

# **Untersuchung eines neuen Syntheseweges zur Totalsynthese der Jerangolide am Beispiel des Jerangolid B**

**Dissertation**

Zur Erlangung des Grades  
des Doktors der Naturwissenschaftlichen  
der Naturwissenschaftlichen-Technischen-Fakultät  
der Universität des Saarlandes

vorgelegt von

Julian Lukas Lenhof

Saarbrücken, 2020

Tag des Kolloquiums	15.12.2020
Dekan:	Prof. Dr. J. Walter
Berichterstatter:	Prof. Dr. J. Jauch Prof. Dr. A. Speicher Prof. Dr. C. Czekelius
Vorsitz:	Prof. Dr. G. Jung
Akademischer Mitarbeiter:	Dr. B. Morgenstern





## Danksagung

In erster Linie möchte ich mich bei Prof. Dr. Johann Jauch für die ausgezeichnete Betreuung, während der ganzen Zeit in seinem Arbeitskreis bedanken. Die immer offene Tür und die Menge an Wissen und Ratschlägen haben mir sehr durch die Promotionszeit verholfen und mich immer wieder aufs Neue motiviert.

Desweiteren möchte ich mich bei Herrn Prof. Speicher bedanken, der mich als wissenschaftlicher Begleiter und Zweitprüfer meiner Dissertation jederzeit unterstützte und mit seinem gesamten Arbeitskreis Laura, Lisa, Sarah, Tobias und allen anderen ein fantastisches Stockwerkklima erzeugt hat.

Desweiteren gilt mein Dank Dr. Zapp, Dr. Huch, Dr. T. Dier, Dr. K. Hollemeyer und T. Scherer für die einfache und schnelle Unterstützung bei speziellen NMR-, Kristallographie-, massenspektrometrischen und sonstigen gerätespezifischen Aufnahmen und Problemen, die dank Ihrer Hilfe schnell gelöst werden konnten. Ein besonderer Dank geht an Dr. M. Hutter der auf Anfrage spontan und schnell wichtige quantenmechanische Rechnungen für mich durchgeführt hat und damit wichtige Hilfestellungen zu mechanistischen Abläufen geben konnte. Ich freue mich auf die weitere Zusammenarbeit. Ich möchte mich auch bei der DFG bedanken, ohne deren finanzielle Unterstützung diese Promotion nicht möglich gewesen wäre.

Mein ganz besonderer Dank gilt dem ganzen Arbeitskreis Jauch, den ehemaligen Mael Charpentier, Steffanie Schmidt, Eva Feidt und Markus Hans, die mich in meiner Arbeit und drumherum unterstützt und durch ihre Kenntnisse viel praktisches Wissen vermittelt haben und unserer Sekretärin Sabine, die mir immer freundlich und hilfsbereit zur Seite gestanden hat. Ganz besonders möchte ich mich bei Sebastian, Tobias, David, Julien und Danjano für die wirklich besondere Zeit mit euch bedanken. Ihr habt mir in so mancher Lage praktisch und vorallem freundschaftlich sehr geholfen und viele schöne Erinnerungen beschert. Es war eine wundervolle Zeit mit euch, vielen lieben Dank dafür!

Außerdem möchte ich mich bei allen Bachelor- und Masterstudenten bedanken, die ihre Ideen und Wissen mit mir geteilt und im Rahmen meines Projekts weitergeholfen haben. In erster Linie geht mein besonderer Dank hier an Pit Ries und C. Scherrer, die mir nicht nur auf praktischer Ebene, sondern auch freundschaftlich begegnet sind.

Mein herzlichster Dank gilt meiner gesamten Familie, Oma, Opa und allen Verwandten, die mir dieses Studium erst ermöglicht haben und immer an mich geglaubt haben. Vielen Dank, Mama & Papa & Daniel, dass ihr mir diesen Weg geschaffen habt und mir immer mit Zustimmung und einem Lächeln begegnet seid, auch wenn es mal nicht so lief wie erhofft!

Mein Dank gilt auch allen meinen Freunden, die immer zu mir halten und mein Leben bereichern.

Zuletzt möchte ich mich bei Kristina bedanken. Du weißt, was du mir bedeutest und immer bedeuten wirst. Du warst mir während dem Studium und drumherum eine riesige Unterstützung und hast mich mit deiner Arbeitseifer und deiner Ausstrahlung angesteckt und mir erst so richtig klargemacht, was es heißt zu leben und zu lieben.



## Abstract

This work focuses on a new synthetic pathway for the natural product class of the Jerangolides. Until now there are only three known total syntheses for the Jerangolid derivatives A, D and H. This work shows a new retrosynthetic approach for the total synthesis of Jerangolid B with optional access to the synthesis of all known derivatives with minor modifications. Therefore, a skipped 1,4-pentadiene system as central building block was synthesized and was coupled by stereoselective alkylation with an epoxyaldehyde in the first keystone. After cyclisation to the pyran ring system the assumed pharmacophore was obtained. In addition, the alkylation of skipped dienes was further investigated by testing and calculating the complex- and allenformation by alkyne-allen isomerization and DFT calculations. Later, the second ring structure was synthesized by hydrozirconation, transmetalation and aldehyde addition. Thereby the skeletal structure of the Jerangolides was obtained. Out of this substructure, it is possible to achieve the synthesis of the Jerangolid derivatives B, D and E without variation of the synthesized starting building blocks. Besides this synthesis, this work also delivers new information about the chemistry of 1,4-pentadienes especially in terms of hydrometallation and addition reactions to aromatic and aliphatic aldehydes.

## Zusammenfassung

Das Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung einer neuen Synthesestrategie für die Naturstoffklasse der Jerangolide. Bisher sind Totalsynthesen für die Jerangolide A, D und E bekannt. In dieser Arbeit wurde eine neuartige Strategie für die Totalsynthese des Jerangolid B untersucht, die es erlaubt, mit geringfügigen Abwandlungen alle andere Jerangolide zu synthetisieren. Dabei wurde ein zentrales geskipptes Diin mit einem Epoxyaldehyd in einer stereoselektiven Alkylierungsreaktion gekuppelt, um so nach Cyclisierung den Pyranring, der den vermuteten Pharmakophor darstellt, herzustellen. Zusätzlich wurde die Alkylierung geskippter Diene im Hinblick auf Komplexbildung und Allenbildung genauer betrachtet und durch DFT-Rechnungen belegt. Der zweite Cyclus der Jerangolide wurde durch die Hydrozirkonierung, Transmetallierung und Aldehydaddition eingeführt und dadurch der Grundkörper der Jerangolide erhalten. Diese Arbeit liefert damit einen neuen allgemeinen Syntheseweg zum Grundgerüst der Jerangolide, durch den ohne Variation der Bausteine die Jerangolide B, D und E hergestellt werden können. Außerdem bringt diese Arbeit viele neue Erkenntnisse zur Chemie geskippter 1,4-Pentadiene, vor allem im Hinblick auf Hydrometallierungs- und Additionsreaktionen an Aldehyde.

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Naturstoffe .....	1
1.2	Die Naturstoffklasse der Jerangolide .....	3
2	Kenntnisstand.....	5
2.1	Totalsynthese des Jerangolid D nach Markó <i>et al.</i> .....	5
2.2	Totalsynthese des Jerangolid A nach Hanessian <i>et al.</i> <sup>[16]</sup> .....	9
2.3	Biosynthese .....	13
2.4	Untersuchungen zur Biosynthese und Totalsynthese des Jerangolid E durch Hahn und Mitarbeiter .....	15
2.5	Zusammenfassung und Vergleich der drei Totalsynthesen bezüglich Retrosynthetische Zerlegung, Effizienz der Kupplungsvarianten und erhaltene Gesamtausbeuten .....	20
3	Zielsetzung.....	21
3.1	Retrosynthese des Jerangolid B.....	21
3.2	Geplante Synthese der drei Bausteine .....	26
4	Ergebnisse und Diskussion .....	28
4.1	Synthese des Zentralen Bausteins 77.....	28
4.1.1	Desilylierungsuntersuchungen des Pentadiins 103.....	29
4.1.2	Isolierung des Pentadiins 77.....	30
4.2	Carreira-Alkinylierung.....	31
4.2.1	Carreira-Alkinylierungsreaktionen des Pentadiins 77 .....	31
4.2.2	Optimierte Carreira Alkinylierung mit Pentadiin 77.....	34
4.2.3	Untersuchung zur Isomerisierung des Allens .....	36
4.2.4	Mechanistische Studien zur optimierten Alkinylierung .....	37
4.3	Synthese des rechten Aldehyds 78.....	40
4.3.1	Vorarbeiten zur Synthese des Aldehyds und Testreaktionen zur Cyclisierung .....	40
4.3.2	Erster Syntheseweg ausgehend von Ethyllävulinat.....	41
4.3.3	Synthese des Aldehyds 78 über Johnson-Claisen-Schlüsselschritt .....	42
4.4	Alkinylierungsreaktionen mit Epoxyaldehyden.....	44
4.4.1	Alkinylierung des racemischen Aldehyds 78rac .....	44
4.4.2	Enantioselektive Synthese des Aldehyds 78 .....	45

4.4.3	Alkinylierung des enantiomerenreinen Aldehyds 78.....	48
4.5	Cyclisierungsuntersuchungen .....	50
4.5.1	Alternative Strategien zur selektiven Cyclisierung .....	53
4.5.2	Änderung der Cyclisierungsstrategie .....	54
4.5.3	Synthese des Aldehyds 188 mit eingebauter Silylgruppe .....	55
4.5.4	Carreira Alkinylierung des Aldehyds 188 .....	61
4.5.5	Lewis säurekatalysierte Cyclisierung .....	63
4.6	Bestimmung des stereochemischen Verlaufs der Carreira-Alkinylierung und möglichem Chiralitätstransfer während der Reaktion .....	66
4.7	Desilylierung der neueingebrachten Silylgruppe .....	69
4.8	Hydrozirkonierungskaskade zur Knüpfung des linken Bausteins .....	73
4.8.1	Silylierung der freien Alkohole .....	73
4.8.2	Hydrozirkonierungsvariante nach Wipf <i>et al.</i> .....	74
4.8.3	Stereoselektivität der Hydrozirkonierung-Transmetallierung und Additionsreaktion.....	75
4.9	Vergleich literaturbekannter Deoxigenierungen .....	80
4.10	Deoxigenierungsreaktionen am Pentadiin 220.....	86
4.10.1	Ionische Deoxigenierungen.....	86
4.10.2	Radikalische Deoxigenierungen .....	89
4.10.3	Cobalt-gesteuerte Deoxigenierung .....	90
4.11	Folgechemie des deoxigenierten geskippten Diin 281 .....	93
4.11.1	HTAA-Reaktion .....	93
4.11.2	Hydroborierung des geskippten Diins 269.....	96
4.11.3	Hydrostannylierung des geskippten Diins 269.....	98
4.11.4	Zusammenfassung Deoxigenierung und Folgehydrometallierungen .....	100
4.12	Einbau der Methylgruppe an C10 durch Hydrostannylierung .....	101
4.12.1	Hydrostannylierung nach Hosomi <i>et al.</i> <sup>[188]</sup> .....	103
4.12.2	Radikalische Hydrostannylierung.....	104
4.12.3	Iodostannylierung und Methylierung des Vinylstannans .....	107
4.12.4	Zusammenfassung der Erkenntnisse nach Alkinylierung, Hydrozirkonierung und Hydrostannylierung.....	111
4.13	Synthese dritter Baustein, Aldehyd 76 bzw. 99 .....	112
4.13.1	Blaise-Strategie zur Synthese des Aldehyds 99.....	112
4.13.2	Blaise-Strategie mit 3-Hydroxy-propannitril (340).....	114
4.13.3	Alternative Synthesewege für den linken Baustein .....	116

4.13.4	Syntheseweg des linken Bausteins unter Einbau des Glykolacetals .....	121
4.13.5	Neue Synthesestrategie für Aldehyd 99.....	123
4.14	HTAA-Reaktion mit Aldehyd 378 und folgechemische Betrachtung.....	125
4.14.1	HTAA-Reaktion mit Aldehyd 378.....	125
4.14.2	Folgechemie der Verbindung 381 .....	127
4.14.3	Deoxigenierungsmethode von Movassaghi und Mitarbeitern .....	128
4.14.4	Deoxigenierungsmethode von McIntosh <i>et al.</i> <sup>[239]</sup> .....	135
5	Zusammenfassung und Ausblick .....	139
6	Experimenteller Teil .....	144
6.1	Allgemeine experimentelle Grundlagen.....	144
6.2	Allgemeine Vorschrift 1: Optimierte Alkinylierung .....	146
6.3	Allgemeine Vorschrift 2: Nicholas-Deoxigenierung.....	146
6.4	Durchgeführte Baustein Synthesen und erste Alkinylierungen .....	147
6.4.1	Synthese von (3-bromobut-1-in-1-yl)Trimethylsilan (102) .....	147
6.4.2	Synthese von (3-Methylpenta-1,4-diin-1,5-diyl)bis(trimethylsilan) (100) .....	148
6.4.3	Synthese von 3-Methylpenta-1,4-diin (77) .....	149
6.4.4	Synthese von (3R)-2,6-Dimethylocta-4,7-diin-3-ol (117) .....	150
6.4.5	Synthese 1,5-Bis(trimethylsilyl)-3-methyl-penta-1,4-diin-3-ol (120) .....	151
6.4.6	Synthese von 3-Methyl-penta-1,4-diin-3-ol (121).....	152
6.4.7	Synthese von (6R)-3,7-Dimethylocta-1,4-diin-3,6-diol (122) .....	153
6.4.8	Synthese von 2-Methylpent-1-en-3-ol (152).....	154
6.4.9	Synthese von Ethyl-(E)-4-methylhept-4-enoat (155) .....	155
6.4.10	Synthese von (E)-4-Methylhept-4-en-1-ol (156) .....	156
6.4.11	Synthese von 3-(3-ethyl-2-methyloxiran-2-yl)Propan-1-ol (157).....	157
6.4.12	Synthese von 3-(3-ethyl-2-methyloxiran-2-yl)Propanal (78rac).....	158
6.4.13	Synthese von 8-(3-ethyl-2-methyloxiran-2-yl)-3-Methylocta-1,4-diin-3,6-diol (160) .....	159
6.4.14	Synthese von Methyl-(2E,4E)-4-methylhepta-2,4-dienoat (163).....	161
6.4.15	Methyl-(E)-3-((2S,3S)-3-ethyl-2-methyloxiran-2-yl)acrylat (164).....	162
6.4.16	Synthese von Ethyl-3-((2S,3S)-3-ethyl-2-methyloxiran-2-yl)propanoat (165) .....	163
6.4.17	Synthese von 3-((2S,3S)-3-ethyl-2-methyloxiran-2-yl)Propanal (78) .....	164
6.4.18	Synthese von (6R)-8-((2R,3R)-3-ethyl-2-methyloxiran-2-yl)-3-Methylocta-1,4-diin- 3,6-diol (168) .....	165
6.4.19	Isomerisierungsversuch von 1-(5-(1-hydroxypropyl)-5-methyltetra-hydro-furan-2- yl)-3-Methylpenta-1,4-diin-3-ol (168) .....	166

6.5	Strategiewechsel zur Cyclisierung über Silylsteuerung .....	166
6.5.1	Synthese von (E)-5-Iodo-5-(trimethylsilyl)pent-4-en-1-ol (184) .....	166
6.5.2	Synthese von (Z)-5-(trimethylsilyl)Hept-4-en-1-ol (185).....	167
6.5.3	Synthese von 3-((2S,3R)-3-Ethyl-3-(trimethylsilyl)oxiran-2-yl)propan-1-ol (187)	168
6.5.4	Synthese von 3-((2S,3R)-3-Ethyl-3-(trimethylsilyl)oxiran-2-yl)propanal (188) ....	169
6.5.5	Synthese von (E)-Triethyl-((5-iodo-5-(trimethylsilyl)pent-4-en-1-yl)oxy)silan (190) 170	
6.5.6	Synthese von (Z)-Triethyl((5-(trimethylsilyl)hept-4-en-1-yl)oxy)silan .....	171
6.5.7	Synthese von Triethyl(3-((2S,3R)-3-ethyl-3-(trimethylsilyl)oxiran-2-yl)pro-poxy)- silan .....	172
6.5.8	Synthese von 3-((2S,3R)-3-ethyl-3-(trimethylsilyl)oxiran-2-yl)Propan-1-ol .....	173
6.5.9	Synthese von (E)-5-Iodo-5-(trimethylsilyl)pent-4-en-1-yl-acetat .....	173
6.5.10	Synthese von (Z)-5-(trimethylsilyl)Hept-4-en-1-yl-acetat .....	174
6.5.11	Synthese von 3-((2S,3R)-3-ethyl-3-(trimethylsilyl)oxiran-2-yl)Propyl-acetat .....	174
6.5.12	Synthese von (Z)-5-Iodo-5-(trimethylsilyl)pent-4-en-1-ol (195) .....	176
6.5.13	Synthese von (E)-5-(trimethylsilyl)Hept-4-en-1-ol (196) .....	177
6.5.14	Synthese von 3-((2S,3S)-3-ethyl-3-(trimethylsilyl)oxiran-2-yl)Propan-1-ol (198)	178
6.5.15	Test Cyclisierung mittels Lewissäure .....	179
6.5.16	Synthese von (6R)-8-((2S,3R)-3-ethyl-3-(trimethylsilyl)oxiran-2-yl)-3-Methyl-octa- 1,4-diin-3,6-diol (202) .....	180
6.5.17	Synthese von (2R,3R,6R)-2-Ethyl-6-(3-hydroxy-3-methylpenta-1,4-diin-1-yl)-2- (trimethylsilyl)tetrahydro-2H-pyran-3-ol (201) .....	181
6.5.18	Synthese von (2S,3R,6R)-6-(3-acetoxy-3-methylpenta-1,4-diin-1-yl)-2-Ethyl-tetra- hydro-2H-pyran-3-yl-acetat (215).....	182
6.5.19	Synthese von 3-Methylpenta-1,4-diin-3-yl 4-nitrobenzoat (217).....	183
6.5.20	Synthese von 1-((2R,5S,6R)-6-ethyl-5-hydroxy-6-(trimethylsilyl)tetrahydro-2H- pyran-2-yl)-3-Methylpenta-1,4-diin-3-yl-4-nitrobenzoat (219) .....	184
6.5.21	Synthese von (2S,3R,6R)-2-Ethyl-6-(3-hydroxy-3-methylpenta-1,4-diin-1-yl)tetra- hydro-2H-pyran-3-ol (220) .....	185
6.6	Hydrozirkonierungsreaktionen und Vorstufen .....	187
6.6.1	Synthese von ((1-((2R,5R,6S)-6-ethyl-5-((trimethylsilyl)oxy)tetrahydro-2H-pyran-2- yl)-3-methylpenta-1,4-diin-3-yl)oxy)Trimethylsilan (226) .....	187
6.6.2	Synthese von (R)-N,N-Dimethyl-1-phenylethan-1-amin (238) .....	188
6.6.3	Synthese von (R)-2-(1-(dimethylamino)ethyl)Benzylthiol (239).....	189
6.6.4	Synthese von (E)-6-((2R,5R,6S)-6-ethyl-5-((trimethylsilyl)oxy)-tetrahydro-2H- pyran-2-yl)-4-methyl-1-phenyl-4-((trimethylsilyl)-oxy)Hex-2-en-5-in-1-ol (242)	190

6.6.5	Synthese von (E)-6-((2 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-6-ethyl-5-((trimethylsilyl)oxy)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-4-methyl-1-phenyl-4-((trimethylsilyl)oxy)Hex-2-en-5-in-1-yl-acetat (258).....	191
6.6.6	Synthese von (((E)-6-(benzyloxy)-1-((2 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-6-ethyl-5-((trimethylsilyl)oxy)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-3-methyl-6-phenylhex-4-en-1-in-3-yl)oxy)Trimethylsilan (259).....	192
6.6.7	Synthese von (E)-6-((2 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-6-ethyl-5-hydroxytetrahydro-2H-pyran-2-yl)-4-Hydroxy-4-methyl-1-phenylhex-2-en-5-in-1-yl-acetat (260).....	193
6.6.8	Synthese von (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,6 <i>R</i> )-6-((E)-6-(benzyloxy)-3-hydroxy-3-methyl-6-phenylhex-4-en-1-in-1-yl)-2-Ethyltetrahydro-2H-pyran-3-ol (261).....	194
6.6.9	Synthese von (E)-6-((2 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-5-acetoxy-6-ethyltetrahydro-2H-pyran-2-yl)-4-Methyl-1-phenylhex-2-en-5-in-1,4-diyl-diacetat (265).....	195
6.6.10	Synthese von (E)-6-((2 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-6-ethyl-5-hydroxytetrahydro-2H-pyran-2-yl)-4-Methyl-1-phenylhex-3-en-5-in-1-yl-acetat (266).....	196
6.6.11	Ionische Deoxigenierung mit TFA.....	197
6.6.12	Synthese von (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,6 <i>R</i> )-2-Ethyl-6-(3-methylpenta-1,4-diin-1-yl)tetrahydro-2H-pyran-3-ol.....	198
6.6.13	Ionische Deoxigenierung mit Heteropolysäure.....	198
6.6.14	Synthese von (E)-6-((2 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-6-ethyl-5-oxotetrahydro-2H-pyran-2-yl)-4-Hydroxy-4-methyl-1-phenylhex-2-en-5-in-1-yl-acetat (272).....	199
6.6.15	Synthese von (2 <i>S</i> ,6 <i>R</i> )-2-Ethyl-6-(3-hydroxy-3-methylpenta-1,4-diin-1-yl)-dihydro-2H-pyran-3(4H)-on (273).....	200
6.6.16	Synthese von (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,6 <i>R</i> )-6-(3-acetoxy-3-methylpenta-1,4-diin-1-yl)-2-Ethyl-tetrahydro-2H-pyran-3-yl-acetat (279).....	201
6.6.17	Synthese von (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,6 <i>R</i> )-2-Ethyl-6-(3-methylpenta-1,4-diin-1-yl)tetrahydro-2H-pyran-3-yl-acetat (281).....	202
6.6.18	Synthese von (((2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,6 <i>R</i> )-2-ethyl-6-(3-methylpenta-1,4-diin-1-yl)-tetrahydro-2H-pyran-3-yl)oxy)Trimethylsilan (282).....	204
6.6.19	Hydroborierungsversuch am Modell 292.....	205
6.7	Hydrostannylierungsexperimente.....	205
6.7.1	Hydrostannylierung zum (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,6 <i>R</i> )-2-Ethyl-6-((E)-3-methyl-5-(tributylstannyl)pent-4-en-1-in-1-yl)tetrahydro-2H-pyran-3-ol (297).....	205
6.7.2	Stannylierungsvariante nach Hosomi.....	206
6.7.3	Synthese von (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,6 <i>S</i> )-6-((1 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-6-(benzyloxy)-3-hydroxy-1-iodo-3-methyl-6-phenylhexa-1,4-dien-1-yl)-2-Ethyltetrahydro-2H-pyran-3-ol.....	207
6.7.4	Synthese von (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,6 <i>R</i> )-6-((1 <i>Z</i> ,4 <i>E</i> )-6-(benzyloxy)-3-hydroxy-3-methyl-6-phenyl-1-(triphenylstannyl)hexa-1,4-dien-1-yl)-2-Ethyltetrahydro-2H-pyran-3-ol (315)....	209

6.7.5	Synthese von (2E,5Z)-6-((2R,5R,6S)-6-ethyl-5-hydroxytetrahydro-2H-pyran-2-yl)-4-hydroxy-4-methyl-1-phenyl-6-(triphenylstannyl)Hexa-2,5-dien-1-yl-acetat (320) .....	210
6.7.6	Synthese von (2S,3R,6R)-6-((1Z,4E)-6-(benzyloxy)-3-hydroxy-1-(iododiphenyl-stannyl)-3-methyl-6-phenylhexa-1,4-dien-1-yl)-2-Ethyltetrahydro-2H-pyran-3-ol (318) .....	211
6.7.7	Synthese von (2E,5Z)-6-((2R,5R,6S)-6-ethyl-5-((trimethylsilyl)-oxy)-tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-4-hydroxy-4-methyl-1-phenyl-6-(triphenylstannyl)Hexa-2,5-dien-1-yl-acetat (321).....	212
6.8	Hydrozirkonierung und Folgestufen mit dem linken Baustein .....	213
6.8.1	Synthese von 9-((E)-5-((2R,5R,6S)-6-ethyl-5-((trimethylsilyl)oxy)-tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-3-methyl-3-((trimethylsilyl)oxy)pent-1-en-4-in-1-yl)-6-Methyl-1,4,8-trioxaspiro[4.5]decan-7-on (381).....	213
6.8.2	Synthese von 9-((E)-5-((2R,5R,6S)-6-ethyl-5-hydroxytetrahydro-2H-pyran-2-yl)-3-hydroxy-3-methylpent-1-en-4-in-1-yl)-6-Methyl-1,4,8-trioxaspiro[4.5]decan-7-on (382) .....	214
6.8.3	Synthese von 9-((E)-5-((2R,5R,6R)-6-ethyl-5-hydroxy-6-(trimethylsilyl)-tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-3-methyl-3-((trimethylsilyl)oxy)pent-1-en-4-in-1-yl)-6-Methyl-1,4,8-trioxaspiro[4.5]decan-7-on (399).....	217
6.8.4	Synthese von (E)-5-((2R,5R,6S)-6-ethyl-5-((methoxycarbonyl)oxy)-tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1-(4-(2-((methoxycarbonyl)oxy)ethoxy)-5-methyl-6-oxo-3,6-dihydro-2H-pyran-2-yl)-3-Methylpent-1-en-4-in-3-yl-methyl-carbonat (402).....	218
6.8.5	Synthese von 2-Nitro-N <sup>1</sup> -(propan-2-yliden)phenylsulfonohydrazid (404) .....	221
6.8.6	Synthese von Kalium-1-((2-nitrophenyl)sulfonyl)-2-(propan-2-yliden)-hydrazin-1-id (395) .....	221
6.8.7	Synthese von (2S,3R,6R)-2-Ethyl-6-((E)-5-(4-(2-((methoxycarbonyl)-oxy)-ethoxy)-5-methyl-6-oxo-3,6-dihydro-2H-pyran-2-yl)-3-methylpent-4-en-1-in-1-yl)tetrahydro-2H-pyran-3-yl-methyl-carbonat (407).....	222
6.8.8	Durchführung der Hydrolyse.....	224
6.8.9	Synthese von (2R,3R,6R)-2-Ethyl-6-(3-oxobut-1-in-1-yl)-2-(trimethyl-silyl)-tetrahydro-2H-pyran-3-yl-methyl-carbonat (427) .....	226
6.8.10	Synthese von 9-((E)-5-((2R,6S)-6-ethyl-5-oxotetrahydro-2H-pyran-2-yl)-3-hydroxy-3-methylpent-1-en-4-in-1-yl)-6-Methyl-1,4,8-trioxaspiro[4.5]decan-7-on (428) 227	
6.9	Computational Methods <sup>[259]</sup> .....	228
6.10	Kristallographische Daten 121 .....	228
6.11	Zusätzliche Spektren .....	235
7	Literaturverzeichnis .....	IX

## Abkürzungsverzeichnis

9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan
abs.	absoluiert
Ac	Acetat
AcOH	Essigsäure
AIBN	Azobis(isobutyronitril)
äq.	Äquivalente
Bn	Benzyl
Bu	Butyl
Bz	Benzoyl
CAN	Cerammoniumnitrat
DCM	Dichlormethan
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
de	Diastereomerenüberschuss
DIBALH	Diisobutylaluminiumhydrid
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
DMSO	Dimethylsulfoxid
dr	Diastereomerenverhältnis
ee	Enantiomerenüberschuss
EM	Exponential Multiplikator (NMR)
er	Enantiomerenverhältnis
Et <sub>2</sub> O	Diethylether
EtOH	Ethanol
ges.	gesättigt
GM	Gauss Multiplikator (NMR)
HMDS	Hexamethyldisilazan
HRMS	High resolution mass spectrometry (hoch aufgelöste Massenspektrometrie)
HTAA-Reaktion	Hydrozirkonierungs-Transmetallierungs-Aldehydadditions-Reaktion

kat.	katalytisch
LDA	Lithiumdiisopropylamin
mCPBA	meta-Chlorperbenzoesäure
MeOH	Methanol
Mes	Mesitylenyl
MMPP	Magnesiummonoperoxyphthalat
NEt <sub>3</sub>	Triethylamin
NME	N-Methylephedrin
NMR	nuclear magnetic resonance (Kernspinresonanzspektroskopie)
NP	Nebenprodukt
PE	Petrolether
PT	Phenyl-1 <i>H</i> -tetrazol
pTsOH	para-Toluolsulfonsäure
Py	Pyridin
R <sub>f</sub>	Retentionsfaktor
RF	Rückfluss
RT	Raumtemperatur
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBDMS	tert-Butyldimethylsilyl
TBDPS	tert-Butyldiphenylsilyl
tBME	tert-Butylmethylether
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxy
TES	Triethylsilyl
Tf	Triflat
TFA	Triflouressigsäure
TFE	Triflourethanol
THF	Tetrahydrofuran
TIPSOTf	Triisopropylsilyltriflat
TMOF	Trimethylorthoformiat
TMS	Trimethylsilyl



## 1 Einleitung

### 1.1 Naturstoffe

Die Artenvielfalt unseres Planeten ist eines der herausragenden Merkmale. Ob Mensch, Tier, Pflanze oder verschiedenste noch so kleine Mikroben, jedes Lebewesen besitzt eine einzigartige Biologie und wirkt auf seine eigene Weise im Kreislauf des Lebens mit.

Für uns Menschen bieten sich daher schier unendliche Möglichkeiten der Beobachtung und des Verständnisses, der miteinander im Einklang stehenden Wechselwirkungen zwischen Tier- und Pflanzenwelt. Daher kommt es auch in der Moderne dazu, dass jedes Jahr noch mehrere hundert neue Arten entdeckt werden, die auf Nutzen und Wirkung untersucht werden können.<sup>[1]</sup> Jedes dieser Lebewesen enthält möglicherweise mehrere neue Naturstoffe die für die Medizin wichtige Erkenntnisse bringen können.

Schon im frühen Mesopotamien (2600 v.Chr.) fanden sich erste Hinweise auf die medizinische Anwendung von beispielsweise Zypressenölen bei Erkältungen oder Entzündungen, die auch heute noch verwendet werden. Im alten Ägypten wurde mit dem Ebers Papyrus aus dem Jahr 1500 v.Chr. die erste Arzneimittelliste mit über 700 Pflanzen und deren Anwendungen gefunden.<sup>[2,3]</sup>

Damals konnten allerdings keine reinen Naturstoffe isoliert und eingesetzt werden. Dies wurde erst am Anfang des 19. Jahrhunderts möglich, als einfache Strukturaufklärung und das allgemeine Verständnis organischer Verbindungen verbessert wurden.

Ein sehr bekanntes Beispiel für einen isolierten Naturstoff mit Anwendung in der heutigen Medizin ist das Morphin **1**. Dieses wurde 1803 aus Mohn isoliert und bildet noch heute die Grundlage vieler Schmerzmittel.<sup>[4,5]</sup>

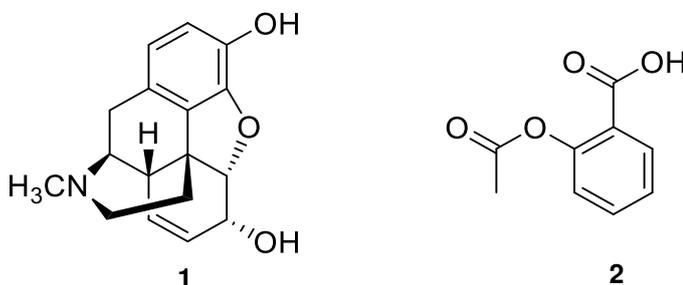


Abbildung 1. Morphin (links), Acetylsalicylsäure (rechts).

Ein weiteres bekanntes Beispiel für einen isolierten Naturstoff, dessen Vertreter noch heute als Arzneimittel in jedem Haushalt zu finden ist, ist das Salicin. Dieses wurde 1828 aus Weidenbaumrinden isoliert und war die Grundlage zur Entdeckung der Acetylsalicylsäure **2** (Aspirin).

## Einleitung

---

Hierbei zeigt sich, wie die Naturstoffsynthese durch Derivatisierung bereits bekannter Verbindungen die medizinische Wirkung deutlich verbessern kann.<sup>[6,7]</sup>

Natürliche Wirkstoffe können nicht nur von Pflanzen, sondern auch von Mikroorganismen gebildet werden. Die Biochemie von Myxobakterien ist sehr vielschichtig und hat in den letzten zwei bis drei Jahrzehnten immer mehr Aufmerksamkeit von Forschern auf sich gezogen. Viele der durch Myxobakterien hergestellten Naturstoffe zeigen strukturell große Variationen gegenüber den pflanzlichen. Auch die Wirkmechanismen sind sehr vielseitig, zum Beispiel die Inhibition des Elektronentransports, Cytoskelettzerstörung und Inhibierung verschiedener Polymerasen oder Carboxylasen.<sup>[8]</sup>

Ein Beispiel ist das Chlorotonil A **3** (Abbildung 2), das aus dem Myxobakterium *Soce* 1525 isoliert wurde. Es zeigt eine hohe in vitro Aktivität gegen Gram-positive Pathogene und könnte zusätzlich in Zukunft als antimalaria Mittel in Erscheinung treten.<sup>[9]</sup>

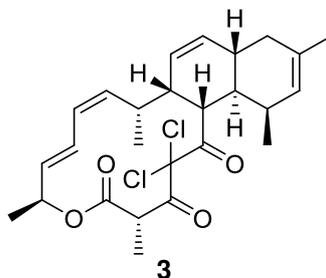


Abbildung 2. Chlorotonil A.

Die Vielfalt bekannter Pflanzenarten und Mikroorganismen macht es schwierig alle Naturstoffe einzeln zu untersuchen. Es wird geschätzt, dass von den bisher gefundenen Naturstoffen nur etwa 10% auf ihre biologische Aktivität untersucht werden konnten.<sup>[2]</sup>

Um der Masse an potentiellen Wirkstoffen gerecht zu werden, wird die Welt der Naturstoffe in Klassen oder Gruppen mit ähnlichen Strukturen unterteilt, um deren Pharmacophor, sprich den medizinisch wirksamen Teil des Moleküls, zu bestimmen.<sup>[10]</sup>

## 1.2 Die Naturstoffklasse der Jerangolide

In dieser Arbeit geht es um die Naturstoffklasse der Jerangolide und ihrer Vertreter, im Hinblick auf Totalsynthese und eventuelle medizinische Anwendungen.

Die Jerangolide wurden 1996 aus dem Myxobakterium *Sorangium cellulosum* (So ce 307) isoliert. Ihre Klasse umfasst derzeit fünf Derivate, die Jerangolide A bis H.

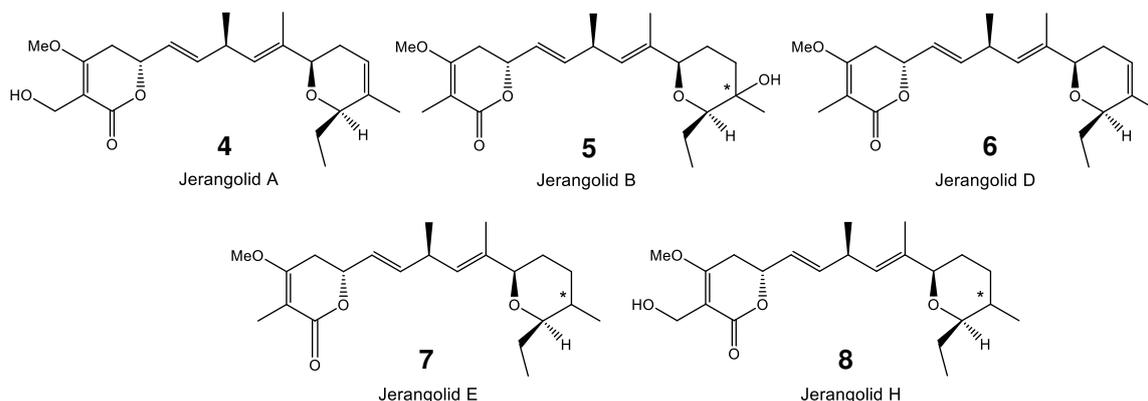


Abbildung 3. Darstellung der bekannten Jerangolid Derivate.  
\*Absolutkonfiguration unbekannt.

Es handelt sich um Polyketide mit starker antimykotischer Wirkung.

Das Myxobakterium *Sorangium cellulosum* wurde erstmals 1987 in Erdproben aus Jerusalem gefunden.<sup>[11]</sup> Damals konnte das Ambruticin (9) als Hauptmetabolit dieses Bakteriums isoliert werden. Es ist ein mit den Jerangoliden strukturell verwandtes Polyketid und zeigt identische biochemische Wirkungen.

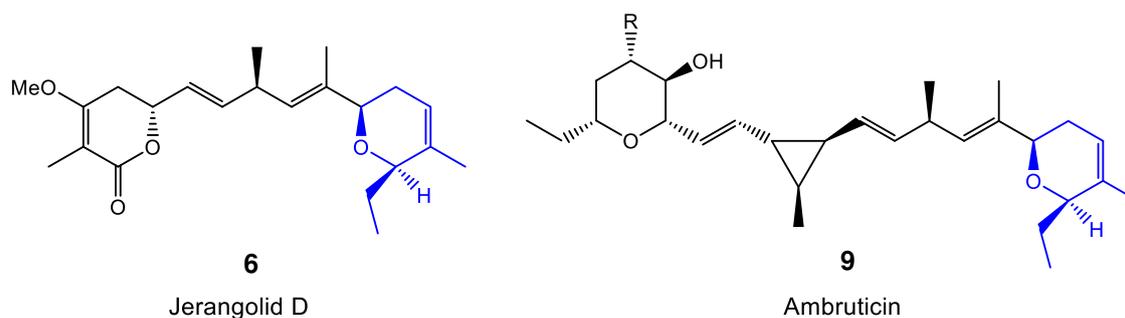


Abbildung 4. Vergleich Jerangolid Struktur und Ambruticin Struktur.

Bei beiden Wirkstoffen sind nur das rechte Pyranerüst und der geskippte Dienteil identisch. Die biologische Aktivität wird deshalb dieser Funktionalität zugeschrieben. Der genaue Wirkmechanismus ist noch ungeklärt, aber Teststudien von Gerth *et al.*<sup>[11]</sup> zeigten, dass zum Beispiel das Jerangolid A, welches das Hauptderivat in Soce 307 darstellt, die Membranpermeabilität von Zellen deutlich erhöht und es dadurch zu deren Absterben kommt. Eine ähnliche Studie von Simoneau *et al.*<sup>[12]</sup> befasste sich mit der Wirkweise der Ambruticine.

## Einleitung

---

Hierbei zeigte sich, dass die fungicide Wirkung durch Änderungen der Aktivität der Osmoseeigenschaft der Zellwand hervorgerufen wird. Zu dieser Zeit wurden auch die minimalen Hemmkonzentrationen (MHK, *eng. Minimal inhibition concentration MIC*) der Ambruticine und des Jerangolid A (**4**) bestimmt. Dabei wurde sichtbar, dass obwohl die Jerangolide nur im *So ce 307* Strang gefunden wurden, sie die deutlich potenteren Substanzen mit MIC's von 70 bis 130 ng/ml darstellen. Das Ambruticin (**9**) liegt bei den getesteten Kulturen bei annähernd doppelt so hohen Konzentrationen. <sup>[11-14]</sup>

Diese Erkenntnis macht die Jerangolide zu einer sehr interessanten Naturstoffklasse für medizinische und pharmazeutische Anwendungen.

## 2 Kenntnisstand

Bisher sind drei Totalsynthesen verschiedener Jerangolide publiziert worden. Dabei handelt es sich um die im Jahre 2007 erschienene Totalsynthese des Jerangolid D von Pospíšil und Markó,<sup>[15]</sup> die drei Jahre später veröffentlichte Totalsynthese von Jerangolid A durch Hanessian *et al.*<sup>[16]</sup> und die 2018 publizierte Arbeit von Hahn und Mitarbeitern zur Totalsynthese des Jerangolid E.<sup>[17]</sup>

### 2.1 Totalsynthese des Jerangolid D nach Markó *et al.*

2007 veröffentlichten Pospíšil und Markó eine 22 stufige Synthese des Jerangolid D (**6**) mit der in Abbildung 5 dargestellten retrosynthetischen Zerlegung.

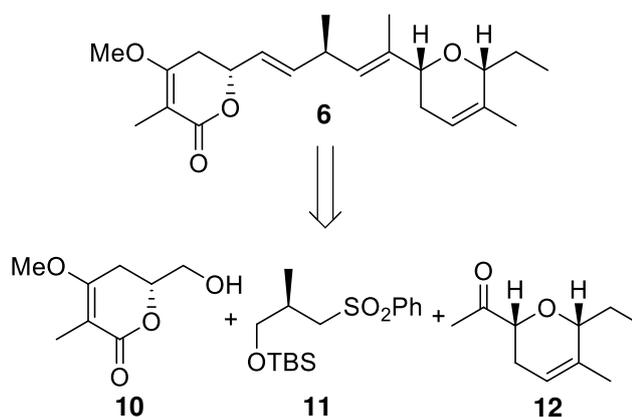


Abbildung 5. Retrosynthese von Pospíšil und Markó.

Das Jerangolid D (**6**) wird dabei in das Lacton **10**, das Sulfon **11** und den Pyranring **12** zerlegt. Die Idee dahinter war, dass der linke sowie rechte Teil des Jerangolid D vollständig aufgebaut und am Ende durch Olefinierungsreaktionen mit **11** verbunden werden.

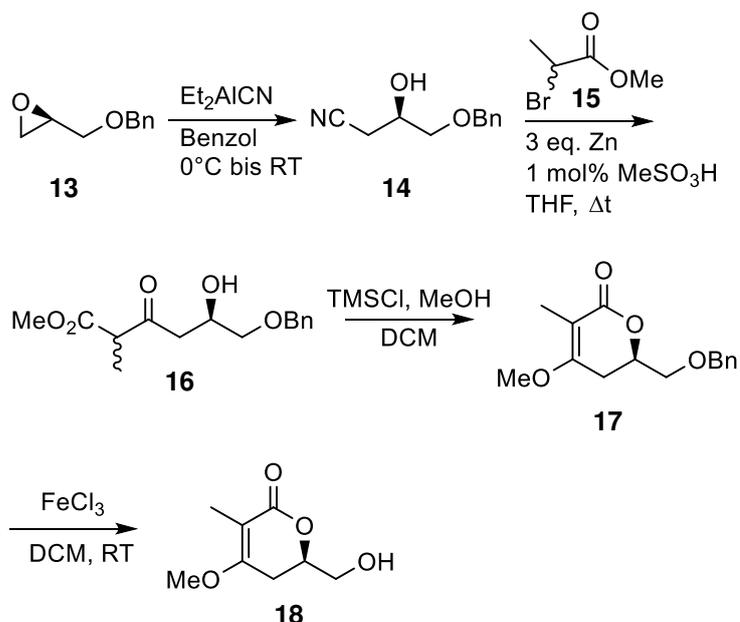


Abbildung 6. Synthese des Lactons **18**.

Hierfür wurde zunächst das Lacton **18** über vier Stufen synthetisiert. Ausgehend von (*R*)-Glycidyl-benzyl-ether (**13**) wurde über nucleophile Substitution mit Diethylaluminiumcyanid das Epoxid **13** geöffnet und dieses anschließend in einer Blaise-Reaktion mit Methyl-2-propanoat in den  $\beta$ -Ketoester **16** überführt. Nach Cyclisierung mit Trimethylsilylchlorid in Methanol konnte das Lacton **17** erhalten werden. Dieses musste noch mit Eisentrichlorid zum benötigten Baustein mit freiem primärem Alkohol umgesetzt werden. Das Lacton **18** wurde von Pospíšil mit einer Gesamtausbeute von 47% erhalten (Abbildung 6).<sup>[15]</sup>

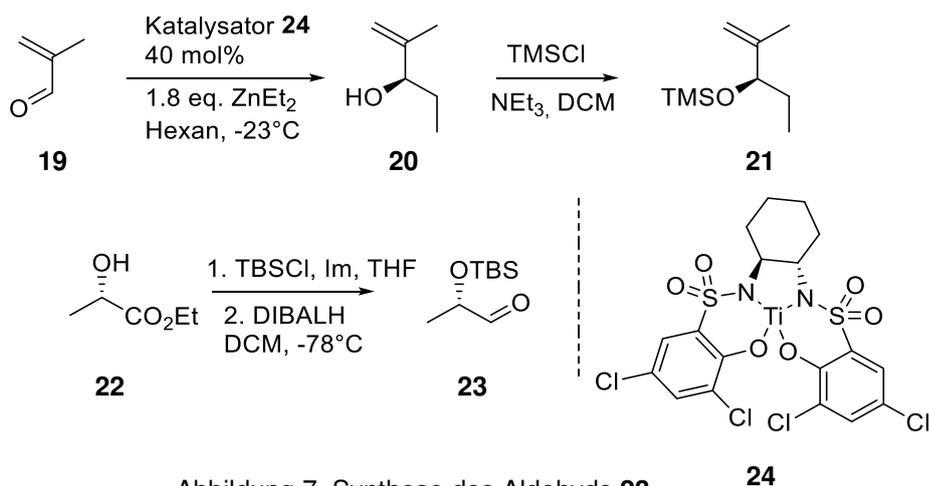


Abbildung 7. Synthese des Aldehyds **23**.

Als nächstes wurde der Pyranring **12** über sechs Stufen mit einer Gesamtausbeute von 56% aufgebaut (Abbildung 8). Ausgehend von Methacrolein (**19**) wurde eine enantioselektive Alkylierung mit Diethylzink in Hexan durchgeführt und der entstandene Alkohol **20** in seinen Trimethylsilylether **21** überführt.

Zusätzlich wurde (*S*)-Ethyllactat (**22**) mit *t*-Butylsilylchlorid geschützt und durch Reduktion mit DIBALH in den Aldehyd **23** überführt (Abbildung 7).

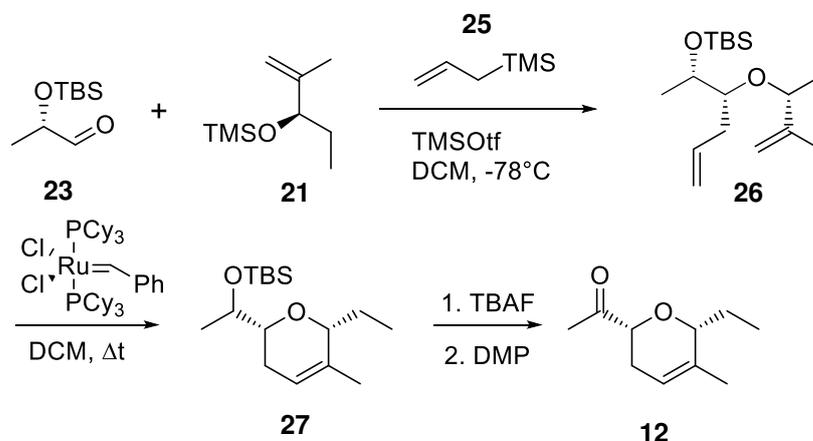


Abbildung 8. Synthese rechter Baustein.

Die so erhaltenen Bausteine **23** und **21** konnten nun in 80% Ausbeute mittels Sakurai-Reaktion in das syn-syn Addukt **26** überführt werden. Schlussendlich wurde eine Ringschlussmetathese durchgeführt und das gewünschte Pyranonylketon **12** durch Entschützung des Silylethers mittels Tetrabutylammoniumfluorid und Oxidation mit Dess-Martin-Periodinan hergestellt (Abbildung 8).

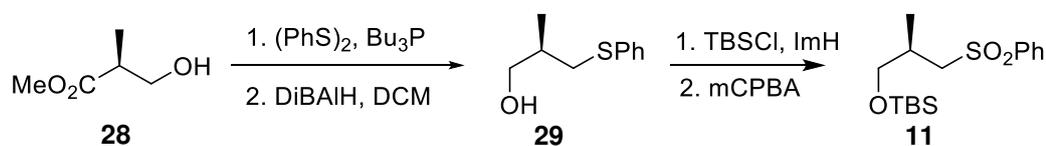


Abbildung 9. Synthese des mittleren Bausteins.

Als letzter Baustein wurde das Sulfon **11** über vier Stufen und einer Gesamtausbeute von 97% synthetisiert. Dabei wurde im ersten Schritt der eingesetzte (*S*)-Rocheester (**28**) in den Thioether überführt und anschließend die Esterfunktion mittels DIBALH zum Alkohol **29** reduziert. Nach Schützen des Alkohols und Oxidation des Thioethers mittels *m*CPBA konnten Pospíšil *et al.* das Sulfon **11** generieren (Abbildung 9).

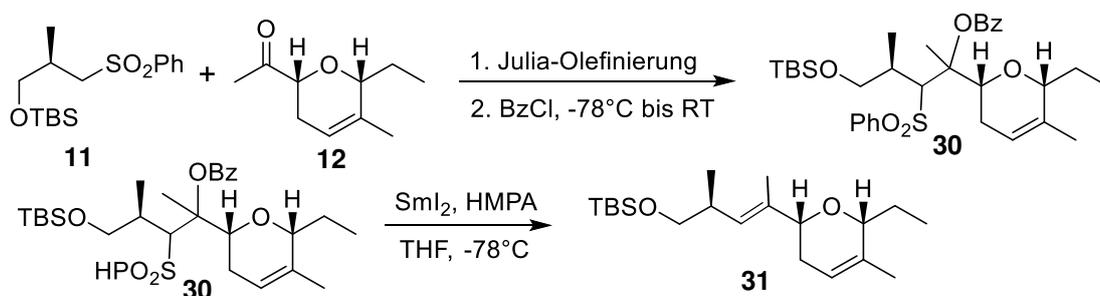


Abbildung 10. Julia-Olefinierung und anschließende Eliminierung.

Um schlussendlich zum Jerangolid D (**6**) zu kommen, wurde das Pyranylketon **12** in einer Julia-Olefinierung mit dem Sulfon **11** umgesetzt und das daraus neu entstandene Sulfon **30** durch Samariumdiodid zur trans-Doppelbindung reaktiv umgewandelt. Damit konnte die rechte Seite erfolgreich mit dem zentralen System verbunden werden (Abbildung 10). Der hieraus erhaltene geschützte Alkohol **31** wurde mit TBAF entschützt und in das Sulfon **32** umgewandelt. Nach Swern-Oxidation des primären Alkohols **18** konnte eine Julia-Kociensky-Olefinierung als letzte Stufe durchgeführt werden, wobei mit 54% Ausbeute und einem E/Z Verhältnis von 95:1 das Jerangolid D erhalten wurde (Abbildung 11).<sup>[15]</sup>

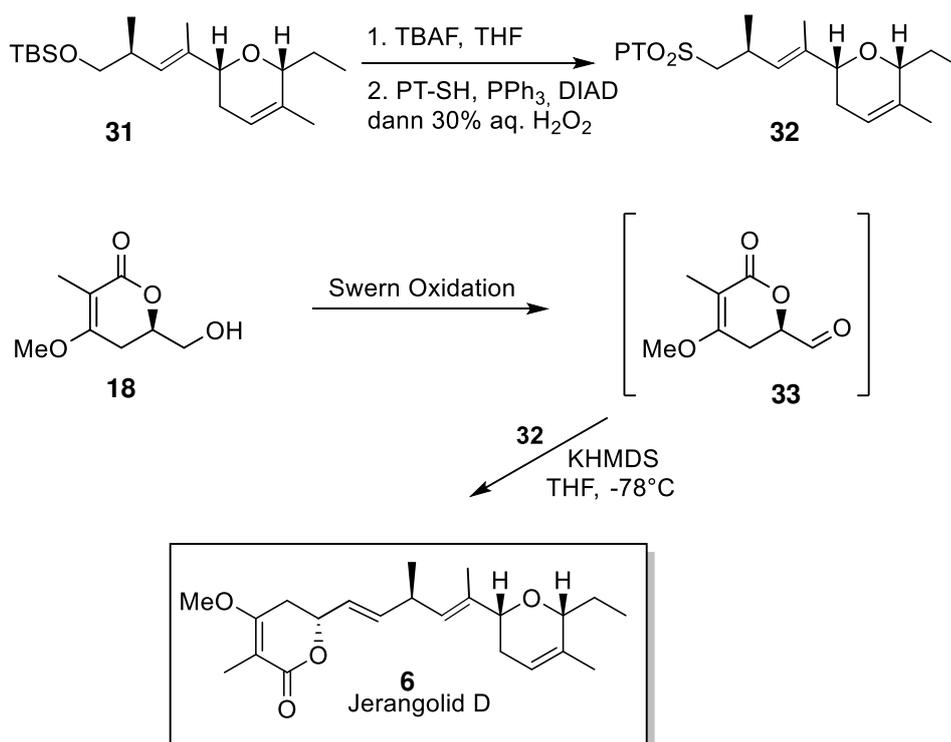


Abbildung 11. Kupplungsreaktion zum Jerangolid D.

## 2.2 Totalsynthese des Jerangolid A nach Hanessian *et al.*<sup>[16]</sup>

Die zweite veröffentlichte Totalsynthese aus dem Jahre 2010 beschreibt die Synthese des Jerangolid A. Sie wurde von Hanessian *et al.* durchgeführt und ist retrosynthetisch betrachtet sehr ähnlich zu der Arbeit von Pospíšil und Markó.<sup>[15]</sup> Die Arbeitsgruppe um Hanessian zerlegte das Jerangolid A in die drei analogen Bausteine **34**, **35** und **36**, die anstelle der Julia-Olefinierung und Reduktion des Sulfons mit Samariumdiodid, eine Phosphonamidation-Olefinierung ermöglichen, um so eine direkte Olefinierung ohne Zwischenprodukt zu erzielen (Abbildung 12).

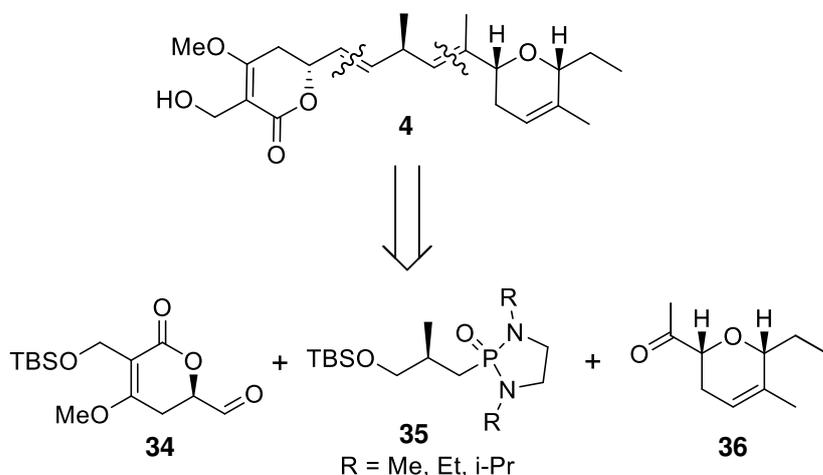


Abbildung 12. Retrosynthese von Hanessian.<sup>[16]</sup>

Der strukturelle Unterschied zwischen Jerangolid D und A ist die zusätzliche Hydroxylgruppe im linken Baustein an C18 (Abbildung 13).

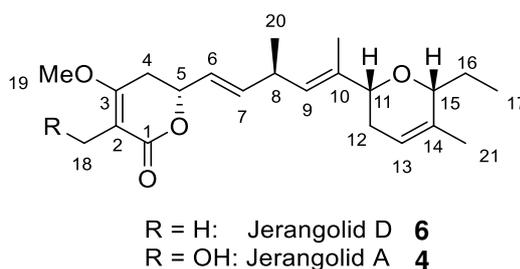


Abbildung 13. Struktureller Unterschied zwischen Jerangolid A und D.

Um diese einzufügen, wurde eine alternative Syntheseroute für das Lacton entworfen (Abbildung 14). Ausgehend von dem (*R*)-Glycidyl-(4-methoxy)-benzyl-ether (**37**) wurde in einer nucleophilen Substitution mit dem Lithiumacetylid des Ethylpropiolats das Epoxid endständig geöffnet. Der dabei entstandene Alkohol **39** durchlief, nach Deprotonierung mit Natriummethanolat, eine intramolekulare Veresterung bei der das Lacton entstand. Zusätzlich bewirkt das im Überschuss

eingesetzte Methanolat eine 1,4-Addition an die Dreifachbindung, wodurch direkt der Methylenolether **40** gebildet wurde. Um nun die für das Jerangolid A nötige Hydroxylgruppe einzuführen wurde  $\alpha$ -ständig zum Lacton iodiert. Das gebildete Vinyljodid **41** wird mit Isopropylmagnesiumchlorid in das Vinylmagnesiumiodid umgewandelt und durch Zugabe von Formaldehyd in den primären Alkohol **42** überführt. Als nächstes wurde der entstandene Alkohol in den tert-Butyldimethylsilylether überführt und mit DDQ die *p*-Methoxybenzyl-Schutzgruppe entfernt. Die anschließende Swern-Oxidation lieferte den gewünschten Aldehyd **34** mit einer Gesamtausbeute von 30%.

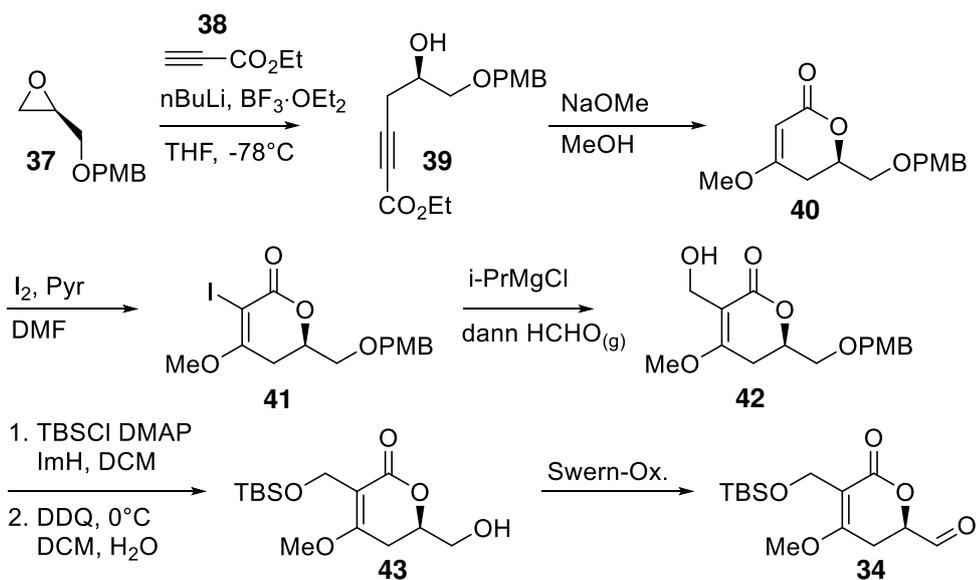


Abbildung 14. Synthese des Lactons.

Um den Pyranring **36** herzustellen, hätte auf die Methode von Pospíšil und Markó zurückgegriffen werden können. Allerdings wählten Hanessian und Mitarbeiter eine andere Methode, bei der eine palladiumkatalysierte 6-endo-trig-Cyclisierung als Schlüsselschritt untersucht werden sollte. Dazu wurde auch hier eine alternative Syntheseroute geplant.

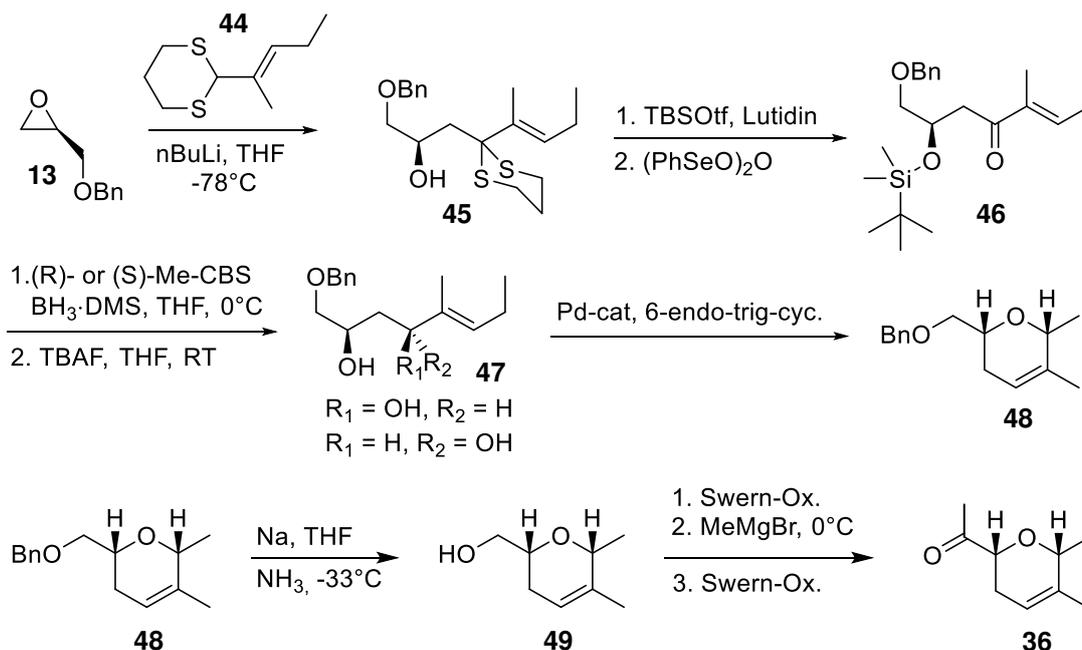


Abbildung 15. Syntheseweg des Pyransystems.

Ein Vorteil der neuen Route lag darin, dass der (*R*)-Glycidyl-benzyl-ether (**13**), der mit veränderter Schutzgruppe eingesetzt wurde, auch für den linken Baustein als Ausgangsmaterial verwendet werden kann. Dieser wurde im ersten Schritt in einer Corey-Seebach-Reaktion umgesetzt. Nach Schützung der freigewordenen Hydroxylgruppe wurde das Thioacetal **45** oxidativ gespalten und das gebildete Keton durch eine Corey-Bakshi-Shibata Reduktion zum Allylalkohol **47** reduziert. Als nächstes erfolgte die 6-endo-trig-Cyclisierung. Hierfür wurden verschiedene Katalysatoren getestet, wobei das kationische Tetrakis(acetonitril)palladium(II)-tetrafluoroborat mit 25:1 die höchste Selektivität zwischen syn- und anti-Produkt lieferte. Anschließend wurde die Benzylschutzgruppe unter Birch-Bedingungen gespalten. Um vom Alkohol **49** zum gewünschten Keton **36** zu kommen, waren schließlich drei Reaktionsschritte nötig: 1. Swern Oxidation zum Aldehyd, 2. Grignard-Reaktion mit Methylmagnesiumbromid und 3. erneute Swern Oxidation zum Keton.

Die von Hanessian und Mitarbeitern durchgeführte Synthese des Ketons **36** über 10 Stufen lieferte eine Gesamtausbeute von 27% (Abbildung 15). Später konnte von Hanessian *et al.* auch gezeigt werden, dass die Cyclisierung hauptsächlich durch den Lewis sauren Charakter des Palladiumkatalysators ermöglicht wurde. Eine analoge Cyclisierung mit  $BF_3$ -Etherat lieferte eine verbesserte Ausbeute von 80%, wobei die Selektivität mit einem Verhältnis von 20:1 leicht geringer ausfiel.

Um die geplante anionische Phosphonamid-Olefinierung testen zu können, wurde als nächstes der zentrale Baustein hergestellt. Dabei wurde ausgehend vom Iodid **50** eine nucleophile Substitution mit dem 1,3-Dialkyl-2-oxo-1,3,2-diazaphospholidin durchgeführt. Das so erhaltene Phosphonamid **35** wurde mit *n*-BuLi deprotoniert und mit dem Keton **36** umgesetzt. Es zeigte sich, dass der

zunehmende sterische Anspruch der Alkylgruppen an den Stickstoffen des Diazaphospholidins ein auf Kosten der Ausbeute verbessertes E/Z-Verhältnis begünstigte (Abbildung 16).

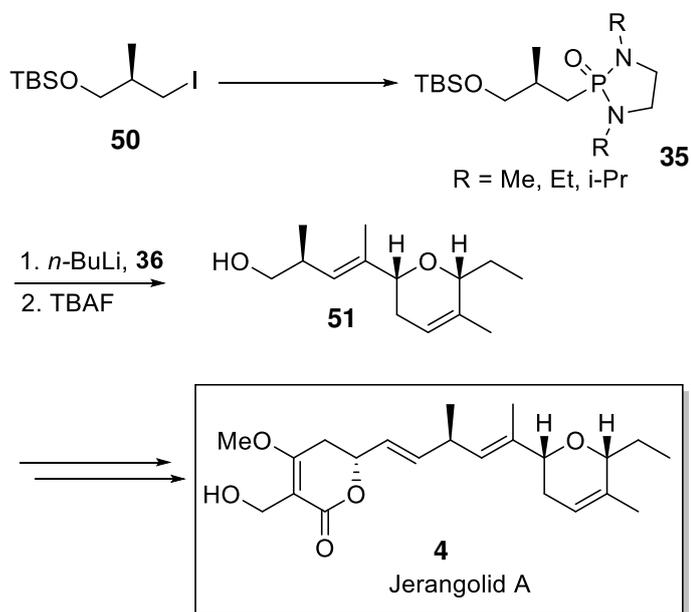


Abbildung 16. Alternative Olefinierung und Kupplung zum Jerangolid A.

So konnte von Hanessian *et al.* die Olefinierung zum rechten Teilgerüst der Jerangolide in einer einzelnen Stufe durchgeführt werden. Allerdings mit geringeren Ausbeuten von 20-62%, je nach Größe der eingesetzten Alkylgruppe. Der so erhaltene Alkohol **51** wurde analog zu den Vorschriften von Pospíšil *et al.* ins Sulfon überführt und mittels Julia-Olefinierung mit Aldehyd **34** ins Jerangolid A (**4**) umgewandelt.<sup>[16]</sup>

## 2.3 Biosynthese

Die Biosynthese der Jerangolide und Ambruticine wurde 2006 erstmals von Reeves *et al.*<sup>[14]</sup> genauer untersucht. Dabei konnten mehrere Module der Polyketidsynthese (PKS) aufgeklärt und anhand von genetic engineering Teile des Mechanismus zur Bildung der Polyketidstränge simuliert werden.

Die wichtigsten Module sind hierbei die Acyltransferase (AT), die Ketoacylsynthase (KS) und das Acylcarrierprotein (ACP). Angefangen mit dem an das Acylcarrierprotein gebundenen Thioester wird hierbei durch die Acyltransferase und Ketoacylase zunächst das Kettenwachstum eingeleitet, wodurch in  $\beta$ -Position selektiv ein Alkohol eingebaut wird. Das Kettenwachstum wird analog weitergeführt, wobei es durch Dehydratasen (DH) oder Enoylreduktasen (ER) zur Bildung von ungesättigten Systemen kommt. Ein signifikanter Schritt in der Biosynthese ist die Cyclisierung zum Pyranerüst. Dieser ist in Abbildung 17 in Schritt fünf dargestellt. Es findet ein basenkatalysierter Angriff der Hydroxylgruppe an das elektronenarme Dien statt, wodurch der Pyranring gebildet und nach Protonierung der  $\beta,\gamma$ -ungesättigte Thioester entsteht. Nach Erneutem einwirken von AT, KS und DH wird die geskippte Dien-Struktur der Jerangolide erhalten.

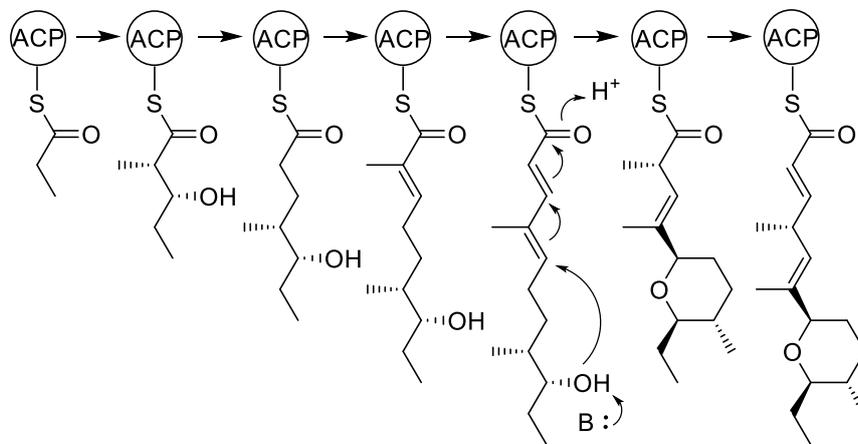


Abbildung 17. Anfang der Polyketid-Biosynthese mit Cyclisierungsschritt.

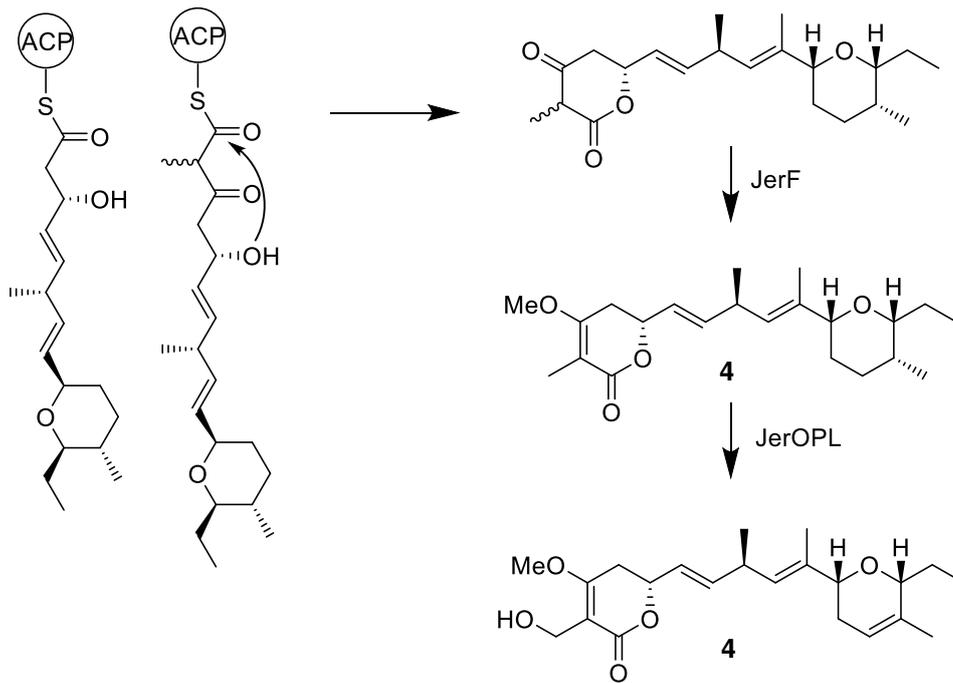


Abbildung 18. Polyketidbiosynthese zum Jerangolid E bzw. A.

Bis hierhin verläuft die Biosynthese der Jerangolide und der Ambruticine identisch, erst in den nächsten zwei Modulen (Abbildung 18) wird das Grundgerüst für den Lactonring im Jerangolid eingebaut. Zunächst wird erneut um zwei Kohlenstoffatome verlängert, in  $\beta$ -Position hydroxyliert und anschließend nach erneuter Verlängerung um zwei Kohlenstoffe die Ketonfunktion eingebaut. Danach wird durch Einsatz einer Thioesterase (TE) das Lacton gebildet und das Gerüst vom Acylcarrierprotein gelöst. Die weiteren Schritte zur Bildung der verschiedenen Jerangoliderivate konnten von Reeves *et al.* und ein Jahr später von Müller *et al.* nur hypothetisch dargestellt werden, da die genauen Wirkweisen des JerF und des JerOPL nicht bewiesen werden konnten. Es wird angenommen, dass das JerF die Methylierung zum Methylenolether im Lactonring katalysiert und anschließend durch JerO, JerP und JerL der Dihydropyranring erzeugt und als letztes die Hydroxylgruppe des Jerangolid A und H einbaut wird.

## 2.4 Untersuchungen zur Biosynthese und Totalsynthese des Jerangolid E durch Hahn und Mitarbeiter

Erst 2016 und 2018 wurden durch die Arbeitsgruppe von Frank Hahn<sup>[17,18]</sup> nähere Untersuchungen zur O-Methyltransferase JerF durchgeführt. Dabei ging es Ihnen auch darum, das Enzym synthetisch für Naturstoffsynthesen oder für Anwendungen in der kombinatorischen Biochemie einsetzen zu können. Als Anwendungsbeispiele in der Naturstoffsynthese wären hier das Enterocin **53**, das (+)-(R)-Aureothin **54** und die Jerangolide zu nennen (Abbildung 19).

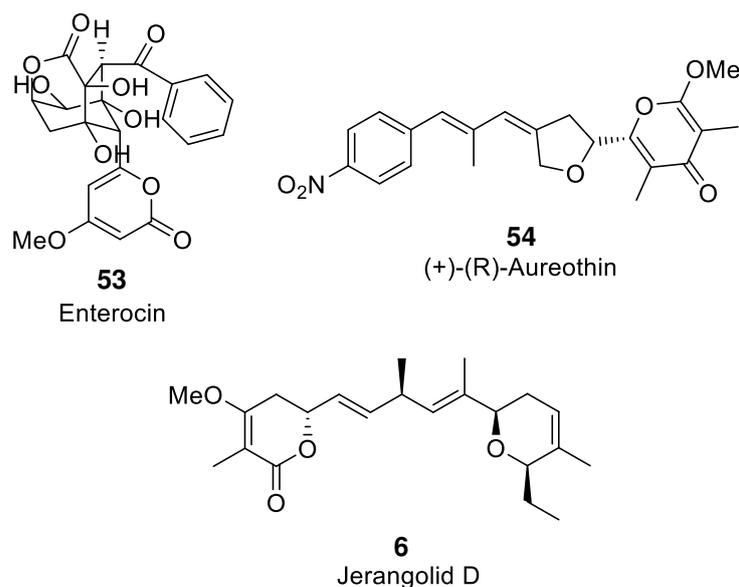


Abbildung 19. Naturstoffvertreter mit ähnlichen Methylenolether Systemen.

Alle Beispiele enthalten sechs gliedrige Ringstrukturen, in deren Biosynthese O-Methylierungen zum Methylenolether aus den Enolformen der  $\beta$ -Keto-Verbindungen vorkommen.

Um festzustellen ob und wie gut das JerF O-Methylierungen durchführt, wurden von Hahn und Mitarbeitern *in vitro*-Studien mit vorher synthetisch hergestellten  $\beta$ -Ketolactonen durchgeführt und die Ergebnisse mit Methylierungen in Gegenwart von Methyljodid und Kaliumcarbonat verglichen.

Reaktionsbedingungen für die Anwendungsbeispiele des JerF-Enzyms sind in Abbildung 20 dargestellt.

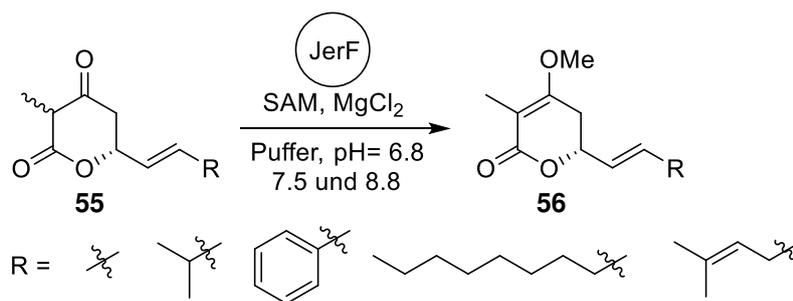


Abbildung 20. Enoetherbildung durch Enzymkatalyse mit JerF.

Anhand der erhaltenen Substrate konnte gezeigt werden, dass das JerF die O-Methylierung chemo- und regioselektiv katalysiert, das heißt die Hypothese der O-Methylierung in der Jerangolid-Biosynthese konnte bestätigt werden. Zusätzlich konnten Hahn *et al.* auch Reaktionsbedingungen finden, die für semi-präparative Zwecke angewendet werden können. Zwar fielen die isolierten Ausbeuten mit 27-42% gering aus, erlaubten aber ein breites Substratspektrum.

2018 haben Hahn *et al.* diese Methode dann auch in ihrer Totalsynthese des Jerangolid E verwendet. Hierzu haben sie ihre Retrosynthese auf den Überlegungen von Markó *et al.* aufgebaut, wobei die Julia-Olefinierung durch eine Olefinkreuzmethathese ersetzt wurde. Die retrosynthetische Zerlegung von Hahn und Mitarbeitern ist in Abbildung 21 dargestellt.

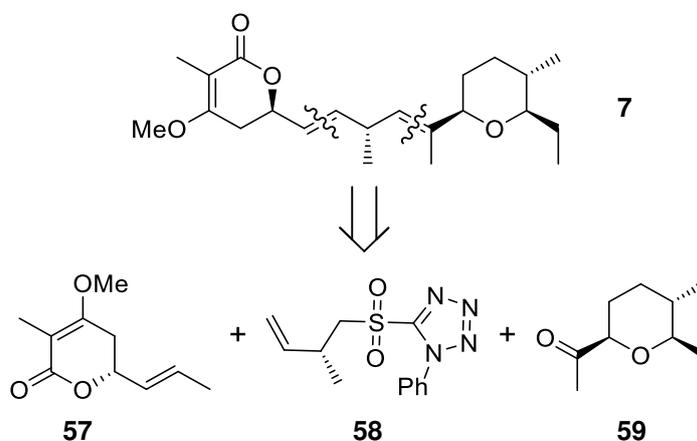


Abbildung 21. Retrosynthese nach Hahn und Mitarbeitern.

Die Unterschiede liegen im Lactonbaustein **57**, der für die Olefinmetathese eine disubstituierte Doppelbindung enthält und im verwendeten Sulfon **58**, durch das Hahn *et al.* die Julia-Kocienski-Olefinierung, ähnlich wie Hanessian mit seiner Phosphoramidstrategie, auf eine Stufe reduzieren konnten.

Die Synthesewege der Bausteine **57** und **59** wurden von Hahn mit Bezug auf die Biosynthese ausgewählt, sodass die Schlüsselschritte der Lactonisierung von **62** und der Cyclisierung zum Pyranring **59** analog zur Biosynthese durchgeführt wurden.

Startend mit dem Crimmins-Auxiliar **60** wurde eine Aldolreaktion mit Crotonaldehyd durchgeführt und das erhaltene Produkt anschließend mit dem Kaliumsalz des Methylmalonsäuremonoethylesters umgesetzt, um den  $\delta$ -Hydroxy- $\beta$ -Keto-Ester **62** zu erhalten. Dieser wurde, wie in der Biosynthese, unter schwach basischen Bedingungen zum Lacton **63** cyclisiert. Es war Hahn *et al.* ebenfalls möglich, mit dem gebildeten Lacton eine O-Methylierung mit Kaliumcarbonat und Dimethylsulfat zum Methylenolether **57** durchzuführen (Abbildung 22).

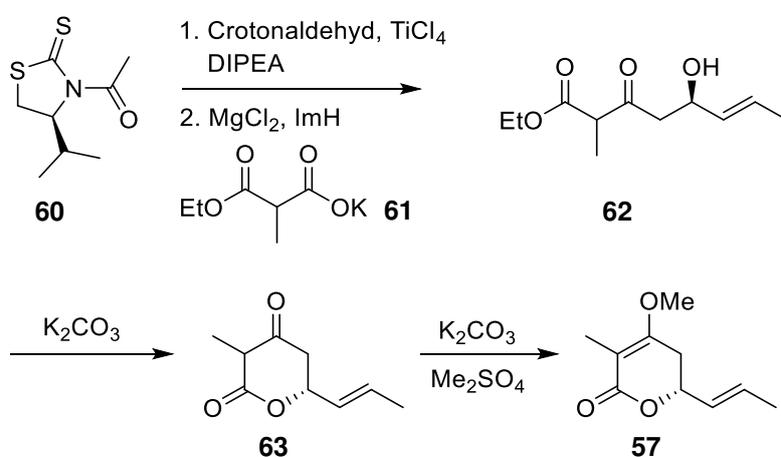


Abbildung 22. Synthese des Lactonbausteins.

Als nächstes wurde das Sulfon **58** von Hahn und Mitarbeitern synthetisiert. Dazu wurde ausgehend vom Oppolzer Sultam **70** über drei Stufen der Homoallylalkohol **71** hergestellt. Dieser wurde dann in einer Mitsunobureaktion in den Thioether überführt und durch Oxidation, analog zu den Sulfonsynthesen von Markó und Hanessian, ins gewünschte Sulfon **58** überführt (Abbildung 24).

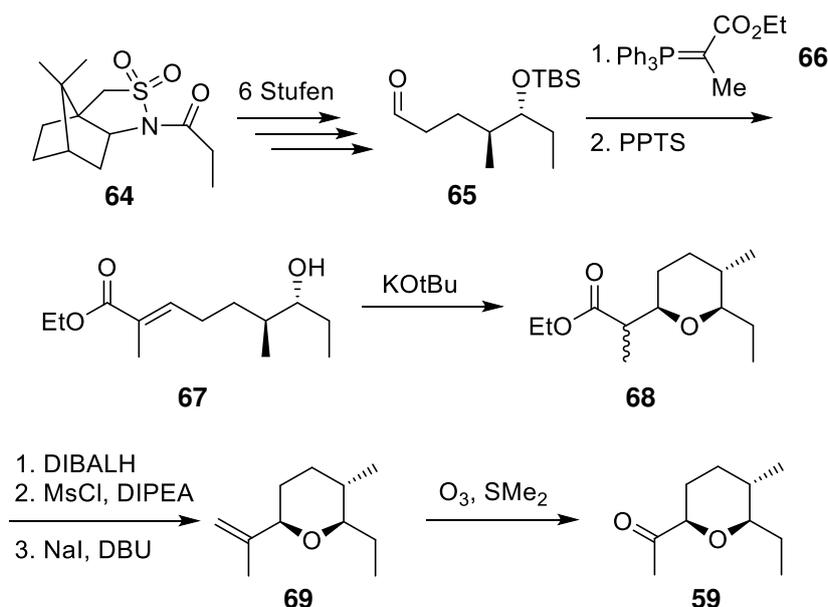


Abbildung 23. Synthese des Pyranbausteins.

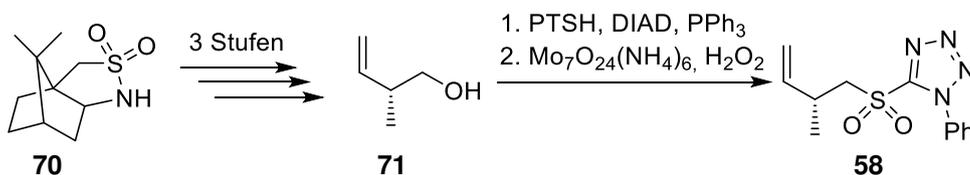


Abbildung 24. Synthese des zentralen Tetrazolbausteins.

Für den letzten Baustein mussten Hahn *et al.* eine 12-stufige Synthese des Pyrans in Kauf nehmen, um den Schlüsselschritt der Cyclisierung ähnlich zur Biosynthese nachzustellen (Abbildung 23). Ausgehend vom Sultamderivat **64** wurde über sechs Stufen der Aldehyd **65** aufgebaut. Nach Wittig-Olefinierung wurde der  $\zeta$ -Hydroxy- $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ester **67** erhalten, der nach Deprotonierung mit Kaliumtertiärbutanolat und anschließender Hydrolyse die 6-Ring-Cyclisierung zum Pyran **68** durchlief. Zuletzt musste noch die Ketonfunktion eingebaut werden. Dazu wurde der Ester durch Reduktion mit DIBALH in den Alkohol überführt, dieser mit Methansulfonylchlorid in eine bessere Abgangsgruppe überführt und mit Natriumiodid und schwacher Aminbase zum terminalen Alken **69** eliminiert. Nach Ozonolyse und reduktiver Aufarbeitung erhielten Hahn und Mitarbeiter das Keton **59** mit einer Gesamtausbeute von 30%.

Die beiden Kupplungsschritte der Retrosynthese verliefen, wie von Hahn und Mitarbeitern geplant, gut. Bei der Julia-Kosciensky-Olefinierung konnten nach Optimierung der Reaktionsbedingungen Ausbeuten von bis zu 73% erhalten werden. Die Selektivität der Olefinierung mit eingesetztem Sulfon **58** ergab ein E/Z-Verhältnis von 3.2:1, welches deutlich schlechter gegenüber den Ergebnissen von Markó oder Hanessian war (Abbildung 25).

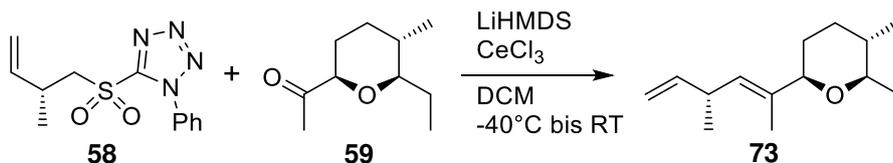


Abbildung 25. Kupplung des Tetrazols und Pyranderivats zum 1,4-Diensystem.

Dafür zeigte die Olefinkreuzmetathese mit Grela-Katalysator Ausbeuten bis zu 93% (Abbildung 26).

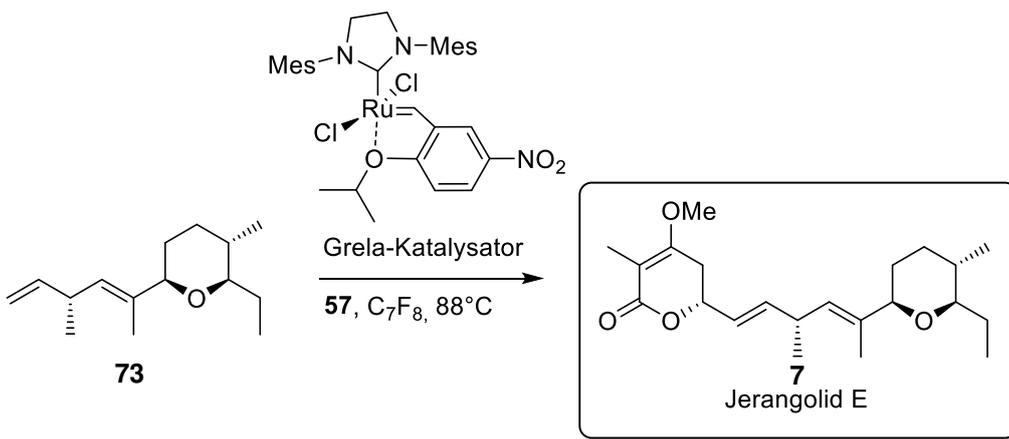


Abbildung 26. Olefinkreuzmetathese zum Jerangolid E.

Für diese Metathese wurde sowohl das Lacton **63** als auch der Methylenolether **57** von Hahn *et al.* eingesetzt. Mit dem Methylenolether konnte so das Jerangolid E mit einer Gesamtausbeute von 15% erhalten werden. Der Einsatz des Lactons **63** war kaum reproduzierbar und lieferte nur geringe Ausbeuten, was Hahn und Mitarbeiter mit der geringen Stabilität des Lactons bei hohen Temperaturen erklärten. Deutlich bessere Ausbeuten konnten mit der Vorstufe **62** erzielt werden. Das erhaltene Metatheseprodukt **74** wurde anschließend basenkatalysiert zum Projerangolid **75** cyclisiert.

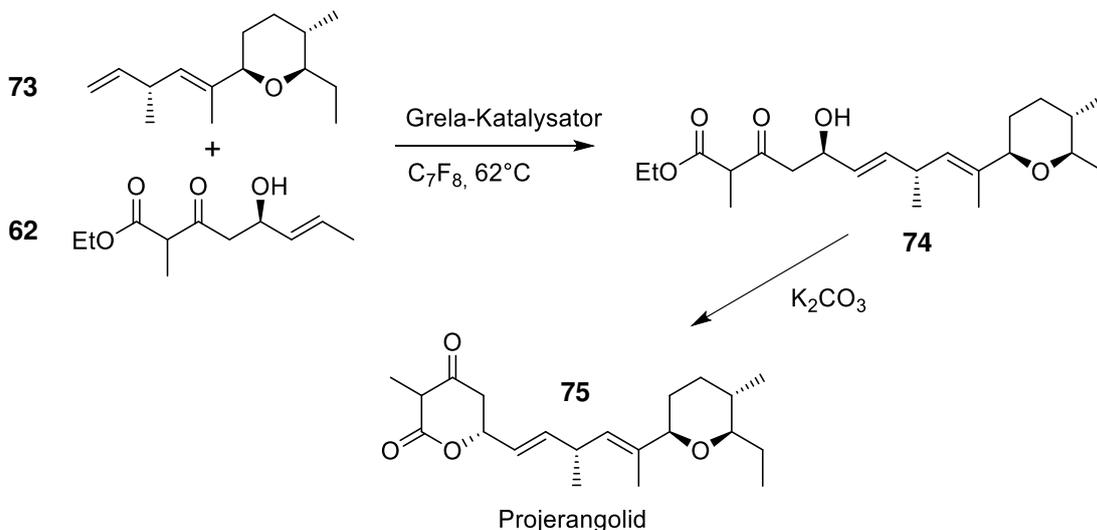


Abbildung 27. Synthese des Projerangolids.

Mit dem fertigen Jerangolid E in Händen, sollte noch ausgehend vom Projerangolid **75** die O-Methylierung mittels JerF getestet werden. Auch hier zeigte sich wie von Hahn *et al.* erwartet, die chemoenzymatische Umwandlung zum Methylenolether in 40 Minuten.<sup>[17]</sup>

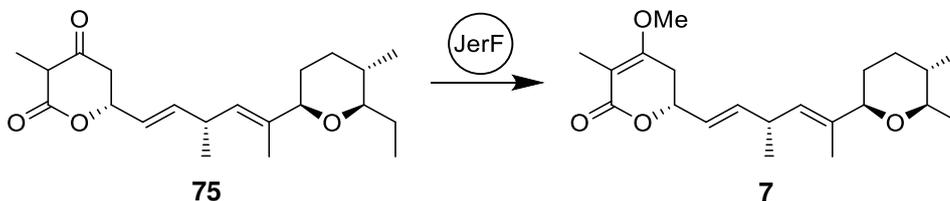


Abbildung 28. Enzymatische Enoletherbildung bei der Synthese des Jerangolid E.

### 2.5 Zusammenfassung und Vergleich der drei Totalsynthesen bezüglich Retrosynthetische Zerlegung, Effizienz der Kupplungsvarianten und erhaltene Gesamtausbeuten

Hanessians Totalsynthese umfasst 24 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 6%. Im Vergleich mit der von Marko und Pospisil durchgeführten Synthese über 22 Stufen und einer Gesamtausbeute von 6%, gibt es nur geringe Unterschiede. Die retrosynthetische Herangehensweise ist bei beiden identisch. Die Synthesen der einzelnen Bausteine sind bei Hanessian etwas länger, aber durch die bessere Phosphonamid-Olefinierung gleicht sich das aus. Es war beiden möglich, mit einer guten Gesamtausbeute von 6%, das Jerangolid A beziehungsweise D herzustellen. Die beiden Synthesen mit der von Hahn *et al.* zu vergleichen ist schwierig. Die retrosynthetische Betrachtung ist zwar sehr ähnlich, allerdings wurde aufgrund des biosynthetischen Hintergrunds der Arbeitsgruppe um Hahn hier eine deutlich veränderte Syntheseroute zur Darstellung der einzelnen Bausteine verwendet. Trotzdem konnte eine 24 Stufige Synthese des Jerangolids E mit einer Gesamtausbeute von 15% durchgeführt werden.<sup>[15-17]</sup>

Alle drei Totalsynthesen gründen ihre Herangehensweise auf den retrosynthetischen Überlegungen von Pospisil und Markó, wobei eine Zerlegung in drei Bausteine erfolgte. Die Bausteine wurden durch Olefinierungen oder Metathese miteinander verknüpft. Um verschiedene Jerangolidderivate herstellen zu können, müssen daher die einzelnen Bausteine von vornherein an das gewünschte Derivat angepasst werden. Eine spätere Umwandlung von einem Jerangolidderivat in das andere ist daher unmöglich.

### 3 Zielsetzung

#### 3.1 Retrosynthese des Jerangolid B

Ziel dieser Arbeit ist es, eine neue Synthesestrategie für die Totalsynthese der Jerangolide zu entwickeln. Dabei liegt der Schwerpunkt auf der Totalsynthese des Jerangolid B, da sich aus diesem Derivat durch Folgereaktionen ebenfalls die Derivate D und E synthetisieren lassen (Abbildung 29).

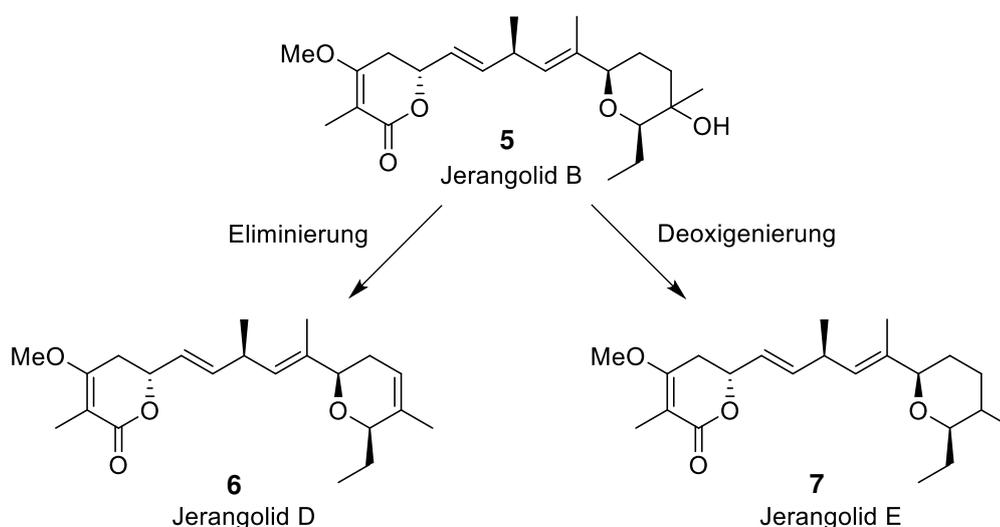


Abbildung 29. Folgechemie des Jerangolid B zur Erzeugung der Jerangolidderivate D und E.

Für die Totalsynthese des Jerangolid B wurde eine komplett neue Retrosynthese entworfen. Diese ist in Abbildung 30 gezeigt.

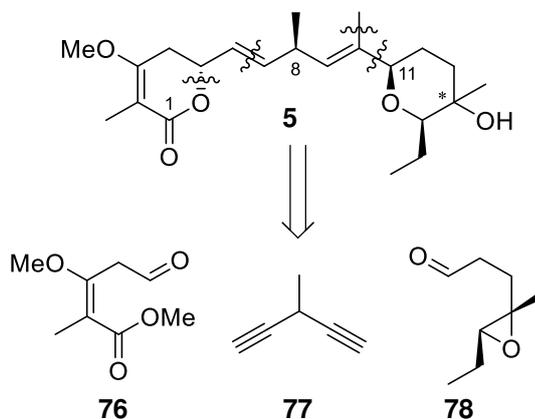


Abbildung 30. Retrosynthetische Zerlegung des Jerangolid B.

Hierbei wird das Jerangolid B in die beiden Aldehyde **76** und **78**, sowie das geskippte Diin **77** zerlegt. Die Grundidee hinter dieser Zerlegung besteht darin, das prochirale geskippte Diin **77** durch enantio- beziehungsweise diastereoselektive

## Zielsetzung

nucleophile Addition mit den beiden Aldehyden zu verknüpfen. Durch diese Additionen entstehen Alkoholate, die dann möglichst in situ zum Pyran- beziehungsweise dem Lactonring cyclisieren und so das Grundgerüst der Jerangolide aufbauen (Abbildung 31).

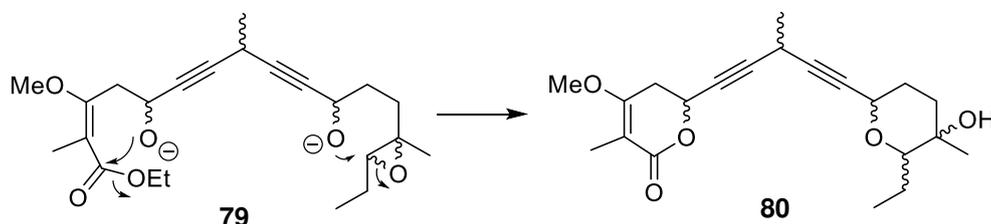


Abbildung 31. *In situ* Cyclisierungsreaktionen zum Lacton und Pyran.

Ein wichtiger Teilschritt bei dieser Strategie ist die Untersuchung des 1,4-Chiralitätstransfers bei der stereoselektiven Alkinylierung nach Carreira *et al.*<sup>[19–25]</sup> Dabei wird das prochirale Diin **77** mittels Zinktriflat, Triethylamin und (+)-N-Methylephedrin an den Aldehyd **78** gekuppelt (Abbildung 32). Bei dieser Reaktion könnte das Chiralitätszentrum an C11 hochselektiv aufgebaut und könnte einen 1,4-Chiralitätstransfer auf das zweite neuentstehende Chiralitätszentrum an Position C8 bewirken.

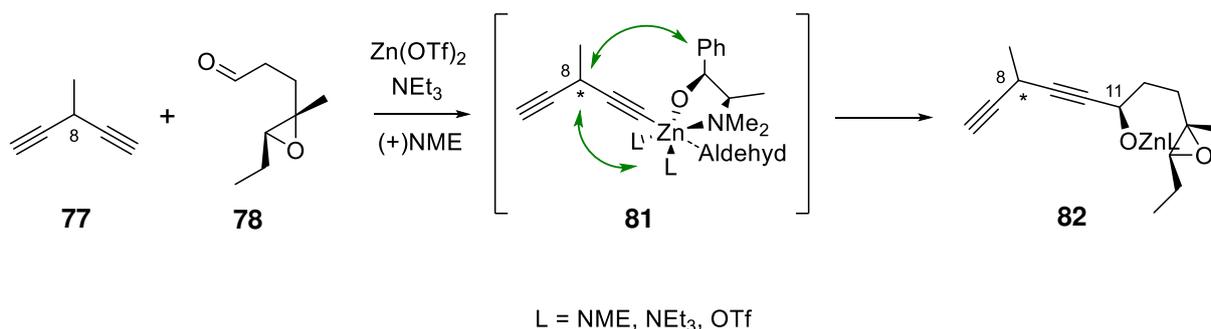


Abbildung 32. Desymmetrierungsschritt während der Alkinylierung nach Carreira *et al.*

Dabei findet durch das zuvor gebildete enantiomerenreine Epoxid bei der Carreira-Alkinylierung eine doppelte Diastereodifferenzierung statt und zudem eine Desymmetrierung an C8, wobei der 1,4-Chiralitätstransfer durch die enantiotopen Dreifachbindungen beeinflusst wird.

In der Literatur sind wenige solcher Desymmetrierungen bekannt.<sup>[26–31]</sup> Zudem begrenzen sich die Beispiele (Abbildung 33) auf intramolekulare Fälle, weshalb hier der intermolekulare Fall untersucht werden muss. Beispiele für solche Differenzierungen enantiotoper Dreifachbindungen wurden unter anderem von Czekelius *et al.*<sup>[26,28]</sup> veröffentlicht. Diese Arbeitsgruppe befasste sich mit Gold-katalysierten intramolekularen Cyclisierungen, die mit Enantiomerenüberschüssen von 60 bis 92% sehr selektiv verliefen. Yamada *et al.*<sup>[29]</sup> konnte

silberkatalysiert ähnliche intramolekulare Cyclisierungen mit ebenfalls hohen Selektivitäten durchführen. Ausgewählte Beispiele sind in Abbildung 33 dargestellt.

