

Studien zur Totalsynthese des *trans-neo-Clerodans* Salvinorin A

Dissertation

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Eberhard Karls Universität Tübingen
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)

vorgelegt von
Marc Halang
aus Weingarten (Württemberg)

Tübingen
2023

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

Tag der mündlichen Qualifikation:	24.07.2023
Dekan:	Prof. Dr. Thilo Stehle
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Martin E. Maier
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Thomas Ziegler

Publikationsliste:

Teile der vorliegenden Arbeit wurden bereits publiziert:

„Formal Total Synthesis of Salvinorin A“

M. Halang, M. E. Maier, *ChemistryOpen* **2022**, e202200015, DOI
10.1002/open.202200015.

Posterpräsentation:

Marc Halang, Martin E. Maier „**Towards the synthesis of Salvinorin A and its core structure**“, GDCh 23. Jungchemikerforum-Frühjahrssymposium 2021, Leipzig (Online-Konferenz), 29. März - 01. April 2021.

Marc Halang, Martin E. Maier „**Studies towards the total synthesis of Salvinorin A**“, BOSS XVII 17th- Belgian Organic Synthesis Symposium 2022, Namur (Belgien) 03. - 08. Juli 2022.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich, die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe Dritter verfasst habe. Die Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt. Es haben bisher keine Promotionsverfahren stattgefunden. Ich erkenne die Promotionsordnung der Eberhard Karls Universität Tübingen vom 24.04.2015 an.

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Mai 2019 bis April 2023 unter Anleitung von Prof. Dr. Martin E. Maier an der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Eberhard Karls Universität Tübingen angefertigt.

„Difficulties strengthen the mind, as labor does the body.“

- Lucius Annaeus Seneca

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich Prof. Dr. Martin E. Maier für das Vertrauen und die Bereitstellung des spannenden und interessanten Themas in seinem Arbeitskreis danken. Ich bedanke mich für die fachliche und persönliche Unterstützung während dieser Arbeit und die Möglichkeit im Rahmen der Promotion an Konferenzen teilnehmen zu dürfen. Für die Übernahme des Zweitgutachtens möchte ich mich bei Prof. Dr. Thomas Ziegler bedanken.

Magdalena Muresan danke ich für die stets freundlichen Gespräche und die administrative Unterstützung. Mein dank gilt auch Maria Munari, Florian Herrmann und Tamer Kocakaya für das Absolutieren von Lösungsmitteln, die Verwaltung und Entsorgung von Chemikalien.

Csaba Szabó und Jessica Jünger danke ich für die Hilfestellung bei der schriftlichen Ausarbeitung und das Korrekturlesen dieser Arbeit. Ebenso gilt mein Dank Dr. Khoa Linh-Pham für das Korrekturlesen, die Freundschaft und moralische Unterstützung während meines Studiums und Promotion.

Frank Schmidt, Andreas Paul, Dr. Sibylle Riedel, Dr. Michael Wormann, Dr. Rathi K. Rengarasu, Dr. Dominika Roos und allen ehemaligen und gegenwärtigen Kollegen möchte ich für die vielen interessanten Gespräche während der Laborzeit und die tolle Arbeitsatmosphäre danken.

Mein Dank gilt auch Dr. Dorothee Wistuba, Claudia Krause, Dr. Norbert Grzegorzek sowie Dr. Peter Haiss für das Messen der Massenspektren. Priska Kolb, Dominik Brzecki und Marvin Wenninger danke ich für das Messen der hochaufgelösten NMR-Spektren. Dr. Markus Ströbele danke ich für die Messung und Auswertung der Kristallstrukturen.

Zum Schluss danke ich meinen Freunden und meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, meiner Schwester und meiner Partnerin für die Unterstützung in jeder Hinsicht, durch die es überhaupt zum Studium und der Promotion gekommen ist.

*von Herzen
meiner Familie
gewidmet*

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	iii
1 Einleitung	1
2 Theoretischer Hintergrund	5
2.1 Terpene in der Pharmakologie	5
2.1.1 Neuropsychopharmakologie	5
2.1.2 Der κ -Opioid Rezeptor (KOR)	7
2.1.3 Clerodane Diterpene	9
2.2 Salvia Divinorum	12
2.2.1 Salvinorin A	14
2.2.2 Biologische Aktivität und Biosynthese	16
2.2.3 Bisherige Synthesestrategien und Totalsynthesen	21
2.3 Ausgewählte Schlüsselreaktionen	34
2.3.1 Gold-katalysierte Conia-En	34
2.3.2 Ringerweiterungsreaktionen	36
2.3.3 Claisen-Umlagerung	38
3 Aufgabenstellung	41
4 Ergebnisse und Diskussion	43
4.1 Syntheseroute I: Fortsetzung der Masterarbeit	43
4.2 Syntheseroute II: Claisen-Umlagerung	50
4.2.1 Synthese des Wieland-Miescher-Ketons	51
4.2.2 Funktionalisierung und Versuche zur Umlagerung	53
4.3 Syntheseroute III: Gold-/Zinnkatalysierte Cyclisierungen	61
4.3.1 Gold-katalysierte Conia-En Reaktion	61
4.3.2 Radikalischer Ringschluss mit Zinnorganyle	76

4.3.3	Ringerweiterung mit Diazoverbindungen	83
5	Zusammenfassung und Ausblick	89
5.1	Zusammenfassung	89
5.2	Ausblick	93
6	Experimenteller Teil	95
6.1	Allgemeine Informationen	95
6.1.1	Arbeitstechniken, Chemikalien und Geräte	95
6.1.2	Chromatographie	96
6.1.3	Analytik	96
6.2	Synthesevorschriften	99
A	NMR-Spektren	181
B	Kristallstrukturen und kristallographische Daten	251
	Literaturverzeichnis	257

Abkürzungsverzeichnis

abs. absolute(r)	dest. destilliert(e)
AC Adenylylcyklase	DIBAL-H Diisobutylaluminiumhydrid
Ac Acetyl	DIPEA Diisopropylethylamin
AIBN Azobis(isobutyronitril)	DMAP 4-(Dimethylamino)pyridin
Alloc Allyloxycarbonyl	DMAPP Dimethylallylpyrophosphat
anh. anhydrous, wasserfrei	DMF Dimethylformamid
aq. wässrige(r)	DMP Dess-Martin-Periodinan
Ar Aryl	DMPU Dimethylpropylenharnstoff
ATP Adenosintriphosphat	DMS Dimethylsulfid
BINOL 1,1'-Bi-2-naphthol	DMSO Dimethylsulfoxid
BTMSA Bis(TMS)acetylen	DMT Dimethyltryptamin
Bu Butyl	DOR δ -Opioid Rezeptor
CAN Cer(IV)-Ammoniumnitrat	dppf 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen
Celite [®] standardisierter Kieselgur	dr Diastereomerenverhältnis
CPBA Chlorperbenzoesäure	EA Ethylacetat
CSA Camphersulfonsäure	EBX 1-(Ethynyl)-1,2-benziodoxol-3-on
CSI Chlorsulfonylisocyanat	EDA Diazoessigsäureethylester
DA Dopamin	EDB Ethylendibromid
DBU 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en	EDTA Ethylendiamintetraacetat
DC Dünnschichtchromatographie	EDTA-Na₂ EDTA Dinatriumsalz
DCB Dichlorbenzol	EI electron ionization, Elektronenionisation
DCE 1,2-Dichlorethan	Eq Äquivalent(e)
DCM Dichlormethan	ESI electrospray ionization, Elektrospray-Ionisation
DDQ 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon	

Et Ethyl	NOESY Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy, Kern-Overhauser-Effekt Spektroskopie
EVK Ethylvinylketon	
ges. gesättigte(r)	
GGPP Geranylgeranylpyrophosphat	NOR Nociceptin-Opioid Rezeptor
GPP Geranylpyrophosphat	
HMDS Hexamethyldisilazan	org. organische(r)
HMPA Hexamethylphosphoramid	OTf Triflat
HRMS high resolution mass spectroscopy, Hochauflösende Massenspektroskopie	PDC Pyridiniumdichromat, Cornforth-Reagenz
IBX 2-Iodoxybenzoesäure	PE Petrolether 40/60
IPP Isopentenylpyrophosphat	PET Positronen-Emissions-Tomographie
konz. konzentrierte(r)	PFA Paraformaldehyd
KOR κ -Opioid Rezeptor	Ph Phenyl
LAH Lithiumaluminiumhydrid, LiAlH_4	Phe Phenylalanin
LDA Lithiumdiisopropylamid	PIFA [Bis(trifluoracetoxy)iod]benzol
Lsg. Lösung	PPTS Pyridin <i>p</i> -Toluolsulfonat
Me Methyl	Pr Propyl
MEG Monoethylenglykol	PTSA <i>p</i> -Toluolsulfonsäure
MEP/DOXP Methylerythritolphosphat bzw. 1-Desoxy-D-xylulose-5-phosphat	Py Pyridin
MOM Methoxymethyl	QMS quadrupole mass analyzer, Quadrupol-Massenspektrometer
MOR μ -Opioid Rezeptor	quant. quantitativ
Ms Mesyl	RT Raumtemperatur
MsCl Mesylchlorid	SAR <i>Structure-Activity Relationship</i> , Struktur-Wirkungsbeziehung
MVA Mevalonatweg	Sdp. Siedepunkt
n. p. normal pressure, Normaldruck	SEM secondary electron multiplier, Sekundärelektronenvervielfacher
NMO <i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid	TBAF Tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluorid
NMR nuclear magnetic resonance, Kernspinresonanz	TBAI Tri- <i>n</i> -butylammoniumiodid

TBDMSCI <i>tert</i> -Butyldimethylsilylchlorid	TMSCI Trimethylsilylchlorid
TBS <i>tert</i> -Butyldimethylsilyl	TOF time-of-flight, Laufzeitverfahren
TCAI Trichloroacetimidat	TPAP Tetrapropylammoniumperruthenat
TEA Triethylamin, Et ₃ N	Ts Tosyl
Temp. Temperatur	UV Ultraviolettstrahlung
TES Triethylsilyl	VIS visible light, sichtbares Licht
TFA Trifluoressigsäure	WMK Wieland-Miescher-Keton
TFMSA Trifluormethansulfonsäure	ZNS Zentralnervensystem
THF Tetrahydrofuran	ZS Zwischenstufe
TIPS Triisopropylsilyl	
TMS Trimethylsilyl	

Kapitel 1

Einleitung

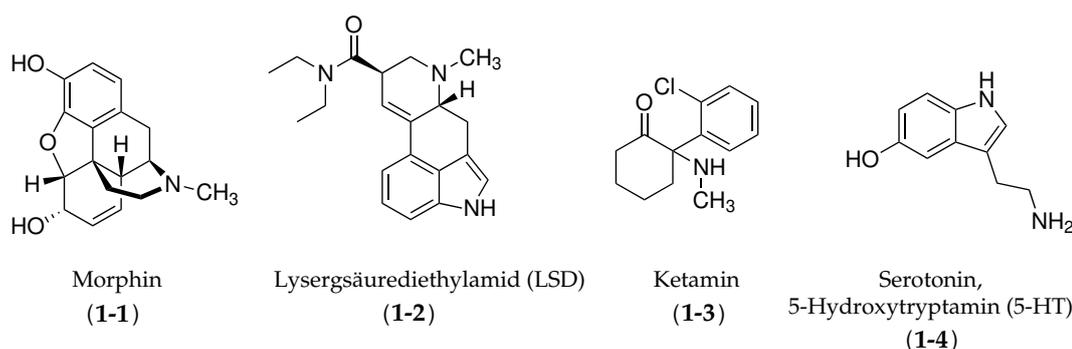
Seit jeher begleitet unerwünschter Schmerz die Menschheit. So wie heutzutage der Gebrauch von Morphin, Fentanyl oder Oxycodon im klinischen Umfeld allgegenwärtig ist, hat in den vergangenen Jahrhunderten der Mohnsaft der *Papaveraceae*, die afrikanische Teufelskralle (*Harpagophytum procumbens*) und der Echte Salbei (*Salvia officinalis*) aus Europa diese schmerzlindernde Rolle eingenommen. Bereits in der Antike hat der Mensch bestimmte Pflanzen und Pilze gesucht und verwendet, aus denen er heilenden, betäubenden oder bewusstseinsweiternden Nutzen ziehen konnte.^[1] Historisch gesehen haben so in Kulturen aller Welt Schamanen, Heiler und Medizinmänner den Platz des heutigen Arztes eingenommen.

