

**Stereoselektive Synthese von
(7' *R*)-Hydroxyenterolacton,
(7' *R*)-Parabenzlacton und
(+)/(-)-Arteludovicinolid A**

zur Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften

Dr. rer. nat.

**an der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Universität Regensburg**



vorgelegt von

Andreas Kreuzer

aus

Regensburg

Regensburg 2015

Die Arbeit wurde angeleitet von: Prof. Dr. O. Reiser

Promotionsgesuch eingereicht am: 27. März 2015

Promotionskolloquium am: 27. April 2015

Prüfungsausschuss:

Vorsitz:	PD. Dr. Sabine Amslinger
1. Gutachter:	Prof. Dr. O. Reiser
2. Gutachter:	Prof. Dr. K. Zeitler
3. Prüfer:	Prof. Dr. J. Heilmann

Der experimentelle Teil der vorliegenden Arbeit wurde unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Oliver Reiser in der Zeit von November 2009 bis Juli 2013 am Institut für Organische Chemie der Universität Regensburg angefertigt.

Herrn Prof. Dr. Oliver Reiser möchte ich herzlich für die Überlassung des äußerst interessanten Themas, die anregenden Diskussionen und seine stete Unterstützung während der Durchführung dieser Arbeit danken.

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

A	Einleitung	1
1	Lignanolactone	1
2	γ -Vinyl- γ -Butyrolactone	8
B	Hauptteil.....	17
1	(7' <i>R</i>)-Hydroxyenterolacton und (7' <i>R</i>)-Parabenzlacton	17
1.1	Zielsetzung	17
1.2	Darstellung der Ausgangsverbindungen.....	17
1.2.1	Enantioselektive Cyclopropanierung und Ozonolyse.....	17
1.2.2	Addition von allylischen Nucleophilen.....	18
1.2.3	Addition von Aryltitan-Nucleophilen	19
1.3	4-Aryllactonaldehyde	21
1.3.1	Lactonisierung zu Lactonacetalen	23
1.3.2	Acetalentschützung.....	24
1.4	4-Methoxylactone.....	26
1.4.1	Darstellung der 4-Methoxylactone	27
1.4.2	Schützung der benzyllischen Alkoholfunktionen	29
1.4.3	Schützung des Modellsubstrats	31
1.4.4	Silylschützung des Modellsubstrats und 4-Methoxylactonbildung.....	34
1.4.5	Silylschützung der benzyllischen Alkoholfunktionen	35
1.5	Verwendung des offenkettigen Esters	36
1.5.1	Verseifung unter reduktiven Bedingungen.....	36
1.5.2	Verseifung der ungeschützten Additionsprodukte unter reduktiven Bedingungen ...	41
1.6	Abschließende Syntheseschritte zu (7' <i>R</i>)-Hydroxyenterolacton.....	42
1.7	Abschließende Syntheseschritte zu (7' <i>R</i>)-Parabenzlacton	44
1.8	Schlussbemerkung.....	45
2	Arteludovicinolid A.....	47
2.1	Zielsetzung	47
2.2	Darstellung der Ausgangsverbindungen.....	49

2.2.1	Geschützter <i>homo</i> -Allylalkohol.....	49
2.2.2	4-Hydroxylactone	49
2.2.3	Darstellung des 4-Hydroxylactons	51
2.2.4	Direkte Darstellung des 4-Hydroxylactons	52
2.2.5	Addition von metallorganischen Nukleophilen an das 4-Hydroxylacton.....	53
2.2.6	Offenkettiger Aldehyd.....	55
2.2.7	Addition von metallorganischen Nukleophilen an den offenkettigen Aldehyd	57
2.2.8	Aldehydvorstufe für die Synthese weiterer γ -Vinyl- γ -Butyrolactone	59
2.2.9	Darstellung des Cyclopentenbausteins	60
2.3	Darstellung des Arteludovicinolid A-Grundgerüsts	61
2.3.1	Ausgehend vom 4-Hydroxylacton Geschützter <i>homo</i> -Allylalkohol	61
2.3.2	Ausgehend vom offenkettigen Aldehyd	63
2.3.3	Weitere Syntheseschritte: Einführung der α -Methylengruppe und Oxidation.....	65
2.3.4	Problematik der folgenden Syntheseschritte	67
2.4	α -Methylenoxymethylsubstituent als α -Methylenvorstufe	68
2.4.1	α -Methylenoxymethylactone	68
2.4.2	α -Methylenoxymethylenierung	70
2.4.3	<i>Wacker</i> -Oxidation.....	71
2.5	Oxidation vor der α -Methylenierung	73
2.5.1	Oxymercurierung-	73
2.5.2	<i>Wacker</i> -Oxidation.....	75
2.6	<i>Wacker</i> -Oxidation in Anwesenheit der α -Methylengruppe	76
2.6.1	α -Methylenierung.....	76
2.6.2	Oxidation in Anwesenheit der α -Methylengruppe.....	78
2.6.3	Entschützung	79
2.7	Synthese von (-)-Arteludovicinolid A	80
2.8	Schlussbemerkung zur Synthese	81
2.9	Bioaktivitätsuntersuchungen	82
2.9.1	Antiinflammatorische Aktivität.....	82
2.9.2	Cytostatische Aktivität	84
C	Zusammenfassung	87
D	Experimentalteil	91

1	Allgemeines	91
2	Übersicht der Verbindungen.....	94
3	Darstellung der Verbindungen	97
E	Spektrenanhang.....	144
F	Röntgenstrukturdaten.....	182
G	HPLC-Chromatogramme	201
H	Literaturverzeichnis	204
I	Danksagung.....	208
J	Curriculum Vitae.....	210

Abkürzungsverzeichnis

(Me ₃ Si) ₃ SiH	Tris(trimethylsilyl)silan
3-MeOPh	3-Methoxyphenyl
5-PPM	5-Pyrophosphomevalonat
AcOH	Essigsäure
AIBN	Azo-bis-(isobutyronitril)
Äquiv.	Äquivalente
ATP	Adenosin 5'-triphosphat
BArF	Tetrakis[(3,5-trifluoromethyl)phenyl]borat
BR	Bilirubin
CH ₃ CN	Acetonitril
CoA	Coenzym A
Cy	Cyclohexyl
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
DMAc	<i>N,N</i> -Dimethylacetamide
DMAPP	γ,γ -Dimethylallylpyrophosphat
DMF	Dimethylformamid
DMI	1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon
DMPU	1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon
DMSO	Dimethylsulfoxid
<i>dv</i>	Diastereomenverhältnis
E	CO ₂ Me
ee	Enantiomerenüberschuss
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
Et	Ethyl
Et ₂ O	Diethylether
Et ₃ N	Triethylamin
Et ₃ SiH	Triethylsilan
EtOH	Ethanol
FPP	Farnesylpyrophosphat
FT-IR	Furier-Transformations-Infrarotspektrometer
g	gasförmig
ges.	gesättigt
H ₂ O ₂	Wasserstoffperoxid
HIV	Humaner Immundefizienz Virus
HMG	β -Hydroxy- β -methylglutaryl
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HO-1	Hämoxigenase-1
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
IBX	2-Iodoxybenzoesäure
iNOS	induzierbare NO-Synthase
IPP	Isopentenylpyrophosphat
<i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -Propyl

IR	Infrarotspektroskopie
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
KOH	Kaliumhydroxid
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LDL	Low Density Lipoprotein
LiAl(<i>t</i> -BuO) ₃ H	Lithium tri(<i>tert</i> -butoxy)aluminiumhydrid
LiHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid
LM	Lösungsmittel
LPS	Lipopolysacharid
MDB	3,4-Methylendioxybenzol
Me	Methyl
MeOH	Methanol
MEP	Methylerythrolphosphat
MOMCl	Methoxymethylchlorid
MsCl	Methylsulfonylchlorid
MTT	3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid
n. b.	nicht bestimmt
NaBH ₄	Natriumborhydrid
NaOH	Natriumhydroxid
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Butyl
NMR	Kernresonanzspektroskopie
PAF	Plättchenaktivierender Faktor
PE	Petrolether
Ph	Phenyl
PP	Pyrophosphat
PPTS	Pyridinium- <i>p</i> -toluolsulfonat
RCM	Ringschlussmetathese
Ref.	Referenz
RT	Raumtemperatur
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TBHP	<i>tert</i> -Butylhydroperoxid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -Butyl
<i>t</i> -BuOK	Kalium <i>tert</i> -Butoxid
TES	Triethylsilyl
Tf	Trifluormethansulfonyl
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Triisopropylsilyl
TMS	Trimethylsilyl
TsOH	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
ü. N.	über Nacht
Zers.	Zersetzung

A Einleitung

1 Lignanlactone

Eine weit verbreitete Klasse von Naturstoffen die eine γ -Butyrolactongruppe enthalten ist die Gruppe der Dibenzylbutyrolactone. Diese Naturstoffe kommen sowohl in Moosen und Farnen, vor allem aber in höheren Pflanzen vor und zählen zur die Familie der Lignane. Das Grundgerüst der Lignane besteht aus Dimeren von Phenylpropaneinheiten **2** die über den Phenylpropanweg aus der Aminosäure Phenylalanin (**1**) gebildet werden (Abbildung 1). Weitere, meist oxidative Modifikationen des Grundgerüsts **2** führen zu großer struktureller Vielfalt innerhalb dieser Stoffklasse.^[1]

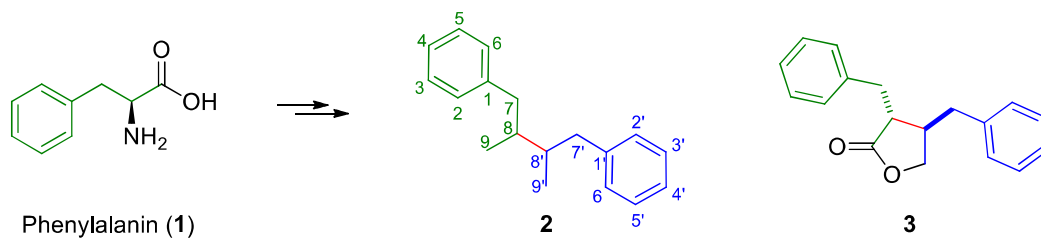


Abbildung 1: *L*-Phenylalanin (**1**), Grundstruktur der Lignane **2** (Phenylpropanuntereinheiten sind grün/blau gekennzeichnet), sowie die Dibenzylbutyrolacton-Grundstruktur **3**.

Ebenso vielfältig wie die Strukturen sind auch die biologischen Aktivitäten der Lignane, die der Pflanze unter anderem zur Abwehr gegen Pathogene und Fressfeinde dienen. Innerhalb der Lignane stellen die Dibenzylbutyrolactone **3** eine wichtige Klasse dar, welche zahlreiche für die Medizin

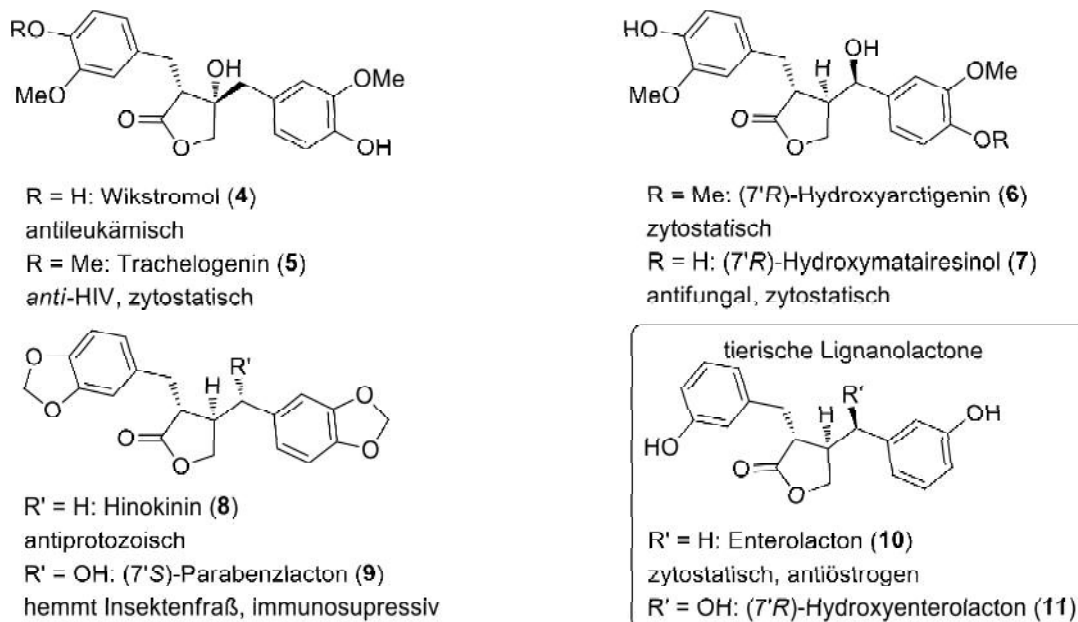


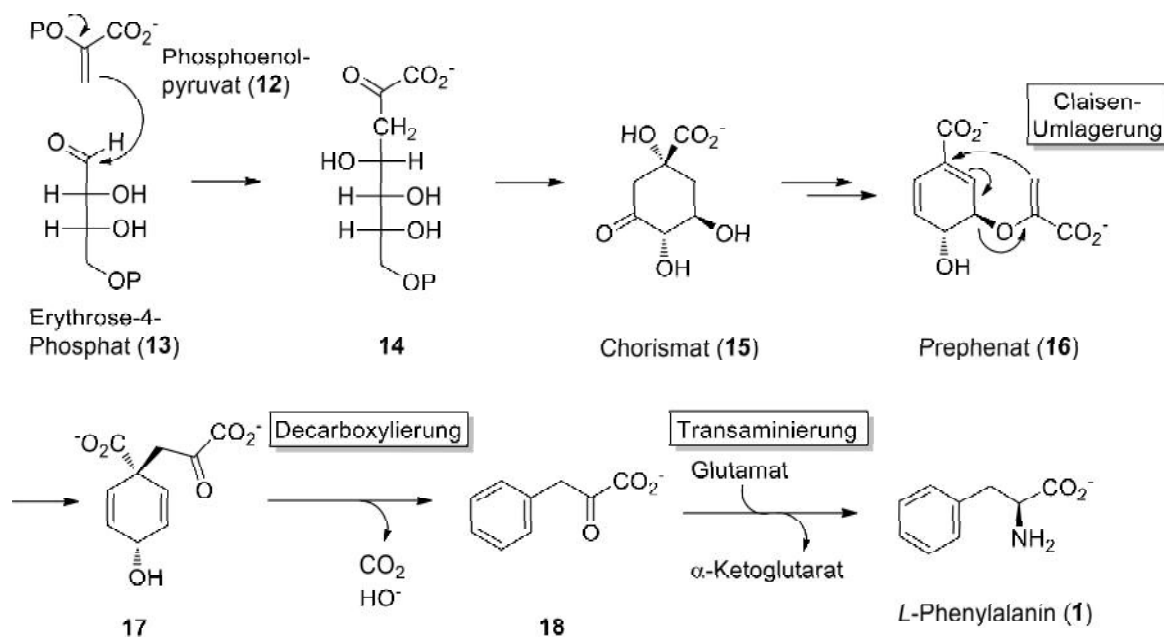
Abbildung 2: Beispiele für biologisch aktive Lignanlactone **4 - 11**.

äußerst interessante Eigenschaften aufweisen (Abbildung 2). In den letzten Jahrzehnten wurden unter anderem antifungale, antivirale, antiöstrogene, immunosuppressive und cytostatische Aktivitäten, sowie

antioxidative Effekte nachgewiesen, was zu steigendem Interesse an dieser Substanzklasse in der Forschungsgemeinschaft führte.^[2]

Biosynthese

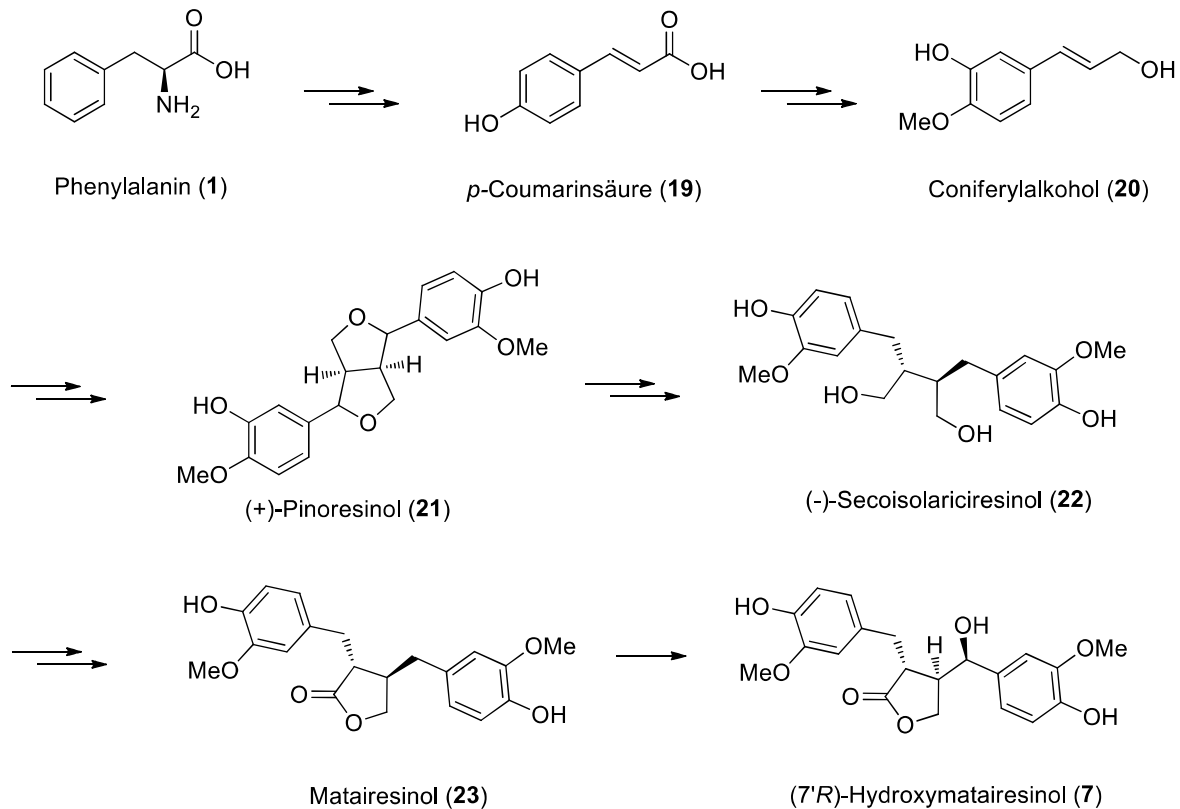
Die Biosynthese von Phenylalanin basiert auf dem Shikimatweg und beginnt mit der Kondensation von Phosphoenolpyruvat (**12**) und Erythrose-4-phosphat (**13**), einem Intermediat des Pentosephosphatweges (Schema 1). Der erhaltene C7-Körper **14** wird zu Chorismat (**15**) zyklisiert und daraus der Enolether Prephenat (**16**) (fünf Folgereaktionen) gebildet. Eine Claisen-Umlagerung ergibt das Dicarboxylat **17** welches zur α -Ketosäure **18** decarboxyliert wird. Durch Transaminierung mit Glutamat wird **18** letztendlich stereoselektiv in *L*-Phenylalanin (**1**) umgewandelt.^[3]



Schema 1: Biosynthese von *L*-Phenylalanin (**1**) über den Shikimatweg (**12-17**), Decarboxylierung und Transaminierung (P = Phosphat).

Die weitere Biosynthese soll hier am Beispiel von (*7'R*)-Hydroxymatairesinol (**7**) beschrieben werden (Schema 2). Es wird angenommen, dass Phenylalanin (**1**) zunächst über mehrere Schritte in Coniferylalkohol (**20**) umgewandelt wird. Anschließend findet eine Dimerisierung von zwei Molekülen des achiralen Allylalkohols **11** zu (+)-Pinoresinol (**21**) statt.¹ (+)-Pinoresinol (**21**) wiederum wird in einer zweistufigen Reduktion zum Diol (-)-Secoisolariciresinol (**22**) umgesetzt, welches anschließend zu Matairesinol (**23**) oxidiert wird. Ein letzter Oxidationsschritt ergibt schließlich (*7'R*)-Hydroxymatairesinol (**7**).^[1]

¹ In manchen Organismen, manchmal sogar in anderen Teilen der Pflanze, wird an dieser Stelle das enantiomere (-)-Pinoresinol gebildet und in der Folge auch die jeweiligen enantiomeren Naturstoffe erhalten.^[1]



Schema 2: Vorgeschlagene Biosynthese der Dibenzylbutyrolactone ausgehend von je zwei Molekülen Coniferylalkohol (20) am Beispiel von Matairesinol (23) bzw. (7'*R*)-Hydroxymatairesinol (7) in Anlehnung an *Fuβ*.^[1]

Lignane in der Nahrung

Zu den lignanreichsten Nahrungsmitteln zählen Lein- und Sesamsamen, aber auch in vielen Cerealien sowie Sojabohnen oder Kreuzblütler-Gemüse (diverse Kohlarten) werden nicht unerhebliche Lignan-konzentrationen gefunden. Wenn diese Stoffe vom Menschen mit der Nahrung aufgenommen werden, können sie unter anderem mit Östrogenrezeptoren wechselwirken und werden daher auch als Phytoöstrogene bezeichnet.^[4] Die Hypothese, dass eine lignanreiche Ernährung die Entstehung und Entwicklung von hormonsensitiven Adenokarzinomen verhindern beziehungsweise verlangsamen kann, wurde bereits durch verschiedene Studien bestätigt.^[5] Untersuchungen mit isolierten Lignanen zeigen, dass die beobachteten Effekte auch genau auf diese Substanzen zurückzuführen sind: So zeigte zum Beispiel die Verabreichung von 7'-Hydroxymatairesinol-reicher Diät eine signifikante Wirkung gegen xenotransplantierte humane Prostatakrebs-Zellen in männlichen Mäusen.^[6]

Nachweislich werden einige der durch die Nahrung aufgenommenen pflanzlichen Lignane durch Darmbakterien zum Teil oder sogar vollständig zu den sogenannten Enterolignanen (Enterolacton (10), Hydroxyenterolacton (11) und Enterodiol (nicht gezeigt) metabolisiert, und kommen daher nur in Säugetieren vor (vgl. Abbildung 1).^[7] Am Rattenmodell konnte gezeigt werden, dass Enterolacton (10) an induzierten Mammakarzinomen Tumorwachstum inhibiert. Zudem wurden hier auch chemo-präventive, d.h. die Entstehung von Tumoren inhibierende Effekte nachgewiesen.^[8] Auch gegenüber

Prostatakarzinomzellen zeigte **10** eine selektive Hemmung durch induzierte Apoptose.^[9] Des Weiteren wurden hohe Konzentrationen von Enterolacton (**10**) im menschlichem Serum oder Urin mit einer Erhöhung der hepatischen LDL-Cholesterol-Rezeptor Aktivität, mit PAF-Antagonismus und einem erniedrigten Risiko für koronare Herzkrankheiten in Zusammenhang gebracht.^[10]

Zudem wird angenommen, dass die nachgewiesenen Bioaktivitäten der pflanzlichen Enterolignanvorstufen zu einem großen Teil auf der Wirkung ihrer aktiven Metaboliten beruhen.^[6]

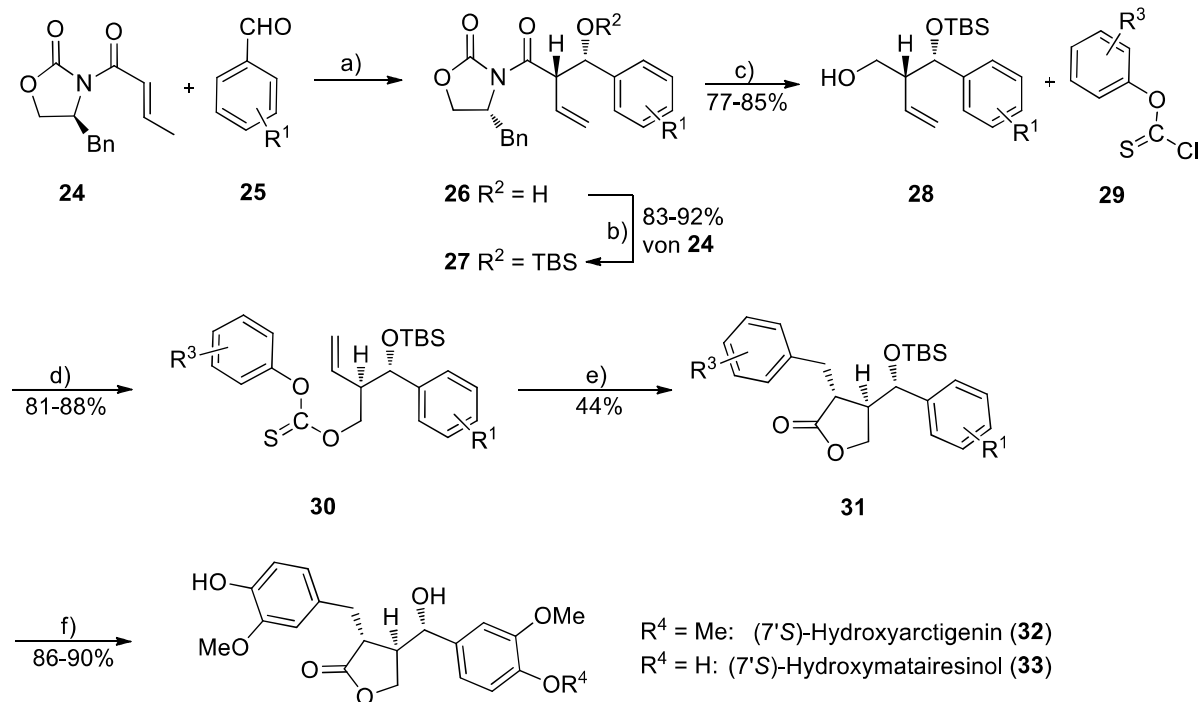
7'-Hydroxylignanlactone

Unter den zahlreichen Lignanlactonen sind nur wenige bekannt, die eine Hydroxylgruppe an der 7'-Position aufweisen. Parabenzlacton (**9**), welches zum ersten Mal 1970 aus *Parabenzoin trilobum* isoliert wurde,^[11] stellt ein C7'-Oxidationsprodukt des antiprotozoisch wirkenden Hinokinins (**8**)^[12] dar (vgl. Abbildung 1). Für **9** wurden neben der Fähigkeit Insektenfraß an Pflanzen zu hemmen^[13] auch immunosuppressive Eigenschaften gegenüber bestimmten menschlichen Lymphozyten nachgewiesen.^[14] Die ursprünglich angenommene (7'*R*)-Konfiguration wurde 2006 von *Hase et al.* nach deren Synthese von (7'*S*)-Parabenzlacton (**9**)^[15] zu (7'*S*) revidiert. In der Literatur wurde **9** jedoch weiterhin teilweise als (7'*R*)-Parabenzlacton bezeichnet.^[15] Bei Hydroxyarctigenin (**6**) wurde die 7'-Konfiguration von (7'*S*) zu (7'*R*) revidiert.^[16] Derivate von Arctigenin wurden aufgrund ihrer *anti*-HIV-Aktivität als potentielle HIV-Therapeutika untersucht.^[17] Bei Hydroxymatairesinol (**7**) kommen beide 7'-Epimere in der Natur vor und es kann in großen Mengen aus dem Kernholz der Norwegischen Fichte (*Picea abies*) isoliert werden.^[18] Die zahlreichen Studien, welche aufgrund der guten Verfügbarkeit von **7** durchgeführt werden konnten, zeigten unter anderem chemopräventive und anticarcinogene Effekte, welche interessanter Weise mit der Verstoffwechslung von **7** zu Enterolacton (**10**) in Zusammenhang gebracht werden konnten.^[18,19] Neben Hydroxyarctigenin (**6**) und Hydroxymatairesinol (**7**) wurde 2006 das entsprechende 7'-Hydroxylignanlacton Tupichilignan A isoliert (nicht gezeigt) in dem alle phenolischen OH-Gruppen methyliert sind.^[20] Lässt man die 7'-Stereochemie außer Acht so sind insgesamt nur fünf verschiedene 7'-Hydroxylignanlactone literaturbekannt.

Synthesen von 7'-Hydroxylignanlactonen

Neben den vielen bekannten Synthesen für Enterolacton (**10**)^[21] und anderen nicht an C7' hydroxylierten Lignanlactonen sind jedoch nur wenige stereoselektive Synthesen zu den 7'-Hydroxylignanlactonen bekannt.^[22] Die erste asymmetrische Totalsynthese von (7'*S*)-Hydroxymatairesinol (**33**) und (7'*R*)-Hydroxyarctigenin (**6**) wurde von *Scherburn et al.* 2004 beschrieben (Schema 3).^[16] Die Installation der beiden Stereozentren wurde über eine stereoselektive Aldoladdition des Dibutylbor-dienolats von **24** an Benzaldehyd **25** erreicht. Nach Silylschätzung des Aldoladdukts **26** und einer reduktiven Abspaltung des Auxiliars wurde der erhaltene Alkohol **28** mit dem entsprechenden Arylchlorthionoformiat **29** verestert. Im äußerst eleganten Schlüsselschritt, einer Domino-Radikalcarboxy-

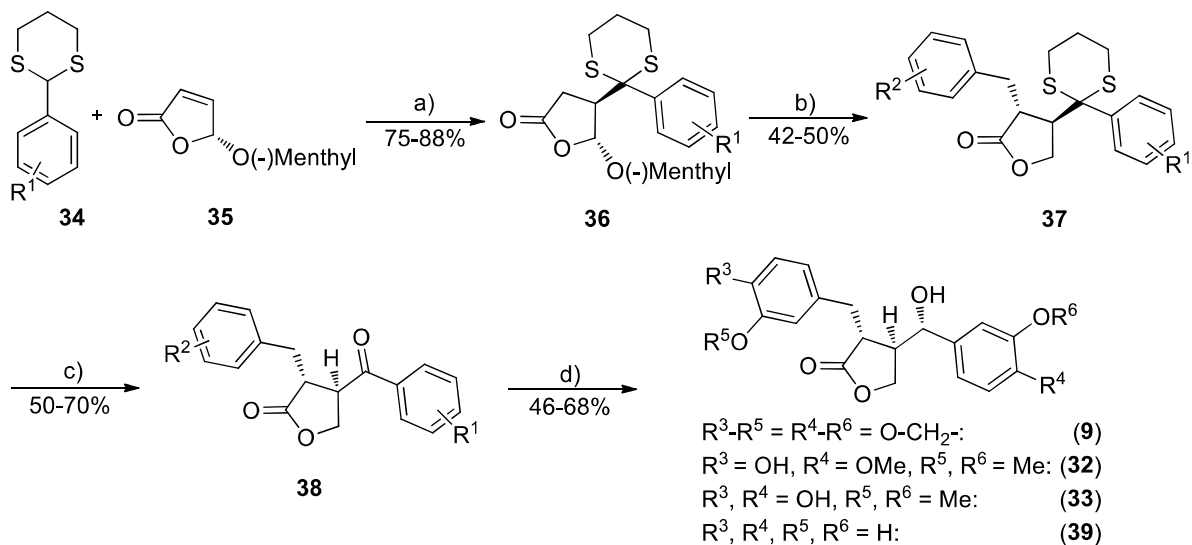
arylierung, konnte unter Knüpfung zweier C-C-Bindungen das 7'-Hydroxylignanlacton-Grundgerüst **31** in 95% *trans*-Selektivität aufgebaut werden. Nach der TBS-Entschützung wurden die beiden entsprechenden (7'*S*)-konfigurierten Hydroxylignanlactone **32** und **33** erhalten. (7'*R*)-Hydroxyarctigenin (**6**) wurde letztlich aus dem (7'*S*)-Isomer **32** durch *Mitsunobu*-Inversion des Stereozentrums in 47% Ausbeute dargestellt (nicht gezeigt). Die beiden Lignane wurden in 26.0% (**32**) und 20.5% (**33**) Gesamtausbeute über sechs Stufen erhalten.



Reagenzien und Bedingungen: a) (i) **24**, *n*-Bu₂BOTf, Et₃N, DCM; (ii) **25**; (iii) H₂O₂, Et₂O; b) TBSOTf, 2,6-Lutidin, DCM; c) NaBH₄, THF/H₂O; d) Pyridin, DCM; e) (Me₃Si)₃SiH, AIBN, PhH; f) TBAF/AcOH, THF.

Schema 3: Synthese von (7'*S*)-Hydroxyarctigenin (**32**) und (7'*S*)-Hydroxymatairesinol (**33**) nach Sherburn *et al.*^[16]

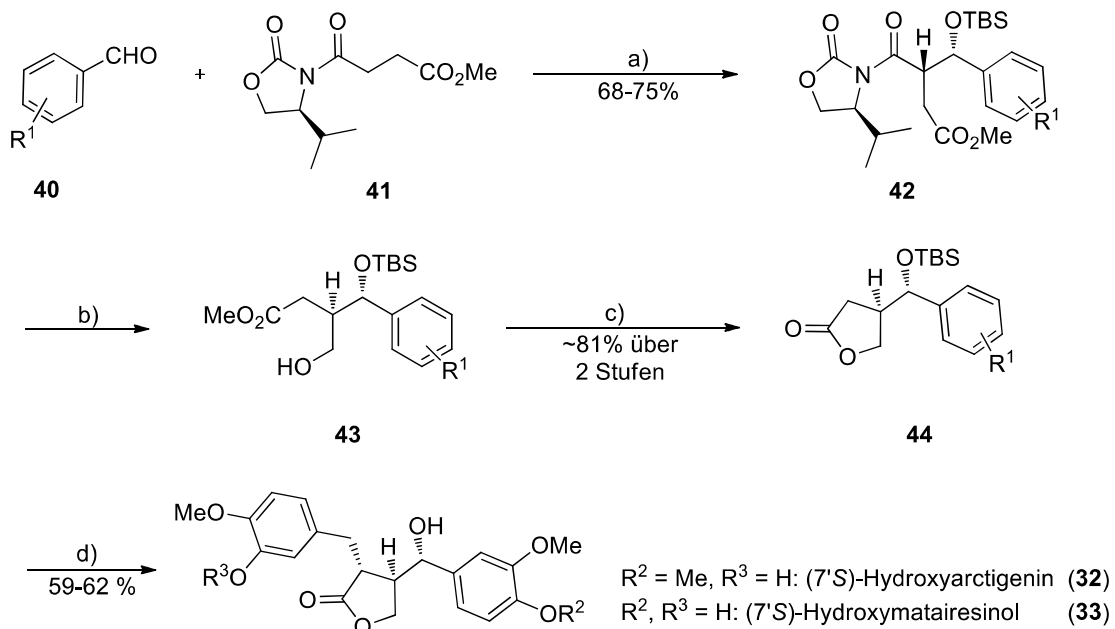
In Anlehnung an die Vorarbeiten von *Feringa et al.*^[23] gelang *Hase et al.* 2006 die stereoselektive Synthese von vier (7'*S*)-konfigurierten-Hydroxylignanlactonen ausgehend von dem chiralen 5-(–)-Menthylxybutenolid **34** (Schema 4).^[15] Die Addition des lithiierten Dithians aus **34** an **35** lieferte Lacton **36**. Dieses wurde nach der reduktiven Abspaltung des chiralen Auxiliars mit NaBH₄/KOH gefolgt von einer α -Benzylierung und einer Dithianentschützung zu den Ketonen **38** umgesetzt. Durch stereoselektive Reduktion mit *L*-Selectride[®] gelang schließlich die Etablierung der (7'*S*)-Stereochemie in sehr guten Diastereoselektivitäten (*dv* = 83:17 bis 97:3). So konnten (7'*S*)-Parabenzlacton (**9**) und die weiteren noch silylgeschützten (7'*S*)-Hydroxylignanlactone erhalten werden, welche im Anschluss durch Desilylierung mit TBAF/AcOH in die Naturstoffe (7'*S*)-Hydroxyarctigenin (**32**), (7'*S*)-Hydroxymatairesinol (**33**) und (7'*S*)-Hydroxyenterolacton (**39**) überführt wurden.



Reagenzien und Bedingungen: a) *n*-BuLi, THF, DMPU, **35** (1.1 Äquiv.), -78 °C; b) (i) NaBH₄, KOH, EtOH; (ii) 0.1 M HCl; (iii) LDA oder LiHMDS, THF, DMI, ArCH₂Br, -78 °C bis 25 °C; c) (CF₃COO)₂IPh, CH₃CN/ H₂O; d) (i) *L*-Selectride®, THF, -78 °C, *dv* = 83-97%; (ii) für **32**, **33**, **39** TBAF/AcOH, THF.

Scheme 4: Darstellung von (7'*S*)-Parabenzlacton (**9**), (7'*S*)-Hydroxyarctigenin (**32**), (7'*S*)-Hydroxymatairesinol (**33**) und (7'*S*)-Hydroxyenterolacton (**39**) nach Hase *et al.*^[15]

In Analogie zur bereits beschriebenen Synthese von Scherburn nutzten auch Harja *et al.* 2013^[24] eine asymmetrische Aldolreaktion um die beiden Stereozentren einzuführen (Schema 5). Nach Silylschützung des Aldoladdukts und Abspaltung des chiralen Auxiliars wurde der γ -Hydroxyester **43** erhalten, der mit PPTS/Benzol zum gewünschten Lacton **44** cyclisiert wurde. Eine α -Alkylierung mit



Reagenzien und Bedingungen: a) (i) Cy₂BOTf, (*i*-Pr)₂NEt, TBSO-Vanillin oder Veratrumaldehyd; (ii) TBSOTf, 2,6-Lutidin, DMAP, DCM; b) (i) LiOH, H₂O₂, THF-H₂O; (ii) BH₃·Me₂S, THF; c) PPTS, PhH; d) (i) KHMDS, HMPA, ArCH₂Br, THF; (ii) TBAF, THF.

Scheme 5: Synthese von (7'*S*)-Hydroxyarctigenin (**32**) und (7'*S*)-Hydroxymatairesinol (**33**) nach Harja *et al.*^[24]

dem entsprechenden Arylbromid nach Lacton-Enolatbildung mit KHMDS/HMPA gefolgt von einer Desilylierung lieferte im Anschluss die beiden (7'S)-Hydroxylignanlactone (7'S)-Hydroxyarctigenin (**32**) und (7'S)-Hydroxymatairesinol (**33**). In der sechsstufigen Sequenz wurden ausgehend von *N*-Succinyl-2-oxazolidinon (**41**) die Lignane in 31.5% (**32**) bzw. 28.5% (**33**) Gesamtausbeute erhalten. Die von *Harja* 2009 beschriebene organokatalysierte gekreuzte Aldolreaktion,^[25] welche zur Synthese von (7'R)-Hydroxyenterolacton (**11**) verwendet wurde, stellte sich als ungeeignet für die Verwendung mit den elektronenreicheren Catecholderivaten heraus.^[24]

Nur wenige stereoselektive Wege zu den 7'-Hydroxylignanlactonen sind bekannt, wobei neben der (7'R)-Hydroxyenterolacton-Synthese nach *Harja et al.*^[25] keine weitere direkte asymmetrische Synthese für die (7'R)-konfigurierten Hydroxylignanlactone beschrieben ist. Da angenommen wird, dass diese Verbindungen im Menschen zu einem großen Teil zu Enterolignanen metabolisiert werden, und zudem bisher unbekannte Enterolignan-unabhängige Bioaktivitäten denkbar sind, ist die Entwicklung eines synthetischen Zugangs zu den (7'R)-konfigurierten Hydroxylignanen ein interessantes Ziel. Bisherige Synthesen beruhten ausschließlich auf der Verwendung von chiralen Auxiliaren oder Reagenzien um die gewünschte Stereochemie aufzubauen. Abgesehen von der Synthese von Lignanen stellen chirale β -benzylsubstituierte γ -Lactone synthetisch wertvolle Intermediate dar. Somit ist die Entwicklung einer Synthesestrategie ausgehend von achiralen Ausgangsverbindungen von besonderem Interesse.

Weitere Naturstoffklassen die eine γ -Butyrolactoneinheit aufweisen sind zum Beispiel die Sesquiterpen- oder Diterpenlactone, die im folgenden Abschnitt behandelt werden. Beide Stoffklassen zeichnen sich durch sehr vielfältige und pharmakologisch interessante Bioaktivitäten und oft auch durch komplexe Strukturen aus, wodurch diese Stoffe für Synthesechemiker von besonderem Interesse sind.

2 γ -Vinyl- γ -Butyrolactone

Die Gruppe der γ -Butyrolactone mit einer Vinylgruppe in γ -Position stellt ein weit verbreitetes Strukturmotiv in zahlreichen aus biologischer und synthetischer Sicht interessanten Terpenoid-Naturstoffen dar (Abbildung 3). Innerhalb der Familie der Sesquiterpenlactone ist die Positionierung der olefinischen Gruppe (γ -Vinyl-Lacton) vor allem bei 6,12-Germacranoliden **45** und den davon abgeleiteten Furanheliangoliden (nicht gezeigt) verbreitet. Häufig findet sich dieses Strukturelement auch in 6,12-Eudesmanoliden **46**, während es weitaus seltener im 6,12-verknüpften Guaianolid-Grundgerüst **47** auftritt. Auch bei diterpenen Naturstoffen vor allem bei den Cembranoliden **48** sowie den eher seltenen Erythroliden^[26] oder Briaranen^[26] (nicht gezeigt) sind einige γ -Vinyl-substituierte Vertreter auszumachen. Neben dem γ -Vinyl-Substituenten weisen die meisten γ -Butyrolacton-Naturstoffe auch eine α -Methylengruppe² auf, die eine entscheidende Rolle für deren Bioaktivität spielt.^[27] Im Organismus können selektiv Cysteinreste der Proteine oder der Enzyme in einer *Michael*-Addition reversibel an dieses Strukturelement binden. So wird die Bioaktivität, aber auch das Allergiepotential der α -Methylen- γ -butyrolactone auf diese Reaktivität zurückgeführt.

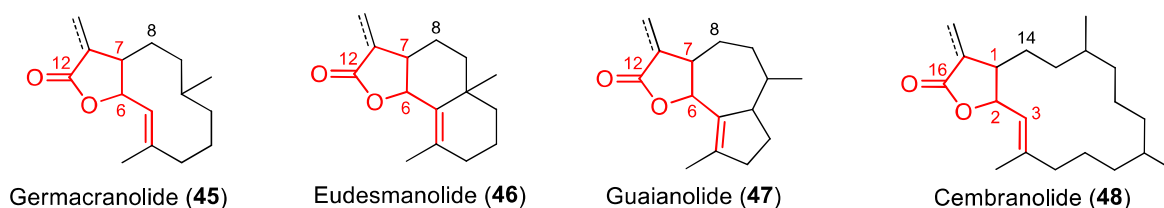
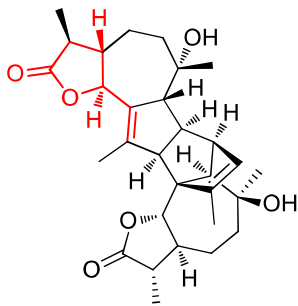


Abbildung 3: Grundgerüste von (6,12-verknüpften) sesquiterpenoiden (**45-47**) und (2,16-verknüpften) diterpenoiden (**48**) γ -Vinyl- γ -Butyrolactonen.

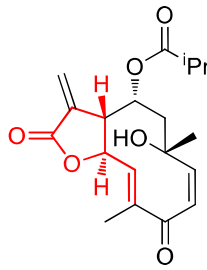
Beispiele für die strukturelle Vielfalt und Bioaktivitäten derartiger Naturstoffe sind in Abbildung 4 gezeigt. Viele der Verbindungen zeigen antiinflammatorische^[28] oder cytotoxische Eigenschaften,^[29] aber auch gastroprotektive,^[30] antiplasmodiale,^[31] antitrypanosomale,^[32] antibakterielle^[33] oder antivirale^[34] Eigenschaften konnten nachgewiesen werden. Die medizinische Wirkung vieler Heilpflanzen und/oder Gewürze, die oft seit Jahrhunderten in der traditionellen Medizin eingesetzt werden, ist meist auf den Einfluss der darin enthaltenen Sesquiterpenlactone zurückzuführen. Extrakte oder Zubereitungen (Tees, Tinkturen, Salben) von Arnika (*Arnica montana*), Artischocke (*Cynara cardunculus*), Curcuma (*Curcuma longa*), Ginkgo (*Ginkgo biloba*), Ingwer (*Zingiber officinale*), Kamille (*Matricaria chamomilla*), Mutterkraut (*Tanacetum parthenium*), Schafgarbe (*Achillea millefolium*), Wermut (*Artemisia absinthium* L.) und andere werden noch immer gegen vielfältigste Beschwerden eingesetzt.^[35] Bei Diterpenlactonen vom Typ der Cembranolide handelt es sich vorwiegend um marine Naturstoffe die in Weichkorallen oder Schwämmen vorkommen,^[36,37] einige Vertreter konnten allerdings auch aus terrestrischen Pflanzen isoliert werden.^[38] Korallen der Gattung *Sacrophyton* enthalten bis zu 10% (m/m) Diterpene in der Trockenmasse.^[39] Diese Sekundärmeta-

² Das Strukturelement der α -Methylen- γ -butyrolactone ist bei 10% aller Naturstoffe zu finden.^[27]

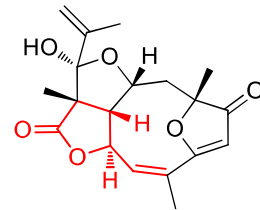
boliten spielen eine wichtige Rolle für das Überleben der Korallen, da diesen jede Art von physikalischer Verteidigung fehlt.



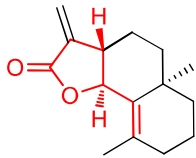
Absinthin (**49**)
antiinflammatorisch



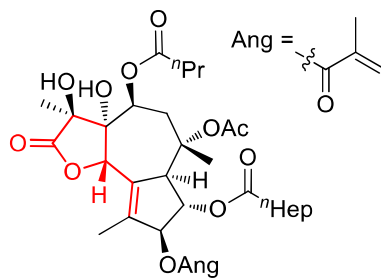
Tangitin C (**50**)
antiplasmodial



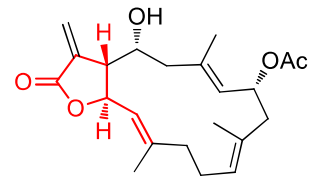
Eremantholid C (**51**)
antibakteriell, antitumor



γ -Cyclocostunolid (**52**)
antitrypanosomal



Thapsigargin (**53**)
 Ca^{2+} -modulierend



Michaelid P (**54**)
cytotoxisch

Abbildung 4: Strukturelle Vielfalt und Bioaktivitäten γ -Vinyl-substituierter Sesquiterpenlactone (**49-53**) und eines Diterpenlactons (**54**).

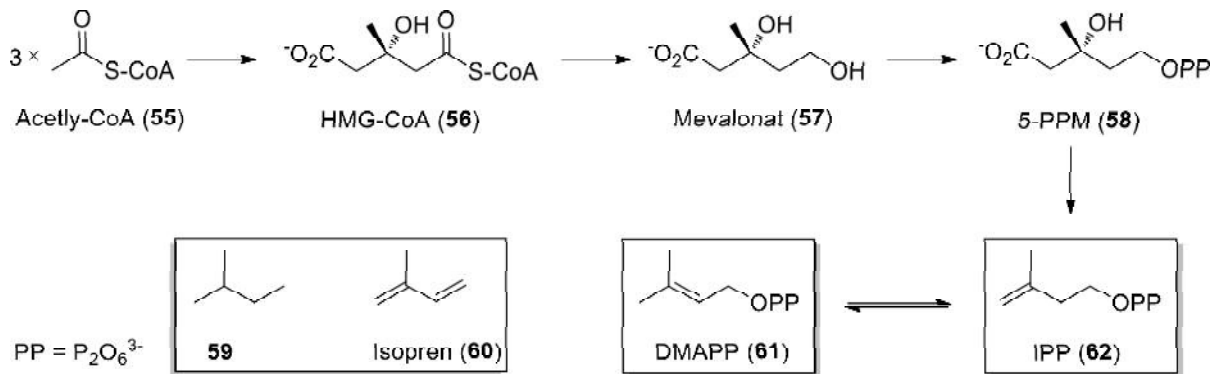
Die vielversprechenden biologischen und pharmakologischen Eigenschaften sowie die strukturelle Vielfalt dieser Stoffklassen führten zu einem beträchtlichen Interesse innerhalb der Forschungsgemeinschaft wobei die Totalsynthese dieser Verbindungen noch immer ein herausforderndes Tätigkeitsfeld der organischen Synthesechemie darstellt.

Biosynthese von Terpenen

Sesquiterpen- und Diterpenlactone zählen zu der bedeutenden Naturstoffklasse der Terpenoide. Da Terpenoide im Organismus formal aus Isopreneinheiten aufgebaut werden (**60**, Schema 6), werden diese treffend auch als Isoprenoide bezeichnet. Anhand der Anzahl der Isopreneinheiten (C_5 -Einheiten) lässt sich diese Stoffklasse zum Beispiel als Monoterpenoide ($2 \times \text{C}_5$), Sesquiterpenoide ($3 \times \text{C}_5$) oder Diterpenoide ($4 \times \text{C}_5$) kategorisieren. Weitere biochemische Modifikationen, welche für die strukturelle Vielfalt der Terpenoide verantwortlich sind, führen allerdings häufig dazu, dass sich die Anzahl der Kohlenstoffatome der Ausgangsverbindungen und den darauf basierenden Naturstoffen unterscheidet. Als C_5 -Bausteine tragen in der Biosynthese statt Isopren (**60**) Isopentenylpyrophosphat (IPP, **62**) und γ,γ -Dimethylallylpyrophosphat (DMAPP, **61**) die entscheidende Rolle, welche auch Basis für Hormone, Cholesterin, Zellmembranen und Proteinmodifikationen sind. Beide können biochemisch auf zwei alternativen Routen über den Mevalonat-Weg oder den viel später entdeckten Methylerythrolphosphat-Weg (MEP-Weg, engl.: „non-mevalonate pathway“) gebildet werden. Einen

gelungenen Überblick über die Biosynthese und organischer Synthese von Guaianoliden liefert der Übersichtsartikel von *Schall* und *Reiser* aus dem Jahr 2008.^[40]

Der klassische Mevalonat-Weg (Schema 6) ist in höheren Eukaryoten und vielen Bakterien der bedeutendere metabolische Weg zu IPP (**62**) und DMAPP (**61**).^[3,41] Ausgehend von drei Molekülen Acetyl-CoA (**55**), die aus dem Citratzyklus stammen, wird über eine *Claisen*-Kondensation gefolgt von einer Aldol-Addition β -Hydroxy- β -methylglutaryl-CoA (HMG-CoA, **56**) aufgebaut.

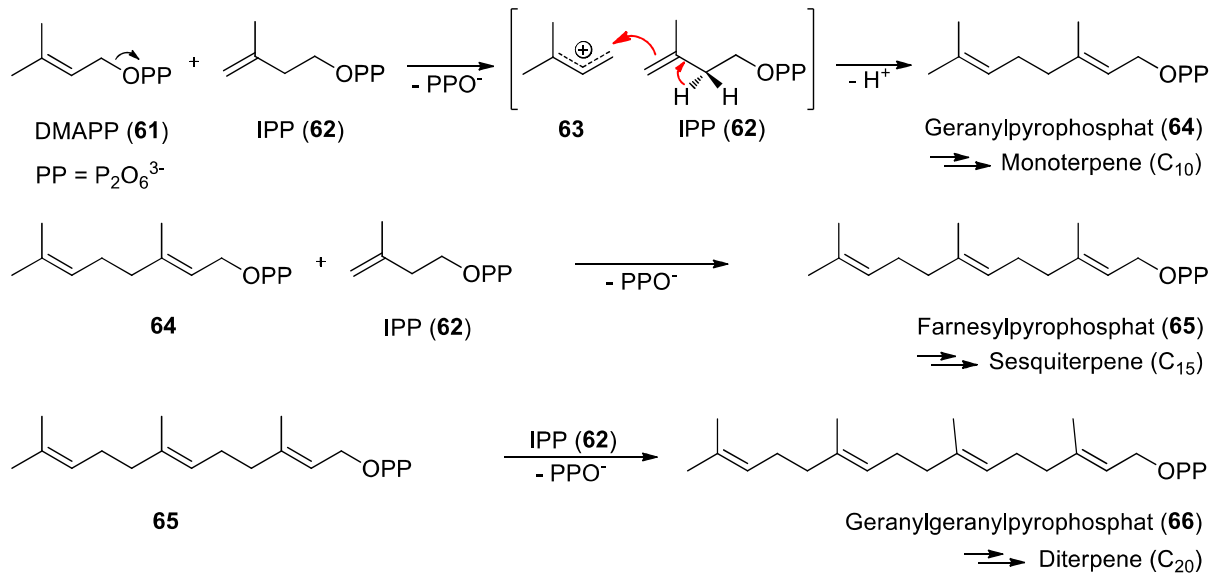


Schema 6: Biosynthese von IPP (**62**) und DMAPP (**61**) ausgehend von drei Molekülen Acetyl-CoA (**55**) über den Mevalonat-Weg, Isopreneinheit (**59**) und Isopren (**60**).

Mevalonat (**57**) wird unter ATP-Verbrauch zu 5-Pyrophoshomevalonat (5-PPM, **58**) phosphoryliert, welches schließlich nach Decarboxylierung IPP (**62**) ergibt. IPP (**62**) wird durch eine Isomerase in den zweiten C_5 -Baustein DMAPP (**61**) umgewandelt.

Alternativ zum Mevalonat-Weg können Pflanzen, Bakterien und Protozoen die beiden C_5 -Bausteine auch über den in Plastiden ablaufenden MEP-Weg synthetisieren, auf den hier nicht genauer eingegangen wird.^[42] Durch Isotopen-Markierungsexperimente^[43] und mittels spezifischer Inhibition je eines Stoffwechselweges^[44] konnte nachgewiesen werden, dass in höheren Pflanzen beide Synthesewege zu IPP (**62**) simultan ablaufen, wobei teilweise reger Austausch der Intermediate stattfindet.

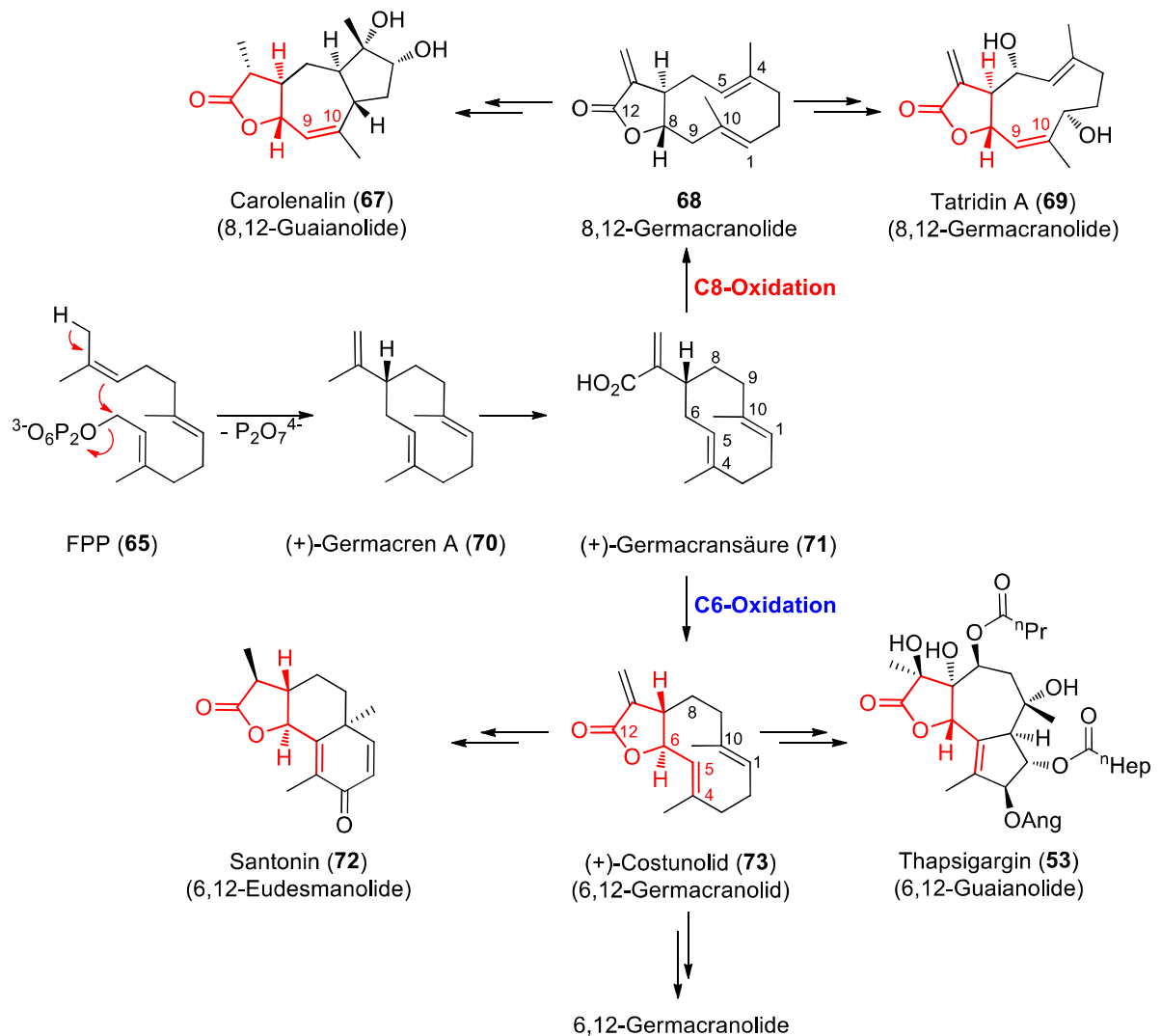
Im weiteren Verlauf der Terpenbiosynthese wird durch eine Prenyltransferase zunächst aus DMAPP (**61**) ein allylisches Carbokation (**63**) generiert, welches mit einem Molekül IPP (**62**) eine sogenannte Kopf-Schwanz-Verknüpfung eingeht. Hierbei findet eine stereospezifische Protonenabstraktion statt, was zur Ausbildung einer *trans*-Doppelbindung im C_{10} -Körper Geranylpyrophosphat (**64**) führt, welches die Grundlage der Monoterpe darstellt. Nach dem gleichen Mechanismus wird **64** mit einem weiteren Molekül IPP (**62**) zu Farnesylpyrophosphat (FPP, **65**) umgesetzt, welches die Basis für die Sesquiterpene bildet. Durch eine weitere Kopf-Schwanz-Kupplung von FPP (**65**) mit IPP (**62**) entsteht schließlich Geranylgeranylpyrophosphat (**66**), das als Ausgangspunkt für diterpenoide Verbindungen dient (Schema 2).^[40]



Schema 7: Biosynthese der Terpenvorstufen Geranylpyrophosphat (**64**), Farnesylpyrophosphat (**65**) und Geranylgeranylpyrophosphat (**66**) aus Isopreneinheiten.

Biosynthese der Sesquiterpenlactone

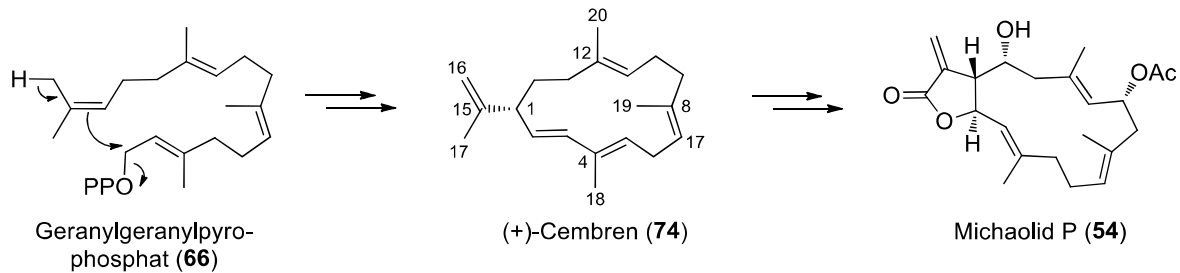
Farnesylpyrophosphat (**65**) wird zunächst unter Erhalt der (*E,E*)-Konfiguration der Olefine enzymatisch zu (+)-Germacren A (**70**) cyclisiert, welches dann zu (+)-Germacransäure (**71**) oxidiert wird (Schema 8). Die Oxidation von **71** an C8 führt nach Lactonisierung der entstehenden γ -Hydroxysäure zu 8,12-Sesquiterpenlactonen (**67-69**) während die Hydroxylierung an C6 und die darauffolgende Lactonisierung zu 6,12-Sesquiterpenlactonen führt. Hier wird zunächst das einfachste Germacranolid (+)-Costunolid (**73**) gebildet, das die gemeinsame Vorstufe für unzählige 6,12-verknüpfte Eudesmanolide (**72**), Germacranolide und Guaianolide (**53**) darstellt.^[40,45] Ausgehend von **73** verzweigen sich die jeweiligen Synthesewege, die meist aus weiteren oxidativen Schritten, Isomerisierungen und Veresterungen bestehen. Die Regioselektivität der Oxidation von (+)-Germacransäure (**71**) stellt also den entscheidenden Schritt in der Biosynthese von γ -Vinyl-substituierten Sesquiterpenlactonen dar. Durch die allylische Hydroxylierung von C6 entstehen direkt γ -Vinyl-substituierte Lactone (C4-C5), während die Oxidation von C8 (*homo*-allylisch) zu 8,12-verknüpften Lactonen führt. Hier muss im weiteren Verlauf der Biosynthese die C1-C10-Doppelbindung isomerisiert werden um ein Olefin an C9-C10 zu erhalten. Aufgrund dieser notwendigen Isomerisierung ist die γ -Vinylsubstitution bei 8,12-Sesquiterpenlactonen nicht so weit verbreitet wie bei den 6,12-Sesquiterpenlactonen. Für eine detailliertere Beschreibung dieser Biosynthesewege kann die Arbeit von *Jongsma et al.*^[45] aus dem Jahre 2013 herangezogen werden, welche in einem komplexen Ansatz die Bildung von Sesquiterpenlactonen in Mutterkraut (*Pyrethrum*, *Tanacetum cinerariifolium*) untersuchten.



Schema 8: Cyclisierung von Farnesylpyrophosphat (FPP, **65**) zu (+)-Germacransäure (**71**) und weitere Transformationen zu 8,12-Sesquiterpenlactonen (**67-69**) oder 6,12-Sesquiterpenlactonen (**53, 72, 73**).

Biosynthese der Cembranolide

Die 14-gliedrigen Ringsysteme, die sich von (+)-Cembre (**74**) ableiten, werden wie bereits erwähnt, im Organismus aus Geranylgeranylpyrophosphat (**66**) aufgebaut (Schema 9). Es wird angenommen, dass nach Abdissoziation von Diphosphat, analog zur Cyklisierung von FPP (**65**), zunächst ein resonanzstabilisiertes Carbokation-Intermediat aus **66** gebildet wird, welches im Anschluss zum Makrocyclus geschlossen wird und nach Protonenabstraktion an C16 schließlich (+)-Cembre (**74**) entsteht.^[46] Die einzelnen Schritte der Biosynthese sind jedoch nicht so ausführlich erforscht wie die der Sesquiterpenlactone,^[39] während die Substanzbibliothek ständig erweitert wird. Zahlenmäßig gibt es weit mehr γ -allyl-substituierte als γ -Vinyl-substituierte Cembranolide.



Schema 9: Skizzierte Biosynthese der Cembranolide aus Geranylgeranylpyrophosphat (**66**) am Beispiel von Michaelid P (**54**) (PP = Pyrophosphat).

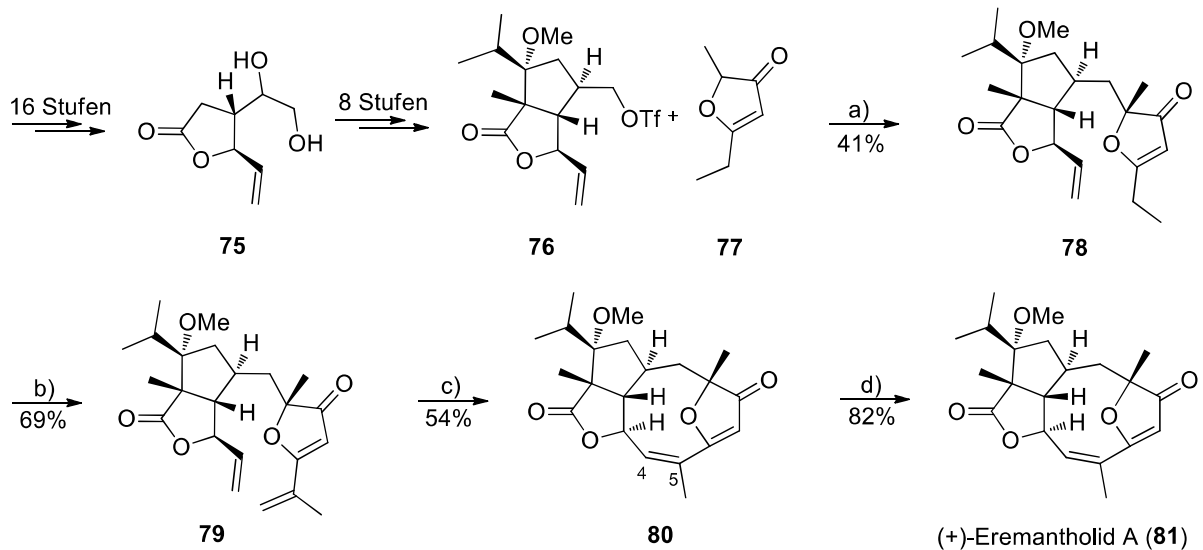
Synthetische Zugänge

Terpenoide Naturstoffe zeichnen sich durch eine hohe strukturelle Diversität aus, die meist durch zahlreiche Stereozentren und einen mittleren bis hohen Grad der Oxidation bedingt ist. Infolgedessen wurden auch sehr unterschiedliche und komplexe Synthesestrategien entwickelt, die oft zahllose Schützungs-/Entschützungs- sowie Oxidations- und Reduktionsschritte beinhalten. In den meisten Fällen fehlt ein praktikabler und kostengünstiger synthetischer Zugang zu den medizinisch so außerordentlich wertvollen Stoffen, so dass das therapeutische Potential nur weniger Sesquiterpene oder Diterpene genutzt werden kann.³ Die Gewinnung der Stoffe durch Extraktion aus den Pflanzen oder Meereslebewesen liefert die Stoffe in der Regel nur in sehr geringen Mengen. Manchmal ist es aber möglich, die Naturstoffe, ausgehend von besser zugänglichen Intermediaten (isoliert aus Pflanzen oder biotechnologisch produziert), in größerem Rahmen partialsynthetisch zu gewinnen.^[47]

Im Folgenden sollen anhand ausgewählter Beispiele verschiedene Synthesestrategien zu γ -Vinyl-substituierten γ -Butyrolacton-Naturstoffen aufgezeigt werden.

Aufgrund der strukturellen Einzigartigkeit und den cytotoxischen Eigenschaften war das komplexe (+)-Eremantholid A (**81**) lange Zeit das Ziel einiger Forschungsgruppen. In der Synthese von *Hale et al.* (Schema 10)^[48] wurde das 10-gliedrige Ringsystem des Germacranolides durch Ringschlussmetathese gebildet. In einer relativ aufwändigen 16-stufigen Synthese wurde die Ausgangsverbindung, das γ -Vinyl-substituierte Lacton **75**, dargestellt. Hier wird sichtbar, wie aufwendig es sein kann selbst einfache chirale γ -Vinyl-substituierte Lactone (**75**) darzustellen. Durch eine intermolekulare Alkylierung des Enolats von **77** mit Triflat **76** wurde der Furananteil des Naturstoffs eingefügt. Die Methylierung von **78** lieferte das Trien **79** welches mittels Grubbs-II-katalysierter Ringschlussmetathese in den Tetracyclus **80** konvertiert wurde. Eine Abschließende Entschützung des Acetals lieferte schließlich das Zielmolekül **81**.

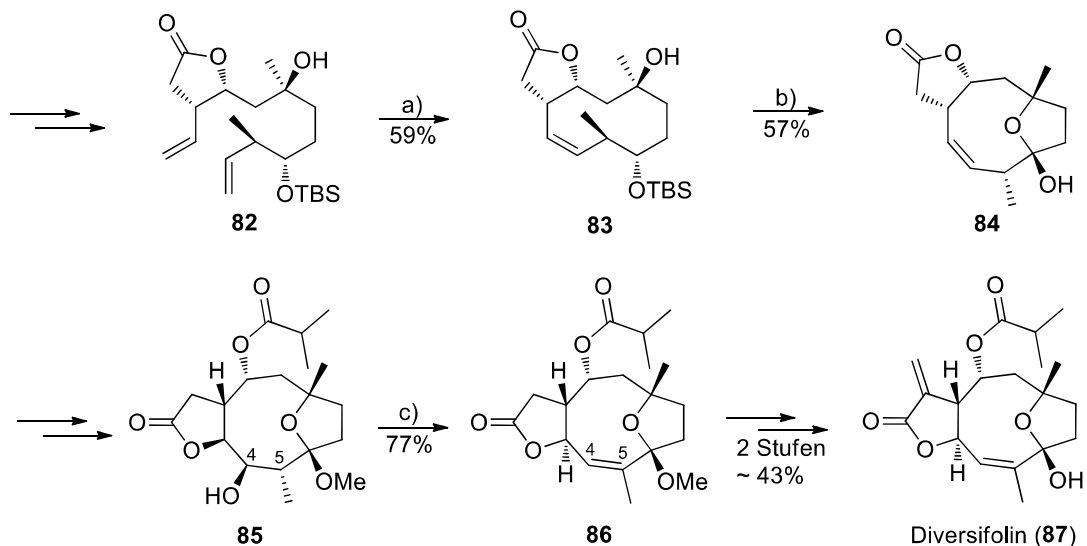
³ Ausnahmen sind beispielsweise die therapeutisch eingesetzten Sesquiterpenoide Arglabin™ gegen diverse Krebsarten^[3] oder Artemisinin (und Derivate)^[31] als Malariatherapeutikum (allerdings weisen beide keine C4-C5-Doppelbindung auf).



Reagenzien und Bedingungen: a) KHMDS (20 Äquiv.), **77** (20 Äquiv.); b) (i) LiHMDS, CH₂O (g), THF, -78 °C; (ii) MsCl, Et₃N, DCM; (iii) DBU; c) 20 mol% Grubbs II, PhMe; d) HCl 6 M (aq.)/THF.

Schema 10: Aufbau eines tetracyclischen γ -Vinyl-Lacton-Systems durch Ringschlussmetathese in der Totalsynthese von Eremantholid A (**81**) nach *Hale et al.*^[48]

Auch *Kobayashi et al.* nutzten die Eliminierung eines Alkohols zur Bildung der C4-C5 Olefingruppe in der Synthese des Germacranolids Diversifolin (**87**) (Schema 11).^[49] Der Aufbau des Germacranolid 10-Rings wurde von *Kobayashi* durch eine Ringschlussmetathese (Grubbs II-Katalysator) aus Dien **82** (59%) gelöst. Die selektive Oxidation eines sekundären Alkohols mit 2-Iodoxybenzoesäure (IBX) in DMSO führte zur Ausbildung des Furansystems (**84**). Erst gegen Ende der Synthese wurde das

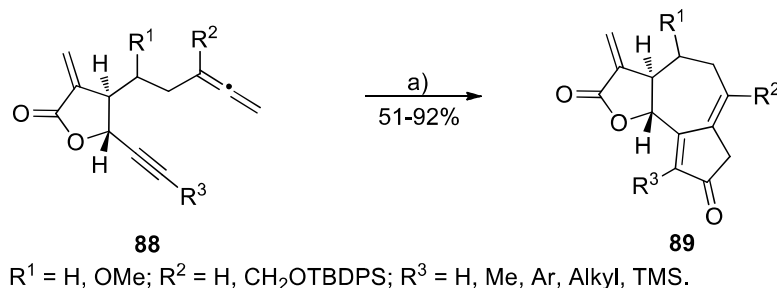


Reagenzien und Bedingungen: a) Grubbs II, *p*-Benzochinon, PhMe, Rückfluss; b) (i) TBAF, THF, 60%; (ii) IBX, DMSO, RT, 95%; c) Tf₂O, Pyridin, -78 °C.

Schema 11: Bildung des C4-C5-Olefins durch Eliminierung der C4-Hydroxygruppe in **85** zum γ -Vinyl-Lacton **86** in der Synthese von Diversifolin (**87**) nach *Kobayashi et al.*^[49]

C4-C5-Olefin durch Eliminierung der C4-Hydroxygruppe in **85** mit Tf_2O in Pyridin bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ (77%) erhalten. Biosynthetisch wird Diversifolin (**87**) aus dem cytotoxisch^[50,51] und antiplasmodial^[51] wirkenden Tangitinin C (**50**) hergestellt.^[52] *Constantino et al.* demonstrierten diese Umsetzung *in vitro* durch die Reduktion von Tangitinin C (**50**) mittels *Strykers-Reagenz*.^[52]

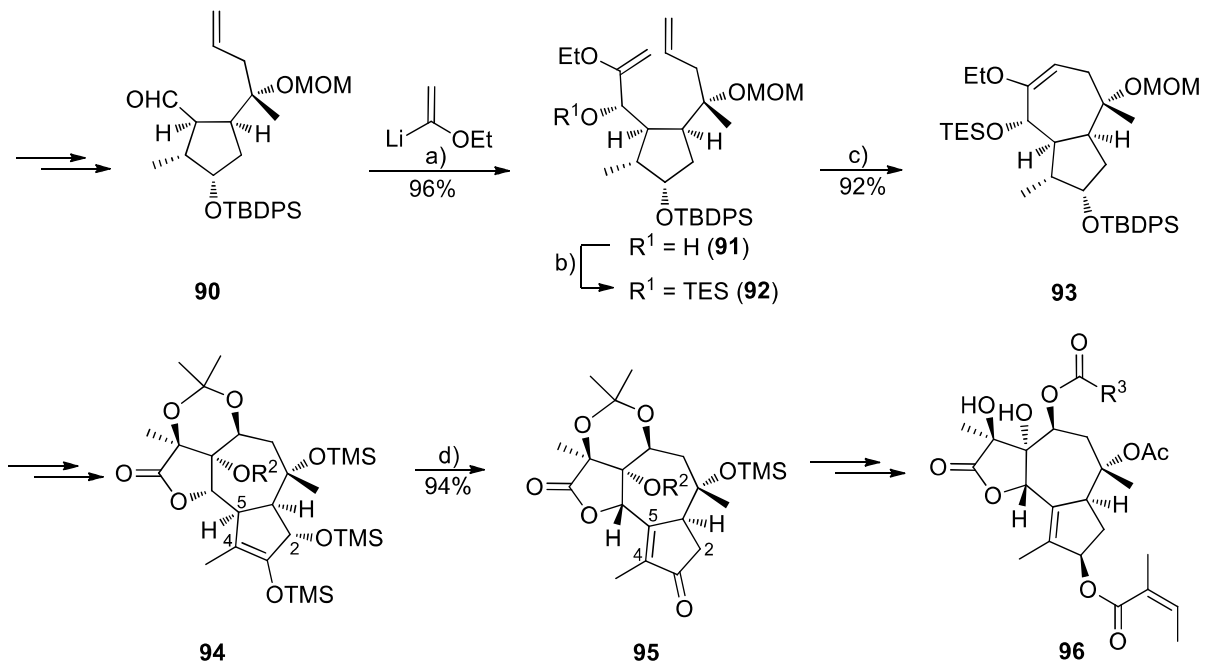
Aufgrund des Mangels an einer generell anwendbaren Synthesestrategie zum Aufbau von Guaianoliden forschten *Brummond et al.* an einer Rh(I)-katalysierten, allenischen *Pauson-Khand*-Reaktion, die sich zum Aufbau des 5-7-5-Ringsystems von 6,12-Guaianolidanaloga **89** mit γ -Vinylgruppierung (Schema 12) eignen sollte.^[53] Die Cyclocarbonylierungsreaktion ist in der Lage die Guaianolidgerüste meist in guten bis sehr guten Ausbeuten aus den Vorstufen zu bilden. Problematischer ist hier eher die aufwendige Synthese der eingesetzten chiralen Allenvorstufen **88**.



Reagenzien und Bedingungen: a) 10 mol% $[\text{Rh}(\text{CO})_2\text{Cl}]_2$, CO (1 atm), 30 min, PhMe, $90\text{ }^\circ\text{C}$.

Schema 12: Aufbau von 6,12-Guaianolidgerüsten **89** mittels einer Rh(I)-katalysierten Cyclocarbonylierung nach *Brummond et al.*^[53]

Eine bemerkenswerte Arbeit stellte 2004 die Synthese der hochoxygenierten Thapsigargine (**96**) durch *Woolford et al.*^[54] dar (Schema 13). Entscheidende Schritte der vielstufigen Synthese waren u. a. der Aufbau des Guaianolid-Siebenringsystems durch Ringschlussmetathese von **92** mittels Grubbs II-Katalysator. Der erhaltene zyklische Enolether **93** wurde zunächst facialeselektiv zum α -Hydroxyketon dihydroxyliert und der γ -Butyrolactonbaustein mittels *Horner-Wadsworth-Emmons*-Olefinierung hinzugefügt (nicht gezeigt). Im weiteren Verlauf der Synthese lieferte eine unerwartete katalytische Reaktion mit PhSeBr (10 mol%) in einem Schritt den gewünschten Cyclopentenonring (C4-C5-Olefin) unter Deoxygenierung des C2-Trimethylsilyl ethers in 94%iger Ausbeute. Letztendlich ergaben die Veresterungen mit verschiedenen organischen Säuren (R^3) die drei Guaianolide Trilobolid (**96a**), Nortrilobolid (**96b**) und Thapsivillosin F (**96c**).



Reagenzien und Bedingungen: a) THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, $dv = 95:5$; b) TESC1, Imidazol, DMF, RT, 95%; c) 2.5 mol% Grubbs II., DCM, Rückfluss; d) 10 mol% PhSeBr, DCM, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ bis RT; $R^3 = n$ -Propyl (**96a**); $R^3 = (S)$ -1-Methylpropyl (**96b**); $R^3 = 3$ -Methylbut-2-enyl (**96c**).

Schema 13: Generierung der γ -Vinylgruppe durch Deoxyisomerisierung einer Doppelbindung im Guaianolid-Fünfring mittels PhSeBr in der Synthese der Thapsigargin (**96**) nach *Woolford et al.*^[54]

Totalsynthese der Cembranolide

Die strukturelle Diversität und das Fehlen einer flexiblen Synthesemethode für den Aufbau des 14-gliedrigen Carbocyclus machte auch diese Naturstofffamilie zu einem sehr speziellen und anspruchsvollen Forschungsgebiet für Synthesechemiker.^[55] So wurden vielfältige Strategien zum Aufbau der Makrozyklen entwickelt. Diese beinhalten unter anderem Ni(0)-medierte intramolekulare Kopplungen von Bisallylbromiden, intramolekulare *Horner-Wadsworth-Emmons*-Olefinierungen, intramolekulare *Friedel-Crafts*-Olefinierungen, die Addition von allylorganometallischen Verbindungen an Aldehyde, [5,5]-sigmatrope Ringerweiterungen, intramolekulare Allylradikalzyklisierungen, Ti[0]-induzierte Olefinierungskupplungen von Dicarboxylen und intramolekulare *Stille*-Kreuzkupplungen.^[39]

Obwohl mittlerweile zahlreiche recht unterschiedliche Wege zu γ -Vinyl-substituierten γ -Butyrolacton-Naturstoffen existieren ist die Suche nach einer innovativen, effizienten und generell anwendbaren Synthesestrategie zum Aufbau dieser γ -Butyrolactone ein interessantes Tätigkeitsfeld, sowohl im Hinblick auf Synthesestrategieentwicklung als auch zur Erhöhung der Chancen auf mögliche medizinische Anwendungen dieser Naturstoffe.

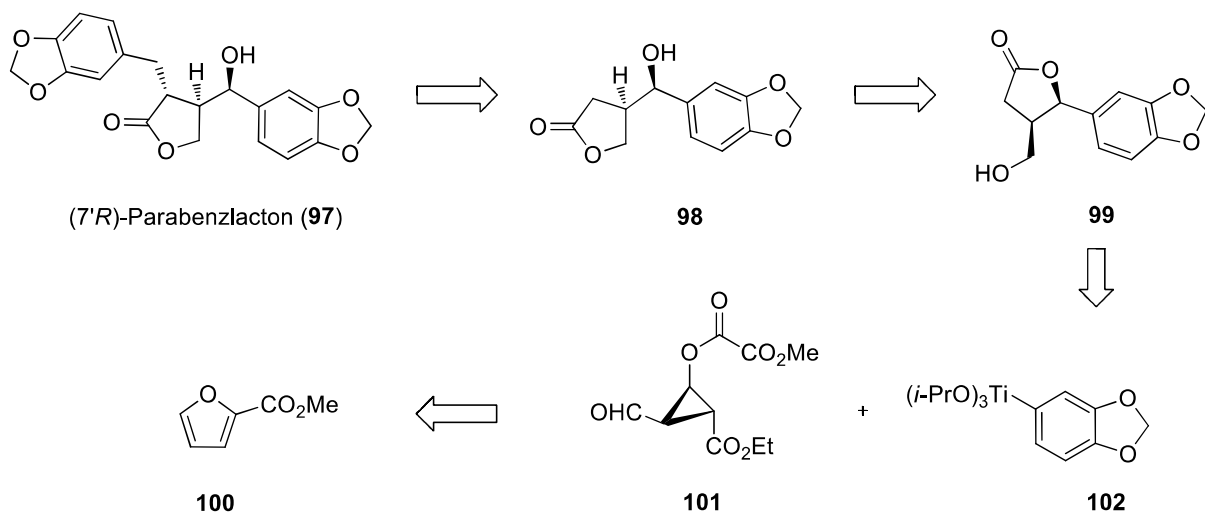
B Hauptteil

1 (7'R)-Hydroxyenterolacton und (7'R)-Parabenzlacton

1.1 Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit war, einen stereoselektiven Zugang zu (7'R)-konfigurierten Hydroxylignanen zu entwickeln. Als Beispiele für diese Stoffklasse wurden (7'R)-Hydroxyenterolacton (**11**) und (7'R)-Parabenzlacton (**97**) gewählt. Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit der (7'R)-Hydroxylignane sollte sich die Strategie auch auf andere Vertreter wie (7'R)-Hydroxyarctigenin (**6**) oder (7'R)-Hydroxymatairesinol (**7**) übertragen lassen.

Der retrosynthetische Ansatz ist in Schema 14 am Beispiel von (7'R)-Parabenzlacton (**97**) skizziert. Es war geplant, das Zielmolekül **97** durch α -Alkylierung der Vorstufe **98** darzustellen. Das Hydroxylacton **98** wiederum sollte durch eine Translactonisierung des Hydroxylactons **99** erhältlich sein. Den Schlüsselschritt der geplanten Synthese würde die stereoselektive Addition des Aryltitan-Nukleophils **102** an den Cyclopropanaldehyd **101** darstellen, der wiederum enantiomerenrein in zwei Stufen aus Furanester **100** darstellbar ist.^[56]



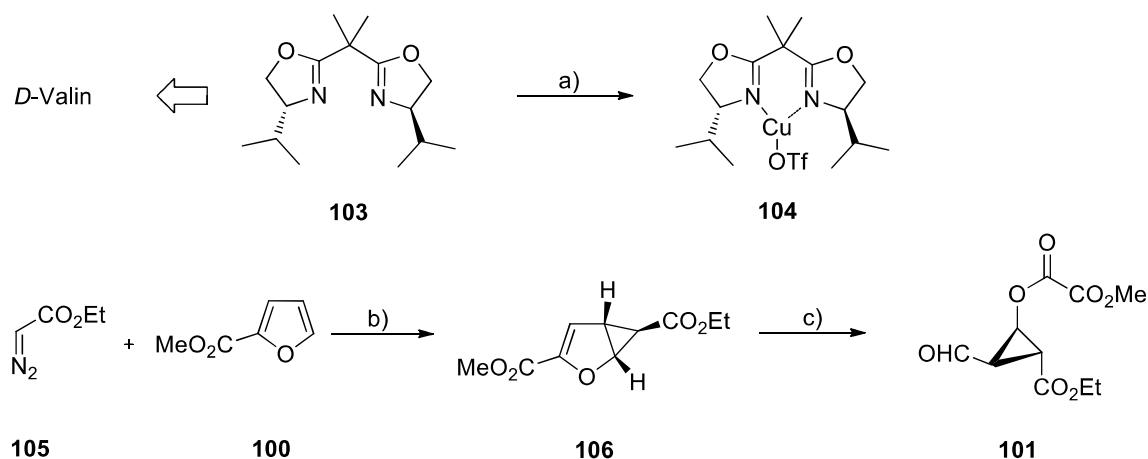
Schema 14: Retrosynthetischer Ansatz einer (7'R)-Hydroxylignanolacton-Synthese am Beispiel von (7'R)-Parabenzlacton (**97**).

1.2 Darstellung der Ausgangsverbindungen

1.2.1 Enantioselective Cyclopropanierung und Ozonolyse

Als chirale Ausgangsverbindung für die geplanten Synthesen wurde der von *Reiser et al.* etablierte Cyclopropanaldehyd **101** gewählt, der wie in Schema 15 gezeigt in zwei Stufen ausgehend von kommerziell erhältlichem Furanester **100** dargestellt werden kann.^[56] Im ersten Schritt wurde **100** mit Hilfe des (*R,R*)-Isopropyl-bisoxazolin-Cu(I)-Komplexes (**104**) und Diazoessigsäureethylester (**105**)

enantio- und diastereoselektiv cyclopropaniert. Der katalytisch aktive Cu(I)-Komplex **104** wurde in situ aus dem (*R,R*)-Isopropyl-bisoxazolin-Liganden (**103**) und Cu(OTf)₂ gebildet und Phenylhydrazin zur Reduktion des Cu(II)-Komplexes verwendet. Die Zugabe der Diazoesterlösung erfolgte tropfenweise, während sieben Tagen, über eine von *Dr. P. Kreitmeier* entwickelten Apparatur mittels eines elektronisch gesteuerten Magnetventils. Nach chromatographischer Aufreinigung und Kristallisation aus *n*-Pentan konnte der Bicyclus **106** im circa 40 g Maßstab in Ausbeuten von 40-43% und > 99% ee erhalten werden.



Reagenzien und Bedingungen: a) **103** (1.0 mol%), Cu(OTf)₂ (0.75 mol%), PhNHNH₂ (0.90 mol%), DCM, **100**, 0 °C; b) (i) **104**, anschließend **105** (1.3 Äquiv.) während 7 Tagen, 0 °C; (ii) Umkristallisation aus *n*-Pentan 43% (> 99% ee); c) (i) O₃, DCM, -78 °C; (ii) Dimethylsulfid (5.7 Äquiv.), -78 °C bis 25 °C; (iii) Kristallisation aus Et₂O, 80%.

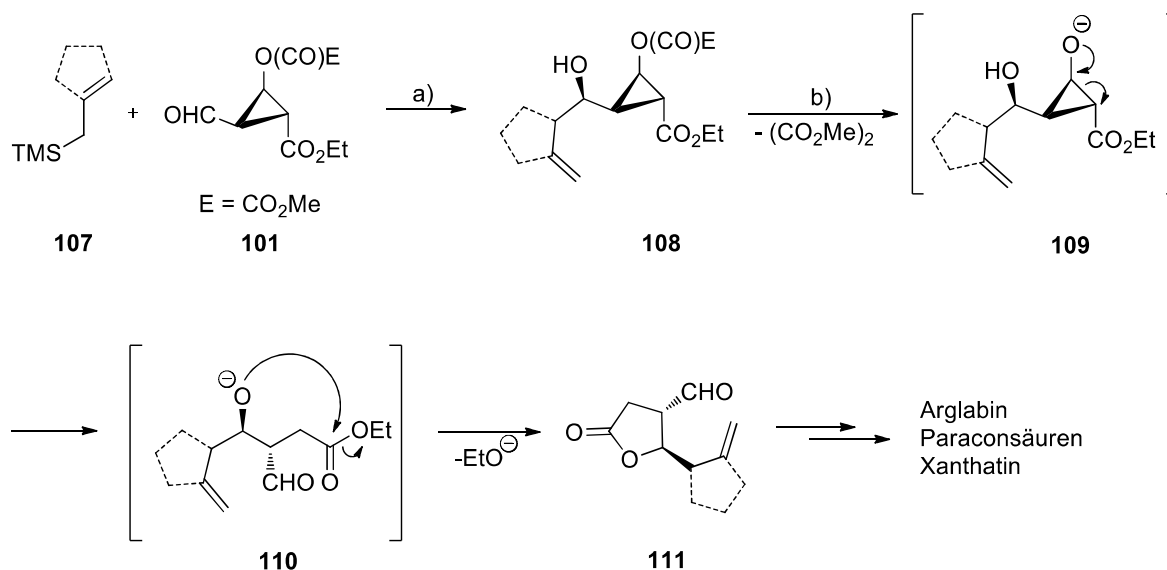
Schema 15: Asymmetrische Synthese des hochfunktionalisierten Cyclopropanaldehyds **101** nach *Reiser et al.*^[56]

Die ozonolytische Spaltung der Doppelbindung in **106** mit reduktiver Aufarbeitung (Dimethylsulfid) und einer Kristallisation lieferte schließlich den gewünschten hochfunktionalisierten und enantiomerenreinen Baustein **101** in hohen Ausbeuten.

1.2.2 Addition von allylischen Nukleophilen

Aufgrund der sterischen Gegebenheiten in **101** können in Übereinstimmung mit dem *Felkin-Anh*-Modell^[57] diverse allyl- oder enolatbasierte Nukleophile in durchwegs guten Diastereoselektivitäten an die Aldehydgruppe addiert werden (Schema 16).^[56] Milde Basen wie zum Beispiel Et₃N^[58] oder Ba(OH)₂·8 H₂O^[56] in MeOH ermöglichen anschließend eine selektive Verseifung des Oxalsäureesters in **108**. Das entstehende Alkoholation **109** öffnet nun den Cyclopropanring nach dem für 1,2-Donor-Akzeptor-substituierten Cyclopropanen üblichen Mechanismus^[59] unter Bildung eines Aldehyds. Das Alkoholation **110** cyclisiert intramolekular mit dem Ethylester, was in der Bildung eines γ -Butyrolactons **111** resultiert (Retro-Aldol-Lactonisierungskaskade).^[56] Diese Synthesestrategie zu enantiomerenreinen *trans*-substituierten Lactonaldehyden ist äußerst wertvoll für die Synthese von Naturstoffen, da *trans*-substituierte γ -Butyrolactone den größten Anteil der Sesquiterpenlactone bilden.

Diese Methodik wurde demzufolge in der Arbeitsgruppe *Reiser* bereits in diversen Totalsynthesen wie zum Beispiel den Paraconsäuren^[56b], ArglabinTM^[61] oder Xanthatin^[60] angewendet und ist Gegenstand aktueller Forschung in dieser Arbeitsgruppe.



Reagenzien und Bedingungen: a) BF₃·OEt₂ (1.1 Äquiv.), **107** (1.1 Äquiv.), DCM, -78 °C; b) Ba(OH)₂·8 H₂O (1.0 Äquiv.) oder Et₃N (2.5 Äquiv.), MeOH, 0 °C.

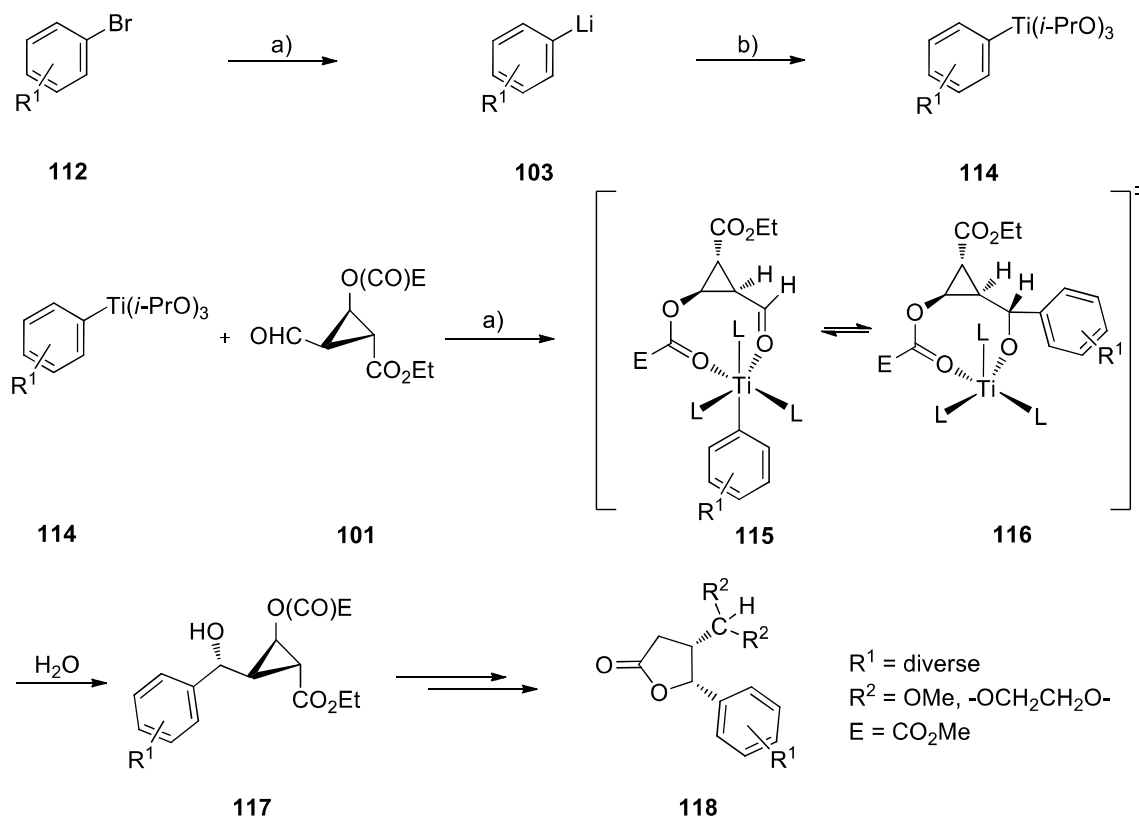
Schema 16: Addition von Allylsilanen an **101** und Retro-Aldol-Lactonisierungskaskade zu *trans*- γ -Butyrolactonaldehyd (**111**).

1.2.3 Addition von Aryltitan-Nukleophilen

Lange Zeit war es nur möglich, cyclische und acyclische Allylsilane, Silylenolether und Trimethylsilylcyanid an den äußerst empfindlichen Cyclopropanaldehyd **101** zu addieren.^[56b,61]

Metallorganische Nukleophile, wie Organomagnesium- oder Organolithium-Reagenzien sind aufgrund ihrer Reaktivität inkompatibel mit dem hochfunktionalisierten Baustein **101**.^[62] Möglicherweise war auch die Addition von Zink-, Cer- oder Kupferarylnukleophilen aus diesem Grund bisher nicht realisierbar.^[58,63] *Macabeo* konnte allerdings demonstrieren, dass sich Titanreagenzien aufgrund der bekannten Chemo- und Regioselektivität^[64] für die Addition an **101** eignen.^[63,65] Unter BF₃-Katalyse werden bei -78 °C Ethyl- und Oxalsäureester toleriert und die Addition findet selektiv an der Aldehydfunktion statt (Schema 17). Die verwendeten Titanorganyle **114** können, wie in Schema 17 gezeigt, *in situ* entweder aus Brombenzolen **112** durch Halogen-Lithiumaustausch mit Butyllithium und anschließender Transmetallierung mit Ti(*i*-PrO)₃Cl oder durch direkte Lithiierung mit *n*-Butyllithium und Transmetallierung mit Ti(*i*-PrO)₃Cl dargestellt werden und werden ohne weitere Aufreinigung in der Folgereaktion eingesetzt. Aufgrund der Beteiligung des Titanatoms läuft die Addition an Aldehyd **101** unter *Cram*-Chelat-Kontrolle über einen eher ungewöhnlichen 8-gliedrigen Übergangszustand ab.^[63] Dies führt im Vergleich zur oben beschriebenen Allylierung zu einer Inversion der Stereoselektivität und damit nach der Lactonisierung der Additionsprodukte **117** bevorzugt zur Bildung von

cis-Lactonen **118**. Allerdings erreicht diese Variante im Vergleich zur Addition von allylbasierten Nukleophilen nur in wenigen Fällen eine hohe Diastereoselektivität.^[63]



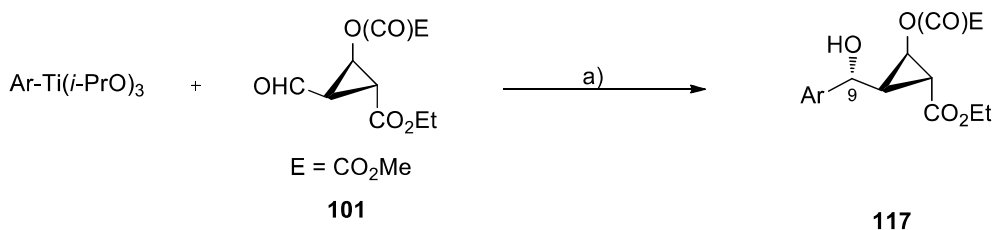
Reagenzien und Bedingungen: a) *n*-BuLi, THF, -78 °C, 2 h; b) Ti(*i*-PrO)₃Cl, Hexan, THF, -78 °C, 1 h. c) BF₃·OEt₂, THF, -78 °C, 16 h, > 95%.

Schema 17: Generierung von Aryltitanorganyleen **114** aus Brombenzolen **112**, Reaktion mit **101** und weitere Umsetzung zu γ -Butyrolactonen **118**.

Die beschriebene Methode sollte in der geplanten Lignansynthese zum Aufbau der beiden Stereozentren verwendet werden. Die für 7'-Hydroxylignanolactone relevanten Aryltitan-Nukleophile wurden hierfür zunächst auf ihre Anwendbarkeit hin untersucht (Tabelle 1).

Die korrespondierenden Additionsprodukte **117** wurden in guten bis sehr guten Ausbeuten erhalten. Erwähnenswert ist hier jedoch, dass die erhaltenen Rohprodukte aufgrund des verwendeten hohen Überschusses an Titanreagenz (2.5 Äquiv.) zu 20 bis 40% (m/m)⁴ mit hochsiedenden aromatischen Rückständen verunreinigt waren, die im Hochvakuum nicht entfernt werden konnten. Wie die bereits beschriebenen allylischen Derivate, stellten sich auch diese Additionsprodukte (**119** bis **122**) als äußerst empfindlich heraus, was dazu führte, dass diese ohne Aufreinigung eingesetzt werden mussten. Die Untersuchung der Folgereaktionen sollte zunächst exemplarisch an **119** (Ar = 3-MeOPh) und **120** (Ar = MDB) erfolgen.

⁴ Berechnet aus den relativen Signalintensitäten im ¹H-NMR-Spektrum.

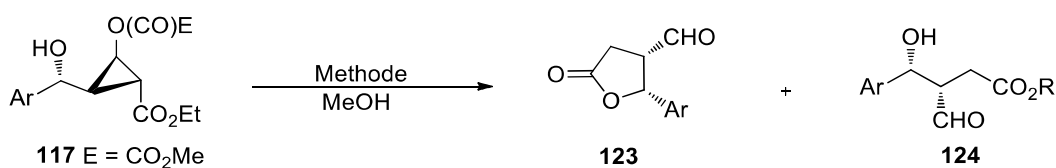
Tabelle 1: Addition von Aryltitanorgananylen an Aldehyd **101**.

Eintrag	Ar	Produkt	Ausbeute [%] ^{b)}	9R/9S ^{c)}
1		119	96	80:20
2		120	93	73:27
3		121	88	75:25
4		122	76	79:21

a) (i) BF₃·OEt₂ (1.1 Äquiv.), -78 °C, THF, 30 min; (ii) ArTi(*i*-PrO)₃ (2.5 Äquiv.), -78 °C, THF/*n*-Hexan, 16 bis 18 h; b) Ausbeute des Rohprodukts abgeschätzt durch ¹H-NMR; c) berechnet aus den relativen Signalintensitäten des ¹H-NMR-Spektrums der Rohprodukts.

1.3 4-Aryllactonaldehyde

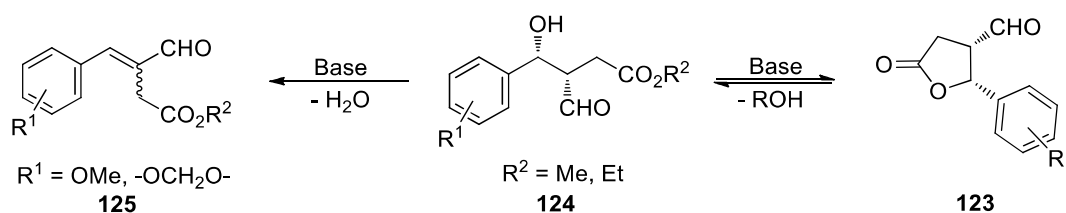
Wie bereits dargestellt (Schema 16, S. 19) können die Additionsprodukte aus der *Hosomi-Sakurai*-Allylierung im Basischen unter einer Retro-Aldol-Lactonisierungskaskade zu den korrespondierenden *trans*-Lactonaldehyden **111** umgesetzt werden.^[56,58] Eine Übertragung dieser Strategie auf die benzyli-schen Analoga **117**, welche zu *cis*-substituierten Lactonaldehyden führen würde, erschien demnach naheliegend. Die Versuche hierzu sind in Tabelle 2 dargestellt. Zunächst wurde unter den bekannten Standardbedingungen versucht die Rohprodukte in die gewünschten Lactonaldehyde **123** zu überführen. Bei den Versuchen mit Ba(OH)₂·8 H₂O/MeOH (Einträge 3 und 6) konnten zumindest Spuren der gewünschten Produkte im ¹H-NMR der chromatographisch aufgereinigten Produktmischung erkannt werden. Es gelang allerdings nicht diese Reaktion zu optimieren. Weder die Verwendung von Natriummethanolat in MeOH^[56b] noch Lewisäuren wie Sc(OTf)₃ oder Yb(OTf)₃ in MeOH waren erfolgreich. Bei einigen Reaktionen konnten Verseifungsprodukte von **117**, die offenkettigen γ -Hydroxyester **124** in geringen Mengen erhalten werden. Hierbei handelte es sich in der Regel um Mischungen aus Ethyl- und Methylestern (durch Umesterung mit MeOH). Anschließend war es allerdings nicht möglich diese γ -Hydroxyester mit TsOH/MeOH, PPTS/Toluol^[24] oder TFA/DCM^[66] zu den gewünschten Lactonaldehyden **123** zu cyclisieren.

Tabelle 2: Bildung von Lactonaldehyden **123**.

