entfernt. Nach kurzer Flash-Chromatographie (1  $\times$  7 cm, Petrolether/Ethylacetat, 1:3) erhält man 80 mg an rohem Diol (Isomerengemisch) als leicht bräunliches Öl, welches ohne weitere Aufreinigung für den nächsten Reaktionsschritt verwendet wird.

$R_f = 0.12$  (*n*-Hexan/Ethylacetat, 1:1);

Das Rohprodukt des vorigen Schrittes wird in einer Lösung aus THF (4 mL) und Wasser (1 mL) gelöst. Bei Raumtemperatur wird auf einmal  $\text{NaIO}_4$  (192 mg, 0.90 mmol, 5.3 äq.) zugegeben. Nach 30 min werden gesättigte wässrige  $\text{NaCl}$ -Lösung (5 mL) und Dichlormethan (5 mL) zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3  $\times$  5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger  $\text{NaCl}$ -Lösung (5 mL) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile am Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird nach kurzer Flash-Chromatographie (0.5  $\times$  5 cm, *n*-Hexan/Ethylacetat 2:1) ohne weitere Aufreinigung für den nächsten Reaktionsschritt verwendet.

$R_f = 0.62$  (*n*-Hexan/Ethylacetat, 1:1);

Zu einer Lösung des Rohprodukts der vorigen Reaktion in einer Mischung aus Acetonitril (5 mL) und Wasser (1 mL) werden auf einmal bei Raumtemperatur Hydroxylaminhydrochlorid (14 mg, 201  $\mu\text{mol}$ , 1.2 äq.) und Natriumacetat (19 mg, 234  $\mu\text{mol}$ , 1.4 äq.) zugegeben. Nach 30 min bei Raumtemperatur werden Wasser (5 mL) und Chloroform (5 mL) zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Chloroform ( $3 \times 5$  mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (5 mL) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile am Vakuum entfernt. Nach Aufreinigung mittels Flash-Chromatographie ( $1 \times 15$  cm, Petrolether/Ethylacetat, 5:1 bis 3:1) erhält man 56 mg (131  $\mu\text{mol}$ , 77% über 3 Stufen) an Aldoxim **4-118**, wovon zwei Isomere isoliert werden konnten, welche nach kurzer Zeit wieder das Tautomerengleichgewicht eingestellt haben: Aldoxim **4-116/1** (29 mg, 68  $\mu\text{mol}$ , 40% über 3 Stufen) als weißer amorpher Feststoff und Aldoxim **4-118/2** (27 mg, 63  $\mu\text{mol}$ , 37% über 3 Stufen) als weißer amorpher Feststoff.

#### Aldoxim **4-118/1**

$R_f = 0.57$  (*n*-Hexan/Ethylacetat, 1:1);

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 0.98–1.13 (m, 10H), 1.26–1.35 (m, 1H), 1.39–1.60 (m, 4H), 1.67–1.94 (m, 3H), 2.06–2.39 (m, 4H), 3.35–3.49 (m, 2H, 3''-H), 4.47 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.84 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H, 1'''-H), 4.92 (dt,  $J = 1.9, 9.0$  Hz, 1H, 2-H), 4.99 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1'''-H), 7.20–7.38 (m, 6H, 2'-H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ );

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 22.9, 23.0, 24.7, 24.7, 25.4, 25.5, 26.9 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 31.2, 31.4, 31.8, 32.3, 32.7, 35.1, 36.0, 38.6, 42.9, 42.9, 70.6 (C-2), 70.6 (C-2), 70.6 (C-3''), 70.7 (C-3''), 72.7 ( $\text{PhCH}_2$ ), 72.7 ( $\text{PhCH}_2$ ), 110.3 (C-1'''), 110.5 (C-1'''), 127.4 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 127.4 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 127.5 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 127.5 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.3 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 138.5 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 138.6 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 146.2 (C-7), 146.3 (C-7), 151.1 (C-2'), 177.8 ( $\text{tBuCO}_2$ );

**HRMS**: berechnet  $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{NO}_4$  450.26148  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , gefunden 450.26152.

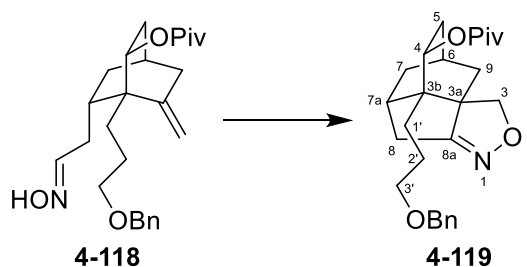
#### Aldoxim **4-118/2**

$R_f = 0.47$  (*n*-Hexan/Ethylacetat 1:1);

Gleiche NMR-Spektren wie Aldoxim **4-118/1**

**HRMS**: berechnet  $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{NO}_4$  450.26148  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , gefunden 450.26178.

**7.3.68 3b-(3'-(Benzyloxy)propyl)-3b,4,6,7,7a,8-hexahydro-3H,5H-3a,6-methanoindeno[2,1-c]isoxazol-4-yl pivalat (4-119)**



Zu einer Lösung aus Aldoxim **4-118** (23 mg, 54  $\mu\text{mol}$ ) in einer Mischung aus Dichlormethan (0.5 mL) und Triethylamin (8  $\mu\text{L}$ , 59  $\mu\text{mol}$ , 1.1 äq.) wird bei 0 °C Wasser gegeben und heftig gerührt. Wässrige NaOCl-Lösung (6%ig, 0.16 mL, 3 äq.) wird bei gleicher Temperatur zugegeben, woraufhin sich die Lösung kurz braun färbt und danach gleich wieder farblos wird. Nach 30 min wird das Kühlbad entfernt und die Reaktionsmischung bei Raumtemperatur weitergerührt. Nach weiteren 30 min wird wässrige NaOCl-Lösung (6%ig, 0.16 mL, 3 äq.) zugegeben. Nach 1 h und einer weiteren Stunde wird je wässrige NaOCl-Lösung (6%ig, 0.16 mL, 3 äq.) zugegeben. Eine Stunde nach der letzten Zugabe wässriger NaOCl-Lösung werden gesättigte wässrige  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (1 mL), festes  $\text{NaHSO}_3$  (1 Spatelspitze) und Diethylether (2 mL) zugegeben. Die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit Diethylether (3  $\times$  2 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden sukzessive mit Wasser (2 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (2 mL) gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und die flüchtige Bestandteile am Vakuum entfernt. Nach Aufreinigung mittels Flash-Chromatographie (0.5  $\times$  7 cm, *n*-Hexan/Ethylacetat, 5:1 bis 3:1) erhält man 13 mg (31  $\mu\text{mol}$ , 57%) an Isoxazolin **4-119** als trübes farbloses Öl.

$R_f = 0.48$  (*n*-Hexan/Ethylacetat, 1:1);

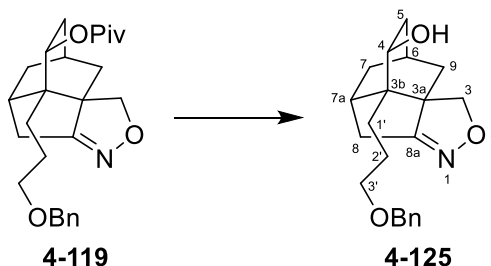
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.12 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.27–1.34 (m, 1H, *syn*-5-H), 1.45–1.55 (m, 4H, 7-H, 1'-H, 2'-H), 1.78–1.98 (m, 4H, 6-H, 7-H, 9-H, 1'-H), 2.08–2.25 (m, 3H, *anti*-5-H, 8-H, 9-H), 2.55–2.68 (m, 2H, 7a-H, 8-H), 3.31–3.45 (m, 2H, 3'-H), 3.99 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H, *endo*-3-H), 4.27 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H, *exo*-3-H), 4.44 (s, 2H,  $\text{PhCH}_2$ ), 5.03 (dd,  $J = 2.8, 9.7$  Hz, 1H, 4-H), 7.26–7.33 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ );

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 23.7 (C-6), 24.1 (C-2'), 25.5 (C-1'), 27.1 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 31.3 (C-8), 37.0 (C-7), 37.9 (C-5), 38.6 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 39.3 (C-7a), 40.5 (C-9), 43.4 (*quart*-C-3a/3b), 64.3

(*quart*-C-3a/3b), 68.2 (C-4), 70.2 (C-3'), 72.9 (C-PhCH<sub>2</sub>), 77.8 (C-3), 127.5 (C<sub>Ar</sub>), 127.6 (C<sub>Ar</sub>), 128.3 (C<sub>Ar</sub>), 138.3 (C<sub>Ar</sub>), 173.9 (C-8a), 177.5 (tBuCO<sub>2</sub>);

**HRMS:** berechnet C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>4</sub> 448.24583 [M+Na]<sup>+</sup>, gefunden 448.24595.

### 7.3.69 3b-(3'-(Benzyloxy)propyl)-3b,4,6,7,7a,8-hexahydro-3H,5H-3a,6-methanoindeno[2,1-c]isoxazol-4-ol (4-125)



Zu einer Lösung aus Pivalat **4-119** (13 mg, 31  $\mu$ mol) in absolutem Methanol (0.3 mL) wird bei Raumtemperatur eine Lösung aus TBAOH in Methanol (1M, 305  $\mu$ L, 305  $\mu$ mol, 10 äq.) zugegeben und das Gemisch 39.5 h im geschlossenen Kolben auf 60 °C erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird wässrige gesättigte NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (2 mL) zugegeben und die Mischung mit Diethylether (3  $\times$  2 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile am Vakuum entfernt. Nach Aufreinigung mittels Flash-Chromatographie (0.5  $\times$  7 cm, Pasteur-Pipette, *n*-Hexan/Ethylacetat, 1:1) erhält man 6 mg (18  $\mu$ mol, 58%) an Alkohol **4-125** als leicht gelbliches Öl.

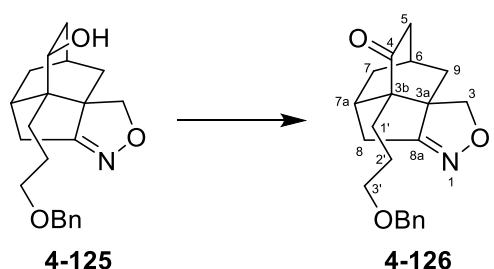
**R<sub>f</sub>** = 0.18 (*n*-Hexan/Ethylacetat, 1:1);

**<sup>1</sup>H-NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.04–1.13 (m, 1H, 1'-H), 1.38 (dq, *J* = 13.6, 3.1 Hz, 1H, 5-H), 1.47 (dt, *J* = 13.9, 3.4, 3.2 Hz, 1H, 7-H), 1.50–1.74 (m, 4H, 1'-H, 2'-H, OH), 1.78–1.92 (m, 3H, 6, 7-H, 9-H), 1.99–2.14 (m, 2H, 5-H, 9-H), 2.17 (d, *J* = 17.9 Hz, 1H, *endo*-8-H), 2.47 (dd, *J* = 9.1, 6.9 Hz, 1H, 7a-H), 2.60 (dd, *J* = 17.9, 6.6 Hz, 1H, *exo*-8-H), 3.37–3.55 (m, 2H, 3'-H), 3.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, *endo*-3-H), 4.05 (dd, *J* = 9.9, 3.3 Hz, 1H, 4-H), 4.21 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, *exo*-3-H), 4.49 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 7.25–7.38 (m, 5H, H<sub>Ar</sub>);

**<sup>13</sup>C-NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 23.6 (C-2'), 24.1 (C-6), 24.8 (C-1'), 31.2 (C-8), 37.1 (C-7), 39.4 (C-5, 7a), 40.7 (C-9), 45.5 (*quart*-C-3a/3b), 64.0 (*quart*-C-3a/3b), 64.5 (C-4), 70.4 (C-3'), 73.3 (PhCH<sub>2</sub>), 77.8 (C-3), 127.8 (C<sub>Ar</sub>), 128.5 (C<sub>Ar</sub>), 137.9 (C<sub>Ar</sub>), 174.2 (C-8a);

**HRMS:** berechnet C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub> 364.18831 [M+Na]<sup>+</sup>, gefunden 364.18851.

### 7.3.70 3b-(3'-(Benzyloxy)propyl)-6,7,7a,8-tetrahydro-3H,5H-3a,6-methanoindeno[2,1-c]isoxazol-4-on (4-126)



Zu einer Lösung aus Alkohol **4-125** (6 mg, 18  $\mu\text{mol}$ ) in absolutem Dichlormethan (0.35 mL) werden bei 0 °C nacheinander festes  $\text{NaHCO}_3$  (9 mg, 105  $\mu\text{mol}$ , 6 äq.) und Dess-Martin-Periodinan (11 mg, 26  $\mu\text{mol}$ , 1.5 äq.) zugegeben und 0.5 h bei 0 °C gehalten, danach wird noch 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Gesättigte wässrige  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (2 mL) und Dichlormethan (2 mL) werden zugegeben. Die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (3  $\times$  2 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile am Vakuum entfernt. Nach Aufreinigung mittels Flash-Chromatographie (0.5  $\times$  7 cm, Pasteur-Pipette, *n*-Hexan/Ethylacetat, 2:1) erhält man 5 mg (15  $\mu\text{mol}$ , 83%) an Isoxazolinon **4-126** als farbloses Öl.

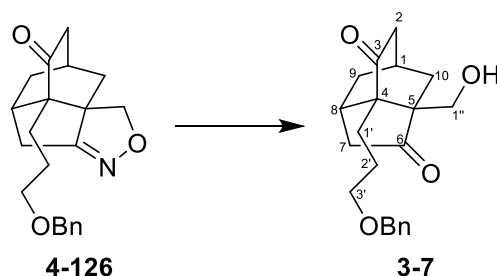
$R_f = 0.39$  (*n*-Hexan/Ethylacetat, 1:2);

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.00–1.09 (m, 1H, 1'-H), 1.40–1.52 (m, 1H, 2'-H), 1.65–1.89 (m, 4H, 7-H, 9-H, 1'-H, 2'-H), 2.08–2.17 (m, 1H, 7), 2.18–2.22 (m, 2H, 5-H), 2.22–2.28 (m, 1H, 6-H), 2.33–2.42 (m, 2H, 8-H, 9-H), 2.66 (dd,  $J = 17.9, 6.1$  Hz, 1H, *exo*-8-H), 2.90 (dd,  $J = 9.8, 6.6$  Hz, 1H, 7a), 3.40–3.57 (m, 2H, 3'-H), 3.84 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H, *endo*-3-H), 4.09 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H, *exo*-3-H), 4.44–4.52 (m, 2H,  $\text{PhCH}_2$ ), 7.26–7.37 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ );

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 23.7 (C-1'), 25.4 (C-2'), 25.9 (C-6), 30.9 (C-8), 37.1 (C-7), 40.3 (C-9), 40.7 (C-7a), 46.1 (C-5), 54.5 (C-3a), 68.4 (C-3b), 70.4 (C-3'), 72.9 ( $\text{PhCH}_2$ ), 76.4 (C-3), 127.5 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 127.7 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.4 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 138.4 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 172.3 (C-8a), 211.9 (C-4);

**HRMS:** berechnet  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_3$  362.17266  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , gefunden 362.17266.

**7.3.71 4-(3'-(Benzyloxy)-*n*-propyl)-1-(hydroxymethyl)tricyclo[4.3.1<sup>1,5</sup>.0<sup>4,8</sup>]decan-2,8-on (3-7)**



Zu einer Lösung aus Isoxazolinon **4-126** (5 mg, 15  $\mu\text{mol}$ ) in einer Mischung aus Acetonitril (0.5 mL) und Wasser (0.05 mL) wird bei Raumtemperatur  $\text{Mo}(\text{CO})_6$  (4.7 mg, 18  $\mu\text{mol}$ , 1.2 äq.) zugegeben. Die Reaktionslösung wird 2 h im verschlossenen Kolben auf 90 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung durch Kieselgur filtriert und das Filtrat mit Diethylether (3  $\times$  2 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und die flüchtigen Bestandteile am Vakuum entfernt. Nach Aufreinigung mittels Flash-Chromatographie (0.5  $\times$  7 cm, Pasteur-Pipette, Chloroform/Methanol, 20:1) erhält man 1.5 mg (4.3  $\mu\text{mol}$ , 29%) an Diketoalkohol **3-7** als leicht grünliches Öl.

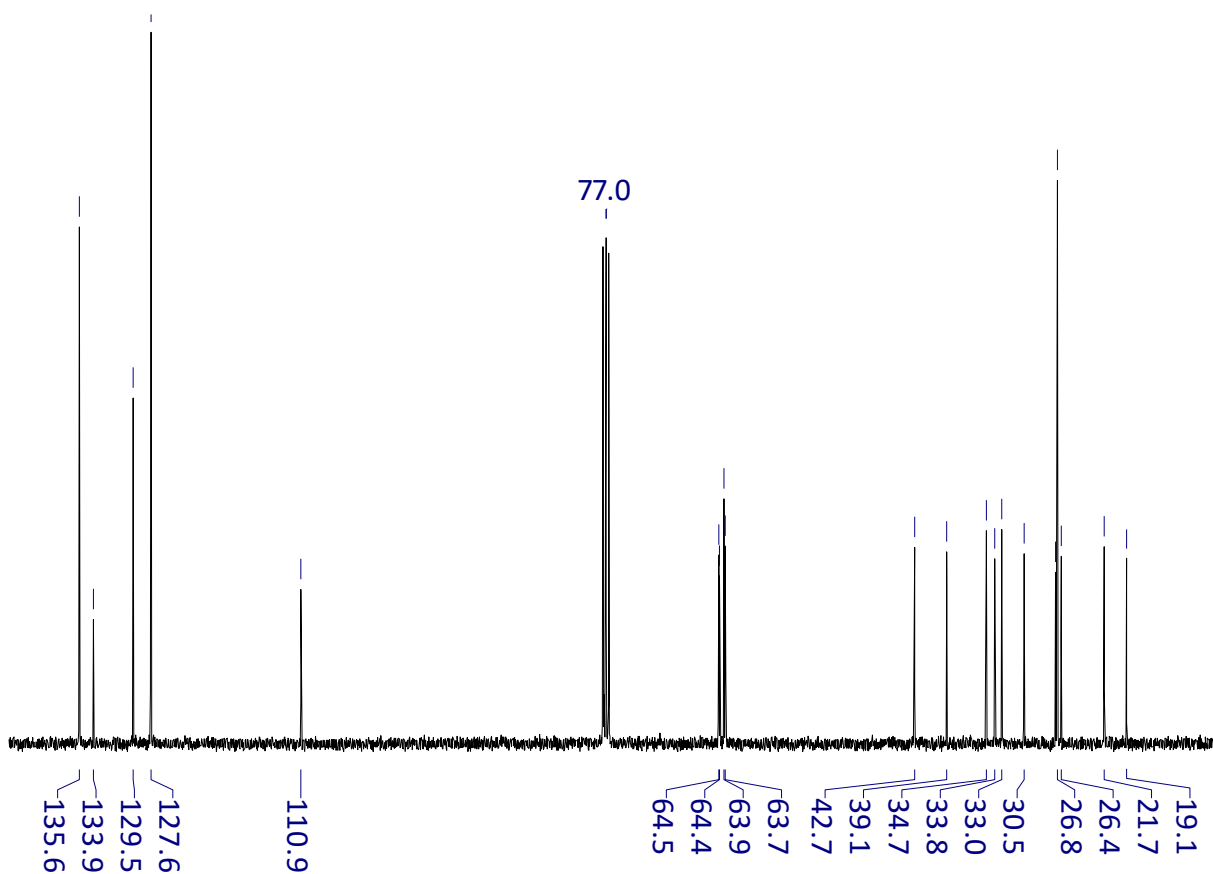
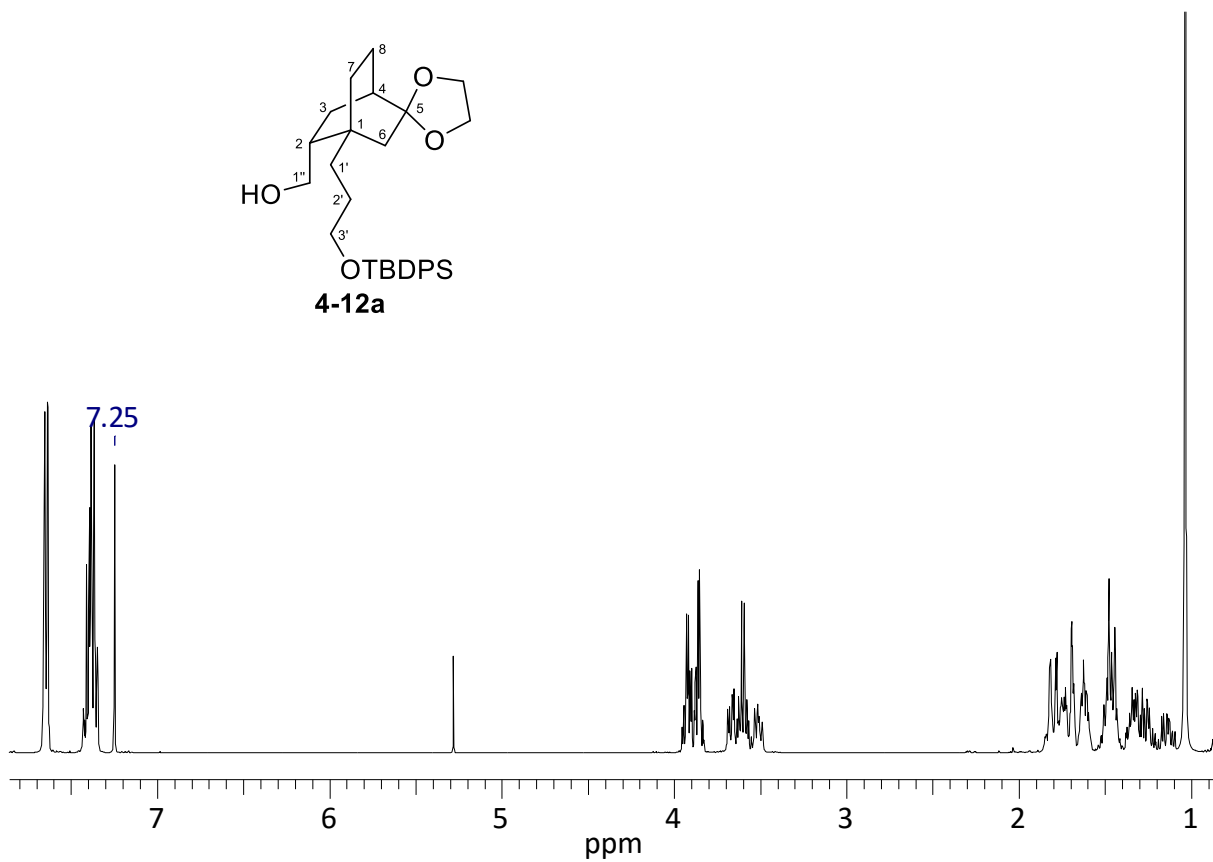
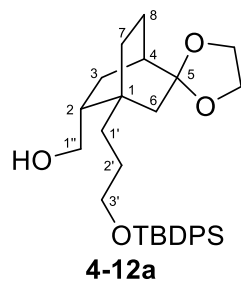
$R_f = 0.54$  (Chloroform/Methanol, 20:1, nur unter UV-254 nm sichtbar);

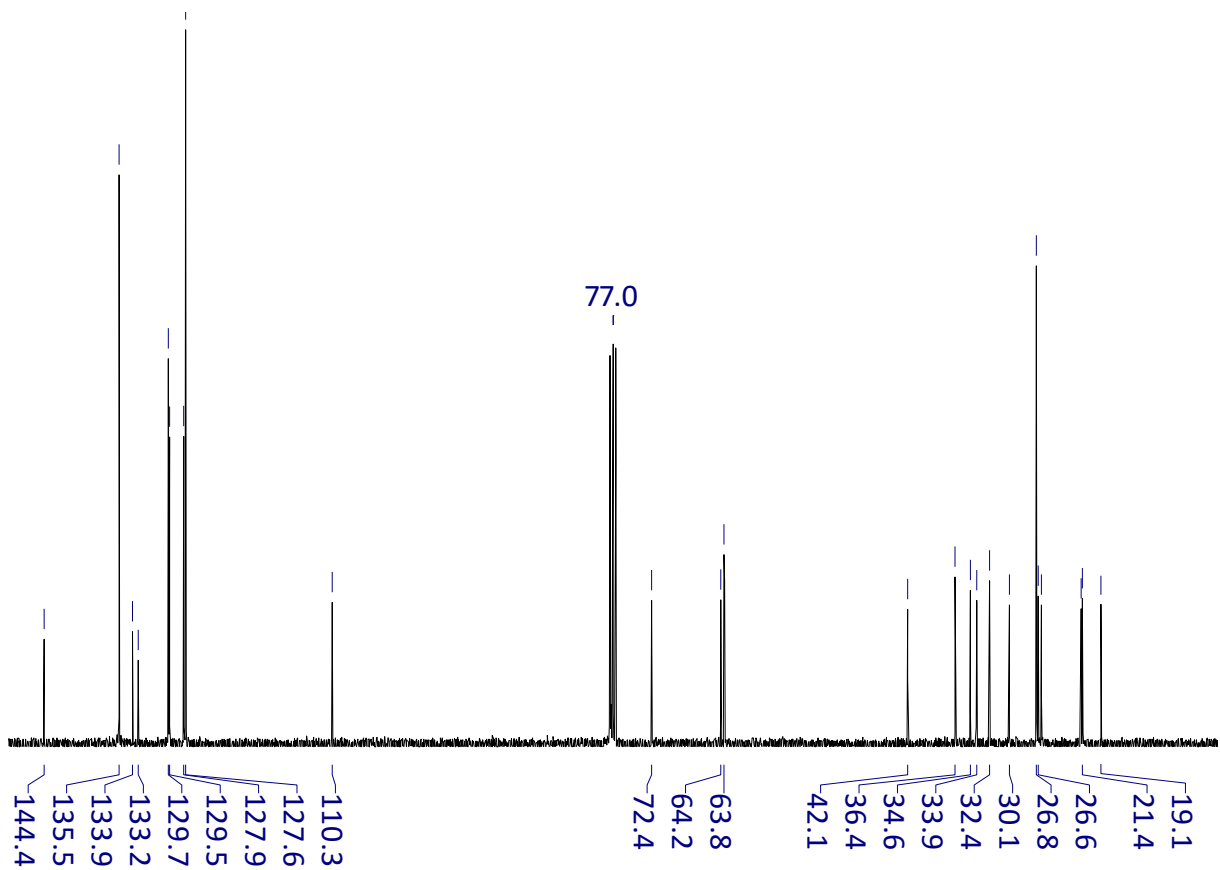
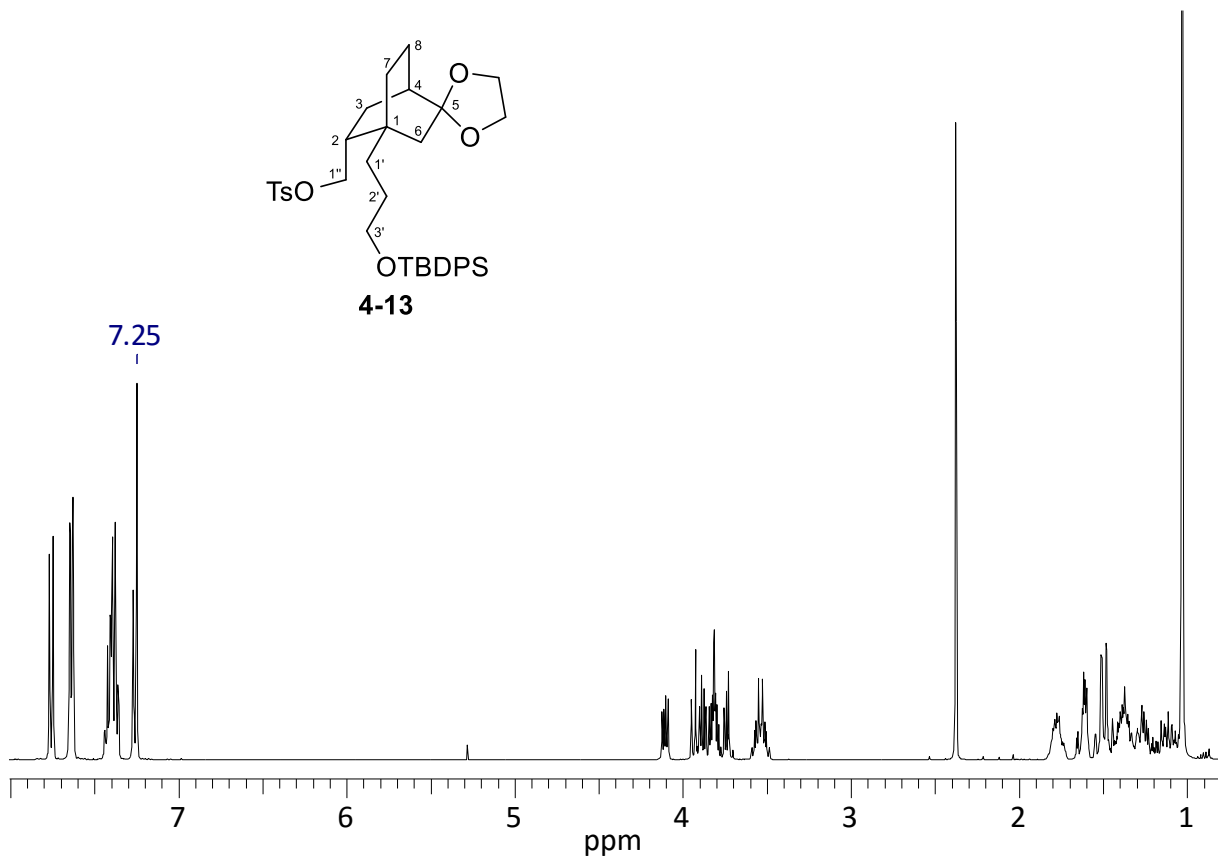
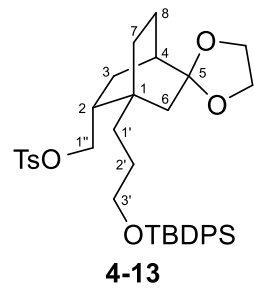
$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 0.96–1.03 (m, 1H, 1'-H), 1.45–1.51 (m, 1H, 2'-H), 1.63–1.67 (m, 1H, 9-H), 1.71–1.75 (m, 1H, 2'-H), 1.80–1.85 (m, 1H, 10-H), 1.93–1.99 (m, 1H, 1'-H), 2.01–2.08 (m, 2H, 9-H, 10-H), 2.18–2.36 (m, 4H, 5-1, 2-H, 7-endo-H), 2.49–2.55 (dd,  $J = 7.3$ , 18.9 Hz, 1H, 7-exo-H), 2.64–2.69 (m, 1H, 8-H), 3.39–3.49 (m, 2H, 3'-H, 1''-H), 3.52–3.57 (m, 1H, 3'-H), 3.61–3.68 (m, 1H, 1''-H), 4.43–4.53 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 7.26–7.37 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{Ar}}$ );

$^{13}\text{C-NMR}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 24.0 (C-1'), 25.2 (C-2''), 26.7 (C-1), 30.8 (C-8), 33.6 (C-10), 36.1 (C-9), 44.7 (C-2), 45.5 (C-10), 35.0 (C-8), 55.4 (quart-C-4/5), 58.2 (quart-C-4/5), 62.6 (C-1''), 70.5 (C-3'), 72.9 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 127.7 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.4 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 138.5 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 213.1 (C-3), 218.7 (C-6);

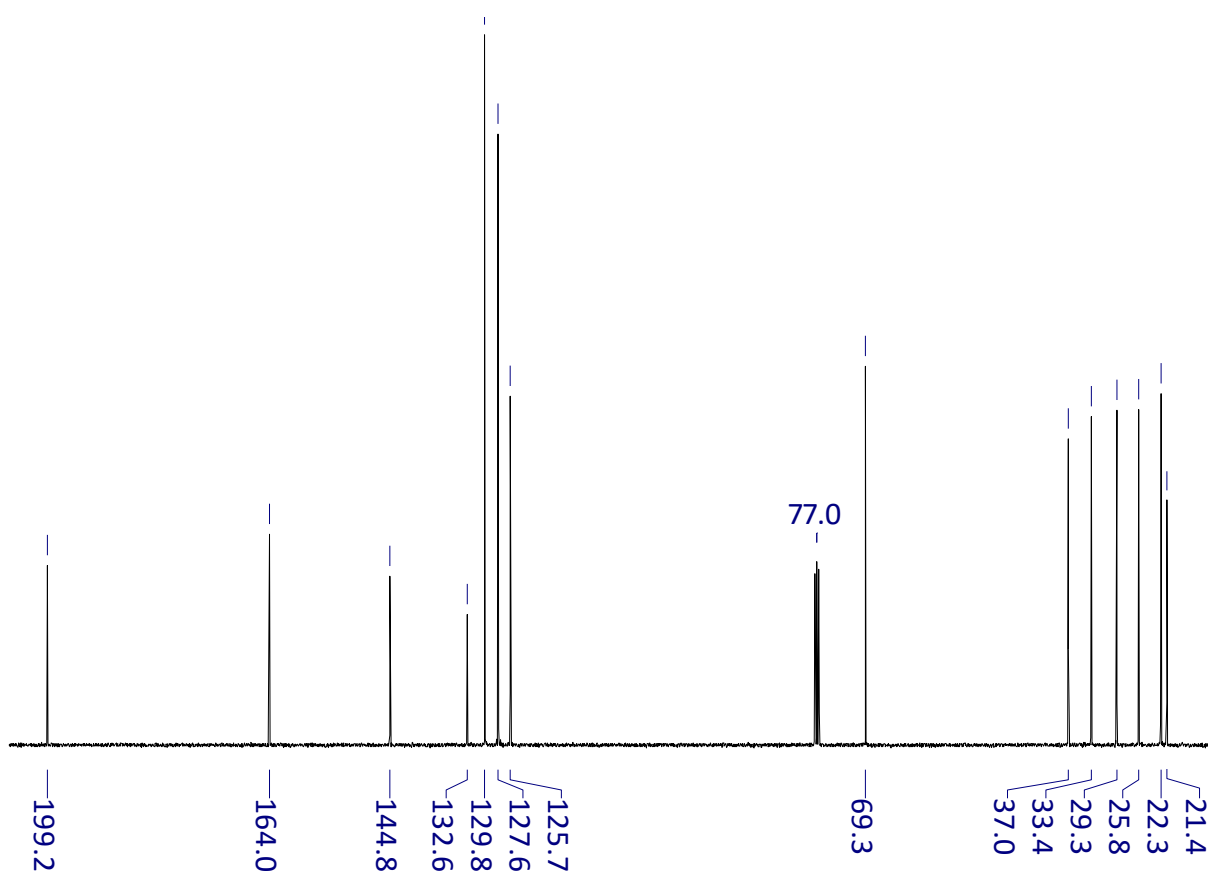
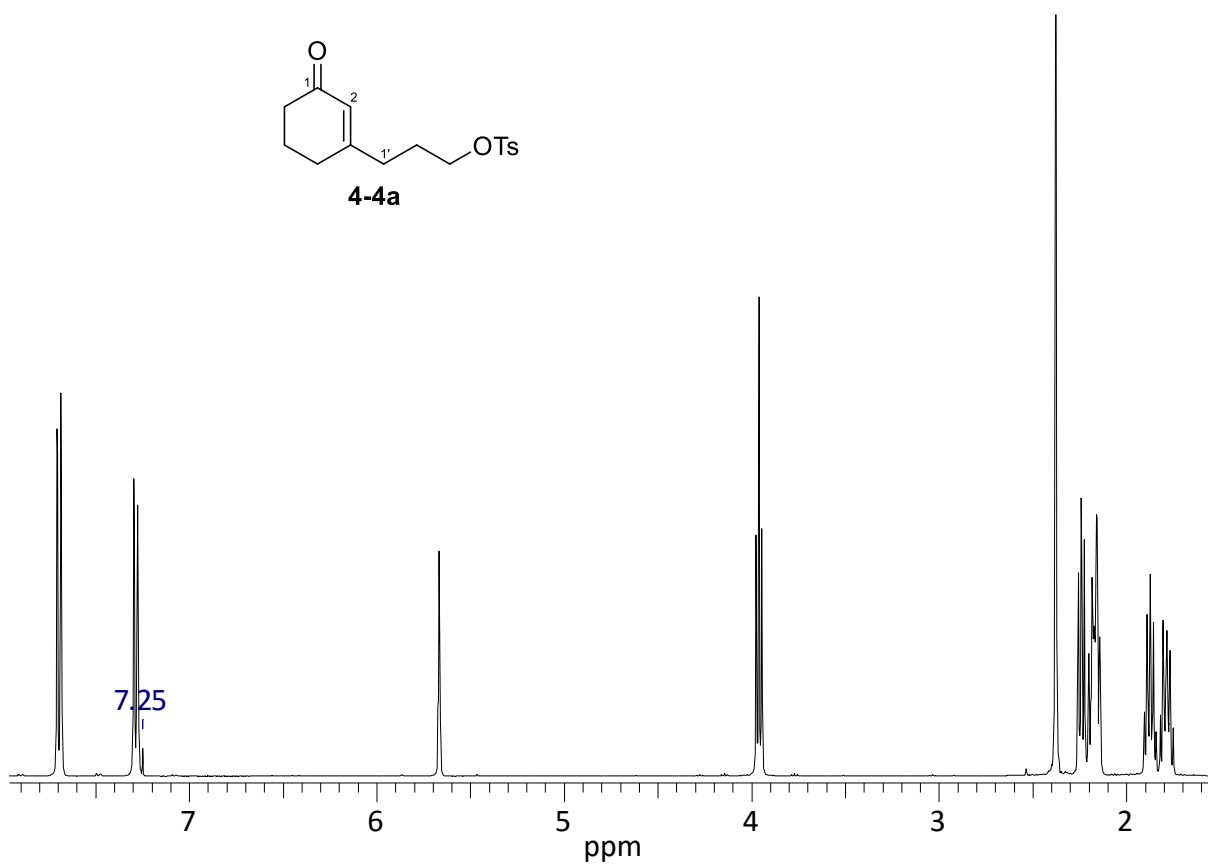
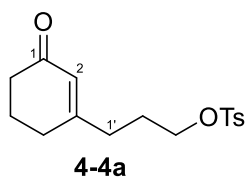
**HRMS:** berechnet  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_4$  365.17233  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , gefunden 365.17192.