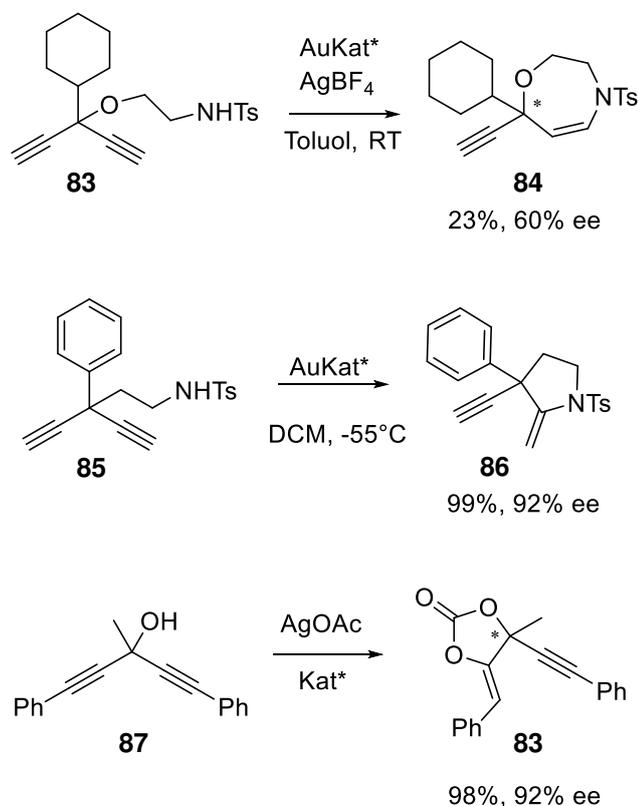


Abbildung 33. Literaturbeispiele für Desymmetrisierungen an prochiralen 1,4-Pentadienen.<sup>[26,28,29]</sup>

Nach der Alkinylierungsreaktion ist die Cyclisierung zum Pyranring geplant. Die Cyclisierung läuft im Idealfall schon während der Alkinylierungsreaktion ab. Alternativ kann der offenkettige Alkohol isoliert und in einem separaten Schritt selektiv cyclisiert werden. Das durch Deprotonierung gebildete Alkoholat kann das Epoxid entweder zum Pyran- oder Furansystem öffnen. Hierbei sollte die Selektivität durch  $S_N1$  beziehungsweise  $S_N2$ -Bedingungen steuerbar sein. Ausgehend von den Überlegungen von Baldwin, sollte die 5-exo-tet-Cyclisierung der 6-endo-tet-Cyclisierung bevorzugt sein, allerdings könnte hier eine verbesserte Steuerung hin zur 6-endo-tet-Cyclisierung durch  $S_N2$ -Bedingungen ermöglicht werden (Abbildung 34).<sup>[32]</sup>

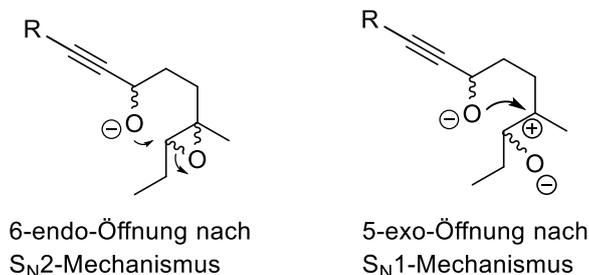


Abbildung 34. Vergleich  $S_N1$  mit  $S_N2$ -mechanistischen Cyclisierungen.

Nachdem der Pyranring aufgebaut wurde, soll die linke Seite der Jerangolide in Angriff genommen werden. Es ist eine Hydrozirkonierung mit anschließender Transmetallierung auf Zink geplant, da so die nucleophile Addition an den Aldehyd nach den Arbeiten von Wipf *et al.* durchgeführt werden kann.<sup>[33,34]</sup> Durch Verwendung chiraler Aminothiol-Liganden<sup>[33,35–38]</sup> kann die Addition enantioselektiv durchgeführt werden und es wird direkt der enantiomerenreine Allylalkohol **91** ausgebildet. Dieser kann während der leicht basischen Reaktion direkt durch intramolekulare Lactonisierung zum benötigten sechs gliedrigen Ring cyclisieren (Abbildung 35).

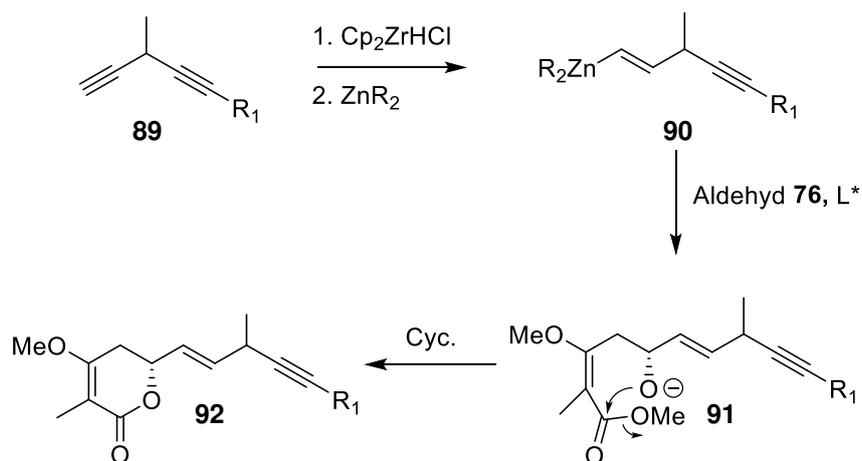


Abbildung 35. Hydrozirkonierungskaskade nach Wipf *et al.* mit in situ Cyclisierung zum Lacton.<sup>[33]</sup>

## Zielsetzung

Als nächstes sollte die interne Dreifachbindung radikalisch zum cis-Vinylstannan **94** hydrostannyliert werden. Nach Kupplung des Stannans **94** mit Dimethylcuprat soll die Methylgruppe an C10<sup>[39]</sup> eingebaut werden und so das Jerangolid B entstehen.

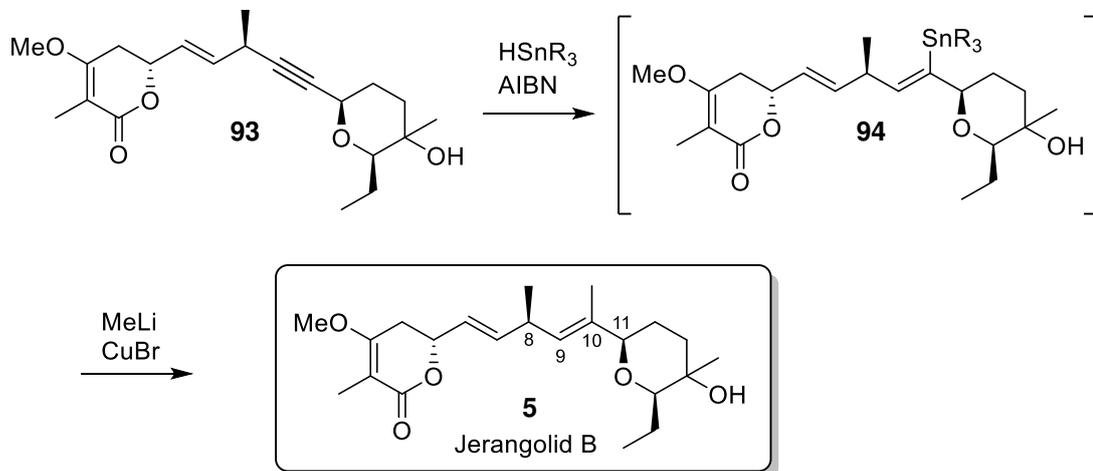


Abbildung 36. Einbau der Methylgruppe durch Hydrostannylierung und Methylierung zum Jerangolid B.

### 3.2 Geplante Synthese der drei Bausteine

Ausgehend von Methyl-4-chloroacetoacetat **95** wird der Aldehyd **76** wie in folgender Abbildung gezeigt, hergestellt.

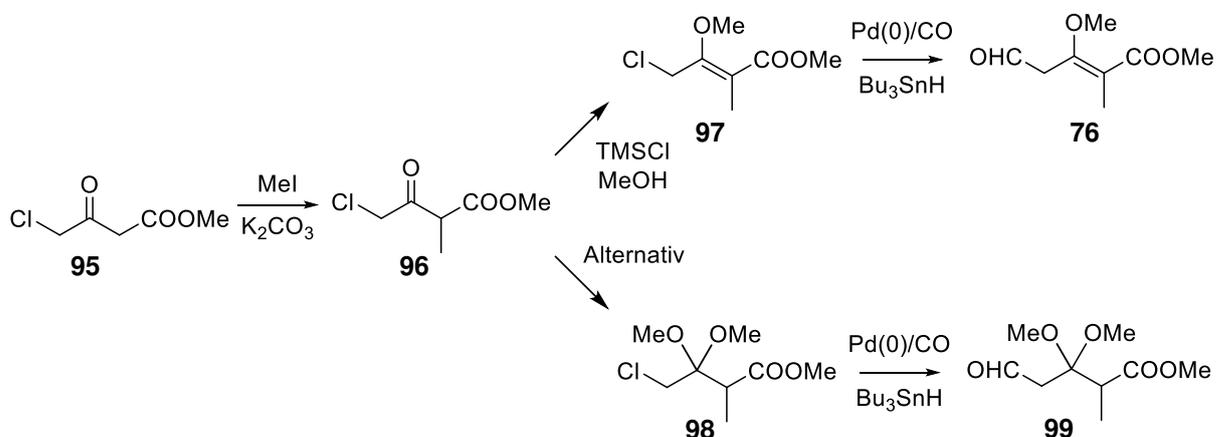


Abbildung 37. Möglicher Syntheseweg zum linken Baustein.

Zunächst wird **95** in  $\alpha$ -Position zwischen Ester und Keton methyliert und dann durch Umsetzung mit Trimethylsilylchlorid in Methanol der Methylenolether **97** hergestellt.<sup>[40,41]</sup> Nach palladiumkatalysierter Kupplung des Allylchlorids **97** unter CO-Atmosphäre wird nach Zugabe von Tributylstannan reduktiv der Aldehyd erhalten.<sup>[42]</sup>

Der Aldehyd **76** ist zwar literaturbekannt, allerdings nach Veröffentlichungen von Stille *et al.*<sup>[42]</sup> aufgrund von Isomerisierung der Doppelbindung instabil. Deshalb wird zusätzlich Aldehyd **99** als mögliche Vorstufe zur späteren Enolisierung in Betracht gezogen.

Der zentrale Baustein **77** des Synthesepfades lässt sich über vier Stufen aus Trimethylsilylacetylen herstellen (Abbildung 38). Dabei wird im ersten Schritt das Trimethylsilylacetylen an Acetaldehyd gekuppelt<sup>[43]</sup> und der entstandene Alkohol **101** in einer Appel-Reaktion<sup>[44]</sup> in das Bromid überführt.

Dieses wird kupferkatalysiert mit Trimethylsilylmagnesiumacetylid substituiert und so das prochirale 3-Methyl-1,5-trimethylsilyl-penta-1,4-dien (**103**) erzeugt.<sup>[45]</sup> Nachdem Entfernen der Silylgruppierungen wird der zentrale Baustein **77** erhalten.

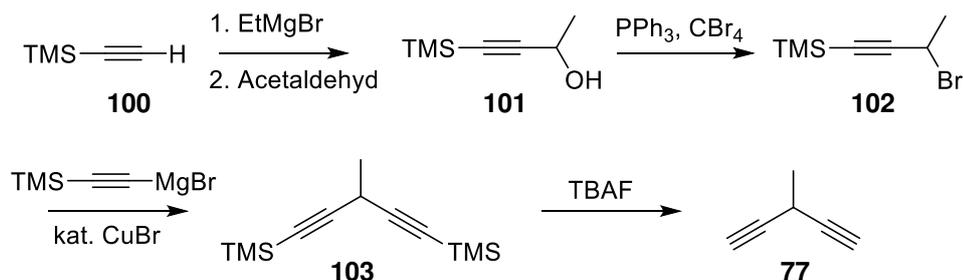


Abbildung 38. Syntheseweg zum 3-Methyl-1,4-Pentadiin.

Um den Pyranring herzustellen, wurde Aldehyd **78** als Vorstufe gewählt. Hier wird ausgehend von (*E*)-2-Methyl-2-pentalenal in einer Horner-Emmons-Reaktion<sup>[46]</sup> der  $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -ungesättigte Ester **106** hergestellt und dieser chemo- und enantioselektiv nach der Methode von Shi *et al.* epoxidiert.<sup>[47]</sup> Anschließend Diimid-Reduktion<sup>[48–50]</sup> mittels *in situ* gebildetem Tosylhydrazin erzeugt den gesättigten Ester **109**. Dieser wird nach Reduktion mit DIBALH vollständig zum Aldehyd **78** reduziert.

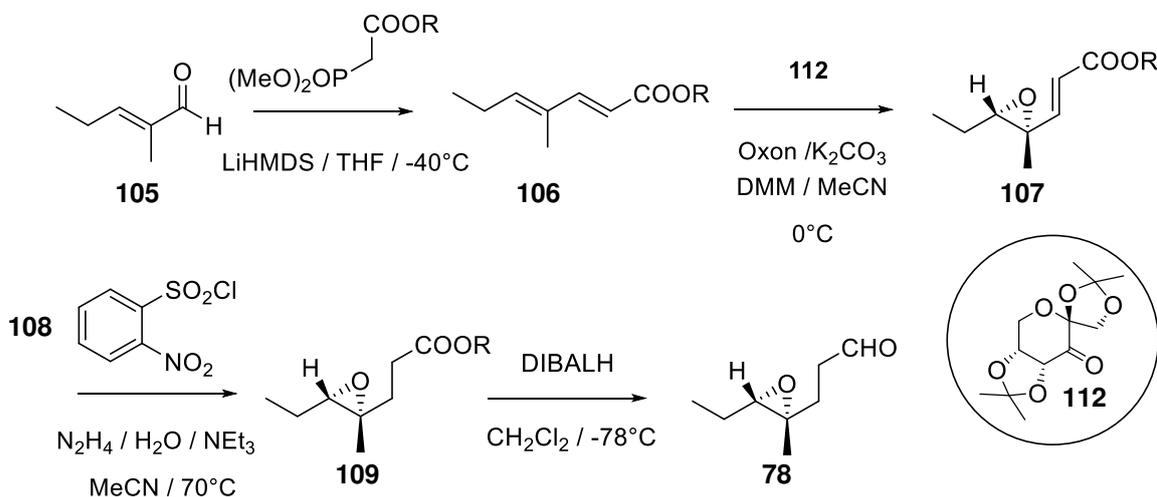


Abbildung 39. Syntheseweg rechter Baustein.

Das bisher unbekannte Stereozentrum an C14 des Jerangolid B wird hierbei über die Shi-Epoxidierung zum *S*-Enantiomer aufgebaut, wobei die Möglichkeit besteht, den verwendeten Shi-Katalysator entweder aus D-Fructose oder ausgehend von L-Fructose herzustellen, um so das andere Enantiomer an C14-Position zu erhalten.

## 4 Ergebnisse und Diskussion

### 4.1 Synthese des Zentralen Bausteins 77

Als erstes wurden die Carreira-Alkinylierung und die dabei stattfindende Desymmetrisierung untersucht. Dazu wurde das geskippte Diin **77** über vier Stufen synthetisiert (Abbildung 40).

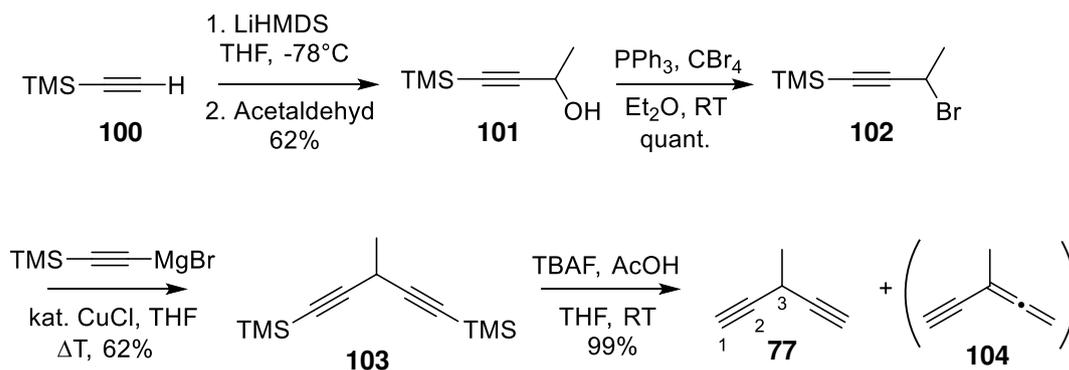


Abbildung 40. Syntheseweg 3-Methyl-1,4-Pentadiin über vier Stufen.

Im ersten Schritt wurde durch nucleophile Addition von Lithiumtrimethylsilylacetylen an Acetaldehyd bei  $-78^\circ\text{C}$  der Propargylalkohol **101** mit einer Ausbeute von 62% hergestellt. Dieser wurde mittels Appel-Reaktion quantitativ ins Propargylbromid **102** überführt. Nach Kupfer(I)-katalysierter nucleophiler Substitution mit dem Grignardreagenz des Trimethylsilylacetylens wird das doppelt TMS-geschützte 3-Methyl-1,5-trimethylsilyl-penta-1,4-diin in 62% Ausbeute erhalten. Bis hierhin verlief die Synthese wie erwartet.<sup>[43–45]</sup> Bei der Entschützung des Pentadiins **77** zeigten sich zwei größere Probleme. Erstens ist die Acidität des H-Atoms an C3 größer als erwartet und zweitens ist das desilylierte Produkt sehr leicht flüchtig.

### 4.1.1 Desilylierungsuntersuchungen des Pentadiins 103

Das H an C3 des geskippten Diins ist sehr acide (PKS < 21),<sup>[51]</sup> wodurch Entschützungen mit Kaliumcarbonat in Methanol oder gängige Varianten mit TBAF in THF quantitativ das Allen-Produkt **104** ergeben (Abbildung 40). Die getesteten Entschützungen sind in Tabelle 1 gezeigt.

Tabelle 1. Desilylierungsversuche am Pentadiin **103**

Nr.	Reaktanten	Äq.	Lösemittel	Zeit [h]	Hauptprodukt <b>77</b> [%]	Allen-Nebenprodukt <b>104</b> [%]
1	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> <sup>[52,53]</sup>	10	MeOH	3	0	100
2	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	2	MeOH	1	0	100
3	KHCO <sub>3</sub> *	1	MeOH	3	0	0
4	TBAF	2	DCM	0,5	0	100
5	Pyridin·HF-Komplex <sup>[54,55]</sup>	2	DCM	2	25	0
6	Pyridin·HF-Komplex	2	DCM	24	50	0
7	TBAF, AcOH <sup>[56]</sup>	2	THF	1	100	0
8	TBAF, AcOH	2	Toluol	48	100	0
9	TBAF, AcOH	2	DCM	1,5	100	0

Erst Versuche mit Pyridin·HF Komplex<sup>[54,55]</sup> führten nach zwei bzw. 24 Stunden Reaktionszeit zur Bildung von 25 bzw. 50% des gewünschten Pentadiins und nicht des Alleennebenproduktes.(Tab. 1, Nr. 5 und 6) Die Reaktionszeiten für hohe Umsätze wurden allerdings so lang, dass diese Methode nicht weiterverfolgt wurde. Es wurden weitere Testreaktionen mit TBAF und Zusätzen von Essigsäure<sup>[56]</sup> untersucht, um so den pH-Wert in Lösung zu steuern, während durch das hochreaktive Fluoridreagenz die Desilylierung abläuft. Hier konnten dann auch innerhalb von einer Stunde in THF vollständige Umsätze beobachtet werden.(Tab. 1, Nr. 7, 8 und 9)

### 4.1.2 Isolierung des Pentadiins 77

Die Isolierung solcher geskippter Pentadiine wie zum Beispiel **77**, ist sehr schwierig, vorallem in kleineren Mengen. Brandsma beschreibt in seinem Buch,<sup>[57]</sup> dass die Isolierung geskippter Diine nur in großen Mengen von mindestens 20 g (ca 0.5 mol) ordentlich funktioniert. Diese Diine zeigten oft hohe Dampfdrücke und geringe Siedetemperaturen was dazu führte, dass die Isolierung bzw. die vollständige Trennung vom organischen Lösemittel nahezu unmöglich waren. Selbst mehrmalige Destillation des Pentadiins **103** aus der zuvor extrahierten und gewaschenen Reaktionsmischung erzielte keine Reinheit über 40-50% und oft sank die Gesamtausbeute durch mehrmalige Destillation drastisch ab.<sup>[57]</sup>

Ebenfalls wurde die Desilylierungsreaktion in Toluol durchgeführt, um eine möglichst hohe Siedepunktsdifferenz zu ermöglichen. Auch in Toluol konnte mittels <sup>1</sup>H-NMR Spektroskopie nach 48 h vollständige Desilylierung beobachtet werden. Nach Waschen der Reaktionsmischung mit NaHCO<sub>3</sub> und Wasser wurde die Reaktionsmischung über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Dadurch wurde eine Lösung des Pentadiins in Toluol mit Konzentrationen zwischen 55-70% erhalten. Nach mehrfacher Destillation konnten zwar deutlich höhere Reinheiten von über 80% erhalten werden, die isolierbare Ausbeute blieb jedoch weiterhin unter 20%. Daher wurde auf die Isolierung verzichtet und die zuvor hergestellte Lösung des Pentadiins in Toluol für die folgende Alkinylierung nach Carreira *et al.* verwendet.

## 4.2 Carreira-Alkinylierung

### 4.2.1 Carreira-Alkinylierungsreaktionen des Pentadiins **77**

Bei der Alkinylierung nach Carreira *et al.* handelt es sich um eine enantioselektive Reaktion, bei der durch Zugabe von Zinktriflat das eingesetzte Acetylen acidifiziert und durch Zugabe von Aminbasen, wie zum Beispiel Triethylamin, das Zinkacetylid *in situ* hergestellt wird. Die chirale Information wird durch Zugabe von chiralen Aminoalkohol-Liganden, wie dem meist verwendeten N-Methylephedrin, gesteuert. Diese Alkinylierung ermöglicht eine Umsetzung zahlreicher verschiedener Acetylene mit verschiedensten Aldehyden. Ein Beispiel ist in Abbildung 41 gezeigt.<sup>[19–21,58–60]</sup>

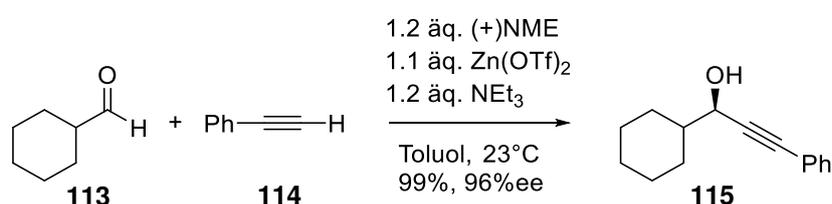


Abbildung 41. Stereoselektive Alkinylierung nach Carreira *et al.* am Beispiel des Cyclohexanals.

Die in Kapitel 4.1.2 hergestellte Lösung in Toluol wurde zunächst unter den oben angegebenen Bedingungen mit Isobutyraldehyd umgesetzt, um so den chiralen Alkohol **117** herzustellen.

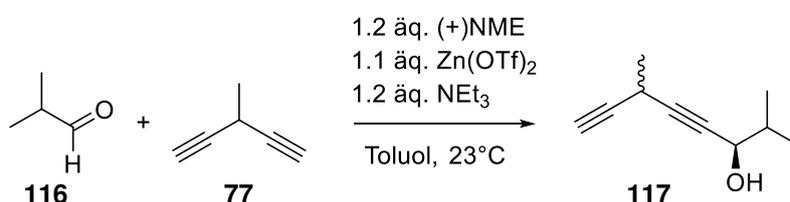


Abbildung 42. Durchgeführte Alkinylierung mit 3-Methyl-1,4-pentadiin.

Allerdings konnte unter Standardbedingungen<sup>[59]</sup> kein Umsatz des Pentadiins **77** beobachtet werden. Auch erhöhte Reaktionstemperaturen von bis zu 60°C zeigten keine Produktbildung. Weiterhin konnte beobachtet werden, dass bei langen Reaktionszeiten von über 24 h, die Konzentration der Allenspezies **104** im leicht basischen Reaktionsgemisch anstieg. Eine Testreaktion mit 1-Octyn und Isobutyraldehyd verlief allerdings wie von Carreira und Mitarbeitern beschrieben in wenigen Stunden mit hohen Ausbeuten und gutem Enantiomerenüberschuss. Daher musste das Problem am verwendeten geskippten Diin **77** liegen. In der Literatur gibt es bisher keine Beispiele, in denen geskippte Diene deprotoniert und stereoselektiv mit Aldehyden gekuppelt werden.

## Ergebnisse und Diskussion

Da die Frage aufkam, ob es an der Reinheit der eingesetzten Lösung oder an der Problematik der möglichen Allenbildung unter basischen Bedingungen lag, wurde zu Testzwecken das 3-Methyl-penta-1,4-diin-3-ol (**121**) synthetisiert. Dieses konnte über zwei Stufen mit einer Gesamtausbeute von 60% hergestellt werden.

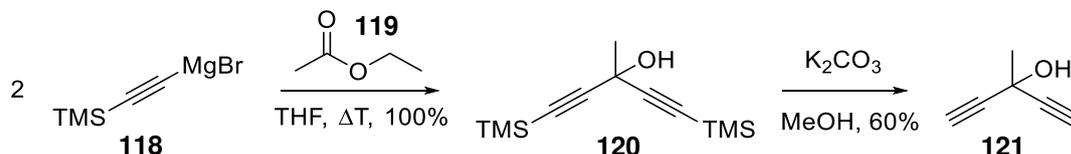


Abbildung 43. Synthese des 3-Hydroxy-3-Methyl-1,4-Pentadiin.

Das Pentadiin **121** hat die Vorteile, dass erstens keine Allenbildung durch das Fehlen der CH-Gruppe möglich ist und zusätzlich kristallisierte diese Verbindung durch ausgeprägte Wasserstoffbrückenbindungen bei Raumtemperatur, wodurch eine Isolierung mit sehr hoher Reinheit möglich war.

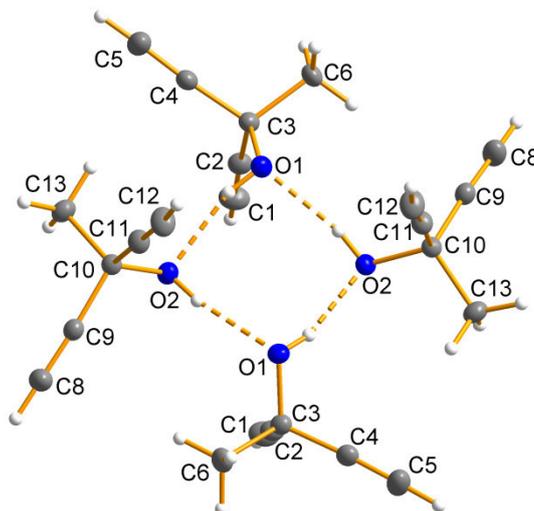


Abbildung 44. Kristallstruktur des Pentadiin **121** mit Darstellung der Wasserstoffbrückenbindungen.

Mit dieser Verbindung in Händen, wurde die Alkinylierungsvariante nach Carreira erneut getestet, wobei weiterhin kein Umsatz beobachtet werden konnte. Daraufhin wurden zahlreiche Parameter wie Temperatur, Äquivalente an Zinkreagenz, Äquivalente zugegebener Base, Lösungsmittel und auch die Art der Zugabe des eingesetzten Aldehyds variiert. Eine Übersicht ist in Tabelle 2 dargestellt.

## Ergebnisse und Diskussion

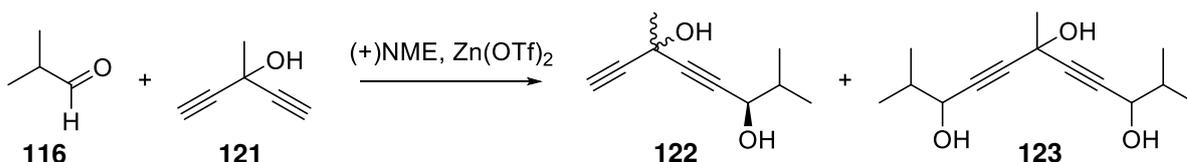


Abbildung 45. Alkinylierungstest mit 3-Hydroxy-3-Methyl-1,4-Pentadiin und Isobutyraldehyd.

Tabelle 2. Carreira Alkinylierungen mit Pentadiin **121**

Nr.	Zeit [h]	T [°C]	äq. Zn(OTf) <sub>2</sub>	äq. NME	2.0 äq. Base	Lösungsmittel	Zugabe-Art	Ausbeute <sup>a</sup> [%]	
								<b>122</b>	<b>123</b>
1	3	20	1	1	NEt <sub>3</sub>	DCM	direkt	-	-
2	24	20	1	1	NEt <sub>3</sub>	Toluol	direkt	-	-
3	24+2	20→40	1.2	1.2	NEt <sub>3</sub>	DCM	direkt	-	-
4	48	20	2	1	NEt <sub>3</sub>	DCM	direkt	8	- <sup>b</sup>
5	96	20	2	1	NEt <sub>3</sub>	DCM	direkt	20	- <sup>b</sup>
6	24	20	4	1	NEt <sub>3</sub>	DCM	direkt	28	- <sup>b</sup>
7	24	20	2.5	0	DIPEA	DCM	direkt	-	- <sup>c</sup>
8	5	35	3	2	NEt <sub>3</sub>	DCM	direkt	55	-
9	5	60	3	2	NEt <sub>3</sub>	Toluol	direkt	68	12
10	20	40	2.5	2.5	NEt <sub>3</sub>	Toluol	Pumpe 6 h <sup>d</sup>	65	24

<sup>a</sup>Isolierte Ausbeuten; <sup>b</sup>Aldolprodukt in geringen Mengen (ca. 5%) aufgetreten; <sup>c</sup>Aldolprodukt mit 70% Hauptprodukt; <sup>d</sup>Mittels Spritzenpumpe wurde eine 1M Aldehydlösung (in Toluol) über 6 h zugetropft.

Die von Carreira *et al.* publizierte Methode zur Alkinylierung von diversen Monoalkinen, zeigte für geskippte Diene keinen Umsatz (Tab. 2, Nr. 1 bis 3), konnte allerdings durch Variation der eingesetzten Zinkmenge und Erhöhung der Temperatur für geskippte Diene optimiert werden. Es zeigte sich, dass bei Raumtemperatur die Produktbildung erst ab einer Zugabemenge von zwei Äquivalenten Zinktriflat stattfand (Tab. 2, Nr. 4). Genauer wird in Kapitel 4.2.4 diskutiert. Außerdem wurde beobachtet, dass die Erhöhung der Reaktionszeit bei Ansätzen mit mehr als einem Äquivalent Zinktriflat zur Bildung des Aldolproduktes des Isobutyraldehyds führte. Diese Nebenreaktion wird durch den lewissauren Charakter des Zinktriflats begünstigt und zusätzlich durch stärkere Aminbasen wie Diisopropylethylamin noch deutlich erhöht. Triethylamin wurde von R. Fässler<sup>[59]</sup> in seiner Promotionsarbeit im Arbeitskreis von Carreira ebenfalls als beste Aminbase für diese Alkinylierungsreaktion bestätigt. Den größten Einfluss zeigte eine Änderung der Reaktionstemperatur, wobei eine leichte Erwärmung auf 35°C schon nach fünf Stunden 55% Ausbeute an gewünschtem Produkt **122** lieferte (Tab. 2, Nr. 8). Diese Ausbeute konnte durch Änderung des Lösungsmittels von Dichlormethan zu Toluol und Erhöhung der Temperatur auf 60°C auf 68% und einen Gesamtumsatz von 80% gesteigert

werden (Tab. 2, Nr. 9). Allgemein treten bei der Alkinylierung in DCM und Toluol unterschiedliche Reaktionszeiten auf. In Dichlormethan ist Zinktriflat besser löslich als in Toluol, weshalb in Dichlormethan höhere Reaktionsgeschwindigkeiten möglich sind. Allerdings ist, wie von Fässler<sup>[59]</sup> beschrieben, der Enantiomerenüberschuss in Toluol mit  $\geq 99\%$  am höchsten. Im letzten Beispiel konnte durch Erhöhung der Reaktionszeit in Toluol und dem Zutropfen des Aldehyds mittels Spritzenpumpe der höchste Umsatz mit 89% beobachtet werden (Tab. 2, Nr. 10). Allerdings tritt hier trotz langsamer Zugabe viel zweifach substituiertes Nebenprodukt **123** auf. Dies kann einerseits an der geringeren Temperatur von 40°C und der etwas geringeren Menge an Zinktriflat liegen. Hierdurch nimmt die Reaktionsgeschwindigkeit in Toluol ab und es reichert sich langsam Aldehyd in der Reaktionsmischung an. Andererseits steigt durch Verwendung der Spritzenpumpe mit fortschreitender Reaktion die Konzentration an monosubstituiertem Produkt **122**, wodurch die Konkurrenzreaktion, die Bildung des doppelsubstituierten Produktes **123**, begünstigt wird. Es ist daher davon auszugehen, dass diese nie vollständig unterdrückt werden kann.

Das heißt, die beste Methode zur Alkinylierung von Penta-1,4-diinen verwendet 2.0 Äq. Triethylamin als Aminbase, 2.5 bis 3.0 Äquivalente Zinktriflat, zum Zinktriflat analoge Mengen an N-Methylephedrin, Toluol als Lösungsmittel, eine Reaktionstemperatur von 40 bis 60°C und die Zugabe des Aldehyds sollte über mehrere Stunden mittels Spritzenpumpe durchgeführt werden.

Der Vorteil der Verwendung von N-Methylephedrin als Ligand besteht darin, dass sowohl das (+)- als auch das (-)-NME leicht zugänglich sind und so je nach Bedarf das (*R*)- bzw. (*S*)-Enantiomer mit hoher Selektivität gebildet werden kann.

### 4.2.2 Optimierte Carreira Alkinylierung mit Pentadiin 77

Die in Tabelle 2 optimierte Methode wurde nun auf 3-Methyl-penta-1,4-diin (**77**) angewendet. Dazu wurde erneut die in Kapitel 4.1.2 beschriebene Lösung des Diins **77** hergestellt und unter den optimierten Bedingungen mit Isobutyraldehyd umgesetzt (Abbildung 46).

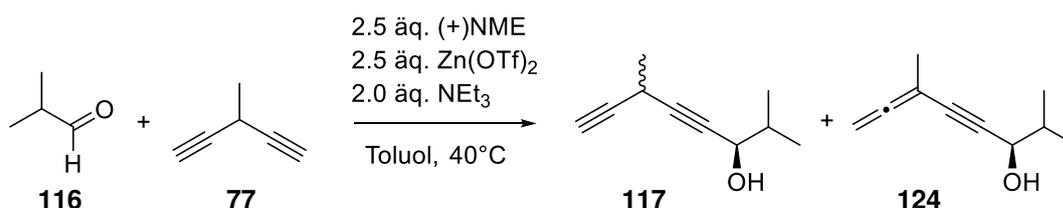


Abbildung 46. Optimierte Carreira-Alkinylierung mit dem Pentadiin **77**.

Mit dieser Methode konnte ein Umsatz von 75% erzielt werden. Allerdings bildete sich das Allenin **124** als Hauptprodukt. Das Verhältnis zwischen gewünschtem Pentadiin **117** und der Allenform lag mit 32:68 deutlich auf Seiten des Allens. Werden die zuvor durchgeführte Desilylierung des Pentadiins **77** und die obige Alkinylierungsreaktion miteinander verglichen, lassen beide eine hohe Acidität der zentralen C-H Bindung vermuten. Ein genauer pKs-Wert ist bisher nicht bekannt. Bereits 1966 führten Miller und Mitarbeiter<sup>[51]</sup> genauere Untersuchungen zur Acidität und Isomerisierung geskippter Diine durch. Sie konnten dabei zeigen, dass 1,5-Diphenyl-penta-1,4-diin **125** durch Zugabe von Ethanolat-Lösungen oder durch Kontakt mit basischem Aluminiumoxid, vollständig in das Allen **126** überführt werden kann. Außerdem konnten sie beobachten, dass weitere Basenzugabe die Isomerisierung zum konjugierten 1,5-Diphenyl-penta-1,3-diin (**127**) initiiert (Abbildung 47).<sup>[51]</sup>

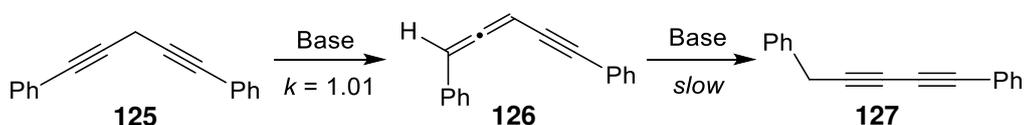


Abbildung 47. Isomerisierungskinetik nach Miller *et al.* \*(k [M/min]; Überschuss Ethanolat; Kinetik pseudo erster Ordnung).<sup>[51]</sup>

Ein genauer pKs-Wert wurde allerdings nicht ermittelt. Aber da mit Natriumethanolat-Lösungen (pKs  $\leq 16$ )<sup>[61]</sup> vollständige Isomerisierung beobachtet wurde, ist es wahrscheinlich, dass der pKs-Wert der geskippten Diine noch geringer ausfällt. Im Bezug auf die Alkinylierungsreaktion, bei der tertiäre Amine (pKs 10-11)<sup>[61]</sup> ausreichen um größere Mengen Allenform zu generieren, könnte gar ein pKs-Wert zwischen 10 und 16 für die doppelte Propargylposition möglich sein.

Um die Menge an gebildetem Allen verringern zu können, wurden zunächst weitere tertiäre Amine, wie zum Beispiel der Protonenschwamm (pKs 11)<sup>[61]</sup> getestet. Allerdings zeigte sich in allen Varianten die nahezu analogen Verhältnisse an Allen und Diinprodukten. Beim Einsatz von Cäsiumcarbonat (pKs 10.33)<sup>[61]</sup> konnte gar kein Umsatz beobachtet werden. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von R. Fässler, der Triethylamin als geeignetste Base verifiziert hat.<sup>[59]</sup>

### 4.2.3 Untersuchung zur Isomerisierung des Allens

Da die Allenbildung nicht unterdrückt werden konnte, wurde die umgekehrte Isomerisierung vom Allen zurück zum Alkin untersucht. Brandsma und Mugge<sup>[62]</sup> haben dies am Beispiel von Allen **128** gezeigt (Abbildung 48). Dazu wird das Allen **128** mit MeLi deprotoniert. Es bildet sich das Allenyllithium **129** und dessen tautomere Form **130**. Nach weiterer Deprotonierung wird das doppelte Lithiumorganyl **131** gebildet, welches durch Zugabe einer Protonenquelle abgefangen werden kann und das Alkin **132** zurückgebildet wird. Allerdings muss dazu die Stabilität des Carbanions in zentraler Position begünstigt sein. Brandsma *et al.* verwendeten dazu einen Phenylring in 3-Position, wodurch das Carbanion zusätzlich stabilisiert wurde (Abbildung 48).<sup>[62]</sup>

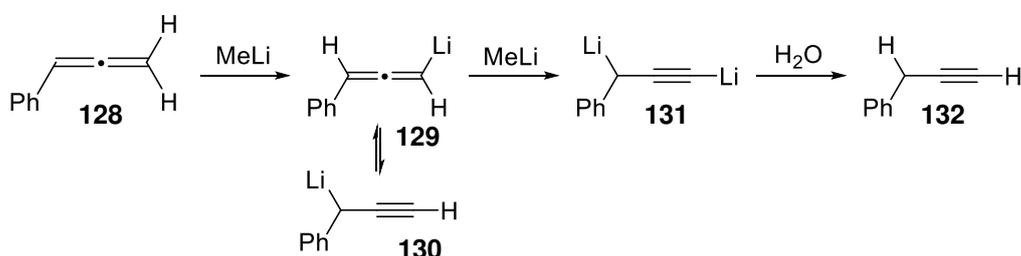


Abbildung 48. Isomerisierungssequenzen zwischen Alkin und Allen nach Brandsma und Mugge.<sup>[62]</sup>

Im vorliegenden Fall (**77**) ist in 3-Position eine Methylgruppe eingebaut, die sich durch ihren positiven Induktiven Effekt negativ auf die Stabilität des Carbanions auswirkt. Die Isomerisierung wurde anhand des Alkinylierungsprodukts **124** getestet (Abbildung 49).

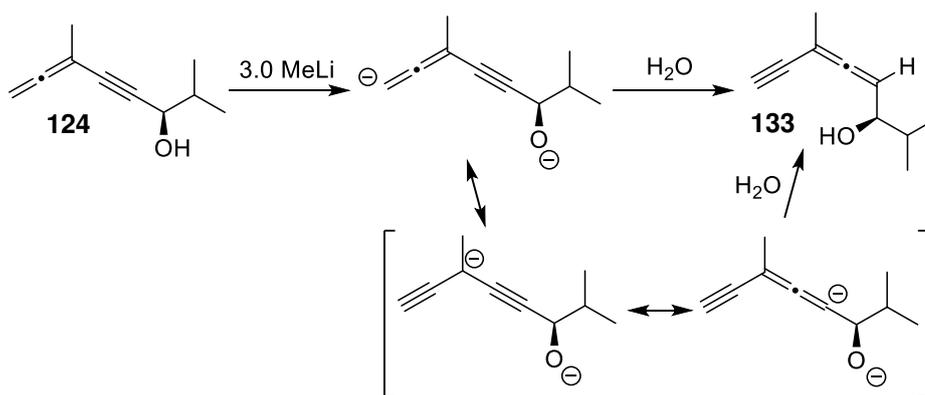


Abbildung 49. Durchgeführter Isomerisierungsversuch des Allens **124**.

Dabei konnte nur die Isomerisierung zur zweiten Allenspezies **133** beobachtet werden. Das heißt, intermediär wird das Diin gebildet, kann aber aufgrund zu geringer Stabilität nicht abgefangen werden und isomerisiert zum Nebenprodukt **133**. Alternative Varianten sind in der Literatur nicht bekannt und anhand der bisher erhaltenen Ergebnisse auch sehr unwahrscheinlich.

Die einzige Möglichkeit, die Allenbildung zu unterdrücken, ist eine katalytische Reaktionsführung bei der ebenfalls nur katalytische Mengen an Base eingesetzt würden. Ähnlich zu den Arbeiten von Fässler und Carreira, die die Alkinylierung mit katalytischen Mengen Zinktriflat und NME durchführen. Da diese Methode, wie in Tabelle 2, gezeigt keinen Umsatz an geskippten Diinen liefert, wurden weitere mechanistische Untersuchungen durchgeführt.

### 4.2.4 Mechanistische Studien zur optimierten Alkinylierung

Die optimierte Alkinylierungsmethode zeigte, dass mindestens 2.0-2.5 äq. Zinktriflat für eine ausreichende Reaktionsgeschwindigkeit ausschlaggebend sind. Die allgemeine Alkinylierung nach Carreira *et al.* verläuft über Koordination des Zinks an die elektronenreiche Dreifachbindung. Hierdurch wird die Acidität der terminalen C-H Bindung erhöht. Diese wird anschließend im Gleichgewicht von Triethylamin deprotoniert und es bildet sich das Zinkacetylid aus.

Da bei Zinktriflatmengen  $< 2.0$  eq. kein Umsatz beobachtet wurde, scheint die Bildung des Zinkacetylids gehemmt zu sein. Ein möglicher Grund könnte die Chelatisierung des Zinkions durch beide Alkinfunktionen sein (Abbildung 50).

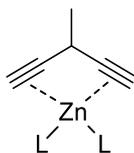


Abbildung 50. Mögliche Chelatisierung des Zinkions.

Dadurch fällt die Erhöhung der Acidität der terminalen C-H Bindung geringer aus und die Deprotonierung durch Triethylamin wird erschwert.

## Ergebnisse und Diskussion

Um diese Überlegung genauer zu untersuchen, wurden DFT-Rechnungen durchgeführt (Durchgeführt von PD Dr. Michael Hutter vom Institut für Bioinformatik der Universität des Saarlandes, 2019). Dazu wurden die Energien verschiedener Zinkkomplexe (Abbildung 51) berechnet:

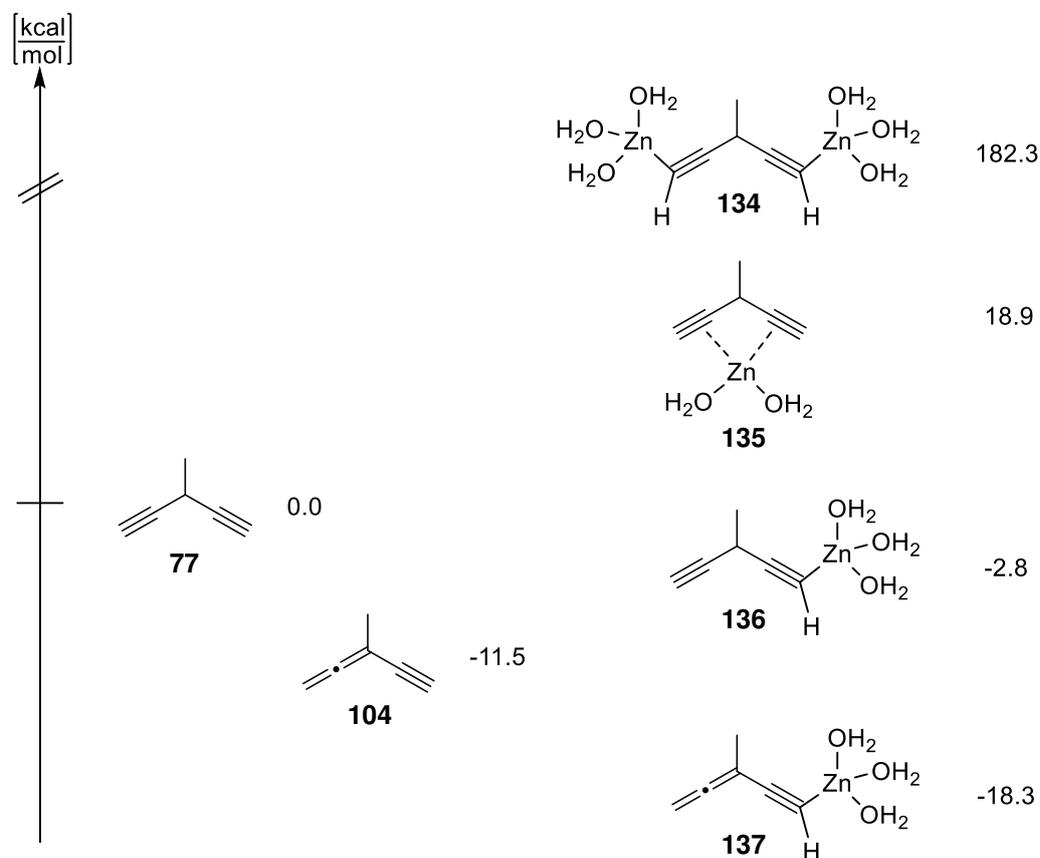


Abbildung 51. Theoretische Nullpunktsenergien verschiedener Zinkkomplexe.

Wie erwartet ergab sich für das thermodynamisch günstigere Allenin **104** eine Verringerung der Grundzustandsenergie um -11.5 kcal/mol im Bezug auf das geskippte Diin **77**. Für die Zinkkomplexe ergab sich ein ähnliches Bild. Der Diin-mono-Zinkkomplex **136** ist um -2.8 kcal/mol stabiler und der Allenin-mono-Zinkkomplex **137** um -6.8 kcal/mol im Vergleich zur Allengrundform **104**. Wie erwartet wird durch die Komplexierung des Zinks die C≡C Bindungslänge von 1.201 Å auf 1.264 Å vergrößert. Interessanterweise liegt der chelatartige Zinkkomplex **135** energetisch so ungünstig, dass er wahrscheinlich nicht gebildet wird. Das gilt erst recht für den Diin-di-Zinkkomplex **134**.

Zusätzlich zu den theoretischen Rechnungen wurden IR/UV-Vis und NMR- Studien durchgeführt.<sup>[59]</sup> Dabei wurden unter Schutzgasatmosphäre Lösungen des 3-Methyl-penta1,4-diins **77** in Toluol, Chloroform und Acetonitril hergestellt, mit Triethylamin und verschiedenen Mengen Zinktriflat versetzt und jeweils IR und <sup>1</sup>H-NMR-Spektren aufgenommen. Allerdings konnte mit keiner Methode die Bildung eines Zinkacetylids beobachtet werden. In allen Fällen konnten nur die IR-Banden bzw. NMR-Signale des Ausgangsstoffs gemessen werden.

Schlussendlich konnte keine Methode gefunden werden, um die Bildung des Allens während der Alkinylierung zu unterdrücken. Eine katalytische Methode erschien nicht möglich. Da nicht festgestellt werden konnte, weshalb sich die Alkinylierungsreaktion am geskippten Diin deutlich von der Alkinylierung der Monoalkine unterscheidet, konnte die Methode im Bezug auf eingesetzte Basenmenge nicht weiter optimiert werden. Deshalb wurde der zentrale Baustein **77** durch 3-Methyl-penta-1,4-diin-3-ol (**121**) ersetzt und so die Allenbildung verhindert. Die zusätzlich eingeführte Hydroxygruppe könnte in einem Folgeschritt, zum Beispiel durch eine Nicholas-Reaktion, entfernt werden.

Um die optimierte Alkinylierung des 3-Methyl-penta-1,4-diin-3-ol auf die Total-synthese der Jerangolide übertragen zu können, wurde als nächstes der Aldehyd **78** synthetisiert.

### 4.3 Synthese des rechten Aldehyds 78

#### 4.3.1 Vorarbeiten zur Synthese des Aldehyds und Testreaktionen zur Cyclisierung

Der Modellaldehyd **138** wurde bereits in vorangegangenen Arbeiten hergestellt,<sup>[63]</sup> um an ihm erste Cyclisierungsversuche zu testen. Dabei wurde beobachtet, dass der Modellaldehyd **138** ohne Methylgruppe an C4 keine Selektivität zur 6-endo-tet Cyclisierung zeigt. In nahezu allen Versuchen wurde ausschließlich die kinetisch bevorzugte 5-exo-tet Cyclisierung<sup>[32]</sup> beobachtet.

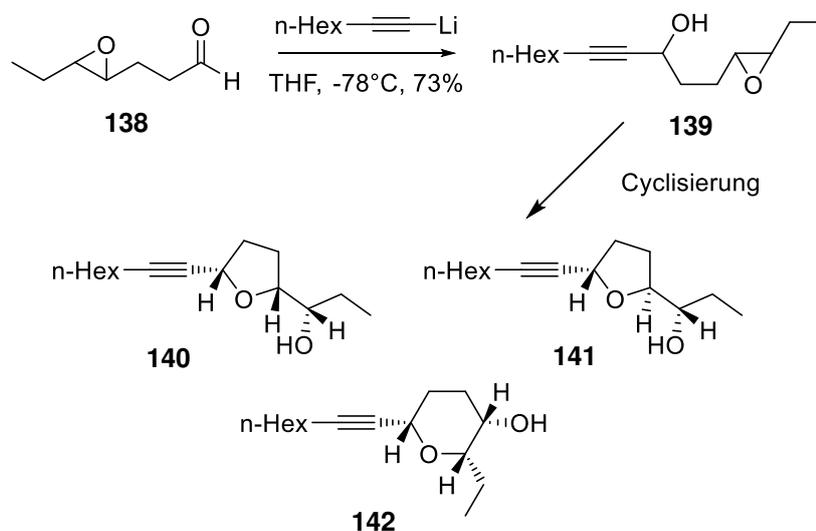


Abbildung 52. Übersicht über die Ergebnisse der Masterarbeit zur Cyclisierung des Modellaldehyds.

Nur die von Martin<sup>[64]</sup> beschriebene Cobalt-gesteuerte Cyclisierung lieferte neben den diastereomeren Furanring-Hauptprodukten **140** und **141** auch in geringen Mengen den gewünschten Pyranring **142**.

Der Unterschied des für die Retrosynthese geplanten Aldehyds **78** zur getesteten Modellverbindung **138** liegt rein in der Methylgruppe an C4. Diese sollte allerdings eine Bevorzugung der 6-endo-Cyclisierung über einen S<sub>N</sub>2-Mechanismus ermöglichen.

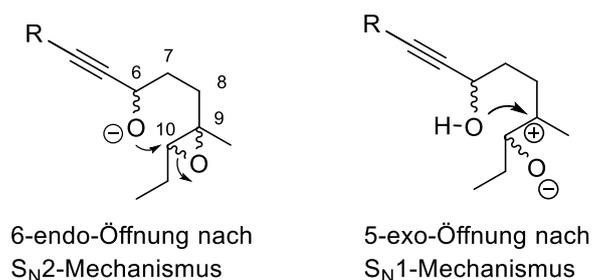


Abbildung 53. Unterschiedliche Steuerung der Cyclisierung durch S<sub>N</sub>1- bzw. S<sub>N</sub>2-Mechanismus.

Bei einem S<sub>N</sub>1-Mechanismus wäre das intermediäre Carbeniumion an C9 zwar besser stabilisiert als an C10, weshalb auch hier eine 5-exo-tet-Cyclisierung begünstigt wäre. Allerdings sollte durch Wahl des Lösungsmittels und Deprotonierung der Hydroxylgruppe an C6, die Reaktionskinetik zugunsten des S<sub>N</sub>2-Mechanismus verschoben werden können. Bei diesem ist der Angriff des Alkoholats an C9 aufgrund des hohen Substitutionsgrades ungünstig.

### 4.3.2 Erster Syntheseweg ausgehend von Ethyllävulinat

Um die optimierte Alkinylierung und Cyclisierung zu testen, wurde zunächst die racemische Variante des Aldehyds **78rac** über folgende Reaktionssequenz hergestellt:

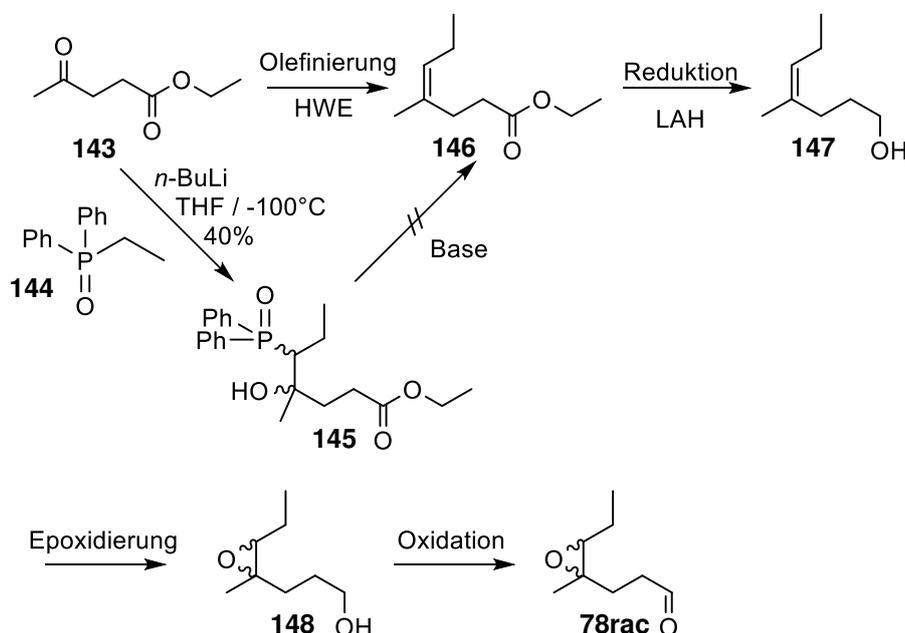


Abbildung 54. Racemische Aldehydsynthese ausgehend von Ethyllevulinat.

Ausgehend von Ethyllevulinat **143** sollte im ersten Schritt eine Horner-Olefinierung<sup>[65-67]</sup> durchgeführt werden. Hierfür wurde zuerst das Phosphinoxid **144** ausgehend von Triphenylphosphin und Ethylbromid durch eine Substitutionsreaktion und anschließender alkalischer Hydrolyse mit 30% NaOH-Lösung<sup>[68,69]</sup> in 78% Ausbeute hergestellt. Anschließend wurde **144** bei  $-100^{\circ}\text{C}$  in THF mit *n*-BuLi deprotoniert und das Keton **143** zugegeben. Dabei greift das in situ gebildete Carbanion am elektrophilen Kohlenstoff des Ketons an und es bildet sich das  $\beta$ -Hydroxyphosphinoxid **145**. Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist nun die Bildung des Oxaphosphetans und die darauffolgende Eliminierung hin zum Alken. Die Bildung des Oxaphosphetans bei Horner-Olefinierungen und auch Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinierungen ist allerdings meist nur möglich, wenn zusätzlich eine elektronenziehende Gruppe in  $\alpha$ -Position zum Phosphinoxid bzw.

Phosphonat sitzt.<sup>[70]</sup> Dies ist hier nicht der Fall, weshalb auch keine Eliminierung stattfand. Auch eine Erhöhung der Temperatur, oder Zugabe zusätzlicher Base nach Bildung des  $\beta$ -Hydroxyphosphinoxids führte nicht zur Ausbildung des Alkens. Außerdem lagen die Ausbeuten der nucleophilen Addition nur bei 40%, weswegen weitere Überlegungen, wie z.B. die Verwendung von Diisopropylcarbodiimid zur Eliminierung verworfen wurden.<sup>[71]</sup>

### 4.3.3 Synthese des Aldehyds 78 über Johnson-Claisen-Schlüsselschritt

Daraufhin wurde eine neue Synthesestrategie für den racemischen Aldehyd **78rac** entworfen:

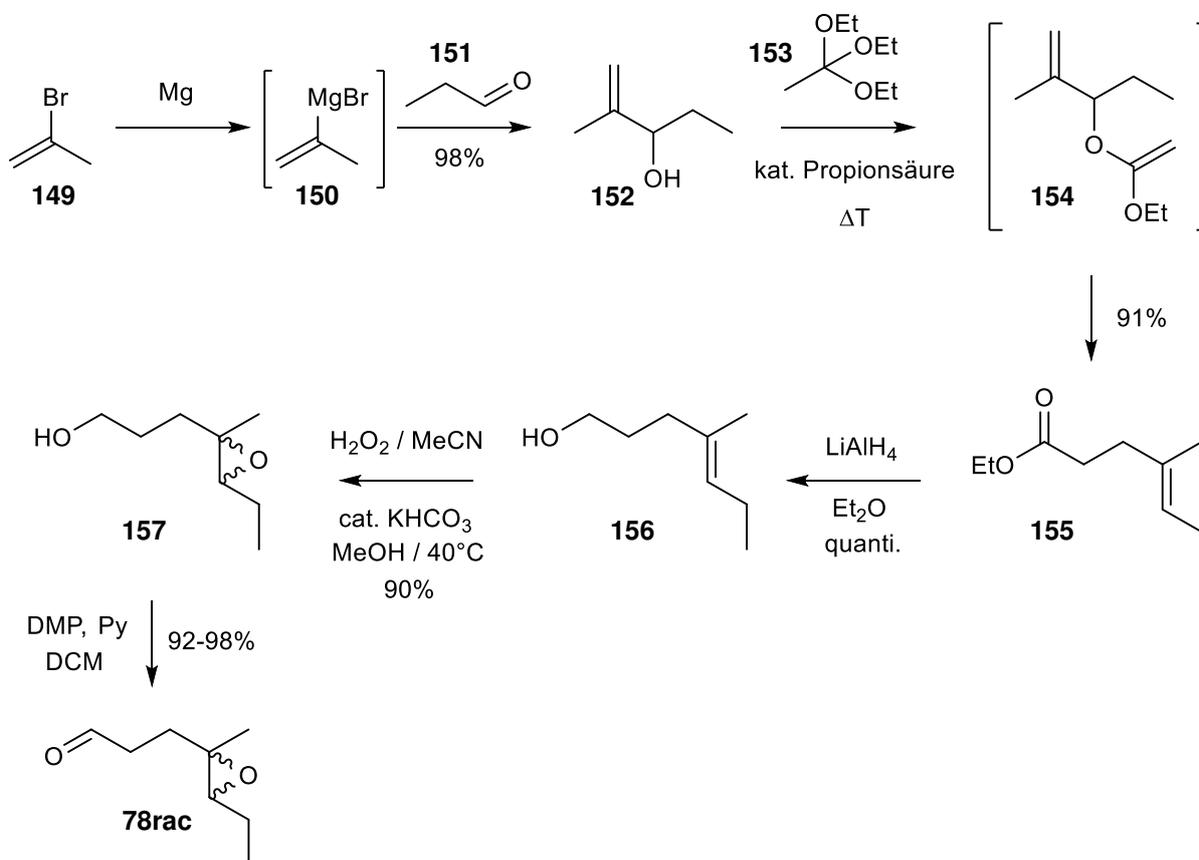


Abbildung 55. Racemische Aldehydsynthese über Johnson-Claisen-Umlagerung.

Im ersten Schritt wurde eine Grignard Reaktion mit Propionaldehyd durchgeführt. Dabei wurde in 98% Ausbeute der Allylalkohol **152** hergestellt. Dieser wurde in einer Johnson-Claisen-Umlagerung<sup>[72]</sup> mit Triethylorthoformiat und Propionsäure zum  $\gamma,\delta$ -ungesättigten Ester **155** zu 91% umgewandelt. Im dritten Schritt wurde der Ester mit Lithiumaluminiumhydrid quantitativ zum Alkohol reduziert.

## Ergebnisse und Diskussion

---

Dieser wurde im nächsten Schritt epoxidiert. Es war zu beachten, dass keine zu sauren Epoxidierungsmethoden verwendet wurden, da sonst direkte Cyclisierungen des Produktes zum Furan bzw. Pyranring abliefen. Am besten eignete sich die Methode mit Wasserstoffperoxid und Acetonitril in Methanol bei 40°C und katalytischer Menge  $\text{KHCO}_3$ . Hier könnten Ausbeuten von bis zu 90% erhalten werden. Zusätzlich wurde beobachtet, dass die Epoxidierung mit MMPP hier keinen Umsatz lieferte und  $\text{NaHCO}_3$  anstelle von  $\text{KHCO}_3$  die Ausbeute stark verringerte.<sup>[73,74]</sup>

Zuletzt wurde der entstandene Epoxyalkohol **157** in einer Dess-Martin-Oxidation mit DMP in Dichlormethan oxidiert.<sup>[75]</sup> Auch hier musste, durch Zugabe von einem Äquivalent Pyridin, die bei der Reaktion entstehende Essigsäure und *o*-Iodoxybenzoesäure abgefangen werden, um die Bildung ungewünschter Cyclisierungsnebenprodukte zu unterdrücken. Die isolierten Ausbeuten lagen zwischen 92 und 98%, somit wurde der racemische Aldehyd **78rac** mit einer Gesamtausbeute von 74% über fünf Stufen synthetisiert.

#### 4.4 Alkinylierungsreaktionen mit Epoxyaldehyden

##### 4.4.1 Alkinylierung des racemischen Aldehyds **78rac**

Der Aldehyd **78rac** wurde nun in der zuvor beschriebenen Alkinylierung (Kapitel 4.2) mit dem Diin **121** umgesetzt (Abbildung 56).

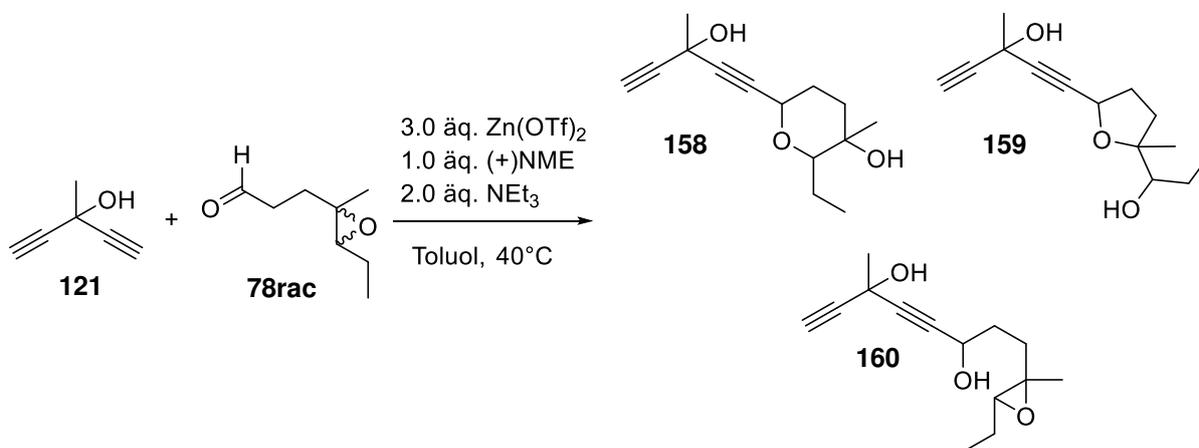


Abbildung 56. Carreira-Alkinylierung mit racemischem Aldehyd **78rac** und 3-Methyl-1,4-Pentadiin-3-ol (**121**).

Im ersten Versuch wurde die Reaktion in Toluol mit drei Äquivalenten Zinktriflat, einem Äquivalent NME und zwei Äquivalenten NEt<sub>3</sub> in Toluol bei 40°C durchgeführt. Dabei wurde der racemische Aldehyd **78rac** direkt zugegeben und drei Stunden bei 40°C gerührt. Die dünnschichtchromatographische Reaktionsverfolgung zeigte vollständigen Umsatz. Allerdings betrug die Rohausbeute nur 55%. Nach säulenchromatographischer Trennung wurden drei Hauptfraktionen isoliert. Die erste zeigte eine Mischung verschiedener diastereomerer Furanderivate **159**, genauso wie die zweite Fraktion. In dieser wurden auch geringe Anteile des gewünschten Pyranderivats **158** gefunden. Diese waren im Vergleich zu den entstandenen Furanderivaten aber sehr gering und die Gesamtausbeute an Cyclisierungsprodukten betrug nur etwa 25%. Die dritte Fraktion enthielt das offenkettige Produkt **160** in 14% Ausbeute. Ein zweiter Test, bei dem der Aldehyd über drei Stunden zugetropft und anschließend über Nacht bei 45°C gerührt wurde, zeigte kaum Änderung. Hier konnten nach säulenchromatographischer Reinigung fünf Fraktionen isoliert werden. Die ersten vier stellten sich als verschiedene diastereomere Furanderivate **159** heraus, die fünfte als Mischung verschiedener gewünschter diastereomerer Pyranderivate **158**. Allerdings zeigte sich auch hier ein deutlicher Mengenunterschied zugunsten der Furanderivate. Es konnten 28% an 5-exo-tet-Cyclisierungsprodukten und nur 14% an 6-endo-tet-Cyclisierungsprodukten isoliert werden. Außerdem konnte aufgrund der langen Reaktionszeit kein offenkettiges Produkt isoliert werden.

Im Vergleich mit den zuvor durchgeführten Testreaktionen mit Isobutyraldehyd zeigten die Reaktionen mit Aldehyd **78** deutlich geringere Ausbeuten und Umsätze von unter 45%. Zusätzlich machte die Vielzahl der gebildeten Diastereomere eine Identifizierung der Hauptkomponente äußerst schwierig.

Wie von Carreira *et al.* beschrieben, eignen sich  $\alpha$ -verzweigte Aldehyde, wie der Isobutyraldehyd, deutlich besser für diese Art von Alkinylierung. Hier können in der Regel Ausbeuten von über 85% und hohe ee-Werte von über 98% isoliert werden. Bei unverzweigten aliphatischen Aldehyden werden deutlich längere Reaktionszeiten beobachtet, weshalb es zusätzlich zu Aldol-Kondensationsprodukten kommen kann. Daher fallen die isolierbaren Ausbeuten mit 30-70% geringer aus. Interessanterweise bleiben die hohen Selektivitäten mit 91-95% erhalten.<sup>[60]</sup>

Um die Reaktion auf den  $\alpha$ -unverzweigten Aldehyd **78** etwas besser anpassen zu können, wurde dieser enantioselektiv synthetisiert. Dadurch verringert sich die Anzahl gebildeter Diastereomere deutlich und es wird einfacher Optimierungsmethoden zu finden, welche eine *in situ* Cyclisierung zum ungewünschten Furanderivat während der Carreira-Alkinylierung unterdrücken. Das daraus in höheren Ausbeuten erhaltene offenkettige Produkt sollte dann in einer externen Cyclisierung zum Pyranderivat umgesetzt werden.

### 4.4.2 Enantioselektive Synthese des Aldehyds **78**

Um den Aldehyd **78** enantiomerenrein herzustellen, wurde der in Abbildung 57 gezeigte Syntheseweg erdacht.

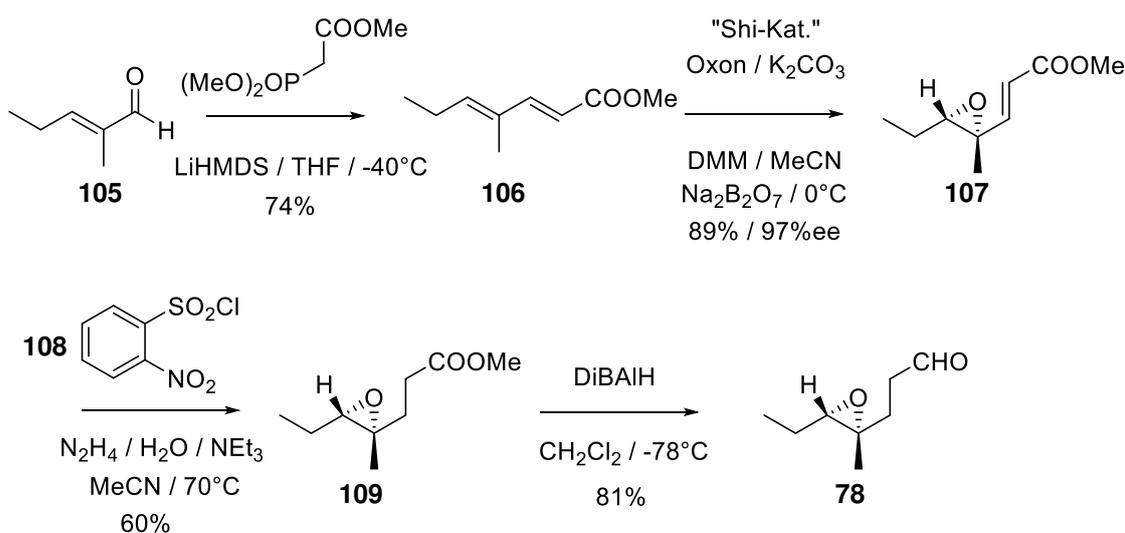


Abbildung 57. Enantioselektive Synthese des Aldehyds **78** über Shi-Epoxidierung.

## Ergebnisse und Diskussion

Im ersten Schritt wird 2-Methyl-2-pentalenal (**105**) in einer HWE-Olefinierung<sup>[46]</sup> zum trans-Olefin umgesetzt. Dieses wurde mit einer Ausbeute von 74% und >98% trans-Konfiguration hergestellt.

Um das chirale Epoxid herzustellen, wurde eine Epoxidierung nach Shi *et al.*<sup>[76,77]</sup> durchgeführt. Der dabei eingesetzte Katalysator basiert auf D- oder L-Fructose, je nachdem welches Enantiomer des Epoxids benötigt wird. Die Fructose wurde im ersten Schritt doppelt acetalisiert und anschließend der übrige sekundäre Alkohol durch Swern-Oxidation<sup>[78]</sup> zum Keton oxidiert. Dieses chirale Keton wurde durch Oxon™ *in situ* zum Dioxiran umgesetzt, welches anschließend die enantio-selektive Epoxidierung ermöglichte. Dabei können zwei mögliche Übergangszustände durchlaufen werden, aus denen sich die absolute Konfiguration des gebildeten Epoxids ableiten lässt. Wie von Shi *et al.* beschrieben, kann der Übergangszustand planar- oder spiroförmig auftreten. Dies ist abhängig von den Substituenten im Umfeld des Epoxids. Je stärker der Größenunterschied der beiden Substituenten ist, desto höher ist auch der erhaltene Enantiomerenüberschuss.<sup>[79]</sup> Wie in Abbildung 59 dargestellt, ist die Spiroform **166** die thermodynamisch günstigere, da deutlich geringere sterische Wechselwirkungen zwischen R<sup>1</sup> (hier Methyl) und R<sup>3</sup> (hier Ethyl) auftreten und so ein niederenergetischer Übergangszustand erreicht wird.

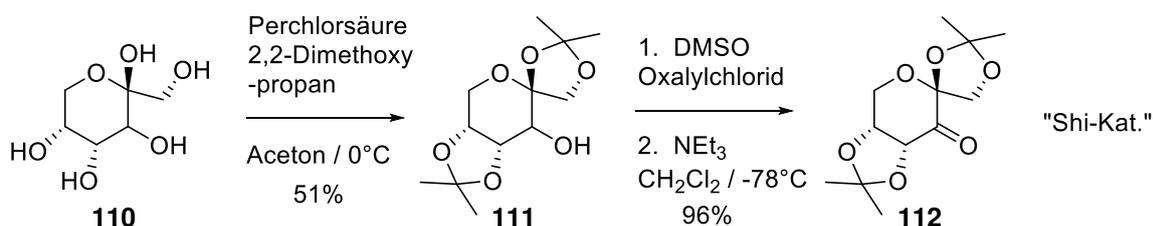


Abbildung 58. Synthese des Shi-Katalysators basierend auf D-Fructose.

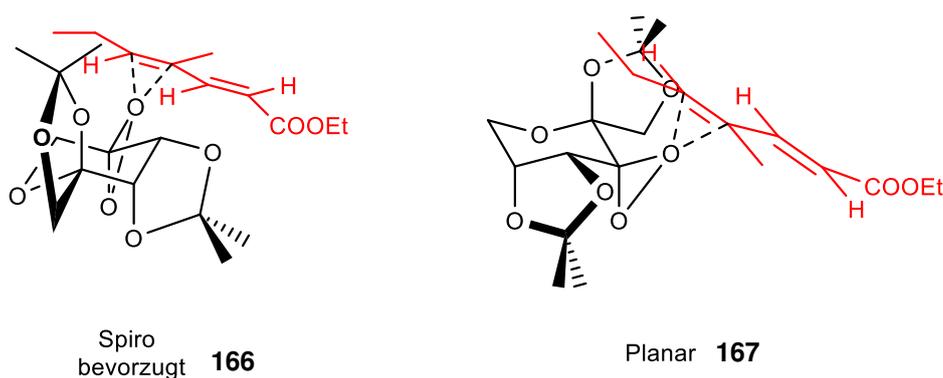


Abbildung 59. Mögliche Übergangszustände während der Shi-Epoxidierung.

Der erhaltene Enantiomerenüberschuss ist zudem abhängig von der Steuerung des pH-Wertes der Reaktionsmischung. Bei zu sauren pH-Werten findet eine Zersetzung des Katalysators, vermutlich durch Deacetalisierung, zu chiralen Ketonen mit geringerem stereochemischem Einfluss statt, wodurch der

## Ergebnisse und Diskussion

Enantiomerenüberschuss einbrechen kann. Im stark alkalischen Milieu findet sowohl Zersetzung des Oxons, als auch eine Bayer-Villiger-Oxidation<sup>[80]</sup> des Shi-Katalysators statt und zusätzlich kann bei alkalischen pH-Werten über 10 eine Verseifung des eingesetzten Esters beobachtet werden. Der optimale pH-Bereich für die Epoxidierung liegt zwischen pH 7 bis 10.<sup>[81]</sup> Deshalb ist die Zugabe von Puffersubstanzen wie zum Beispiel Natriumtetraborat nötig. Die Shi-Epoxidierung von **106** lieferte 89% an gewünschtem Epoxid **107** mit einem Enantiomerenüberschuss von mehr als 97%.

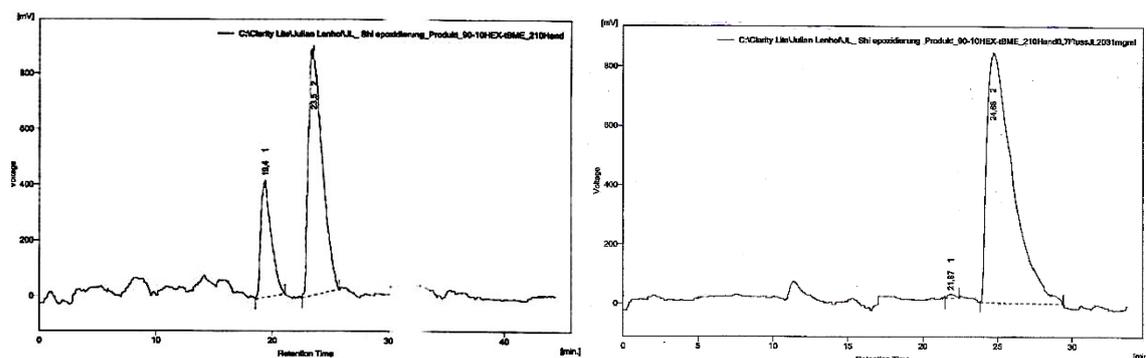


Abbildung 60. HPLC Graphen; Shi-Epoxidierung mit 0.3 äq. Shi-Katalysator (links), 0.7 äq. Shi-Katalysator (rechts); Elutionsmittel 90:10 Hexane:tBME; Wellenlänge 210 nm.

Als nächstes wurde der ungesättigte Ester durch Reduktion mit Diimid in Ausbeuten von 58-61% zum gesättigten Ester **109** umgewandelt. Im letzten Schritt wurde der Ester **109** mit DIBALH bei  $-78^{\circ}\text{C}$  in Dichlormethan zum Aldehyd **78** reduziert. Hierbei zeigte sich, dass die Ausbeuten der Reduktion des Ethylesters leicht höher ausfielen als die des Methylesters. Beide liegen über 81% im Falle des analogen Ethylesters sogar bei 89%.

Der Aldehyd **78** konnte somit über vier Stufen mit einer Gesamtausbeute von 32% und einem er von  $> 97 : 3$  synthetisiert werden.

#### 4.4.3 Alkinylierung des enantiomerenreinen Aldehyds **78**

Die Alkylierung des enantiomerenreinen Aldehyds **78** erfolgte analog zum Racemat, wobei **78** zunächst bei 40°C zugegeben wurde (Abbildung 61).

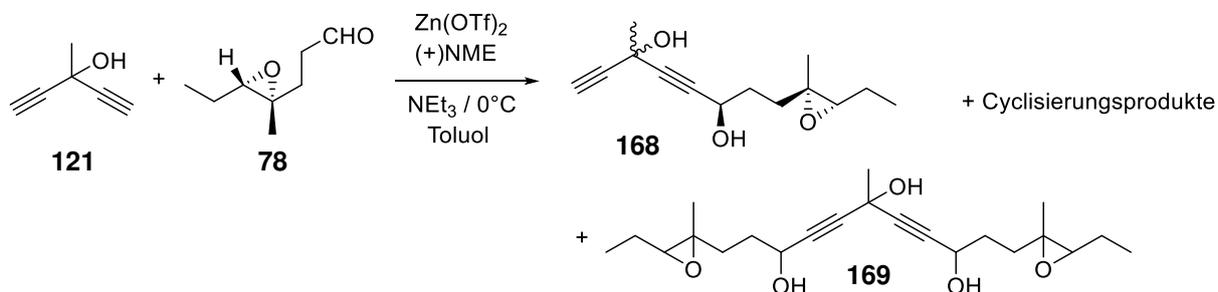


Abbildung 61. Carreira-Alkinylierung mit enantiomerenreinem Epoxyaldehyd.

Tabelle 3. Alkinylierung nach Carreira *et al.* mit enantioselektivem Aldehyd **78**

Nr.	T [°C]	äq. $\text{Zn}(\text{OTf})_2$	äq. NME	Zugabe -Art <sup>a</sup>	Reaktionszeit [h]	Cyclisierungs-Produkte[%]	<b>168</b> [%]	<b>169</b> [%]
1	40	3	3	direkt	20	10	18	25
2	40	3	3	1 h	20	8	28	18
3	40	2.5	2	3.5 h	4	-	38	14
4	60	2.5	2	3.5 h	4	- <sup>b</sup>	-	-
5	40	2.5	2.5	5 h	5.5	12	52	25
6	40	2.5	2.5	8.5 h	9	20	32	3
7	30	2.5	2	10 h	17	27	-	-

<sup>a</sup>Zugabe mittels Spritzenpumpe. <sup>b</sup>Es wurde kein Produkt isoliert; nach der Hälfte der Reaktionszeit wurden mehrere Zersetzungsprodukte detektiert; Im Rohprodukt wurde eine Mischung verschiedener Cyclisierungsprodukte beobachtet.

Analog zur Alkinylierung des racemischen Aldehyds **78rac** wurde zunächst der enantiomerenreine Epoxyaldehyd **78** bei 40°C direkt zugegeben. Dabei zeigte sich, dass wie zu erwarten, große Mengen an doppelt substituiertem Produkt **169** gebildet wurden (Tab. 3. Nr. 1). Allerdings konnte auch beobachtet werden, dass trotz langer Reaktionszeit von 20 h mehr offenkettiges als cyclisiertes Produkt isoliert werden konnte. Diese Beobachtung zeigte, dass die Geschwindigkeit der *in situ* Cyclisierung abhängig von der Konfiguration des eingesetzten Epoxids ist. Das racemische Epoxid cyclisierte nach Reaktionszeiten von über 10 h nahezu vollständig, wohingegen das enantiomerenreine Epoxid nicht einmal zur Hälfte cyclisiert war. Weitere Reaktionen, bei denen der Aldehyd mittels Spritzenpumpe zugegeben wurde, zeigen analog unterschiedliche Reaktionsgeschwindigkeiten. Dieses Phänomen kann zurzeit nicht plausibel erklärt werden.

Um der Bildung des doppelt substituierten Produktes **169** entgegenzuwirken wurde der Aldehyd bei gleicher Gesamtreaktionszeit zunächst über eine Stunde zugetropft. Dabei wurden 28% an offenkettigem, 8% an cyclisiertem und 18% an

doppelt substituiertem Produkt isoliert (Tab. 3, Nr. 2). Allein durch diese Änderung wurde das Verhältnis von mono-Additionsprodukt und doppeltem von 1:1 zu 2:1 hin zum gewünschten Produkt verbessert. Durch Reduzierung der Menge des lewissauren Zinktriflats von 3.0 auf 2.5 äq. und Verringerung der Reaktionszeit auf die Zutropfzeit des Aldehyds plus 30 Minuten, konnte dieses Verhältnis noch etwas verbessert werden. Der größte Unterschied zeigte sich jedoch darin, dass die Menge an cyclisierten Produkten deutlich verringert werden konnte. Bei einer Temperatur von 40°C, 2.5 äq. Zn(OTf)<sub>2</sub> und einer Reaktionszeit von 4 h konnte überhaupt kein Cyclisierungsprodukt gefunden werden (Tab. 3, Nr. 3). Da es sich bei Aldehyd **78** um einen  $\alpha$ -unverzweigten Aldehyd handelt, konnte wie von Carreira *et al.* beschrieben, die Ausbeute durch langsames Zutropfen der Aldehydlösung weiter gesteigert werden. So wurde bei einer Reaktionszeit von 5.5 h der größte Umsatz mit 89% beobachtet. Dabei entstand 52% offenkettiges, 12% cyclisiertes und 25% doppelt substituiertes Produkt (Tab. 3, Nr. 5). Bei weiterer Verlängerung der Reaktionszeit konnte zwar die Menge an zweifach substituiertem Produkt **169** reduziert werden, allerdings stieg wie zuvor beobachtet, die Menge an cyclisierten Nebenprodukten erneut an. Auch eine Temperaturerhöhung brachte keine besseren Ergebnisse.

Die besten Bedingungen für die Alkinylierung sind daher: 2.5 äq. Zn(OTf)<sub>2</sub>, 2.5 äq. NME, 2 äq. NEt<sub>3</sub>, Toluol 40°C und Zugabezeit des Aldehyds von etwa 5 h.

#### 4.5 Cyclisierungsuntersuchungen

Die in Tabelle 4 gezeigten Ansätze lieferten immer mehrere Cyclisierungsprodukte. Nach Trennung dieser zeigte sich ein analoges Bild wie bei den Ansätzen mit racemischem Aldehyd **78**. Die 5-exo-tet Cyclisierung ist die kinetisch begünstigte und überwiegt in allen dargestellten Synthesen deutlich. Mit einem Verhältnis von 80:20 Furan- zu Pyranderivaten ist die Methode durch Deprotonierung mit NaH in THF die Beste, bei allen anderen liegt das Verhältnis noch stärker auf Seiten des Furanringes.

Daher musste die Cyclisierung anhand des offenkettigen Produktes **168** extern untersucht werden. Dazu wurden nach der Alkinylierung mehrere Cyclisierungsvarianten getestet, um die Selektivität hin zum 6-endo-tet Produkt verbessern zu können.

In Kapitel 3 wurde kurz erläutert, dass die Cyclisierung durch Steuerung des Reaktionsmechanismus beeinflusst werden sollte. Für die 6-endo-tet-Cyclisierung wurde deshalb zunächst durch Deprotonierung des Alkohols die nucleophile Substitution getestet, um die Bildung des Carbeniumions des S<sub>N</sub>1-Mechanismus zu unterdrücken.

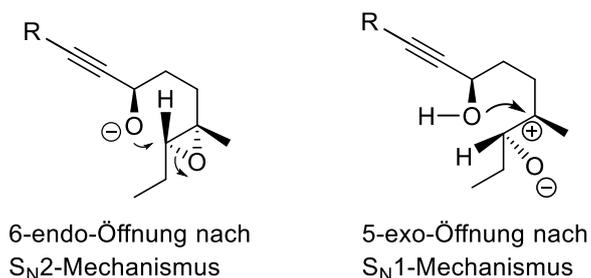


Abbildung 62. Cyclisierung durch S<sub>N</sub>1 und S<sub>N</sub>2-Mechanismus.

Tabelle 4. Erste Cyclisierungsversuche des offenkettigen Produktes **168**

Nr.	Base	Löse- mittel	Zusatz	Zeit [h]	T [°C]	Cyclisierungs- produkte	Isolierte Ausbeute [%]
1	2,6- Lutidin	Toluol	-	20	0	-	Kein Umsatz
2	2,6- Lutidin	Toluol	TIPSOTf	0,33	0	Nur 5 exo mit und ohne silyl	52
3	NaH	THF	-	96	-78 → 20	4:1 5-exo:6- endo	13

In Toluol und 2,6-Lutidin als Base konnte kein Umsatz beobachtet werden. (Tab. 4, Nr. 1) Dies kann darauf beruhen, dass der Alkohol nur in geringen Anteilen durch das Lutidin deprotoniert wird. Dies reicht nicht aus, um innerhalb der gewählten

## Ergebnisse und Diskussion

Reaktionszeit (20 h) einen Umsatz zu beobachten. In der Literatur findet sich ein Beispiel von Morimoto *et al.*,<sup>[82]</sup> der eine solche Cyclisierung mit Lutidin und einem Überschuss an TIPSOTf, mit 6-endo-Selektivitäten von bis zu 17:1 durchführt (vgl. Abbildung 63). Diese Reaktion wird allerdings erneut über den lewissauren Charakter des Silyltriflats hin zur Ausbildung des Carbeniumions begünstigt. In seinen Fällen begünstigte dies die 6-endo-Cyclisierung, da das intermediär auftretende Carbeniumion an C5 besser stabilisiert vorlag. Im vorliegenden Fall würde das Carbeniumion sich bevorzugt am höher substituierten Kohlenstoff C4 ausbilden und so eine 5-exo-tet-Cyclisierung begünstigen. Zusätzlich dazu beschreibt Morimoto einen starken sterischen Einfluss durch Anlagerung des Silyltriflats ans Epoxid, weshalb je nach Größe der Substituenten an C4 und C5 einer der beiden folgenden Übergangszustände favorisiert wird.

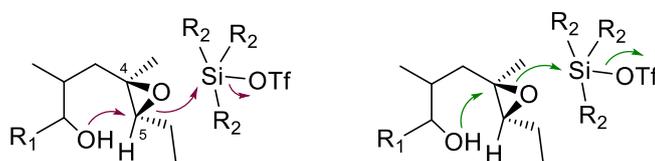


Abbildung 63. Cyclisierung nach Morimoto und Mitarbeitern.

Deshalb wurde diese Variante ebenfalls getestet. Es bildeten sich in 52% Gesamtausbeute nur 5-exo-tet-Cyclisierungsprodukte. (Tab. 4, Nr. 2) Der sterische Unterschied zwischen der Methylgruppe an C4 und der Ethylgruppe an C5 ist einfach zu gering, um eine ausgeprägte Steuerung zu ermöglichen.

Als nächstes wurde Natriumhydrid als stärkere Base verwendet, um eine vollständige Deprotonierung zu gewährleisten. In THF bei einer Temperatur von -78°C zeigte sich zunächst kein Umsatz, weshalb die Temperatur langsam bis auf Raumtemperatur erhöht wurde. Nach vier Tagen bei Raumtemperatur wurde die Reaktion beendet und 13% Cyclisierungsprodukt isoliert. (Tab. 4, Nr. 3) Dabei konnte wie angenommen auch 6-endo-tet Cyclisierungsprodukt gefunden werden. Allerdings überwog der 5-exo-tet-Anteil mit einem Verhältnis von 4:1 deutlich. Auch die Änderung des Lösungsmittels oder direkter Start bei 0°C änderten am Verhalten der Reaktion nichts.

Offensichtlich ist der im  $S_N2$ -Mechanismus auftretende Übergangszustand energetisch ungünstig, weshalb bei den Tests mit Lutidin und NaH auch nach langer Reaktionszeit kaum Umsatz beobachtet werden konnte.

Bei der Synthese des Epoxids zeigte sich bereits, dass bei zu sauren pH-Werten große Mengen an Cyclisierungsprodukt entstehen, wohingegen dies bei basischen pH-Werten nicht der Fall ist. Das heißt bei Säure- oder Lewissäurezugabe ist die Cyclisierung durch Aktivierung des Epoxids deutlich begünstigt.

Eine Cyclisierungsmethode unter  $S_N2$ -Bedingungen gibt diese Möglichkeit allerdings nicht her, da die Zugabe von chelatisierenden Metallsalzen oder

## Ergebnisse und Diskussion

Lewisäuren, wie am Beispiel des TIPSOTf beobachtet, die Ausbildung des Carbeniumions zu stark fördern.

Eventuell ist es aber möglich, das gebildete Furanderivat in das Pyranderivat umzulagern, da das Pyranderivat das thermodynamisch günstigere Produkt sein sollte. Hierzu wurde die Cyclisierung<sup>[83]</sup> mit  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  in Dichlormethan mit Ausbeuten von 70% durchgeführt.

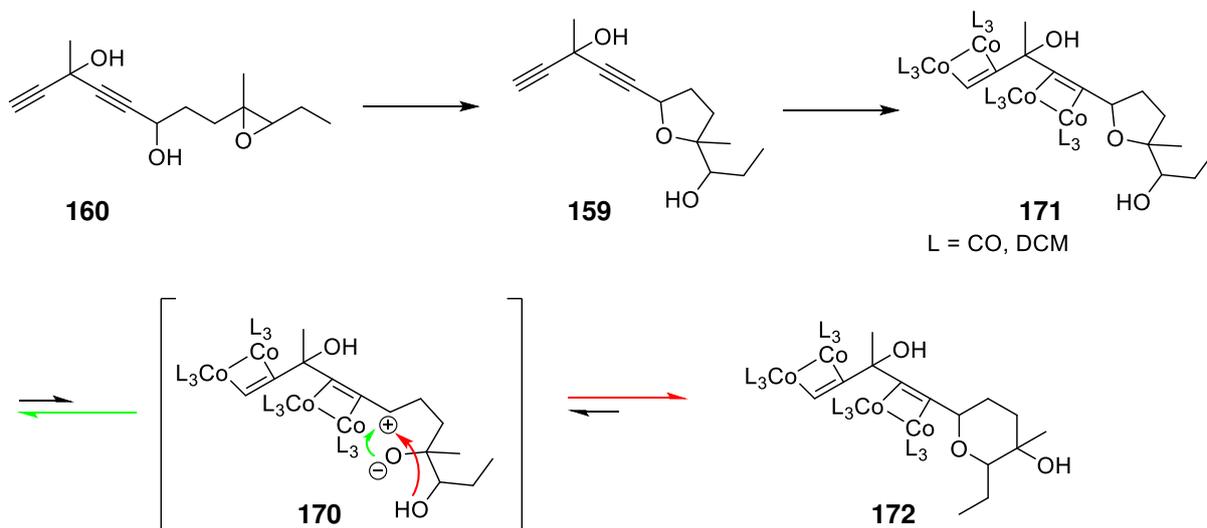


Abbildung 64. Versuch der Umcyclisierung mit Cobaltoctacarbonyl.

Bei der Umlagerung wird ausgenutzt, dass es sich um einen Propargylether handelt. Mittels Nicholasbedingungen<sup>[84–86]</sup> sollte der Furanring in geringen Mengen geöffnet werden und langsam zum Pyranring umlagern. Dabei wurde zunächst mit Dicobaltoctacarbonyl in DCM die Dreifachbindung quantitativ geschützt und dann mehrere Tage bei Raumtemperatur gerührt. Dabei wird im Gleichgewicht das Carbeniumion **170** gebildet, welches zum Pyran- oder zurück zum Furanring cyclisiert. Nach einer Woche konnte über NMR-Kontrolle kein 6-endo-tet-Cyclisierungsprodukt beobachtet werden. Auch die Zugabe von Lewisäuren wie  $\text{HBF}_4$  zeigte keinen Einfluss.<sup>[87,88]</sup> Dieses Ergebnis folgt den von Baldwin aufgestellten Regeln, die die 6-endo-tet Cyclisierung im Vergleich zur 5-exo-tet als energetisch ungünstig angibt. Der Unterschied der Bildungsenergien von Furan- zu Pyransystem ist zu groß, weshalb selbst nach tagelangen Isomerisierungsversuchen keine 6-endo-tet Cyclisierung beobachtet werden konnte. Daher mussten alternative Cyclisierungsstrategien untersucht werden.<sup>[32]</sup>

#### 4.5.1 Alternative Strategien zur selektiven Cyclisierung

Da das Ringsystem weder umgelagert noch regioselektiv hergestellt werden konnte, musste eine neue Strategie zur Cyclisierung gefunden werden. In der Literatur gibt es einige Beispiele zur 5-exo- vs. 6-endo- Problematik. Es wird beschrieben, dass zwischen solchen Cyclisierungen oft nur schwer ohne zusätzliche dirigierende Gruppen unterschieden werden kann. Nicolaou *et al.*<sup>[89]</sup> beschrieb die Verwendung eines  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Epoxids, um so eine Steuerung zu ermöglichen. Dabei wird die Bildung eines Carbeniumions in  $\alpha$ -Position zum Olefin begünstigt und daher diese C-O-Bindung des Epoxids geschwächt. Es kommt selektiv zur 6-endo-Cyclisierung. Ein ähnliches Verfahren verwendeten Jamison und Mitarbeiter,<sup>[83,90,91]</sup> die die elektronischen Eigenschaften des Epoxids durch den Einbau einer Trimethylsilylgruppe veränderten und so eine hohe 6-endo-Selektivität erhielten.

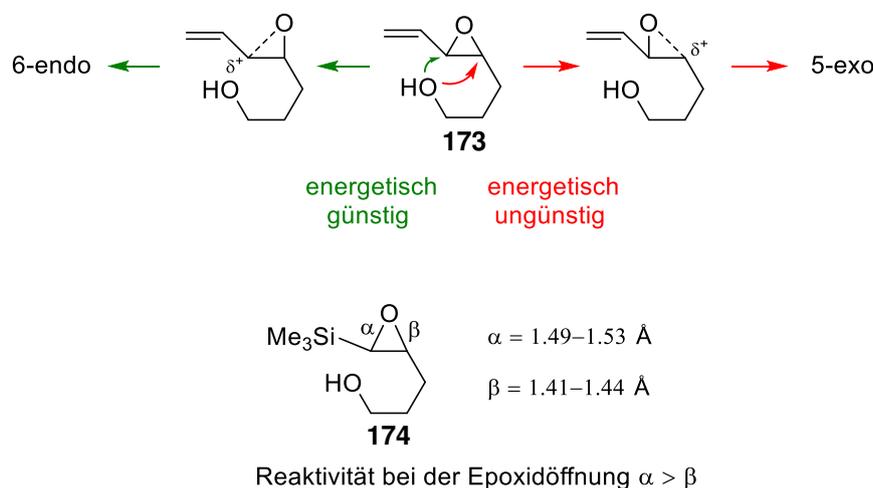


Abbildung 65. Cyclisierung nach Nicolaou (oben),<sup>[92]</sup> Cyclisierung nach Jamison (unten).<sup>[83]</sup>

Andere alternative Methoden sehen zusätzliche chelatisierende Gruppen vor, die die Selektivität der Cyclisierung entweder durch Übergangsmetallkomplexe oder durch Elektronendonoreigenschaften steuern. Als Beispiele dienen hierfür die von Murai *et al.*<sup>[93]</sup> und Martin *et al.*<sup>[64]</sup> publizierten Ergebnisse. (Abbildung 66 und Abbildung 67).

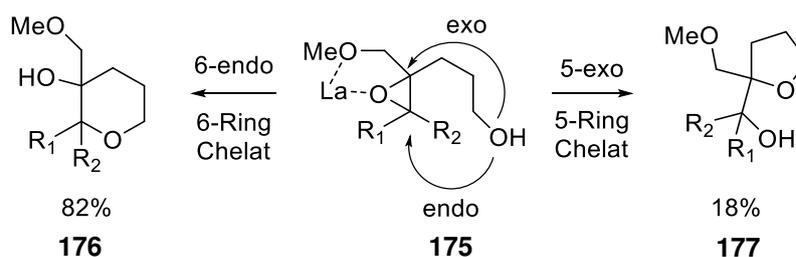


Abbildung 66. Lanthan gesteuerte Cyclisierung nach Murai.<sup>[93]</sup>

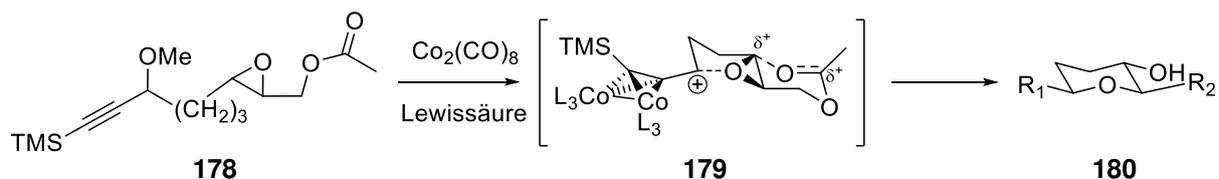
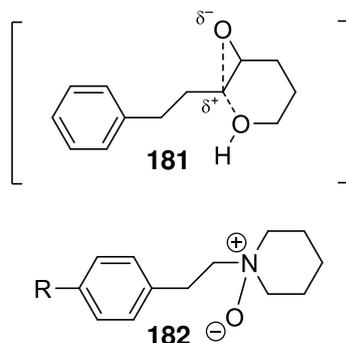


Abbildung 67. Acetat-gesteuerte Cyclisierung nach Martin.<sup>[64]</sup>



R = gekuppelter Antikörperstrang

Abbildung 68. Cyclisierung mittels Antikörperkatalyse von Lerner und Janda.<sup>[94]</sup>

Die selektivste Methode wurde 1993 von Lerner und Janda<sup>[94]</sup> veröffentlicht. Dabei wird die Elektronendichte im Übergangszustand der Cyclisierung ausgenutzt. Durch Zugabe eines mit N-Oxid gekoppelten Antikörpers, welches ausgehend vom Hämocyanin der Schlitzschnecke hergestellt wurde, wurde die 6-endo-Cyclisierung stark favorisiert und kein 5-exo-Produkt beobachtet. Diese Methode eignet sich aufgrund der Herstellungsschwierigkeit des benötigten Antikörpers allerdings nur für sehr geringe Mengen im  $\mu$ -molaren Bereich.