Eintrag	Edukt	Ar	Methode (Äquiv.)	T [°C]	t [h]	123 [%] ^{a)}	124 [%] ^{a)}
1	120	MDB	Et ₃ N (2.5)	0	3	-	28
2	120	MDB	Ba(OH) ₂ ·8 H ₂ O (0.5)	-20	7	-	12
3	120	MDB	Ba(OH) ₂ ·8 H ₂ O (0.5)	0	2	8	11
4	120	MDB	NaOMe (1.0)	0	1.5	-	-
5 ^{b)}	119	3-MeOPh	Et ₃ N (2.5)	0 bis 20	16	-	9
6 ^{b)}	119	3-MeOPh	Ba(OH) ₂ ·8 H ₂ O (0.5)	0	2	6	-

a) Abgeschätzt aus den relativen Integralen des ¹H-NMR Spektrums aufgereinigter Fraktionen;
 b) entnommen aus Bachelorarbeit *Eichenseer*.^[70]

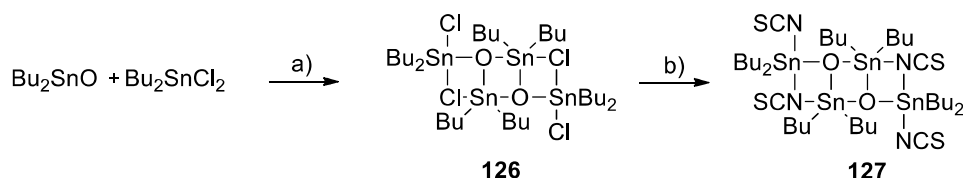
Weitere identifizierbare und isolierte Nebenprodukte waren Zimtaldehydderivate **125**, die aufgrund der Eliminierung von Wasser entstanden waren (Schema 18). Der intermediär gebildete Ester **124** kann nach dem Mechanismus einer E1_{cb}-Eliminierung^[67] von H₂O zu den Zimtaldehyd-Derivaten **125** reagieren. Die aktivierenden Alkoxy substituenten der Aromaten begünstigen zudem die Entstehung

**Schema 18:** Möglicher Zersetzungsweg für **124** beziehungsweise **123** unter den Lactonisierungsbedingungen.

von Benzylkationen und sind somit als weiterer Grund für die gescheiterte Bildung des Lactonaldehyds **123** sowie die gescheiterte Cyclisierung des offenkettigen Esters **124** zu nennen. Da der offenkettige Aldehyd **124** und der Lactonaldehyd **123** unter den Reaktionsbedingungen miteinander im Gleichgewicht stehen, kann sich theoretisch auch bereits gebildeter Lactonaldehyd **123** unter diesem Mechanismus zersetzen. Im Gegensatz dazu weisen die bereits gut untersuchten, aus der *Sakurai*-Allylierung an Cyclopropanaldehyd **101** hervorgehenden *homo*-allylischen Analoga (siehe Kapitel 1.2.2) die hier beobachtete Eliminierungstendenz nicht auf.

1.3.1 Lactonisierung zu Lactonacetalen

Alternativ zur direkten Aldehydbildung konnten die Additionsprodukte unter Verwendung der von *Otera et al.* entwickelten Distannoxankatalysatoren^[68] **126** und **127** in die Lactonacetale **128** überführt werden.^[63] Die verwendeten Katalysatoren sind auf einfachem Wege aus Dibutylzinnoxid, Dibutylzinnchlorid und NaSCN darstellbar (Schema 19) und finden Verwendung bei Veresterungen, Umesterungen, Acetalisierungen sowie bei der Entschützung von Acetalen und Silylethern.^[68]

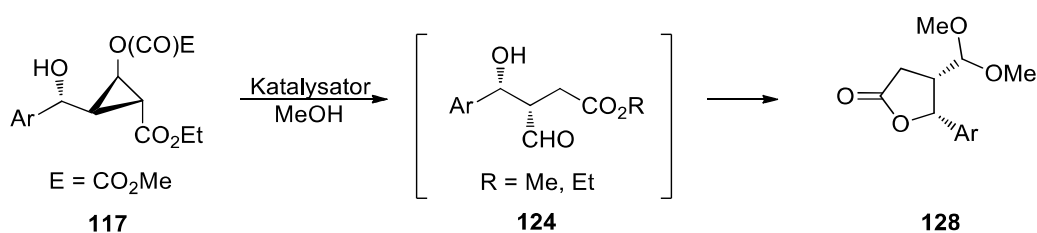


Reagenzien und Bedingungen: a) PhH, 80 °C, 7 h, 95%; b) NaSCN, EtOH (95%), 78 °C, 7 h, 70%.

Schema 19: Darstellung der Stannoxankatalysatoren **126** und **127** nach *Otera et al.*^[68]

Die Katalysatoren **126** und **127** ermöglichen in methanolischer Lösung eine milde Umesterung des Oxalsäureesters zu Dimethyloxalat was zur Retroaldolringöffnung des Cyclopropanrings unter Bildung des γ -Hydroxyesters **124** führt. Dieses Intermediat wird anschließend unter Ethanolabspaltung intramolekular zum Lacton cyclisiert, während gleichzeitig die Aldehydfunktion als Dimethylacetal **128** geschützt wird (Tabelle 3).

Die Lactonisierungsexperimente in Tabelle 3 zeigten, dass sich das gewünschte Produkt zunächst bildet, nach einer gewissen Reaktionszeit aber wieder zersetzt. Vor allem bei kürzeren Reaktionszeiten wurde der intermediär gebildete offenkettige Ester **124** erhalten, welcher bei längeren Reaktionszeiten nicht mehr detektiert werden konnte. Allerdings ging die komplette Umsetzung von **124** auch einher mit einem Einbruch der Ausbeuten für das gewünschte Produkt **128**. Höhere Katalysatorkonzentrationen (Eintrag 11) führten zwar zu einem schnelleren Umsatz, dennoch waren die Ausbeuten geringer als bei niedrigen Katalysatormengen. Da während der Acetalbildung Wasser entsteht, welches möglicherweise als Katalysator-inhibierend angesehen wurde, wurde in Eintrag 12 aufgrund der bekannten Wassertoleranz der Lanthanoidtriflate,^[69] Sc(OTf) als alternative Lewissäure eingesetzt. Leider konnte hierbei nur Zersetzung beobachtet werden. Des Weiteren wurde in Testansätzen (0.25 mmol, 5 mol% **127**) auch die Auswirkung von hygroskopischen Additiven wie MgSO₄, Molsieb 3 Å oder CH(OMe)₃ auf die Ausbeute des Produkts untersucht. Das qualitativ beste Ergebnis (DC) erzielte Trimethylorthoformiat. Allerdings konnte in einem größerem Ansatz (1 mmol) keine signifikante Verbesserung im Vergleich zu den Ergebnissen ohne Additiv festgestellt werden (Eintrag 13).

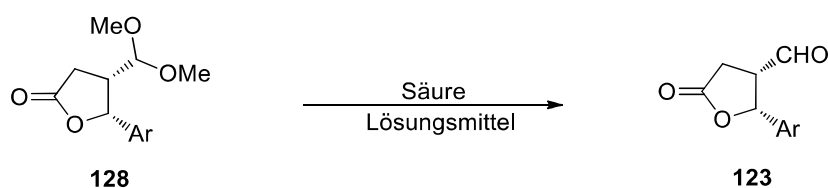
Tabelle 3: Ausgewählte Experimente zur Lactonisierung und Acetalisierung von **117**.

Eintrag	Edukt	Ar	Katalysator (mol%)	t [h]	124 [%]	128 [%]	<i>cis/trans</i> ^{a)}
1	120	MDB	127 (5)	15	10	32	78:22
2	120	MDB	127 (5)	18	6	43	82:18
3	120	MDB	127 (5)	24	-	37	82:18
4	120	MDB	126 (5)	15	n. i.	25	79:21
5	120	MDB	126 (5)	19	-	29	79:21
6	119	3-MeOPh	127 (5)	8	16	19	75:25
7	119	3-MeOPh	127 (5)	15	6	42	67:33
8	119	3-MeOPh	127 (5)	18	-	39	69:31
9	119	3-MeOPh	127 (5)	24	-	35	70:30
10	119	3-MeOPh	126 (5)	15	9	19	72:28
11	119	3-MeOPh	127 (10)	8	-	31	79:30
12	119	3-MeOPh	Sc(OTf) ₃ (5)	4	6	-	-
13 ^{b)}	119	3-MeOPh	127 (5)	15	-	44	70:30

Reaktionsbedingungen: 1-2 mmol **127**, 0.1 M in absolutem MeOH, Rückfluss; a) Berechnet aus den relativen ¹H-NMR Signalintensitäten nach chromatographischer Aufreinigung; b) + CH(OMe)₃ (2.0 Äquiv.).

1.3.2 Acetalentschützung

Nachdem die Versuche, die gewünschten Lactonaldehyde **123** direkt aus dem Additionsprodukt zu erhalten nicht zum Erfolg geführt hatten, sollten nun die Aldehyde durch Entschützung aus den Acetalen **128** freigesetzt werden. Nach der retrosynthetischen Analyse war geplant die Lactonaldehyde **123** anschließend zu den Alkoholen zu reduzieren. Eine Translactonisierung der erhaltenden Alkohole sollte schließlich die Grundgerüste der 7'-Hydroxylignane ergeben. Die Entschützungsversuche wurden in 0.2 bis 0.3 mmol Maßstäben durchgeführt und sind in Tabelle 4 gezeigt. Teilweise sind die

Tabelle 4: Entschützung von Lactonacetalen **128**.

Eintrag	Ar	Säure (Äquiv.)	Lösungsmittel	T [°C]	t [h]	Beobachtung ^{a)}
1	MDB	LiBF ₄ (1.1)	CH ₃ CN	23	24	Keine Reaktion
2	MDB	PPTS (0.55)	Aceton/H ₂ O	56	23	Keine Reaktion
3	MDB	TsOH (0.1)	Aceton/H ₂ O	56	23	b)
4	MDB	HCl 2 M (55) ^{c)}	THF	24	18	17% ^{b)}
5	MDB	HCl 4 M ^{c)}	THF	24	25	b)
6	MDB	TFA (52)	CHCl ₃ /H ₂ O	24	47	23% ^{b)}
7	MDB	I ₂ (0.05)	Aceton	0	3	b)
8	3-MeOPh	(i) BF ₃ ·OEt ₂ (1.6-2.5) (ii) H ₂ O	THF	0	0.5	10% ^{b)}
9	3-MeOPh	TMSCl-SiO ₂ (3.0)	Aceton	24	22	b)
10	3-MeOPh	HClO ₄ -SiO ₂ (0.1)	MeOH/H ₂ O 2:1	24	22	10% ^{b)}
11	3-MeOPh	Oxone-AIOX (1.1)	-	MW	diverse	b)
12	3-MeOPh	TFA (52)	CHCl ₃ /H ₂ O 9:1	0 - 22	4	13% ^{b)}
13	3-MeOPh	HCl 2 M (5) ^{c)}	THF/H ₂ O 3:1	24	3	10% ^{b)}
14	3-MeOPh	HCl 2 M (5)	THF/H ₂ O 3:1	66	6	b)

a) Ausbeuten abgeschätzt aus dem ¹H-NMR Spektrum des Rohprodukts; b) Zersetzung; c) Hergestellt durch Verdünnung von konz. HCl (37% in H₂O) mit H₂O. Einträge 8-11 entnommen aus Bachelorarbeit *Eichenseer*.^[70]

Ergebnisse im Rahmen der Bachelorarbeit von *Eichenseer*^[70] entstanden, die vom Autor dieser Arbeit betreut wurde. Unter den gewählten Bedingungen stellten sich die Acetale entweder als stabil heraus oder die Reaktionsbedingungen führten zu Zersetzung der Ausgangsverbindungen. Teilweise zeigte die dünnschichtchromatographische Verfolgung des Reaktionsverlaufes die Bildung eines möglichen

Produktspeaks, dessen Intensität zunächst konstant blieb, im weiteren Verlauf aber wieder abnahm oder vollständig verschwand. Bei einigen Experimenten konnten zwar im $^1\text{H-NMR}$ Spektrum der Rohmischung neben Zersetzungsprodukten mögliche Signale für die gewünschten Produkte detektiert werden. Eine Isolierung der Zielmoleküle war dagegen nicht möglich.

Böhm beschrieb bereits 2001 Schwierigkeiten bei der Entschützung von ähnlichen Lactonacetalen.^[62] Auch hier gelang es nicht die korrespondierenden Aldehyde aus den Acetalen freizusetzen. Neben dem in Schema 18 beschriebenen Zersetzungsweg über dem Ester **124** könnte auch der folgende Mechanismus als weitere mögliche Erklärung für die Instabilität des Aldehyds **123** dienen:

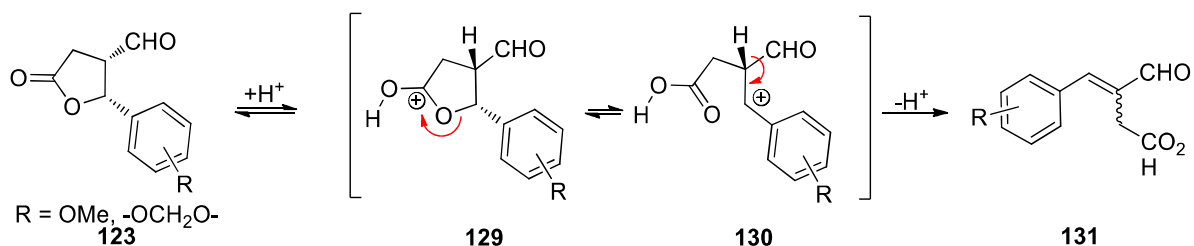
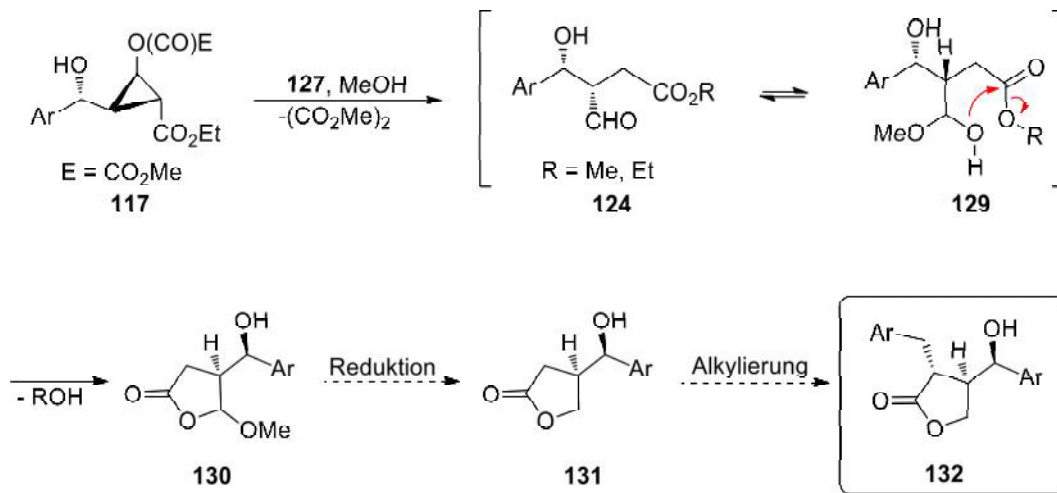


Abbildung 5: Möglicher Zersetzungsmechanismus von **123** zu **131**.

Sobald Aldehyd **123** in der Reaktionsmischung vorliegt, kann dieser reversibel protoniert werden. Es kommt zur Öffnung des Lactons wobei die aktivierenden Alkoxy substituenten des Aromaten die Entstehung des Benzylkations im Intermediat **130** und somit den C-O-Bindungsbruch begünstigen. Nach Eliminierung des β -Protons entsteht ein thermodynamisch favorisiertes Zimtaldehydderivat **131**. Denkbar ist auch, dass der hier beschriebene Mechanismus auch während der chromatographischen Aufreinigung der Entschützungsergebnisse an Kieselgel abläuft, was als Erklärung für die nicht gelungene Isolierung von **123** dienen könnte.

1.4 4-Methoxylactone

Wie bereits beschrieben können die Produkte der Addition von Titan nucleophilen an Cyclopropanaldehyd **101** durch Lewis säure-katalysierte Umesterung in Methanol zu Lactonacetal **128** umgesetzt werden. Wird diese Reaktion dagegen in hoher Verdünnung (0.01 M) durchgeführt, so reagiert der nach der Cyclopropanringöffnung entstehende offenkettige Ester **124** über das Halbacetal **129** bevorzugt zum 4-Methoxylacton **130** (Schema 20).^[65] Bei genauerem Betrachten von **130** kann sehr leicht die Grundstruktur der 7'-hydroxylierten Lignane **132** erkannt werden. Nach der Reduktion des Acetals **130** mit $\text{Et}_3\text{SiH/TFA}$ ^[71] oder NaOH/NaBH_4 ^[72] zu **131** sollte nach Enolatbildung mit LiHMDS und Alkylierung mit dem entsprechend substituierten Benzylbromid^[25] der zweite Substituent am Lacton eingeführt und so die (7'*R*)-Hydroxylignanolactone **132** erhalten werden. Die Synthese von **132** ausgehend vom 4-Methoxylacton **130** erschien auf diesem Wege durchaus vielversprechend.

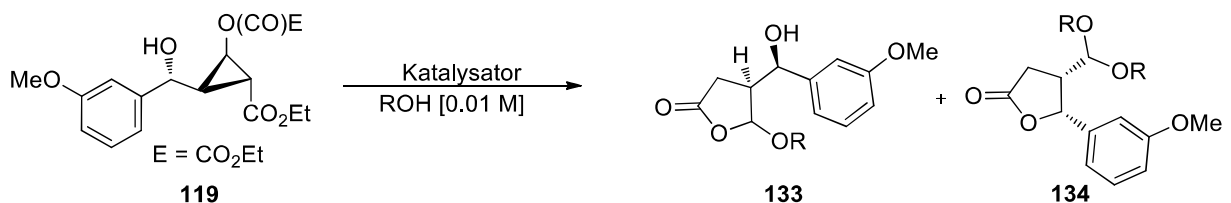


Schema 20: Mechanismus zur Bildung des 4-Methoxylactons **130** mit MeOH in Anwesenheit des Stannoxankatalysators **127** über das Hemiacetal **129** und geplante weitere Syntheseschritte zu (7^R)-Hydroxylignanlactonen (**132**).

1.4.1 Darstellung der 4-Methoxylactone

Die Lactonisierungsexperimente der Additionsprodukte **117** zu den entsprechenden 4-Methoxylactonen wurden am Beispiel von **119** durchgeführt (Tabelle 5). Das beste Ergebnis (24%) wurde unter Verwendung des Stannoxankatalysators **127** erhalten (Eintrag 1). Bei Verwendung von **126** (Eintrag 2) konnte nur eine noch geringere Produktmenge (13%) isoliert werden. Daneben wurde allerdings bis zu 14% des bereits bekannten Acetals **134** isoliert. Bei beiden Versuchen wurden auch die zuvor beschriebenen Ester **124** und die Zimtaldehyd-Derivate **125** in variierenden Ausbeuten erhalten. Die Verwendung sterisch anspruchsvollerer Alkohole wie *iso*-Propanol oder *tert*-Butanol

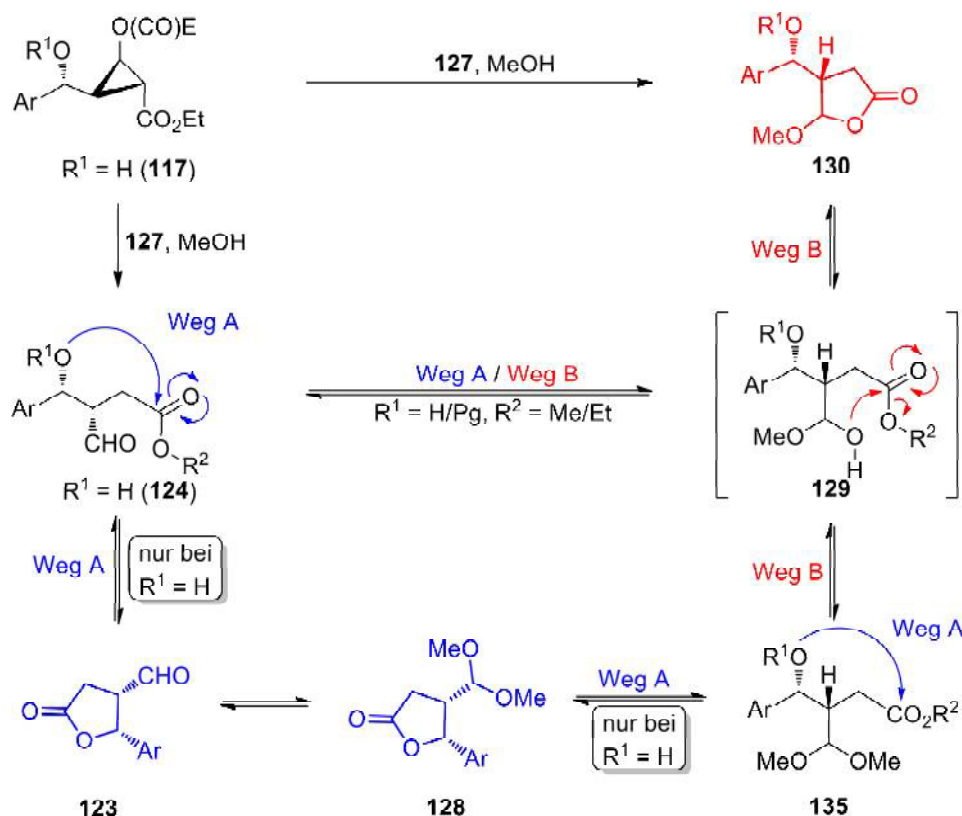
Tabelle 5: Darstellung von **133** unter Stannoxankatalyse und in hoher Verdünnung.



Eintrag	Katalysator (mol%)	R	T [°C]	t [h]	133 [%]	<i>dv</i> (133)	134 [%] ^{a)}
1	127 (5.0)	Me	65	16	24	68:22:8:2	8
2	126 (5.0)	Me	65	16	13	68:20:10:2	14
3	127 (5.0)	<i>i</i> -Pr	70	14	-	-	-
4	127 (5.0)	<i>t</i> -Bu	70	14	-	-	-

a) **134** wurde als Diastereomergemisch (*dv* ≥ 70:30) isoliert.

als Lösungsmittel, die möglicherweise zu einer bevorzugten Bildung des 4-Alkoxy lactons führen könnten (Einträge 3 und 4), führten nicht zum gewünschten Ergebnis. Da es sich, abgesehen von der Öffnung des Cyclopropanrings, mechanistisch gesehen, wie auch bei der Bildung der Lactonacetale **128** (Kapitel 1.3.1), um Gleichgewichtsreaktionen handelt erschien es schwierig die Reaktion allein aufgrund von geeigneten Reaktionsbedingungen in eine bestimmte Richtung zu dirigieren. Die alternativen Reaktionsmechanismen zu Lactonacetal **128** und zum Zielmolekül **130** und den potentiell



Schema 21: Gegenüberstellung der möglichen Reaktionswege zu **128** und **130** bei freier ($R^1 = H$, Weg A) und geschützter ($R^1 = Pg$, Weg B) benzylicher Alkoholfunktion der Ausgangsverbindung.

miteinander im Gleichgewicht stehenden Intermediaten sind in Schema 21 gezeigt. Bei Betrachtung dieser Zusammenhänge ist es naheliegend, dass eine Schützung der benzylichen Alkoholfunktion ($R^1 = Pg =$ Schutzgruppe) die Reaktion zu einem hohen Grad in die gewünschte Richtung (Weg B) dirigieren könnte. Da der geschützte Alkohol nicht über Weg A ($R^1 = H$) zum Lacton **123** beziehungsweise, nach Acetalisierung der Aldehydfunktion in **123**, zu Acetal **128** cyclisieren kann, verbleibt nur der Reaktionsweg über das Hemiacetal **129**, welches zum gewünschten Produkt **130** oder zum vollständig geschützten Acetal **135** reagieren kann. Das Acetal **135** sollte theoretisch mit dem entstandenen Reaktionswasser zurück zu Hemiacetal **129** reagieren können um das Zielmolekül **130** zu bilden. Bei geschützter Alkoholfunktion wären nach der Reaktion im Idealfall nur die in Schema 21 rechts gezeigten Strukturen (**130**, **135**) möglich, während bei einer ungeschützten Alkoholfunktion zusätzlich die blau gezeichneten Verbindungen **128** und **123** denkbar wären.

1.4.2 Schützung der benzylichen Alkoholfunktionen

Da die Empfindlichkeit der Additionsprodukte **117** gegenüber Säuren und Basen bereits bekannt war und zudem eine chromatographische Aufreinigung nicht möglich erschien, war eine möglichst milde aber dennoch hocheffektive Schützungsmethode gewünscht. Darüberhinaus war eine ausreichende Stabilität der Schutzgruppe unter den Reaktionsbedingungen der folgenden Lactonisierung unumgänglich.

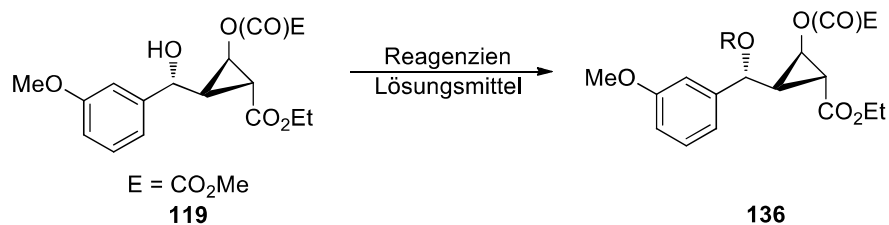
Aufgrund ihrer Robustheit ist die Verwendung von Benzylethern als Schutzgruppen für Hydroxylgruppen eine beliebte und vielgebrauchte Schützungstrategie. Es existieren verschiedene Methoden zur Benzylierung von Alkoholen, wobei die meisten Protokolle in Anwesenheit von Basen ablaufen,^[73] was bei der empfindlichen Natur von **117** als kritisch beurteilt wurde. In den ersten Einträgen in Tabelle 6 sind die Versuche gezeigt, **119** als Benzylether zu schützen. Der Versuch mit Benzylbromid und Silberoxid^[74] (Eintrag 1) führte zur langsamen Zersetzung ohne nennenswerte Produktbildung. Alternativ hierzu wurde mit einem hohen Überschuss (20 Äquiv.) des leicht abzutrennenden Methyljodids (Sdp. = 42 °C) und Silberoxid versucht die Alkoholfunktion zu Methylieren⁵ (Eintrag 2), allerdings führten diese Bedingungen zu einer raschen Zersetzung des Edukts. Beide Versuche zeigten, dass Silberoxid selbst unter wasserfreien Bedingungen bereits zu basisch für das empfindliche Substrat war. Die Verwendung von Benzyltrichloracetimidat (BnOC(NH)CCl₃) zur säurekatalysierten Benzylschützung ist eine äußerst wertvolle Methode um basensensitive Alkohole unter milden Bedingungen zu benzylieren.^[75,76] Bei dieser Methode war bei Raumtemperatur zunächst keine Reaktion feststellbar, bei verlängerter Reaktionszeit (2-3 Tage) kam es zur langsamen Zersetzung wobei sich bei leichter Erwärmung auf 40 °C relativ schnell ein Mehrkomponentengemisch bildete (Einträge 3-5). Beim reaktiveren *p*-Methoxybenzyltrichloracetimidat (PMBOC(NH)CCl₃), das zur PMB-Schützung des Alkohols führt (Eintrag 6), konnte neben Zersetzung auch Produktbildung festgestellt werden. Allerdings erwies sich der PMB-Ether in **139** in einem darauffolgenden Lactonisierungsversuch (5 mol% **127**, MeOH, vorsichtiges Erwärmen) als instabil. Dieses Ergebnis war nicht weiter überraschend, da bekannt ist, dass PMB-Ether unter Lewissäure-Katalyse in alkoholischen Lösungsmitteln entschützt werden können.^[73] Äußerst gut ließ sich dagegen die von *Yamamoto et al.*^[77] beschriebene Sc(OTf)₃-katalysierte Acetylierung (Eintrag 7) beziehungsweise Benzoylierung (Eintrag 8) auf die untersuchte Verbindung anwenden. Allerdings erwiesen sich die erhaltenen Ester unter Lactonisierungsbedingungen (5 mol%, **127**, MeOH, Δ) ebenfalls als nicht ausreichend stabil. Der Versuch einer Silylschützung mit TESCl und Imidazol^[78] (Eintrag 9) resultierte in einer Zersetzung des Startmaterials.

Abgesehen von den Zersetzungsreaktionen stellte die dünnschichtchromatographische Verfolgung der Reaktionsverläufe der Schützung und der Weiterreaktion eine große Schwierigkeit dar. Einerseits war

⁵ Methylgruppen stellen keine geeigneten Schutzgruppen für Alkohole dar. Für die hier zu entwickelnde Methode wäre eine irreversible Derivatisierung der Hydroxylgruppe aber durchaus von Interesse, da dieser Fall Vorteile für die Untersuchung der Folgereaktion hätte.

dies durch die Instabilität der Cyclopropane auf Kieselgel bedingt, wodurch auch eine chromatographische Aufreinigung der Schutzprodukte nicht möglich war. Andererseits erschwerte vor allem

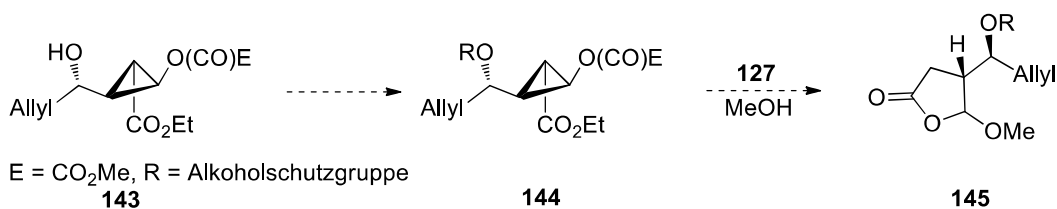
Tabelle 6: Schützung von **119**.



Eintrag	Reagenzien (Äquiv.)	LM	T [°C]	T [h]	Produkt	R	Ergebnis ^{a)}
1	Ag ₂ O (2.0), BnBr (1.6)	DCM	20	17	137	Bn	Zersetzung
2	Ag ₂ O (5.0), MeI (20)	DCM	20	8	138	Me	Zersetzung
3	BnOC(NH)CCl ₃ (1.3), TfOH (0.1)	DCM/CyH	20	18	137	Bn	keine Reaktion
4	BnOC(NH)CCl ₃ (1.3), TfOH (0.1)	Toluol	40	8	137	Bn	Zersetzung
5	BnOC(NH)CCl ₃ (2.0), Sc(OTf) ₃ (0.05)	Toluol	20	9	137	Bn	keine Reaktion
6	PMBOC(NH)CCl ₃ (1.3), Sc(OTf) ₃ (0.05)	Toluol	20	4.5	139	PMB	20% ^{b)}
7	Ac ₂ O (1.5), Sc(OTf) ₃ (0.01)	CH ₃ CN	20	1.5	140	Ac	94% ^{b)}
8	Bz ₂ O (1.5), Sc(OTf) ₃ (0.05)	CH ₃ CN	20	2.5	141	Bz	83% ^{b)}
9	TESCl (1.2), Imidazol (1.4)	DCM/DMF	0 - 20	6	142	TES	Zersetzung

a) Ausbeuten abgeschätzt durch ¹H-NMR; b) Zersetzung unter Lactonisierungsbedingungen (5 mol% **127**, MeOH, Rückfluss).

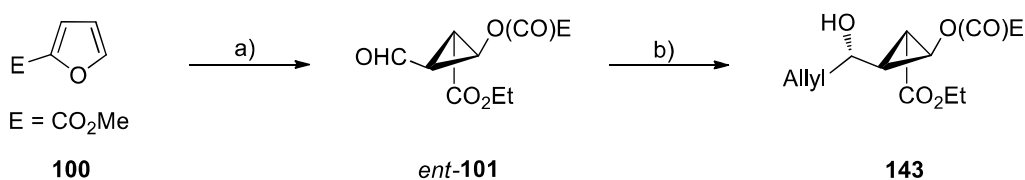
die mäßige Reinheit des eingesetzten Edukts die Verfolgung der Reaktionen, da neben Epimerenverunreinigungen auch Rückstände aus den Titanreagenzien vorhanden waren. Daher sollte nun um eine geeignete Schützungsmethode zu etablieren, zunächst auf den Alkohol **143** als Modellsubstrat zurückgegriffen werden, der ohne Verunreinigungen und in hoher Diastereomerenreinheit ($d_v = 95:5$)^[56c] zugänglich war (Schema 22).



Schema 22: Geplante Schützung des Modellsubstrats **143** und Lactonisierung von **144** zu **145**.

1.4.3 Schützung des Modellsubstrats

Aus Gründen der Wirtschaftlichkeit wurde für die Synthese des Modellsubstrats der Cyclopropanaldehyd *ent*-**101** gewählt, da für dessen Darstellung, der aus der natürlichen Aminosäure *L*-Valin abgeleitet, und daher entscheidend günstigere, (*S,S*)-Isopropyl-bisoxazolin-Ligand (*ent*-**103**) verwendet wird.^[56] Der Cyclopropanaldehyd *ent*-**101** wurde analog zu **101** (siehe Absatz 1.2.1) durch Ozonolyse des Cyclopropanierungsprodukts *ent*-**106** in hoher Ausbeute (87%) erhalten und durch Allylierung mit Allyltrimethylsilan unter *Hosomi-Sakurai*-Bedingungen bei -78 °C nahezu quantitativ in Alkohol **143** überführt (Schema 23). **143** wurde daraufhin ohne weitere Aufreinigung für die folgenden Schützungsversuche eingesetzt. Die Thematik dieses Kapitels wurde auch in der vom Autor dieser Arbeit betreuten Bachelorarbeit von *Speckmeier*^[79] untersucht. Deshalb besteht dieses Kapitel aus Grundlagen für die Studien von *Speckmeier*, aus dieser Arbeit entnommenen Ergebnissen und den resultierenden Weiterentwicklungen.

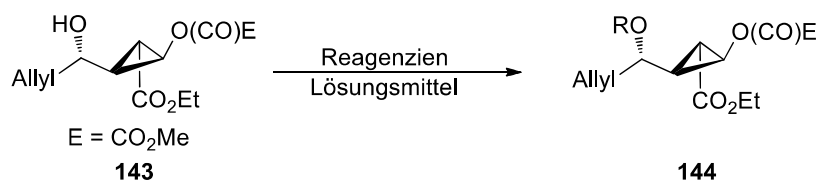


Reagenzien und Bedingungen: a) *ent*-**103** (i) (1 mol%), Cu(OTf)₂ (0.75 mol%), PhNHNH₂ (0.90 mol%), DCM, **100**, 0 °C, **105** (1.3 Äquiv.) während 7 Tagen, 0 °C; (ii) Umkristallisation aus *n*-Pentan, 45% (> 90% ee); b) (i) O₃, DCM, -78 °C; (ii) Dimethylsulfid (5.7 Äquiv.), -78 °C bis 25 °C; (iii) Kristallisation aus Et₂O, 87%; b) BF₃·OEt₂ (1.1 Äquiv.), Allyltrimethylsilan (1.1 Äquiv.), DCM, -78 °C, 18 h, 96%, *dv* = 95:5.

Schema 23: Darstellung des Modellsubstrates **143** mittels *Hosomi-Sakurai*-Allylierung.

Die Experimente zur Schützung von **143** (Tabelle 7) wurden in 0.35 mmol Testansätzen durchgeführt. Im Vergleich zu den zuvor untersuchten benzylicischen Derivaten lieferten diese Versuche ähnliche Ergebnisse, allerdings war der Reaktionsverlauf per Dünnschichtchromatographie deutlich besser zu verfolgen, was die Evaluierung der einzelnen Experimente wesentlich vereinfachte.

Auch hier führten die Versuche mit BnBr/Ag₂O beziehungsweise MeI/Ag₂O zu vollständiger, aber langsamerer Zersetzung des Edukts. Die Silylierungsversuche mit TESCl (Einträge 3 und 4) führten

Tabelle 7: Schützungsversuche am Modellsubstrat **143**.

Eintrag	Reagenzien (Äquiv.)	Lösungsmittel	T [°C]	t [h]	R	Produkt	[%] ^{a)}
1	BnBr (1.6), Ag ₂ O (2)	DCM	20	16	Bn	146	Zers.
2	MeI (10), Ag ₂ O (1.5)	DCM	20	96	Me	147	Zers.
3	TESCl (1.1), Imidazol (1.2)	DMF/DCM	0 bis 20	4	TES	148	50 ^{b)}
4	TESCl (1.1), Et ₃ N (1.3), DMAP (0.05)	DCM	0 bis 20	20	TES	148	40 ^{b)}
5	NaH (1.1), MeI (10)	THF	0	0.5	Me	147	Zers.
6	Ac ₂ O (1.5), Sc(OTf) ₃ (0.02)	CH ₃ CN	20	1	Ac	149	94 ^{b)}
7 ^{c)}	Bz ₂ O (1.5), Sc(OTf) ₃ (0.02)	CH ₃ CN	80	1	Bz	150	87 ^{b)}
8	BnOC(NH)CCl ₃ (1.3 - 2.0), TfOH oder Sc(OTf) ₃	diverse	0 bis 20		Bn	146	Zers.
9 ^{d)}	PMBOC(NH)CCl ₃ (1.3), Sc(OTf) ₃ (0.05)	CH ₃ CN, Toluol	0 bis 20		PMB	151	Zers.
10	TMSCHN ₂ (2.0), wässrige HBF ₄ (1.0)	DCM	0	2	Me	147	22
11	CH ₂ N ₂ , HBF ₄ (1.0)	DCM/Et ₂ O	0	1	Me	147	Zers.
12	PhNCO (1.2), CuCl (0.1)	DMF	20	1.5	PhN(CO)	152	80 ^{b)}
13	TIPSOTf (1.1), 2,6-Lutidin (1.6)	DCM	0	1.5	TIPS	153	92

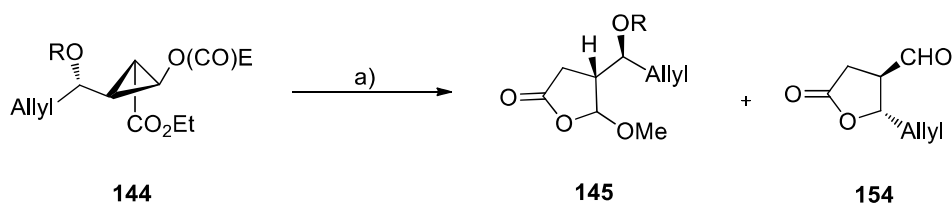
a) Abgeschätzt durch ¹H-NMR des Rohprodukts; b) Zersetzung unter Lactonisierungsbedingungen (5 mol% **127**, MeOH, Rückfluss); c) Entnommen aus Bachelorarbeit *Speckmeier*.^[79]

zwar zu einem gewissen Umsatz, jedoch erwies sich der Triethylsilylether unter den Lactonisierungsbedingungen als nicht ausreichend stabil. Äußerst effektiv ließen sich erneut die Acetylierung (Eintrag 6) sowie die Benzoylierung (Eintrag 7) mit den Säureanhydriden unter Sc(OTf)₃-Katalyse^[77]

realisieren. Die Benzylierungen mit Benzyltrichloracetimidat (Eintrag 8) oder *p*-Methoxybenzyltrichloracetimidat (Eintrag 9) konnten nicht realisiert werden. Wegen der schwierigen Abspaltung stellen Methylether im Normalfall keine geeigneten Alkoholschutzgruppen dar. Aufgrund deren Stabilität, die für die Untersuchung des darauffolgenden Lactonisierungsschrittes vorteilhaft war, wurde dennoch versucht, mittels Trimethylsilyldiazomethan oder Diazomethan (**143**) zu methylieren. Die Carbamatbildung mit Phenylisocyanat unter CuI Katalyse^[80] lieferte das gewünschte Rohprodukt zwar in 80% Ausbeute (Eintrag 12), allerdings gelang es auch hier nicht, dieses anschließend zu **145** lactonisieren. Letzten Endes gelang mit Trisopropylsilyltriflat und 2,6-Lutidin in DCM eine äußerst schnelle (1.5 h) und effektive (92%) Silylierung von **143** (Eintrag 13).

In Tabelle 8 sind die Lactonisierungsversuche mit den erhaltenen geschützten Modellsubstraten gezeigt. Bei niedrigen Temperaturen (20 bis 40 °C) waren zunächst keine Reaktionen feststellbar. Bei Erwärmen der Reaktionen unter Rückfluss erwiesen sich sowohl TES-, Acetyl- als auch Benzoylgruppen als instabil. Hierbei wurde ausschließlich Lactonaldehyd **154** in bis zu 70% Ausbeute isoliert, dessen Entstehung auf die Entschützung des Alkohols zurückzuführen ist. Interessanterweise ist die Ausbeute an Lactonaldehyd **134** trotz Umweg über die Benzoylierung vergleichbar mit den direkten Lactonisierungen von **143** mit Ba(OH)₂·8 H₂O (63%)^[58] oder Et₃N (69%)^[58].

Tabelle 8: Lactonisierungsversuche der geschützten *homo*-Allylalkohole (**144**).



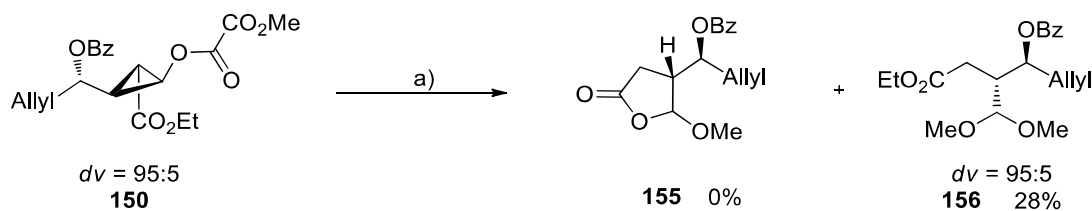
Eintrag	Edukt	R	t [h]	145 [%]	154 [%]
1	148	TES	2.5	0	27
2	149	Ac	1	0	45
3 ^{b)}	150	Bz	2	0	70
4	153	TIPS	2 - 4	40-67	0

a) 5 mol% **127**, MeOH, 65 °C; b) entnommen aus Bachelorarbeit *Speckmeier*;^[79] E = CO₂Me.

Im Gegensatz zu den vorangegangenen Versuchen erwies sich der Triisopropylsilylether **153** als stabil und das gewünschte Lacton **158** konnte in 40-67% Ausbeute dargestellt werden (Eintrag 4, siehe hierzu auch Schema 25 (1.4.4)).

Da es bei Verwendung des Stannoxankatalysators **127** in siedendem MeOH in den meisten Fällen zur Entschützung kam, wurde auch versucht die geschützten Alkohole (**148**, **149**, **150** und **153**) unter Katalyse von Sc(OTf)₃ bei Raumtemperatur zum gewünschten Lactonacetal umzusetzen. Interessanterweise konnte bei **150** statt dem gewünschten Lacton **155** das offenkettige Acetal **156** isoliert werden

(Schema 24). Der Benzylester erwies sich also ausreichend stabil unter diesen Reaktionsbedingungen.

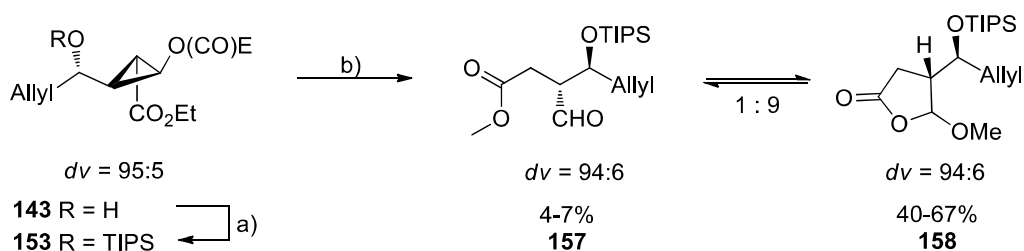


Reagenzien und Bedingungen: a) $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (5 mol%), MeOH (0.25 M), 3 h, RT.

Schema 24: Lactonisierungsversuch mit $\text{Sc}(\text{OTf})_3$.

1.4.4 Silylschützung des Modellsstrats und 4-Methoxylactonbildung

Die Silylierung von **143** mit TIPSOTf und die anschließende Lactonisierung des Rohprodukts **153** zu **158** wird konkret in Schema 25 dargestellt. Das Rohprodukt der Schützungsreaktion enthielt circa 15% (m/m) der im Überschuss eingesetzten Base 2,6-Lutidin, welche auch nicht im Hochvakuum aus dem viskosen Gemisch entfernt werden konnte. Trotz dieser Verunreinigung konnte **153** unter Stannoxankatalyse (**127**) in schwankenden Ausbeuten (40-67%) zum gewünschten 4-Methoxylacton **158**⁶ umgesetzt werden. Eine entscheidende Rolle für die geglückte Reaktion spielte der äußerst robuste Triisopropylsilylether. Bei den zahlreichen Ansätzen wurde immer der offenkettige Methylester **157** als Nebenprodukt erhalten (4-7%), welcher sich nur schwierig chromatographisch von **158** abtrennen ließ. Da der Aldehyd **157** immer im gleichen Verhältnis zum Produkt (ca. 9:1) erhalten wurde, ist es naheliegend, dass die beiden Isomeren Verbindungen unter den Reaktionsbedingungen miteinander im Gleichgewicht stehen.



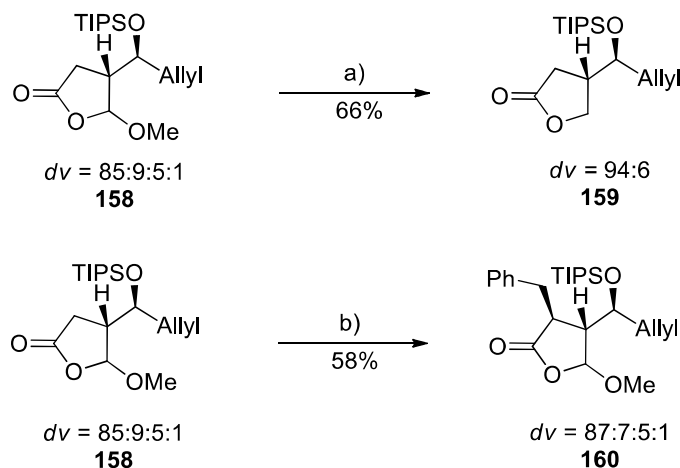
Reagenzien und Bedingungen: a) TIPSOTf (1.1 Äquiv.), 2,6-Lutidin (1.6 Äquiv.), DCM, 0 °C, 2 h; b) **127** (5 mol%), MeOH, 65 °C, 4 h; E = CO_2Me .

Schema 25: Triisopropylsilylierung von **143** und Lactonisierung zu **158**.

Anhand dieses Modellsstrates sollten im Folgenden zwei für die 7'-Hydroxylignansynthese essentielle Reaktionen, die Reduktion zu **159** und die Alkylierung zu **160** erprobt werden (Schema 26). Beide Reaktionen wurden auch von *Speckmeier*^[79] untersucht.

⁶ Lacton **158** wurde als Diastereomerenmischung ($dv \approx 85:9:5:1$) erhalten.

Die Verseifung von **158** mit NaOH in Anwesenheit von NaBH₄ nach der Methode nach *Crawley et al.*^[81] lieferte **159** in guter Ausbeute. Hier gelang eine Verbesserung der Ausbeute von 38%^[79] auf 66% durch Verkürzung der Reaktionszeit, gefolgt von vorsichtigem Ansäuern. Auf die Testung von weiteren alternativen Reduktionsmethoden wie zum Beispiel TFA/Et₃SiH^[71] wurde an dieser Stelle verzichtet.



Reagenzien und Bedingungen: a) (i) NaOH (5.0 Äquiv.) in H₂O, NaBH₄ (3.0 Äquiv.), MeOH, 5 h; (ii) wässrige HCl (4 M); b) (i) LDA (1.1 Äquiv.), THF, -78 °C bis -50 °C, 2 h; (ii) BnBr (1.6 Äquiv.) in THF, -78 °C bis RT, 18 h.

Schema 26: Testreaktionen mit Modells substrat **158**.

Bei der Benzylierung von **158** zu **160**, nach Deprotonierung mit LDA, konnte durch Verlängerung der Reaktionszeit bei der Enolatbildung die Ausbeute von 30%^[79] auf 58% gesteigert werden. Nach den NMR-spektroskopischen Daten sind, wie in der Ausgangsverbindung, vier Stereoisomere vorhanden, die in ihrem Verhältnis zueinander auch dem des eingesetzten Startmaterials entsprechen. Somit ist von einer diastereoselektiven Bildung des 3,4-*anti*-Produkts auszugehen.

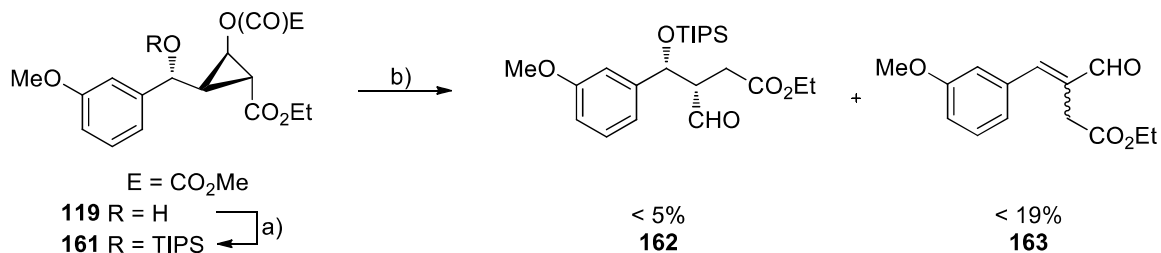
Durch diese Experimente konnte an Modells substrat **158** die Praktikabilität der geplanten Sequenz zu den 7'-Hydroxylignanlactonen getestet werden. Auch wenn noch Spielraum für Optimierungen vorhanden war, so erschienen die geplanten Syntheseschritte durchwegs realisierbar.

1.4.5 Silylschätzung der benzylichen Alkoholfunktionen

Eine Übertragung der am Modells substrat etablierten Triisopropylsilylschätzung auf die benzylichen Derivate **117** wurde zunächst exemplarisch an **119** untersucht. Diese Aufgabe stellte sich als nicht trivial heraus, da die Reaktionen signifikant langsamer abliefen und anders als bei der Silylierung von **143** zahlreiche Zersetzungsreaktionen beobachtet (DC) wurden. Bei -20 °C lief die Schätzung praktisch nicht ab, während bei Temperaturen über 0 °C bereits die Zersetzung der Ausgangsverbindung überwog. Die besten Ergebnisse wurden bei Zugabe von TIPSOTf zu einer Lösung von **119** und 2,6-Lutidin in DCM bei -20 °C und anschließendem langsamen Erwärmen auf 0 °C (3 bis 5 h) erzielt

(Schema 27). Das Rohprodukt wurde in circa 70% Ausbeute (ausgehend von **101**) erhalten, enthielt neben den Rückständen aus dem Titanreagenz circa 15% (m/m) 2,6-Lutidin und wurde ohne weitere Aufreinigung für die folgende Reaktionen eingesetzt.

Bei den Versuchen **161** unter Stannoxan-Katalyse in das 4-Methoxylacton zu überführen konnte allerdings nicht das gewünschte Produkt erhalten werden. Neben der Entstehung von kleinen Mengen des offenkettigen Aldehyds **162** und des Zimtaldehyds **163** konnte nur Zersetzung des Edukts beobachtet werden.



Reagenzien und Bedingungen: a) TIPSOTf (1.1 Äquiv.), 2,6-Lutidin (1.6 Äquiv.), DCM, $-20\text{ }^\circ\text{C}$ bis $0\text{ }^\circ\text{C}$, 4 h, ~ 70%; b) **127** (5 mol%), MeOH, Rückfluss, 1 bis 3 h.

Schema 27: Silylschätzung von **119** und darauffolgender Versuch zur Bildung eines 4-Methoxylactons aus **161**.

Alternativ zur TIPS-Schätzung wurde auch versucht **119** mit dem etwas reaktiveren und sterisch weniger anspruchsvollen TBSOTf und 2,6-Lutidin zu silylieren. Auch hier wurde während der Schätzung bereits Zersetzung beobachtet und das gewünschte 4-Methoxylacton konnte im Anschluss nicht erhalten werden.

Die missglückten Experimente mit **161** und die bisherigen Erfahrungen mit dieser Substanzklasse ließen erwarten, dass die elektronenreichen geschützten Cyclopropanbenzylalkohole unter Katalyse der Stannoxane **126** oder **127** nicht zu den gewünschten 4-Methoxylactonen umgesetzt werden können.

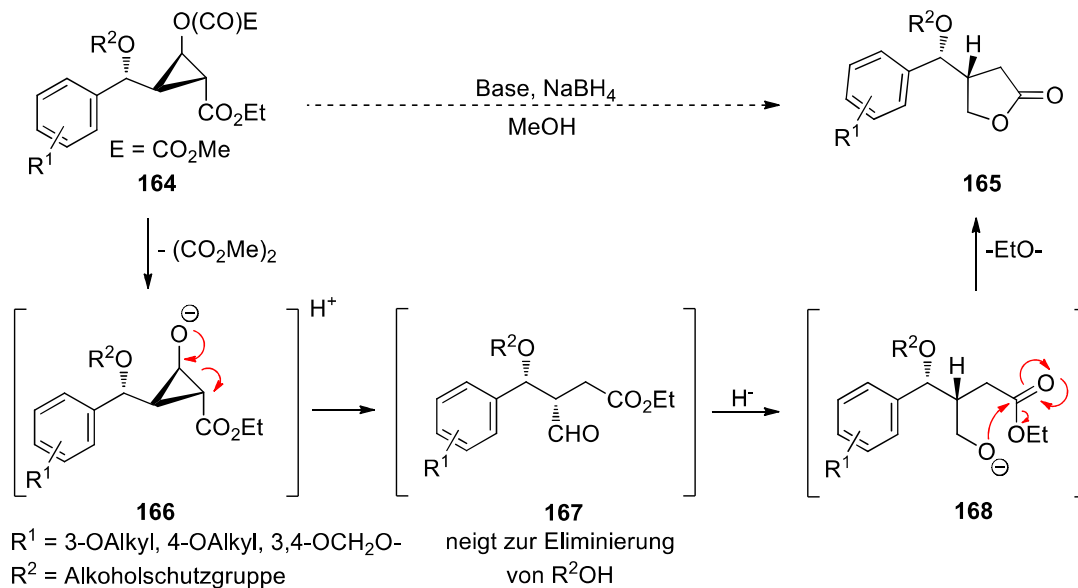
1.5 Verwendung des offenkettigen Esters

1.5.1 Verseifung unter reduktiven Bedingungen

Aus den vorangegangenen Untersuchungen war bereits bekannt, dass durch Verseifung beziehungsweise Umesterung des Oxalesters des ungeschützten Additionsprodukt **117** offenkettige Aldehyde **124** entstehen, welche jedoch aufgrund der ausgeprägten Tendenz zur Dehydratisierung nur in niedrigen Ausbeuten isoliert werden können.

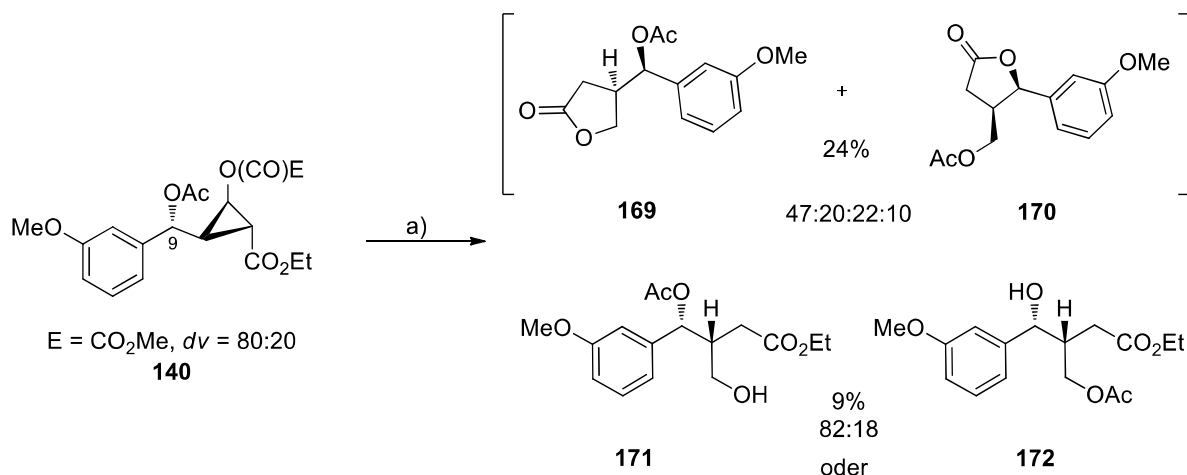
Der elektronenziehende Charakter des Aldehyds ermöglicht im Basischen die Eliminierung von R^2OH ($\text{R}^2 =$ Alkoholschutzgruppe) unter einem E1_{cb} -Mechanismus, während der elektronenreiche Aromat eine E1 -Eliminierung im Sauren begünstigt. Würde nun wie in Schema 28 gezeigt der Aldehyd, direkt nach der Entstehung, zum Beispiel durch Natriumborhydrid, zum Alkohol(at) **168** reduziert werden,

so könnte die $E1_{cb}$ -Eliminierung unterdrückt werden. Aufgrund der basischen Bedingungen sollte auch keine $E1$ -Eliminierung ablaufen. Anschließend sollte das Alkoholat des γ -Hydroxyesters **168** intramolekular zu Lacton **165** cyclisieren, welches die synthetische Vorstufe der 7'-Hydroxylignane darstellt. Diese Umsetzung sollte unter milderer Reaktionsbedingungen ablaufen als die bisher untersuchten Methoden, so dass möglicherweise auch die unter den bisherigen Bedingungen instabilen Schutzgruppen toleriert werden könnten.



Schema 28: Geplante Darstellung der 7'-Hydroxylignan-Vorstufe **165** durch Reduktion des intermediär gebildeten Aldehyds **167**.

Zunächst wurde die geplante Reaktionsführung am einfach erhältlichen Acetylierungsprodukt **140** untersucht (Schema 29). Hierfür wurde unter Eiskühlung **140** in MeOH gelöst und während 30 min portionsweise NaBH_4 und $\text{Ba(OH)}_2 \cdot 8 \text{H}_2\text{O}$ zugegeben. Anschließend wurde die Reaktionsmischung vorsichtig angesäuert (1 M wässrige HCl) und das Rohprodukt extrahiert. Die chromatographische Aufreinigung lieferte neben dem gewünschten Produkt **169** teilweise auch einen offenkettigen Alkohol **171**, welcher auf eine unvollständige Lactonisierung zurückzuführen war. Interessanterweise waren im NMR-Spektrum der isolierten Produkte, die aufgrund der Ausgangsverbindung ($dv = 80:20$) als Diastereomere vorlagen, je zwei weitere Signalsätze erkennbar. Diese Beobachtung wurde mit einem Acetylshift von Lacton **169** zu Translactonisierungsprodukt **170** beziehungsweise vom offenkettigen Ester **171** zu dessen Isomer **172** erklärt, der während der Reaktion aufgetreten war. Die Wanderungstendenz von Acetylgruppen ist besonders aus der Zuckerchemie bekannt.^[82] Das Fehlen einer analytischen Methode zur Unterscheidung zwischen den einzelnen Verbindungen **169/170** oder **171/172** und der Kenntnis das Acetylreste bevorzugt von sekundären Alkoholen zu primären Alkoholen wandern kann hier nicht ausgeschlossen werden, dass es sich bei den isolierten Produkten zum größten Teil um **170** beziehungsweise um **172** handelt.



Reagenzien und Bedingungen: a) (i) $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8 \text{H}_2\text{O}$ (0.5 Äquiv.), NaBH_4 (0.5 Äquiv.), MeOH, 0°C , 1 h; (ii) HCl (1 M), 10 min.

Schema 29: Versuch der reduktiven Verseifung/Lactonisierung von **140**.

Im Vergleich zu den Acetaten ist die Wanderungstendenz bei Benzoaten weit weniger ausgeprägt. Eine analoge reduktive Verseifung des Benzoylgeschützten **141** führte allerdings zu einem nicht identifizierbaren Produktgemisch und lieferte somit kein aussagekräftiges Ergebnis.

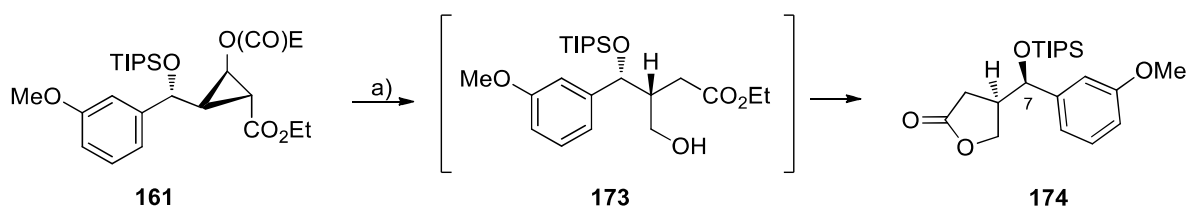
Da es schwierig erschien, den Acetylshift bei **140** zu unterdrücken sollte auf das silylgeschützte **161** zurückgegriffen werden, da die O-O-Wanderungstendenz von sterisch anspruchsvollen Silylgruppen wie Triisopropylsilylgruppen⁷ im Vergleich zu Acetylgruppen nicht so stark ausgeprägt ist.^[83]

Wie in Tabelle 9 gezeigt wurde durch Variation der Basen und der NaBH_4 -Äquivalente die Bildung von **174** ausgehend von **161** untersucht. Nach der alternierenden und portionsweisen Zugabe der Reagenzien ließ sich relativ rasch die Bildung des intermediären Esters (**173**) beobachten, der anschließend langsam zum Lacton cyclisierte. Bei zu kurzen Reaktionszeiten wurden Mischungen von **173** und **174** erhalten. Die Verwendung von Triethylamin als Base lieferte **174** in maximal 27% Ausbeute. Wurde die Reaktion ohne zusätzliche Base⁸ durchgeführt, so konnte **174** nur in niedriger Ausbeute erhalten werden. Das beste Ergebnis (31% über vier Stufen, ausgehend von Cyclopropanaldehyd **101**) konnte mit 0.45 Äquivalenten Bariumhydroxid und 1.0 Äquivalent Natriumborhydrid erzielt werden.

Nun wurde versucht die verbliebenen Additionsprodukte aus Tabelle 1 wie in Abschnitt 1.4.5 mit TIPSOTf/2,6-Lutidin in DCM zu silylieren und anschließend unter den optimierten Bedingungen mit $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8 \text{H}_2\text{O}$ (0.45 Äquiv.) und NaBH_4 (1.0 Äquiv.) in MeOH zu den korrespondierenden Lactonen umzusetzen. In Tabelle 10 sind die besten Ergebnisse zusammengefasst: Bei **120** und **122** wurden die Produkte über die vierstufige Sequenz in mäßigen Ausbeuten (7-23%) erhalten. Trotz zahlreicher Experimente unter Variation einzelner Parametern war es nicht möglich das gewünschte Lacton **179** aus dem Addukt **121** zu erhalten aufgrund der empfindlichen Natur der untersuchten Cyclopropane

⁷ Dennoch wurde die Wanderung von sterisch anspruchsvollen Silylschutzgruppen bei 1,2- und 1,3-Diolen bereits beobachtet.^[83]

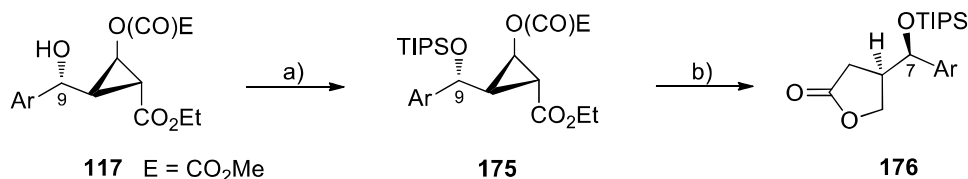
⁸ Im Rohprodukt waren circa 15% (m/m) 2,6-Lutidin enthalten.

Tabelle 9: Reduktive Verseifung von **161** zu **174**.

Eintrag	Base (Äquiv.) ^{a)}	NaBH ₄ (Äquiv.)	t [min]	T [°C]	174 [%] ^{b)}	7R/7S ^{c)}
1	Et ₃ N (2.5)	0.8	90	0	21	80:20
2	Et ₃ N (2.5)	1.0	90	0	25	79:21
3	Et ₃ N (2.5)	1.2	90	0	27	79:21
4	-	1.2	120	0	7	78:22
5	Ba(OH) ₂ ·8 H ₂ O (0.45)	0.8	60	0 bis 20	16	77:23
6	Ba(OH) ₂ ·8 H ₂ O (0.45)	1.0	90	0 bis 20	31	80:20
7	Ba(OH) ₂ ·8 H ₂ O (0.5)	1.0	90	0 bis 20	22	78:22
8	Ba(OH) ₂ ·8 H ₂ O (0.5)	1.2	90	0 bis 20	24	79:21
9	Ba(OH) ₂ ·8 H ₂ O (0.5)	1.5	90	0 bis 20	21	79:21

a) Lösungsmittel: MeOH (0.1 M); b) Isolierte Ausbeute über vier Stufen ausgehend von **101**; c) Berechnet aus den relativen Integralen im ¹H-NMR Spektrum des isolierten Produkts; E = CO₂Me.

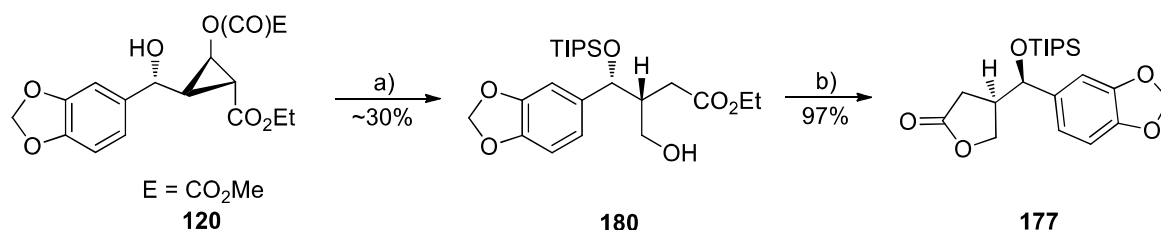
war weder die Aufreinigung der einzelnen Zwischenprodukte noch eine passable Verfolgung der Reaktionsverläufe möglich. Die Evaluierung der Experimente war in der Folge äußerst schwierig und spiegelt sich auch in den niedrigen Ausbeuten wider. So blieb hier ungeklärt, wieso die Umsetzung von **121** zu **179** nicht realisierbar war.

Tabelle 10: Silylschützung von **117** und reduktive Lactonisierung von **175** zu **176**.

Eintrag	Edukt	Ar	9R/9S	T (Schützung) [°C]	Produkt	[%] ^{b)}	7R/7S ^{c)}
1	119		80:20	- 20 bis 0	174	31	80:20
2	120		73:27	- 30 bis -5	177	23	81:19
3	121		79:21	- 20 bis -5	179	0	-
4	122		75:25	- 30 bis -5	178	7	74:26

a) TIPSOTf (1.1 Äquiv.), 2,6-Lutidin (1.6 Äquiv.), DCM, 3 bis 5 h; b) Ba(OH)₂·8 H₂O (0.45 Äquiv.), NaBH₄ (1.0 Äquiv.), MeOH, 0 °C bis RT, 90 min; c) bestimmt durch ¹H-NMR nach chromatographischer Aufreinigung.

Bei nicht ausreichender Reaktionszeit wurden die offenkettigen γ -Hydroxyester erhalten wie es beispielhaft für **177** in Schema 30 gezeigt ist. Die γ -Hydroxyester wiederum ließen sich nahezu quantitativ durch NaH (kat.) in THF^[84] zu den Produkten lactonisieren.



Reagenzien und Bedingungen: a) (i) TIPSOTf (1.1 Äquiv.), 2,6-Lutidin (1.6 Äquiv.), DCM, 3 bis 5 h; (ii) Ba(OH)₂·8 H₂O (0.45 Äquiv.), NaBH₄ (1.0 Äquiv.), MeOH, 0 °C, 60 min; b) NaH (5 mol%, 60%ig in Paraffinöl), THF, RT, 1 h.

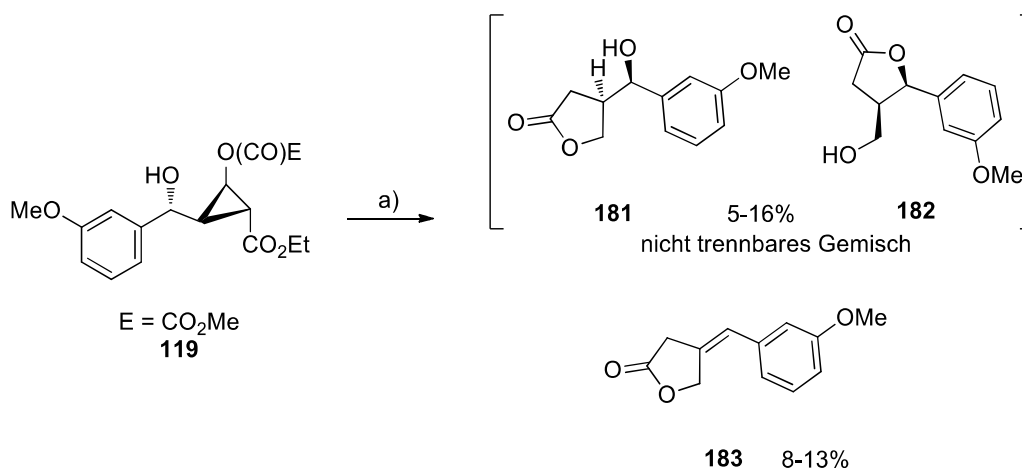
Schema 30: Beispielhafte Darstellung und Lactonisierung des offenkettigen γ -Hydroxyesters **180** zu **177**.

Zusammenfassend ist anzumerken, dass mit dieser Synthesestrategie nun ein neuer Zugang zu synthetisch wertvollen γ -Butyrolactonen zur Verfügung steht. Obwohl sich die Intermediate als empfindlicher als die bekannten allylischen Analoga herausstellten konnte ein Weg gefunden werden, die Zielstrukturen aus den hochfunktionalisierten Cyclopropanen zu erhalten.

Während dieser Sequenz werden vier Reaktionsschritte in Folge durchgeführt und die stereochemische Information zweier Stereozentren aus dem Substrat in das Produkt transformiert. Durch α -Alkylierung der silylgeschützten Lactone (**174**, **177** und **178**) mit den entsprechenden Benzylbromiden und darauffolgender Entschützung sollten die (*7'R*)-Hydroxylignane (*7'R*)-Hydroxyenterolacton (**11**), (*7'R*)-Parabenzlacton (**97**) sowie (*7'R*)-Hydroxymatairesinol (**7**) erhalten werden.^[24] Eine formale Synthese dieser Zielverbindungen war somit erfolgt. Auf diesem Weg war es allerdings nicht möglich das Lacton **179** zu synthetisieren, welches die Vorstufe für (*7'R*)-Hydroxyarctigenin (**6**) darstellt.

1.5.2 Verseifung der ungeschützten Additionsprodukte unter reduktiven Bedingungen

Weiter stellte sich die Frage, ob es auch möglich sei das ungeschützte Additionsprodukt **119** unter reduktiven Bedingungen zum entsprechenden Lacton **181** umzusetzen. Allerdings konnte bei verschiedenen Versuchen neben Zersetzungsprodukt **183** nur untrennbare Mischungen der Alkohole **181** und **182** erhalten werden, zwischen denen mittels der vorhandenen analytischen Methoden nicht unterschieden werden konnten. Dieses Ergebnis war naheliegend und bestätigte die Unabdingbarkeit der zuvor gewählten Schutzstrategie.



Reagenzien und Bedingungen: a) $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8 \text{H}_2\text{O}$ (0.5 bis 1.0 Äquiv.), NaBH_4 (1.0 Äquiv.), MeOH, 0°C bis RT, 90 min.

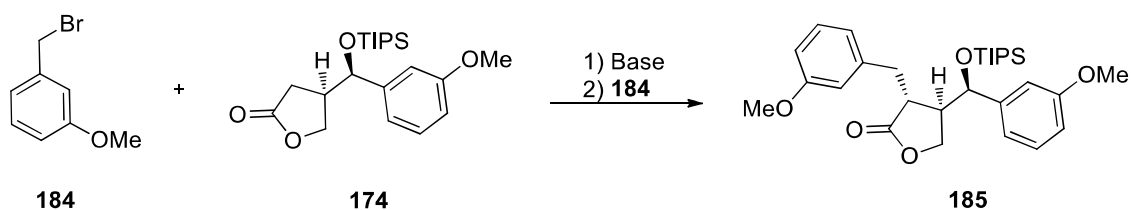
Schema 31: Verseifungsversuche des freien Alkohols **119** unter reduktiven Bedingungen.

1.6 Abschließende Syntheseschritte zu (7'R)-Hydroxyenterolacton

Die letzten Syntheseschritte zu den (7'R)-Hydroxylignanlactonen sollten am Beispiel von **174** und **177** durchgeführt werden und somit (7'R)-Hydroxyenterolacton (**11**) und (7'R)-Parabenzlacton (**97**) synthetisiert werden. Eine Deprotonierung der α -Lactonposition und die Alkylierung der korrespondierenden Enolate mit dem entsprechenden Benzylbromid (S_N2) sollte das Grundgerüst der 7'-Hydroxylignanlactone ergeben. Anschließend sollten durch Entschützung die (7'R)-Hydroxylignanlactone erhalten werden.

Das für die Alkylierung von **174** benötigte Benzylbromid **184** wurde durch Hydroxymethylierung von 3-Brom-Anisol mit *n*-BuLi und *para*-Formaldehyd mit anschließender Substitution des erhaltenen 3-Methoxybenzylalkohols durch PBr_3 selbst hergestellt.⁹ Die α -Alkylierung des Lactons **174** mit dem Benzylbromid **184** (Tabelle 11) konnte bei der Verwendung von LDA oder LiHMDS in Kombination mit dem Lithium-komplexierenden DMPU in guten Ausbeuten realisiert werden. Somit war das (7'R)-Hydroxyenterolacton-Grundgerüst **185** erfolgreich aufgebaut worden.

Tabelle 11: Lacton α -Alkylierung von **174**.



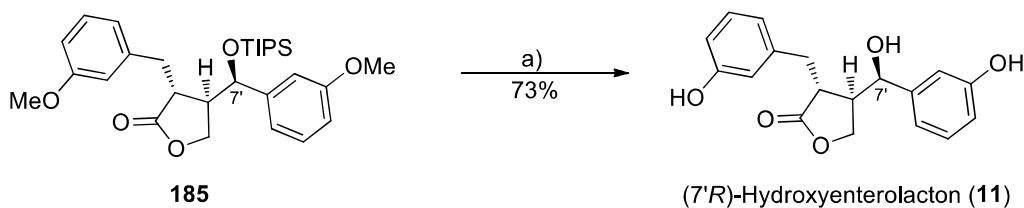
Eintrag	Base (Äquiv.)	184 (Äquiv.)	T [°C]	T [h]	185 [%]	7'R/7'S ^{a)}
1	LDA (1.4)	1.3	-78 bis -40	6.5	60	70:30
2	LDA (1.2)	1.3	-78 bis -40	6	47	72:28
3	LiHMDS (1.3)	1.3	-78 bis RT	8.5	22	70:30
4	LiHMDS (1.3) ^{b)}	1.5	-78 bis -20	5	64	78:22

a) Bestimmt durch ¹H-NMR des isolierten Produkts; b) Additiv: DMPU (1.3 Äquiv.).

Im Folgenden sollte durch Entschützung das Zielmolekül (7'R)-Hydroxyenterolacton (**11**) erhalten werden. Beim Versuch, durch einen Überschuss an BBr_3 die Triisopropylsilylgruppe gleichzeitig mit den beiden Methoxygruppen in **185** abzuspalten erwies sich die TIPS-Gruppe erstaunlicherweise als stabil. Auch eine darauffolgende Desilylierung des erhaltenen Bisphenols mit TBAF·3 H₂O/AcOH ließ sich nicht sehr effektiv gestalten. Wurde jedoch **185** zunächst, wie in Schema 32 gezeigt, mit TBAF·3 H₂O/AcOH desilyliert und das erhaltene Rohprodukt im Anschluss mit BBr_3 in DCM umgesetzt, so konnte (7'R)-Hydroxyenterolacton (**11**) in 73% Ausbeute und *dv* \geq 70:30 erhalten werden. Während der Synthese von **11** war es auf keiner der Stufen möglich das (7'S)-Epimer per Säulen-

⁹ Für eine detaillierte Beschreibung siehe Experimentalteil.

chromatographie an Kieselgel abzutrennen. Durch Aufreinigung mittels präparativer HPLC an Umkehrphase konnte die Epimerenverunreinigung von **11** teilweise abgetrennt werden ($dv \geq 92:8$).



Reagenzien und Bedingungen: a) **185** ($dv = 80:20$), (i) TBAF·3 H₂O/AcOH (3.0 Äquiv.), THF; RT, 18 h; (ii) BBr₃ (1 M, DCM, 4.0 Äquiv.), DCM, -78 °C bis -10 °C, 30 min; (iii) -10 bis -5 °C, 3 h.

Schema 32: Entschützung von **185** zu (7'R)-Hydroxyenterolacton (**11**).

Die NMR-spektroskopischen Daten für **11** waren in Übereinstimmung mit den publizierten Daten.^[25] Eine Trennung der Isomere in **11** mittels chiraler HPLC ergab einen Enantiomerenüberschuss von > 95% ee (Edukt: > 99% ee). **11** zeigte eine spezifische optische Rotation von $[\alpha]_D^{20} = -9.8$ ($c = 1.0$, Aceton), während *Harja et al.*^[25] über den organokatalytischen Syntheseansatz für **11** einen Drehwert von $[\alpha]_D^{25} = -13.04$ ($c = 1.5$, Aceton, > 97% ee)¹⁰ erzielten.

¹⁰ Allerdings wurde von *Harja et al.* der ee-Wert für **11** nicht bestimmt, sondern basiert auf dem Wert der Ausgangsverbindung von **11** (2 Stufen).

1.7 Abschließende Syntheseschritte zu (7'R)-Parabenzlacton

Das hierfür verwendete Benzylbromid **186** wurde durch Substitution von Piperonylalkohol mit PBr_3 dargestellt.¹¹ Das Benzylbromid **186** stellte sich als äußerst instabil heraus und wurde deshalb vor der Verwendung frisch per Kugelrohrdestillation aufgereinigt. Die Versuche **177**, nach Deprotonierung mit LDA, zu **187** zu alkylieren (Tabelle 12) führten zunächst neben geringer Produktbildung zu zahlreichen Nebenprodukten.

Tabelle 12: Lacton α -Alkylierung von **177**.

Eintrag	Base (Äquiv.)	186 (Äquiv.)	T [°C]	t [h]	187 [%]	7'R/7'S ^{a)}
1	LDA (1.4)	1.4	-78 bis -20	4	27	70:30
2	LDA (1.4)	1.4	-78 bis -40	4	7	72:30
3	LiHMDS (1.3)	1.3	-78 bis -20	6	Spuren	-
4	LiHMDS (1.3) ^{b)}	1.3	-78 bis -20	4.5	Spuren ^{c)}	-
5	LDA (1.3) ^{b)}	1.5	-78	6	69	85:15

a) Bestimmt durch $^1\text{H-NMR}$ nach chromatographischer Aufreinigung; b) Additiv: DMPU (1.3 Äquiv.); c) 82% des Edukts **177** wurde reisoliert.

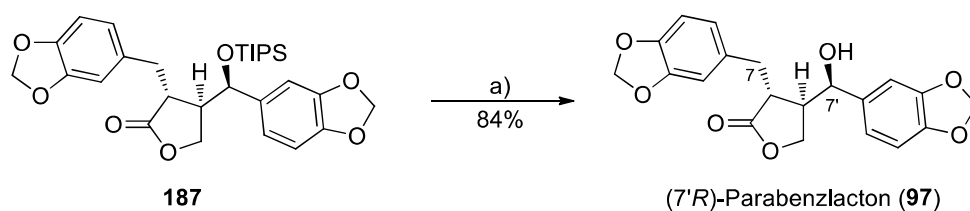
Wurde LiHMDS zum Deprotonieren von **177** eingesetzt, so konnte kaum Produkt isoliert werden und es wurde teilweise bis zu 82% des Edukts **177** zurückgewonnen. Durch die Verwendung von DMPU als Additiv zu LDA konnte letztendlich **187** in guter Ausbeute (69%) erhalten werden.

Die darauffolgende Entschützung mit gepuffertem TBAF^[85] lieferte schließlich das gewünschte (7'R)-Parabenzlacton (**97**) in 84% Ausbeute und $d_v \geq 85:15$. Die (7'S)-Epimerenverunreinigung konnte durch präparative HPLC (an Umkehrphase) zu einem großen Teil abgetrennt werden ($d_v \geq 94:6$).

Der Vergleich der NMR-spektroskopischen Daten von **97** mit denen für das natürlich vorkommende (7'S)-Parabenzlacton (**9**) zeigte, dass es sich bei **97** definitiv um die in der Literatur bisher noch nicht beschriebene Verbindung (7'R)-Parabenzlacton handelt. Vor allem das $\text{H}7'$ -Signal, welches im $^1\text{H-NMR}$ Spektrum von **97** mit einem der Signale für H7 überlappt (4.36 ppm, CDCl_3) wurde hierfür als signifikant angesehen, während für das $\text{H}7'$ -Signal des natürlichen Epimers (**9**) von Haase *et al.*^[15]

¹¹ Für eine detaillierte Beschreibung siehe Experimententeil.

und *Fabre et al.*^[86] eine chemische Verschiebungen von 4.61 ppm¹² beschrieben wird. Die ¹H-NMR-



Reagenzien und Bedingungen: a) TBAF·3 H₂O/AcOH (3.0 Äquiv.), THF, RT, 18 h.

Schema 33: Entschützung von **187** zu (7'R)-Parabenzlacton (**97**).

spektroskopischen Daten für das (7'S)-Epimer **9**, das als Verunreinigung von **97** vorlag, waren in Übereinstimmung mit den Literaturwerten (H7': 4.61 ppm (d, *J* = 6.7 Hz, CDCl₃)). Das erhaltene (7'R)-Parabenzlacton (**97**) zeigte eine spezifische optische Rotation von $[\alpha]_D^{20} = -13.0$ (*c* = 1.0, CHCl₃). Eine Enantiomerentrennung mittels chiraler HPLC lieferte für **97** einen Enantiomerenüberschuss von > 91% ee.

1.8 Schlussbemerkung

Die stereoselektiven Totalsynthesen von (7'R)-Hydroxyenterolacton (**11**) und (7'R)-Parabenzlacton (**97**) demonstrieren die Anwendung dieser neu entwickelten Strategie für die erste Darstellung von (7'R)-konfigurierten 7'-Hydroxylignanolactonen aus achiralen Vorstufen. Die Synthesestrategie basiert auf der stereoselektiven Addition von Aryl-Titanorganyle an einen hochfunktionalisierten chiralen Cyclopropanaldehyd **101**. Nach der Silylschützung der erhaltenen äußerst empfindlichen Additionsprodukte führt eine „one-pot“-Reaktionskaskade bestehend aus Cyclopropan-Ringöffnung, Reduktion und Lactonisierung schließlich zu den geschützten benzylalkohol-substituierten Lactonen **176**. Abschließend wird durch Lacton- α -Benzylierung das Dibenzylbutyrolacton-Strukturmotiv erhalten, welches in zahlreichen medizinisch interessanten Naturstoffen zu finden ist.

Auf diesem Weg wurde eine neue stereoselektive Synthese für (7'R)-Hydroxyenterolacton (**11**) entwickelt die ausgehend von kommerziell erhältlichem Furanester **100** in 7 Stufen und 3.49% Gesamtausbeute den Naturstoff in > 95% ee liefert. Des Weiteren wurde für (7'R)-Parabenzlacton (**97**) die erste stereoselektive Synthese entwickelt. Ausgehend von **100** wurde das unnatürliche Epimer von (7'S)-Parabenzlacton (**9**) in 7 Stufen, 3.80% Gesamtausbeute und > 91% ee erhalten.

¹² *Haase et al.*: 4.61 ppm (300 MHz, d, *J* = 6.5 Hz, CDCl₃)^[15]; *Fabre et al.*: 4.61 ppm (500 MHz, dd, *J* = 2.8, 6.2 Hz, CDCl₃)^[86]

2 Arteludovicinolid A

2.1 Zielsetzung

Pflanzen der Gattung *Artemisia* (*Asteraceae*) sind in den gemäßigten Zonen der Nordhalbkugel besonders weit verbreitet. Einzelne Arten wie zum Beispiel der Wermut (*Artemisia absinthium*) oder der einjährige Beifuß (*Artemisia annua*) wurden seit der Antike als Heilpflanzen verwendet. Sowohl die Pflanzenextrakte, als auch die isolierten Inhaltsstoffe sind wirksam gegen Infektionskrankheiten wie Malaria,^[87] Hepatitis^[88] oder Entzündungen^[89] und besitzen zudem häufig cytostatische Eigenschaften.

Auch in der heutigen Zeit haben *Artemisia*-Arten einen hohen Stellenwert in der Medizin, wie es zum Beispiel die Verwendung von Artemisinin aus *Artemisia annua* als Malariatherapeutikum zeigt.^[90]

Das *seco*-Guaianolid¹³ Arteludovicinolid A ((+)-**188**) (Abbildung 6) wurde erstmals 1991 von *Boldt et al.* aus den oberirdischen Pflanzenteilen der in Nordamerika endemischen Silber Edelraute (*Artemisia ludoviciana*) isoliert.^[91] Auch aus *Achillea coarctata*^[92] und *Artemisia dubia*^[93] konnte **188** bereits isoliert werden. Bei (+)-**188** handelt es sich um einen strukturell sehr nahen Verwandten der an C3 hydroxylierten Arteludovicinolid B (**189**)^[91] und Arteludovicinolid C (**190**)^[91] sowie der *Iso-seco*-tanaphtholid-Familie (**191**),^[91,94] welche an C3 aber nicht an C8 oxidiert sind (Abbildung 7).



(+)-Arteludovicinolid A ((+)-**188**)

Abbildung 6: *Artemisia ludoviciana* (Silber Edelraute)^[95] und (+)-Arteludovicinolid A ((+)-**188**)

Hegazi et al. konnten zeigen, dass (+)-**188** durch Inhibition der induzierbaren NO-Synthese in Makrophagen ein gewisses entzündungshemmendes Potential aufweist ($IC_{50} = 70.4 \mu M$).^[92] Weitere Untersuchungen der Bioaktivität von (+)-**188** waren nicht bekannt. Arteludovicinolid A ((+)-**188**) weist neben der *exo*-Methylengruppe einen weiteren *Michael*-Akzeptor auf. Eine sehr ähnliche Bifunktionalität wird zum Beispiel beim antineoplastisch und antiinflammatorisch wirksamen Helenalin^[96] als Grund für dessen starke Bioaktivität angesehen. Zudem wurden bei den nahen verwandten *Iso-seco*-tanaphtholiden (**191**) cytostatische Eigenschaften^[97] nachgewiesen, und so ist es denkbar, dass auch (+)-**188** cytostatisches Potential besitzt.

¹³ Die Bezeichnung *seco* bedeutet, dass die Verbindungen durch Ringbruch aus den Vorstufen entstanden sind. *Seco*-Guaianolide sind also Verbindungen die durch Bruch des Siebenrings aus Guaianoliden hervorgehen.

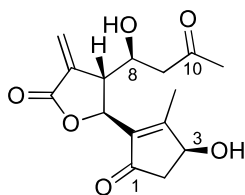
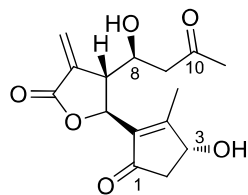
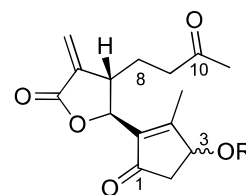
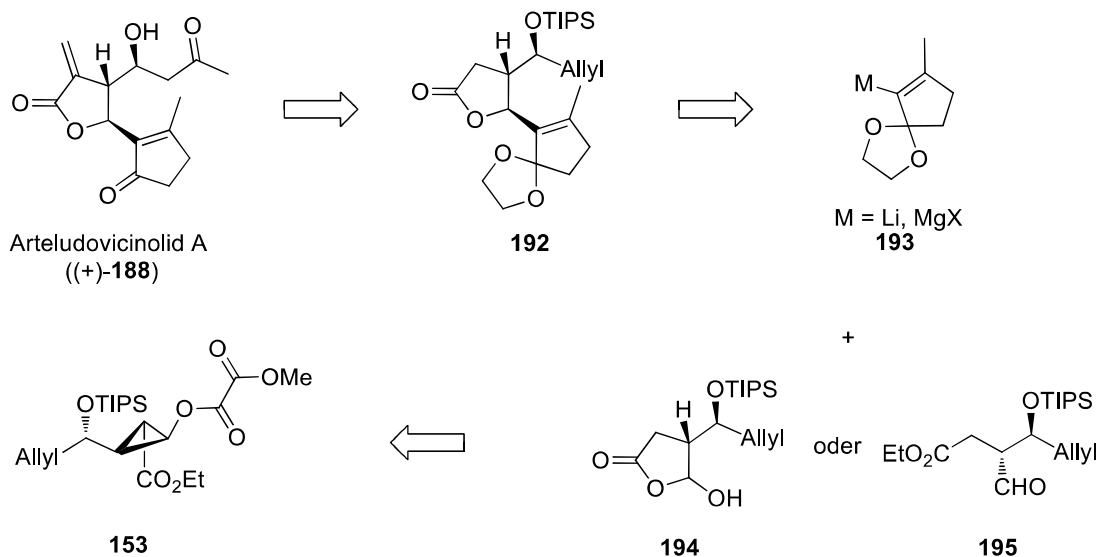
Arteludovicinolid B (**189**)Arteludovicinolid C (**190**)R = H, Me, Ac
Iso-seco-Tanapartholide (**191**)

Abbildung 7: Strukturell mit Arteludovicinolid A verwandte Sesquiterpenlactone **189**, **190** und **191**.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die erste Totalsynthese von (+)-Arteludovicinolid A ((+)-**188**) zu entwickeln. Wie in der retrosynthetischen Betrachtung in Schema 34 dargestellt, wurde die Einführung der *exo*-Methylengruppe, aufgrund der Sensitivität dieses *Michael*-Systems, erst gegen Ende der Synthesesequenz geplant. Das Methylketon in der Seitenkette sollte durch Oxidation aus dem terminalen Olefin hervorgehen. Im Schlüsselschritt der Synthese sollte das Grundgerüst des Naturstoffs **192** durch Reaktion eines metallorganischen Nucleophils **193** mit dem 4-Hydroxylacton **194** oder dem Aldehyd **195** aufgebaut werden. Die beiden hierfür nötigen alternativen Vorstufen **194** beziehungsweise **195** sollten wiederum aus dem geschützten *homo*-Allylalkohol **153** darstellbar sein, welcher bereits aus Kapitel 1.4.3 bekannt ist.



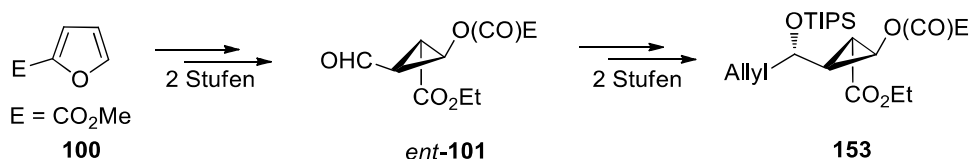
Schema 34: Retrosynthese von Arteludovicinolid A ((+)-**188**) ausgehend von **153**.

Am Beispiel dieser Synthese sollte ein neuer synthetischer Zugang zu der weit verbreiteten Klasse der γ -Vinyl-substituierten γ -Butyrolactone (siehe Einleitung) entwickelt werden.

2.2 Darstellung der Ausgangsverbindungen

2.2.1 Geschützter *homo*-Allylalkohol

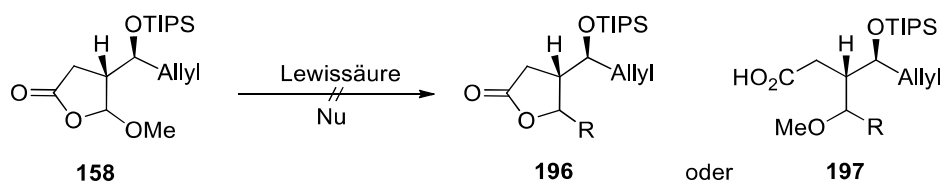
Die enantioselektive Darstellung des geschützten *homo*-Allylalkohols **153** wurde in Kapitel 1.2.1 beziehungsweise Kapitel 1.4.3 beschrieben und wird hier zum besseren Verständnis erneut skizziert (Schema 35): Durch enantioselektive Cyclopropanierung des Furanesters **100** mit darauffolgender reduktiver Ozonolyse wird in zwei Stufen der Cyclopropanaldehyd *ent*-**101** erhalten. Eine *Hosomi-Sakurai*-Allylierung des Aldehyds *ent*-**101** und die konsekutive Silylierung des erhaltenen *homo*-Allylalkohols mit TIPSOTf ergibt schließlich das chirale Intermediat **153** in ca. 32% Ausbeute über vier Stufen ausgehend von Furanester **100**.



Schema 35: Schematischer Syntheseweg zum geschützten *homo*-Allylalkohol **153**.

2.2.2 4-Hydroxylactone

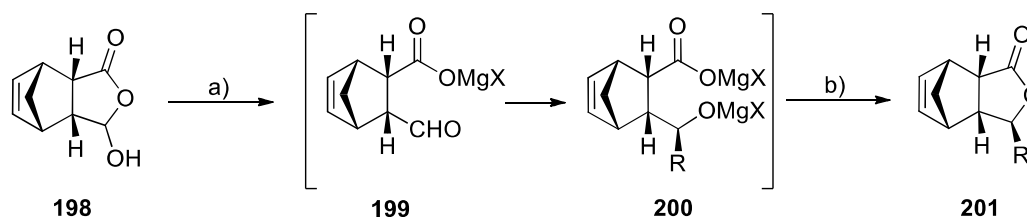
Die Darstellung von 4-Methoxylacton **158** aus **153** wurde bereits im Abschnitt 1.4.3 beschrieben. Da im 4-Methoxylacton **158** bereits zwei der drei Stereozentren die gewünschte Konfiguration aufweisen, war es naheliegend zunächst **158** als Ausgangsverbindung für die Synthese von γ -Vinyl- γ -Butyrolactonen zu untersuchen. Die ersten Studien hierfür wurden im Rahmen der, vom Autor dieser Arbeit betreuten, Bachelorarbeit von Freund^[98] durchgeführt. Freund untersuchte eine direkte, Lewis säure-katalysierte Addition von Nucleophilen an Lacton **158** (Schema 36). Nach Arbeiten von Feringa *et al.*^[99] sollten Lewis säuren wie TiCl_4 oder SnCl_4 das gemischte Acetal **158** unter Bildung eines Oxycarbeniumions öffnen, welches daraufhin mit verschiedenen Nucleophilen zu Lactonen **196** oder γ -Methoxysäuren **197** reagieren könnte. Allerdings konnten die gewünschten Produkte in keinem der untersuchten Fälle erhalten werden, da sich die Reaktionsbedingungen als inkompatibel mit der verwendeten Silylschutzgruppe erwiesen.^[98]



Schema 36: Versuche zur direkten Addition von Nucleophilen an **158**.^[98]

Als geeignete Alternative zu diesem Ansatz erschien die Überführung des 4-Methoxylactons **158** in das entsprechende 4-Hydroxylacton **194**. Canonne *et al.* demonstrierten 1984 die Addition von zahl-

reichen Grignardreagenzien an 4-Hydroxylactone wie **198** (Schema 37), wobei sehr gute Chemo- und Diastereoselektivitäten beobachtet wurden und die korrespondierenden γ -substituierten Lactone **201** in hohen Ausbeuten (85-95%) isoliert werden konnten.^[100]

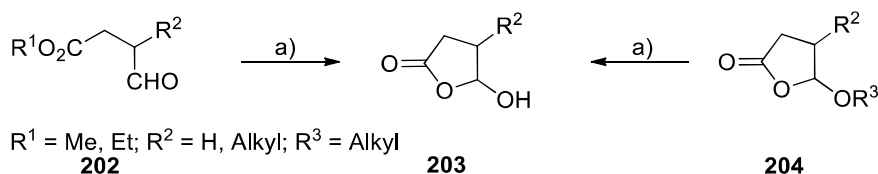


Reagenzien und Bedingungen: a) RMgX (2.0 Äquiv.), $\text{X} = \text{Cl, Br, THF, RT}$; b) HCl (10%, wässrig).

Schema 37: Synthese von γ -substituierten Lactonen **201** nach *Canonne et al.*^[100]

Canonne erklärte die durchgehend hohen Diastereoselektivitäten ($dv > 90:10$) der Additionen an die untersuchten 4-Hydroxylactone mit einem Angriff des Nucleophils an einen intermediär gebildeten offenkettigen Aldehyd **199** von der sterisch weniger gehinderten Seite (*Felkin-Anh*-Kontrolle). Durch die Aufarbeitung mit wässriger HCl werden die γ -Hydroxysäuren **200** schließlich zu den Lactonen **201** cyclisiert.

Neben der Reduktion von Säureanhydriden mit $\text{LiAl}(t\text{-BuO})_3\text{H}$ ^[100] können diese Halbacetale (**203**) auch direkt aus Ester-Aldehyden^[101] wie **202** oder 4-Alkoxy-lactonen^[102] **204** in HCl /Wasser/Lösungsmittel-Gemischen erhalten werden (Schema 38). Ebenso ist die Herstellung der 4-Hydroxylactone **203** aus den gleichen Vorstufen auch über eine Verseifung der Ester **202** bzw. Lactone **204** mit NaOH ^[103] oder LiOH ^[104] gefolgt von einer Cyclisierung der intermediär gebildeten γ -Säurealdehyde im Sauren möglich.



Reagenzien und Bedingungen: a) wässrige HCl , Lösungsmittel: $\text{H}_2\text{O, EtOH, THF, Aceton}$; oder (i) wässrige NaOH , Lösungsmittel: $\text{H}_2\text{O, EtOH}$; (ii) wässrige HCl .

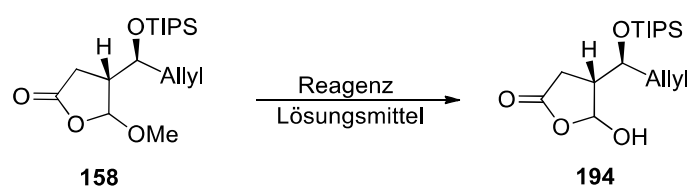
Schema 38: Darstellungswege zu 4-Hydroxylactonen **203**.

Da sich die direkte Addition von Nucleophilen an das 4-Methoxylacton **158** als inpraktikabel herausgestellt hatte, sollte nun **158** zum entsprechenden 4-Hydroxylacton **194** umgesetzt werden um daran die Addition von metallorganischen Nucleophilen zu untersuchen.

2.2.3 Darstellung des 4-Hydroxylactons

Da das 4-Methoxylacton **158** nur als ein chromatographisch nicht trennbares Diastereomerengemisch ($d_v = 85:9:5:1$) erhältlich war, wurde es als Diastereomerengemisch für die Folgereaktion (Tabelle 13) eingesetzt. Das Lacton **158** erwies sich stabil gegenüber TFA in einer Acetonitril/Wasser-Mischung, während bei den Versuchen mit wässriger HCl in THF beziehungsweise Acetonitril das gewünschte Produkt **194** erhalten wurde. Bei der dünnschichtchromatographischen Verfolgung des Reaktionsverlaufs wurde beobachtet, dass im Vergleich zu THF bei der Verwendung von Acetonitril als Lösungsmittel die Reaktionen deutlich mehr (polare) Zersetzungsprodukte lieferten, was sich auch in niedrigeren Ausbeuten widerspiegelte.

Tabelle 13: Hydrolyse von **158** zu **194**.



Eintrag	Reagenz	V [mL]	Lösungsmittel	V [mL]	T [°C]	t [h]	194 [%] ^{a)} (isoliert)
1 ^{b)}	TFA	0.3	CH ₃ CN/H ₂ O	1.5	22	8	-
2 ^{b)}	HCl (6 M) ^{c)}	0.3	CH ₃ CN	1.5	22	3	n. b. (30)
3 ^{d)}	HCl (2 M) ^{c)}	1.0	THF	5.0	22	22	69 (50)
4 ^{d)}	HCl (2 M) ^{c)}	1.0	CH ₃ CN	5.0	22	22	67 (24)
5 ^{e)}	HCl (4 M) ^{c)}	5.0	THF	15	22	20	91 (84)
6 ^{d)}	NaOH ^{f)}	0.5	MeOH	1.0	0	0.1	85 (73)

a) Rohausbeute, abgeschätzt durch ¹H-NMR; b) Ansatzgröße 50 mg (0.15 mmol); c) wässrige Lösung; d) Ansatzgröße 100 mg (0.3 mmol), anschließend angesäuert mit HCl 4 M und bei 22 °C für 30 min gerührt; e) Ansatzgröße 300 mg (0.9 mmol); f) 0.75 M in H₂O; n. b. = nicht bestimmt.

Die besten Ergebnisse für die Hydrolyse von **158** zu **194** wurden mit 4 M HCl/THF (84%) erhalten. Bei der Aufreinigung durch Säulenchromatographie an Kieselgel waren teilweise Ausbeuteverluste zu verzeichnen. Da allerdings das Rohprodukt bei zu Eintrag 5 analogen Experimenten laut ¹H-NMR ohnehin ausreichend rein war, wurde dieses ohne weitere Aufreinigung in der Folgereaktion eingesetzt. Auch die Verseifung von **158** in MeOH mit wässriger NaOH-Lösung, mit anschließendem Ansäuern (4 M HCl) lieferte in einer äußerst schnellen Reaktion das gewünschte Produkt in einer vergleichbaren Ausbeute (Eintrag 6).

2.2.4 Direkte Darstellung des 4-Hydroxylactons

Alternativ war es auch wünschenswert, das 4-Hydroxylacton **194** ohne den Umweg über das 4-Methoxylacton **158** direkt aus der geschützten Vorstufe **153** darzustellen. Durch selektive Verseifung des Oxalsäureesters in **153** und Öffnung des Cyclopropanrings sollte der offenkettige Aldehyd **195** zugänglich sein, welcher ohne isoliert zu werden, mit wässriger Säure^[101] zum 4-Hydroxylacton **194** cyclisieren sollte. Durch diese einstufige Sequenz könnte die Verwendung des Zinnkatalysators **127** vermieden und zudem eine aufwendige chromatographische Aufreinigung umgangen werden.

Hierfür wurden zunächst in 50 mg Testansätzen diverse Reaktionsbedingungen getestet (Tabelle 14). Die Verseifungen von **153** mit LiOH oder Ba(OH)₂·8 H₂O gefolgt von Ansäuern mit verdünnter Salzsäure lieferten **194** in mäßigen Ausbeuten, während die besten Ergebnisse mit einer Mischung aus 4 M HCl und THF erzielt werden konnten (Einträge 5 und 6).

Tabelle 14: Direkte Umsetzung von **153** zu **194**.