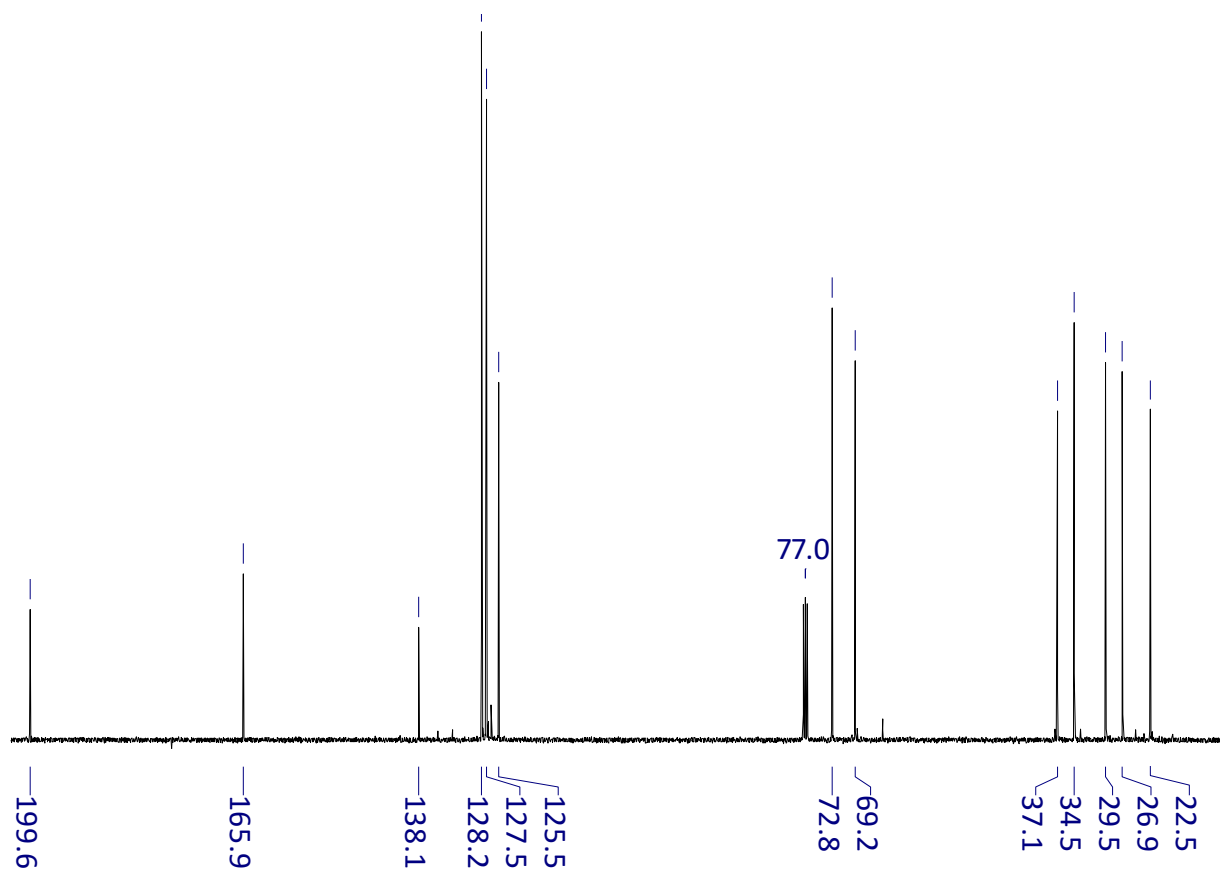
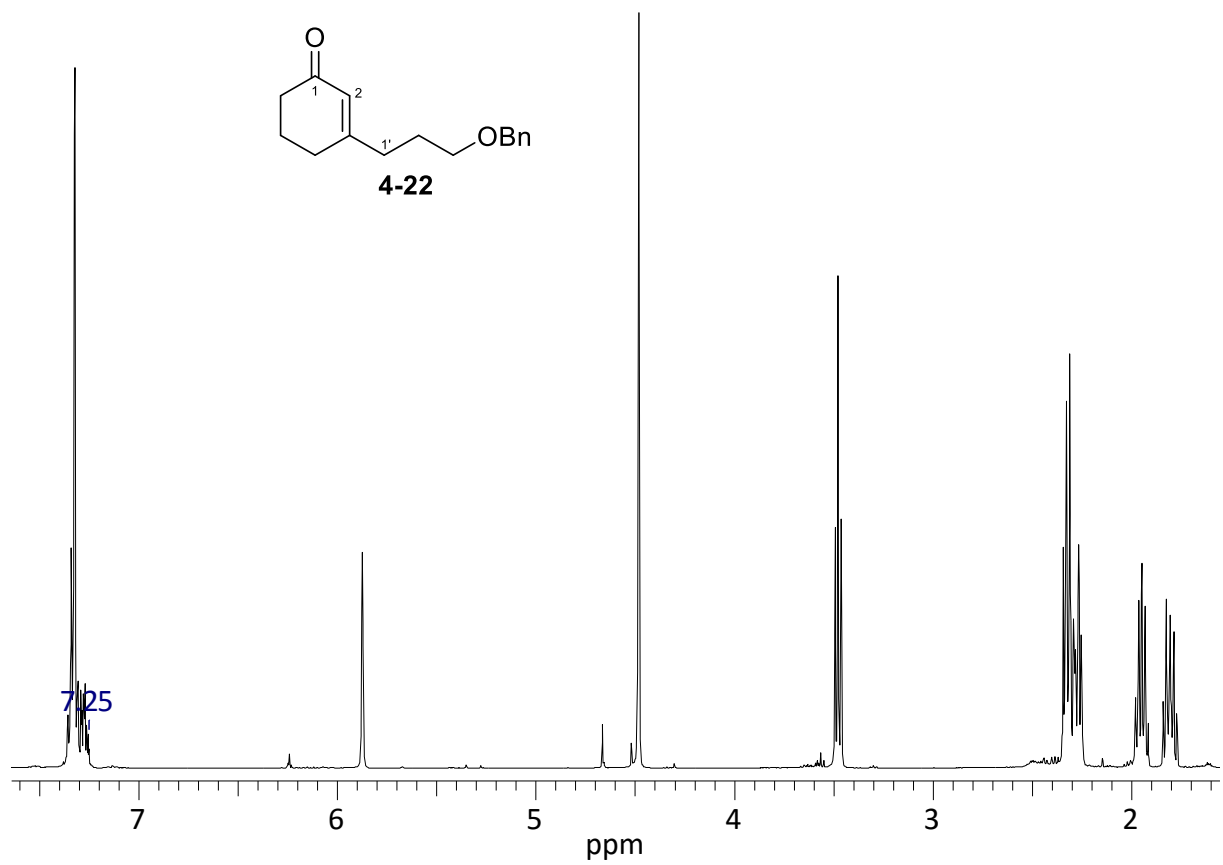
## 8 Spektrenanhang

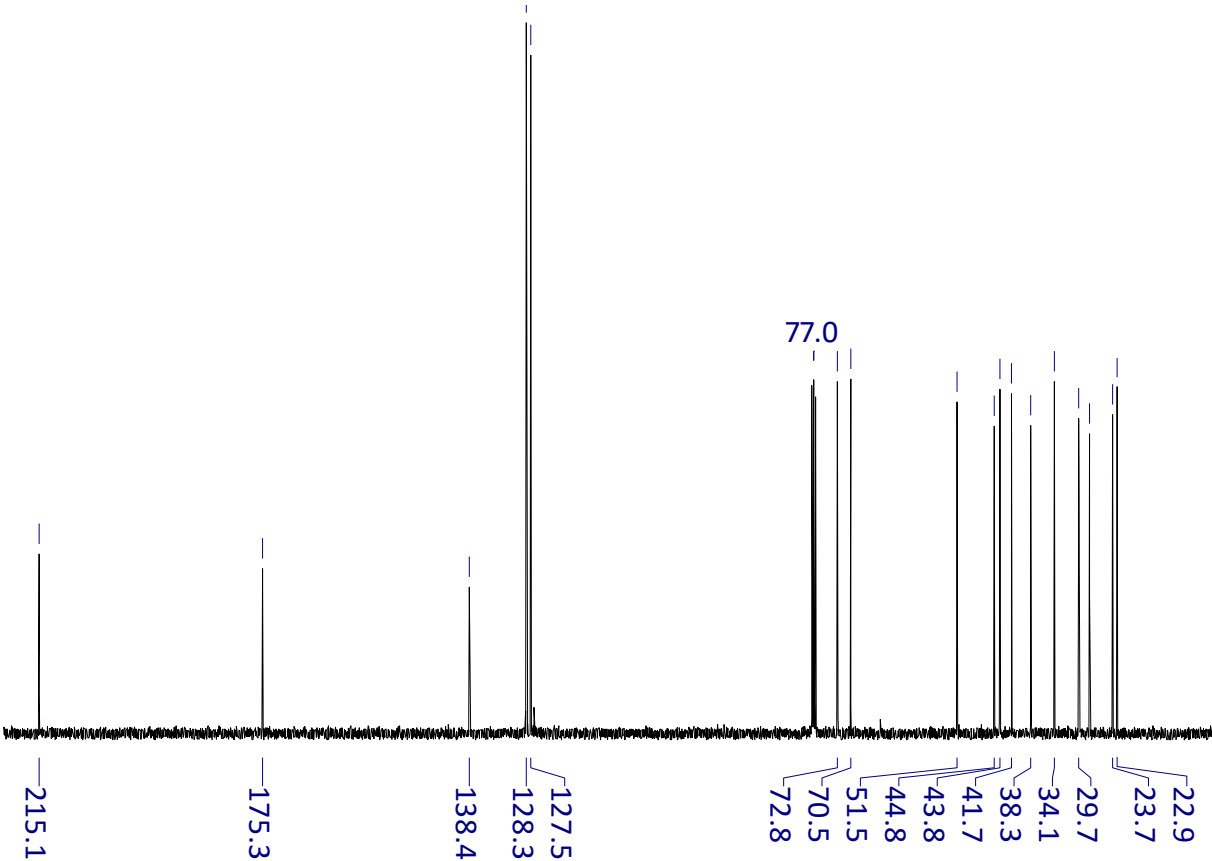
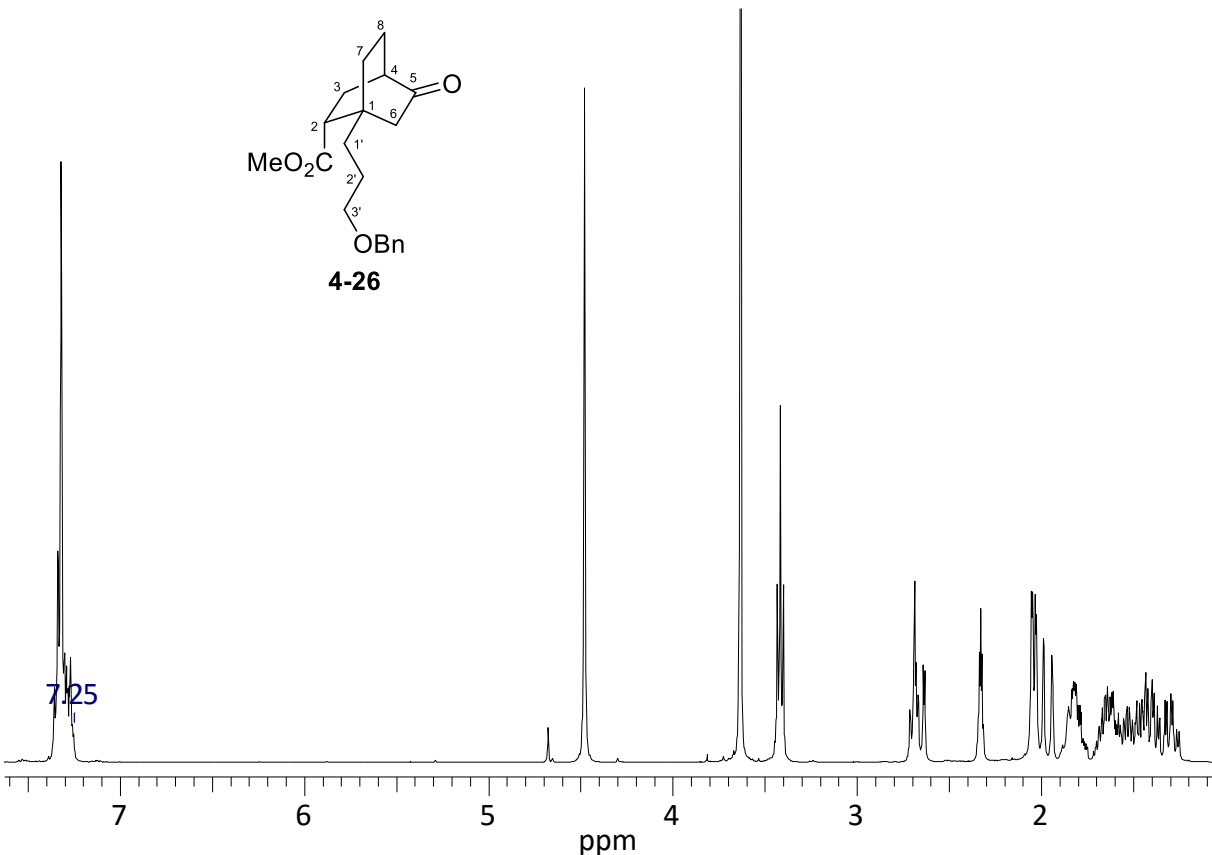
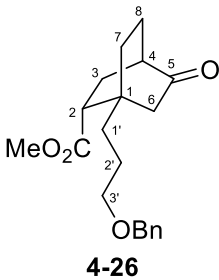


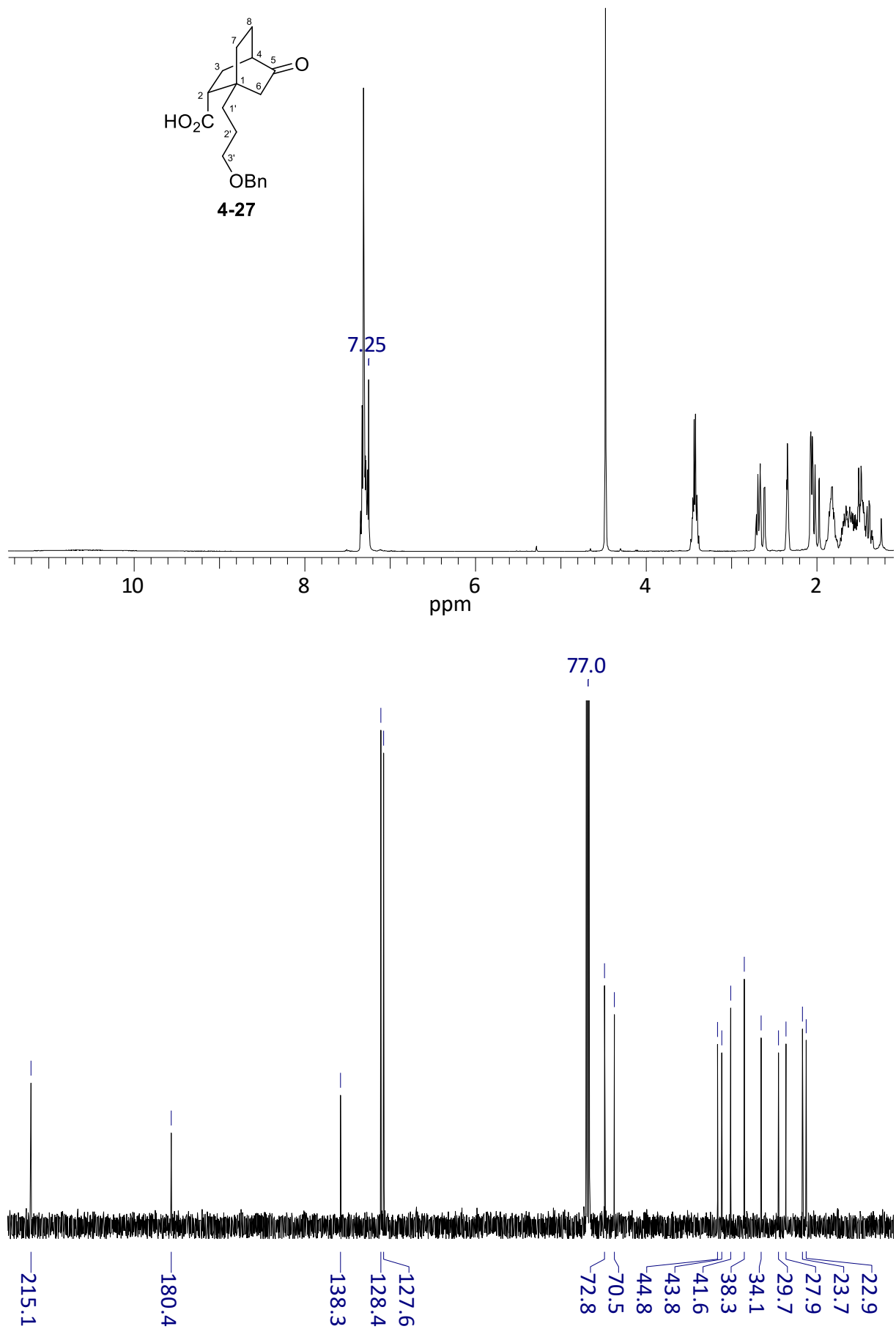




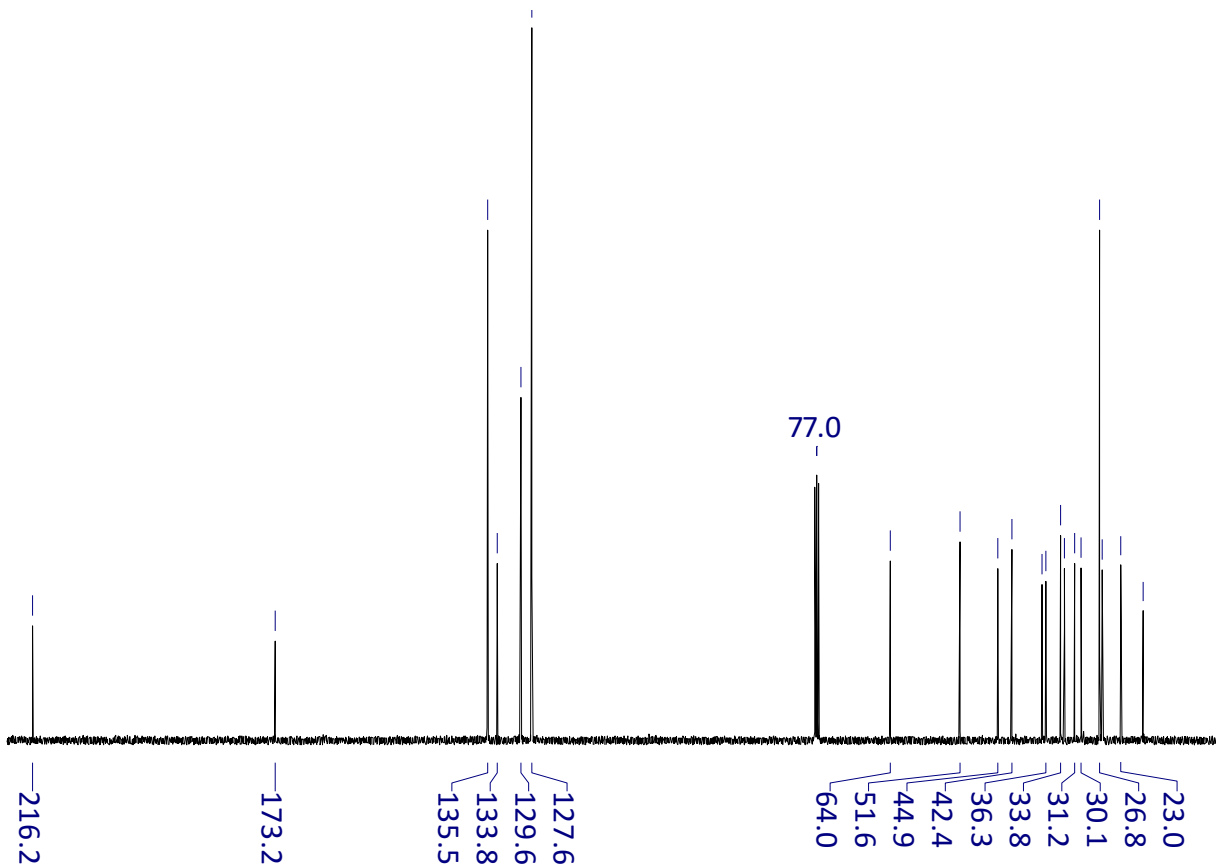
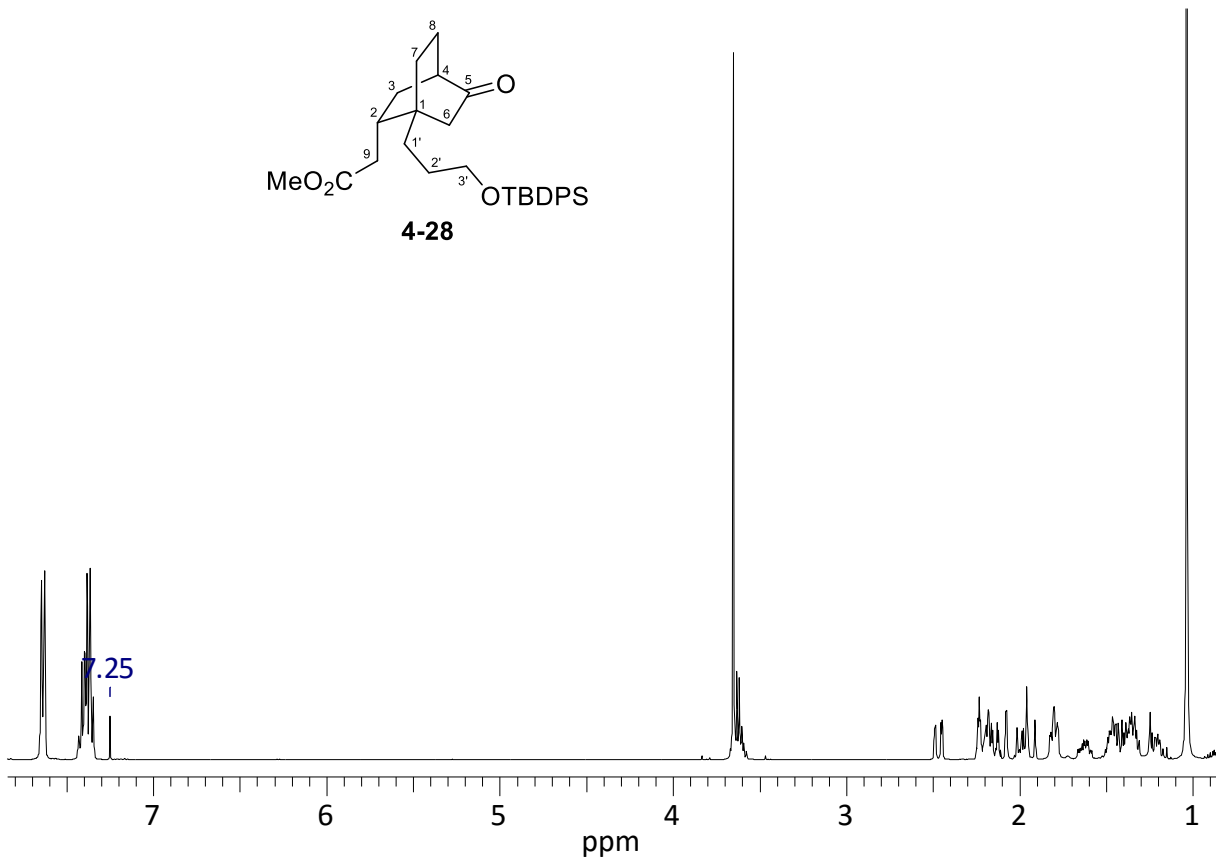
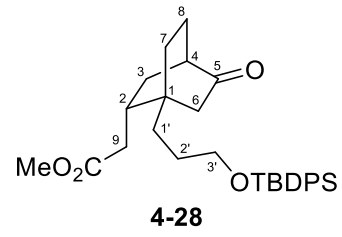


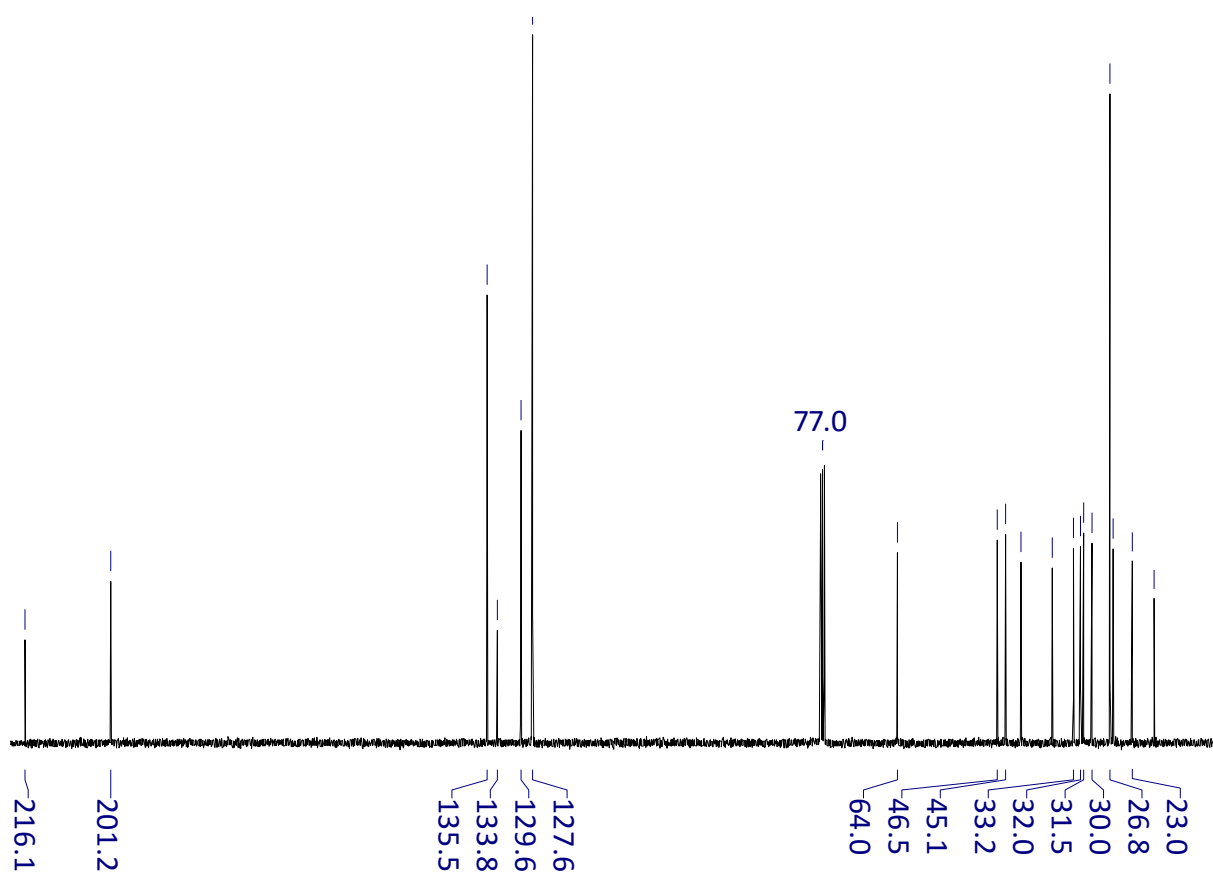
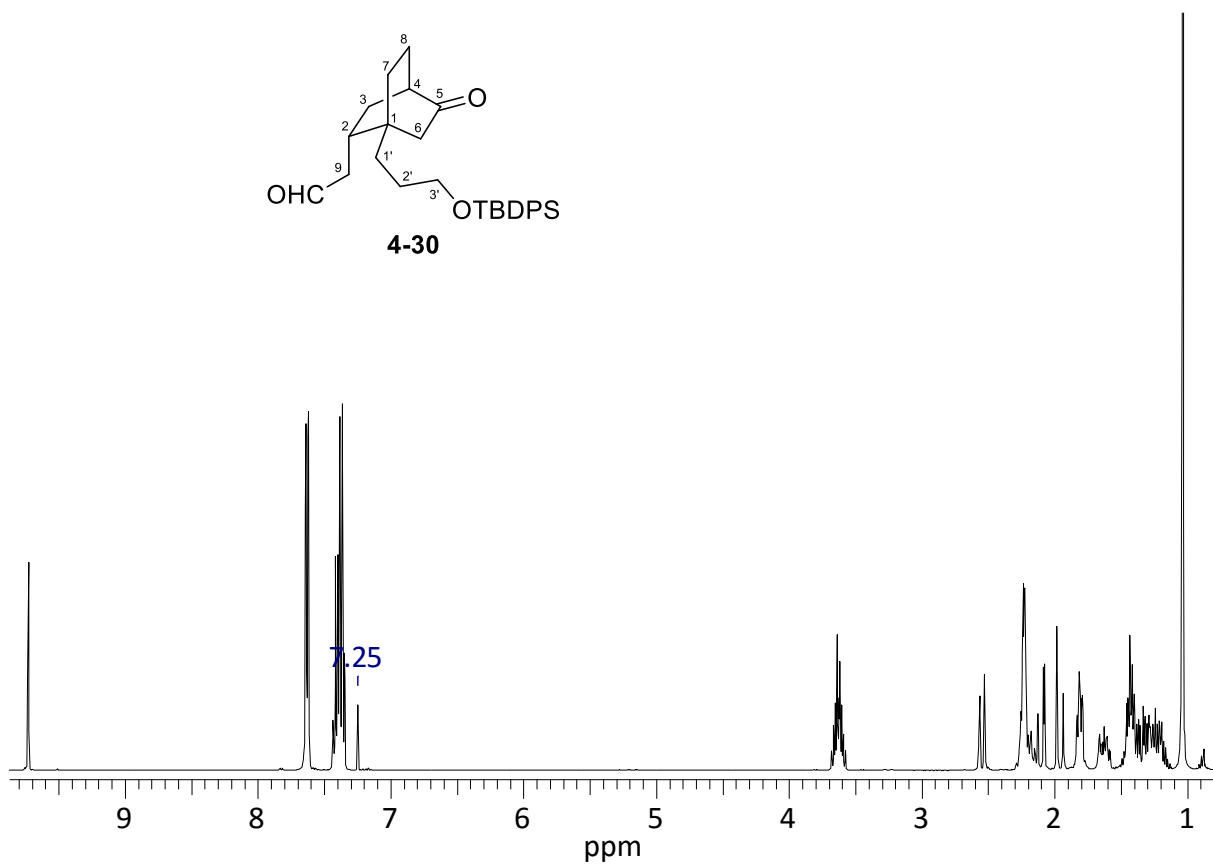
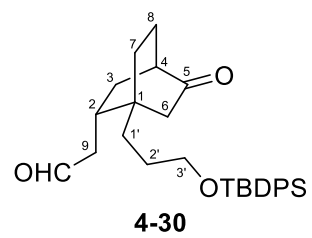


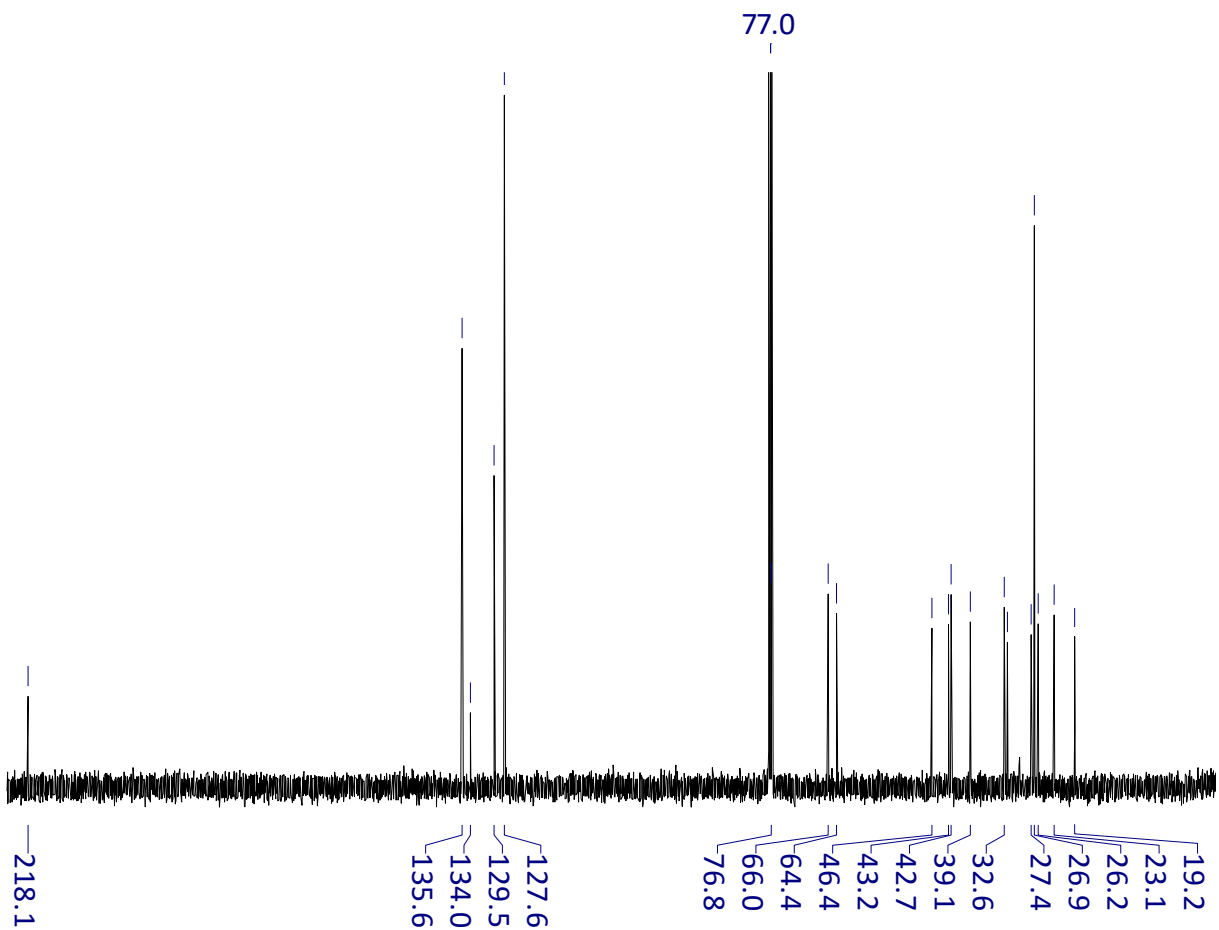
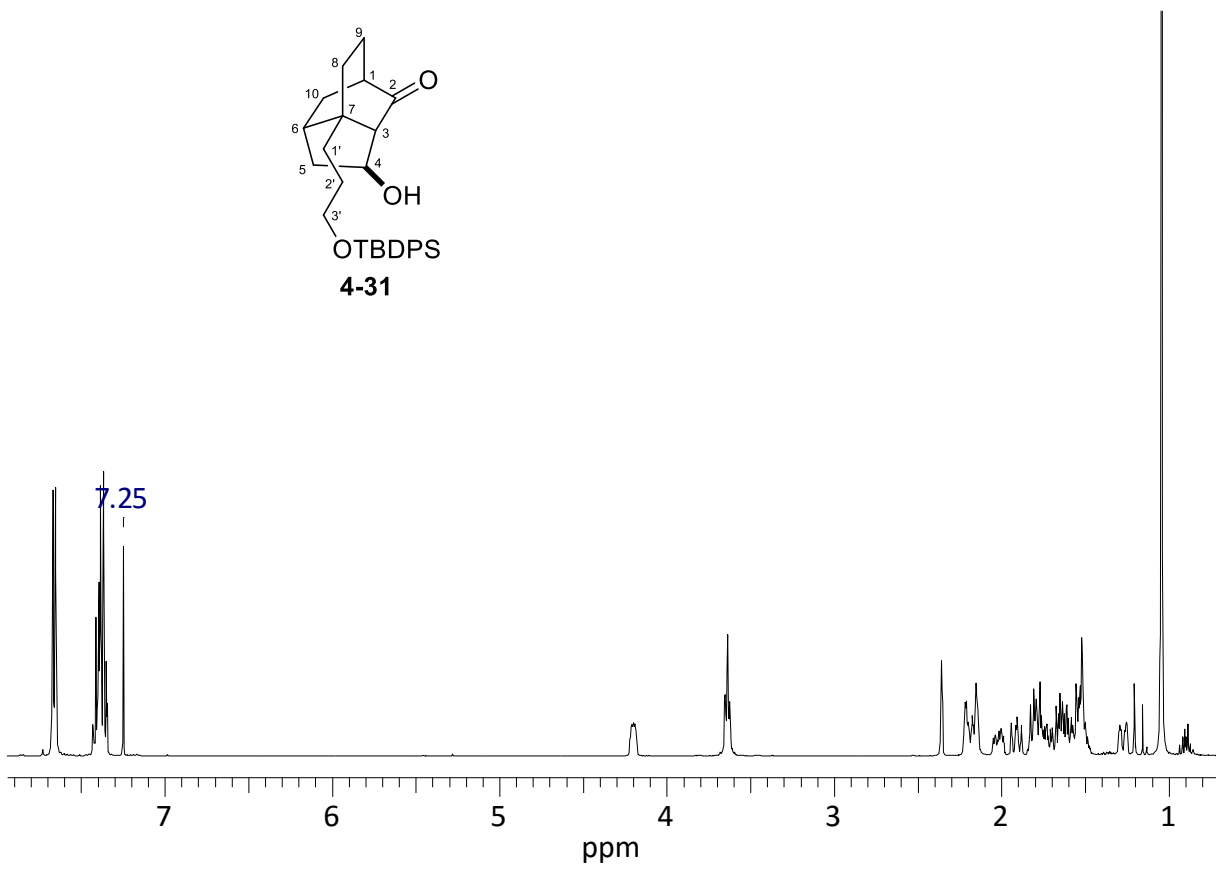
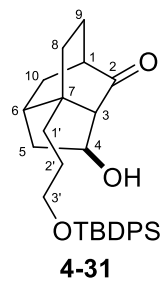




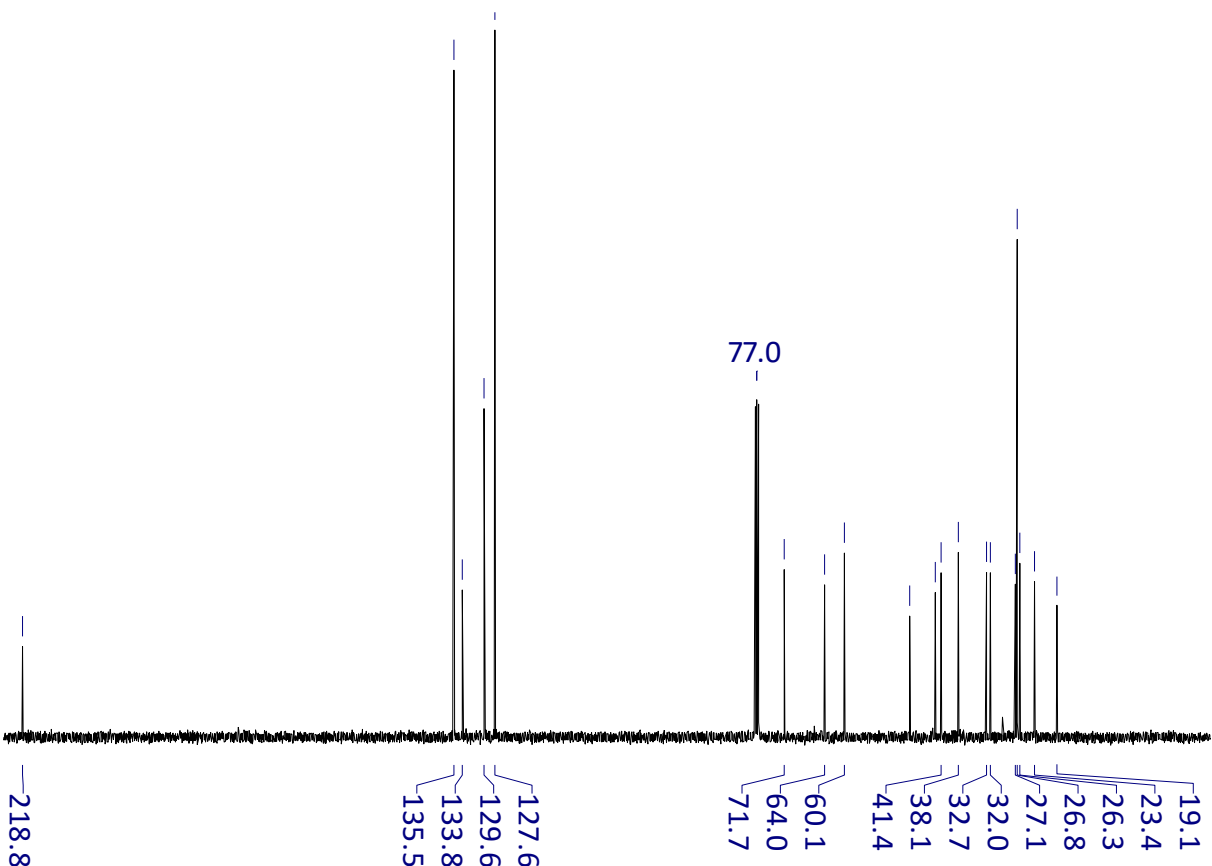
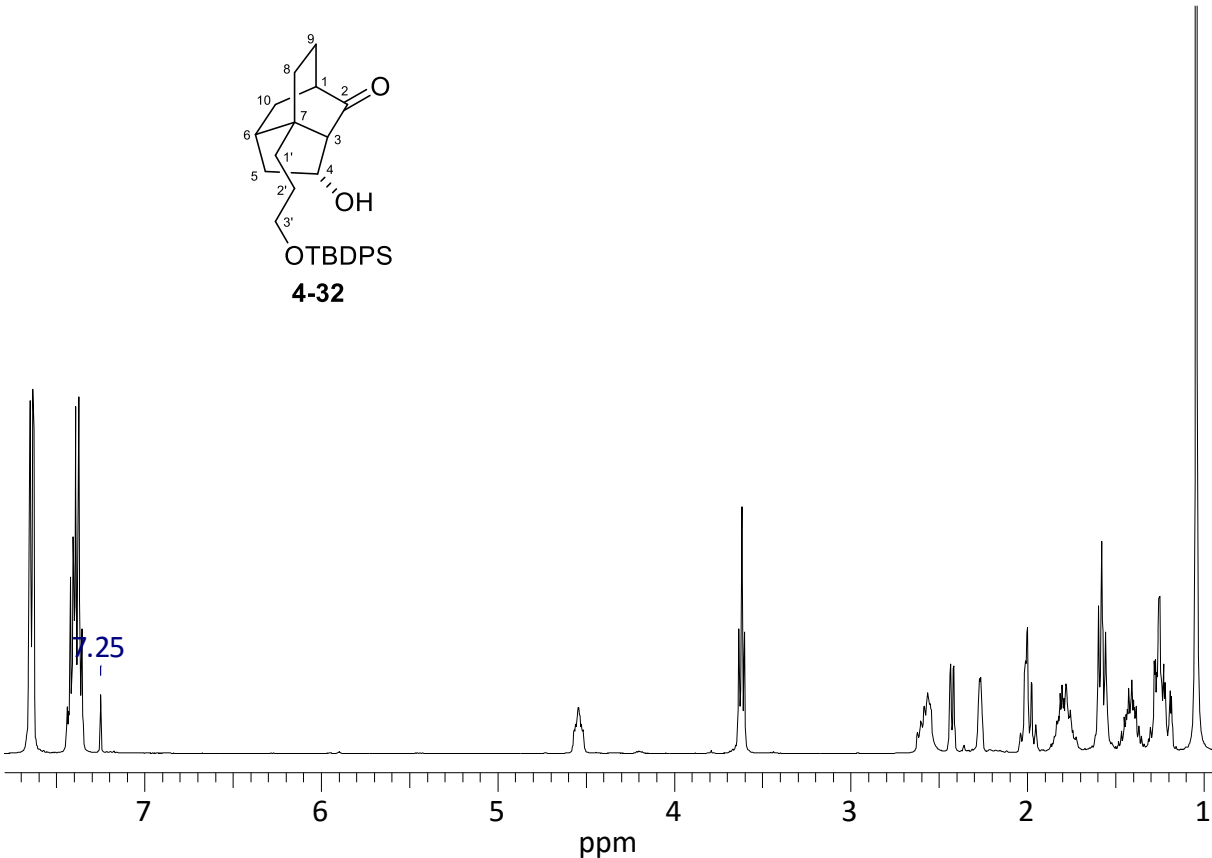
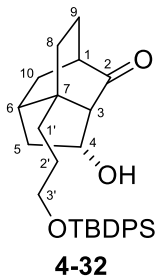


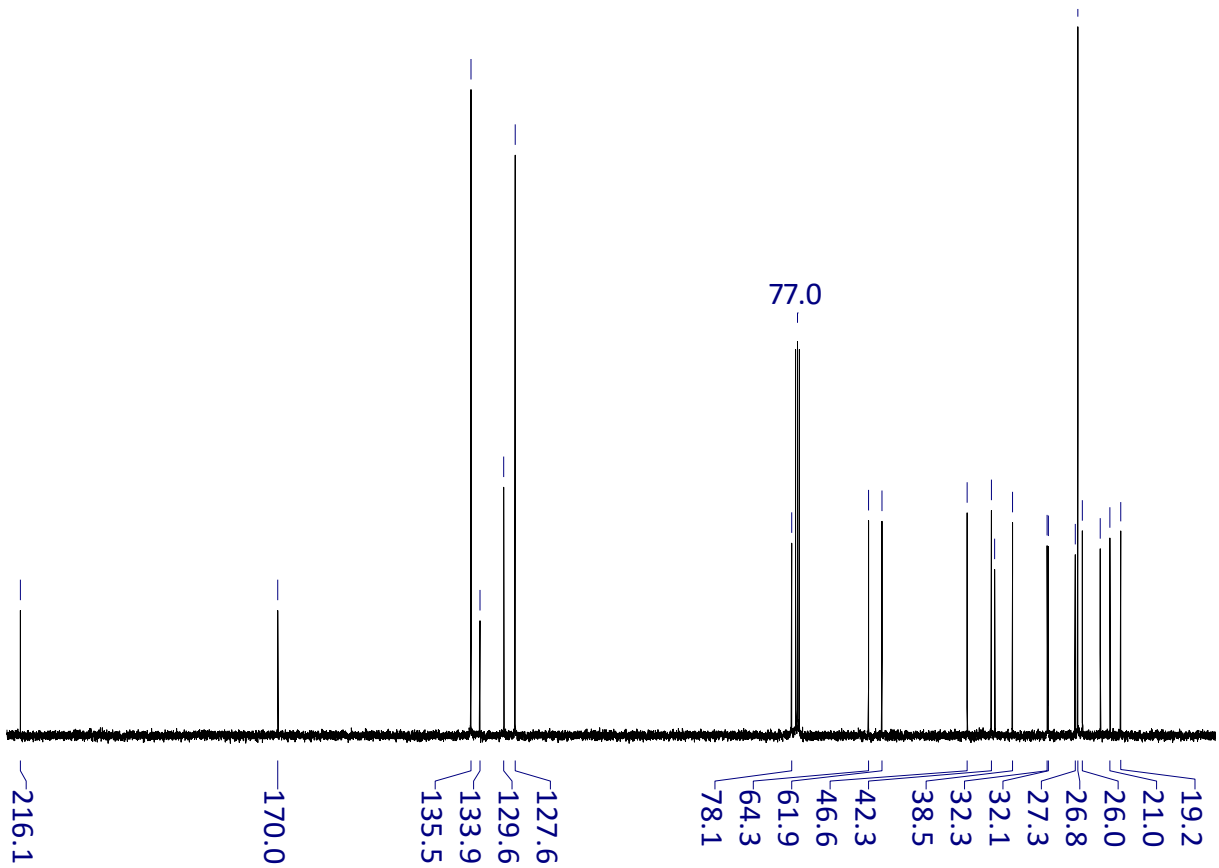
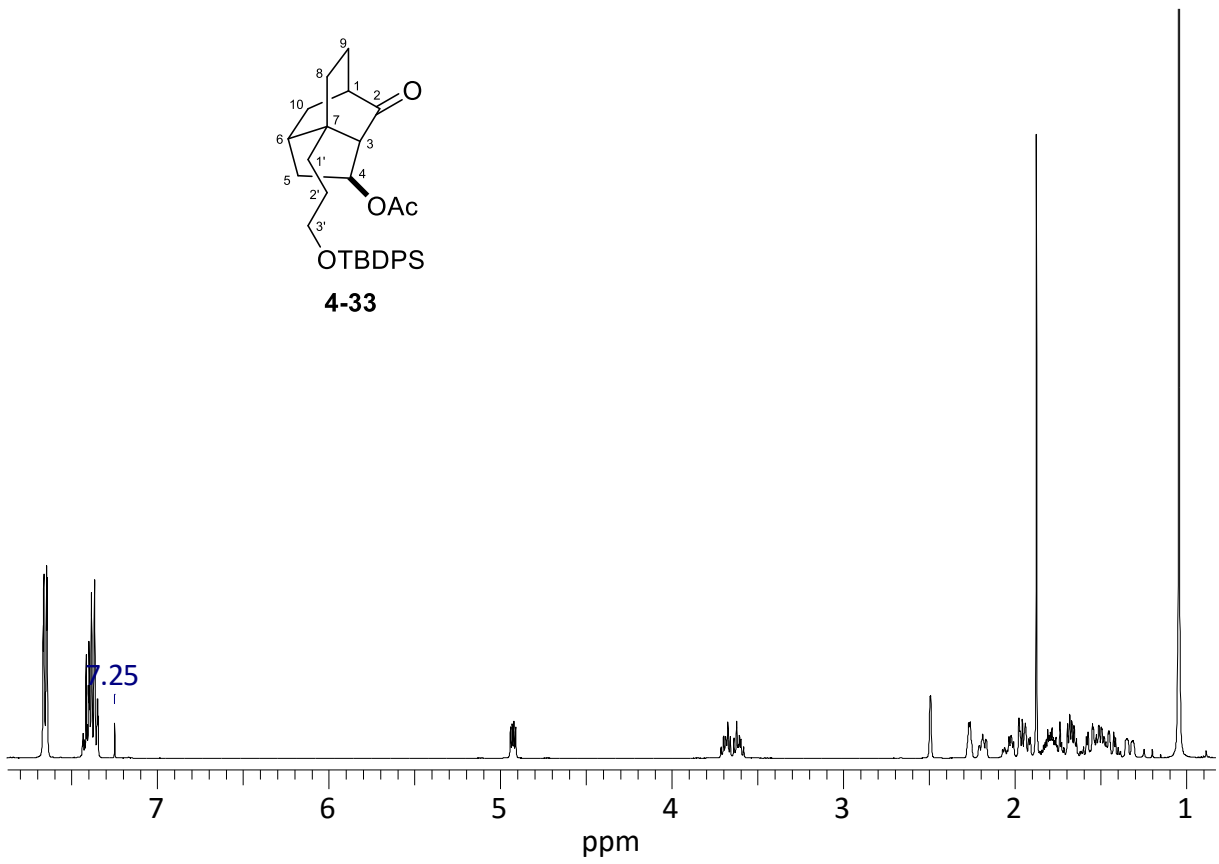
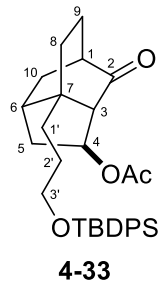