### 4.5.2 Änderung der Cyclisierungsstrategie

Da die Cyclisierung ohne interne Steuerung keine sinnvollen Ergebnisse lieferte, musste die Aldehydsynthese abgeändert werden. Für die Totalsynthese der Jerangolide ist es aber unmöglich eine zusätzliche Olefinfunktion oder elektronendonierende Gruppe einzubauen, weil zum Beispiel eine Doppelbindung nach der Cyclisierung durch Hydrierung entfernt werden müsste, was mit den vorhandenen Dreifachbindungen nicht kompatibel ist. Daher wurde die Methode von Jamison *et al.*<sup>[83]</sup> aufgegriffen, da die zusätzlich eingebaute TMS-Gruppe durch verschiedene Fluoridhaltige Reagenzien leicht abgespalten werden kann. Zudem zeigt der Einbau dieser TMS-Gruppe fast quantitative 6-endo-tet-Cyclisierung unter lewissauren Bedingungen und es gibt Literaturbeispiele, in denen Vinylsilane mittels Shi-Epoxidierung enantioselektiv epoxidiert werden, sodass diese Methode weiter verwendet werden kann.<sup>[95]</sup>

### 4.5.3 Synthese des Aldehyds **188** mit eingebauter Silylgruppe

Um die Silylgruppe einzubauen, wurde die Synthese des Aldehyds gemäß folgender Sequenz abgeändert:

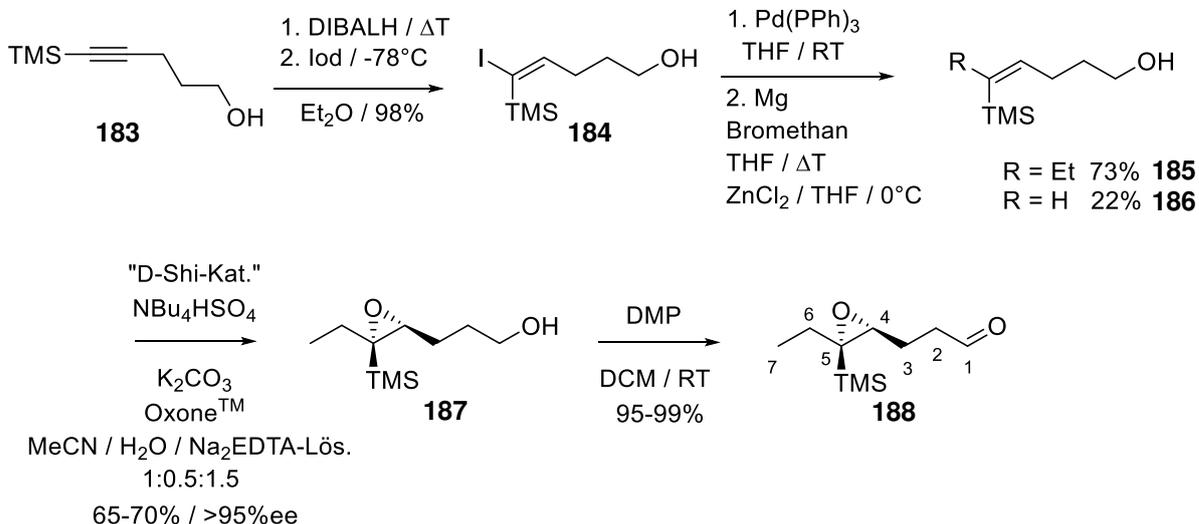


Abbildung 69. Enantioselektive Synthese des Aldehyds **188** mit zusätzlicher Silyl-Gruppe.

1-Trimethylsilyl-1-pentin-5-ol<sup>[96]</sup> wurde mit DIBALH cis-ständig Hydroaluminier<sup>[83,97]</sup> und die *in situ* gebildete Vinylaluminiumspezies wurde mit Iod abgefangen. Das gebildete trans-Vinyliodid **184** konnte in Ausbeuten von über 98% isoliert werden. Anschließend wurde dieses in einer Negishi-Kupplung<sup>[97,98]</sup> mit Ethylzinkbromid unter Palladiumkatalyse gekuppelt. Die Reaktion verlief vollständig, wobei 73% an gewünschtem cis-Olefin **185** isoliert werden konnten. Allerdings fiel das Nebenprodukt **186** in ebenfalls 20 bis 22 % an. Es entstand zusammen mit Ethen durch  $\beta$ -Hydrideliminierung, die als Nebenreaktion bei der Kupplung von  $\text{sp}^3$ -Zentren auftritt. Vergleichbare Methoden mit zuvor hergestelltem Ethyllithium lieferten nur das Hydrolyseprodukt **186** in quantitativen Mengen.<sup>[99-103]</sup> Aufgrund des nahezu identischen  $R_f$ -Werts der beiden Olefine ist eine chromatographische Auftrennung erst nach Durchführung der Shi-Epoxidierung empfehlenswert. Die Shi-Epoxidierung wurde analog zur Synthese des Aldehyds **78** mit dem Shi-Katalysator aus D-Fructose durchgeführt.<sup>[47,83,95]</sup> Dabei konnten ähnlich hohe Enantiomerenüberschüsse von über 95% erhalten werden. Die Ausbeute fiel mit 65-70% etwas geringer aus. Bei mehreren Reaktionen konnten sogar enantiomerenreine Epoxide erhalten werden. Das lässt sich dadurch erklären, dass die sterisch anspruchsvolle Silylgruppe des Vinylsilans die Bildung des ungünstigen planaren Übergangszustandes der Epoxidierung komplett einschränkt.<sup>[79,95]</sup> Die Endstufe der Aldehydsynthese wurde durch Oxidation des enantiomerenreinen Epoxyalkohols **188** mittels Dess-Martin-Periodinan in Ausbeuten von 95-99% erreicht. Auch für diese Reaktion ist die zusätzliche Zugabe von Pyridin zu beachten, damit durch die entstehenden Säuren keine

## Ergebnisse und Diskussion

ungewollte Cyclisierung stattfinden kann.<sup>[75,104]</sup> Der Aldehyd **188** konnte so in einer Gesamtausbeute von 50% synthetisiert werden.

Zur Verbesserung der Ausbeute der Negishi-Kupplung und Shi-Epoxidierung kann der Alkohol **184** zuvor als Ester<sup>[90]</sup> oder Silylether geschützt werden. Ausgewählte Beispiele sind in Abbildung 70 dargestellt.

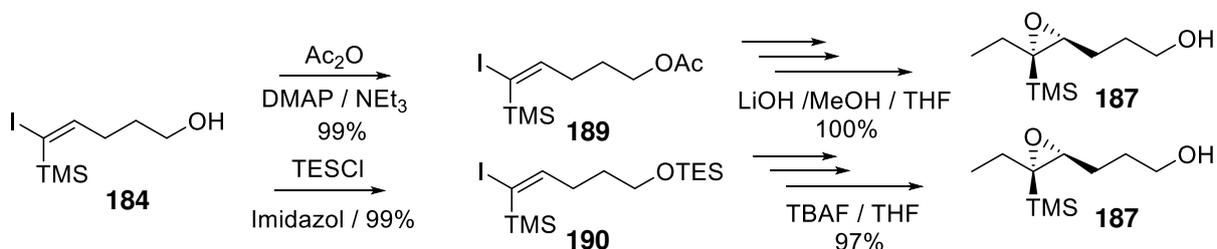


Abbildung 70. Einsatz von Schutzgruppen bei der Aldehydsynthese.

Mit diesem Umweg über zwei extra Stufen konnte die Gesamtausbeute des Aldehyds auf 56% gesteigert werden.

### 4.5.3.1 Nötige Anpassungen dieser Strategie

Die Verwendung von Aldehyd **188** (Abbildung 69) bringt zwei Probleme mit sich:

- Der in Abbildung 69 gezeigte Syntheseweg lieferte Aldehyd **188**. Dieser besitzt an C4 keine Methylgruppe. Ein direkter Einbau ist allerdings über diesen Syntheseweg nicht möglich, weshalb die für das Jerangolid B benötigte Methylgruppe erst in den Folgestufen eingebaut werden muss. Dies verlängert die Synthese um zwei Stufen.
- Nach der Shi-Epoxidierung entstand das (5*S*,4*R*)-Epoxid **187**. Dieses wird nach Oxidation des primären Alkohols mittels Alkinylierung an das Pentadiin **121** gekuppelt. Dabei entstand das offenkettige Alkinylierungsprodukt mit *S*-Konfiguration an C15. Die folgende Cyclisierung erfolgt allerdings unter Inversion des Stereozentrums, wodurch sich das *R*-Stereozentrum an C15 bildete. Nach Desilylierung entsteht schlussendlich das *S*-Stereozentrum an C15. Für die Jerangolide wird allerdings die *R*-Konfiguration dort benötigt.<sup>[11]</sup>

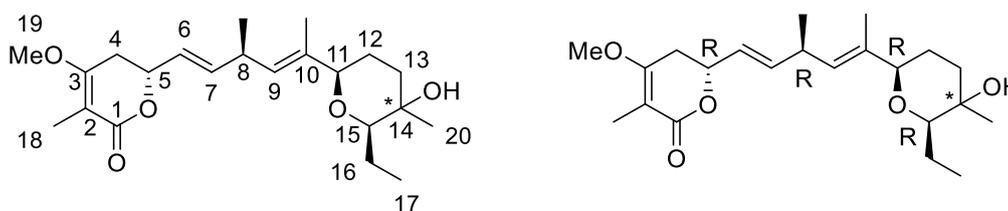


Abbildung 71. Darstellung des Jerangolid B mit Nummerierung und Chiralitätszentren.

Um das richtige Stereozentrum zu erhalten, gibt es zwei Möglichkeiten. Erstens kann anstelle des *cis*-Olefins **185** das *trans*-Olefin **196** über anti-Hydroaluminierung hergestellt werden, wodurch das Stereozentrum an C15 folglich invertiert. Anti-Hydrometallierungen sind allerdings nur in seltenen Fällen durchführbar, da Hydrometallierungen konzertiert verlaufen. Im Fall von Homoallylalkoholen wurde von Negishi *et al.*<sup>[105,106]</sup> eine Methode veröffentlicht, bei der durch Deprotonierung des Alkohols mit Trimethylaluminium und anschließender Zugabe des Hydroaluminierungsreagenzes, eine zusätzliche Chelatkontrolle auftrat. Dadurch konnten anti:syn-Verhältnisse von bis zu 96:4 erzielt werden.

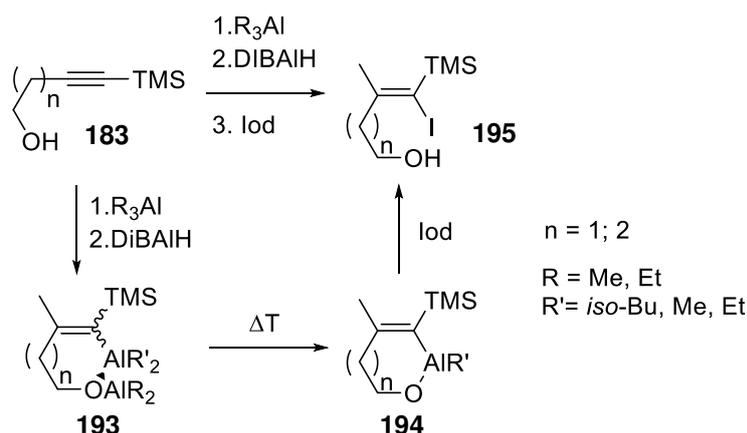


Abbildung 72. Anti-Hydrometallierung durch ausgeprägte Chelatkontrolle nach Negishi.<sup>[105,106]</sup>

Der genaue Mechanismus ist noch unbekannt, aber wie von Negishi und Mitarbeitern postuliert, muss nach der Deprotonierung des Alkohols und anschließender Hydroaluminierung, durch ausgeprägte Chelatkontrolle, ein sechs oder sieben gliedriger Aluminiumcyclus entstehen. Dessen energetisch bevorzugte Bildung ermöglicht die Stereoisomerisierung des terminalen Olefins (Abbildung 72).

Mit dieser Methode konnte das Epoxid **198** über folgenden Syntheseweg hergestellt werden.

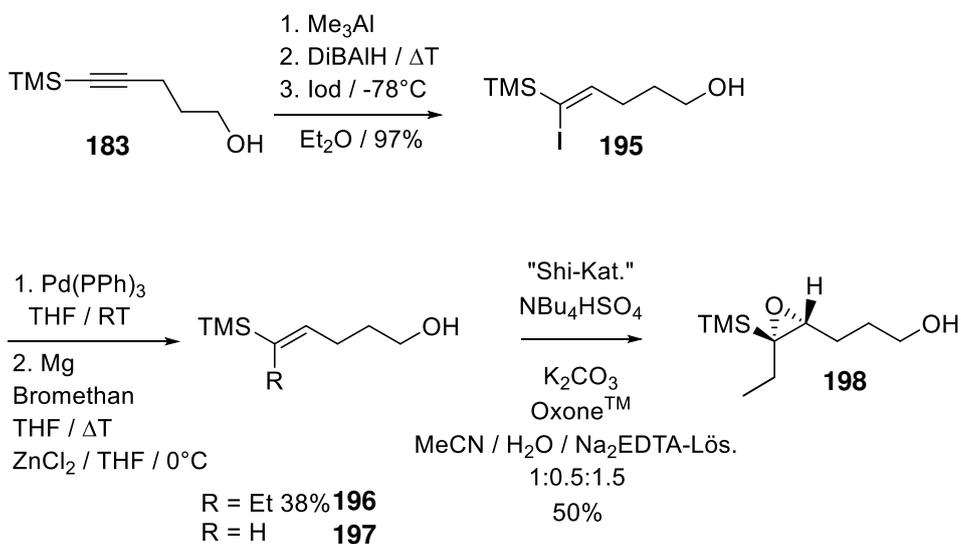


Abbildung 73. Alternative Aldehydsynthese zum trans-Epoxid.

Die anti-Hydrometallierung verlief mit einer Ausbeute von 97% und einem anti:syn-Verhältnis von 85:15. Die anschließende Negishi-Kupplung<sup>[97]</sup> zeigte vollständigen Umsatz, allerdings konnten nach Abtrennung des  $\beta$ -Hydrideliminierungsproduktes und des falschen Doppelbindungsisomers nur 38% Produkt isoliert werden. Auch die Shi-Epoxidierung<sup>[95]</sup> lieferte mit 50% eine schlechtere Ausbeute.

## Ergebnisse und Diskussion

Hier ist allerdings aufgrund der trans-Doppelbindung die Ausbildung des Spiroübergangszustands erschwert, weswegen die Reaktionsgeschwindigkeit und damit die Reaktivität abnehmen.<sup>[79]</sup>

Über diesen Syntheseweg wurde das (5*R*,4*R*)-Epoxid **198** synthetisiert. Nach Oxidation, Alkinylierung, Cyclisierung und Desilylierung könnte nun die richtige Jerangolidvorstufe erhalten werden. Allerdings beschreiben Jamison *et al.*,<sup>[83,107]</sup> dass die Cyclisierung in ihren Fällen nur funktionierte, wenn die Silylgruppe im Übergangszustand axial angeordnet ist. Das ist bei dem zuerst hergestellten (5*S*,4*R*)-Epoxid **188** der Fall. Beim zweiten stereoisomeren (5*R*,4*R*)-Epoxid **198** müsste die TMS-Gruppe allerdings äquatorial im Übergangszustand auftreten. Genauere Untersuchungen wurden von Jamison und Mitarbeitern nicht durchgeführt, sie postulierten nur einen ungefähren Übergangszustand ausgehend von trans-verknüpften Polyether-Einheiten (Abbildung 74).

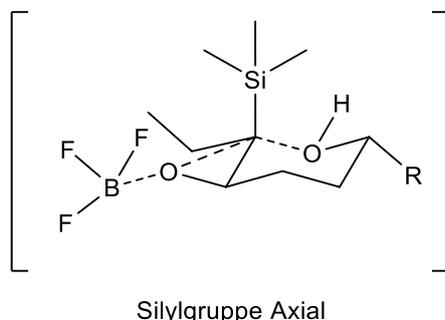


Abbildung 74. Axial stehende TMS-Gruppe im Übergangszustand postuliert von Jamison *et al.*

Um zu untersuchen, ob die Cyclisierung auch mit äquatorialer Silylgruppe möglich ist, wurde der Alkohol **198** in Dichlormethan bei 0°C mit  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  versetzt. Dabei wurden drei Produkte im Verhältnis 2:1:1 gefunden. Bei den Produkten zwei und drei handelt es sich um eine untrennbare Mischung aus Cyclisierungsprodukten, wobei sowohl Furan als auch Pyran vorliegen. Das Hauptprodukt hingegen ist das gebildete Keton **200**, welches auch von Jamison *et al.* beobachtet wurde.<sup>[83]</sup>

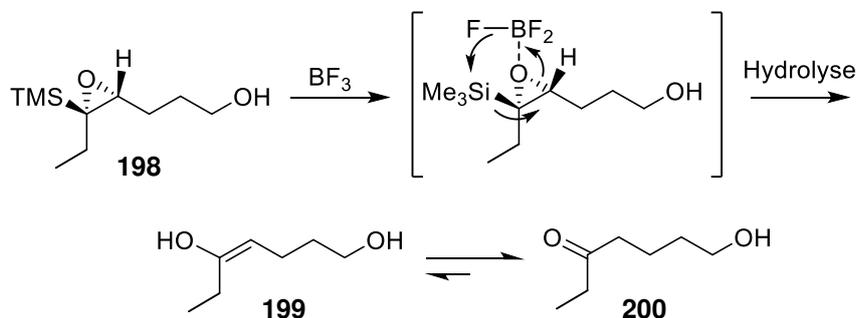


Abbildung 75. Nebenreaktion des trans-Epoxid.

## Ergebnisse und Diskussion

Ausgehend von den Vorüberlegungen zum Übergangszustand kann sich ein weiterer sechsgliedriger Sesselübergangszustand (Abbildung 76) durch Zugabe der Lewisäure ausbilden. Steht die Silylgruppe dabei äquatorial ist der Abstand zwischen Siliciumatom und dem Fluorid der Lewisäure minimal. Daher kann es hier leicht zu einer 6-Elektronenverschiebung kommen, bei der sich die energetisch günstige Si-F-Bindung ausbildet. Nach Hydrolyse könnte so das Keton **200** durch Keto-Enol-Tautomerie entstanden sein. (Abbildung 76) Steht die Silylgruppe hingegen axial, ist der Abstand zwischen Silicium und Fluorid sehr groß, weswegen hier die Epoxidöffnung begünstigt ist.

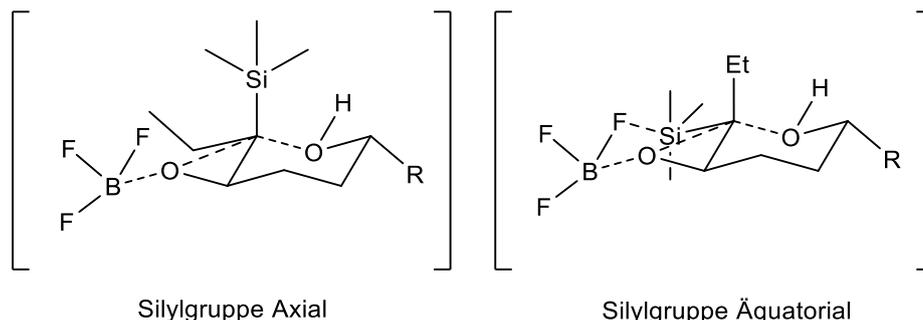


Abbildung 76. Vergleich der möglichen Übergangszustände während der Epoxidöffnung.

Auch mit alternativen Lewisäuren wie  $\text{BBr}_3$ ,  $\text{AlCl}_3$  oder  $\text{ZnCl}_2$  konnte die Ausbeute an 6-endo-Cyclisierungsprodukt nicht gesteigert werden. Aufgrund der oben beschriebenen Nebenreaktion wurde die erste Möglichkeit zur Inversion des Stereozentrums, über die Synthese des cis-Olefins verworfen.

Die zweite Möglichkeit, das Stereozentrum an C15 zu ändern, liegt im eingesetzten Shi-Katalysator. Der bisher zur Synthese von **187** eingesetzte Shi-Katalysator wurde aus natürlicher D-Fructose hergestellt. Deshalb kann die Konfiguration an C15 auch durch Verwendung des Shi-Katalysators aus L-Fructose umgekehrt werden.<sup>[108]</sup> Dadurch ist es möglich das (5*R*,4*S*)-Enantiomer des Epoxids ohne Variation des Synthesewegs zu erhalten (vgl. Abb. 57 bzw. 69). Da der Katalysator fast äquimolar eingesetzt wird, ist der Kostenfaktor bei Verwendung der L-Fructose unverhältnismäßig hoch. Arbeiten zur Synthese der L-Fructose nach den Vorschriften von Shi *et al.* laufen derzeit im Arbeitskreis Jauch, um damit das benötigte Enantiomer herstellen zu können.

Da während dieser Promotion keine L-Fructose zur Verfügung stand, wurde die Totalsynthese mittels Shi-Katalysator aus D-Fructose und damit mit dem (4*R*,5*S*)-Epoxid **188** weitergeführt.

#### 4.5.4 Carreira Alkinylierung des Aldehyds 188

Der hergestellte Aldehyd **188** wurde nach der optimierten Alkinylierungsmethode aus Kapitel 4.2.1 mit dem 3-Methyl-1,4-Pentadiin-3-ol umgesetzt. Dabei wurden folgende Reaktionsbedingungen getestet. (Tabelle 5)

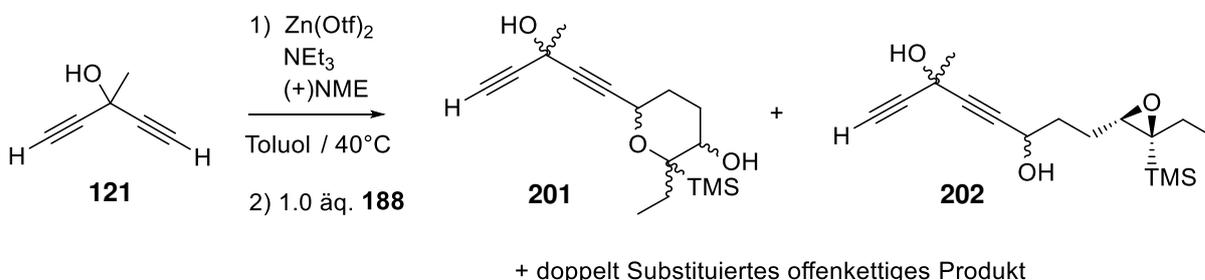


Abbildung 77. Alkinylierung nach Carreira *et al.* mit TMS-basiertem Aldehyd.

Tabelle 5 Optimierte Alkinylierung mit Aldehyd **188**<sup>a</sup>

Nr.	T [°C]	Äq. Zn(Otf) <sub>2</sub>	Äq. NME	Zugabe-Art <sup>a</sup>	Reaktionszeit [h]	201[%]	202[%]	NP [%]
1	40	2.5	2.5	5 h	5.5	-	74	<10
2	40	2.5	2.5	4 h	4.5	-	81	<10
3	40	2.8	2.8	4 h	4.5	-	55	10
4	40	3.6	3.6	4 h	4.5	21 <sup>b</sup>	51	6
5	40	2.5	2.5	7 h	20	<10	40	10
6	40	2.5	2.5	9.5 h	20	65 <sup>c</sup>	-	-

<sup>a</sup> Alle Ansätze wurden unter Standardbedingungen durchgeführt, mit 2.0 äq. NEt<sub>3</sub> als Base. <sup>b</sup> Nur Pyrancyclisierung beobachtet. <sup>c</sup> Nachdem Zutropfen des Aldehyds wurde 1.0 äq. BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> zugegeben. Es wurde eine 1.5:1 Mischung aus 6-endo:5-exo-Cyclisierung isoliert.

Mit den in Kapitel 4.2.1 optimierten Bedingungen konnte das Alkinylierungsprodukt **202** in Ausbeuten bis zu 81% isoliert werden. (Tab. 5, Nr. 2) Eine *in situ* Cyclisierung wurde erst bei höherer Menge an Zinktriflat beobachtet. Interessanterweise zeigte sich hierbei auch nur der gewünschte Pyranring in 21%. (Tab. 5, Nr. 4) Allerdings sanken die Gesamtausbeuten bei höheren Äquivalenten an Zinktriflat ab. Experimente einer *in situ*-Cyclisierung während der Carreira-Alkinylierung durch erhöhte Reaktionszeit zeigten keinen Erfolg. (Tab. 5, Nr. 5) Erst durch die zusätzliche Zugabe von BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> am Ende der Reaktion konnte eine vollständige Cyclisierung im Eintopf beobachtet werden. (Tab. 5, Nr. 6) Im <sup>1</sup>H-NMR zeigte sich jedoch erneut eine Produktmischung der beiden möglichen Cyclisierungsprodukte im Verhältnis 1.5:1 (Pyran:Furan). Deshalb war es sinnvoller das offenkettige Produkt zu isolieren und in der Folgestufe zu cyclisieren.

## Ergebnisse und Diskussion

Bei dieser Cyclisierung entstanden die möglichen Diastereomere **203**, **204**, **205** und **206**. Der genaue stereochemische Verlauf und die erhoffte doppelte Diastereodifferenzierung werden in Kapitel 4.6 näher analysiert und diskutiert.

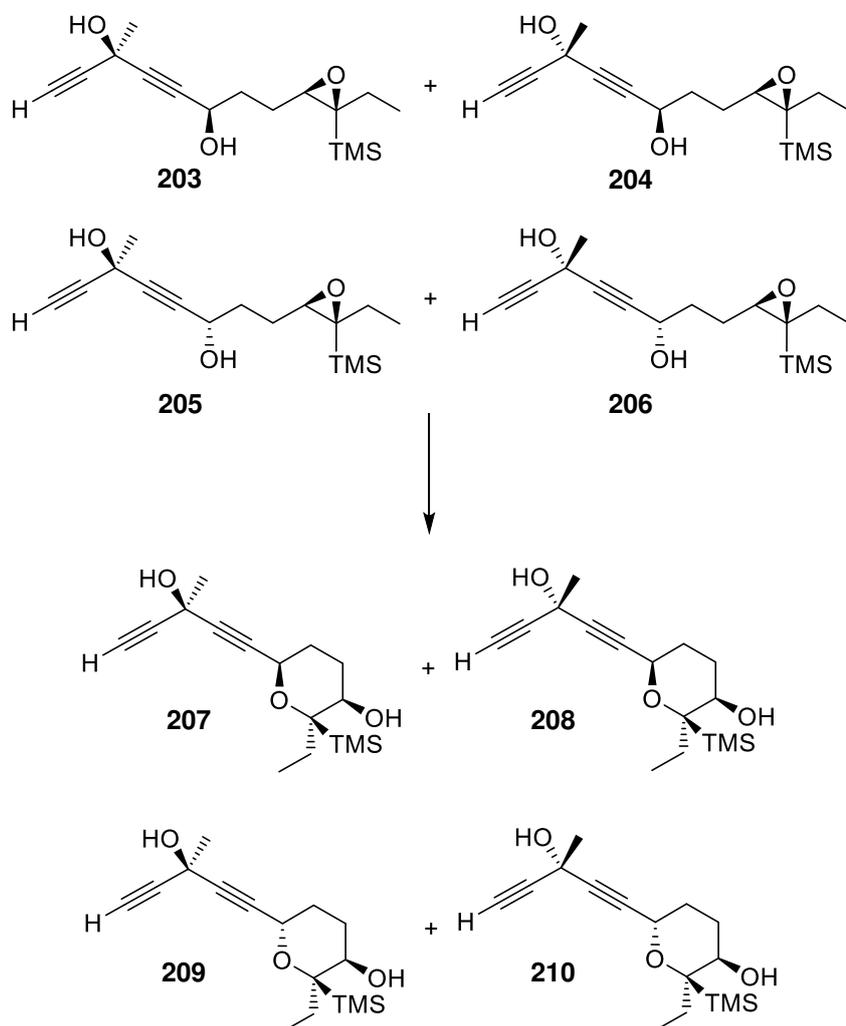


Abbildung 78. Mögliche diastereomere Produkte der Alkinylierungsreaktion.

### 4.5.5 Lewisäurekatalysierte Cyclisierung

Die Cyclisierung lief lewissäurekatalysiert bei Raumtemperatur mit 67-73% Ausbeute. Durch Absenken der Temperatur auf 0°C konnten Ausbeuten von 80-81% erhalten werden.

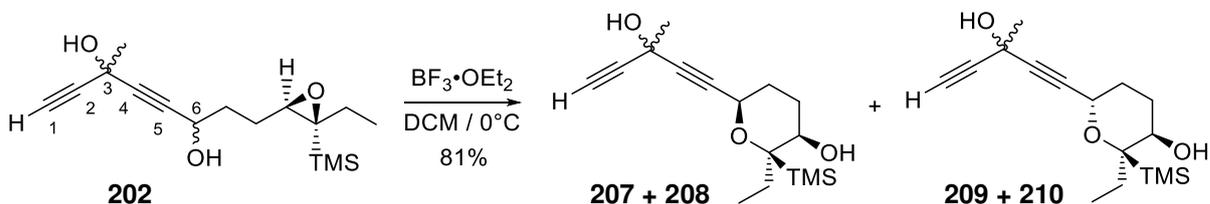


Abbildung 79. Cyclisierung über Silylsteuerung anhand des offenkettigen Systems.

Im Vergleich zur *in situ*-Cyclisierung während der Alkinylierungsreaktion konnten bei dieser separaten Cyclisierung auch nur die 6-endo-tet Diastereomere **207**, **208**, **209** und **210** isoliert werden. Nach der vollständigen Cyclisierung konnten die Diastereomere **207** und **208** chromatographisch von den Diastereomeren **209** und **210** getrennt werden.

In Kapitel 4.5.3.1 wurde kurz der von Jamison *et al.*<sup>[83]</sup> postulierte Übergangszustand gezeigt. Da es sich dabei nur um einen möglichen Vorschlag für racemische Alkohole handelt und der genaue Mechanismus unbekannt ist, werden im Folgenden die möglichen Übergangszustände der Cyclisierung genauer betrachtet. Dabei wird ebenfalls das während der Alkinylierung gebildete Stereozentrum an C6 mit einbezogen.

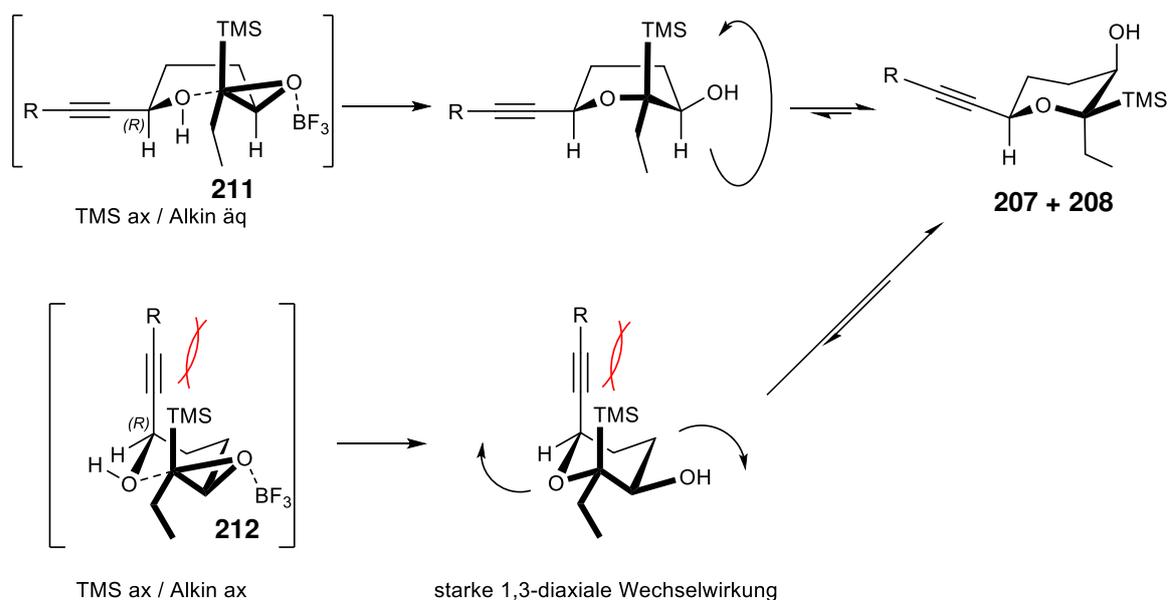


Abbildung 80. Mögliche Übergangszustände der Cyclisierung des *R*-Alkinols.

## Ergebnisse und Diskussion

Im Fall des *R*-Alkinols, welches bei der Alkinylierung mit (+)-NME entsteht, sind die zwei Übergangszustände **211** und **212** bei der Epoxidöffnung unter Inversion des Stereozentrums denkbar. Da die Trimethylsilylgruppe im Übergangszustand axial angeordnet sein muss, (vgl. S. 59) um das Cyclisierungsprodukt **207** bzw. **208** zu erhalten, ist der wannenförmige Übergangszustand **211** mit äquatorialer Alkinfunktion der energetisch günstigere. Im Übergangszustand **212** liegt zwar eine energetisch günstigere Sesselkonformation vor, allerdings treten starke 1,3-diaxiale Wechselwirkungen zwischen Trimethylsilylgruppe und Acetylen auf, wodurch die Grundzustandsenergie deutlich ansteigt. Aus beiden theoretisch möglichen Übergangszuständen bilden sich die Sesselkonformationen **207** und **208** aus, bei der die Trimethylsilylgruppe, sowie die Alkinfunktion äquatorial und die Hydroxygruppe axial angeordnet sind (Abbildung 80).

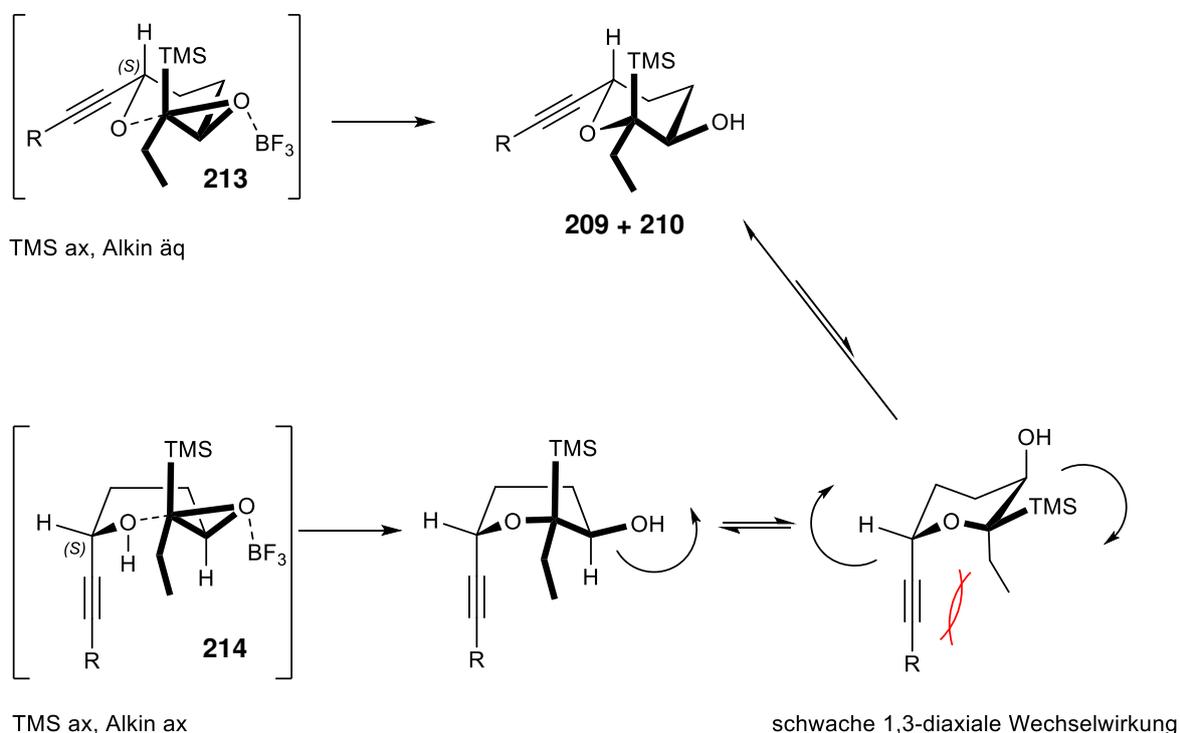


Abbildung 81. Mögliche Übergangszustände der Cyclisierung des *S*-Alkinols.

Ähnlich verhält es sich im Fall des *S*-Alkinols, welches durch Alkinylierung mit (-)-NME gebildet wird. Hier sind die beiden Übergangszustände **213** und **214** möglich. **213** liegt als günstige Sesselkonformation vor, in der die Trimethylsilylgruppe axial und die Alkinfunktion äquatorial angeordnet sind. Übergangszustand **214** hingegen liegt als Wannenkformation vor. Dieser zeigt nach Cyclisierung auch eine schwache 1,3-diaxiale Wechselwirkung zwischen Alkin und Ethylgruppe, weshalb dieser im Vergleich zu **209** bzw. **210** energetisch anspruchsvoller ist. In diesem Fall wird die Cyclisierung daher bevorzugt über die Sesselkonformation **213** ablaufen. Aus diesem Übergangszustand bilden sich die Sesselkonformationen **209** und **210** aus, bei denen die Trimethylsilylgruppe axial und die Hydroxylgruppe äquatorial angeordnet sind (Abbildung 81).

Im Vergleich der begünstigten Übergangszustände **211** und **213** des *R*- bzw. *S*-Alkinols zeigt sich, dass zum einen die Trimethylsilylgruppe und Hydroxidgruppe in der stabilsten Sesselkonformation jeweils umgekehrt angeordnet sind. Zudem ist beim *R*-Alkinol die Wannenkonformation im Übergangszustand begünstigt, wohingegen beim *S*-Alkinol die energetisch bevorzugte Sesselkonformation vorliegt. Für den Ablauf der Cyclisierung bedeutet dies aber nur geringfügige Unterschiede in Reaktivität und Reaktionsgeschwindigkeit, weshalb beide Diastereomere schnell und in guten Ausbeuten cyclisieren.

## 4.6 Bestimmung des stereochemischen Verlaufs der Carreira-Alkinylierung und möglichem Chiralitätstransfer während der Reaktion

Die nach der Cyclisierung isolierten Diastereomerenmischungen zeigten je zwei diastereomere Produkte in ihren NMR-Spektren. Charakteristische Bereiche sind in Abbildung 82 dargestellt. Um sicherzugehen, dass es sich um diastereomere Produkte handelt, wurde die Alkinylierungsreaktion sowohl mit (+)- als auch (-)-NME durchgeführt um das (*R*)- bzw. (*S*)-Enantiomer an C6 zu erzeugen. Im offenkettigen Produkt lassen die gebildeten Diastereomere keine Unterscheidung zu, allerdings fanden sich deutliche Unterschiede nach der Cyclisierung aufgrund der verringerten Flexibilität.

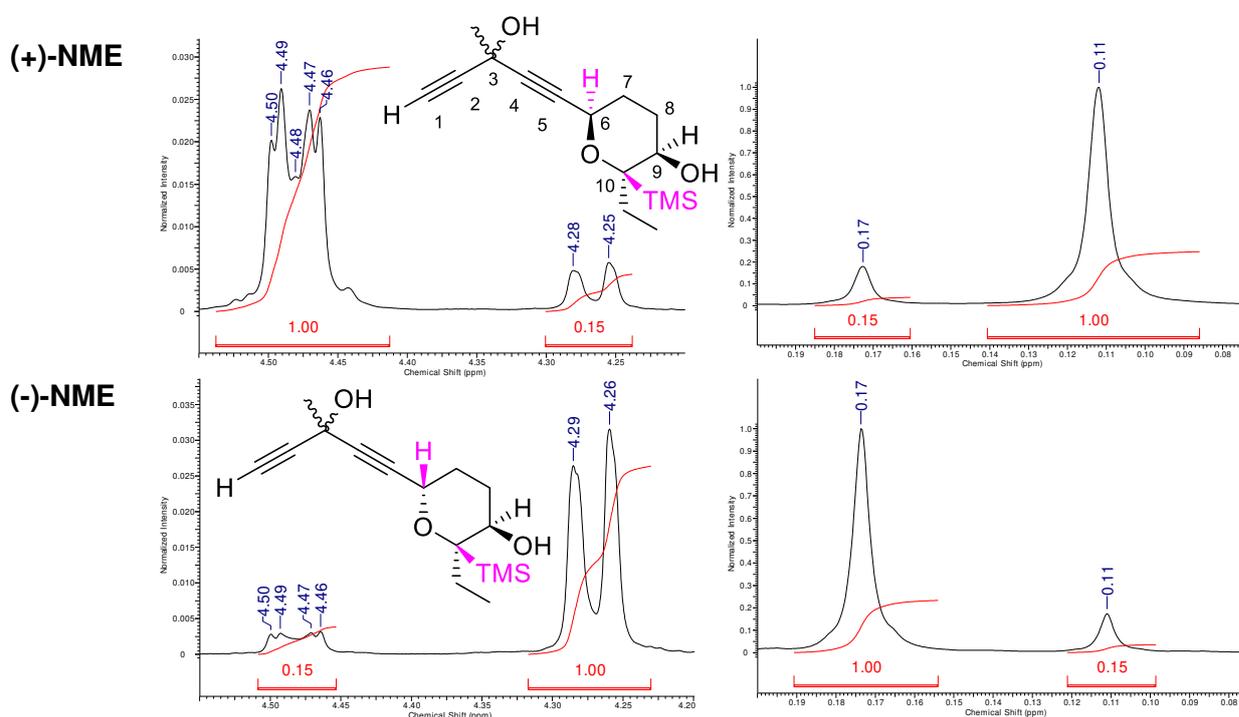


Abbildung 82. Vergleich der  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren der Diastereomerenmischungen.

In Abbildung 82 ist oben die Reaktion mit (+)-NME und darunter die Reaktion mit (-)-NME dargestellt. In beiden Fällen zeigte sich ein Verhältnis von 1.0:0.15, was einem Diastereomerenverhältnis von 87:13 entspricht. Dabei wurde mit (+)-NME bevorzugt das (*R*)-Stereozentrum ausgebildet und analog mit (-)-NME das (*S*)-Stereozentrum an C6.<sup>[59]</sup> Rechts ist der Ausschnitt der TMS-Gruppe gezeigt, an der dasselbe Verhältnis zu erkennen ist.

Die Cyclisierungsreaktion verlief regio- und stereoselektiv unter Inversion des Chiralitätszentrums an C10. Es handelt sich hierbei voraussichtlich um eine intramolekulare  $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion, wodurch es zur Inversion an C10 kommt. Ein theoretisch möglicher  $\text{S}_{\text{N}}1$ -Mechanismus müsste mehrere Diastereomere erzeugen, die hier nicht beobachtet werden konnten. Das Chiralitätszentrum an C9 wird durch die Shi-Epoxidierung festgelegt.

## Ergebnisse und Diskussion

Eine Aussage über das Stereozentrum an C3 war anhand dieser Spektren nicht möglich, da lediglich eine Verbreiterung des Signals des acetylenischen Wasserstoffs bei 2.54 ppm und des Signals der CH<sub>3</sub>-Gruppe an C3 bei 1.93 ppm zu erkennen war. Um diesen Unterschied zu vergrößern wurden die freien Alkohole im nächsten Schritt in das Acetat überführt.

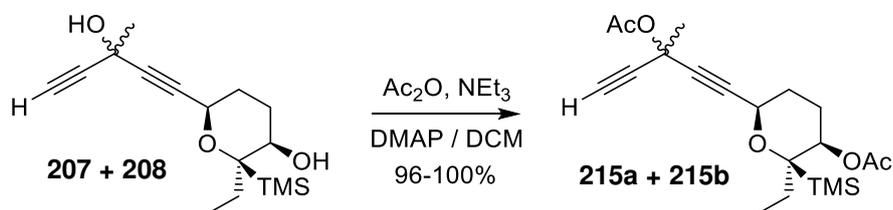


Abbildung 83. Veresterung der freien Alkohole.

Der Diester **215** konnte quantitativ mit Essigsäureanhydrid, NEt<sub>3</sub> und DMAP synthetisiert werden. Das <sup>1</sup>H-NMR-Signal der Methylgruppe an C3 ist in Abbildung 84 gezeigt.

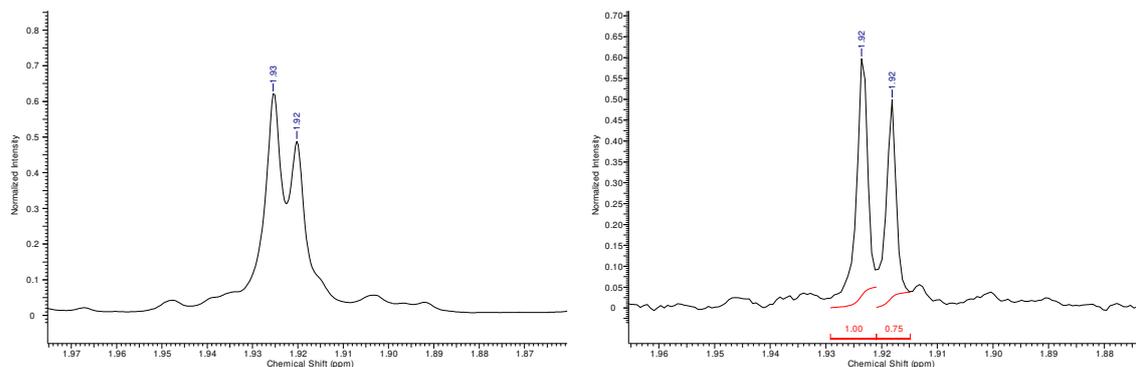


Abbildung 84. Ausschnitt des aufgenommenen <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums (links); Spektrum nach manueller Apodisierung (rechts).

Es ist deutlich zu erkennen, dass das breite Signal der Mischung **215a + 215b** sich in zwei verschiedene Signalsätze auftrennt. Allerdings ist im 400 MHz-Spektrum weiterhin keine Basislinientrennung zu beobachten, weshalb eine genauere Bestimmung des d.r. an C3 erst nach manueller Apodisierung (EM, GM) möglich wurde. Dadurch konnte ein d.r. von etwa 56:44 bestimmt werden. Das heißt, der erwartete 1,4-Chiralitätstransfer war nur sehr gering ausgeprägt. Es fand während der Alkinylierungsreaktion daher keine ausgeprägte doppelte Diastereodifferenzierung bzw. Desymmetrisierung statt.

Um doch noch eine größere Selektivität erzeugen zu können, wurde der Alkohol an C3 vor der Alkinylierungsreaktion Benzoyl und p-Nitrobenzoyl geschützt. Dadurch könnte eine zusätzliche  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkung zwischen der Schutzgruppe und dem Ephedrinliganden auftreten und eine Stereodifferenzierung an C3 ermöglichen.

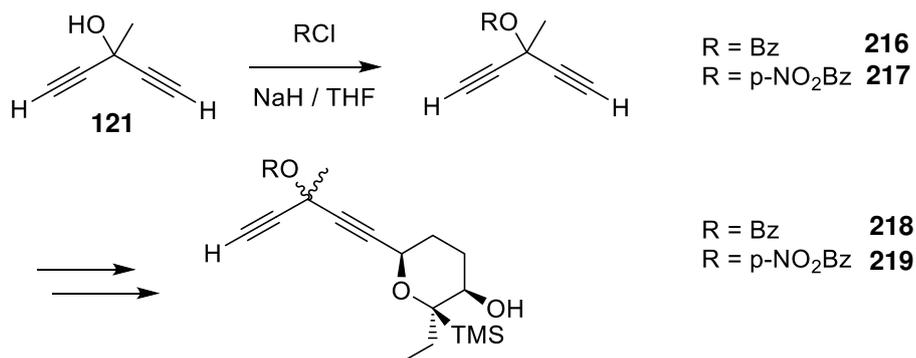


Abbildung 85. Derivatisierung mit Benzoyl bzw. p-Nitrobenzoylgruppe.

Allerdings brachte die Derivatisierung keine Verbesserung mit sich. Das gefundene Diastereomerenverhältnis belief sich auf 57:43. Auch hier fand, vermutlich aufgrund des großen Abstands der beiden aromatischen Systeme zueinander, kein ausgeprägter Chiralitätstransfer statt.

Das Chiralitätszentrum an C3 musste daher zu einem späteren Zeitpunkt stereoselektiv aufgebaut werden. Dies könnte zum Beispiel bei der sowieso nötigen Deoxigenierung durchgeführt werden. Näheres dazu in den Kapiteln 4.10 und 4.14.4.

#### 4.7 Desilylierung der neuingebrachten Silylgruppe

Die für die Cyclisierung nötige TMS-Gruppe wurde nach der Cyclisierung mit TBAF in THF entfernt. Bei den Diastereomeren **209** und **210** wurde nach 24 h bei Raumtemperatur ein vollständiger Umsatz beobachtet und 95% der gewünschten Produkte **221a** + **221b** isoliert. Für die Diastereomere **207** und **208**, wurde eine deutlich geringere Reaktionsgeschwindigkeit beobachtet. Erst nach vier Tagen konnten 65% der desilylierten Produkte **220a** und **220b** isoliert werden. Selbst bei Reaktionszeiten von über einer Woche konnte hier kein vollständiger Umsatz beobachtet werden.

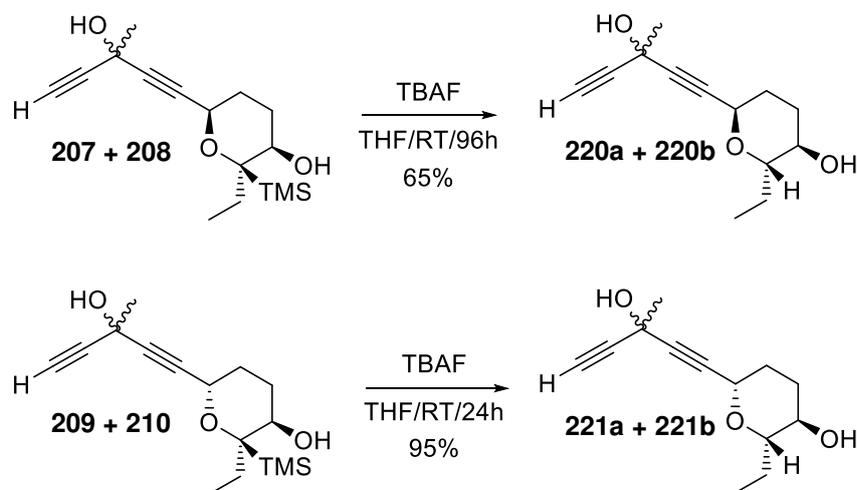


Abbildung 86. Desilylierung der für die Cyclisierung nötigen Silylgruppe.

Jamison *et al.*<sup>[109]</sup> zeigten, dass die hier ablaufende Protodesilylierung<sup>[110]</sup> nur mit freiem Alkohol ablaufen kann. Das heißt, bei dieser Reaktion ist die Wechselwirkung zwischen Hydroxylgruppe und Silylgruppe ausschlaggebend. Jamison und Mitarbeiter postulierten die beiden in Abbildung 87 dargestellten möglichen Mechanismen.

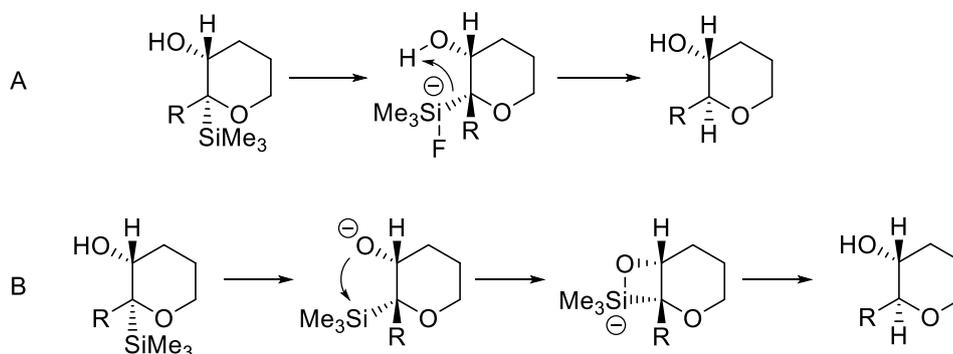


Abbildung 87. Postulierte Desilylierungsmechanismen nach Jamison und Mitarbeitern.

## Ergebnisse und Diskussion

Im ersten postulierten Mechanismus (A) läuft eine Protodesilylierung ab. Die Silylgruppe wird durch Fluoridzugabe aktiviert und das Proton des benachbarten Alkohols wird übertragen. Im zweiten Fall (B) findet die Desilylierung über die Umlagerung der Silylgruppe zum Alkohol statt, wobei der gebildete Silylether durch saure Hydrolyse oder die sich in Lösung befindenden Fluoridionen gespalten wird. Allerdings wurde durch Deprotonierung des Alkohols die Bildung eines möglichen Oxasiletanid postuliert, weshalb bei dieser Variante auch eine Peterson-Olefinierung<sup>[111]</sup> als Nebenreaktion zu beobachten sein müsste. Für die ablaufende Desilylierung ist daher in (A) und (B) ein geringer Abstand der Silylgruppe und Hydroxylgruppe zueinander von großer Bedeutung.

Der Unterschied in der Reaktivität der Diastereomere in Abbildung 86 lässt sich dadurch allerdings nicht erklären. Deshalb wurden auch hier mögliche Übergangszustände näher betrachtet:

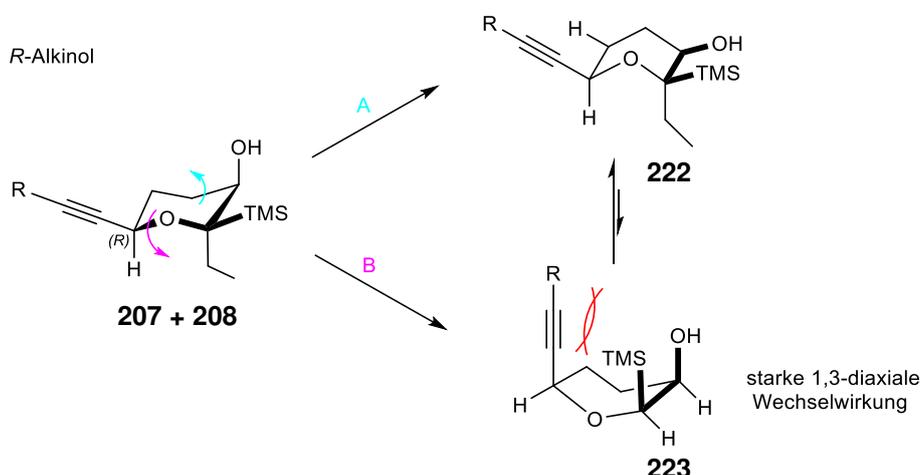


Abbildung 88. Mögliche Übergangszustände der Desilylierung der *R*-Alkinole **207** und **208**.

Bei näherer Analyse der Diastereomere **207** und **208** ist zu erkennen, dass zwei Wannenkonformationen **222** und **223** auftreten können, bei denen die Trimethylsilylgruppe und die Hydroxylgruppe ekliptisch zueinander stehen und somit den kleinst möglichen Abstand einnehmen. In der Konformation **223** tritt dabei aber erneut eine starke 1,3-diaxiale Wechselwirkung auf, weshalb dieser kaum ausgebildet wird. Die stabilste Konformation ist **222** ohne ausgeprägte sterische Wechselwirkung (Abbildung 88).

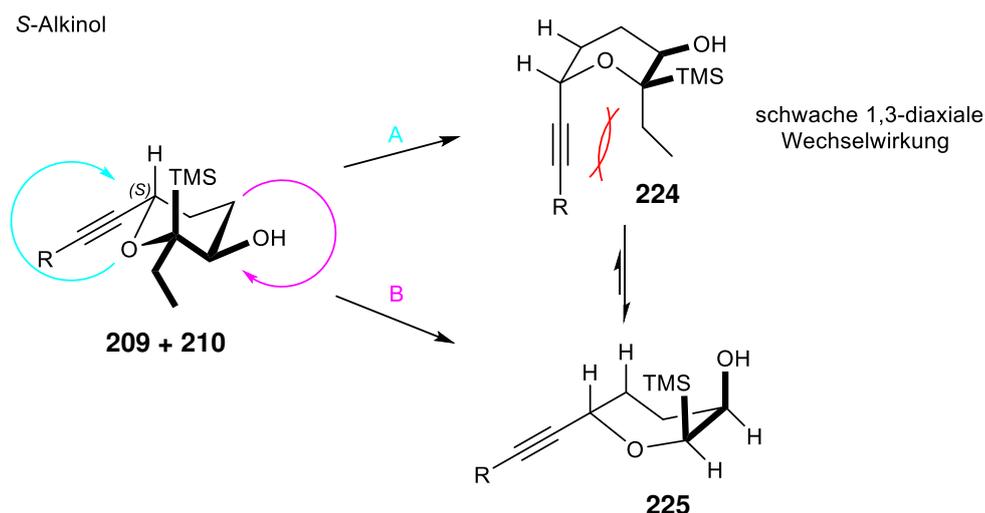


Abbildung 89. Mögliche Übergangszustände der Desilylierung der *S*-Alkinole **209** und **210**.

Ähnlich verhält es sich mit den beiden Diastereomeren **209** und **210** mit *S*-Konfiguration an C6. Auch hier treten zwei mögliche Wannenkonformere auf. Dabei findet sich in **224** eine schwache 1,3-diaxiale Abstoßung zwischen der Ethylgruppe und dem Acetylen. Daher ist in diesem Fall die Wannenkonformation **225** energetisch begünstigt (Abbildung 89).

Beim Vergleich der beiden stabilsten Wannenkonformere **222** und **225** fällt auf, dass bei **222** die TMS-Gruppe, sowie die Hydroxylgruppe äquatorial ausgerichtet sind und bei **225** beide axial vorliegen. Die unterschiedliche Reaktivität, die in Abbildung 86 beschrieben wurde, ist dadurch allerdings nicht zu erklären, da in beiden Fällen durch die ekliptische Anordnung der Trimethylsilylgruppe und der Hydroxylgruppe zueinander der identische Abstand vorliegt. Außerdem ist der mögliche Angriff des Fluoridions bei der Desilylierung in keinem der beiden Konformere ungünstig.

Da keine sterische Begründung für die unterschiedliche Reaktivität vorliegt, müssen ausgeprägte Orbital-Wechselwirkungen einen Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit ausüben.

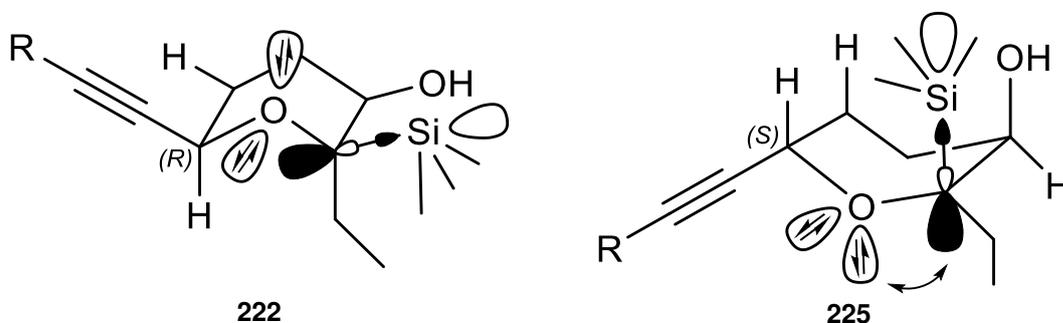


Abbildung 90. Darstellung der beiden günstigen Konformationsisomere mit Hinblick auf signifikante Orbitalwechselwirkungen.

In Abbildung 90 ist der auftretende anomere Effekt der Wannenkongformation **225** gezeigt. Dabei tritt eine Wechselwirkung zwischen dem besetzten axial orientierten  $\pi$ -Orbital des Sauerstoffs mit dem  $\sigma^*_{\text{C-Si}}$ -Orbital der Kohlenstoff-Silicium-Bindung auf. Gewöhnlich gibt der anomere Effekt zusätzliche Informationen zur Stabilität eines Konformers. Hier wird zwar die Grundzustandsenergie dieses Konformers begünstigt, allerdings wird ebenfalls die C-Si-Bindung abgeschwächt und die Desilylierung dadurch erleichtert. Im Fall der Kongformation **222** ist dies aufgrund der unterschiedlichen geometrischen Anordnung der Orbitale zueinander nicht möglich. Daher werden durch den auftretenden anomeren Effekt die Diastereomere **209** und **210** schneller desilyliert und die Diastereomere **207** und **208** zeigen aufgrund einer stärkeren C-Si-Bindung längere Reaktionszeiten.

#### 4.8 Hydrozirkonierungskaskade zur Knüpfung des linken Bausteins

Um die zweite Additionreaktion durchzuführen und dadurch das Grundsystem der Jerangolide aufzubauen, mussten die freien Alkoholgruppen in **220** zunächst als Silylether geschützt werden.

##### 4.8.1 Silylierung der freien Alkohole

Hier zeigte sich, dass vor allem der sterisch anspruchsvolle tertiäre Alkohol durch Standard Silylierungsverfahren nur schwer und in mäßigen Ausbeuten geschützt werden konnte.

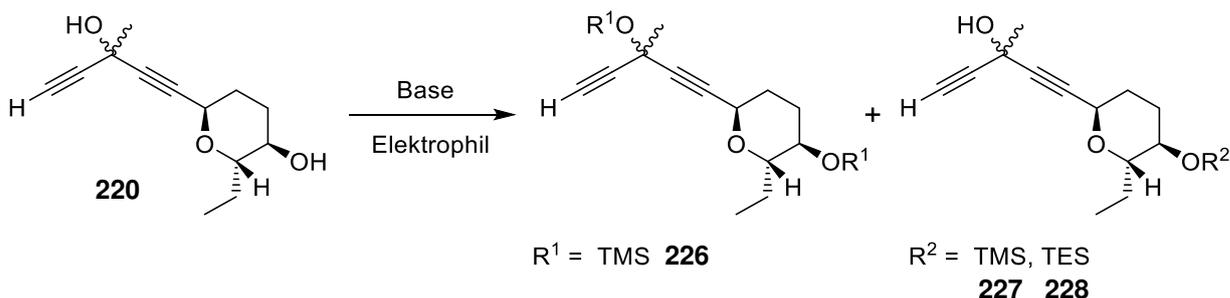


Abbildung 91. Erste Silylierungsversuche des sekundären und tertiären alkohols.

Tabelle 6. Durchgeführte Silylierungsversuche

Nr.	Elektrophil	Base	Zeit [h]	Lösungsmittel	Produkt
1	TMSCl	Imidazol	24	DCM	<b>227</b>
2	TMSCl	Imidazol	36	DMF	<b>227</b>
3	TMSCl	Imidazol	72	DMF (60°C)	<b>227<sup>a</sup></b>
4	TESCl	Pyridin	48	Ether	<b>228</b>
5	TIPSOTf	Lutidin	24	DCM	Kein Umsatz
6	TMSCl	NEt <sub>3</sub> /HMDS	0.5	DCM	95-99% <b>226</b>

<sup>a</sup>Spuren an zweifach geschütztem Produkt Vorhanden aber <5%.

Wells *et al.*<sup>[112,113]</sup> verwenden eine Methode zur Silylierung verschiedener sekundärer und primärer Hydroxylgruppen in Zuckermolekülen unter Zugabe von HMDS. Dabei läuft die Silylierung über das aktivierte Ammoniumion **230** des Hexamethyldisilazans ab, wodurch sehr kurze Reaktionszeiten von 10 min erreicht werden. Dieses Prinzip wurde auch von Firouzabadi *et al.*<sup>[114]</sup> angewendet, die HMDS mit Eisen(III)trifluoracetat aktivierten, um so Silylierungen durchzuführen.

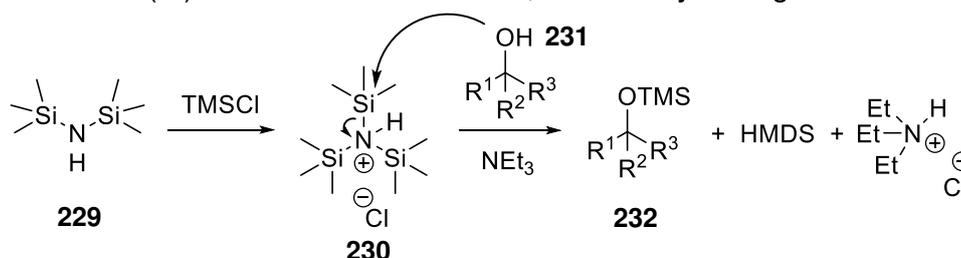


Abbildung 92. Bildung der aktivierten Silylierungsspezies und allgemeiner Silylierungsmechanismus.

Allerdings finden sich weder in den Arbeiten von Wells noch in der sonstigen Literatur, Beispiele dieser Methode an tertiären Alkoholen. Daher wurde diese Methode hier näher untersucht, wobei innerhalb von 20 Minuten ein vollständiger Umsatz des Diols **220** beobachtet wurde. Analog zu den Arbeiten von Wells und Mitarbeitern an sekundären Alkoholen, konnte so ebenfalls der tertiäre Alkohol geschützt und das doppelt silylierte Produkt **226** in 95-99% Ausbeute isoliert werden. (Abbildung 93)

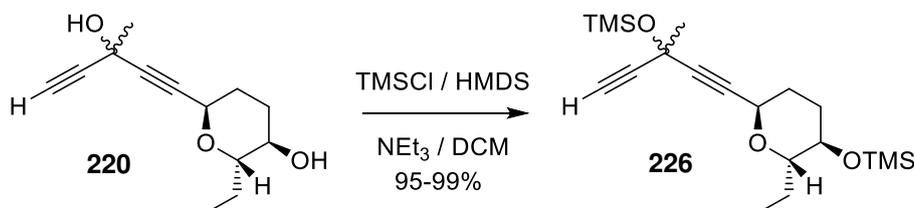


Abbildung 93. Silylierung nach Wells und Mitarbeitern.

Ein Nachteil dieser Methode ist, dass nur Trimethylsilylether gebildet werden können. Die Reaktion verläuft über das *in situ* gebildete Tris(Trimethylsilyl)-Ammoniumchlorid. (Abbildung 92) Bei Verwendung von *t*-Butyldimethylsilylchlorid entsteht zwar Bis(Trimethylsilyl)-(*t*-butyl-dimethylsilyl)-Ammoniumchlorid, aber der nucleophile Sauerstoff des Alkohols greift regioselektiv am sterisch günstigeren Silicium des Trimethylsilylrestes an. Dadurch wird immer der TMS-Ether erzeugt und die Einführung größerer Silylgruppen verhindert.

### 4.8.2 Hydrozirkonierungsvariante nach Wipf *et al.*

Die geplante Additionsvariante basiert auf der selektiven Hydrozirkonierung<sup>[115–121]</sup> des terminalen Acetylens **226**, das anschließend durch Transmetallierung mit Dialkylzink in das reaktive Vinylzink-Intermediat überführt wird. Dieses kann an den Aldehyd **76** (vgl. S. 26) addiert werden.

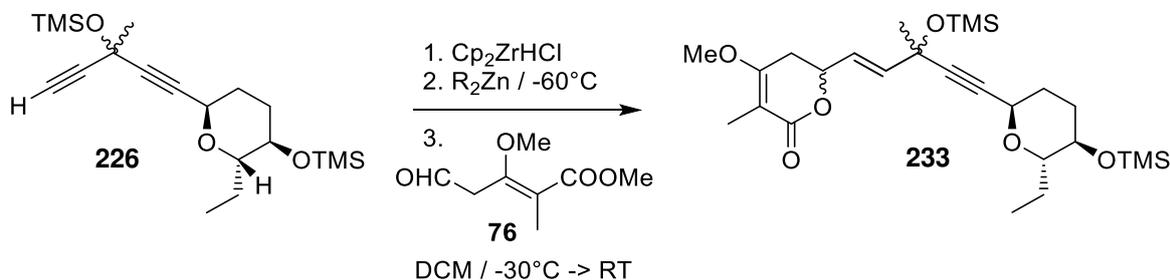


Abbildung 94. Hydrozirkonierung mit anschließender Transmetallierung und Addition.

Durch die Schützung der beiden Alkohole **226** wurde eine Deprotonierung der Hydroxylgruppen durch Zugabe des Schwarz-Reagenzes verhindert. Bei der Hydrozirkonierungsvariante mit anschließender Addition an Aldehyde zeigte die Methode von Wipf *et al.*<sup>[33,34,115,119,122,123]</sup> die größte Bandbreite an möglichen

Aldehyden. Hierbei wurde das terminale Acetylen **226** zunächst bei Raumtemperatur in Dichlormethan gelöst und portionsweise mit 1.1 Äquivalenten an Schwartz-Reagenz versetzt. Die Regioselektivität dieser Reaktion ist aufgrund der hohen sterischen Anforderungen des Zirkonkomplexes ausgezeichnet. So konnte nur die Hydrozirkonierung der terminalen Dreifachbindung in Gegenwart der internen Dreifachbindung beobachtet werden.

Der ionische Charakter der C-Zr-Bindung ist mit 26% praktisch identisch dem mit der C-Mg-Bindung (27%), allerdings sind Organozirconocene aufgrund der hohen sterischen Abschirmung des Zirkonkomplexes sehr schwache Nucleophile. Direkte Additionsreaktionen von Vinylzirkonreagenzien an Aldehyde sind daher nicht durchführbar. Die gebildete Vinylzirkonverbindung muss durch Transmetallierung mit Dialkylzink zum Vinylzinkreagenz umgewandelt werden. Diese lassen sich in guten Ausbeuten sowohl mit aromatischen als auch aliphatischen Aldehyden umsetzen.<sup>[123]</sup>

### 4.8.3 Stereoselektivität der Hydrozirkonierung-Transmetallierung und Additionsreaktion

Ein großer Vorteil der Hydrozirkonierung liegt in der ausgeprägten Stereoselektivität. So wird aufgrund der hohen sterischen Anforderung des Schwartz-Reagenzes in quantitativen Mengen das trans-Hydrozirkonierungsprodukt erhalten.<sup>[124]</sup> Die Transmetallierung erfolgt unter Konfigurationserhalt.<sup>[123]</sup>

Die reaktive Komponente dieser Reaktion ist die Vinylzinkverbindung. Mit dieser kann durch Zugabe von chiralen Liganden, wie zum Beispiel dem NME bei der Alkinylierungsreaktion in Kapitel 4.2.1, die Stereoselektivität der Addition an Aldehyde beeinflusst werden. Solche Metallkatalysen finden sich zu Hauf in der Literatur mit vielen verschiedenen chiralen Liganden für Alkyl- und Vinylzinkreagenzien. Wie von Wipf *et al.* bei der Reaktion von 1-Hexenylzirconocen mit Dimethylzink und Benzaldehyd gezeigt, eignen sich die standardmäßig verwendeten Aminoalkohol-Liganden wie **234** und **235** für diese Reaktion allerdings nicht, da eine zu große Wechselwirkung des Liganden mit den sich in Lösung befindenden Zirkonreagenzien auftritt.<sup>[33,115,121]</sup>

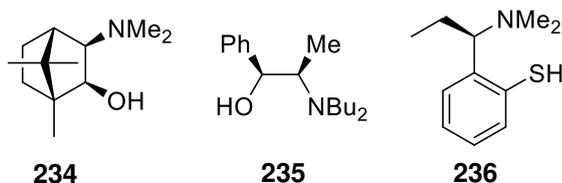


Abbildung 95. Getestete Liganden von Wipf *et al.*<sup>[33]</sup>

## Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 7. Getestete Liganden von Wipf *et al.*<sup>[33]</sup>

Nr.	Ligand	Ausbeuten [%]	ee [%]
1	<b>234</b>	77	3
2	<b>235</b>	85	1
3	<b>236</b>	90	83 bis 95

Um eine hohe Stereoselektivität zu erzeugen, testete die Arbeitsgruppe um Wipf mehrere Ligandsysteme, wobei die Aminothiold-Liganden (Tab. 7, Nr. 3) die besten Enantiomerenreinheiten ermöglichten.

Diese Beobachtung lässt sich mit dem HSAB-Prinzip erklären. Das  $Zr^{4+}$  ist eine harte Säure, die bevorzugt mit dem harten Aminoalkohol-Ligand wechselwirkt. Im Vergleich dazu liegt das  $Zn^{2+}$  im Grenzbereich zwischen hartem und weichem Zentrum, weshalb die Komplexbildung mit dem Aminoalkohol-Ligand schwächer ausfällt. Umgekehrt verhält es sich mit dem Aminothiold-Ligand. Das Thiol ist eine weiche Base, weshalb die Komplexbildung vorrangig mit dem weicheren  $Zn^{2+}$  erfolgt.<sup>[125]</sup> Außerdem werden Metalle in hohen Oxidationsstufen besser von härteren Basen wie  $F^-$  oder  $OH^-$  komplexiert, was analog mit dem HSAB-Prinzip die stärkere Komplexbildung zwischen  $Zr^{4+}$  und Aminoalkohol erklärt.<sup>[126]</sup>

Von Wipf und Mitarbeitern wurde vor allem der Ligand **236** für die Umsetzung mit Aldehyden eingesetzt. Allerdings wurden nur aromatische Aldehyde getestet, weshalb der stereoselektive Einfluss bei Verwendung von aliphatischen Aldehyden hier getestet werden musste.

Dazu wurde der analoge Aminothiold-Ligand **239** über zwei Stufen hergestellt.

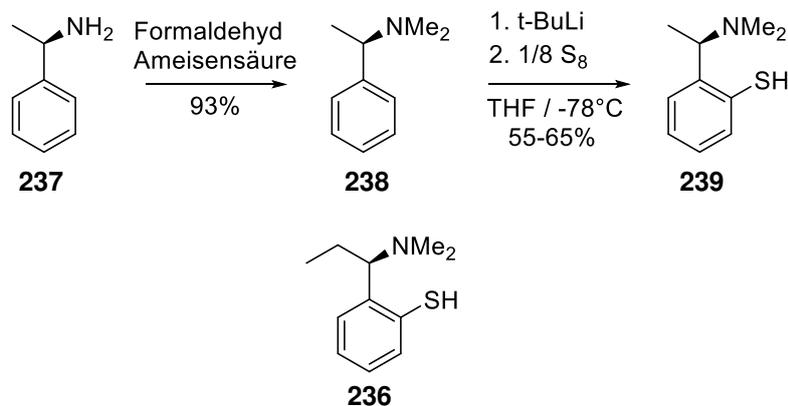


Abbildung 96. Synthese des Aminothiold-Ligands **239**.

Im ersten Schritt wurde die Methylierung desamins **237** durch eine Eschweiler-Clark-Reaktion<sup>[127,128]</sup> durchgeführt. Dabei konnte das Produkt **238** in 93% Ausbeute isoliert werden. Im zweiten Schritt fand eine *o*-Metallierungsreaktion statt, bei der der Aromat mittels *t*-BuLi in *o*-Position deprotoniert wurde. Nach Zugabe von elementarem Schwefel wurde so das Aminothiols **239** in Ausbeuten von 55-65% erhalten.<sup>[33,35-38]</sup> Nach zwei Stunden zeigte sich bei Raumtemperatur aber bereits zu etwa 30% die Ausbildung des Dimers **240**.

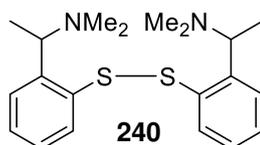


Abbildung 97. Ausgebildete Disulfidbrücke des Aminothiols-Ligands.

Ein Stabilitätstest des Aminothiols **239** zeigte, dass nach einem Tag bei -30°C unter Argonatmosphäre nur noch das Disulfid **240** beobachtet werden konnte.

Diese Beobachtung war für die Anwendung während der Hydrozirkonierungsreaktion sehr problematisch, da Reaktionszeiten von über 12 h die besten Ausbeuten erzielten. Der Ligand hatte sich in der Zeit aber zum Großteil umgewandelt wodurch nur mit geringen ee-Werten zu rechnen war.

Deshalb sollte der von Uang und Mitarbeitern<sup>[129]</sup> beschriebene Aminothiols Ligand **241** hergestellt werden. Dieser ist aufgrund des hohen Raumanpruchs des Camphergerüts weniger anfällig für die Ausbildung der Disulfidbrücken. Die Literatursynthese umfasst fünf Stufen und bei einem Einsatz von 10 mol% Ligand konnten Uang und Mitarbeiter sowohl bei aromatischen als auch aliphatischen Aldehyden ee-Werte von über 90% erhalten. Arbeiten zur Synthese des Ligands **241** laufen derzeit im Arbeitskreis Jauch.

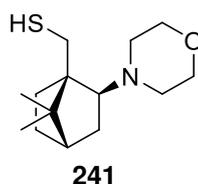


Abbildung 98. Alternativer Aminothiols-Ligand nach Uang *et al.*<sup>[129]</sup>

Um die Kompatibilität der Hydrozirkonierung mit dem eingesetzten Pentadiin **226** zu testen, wurde die von Wipf *et al.* beschriebene Reaktionskaskade zunächst mit Benzaldehyd durchgeführt.

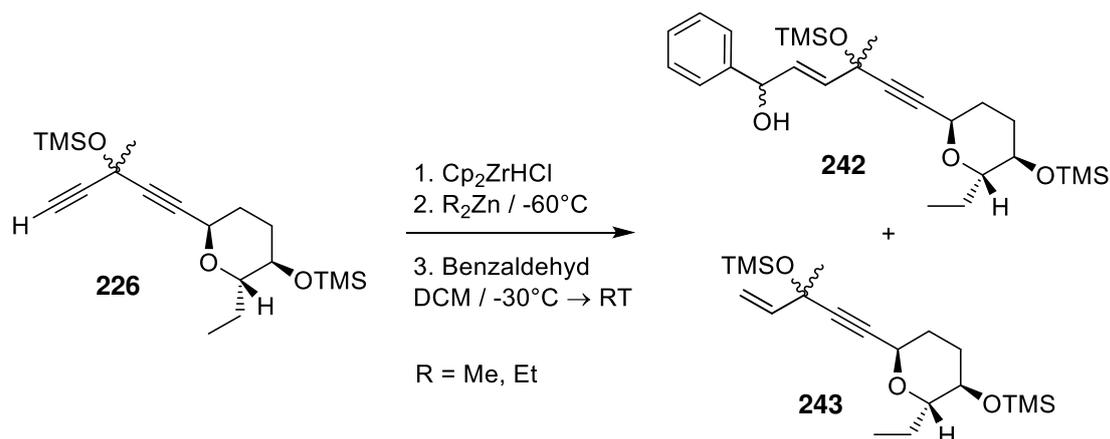


Abbildung 99. Hydrozirkonierungskaskade mit Benzaldehyd.

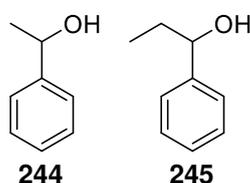


Abbildung 100. Alkylierungsnebenprodukte der Additionskaskade.

Tabelle 8. Parameter Übersicht der durchgeführten Additionsreaktion

Nr.	Ligand [mol%]	äq. $\text{Cp}_2\text{ZrHCl}$	Zugabeart	Alkylzink	Transmetallierungszeit [min]	<b>243</b> [%]	<b>242</b> [%]
1	-	1.1	Direkt	$\text{Me}_2\text{Zn}$	30	20	49
2	-	2.1	Direkt	$\text{Me}_2\text{Zn}$	30	28	66
3	-	1.1	Portionen	$\text{Me}_2\text{Zn}$	30	25	41 <sup>a</sup>
4	-	1.1	Portionen	$\text{Me}_2\text{Zn}$	60	5	77
5	-	1.1	Portionen	$\text{Me}_2\text{Zn}$	60	16	79
6	-	1.1	Portionen	$\text{Et}_2\text{Zn}$	60	14	65 <sup>b</sup>
7	100	1.1	Portionen	$\text{Me}_2\text{Zn}$	60	-	-
8	10	1.1	Portionen	$\text{Me}_2\text{Zn}$	60	27	40 <sup>c</sup>

<sup>a</sup>ca. 30% Phenylethanol **244** als Nebenprodukt isoliert. <sup>b</sup> ca. 16% Phenylpropanol **245** als Nebenprodukt isoliert. <sup>c</sup> Kein Unterschied in der Enantiomerenreinheit beobachtbar.

Die Hydrozirkonierung des Pentadiins **226** lieferte nach der Methode von Wipf *et al.* von Beginn an Ausbeuten von mindestens 49% des gewünschten Additionsprodukts **242**. (Tab. 8, Nr. 1 und 2) Der Umsatz konnte durch portionsweise Zugabe des Schwartz-Reagenzes auf bis zu 95% gesteigert werden. (Tab. 8, Nr. 3-5) Der zweite wichtige Punkt ist die Transmetallierungszeit bei  $-60^\circ\text{C}$ . Ansätze, bei denen eine Stunde statt 30 Minuten gerührt wurde, zeigten ebenfalls höhere Ausbeuten. Zudem kam es bei Reaktionen mit einer Transmetallierungszeit von nur 30 Minuten zu vermehrter Bildung der Benzylalkohole **244** und **245** aufgrund des freien Dialkylzink in Lösung. Ein geringer Rückgang der Ausbeute konnte bei Variation des Dialkylzink beobachtet werden. Das alternativ eingesetzte Diethylzink erzeugte auch bei längeren Transmetallierungszeiten den Benzylalkohol **245** als

## Ergebnisse und Diskussion

---

Nebenprodukt. (Tab. 8, Nr. 6) Die effektivste Variante war die portionsweise Zugabe von 1.1 Äquivalenten Schwarz-Reagenz, einstündiger Transmetallierung mit Dimethylzink bei -60°C und Zutropfen der Aldehydlösung bei -30°C, gefolgt von langsamem Auftauen der Reaktionsmischung über 12 Stunden. Dabei konnten Ausbeuten von 79% erhalten werden. (Tab. 8, Nr. 5)

Testweise wurde (+)-NME als Ligand für die Reaktion eingesetzt. (Tab. 8, Nr. 7 und 8) Der Ligand wurde 10 Minuten nach Zugabe des Dialkylzinkreagenzes zugegeben. Bei der Zugabe von einem Äquivalent Ligand konnte kein Umsatz beobachtet werden, diese Beobachtung ist analog zu den Ergebnissen der Hydrozirkonierung ohne vorherige Schützung der freien Hydroxidgruppen. Sowohl ohne Schutzgruppe als auch bei der Zugabe des Aminoalkohol-Liganden zur Reaktionsmischung fand eine Deprotonierung der Alkohole statt, wodurch die Vinylzirkon- bzw. Vinylzinkverbindung protoniert wurde und kein weiterer Umsatz möglich war. Bei 10 mol% an (+)-NME fand dies nur in geringem Maß statt, weshalb die Reaktion weiterhin ablief. Allerdings konnte analog zu den Beobachtungen von Wipf *et al.* keine Enantiomerenanreicherung beobachtet werden. (Tab. 8, Nr. 8)

Anhand der so hergestellten racemischen Modellverbindung **242** wurden die ersten Deoxygenierungsversuche an C4 durchgeführt.

#### 4.9 Vergleich literaturbekannter Deoxigenierungen

Deoxigenierungsmethoden gibt es vielzählige in der Literatur, allerdings verlaufen diese in der Regel radikalisch oder über die intermediäre Bildung eines Carbeniumions. Für radikalische Deoxigenierungen<sup>[130–136]</sup> finden meist Varianten der Barton-McCombie-Reaktion<sup>[137–139]</sup> Verwendung. Hier wird die zu entfernende Hydroxidfunktion ins Xanthogenat umgewandelt und radikalisch gespalten.

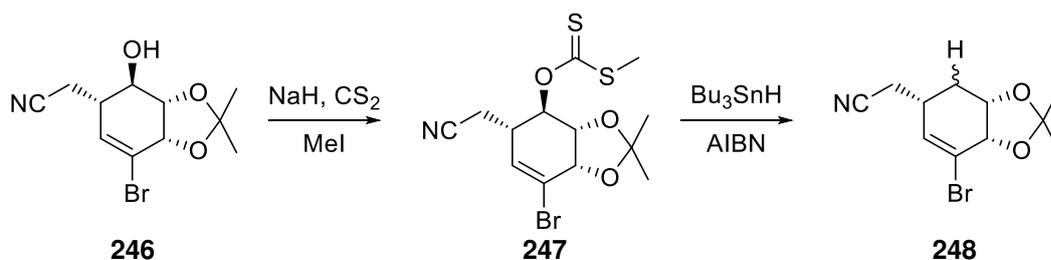


Abbildung 101. Beispiel von Schwartz *et al.* zur Barton-McCombie-Deoxigenierung.

Dieser Reaktionstyp wird allerdings meist bei primären oder sekundären Alkoholen verwendet, da die Bildung des Xanthogenats an sterisch anspruchsvolleren, tertiären Alkoholen erschwert ist, was zu Einbußen in der Ausbeute führt.

Unter Deoxigenierungsreaktionen mit intermediärem Carbeniumion fallen zahlreiche Varianten der ionischen Deoxigenierung,<sup>[140–147]</sup> bei der durch Zugabe von Säure oder Lewisäure ein stabilisiertes Carbeniumion gebildet wird und dieses durch Zugabe einer Hydridquelle, wie Triethylsilan abgefangen wird. Ausgewählte Varianten sind im Folgenden dargestellt.

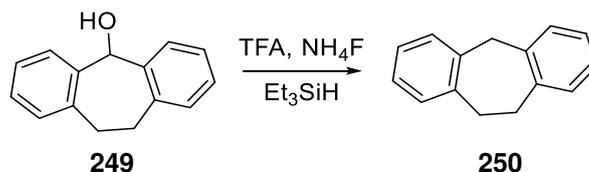


Abbildung 102. Ionische Deoxigenierung von Prakash und Mitarbeitern.<sup>[148]</sup>

Die gängigste Variante der ionischen Deoxigenierung ist in Abbildung 102 gezeigt. Hier wird durch Säurezugabe der Alkohol protoniert und so die C-O-Bindung abgeschwächt. Durch Eliminierung von Wasser bildet sich ein Carbeniumion, das durch den hydridischen Wasserstoff des Triethylsilans abgefangen wird. Wichtig ist die Stabilität des intermediären Carbeniumions, weshalb dieser Reaktionstyp vorrangig bei benzyllischen, allyllischen oder propargylischen Alkoholen hohe Ausbeuten liefert.

## Ergebnisse und Diskussion

Alternativ zur Trifluoressigsäure können Heteropolysäuren wie die Wolframatophosphorsäure eingesetzt werden.<sup>[144]</sup>

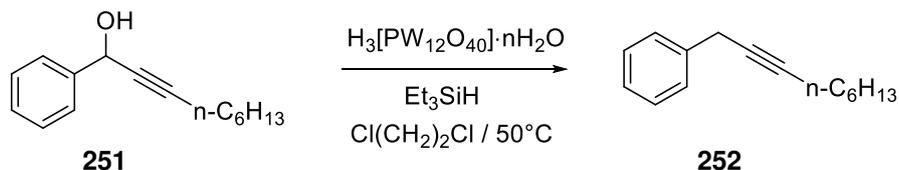


Abbildung 103. Heteropolysäure als Protonenquelle zur ionischen Deoxygenierung.<sup>[144]</sup>

Als Alternative bei säurelabilen Gruppen im Molekül können ebenfalls verschiedene Lewisäuren eingesetzt werden. Die Arbeitsgruppe von Niggemann publizierte 2012 eine Methode zur Deoxygenierung von Propargylalkoholen mit Calciumtriflimid als Lewisäure.<sup>[141,149]</sup>

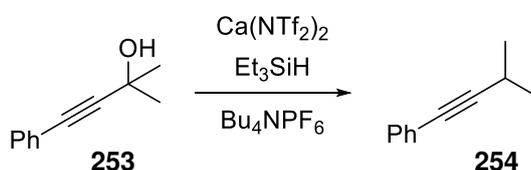


Abbildung 104. Lewisäure katalysierte Deoxygenierung nach Niggemann *et al.*<sup>[141,149]</sup>

Damit konnten tertiäre Propargylalkohole in Ausbeuten von 50-76% deoxygeniert werden. Interessanterweise konnten so auch verschiedene Ether und Silylether gespalten werden, was für eine hohe Reaktivität des Reagenzes spricht.

Alternativ zu Lewisäure-gesteuerten Reaktionen kann die ionische Deoxygenierung auch mit ionischen Flüssigkeiten<sup>[146]</sup> oder unter Rutheniumkatalyse<sup>[143]</sup> durchgeführt werden. Diese verlaufen mechanistisch aber analog zu den ionischen Deoxygenierungen, weshalb diese hier nicht weiter besprochen werden.

Die oben aufgezeigten Deoxygenierungsmethoden finden häufig Anwendung, zeigen aber alle einen racemischen Reaktionsverlauf. Es ist bei radikalischen oder ionischen Deoxygenierungen nur selten möglich, eine Stereoinformation einzubauen. Die  $\text{sp}^3$ -hybridisierten Kohlenstoffatome im Übergangszustand epimerisieren meist sofort, sodass keine chirale Information eingebaut oder beibehalten werden kann. Das heißt, um eine Stereoinformation einbauen zu können, muss das im Übergangszustand gebildete Carbeniumion stark stabilisiert vorliegen, sodass keine Isomerisierung auftreten kann. Eine solche Stabilisierung kann theoretisch durch die Methode von Nicholas erreicht werden.<sup>[84]</sup> Dabei werden Propargylalkohole mit Cobaltoctacarbonyl umgesetzt. Der gebildete tetraedrische Dicobalthexacarbonyl Komplex stabilisiert  $\alpha$ -Carbeniumionen deutlich. 1972 führten Nicholas und Pettit erste Stabilitätsuntersuchungen der Alkinyldicobalthexacarbonylcarbeniumionen durch, wobei diese bei  $10^\circ\text{C}$  im  $^1\text{H-NMR}$  nachgewiesen werden konnten.<sup>[85]</sup> 1977 gelang es Nicholas *et al.*, diese Kationen als Hexafluoroantimon- und Tetrafluoroborat-Salze zu isolieren. Eine

## Ergebnisse und Diskussion

solch hohe Stabilität konnte mittels IR und NMR Studien auf die starke Delokalisierung der positiven Ladung hin zum Cobalt zurückgeführt werden.<sup>[87,150]</sup> Ob dadurch eine stereoselektive Steuerung erzeugt oder beibehalten werden kann ist nicht bekannt. Allerdings konnten Nicholas und Mitarbeiter 1989 bereits eine diastereoselektive Synthese chiraler Dicobalthexacarbonylcluster von racemischen Propargylalkoholen durchführen. Dazu wurde zum gebildeten Alkynyldicobaltkomplex 0.8 Äquivalente PPh<sub>3</sub> zugegeben. Dadurch zeigte sich je nach sterischem Anspruch des verwendeten Alkylrestes eine ausgeprägte Bevorzugung eines Diastereomers.<sup>[151,152]</sup>

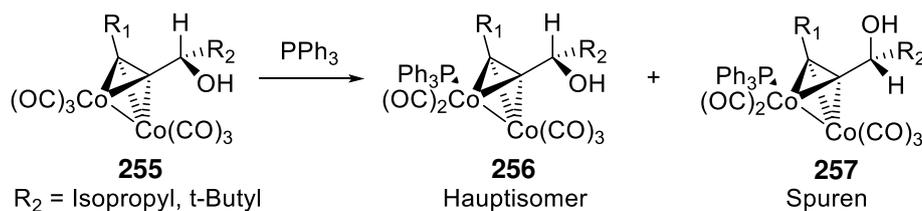


Abbildung 105. Isolierte Diastereomere Cobaltkomplexe von Nicholas und Pettit.<sup>[152]</sup>

Dasselbe Prinzip könnte an den cobaltstabilisierten Propargyliumionen auftreten und eine mögliche Diastereoselektivität bei der Deoxygenierung ermöglichen. 2005 machten sich McGlinchey *et al.* die Ausbildung solcher diastereomerer Cobaltkomplexe bei der selektiven Addition von Allyl- und Crotylstannanen an Propargylketone zunutze und konnten dabei hohe Diastereoselektivitäten beobachten.<sup>[153]</sup>

Um die Deoxygenierung nach Nicholas *et al.* testen zu können, wurde der synthetisierte Alkohol **242** zunächst als Acetat<sup>[90]</sup> **258** bzw. Benzylether<sup>[154–156]</sup> **259** geschützt.

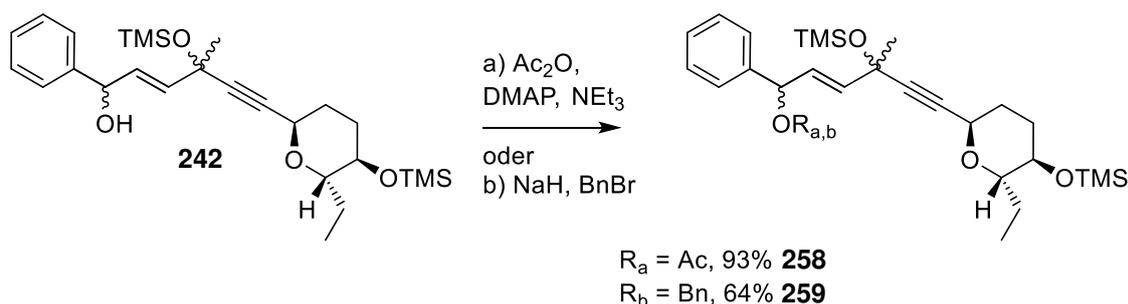


Abbildung 106. Derivatisierung der Modellverbindung **242**.

Die Veresterung des sekundären Alkohols **242** lief bei 0°C in Dichlormethan nach einer Stunde mit einer Ausbeute von 93%. Die Benzyletherbildung wurde in THF bei 0°C gestartet und über Nacht langsam auf Raumtemperatur aufgetaut. Dabei konnte das Produkt **259** in 64%iger Ausbeute isoliert werden.

## Ergebnisse und Diskussion

Anschließend wurden die Silylether mit TBAF in THF mit einer Ausbeute von 96% bzw. 92% gespalten.

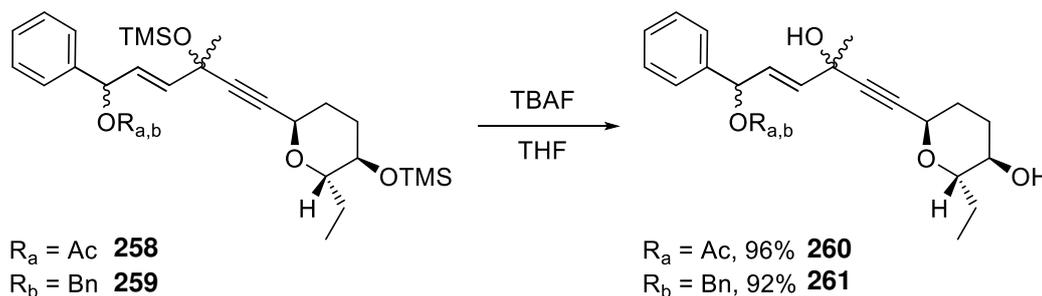


Abbildung 107. Desilylierung der Alkohole an C4 und C10.

Die Regioselektivität der Deoxigenierung zwischen sekundärem Alkohol und tertiärem Propargylalkohol sollte durch die nötige Komplexierung mit Cobalt kein Problem darstellen. Daher wurden die Edukte **260** und **261** in ihre Cobaltkomplexe überführt und mit Lewisäure und Triethylsilan versetzt (Abbildung 108).

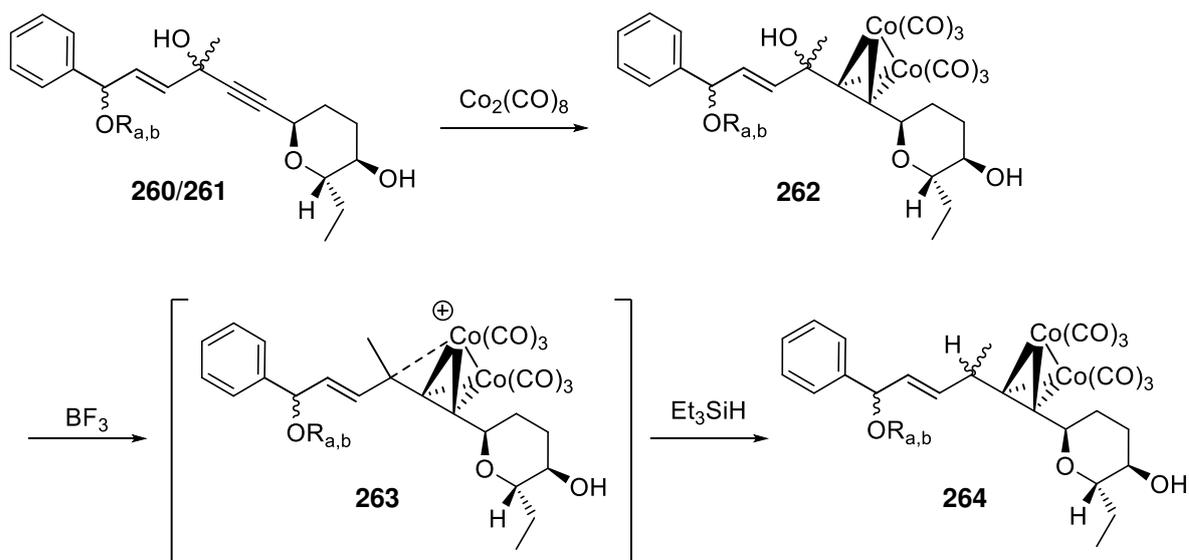


Abbildung 108. Deoxigenierung mit der Methodik nach Nicholas *et al.*<sup>[84]</sup>

Erste Versuche dieser Deoxigenierungsmethode lieferten keine klaren Ergebnisse. Nach Zugabe der Lewisäure konnten zwar geringe Umsätze dünnschichtchromatographisch detektiert werden, allerdings konnte das Produkt NMR-spektroskopisch nicht beobachtet werden. Zusätzlich liefen Oxidationsversuche zur Entfernung des Cobaltkomplexes mit Cerammoniumnitrat in Aceton<sup>[157]</sup> nur unter Zersetzung der rohen Substanzen ab.

## Ergebnisse und Diskussion

Um eine verbesserte Deoxigernierung zu ermöglichen, musste die C-O-Bindung weiter abgeschwächt werden. Dazu wurden die freien Alkohole in ihre Acetate überführt. Die so erhaltenen Ester fungieren als verbesserte Abgangsgruppen und Elektronendonoren für die eingesetzte Lewisäure. Dadurch wird die Bildung der stabilisierten Carbeniumionen begünstigt.<sup>[158–160]</sup>

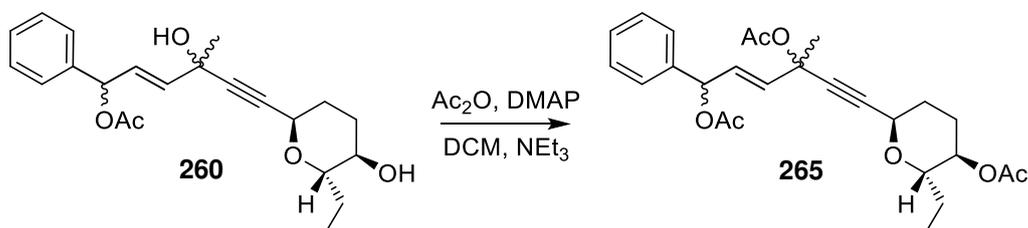


Abbildung 109. Veresterung der Hydroxylgruppen.