E = CO₂Me; *dv* = 92:8

153 → **195** → **194**

dv = 80:12:7:1

Eintrag	Reagenz	Lösungsmittel	V [mL]	T [°C]	t [h]	194 [%] ^{a)}
1 ^{b)}	(i) LiOH (2.0 Äquiv.) (ii) HCl 2 M	THF/H ₂ O 9:1	2	0	2	26
2 ^{b)}	(i) Ba(OH) ₂ ·8 H ₂ O (1.0 Äquiv.) (ii) HCl 2 M	MeOH	1.5	0	3	29
3 ^{b)}	TsOH (0.2 Äquiv.)	THF/H ₂ O 3:1	2	23	22	-
4 ^{b)}	HCl (2 M, 0.3 mL)	THF/H ₂ O 9:1	1	23	22	19
5 ^{b)}	HCl (4 M, 1 mL)	THF	5	23	20	65
6 ^{c)}	HCl (4 M, 1 mL)	THF	5	23	18	71

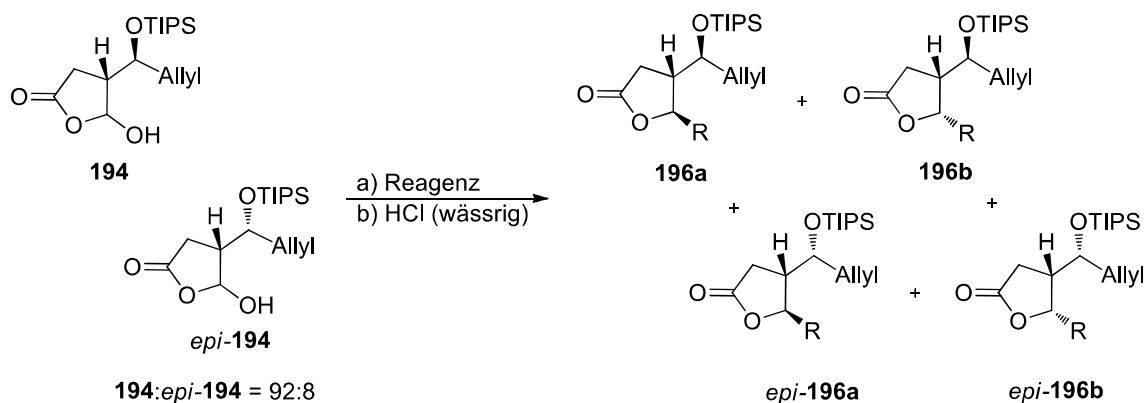
a) Isolierte Ausbeute; b) Ansatzgröße 78 mg (0.15 mmol); c) Ansatzgröße 470 mg (0.9 mmol).

Hiermit waren zwei alternative und äußerst effektive Darstellungswege für das Halbacetal **194** gefunden. Die dreistufige Sequenz lieferte **194** in 56% Ausbeute während die zweistufige Sequenz **194** in bis zu 71% Ausbeute ergab (ausgehend von *ent*-**101**). Beachtenswert ist, dass bei der zweistufigen Sequenz nur eine chromatographische Aufreinigung nötig ist und zudem auf die Verwendung von toxischen Zinnverbindungen verzichtet werden kann.

2.2.5 Addition von metallorganischen Nucleophilen an das 4-Hydroxylacton

Um die Selektivität der Addition von metallorganischen Nucleophilen an **194** zu untersuchen, sollten zunächst kommerziell erhältliche metallorganische Reagenzien getestet werden. Hierfür wurden in 100 mg (0.3 mmol) Ansätzen zu **194** in THF jeweils ≥ 2.1 Äquivalente an Reagenz zugetropft und nach 2 h die Reaktion mit verdünnter HCl-Lösung beendet (Tabelle 15). Da es sich bei der Ausgangsverbindung bereits um ein Diastereomergemisch an C6 handelte, wurden bei der Bildung des dritten Stereozentrums vier Stereoisomere erhalten. Unter *Felkin-Anh*-Kontrolle^[105] wird die Bildung des *trans*-Lactons **196a** gegenüber dem *cis*-Lacton **196b** favorisiert. Daneben werden die jeweiligen (6*S*)-Epimere *epi*-**196a** und *epi*-**196b** in geringen Mengen erhalten. In der Regel waren die *cis*- und *trans*-Lactone durch Säulenchromatographie voneinander trennbar, allerdings stellte sich die Abtrennung der jeweiligen epimeren Verunreinigungen *epi*-**196a** und *epi*-**196b** als ineffektiv heraus. Die relative Stereochemie von **196a** und **196b** konnte mittels 2D-NMR (NOESY) bestätigt werden.

Tabelle 15: Addition von metallorganischen Nucleophilen an **194** ($dv = 92:8$).

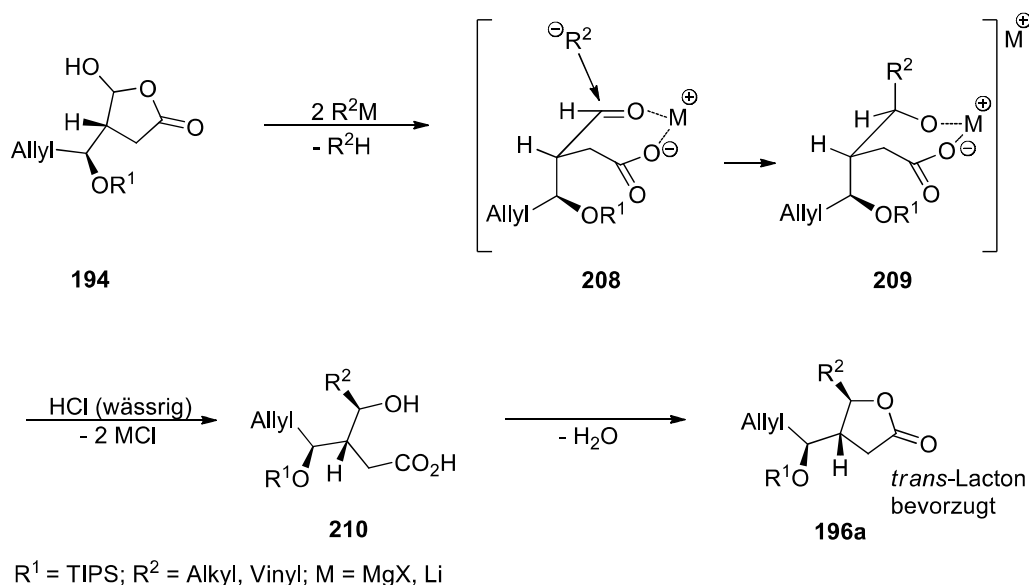


Eintrag	Reagenz	Äquiv.	T [°C]	<i>trans/cis</i> ^{a)}	dv ^{a)}	R	Prod.	196 [%] ^{b)}
1	MeMgCl	2.1	0	84:16	80:15:5:0	Me	205	50
2	MeLi	2.1	0	75:25	69:23:6:2	Me	205	43
3	VinylMgBr	2.2	0	92:08	84:9:7:0	Vinyl	206	52
4	<i>n</i> -BuLi	2.1	0	77:23	72:22:5:1	<i>n</i> -Bu	207	48
5	<i>i</i> -PrMgCl	2.1	0	93:07	86:8:6:0	<i>i</i> -Pr	208	54
6	<i>n</i> -BuLi	2.1	-78	n. b.	n. b.	<i>n</i> -Bu	207	53

a) Berechnet aus den relativen Signalintensitäten im ¹H-NMR des Rohprodukts; b) Isolierte Ausbeute.

Bei der Addition von Nucleophilen an **194** traten durchaus vergleichbare Diastereoselektivitäten zu Gunsten der *trans*-Lactone **196a** auf. Sehr hohe Diastereoselektivitäten wurden bei der Verwendung von sterisch anspruchsvollen Nucleophilen beobachtet (Einträge 3+5), während die Selektivität bei sterisch weniger anspruchsvollen Nucleophilen wie MeMgBr zurückging. Durch den Wechsel von

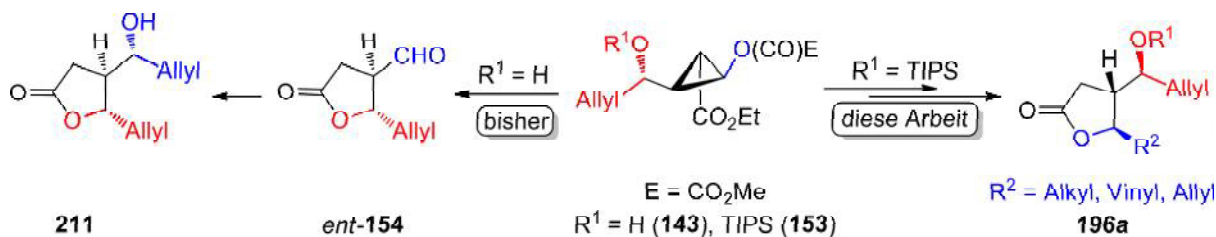
MeMgBr auf MeLi konnte ein weiterer Rückgang der Diastereoselektivität beobachtet werden, was mit der bei Lithium geringer ausgeprägten Fähigkeit zur Chelatbildung erklärt werden kann. Hervorzuheben ist die geglückte Einführung eines Vinylrestes mit VinylMgBr (Eintrag 3), da dieses Ergebnis erwarten ließ, dass sich diese Methode neben der Synthese von Arteludovicinolid A ((+)-**188**) auch für die Darstellung anderer γ -Vinyl- γ -Butyrolactone eignen konnte. Die isolierten Ausbeuten waren mit ca. 50% allerdings deutlich niedriger als bei den Studien von *Canonne*^[100] was neben der kleinen Ansatzgröße möglicherweise auch mit einer Addition der Grignardspezies an die Lacton-carbonylgruppe zu erklären ist. Im Gegensatz zu den von *Canonne* untersuchten α,β -disubstituierten 4-Hydroxylactonen, ist in **194** die α -Position unsubstituiert. Daher ist es naheliegend, dass im hier betrachteten Fall eine Addition des metallorganischen Reagenzes an die Carbonylgruppe des Lactons leichter möglich ist. Um diese mögliche Nebenreaktion zu unterdrücken wurde die Addition von *n*-BuLi unter sonst identischen Bedingungen bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ vorgenommen und die Reaktionsmischung langsam auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt (Eintrag 5). Allerdings war das Rohprodukt scheinbar stärker durch Nebenprodukte verunreinigt, und daher die Bestimmung des Diastereomerenverhältnisses durch $^1\text{H-NMR}$ nicht möglich, während die isolierte Produktmenge sogar geringfügig höher als bei Eintrag 4 war.



Schema 39: Mechanismus zur Bildung der *trans*-Lactone **196a** unter *Felkin-Anh*-Kontrolle und Chelatisierung.

Der vorgeschlagene Mechanismus zur Addition von metallorganischen Reagenzien an **194** in Anlehnung an *Canonne*^[100] ist in Schema 39 gezeigt. Durch das erste Äquivalent des metallorganischen Reagenzes wird die Hydroxygruppe des Lactols deprotoniert, was unter Ringöffnung zur Bildung von Aldehyd **208** führt. Der Angriff des Nucleophils erfolgt nun von der sterisch weniger gehinderten Seite (*Felkin-Anh*-Kontrolle^[57]) unter Bildung von **209**. Zudem kann das Metall, wie hier gezeigt, durch die beiden Sauerstoffe chelatisiert und damit diese Konformation fixiert werden, was zu einem Selektivitätsgewinn zu Gunsten des *Felkin-Anh*-Produkts **210** führt. Nach der sauren Aufarbeitung wird schließlich das *trans*-Lacton (**196a**) erhalten.

Da bei dieser Strategie metallorganische Nucleophile toleriert werden, ist es nun möglich ausgehend von Cyclopropan **153** *trans*-selektiv beliebig γ -substituierte Lactone **196a** aufzubauen (Schema 40). Dies stellt eine bedeutende Erweiterung der mittels der Strategie von *Reiser et al.*^[56] aufbaubaren *trans*-Lactone dar, welche bislang auf die Verwendung von Allylsilanen und Silylenolethern als Nucleophile zum Einbau von Substituenten in 4-Position limitiert war. Die bisherige Methodik, über Verseifung und Lactonisierung der ungeschützten *homo*-Allylalkohole **143** ($R^1 = H$) führt zu *trans*-Lactonaldehyd *ent*-**154**, welcher durch eine weitere Allylierung mit Allyltrimethylsilan in Lacton **211** überführt werden kann. Im Gegensatz dazu kommt es bei der hier beschriebenen Strategie ($R^1 = TIPS$) zu einer invertierten Anordnung der Kohlenstoffatome im Produkt und so zur Bildung der zu **211** quasi enantiomeren Verbindungen **196a** (angenommen $R^2 = Allyl$).

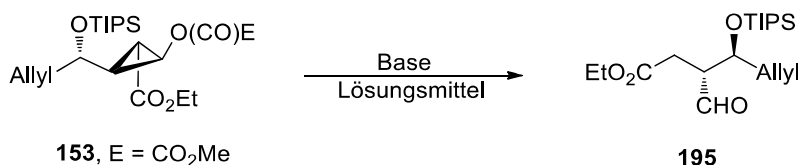


Schema 40: Vergleich der Synthese von allylsubstituierten Lactonaldehyden *ent*-**154** nach *Reiser et al.* ($R^1 = H$) mit der hier entwickelten Strategie ($R^1 = TIPS$) zur Darstellung von alkyl-, vinyl- oder allylsubstituierten *trans*-Lactonen **196a**.

2.2.6 Offenkettiger Aldehyd

Wegen der zweistufigen Synthese und aufgrund der Verwendung des Organozinnkatalysators **127** aus toxikologischer Sicht bedenklichen Darstellung des 4-Hydroxylactons **194**, wurde eine besser zugängliche Vorstufe für γ -vinylsubstituierte- γ -Butyrolactone aus **153** in Betracht gezogen.

Anders als bei den oben untersuchten, benzylicchen Analoga sollte es im Fall von **153** möglich sein, den entsprechenden offenkettigen Aldehyd **195** aus der geschützten Vorstufe **153** zu erhalten (Schema 41). Im Gegensatz zu den benzylicchen Silylethern wurde hier eine mögliche π -Orbitalbeteiligung in *homo*-Allyl-Position ausgeschlossen, welche die Eliminierung von Triisopropylsilylalkohol begünstigen und in einer Zersetzung resultieren würde.



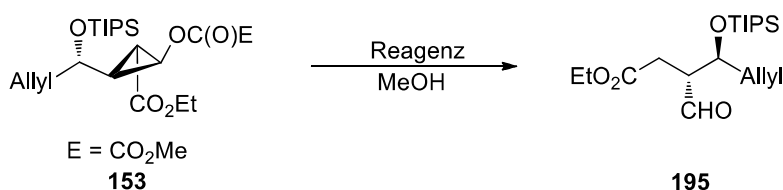
Schema 41: Geplante Verseifung des silylgeschützten Cyclopropanols **153**.

Da davon auszugehen war, dass die Addition von metallorganischen Nucleophilen an Aldehyd **195**, analog zur Addition von Nucleophilen an **194** (Schema 39) abläuft, wurden hierbei die gleichen Produkte (*trans*-Lactone) erwartet.

Für die Darstellung von **195** wurde das Rohprodukt aus der Silylschätzung verwendet, welches aus der vorhergehenden Schätzung circa 15% (m/m) 2,6-Lutidin enthält.¹⁴ Das aus der Synthese der Lactonaldehyde **154** bekannte Standardprotokoll mit portionsweiser Zugabe von $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8 \text{H}_2\text{O}$ (1.0 Äquiv.) zu einer Lösung des Edukts in MeOH lieferte das gewünschte Produkt **195** bereits in guter Ausbeute (45%) über drei Stufen (Eintrag 1). Die Reaktion war äußerst schnell beendet jedoch wurde die Entstehung von polaren Nebenprodukten beobachtet (DC), die möglicherweise auf die Verseifung des Ethylesters zurückzuführen waren. Durch eine Verringerung der eingesetzten Basenmenge konnte eine signifikante Verbesserung der Ausbeute auf bis zu 82% erzielt werden (Eintrag 3).

Da die wässrige Aufarbeitung der Reaktionsansätze durch die Anwesenheit von MeOH erschwert war, wurde die Reaktionsmischung zunächst mit 2 M HCl neutralisiert (pH = 5-7, Indikatorpapier) und ein großer Teil des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer entfernt, bevor mit Wasser verdünnt und das Rohprodukt mit Ethylacetat extrahiert wurde (Eintrag 5). Diese Aufarbeitungsvariante führte jedoch

Tabelle 16: Selektive Verseifung von **153** zu **195**.



Eintrag	Reagenz	Äquiv.	T [°C]	t [h]	195 [%] ^{a)}
1 ^{b)}	$\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8 \text{H}_2\text{O}$	1.0	0	1	45
2 ^{b)}	$\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8 \text{H}_2\text{O}$	0.5	0	2	76
3 ^{b)}	$\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8 \text{H}_2\text{O}$	0.45	0	2	82
4 ^{b)}	$\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8 \text{H}_2\text{O}$	0.4	0	2	78
5 ^{b)}	(i) $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8 \text{H}_2\text{O}$	0.45	0	2	
	(ii) HCl 2 M	n. b.	0 bis 40	0.5	47
6 ^{b)}	(i) Et_3N	2.5	0	4	
	(ii) HCl 2 M	n. b.	0 bis 40	0.5	65
7 ^{c)}	Et_3N	2.5	0	4	71
8 ^{c)}	-	-	0 bis 23	18	39

a) Isolierte Ausbeute über 3 Stufen ausgehend von *ent*-**101**; b) Ansatzgröße 1.04 g (2.0 mmol); c) Ansatzgröße 0.52 g (1.0 mmol).

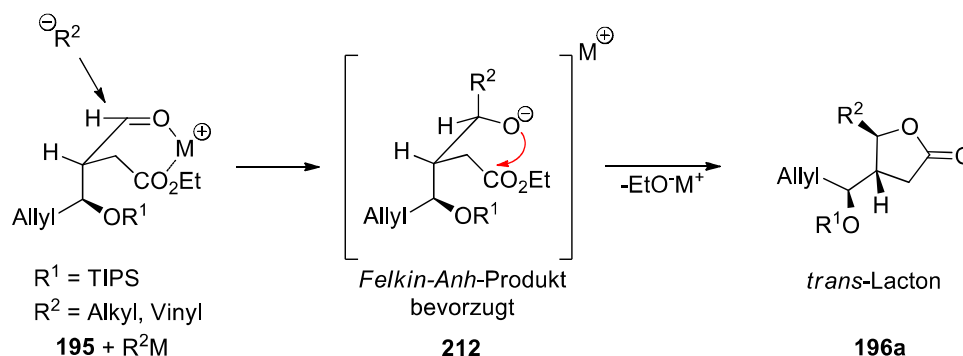
¹⁴ Berechnet aus den relativen Signalintensitäten im ¹H-NMR-Spektrum des Rohprodukts.

zu Ausbeuteverlusten. Auch die von *Kuhn* entwickelte Variante mit 2.5 Äquivalenten Et_3N in MeOH ^[58] lieferte das gewünschte Produkt (Eintrag 6). Wurde hierbei auf die Neutralisation mit 2 M HCl verzichtet, so konnte eine zur Variante mit Bariumhydroxid vergleichbare Ausbeute von 71% erzielt werden. Es war naheliegend, dass der beobachtete niedrigere Bedarf an Base auf das Vorhandensein von 2,6-Lutidin in der Reaktionsmischung (circa 0.7 Äquiv.) zurückzuführen ist. In der Tat war allein das im Rohprodukt vorhandene 2,6-Lutidin zur Verseifung von **153** ausreichend (Eintrag 8). Hier war jedoch eine längere Reaktionszeit nötig und es wurden zahlreiche Nebenprodukte (DC) gebildet.

Interessanterweise kam es bei dieser Sequenz zu einer Abweichung vom ursprünglichen Diastereomerenverhältnis. Bei der *Sakurai*-Allylierung an *ent*-**101** wird der *homo*-Allylalkohol in einem Verhältnis von $dv = 94:6$ gebildet. Durch die weiteren Schritte änderte sich das Verhältnis schließlich zu $dv = 90:10$. Diese Beobachtung ist gegebenenfalls auf eine Epimerisierung in α -Position des Aldehyds im Basischen zurückzuführen. In der Folge ist von einer geringen Erniedrigung des Enantiomerenverhältnisses der Folgeprodukte auszugehen.¹⁵ Da es nicht möglich war die *syn*- und *anti*-Aldehyde chromatographisch an Kieselgel oder Aluminiumoxid voneinander zu trennen, wurde **195** als Diastereomeregemisch eingesetzt.

2.2.7 Addition von metallorganischen Nucleophilen an den offenkettigen Aldehyd

Es wurde angenommen, dass sich **195** analog zu **194** als Ausgangsverbindung für *trans*-substituierte γ Butyrolactone eignen könnte. Wie in Schema 42 dargestellt, sollte die Addition eines C-Nucleophils an die Aldehydfunktion in **195** ebenfalls unter *Felkin-Anh*-Kontrolle^[105] ablaufen und zunächst bevorzugt das Alkoholation **212** erzeugen, welches dann, nach intramolekularer Umesterung, unter Ethanolabspaltung das *trans*-Lacton **196a** ergeben sollte. Zusätzlich könnte auch hier durch Chelatisierung des Metalls die Entstehung von **196a** zusätzlich begünstigt werden.



Schema 42: Reaktion von metallorganischen Nucleophilen (R^2M ($\text{M} = \text{Li}, \text{MgBr}, \text{MgCl}$)) mit **195** unter *Felkin-Anh*-Kontrolle/Chelatisierung und Lactonisierung des Intermediats **212** zu **196a**.¹⁶

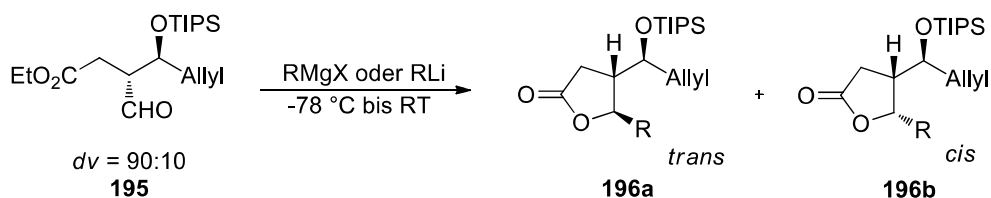
¹⁵ Siehe hierfür Schema 75 (Seite 115).

¹⁶ Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde auf die Abbildung der untergeordneten Stereoisomere verzichtet.

Um diese Annahme zu bestätigen wurden jeweils 100 mg (0.26 mmol) unter Stickstoff **195** in wasserfreiem THF (3 mL) gelöst und bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ tropfenweise mit der jeweiligen Metallorganyl-Lösung (≤ 1.0 Äquiv.) versetzt, bis das Edukt fast vollständig umgesetzt war (DC). Wurde die Reaktion nach kurzer Reaktionszeit (10 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$) durch Zugabe von NH_4Cl -Lösung beendet und aufgearbeitet, so wurden zum größten Teil die intermediären offenkettigen γ -Hydroxyester erhalten (nicht gezeigt), welche zum Teil unter leicht sauren Bedingungen (Silicagel, Säurespuren in CDCl_3) lactonisierten. Erstaunlicherweise war es aber nicht trivial, diese Rohprodukte mit TsOH (5 mol%) in Toluol^[106] oder HCl (6 M, wässrig, 5 mol%) in MeOH ^[107] quantitativ in die jeweiligen Lactone zu überführen.

Wurden die Reaktionen jedoch nach circa 10 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ langsam auf RT erwärmt und das Rühren fortgesetzt, so verschwanden die ursprünglich gebildeten Produkte (Hydroxyester) zunehmend und es bildeten sich die weniger polaren Lactone **196a** und **196b** (Tabelle 17).

Tabelle 17: Darstellung von *trans*-Lactonen aus **195**.¹⁶



Eintrag	Nukleophil	<i>trans/cis</i> ^{a)}	<i>dv</i> ^{a)}	R	Produkt	196 [%] ^{b)}
1	MeMgBr	84:16	78:15:6:1	Me	205	68
2	MeLi	79:21	71:19:8:2	Me	205	62
3	VinylMgBr	89:11	80:10:9:1	Vinyl	206	52
4	PhMgBr	71:29	63:26:7:4	Ph	213	53
5	TMS-C ₂ -Li	52:48	43:39:12:6	C ₂ -TMS	214	57
6	<i>i</i> -PrMgBr	96:04	88:4:7:1	<i>i</i> -Pr	208	46

a) Bestimmt aus den relativen Signalintensitäten im ¹H-NMR des Rohprodukts; b) Isolierte Ausbeute.

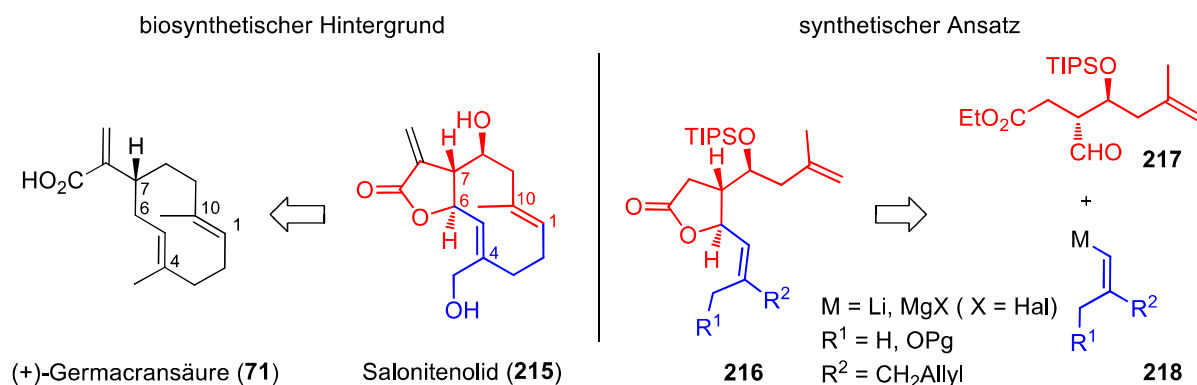
Es zeigte sich, dass in Anwesenheit des Ethylesters, eine chemoselektive Addition von Organomagnesium- und Organolithium-Nukleophilen an Aldehyd **195** unter *Felkin-Anh*-Kontrolle in guten Diastereoselektivitäten möglich ist. Hohe Selektivitäten wurden erhalten, wenn sterisch anspruchsvollere Grignardreagenzien eingesetzt wurden (Eintrag 6), während das lineare Lithium-Trimethylsilylacetylid (Eintrag 5) unselektiv war. Das Schlüsselergebnis war auch hier, dass es mit dieser Methode möglich ist, Lacton **206** als Stellvertreter für die Gruppe der γ -Vinylsubstituierten- γ -Butyrolactone zu erhalten (Eintrag 3).

Mit **194** und **195** waren somit zwei alternative chirale Ausgangsverbindungen für die Synthese von *trans*-substituierten γ -Butyrolactonen gefunden, die im Folgenden in der Synthese von Arteludovicinolid A (**188**) eingesetzt werden sollten.^[108]

2.2.8 Aldehydvorstufe für die Synthese weiterer γ -Vinyl- γ -Butyrolactone

Da Isopreneinheiten die Basis aller terpenbasierten Naturstoffe darstellen ist in den Kohlenstoffgerüsten dieser Sekundärmetaboliten jeder vierte Kohlenstoff mit einem weiteren Kohlenstoffatom substituiert. Wie in der Einleitung erwähnt stellt (+)-Germacransäure (**71**) den gemeinsamen Vorgänger in der Biosynthese der Sesquiterpenlactone dar. So zum Beispiel auch für das Germacranolid Salonitenolid (**215**) (Schema 43). Aufgrund der Biosynthese sind die Kohlenstoffatome C4 und C10 methylsubstituiert.¹⁷

Um einen Einblick zu erhalten, ob sich die hier entwickelte Synthesemethode für *trans*-Lactone auch zur Synthese von weiteren Sesquiterpen- oder Diterpen-Naturstoffen eignen könnte, sollte Aldehyd **217** synthetisiert werden, der durch Reaktion mit einem geeigneten Nukleophil **218** ein Terpenoid-Grundgerüst **216** mit den essentiellen Methylgruppen ergeben sollte. **217** würde die rot gezeichnete Substruktur des Grundgerüsts **216** bilden und weist den Methylsubstituenten des in Sesquiterpenen mit C10 bezeichneten Kohlenstoffs auf. Dagegen wäre die blau gezeichnete Untereinheit in **216**, welche den C4-Methyl-Substituenten trägt, auf das metallorganische Nukleophil **218** zurückzuführen.

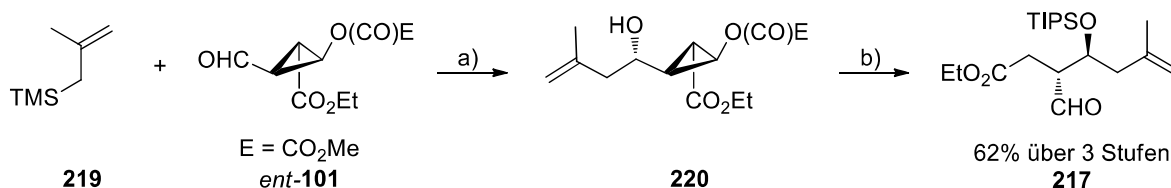


Schema 43: Biosynthetische Vorstufe der Sesquiterpenlactone (+)-Germacransäure (**71**), Germacranolid Salonitenolid (**215**), Terpenoid-Grundgerüst (**216**) und mögliche synthetische Vorstufen Aldehyd **217** und metallorganisches Nukleophil **218**.

In Analogie zur Darstellung des offenkettigen Aldehyds **195** wurde *ent*-**101** mit 2-(Methyl)allyltrimethylsilan (**219**) zu **220** umgesetzt, ohne weitere Aufreinigung, mit TIPSOTf und 2,6-Lutidin geschützt und das Rohprodukt anschließend mit $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8 \text{H}_2\text{O}$ zu **217** verseift (Schema 44). Der gewünschte Aldehyd konnte in 62% Ausbeute über drei Stufen dargestellt werden wobei auch hier

¹⁷ Die entsprechenden Kohlenstoffe bei Diterpenlactonen werden mit C4 und C12 bezeichnet (nicht gezeigt).

eine Verschlechterung des ursprünglichen Diastereomerenverhältnisses von $dv = 93:7$ (**220**) zu $dv = 87:13$ (**217**) beobachtet wurde.



Reagenzien und Bedingungen: a) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1.1 Äquiv.), **219** (1.1 Äquiv.), DCM, -78°C , 17 h, $dv = 93:7$; b) TIPSOTf (1.1 Äquiv.), 2,6-Lutidin (1.6 Äquiv.), DCM, 1.5 h, $dv = 90:10$; b) $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8 \text{H}_2\text{O}$ (0.45 Äquiv.), MeOH, 0°C , 90 min, $dv = 87:13$.

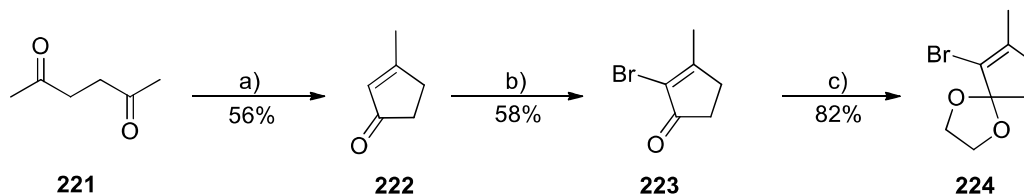
Schema 44: Darstellung von Aldehyd **217** als potentiellen Vorgänger für weitere Sesquiterpen- und Diterpenlactone.

Es konnte demonstriert werden, dass in Analogie zu Aldehyd **195** die Darstellung von Aldehyd **217** möglich ist, der eine wichtige Grundlage für zukünftige Studien zu Totalsynthesen von Sesquiterpen- oder Diterpenoiden γ -Butyrolactonen darstellt.

Für die Synthese von (+)-Arteludovicinolid A ((+)-**188**) wurde die Vinylbromid-Vorstufe **224** des in der Retrosynthese beschriebenen Cyclopentenbausteins **193** (Schema 34) benötigt, welcher, wie im Folgenden beschrieben, nach literaturbekannten Methoden dargestellt wurde.

2.2.9 Darstellung des Cyclopentenbausteins

Das Cyclopentenylbromid **224** wurde ausgehend von kommerziell erhältlichem 2,5-Hexandion **221** hergestellt. Hierbei wurde zunächst **221** mit NaOH in einer Aldolkondensation zum Methylcyclopentenon **222** cyclisiert.^[109] Die Addition von Brom an **222**, gefolgt von einer Dehydrobromierung mit Triethylamin^[110] ergab das Cyclopentenylbromid **223**, welches im Anschluss mit Ethylenglykol und TsOH (kat.)^[111] als Ketal **224** geschützt wurde.



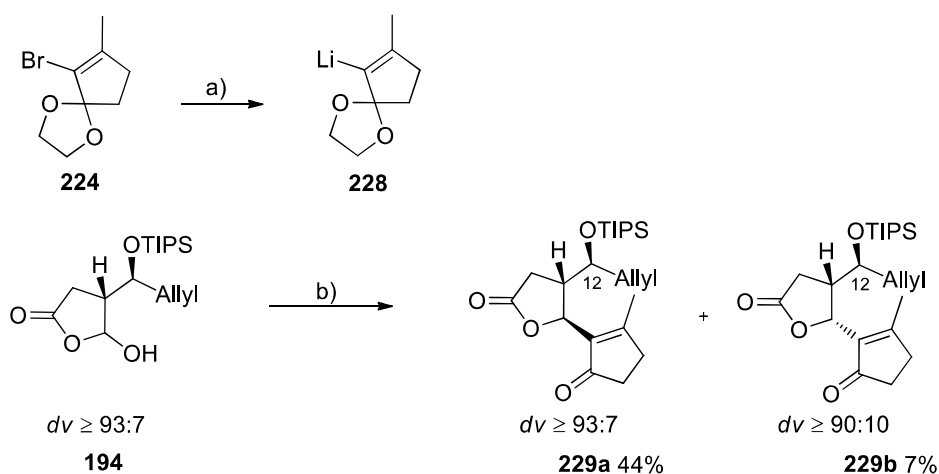
Reagenzien und Bedingungen: a) NaOH (0.5 Äquiv.), NaCl, H_2O , 105 min, 100°C ; b) (i) Br_2 (1.0 Äquiv.), DCM, 0°C , 3 h; (ii) Et_3N (1.2 Äquiv.), DCM, 0°C bis RT, 15 h; c) Ethylenglykol (2.6 Äquiv.), TsOH (0.05 Äquiv.), PhH, Wasserabscheider, 8 h.

Schema 45: Synthese des Cyclopentenbausteins **224**.

2.3 Darstellung des Arteludovicinolid A-Grundgerüsts

2.3.1 Ausgehend vom 4-Hydroxylacton Geschützter *homo*-Allylalkohol

Durch Halogen-Lithium-Austausch mit *n*-BuLi bei -78 °C wurde aus **224** das Vinylolithium-Reagenz **228** *in situ* dargestellt, welches bei -78 °C mittels Teflon-Transferkanüle direkt zum 4-Hydroxylacton **194** zugetropft wurde (Schema 46). Die Addition wurde bei -78 °C durchgeführt, da sich herausstellte, dass sich das Lithiumorganyl **228** bei höheren Temperaturen rasch zersetzte. Nach der sauren Aufarbeitung lieferte die Reaktion das Rohprodukt **229** als Diastereomergemisch ($dv = 84:9:6:1$, *trans/cis*¹⁸ = 90:10). Die *trans*- und *cis*-Lactone **229a** (44%) und **229b** (7%) konnten mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, PE/EE) voneinander getrennt werden. Eine Abtrennung der jeweiligen (12*R*)-Epimeren (*epi*-**229a** und *epi*-**229b**) war auf diesem Weg jedoch nicht möglich.



Reagenzien und Bedingungen: a) *n*-BuLi (1.0 Äquiv. in Hexan), THF, -78 °C, 30 min; b) (i) THF, -78 °C; (ii) **228** (2.1 Äquiv.) in THF, -78 °C bis RT; (iii) HCl (2 M), RT, 10 min.

Schema 46: Darstellung des Arteludovicinolid A-Grundgerüsts **229a**.

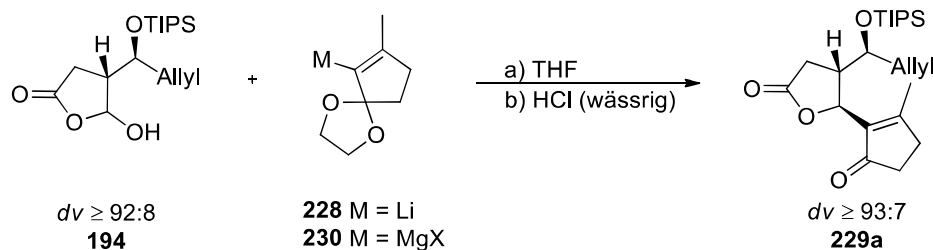
Eine Auswahl an Optimierungsversuchen zu dieser Reaktion ist in Tabelle 18 gezeigt. Leider führten die Versuche mit einem geringen Überschuss an Lithiumorganyl **228** (Eintrag 2) beziehungsweise die Generierung von **228** mit *t*-BuLi (Eintrag 3) zu geringeren Ausbeuten an **229**.

Als Alternative zur Addition des Lithiumorganyls **228** an **194** wurde angedacht, dass möglicherweise die weniger reaktiven und weniger basischen Grignardverbindungen eine Verbesserung der Ausbeute bringen könnten. Die Erzeugung des Grignardreagenzes **230** unter klassischen Bedingungen (Mg-Späne, I₂ (katalytisch), THF) und die Umsetzung mit **194** führten jedoch nicht zum gewünschten Produkt (Eintrag 4). Ebenso war weder eine Transmetallierung von **228** zu **230** mit frisch hergestelltem MgBr₂·OEt₂ (Einträge 5+6),^[112] noch ein Brom-Magnesium-Austausch an **224** durch *i*-PrMgCl (Eintrag 7)^[113] realisierbar. Aufgrund dieser Ergebnisse und fehlender Literaturbeispiele zur Grignardbildung von **224** und vergleichbaren Molekülen ist anzunehmen, dass die Bildung der Grignardverbindung **230** nicht möglich ist.

¹⁸ Bezogen auf die (12*S*)-konfigurierten Lactone **229a** und **229b**.

Die mäßigen Ausbeuten an **229** waren nicht zufriedenstellend, aber dennoch im Rahmen der vorangegangenen Experimente in Kapitel 2.2.5.

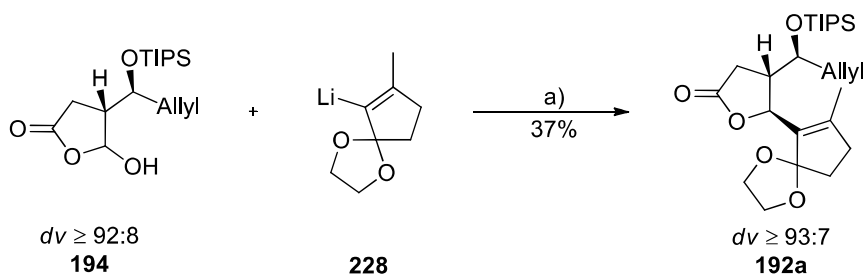
Tabelle 18: Addition von Metallorganylanen an **194**.



Eintrag	Methode (Äquiv.) ^{a)}	Nukleophil [Äquiv.] ^{b)}	T [°C]	229a [%] ^{c)}
1	<i>n</i> -BuLi (1.0)	2.0	-78 bis 22	44
2	<i>n</i> -BuLi (1.0)	2.2	-78 bis 22	31
3	<i>t</i> -BuLi (2.0)	2.0	-78 bis 22	36
4	Mg (4.0) ^{d)}	2.1	0 bis 22	-
5	228 + MgBr ₂ (3.0) ^{e)}	2.2	-78 bis 22	-
6	228 + MgBr ₂ (3.0) ^{e)}	2.2	0 bis 22	-
7	<i>i</i> -PrMgCl (1.05) ^{f)}	2.0	-40 bis 0	-

a) Bezogen auf **194**; b) Bezogen auf **194**; c) Es wurde nur das *trans*-Lacton **229a** isoliert; d) Mg-Späne (4.0 Äquiv.) in THF mit I₂ voraktiviert, Zutropfen von **224** (2.2 Äquiv.) in THF bei RT (10 min) und Erwärmen auf 40 °C (1 h); e) MgBr₂·OEt₂ wurde aus 1,2-Dibromethan (3.0 Äquiv.) und Mg-Spänen (4.0 Äquiv.) in Et₂O (0 °C bis RT, 1 h) hergestellt; Transmetallierung von **228** zu **230** bei -25 °C, 1 h; f) Br-Mg-Austausch bei -25 °C, 1 h.

Für die spätere Einführung einer α -Methylengruppe, die generell über das Lactonenolat realisiert wird, wurde es als essentiell angesehen, die Cyclopentenoneinheit in der geschützten Form zu bewahren. Da vergleichbare Cyclopentenketale bereits unter sehr milden Bedingungen wie zum Beispiel durch wässrige Oxalsäurelösung^[114] entschützt werden können, musste ein Weg gefunden werden die saure Aufarbeitung zu umgehen, da dies eine rasche Deketalisierung zur Folge hätte. Das Beenden der Reaktionen mit ges. NH₄Cl- oder ges. NaCl-Lösung bei -78 °C oder -20 °C lieferte keine zufriedenstellenden Ergebnisse. Glücklicherweise zeigte sich, dass allein durch längeres Rühren der Reaktionsmischung bei Raumtemperatur die Lactonisierung des Rohprodukts zu **192** auch ohne Zugabe von Säure und somit ohne Entschützung abläuft (Schema 47). Und so wurde das gewünschte Ketal **192a** in einer mäßigen, zu den vorangegangenen Versuchen aber vergleichbaren, Ausbeute von 37% ($dv \geq 93:7$) erhalten.

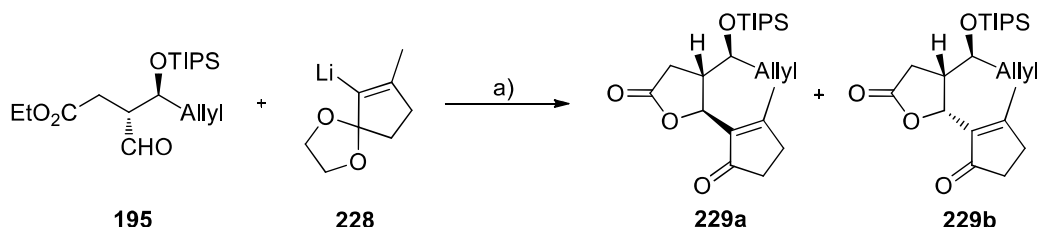


Reagenzien und Bedingungen: a) (i) $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, THF; (ii) **228** (2.0 Äquiv.), THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ bis RT, 30 min; (iii) RT, 45 min, anschließend ges. NaHCO_3 -Lösung; Es wurde nur das *trans*-Lacton **192a** isoliert.

Schema 47: Darstellung des geschützten Arteluduvicinolid A-Grundgerüsts **192a**.

2.3.2 Ausgehend vom offenkettigen Aldehyd

Die Addition von Lithiumorganyl **228** wurde auch an Aldehyd **195** ($dv \geq 90:10$) untersucht (Schema 48). Nach der Generierung von **228** mit *n*-BuLi bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde die Lösung des Nucleophils per Teflon-Transferkanüle zu einer Lösung des Aldehyds **195** in THF bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ getropft. Die Aufarbeitung mit wässriger Salzsäure gefolgt von einer chromatographischen Aufreinigung (Kieselgel) ergab das entschützte *trans*-Lacton **229a** in 48% Ausbeute neben dem *cis*-Lacton **229b** in ca. 3% isolierter Ausbeute. Auch hier wurde die gleiche Selektivität (*trans/cis* = 90:10)¹⁹ zugunsten des *trans*-Lactons beobachtet. Dies kann als weiteres Indiz dafür gesehen werden kann, dass die Addition von Nucleophilen an das 4-Hydroxylacton **194** und den offenkettigen Aldehyd **195** sehr ähnlich ablaufen.



Reagenzien und Bedingungen: Generierung von **228**: **224** (1.0 Äquiv.), THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, *n*-BuLi (1.05 Äquiv.), 15 min; a) (i) **195** (1.0 Äquiv., $dv \geq 90:10$), THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ bis $0\text{ }^{\circ}\text{C}$; 30 min (ii) 2 M HCl, 10 min, **229a**: 48% ($dv \geq 90:10$), **229b**: 3% ($dv \geq 90:10$).

Schema 48: Darstellung von **229a** und **229b** ausgehend von Aldehyd **195**.

Wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmt und anschließend statt mit wässriger Salzsäure mit ges. NaHCO_3 -Lösung aufgearbeitet, so konnte auch hier das gewünschte geschützte *trans*-Lacton **192a** isoliert werden (Tabelle 19). Bei äquimolaren Mengen an Nucleophil und Aldehyd kam es zur Entstehung von polaren Nebenprodukten, die mit einer nicht chemoselektiven Addition des Nucleophils an **195** erklärt wurden. Durch die Verwendung eines 30%-igen Überschusses an **195** konnte diese Nebenreaktion weitestgehend unterdrückt werden und **192a** so in bis zu 67% ($dv \geq 90:10$)

¹⁹ Berechnet aus den relativen Signalintensitäten im $^1\text{H-NMR}$ der Rohmischung ($dv = 82:9:8:1$).

Ausbeute neben 5% **192b** ($dv \geq 91:9$) isoliert werden.²⁰ Der im Überschuss eingesetzte chirale Aldehyd **195** konnte während der chromatographischen Aufreinigung der Produktmischung zu einem großen Teil reisoliert werden (51-74% bezogen auf den Überschuss des eingesetzten Aldehyds). Aufgrund der kristallinen Natur des *cis*-Lactons war es möglich die absolute Stereochemie von **192b** durch Röntgenstrukturanalyse eines Einkristalls zu bestätigen (Abbildung 8).

Tabelle 19: Aufbau des geschützten Arteludovicinolid A-Grundgerüsts **192a**.

Eintrag	195 (Äquiv.)	T [°C]	192a [%] ^{a)}	192b [%] ^{a)}
1	1.0	-78 bis 0	44	4
2	1.2	-78 bis 0	59	5
3	1.3	-78 bis 22	67	6
4	1.5	-78 bis 22	65	6

a) Isolierte Ausbeuten an **192a** ($dv \geq 90:10$) bzw. **192b** ($dv \geq 90:10$) bezogen auf eingesetzte Menge an **228**. **192** wurde als Diastereomengemisch ($dv \approx 82:9:8:1$) erhalten (bestimmt durch ¹H-NMR-Analyse des Rohprodukts).

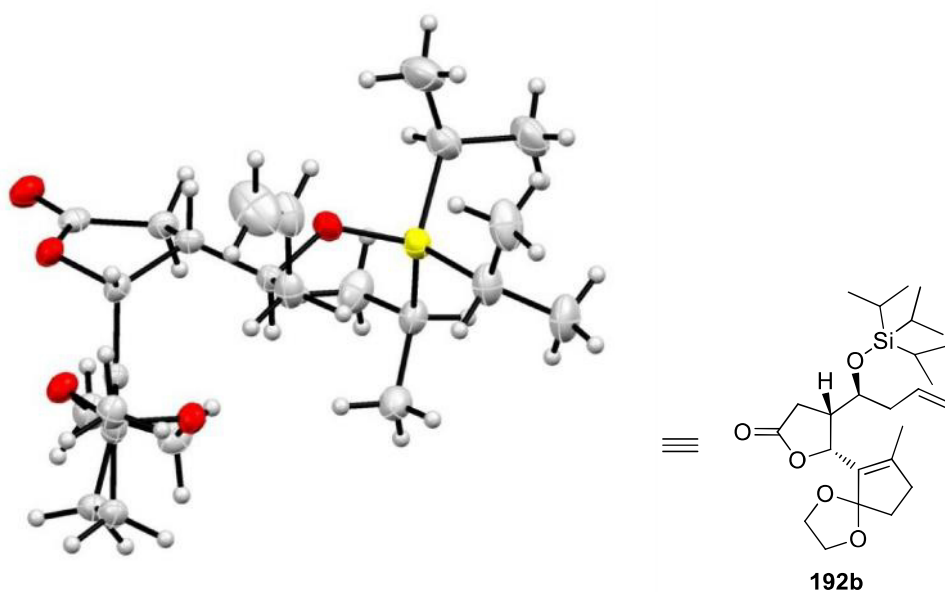
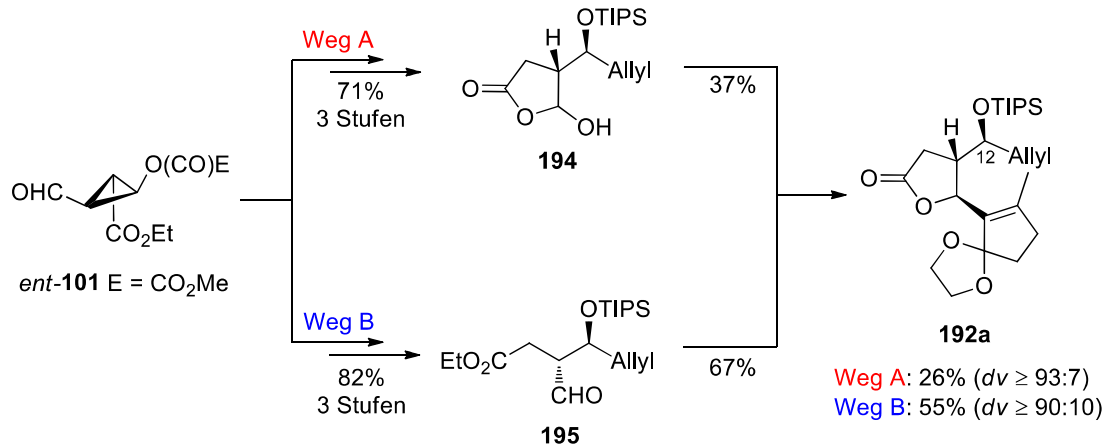


Abbildung 8: Einkristall Röntgenstruktur des *cis*-Lactons **192b**.

²⁰ Bezogen auf die eingesetzte Menge an Lithiumorganyl **228**.

Zusammenfassend sind in Schema 49 die beiden alternativen jeweils vierstufigen Synthesewege für das geschützte Arteludovicinolid A-Grundgerüst **192a** skizziert. Während die Sequenz über das 4-Hydroxylacton **194** (Weg A) das gewünschte Intermediat **192a** in 26% liefert, ist es bei Verwendung des Aldehyds **195** (Weg B) möglich **192a** in bis zu 55% Ausbeute ausgehend von Cyclopropanaldehyd *ent*-**101** zu erhalten.



Schema 49: Vergleich der alternativen Darstellungswege des geschützten Arteludovicinolid A-Grundgerüsts **192a**.

Da die Darstellung des Aldehyds **195** sowie die Verwendung von diesem für den Aufbau des Grundgerüsts **192a** gegenüber der Verwendung von **194** unkomplizierter und effektiver war, wurde für die folgenden Studien ausschließlich diese Variante verwendet.

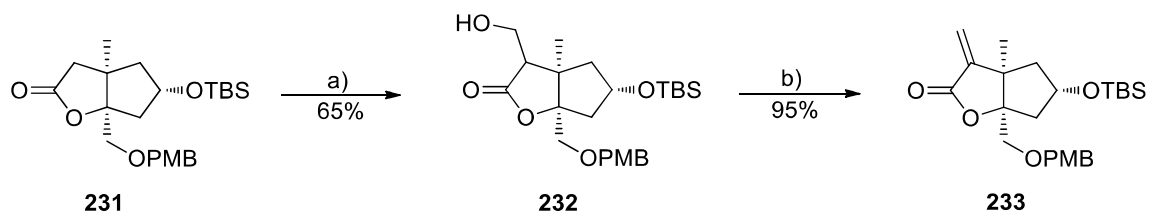
2.3.3 Weitere Syntheseschritte: Einführung der α -Methylengruppe und Oxidation

Im weiteren Verlauf der Synthese von Arteludovicinolid A ((+)-**188**) war neben der Einführung einer α -Methylengruppe am Lactonring auch die Oxidation des terminalen Olefins der Seitenkette zum Methylketon notwendig. Im Folgenden soll nun kurz der Hintergrund für diese beiden entscheidenden Syntheseschritte dargestellt werden.

Wie bereits erwähnt spielen α -Methylengruppen in γ -Butyrolacton-Naturstoffen eine entscheidende Rolle für deren Bioaktivität. Im Laufe der Jahre wurden daher, meist im Rahmen von Totalsynthesen, zahlreiche Protokolle für die Installation dieser wichtigen Gruppen entwickelt.^[115] Für die Synthese von (+)-**188** ausgehend von **192a** waren Methoden relevant, die es ermöglichen *exo*-Methylengruppen in bereits bestehende γ -Butyrolactonsysteme einzuführen. In diesem Fall wird zunächst mit einer sterisch anspruchsvollen Base aus dem Lacton ein Lactonenolat generiert und dieses mit einem C_1 -Elektrophil wie zum Beispiel $H_2C=NMe_2^+I^-$ (*Eschenmoser-Salz*)^[61,116], *para*-Formaldehyd^[117], Formaldehyd (Gas)^[118] oder Ethylformiat^[119] abgefangen. In der Regel wird anschließend der Heteroatoms substituent des C_1 -Bausteins in eine gute Abgangsgruppe überführt und schließlich durch baseninduzierte Eliminierung das Olefin erhalten. Zur Veranschaulichung ist in Schema 50 die Verwendung von Formaldehydgas als C_1 -Baustein nach *Danishefsky*^[118] dargestellt: Das Lithium-Enolat des

Lactons **231** wird mit Formaldehydgas zu **232** alkyliert. Nachdem aus dem Alkohol **232** mit Mesylchlorid der reaktive Sulfonsäureester hergestellt wurde, ermöglicht im Anschluss DBU die Eliminierung zum *exo*-Methylen-Lacton **233**.

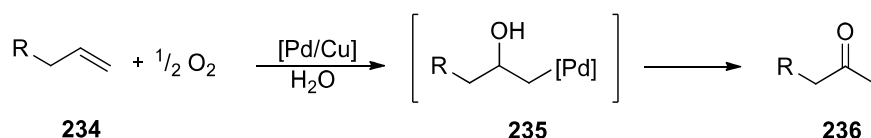
Wegen der Enolatbildung und der Eliminierung sollten für diese Sequenz keine weiteren C-H-aziden Positionen in den Substraten vorhanden sein, da sonst von Nebenreaktionen auszugehen ist.



Reagenzien und Bedingungen: a) (i) LDA (1.2 Äquiv.), THF, -78°C , 30 min; (ii) CH_2O (g), 0°C , 5 min; (iii) RT, über Nacht; b) (i) MsCl (2.0 Äquiv.), Et_3N (4.0 Äquiv.), DCM, 0°C bis RT, 4 h; (ii) DBU (3.0 Äquiv.), DCM, 3 h, RT.

Schema 50: α -Methylierung mit Formaldehyd nach *Danishefsky*.^[118]

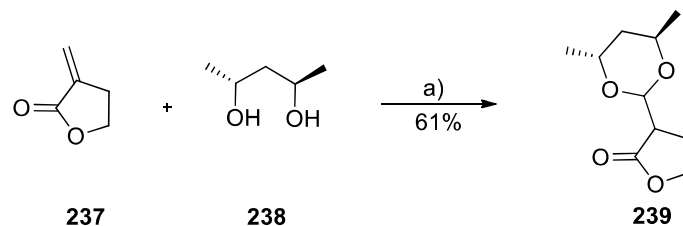
Den zweiten bestimmenden Schritt Richtung (+)-Arteludovicinolid A ((+)-**188**) stellte die selektive Oxidation des terminalen Olefins zum Methylketon dar. Die Oxidation von Olefinen zu Ketonen spielt in der organischen Synthese eine entscheidende Rolle. Zumeist wird für diese Transformation die *Wacker*-Oxidation eingesetzt, die daher eine herausragende Bedeutung sowohl in der chemischen Industrie als auch im akademischen Bereich hat und zu den am besten untersuchten Palladium-katalysierten Reaktionen zählt. Wird die Reaktion im Labormaßstab durchgeführt, so wird diese oft auch als *Wacker-Tsuji*-Oxidation^[120] bezeichnet. Hierfür werden in einer O_2 -Atmosphäre katalytische Mengen eines Pd(II)-Salzes, meist PdCl_2 , und stöchiometrisch CuCl oder CuCl_2 als Co-Katalysatoren in DMF/ H_2O - oder DMAc/ H_2O -Mischungen zur Oxidation der Olefine verwendet (Schema 51).



Schema 51: Netto-Reaktion der *Wacker-Tsuji*-Oxidation von terminalen Olefinen **234** mit Hydroxypalladierungsintermediat **235**.

Erfahrungsgemäß ergibt die Oxidation von terminalen Olefinen mittels *Wacker*-Oxidation und verwandten Methoden Methylketone, da der initiierende Reaktionsschritt, die Hydroxypalladierung, nach der *Markovnikov*-Regel abläuft.^[120] Deshalb können terminale Olefine auch als maskierte Methylketone angesehen werden. In manchen Fällen aber, vor allem wenn benachbarte Heteroatome oder Olefine als dirigierende Gruppen agieren, kann aufgrund einer Vor Koordination des Katalysators die Aldehydbildung bevorzugt sein.^[121] Auch wenn es sich bei den Substraten um akzeptorsubstituierte Olefine, wie zum Beispiel Vinylketon, handelt, kann es zur bevorzugten Oxidation des terminalen Kohlenstoffs kommen (engl.: *reverse Wacker*). *Hosokawa et al.*^[122] demonstrierten zum Beispiel wie

α -Methylen- γ -butyrolacton (**237**) unter PdCl₂/CuCl-Katalyse in Anwesenheit von Diol **238** und Sauerstoff in 61% Ausbeute zum terminalen Acetal **239** oxidiert werden kann (Schema 52).

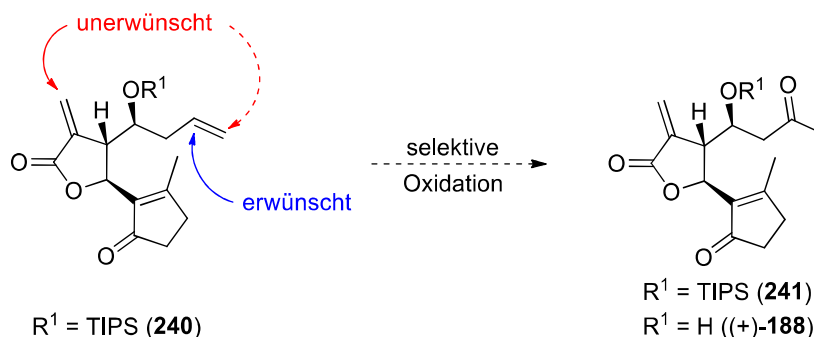


Reagenzien und Bedingungen: a) PdCl₂ (10 mol%), CuCl (1.0 Äquiv.), O₂, DME, 50 °C.

Schema 52: Oxidation von α -Methylen- γ -butyrolacton (**237**) nach Hosokawa *et al.*^[122]

Direkte Wege zu terminalen Aldehyden aus α -Methylen- γ -butyrolactonen oder (Wacker-) Oxidationen in Anwesenheit von akzeptorsubstituierten Methylengruppen waren nicht literaturbekannt, während die Oxidation von α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen zu β -Ketoestern oder 1,3-Diketonen unter normalen Bedingungen (PdCl₂, CuCl, O₂) zwar möglich ist,^[120,123] allerdings sehr langsam ablaufen sollte.²¹

Mit diesem Hintergrund war zu erwarten, dass zum Beispiel bei der Oxidation von **240** (Schema 53) unter Wacker-Bedingungen sowohl der Einfluss der zur *exo*-Methylengruppe benachbarten Sauerstoffatome, als auch der elektronische Aspekt der Methylengruppe eine Rolle für ein mögliches Scheitern einer chemoselektiven Oxidation des Allylrestes spielen könnte.



Schema 53: Problematik der selektiven Oxidation in Anwesenheit einer *exo*-Methylengruppe.

2.3.4 Problematik der folgenden Syntheseschritte

Nach dem geglückten Aufbau des Grundgerüsts von Arteludovicinolid A (**192a**) bestand die Herausforderung für das Gelingen der weiteren Synthese darin, eine praktikable Reihenfolge für den Einbau der *exo*-Methylengruppe und die Oxidation des Allylrestes zum Methylketon zu finden. Einerseits war es für die Lacton- α -Methylenierung nötig, dass vorhandene Ketone als Ketale geschützt vorzuliegen hatten, andererseits wurde es als äußerst kritisch angesehen, die Oxidation des Allylrestes zum Methylketon in Anwesenheit der empfindlichen α -Methylengruppe durchzuführen.

²¹ Um derartige Oxidationen effektiv zu gestalten ist es nötig, Na₂PdCl₄ als Pd-Quelle mit TBHP als Reoxidans in AcOH/H₂O-Mischungen einzusetzen.^[123]

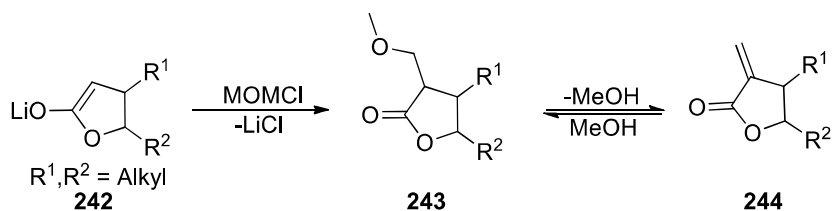
Es waren drei Synthesestrategien denkbar:

- Als eleganteste und vielversprechendste Variante wurde es angesehen, zunächst eine stabile Vorstufe für die α -Methylengruppe einzuführen, den Allylrest zum Methylketon zu oxidieren und anschließend die Methylengruppe aus dem Precursor freizusetzen.
- Die zweite Möglichkeit würde die *exo*-Methylenierung nach einer erfolgten Oxidation des Olefins zum Methylketon darstellen.
- Als dritte, als wenig aussichtsreich erscheinende aber herausfordernde, Variante wurde die *exo*-Methylenierung des Lactons gefolgt von der Oxidation in Anwesenheit der α -Methylengruppe angesehen.

2.4 α -Methylenoxymethylsubstituent als α -Methylenvorstufe

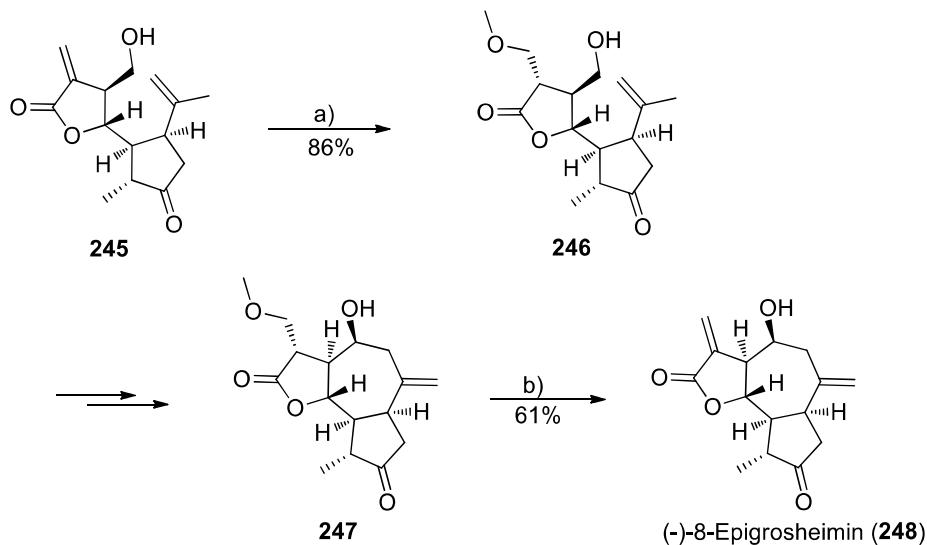
2.4.1 α -Methylenoxymethylactone

α -Methylenoxymethylactone **243** können durch einfache Alkylierung von Lactonenolaten **242** mit dem reaktiven MOMCl erhalten werden,^[124] während an bestehende *exo*-Methylensysteme **244** Methanol mit kat. NaOMe nahezu quantitativ addiert werden kann (Schema 54).^[125] Für die Freisetzung der Methylengruppe aus der Vorstufe **243** sind basische Bedingungen wie *t*-BuOK in THF,^[129] DBU in Toluol^[126,127] oder NaOH in DMF^[125] bekannt. Auch unter sauren, allerdings sehr drastischen, Bedingungen wie mit KHSO₄ bei Temperaturen von 160-180 °C kann diese Rückreaktion realisiert werden.^[128]



Schema 54: α -Methylenoxymethylgruppe **183** zur Maskierung eines *exo*-Methylenlactons **244**.

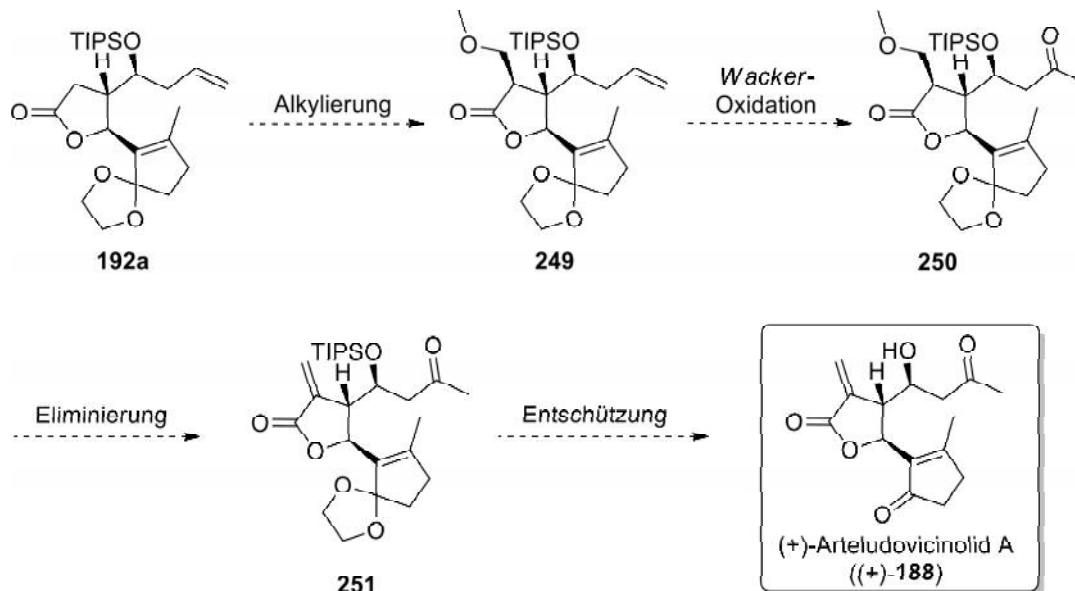
In der Fachliteratur wird vorrangig beschrieben, wie in meist unerwünschten (Neben)-Reaktionen eine Addition von MeOH an eine *exo*-Methylengruppe, zum Beispiel während der Abspaltung von Acetatgruppen mit MeOH/NaHCO₃,^[129] beobachtet wurde. Allerdings wurden α -Methylenoxymethylgruppen zur Maskierung von *exo*-Methylengruppen von *Alves* und *Fantini*^[125] bei Synthesen von Derivaten des Guaianolids Eremanthin und von *Xu et al.*^[130] in der Totalsynthese von (-)-8-Epigrosheimin (**248**) (Schema 55) bereits demonstriert. *Xu et al.* beschreiben die Maskierung der *exo*-Methylengruppe **245** zu einer α -Methylenoxymethylgruppe **246** mit katalytischem K₂CO₃ (20 mol%) in MeOH (5 min) mit einer Ausbeute von 86%. Die α -Methylenoxymethylgruppe dient als Schutzgruppe für die folgenden Syntheseschritte. Letztendlich wird durch die Eliminierung von MeOH mit DBU die *exo*-Methylengruppe von (-)-8-Epigrosheimin (**248**) in 61% Ausbeute wieder freigesetzt.



Reagenzien und Bedingungen: a) K_2CO_3 (20 mol%), MeOH, RT, 5 min; b) DBU (0.9 Äquiv.), Toluol, Rückfluss, 8 h.

Schema 55: Maskierung einer *exo*-Methylengruppe in der Synthese von (-)-8-Epigrosheimin (**248**) nach Xu *et al.*^[130]

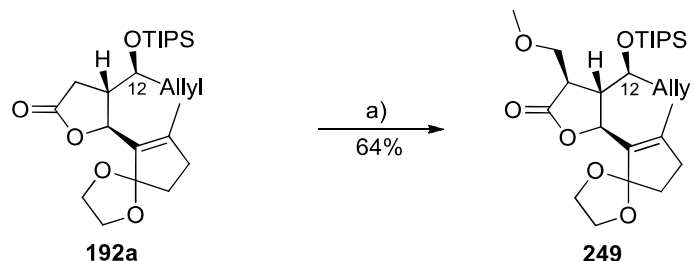
Aufgrund der einfachen Bildung und Stabilität wurde ein α -Methylenoxymethyl-Substituent als vielversprechender Methylengruppen-Precursor gewählt. Wie in Schema 56 skizziert, sollte zunächst **192a** mit Methoxymethylchlorid (MOMCl) zu **249** alkyliert und im Folgeschritt in einer regioselektiven Oxidation das Methylketon **250** erhalten werden. Durch basenkatalysierte Eliminierung von MeOH sollte im Anschluss das Olefin aus der Maskierung freigesetzt werden **251** bevor die abschließende Entschützung schließlich in Arteludovicinolid A ((+)-**188**) resultieren sollte.



Schema 56: Geplanter Syntheseweg zu (+)-**188** ausgehend von **192a** über α -Alkylierung zu **249**, Oxidation des Allylrestes und Generierung der α -Methylen-Doppelbindung durch Eliminierung von MeOH.

2.4.2 α -Methylenoxymethylenierung

Die Einführung der Methoxymethylgruppe nach α -Deprotonierung von **192a** mit LiHMDS und Reaktion mit MOMCl ergab **249** in 64% Ausbeute. Eine $^1\text{H-NMR}$ spektroskopische Analyse der Rohmischung zeigte, dass die Alkylierung des Enolats stereoselektiv ablief und nur ein Stereoisomer gebildet wurde, welches geringfügig mit dem C12-Epimer verunreinigt war.

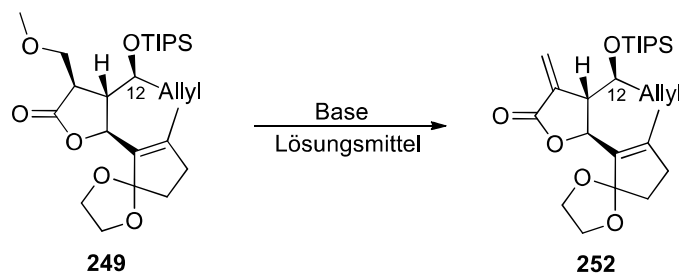


Reagenzien und Bedingungen: a) (i) LiHMDS (2.0 Äquiv.), THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$; (ii) **192a**: $dv \geq 93:7$, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h; (iii) MOMCl (2.0 Äquiv.), $-78\text{ }^\circ\text{C}$ bis $0\text{ }^\circ\text{C}$, 6 h, **249**: $dv \geq 95:5$.

Schema 57: Einführung einer α -Methylenoxymethylgruppe als *exo*-Methylenvorstufe.

Um zu bewerten, ob und wie gut die geplante spätere Eliminierung zur Methylengruppe generell realisierbar ist, wurde mit DBU in Toluol^[126] und *t*-BuOK in THF^[129] versucht, die *exo*-Methylen-Gruppe aus der Vorstufe **249** freizusetzen (Tabelle 20). Hierbei konnten in beiden Fällen gute Ausbeuten an **192** erzielt werden.

Tabelle 20: Freisetzung der *exo*-Methylen-Gruppe aus der der Vorstufe **249**.



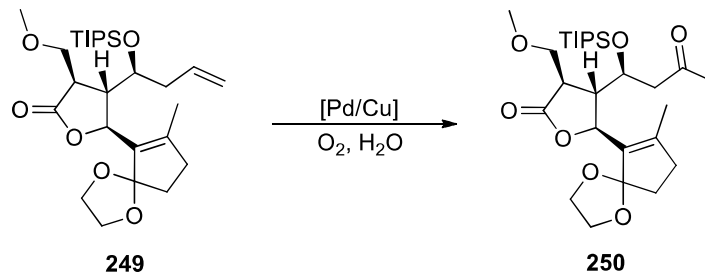
Eintrag ^{a)}	Base (Äquiv.)	Lösungsmittel	T [$^\circ\text{C}$]	t [h]	252 [%] ^{b)}
1	DBU (0.9)	Toluol	110	2	65
2	<i>t</i> -BuOK (1.2)	THF	-20	1	53

a) Ansatzgröße: 50 mg (0.1 mmol) **249**: $dv \geq 95:5$; b) isolierte Ausbeute, **252**: $dv \geq 95:5$.

Diese zweistufige Reaktionssequenz über α -Alkylierung und Eliminierung eignet sich demnach zur Installation der *exo*-Methylen-Gruppe mit einer Gesamtausbeute von 34% beziehungsweise 42%.

2.4.3 Wacker-Oxidation

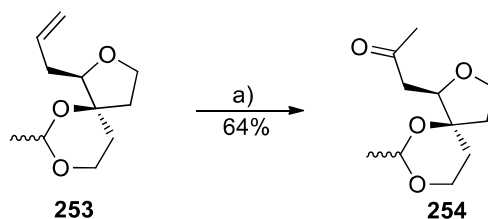
Im Folgeschritt sollte der Allylrest in **249** selektiv zu einem Methylketon **250** oxidiert werden und im Anschluss die maskierte *exo*-Methylengruppe aus der Maskierung freigesetzt werden.



Schema 58: Geplante Wacker-Oxidation von **249** zu **250**.

Für die Oxidation von **249** zu **250** (Schema 58) schien das PdCl₂/CuCl-Protokoll,^[131] welches von Lowary *et al.*^[132] in der Synthese von Buergerinin F und Buergerinin G zur Oxidation von Acetal **253** zu Acetal **254** eingesetzt wurde, geeignet (Schema 59).

Die Versuche, die Oxidation unter Erhalt des als essentiell angesehenen Ketals durchzuführen, sind in Tabelle 21 aufgeführt. Während bei den Bedingungen nach Lowary^[132] bei RT zunächst kein Umsatz zu verzeichnen war, wurde bei Erwärmen auf 60 °C eine rasche Deketalisierung (10 min) von **249** beobachtet (DC), noch bevor die Oxidation zum Methylketon **250** ablief (Tabelle 21).

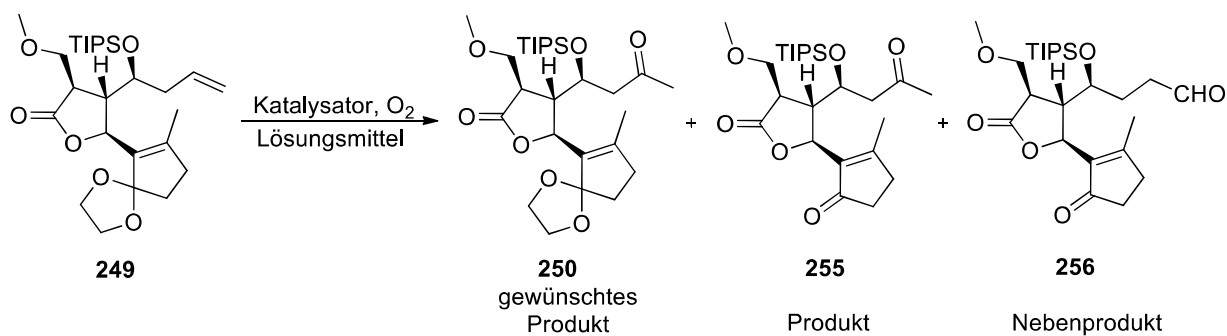


Reagenzien und Bedingungen: a) O₂, PdCl₂ (10 mol%), CuCl (1.0 Äquiv.), DMF/H₂O 3:1, RT, 24 h.

Schema 59: Oxidation von **253** zu **254** nach Lowary *et al.*^[132]

Das Produkt konnte nur als chromatographisch untrennbares Gemisch des Diketons **255** mit einer Aldehydverunreinigung **256** erhalten werden, welche auf die Oxidation des terminalen Kohlenstoffs des Olefins zurückzuführen war.

Auch bei den weiteren untersuchten Methoden, die ebenso für die Oxidationen von ketalgeschützten Substraten Anwendung fanden, wie das PdCl₂/Cu(OAc)₂-System nach Smith *et al.*^[133] oder in Anwesenheit von NaHCO₃,^[134] wurden ähnliche Ergebnisse erhalten. Die in der Literatur beschriebene Reaktionstemperatur (RT) führte in der Regel zu keinem Umsatz, während bei Erwärmung zunächst Deketalisierung auftrat, gefolgt von einer viel langsamer ablaufenden Oxidation. Allerdings konnte durch die Verwendung der als besonders Methylketon-selektiv beschriebenen kupferfreien Reaktionsbedingungen mit PdCl₂/DMAc/H₂O^[135] die Aldehydbildung vollständig unterdrückt und das Produkt in hoher Reinheit erhalten werden (Eintrag 6).

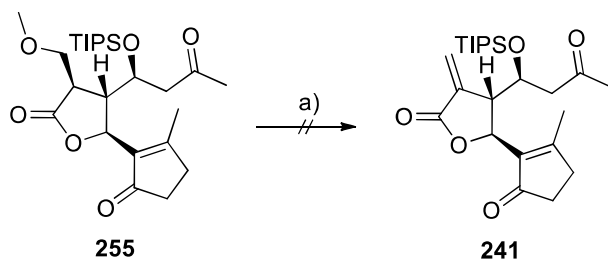
Tabelle 21: Wacker-Oxidation von **249**.

Eintrag ^{a)}	Katalysator (Äquiv.)	Lösungsmittel	T [°C]	t [h]	250 [%]	255 [%]
1 ^{b)}	PdCl ₂ (0.1), CuCl (1.0)	DMF/H ₂ O 3:1	22	18	-	-
2	PdCl ₂ (0.1), CuCl (1.0)	DMF/H ₂ O 3:1	60	7	-	60 ^{c)}
3 ^{d)}	PdCl ₂ (0.1), Cu(OAc) ₂ (0.2)	DMAc/H ₂ O 7:1	22	7	-	-
4	PdCl ₂ (0.1), Cu(OAc) ₂ (0.2)	DMAc/H ₂ O 7:1	60	6	-	45 ^{e)}
5 ^{f)}	PdCl ₂ (0.2), CuCl ₂ (1.4), NaHCO ₃ (0.7)	DMF/H ₂ O 9:1	22	23	-	-
6 ^{g)}	PdCl ₂ (0.1)	DMAc/H ₂ O 14:1	50	8	-	48

a) Alle Oxidationen wurden in O₂-Atmosphäre (Ballon) durchgeführt, **249**: *dv* ≥ 95:5; b) Ref. [132]; c) + 7% **256**; d) Ref. [133]; e) + 4% **256**; f) Ref. [134]; g) Ref. [135].

Der Grund für die beobachtete Instabilität des Ketals ist möglicherweise an der Natur des Cyclopentenonsystems festzumachen, da das bei der Hydrolyse entstehende intermediär gebildete Oxocarbeniumion durch die allylische Position stabilisiert wird. In Anwesenheit des für die Oxidation essentiellen Wassers führt das lewissaure PdCl₂ zur Hydrolyse des Ketals.

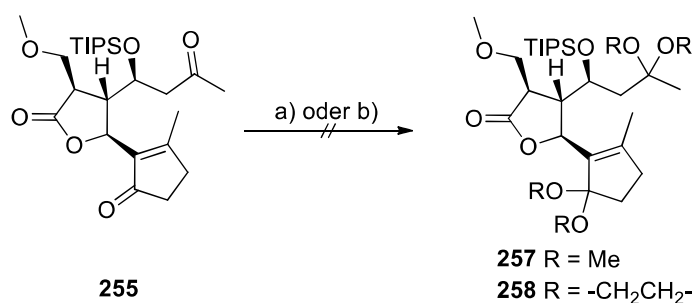
Die Versuche die *exo*-Methylengruppe aus dem Diketon **255** mit DBU in Toluol^[126] oder *t*-BuOK in THF^[129] freizusetzen, führten nicht zum gewünschten Ergebnis (Schema 60). Praktisch direkt nach Zugabe der Basen wurde Braunfärbung und rasche Zersetzung des Startmaterials (DC) beobachtet.



Reagenzien und Bedingungen: a) DBU (0.9 Äquiv.), Toluol, RT^[126] oder *t*-BuOK (1.2 Äquiv.), THF, -20 °C.^[129]

Schema 60: Eliminierungsversuche von **255** zu **241**.

Es wurde angenommen, dass für eine erfolgreiche Eliminierung beide Ketone in geschützter Form vorliegen müssen. Wegen der während der Oxidation aufgetretenen Entschützung und der als notwendig angesehenen Schützung der Ketone, sollte versucht werden beide Ketone in **255** erneut als Ketale mit MeOH **257** oder Ethylenglykol **258** zu schützen (Schema 61). Die Verwendung von MeOH, Trimethylorthoformiat ((MeO)₃CH) und TsOH (kat.)^[136] zur Generierung von **257** führte bereits bei vorsichtigem Erwärmen auf 40 °C zur Zersetzung des Edukts. Ebenso wenig konnte mit Ethylenglykol und PPTS (kat.) in Benzol^[137] oder einer milderen Methode mit Trimethylorthoformiat (Ethylenglykol, (MeO)₃CH, TsOH (kat.) RT)^[138] das gewünschte Diketal **258** erhalten werden. Hier scheinen die gleichen Gründe wie bei der in Schema 60 gescheiterten Eliminierung eine Rolle zu spielen. Nach Enolisierung der Ketone in **255** sind zahlreiche intra- und intermolekulare Zersetzungsreaktionen denkbar.



Reagenzien und Bedingungen: a) MeOH, (MeO)₃CH (10 Äquiv.), TsOH (10 mol%); b) Ethylenglykol (6.0 Äquiv.), PPTS (5.0 mol%), PhH, Wasserabscheider oder Ethylenglykol (5.0 Äquiv.), (MeO)₃CH (5.0 Äquiv.), TsOH (5.0 mol%), RT.

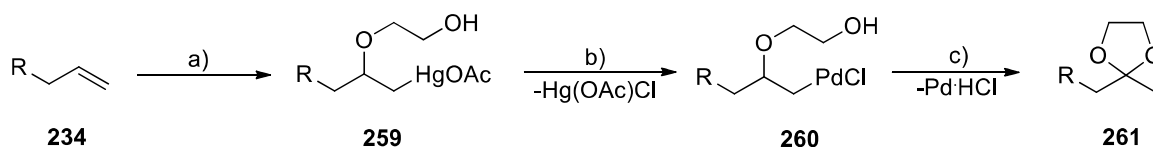
Schema 61: Versuche zur Ketalschützung von **255**.

Aufgrund dieser Ergebnisse und der beobachteten Instabilität des Ketals **249** wurde es als wenig aussichtsreich angesehen, dass eine Strategie unter Verwendung eines *exo*-Methylenprecursor zum gewünschten Zielmolekül führen würde.

2.5 Oxidation vor der α -Methylenierung

2.5.1 Oxymymercurierung-

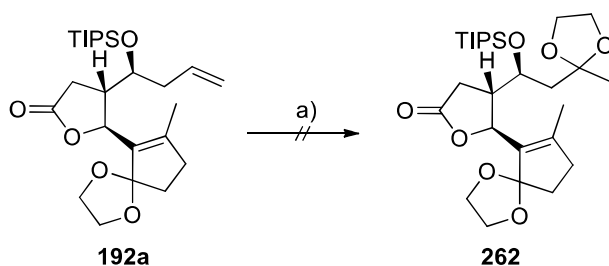
Eine Alternative zur *Wacker*-Oxidation und sehr selektive Möglichkeit Olefine zu Methylketonen zu oxidieren stellt die Oxymymercurierungs-Oxidationssequenz dar.^[139] Da es erstrebenswert war, das Produkt gleich in geschützter Form zu erhalten, sollte die von *Hunt* und *Rodeheaver*^[140] beschriebene, direkte Umsetzung von Olefinen zu Ethenketalen untersucht werden (Schema 62). In der zweistufigen Reaktionsführung wird zunächst in einer Solvomercurierung mit Hg(OAc)₂/Ethylenglykol aus dem Olefin **234** das Organomercurat **259** generiert, welches im Anschluss über eine Transmetallierung mit Li₂PdCl₄ zur Organopalladium-Spezies **260** und Dehydropalladierung zum Ketal **261** reagiert. Auch hier ermöglicht die Zugabe von CuCl₂ als Oxidationsmittel, den Palladiumkatalysator in katalytischen Mengen einzusetzen.



Reagenzien und Bedingungen: a) Hg(OAc)_2 (1.0 Äquiv.), Ethylenglykol/THF 1:1, TsOH (10 mol%), 30 min, RT; b) Li_2PdCl_4 (10 mol%), CuCl_2 (3.0 Äquiv.), Li_2CO_3 (30 mol%), THF, 64 °C, 30 min.

Schema 62: Oxidation von terminalen Olefinen zu Ketalen nach *Hunt* und *Rodeheaver*.^[140]

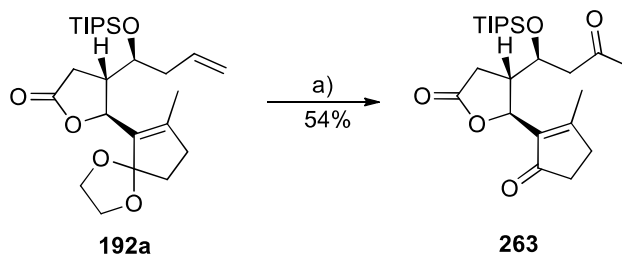
Wie in Schema 63 gezeigt sollte sich das Protokoll nach *Hunt* und *Rodeheaver* für die Oxidation von **192a** zu **202** eignen. Die Verwendung von *in situ* hergestelltem Li_2PdCl_4 ^[141] mit ansonsten identischer Reaktionsführung ergab jedoch ein Multikomponentengemisch, aus welchem das Zielmolekül **262** durch chromatographische Aufreinigung an Kieselgel nicht isoliert werden konnte.



Reagenzien und Bedingungen: a) (i) Hg(OAc)_2 (1.0 Äquiv.), Ethylenglykol/THF 1:1, TsOH (10 mol%), 30 min, RT; (ii) LiCl (20 mol%), PdCl_2 (10 mol%), THF, Rückfluss, 1 h; (iii) Reaktionsmischung aus i), CuCl_2 (3.0 Äquiv.), Li_2CO_3 (30 mol%), THF, Rückfluss, 30 min.

Schema 63: Anwendung der Methode von *Hunt* und *Rodeheaver* auf die Oxidation von **192a**.

Um nachzuvollziehen, wieso diese Reaktion nicht realisierbar war, wurde versucht **192a** durch die herkömmliche Oxymercurierungs/Oxidationsvariante mit Hg(OAc)_2 gefolgt von *Jones*-Reagenz^[142] zu oxidieren (Schema 64). Unter der zu erwartenden Entschützung des Ketals wurde das Diketon **263** in 54% Ausbeute erhalten. Dieses Experiment zeigte, dass eine Oxymercurierung von **192a** generell möglich ist. Bei der Variante nach *Hunt* und *Rodeheaver* können möglicherweise die Transmetallierung beziehungsweise der Dehydropalladierungsschritt als Gründe für die fehlgeschlagene Reaktion angesehen werden können.

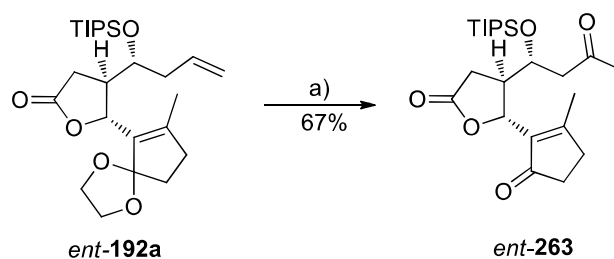


Reagenzien und Bedingungen: a) (i) Hg(OAc)_2 (0.35 Äquiv.), Aceton/ H_2O , 4:1, 0 °C, 15 min; (ii) *Jones*-Reagenz (5.1 Äquiv.), 0 °C bis RT, 18 h.

Schema 64: Oxymercurierung/Oxidationskaskade mit Hg(OAc)_2 und *Jones*-Reagenz.

2.5.2 Wacker-Oxidation

Im Rahmen dieser Arbeit wurde, aufgrund von späteren Bioaktivitätsuntersuchungen der Verbindungen, die Sequenz auch für die jeweiligen enantiomeren Verbindungen ausgehend von *ent*-**101** wiederholt (2.7). Obwohl es absehbar war, dass wie bei den Versuchen zur Oxidation das Ketal den Oxidationsbedingungen nach *Wacker* nicht stand hielt, wurden dennoch Versuche für die Oxidation von **192a** und *ent*-**192a** unternommen (Schema 65). Weder die Substitution von CuCl mit Cu(OAc)₂^[138] noch kupferfreie Bedingungen^[135] konnten die Deketalisierung verhindern. Die Hauptprodukte **263** und *ent*-**263** wurden nach chromatographischer Aufreinigung und Kristallisation aus PE/EE diastereomerenrein isoliert. Zudem konnte die bisher angenommene absolute Konfiguration der drei Stereozentren durch Einkristall-Röntgenstrukturanalyse von *ent*-**263** endgültig bestätigt werden (Abbildung 9).



Reagenzien und Bedingungen: a) PdCl₂ (10 mol%), DMAc/H₂O 14:1, 70 °C, 5 h.

Schema 65: Beispielhafte *Wacker*-Oxidation von *ent*-**192a** unter Entschützung.

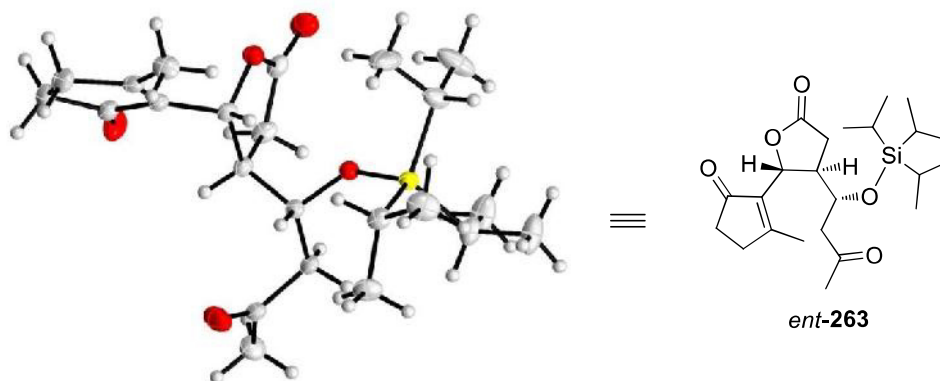
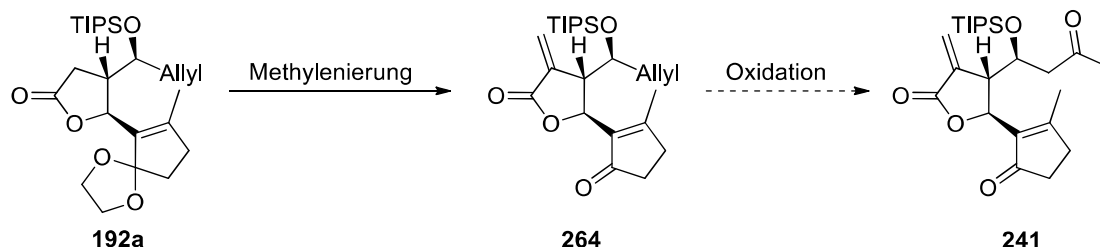


Abbildung 9: Einkristall Röntgenstruktur von *ent*-**263**.

Die Trennung der Enantiomeren mittels analytischer chiraler HPLC (Chiracel OJ-H) zeigte, dass **263** in 90% ee (Ausgangsverbindung *ent*-**101**: 90% ee) und *ent*-**263** in > 99% ee (Ausgangsverbindung **101**: 99% ee) erhalten wurden. Im Rahmen der Messgenauigkeit kann während der Syntheseroute das Enantiomerenverhältnis als stabil angesehen werden.

2.6 Wacker-Oxidation in Anwesenheit der α -Methylengruppe

Die dritte Möglichkeit, die Synthese von (+)-Arteludovicinolid A ((+)-**188**) zu realisieren bestand darin, wie in Schema 66 gezeigt, zunächst die *exo*-Methylengruppe einzubauen (**264**) und im Anschluss zu versuchen chemoselektiv den Allylrest zu oxidieren (**241**).

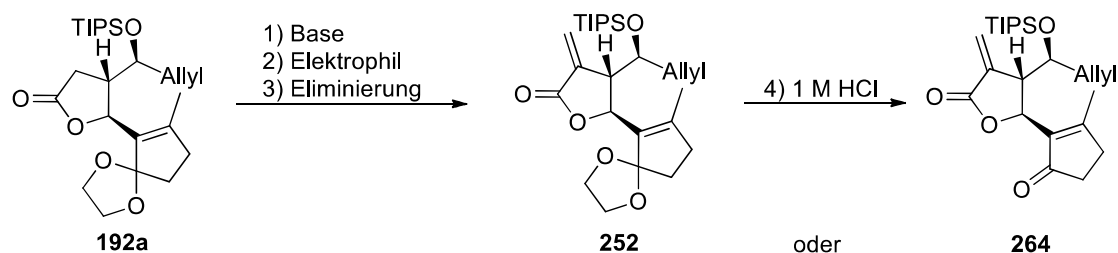


Schema 66: Chemoselektive Oxidation in Anwesenheit der α -Methylengruppe.

2.6.1 α -Methylenierung

Eine Methode zur Methylenierung von **192a** ist bereits aus Kapitel 2.4 bekannt. Aufgrund der Toxizität des eingesetzten MOMCl und der hierbei nötigen zweifachen chromatographischen

Tabelle 22: *exo*-Methylenierung von **192a**.



Eintrag	Base (Äquiv.)	Enolatbildung ^{a)}	Elektrophil (Äquiv.)	Produkt	[%] (korr.) ^{b)}
1 ^{c)}	LDA (2.0)	-78 °C / 1 h	MOMCl (3.0)	252	42
2 ^{d)}	LDA (1.2)	-78 °C / 0.5 h	Formaldehyd (g) (20)	252	25
3 ^{e)}	LiHMDS (1.7)	-78 bis -40 °C / 1 h	H ₂ C=NMe ₂ ⁺ I ⁻ (1.2)	252	38 (66)
4 ^{e)}	LiHMDS (1.4)	-78 bis -40 °C / 1 h	H ₂ C=NMe ₂ ⁺ I ⁻ (1.2)	252	22 (77)
5 ^{e)}	LiHMDS (2.1)	-78 bis -40 °C / 1 h	H ₂ C=NMe ₂ ⁺ I ⁻ (1.2)	252	58 (72)
6 ^{f)}	LiHMDS (1.4)	-78 bis -40 °C / 1 h	H ₂ C=NMe ₂ ⁺ I ⁻ (1.1)	264	31
7 ^{f)}	LDA (1.4)	-78 °C / 1 h	H ₂ C=NMe ₂ ⁺ I ⁻ (1.2)	264	26

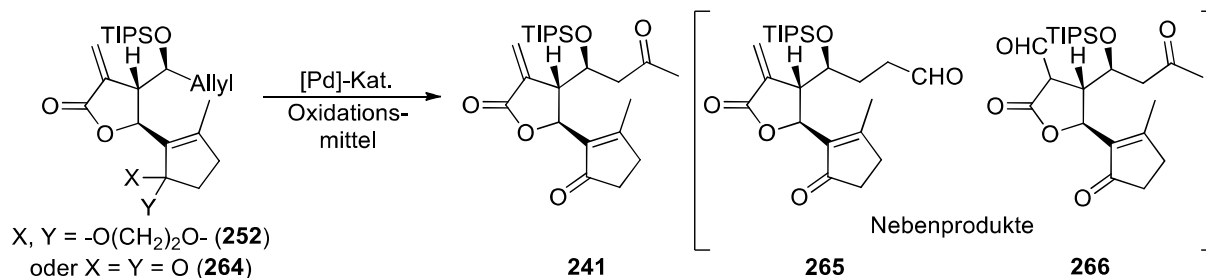
a) Lösungsmittel bei Enolatbildung und Alkylierung: THF; b) Isolierte Ausbeute; falls das Edukt **192a** reisoliert werden konnte, wurde eine korrigierte Ausbeute berechnet; c) Siehe 2.4; d) Ref. [118]; e) Rohprodukt der Alkylierung in DCM/MeI (20 Äquiv.) gelöst und bei RT gerührt (ü. N.). Eliminierung mit NaHCO₃/H₂O/EE, 30 min bis 2 h; f) Analog zu e) aber anschließend mit 1 M HCl angesäuert und weitergerührt (20 min, RT).

Aufreinigung wurden alternative Darstellungswege untersucht (Tabelle 22). Die Methylenierung nach *Danishesky*^[118] mit Formaldehydgas gefolgt von Mesylierung und Eliminierung mit DBU ergab **252** in nicht zufriedenstellender Ausbeute. Wurde das Enolat mit *Eschenmoser*-Salz ($\text{H}_2\text{C}=\text{NMe}_2^+\text{I}^-$)^[61,116] abgefangen, und das Amin mit Methyljodid quarternisiert, so wurde nach *Hofmann*-Eliminierung das gewünschte Produkt **252** in bis zu 58% neben reisolierem Edukt (**192a**, 20%) erhalten.

2.6.2 Oxidation in Anwesenheit der α -Methylengruppe

Die Versuche die Oxidation von **252** beziehungsweise **264** nach herkömmlichen *Wacker*-Protokollen durchzuführen, lieferten wie bei der Oxidation von **249** (Kapitel 2.4.3) Mischungen des gewünschten Produkts **241** und Aldehyden (**265**, **266**), die chromatographisch nicht voneinander zu trennen waren.

Tabelle 23: Oxidationen in Anwesenheit einer α -Methylengruppe.

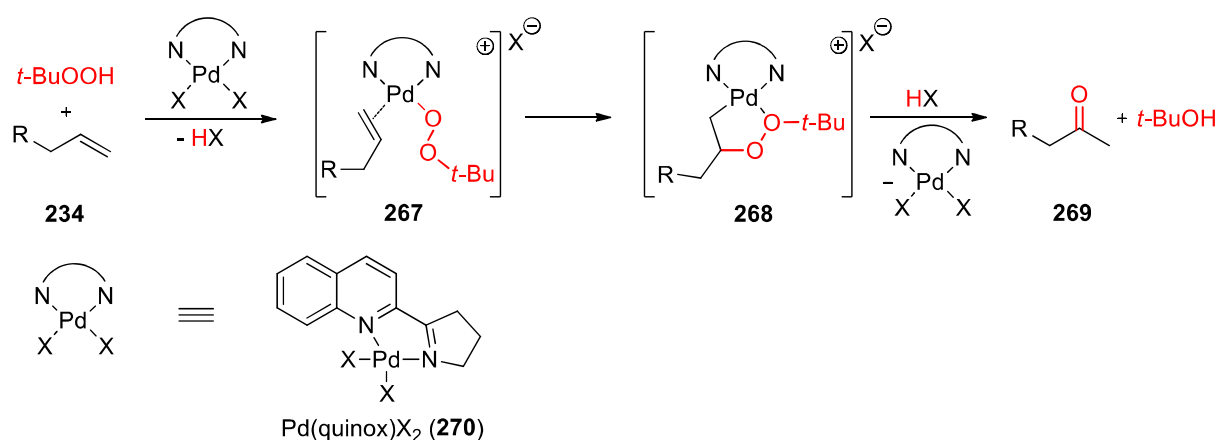


Eintrag	Edukt	Katalysator (mol%)/ Additiv (mol%)	T [°C]	t [h]	241 [%] ^{a)}	265 + 266 [%] ^{a)}
1	252	PdCl ₂ (10) ^{b)}	50	5	55	6
2	252	Pd(OAc) ₂ (10) ^{b)}	50	8	27	3
3	264	PdCl ₂ (10) ^{b)}	70	12	37	10
4	264	Pd(quinox)Cl ₂ (5.0), AgBF ₄ (12.5) ^{c)}	0 bis 22	5.5	56	0
5	264	Pd(quinox)Cl ₂ (5.0), AgSbF ₆ (12.5) ^{c)}	0 bis 22	6	60	0
6	252	Pd(quinox)Cl ₂ (5.0), AgSbF ₆ (12.5) ^{c)}	0 bis 22	5.5	58	0
7	264	Pd(quinox)Cl ₂ (5.0), NaBARF (12.5) ^{c)}	0 bis 22	5	< 10	n. b.
8	252	Pd(quinox)Cl ₂ (5.0), AgSbF ₆ (12.5) ^{d)}	0	6	67	0

a) Ausbeute der chromatographisch nicht von **241** abtrennbaren Mischung von **265** und **266** bestimmt durch ¹H-NMR; b) LM = DMAc/H₂O 15:1, O₂-Atmosphäre (Ballon); c) LM = DCM, TBHP (70% in H₂O, 15 Äquiv.), Aufarbeitung: Na₂S₂O₃-Lösung (wässrig); d) LM = DCM, TBHP (70% in H₂O, 15 Äquiv.), Reaktionsmischung direkt auf vorgepackte Kieselgelsäule aufgebracht.

Mit der Pd(quinox)-katalysierten Oxidation nach *Sigman et al.* (Schema 67)^[143] mit TBHP als Oxidationsmittel gelang es schließlich, diese Oxidation regio- und chemoselektiv durchzuführen. Bei keinem

der Experimente konnte die Entstehung von Aldehyden festgestellt werden.²² Trotz der äußerst milden Reaktionsbedingungen wurde auch hier eine rasche Deketalisierung beobachtet, falls das Ketal **252** der Oxidation unterzogen wurde. Nach der Originalvorschrift wird nach der Reaktion der Überschuss von TBHP durch wässrige Thiosulfatlösung zersetzt. Bei den hier untersuchten Reaktionen traten durch die Zugabe der Thiosulfatlösung scheinbar Zersetzungsreaktionen auf (DC). Wurde auf diese wässrige Aufarbeitung verzichtet, die Reaktionsmischung nach Trocknen mit MgSO₄ direkt auf eine vorgepackte Chromatographiesäule (Kieselgel/PE) aufgebracht und die TBHP/*t*-BuOH Mischung vorsichtig chromatographisch abgetrennt, so konnte die Ausbeute von **241** auf 67% gesteigert werden. Die während der vorangehenden Synthesesequenz nicht abtrennbare Epimerenverunreinigung konnte durch Kristallisation aus PE/EE schließlich abgetrennt werden und so wurde **241** diastereomerenrein erhalten. Eine Trennung der Enantiomeren durch chirale HPLC ergab einen Enantiomerenüberschuss



Schema 67: Mechanismus der Methylketon-selektiven Oxidation terminaler Olefine **234** mittels Pd(quinox)X₂/TBHP nach Sigman *et al.*^[156]

von 90% ee (Ausgangsverbindung *ent*-**101**: 90% ee). Beim analog synthetisiertem *ent*-**241** (Ausgangsverbindung **101**: 99% ee) wurde ein Enantiomerenüberschuss von > 99% ee bestimmt und somit konnte eine signifikante Epimerisierung während der Synthese ausgeschlossen werden.

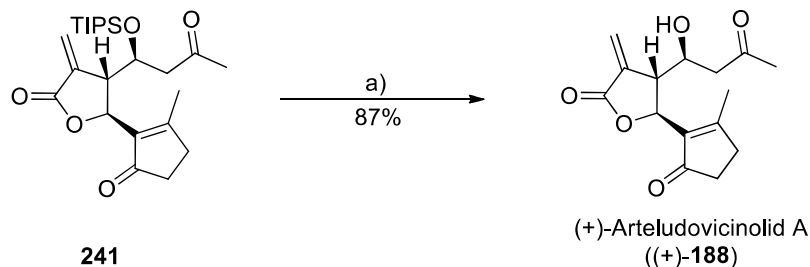
Die hier durchgeführte Oxidation stellt die erste chemoselektive Oxidation eines terminalen Olefins in Anwesenheit eines α -Methylenlactons dar.