Viele Medikamente die heute nicht mehr wegzudenken sind, haben ihren Ursprung in der Natur. Erst im 19. Jahrhundert begann die systematische Isolation, Charakterisierung und Anwendung bioaktiver Naturstoffe aus bekannten pflanzlichen Extrakten.^[2] Wissenschaftler können sich somit der natürlichen Vielfalt von Organismen aller Art als Quelle zur Entwicklung neuartiger Medikamente bedienen. Die Total- und Teilsynthese von Naturstoffen ist dabei ein wirksames Instrument zur Lösung von Versorgungsproblemen in klinischen Studien. Darüber hinaus bietet sie eine bedeutsame Grundlage zur Untersuchung der Struktur-Wirkungsbeziehung (SAR) wichtiger Moleküle.

Die Eignung vieler Wirkstoffe für die Therapie von Verhaltensstörungen und Gemüteskrankungen blieb bislang weitgehend unerforscht. Ursache hierfür ist die spezielle Gesetzeslage vieler Länder, die die Zulassung besonderer Wirkstoffe wie Ketamin oder Lysergsäurediethylamid (LSD) zur Behandlung seltener Erkrankungen erheblich erschwert.^[3] In jüngster Zeit ist jedoch eine wachsende Anerkennung

psychedelischer Substanzen bei der Behandlung komplexer neurologischer Störungen und chronischen Krankheiten zu beobachten.^[4] Immer mehr Studien deuten darauf hin, dass diese Wirkstoffe bei ausgewählten Patientengruppen, die unter Angststörungen, chronischem Stress, Depressionen oder Schmerz leiden therapeutisch eingesetzt werden können.^[5,6]

Studien konnten zeigen, dass Psychedelika wie LSD und Psilocybin bei der Behandlung von Cluster-Kopfschmerzen wirksam sein können.^[7] Durch Derivatisierung von LSD zu 2-Bromo-LSD (2-LSD) wurde beispielsweise die Affinität zum 5-HT_{2A} (Serotonin, 5-Hydroxytryptamin) Rezeptor drastisch herabgesetzt, wodurch der Wirkstoff seine psychoaktiven Eigenschaften verliert. Eine therapeutische Verwendung des Hydrochlorid-Salzes in klinischen Einzelbehandlungen konnte aber dennoch positive Behandlungsverläufe bewirken.

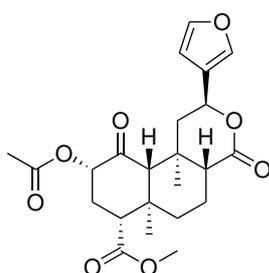


SCHEMA 1.1: Strukturen der Naturstoffe Morphin (1-1) und Lysergsäurediethylamid (LSD, 1-2), von Ketamin (1-3) und des endogenen Neurotransmitters Serotonin (1-4).

Nach der Entdeckung der Tryptamin abgeleiteten Wirkstoffe Psilocybin und Psilocin aus *Psilocybe mexicana* widmete Albert Hofmann sich auch der Untersuchung der Pflanze *Salvia divinorum*, welche er als Zauberdroge betitelte.^[8] Diese wird in den südlichen Bergen Mexikos von Heilpriestern der Mazateken, dem einheimischen Volk in Oaxaca im Süden Mexicos, verwendet und soll einen hellseherischen Zustand hervorrufen. Die chemischen und pharmakologischen Bemühungen Hofmanns blieben jedoch erfolglos und er stellte fest, dass der unbekannte Wirkstoff dieser Droge offenbar instabil ist.^[9]

Während die meisten dieser Wirkstoffe auf den 5-HT_{2A} Serotonin-Rezeptor (Psilocybin und LSD) oder den *N*-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptor (Ketamin und N₂O) wirken, vermitteln andere Naturstoffe wie Salvinorin A (1-5a), der aktive Wirkstoff

von *Salvia divinorum*, seine Wirkung durch Affinität zum κ -Opioid Rezeptor (KOR) im Zentralnervensystem (ZNS) (Schema 1.2).^[5,10] Er wirkt dabei als selektiver KOR Agonist und ist, ähnlich zu LSD, ebenfalls in der Lage halluzinogene Effekte hervorzurufen. SAR Studien konnten zeigen, dass die Abspaltung der Acetylgruppe zwar mit dem Verlust der psychotropen Eigenschaft einhergeht, die Affinität zu KOR jedoch ähnlich bleibt.^[11] Diese charakteristischen Merkmale machen Salvinorin A (**1-5a**) zu einem einzigartigen Wirkstoff in der Entwicklung neuartiger schmerzlindernder Medikamente und zu einem potentiellen Therapeutikum bei der Behandlung neurologischer Erkrankungen.

**1-5a**SCHEMA 1.2: Struktur von Salvinorin A (**1-5a**).

Im Folgenden sollen die chemischen und pharmakologischen Aspekte der Pflanze *Salvia divinorum* und seines aktiven Wirkstoff Salvinorin A (**1-5a**) diskutiert und erläutert werden. Im Rahmen einer Studie zur Totalsynthese wird die Struktur und die Wirkung dieses Naturstoffs vorgestellt.

Kapitel 2

Theoretischer Hintergrund

2.1 Terpenoide in der Pharmakologie

2.1.1 Neuropsychopharmakologie

Als Teilgebiet der Pharmakologie versteht man unter dem Begriff der Neuropsychopharmakologie die wissenschaftliche Untersuchung der Effekte (drug effects), den chemische Wirkstoffe auf das menschliche Empfinden und die subjektive Wahrnehmung ausüben indem sie mit dem Zentralnervensystem (ZNS) interagieren (drug action). Ziel vieler Pharmakologen auf diesem Gebiet ist es mittels chemischer Substanzen als Sonden (probes) die biologischen Prozesse besser zu verstehen und zu steuern.

Da Wirkstoffe im zentralen Nervensystem selten ausschließlich mit einem Ziel (target site) interagieren, beobachtet man neben den erwünschten therapeutischen Effekten oft Nebeneffekte, welche in ihrem Ausmaß mild, aber auch gefährlich sein können. Beispielsweise können verschreibungspflichtige Medikamente für Gewichtsreduktion Fälle von Schlaflosigkeit und Hyperaktivität hervorrufen.^[12] Diese Effekte können auf Grund messbarer biochemischer Wechselwirkungen (specific drug effects) oder auch als Folge der psychischen Verfassung und Stimmung des Patienten (non-specific drug effects) auftreten.

Arzneimittel können in der Regel ihrem Wirkmechanismus nach kategorisiert werden. Beispielsweise üben fast alle Psychopharmaka Einfluss auf die chemische Signalübertragung am synaptischen Spalt im ZNS aus. In diesem Zusammenhang können diese als Stimulanzen, Sedativa, Analgetika, Halluzinogene oder Psychotherapeutika klassifiziert werden. Die Signalübertragung im ZNS erfolgt prinzipiell

durch Wechselwirkung von endo- bzw. exogenen Liganden an spezifischen zellulären Bindungsstellen (Rezeptoren). Diese Proteinkomplexe sind entweder in der Zellmembran oder an dessen Oberfläche eingebettet und können mit biologisch aktiven Substanzen wie Neurotransmittern, Hormonen oder Psychopharmaka interagieren. Dabei können diese Substanzen an die Rezeptoren dem Schlüssel-Schloss Mechanismus nach entweder als Agonisten, sofern sie eine entsprechend hohe Affinität aufweisen, oder als Antagonisten binden, verursachen jedoch keine Folgereaktionen innerhalb der Zelle und blockieren das Binden eines anderen aktiven Liganden.

Die Aktivierung dieser Rezeptorproteine ruft je nach Position im ZNS (sites of action) unterschiedliche Effekte hervor (Abb. 2.1 auf der nächsten Seite). Sie werden nach ihrem chemischen Aufbau und ihrer Bindungsaffinität zu spezifischen Liganden (typischerweise Verbindungen aus der Gruppe der Endorphine sowie der Enkephalin- und Dynorphin- Familie) nach klassifiziert.^[13] Zu den bislang entdeckten Opioidrezeptoren gehören unter anderem der μ -Opioid Rezeptor (MOR), κ -Opioid Rezeptor (KOR), δ -Opioid Rezeptor (DOR) und Nociceptin-Opioid Rezeptor (NOR).^[12] Während die analgetischen und suchterzeugenden Eigenschaften vieler Opioide ausschließlich auf die MOR Wechselwirkung zurückgeführt werden können, sind die DORs Wechselwirkungen für die anxiolytische (angstlösend) und antidepressive Eigenschaften verantwortlich. KOR Aktivierung kann dabei sowohl mit Analgesie (Schmerzlinderung) als auch paradoxerweise mit Allodynie (gesteigerte Schmerzempfindlichkeit als Reaktion auf geringfügige, nicht schädliche Reize) einher gehen.^[14]

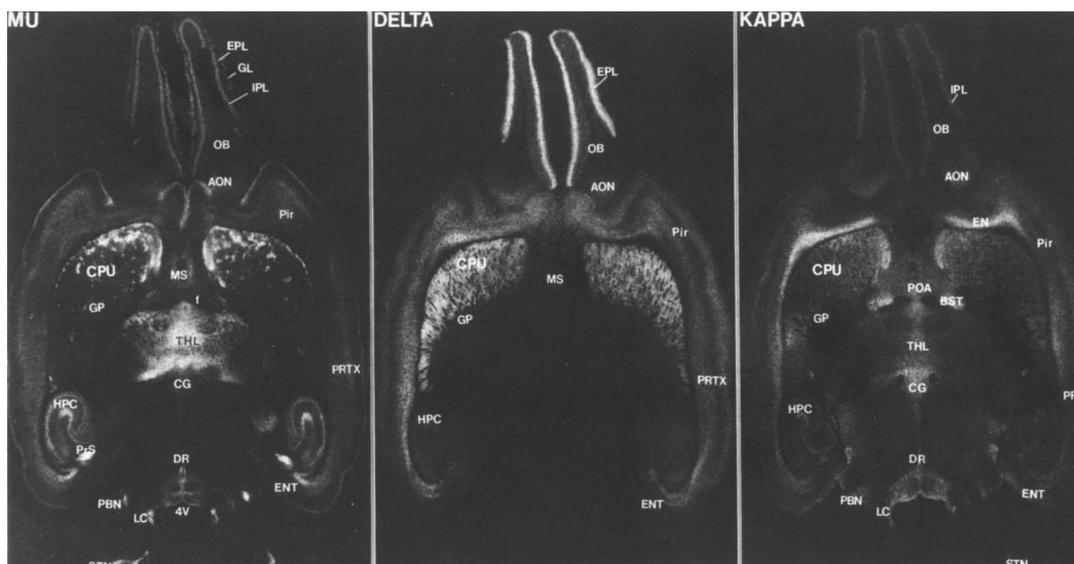
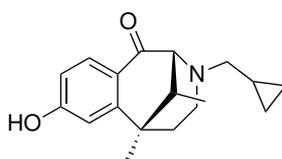


ABBILDUNG 2.1: Schwarzfeld Autoradiogramm, horizontaler Querschnitt eines Rattengehirns mit ^3H -markierten (hell/weiß) Verteilungen von μ -, δ - und κ -Rezeptoren. Unter den erfolgten Bindungsbedingungen wurde eine Aktivierungsrate von 75% erwartet. Legende siehe Anhang; übernommen aus „Anatomy of CNS opioid receptors“.^[15]

2.1.2 Der κ -Opioid Rezeptor (KOR)

Im ZNS weisen KORs im Vergleich zu MORs und DORs eine einzigartige Verteilung und Dichte auf (Abb. 2.1). KORs sind sowohl im Rückenmark als auch im Gehirn, genauer im Striatum, Amygdala, Hypothalamus und Hippocampus vertreten. Das sind Bereiche, die oft mit Lernfähigkeit und Gedächtnisleistung, Emotions- und Stressregulation, und Schmerz assoziiert werden.^[16] Der Name des κ -Opioid Rezeptor leitet sich von seiner hohen agonistischen Bindungsaffinität an das exogene Opioid Ketocyclazocin (**2-1**, Schema 2.1) ab.^[17]



2-1

SCHEMA 2.1: Struktur von Ketazocin (**2-1**)

Generell kann eine Aktivierung dieses Rezeptors Halluzinationen, Paranoia und sowohl Dysphorie (Störung des emotionalen Erlebens) als auch Depressionen, Angstzustände und Stress zur Folge haben.^[18,19] Desweiteren sind diese Rezeptoren an der Schmerz- und Juckreizregulation im Körper beteiligt und beeinflussen

zusätzlich die Regulation des Wasserhaushalts, sowie des Essverhaltens und der Körpertemperatur.^[20–23]