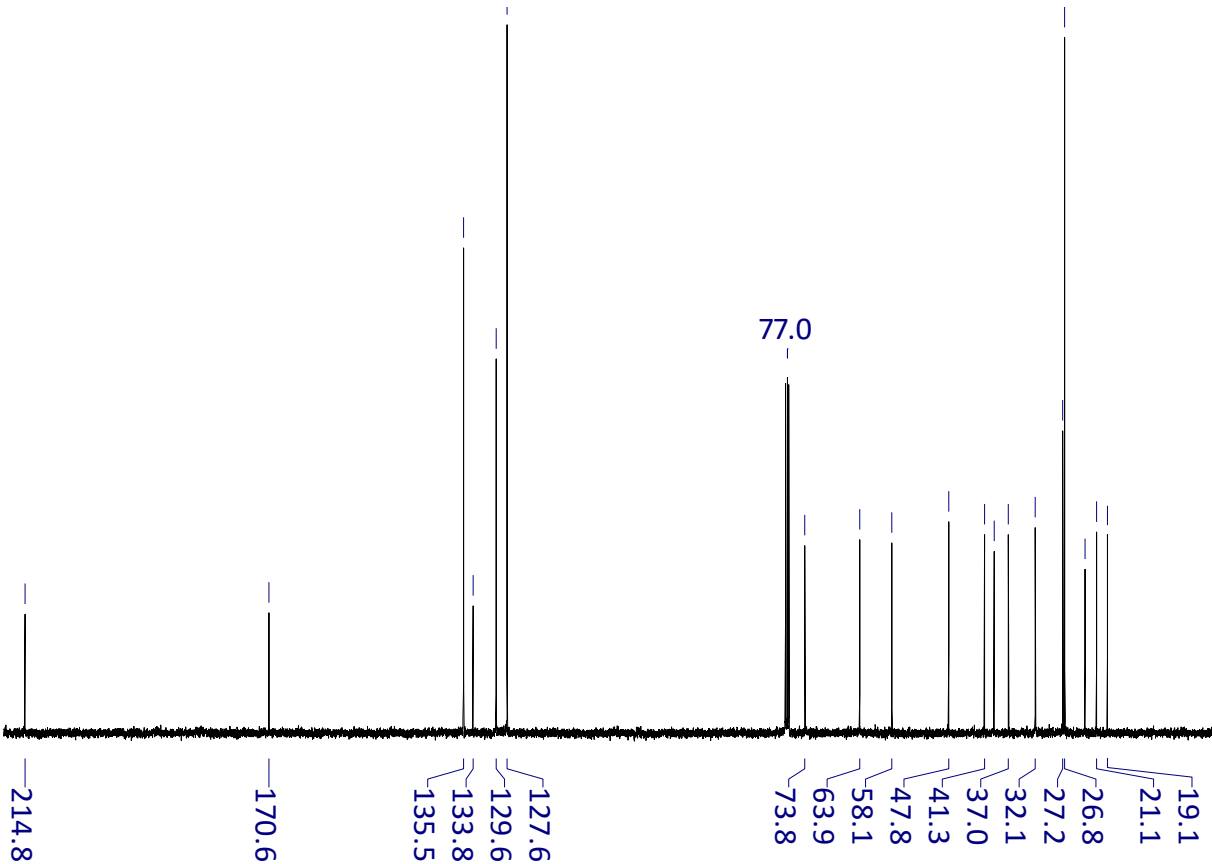
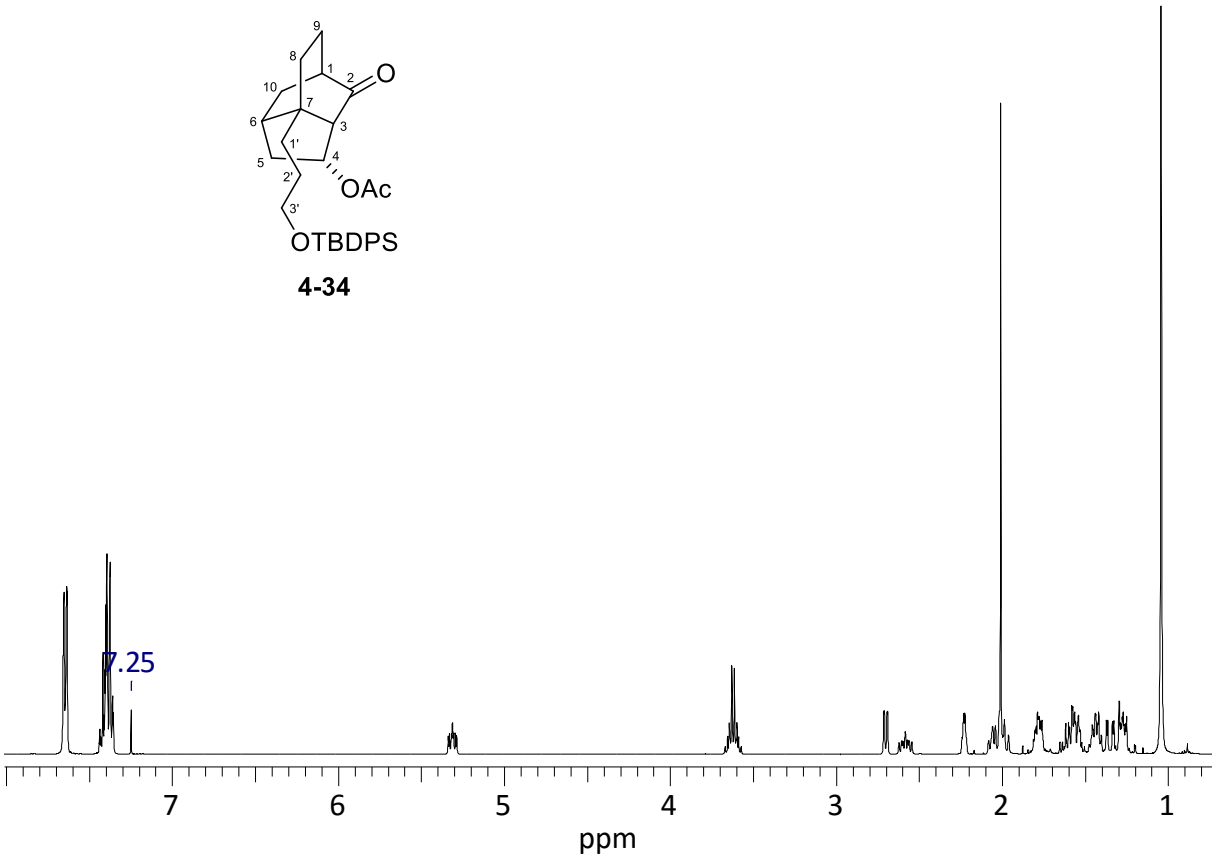
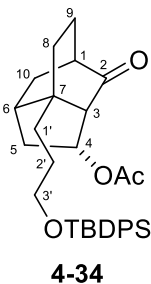


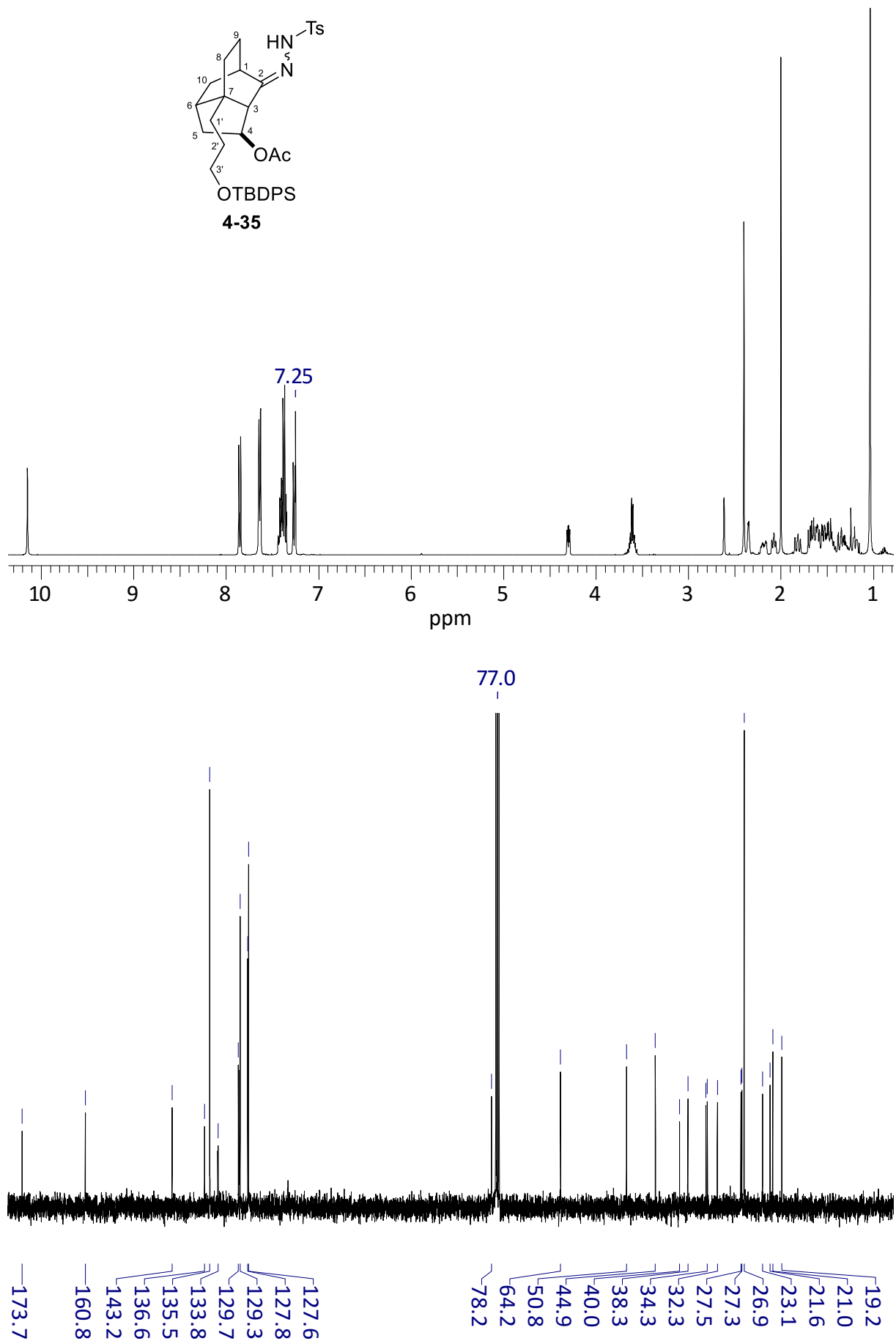


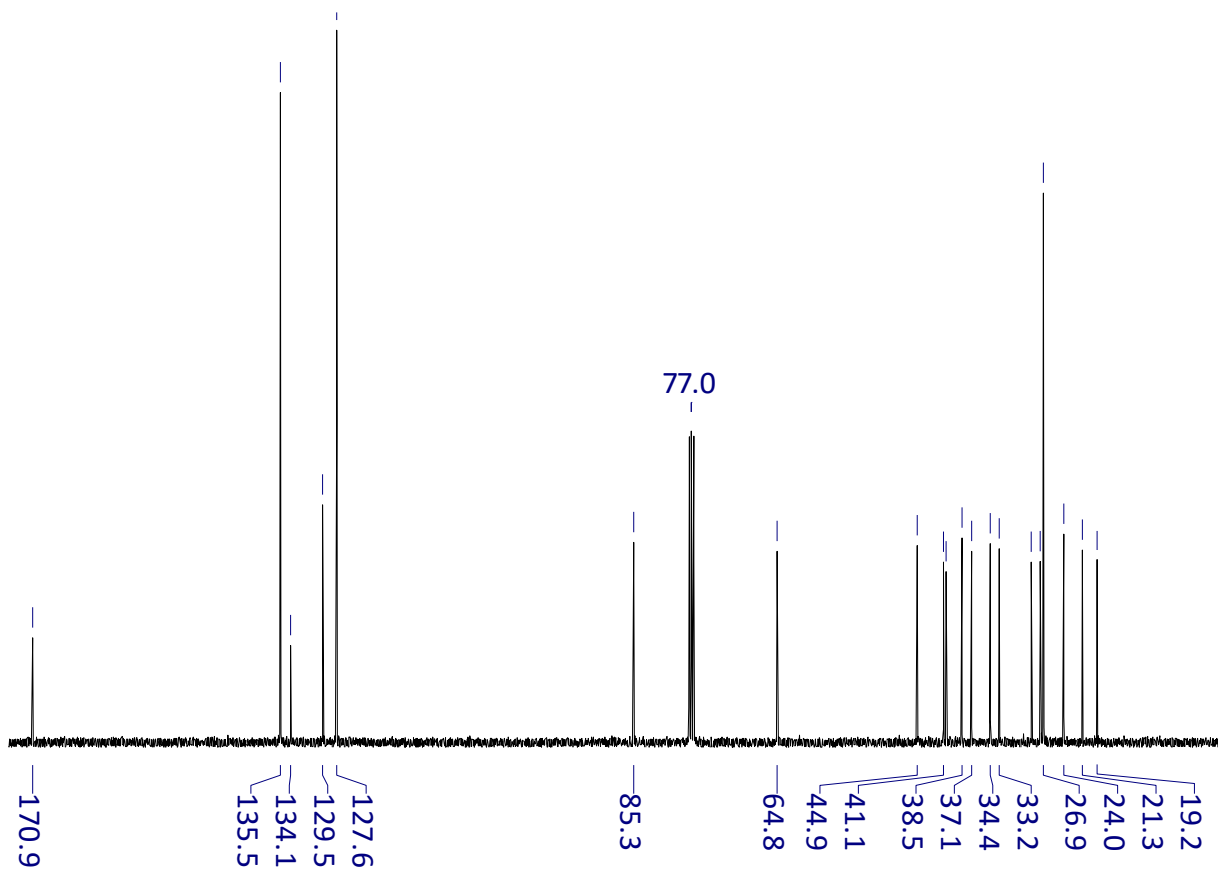
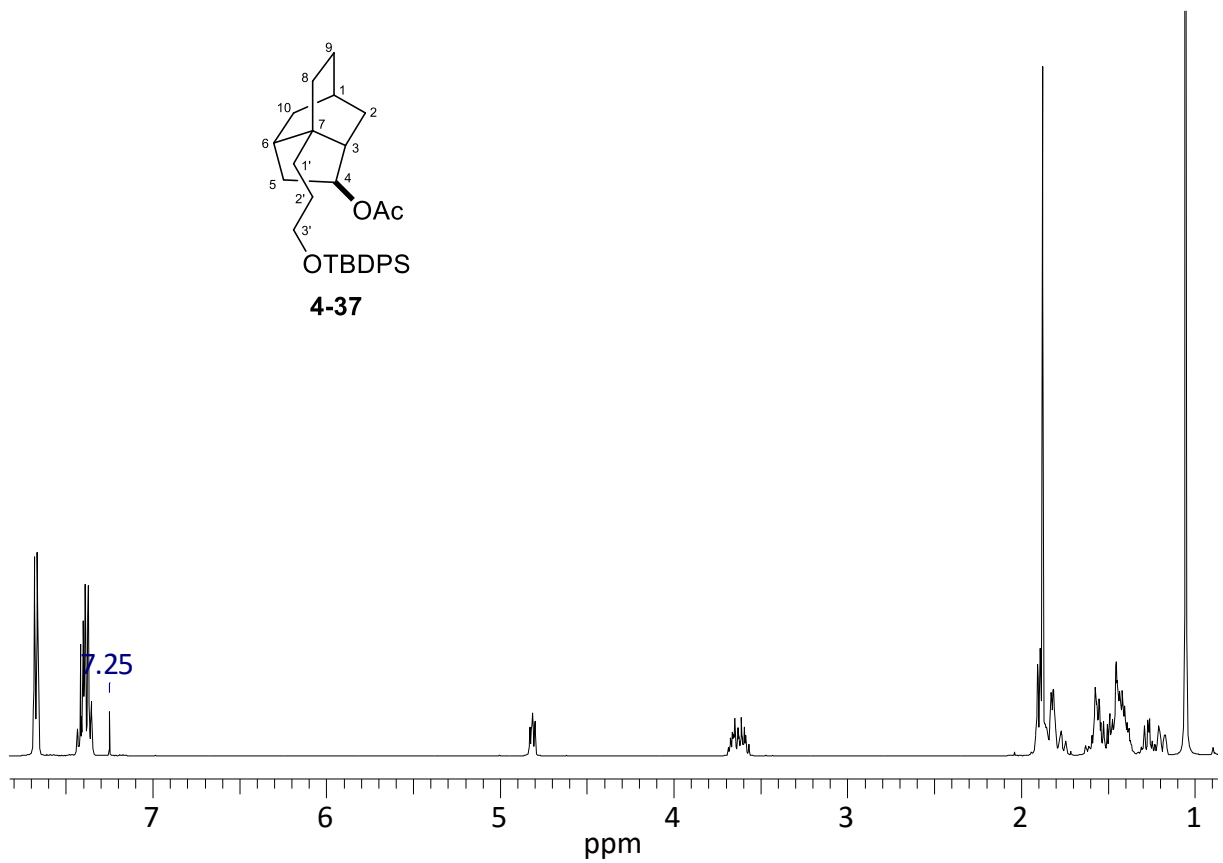
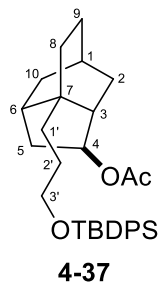


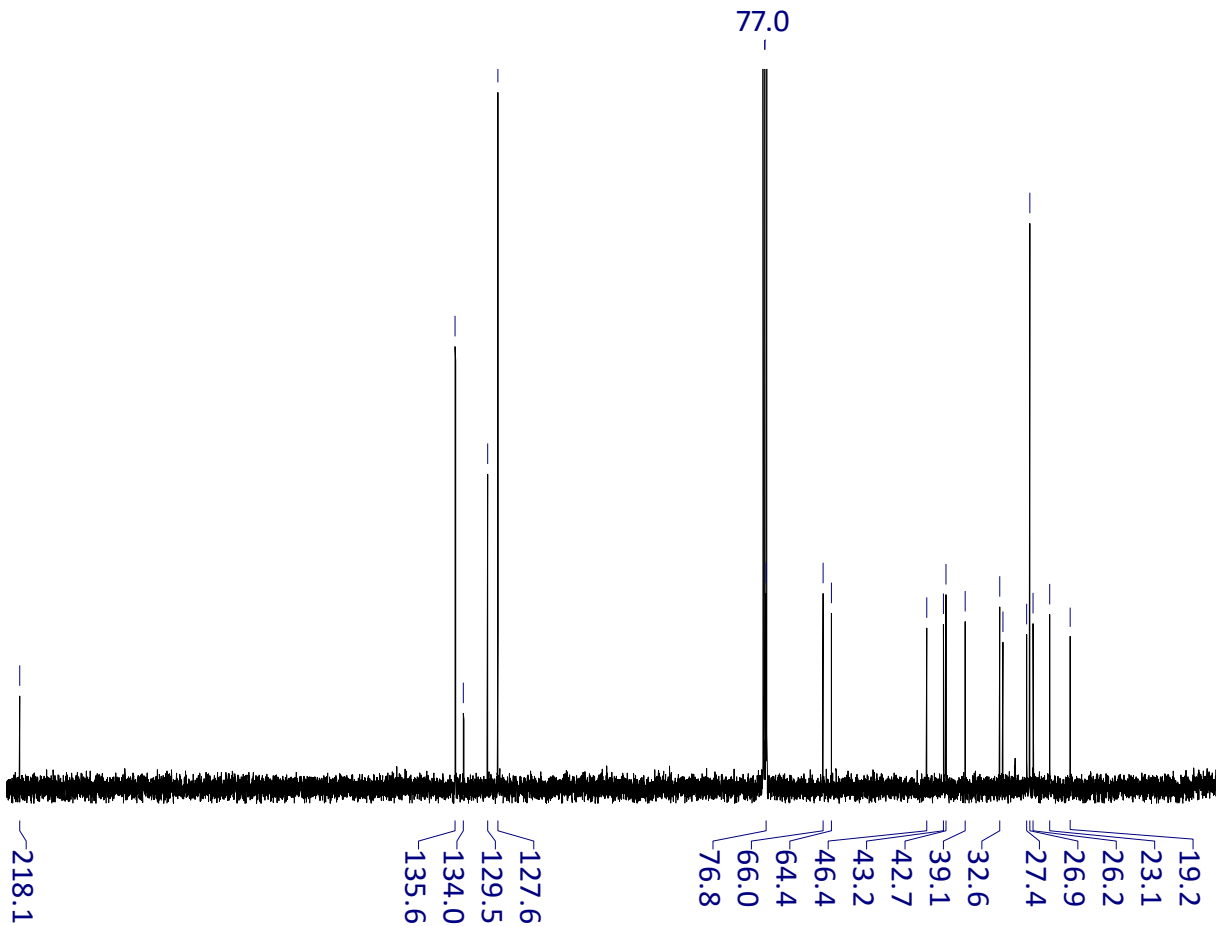
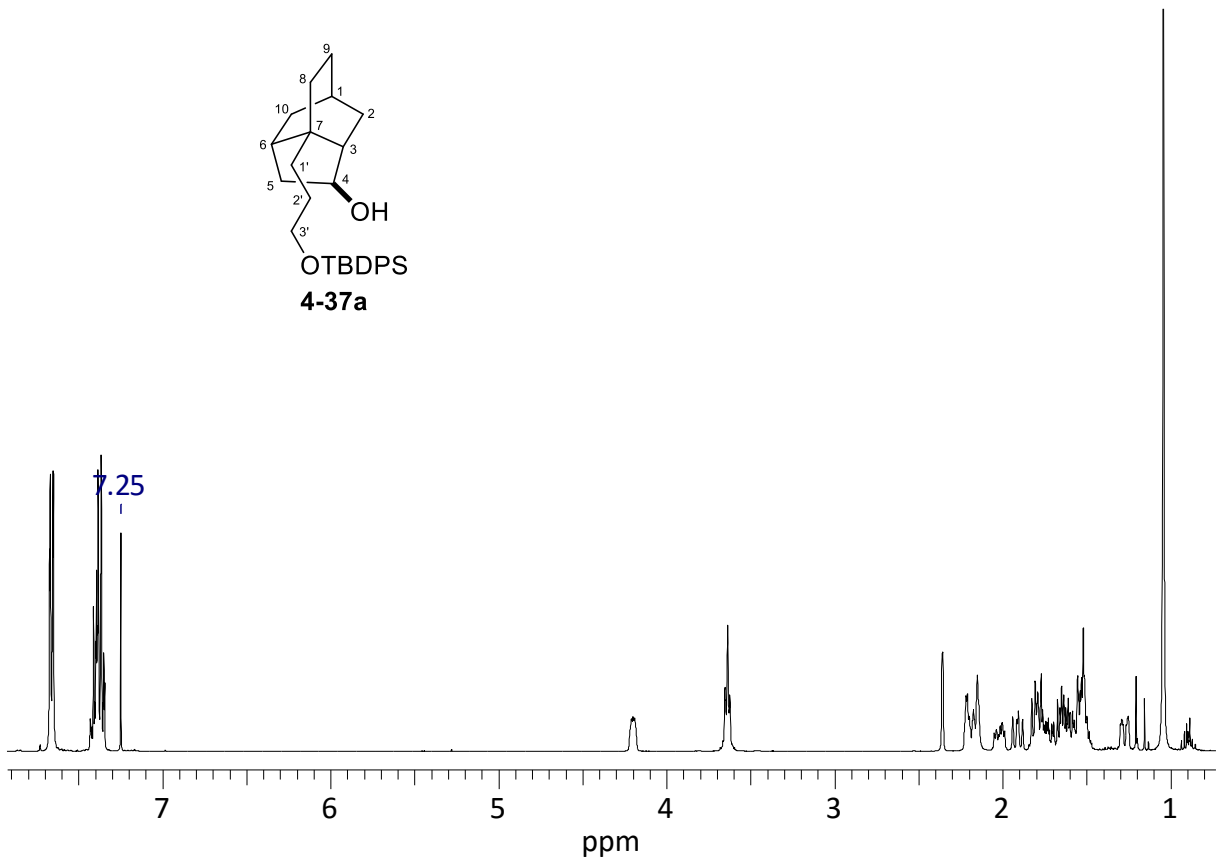
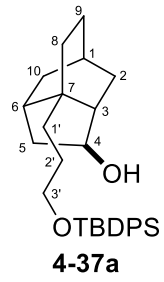


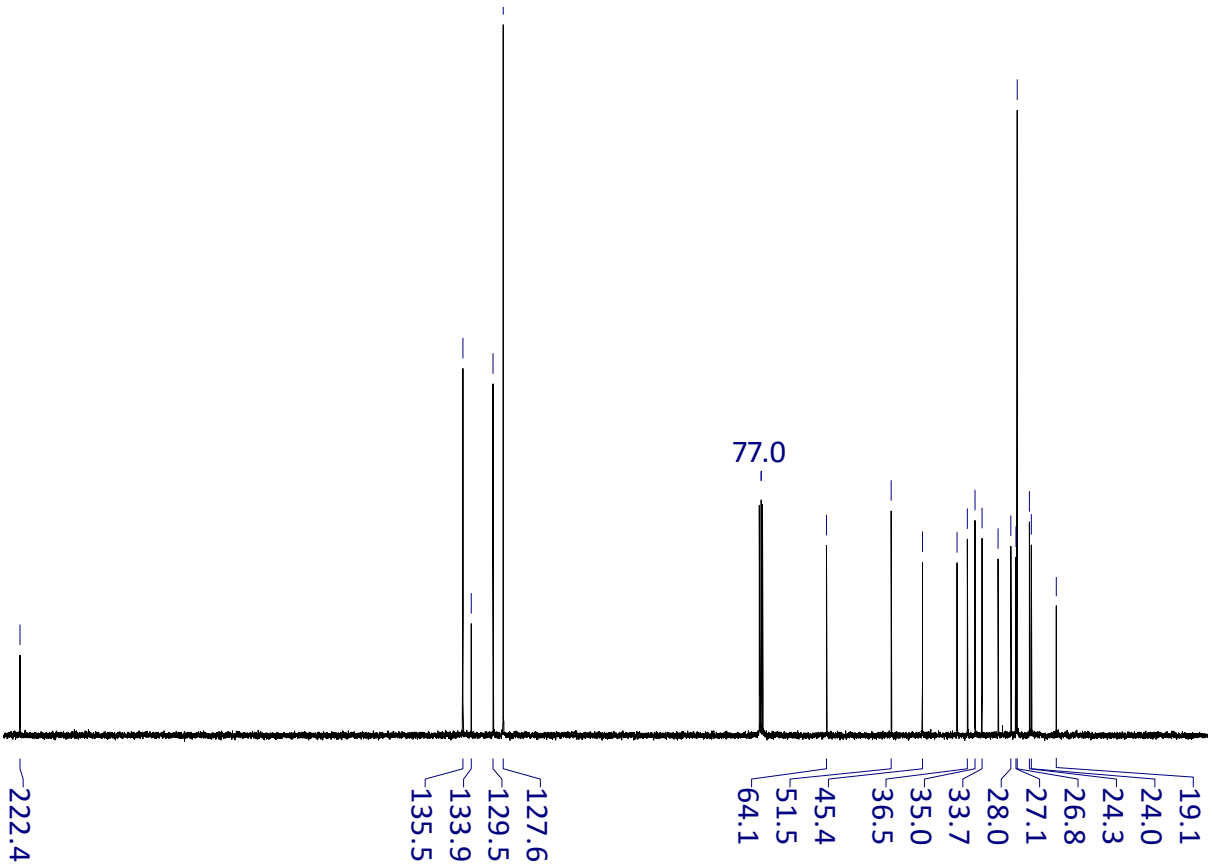
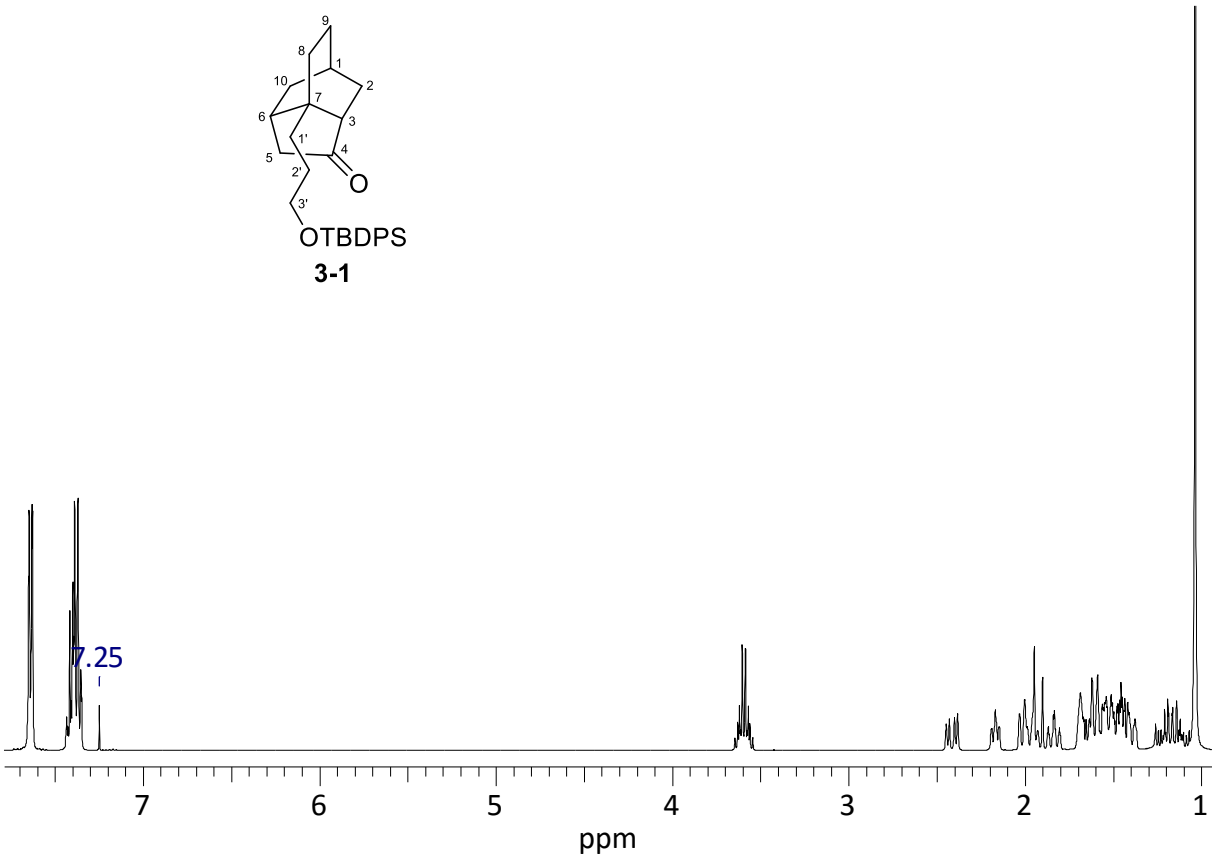
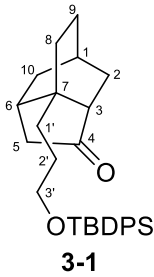


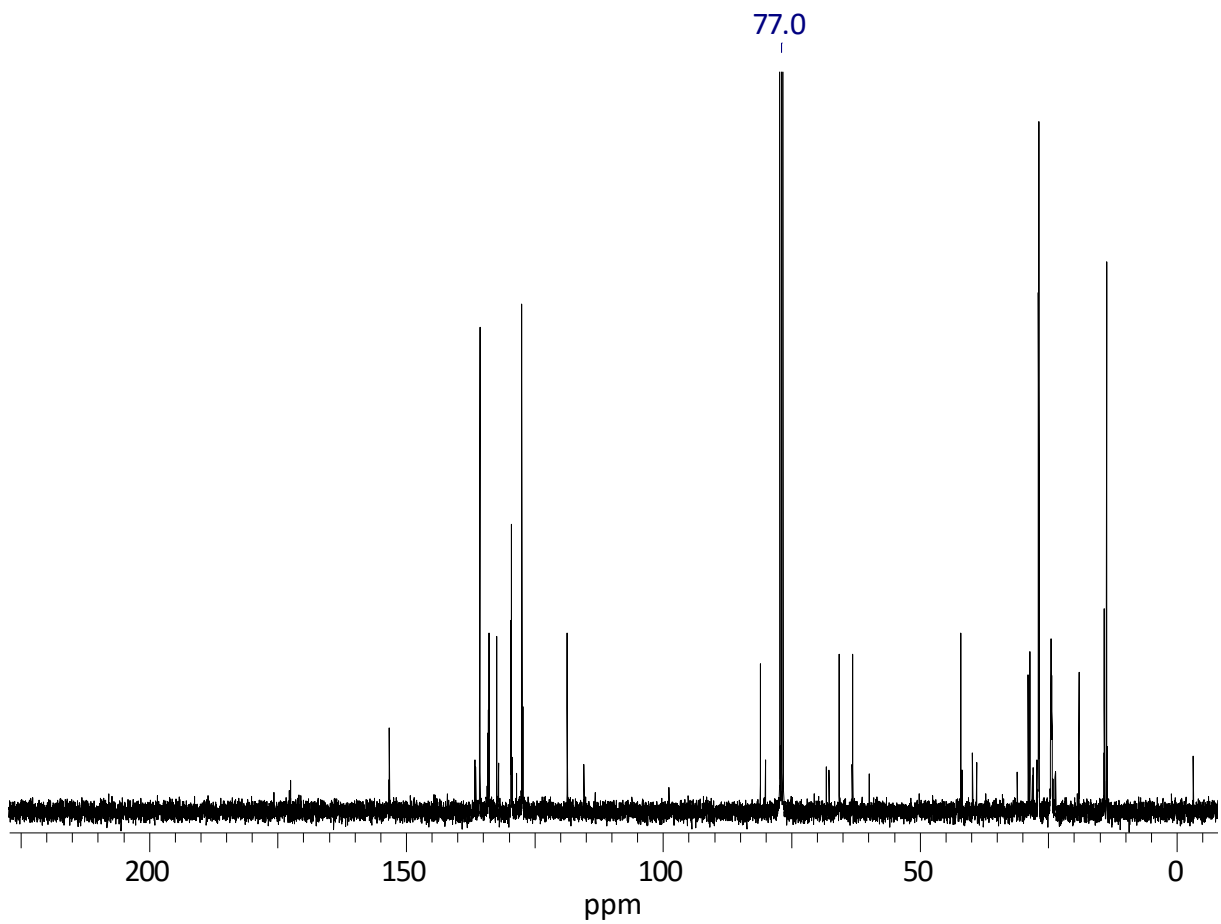
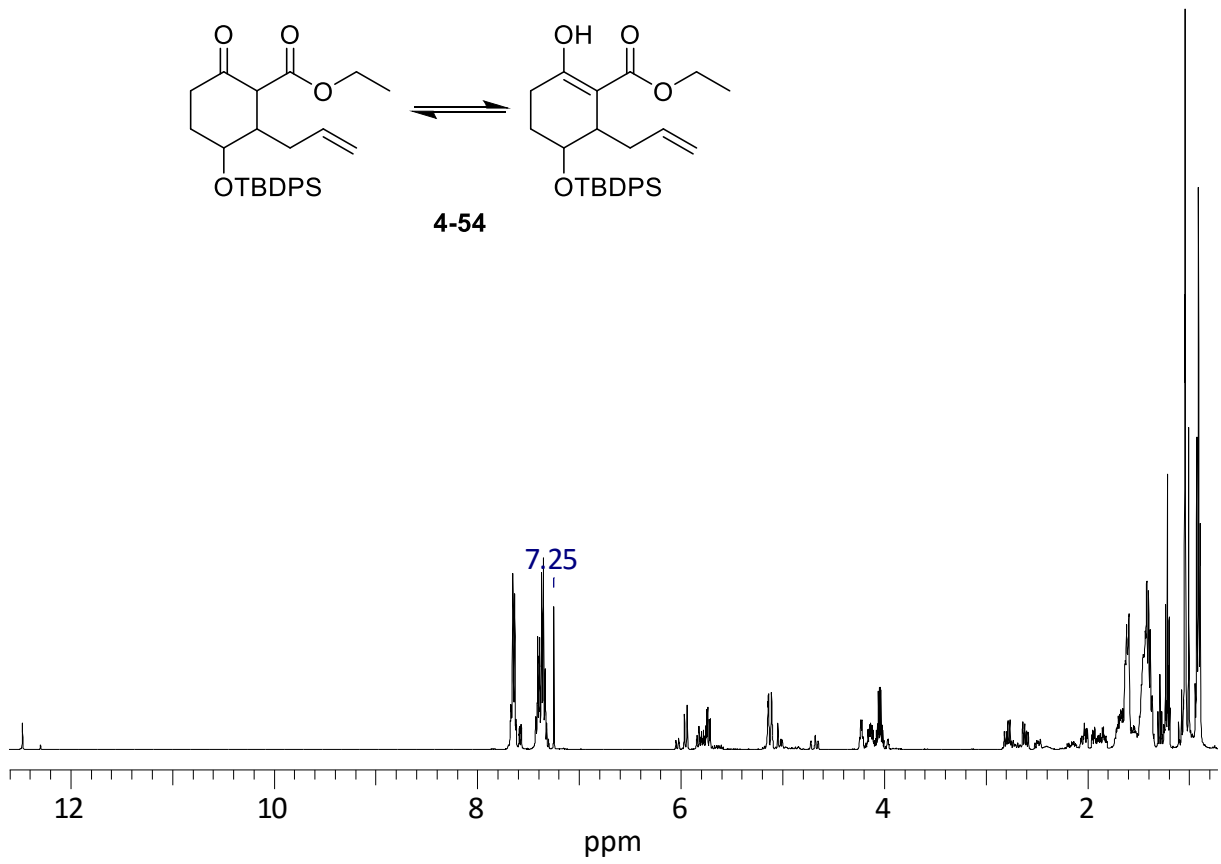
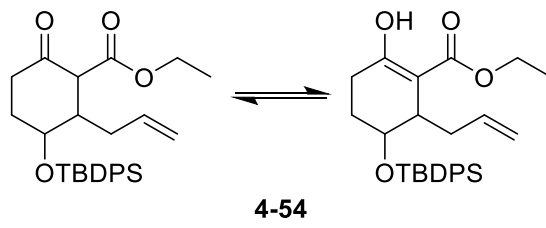




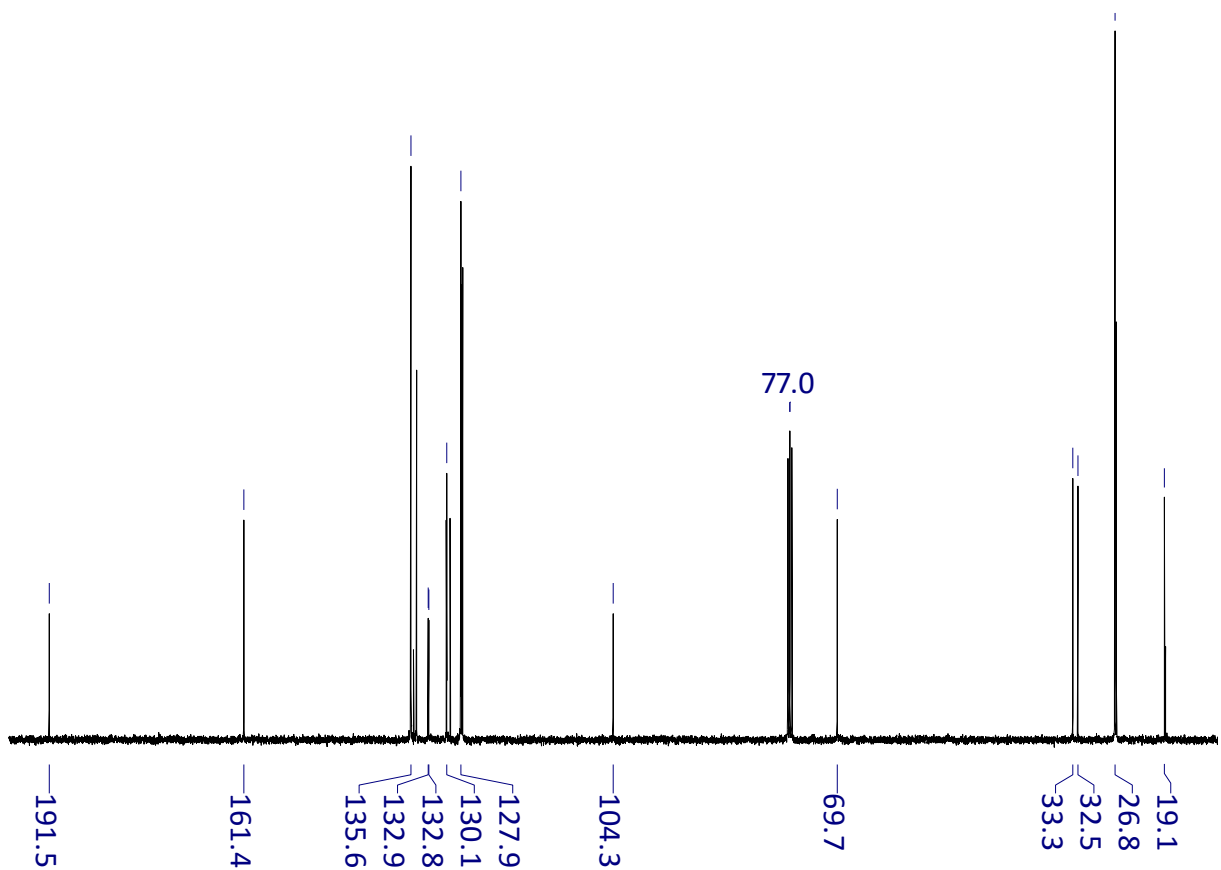
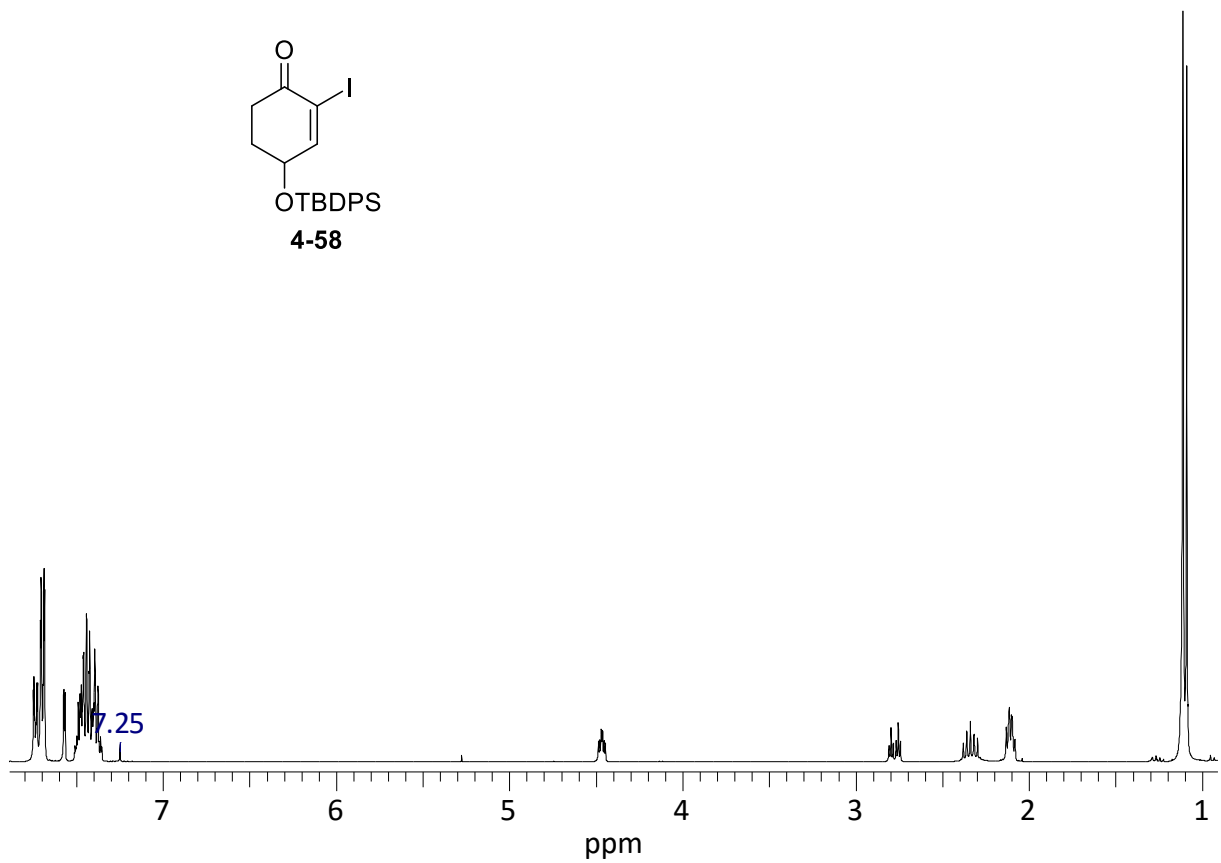
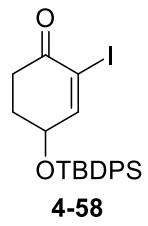