2.6.3 Entschützung

Abschließend war es nur noch nötig die Silylschutzgruppe abzuspalten um (+)-Arteludovicinolid A ((+)-**188**) zu erhalten. Die Zugabe einer TBAF-Lösung (1 M, THF) zu **241** in THF bei 0 °C führte zu sofortiger Braunfärbung der Reaktionsmischung unter teilweiser Zersetzung des Produkts. Durch gepuffertes TBAF (TBAF/AcOH)^[85] wurde das gewünschte Sesquiterpenlacton (+)-Arteludovicinolid A ((+)-**188**) schließlich in 87% Ausbeute erhalten. Die ¹H-NMR-spektroskopischen Daten waren in Übereinstimmung mit den publizierten Daten.^[91] Zudem konnte die molekulare Masse durch HRMS

²² Bestimmt durch ¹H-NMR des Rohprodukts.

bestätigt werden. (+)-**188** zeigte eine spezifische optische Rotation von $[\alpha]_D^{20} = +38.9$ ($c = 0.5$, CHCl_3 , $> 90\%$ ee).²³



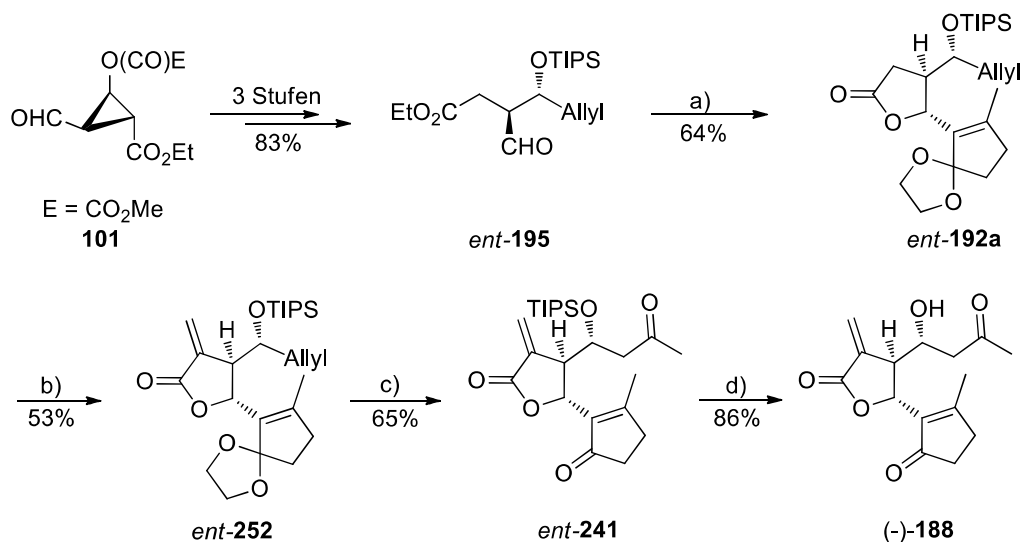
Reagenzien und Bedingungen: a) THF, TBAF·3 H₂O/AcOH (1 M, THF, 5.0 Äquiv.), 0 °C bis RT, 6 h.

Schema 68: Finale Desilylierung zu (+)-Arteludovicinolid A ((+)-**188**).

Hiermit waren die Ziele dieses Teils dieser Forschungsarbeit erreicht: die erste Totalsynthese von (+)-Arteludovicinolid A ((+)-**188**) konnte realisiert und zwei neue Strategien zur Darstellung von γ -Vinyl- γ -Butyrolactonen entwickelt werden.

2.7 Synthese von (-)-Arteludovicinolid A

Wie bereits erwähnt wurde analog zu (+)-Arteludovicinolid A ((+)-**188**) auch das unnatürliche Enantiomer (-)-**188** aus bereits vorhandenem **101** dargestellt um dessen Bioaktivität zu untersuchen. Ausgehend von Furanester **100** wurde dieses in 5.4% Ausbeute über neun Stufen erhalten. (-)-**188** zeigte eine spezifische Rotation von $[\alpha]_D^{20} = -40.4$ ($c = 1.0$, CHCl_3 , 99% ee).



Reagenzien und Bedingungen: a) *ent-195* (1.3 Äquiv.), **228** (R-Li, 1.0 Äquiv.), THF, -78 °C, 30 min; b) (i) LiHMDS (1.4 Äquiv.), -78 °C bis -40 °C, 1 h; (ii) *Eschenmoser*-Salz (1.2 Äquiv.); (iii) MeI (20 Äquiv.), DCM, RT, 24 h; (iv) NaHCO₃-Lösung, EE, 1 h; c) Pd(quinonox)Cl₂ (5 mol%), AgBF₄ (12.5 mol%), TBHP (15 Äquiv.), DCM, 5 h; d) THF, TBAF·3 H₂O/AcOH (1 M, THF, 5.0 Äquiv.), 0 °C bis RT, 6 h.

Schema 69: Darstellung von (-)-Arteludovicinolid A ((-)-**188**).

²³ Bisher war kein spezifischer Drehwert für (+)-**188** bekannt.

2.8 Schlussbemerkung zur Synthese

Die hier entwickelte Methodik stellt eine innovative Erweiterung der bisher bekannten Anwendungen des chiralen Cyclopropanaldehyds **101** für den Aufbau von γ -Vinyl-substituierten γ -Butyrolactonen dar. Unter Verwendung dieser Methode war es möglich, ausgehend von kommerziell erhältlichem Furanester **100**, die erste enantioselektive Totalsynthese von (+)- und (-)-Arteludovicinolid A ((+)- und (-)-**188**) über neun Stufen und 4.8% beziehungsweise 5.4% Gesamtausbeute durchzuführen.^[108] Die beschriebene Strategie ist zudem nicht auf den Aufbau von γ -Vinyl-substituierten Lactonen limitiert, da durch die Wahl von geeigneten metallorganischen Nucleophilen auch alkyl- oder arylsubstituierte γ -Butyrolactone dargestellt werden können. In Hinblick auf die Synthese von weiteren terpenoiden Naturstoffen ist es nun möglich Lactonsysteme aufzubauen die mit der bisherigen Strategie nach Reiser^[56] nicht zugänglich waren.

2.9 Bioaktivitätsuntersuchungen

2.9.1 Antiinflammatorische Aktivität

Die Bestimmung der antiinflammatorischen Eigenschaften ausgewählter Verbindungen (Abbildung 10) wurde im Arbeitskreis von *PD S. Amslinger* am Institut für Organische Chemie der Universität Regensburg durch *Dr. H. Rücker* durchgeführt.^[144] Das Lacton **271** wurde analog zu **188** durch Entschützung mit TBAF/AcOH aus der entsprechenden silylgeschützten Vorstufe **263** erhalten.²⁴

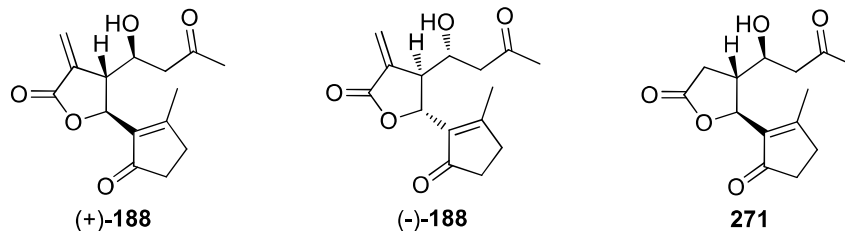


Abbildung 10: Auf antiinflammatorische Aktivität getestete Verbindungen (+)-**188**, (-)-**188** und **271**.

Zunächst wurde durch einen MTT-Zell-Viabilitätsassay der cytotoxische Konzentrationsbereich der Substanzen unter Verwendung der murinen Makrophagen-Zelllinie RAW264.7 bestimmt. Der Nachweis der Zellviabilität mittels MTT-Test beruht auf der Reduktion des gelben Farbstoffs 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid (MTT) in ein blau-violettes Formazan. Diese Reduktion kann nur bei intakten, lebenden Zellen ablaufen.

Im Anschluss wurde die entzündungshemmende Wirkung der Substanzen mittels eines *Griess*-Assays gemessen, der auf der Bestimmung der Nitrit-Produktion in stimulierten Makrophagen basiert. Die Akkumulation von Nitrit im Kulturmedium wird hier als Indiz für die Produktion von Stickstoffmonoxid (NO) durch die Makrophagen angesehen. Durch die Zugabe von Lipopolysaccharid (LPS) wird in den Zellen die induzierbare Stickstoffmonoxid-Synthase (iNOS) zur Synthese von NO angeregt. Besitzen die Substanzen antiinflammatorische Eigenschaften, so wird im Vergleich zu einer Kontrolle weniger Nitrit hergestellt. Nach der Inkubation wird durch Zugabe des *Griess*-Reagenzes vorhandenes Nitrit in einen photometrisch quantifizierbaren Farbstoff überführt (Diazotierungsreaktion).^[145] Um falsch-positive Ergebnisse aufgrund cytotoxischer Effekte auszuschließen, wurden die Messungen nur bei Substanzkonzentrationen mit einer Zellviabilität > 80% durchgeführt.

In der linken Spalte von

Abbildung 11 sind die Ergebnisse der Cytotoxizitätsbestimmungen gezeigt. Die Verbindungen (+)- und (-)-**188** zeigten ähnliche IC_{50} -Werte von $45.3 \pm 2.6 \mu\text{M}$ und $49.3 \pm 2.7 \mu\text{M}$. Im Gegensatz hierzu zeigte (+)-**188** eine signifikant höhere iNOS-Inhibierung mit einem IC_{50} -Wert von $4.87 \pm 1.1 \mu\text{M}$ während das unnatürliche (-)-**188** einen IC_{50} -Wert von $10.3 \pm 5.7 \mu\text{M}$ aufwies (rechte Spalte). Das entzündungshemmende Potential von (+)-**188** übersteigt das von *Hegazi et al.* 2008 beschriebene ($IC_{50} = 70.4 \mu\text{M}$)^[192]. Es wird angenommen, dass der von *Hegazi* mit den gleichen Zellen erhaltene Wert wenig Aussagekraft besitzt, da sich diese Konzentration bereits im cytotoxischen

²⁴ Für eine detailliertere Beschreibung siehe Experimentalteil.

Bereich ($> 45 \mu\text{M}$) befinden. Da es bekannt war, dass neben der *exo*-Methylengruppe ein weiterer *Michael*-Akzeptor in Sesquiterpenlactonen einen bedeutenden Einfluss auf deren Bioaktivität haben kann,^[146] wurde auch das Diketon **271** untersucht. Allerdings zeigte **271** keine signifikante Cytotoxizität ($< 100 \mu\text{M}$) und nur eine schwache Entzündungshemmung ($\text{IC}_{50} = 50.2 \pm 18.3 \mu\text{M}$).

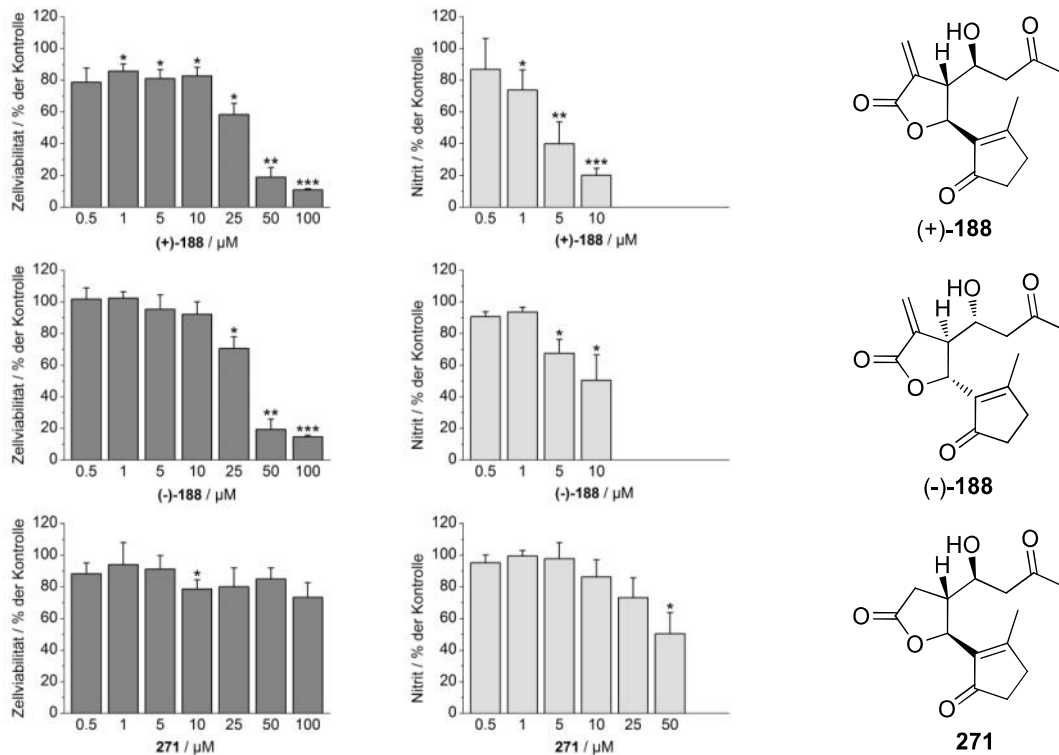


Abbildung 11: Ergebnisse der *in vitro* Zell-Assays mit RAW264.7 Makrophagen, die mit LPS stimuliert wurden. Links: Ergebnisse der MTT-Tests. Rechts: Inhibierung der NO-Bildung (*Griess*-Assay). Die Daten entsprechen dem Mittelwert von drei unabhängigen Experimenten mit jeweils vier Parallelen. Signifikanzniveau: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

Des Weiteren wurde die Auswirkung von (+)- und (-)-**188** auf das entzündungshemmende, antioxidative und cytoprotektive Enzym Hämoxigenase-1 (HO-1) untersucht, welches in Zusammenhang mit chronischen Darmerkrankungen gebracht wurde.^[147] Hierfür wurden die RAW264.7 Makrophagen bei nichttoxischen Konzentrationen der Testsubstanzen ($10 \mu\text{M}$, bestimmt aus den vorangegangenen MTT-Tests) bei verschiedenen Stimulationszeiten (6 und 24 h) inkubiert und im Anschluss mit einem neu entwickelten *in vitro* HO-1-Aktivitätsassay das induktive Potential der Substanzen auf das Enzym bestimmt (Dissertation Rucker, Tabelle 24)^[144]. Der Mikrotiterplatten-Assay basiert auf der enzymatischen Reaktion der Hämoxigenase und der Biliverdin-Reduktase, wobei die anschließende Quantifizierung des Reaktionsprodukts Bilirubin (BR) über einen indirekten ELISA des Zell-Lysates geschieht. Nach Bestimmung der Proteinmenge in jeder Probe, wurde die Menge an Bilirubin als $\text{pmol BR h}^{-1}\text{mg}^{-1}$ (HO-Aktivität) ausgedrückt. Durch das Vergleichen der HO-1-Aktivitäten der stimulierten Zellen und der Kontrollzellen wurde nun die HO-1-Aktivität als Vielfaches der Kontrolle (engl.: „fold of control“) erhalten.

Nach sechs Stunden zeigte nur das natürlich vorkommende (+)-Arteludovicinolid A ((+)-**188**) eine Stimulation der HO-1-Aktivität (2.14 ± 0.70), während (-)-Arteludovicinolid A ((-)-**188**) inaktiv blieb. Allerdings konnten beide Enantiomere die HO-1-Aktivität nach 24 h in etwa um Faktor 2 induzieren. Möglicherweise kann hierfür eine Epimerisierung des (-)-Enantiomers in eine aktivere Form, nach längerer Inkubationszeit im Zellkulturmedium, verantwortlich sein.

Tabelle 24: Einfluss von (+)- und (-)-Arteludovicinolid A auf die HO-1-Aktivität in RAW264.7 Zellen.

Verbindung	Zellviabilität (% der Kontrolle)	x-fache Induktion der HO-1-Aktivität	
		6 h	24 h
(+)-Arteludovicinolid A ((+)- 188)	97.3 ± 8.2	2.14 ± 0.70	1.91 ± 0.28
(-)-Arteludovicinolid A ((-)- 188)	97.9 ± 17.8	ns	2.03 ± 0.16

Die Zellviabilität wurde durch die Messung der Cytotoxizität der Testverbindungen bei $10 \mu\text{M}$ nach 24 h *via* MTT Assay bestimmt. Eine signifikante Stimulation der HO-1-Aktivität bei $10 \mu\text{M}$ ($p \leq 0.05$) wurde mittels einem ELISA-basierten HO-1-Aktivitätsassays bestimmt und wird als x-faches der Induktion gegenüber den Kontrollzellen angegeben. ns = nicht signifikant.

2.9.2 Cytostatische Aktivität

Die Messungen zum cytostatischen Potential von ausgewählten Verbindungen (Abbildung 12) gegen HeLa-Zellen (Zelllinie aus humanen Epithelzellen eines Zervixkarzinoms) wurden im Arbeitskreis von Prof. Dr. J. Heilmann am Institut für Pharmazie der Universität Regensburg durch G. Brunner durchgeführt. Neben dem natürlichem (+)- und dem unnatürlichen (-)-Enantiomer von Arteludovicinolid A (**188**) wurde auch das silylgeschützte und daher lipophilere **241** ausgewählt. Da lipophile Substanzen die Eigenschaft besitzen Zellmembranen besser permeieren zu können,^[148] wurde bei **241** im Vergleich zu (+)-**188** eine höhere cytostatische Aktivität erwartet. Zudem wurde das Lacton **240**²⁵ ausgewählt, welches je einen freien (Cyclopentenonring) und einen maskierten (α -Methylenoxymethylgruppe) Michael-Akzeptor aufweist. Einerseits sollte **240** aufgrund der Abwesenheit der reaktiven

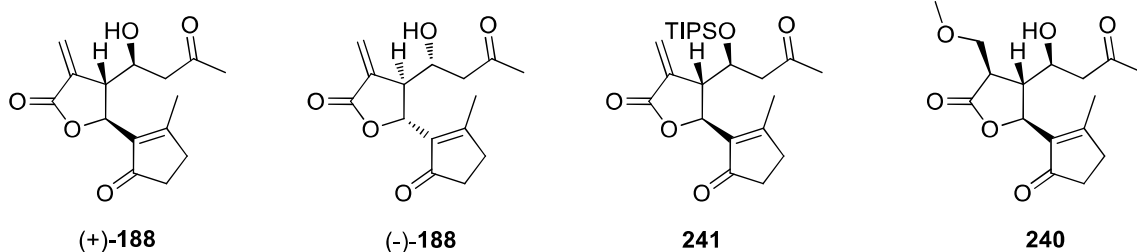


Abbildung 12: Ausgewählte Verbindungen zur Bestimmung der cytostatischen Aktivität.

exo-Methylengruppe länger im biologischen System bestehen können, während auf der anderen Seite die Möglichkeit der Freisetzung der *exo*-Methylengruppe durch Eliminierung von MeOH besteht.

²⁵ Das Lacton **240** wurde durch Entschützung aus **255** erhalten (siehe Experimentaltteil).

Würde eine Eliminierung auftreten, so könnte dies in einer vergleichbaren oder sogar höheren Aktivität als bei (+)-**188** resultieren. Hierfür wurden HeLa-Zellen in 96-Well-Platten (120.000 Zellen/ml) mit verschiedenen Konzentrationen der zu testenden Substanzen inkubiert. Nach 68 h wurde die Zellviabilität mittels MTT-Test quantifiziert (siehe oben). Durch die Auftragung der optischen Dichte

Tabelle 25: Ergebnisse der Cytotoxizitätstests an HeLa-Zellen.

Verbindung	(+)- 188	(-)- 188	241	240	DMSO 0.33%
IC ₅₀ [μM]	12.82 ± 1.38	9.16 ± 0.83	5.72 ± 1.11	297.11 ± 42.6	97.47 ± 7.17

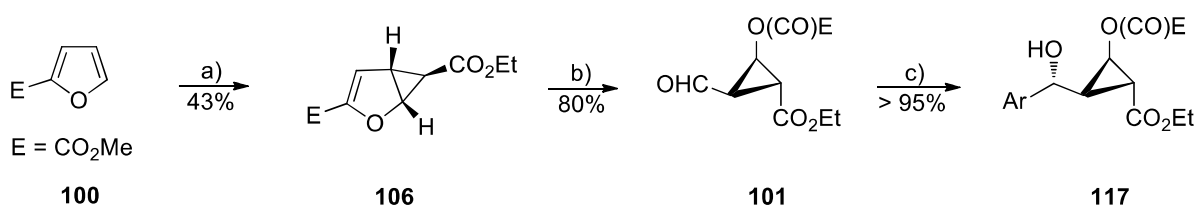
Die Zellviabilität wurde nach 68 h mittels MTT-Test quantifiziert. DMSO (0.33%) diente als Lösungsmittelkontrolle.

gegen log c (Substanz) wurden die IC₅₀-Werte erhalten (Tabelle 25). (+)- und (-)-**188** zeigten mit 12.82 ± 1.38 μM und 9.16 ± 0.83 μM vergleichbare IC₅₀-Werte. Wie angenommen zeigte das hydrophilere **241** eine, wenn auch nur geringfügig, höhere Aktivität von 5.72 ± 1.11 μM, während **240** eine im Vergleich zu den anderen Verbindungen sehr geringe Aktivität (IC₅₀ = 297.11 ± 42.6 μM) zeigte. Es ist also anzunehmen, dass die α-Methylenoxymethylgruppe in **240** unter diesen Bedingungen im biologischen System stabil ist, und die Eliminierung von MeOH nicht signifikant ist.

C Zusammenfassung

Ein Ziel dieser Arbeit war es, ausgehend von einem nachwachsenden Rohstoff, dem Furanester **100**, eine stereoselektive Synthese zu (*7'R*)-konfigurierten Hydroxylignanlactonen wie (*7'R*)-Hydroxy-enterolacton (**11**) oder (*7'R*)-Parabenzlacton (**97**) zu entwickeln.

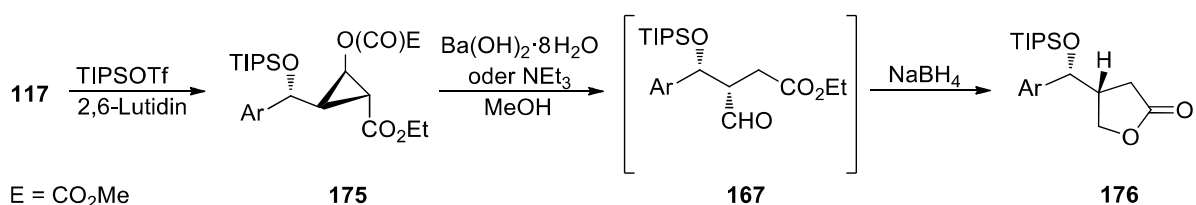
Die chirale Ausgangsverbindung hierfür (Cyclopropanaldehyd **101**) wurde über eine zweistufige Sequenz dargestellt, die in der Arbeitsgruppe von *Prof. Dr. O. Reiser* entwickelt wurde. Der Furanester **100** wurde enantio- und diastereoselektiv Cyclopropaniert und der erhaltenen Bicyclus **106** durch Ozonolyse in **101** überführt (Schema 70).^[56] Weitere Grundlagen für diese Forschungsarbeit stellte die vom Autor dieser Arbeit zusammen mit *Macabeo* untersuchte Addition von Aryl-Titan-Nukleophilen an den Donor-Akzeptor-substituierten chiralen Aldehyd **101** dar.^[63,65]



Reagenzien und Bedingungen: a) (i) (*R,R*)-Isopropyl-bisoxazolin-Cu(I)-Komplex, Diazoessigsäureethylester (**105**, 1.3 Äquiv.) 7 d, 0 °C; (>99% ee); b) (i) O₃, -78 °C; (ii) Dimethylsulfid (5.7 Äquiv.), -78 °C bis 25 °C; c) (i) BF₃·OEt₂ (1.1 Äquiv.), -78 °C, THF, 30 min; (ii) ArTi(Oi-Pr)₃ (2.5 Äquiv.), -78 °C, THF, 16 h, -78 °C.

Schema 70: Synthese des chiralen Cyclopropanaldehyds **101** und Addition von Titan-Nukleophilen an **101** nach *Reiser*.^[63,65]

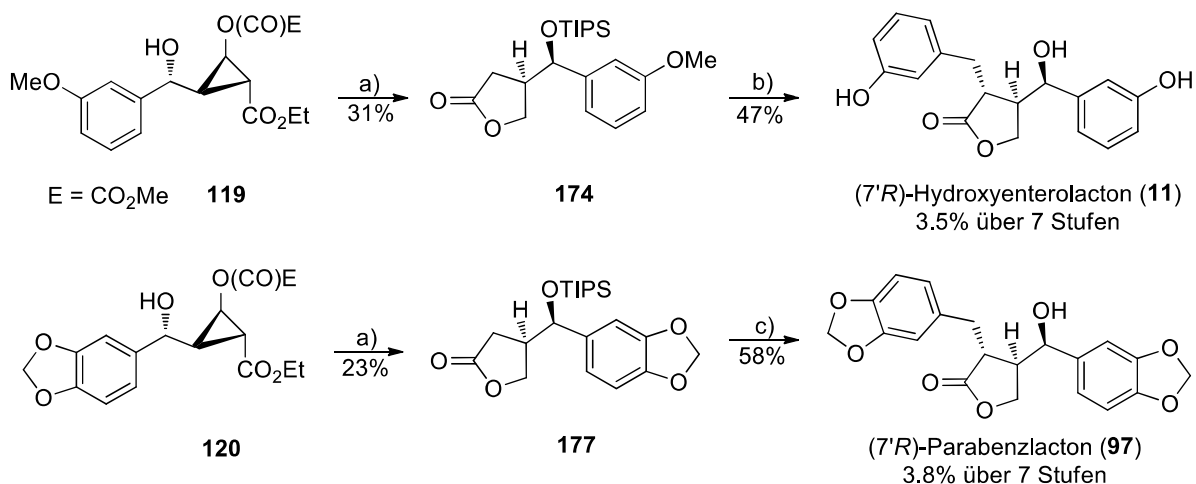
Entscheidend für das Gelingen der Synthese war die Schützung der benzylicchen Alkoholfunktionen der hochfunktionalisierten und empfindlichen Additionsprodukte **117**, welche zunächst an einem Modellsubstrat erprobt wurde. Wie in Schema 71 skizziert konnte demonstriert werden, wie die Triisopropylsilyl-geschützten Intermediate **175** durch milde Verseifung mit Ba(OH)₂·8 H₂O oder Et₃N in MeOH in Anwesenheit von NaBH₄ direkt zu den gewünschten Zielstrukturen umgesetzt werden können. In dem mehrstufigen Mechanismus entsteht nach der initiiierenden Verseifung des Oxalsäureesters, was die Öffnung des Cyclopropanrings zur Folge hat, ein empfindlicher Aldehyd **167**. In Anwesenheit von NaBH₄ wird dieser, direkt nach der Entstehung, zum entsprechenden Alkohol reduziert, welcher intramolekular mit dem Ethylester zum Lacton **176** cyclisiert.



Schema 71: Silylierung der Additionsprodukte **117** und Verseifung von **175** unter reduktiven Bedingungen mit Ba(OH)₂·8 H₂O oder Et₃N und NaBH₄ in MeOH zu **176**.

Anhand zweier Beispiele wurde demonstriert, wie aus den erhaltenen Lactonen **176** durch α -Alkylierung und Entschützung die Zielverbindungen erhalten werden können. So wurde für (*7'R*)-Hydroxy-

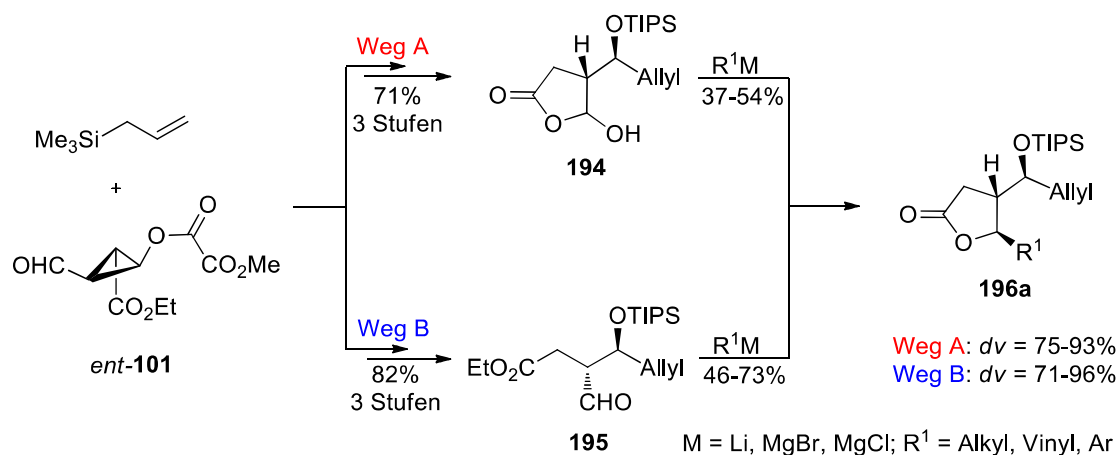
enterolacton (**11**) eine neue stereoselektive Synthese und für (*7'R*)-Parabenzlacton (**97**) die erste stereoselektive Synthese entwickelt (Schema 72). Ausgehend von kommerziell erhältlichem Furanester **100** wurden die beiden Hydroxylignanolactone über sieben Stufen in 3.5% (**11**) beziehungsweise 3.8% (**97**) Gesamtausbeute erhalten.



Reagenzien und Bedingungen: a) TIPSOTf, 2,6-Lutidin; b) Ba(OH)₂·8 H₂O, NaBH₄, MeOH; b) (i) LiHMDS, DMPU, 3-MeOBnBr (**184**), 64%; (ii) TBAF·3 H₂O/AcOH; (iii) BBr₃, 73%; c) (i) LDA, DMPU, **186**, 69%; (ii) TBAF·3 H₂O/AcOH, 84%.

Schema 72: Darstellung zweier (*7'R*)-Hydroxylignanolactone.

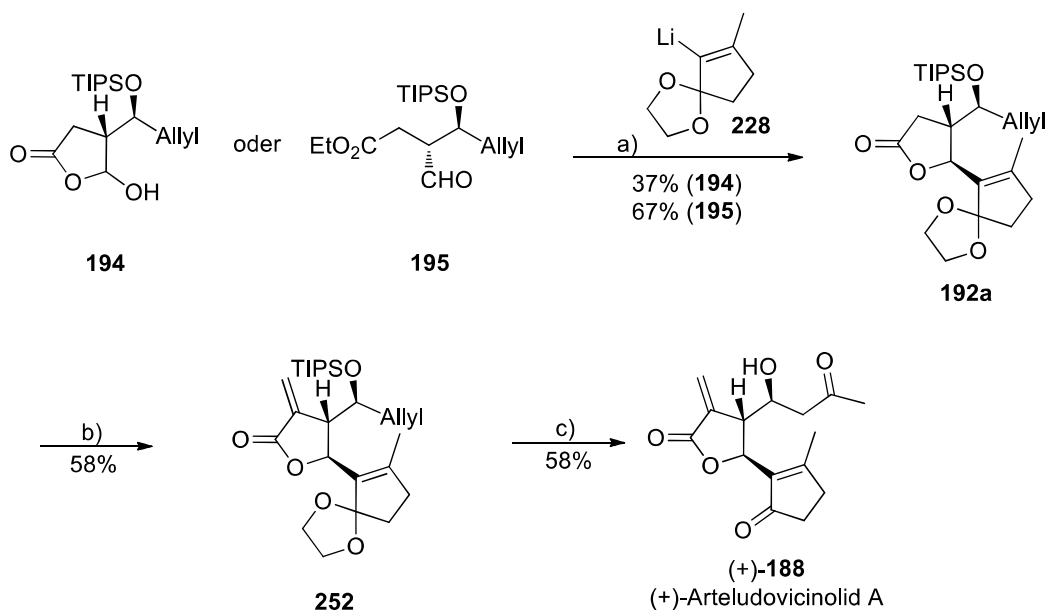
Zusätzlich sollte ausgehend von Cyclopropanaldehyd **101** ein stereoselektiver Zugang zu γ -Vinyl-substituierten γ -Butyrolactonen entwickelt werden, ein Strukturelement welches innerhalb der Sesquiterpen- und Diterpenoide sehr weit verbreitet ist. Vinyl- oder Alkyl-substituierte Lactonsysteme sind über die bisherige Methode der Synthese von *trans*- γ -Butyrolactonen nach Reiser^[56] nicht zugänglich, während nur wenige generell anwendbare und praktikable Synthesestrategien zu derartigen Lactonen bekannt sind. Auch in diesem Projekt konnten durch Silylschätzung der Produkte, die aus der Addition von Nucleophilen (*Sakurai*-Allylierung) an den Aldehyd **101** hervorgehen, neue synthetische Wege



Schema 73: Demonstration der entwickelten Synthesestrategien zu γ -substituierten *trans*-Lactonen.

erschlossen werden (Schema 73). Es wurden zwei verschiedene, für die Reaktion mit metallorganischen Nucleophilen (R^1M) geeignete, Elektrophile **194** und **195** dargestellt und die Addition von Metallorganen daran studiert. Beide Wege eignen sich demnach zum *trans*-selektiven Aufbau von Alkyl-, Aryl- oder Vinyl-substituierten γ -Butyrolactonen **196a** bei hohen Diastereoselektivitäten ($dv = 71-96\%$).

Die Anwendung dieser innovativen Methode sollte am Beispiel der Synthese von Arteludovicinolid A ((+)-**188**) demonstriert werden (Schema 74). Durch die Reaktion von **194** oder **195** mit dem *in situ* generierten Lithiumorganyl **228** konnte das Grundgerüst **192a** des Naturstoffs aufgebaut werden. Im weiteren Verlauf der Synthese wurde die α -Methylengruppe über die Methode nach *Eschenmoser*^[116] installiert und der Allylrest in **252** stereo- und regioselektiv mit dem milden Pd(quinox) X_2 /TBHP-System^[143] zum Methylketon oxidiert. Schließlich lieferte die Desilylierung mit TBAF/AcOH das Sesquiterpenlacton (+)-**188** in einer maximalen Gesamtausbeute von 4.8% über neun Stufen unter Erhalt der Enantiomerenreinheit der verwendeten Ausgangsverbindung **106**. Ausgehend von **101** wurde auch das unnatürliche Enantiomer von Arteludovicinolid A ((-)-**188**) in 5.4% Gesamtausbeute synthetisiert.



Reagenzien und Bedingungen: a) $-78\text{ }^\circ\text{C}$ bis RT; b) (i) LiHMDS; (ii) *Eschenmoser*-Salz ; (iii) MeI; (iv) NaHCO_3 ; c) (i) Pd(quinox) X_2 , AgSBF₆, TBHP, 67%; (ii) TBAF/AcOH, 87%.

Schema 74: Erste Totalsynthese von (+)-Arteludovicinolid A ((+)-**188**) ausgehend von **194** oder **195**.

Erstaunlicherweise zeigte (+)-**188** mit einem IC_{50} -Wert von $4.87\ \mu\text{M}$ ein viel höheres Entzündungshemmendes Potential (durch Inhibition der induzierbaren Stickstoffmonoxid-Synthase (iNOS) in RAW264.7 Makrophagen) als bislang angenommen.^[92] Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass bei einer Konzentration von $10\ \mu\text{M}$ das natürliche (+)-**188** bereits nach 6 h das Enzym Häm-Oxygenase-1 in Makrophagen signifikant induziert (2.14-fache Stimulation). Einige ausgewählte Verbindungen

wurden auch auf Cytotoxizität gegenüber HeLa-Zellen untersucht. Hier zeigten die beiden Enantiomere von **188** vergleichbare IC_{50} Werte von 12.82 μ M und 9.16 μ M.

In dieser Arbeit gelang es den Einsatzbereich des Cyclopropanaldehyds **101** um den Aufbau von γ -Butyrolactonsystemen zu erweitern, die bisher aus **101** nicht zugänglich waren. Dies wurde anhand der Synthese der (*7'R*)-Hydroxylignanlactone (*7'R*)-Hydroxyenterolacton (**11**) und (*7'R*)-Parabenzlacton (**97**) sowie der Synthese des Sesquiterpenlactons Arteludovicinolid A (**188**) demonstriert. Vor allem die im zweiten Teil der Arbeit entwickelte Strategie stellt eine wertvolle Entdeckung dar, die insbesondere in der Totalsynthese von terpenoiden γ -Butyrolactonen Anwendung finden sollte.

D Experimentalteil

1 Allgemeines

Kernresonanzspektroskopie

¹H-NMR-Spektren wurden auf folgenden Geräten aufgenommen: Bruker Avance 300 (300 MHz), Bruker Avance 400 (400 MHz) oder einem Bruker Avance 600 (600 MHz). Die Angaben der chemischen Verschiebungen erfolgen in δ (ppm) Chloroform (7.26 ppm) oder Aceton-d₆ (2.05 ppm) als interner Standard. Die Messung von 2D Spektren (NOESY, COSY; HMBC, HSQC) wurden von der NMR-Abteilung der Universität Regensburg durchgeführt. Charakterisierung der Signalaufspaltung: s = Singulett, bs = verbreitertes Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett, dd = doppeltes Dublett, ddd = Dublett eines doppelten Dubletts, dddd = doppeltes Dublett eines doppelten Dubletts und ddt = Dublett eines doppelten Triplets. Die Art des Kohlenstoffatoms wurde durch Vergleichen der ¹³C- und Dept135 - Spektren bestimmt und wird in Klammern angegeben. Dabei steht „+“ für ein primäres/ tertiäres, „-“ für ein sekundäres und „q“ für ein quartäres Kohlenstoffatom.

Die Angabe von ¹³C-chemischen Verschiebungen erfolgt in δ (ppm), wobei CDCl₃ (77.16 ppm) oder Aceton-d₆ (206.3 ppm) als interner Standard benutzt wurde.

Die NMR-Proben der hydrolyseempfindlichen bzw. säurelabilen Verbindungen (insbesondere Ketale) wurden in CDCl₃ angesetzt, das frisch über basisches Aluminiumoxid filtriert worden ist.

Dünnschichtchromatographie

Dünnschichtchromatogramme (DC) wurden auf Merck DC-Folien F254 entwickelt. Visualisierung wurde mit UV-Licht (254 nm), Kaliumpermanganat-Tauchreagenz oder mit Vanillin/Schwefelsäure-Tauchreagenz erreicht.

Massenspektrometrie

Hochaufgelöste (HRMS) und niedrig aufgelöste (LRMS) Massenspektren wurden in der Abteilung der zentralen Analytik der Universität Regensburg gemessen.

Säulenchromatographie

Chromatographische Trennungen wurden an Kieselgel (63 – 200 μ m) oder an Flash-Kieselgel (40 – 63 μ m) der Firma Merck durchgeführt.

Drehwerte

Die Drehwerte der Reinsubstanzen wurden am Polarimeter 241 der Firma Perkin Elmer bei 589 nm bei Raumtemperatur gemessen.

IR-Spektren

IR-Spektren wurden auf einem FT-IR Spektrometer Excalibur FTS 3000 mit Specac Golden Gate und einem Diamond Single Reflection ATR-System gemessen.

Chirale HPLC

Chirale HPLC Messungen wurden an einem Varian 920-LC mit DAD an diversen stationären Phasen gemessen.

Präparative HPLC

Die präparative HPLC wurde am Lehrstuhl von Prof. Buschauer an einer Eurosphere-100-Säule (250 × 32 mm) (Knauer, Berlin, Deutschland), Pumpe K-1800 (Knauer, Berlin, Deutschland) mit UV-Detektor K-2000 (Knauer, Berlin, Deutschland) (UV-Detektion bei 220 nm) durchgeführt. Die Temperatur lag bei 30 °C und die Flussrate bei 18 mL/min. Die mobile Phase enthielt 0.1% TFA in Millipore Wasser und CH₃CN. Alle Verbindungen wurden vor der Auftrennung durch PTFE-Filter (25 mm, 0.2 µm, Phenomenex Ltd., Aschaffenburg, Deutschland) filtriert. Die Produkte wurden mit einem Christ alpha 2-4 LD-Lyophilisator an einer Vacuubrand RZ 6 Vakuumpumpe gefriergetrocknet.

Zellkultur für die antiinflammatorische Aktivitätsbestimmung

Murine Makrophagen (RAW264.7) wurden in RPMI mit 10% (v/v) zugesetztem hitzeinaktivierten fötalen Kälberserum und 2 mM Glutamin bei 37 °C in 5% CO₂ enthaltender, angefeuchteter Luft kultiviert.

Cytotoxizitäts-Bestimmung (MTT-Assay)

Zur Bestimmung der Zellviabilität wurde die Reduktion eines gelben Farbstoffs, dem Tetrazoliumsalz 3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyltetrazoliumbromid (MTT) zu einem violetten Formazan durch die mitochondriale Dehydrogenase lebender Zellen ausgenutzt. Die Stammlösungen der zu testenden Verbindungen wurden in DMSO (100 mM) hergestellt und bei -20 °C aufbewahrt. Unmittelbar vor der Bestimmung wurden die Testkonzentrationen durch Verdünnen der Stammlösung mit dem Kulturmedium erhalten, wobei die Endkonzentration von DMSO im Medium $\leq 0.1\%$ betrug. Die Zellen (5×10^3 /Well) wurden in 96-Well-Mikrotiterplatten ausplattiert und für 24 h anwachsen gelassen. Verschiedene Konzentrationen (100 - 1 µM) der Testverbindungen wurden in An- und Ab-

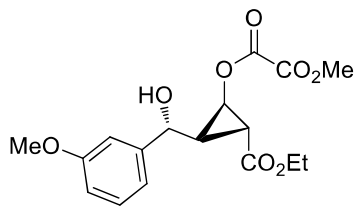
wesenheit von LPS²⁶ (10 ng/mL) für jeweils 20 h inkubiert. Das Gesamtvolumen des Assays betrug 100 µL. 10 µL einer 4 mg/mL MTT-Lösung in PBS wurde in jede Kavität pipettiert. Nach 4 h wurde das Kulturmedium entfernt und 100 µL einer 10%igen wässrigen SDS-Lösung zugegeben um das Formazan-Produkt in Lösung zu bringen. Nach 24-stündiger Inkubation im Dunkeln wurde die Absorbanz bei 560 nm in einem Microplatereader (Multiscan Spectrum, Thermo) bei Raumtemperatur gemessen.

Nitrit-Bestimmung (Griess-Assay)

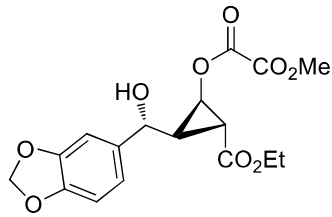
Um die entzündungshemmende Aktivität von Verbindungen in RAW264.7 Zellen zu bestimmen, kann die Inhibition des durch LPS-stimulierten proinflammatorischen Enzyms iNOS (induzierbare NO Synthase) über die Nitritproduktion gemessen werden. Hierbei wird die Akkumulation von Nitrit im Kulturmedium als Indikator für die Stickstoffmonoxidproduktion in den Makrophagen gesehen. RAW 264.7 Makrophagen (8×10^4 Zellen/Well) wurden in 96-Well-Mikrotiterplatten ausplattiert, für 24 h anwachsen gelassen und mit LPS (10 ng/mL) in An- und Abwesenheit der Testverbindungen (1-100 µM) für weitere 24 h inkubiert. Als Negativkontrolle wurden die Zellen nur mit den Testverbindungen inkubiert. Dann wurde je 50 µL des Kulturmediums entnommen und mit dem gleichen Volumen Griess-Reagenz (0.1% NED (N-1-Naphtylethylenediamine dihydrochlorid), 1% Sulfanilamin, 0.35% H₃PO₄ in H₂O) versetzt und 15 min bei Raumtemperatur inkubiert bevor die Absorbanz bei 560 nm (Multiscan Spectrum, Thermo) gemessen wurde. Die Nitritmenge wurde anhand einer Kalibriergerade mittels Natriumnitrit-Standardlösungen ermittelt und als Prozent der Kontrolle angegeben.

²⁶ LPS = Lipopolysaccharid, induziert die Proteinexpression von iNOS/NO in RAW264.7 Zellen.

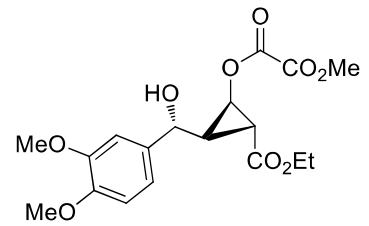
2 Übersicht der Verbindungen



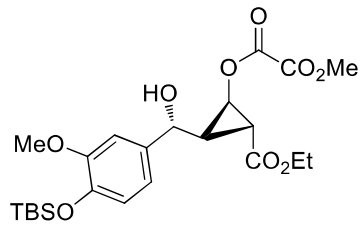
119



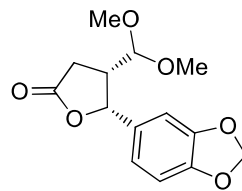
120



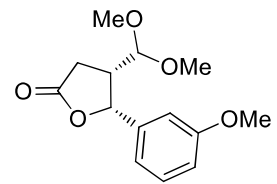
121



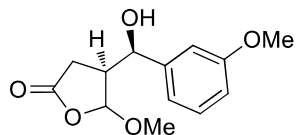
122



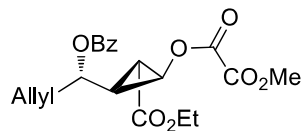
128A



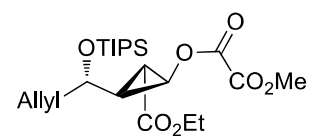
128B



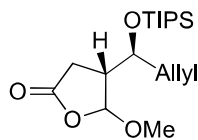
133A



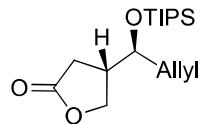
150



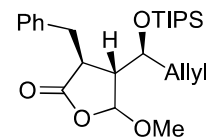
153



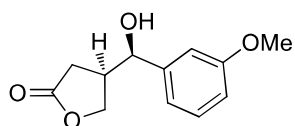
158



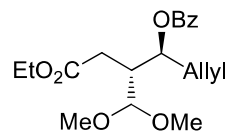
159



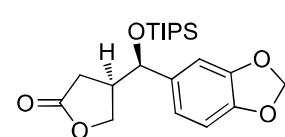
160



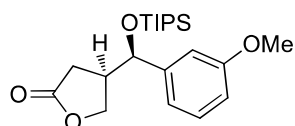
181



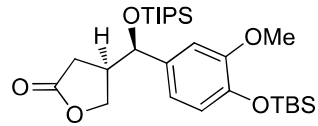
156



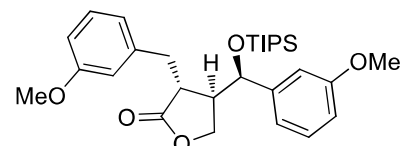
177



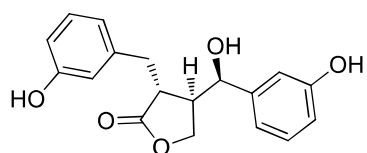
174



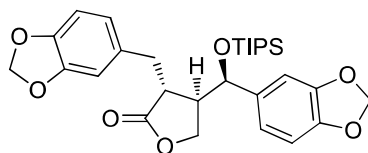
178



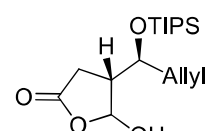
185



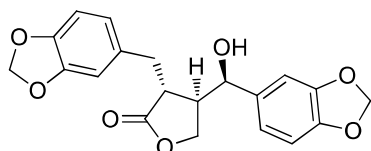
11



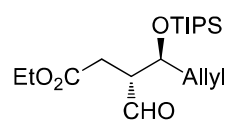
187



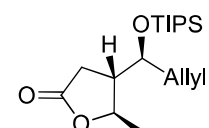
194



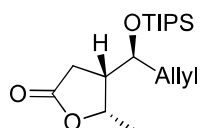
97



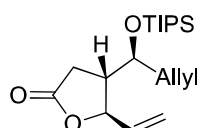
195



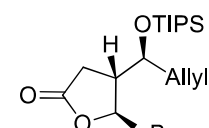
205a



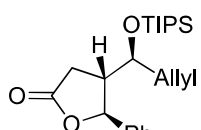
205b



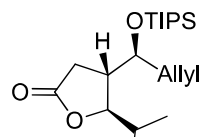
206a



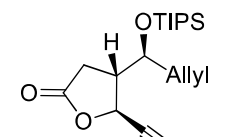
207



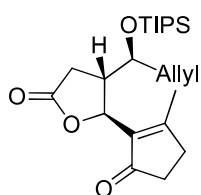
213a



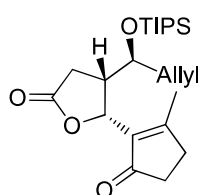
208



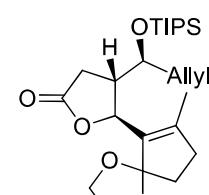
214a



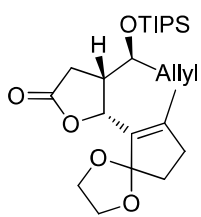
229a



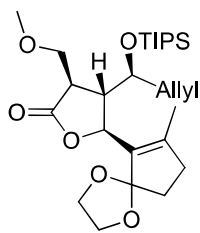
229b



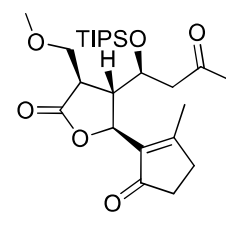
192a



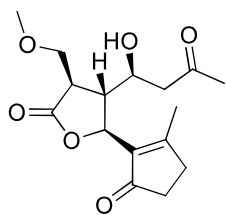
192b



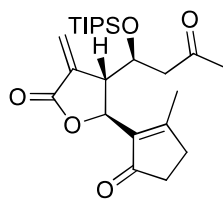
249



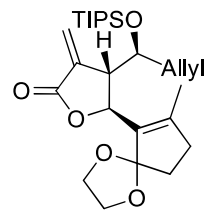
255



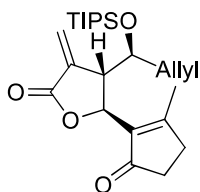
240



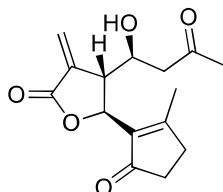
241



252



264



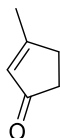
(+)-188

3 Darstellung der Verbindungen

Die folgenden Verbindungen wurden nach publizierten Vorschriften dargestellt:

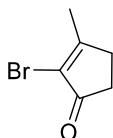
Furan-2-carbonsäuremethylester (**100**)^[149], Benzyltrichloracetimidat^[150], Diazoessigsäureethylester (**105**)^[151], Trimethyl(2-methylallyl)silane^[152]

3-Methyl-2-cyclopentene-1-one (**222**)^[153]

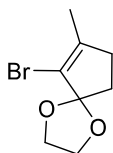


¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.82 – 5.60 (m, 1H), 2.47 – 2.31 (m, 2H), 2.28 – 2.11 (m, 2H), 1.95 (s, 3H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 209.6 (q), 178.6 (q), 130.1 (+), 35.3 (-), 32.5 (-), 18.9 (+).

2-Bromo-3-methyl-2-cyclopenten-1-one (**223**)^[154]

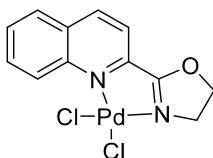


¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.70 – 2.59 (m, 2H), 2.58 – 2.47 (m, 2H), 2.17 (s, J = 0.5 Hz, 3H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 201.4 (q), 173.4 (q), 123.1 (q), 33.2 (-), 32.2 (-), 18.9 (+).



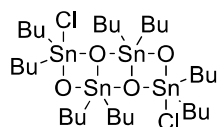
2-Bromo-2-cyclopentenone ethylene ketal (**224**)^[155]

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.30 – 4.08 (m, 2H), 4.07 – 3.85 (m, 2H), 2.44 – 2.26 (m, 2H), 2.24 – 2.06 (m, 2H), 1.80 (s, 3H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 144.4 (q), 119.0 (q), 118.3 (q), 65.7 (-), 34.4 (-), 32.8 (-), 16.4 (+).



Pd(2-(quinolin-2-yl)-4,5-dihydrooxazole)Cl₂ (**270**)^[156]

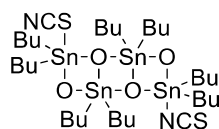
Smp. = 283 °C (Zersetzung). IR (pur) $\tilde{\nu}$ = 3077, 3025, 3021, 2974, 2943, 1674, 1620, 1593, 1529, 1485, 1464, 1277, 1181, 1122, 925, 850, 759 cm⁻¹.



Stannoxan-Katalysator (126)^[68]

n-Bu₂SnO (125 mg, 0.50 mmol, 1.0 Äquiv.) und *n*-Bu₂SnCl₂ (155 mg, 0.51 mmol, 1.02 Äquiv.) wurden in einem Schlenkrohr in 1.5 mL Benzol suspendiert und 5.5 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der weiße Rückstand wurde in 1 mL Dichlormethan gelöst und durch Watte (Pasteurpipette) filtriert, mit DCM nachgewaschen und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Es wurde 265 mg (0.47 mmol, 95%) eines weißen wachsartigen Feststoffs erhalten, der ohne weitere Aufreinigung eingesetzt, unter N₂ im Kühlschrank aufbewahrt und innerhalb von zwei Wochen verwendet wurde.

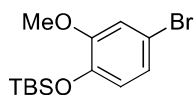
Smp. = 108-110 °C



Stannoxan-Katalysator (127)^[68]

126 (265 mg, 0.47 mmol) wurde in 95%-igem Ethanol (0.8 mL) gelöst, NaSCN (83 mg, 1.13 mmol, 2.4 Äquiv.) zugegeben und die Reaktionsmischung 5.5 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in DCM (3 mL) gelöst, durch ein Celite-Pad filtriert und dieses mit DCM nachgewaschen. Nach der Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde **127** (248 mg, 0.45 mmol, 95%) als farbloser Feststoff erhalten, der ohne weitere Aufreinigung eingesetzt, unter N₂ bei 4 °C gelagert und innerhalb von zwei Wochen verwendet wurde.

Smp. = 85-86 °C

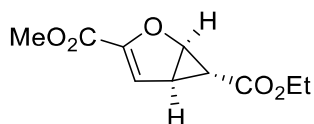


(4-bromo-2-methoxyphenoxy)(tert-butyl)dimethylsilane (A1)

4-Brom-2-methoxyphenol (2.92 g, 14.4 mmol) wurde unter N₂ in wasserfreiem DCM gelöst und mit Diisopropylamin (2.69 mL, 15.8 mmol, 1.1 Äquiv.) und TBSCl (2.39 g, 15.8 mmol, 1.1 Äquiv.) versetzt und 27 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt durch Kieselgel-Säulenchromatographie (PE/DCM = 9/1) gereinigt.

Ausbeute: 4.28 g (13.54 mmol, 94%) eines farblosen Öls.

R_f (PE/DCM = 9/1) = 0.55. **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 6.99 – 6.90 (m, 2H), 6.76 – 6.67 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 0.98 (s, 9H), 0.14 (s, 6H). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 151.9 (q), 144.5 (q), 123.8 (+), 122.2 (+), 115.6 (+), 113.6 (q), 55.8 (+), 25.8 (+), 18.6 (q), -4.6 (+).

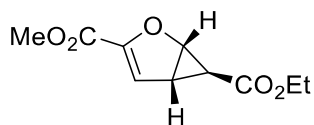


6-ethyl 3-methyl (1R,5R,6R)-2-oxabicyclo[3.1.0]hex-3-ene-3,6-dicarboxylate (106)

60.3 g (478 mmol, 1.0 Äquiv.) Furan-2-carbonsäuremethylester **100** und 1.30 g (4.9 mmol, 1 mol%) (*R,R*)-ⁱPr-Bisoxazolin-Ligand **103** wurden in einen Dreihalskolben eingewogen und nach N₂-Spülung mittels Kryostat auf 0 °C abgekühlt. Nach Zugabe von 1.30 g (3.6 mmol, 0.75 mol%) Kupfer(II)-triflat wurde die Reaktionsmischung 30 min in der Kälte gerührt. Die Blaufärbung ging nach Zugabe von Phenylhydrazin (0.44 mL, 4.4 mmol, 0.9 mol%) in eine Dunkelrotfärbung über. Anschließend wurden bei 0 °C über einen Zeitraum von 7 Tagen eine Lösung von Diazoessigsäureethylester (**105**) (500 mL, 685 mmol, 1.43 Äquiv., 11.5%-ige Lösung in DCM) mittels eines elektronisch gesteuerten Tropftrichters per Magnetventil zugetropft. Nach vollendeter Zugabe wurde die Reaktionsmischung für 5 h weitergerührt, durch basisches Aluminiumoxid filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Der nicht umgesetzte Furanester (**100**) wurde mittels Vakuumdestillation (~1 mbar, 40 °C) entfernt und der dunkelbraune ölige Rückstand mittels Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel, Laufmittel PE/EE Gradient von 9/1 bis 5/1). Das gelbliche Öl (49.10 g, 48%) wurde in *n*-Pentan (1.1 L) und DCM (1 mL) gelöst und nach Zugabe eines enantiomerenreinen Impfkristalls 1 Tag bei 5 °C und 5 Tage bei -20 °C aufbewahrt. Die erhaltenen Kristalle wurden abfiltriert. Ausbeute: 46.4 g (186 mmol, 39% der theoretischen Ausbeute, > 99% ee) Cyclopropan **106** als farblose Kristalle.

R_f (PE/EE = 5/1) = 0.35. $[\alpha]_D^{20} = -272$ (c = 1.0, CHCl₃). **Chirale HPLC**: > 99% ee (Phenomenex Lux Cellulose-1, 4.6 × 250 μm, Heptan/*i*-PrOH = 99:1, 0.5 mL/min, t_R (*S,S,S*) = 35.0 min, t_R (*R,R,R*) = 37.9). **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl): δ 6.38 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 4.96 (dd, *J* = 1.0 Hz, 5.3 Hz, 1H), 4.15 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.86 (ddd, *J* = 2.8 Hz, 2.8 Hz, 5.4 Hz, 1H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H),

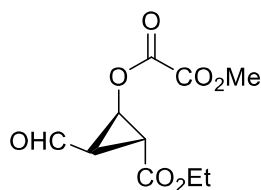
1.15 (dd, $J = 1.0$ Hz, 2.7 Hz, 1H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 171.8 (q), 159.5 (q), 149.2 (q), 116.1 (+), 67.5 (+), 61.0 (-), 21.4 (+), 32.0 (+), 52.2 (+), 14.2 (+).



6-ethyl 3-methyl (1*S*,5*S*,6*S*)-2-oxabicyclo[3.1.0]hex-3-ene-3,6-dicarboxylate (*ent*-**106**)

ent-**106** wurde analog zur enantiomeren Verbindung **106** (gleiche Ansatzgröße, Äquivalente und Zugabegeschwindigkeit) unter Verwendung des (*S,S*)-*i*-Pr-Bisoxazolin-Liganden *ent*-**103** hergestellt. Nach der Chromatographie wurde das Produkt (49.10 g, 48%) in *n*-Pentan (1 L) und DCM (1 mL) gelöst und nach Zugabe eines enantiomerenreinen Impfkristalls 1 Tag bei 5 °C und 5 Tage bei -20 °C kristallisiert. Ausbeute: 45.1 g (215 mmol, 45%, 90% ee) *ent*-**106** als farblose Kristalle.

$[\alpha]_D^{20} = 256$ ($c = 1.0$, CHCl_3). **Chirale HPLC**: 90% ee (Phenomenex Lux Cellulose-1, $4.6 \times 250 \mu\text{m}$, Heptan/*i*-PrOH = 99:1, 0.5 mL/min, t_R (*S,S,S*) = 35.0 min, t_R (*R,R,R*) = 37.9).

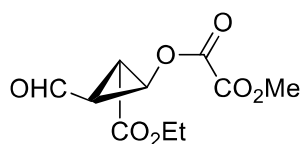


(1*R*,2*R*,3*R*)-2-(ethoxycarbonyl)-3-formylcyclopropyl methyl oxalate (**101**)

25.8 g (121 mmol, 1.0 Äquiv.) **106** wurden in wasserfreiem DCM (250 mL) gelöst und im Aceton/Trockeneisbad auf -78 °C abgekühlt. Anschließend wurde solange Ozon durch die Reaktionsmischung geleitet, bis sich diese blau verfärbte. Überschüssiges Ozon wurde durch Spülen mit Sauerstoff entfernt (vollständige Entfärbung!) und erst dann langsam Dimethylsulfid (51 mL, 693 mmol, 5.7 Äquiv.) zugegeben, der Reaktionskolben mit einem Trockenrohr (CaCl_2) verschlossen und die Reaktionsmischung über Nacht im auftauenden Kältebad weitergerührt. Die organische Phase wurde in einen Scheidetrichter überführt und mit ges. NaHCO_3 -Lösung (2×70 ml) und H_2O (2×70 ml) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der ölige Rückstand wurde in Et_2O gelöst und während 6 Tagen bei -20 °C kristallisiert. Die weißen Kristalle wurden von der überstehenden Lösung abdekantiert und mit wenig kaltem Diethylether gewaschen. Nach sorgfältigem Trocknen im Hochvakuum wurden 25.7 g **101** (105 mmol, 87%) als weißer Feststoff erhalten.

Smp. = 52 °C. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.46 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.83 (dd, $J = 7.3$, 3.6 Hz, 1H), 4.20 (dq, $J = 7.2$, 1.1 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.91 (dd, $J = 6.0$, 3.6 Hz, 1H), 2.80 (ddd, $J = 7.3$, 6.0, 4.0

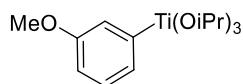
Hz, 1H), 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 192.7 (+), 168.1 (q), 156.9 (q), 156.6 (q), 62.0 (-), 58.9 (+), 54.0 (+), 34.9 (+), 26.4 (+), 14.1 (+).



(1S,2S,3S)-2-(ethoxycarbonyl)-3-formylcyclopropyl methyl oxalate (*ent*-**101**)

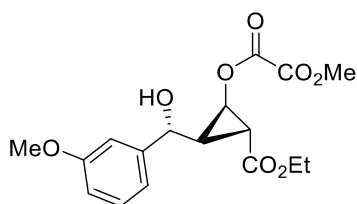
Aldehyhd *ent*-**101** wurde analog zu **101** aus *ent*-**106** (25.8 g, 121 mmol) erhalten (gleiche Ansatzgröße und Durchführung). Ausbeute: 26.3 g (108 mmol, 89%).

Smp. = 50-52 °C.



Repräsentative Vorschrift für die Herstellung von Aryltitan-Nukleophilen aus Brombenzolen (**AV1**)

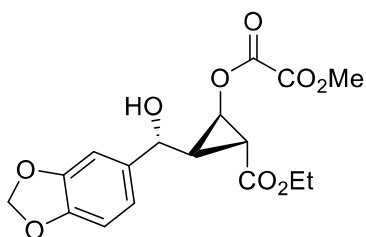
2.11 g 3-Bromanisol (11.26 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde in einem ausgeheizten Schlenk-Kolben unter N_2 in wasserfreiem THF (20 mL) gelöst und auf -78 °C gekühlt. Nach der Zugabe von *n*-BuLi (6.4 mL, 10.24 mmol, 0.91 Äquiv., 1.6 M Lösung in Hexan) verfärbte sich die Lösung gelb und wurde leicht trüb. Nach 2.5 h bei -78 °C wurde $\text{Ti}(i\text{-PrO})_3\text{Cl}$ (12.3 mL, 12.3 mmol, 1.09 Äquiv., 1 M Lösung in Hexan.) zutropft. Nach dieser Zugabe war ein Farbumschlag nach klar gelb-orange zu beobachten. Anschließend wurde die Mischung noch 1 h bei -78 °C gerührt und per Transferkanüle in den zweiten Reaktionskolben überführt.



(1R,2R,3S)-2-(Ethoxycarbonyl)-3-((*R*)-hydroxy(3-methoxyphenyl)methyl)cyclopropyl-methyl-oxalate (**119**)

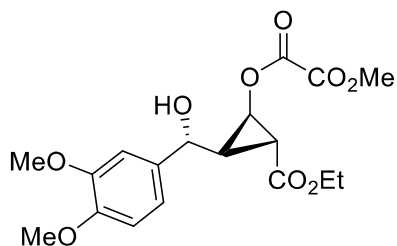
In einem trockenen Schlenkkolben unter N_2 wurde **101** (1.00 g, 4.02 mmol, 1.0 Äquiv.) in wasserfreiem THF (30 mL) gelöst und auf -78 °C gekühlt. $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (560 μL , 4.42 mmol, 1.1 Äquiv.) wurde per Spritze zutropft und 30 min gerührt bevor das Aryltitanreagenz (2.5 Äquiv.) per Teflon-Transferkanüle zutropft wurde. Nach 16 h bei -78 °C wurde ges. NaHCO_3 -Lösung (20 mL) zugegeben, auf Raumtemperatur erwärmt und mit EE (50 mL) verdünnt. Anschließend wurde durch Celite

filtriert, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit EE (3×15 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit H₂O (20 mL) und ges. NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung in der Folgereaktion eingesetzt oder bei -20 °C für max. 2 Wochen aufbewahrt. Ausbeute > 96%, *dv* = 80:20 (¹H-NMR) eines gelblichen Öls.



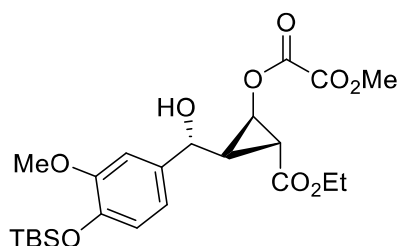
(1R,2S,3R)-2-((R)-benzo[d][1,3]dioxol-5-yl(hydroxy)methyl)-3-(ethoxycarbonyl)cyclopropyl methyl oxalate (120)

Aldehyd **101** (1.00 g, 4.0 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde in einem Schlenk-Kolben unter N₂ in wasserfreiem THF (30 mL) gelöst und in einem Aceton/Trockeneis-Bad auf -78 °C gekühlt. Nach der Zugabe von 560 µL BF₃·OEt₂ (4.51 mmol, 1.1 Äquiv.) und Rühren für 30 min wurde innerhalb von 10 min das immer noch gekühlte Aryl-Titan-Reagenz (max. 10.24 mmol, 2.5 Äquiv.), nach **AV1** aus Methylene-dioxy-4-brombenzol hergestellt, mittels Teflon-Transferkanüle in das Reaktionsgefäß überführt. Nach 18 h bei -78 °C wurde die Reaktion mit ges. NaHCO₃-Lösung (20 mL) beendet, die Reaktionsmischung auf etwa 10 °C erwärmt, mit EE (50 mL) verdünnt und durch ein Celite-Pad filtriert. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit EE (3×10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung (2×10 mL) gewaschen. Trocknen über MgSO₄, Abfiltrieren vom Trockenmittel und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer lieferte 1.57 g eines gelb-braunen Öls. Die Ausbeute wurde per ¹H-NMR auf ca. 93% (*dv* = 73:27) geschätzt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung in der Folgereaktion eingesetzt oder bei -20 °C für max. zwei Wochen gelagert.



(1R,2S,3R)-2-((R)-(3,4-dimethoxyphenyl)(hydroxy)methyl)-3-(ethoxycarbonyl)cyclopropyl methyl oxalate (121)

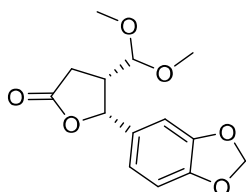
Nach **AV1**: Aldehyd **101** (1.00 g, 4.0 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde in einem Schlenk-Kolben unter N₂ in wasserfreiem THF (30 mL) gelöst und in einem Aceton/Trockeneis-Bad auf -78 °C gekühlt. Nach der Zugabe von 560 µL BF₃·OEt₂ (4.51 mmol, 1.1 Äquiv.) und Rühren für 30 min wurde während 10 min die zuvor hergestellte, und immer noch gekühlte Aryl-Titan-Reagenz (max. 10.24 mmol, 2.5 Äquiv.), hergestellt aus 1,2-Dimethoxy-4-brombenzol nach **AV1**, mittels Teflon-Transferkanüle in das Reaktionsgefäß überführt. Nach 18 h bei -78 °C wurde die Reaktion mit ges. NaHCO₃-Lösung (20 mL) beendet, die Reaktionsmischung auf etwa 10 °C erwärmt, mit EE (50 mL) verdünnt und durch ein Celite-Pad filtriert. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit EE (3×10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung (2×10 mL) gewaschen. Trocknen über MgSO₄, Abfiltrieren vom Trockenmittel und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer lieferte 1.8 g eines gelb-braunen Öls. Die Ausbeute wurde per ¹H-NMR auf ca. 88% (dv = 75:25) geschätzt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung in der Folgereaktion eingesetzt oder bei -20 °C für max. 3 Wochen gelagert.



(1R,2S,3R)-2-((R)-(4-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-3-methoxyphenyl)(hydroxy)methyl)-3-(ethoxycarbonyl)cyclopropyl methyl oxalate (122)

Nach **AV1**: Aldehyd **101** (681 mg, 2.79 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde in einem Schlenk-Kolben unter N₂ in wasserfreiem THF (20 mL) gelöst und in einem Aceton/Trockeneis-Bad auf -78 °C gekühlt. Nach der Zugabe von 385 µL BF₃·OEt₂ (3.07 mmol, 1.1 Äquiv.) und Rühren für 30 min wurde innerhalb von 10 min die zuvor hergestellte, noch gekühlte Aryl-Titan-Reagenz (max. 6.63 mmol, 2.4 Äquiv.) dargestellt aus **A1** (2.21 g, 6.98 mmol), *n*-BuLi (4.14 mL, 6.63 mmol) und Ti(*i*-PrO)₃Cl (1M in Hexan, 7.33 mL, 7.33 mmol) in THF (20 mL), mittels Teflon-Transferkanüle in das Reaktionsgefäß überführt. Nach 18 h bei -78 °C wurde die Reaktion mit ges. NaHCO₃-Lösung (20 mL) beendet, die Reaktionsmischung auf etwa 10 °C erwärmt, mit EE (40 mL) verdünnt und durch ein Celite-Pad

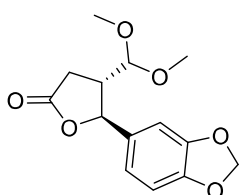
filtriert. Nach der Phasentrennung wurde die wässrige Phase mit EE (3×10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung (2×10 mL) gewaschen. Trocknen über MgSO₄, Abfiltrieren vom Trockenmittel und Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer lieferte 2.06 g eines gelb-braunen Öls. Die Ausbeute wurde per ¹H-NMR auf ca. 76% (*dv* = 79:21) geschätzt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung in der Folgereaktion eingesetzt oder bei -20 °C für max. zwei Wochen gelagert.



(4*S*,5*R*)-5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-4-(dimethoxymethyl)dihydrofuran-2(3H)-one (128A)

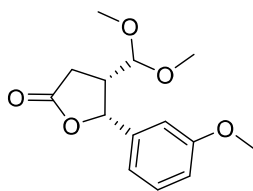
Zu 1.1 g **120** (max. 2.84 mmol) in wasserfreiem MeOH (14 mL) wurden 79 mg (0.14 mmol, 5 mol%) des Zinn-Katalysators **127** gegeben. Die Lösung wurde 18 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Eine säulenchromatographische Aufreinigung des Rückstandes (Kieselgel, PE/EE = 3/1) lieferte das Produkt als Diastereomerenmisch (342 mg, 1.22 mmol, 43%, *dv* = 82:18).

R_f (PE/EE = 2/1) = 0.34. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 6.89 – 6.60 (m, 3H), 6.07 – 5.87 (m, *J* = 1.5 Hz, 3H), 5.52 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.73 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.11 – 2.98 (m, 1H), 2.70 (dd, *J* = 17.7, 7.9 Hz, 1H), 2.56 (dd, *J* = 17.7, 9.0 Hz, 1H). **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 176.0 (q), 147.8 (q), 147.4 (q), 129.4 (q), 119.5 (+), 108.0 (+), 106.5 (+), 103.5 (+), 101.1 (-), 81.3 (+), 54.7 (+), 53.2 (+), 43.0 (+), 29.3 (-). **HRMS** (EI-MS): berechnet: 280.0947, gefunden: 280.0955. **IR** (pur) $\tilde{\nu}$ = 2932, 2905, 2835, 1776, 1491, 1446, 1242, 1178, 1059, 1036, 931 cm⁻¹.



(4*S*,5*S*)-5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-4-(dimethoxymethyl)dihydrofuran-2(3H)-one (epi-128A)

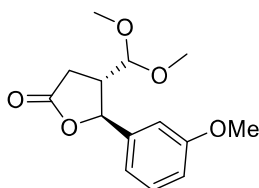
R_f (PE/EE = 2/1) = 0.36. Charakteristische Signale: **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 6.89 – 6.66 (m, 3H), 5.97 (s, 2H), 5.32 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.34 (s, 3H). **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 175.8 (q), 148.0 (q), 147.5 (q), 133.1 (q), 119.1 (+), 108.2 (+), 106.0 (+), 104.6 (+), 81.6 (+), 54.7 (+), 54.6 (+), 46.3 (+), 29.7 (-).



(4*S*,5*R*)-4-(dimethoxymethyl)-5-(3-methoxyphenyl)dihydrofuran-2(3*H*)-one (**128B**)

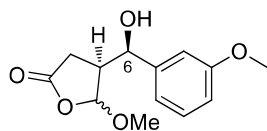
Zu 1.0 g **119** (max. 2.84 mmol) in wasserfreiem MeOH (14 mL) wurden 79 mg (0.14 mmol, 5 mol%) des Zinn-Katalysators **127** gegeben. Die Lösung wurde 15 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in DCM gelöst, auf Kieselgel aufgebracht und säulenchromatographisch (SiO₂, PE/EE = 3:1) aufgereinigt. Ausbeute: 310 mg **128B** (42% über 2 Stufen, berechnet auf eingesetzten Aldehyd **101**) als Diastereomengemisch (*dv* = 70:30). Durch weitere Aufreinigung von 150 mg, 3 Jahre bei Raumtemperatur bei Dunkelheit gelagertes, Diastereomengemischs mittels Flash-System (Flash Kieselgel: 12 g, Gradient: 10-35% EE in PE, Säule 1.8×9 cm, wiederbefüllbar, Flussrate 20 mL/min) konnte das reine Hauptdiastereomer isoliert werden (*epi-128B* hatte sich während der langen Lagerung zersetzt).

R_f (PE/EE = 1/1) = 0.47 **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.46 – 7.15 (m, 1H), 7.03 – 6.64 (m, 3H), 5.57 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.67 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.14 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.12 – 3.00 (m, 1H), 2.72 (dd, *J* = 17.6, 7.3 Hz, 1H), 2.57 (dd, *J* = 17.6, 9.0 Hz, 1H). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 176.4 (q), 159.7 (q), 137.4 (q), 129.5 (+), 118.2 (+), 113.7 (+), 111.8 (+), 103.7 (+), 81.4 (+), 55.3 (+), 55.1 (+), 53.6 (+), 43.2 (+), 29.6 (-). **HRMS** (EI-MS): berechnet: 266.1154, gefunden: 266.1155. **IR** (pur) $\tilde{\nu}$ = 2939, 2836, 1776, 1603, 1490, 1458, 1260, 1158, 1121, 1058, 1018, 777, 698 cm⁻¹.



(4*S*,5*S*)-4-(dimethoxymethyl)-5-(3-methoxyphenyl)dihydrofuran-2(3*H*)-one (*epi-128B*)

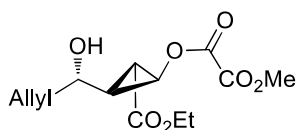
R_f (PE/EE = 1/1) = 0.51. Charakteristische Signale: **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 4.79 – 4.72 (m, 1H), 3.71 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.53 (s, *J* = 3.5 Hz, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.36 (dd, *J* = 16.6, 6.3 Hz, 1H), 2.23 (dd, *J* = 16.6, 6.5 Hz, 1H). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 173.5 (q), 143.9 (q), 118.9 (+), 113.2 (+), 106.3 (+), 74.0 (+), 55.9 (+), 55.2 (+), 51.6 (+), 44.2 (+), 30.8 (-).



(4S)-4-((R)-hydroxy(3-methoxyphenyl)methyl)-5-methoxydihydrofuran-2(3H)-one (**133A**)

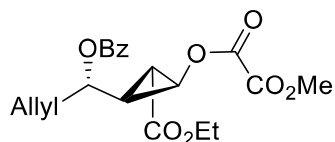
119 (0.785 g, max. 2.05 mmol) und Zinn-Katalysators **127** (142 mg, 0.10 mmol) wurde in einem Rundkolben in wasserfreiem MeOH (180 mL) gelöst und die Reaktionsmischung 16 h unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde abgekühlt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt auf Kieselgel immobilisiert. Die säulenchromatographische Aufreinigung (Kieselgel, PE/Aceton = 3/1) lieferte **133A** 101 mg (0.4 mmol, 20%) als nicht trennbares Gemisch von vier Diastereomeren ($dv = 68:22:8:2$, $6R/6S = 76:24$).

R_f (PE/EE = 1/1) = 0.31. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.07$ (m, 1H), 2.70 (m, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.47 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 5.46 (m, 1H), 6.83 (m, 3H), 7.25 (m, 1H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 30.60$ (-), 48.21 (+), 55.29 (+), 56.80 (+), 73.99 (+), 106.75 (+), 111.95 (+), 113.88 (+), 118.66 (+), 129.97 (+), 142.85 (q), 160.00 (q), 176.13 (q). IR (pur) $\tilde{\nu} = 3462, 2946, 2839, 1776, 1601, 1489, 1456, 1259, 1162, 1115, 1036, 984, 936, 860, 790, 703$ cm^{-1} . HRMS (EI-MS): berechnet: 252.0998 gefunden: 252.1002.

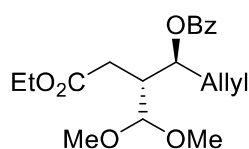


(1S,2S,3R)-2-(ethoxycarbonyl)-3-((S)-1-hydroxybut-3-en-1-yl)cyclopropyl methyl oxalate (**143**)

9.62 g (39.4 mol, 1.0 Äquiv.) *ent*-**101** wurde im ausgeheizten 250 mL Schlenkkolben unter N_2 in wasserfreiem DCM (150 mL) gelöst und auf -78 °C gekühlt. Nach der vorsichtigen Zugabe von $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (5.5 mL, 43.3 mmol, 1.1 Äquiv.) wurde 30 min bei -78 °C gerührt und anschließend Allyltrimethylsilan (6.95 mL, 43.3 mmol, 1.1 Äquiv.) zugegeben und 18 h bei -78 °C gerührt. Anschließend wurde gesättigte NaHCO_3 -Lösung (10 mL) zugegeben, das Kältebad entfernt und auf 0 °C erwärmt. Die wässrige Phase wurde mit DCM (3×20 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. **143** (10.56 g, 36.9 mmol, ~94%, $dv = 94:6$) wurde ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt und bis zur Verwendung bei -20 °C für maximal zwei Wochen aufbewahrt.



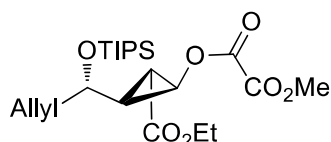
(1S,2R,3S)-2-((S)-1-(benzyloxy)but-3-en-1-yl)-3-(ethoxycarbonyl)cyclopropyl methyl oxalate (**150**)
143 (200 mg, 0.7 mmol) und Bz_2O (238 mg, 1.05 mmol, 1.5 Äquiv.) in CH_3CN (2.8 mL) wurde mit $Sc(OTf)_3$ (3.4 mg, 14 μ mol, 2 mol%) versetzt und anschließend 1 h bei 80 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde ges. $NaHCO_3$ -Lösung (5 mL) zugegeben, mit EE verdünnt und extrahiert. Das Rohprodukt war ausreichend rein (Ausbeute 89% (1H -NMR)) und wurde ohne weitere Aufreinigung in der Folgereaktion eingesetzt.



(4R,5R)-5-(dimethoxymethyl)-7-ethoxy-7-oxohept-1-en-4-yl benzoate (**156**)

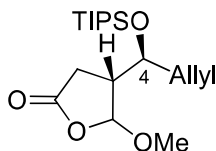
150 (150 mg, ca. 0.35 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde in wasserfreiem MeOH (1.5 mL) gelöst bei RT mit $Sc(OTf)_3$ (8.6 mg, 17.5 μ mol, 5 mol%) versetzt und 3 h gerührt. Anschließend wurde ges. $NaHCO_3$ -Lösung (1 mL) zugegeben und mit EE (10 mL) verdünnt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit EE (3×3 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Eine säulenchromatographische Aufreinigung des Rückstandes (Kieselgel, PE/EE = 12/1) lieferte **156** (34 mg, 0.1 mmol, 28%) als farbloses Öl ($d_v = 95:5$).

R_f (PE/EE = 9/1) = 0.20. 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 – 7.87 (m, 2H), 7.62 – 7.49 (m, 1H), 7.49 – 7.36 (m, 2H), 5.91 – 5.72 (m, 1H), 5.42 (td, $J = 6.6, 3.9$ Hz, 1H), 5.22 – 4.99 (m, 2H), 4.28 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.18 – 3.95 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.11 (ddt, $J = 7.2, 5.7, 2.8$ Hz, 3H), 2.74 – 2.61 (m, 1H), 2.57 – 2.50 (m, 2H), 2.50 – 2.40 (m, 2H), 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 1.18 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 193.1 (q), 172.8 (q), 165.4 (q), 153.2 (+), 132.9 (+), 132.7 (+), 129.3 (+), 128.1 (+), 118.1 (-), 105.0 (+), 72.4 (+), 60.2 (-), 54.4 (+), 54.2 (+), 40.9 (+), 37.0 (-), 30.3 (-), 13.8 (+). HRMS (EI-MS, m/z): 350.1722 ($C_{19}H_{26}O_6$, berechnet: 350.1729 [M^+]).



(1S,2S,3S)-2-(ethoxycarbonyl)-3-((S)-1-((triisopropylsilyl)oxy)but-3-en-1-yl)cyclopropyl methyl oxalate (**153**)

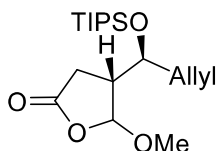
In einem ausgeheizten 100 mL Schlenkkolben unter N_2 wurde **143** (3.35 g, max. 11.7 mmol) in wasserfreiem DCM (50 mL) gelöst, in einem Eisbad auf 0 °C gekühlt und 2,6-Lutidin (2.01 g, 18.7 mmol, 1.6 Äquiv.) zugetropft. Nach 5 min wurde vorsichtig TIPSOTf (3.46 mL, 12.7 mmol, 1.1 Äquiv.) zugetropft und die Reaktionsmischung 90 min weiter gerührt. Nach der Zugabe von gesättigter $NaHCO_3$ (5 mL) Lösung und 5 min Rühren wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit DCM (3×10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer 1:1 Mischung aus ges. NH_4Cl -Lösung und Wasser gewaschen (3×10 mL), über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert das Lösungsmittel unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt und am Hochvakuum von Lösungsmittelresten befreit. Das nicht weiter aufreinigbare gelbe Öl **153** (5.58 g, ca. 10.7 mmol, 92%) $dv = 92:8$ enthielt ca. 15% (m/m) 2,6-Lutidin und wurde ohne weitere Aufreinigung für die nächste Stufe verwendet.



(4S)-5-methoxy-4-((R)-1-((triisopropylsilyl)oxy)but-3-en-1-yl)dihydrofuran-2(3H)-one (**158**)

In einem 100 mL Rundkolben wurde **153** (1.12 g, 2.44 mmol, 1.0 Äquiv.) in MeOH (48 mL) gelöst und mit **127** (145 mg, 0.12 mmol, 5 mol%) versetzt. Die Mischung wurde 4 h refluxiert und anschließend das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde in DCM gelöst, auf Kieselgel immobilisiert und säulenchromatographisch (PE/EE = 29/1) aufgereinigt. Ausbeute: 67% (560 mg, 1.63 mmol) als nicht trennbares Diastereomerenmisch ($dv = 85:9:5:1$, (4S/4R) = 94:6).

R_f (PE/EE = 19/1) = 0.34. **IR** (pur) $\tilde{\nu} = 2943, 2868, 1789, 1465, 1162, 1109, 1066, 953, 882, 679 \text{ cm}^{-1}$. **LRMS** (ESI-MS) m/z : 343.0 (MH^+), 384.0 ($MH^+ + CH_3CN$), 685.3 ($2MH^+$). **LRMS** (EI-MS) m/z : 299.1 ($M - C_3H_7$) $^+$, 311.2 ($M - OCH_3$) $^+$. **HRMS** (ESI-MS, m/z): 343.2310 ($C_{18}H_{35}O_4Si$, berechnet: 343.2305 (MH^+)).

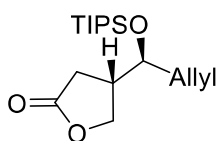


(4R)-5-methoxy-4-((S)-1-((triisopropylsilyl)oxy)but-3-en-1-yl)dihydrofuran-2(3H)-one (158)

R_f (PE/EE = 19/1) = 0.36. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5.78 – 5.56 (m, 1H), 5.30 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 5.15 – 5.02 (m, 2H), 4.11 (ddd, J = 9.5, 4.4, 1.7 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.79 – 2.26 (m, 4H), 2.11 (ddd, J = 13.9, 9.3, 8.6 Hz, 1H), 1.12 – 0.94 (m, 21H). $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 175.4 (q), 132.9 (+), 118.3 (-), 107.7 (+), 70.5 (+), 57.1 (+), 45.7 (+), 40.4 (-), 27.4 (-), 18.0 (+), 12.7 (+).

1. Diastereomer: R_f (PE/EE = 19/1) = 0.34. Charakteristische Signale: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5.41 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.92 – 3.50 (m, 1H), 3.50 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 175.6 (q), 133.7 (+), 118.6 (-), 105.8 (+), 72.1 (+), 56.8 (+), 44.9 (+), 39.5 (-), 31.0 (-), 17.9 (+), 12.7 (+).

2. Diastereomer: Charakteristische Signale: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.00 – 5.84 (m, 1H), 5.18 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.21 – 4.13 (m, 2H), 3.43 (s, 3H).



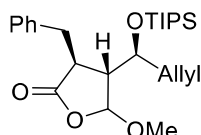
(S)-4-((S)-1-((triisopropylsilyl)oxy)but-3-en-1-yl)dihydrofuran-2(3H)-one (159)

Zu einer Lösung von NaOH (1.55 mmol, 62 mg, 5.0 Äquiv.) und NaBH_4 (29 mg, 0.78 mmol, 2.5 Äquiv.) in H_2O (1.6 mL) bei RT wurde **158** (106 mg, 0.31 mmol, 1.0 Äquiv., d_v = 85:9:5:1) gelöst in MeOH (0.75 mL) zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde 5 h bei RT gerührt und anschließend, unter Kühlung im Eisbad, vorsichtig mit wässriger HCl (1.0 mL, 4 M) gequenchet. Der Reaktionsansatz wurde mit EE (5 mL) verdünnt und mit ges. NaCl-Lösung (1 mL) versetzt. Die wässrige Phase wurde mit EE (3×3 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die säulenchromatographische Aufreinigung des Rückstandes (Kieselgel, PE/EE = 19/1) lieferte 64 mg **159** (0.20 mmol, 66%, d_v = 94:6) als farbloses Öl.

R_f (PE/EE = 9/1) = 0.34. $[\alpha]_D^{20}$ = 28.1 (c = 1.0, CHCl_3). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5.82 – 5.61 (m, 1H), 5.16 – 5.01 (m, 2H), 4.37 – 4.26 (m, 1H), 4.19 (dd, J = 8.8, 7.4 Hz, 1H), 3.96 – 3.89 (m, 1H), 2.83 – 2.68 (m, 1H), 2.62 (dd, J = 17.4, 8.1 Hz, 1H), 2.50 – 2.33 (m, 2H), 2.24 – 2.12 (m, 1H), 1.09 – 1.02 (m, 21H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 176.9, 132.9, 118.0, 71.2, 69.9, 40.5, 39.2, 30.7, 27.9, 17.8, 12.5. **IR** (pur) $\tilde{\nu}$ = 2943, 2867, 1780, 1464, 1773, 1107, 883, 678 cm^{-1} . **LRMS** (EI-MS, m/z):

313.2 (MH⁺), 330.2 (M-NH₄⁺). **HRMS** (ESI-MS, m/z): 313.2203 (C₁₇H₃₃O₃Si, berechnet 313.2193 [MH⁺]).

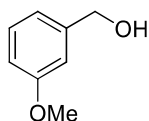
Charakteristische Signale Diastereomer: ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 72.0, 68.6, 40.2, 39.4.



(3*S*,4*R*)-3-benzyl-5-methoxy-4-((*S*)-1-((triisopropylsilyl)oxy)but-3-en-1-yl)dihydrofuran-2(3*H*)-one (160)

Eine Lösung von LDA (1 M) wurde frisch hergestellt indem Diisopropylamin (843 µL, 6.0 mmol) in THF (1 mL) gelöst, auf -20 °C gekühlt und anschließend langsam mit 3.13 mL *n*-BuLi (5.0 mmol, 1.6 M in Hexan) versetzt wurde. Die Lösung wurde 10 min in der Kälte gerührt und dann langsam auf RT erwärmt. In einem Schlenkkolben wurden 81 mg **158** (0.24 mmol, 1.0 Äquiv., *dv* = 85:9:5:1) in 1 mL THF vorgelegt und in einem Aceton-Trockeneis-Bad auf -78 °C gekühlt. 260 µL (0.26 mol, 1.1 Äquiv.) der LDA-Lösung wurden zugetropft und die Lösung während 2 h auf -50 °C erwärmt und wieder auf -78 °C gekühlt bevor BnBr (46 µL, 0.38 mmol, 1.6 Äquiv.) per Mikroliterspritze zugegeben wurde. Die Reaktionsmischung wurde im auftauenden Kältebad (18 h) weitergerührt. Nach der Zugabe von ges. NH₄Cl-Lösung (0.5 mL) und EE (2 mL) wurden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit EE (3×2 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produktgemisch wurde durch Säulenchromatographie aufgereinigt. Es wurde 60 mg (0.14 mmol, 58%, *dv* = 87:7:5:1) isoliert.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.27 (m, 5H), 5.23 (s, 1H), 5.11 (m, 1H), 4.83 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.62 (dd, *J* = 17.1, 1.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.27 (m, 1H), 2.84 (m, 2H), 2.25 (s, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.00 (t, *J* = 9.0 Hz, 22H). ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 133.0 (+), 129.4 (+), 128.7 (+), 128.6 (+), 126.8 (+), 118.1 (-), 107.9 (+), 73.0 (+), 56.8 (+), 49.3 (+), 42.4 (+), 39.0 (-), 37.5 (-), 18.1 (+), 18.0 (+), 12.7 (+). **IR** (pur) $\tilde{\nu}$ = 2944, 2867, 2362, 2334, 2001, 1960, 1789, 1737, 1642, 1464, 1385, 1250, 1165, 1110, 1066, 996, 954, 919, 882, 808, 678, 471 cm⁻¹.



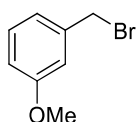
(3-Methoxyphenyl)methanol (A2)

In einem ausgeheizten 50 mL Schlenk-Kolben unter N₂ wurden Bromanisol (2.0 g, 10.7 mmol, 1.0 Äquiv.) in wasserfreiem THF (20 mL) gelöst und auf -78 °C gekühlt. Anschließend wurde *n*-BuLi

(6.7 mL, 10.7 mmol, 1.0 Äquiv., 1.6 M in Hexan) zugetropft. Nach 45 Minuten bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde Paraformaldehyd (1.61 g, 53.47 mmol, 5.0 Äquiv.) zugegeben und langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach weiteren 45 Minuten wurde die Reaktion durch Zugabe von NH_4Cl -Lösung (2 mL) und H_2O (3 mL) beendet und es wurde mit EE extrahiert. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (PE:EE = 4/1) gereinigt. Das gewünschte Produkt (662 mg, 4.79 mmol) wurde in einer Ausbeute von 45% erhalten.

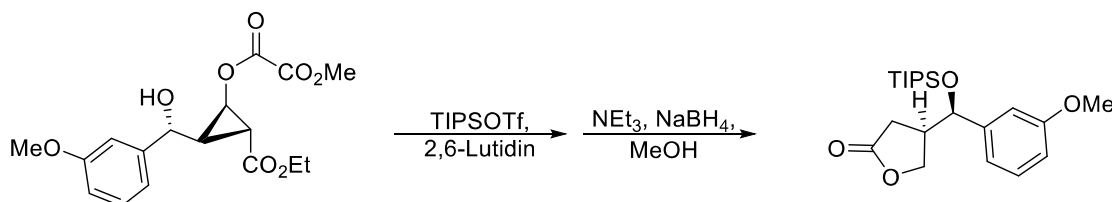
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.86 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.66 (s, 2H), 6.81 (m, 1H), 6.91 (m, 2H), 7.25 (m, 1H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 55.24 (+), 65.25 (-), 112.26 (+), 113.28 (+), 119.12 (+), 129.62 (+), 142.56 (q), 159.84 (q).

(3-Methoxyphenyl)methylbromid (184)



A2 (660 mg 4.63 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde unter N_2 in wasserfreiem THF (20 mL) gelöst, im Eisbad auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und es wurde vorsichtig PBr_3 (178 μL , 1.85 mmol, 0.4 Äquiv.) zugetropft. Nach 3 h bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde die Reaktion durch Zugabe von H_2O (2 mL) beendet und mit DCM (25 mL) verdünnt. Die wässrige Phase wurde mit DCM extrahiert (3×15 mL) und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet, vom Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, PE/EE = 49/1) gereinigt und bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ aufbewahrt (Ausbeute: 500 mg, 2.47 mmol, 54%).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.24 (m, 1H), 6.91 (m, 3H), 4.46 (s, 2H), 3.81 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 159.8 (q), 139.2 (q), 129.9 (+), 121.3 (+), 114.5 (+), 114.2 (+), 55.3 (+), 33.5 (-).

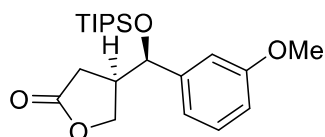


Allgemeine Vorschrift zur Silylschätzung, reduktiver Verseifung und Lactonisierung am Beispiel der Umsetzung von 119 zu 174 (AV2).

Schätzung: Das Rohprodukt der Aryltitanorganyladdition (**119**) (0.48 g, max. 1.35 mmol) wurde unter N_2 in wasserfreiem DCM (7 mL) gelöst und bei $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit 2,6-Lutidin (250 μL , 2.16 mmol, 1.6 Äquiv.) und TIPSOTf (402 μL , 1.49 mmol, 1.1 Äquiv.) versetzt und langsam während 2 h auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt (DC-Kontrolle, bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ beginnt bereits Zersetzung). Anschließend wurde ges. NaHCO_3 -

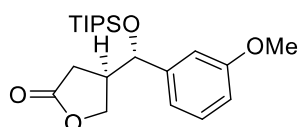
Lösung (5 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit DCM (3×5 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Rohausbeute: 1.05 g, max. 0.97 mmol (ca. 70% (¹H-NMR)).

Verseifung/Reduktion: Das silylgeschützte Addukt (1.05, max. 0.97 mmol) wurde bei 0 °C in MeOH (10 mL) gelöst. Es wurde Et₃N (335 μL, 2.42 mmol, 2.5 Äquiv.) zugegeben und portionsweise während 30 min mit NaBH₄ (37 mg, 0.97 mmol, 1.0 Äquiv.) versetzt. Anschließend wurde H₂O (10 mL) und EE (10 mL) zugegeben, die Phasen getrennt und mit EE (3×10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde per Säulenchromatographie an Kieselgel (PE/EE = 14/1) aufgereinigt. Ausbeute: 158 mg (0.42 mmol, 31%, *dv* = 80:20).



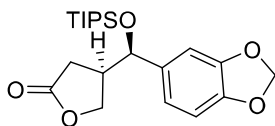
(R)-4-((R)-(3-methoxyphenyl)((triisopropylsilyl)oxy)methyl)dihydrofuran-2(3H)-one (174)

R_f (PE/EE = 5/1) = 0.30. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28 – 7.20 (m, 1H), 6.93 – 6.75 (m, 3H), 4.72 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.40 (dd, *J* = 9.2, 7.0 Hz, 1H), 4.31 (dd, *J* = 9.2, 7.6 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.92 – 2.79 (m, 1H), 2.42 – 2.27 (m, 2H), 1.04 – 0.91 (m, 21H). **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 176.5 (q), 159.6 (q), 143.6 (q), 129.4 (+), 118.6 (+), 113.3 (+), 111.8 (+), 75.6 (+), 69.9 (-), 55.0 (+), 44.4 (+), 31.0 (-), 17.8 (+), 12.3 (+). **IR** (pur) $\tilde{\nu}$ = 2943, 2866, 1779, 1601, 1464, 1259, 1167, 1098, 1043, 1013, 882, 681 cm⁻¹. **HRMS** (ESI-MS, *m/z*): 396.2567 (C₂₁H₃₈NO₄Si, berechnet: 396.2565 [M-NH₄⁺]).



(R)-4-((S)-(3-methoxyphenyl)((triisopropylsilyl)oxy)methyl)dihydrofuran-2(3H)-one (epi-174)

Charakteristische Signale: **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 4.76 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.21 – 4.09 (m, 2H), 2.66 (dd, *J* = 17.6, 7.9 Hz, 1H), 2.51 (dd, *J* = 17.6, 8.8 Hz, 1H). **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 176.7 (q), 143.4 (q), 129.3 (+), 75.3 (+), 69.5 (-), 44.3 (+), 30.5 (-).

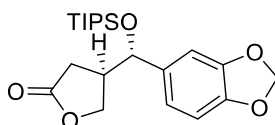


(R)-4-((R)-benzo[d][1,3]dioxol-5-yl((triisopropylsilyl)oxy)methyl)dihydrofuran-2(3H)-one (177)

Schützung (AV2): **120** (786 mg, max. 2.0 mmol) in wasserfreiem DCM (10 mL), 2,6-Lutidin (343 μ L, 3.2 mmol, 1.6 Äquiv.), TIPSOTf (593 μ L, 2.2 mmol) bei -30 °C bis -5 °C, 3 h. Standardaufarbeitung. Rohprodukt: 1.16 g (max. 2.0 mmol).

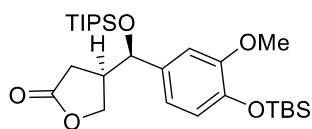
Verseifung/Reduktion (AV2): Das silylgeschützte Addukt (1.16, max 2.0 mmol, 1.0 Äquiv.) bei 0 °C gelöst in MeOH (10 mL), Et₃N (692 μ L, 5.0 mmol, 2.5 Äquiv.), NaBH₄ (76 mg, 2.0 mmol, 1.0 Äquiv.) Reaktionszeit: 45 min. Die säulenchromatographische Aufreinigung (PE:EE = 9/1) lieferte 180 mg **177** und *epi-177* (0.46 mmol, 23%, über 4 Stufen) als nicht trennbares Diastereomerenmisch (dv = 81:19).

R_f (PE/EE = 3/1) = 0.60. **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 6.82 – 6.67 (m, 3H), 5.99 – 5.93 (m, 2H), 4.63 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.35 (qd, *J* = 9.2, 7.2 Hz, 2H), 2.90 – 2.73 (m, 1H), 2.41 – 2.20 (m, 2H), 1.06 – 0.83 (m, 21H). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 176.4 (q), 147.6 (q), 147.1 (q), 135.9 (q), 119.6 (+), 107.7 (+), 106.3 (+), 100.9 (-), 75.5 (+), 70.0 (-), 44.4 (+), 30.8 (-), 17.7 (+), 12.1 (+). **IR** (pur) $\tilde{\nu}$ = 3451, 2918, 2849, 1771, 1601, 1489, 1261, 1778, 1024 cm⁻¹. **HRMS** (ESI-MS, *m/z*): 393.2103 (C₂₁H₃₃O₅Si, berechnet: 393.2097 [MH⁺]).



(R)-4-((S)-benzo[d][1,3]dioxol-5-yl((triisopropylsilyl)oxy)methyl)dihydrofuran-2(3H)-one (*epi-177*)

R_f (PE/EE = 3/1) = 0.58. Charakteristische Signale: **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 4.67 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.19 – 4.04 (m, 2H), 2.68 – 2.46 (m, 2H). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 176.5 (q), 135.6 (q), 119.5 (+), 106.3 (+), 75.1 (+), 69.3 (-), 44.2 (+), 30.7 (-).

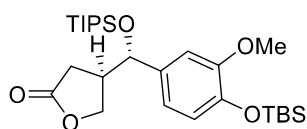


(R)-4-((R)-4-((tert-butylidimethylsilyl)oxy)-3-methoxyphenyl)((triisopropylsilyl)oxy)methyl)dihydrofuran-2(3H)-one (**178**)

Schützung (AV2): **122** (1.01 g, max. 1.35 mmol) in wasserfreiem DCM (7 mL), 2,6-Lutidin (250 μ L, 2.16 mmol, 1.6 Äquiv.), TIPSOTf (402 μ L, 1.49 mmol) bei $-18\text{ }^{\circ}\text{C} - 0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 2 h. Standardaufarbeitung. Rohprodukt: 1.45 g (max. 1.35 mmol).

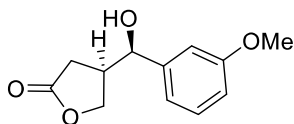
Verseifung/Reduktion (AV2): Das silylgeschützte Addukt (1.045, max 0.97 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ in MeOH (10 mL) gelöst mit Et_3N (335 μ L, 2.42 mmol, 2.5 Äquiv.) versetzt und es wurde portionsweise NaBH_4 (37 mg, 0.97 mmol, 1.0 Äquiv.) zugegeben. Standardaufarbeitung nach 45 min. Die säulenchromatographische Aufreinigung (PE:EE = 19/1) lieferte 40 mg **178** und *epi*-**178** (79 μ mol, 7%, über 4 Stufen) als nicht trennbares Diastereomergemisch ($dv = 74:26$).

R_f (PE/EE = 9/1) = 0.42. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.86 – 6.74 (m, 2H), 6.72 – 6.59 (m, 1H), 4.62 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.38 (qd, $J = 9.2, 7.2$ Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.95 – 2.76 (m, 1H), 2.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 0.98 (s, 21H), 0.93 (s, 6H), 0.13 (s, 9H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 177.0 (q), 151.3 (q), 145.0 (q), 136.0 (q), 120.9 (+), 119.1 (+), 110.0 (+), 76.1 (+), 70.6 (-), 55.5 (+), 44.8 (+), 31.4 (-), 25.8 (+), 18.6 (q), 18.1 (+), 18.03 (+), 12.5 (+), -4.6 (+), -4.6 (+). **IR** (pur) $\tilde{\nu} = 2942, 2865, 1780, 1511, 1464, 1286, 1257, 1162, 1089, 1013, 905, 838, 804, 782, 732, 681\text{ cm}^{-1}$. **HRMS** (ESI-MS, m/z): 526.3383 ($\text{C}_{27}\text{H}_{52}\text{NO}_5\text{Si}_2$, berechnet: 526.3379 $[\text{M-NH}_4^+]$).



(R)-4-((S)-4-((tert-butylidimethylsilyl)oxy)-3-methoxyphenyl)((triisopropylsilyl)oxy)methyl)dihydrofuran-2(3H)-one (*epi*-**178**)

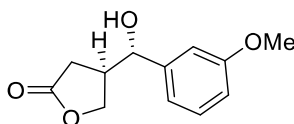
R_f (PE/EE = 9/1) = 0.40. Charakteristische Signale: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.67 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.19 – 4.03 (m, 1H), 2.67 (dd, $J = 17.6, 7.7$ Hz, 1H), 2.55 (dd, $J = 17.6, 8.8$ Hz, 1H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 177.2 (q), 135.7 (q), 120.8 (+), 119.0 (+), 110.0 (+), 75.7 (+), 69.9 (-), 44.7 (+), 31.2 (-), -4.5 (+), -4.6 (+).