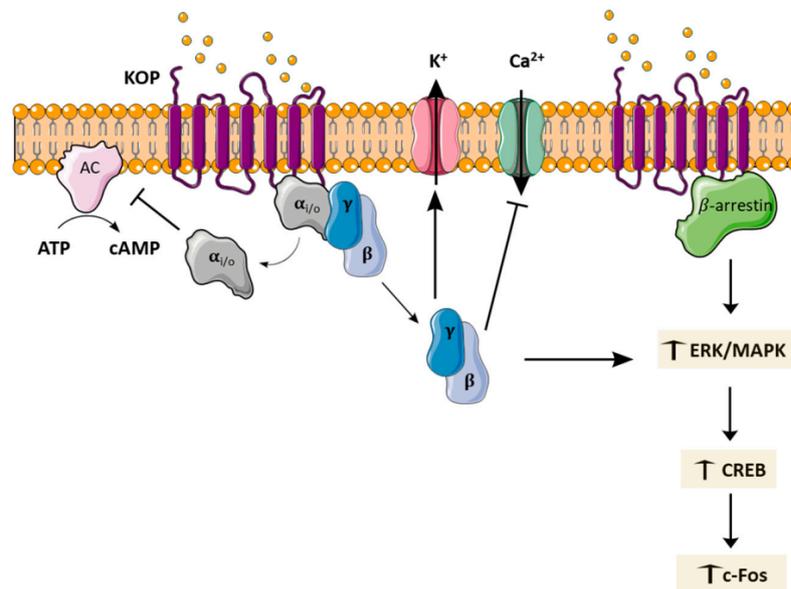


ABBILDUNG 2.2: KOR vermittelte Signalübertragung. Rezeptoraktivierung durch einen Liganden resultiert in einer Auslösung von Kinase-Kaskaden. Pfeile zeigen Aktivierungsschritte, T-Linien sollen eine Funktionsinhibition darstellen. Verändert übernommen aus „*Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Salvinorin A and Salvia divinorum: Clinical and Forensic Aspects*“.^[24]

KORs werden vom OPRK1 (Opioid Receptor Kappa 1) Gen kodiert und sind inhibitorische G-Protein gekoppelte Rezeptoren (GPCRs), die vom endogenen Liganden Dynorphin aktiviert werden.^[25,26] Bei Aktivierung des Rezeptors wird der in Abb. 2.2 gezeigte Signalweg über das G-Protein ($G_{i/o}$ Subfamily) ausgelöst. Die α -Proteineinheit ($G\alpha_{i/o}$) spaltet sich zunächst vom restlichen β - γ G-Proteinteil ($G\beta\gamma$) ab, und inhibiert anschließend an der Zellmembran die Produktion von cyclischem Adenosinmonophosphat (cAMP) aus Adenosintriphosphat (ATP) durch die Adenylcyclase (AC).^[27] Die Kalium (K^+) Kanäle der Zellmembran werden von $G\beta\gamma$ aktiviert während die Calcium (Ca^{2+}) Kanäle inhibiert werden. Diese Signalkaskade führt dazu, dass die Freisetzung von Neurotransmittern inhibiert wird.^[28,29] Desweiteren löst $G\beta\gamma$ eine Aktivierung von β -Arrestin und die Phosphorylierung der extrazellulär signalregulierten Kinase (ERK)/Mitogen-aktivierte Proteinkinase (MAPK) aus. Anschließend erfolgt eine Aktivierung des cAMP response element-binding Proteins, des Transkriptionsfaktors (CREB) und eine Expressionssteigerung des c-Fos Transkriptionsfaktors, wodurch analgetische und psychotogene Effekte ausgelöst werden.^[30]

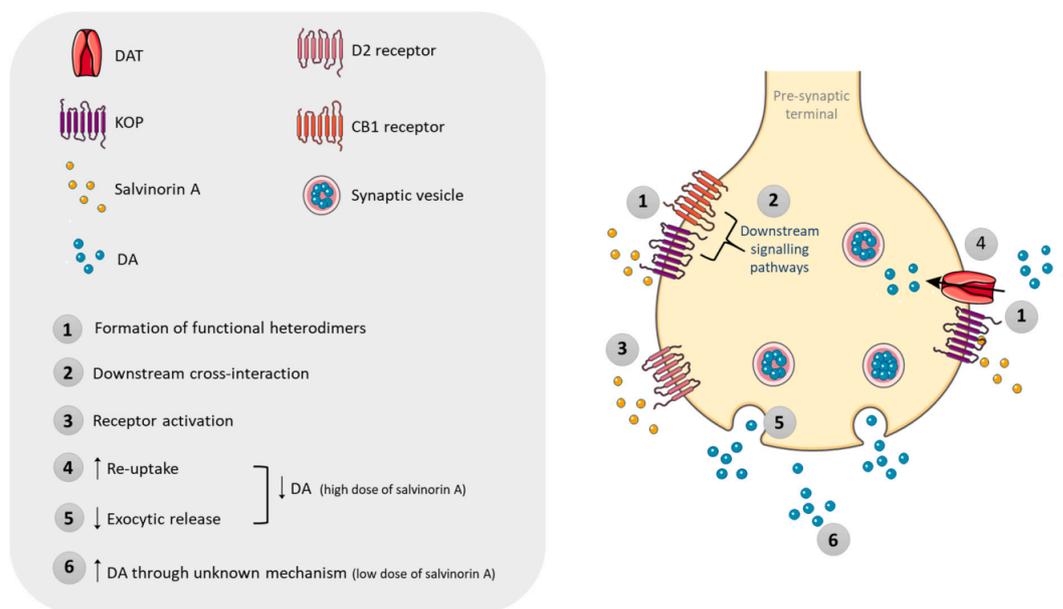


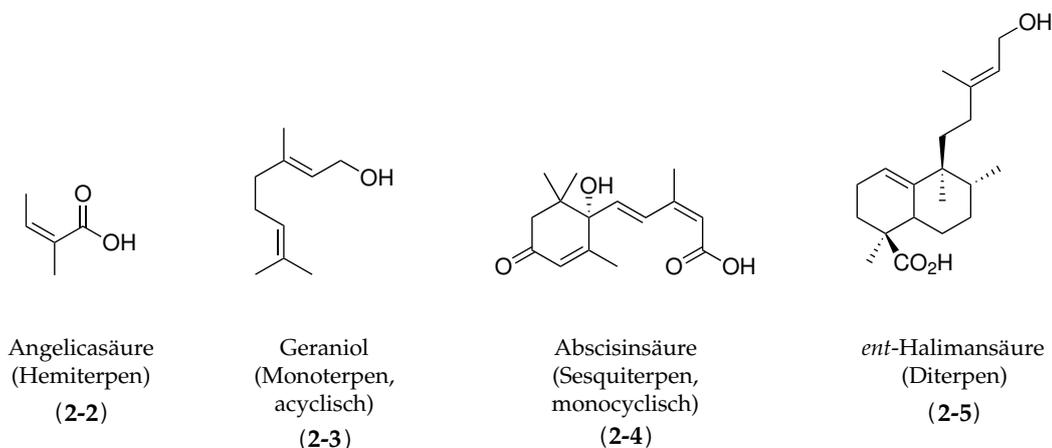
ABBILDUNG 2.3: Vermutete (hypothetische) Wechselwirkung von KOR Liganden mit dem endocannabinoiden und dopaminergen System. Legende: *CB1 receptor* (Cannabinoid Rezeptor Typ-1), *D2 receptor* (DA Rezeptor Typ-2), DAT (DA Wiederaufnahme Transporter). Übernommen aus „*Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Salvinorin A and Salvia divinorum: Clinical and Forensic Aspects*“.^[24]

Die Stimulation von KORs inhibiert gleichzeitig die Dopamin (DA) Freisetzung im Striatum und erzeugt so eine deutliche Abnahme des extrazellulären Dopaminspiegels (30–70% Verringerung je nach Dosis).^[31] Dysphorie und die Entstehung negativer Emotionen sowie Depression können daher auf diesen Wirkmechanismus zurückgeführt werden. Antagonisten für KORs sind in der Lage eine antidepressive Wirkung hervorzurufen und stressbedingte negative Emotionszustände zu verhindern.^[32] Agonisten reduzieren hingegen Entzugserscheinungen von Drogenmissbrauch und erweisen sich als effektiv in der Behandlung von akuten und chronischen Schmerzen^[33]. Allerdings gehen diese angestrebten Eigenschaften oft mit für den Patienten belastenden Nebenwirkungen wie Dysphorie, Sedierung, Halluzinationen und Psychosen einher, was die Entwicklung neuer Arzneistoffe erheblich erschwert.^[34]

2.1.3 Clerodane Diterpenoide

Terpene gehören zu den vielfältigsten Naturstoffklassen. Alle Verbindungen besitzen das gemeinsame Merkmal, dass sich ihre Grundgerüste auf C5 Isopreneinheiten zurückführen lassen (vgl. Schema 2.2). Unter dem Begriff Terpenoide versteht man

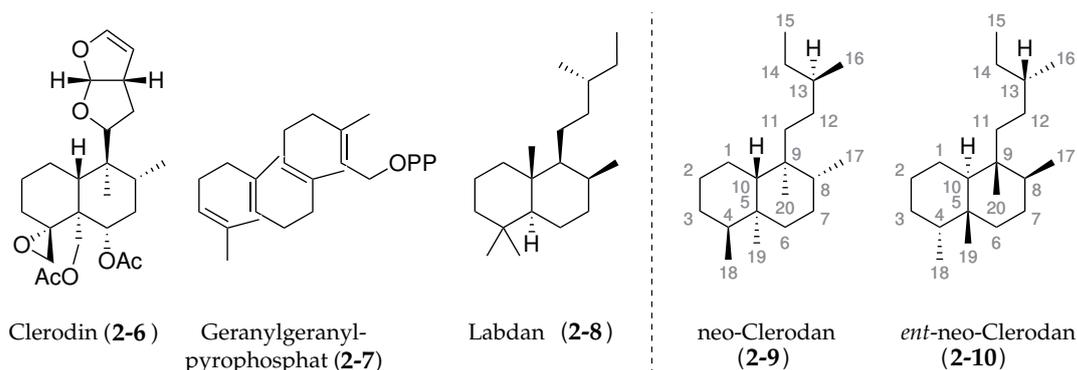
Terpene mit zusätzlichen funktionellen Gruppen und geringfügigen Unterschieden im Kohlenstoffgerüst.



SCHEMA 2.2: Auswahl und Übersicht einiger Terpene. Aus den C5 Isopreneinheiten aufgebaute Strukturen werden als Hemi-, Mono-, Sesqui-, Diterpene und fortführend bezeichnet. Es wird zwischen cyclischen und acyclischen Verbindungen unterschieden.

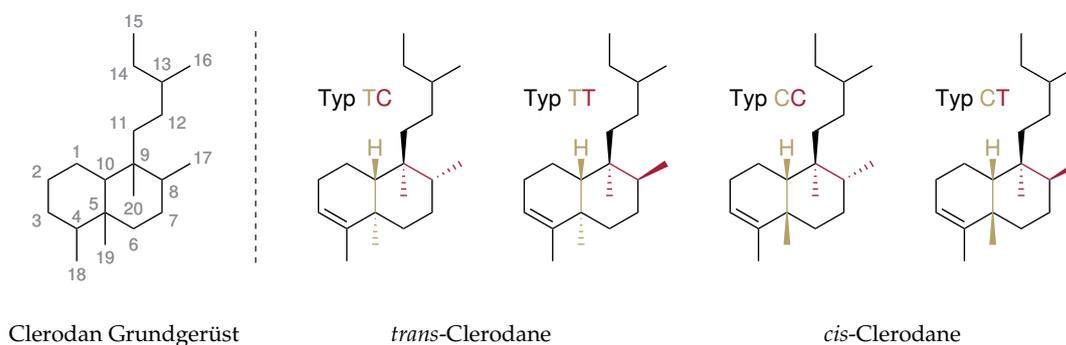
In diesem Zusammenhang soll etwas genauer auf die Stoffklasse der Clerodane eingegangen werden. Der Begriff Clerodan leitet sich von einer Stoffgruppe bicyclischer Diterpene ab, die strukturell mit dem Naturstoff Clerodin (2-6) verwandt sind (vgl. Schema 2.3 auf der nächsten Seite). Dieser Naturstoff wurde ursprünglich aus dem Losbaum *Clerodendrum iunfortunatum* aus der Familie der Lippenblütler (*Lamiaceae*) isoliert und wirkt als natürlicher Schädlingsabwehrstoff. Die Biosynthese von Clerodin (2-6) erfolgt generell aus mehreren Isoprenbausteinen und durchläuft unter anderem Geranylgeranylpyrophosphat (GGPP) (2-7) als Zwischenstufe (ZS) (Schema 2.3 auf der nächsten Seite).^[35] Es wurden bislang über 700 verwandte Verbindungen isoliert und charakterisiert, wobei den wenigsten Clerodanen eine biologische Aktivität nachgewiesen werden konnte. In der Regel sind sie hauptsächlich für ihre insektenabwehrenden Eigenschaften bekannt.^[36,37]

Seit der Charakterisierung von Clerodin (2-6) 1936 wurden alle darauffolgend isolierten Verbindungen mit derselben absoluten Stereochemie (nachgewiesen mittels Röntgendiffraktometrie) als *neo*-Clerodane klassifiziert und die entsprechenden Enantiomere als *ent-neo*-Clerodane.^[38,39] Prinzipiell bestehen Clerodane aus einem Decalingerüst mit einer Seitenkette am quartären C-9 Kohlenstoffzentrum (Schema 2.3). Anhand der relativen Konfiguration der Substituenten an C-5 und dem C-10 Brückenkopf wird zwischen *cis*- und *trans*-Clerodanen unterschieden. Desweiteren



SCHEMA 2.3: Übersicht ausgewählter relevanter Diterpene und Kategorisierung von *neo*- und *ent*-*neo*-Clerodan.

kann die Klassifizierung über die relative Konfiguration der C-17 und C-20 Substituenten (hier: Methylgruppen) an den C-8 und C-9 Kohlenstoffatomen erweitert werden. Daraus ergibt sich eine Gruppierung in die Typen TC, TT, CC und CT (Schema 2.4). Etwa 25 % aller Clerodane liegen als CC oder CT Typ vor, die restlichen 75% haben eine TC oder TT Konfiguration.^[35]



SCHEMA 2.4: Clerodan Gerüststruktur der *neo*-Clerodane mit Übersicht zur Nomenklatur und Kategorisierung.