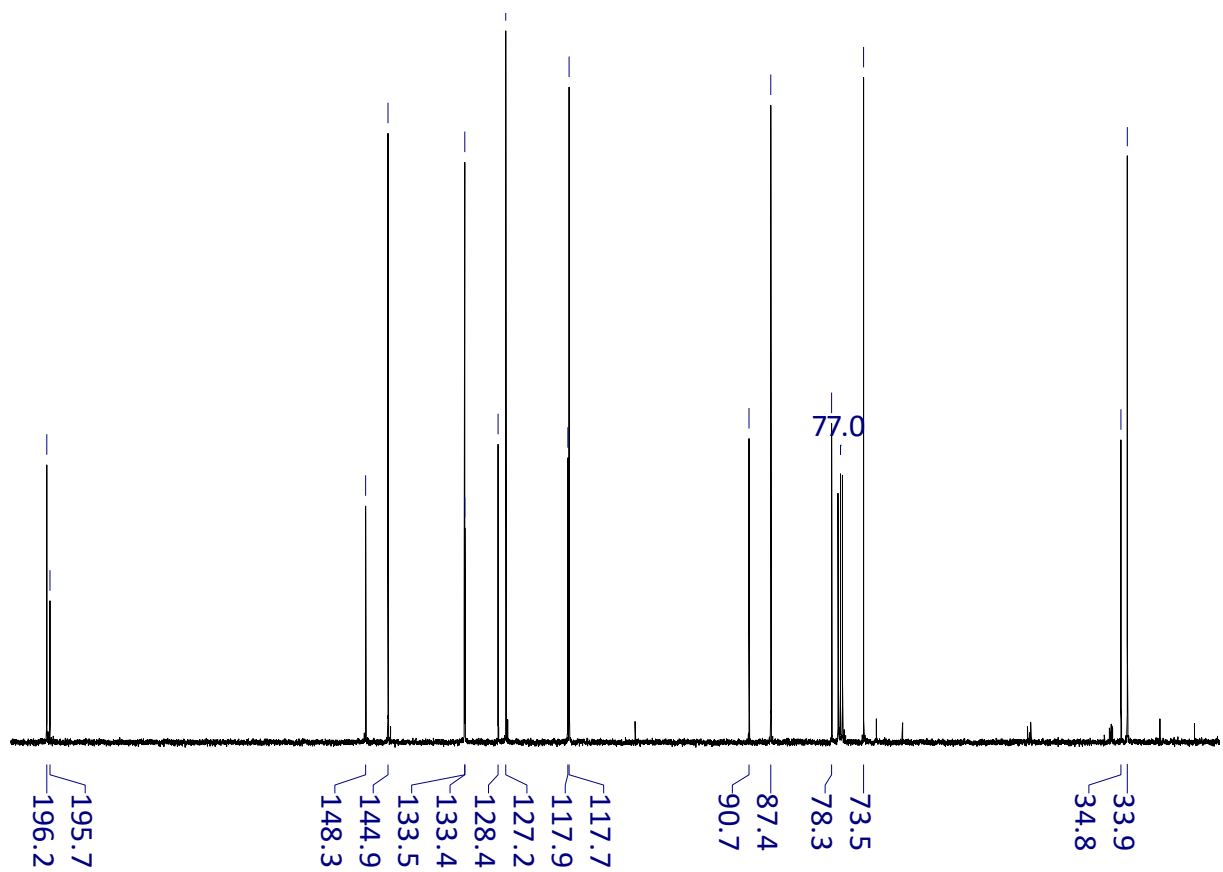
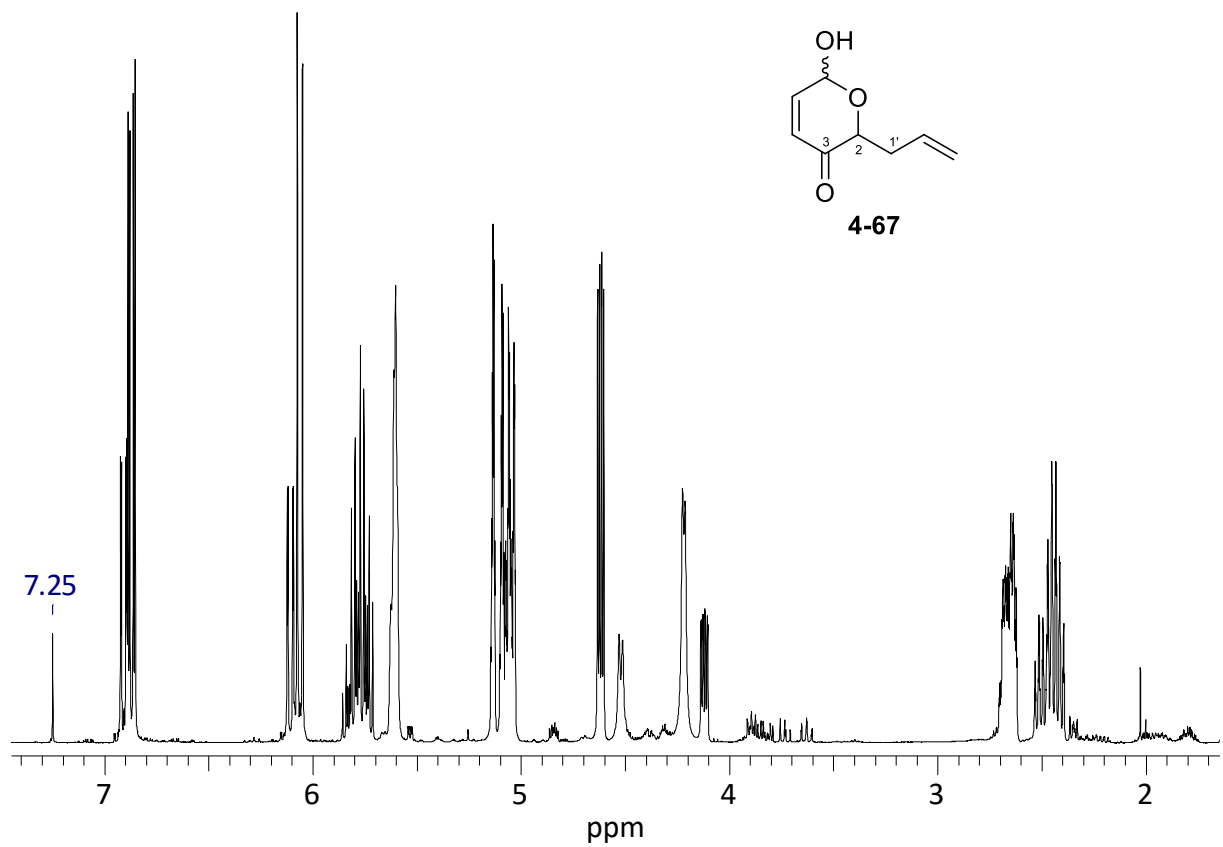


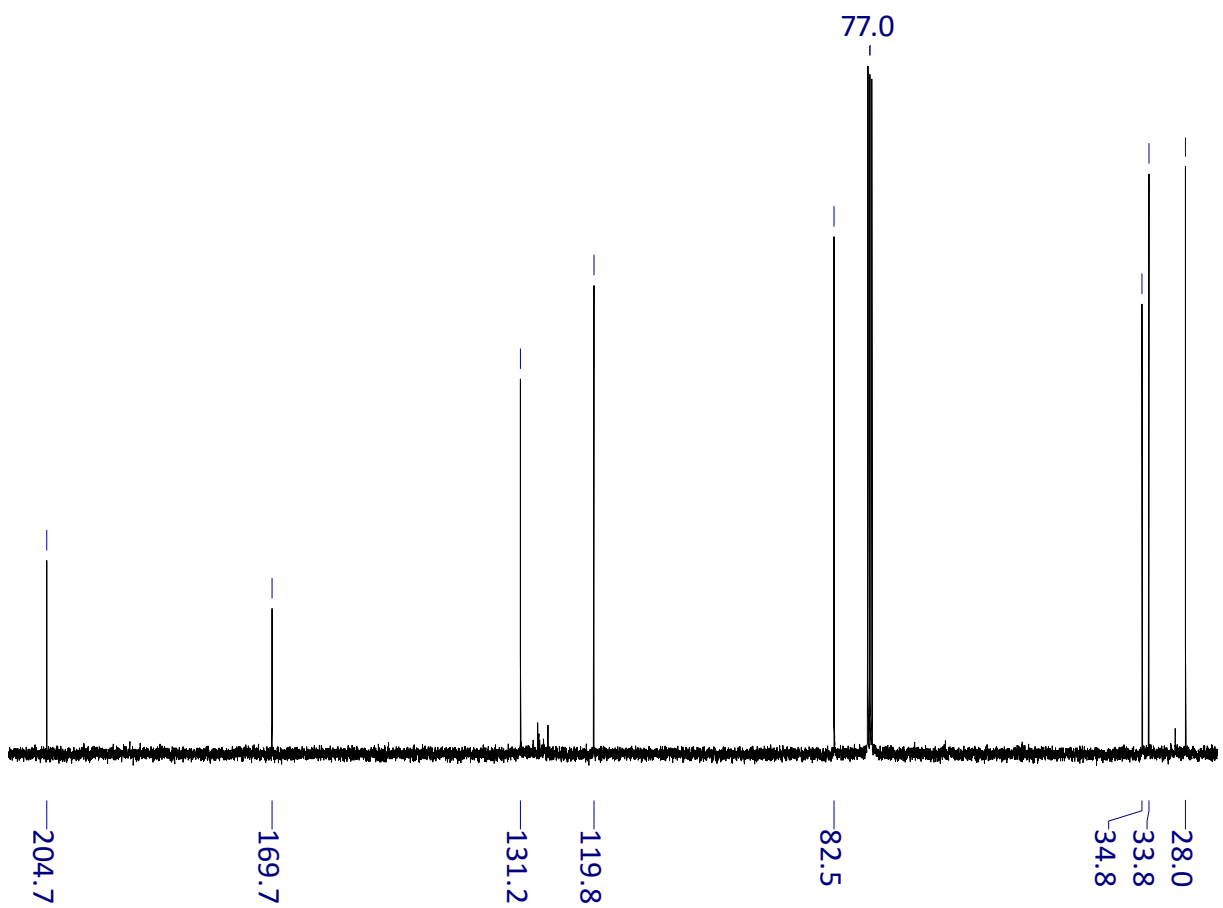
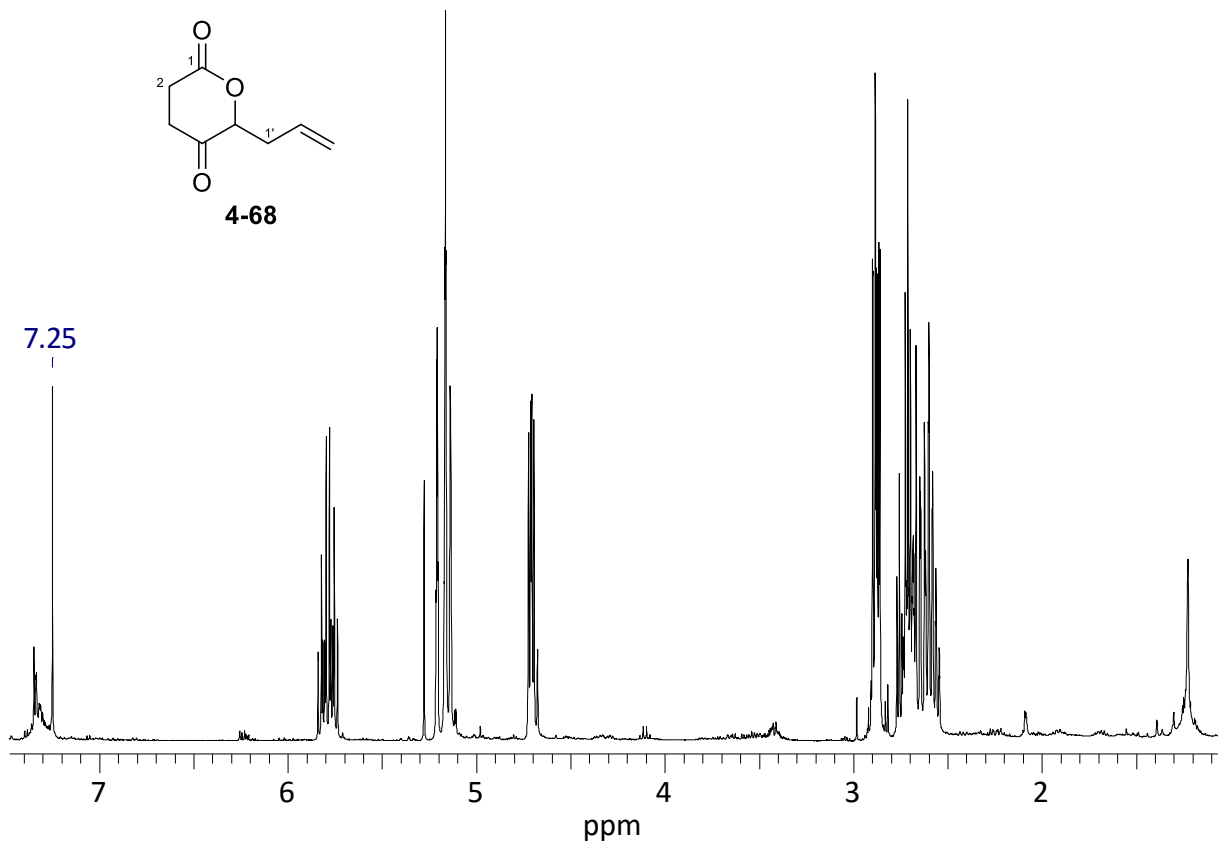
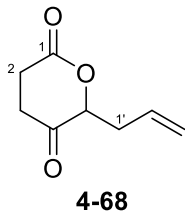


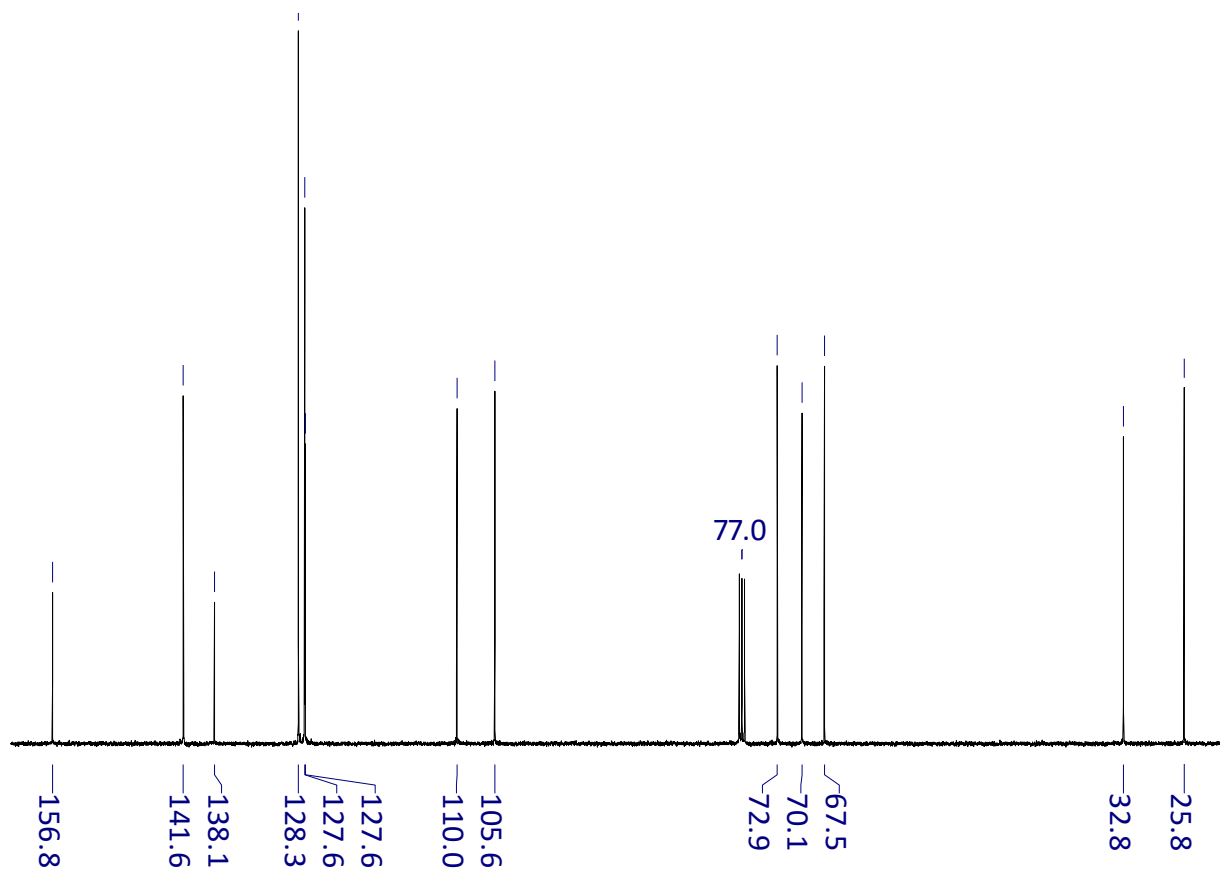
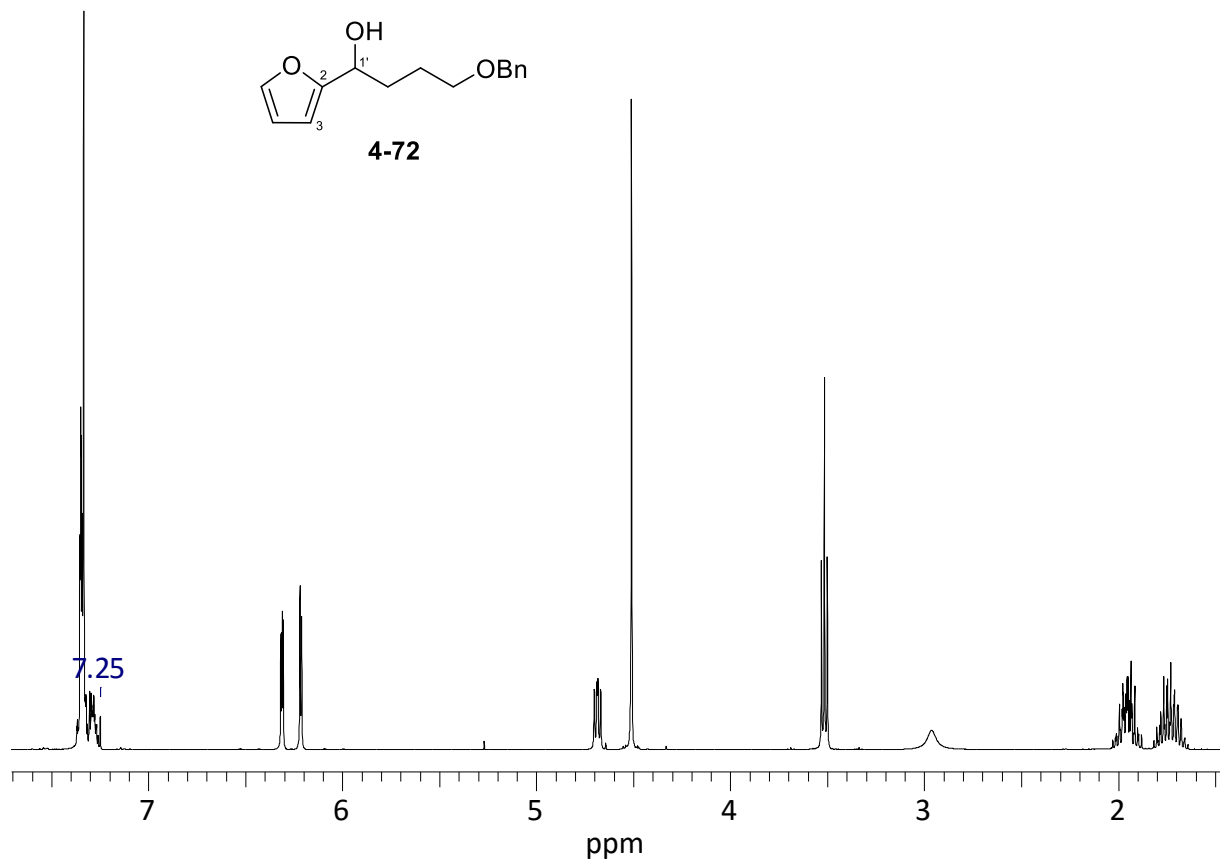


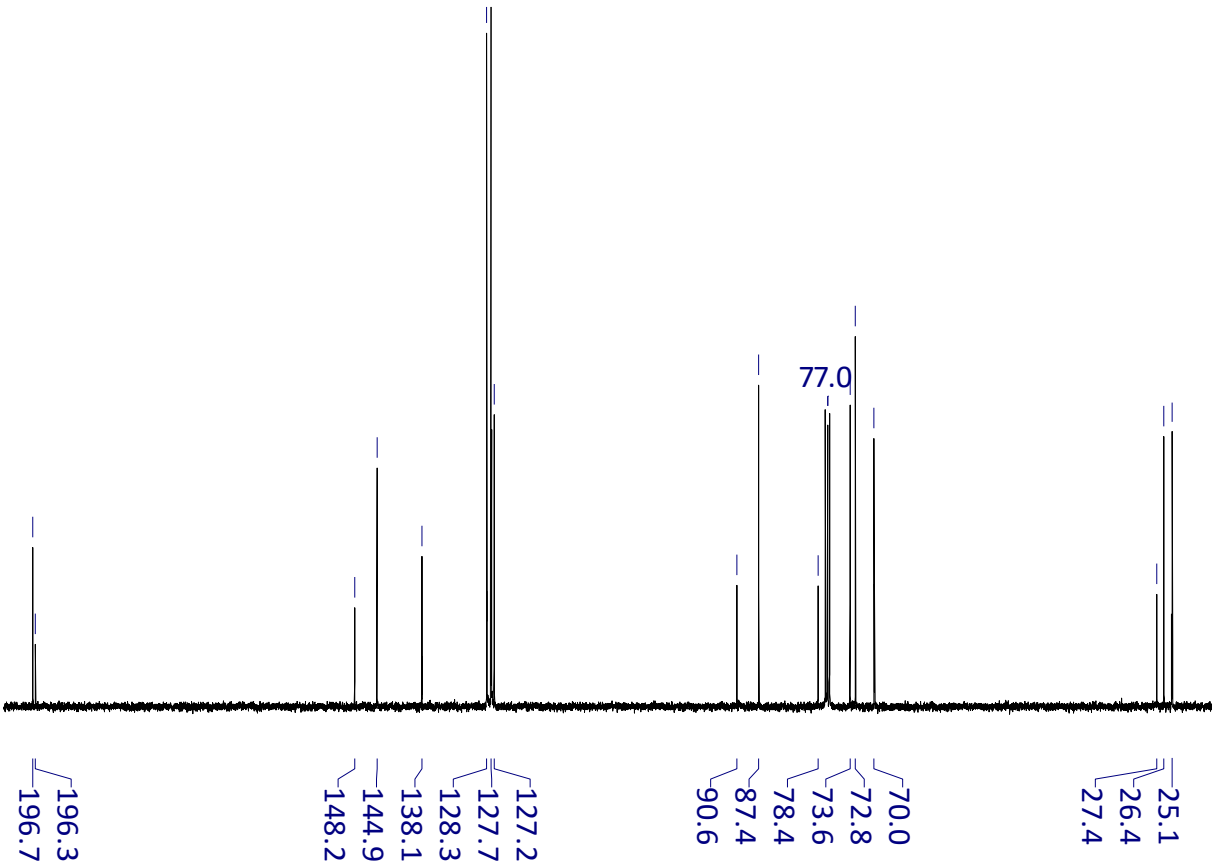
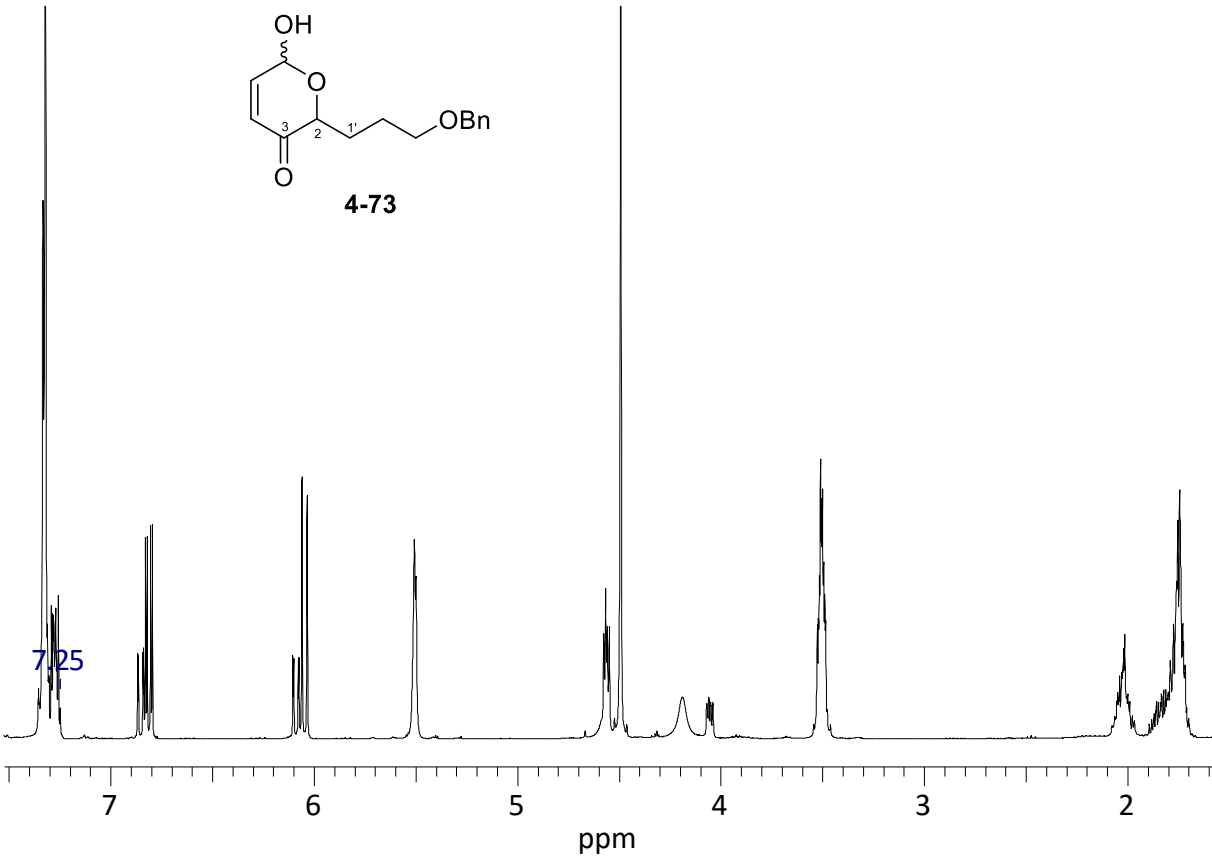


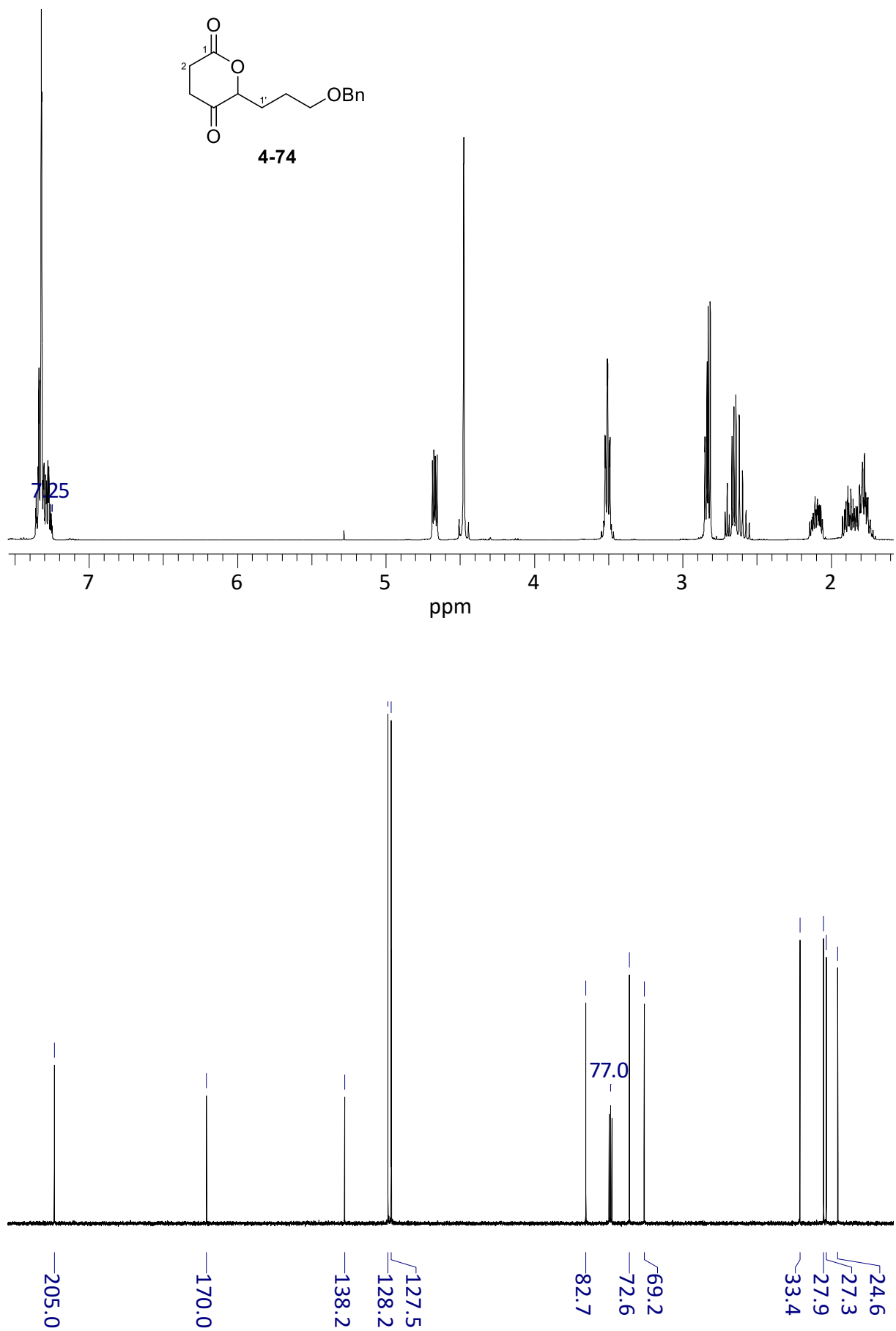


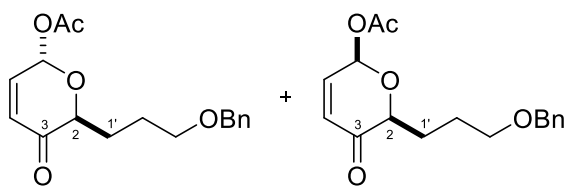




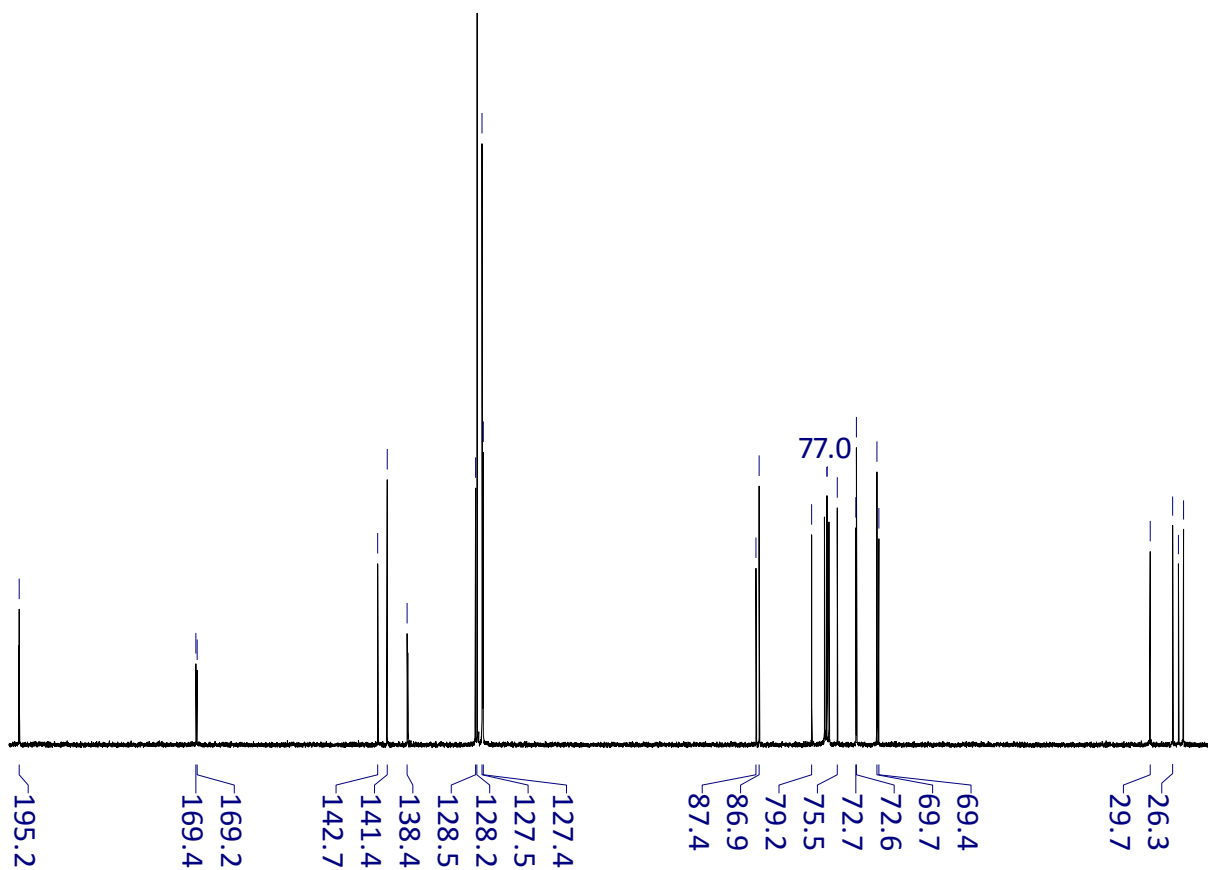
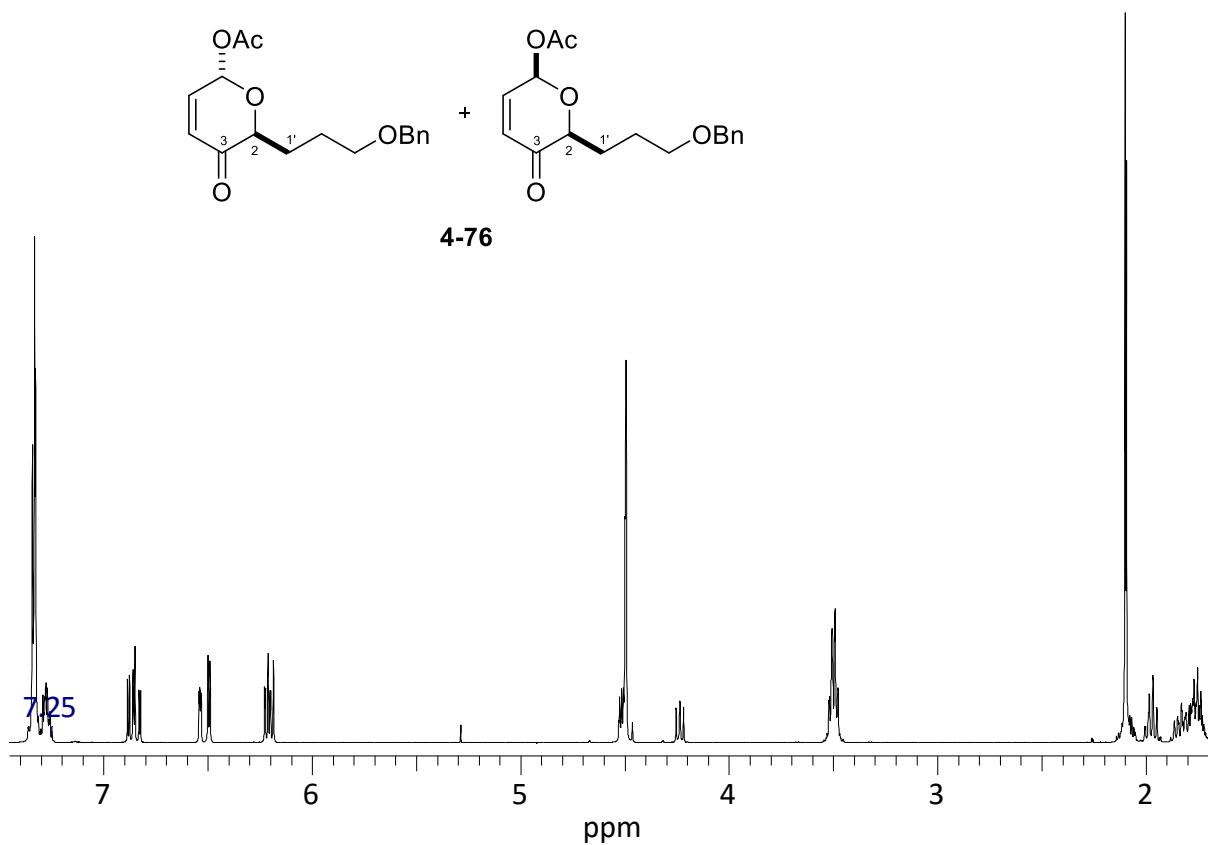


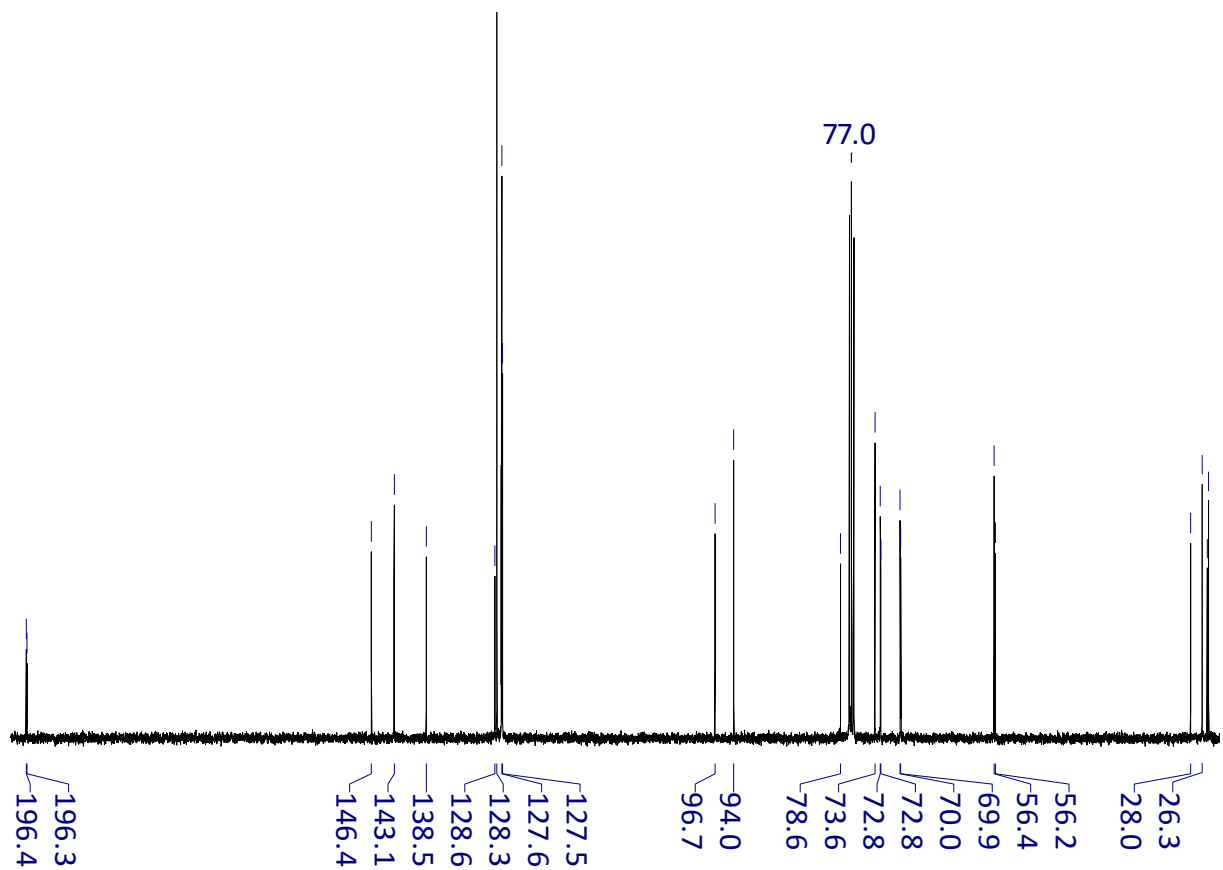
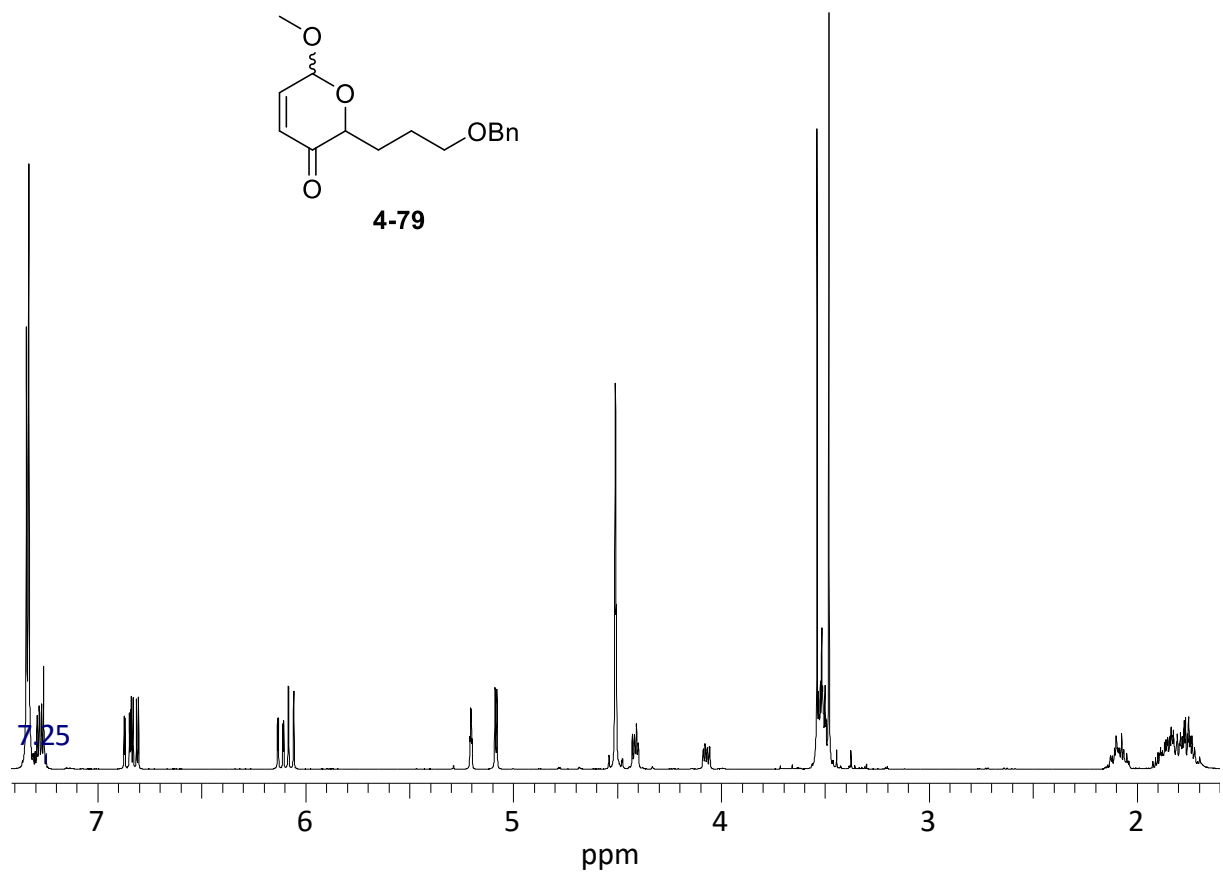