(R)-4-((R)-hydroxy(3-methoxyphenyl)methyl)dihydrofuran-2(3H)-one (**181**)

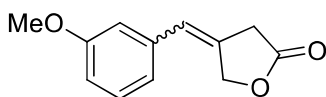
119 (68 mg, max. 0.192 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde bei 0 °C in MeOH (1.5 mL) gelöst und portionsweise und abwechselnd während 30 min mit Ba(OH)₂·8 H₂O (27 mg, 0.086 mmol, 0.45 Äquiv.) und NaBH₄ (5.8 mg, 0.154 mmol, 0.8 Äquiv.) versetzt. Anschließend wurde mit H₂O (3 mL) und EE (4 mL) verdünnt, die Phasen getrennt und mit EE (3×5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die säulenchromatographische Aufreinigung (Kieselgel, PE/EE = 3/1 bis 2/1) des Rückstandes lieferte **183** (5 mg, 0.024 mmol, 13% über 2 Stufen) und **181** (7 mg, 0.031, 16%, *dv* = 77:23). Anhand der verfügbaren analytischen Methoden konnte allerdings nicht ausgeschlossen werden, dass es sich beim isolierten Produkt um das Translactonisierungsprodukt **182** handelte.

R_f (PE/EE = 2/1) = 0.15. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.29 (dd, *J* = 11.7, 4.5 Hz, 1H), 7.03 – 6.78 (m, 3H), 4.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.41 (qd, *J* = 9.4, 6.9 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.01 – 2.82 (m, 1H), 2.37 (qd, *J* = 17.8, 8.1 Hz, 2H), 2.15 (s, 1H). **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 176.5 (q), 159.9 (q), 143.3 (q), 129.9 (+), 118.1 (+), 113.6 (+), 111.6 (+), 75.1 (+), 70.0 (-), 55.1 (+), 42.3 (+), 31.2 (-). **IR** (pur) $\tilde{\nu}$ = 3445, 1763, 1655, 1610, 1491, 1459, 1260, 1188, 1020, 789, 705 cm⁻¹. **HRMS** (ESI-MS, *m/z*): 245.083 (C₁₂H₁₄O₄Na, berechnet: 245.0790[M-Na⁺]).



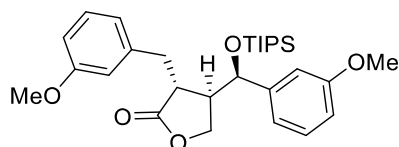
(R)-4-((S)-hydroxy(3-methoxyphenyl)methyl)dihydrofuran-2(3H)-one (*epi*-**181**)

Charakteristische Signale: **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 4.26 – 4.07 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.71 (dd, *J* = 17.9, 7.0 Hz, 1H), 2.58 (dt, *J* = 12.1, 5.8 Hz, 1H).



4-(3-methoxybenzylidene)dihydrofuran-2(3H)-one (**183**)

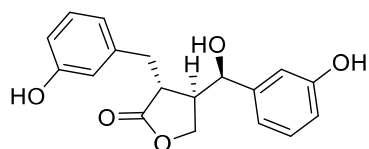
R_f (PE/EE = 3/1) = 0.21. **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.44 – 7.10 (m, 1H), 6.96 – 6.60 (m, 3H), 5.89 – 5.76 (m, 1H), 4.85 – 4.57 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.71 (s, *J* = 17.1 Hz, 2H).



(3*R*,4*R*)-3-(3-methoxybenzyl)-4-((*R*)-(3-methoxyphenyl)((triisopropylsilyl)oxy)methyl)dihydrofuran-2(3*H*)-one (185)

Zu einer frisch (bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, 30 min) aus HMDS (96 μL , 0.46 mmol, 1.4 Äquiv.), *n*-BuLi (270 μL , 0.43 mmol, 1.3 Äquiv, 1.6 M in Hexan) in wasserfreiem THF (2 mL) hergestellten Lösung von LiHMDS (0.43 mmol, 1.3 Äquiv.) wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ während 10 min **174** (125 mg, 0.33 mmol, $d_v = 78:22$) in wasserfreiem THF (4 mL) zugetropft. Nach 30 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde DMPU (56 μL , 0.46 mmol, 1.4 Äquiv.) und nach weiteren 10 min **184** (98 mg, 0.50 mmol, 1.5 Äquiv.) gelöst in wasserfreiem THF (2 mL) zugetropft. Anschließend rührte die Reaktionsmischung im langsam auf-tauenden Aceton/Trockeneisbad weiter und die Reaktion wurde nach 5 h ($-20\text{ }^{\circ}\text{C}$) mit ges. NH_4Cl -Lösung (2 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit EE (3 \times 3 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit H_2O (2 \times 3 mL) und ges. NaCl-Lösung (3 mL) gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Es wurde vom Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts (Kieselgel, PE/EE = 19/1) ergab **185** (105 mg, 0.21 mmol, 64%, $d_v = 78:22$, korrigierte Ausbeute: 81%) als farbloses Öl und **174** (27 mg, 0.07 mmol, 22%).

R_f (PE/EE = 9/1) = 0.37. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.21 – 7.06 (m, 2H), 6.83 – 6.42 (m, 6H), 4.51 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.39 (dd, $J = 9.2, 7.0$ Hz, 1H), 4.15 – 3.92 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.95 – 2.59 (m, 3H), 2.46 (dt, $J = 14.0, 7.1$ Hz, 1H), 0.97 – 0.81 (m, 21H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 178.8 (q), 159.8 (q), 154.2 (q), 144.0 (q), 139.0 (q), 129.6 (+), 129.5 (+), 121.7 (+), 118.6 (+), 114.9 (+), 113.6 (+), 112.37, 111.5 (+), 75.1 (+), 67.6 (-), 55.1 (+), 47.8 (+), 43.2 (+), 35.3 (-), 18.0 (+), 18.0 (+), 12.6 (+). **IR** (pur) $\tilde{\nu} = 2943, 2866, 1770, 1601, 1489, 1463, 1260, 1155, 1098, 1036, 882\text{ cm}^{-1}$. **HRMS** (ESI-MS, m/z): 499.2870 ($\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{O}_5\text{Si}$, berechnet 499.2874 [M-H^+]).



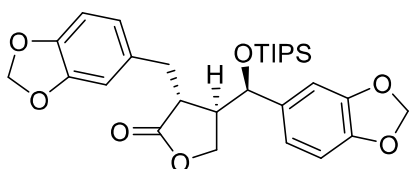
(3*R*,4*R*)-4-((*R*)-hydroxy(3-hydroxyphenyl)methyl)-3-(3-hydroxybenzyl)dihydrofuran-2(3*H*)-one, (7'*R*)-Hydroxyenterolacton (11)

185 (99 mg, 0.20 mmol, $d_v = 80:20$) wurde in THF (technische Qualität, 3 mL) gelöst und es wurde nacheinander AcOH (23 μL , 0.60 mmol, 3.0 Äquiv.) und TBAF \cdot 3 H_2O (188 mg, 0.6 mmol, 3.0 Äquiv.) zugegeben und 18 h bei RT gerührt. Nach der Zugabe von ges. NH_4Cl -Lösung (1 mL) und

EE (5 mL) wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit EE (3×3 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H₂O (3×3 mL) und ges. NaCl-Lösung (5 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, es wurde vom Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt (69 mg, max. 0.2 mmol) wurde unter N₂ in wasserfreiem DCM (3+1 mL) gelöst und in ein ausgeheiztes Schlenkrohr mit Rührfisch (unter N₂) überführt. Nach dem Abkühlen der Lösung auf -78 °C wurde BBr₃-Lösung (0.80 mL, 0.80 mmol, 4.0 Äquiv., 1 M in DCM) zugetropft und vorsichtig auf -10 °C erwärmt und anschließend die Temperatur zwischen -10 °C und -5 °C gehalten. Nach 3 h wurde erneut abgekühlt (-40 °C), mit DCM (4 mL) verdünnt und mit H₂O (1 mL) gequenchet. Nach dem Erwärmen auf RT wurde die wässrige Phase mit Et₂O extrahiert (3×2 mL) und die organischen Phasen separat mit H₂O (2 mL) und ges. NaCl-Lösung (2 mL) gewaschen, vereinigt, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Kieselgel, PE/EE = 1:1) aufgereinigt. Ausbeute: 46 mg **11** (0.15 mmol, 73%, *dv* = 83:17) als farbloses, zähes Öl. Eine weitere Aufreinigung von 10 mg **11** mittels präparativer HPLC an Umkehrphase (Eluent: H₂O (0.1% TFA)/Acetonitril: 20:80 bis 50:50, Flussrate 15 mL/min, 26 °C) lieferte 7 mg **11** *dv* = 92:8 als farblosen wachartigen Feststoff. Bei ausgiebigen Versuchen, die Stereoisomere mittels analytischer chiraler HPLC zu trennen, konnten nur drei der vier zu erwartenden Peaks für die beiden Diastereomere und die jeweiligen Enantiomere aufgetrennt werden. Somit konnte für die Enantiomerenreinheit von **11** nur ein ungefährender Wert von 95% ee bestimmt werden.²⁷

R_f (PE/EE = 1/1) = 0.24. **Smp.** = 35-40 °C. $[\alpha]_D^{20} = -9.8$ (*c* = 1.0, Aceton). **Chirale HPLC**: > 95% ee (Chiracel OJ-H 4.6×250 mm, Heptan/*i*-PrOH = 80:20, 0.5 mL/min, *t_R* (*S,S,S*), (*R,R,R*), (*R,R,S*) = 47.9, 45.3, 56.0 min). **¹H-NMR** (400 MHz, Aceton) δ 7.19 – 7.04 (m, 2H), 6.88 – 6.63 (m, 6H), 4.52 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 4.21 (t *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.89 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.01 – 2.90 (m, 1H), 2.85 (dd, *J* = 13.7, 6.5 Hz, 1H), 2.77 (dd, *J* = 13.7, 5.6 Hz, 1H), 2.63 (ddd, *J* = 17.0, 8.4, 4.9 Hz, 1H). **¹³C-NMR** (101 MHz, Aceton) δ 179.0 (q), 158.5 (q), 145.9 (q), 140.7 (q), 130.3 (+), 130.2 (+), 121.5 (+), 117.7 (+), 117.2 (+), 115.1 (+), 114.5 (+), 113.6 (+), 72.9 (+), 67.5 (-), 47.3 (+), 43.4 (+), 35.5 (-). **IR** (pur) $\tilde{\nu}$ = 3300 (br), 2922, 1746, 1589, 1456, 1268, 1229, 1157, 1021 cm⁻¹. **HRMS** (ESI-MS, *m/z*): 315.1227 (C₁₈H₁₉O₅, berechnet: 315.1227 [M-H⁺]).

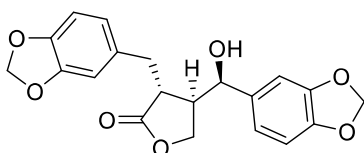
²⁷ Flächen-% der aufgetrennten Peaks [%]: 2.5, 90.0*, 7.46*; mit (*) markierte Werte entsprechen dem durch ¹H-NMR bestimmten Diastereomerenverhältnis (*dv* = 92:8). Es wurde angenommen, dass der Peak mit *t_R* = 47.9 (2.5%) das *S,S,S*-Isomer repräsentiert und das *S,S,R*-Isomer (ca. 0.2 Flächen-% bei 95% ee) von einem anderen Peak überlagert wird.



(3*R*,4*R*)-4-((*R*)-benzo[d][1,3]dioxol-5-yl((triisopropylsilyl)oxy)methyl)-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmethyl)dihydrofuran-2(3*H*)-one (**187**)

Zu einer frisch bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ aus Diisopropylamin (74 μL , 0.53 mmol, 1.5 Äquiv.) und *n*-BuLi (0.94 mL, 0.46 mmol, 1.4 Äquiv., 1.6 M Lösung in Hexan) in wasserfreiem THF (2 mL) hergestellten Lösung von LDA (0.46 mmol, 1.4 Äquiv.) wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ während 10 min **177** (138 mg, 0.35 mmol, *dv* = 76:24) in THF (5 mL) zugetropft. Nach 10 min wurde DMPU (65 μL , 49 mmol, 1.4 Äquiv.) zugegeben und das Rühren für 1 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ fortgesetzt. Anschließend wurde, am selben Tag per Kugelrohrdestillation aufgereinigtes, **186** (114 mg, 0.53 mmol, 1.5 Äquiv.) in wasserfreiem THF (2 mL) zugetropft und 6 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ weitergerührt. Nach Verdünnung der Reaktionsmischung mit EE (10 mL) wurde durch die Zugabe von ges. NH_4Cl -Lösung (2 mL) und H_2O (1 mL) die Reaktion beendet. Die wässrige Phase wurde mit EE (2 \times 4 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit H_2O (2 \times 3 mL) und ges. NaCl -Lösung (5 mL) gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt (255 mg) wurde per Säulenchromatographie (Kieselgel, PE/EE = 19/1) aufgereinigt. Es wurde 128 mg **187** (0.24 mmol, 69%, *dv* = 91:9) als farbloses Öl erhalten.

R_f (PE/EE = 9/1) = 0.30. $[\alpha]_D^{20} = -11.5.0$ ($c = 1$, CHCl_3). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.72 – 6.65 (m, 2H), 6.61 – 6.55 (m, 2H), 6.51 – 6.43 (m, 2H), 5.96 (m, 2H), 5.93 (m, 2H), 4.48 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.45 (dd, $J = 9.4, 5.9$ Hz, 1H), 4.13 (dd, $J = 9.2, 7.9$ Hz, 1H), 2.73 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.65 – 2.55 (m, 1H), 2.52 – 2.40 (m, 1H), 0.98 – 0.87 (m, 21H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 178.8 (q), 147.8 (q), 147.8 (q), 147.3 (q), 146.4 (q), 136.1 (q), 131.1 (q), 122.3 (+), 119.9 (+), 109.5 (+), 108.2 (+), 107.9 (+), 106.6 (+), 101.2 (-), 101.0 (-), 75.3 (+), 68.1 (-), 47.9 (-), 43.7 (+), 35.1 (+), 18.0 (+), 17.9 (+), 12.5 (+). **IR** (pur) $\tilde{\nu} = 2941, 2866, 1770, 1488, 1443, 1243, 1185, 1099, 1038, 930, 883, 815, 681\text{ cm}^{-1}$. **HRMS** (ESI-MS, m/z): 527.2452 ($\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{O}_7\text{Si}$, berechnet: 527.2460 [M-H^+]).

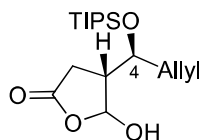


(3*R*,4*R*)-4-((*R*)-benzo[d][1,3]dioxol-5-yl(hydroxy)methyl)-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmethyl)dihydrofuran-2(3*H*)-one, (7'*R*)-Parabenzlacton (**97**)

187 (25 mg, 0.048 mmol, *dv* = 91:9) wurde in THF (1 mL) gelöst, es wurde nacheinander AcOH (8 μL , 0.14 mmol, 3.0 Äquiv.) und TBAF \cdot 3 H_2O (45 mg, 0.14 mmol, 3.0 Äquiv.) zugegeben und 33 h bei RT gerührt. Anschließend wurde ges. NH_4Cl -Lösung (1 mL) und EE (5 mL) zugegeben und die

Phasen getrennt. Nach Extraktion der wässrigen Phase mit EE (3×2 mL) wurde mit H₂O (3×2 mL) und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, vom Trockenmittel abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Aufreinigung des Rohprodukts mittels Kieselgelsäulenchromatographie (PE/EE = 3:1) lieferte 15 mg, (0.041 mmol, 84%, *dv* = 91:9). Nach zusätzlicher präparativer RP-HPLC (Eluent: H₂O (0.1% TFA)/Acetonitril: 20:80 bis 70:30, Flussrate 15 mL/min, 26 °C) wurde 7 mg **97** als kristalliner Feststoff (*dv* = 94:6) erhalten.

R_f (PE/EE = 3/1) = 0.16. **Smp.** = 122-125 °C. $[\alpha]_D^{20} = -13.0$ (*c* = 1, CHCl₃). **Chirale HPLC**: > 91% ee²⁸ (Chiracel AS-H 4.6×250 mm, Heptan/*i*-PrOH = 50:50, 0.5 mL/min, λ = 215 nm, *t_R* [Flächen-%] = 36.5 [88.6]*, 47.0 [1.6], 50.2 [5.5]*, 57.2 [4.3] min; mit (*) markierte Werte entsprechen dem durch ¹H-NMR bestimmten *dv* = 94:6). **¹H-NMR** (600 MHz, CDCl₃) δ 6.73 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.64 – 6.58 (m, 2H), 6.55 – 6.46 (m, 2H), 5.96 (dd, *J* = 8.7, 1.4 Hz, 2H), 5.93 (dd, *J* = 8.5, 1.4 Hz, 2H), 4.40 – 4.33 (m, 2H), 4.10 (dd, *J* = 9.3, 8.0 Hz, 1H), 2.80 (dd, *J* = 13.7, 4.8 Hz, 1H), 2.74 – 2.64 (m, 2H), 2.54 – 2.47 (m, 1H). **¹³C-NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 178.6 (q), 148.1 (q), 147.8 (q), 147.5 (q), 146.4 (q), 135.4 (q), 131.2 (q), 122.2 (+), 119.4 (+), 109.3 (+), 108.2 (+), 106.1 (+), 101.3 (-), 101.0 (-), 73.8 (+), 67.9 (-), 46.3 (+), 43.5 (+), 35.1 (-). **IR** (pur) $\tilde{\nu}$ = 3445 (br), 2912, 1758, 1487, 1442, 1242, 1188, 1036, 928 cm⁻¹. **HRMS** (ESI-MS, *m/z*): 415.1043 (C₂₁H₁₉O₉, berechnet: 415.1035 [M-HCOO⁻]).



(4R)-5-hydroxy-4-((S)-1-((triisopropylsilyl)oxy)but-3-en-1-yl)dihydrofuran-2(3H)-one (**194**)

Methode A:

158 (298 mg, 0.87 mmol, 1.0 Äquiv.) wurde in THF (15 mL) gelöst, mit 4 M wässriger HCl versetzt und 21 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit EE (10 mL) verdünnt, vorsichtig mit ges. NaHCO₃ Lösung neutralisiert, die Phasen getrennt und mit EE (3×5 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. **194** (260 mg, 0.79 mmol, 91%, *dv* = 85:9:5:1) wurde in der Regel ohne weitere Aufreinigung in der Folgereaktion eingesetzt, da die Aufreinigung mittels

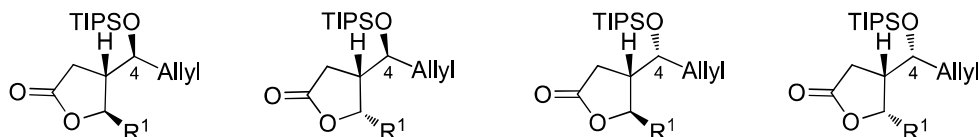
²⁸ Da kein Racemat vom Diastereomeregemisch **97** (*dv* = 94:6) vorlag, konnten die vier Peaks im Chromatogramm nicht klar den Enantio- und Diastereomeren zugeordnet werden. Daher ist im schlechtesten Fall ein ee > 91% anzunehmen während im besten Fall **97** in > 96% ee erhalten worden wäre. Dieser Wert würde auch mit dem für (7^R)-Hydroxyenterolacton (**11**) erhaltenen Wert von > 95% ee korrelieren.

Säulenchromatographie an Kieselgel (PE/EE = 5:1) teilweise höhere Ausbeuteverluste zur Folge hatte. ($dv = 85:9:5:1$, $(4S/4R) = 94:6$).

Methode B:

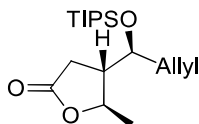
In einem 25 mL Rundkolben wurde **153** (470 mg, max. 0.9 mmol) in THF (5 mL) gelöst, mit 4 M HCl (1 mL, 4.4 Äquiv.) versetzt und die Reaktionsmischung 18 h bei RT gerührt. Anschließend wurde vorsichtig mit ges. NaHCO₃-Lösung neutralisiert und mit EE (5 mL) verdünnt. Die wässrige Phase wurde mit EE (2×3 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Eine Aufreinigung des Rückstandes durch Säulenchromatographie an Kieselgel (PE/EE = 5/1) lieferte 209 mg (0.63 mmol, 71%) **194** als nicht trennbares Diastereomerenmischung ($dv = 85:9:5:1$, $(4S/4R) = 94:6$).

R_f (PE/EE = 5/1) = 0.27. ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 5.75 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 5.68 (dtd, $J = 14.6$, 8.3, 6.5 Hz, 1H), 5.15 – 5.05 (m, 2H), 4.18 – 4.10 (m, 1H), 2.66 (dd, $J = 17.7$, 7.2 Hz, 1H), 2.59 (dd, $J = 17.7$, 9.2 Hz, 1H), 2.54 – 2.46 (m, 1H), 2.46 – 2.37 (m, 1H), 2.13 (dt, $J = 13.8$, 9.0 Hz, 1H), 1.13 – 1.00 (m, 21H). ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 176.2 (q), 133.0 (+), 118.4 (-), 101.6 (+), 70.3 (+), 47.0 (+), 40.6 (-), 27.8 (-), 18.0 (+), 12.7 (+). LRMS (ESI-MS) m/z : 329.1 (MH⁺), 370.2 (MH-CH₃CN⁺). HRMS (ESI-MS, m/z): 351.1964 (C₁₇H₃₁NaO₄Si, berechnet: 351.1962 [MNa⁺]).



Allgemeine Vorschrift für die Addition von Lithium- und Magnesiumorganyle an **196 (AV3)**

In einem ausgeheizten Schlenkrohr unter N₂ wurde **194** (100 mg, 0.3 mmol, $dv = 85:9:5:1$, 1.0 Äquiv.) in wasserfreiem THF (3 mL) gelöst und unter Rühren vorsichtig das Metallorganyl (2.1 Äquiv.) per Spritze zugetropft. Nach 1-2 h wurde die Reaktionsmischung mit verd. HCl angesäuert, mit EE (6 mL) verdünnt und die Phasen getrennt. Es wurde mit EE (3×2 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Diastereoselektivität der Reaktion wurde durch Vergleichen der relativen Signalintensitäten des ¹H-NMR-Spektrums des Rohprodukts bestimmt. In der Regel konnten die *cis* und *trans*-Lactone durch Säulenchromatographie voneinander getrennt werden. Allerdings war es nicht möglich, die jeweiligen C4-epimeren-Verunreinigungen effektiv abzutrennen.

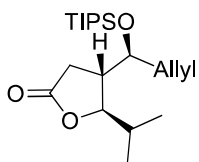


(4S,5R)-5-methyl-4-((S)-1-((triisopropylsilyl)oxy)but-3-en-1-yl)dihydrofuran-2(3H)-one (205)

Nach **AV3** aus MeMgCl (3 M, THF, Aldrich): Diastereoselektivität ($^1\text{H-NMR}$): 78:15:5:0 (*trans:cis* = 84:16); Aufreinigung mittels Kieselgelsäulenchromatographie (PE/EE = 39/1) lieferte 49 mg (0.15 mmol, 50%).

Nach **AV3** aus MeLi (1.6 M, Et₂O, Fluka): Diastereoselektivität ($^1\text{H-NMR}$): 69:23:6:2 (*trans:cis* = 75:25); Aufreinigung mittels Kieselgelsäulenchromatographie (PE/EE = 39/1) lieferte 42 mg (0.13 mmol, 62%).

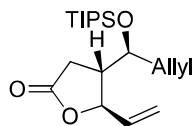
R_f (PE:EE = 9/1) = 0.52. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃) δ 5.81 – 5.57 (m, 1H), 5.18 – 5.05 (m, 2H), 4.55 (dq, J = 12.6, 6.3 Hz, 1H), 3.95 (ddd, J = 9.7, 4.1, 2.0 Hz, 1H), 2.77 (dd, J = 17.4, 9.5 Hz, 1H), 2.50 – 2.42 (m, 1H), 2.43 (dd, J = 17.4, 8.9 Hz, 1H), 2.33 – 2.20 (m, 1H), 2.14 (dt, J = 13.8, 8.9 Hz, 1H), 1.38 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.11 – 1.01 (m, 21H). $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl₃) δ 176.4 (q), 133.0 (+), 118.2 (-), 78.2 (+), 69.7 (+), 47.1 (+), 41.1 (-), 28.1 (-), 19.9 (+), 18.0 (+), 12.7 (+). **IR** (pur) $\tilde{\nu}$ = 2927, 2867, 1781, 1463, 1385, 1123, 1087, 1060, 882, 677 cm⁻¹. **HRMS** (ESI-MS, m/z): 327.2355 (C₁₈H₃₅O₃Si, berechnet: 327.2350 [M+H]⁺).



(4S,5R)-5-isopropyl-4-((S)-1-((triisopropylsilyl)oxy)but-3-en-1-yl)dihydrofuran-2(3H)-one (208)

Nach **AV3** aus *i*-PrMgCl (2 M, THF, Aldrich): Diastereoselektivität ($^1\text{H-NMR}$): 86:8:6:0 (*trans:cis* = 93:7); Aufreinigung mittels Kieselgelsäulenchromatographie (PE/EE = 49/1) lieferte 56 mg (0.16 mmol, 46%) **208**.

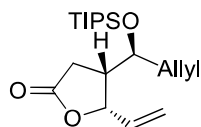
R_f (PE/EE = 9/1) = 0.38. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃) δ 5.76 – 5.58 (m, 1H), 5.17 – 5.01 (m, 2H), 4.24 (m, 1H), 3.90 (dd, J = 10.0, 4.0 Hz, 1H), 2.82 – 2.67 (m, 1H), 2.49 – 2.33 (m, 3H), 2.20 – 2.08 (m, 1H), 1.91 – 1.76 (m, 1H), 1.06 (s, 21H), 0.95 (dd, J = 8.5, 6.8 Hz, 6H). $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl₃) δ 177.2 (q), 133.3 (+), 118.5 (-), 87.3 (+), 72.1 (+), 41.4 (+), 41.2 (-), 32.5 (+), 28.2 (-), 18.3 (+), 18.3 (+), 17.8 (+), 13.0 (+), 12.4 (+). **IR** (pur) $\tilde{\nu}$ = 2944, 2867, 2364, 1773, 1465, 1196, 1104, 1065, 998, 918, 882, 787, 737, 678 cm⁻¹. **HRMS** (ESI-MS, m/z): 356.2682 (C₂₀H₃₉O₃Si, berechnet: 356.2690 [MH]⁺).



(4*S*,5*R*)-4-((*S*)-1-((triisopropylsilyl)oxy)but-3-en-1-yl)-5-vinyldihydrofuran-2(3*H*)-one (206)

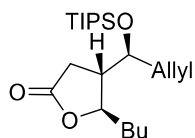
Nach **AV3** aus VinylMgCl (1 M, THF): Diastereoselektivität ($^1\text{H-NMR}$): 84:9:7:0 (*trans:cis* = 92:8); Aufreinigung per Kieselgelsäulenchromatographie (PE/EE = 49/1) lieferte **206a** (39 mg, 0.12 mmol) und **206b** (10 mg, 0.029 mmol). Gesamtausbeute **206** (49 mg, 0.14 mmol, 48%).

R_f (PE/EE = 9/1) = 0.38. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 5.83 (ddd, J = 17.2, 10.4, 6.8 Hz, 1H), 5.73 – 5.58 (m, 1H), 5.40 – 5.33 (m, 1H), 5.31 – 5.26 (m, 1H), 5.13 – 5.04 (m, 2H), 4.84 (m, 1H), 4.00 – 3.94 (m, 1H), 2.83 – 2.72 (m, 1H), 2.51 – 2.35 (m, 3H), 2.52 – 2.36 (m, 3H), 2.14 (dt, J = 13.9, 9.1 Hz, 1H), 1.10 – 1.03 (m, 21H). $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ = 176.5 (q), 135.4 (+), 133.2 (+), 118.8 (-), 118.5 (-), 82.5 (+), 69.7 (+), 45.9 (+), 41.3 (-), 27.9 (-), 18.2 (+), 13.1 (+). **IR** (pur) $\tilde{\nu}$ = 2942, 2867, 2350, 1783, 1463, 1261, 1190, 1100, 1065, 996, 919, 882, 678 cm^{-1} . **HRMS** (ESI-MS, m/z): 339.2347 ($\text{C}_{19}\text{H}_{35}\text{O}_3\text{Si}$, berechnet: 339.2350 [MH^+]).



(4*S*,5*S*)-4-((*S*)-1-((triisopropylsilyl)oxy)but-3-en-1-yl)-5-vinyldihydrofuran-2(3*H*)-one (epi-206)

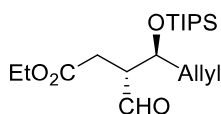
R_f (PE/EE = 9/1) = 0.30. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 5.96 (ddd, J = 17.5, 10.5, 7.3 Hz, 1H), 5.81 – 5.69 (m, 1H), 5.44 – 5.35 (m, 1H), 5.31 (m, 1H), 5.14 – 5.04 (m, 2H), 4.93 – 4.87 (m, 1H), 4.04 (ddd, J = 7.8, 4.8, 4.1 Hz, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.64 – 2.48 (m, 2H), 2.39 – 2.27 (m, 2H), 1.06 (s, 21H). $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ = 176.6 (q), 133.5 (+), 132.7 (+), 120.0 (-), 118.5 (-), 82.4 (+), 70.9 (+), 43.6 (+), 40.5 (-), 30.4 (-), 18.4 (+), 12.98 (+). **IR** (pur) $\tilde{\nu}$ = 2943, 2867, 1784, 1463, 1165, 1108, 1064, 997, 919, 883, 679 cm^{-1} .



(4*S*,5*R*)-5-butyl-4-((*S*)-1-((triisopropylsilyl)oxy)but-3-en-1-yl)dihydrofuran-2(3*H*)-one (207)

Nach **AV3** aus *n*-BuLi (1.6 M, Hexan): Diastereoselektivität ($^1\text{H-NMR}$): 72:22:5:1 (*trans:cis* = 77:23); Aufreinigung per Kieselgelsäulenchromatographie (PE/EE = 49/1) lieferte **207** (51 mg, 0.14 mmol, 48%) als Diastereomerengemisch ($\geq 90\%$ *dv*).

R_f (PE/EE = 39/1) = 0.24. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.78 – 5.55 (m, 1H), 5.20 – 5.00 (m, 2H), 4.42 (td, $J = 7.6, 4.3$ Hz, 1H), 3.94 (ddd, $J = 9.7, 4.1, 1.9$ Hz, 1H), 2.76 (dd, $J = 17.4, 8.8$ Hz, 1H), 2.50 – 2.36 (m, 2H), 2.30 (ddd, $J = 16.4, 9.0, 1.9$ Hz, 1H), 2.14 (dt, $J = 13.8, 8.9$ Hz, 1H), 1.67 – 1.20 (m, 6H), 1.07 (d, 21H), 0.91 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 176.9 (q), 133.3 (+), 118.3 (-), 82.5 (+), 70.5 (+), 45.2 (-), 41.2 (-), 34.7 (-), 28.1 (-), 27.8 (-), 22.5 (-), 18.2 (+), 18.2 (+), 13.9 (+), 12.9 (+). **IR** (pur) $\tilde{\nu} = 2928, 2869, 1780, 1460, 1389, 1121, 1087, 1062$ cm^{-1} . **HRMS** (ESI-MS, m/z): 369.280 ($\text{C}_{21}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{Si}$, berechnet: 369.2819 [MH^+]).



ethyl (3R,4S)-3-formyl-4-((triisopropylsilyl)oxy)hept-6-enoate (**195**)

Methode A:

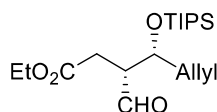
153 (5.58 g, circa 10.7 mmol) wurde unter N_2 in $\text{MeOH}_{\text{p.a.}}$ (100 mL) gelöst und in einem Eisbad auf 0°C gekühlt. Portionsweise wurde während 30 min unter starkem Rühren $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8 \text{H}_2\text{O}$ (1.69 g, 5.35 mmol, 0.5 Äquiv.) zugegeben und das Rühren für 60 min fortgesetzt. Anschließend wurde H_2O (200 mL) und EE (200 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit EE (3×100 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit H_2O (100 mL) und ges. NaCl -Lösung (100 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das resultierende orange Öl (3.59 g) wurde mittels Kieselgel-Säulenchromatographie (PE/EE = 19/1) gereinigt. Ausbeute: 3.20 g **195** (8.99 mmol, 84%, $d_v = 91:9$) farbloses Öl, welches unter N_2 bei -18°C aufbewahrt wurde.

Methode B

153 (4.02 g, circa 7.69 mmol), welches aus der vorhergehenden Reaktion 15% (m/m) 2,6-Lutidin (circa 600 mg 5.63 mmol, 0.73 Äquiv.) enthielt, wurde bei 0°C unter N_2 in $\text{MeOH}_{\text{p.a.}}$ (40 mL) gelöst und im auftauendem Eisbad über Nacht gerührt. Nach 18 h war die Reaktion vollständig (DC). Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das resultierende orange Öl (3.59 g) mittels Kieselgel-Säulenchromatographie (PE/EE = 19/1) gereinigt. Ausbeute: 1.92 g **195** (5.38 mmol, 70%, $d_v = 91:9$) eines leicht gelblichen Öls.

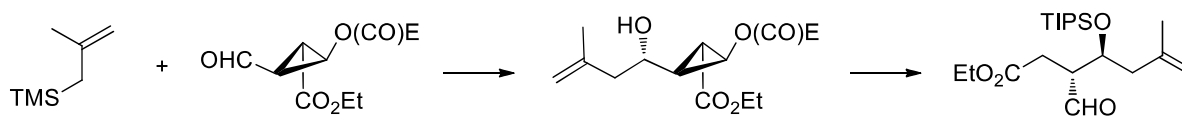
R_f (PE/EE = 9/1) = 0.61. $[\alpha]_D^{20} = 48.1$ ($c = 1.1, \text{CHCl}_3$). (> 90% ee). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 9.81$ (s, 1H), 5.87 – 5.63 (m, 1H), 5.15 – 5.06 (m, 2H), 4.51 – 4.38 (m, 1H) 4.14 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.11 – 2.98 (m, 1H), 2.84 (dd, $J = 17.1$ Hz, 8.7, 1H), 2.48 – 2.26 (m, 3H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.06 (m, 21 H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 202.8$ (+), 172.7(q), 133.3(+), 119.0(-), 71.3 (+), 60.9 (-), 52.9 (+), 40.0 (-), 28.1 (-), 18.3 (+)*/17.8 (+), 14.3 (+), 12.7 (+)*/12.4 (+). **IR** (pur) $\tilde{\nu} = 2943,$

2867, 1732, 1464, 1372, 1345, 1248, 1178, 1091, 1066, 997, 918, 882, 677 cm^{-1} . **HRMS** (ESI-MS, m/z): 357.2460 ($\text{C}_{19}\text{H}_{37}\text{O}_4\text{Si}$, berechnet: 357.2456 [MH^+]).



ethyl (3*R*,4*R*)-3-formyl-4-((triisopropylsilyl)oxy)hept-6-enoate (*epi*-**195**)

Charakteristische Signale: **$^1\text{H-NMR}$** (300 MHz, CDCl_3) δ 4.31 – 4.23 (m, 1H), 4.11 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.12 – 3.03 (m, 1H), 2.81 (dd, $J = 16.8, 8.7$ Hz, 1H), 2.51 (dd, $J = 16.8, 5.0$ Hz, 1H), 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (75 MHz, CDCl_3) δ 201.8 (+), 172.2 (q), 133.4 (+), 72.4 (+), 40.3 (-), 30.2 (-).

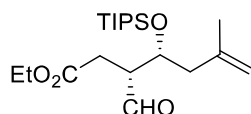


ethyl (3*R*,4*S*)-3-formyl-6-methyl-4-((triisopropylsilyl)oxy)hept-6-enoate (**217**)

4.2 g (17.2 mmol, 1 Äquiv.) *ent*-**101** wurde im ausgeheizten 250 mL Schlenkkolben unter N_2 in 150 mL trockenem DCM gelöst und auf -78°C gekühlt. Nach der vorsichtigen Zugabe von 2.38 mL (18.9 mmol, 1.1 Äquiv.) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ wurde 30 min bei -78°C gerührt und anschließend 2.42 g (18.9 mmol, 1.1 Äquiv.) Methallyltrimethylsilan (**219**) zugegeben und 18 h bei -78°C gerührt. Anschließend wurde 5 mL gesättigte NaHCO_3 -Lösung zugegeben, das Kältebad entfernt und auf 0°C erwärmt. Die wässrige Phase wurde mit DCM extrahiert (3×15 mL) und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. **220** (4.76 g 16.5 mmol, ~96%) $dv = 93:7$ wurde erhalten und ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt. In einem ausgeheizten 100 mL Schlenkkolben unter N_2 wurde **220** (3.0 g, 10.0 mmol, $dv = 93:7$) in wasserfreiem DCM (40 mL) gelöst, in einem Eisbad auf 0°C gekühlt und 2,6-Lutidin (1.9 mL, 16 mmol, 1.6 Äquiv.) zugetropft. Nach 5 min wurde vorsichtig TIPSOTf (3.0 mL, 11.0 mmol, 1.1 Äquiv.) zugetropft und die Reaktionsmischung 75 min weiter gerührt. Nach der Zugabe von 5 mL gesättigter NaHCO_3 -Lösung und 5 min Rühren wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit DCM (3×10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer 1:1 Mischung aus ges. NH_4Cl -Lösung und Wasser gewaschen (3×10 mL), über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt. Reste von 2,6-Lutidin konnten zum Teil am Hochvakuum entfernt werden. Das nicht weiter aufreimbare gelbe Öl (5.07 g, circa 9.0 mmol, 90%, $dv = 92:8$) enthielt circa 19% (m/m) 2,6-Lutidin und wurde ohne weitere Aufreinigung für die nächste Stufe verwendet.

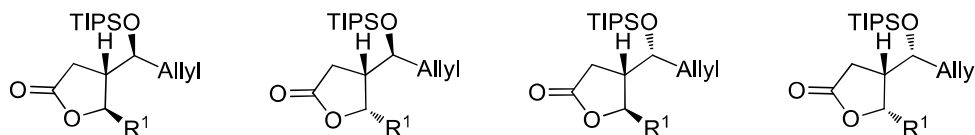
Das Rohprodukt der Silylierung (5.07 g, circa 9.0 mmol) wurde unter N₂ in MeOH_{p.a.} (50 mL) gelöst und in einem Eisbad auf 0 °C gekühlt. Während 30 min wurde portionsweise unter starkem Rühren Ba(OH)₂·8 H₂O (1.42g, 4.5 mmol, 0.5 Äquiv.) zugegeben und das Rühren für 60 min fortgesetzt. Anschließend wurde H₂O (100 mL) und EE (150 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit EE (3×50 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit H₂O (50 mL) und ges. NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Das resultierende orange Öl wurde mittels Kieselgel-Säulenchromatographie (PE/EE = 19/1) aufgereinigt. Ausbeute: 2.50 g **217** (6.75 mmol, 75%, *dv* = 87:13) farbloses Öl, welches unter N₂ bei -18 °C aufbewahrt wurde.

R_f (PE/EE = 9/1) = 0.63. $[\alpha]_D^{20} = 42.1$ (*c* = 1.0, DCM). **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 9.75 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.63 (ddd, *J* = 9.9, 4.9, 2.2 Hz, 1H), 4.11 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.00 – 2.89 (m, 1H), 2.82 (dd, *J* = 16.9, 9.9 Hz, 1H), 2.48 – 2.17 (m, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.01 (s, 21H). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 202.3 (+), 172.3 (q), 140.7 (q), 114.3 (-), 69.0 (+), 60.4 (-), 52.0 (+), 43.5 (-), 27.1 (-), 22.3 (+), 17.7 (+), 17.4 (+), 13.8 (+), 12.3 (+). **IR** (pur) $\tilde{\nu}$ = 2943, 2867, 1731, 1463, 1248, 1093, 882, 678 cm⁻¹. **LRMS** (ESI-MS, *m/z*): 371.3 (MH⁺), 393.2 (M-NH₄⁺), 763.5 (2M-Na⁺). **HRMS** (ESI-MS, *m/z*): 371.2619 (C₂₀H₃₉O₄Si, berechnet: 371.2612 [MH⁺]).



ethyl (3*R*,4*R*)-3-formyl-6-methyl-4-((triisopropylsilyl)oxy)hept-6-enoate (*epi*-**217**)

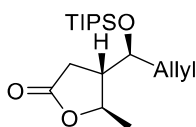
Charakteristische Signale: **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 9.78 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.39 (ddd, *J* = 9.9, 5.2, 2.3 Hz, 1H), 3.08 – 3.00 (m, 1H), 2.60 – 2.46 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 201.0 (+), 172.0 (q), 140.8 (q), 114.6 (-), 71.0 (+), 51.5 (+), 44.0 (-), 29.9 (-), 22.2 (+), 17.5 (+), 12.7 (+).



Allgemeine Vorschrift für die Addition von Lithium- und Magnesiumorganylanen an **195** (**AV4**)

In einem ausgeheizten Schlenkrohr unter N₂ wurde **195** (100 mg, 0.28 mmol, *dv* = 91:9, 1.1 Äquiv.) in wasserfreiem THF (3 mL) gelöst und auf -78 °C gekühlt. Anschließend wurde vorsichtig die Metallorganyllösung (1.0 Äquiv.) per Spritze zugetropft nach 5 min das Kältebad entfernt und die Reaktionsmischung auf RT erwärmt. Nach der Zugabe von EE (3 mL) und ges. NH₄Cl Lösung (1 mL) wurden die Phasen getrennt und mit EE extrahiert. Die organische Phase wurde über MgSO₄ ge-

trocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die Diastereoselektivität der Reaktion wurde durch Vergleichen der relativen Signalintensitäten des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums des Rohprodukts bestimmt. In der Regel konnten die *cis* und *trans*-Lactone durch Säulenchromatographie voneinander getrennt werden. Allerdings war es nicht möglich, die jeweiligen C4-epimeren-Verunreinigungen effektiv abzutrennen.

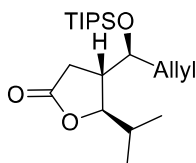


(4*S*,5*R*)-5-methyl-4-((*S*)-1-((triisopropylsilyl)oxy)but-3-en-1-yl)dihydrofuran-2(3*H*)-one (205)

Nach **AV4** aus MeMgCl (3 M, THF, Aldrich): Diastereoselektivität ($^1\text{H-NMR}$): 78:15:6:1 (*trans:cis* = 84:16). Eine Aufreinigung mittels Kieselgelsäulenchromatographie (PE/EE= 39/1) lieferte 62 mg (0.19 mmol, 68%, $\geq 90\%$ *dv*).

Nach **AV4** aus MeLi (1.6 M, Et₂O, Fluka): Diastereoselektivität ($^1\text{H-NMR}$): 71:19:8:2 (*trans:cis* = 79:21). Die Aufreinigung mittels Kieselgelsäulenchromatographie (PE/EE= 39/1) lieferte 57 mg (0.17 mmol, 62%, $\geq 90\%$ *dv*).

R_f (PE:EE= 9/1) = 0.52. **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl₃) δ 5.81 – 5.57 (m, 1H), 5.18 – 5.05 (m, 2H), 4.55 (dq, J = 12.6, 6.3 Hz, 1H), 3.95 (ddd, J = 9.7, 4.1, 2.0 Hz, 1H), 2.77 (dd, J = 17.4, 9.5 Hz, 1H), 2.50 – 2.42 (m, 1H), 2.43 (dd, J = 17.4, 8.9 Hz, 1H), 2.33 – 2.20 (m, 1H), 2.14 (dt, J = 13.8, 8.9 Hz, 1H), 1.38 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.11 – 1.01 (m, 21H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz, CDCl₃) δ 176.4 (q), 133.0 (+), 118.2 (-), 78.2 (+), 69.7 (+), 47.1 (+), 41.1 (-), 28.1 (-), 19.9 (+), 18.0 (+), 12.7 (+). **IR** (pur) $\tilde{\nu}$ = 2927, 2867, 1781, 1463, 1385, 1123, 1087, 1060, 882, 677 cm⁻¹. **HRMS** (ESI-MS, m/z): 327.2355 (C₁₈H₃₅O₃Si, berechnet: 327.2350 [M+H]⁺).

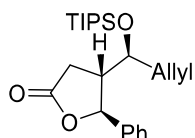


(4*S*,5*R*)-5-isopropyl-4-((*S*)-1-((triisopropylsilyl)oxy)but-3-en-1-yl)dihydrofuran-2(3*H*)-one (208)

Nach **AV4** aus *i*-PrMgCl (2 M, THF, Aldrich): Diastereoselektivität ($^1\text{H-NMR}$): 88:7:4:1 (*trans:cis* = 93:7). Die Aufreinigung mittels Kieselgelsäulenchromatographie (PE/EE = 49/1) lieferte 46 mg (0.13 mmol, 46%, $\geq 88\%$ *dv*) **208**.

R_f (PE/EE = 9/1) = 0.38. **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl₃) δ 5.76 – 5.58 (m, 1H), 5.17 – 5.01 (m, 2H), 4.24 (m, 1H), 3.90 (dd, J = 10.0, 4.0 Hz, 1H), 2.82 – 2.67 (m, 1H), 2.49 – 2.33 (m, 3H), 2.20 – 2.08 (m, 1H), 1.91 – 1.76 (m, 1H), 1.06 (s, 21H), 0.95 (dd, J = 8.5, 6.8 Hz, 6H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (101 MHz,

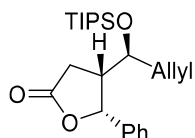
CDCl₃) δ 177.2 (q), 133.3 (+), 118.5 (-), 87.3 (+), 72.1 (+), 41.4 (+), 41.2 (-), 32.5 (+), 28.2 (-), 18.3 (+), 18.3 (+), 17.8 (+), 13.0 (+), 12.4 (+). **IR** (pur) $\tilde{\nu}$ = 2944, 2867, 2364, 1773, 1465, 1196, 1104, 1065, 998, 918, 882, 787, 737, 678 cm⁻¹. **HRMS** (ESI-MS, m/z): 356.2682 (C₂₀H₃₉O₃Si, berechnet: 356.2690 [MH⁺]).



(4S,5S)-5-phenyl-4-((S)-1-((triisopropylsilyl)oxy)but-3-en-1-yl)dihydrofuran-2(3H)-one (213a)

Nach **AV4** aus PhMgBr (1 M, THF, Acros): Diastereoselektivität (¹H-NMR): 65:24:7:4 (*trans:cis* = 73:27). Die Aufreinigung mittels Kieselgelsäulenchromatographie (PE/EE = 39/1 – 19/1) lieferte 39 mg **213a** (0.10 mmol, $\geq 90\%$ *dv*) und **213b** (19 mg, 0.05 mmol, $\geq 90\%$ *dv*). Gesamtausbeute: 58 mg (0.15 mmol, 53%).

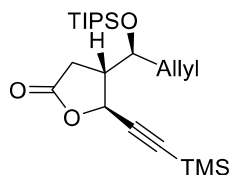
R_f (PE/EE = 19/1) = 0.33. **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃) (charakteristische Signale für das (4*R*)-Epimer:*) δ = 7.46 – 7.32 (m, 5H), 5.68 – 5.55 (m, 1H), 5.63 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H)*, 5.43 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.01 – 5.02 (m, 2H), 4.97 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H)*, 4.72 (dd, *J* = 17.1 Hz, 4.4 Hz, 1H)*, 4.06 (ddd, *J* = 9.8, 4.0, 1.8 Hz, 1H), 2.93 (dd, *J* = 16.8, 8.6 Hz, 1H), 2.75 – 2.65 (m, 1H), 2.60 (dd, *J* = 16.8, 8.9 Hz, 1H), 2.55 – 2.46 (m, 1H), 2.26 – 2.15 (m, 1H), 1.18 – 1.11 (m, 21H). **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃) (charakteristische Signale für das (4*R*)-Epimer: *) δ = 176.6 (q), 140.0 (q)*/139.0 (q), 133.05 (+), 133.0 (+)*/133.0 (+), 129.0 (+)/128.9 (+)*, 126.5 (+)*/126.3 (+), 118.7 (-)*/118.5 (-), 83.4 (+)/81.5 (+)*, 72.8 (+)*/70.1 (+), 48.2 (+)/46.9 (+)*, 41.3 (-)/39.7* (-), 32.2 (-)*/28.3 (-), 18.4 (+), 18.3 (+)*, 18.3 (+)*, 13.1 (+)/13.1 (+)*. **IR** (pur) $\tilde{\nu}$ = 2942, 2866, 2359, 1783, 1462, 1165, 1104, 1063, 997, 918, 882, 690, 484, 457 cm⁻¹. **HRMS** (ESI-MS, m/z): 411.2324 (C₂₃H₃₆NaO₃Si, berechnet: 411.2326 [MNa⁺]).



(4S,5R)-5-phenyl-4-((S)-1-((triisopropylsilyl)oxy)but-3-en-1-yl)dihydrofuran-2(3H)-one (213b)

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.43 – 7.27 (m, 5H), 5.72 – 5.62 (m, 1H), 5.59 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.15 – 5.04 (m, 2H), 3.70 (dt, *J* = 8.0, 4.1 Hz, 1H), 3.00 – 2.94 (m, 1H), 2.82 (dd, *J* = 17.3, 4.7 Hz, 1H), 2.69 (dd, *J* = 17.3, 8.8 Hz, 1H), 2.23 – 2.15 (m, 2H), 0.96 – 0.83 (m, 21H). **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃) (charakteristische Signale für das (4*R*)-Epimer: *) δ = 176.7 (q)/176.1 (q)*, 136.3 (q)/134.0 (q)*, 133.7 (+)/133.2 (+)*, 129.61, 128.7 (+)/128.6 (+)*, 128.2*, 127.2 (+)*/126.0 (+),

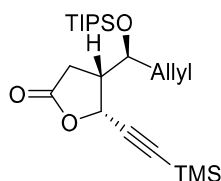
119.16 (-)*118.5 (-), 115.4 (q), 83.0 (+)/77.4 (+)*, 70.9 (+)*/70.0 (+), 45.9 (+)/43.4 (+), 40.8 (-)*/
40.5 (-), 31.1 (-), 29.8 (-), 29.5 (-), 18.3 (+)/18.2 (+)*, 18.21, 13.2 (+)/13.0 (+)*.



(4*S*,5*S*)-4-((*S*)-1-((triisopropylsilyl)oxy)but-3-en-1-yl)-5-((trimethylsilyl)ethynyl)dihydrofuran-2(3H)-one (214a)

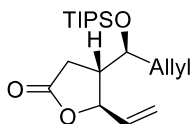
Eine Lösung von Li-(TMS)-Acetylid in THF (1 mL) wurde aus TMS-Acetylen (63 μ L, 0.45 mmol, 1.6 Äquiv.) und *n*-BuLi (1.6 M in Hexan, 0.26 mL, 0.42 mmol, 1.5 Äquiv.) bei -78 °C während 1 h hergestellt und anschließend direkt zu einer Lösung von **195** in THF bei -78 °C zugetropft (DC Kontrolle). Standardaufarbeitung siehe **AV4** und Aufreinigung mittels Kieselgelsäulenchromatographie (PE/EE = 59/1 – 49/1) lieferte **214a** (24 mg, 0.074 mmol, $\geq 90\%$ *dv*) und **214b** (29 mg, 0.086 mmol, $\geq 90\%$ *dv*). Gesamtausbeute: 53 mg (0.160 mmol, 54%). Diastereoselektivität ($^1\text{H-NMR}$): 43:39:12:6 (*trans*:*cis* = 52:48).

R_f (PE/EE = 49/1) = 0.30. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 5.78 – 5.65 (m, 1H), 5.15 – 5.08 (m, 2H), 4.99 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.13 – 4.07 (m, 1H), 2.74 – 2.62 (m, 2H), 2.52 – 2.38 (m, 2H), 2.14 (dt, J = 14.1, 9.2 Hz, 1H), 1.08 (s, 21H), 0.18 (s, 9H). $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ = 175.4 (q), 133.1 (+), 118.6 (-), 100.7 (q), 93.9 (q), 71.3 (+), 69.5 (+), 48.1 (+), 41.0 (-), 27.8 (-), 18.4 (+), 13.0 (+), -0.26 (+). **IR** (pur) $\tilde{\nu}$ = 2943, 2867, 2363, 1789, 1464, 1251, 1189, 1149, 1103, 1067, 997, 845, 761, 679 cm^{-1} . **HRMS** (ESI-MS, *m/z*): 431.2404 ($\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{NaO}_3\text{Si}_2$, berechnet: 431.2408 [MNa^+]).



(4*S*,5*R*)-4-((*S*)-1-((triisopropylsilyl)oxy)but-3-en-1-yl)-5-((trimethylsilyl)ethynyl)dihydrofuran-2(3H)-one (214b)

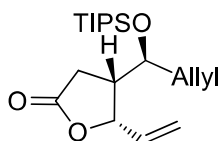
R_f (PE/EE = 49/1) = 0.18. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.04 – 5.79 (m, 1H), 5.23 – 5.09 (m, 2H), 5.04 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.33 (ddd, J = 7.7, 6.1, 3.5 Hz, 1H), 2.82 – 2.66 (m, 1H), 2.59 (dd, J = 9.0, 1.9 Hz, 2H), 2.48 – 2.29 (m, 2H), 1.09 (s, 21H), 0.18 (s, 9H). $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ = 175.8 (q), 133.4 (+), 118.5 (-), 98.3 (q), 95.9 (q), 72.6 (+), 70.8 (+), 44.3 (+), 40.5 (-), 31.8 (-), 18.4 (+), 13.0 (+), -0.05 (+). **IR** (pur) $\tilde{\nu}$ = 2943, 2867, 2359, 1791, 1464, 1293, 1251, 1160, 1126, 1107, 1066, 997, 917, 882, 845, 761, 678 cm^{-1} .



(4*S*,5*R*)-4-((*S*)-1-((triisopropylsilyl)oxy)but-3-en-1-yl)-5-vinyldihydrofuran-2(3H)-one (206)

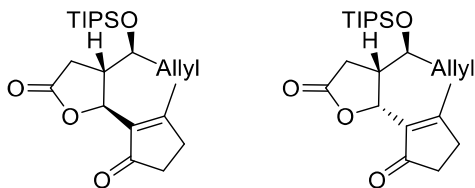
Nach **AV4** aus VinylMgCl (1 M, THF): Diastereoselektivität ($^1\text{H-NMR}$): 61:16:13:10 (*trans:cis* = 79:21). Eine Aufreinigung per Kieselgelsäulenchromatographie (PE/EE = 49/1) lieferte **206a** (35 mg, 0.10 mmol) und **206b** (14 mg, 0.04 mmol). Gesamtausbeute **206** (49 mg, 0.15 mmol, 52%).

R_f (PE/EE = 9:1) = 0.38. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 5.83 (ddd, J = 17.2, 10.4, 6.8 Hz, 1H), 5.73 – 5.58 (m, 1H), 5.40 – 5.33 (m, 1H), 5.31 – 5.26 (m, 1H), 5.13 – 5.04 (m, 2H), 4.84 (m, 1H), 4.00 – 3.94 (m, 1H), 2.83 – 2.72 (m, 1H), 2.51 – 2.35 (m, 3H), 2.52 – 2.36 (m, 3H), 2.14 (dt, J = 13.9, 9.1 Hz, 1H), 1.10 – 1.03 (m, 21H). $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ = 176.5 (q), 135.4 (+), 133.2 (+), 118.8 (-), 118.5 (-), 82.5 (+), 69.7 (+), 45.9 (+), 41.3 (-), 27.9 (-), 18.2 (+), 13.1 (+). **IR** (pur) $\tilde{\nu}$ = 2942, 2867, 2350, 1783, 1463, 1261, 1190, 1100, 1065, 996, 919, 882, 678 cm^{-1} . **HRMS** (ESI-MS, m/z): 339.2347 ($\text{C}_{19}\text{H}_{35}\text{O}_3\text{Si}$, berechnet: 339.2350 [MH^+]).



(4*S*,5*S*)-4-((*S*)-1-((triisopropylsilyl)oxy)but-3-en-1-yl)-5-vinyldihydrofuran-2(3H)-one (206b)

R_f (PE/EE = 9/1) = 0.30. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 5.96 (ddd, J = 17.5, 10.5, 7.3 Hz, 1H), 5.81 – 5.69 (m, 1H), 5.44 – 5.35 (m, 1H), 5.31 (m, 1H), 5.14 – 5.04 (m, 2H), 4.93 – 4.87 (m, 1H), 4.04 (ddd, J = 7.8, 4.8, 4.1 Hz, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.64 – 2.48 (m, 2H), 2.39 – 2.27 (m, 2H), 1.06 (s, 21H). $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ = 176.6 (q), 133.5 (+), 132.7 (+), 120.0 (-), 118.5 (-), 82.4 (+), 70.9 (+), 43.6 (+), 40.5 (-), 30.4 (-), 18.4 (+), 12.98 (+). **IR** (pur) $\tilde{\nu}$ = 2943, 2867, 1784, 1463, 1165, 1108, 1064, 997, 919, 883, 679 cm^{-1} .



(4*S*,5*S*)-5-(2-methyl-5-oxocyclopent-1-en-1-yl)-4-((*S*)-1-((triisopropylsilyl)oxy)but-3-en-1-yl)dihydrofuran-2(3*H*)-one (**229a**) und (4*S*,5*R*)-5-(2-methyl-5-oxocyclopent-1-en-1-yl)-4-((*S*)-1-((triisopropylsilyl)oxy)but-3-en-1-yl)dihydrofuran-2(3*H*)-one (**229b**)

Methode A (ausgehend von Acetal **194**):

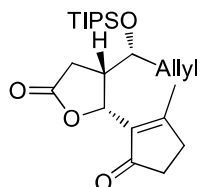
In einem trockenen Schlenkcolben unter N₂ wurde **224** (400 mg, 1.83 mmol, 2.1 Äquiv.) in THF (10 mL) vorgelegt und in einem Aceton-Trockeneisbad auf -78 °C gekühlt. Mit einer Spritze wurde *n*-BuLi (1.14 mL, 1.6 M in Hexan, 1.83 mmol, 2.1 Äquiv.) tropfenweise zugegeben. Nach 30 min wurde diese Reaktionsmischung per Teflon-Transferkanüle direkt zu einer Lösung von **194** (286 mg, 0.87 mmol, 1.0 Äquiv., *dv* = 93:7) in wasserfreiem THF (10 mL) bei -78 °C zugetropft, es wurde auf RT erwärmt (25 min) und 30 min weitergerührt. Anschließend wurde 1 M HCl (wässrige Lösung, 2 mL) zugegeben und nach 25 min mit EE (10 mL) verdünnt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit EE (3×4 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Solvens am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde per Kieselgelsäulenchromatographie (PE:EE = 9/1) aufgereinigt. Ausbeute: 156 mg **229a** (0.38 mmol, 44%, *dv* ≥ 93:7) und 25 mg **229b** (0.061 mmol, 7%, *dv* ≥ 90:10).

Methode B (ausgehend von Aldehyd **195**):

In einem trockenen Schlenkcolben unter N₂ wurde **224** (400 mg, 1.83 mmol, 1 Äquiv.) in THF (10 mL) vorgelegt und auf -78 °C gekühlt. Mit einer Spritze wurde *n*-BuLi (1.14 mL, 1.6 M in Hexan, 1.83 mmol, 1.0 Äquiv.) tropfenweise zugegeben. Nach 15 min wurde diese Reaktionsmischung per Teflon-Transferkanüle direkt zu einer Lösung von Aldehyd **195** (715 mg, 2.01 mmol, 1.1 Äquiv., *dv* = 91:9) in wasserfreiem THF (7 mL) bei -78 °C während 10 min portionsweise zugetropft. Nach 30 min bei -78 °C wurde das Kältbad entfernt und langsam auf RT erwärmt. Nach weiteren 30 min bei RT wurde zunächst mit EE (15 mL) verdünnt und 1 M HCl-Lösung (5 mL) zugegeben und 25 min gerührt. Die wässrige Phase wurde mit EE (3×10 mL) extrahiert und die organischen Phasen mit H₂O und ges. NaCl Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wurde per Kieselgelsäulenchromatographie (PE/EE = 9/1) aufgereinigt. Ausbeute: 350 mg **229a** (0.86 mmol, 47% der theoretisch möglichen Ausbeute bezogen auf *n*-BuLi) als nicht trennbares Diastereomeregemisch (≥ 90% *dv*). **229b** wurde nicht isoliert.

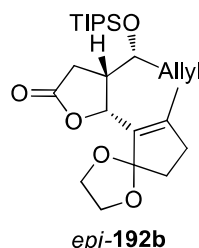
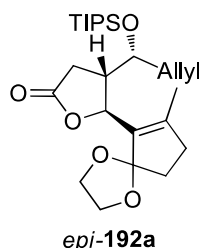
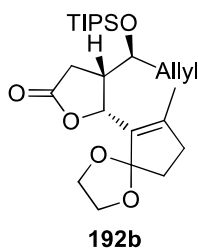
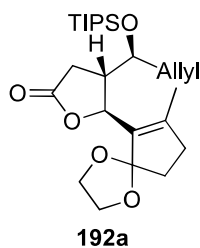
R_f (PE/EE = 7/1) = 0.11. [α]_D²⁰ = -50.7 (*c* = 1.2, CHCl₃). **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 5.78 – 5.56 (m, 1H), 5.23 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 5.11 – 4.99 (m, 2H), 3.97 (ddd, *J* = 9.5, 4.1, 2.3 Hz, 1H), 2.90 (tdd, *J* = 8.1, 5.7, 2.2 Hz, 1H), 2.74 (dd, *J* = 8.3, 2.9 Hz, 2H), 2.61 – 2.55 (m, 2H), 2.46 – 2.36 (m, 3H),

2.24 – 2.12 (m, 4H), 1.12 – 1.04 (m, 21H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 207.4 (q), 177.2 (q), 175.2 (q), 137.0 (q), 133.3 (+), 118.3 (-), 75.8 (+), 72.0 (+), 42.9 (+), 40.7 (-), 34.5 (-), 32.4 (-), 28.7 (-), 18.3 (+), 17.7 (+), 13.0 (+). **IR** (pur) $\tilde{\nu}$ = 2944, 2867, 1777, 1702, 1651, 1463, 1385, 1181, 1107, 1065, 883, 678 cm^{-1} . **LRMS** (ESI-MS, m/z): 407.3 (MH^+), 424.3 (M-NH_4^+), 835.5 (2MNa^+). **HRMS** (ESI-MS, m/z): 407.2619 ($\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{Si}$, berechnet: 407.2612 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$).



(4S,5R)-5-(2-methyl-5-oxocyclopent-1-en-1-yl)-4-((R)-1-((triisopropylsilyl)oxy)but-3-en-1-yl)dihydrofuran-2(3H)-one (229b)

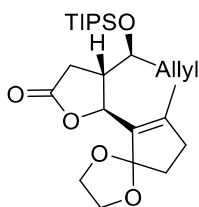
R_f (PE/EE = 2/1) = 0.53. $[\alpha]_D^{20}$ = -12.1 (c = 1.0, CHCl_3). **Smp.** = 90 – 92 °C. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.01 – 5.78 (m, 1H), 5.26 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.12 – 5.00 (m, 1H), 3.82 (ddd, J = 8.8, 5.8, 3.2 Hz, 1H), 3.24 – 2.99 (m, 2H), 2.69 – 2.55 (m, 3H), 2.41 (dd, J = 10.1, 4.4 Hz, 2H), 2.37 – 2.26 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.97 (ddd, J = 14.6, 8.4, 3.1 Hz, 1H), 1.06 (s, 21H). $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 207.2 (q), 177.0 (q), 175.7 (q), 135.8 (q), 133.3 (+), 117.8 (-), 74.7 (+), 71.2 (+), 42.7 (+), 40.2 (-), 34.2 (-), 32.8 (-), 32.1 (-), 18.1 (+), 18.1 (+), 18.0 (+), 13.0 (+). **IR** (pur) $\tilde{\nu}$ = 2943, 2866, 1776, 1699, 1637, 1167, 1066, 994, 960, 915, 882, 677 cm^{-1} . **HRMS** (ESI-MS, m/z): 406.2611 ($\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{Si}$, berechnet: 406.2618 [MH^+]).



5-(7-methyl-1,4-dioxaspiro[4.4]non-6-en-6-yl)-4-(1-((triisopropylsilyl)oxy)but-3-en-1-yl)dihydrofuran-2(3H)-one (192)

In einem trockenen Schlenkkolben unter N_2 wurde **224** (800 mg, 3.65 mmol, 1.0 Äquiv.) in wasserfreiem THF (14 mL) vorgelegt und in einem Aceton-Trockeneisbad auf -78 °C gekühlt. Mit einer Spritze wurde $n\text{-BuLi}$ (2.4 mL, 1.6 M in Hexan, 3.83 mmol, 1.05 Äquiv.) tropfenweise zugegeben. Nach 15 min wurde diese Reaktionsmischung per Teflon-Transferkanüle direkt zu einer Lösung von **195** (1.43 g, 4.02 mmol, 1.1 Äquiv., $\geq 90\%$ *dv*) in wasserfreiem THF (14 mL) bei -78 °C während 10 min portionsweise zugetropft. Nach 30 min bei -78 °C wurde das Kältebad entfernt und langsam auf RT erwärmt. Nach weiteren 30 min bei RT wurde zunächst mit EE (25 mL) verdünnt und

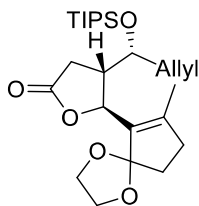
anschließend gesättigte NaHCO₃-Lösung (5 mL) zugegeben und 5 min gerührt. Die wässrige Phase wurde mit EE (3×15 mL) extrahiert und die organischen Phasen mit ges. NaCl Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Solvens am Rotationsverdampfer abdestilliert. Aufreinigung des Produktgemisches mittels automatisiertem Flash-Chromatographie-System (Flash-Kieselgel, Gradient: PE/EE, 7% EE – 14% EE, 25 min, Flussrate = 25 mL/min, Säule 13×2.5 cm) lieferte nicht weiter trennbare Mischungen von **192a/epi-192a** (1.10 g, 2.45 mmol, 67%, ≥ 90% *dv*) und **192b/epi-192b** (85 mg, 0.19 mmol, 5%, ≥ 95% *dv*). Gesamtausbeute 2.64 mmol (71%) (Ausbeuten berechnet auf eingesetzte Nucleophilmenge). Die Diastereoselektivität der Addition wurde nach bestem Gewissen durch Vergleichen der relativen ¹H-NMR Signalintensitäten an H5 (δ [ppm]= 5.23 (**192a**), 5.30 (**192b**), 5.35 (*epi-192a*) und 5.24 (*epi-192b*)) der Rohmischung zu 81:10:8:1²⁹ bestimmt.



(4S,5S)-5-(7-methyl-1,4-dioxaspiro[4.4]non-6-en-6-yl)-4-((S)-1-((triisopropylsilyl)oxy)but-3-en-1-yl)dihydrofuran-2(3H)-one (**192a**)

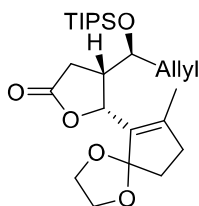
R_f (PE/EE= 3/1) = 0.41. $[\alpha]_D^{20} = -44.7$ (c = 1.0, CHCl₃). **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ = 5.66 (m, 1H), 5.23 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.13 – 4.97 (m, 2H), 4.05 – 3.96 (m, 1H), 3.96 – 3.81 (m, 4H), 3.04 – 2.86 (m, 1H), 2.71 (dd, *J* = 17.4, 7.5 Hz, 1H), 2.53 – 2.40 (dd+m, *J* = 17.4, 9.7 Hz, 2H), 2.37 – 2.27 (m, 2H), 2.21 – 2.07 (m, 1H), 2.05 – 1.90 (m, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.08 (s, 22H). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 177.5 (q), 149.2 (q), 133.8 (+), 130.5 (q), 120.7 (q), 117.9 (-), 77.9 (+)*/77.4 (+), 71.3 (+), 64.1 (-), 64.0 (-), 43.0 (+), 41.3 (-), 35.1 (-), 34.0 (-), 28.2 (-), 18.3 (+)*/18.3 (+), 15.74 (+), 13.3 (+)*/13.1 (+). **IR** (pur) $\tilde{\nu} = 2942, 2866, 1775, 1733, 1464, 13,84, 1293, 1246, 1109, 1060, 997, 915, 882, 679$ cm⁻¹. **HRMS** (ESI-MS, *m/z*): 451.2862 (C₂₅H₄₃O₅Si, berechnet: 451.2874 [MH⁺]).

²⁹ Das um den Faktor 81 intensitätsstärkere Signal von **192a** (δ = 5.23 ppm) überlagert das Signal für *epi-192b* (δ = 5.24 ppm). Somit kann für *epi-192b* keine klare Aussage getroffen werden. Dieser Wert beruht auf einer Abschätzung der Massenverteilung einer aufgereinigten Fraktion von **192b/epi-192b**.



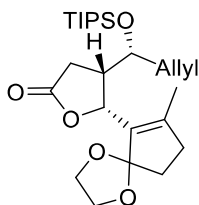
(4*S*,5*S*)-5-(7-methyl-1,4-dioxaspiro[4.4]non-6-en-6-yl)-4-((*R*)-1-((triisopropylsilyl)oxy)but-3-en-1-yl)dihydrofuran-2(3H)-one (epi-**192a**)

R_f (PE/EE = 3/1) = 0.45. Charakteristische Signale: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5.35 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.08 – 2.98 (m, 1H), 2.62 (dd, J = 15.7, 8.4 Hz, 1H), 1.85 (s, 3H).



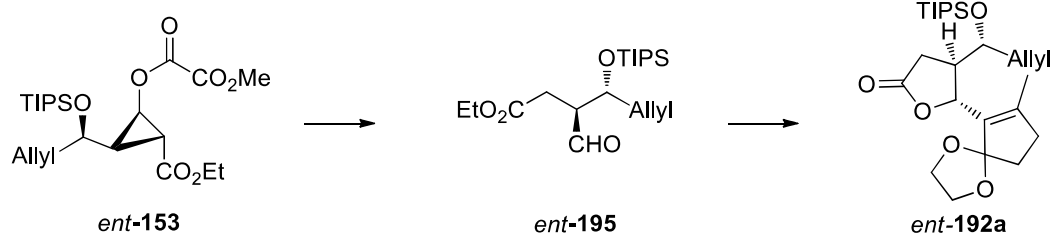
(4*S*,5*R*)-5-(7-methyl-1,4-dioxaspiro[4.4]non-6-en-6-yl)-4-((*S*)-1-((triisopropylsilyl)oxy)but-3-en-1-yl)dihydrofuran-2(3H)-one (**192b**)

R_f (PE/EE = 3/1) = 0.36. $[\alpha]_D^{20}$ = 4.13 (c = 1.0, DCM). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.90 (td, J = 17.0, 7.9 Hz, 1H), 5.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.14 – 5.02 (m, 2H), 4.29 (td, J = 6.8, 3.1 Hz, 1H), 3.99 – 3.86 (m, 4H), 2.86 (dt, J = 16.3, 8.0 Hz, 1H), 2.74 (dd, J = 17.2, 8.4 Hz, 1H), 2.52 (dd, J = 17.2, 9.1 Hz, 1H), 2.33 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 2.19 – 2.10 (m, 1H), 1.95 (ddd, J = 25.3, 16.4, 6.5 Hz, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.09 – 1.04 (m, 21H). $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 177.2 (q), 148.2 (q), 133.9 (+), 128.5, 119.9 (q), 117.2 (-), 77.1 (+), 70.8 (+), 63.8 (-), 63.3 (-), 43.6 (+), 39.7 (-), 34.3 (-), 34.3 (-), 31.7 (-), 18.0 (+), 16.3 (+), 13.0 (+). **LRMS** (ESI-MS, m/z): 451.3 (MH^+), 923.6 (2MNa^+). **HRMS** (ESI-MS, m/z): 451.2872 ($\text{C}_{25}\text{H}_{43}\text{O}_5\text{Si}$, berechnet: 451.2874 [MH^+]).



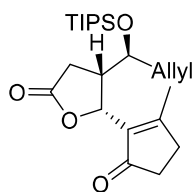
((4*S*,5*R*)-5-(7-methyl-1,4-dioxaspiro[4.4]non-6-en-6-yl)-4-((*R*)-1-((triisopropylsilyl)oxy)but-3-en-1-yl)dihydrofuran-2(3H)-one (epi-**192b**)

R_f (PE/EE = 3/1) = 0.32. Charakteristische Signale: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5.75 – 5.53 (m, 1H), 5.22 (d, J = 5.7 Hz, 1H).

Anmerkung:

Auf analogem Weg wurde ausgehend von Aldehyd **ent-101**, über *Sakurai*-Allylierung, TIPS-Schutzung und Verseifung mit $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8 \text{H}_2\text{O}$, **ent-195** hergestellt, welches im Folgenden für die Synthese von (-)-Arteludovicinolid A ((-)-**188**) eingesetzt wurde. Die weiteren Syntheseschritte wurden in analoger Art und Weise wie für die beschriebenen enantiomeren Verbindung durchgeführt und werden deshalb nicht separat beschrieben. Es werden nur die für die jeweilige optische Reinheit charakteristische Messwerte wie spezifische Rotation ($[\alpha]_D^{20}$) und chirale HPLC angegeben.

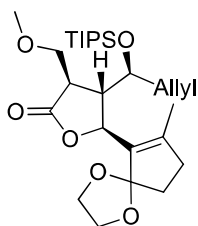
Ent-192a: $[\alpha]_D^{20} = -51.2$ ($c = 1.0$, CHCl_3) (> 99% ee, basierend auf Ausgangsverbindung **106**).



(4*S*,5*R*)-5-(2-methyl-5-oxocyclopent-1-en-1-yl)-4-((*S*)-1-((triisopropylsilyl)oxy)but-3-en-1-yl)dihydrofuran-2(3H)-one (**229b**)

192b (50 mg, 0.111 mmol, $dv = 91:9$) wurde in Aceton (1 mL) gelöst und bei RT mit wässriger HCl-Lösung (1 M, 2 Tropfen) versetzt. Nach 10 min wurden ges. NaHCO_3 -Lösung (2 Tr.) und EE (5 mL) zugegeben und 10 min weitergerührt, mit MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographie an Kieselgel (PE/EE = 3:1) lieferte **229b** als weißen Feststoff (41 mg, 0.10 mmol, 91%, $dv = 91:9$).

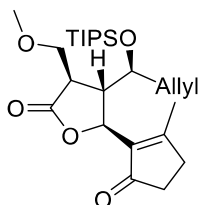
R_f (PE/EE = 2/1) = 0.53. $[\alpha]_D^{20} = -12.1$ ($c = 1.0$, CHCl_3). **Smp.** = 90 – 92 °C. **$^1\text{H-NMR}$** (300 MHz, CDCl_3) δ 6.01 – 5.78 (m, 1H), 5.26 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.16 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 5.12 – 5.00 (m, 1H), 3.82 (ddd, $J = 8.8, 5.8, 3.2$ Hz, 1H), 3.24 – 2.99 (m, 2H), 2.69 – 2.55 (m, 3H), 2.41 (dd, $J = 10.1, 4.4$ Hz, 2H), 2.37 – 2.26 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.97 (ddd, $J = 14.6, 8.4, 3.1$ Hz, 1H), 1.06 (s, 21H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (75 MHz, CDCl_3) δ 207.2 (q), 177.0 (q), 175.7 (q), 135.8 (q), 133.3 (+), 117.8 (-), 74.7 (+), 71.2 (+), 42.7 (+), 40.2 (-), 34.2 (-), 32.8 (-), 32.1 (-), 18.1 (+), 18.1 (+), 18.0 (+), 13.0 (+). **IR** (pur) $\tilde{\nu} = 2943, 2866, 1776, 1699, 1637, 1167, 1066, 994, 960, 915, 882, 677 \text{ cm}^{-1}$. **HRMS** (ESI-MS, m/z): 406.2611 ($\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{Si}$, berechnet: 406.2618 [MH^+]).



(3R,4S,5S)-3-(methoxymethyl)-5-(7-methyl-1,4-dioxaspiro[4.4]non-6-en-6-yl)-4-((S)-1-((triisopropylsilyloxy)but-3-en-1-yl)dihydrofuran-2(3H)-one (249)

In einem ausgeheiztem Schlenkrohr unter N₂ bei -78 °C wurde zu LDA (0.56 mmol, 2.0 Äquiv. (bei -20 °C frisch aus *i*-Pr₂NH (83 µL, 0.588 mmol, 2.1 Äquiv.) und *n*-BuLi (1.6 M, Hexan, 350 µL, 0.56 mmol, 2.0 Äquiv.) in wasserfreiem THF (1 mL) hergestellt) **192a** (126 mg, 0.28 mmol) gelöst in wasserfreiem THF (1.0+0.8 mL) zugetropft. Nach 1 h bei -78 °C wurde MOMCl (43 µL, 0.56 mmol, 2.0 Äquiv.) zugetropft und während 6 h auf 0 °C erwärmt. Anschließend wurde mit EE (3 mL) verdünnt, ges. NH₄Cl-Lösung (0.5 mL) und H₂O (0.5 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit EE extrahiert und die organische Phase über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels automatisiertem Flashchromatographiesystem aufgereinigt (Flash-Kieselgel, Säule: 8×1.5 cm, Gradient 0-17% EE in PE). Ausbeute: 89 mg (0.18 mmol, 64%) als farbloses Öl.

R_f (PE/EE = 4/1) = 0.43. $[\alpha]_D^{20} = 25.1$ (c = 1.0, CHCl₃). **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 5.76 – 5.58 (m, 1H), 5.13 – 4.99 (m, 3H), 4.01 – 3.84 (m, 5H), 3.80 (dd, *J* = 9.4, 4.0 Hz, 1H), 3.62 (dd, *J* = 9.4, 3.2 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.17 – 3.02 (m, 2H), 2.44 – 2.35 (m, 1H), 2.35 – 2.27 (m, 3H), 2.00 – 1.91 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.06 (s, *J* = 2.7 Hz, 18H), 1.05 (s, 3H). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 177.7 (q), 149.2 (q), 133.7 (+), 130.0 (q), 120.5 (q), 117.7 (-), 76.2 (+), 71.2 (-), 70.8 (+), 63.9 (-), 63.7 (-), 58.8 (+), 44.7 (+), 40.9 (+), 40.8 (-), 34.7 (-), 34.2 (-), 18.2 (+), 15.8 (+), 12.9 (+). **IR** (pur) $\tilde{\nu} = 2941, 2867, 1771, 1463, 1301, 1181, 1119, 1057, 996, 915, 883$ cm⁻¹. **LRMS** (ESI-MS, *m/z*): 495.3 (100), 553.4 (M-NH₄⁺ + CH₃CN (43)), 1012.6 (2M+Na⁺ (3)). **HRMS** (ESI-MS, *m/z*): 495.3141 (C₂₇H₄₇O₇Si, berechnet: 495.3136 [MH⁺]).

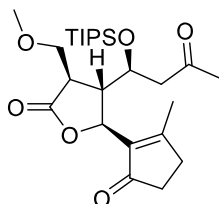


(3R,4S,5S)-3-(methoxymethyl)-5-(2-methyl-5-oxocyclopent-1-enyl)-4-((S)-1-((triisopropylsilyloxy)but-3-enyl)dihydrofuran-2(3H)-one

249 (47 mg, 0.095 mmol) wurde in Aceton (2 mL) gelöst und bei RT mit 1M HCl (2 Tr.) versetzt und nach 5 min mit ges. NaHCO₃-Lösung neutralisiert, mit EE (5 mL) verdünnt, mit MgSO₄ getrocknet

filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Reinigung des Rohprodukts mittels Kieselgel-Säulenchromatographie (PE/EE = 5/1) lieferte 39 mg (0.087 mmol, 91%) als farbloses Öl.

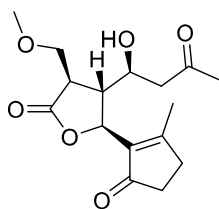
R_f (PE/EE = 5/1) = 0.30. $[\alpha]_D^{20} = 29.3$ (c = 1.1, CHCl₃). **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 5.77 – 5.50 (m, 1H), 5.21 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.11 – 4.95 (m, 2H), 4.14 (ddd, *J* = 10.1, 4.2, 1.6 Hz, 1H), 3.87 (dd, *J* = 9.2, 4.6 Hz, 1H), 3.61 (dd, *J* = 9.2, 3.5 Hz, 1H), 3.32 (s, *J* = 6.5 Hz, 3H), 3.15 – 3.03 (m, 1H), 2.75 (td, *J* = 7.3, 1.7 Hz, 1H), 2.67 – 2.49 (m, 2H), 2.49 – 2.20 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 1.07 (s, *J* = 4.5 Hz, 18H), 1.06 (s, 3H). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 207.3 (q), 177.3 (q), 174.1 (q), 137.5 (q), 133.4 (+), 117.7 (-), 75.2 (+), 71.4 (-), 71.3 (+), 58.7 (+), 46.3 (+), 41.0 (+), 39.9 (-), 34.0 (-), 32.6 (-), 18.2 (+), 17.9 (+), 12.5 (+). **IR** (pur) $\tilde{\nu}$ = 2943, 2867, 1775, 1700, 1650, 1463, 1386, 1303, 1182, 1108, 1061, 883, 680 cm⁻¹. **LRMS** (ESI-MS) *m/z*: 451.1 (MH⁺), 468.1 (MNH₄⁺), 923.5 (2MNa⁺). **HRMS** (ESI-MS, *m/z*): 451.2885 (C₂₅H₄₃O₅Si, berechnet: 451.2874 [MH⁺]).



(3R,4S,5S)-3-(methoxymethyl)-5-(2-methyl-5-oxocyclopent-1-enyl)-4-((S)-3-oxo-1-(triisopropylsilyloxy)butyl)dihydrofuran-2(3H)-one (255)

In einem 5 mL Schlenkkolben mit Magnetrührfisch wurde PdCl₂ (2.3 mg, 13 μmol, 10 mol%) in DMAc (0.9 mL) und H₂O (0.1 mL) gelöst. Anschließend wurde **249** (64 mg, 0.13 mmol, 1.0 Äquiv.) gelöst in wenig DMAc (0.4 mL) zugegeben und die Luft durch mehrmaliges Evakuieren und Spülen mit O₂ (Ballon) ersetzt. Nach 8 h bei 50 °C wurde NH₄Cl-Lösung (1 mL) und H₂O (1 mL) zugegeben, in einen Scheidetrichter überführt, sorgfältig mit EE (3×4 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H₂O (2×3 mL) und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Solvens am Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes (Kieselgel, PE/EE = 2/1) lieferte **255** (29 mg, 0.062 mmol, 48%) ohne jegliche Aldehydverreinigung.

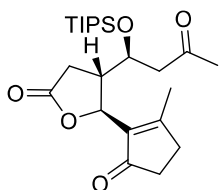
R_f (PE/EE = 2/1) = 0.36. $[\alpha]_D^{20} = 26.8$ (c = 1.0, CHCl₃). **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 5.19 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.45 (ddd, *J* = 10.1, 3.7, 1.4 Hz, 1H), 3.80 (dd, *J* = 9.2 Hz, 8.0 Hz, 1H), 3.75 (dd, *J* = 9.2, 4.1 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.07 (td, *J* = 7.5, 4.1 Hz, 1H), 2.97 (dd, *J* = 17.3, 10.1 Hz, 1H), 2.74 – 2.63 (m, 2H), 2.62 – 2.53 (m, 2H), 2.43 – 2.34 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.11 – 1.01 (m, 21H). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 207.4 (q), 206.5 (q), 176.9 (q), 174.4 (q), 137.2 (q), 74.8 (+), 71.8 (+), 67.6 (+), 58.9 (+), 48.7 (-), 48.1 (+), 41.0 (+), 34.3 (-), 32.5 (-), 30.5 (+), 18.1 (+), 18.1 (+), 17.6 (+), 12.7 (+). **LRMS** (ESI-MS) *m/z*: 293.1 (M⁺(-OTIPS)) 467.3 (MH⁺), 512.3 (MNa⁺), 955.5 (2MNa⁺). **HRMS** (ESI-MS, *m/z*): 467.2819 (C₂₅H₄₃O₆Si, berechnet: 467.2823 [MH⁺]).



(3*R*,4*R*,5*S*)-4-((*S*)-1-hydroxy-3-oxobutyl)-3-(methoxymethyl)-5-(2-methyl-5-oxocyclopent-1-en-1-yl) dihydrofuran-2(3*H*)-one (240)

255 (23 mg, 0.05 mmol) wurde in THF (technische Qualität, 0.5 mL) gelöst und es wurde eine Lösung von TBAF·3 H₂O/AcOH 150 µL, 0.15 mmol, 3.0 Äquiv., 1 M in THF) zugetropft und für 24 h bei RT gerührt. Anschließend wurde ges. NH₄Cl-Lösung (1 mL) und EE (3 mL) zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit EE extrahiert (3×1 mL) und die vereinigten organischen Phasen mit H₂O (2×2 mL) und ges. NaCl-Lösung (3 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck am Rotationsverdampfer entfernt. Die säulenchromatographische Aufreinigung des Rückstands an Kieselgel (PE/Aceton = 2/1) lieferte **240** (15 mg, 0.05 mmol, 97%) mit circa 1% (m/m) (+)-**188** verunreinigt, was auf eine spontane Eliminierung von MeOH, möglicherweise während der Chromatographie, zurückzuführen ist.

R_f (PE/Aceton = 2/1) = 0.28. $[\alpha]_D^{20} = 32.8$ ($c = 1.1$, CHCl₃). **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 5.12 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.11 – 4.00 (m, 1H), 3.80 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 3.66 (s, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.03 (dt, $J = 9.3, 4.9$ Hz, 1H), 2.79 (td, $J = 9.3, 4.4$ Hz, 1H), 2.64 – 2.55 (m, 4H), 2.45 – 2.37 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.16 (s, 3H). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 209.0 (q), 207.5 (q), 176.9 (q), 176.1 (q), 136.2 (q), 73.1 (+), 71.4 (-), 66.7 (+), 59.1 (+), 47.9 (-), 47.8 (+), 43.1 (+), 34.4 (-), 32.5 (-), 30.7 (+), 17.8 (+). **IR** (pur) $\tilde{\nu} = 3503, 2923, 1767, 1697, 1645, 1434, 1385, 1305, 1180, 1105, 1000$ cm⁻¹. **HRMS** (ESI-MS, m/z): 311.1491 (C₁₆H₂₃O₆, berechnet: 311.1489[MH⁺]).

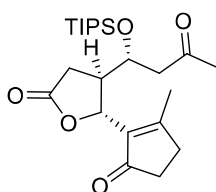


(4*S*,5*S*)-5-(2-methyl-5-oxocyclopent-1-en-1-yl)-4-((*S*)-3-oxo-1-((triisopropylsilyl)oxy)butyl) dihydrofuran-2(3*H*)-one (263)

192 (71 mg, 0.158 mmol, $dv = 92:8$), PdCl₂ (5.6 mg, 0.032 mmol) und CuCl₂ (37.5 mg, 0.22 mmol) wurde in DMAc/H₂O (9:1, 1 mL) in einer O₂-Atmosphäre (Luftballon) für 24 h bei 40 °C gerührt. Nach der Zugabe von ges. NH₄Cl-Lösung (1 mL) und H₂O (1 mL), wurde mit EE (3×5 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit H₂O (2×2 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Aufreinigung des Rohproduktes per Säulenchromatographie (PE/EE = 2/1) lieferte ein oranges Öl welches aus PE/EE (65/35) bei -20 °C während

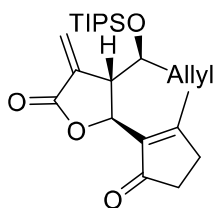
3 Tagen kristallisierte. Die Kristalle wurden mit Pentan gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Ausbeute: **263** (55 mg, 0.130 mmol, 82%, 89% bezogen auf eingesetztes Stereoisomer) als diastereomerenreine weiße Kristalle.

R_f (PE/EE = 1/1) = 0.37. **Smp.** = 120-122 °C [α]_D²⁰ = 48.0 (c = 1.04, CHCl₃). **Chirale HPLC**: 90% ee (Chiracel OJ-H 4.6×250 mm, Heptan/*i*-PrOH = 90:10, 0.5 mL/min, t_R (*S,S,S*), (*R,R,R*) = 29.1, 22.7 min). **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 5.20 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.44 (ddd, *J* = 8.3, 4.2, 2.0 Hz, 1H), 2.95 – 2.68 (m, 3H), 2.67 – 2.52 (m, 4H), 2.42 – 2.34 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.08 – 1.02 (m, 21H). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 207.4 (q), 205.9 (q), 176.9 (q), 175.3 (q), 137.1 (q), 75.5 (+), 68.3 (+), 49.1 (-), 44.0 (+), 34.5 (-), 32.4 (-), 31.1 (+), 29.0 (-), 18.2 (+), 18.2 (+), 12.8 (+). **IR** (pur) $\tilde{\nu}$ = 2947, 2865, 1773, 1699, 1653, 1461, 1366, 1173, 1117, 1005, 882, 675 cm⁻¹. **HRMS** (ESI-MS, m/z): 423.2558 (C₂₃H₃₉O₅Si, berechnet: 419.2612 [MH⁺]).



(4*R*,5*R*)-5-(2-methyl-5-oxocyclopent-1-en-1-yl)-4-((*R*)-3-oxo-1-((triisopropylsilyloxy)butyl)dihydrofuran-2(3H)-one (*ent*-**263**)

Ent-263 [α]_D²⁰ = -49.8 (c = 1.1, CHCl₃). **Chirale HPLC**: > 99% ee (Chiracel OJ-H 4.6×250 mm, Heptan/*i*-PrOH = 90:10, 0.5 mL/min, t_R (*R,R,R*), (*S,S,S*) = 22.8, 29.1 min).



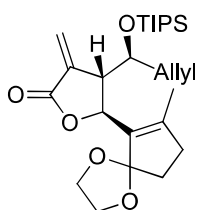
(4*R*,5*R*)-5-(2-methyl-5-oxocyclopent-1-enyl)-3-methylene-4-((*R*)-1-(triisopropylsilyloxy)but-3-enyl)dihydrofuran-2(3H)-one (**264**)

192a (220 mg, 0.489 mmol, 1.0 Äquiv., *dv* = 92:8) wurde unter N₂ in trockenem THF (1+0.5 mL) gelöst und langsam zu einer Lösung von LiHMDS³⁰ (2.1 Äquiv.) in trockenem THF (3 mL) bei -78 °C, im Aceton-Trockeneisbad, zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde während 2 h auf -40 °C erwärmt und erneut auf -78 °C abgekühlt. Anschließend wurde *Eschenmoser*-Salz (109 mg, 0.587 mmol, 1.2 Äquiv.) in einer Portion zugegeben und die Reaktion über Nacht auf RT erwärmen

³⁰ HMDS (228 µL, 1.1 mmol, 2.25 Äquiv.) wurde in wasserfreiem THF (3 ml) bei -20 °C mit *n*-BuLi (1.56 M in Hexan, 660 µL, 1.03 mmol, 2.1 Äquiv.) versetzt. Nach der Zugabe wurde auf 0 °C erwärmt (30 min).

gelassen. Nach der Zugabe von H₂O (4 Tropfen) wurde die Mischung mit DCM (10 mL) verdünnt und über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde in DCM (2 mL) gelöst und mit einem Überschuss an Methyljodid (0.5 mL, 9.9 mmol, 20 Äquiv.) 17 h bei RT gerührt. Nach dem Entfernen der DCM/Methyljodid-Mischung unter vermindertem Druck wurde der Rückstand mit EE (2 mL) und ges. NaHCO₃-Lösung (2 mL) 4 h gerührt, anschließend mit 1 M HCl angesäuert (4 mL) und das Rühren fortgesetzt. Nach 20 min wurde mit EE verdünnt (4 mL) die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit DCM (3×5 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Eine säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes (Kieselgel, PE/EE = 7/1 – 5/1) lieferte **264** (81 mg, 0.193 mmol, 40%) und **229a** (52 mg, 0.128 mmol, 26%).

R_f (PE/EE = 3/1) = 0.46. $[\alpha]_D^{20} = 8.95$ (c = 1.0, CHCl₃). **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ = 6.37 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.75 (ddt, *J* = 17.5, 10.3, 7.1 Hz, 1H), 5.60 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.35 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 5.14 – 5.00 (m, 2H), 4.18 (td, *J* = 6.5, 3.7 Hz, 1H), 3.27 (m, 1H), 2.58 – 2.51 (m, 2H), 2.45 – 2.28 (m, 4H), 2.13 (s, 3H), 1.03 (s, 21H). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ = 207.4 (q), 174.1 (q), 170.6 (q), 137.6 (q), 135.9 (q), 133.9 (+), 123.0 (-), 118.3 (-), 74.8 (+), 73.5 (+), 48.3 (+), 40.0 (-), 34.4 (-), 32.6 (-), 18.2 (+), 17.6 (+), 12.9 (+). **IR** (pur) $\tilde{\nu}$ = 2949, 2865, 2361, 1786, 1702, 1653, 1467, 1383, 1285, 1122, 1065, 1010, 917, 883, 683 cm⁻¹. **LRMS** (ESI-MS, *m/z*): 419.3 (MH⁺), 436.3 (M-NH₄⁺), 477.3 (MNH₄⁺ + CH₃CN), 859.5 (2MNa⁺). **HRMS** (ESI-MS, *m/z*): 419.2603 (C₂₄H₃₈O₄Si, berechnet: 419.2612 [M+H]⁺).



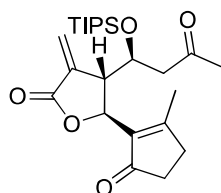
(4*S*,5*S*)-5-(7-methyl-1,4-dioxaspiro[4.4]non-6-en-6-yl)-3-methylene-4-((*S*)-1-((triisopropylsilyl)oxy)but-3-en-1-yl)dihydrofuran-2(3*H*)-one (252)

Unter N₂ wurde **192** (200 mg, 0.444 mmol, 1.0 Äquiv.) in THF (2+1 mL) langsam zu einer Lösung von LiHMDS, in der herkömmlichen Weise frisch aus HMDS³¹ (202 μL, 1.1 mmol, 2.2 Äquiv.) und *n*-BuLi 1.56 M (596 μL, 0.93 mmol, 2.1 Äquiv.) in trockenem THF (3 mL) hergestellt, im Aceton-Trockeneisbad, bei -78 °C zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde während 2 h auf -40 °C erwärmt und erneut auf -78 °C gekühlt. Anschließend wurde *Eschenmoser*-Salz (99 mg, 0.53 mmol, 1.2 Äquiv.) in einer Portion zugegeben und die Reaktion über Nacht auf RT erwärmen gelassen. Nach der Zugabe von H₂O (4 Tropfen) wurde die Mischung mit DCM (10 mL) verdünnt und über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde

³¹ HMDS wurde in wasserfreiem THF bei -20 °C mit *n*-BuLi versetzt. Nach der Zugabe wurde auf 0 °C erwärmt (30 min).

in DCM (2 mL) gelöst und mit einem Überschuss an Methyljodid (1 mL, 16 mmol, 36 Äquiv.) 17 h bei RT gerührt. Nach dem Entfernen der DCM/Methyljodid-Mischung unter vermindertem Druck wurde der Rückstand in EE (2 mL) suspendiert und zusammen mit ges. NaHCO₃-Lösung (2 mL) 4 h bei RT gerührt. Anschließend wurde mit EE (4 mL) verdünnt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit DCM (3×5 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Die säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes (Kieselgel, PE/EE= 7/1 – 5/1) lieferte **252** (119 mg, 0.257 mmol, 58%) und **192** (40 mg, 0.089 mmol, 20%). Korrigierte Ausbeute basierend auf zurückgewonnenem Edukt: 72%.

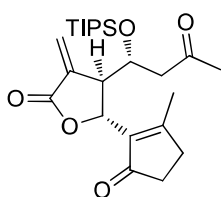
R_f (PE/EE = 7/1) = 0.19. $[\alpha]_D^{20} = 8.32$ (c = 1.0, DCM). **¹H-NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 6.27 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.85 – 5.64 (m, 1H), 5.52 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.34 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.15 – 5.02 (m, 2H), 4.04 (ddd, *J* = 7.4, 6.4, 3.3 Hz, 4H), 3.88 – 3.79 (m, 4H), 3.54 – 3.43 (m, 1H), 2.41 - 2.33 (m, 2H), 2.33 - 2.24 (m, 2H), 1.97 – 1.86 (m, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.06 - 1.01 (m, 21H). **¹³C-NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 170.6 (q), 147.5 (q), 136.8 (q), 133.6 (+), 130.3 (q), 121.0 (-), 120.4 (q) 117.7 (-), 75.2 (+), 74.9 (+), 63.5 (-), 63.5 (-), 47.2 (+), 37.5 (-), 34.5 (-), 33.7 (-), 17.8 (+), 15.1 (+), 12.5 (+). **IR** (pur) $\tilde{\nu} = 2944, 2867, 1765, 1463, 1293, 1123, 1054, 997, 948, 917, 884$ cm⁻¹. **HRMS** (ESI-MS, *m/z*): 463.2882 (C₂₆H₄₃O₅Si, berechnet: 463.2874 [M+H]⁺).



(4*S*,5*S*)-5-(2-methyl-5-oxocyclopent-1-en-1-yl)-3-methylene-4-((*S*)-3-oxo-1-((triso-propylsilyl)oxy)butyl)dihydrofuran-2(3*H*)-one (241)

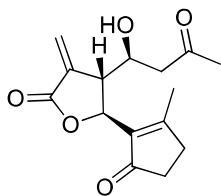
Unter Ausschluss von Licht (Alufolie) wurde in einem Schlenkrohr mit Magnetrührfisch AgSbF₆ (3.5 mg, 10.3 μmol, 12.5 mol%), Pd(quinox)Cl₂ (2.5 mg, 6.7 μmol, 5 mol%) und DCM (0.6 mL) 15 min bei RT gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung in einem Eisbad auf 0 °C gekühlt und nach der Zugabe von TBHP (290 μL, 2.01 mmol, 15.0 Äquiv., 70% in H₂O) 20 min gerührt. **252** (56 mg, 0.134 mmol, 1.0 Äquiv.) in DCM (0.4+0.3 mL) wurde mittels Pipette in die Reaktionsmischung überführt und die Mischung im langsam auftauenden Eisbad 6 h gerührt. Anschließend wurde wenig MgSO₄ zugegeben um das in der Reaktionsmischung enthaltene H₂O zu binden und diese Mischung direkt auf eine vorgepackte Chromatographiesäule (Kieselgel, PE/EE = 19/1) aufgebracht und mit etwas DCM (0.5 ml) nachgespült. Zunächst wurde die TBHP/*t*-BuOH-Mischung mit PE/EE = 9/1 eluiert bevor schließlich das Produkt mit PE/EE = 3/1 eluiert wurde. Die Kristallisation des Rückstandes aus Pentan/EE = 49/1 bei -18 °C lieferte **241** (39.0 mg, 0.090 mmol, 67%) ohne jegliche Aldehydverunreinigungen.

R_f (PE/EE = 3/1) = 0.35. **Smp.** = 77 °C. $[\alpha]_D^{20} = 2.78$ ($c = 0.98$, CHCl_3). **Chirale HPLC**: 91% ee (Chiracel OJ-H 4.6×250 mm, Heptan/*i*-PrOH = 80:20, 0.5 mL/min, t_R (*S,S,S*), (*R,R,R*) = 23.5, 12.7 min). **$^1\text{H-NMR}$** (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 6.38$ (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.63 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.31 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.72 (td, $J = 5.6, 4.3$ Hz, 1H), 3.46 – 3.35 (m, 1H), 2.77 (dd, $J = 17.1, 5.8$ Hz, 1H), 2.59 (dd, $J = 17.1, 5.8$ Hz, 1H), 2.59–2.53 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.15 (s, 6H), 1.04 – 0.97 (m, 21H). **$^{13}\text{C-NMR}$** (151 MHz, CDCl_3) $\delta = 207.2$ (q), 205.8 (q), 174.5 (q), 170.2 (q), 137.4 (q), 135.3 (q), 124.0 (-), 72.8 (+), 70.1 (+), 48.9 (+), 47.2 (-), 34.4 (-), 32.5 (-), 31.1 (+), 18.2 (+), 17.6 (+), 12.7 (+). **IR** (pur) $\tilde{\nu} = 2944, 2926, 2865, 2361, 1767, 1701, 1652, 1465, 1386, 1279, 1118, 1100, 988, 882, 683$ cm^{-1} . **HRMS** (ESI-MS, m/z): 457.2379 ($\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{NaO}_5\text{Si}$, berechnet: 457.2381 $[\text{M}+\text{Na}]^+$).



(4*R*,5*R*)-5-(2-methyl-5-oxocyclopent-1-en-1-yl)-3-methylene-4-((*R*)-3-oxo-1-((triisopropylsilyl)oxy)butyl)dihydrofuran-2(3*H*)-one (*ent*-**241**)

$[\alpha]_D^{20} = -2.92$ ($c = 1.05$, CHCl_3). **Chirale HPLC**: >99% ee (Chiracel OJ-H (4.6×250 mm, Heptan/*i*-PrOH = 80:20, 0.5 mL/min, t_R (*R,R,R*), (*S,S,S*) = 12.7, 23.5 min).

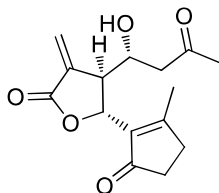


(4*R*,5*S*)-4-((*S*)-1-hydroxy-3-oxobutyl)-5-(2-methyl-5-oxocyclopent-1-en-1-yl)-3-methylenedihydrofuran-2(3*H*)-one, (+)-Arteludovicinolid A, ((+)-**188**)

In einem 10 mL Rundkolben wurde **241** (24 mg, 0.055 mmol) in THF (2 mL) in einem Eisbad auf 0 °C gekühlt und langsam eine Lösung von TBAF·3 H₂O und AcOH (275 μL , 0.28 mmol, 5.0 Äquiv., 1 M in THF) zugetropft. Nachdem sich die Reaktionsmischung während 2 h auf RT erwärmt hatte wurde weitere 4 h bei RT weitergerührt. Anschließend wurde die Reaktion mit ges. NaHCO_3 Lösung (1 mL) beendet und mit Et_2O (4 mL) verdünnt. Die wässrige Phase wurde mit Et_2O extrahiert (4×3 mL) und die organische Phase über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Reinigung des Rückstands mittels Kieselgelsäulenchromatographie (PE/Aceton = 7/3) wurde (+)-**188** als farbloses Öl (13 mg, 0.048 mmol, 87%) erhalten.

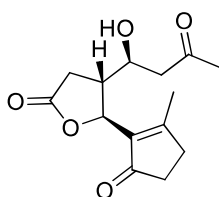
R_f (EE) = 0.29. $[\alpha]_D^{20} = 37.7$ ($c = 0.5$, CHCl_3 , 91% ee). **$^1\text{H-NMR}$** (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 6.42$ (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 5.74 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.25 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 4.35 – 4.19 (m, 1H), 3.27 (td, $J = 5.9$,

2.3 Hz, 1H), 2.70 – 2.62 (m, 2H), 2.62 – 2.55 (m, 2H), 2.39 (dd, $J = 6.2, 3.3$ Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.16 (d, $J = 2.5$ Hz, 3H), 1.25 (s, 1H). $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 209.3 (q), 207.5 (q), 175.0 (q), 170.0 (q), 137.2 (q), 135.3 (q), 124.3 (-), 72.8 (+), 69.2 (+), 48.2 (+), 45.0 (-), 34.5 (-), 32.7 (-), 31.0 (+), 17.7 (-). **IR** (pur) $\tilde{\nu} = 3446$ br, 2922, 2853, 2362, 2328, 1760, 1698, 1446, 1385, 1276, 1133, 983 cm^{-1} . **HRMS** (ESI-MS, m/z): 279.1228 ($\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NaO}_5$, berechnet: 279.1227 $[\text{M}+\text{H}]^+$).