Abgesehen von einigen Ausnahmen kommen Clerodane hauptsächlich in Blütenpflanzen (*Magnoliophyta*) vor. *Salvia divinorum*, eine Pflanze aus der Familie der Lippenblütler (*Lamiaceae*), gehört ebenfalls zu dieser Klasse und erlangte in den letzten Jahrzehnten besondere Bedeutung. Rothman *et al.* konnten 2002 das erste Mal zeigen, dass Salvinorin A (1-5a), ein *trans*-*neo*-Clerodan welches aus dieser Pflanze isoliert werden konnte, als selektiver Agonist an den KOR im ZNS binden kann.^[40] Einige Clerodane werden auf Grund ihrer opioidähnlichen Rezeptorbindungseigenschaften geschätzt und sind daher eine interessante Zielverbindung

für Synthesechemiker.^[41] Die Forschung an Clerodanen ermöglicht die Entwicklung neuer Arzneimittel und bietet die Möglichkeit, ein besseres Verständnis für die zellulären Abläufe im ZNS zu bekommen.

2.2 Salvia Divinorum

Salvia divinorum wurde in der Literatur vermutlich 1939 erstmals vom Ethnologen J. B. Johnson erwähnt. Darin wird die Nutzung der Pflanze von den Einheimischen Oaxacas in Mexico beschrieben. Das *Yerba María* (spanisch: Kraut der Maria) wird von den *Curanderos* (spanisch: Schamanen, Heiler) der Mazatecen (nahuatl: Volk des Hirsches) für rituelle und heilige Zwecke sowie als Medizin gegen Beschwerden aller Art verwendet.^[42] In den folgenden Jahrzehnten ist in der Literatur mehrfach von einer magischen Pflanze, die Visionen auslöst die Rede. Robert Weitlaner beschreibt 1952 beispielsweise die Zeremonie eines Mazatecen-Heilers mit den Blättern eines unbekanntes Krauts.^[43] Der mexikanische Botaniker Arturo Gómez Pompa ordnete die ethnomedizinische Pflanze 1957 dem Genus *Salvia*, der Minz- bzw. Salbeifamilie (*Labiatae*, Lippenblütler) zu.^[44] Die botanisch systematische Namensgebung *Salvia divinorum* erfolgte schließlich 1962 von C. Epling und C. D. Játiva-M. mit Hilfe gesammelter Proben von R. G. Wasson und A. Hofmann.^[45,46]

Die Pflanze ist endemisch in der Sierra Mazateca, Oaxaca (Abb. 2.6 auf der nächsten Seite). In Nebel- und tropischen Wäldern, in Höhenlagen von 300-1800 m, breitet sie sich oft vegetativ entlang felsiger Bachläufe aus und blüht sporadisch von September bis Mai mit violetten Kronen, die denen des *Salvia officinalis* ähneln. Das krautige *Salvia divinorum* besitzt charakteristische vierkantige, grüne und hohle Stängel die etwa 1-3 m hoch wachsen. Die Blätter sind gegenständig angeordnet, sind elliptisch bis eiförmig spitz zulaufend und haben einen unregelmäßig gekerbten Rand.^[47]

Unter den Einwohnern Mexicos trägt die Pflanze überdies den Namen *Ŝka María Pastora* (spanisch: Blätter der Schäferin Maria). Dies ist eine synkretische Anspielung auf die heilige Jungfrau Maria des Christentums und bezieht sich auf den rituellen und oft visionserzeugenden Gebrauch.^[49] Umstritten ist jedoch, ob *Salvia divinorum* ebenfalls mit der von Antonio Alzate 1772 in Mexico beschriebenen Heilpflanze *Pipiltzintzintli* zusammenhängt.^[44] Die Einnahme der Pflanze erfolgt traditionell aus wässrigen Extrakten, die aus den Blättern hergestellt werden. In vielen Kulturen

ABBILDUNG 2.4: *Salvia divinorum* Blätter.^[48]ABBILDUNG 2.5: *Salvia divinorum* Blüte.^[48]

werden sie auch für soziale, erholsame und stimulierende Zwecke verwendet. Heutzutage dienen die Blätter zum Freizeitgebrauch und werden typischerweise getrocknet und anschließend geraucht, was gegenüber der traditionellen Einnahme einen deutlich stärkeren psychotropen Effekt verursacht.^[49,50] Dies hatte unter anderem zur Folge, dass Anfang des Jahrhunderts der Anbau und Gebrauch in vielen Ländern verboten wurde.^[51]



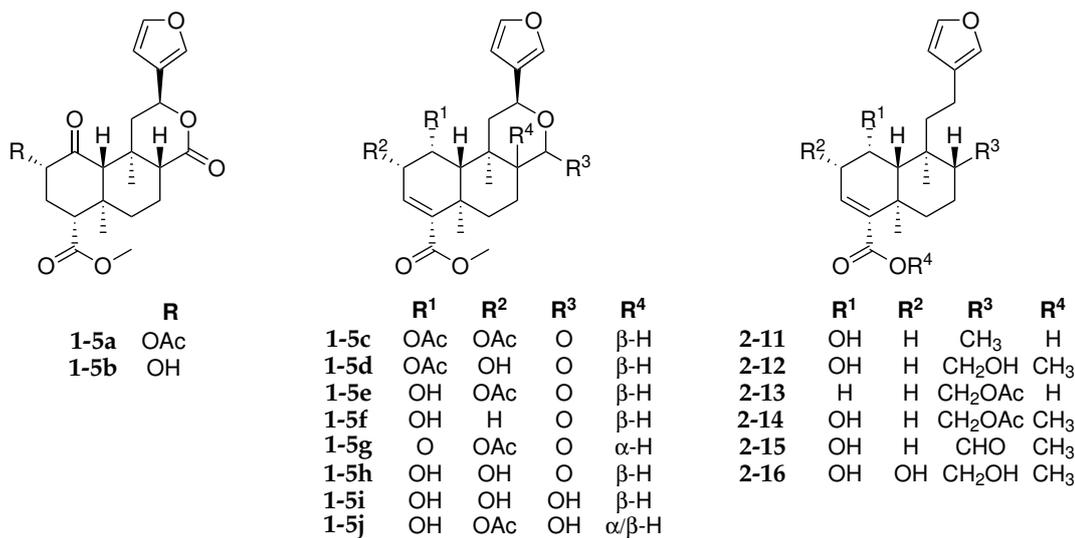
ABBILDUNG 2.6: Aufnahmen aus Oaxaca, Mexico in 1973. Fluss und Santo Domingo Schlucht im Sierra Mazateca Hochgebiet (links). Feuchtgebiet mit wild wachsendem *salvia divinorum* (mitte). Mazatekische Schamanin Doña Julia Aurelia Palacios in Ayautla (rechts).
Übernommen von Díaz.^[44]

2.2.1 Salvinorin A

Salvia divinorum ist reich an Diterpenoiden vom Clerodan-Typ, die sich vor allem in den glandularen Trichomen (Pflanzenhaare) der Blätter anreichern.^[52,53] Der wichtigste bioaktive Metabolit, Salvinorin A (**1-5a**) wurde 1982 von Ortega aus getrockneten Blättern der Pflanze isoliert und mittels Röntgendiffraktometrie

charakterisiert.^[54] Dieses *trans-neo*-Clerodan (**1-5a**) ist für die psychotropen Eigenschaften der Pflanze verantwortlich und ist gleichzeitig der erste nachgewiesene stickstofflose Naturstoff der als potenter selektiver KOR Agonist im ZNS fungieren kann.^[40] Er wird derzeit in klinischen Studien für die Behandlung von neuropsychiatrischen Erkrankungen und Drogenabhängigkeit untersucht.^[53]

Durch Kauen frischer *Salvia divinorum* Blätter oder durch traditionelle Zubereitung eines Tees gelangt der Wirkstoff Salvinorin A (**1-5a**) in den Körper und wird oral durch Mukus (Schleim) im buccalen und sublingualen (an den Wangen, unter der Zunge liegend) Mundraum aufgenommen. Im Verdauungstrakt wird er jedoch deaktiviert und hat keinen Effekt mehr.^[12] Die Aufnahme durch Inhalation von reinem, verdampften Salvinorin A (**1-5a**) erfolgt hingegen schnell und bewirkt bereits ab einem Schwellenwert von 200 µg psychotrope Effekte mit einer dosisunabhängigen Dauer von etwa 15 Minuten.^[55] Die subjektive Wahrnehmung dieser Effekte ist ähnlich, jedoch nicht identisch zu den typischen Halluzinogenen von tryptamin abgeleiteten Wirkstoffen wie LSD, Dimethyltryptamin (DMT) oder Psilocybin. Zu den Auswirkungen gehören unter anderem starke Halluzinationen, out-of-body Erfahrungen, visuelle Verzerrungen, Verspüren von Bewegung(sdrang), räumliche Verzerrung und unkontrollierbare Lachanfalle (Dosis: 0.2 - 1.0 mg).^[56,57]



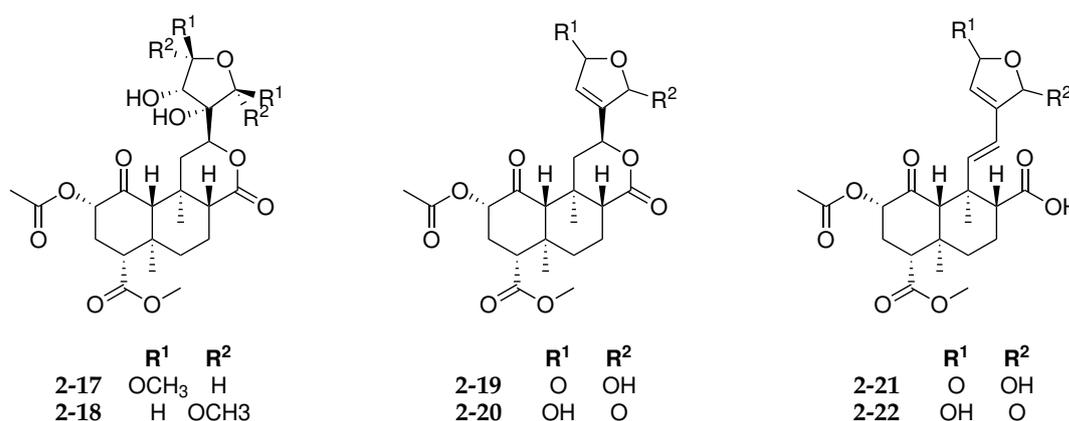
SCHEMA 2.5: Strukturen der *trans-neo*-Clerodane Salvinorin A-J (**1-5a** - **1-5j**) und Divinatorin A-F (**2-11** - **2-16**).

Valdes *et al.* isolierte 1984 und 2001 neben Salvinorin A (**1-5a**) zwei weitere Diterpenoide, Salvinorin B **1-5b** und Salvinorin C **1-5c**, die ursprünglich Divinorin A-C

(**2-11** - **2-16**) benannt wurden.^[58,59] Im Laufe der Jahre wurden weitere Verbindungen und Derivate isoliert, unter anderem von Prisinazno, Rothmann und Rizzacasa (Schema 2.5 auf der nächsten Seite, Schema 2.6 auf der nächsten Seite).^[60-64]

Der Wirkmechanismus von Salvinorin A (**1-5a**) unterscheidet sich stark von Indolamin- und Phenethylamin abgeleiteten psychedelischen Alkaloiden. Diese binden durch ihre strukturelle Ähnlichkeit zu Serotonin primär an 5-HT bzw. 5-HT_{2A} Rezeptoren im ZNS und Herz-Kreislaufsystem. Salvinorin A (**1-5a**) wirkt jedoch ähnlich zu Ketocyclazocin (**2-1**) (Schema 2.1 auf Seite 7), als selektiver Agonist an KOR und löst dementsprechend analgetische als auch dysphorische und halluzinogene Effekte aus.^[65,66]

Durch Salvinorin A (**1-5a**) induzierte Effekte können durch den allgemeinen Opioid-Rezeptor Antagonisten Naltrexon blockiert werden, nicht jedoch durch den 5-HT_{2A} Antagonisten Ketanserin.^[67]



SCHEMA 2.6: Strukturen der *trans-neo*-Clerodane Salvinicin A und B (**2-17**, **2-18**) sowie Salvinidin A-D (**2-19** - **2-22**).