Zur Durchführung der Nicholas-Desoxigernierungsvariante<sup>[150,161–163]</sup> wurde das Alkin **265** zunächst vier Stunden mit einem Äquivalent Dicobaltoctacarbonyl in DCM gerührt. Der Cobaltkomplex wurde dabei quantitativ erzeugt. Die Reaktionsmischung wurde auf  $-40^\circ\text{C}$  abgekühlt und mit zwei Äquivalenten Triethylsilan versetzt. Nach kurzem Rühren wurde ein Äquivalent  $\text{BF}_3$ -Etherat vorsichtig zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde über vier Stunden auf Raumtemperatur aufgetaut und anschließend extrahiert. Nach Oxidation der Cobaltspezies mit CAN und chromatographischer Reinigung wurde das Produkt **266** erhalten.

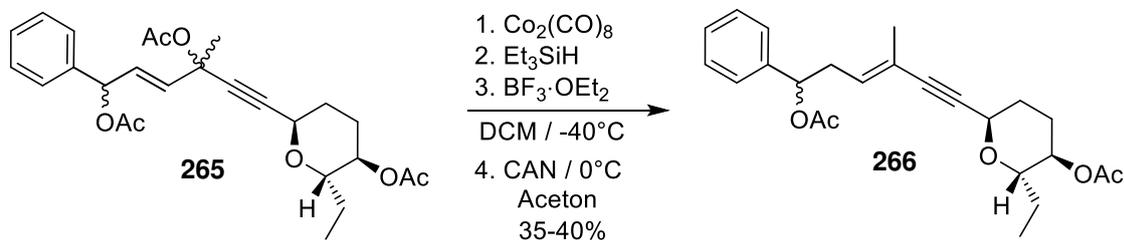


Abbildung 110. Deoxigernierung unter Nicholas Bedingungen mit Isomerisierung der Doppelbindung.

Mit dieser Prozedur konnte die Hydroxylgruppe entfernt werden. Allerdings wurde ausschließlich das Isomerisierungsprodukt **266** in Ausbeuten von 35-40% erhalten. Dafür gibt es zwei mögliche Erklärungen. Erstens könnte durch Isomerisierung das Allylkation in  $\gamma$ -Position zum Cobaltkomplex entstehen, welches durch die Hydridquelle in das Produkt **266** überführt wird. Allerdings sollte das Carbeniumion in  $\alpha$ -Position zum Cobaltkomplex besser stabilisiert sein. Deshalb ist Variante zwei, bei der der nucleophile Hydridangriff in 3-Position stattfindet und dadurch die Doppelbindung in Konjugation isomerisiert wahrscheinlicher (Abbildung 111).<sup>[88]</sup>

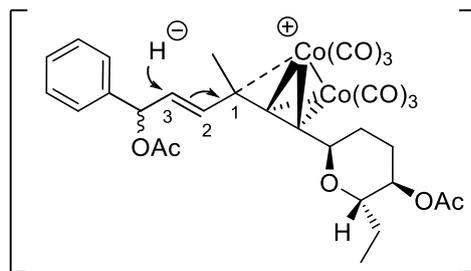


Abbildung 111. Möglicher Übergangszustand der Cobalt-gesteuerten Deoxygenierung.

Das dadurch entstehende Isomer **266** ist im Vergleich zum reinen Deoxygenierungsprodukt ohne Isomerisierung aufgrund der ausgebildeten Konjugation thermodynamisch stabiler. Es ist daher nicht zu erwarten, dass die Selektivität dieser Reaktion geändert werden kann. Auch andere Deoxygenierungsmethoden werden ein ähnliches Verhalten aufzeigen.

Die Deoxygenierung musste aufgrund dieser Isomerisierung vor der Hydrozirkonierung durchgeführt werden.

### 4.10 Deoxigenierungsreaktionen am Pentadiin 220

Ausgehend vom Pentadiin **220** wurde die Cobalt-Variante<sup>[84]</sup> und weitere in Kapitel 4.9 bereits vorgestellte Deoxigenierungen getestet.

#### 4.10.1 Ionische Deoxigenierungen

Die Standard-Methode der ionischen Deoxigenierung wird seit vielen Jahrzehnten in der organischen Synthese eingesetzt. Schon 1986 wurde sie von Posner und Switzer<sup>[164]</sup> bei der Synthese von Estron und Estradiol Methylethern angewendet und noch heute findet diese unveränderte Anwendung. Dabei wird TFA und Triethylsilan in einem polaren Lösungsmittel mit dem zu reduzierenden Alkohol versetzt. Die ionische Deoxigenierung wurde hier im NMR-Maßstab durchgeführt. Dazu wurde der Alkohol **201** in Deuteriochloroform gelöst und 1.5 äq. TFA und 3.0 äq. Triethylsilan zugegeben. Die Reaktion wurde über mehrere Tage NMR-spektroskopisch verfolgt. Es zeigte sich eine sehr geringe Reaktivität, aufgrund derer erst nach einer Woche ein Umsatz von ca. 2-4% beobachtet werden konnte.

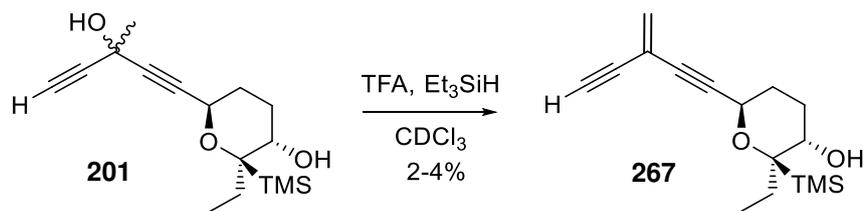


Abbildung 112. Deoxigenierung mit TFA und Triethylsilan im NMR-Maßstab.

Aber auch hier konnte nicht das gewünschte Produkt **269** gefunden werden. Es entstand ausschließlich das Eliminierungsprodukt **267**. Dieses Bild änderte sich auch nach einer Reaktionszeit von mehreren Wochen nicht.

Die geringe Reaktivität könnte auf die Konkurrenz zwischen sekundärem Alkohol und terärem Propargylalkohol bei der Protonierung zurückzuführen sein. Hier könnte ein Überschuss oder eine stärkere Säure eine Verbesserung erzeugen. Ähnlich zur Deoxigenierung der Verbindung **265** war auffällig, dass kein nucleophiler Angriff des Hydridions erfolgte und ebenfalls keine thermodynamisch günstige Allenbildung beobachtet wurde.

Als stärkere Säure wurde die Heteropolysäure H<sub>3</sub>PW<sub>12</sub>O<sub>40</sub>, die schon von Akai zur Deoxigenierung von Propargylalkoholen untersucht wurde, eingesetzt. 1 mol% Wolframatophosphorsäure wurde zu einer Lösung aus Alkohol **220** bzw. **201** in Trifluorethanol bei verschiedenen Temperaturen zugegeben.<sup>[144]</sup>

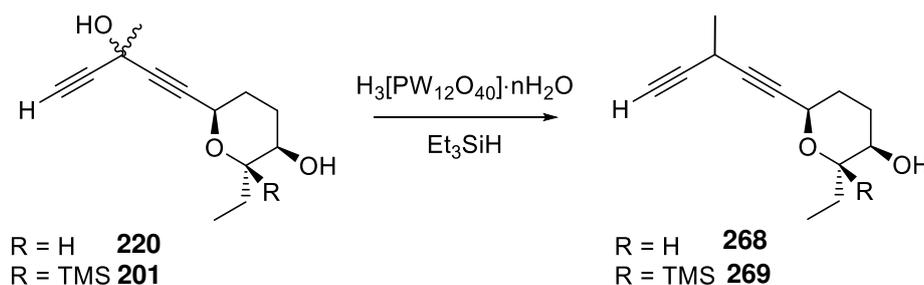


Abbildung 113. Deoxygenierung nach Akai *et al.* mit Wolframatophosphorsäure.<sup>[144]</sup>

Tabelle 9. Übersicht durchgeführter ionischer Deoxygenierungen mit Wolframatophosphorsäure

Nr.	R	T[°C]	Lösungsmittel	Hydrid- quelle	Isolierte Produkte	Ausbeute
1	TMS	20	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH	Et <sub>3</sub> SiH	 <b>270</b>	24%
2	H	20	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH	Et <sub>3</sub> SiH	-	-
3	H	50	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH	Et <sub>3</sub> SiH	 <b>271</b>	65%
4	H	20 bis 70	MeNO <sub>2</sub>	Et <sub>3</sub> SiH	 <b>267</b>	<5%
5	H	50	CF <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH	NaBH <sub>4</sub>	-	-

Interessanterweise wurden bei der ersten Umsetzung der sekundäre Alkohol und die TMS-Gruppe abgespalten. (Tab. 9, Nr. 1) Um den Einfluss dieser beiden Gruppen aufeinander zu umgehen, wurde die TMS-Gruppe zunächst wie in Kapitel 4.7 beschrieben entfernt. Ausgehend von Propargylalkohol **220** wurde die Reaktion erneut durchgeführt, wobei bei Raumtemperatur nach einen Tag kein Umsatz beobachtet wurde. (Tab. 9, Nr. 2) Erst die Erhöhung der Reaktions-temperatur auf 50°C zeigte eine nahezu vollständige Umsetzung. Nach Reinigung wurde erneut nicht das gewünschte Deoxygenierungsprodukt, sondern das Produkt **271** mit 65% Ausbeute isoliert. (Tab. 9, Nr. 3) Der nucleophile Angriff des Hydridions wurde hier aufgrund des großen Überschusses an Triflourethanol zurückgedrängt. Um zu verhindern, dass das leicht nucleophile Lösungsmittel zu

## Ergebnisse und Diskussion

stark in die Reaktion eingreift, wurde Nitromethan als Lösungsmittel ausgewählt. (Tab. 9, Nr. 4) Außerdem stabilisiert Nitromethan Carbeniumionen in Lösung, weshalb diese sich bevorzugt bilden. Bei Raumtemperatur zeigte sich trotzdem kein Umsatz. Die Reaktionstemperatur wurde schrittweise auf 70°C erhöht. Bei dieser Temperatur wurden nach 22 h geringe Mengen an Nebenprodukt **267** mittels NMR-spektroskopie identifiziert. Das bedeutet, dass auch hier der Hydridangriff selbst mit Überschuss an Triethylsilan von bis zu 10.0 äq. nicht ablief. Der Wechsel zu einer stärkeren Hydridquelle mit NaBH<sub>4</sub> oder NaCNBH<sub>3</sub><sup>[161,162]</sup> erzielte ebenfalls keinen Umsatz. (Tab. 9, Nr. 5) Grundsätzlich lief die Deoxygenierung in ausgewählten Fällen zwar ab, aber mit dieser Methode konnte das gewünschte Produkt **269** nicht gefunden werden. Daher wurden keine weiteren Optimierungen getestet.

Eine alternative Methode zur Deoxygenierung von Propargylalkoholen wurde von Niggemann 2012 publiziert (siehe Kapitel 4.9).<sup>[141,149]</sup> Es ist eine Variante der ionischen Deoxygenierung die ausgehend von Propargylalkohol **220** getestet wurde.

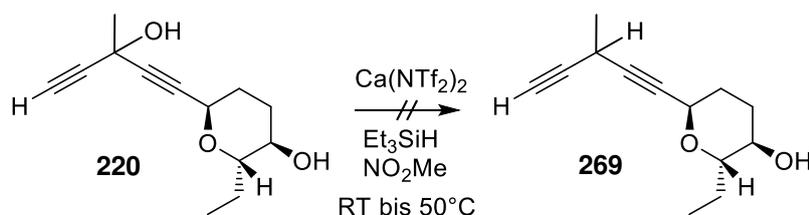


Abbildung 114. Deoxygenierung nach Niggemann *et al.*

Auch hier zeigte sich bei Raumtemperatur und Erhöhung auf 50°C kein Umsatz. Laut Niggemann könnte dies auf den störenden Einfluss des sekundären Alkohols zurückzuführen sein. Daher wurde dieser als Silylether geschützt und erneut eingesetzt. Es bildete sich quantitativ das Desilylierungsprodukt **220** zurück. Die erfolgreiche Deoxygenierung von Methyl- und Allylethern wurde von Niggemann *et al.* beschrieben und kann analog bei Silylethern angewendet werden. Um den störenden Einfluss des sekundären Alkohols vollständig zu umgehen wurde die Reaktion am Keton **272** wiederholt. Die Dess-Martin-Oxidation lieferte in 82% Ausbeute das gewünschte Produkt.<sup>[75,104]</sup>

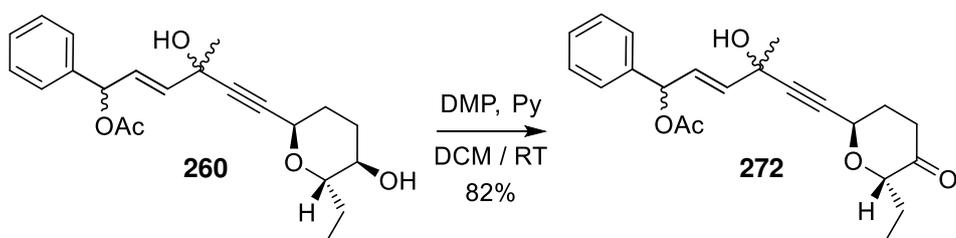


Abbildung 115. Dess-Martin-Oxidation am Pyransystem.<sup>[75]</sup>

Niggemann und Mitarbeitern deoxigenierten mehrere verschiedene Propargylalkohole neben Ketonen selektiv.<sup>[149]</sup> Der Versuch, den Propargylalkohol **272** mit Calciumtriflimid, Tetrabutylammoniumhexafluorophosphat und Triethylsilan zu reduzieren, zeigte erneut keinen Umsatz. Auch eine Erhöhung der Katalysatormenge auf 20 mol% führte zu keiner Produktbildung.

Theoretisch müsste der Propargylalkohol **220** durch seine doppelte propargylische Position besser stabilisiert sein als mono propargylische Alkohole. Da keine Deoxigenierung das gewünschte Produkt lieferte, stellte sich die Frage ob die geskippte Diin-Struktur einen bisher unbekanntem Einfluss ausübte. Dieser könnte sich ebenfalls auf die vermutete Erhöhung der Acidität in 3-Position (vgl. Kapitel 4.2.2 bis einschließlich 4.2.4) auswirken.

### 4.10.2 Radikalische Deoxigenierungen

Als radikalische Alternative wurde die Barton McCombie-Reaktion<sup>[137]</sup> ausgehend von Verbindung **273** getestet. Wie in Kapitel 4.9 vermutet, lief die Bildung des Xanthogenats nur mit geringen Ausbeuten zwischen 15 und 20% ab.

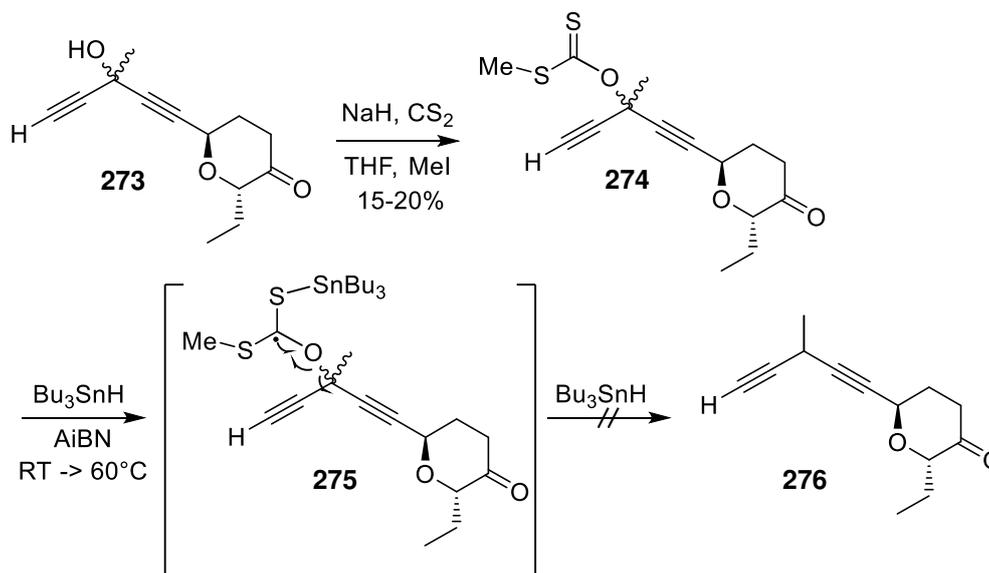


Abbildung 116. Barton-McCombie Methode zur Deoxigenierung.<sup>[137]</sup>

Bei der anschließenden radikalischen Fragmentierung des Xanthogenats mit AIBN und Bu<sub>3</sub>SnH kam es zur Zersetzung des Eduktes **274**. Die Methode wurde deshalb nicht weiterverfolgt.

### 4.10.3 Cobalt-gesteuerte Deoxygenierung

Die letzte Deoxygenierung des Propargylalkohols **220** wurde nach Nicholas-Bedingungen durchgeführt. Hierfür wurden analoge Bedingungen wie in Kapitel 4.9 verwendet. Dort wurde die Isomerisierung der allylischen Doppelbindung beobachtet. Die Isomerisierung ist im Pentadiin **220** zur Allenform ebenfalls möglich, allerdings ist das intermediär auftretende Allenylkation energetisch ungünstig. Eine Isomerisierung ist deshalb unwahrscheinlich.

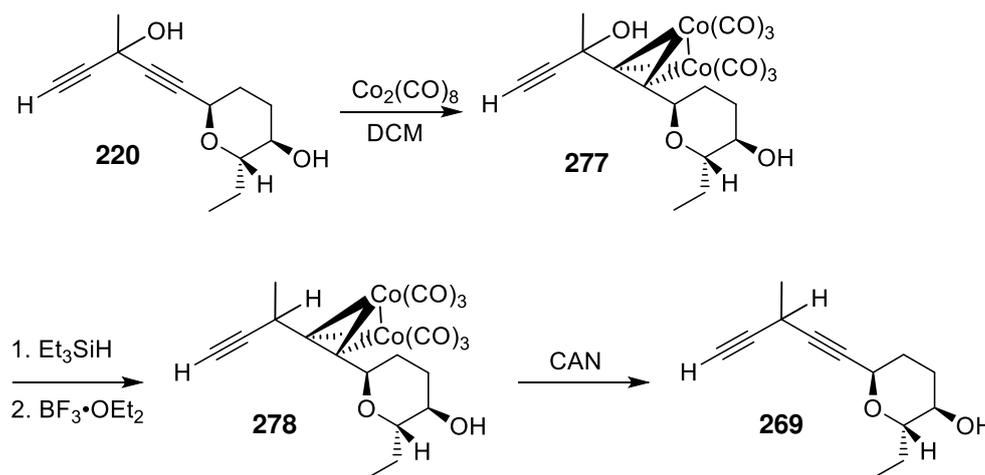


Abbildung 117. Nicholas Deoxygenierung am Pentadiinol **220**.

Zunächst wurde die Reaktion wie in Kapitel 4.9 zuvor ohne Esterschutzgruppe getestet. Der Cobaltkomplex **277** wurde erneut mit 1.1 äq. Dicobaltoctacarbonyl in DCM bei Raumtemperatur über zwei Stunden hergestellt. Dieser wurde ohne zusätzliche Reinigung umgesetzt. Nach erniedrigen der Reaktionstemperatur auf  $0^\circ\text{C}$  wurden 1.5 äq. Triethylsilan und 1.0 äq.  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  zugegeben. Die Reaktion wurde über Dünnschichtchromatographie verfolgt. Bereits nach 30 Minuten konnte kein Edukt mehr detektiert werden. Die Reaktion wurde abgebrochen und mittels  $\text{CAN}$  bei Raumtemperatur wurde der Cobaltkomplex **278** oxidiert. Nach weiterer Reinigung wurde aber kein definierter Spot mittels DC-Analyse beobachtet. Auch eine Roh-NMR-Analyse zeigte keine definierten substanzspezifischen Signale. Es ist davon auszugehen, dass sich das Rohprodukt bei der Oxidation mit  $\text{CAN}$  zersetzt hatte.

Da nach der Zugabe des  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  vollständiger Umsatz beobachtet werden konnte, wurden zur Spaltung des Dicobaltkomplexes verschiedene Reaktionsbedingungen und alternative Oxidationsmittel getestet.

## Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 10. Alternative Oxidationsmethoden der Demetallierung

Nr.	Temp. BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> -Zugabe [°C]	Reaktionszeit [h]	Oxidationsmittel	Temp. Oxidation [°C]	Ausbeute
1	0	1	CAN <sup>[157]</sup>	20	-
2	0	20	CAN	0	-
3	-15	1	CAN	-15	-
4	-40	1	CAN	-15	-
5	0	1	TBAF <sup>[165]</sup>	20	-
6	0	1	NMO <sup>[166,167]</sup>	20	-
7	0	1	H <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> <sup>[167]</sup>	20	-
8	0	1	Fe(NO <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> <sup>[167]</sup>	20	-

Nach Änderung der Reaktionszeit oder Reaktionstemperatur konnten keine Unterschiede während der Reaktion beobachtet werden. Weiterhin reagierte der Eduktkomplex **277** nach BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> Zugabe in 30 bis 60 Minuten vollständig ab. Die Oxidation mit Cerammoniumnitrat in Aceton ergab bei verschiedensten Temperaturen jedoch keine isolierbaren Produkte.<sup>[157,165]</sup> (Tab. 10, Nr. 1-4) Als alternatives Demetallierungsmittel wurde TBAF in THF angewendet, damit konnte aber ebenfalls kein sauberes Produkt isoliert werden.<sup>[165]</sup> (Tab. 10, Nr. 5) Die gleiche Beobachtung wurde mit alternativen Oxidationsmitteln wie NMO oder Eisentrinitrat gemacht.<sup>[166]</sup> (Tab. 10, Nr. 6 und 8) Sugihara und Mitarbeiter beschreiben verschiedene Amine, allen voran das Ethylendiamin als sehr gutes Dekomplexierungsreagenz.<sup>[167]</sup> Das geskippte Diinsystem konnte auch hiermit nicht dekomplexiert werden. (Tab. 10, Nr. 7) Alle Versuche, ausgehend vom freien Alkohol **220** die Deoxygenierung durchzuführen, verliefen ergebnislos. Deshalb wurde **220** im nächsten Schritt in das Acetat **279** überführt und die Reaktion damit erneut getestet.

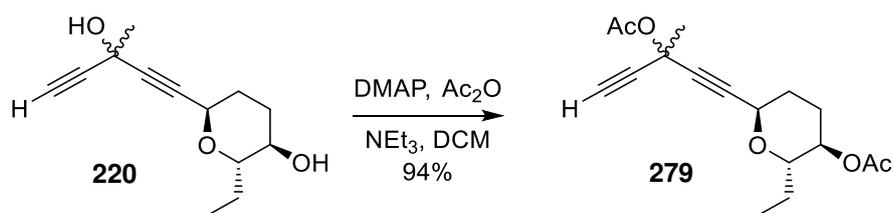


Abbildung 118. Veresterung des Pentadiin **220**.

Das Acetat **279** konnte in Ausbeuten von über 94% hergestellt werden.

Die Umsetzung dessen unter oben genannten Nicholas-Bedingungen, zeigte während der Reaktion ein ähnliches Bild. Nach Zugabe der Lewissäure verschwand der Edukt-Fleck nach 30 bis 40 Minuten vollständig.

## Ergebnisse und Diskussion

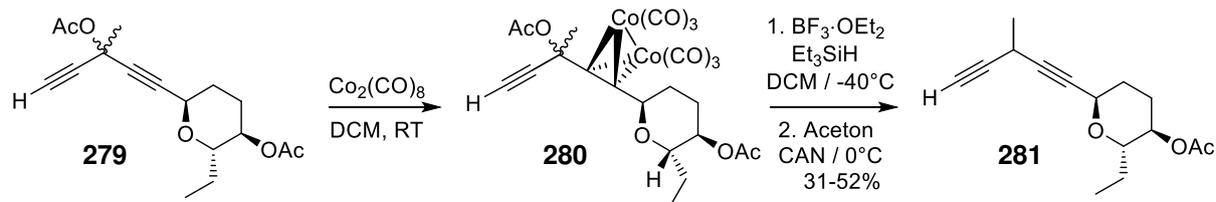


Abbildung 119. Deoxygenierung des Pentadiin **279** nach optimierten Nicholas-Bedingungen.

Die Reaktionsmischung wurde hier aufgeteilt. Die Hälfte wurde nach einer Stunde extrahiert und mit CAN dekomplexiert. Es konnte eine Produktfraktion mit einer Ausbeute von 16% an gewünschtem Pentadiin **281** isoliert werden.

Die andere Hälfte wurde über Nacht langsam aufgetaut. Nach Reinigung und Dekomplexierung mit CAN bei  $0^\circ\text{C}$  konnte nach chromatographischer Reinigung 31% des Produkts **281** isoliert werden.

Zur Optimierung wurde zunächst die Reaktionstemperatur auf  $-78^\circ\text{C}$  gesenkt. Dabei konnten nach 13 h nur 20% des Produktes isoliert werden. Auch alternative Dekomplexierungsreagenzien brachten keine höheren Ausbeuten. Mit TBAF und Ethylendiamin konnte gar kein Produkt isoliert werden. Einmalig konnte nach Erhöhung der Reaktionszeit auf 20 h die Ausbeute auf 52% gesteigert werden. Dieses Ergebnis ließ sich allerdings nicht reproduzieren. Die durchschnittliche Ausbeute der Reaktion lag bei 33 bis 37%. Aufgrund der geringeren Ausbeute wurde auf einen Versuch der Stereodifferenzierung, wie in Kapitel 4.9 beschrieben, zunächst verzichtet.

## 4.11 Folgechemie des deoxigenierten geskippten Diin **281**

### 4.11.1 HTAA-Reaktion

In Kapitel 4.8.2 wurde die Kupplung der linken Seite durch die Reaktionskaskade von Wipf *et al.* mit **Hydrozirkonierung**, **Transmetallierung** und **Aldehydaddition** (ab hier HTAA-Reaktion genannt) durchgeführt.<sup>[119]</sup> Dieses Verfahren wurde nun bei dem Deoxigenierungsprodukt **281** angewendet.

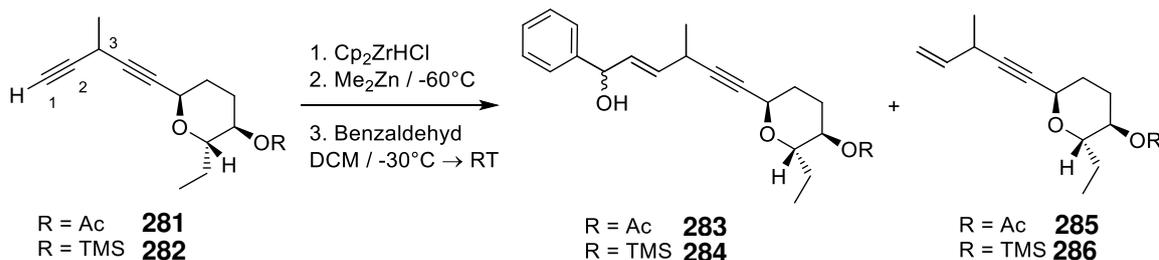


Abbildung 120. Hydrozirkonierungskaskade mit Benzaldehyd und deoxigeniertem Pentadiin.

Analog zur HTAA-Reaktion von Diin **226** (vgl. Kapitel 4.8.3) wurde die Reaktion zunächst mit Benzaldehyd getestet und racemisch durchgeführt. Beim Versuch der Hydrozirkonierung mit 1.1 äq. Schwartz-Reagenz konnte das Enin-Hydrolyseprodukt **285** nur geringfügig NMR-spektroskopisch beobachtet werden. Dies zeigte, dass die Hydrozirkonierung nicht vollständig ablief. Daher wurde in 0.2 äq. Schritten die Menge an Schwartz-Reagenz erhöht. Es zeigte sich, dass das Enin **285** ab 2.0-2.1 äq. an Schwartz-Reagenz vollständig gebildet wurde. Diese Beobachtung ließ sich mehrfach reproduzieren. Dass genau 2.0 äq. nötig waren, um eine vollständige Hydrozirkonierung zu ermöglichen, bedeutet, dass ein Äquivalent eine unbekannte Konkurrenzreaktion einging. Im Vergleich zum 3-Methyl-1,4-Pentadiin-3-ol (**121**) ist die hier vorliegende C-H Bindung an C3 acide, weshalb ein Äquivalent des basischen Schwartz-Reagenz hier zu einer Deprotonierung führen kann. Dadurch wäre eine Allenbildung wahrscheinlich. Allerdings wurde weder nach Zugabe von 1.0 äq. noch 2.0 äq. Schwartz-Reagenz eine Allenbildung beobachtet. Dies konnte  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch gezeigt werden. Dazu ist in Abbildung 121 der Bereich von 1.55 bis 1.25 ppm dargestellt, in dem das Signal der zentralen Methylgruppe üblicherweise zu beobachten ist. Zusätzliche Spektren sind in Kapitel 6.11 zu finden.

## Ergebnisse und Diskussion

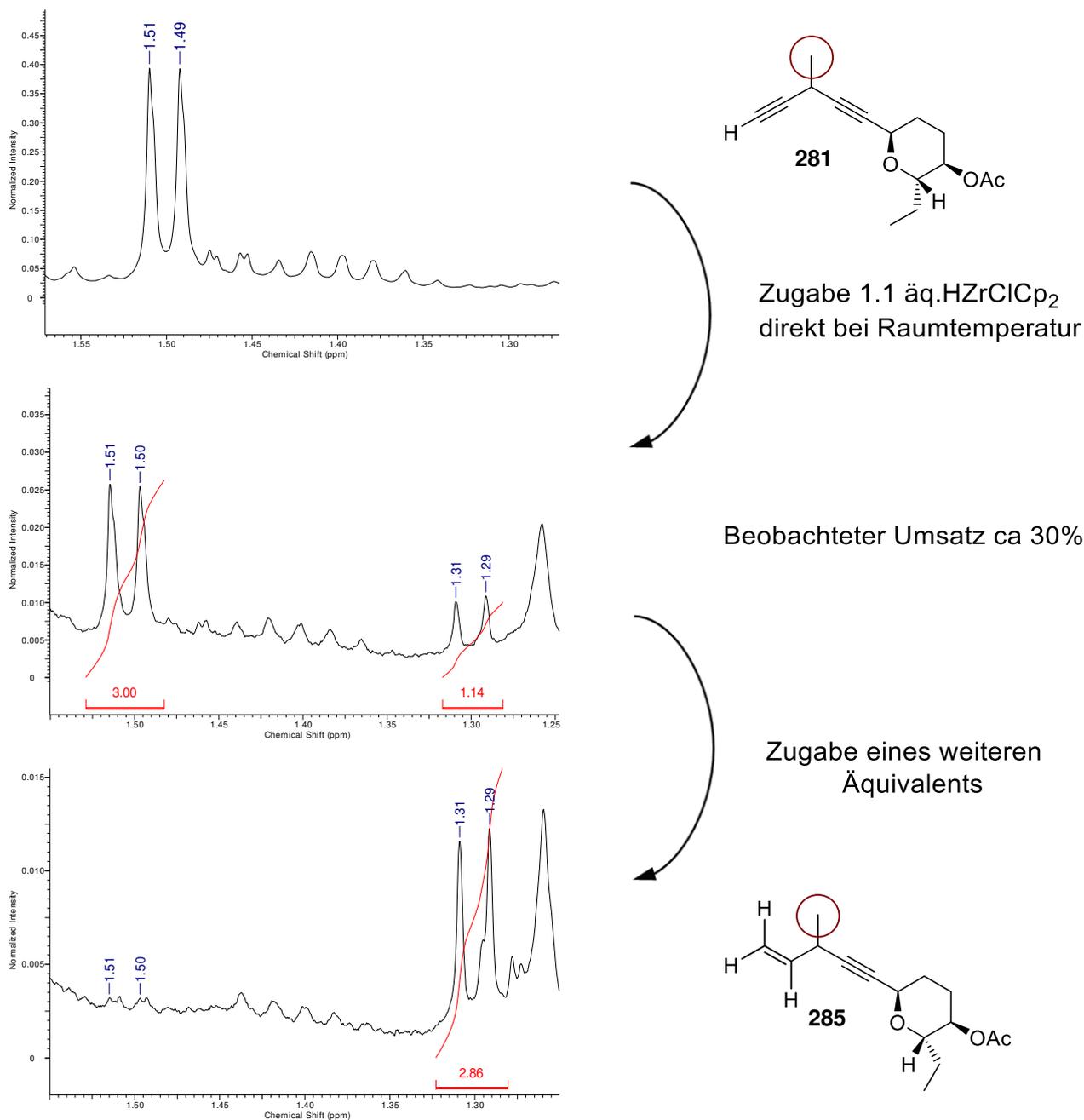


Abbildung 121. Dargestellte <sup>1</sup>H-NMR Spektren, die während der Hydrozirkonierung aufgenommen wurden. Gezeigt ist der Bereich von 1.55 bis 1.25 ppm der Rohspektren.

In diesen Spektren wird deutlich, dass die Methylgruppe an C3 sowohl im Edukt **281** als auch im entstehenden Enin-Produkt **285** zu einem Dublett aufspaltet. Die zentrale C-H Funktion bleibt daher erhalten und es findet keine Allenbildung statt. In diesen Spektren wird auch deutlich, dass die vollständige Hydrozirkonierung erst ab einer Zugabe von 2.0 äq. erfolgt und mit 1.1 äq. nur geringe Umsätze von ca. 30% nach direkter Zugabe des Schwartz-Reagenz erreicht werden. Portionsweise Zugabe des Schwartz-Reagenz von Anfang an, zeigt bis zu einer zugesetzten Menge von 1.1 äq. überhaupt kein Hydrozirkonierungsprodukt.

## Ergebnisse und Diskussion

Eine weitere mögliche Nebenreaktion könnte durch den reduzierenden Charakter des Zirkonhydrids auftreten. Dabei könnte analog zur Reduktion von Ketonen<sup>[168]</sup> oder Aldehyden, die Acetatgruppe reduziert werden. Aber dann müsste der freie Alkohol an C10 beobachtet werden können, was ebenfalls nicht der Fall war. Um den Sachverhalt dennoch auszuschließen, wurde eine Umschüttung vorgenommen. Dabei wurde das Acetat **281** verseift und anschließend in den Trimethylsilylether **282** überführt.

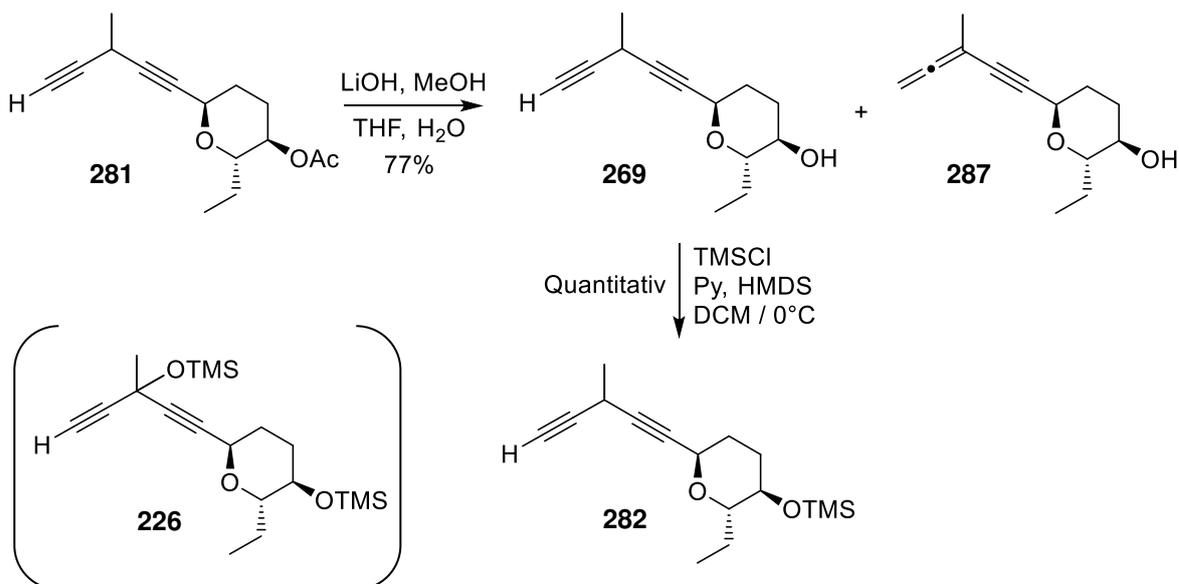


Abbildung 122. Verseifung der Acetatgruppe und anschließende Silylschüttung.

Wie zu erwarten, war bei der alkalischen Verseifungsreaktion eine deutliche Allenbildung zu beobachten. Es bildete sich dabei das Diin **269** und das Allen **287** im Verhältnis 1:1. Die anschließende Silylschüttung lieferte den Trimethylsilylether **282** in 39% Gesamtausbeute. Die erneute Hydrozirkonierung zeigte dasselbe Bild wie zuvor. Da die Verbindung **226** sich nur im Pentadiengerüst von Verbindung **282** unterscheidet, muss dieses den Grund des unterschiedlichen Reaktionsverlaufs darstellen.

Die HTAA-Reaktion nach Wipf *et al.* wurde durch Zugabe von 2.0 äq. Schwartz-Reagenz eingeleitet. Nach abkühlen auf -60°C wurde durch Zugabe von 1.1 äq. Me<sub>2</sub>Zn die Transmetallierung gestartet. Nach einer Stunde wurde der Benzaldehyd bei -30°C zugesetzt und die Reaktion nach den in Kapitel 4.8.2 optimierten Reaktionszeiten beendet. Es konnte weder nach 3, 16 oder 20 h ein Umsatz beobachtet werden. Da die Menge an Schwartz-Reagenz verdoppelt wurde, wurden als nächstes auch die Dialkylzink und Benzaldehyd Mengen verdoppelt. Auch nach dieser Änderung konnte kein Produkt gefunden werden. Der bisher unbekannte Einfluss der geskippten Diin-Struktur hemmt den Ablauf der geplanten Reaktion stark, weshalb zunächst alternative Hydrometallierungen getestet wurden.

#### 4.11.2 Hydroborierung des geskippten Diins 269

Die Hydroborierung ist eine syn-Hydrimetallierungsreaktion, die aufgrund der höheren sterischen Anforderung des Alkylborans regioselektiv nach anti-Markovnikov abläuft.<sup>[169]</sup> Dadurch können aus Alkinen trans verknüpfte Olefine synthetisiert werden. Das dabei gebildete Vinylboran ist in den meisten Fällen stabil und kann in guten Ausbeuten isoliert werden.<sup>[169–171]</sup> Diese Vinylborane können an Aldehyde addiert werden.<sup>[172]</sup> Eine racemische Variante wurde 1986 von Brown beschrieben.<sup>[173]</sup> Hierfür wurde der Aldehyd zu einer THF-Lösung des Vinylborans zugegeben und 16 h erhitzt. Der Allylkohol konnte von Brown *et al.* in Ausbeuten von 70-75% erhalten werden. Der analoge Versuch dieser Kupplungsmethode wurde mit dem Pentadiin **269** und Benzaldehyd durchgeführt.

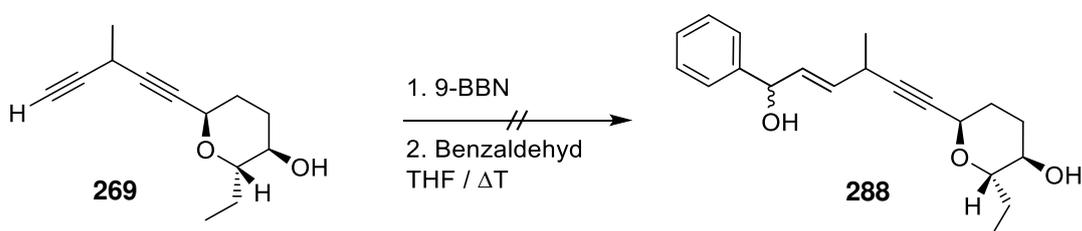


Abbildung 123. Hydroborierungstest als Alternative zur Hydrozirkonierung.

Am Ende der Reaktion konnte weder Additionsprodukt **288** noch das Hydroborierungsprodukt gefunden werden. Das deutete auf ein Hydroborierungsproblem am Anfang der Reaktion hin.

Vinylborane können analog zu den Vinylzirkonium-Intermediaten mit Dialkylzink transmetalliert und anschließend stereoselektiv an Aldehyde addiert werden. Die Arbeitsgruppe um Uang und Mitarbeiter<sup>[129]</sup> verwendeten hierfür den Aminthiol-Ligand **241**, wodurch sie verschiedenste terminale Acetylene an aliphatische und aromatische Aldehyde in hohen Ausbeuten addierten. Da die Hydroborierung keinen Umsatz lieferte, konnte diese Methode nicht angewendet werden. Deshalb wurde die Hydroborierung im Folgenden separat untersucht.

Tabelle 11. Übersicht durchgeführter Hydroborierungen

Nr.	Boran	Äquivalente	Lösungsmittel	T [°C]	Ergebnis
1	9-BBN	1.0	THF	20	kein Umsatz
2	9-BBN	1.0	THF	65	kein Umsatz
3	Pinacolboran	1.0	DCM	20	kein Umsatz
4	Pinacolboran	3.0	DCM	20	kein Umsatz

## Ergebnisse und Diskussion

Es zeigte sich, dass in keinem der dargestellten Fälle eine Produktbildung beobachtet werden konnte. Die Hydroborierung läuft weder unter erhöhter Temperatur noch mit Überschuss an Boran ab. Verschiedene Borane lieferten hier dieselben Ergebnisse. Ähnlich zur Hydrozirkonierung ist die Hydrometallierung hier durch einen bisher unbekanntem Effekt unterdrückt.

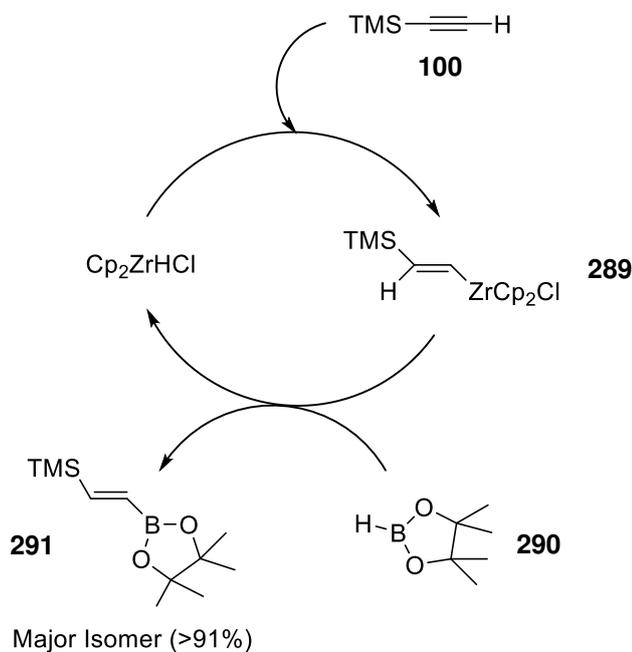


Abbildung 124. Katalytische Hydrozirkonierung mit Boranzugabe nach Srebnik *et al.*<sup>[174]</sup>

Eine alternative Hydroborierungsmethode ist die Zirkonhydridkatalysierte Variante von Srebnik *et al.* Hierbei wird in katalytischen Mengen Schwartz-Reagenz zum Alkin und Pinacolboran zugegeben. Die Hydrometallierung verläuft dabei über das Schwartz-Reagenz, welches durch das Boran wieder zurückgewonnen wird. Es ist eine katalytische Methode der Hydrozirkonierung, bei der direkt das stabile Vinylboran isoliert werden kann.<sup>[174,175]</sup>

Diese Methode wurde mit dem Pentadiin **281** getestet.

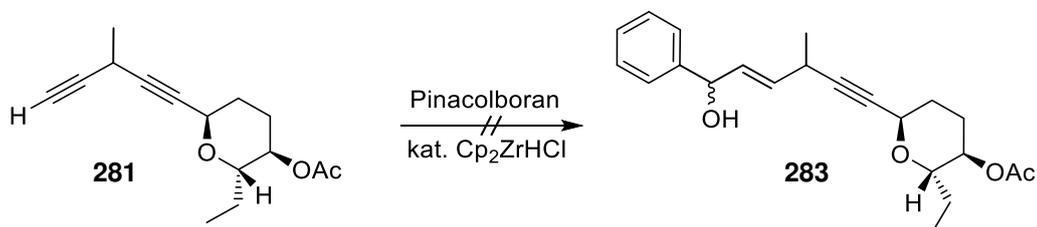


Abbildung 125. Katalytische Hydrozirkonierung nach Srebnik *et al.*<sup>[174]</sup>

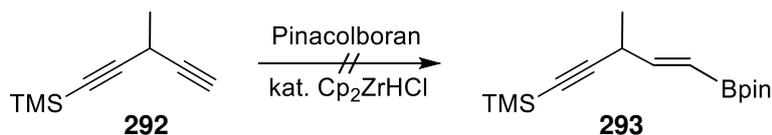


Abbildung 126. Katalytische Hydrozirkonierung am Modellpentadiin.

Auch hier konnte kein Vinylboran identifiziert werden. Um einen negativen Einfluss des Pyransubstituenten auszuschließen, wurde die analoge Reaktion mit dem Modellpentadiin **292** durchgeführt. Auch hiermit konnte kein Hydroborierungsprodukt ermittelt werden. Deshalb musste eine andere Hydrometallierung gefunden werden.

### 4.11.3 Hydrostannylierung des geskippten Diins 269

Als weitere alternative Hydrometallierung wurde die Hydrostannylierung in Betracht gezogen. Standardmäßig werden diese radikalisch durchgeführt, wobei cis verknüpfte Olefine entstehen.<sup>[176–179]</sup> Da die Verknüpfung im Jerangolid trans erfolgen muss, wurde die Hydrostannylierung nach der Prozedur von Pancrazi und Mitarbeitern durchgeführt.<sup>[180]</sup> Sie beschrieben eine palladiumkatalysierte Hydrostannylierung, bei der das Palladium in die Zinn-Wasserstoff Bindung inseriert. Danach findet eine syn-Hydropalladierung statt, bei deren Ende durch reduktive Eliminierung das trans-Vinylstannan entsteht.<sup>[181–184]</sup>

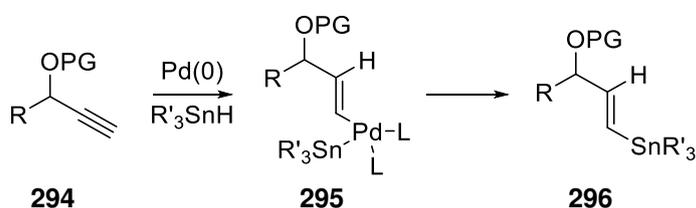


Abbildung 127. Hydropalladierung mit Zwischenschritt.<sup>[180]</sup>

Diese Variante wurde mit dem geskippten Diin **269** durchgeführt.

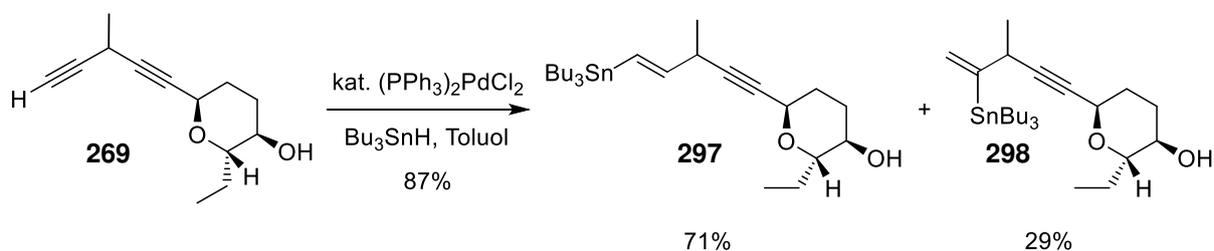


Abbildung 128. Hydropalladierungsreaktion am Pentadiin **269**.

## Ergebnisse und Diskussion

---

Die Reaktion zeigte bereits nach kurzer Reaktionszeit von maximal 20 Minuten vollständigem Umsatz. Die terminale Dreifachbindung wurde dabei regioselektiv hydrostannyliert wobei zwei mögliche Isomere entstanden. Im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum konnten die Isomere **297** und **298** im Verhältnis 71:29 identifiziert werden. Die Gesamtausbeute lag bei 87%.

Alternativ kann die Reaktion Molybdän-katalysiert durchgeführt werden, Guibé und Mitarbeiter konnten dadurch die  $\alpha,\beta$ -Selektivität leicht beeinflussen.<sup>[181]</sup> Allerdings konnte so in nahezu allen Fällen nur die Selektivität zu Gunsten der  $\alpha$ -Position verbessert werden.

Das Verhältnis von 71:29 ist aufgrund der fehlenden elektronischen Steuerung gut ausgeprägt und konnte mehrfach reproduziert werden.

### 4.11.4 Zusammenfassung Deoxigenierung und Folgehydrometallierungen

Die durchgeführten Deoxigenierungen und Hydrometallierungen ergaben folgendes Bild:

- Das geskippte Diin **269** verhielt sich nicht wie ein doppelter Propargylalkohol und zeigte kaum Reaktivität für ionische oder radikalische Deoxigenierungen.
- Keine der direkten ionischen oder radikalischen Deoxigenierungen lieferte das gewünschte Produkt.
- Nur die Nicholasvariante lieferte in geringen Ausbeuten von 30-35% das deoxigenierte Produkt.
- Die darauffolgenden Hydrometallierungen zeigten ohne die zentrale Hydroxylgruppe deutlich verringerte Reaktivitäten.
- Die Hydrozirkonierungsvariante lieferte nach Optimierung nur das Hydrozirkonierte Enin **285**. Es konnte kein Additionsprodukt mit Benzaldehyd beobachtet werden.
- Durchgeführte Hydroborierungen oder radikalische Hydrostannylierungen zeigten keinen Umsatz. Nur die Hydropalladierungsreaktion zeigte gute Umsätze mit 87%, aber mit einem Verhältnis von 71:29 nur mäßige Selektivität.

Daher wurde beschlossen, die Synthesestrategie abzuändern und zunächst auf die Deoxigenierung zu verzichten. Als nächstes wurde der Einbau der Methylgruppe an C6 am Hydrozirkonierungsprodukt **258** (vgl. S. 78, 82) untersucht.

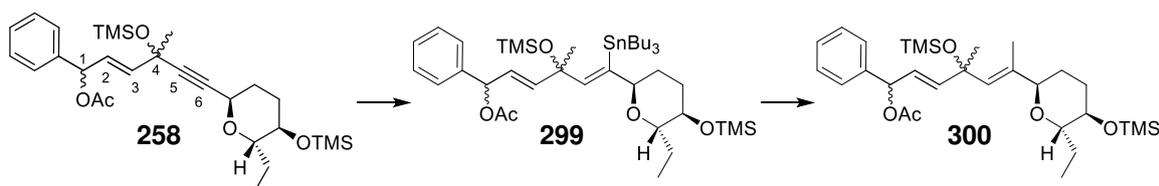


Abbildung 129. Geplante Methylierung an C6 durch Hydrostannylierung.

### 4.12 Einbau der Methylgruppe an C10 durch Hydrostannylierung

In der Retrosynthese wurde geplant, die Methylgruppe an C10-Position der Jerangolide, durch Hydrostannylierung, Iodierung und schließlich durch Umsetzen des Vinyljodids mit Methylcuprat einzubauen.<sup>[39]</sup> Dafür musste zunächst die Hydrostannylierung der internen Dreifachbindung untersucht werden.

Gängige Hydrometallierungen, wie die zuvor verwendeten Hydrozirkonierungen oder Hydroborierungen verlaufen als syn-Additionen, weshalb die neu gebildete Verknüpfungsstelle immer im trans-Produkt endet. Radikalische Hydrostannylierungen von Propargylalkoholen sind in der chemischen Literatur weit verbreitet, da sie eine einfache Synthesemöglichkeit cis-verknüpfter Olefine darstellen.<sup>[176]</sup> Es gibt zahlreiche publizierte Varianten der radikalischen Hydrostannylierung. Meist werden Temperatur, Radikalstarter oder Lösemittel variiert, um bestmögliche Regioselektivitäten zu ermöglichen. Übliche Lösungsmittel sind Benzol oder Toluol, da diese im Gegensatz zu THF keine zusätzlichen koordinativen Effekte mit sich bringen und die eingesetzten Stannane gut löslich sind. Die Reaktionstemperatur hängt meist vom eingesetzten Radikalstarter ab. Um mit AIBN gute Ausbeuten zu erzielen müssen höhere Temperaturen um 80°C eingestellt werden. Bei hoch funktionalisierten Molekülen bringen erhöhte Temperaturen aber oft ungewollte Nebenreaktionen mit sich, weshalb heute in vielen Fällen das AIBN durch Trialkylboranderivate ersetzt wird. Zum Beispiel ermöglicht das meist verwendete Triethylboran einen Reaktionsstart bei Temperaturen unter 0°C. In der Literatur finden sich dazu Beispiele für Reaktionen bei -78°C und darunter.<sup>[185]</sup> Die Trialkylborverbindungen benötigen die Zugabe geringer Mengen an Sauerstoff um eine Radikalreaktion zu starten. Die Arbeitsgruppe um Organ hat 2013 gezeigt, dass der Einfluss von Luftsauerstoff auf radikalische Hydrostannylierungen nicht zu vernachlässigen ist. Hier konnte ein starker Einfluss auf Umsatz und Selektivität während der Reaktion nachgewiesen werden, wenn die Reaktion mit Luftzusatz durchgeführt wurde. Interessanterweise war das ebenfalls bei der Verwendung von AIBN der Fall. Ein ausgewähltes Beispiel ist in Abbildung 130 gezeigt.<sup>[177–179]</sup>

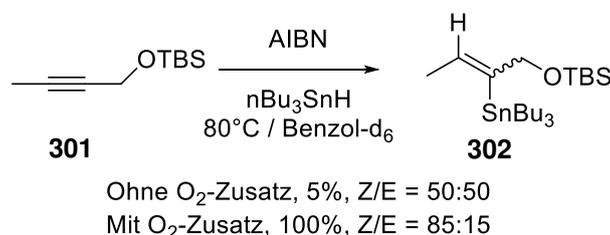


Abbildung 130. Radikalische Hydrostannylierung mit und ohne Schutzgasatmosphäre.<sup>[186]</sup>

## Ergebnisse und Diskussion

Die Stereoselektivität der radikalischen Hydrostannylierung von Propargylalkoholen ist in der Regel sehr stark zugunsten des trans-Produkts ausgeprägt, sodass bei optimierten Reaktionsbedingungen Verhältnisse von 95:5 oder besser beobachtet werden können. Die Regioselektivität hängt allerdings stark von den eingesetzten Acetylenen ab. Liegt das Acetylen nicht durch elektronenziehende Gruppen polarisiert vor, werden meist Mischungen der beiden möglichen  $\alpha,\beta$ -Produkte erhalten.<sup>[186]</sup>

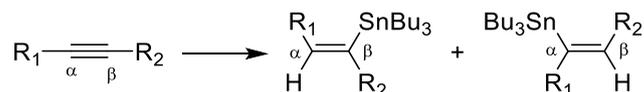


Abbildung 131. Regiochemie der radikalischen Hydrostannylierung.

Bei Propargylalkoholen liegt sowohl ein elektronischer Effekt als auch eine zusätzlich koordinative Wechselwirkung durch den Alkohol vor. Daher wird hier nahezu vollständig das  $\alpha$ -Regioisomer gebildet.<sup>[186]</sup>

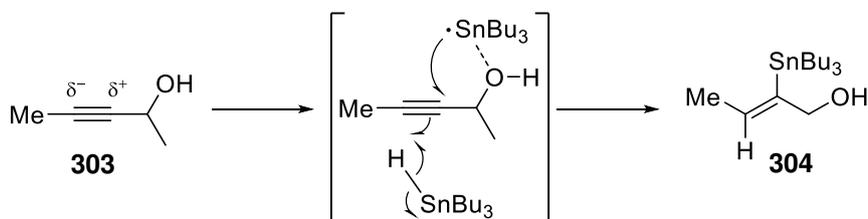


Abbildung 132. Regiochemie der radikalischen Hydrostannylierung von Propargylalkoholen.

Analoge Beobachtungen werden für Alkyl- oder Silylether in Propargylposition gemacht. Ein dritter Einfluss ist der sterische Anspruch des eingesetzten Propargylalkohols. Handelt es sich um ein terminales Acetylen werden Mischungen aus  $\alpha$  und  $\beta$  Produkt erhalten, da der hohe sterische Anspruch des Trialkylstannans Einfluss auf die Regioselektivität ausübt.<sup>[186,187]</sup>

Betrachtet wird im Folgenden das Molekül **260** (Abbildung 133). Hier liegt eine beidseitig abgeschirmte interne Dreifachbindung vor, die in  $\alpha$ -Position eine Hydroxylgruppe und in  $\alpha'$ -Position eine Etherfunktion trägt. Der auftretende elektronische Einfluss der beiden elektronegativen Sauerstoffe bewirkt eine entgegengesetzte Steuerung der beiden möglichen Positionen. Ähnlich verhält es sich mit dem wirkenden koordinativen Effekt der Sauerstoffatome, wobei angenommen werden kann, dass die freie Hydroxylgruppe eine geringfügig stärkere koordinative Wechselwirkung ausübt. Im Falle der radikalischen Hydrostannylierung von **260** ist daher ein Produktgemisch zu erwarten. Bei der in Kapitel 3 beschriebenen Retrosynthese gäbe es die zentrale Hydroxylgruppe nicht, weshalb die Steuerung zum gewünschten Produkt durch den Propargylether stark ausgeprägt vorläge.

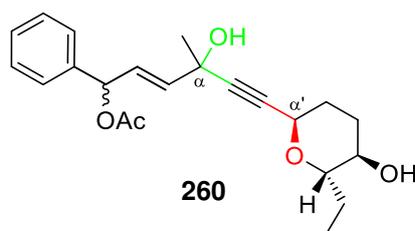


Abbildung 133. Zu Hydrostannylierendes Alkin.

### 4.12.1 Hydrostannylierung nach Hosomi *et al.*<sup>[188]</sup>

Da ein Produktgemisch bei der radikalischen Hydrostannylierung unter Standardbedingungen zu erwarten war, wurde zunächst die Hydrostannylierungsmethode von Hosomi getestet. Dabei wird zuerst das Lewis-acidere Dibutylstannyltriflat hergestellt. Die Arbeiten von Hosomi *et al.* zeigten eine starke Änderung des regiochemischen Verlaufs bis hin zu  $\alpha,\beta$ -Selektivitäten von über 4:96. Ein radikalischer Mechanismus wird aufgrund der Bildung des anti-Produkts vermutet, obwohl kein Radikalstarter für die Reaktion benötigt wird. Die hohe Selektivität wurde von Hosomi und Mitarbeitern durch die Ausbildung von Chelatkomplexen erklärt. Dies ist kurz in Abbildung 134 dargestellt.<sup>[188]</sup>

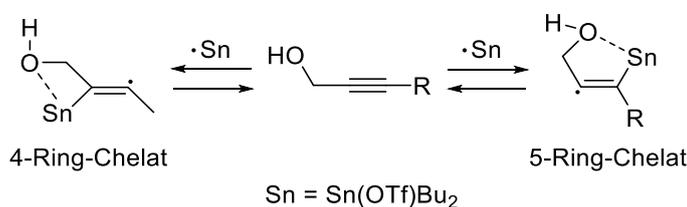


Abbildung 134. Variante der Hydrostannylierung nach Hosomi.<sup>[188]</sup>

Die reversible Addition der radikalischen Zinnspezies kann zur Ausbildung eines Chelatkomplexes führen. Es entsteht entweder ein vier- oder ein fünf-gliedriges Ringsystem. Dabei ist der 5-gliedrige Chelatkomplex thermodynamisch begünstigt, wodurch die hohe Selektivität begründet wird. Ebenfalls möglich wäre die Ausbildung einer kovalenten O-Sn-Bindung durch Substitution der Triflatgruppe durch die nucleophile Hydroxyfunktion des Propargylalkohols. Auch dabei ist eine Chelatringbildung bei der Hydrostannylierung möglich.

Das  $\text{Bu}_2\text{Sn}(\text{OTf})\text{H}$  wurde quantitativ aus Dibutylzinnhydrid und Trifluormethansulfonsäure hergestellt. Die Hydrostannylierung wurde an der Modellverbindung **272** getestet.

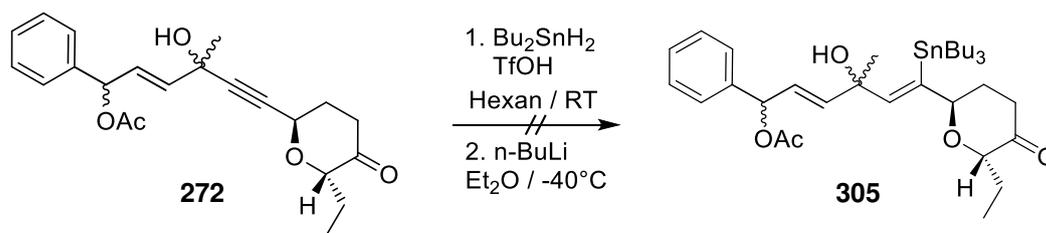


Abbildung 135. Hydrostannylierung nach Hosomi *et al.*<sup>[188]</sup>

Bei der Reaktion wurde bei Raumtemperatur, sowie erhöhter Temperatur kein Umsatz beobachtet. Es ist davon auszugehen, dass das eingesetzte interne Acetylen sterisch zu stark abgeschirmt wird. Hosomi *et al.* untersuchten für ihre Reaktion nur terminale oder Methylsubstituierte Propargylalkohole ohne sterisch anspruchsvolle Substituenten, weshalb hier keine Vergleiche gezogen werden können. Da kein Umsatz beobachtet wurde, wurde die radikalische Hydrostannylierung weiter untersucht.

## 4.12.2 Radikalische Hydrostannylierung

Die radikalische Hydrostannylierung wurde zunächst an Verbindung **306** durchgeführt. Dabei wurde  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  und AIBN in Toluol bei  $80^\circ\text{C}$  eingesetzt. Weder unter Schutzgasatmosphäre noch unter Laboratmosphäre konnte ein Umsatz beobachtet werden (Abbildung 136).

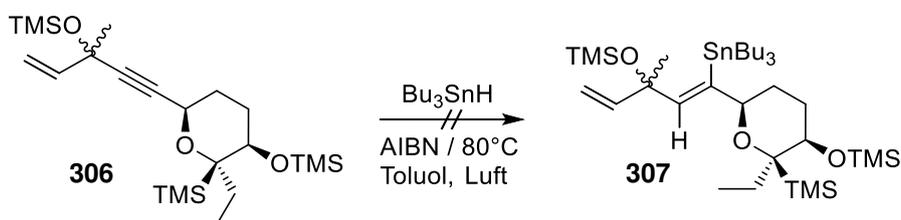


Abbildung 136. Radikalische Hydrostannylierung mit AIBN.

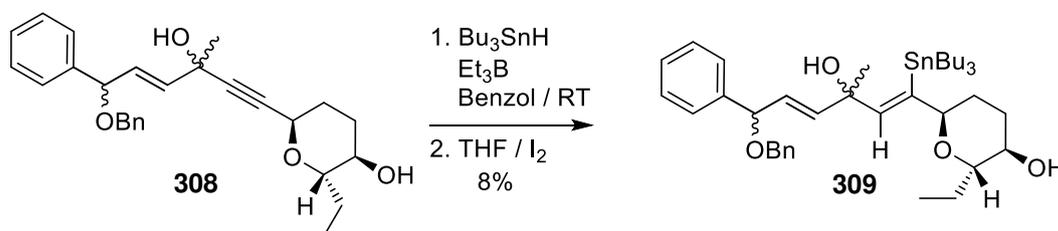


Abbildung 137. Radikalische Hydrostannylierung mit Triethylboran.

Da die Hydrostannylierung mit  $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$  und AIBN in Toluol nicht funktionierte, wurde Triethylboran in Benzol als Radikalstarter verwendet. Bei Raumtemperatur konnte nach 20 Minuten ein geringer Umsatz beobachtet werden. Danach stoppte

die Reaktion und auch nach erneuter Zugabe von Radikalstarter oder Stannan konnte kein weiterer Umsatz beobachtet werden. Der effektive Umsatz lag mit ca. 8% weit hinter den Erwartungen zurück. Allerdings konnte über  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie nur das gewünschte  $\beta$ -Isomer identifiziert werden. Das abrupte Stoppen der Reaktion kann auf Abbruchreaktionen der Radikalreaktion zurückgeführt werden. Da diese offenbar überwiegt und die radikalische Hydrostannylierung kaum stattfindet, muss der radikalische Angriff an das Acetylen **308** eine schlechte Energiebilanz aufweisen. Wenn dieser Angriff aufgrund von sterischer Wechselwirkung behindert wird, steigt die Wahrscheinlichkeit der Rekombination zweier  $\text{Bu}_3\text{Sn}$ -Radikale. Die Lebensdauer der Radikalspezies wird kürzer und die Reaktionsgeschwindigkeit der radikalischen Hydrostannylierung sinkt stark ab, bis kein Umsatz mehr beobachtet werden kann. Um dieses Problem zu umgehen, musste ein Stannan gewählt werden, welches eine stärkere O-Koordination ausübt, um so die Wahrscheinlichkeit der gewünschten Radikalreaktion zu erhöhen. Außerdem ist es günstig, ein Stannan zu wählen, das aufgrund erhöhter Stabilität der Radikalspezies höhere Lebensdauern ermöglicht. Auf Basis von Arbeiten von Hale *et al.* wurde daher das Triphenylstannan getestet. Durch den negativen induktiven Effekt der Phenylsubstituenten wird die Lewisacidität am Zinnatom erhöht, weshalb eine verbesserte O-Koordination möglich ist. Zusätzlich ist aus demselben Grund die Radikalspezies stabiler, weshalb die H-Abstraktion begünstigt und die Lebensdauer des reaktiven Radikals erhöht wird. Ein Nachteil dieses Stannans könnte der erhöhte sterische Anspruch der Phenylgruppen sein, wodurch die Reaktionsgeschwindigkeit verringert wird. Von Hale *et al.* wurden die möglichen Übergangszustände **310** und **311** der O-gesteuerten freien radikalischen Hydrostannylierung beschrieben. Dabei wurde der Schwerpunkt der Regioselektivität auf die sterischen Abstoßungen gelegt, die bei  $\text{Ph}_3\text{SnH}$  größer ausfallen müssten, deshalb aber auch ein verbessertes Isomerenverhältnis bewirken.<sup>[179]</sup>

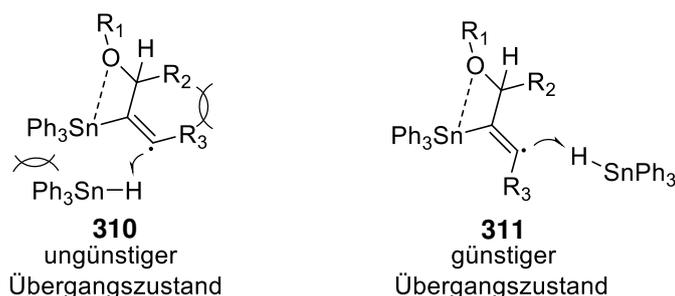


Abbildung 138. Übergangszustände der Hydrostannylierung in  $\alpha$ -Position.<sup>[179]</sup>

Die Übergangszustände in Abbildung 138 zeigen wie erwartet, dass das anti-Hydrostannylierungsprodukt energetisch begünstigt sein muss. Es wird allerdings nur auf die übliche  $\alpha$ -Selektivität von Propargylalkoholen eingegangen. Für das jeweilige  $\beta$ -Produkt könnten die Übergangszustände wie folgt auftreten.

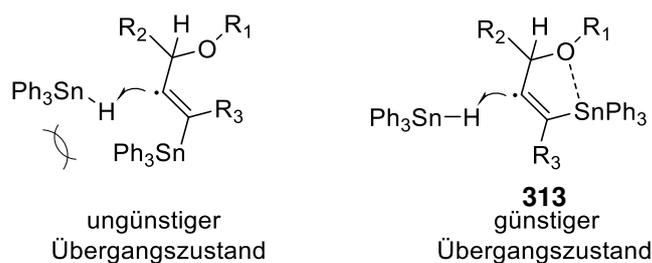


Abbildung 139. Übergangszustände der Hydrostannylierung in β-Position.

Auch hier zeigt sich im anti-Hydrometallierungsprodukt eine starke koordinative Wechselwirkung zwischen Sauerstoff und Zinn. Dies ist im syn-Fall nicht möglich, da durch das trans-Alken der Abstand zu groß ist. Außerdem tritt eine schwache sterische Abstoßung auf, weshalb der radikalische Angriff ans Ph<sub>3</sub>SnH behindert wird. Deshalb ist auch hier die Bildung der cis-ständigen Doppelbindung energetisch begünstigt. Die radikalische Hydrostannylierung mit Ph<sub>3</sub>SnH wurde erneut mit Verbindung **261** durchgeführt.

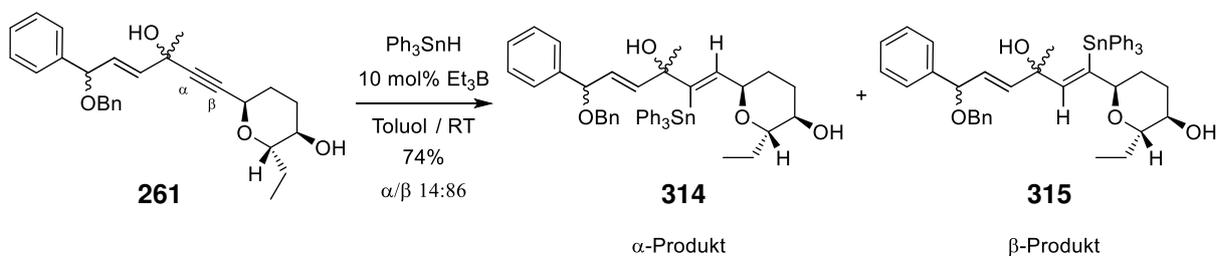


Abbildung 140. Hydrostannylierung mit Triphenylstannan und Triethylboran.

Interessanterweise konnte durch Variation des Stannans unter gleichen Reaktionsbedingungen eine Ausbeute von 74% isoliert werden. Dabei entstand ein α,β-Isomergemisch im Verhältnis 14:86. Dieses Verhältnis konnte in späteren Ansätzen auf 8:92 verbessert werden. Bei der optimierten Reaktion wird das Edukt in Toluol unter Laboratmosphäre gelöst und mit 1.2 äq. Ph<sub>3</sub>SnH versetzt. Dann werden 10 mol% an 1M-Triethylboran-Lösung in THF bei Raumtemperatur zugegeben und das Reaktionsgefäß geschlossen. Die Reaktion wird dünnschichtchromatographisch verfolgt bis kein weiterer Umsatz mehr beobachtet werden kann. In der Regel ist ein Umsatz von 70 bis 80% möglich. Restliches Edukt kann nach Flashchromatographie zurückgewonnen werden. Der Umsatz unter Schutzgasatmosphäre mit katalytischen Mengen injizierter Luft fällt geringer aus als bei oben genannter Methode unter Laboratmosphäre.

Die hohe Regioselektivität zwischen α- und β-Produkt kann durch den erhöhten dirigierenden Effekt des Propargylalkohols, sowie den sich ausbildenden 5-Ring-Chelatkomplex erklärt werden.

### 4.12.3 Iododestannylierung und Methylierung des Vinylstannans

Das Vinylstannan **315** sollte im Folgenden, ähnlich zu den Arbeiten von Khuong-Huu, zunächst in das Vinyljodid **316** und anschließend mit  $\text{Me}_2\text{CuLi}$  in den Diallylalkohol **317** überführt werden (Abbildung 141).<sup>[39]</sup>

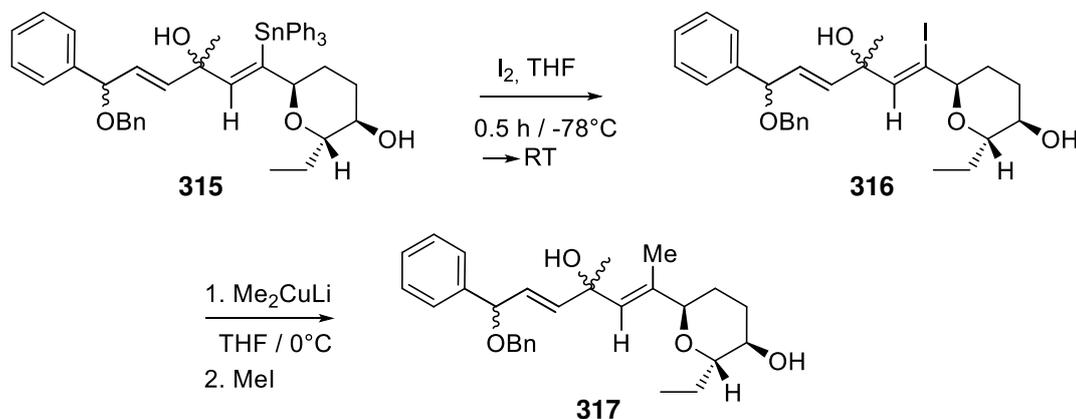


Abbildung 141. Geplanter Einbau der Methylgruppe an C6.

Dazu wurde das Vinylstannan **315** bei  $-78^\circ\text{C}$  in THF gelöst und 1.5 äq. 1 M Iod-Lösung in THF zugegeben. Nach 30 Minuten bei  $-78^\circ\text{C}$  wurde die Reaktionsmischung innerhalb von 20 Minuten auf Raumtemperatur aufgetaut. Dabei sollte die übliche Selektivität Aryl > Vinyl > Alkylrest bei der Spaltung der C-Sn-Bindung vorliegen.

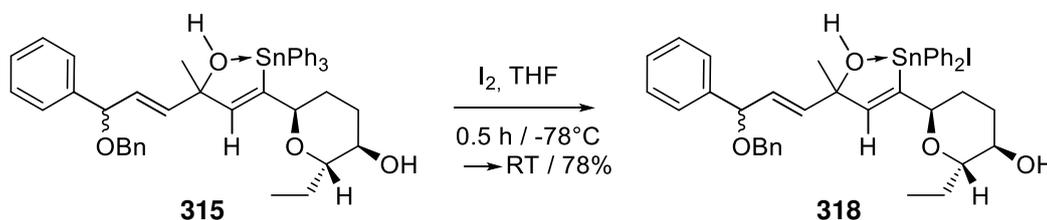


Abbildung 142. Iododestannylierungsversuch des Vinylstannans.

Das einzige isolierte Produkt mit Ausbeuten von über 78% zeigte die Bildung des Vinylstannans **318**. Diese Beobachtung ist untypisch für die Iodierung von Vinylstannanen und tritt wie 1995 in Arbeiten von Gielen *et al.* beobachtet, nur bei cis- $\beta$ -Hydroxyvinylstannanen auf.<sup>[189,190]</sup> Durch den Allylalkohol kommt es zu einer starken intramolekularen Wechselwirkung zwischen Sauerstoff und Zinn. Im Übergangszustand ist daher die Ausbildung von 5-Ring-Chelatkomplexen, wie von Hosomi vermutet, sehr wahrscheinlich.<sup>[188]</sup> Durch die starke Koordination kommt es zur Verzerrung der trigonal bipyramidalen Struktur des Vinylzinns **315** (Abbildung 143).<sup>[190–193]</sup> Dadurch wird die apikale Bindung zwischen Zinnatom und der Phenylgruppe verlängert und die Bindungsenergie nimmt ab. Die apikale arylische Bindung wird im Vergleich zur äquatorialen Vinylgruppe bevorzugt gespalten, weshalb das Produkt **318** in hohen Ausbeuten isoliert wird.

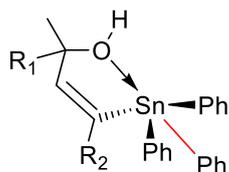


Abbildung 143. Verzernte trigonal-bipyramidale Struktur des Vinylstannans.

Auch die Erhöhung der zugegebenen Iodmenge macht die Spaltung der Vinylbindung nicht möglich. Bei Steroidsynthesen von Gielen konnte so nur das analoge Diiodovinylstannan hergestellt werden.<sup>[189]</sup> Der Arbeitsgruppe um Gielen gelang es, die Kristallstruktur eines Vinylstannans mit ausgeprägter O-Sn-Koordination zu erhalten, bei der ein O-Sn Abstand von 277 pm gefunden wurde.<sup>[190]</sup> Beim Vergleich mit den Bindungslängen Sn-O (205 pm), Sn-C (216 pm) und Sn-I (270 pm) spricht der geringe Abstand von 277 pm für eine starke Wechselwirkung, die sich nur um 70 pm von der Länge der kovalenten Bindung unterscheidet.<sup>[194,195]</sup> Außerdem ist kaum ein Unterschied zwischen dem gefundenen Abstand der Sn→O Wechselwirkung und der Bindungslänge einer Sn-I Bindung auszumachen. Genaue energetische Schlussfolgerungen können zwar aufgrund der unterschiedlichen Systeme von kovalenter Bindung und intramolekularer Wechselwirkung nicht gezogen werden, aber der geringe Abstand lässt einen starken koordinativen Effekt vermuten. Von Gielen *et al.* wurde aufgrund der starken Koordination auch ein Einfluss auf die Reaktivität von Sauerstoff- und Zinnatom postuliert. Dazu wurden aber keine näheren Untersuchungen angegeben.<sup>[190]</sup>

Die ausgeprägte Wechselwirkung erklärt die stark ausgeprägte Regioselektivität die während der Hydrostannylierung beobachtet werden konnte. Um eine Koordination der beiden Atome zu verhindern, wurde der Propargylalkohol **260** zunächst in den Silylether **258** überführt, wobei eine mögliche Abschwächung der Regioselektivität in Kauf genommen wurde.

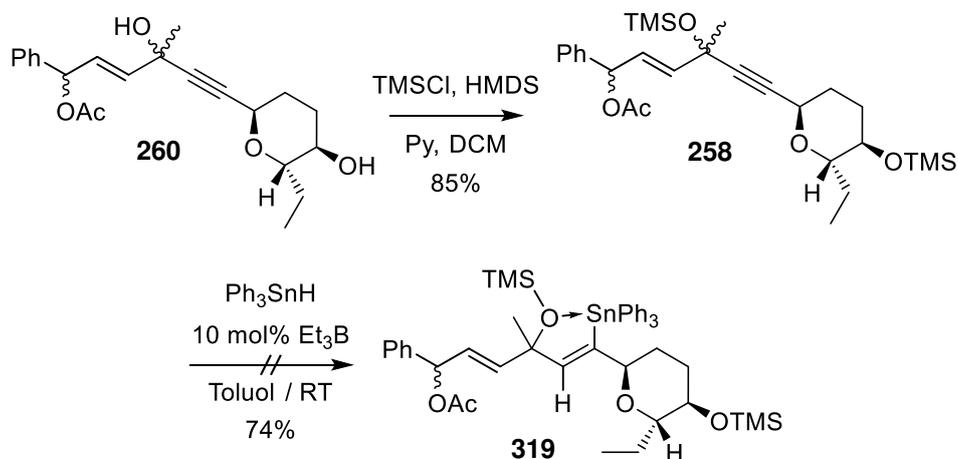


Abbildung 144. Silylschützung und darauffolgender Hydrostannylierungsversuch.

## Ergebnisse und Diskussion

Der Silylether konnte in guten Ausbeuten von 85% synthetisiert werden. Die anschließende Hydrostannylierung zeigte weder mit  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  noch  $\text{Ph}_3\text{SnH}$  die gewünschte Produktbildung. Es kann angenommen werden, dass der Übergangszustand **313** aufgrund der stärkeren Abschirmung der internen Dreifachbindung nicht mehr durchlaufen wird und keine Reaktion stattfindet.

Da dies keinen Erfolg brachte, wurde versucht eine Schutzgruppe nach der Hydrostannylierung einzubauen, umso den koordinativen Effekt abzuschwächen. Dafür wurden folgende zwei Methoden getestet. Erstens wurde die Silylierungsvariante von Wells und Mitarbeitern angewendet, da hierdurch schnelle Reaktionszeiten und hohe Ausbeuten an geschützten tertiären Alkohol bereits erhalten wurden.<sup>[90,112,113]</sup>

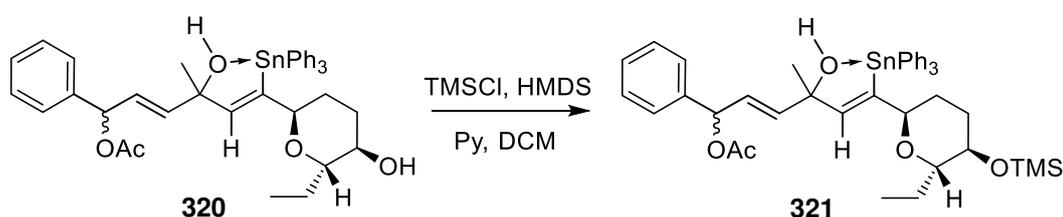


Abbildung 145. Versuch der Silylierung des Vinylstannans am tertiären Alkohol.

Es konnte aber nur das mono silylierte Produkt **321** in 82% Ausbeute hergestellt werden. Wie von Gielen vermutet, wird die Reaktivität des tertiären Alkohols durch die ausgeprägte Koordination zum Zinn stark beeinflusst. Der Allylalkohol **321** wurde daher zunächst mit  $\text{NaH}$  deprotoniert, umso die Einführung einer Schutzgruppe zu ermöglichen. Dabei zeigte sich, dass weder mit elektrophilem  $\text{TMSCl}$  noch Benzylbromid ein Umsatz beobachtet werden konnte. Nach der Deprotonierung ist es naheliegend, dass durch die erhöhte Nucleophilie des Alkoholats die Wechselwirkung zwischen Sauerstoff und Zinn noch verstärkt wurde.

Da die Schützung nicht erfolgreich durchgeführt werden konnte, wurde eine direkte Transmetallierung der Zinnspezies mit Alkylolithiumreagenzien in Betracht gezogen.<sup>[196–198]</sup> Um die nucleophile Vinylolithiumspezies abzufangen wurde nach der Transmetallierungszeit langsam Methyljodid zugetropft.

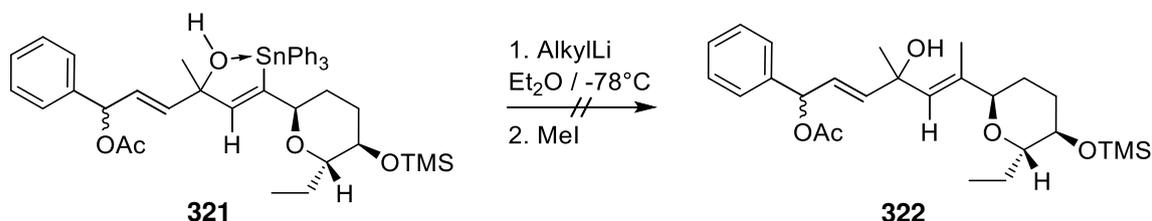


Abbildung 146. Transmetallierung des Vinylstannans.

## Ergebnisse und Diskussion

---

Tabelle 12. Übersicht durchgeführter Transmetallierungsversuche

Nr.	Alkyllithiumreagenz	Äquivalente	Lösungsmittel	T [°C]	Transmetallierungszeit [h]
1	<i>n</i> -BuLi	2	Diethylether	-78	2
2	<i>n</i> -BuLi	3	Diethylether	-78	4
3	<i>n</i> -BuLi	5	Diethylether	-78	2
4	<i>t</i> -BuLi	2	Diethylether	-78	2
5	<i>t</i> -BuLi	3	Diethylether	-78	2

Da zunächst eine Deprotonierung des Allylkohols stattfand, wurden von Beginn an mindestens zwei Äquivalente der Base eingesetzt. Die Reaktionen wurden in Diethylether bei -78°C durchgeführt und nach der Transmetallierung mit Methyljodid versetzt. In keinem der oben gezeigten Ansätze konnte das gewünschte Produkt **322** oder das mögliche Hydrolyseprodukt gefunden werden. Ein Umsatz konnte nur mit fünf Äquivalenten an *n*-BuLi beobachtet werden, dabei kam es aber nicht zur gedachten Transmetallierung, sondern zur Abspaltung der Acetatgruppe an C1. Analoge Ergebnisse wurden mit *t*-BuLi erhalten.

Die zuvor getestete Iododestannylierung und die direkte Transmetallierung erbrachten nicht die gewünschten Umsetzungen. Die stark ausgeprägte Koordination zwischen Sn→O machte den Einbau der Methylgruppe an dieser Stelle unmöglich. In der Literatur sind bisher auch keine Beispiele bekannt, die es ermöglichen, diese Wechselwirkung zu umgehen oder auszuschalten.

### 4.12.4 Zusammenfassung der Erkenntnisse nach Alkinylierung, Hydrozirkonierung und Hydrostannylierung

Durch Einbau der Hydroxylgruppe im geskippten Diin-Baustein **121** konnten folgende Erkenntnisse erlangt werden:

- Die in Kapitel 4.2.1 eingebaute zentrale Hydroxylgruppe ermöglichte die Isolierung und Alkinylierung nach Carreira *et al.* des geskippten Diins **121**, woraufhin der Chiralitätstransfer untersucht werden konnte.
- Der gute Verlauf der Hydrozirkonierung, ist wie zuvor erläutert, ebenfalls von der Anwesenheit der Hydroxylgruppe abhängig. Findet die Deoxigenierung vor der Hydrozirkonierung statt, konnte das Produkt in keinem der durchgeführten Ansätze isoliert werden. Allerdings war es nicht möglich ohne Isomerisierung der allylischen Doppelbindung die Hydroxylgruppe aus dem Hydrozirkonierungs-Additions-Produkt zu entfernen.
- Entgegen der Erwartung zeigte der eingesetzte Propargylalkohol **260** trotz der zentralen Hydroxylgruppe eine sehr gute Regioselektivität bei der Hydrostannylierung der internen Dreifachbindung mit Verhältnissen bis zu 92:8 zugunsten des gewünschten  $\beta$ -Produkts.
- Aufgrund der auftretenden starken Wechselwirkung zwischen Sauerstoff und Zinn, zeigte die anschließende Iododestannylierung oder direkte Transmetallierung aber keine Produktbildung.

Das heißt, um die Synthese bis zu diesem Punkt durchzuführen, kann nicht auf die Hydroxylgruppe verzichtet werden. Allerdings ist es ebenfalls nicht möglich die Hydroxylgruppe im letzten Schritt zu entfernen, da die Hydrostannylierung erst danach durchgeführt werden kann. Um die geplante Synthesestrategie weiterzuverfolgen wurde als nächstes der fehlende dritte Baustein hergestellt und über HTAA-Reaktion mit dem Pentadiin **226** geknüpft. Nach dieser Knüpfung werden in Kapitel 4.14 weitere mögliche Synthesefortsetzungen diskutiert.

#### 4.13 Synthese dritter Baustein, Aldehyd **76** bzw. **99**

Im Arbeitskreis Jauch wurden im Rahmen von Bachelor-, Master- und Vertiefungsarbeiten bereits mehrere mögliche Synthesewege zur Herstellung der Aldehyde **76** und **99** ausgiebig getestet.<sup>[199–202]</sup> Ein Großteil dieser Ergebnisse wird zur Vollständigkeit im Folgenden analysiert und diskutiert.

Für die Synthese der beiden Aldehyde **76** und **99** wurden zunächst verschiedene Schlüsselschritte zur Synthese der  $\beta$ -Keto-Ester **323** und **324** getestet. Mit diesen wurden anschließend Acetalisierungen durchgeführt, um danach durch Oxidation oder Ozonolyse die Aldehyde zu erhalten.

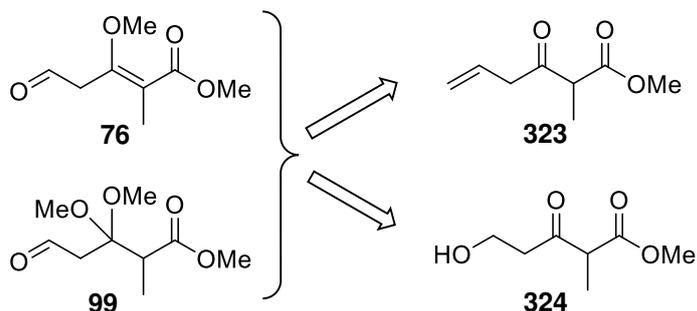


Abbildung 147. Zerlegung der Aldehyde **76** und **99** in die  $\beta$ -Keto-Ester **323** und **324**.

##### 4.13.1 Blaise-Strategie zur Synthese des Aldehyds **99**

Der erste getestete Schlüsselschritt zur Bildung des  $\beta$ -Keto-Esters **323** ist die Blaise-Reaktion. Dabei bildet sich durch Zugabe von  $\alpha$ -Halogen-Estern zu aktiviertem Zink das reaktive Zinkenolat aus. Dieses wiederum reagiert mit dem in Lösung befindlichen Nitril ab. Das dadurch gebildete Imin wird nach Rühren mit katalytischen Mengen Trifluormethansulfonsäure zum  $\beta$ -Keto-Ester hydrolysiert.<sup>[203]</sup>

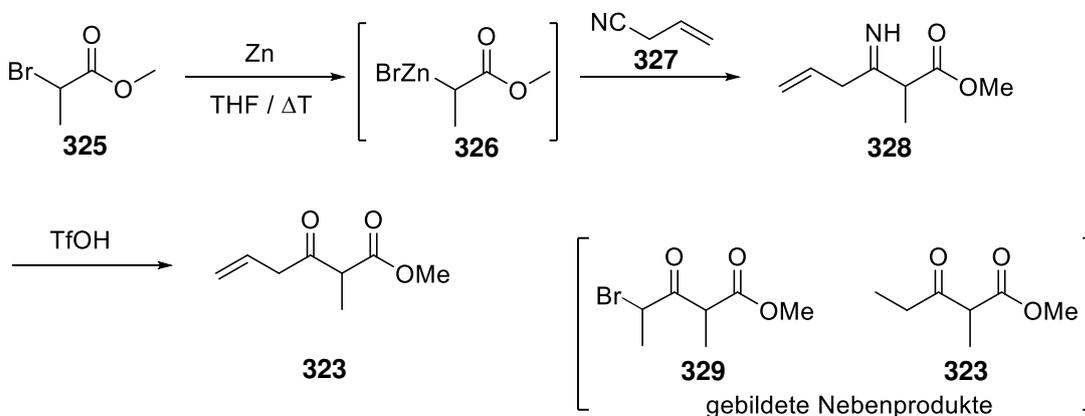


Abbildung 148. Mechanismus der Blaise-Reaktion am Beispiel des  $\beta$ -Keto-Esters **323**.

## Ergebnisse und Diskussion

Bei zu hohen Konzentrationen an  $\alpha$ -Halogen-Estern in Lösung kann es in seltenen Fällen zu Nebenprodukten durch Claisen-Kondensation kommen, da das gebildete Zinkesterenolat **326** mit übrigem  $\alpha$ -Halogen-Ester abreagiert. Um dem entgegenzuwirken kann die Reaktion auch mit invertierten funktionellen Gruppen durchgeführt werden.<sup>[204]</sup>

Als erstes wurde der folgende dreistufige Syntheseweg getestet.

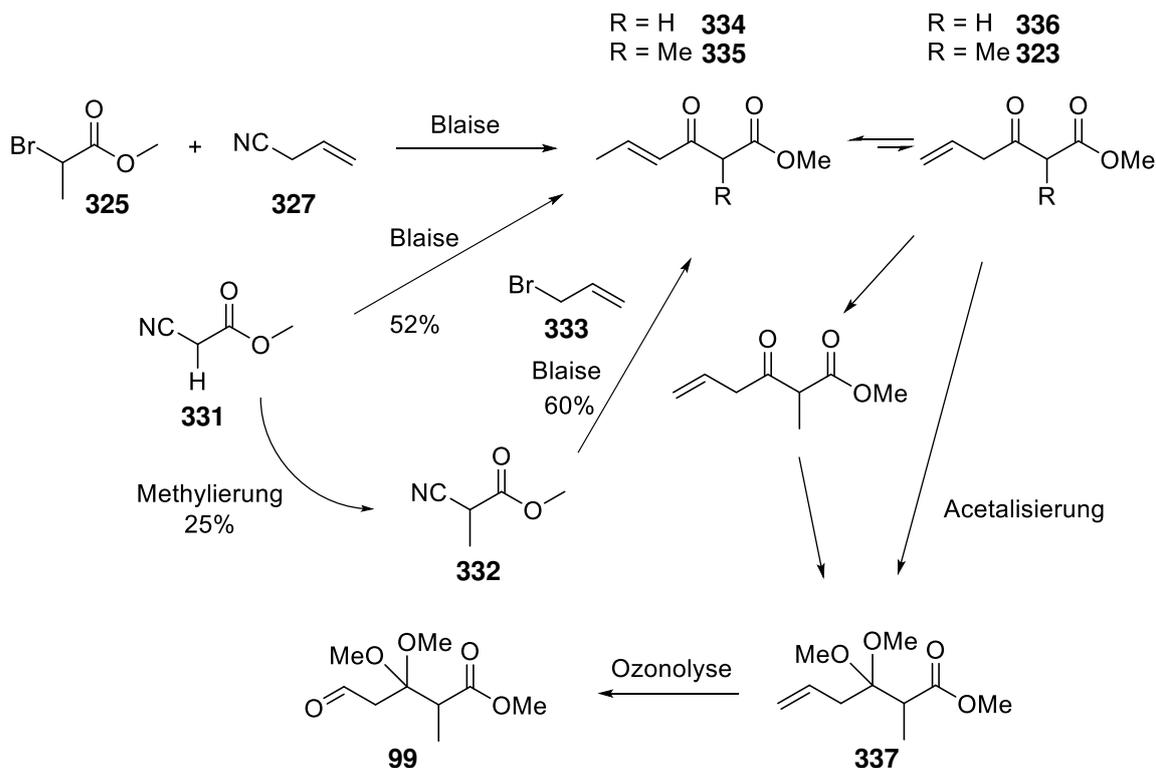


Abbildung 149. Aldehydsynthese über Blaise-Reaktion und Ozonolyse.

Hierbei war die Blaise-Reaktion zwischen  $\alpha$ -Brommethyl ester **325** und dem Allylcyanid **327**, oder der invertierten Variante, der erste Schritt zur Synthese des  $\beta$ -Keto-Esters **323**.<sup>[203,205]</sup> Wurden invertierte funktionelle Gruppen verwendet, musste vom käuflichen Cyanessigsäuremethylester **331** ausgegangen werden. Daher musste ein zusätzlicher Methylierungsschritt erfolgen.<sup>[203]</sup> Anschließend erfolgte die säurekatalysierte Acetalisierung zum Dimethylacetal **337**.<sup>[206,207]</sup> Schlussendlich wird nach Ozonolyse des Alkens und reduktiver Aufarbeitung der gewünschte Aldehyd **99** erhalten.<sup>[208,209]</sup>

Die ersten Versuche zeigten schnell, dass die normale Blaise-Variante in großen Mengen die Nebenprodukte **329** und **330** lieferte und deshalb nur sehr geringe Ausbeuten an  $\beta$ -Keto-Ester **323** erhalten wurden. Bei Zugabe des  $\alpha$ -Brommethyl ester **325** mittels Spritzenpumpe über mehrere Stunden konnte die Ausbeute minimal erhöht werden. Allerdings konnten nie mehr als 30% isoliert werden. Da die Nebenreaktion nicht ausreichend unterdrückt werden konnte wurde die invertierte Variante in Betracht gezogen. Die Methylierung des

Cyanessigsäuremethylester **331** stellte direkt eine Herausforderung dar, da mit verschiedensten Methylierungen nur Ausbeuten von weniger als 25% erhalten wurden.<sup>[203]</sup> Die anschließende Blaise-Reaktion konnte mit dem Cyanid **331** in 52% Ausbeute durchgeführt werden. Bei der Verwendung des methylierten Cyanids **332** konnte eine Ausbeute von 60% isoliert werden.<sup>[202,203,205]</sup> Das Blaiseprodukt **323** sollte im Folgenden säurekatalysiert Acetalisiert werden.

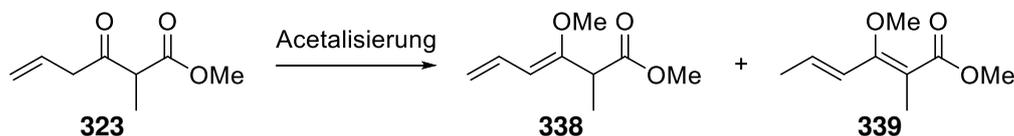


Abbildung 150. Acetalisierung mit terminaler Doppelbindung.

Dabei kam es ausschließlich zur Bildung der beiden Methylenolether **338** und **339** (Abbildung 150). Das reine Dimethylacetal **337** konnte nicht gefunden werden. Bei beiden Methylenolethern liegt ein konjugiertes  $\pi$ -System vor, weshalb diese energetisch begünstigt sind. Bei der Reaktion kam es zudem zur Isomerisierung der terminalen Doppelbindung, wodurch der Methylenolether **339** entstand. Aufgrund der Bildung dieser Methylenolether wurde die Ozonolyse nicht durchgeführt. Die Gesamtausbeute des Synthesewegs war bereits sehr gering und nach schwieriger Abtrennung des isomeren Methylenolethers **339** und anschließender Ozonolyse wäre eine äußerst geringe Gesamtausbeute an Aldehyd **99** zu erwarten gewesen.

### 4.13.2 Blaise-Strategie mit 3-Hydroxy-propannitril (**340**)

Um die Bildung eines konjugierten  $\pi$ -Systems zu verhindern wurde die geplante Strategie abgeändert und auf das terminale Alken verzichtet. Auch wenn die Blaise-Reaktion bisher keine hohen Ausbeuten an  $\beta$ -Keto-Ester lieferte, sollte an ihr als Schlüsselschritt festgehalten werden. Für den geänderten Syntheseweg wurde erneut auf den  $\alpha$ -Brommethyl ester **325** zurückgegriffen. Dieser sollte in der Blaise-Reaktion mit dem Cyanoalkohol **340** umgesetzt werden.

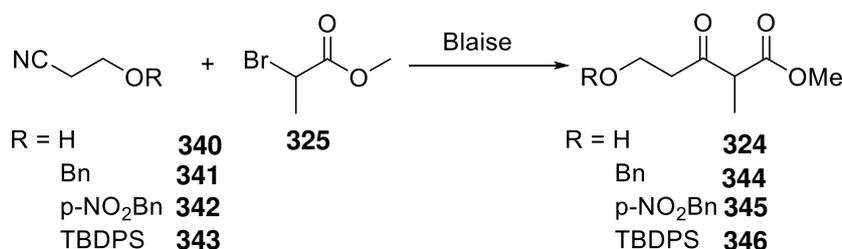


Abbildung 151. Blaise-Reaktion mit geschütztem Nitrilsystem.