(4*S*,5*R*)-4-((*R*)-1-hydroxy-3-oxobutyl)-5-(2-methyl-5-oxocyclopent-1-en-1-yl)-3-methylenedihydrofuran-2(3H)-one, (-)-Arteludovicinolid A, ((-)-**188**)

$[\alpha]_D^{20} = -40.4$ ($c = 1.0$, CHCl_3 , $> 99\%$ ee).



(4*R*,5*S*)-4-((*S*)-1-hydroxy-3-oxobutyl)-5-(2-methyl-5-oxocyclopent-1-en-1-yl)dihydrofuran-2(3H)-one (**271**)

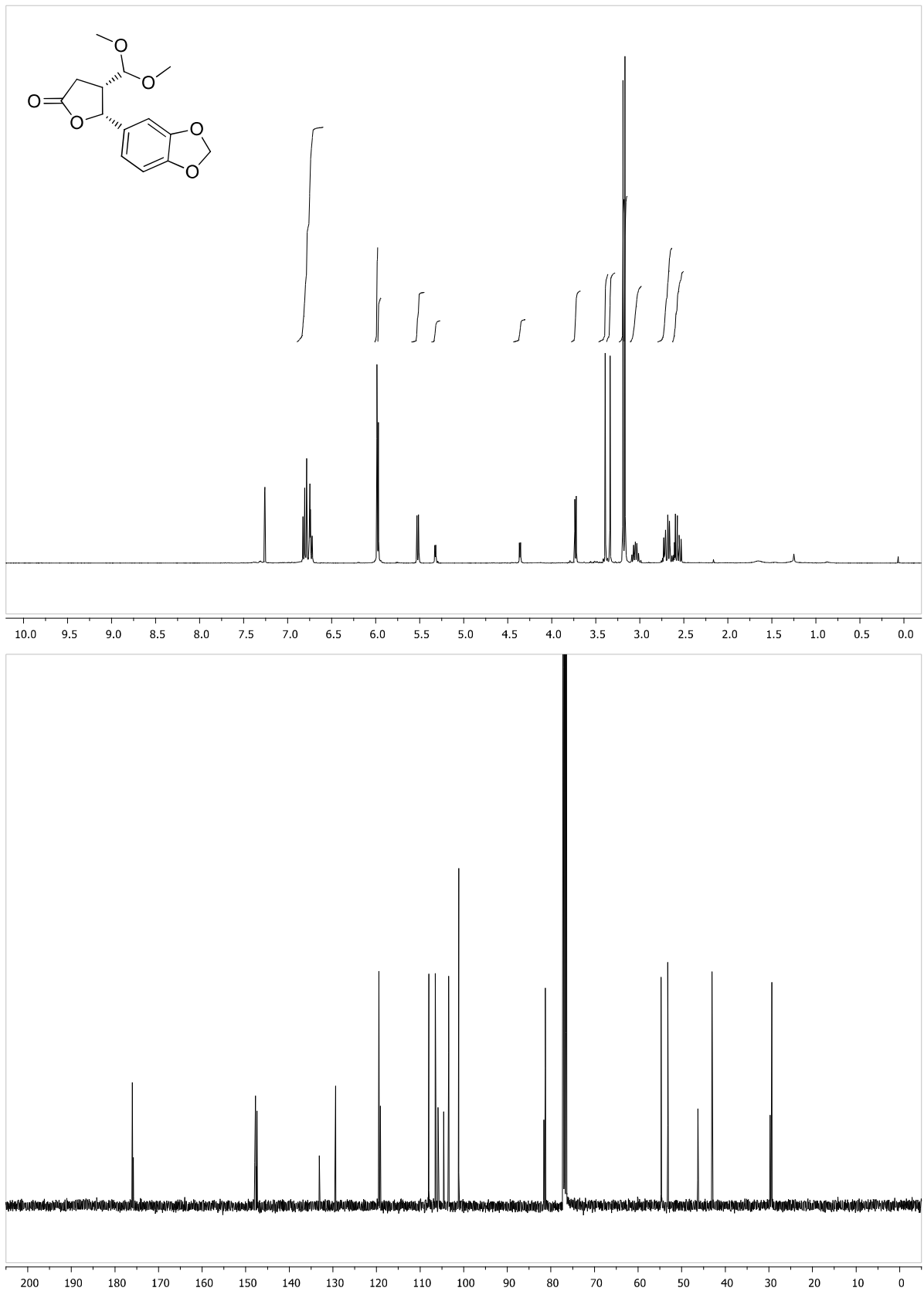
Zu **263** (20 mg, 0.052 mmol, 1.0 Äquiv.) in THF (0.5 mL) wurde eine 1 M Lösung von TBAF·3H₂O und AcOH in THF (136 μL , 0.14 mmol, 3.0 Äquiv.) getropft und 5 h bei RT gerührt. Anschließend wurde ges. NH₄Cl-Lösung (0.5 mL), H₂O (0.5 mL) und EE (3 mL) zugegeben und die wässrige Phase mit EE (3×2 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit H₂O und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Eine säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes (Kieselgel, PE/Aceton = 2/1) lieferte **271** (11 mg, 0.041 mmol, 79%) als farbloses Öl.

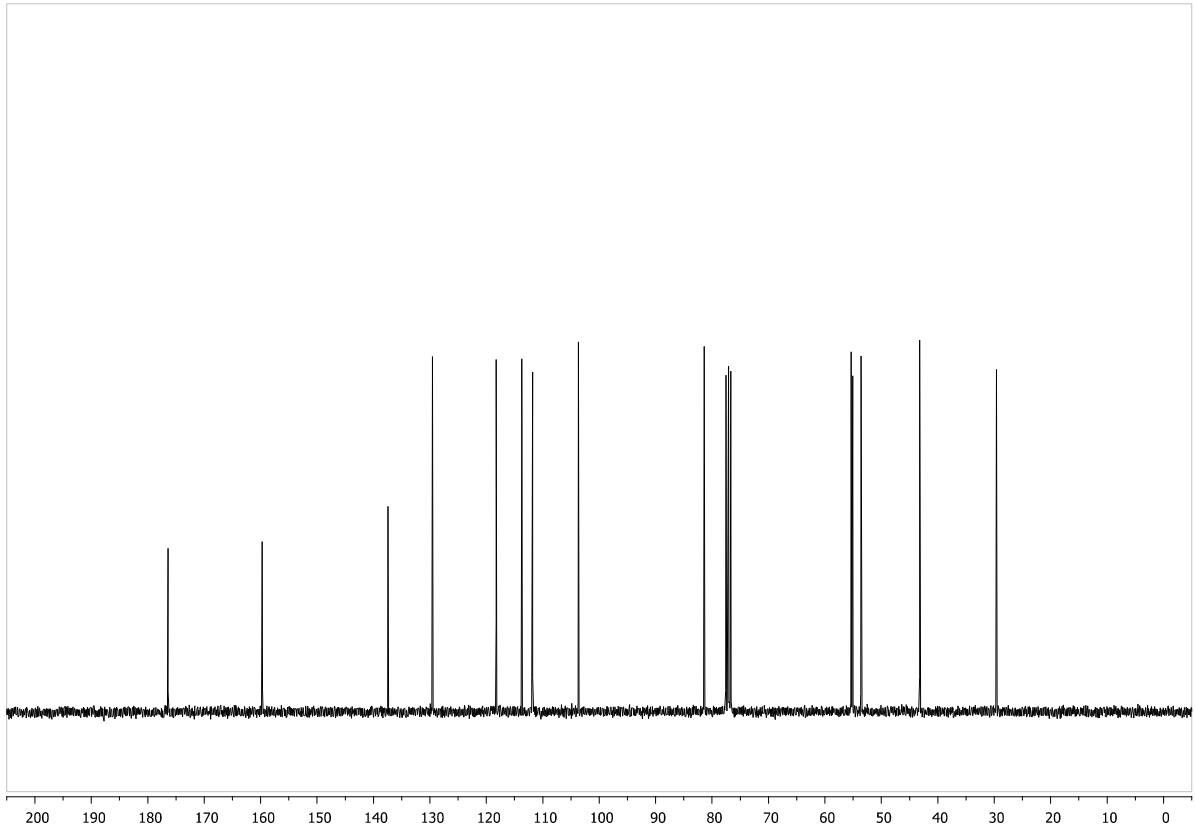
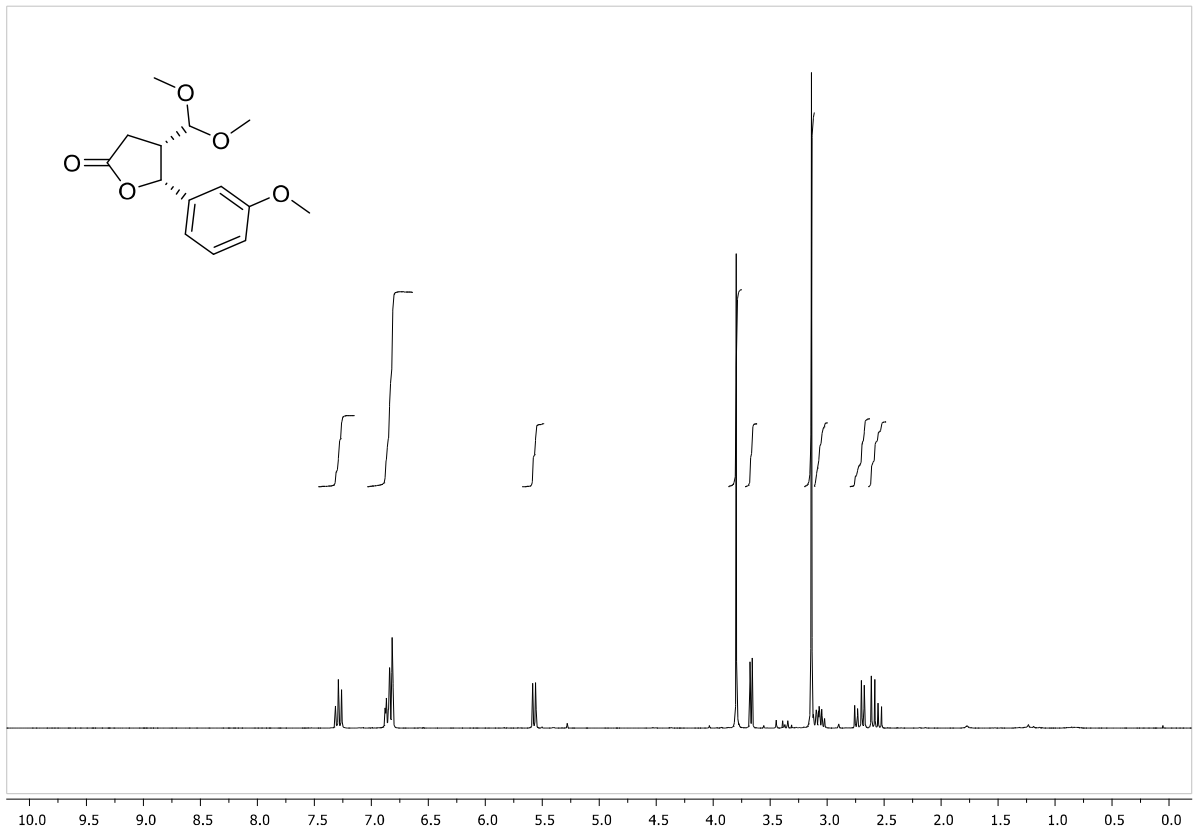
R_f (PE/Aceton = 2/1) = 0.18. $[\alpha]_D^{20} = 43.4$ ($c = 0.5$, CHCl_3). $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 5.26 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.05 (ddd, $J = 9.2, 6.1, 3.1$ Hz, 1H), 3.35 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 2.86 – 2.79 (m, 1H), 2.73 (dd, $J = 17.3, 8.5$ Hz, 1H), 2.67 (dd, $J = 17.3, 9.4$ Hz, 1H), 2.60 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 2.56 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.41 (dt, $J = 9.6, 4.8$ Hz, 2H), 2.19 (s, 6H). $^{13}\text{C-NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) δ 209.1 (q), 207.6 (q), 176.6 (q), 176.0 (q), 135.7 (q), 74.9 (+), 65.2 (+), 47.7 (-), 43.9 (+), 43.6 (-), 34.6 (-), 32.4 (+), 30.7 (+), 29.0 (-), 17.6 (+). **IR** (pur) $\tilde{\nu} = 3485, 2927, 1770, 1693, 1644, 1169, 986$ cm^{-1} . **HRMS** (ESI-MS, m/z): 267.1224 ($\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_5$, berechnet: 267.1227 $[\text{M}+\text{H}]^+$).

E Spektrenanhang

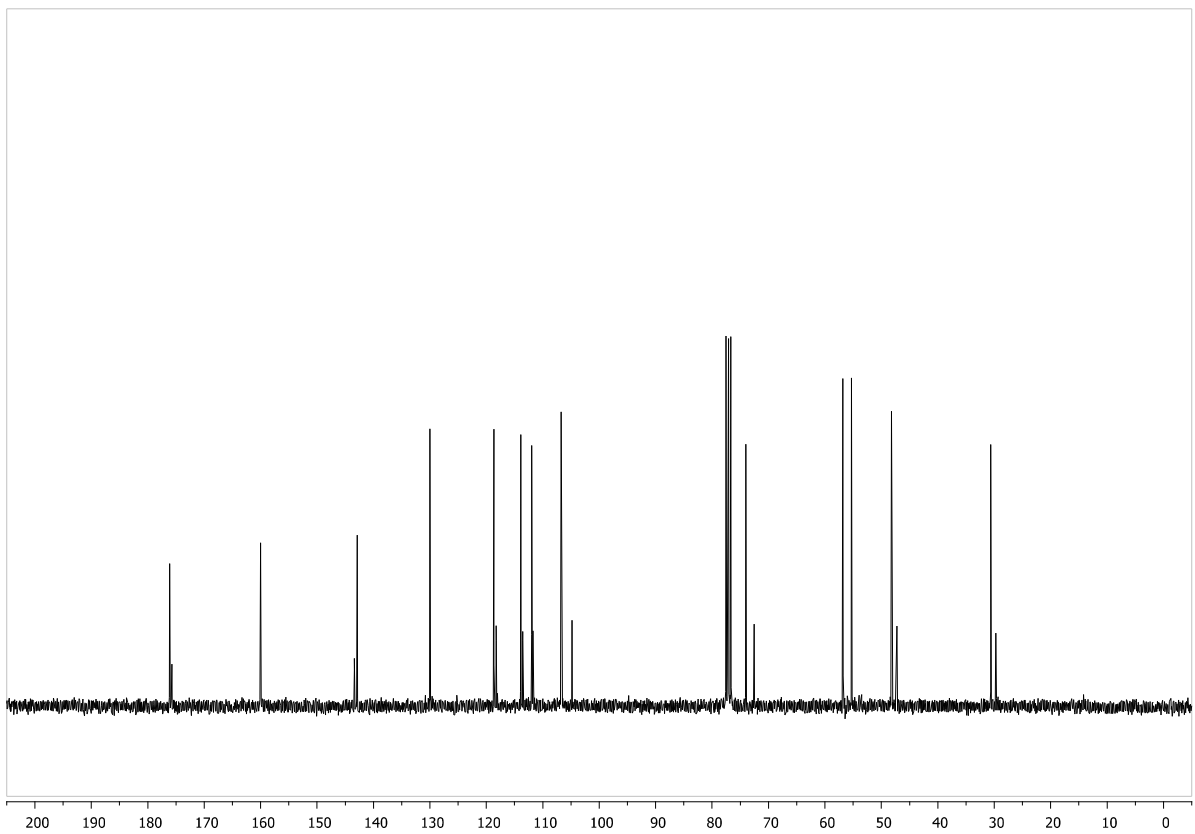
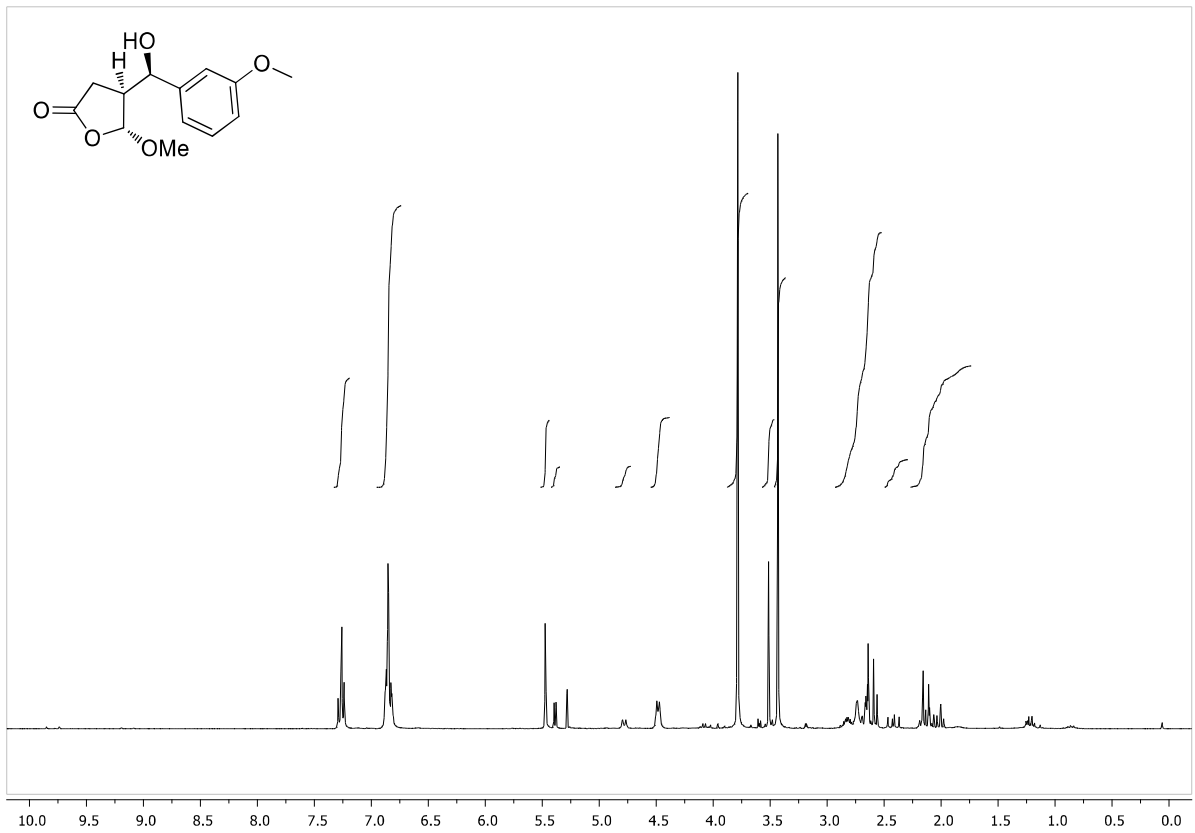
Sofern nicht anders angegeben wurden alle Spektren in CDCl_3 gemessen. Das obere Bild zeigt das ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung, während das untere Bild das ^{13}C -NMR-Spektrum darstellt.

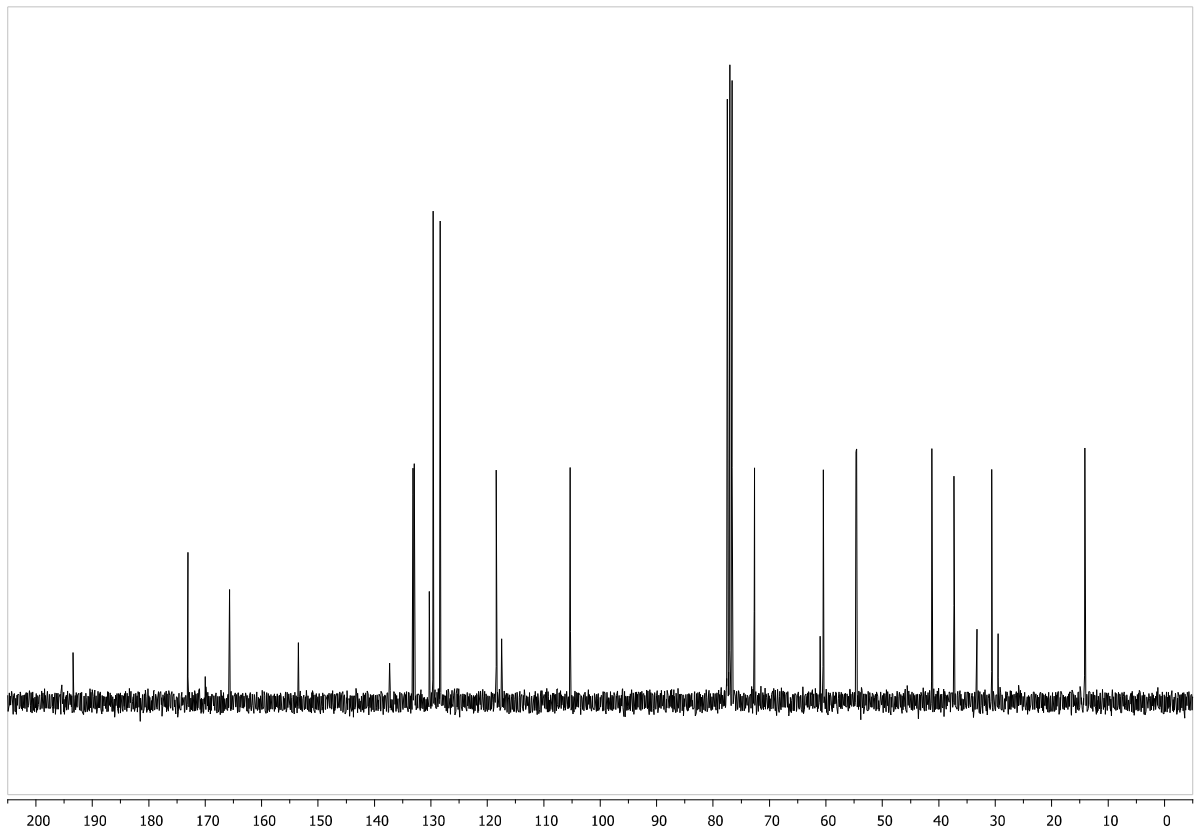
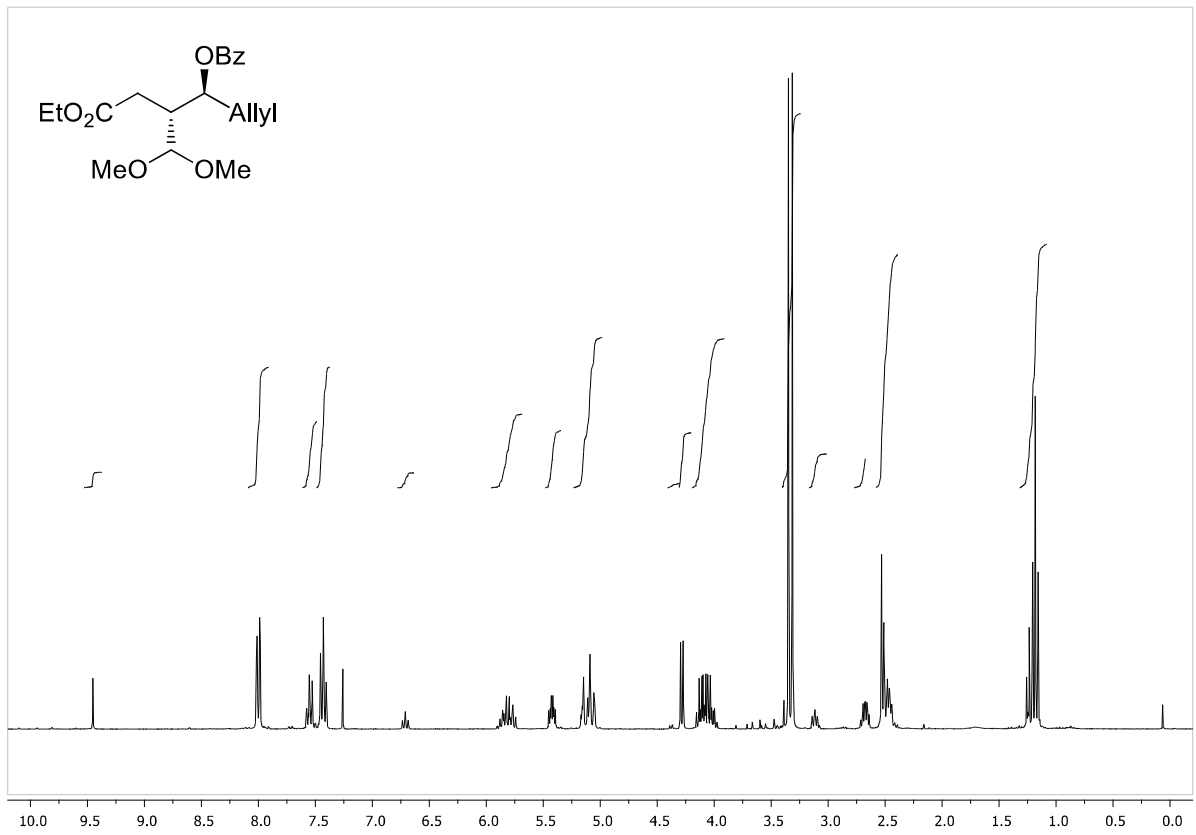
(4*S*,5*R*)-5-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-4-(dimethoxymethyl)dihydrofuran-2(3*H*)-one (128A)
(*dv* = 70:30)

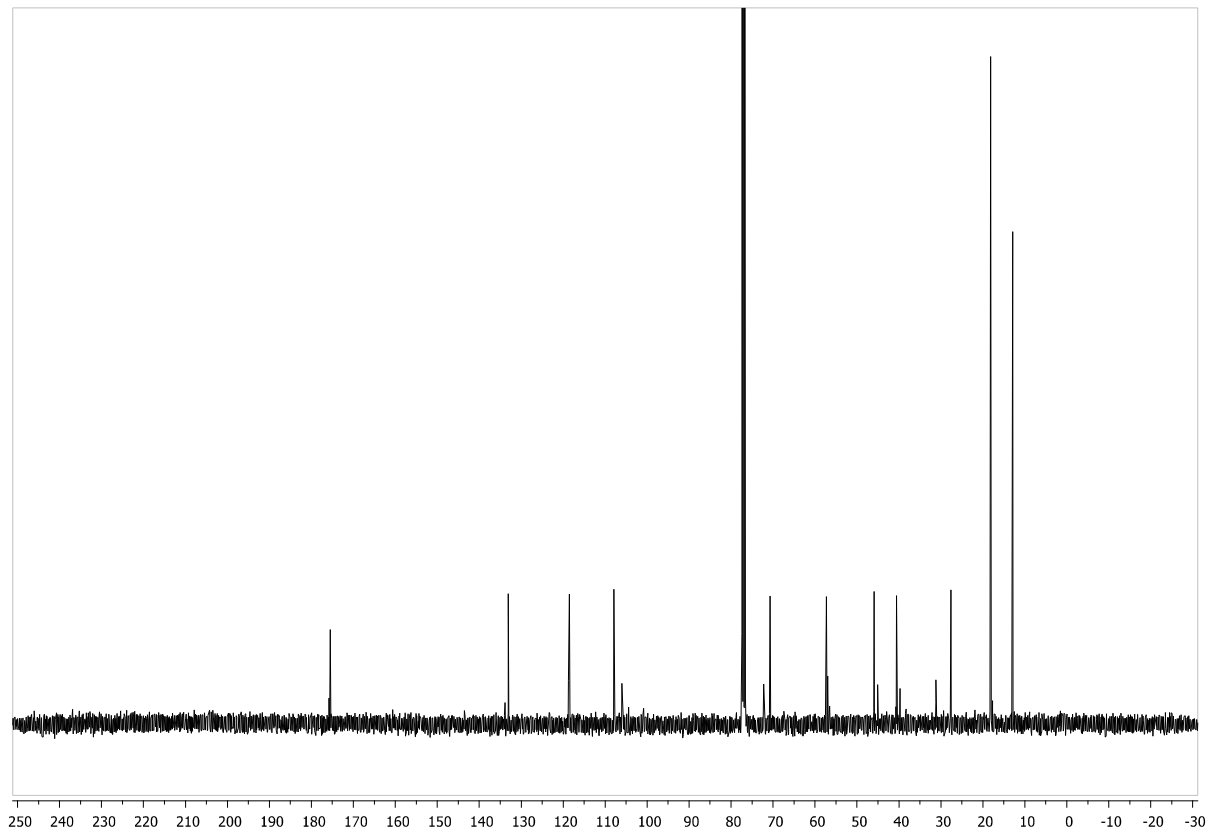
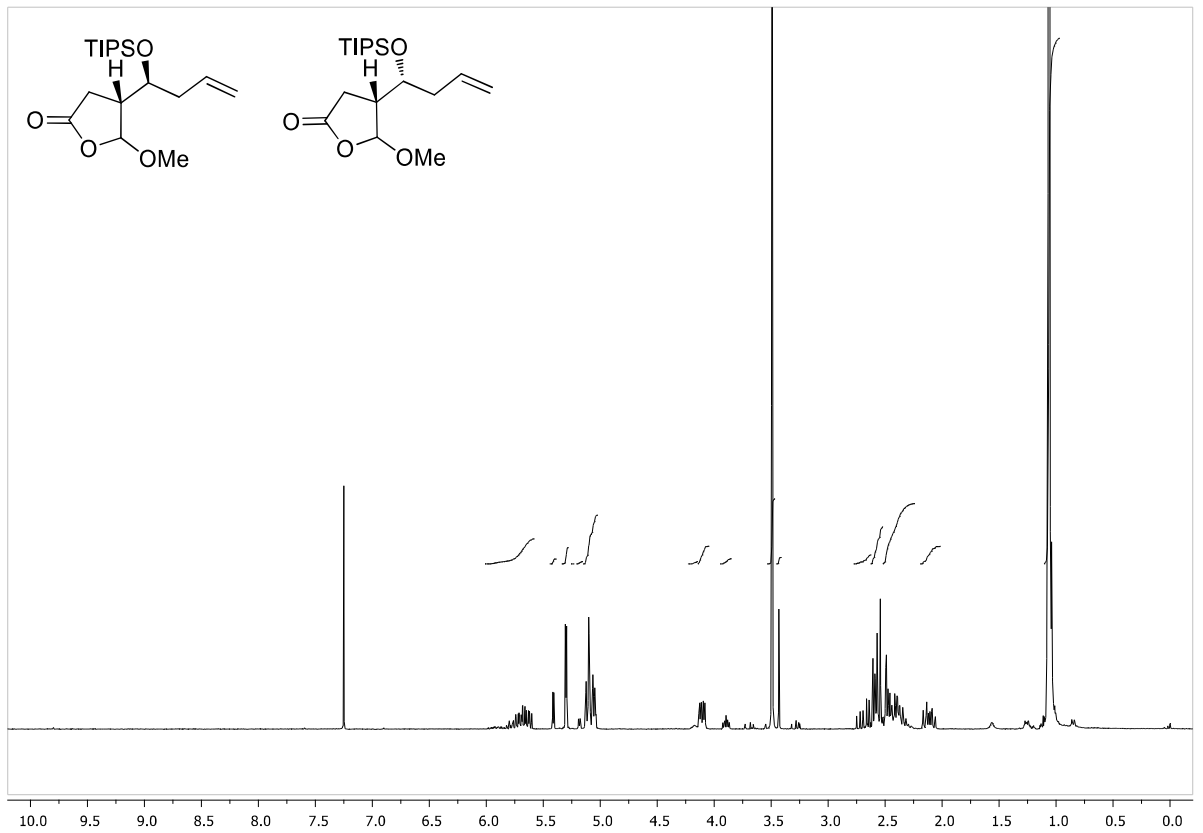


(4*S*,5*R*)-4-(dimethoxymethyl)-5-(3-methoxyphenyl)dihydrofuran-2(3*H*)-one (128B)

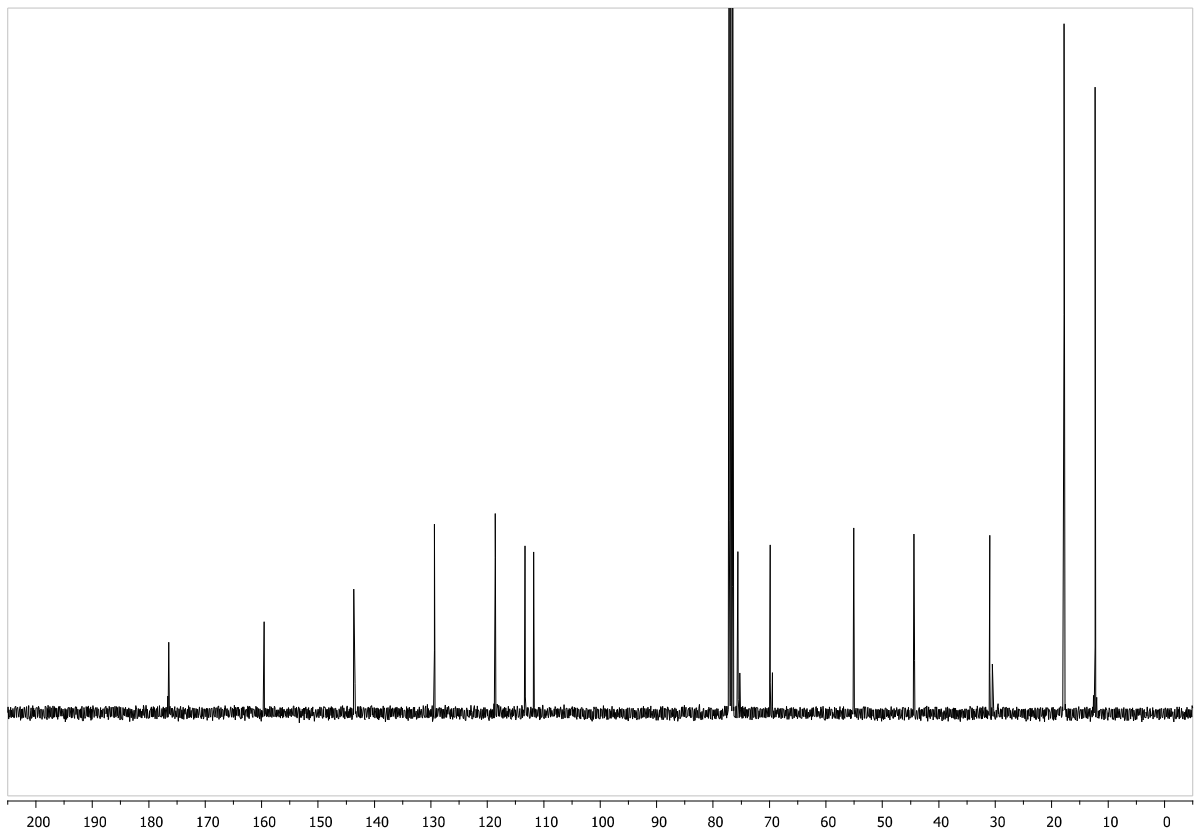
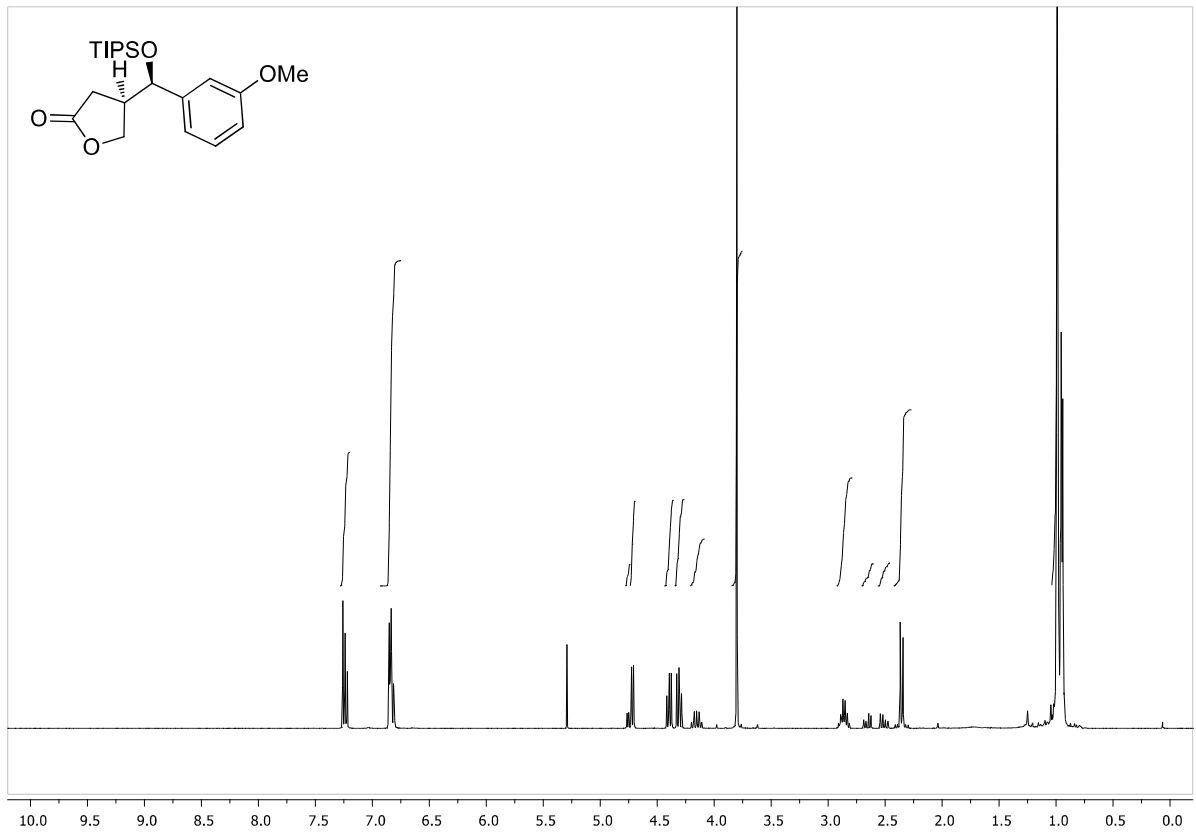
(4S)-4-((R)-hydroxy(3-methoxyphenyl)methyl)-5-methoxydihydrofuran-2(3H)-one (133A)
(*dv* = 77:23)



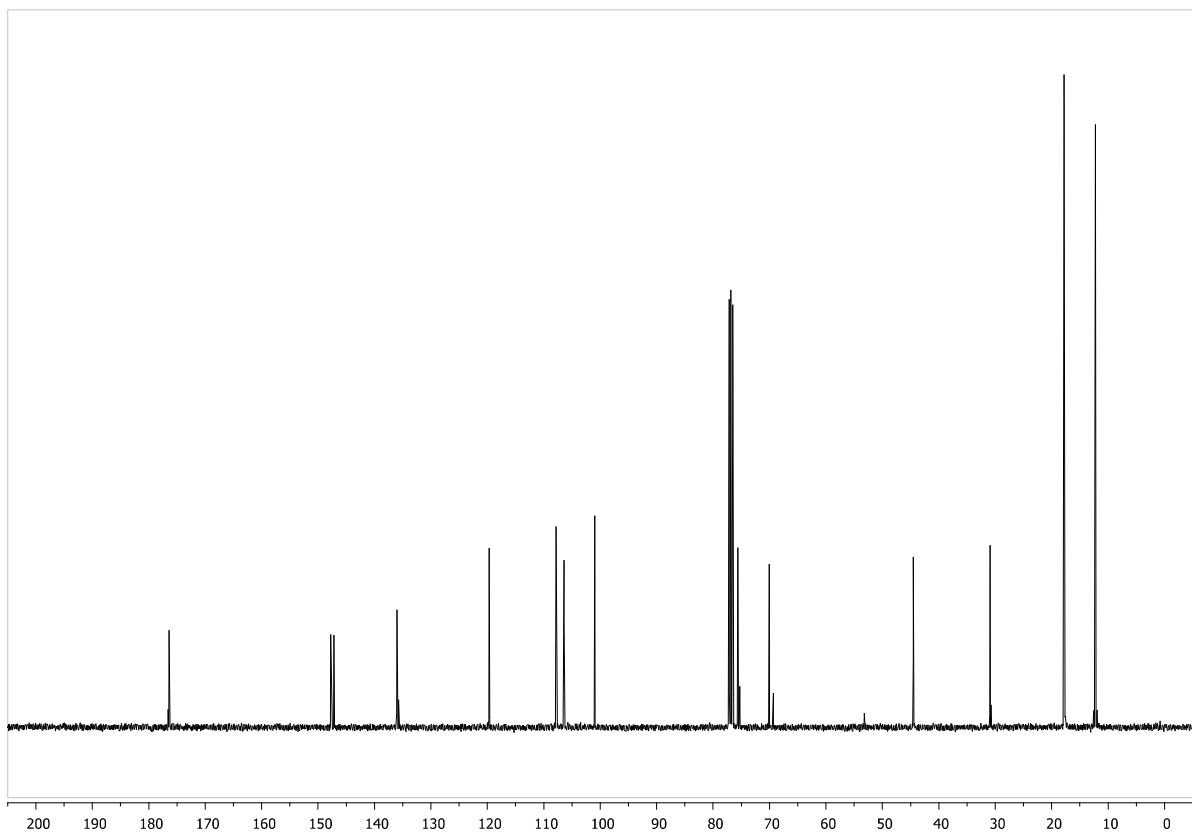
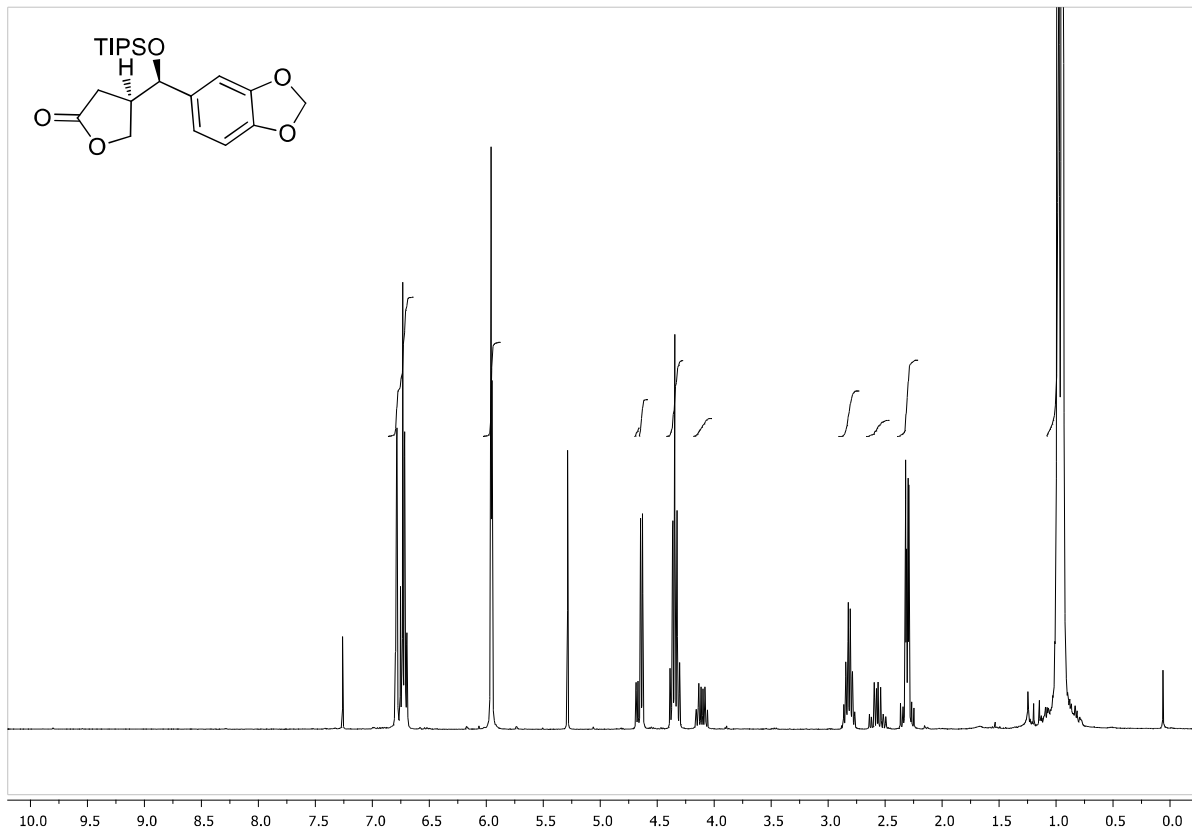
(4*R*,5*R*)-5-(dimethoxymethyl)-7-ethoxy-7-oxohept-1-en-4-yl benzoate (156)

(4S)-5-methoxy-4-((R)-1-((triisopropylsilyl)oxy)but-3-en-1-yl)dihydrofuran-2(3H)-one (158)*(dv = 67:21:9:2)*

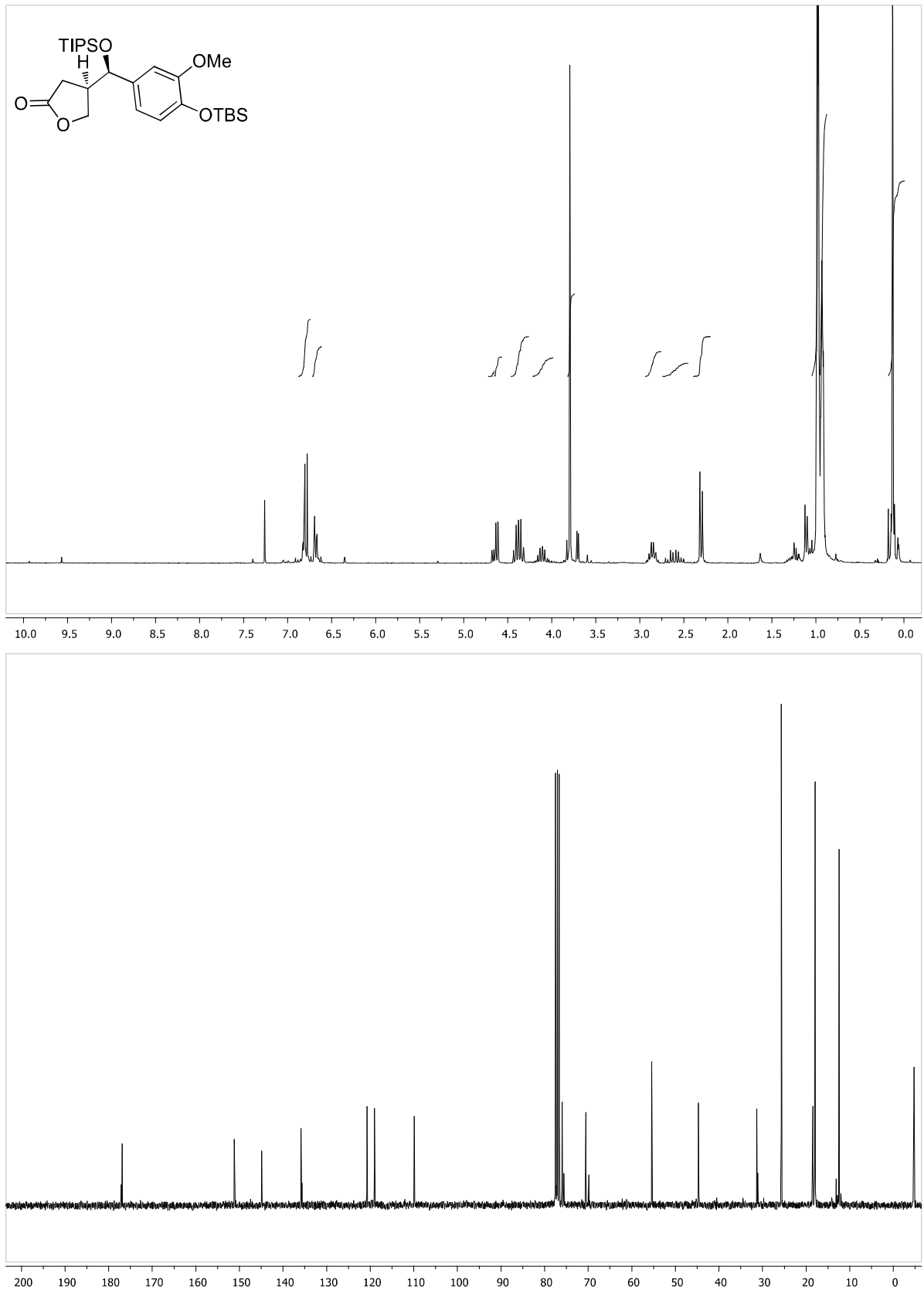
(R)-4-((R)-(3-methoxyphenyl)((triisopropylsilyl)oxy)methyl)dihydrofuran-2(3H)-one (174)
(*dv* = 80:20)



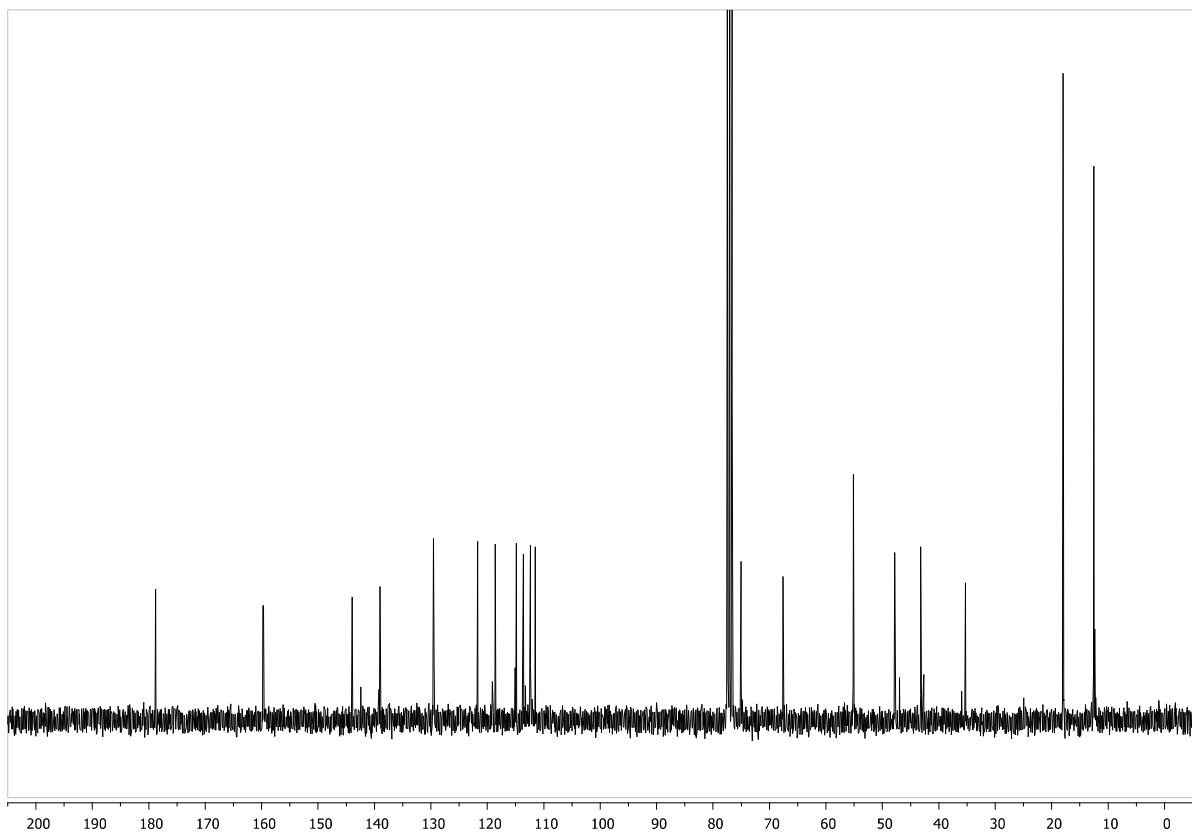
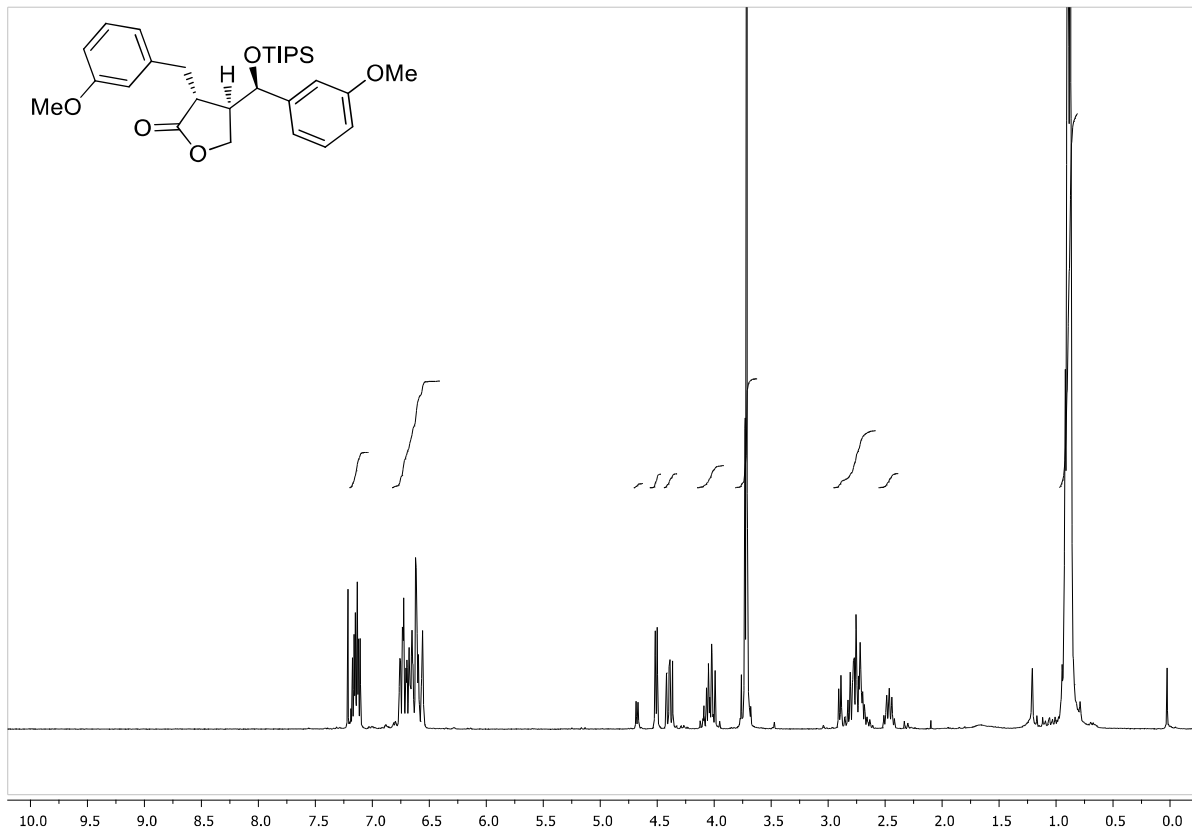
(R)-4-((R)-benzo[d][1,3]dioxol-5-yl((triisopropylsilyl)oxy)methyl)dihydrofuran-2(3H)-one (177)
(*dv* = 81:19)



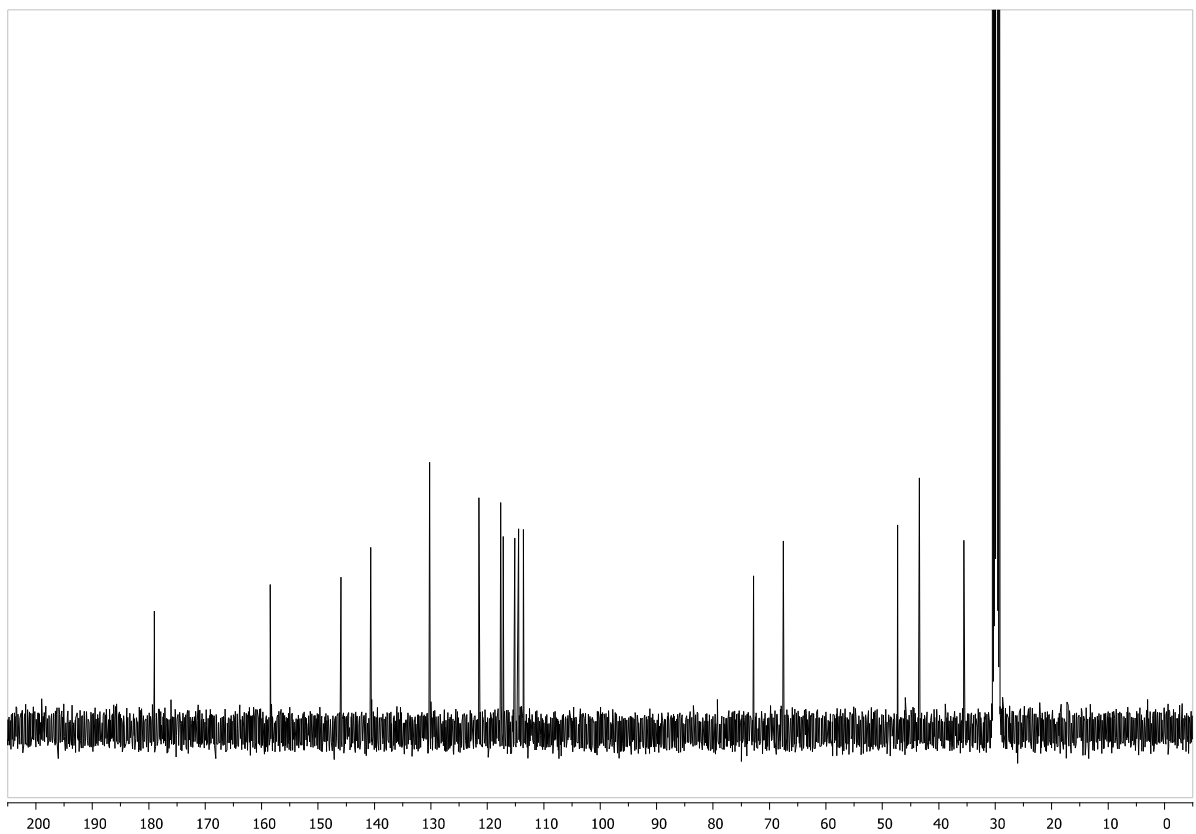
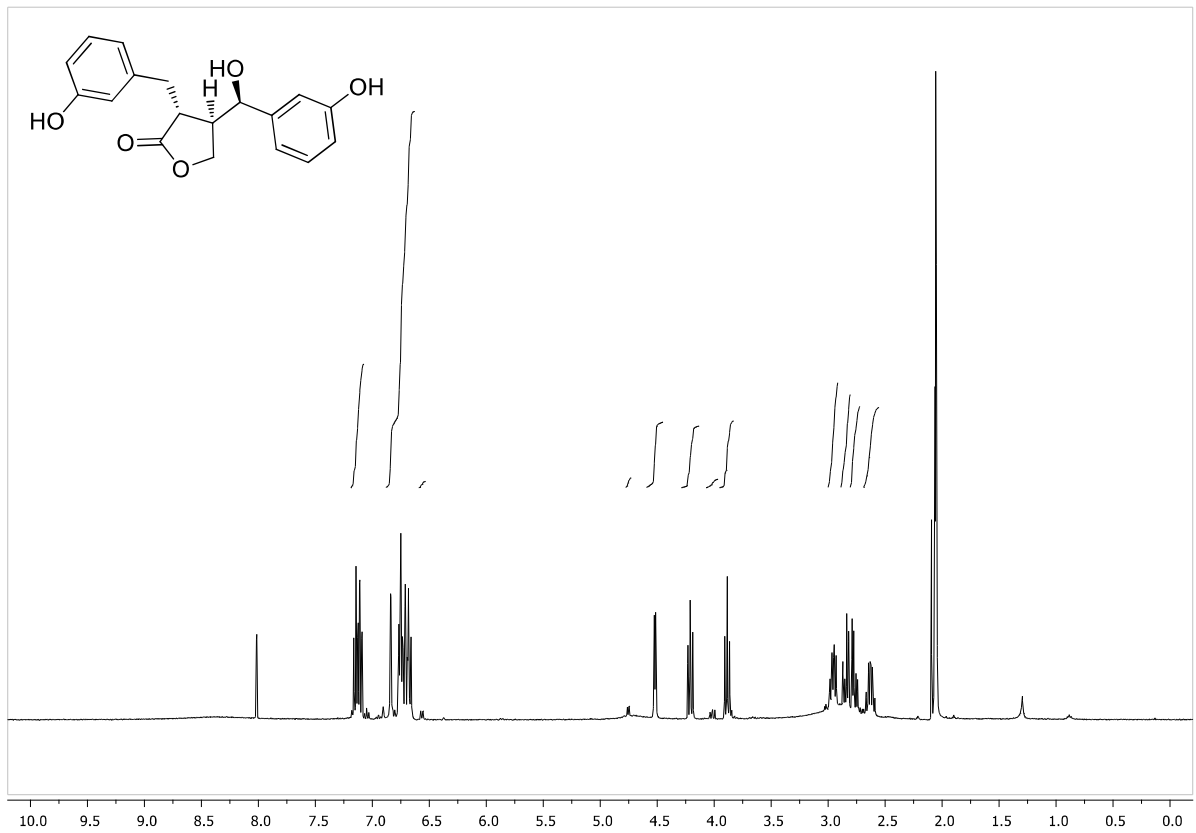
(R)-4-((S)-(3-methoxyphenyl)((triisopropylsilyl)oxy)methyl)dihydrofuran-2(3H)-one (178)
(*dv* = 74:26)



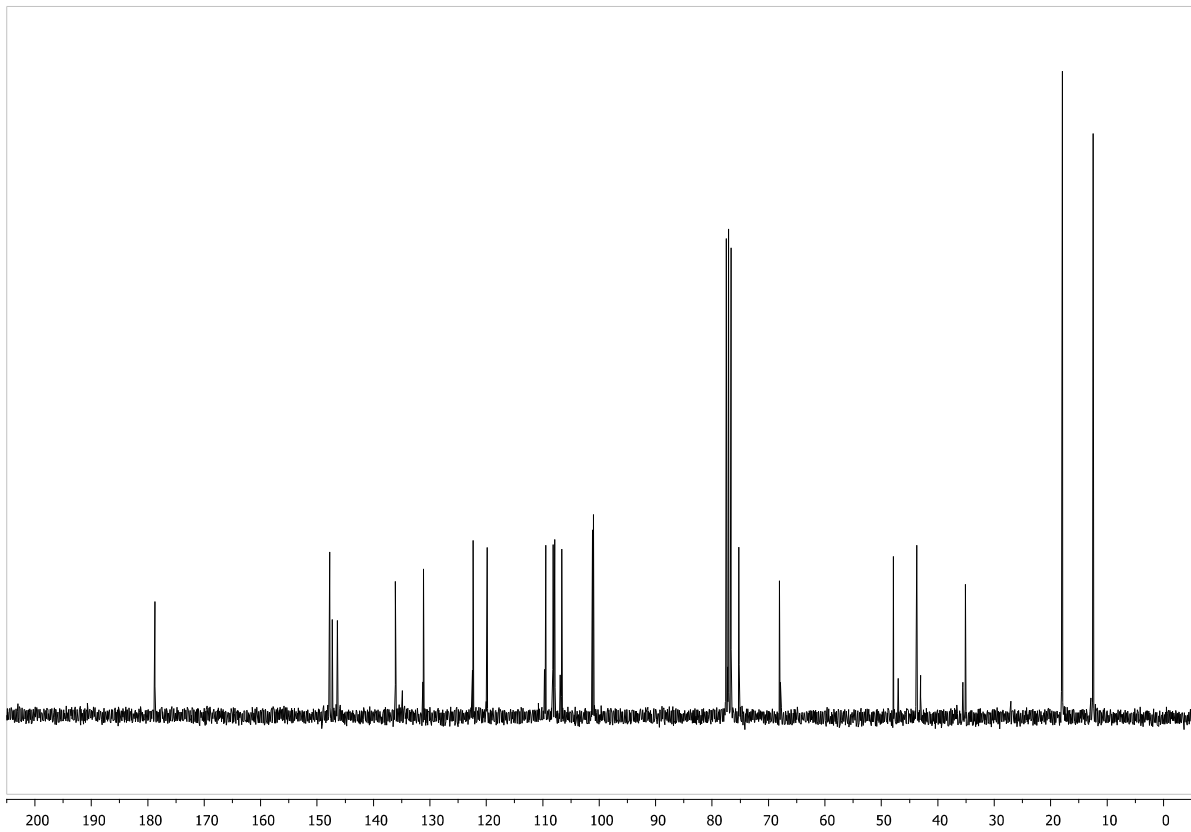
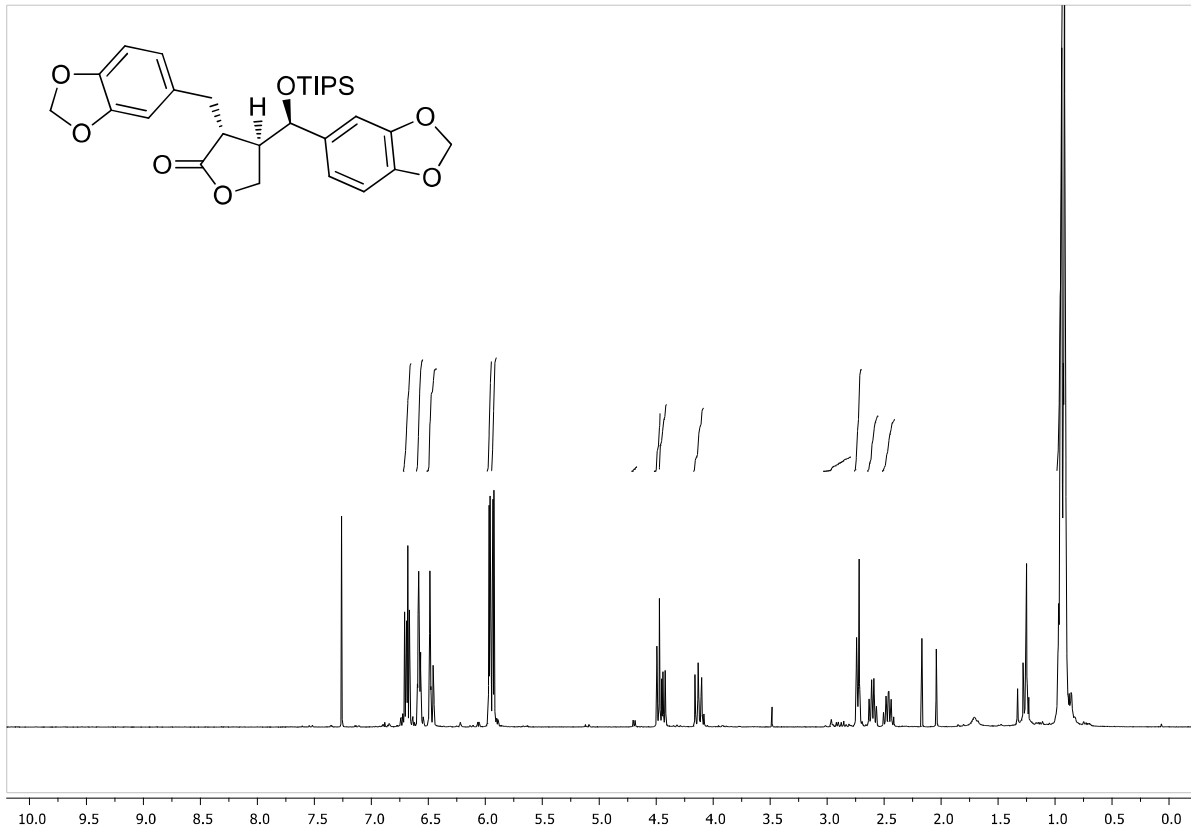
(3*R*,4*R*)-3-(3-methoxybenzyl)-4-((*R*)-(3-methoxyphenyl)((triisopropylsilyl)oxy)methyl)dihydrofuran-2(3*H*)-one (185) ($d_v = 78:22$)



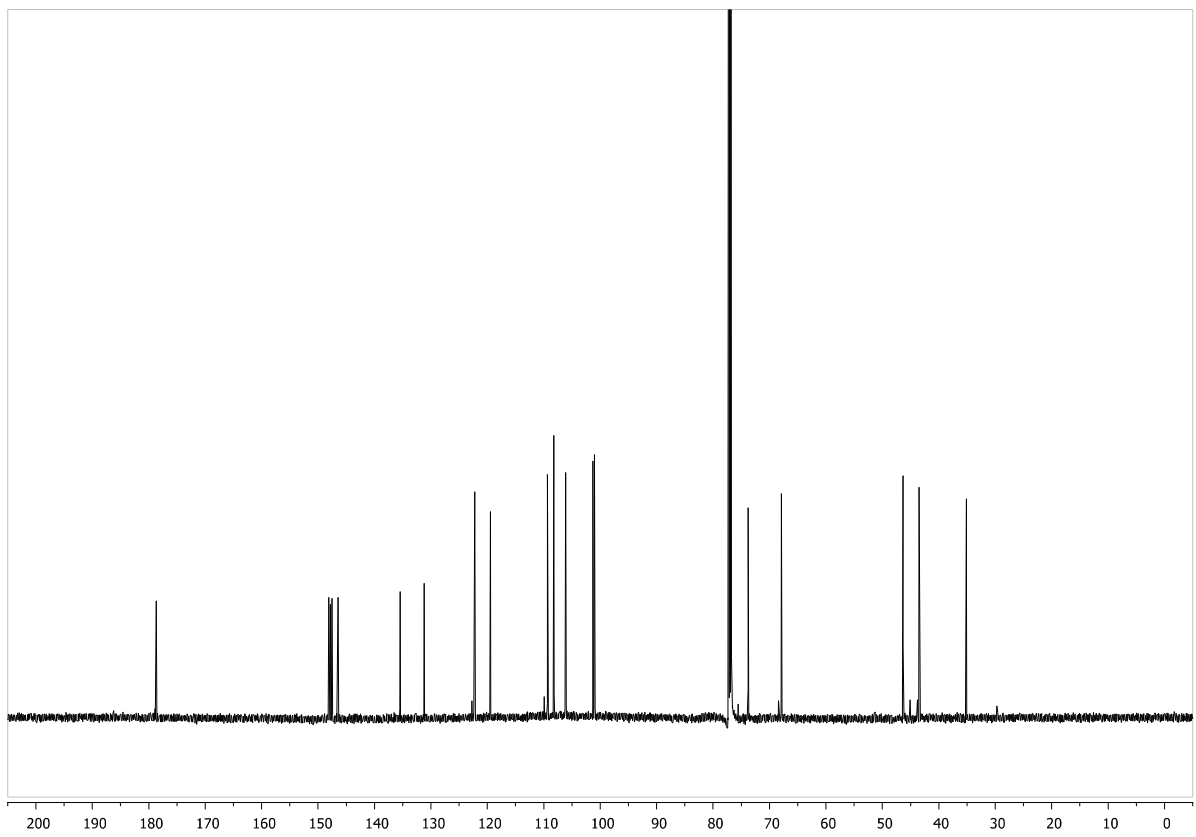
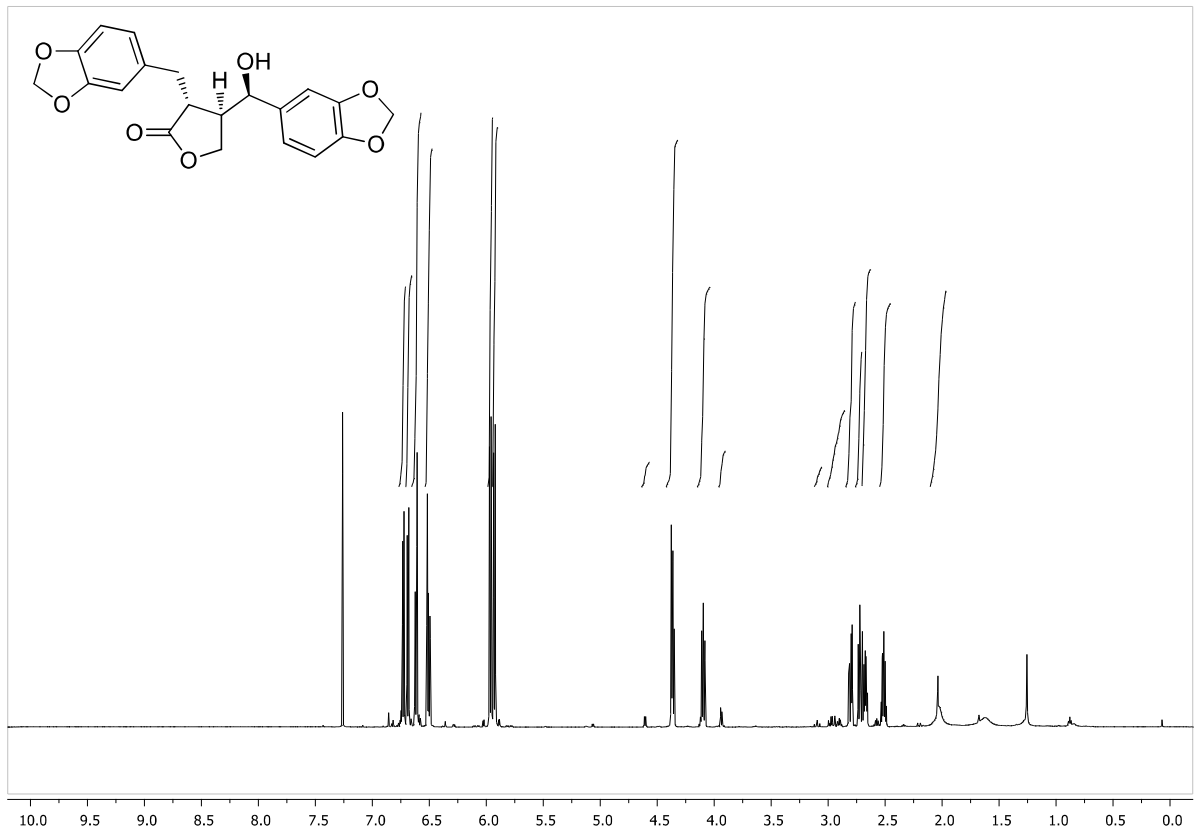
(3*R*,4*R*)-4-((*R*)-hydroxy(3-hydroxyphenyl)methyl)-3-(3-hydroxybenzyl)dihydrofuran-2(3*H*)-one (11)
(*d*_v = 92:8, Aceton-*d*₆)



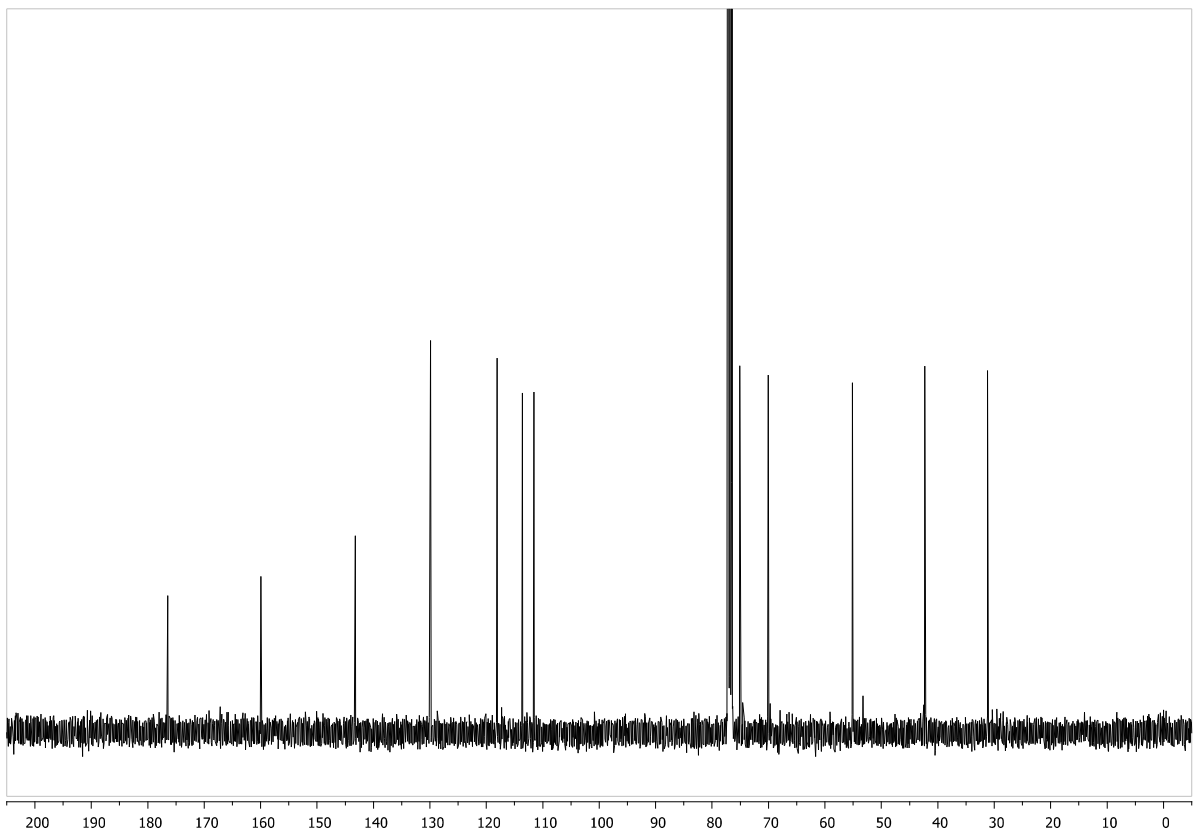
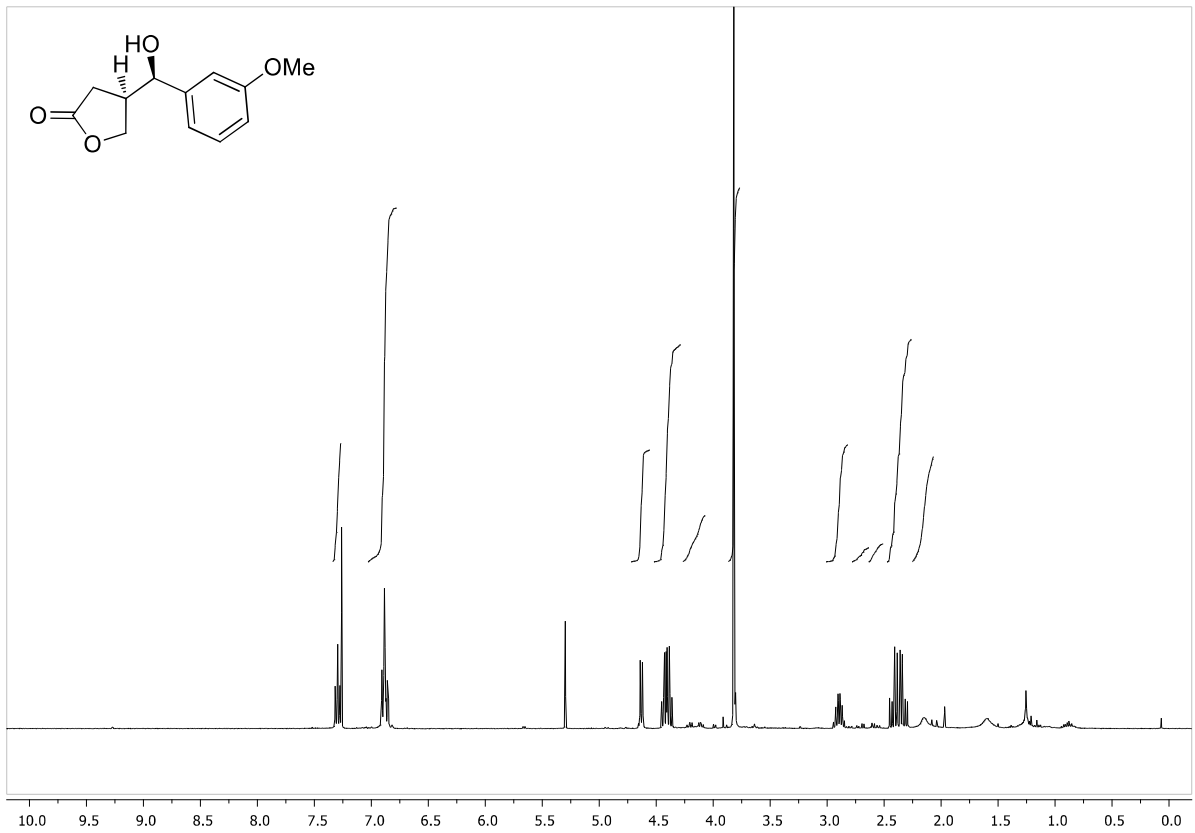
(3*R*,4*R*)-4-((*R*)-benzo[d][1,3]dioxol-5-yl((triisopropylsilyl)oxy)methyl)-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmethyl)dihydrofuran-2(3*H*)-one (187) (*dv* = 91:9)



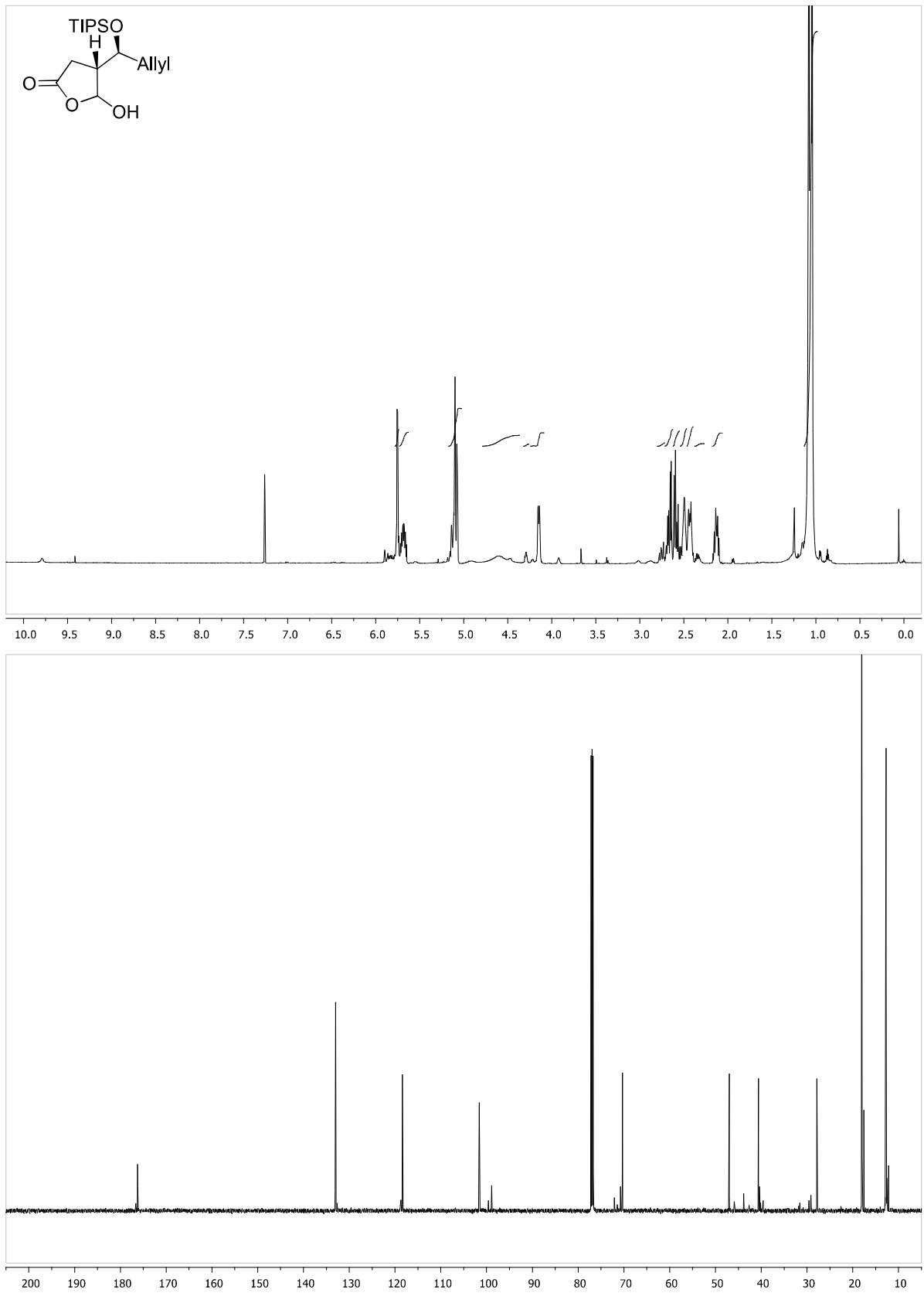
(3*R*,4*R*)-4-((*R*)-benzo[d][1,3]dioxol-5-yl(hydroxy)methyl)-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmethyl)dihydrofuran-2(3*H*)-one (97) (600 MHz, $d_v = 96:4$)

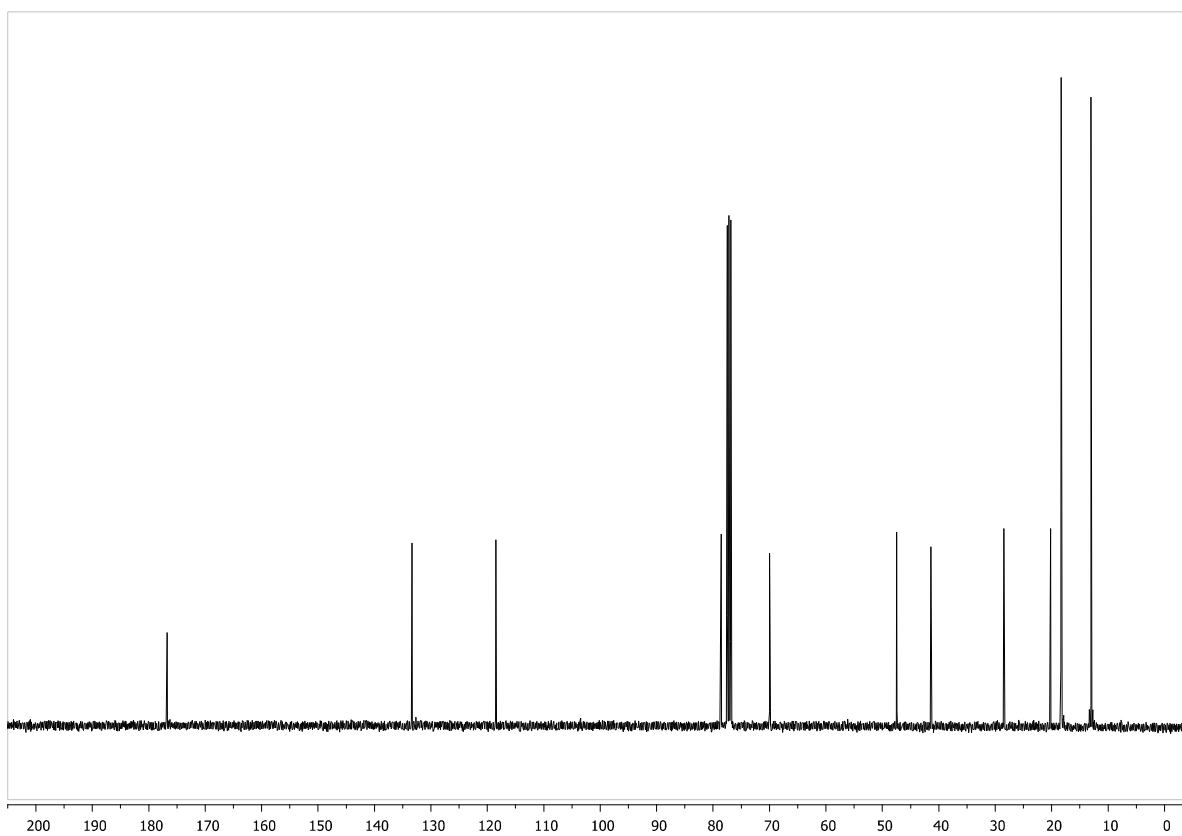
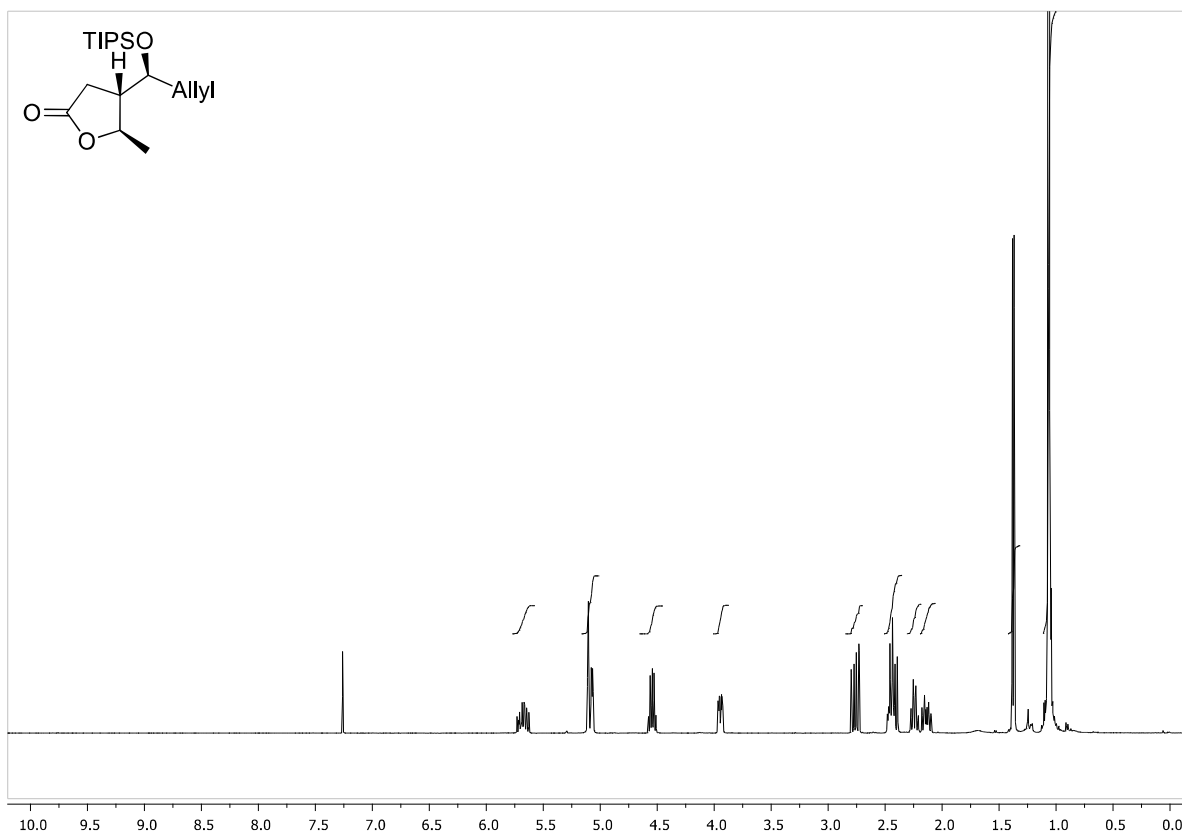


(R)-4-((R)-hydroxy(3-methoxyphenyl)methyl)dihydrofuran-2(3H)-one (181) ($d_v = 87:13$)

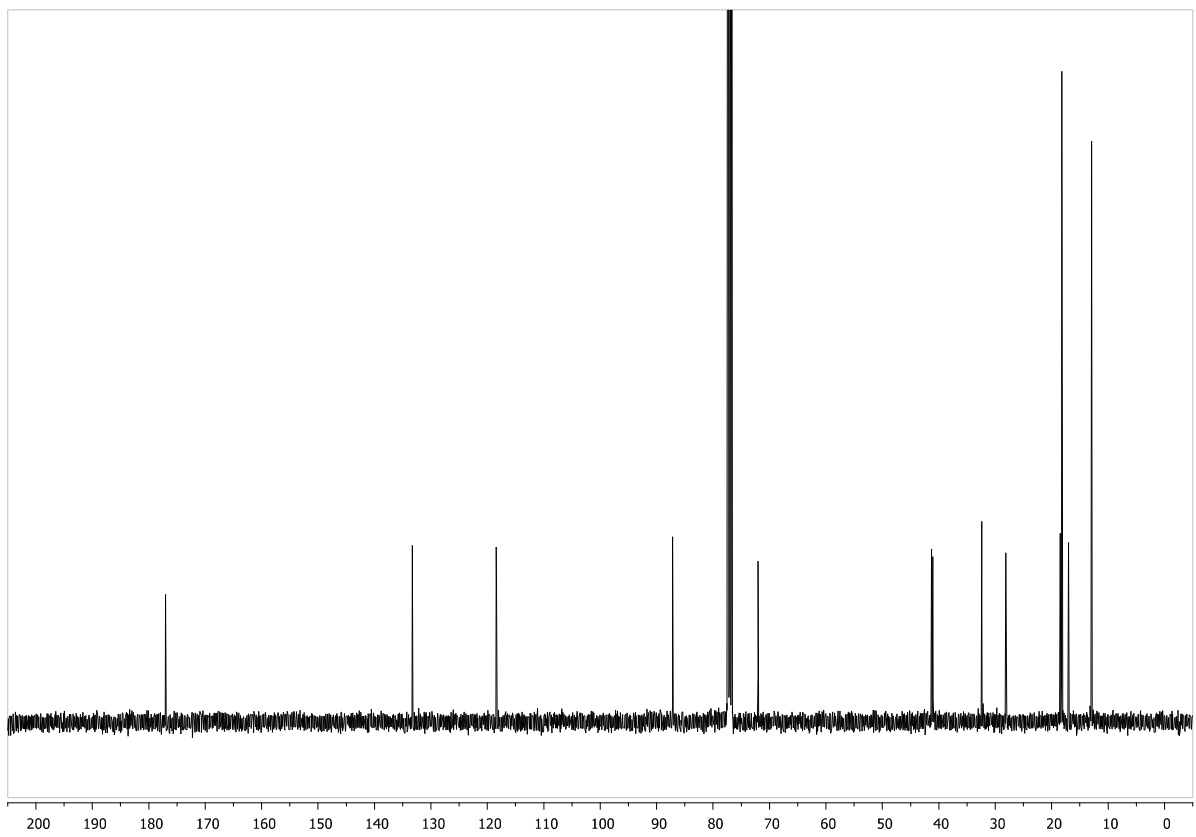
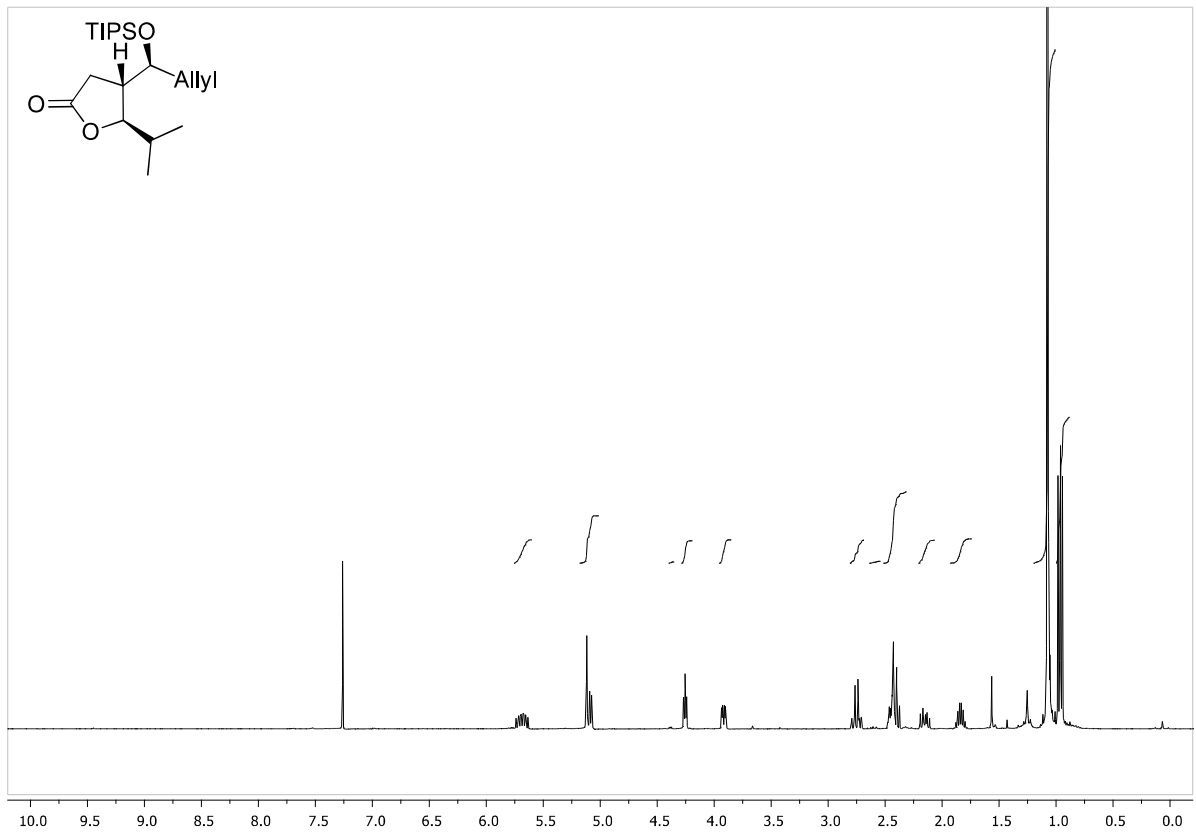


(4R)-5-hydroxy-4-((S)-1-((triisopropylsilyl)oxy)but-3-en-1-yl)dihydrofuran-2(3H)-one (194)
(*dv* = 84:4:12:0)

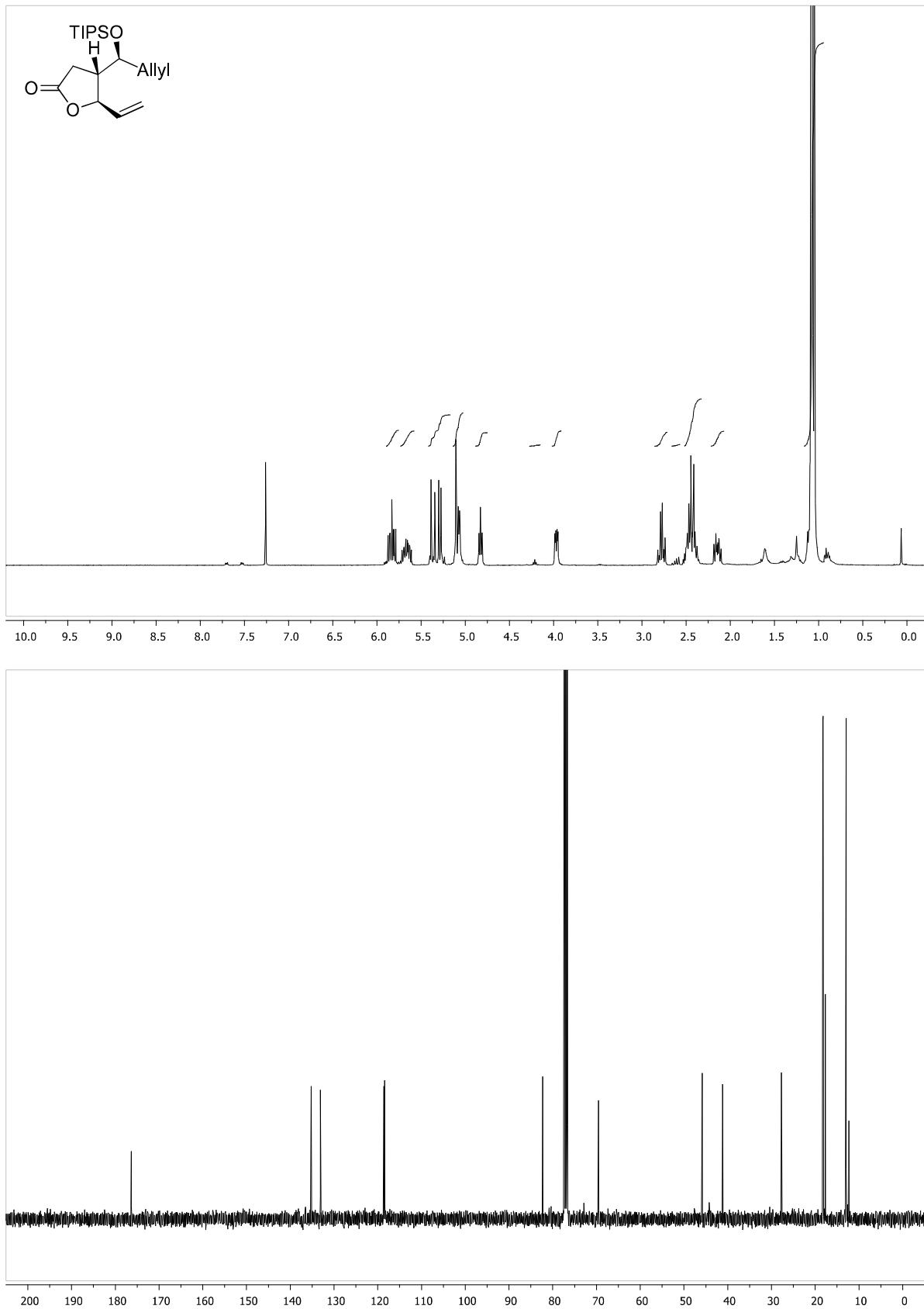


(4*S*,5*R*)-5-methyl-4-((*S*)-1-((triisopropylsilyloxy)but-3-en-1-yl)dihydrofuran-2(3*H*)-one (205)

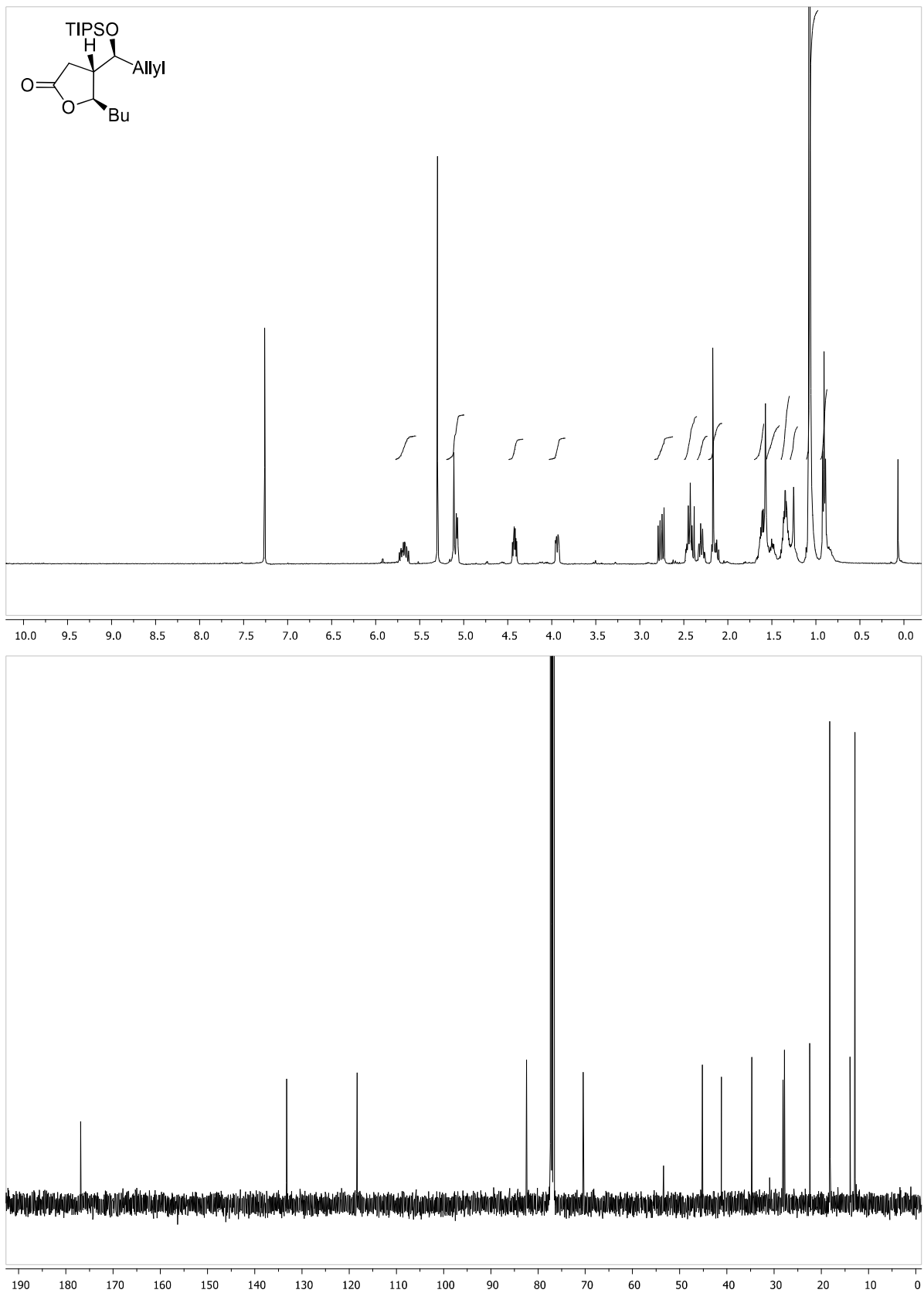
(4*S*,5*R*)-5-isopropyl-4-((*S*)-1-((triisopropylsilyl)oxy)but-3-en-1-yl)dihydrofuran-2(3*H*)-one (208)
(*dv* = 94:6)