2.2.2 Biologische Aktivität und Biosynthese

Bioaktivität

Auf Grund der hohen Dichte von KOR im Gehirn (genauer im Thalamus, Temporallappen, Parietallappen und Claustrum) wird vermutet, dass diese wichtige *target sites* von Salvinorin A (**1-5a**) und seinen Derivaten sind.^[57] Die Abwesenheit von Stickstoff in diesen Strukturen hat zur Folge, dass sie bei zellulärem pH-Wert nicht ionisieren. Sie binden auf Grund ihrer lyophilen Eigenschaften stark an Plasmaproteinen, werden schnell im Körper verteilt und können zusätzlich leicht die Blut-Hirn-Schranke passieren. Tests an weiblichen Pavianen zeigen eine Bindungskapazität an Plasmaproteinen von etwa 83%. Bereits 40 Sekunden nach Verabreichung von Salvinorin A (**1-5a**) konnte der Wirkstoff die Blut-Hirn-Schranke passieren und erreicht dabei eine maximale Konzentration von 3.3% der gegebenen Dosis. Abb. 2.7).^[68,69] Dieselben strukturellen Eigenschaften sind auch maßgeblich entscheidend für ihre biologische Aktivität. Prisinzano und Rothmann untersuchten bereits 2008 die *Structure-Activity Relationship*, Struktur-Wirkungsbeziehung (SAR) von Salvinorin A (**1-5a**) und der Derivate ausgiebig und prüften diese auf ihre Eignung in der Pharmakologie.^[11]

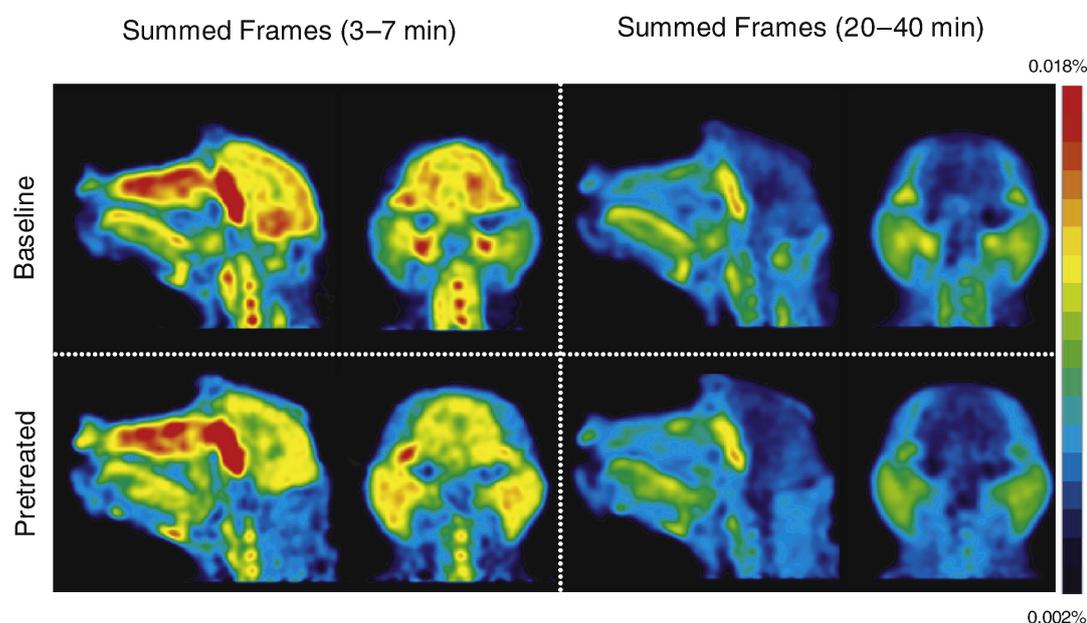
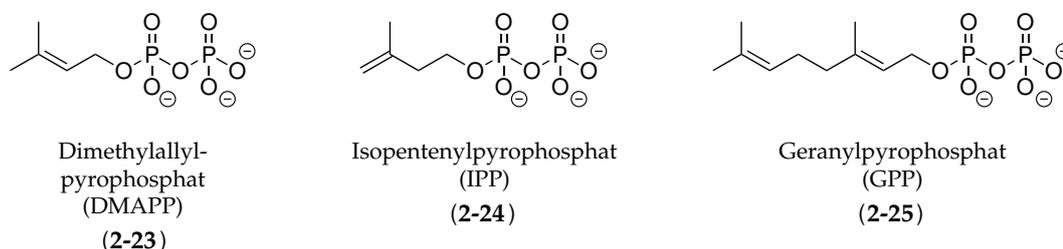


ABBILDUNG 2.7: Gehirnschans von Pavianen aus Positronen-Emissions-Tomographie (PET) Studien mit ^{11}C markiertem Salvinorin A (**1-5a**) als Tracer. Übernommen aus „*Pharmacokinetics of the potent hallucinogen, Salvinorin A in primates parallels the rapid onset, short duration of effects in humans*“.^[68]

Salvinorin A (**1-5a**) besitzt das Potential zur Therapie chronischer und starker Schmerzen und kann bei der Behandlung drogenabhängiger Patienten oder bei Stimmungsstörungen sowie Gemütskrankheiten als Stimmungsaufheller verwendet werden.^[4,70,71] Verhaltensstudien an Ratten konnten zeigen, dass Salvinorin A (**1-5a**) Einfluss auf die Regulation des Dopaminhaushalts hat.^[72] Der Belohnungseffekt durch Nahrungsaufnahme, Drogenmissbrauch und Sex wird durch den Dopaminhaushalt reguliert, weshalb unter anderem vermutet wird, dass die Wechselwirkung von Salvinorin A (**1-5a**) mit KOR in unterschiedlichen Hirnbereichen die Ursache seiner suchthemmenden Eigenschaft ist.^[73,74] Opiode werden in der Medizin stets mit Bedacht eingesetzt, da trotz ihres großen Nutzens auch immer die Gefahr von schwerwiegenden Nebenwirkungen wie Atemdepression oder die Neigung zur Abhängigkeit besteht. Salvinorin A (**1-5a**) ist in dieser Hinsicht einzigartig, da es keinen dieser Nebeneffekte hervorruft und darüber hinaus einen antinozeptiven (Schmerzwahrnehmung-inhibierenden) Effekt besitzt.^[75,76] 2001 wurde die erste Fallstudie zur Behandlung von Depression bei einem Menschen dokumentiert und veröffentlicht. Dabei wurde der Patient, eine 26-jährige Frau, über sechs Monate mit Blättern *Salvia divinorum* behandelt und konnte vollständig genesen.^[77] Diese antidepressive Wirkung konnte von Braidia *et al.* in einer an Ratten durchgeführten Verhaltensstudie durch die Verabreichung niedriger Dosen von Salvinorin A (**1-5a**) bestätigt werden.^[78,79] Darüber hinaus besitzt Salvinorin A (**1-5a**) entzündungshemmende Eigenschaften.^[80]

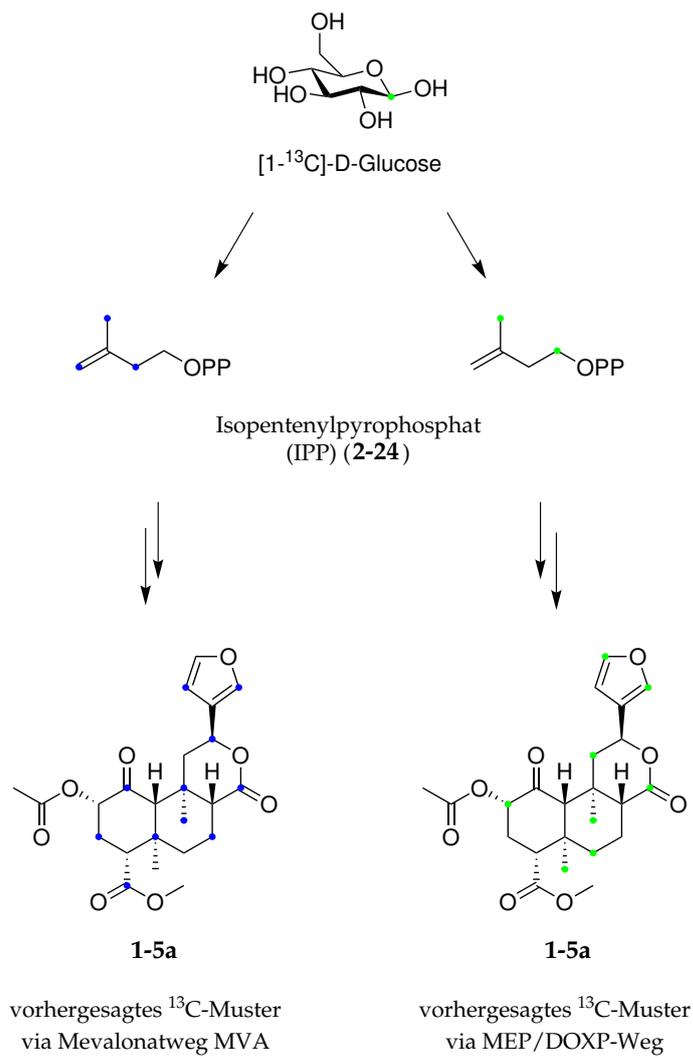
Biosynthese

Terpene und Terpenoide kommen vor allem als Sekundärmetabolite in Pflanzen vor. Sie sind für den Organismus in erster Linie nicht lebensnotwendig, werden jedoch zum Schutz gegen äußere Einflüsse wie beispielsweise Fressfeinde gebildet. Die Biosynthese von Terpenen aus den Isoprenderivaten Isopentenylpyrophosphat (IPP) und Dimethylallylpyrophosphat (DMAPP) wurde erstmals 1964 von Lynen und Bloch aufgeklärt.^[81,82] Dabei wurde angenommen, dass diese über den Mevalonatweg (MVA) aus Mevalonsäure gebildet werden. Anschließend erfolgt enzymkatalysiert die Bildung größerer Moleküle (Schema 2.7).^[83]



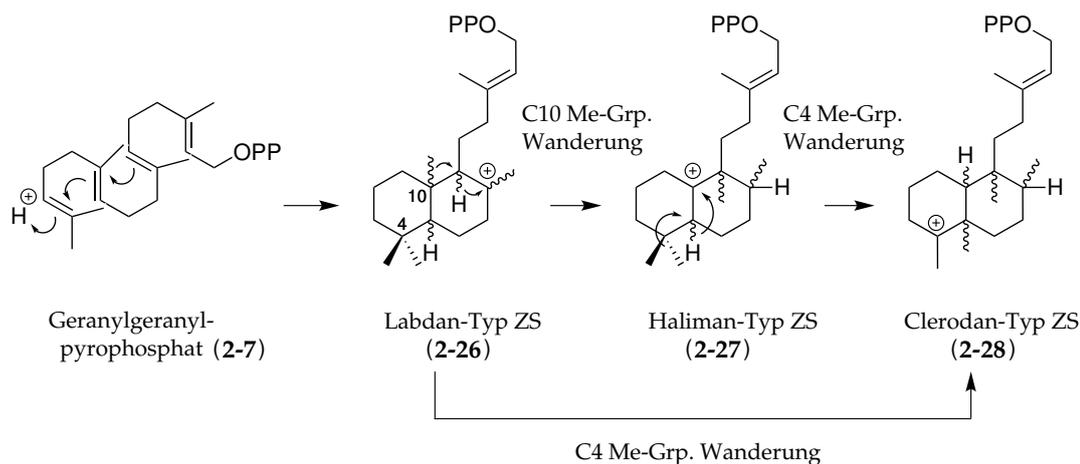
SCHEMA 2.7: Strukturen der Terpengrundbausteine IPP, DMAPP und Geranylpyrophosphat (GPP).