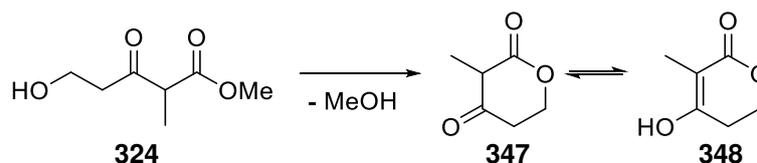


Abbildung 152. Nebenreaktion während des Entfernens des Lösungsmittels.

Die Blaise Reaktion wurde NMR-spektroskopisch verfolgt und erzielte deutlich höhere Umsätze von bis zu 84%. Bei der Isolierung des  $\beta$ -Keto-Esters trat ein großes Löslichkeitsproblem auf. Der  $\beta$ -Keto-Ester löste sich nahezu vollständig im wässrigen Milieu, weshalb Extraktionen mit diversen organischen Lösemitteln fehlschlagen. Zusätzlich trat beim Entfernen des Wassers und dem daraus resultierenden Aufkonzentrieren des Produktes eine ungewollte fast vollständige Lactonringbildung auf (Abbildung 152).

Um diese Probleme zu umgehen, wurde der eingesetzte Cyanoalkohol **340** zunächst mit lipophilen Schutzgruppen umgesetzt und anschließend in den  $\beta$ -Keto-Ester umgewandelt. Es mussten säurestabile Schutzgruppen verwendet werden, damit diese bei der sauren Hydrolyse des Imins **328** während der Blaisereaktion standhielten. Als geeignete Kandidaten stellten sich TBDPS, Benzyl und p-Methoxybenzyl heraus. Alle genannten Schutzgruppen konnten mit guten Ausbeuten von 92%, 60% bzw. 74% eingeführt werden. Die darauffolgende Blaise Reaktion mit den Benzylethern **341** und **342** schlug fehl. In beiden Fällen wurde kein Umsatz beobachtet.

Nur der eingesetzte Silylether **343** zeigte mit einer Ausbeute von 65% eine gute Verträglichkeit mit den Blaisebedingungen. Zudem wurde die Nebenreaktion aus Kapitel 4.13.1 nicht beobachtet. Anhand des Produktes **346** wurde die säurekatalysierte Acetalisierung mit K-10-Montmorillonit, TMOF und pTsOH in Methanol durchgeführt.<sup>[206]</sup> Aufgrund der hohen sterischen Anforderungen der TBDPS-Gruppe konnte kein Acetalisierungsprodukt erhalten werden. Die Verwendung von räumlich weniger anspruchsvollen Silylgruppen wurde mit Triethylsilyl getestet. Allerdings wurde wie zuvor beschrieben nach der sauren Aufarbeitung der Blaisereaktion nur der wasserlösliche freie Alkohol **324** mittels NMR-Spektroskopie identifiziert.

Da keine geeignete Schutzgruppe für die Blaisereaktion gefunden werden konnte und aufgrund der schlechten Isolierbarkeit und hohen Tendenz zur Lactonbildung des Alkohols **324** wurde die Synthesestrategie erneut geändert und auf die Blaise-Reaktion verzichtet.

### 4.13.3 Alternative Synthesewege für den linken Baustein

#### 4.13.3.1 Reformatskyreaktion und Aldolreaktion als Schlüsselschritte

Mit dem Gedanken der hohen Wasserlöslichkeit des freien Alkohols **324** im Hinterkopf, wurde eine neue Synthesestrategie entworfen. Als Ausgangsmaterial wurde 1,3-Propandiol (**349**) gewählt. Im ersten Schritt wurde eine der beiden Hydroxylgruppen als Benzylether geschützt, wodurch nach Tempo-Oxidation des freien primären Alkohols der Aldehyd **352** erhalten wird.<sup>[210,211]</sup> Dieser wurde anschließend in einer Reformatsky-Reaktion mit dem Zinkenolat **326** umgesetzt. Dadurch entstand der  $\beta$ -Hydroxyester **354**.<sup>[212]</sup> Nach Swern-Oxidation des sekundären Alkohols konnte erneut die säurekatalysierte Acetalisierung getestet werden.<sup>[78,206]</sup> Zuletzt sollte die benzyliche Schutzgruppe entfernt und der gebildete Alkohol **360** zum Aldehyd oxidiert werden.<sup>[155]</sup>

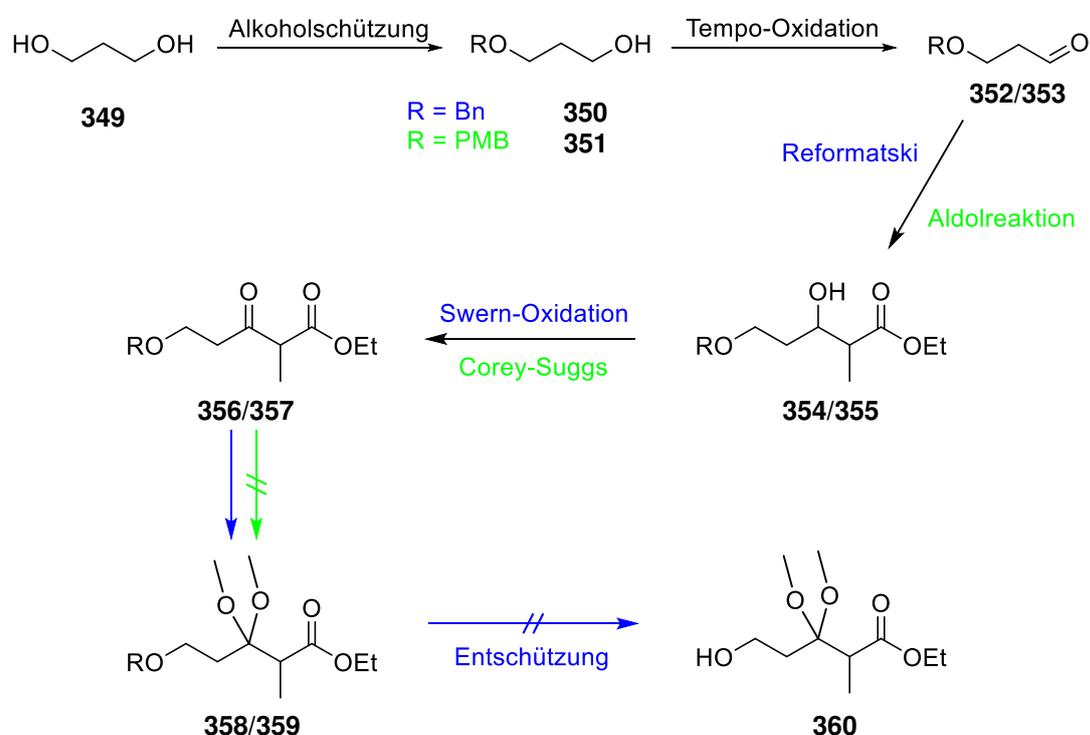


Abbildung 153. Alternative Aldehydsynthese über Reformatsky bzw. Aldolkondensation.

Über diesen Weg konnte der Benzylgeschützte  $\beta$ -Ketoester **356** mit einer Gesamtausbeute von 23% über vier Stufen hergestellt werden. Die darauffolgende Acetalisierung zeigte aber nur geringe Umsätze von 10-20% nach 48h bei 50°C. Im  $^1\text{H-NMR}$  wurde nur restliches Edukt und gebildetes Dimethylacetal beobachtet. Da die Reaktion eine geringe Rohausbeute von 36% ohne Abtrennung des im deutlichen Überschuss vorliegenden Eduktes lieferte, wurde die Reaktionsfolge am PMB-geschützten System getestet (Abbildung 153). Die Reformatski-Reaktion mit dem  $\alpha$ -Bromethylester **325** ergab keinen Umsatz, weshalb hier eine Aldolreaktion mit Propionsäureethylester durchgeführt wurde.

Nach anschließender Corey-Suggs-Oxidation<sup>[213]</sup> wurde der  $\beta$ -Ketoester **357** ebenfalls in einer Gesamtausbeute von 23% über vier Stufen erhalten.

Mit  $\beta$ -Ketoester **357** wurden verschiedene Acetalisierungsbedingungen getestet.<sup>[199,201]</sup>

Bei keiner der durchgeführten Acetalisierungen konnte eine Produktbildung beobachtet werden. Zudem wurde die p-Methoxybenzylgruppe im sauren Milieu abgespalten. Damit konnte über diesen Syntheseweg der Aldehyd **99** ebenfalls nicht hergestellt werden.

### 4.13.3.2 Lactonisierungs-Strategie

Als Konsequenz aus der Lactonisierung des freien Alkohols **324** (vgl. Abbildung 152) wurde eine Synthesestrategie entwickelt, bei der die Lactonisierung ausgenutzt wurde und am Ende eine Öffnung des gebildeten Lactons geplant war (Abbildung 154).

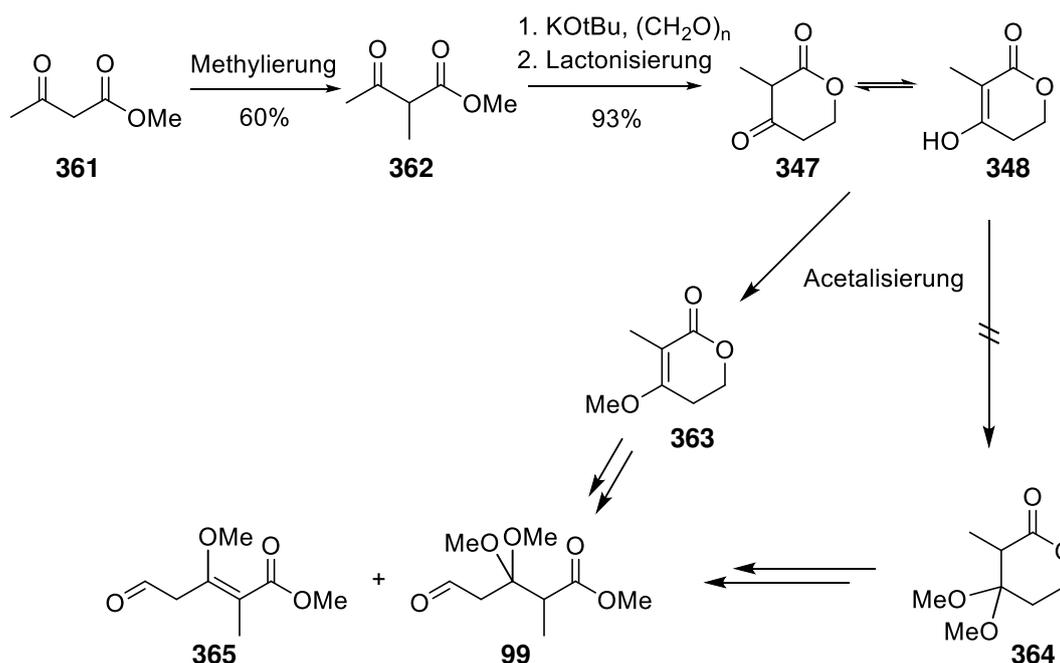


Abbildung 154. Lactonisierungs-Strategie zur Synthese des linken Bausteins.

Der  $\beta$ -Ketoester **361** wurde im ersten Schritt zu **362** in 60% Ausbeute methyliert. Anschließend wurde eine Kettenverlängerung mit Kaliumtertiärbutanolat und Paraformaldehyd durchgeführt. *In situ* Lactonisierung lieferte das  $\beta$ -Ketolacton **347** in 93% Ausbeute, wobei im <sup>1</sup>H-NMR eine schnelle Tautomerisierung zum Enol-system **348** beobachtet wurde. Die Acetalisierung von **347** nach Gao *et al.* lieferte nicht das Dimethylacetal **364** sondern in Ausbeuten von 19-27% den zyklischen

Methylenolether **363**.<sup>[206,214]</sup> Um den gewünschten Aldehyd **365** zu erhalten, könnte nun theoretisch eine Ringöffnung und Oxidation des daraus entstehenden Alkohols durchgeführt werden.

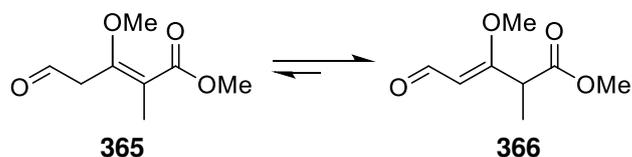


Abbildung 155. Isomerisierung des Enolethers nach der Oxidation zum Aldehyd.

Laut Untersuchungen von Stille *et al.* isomerisiert der Aldehyd **365** während der wässrigen Aufarbeitung zum  $\alpha,\beta$ -ungesättigten System **366**, weshalb Additionsreaktionen mit diesem Aldehyd nicht durchgeführt werden können.<sup>[42]</sup> Um den Lactonring der Jerangolide erhalten zu können, ist es daher sinnvoll die Additionsreaktion des Pentadiins **226** mit dem Dimethylacetal **99** und nicht dem Methylenolether analogen System **76** durchzuführen. Dadurch kann die benötigte Konfiguration des Methylenolethers nach der Kupplung der beiden Bausteine gesteuert werden.

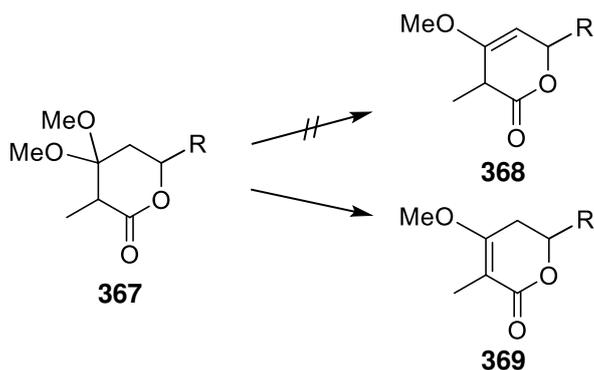


Abbildung 156. Ausbildung des Enoethersystems ausgehend vom Dimethylacetal.

#### 4.13.3.3 Syntheseweg zum Aldehyd **99** über palladiumkatalysierte CO-Insertion

Eine weitere Synthesestrategie für Aldehyd **99** basiert auf der palladiumkatalysierten Insertion von Kohlenmonoxid zur Bildung des Dimethylacetals **99** (Abbildung 157).

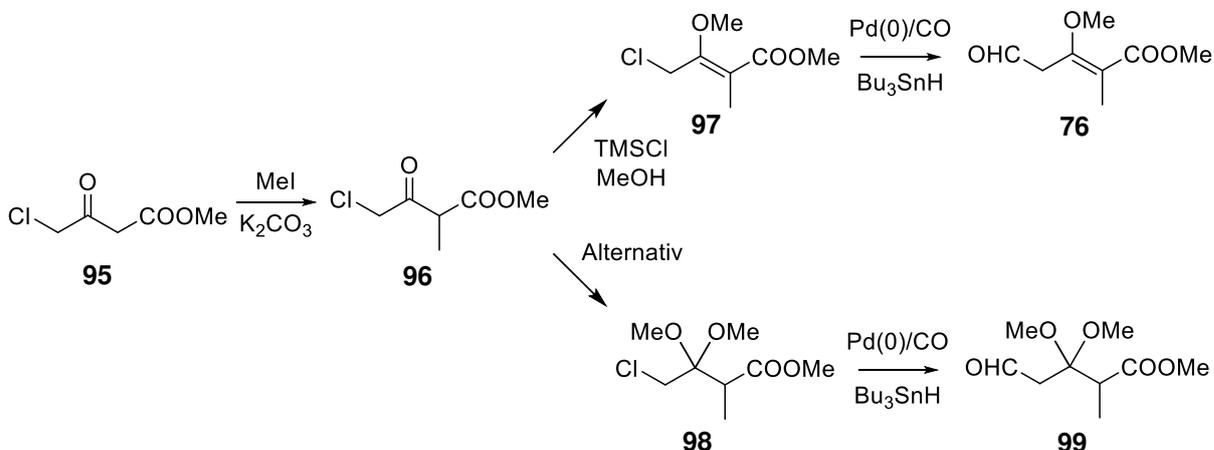


Abbildung 157. Syntheseweg für Aldehyd **99** über CO-Insertion.

Die Schwierigkeit dieser Reaktion liegt im oxidativen Additionsschritt des Palladiums am sp<sup>3</sup>-hybridisiertem Kohlenstoffzentrum. Stille *et al.* führten analoge Reaktionen an Methylenolethern durch.<sup>[42]</sup> Dabei liegt das Allylhalogenid **97** vor, in das die Palladium-Insertion erfolgt. Von Stille und Mitarbeitern konnten dabei hohe Ausbeuten von >89% erhalten werden. Genaue Mechanistische Untersuchungen wurden allerdings nicht durchgeführt, weshalb der Einfluss der Allylposition nicht eingeschätzt werden kann. Verläuft der Mechanismus über einen  $\pi$ -Allylkomplex ist es wahrscheinlich, dass ohne dieses Strukturelement keine Reaktion möglich ist. Daher wurde die Kohlenmonoxid-Insertion zunächst am Dimethylacetal **98** getestet.

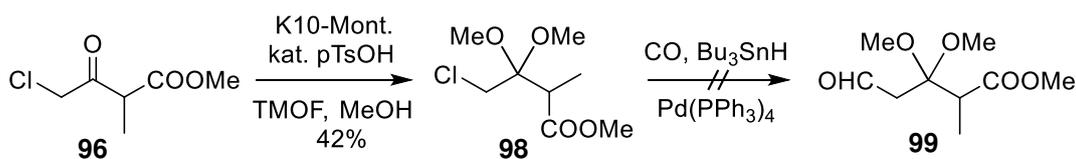


Abbildung 158. Test der CO-Insertion am Dimethylacetal **98**.

Die Acetalisierung von **96** konnte mit einer Ausbeute von 42% durchgeführt werden. Die zu untersuchende palladiumkatalysierte Kupplungsreaktion zeigte bei Raumtemperatur und 1 atm CO-Druck keinen Umsatz. Deshalb wurde die Temperatur schrittweise auf 40°C, 60°C und 80°C erhöht. Aber selbst bei einer hohen Temperatur von 80°C wurde nach drei Tagen kein Umsatz beobachtet.<sup>[200]</sup>

Daher ist die Reaktion am reinen sp<sup>3</sup>-Kohlenstoffzentrum nicht durchführbar und am analogen allylischen System **97** würde erneut die in Abbildung 155 gezeigte Isomerisierung der Doppelbindung stattfinden, weshalb dies auch keine Alternative darstellte.

### 4.13.3.4 Zusammenfassung der bisherigen Aldehydsynthesen

In nahezu allen Fällen zeigte sich, dass die Acetalisierung das größte Syntheseproblem darstellte. Es konnten nur geringe Umsätze oder stark ausgeprägte Methylenolether-Bildung beobachtet werden. Die besten Ausbeuten an  $\beta$ -Ketoester-Zwischenprodukt konnte bei der Synthese über die Blaise-Reaktion erhalten werden. Zudem ermöglichte diese Strategie theoretisch kurze Synthesewege zur Bildung des gewünschten Aldehyds. Ein weiteres Problem zeigte sich in der hohen Wasserlöslichkeit der freien Alkoholverbindung **324**. Außerdem war es aufgrund der Isomerisierung des Methylenolethers notwendig das Dimethylacetal herzustellen und im späteren Verlauf der Synthese in den gewünschten Methylenolether umzuwandeln.

## 4.13.4 Syntheseweg des linken Bausteins unter Einbau des Glykolacetals

Mit den bisherigen Ergebnissen in Händen wurde, folgende Synthesestrategie entwickelt, bei der das alternative Acetal **371** synthetisiert werden sollte (Abbildung 159).

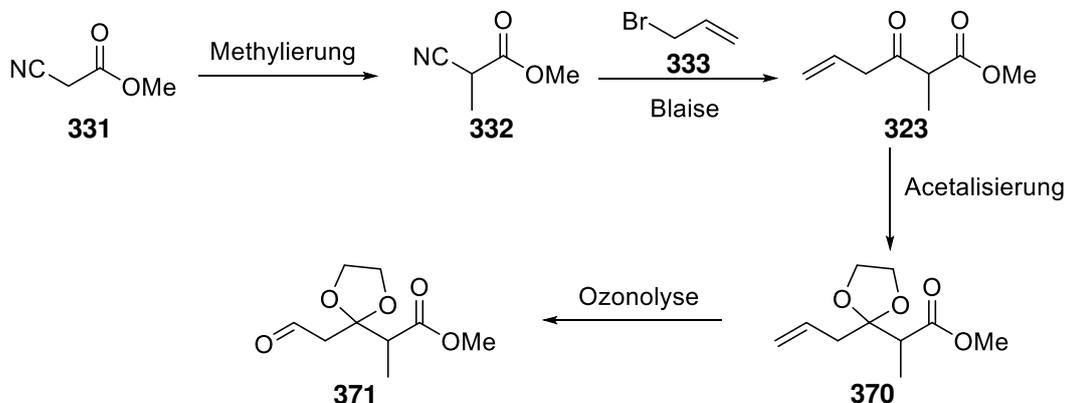


Abbildung 159. Blaise-Reaktion und Acetalisierung zum Glykolacetal.

Durch Acetalisierung mit Glykol sollte die Ausbildung des Enolsystems unterdrückt und mögliche Isomerisierungen des eingesetzten Alkens **323** dadurch gestoppt werden. Das Glykolacetal kann, wie in Arbeiten von Kasai *et al.* beschrieben, mit Kaliumhydroxid und Methanol in den Methylenolether überführt werden (Abbildung 160).<sup>[215]</sup>

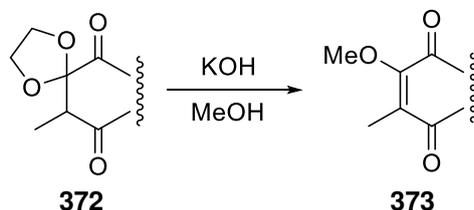


Abbildung 160. Umacetalisierung des Glykolacetals zum Methylenolether nach Kasai *et al.*<sup>[215]</sup>

Für die Methylierung wurden verschiedene Verfahren getestet.<sup>[203]</sup> Dabei konnte mit der Phasentransfer-Alkylierung nach Barra *et al.* die beste Ausbeute mit 70% erhalten werden.<sup>[216]</sup> Für die Blaise-Reaktion wurde eine leicht abgeänderte Variante von Martens *et al.* verwendet, um eine mögliche Isomerisierung des Produktes zum  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Keton zu unterdrücken.<sup>[205]</sup> Nach kurzer Optimierung konnte so eine Ausbeute von 74% an gewünschtem Produkt isoliert werden. Ein mögliches Isomerisierungsprodukt konnte so vollständig verhindert werden. Zur Acetalisierung des  $\beta$ -Ketoesters **323** wurde zunächst die säurekatalysierte Variante nach Katsuta *et al.* verwendet.<sup>[217]</sup> Das Acetal **370** wurde dabei nur in geringen Ausbeuten von weniger als 10% gebildet. Auch eine Erhöhung der Reaktionstemperatur steigerte die Ausbeute nicht. Allerdings wurde NMR-spektroskopisch die Isomerisierung der Doppelbindung beobachtet. Als nächstes wurde die Methode von Chittiboyina *et al.* getestet. Diese verläuft bei

## Ergebnisse und Diskussion

---

Raumtemperatur und ermöglichte es, ein breites Spektrum an  $\beta$ -Ketoestern zu acetylieren.<sup>[218]</sup> Aber auch bei dieser Methode konnte die Isomerisierung nicht unterdrückt werden, sodass bei Umsatzraten von etwa 80% bis zu 20% an Isomerisierungsprodukt auftrat.<sup>[202]</sup> Ein daraus resultierendes Problem lag in der Trennung der beiden Produkte, da chromatographisch kein ausreichender Unterschied im Laufverhalten erzielt werden konnte.

Mit dieser Methode konnten zwar ordentliche Ausbeuten erzielt werden, aber der hohe Isomerisierungsgrad und die fehlende Trennungsmöglichkeit machten eine Folgereaktion schwierig, weshalb eine vollständig neue Synthesestrategie entwickelt wurde.

#### 4.13.5 Neue Synthesestrategie für Aldehyd **99**

Keine der bisherigen Ideen zur Synthese des Aldehyds **99** erzielte gute Ergebnisse. Daher wurde die Synthesestrategie vollkommen geändert. Die zwei großen Herausforderungen der Synthese lagen in der Kupplungsreaktion und der Acetalisierung. Deshalb wurde in folgender Synthese vom Diethyl-1,3-Acetondicarboxylat ausgegangen. Dadurch kann auf die Kupplungsreaktion mittels Blaise- oder Aldolvariante verzichtet werden. Da auch hier durch Konjugation mit den Esterfunktionen die Bildung des Enolethers begünstigt wird, wurde die Acetalisierung analog zu **370** mit Glykol durchgeführt. Der vollständige Synthesepfad ist in Abbildung 161 dargestellt.

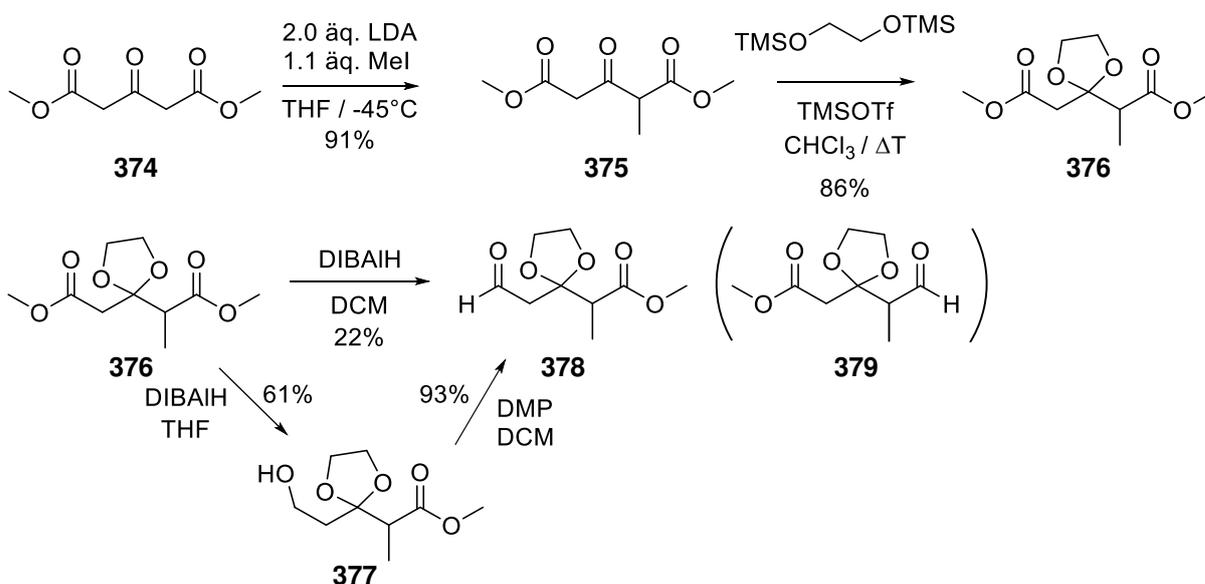


Abbildung 161. Synthesestrategie des linken Aldehyds ausgehend von Diethyl-1,3-Acetondicarboxylat.

Im ersten Schritt wurde die fehlende Methylgruppe eingebaut. Dabei wurde der  $\beta$ -Ketoester **374** zweifach mit LDA deprotoniert und Methyljodid als Methylierungsreagenz zugegeben.<sup>[219,220]</sup> So konnte nach Optimierung der Reaktionsbedingungen eine Ausbeute von 91% ermöglicht werden. Zur Acetalisierung wurden die Methoden von Chittiboyina und Ward miteinander verknüpft.<sup>[218,221]</sup> Dadurch konnte das Ethylenglykolacetal **376** mit einer Ausbeute von 86% isoliert werden.

Der Schlüsselschritt der Synthese lag hier bei der selektiven Reduktion der Estergruppe an C4. Die Regioselektivität resultiert aus dem sterischen Unterschied, den die Methylgruppe an C2 liefert. Daher wurde keine stark ausgeprägte Selektivität, wie zum Beispiel bei Silverman *et al.*, die einen aromatischen Substituenten verwendeten, erwartet.<sup>[222]</sup> Zunächst wurde die direkte Reduktion zum Aldehyd **378** in DCM durchgeführt.<sup>[223,224]</sup> Es wurde mit 1.1 Äquivalenten DiBALH nur ein Umsatz von 30% beobachtet. Bei der Reaktion wurde zu 22% der gewünschte Aldehyd **378** und zu 8% der falsche Aldehyd **379**

gebildet. Es konnten keine weiteren Reduktionsprodukte identifiziert werden. Selbst nach mehrfachen Optimierungen konnte der Umsatz kaum gesteigert werden. Erst die Erhöhung der DIBALH-Menge auf 2.0 oder mehr Äquivalente erzielte verbesserte Umsätze von bis zu 60%. Dabei trat als Nebenprodukt Alkohol **377** auf. Aufgrund der geringen Ausbeute an Aldehyd **378** wurde die vollständige Monoreduktion des Diesters **376** zum Alkohol **377** durchgeführt. Dabei wurde bei der Reaktion mit 2.5 äq. DIBALH in THF bei  $-78^{\circ}\text{C}$  ein Umsatz von 86% beobachtet und nach Abzug des zurückgewonnenen Edukts konnte der Alkohol **377** mit einer Ausbeute von 61% isoliert werden.<sup>[225,226]</sup> Zusätzlich fielen 6% Aldehyd **378** an. In der Rohproduktmischung konnten zusätzlich Spuren der ungewollten Reduktionsprodukte gefunden werden. Diese beliefen sich aber nur auf wenige Prozent und wurden nach der chromatographischen Reinigung nicht isoliert.

Um eine möglicherweise effizientere Reduktion zu ermöglichen wurde diese zusätzlich anhand des symmetrischen Diesters **374** getestet, um so das Selektivitätsproblem zu umgehen.

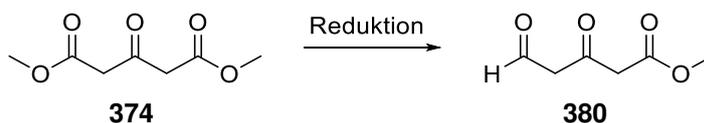


Abbildung 162. Reduktion des symmetrischen Diesters.

Allerdings zeigte sich hierbei schnell, dass trotz verschiedener eingesetzter Reduktionsmittel (DIBALH,  $\text{BH}_3$ ,  $\text{NaBH}_4/\text{Iod}$ ) kein bis kaum Umsatz beobachtet werden konnte. Daher wurden diese Untersuchungen eingestellt.

Der Alkohol **377** wurde im Folgeschritt in einer Dess-Martin-Oxidation zum Aldehyd **378** mit einer Ausbeute von 93% oxidiert.<sup>[75,104]</sup> Die Oxidation wurde ebenfalls mit Tempo durchgeführt, in der der Aldehyd mit einer Ausbeute von 83% erhalten wurde. Der Baustein **378** konnte mit diesem Syntheschema über vier Stufen mit einer Gesamtausbeute von 44% hergestellt werden.

## 4.14 HTAA-Reaktion mit Aldehyd 378 und folgechemische Betrachtung

### 4.14.1 HTAA-Reaktion mit Aldehyd 378

Um den Lactonring der Jerangolide herzustellen, wurde der zuvor synthetisierte Aldehyd **378** mit dem Pentadiin **226** unter den optimierten Hydrozirkonierungs-Additions-Bedingungen aus Kapitel 4.8 umgesetzt.

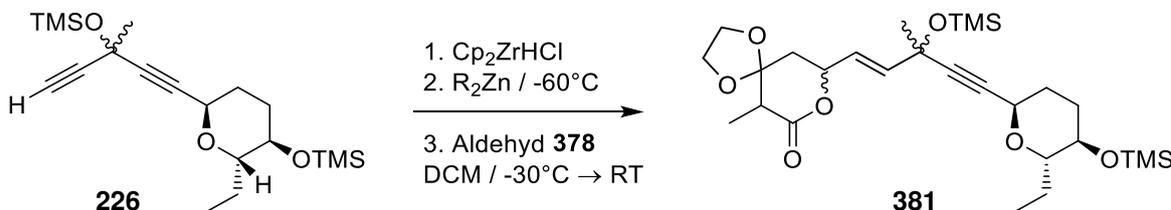


Abbildung 163. Verknüpfungsreaktion mit dem linken Baustein.

Es wurden zunächst die aus Kapitel 4.8 beschriebene optimierte Methode und zusätzlich zwei Temperaturvarianten getestet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 13 gezeigt.

Tabelle 13. Temperaturverläufe der HTAA-Reaktion

Nr.	äq. Schwartz-Reagenz	äq. Dialkylzink	äq. Aldehyd	Temperaturverlauf [°C]	<b>381</b> [%]	Hydrolyse-Produkt [%]
1	1.1	1.2 $\text{Et}_2\text{Zn}$	1.2	$20 \rightarrow -65 \rightarrow -30 \rightarrow 20$	49	<5
2	1.1	1.2 $\text{Me}_2\text{Zn}$	1.2	$20 \rightarrow -65 \rightarrow -30 \rightarrow 20$	45	Spuren
3	1.1	1.2 $\text{Et}_2\text{Zn}$	1.2	$20 \rightarrow -65 \rightarrow -30 \rightarrow -10 \rightarrow 20$	31	17
4	1.1	1.2 $\text{Et}_2\text{Zn}$	1.2	$20 \rightarrow -65 \rightarrow -10$	22	40

\*Reaktionsmischung über Nacht bei  $-30^\circ\text{C}$  gehalten.

Die zuvor optimierte Methode, bei der bei Raumtemperatur hydrozirkoniert, dann bei  $-60^\circ\text{C}$  bis  $-65^\circ\text{C}$  transmetalliert wurde, und anschließend bei  $-30^\circ\text{C}$  die Aldehydzugabe erfolgte und über Nacht auf Raumtemperatur auftauen gelassen wurde, zeigte mit 49% die höchste Ausbeute an Lacton **381**. (Tab. 13, Nr. 1) In keinem der durchgeführten Ansätze konnte eine höhere Ausbeute erhalten werden. Außerdem war die Menge an hydrolysiertem Hydrozirkonierungsprodukt sehr gering. Bei der Methode von Wipf *et al.* wird die Reaktionsmischung über Nacht bei  $-30^\circ\text{C}$  gehalten.<sup>[33]</sup> Dies zeigte hier aber nur einen sehr schwachen Umsatz von weniger als 10%. Bei  $-30^\circ\text{C}$  bildete sich außerdem nicht, wie zuvor beobachtet, das cyclisierte Lacton **381**, sondern der offenkettige Allylalkohol. Bei vorsichtigem Erwärmen startete die Cyclisierung bei  $-10^\circ\text{C}$  und innerhalb von zwei Stunden konnte ebenso ein leicht verbesserter Umsatz beobachtet werden. (Tab. 13, Nr. 3) Das heißt, das bei  $-30^\circ\text{C}$  die Reaktionsgeschwindigkeit sehr gering ist, weshalb hier nur Umsätze von unter 10% erhalten wurden. Die Reaktion wurde ohne chiralen Ligand durchgeführt. Da für eine stereoselektive Reaktionsführung eine tiefere Temperatur von Vorteil wäre, wurde die Reaktion bei  $-10^\circ\text{C}$  wiederholt.

Auch hier konnten nur geringe Ausbeuten von ca. 22% des Lactons isoliert werden. (Tab. 13, Nr. 4) Sowohl bei  $-30^{\circ}\text{C}$  als auch  $-10^{\circ}\text{C}$  konnten mittels NMR-Spektroskopie hohe Anteile an Hydrolyseprodukt gefunden werden. Dies deutet ebenfalls auf eine geringe Reaktionsgeschwindigkeit hin, weshalb die Reaktion bei  $-10^{\circ}\text{C}$  und einer Reaktionszeit von 48 h wiederholt wurde. Aber auch hier konnten keine höheren Ausbeuten als 20% isoliert werden.

Es zeigte sich, dass die optimierte Variante aus Kap. 4.8 mit 49% die beste Ausbeute lieferte und die so erhaltene Verbindung **381** für Folgechemie eingesetzt werden konnte.

## 4.14.2 Folgechemie der Verbindung 381

Die Verbindung **381** konnte über insgesamt 15 Stufen mit der längsten linearen Sequenz aus fünf Stufen hergestellt werden. Im Vergleich zur geplanten anfänglichen Retrosynthese (vgl. Kapitel 3.1) wurden an den Aldehyden **76** und **78** zwei Änderungen vorgenommen. Um eine regioselektive Cyclisierung zu ermöglichen wurde eine zusätzliche Silylgruppe am Epoxid eingeführt und auf die Methylgruppe an C4 verzichtet. Am zweiten Aldehyd wurde das Dimethylacetal zum Glykolacetal geändert, um ungewünschte Isomerisierungen des Enol-ethersystems zu verhindern. Im geplanten Pentadiinbaustein **77** wurde an C3 eine zusätzliche Hydroxylgruppe eingeführt, um Isolierung und Folgechemie zu ermöglichen. Für die Länge des geplanten Syntheseweges bedeuteten diese Änderungen eine Verlängerung der Gesamtsynthese von 16 auf 20 Stufen.

Für die geplante Synthese des Jerangolid B mussten ausgehend von Verbindung **382** noch folgende Synthesen durchgeführt werden:

### A) Deoxygenierung des Propargylalkohols

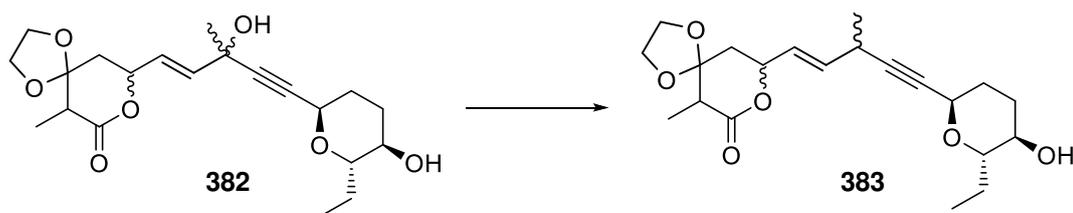


Abbildung 164. Letzte Schritte zum Jerangolid B, Deoxygenierung.

### B) Hydrostannylierung mit anschließender Methylierung

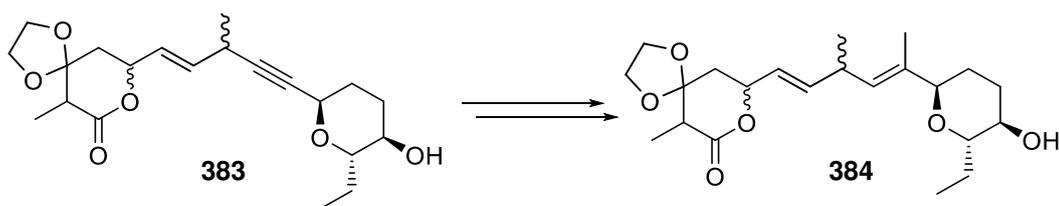


Abbildung 165. Letzte Schritte zum Jerangolid B, Methylierung.

### C) Oxidation der Alkoholfunktion an C14 und Methylierung an selbiger Stelle

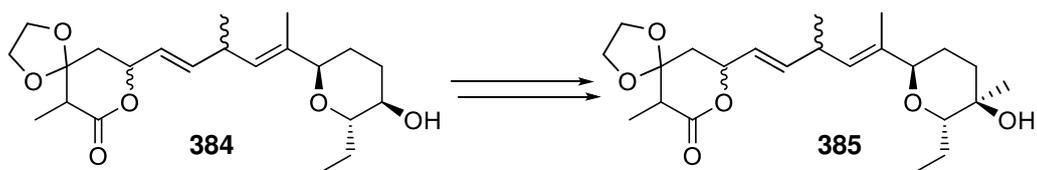


Abbildung 166. Letzte Schritte zum Jerangolid B, Oxidation und Methylierung.

### D) Überführung des Glykolacetals in den Methylenolether

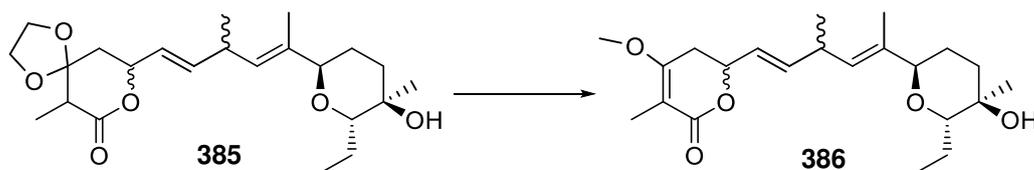


Abbildung 167. Letzte Schritte zum Jerangolid B, Enoletherbildung.

Für die Hydrostannylierung wurde in Kapitel 4.12 bereits eine geeignete Methode entwickelt. Allerdings kann die anschließende Methylierung nur durchgeführt werden, wenn die nötige Deoxygenierung zuvor stattgefunden hat. Für Punkt C und D gibt es mehrere literaturbekannte Beispiele.<sup>[227–231]</sup> Daher hatte zunächst, die bisher schwierige Deoxygenierung erneut den Vorrang.

#### 4.14.3 Deoxygenierungsmethode von Movassaghi und Mitarbeitern

In Kapitel 4.10 wurden zahlreiche Standard-Deoxygenierungsmethoden diskutiert. Für das hier vorliegende En-in-System könnte die Deoxygenierungsmethode mittels Cobaltkomplex durchgeführt werden, dabei würde sich aber auch nach Isomerisierung das konjugierte System **388** bevorzugt ausbilden.

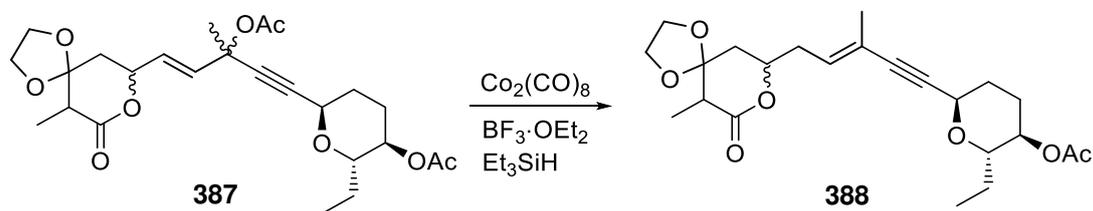


Abbildung 168. Theoretische Deoxygenierungsmöglichkeit unter Isomerisierung der internen Doppelbindung.

Es musste daher eine alternative Methode gefunden werden. 2008 wurde von Movassaghi eine spezielle Deoxygenierung für Allyl-, Diallyl-, Propargyl- und auch Allylpropargylcarbonate entwickelt (Abbildung 169).<sup>[232]</sup>

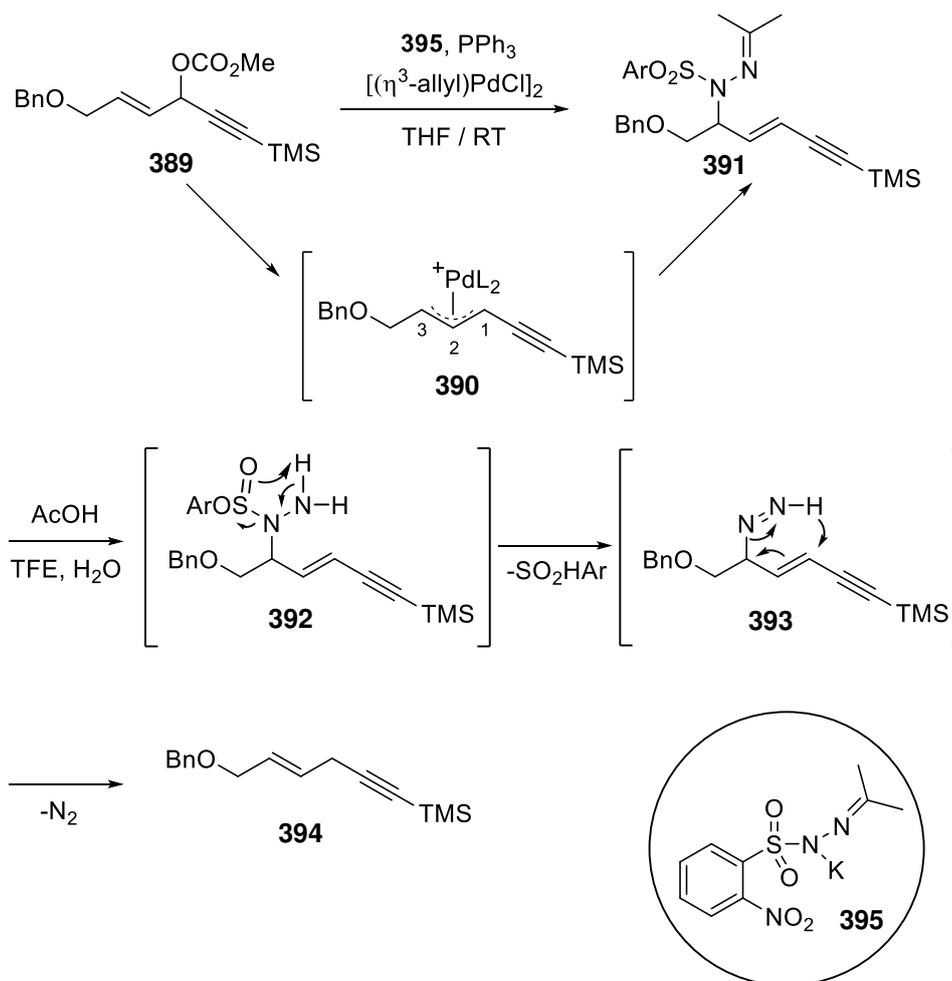


Abbildung 169. Deoxygenierungsvariante nach Movassagi und Mitarbeitern.<sup>[232]</sup>

Dabei wird der zu reduzierende Alkohol zunächst in das Carbonat überführt und die Möglichkeit der Bildung eines  $\pi$ -Allylkomplexes ausgenutzt. Nach Bildung des  $\pi$ -Allylkomplexes wird dieser nicht mit einer Hydridquelle umgesetzt, sondern mit dem nucleophilen Tosylhydrazon **395**. Wie erwartet, findet der Angriff des Nucleophils in 3-Position statt wodurch sich das isomerisierte konjugierte System **391** bildet. Nach saurer Hydrolyse des Hydrazons **391** bildet sich das Hydrazin **392**, welches unter Abspaltung von *o*-Nitrobenzolsulfinsäure und Eliminierung von Stickstoff das Alken an seiner Ausgangsposition zurückbildet. Dadurch kann eine Deoxygenierung eines Allylalkohols ohne Isomerisierung durchgeführt werden.

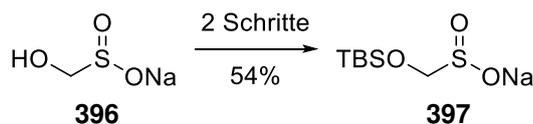


Abbildung 170. Alternatives Nucleophil von Lee.<sup>[233]</sup>

## Ergebnisse und Diskussion

Dieselbe Methode wurde 2018 von Lee *et al.* aufgegriffen und mit dem alternativen Nucleophil **397** wiederholt.<sup>[233]</sup> Dadurch konnte von ihnen ebenfalls eine sulfanylgesteuerte Retro-en-Reaktion zur Deoxigenierung von Allyl- und Propargylalkoholen gefunden werden. Beim Vergleich der isolierten Ausbeuten von Movassaghi und Lee konnten mit dem Tosylhadrazon **395** leicht bessere Ergebnisse erzielt werden.<sup>[232,233]</sup> Daher wurde die Methode von Movassaghi *et al.* an Verbindung **381** getestet.

Um diese Methode anwenden zu können, musste zunächst der Silylether gespalten werden. Da es nicht möglich war den tertiären Silylether bevorzugt zu spalten, wurden beide entfernt.

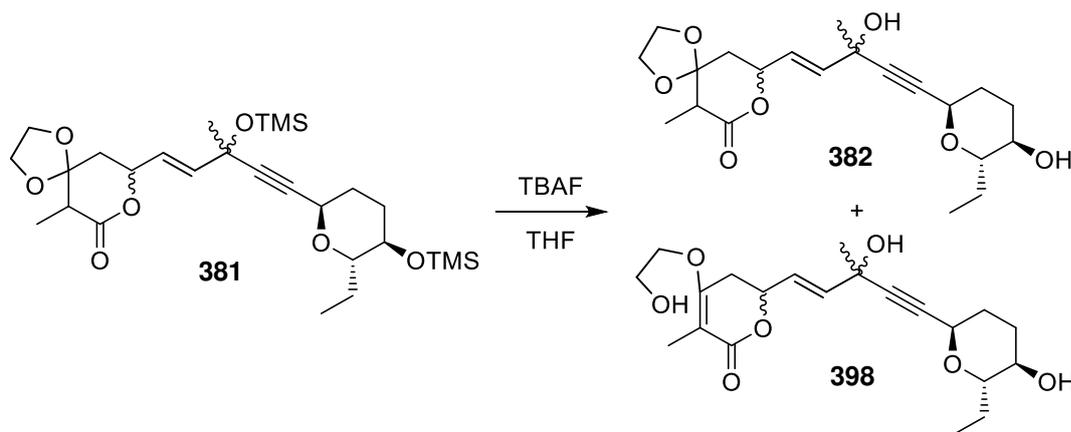


Abbildung 171. Desilylierung der Verbindung **381**.

Zur Desilylierung wurde die Verbindung **381** bei 0°C in THF gelöst und mit TBAF versetzt. Dabei wurde beobachtet, dass sich eine vollständige Desilylierung erst ab 3.5 äq. an TBAF einstellte. Bei 2.0 äq. an TBAF wurde eine Mischung aus den möglichen mono- und di-Desilylierungsprodukten, des Acetals und des Enoethers erhalten.

Über <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie wurde beobachtet, dass sich das Glykolacetal **382** zum Enolether **398** umsetzt. Bei 3.5 äq. TBAF konnte die vollständige Öffnung des Glykolacetals nach zwei Stunden beobachtet werden. Die Acidität der Position zwischen Ester und Acetal ist so stark ausgeprägt, dass die Deprotonierung durch die basischen Fluoridionen neben der Desilylierung ablief. Um diese ungewollte Nebenreaktion zu verhindern, wurde im nächsten Versuch zusätzlich Essigsäure zugegeben, um einen neutralen bis schwach sauren pH-Wert einzustellen. Interessanterweise konnte so die Öffnung des Acetals unterdrückt werden, allerdings wurde selektiv nur der sekundäre Silylether gespalten.

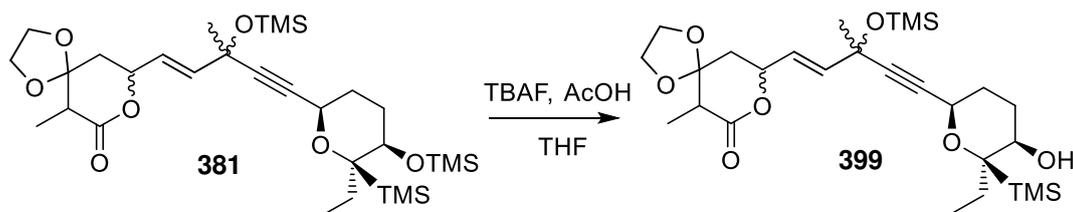


Abbildung 172. pH-neutrale Desilylierung der Verbindung **381**.

Auch ein Überschuss von fünf oder zehn Äquivalenten TBAF und Essigsäure führte nicht zur Spaltung des Silylethers an C8.<sup>[56]</sup>

Da es sich bei den kleinen Silylgruppen zusätzlich um säurelabile Schutzgruppen handelt, wurde **381** in THF gelöst und 24 h mit drei molarer Salzsäure gerührt. Theoretisch hätte dabei auch die Spaltung des Acetals zum jeweiligen Keton auftreten können, was aber nicht zwingend ein Nachteil gewesen wäre. Allerdings zeigte sich auch hier keinerlei klare Produktbildung. Es kam zur leichten Zersetzung der Substanz, weshalb nur noch 62% der eingesetzten Eduktmenge rückgewonnen werden konnte.

Die alkalische Umacetalisierung nach Kasai *et al.* (Abbildung 160) wurde hier ebenfalls an Verbindung **381** durchgeführt, um den Methylenolether zu erhalten.<sup>[215]</sup> Dadurch fällt die acide Position an C2 weg, weshalb keine weiteren Nebenreaktionen während der Desilylierung zu erwarten sind.

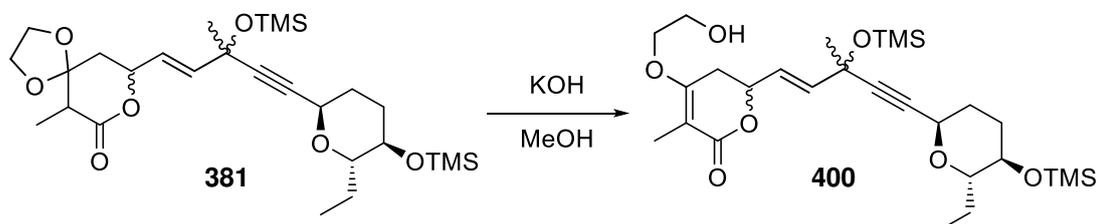


Abbildung 173. Umacetalisierung des Glykolacetals **381** nach Kasai *et al.*<sup>[215]</sup>

Aufgrund der hohen Acidität an C2 bildete sich nach Deprotonierung mit *in situ* gebildetem Kaliummethanolat nur die offene Enoletherform **400** des Glykolacetals aus. Da dies schon mit sehr schwach alkalischen Fluoridionen beobachtet wurde, ist eine alkalische Umacetalisierung ausgeschlossen.

Weitere Desilylierungsmethoden wurden bisher nicht getestet. Es wurde mit den Ergebnissen des TBAF-Ansatzes ohne Essigsäurezusatz weitergearbeitet. Das Produkt **398** musste, um die Methode von Movassaghi anwenden zu können, in das Allylcarbonat überführt werden. Da eine selektive Reaktionsführung, die nur den tertiären Alkohol umsetzt, nicht aussichtsreich erschien, wurde das dreifache Carbonat hergestellt (Abbildung 174).

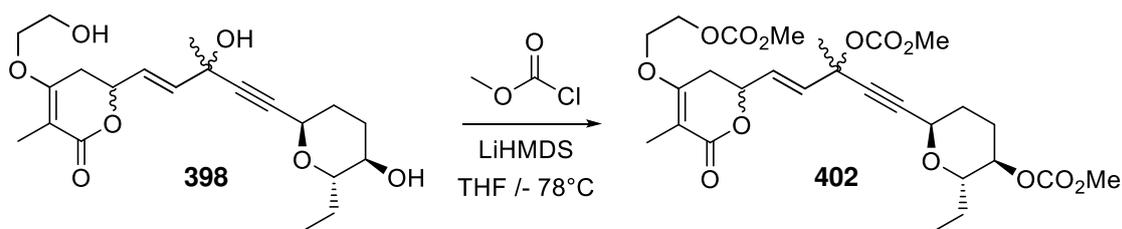


Abbildung 174. Dreifache Carbonatbildung mit LiHMDS und Methylchloroformiat.

Dabei wurden die freien Alkohole mit LiHMDS deprotoniert und mit Chloroformiat abgefangen.<sup>[234–236]</sup> Das dreifache Carbonat **402** wurde mit einer Ausbeute von 21% hergestellt. Die geringe Ausbeute ist auf die nötige Dreifachschützung und den hohen sterischen Anspruch des teritären Alkohols zurückzuführen. Wie in Kapitel 4.10.2 bei der Herstellung des Xanthogenats ist auch hier die Carbonatbildung am teritären Alkohol nicht mit guten Ausbeuten verbunden.

Für die allylische Deoxygenierung nach Movassaghi *et al.* wurde zunächst das Tosylhydrazon **395** über drei Stufen synthetisiert.<sup>[232,237]</sup>

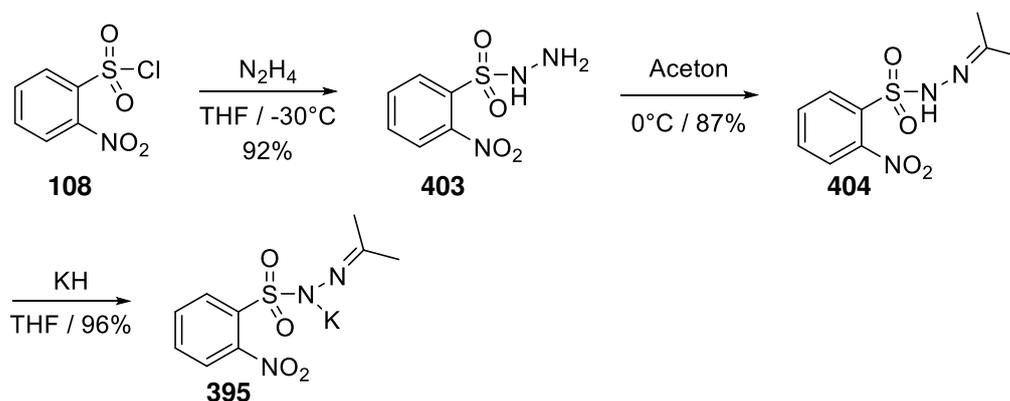


Abbildung 175. Herstellung des Tosylhydrazon **395**.<sup>[232,237]</sup>

Im ersten Schritt wurde *o*-Nitrosylchlorid mit Hydrazinmonohydrat in THF bei  $-30^{\circ}\text{C}$  in Tosylhydrazin **403** überführt. Das Hydrazin wurde in 92% als weißer Feststoff isoliert. Im zweiten Schritt reagierte das Hydrazin **403** bei  $0^{\circ}\text{C}$  in Aceton mit einer Ausbeute von 87% zum Hydrazon **404** weiter. Dieses kann theoretisch bereits für die Deoxygenierung eingesetzt werden. Movassaghi berichtet aber von deutlich verbesserten Ausbeuten, wenn die Nucleophilie des Hydrazons durch Deprotonierung mit KH oder Alkylolithium erhöht wurde.<sup>[232]</sup> Deshalb wurde das Hydrazon **404** mit KH in THF deprotoniert und das Kaliumsalz **395** in 96%iger Ausbeute isoliert und unter Schutzgasatmosphäre gelagert.

Bei der beschriebenen allylischen Deoxygenierung wurde das Allylcarbonat **402** bei Raumtemperatur in THF gelöst und katalytische Mengen  $\eta^3$ -Allylpalladiumchlorid und Triphenylphosphin zugegeben. Nach kurzem Rühren wurde die Reaktionsmischung mit 1.1 äq. des Hydrazons **395** versetzt.

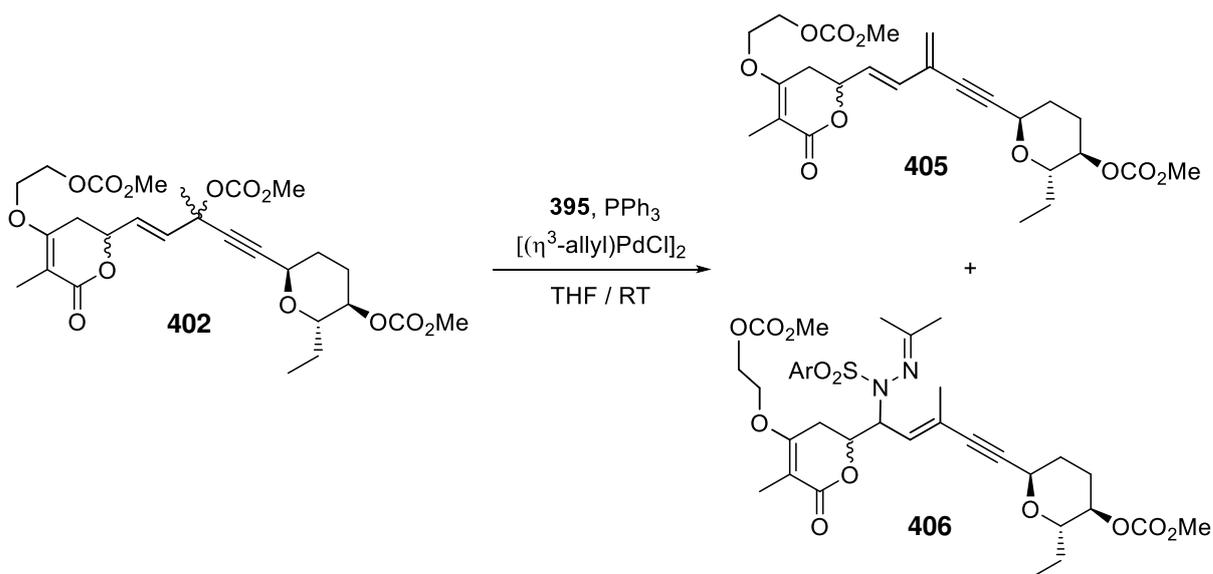


Abbildung 176. Deoxygenierung nach Movassaghi *et al.* am dreifachen Carbonat.

Der intermediär gebildete  $\pi$ -Allylpalladiumkomplex entsteht bevorzugt unter Eliminierung des Allylcarbonats zum isomierisierten konjugierten 1,3-Enin-System. Ebenfalls möglich wäre die Bildung des  $\pi$ -Allylpalladiumkomplexes durch Öffnung des Lactonrings. In der Literatur finden sich aber mehrere Beispiele, die die Konkurrenz zwischen Carbonat und Acetat bei der Bildung von  $\pi$ -Allylpalladiumkomplexen untersuchten. Dabei zeigte sich in allen Fällen, dass die Eliminierungstendenz mit Carbonat > Acetat  $\approx$  Lacton vorliegt.<sup>[238]</sup> Das Carbonat ist im obigen Fall die bessere Abgangsgruppe und erlaubt die Bildung des konjugierten Systems. Daher ist eine hohe Selektivität zu erwarten.

Die Reaktion wurde über  $^1\text{H-NMR}$  spektroskopisch verfolgt. Dabei zeigten sich je nach Zugabeart des Nucleophils zwei unterschiedliche Reaktionsverläufe. Bei Zugabe des Nucleophils zur Reaktionsmischung lief die Reaktion nach 20 h vollständig ab. Allerdings bildete sich im Verhältnis 2.5:1 bevorzugt das Nebenprodukt **405** neben dem gewünschten Produkt **406**. Wurde die Reaktionsmischung zum Nucleophil zugegeben und 20 h gerührt bildete sich quantitativ das erwartete deoxygenierte Produkt **406**. In beiden Fällen konnte NMR spektroskopisch kein Edukt mehr beobachtet werden. Das heißt, es kam zur vollständigen Deoxygenierung. Das Zwischenprodukt **406** wurde wie von Movassaghi *et al.* beschrieben versucht zu hydrolysieren. Dabei zeigte sich jedoch unter verschiedensten Hydrolysebedingungen keine Produktbildung. In Tabelle 14 sind ausgewählte Hydrolysetests gezeigt.

## Ergebnisse und Diskussion

Tabelle 14. Getestete Hydrolysevarianten

Nr.	Lösungsmittel	Säurezusatz	Temperatur [°C]	Beobachtung
1	H <sub>2</sub> O	-	20	Kein Umsatz
2	H <sub>2</sub> O/TFE 1:1	-	20	Kein Umsatz
3	H <sub>2</sub> O/TFE 1:1	-	40	Leichte Zersetzung
4	H <sub>2</sub> O/TFE 1:1	1.0 äq. AcOH	20	Kein Umsatz
5	H <sub>2</sub> O/TFE 1:1	5.0 äq. AcOH	20	Kein Umsatz
6	H <sub>2</sub> O/TFE 1:1	1.0 äq. TFA	20	Kein Umsatz

Das Hydrazon **406** ist zudem äußerst instabil, so dass bereits nach zwei Tagen bei -30°C unter Schutzgasatmosphäre ein vollständiger Zerfall beobachtet wurde.

Der Versuch wurde mit analoger Beobachtung am zweifachen Carbonat **407** wiederholt. Es konnte ausschließlich das Zwischenprodukt **408** detektiert werden.

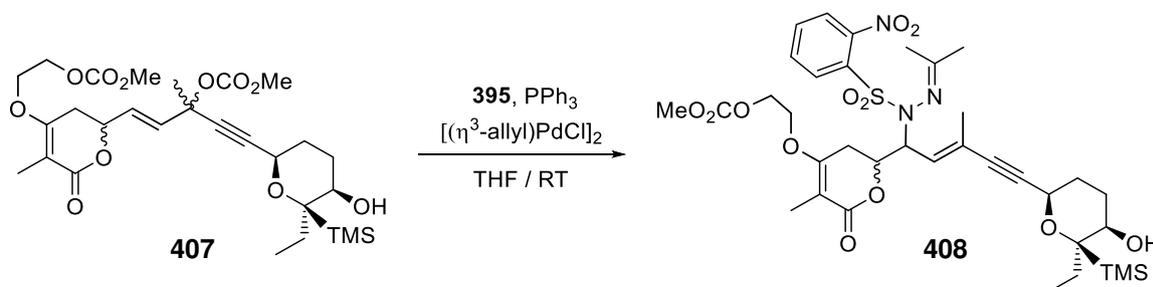


Abbildung 177. Deoxygenierung nach Movassaghi *et al.* am zweifachen Carbonat.

Eine massenspektrometrische Analyse des Rohprodukts und der Zerfallsprodukte zeigt auch die Masse des erwarteten deoxygenierten Produktes **409**. Das heißt, das Produkt wird gebildet, es konnte nur bisher keine geeignete Hydrolyse des Hydrazons durchgeführt werden, um im Labormaßstab isolierbare Mengen zu erhalten.

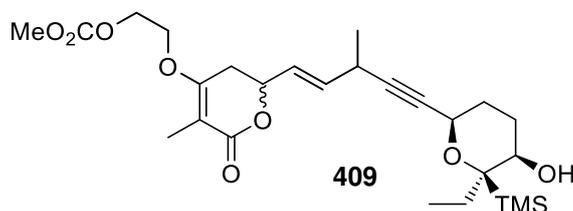


Abbildung 178. Deoxygenierungsprodukt **409**.

4.14.4 Deoxygenierungsmethode von McIntosh *et al.*<sup>[239]</sup>

Eine alternative Variante zur Deoxygenierung besteht darin, den tertiären Allylalkohol durch Dauben-Oxidation in das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Keton **411** umzuwandeln.<sup>[240–246]</sup> Ausgehend von diesem Keton kann mit der 2017 veröffentlichten Methode von McIntosh *et al.* eine auf den Arbeiten von Movassaghi basierende Deoxygenierung durchlaufen werden.<sup>[232,239]</sup> Dabei wird das Keton zunächst in das Tosylhydrazon **412** überführt und anschließend mittels Catecholboran (HBCat) reduziert. Anschließend findet ein analoger Zerfall des Tosylhydrazins statt, wie er zuvor bei Movassaghi bereits diskutiert wurde (Abbildung 179).

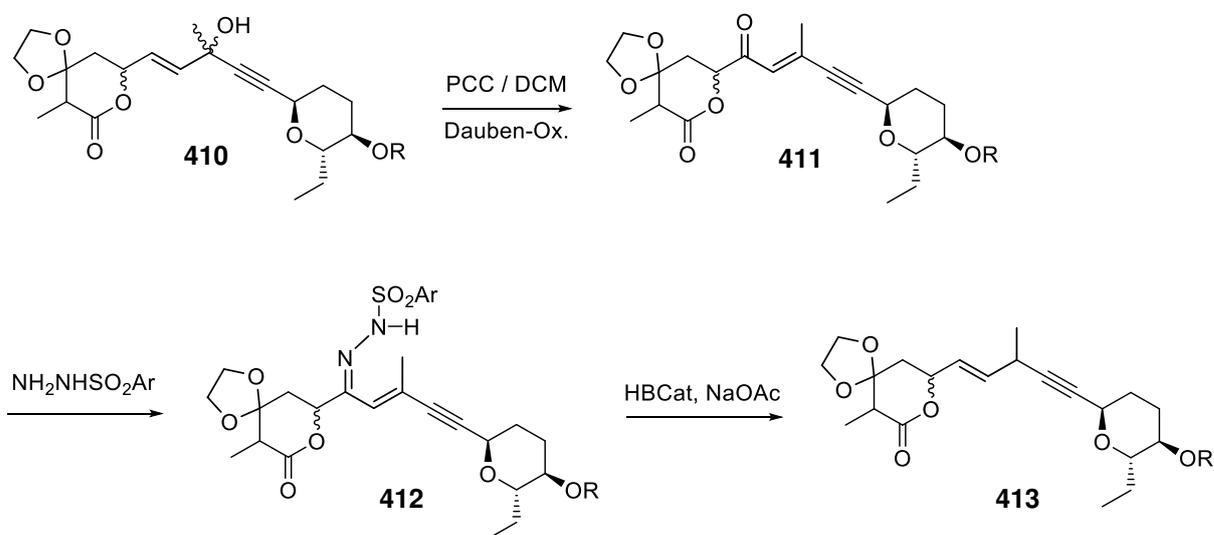


Abbildung 179. Alternativer Syntheseweg mit der Deoxygenierung nach McIntosh *et al.*<sup>[239,246]</sup>

Dasselbe Verfahren machten sich Thomson und Schaus zunutze, die anstelle des Borhydrids ein Alkylboran verwendeten, umso eine zusätzliche Kupplung zu ermöglichen (Abbildung 180).<sup>[247]</sup>

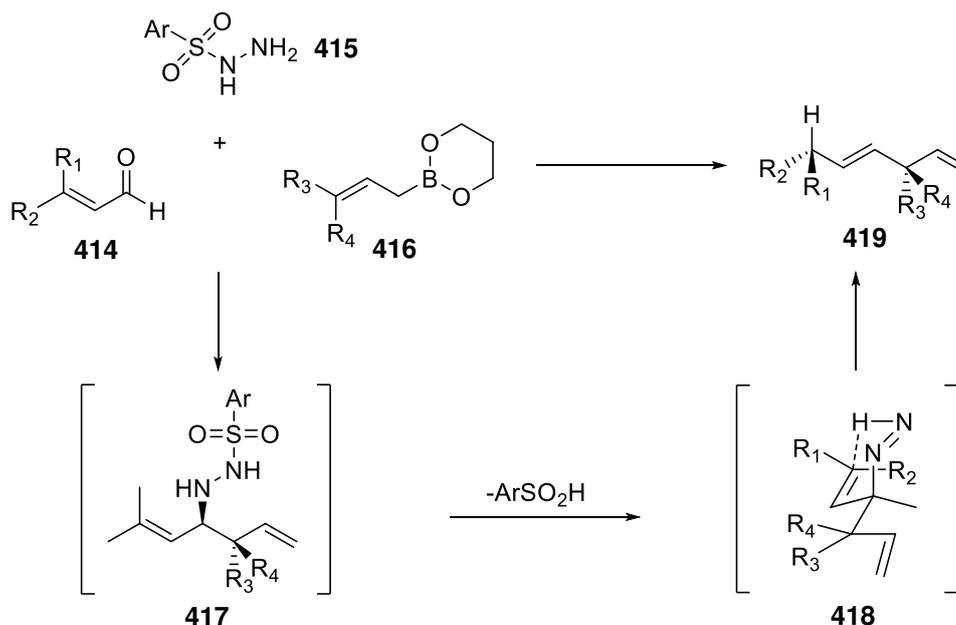


Abbildung 180. Variante von Thompson und Schau.<sup>[247]</sup>

Ein großer Vorteil dieser Variante liegt darin, dass zusätzlich zur bisher racemischen Deoxygenierung eine chirale Information durch Vorkoordination des Borhydrids eingebaut werden kann. Dabei kann sowohl das Felkin-Ahn als auch das Cram-Chelat-Produkt erhalten werden. <sup>[239]</sup>

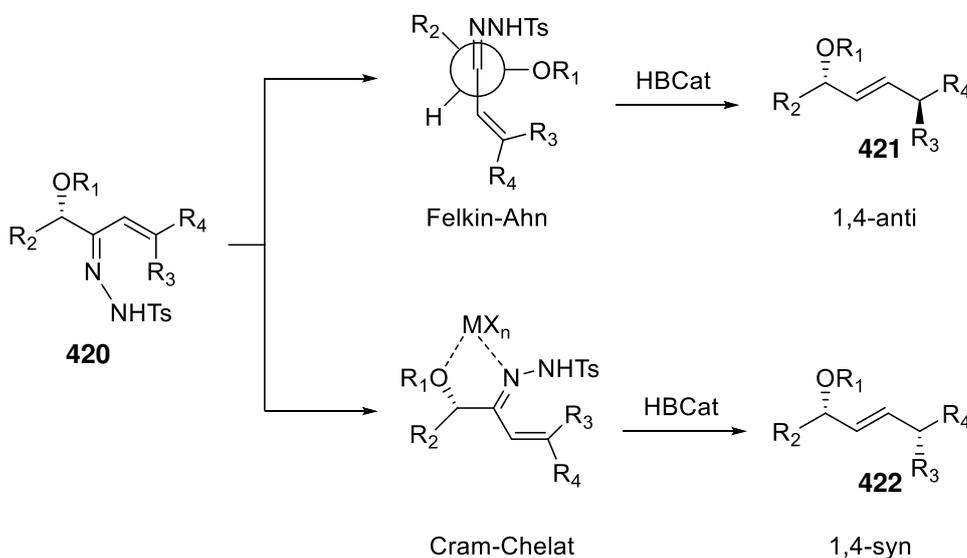


Abbildung 181. Steuerung der Stereoselektivität der Deoxygenierung nach McIntosh *et al.* über Felkin-Ahn (oben) oder Cram-Chelat (unten).<sup>[239]</sup>

Je nach verwendeter Methode konnten so von McIntosh und Mitarbeitern verschiedene Allylsysteme mit Diastereomerenverhältnissen von über 99% umgesetzt werden. Im Fall der Verbindung **382** (vgl. S. 127) könnte das bisher racemische C8-Zentrum durch das Chiralitätszentrum an C5 gesteuert und stereochemisch hochselektiv aufgebaut werden. Grundbedingung hierfür ist, dass das Chiralitätszentrum an C5 ebenfalls hochselektiv vorliegt.

## Ergebnisse und Diskussion

Nun ist die Dauben-Oxidation in der Literatur weitläufig bekannt und kann mit einer Vielzahl von Oxidationsmitteln durchgeführt werden. Leider ist dabei zu beachten, dass nur cis ständige Alkene gute Umsätze liefern. Bei trans ständigen Systemen tritt, wie von Liotta beschrieben, bevorzugt die Fragmentierung der C-C-Bindung auf. Dadurch kann nicht das Allylketon **423** synthetisiert werden, sondern es kommt zur Bildung des Ketons **425**. Eine Beispielsynthese von Liotta *et al.* ist in Abbildung 182 gezeigt.<sup>[248]</sup>

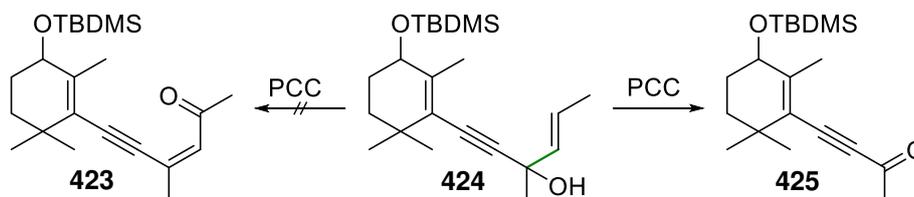


Abbildung 182. Beispiel Fragmentierung von Liotta *et al.*<sup>[248]</sup>

Um dies zu bestätigen wurde die Verbindung **426** mit PCC oxidiert. Nach 15 Minuten in Dichlormethan wurde ein vollständiger Umsatz dünnschichtchromatographisch beobachtet.

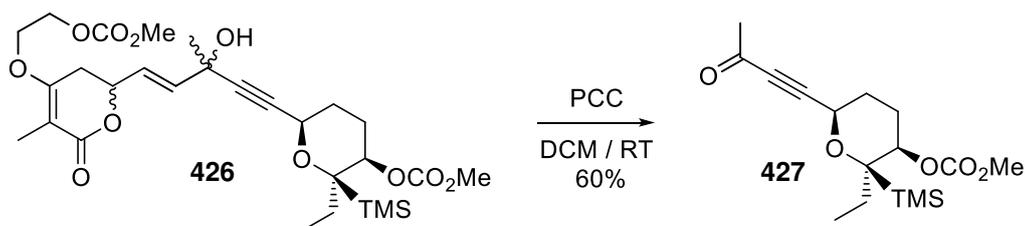


Abbildung 183. Dauben Oxidation an des trans-Allylalkohols.

Dabei konnte nicht das erhoffte Produkt der oxidativen Umlagerung beobachtet werden. Es kam in über 60% Ausbeute zur Bildung des Ketons **427**, durch Fragmentierung der C-C-Bindung. Es konnten keine weiteren Fragmentierungsprodukte oder Spuren des gewünschten Produktes gefunden werden.

Um diese vielversprechende Methode anwenden zu können, muss der Synthesepfad abgeändert werden und eine neue Kupplungsmethode für den Aldehyd **378** und das Pentadien **226** entwickelt werden, die die Bildung einer cis-Doppelbindung ermöglicht. Da dies mit einem hohen zeitlichen Aufwand verknüpft ist und die Deoxygenierung nach Movassaghi *et al.* zwar quantitativ ablief aber das Hydrolyseprodukt **407** nicht isoliert werden konnte, wurde in dieser Arbeit schlussendlich nur noch die Oxidation des sekundären Alkohols **382** durchgeführt.

Dazu wurde eine pH-neutrale Dess-Martin-Oxidation eingesetzt.<sup>[75]</sup>

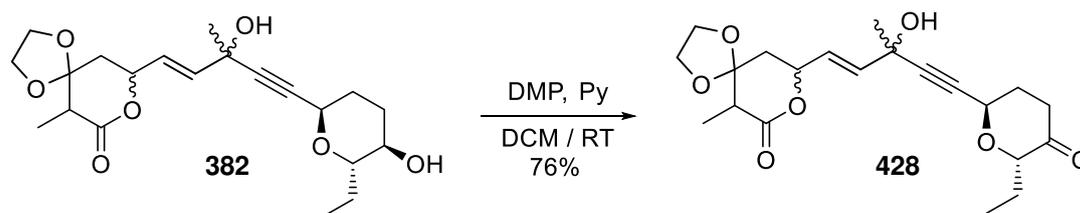


Abbildung 184. Dess-Martin-Oxidation des sekundären Alkohols.<sup>[75]</sup>

Hierbei konnte das Keton **428** mit einer Ausbeute von 76% isoliert werden. Die anschließende Methylierung wurde aufgrund der hohen Acidität der C-H-Gruppe an C2 nicht mehr getestet. Solche Methylierungen sind literaturbekannt und können zum Beispiel durch Grignardreaktion bei Temperaturen von  $-78^{\circ}\text{C}$  selektiv durchgeführt werden.<sup>[230]</sup>

Das Keton **428** stellt die weiteste Stufe der Untersuchung eines neuen Syntheseweges der Jerangolide dar. **428** konnte mit einer Gesamtausbeute von 5% über 17 Stufen hergestellt werden. Die längste lineare Sequenz beträgt dabei 7 Stufen. Bis auf die Stereozentren an C5 und C8 konnten alle weiteren hochselektiv aufgebaut werden.

Anhand des Ketons **428** kann mit geeigneter Deoxygenierungsmethode in drei bis fünf zusätzlichen Stufen das an C5 und C8 racemische Jerangolid B hergestellt werden. Wenn eine geeignete cis-Verknüpfung des Lactons mit dem En-insystem entwickelt wird, könnte ebenfalls über die Deoxygenierung nach McIntosh *et al.*<sup>[239]</sup> das enantiomerenreine Jerangolid B erzeugt werden.

Diese Arbeit liefert damit einen neuen allgemeinen Syntheseweg zum Grundgerüst der Jerangolide, durch den ohne Variation der Bausteine die Jerangolide B, D und E hergestellt werden können. Außerdem bringt diese Arbeit viele neue Erkenntnisse zur Chemie geskippter 1,4-Pentadiene, vor allem im Hinblick auf Hydrometallierungs- und Additionsreaktionen an Aldehyden.

### 5 Zusammenfassung und Ausblick

In dieser Arbeit konnte ein neuer Syntheseweg zum Grundgerüst der Jerangolide entwickelt werden. Die drei Bausteine **188**, **121** und **378** konnten in guten Gesamtausbeuten von 56%, 60% und 44% hergestellt und miteinander verknüpft werden. Es konnten Methoden gefunden werden die sowohl die Cyclisierung zum Pyranring als auch die Cyclisierung zum Lactonsystem selektiv ermöglichen. Die Gesamtausbeute an Keton **428** beträgt 5% über insgesamt 17 Stufen.

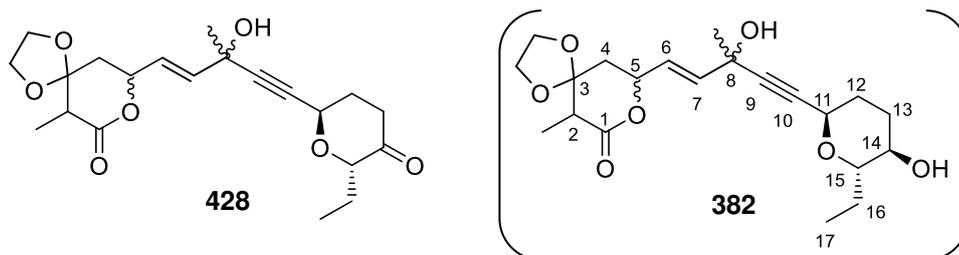


Abbildung 185. Weitest synthetisierte Stufe, Keton **428**.

Dabei konnten die Chiralitätszentren an C14 und C15 durch Shi-Epoxidierung mit Enantiomerenreinheiten von über 97% aufgebaut werden. Das Chiralitätszentrum an C11 wurde durch eine optimierte Alkinylierungsvariante auf Grundlage der Erkenntnisse von Carreira *et al.*,<sup>[249]</sup> mit einem Diastereomerenverhältnis von 87:13 aufgebaut. Die entstanden Diastereomere wurden nach der darauffolgenden Cyclisierung getrennt. Der erhoffte 1,4-Chiralitätstransfer wurde während der Alkinylierung nicht beobachtet und das Chiralitätszentrum an C8 racemisch erhalten. Nach Hydrozirkonierung, Transmetallierung und Aldehydadditions-Reaktion (HTAA) wurde ebenso an C5 nur das racemische Chiralitätszentrum aufgebaut, da bisher kein geeigneter, stabiler enantiomerenreiner Ligand gefunden wurde.

## Zusammenfassung und Ausblick

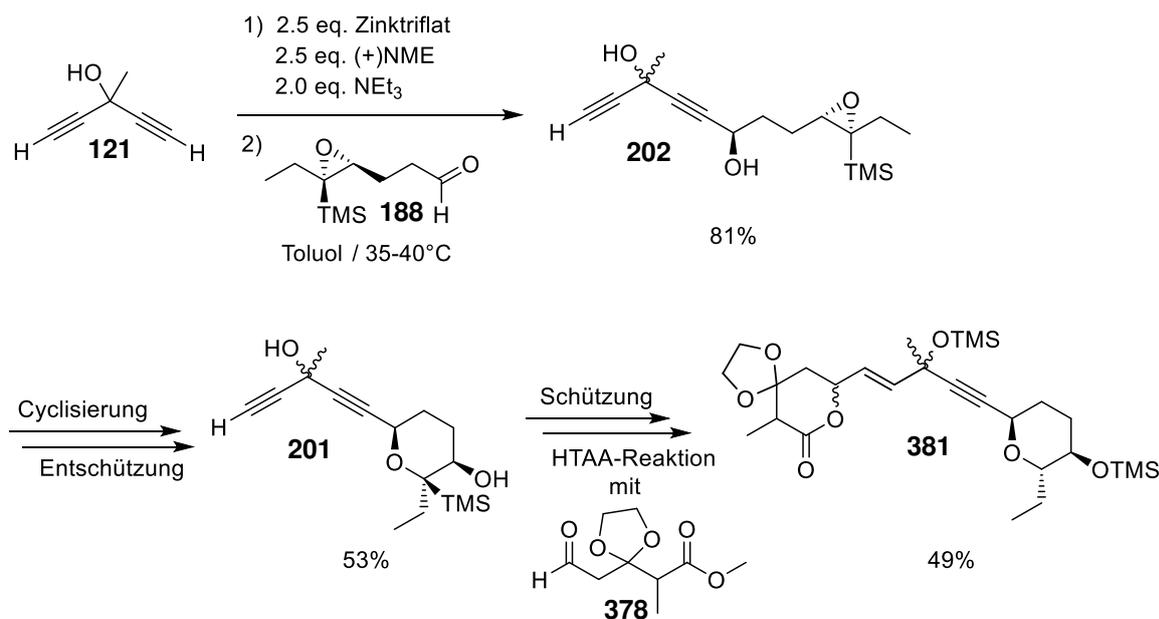


Abbildung 186. Übersicht der wichtigsten Syntheseschritte.

Da im zentralen Baustein **121** eine zusätzliche Hydroxylgruppe eingebaut werden musste, um Folgechemie in guten Ausbeuten zu ermöglichen, wurden, im Hinblick auf die Problematik der Allenbildung geskippter Diene, mechanistische Studien durchgeführt. Dazu wurden auch die während Alkinylierung möglichen Zinkkomplexe des Pentadiins **77** modelliert.

Die verschiedensten durchgeführten Deoxigenierungsversuche brachten bisher keine effiziente Methode hervor, weshalb die Totalsynthese des Jerangolid B (**5**) nicht vollständig durchgeführt werden konnte.

Die restlichen in der Retrosynthese geplanten Syntheseschritte wurden, anhand von Modellreaktionen oder an Verbindung **382** untersucht und für eine spätere Anwendung optimiert. So wäre es möglich nach erfolgreicher Deoxigenierung die Hydrostannylierung aus Kapitel 4.12 durchzuführen und anschließend die fehlende Methylgruppe an C10 einzubauen. Anschließend müsste noch das Glykolacetal gespalten und in den Methylenolether überführt werden, bevor eine selektive Grignardreaktion<sup>[227,229,230]</sup> mit chiraalem Ligand, wie zum Beispiel Taddol, durchgeführt werden könnte (Abbildung 187).

## Zusammenfassung und Ausblick

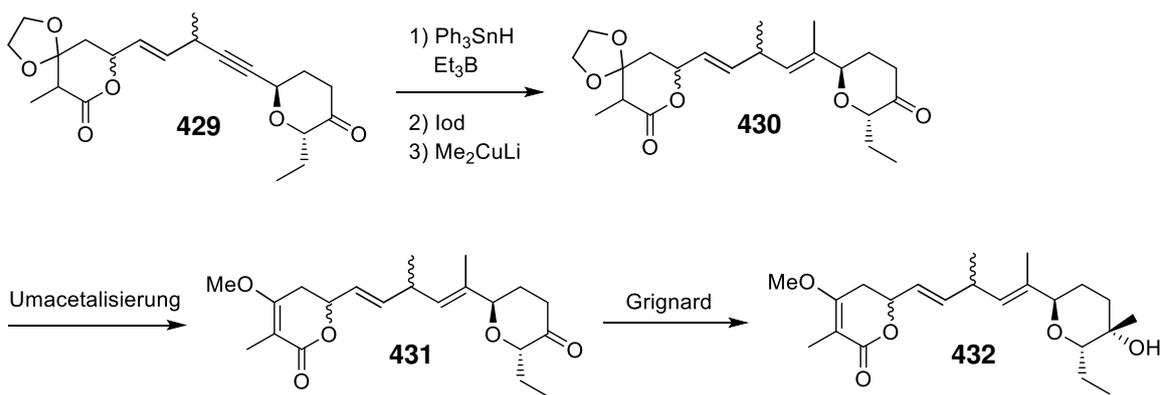


Abbildung 187. Nach der Deoxygenierung notwendige Synthesestufen bis zur Jerangolid B Skelettstruktur.

Dadurch würde die Struktur des Jerangolids erhalten werden. Für das Jerangolid B muss das Chiralitätszentrum an C15 invertiert werden. Dies wäre wie in Kapitel 4.4.2 und 4.5.3 beschrieben, durch Verwendung der L-Fructose als Ausgangsmaterial zur Shi-Epoxidierung leicht möglich.

Das Chiralitätszentrum an C5 könnte ähnlich zu den Arbeiten von Wipf *et al.*<sup>[33]</sup> mit stabilem Aminothiolligand enantioselectiv aufgebaut werden. Das fehlende Chiralitätszentrum an C8 kann mit der Deoxygenierungsmethode nach McIntosh *et al.*<sup>[239]</sup> abhängig vom Chiralitätszentrum an C5 selektiv erhalten werden (vgl. Abbildung 179 und Abbildung 181).

Da die Hydroxylgruppe an C8 bisher nicht entfernt werden konnte, ist die Umlagerung dieser Gruppe durch Dauben-Oxidation<sup>[242,246]</sup> noch zu untersuchen. Dadurch würde das Allylketon **437** erhalten, welches für die Deoxygenierung nach McIntosh benötigt wird. Die Dauben Oxidation am Alken mit trans-Konfiguration brachte in Kapitel 4.14.4 nur das Fragmentierungsnebenprodukt **427**. Es ist daher nötig, die Synthesestrategie zu verändern und eine Doppelbindung mit cis-Konfiguration herzustellen. Da nur wenige Hydrometallierungen cis-konfigurierte Alkene liefern, könnte hierfür die Hydrotellurierung<sup>[250–253]</sup> gewählt werden. Dazu wird der Propargylalkohol **226** mit Dibutylditellurid<sup>[253]</sup> umgesetzt und das stabile Vinyltellurid **433** erhalten. Dieses wird zunächst mit *n*-Buli transmetalliert und das entstandene Vinylolithium *in situ* mit Zinksalzen, wie Zinkchlorid versetzt. Dadurch entstünde das reaktive Vinylzinkreagenz **434**, welches mittels chiraalem Liganden, enantioselectiv an Aldehyde addiert werden kann. Hierfür könnte zum Beispiel das bei der Alkinylierung verwendete *N*-Methylephedrin eingesetzt werden. Dadurch würde das Chiralitätszentrum an C5 enantioselectiv aufgebaut und das Alken mit cis-Konfiguration erhalten.

## Zusammenfassung und Ausblick

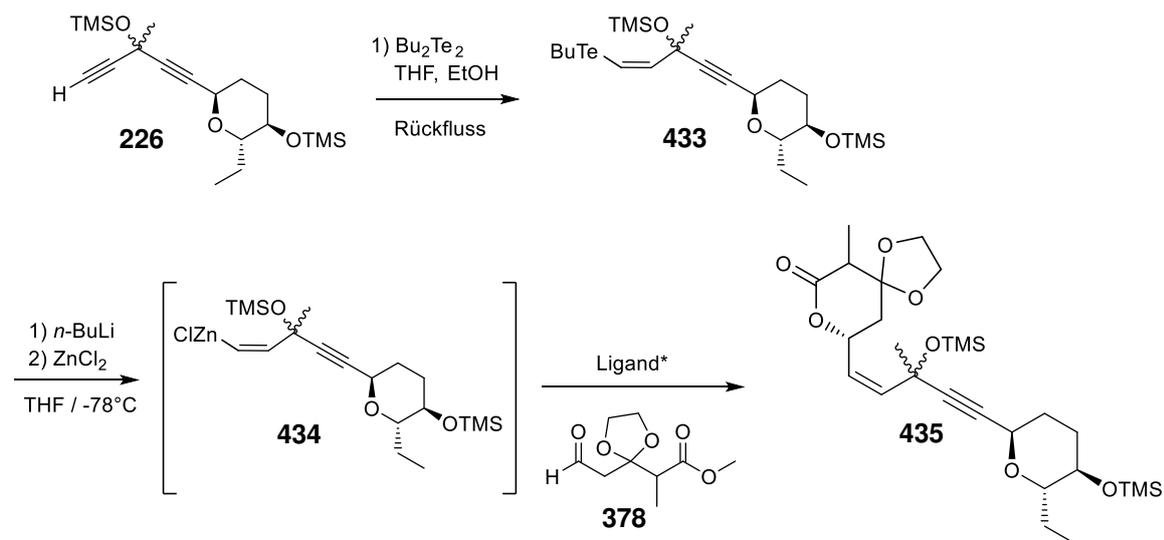


Abbildung 188. Alternativ mögliche cis-Hydrotellurierung und Knüpfung des Aldehyds **378**.

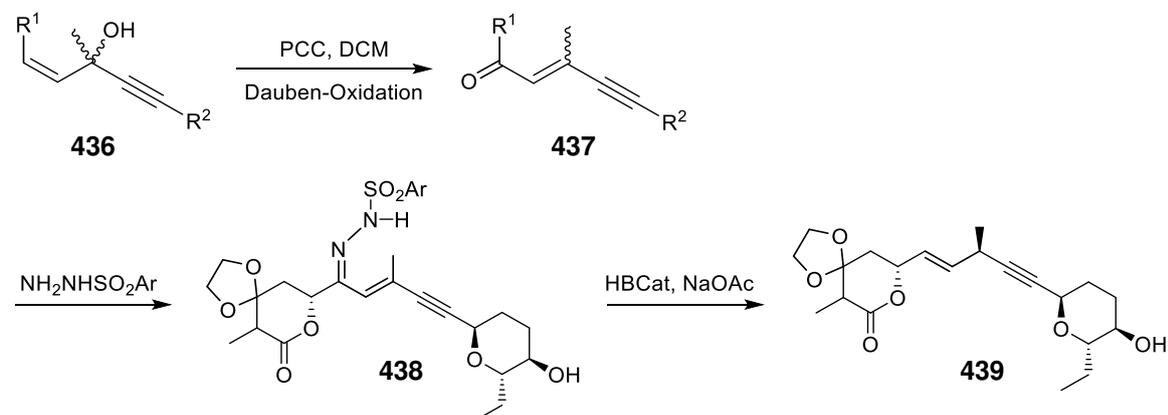


Abbildung 189. Dauben Oxidation mit anschließender Deoxygenierung nach McIntosh *et al.*

Nach Dauben-Oxidation und der Deoxygenierungsvariante von McIntosh wird so das Deoxygenierungsprodukt **439** erhalten.

Obwohl die Totalsynthese des Jerangolid B nicht vollständig erzielt wurde, konnte die Anwendbarkeit der geplanten Synthesestrategie mit leichten Änderungen gezeigt werden. Das Grundgerüst aller Jerangolidstrukturen konnte erhalten werden und nur die oben genannte Folgechemie muss noch weiter untersucht werden. Es wurden zudem neue Erkenntnisse zur Chemie geskippter Diene erhalten, die dieses interessante Strukturelement für weitere Untersuchungen und Anwendungen qualifizieren. Für die Zukunft ist noch genauer zu untersuchen, warum geskippte Diene mit zentraler C-H Gruppe nur schlecht unter Hydrometallierungsreaktionen abreagieren, beziehungsweise durch welche strukturellen oder energetischen Effekte die Reaktivität beeinflusst wird.

## Zusammenfassung und Ausblick

---

Im Hinblick auf die Jerangolide werden zukünftig pharmazeutische Tests mit den erhaltenen Pyranderivaten durchgeführt, um den Pharmakophor genau zu charakterisieren. Zusätzlich können nach erfolgreicher Synthese des Jerangolid B die direkten Umwandlungen zum Jerangolid E und D durchgeführt werden.

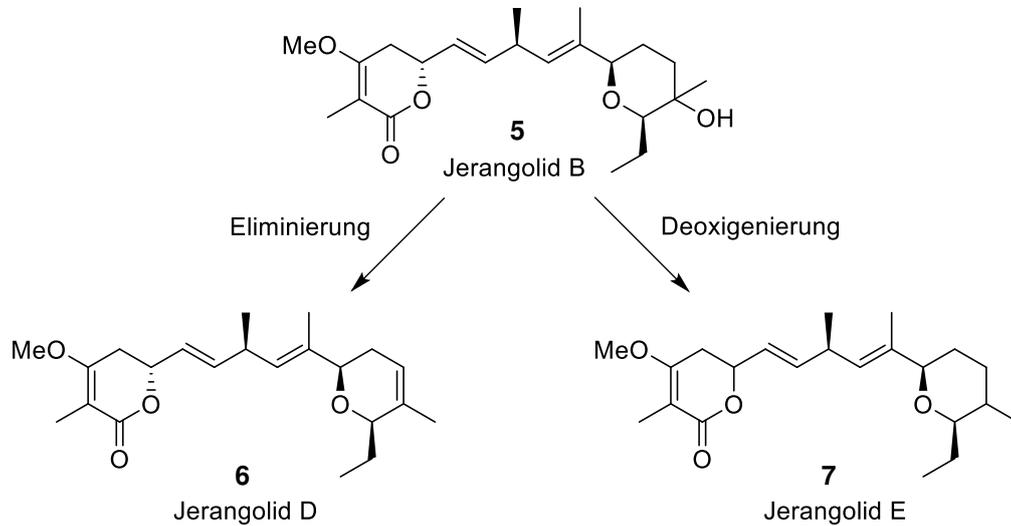


Abbildung 190. Umwandlung vom Jerangolid B zum Jerangolid D und E.

### 6 Experimenteller Teil

#### 6.1 Allgemeine experimentelle Grundlagen

Die verwendeten Chemikalien und Lösungsmittel wurden über das Zentrale Chemikalienlager (ZChL) der UdS von Merck, Sigma Aldrich, Acros, ABCR, Fisher, Carbolution, TCI oder VWR bestellt und wenn nicht explizit angegeben, ohne zusätzliche Reinigung verwendet. Es wurden standardmäßige Schlenk-Techniken für Reaktionen unter Wasser- und Sauerstoffausschluss angewendet. Dazu wurden alle verwendeten Lösungsmittel absolutiert und frisch destilliert. THF, Diethylether und Toluol wurden über einem Natrium/Benzophenon-System getrocknet. Dichlormethan über Calciumhydrid und Methanol über Magnesium getrocknet. Triethylamin wurde jeweils frisch destilliert und über 4 Å Molsieb gelagert. Acetonitril, Aceton, Hexan, DMSO und DMF wurden absolutiert gekauft oder als mindestens HPLC grade eingesetzt. Für Chromatographie wurde ausschließlich frisch destillierter Petrolether mit Siedebereich von 40-60°C verwendet.

Die Reaktionsverfolgung erfolgte mittels Dünnschicht-chromatographie. Dabei wurden Kieselgelplatten Si60F<sub>254</sub> (auf Glas) von Merck zur UV-Detektion (254 nm) eingesetzt. Zusätzlich wurden Färbereagenzien eingesetzt:

- Eckerts-Reagenz (verdünnt in Methanol) MeOH/HOAc/konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/Anisaldehyd im Verhältnis 85/10/5/0.5
- Kaliumpermanganatbad mit 1% KMnO<sub>4</sub> und 2% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>
- Iod-Kammer (doppelt sublimiertes Iod auf Kieselgelträger)

Die synthetisierten Verbindungen wurden mittels Flash-Chromatographie gereinigt. Dafür wurde Kieselgel 60 der Firma Merck mit einer Porengröße von 40-63 µm verwendet. Die eingesetzten Lösungsmittel wurden frisch destilliert und die Mischungen wurden als Volumenverhältnisse angegeben.

Zur Charakterisierung der isolierten Produkte wurden gängige 1D/2D NMR-spektroskopische Methoden (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, DEPT 90/135, APT, HHCosy, HSQC, HMBC, NOESY, ROESY) eingesetzt. Zur Kalibrierung wurden folgende deuterierte Lösungsmittel benutzt:

- CDCl<sub>3</sub> (*deutero*-Chloroform): <sup>1</sup>H = 7.27 ppm; <sup>13</sup>C = 77.0 ppm
- CO(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (*deutero*-Aceton): <sup>1</sup>H = 2.05 ppm; <sup>13</sup>C = 30.83 ppm
- DMSO-d<sub>6</sub> (*deutero*-DMSO): <sup>1</sup>H = 2.50 ppm; <sup>13</sup>C = 39.43 ppm

Alle NMR-Spektren wurden auf dem AV II 400 der Firma Bruker gemessen. Alle chemischen Verschiebungen δ wurden in ppm angegeben. Zur Auswertung wurde die Software ACD/NMR Processor Academic Edition Version 12.01 der Advanced

## Experimenteller Teil

---

Chemistry Development, Inc verwendet. Erhaltene Multiplizitäten wurden mit den Abkürzungen: Singulett (s), Dublett (d), Triplett (t), Quartett (q), Quintett (quint), Sextett (sext), Septett (sept) und Multipllett (m) angegeben. Die Kopplungskonstanten wurden in Hertz (Hz) angegeben.