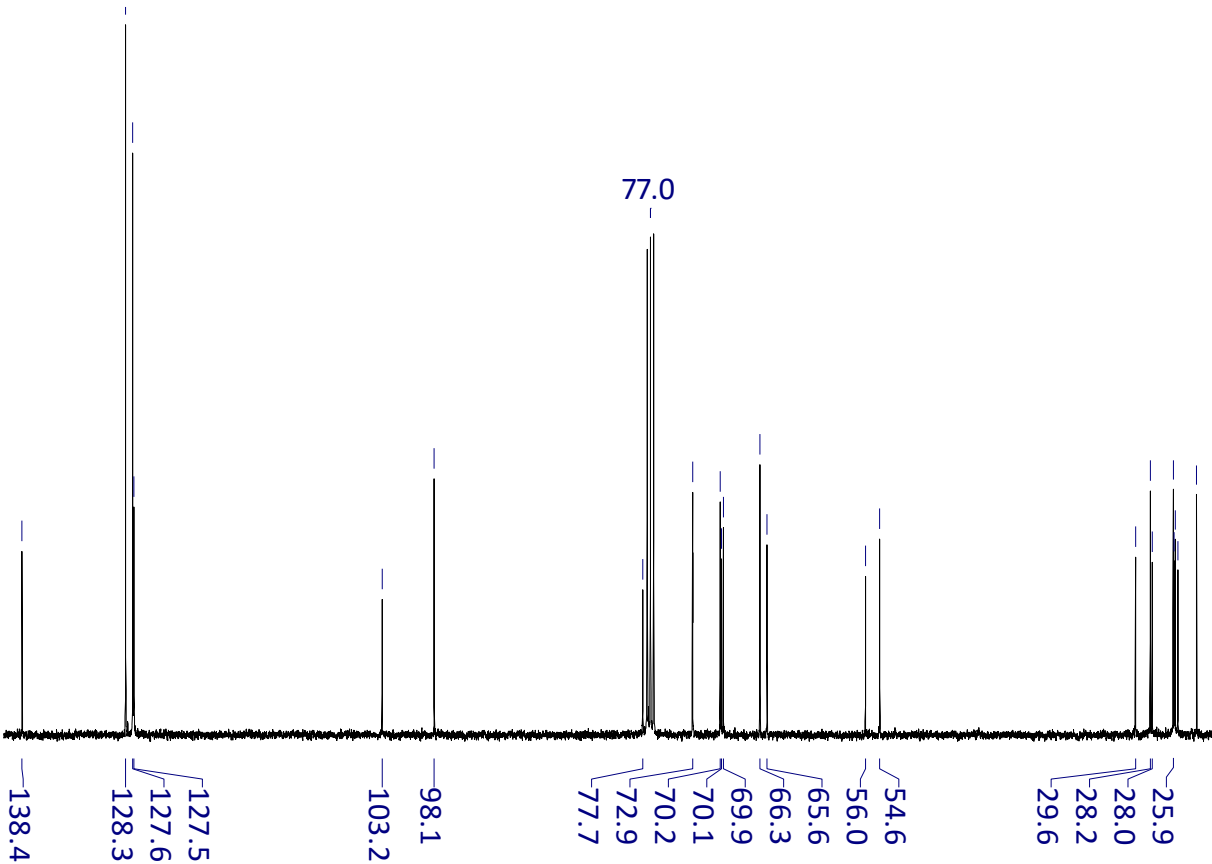
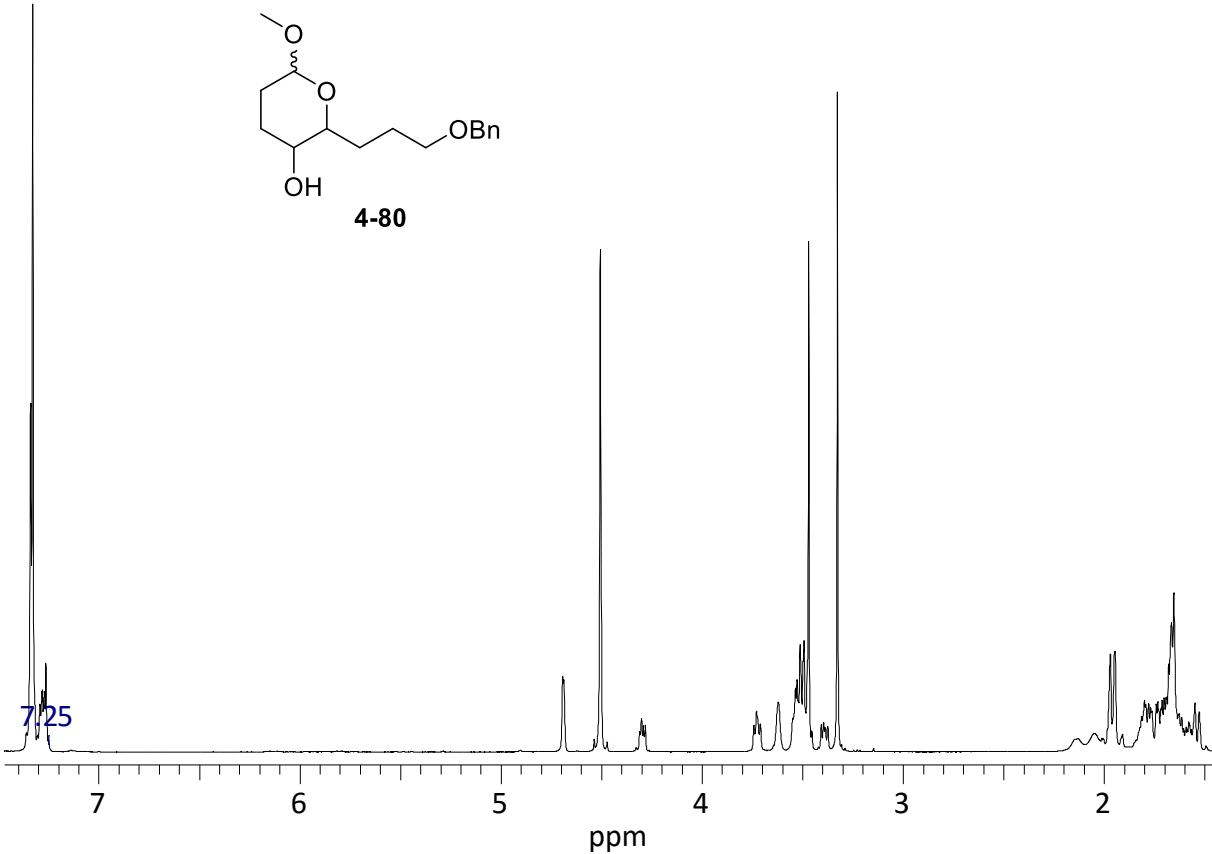


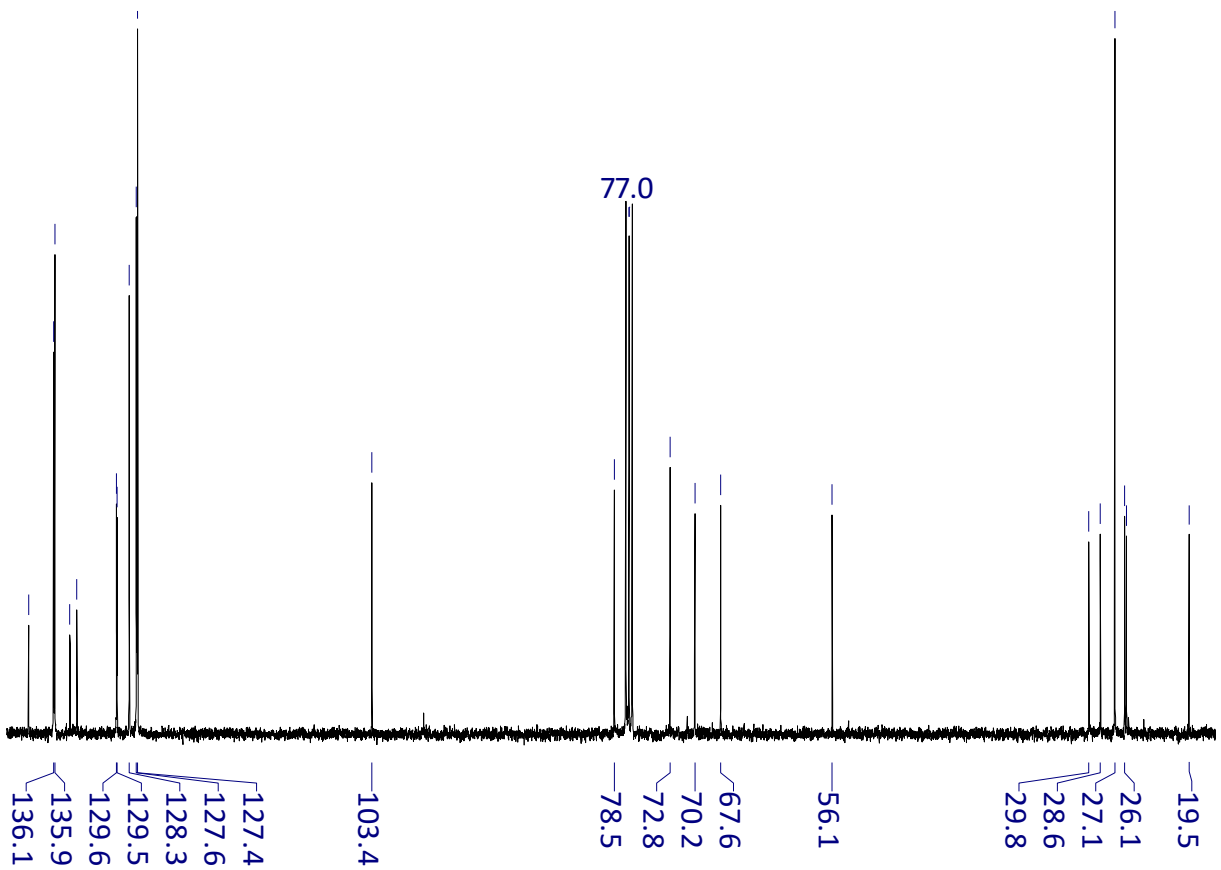
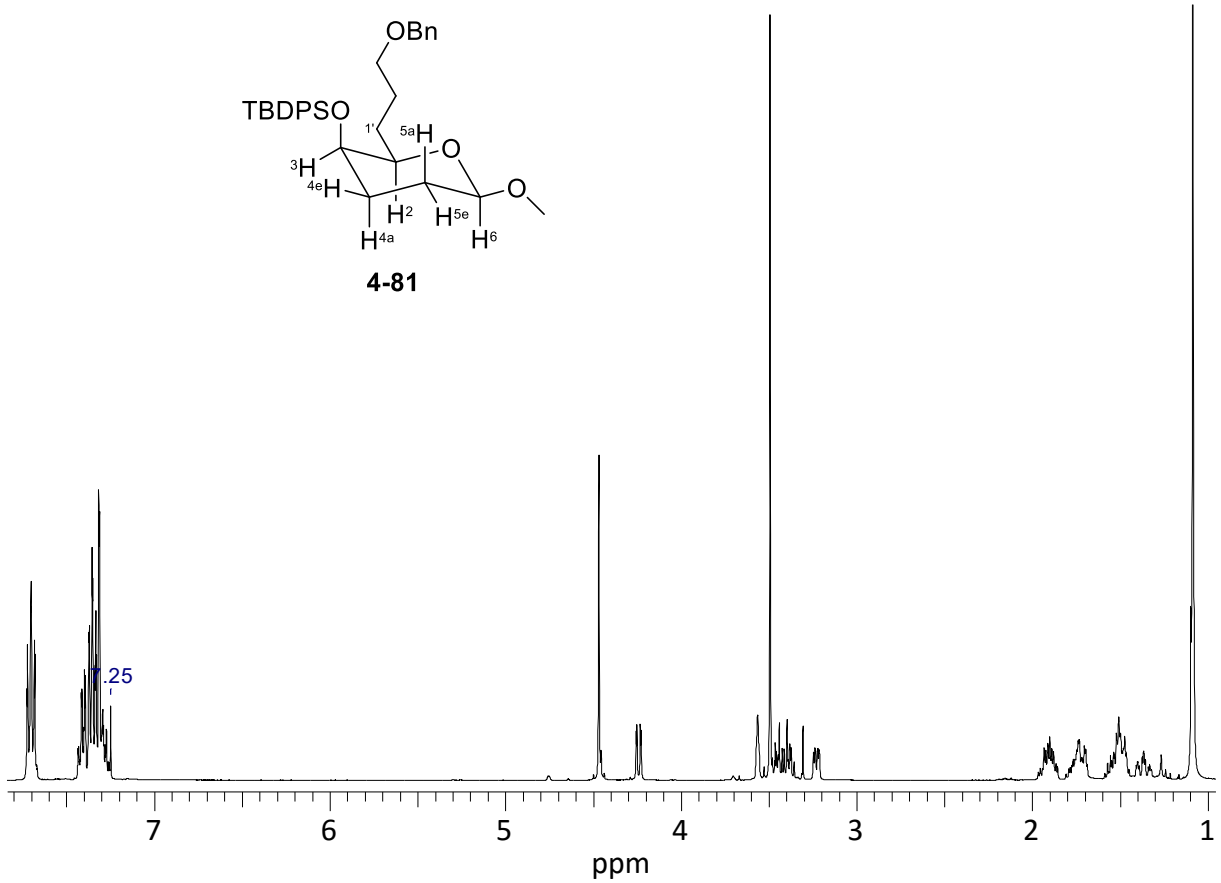
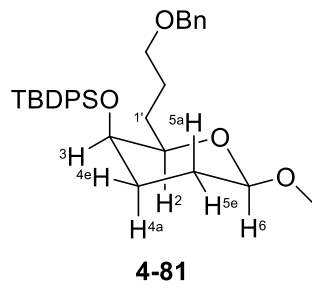
4-76

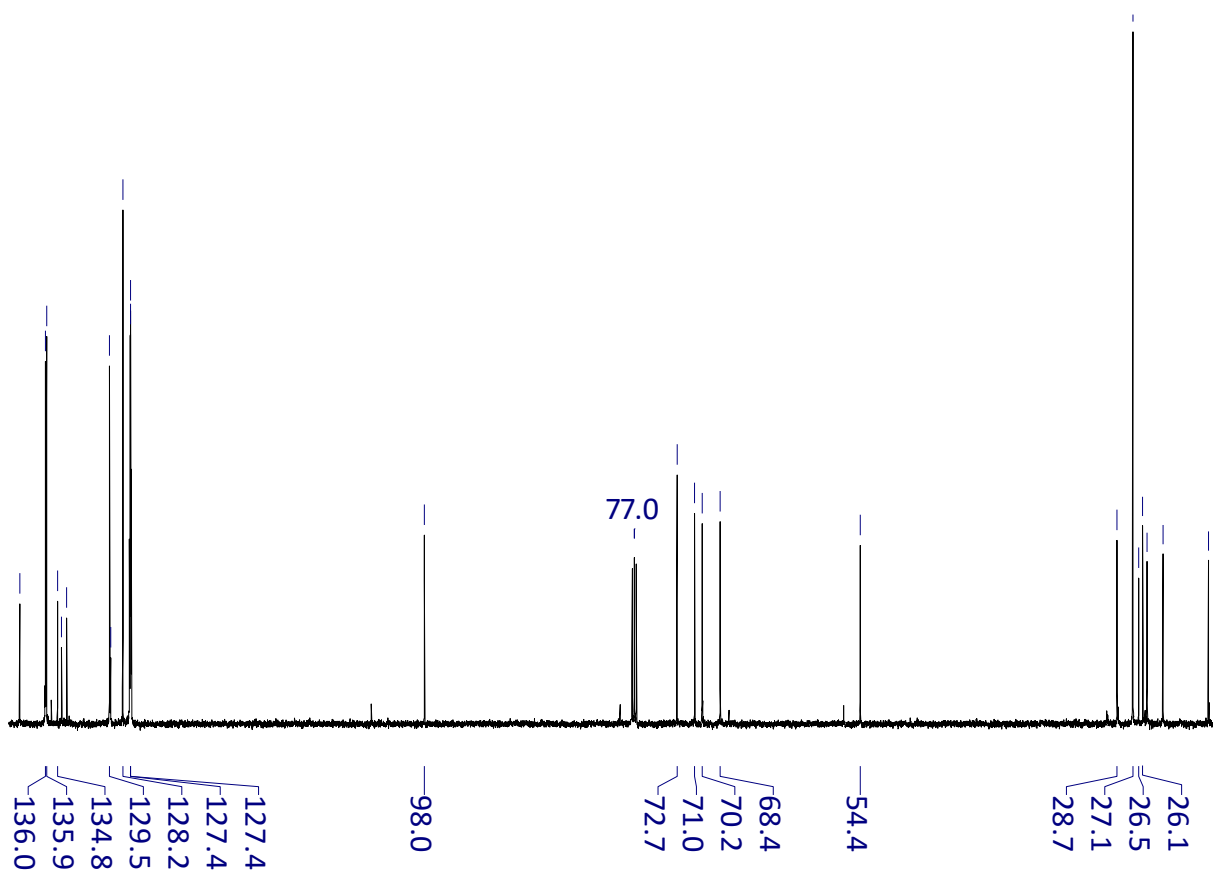
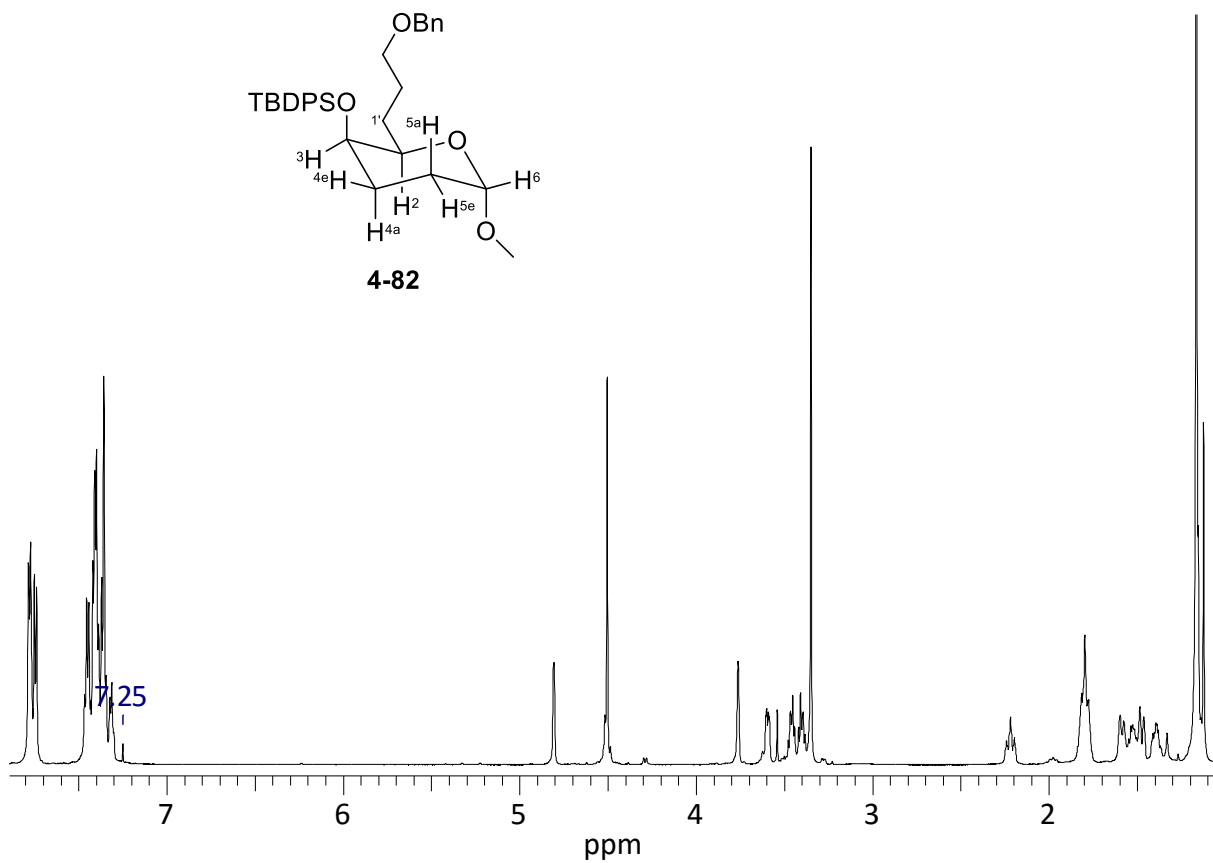
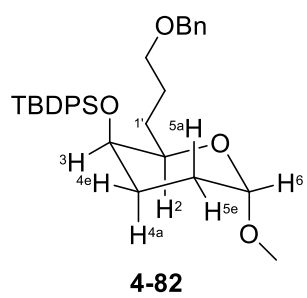


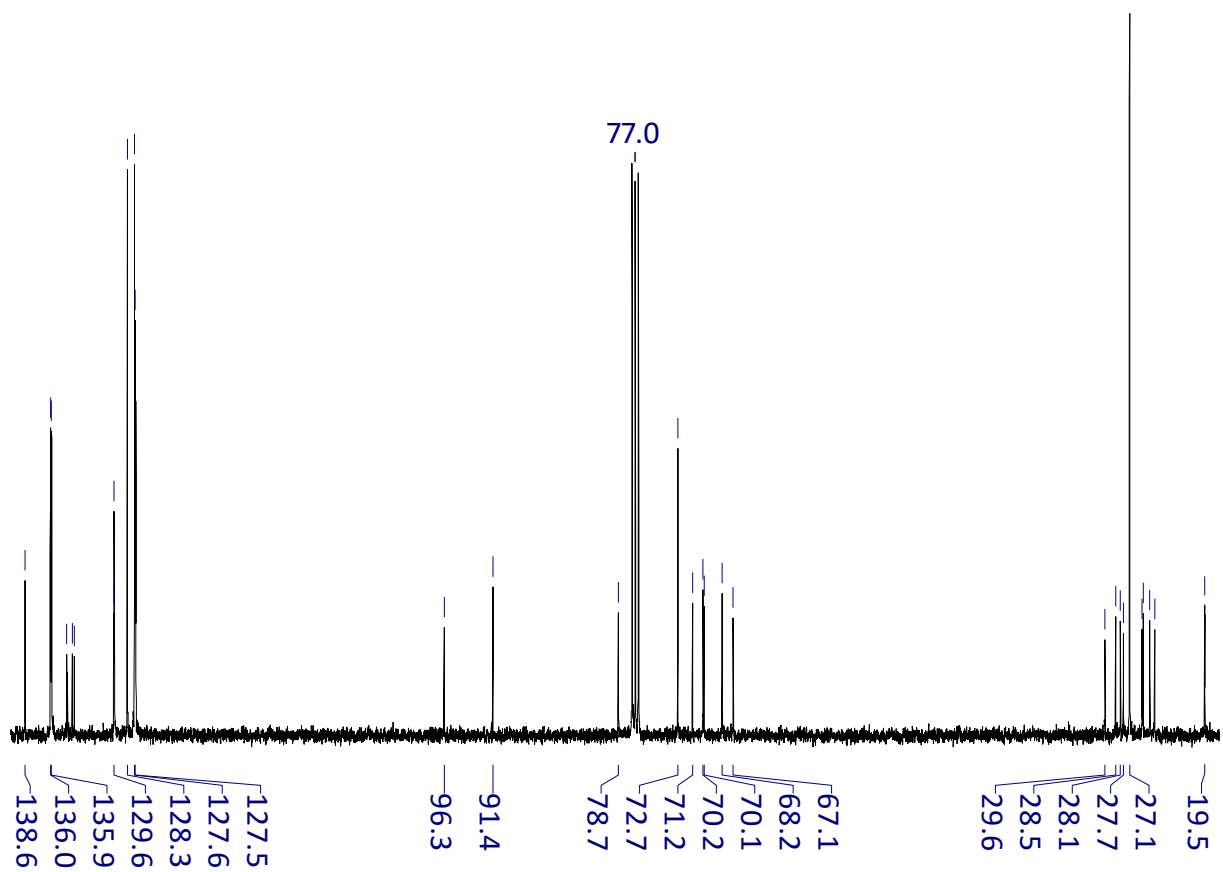
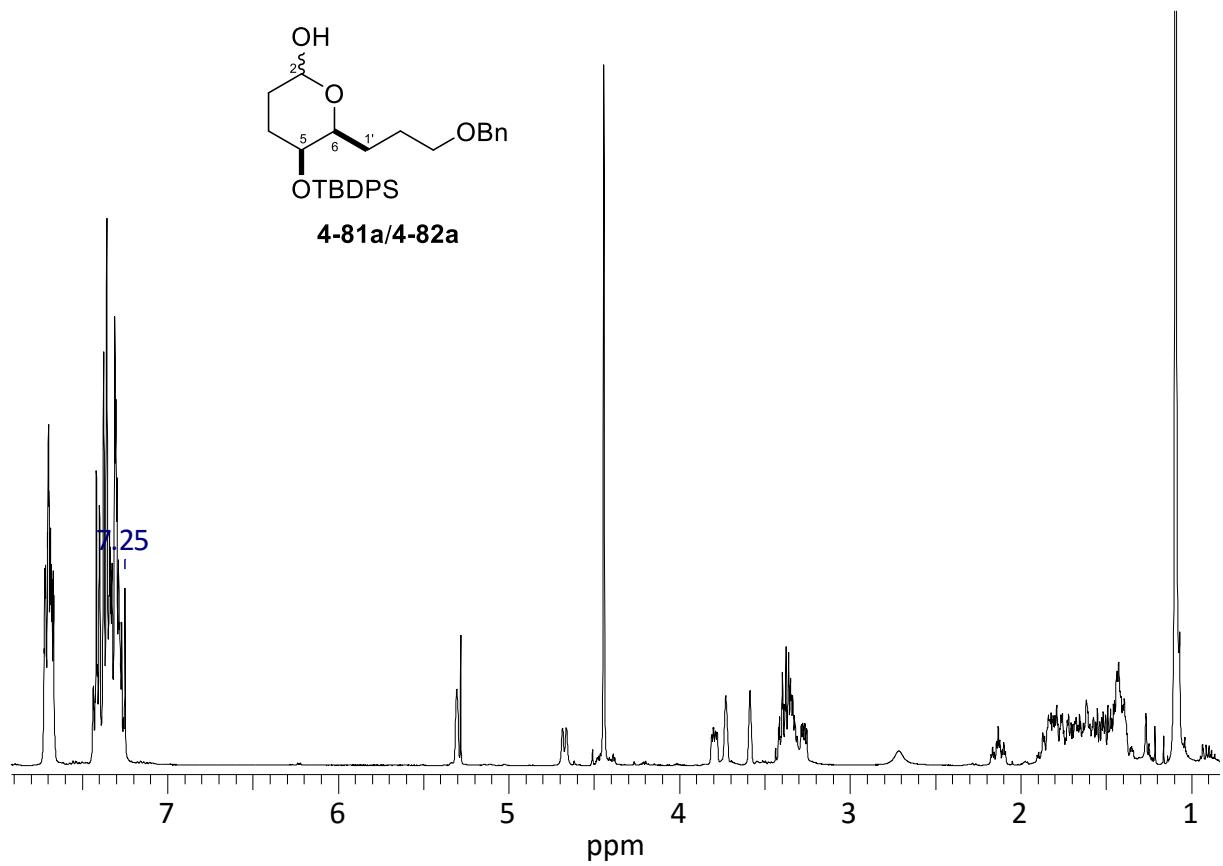




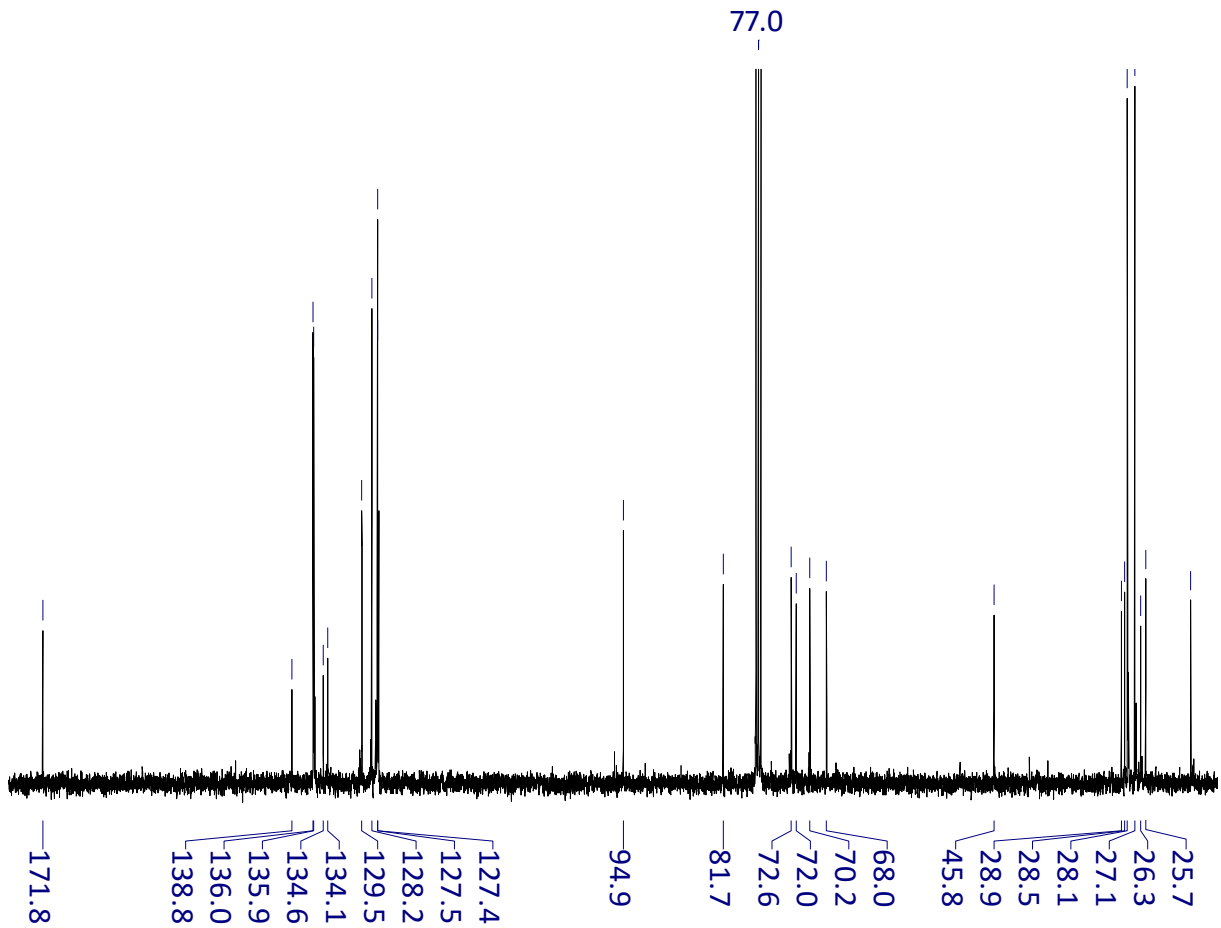
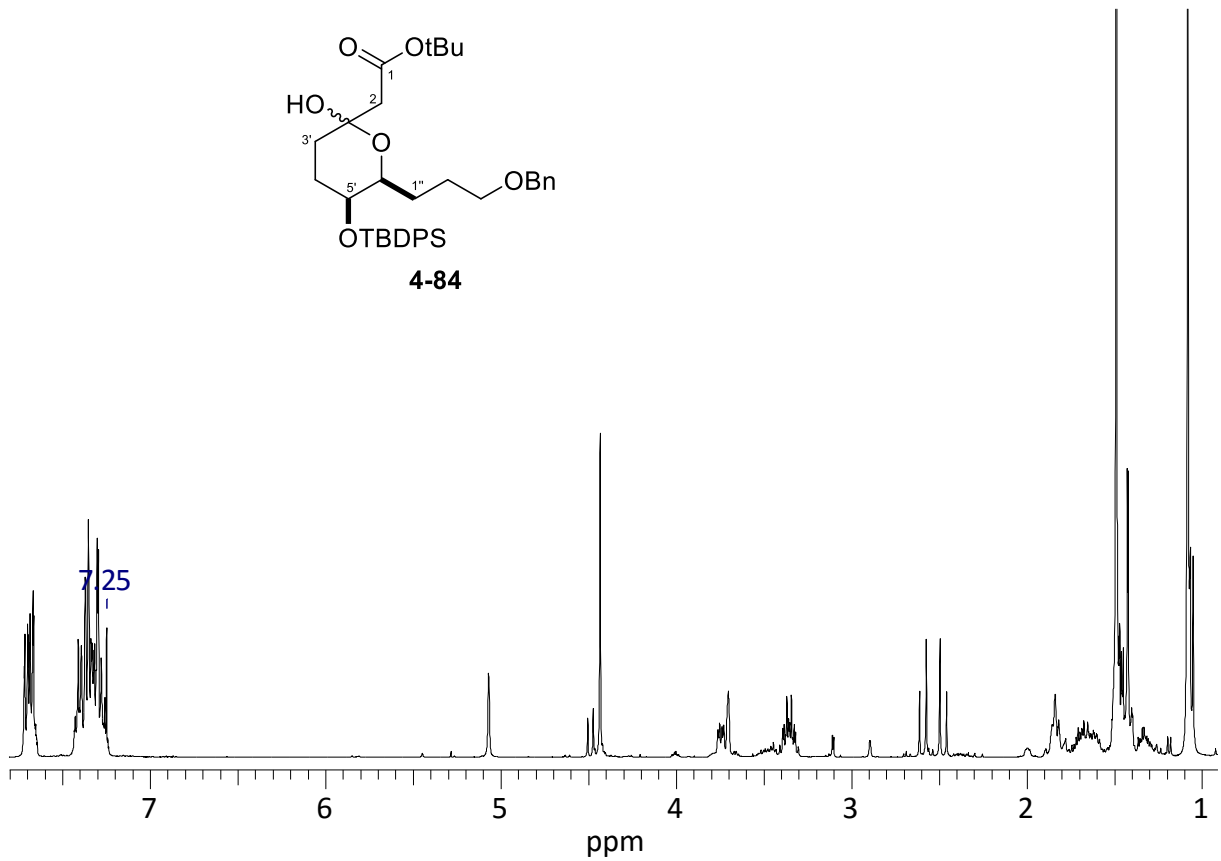
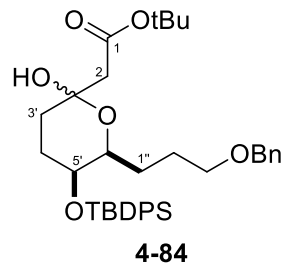


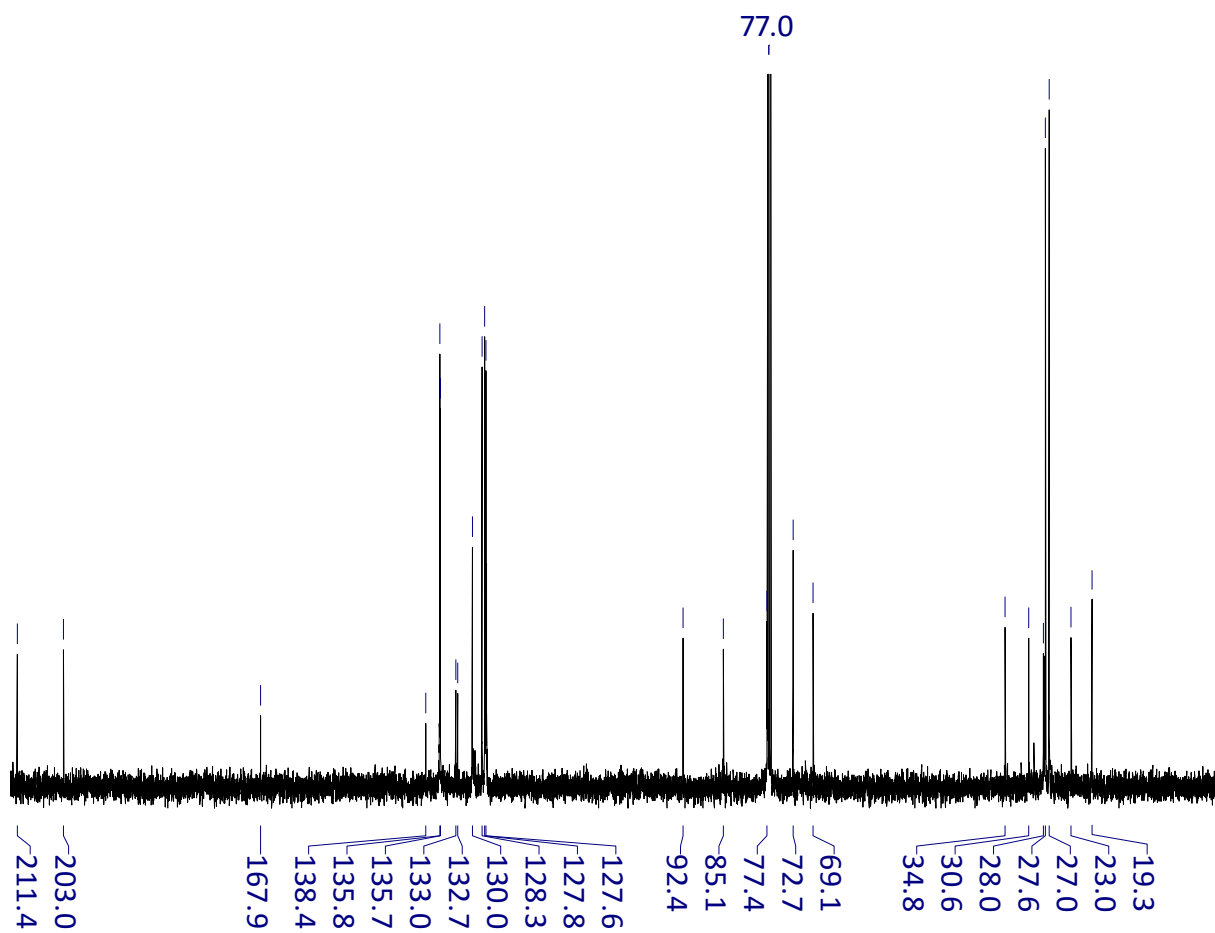
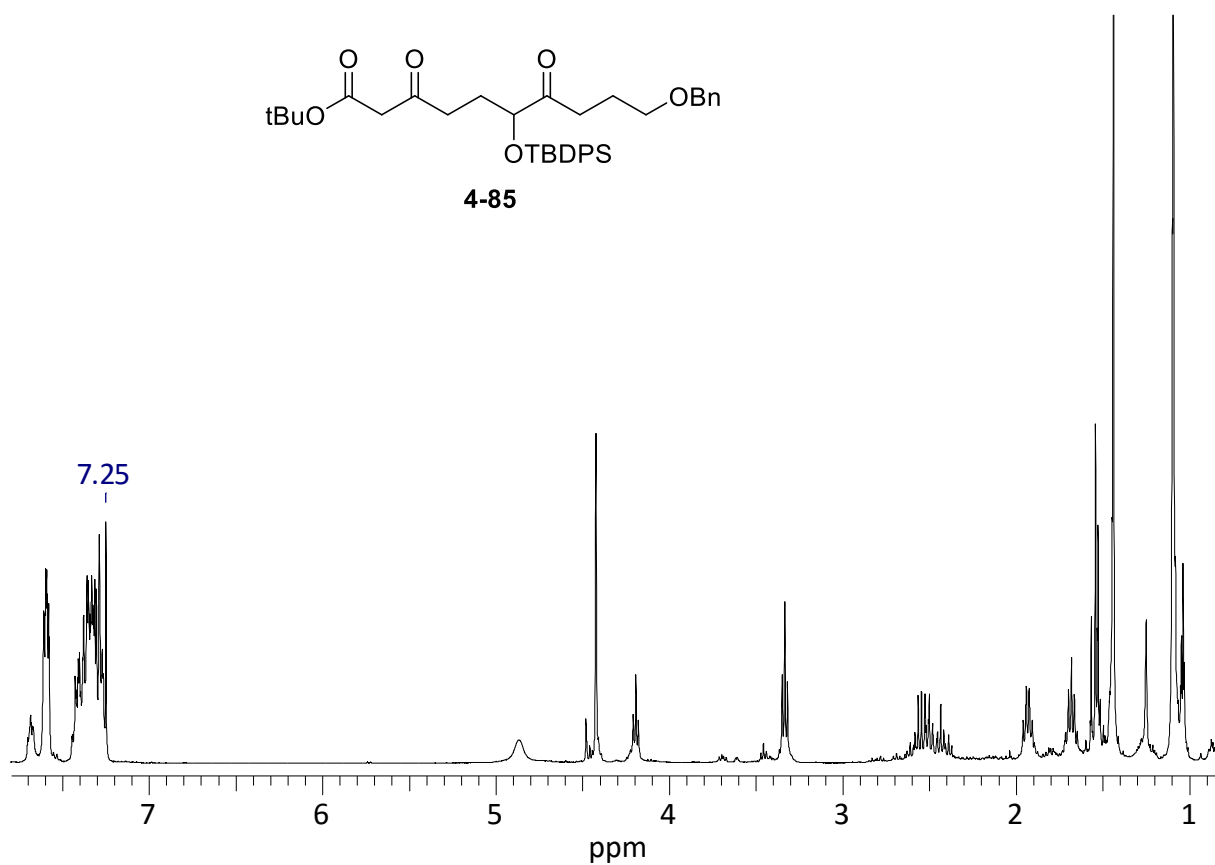
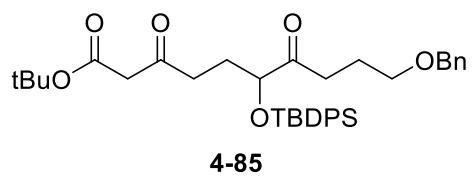