Die Biosynthese vieler Clerodane, einschließlich Salvinorin A (**1-5a**), verläuft hingegen über den Methylerythritolphosphat bzw. 1-Desoxy-D-xylulose-5-phosphat (MEP/DOXP) Weg.^[84,85] Dies konnte 2007 von Zjawiony *et al.* durch ¹³C-Isotopenmarkierung bestätigt werden.^[86] Die Untersuchung vorhergesagter und gemessener Isotopenmuster an Salvinorin A (**1-5a**) ergab, dass die für die Biosynthese verwendeten Isoprene aus einem C-5 Zuckerbaustein synthetisiert wurden (Schema 2.8 auf der nächsten Seite).^[36,87] Analysen via nuclear magnetic resonance, Kernspinresonanz (NMR) und HRMS unter Verwendung von ¹¹C Isotopenmarkierung, konnten dies ebenfalls bestätigen.^[88]



SCHEMA 2.8: Vorhergesagte ¹³C-Isotopenmuster via MVA (blau) oder MEP/DOXP (grün) Biosyntheseweg (vereinfacht). Verändert übernommen von Zjawiony *et al.*^[86]

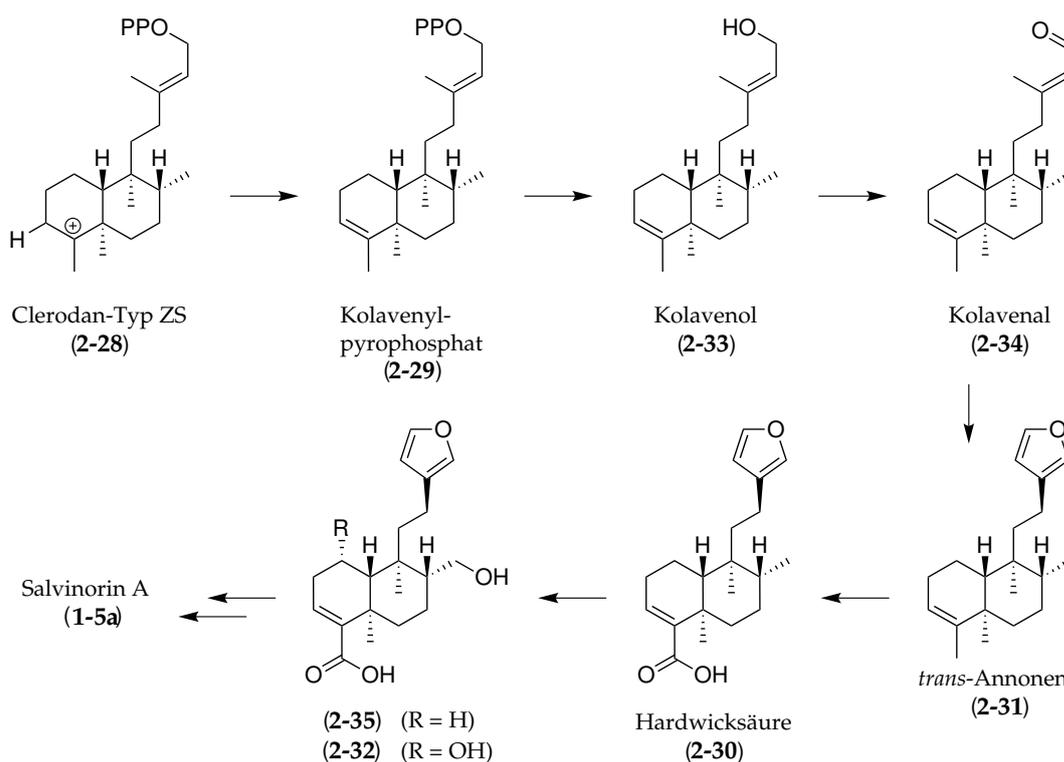
IPP und DMAPP werden durch Synthasen über mehrere Schritte zu Geranylgeranylpyrophosphat (GGPP) (**2-7**) verstoffwechselt, welches anschließend zu einer Zwischenstufe des Labdan-Typs (**2-26**) cyclisiert (Schema 2.9). Diese wird enzymkatalysiert entweder konzertiert mit einer Methylgruppenwanderung vom C-4 zu C-5 Kohlenstoff oder schrittweise über die Haliman-Typ Zwischenstufe (**2-27**) zur Clerodan-Typ ZS **2-28** umgesetzt.^[53,89]



SCHEMA 2.9: Übersicht zur Biosynthese von Clerodanen verändert übernommen von Lee *et al.*^[35]. ZS = Zwischenstufe.

Gang *et al.* nehmen an, dass die Clerodan-Typ ZS **2-28** zum Kolavenylpyrophosphat (**2-29**) umgesetzt und anschließend dephosphoryliert wird (Schema 2.10 auf der nächsten Seite). Die anschließenden Schritte beinhalten die regio- und stereoselektive Synthese durch mehrere Enzyme zur Hardwicksäure (**2-30**) über das *trans*-Annonen (**2-31**). Weitere Funktionalisierung liefert schließlich den Metabolit **2-32** als Vorstufe von Salvinorin A (**1-5a**) und Analoga.^[90]

Salvinorin D (**1-5d**) und E (**1-5e**) stehen durch Transacetylierung in einem dynamischen Gleichgewicht. Zjawiony *et al.* gehen davon aus, dass sie wichtige Vorstufen von Salvinorin A (**1-5a**) sind.^[86] Gang *et al.* postuliert hingegen, dass Salvinorin H (**1-5h**) den zentralen Vorläufer der Salvinorine B - E (**1-5b** - **1-5e**) und I (**1-5i**) darstellt. Salvinorin B (**1-5b**) wiederum ist der unmittelbare Vorläufer von Salvinorin A (**1-5a**).^[51,90]


 SCHEMA 2.10: Biosynthese Salvinorin A verändert übernommen von Gang *et al.*^[90].

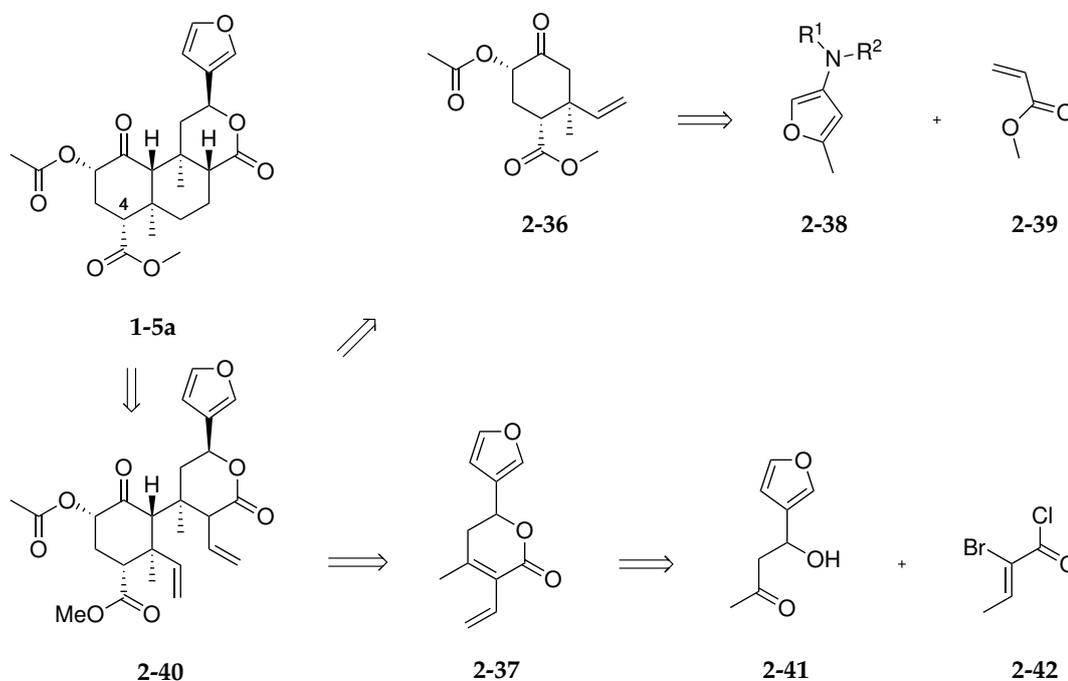
2.2.3 Bisherige Synthesestrategien und Totalsynthesen

Zum Zeitpunkt dieser Arbeit wurden bereits mehrere Totalsynthesen des Naturstoffs Salvinorin A (1-5a) und seiner Derivate veröffentlicht. Dazu gehören sechs vollendete Totalsynthesen von Salvinorin A (1-5a) und vier vollendete Synthesen unterschiedlicher Analoga sowie weitere fehlgeschlagene synthetische Annäherungen.^[91]

Unvollendete Totalsynthesen

Im Rahmen seiner Dissertation erarbeitete A. R. Lingham in der Arbeitsgruppe von T. J. Rook eine der ersten Syntheseveruche von Salvinorin A (1-5a) (Schema 2.11 auf der nächsten Seite).^[92] Dabei sollte das tricyclische Grundgerüst aus den Fragmenten 2-36 und 2-37 via Michael-Addition mit anschließender Olefin Metathese sowie Hydrierung erfolgen.^[93] Die Diels-Alder Reaktion zur Synthese des Cyclohexanons 2-36 aus dem Furanderivat 2-38 und Methylacrylat (2-39) lieferte ein Gemisch aus

exo- und *endo*-Cycloaddukten. Die Öffnung des entstehenden Bicyclus und die anschließende Funktionalisierung dieses Racemats ging jedoch immer mit einer Epimerisierung am C-4 Kohlenstoff einher, weshalb die Isolation, Charakterisierung und Kupplung dieses Fragment mit dem Lacton **2-37** nie erprobt wurde.^[94]

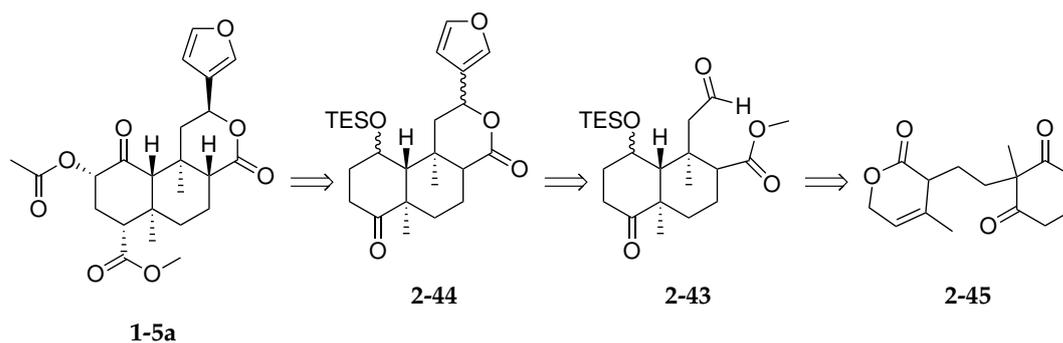


SCHEMA 2.11: Retrosynthetische Analyse der von Rook *et al.* erarbeiteten Synthese zu Salvinorin A (2006-2007)^[92,94].

Aus der Arbeitsgruppe von S. Gilbertson wurde im Jahr 2015 für die Totalsynthese von Salvinorin A Decalin **2-43** als wichtiges Intermediat gewählt (Schema 2.12 auf der nächsten Seite). Mit dieser Vorstufe sollte der Ringschluss zum Lacton **2-44** im *proof-of-concept* getestet werden, wodurch eine Derivatisierung am C-12 Kohlenstoff erfolgen könnte. Das gewünschte Lacton **2-44** konnte schließlich, ähnlich zu den Totalsynthesen von Hagiwara *et al.*, aus einem Wieland-Miescher-Keton (WMK) synthetisiert werden.^[95] Weitergehende, alternative oder effizientere Synthesen aus Vorstufen wie dem Lacton **2-45** konnten jedoch nie realisiert werden.