Angegebene Schmelzpunkte wurden mittels BÜCHI Schmelzpunktmesser 150 ermittelt und unkorrigiert angegeben.

HRMS-Daten wurden von T. Dier und in der Massenspektrometrie-Serviceabteilung der UdS von K. Hollemeyer am SolariX FTMS 7.0 der Firma Bruker gemessen.

Die Kristallstrukturen wurden von Dr. V. Huch mittels Einkristallen-Röntgen-Diffraktometrie aufgenommen. Dabei wurde das X8 Apex II CCD Diffraktometer von BrukerAXS eingesetzt. Die Auswertung erfolgte mit Hilfe eines Micro Vax II-Computers der Firma Digital Equipment Corporation. Eingesetzte Software:

- Ermittlung der Raumgruppe: XPREP
- Identifizierung der Struktur: SHELXS-97
- Verfeinerung der Struktur: SHELXL-97
- Graphische Darstellung: Diamond 2.1 von Cristal Impact

Für diese Arbeit wurden folgende zusätzliche Software verwendet:

- Chemdraw Professional 16.0.1.4 (77) von PerkinElmer
- Microsoft Office 2010
- Mendeley Desktop 1.19.4

### 6.2 Allgemeine Vorschrift 1: Optimierte Alkinylierung

Es werden 2.5 eq. Zinktriflat unter Schutzgas-Atmosphäre vorgelegt. Dann wird das Zinktriflat mehrfach im Vakuum, mittels Heißluft-Fön, getrocknet, bis ein feines weißes Pulver entsteht. Zu diesem Pulver werden 2.5 eq. (+)-N-Methyl-Ephedrin zugegeben und das Reaktionsgefäß 3-4 Mal mit N<sub>2</sub> gespült. Als nächstes werden 5 ml abs. Toluol (0.75 ml/mmol Zinktriflat) zugegeben und die entstehende Suspension bei Raumtemperatur stark durchmischt. Nach 5 min werden 2.0 eq. dest. Triethylamin zugetropft und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Zur entstehenden trüben Suspension werden 1.0 eq. Pentadiin direkt zugegeben und erneut 1 bis 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf 40°C erhitzt. Anschließend werden mittels Spritzenpumpe, über einen Zeitraum von 4.5 h, 1.2 eq. des Aldehyds, gelöst in 2 ml abs. Toluol, langsam zugetropft. Nach weiteren 30 Minuten bei 40°C wird die Reaktion durch Zugabe von ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung beendet. Die Reaktionskontrolle erfolgt mittels DC (PE:Aceton Gemisch).

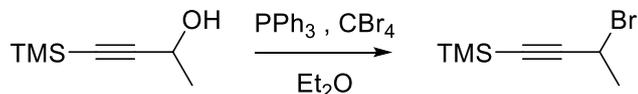
Die wässrige Phase wird mit Diethylether extrahiert. Nach waschen mit 1 M HCl, ges. NaCl-Lösung und Trocknen über Magnesiumsulfat wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

### 6.3 Allgemeine Vorschrift 2: Nicholas-Deoxigenierung

1.1 eq. Co<sub>2</sub>CO<sub>8</sub> werden in abs. DCM (40 ml/mmol Alkin) vorgelegt. Dazu werden 1.0 eq. des Propargylalkohols oder Propargylesters bei Raumtemperatur zugegeben. Nach 3 h bei Raumtemperatur wird die Reaktion auf 0°C gekühlt und 1.5 eq. Triethylsilan und zusätzlich 1.0 eq. BF<sub>3</sub>-Etherat hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wird 18 h bei 0°C gerührt, bevor die Reaktion durch Zugabe von ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung beendet wird. Die wässrige Phase wird mit DCM extrahiert und die vereinigten org. Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknung über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand in Aceton (12 ml/mmol Alkin) aufgenommen. Zur Demetallierung werden 5.0 eq CAN in zwei Portionen bei 0°C zugegeben. Nach weiterem 30 minütigen Rühren werden Diethylether und Wasser in äquivalenten Mengen zugegeben und die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet.

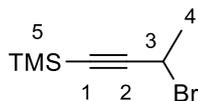
## 6.4 Durchgeführte Baustein Synthesen und erste Alkinylierungen

### 6.4.1 Synthese von (3-bromobut-1-in-1-yl)Trimethylsilan (**102**)



In einem 3-Halskolben werden unter Stickstoffatmosphäre 33.2 g (100 mmol, 2 eq.) Tetrabrommethan in 95 ml abs. Et<sub>2</sub>O gelöst. Zur entstandenen orangenen Lösung werden 12 g (50 mmol, 1 eq.) Propargylalkohol **101**, in 5 ml Ether gelöst, zugegeben und 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Als nächstes werden in vier Portionen von insgesamt 26.2 g (100 mmol, 2 eq.) Triphenylphosphine im Abstand von 15 min zugegeben.

Nach beendeter Reaktion (DC, 60 min) wird die Reaktionsmischung über Celite filtriert und anschließend säulenchromatographisch mit einem Laufmittelgemisch von PE:Et<sub>2</sub>O 3:1 gereinigt. Es werden 11.06 g (49.5 mmol, 99%) Produkt **102** erhalten.

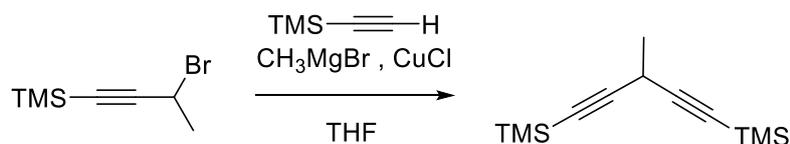


<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 20°C): δ = 0.19 (s, 9H, TMS), 1.92 (d, J = 7.0 Hz, 3H, 4-H), 4.62 (q, J = 7.0 Hz, 1H, 3-H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 20°C) δ = -0.29 C5, 27.32 C4, 31.27 C3, 91.03 C1, 104.98 C2 ppm.

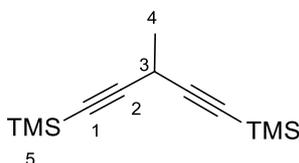
R<sub>f</sub>-Wert (PE:Et<sub>2</sub>O 3:1) = 0.79

6.4.2 Synthese von (3-Methylpenta-1,4-diin-1,5-diyl)bis(trimethylsilan) (**100**)



Bei Raumtemperatur werden 19 ml (57 mmol, 1.14 eq.) einer 3M MeMgBr-Lösung (in Ether) mit 60 ml abs. THF verdünnt. Zu dieser Lösung werden 9.5 ml (67 mmol, 1.38 eq.) TMS-Acetylen über 15 Minuten so zugetropft, dass die Reaktion schwach siedet. Nach beendeter Zugabe werden 180 mg getrocknetes CuCl vorsichtig zugegeben und anschließend 1.5 h auf Rückfluss erhitzt. Mittels Tropftrichter wird als nächstes eine Lösung von 11.08 g (50 mmol, 1 eq.) 3-Brom-butin **102** in 8.5 ml abs. THF über 30 min zugetropft. Die sich dabei schwarz verfärbende Lösung wird 2.5 h unter Rückfluss erhitzt.

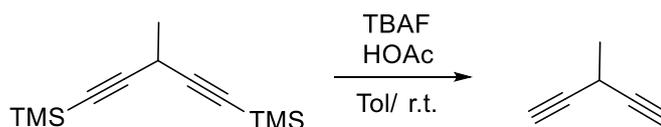
Nach Abkühlen der Reaktion auf Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung vorsichtig zu 50 ml 1 M HCl und Eis gegeben. Die wässrige Phase wird mit Ether extrahiert und anschließend die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über MgSO<sub>4</sub> und Entfernen des Lösungsmittels werden nach Destillation mittels Kugelrohr-Apparatur, bei 5 Torr und einer Temperatur von 85 – 90 °C, 6.83 g (31 mmol, 62%) des Produktes **100** als farblose Flüssigkeit erhalten.



<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 20°C): δ = 0.17 (s, 18H, 5-H), 1.44 (d, J = 7.0 Hz, 3H, 4-H), 3.51 (q, J = 7.0 Hz, 1H, 3-H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 20°C): δ = 105.22 C1, 84.49 C2, 22.41 C3, 19.70 C4, -0.06 C5 ppm.

### 6.4.3 Synthese von 3-Methylpenta-1,4-diin (77)

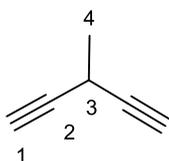


441 mg (2 mmol, 1 eq.) Pentadiin **100** werden in 2 ml absolutiertem Toluol gelöst und anschließend werden eine Lösung aus 1.24 g (4 mmol, 2 eq.) TBAF in 4 ml abs. Toluol und 230  $\mu$ l (4 mmol, 2 eq.) konz. Essigsäure möglichst parallel über 5 min zugetropft. Die dabei entstehende gelbe Lösung verdunkelt sich mit zunehmender Reaktionszeit.

Durch Zugabe von ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung wird die Reaktion nach vollständigem Umsatz (NMR-Kontrolle) nach ca. 60 h beendet. Die organische Phase wird zweimalig mit Wasser gewaschen und die vereinigten wässrigen Phasen einmal mit 4 ml Toluol extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Gehaltsbestimmung wird mittels NMR-Spektroskopie durchgeführt. Es werden 1.26 mmol (63%) des Produkts **77** in Lösung erhalten. Aufgrund sehr hohen Dampfdrucks ist keine Isolierung möglich.

Allen-Bildung ist unter diesen Bedingungen mit weniger als 1% beobachtbar.

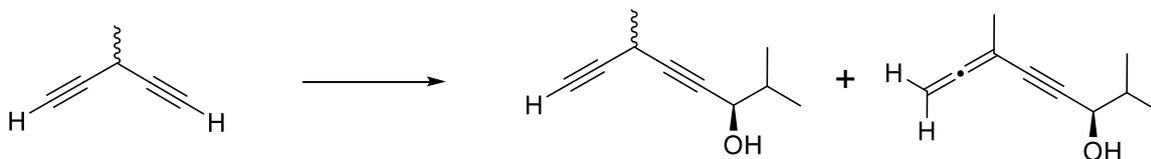
Die Reaktion ist analog in DCM durchführbar und aufgrund erhöhter Löslichkeit des TBAFs treten Reaktionszeiten von zwei bis vier Stunden auf.



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 20°C)  $\delta$  = 3.45 (qt,  $J$  = 7.0 Hz,  $J$  = 2.5 Hz, 1H, 3-H), 2.17 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 2H, 1-H), 1.48 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H, 4-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 20°C)  $\delta$  = 83.04 C2, 68.67 C1, 21.92 C3, 17.43 C4 ppm.

#### 6.4.4 Synthese von (3R)-2,6-Dimethylocta-4,7-diin-3-ol (117)

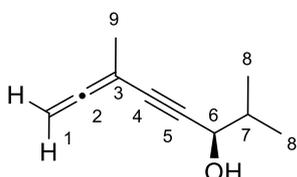


Die Reaktion wird nach der allgemeinen Reaktionsvorschrift **1** durchgeführt.

Es werden 189 mg (1.14 mmol, 43%) Allenprodukt **124**, 80 mg (0.53 mmol, 20%) Diinprodukt **117** und 71 mg (0.32 mmol, 12%) beidseitig-substituiertes Nebenprodukt erhalten.

Verhältnis Allen:Diin 56:44; Isoliertes Verhältnis (ohne doppelt-subst.) 68:32

#### (R)-2,6-dimethylocta-6,7-dien-4-in-3-ol (124)



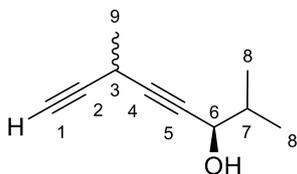
$^1\text{H-NMR}$  (Allen,  $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta = 4.89$  (dq,  $J = 3.3$  Hz,  $J = 0.9$  Hz, 2H, 1-H), 4.28 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H, 6-H), 1.90 (dsept,  $J = 6.8$  Hz,  $J = 1.0$  Hz, 1H, 7-H), 1.84 (t,  $J = 3.3$  Hz, 3H, 10-H), 1.01 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H, 8-H), 0.99 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3H, 9-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (Allen,  $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta = 214.09$  C2, 90.57 C4, 84.25 C5, 81.56 C3, 76.07 C1, 68.40 C6, 34.59 C7, 19.74 C10, 18.08 C8, 17.53 C9 ppm.

**HRMS:** berechnet für  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}$   $[\text{M-H}]^-$ : 149.08719

gemessen  $[\text{M-H}]^-$ : 149.09695

#### (3R)-2,6-Dimethylocta-4,7-diin-3-ol (117)



$^1\text{H-NMR}$  (Diin,  $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta = 4.16$  (dt,  $J = 5.5$  Hz,  $J = 1.3$  Hz, 1H, 6-H), 3.53-3.46 (m, 1H, 3-H), 2.15 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H, 1-H), 1.92-1.85 (m, 1H, 7-H), 1.47 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H, 10-H), 1.00 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H, 8-H), 0.98 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H, 9-H) ppm.

## Experimenteller Teil

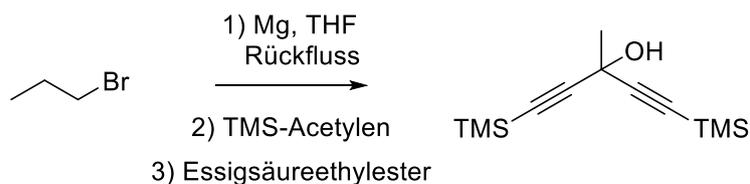
---

Im  $^1\text{H-NMR}$  des Diin-Produktes findet sich ein dr. von 85:15.

**HRMS:** berechnet für  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}$   $[\text{M-H}]^-$  : 149.08719

gemessen  $[\text{M-H}]^-$  : 149.09695

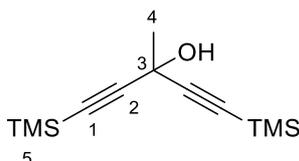
### 6.4.5 Synthese 1,5-Bis(trimethylsilyl)-3-methyl-penta-1,4-diin-3-ol (**120**)



In einem 250 ml Dreihalskolben, mit Tropftrichter, Rückflusskühler und Trockenrohr werden 2.67 g (110 mmol, 2.2 eq.) Magnesiumspäne vorgelegt. Im Tropftrichter werden zunächst 10.02 ml (110 mmol, 2.2 eq.) Brompropan mit 40 ml abs. THF verdünnt. Etwa 5 ml dieser Lösung werden zu den Magnesiumspänen zugegeben, sodass die Reaktion langsam startet. Anschließend werden die restlichen 45 ml Brompropan-Lösung vorsichtig zugetropft, sodass die Reaktionsmischung schwach siedet. Nach beendeter Zugabe wird die Reaktionsmischung 45 Minuten zum Rückfluss erhitzt. Zur heißen blau-grauen Reaktionslösung wird anschließend eine Lösung aus 17.08 ml (120 mmol, 2.4 eq.) Trimethylsilylacetylen, verdünnt mit 20 ml abs. THF, über 20 Minuten zugetropft. Nach beendeter Zugabe werden weitere 30 min unter Rückfluss gerührt. Als letzter Schritt wird eine Lösung bestehend aus 4.93 ml (50 mmol, 1 eq.) Essigsäureethylester und 10 ml THF langsam zugetropft und bis zum Ende der Reaktion ca. 1.5 Stunden unter Rückfluss gerührt.

Zum Deaktivieren der abgekühlten Reaktionslösung werden vorsichtig 30 ml Eiswasser und anschließend 50 ml ges. Ammoniumchlorid-Lösung unter Rühren zugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mehrmals mit Diethylether extrahiert. Falls nötig kann die wässrige Phase mit 1 M HCl angesäuert werden, um ausgefallene Feststoffe in Lösung zu bringen. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach abfiltrieren des Lösungsmittels und Entfernen dessen am Rotationsverdampfer kristallisiert das Produkt langsam aus.

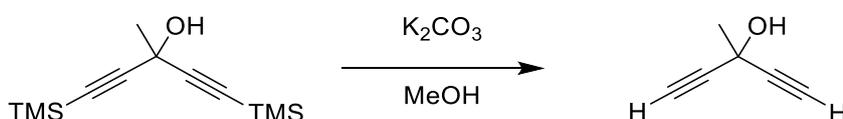
Es werden 11.3 g (47.5 mmol, 95%) Produkt **120** als weiße Nadeln erhalten.



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta = 1.73$  (s, 3H, 4-H),  $0.17$  (s, 18H, 5-H) ppm.

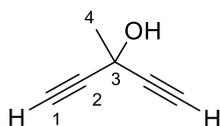
$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta = 106.02$  C1,  $86.89$  C2,  $67.90$  C3,  $31.85$  C4,  $-0.32$  C5 ppm.

### 6.4.6 Synthese von 3-Methyl-penta-1,4-dien-3-ol (121)



12.2 g (51 mmol, 1 eq.) 1,5-Bis(trimethylsilyl)-3-Methyl-penta-1,4-dien-3-ol (**120**) werden in 180 ml Methanol gelöst. Dazu werden 7.05 g (51 mmol, 1 eq.) Kaliumcarbonat gegeben und bis zum Ende der Reaktion bei Raumtemperatur gerührt.

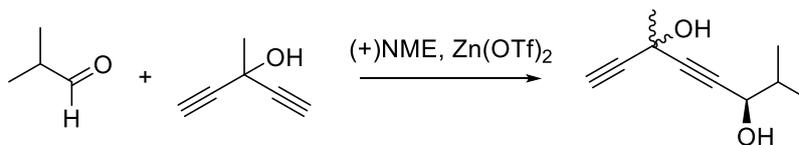
Die entstandene Suspension wird mit Ammoniumchloridlösung versetzt und nach Zugabe von 150 ml Diethylether werden die Phasen getrennt. Nach 2 maliger Extraktion der wässrigen Phase mit Ether, wird die organische Phase 5-6 Mal mit Wasser gewaschen und anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird ohne Vakuum abdestilliert und der Rückstand chromatographisch Petrolether/Diethylether 2:1 getrennt. Nach erneutem vorsichtigem Entfernen des Lösungsmittels bei Umgebungsdruck und  $55^\circ\text{C}$  Rotationsverdampferbad, kristallisiert das Produkt über Nacht bei 2 bis  $8^\circ\text{C}$  aus. Es werden bis zu 2.87 g (30.6 mmol, 60%) als feine weiße Nadeln erhalten.



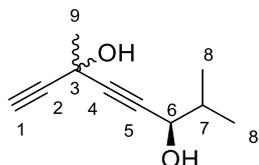
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta = 2.57$  (s, 2H, 1-H),  $2.57$  (br.s, 1H, OH),  $1.80$  (s, 3H, 4-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta = 84.44$  C2,  $71.11$  C1,  $59.54$  C3,  $31.46$  C4 ppm.

6.4.7 Synthese von (6R)-3,7-Dimethylocta-1,4-diin-3,6-diol (**122**)



Reaktion nach allgemeiner Vorschrift **1** durchgeführt. 380 mg (4 mmol, 1 eq.) Pentadiin **121** zugegeben und 365  $\mu$ l (4 mmol, 1 eq.) Isobutyraldehyd in 6 ml Toluol gelöst und über 6 h zugetropft. Die chromatographische Reinigung wird mit einem Petrolether/Aceton Laufmittelgradient von 7:1  $\rightarrow$  3:1 durchgeführt. Es wurden 435 mg (2.6 mmol, 65%) monosubstituiertes Produkt **122** isoliert.



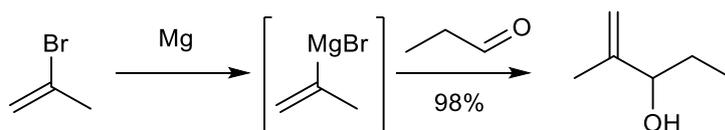
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 20°C):  $\delta$  = 4.22 (d, J = 5.8 Hz, 1H, 6-H), 2.72 (br. s, 1H, OH), 2.56 (s, 1H, 1-H), 1.95 (br. s, 1H, OH), 1.92 (dsept, J = 0.8 Hz, J = 6.8 Hz, 1H, 7-H), 1.79 (s, 3H, 9-H), 0.94 (d, J = 6.3 Hz, 3H, 8-H), 0.93 (d, J = 6.4 Hz, 3H, 8'-H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 20°C):  $\delta$  = 86.33 C4, 84.79 C2, 82.63 C5, 70.82 C1, 67.70 C6, 59.68 C3, 34.43 C7, 31.66 C9, 18.02 C8, 17.47 C8' ppm.

**HRMS:** berechnet C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub> [M-H]<sup>-</sup>: 165.0921

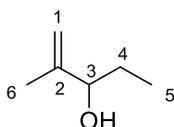
gemessen [M-H]<sup>-</sup>: 165.09191

### 6.4.8 Synthese von 2-Methylpent-1-en-3-ol (152)



1.59 g (66 mmol, 1.1 eq.) Magnesiumspäne werden unter Inertgas vorgelegt. Dazu wird eine Lösung aus 5.33 ml (60 mmol, 1.0 eq.) 2-Brompropen in 40 ml abs. THF über eine Stunde so zugetropft, sodass die Reaktion leicht siedet. Anschließend wird 1.5 h auf 45°C erhitzt bis nahezu alle Magnesiumrückstände aufgebraucht sind. Anschließend wird auf 0°C abgekühlt und eine Lösung bestehend aus 4.79 ml (66 mmol, 1,1 eq.) Propanal und 20 ml abs. THF über 30 Minuten zugetropft. Nach Ende der Zugabe wird für 1.5 h auf Rückfluss erhitzt.

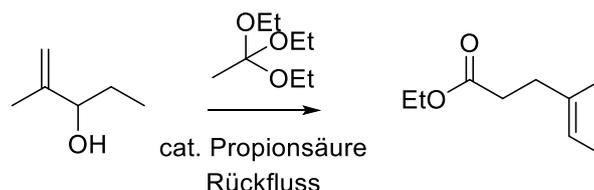
Durch Zugabe von 30 ml ges. Ammoniumchloridlösung wird die Reaktion bei Raumtemperatur beendet. Extraktion mit Diethylether, Waschen mit ges. NaCl-Lösung und Trocknen über Magnesiumsulfat liefert 5.9 g (59 mmol, 98%) des Allylalkohol **152**.



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 20°C):  $\delta$  = 4.93 (ddq,  $J$  = 1.2 Hz,  $J$  = 1.1 Hz,  $J$  = 2.0 Hz, 1H, 1-H), 4.84 (ddq,  $J$  = 1.2 Hz,  $J$  = 1.1 Hz,  $J$  = 2.0 Hz, 1H, 1'-H), 3.98 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 1H, 3-H), 1.73 (br. s, 1H, OH), 1.71 (t,  $J$  = 1.2 Hz, 3H, 6-H), 1.61- 1.53 (m, 2H, 4-H), 0.89 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3H, 5-H) ppm.

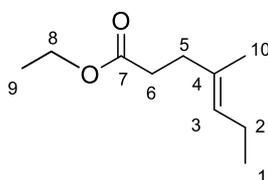
$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 20°C):  $\delta$  = 147.23 C2, 111.09 C1, 67.92 C3, 27.63 C4, 17.39 C6, 9.75 C5 ppm.

### 6.4.9 Synthese von Ethyl-(E)-4-methylhept-4-enoat (**155**)



5.8 g (59 mmol, 1 eq.) Allylalkohol **152** werden zusammen mit 101 ml (Überschuss) Triethylorthoacetat und 2.5 ml Propionsäure vermischt. Die gelbe Lösung wird 3 h erhitzt bis das entstehende Ethanol (ca. 7 ml) mittels Vigreux-Kolonnen abdestilliert wird.

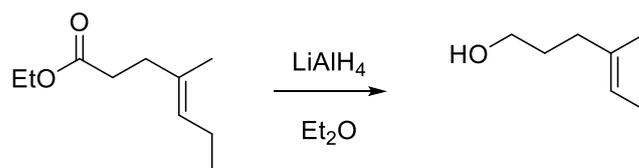
Nach Extraktion mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und trocknen über Magnesiumsulfat, werden 7.7 g (45 mmol, 77%) des Esters **155** erhalten.



<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 20°C): δ = 5.16 (tq, J = 1.3 Hz, J = 7.0 Hz, 1H, 3-H), 4.12 (q, J = 7.0 Hz, 2H, 8-H), 2.42-2.34 (m, 2H, 6-H), 2.31-2.27 (m, 2H, 5-H), 1.98 (quint, J = 7.5 Hz, 2H, 2-H), 1.61 (br. s, 3H, 10-H), 1.25 (t, J = 7.0 Hz, 3H, 9-H), 0.93 (t, J = 7.5 Hz, 3H, 1-H) ppm.

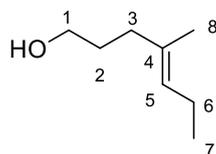
<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 20°C): δ = 173.51 C7, 132.58 C4, 127.19 C3, 60.18 C8, 34.64 C5, 33.25 C6, 21.10 C2, 15.67 C10, 14.22 C9, 14.20 C1 ppm.

### 6.4.10 Synthese von (E)-4-Methylhept-4-en-1-ol (156)



3.04 g (80 mmol, 4 eq.) Lithiumaluminiumhydrid werden in 100 ml abs. THF suspendiert. Bei Raumtemperatur werden 7.8 g (40 mmol, 1 eq.) des Esters **155**, gelöst in 20 ml abs. THF, vorsichtig zugetropft. Die Reaktion beginnt dabei schwach zu sieden. Nach vollständiger Zugabe wird 3 h zum Rückfluss erhitzt.

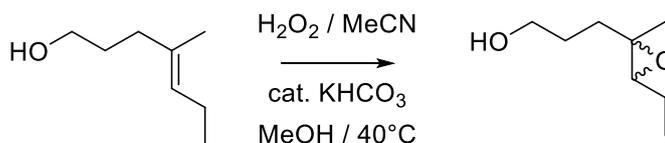
Nach Zugabe von 100 ml 1M HCl-Lösung und Extraktion der wässrigen Phase mit Diethylether wird das Rohprodukt über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend säulenchromatographisch gereinigt (PE:Ac 3:1). Es werden 5.03 g (39.2 mmol, 98%) **156** als farblose Flüssigkeit erhalten.



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 5.17 (tq,  $J$  = 7.0 Hz,  $J$  = 1.2 Hz, 1H, 5-H), 3.63 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 2H, 1-H), 2.05 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 2H, 3-H), 1.99 (quint,  $J$  = 7.5 Hz, 2H, 2-H), 1.67 (m, 2H, 6-H), 1.61 (br. s, 3H, 8-H), 0.94 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3H, 7-H) ppm.

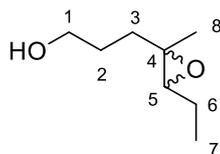
$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 133.95 C4, 126.87 C5, 62.80 C1, 35.91 C3, 30.71 C6, 21.11 C2, 15.64 C8, 14.27 C7 ppm.

6.4.11 Synthese von 3-(3-ethyl-2-methyloxiran-2-yl)Propan-1-ol (**157**)



258 mg (2 mmol, 1 eq.) Alken **156** werden in 700  $\mu$ l Acetonitril und 1.0 ml Methanol gelöst. Dazu werden 30 mg (0.3 mmol, 0.15 eq.)  $\text{KHCO}_3$  zugegeben. Als nächstes werden 700  $\mu$ l (8 mmol, 4 eq.) 35%ige  $\text{H}_2\text{O}_2$  vorsichtig zugetropft, sodass die Temperatur  $35^\circ\text{C}$  nicht übersteigt. Danach wird die Reaktionsmischung auf  $40^\circ\text{C}$  erhitzt und 20 h weiter gerührt. Die Reaktionsmischung wird nach vollständigem Umsatz mit 5 ml Wasser und 5 ml Diethylether verdünnt. Restliches  $\text{H}_2\text{O}_2$  wird durch Zugabe von 2 ml ges. Natriumthiosulfat Lösung entstört. Nach Extraktion der wässrigen Phase mit Diethylether werden die vereinigten org. Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Nach chromatographischer Reinigung (PE/Ac 3:1) werden 259 mg (1.8 mmol, 90%) des Epoxids **157** isoliert.

Beim Upscaling der Reaktion bricht die Ausbeute auf 70-75% ein.



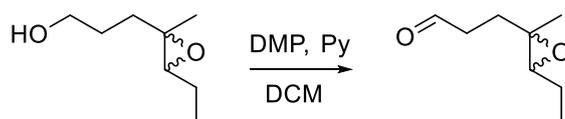
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 3.65 (br. s, 2H, 1-H), 2.72 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 1H, 5-H), 2.05 (m, 1H, OH), 1.75-1.62 (m, 2H, 2-H), 1.62-1.57 (m, 2H, 3-H), 1.57-1.48 (m, 2H, 6-H), 1.27 (s, 3H, 8-H), 1.02 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 65.02 C5, 62.44 C1, 60.75 C4, 34.97 C3, 27.95 C2, 21.86 C6, 16.18 C8, 10.44 C7 ppm.

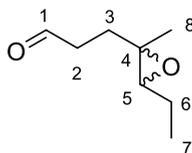
**HRMS:** berechnet für  $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 145.12231

gemessen  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 145.12233

6.4.12 Synthese von 3-(3-ethyl-2-methyloxiran-2-yl)Propanal (**78rac**)



Zu einer Lösung aus 1.57 g (10.9 mmol, 1.0 eq.) Alkohol **157** in 80 ml abs. DCM werden 888  $\mu$ l (11 mmol, 1.0 eq.) Pyridin zugegeben und auf 0°C gekühlt. Zur Reaktionsmischung werden anschließend 4.66 g (11 mmol, 1.0 eq.) Dess-Martin-Periodinan langsam zugegeben. Nach vollendeter Zugabe wird die Reaktionslösung auf Raumtemperatur aufgetaut und 45 min gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 10%iger Natriumthiosulfatlösung beendet und mit DCM extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, 1 M HCl und ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wird chromatographisch (PE/Ether 2:1) gereinigt. Es werden 1.31 g (9.3 mmol, 85%) Aldehyd **78** als klare Flüssigkeit erhalten.



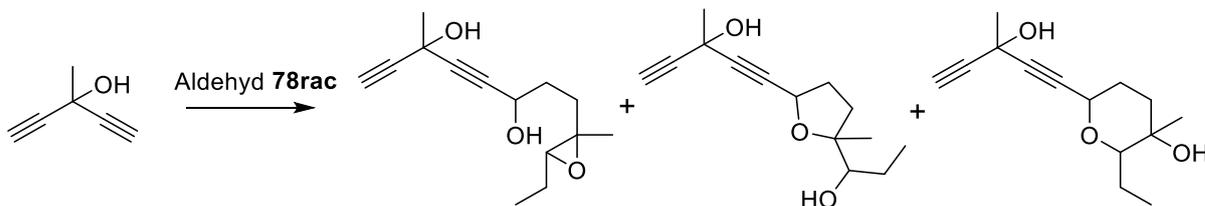
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 20°C):  $\delta$  = 9.78 (t, J = 1.5 Hz, 1H, 1-H), 2.69 (t, J = 6.5 Hz, 1H, 5-H), 2.53 (dt, J = 1.7 Hz, J = 7.5 Hz, 2H, 2-H) 1.96-1.83 (m, 2H, 3-H), 1.85-1.45 (m, 2H, 6-H), 1.26 (s, 3H, 8-H), 1.01 (t, J = 7.5 Hz, 3H, 7-H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 20°C):  $\delta$  = 201.37 C1, 64.42 C5, 59.72 C4, 39.21 C2, 30.38 C3, 21.82 C6, 16.63 C8, 10.41 C7 ppm.

**HRMS:** berechnet für C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 143.10666

gemessen [M+H]<sup>+</sup>: 143.10668

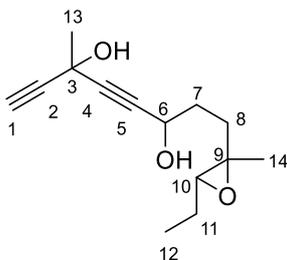
**6.4.13 Synthese von 8-(3-ethyl-2-methyloxiran-2-yl)-3-Methylocta-1,4-diin-3,6-diol (160)**



Die Reaktion wurde nach der allgemeinen Reaktionsvorschrift **1** durchgeführt.

Es wurden 99 mg (0.42 mmol, 14%) offenkettiges Produkt und 177 mg (0.75 mmol, 25%) Cyclisierungsprodukte als Mischung isoliert.

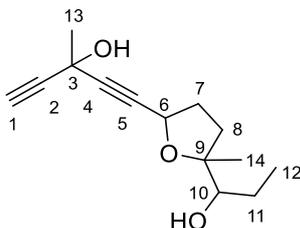
**8-(3-ethyl-2-methyloxiran-2-yl)-3-Methylocta-1,4-dien-3,6-diol (160)**



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 4.46 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 1H, 6-H), 2.77 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 1H, 10-H), 2.56 (s, 1H, 1-H), 1.89-1.82 (m, 2H, 7-H), 1.78 (s, 3H, 13-H), 1.77-1.64 (m, 2H, 8-H), 1.63-1.38 (m, 2H, 11-H), 1.29 (s, 1H, 14-H), 1.03 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3H, 12-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 87.03 C4, 84.77 C2, 83.34 C5, 70.84 C1, 65.25 C10, 64.87 C9, 61.67 C6, 59.57 C3, 33.85 C8, 32.70 C7, 31.56 C13, 21.83 C11, 16.26 C14, 10.47 C12 ppm.

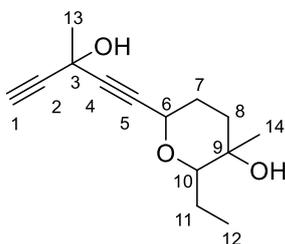
### 1-(5-(1-hydroxypropyl)-5methyltetrahydrofuran-2-yl)-3-Methylpenta-1,4-diin-3-ol (159)



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 4.68 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 1H, 6-H), 3.44 (dd,  $J$  = 1.8 Hz,  $J$  = 10.3 Hz, 1H, 10-H), 2.54 (s, 1H, 1-H), 2.27-2.08 (m, 2H, 7-H), 1.77 (s, 3H, 13-H), 1.69-1.49 (m, 3H, 8-H, 11-H), 1.32-1.23 (m, 1H, 11-H), 1.27 (s, 3H, 14-H), 1.03 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H, 12-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 87.57 C9, 85.39 C5, 84.83 C2, 82.99 C4, 78.02 C10, 70.67 C1, 68.54 C6, 59.52 C3, 33.78 C13, 31.55 C14, 30.88 C8, 24.47 C7, 24.15 C11, 11.24 C12 ppm.

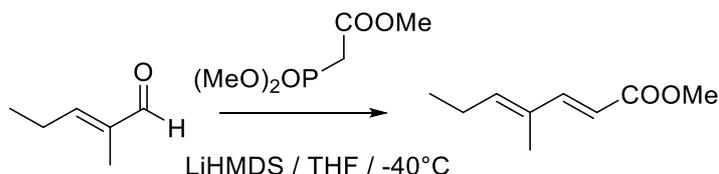
### 2-Ethyl-6-(3-hydroxy-3-methylpenta-1,4-diin-1-yl)-3-methyltetrahydro-2H-pyran-3-ol (158)



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 4.15 (dd,  $J$  = 3.0 Hz,  $J$  = 10.3 Hz, 1H, 6-H), 3.00 (dd,  $J$  = 1.8 Hz,  $J$  = 10.0 Hz, 1H, 10-H), 2.55 (s, 1H, 1-H), 1.90-1.78 (m, 2H, 7-H), 1.77 (s, 3H, 13-H), 1.75-1.68 (m, 2H, 8-H), 1.63-1.48 (m, 2H, 11-H), 1.28 (s, 1H, 14-H), 1.02 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3H, 12-H) ppm.

Es konnte kein exaktes  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum aufgrund zu geringer Substanzmenge aufgenommen werden.

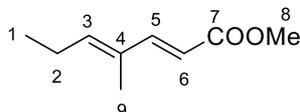
6.4.14 Synthese von Methyl-(2E,4E)-4-methylhepta-2,4-dienoat (163)



In einem 250 ml Dreihalskolben mit Stickstoffanschluss, und zwei Tropftrichtern werden 14.5 ml (70 mmol, 1.17 eq.) HMDS in 50 ml absolutem THF gelöst. Die Lösung wird auf -15 °C abgekühlt und langsam 28 ml (70 mmol, 1.17 eq.) einer 2.5 M *n*-BuLi-Lösung zugetropft. Nach beendeter Zugabe werden weitere 45 min bei -15 °C gerührt. Anschließend wird die Lösung auf -40 °C abgekühlt und vorsichtig 12.9 ml (63 mmol, 1.05 eq.) Triethylphosphonoacetat in 20 ml abs. THF zugetropft. Danach wird die Lösung auf -30°C aufgetaut und 7.06 ml (60 mmol, 1.0 eq.) 2-Methyl-2-pentenal in 20 ml abs. THF zugetropft. Die Reaktionsmischung wird über 2 h auf Raumtemperatur aufgetaut, wobei die zunächst rote Lösung aufklart.

Zur Reaktionsmischung werden 40 ml 1 M HCl ges. mit NH<sub>4</sub>Cl zugegeben und mehrfach mit Ether extrahiert. Nach waschen mit Wasser und ges. NaCl-Lösung, werden die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet.

Die chromatographische Reinigung (PE/Et<sub>2</sub>O 10:1) ergibt eine Ausbeute von 6.87 g (44.5 mmol, 74%) des Produkts **163** als farblose Flüssigkeit.



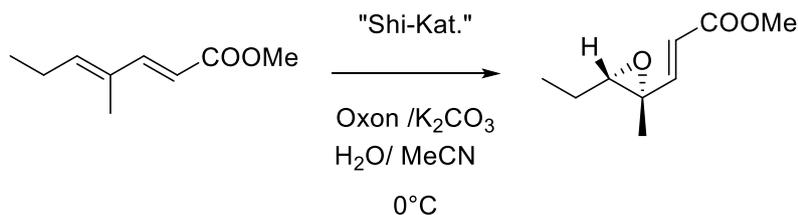
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 20°C): δ = 7.32 (d, J = 15.8 Hz, 1H, 3-H), 5.89 (t, J = 7.3 Hz, 1H, 5-H), 5.79 (d, J = 15.8 Hz, 1H, 2-H), 3.07 (s, 3H, 8-H), 2.21 (quint, J = 7.5 Hz, 2H, 6-H), 1.76 (s, 3H, 9-H), 1.03 (t, J = 7.5 Hz, 3H, 7-H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 20°C): δ = 168.00 C1, 149.89 C3, 143.88 C5, 132.19 C4, 114.99 C2, 51.38 C8, 22.06 C6, 13.44 C9, 11.92 C8 ppm.

**HRMS:** berechnet für C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 155.10666

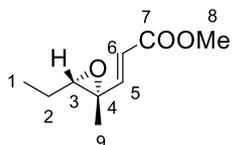
gemessen [M+H]<sup>+</sup>: 155.10667

6.4.15 Methyl-(E)-3-((2S,3S)-3-ethyl-2-methyloxiran-2-yl)acrylat (**164**)



In einem 2 L Dreihalskolben mit Stickstoffanschluss und zwei 300 ml Tropftrichtern werden 3.09 g (20 mmol, 1.0 eq.) Dien **163** in 300 ml Acetonitril gelöst und 1.55 g (6 mmol, 0.3 eq) Shi-Katalysator zugegeben. Die leicht gelblich verfärbte Lösung wird auf 0 bis  $-10^{\circ}\text{C}$  abgekühlt. Zusätzlich werden katalytische Mengen an Ammoniumtetrabutylhydrogensulfat (30 mg, 0.12 eq) und 150 ml  $4 \cdot 10^{-4}$  M  $\text{Na}_2\text{EDTA}$ -Lösung zugegeben. Zum entstehenden, stark rührenden Gemisch werden gleichzeitig 13.8 g (100 mmol, 5.0 eq.)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , gelöst in 150 ml dest. Wasser und 15 g (24 mmol, 1.2 eq) Oxone<sup>TM</sup>, gelöst in 150 ml  $4 \cdot 10^{-4}$  M  $\text{Na}_2\text{EDTA}$ -Lösung innerhalb von 1.5 h zugetropft. Dabei bildet sich eine trübe Suspension.

Am Ende der Reaktion werden 100 ml Pentan zugegeben. Es bilden sich drei Phasen, wobei die Unterste, die Wässrige abgetrennt wird und zwei Mal mit Pentan und anschließend 3x mit Ether extrahiert wird. Die vereinigten organischen Phasen werden gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum werden 3.05 g (17.9 mmol, 89%) **164** als leicht gelbes Öl erhalten.



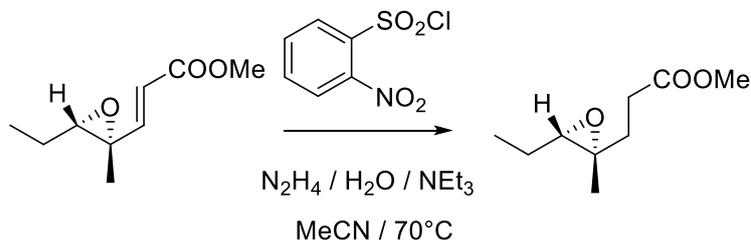
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $20^{\circ}\text{C}$ ):  $\delta$  = 6.77 (d,  $J$  = 15.8 Hz, 1H, 5-H), 6.02 (d,  $J$  = 15.8 Hz, 1H, 6-H), 3.75 (s, 3H, 8-H), 2.81 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 1H, 3-H), 1.71-1.57 (m, 2H, 2-H), 1.44 (s, 3H, 9-H), 1.05 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3H, 1-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $20^{\circ}\text{C}$ ):  $\delta$  = 166.55 C7, 150.26 C5, 120.85 C6, 67.01 C8, 58.44 C4, 51.61 C3, 21.86 C2, 14.95 C9, 10.28 C1 ppm.

**HRMS:** berechnet für  $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 171.10157

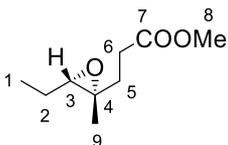
gemessen  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 171.10159

**6.4.16 Synthese von Ethyl-3-((2S,3S)-3-ethyl-2-methyloxiran-2-yl)propanoat (165)**



In einem 500 mL-Dreihalskolben mit zwei Tropftrichtern, Rückflusskühler und Stickstoffanschluss werden 4.25 g (25 mmol, 1.0 eq) Alken **164**, zusammen mit 22 g (100mmol, 4.0 eq.)  $\sigma$ -Nitrobenzol-sulfonylchlorid in 170 ml Dichlormethan gelöst. Die leicht gelbe Lösung wird auf  $-10^\circ\text{C}$  abgekühlt. Anschließend werden vorsichtig parallel 6.25 ml (125 mmol, 5.0 eq.) Hydrazin monohydrat und 17.25 ml (125 mmol, 5.0 eq.) dest. Triethylamin zugetropft. Die startende Reaktion ist stark exotherm. Nach beendeter Zugabe wird das Eisbad entfernt und die Reaktion auf  $60\text{-}80^\circ\text{C}$  erhitzt.

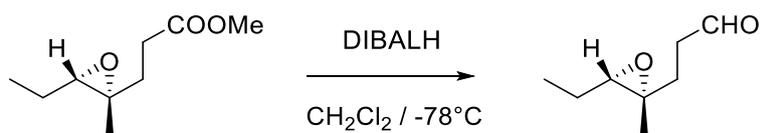
Die Reaktionsmischung wird auf  $24^\circ\text{C}$  abgekühlt und 60 ml ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung zugegeben (bei hoher Feststoffbildung mit Wasser nachwaschen). Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit  $\text{Et}_2\text{O}$  mehrfach extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird säulenchromatographisch mit einem Laufmittelgradient  $\text{PE}:\text{Et}_2\text{O}$  13:1  $\rightarrow$  3:1 gereinigt. Die 2.59 g (15 mmol, 60%) Produkt **165** wird als leicht orange Flüssigkeit erhalten.



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta = 3.68$  (s, 3H, 8-H), 2.69 (t,  $J = 6.5$  Hz, 1H, 3-H), 2.42-2.38 (m, 2H, 6-H), 1.91-1.85 (m, 2H, 5-H), 1.64-1.54 (m, 1H, 2-H), 1.54-1.44 (m, 1H, 2'-H), 1.25 (s, 3H, 9-H), 1.01 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H, 1-H) ppm.

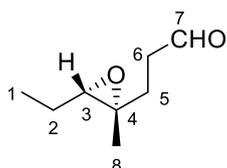
$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta = 173.51$  C7, 64.44 C8, 59.76 C4, 51.65 C3, 33.40 C6, 29.66 C5, 21.85 C2, 16.36 C9, 10.41 C1 ppm.

6.4.17 Synthese von 3-((2S,3S)-3-ethyl-2-methyloxiran-2-yl)Propanal (**78**)



In einem 500 ml Schlenkkolben werden 5.612 g (30.2 mmol, 1.00 eq.) des Esters **165** in 300 ml absolutem Dichlormethan gelöst und auf -78°C abgekühlt. Zur entstandenen Reaktionslösung werden innerhalb von 45 min 31.71 ml (31.7 mmol, 1.05 eq.) 1 M DIBALH-Lösung in DCM zugetropft.

Zur Reaktionsmischung werden 60 ml ges. Ammoniumchlorid-Lösung gegeben und mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 3 M HCl-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird vorsichtig abdestilliert und das Rohprodukt säulenchromatographisch (PE: Et<sub>2</sub>O 3:1) gereinigt. Das Lösungsmittel wird erneut abdestilliert und 3.59 g (24.6 mmol, 81%) des Produkts **78** als leicht gelbe Flüssigkeit erhalten.



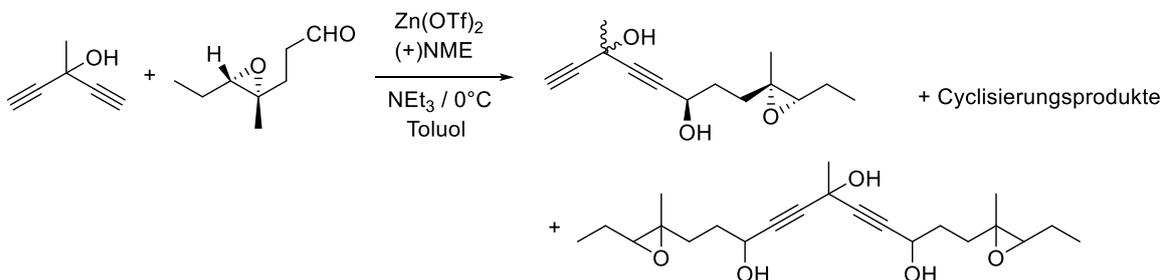
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 20°C): δ = 9.78 (t, J = 1.5 Hz, 1H, 1-H), 2.69 (t, J = 6.5 Hz, 1H, 5-H), 2.53 (dt, J = 1.7 Hz, J = 7.5 Hz, 2H, 2-H) 1.96-1.83 (m, 2H, 3-H), 1.85-1.45 (m, 2H, 6-H), 1.26 (s, 3H, 8-H), 1.01 (t, J = 7.5 Hz, 3H, 7-H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 20°C): δ = 201.37 C1, 64.42 C5, 59.72 C4, 39.21 C2, 30.38 C3, 21.82 C6, 16.63 C8, 10.41 C7 ppm.

**HRMS:** berechnet für C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 143.10666

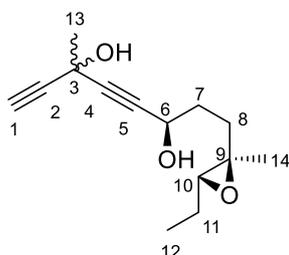
gemessen [M+H]<sup>+</sup>: 143.10668

**6.4.18 Synthese von (6R)-8-((2R,3R)-3-ethyl-2-methyloxiran-2-yl)-3-Methylocta-1,4-diin-3,6-diol (168)**



Die Reaktion wurde nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **1** durchgeführt.

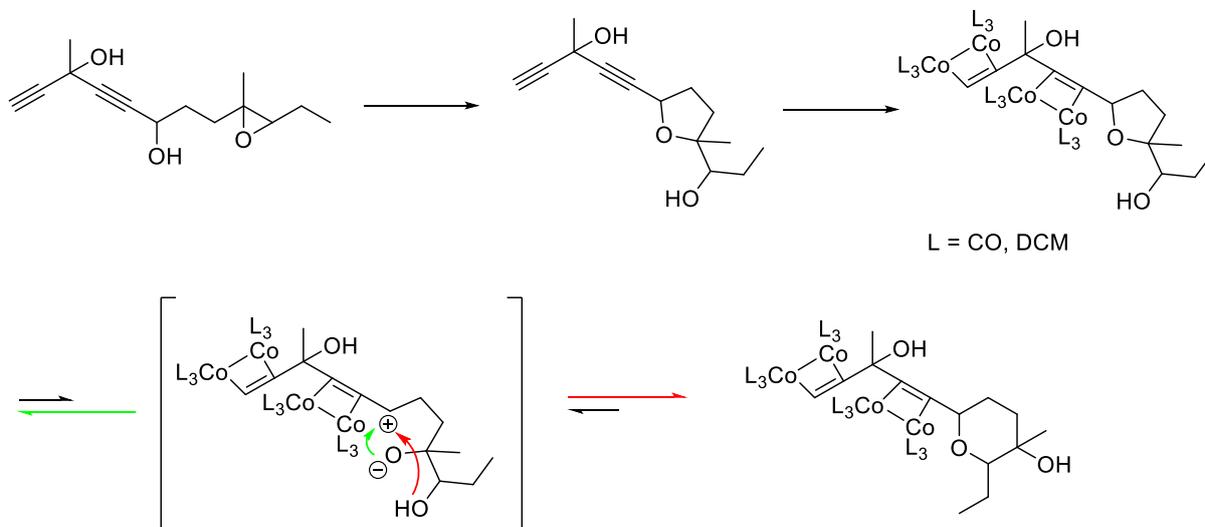
Es wurden 84 mg (0.36 mmol, 12%) einer Mischung verschiedener diastereomerer Cyclisierungsprodukte, 370 mg (1.56 mmol, 52%) offenkettiges Produkt **168** und 152 mg (0.4 mmol) zweifach substituiertes Produkt **169** isoliert.



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 4.46 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 1H, 6-H), 2.77 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 1H, 10-H), 2.56 (s, 1H, 1-H), 1.89-1.82 (m, 2H, 7-H), 1.78 (s, 3H, 13-H), 1.77-1.64 (m, 2H, 8-H), 1.63-1.38 (m, 2H, 11-H), 1.29 (s, 1H, 14-H), 1.03 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3H, 12-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 87.03 C4, 84.77 C2, 83.34 C5, 70.84 C1, 65.25 C10, 64.87 C9, 61.67 C6, 59.57 C3, 33.85 C8, 32.70 C7, 31.56 C13, 21.83 C11, 16.26 C14, 10.47 C12 ppm.

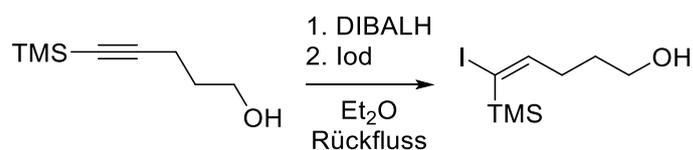
### 6.4.19 Isomerisierungsversuch von 1-(5-(1-hydroxypropyl)-5-methyltetrahydro-furan-2-yl)-3-Methylpenta-1,4-dien-3-ol (**168**)



20 mg (0.08 mmol, 1.0 eq.) Pentadiin **168** wurden in 500  $\mu$ l DCM gelöst und mit 58 mg (0.17 mmol, 2.1 eq.) Dicobaltoctacarbonyl versetzt. Die Reaktionsmischung wurde mehrere Tage bei Raumtemperatur gerührt und NMR-spektrometrisch verfolgt.

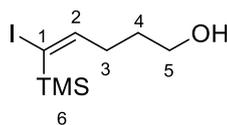
## 6.5 Strategiewechsel zur Cyclisierung über Silylsteuerung

### 6.5.1 Synthese von (E)-5-Iodo-5-(trimethylsilyl)pent-4-en-1-ol (**184**)



Zu einer Lösung aus 5.47 g (35 mmol, 1.0 eq.) 1-Trimethylsilyl-pentin-4-ol und 80 ml abs. Diethylether werden bei 0°C 71.5 ml (85.8 mmol, 2.45 eq.) 1.2 M DIBALH-Lösung in Toluol langsam zugegeben. Anschließend wird die Lösung 24 h lang zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird die Reaktionsmischung auf -78 °C abgekühlt und eine Lösung aus 35.5 g (140 mmol, 4.0 eq.) Iod in 75 ml Diethylether vorsichtig zugegeben. Dabei verfärbt sich die Reaktionsmischung dunkelbraun. Nach zwei Stunden bei -78°C wird die Reaktionsmischung langsam auf RT aufgetaut und durch zugeben zu 150 ml 1M HCl und Eis beendet.

Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mehrmals mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. Natriumthiosulfat-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach chromatographischer Aufreinigung (Kieselgel, Petrolether: Aceton 3:1) werden 9.12 g (32 mmol, 92%) trans-Produkt **184** als farblose Flüssigkeit erhalten.



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 7.18 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H, 2-H), 3.66 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 2H, 5-H), 2.19 (dt,  $J$  = 7.3 Hz,  $J$  = 7.8 Hz, 2H, 3-H), 1.66 (tt,  $J$  = 6.5 Hz,  $J$  = 7.5 Hz, 2H, 4-H), 1.43 (br.s, 1H, OH) 0.28 (s, 9H, 6-H) ppm.

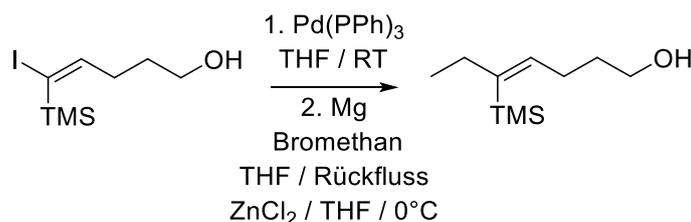
$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 155.47 C2, 107.31 C1, 61.91 C5, 31.93 C3, 31.44 C4, 1.13 C6 ppm.

$R_f$ -Wert (PE:Et<sub>2</sub>O 2:1) = 0.40

**HRMS:** berechnet für C<sub>8</sub>H<sub>18</sub>IOSi [M+H]<sup>+</sup>: 285.01662

gemessen [M+H]<sup>+</sup>: 285.01670

### 6.5.2 Synthese von (Z)-5-(trimethylsilyl)Hept-4-en-1-ol (185)



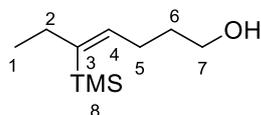
Zu 8.5 g (350 mmol, 10 eq.) Magnesiumspänen wird eine Lösung bestehend aus 26.1 ml (350 mmol, 10 eq.) in 120 ml abs. THF langsam zugetropft, sodass die Grignard-Reaktion vorsichtig startet und bei schwachem Rückfluss gehalten wird. Nach beendeter Zugabe wird zum Rückfluss erhitzt bis keine Magnesiumspäne mehr sichtbar sind.

Nebenbei werden 47.7 g (350 mmol, 10 eq.) Zinkchlorid mittels Heißluftfön im Vakuum getrocknet. Das getrocknete Zinkchlorid wird bei  $0^\circ\text{C}$  in 430 ml abs. THF gelöst. Zur entstandenen Lösung werden 120 ml der 3 M Grignard-Lösung zugetropft und anschließend eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt.

Gleichzeitig werden 9.95 g (35 mmol, 1 eq.) Vinyljodid **184** in 75 ml abs. THF gelöst und 1.12 g Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (1.05 mmol, 3mol%) zugegeben. Die Reaktionsmischung verfärbt sich dabei rot. Nach 15 minütigem Rühren werden 250 ml der zuvor generierten Ethylzinkhalogenid-Lösung langsam bei Raumtemperatur zugetropft. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle PE/Et<sub>2</sub>O 2:1) wird durch Zugabe von Eis und ges. Ammoniumchloridlösung restliches Ethylzinkhalogenid entstört. Die wässrige Phase wird mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Wasser und ges. NaCl-Lösung

## Experimenteller Teil

gewaschen. Die Trocknung erfolgt über Magnesiumsulfat. Die säulenchromatographische Reinigung (PE/Et<sub>2</sub>O 5:1 -> 2.5:1) ergibt 4.6 g (25 mmol, 71%) Produkt **185** und 20-25% Nebenprodukt **186** ( $\beta$ -Hydrideliminierung).



<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, 20°C):  $\delta$  = 5.94 (t, J = 7.5 Hz, 1H, 4-H), 3.67 (t, J = 6.5 Hz, 2H, 7-H), 2.23-2.17 (m, 2H, 5-H), 2.10-2.04 (m, 2H, 2-H), 1.69-1.62 (m, 2H, 6-H), 0.96 (t, J = 7.5 Hz, 3H, 1-H), 0.15 (s, 9H, 8-H) ppm.

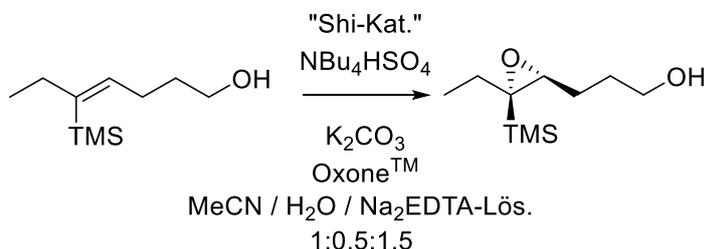
<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, 20°C):  $\delta$  = 140.59 C4, 121.94 C3, 62.69 C7, 33.11 C5, 30.93 C2, 28.35 C6, 15.36 C1, 0.27 C8 ppm.

R<sub>f</sub>-Wert (PE:Et<sub>2</sub>O 2:1) = 0.40

**HRMS:** berechnet für C<sub>10</sub>H<sub>23</sub>OSi [M+H]<sup>+</sup>: 187.15127

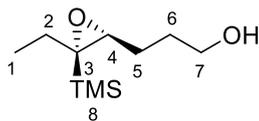
gemessen [M+H]<sup>+</sup>: 187.15100

### 6.5.3 Synthese von 3-((2R,3S)-3-Ethyl-3-(trimethylsilyl)oxiran-2-yl)propan-1-ol (**187**)



4.6 g Alken **185** (25 mmol, 1 eq.) werden in 350 ml Acetonitril gelöst. Zu dieser Lösung werden 250 ml 4\*10<sup>-4</sup> M Na<sub>2</sub>EDTA-Lösung gegeben. Dazu werden 4.5 g (17.5 mmol, 0.7 eq.) Shi-Katalysator **112** und 1.02 g Tetrabutylammoniumhydrogensulfat (3 mmol, 0.12 eq.) gegeben. Diese Lösung wird stark durchmischt, auf 0°C abgekühlt und gleichzeitig über einen Zeitraum von 1.0 bis 1.5 h eine Lösung aus 23 g (167.5 mmol, 6.7 eq.) Kaliumcarbonat in 180 ml dest. Wasser und eine Lösung aus 24.6 g (40 mmol, 1.6 eq.) Oxone<sup>™</sup> in 180 ml 4\*10<sup>-4</sup> M Na<sub>2</sub>EDTA-Lösung parallel zugegibt.

Anschließend wird eine weitere Stunde stark gerührt und die Reaktion anschließend durch Zugabe von 200 ml *n*-Pentan beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mehrmals mit Pentan und einmalig mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (PE:Et<sub>2</sub>O 5:1 -> 2:1 -> 1:1) werden 67-80% Produkt **187** als gelbes Öl erhalten.



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 3.75-3.69 (m, 2H, 7-H), 2.73 (dd,  $J$  = 3.8 Hz,  $J$  = 8.5 Hz, 1H, 4-H), 1.99-1.90 (m, 1H, 5-H), 1.84-1.74 (m, 3H, 5-H, 6-H), 1.54-1.46 (m, 1H, 2-H), 1.17-1.08 (m, 1H, 2-H), 0.92 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3H, 1-H), 0.15 (s, 9H, 8-H) ppm.

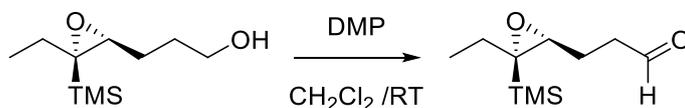
$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 63.18 C7, 62.40 C4, 59.01 C3, 30.26 C2+5, 27.54 C6, 10.04 C1, -1.20 C8 ppm.

$R_f$ -Wert (PE:Et<sub>2</sub>O 2:1) = 0.07

**HRMS:** berechnet für  $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{Si}$   $[\text{M-H}]^-$ : 201.13161

gemessen  $[\text{M-H}]^-$ : 201.13151

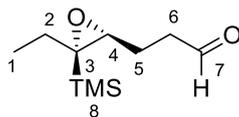
### 6.5.4 Synthese von 3-((2R,3S)-3-Ethyl-3-(trimethylsilyl)oxiran-2-yl)propanal (188)



2.4 g (12 mmol, 1 eq.) des Alkohols **187** werden zusammen mit 6.19 g (14.2 mmol, 1.2 eq.) Dessmartinperiodinane und 950  $\mu\text{l}$  (14.2 mmol, 1.2 eq.) Pyridin in 75 ml abs. DCM gelöst und bei Raumtemperatur 60 Minuten gerührt.

Die Reaktionsmischung wird anschließend durch Zugabe von 30 ml ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung beendet. Restliches DMP wird durch Waschen mit Natriumthiosulfatlösung deaktiviert. Die wässrigen Phasen werden mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet.

Aufgrund höherer Flüchtigkeit bei niedrigen Drücken wird das DCM bei  $55^\circ\text{C}$  und leichtem Vakuum (500-600 Torr) entfernt. Das Rohprodukt wird chromatographisch (Pentan/Ether 4:1) gereinigt. Es werden 2.32 g (11.6 mmol, 97%) Produkt **188** erhalten.



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 9.85 (ps.t, 1H, 7-H), 2.74 (dd,  $J$  = 4.2 Hz,  $J$  = 8.5 Hz, 1H, 4-H), 2.69-2.64 (m, 2H, 6-H), 2.09-2.02 (m, 1H, 5-H), 1.95-1.89 (m, 1H, 5-H), 1.74-1.67 (m, 1H, 2-H), 1.16-1.07 (m, 1H, 2-H), 0.91 (t, 3H, 1-H), 0.15 (s, 9H, 8-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 201.21 C7, 62.11 C3, 59.03 C4, 41.40 C6, 30.12 C5, 23.57 C2, 10.01 C1, -1.22 C8 ppm.

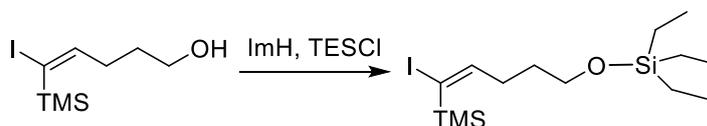
$R_f$ -Wert (PE:Aceton 3:1) = 0.63

**HRMS:** berechnet  $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{Si}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 201.13161

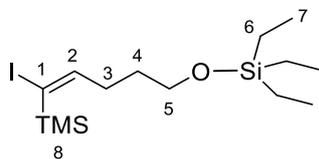
gemessen  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 201.13031

### Analoge Synthese über zusätzliche Silylschutzgruppe

#### 6.5.5 Synthese von (E)-Triethyl-((5-iodo-5-(trimethylsilyl)pent-4-en-1-yl)oxy)silan (**190**)



2.84 g (10 mmol, 1.0 eq.) Alkohol **184** werden in 50 ml DMF gelöst. Dazu werden 748 mg (11 mmol, 1.1 eq.) Imidazol und 1.85 ml (11 mmol, 1.1 eq.) Triethylsilylchlorid bei  $0^\circ\text{C}$  langsam zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 2.5 h gerührt. Durch Zugabe von 20 ml Wasser und 20 ml Diethylether wird die Reaktion beendet. Die wässrige Phase wird mit Ether extrahiert und die vereinigten org. Phasen werden mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknung über Natriumsulfat werden 3.98 g (10 mmol, 100%) des Silylethers **190** isoliert.



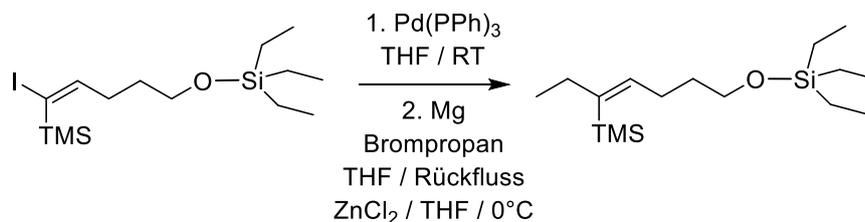
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 7.19 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H, 2-H), 3.61 (t,  $J$  = 6.1 Hz, 2H, 5-H), 2.17 (q,  $J$  = 8.0 Hz, 2H, 3-H), 1.65-1.58 (m, 2H, 4-H), 0.96 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 9H, 7-H), 0.61 (q,  $J$  = 8.0 Hz, 6H, 6-H), 0.28 (s, 9H, 8-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 155.98 C1, 106.91 C2, 61.80 C5, 32.28 C3, 31.78 C4, 9.77 C7, 4.39 C6, 1.11 C8 ppm.

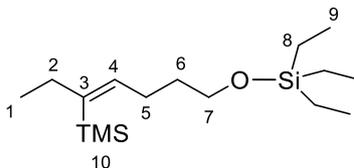
**HRMS:** berechnet  $C_{14}H_{35}INOSi_2$   $[M+NH_4]^+$ : 416.129641

gemessen  $[M+NH_4]^+$ : 416.12919

### 6.5.6 Synthese von (Z)-Triethyl((5-(trimethylsilyl)hept-4-en-1-yl)oxy)silan



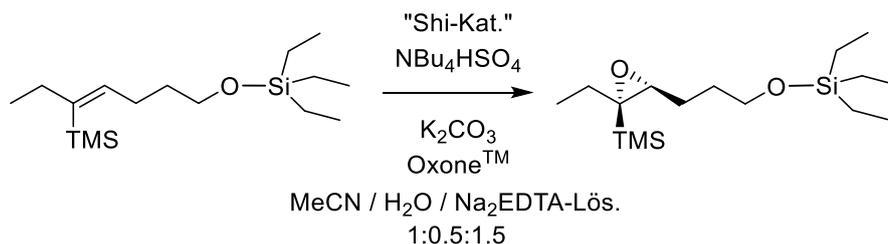
3.98 g (10 mmol, 1.0 eq) Vinyljodid **190** werden in 25 ml abs. THF gelöst und mit 577 mg (0.5 mmol, 5mol%) Tetrakistriphenylpalladium versetzt. Die Lösung wird 15 min bei Raumtemperatur gerührt, bevor 15 ml (15 mmol, 1.5 eq.) einer 1 M Diethylzink-Lösung in Hexan langsam zugetropft werden. Nach beendeter Zugabe werden weitere 30 min gerührt. Danach wird die Reaktion durch vorsichtige Zugabe von 10 ml ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert. Nach waschen der vereinigten org. Phasen mit ges. NaCl-Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet. Es werden 2.65 g einer 76:24 Produktmischung aus Alkylierungsprodukt (2.01 g, 6.7 mmol) und  $\beta$ -Hydrideliminierungs-Nebenprodukt (636 mg) erhalten. Diese Mischung wird ohne weitere Aufreinigung in der Shi-Epoxidierung eingesetzt.



<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, 20°C):  $\delta$  = 5.94 (t, J = 7.5 Hz, 1H, 4-H), 3.63 (t, J = 6.6 Hz, 2H, 7-H), 2.23-2.13 (m, 2H, 5-H), 2.10-2.04 (m, 2H, 2-H), 1.63-1.56 (m, 2H, 6-H), 0.96 (t, J = 7.5 Hz, 3H, 1-H), 0.97 (t, J = 7.8 Hz, 9H, 9-H), 0.61 (q, J = 7.8 Hz, 6H, 8-H), 0.15 (s, 9H, 10-H) ppm.

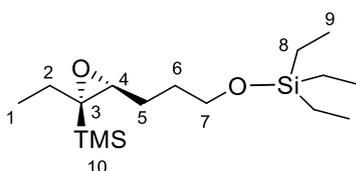
<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, 20°C):  $\delta$  = 141.29 C3, 140.93 C4, 62.50 C7, 33.39 C5, 30.93 C2, 28.45 C6, 15.36 C1, 6.79 C9, 4.43 C8, 0.27 C10 ppm.

### 6.5.7 Synthese von Triethyl(3-((2R,3S)-3-ethyl-3-(trimethylsilyl)oxiran-2-yl)pro-poxy)-silan



2.65 g (9 mmol, 1.0 eq.) der Alkenmischung werden in 100 ml Acetonitril gelöst. Zu dieser Lösung werden 90 ml  $4 \cdot 10^{-4}$  M Na<sub>2</sub>EDTA-Lösung gegeben. Dazu werden 1.63 g (6.3 mmol, 0.7 eq.) Shi-Katalysator **112** und 370 mg (1.09 mmol, 0.12 eq.) Tetrabutylammoniumhydrogensulfat gegeben. Diese Lösung wird stark durchmischt, auf 0°C abgekühlt und gleichzeitig über einen Zeitraum von 1.0 bis 1.5 h eine Lösung aus 8.33 g (60.3 mmol, 6.7 eq.) Kaliumcarbonat in 50 ml dest. Wasser und eine Lösung aus 8.85 g (14.4 mmol, 1.6 eq.) Oxone™ in 50 ml  $4 \cdot 10^{-4}$  M Na<sub>2</sub>EDTA-Lösung parallel zugetropft.

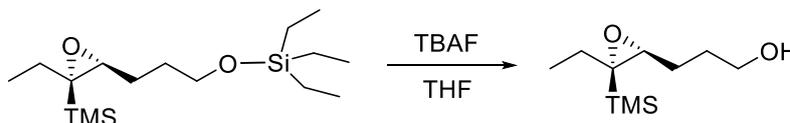
Anschließend wird eine weitere Stunde stark gerührt und die Reaktion durch Zugabe von 100 ml *n*-Pentan beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mehrmals mit Pentan und einmalig mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach chromatographischer Reinigung (PE:Et<sub>2</sub>O 5:1 -> 2:1 -> 1:1) werden 653 mg (2.06 mmol, 23%) geschütztes Produkt und 404 mg (2.0 mmol, 22%) freier Epoxyalkohol erhalten. Die Gesamtausbeute im Bezug auf eingesetztes Edukt (2.01 g, 6.7 mmol) (ohne β-Hydrideliminierungs-Nebenprodukt) beträgt 61%.



<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, 20°C): δ = 3.74-3.70 (m, 2H, 7-H), 2.75 (dd, J = 3.8 Hz, J = 8.5 Hz, 1H, 4-H), 2.00-1.90 (m, 1H, 5-H), 1.84-1.72 (m, 3H, 5-H, 6-H), 1.57-1.44 (m, 1H, 2-H), 1.19-1.06 (m, 1H, 2-H), 0.93 (t, J = 7.5 Hz, 3H, 1-H), 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 9H, 9-H), 0.62 (q, J = 7.4 Hz, 6H, 8-H), 0.15 (s, 9H, 10-H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, 20°C): δ = 63.18 C7, 62.40 C4, 59.01 C3, 30.26 C2+5, 27.54 C6, 10.04 C1, 6.84 C9, 4.51 C8, -1.20 C10 ppm.

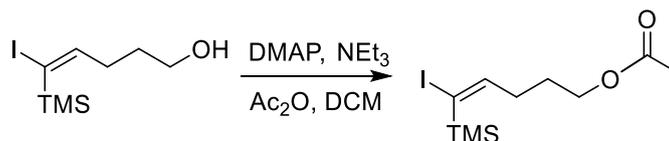
### 6.5.8 Synthese von 3-((2R,3S)-3-ethyl-3-(trimethylsilyl)oxiran-2-yl)Propan-1-ol



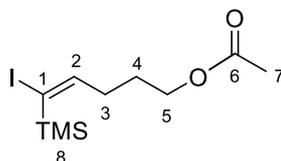
650 mg (2 mmol, 1.0 eq.) Silylether werden in 5 ml abs. THF gelöst und mit 2 ml (2 mmol, 1.0 eq.) 1 M TBAF-Lösung in THF versetzt. Die Reaktion wird 15 min bei Raumtemperatur gerührt und anschließend durch Zugabe von 2 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Ether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wird über wenig Kieselgel schnellfiltriert (PE/Ether 2:1). Es werden 390 mg (1.92 mmol, 96%) des freien Alkohols isoliert.

### Analoge Synthese über Acetatschätzung

### 6.5.9 Synthese von (E)-5-Iodo-5-(trimethylsilyl)pent-4-en-1-yl-acetat



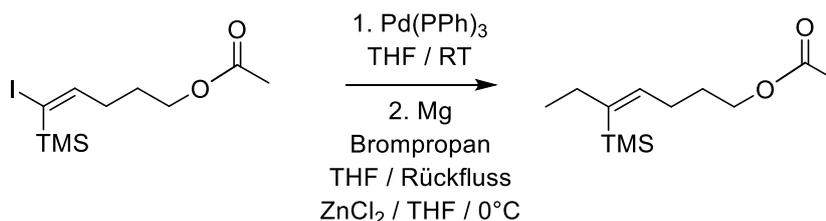
11 g (39 mmol, 1.0 eq.) Alkohol **184** werden in 200 ml abs. DCM gelöst. Dazu werden 10.8 ml (78 mmol, 2.0 eq.) Triethylamin, 619 mg (5.07 mmol, 0.13 eq.) DMAP und 7.37 ml (78 mmol, 2.0 eq.) Essigsäureanhydrid bei 0°C zugegeben. Die Reaktionsmischung wird durch Entfernen des Eisbades schnell aufgetaut und 3 h gerührt. Durch Zugabe von 80 ml ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung wird die Reaktion beendet und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit DCM extrahiert und die vereinigten org. Phasen mit 1 M HCl, ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknung über Natriumsulfat werden 12.6 g (38.6 mmol, 99%) des Esters **189** als Reinprodukt erhalten.



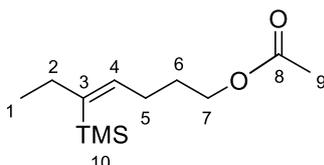
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, 20°C): δ = 7.16 (t, J = 8.0 Hz, 1H, 2-H), 4.07 (t, J = 6.4 Hz, 2H, 5-H), 2.16 (q, J = 7.8 Hz, 2H, 3-H), 2.06 (s, 3H, 7-H), 1.77-1.70 (m, 2H, 4-H), 0.28 (s, 9H, 8-H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, 20°C): δ = 171.02 C6, 154.75 C1, 107.74 C2, 63.45 C5, 31.63 C3, 28.03 C4, 20.93 C7, 1.08 C8 ppm.

### 6.5.10 Synthese von (Z)-5-(trimethylsilyl)Hept-4-en-1-yl-acetat

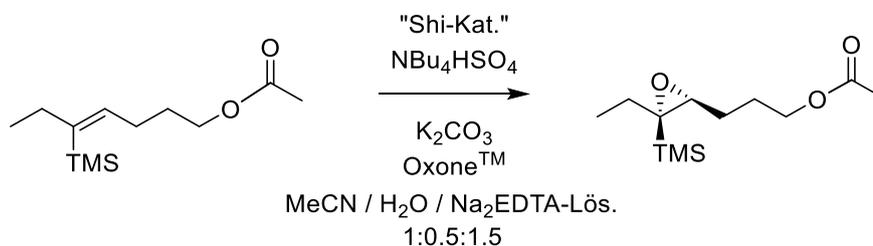


12.6 g (39 mmol, 1.0 eq) Vinyliodid **189** werden in 75 ml abs. THF gelöst und mit 2.25 g (1.95 mmol, 5mol%) Tetrakis(triphenyl)palladium versetzt. Die Lösung wird 15 min bei Raumtemperatur gerührt, bevor 65 ml (39 mmol, 1.0 eq.) einer 0.6 M Ethylzinkbromid-Lösung in THF langsam zugetropft werden. Nach beendeter Zugabe werden weitere 30 min gerührt. Danach wird die Reaktion durch vorsichtige Zugabe von 50 ml ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert. Nach waschen der vereinigten org. Phasen mit ges. NaCl-Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet. Es werden 8.12 g einer 71:29 Produktmischung aus Alkylierungsprodukt (5.76 g, 25.2 mmol) und β-Hydrideliminierungs-Nebenprodukt (2.36 g). Diese Mischung wird ohne weitere Aufreinigung in der Shi-Epoxidierung eingesetzt.



<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, 20°C): δ = 5.90 (t, J = 7.5 Hz, 1H, 4-H), 4.07 (t, J = 6.6 Hz, 2H, 7-H), 2.21-2.16 (m, 2H, 5-H), 2.10-2.03 (m, 2H, 2-H), 2.05 (s, 3H, 9-H) 1.63-1.56 (m, 2H, 6-H), 0.96 (t, J = 7.5 Hz, 3H, 1-H), 0.14 (s, 9H, 10-H) ppm.

### 6.5.11 Synthese von 3-((2R,3S)-3-ethyl-3-(trimethylsilyl)oxiran-2-yl)Propyl-acetat



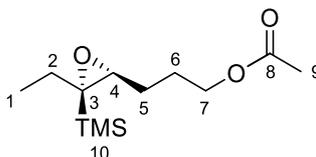
8.1 g (35 mmol, 1.0 eq.) Alkenmischung werden in 470 ml Acetonitril gelöst. Zu dieser Lösung werden 350 ml 4\*10<sup>-4</sup> M Na<sub>2</sub>EDTA-Lösung gegeben. Dazu werden 6.33 g (24.5 mmol, 0.7 eq.) Shi-Katalysator **112** und 1.43 g (4.2 mmol, 0.12 eq.) Tetrabutylammoniumhydrogensulfat gegeben. Diese Lösung wird stark

## Experimenteller Teil

---

durchmischt, auf 0°C abgekühlt und gleichzeitig über einen Zeitraum von 1.0 bis 1.5 h eine Lösung aus 32.4 g (234.5 mmol, 6.7 eq.) Kaliumcarbonat in 233 ml dest. Wasser und eine Lösung aus 34.4 g (56 mmol, 1.6 eq.) Oxone™ in 233 ml 4\*10<sup>-4</sup> M Na<sub>2</sub>EDTA-Lösung parallel zugetropft.

Anschließend wird eine weitere Stunde stark gerührt und die Reaktion durch Zugabe von 100 ml *n*-Pentan beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mehrmals mit Pentan und einmalig mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach chromatographischer Reinigung (PE/Et<sub>2</sub>O 20:1) werden 4.96 g (20 mmol, 80%) Epoxyester isoliert.

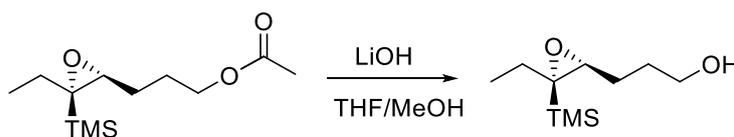


<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, 20°C): δ = 4.18-4.08 (m, 2H, 7-H), 2.71 (dd, J = 5.5 Hz, J = 7.7 Hz, 1H, 4-H), 2.05 (s, 3H, 9-H), 1.97-1.89 (m, 1H, 5-H), 1.86-1.77 (m, 2H, 5-H, 6-H), 1.74-1.66 (m, 1H, 6-H), 1.58-1.50 (m, 1H, 2-H), 1.14-1.07 (m, 1H, 2-H), 0.91 (t, J = 7.5 Hz, 3H, 1-H), 0.14 (s, 9H, 10-H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, 20°C): δ = 171.18 C8, 63.99 C7, 62.67 C4, 58.34 C3, 30.19 C6, 27.39 C2, 26.33 C5, 20.94 C9, 10.08 C1, -1.22 C10 ppm.

Drehwert [α]<sub>Na</sub>(20°C, 62.5 mg/ml, MeOH) = -2.7

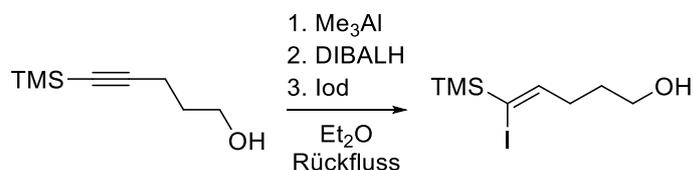
### Synthese von 3-((2R,3S)-3-ethyl-3-(trimethylsilyl)oxiran-2-yl)Propan-1-ol



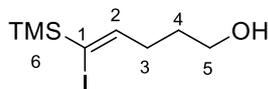
830 mg (3.4 mmol, 1.0 eq.) Ester werden in 10 ml THF und 10 ml MeOH gelöst und auf 0°C gekühlt. Anschließend werden 10 ml (10 mmol, 1.0 eq.) einer 1 M LiOH-Lösung langsam zugegeben und 20 Minuten gerührt. Die Reaktionsmischung mit 10 ml Wasser verdünnt und mit Ether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mehrfach mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat werden 663 mg (3.3 mmol, 96%) Epoxyalkohol **187** als Reinprodukt isoliert.

Analoge Synthese über anti-Hydrometallierung

6.5.12 Synthese von (Z)-5-Iodo-5-(trimethylsilyl)pent-4-en-1-ol (195)



Zu 781 mg (5.0 mmol, 1.0 eq.) 1-Trimethylsilyl-pentin-4-ol in 20 ml abs. DCM werden unter Schutzgasatmosphäre 3.1 ml (6.2 mmol, 1.24 eq.) 2 M Me<sub>3</sub>Al-Lösung (in Heptan) zugegeben und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 5.3 ml (5.3 mmol, 1.06 eq.) 1 M DiBAIH-Lösung (in DCM) zugetropft und die Reaktionsmischung 27 h unter Rückfluss erhitzt. Danach wird die Reaktionsmischung auf -78°C gekühlt und 2.16 g (8.5 mmol, 1.7 eq.) Iod, gelöst in 10 ml DCM, zugegeben und über drei Stunden langsam aufgetaut. Die Reaktionsmischung wird vorsichtig zu 40 ml Eiswasser und 10 ml 1 M HCl zugegeben und die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert. Die org. Phasen werden mit 10% Thiosulfatlösung gewaschen und anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet. Die chromatographische Reinigung (PE/Ether 3:1) ergibt 1.37 g (4.8 mmol, 97%) einer Produktmischung mit einem Cis:Trans-Verhältnis von 85:15.



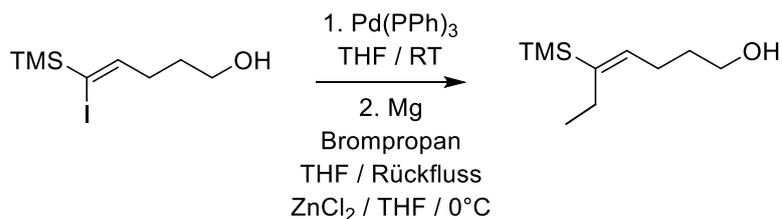
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, 20°C): δ = 6.14 (t, J = 6.5 Hz, 1H, 4-H), 3.69 (t, J = 6.3 Hz, 2H, 1-H), 2.34 (q, J = 7.1 Hz, 2H, 3-H), 1.78-1.70 (m, 2H, 2-H), 0.19 (s, 9H, 6-H) ppm.

R<sub>f</sub>-Wert (PE/Ac) = 0.41

**HRMS:** berechnet C<sub>8</sub>H<sub>18</sub>IOSi [M+H]<sup>+</sup>: 285.01662

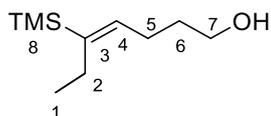
gemessen [M+H]<sup>+</sup>: 285.01670

6.5.13 Synthese von (E)-5-(trimethylsilyl)Hept-4-en-1-ol (**196**)



Im Dreihalskolben mit Tropftrichter werden 1.37 g (4.8 mmol, 1 eq.) Vinyliodid **195** in 11 ml abs. THF gelöst und 289 mg (0.25 mmol, 5mol%) TetrakisPalladium(0) zugegeben. Die Reaktionsmischung verfärbt sich dabei rot. Nach 15 minütigem Rühren werden 11 ml (11 mmol, 2.1 eq.) einer 1 M Diethylzink-Lösung langsam bei Raumtemperatur zugetropft. Nach beendeter Reaktion (DC-Kontrolle PE:Et<sub>2</sub>O 2:1) wird durch Zugabe von Eis und ges. Ammoniumchloridlösung restliches Ethylzinkhalogenid entzört.

Die wässrige Phase wird mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Trocknung erfolgt über Magnesiumsulfat. Säulenchromatographische Reinigung (PE:Et<sub>2</sub>O 5:1 -> 2,5:1) ergibt 280 mg (1.5 mmol, 38%) des gewünschten Produkts **196**.



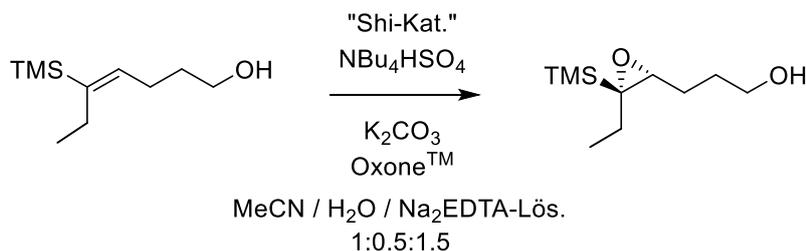
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, 20°C): δ = 5.70 (t, J = 6.8 Hz, 1H, 4-H), 3.67 (t, J = 6.6 Hz, 2H, 1-H), 2.23-2.13 (m, 4H, 3-H, 6-H), 1.71-1.64 (m, 2H, 2-H), 0.94 (t, J = 7.5 Hz, 3H, 7-H), 0.07 (s, 9H, 8-H) ppm.

R<sub>f</sub>-Wert (PE/Ac) = 0.44

**HRMS:** berechnet C<sub>10</sub>H<sub>23</sub>OSi [M+H]<sup>+</sup>: 187.15127

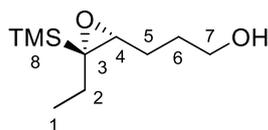
gemessen [M+H]<sup>+</sup>: 187.15100

**6.5.14 Synthese von 3-((2R,3R)-3-ethyl-3-(trimethylsilyl)oxiran-2-yl)Propan-1-ol (198)**



280 mg (1.5 mmol, 1.0 eq.) des Alkens **196** werden in 20 ml Acetonitril gelöst. Zu dieser Lösung werden 25 ml  $4 \cdot 10^{-4}$  M  $\text{Na}_2\text{EDTA}$ -Lösung gegeben. Dazu werden 270 mg (1.05 mmol, 0.7 eq.) Shi-Katalysator **112** und 60 mg (0.18 mmol, 0.12 eq.) Tetrabutylammoniumhydrogensulfat gegeben. Diese Lösung wird stark durchmischt, auf  $0^\circ\text{C}$  abgekühlt und gleichzeitig über einen Zeitraum von 1 bis 1.5 h eine Lösung aus 1.39 g (10.05 mmol, 6.7 eq.) Kaliumcarbonat in 10 ml dest. Wasser und eine Lösung aus 1.48 g (2.4 mmol, 1.6 eq.) Oxone<sup>TM</sup> in 10 ml  $4 \cdot 10^{-4}$  M  $\text{Na}_2\text{EDTA}$ -Lösung parallel zugetropft.

Anschließend wird eine weitere Stunde stark gerührt und die Reaktion anschließend durch Zugabe von 30 ml *n*-Pentan beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mehrmals mit Pentan und einmalig mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (PE:Ac 8:1) werden 151 mg (0.75 mmol, 50%) des Epoxids **198** erhalten.



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta = 3.73$  (m, 2H, 1-H), 2.82 (dd,  $J = 3.5$  Hz,  $J = 7.9$  Hz, 1H, 4-H), 1.82-1.73 (m, 4H, 3-H, 6-H), 1.62-1.45 (m, 2H, 2-H), 0.97 (t,  $J = 7.7$  Hz, 3H, 7-H), 0.07 (s, 9H, 8-H) ppm.

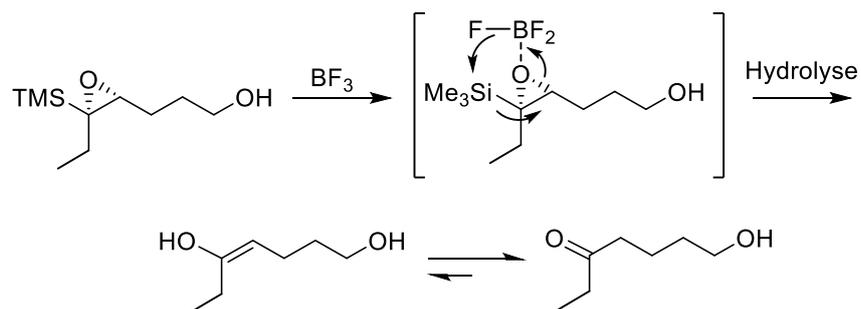
$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta = 62.55$  C1, 60.35 C4, 58.72 C5, 30.07 C3, 24.67 C6, 23.55 C2, 10.58 C7, -3.05 C8 ppm.

$R_f$ -Wert (PE/Ac 3:1) = 0.63

**HRMS:** berechnet für  $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{Si}$   $[\text{M-H}]^-$ : 201.13161

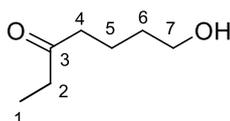
gemessen  $[\text{M-H}]^-$ : 201.13151

### 6.5.15 Test Cyclisierung mittels Lewisäure



38 mg (0.19 mmol, 1.0 eq.) Epoxid **198** werden in 10 ml DCM gelöst und auf  $0^\circ\text{C}$  gekühlt. Dazu werden 23  $\mu\text{l}$  (0.19 mmol, 1.0 eq.)  $\text{BF}_3$ -Etherat 48% zugetropft. Nach 15 min wird die Reaktion durch Zugabe von 5 ml ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung beendet und mit DCM extrahiert. Nach Trocknen der organischen Phasen über Natriumsulfat werden 32 mg Rohprodukt erhalten. Dabei wird das Keton **200** als Hauptfraktion beobachtet.

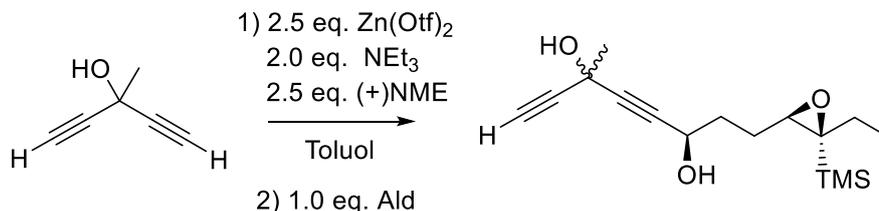
#### 7-Hydroxyheptan-3-on (200)



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta = 3.62$  (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H, 1-H), 2.43 (m, 4H, 4-H, 6-H), 1.77-1.46 (m, 4H, 2-H, 3-H), 1.05 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H, 7-H) ppm.

Die Rohsubstanz wurde nicht weiter gereinigt, weshalb keine ausführlichere Charakterisierung durchgeführt wurde.

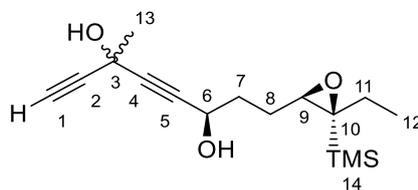
**6.5.16 Synthese von (6R)-8-((2S,3R)-3-ethyl-3-(trimethylsilyl)oxiran-2-yl)-3-Methyl-octa-1,4-diin-3,6-diol (**202**)**



Es werden 7.85 g (21.6 mmol, 2.7 eq.) Zinktriflat unter Schutzgas-Atmosphäre vorgelegt. Dann wird das Zinktriflat mehrfach im Vakuum, mittels Heißluft-Fön, getrocknet, bis ein feines weißes Pulver entsteht. Zu diesem Pulver werden 3.94 g (21.6 mmol, 2.7 eq.) (+)-N-Methyl-Ephedrin zugegeben und das Reaktionsgefäß 3-4 Mal mit N<sub>2</sub> gespült. Als nächstes werden 21 ml abs. Toluol zugegeben und die entstehende Suspension bei Raumtemperatur stark durchmischt. Nach 5 min werden 2.22 ml (16.0 mmol, 2 eq.) dest. Triethylamin zugetropft und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Zur entstehenden trüben Suspension werden 824 mg (8.8 mmol, 1.1 eq.) Pentadiin **121** direkt zugegeben und erneut 1 bis 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf 40°C erhitzt und anschließend mittels Spritzenpumpe, über einen Zeitraum von 4.5 h, 1.68 g (8 mmol, 1 eq.) des Aldehyds, gelöst in 8 ml abs. Toluol, langsam zugetropft. Nach weiteren 30 Minute bei 40°C wird die Reaktion durch Zugabe von 15 ml ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung beendet. Die Reaktionskontrolle erfolgt mittels DC (PE:Aceton 3:1 Gemisch).

Die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert.\* Nach waschen mit ges. NaCl-Lösung und Trocknen über Magnesiumsulfat wird das Rohprodukt säulenchromatographisch PE/Aceton 6:1 gereinigt. Es werden 1.918 g (6.5 mmol, 81%) von **202** als gelbe Flüssigkeit erhalten.

\*Aus der wässrigen Phase kann durch Basifizieren und Rückextraktion mit Ether das verwendete NME zurückgewonnen werden.



<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, 20°C): δ = 4.53 (dt, J = 5.6 Hz, J = 5.0 Hz, 1H, 6-H), 2.77 (dd, J = 8.7 Hz, J = 4.2 Hz, 1H, 9-H), 2.53 (s, 1H, 1-H), 2.42-2.39 (m, 1H, OH), 1.97-1.89 (m, 3H, 7-H, 8-H), 1.88-1.84 (m, 1H, 8-H), 1.76 (s, 3H, 13-H), 1.65-1.59 (m, 1H, 11-H), 1.13-1.07 (m, 1H, 11-H), 0.91 (t, J = 7.5 Hz, 12H, 1-H), 0.15 (s, 9H, 14-H) ppm.

## Experimenteller Teil

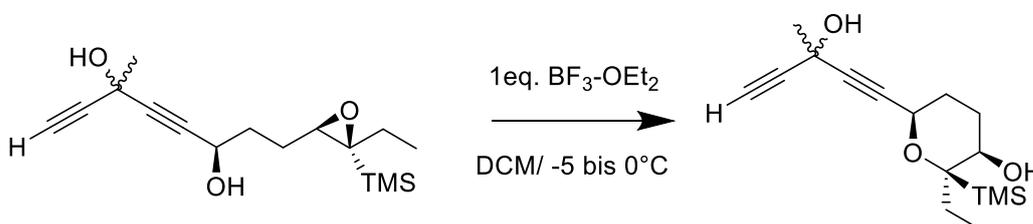
$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 85.92 C5, 84.78 C2, 83.42 C4, 70.82 C1, 62.88 C6, 61.75 C9, 59.54 C3, 34.88 C8, 31.58 C13, 30.92 7, 30.20 C8, 26.46 C11, 10.06 C12, -1.16 C14 ppm.

$R_f$ -Wert (PE:Aceton 3:1) = 0.32

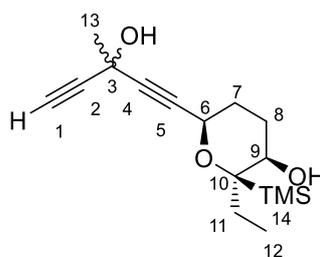
HRMS: berechnet für  $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{Si}$   $[\text{M}-\text{H}]^-$ : 293.15784

gemessen  $[\text{M}-\text{H}]^-$ : 293.15812

### 6.5.17 Synthese von (2*R*,3*R*,6*R*)-2-Ethyl-6-(3-hydroxy-3-methylpenta-1,4-diin-1-yl)-2-(trimethylsilyl)tetrahydro-2*H*-pyran-3-ol (**201**)



1.7 g (5.7 mmol, 1.0 eq.) Pentadiin **202** werden in 60 ml abs. DCM auf  $-5^\circ\text{C}$  abgekühlt. Zur entstandenen Lösung werden 700  $\mu\text{l}$  (5.7 mmol, 1.0 eq.) 48%  $\text{BF}_3$ -Etherat zugegeben. Nach beendeter Reaktion wird die schwarze Reaktionslösung mit  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung versetzt und die wässrige Phase mit DCM extrahiert. Chromatographische Reinigung mit PE:AC 4:1 ergibt 1.371 g (4.6 mmol, 81%) **201** als gelbes Öl.



$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 4.53-4.49 (m, 1H, 6-H), 3.73 (m, 1H, 9-H), 2.56 (s, 1H, 1-H), 2.06-1.97 (m, 1H, 7-H), 1.96-1.86 (m, 2H, 7-H, 8-H), 1.78 (s, 3H, 13-H), 1.73-1.68 (m, 2H, 8-H, 11-H), 1.66-1.57 (m, 1H, 11-H), 0.89 (t,  $^3J_{\text{H,H}} = 7.6$  Hz, 3H, 12-H), 0.14 (s, 9H, 14-H) ppm.

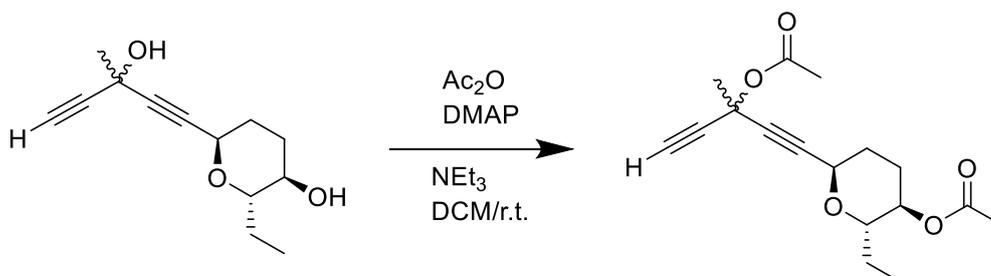
$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 84.92 C5, 84.15 C2, 83.35 C4, 70.72 C1, 66.83 C9, 59.71 C6, 58.32 C3, 31.68 C13, 26.17 C7, 24.42 C8, 23.90 C11, 9.14 C12, -1.47 C14 ppm.

$R_f$ -Wert (PE:Ac 3:1) = 0.39

**HRMS:** berechnet für C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>O<sub>3</sub>Si [M-H]<sup>-</sup>: 293.15784

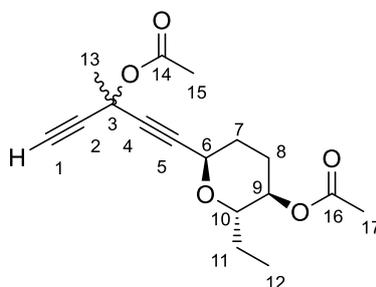
gemessen [M-H]<sup>-</sup>: 293.15767

## 6.5.18 Synthese von (2*S*,3*R*,6*R*)-6-(3-acetoxy-3-methylpenta-1,4-dien-1-yl)-2-Ethyl-tetra-hydro-2H-pyran-3-yl-acetat (**215**)



1.35 g (6.1 mmol, 1 eq.) des Diols **220** werden in 60 ml abs. DCM gelöst und mit 2.11 ml (15.25 mmol, 2.5 eq.) Triethylamin, 1.73 ml (18.3 mmol, 3 eq.) Essigsäureanhydrid und 98 mg (0.8 mmol, 0.13 eq.) DMAP bei Raumtemperatur vermischt. Die entstandene weiß-trübe Suspension wird 17 h gerührt.