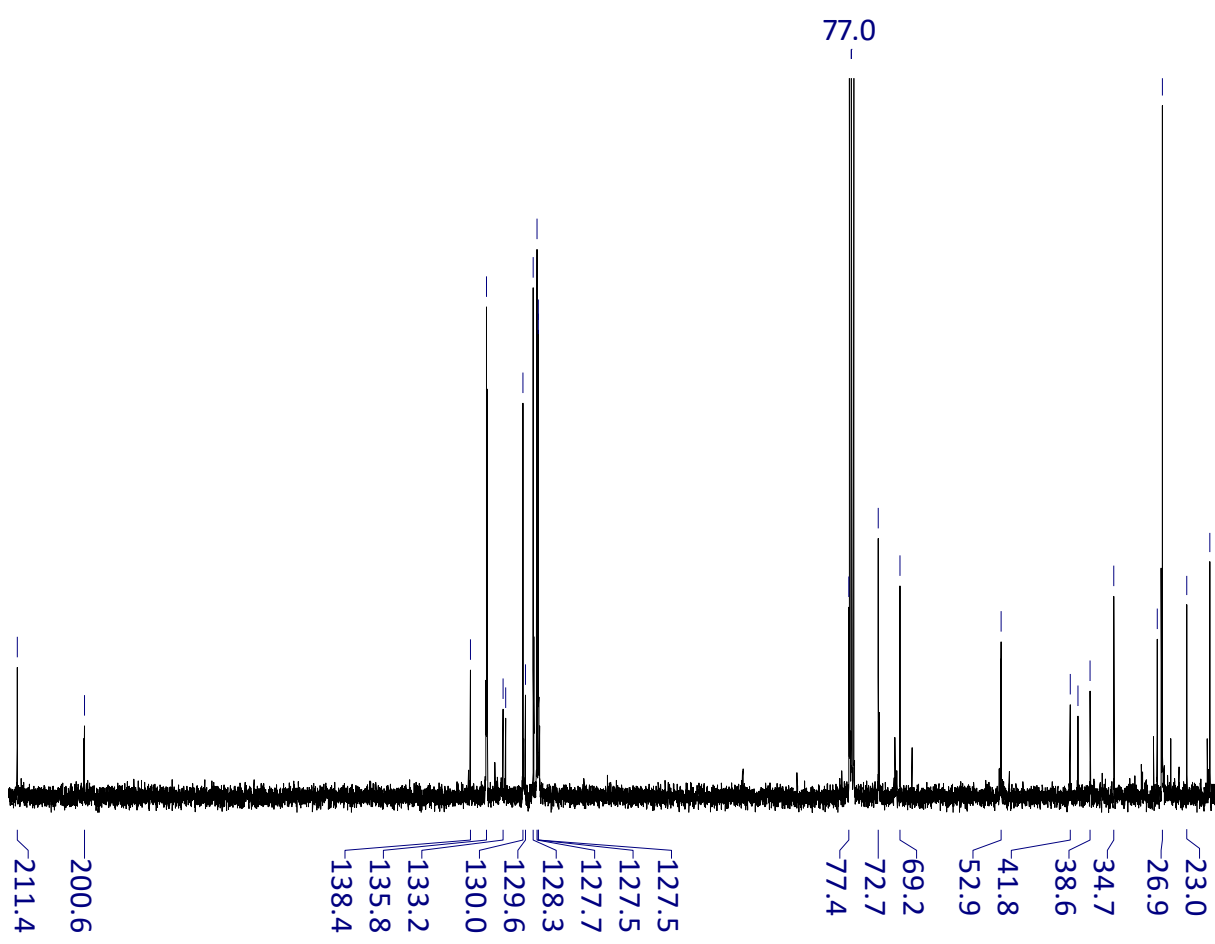
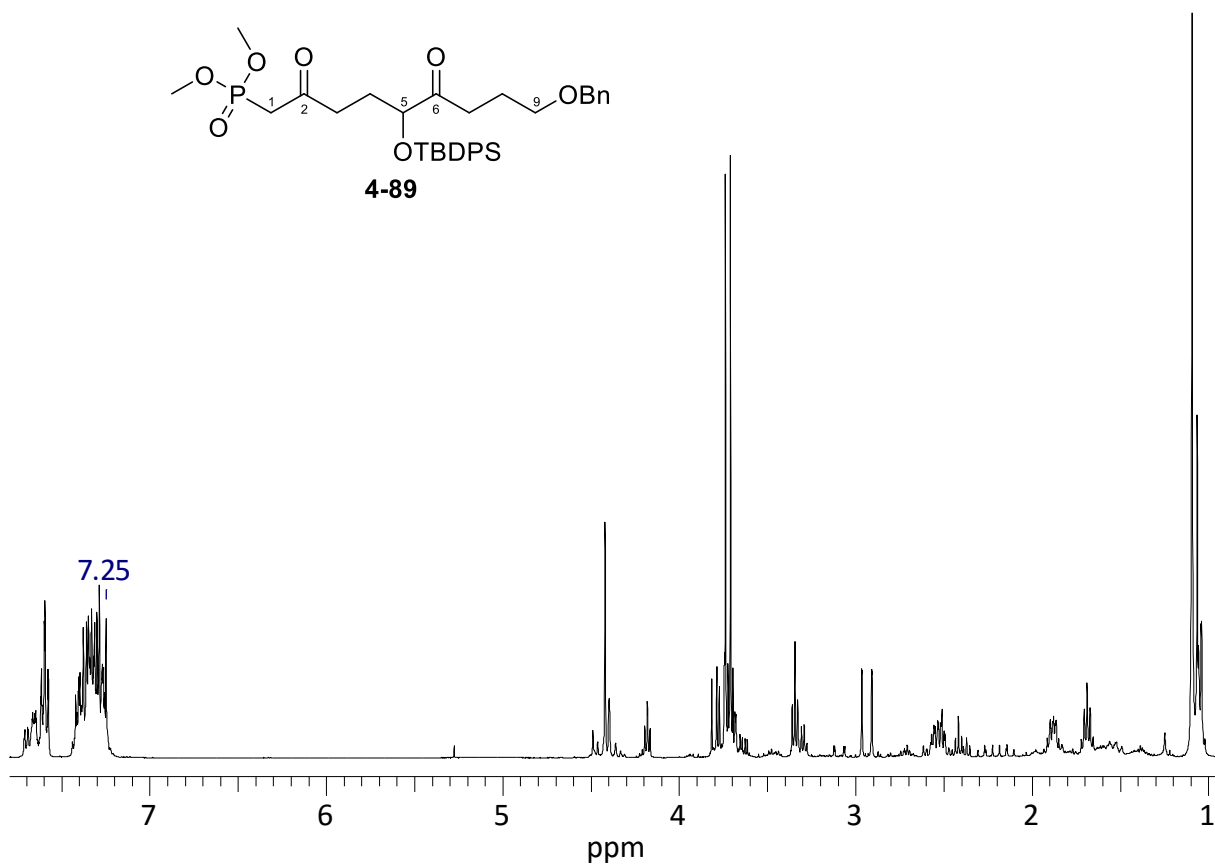
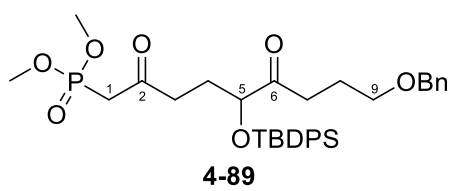


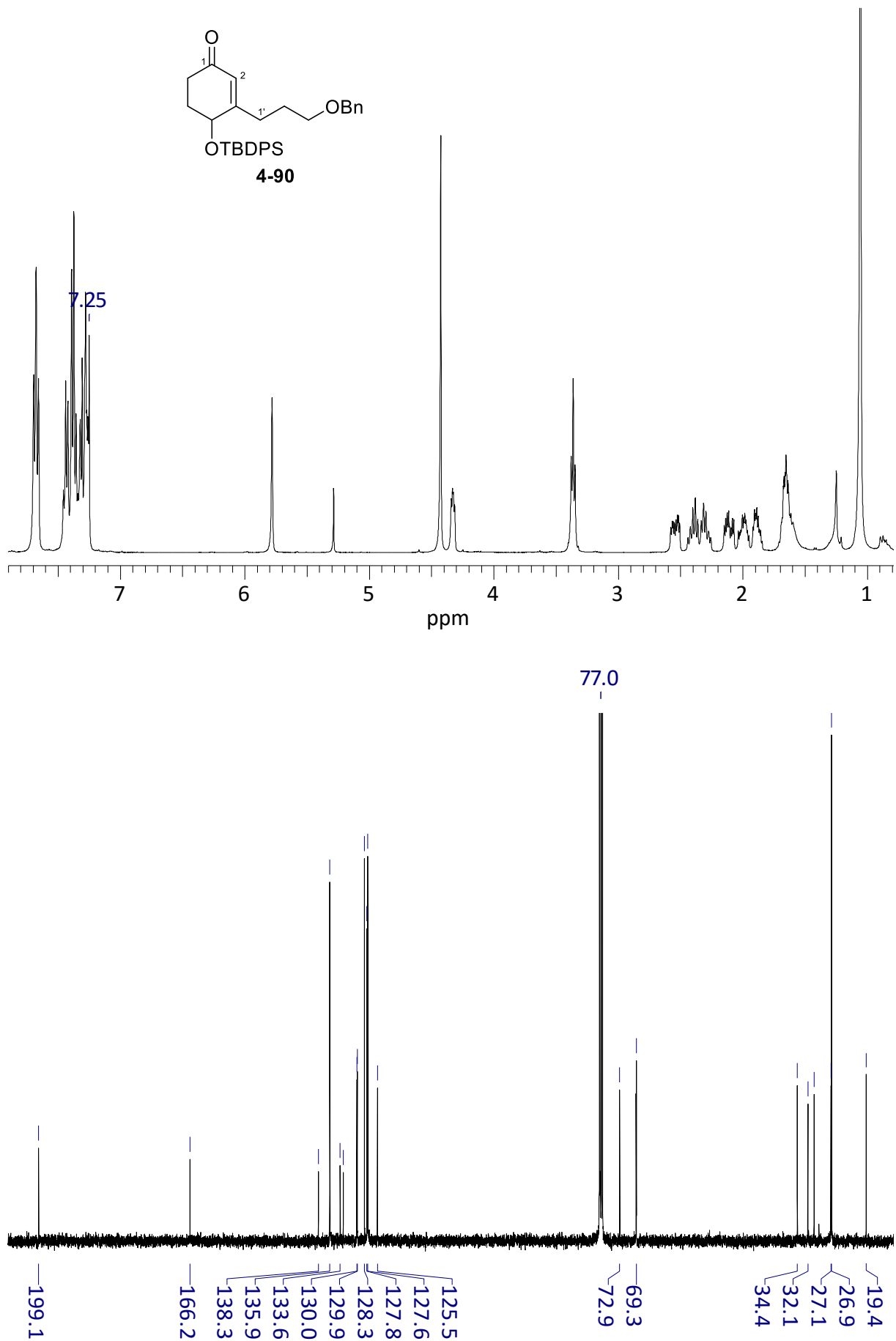


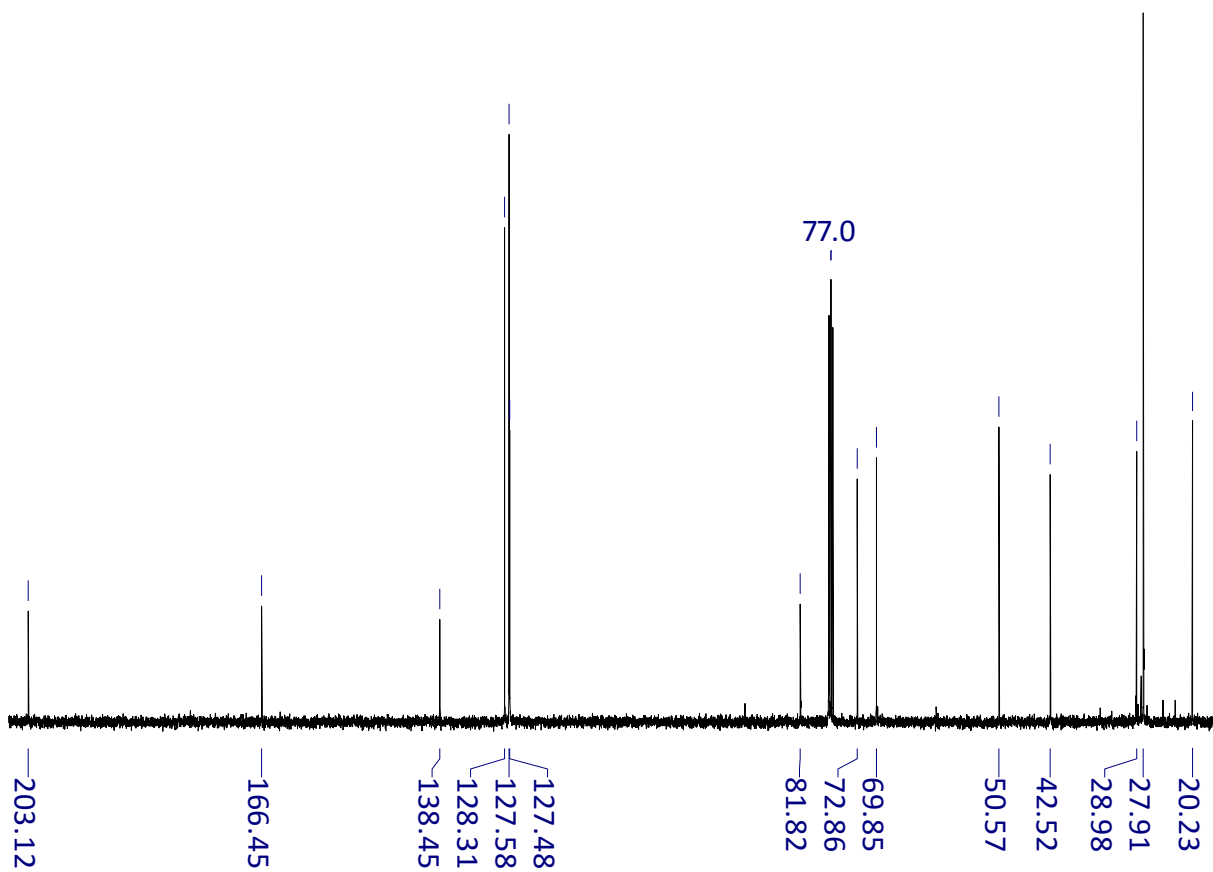
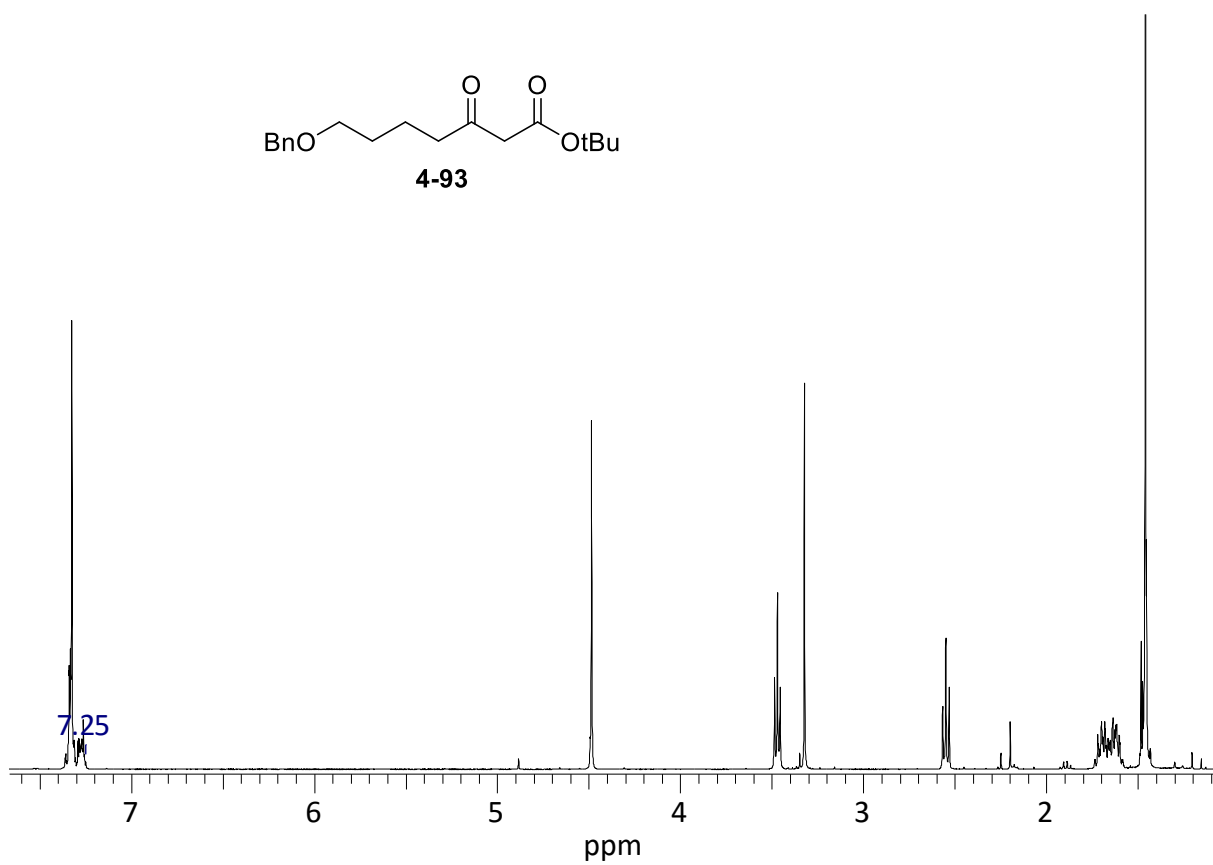
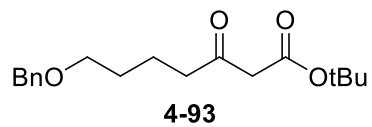


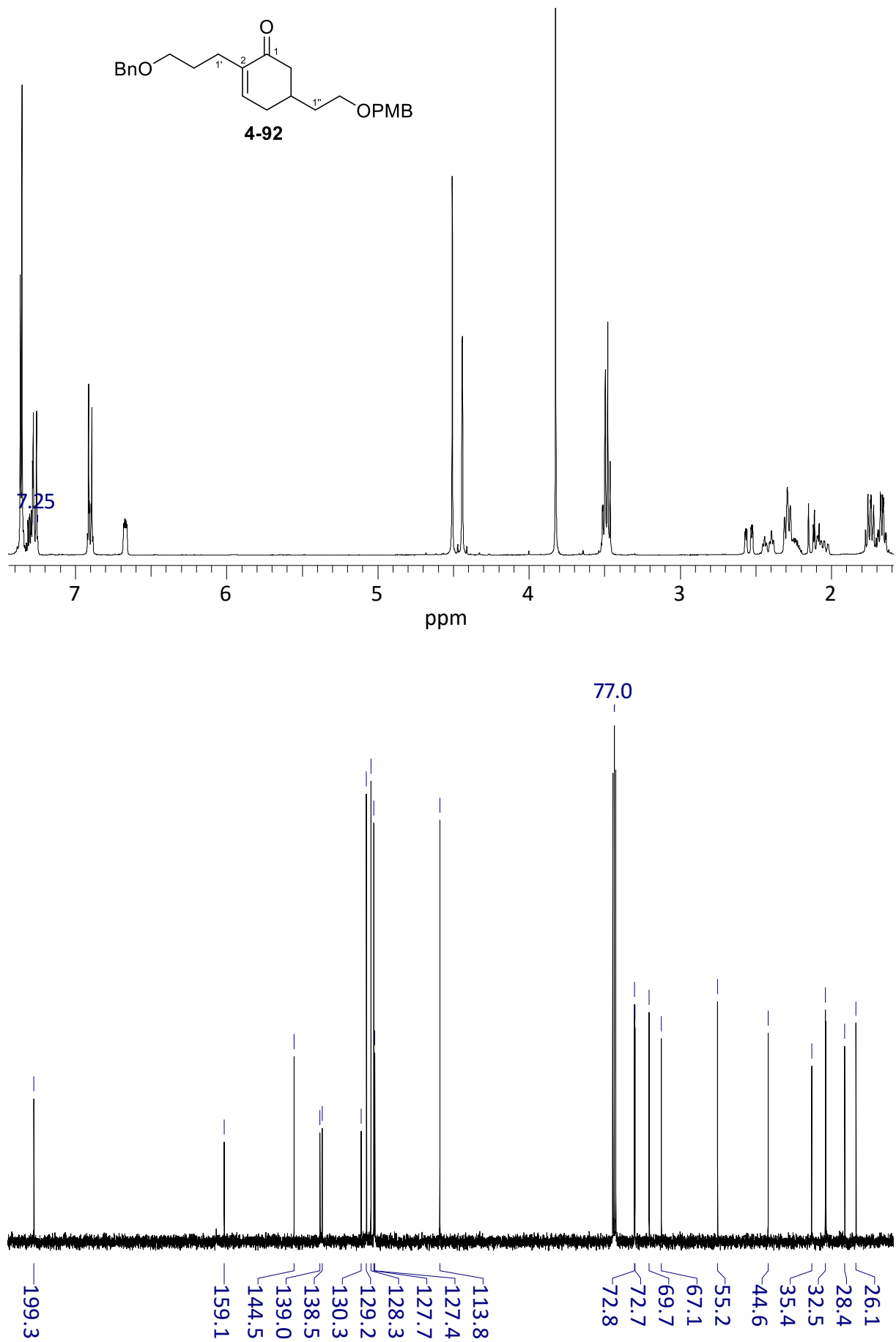


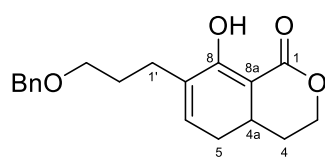




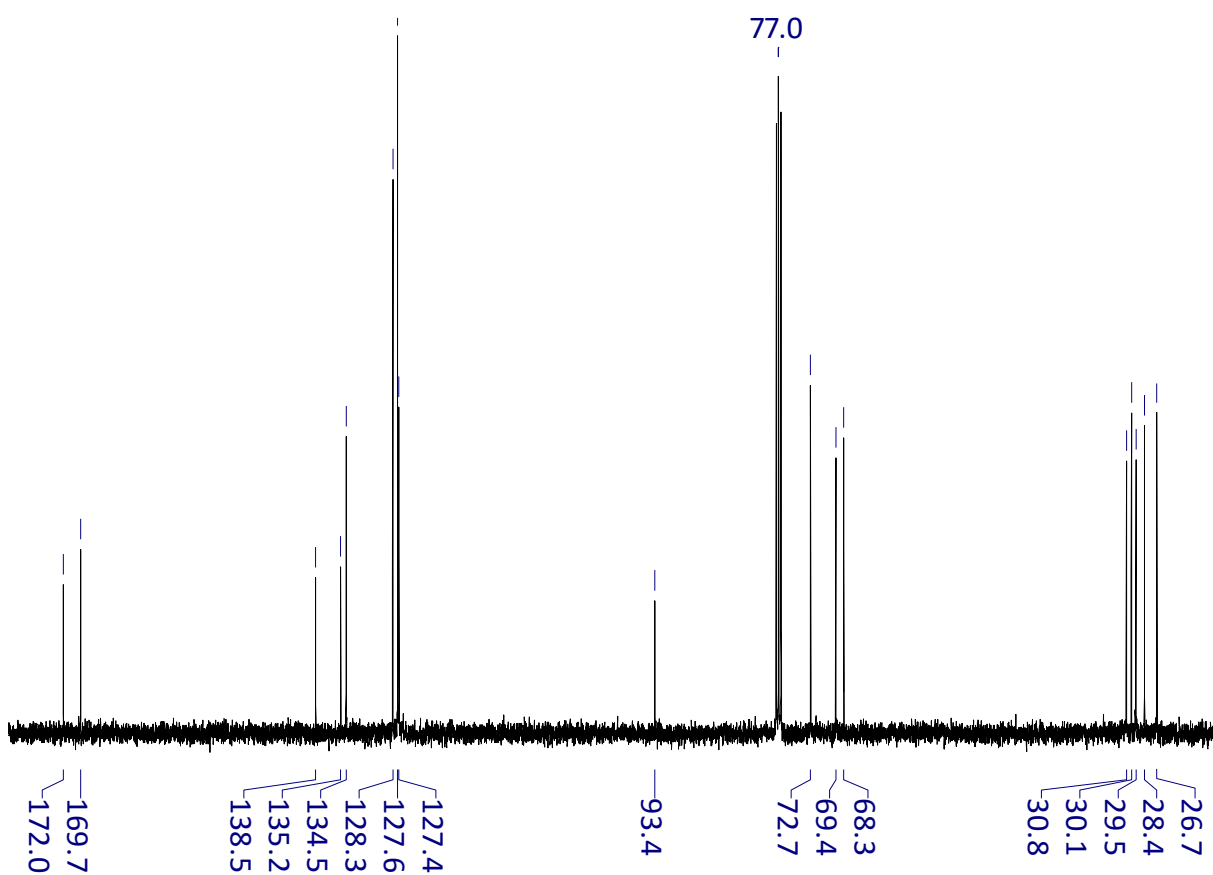
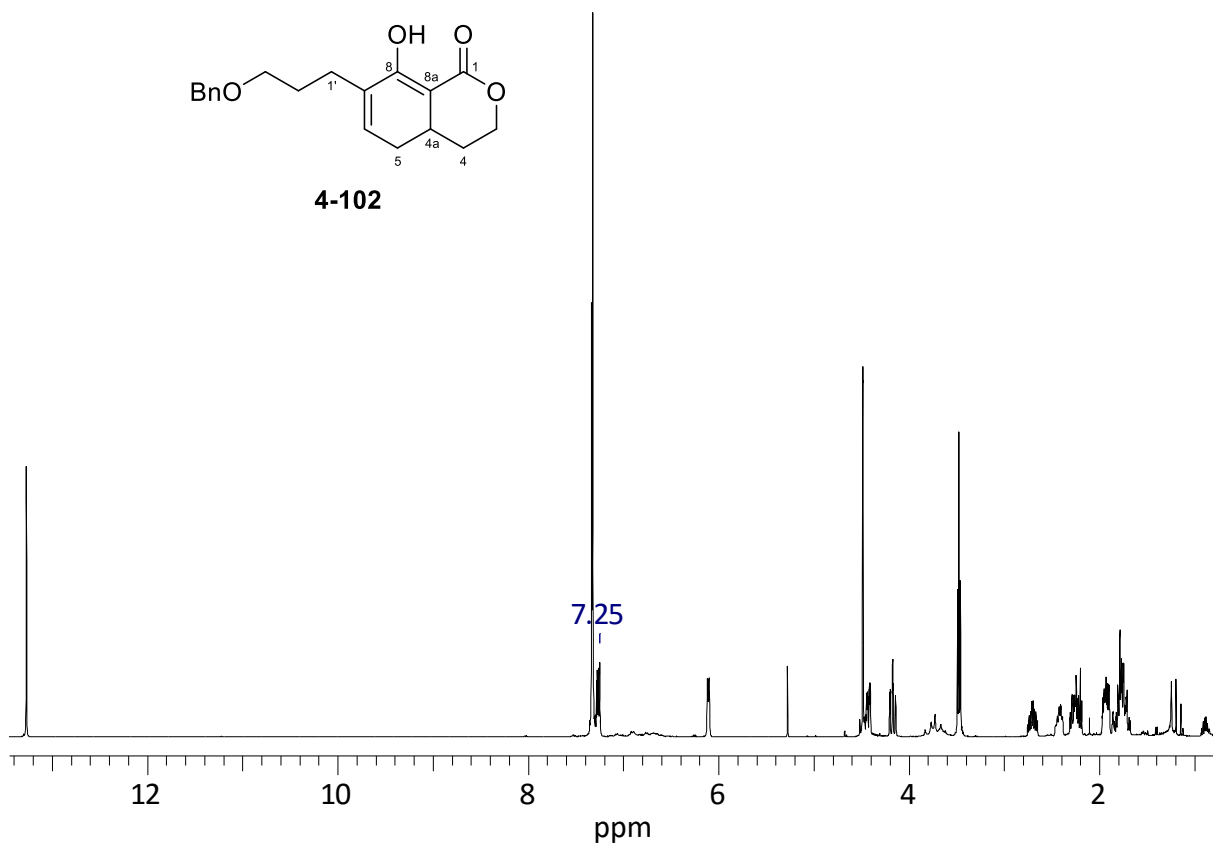


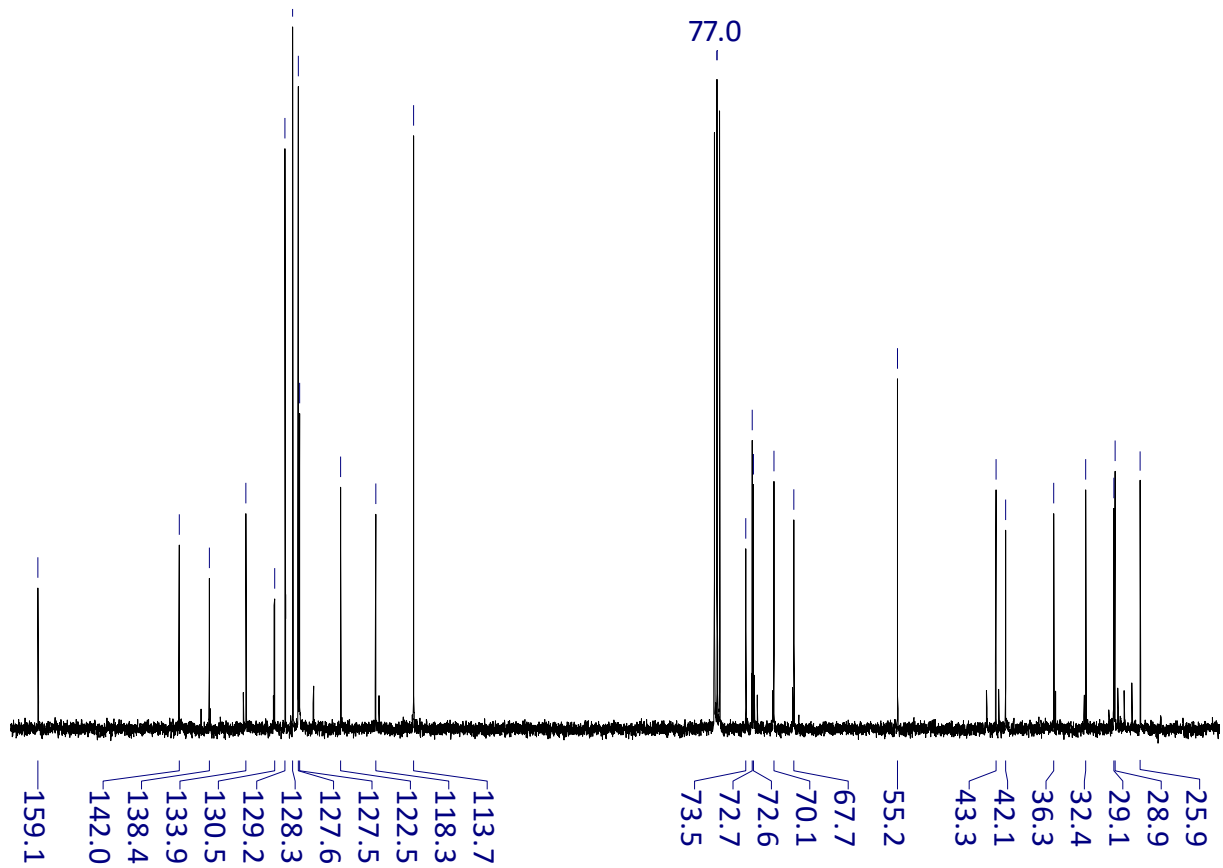
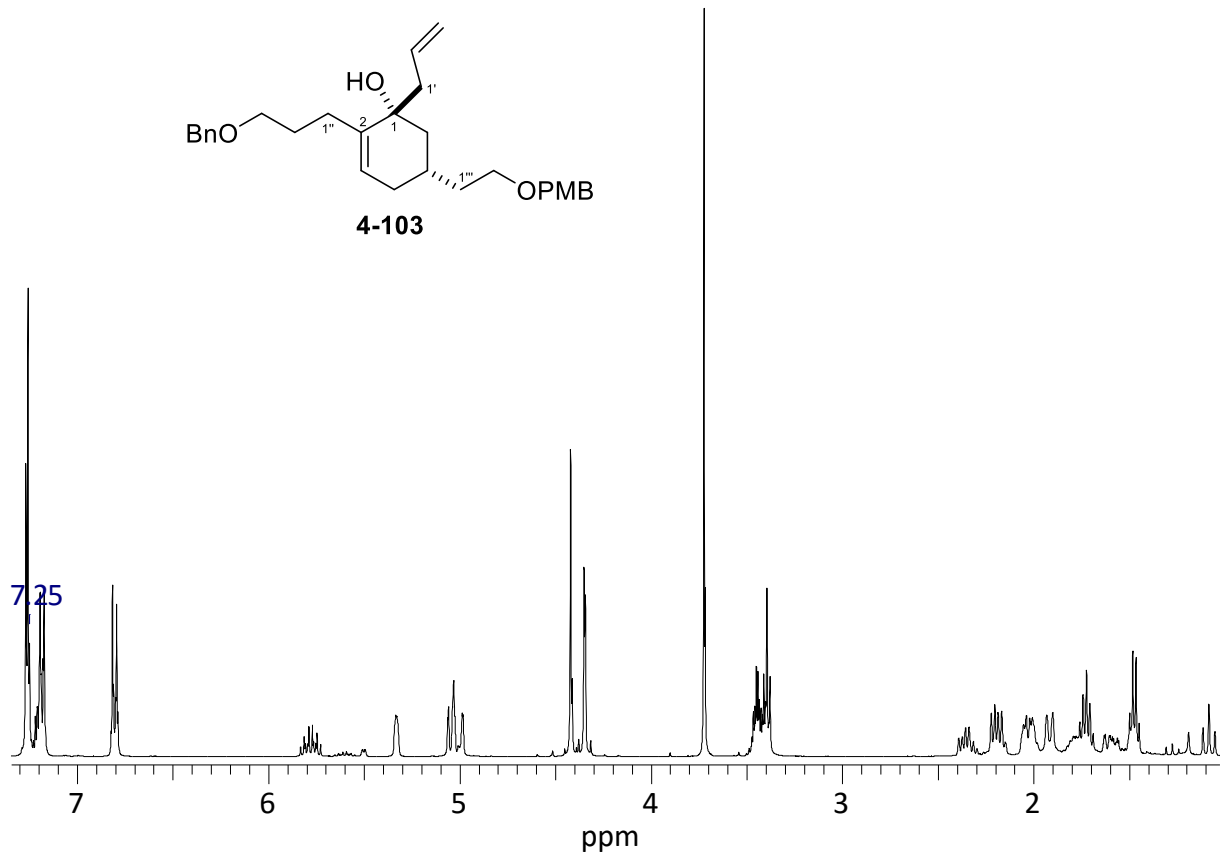
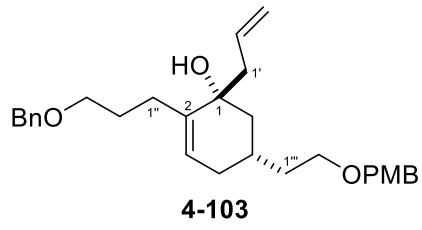


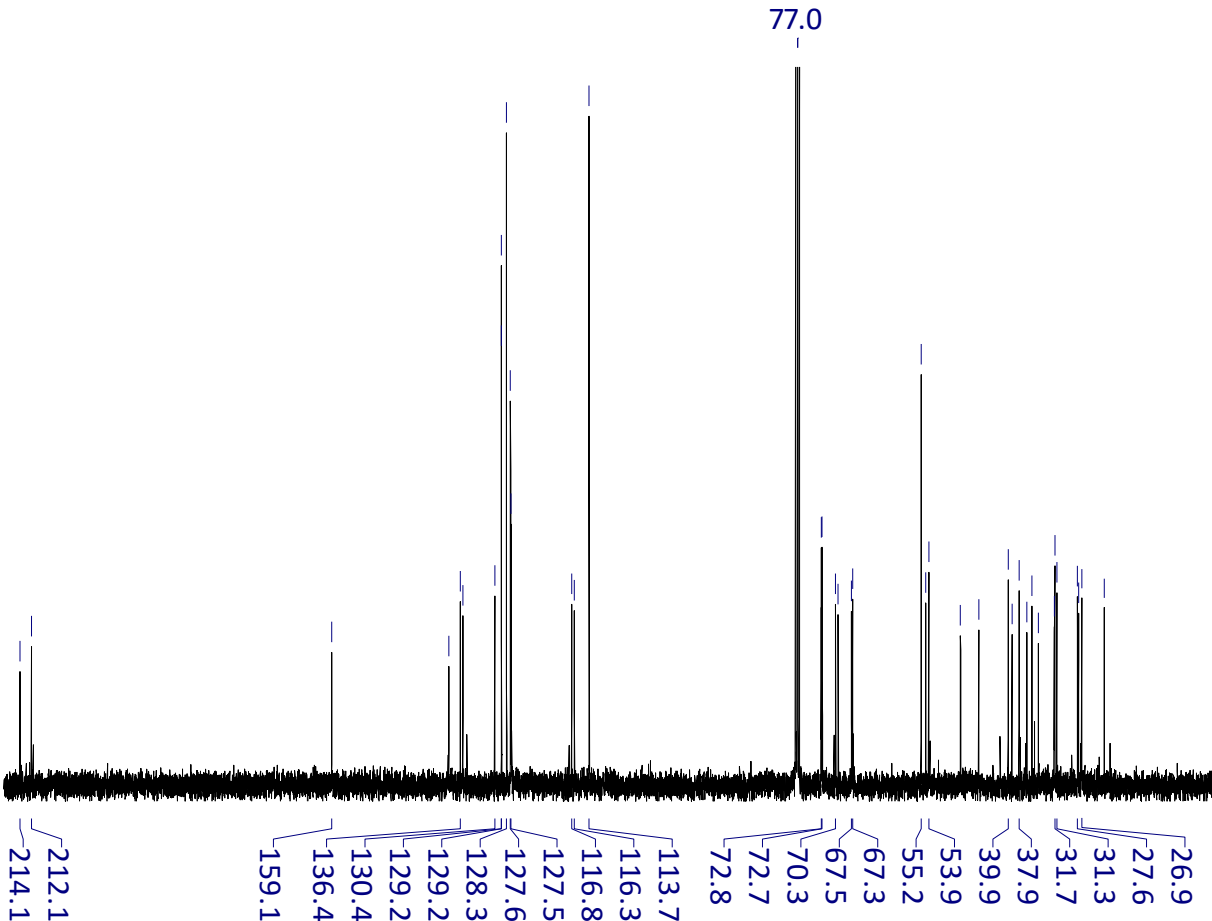
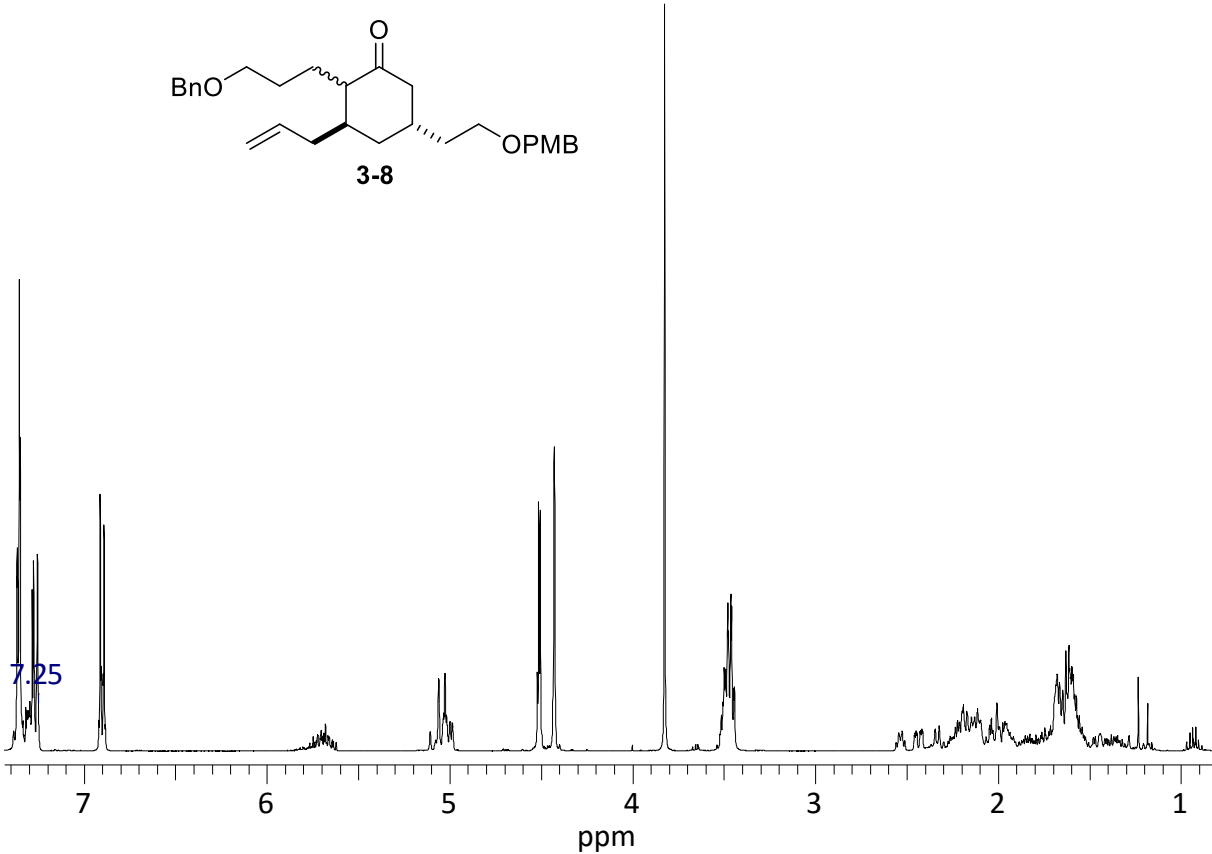
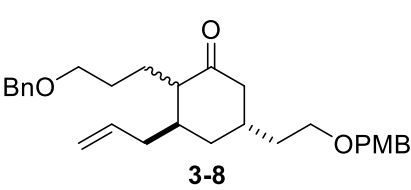