Vollendete Totalsynthesen

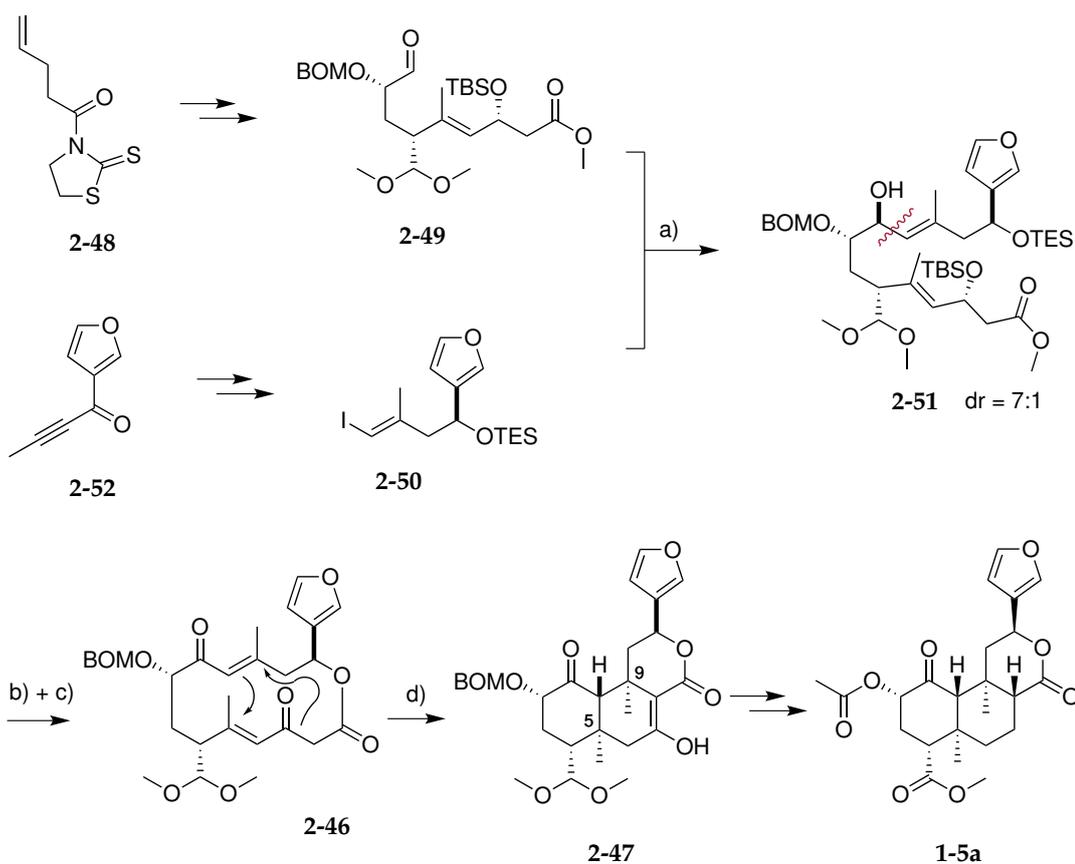
Die erste Totalsynthese von Salvinorin A (**1-5a**) gelang David A. Evans und seiner Arbeitsgruppe 2007. Kernstück dieser Synthese war der Aufbau des Bisenon-Macrolactons **2-46**, welches in einer Kaskaden-Michael-Addition zum tricyclischen



SCHEMA 2.12: Retrosynthetische Analyse mit relevanten Zwischensufen aus der Arbeitsgruppe von S. Gilbertson (2015).^[95]

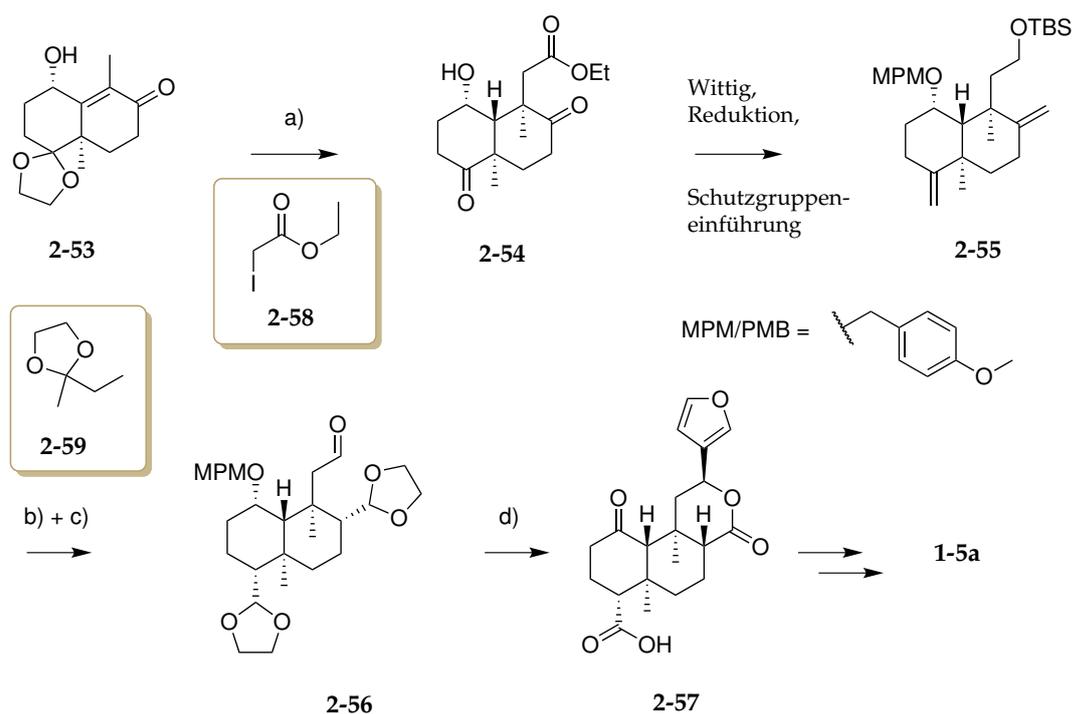
Salvinorin Grundgerüst **2-47** reagiert (Schema 2.13 auf der nächsten Seite).^[96] Eine Strategie die im Arbeitskreis bereits 2003 für die Totalsynthese von (-)-FR182877 verfolgt wurde.^[97] Ausgehend vom Thiazolidinderivat **2-48** konnte der Aldehyd **2-49** in 14 Schritten enantioselektiv hergestellt werden. Die Synthese des Furanderivats **2-50** erfolgte über stereoselektive Reduktion mit anschließender Alkinisomerisierung und Iodierung aus Alkinon **2-51**. Vinyliodid **2-50** konnte anschließend zum Grignard-Reagenz überführt und mit Aldehyd **2-49** gekuppelt werden um Allylalkohol **2-51** in einem Diastereomerenverhältnis (dr) von 7:1 herzustellen. Die Macrolactonisierung als Schlüsselschritt konnte mit Reaktionsbedingungen nach Shiina *et al.* mit einer Ausbeute von 85% durchgeführt werden (vgl. Schema 2.13 auf der nächsten Seite).^[98] Desilylierung von Verbindung **2-51** und Oxidation mit Dess-Martin-Periodinan (DMP) lieferten den Macrocyclus **2-46**. Dieser reagiert bei Zugabe von Tetra-*n*-butylammoniumfluorid (TBAF) bei 5 °C über eine selektive transannulare Kaskadenreaktion zum Tricyclus **2-47** als einziges Diastereomer. Der sesselförmige Übergangszustand, der bei dieser Reaktion durchlaufen wird begünstigt die selektive Bildung eines *trans*-Decalins mit quartären Stereozentren an C-5 und C-9. Die Desoxygenierung, α -Hydroxylierung und Acetylierung von **2-47** liefert schließlich den Naturstoff Salvinorin A (**1-5a**) in 29 Schritten mit einer Gesamtausbeute von etwa 1%.

Ein Jahr später 2008 gelang es auch Hagiwara *et al.* eine Syntheseroute mit 20 Schritten, ausgehend vom (*R*)-(-)-Wieland-Miescher-Keton (WMK) (**2-53**) zu etablieren (Schema 2.14 auf Seite 25).^[99] Die reduktive Alkylierung und anschließende Acetalspaltung am WMK **2-53** lieferten Diketon **2-54**, welches einer Wittig-Reaktion mit



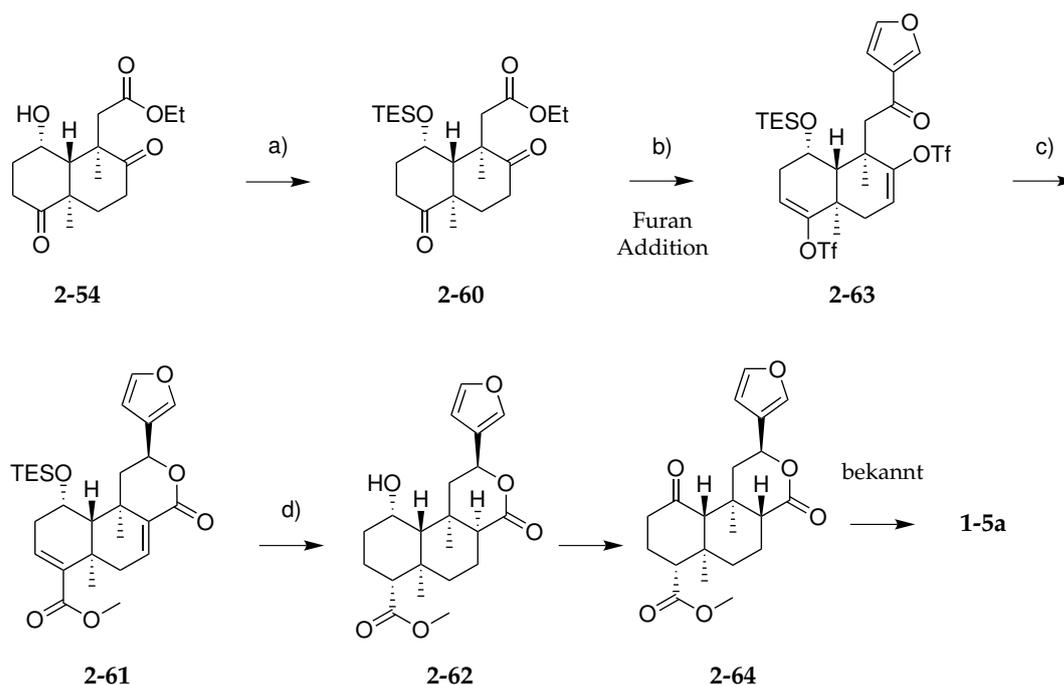
SCHEMA 2.13: Salvinorin A (**1-5a**) Totalsynthese von Evans *et al.*^[96]. **a)** i. *n*-BuLi, MgBr₂·OEt₂, -78 °C, ii. MgBr₂·OEt₂, DCM, -78 °C - 0 °C, 86%; **b)** i. TBSOTf, 2,6-Lutidin, ii. PPTS, MeOH, iii. LiOH, *i*-PrOH, H₂O, 75%; **c)** i. *n*-Butylamin, DMAP, [0.0015 M], ii. TBAF, iii. DMP, 85%; **d)** TBAF, -78 °C - 5 °C, 99%.

anschließender Reduktion unterzogen wurde. Nach der Schützung der freien Hydroxylgruppen wurde das Dien **2-55** erhalten. Die Funktionalisierung zum Aldehyd **2-56** erfolgte durch Hydroborierung und Oxidation des Olefins, gefolgt von einer Ketalisierung mit Monoethylenglykol (MEG) zu Acetal **2-56**. Nach der Einführung des Furanrings und anschließender Lactonisierung zum Tricyclus **2-57** konnte mittels Rubottom-Oxidation die Hydroxylgruppe an C-2 Position eingeführt und acetyliert werden, womit die Synthese von Salvinorin A vollendet wurde.



SCHEMA 2.14: Salvinorin A (**1-5a**) Totalsynthese (1st Gen.) nach Hagiwara *et al.* (2008)^[99]. a) i. Li/NH₃, **2-58**, ii. 3 M HCl, EtOH, 51%; b) i. BH₃-THF, 3 M NaOH, H₂O₂, ii. Pyridiniumdichromat, Cornforth-Reagenz (PDC), AcONa, iii. NaOMe, 85%; c) i. MEG, *p*-Toluolsulfonsäure (PTSA), **2-59**, 99%, ii. TBAF, iii. PDC, AcONa, 78%; d) i. 3-Bromfuran, *t*-BuLi, ii. PTSA, Aceton, iii. DDQ, H₂O, iv. PDC, 2-Methyl-2-Buten, DMF, 26%.