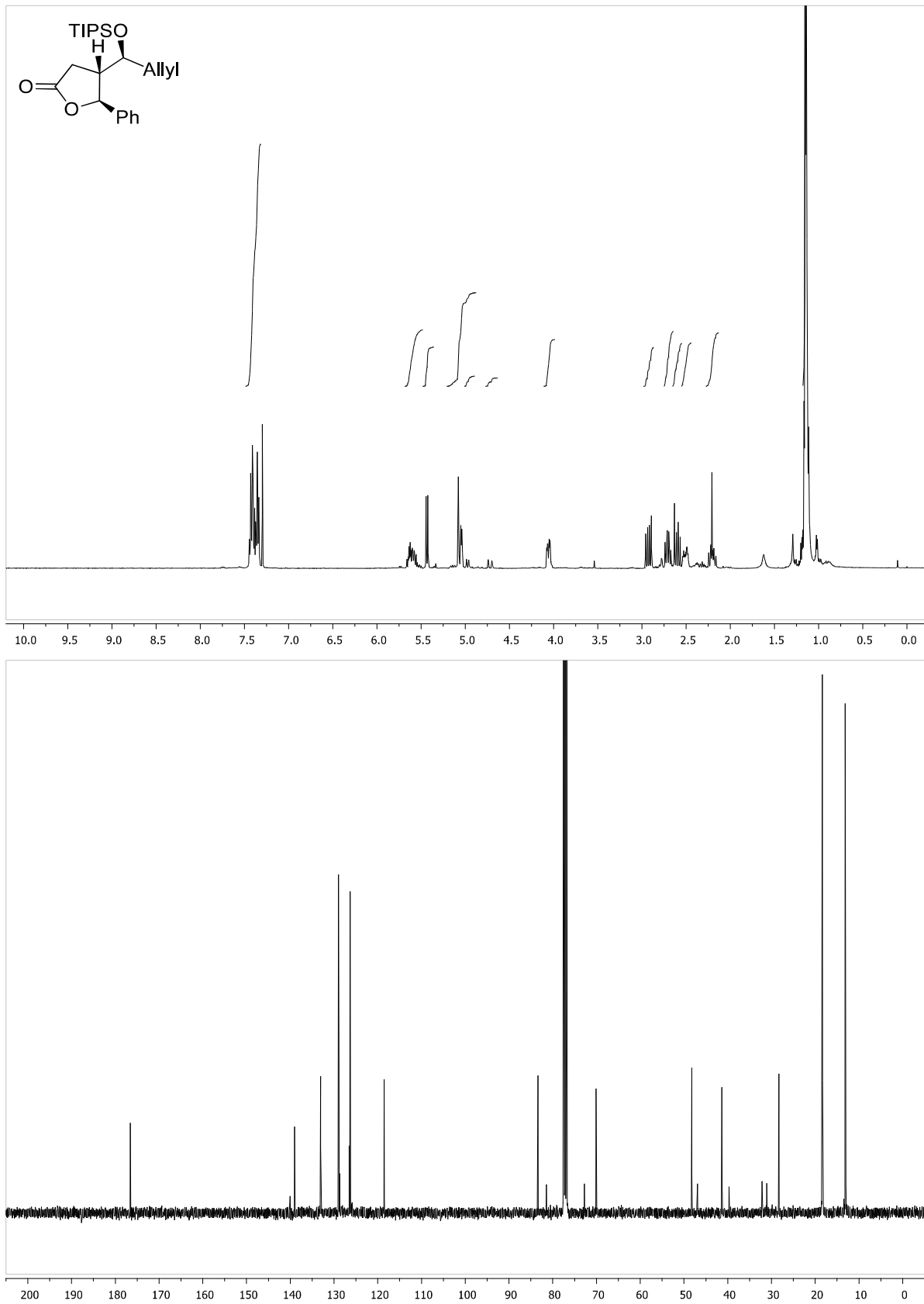
(4*S*,5*R*)-4-((*S*)-1-((triisopropylsilyl)oxy)but-3-en-1-yl)-5-vinyldihydrofuran-2(3*H*)-one (206)
(*dv* = 93:7)



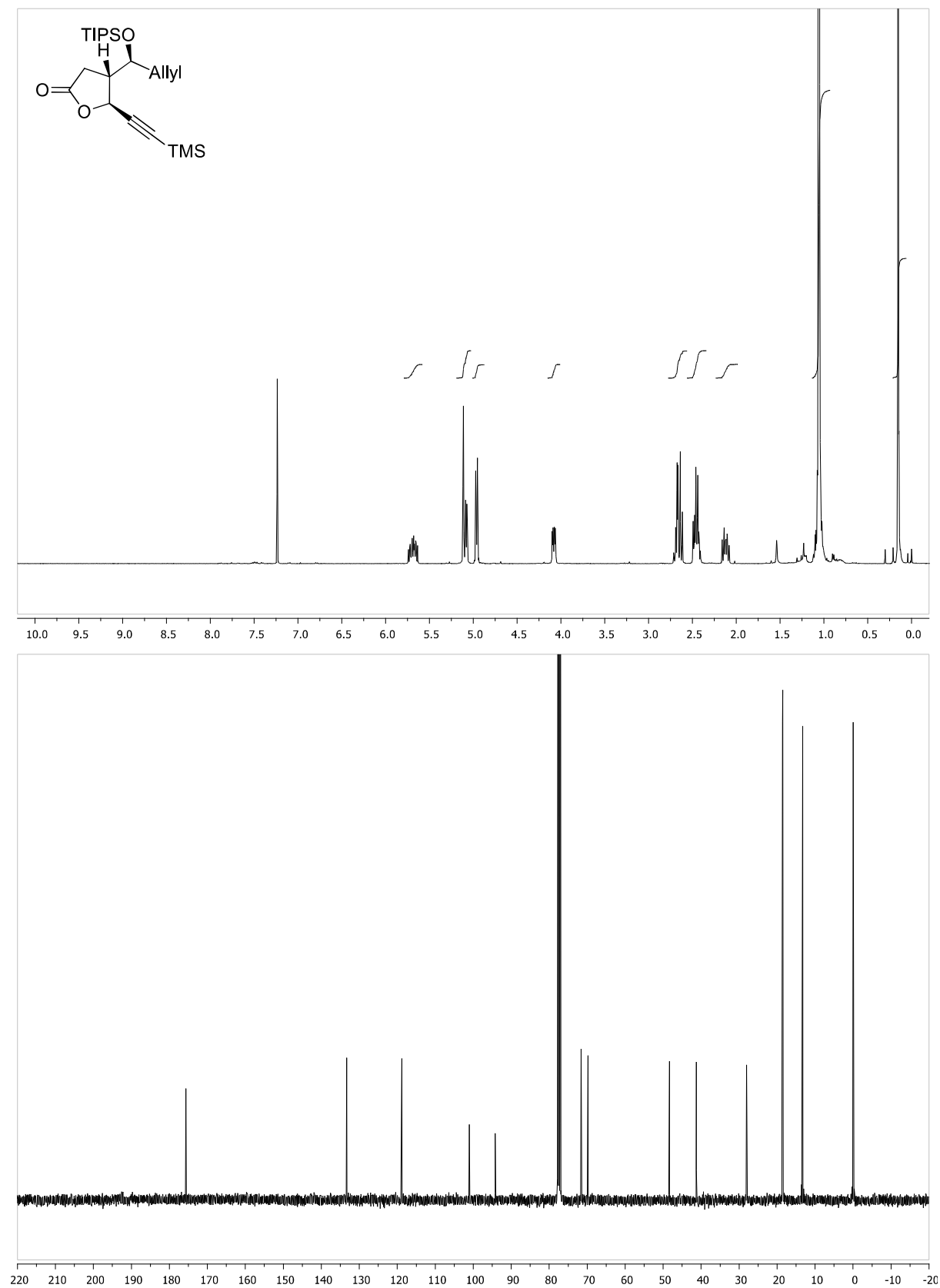
(4*S*,5*R*)-5-butyl-4-((*S*)-1-((triisopropylsilyl)oxy)but-3-en-1-yl)dihydrofuran-2(3*H*)-one (2207)
(*dv* = 83:12:5:0)



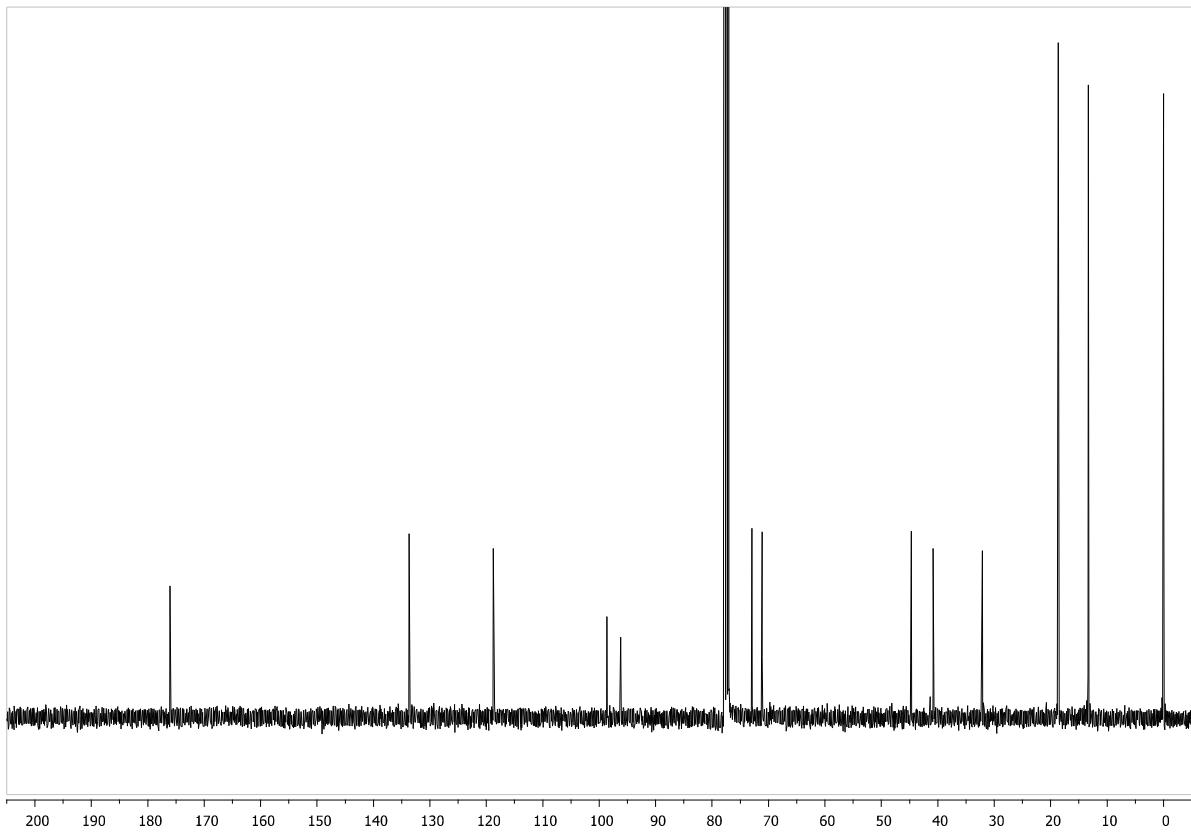
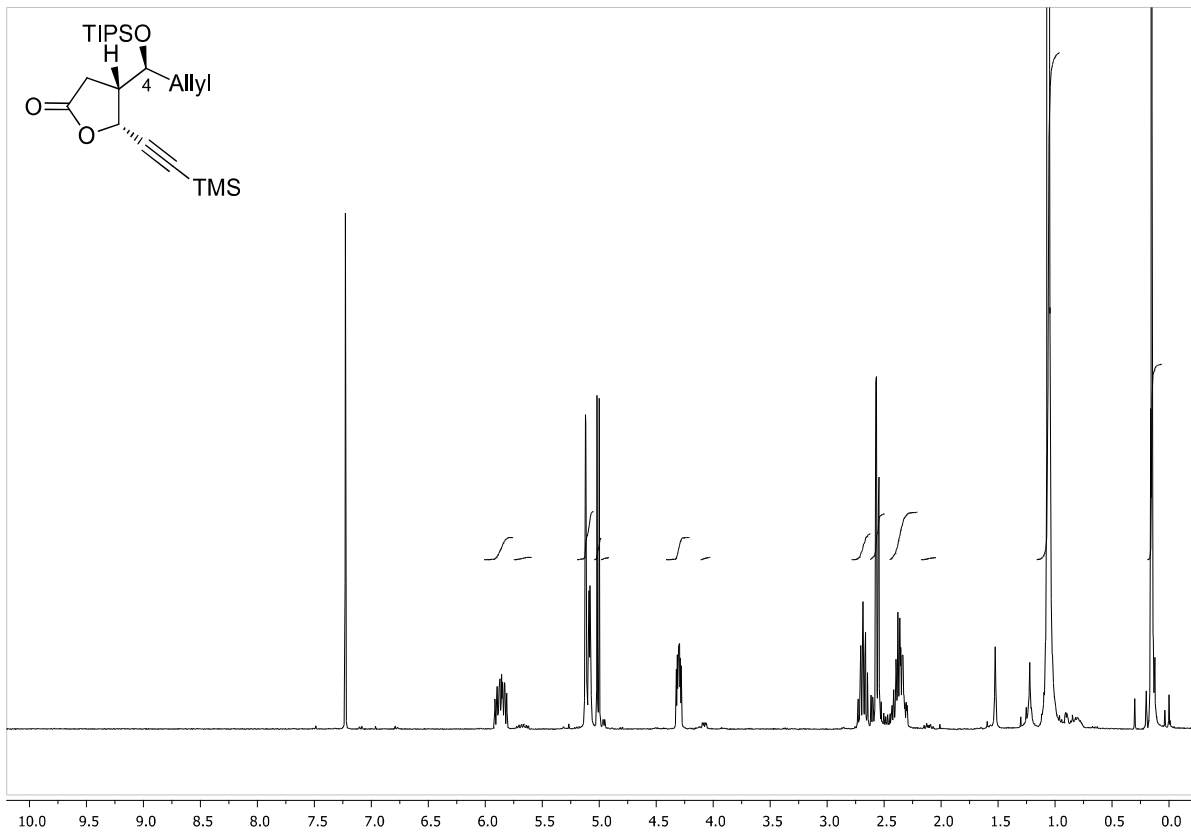
(4*S*,5*S*)-5-phenyl-4-((*S*)-1-((triisopropylsilyloxy)but-3-en-1-yl)dihydrofuran-2(3*H*)-one (213)
(*dv* = 71:29)



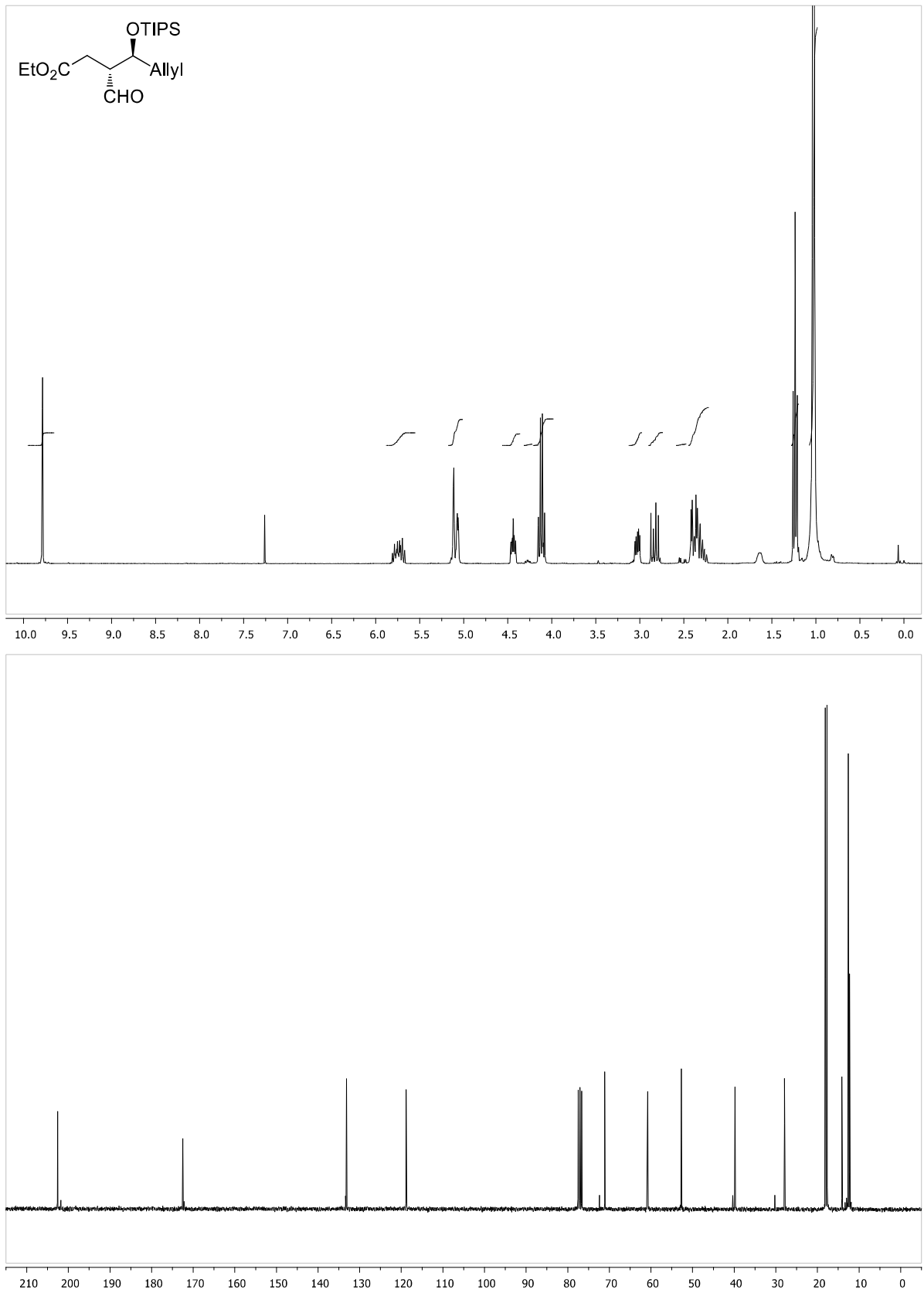
(4*S*,5*S*)-4-((*S*)-1-((triisopropylsilyl)oxy)but-3-en-1-yl)-5-((trimethylsilyl)ethynyl)dihydrofuran-2(3*H*)-one (214a)

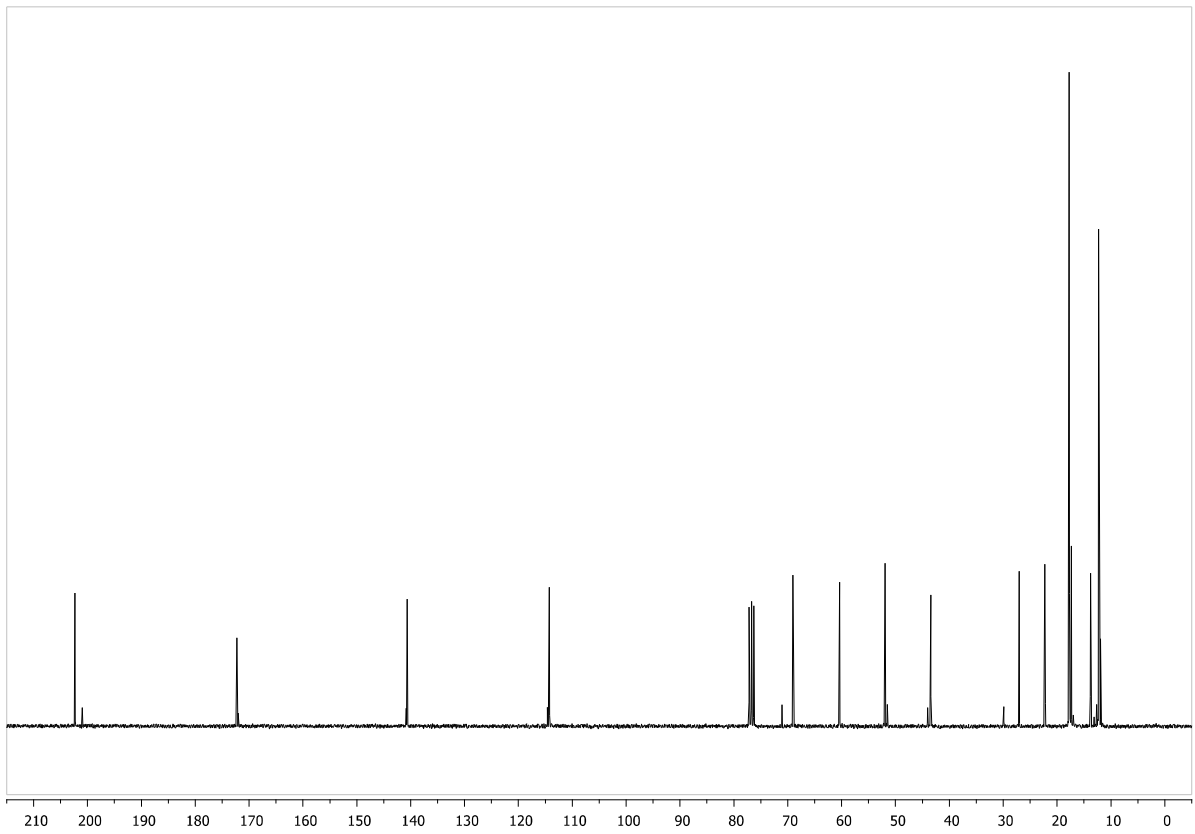
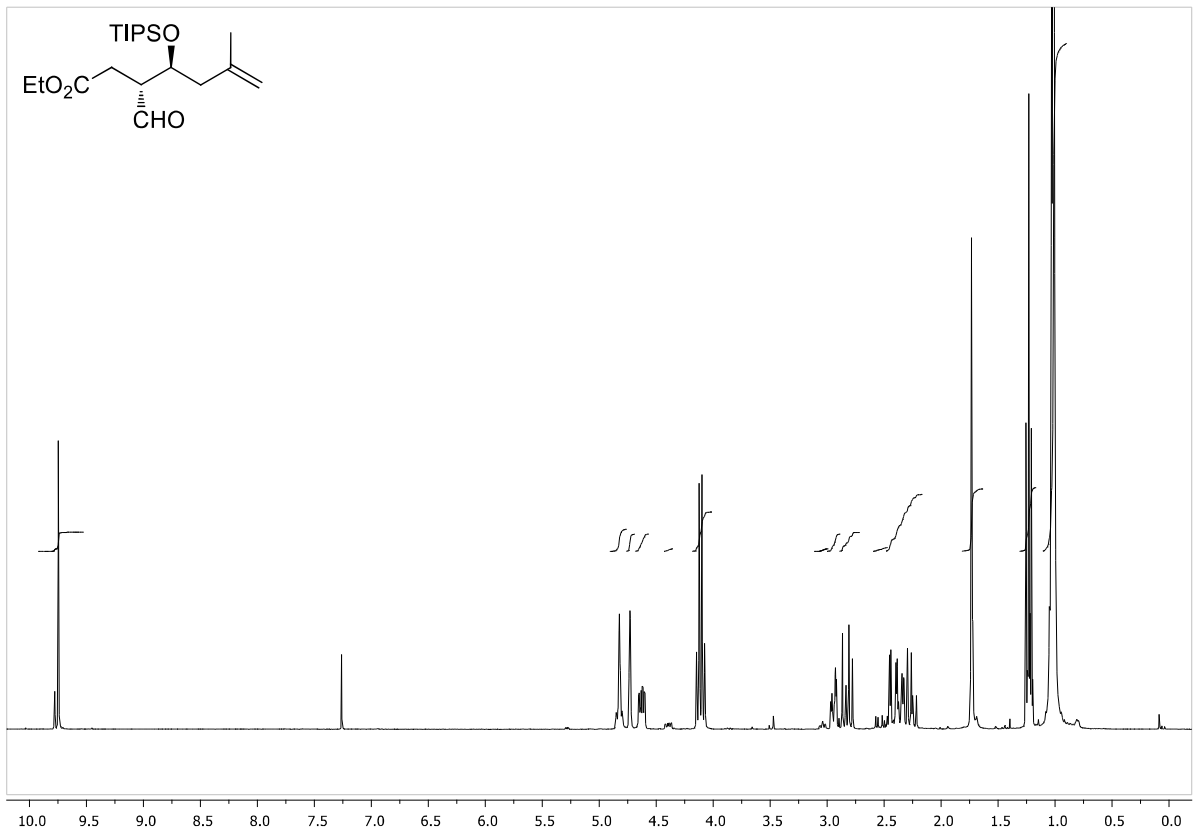


(4*S*,5*R*)-4-((*S*)-1-((triisopropylsilyl)oxy)but-3-en-1-yl)-5-((trimethylsilyl)ethynyl)dihydrofuran-2(3*H*)-one (214b) (*dv* = 91:9 (4*S*:4*R*))

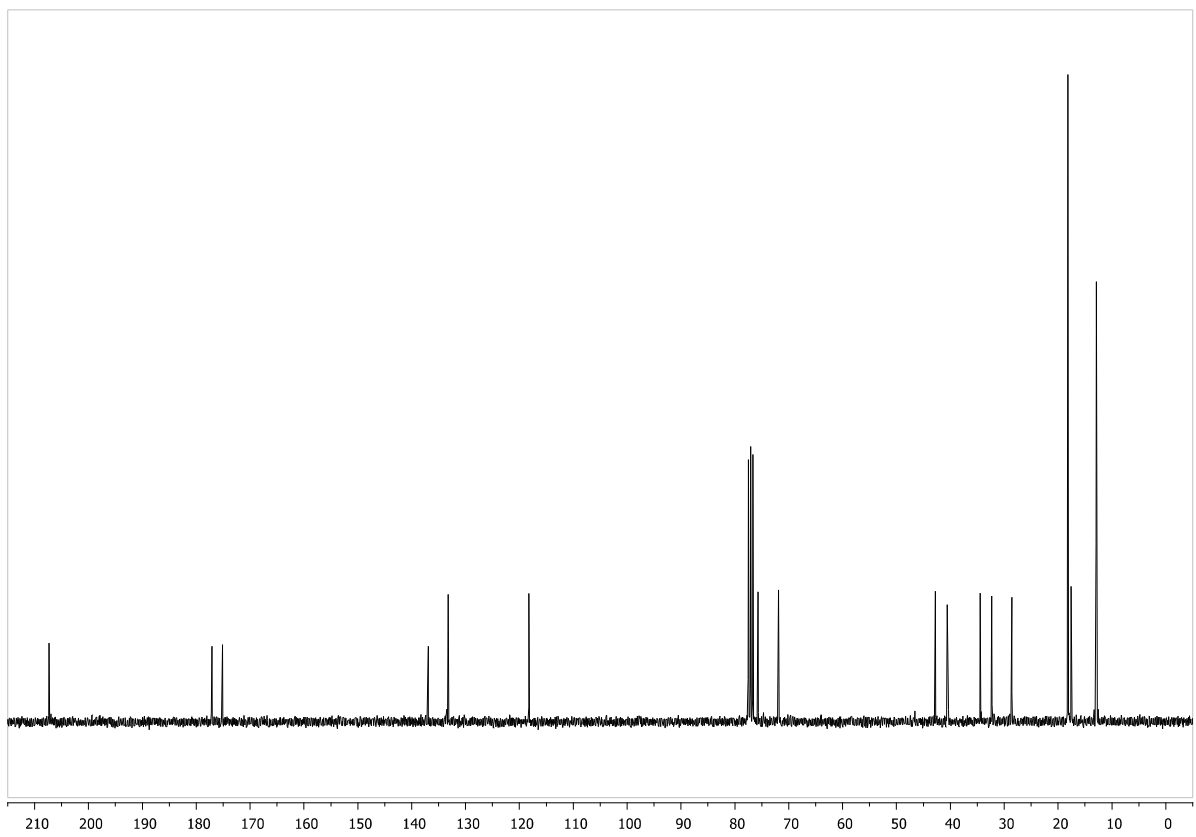
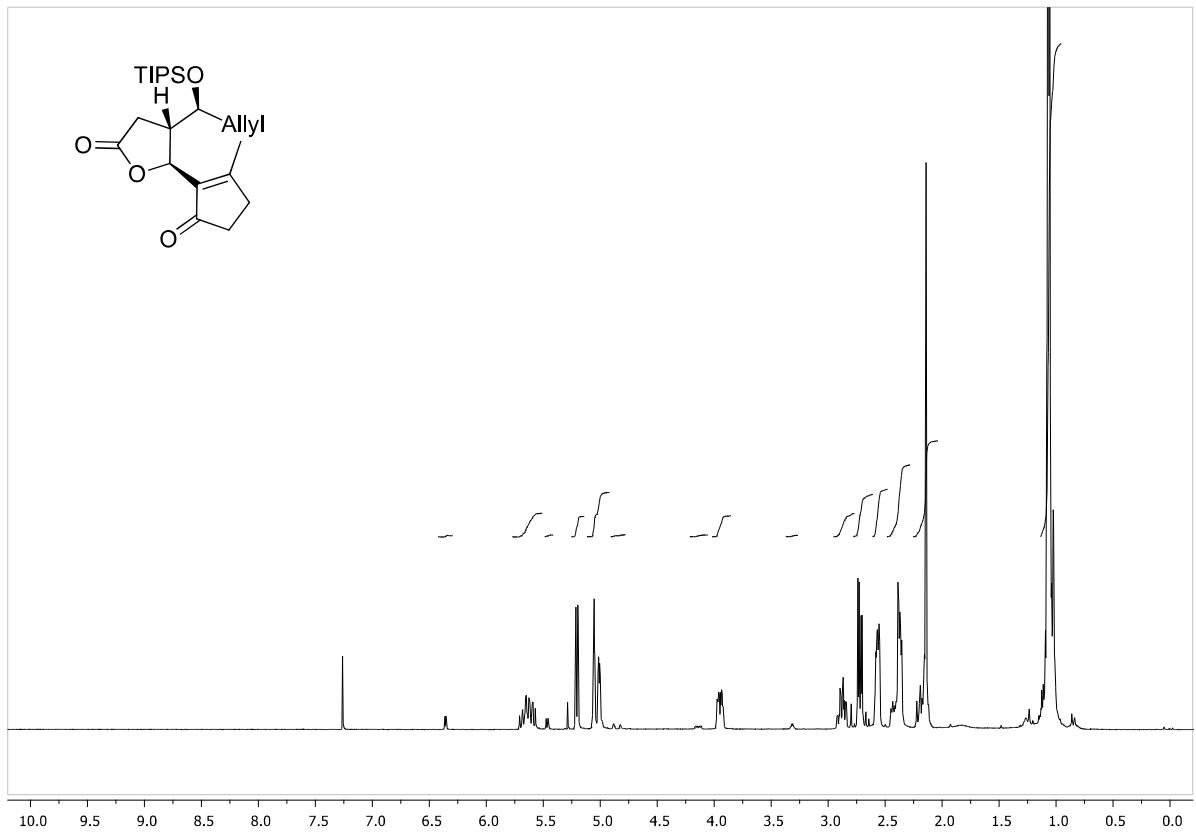


ethyl (3*R*,4*S*)-3-formyl-4-((triisopropylsilyl)oxy)hept-6-enoate (**195**) (*dv* = 91:9)

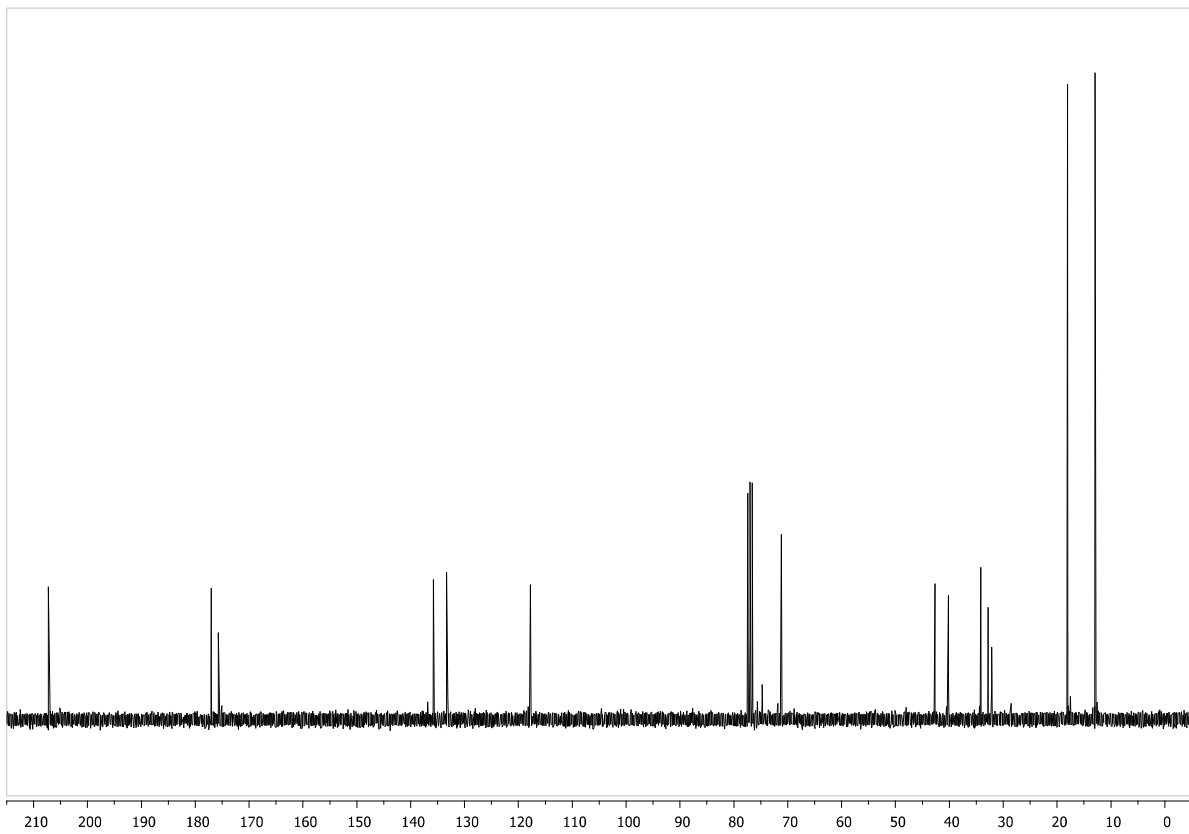
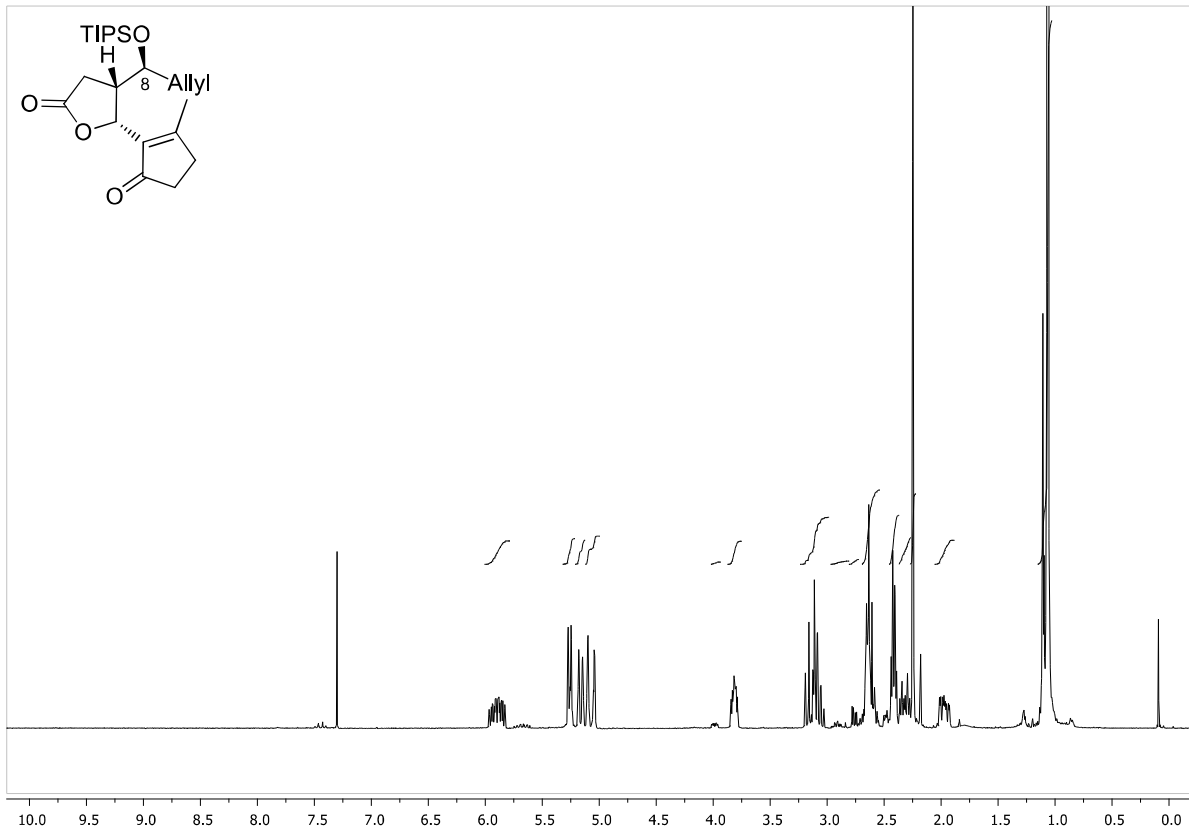


ethyl (3*R*,4*S*)-3-formyl-6-methyl-4-((triisopropylsilyl)oxy)hept-6-enoate (**217**) (*dv* = 87:13)

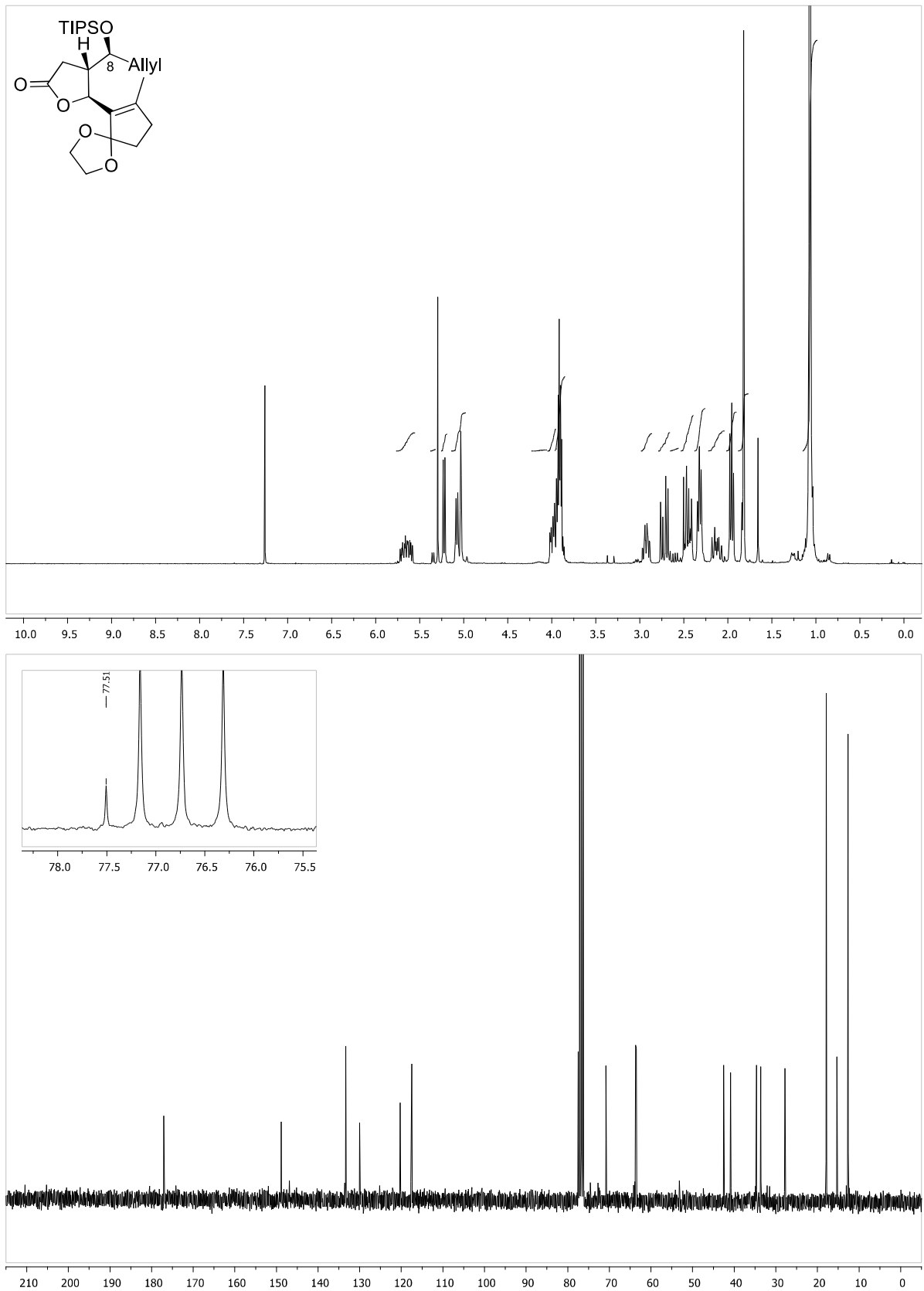
(4*S*,5*S*)-5-(2-methyl-5-oxocyclopent-1-en-1-yl)-4-((*S*)-1-((triisopropylsilyl)oxy)but-3-en-1-yl)dihydrofuran-2(3*H*)-one (**229a**) (*dv* = 91:9 (8*S*:8*R*))



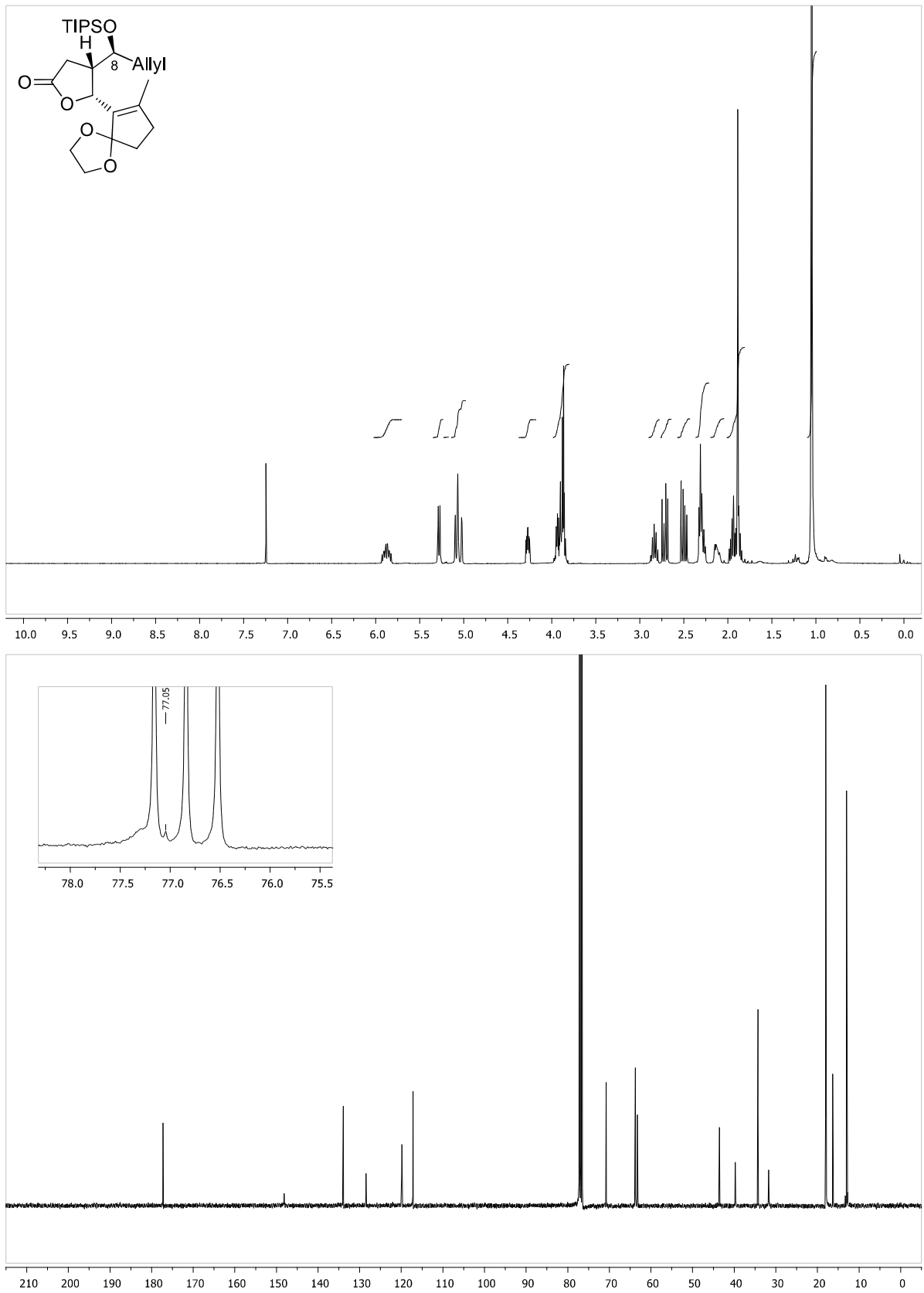
(4*S*,5*R*)-5-(2-methyl-5-oxocyclopent-1-en-1-yl)-4-((*S*)-1-((triisopropylsilyl)oxy)but-3-en-1-yl)dihydrofuran-2(3*H*)-one (229b) (*dv* = 91:9 (8*S*:8*R*))



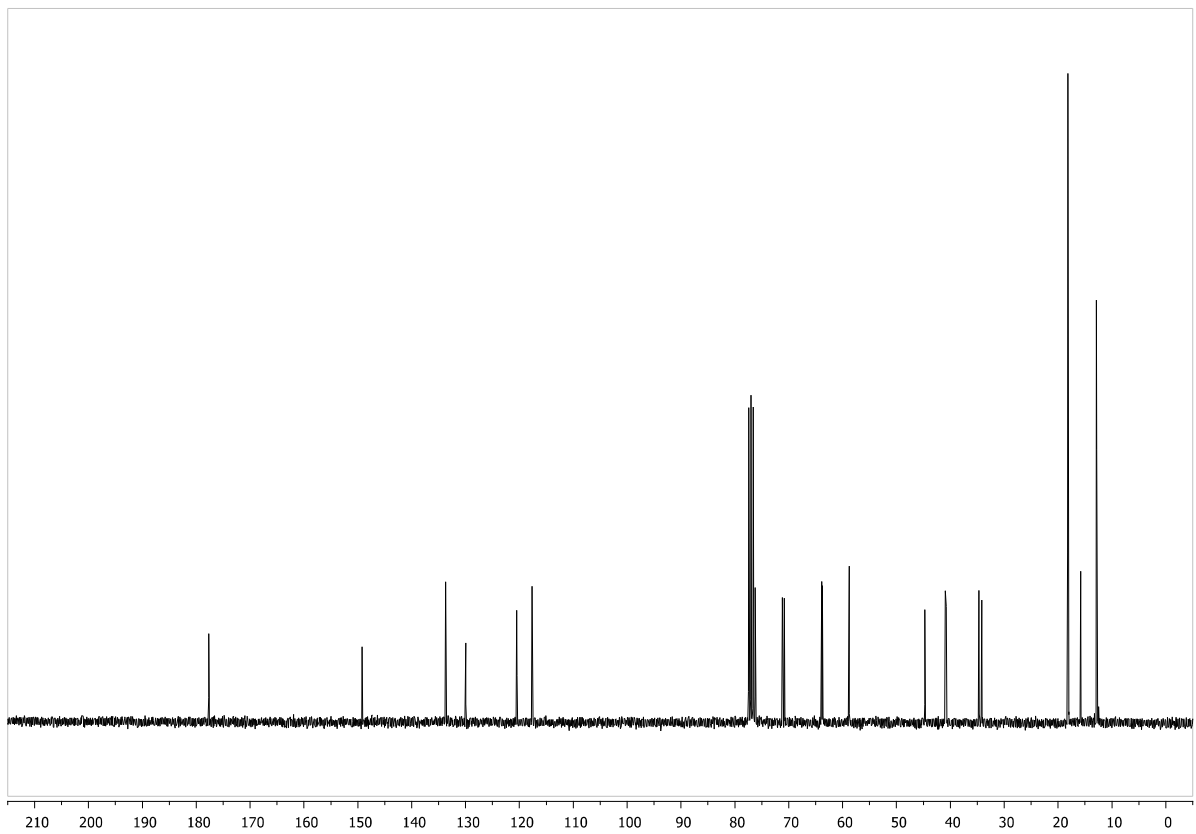
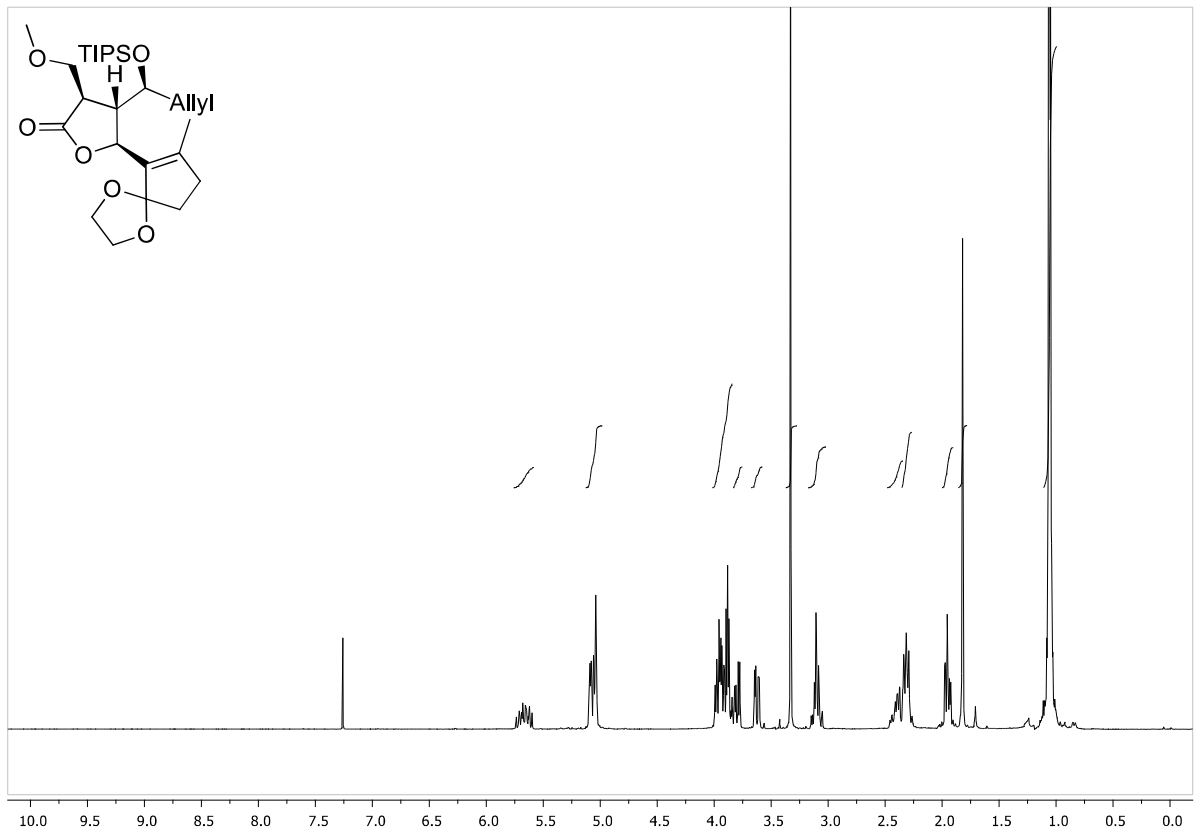
(4*S*,5*S*)-5-(7-methyl-1,4-dioxaspiro[4.4]non-6-en-6-yl)-4-((*S*)-1-((triisopropylsilyl)oxy)but-3-en-1-yl)dihydrofuran-2(3*H*)-one (192a) (*dv* = 92:8 (8*S*:8*R*))



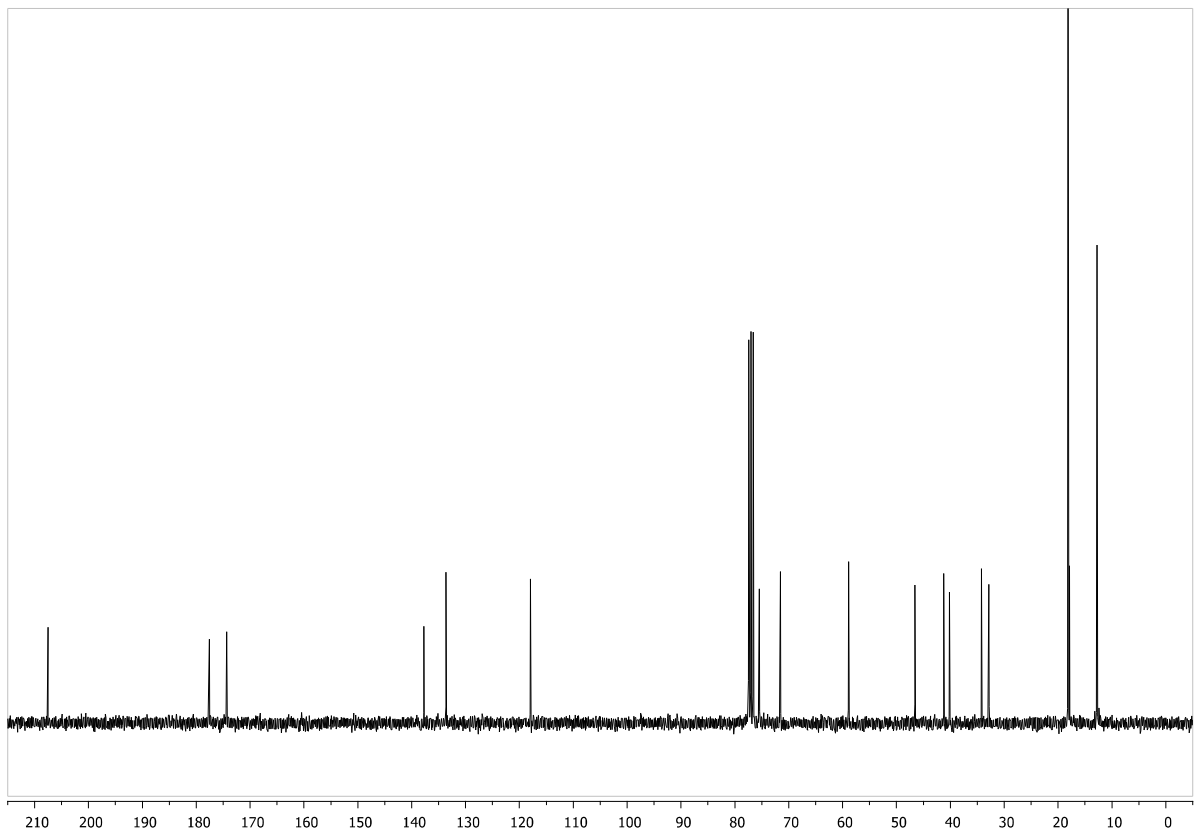
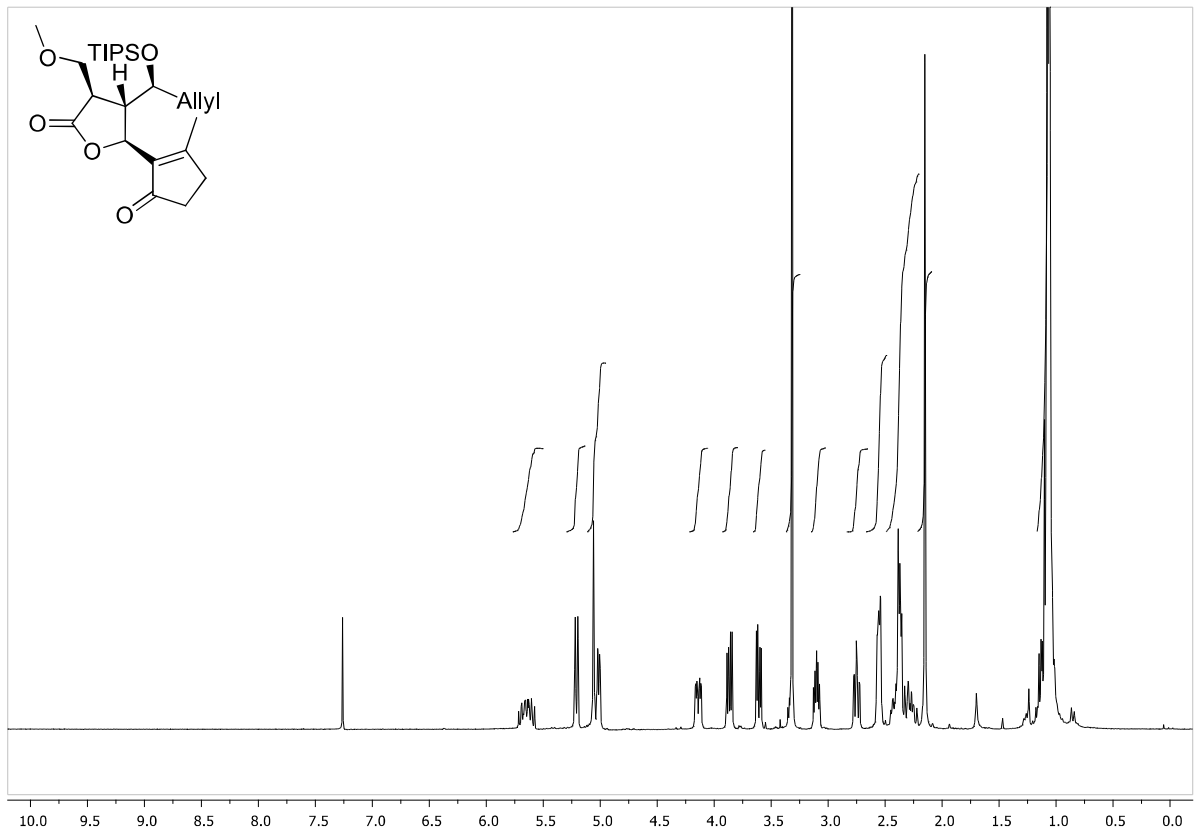
(4*S*,5*R*)-5-(7-methyl-1,4-dioxaspiro[4.4]non-6-en-6-yl)-4-((*S*)-1-((triisopropylsilyl)oxy)but-3-en-1-yl)dihydrofuran-2(3*H*)-one (192b) (*dv* = 98:2 (8*S*:8*R*))



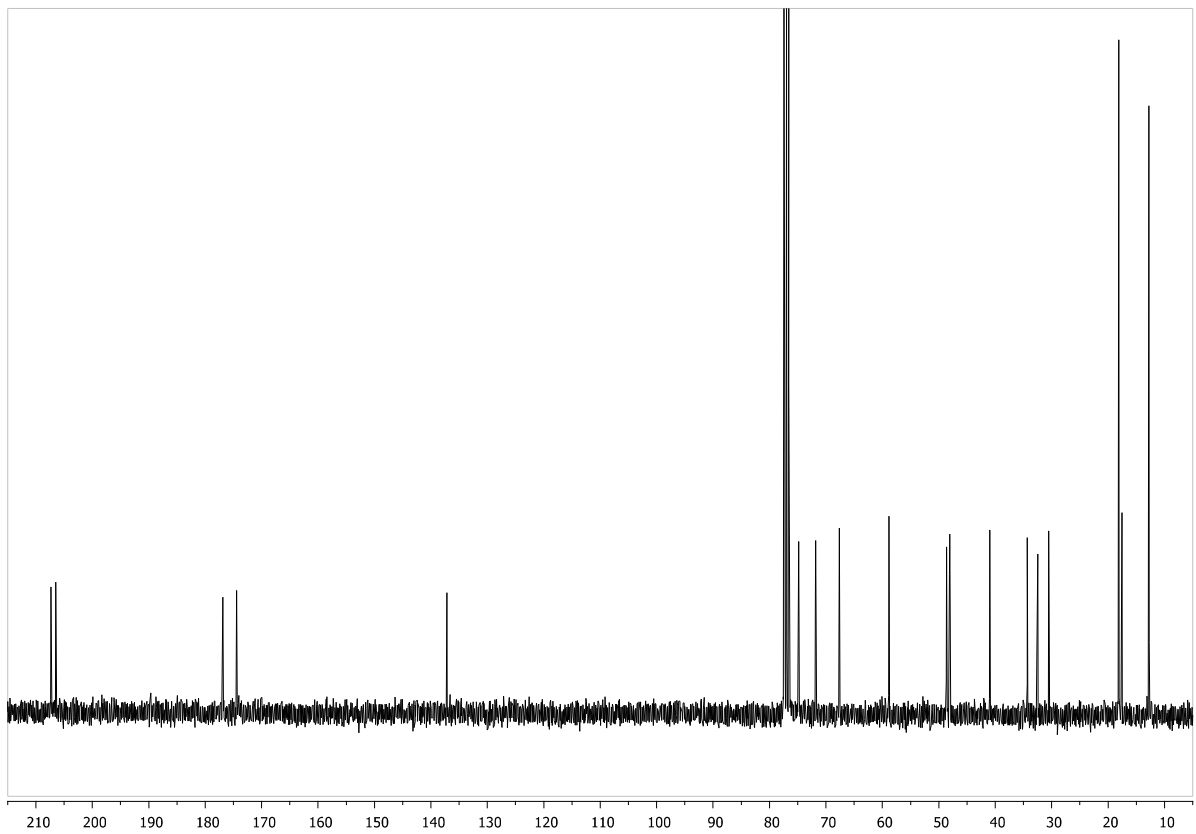
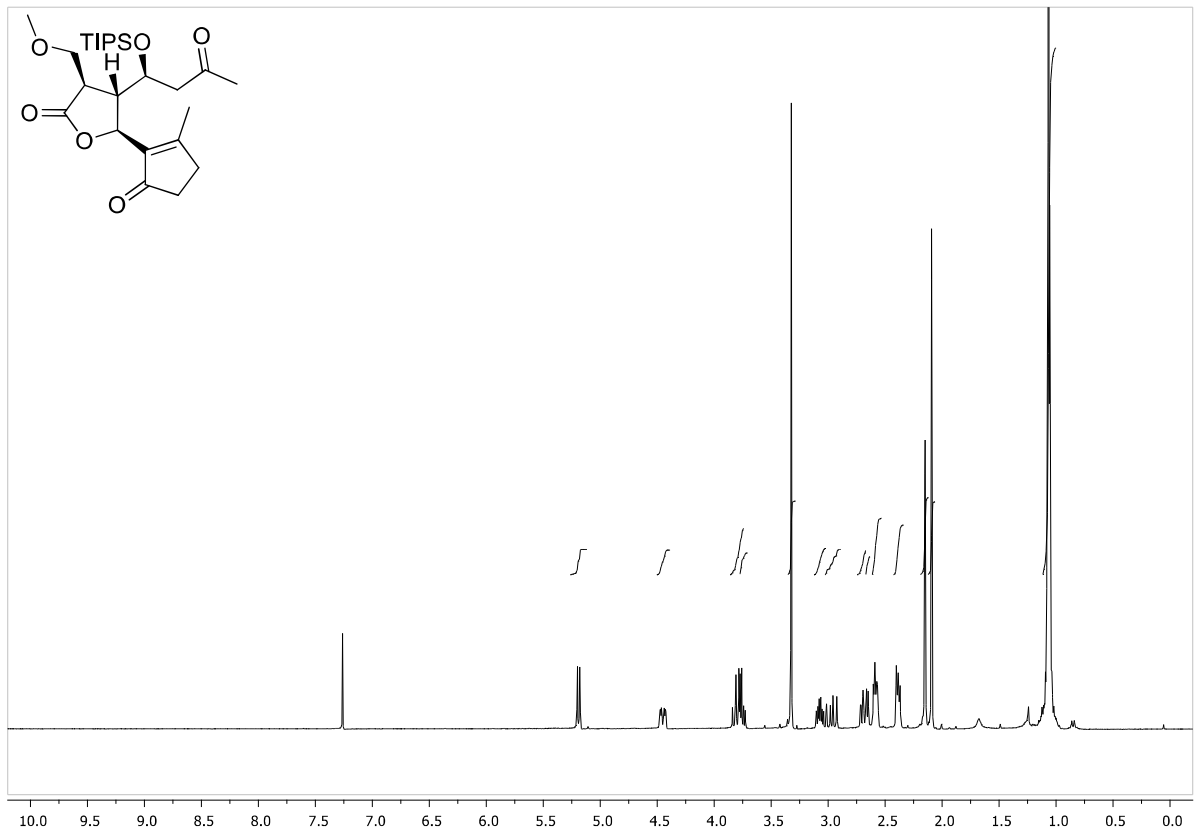
(3*R*,4*S*,5*S*)-3-(methoxymethyl)-5-(7-methyl-1,4-dioxaspiro[4.4]non-6-en-6-yl)-4-((*S*)-1-((triisopropylsilyl)oxy)but-3-en-1-yl)dihydrofuran-2(3*H*)-one (249)



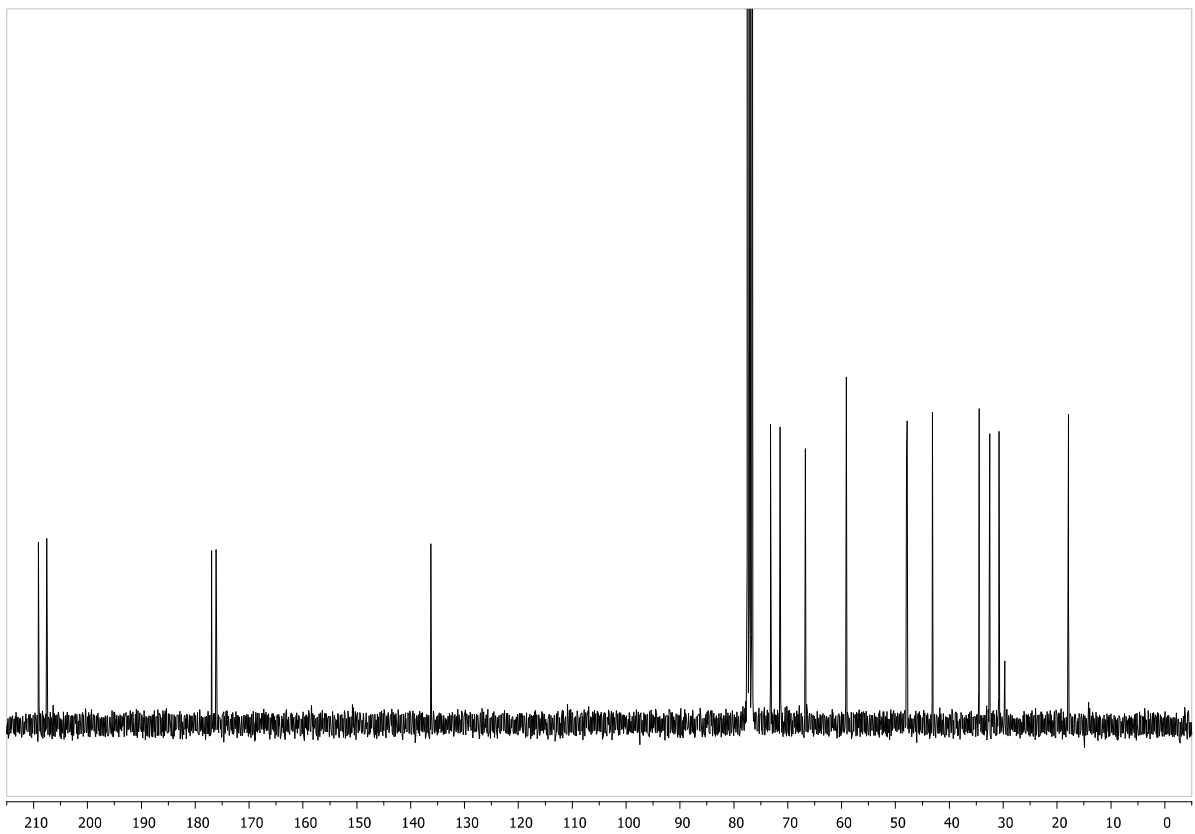
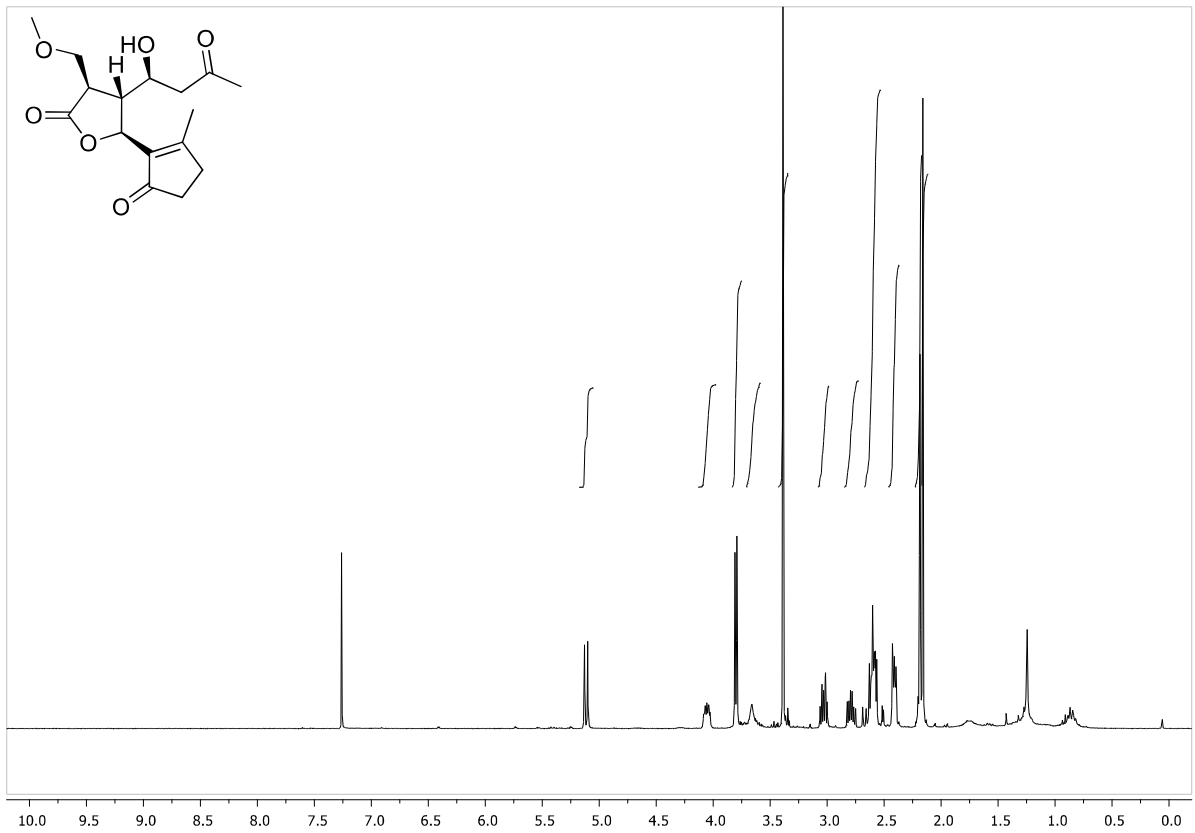
(3*R*,4*S*,5*S*)-3-(methoxymethyl)-5-(2-methyl-5-oxocyclopent-1-enyl)-4-((*S*)-1-(triisopropylsilyloxy)but-3-enyl)dihydrofuran-2(3*H*)-one (A3) (600 MHz)



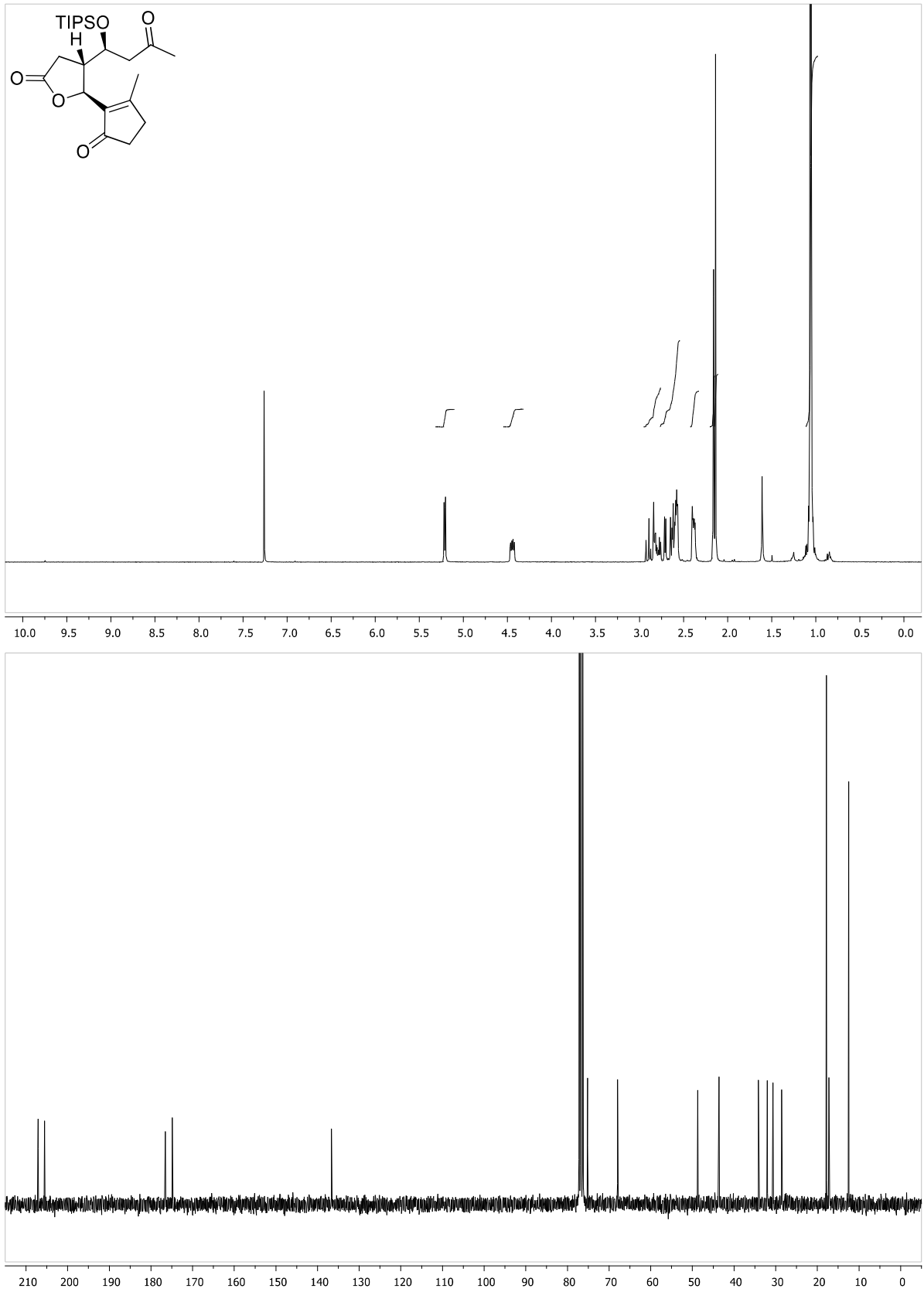
(3*R*,4*S*,5*S*)-3-(methoxymethyl)-5-(2-methyl-5-oxocyclopent-1-enyl)-4-((*S*)-3-oxo-1-(triisopropylsilyloxy)butyl)dihydrofuran-2(3*H*)-one (255)



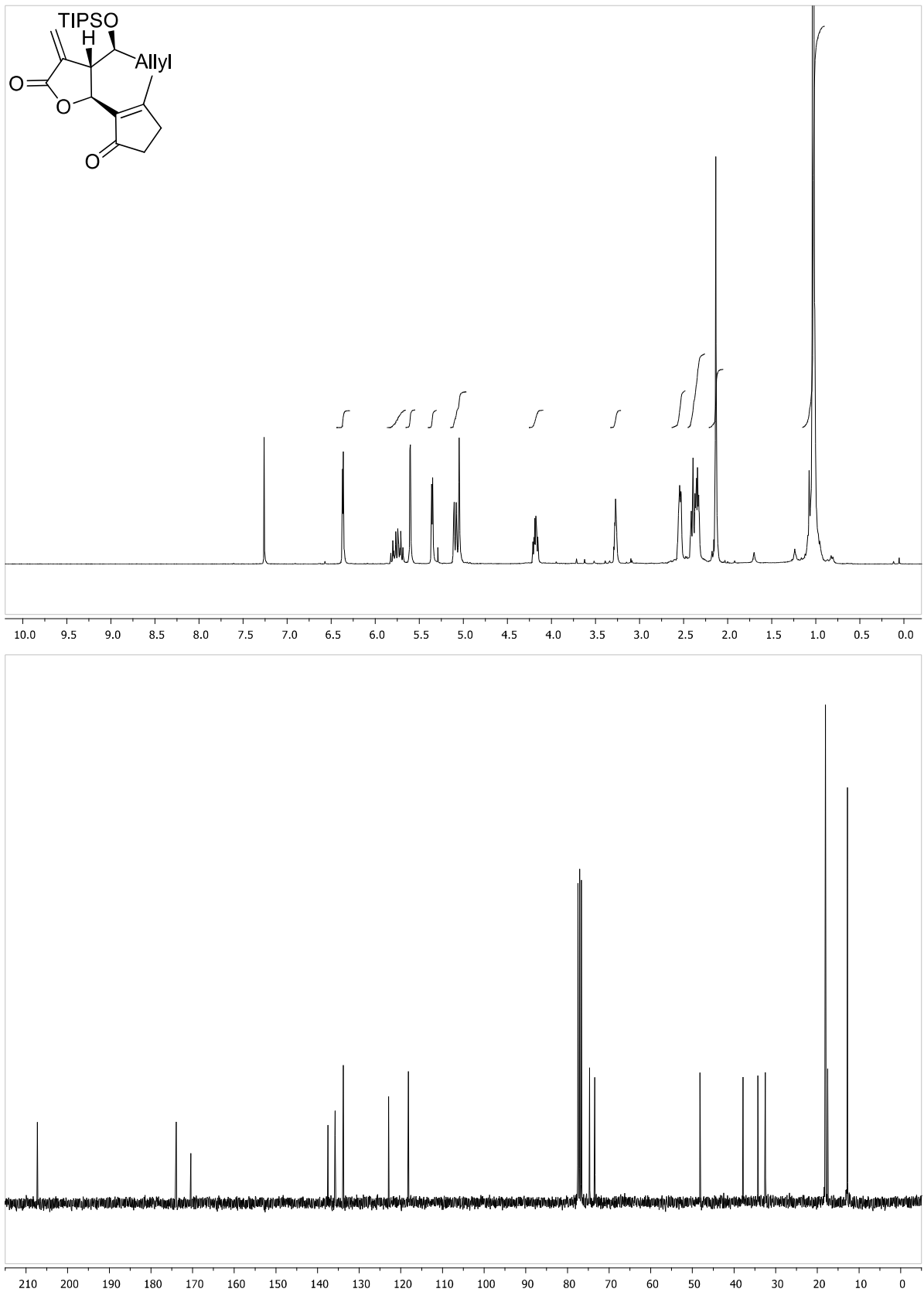
(3*R*,4*R*,5*S*)-4-((*S*)-1-hydroxy-3-oxobutyl)-3-(methoxymethyl)-5-(2-methyl-5-oxocyclopent-1-en-1-yl) dihydrofuran-2(3*H*)-one (240)



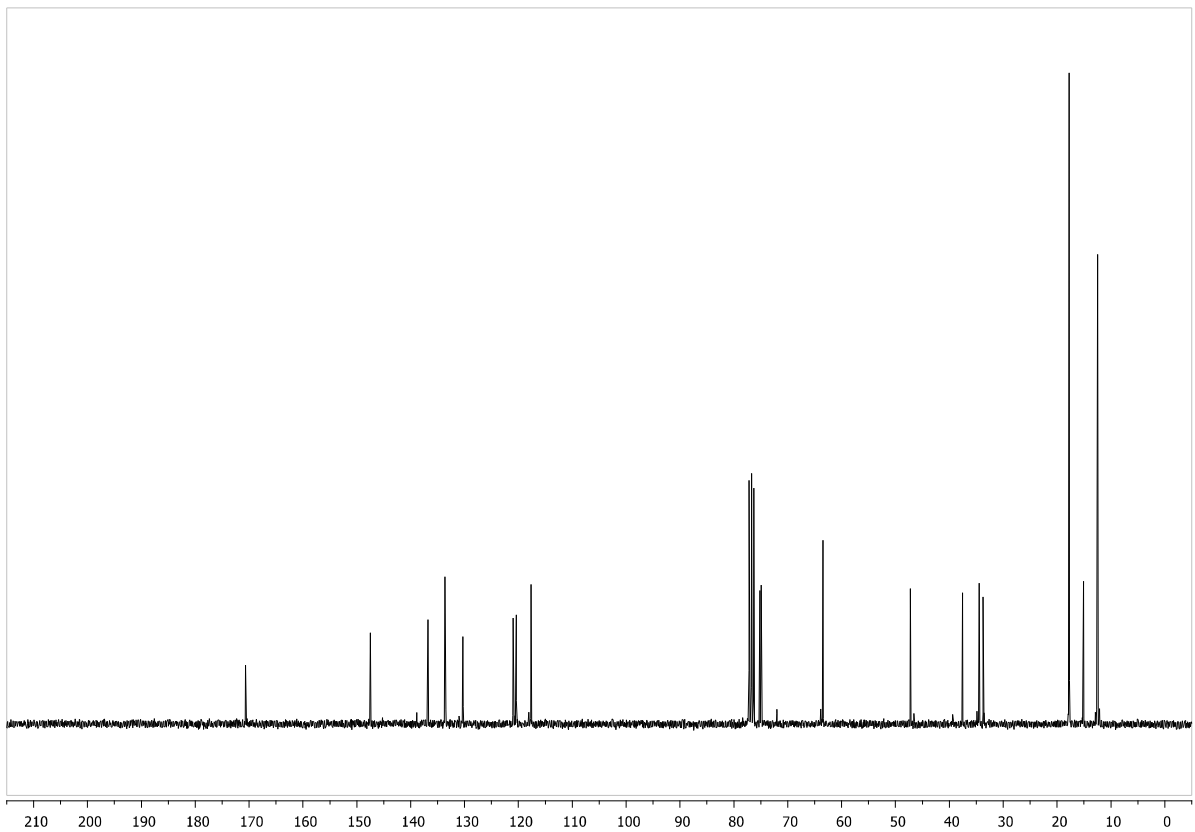
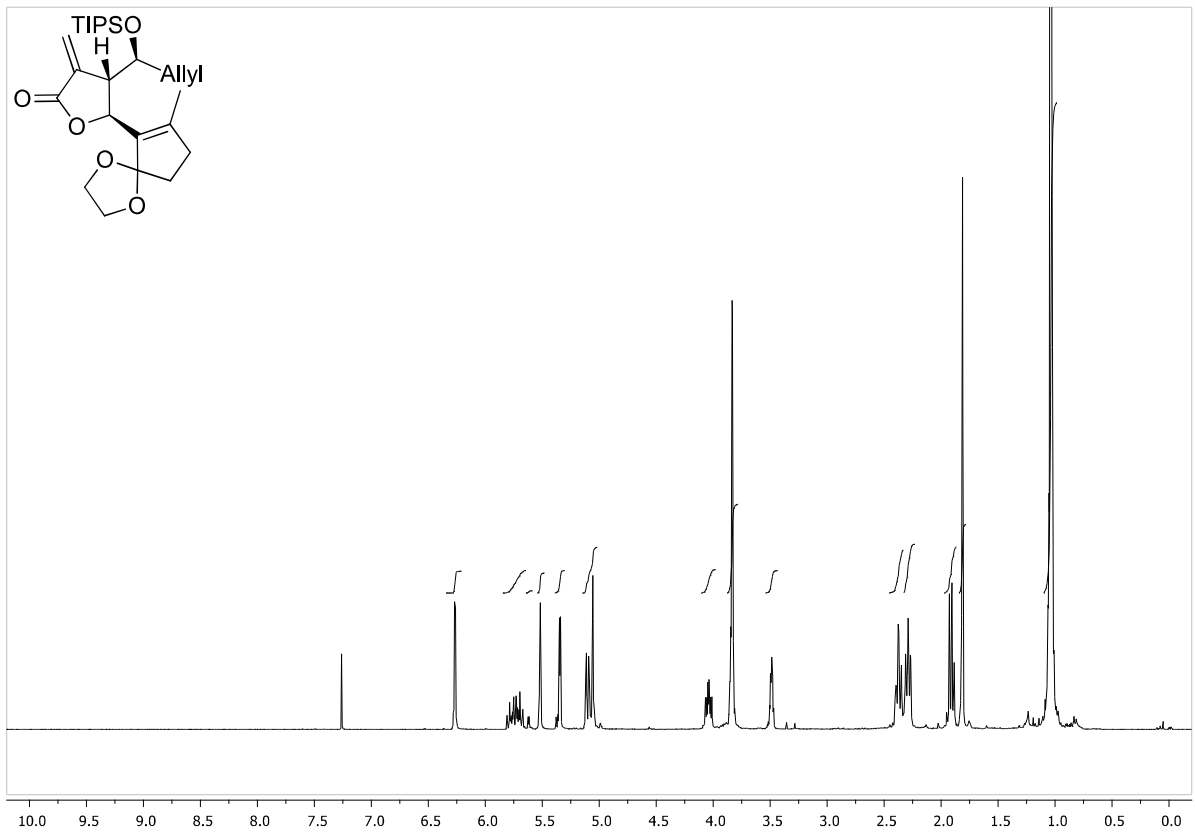
(4*S*,5*S*)-5-(2-methyl-5-oxocyclopent-1-en-1-yl)-4-((*S*)-3-oxo-1-((triisopropylsilyl)oxy)butyl) dihydrofuran-2(3H)-one (263)



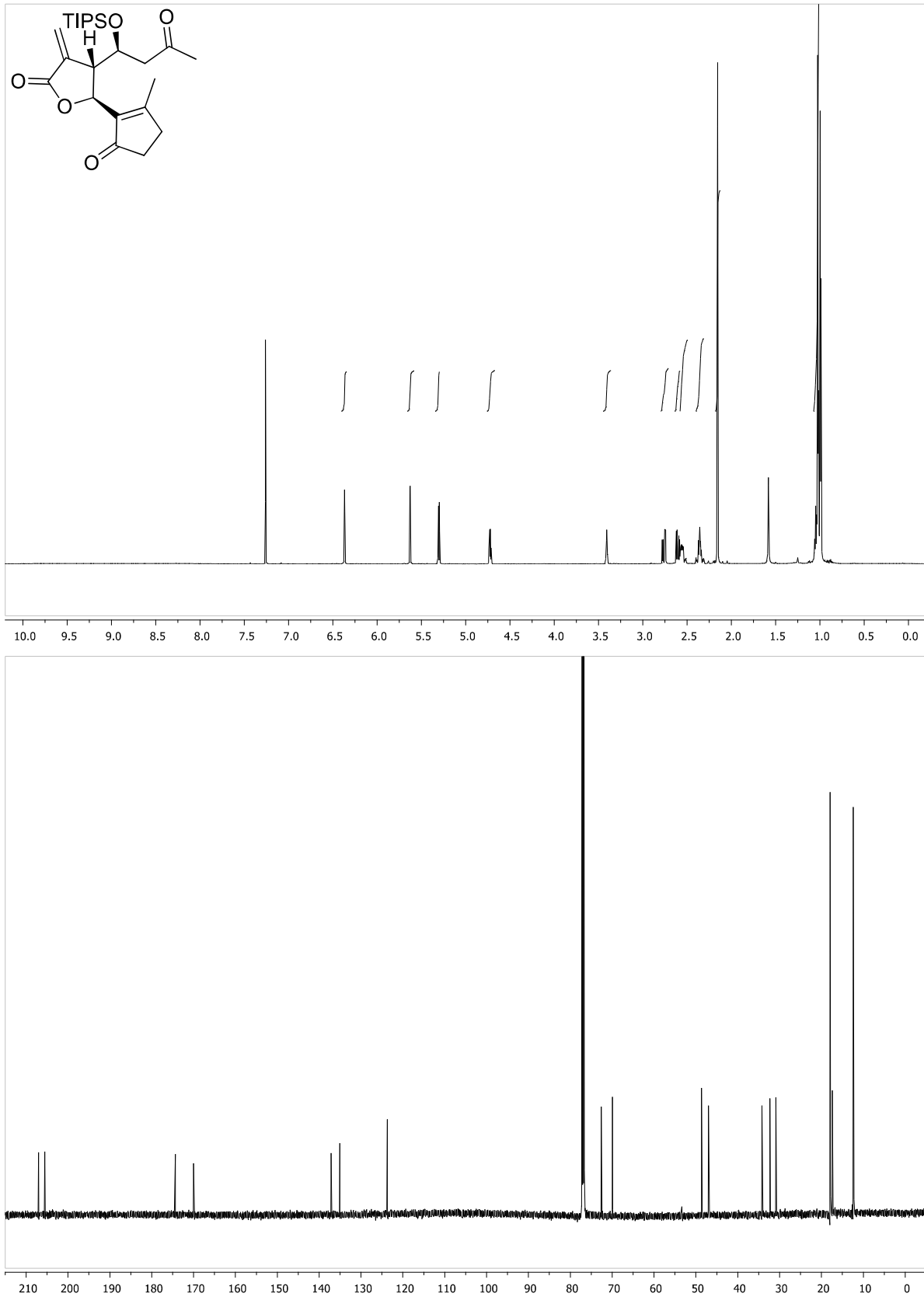
(4*R*,5*R*)-5-(2-methyl-5-oxocyclopent-1-enyl)-3-methylene-4-((*R*)-1-(triisopropylsilyloxy)but-3-enyl) dihydrofuran-2(3*H*)-one (241)



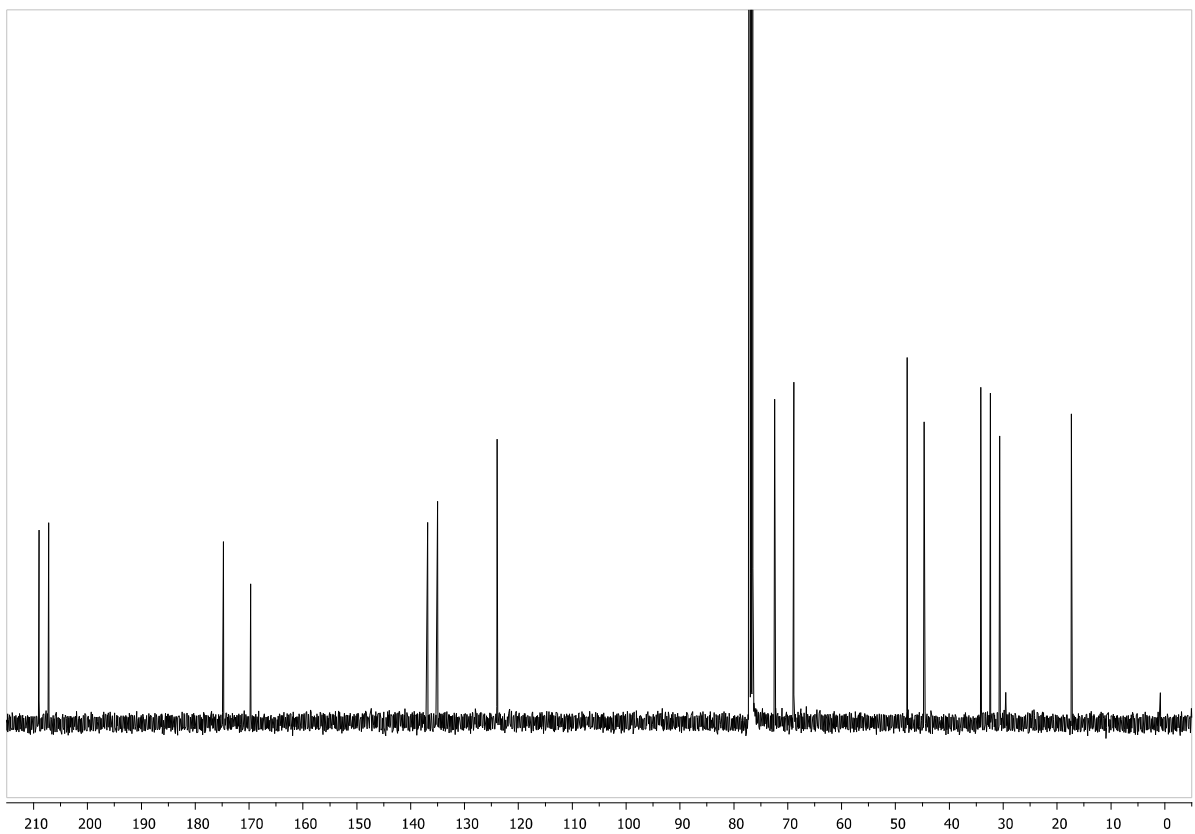
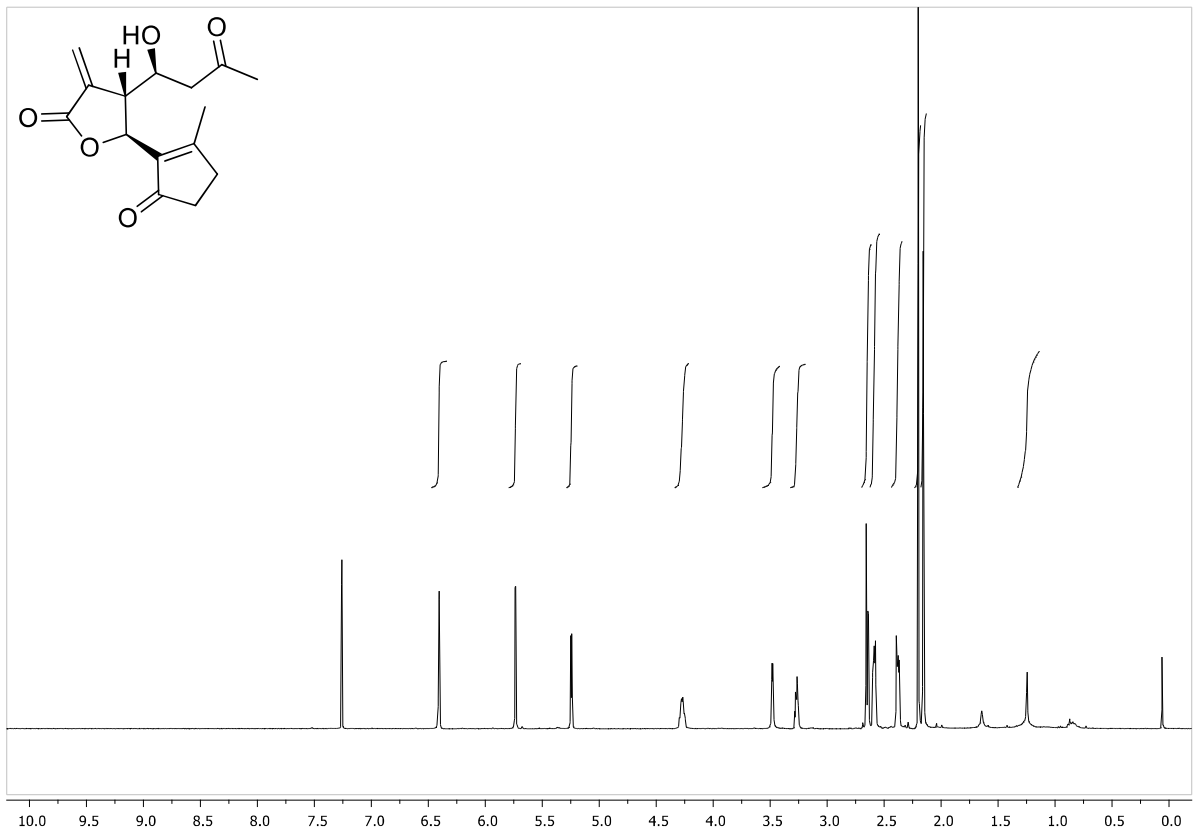
(4*S*,5*S*)-5-(7-methyl-1,4-dioxaspiro[4.4]non-6-en-6-yl)-3-methylene-4-((*S*)-1-((triisopropylsilyl)oxy)but-3-en-1-yl)dihydrofuran-2(3*H*)-one (252) (*dv* = 91:9 (8*S*/8*R*))



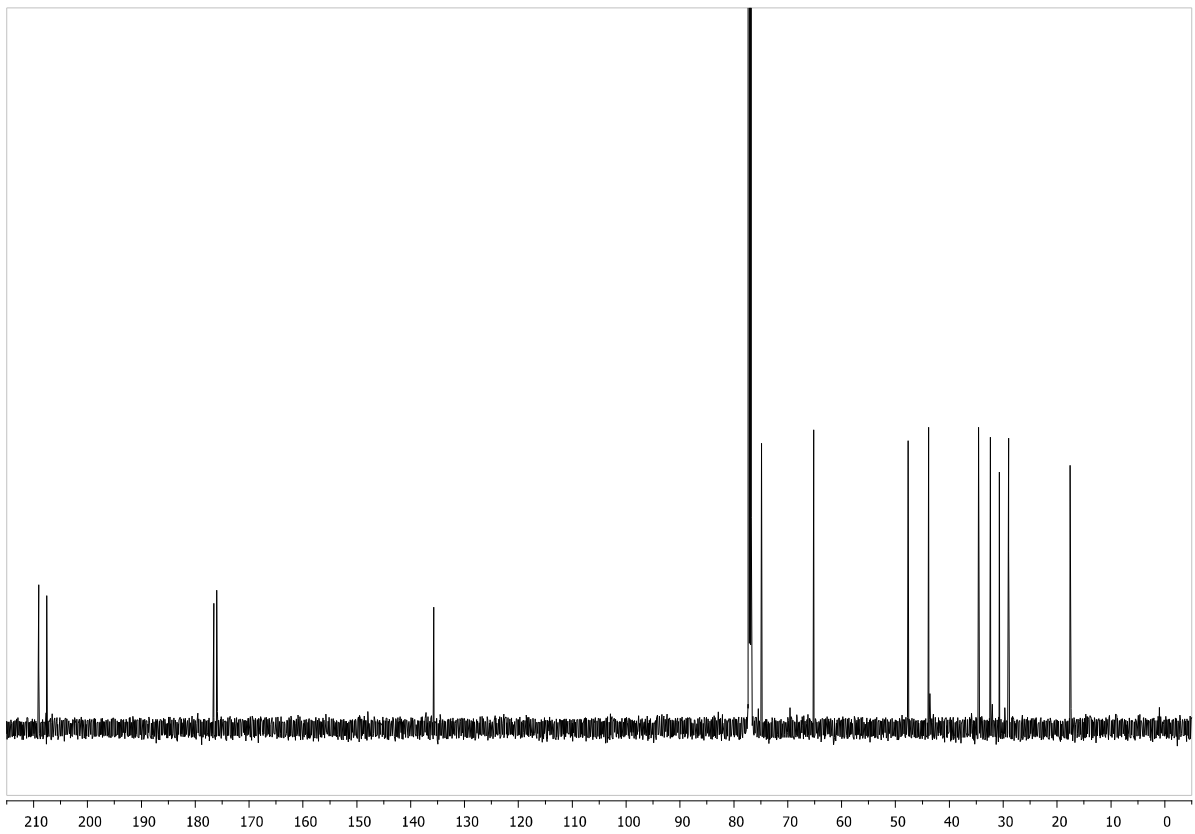
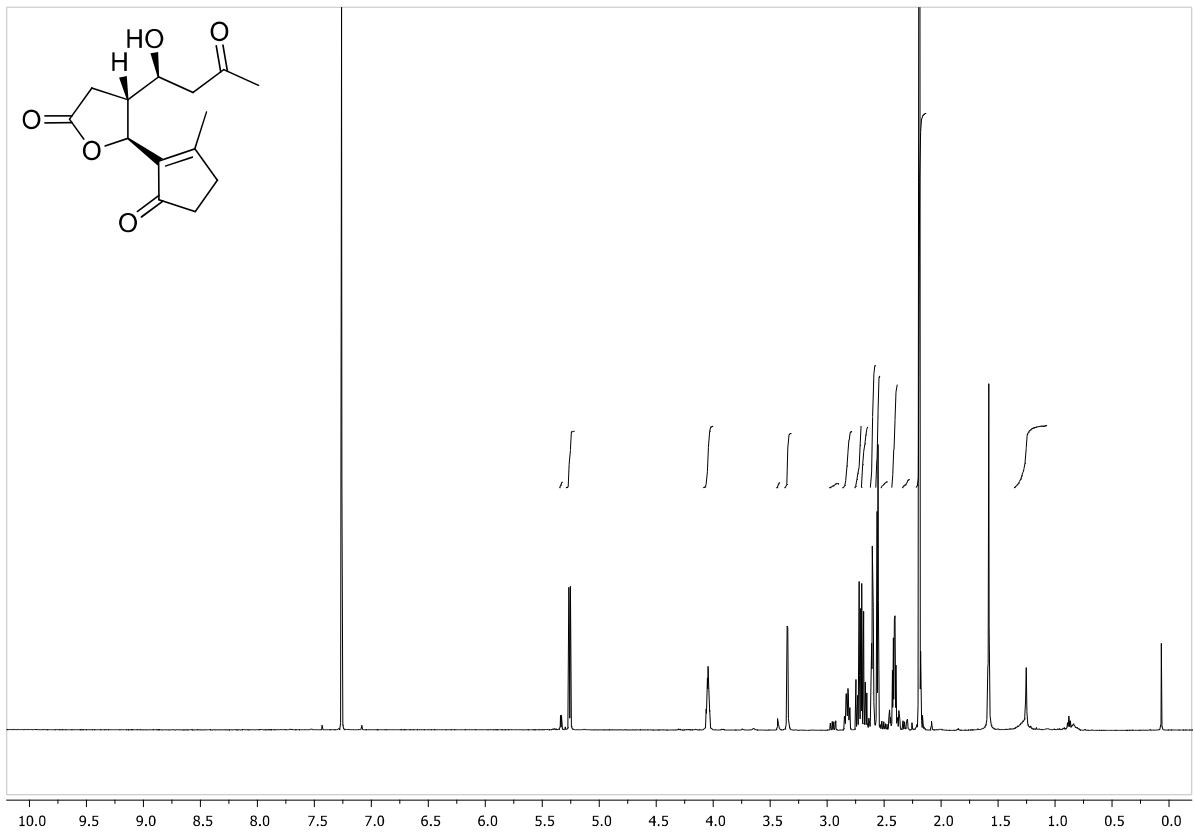
(4*S*,5*S*)-5-(2-methyl-5-oxocyclopent-1-en-1-yl)-3-methylene-4-((*S*)-3-oxo-1-((triisopropylsilyl)oxy)butyl)dihydrofuran-2(3*H*)-one (241)



(4*R*,5*S*)-4-((*S*)-1-hydroxy-3-oxobutyl)-5-(2-methyl-5-oxocyclopent-1-en-1-yl)-3-methylenedihydrofuran-2(3*H*)-one, (+)-Arteludovicinolid A, ((+)-**188**) (600 MHz)



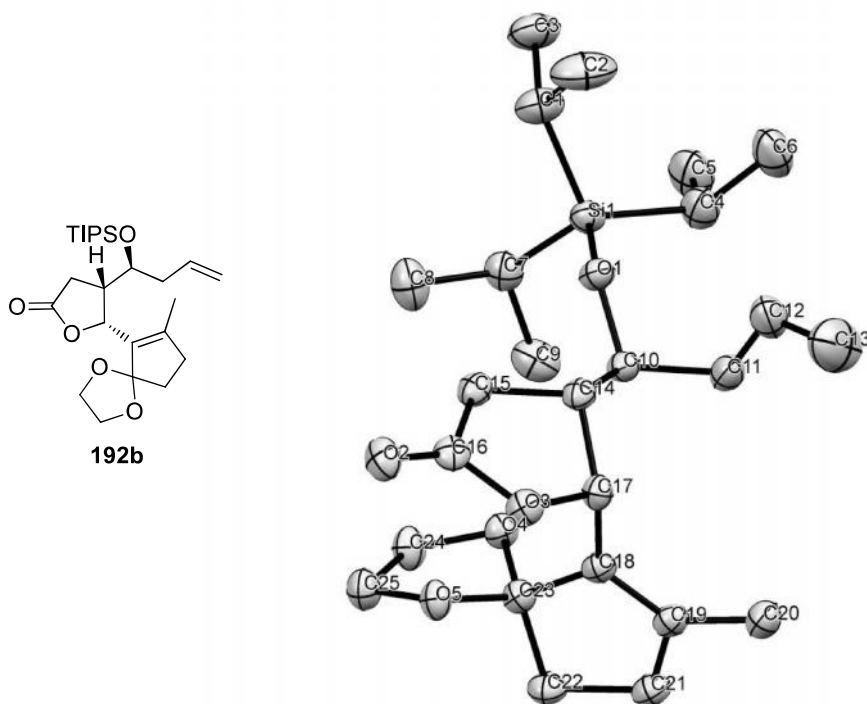
(4*R*,5*S*)-4-((*S*)-1-hydroxy-3-oxobutyl)-5-(2-methyl-5-oxocyclopent-1-en-1-yl)dihydrofuran-2(3*H*)-one
(271) (600 MHz, $d_v = 91:9$ (8*S*/8*R*))



F Röntgenstrukturdaten

(4*S*,5*R*)-5-(7-methyl-1,4-dioxaspiro[4.4]non-6-en-6-yl)-4-((*S*)-1-((triisopropylsilyl)oxy)but-3-en-1-yl) dihydrofuran-2(3*H*)-one (192b)

Table 1. Crystal data and structure refinement for **192b**.