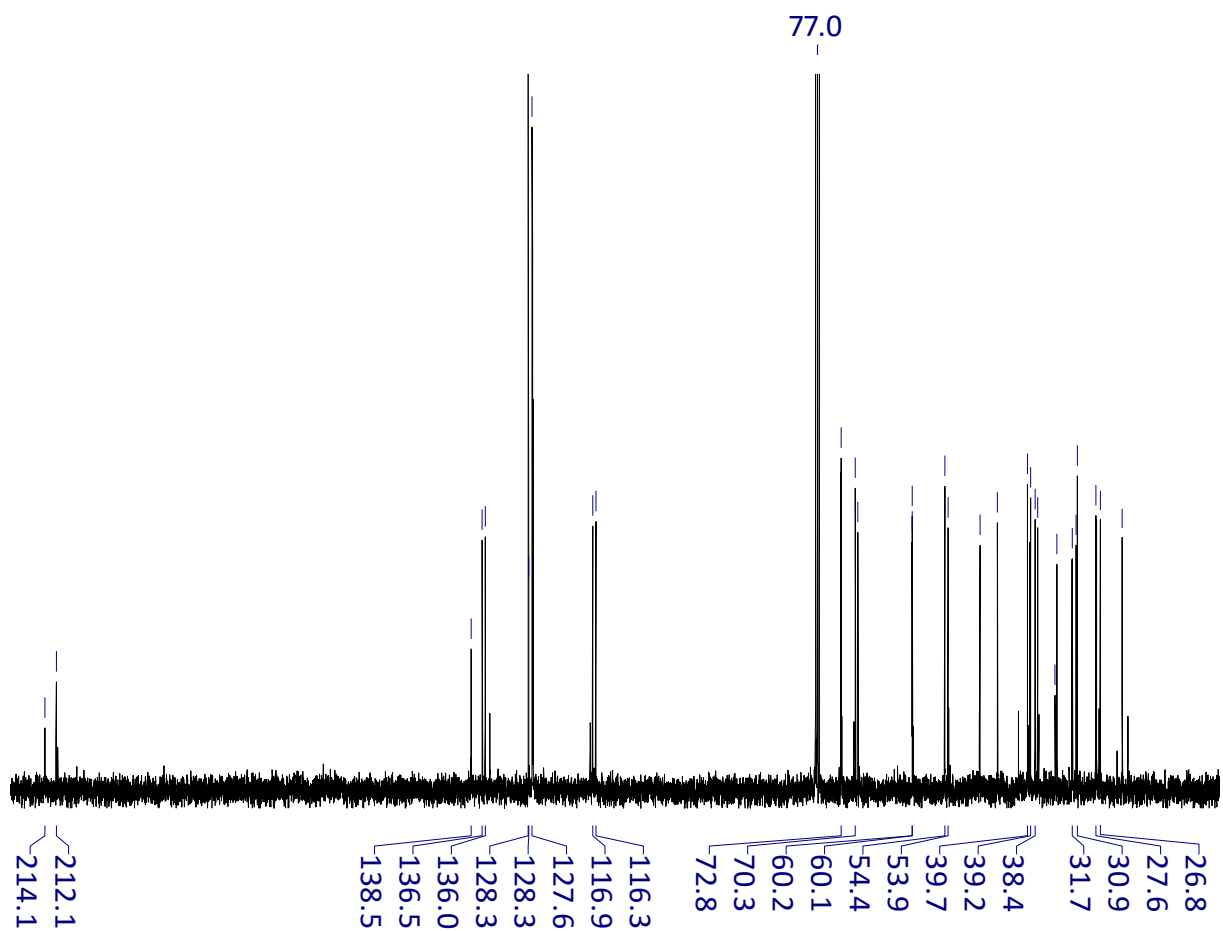
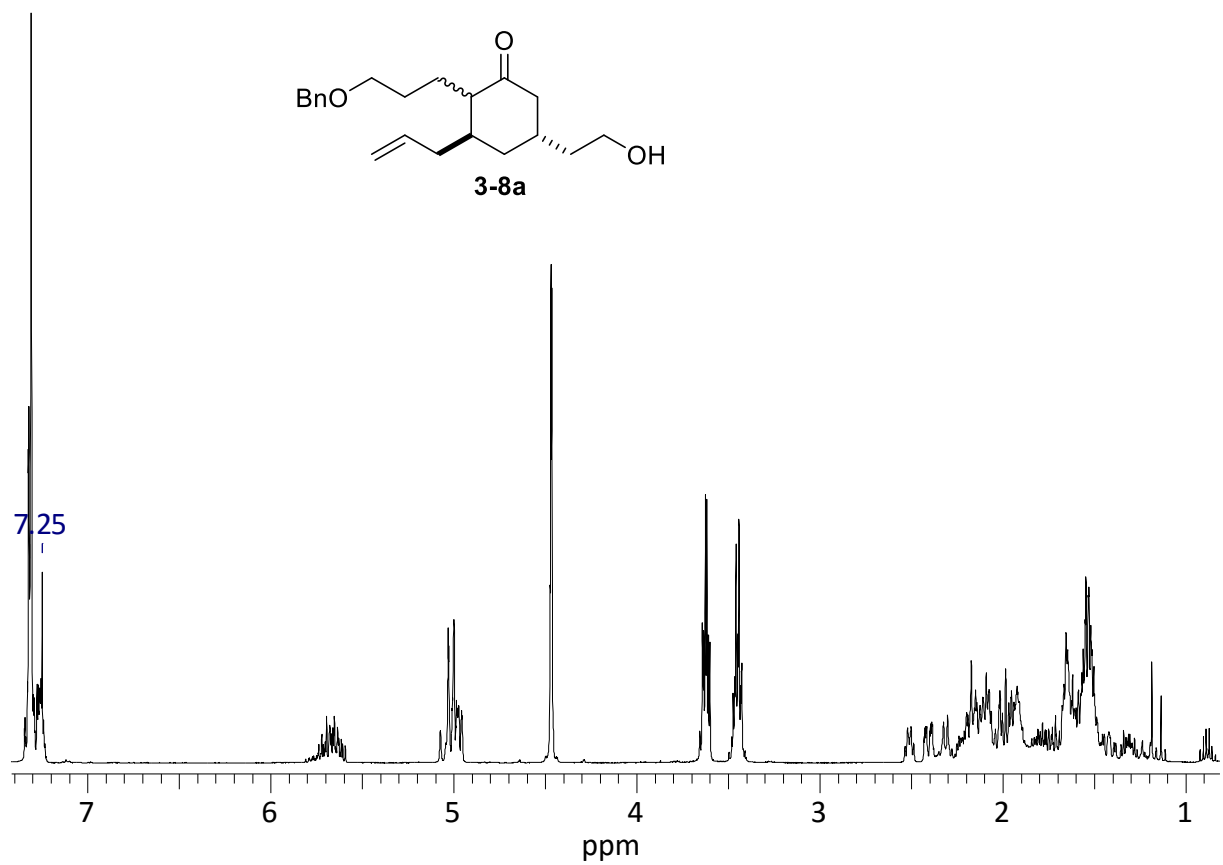


4-102



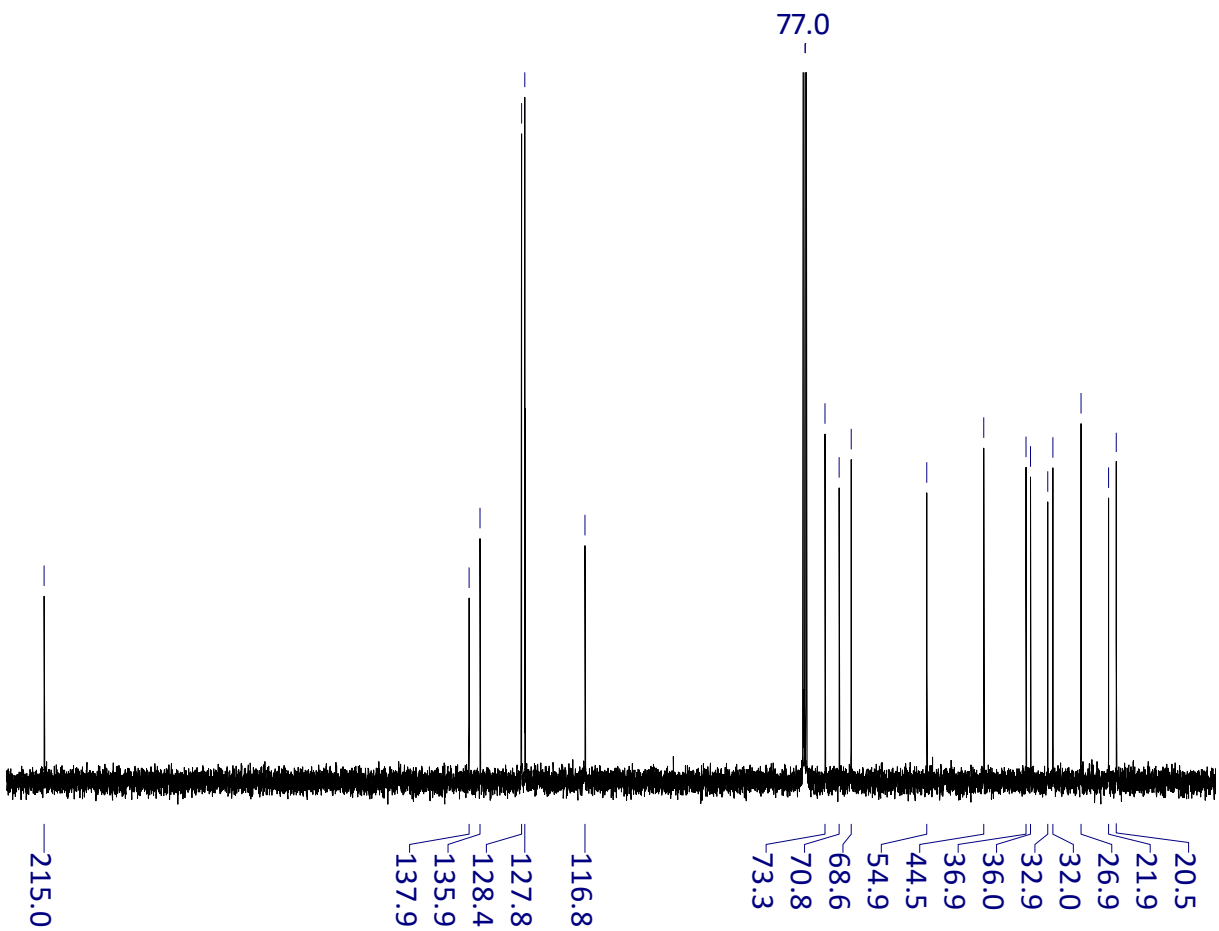
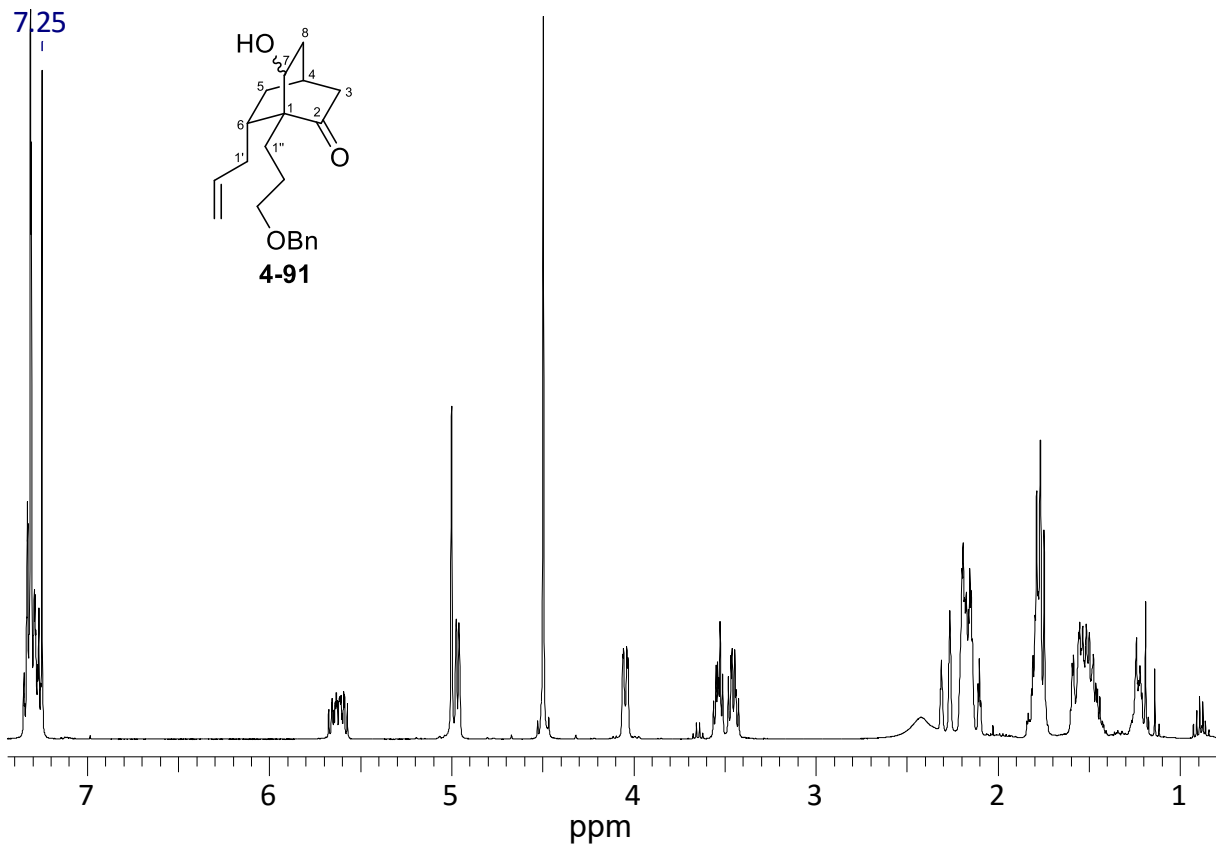


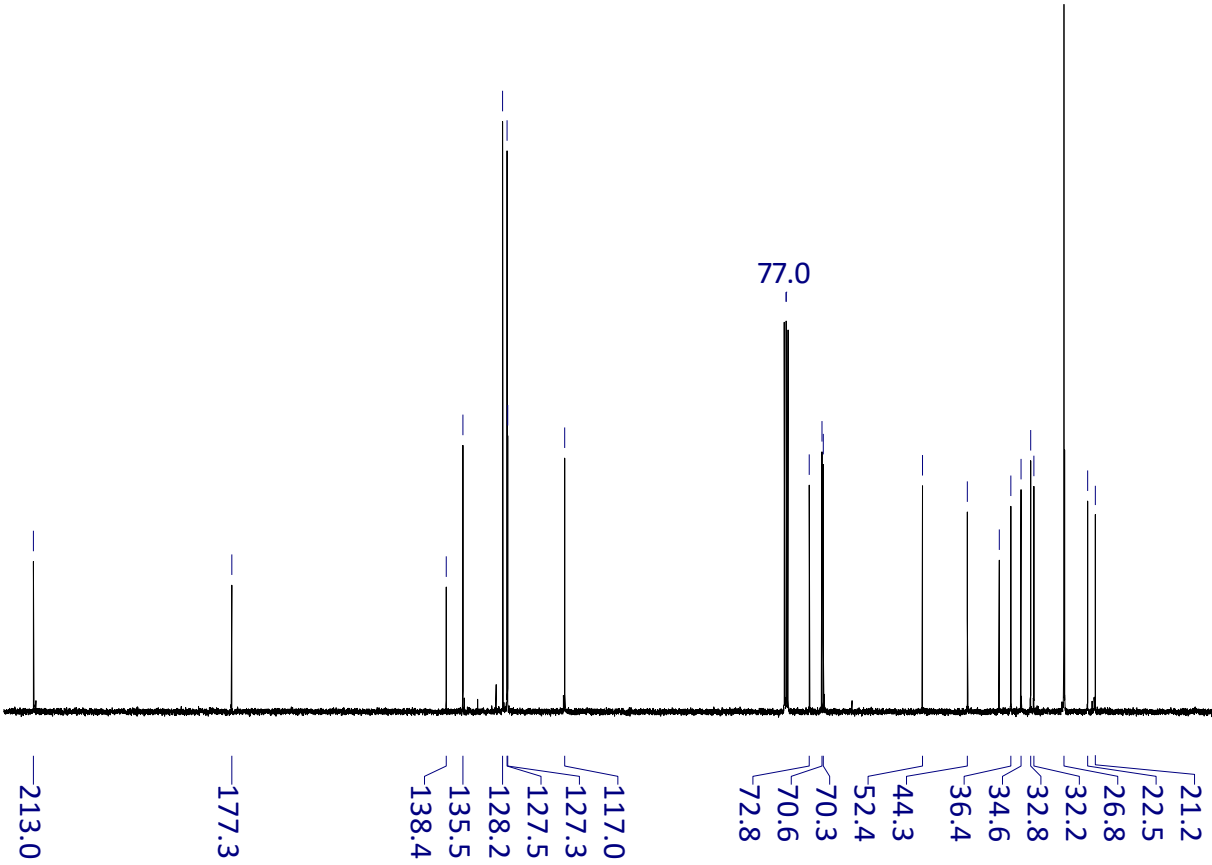
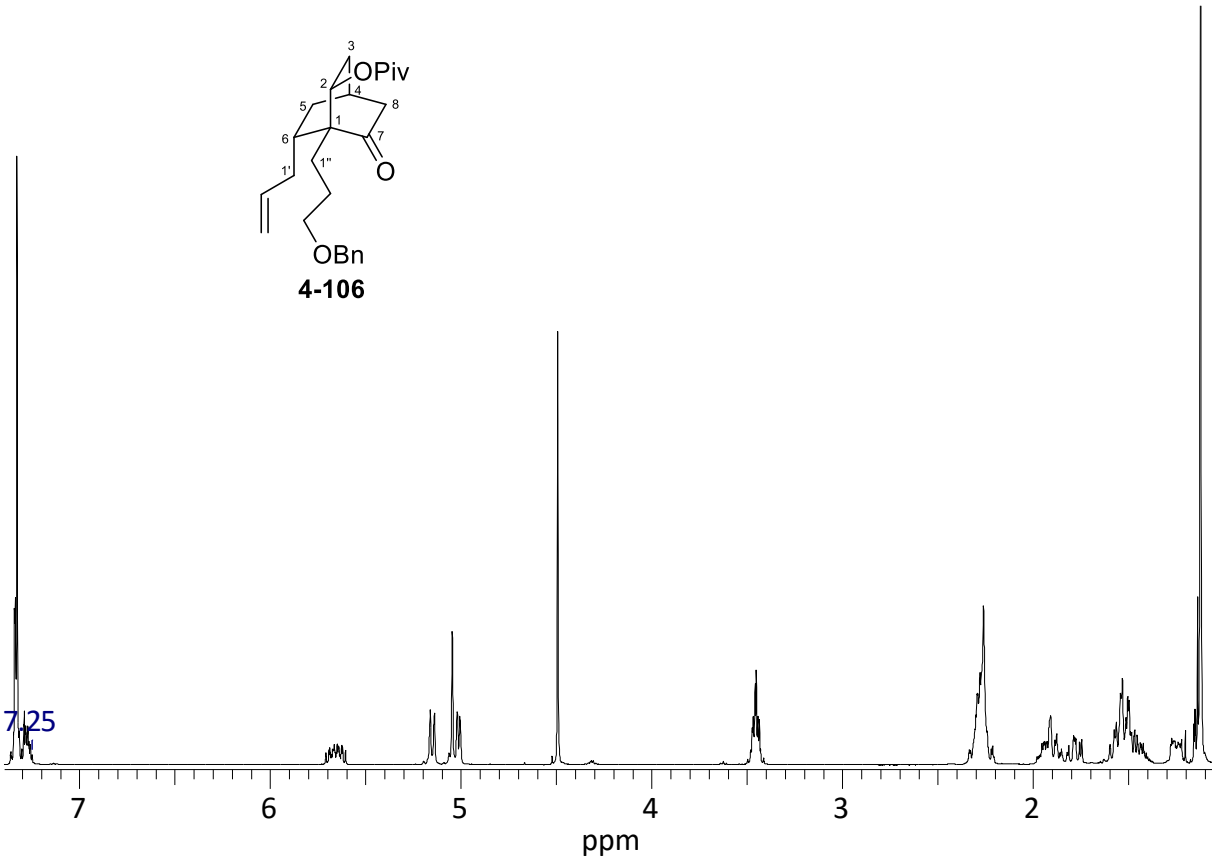


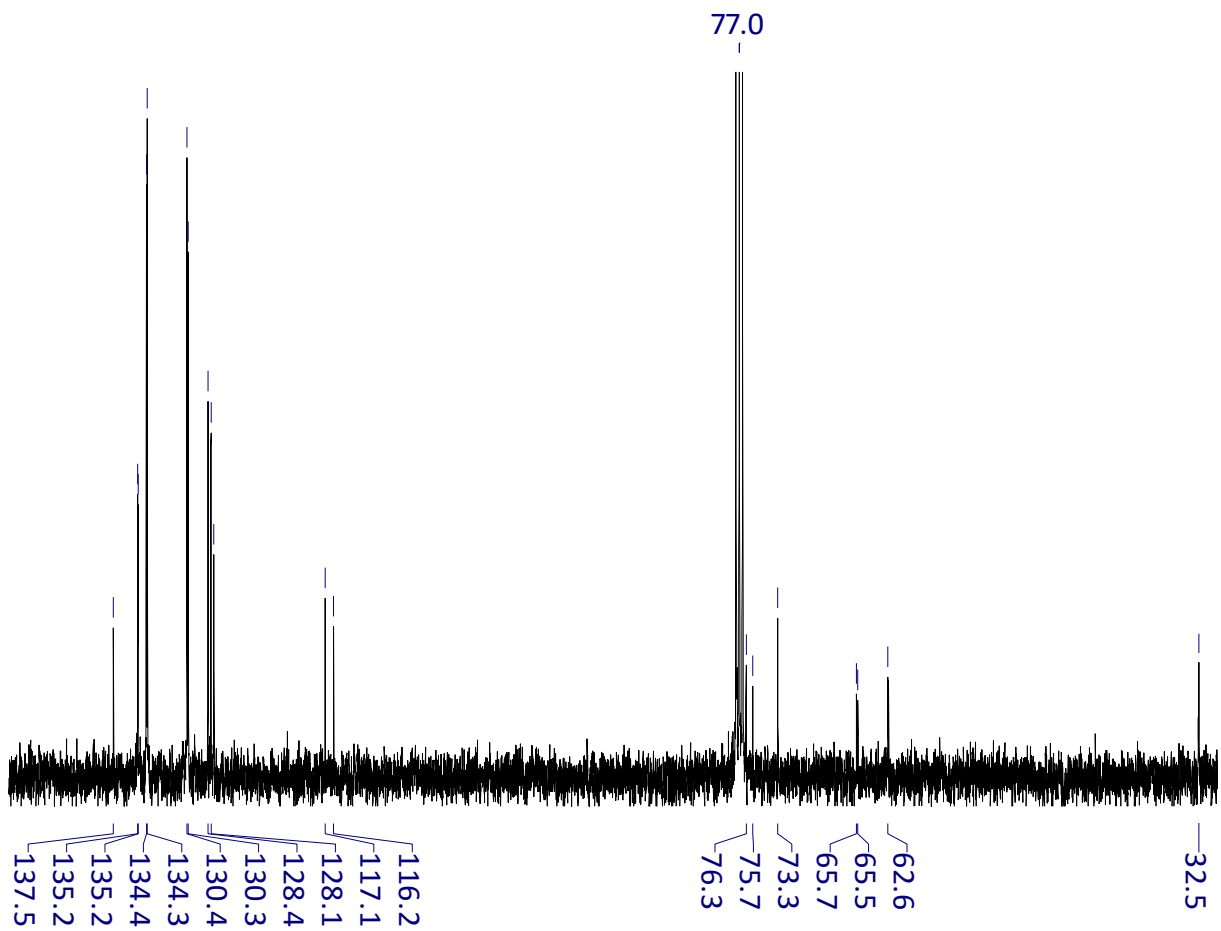
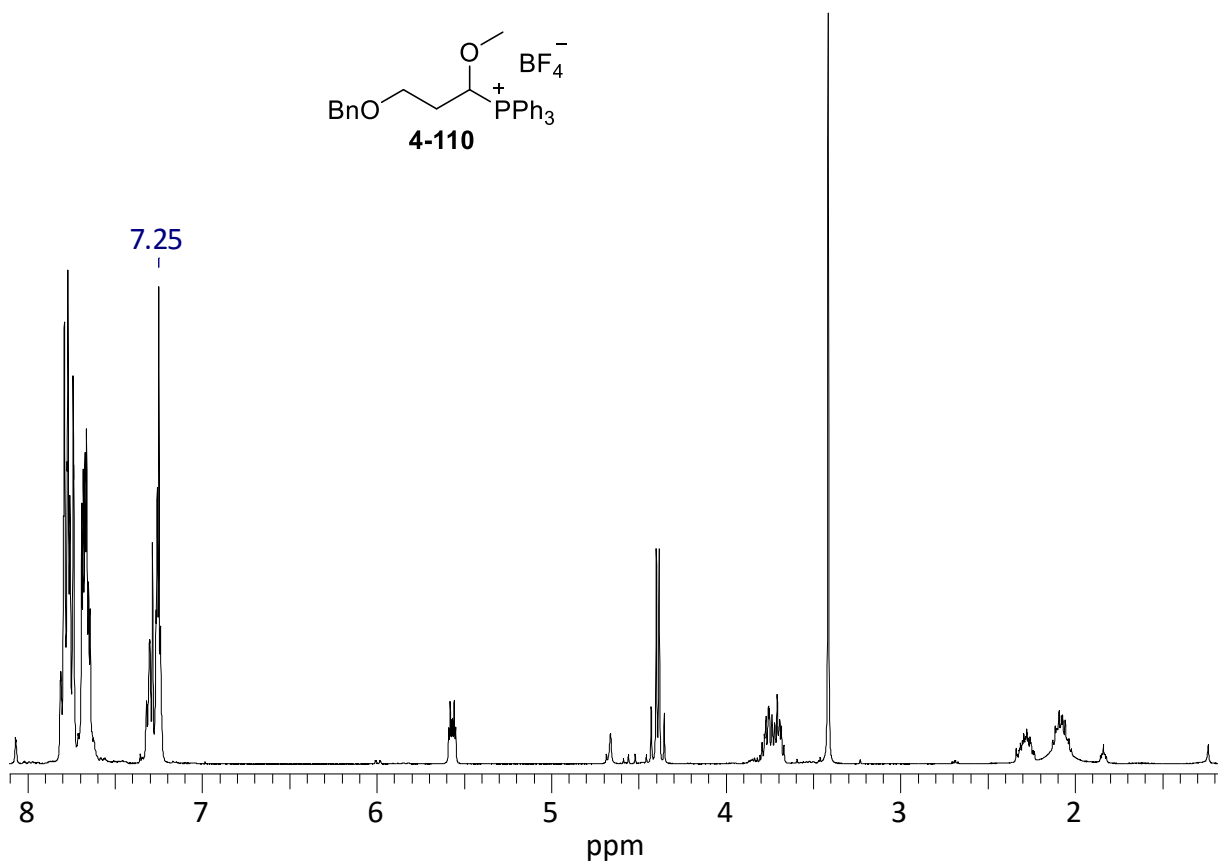
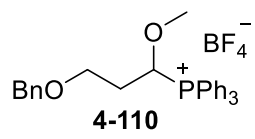


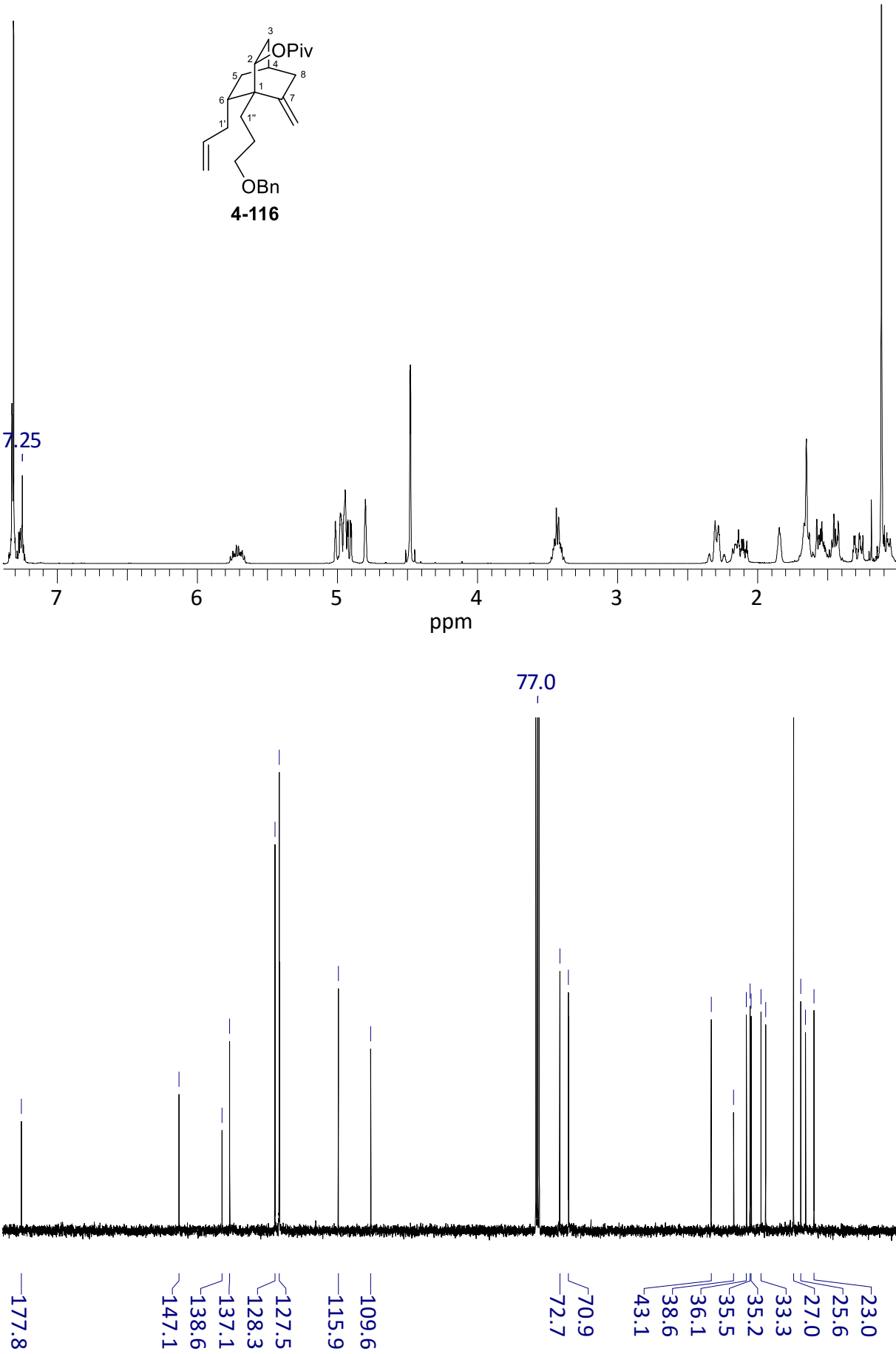


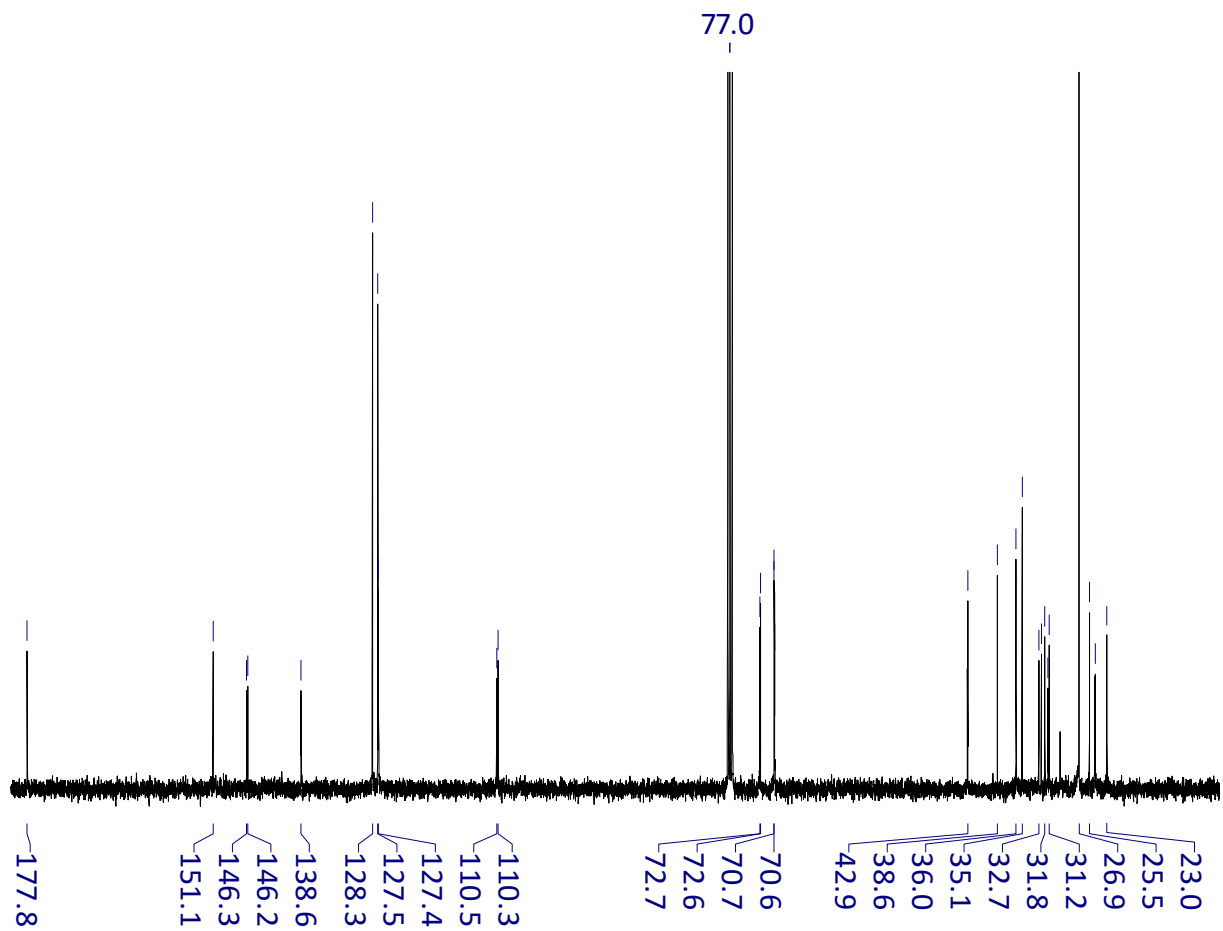
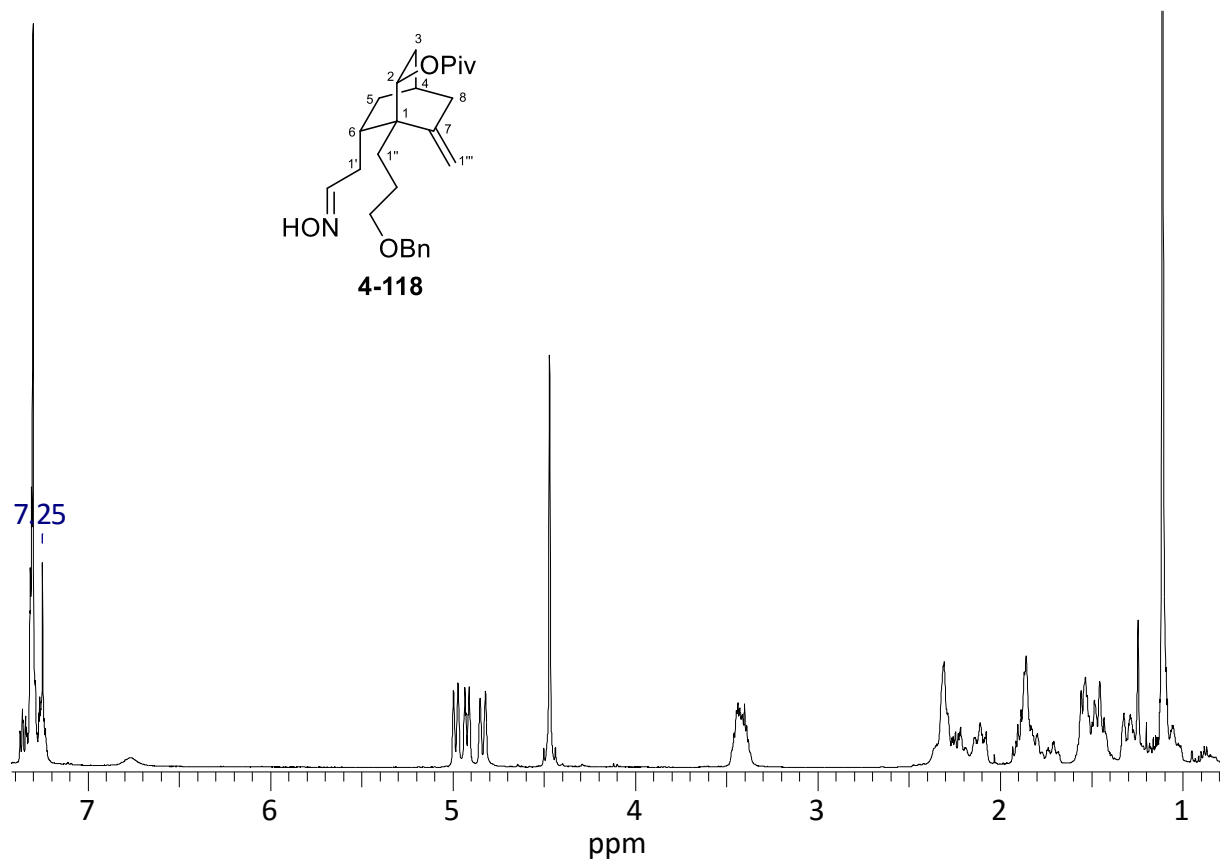


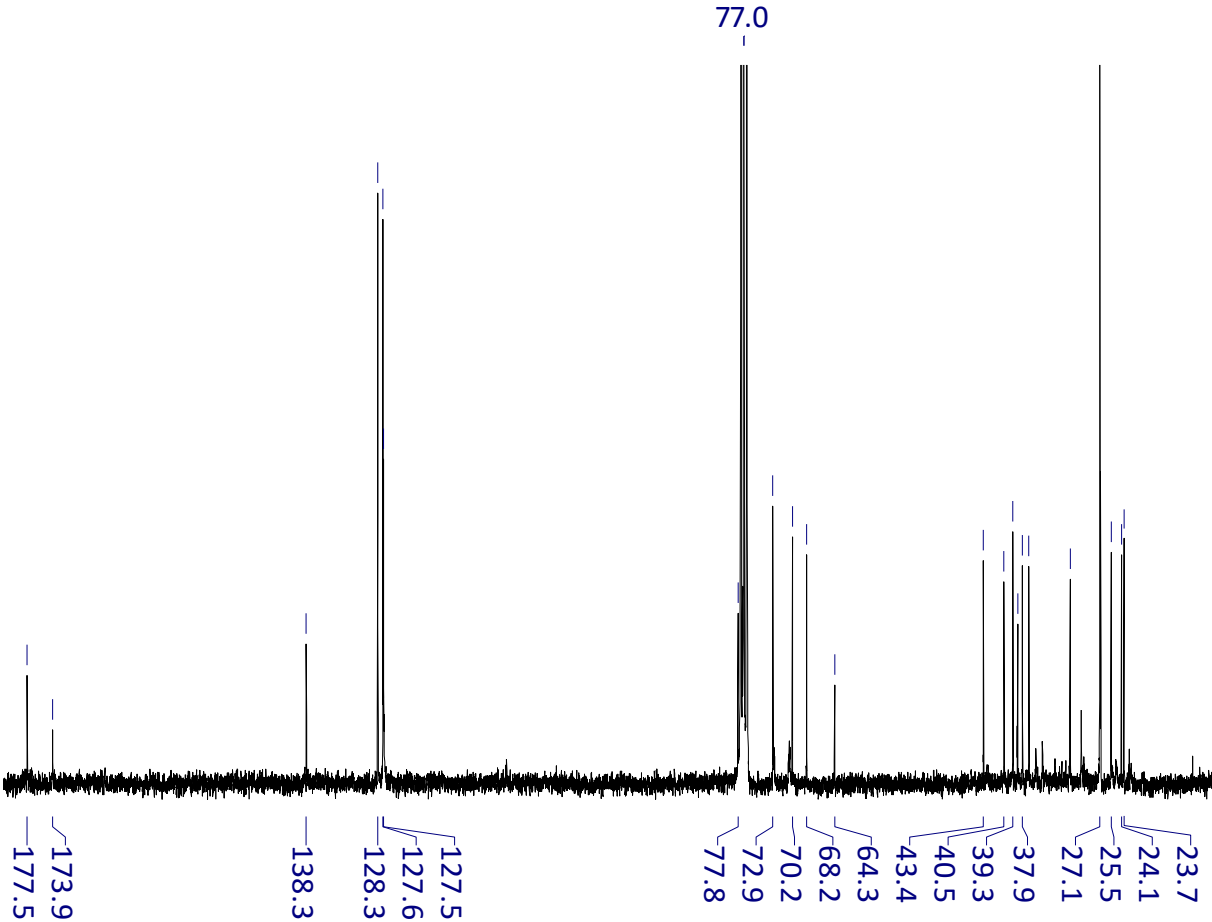
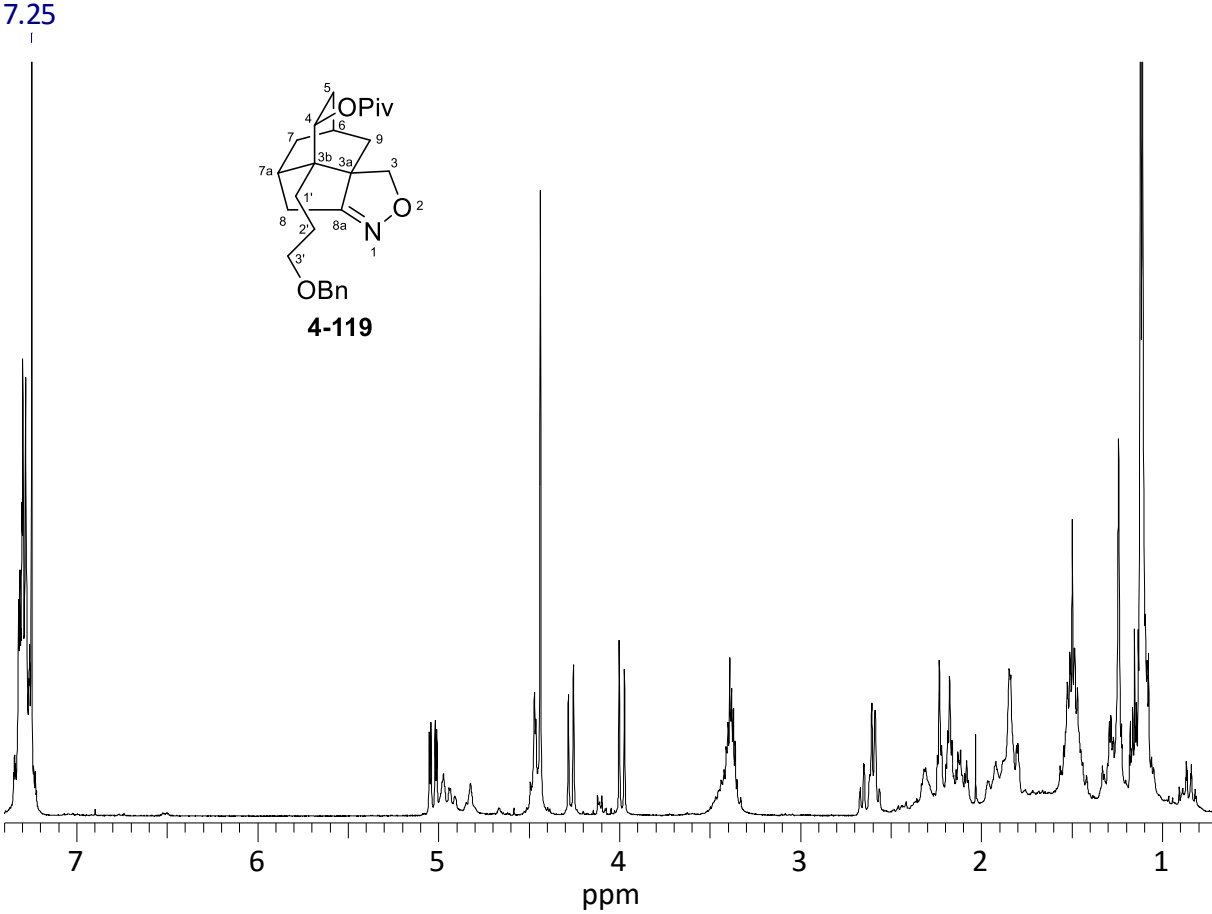