Durch Zugabe von 30 ml 1M HCl wird die Reaktion beendet und mit Dichlormethan extrahiert. Nach Waschen der organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung und Trocknen über Magnesiumsulfat werden 1.574 g (5.14 mmol, 84%) Produkt **215** erhalten.



<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, 20°C): δ = 4.71 (br.d, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 4.1 Hz, 1H, 6-H), 4.50 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 2.2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 4.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 10.0 Hz, 1H, 9-H), 3.73-3.67 (m, 1H, 10-H), 2.63 (s, 1H, 1-H), 2.09 (s, 3H, 15-H), 2.06 (s, 3H, 17-H), 2.04-1.97 (m, 1H, 8-H), 1.95-1.89 (m, 1H, 8-H), 1.93 (s, 3H, 13-H), 1.84-1.78 (m, 2H, 7-H), 1.67-1.59 (m, 1H, 11-H), 1.42-1.34 (m, 1H, 11-H), 0.93 (t, <sup>3</sup>J<sub>H,H</sub> = 7.3 Hz, 3H, 12-H) ppm.

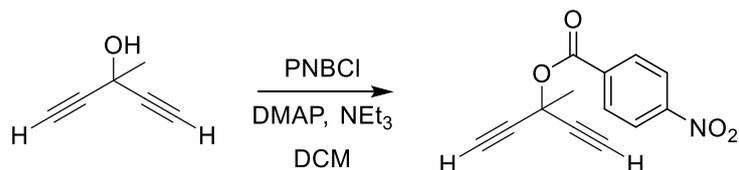
<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, 20°C): δ = 168.21 C14, 166.38 C16, 84.47 C5, 82.48 C2, 81.30 C4, 74.89 C9, 72.55 C10, 71.39 C1, 64.09 C3, 63.37 C6, 30.61 C13, 29.42 C8, 25.51 C7, 24.40 C11, 22.17 C17, 21.37 C15, 9.40 C12 ppm.

R<sub>f</sub>-Wert (PE:Ac 3:1) = 0.57

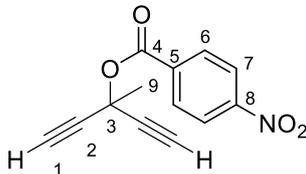
**HRMS:** berechnet für  $C_{17}H_{26}NO_5$   $[M+NH_4]^+$ : 324.18055

gemessen  $[M+NH_4]^+$ : 324.18032

### 6.5.19 Synthese von 3-Methylpenta-1,4-diin-3-yl 4-nitrobenzoat (**217**)



282 mg (3 mmol, 1 eq.) Diin **121** gelöst in 6 ml abs. DCM werden mit 831  $\mu$ l (6 mmol, 2 eq.) NEt<sub>3</sub> vermischt. Zur entstandenen Lösung werden 48 mg (0.39 mmol, 0.13 eq.) DMAP und 1.11 g (6 mmol, 2 eq.) p-Nitrobenzoylchlorid bei Raumtemperatur zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 16 h bei Raumtemperatur gerührt, bis zum Beenden der Reaktion 10 ml Wasser zugegeben werden. Anschließend werden die Phasen getrennt, mit DCM extrahiert und die vereinigten org. Phasen mit 1 M HCl und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknung mit Magnesiumsulfat und Schnellfiltration über Kieselgel werden 546 mg (2.25 mmol, 75%) des Produktes **217** als weißer Feststoff erhalten.

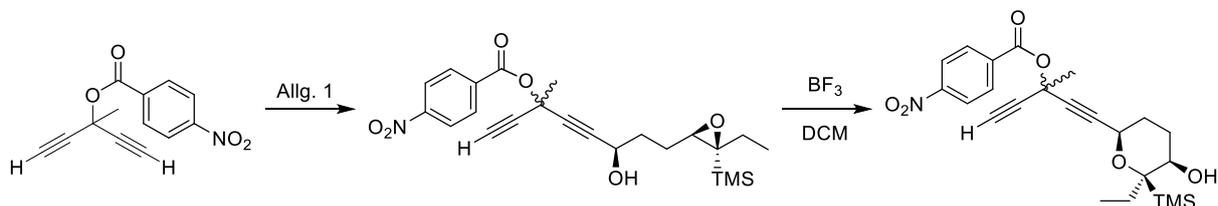


$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, 20°C):  $\delta$  = 8.33-8.29 (m, 2H, 7-H), 8.26-8.21 (m, 2H, 6-H), 2.74 (s, 2H, 1-H), 2.11 (s, 3H, 9-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz, 20°C):  $\delta$  = 167.48 C4, 148.35 C8, 135.13 C5, 130.94 C6/C6', 123.57 C7/C7', 80.37 C2/C2', 73.80 C1/C1', 64.78 C3, 30.47 C9 ppm.

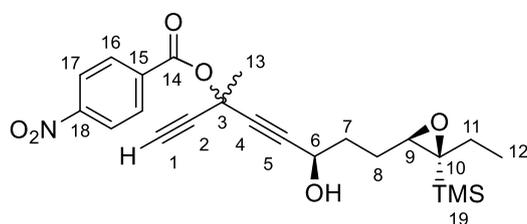
R<sub>f</sub>-Wert (PE/Ac 3:1) = 0.34

**6.5.20 Synthese von 1-((2*R*,5*S*,6*R*)-6-ethyl-5-hydroxy-6-(trimethylsilyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-3-Methylpenta-1,4-diin-3-yl-4-nitrobenzoat (**219**)**



Synthese nach allgemeiner Vorschrift 1. Ausgehend von 705 mg (2.9 mmol, 1.1 eq.) Diin **217** werden 180 mg (0.4 mmol, 14%) offenkettiges Produkt erhalten.

**(6*R*)-8-((2*S*,3*R*)-3-ethyl-3-(trimethylsilyl)oxiran-2-yl)-6-Hydroxy-3-methylocta-1,4-diin-3-yl-4-nitrobenzoat**



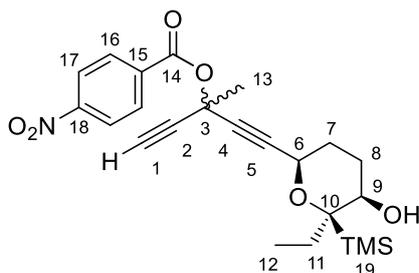
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 8.32-8.27 (m, 2H, 16-H), 8.23-8.19 (m, 2H, 17-H), 4.61-4.53 (m, 1H, 6-H), 2.78-2.73 (m, 1H, 9-H), 2.70 (s, 1H, 1-H), 2.01-1.85 (m, 4H, 7-H, 8-H), 1.67-1.52 (m, 2H, 11-H), 1.22 (s, 3-H, 13-H), 0.92 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 3H, 12-H), 0.16 (s, 9H, C19) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 162.05 C14, 150.69 C15, 134.89 C18, 130.93 C16, 123.53 C17, 82.39 C4, 78.54 C2/C5, 73.57 C1, 73.46 C6, 65.84 C9, 62.69 C10, 61.42 C3, 30.57 C11, 30.19 C7, 26.59 C8, 15.26 C13, 10.06 C12, -1.18 C19 ppm.

Rf-Wert (PE/Ac 3:1) = 0.39

**1-((2*R*,5*R*,6*R*)-6-ethyl-5-hydroxy-6-(trimethylsilyl)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-3-Methylpenta-1,4-diin-3-yl-4-nitrobenzoat (**219**)**

180 mg (0.4 mmol, 1 eq.) Diin werden in 4 ml abs. DCM gelöst und auf  $0^\circ\text{C}$  gekühlt. Dazu werden 50  $\mu\text{l}$  (0.4 mmol, 1 eq.)  $\text{BF}_3$ -Etherat zugetropft und 25 min gerührt. Nach Zugabe von 5 ml ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung werden die Phasen getrennt und mit DCM extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Chromatographische Reinigung (PE/Ac 5:1) ergibt 72 mg (0.16 mmol, 40%) Cyclisierungsprodukt **219**.

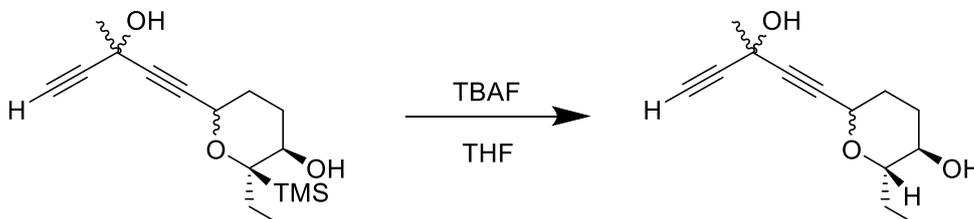


$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 8.30-8.28 (m, 2H, 16-H), 8.22-8.20 (m, 2H, 17-H), 4.56-4.50 (m, 1H, 6-H), 3.73-3.71 (m, 1H, 9-H), 2.71 (s, 1H, 1-H), 2.08 (s, 3H, 13-H), 2.05-1.87 (m, 2H, 7-H, 8-H), 1.78-1.63 (m, 3H, 7-H, 8-H, 11-H), 1.63-1.50 (m, 1H, 11-H), 0.87 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H, 12-H), 0.11 (s, 9H, 19-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 162.02 C14, 150.61 C15, 135.41 C15, 130.89 C16, 123.49 C17, 86.03 C5, 80.83 C4, 80.35 C3, 73.37 C1, 66.70 C6, 65.30 C10, 58.76 C3, 58.33 C9, 30.63 C13, 25.93 C7, 24.33 C8, 23.90 C11, 9.13 C12, -1.53 C19 ppm.

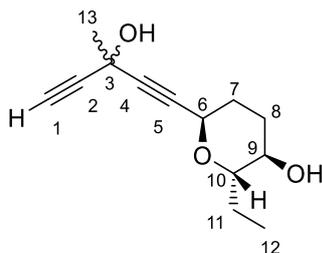
$R_f$ -Wert (PE/Ac 3:1) = 0.39

## 6.5.21 Synthese von (2*S*,3*R*,6*R*)-2-Ethyl-6-(3-hydroxy-3-methylpenta-1,4-dien-1-yl)tetra-hydro-2H-pyran-3-ol (**220**)



2.60 g (8.8 mmol) Pyran **201** werden in 73 ml abs. THF bei Raumtemperatur gelöst. Dazu werden 36.04 ml einer 1M TBAF Lösung in THF zugegeben. Die entstehende hell braune Lösung wird anschließend 24h gerührt.

Die Reaktion wird durch Zugabe von ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung beendet. Die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert, mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach säulen-chromatograpischer Reinigung (PE/Ac 5:1) werden 1.37 g (6.1 mmol, 69%) des Pyrans **220** als leicht oranges Öl erhalten.



## Hauptdiastereomer 220:

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 4.70 (br.d,  $J$  = 3.8 Hz, 1H, 6-H), 3.52-3.50 (m, 1H, 10-H), 3.33 (dt,  $J$  = 9.0 Hz,  $J$  = 4.3 Hz, 1H, 9-H), 2.93 (br.s, 1H, OH), 2.55 (s, 1H, 1-H), 1.98-1.93 (m, 1H, 11-H), 1.91-1.83 (m, 3H, 7-H, 8-H), 1.81-1.74 (m, 1H, 8-H) 1.79 (s, 3H, 13-H), 1.48-1.41 (m, 1H, 7-H), 0.97 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3H, 12-H) ppm.

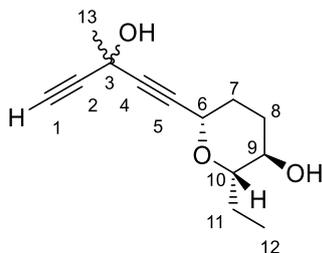
$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 87.58 C4, 84.82 C2, 80.84 C5, 77.69 C10, 70.80 C1, 69.78 C9, 63.95 C6, 59.65 C3, 31.74 C13, 29.82 C7, 28.86 C8, 24.40 C11, 9.55 C12 ppm.

$R_f$ -Wert (PE:Ac 3:1) = 0.17

**HRMS:** berechnet für  $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{NO}_3$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ : 240.15942

gemessen  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ : 240.15885

## Nebendiastereomer 221:



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 4.12 (dd,  $J$  = 12.0 Hz,  $J$  = 2.4 Hz, 1H, 6-H), 3.38-3.32 (m, 1H, 10-H), 3.00 (dt,  $J$  = 8.7 Hz,  $J$  = 2.7 Hz, 1H, 9-H), 2.60 (br.s, 1H, OH), 2.54 (s, 1H, 1-H), 2.21-2.08 (m, 1H, 11-H), 1.98-1.93 (m, 1H, 7-H), 1.90-1.75 (m, 2H, 7-H, 8-H) 1.77 (s, 3H, 13-H), 1.55-1.43 (m, 2H, 8-H, 11-H), 0.97 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3H, 12-H) ppm.

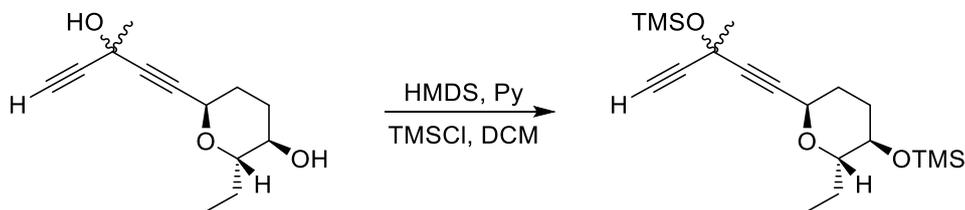
$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 84.99 C4, 84.71 C2, 83.82 C9, 81.58 C5, 70.88 C1, 69.38 C10, 67.48 C6, 59.68 C3, 32.73 C8, 32.06 C7, 31.52 C13, 24.77 C11, 9.78 C12 ppm.

**HRMS:** berechnet für  $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{NO}_3$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ : 240.15942

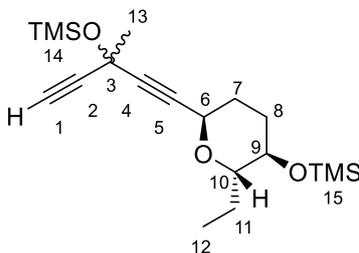
gemessen  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ : 240.15885

## 6.6 Hydrozirkonierungsreaktionen und Vorstufen

### 6.6.1 Synthese von ((1-((2*R*,5*R*,6*S*)-6-ethyl-5-((trimethylsilyl)oxy)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-3-methylpenta-1,4-dien-3-yl)oxy)Trimethylsilan (**226**)



In einem Schlenkkolben werden 360 mg (1.6 mmol, 1.0 eq.) Diol **220** in 8 ml abs. DCM gelöst und 775  $\mu$ l (9.6 mmol, 6.0 eq.) Pyridin und 993  $\mu$ l (4.8 mmol, 3.0 eq.) Hexamethyldisilazan vermischt. Zur entstandenen Lösung werden 609  $\mu$ l (4.8 mmol, 3.0 eq.) Trimethylsilylchlorid bei 0°C langsam zugetropft. Die Mischung wird 30 Minuten gerührt und anschließend wird durch Zugabe von 10 ml ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung die Reaktion beendet. Die wässrige Phase wird mehrfach mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten org. Phasen mit 1 M HCl kurz gewaschen. Nach zusätzlichem Waschen mit ges. NaCl-Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet. Chromatographische Reinigung ergibt 463 mg (1.26 mmol, 79%) des Produkts **226** als gelbes Öl.

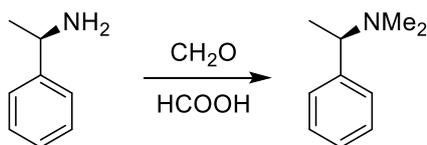


<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 20°C):  $\delta$  = 4.72 (br. d, *J* = 4.7 Hz, 1H, 6-H), 3.56-3.48 (m, 1H, 10-H), 3.29-3.23 (m, 1H, 9-H), 2.51 (s, 1H, 1-H), 1.92-1.78 (m, 5-H, 7-H, 8-H, 11-H), 1.79 (s, 3-H, 13C), 1.34-1.26 (m, 1H, 11-H), 0.95 (t, *J* = 7.3 Hz, 3-H, 12-H), 0.26 (s, 9H, 14-H), 0.13 (s, 9H, 15-H) ppm.

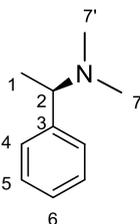
<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 20°C):  $\delta$  = 87.72 C5, 85.75 C4, 81.10 C2, 77.87 C1, 71.12 C6, 70.69 C10, 64.25 C9, 60.61 C3, 34.53 C13, 30.10 C8, 29.73 C7, 24.66 C11, 9.77 C12, 1.56 C14, 0.39 C15 ppm.

R<sub>f</sub>-Wert (PE:Ac 3:1) = 0.83

6.6.2 Synthese von (*R*)-*N,N*-Dimethyl-1-phenylethan-1-amin (**238**)



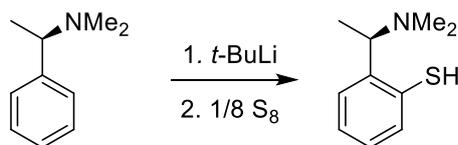
In einem Zweihalskolben mit Rückflusskühler werden 8.5 g (70 mmol, 1.0 eq.) (*R*)-1-Phenylethan-1-amin mit 26 ml (350 mmol, 5.0 eq.) einer 37%igen Formaldehydlösung vermischt und mittels Wasserbades gekühlt. Dazu werden 26.4 ml (700 mmol, 10 eq.) konz. Ameisensäure vorsichtig zugegeben und die Mischung anschließend für 20 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung mit 2 M NaOH-Lösung basifiziert und mehrfach mit Ether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es werden 9.75 g (65 mmol, 93%) Produkt **238** als gelbes Öl erhalten.



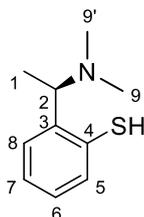
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 7.34-7.24 (m, 5H, 4-H, 5-H, 6-H), 3.25 (q,  $J$  = 6.7 Hz, 1H, 2-H), 2.20 (s, 6H, 7-H, 7'-H), 1.39 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 3H, 1-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 144.00 C3, 128.18 C5, 127.51 C4, 126.87 C6, 65.97 C2, 43.21 C7/C7', 20.21 C1 ppm.

### 6.6.3 Synthese von (*R*)-2-(1-(dimethylamino)ethyl)Benzylthiol (**239**)



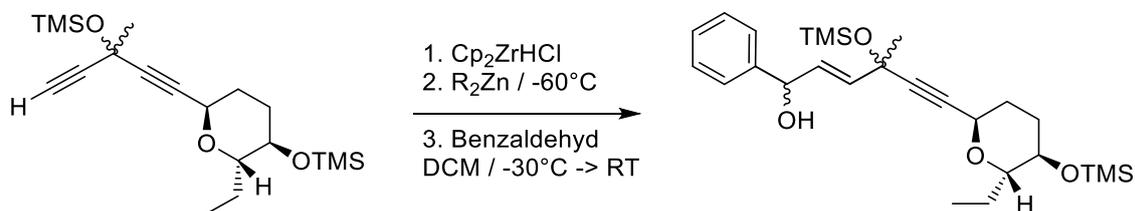
Eine Lösung bestehend aus 1.49 g (10 mmol, 1.0 eq.) (*R*)-N,N-Dimethyl-1-phenylethan-1-amin (**238**) und 10 ml Hexan (HPLC grade) wird tropfenweise mit 6.05 ml (11.5 mmol, 1.15 eq.) einer 1.7 M *t*-BuLi-Lösung in Pentan versetzt und 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Lösungsmittel unter Schutzgasatmosphäre vorsichtig mittels Spritze abdekantiert und der zuvor entstandene Feststoff erneut in 10 ml Hexan suspendiert. Anschließend wird die Reaktionsmischung auf  $-78^{\circ}\text{C}$  abgekühlt und vollständig zu einer Suspension aus 286 mg (9.6 mmol, 0.96 eq.) Schwefel in 10 ml abs THF bei  $-78^{\circ}\text{C}$  zugegeben. Die Mischung wird langsam auf  $0^{\circ}\text{C}$  aufgetaut und 6 h gerührt. Durch Zugabe von 10 ml Wasser wird die Reaktion beendet und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird auf pH 7 eingestellt und einmalig mit Ether gewaschen. Diese Ether Fraktion wird verworfen und anschließend dreimal mit DCM extrahiert und die vereinigten org. Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Es werden 1.17 g (6.5 mmol, 65%) Produkt **239** als weißer Feststoff erhalten.



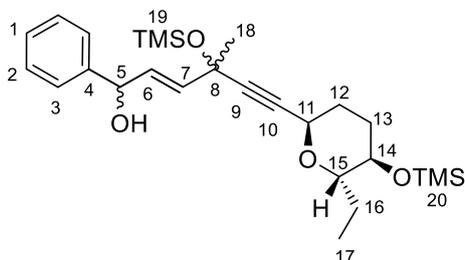
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $20^{\circ}\text{C}$ ):  $\delta$  = 7.59 (dd,  $J$  = 1.0 Hz,  $J$  = 7.6 Hz, 1H, 5-H), 7.07 (dt,  $J$  = 1 Hz,  $J$  = 7.6 Hz, 1H, 6-H), 7.01 (dd,  $J$  = 1.0 Hz,  $J$  = 7.6 Hz, 1H, 8-H), 6.89 ((dt,  $J$  = 1 Hz,  $J$  = 7.6 Hz, 1H, 7-H), 4.46 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 1H, 2-H), 2.58 (s, 6H, 9-H, 9'-H), 1.64 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H, 1-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $20^{\circ}\text{C}$ ):  $\delta$  = 149.48 C3, 135.79 C5, 132.65 C4, 128.28 C6, 126.30 C8, 120.97 C7, 67.95 C2, 37.53 C9/C9', 10.23 C1 ppm.

**6.6.4 Synthese von (E)-6-((2*R*,5*R*,6*S*)-6-ethyl-5-((trimethylsilyl)oxy)-tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-4-methyl-1-phenyl-4-((trimethylsilyl)oxy)Hex-2-en-5-in-1-ol (**242**)**



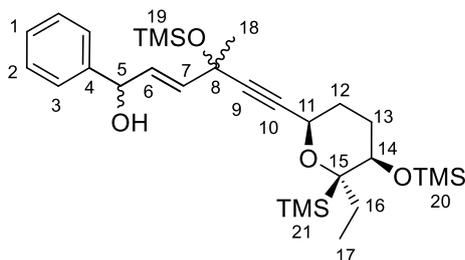
450 mg (1.23 mmol, 1.0 eq.) Diin **226** wird in 8 ml abs DCM gelöst und portionsweise mit insgesamt 348 mg (1.35 mmol, 1.1 eq.) Schwartz-Reagenz versetzt. Es wird für weitere 30 min bei Raumtemperatur gerührt und anschließen auf  $-60^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Dann werden 1.12 ml (1.35 mmol, 1.1 eq.) 1.2 M Dimethylzink-Lösung (in Toluol) zugegeben. Bei enantiomeren reinen Ansätzen mit chiralem Ligand werden 3-5mol% Ligand zusätzlich zugegeben. Bei racemischen Ansätzen wird folgend eine Stunde bei  $-60^{\circ}\text{C}$  gerührt und anschließend langsam auf  $-30^{\circ}\text{C}$  aufgetaut. Danach wird eine Lösung aus 148  $\mu\text{l}$  (1.47 mmol, 1.2 eq.) Benzaldehyd in 2 ml abs. DCM zugetropft und die Reaktionsmischung über 16 h langsam auf Raumtemperatur aufgetaut. Die Reaktion wird durch Zugabe von 10 ml ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung beendet. Die wässrige Phase wird mit Diethylether extrahiert, die vereinigten org. Phasen mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wird chromatographisch (PE/Ac 8:1) gereinigt, wodurch 460 mg (0.97 mg, 79%) Produkt **242** erhalten werden.



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $20^{\circ}\text{C}$ ):  $\delta$  = 7.38-7.33 (m, 4H, 2-H, 3-H), 7.29-7.27 (m, 1H, 1-H), 6.15-6.02 (m, 1H, 6-H), 5.89-5.82 (m, 1H, 7-H), 5.24 (dd,  $J = 4.0$  Hz,  $J = 5.4$  Hz, 1H, 5-H), 4.71 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H, 11-H), 3.50 (dt,  $J = 2.7$  Hz,  $J = 8.8$  Hz, 1H, 15-H), 3.26 (dt,  $J = 1.5$  Hz,  $J = 7.2$  Hz, 1H, 14-H), 2.73 (br.s, 1H, OH), 2.01-1.74 (m, 4H, 12-H, 13-H), 1.56 (s, 3H, 18-H), 1.33-1.24 (m, 1H, 16-H), 1.22-1.14 (m, 1H, 16-H), 0.90 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H, 17-H), 0.16 (s, 9H, 20-H), 0.12 (s, 9H, 19-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $20^{\circ}\text{C}$ ):  $\delta$  = 142.24 C4, 135.97 C6, 130.21 C5, 128.13 C2, 127.29 C1, 125.96 C3, 88.26 C10, 83.42 C9, 77.35 C15, 73.78 C5, 70.63 C14, 68.62 C8, 63.95 C11, 32.28 C18, 29.75 C12, 29.35 C13, 24.31 C16, 9.39 C17, 1.56 C20, 0.00 C19 ppm.

**(E)-6-((2*R*,5*R*,6*R*)-6-ethyl-6-(trimethylsilyl)-5-((trimethylsilyl)oxy)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-4-methyl-1-phenyl-4-((trimethylsilyl)oxy)Hex-2-en-5-in-1-ol**



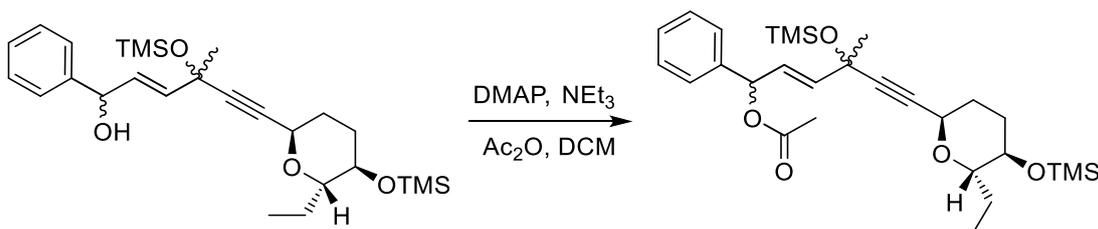
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 7.40-7.34 (m, 4H, 2-H, 3-H), 7.31-7.27 (m, 1H, 1-H), 6.12-6.04 (m, 1H, 6-H), 5.89-5.84 (m, 1H, 7-H), 5.26-5.24 (m, 1H, 5-H), 4.43-4.39 (m, 1H, 11-H), 3.78 (t,  $J$  = 3.0 Hz, 1H, 14-H), 2.08-1.98 (m, 2H, 12-H, 13-H), 1.94-1.84 (m, 2H, 12-H, 16-H), 1.70-1.66 (m, 1H, 13-H), 1.59-1.50 (m, 1H, 16-H), 1.52 (s, 3H, 18-H), 0.87 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 3H, 17-H), 0.20 (s, 9H, 21-H), 0.14 (s, 9H, 20-H), 0.07 (s, 9H, 19-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 142.74 C4, 136.59 C6, 130.24 C7, 128.48 C2, 127.62 C1, 126.30 C3, 86.99 C10, 85.17 C9, 77.08 C15, 74.24 C5, 68.73 C8, 68.73 C8, 68.43 C14, 59.31 C11, 32.41 C18, 26.43 C12, 25.52 C13, 24.68 C16, 9.43 C17, 1.96 C20, 0.59 C19, -1.17 C21 ppm.

**HRMS:** berechnet für  $\text{C}_{29}\text{H}_{54}\text{NO}_4\text{Si}_3$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ : 564.33552

gemessen  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ : 564.33538

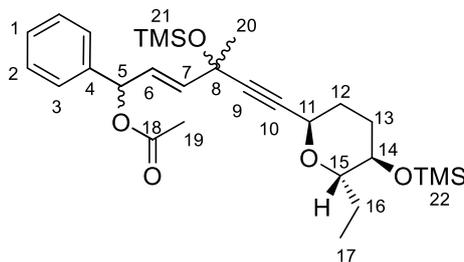
**6.6.5 Synthese von (E)-6-((2*R*,5*R*,6*S*)-6-ethyl-5-((trimethylsilyl)oxy)tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-4-methyl-1-phenyl-4-((trimethylsilyl)oxy)Hex-2-en-5-in-1-yl-acetat (258)**



440 mg (0.9 mmol, 1.0 eq.) Benzylalkohol **242** werden in 9 ml abs. DCM gelöst. Dazu werden 249  $\mu\text{l}$  (1.8 mmol, 2.0 eq.) Triethylamin, 15 mg (0.12 mmol, 0.13 eq.) DMAP und 170  $\mu\text{l}$  (1.8 mmol, 2.0 eq.) Essigsäureanhydrid bei  $0^\circ\text{C}$  zugegeben. Die Reaktionsmischung wird durch Entfernen des Eisbades schnell aufgetaut und 1 h gerührt. Durch Zugabe von 10 ml ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung wird die Reaktion beendet und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit DCM extrahiert und die vereinigten org. Phasen mit 1 M  $\text{HCl}$ , ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen. Nach Trocknung über Natriumsulfat wird chromatographisch gereinigt

## Experimenteller Teil

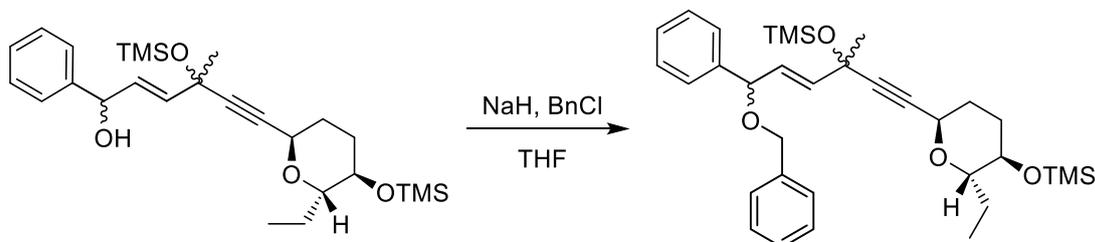
(PE/Ac 10:1). Es werden 433 mg (0.83 mmol, 93%) des Esters **258** als Reinprodukt erhalten.



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 7.37-7.29 (m, 5H, 1-H, 2-H, 3-H), 6.31 (br.d,  $J$  = 6.3 Hz, 1H, 5-H), 6.10 (dd,  $J$  = 6.3 Hz,  $J$  = 15.3 Hz, 1H, 6-H), 5.81 (dd,  $J$  = 1.0 Hz, 15.3 Hz, 1H, 7-H), 4.73 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H, 11-H), 3.50 (dt,  $J$  = 1.9 Hz,  $J$  = 8.6 Hz, 1H, 15-H), 3.27 (dt,  $J$  = 5.8 Hz,  $J$  = 8.6 Hz, 1H, 14-H), 2.11 (s, 3H, 19-H), 1.95-1.75 (m, 5H, 12-H, 13-H, 16-H), 1.55 (s, 3H, 20-H), 1.33-1.22 (m, 1H, 16-H), 0.89 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 3H, 17-H), 0.16 (s, 9H, 22-H), 0.13 (s, 9H, 21-H) ppm.

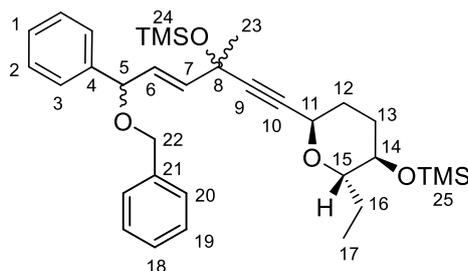
$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 169.87 C18, 139.13 C4, 138.14 C7, 128.52 C2, 128.09 C1, 127.15 C3, 126.97 C6, 88.27 C10, 84.01 C9, 77.83 C15, 75.03 C5, 71.00 C14, 69.04 C8, 64.34 C11, 32.74 C20, 30.12 C12, 29.77 C13, 24.66 C16, 21.27 C19, 9.78 C17, 1.86 C22, 0.40 C21 ppm.

### 6.6.6 Synthese von (((E)-6-(benzyloxy)-1-((2R,5R,6S)-6-ethyl-5-((trimethylsilyl)oxy)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-3-methyl-6-phenylhex-4-en-1-in-3-yl)oxy)Trimethylsilan (**259**)



731 mg (1.5 mmol, 1.0 eq.) Alkohol **242** werden in 5 ml abs THF gelöst und portionsweise unter Schutzgasatmosphäre mit insgesamt 88 mg (2.2 mmol, 1.46 eq.) NaH (60%) versetzt. Nach einer Stunde bei  $0^\circ\text{C}$  werden 261  $\mu\text{l}$  (2.2 mmol, 1.46 eq.) Benzylbromid zugetropft. Die Reaktionsmischung wird weitere 16 h bei Raumtemperatur gerührt.

Nach Zugabe von 5 ml ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung wird die Reaktion beendet und die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wird chromatographisch (PE/ $\text{Et}_2\text{O}$  30:1) gereinigt. Es werden 548 mg (1 mmol, 66%) Produkt **259** erhalten.



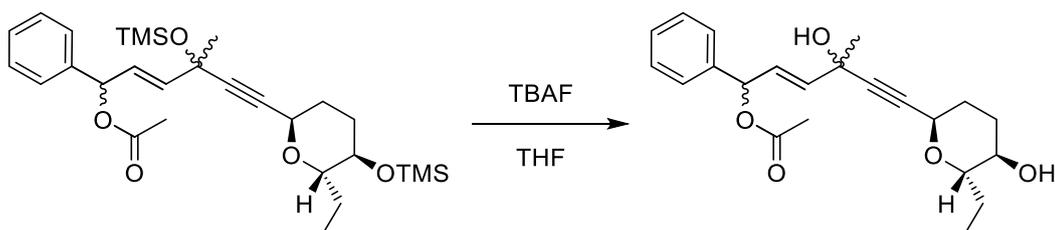
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 7.38-7.26 (m, 10H, 1-H, 2-H, 3-H, 18-H, 19-H, 20-H), 6.09-5.99 (m, 1H, 6-H), 5.85-5.79 (m, 1H, 7-H), 4.90-4.87 (m, 1H, 5-H), 4.72 (ps.d,  $J$  = 4.8 Hz, 1H, 11-H), 4.54-4.53 (m, 2H, 22-H), 3.53-3.47 (m, 1H, 15-H), 3.29-3.23 (m, 1H, 14-H), 1.91-1.75 (m, 5H, 12-H, 13-H, 16-H), 1.57 (s, 3H, 23-H), 1.32-1.24 (m, 1H, 16-H), 0.91 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H, 17-H), 0.16 (s, 9H, 25-H), 0.13 (s, 9H, 24-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 140.95 C4, 138.44 C21, 137.32 C6, 129.35 C7, 128.42 C2, 128.32 C19, 127.70 C20, 127.65 C1, 127.44 C18, 127.03 C3, 88.55 C10, 83.72 C9, 80.57 C5, 77.78 C15, 71.04 C14, 70.07 C22, 69.11 C8, 64.35 C11, 32.88 C23, 30.17 C12, 29.77 C23, 24.69 C16, 9.79 C17, 1.95 C25, 0.41 C24 ppm.

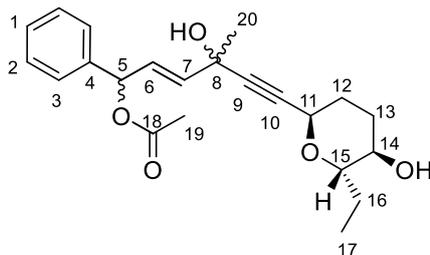
**HRMS:** berechnet für  $\text{C}_{33}\text{H}_{49}\text{O}_4\text{Si}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 565.31639

gemessen  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 565.31613

### 6.6.7 Synthese von (E)-6-((2*R*,5*R*,6*S*)-6-ethyl-5-hydroxytetrahydro-2H-pyran-2-yl)-4-Hydroxy-4-methyl-1-phenylhex-2-en-5-in-1-yl-acetat (**260**)



360 mg (0.7 mmol, 1.0 eq.) Silylether **258** werden in 8 ml abs. THF gelöst und mit einer Lösung aus 441 mg (1.4 mmol, 2.0 eq.) TBAF·3H<sub>2</sub>O in 2 ml abs. THF vermischt. Die entstehende Lösung wird für 15 min gerührt und anschließend durch Zugabe von 5 ml Wasser und 5 ml Ether verdünnt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wird chromatographisch (PE/Ac 3:1) gereinigt. Es werden 241 mg (0.64 mmol, 92%) Produkt **260** isoliert.



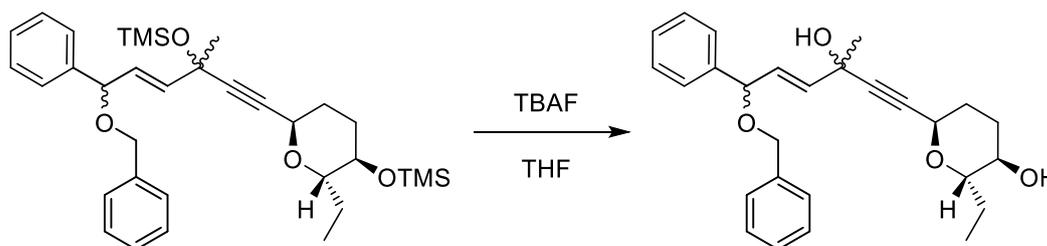
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 7.40-7.32 (m, 5H, 1-H, 2-H, 3-H), 6.30 (dd,  $J$  = 2.0 Hz,  $J$  = 6.2 Hz, 1H, 5-H), 6.18 (dd,  $J$  = 6.3 Hz,  $J$  = 15.3 Hz, 1H, 6-H), 5.85 (dd,  $J$  = 1.0 Hz, 15.3 Hz, 1H, 7-H), 4.72 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H, 11-H), 3.48 (dt,  $J$  = 1.9 Hz,  $J$  = 8.6 Hz, 1H, 15-H), 3.30 (dt,  $J$  = 5.8 Hz,  $J$  = 8.6 Hz, 1H, 14-H), 2.13 (s, 3H, 19-H), 1.99-1.70 (m, 5H, 12-H, 13-H, 16-H), 1.58 (s, 3H, 20-H), 1.49-1.42 (m, 1H, 16-H), 0.96 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H, 17-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 170.31 C18, 138.77 C4, 136.88 C7, 128.64 C2, 128.31 C1, 127.13 C3, 125.28 C6, 88.51 C10, 83.04 C9, 77.74 C15, 75.30 C5, 69.85 C14, 67.60 C8, 64.09 C11, 33.65 C20, 30.10 C12, 29.00 C13, 24.45 C16, 21.44 C19, 9.59 C17 ppm.

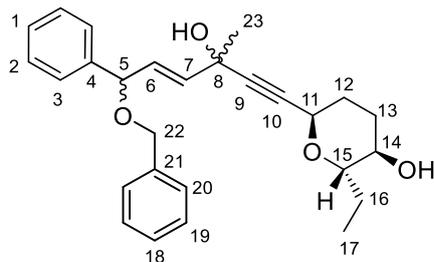
**HRMS:** berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{NO}_5$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ : 390.2275

gemessen  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ : 390.22731

### 6.6.8 Synthese von (2*S*,3*R*,6*R*)-6-((*E*)-6-(benzyloxy)-3-hydroxy-3-methyl-6-phenyl-hex-4-en-1-in-1-yl)-2-Ethyltetrahydro-2*H*-pyran-3-ol (**261**)



550 mg (1 mmol, 1 eq.) Silylether **259** wird in 10 ml abs. THF gelöst und bei einer Temperatur von  $0^\circ\text{C}$  mit 630 mg (2 mmol, 2 eq.)  $\text{NH}_4\text{F}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$  versetzt. Nach 10 Minuten wird die Reaktion durch Zugabe von 5 ml Wasser und 5 ml Diethylether beendet. Die wässrige Phase wird mit Diethylether extrahiert und die vereinigten org. Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Es werden 390 mg (0.96 mmol, 96%) des Produkts **261** als gelbes Öl erhalten.



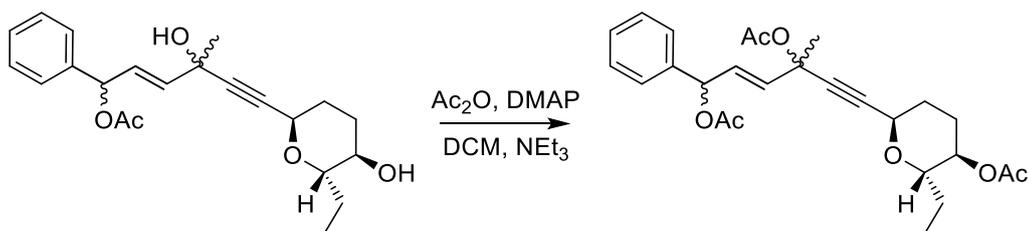
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 7.40-7.26 (m, 10H, 1-H, 2-H, 3-H, 18-H, 19-H, 20-H), 6.14 (dd,  $J$  = 6.4 Hz,  $J$  = 15.4 Hz, 1H, 6-H), 5.90 (dd,  $J$  = 3.4 Hz,  $J$  = 15.4 Hz, 1H, 7-H), 4.90 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 1H, 5-H), 4.70 (d, 4.8 Hz, 1H, 11-H), 5.53 (dd,  $J$  = 4.2 Hz,  $J$  = 12 Hz, 1H, 22-H), 4.51 (dd,  $J$  = 2.0 Hz,  $J$  = 12 Hz, 1H, 21-H), 3.47 (dt,  $J$  = 2.5 Hz,  $J$  = 8.7 Hz, 1H, 15-H), 3.29 (dt,  $J$  = 2.5 Hz,  $J$  = 10 Hz, 1H, 14-H), 1.95-1.72 (m, 5H, 12-H, 13-H, 16-H), 1.58 (s, 3H, 23-H), 1.46-1.39 (m, 1H, 16-H), 0.93 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3-H, 17-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 140.65 C4, 138.25 C21, 135.80 C6, 130.74 C7, 128.57 C2, 128.37 C19, 127.83 C1, 127.72 C20, 127.59 C18, 127.05 C3, 88.75 C10, 82.78 C9, 80.46 C5, 77.61 C15, 70.20 C14, 69.85 C22, 67.72 C8, 64.08 C11, 30.29 C23, 30.04 C12, 28.99 C13, 24.42 C16, 9.60 C17 ppm.

**HRMS:** berechnet für  $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{NO}_4$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ : 438.26389

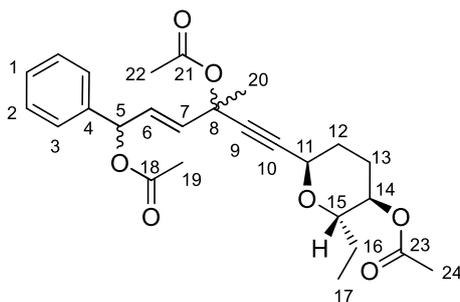
gemessen  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ : 438.26165

### 6.6.9 Synthese von (E)-6-((2*R*,5*R*,6*S*)-5-acetoxy-6-ethyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-4-Methyl-1-phenylhex-2-en-5-in-1,4-diyl-diacetat (**265**)



400 mg (1.2 mmol, 1 eq.) des Diols **260** werden in 11 ml abs. DCM gelöst und mit 416  $\mu\text{l}$  (3.0 mmol, 2.5 eq.) Triethylamin, 340  $\mu\text{l}$  (3.6 mmol, 3 eq.) Essigsäureanhydrid und 19 mg (0.16 mmol, 0.13 eq.) DMAP bei Raumtemperatur vermischt. Die entstandene weiß-trübe Suspension wird 17 h gerührt.

Durch Zugabe von 10 ml 1M HCl wird die Reaktion beendet und mit Dichlormethan extrahiert. Nach Waschen der organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung und Trocknen über Magnesiumsulfat werden 460 mg (1.01 mmol, 84%) Produkt **265** erhalten.



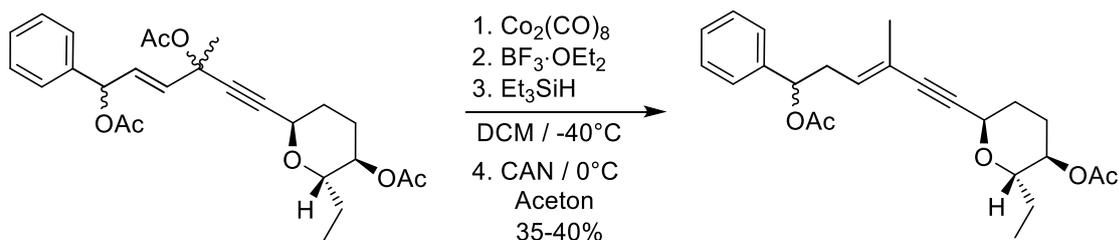
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 7.38-7.31 (m, 5-H, 1-H, 2-H, 3-H), 6.34 (d,  $J$  = 5.8 Hz, 1H, 5-H), 6.18 (dd,  $J$  = 6.4 Hz,  $J$  = 15.4 Hz, 1H, 6-H), 5.90 (dd,  $J$  = 3.5 Hz,  $J$  = 15.4 Hz, 1H, 7-H), 4.72 (d,  $J$  = 4.3 Hz, 1H, 11-H), 4.53-4.44 (m, 1H, 14-H), 3.71 (dt,  $J$  = 2.8 Hz,  $J$  = 8.8 Hz, 1H, 15-H), 2.12 (s, 3H, 19-H), 2.08-1.83 (m, 4H, 12-H, 13-H), 2.05 (s, 3H, 22-H), 2.03 (s, 3H, 24-H), 1.74 (s, 3H, 20-H), 1.70-1.55 (1H, 16-H), 1.40-1.30 (m, 1H, 16-H), 0.88 (t,  $J$  = 8.3 Hz, 3H, 17-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 170.28 C18, 169.83 C23, 168.70 C21, 137.71 C4, 133.08 C7, 129.58 C6, 128.60 C3, 128.32 C1, 127.46 C2, 92.65 C9, 85.24 C10, 74.70 C5, 74.64 C15, 73.47 C8, 71.52 C14, 64.23 C11, 29.64 C13, 28.59 C20, 25.52 C12, 24.44 C16, 21.20 C19, 21.21 C22, 21.21 C24, 9.42 C17 ppm.

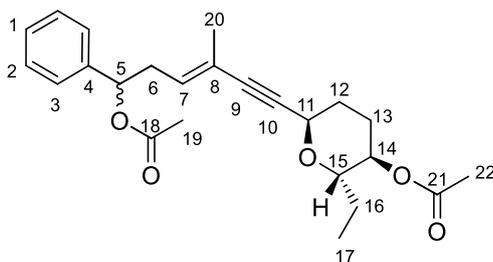
**HRMS:** berechnet für  $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{NO}_7$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ : 474.24863

gemessen  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ : 474.24793

#### 6.6.10 Synthese von (E)-6-((2*R*,5*R*,6*S*)-6-ethyl-5-hydroxytetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-4-Methyl-1-phenylhex-3-en-5-in-1-yl-acetat (**266**)



Die Reaktion wurde nach der allgemeinen Reaktionsvorschrift **2** durchgeführt. Es wurden 100 mg (0.24 mmol) Alkin **265** eingesetzt und bei  $-40^\circ\text{C}$   $\text{BF}_3$ -Etherat zugegeben. Es werden 35 mg (0.088 mmol, 37%) deoxygeniertes Produkt **266** erhalten.



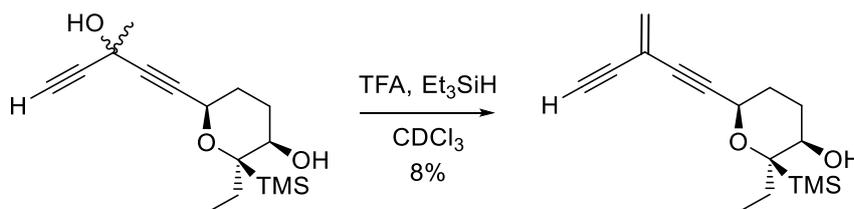
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 7.40-7.30 (m, 5H, 1-H, 2-H, 3-H), 5.78 (dt,  $J$  = 1.5 Hz,  $J$  = 7.3 Hz, 1H, 7-H), 5.77 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 1H, 6-H), 4.77 (d,  $J$  = 3.9 Hz, 1H, 11-H), 4.53 (dt,  $J$  = 4.6 Hz,  $J$  = 9.8 Hz, 1H, 14-H), 3.73 (dt,  $J$  = 3.2 Hz, 8.6 Hz, 1H, 15-H), 2.76-2.69 (m, 1H, 6-H), 2.62-2.55 (m, 1H, 6-H), 2.09 (s, 3H, 19-H), 2.07 (s, 3H, 22-H), 2.04-1.91 (m, 2H, 12-H, 13-H), 1.91-1.87 (m, 2H, 12-H, 13-H), 1.75 (s, 3H, 20-H), 1.67-1.59 (m, 1H, 16-H), 1.48-1.35 (m, 1H, 16-H), 0.94 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 3H, 16-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 170.25 C18, 170.17 C21, 139.86 C4, 132.01 C7, 128.46 C3, 128.04 C2, 126.39 C1, 120.22 C8, 89.25 C10, 84.13 C9, 74.91 C5, 74.46 C15, 71.44 C14, 64.50 C11, 35.37 C6, 29.77 C13, 25.45 C12, 24.39 C16, 21.19 C19, 21.19 C22, 17.50 C20, 9.37 C17 ppm.

**HRMS:** berechnet für  $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{NO}_5$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ : 416.43150

gemessen  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ : 416.24394

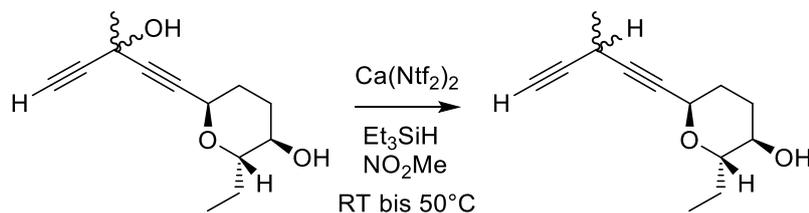
### 6.6.11 Ionische Deoxigenierung mit TFA



In 500  $\mu\text{l}$   $\text{CDCl}_3$  wurden 10 mg (0.03 mmol, 1.0 eq.) Diol **201** gelöst und mit 15  $\mu\text{l}$  (0.09 mmol, 3.0 eq.)  $\text{Et}_3\text{SiH}$  und 7  $\mu\text{l}$  (0.09 mmol, 3.0 eq.) TFA vermischt. Die Reaktionsmischung wurde sieben Tage  $^1\text{H-NMR}$  spektroskopisch verfolgt. Dabei zeigte sich ein Umsatz 2-4% des kreuzkonjugierten Produktes.

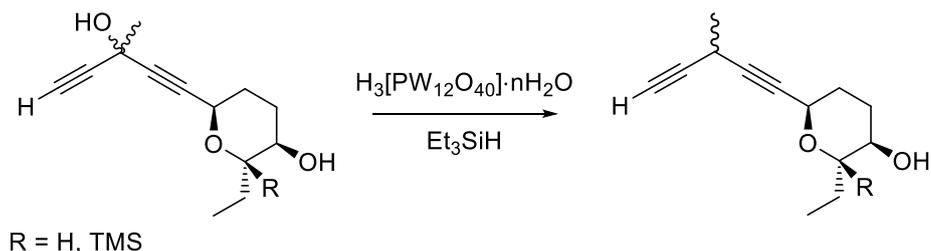
Die geringe Menge an gebildetem Produkt ließ eine exakte NMR-Auswertung nicht zu.

### 6.6.12 Synthese von (2*S*,3*R*,6*R*)-2-Ethyl-6-(3-methylpenta-1,4-diin-1-yl)tetrahydro-2*H*-pyran-3-ol

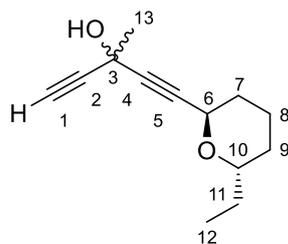


111 mg (0.5 mmol, 1.0 eq.) Diol **220** werden in 1.5 ml Nitromethan gelöst. Es werden 240  $\mu\text{l}$  (1.5 mmol, 3.0 eq.) Triethylsilan, 10 mg (0.025 mmol, 5mol%)  $\text{Bu}_4\text{NPF}_6$  und zuletzt 15 mg (0.025, 5mol%)  $\text{Ca}(\text{Ntf}_2)_2$  hinzugegeben. Die Reaktion wird 60 min bei Raumtemperatur gerührt. Alternativ kann die Reaktionsmischung auf 45 °C geheizt werden. In keinem der Fälle konnte das gewünschte deoxygenierte Produkt isoliert werden.

### 6.6.13 Ionische Deoxygenierung mit Heteropolysäure



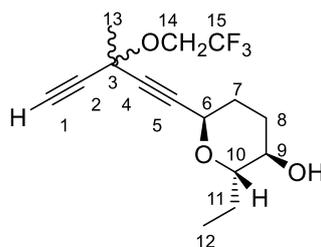
60 mg (0.2 mmol, 1.0 eq.) Diol **220/201** werden in 0.75 ml Trifluorethanol gelöst und mit 50  $\mu\text{l}$  (0.3 mmol, 1.5 eq.) Triethylsilan versetzt. Zur entstandenen Lösung werden 5.7 mg (1mol%) Wolframatophosphorsäure zugegeben. Die Reaktion wird 18 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend durch Zugabe von 1 ml Wasser und 1 ml Diethylether beendet. Die wässrige Phase wird mit Diethylether extrahiert und die vereinigten org. Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Chromatographische Reinigung ergibt 14 mg (0.06 mmol, 34%) des Nebenproduktes **270**.



## Experimenteller Teil

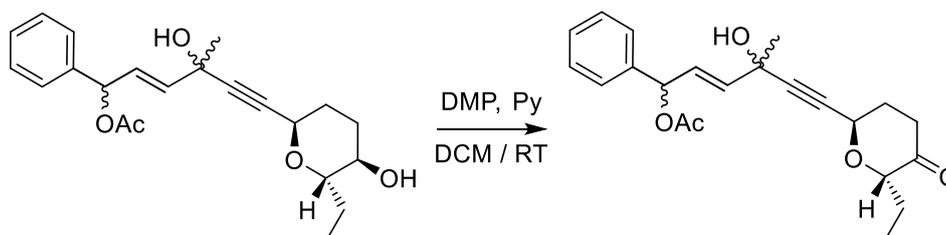
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 4.15 (dd,  $J$  = 2.2 Hz,  $J$  = 11.3 Hz, 1H, 6-H), 3.21 (ddt,  $J$  = 1.7 Hz,  $J$  = 6.4 Hz,  $J$  = 11.3 Hz, 1H, 10-H), 2.69 (br.s, 1H, OH), 2.53 (s, 1H, 1-H), 1.88-1.82 (m, 1H, 8-H), 1.77 (s, 3H, 13-H), 1.67-1.55 (m, 4H, 7-H, 9-H, 11-H), 1.52-1.42 (m, 2H, 8-H, 11-H), 1.26-1.17 (m, 1H, 9-H), 0.92 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H, 12-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 84.85 C2, 84.63 C4, 82.48 C5, 80.01 C10, 70.73 C1, 67.99 C6, 32.33 C7, 30.20 C9, 29.13 C11, 23.32 C8, 9.95 C12 ppm.

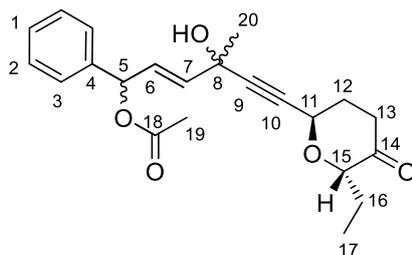


$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 4.14 (dt,  $J$  = 1.5 Hz,  $J$  = 11.3 Hz, 1H, 6-H), 4.06 (dq,  $J$  = 2.5 Hz,  $J$  = 8.5 Hz, 2H, 14-H), 3.40-3.32 (m, 1H, 10-H), 3.01 (dt,  $J$  = 2.7 Hz,  $J$  = 8.8 Hz, 1H, 9-H), 2.60 (s, 1H, 1-H), 2.12-2.09 (m, 1H, 7-H), 1.99-1.79 (m, 2H, 7-H, 8-H), 1.82 (s, 3H, 13-H), 1.56-1.41 (3H, 8-H, 11-H), 1.02 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3H, 12-H) ppm.

### 6.6.14 Synthese von (E)-6-((2R,6S)-6-ethyl-5-oxotetrahydro-2H-pyran-2-yl)-4-Hydroxy-4-methyl-1-phenylhex-2-en-5-in-1-yl-acetat (**272**)



155 mg (0.42 mmol, 1.0 eq.) Alkohol **260** werden bei Raumtemperatur in 3.5 ml abs. DCM gelöst und mit 34  $\mu\text{l}$  (0.42 mmol, 1.0 eq.) Pyridin versetzt. Dazu werden portionsweise 178 mg (0.42 mmol, 1.0 eq.) DMP zugegeben. Die Reaktionsmischung wird eine Stunde gerührt, ehe sie durch Zugabe von 2 ml Wasser und 2 ml ges. Natriumthiosulfat-Lösung beendet wird. Die wässrige Phase wird mit Ether extrahiert und mit 1 M HCl, ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknung über Magnesiumsulfat und chromatographischer Reinigung (PE/Ac 3:1) werden 120 mg (0.32 mmol, 77%) des Produkts **272** erhalten.



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 7.40-7.33 (m, 5H, 1-H, 2-H, 3-H), 6.30 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H, 5-H), 6.13 (dd,  $J$  = 6.0 Hz,  $J$  = 15.4 Hz, 1H, 6-H), 5.87 (dd,  $J$  = 1.0 Hz,  $J$  = 15.4 Hz, 1H, 7-H), 4.89 (m, 1H, 11-H), 4.14 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 1H, 15-H), 2.68-2.58 (m, 1H, 13-H), 2.55-2.45 (m, 1H, 13-H), 2.43-2.33 (m, 1H, 12-H), 2.15-2.08 (m, 1H, 12-H), 2.12 (s, 3H, 19-H), 1.91-1.79 (m, 1H, 16-H), 1.70-1.61 (m, 1H, 16-H), 1.59 (s, 3H, 20-H), 0.93 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3H, 17-H) ppm.

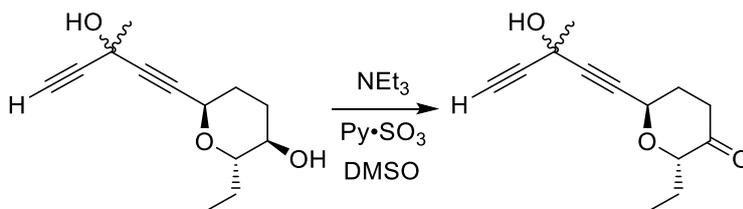
$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 208.28 C14, 169.89 C18, 138.68 C4, 136.12 C7, 128.66 C3, 128.37 C6, 128.35 C2, 127.05 C1, 89.02 C10, 81.83 C9, 79.29 C15, 74.84 C5, 67.59 C8, 63.16 C11, 35.19 C13, 30.72 C12, 30.23 C20, 22.62 C16, 21.24 C19, 9.56 C17 ppm.

$R_f$ -Wert (PE/Ac 3:1) = 0.30

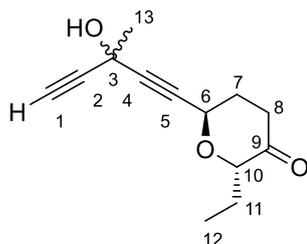
**HRMS:** berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{NO}_5$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ : 388.21185

gemessen  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ : 388.21215

### 6.6.15 Synthese von (2*S*,6*R*)-2-Ethyl-6-(3-hydroxy-3-methylpenta-1,4-dien-1-yl)-dihydro-2H-pyran-3(4H)-on (273)



210 mg (0.95 mmol, 1.0 eq.) Alkohol **220** werden in 3.3 ml DMSO gelöst und mit 1.3 ml (9.5 mmol, 10 eq.) Triethylamin versetzt. Zu dieser Lösung werden bei Raumtemperatur 1.2 g (7.6 mmol, 8.0 eq.)  $\text{Py}\cdot\text{SO}_3$  gelöst in 9 ml DMSO, über 6 h zugegeben. Unter Kühlung mittels Eisbad werden langsam 5 ml ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung zugegeben und die Reaktion dadurch beendet. Die wässrige Phase wird mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit 1 M HCl und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat und chromatographischer Reinigung (PE/Ac 3:1) werden 164 mg (0.71 mmol, 76%) des Produkts **273** erhalten.



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 4.57 (dd,  $J$  = 5.5 Hz,  $J$  = 8.2 Hz, 1H, 6-H), 3.80 (dd,  $J$  = 4.5 Hz,  $J$  = 7.2 Hz, 1H, 10-H), 2.67-2.60 (m, 1H, 8-H), 2.57 (s, 1H, 1-H), 2.51-2.43 (m, 1H, 8-H), 2.34-2.28 (m, 2H, 7-H), 1.93-1.84 (m, 1H, 11-H), 1.80 (s, 3H, 13-H), 1.76-1.65 (m, 1H, 11-H), 1.00 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3H, 12-H) ppm.

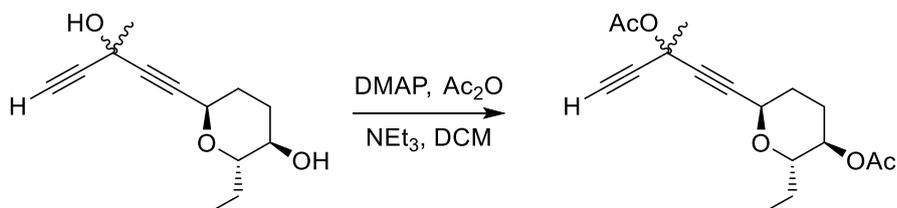
$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 207.42 C9, 85.93 C5, 84.40 C2/C4, 80.70 C1, 71.15 C10, 65.82 C6, 36.91 C8, 31.98 C7, 31.48 C11, 23.19 C13, 9.75 C1 ppm.

$R_f$ -Wert (PE/Ac 3:1) = 0.31

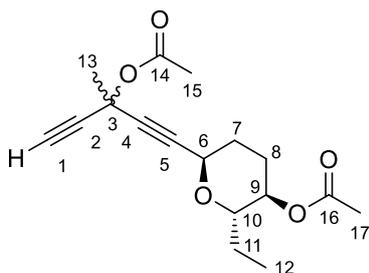
**HRMS:** berechnet für  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_3$   $[\text{M-H}]^-$ : 219.10267

gemessen  $[\text{M-H}]^-$ : 219.1026

## 6.6.16 Synthese von (2*S*,3*R*,6*R*)-6-(3-acetoxy-3-methylpenta-1,4-dien-1-yl)-2-Ethyl-tetra-hydro-2H-pyran-3-yl-acetat (279)



1.35 g (6.1 mmol, 1.0 eq.), Diol **220** werden in 60 ml abs. DCM gelöst und mit 2.11 ml (15.25 mmol, 2.5 eq.)  $\text{NEt}_3$  und 98 mg (0.8 mmol, 0.13 eq.) DMAP vermengt. Dazu werden bei  $0^\circ\text{C}$  1.73 ml (18.3 mmol, 3.0 eq.)  $\text{Ac}_2\text{O}$  zugetropft und anschließend bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollständigem Umsatz wird die Reaktion durch Zugabe von 30 ml ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1M HCl und ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach entfernen des Lösungsmittels werden 1.57 g (5.14 mmol, 84%) des Diesters **279** erhalten.



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 4.70 (br. d,  $J$  = 3.9 Hz, 1H, 6-H), 4.53-4.47 (m, 1H, 9-H), 3.73-3.67 (dt,  $J$  = 1.5 Hz,  $J$  = 8.0 Hz, 1H, 10-H), 2.63 (s, 1H, 1-H), 2.09 (s, 3H, 17-H), 2.06 (s, 3H, 15-H), 2.01-1.95 (m, 1H, 8-H), 1.92 (s, 3H, 13-H), 1.85-1.77 (m, 3H, 7-H, 8-H), 1.66-1.59 (m, 1H, 11-H), 1.43-1.32 (m, 1H, 11-H), 0.93 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3H, 12-H) ppm.

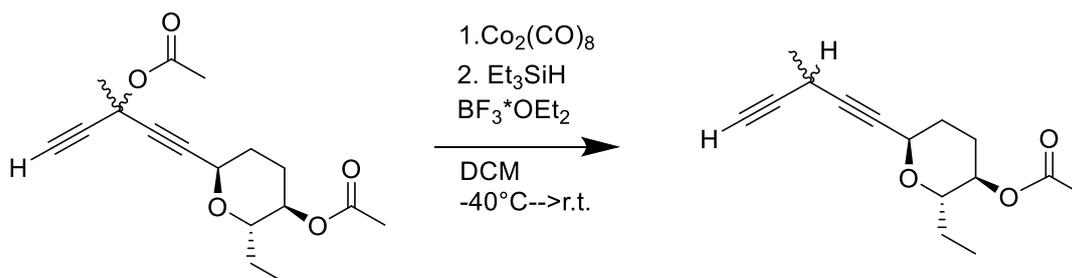
$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 168.21 C16, 166.38 C14, 84.47 C2, 82.48 C5, 81.30 C4, 74.89 C1, 72.55 C9, 71.39 C10, 64.09 C6, 63.37 C8, 30.61 C13, 29.42 C8, 25.51 C7, 24.40 C11, 22.17 C17, 21.37 C15, 9.40 C12 ppm.

R<sub>f</sub>-Wert (PE:Ac 3:1) = 0.57

**HRMS:** berechnet  $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{NO}_5$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ : 324.18055

gemessen  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ : 324.18032

### 6.6.17 Synthese von (2*S*,3*R*,6*R*)-2-Ethyl-6-(3-methylpenta-1,4-dien-1-yl)tetrahydro-2H-pyran-3-yl-acetat (**281**)



Durchführung analog allgemeine Vorschrift **2**.

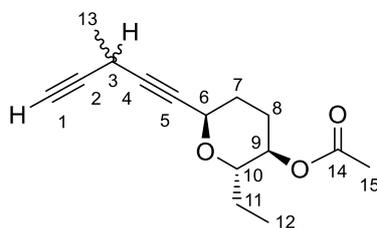
400 mg (1.17 mmol, 1.17 eq.) Dicobaltoctacarbonyl unter  $\text{N}_2$ -Atmosphäre in 15 ml abs. DCM gelöst und anschließend 15 ml einer Lösung bestehend aus 306 mg (1 mmol, 1.0 eq.) Diacetat **279** in Dichlormethan direkt zugegeben. Nach 1.5 h wird eine vollständige Komplexbildung beobachtet und auf  $-40^\circ\text{C}$  abgekühlt. Nach 10 Minuten bei  $-40^\circ\text{C}$  werden 320  $\mu\text{l}$  (2 mmol, 2 eq.) Triethylsilan zugegeben. Zuletzt wird die Reaktionsmischung mit 140  $\mu\text{l}$  (1.1 mmol, 1.1 eq.) 48%  $\text{BF}_3$ -Etherat versetzt und 4 h bei  $-40^\circ\text{C}$  gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung über Nacht langsam aufgetaut.

## Experimenteller Teil

---

Nach beenden der Reaktion mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung wird mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in Aceton aufgenommen und auf 0°C gekühlt. Unter starken rühren werden portionsweise (4. Portionen) 4.4 g (8 mmol, 8 eq.) CAN zugegeben. Anschließend wird das Aceton unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in 10 ml Ether und 10 ml Wasser aufgenommen. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet.

Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch mit einem Laufmittelgemisch PE/Aceton 7:1 gereinigt. Es werden 86 mg (0.35 mmol, 35%) Produkt **281** erhalten.



<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, 20°C): δ = 4.69-4.66 (m, 1H, 6-H), 4.50 (dt, J = 4.5 Hz, J = 9.4 Hz, 1H, 9-H), 3.72 (dt, J = 3.0 Hz, J = 8.6 Hz, 1H, 10-H), 3.53 (ddq, J = 1.8 Hz, J = 2.4 Hz, J = 7.0 Hz 1H, 3-H), 2.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H, 1-H), 2.06 (s, 3H, 15-H), 2.04-1.97 (m, 1H, 8-H), 1.94-1.86 (m, 1H, 7-H), 1.84-1.78 (m, 2H, 7-H, 8-H), 1.66-1.58 (m, 1H, 11-H), 1.50 (d, J = 7.0 Hz, 3H, 13-H), 1.44-1.35 (m, 1H, 11-H), 0.93 (t, J = 7.5 Hz, 3H, 12-H) ppm.

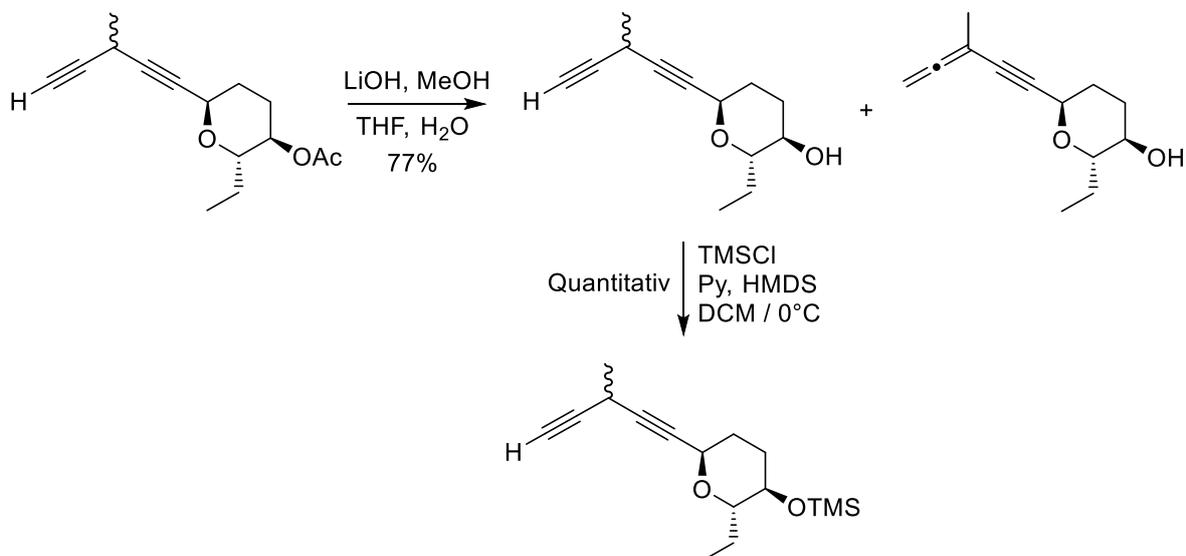
<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, 20°C): δ = 170.28 C14, 85.87 C5, 83.39 C2, 78.14 C4, 74.46 C9, 71.47 C1, 68.43 C10, 64.13 C6, 29.71 C15, 25.40 C8, 24.41 C7, 22.24 C3, 21.21 C11, 17.70 C13, 9.39 C12 ppm.

R<sub>f</sub>-Wert (PE:Ac 3:1) = 0.59

**HRMS:** berechnet für C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 249.14852

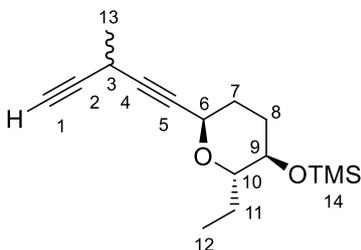
gemessen [M+H]<sup>+</sup>: 249.14869

6.6.18 Synthese von (((2*S*,3*R*,6*R*)-2-ethyl-6-(3-methylpenta-1,4-diyne-1-yl)-tetra-hydro-2*H*-pyran-3-yl)oxy)Trimethylsilan (**282**)



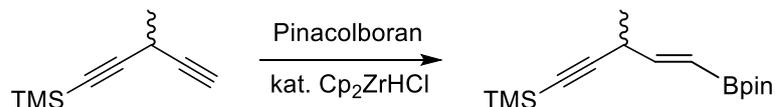
100 mg (0.4 mmol, 1.0 eq.) Ester **281** wird in 1.2 ml THF und 1.2 ml MeOH gelöst und auf 0°C gekühlt. Dazu werden 1.2 ml (1.2 mmol, 3.0 eq.) 1 M LiOH-Lösung zugegeben und zehn Minuten gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit 5 ml ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung und 5 ml Wasser verdünnt und mit Ether extrahiert. Nach Trocknung über Magnesiumsulfat werden 63 mg (0.31 mmol, 77%) einer 50:50 Mischung aus Diin- **282** und Allen isoliert.

Die erhaltene Rohmischung wird in 1 ml abs. DCM gelöst und mit 121 µl (1.5 mmol, 6.0 eq.) Pyridin, 155 µl (0.75 mmol, 3.0 eq.) HMDS und zuletzt mit 95 µl (0.75 mmol, 3.0 eq.) TMSCl versetzt. Nach 20 minütigem Rühren bei Raumtemperatur wird die Reaktion durch Zugabe von 1 ml Wasser beendet und die Reaktionsmischung mit Diethylether extrahiert. Nach Waschen mit ges. NaCl-Lösung und Trocknen über Natriumsulfat wird chromatographisch (PE/Ether 50:1) gereinigt. Dabei werden 32 mg (2.4 mmol, 94%) Diinprodukt **282** isoliert.



<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, 20°C): δ = 4.67 (m, 1H, 6-H), 3.57-3.48 (m, 1H, 10-H), 3.31-3.23 (m, 1H, 9-H), 2.15 (d, J = 2.6 Hz, 1H, 1-H), 1.90-1.76 (m, 4H, 7-H, 8-H), 1.48 (d, J = 7.1 Hz, 3H, 13-H), 1.34-1.26 (m, 2H, 11-H), 0.94 (t, J = 7.5 Hz, 3H, 12-H), 0.13 (s, 9H, 14-H) ppm.

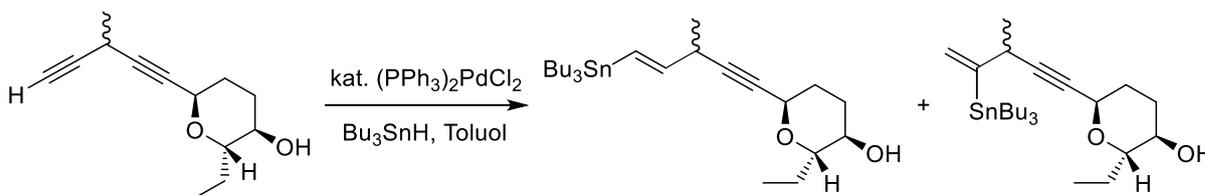
### 6.6.19 Hydroborierungsversuch am Modell 292



Zu 16.8 mg (0.1 mmol, 1.0 eq.) Pentadiin **292** in 100  $\mu$ l abs. DCM werden 18  $\mu$ l (0.12 mmol, 1.1 eq.) Bpin gegeben. Bei Raumtemperatur werden unter Schutzgasatmosphäre 1.5 mg (5mol%)  $\text{Cp}_2\text{ZrHCl}$  hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wird 24 h gerührt, wobei kein Umsatz beobachtet werden konnte.

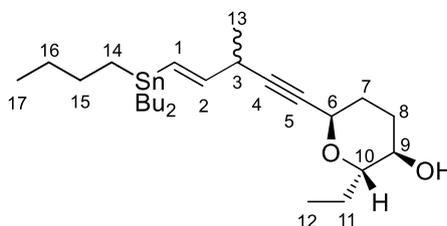
## 6.7 Hydrostannylierungsexperimente

### 6.7.1 Hydrostannylierung zum (2*S*,3*R*,6*R*)-2-Ethyl-6-((*E*)-3-methyl-5-(tributylstannyl)pent-4-en-1-in-1-yl)tetrahydro-2*H*-pyran-3-ol (**297**)



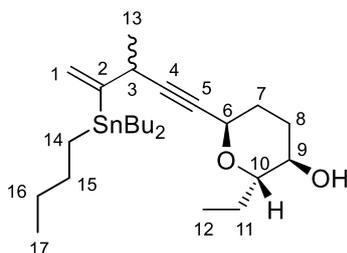
15 mg (0.05 mmol, 1.0 eq.) Diin **269** werden in 500  $\mu$ l Toluol gelöst und 0.7 mg (0.001 mmol, 2mol%)  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  zugegeben. Dazu werden 15  $\mu$ l (0.055 mmol, 1.1 eq.)  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  hinzugefügt. Nach 15 min wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand in 4 ml 3:1 PE/Diethylether Mischung aufgenommen und über Kieselgel filtriert. NMR-Spektroskopisch wird ein vollständiger Umsatz beobachtet, wobei ein  $\alpha$  zu  $\beta$ -Verhältnis von 1:0.4 gefunden wird.

### (2*S*,3*R*,6*R*)-2-Ethyl-6-((*E*)-3-methyl-5-(tributylstannyl)pent-4-en-1-in-1-yl)tetrahydro-2*H*-pyran-3-ol (**297**)



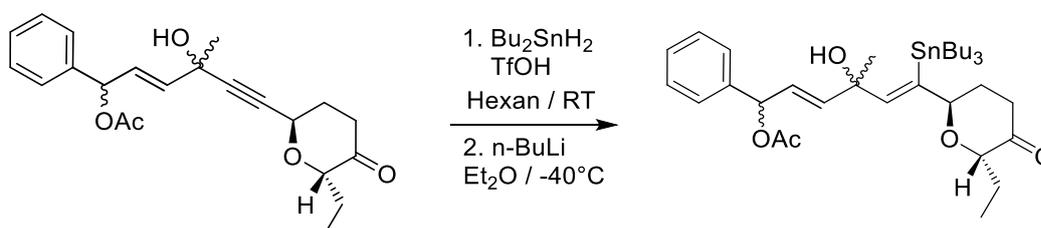
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, 20°C):  $\delta$  = 6.20 (dd,  $J$  = 1.5 Hz,  $J$  = 18.8 Hz, 1H, 1-H), 5.91 (dd,  $J$  = 5.0 Hz,  $J$  = 18.8 Hz, 1H, 2-H), 4.72-4.70 (m, 1H, 6-H), 4.55-4.49 (m, 1H, 10-H), 3.82-3.74 (m, 1H, 9-H), 3.28-3.22 (m, 1H, 3-H), 2.06 (m, 3H, 13-H), 2.02-1.77 (m, 4H, 7-H, 8-H), 1.69-1.40 (m, 2H, 11-H) 1.55-1.46 (m, 6H, 14-H), 1.36-1.28 (m, 12H, 15-H, 16-H), 0.97 (m, 3H, 12-H), 0.90 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 9-H, 17-H) ppm.

**(2*S*,3*R*,6*R*)-2-Ethyl-6-(3-methyl-4-(tributylstannyl)pent-4-en-1-in-1-yl)tetrahydro-2H-pyran-3-ol (298)**



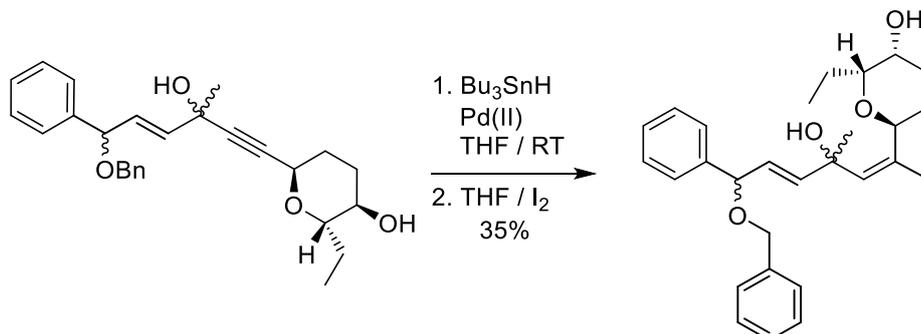
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 6.28 (dd,  $J$  = 1.5 Hz,  $J$  = 18.9 Hz, 1H, 1-H), 5.97 (dd,  $J$  = 7.8 Hz,  $J$  = 18.8 Hz, 1H, 2-H), 4.72-4.70 (m, 1H, 6-H), 4.55-4.49 (m, 1H, 10-H), 3.82-3.74 (m, 1H, 9-H), 3.28-3.22 (m, 1H, 3-H), 2.06 (m, 3H, 13-H), 2.02-1.77 (m, 4H, 7-H, 8-H), 1.69-1.40 (m, 2H, 11-H) 1.55-1.46 (m, 6H, 14-H), 1.36-1.28 (m, 12H, 15-H, 16-H), 0.97 (m, 3H, 12-H), 0.90 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 9-H, 17-H) ppm.

**6.7.2 Stannylierungsvariante nach Hosomi**



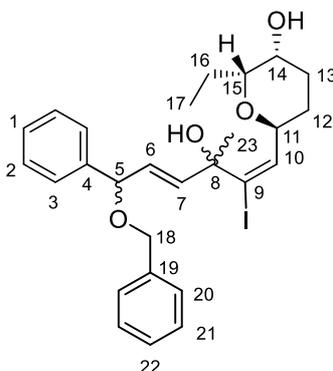
50 mg (0.12 mmol, 1.0 eq.) Alkin **272** werden in 1 ml abs. THF gelöst und mit 12  $\mu\text{l}$  (0.012 mmol, 10mol%) 1 M Triethylborlösung (in THF) versetzt. Dazu werden 63  $\mu\text{l}$  (0.24 mmol, 2.0 eq.) Tributylstannan zugegeben und durch Luftzugabe mittels Spritze wird die Reaktion gestartet. Aber weder bei Raumtemperatur noch bei erhöhter Temperatur ( $80^\circ\text{C}$ ) konnte ein signifikanter Umsatz nach 6-24 h beobachtet werden.

**6.7.3 Synthese von (2*R*,3*R*,6*S*)-6-((1*E*,4*E*)-6-(benzyloxy)-3-hydroxy-1-iodo-3-methyl-6-phenylhexa-1,4-dien-1-yl)-2-Ethyltetrahydro-2*H*-pyran-3-ol**



50 mg (0.12 mmol, 1.0 eq.) Enin **261** werden in 600  $\mu$ l abs. THF gelöst und mit 1.7 mg (0.0025 mmol, 2mol%) Bis(triphenylphosphine)Palladiumdichlorid vermischt. Zur entstandenen Lösung werden 35  $\mu$ l (0.13 mmol, 1.1 eq.) Tributylstannan zugegeben und für zwei Stunden gerührt. Anschließend werden 50 mg (0.13 mmol, 1.1 eq.) Iod zugegeben und weitere 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand über Kieselgel filtriert. Danach wird eine chromatographische Reinigung (PE/Ac 6:1) durchgeführt. Es werden 9 mg (0.016 mmol, 13%)  $\alpha$ -Produkt, 23 mg (0.042 mmol, 35%)  $\beta$ -Produkt isoliert und 13 mg (0.03 mmol, 26%) Edukt zurückgewonnen.

**(2*R*,3*R*,6*S*)-6-((1*E*,4*E*)-6-(benzyloxy)-3-hydroxy-2-iodo-3-methyl-6-phenylhexa-1,4-dien-1-yl)-2-Ethyltetrahydro-2*H*-pyran-3-ol**



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, 20°C):  $\delta$  = 7.41-7.26 (m, 10H, 1-H, 2-H, 3-H, 20-H, 21-H, 22-H), 6.45-6.41 (m, 1H, 10-H), 6.10-5.85 (m, 2H, 6-H, 7-H), 4.99 (d,  $J$  = 3.7 Hz, 1H, 11-H), 4.95-4.87 (m, 1H, 5-H), 4.60-4.52 (m, 2H, 18-H), 3.47-3.39 (m, 2H, 14-H, 15-H), 1.93-1.86 (m, 1H, 7-H), 1.79-1.52 (m, 3H, 7-H, 8-H), 1.64 (s, 3H, 23-H), 1.43-1.33 (m, 2H, 16-H), 0.93 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3H, 17-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz, 20°C):  $\delta$  = 140.75 C10, 138.44 C4, 136.00 C6, 130.30 C19, 128.40 C7, 128.32 C3/C20, 127.68 C2/C21, 127.46 C1, 127.02 C22, 117.50 C9, 80.79 C5, 77.78 C15, 77.24 C8, 70.03 C18, 69.74 C11, 68.75 C14, 31.12 C23, 29.13 C12, 27.83 C13, 24.20 C16, 9.79 C17 ppm.

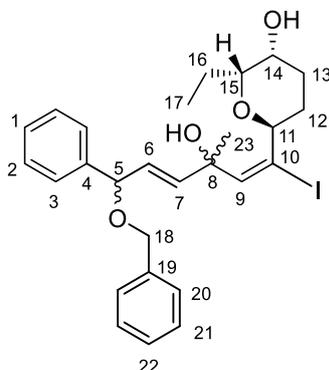
## Experimenteller Teil

---

**HRMS:** berechnet für  $C_{27}H_{37}INO_4$   $[M+NH_4]^+$ : 566.17618

gemessen  $[M+NH_4]^+$ : 566.1761

**(2*R*,3*R*,6*S*)-6-((1*E*,4*E*)-6-(benzyloxy)-3-hydroxy-1-iodo-3-methyl-6-phenylhexa-1,4-dien-1-yl)-2-Ethyltetrahydro-2*H*-pyran-3-ol**



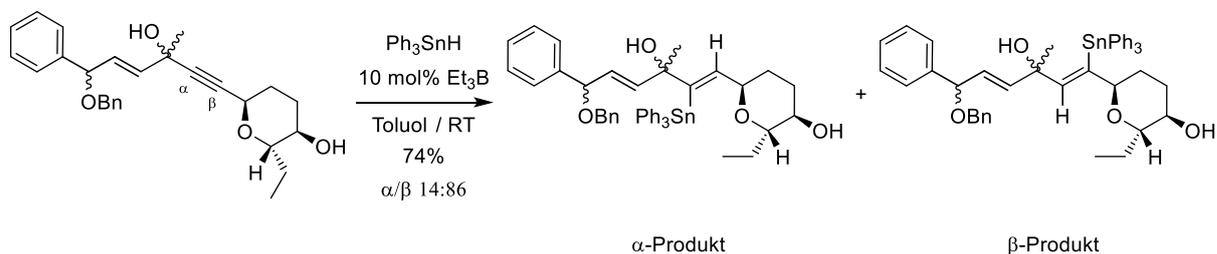
$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz, 20°C):  $\delta$  = 7.40-7.29 (m, 10H, 1-H, 2-H, 3-H, 20-H, 21-H, 22-H), 6.46-6.43 (m, 1H, 10-H), 6.05-5.81 (m, 2H, 6-H, 7-H), 4.87-4.83 (m, 1H, 5-H), 4.53-4.42 (m, 2H, 18-H), 4.34-4.28 (m, 1H, 11-H), 3.75-3.65 (m, 1H, 15-H), 3.54-3.50 (m, 1H, 14-H), 1.93-1.78 (m, 2H, 7-H, 8-H), 1.75-1.52 (m, 3H, 7-H, 8-H, 16-H), 1.49-1.36 (m, 1H, 16-H), 1.40 (s, 3H, 23-H), 0.93 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3H, 17-H) ppm.

$^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ , 100 MHz, 20°C):  $\delta$  = 146.88 C9, 138.27 C4, 137.21 C6, 129.07 C19, 128.58 C7, 128.35 C3/C20, 127.79 C1, 127.67 C2/C21, 127.11 C22, 109.34 C10, 81.05 C5, 80.87 C15, 75.17 C8, 70.90 C11, 70.18 C18, 65.84 C14, 30.41 C23, 29.12 C7, 16.60 C8, 24.72 C16, 10.36 C17 ppm.

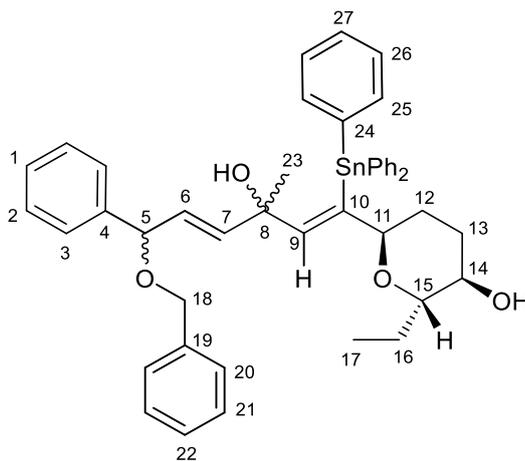
**HRMS:** berechnet für  $C_{27}H_{37}INO_4$   $[M+NH_4]^+$ : 566.17618

gemessen  $[M+NH_4]^+$ : 566.1757

**6.7.4 Synthese von (2*S*,3*R*,6*R*)-6-((1*Z*,4*E*)-6-(benzyloxy)-3-hydroxy-3-methyl-6-phenyl-1-(triphenylstannyl)hexa-1,4-dien-1-yl)-2-Ethyltetrahydro-2*H*-pyran-3-ol (315)**



268 mg (0.63 mmol, 1.0 eq.) Alkin **261** werden in 6.3 ml abs. Toluol gelöst und unter Laboratmosphäre mit 351 mg (0.96 mmol, 1.5 eq.) Ph<sub>3</sub>SnH versetzt. Zu dieser Lösung werden 65  $\mu$ l (0.063 mmol, 10 mol%) 1 M Triethylbor-Lösung in THF zugegeben und der Reaktionskolben verschlossen. Die Reaktion wird 24 h gerührt und anschließend durch Entfernen des Lösungsmittels beendet. Chromatographische Reinigung (PE/Ac 4.5:1) ergibt 240 mg (0.31 mmol, 49%)  $\beta$ -Produkt **315** und 90 mg (0.21 mmol, 33%) zurückgewonnenes Edukt. Ausbeute in Bezug auf zurückgewonnenes Edukt 74%.



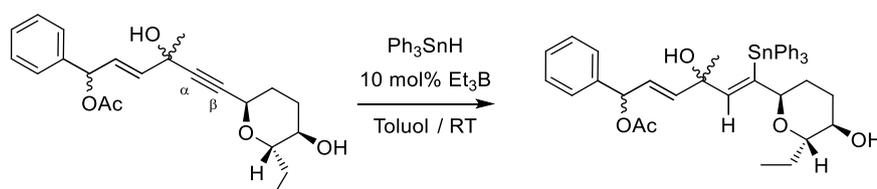
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, 20°C):  $\delta$  = 7.64-7.51 (m, 6H, 26-H), 7.40-7.23 (m, 19H, 1-H, 2-H, 3-H, 20-H, 21-H, 22-H, 25-H, 27-H), 6.52 (s, 0.8H, 9-H), 6.52 (d, J = 82.0 Hz, 0.2 Hz, 9-H), 5.75-5.70 (m, 1H, 6-H), 5.62-5.50 (m, 1H, 7-H), 4.74 (m, 1H, 5-H), 4.46-4.44 (m, 2H, 18-H), 4.17-3.94 (m, 1H, 11-H), 3.29-3.26 (m, 1H, 15-H), 3.10 (dt, J = 7.0 Hz, J = 14.2 Hz, 1H, 14-H), 1.80-1.74 (m, 1H, 12-H), 1.70-1.58 (m, 1H, 12-H), 1.51-1.31 (m, 4H, 13-H, 16-H), 1.28 (s, 3H, 23-H), 0.83 (t, J = 7.5 Hz, 3H, 17-H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz, 20°C):  $\delta$  = 145.50 C9, 143.89 C24, 143.88 C19, 140.84 C10, 137.01 C7, 136.82 C4, 128.51 C3, 128.48 C20, 128.36 C25, 128.18 C6, 127.82 C2, 127.76 C21, 127.67 C26, 127.09 C27, 126.94 C22, 126.88 C1, 85.75 C11, 81.64 C15, 80.93 C5, 74.08 C8, 70.08 C18, 64.69 C14, 30.98 C13, 29.22 C23, 27.41 C12, 24.34 C16, 9.91 C17 ppm.

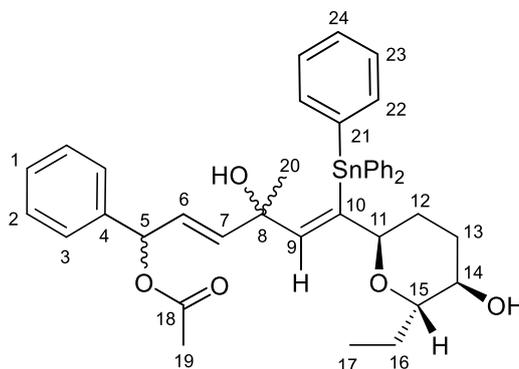
**HRMS:** berechnet für  $C_{45}H_{52}NO_4Sn$   $[M+NH_4]^+$ : 790.29129

gemessen  $[M+NH_4]^+$ : 790.29324

## 6.7.5 Synthese von (2E,5Z)-6-((2R,5R,6S)-6-ethyl-5-hydroxytetrahydro-2H-pyran-2-yl)-4-hydroxy-4-methyl-1-phenyl-6-(triphenylstannyl)Hexa-2,5-dien-1-yl-acetat (**320**)



119 mg (0.31 mmol, 1.0 eq.) Alkin **260** wurde in 5 ml abs Toluol gelöst und unter Laboratmosphäre mit 134 mg (0.38 mmol, 1.2 eq.)  $Ph_3SnH$  versetzt. Zur entstandenen Lösung werden 32  $\mu$ l (0.032, 10mol%) 1 M Triethylbor-Lösung in THF zugetropft und 24h stark gerührt. Nachdem Entfernen des Lösungsmittels wird chromatographisch gereinigt (PE/Ac 3:1). Es werden 152 mg (0.20 mmol, 66%) des  $\beta$ -Produkts **320** isoliert und zusätzlich 33 mg Edukt zurückgewonnen. Ausbeute in Bezug auf zurückgewonnenes Edukt 91%.



$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz, 20°C):  $\delta$  = 7.64-7.52 (m, 6H, 23-H), 7.38-7.27 (m, 14H, 1-H, 2-H, 3-H, 22-H, 24-H, 25-H), 6.53-6.52 (t,  $J$  = 4.8 Hz, 0.8H, 9-H), 6.52 (d,  $J$  = 82.0 Hz, 0.2 Hz, 9-H), 6.21 (d,  $J$  = 5.9 Hz, 1H, 5-H) 5.80-5.71 (m, 1H, 6-H), 5.65-5.54 (m, 1H, 7-H), 4.12-4.03 (m, 1H, 11-H), 3.30-3.28 (m, 1H, 15-H), 3.11-3.08 (m, 1H, 14-H), 2.12 (s, 3H, 19-H), 1.81-1.76 (m, 1H, 12-H), 1.70-1.58 (m, 1H, 12-H), 1.50-1.31 (m, 4H, 13-H, 16-H), 1.27, (s, 3H, 20-H), 0.83 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3H, 17-H) ppm.

$^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ , 100 MHz, 20°C):  $\delta$  = 169.78 C18, 145.01 C9, 143.80 C4, 143.80 C19, 139.84 C10, 137.47 C21, 136.99 C7, 128.57 C22, 128.53 C3, 128.19 C6, 127.19 C23, 127.03 C2, 126.95 C1, 126.68 C22, 126.46 C24, 85.75 C11, 81.64 C15, 80.93 C5, 74.08 C8, 70.08 C18, 64.69 C14, 30.98 C13, 29.22 C23, 27.41 C12, 24.34 C16, 9.91 C17 ppm.

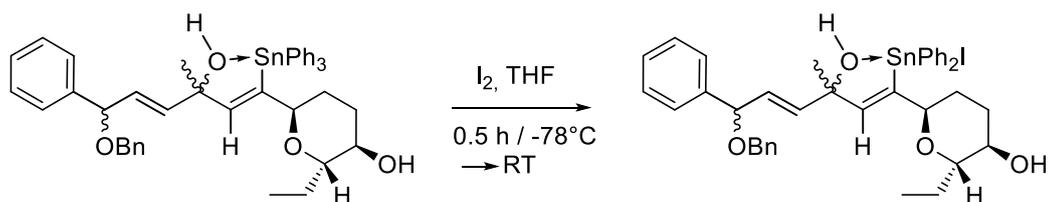
## Experimenteller Teil

R<sub>f</sub>-Wert (PE/Ac) = 0.33

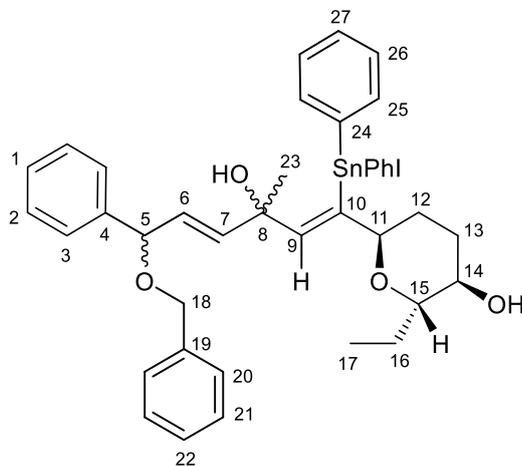
**HRMS:** berechnet für C<sub>40</sub>H<sub>48</sub>NO<sub>5</sub>Sn [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 742.25490

gemessen [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 742.25549

### 6.7.6 Synthese von (2*S*,3*R*,6*R*)-6-((1*Z*,4*E*)-6-(benzyloxy)-3-hydroxy-1-(iododiphenyl-stann-nyl)-3-methyl-6-phenylhexa-1,4-dien-1-yl)-2-Ethyltetrahydro-2*H*-pyran-3-ol (**318**)



45 mg (0.058 mmol, 1.0 eq.) Vinylstannan **315** werden in 1.5 ml THF gelöst und auf -78°C gekühlt. Dazu werden 17 mg (0.07 mmol, 1.2 eq.) Iod hinzugegeben. Die Reaktion wird 30 min gerührt und anschließend durch Entfernen des Lösungsmittels beendet. Der Rückstand wird in Diethylether aufgenommen und über Kieselgel filtriert. Es wurde kein weiterer Reinigungsschritt durchgeführt, das Rohprodukt wurde NMR-Spektroskopisch analysiert.



<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz, 20°C): δ = 7.83-7.56 (m, 4H, 26-H), 7.40-7.23 (m, 16H, 1-H, 2-H, 3-H, 20-H, 21-H, 22-H, 25-H, 27-H), 6.56 (s, 0.4H, 9-H), 6.56 (d, J = 3.7 Hz, 0.4H, 9-H), 6.56 (d, J = 82.0 Hz, 0.2 Hz, 9-H), 5.75-5.58 (m, 2H, 6-H, 7-H), 4.76-4.71 (m, 1H, 5-H), 4.47-4.35 (m, 3H, 11-H, 18-H), 3.50-3.45 (m, 1H, 15-H), 3.40-3.39 (m, 1H, 14-H), 2.07-2.02 (m, 1H, 12-H), 1.91-1.80 (m, 1H, 12-H), 1.69-1.41 (m, 4H, 13-H, 16-H), 1.38, (s, 3H, 23-H), 0.87 (t, J = 6.8 Hz, 3H, 17-H) ppm.