Crystal Data for 192b.

Bond precision	C-C	= 0.0033 Å	Wavelength=1.54184
Cell:	a=24.5119(12) alpha=90	b=11.5268(4) beta=120.735(7)	c=10.5087(5) gamma=90
Temperature:	123 K		
	Calculated	Reported	
Volume	2552.1(3)	2552.1(3)	
Space group	P 21/c	P 21/c	
Hall group	-P 2ybc	-P 2ybc	
Moiety formula	C ₂₅ H ₄₂ O ₅ Si	C ₂₅ H ₄₂ O ₅ Si	
Sum formula	C ₂₅ H ₄₂ O ₅ Si	C ₂₅ H ₄₂ O ₅ Si	
Mr	450.68	450.68	
Dx, g cm ⁻³	1.173	1.173	
Z	4	4	
Mu (mm ⁻¹)	1.060	1.060	
F000	984.0	984.0	

F000'	987.70		
h, k, lmax	28,13,12	28,13,11	
Nref	4158	4016	
Tmin, Tmax	0.938, 0.989	0.730, 1.000	
Tmin'	0.938		
Correction method	= MULTI-SCAN		
Data completeness	0.966	Theta(max)=	63.320
R(reflections)=	0.0406(3267)	wR2(reflections)=	0.1113(4016)
S = 1.019	Npar = 281		

Table 2. Atomic coordinates for **192b**

Atoms						
Label	Charge	SybylType	Xfrac + ESD	Yfrac + ESD	Zfrac + ESD	Symm. op.
Si1	0	Si	0.16044(2)	0.50421(5)	0.93813(6)	x,y,z
O1	0	O.3	0.20092(6)	0.56594(11)	0.86977(14)	x,y,z
O2	0	O.2	0.39932(7)	0.85324(12)	1.04701(16)	x,y,z
O3	0	O.3	0.38445(6)	0.71009(11)	0.88958(14)	x,y,z
O4	0	O.3	0.38532(6)	0.45561(11)	1.13865(14)	x,y,z
O5	0	O.3	0.45781(6)	0.58575(11)	1.15916(14)	x,y,z
C1	0	C.3	0.10921(11)	0.6282(2)	0.9322(3)	x,y,z
C2	0	C.3	0.08085(14)	0.6993(3)	0.7910(3)	x,y,z
C3	0	C.3	0.05905(12)	0.5938(2)	0.9714(3)	x,y,z
C4	0	C.3	0.11583(11)	0.3718(2)	0.8287(3)	x,y,z
C5	0	C.3	0.08947(12)	0.2968(2)	0.9063(3)	x,y,z
C6	0	C.3	0.06322(12)	0.3990(3)	0.6681(3)	x,y,z
C7	0	C.3	0.21362(10)	0.45786(18)	1.1358(2)	x,y,z
C8	0	C.3	0.25404(12)	0.5580(2)	1.2355(2)	x,y,z
C9	0	C.3	0.25627(11)	0.3538(2)	1.1570(3)	x,y,z
C10	0	C.3	0.25156(9)	0.52291(16)	0.8522(2)	x,y,z
C11	0	C.3	0.22411(10)	0.45513(18)	0.7070(2)	x,y,z
C12	0	C.2	0.18247(11)	0.5250(2)	0.5720(2)	x,y,z
C13	0	C.2	0.18412(15)	0.5191(3)	0.4498(3)	x,y,z
C14	0	C.3	0.28942(9)	0.62779(16)	0.8530(2)	x,y,z
C15	0	C.3	0.31867(9)	0.70484(16)	0.9911(2)	x,y,z
C16	0	C.2	0.37132(9)	0.76611(16)	0.9852(2)	x,y,z
C17	0	C.3	0.34741(9)	0.60243(15)	0.8365(2)	x,y,z
C18	0	C.2	0.38865(9)	0.49946(15)	0.9158(2)	x,y,z
C19	0	C.2	0.39819(9)	0.40959(16)	0.8488(2)	x,y,z
C20	0	C.3	0.37241(10)	0.38888(18)	0.6875(2)	x,y,z
C21	0	C.3	0.44173(9)	0.32018(17)	0.9580(2)	x,y,z
C22	0	C.3	0.47161(10)	0.38225(17)	1.1073(2)	x,y,z
C23	0	C.3	0.42628(9)	0.48232(16)	1.0823(2)	x,y,z

C24	0	C.3	0.42218(10)	0.48222(18)	1.2938(2)	x,y,z
C25	0	C.3	0.46801(10)	0.57535(19)	1.3057(2)	x,y,z
H1	0	H	0.13860	0.68220	101.280	x,y,z
H2A	0	H	0.06160	0.76980	0.80290	x,y,z
H2B	0	H	0.04830	0.65340	0.70850	x,y,z
H2C	0	H	0.11430	0.72050	0.77050	x,y,z
H3A	0	H	0.02610	0.54690	0.89110	x,y,z
H3B	0	H	0.03990	0.66380	0.98480	x,y,z
H3C	0	H	0.07920	0.54850	106.330	x,y,z
H4	0	H	0.14760	0.32240	0.82100	x,y,z
H5A	0	H	0.07220	0.22460	0.85080	x,y,z
H5B	0	H	0.05580	0.33940	0.91040	x,y,z
H5C	0	H	0.12370	0.27870	100.710	x,y,z
H6A	0	H	0.02910	0.44250	0.66910	x,y,z
H6B	0	H	0.04620	0.32630	0.61360	x,y,z
H6C	0	H	0.08100	0.44540	0.61980	x,y,z
H7	0	H	0.18510	0.43330	117.290	x,y,z
H8A	0	H	0.28550	0.58060	120.890	x,y,z
H8B	0	H	0.27590	0.53300	133.920	x,y,z
H8C	0	H	0.22660	0.62440	122.210	x,y,z
H9A	0	H	0.27820	0.32940	126.090	x,y,z
H9B	0	H	0.28760	0.37580	112.980	x,y,z
H9C	0	H	0.23030	0.28960	109.400	x,y,z
H10	0	H	0.27950	0.47090	0.93710	x,y,z
H11A	0	H	0.25960	0.42330	0.69860	x,y,z
H11B	0	H	0.19940	0.38880	0.71090	x,y,z
H12	0	H	0.15300	0.57670	0.57490	x,y,z
H13A	0	H	0.21310	0.46810	0.44350	x,y,z
H13B	0	H	0.15630	0.56590	0.36720	x,y,z
H14	0	H	0.25990	0.67770	0.76730	x,y,z
H15A	0	H	0.28720	0.76080	0.98710	x,y,z
H15B	0	H	0.33540	0.65760	108.230	x,y,z
H17	0	H	0.33210	0.59430	0.72860	x,y,z
H20A	0	H	0.34960	0.45810	0.63130	x,y,z
H20B	0	H	0.34330	0.32260	0.65460	x,y,z
H20C	0	H	0.40750	0.37230	0.67070	x,y,z
H21A	0	H	0.47460	0.29580	0.93540	x,y,z
H21B	0	H	0.41760	0.25100	0.95720	x,y,z
H22A	0	H	0.51440	0.41180	113.650	x,y,z
H22B	0	H	0.47520	0.32930	118.540	x,y,z
H24A	0	H	0.44530	0.41280	135.170	x,y,z
H24B	0	H	0.39460	0.51100	133.050	x,y,z
H25A	0	H	0.45900	0.64970	133.860	x,y,z
H25B	0	H	0.51240	0.55230	137.680	x,y,z

Table 3: Bond lengths for 192b

Atom1	Atom2	Length	Atom 1	Atom 2	Lenght
Si1	O1	1.654(2)	C9	H9C	0.980(2)
Si1	C1	1.882(3)	C10	C11	1.530(3)
Si1	C4	1.887(2)	C10	C14	1.521(3)
Si1	C7	1.879(2)	C10	H10	1.000(2)
O1	C10	1.434(3)	C11	C12	1.491(3)
O2	C16	1.202(2)	C11	H11A	0.989(3)
O3	C16	1.364(3)	C11	H11B	0.989(2)
O3	C17	1.469(2)	C12	C13	1.307(5)
O4	C23	1.436(3)	C12	H12	0.949(3)
O4	C24	1.436(2)	C13	H13A	0.950(4)
O5	C23	1.426(2)	C13	H13B	0.951(3)
O5	C25	1.433(3)	C14	C15	1.531(3)
C1	C2	1.517(4)	C14	C17	1.545(4)
C1	C3	1.535(5)	C14	H14	1.000(2)
C1	H1	1.000(2)	C15	C16	1.500(3)
C2	H2A	0.979(4)	C15	H15A	0.990(2)
C2	H2B	0.980(3)	C15	H15B	0.991(2)
C2	H2C	0.979(4)	C17	C18	1.505(2)
C3	H3A	0.980(2)	C17	H17	1.000(2)
C3	H3B	0.979(3)	C18	C19	1.339(3)
C3	H3C	0.981(3)	C18	C23	1.517(3)
C4	C5	1.539(5)	C19	C20	1.495(3)
C4	C6	1.544(3)	C19	C21	1.505(2)
C4	H4	1.001(3)	C20	H20A	0.980(2)
C5	H5A	0.980(2)	C20	H20B	0.980(2)
C5	H5B	0.980(3)	C20	H20C	0.981(3)
C5	H5C	0.980(2)	C21	C22	1.528(3)
C6	H6A	0.980(3)	C21	H21A	0.990(3)
C6	H6B	0.980(3)	C21	H21B	0.990(2)
C6	H6C	0.980(4)	C22	C23	1.528(3)
C7	C8	1.533(3)	C22	H22A	0.991(2)
C7	C9	1.531(3)	C22	H22B	0.990(2)
C7	H7	1.000(3)	C24	C25	1.512(3)
C8	H8A	0.980(3)	C24	H24A	0.990(2)
C8	H8B	0.980(2)	C24	H24B	0.991(3)
C8	H8C	0.980(3)	C25	H25A	0.990(2)
C9	H9A	0.980(3)	C25	H25B	0.991(2)
C9	H9B	0.980(3)			

Table 4. Torsion angles [deg] for **192b**

Atom1	Atom2	Atom3	Angle	Atom1	Atom2	Atom3	Angle
O1	Si1	C1	101.4(1)	C12	C11	H11A	108.7(2)
O1	Si1	C4	111.9(1)	C12	C11	H11B	108.7(2)
O1	Si1	C7	111.79(9)	H11A	C11	H11B	107.6(2)
C1	Si1	C4	115.1(1)	C11	C12	C13	123.8(2)
C1	Si1	C7	109.1(1)	C11	C12	H12	118.1(2)
C4	Si1	C7	107.6(1)	C13	C12	H12	118.1(3)
Si1	O1	C10	131.2(1)	C12	C13	H13A	120.0(3)
C16	O3	C17	110.3(1)	C12	C13	H13B	120.0(3)
C23	O4	C24	104.8(1)	H13A	C13	H13B	120.0(4)
C23	O5	C25	106.6(2)	C10	C14	C15	117.1(2)
Si1	C1	C2	114.0(2)	C10	C14	C17	116.3(2)
Si1	C1	C3	114.0(2)	C10	C14	H14	107.1(2)
Si1	C1	H1	105.4(2)	C15	C14	C17	101.8(2)
C2	C1	C3	111.9(2)	C15	C14	H14	107.0(2)
C2	C1	H1	105.3(2)	C17	C14	H14	107.0(2)
C3	C1	H1	105.2(2)	C14	C15	C16	103.3(2)
C1	C2	H2A	109.5(3)	C14	C15	H15A	111.1(2)
C1	C2	H2B	109.4(3)	C14	C15	H15B	111.1(2)
C1	C2	H2C	109.5(3)	C16	C15	H15A	111.1(2)
H2A	C2	H2B	109.5(3)	C16	C15	H15B	111.1(2)
H2A	C2	H2C	109.5(3)	H15A	C15	H15B	109.1(2)
H2B	C2	H2C	109.6(3)	O2	C16	O3	120.6(2)
C1	C3	H3A	109.4(2)	O2	C16	C15	129.5(2)
C1	C3	H3B	109.5(2)	O3	C16	C15	109.8(2)
C1	C3	H3C	109.4(2)	O3	C17	C14	102.9(2)
H3A	C3	H3B	109.5(3)	O3	C17	C18	110.3(2)
H3A	C3	H3C	109.4(3)	O3	C17	H17	108.1(2)
H3B	C3	H3C	109.5(3)	C14	C17	C18	118.9(2)
Si1	C4	C5	113.6(2)	C14	C17	H17	108.1(2)
Si1	C4	C6	113.7(2)	C18	C17	H17	108.1(2)
Si1	C4	H4	106.1(2)	C17	C18	C19	124.6(2)
C5	C4	C6	110.5(2)	C17	C18	C23	125.6(2)
C5	C4	H4	106.1(2)	C19	C18	C23	109.8(2)
C6	C4	H4	106.1(2)	C18	C19	C20	129.3(2)
C4	C5	H5A	109.4(2)	C18	C19	C21	112.0(2)
C4	C5	H5B	109.4(2)	C20	C19	C21	118.6(2)
C4	C5	H5C	109.4(2)	C19	C20	H20A	109.5(2)
H5A	C5	H5B	109.5(3)	C19	C20	H20B	109.5(2)
H5A	C5	H5C	109.5(3)	C19	C20	H20C	109.5(2)
H5B	C5	H5C	109.5(3)	H20A	C20	H20B	109.5(2)
C4	C6	H6A	109.4(3)	H20A	C20	H20C	109.4(2)
C4	C6	H6B	109.5(3)	H20B	C20	H20C	109.4(2)
C4	C6	H6C	109.4(3)	C19	C21	C22	104.1(2)

H6A	C6	H6B	109.5(3)	C19	C21	H21A	111.0(2)
H6A	C6	H6C	109.5(3)	C19	C21	H21B	110.9(2)
H6B	C6	H6C	109.5(3)	C22	C21	H21A	110.9(2)
Si1	C7	C8	112.5(2)	C22	C21	H21B	110.9(2)
Si1	C7	C9	114.8(2)	H21A	C21	H21B	109.0(2)
Si1	C7	H7	106.5(2)	C21	C22	C23	104.6(2)
C8	C7	C9	109.6(2)	C21	C22	H22A	110.8(2)
C8	C7	H7	106.4(2)	C21	C22	H22B	110.8(2)
C9	C7	H7	106.4(2)	C23	C22	H22A	110.8(2)
C7	C8	H8A	109.5(2)	C23	C22	H22B	110.9(2)
C7	C8	H8B	109.5(2)	H22A	C22	H22B	108.9(2)
C7	C8	H8C	109.5(2)	O4	C23	O5	103.7(2)
H8A	C8	H8B	109.4(2)	O4	C23	C18	111.3(2)
H8A	C8	H8C	109.5(2)	O4	C23	C22	111.6(2)
H8B	C8	H8C	109.5(2)	O5	C23	C18	112.2(2)
C7	C9	H9A	109.4(2)	O5	C23	C22	113.4(2)
C7	C9	H9B	109.5(2)	C18	C23	C22	104.9(2)
C7	C9	H9C	109.5(2)	O4	C24	C25	104.8(2)
H9A	C9	H9B	109.5(3)	O4	C24	H24A	110.8(2)
H9A	C9	H9C	109.5(3)	O4	C24	H24B	110.8(2)
H9B	C9	H9C	109.5(3)	C25	C24	H24A	110.8(2)
O1	C10	C11	109.7(2)	C25	C24	H24B	110.8(2)
O1	C10	C14	106.9(2)	H24A	C24	H24B	108.8(2)
O1	C10	H10	109.6(2)	O5	C25	C24	104.8(2)
C11	C10	C14	111.5(2)	O5	C25	H25A	110.8(2)
C11	C10	H10	109.6(2)	O5	C25	H25B	110.7(2)
C14	C10	H10	109.5(2)	C24	C25	H25A	110.8(2)
C10	C11	C12	114.3(2)	C24	C25	H25B	110.8(2)
C10	C11	H11A	108.7(2)	H25A	C25	H25B	108.9(2)
C10	C11	H11B	108.7(2)				

Table 5. Symmetry operators for **192b**

Symm. Op.	Description	Detailed Description
x, y, z	Identity	Identity
$-x, 1/2+y, 1/2-z$	Screw axis (2-fold)	2-fold screw axis with direction $[0, 1, 0]$ at $0, y,$
$-x, -y, -z$	Inversion centre	$1/4$ with screw component $[0, 1/2, 0]$ Inversion at $[0, 0, 0]$
$x, 1/2-y, 1/2+z$	Glide plane	Glide plane perpendicular to $[0, 1, 0]$ with glide component $[0, 0, 1/2]$

Table 6. Torsions for **192b**

Atom1	Atom2	Atom3	Atom4	Torsion	Atom 1	Atom 2	Atom 3	Atom 4	Torsion
C1	Si1	O1	C10	175.3(2)	O1	C10	C11	H11B	-60.9(2)
C4	Si1	O1	C10	-61.5(2)	C14	C10	C11	C12	-57.5(2)
C7	Si1	O1	C10	59.2(2)	C14	C10	C11	H11A	64.2(2)
									-
O1	Si1	C1	C2	42.5(2)	C14	C10	C11	H11B	179.1(2)
									-
O1	Si1	C1	C3	172.6(2)	H10	C10	C11	C12	178.9(2)
O1	Si1	C1	H1	-72.5(2)	H10	C10	C11	H11A	-57.3(2)
C4	Si1	C1	C2	-78.5(2)	H10	C10	C11	H11B	59.5(2)
C4	Si1	C1	C3	51.7(2)	O1	C10	C14	C15	59.1(2)
C4	Si1	C1	H1	166.6(2)	O1	C10	C14	C17	179.6(2)
C7	Si1	C1	C2	160.5(2)	O1	C10	C14	H14	-61.0(2)
C7	Si1	C1	C3	-69.3(2)	C11	C10	C14	C15	178.9(2)
C7	Si1	C1	H1	45.6(2)	C11	C10	C14	C17	-60.6(2)
O1	Si1	C4	C5	167.5(2)	C11	C10	C14	H14	58.9(2)
O1	Si1	C4	C6	-64.9(2)	H10	C10	C14	C15	-59.6(2)
O1	Si1	C4	H4	51.3(2)	H10	C10	C14	C17	60.9(2)
									-
C1	Si1	C4	C5	-77.5(2)	H10	C10	C14	H14	179.6(2)
C1	Si1	C4	C6	50.1(2)	C10	C11	C12	C13	137.5(3)
C1	Si1	C4	H4	166.3(2)	C10	C11	C12	H12	-42.6(3)
C7	Si1	C4	C5	44.3(2)	H11A	C11	C12	C13	16.0(4)
									-
C7	Si1	C4	C6	171.9(2)	H11A	C11	C12	H12	164.1(2)
									-
C7	Si1	C4	H4	-71.9(2)	H11B	C11	C12	C13	100.9(3)
O1	Si1	C7	C8	55.1(2)	H11B	C11	C12	H12	79.0(3)
O1	Si1	C7	C9	-71.2(2)	C11	C12	C13	H13A	-0.1(5)
O1	Si1	C7	H7	171.3(1)	C11	C12	C13	H13B	180.0(3)
									-
C1	Si1	C7	C8	-56.1(2)	H12	C12	C13	H13A	180.0(3)
C1	Si1	C7	C9	177.6(2)	H12	C12	C13	H13B	0.1(5)
C1	Si1	C7	H7	60.1(2)	C10	C14	C15	C16	158.2(2)
C4	Si1	C7	C8	178.3(2)	C10	C14	C15	H15A	-82.6(2)
C4	Si1	C7	C9	52.1(2)	C10	C14	C15	H15B	39.0(3)
C4	Si1	C7	H7	-65.5(2)	C17	C14	C15	C16	30.3(2)
Si1	O1	C10	C11	84.8(2)	C17	C14	C15	H15A	149.5(2)
Si1	O1	C10	C14	-154.1(1)	C17	C14	C15	H15B	-88.8(2)
Si1	O1	C10	H10	-35.5(3)	H14	C14	C15	C16	-81.7(2)
C17	O3	C16	O2	176.1(2)	H14	C14	C15	H15A	37.4(2)
C17	O3	C16	C15	-5.8(2)	H14	C14	C15	H15B	159.1(2)
									-
C16	O3	C17	C14	25.3(2)	C10	C14	C17	O3	162.0(2)
C16	O3	C17	C18	-102.5(2)	C10	C14	C17	C18	-39.9(3)
C16	O3	C17	H17	139.6(2)	C10	C14	C17	H17	83.7(2)
C24	O4	C23	O5	-39.3(2)	C15	C14	C17	O3	-33.6(2)
C24	O4	C23	C18	-160.2(2)	C15	C14	C17	C18	88.5(2)

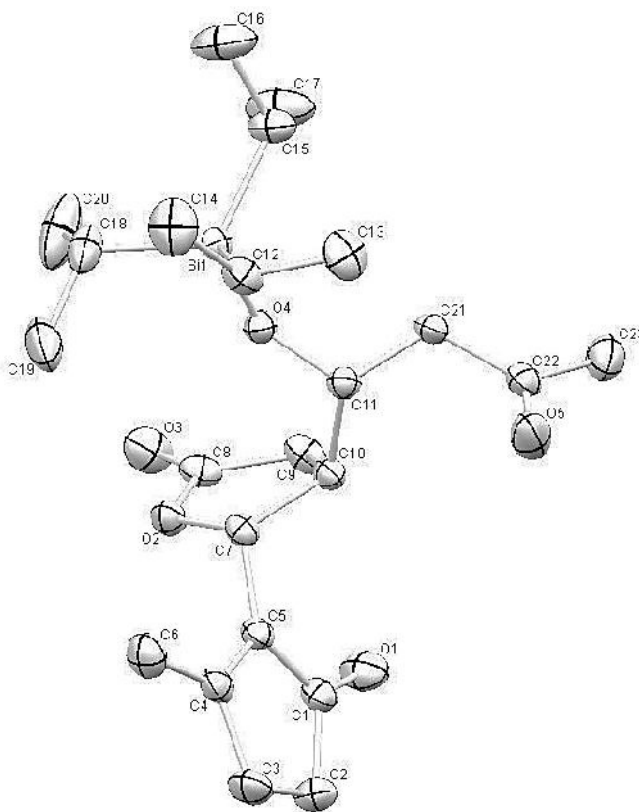
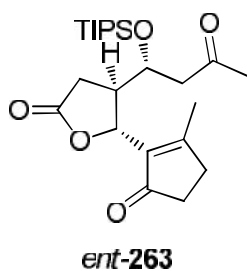
Atom1	Atom2	Atom3	Atom4	Torsion	Atom 1	Atom 2	Atom 3	Atom 4	Torsion
C24	O4	C23	C22	83.1(2)	C15	C14	C17	H17	147.9(2)
C23	O4	C24	C25	27.4(2)	H14	C14	C17	O3	78.4(2)
									-
C23	O4	C24	H24A	-92.2(2)	H14	C14	C17	C18	159.4(2)
C23	O4	C24	H24B	147.0(2)	H14	C14	C17	H17	-35.8(2)
C25	O5	C23	O4	36.0(2)	C14	C15	C16	O2	161.4(2)
C25	O5	C23	C18	156.1(2)	C14	C15	C16	O3	-16.4(2)
C25	O5	C23	C22	-85.2(2)	H15A	C15	C16	O2	42.2(3)
									-
C23	O5	C25	C24	-18.6(2)	H15A	C15	C16	O3	135.6(2)
C23	O5	C25	H25A	-138.1(2)	H15B	C15	C16	O2	-79.4(3)
C23	O5	C25	H25B	101.0(2)	H15B	C15	C16	O3	102.7(2)
									-
Si1	C1	C2	H2A	-169.6(2)	O3	C17	C18	C19	122.7(2)
Si1	C1	C2	H2B	70.5(3)	O3	C17	C18	C23	56.3(2)
Si1	C1	C2	H2C	-49.6(3)	C14	C17	C18	C19	119.0(2)
C3	C1	C2	H2A	59.2(3)	C14	C17	C18	C23	-62.0(3)
C3	C1	C2	H2B	-60.8(3)	H17	C17	C18	C19	-4.7(3)
C3	C1	C2	H2C	179.2(3)	H17	C17	C18	C23	174.3(2)
H1	C1	C2	H2A	-54.6(3)	C17	C18	C19	C20	0.4(4)
									-
H1	C1	C2	H2B	-174.5(3)	C17	C18	C19	C21	179.9(2)
									-
H1	C1	C2	H2C	65.4(3)	C23	C18	C19	C20	178.8(2)
Si1	C1	C3	H3A	-70.8(3)	C23	C18	C19	C21	1.0(2)
Si1	C1	C3	H3B	169.2(2)	C17	C18	C23	O4	72.6(2)
Si1	C1	C3	H3C	49.1(3)	C17	C18	C23	O5	-43.1(3)
									-
C2	C1	C3	H3A	60.4(3)	C17	C18	C23	C22	166.7(2)
									-
C2	C1	C3	H3B	-59.6(3)	C19	C18	C23	O4	108.3(2)
C2	C1	C3	H3C	-179.7(2)	C19	C18	C23	O5	136.0(2)
H1	C1	C3	H3A	174.2(2)	C19	C18	C23	C22	12.5(2)
H1	C1	C3	H3B	54.2(3)	C18	C19	C20	H20A	7.0(3)
									-
H1	C1	C3	H3C	-65.9(3)	C18	C19	C20	H20B	113.1(3)
Si1	C4	C5	H5A	-172.2(2)	C18	C19	C20	H20C	127.0(2)
									-
Si1	C4	C5	H5B	67.8(3)	C21	C19	C20	H20A	172.7(2)
Si1	C4	C5	H5C	-52.2(3)	C21	C19	C20	H20B	67.2(3)
C6	C4	C5	H5A	58.6(3)	C21	C19	C20	H20C	-52.7(3)
C6	C4	C5	H5B	-61.4(3)	C18	C19	C21	C22	-13.9(2)
									-
C6	C4	C5	H5C	178.5(2)	C18	C19	C21	H21A	133.3(2)
H4	C4	C5	H5A	-56.0(3)	C18	C19	C21	H21B	105.4(2)
H4	C4	C5	H5B	-176.0(2)	C20	C19	C21	C22	165.8(2)
H4	C4	C5	H5C	63.9(3)	C20	C19	C21	H21A	46.4(3)
Si1	C4	C6	H6A	-68.1(3)	C20	C19	C21	H21B	-74.9(2)
Si1	C4	C6	H6B	171.9(2)	C19	C21	C22	C23	20.6(2)

Atom1	Atom2	Atom3	Atom4	Torsion	Atom 1	Atom 2	Atom 3	Atom 4	Torsion
C24	O4	C23	C22	83.1(2)	C15	C14	C17	H17	147.9(2)
C23	O4	C24	C25	27.4(2)	H14	C14	C17	O3	78.4(2)
									-
C23	O4	C24	H24A	-92.2(2)	H14	C14	C17	C18	159.4(2)
C23	O4	C24	H24B	147.0(2)	H14	C14	C17	H17	-35.8(2)
C25	O5	C23	O4	36.0(2)	C14	C15	C16	O2	161.4(2)
C25	O5	C23	C18	156.1(2)	C14	C15	C16	O3	-16.4(2)
C25	O5	C23	C22	-85.2(2)	H15A	C15	C16	O2	42.2(3)
									-
C23	O5	C25	C24	-18.6(2)	H15A	C15	C16	O3	135.6(2)
C23	O5	C25	H25A	-138.1(2)	H15B	C15	C16	O2	-79.4(3)
C23	O5	C25	H25B	101.0(2)	H15B	C15	C16	O3	102.7(2)
									-
Si1	C1	C2	H2A	-169.6(2)	O3	C17	C18	C19	122.7(2)
Si1	C1	C2	H2B	70.5(3)	O3	C17	C18	C23	56.3(2)
Si1	C1	C2	H2C	-49.6(3)	C14	C17	C18	C19	119.0(2)
C3	C1	C2	H2A	59.2(3)	C14	C17	C18	C23	-62.0(3)
C3	C1	C2	H2B	-60.8(3)	H17	C17	C18	C19	-4.7(3)
C3	C1	C2	H2C	179.2(3)	H17	C17	C18	C23	174.3(2)
H1	C1	C2	H2A	-54.6(3)	C17	C18	C19	C20	0.4(4)
									-
H1	C1	C2	H2B	-174.5(3)	C17	C18	C19	C21	179.9(2)
									-
H1	C1	C2	H2C	65.4(3)	C23	C18	C19	C20	178.8(2)
Si1	C1	C3	H3A	-70.8(3)	C23	C18	C19	C21	1.0(2)
Si1	C1	C3	H3B	169.2(2)	C17	C18	C23	O4	72.6(2)
Si1	C1	C3	H3C	49.1(3)	C17	C18	C23	O5	-43.1(3)
									-
C2	C1	C3	H3A	60.4(3)	C17	C18	C23	C22	166.7(2)
									-
C2	C1	C3	H3B	-59.6(3)	C19	C18	C23	O4	108.3(2)
C2	C1	C3	H3C	-179.7(2)	C19	C18	C23	O5	136.0(2)
H1	C1	C3	H3A	174.2(2)	C19	C18	C23	C22	12.5(2)
H1	C1	C3	H3B	54.2(3)	C18	C19	C20	H20A	7.0(3)
									-
H1	C1	C3	H3C	-65.9(3)	C18	C19	C20	H20B	113.1(3)
Si1	C4	C5	H5A	-172.2(2)	C18	C19	C20	H20C	127.0(2)
									-
Si1	C4	C5	H5B	67.8(3)	C21	C19	C20	H20A	172.7(2)
Si1	C4	C5	H5C	-52.2(3)	C21	C19	C20	H20B	67.2(3)
C6	C4	C5	H5A	58.6(3)	C21	C19	C20	H20C	-52.7(3)
C6	C4	C5	H5B	-61.4(3)	C18	C19	C21	C22	-13.9(2)
									-
C6	C4	C5	H5C	178.5(2)	C18	C19	C21	H21A	133.3(2)
H4	C4	C5	H5A	-56.0(3)	C18	C19	C21	H21B	105.4(2)
H4	C4	C5	H5B	-176.0(2)	C20	C19	C21	C22	165.8(2)
H4	C4	C5	H5C	63.9(3)	C20	C19	C21	H21A	46.4(3)
Si1	C4	C6	H6A	-68.1(3)	C20	C19	C21	H21B	-74.9(2)
Si1	C4	C6	H6B	171.9(2)	C19	C21	C22	C23	20.6(2)

Atom1	Atom2	Atom3	Atom4	Torsion	Atom 1	Atom 2	Atom 3	Atom 4	Torsion
Si1	C4	C6	H6C	51.9(3)	C19	C21	C22	H22A	-98.9(2)
C5	C4	C6	H6A	61.1(3)	C19	C21	C22	H22B	140.1(2)
C5	C4	C6	H6B	-58.9(3)	H21A	C21	C22	C23	140.0(2)
C5	C4	C6	H6C	-178.9(3)	H21A	C21	C22	H22A	20.5(3)
									-
H4	C4	C6	H6A	175.7(3)	H21A	C21	C22	H22B	100.5(2)
H4	C4	C6	H6B	55.8(3)	H21B	C21	C22	C23	-98.8(2)
H4	C4	C6	H6C	-64.2(3)	H21B	C21	C22	H22A	141.8(2)
Si1	C7	C8	H8A	-68.8(2)	H21B	C21	C22	H22B	20.8(3)
Si1	C7	C8	H8B	171.3(2)	C21	C22	C23	O4	100.3(2)
									-
Si1	C7	C8	H8C	51.2(2)	C21	C22	C23	O5	143.0(2)
C9	C7	C8	H8A	60.3(3)	C21	C22	C23	C18	-20.2(2)
									-
C9	C7	C8	H8B	-59.6(3)	H22A	C22	C23	O4	140.2(2)
C9	C7	C8	H8C	-179.7(2)	H22A	C22	C23	O5	-23.6(3)
H7	C7	C8	H8A	175.0(2)	H22A	C22	C23	C18	99.2(2)
H7	C7	C8	H8B	55.1(3)	H22B	C22	C23	O4	-19.2(3)
H7	C7	C8	H8C	-65.0(3)	H22B	C22	C23	O5	97.5(2)
									-
Si1	C7	C9	H9A	-172.8(2)	H22B	C22	C23	C18	139.7(2)
Si1	C7	C9	H9B	67.2(3)	O4	C24	C25	O5	-5.6(2)
Si1	C7	C9	H9C	-52.9(3)	O4	C24	C25	H25A	114.0(2)
									-
C8	C7	C9	H9A	59.4(3)	O4	C24	C25	H25B	125.1(2)
C8	C7	C9	H9B	-60.6(3)	H24A	C24	C25	O5	114.0(2)
									-
C8	C7	C9	H9C	179.4(2)	H24A	C24	C25	H25A	126.4(2)
H7	C7	C9	H9A	-55.3(3)	H24A	C24	C25	H25B	-5.5(3)
									-
H7	C7	C9	H9B	-175.3(2)	H24B	C24	C25	O5	125.1(2)
H7	C7	C9	H9C	64.6(3)	H24B	C24	C25	H25A	-5.6(3)
O1	C10	C11	C12	60.7(2)	H24B	C24	C25	H25B	115.4(2)
O1	C10	C11	H11A	-177.6(2)					

(4R,5R)-5-(2-methyl-5-oxocyclopent-1-en-1-yl)-4-((R)-3-oxo-1-((triisopropylsilyl)oxy)butyl)dihydrofuran-2(3H)-one (ent-263)

Table 7. Crystal data and structure refinement for *ent-263*.



Crystal Data for *ent-263*

Empirical formula	$C_{23}H_{38}O_5Si$
Formula weight	422.62
Crystal size	0.4042 x 0.1101 x 0.0437 mm
Crystal description	needle
Crystal colour	translucent colourless
Crystal system	Orthorhombic
Space group	P 21 21 21
Unit cell dimensions	a = 8.16912(8) Å alpha = 90 deg. b = 14.14950(13) Å beta = 90 deg. c = 20.6305(2) Å gamma = 90 deg.
Volume	2384.66(4) Å ³
Z, Calculated density	4, 1.177 Mg/m ³
Absorption coefficient	1.104 mm ⁻¹
F(000)	920

Data Collection

Measurement device type	SuperNova, Single source at offset, Atlas
Measurement method	\w scans
Temperature	123 K
Wavelength	1.54184 Å
Monochromator	graphite
Theta range for data collection	3.79 to 73.59 deg.
Index ranges	$-9 \leq h \leq 10$, $-17 \leq k \leq 17$, $-24 \leq l \leq 25$
Reflections collected / unique	19773 / 4768 [R(int) = 0.0409]
Reflections greater $I > 2\sigma(I)$	4622
Absorption correction	Analytical
Max. and min. transmission	0.955 and 0.766

Refinement

Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Hydrogen treatment	:
Data / restraints / parameters	4768 / 0 / 262
Goodness-of-fit on F^2	1.026
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0355, wR2 = 0.0937
R indices (all data)	R1 = 0.0368, wR2 = 0.0957
Absolute structure parameter	-0.01(2)
Largest diff. peak and hole	0.318 and -0.258 e.Å ⁻³

Table 8. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for *ent*-**263** U(equiv) is defined as one third of the trace of the orthogonalized

Atom	x	y	z	U(eq)
Si(1)	-7034(1)	-5697(1)	-3158(1)	18(1)
O(1)	-3378(2)	-4755(1)	-6106(1)	33(1)
O(2)	-2706(1)	-5383(1)	-4463(1)	23(1)
O(3)	-2211(2)	-6925(1)	-4519(1)	35(1)
O(4)	-6294(1)	-5790(1)	-3905(1)	20(1)
O(5)	-9031(2)	-4514(1)	-5405(1)	40(1)
C(1)	-3025(2)	-4071(1)	-5780(1)	23(1)
C(2)	-2251(2)	-3167(1)	-6035(1)	30(1)
C(3)	-2078(2)	-2534(1)	-5442(1)	31(1)
C(4)	-2675(2)	-3119(1)	-4883(1)	22(1)
C(5)	-3250(2)	-3963(1)	-5073(1)	19(1)
C(6)	-2573(2)	-2721(1)	-4216(1)	30(1)
C(7)	-3973(2)	-4711(1)	-4645(1)	19(1)
C(8)	-3084(2)	-6270(1)	-4658(1)	23(1)
C(9)	-4604(2)	-6262(1)	-5062(1)	25(1)
C(10)	-5389(2)	-5296(1)	-4944(1)	19(1)
C(11)	-6848(2)	-5340(1)	-4482(1)	19(1)
C(12)	-7875(2)	-4465(1)	-3025(1)	24(1)
C(13)	-9552(2)	-4297(1)	-3336(1)	33(1)
C(14)	-7948(3)	-4198(1)	-2299(1)	39(1)
C(15)	-8703(2)	-6602(1)	-3047(1)	28(1)
C(16)	-9265(3)	-6688(2)	-2342(1)	47(1)
C(17)	-8288(3)	-7573(1)	-3332(1)	47(1)
C(18)	-5186(2)	-5899(1)	-2628(1)	31(1)
C(19)	-3931(3)	-5114(2)	-2714(1)	48(1)
C(20)	-4377(3)	-6864(2)	-2752(1)	55(1)
C(21)	-8295(2)	-5867(1)	-4775(1)	22(1)
C(22)	-9067(2)	-5368(1)	-5348(1)	25(1)
C(23)	-9883(2)	-5991(1)	-5836(1)	33(1)

Table 9. Bond lengths [Å] and angles [deg] for *ent-263*

Si(1)-O(4)	1.6592(11)	Si(1)-C(12)-C(13)	114.02(12)
Si(1)-C(12)	1.8935(16)	Si(1)-C(12)-C(14)	112.33(12)
Si(1)-C(15)	1.8842(17)	C(13)-C(12)-C(14)	109.47(15)
Si(1)-C(18)	1.8860(17)	Si(1)-C(15)-C(16)	112.76(13)
O(1)-C(1)	1.214(2)	Si(1)-C(15)-C(17)	113.73(13)
O(2)-C(7)	1.4541(19)	C(16)-C(15)-C(17)	111.06(16)
O(2)-C(8)	1.3534(19)	Si(1)-C(18)-C(19)	111.21(14)
O(3)-C(8)	1.204(2)	Si(1)-C(18)-C(20)	112.43(13)
O(4)-C(11)	1.4245(18)	C(19)-C(18)-C(20)	109.81(17)
O(5)-C(22)	1.214(2)	C(11)-C(21)-C(22)	113.88(13)
C(1)-C(2)	1.521(2)	O(5)-C(22)-C(21)	121.96(15)
C(1)-C(5)	1.478(2)	O(5)-C(22)-C(23)	122.16(16)
C(2)-C(3)	1.524(2)	C(21)-C(22)-C(23)	115.88(14)
C(3)-C(4)	1.501(2)	C(1)-C(2)-H(2A)	111.00
C(4)-C(5)	1.343(2)	C(1)-C(2)-H(2B)	111.00
C(4)-C(6)	1.489(2)	C(3)-C(2)-H(2A)	111.00
C(5)-C(7)	1.501(2)	C(3)-C(2)-H(2B)	111.00
C(7)-C(10)	1.550(2)	H(2A)-C(2)-H(2B)	109.00
C(8)-C(9)	1.495(2)	C(2)-C(3)-H(3A)	111.00
C(9)-C(10)	1.530(2)	C(2)-C(3)-H(3B)	111.00
C(10)-C(11)	1.527(2)	C(4)-C(3)-H(3A)	111.00
C(11)-C(21)	1.524(2)	C(4)-C(3)-H(3B)	111.00
C(12)-C(13)	1.532(2)	H(3A)-C(3)-H(3B)	109.00
C(12)-C(14)	1.545(3)	C(4)-C(6)-H(6A)	110.00
C(15)-C(16)	1.531(3)	C(4)-C(6)-H(6B)	110.00
C(15)-C(17)	1.533(3)	C(4)-C(6)-H(6C)	109.00
C(18)-C(19)	1.522(3)	H(6A)-C(6)-H(6B)	109.00
C(18)-C(20)	1.538(3)	H(6A)-C(6)-H(6C)	109.00
C(21)-C(22)	1.514(2)	H(6B)-C(6)-H(6C)	109.00
C(22)-C(23)	1.495(2)	O(2)-C(7)-H(7)	108.00
C(2)-H(2A)	0.9900	C(5)-C(7)-H(7)	108.00
C(2)-H(2B)	0.9900	C(10)-C(7)-H(7)	108.00
C(3)-H(3A)	0.9900	C(8)-C(9)-H(9A)	111.00
C(3)-H(3B)	0.9900	C(8)-C(9)-H(9B)	111.00
C(6)-H(6A)	0.9800	C(10)-C(9)-H(9A)	111.00

C(6)-H(6B)	0.9800	C(10)-C(9)-H(9B)	111.00
C(6)-H(6C)	0.9800	H(9A)-C(9)-H(9B)	109.00
C(7)-H(7)	10.000	C(7)-C(10)-H(10)	110.00
C(9)-H(9A)	0.9900	C(9)-C(10)-H(10)	110.00
C(9)-H(9B)	0.9900	C(11)-C(10)-H(10)	110.00
C(10)-H(10)	10.000	O(4)-C(11)-H(11)	109.00
C(11)-H(11)	10.000	C(10)-C(11)-H(11)	109.00
C(12)-H(12)	10.000	C(21)-C(11)-H(11)	109.00
C(13)-H(13A)	0.9800	Si(1)-C(12)-H(12)	107.00
C(13)-H(13B)	0.9800	C(13)-C(12)-H(12)	107.00
C(13)-H(13C)	0.9800	C(14)-C(12)-H(12)	107.00
C(14)-H(14A)	0.9800	C(12)-C(13)-H(13A)	109.00
C(14)-H(14B)	0.9800	C(12)-C(13)-H(13B)	109.00
C(14)-H(14C)	0.9800	C(12)-C(13)-H(13C)	109.00
C(15)-H(15)	10.000	H(13A)-C(13)-H(13B)	109.00
C(16)-H(16A)	0.9800	H(13A)-C(13)-H(13C)	110.00
C(16)-H(16B)	0.9800	H(13B)-C(13)-H(13C)	109.00
C(16)-H(16C)	0.9800	C(12)-C(14)-H(14A)	110.00
C(17)-H(17A)	0.9800	C(12)-C(14)-H(14B)	110.00
C(17)-H(17B)	0.9800	C(12)-C(14)-H(14C)	110.00
C(17)-H(17C)	0.9800	H(14A)-C(14)-H(14B)	109.00
C(18)-H(18)	10.000	H(14A)-C(14)-H(14C)	109.00
C(19)-H(19A)	0.9800	H(14B)-C(14)-H(14C)	109.00
C(19)-H(19B)	0.9800	Si(1)-C(15)-H(15)	106.00
C(19)-H(19C)	0.9800	C(16)-C(15)-H(15)	106.00
C(20)-H(20A)	0.9800	C(17)-C(15)-H(15)	106.00
C(20)-H(20B)	0.9800	C(15)-C(16)-H(16A)	109.00
C(20)-H(20C)	0.9800	C(15)-C(16)-H(16B)	110.00
C(21)-H(21A)	0.9900	C(15)-C(16)-H(16C)	109.00
C(21)-H(21B)	0.9900	H(16A)-C(16)-H(16B)	109.00
C(23)-H(23A)	0.9800	H(16A)-C(16)-H(16C)	109.00
C(23)-H(23B)	0.9800	H(16B)-C(16)-H(16C)	110.00
C(23)-H(23C)	0.9800	C(15)-C(17)-H(17A)	109.00
O(4)-Si(1)-C(12)	109.89(7)	C(15)-C(17)-H(17B)	109.00
O(4)-Si(1)-C(15)	108.80(7)	C(15)-C(17)-H(17C)	110.00
O(4)-Si(1)-C(18)	103.57(7)	H(17A)-C(17)-H(17B)	109.00
C(12)-Si(1)-C(15)	110.19(7)	H(17A)-C(17)-H(17C)	109.00

C(12)-Si(1)-C(18)	110.21(8)	H(17B)-C(17)-H(17C)	109.00
C(15)-Si(1)-C(18)	113.95(8)	Si(1)-C(18)-H(18)	108.00
C(7)-O(2)-C(8)	111.54(12)	C(19)-C(18)-H(18)	108.00
Si(1)-O(4)-C(11)	128.65(10)	C(20)-C(18)-H(18)	108.00
O(1)-C(1)-C(2)	125.27(15)	C(18)-C(19)-H(19A)	109.00
O(1)-C(1)-C(5)	126.90(15)	C(18)-C(19)-H(19B)	109.00
C(2)-C(1)-C(5)	107.84(13)	C(18)-C(19)-H(19C)	110.00
C(1)-C(2)-C(3)	104.77(13)	H(19A)-C(19)-H(19B)	109.00
C(2)-C(3)-C(4)	105.23(14)	H(19A)-C(19)-H(19C)	109.00
C(3)-C(4)-C(5)	112.31(14)	H(19B)-C(19)-H(19C)	109.00
C(3)-C(4)-C(6)	118.89(14)	C(18)-C(20)-H(20A)	109.00
C(5)-C(4)-C(6)	128.80(15)	C(18)-C(20)-H(20B)	109.00
C(1)-C(5)-C(4)	109.72(14)	C(18)-C(20)-H(20C)	109.00
C(1)-C(5)-C(7)	123.89(13)	H(20A)-C(20)-H(20B)	109.00
C(4)-C(5)-C(7)	126.37(14)	H(20A)-C(20)-H(20C)	109.00
O(2)-C(7)-C(5)	109.39(12)	H(20B)-C(20)-H(20C)	109.00
O(2)-C(7)-C(10)	106.55(12)	C(11)-C(21)-H(21A)	109.00
C(5)-C(7)-C(10)	115.83(12)	C(11)-C(21)-H(21B)	109.00
O(2)-C(8)-O(3)	120.51(15)	C(22)-C(21)-H(21A)	109.00
O(2)-C(8)-C(9)	110.38(13)	C(22)-C(21)-H(21B)	109.00
O(3)-C(8)-C(9)	129.07(15)	H(21A)-C(21)-H(21B)	108.00
C(8)-C(9)-C(10)	105.40(13)	C(22)-C(23)-H(23A)	110.00
C(7)-C(10)-C(9)	103.17(12)	C(22)-C(23)-H(23B)	109.00
C(7)-C(10)-C(11)	110.86(12)	C(22)-C(23)-H(23C)	109.00
C(9)-C(10)-C(11)	112.96(13)	H(23A)-C(23)-H(23B)	109.00
O(4)-C(11)-C(10)	106.98(12)	H(23A)-C(23)-H(23C)	109.00
O(4)-C(11)-C(21)	111.07(12)	H(23B)-C(23)-H(23C)	109.00
C(10)-C(11)-C(21)	112.21(12)		

Table 10. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for *ent-263*.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$$

Atom	U11	U22	U33	U23	U13	U12
Si(1)	18(1)	19(1)	19(1)	1(1)	1(1)	1(1)
O(1)	41(1)	34(1)	25(1)	-5(1)	7(1)	-9(1)
O(2)	21(1)	19(1)	28(1)	3(1)	-3(1)	-2(1)
O(3)	29(1)	24(1)	53(1)	3(1)	2(1)	5(1)
O(4)	18(1)	21(1)	21(1)	3(1)	1(1)	2(1)
O(5)	38(1)	29(1)	54(1)	14(1)	-18(1)	-5(1)
C(1)	18(1)	26(1)	25(1)	3(1)	2(1)	-1(1)
C(2)	29(1)	32(1)	28(1)	10(1)	2(1)	-6(1)
C(3)	29(1)	24(1)	38(1)	6(1)	0(1)	-9(1)
C(4)	16(1)	20(1)	30(1)	3(1)	-3(1)	-1(1)
C(5)	14(1)	21(1)	24(1)	2(1)	1(1)	-1(1)
C(6)	32(1)	22(1)	35(1)	-4(1)	-6(1)	-3(1)
C(7)	17(1)	19(1)	20(1)	-2(1)	2(1)	0(1)
C(8)	22(1)	21(1)	27(1)	-1(1)	7(1)	-1(1)
C(9)	21(1)	21(1)	31(1)	-7(1)	4(1)	-2(1)
C(10)	18(1)	20(1)	19(1)	-1(1)	0(1)	-3(1)
C(11)	18(1)	18(1)	21(1)	2(1)	1(1)	-1(1)
C(12)	23(1)	21(1)	30(1)	-3(1)	1(1)	0(1)
C(13)	26(1)	31(1)	42(1)	-4(1)	0(1)	9(1)
C(14)	45(1)	33(1)	39(1)	-14(1)	-2(1)	9(1)
C(15)	34(1)	24(1)	26(1)	0(1)	9(1)	-5(1)
C(16)	71(2)	35(1)	34(1)	0(1)	21(1)	-17(1)
C(17)	68(2)	26(1)	46(1)	-8(1)	21(1)	-13(1)
C(18)	27(1)	46(1)	21(1)	-1(1)	-3(1)	11(1)
C(19)	25(1)	81(2)	37(1)	0(1)	-8(1)	-5(1)
C(20)	59(2)	67(2)	38(1)	-8(1)	-16(1)	39(1)
C(21)	16(1)	22(1)	26(1)	6(1)	1(1)	-3(1)
C(22)	16(1)	29(1)	31(1)	7(1)	0(1)	-2(1)
C(23)	33(1)	41(1)	26(1)	0(1)	-5(1)	0(1)

Table 11. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for *ent*-**263**.

Atom	x	y	z	U(eq)
H(2A)	-2961	-2867	-6365	36
H(2B)	-1168	-3298	-6231	36
H(3A)	-922	-2347	-5377	37
H(3B)	-2749	-1955	-5490	37
H(6A)	-3220	-2138	-4192	35
H(6B)	-1428	-2580	-4111	35
H(6C)	-3003	-3181	-3905	35
H(7)	-4387	-4401	-4241	22
H(9A)	-5353	-6776	-4928	29
H(9B)	-4333	-6344	-5526	29
H(10)	-5733	-5010	-5365	23
H(11)	-7197	-4681	-4375	23
H(12)	-7093	-4016	-3236	29
H(13A)	-9857	-3631	-3286	39
H(13B)	-10372	-4696	-3123	39
H(13C)	-9501	-4456	-3798	39
H(14A)	-8763	-4593	-2080	47
H(14B)	-8255	-3532	-2256	47
H(14C)	-6872	-4300	-2101	47
H(15)	-9668	-6364	-3297	34
H(16A)	-8387	-6970	-2082	56
H(16B)	-10240	-7091	-2320	56
H(16C)	-9527	-6059	-2172	56
H(17A)	-9257	-7981	-3312	56
H(17B)	-7398	-7860	-3082	56
H(17C)	-7945	-7500	-3785	56
H(18)	-5561	-5887	-2167	37
H(19A)	-3502	-5129	-3157	57
H(19B)	-3031	-5206	-2406	57
H(19C)	-4451	-4501	-2633	57
H(20A)	-3471	-6954	-2447	65
H(20B)	-3957	-6885	-3197	65
H(20C)	-5188	-7367	-2692	65
H(21A)	-7924	-6501	-4916	26

H(21B)	-9138	-5957	-4436	26
H(23A)	-10759	-6351	-5626	40
H(23B)	-9077	-6428	-6020	40
H(23C)	-10347	-5601	-6183	40

Table 12. Torsion angles [deg] for *ent-263*.

C(12)-Si(1)-O(4)-C(11)	-32.69(14)	C(2)-C(1)-C(5)-C(4)	-1.24(18)
C(15)-Si(1)-O(4)-C(11)	88.04(13)	O(1)-C(1)-C(5)-C(7)	0.0(3)
C(18)-Si(1)-O(4)-C(11)	-150.41(13)	O(1)-C(1)-C(5)-C(4)	178.36(17)
O(4)-Si(1)-C(15)-C(17)	42.64(15)	C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	2.70(16)
C(12)-Si(1)-C(15)-C(17)	163.17(13)	C(2)-C(3)-C(4)-C(6)	176.34(13)
C(18)-Si(1)-C(15)-C(17)	-72.35(15)	C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-3.74(18)
O(4)-Si(1)-C(18)-C(19)	65.23(15)	C(3)-C(4)-C(5)-C(1)	3.15(18)
C(12)-Si(1)-C(18)-C(19)	-52.27(15)	C(6)-C(4)-C(5)-C(7)	1.4(3)
C(15)-Si(1)-C(18)-C(19)	-176.73(13)	C(6)-C(4)-C(5)-C(1)	-176.94(15)
O(4)-Si(1)-C(12)-C(13)	77.29(13)	C(3)-C(4)-C(5)-C(7)	-178.53(14)
C(15)-Si(1)-C(12)-C(13)	-42.60(14)	C(4)-C(5)-C(7)-C(10)	145.06(15)
C(18)-Si(1)-C(12)-C(13)	-169.20(12)	C(1)-C(5)-C(7)-O(2)	83.55(17)
O(4)-Si(1)-C(12)-C(14)	-157.44(13)	C(1)-C(5)-C(7)-C(10)	-36.8(2)
C(15)-Si(1)-C(12)-C(14)	82.68(14)	C(4)-C(5)-C(7)-O(2)	-94.55(18)
C(18)-Si(1)-C(12)-C(14)	-43.92(15)	O(2)-C(7)-C(10)-C(11)	107.37(13)
O(4)-Si(1)-C(15)-C(16)	170.24(13)	O(2)-C(7)-C(10)-C(9)	-13.82(14)
C(12)-Si(1)-C(15)-C(16)	-69.22(15)	C(5)-C(7)-C(10)-C(11)	-130.72(14)
C(18)-Si(1)-C(15)-C(16)	55.25(15)	C(5)-C(7)-C(10)-C(9)	108.10(14)
C(12)-Si(1)-C(18)-C(20)	-175.87(13)	O(2)-C(8)-C(9)-C(10)	-15.01(17)
C(15)-Si(1)-C(18)-C(20)	59.67(15)	O(3)-C(8)-C(9)-C(10)	167.45(17)
O(4)-Si(1)-C(18)-C(20)	-58.37(15)	C(8)-C(9)-C(10)-C(11)	-102.81(14)
C(7)-O(2)-C(8)-C(9)	6.14(17)	C(8)-C(9)-C(10)-C(7)	16.94(15)
C(8)-O(2)-C(7)-C(10)	5.25(15)	C(7)-C(10)-C(11)-O(4)	-60.89(15)
C(8)-O(2)-C(7)-C(5)	-120.65(13)	C(9)-C(10)-C(11)-O(4)	54.33(15)
C(7)-O(2)-C(8)-O(3)	-176.08(15)	C(9)-C(10)-C(11)-C(21)	-67.72(16)
Si(1)-O(4)-C(11)-C(21)	-82.15(15)	C(7)-C(10)-C(11)-C(21)	177.06(12)
Si(1)-O(4)-C(11)-C(10)	155.09(10)	O(4)-C(11)-C(21)-C(22)	173.53(12)
C(2)-C(1)-C(5)-C(7)	-179.62(14)	C(10)-C(11)-C(21)-C(22)	-66.78(17)
O(1)-C(1)-C(2)-C(3)	179.34(16)	C(11)-C(21)-C(22)-O(5)	-28.4(2)
C(5)-C(1)-C(2)-C(3)	-1.05(17)	C(11)-C(21)-C(22)-C(23)	151.89(14)

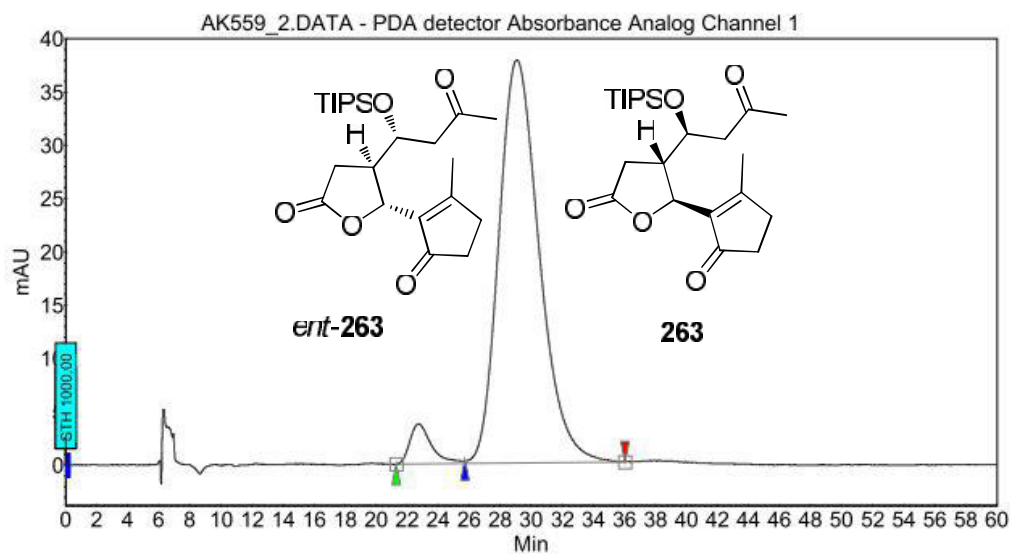
Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 13. Hydrogen-bonds for *ent*-**263** [A and deg.].

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
C(6)-H(6A)...O(5)#1	0.9800	25.700	3.469(2)	153.00
C(10)-H(10)...O(1)	10.000	24.800	3.0063(19)	112.00
C(21)-H(21A)...O(3)#2	0.9900	25.800	3.559(2)	169.00

G HPLC-Chromatogramme

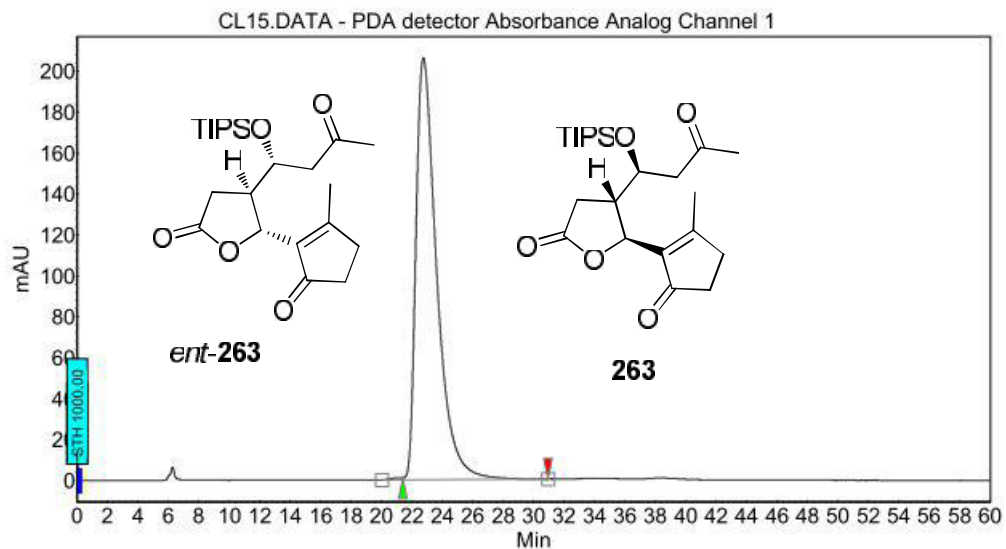
Chirale HPLC-Trennung von **263** (90% ee)



Peak Results :

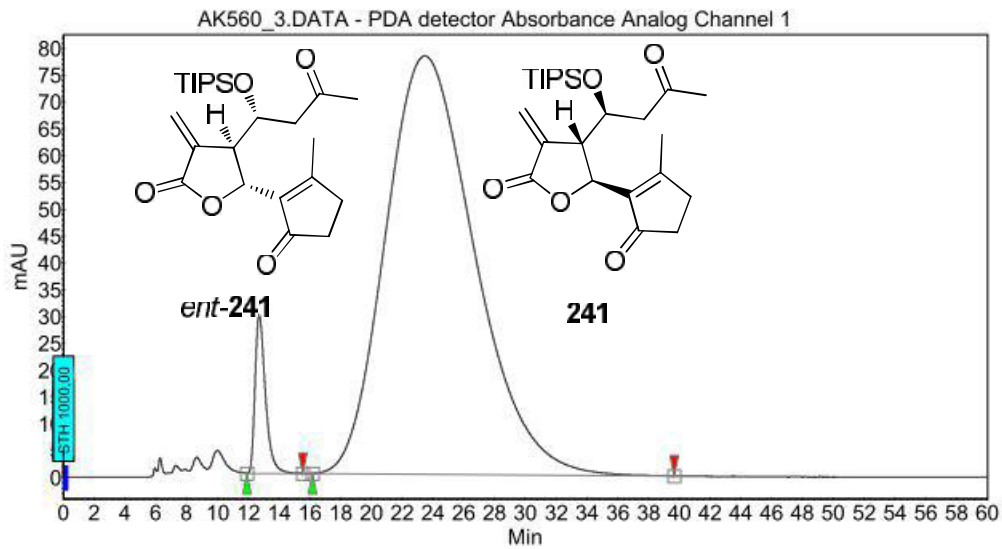
Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mAU]	Area [mAU.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	22.74	5.08	3.8	6.1	5.083
2	UNKNOWN	29.07	94.92	37.8	114.1	94.917
Total			100.00	41.6	120.2	100.000

Chirale HPLC-Trennung von *ent*-**263** (> 99% ee)



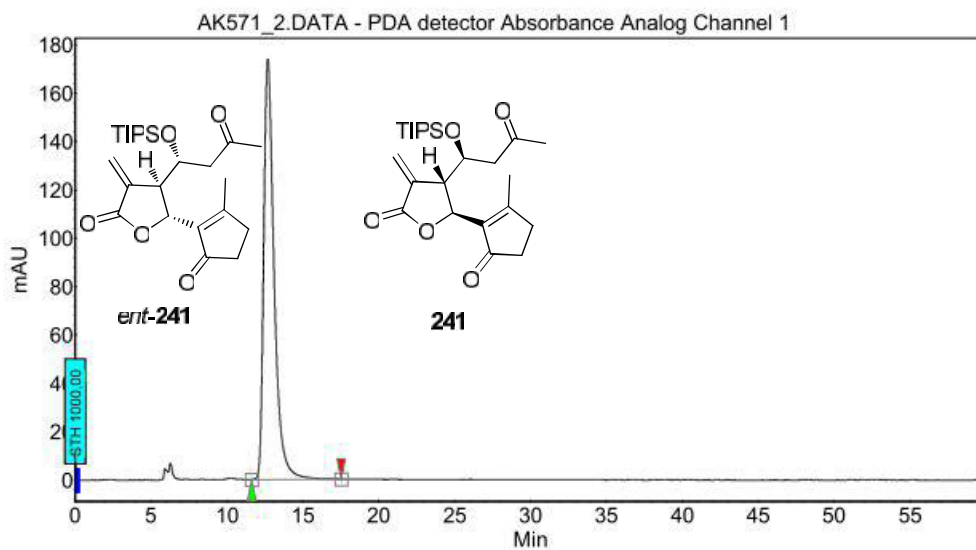
Peak Results :

Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mAU]	Area [mAU.Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	22.76	100.00	206.2	325.9	100.000
Total			100.00	206.2	325.9	100.000

Chirale HPLC-Trennung von **241** (91% ee)

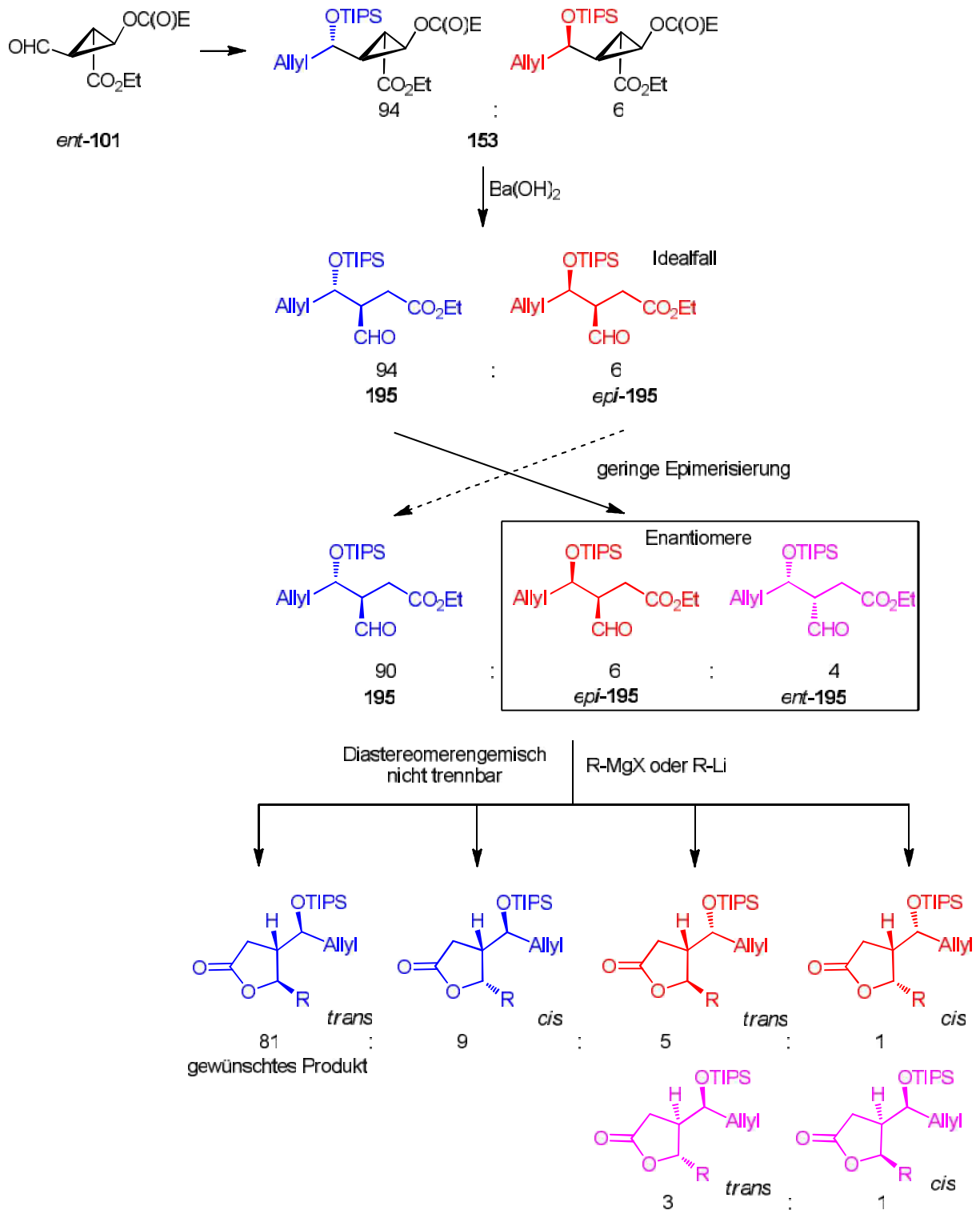
Peak Results :

Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mAU]	Area [mAU·Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	12.71	4,26	29,6	23,2	4,258
2	UNKNOWN	23.45	95,74	78,0	521,9	95,742
Total			100,00	107,7	545,1	100,000

Chirale HPLC-Trennung von *ent*-**241** (> 99% ee)

Peak Results :

Index	Name	Time [Min]	Quantity [% Area]	Height [mAU]	Area [mAU·Min]	Area % [%]
1	UNKNOWN	12.69	100,00	173,8	138,2	100,000
Total			100,00	173,8	138,2	100,000



Schema 75 Erklärung der Epimerisierung während der Darstellung von **195** mit Auswirkung auf die Produkte.

Übernommen aus: A. Kreuzer, S. Kerres, T. Ertl, H. Rucker, S. Amslinger, O. Reiser, *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 3420–3423 (ESI)

H Literaturverzeichnis

- ¹ E. Fuß, Habilitationsschrift Universität Düsseldorf **2007**
- ² T. H. Mäkelä, S. A. Kaltia, K. T. Wähälä, T. A. Hase, *Steroids* **2001**, *66*, 777–784
- ³ D. Voet, J. G. Voeth, C. W. Pratt, *Lehrbuch der Biochemie*, **2002**, Wiley-VCH, Weinheim
- ⁴ (a) I. E. J. Milder, I. C. W. Arts, B. v. d. Putte, D. P. Venema, P. C. H. Hollman, *Brit. J. Nutr.* **2005**, *93*, 393–402; (b) A. I. Smeds, P. C. Eklund, R. E. Sjöholm, S. M. Willför, S. Nishibe, T. Deyama, B. R. Holbom, *J. Agric. Food Chem.* **2007**, *55*, 1337–1346
- ⁵ (a) J.-X. Zhang, G. Hallmans, M. Landström, A. Bergh, J. E. Damber, P. Åman, H. Adlercreutz, *Cancer Lett* **1997**, *114*, 313–314; (b) M. Landström, J.-X. Zhang, G. Hallmans, P. Åman, A. Bergh, J. E. Damber, W. Mazur, K. Wähälä, Adlercreutz H., *Prostate* **1998**, *36*, 151–161; (c) A. Bylund, J.-X. Zhang, A. Bergh, J. E. Damber, A. Widmark, A. Johansson, H. Adlercreutz, P. Åman, M. J. Shepherd, G. Hallmans, *Prostate* **2000**, *42*, 304–314; (d) X. Lin, J. R. Gingrich, W. Bao, J. Li, Z. A. Haroon, W. Demark-Wahnefried, *Urology* **2002**, *60*, 919–924
- ⁶ A. Bylund, N. Saarinen, J.-X. Zhang, A. Bergh, A. Widmark, A. Johansson, E. Lundin, H. Adlercreutz, G. Hallmans, P. Stattin, S. Mäkelä, *Exp. Biol. Med.* **2005**, *230*, 217–223
- ⁷ S. Heinonen, T. Nurmi, K. Liukkonen, K. Poutanen, K. Wähälä, T. Deyama, S. Nishibe, H. Adlercreutz, *J. Agric. Food Chem.* **2001**, *49*, 3178–3186
- ⁸ N. M. Saarinen, R. Huovinen, A. Wärrä, S. I. Mäkelä, L. Valentin-Blasini, R. Sjöholm, J. Ämmälä, R. Lehtilä, C. Eckerman, Y. U. Collan, R. Santti, *Mol. Cancer Ther.* **2002**, *1*, 869–876
- ⁹ L.-H. Chen, J. Fang, H. Li, W. Demark-Wahnefried, X. Lin, *Mol. Cancer Ther.* **2007**, *6*, 2581–2590
- ¹⁰ A. Kilkinen, I. Erlund, M. J. Virtanen, G. Alfthan, K. Ariniemi, J. Virtamo, *Am. J. Epidemiol.* **2006**, *163*, 687–693
- ¹¹ K. Wada, K. Munakata, *Tetrahedron Lett.* **1970**, *23*, 2017–2019
- ¹² R. Esperandim, D. da Silva Ferreira, K. C. S. Rezende, W. R. Cunha, J. Saraiva, K. Bastos, M. L. A. e Silva, S. de Albuquerque, *Exp. Parasitol.* **2013**, *133*, 442–446
- ¹³ B. J. Cabanillas, A.-C. Le Lamer, D. Castillo, J. Arevalo, R. Rojas, G. Odonne, G. Bourdy, B. Moukarzel, M. Sauvain, N. Fabre, *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 1884–1890
- ¹⁴ T. Hirano, A. Wakasugi, M. Oohara, K. Oka, Y. Sashida, *Planta Med.*, **1991**, *57*, 331–334
- ¹⁵ B. Raffaelli, K. Wähälä, T. Hase, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 331–341
- ¹⁶ J. Fischer, A. J. Reynolds, L. A. Sharp, M. S. Scherburn, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1345–1348
- ¹⁷ E. Eich, H. Pertz, M. Kaloga, J. Schulz, M. R. Fesen, A. Mazumder, Y. Pommier, *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 86–95
- ¹⁸ M. Cosentino, F. Marino, M. Ferrari, E. Rasini, R. Bombelli, A. Luini, M. Legnaro, M. G. Delle Canne, M. Luzzani, F. Crema, S. Paracchini, S. Lecchini, *Pharmacological Res.* **2007**, *56*, 140–147
- ¹⁹ S.-I. Katsuda, M. Yoshida, N. Saarinen, A. Smeds, D. Nakae, R. Santti, A. Maekawa, *Exp. Biol. Med.* **2004**, *229*, 417–424
- ²⁰ W.-B. Pan, L.-M. Wei, L.-L. Wei, Y.-C. Wu, *Chem. Pharm. Bull.* **2006**, *54*, 7, 954–958
- ²¹ Für repräsentative Beispiele zu Synthesen von Enterolacton siehe: S. Hajra, A. K. Giri, S. Hazra, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7978–7981 und darin zitierte Literatur
- ²² B. Raffaelli, K. Wähälä, T. Hase, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 331–341
- ²³ A. V. Oeveren, J. F. G. A. Jansen, B. L. Feringa, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5999–6007
- ²⁴ S. Hajra, A. Mandal, S. Hazra, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2171–2173
- ²⁵ S. Hajra, A. K. Giri, S. Hazra, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7978–7981
- ²⁶ A. D. Rodríguez, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 4571–4618
- ²⁷ R. R. A. Kitson, A. Millemaaggi, R. J. K. Taylor, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9426–9451
- ²⁸ S. Luo, F. Fang, Q. Chen, H. Hu, X. Jia, H. Zhai, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18–19
- ²⁹ K. Takao, H. Ochiai, K. Yoshida, T. Hashizuka, H. Koshimura, K. Tadano, S. Ogawa; *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8179–8193
- ³⁰ M. E. Sánchez-Mendoza, A. Reyes-Ramírez, L. Cruz Antonio, L. Martínez Jiménez, J. Rodríguez-Silverio, J. Arrieta, *Molecules* **2011**, *16*, 665–674
- ³¹ E. Goffin, E. Ziemons, P. De Mol, M. do Céu de Madureira, A. P. Martins, A. P. da Cunha, G. Philippe, M. Tits, L. Angenot, M. Frederich, *Planta Med.* **2002**, *68*, 543–545
- ³² M. Iwatsuki, A. Ishiyama, M. Namatame, A. Nishihara-Tukashima, H. Kiyohara, T. Hashimoto, Y. Asakawa, S. Ōmura, H. Yamada, K. Otaguro, *Phytochemistry* **2011**, *72*, 2024–2030
- ³³ D. A. Saúde, A. F. Barrero, J. E. Oltra, J. Justícia, D. S. Raslan, E. A. Silva, *Rev. Bras. Farmacog.* **2002**, *12*, 7–10
- ³⁴ M. A. Rashid, K. R. Gustafson, M. R. Boyd, *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 531–533
- ³⁵ a) P. A. G. M. De Smet, *Drugs* **1997**, *54*, 801–840; b) S. Jäger, Armin Scheffler, H. Schmellenkamp, *Pharm. Ztg.* **2006**, 2082–2093
- ³⁶ L.-F. Liang, Y.-W. Guo, *Chem. Biodivers.* **2013**, *10*, 2161–2196

- ³⁷ J. Rocha, L. Peixe, N. C. M. Gomes, R. Calado, *Mar. Drugs* **2011**, *9*, 1860–1886
- ³⁸ (a) K. Pudhom, T. Vilaivan, N. Ngamrojanavanich, S. Dechangvipart, D. Sommit, A. Petsom, S. Roengsumran, *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 659–661; (b) Y.-L. Chen, Y.-H. Lan, P.-W. Hsieh, C.-C. Wu, S.-L. Chen, C.-T. Yen, F.-R. Chang, W.-C. Hung, Y.-C. Wu, *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 1207–1212
- ³⁹ X. Liang, W. Fang, *Medicinal chemistry of bioactive natural products* **2006**, Wiley & Sons, Hoboken, New Jersey.
- ⁴⁰ A. Schall, O. Reiser, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2353–2364
- ⁴¹ K. M. Swanson, R. J. Hohl, *Curr. Cancer Drug Targets* **2006**, *6*, 15–37
- ⁴² H. K. Lichtenthaler, *Annu. Rev. Plant Physiol. Plant Mol. Biol.* **1999**, *50*, 47–65
- ⁴³ V. S. Dubey, R. Bhalla, R. Luthra, *J. Biosci.* **2003**, *28*, 637–646
- ⁴⁴ M. J. Towler, P. J. Weathers, *Plant Cell. Rep.* **2007**, *26*, 2129–2136
- ⁴⁵ A. M. Ramirez, N. Saillard, T. Yang, M. C. R. Franssen, H. J. Bouwmeester, M. A. Jongsma, *Plos One* **2013**, *8*, e65030
- ⁴⁶ R. Schiess, Dissertation ETH Zürich **2013**
- ⁴⁷ J.-D. Zhai, D. Li, J. Long, H.-L. Zhang, J.-P. Lin, C.-J. Qiu, Q. Zhang, Y. Chen, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7103–7107
- ⁴⁸ Y. Li, K. J. Hale, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2067–1270
- ⁴⁹ K. Tsuboi, T. Nakamura, T. Suzuki, A. Nakazaki, S. Kobayashi, *Tetrahedron. Lett.* **2010**, *51*, 1876–1879
- ⁵⁰ M.-Y. Lee, M.-H. Liao, Y.-N. Tsai, K.-H. Chiu, H.-C. Wen, *J. Agric. Food Chem.* **2011**, *59*, 2347–2355
- ⁵¹ E. Goffin, E. Ziemons, P. De Mol, M. do Céu de Madureira, A. P. Martins, A. P. da Cunha, G. Philippe, M. Tits, L. Angenot, M. Frederich, *Planta Med* **2002**, *68*, 543–544
- ⁵² D. C. Sass, V. C. G. Heleno, J. da Silva Barbosa, G. O. Morais, F. B. Da Costa, M. G. Constantino, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 625–627
- ⁵³ a) F. Grillet, C. Huang, K. M. Brummond, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6304–6307; b) B. Wen, J. K. Hexum, J. C. Widen, D. A. Harki, K. M. Brummond, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2644–2647
- ⁵⁴ S. V. Ley, A. Antonello, E. P. Balskus, D. T. Booth, S. B. Christensen, E. Cleator, H. Gold, K. Högenauer, U. Hüniger, R. M. Myers, S. F. Oliver, O. Simic, M. D. Smith, H. Søhoel, A. J. A. Woolford, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, *101*, 12073–12078
- ⁵⁵ M. A. Tius, *Chemical Rev.* **1988**, *88*, 719–732
- ⁵⁶ (a) C. Böhm, M. Schinnerl, C. Bubert, M. Zabel, T. Labahn, E. Parisini, O. Reiser, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2955–2965; (b) C. Böhm, O. Reiser, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1315–1318; (c) R. B. Chhor, B. Nosse, S. Sörgel, C. Böhm, M. Seitz, O. Reiser, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 260–270; (d) M. Schinnerl, C. Böhm, M. Seitz, O. Reiser, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 765–771; (e) E. Jezek, A. Schall, P. Kreitmeier, O. Reiser, *Synlett* **2005**, 915–918
- ⁵⁷ A. Mengel, O. Reiser, *Chem. Rev.* **1999**, 1191–1223
- ⁵⁸ M. Kuhn, Dissertation Universität Regensburg **2009**
- ⁵⁹ H.-U. Reißig, R. Zimmer, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1151–1196
- ⁶⁰ A. Bergmann, O. Reiser, *Chemistry*. **2014**, *25*, 7613–7615.
- ⁶¹ S. Kalidindi, W. B. Jeong, A. Schall, R. Bandichhor, B. Nosse, O. Reiser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *45*, 6361–6363
- ⁶² C. Böhm, Dissertation Universität Regensburg **2001**
- ⁶³ A. P. G. Macabeo, A. Kreuzer, O. Reiser, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 3146–3150
- ⁶⁴ 7 (a) M. T. Reetz, J. Westermann, R. Steinbach, B. Wenderoth, R. Peter, R. Ostarek, S. Maus, *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 1421–1440; (b) M. T. Reetz, R. Steinbach, J. Westermann, R. Peter, B. Wenderoth, *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 1441–1954; (c) H. Haarmann, W. Eberbach, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 903–906; (d) S. Zhou, C. R. Chen, H. M. Gau, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 48–51; (e) A. P. G. Macabeo, *Synlett*, **2008**, *20*, 3247–3248
- ⁶⁵ A. P. G. Macabeo, Dissertation Universität Regensburg **2011**
- ⁶⁶ P. V. Ramachandran, S. Pitre, H. C. Brown, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5315–5319
- ⁶⁷ R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, Elsevier, München **2004**, 171
- ⁶⁸
- ⁶⁹ S. Kobayashi, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 15–27
- ⁷⁰ C. Eichenseer, Bachelorarbeit Universität Regensburg **2010**
- ⁷¹ A. Srikrishna, K. Anebouselvy, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1031–1034
- ⁷² J.-J. Bourguignon, A. Schoenfelder, M. Schmitt, C.-G. Wermuth, V. Hechler, B. Charlier, M. Maitre, *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 893–897
- ⁷³ T. W. Green, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, New York, **1999**
- ⁷⁴ G. V. M. Sharma, S. Mallesham, C. C. Mouli, *Tetrahedron Asymmetry*, **2009**, *20*, 2513–2529
- ⁷⁵ A. N. Rai, A. Basu, *Tetrahedron Letters* **2003**, *44*, 2267–2269
- ⁷⁶ C. W. Wullschleger, J. Gertsch, K.-H. Altmann, *Organic Letters* **2010**, *12*, 1120–1123
- ⁷⁷ K. Ishihara, M. Kubota, H. Kurihara, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4560–4567

- ⁷⁸ W. Oppolzer, R. L. Snowden, D. P. Simmons, *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 2002–2012
- ⁷⁹ E.-M. Speckmeier, Bachelorarbeit, Universität Regensburg **2011**
- ⁸⁰ M. J. Duggan, J. S. Imagire, *Synthesis*, **1989**, *2*, 131–132
- ⁸¹ B. M. Trost, M. L. Crawley, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 2237–2252
- ⁸² M. Mastihubová, P. Biely, *Carbohydr. Res.* **2004**, *339*, 1353–1360
- ⁸³ J. D. White, R. G. Carter, *Science of Synthesis* **2002**, *4*, 371–412
- ⁸⁴ F. Zammattio, J. Lebreton, J. Villieras, I. Chataigner, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2441–2455
- ⁸⁵ J. S. Debenham, R. Rodebaugh, B. Fraser-Reid, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4591–4600
- ⁸⁶ B. J. Cabanillas, A.-C. Le Lamer, D. Castillo, J. Arevalo, R. Rojas, G. Odonne, G. Bourdy, B. Moukarzel, M. Sauvain, N. Fabre, *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 1884–1890
- ⁸⁷ N. J. White, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1997**, *41*, 1413–1422
- ⁸⁸ T.-J. Huang, S.-H. Liu, Y.-C. Kuo, C.-W. Chen, S.-C. Chou *Antiviral Res.* **2014**, *101*, 97–104
- ⁸⁹ J. Miño, V. Moscatelli, O. Hnatyszyn, S. Gorzalczy, C. Acevedo, G. Ferraro, *Pharmacological Research* **2004**, *50*, 59–63
- ⁹⁰ L. M. Bedoya, L. Apaza, P. Bermejo, M. J. Abad, *Molecules* **2012**, *17*, 2542–2566
- ⁹¹ J. Jakupovic, R. X. Tan, F. Bohlmann, P. E. Boldt, Z. J. Jia, *Phytochemistry* **1991**, *30*, 1573–1577
- ⁹² A. Abdel-Lateff, A. M. Gamal-Eldeen, F. Turkey, T. Hirata, Paul W. Paré, J. Karchesy, Mohamed S. Kamel, A. Ahmed, M.-E. F. Hegazy, *Nat. Prod. Commun.* **2008**, *3*, 851–856
- ⁹³ Z.-S. Huang, Y.-H. Pei, C.-M. Liu, S. Lin, J. Tang, D.-S. Huang, T.-F. Song, L.-H. Lu, Y.-P. Gao, W.-D. Zhang, *Planta Med.* **2010**, *76*, 1710–1716
- ⁹⁴ R. X. Tan, Z. J. Jia, J. Jakupovic, F. Bohlmann, S. Huneck, *Phytochemistry* **1991**, *30*, 3033–3035
- ⁹⁵ Mit freundlicher Genehmigung von Stauden Haid: www.stauden-haid.de/WinArboR.dll/IMG_ZOOM?AID=1558428&FID=4657226&PCMD=-0946494C5445523D313033303832264D41585245433D323526534F52543D3126504147453D33264D49443D3130333038322657564B3D4F4646094141415F31353538343238&MID=103082&MAXREC=25&UID=057FAFA5A65E7AE69C791A0944DE8182CD747A50AB0CB1 und Woottens of Wenhaston: <http://woottensplants.com/plview.asp?ID1=4160#thumb>
Aufgerufen am 20.11.2014
- ⁹⁶ (a) T. J. Schmidt, *Bioorg. Med. Chem.*, **1997**, *5*, 645–653; (b) T. J. Schmidt, G. Lyß, H. L. Pahl, I. Merfort, *Bioorg. Med. Chem.*, **1999**, *7*, 2849–2855; (c) J. Heilmann, M. R. Wasescha T. J. Schmidt, *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 2189–2194
- ⁹⁷ E. F. Makiyi, R. F. M. Frade, T. Lebl, E. G. Jaffray, S. E. Cobb, A. L. Harvey, A. M. Z. Slawin, R. T. Hay, N. J. Westwood, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5711–5715
- ⁹⁸ R. Freund, Bachelorarbeit Universität Regensburg **2011**
- ⁹⁹ (a) A. v. Oeveren, B. L. Feringa, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 8437–8440; (b) A. v. Oeveren, B. L. Feringa, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 2920–2921
- ¹⁰⁰ (a) P. Canonne, M. Akssira, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3453–3456; (b) P. Canonne, I. Plamondo, M. Akssira *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 2903–2912
- ¹⁰¹ H. Ueda, H. Satoh, K. Matsumoto, K. Sugimoto, T. Fukuyama, H. Tokuyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7600–7603
- ¹⁰² (a) J. J. Bourguignon, C. G. Wermuth, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4889–4894; (b) J. C. de Jong, B. L. Feringa, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 7239–7240
- ¹⁰³ P. Angehrn, H. Gmuender, P. Hebeisen, M. Hennig, B. Kuhn, T. Luebbers, P. Reindl, F. Ricklin, A. Schmitt-Hoffmann, E. Goetschi, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 2207–2224
- ¹⁰⁴ P. Fan, X. Chen, Y. Chen, Y. Fu, A. Motani, L. Liang, M. Lindstrom, L. Tang, J.-L. Chen, J. Jaen, K. Dai, L. Li, J. T. Mihalic, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 3781–3785
- ¹⁰⁵ A. Mengel, O. Reiser, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1191–1223
- ¹⁰⁶ P. V. Ramachandran, M. P. Krzeminski, M. V. R. Reddy, H. C. Brown, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 11–15
- ¹⁰⁷ B. Saikia, T. J. Devi, N. C. Barua, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 905–913
- ¹⁰⁸ Die Synthese beider Enantiomere von Arteludovicinolid A wurde in folgendem Artikel publiziert: A. Kreuzer, S. Kerres, T. Ertl, H. Rücker, S. Amslinger, O. Reiser, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3420–3423
- ¹⁰⁹ M. L. Karpinski, D. Nicholas, J. C. Gilbert, *OPPI Briefs* **1995**, *27*, 569–570
- ¹¹⁰ D. J. Cho, C. J. Wu, S. S. W.-S. Han, S. O. Kang, B. Y. Lee, *Organometallics* **2006**, *25*, 2133–2134
- ¹¹¹ S. J. Branca, M. A. Guaciaro, P. M. Wovkulich, A. Korn, A. B. Smith III, *Org. Syn* **1983**, *61*, 65–68
- ¹¹² (a) J. A. Hagenah, M. E. Jung, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1889–1902; (b) N. K. Garg, S. Hiebert, L. E. Overman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2912–2915 (c) L. I. Rosquete, M. G. Cabrera-Serra, J. E. Piñero, P. Martín-Rodríguez, L. Fernández-Pérez, J. G. Luis, G. McNaughton-Smith, T. Abad-Grillo, *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 4530–4534
- ¹¹³ W. Dohle, N. Gommermann, F. F. Kneisel, F. Kopp, T. s Korn, I. Sapountzis, V. A. Vu, P. Knochel, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 4302–4320

- ¹¹⁴ M. A. Guaciaro, Peter M. Wovkulich, Amos B. Smith III, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 47, 4661–4664
- ¹¹⁵ H. M. R. Hoffmann, J. Rabe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1985**, 24, 94–110
- ¹¹⁶ J. Schreiber, H. Maag, N. Hashimoto, A. Eschenmoser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, 10, 330–331
- ¹¹⁷ (a) E. J. Corey, M. A. Letavic, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 117, 9616–9617; (b) J. Merten, R. Fröhlich, P. Metz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5991–5994; (c) M. Dai, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 3498–3499; (d) T. Hirose, N. Miyakoshi, C. Mukai, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 1061–1066
- ¹¹⁸ M. Dai, I. J. Krauss, S. J. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 9576–9583
- ¹¹⁹ M. Tada, H. Yamada, A. Kanamori, K. Chiba, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* **1993**, 239–247
- ¹²⁰ J. Tsuji, *Synthesis*, **1984**, 369–384
- ¹²¹ J. Muzart, *Tetrahedron*, **2007**, 63, 7505–7521
- ¹²² (a) T. Ohta, S.-I. Murahashi, T. Hosokawa, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 848–849; (b) T. Ohta, S. Kanayama, S.-I. Murahashi, T. Hosokawa, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1758–1764
- ¹²³ H. Nagashima, K. Hori, J. Tsuji, *Chem. Lett.* **1980**, 257–260
- ¹²⁴ R. M. Conrad, J. Du Bois, *Org. Lett.* **2007**, 9, 5465–5468
- ¹²⁵ (a) E. C. Fantini, J. C. F. Alves, *J. Braz. Chem. Soc.*, **2005**, 16, 749–755; (b) E. C. Fantini, J. C. F. Alves, *J. Braz. Chem. Soc.*, **2007**, 18, 643–664
- ¹²⁶ C.-H. Hsieh, Y.-W. Liu, Y.-S. Hon, *Tetrahedron* **2005**, 61, 2713–2723
- ¹²⁷ D. Koh, X. Wang, J. C. Prodger, L. A. Paquette, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 673–676
- ¹²⁸ I. Nishiguchi, T. Komamura, M. Sasaki, T. Shono, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 984–987
- ¹²⁹ S. Rosselli, A. Maggio, R. A. Raccuglia, M. Bruno, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3093–3101
- ¹³⁰ H. Yang, Y. Gao, X. Qiao, L. Xie, X. Xu, *Org. Lett.*, **2011**, 13, 3670–3673
- ¹³¹ J. Tsuji, H. Nagashima, H. Nemoto, *Org. Synth.* **1984**, 62, 9–10
- ¹³² J.-S. Han, T. L. Lowary, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4116–4119
- ¹³³ Y. S. Cho, G. K. Friestad, A. B. Smith, III, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8765–8768
- ¹³⁴ Y.-B. Seu, K. Mori, *Tetrahedron* **1986**, 42, 5901–5904
- ¹³⁵ T. Mitsudome, T. Umetani, N. Nosaka, K. Mori, T. Mizugaki, K. Ebitani, K. Kaneda, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 481–485
- ¹³⁶ H. Miyazaki, Y. Makita, H. Sugimura, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 4584–4587
- ¹³⁷ B. A. Lefker, A. I. Meyers, *Tetrahedron*, **1987**, 43, 5663–5676
- ¹³⁸ D. J. Cho, C. J. Wu, S. Sujith, W.-S. Han, S. O. Kang, B. Y. Lee, *Organometallics* **2006**, 25, 2133–2134
- ¹³⁹ H. R. Rogers, J. X. McDermott, G. M. Whitesides, *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 3577–3580
- ¹⁴⁰ G. T. Rodeheaver, D. F. Hunt, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 34, 3595–3598
- ¹⁴¹ J. M. Kliegman, *J. Organomet Chem.* **1971**, 29, 73–77
- ¹⁴² K. Harrar, Dissertation Universität Regensburg **2011**, 111
- ¹⁴³ B. W. Michel, A. M. Camelio, C. N. Cornell, M. S. Sigman, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 6076–6077
- ¹⁴⁴ H. Rücker, Dissertation Universität Regensburg **2014**
- ¹⁴⁵ D. Tsikas, *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* **2007**, 851, 51–70
- ¹⁴⁶ G. Lyß, H. L. Pahl, I. Merfort, T. J. Schmidt, *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, 7, 2849–2855
- ¹⁴⁷ Y. Naito, T. Takagi, K. Uchiyama, T. Yoshikawa, *J. Clin. Biochem. Nutr.* **2011**, 48, 126–133
- ¹⁴⁸ M. T. Scotti, M. B. Fernandes, M. J. P. Ferreira, V. P. Emerenciano, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 2927–2934
- ¹⁴⁹ H. N. C. Wong, *Synthesis* **1985**, 1111–1115
- ¹⁵⁰ H.-P. Wessel, T. Iversen, D. R. Bundle, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 2247–2250
- ¹⁵¹ a) F. Tietze, *Reactions and Synthesis*, Thieme, 2. Auflage. **1991**, 135; b) P. Warner, R. Sutherland, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6294–6300
- ¹⁵² K. Ishihara, M. Mouri, Q. Gao, T. Maruyama, K. Furuta, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 11490–11495
- ¹⁵³ M. L. Karpinski, D. Nicholas, J. C. Gilbert, *OPPI Briefs* **1995**, 27, 569–570
- ¹⁵⁴ D. J. Cho, C. J. Wu, S. S. W.-S. Han, S. O. Kang, B. Y. Lee, *Organometallics* **2006**, 25, 2133–2134
- ¹⁵⁵ S. J. Branca, M. A. Guaciaro, P. M. Wovkulich, A. Korn, A. B. Smith III, *Org. Syn.* **1983**, 61, 65–68
- ¹⁵⁶ B. W. Michel, A. M. Camelio, C. N. Cornell, M. S. Sigman, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 6076–6077

I Danksagung

Bei Prof. Dr. Oliver Reiser möchte ich mich herzlichst für die interessante Themenstellung und für die Unterstützung während der gesamten Arbeit bedanken.

Besonders bedanken möchte ich mich auch bei Dr. Hannelore Rücker und Gabriele Brunner für das Durchführen der biologischen Testungen.

Herzlich bedanke ich mich auch bei Dr. Peter Kreitmeier, für seine ständige Hilfe bei allen Problemen, mit denen man im Laboralltag zu kämpfen hat.

Ganz besonderer Dank gilt meinen Laborkollegen Sebastian Wittmann, Hana Seo, Dattatraya Bhausahab Bagal, Mohd Tajudin Mohd Ali, Corina Eichenseer und Thomas Ertl für die kollegiale und hilfsbereite Atmosphäre in den letzten Jahren.

Dank auch an alle derzeitigen und ehemaligen Mitarbeiter am Lehrstuhl für die Hilfe bei der Arbeit, eine angenehme Atmosphäre und natürlich auch für alle Aktivitäten neben dem Labor wie Grillabende, Wanderungen, Public Viewing und vieles mehr. Dabei möchte ich besonders folgenden Kollegen danken: Dr. Klaus Harrar, Dr. Ludwig Pils, Dr. Kathrin Ulbrich, Dr. Paul Kohls, Dr. Michael Schwarz und Dr. Julian Bodensteiner.

Herzlichen Dank an all meine Bacheloretten Corina, Lilly, Sabine, Romy und meine Forschungspraktikanten Josef, Thomas, Christian L., Christian E., Paul und Marco.

Für ihre Ausdauer beim Korrekturlesen der Arbeit danke ich Dr. Andreas Bergmann, Dr. Ludwig Pils, Corina Eichenseer, Thomas Ertl und Teresa Wallner.

Darüber hinaus danke ich Georg Adolin, Klaus Döring, Helena Konkel und Robert Tomahogh für kleinere und größere Arbeiten am Lehrstuhl, die den Arbeitsalltag deutlich erleichtert haben. Dasselbe gilt auch für unsere Sekretärinnen Young Rotermund und Hedwig Ohli und insbesondere Antje Weigert.

Besonders möchte ich mich bei meinen Freunden außerhalb des Lehrstuhls bedanken, vor allem bei Paul Baumeister, Susanna Schmidbauer, Josef Hermann, Hannelore Rücker, Hermann Nuss, Bernadette Pils, Michel Leonhardt, Andreas Augustin, Sebastian Lukas, Stefan Huber, Stefan Schrott,

Tobias Hierl, Julia Wanderwitz, Timo Wanderwitz, Christopher Wenzl, Josefine Schmidt, Andi Deml, Zimmi Zimmermann, Michael Kopfmüller und Bastian Arnold.

Ich danke auch allen Mitarbeitern der Zentralen Analytik, deren unermüdliche Arbeit zum Gelingen dieser Dissertation maßgeblich beigetragen hat.

Letztendlich gilt mein größter Dank meiner Freundin Tesa, meiner Schwester Martina, meinen Eltern und der gesamten Familie, die immer hinter mir standen, mich gehalten und unterstützt haben. Ohne sie wären die letzten Jahre, das Studium und die Promotion so nicht möglich gewesen.

J Curriculum Vitae

Andreas Kreuzer



GEBURTSDATUM 08.08.1983
GEBURTSORT Regensburg
NATIONALITÄT deutsch
FAMILIENSTAND ledig

AUSBILDUNG

- 11/2009 – 03/2015 **Promotion (Universität Regensburg)**
über die „Stereoselektive Synthese von (7'R)-Hydroxyenterolacton, (7'R)-Parabenzlacton und (+)/(-)-Arteludovicinolid A“ bei *Prof. Dr. Oliver Reiser*
- 01/2009 – 09/2009 **Diplomarbeit (Universität Regensburg und IISC Bangalore, Indien)**
mit dem Titel “Studies towards the stereoselective synthesis of a new class of nucleoside analogues“ bei *Prof. Dr. Oliver Reiser* (Regensburg) und *Prof. Dr. S. Chandrasekaran* (Indian Institute of Science, Bangalore, Indien) (*Note: 1.3*).
- 10/2004 – 09/2009 **Studium (Universität Regensburg)**
Diplomstudiengang Chemie mit den Schwerpunkten Organische Chemie, Biochemie, Pharmakologie und Physiologie
Abschluss: *Dipl. Chem. Univ. (1.9)*
- 09/1994 – 06/2004 **Allgemeine Hochschulreife, Regensburg**
Allgemeine Hochschulreife am Von Müller Gymnasium (*2.1*)

PUBLIKATIONEN

- (1) A. P. G. Macabeo, A. Kreuzer, O. Reiser,
“Stereoselective routes to aryl substituted γ -butyrolactones and their application towards the synthesis of highly oxidised furanocembranoids”, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 3146–3150
- (2) G. Herzner, A. Schlecht, V. Dollhofer, C. Parzefall, K. Harrar, A. Kreuzer, L. Pils, J. Ruther,
“Larvae of the parasitoid wasp *Ampulex compressa* sanitize their host, the American cockroach, with a blend of antimicrobials“, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **2013**, *110*, 1369–1374
- (3) A. Kreuzer, S. Kerres, T. Ertl, H. Rucker, S. Amslinger, O. Reiser,
“*Asymmetric Synthesis of Both Enantiomers of Arteludovicinolide A*“, *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 3420–3423

POSTER

- (1) A. Kreuzer, A. P. G. Macabeo, O. Reiser
“*Towards the total synthesis of 7'-hydroxyenterolactone and its aza analogue*”
3rd EuCheMS Chemistry Congress 2010, Nürnberg
- (2) A. Kreuzer, O. Reiser
“*Towards the total synthesis of Arteludovicinolide A*”
GDCh-Wissenschaftsforum Chemie 2011, Bremen
- (3) A. Kreuzer, O. Reiser
„*Total synthesis of Arteludovicinolide A*”
4th EuCheMS Chemistry Congress 2012, Prag, CZ
- (4) A. Bergmann, A. Kreuzer, A. Nanaji, O. Reiser
„*Natural Product Synthesis*”
Tag der Chemie 2013, Universität Regensburg

DOKTORVATER

Prof. Dr. Oliver Reiser
Institut für organische Chemie der Universität Regensburg
Universitätsstraße 31
D-93053 Regensburg
Oliver.reiser@chemie.uni-regensburg.de

Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich diese Dissertation selbstständig und nur mit Hilfe der angegebenen Quellen und Hilfsmittel angefertigt habe.

Regensburg, 27. März 2015

Andreas Kreuzer