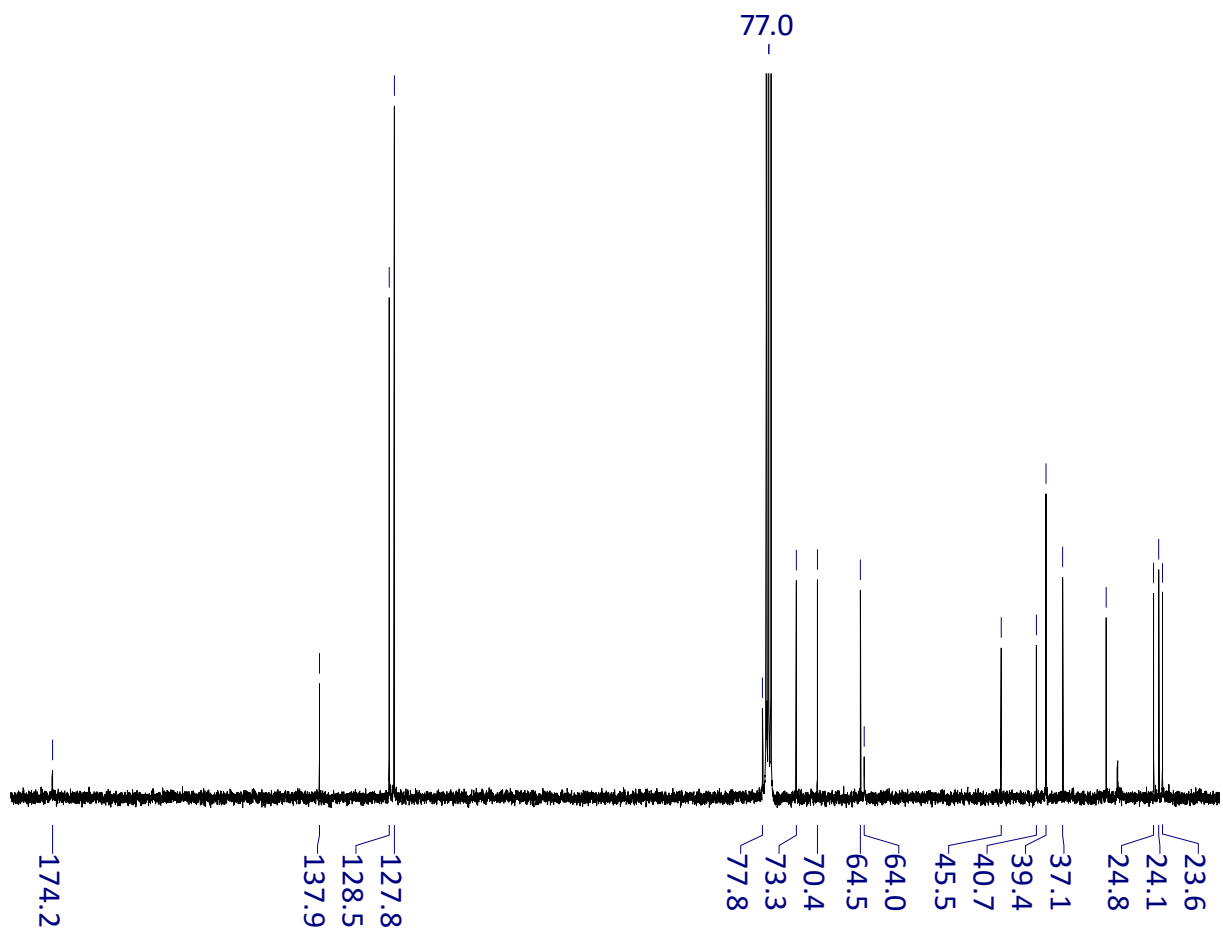
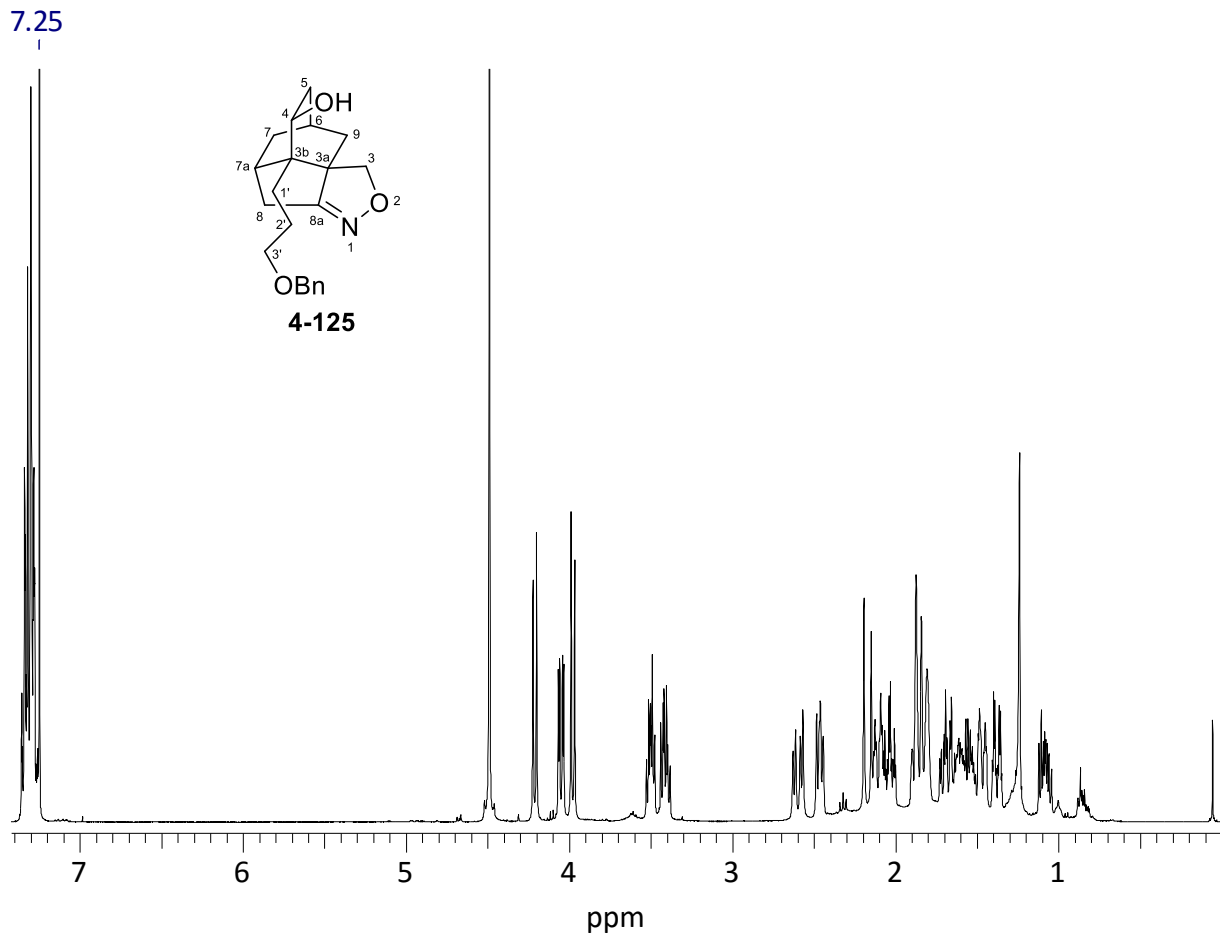




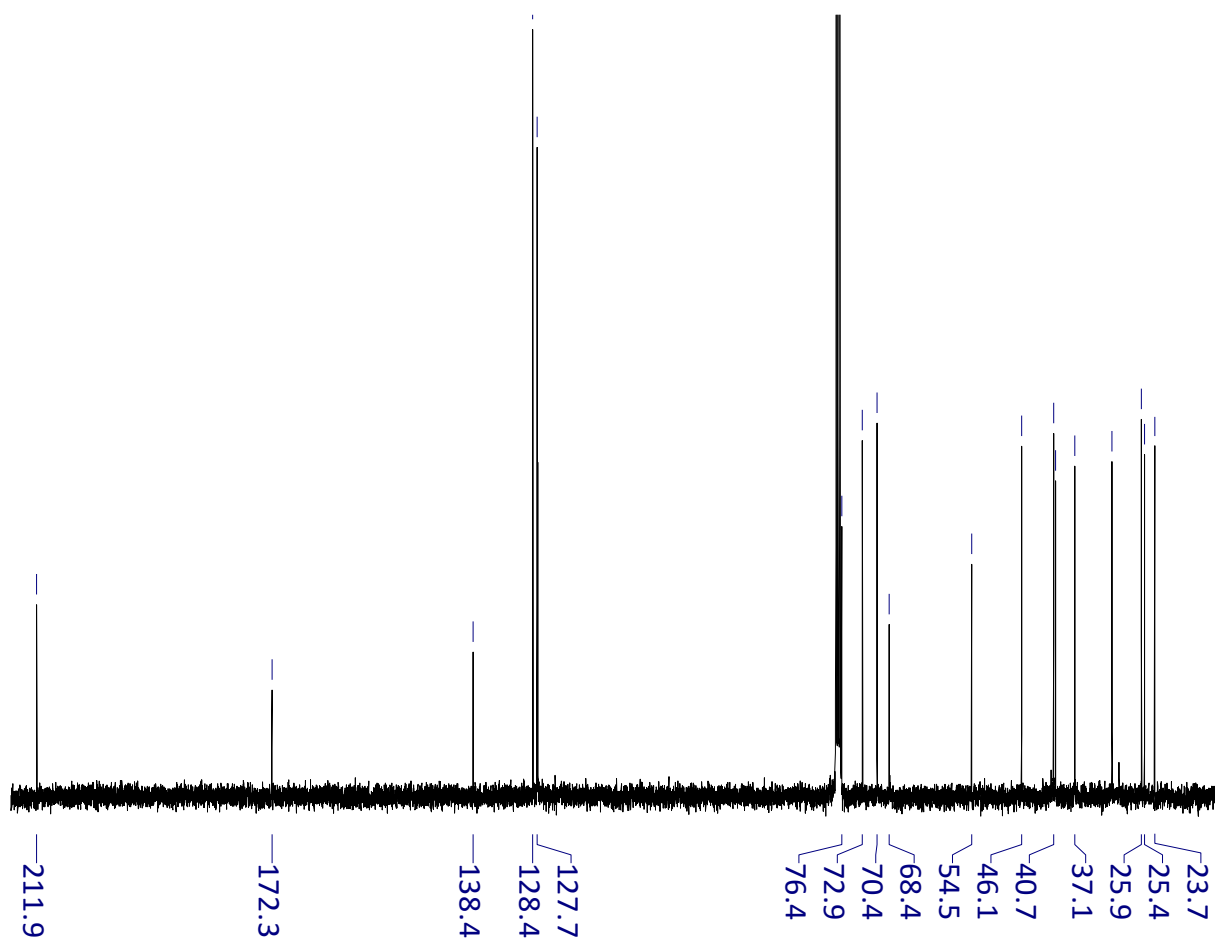
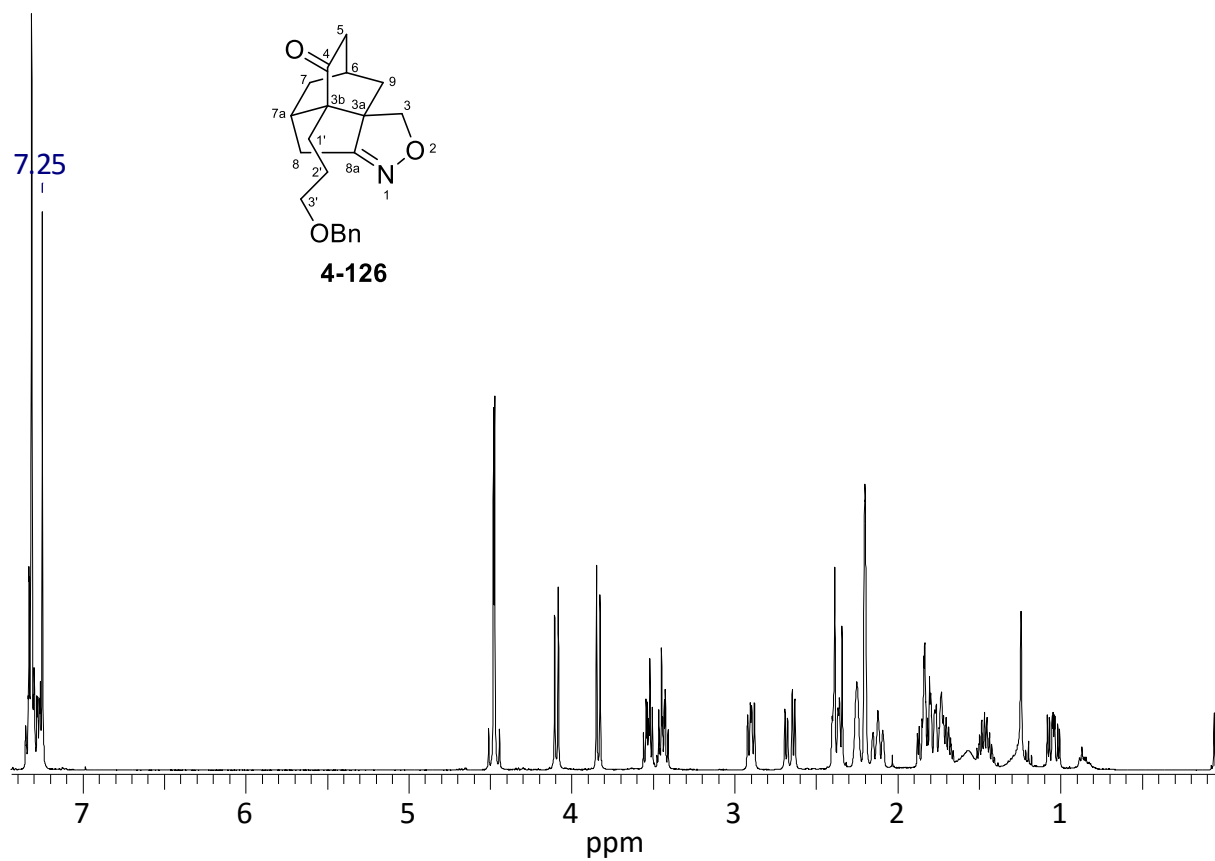


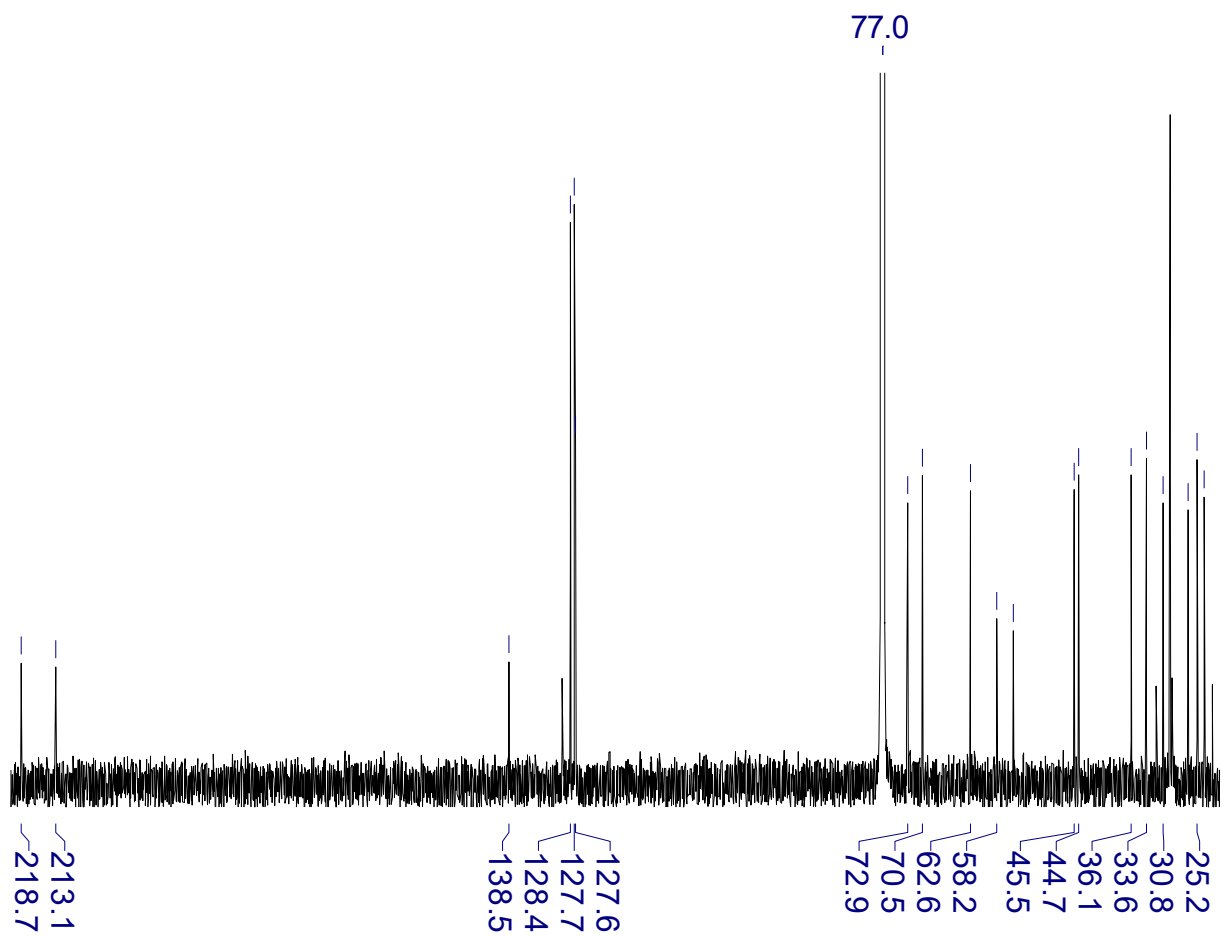
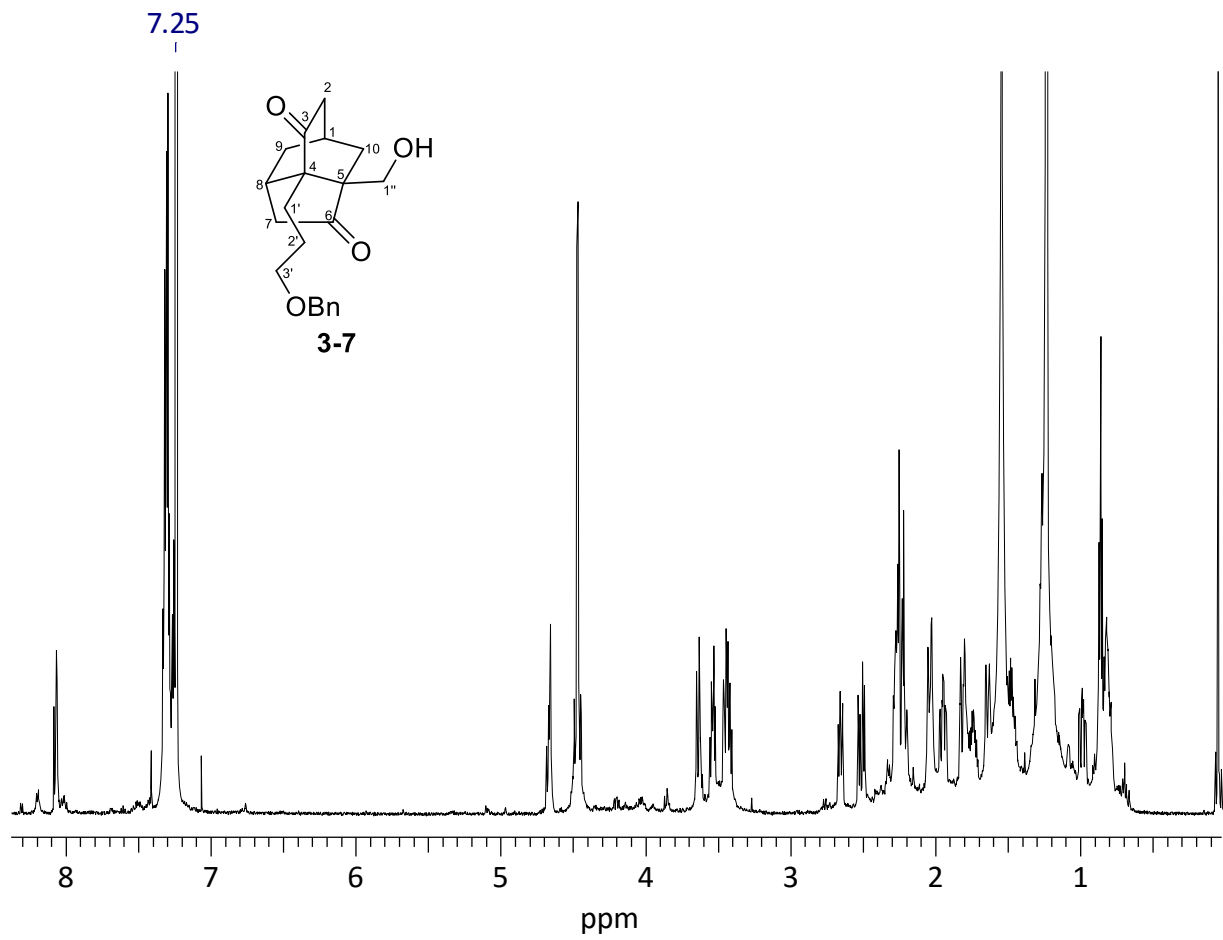












## 9 Literaturverzeichnis

- <sup>1</sup> Review: G. M. Cragg, P. G. Grothaus, D. J. Newman, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3012-3043.
- <sup>2</sup> H. Coenen, *Arch. Pharmaz.* **1954**, *287*, 165-180.
- <sup>3</sup> G. Höfle, N. Bedorf, H. Steinmetz, D. Schomburg, K. Gerth, H. Reichenbach, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1671-1673; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1567-1569.
- <sup>4</sup> D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2016**, *79*, 629-661.
- <sup>5</sup> K. Bödeker, *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1881**, *208*, 363-367.
- <sup>6</sup> Y. Hirasawa, J. Kobayashi, H. Morita, *Heterocycles*, **2009**, *77*, 679-729.
- <sup>7</sup> Review: X. Ma, D. R. Gang, *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 752-772.
- <sup>8</sup> F.-W. Zhao, Q.-Y. Sun, F.-M. Yang, G.-W. Hu, J.-F. Luo, G.-H. Tang, Y.-H. Wang, C.-L. Long, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3922-3925.
- <sup>9</sup> L.-B. Dong, X. Gao, F. Liu, J. He, X.-D. Wu, Y. Li, Q.-S. Zhao, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3570-3573.
- <sup>10</sup> Brunken, U., Schmidt, M., Dressler, S., Janssen, T., Thiombiano, A. & Zizka, G. 2008. West African plants - A Photo Guide. [www.westafricanplants.senckenberg.de](http://www.westafricanplants.senckenberg.de). – Forschungsinstitut Senckenberg, Frankfurt/Main, Germany, vom 19.05.2016.  
Vielen Dank dem Fotografen Stefan Porembski für die Erlaubnis sein Foto für wissenschaftliche, nicht-kommerzielle Zwecke verwenden zu dürfen.
- <sup>11</sup> G.-B. Zhang, F.-X. Wang, J.-Y. Du, H. Qu, X.-Y. Ma, M.-X. Wei, C.-T. Wang, Q. Li, C.-A. Fan, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3696-3699.
- <sup>12</sup> X.-J. Wang, L. Li, S.-S. Yu, S.-G. Ma, J. Qu, Y.-B. Liu, Y. Li, Y. Wang, W. Tang, *Fitoterapia* **2013**, *91*, 74-81.
- <sup>13</sup> a) T. Hemscheidt, I. D. Spenser, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1799-1800. b) T. Hemscheidt, *Biosynthesis: Aromatic Polyketides, Isoprenoids, Alkaloids* (Eds.: F. J. Leeper, J. C. Vederas), Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, **2000**, S. 175-206. c) M. Kitajima, H. Takayama, in *Alkaloid Synthesis* (Ed.: H.-J. Knölker), Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, **2012**, S. 1-31.
- <sup>14</sup> a) Y. Inubushi, H. Ishii, B. Yasui, T. Harayama, *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 1551-1559. b) H. Ishii, B. Yasui, T. Harayama, Y. Inubushi, *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 6215-6219.
- <sup>15</sup> C. Zhao, H. Zheng, P. Jing, B. Fang, X. Xie, X. She, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2293-2295.
- <sup>16</sup> Review: D. Magdziak, S. J. Meek, T. R. R. Pettus, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1383-1430.
- <sup>17</sup> Review: B. E. Maryanoff, A. B. Reitz, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863-927.

- 18 Review: M. Juhl, D. Tanner, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2983-2992.
- 19 a) A. Hosomi, H. Sakurai, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1673-1675. b) A. Hosomi, *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 200-206.
- 20 G. Stork, R. L. Danheiser, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 1775-1776.
- 21 Review: A. Fürstner, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 991-1046.
- 22 a) Y. Ito, T. Hirao, T. Saegusa, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1011-1013. b) R. C. Larock, T. R. Hightower, G. A. Kraus, P. Hahn, D. Zheng, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2423-2426.
- 23 N. Sizemore, S. D. Rychnovsky, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 688-691.
- 24 Review: D. Basavaiah, B. S. Reddy, S. S. Badsara, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5447-5674.
- 25 K. C. Nicolaou, D. L. F. Gray, T. Montagnon, S. T. Harrison, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1038-1042; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 996-1000.
- 26 E. J. Corey, M. Behforouz, M. Ishiguro, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1608-1609.
- 27 H. Niwa, K. Wakamatsu, T. Hida, K. Niiyama, H. Kigoshi, M. Yamada, H. Nagase, M. Suzuki, K. Yamada, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4547-4552.
- 28 T. Yoshimitsu, S. Sasaki, Y. Arano, H. Nagaoka, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 9262-9268.
- 29 A. Srikrishna, G. Satyanarayana, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8855-8859.
- 30 A. Srikrishna, S. J. Gharpure, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1035-1038.
- 31 D. Gaugele, Diplomarbeit, *Universität Tübingen*, **2011**
- 32 Z. Hua, W. Yu, M. Su, Z. Jin, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1939-1942.
- 33 M. Suzuki, T. Kawagishi, A. Yanagisawa, T. Suzuki, N. Okamura, R. Noyori, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 1299-1312
- 34 1 L kostet 44.90 € auf [www.acros.de](http://www.acros.de) am 16.04.2016
- 35 Review: J. M. Conia, P. Le Perchec, *Synthesis* **1975**, *1*, 1-19.
- 36 Review: A. Padwa, K. E. Krumpke, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5385-5453.
- 37 Review: M. Ihara, K. Fukumoto, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 1059-1071; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 1010-1022.
- 38 N. Kanoh, K. Sakanishi, E. Iimori, K. i. Nishimura, Y. Iwabuchi, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2864-2867.
- 39 F. Arndt, B. Eistert, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **1935**, *68*, 200-208.
- 40 R. Hara, T. Furukawa, H. Kashima, H. Kusama, Y. Horiguchi, I. Kuwajima, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3072-3082.
- 41 G. Cahiez, A. Alexakis, J. F. Normant, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 3013-3014.

- 42 L. F. Tietze, H. Schirok, M. Wöhrmann, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 510-518.
- 43 Review: D. Hack, M. Blumel, P. Chauhan, A. R. Philipps, D. Enders, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 6059-6093.
- 44 J. Suffert, D. Toussaint, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3550-3553.
- 45 L. Crombie, A. D. Heavers, *J. Chem. Soc. Perk. T. 1* **1992**, 1929-1937.
- 46 J.-C. Wang, M. J. Krische, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2003**, *42*, 5855-5857.
- 47 a) A. Srikrishna, P. Ravi Kumar, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1109-1111. b) A. Srikrishna, G. Satyanarayana, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8855-8859. c) A. Srikrishna, G. Satyanarayana, P. Ravi Kumar, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 363-366.
- 48 Review: C. J. Salomon, E. G. Mata, O. A. Mascaretti, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 3691-3734.
- 49 2 g kosten 62 € auf [www.abcr.de](http://www.abcr.de) am 11.04.2016
- 50 E. D. Laganis, B. L. Chenard, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5831-5834.
- 51 a) Herstellung von  $\text{AlI}_3$ : L. A. Paquette, M. Gugelchuk, *Encyclopedia of Reagent for Organic Synthesis*, Vol. 1, 2. Ed., Wiley, Chichester, **2009**, S. 164-165. b) A. R. Mahajan, D. K. Dutta, R. C. Boruah, J. S. Sandhu, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3943-3944.
- 52 a) C. J. Salomon, E. G. Mata, O. A. Mascaretti, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4239-4242. b) C. J. Salomon, E. G. Mata, O. A. Mascaretti, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7259-7266.
- 53 T. Laube, J. Schröder, R. Stehle, K. Seifert, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4299-4309.
- 54 A.-K. C. Schmidt, C. B. W. Stark, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4164-4167.
- 55 E. J. Corey, G. Schmidt, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 399-402.
- 56 Der Cyclohexenonbenzylether **4-22** wurde bereits als Nebenprodukt ohne analytische Daten in der Literatur erwähnt: a) S. Kim, J. S. Koh, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7391-7392. b) S. Kim, J. S. Koh, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1377-1378.
- 57 J.-Y. Lallemand, Y. Six, L. Ricard, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *2002*, 503-513.
- 58 Herstellung des Trichloracetimidats analog der Herstellung des 4-Methoxybenzyltrichloracetimidats aus: S. A. Burova, F. E. McDonald, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2495-2500.
- 59 K. Matsui, B.-Z. Zheng, S.-i. Kusaka, M. Kuroda, K. Yoshimoto, H. Yamada, O. Yonemitsu, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *2001*, 3615-3624.
- 60 a) K. W. C. Poon, G. B. Dudley, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3923-3927. b) G. B. Dudley, K. W. C. Poon, P. A. Albinia, *Org. Synth.* **2007**, *84*, 295-305; *Org. Synth.* **2009**, *Coll. Vol. 11*, 947.
- 61 1 g kostet 126.50 € auf [www.sigmaaldrich.com](http://www.sigmaaldrich.com) am 11.04.2016

- <sup>62</sup> K. J. Frankowski, J. E. Golden, Y. Zeng, Y. Lei, J. Aubé, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6018-6024.
- <sup>63</sup> a) L. Wolff, *Liebigs Ann. Chem.* **1902**, *325*, 129-195. b) L. Wolff, *Liebigs Ann. Chem.* **1904**, *333*, 1-21. c) G. Schroeter, *Ber. dtsh. chem Ges.* **1909**, *42*, 2336-2349. d) L. Wolff, R. Krüche, *Liebigs Ann. Chem.* **1912**, *394*, 23-59. e) G. Schroeter, *Ber. dtsh. chem Ges* **1916**, *49*, 2697-2745. f) H. Meier, K.-P. Zeller, *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 52-63. g) W. Kirmse, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2193-2256.
- <sup>64</sup> J. Cesar, M. Sollner Dolenc, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7099-7102.
- <sup>65</sup> Review: M.-H. Filippini, J. Rodriguez, *Chem. Rev.* **1998**, *99*, 27-76.
- <sup>66</sup> D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155-4156.
- <sup>67</sup> M. Karplus, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2870-2871.
- <sup>68</sup> a) L. Caglioti, *Tetrahedron* **1966**, *22*, 487-493. b) C. F. Thompson, T. F. Jamison, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9974-9983. c) Dissertation, Georgy N. Varseev, Universitätsbibliothek Tübingen (Tübingen), **2009**.
- <sup>69</sup> Z. Hua, W. Yu, M. Su, Z. Jin, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1939-1942.
- <sup>70</sup> T. Mukaiyama, K. Banno, K. Narasaka, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7503-7509.
- <sup>71</sup> A. J. Birch, K. B. Chamberlain, *Org. Synth.* **1977**, *57*, 107; *Org. Synth* **1988**, *Coll. Vol. 6*, 996.
- <sup>72</sup> S. J. Danishefsky, B. Simoneau, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2599-2604.
- <sup>73</sup> R. K. Bhatt, K. Chauhan, P. Wheelan, J. R. Falck, R. C. Murphy, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5050-5056.
- <sup>74</sup> a) J. E. Audia, L. Boisvert, A. D. Patten, A. Villalobos, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3738-3740. b) J. F. Bickley, P. Evans, A. Meek, B. S. Morgan, S. M. Roberts, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 355-362. c) B. S. Morgan, D. Hoenner, P. Evans, S. M. Roberts, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2807-2809.
- <sup>75</sup> Z. Hua, W. Yu, M. Su, Z. Jin, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1939-1942.
- <sup>76</sup> P. G. McDougal, J. G. Rico, Y. I. Oh, B. D. Condon, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3388-3390.
- <sup>77</sup> S. Lou, J. A. Westbrook, S. E. Schaus, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11440-11441.
- <sup>78</sup> C. E. Jakobsche, G. Peris, S. J. Miller, *Angew. Chem.* **2008**, *35*, 6809-6813; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2008**, *47*, 6707-6711.
- <sup>79</sup> R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, 3. Aufl., aktualisiert und überarb., korr. Nachdr. ed., Spektrum, Akad. Verl., Berlin, **2007**, S. 442-454.
- <sup>80</sup> B. H. Lipshutz, C. Hackmann, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7437-7444.

- <sup>81</sup> a) K. C. Nicolaou, T. Montagnon, P. S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 993-996; *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1035-1038. b) K. C. Nicolaou, T. Montagnon, P. S. Baran, Y. L. Zhong, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2245-2258.
- <sup>82</sup> K. Usui, M. Kanbe, Nakada, Masahisa, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4734-4737.
- <sup>83</sup> a) E. Knoevenagel, *Ber. dtsh. chem Ges* **1898**, *31*, 2585-2595. b) E. Knoevenagel, *Ber. dtsh. chem Ges* **1898**, *31*, 2596-2619.
- <sup>84</sup> a) A. J. Duggan, M. A. Adams, P. J. Brynes, J. Meinwald, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 4323-4326. b) N. Shimada, T. Hanari, Y. Kurosaki, K. Takeda, M. Anada, H. Nambu, M. Shiro, S. Hashimoto, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6039-6042.
- <sup>85</sup> a) O. Achmatowicz Jr, P. Bukowski, B. Szechner, Z. Zwierzchowska, A. Zamojski, *Tetrahedron* **1971**, *27*, 1973-1996. b) P. S. Mahajan, R. G. Gonnade, S. B. Mhaske, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 8049-8054.
- <sup>86</sup> a) J. M. Harris, M. D. Keränen, H. Nguyen, V. G. Young, G. A. O'Doherty, *Carbohydr. Res.* **2000**, *328*, 17-36. b) D. Balachari, G. A. O'Doherty, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 863-866. c) J. M. Harris, G. A. O'Doherty, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2983-2986. d) J. M. Harris, G. A. O'Doherty, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8195-8199. e) H. Guo, G. A. O'Doherty, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 5298-5300; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2007**, *46*, 5206-5208.
- <sup>87</sup> W. Wu, S. He, X. Zhou, C.-S. Lee, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 1124-1133.
- <sup>88</sup> Das cyclische Halbacetal **4-67** wurde ohne spektroskopische Daten bereits in der Literatur erwähnt: T. Kametani, M. Tsubuki, Y. Tatsuzaki, T. Honda, *Heterocycles* **1988**, *27*, 2107-2110.
- <sup>89</sup> E. J. Eisenbraun, *Org. Synth.* **1965**, *45*, 28; **1973**, *Coll. Vol. 5*, 310.
- <sup>90</sup> T. Nagano, J. Pospíšil, G. Chollet, S. Schulthoff, V. Hickmann, E. Moulin, J. Herrmann, R. Müller, A. Fürstner, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9697-9706.
- <sup>91</sup> X. Zhang, J. Guo, S. Hu, *Synthetic Commun.* **2011**, *42*, 1551-1558.
- <sup>92</sup> a) J. L. Luche, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2226-2227. b) A. L. Gemal, J. L. Luche, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5454-5459. c) S. A. Borisova, S. R. Guppi, H. J. Kim, B. Wu, J. H. Penn, H.-w. Liu, G. A. O'Doherty, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5150-5153.
- <sup>93</sup> Darstellung von wasserfreiem CeCl<sub>3</sub>: V. Dimitrov, K. Kostova, M. Genov, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6787-6790.
- <sup>94</sup> a) E. Albano, D. Horton, T. Tsuchiya, *Carbohydr. Res.* **1966**, *2*, 349-362. b) J. Marco-Contelles, G. Martín, *Synthetic Commun.* **1997**, *27*, 725-737.

- <sup>95</sup> M. Saquib, I. Husain, B. Kumar, A. K. Shaw, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6041-6049.
- <sup>96</sup> H. Kondo, S. Aoki, Y. Ichikawa, R. L. Halcomb, H. Ritzen, C.-H. Wong, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 864-877.
- <sup>97</sup> a) S. F. Martin, H. J. Chen, C. P. Yang, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2867-2873. b) L. Lombardo, L. N. Mander, J. V. Turner, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6626-6628.
- <sup>98</sup> M. B. Fusaro, V. Chagnault, S. Josse, D. Postel, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 5880-5883.
- <sup>99</sup> Review: A. McKillop, D. W. Young, *Synthesis* **1979**, *1979*, 401-422.
- <sup>100</sup> a) M. Fetizon, V. Balogh, M. Golfier, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 1339-1341. b) M. Fetizon, M. Golfier, P. Mourgues, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 4445-4448.
- <sup>101</sup> a) P. A. Grieco, T. Oguri, Y. Yokoyama, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 419-420. b) R. Doran, L. Duggan, S. Singh, C. D. Duffy, P. J. Guiry, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 7097-7106. c) J.-J. Zhang, C.-S. Yan, Y. Peng, Z.-B. Luo, X.-B. Xu, Y.-W. Wang, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 2498-2513.
- <sup>102</sup> H. G. O. Becker, *Organikum*, 2., bearb. und erw. Aufl., Johann Ambrosius Barth Verlag, Heidelberg/ Leipzig, **1996**, S. 502 (A. Variante nach Cope).
- <sup>103</sup> G. Mehta, K. Pallavi, J. D. Umarye, *Chem. Comm.* **2005**, 4456-4458.
- <sup>104</sup> a) W. Lehnert, *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 4723-4724. b) W. Lehnert, *Tetrahedron* **1973**, *29*, 635-638.
- <sup>105</sup> a) K. Michalak, M. Michalak, J. Wicha, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4344-4346. b) K. Michalak, M. Michalak, J. Wicha, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8337-8350.
- <sup>106</sup> M. E. Weiss, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 11703-11707; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2011**, *50*, 11501-11505.
- <sup>107</sup> a) L. Rand, D. Haidukewych, R. J. Dolinski, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 1272-1274. b) H. Arai, A. Ohno, Y.-i. Tani, S. Imachi, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2002**, *31*, 92-93.
- <sup>108</sup> H. Fukase, S. Horii, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3651-3658.
- <sup>109</sup> R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, 3. Aufl., aktualisiert und überarb., korr. Nachdr. ed., Spektrum, Akad. Verl., Berlin, **2007**, S. 667-682.
- <sup>110</sup> E. J. Corey, M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1353-1364.
- <sup>111</sup> P. Gosselin, M. Lelièvre, B. Poissonnier, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2091-2093.
- <sup>112</sup> a) T. Kitahara, M. Miyake, M. Kido, K. Mori, *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1*, 775-782. b) P. Schmoldt, J. Mattay, *Synthesis* **2003**, *2003*, 1071-1078. c) S. Abele, R. Inauen, J.-A. Funel, T. Weller, *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *16*, 129-140.



- <sup>113</sup> a) D. A. Evans, A. M. Golob, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4765-4766. b) Review: L. A. Paquette, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 13971-14020. c) D. K. Nielsen, L. L. Nielsen, S. B. Jones, L. Toll, M. C. Asplund, S. L. Castle, *J. Org. Chem.* **2008**, *74*, 1187-1199. d) D. F. Taber, D. A. Gerstenhaber, J. F. Berry, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7614-7617.
- <sup>114</sup> a) A. P. Krapcho, E. G. E. Jahngen, A. J. Lovey, F. W. Short, *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 1091-1094. b) A. P. Krapcho, J. F. Weimaster, J. M. Eldridge, E. G. E. Jahngen, A. J. Lovey, W. P. Stephens, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 138-147.
- <sup>115</sup> a) L. Weiler, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 6702-6704. b) S. N. Huckin, L. Weiler, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1082-1087.
- <sup>116</sup> J. D. Moretti, X. Wang, D. P. Curran, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7963-7970.
- <sup>117</sup> K. Grela, S. Harutyunyan, A. Michrowska, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4210-4212; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 4038-4040.
- <sup>118</sup> T. Tokoroyama, H. Kusaka, *Can. J. Chem.* **1996**, *74*, 2487-2502.
- <sup>119</sup> S. Breitler, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 11375-11379; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2013**, *52*, 11168-11171.
- <sup>120</sup> X. Linghu, J. J. Kennedy-Smith, F. D. Toste, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7815-7817; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2007**, *46*, 7671-7673.
- <sup>121</sup> Wurde von Lorenz Dietzsch im Rahmen eines Praktikums durchgeführt.
- <sup>122</sup> a) D. K. Nielsen, L. L. Nielsen, S. B. Jones, L. Toll, M. C. Asplund, S. L. Castle, *J. Org. Chem.* **2008**, *74*, 1187-1199. b) F. Li, S. S. Tartakoff, S. L. Castle, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6674-6675.
- <sup>123</sup> D. F. Taber, D. A. Gerstenhaber, J. F. Berry, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7614-7617.
- <sup>124</sup> P. H. Lee, D. Seomoon, S. Kim, K. Nagaiah, S. V. Damle, K. Lee, *Synthesis* **2003**, *2003*, 2189-2193.
- <sup>125</sup> Y. D. Wu, K. N. Houk, J. Florez, B. M. Trost, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3656-3664.
- <sup>126</sup> T. R. Krishna, N. Jayaraman, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9694-9704.
- <sup>127</sup> L. E. Overman, K. L. Bell, F. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4192-4201.
- <sup>128</sup> T. Schläger, D. Schepmann, B. Wünsch, *Synthesis* **2011**, *2011*, 3965-3974.
- <sup>129</sup> W. T. Lambert, G. H. Hanson, F. Benayoud, S. D. Burke, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9382-9398.
- <sup>130</sup> F. E. Ziegler, S. I. Klein, U. K. Pati, T. F. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2730-2737.
- <sup>131</sup> V. VanRheenen, R. C. Kelly, D. Y. Cha, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 1973-1976.
- <sup>132</sup> J. Xuan, S. Pan, Y. Zhang, B. Ye, H. Ding, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 1643-1646.

- <sup>133</sup> B. A. Mendelsohn, S. Lee, S. Kim, F. Teyssier, V. S. Aulakh, M. A. Ciufolini, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1539-1542.
- <sup>134</sup> a) S. Yokoshima, T. Ueda, S. Kobayashi, A. Sato, T. Kuboyama, H. Tokuyama, T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2137-2139. b) A. K. Ghosh, G. Gong, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1437-1440.
- <sup>135</sup> A. P. Kozikowski, P. U. Park, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4668-4682.
- <sup>136</sup> a) P. G. Baraldi, A. Barco, S. Benetti, S. Manfredini, D. Simoni, *Synthesis* **1987**, *1987*, 276-278. b) M. Nitta, A. Yi, T. Kobayashi, *B. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 991-994.
- <sup>137</sup> T. Kan, T. Fukuyama, *Chem. Comm.* **2004**, 353-359.
- <sup>138</sup> a) Y. Kaburagi, H. Tokuyama, T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10246-10247. b) G. Pan, R. M. Williams, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4801-4811.
- <sup>139</sup> K. Xu, B. Cheng, Y. Li, T. Xu, C. Yu, J. Zhang, Z. Ma, H. Zhai, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 196-199.
- <sup>140</sup> L.-B. Dong, Y.-N. Wu, S.-Z. Jiang, X.-D. Wu, J. He, Y.-R. Yang, Q.-S. Zhao, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2700-2703.
- <sup>141</sup> W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.
- <sup>142</sup> K. J. Frankowski, J. E. Golden, Y. Zeng, Y. Lei, J. Aubé, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6018-6024.
- <sup>143</sup> Dissertation, D. B. Ushakov, Universitätsbibliothek Tübingen (Tübingen), **2013**.
- <sup>144</sup> E. Taskinen, K. Nummelin, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4844-4847.
- <sup>145</sup> A. G. Griesbeck, B. Goldfuss, M. Leven, A. de Kiff, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2938-2941.
- <sup>146</sup> C. Spino, B. Hill, P. Dube, S. Gingras, *Can. J. Chem.* **2003**, *81*, 81-108.
- <sup>147</sup> Wurde von Stefan Heß im Rahmen eines Praktikums nach Literaturvorschrift<sup>76</sup> synthetisiert.
- <sup>148</sup> L. C. Dias, E. C. de Lucca, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 6278-6281.
- <sup>149</sup> Wurde von Stefan Heß im Rahmen eines Praktikums nach Literaturvorschrift<sup>78</sup> synthetisiert.
- <sup>150</sup> C. M. Thompson, C. A. Quinn, P. J. Hergenrother, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 117-125.
- <sup>151</sup> R. I. Storer, T. Takemoto, P. S. Jackson, D. S. Brown, I. R. Baxendale, S. V. Ley, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 2529-2547.
- <sup>152</sup> L. Wang, P. Li, D. Menche, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 9456-9460; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2010**, *49*, 9270-9273.

- <sup>153</sup> M. C. Warner, G. A. Shevchenko, S. Jouda, K. Bogár, J.-E. Bäckvall, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 13859-13864.
- <sup>154</sup> Wurde von Lorenz Dietzsch im Rahmen eines Praktikums nach modifizierter Literaturvorschrift<sup>116</sup> synthetisiert.
- <sup>155</sup> Wurde von Lorenz Dietzsch im Rahmen eines Praktikums nach Literaturvorschrift<sup>116</sup> synthetisiert.
- <sup>156</sup> Wurde von Lorenz Dietzsch im Rahmen eines Praktikums nach Vorschrift **7.3.55** (erste Stufe) synthetisiert und mittels Flash-Chromatographie aufgereinigt.
- <sup>157</sup> S. D. Rychnovsky, G. Yang, Y. Hu, U. R. Khire, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3022-3023.