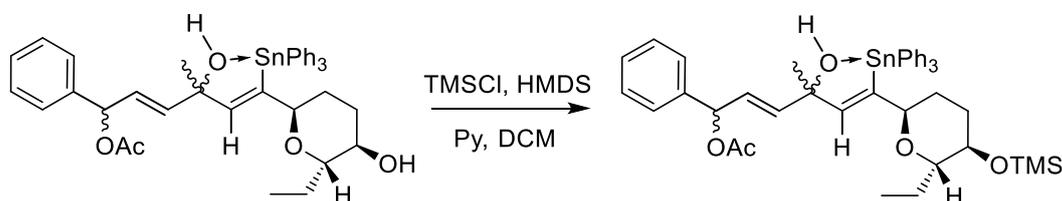
## Experimenteller Teil

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta = 141.30$  C9,  $140 ? 138? 137.42$  C7,  $135.53$  C10,  $131.13$  C24,  $131.00$  C1,  $130.82$  C19,  $130.20$  C6,  $128.59$  C3,  $128.56$  C20,  $128.34$  C25,  $127.67$  C26,  $127.65$  C2,  $127.41$  C21,  $127.00$  C1,  $126.95$  C22,  $126.86$  C27,  $81.63$  C15,  $80.64$  C5,  $76.07$  C11,  $70.15$  C18,  $67.57$  C8,  $65.27$  C14,  $20.81$  C13,  $28.24$  C23,  $26.56$  C12,  $24.49$  C16,  $9.88$  C17 ppm.

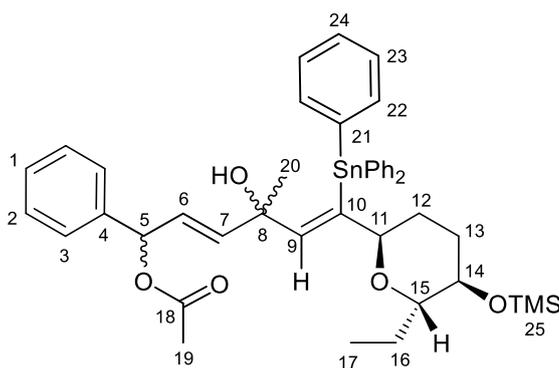
**HRMS:** berechnet für  $\text{C}_{39}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{Sn}$   $[\text{M}-\text{H}]^-$ : 821.11535

gemessen  $[\text{M}-\text{H}]^-$ : 821.11685

### 6.7.7 Synthese von (2E,5Z)-6-((2R,5R,6S)-6-ethyl-5-((trimethylsilyl)-oxy)-tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-4-hydroxy-4-methyl-1-phenyl-6-(triphenylstannyl)Hexa-2,5-dien-1-yl-acetat (**321**)



90 mg (0.12 mmol, 1.0 eq.) Diol **320** werden in 2 ml abs. DCM gelöst und mit 81  $\mu\text{l}$  (1.0 mmol, 8.0 eq.) Pyridin, 103  $\mu\text{l}$  (0.5 mmol, 4.0 eq.) HMDS und zuletzt mit 64  $\mu\text{l}$  (0.5 mmol, 4.0 eq.) TMSCl versetzt. Die Reaktionsmischung wird 14 h bei Raumtemperatur gerührt. Beendet wird die Reaktion durch Zugabe von 2 ml Wasser und 2 ml ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung. Die wässrige Phase wird mit Ether extrahiert, mit Wasser und ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wird chromatographisch gereinigt (PE/Ac 4:1 + 1%  $\text{NEt}_3$ ) und es werden 78 mg (0.1 mmol, 82%) des mono-silylierten Produkts **321** erhalten.

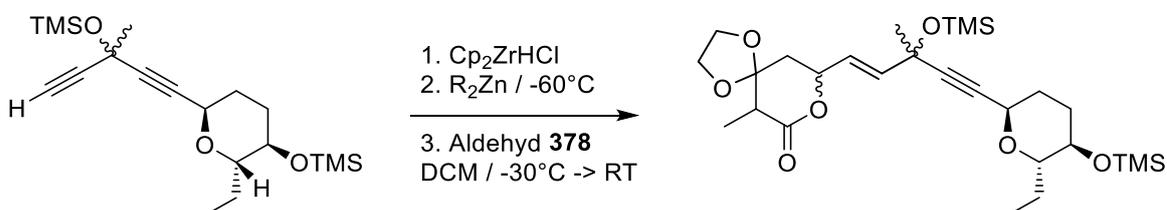


$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta = 7.64$ - $7.52$  (m, 6H, 23-H),  $7.38$ - $7.23$  (m, 14H, 1-H, 2-H, 3-H, 22-H, 24-H, 25-H),  $6.73$ - $6.68$  (m, 1H, 9-H),  $6.22$ - $6.19$  (m, 1H, 5-H)  $5.83$ - $5.78$  (m, 1H, 6-H),  $5.72$ - $5.57$  (m, 1H, 7-H),  $3.84$ - $3.81$  (m, 1H, 11-H),  $3.51$ - $3.48$  (m, 1H, 15-H),  $3.14$ - $3.08$  (m, 1H, 14-H),  $2.11$  (s, 3H, 19-H),  $1.70$ - $1.58$  (m, 2H, 12-H),  $1.55$  (s, 3H, 20-H),  $1.50$ - $1.22$  (m, 4H, 13-H, 16-H),  $0.83$  (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H, 17-H),  $0.08$  (s, 9H, 28-H) ppm.

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 169.78 C18, 145.01 C9, 143.80 C4, 143.80 C19, 139.84 C10, 137.47 C21, 136.99 C7, 128.57 C22, 128.53 C3, 128.19 C6, 127.19 C23, 127.03 C2, 126.95 C1, 126.68 C22, 126.46 C24, 85.75 C11, 81.64 C15, 80.93 C5, 74.08 C8, 70.08 C18, 64.69 C14, 30.98 C13, 29.22 C23, 27.41 C12, 24.34 C16, 9.91 C17, 0.35 C28 ppm.

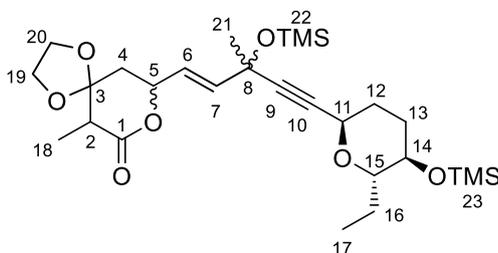
### 6.8 Hydrozirkonierung und Folgestufen mit dem linken Baustein

#### 6.8.1 Synthese von 9-((E)-5-((2*R*,5*R*,6*S*)-6-ethyl-5-((trimethylsilyl)oxy)-tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-3-methyl-3-((trimethylsilyl)oxy)pent-1-en-4-in-1-yl)-6-Methyl-1,4,8-trioxaspiro[4.5]decan-7-on (**381**)



150 mg (0.41 mmol, 1.0 eq.) Diin **226** werden in 1.5 ml abs. DCM gelöst und portionsweise mit 116 mg (0.45 mmol, 1.1 eq.)  $\text{Cp}_2\text{ZrHCl}$  versetzt. Nach vollständiger Zugabe wird anschließend 30 min gerührt. Dann wird die Reaktionsmischung auf  $-60^\circ\text{C}$  gekühlt und 500  $\mu\text{l}$  (0.5 mmol, 1.2 eq.) 1 M Diethylzink-Lösung zugegeben. Nach einer Stunde bei  $-60^\circ\text{C}$  wird langsam auf  $-30^\circ\text{C}$  aufgetaut und daraufhin 101 mg (0.5 mmol, 1.2 eq.) des Aldehyds **378** gelöst in 1.5 ml abs. DCM zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 2 h bei  $-30^\circ\text{C}$  gehalten und anschließend über Nacht langsam aufgetaut. Die schwach orange Reaktion wird durch Zugabe von 3 ml ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung beendet. Die wässrige Phase wird mit Ether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Chromatographische Reinigung (PE/Ac 7:1 +1%  $\text{NEt}_3$ ) ergibt 108 mg (0.2 mmol, 49%) des Produkts **381**.

$R_f$ -Wert (PE/Ac 10:1 +1%  $\text{NEt}_3$ ) = 0.11



$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 5.93-5.82 (m, 2H, 6-H, 7-H), 4.89-4.85 (m, 1H, 5-H), 4.69 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1H, 11-H), 4.04-3.91 (m, 4H, 19-H, 20-H), 3.45 (t,  $J$  = 8.6 Hz, 1H, 15-H), 3.25-3.20 (m, 1H, 14-H), 2.85 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 0.5H, 2-H), 2.72 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 0.5H, 2-H), 2.11-1.95 (m, 1H, 4-H), 1.88-1.73 (m, 6H, 4-H, 12-H, 13-

## Experimenteller Teil

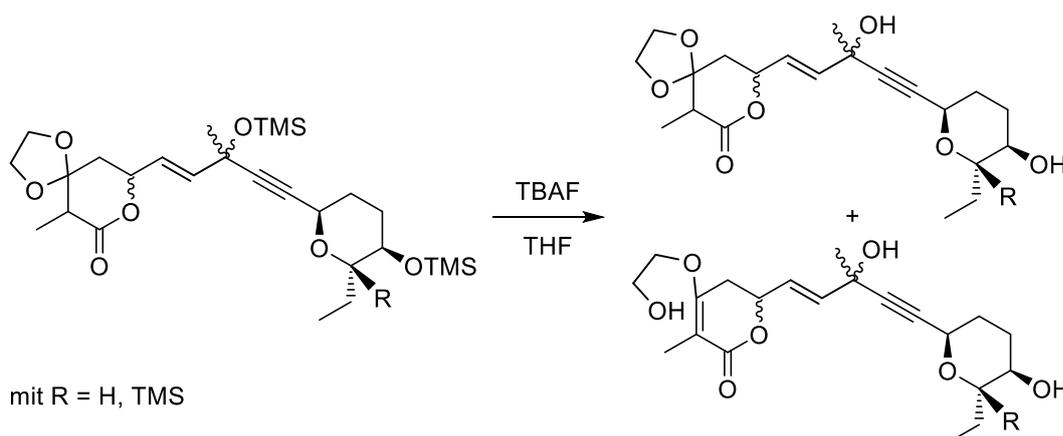
H, 16-H), 1.50 (s, 3H, 21-H), 1.33-1.17 (m, 1H, 16-H), 1.23 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1.5H, 18-H), 1.22 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1.5H, 18-H), 0.90 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H, 17-H), 0.15 (s, 9H, 22-H), 0.09 (s, 9H, 23-H) ppm.

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta = 172.64$  C1, 138.22 C7, 125.09 C6, 107.50 C3, 87.97 C9, 83.97 C10, 77.74 C15, 75.56 C5, 70.79 C14, 68.72 C8, 65.23 C19/C20, 64.23 C11, 45.38 C2, 39.71 C4, 32.62 C21, 30.02 C12, 29.72 C13, 24.60 C16, 10.36 C18, 9.77 C17, 1.86 C22, 0.32 C23 ppm.

**HRMS:** berechnet für  $\text{C}_{27}\text{H}_{50}\text{NO}_7\text{Si}_2$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ : 556.31203

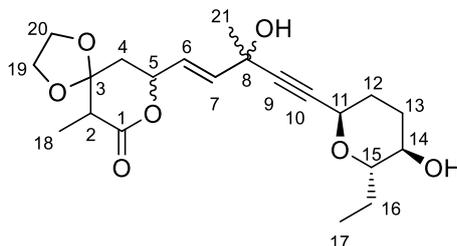
gemessen  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ : 556.31910

### 6.8.2 Synthese von 9-((E)-5-((2R,5R,6S)-6-ethyl-5-hydroxytetrahydro-2H-pyran-2-yl)-3-hydroxy-3-methylpent-1-en-4-in-1-yl)-6-Methyl-1,4,8-trioxaspiro[4.5]decan-7-on (382)



90 mg (0.167 mmol, 1.0 eq.) Silylether **381** wird in 5 ml THF gelöst und mit 104 mg (0.33 mmol, 2.0 eq.) TBAF·3H<sub>2</sub>O versetzt. Nach 20 minütigem Rühren wird durch Zugabe von 5 ml Wasser und 2 ml ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung die Reaktion beendet. Die wässrige Phase wird mit 1 M HCl auf pH 7 eingestellt und mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet. Es werden 55-60 mg (0.15-0.16 mmol, 95%) einer 2:1 Mischung aus Acetal **382** und Enolether **398** erhalten.

**9-((E)-5-((2R,5R,6S)-6-ethyl-5-hydroxytetrahydro-2H-pyran-2-yl)-3-hydroxy-3-methylpent-1-en-4-in-1-yl)-6-Methyl-1,4,8-trioxaspiro[4.5]decan-7-on (382)**



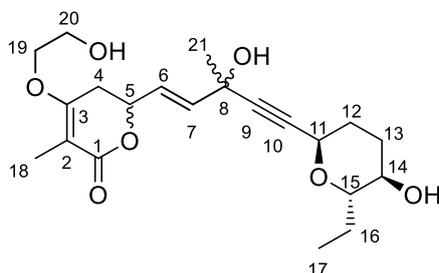
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 6.11-5.95 (m, 2H, 6-H, 7-H), 4.94-4.85 (m, 1H, 5-H), 4.69 (m, 1H, 11-H), 4.12-3.94 (m, 4H, 19-H, 20-H), 3.53 (t,  $J$  = 8.4 Hz, 1H, 15-H), 3.34-3.27 (m, 1H, 14-H), 2.88 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 0.5H, 2-H), 2.76 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 0.5H, 2-H), 2.12-1.95 (m, 1H, 4-H), 1.88-1.73 (m, 6H, 4-H, 12-H, 13-H, 16-H), 1.56 (s, 3H, 21-H), 1.50-1.41 (m, 1H, 16-H), 1.25 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 1.5H, 18-H), 1.24 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 1.5H, 18-H), 0.95 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3H, 17-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 172.44 C1, 137.87 C7, 126.18 C6, 107.46 C3, 88.69 C10, 82.85 C9, 77.52 C15, 73.94 C5, 69.60 C8, 67.27 C19, 67.24 C20, 64.05 C14, 61.35 C8, 45.39 C2, 38.89 C4, 30.06 C21, 28.76 C12, 25.55 C13, 14.39 C16, 9.64 C18, 9.00 C17 ppm.

**HRMS:** berechnet für  $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{O}_7$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 395.20659

gemessen  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 395.20643

**6-((E)-5-((2R,5R,6S)-6-ethyl-5-hydroxytetrahydro-2H-pyran-2-yl)-3-hydroxy-3-methylpent-1-en-4-in-1-yl)-4-(2-hydroxyethoxy)-3-Methyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on (398)**



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 6.11-5.95 (m, 2H, 6-H, 7-H), 4.94-4.85 (m, 1H, 5-H), 4.69 (m, 1H, 11-H), 4.12-3.94 (m, 2H, 19-H), 3.86 (t,  $J$  = 4.4 Hz, 2H, 20-H), 3.53 (t,  $J$  = 8.4 Hz, 1H, 15-H), 3.34-3.27 (m, 1H, 14-H), 2.74-2.64 (m, 2H, 4-H), 1.88-1.73 (m, 5H, 12-H, 13-H, 16-H), 1.79 (s, 3H, 18-H), 1.56 (s, 3H, 21-H), 1.50-1.41 (m, 1H, 16-H), 0.95 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3H, 17-H) ppm.

## Experimenteller Teil

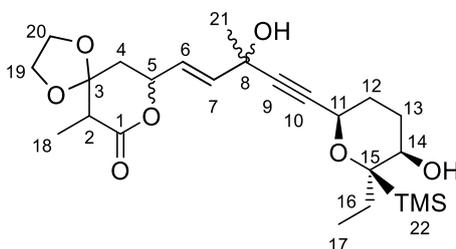
---

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 168.46 C1, 165.15 C3, 137.34 C7, 126.22 C6, 103.72 C2, 88.67 C10, 82.93 C9, 75.78 C15, 73.94 C5, 69.42 C19, 67.91 C8, 65.30 C14, 64.71 C11, 61.35 C20, 38.89 C4, 29.96 C21, 28.70 C12, 25.55 C13, 24.39 C26, 10.37 C18, 8.40 C17 ppm.

**HRMS:** berechnet für  $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{O}_7$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 395.20659

gemessen  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 395.20643

### 9-((E)-5-((2R,5R,6R)-6-ethyl-5-hydroxy-6-(trimethylsilyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-3-hydroxy-3-methylpent-1-en-4-in-1-yl)-6-Methyl-1,4,8-trioxaspiro[4.5]decan-7-on



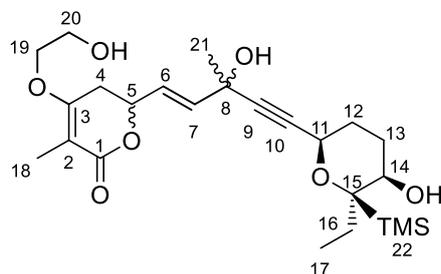
$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 6.02-5.89 (m, 2H, 6-H, 7-H), 4.94-4.85 (m, 1H, 5-H), 4.49-4.47 (m, 1H, 11-H), 4.10-3.92 (m, 4H, 19-H, 20-H), 3.73-3.70 (m, 1H, 14-H), 3.09 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 0.5H, 2-H), 2.87 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 0.5H, 2-H), 2.10-1.95 (m, 1H, 4-H), 1.90-1.63 (m, 6H, 4-H, 12-H, 13-H, 16-H), 1.53 (s, 3H, 21-H), 1.50-1.41 (m, 1H, 16-H), 1.25 (m, 3H, 18-H), 0.87 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3H, 17-H), 0.11 (s, 9H, 22-H) ppm.

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 173.42 C1, 136.78 C7, 126.95 C6, 106.67 C3, 85.30 C10, 85.01 C9, 76.43 C15, 75.71 C5, 58.37 C11, 67.27 C8, 66.76 C14, 65.68 C19, 65.58 C20, 47.13 C2, 38.95 C4, 30.86 C21, 26.33 C12, 24.42 C13, 23.90 C16, 9.84 C18, 9.13 C17, -1.48 C22 ppm.

**HRMS:** berechnet für  $\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{O}_7\text{Si}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 467.24596

gemessen  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 467.24593

**6-((E)-5-((2R,5R,6R)-6-ethyl-5-hydroxy-6-(trimethylsilyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-3-hydroxy-3-methylpent-1-en-4-in-1-yl)-4-(2-hydroxyethoxy)-3-Methyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-on**



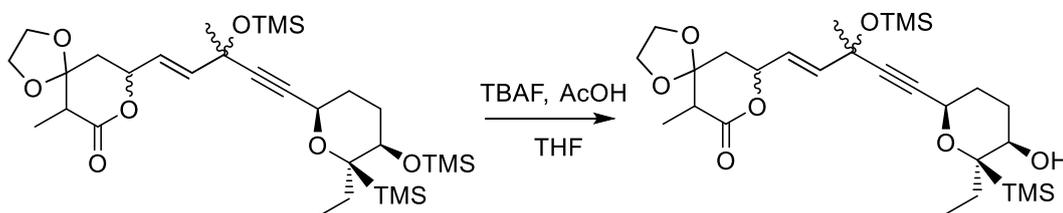
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 6.08-5.93 (m, 2H, 6-H, 7-H), 4.90-4.83 (m, 1H, 5-H), 4.49-4.47 (m, 1H, 11-H), 4.13-4.00 (m, 2H, 19-H), 3.87 (t,  $J$  = 4.3 Hz, 2H, 20-H), 3.71 (m, 1H, 14-H), 2.72-2.43 (m, 5H, 4-H, (3x)OH), 2.03-1.89 (m, 4H, 12-H, 13-H), 1.79 (s, 3H, 18-H), 1.53 (s, 3H, 21-H), 1.50-1.41 (m, 1H, 16-H), 0.87 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 3H, 17-H), 0.11 (s, 9H, 22-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 168.20 C3, 164.74 C1, 137.71 C7, 126.05 C6, 104.05 C2, 75.94 C15, 73.93 C5, 69.40 C19, 67.31 C8, 66.79 C14, 61.42 C20, 58.41 C11, 30.88 C21, 30.11 C4, 26.33 C12, 24.44 C13, 23.92 C16, 9.29 C18, 9.03 C17, -1.44 C22 ppm. \*C9 und C10 nicht gefunden

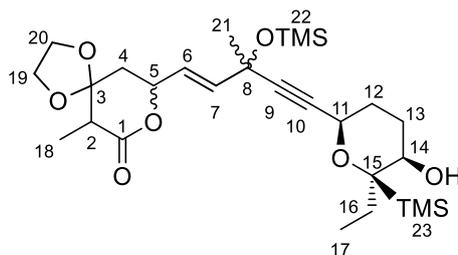
**HRMS:** berechnet für  $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{O}_7\text{Si}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 467.24596

gemessen  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 467.24593

**6.8.3 Synthese von 9-((E)-5-((2R,5R,6R)-6-ethyl-5-hydroxy-6-(trimethylsilyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-3-methyl-3-((trimethylsilyl)oxy)pent-1-en-4-in-1-yl)-6-Methyl-1,4,8-trioxaspiro[4.5]decan-7-on (399)**

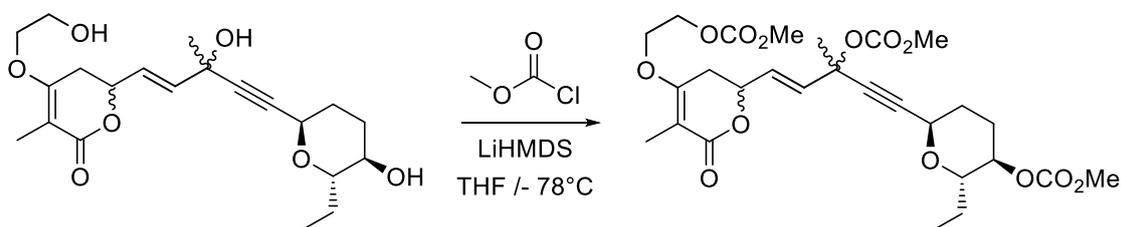


11 mg (0.018 mmol, 1.0 eq.) Edukt werden in 300  $\mu\text{l}$  abs. THF gelöst und 3  $\mu\text{l}$  (0.054 mmol, 3.0 eq.) Essigsäure zugegeben. Dazu werden 54  $\mu\text{l}$  (0.054 mmol, 3.0 eq.) 1 M TBAF-Lösung zugegeben und 20 Minuten gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 2 ml Wasser und 2 ml Diethylether beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Diethylether extrahiert.

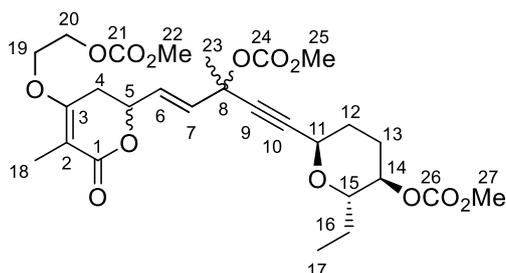


$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 6.03-5.89 (m, 2H, 6-H, 7-H), 4.91-4.85 (m, 1H, 5-H), 4.44 (m, 1H, 11-H), 4.06-3.93 (m, 4H, 19-H, 20-H), 3.76-3.72 (m, 1H, 14-H), 2.87 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 0.5H, 2-H), 2.74 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 0.5H, 2-H), 2.14-1.95 (m, 2H, 4-H), 1.92-1.82 (m, 4H, 12-H, 13-H), 1.68-1.59 (m, 1H, 16-H) 1.53 (s, 3H, 21-H), 1.44-1.35 (m, 1H, 16-H), 1.24 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 1.5H, 18-H), 1.23 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 1.5H, 18-H), 0.85 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3H, 17-H), 0.12 (s, 9H, 22-H), 0.07 (s, 9H, 23-H) ppm.

#### 6.8.4 Synthese von (E)-5-((2R,5R,6S)-6-ethyl-5-((methoxycarbonyl)oxy)-tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-1-(4-(2-((methoxycarbonyl)oxy)ethoxy)-5-methyl-6-oxo-3,6-dihydro-2H-pyran-2-yl)-3-Methylpent-1-en-4-in-3-yl-methyl-carbonat (402)



60 mg (0.15 mmol, 1.0 eq.) Triol **398** werden in 300  $\mu\text{l}$  abs. THF gelöst und auf  $0^\circ\text{C}$  abgekühlt. Dazu werden 450  $\mu\text{l}$  (0.45 mmol, 3.0 eq.) 1 M LiHMDS-Lösung zugetropft und eine Stunde bei  $0^\circ\text{C}$  gerührt. Danach werden 50  $\mu\text{l}$  (0.52 mmol, 3.5 eq.) Methylchloroformiat zugegeben und weitere zwei Stunden gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 1 ml  $\text{NH}_4\text{Cl}$  und 1 ml Diethylether beendet. Die wässrige Phase wird mit Ether extrahiert und die vereinigten org. Phasen mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach chromatographischer Reinigung (PE:Ac 2:1) werden 16 mg (0.03 mmol, 21%) Produkt **402** erhalten.

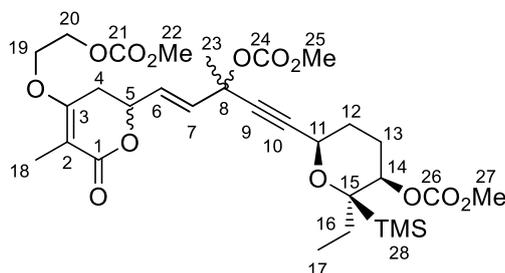


## Experimenteller Teil

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 6.18-6.10 (m, 1H, 6-H), 6.07-6.00 (dd,  $J$  = 12.3 Hz,  $J$  = 15.4 Hz, 1H, 7-H), 4.91-4.84 (m, 1H, 5-H), 4.74 (m, 1H, 11-H), 4.40 (t,  $J$  = 4.5 Hz, 2H, 20-H), 4.39-4.32 (m, 1H, 14-H), 4.21 (dt,  $J$  = 4.5 Hz,  $J$  = 11.3 Hz, 1H, 20-H), 4.14 (dt,  $J$  = 4.5 Hz,  $J$  = 11.3 Hz, 1H, 20-H), 3.80 (s, 3H, 22-H), 3.77 (s, 3H, 25-H), 3.77-3.72 (m, 1H, 15-H), 3.74 (s, 3H, 27-H), 2.68-2.53 (m, 2H, 4-H), 2.13-2.09 (m, 1H, 13-H), 2.00-1.83 (m, 3H, 12-H, 13-H), 1.80 (s, 3H, 18-H), 1.74 (s, 3H, 23-H), 1.74-1.66 (m, 1H, 16-H), 1.46-1.37 (m, 1H, 16-H), 0.93 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H, 17-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 167.53 C3, 163.41 C1, 155.46 C2, 155.07 C26, 153.01 C24, 132.61 C7, 129.10 C6, 105.32 C2, 85.32 C10, 84.67 C9, 75.37 C8, 75.18 C14, 74.54 C15, 72.97 C5, 65.92 C19, 65.79 C20, 64.15 C11, 55.11 C22, 54.79 C 27, 54.50 C25, 30.02 C4, 29.57 C12, 28.64 C23, 25.46 C13, 24.39 C16, 9.44 C17, 9.04 C18 ppm.

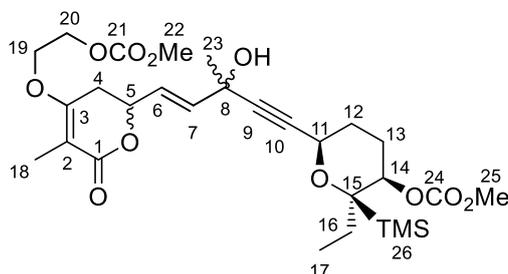
### **(E)-5-((2*R*,5*R*,6*R*)-6-ethyl-5-((methoxycarbonyl)oxy)-6-(trimethylsilyl)-tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1-(4-(2-((methoxycarbonyl)oxy)ethoxy)-5-methyl-6-oxo-3,6-dihydro-2*H*-pyran-2-yl)-3-Methylpent-1-en-4-in-3-yl-methylcarbonat**



Analoge Durchführung zur Carbonatbildung ohne C-TMS Gruppe (s.o.). Dabei wurden 14 mg dreifaches Carbonat und 5 mg zweifaches Carbonat isoliert.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 6.12-6.10 (m, 1H, 6-H), 6.07-6.00 (dd,  $J$  = 12.3 Hz,  $J$  = 15.4 Hz, 1H, 7-H), 4.91-4.84 (m, 1H, 5-H), 4.72 (m, 1H, 11-H), 4.40 (t,  $J$  = 4.5 Hz, 2H, 20-H), 4.51-4.49 (m, 1H, 14-H), 4.21 (m, 1H, 20-H), 4.14 (m, 20-H), 3.80 (s, 3H, 22-H), 3.77 (s, 3H, 25-H), 3.69 (s, 3H, 27-H), 2.64-2.59 (m, 2H, 4-H), 2.06-1.83 (m, 4H, 12-H, 13-H), 1.81 (s, 3H, 18-H), 1.73 (s, 3H, 23-H), 1.68-1.59 (m, 1H, 16-H), 1.36-1.28 (m, 1H, 16-H), 0.90 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H, 17-H), 0.09 (s, 9H, 28-H) ppm.

**(2*R*,3*R*,6*R*)-2-Ethyl-6-((*E*)-3-hydroxy-5-(4-(2-((methoxycarbonyl)oxy)ethoxy)-5-methyl-6-oxo-3,6-dihydro-2*H*-pyran-2-yl)-3-methylpent-4-en-1-in-1-yl)-2-(trimethylsilyl)tetrahydro-2*H*-pyran-3-yl-methyl-carbonat**

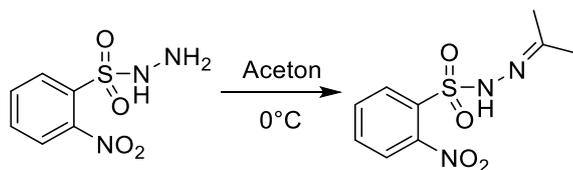


$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 6.11-5.97 (m, 2H, 6-H, 7-H), 4.90-4.84 (m, 1H, 5-H), 4.72-4.70 (m, 1H, 11-H), 4.48-4.46 (m, 1H, 14-H), 4.42 (t,  $J$  = 4.4 Hz, 2H, 20-H), 4.27-4.22 (m, 1H, 19-H), 4.18-4.14 (m, 1H, 19-H), 3.82 (s, 3H, 25-H), 3.80 (s, 3H, 22-H), 2.64-2.60 (m, 2H, 4-H), 2.06-2.00 (m, 1H, 13-H), 1.98-1.88 (m, 3H, 12-H, 13-H), 1.82 (s, 3H, 18-H), 1.67-1.58 (m, 2H, 16-H) 1.56 (s, 3H, 23-H), 0.92 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 3H, 17-H), 0.10 (s, 9H, 26-H) ppm.

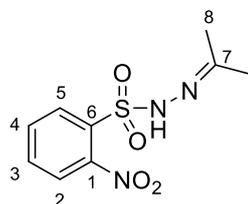
**HRMS:** berechnet für  $\text{C}_{26}\text{H}_{46}\text{NO}_{11}\text{Si}$   $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ : 600.28346

gemessen  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ : 600.28315

### 6.8.5 Synthese von 2-Nitro-N'-(propan-2-yliden)phenylsulfonhydrazid (404)



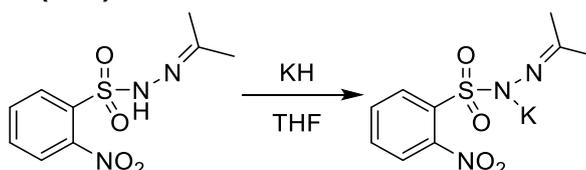
2.54 g (11.6 mmol, 1.0 eq.) o-Nitrophenylsulfonhydrazin wurden in 10 ml Aceton gelöst und auf 0°C gekühlt. Die Reaktionsmischung wird eine Stunde gerührt, wobei ein weißer Feststoff ausfällt. Anschließend wird das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt und der Rückstand erneut in 20 ml Aceton aufgenommen. Durch Fällung mit 300 ml Pentan und Filtration des weißen Feststoffs, werden 2.59 g (10.1 mmol, 87%) des Hydrazons **404** erhalten.



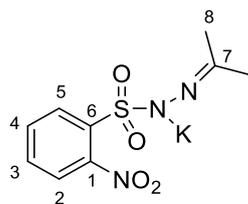
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, 20°C):  $\delta = 8.29\text{--}8.25$  (m, 1H, 3-H), 7.86–7.83 (m, 1H, 5-H), 7.78–7.75 (m, 2H, 2-H, 4-H), 1.95 (s, 3-H, 8-H), 1.92 (s, 3-H, 8'-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz, 20°C):  $\delta = 159.48$  C7, 148.30 C1, 134.07 C4, 133.27 C3, 132.71 C2, 125.17 C6, 25.29 C8, 17.09 C8' ppm.

### 6.8.6 Synthese von Kalium-1-((2-nitrophenyl)sulfonyl)-2-(propan-2-yliden)hydrazin-1-id (395)



Bei 0°C werden 507 mg (1.97 mmol, 1.0 eq.) Hydrazon **404** in 15 ml abs. THF gelöst. In einem zweiten Reaktionskolben werden 519 mg (1.97 mmol, 1.0 eq.) KH (Suspension in Mineralöl 15.2%ig) in 5 ml abs. THF unter Stickstoffatmosphäre suspendiert und auf 0°C gekühlt. Anschließend wird tropfenweise die Hydrazon-Lösung über fünf Minuten zugegeben. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur aufgetaut und für weitere 30 min gerührt. Dabei fällt das Produkt als gelber Feststoff aus. Das Lösungsmittel wird im Hochvakuum vorsichtig entfernt und das Produkt über Nacht im Hochvakuum getrocknet. Es werden 560 mg (1.89 mmol, 96%) des Produkts **395** als schwach gelber Feststoff erhalten.

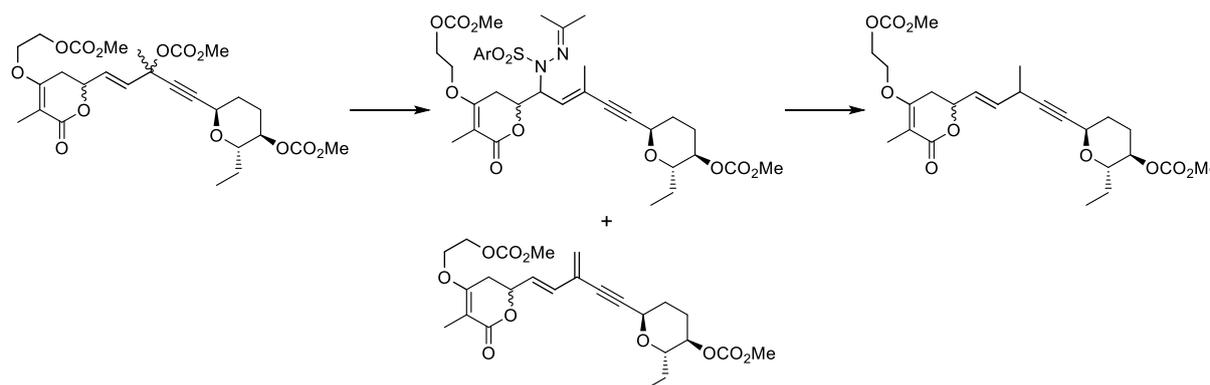


$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 7.78-7.76 (m, 1H, 3-H), 7.53-7.43 (m, 3H, 2-H, 4-H, 5-H), 1.68 (s, 3H, 8-H), 1.66 (s, 3H, 8'-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 151.43 C7, 149.01 C1, 138.22 C3, 132.55 C4, 132.18 C2, 131.97 C5, 124.27 C6, 25.06 C8, 17.43 C8' ppm.

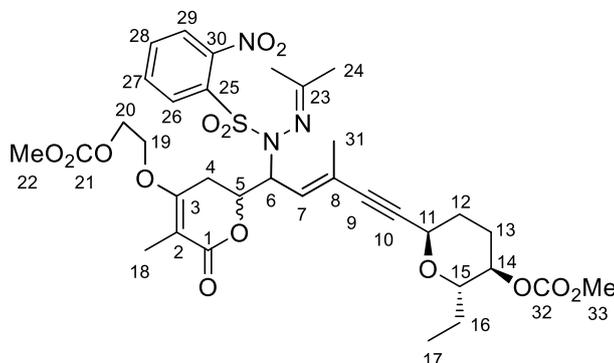
Smp. gemessen =  $149^\circ\text{C}$  (Literaturwert =  $151^\circ\text{C}$ )<sup>[33]</sup>

### 6.8.7 Synthese von (2*S*,3*R*,6*R*)-2-Ethyl-6-((*E*)-5-(4-(2-((methoxycarbonyl)-oxy)-ethoxy)-5-methyl-6-oxo-3,6-dihydro-2*H*-pyran-2-yl)-3-methylpent-4-en-1-in-1-yl)tetrahydro-2*H*-pyran-3-yl-methyl-carbonat (407)



Zu einer Lösung aus 16 mg (0.028 mmol, 1.0 eq.) dreifachem Carbonat **402** in 300  $\mu\text{l}$  abs. THF werden 0.7 mg (0.0028 mmol, 10mol%) Triphenylphosphin und 0.3 mg (0.0007 mmol, 2.6mol%)  $\pi$ -Allylpalladiumchloriddimer bei Raumtemperatur zugegeben und für fünf Minuten gerührt. Die entstandene Lösung wird anschließend zu 8.8 mg (0.03 mmol, 1.1 eq.) Kaliumsulfonylhydrazon **395** direkt zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Durch Zugabe von äquivalenten Mengen Wasser und Diethylether wird die Reaktion beendet. Die wässrige Phase wird mit Ether extrahiert und die vereinigten org. Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wurde NMR-Spektrometrisch charakterisiert. Dabei konnte eine Produktmischung aus zwei Komponenten identifiziert werden: Kreuzkonjugiertes Produkt **405** 1:0.6 Intermediat **406**.

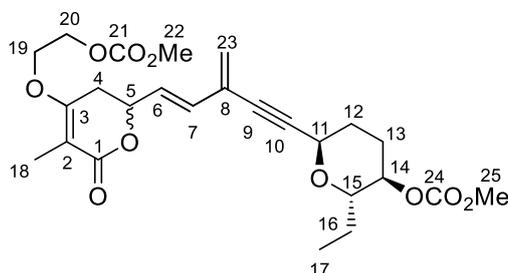
**(2*S*,3*R*,6*R*)-2-Ethyl-6-((*E*)-5-(4-(2-((methoxycarbonyl)oxy)ethoxy)-5-methyl-6-oxo-3,6-dihydro-2*H*-pyran-2-yl)-3-methyl-5-(1-((2-nitrophenyl)sulfonyl)-2-(propan-2-ylidene)hydrazineyl)pent-3-en-1-in-1-yl)tetrahydro-2*H*-pyran-3-yl-methyl-carbonat (406)**



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 8.29-8.26 (m, 1H, 29-H), 7.96-7.94 (dd,  $J$  = 1.5 Hz,  $J$  = 7.7 Hz, 1H, 26-H), 7.85-7.83 (m, 1H, 27-H), 7.77-7.75 (m, 1H, 28-H), 5.73-5.63 (m, 1H, 7-H), 5.18-5.12 (m, 1H, 6-H), 4.94-4.70 (m, 1H, 5-H), 4.62-4.54 (m, 1H, 14-H) 4.48-4.34 (m, 3H, 11-H, 19-H), 4.29-4.12 (m, 2H, 20-H), 3.86-3.77 (m, 7H, 15-H, 22-H, 33-H), 2.64-2.48 (m, 2H, 4-H), 2.13 (d,  $J$  = 10.3 Hz, 3H, 31-H), 2.07-1.86 (m, 3H, 12-H, 13-H), 1.94 (s, 3H, 24-H), 1.91 (s, 3H, 24'-H), 1.84-1.60 (m, 2H, 12-H, 16-H), 1.80 (s, 3H, 18-H), 1.33-1.19 (m, 1H, 16-H), 0.92 (m, 3H, 17-H) ppm.

Substanz ist nicht Lagerstabil. Bereits nach 30 h bei  $-20^\circ\text{C}$  treten hohe Mengen an Zersetzungsprodukten auf.

**(2*S*,3*R*,6*R*)-2-Ethyl-6-((*E*)-5-(4-(2-((methoxycarbonyl)oxy)ethoxy)-5-methyl-6-oxo-3,6-dihydro-2*H*-pyran-2-yl)-3-methylenepent-4-en-1-in-1-yl)tetrahydro-2*H*-pyran-3-yl-methyl-carbonat (405)**



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 6.44 (dd, 1H,  $J$  = 1.3 Hz,  $J$  = 15.5 Hz, 1H, 6-H), 6.12 (ddd,  $J$  = 1.3 Hz,  $J$  = 5.7 Hz,  $J$  = 15.5 Hz, 5.59 (br.s, 1H, 23-H), 5.53 (br.s, 1H, 23'-H), 4.96-4.92 (m, 1H, 5-H), 4.86 (m, 1H, 11-H), 4.43-4.35 (m, 3H, 14-H, 20-H), 4.26-4.22 (m, 1H, 19-H), 4.17-4.13 (m, 1H, 19-H), 3.81 (s, 3H, 25-H), 3.80 (s, 1.5H, 22-H), 3.79 (s, 1.5H, 22-H), 3.79-3.76 (m, 1H, 15-H), 2.64-2.60 (m, 2H, 4-H), 2.07-1.89 (m, 4H, 12-H, 13-H), 1.81 (s, 3H, 18-H), 1.74-1.70 (m, 1H, 16-H), 1.50-1.43 (m, 1H, 16-H), 0.96 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H, 17-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 167.63 C3, 163.41 C1, 155.47 C21, 155.05 C24, 131.80 C6, 129.58 C7, 127.74 C8, 125.92 C23, 102.99 C2, 89.22 C10, 82.81 C9, 75.15 C14, 74.52 C15, 73.77 C5, 65.95 C19, 65.74 C20, 64.53 C11, 55.14 C22, 54.85 C25, 30.22 C4, 29.73 C13, 25.55 C12, 24.44 C16, 9.43 C18, 9.09 C17 ppm.

### 6.8.8 Durchführung der Hydrolyse

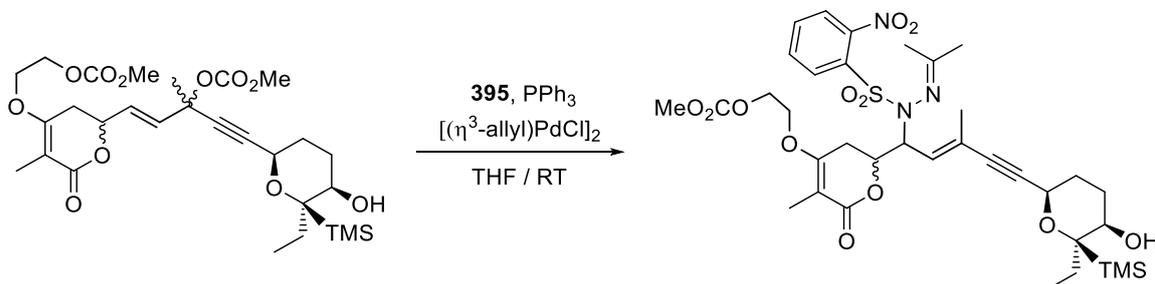
Zur Hydrolyse des Zwischenproduktes **406** wurde das Rohprodukt in 300  $\mu\text{l}$  THF aufgenommen und zusätzlich eine 1:1 Lösung aus 150  $\mu\text{l}$  Wasser und 150  $\mu\text{l}$  Trifluorethanol zugegeben. Anschließend wurden 3  $\mu\text{l}$  Essigsäure 2 eq. zugegeben und 2 bis 24 h gerührt. Analoge ansätze mit anderen Hydrolysevarianten siehe untere Tabelle.

Tabelle 1. Getestete Hydrolysevarianten

Lösungsmittel	Säurezusatz	Temperatur [ $^\circ\text{C}$ ]	Beobachtung
$\text{H}_2\text{O}$	-	20	Kein Umsatz
$\text{H}_2\text{O}/\text{TFE}$ 1:1	-	20	Kein Umsatz
$\text{H}_2\text{O}/\text{TFE}$ 1:1	-	40	Leichte Zersetzung
$\text{H}_2\text{O}/\text{TFE}$ 1:1	1.0 äq. AcOH	20	Kein Umsatz
$\text{H}_2\text{O}/\text{TFE}$ 1:1	5.0 äq. AcOH	20	Kein Umsatz
$\text{H}_2\text{O}/\text{TFE}$ 1:1	1.0 äq. TFA	20	Kein Umsatz

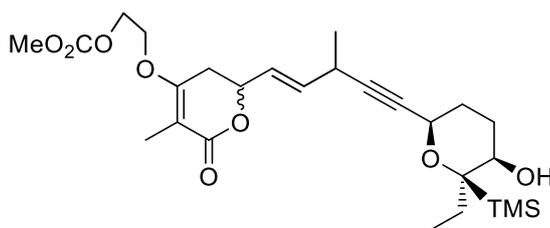
## Experimenteller Teil

Die Synthese wurde analog mit dem zweifachen Carbonat **407** (10 mg, 17  $\mu\text{mol}$ , 1.0 eq.) wiederholt. Dabei wurde das Zwischenprodukt **408** (11-14 mg) als Rohprodukt isoliert.



Aus den Zerfallsprodukten konnte mittels HRMS das Deoxigenierungsprodukt **409** detektiert werden.

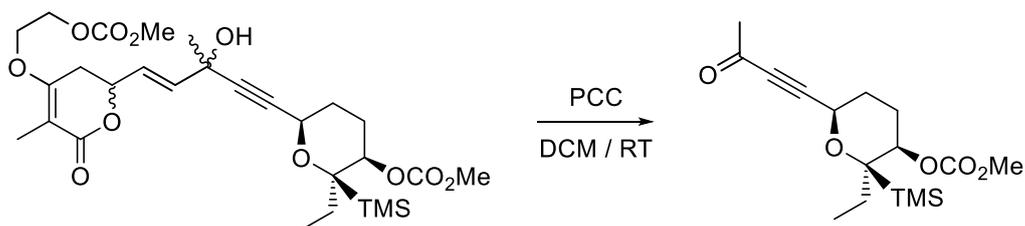
**2-((2-((E)-5-((2R,5R,6R)-6-ethyl-5-hydroxy-6-(trimethylsilyl)tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-3-methylpent-1-en-4-yn-1-yl)-5-methyl-6-oxo-3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)oxy)Ethyl-methyl-carbonat**



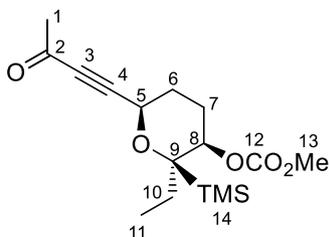
**HRMS:** berechnet für C<sub>26</sub>H<sub>41</sub>O<sub>8</sub>Si [M+H]<sup>+</sup>: 509.25652

gemessen [M+H]<sup>+</sup>: 509.25718

**6.8.9 Synthese von (2*R*,3*R*,6*R*)-2-Ethyl-6-(3-oxobut-1-yl)-2-(trimethylsilyl)-tetra-hydro-2H-pyran-3-yl-methyl-carbonat (**427**)**

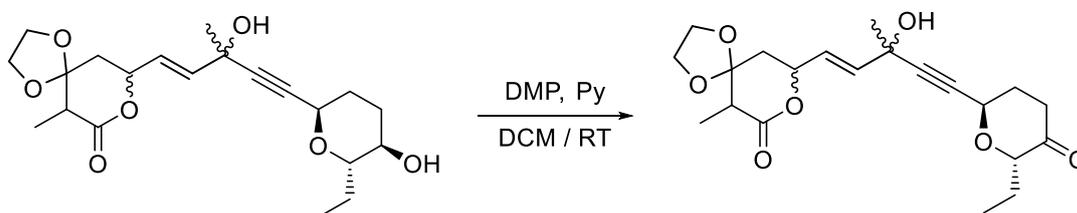


5 mg (0.009 mmol, 1.0eq.) von **426** werden in 200  $\mu$ l abs. DCM gelöst und bei Raumtemperatur mit 4 mg (0.018 mmol, 2.0 eq.) PCC versetzt. Nach 10 minütigem Rühren wird die Reaktionsmischung mit 1 ml DCM und 1 ml Wasser verdünnt und dadurch beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige mit DCM extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Es werden 2.5 mg (0.007 mmol, 77%) Rohprodukt erhalten. Dabei wurde nur das Fragmentierungsprodukt **427** detektiert.

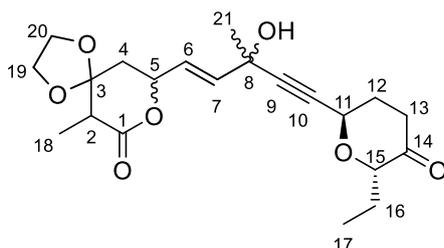


$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 4.72-4.70 (m, 1H, 8-H), 4.60-4.52 (m, 1H, 5-H), 3.80 (s, 3H, 13-H), 2.34 (s, 3H, 1-H), 2.03-1.93 (m, 4H, 6-H, 7-H, 10-H), 1.68-1.61 (m, 2H, 7-H, 10-H), 0.92 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 3H, 11-H) 0.10 (s, 9H, 14-H) ppm.

**6.8.10 Synthese von 9-((E)-5-((2R,6S)-6-ethyl-5-oxotetrahydro-2H-pyran-2-yl)-3-hydroxy-3-methylpent-1-en-4-in-1-yl)-6-Methyl-1,4,8-trioxaspiro[4.5]decan-7-on (428)**



50 mg (0.127 mmol, 1.0 eq.) Diol **382** werden in 2 ml abs. DCM gelöst und mit 11  $\mu$ l (0.14 mmol, 1.1 eq.) Pyridin versetzt. Bei Raumtemperatur werden anschließend 59 mg (0.14 mmol, 1.1 eq.) DMP zugegeben und 1 h bei gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 1 ml ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung beendet und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit DCM extrahiert und die vereinigten org. Phasen werden mit ges. Natriumthiosulfat-Lösung, 1 M HCl und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die chromatographische Reinigung (PE/Ac 1:1) ergibt 38 mg (0.1 mmol, 76%) des Ketons **428**.



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 5.98-5.97 (m, 2H, 6-H, 7-H), 4.95-4.88 (m, 2H, 5-H, 11-H), 4.17 (dd,  $J$  = 4.4 Hz,  $J$  = 7.2 Hz, 1H, 15-H), 4.09-3.95 (m, 4H, 19-H, 20-H), 2.89 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 0.5 Hz, 2-H), 2.76 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 0.5 Hz, 2-H), 2.69-2.61 (m, 1H, 13-H), 2.54-2.48 (m, 1H, 13-H), 2.44-2.35 (m, 1H, 4-H), 2.27 (br.s, 1H, OH), 2.16-2.02 (m, 2H, 4-H, 12-H), 1.90-1.80 (m, 2H, 12-H, 16-H), 1.71-1.63 (m, 1H, 16-H), 1.59 (s, 3-H, 21-H), 1.26 (s, 3H, 18-H), 0.95 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3H, 17-H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz,  $20^\circ\text{C}$ ):  $\delta$  = 208.44 C14, 136.66 C7, 127.14 C6, 106.67 C3, 88.86 C10, 81.93 C9, 79.39 C15, 75.48 C5, 74.43 C8, 65.63 C19, 64.74 C20, 63.08 C11, 45.48 C2, 38.99 C4, 35.18 C13, 30.66 C12, 30.39 C21, 22.72 C16, 9.57 C17, 8.43 C18 ppm.

**HRMS:** berechnet für  $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{O}_7$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 393.19078

gemessen  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 393.19081

## 6.9 Computational Methods<sup>[259]</sup>

Die Energie der Molekülstrukturen der untersuchten Verbindungen wurde mit B97-1/cc-pVTZ,<sup>[254,255]</sup> unter Verwendung von NWChem (Version 6.1) minimiert.<sup>[256]</sup> Um die Stabilität der vermuteten Zinkkomplexe **135** und **136** zu bestimmen, wurden die Energieunterschiede der während der Reaktion hypothetisch auftretenden tetraedrischen  $[\text{Zn}(\text{OH}_2)_4]^{2+}$  Komplexe analog berechnet. Die Energieunterschiede der  $\text{C}_6\text{H}_6$  Isomere **77** (3-Methyl-1,4-pentadiin) und **104** (Allenin) wurden mittels B3LYP/cc-pVTZ mitsamt Nullpunktenergien bei 298.15 K berechnet.<sup>[257,258]</sup>

## 6.10 Kristallographische Daten 121

Tabelle 1. Kristallographische Daten und Strukturverfeinerung für **121**.

Identifizierungscode	sh3632	
Summenformel	C6 H6 O	
Molmasse	94.11	
Temperatur	293(2) K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	Monoclinic	
Raumgruppe	C2/c	
Dimensionen der Einheitszelle	a = 18.6184(8) Å	a = 90°.
	b = 6.6178(8) Å	b = 90.10°.
	c = 18.5804(3) Å	g = 90°.
Volumen	2289.3(3) Å <sup>3</sup>	
Z	16	
Dichte (berechnet)	1.092 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorptionskoeffizient	0.074 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	800	
Kristallgröße	0.891 x 0.341 x 0.29 mm <sup>3</sup>	
Theta Bereich zur Datensammlung	2.188 to 29.637°.	
Index Bereiche	-25<=h<=25, -9<=k<=9, -25<=l<=25	
gesammelte Reflektionen	23472	
unabhängige Reflektionen	3217 [R(int) = 0.0285]	
Übereinstimmung mit theta = 25.242°	99.9 %	
Absorptions Korrektur	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. Transmission	0.7459 and 0.6594	
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	

## Experimenteller Teil

---

Data / Beschränkung / Parameter	3217 / 0 / 175
Anpassungsgüte des Fit für $F^2$	1.189
Final R Indices [ $I > 2\sigma(I)$ ]	R1 = 0.0604, wR2 = 0.1582
R Indices (all data)	R1 = 0.0638, wR2 = 0.1598
Extinktionskoeffizient	n/a
größte Diff. zw. Max. und Min.-Wert	0.670 and -0.278 e.Å <sup>-3</sup>

## Experimenteller Teil

---

Tabelle 2. Atomkoordinaten ( $\times 10^4$ ) und äquivalente Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) für **121**.  $U(\text{eq})$  ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen  $U_{ij}$  Tensors.

---

	x	y	z	U(eq)
O(1)	502(1)	3170(2)	3412(1)	19(1)
C(1)	672(1)	-1911(3)	3632(1)	29(1)
C(2)	753(1)	-191(3)	3784(1)	21(1)
C(3)	832(1)	1975(3)	3965(1)	18(1)
C(4)	1601(1)	2483(3)	4036(1)	21(1)
C(5)	2210(1)	2900(4)	4131(1)	33(1)
C(6)	444(1)	2476(3)	4666(1)	24(1)
O(2)	912(1)	2372(2)	1997(1)	18(1)
C(8)	1624(1)	2595(4)	290(1)	31(1)
C(9)	1536(1)	3029(3)	898(1)	20(1)
C(10)	1467(1)	3562(3)	1668(1)	17(1)
C(11)	1289(1)	5723(3)	1746(1)	21(1)
C(12)	1134(1)	7452(3)	1832(1)	27(1)
C(13)	2166(1)	3047(3)	2058(1)	23(1)

---

## Experimenteller Teil

---

Tabelle 3. Bindungslängen [ $\text{\AA}$ ] und Bindungswinkel [ $^\circ$ ] für **121**.

---

O(1)-C(3)	1.434(2)
O(1)-H(1)	0.81(3)
C(1)-C(2)	1.182(3)
C(1)-H(2)	0.88(2)
C(2)-C(3)	1.480(3)
C(3)-C(4)	1.477(2)
C(3)-C(6)	1.526(2)
C(4)-C(5)	1.179(3)
C(5)-H(3)	0.92(3)
C(6)-H(4)	0.95(3)
C(6)-H(5)	0.96(3)
C(6)-H(6)	1.01(3)
O(2)-C(10)	1.437(2)
O(2)-H(7)	0.85(3)
C(8)-C(9)	1.178(3)
C(8)-H(8)	0.90(3)
C(9)-C(10)	1.479(2)
C(10)-C(11)	1.475(2)
C(10)-C(13)	1.528(2)
C(11)-C(12)	1.191(3)
C(12)-H(9)	1.04(3)
C(13)-H(10)	0.86(2)
C(13)-H(11)	1.00(3)
C(13)-H(12)	1.00(3)
C(3)-O(1)-H(1)	106(2)
C(2)-C(1)-H(2)	173.1(14)
C(1)-C(2)-C(3)	178.2(2)
O(1)-C(3)-C(4)	110.66(15)
O(1)-C(3)-C(2)	109.24(14)
C(4)-C(3)-C(2)	109.63(15)
O(1)-C(3)-C(6)	106.83(14)
C(4)-C(3)-C(6)	109.50(15)
C(2)-C(3)-C(6)	110.95(16)
C(5)-C(4)-C(3)	176.6(2)
C(4)-C(5)-H(3)	176(2)

---

## Experimenteller Teil

---

C(3)-C(6)-H(4)	109.2(15)
C(3)-C(6)-H(5)	107.6(17)
H(4)-C(6)-H(5)	113(2)
C(3)-C(6)-H(6)	106.8(14)
H(4)-C(6)-H(6)	111(2)
H(5)-C(6)-H(6)	109(2)
C(10)-O(2)-H(7)	110.1(19)
C(9)-C(8)-H(8)	179(2)
C(8)-C(9)-C(10)	177.04(19)
O(2)-C(10)-C(11)	109.14(14)
O(2)-C(10)-C(9)	110.18(14)
C(11)-C(10)-C(9)	110.29(15)
O(2)-C(10)-C(13)	106.75(14)
C(11)-C(10)-C(13)	111.16(15)
C(9)-C(10)-C(13)	109.26(15)
C(12)-C(11)-C(10)	177.6(2)
C(11)-C(12)-H(9)	172.2(16)
C(10)-C(13)-H(10)	107.7(13)
C(10)-C(13)-H(11)	110.3(15)
H(10)-C(13)-H(11)	110(2)
C(10)-C(13)-H(12)	108.6(15)
H(10)-C(13)-H(12)	111(2)
H(11)-C(13)-H(12)	110(2)

---

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

## Experimenteller Teil

---

Tabelle 4. Anisotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) für **121**. Der anisotrope Auslenkungsfaktor besitzt die Form:

$$-2p^2 [ h^2 a^*2U11 + \dots + 2 h k a^* b^* U12 ]$$

---

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(1)	19(1)	18(1)	18(1)	1(1)	0(1)	3(1)
C(1)	39(1)	20(1)	27(1)	-1(1)	-4(1)	-1(1)
C(2)	24(1)	20(1)	20(1)	1(1)	-2(1)	1(1)
C(3)	19(1)	19(1)	17(1)	-2(1)	0(1)	2(1)
C(4)	21(1)	24(1)	16(1)	-2(1)	0(1)	1(1)
C(5)	22(1)	54(1)	24(1)	-3(1)	-1(1)	-3(1)
C(6)	22(1)	30(1)	18(1)	-4(1)	4(1)	0(1)
O(2)	18(1)	17(1)	20(1)	3(1)	1(1)	-1(1)
C(8)	23(1)	45(1)	23(1)	-6(1)	1(1)	-2(1)
C(9)	16(1)	23(1)	21(1)	0(1)	0(1)	-1(1)
C(10)	17(1)	16(1)	18(1)	1(1)	1(1)	0(1)
C(11)	21(1)	19(1)	23(1)	1(1)	2(1)	0(1)
C(12)	28(1)	17(1)	37(1)	-1(1)	5(1)	0(1)
C(13)	19(1)	26(1)	25(1)	1(1)	-5(1)	1(1)

---

## Experimenteller Teil

---

Tabelle 5. Wasserstoffkoordinaten ( $\times 10^4$ ) und isotrope Auslenkungsparameter ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) für **121**.

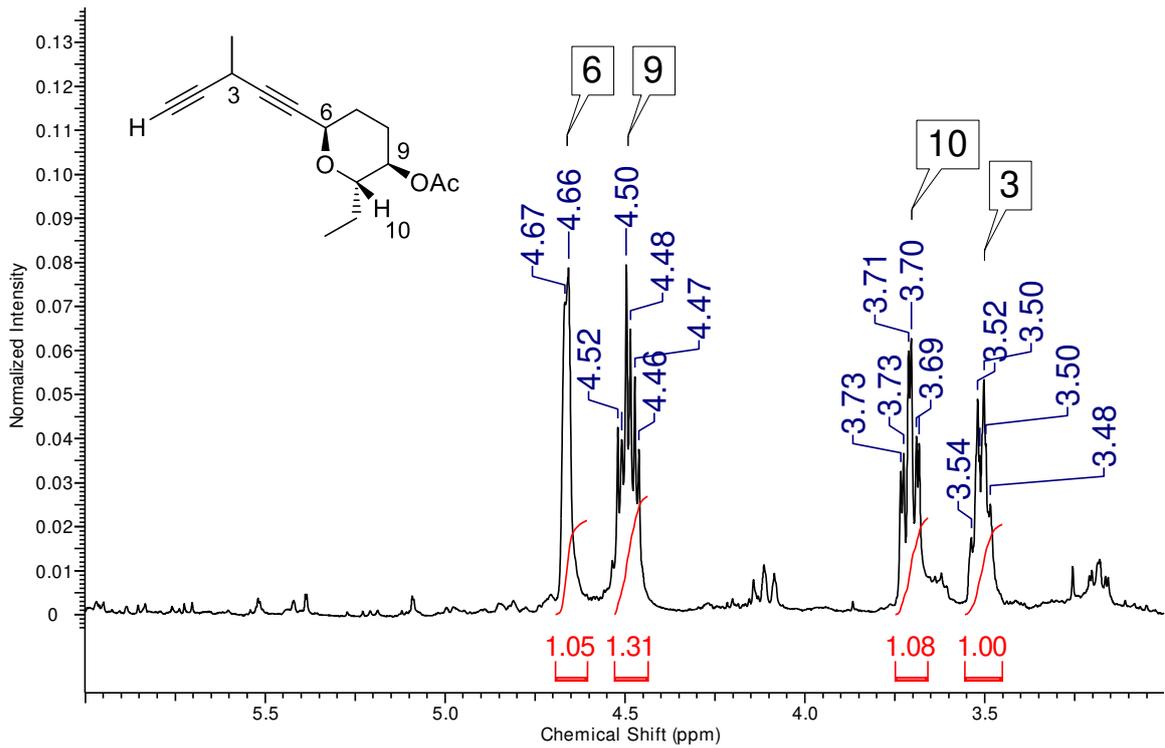
---

	x	y	z	U(eq)
H(1)	700(17)	2850(50)	3038(18)	51(9)
H(2)	626(11)	-3230(40)	3572(11)	13(5)
H(3)	2691(18)	3120(50)	4202(17)	57(9)
H(4)	528(13)	3860(40)	4784(13)	29(6)
H(5)	-56(16)	2160(40)	4599(15)	40(7)
H(6)	651(13)	1560(40)	5047(13)	30(6)
H(7)	508(16)	2670(40)	1818(16)	38(8)
H(8)	1689(16)	2230(50)	-172(17)	50(9)
H(9)	1063(15)	9000(50)	1871(15)	45(8)
H(10)	2248(10)	1770(30)	1996(10)	8(4)
H(11)	2571(14)	3850(40)	1858(14)	35(7)
H(12)	2107(14)	3370(40)	2582(15)	35(7)

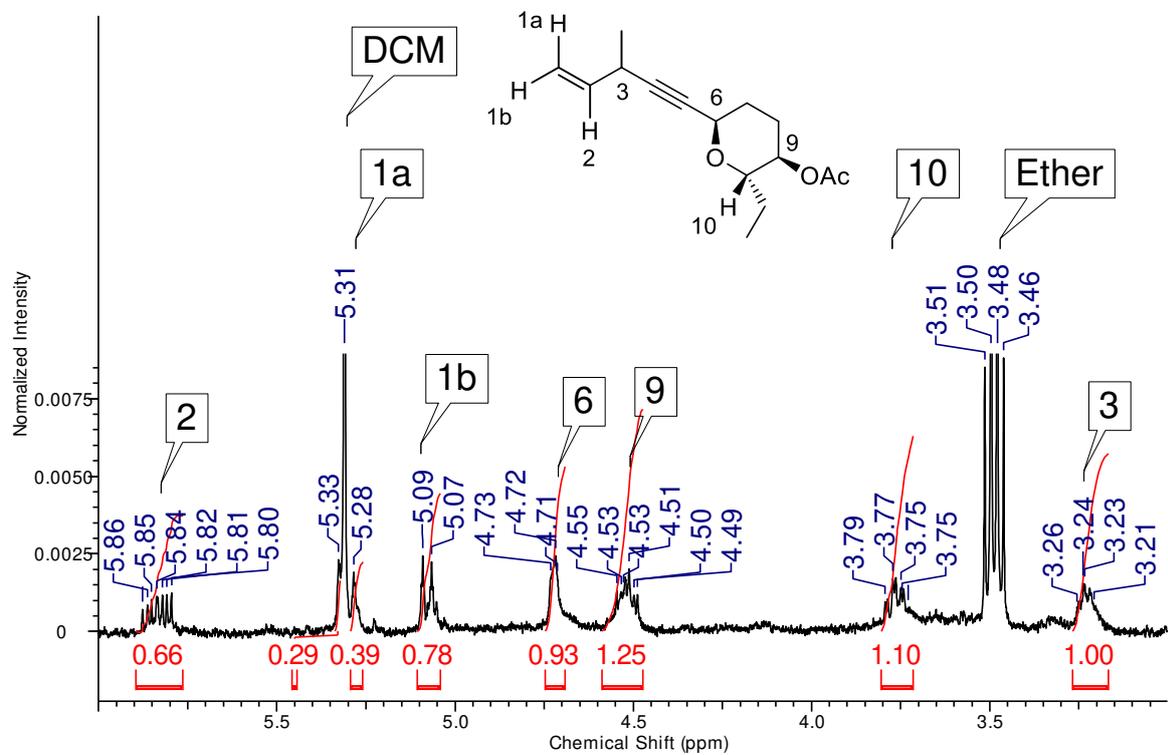
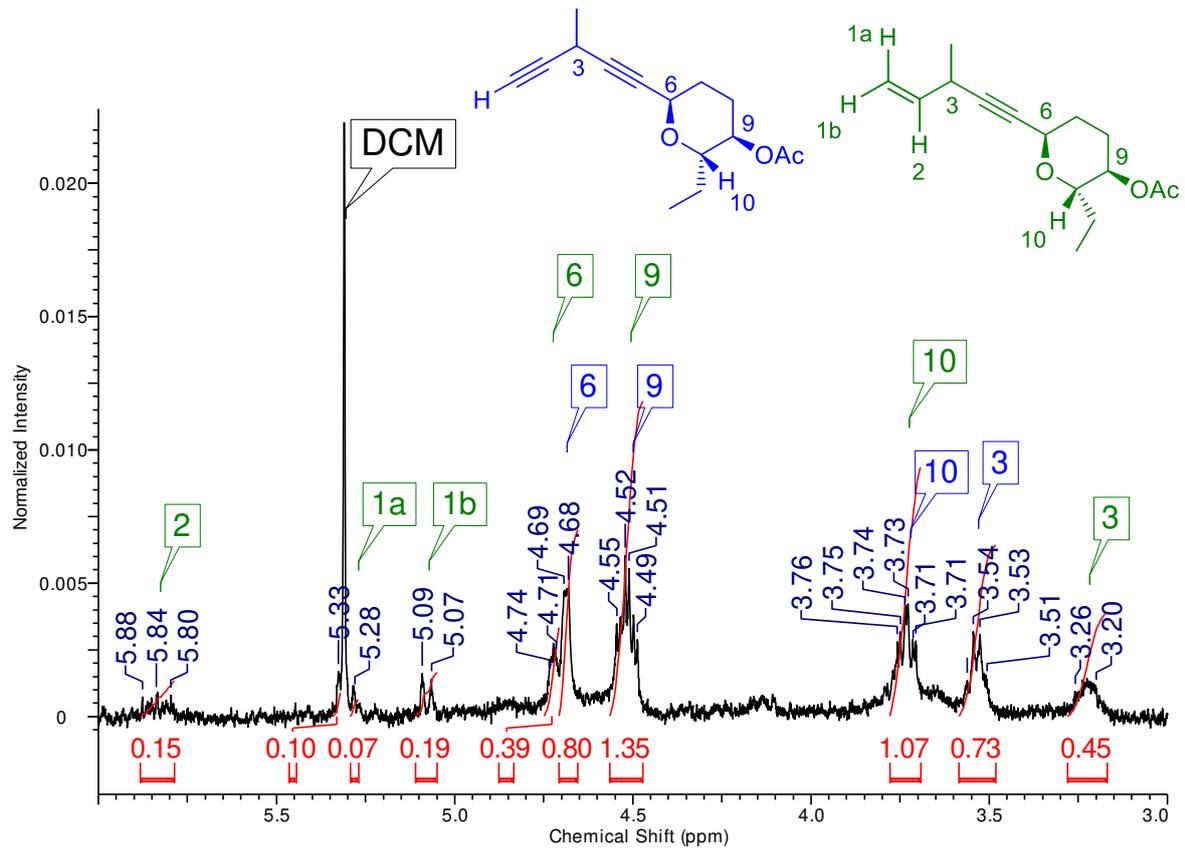
---

### 6.11 Zusätzliche Spektren

$^1\text{H}$ -Spektren der Hydrozirkonierung aus Kapitel 4.11.1. Gezeigt ist der zweite charakteristische Bereich von 6.0 bis 3.0 ppm. Das Edukt-Spektrum (erstes), die Rohspektren mit unterschiedlichen Mengen an Schwartz-Reagenz: 1.1 äq. an zugegebenem Schwartz-Reagenz (zweites) und 2.1 äq. an zugegebenem Schwartz-Reagenz (drittes).



# Experimenteller Teil



## 7 Literaturverzeichnis

- [1] "Neue Arten 2018," zu finden unter <https://earthsky.org/earth/new-species-2018>, **21.12.2019**
- [2] G. M. Cragg, D. J. Newman, *Pure Appl. Chem.* **2005**, *77*, 7–24.
- [3] D. A. Dias, S. Urban, U. Roessner, *Metabolites* **2012**, *2*, 303–336.
- [4] R. J. Huxtable, S. K. Schwarz, *Mol. Interv.* **2001**, *1*, 189–191.
- [5] Österreichische Apothekerkammer, **2004**, 21,1004-1006.
- [6] W. Sneader, *Br. Med. J.* **2000**, *321*, 1591–1594.
- [7] E. Cutz, H. Levison, D. M. Cooper, *Histopathology* **2002**, *41*, 22–36.
- [8] S. C. Wenzel, R. Müller, *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 1211–1224.
- [9] B. B. Mishra, V. K. Tiwari, *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 4769–4807.
- [10] K. Gerth, P. Washausen, G. Höfle, H. Irschik, H. Reichenbach, *J. Antibiot. (Tokyo)*. **1996**, *49*, 71–75.
- [11] A. Dongo, N. Bataillé-Simoneau, C. Campion, T. Guillemette, B. Hamon, B. Iacomi-Vasilescu, L. Katz, P. Simoneau, *Appl. Environ. Microbiol.* **2009**, *75*, 127–134.
- [12] S. M. Ringel, R. C. Greenough, S. Roemer, D. Connor, A. L. Gutt, B. Blair, G. Kanter, M. von Strandtmann, *J. Antibiot. (Tokyo)*. **1977**, *30*, 371–375.
- [13] B. Julien, Z.-Q. Tian, R. Reid, C. D. Reeves, *Chem. Biol.* **2006**, *13*, 1277–1286.
- [14] J. Pospíšil, I. E. Markó, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1523–1526.
- [15] S. Hanessian, T. Focken, R. Oza, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3172–3175.
- [16] F. Lindner, S. Friedrich, F. Hahn, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 14091–14101.
- [17] S. Friedrich, F. Hemmerling, F. Lindner, A. Warnke, J. Wunderlich, G. Berkhan, F. Hahn, *Molecules* **2016**, *21*, DOI 10.3390/molecules21111443.
- [18] a) A. M. Szpilman, D. M. Cereghetti, N. R. Wurtz, J. M. Manthorpe, E. M. Carreira, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2008**, *47*, 4335–4338.  
b) A. M. Szpilman, D. M. Cereghetti, N. R. Wurtz, J. M. Manthorpe, E. M. Carreira, *Angew. Chemie* **2008**, *120*, 4407-4410.
- [19] D. Boyall, D. E. Frantz, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2605–2606.
- [20] A. M. Szpilman, J. M. Manthorpe, E. M. Carreira, *Angew. Chemie* **2008**, *120*, 4411–4414.

- [21] N. Maezaki, H. Tominaga, N. Kojima, M. Yanai, D. Urabe, T. Tanaka, *Chem. Commun.* **2004**, *10*, 406–407.
- [22] N. Maezaki, H. Tominaga, N. Kojima, M. Yanai, D. Urabe, R. Ueki, T. Tanaka, T. Yamori, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 6237–6245.
- [23] H. Tominaga, N. Maezaki, M. Yanai, N. Kojima, D. Urabe, R. Ueki, T. Tanaka, *European J. Org. Chem.* **2006**, 1422–1429.
- [24] S. Guillarme, K. Plé, A. Banchet, A. Liard, A. Haudrechy, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2355–2403.
- [25] a) A. K. Mourad, J. Leutzow, C. Czekelius, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2012**, *51*, 11149–11152.  
b) A. K. Mourad, J. Leutzow, C. Czekelius, *Angew. Chemie* **2012**, *124*, 11311–11314.
- [26] A. S. K. Hashmi, M. Hamzié, F. Rominger, J. W. Bats, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 13318–13322.
- [27] K. Wilckens, M. Uhlemann, C. Czekelius, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 13323–13326.
- [28] S. Yoshida, K. Fukui, S. Kikuchi, T. Yamada, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4072–4073.
- [29] M. Wilking, C. Mück-Lichtenfeld, C. G. Daniliuc, U. Hennecke, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8133–8136.
- [30] K. F. Wilckens, Dissertation, Freie Universität Berlin, **2010**.
- [31] J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 734–736.
- [32] P. Wipf, S. Ribe, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6454–6455.
- [33] P. Wipf, C. Kendall, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1778–1784.
- [34] a) A. Lumbroso, M. L. Cooke, B. Breit, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2013**, *52*, 1890–1932.  
b) A. Lumbroso, M. L. Cooke, B. Breit, *Angew. Chemie* **2013**, *125*, 1942–1986.
- [35] P. Wipf, S. Ribe, *J. Org. Chem.* **1998**, *3263*, 6454–6455.
- [36] D. M. Knotter, H. L. van Maanen, D. M. Grove, G. van Koten, A. L. Spek, *Inorg. Chem.* **1991**, *30*, 3309–3317.
- [37] E. Rijnberg, N. J. Hovestad, A. W. Kleij, J. T. B. H. Jastrzebski, J. Boersma, M. D. Janssen, A. L. Spek, G. van Koten, *Organometallics* **2002**, *16*, 2847–2857.
- [38] J. Jastrzebski, G. Koten, *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, **2002**, 1–3.
- [39] M. Benechie, T. Skrydstrup, F. Khuong-Huu, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7535–7538.
- [40] W. R. Roush, D. S. Coffey, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4412–4418.
- [41] Y. Zhou, Q. Xu, H. Zhai, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5271–5272.

- [42] V. P. Baillargeon, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 452–461.
- [43] M. E. Jung, G. Piizzi, *J. Org. Chem.* **2002**, 3911–3914.
- [44] R. L. Johnson, *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 1351–1354.
- [45] B. Du, M. F. Farona, N. Carolina, D. B. Mcconnville, W. J. Youngs, *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 4359–4370.
- [46] W. S. Wadsworth, W. D. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733–1738.
- [47] M. Frohn, M. Dalkiewicz, Y. Tu, Z. X. Wang, Y. Shi, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2948–2953.
- [48] a) S. Hünig, H. R. Müller, W. Thier, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **1965**, *4*, 271–280.
- [49] B. J. Marsh, D. R. Carbery, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3186–3188.
- [50] N. Kawai, Y. Fujikura, J. Takita, J. Uenishi, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 11017–11024.
- [51] I. M. Mathai, H. Taniguchi, S. I. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 115–120.
- [52] M. Brossat, M. P. Heck, C. Mioskowski, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5938–5941.
- [53] L. Wang, B. Prabhudas, D. L. J. Clive, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6003–6012.
- [54] Z. Q. Yang, Y. Shu, L. Ma, M. Wittmann, W. J. Ray, M. A. Seager, K. A. Koeplinger, C. D. Thompson, G. D. Hartman, M. T. Bilodeau, *Med. Chem. Lett.* **2014**, *5*, 604–608.
- [55] S. Hilken, F. Kaletta, A. Heinsch, J. M. Neudörfl, A. Berkessel, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 2231–2241.
- [56] L. Balas, T. Durand, S. Saha, I. Johnson, S. Mukhopadhyay, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 1005–1017.
- [57] L. Brandsma, *Preparative Acetylene Chemistry 2nd Edition*, 34, Elsevier **1988**.
- [58] K. J. Hale, M. Grabski, S. Manaviazar, M. Maczka, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1164–1167.
- [59] R. Fässler, *ETH Zurich Res. Collect.* **2003**, 224.
- [60] N. K. Anand, E. M. Carreira, *Synthesis (Stuttg.)* **2001**, *2471*, 9687–9688.
- [61] M. B. Smith, J. March, *March's Advanced Organic Chemistry*, **2007**, 6<sup>th</sup> Edition, Wiley, 360-365.
- [62] L. Brandsma, E. Mugge, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **1973**, *92*, 628–630.
- [63] J. Lenhof, *Masterarbeit*, Univ. des Saarlandes **2015**.
- [64] F. R. P. Crisóstomo, T. Martín, V. S. Martín, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 565–568.
- [65] N. J. Lawrence, F. Muhammad, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1993**, 1187–1188.
- [66] P. Ramaiah, J. J. Pegram, J. G. Millar, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6211–6213.
- [67] J. Park, C. Min, H. Williams, A. I. Scott, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5719–5722.

- [68] W. E. Hill, M. Q. Islam, T. R. Webb, C. A. McAuliffe, *Inorganica Chim. Acta* **1988**, *146*, 111–114.
- [69] B. D. Antony, W. Stuart, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3931–3934.
- [70] E. J. Corey, G. T. Kwiatkowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 5654–5656.
- [71] J. F. Reichwein, B. L. Pagenkopf, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1821–1824.
- [72] W. S. Johnson, L. Werthemann, W. R. Bartlett, T. J. Brocksom, T. T. Li, D. J. Faulkner, M. R. Petersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 741–743.
- [73] R. Bach, J. Knight, *Org. Synth.* **1981**, *60*, 63.
- [74] R. Ionescu, O. D. Pavel, R. Bîrjega, R. Zăvoianu, E. Angelescu, *Catal. Letters* **2010**, *134*, 309–317.
- [75] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155–4156.
- [76] M. Frohn, M. Dalkiewicz, Y. Tu, Z. X. Wang, Y. Shi, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2948–2953.
- [77] D. J. Ager, K. Anderson, E. Oblinger, Y. Shi, J. Vanderroest, *Org. Proc. Res. Dev.* **2007**, *11*, 44–51.
- [78] K. Omura, D. Swern, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651–1660.
- [79] J. C. Lorenz, M. Frohn, X. Zhou, J. R. Zhang, Y. Tang, C. Burke, Y. Shi, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2904–2911.
- [80] M. Frohn, Y. Shi, *Synthesis (Stuttg.)* **2000**, 1979–2000.
- [81] Y. Shi, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 488–496.
- [82] a) Y. Morimoto, Y. Nishikawa, C. Ueba, T. Tanaka, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2006**, *45*, 810–812.  
b) Y. Morimoto, Y. Nishikawa, C. Ueba, T. Tanaka, *Angew. Chemie* **2006**, *118*, 824–826.
- [83] T. P. Heffron, T. F. Jamison, *Tetrahedron* **2003**, 335–338.
- [84] K. M. Nicholas, R. Pettit, *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 3475–3478.
- [85] K. M. Nicholas, R. Pettit, *J. Organomet. Chem.* **1972**, *44*, 21–24.
- [86] W. C. Chang, M. Isobe, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 8324–8333.
- [87] R. E. Connor, K. M. Nicholas, *J. Organomet. Chem.* **1977**, *125*, 2–5.
- [88] G. G. Melikyan, R. Hughes, B. Rivas, K. Duncan, N. Sahakyan, *Organometallics* **2015**, *34*, 242–253.
- [89] K. C. Nicolaou, C. V. C. Prasad, P. K. Somers, C. K. Hwang, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5335–5340.
- [90] I. Vilotijevic, T. F. Jamison, *Science* **2007**, *317*, 1189–1192.

- [91] a) I. Vilotijevic, T. F. Jamison, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2009**, *48*, 5250–5281.  
b) I. Vilotijevic, T. F. Jamison, *Angew. Chemie* **2009**, *121*, 5352–5385.
- [92] K. C. Nicolaou, C. V. C. Prasad, P. K. Somers, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5335–5340.
- [93] K. Fujiwara, A. Murai, *Tetrahedron Letters*, **1995**, *36*, 8063–8066.
- [94] K. D. Janda, C. G. Sheviin, R. A. Lerner, *Science*, **1993**, 259.
- [95] J. D. Warren, Y. Shi, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7675–7677.
- [96] W. J. Kerr, A. J. Morrison, L. C. Paterson, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 5356–5361.
- [97] E. Baird, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2013**, *110*, 1–15.
- [98] N. F. Langille, J. S. Panek, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3203–3206.
- [99] E. Carlson, W. Tam, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2134–2137.
- [100] V. Hornillos, M. Giannerini, C. Vila, M. Fañanás-Mastral, B. L. Feringa, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 1394–1398.
- [101] A. N. Jarvis, A. B. McLaren, H. M. I. Osborn, J. Sweeney, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 852–859.
- [102] N. Krause, *Angew. Chemie* **1999**, *111*, 83–85.
- [103] S. Gronert, A. Streitwieser, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7016–7022.
- [104] J. M. García-Ruiz, A. J. Mota, J. Justicia, M. Juan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136*, 19, 6943–6951.
- [105] F. Liu, E. Negishi, *Tetrahedron* **1997**, *38*, 3829–3832.
- [106] S. Ma, E. Negishi, *J. Org. Chem.* **2002**, *62*, 784–785.
- [107] G. Adiwidjaja, H. Flörke, A. Kirschning, E. Schaumann, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8771–8774.
- [108] M. X. Zhao, Y. Shi, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5377–5379.
- [109] T. P. Heffron, *Dissertation*, Massachusetts Institute of Technology, **2005**.
- [110] P. F. Hudrlik, A. M. Hudrlik, A. K. Kulkarni, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6809–6811.
- [111] D. J. Peterson, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 780–784.
- [112] C. C. Sweeley, R. Bentley, M. Makita, W. W. Wells, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2497–2507.
- [113] W. Wells, M. Makita, *Anal. Biochem.* **1963**, *5*, 523–530.
- [114] H. Firouzabadi, N. Iranpoor, A. A. Jafari, M. R. Jafari, *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 2711–2714.
- [115] H. Li, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8355–8361.

- [116] D. Zhang, J. M. Ready, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12088–12089.
- [117] X. Pu, J. M. Ready, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10874-10875.
- [118] Z. Huang, E. I. Negishi, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3675–3678.
- [119] W. Xu, P. Wipf, *Tetrahedron*, **1994**, *35*, 5197–5200.
- [120] S. Ethers, J. A. Spencer, C. Jamieson, E. P. A. Talbot, G. W. Road, *Org. Lett.* **2007**, *19*, 14, 3891-3894.
- [121] R. Shen, C. T. Lin, J. A. Porco, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5650–5651.
- [122] W. Oppolzer, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4057.
- [123] P. Wipf, *Hydrozirconation and Its Applications*. Topics in Organometallic Chemistry, Vol 8. Springer, Berlin, Heidelberg, **2004**.
- [124] J. Schwartz, J. A. Labinger, *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1976**, *15*, 333–340.
- [125] R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3533–3539.
- [126] W. Klemm, *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1958**, *8*, 532–545.
- [127] W. Eschweiler, *Chem. Ber.* **1905**, *38*, 880–882.
- [128] H. T. Clarke, B. Gillespie, S. Z. Weisshaus, *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *55*, 4571–4587.
- [129] H. L. Wu, P. Y. Wu, B. J. Uang, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5935–5937.
- [130] J. E. Forbes, S. Z. Zard, D. S. Organique, E. Polytechnique, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 4367–4370.
- [131] S. Z. Zard, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **1997**, *36*, 672-685.
- [132] J. Mulzer, U. Kaselow, K. D. Graske, H. Kühne, A. Sieg, H. J. Martin, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9599–9614.
- [133] L. Tschugaeff, *Chem. Ber.* **1899**, *32*(3), 3332 - 3335.
- [134] B. D. Schwartz, M. G. Banwell, I. A. Cade, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4526–4528.
- [135] D. H. R. Barton, M. Chen, J. C. Jaszberenyi, B. Rattigan, D. Tang, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6457–6460.
- [136] L. Zhang, M. Koreeda, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13190–13191.
- [137] D. Barton, S. McCombie, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **1975**, 1574-1585.
- [138] D. H. R. Barton, W. Hartwig, R. S. Hay Motherwell, W. B. Motherwell, A. Stange, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2019–2022.
- [139] M. F. Saraiva, M. R. C. Couri, M. Le Hyaric, M. V. de Almeida, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3563–3572.
- [140] D. J. Wustrow, W. J. Smith, L. D. Wise, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 61–64.
- [141] J. M. Begouin, M. Niggemann, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 8030–8041.

- [142] M. Yasuda, Y. Onishi, M. Ueba, T. Miyai, A. Baba, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7741–7744.
- [143] a) Y. Nishibayashi, A. Shinoda, Y. Miyake, H. Matsuzawa, M. Sato, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2006**, *45*, 4835–4839.  
b) Y. Nishibayashi, A. Shinoda, Y. Miyake, H. Matsuzawa, M. Sato, *Angew. Chemie* **2006**, *118*, 4953–4957.
- [144] M. Egi, T. Kawai, M. Umemura, S. Akai, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7092–7097.
- [145] H. Jiang, W. Wang, B. Yin, W. Liu, *European J. Org. Chem.* **2010**, 4450–4453.
- [146] G. Narayana Kumar, K. K. Laali, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 7347–7355.
- [147] A. Baba, M. Yasuda, Y. Nishimoto, T. Saito, Y. Onishi, *Pure Appl. Chem.* **2008**, *80*, 845–854.
- [148] G. Olah, Q. Wang, G. Prakash, *Synlett*, **1992**, 647–650.
- [149] V. J. Meyer, M. Niggemann, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 4687–4691.
- [150] B. J. Teobald, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4133–4170.
- [151] H. Brunner, W. A. Herrmann, *J. Organomet. Chem.* **1973**, *63*, 339–348.
- [152] D. H. Bradley, M. A. Khan, K. M. Nicholas, *Organometallics*, **1989**, 554–556.
- [153] S. Balduzzi, M. A. Brook, M. J. McGlinchey, *Organometallics* **2005**, *24*, 2617–2627.
- [154] Y. L. Hu, X. Y. Ma, M. Lu, *Can. J. Chem.* **2011**, *89*, 471–480.
- [155] K. Horita, T. Yoshioka, T. Tanaka, Y. Oikawa, O. Yonemitsu, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3021–3028.
- [156] H. Wang, Y. Ma, H. Tian, A. Yu, J. Chang, Y. Wu, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 2669–2673.
- [157] V. Nair, N. Deepthi, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 1865.
- [158] H. Shao, X. M. Zhang, S. H. Wang, F. M. Zhang, Y. Q. Tu, C. Yang, *Chem. Comm.* **2014**, *50*, 5691–5694.
- [159] T. Nakamura, T. Matsui, K. Tanino, I. Kuwajima, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3032–3033.
- [160] M. E. Krafft, Y. Y. Cheung, C. Wright, R. Cali, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3912–3915.
- [161] C. K. Lau, C. Dufresne, P. C. Belanger, S. Pietre, J. Scheigetz, P. C. Bblanger, S. Pibtr, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3038–3043.
- [162] C. Mukai, S. M. Moharram, O. Kataoka, M. Hanaoka, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 2849–2854.
- [163] R. F. Lockwood, K. M. Nicholas, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 4163–4166.
- [164] G. H. Posner, C. Switzer, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1239–1244.

- [165] G. B. Jones, J. M. Wright, T. M. Rush, G. W. Plourde, T. F. Kelton, J. E. Mathews, R. S. Huber, J. P. Davidson, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 9379–9381.
- [166] Y. Hayashi, H. Yamaguchi, M. Toyoshima, S. Nasu, K. Ochiai, M. Shoji, *Organometallics* **2008**, *27*, 163–165.
- [167] T. Sugihara, H. Ban, M. Yamaguchi, *Organomet. Chem.* **1998**, *554*, 163–166.
- [168] Y. Ishii, T. Nakano, A. Inada, Y. Kishigami, K. Sakurai, M. Ogawa, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 240–242.
- [169] G. Zweifel, H. Brown, *Hydration of Olefins, Dienes and Acetylenes via Hydroboration*, *Org. React.* **2011**, *13*.
- [170] L. Bruno, *J. Chem. Inf. Model.* **2019**, *53*, 1689–1699.
- [171] I. Beletskaya, A. Pelter, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 4957–5026.
- [172] P. Jacob, H. C. Brown, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 579–580.
- [173] H. C. Brown, N. G. Bhat, S. Rajagopalan, *Organometallics* **1986**, *5*, 816–818.
- [174] S. Pereira, M. Srebnik, *Organometallics* **1995**, *14*, 3127–3128.
- [175] Y. D. Wang, G. Kimball, A. S. Prashad, Y. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8777–8780.
- [176] N. D. Smith, J. Mancuso, M. Lautens, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3257–3282.
- [177] M. S. Oderinde, M. G. Organ, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 2615–2618.
- [178] M. S. Oderinde, R. D. J. Froese, M. G. Organ, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 8579–8583.
- [179] P. Dimopoulos, A. Athlan, S. Manaviazar, J. George, M. Walters, L. Lazarides, A. E. Aliev, K. J. Hale, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5369–5372.
- [180] J. F. Betzer, F. Delalogue, B. Muller, A. Pancrazi, J. Prunet, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7768–7780.
- [181] H. X. Zhang, F. Guibe, G. Balavoine, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1857–1867.
- [182] Y. Ichinose, H. Oda, K. Oshima, K. Utimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 3468–3470.
- [183] F. Liron, P. Le Garrec, M. Alami, *Synlett* **1999**, 246–248.
- [184] C. Jahier, O. V. Zatochnaya, N. V. Zvyagintsev, V. P. Ananikov, V. Gevorgyan, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2846–2849.
- [185] K. Miura, D. Wang, A. Hosomi, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9366–9367.
- [186] a) M. S. Oderinde, R. D. J. Froese, M. G. Organ, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2013**, *52*, 11334–11338.  
b) M. S. Oderinde, R. D. J. Froese, M. G. Organ, *Angew. Chemie* **2013**, *125*, 11544–11548.

- [187] K. Miura, D. Wang, Y. Matsumoto, N. Fujisawa, A. Hosomi, *J. Org. Chem.* **2003**, 8730–8732.
- [188] K. Miura, D. Wang, Y. Matsumoto, A. Hosomi, *Org. Lett.* **2005**, 7, 503–505.
- [189] M. Gielen, P. Lelieveld, D. De Vos, H. Pand, R. Willem, H. H. Fiebig, *Inorg. Chim. Acta* **2003**, 196, 115–117.
- [190] F. Kayserlaib, M. Biesemansla, A. Delmotte, R. Hendrixla, P. Malschaert, I. Verbruggenlb, B. Mahieu, R. Willemlaib, M. Gielen, *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1994**, 103, 273–284.
- [191] P. Dimopoulos, A. Athlan, S. Manaviazar, K. J. Hale, *Org. Lett.* **2005**, 7, 5373–5376.
- [192] R. Willem, A. Delmotte, I. De Borger, M. Biesemans, M. Gielen, F. Kayser, E. R. T. Tiekink, *J. Organomet. Chem.* **1994**, 480, 255–259.
- [193] H. Pan, R. Willem, J. Meunier-Piret, M. Gielen, *Organometallics* **1990**, 9, 2199–2201.
- [194] “Bindungslängen,” zu finden unter <https://www.internetchemie.info/chemielexikon/daten/b/bindungslaengen.php>, **21.12.2019**
- [195] “Bindungslängen von Sauerstoff,” zu finden unter <http://www.periodensystem-online.de/index.php?el=8&id=bonds>, **21.12.2019**
- [196] A. Orellana, E. Piers, *Synthesis* **2001**, 2138–2142.
- [197] D. Seyferth, M. A. Weine, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 361–364.
- [198] I. Beaudet, V. Launay, J. L. Parrain, J. P. Quintard, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 389–392.
- [199] J. Pospisil, *Dissertation*, Katholische Universität Louvain, **2006**.
- [200] W. Theilacker, H. Rosewicz, *Liebigs Ann. Chem.* **1950**, 570, 4, 1262–1270.
- [201] A. Schwäblein, J. Martens, *European J. Org. Chem.* **2011**, 4335–4344.
- [202] a) A. X. Gao, T. Hamada, S. A. Snyder, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2016**, 55, 10301–10306.  
b) A. X. Gao, T. Hamada, S. A. Snyder, *Angew. Chemie* **2016**, 128, 10457–10462.
- [203] J. L. Dong, L. S. H. Yu, J. W. Xie, *ACS Omega* **2018**, 3, 4974–4985.
- [204] C. Harries, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1910**, 374, 288–368.
- [205] R. Criegee, *Angew. Chemie* **1975**, 87, 765–771.
- [206] C. Scherrer, *Masterarbeit*, Universität des Saarlandes, **2019**.
- [207] A. De Mico, R. Margarita, L. Parlanti, A. Vescovi, G. Piancatelli, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6974–6977.
- [208] J. W. Gathirwa, T. Maki, *Tetrahedron* **2012**, 68, 370–375.
- [209] M. Sailer, K. I. Dubicki, J. L. Sorensen, *Synthesis* **2015**, 47, 79–82.

- [210] S. Chandrappa, M. P. Sadashiva, K. S. Rangappa, *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 2638–2645.
- [211] P. Ries, *Bachelorarbeit*, Universität des Saarlandes **2017**.
- [212] J. Arweiler, *Bachelorarbeit*, Universität des Saarlandes **2018**.
- [213] A. Covarrubias-Zúñiga, L. San Germán-Sánchez, J. G. Avila-Zárraga, *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 3165–3172.
- [214] P. Ries, *Masterarbeit*, Universität des Saarlandes, **2019**.
- [215] Y. Kanda, M. Kasai, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2515–2518.
- [216] E. Diez-Barra, A. De La Hoz, A. Moreno, P. Sánchez-Verdú, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 2589–2592.
- [217] R. Katsuta, S. Fujikawa, A. Yajima, T. Nukada, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 3428–3432.
- [218] S. J. Kulkarni, Y. Pedduri, A. G. Chittiboyina, M. A. Avery, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3113–3116.
- [219] S. Kambourakis, J. D. Rozzell, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 699–705.
- [220] E. Caliskan, D. W. Cameron, P. G. Griffiths, *Aust. J. Chem.* **1999**, *52*, 1013–1020.
- [221] D. E. Ward, V. Jheengut, O. T. Akinnusi, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1181–1184.
- [222] F. Xue, W. Gu, R. B. Silverman, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5194–5197.
- [223] M. Jung, M. Miller, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 977–980.
- [224] S. Asano, T. Tamai, K. Totani, K. I. Takao, K. I. Tadano, *Synlett* **2003**, 2252–2254.
- [225] S. R. Smith, S. M. Leckie, R. Holmes, J. Douglas, C. Fallan, P. Shapland, D. Pryde, A. M. Z. Slawin, A. D. Smith, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2506–2509.
- [226] I. C. Chen, Y. K. Wu, H. J. Liu, J. L. Zhu, *Chem. Commun.* **2008**, 4720–4722.
- [227] J. S. Clark, S. T. Hayes, A. J. Blake, L. Gobbi, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2501–2503.
- [228] I. R. Dunkin, A. J. Paul, C. J. Suckling, E. Valente, H. C. S. Wood, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2004**, 1323.
- [229] a) M. R. Witten, E. N. Jacobsen, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2014**, *53*, 5912–5916.  
b) M. R. Witten, E. N. Jacobsen, *Angew. Chemie* **2014**, *126*, 6022–6026.
- [230] a) A. R. Van Dyke, T. F. Jamison, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2009**, *48*, 4430–4432.  
b) A. R. Van Dyke, T. F. Jamison, *Angew. Chemie* **2009**, *121*, 4494–4496.
- [231] B. Weber, D. Seebach, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **1992**, *31*, 84–86.
- [232] a) M. Movassaghi, O. K. Ahmad, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2008**, *47*, 8909–8912.  
b) M. Movassaghi, O. K. Ahmad, *Angew. Chemie* **2008**, *120*, 9041–9044.
- [233] H. S. Um, J. Min, T. An, J. Choi, C. Lee, *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 2158–2162.

- [234] M. Kitamura, S. Chiba, K. Narasaka, *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 942–943.
- [235] H. Zou, L. Zhou, Y. Li, Y. Cui, H. Zhong, Z. Pan, Z. Yang, J. Quan, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 994–1003. Durchführung Supporting Information Seite 7.
- [236] P. A. Evans, S. Oliver, J. Chae, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 19314–19317.
- [237] A. G. Myers, B. Zheng, M. Movassaghi, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7507.
- [238] H. E. Schink, J. E. Bäckvall, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1588–1591.
- [239] M. L. Shrestha, W. Qi, M. C. McIntosh, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 8359–8370.
- [240] K. Wietzerbin, J. Bernadou, B. Meunier, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, 1391–1406.
- [241] M. Shibuya, S. Ito, M. Takahashi, Y. Iwabuchi, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4303–4306.
- [242] D. C. Harrowven, M. C. Lucas, P. D. Howes, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8985–8987.
- [243] J. M. Vatèle, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 904–912.
- [244] M. Shibuya, M. Tomizawa, Y. Iwabuchi, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4715–4718.
- [245] M. Shibuya, M. Tomizawa, Y. Iwabuchi, K. C. Commun, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4750–4752.
- [246] W. G. Dauben, D. M. Michno, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 682–685.
- [247] a) Y. Jiang, R. J. Thomson, S. E. Schaus, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2017**, *56*, 16631–16635.  
b) Y. Jiang, R. J. Thomson, S. E. Schaus, *Angew. Chemie* **2017**, *129*, 16858–16862.
- [248] D. Liotta, D. Brown, W. Hoekstra, R. Monahan, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1069–1072.
- [249] N. K. Anand, E. M. Carreira, *Synthesis (Stuttg.)* **2001**, *2471*, 9687–9688.
- [250] F. C. Tucci, A. Chieffi, J. V. Comasseto, J. P. Marino, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4975–4989.
- [251] S. M. Barros, M. J. Dabdoub, V. M. B. Dabdoub, J. V. Comasseto, *Organometallics* **1989**, *8*, 1661–1665.
- [252] M. L. Vieira, F. K. Zinn, J. V. Comasseto, *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, *12*, 586–596.
- [253] G. Zeni, H. B. Formiga, J. V. Comasseto, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1311–1313.
- [254] F. A. Hamprecht, A. J. Cohen, D. J. Tozer, N. C. Handy, *J. Chem. Phys.* **1998**, *109*, 6264–6271.
- [255] T. H. Dunning, *J. Chem. Phys.* **1989**, *90*, 1007.
- [256] M. Valiev, E. J. Bylaska, N. Govind, K. Kowalski, T. P. Straatsma, H. J. J. Van Dam, D. Wang, J. Nieplocha, E. Apra, T. L. Windus, et al., *Comput. Phys. Commun.* **2010**, *181*, 1477–1489.
- [257] A. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648.

- [258] C. Lee, W. Yang, R. Parr, *Phys. Rev. B* **1988**, 37, 785.
- [259] Mein Dank gilt Dr. M. Hutter, Center für Bioinformatik (CBI) der Universität des Saarlandes, für die schnelle Durchführung der Rechnungen der theoretischen Zinkkomplexmodelle.