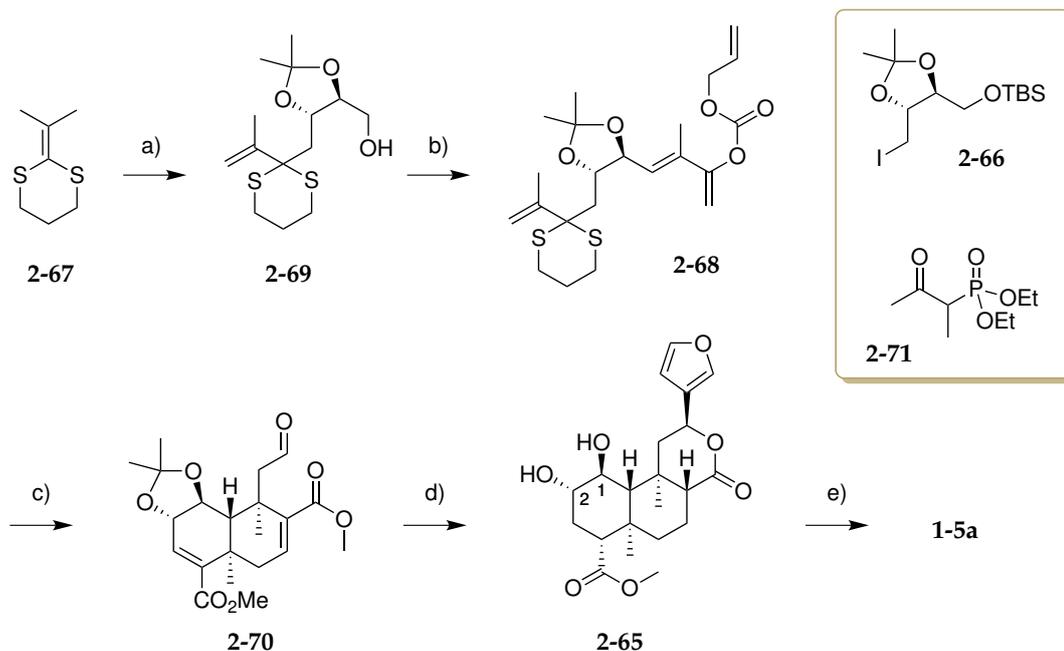
Die Gesamtausbeute bei 20 Schritten mit 0.5% ist verglichen mit der ersten Synthese von Evans *et al.* geringer. Ursache hierfür ist beispielsweise die reduktive Alkylierung zum Diketon **2-54**, welche auf Grund der Eliminierung der Hydroxylgruppe am C-1 Kohlenstoff als Nebenreaktion gering ausfällt. Während der Einführung des Furanrings konnte keine Selektivität zugunsten des gewünschten Diastereomers erzielt werden. Desweiteren liefert die Ruxbottom-Oxidation in den letzten Schritten der Synthesesequenz die falsche Konfiguration an C-2 Position und musste daher mithilfe einer Mitsunobu Reaktion epimerisiert werden. Vor diesem Hintergrund wurde eine effizientere Syntheseroute ausgearbeitet und ein Jahr später publiziert (Schema 2.15 auf der nächsten Seite). Die Ausgangsverbindung dieser Synthese stellt erneut das Diketon **2-54** dar. Hier erfolgt nach der Silylierung der Hydroxylgruppe zu Diketon **2-60** und Enolisierung/Triflatierung der Ketofunktionen direkt die Furanaddition mit 3-Bromofuran via Weinrebamid, wodurch das Problem der niedrigen Diastereoselektivität umgangen wird. Nach Oxidation der Triflatgruppen zu den entsprechenden Methylestern erfolgt die stereoselektive Lactonisierung mittels K-Selektrid zum Tricyclus **2-61**. Anschließende Reduktion der Doppelbindungen mit SmI_2 und Desilylierung mit TBAF lieferte den Alkohol **2-62** allerdings mit falscher Stereochemie am C-8 Kohlenstoff. Dieses Stereozentrum konnte basen-vermittelt epimerisiert werden. Die abschließenden Syntheseschritte zu Salvinorin A (**1-5a**) wurden aus der ersten Totalsynthese von Hagiwara *et al.* übernommen.^[99] Somit konnte die Gesamtausbeute bei gleicher Stufenzahl von 0.5% auf 1.4% gesteigert werden.



SCHEMA 2.15: Salvinorin A (**1-5a**) Totalsynthese (2nd Gen.) nach Hagiwara *et al.* (2009)^[100]. a) TESOTf, Py, DMAP, DMF, 93%; b) i. Comins Reagenz, NaHMDS, ii. *i*-PrMgBr, MeN(OMe)H·HCl, iii. 3-Bromfuran, *t*-BuLi, 46%; c) i. Pd(PPh₃)₄, CO, dppf, Et₃N, MeOH, ii. K-Selektrid, *t*-BuOH, 66%; d) i. SmI₂, Et₃N, AcOH, ii. TBAF, 58%.

Der Forsyth Arbeitsgruppe gelang es 2016 ebenfalls eine Totalsynthese aufzustellen.^[101] Hierbei werden die Stereozentren der Hydroxylgruppen an Position C-1 und C-2 (Diol **2-65**) bereits zu Beginn substratkontrolliert aus dem Weinsäurederivat **2-66** und dem Dithian **2-67** eingeführt (Schema 2.16 auf der nächsten Seite). Die Synthese des Allylcarbonats **2-68** begann mit dem Umsatz des Iodids **2-66** mit dem Anion des Dithians **2-67** zu Acetal **2-69**. Anschließende Oxidation, Horner-Wadsworth-Emmons Reaktion und Carboxylierung lieferte Allylcarbonat **2-68**. Dieses wird mittels intramolekularer Diels-Alder Cycloaddition in hoher Ausbeute zum *trans*-Decalin **2-70** umgesetzt und anschließend zum Aldehyd **2-70** funktionalisiert. Es wird angenommen, dass der Dithianrest am Carbonat **2-68** während der Cycloaddition eine geringe 1,3-Allylspannung erzeugt, sodass alle Substituenten mit Ausnahme der Vinylmethylgruppe eine pseudoäquatoriale Position im sesselförmigen Übergangszustand einnehmen. Erhitzen des Cycloadduktes in Gegenwart von Pd(0) führt zum Transfer der Allylgruppe an C-9. Die diastereoselektive Addition des Furans an dem Aldehyd **2-70** nach Gau *et al.* initiiert gleichzeitig die spontane Lactonisierung zum Tricyclus (dr = 8:1).^[102] SmI₂ vermittelte Reduktion

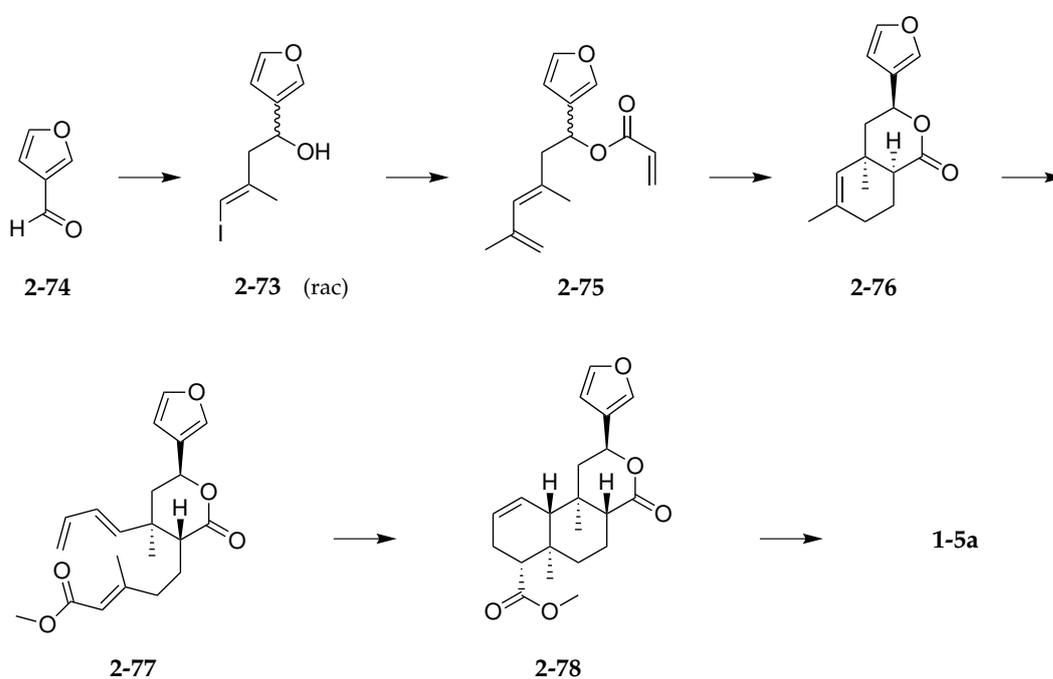
und anschließende saure Acetalspaltung liefern schließlich das Diol **2-65** und sein C-8 Epimer. Analog zur Synthese von Hagiwara *et al.* laufen diese Schritte jedoch zugunsten des unerwünschten Epimers mit einem Verhältnis von 1:2.5 ab (Schema 2.14 auf Seite 25, Schema 2.15 auf der vorherigen Seite). Salvinatorin A (**1-5a**) wird in 16 Schritten durch abschließende Oxidation und Acetylierung mit einer Gesamtausbeute von 1% synthetisiert.



SCHEMA 2.16: Salvinatorin A (**1-5a**) Totalsynthese nach Forsyth *et al.* (2016)^[101]. a) i. *n*-BuLi, **2-66**, HMPA ii. NH₄F, MeOH, 81%; b) i. (COCl)₂, DMSO, Et₃N, ii. NaH, **2-71**, iii. KHMDS, Alloc-Cl 68%; c) i. *o*-DCB, reflux, ii. [Bis(trifluoroacetoxy)iod]benzol (PIFA), MeCN, iii. Pd(PPh₃)₄, PhMe, iv. KHMDS, Comins Reagenz, v. Pd(PPh₃)₄, CO, dppf, Et₃N vi. OsO₄, NMO, PhI(OAc)₂ 22%; d) i. (*R*)-BINOL-Ti(OiPr)₂ 0.1 Eq, ii. SmI₂, Et₃N, PTSA, MeOH, 11%; e) i. Ac₂O, 2,6-Lutidin, ii. TPAP, NMO, 72%.

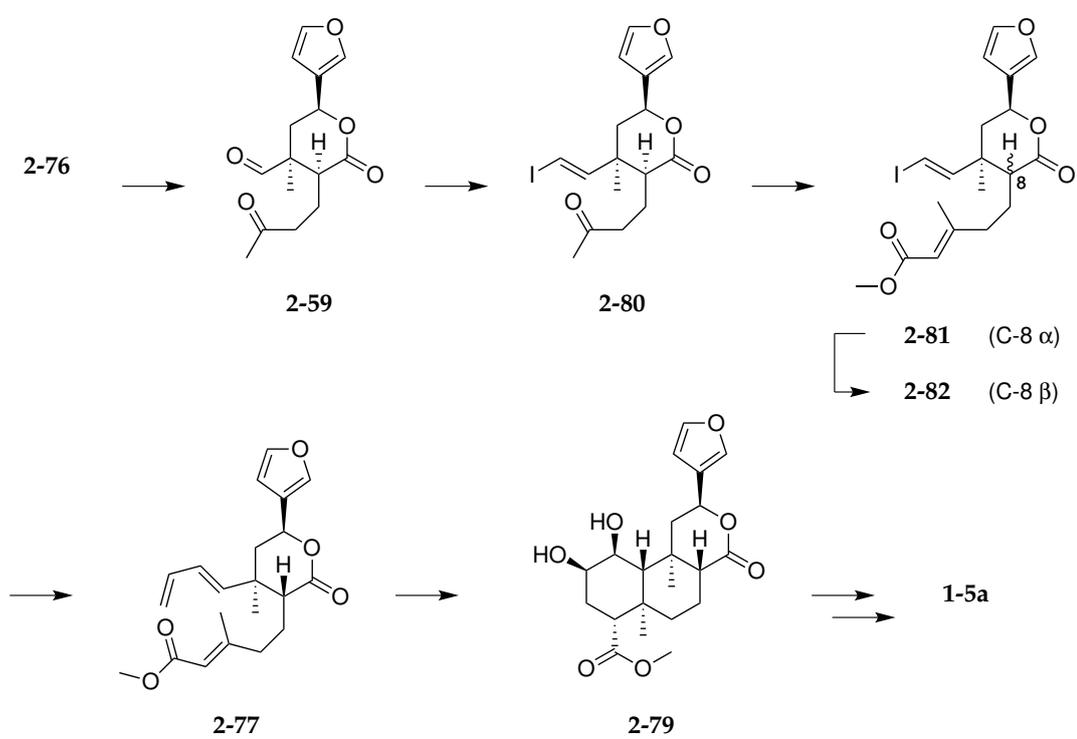
Zwei Jahre später 2018 veröffentlichten Metz *et al.* ihre eigene racemische Totalsynthese zu Salvinatorin A (**1-5a**), die sich ebenfalls der Diels-Alder Cycloaddition als Schlüsselreaktion bedient.^[103] Im Gegensatz zur Synthese nach Forsyth wird das Decalingerüst jedoch erst spät etabliert, da hier mit dem Aufbau des Lactonrings begonnen wird (Schema 2.17 auf der nächsten Seite). Ähnlich zur Synthese von 20-nor Salvinatorin A **2-72** nach Perlmutter *et al.* aus dem Jahr 2009 (Schema 2.21 auf Seite 32) wird von Vinyliodid **2-73** ausgehend aus 3-Furfural (**2-74**) in zwei Schritten hergestellt.^[104] Die Liebeskind-Kupplung dieses Iodids mit Tributylpropenylstannan und Veresterung lieferten Acrylat **2-75**, welches in einer intramolekularen

Diels-Alder Reaktion bei 180 °C zum Cycloaddukt **2-76** umgesetzt wird.^[105] Eine Osmiumtetroxid vermittelte Upjohn-Dihydroxylierung mit anschließender Periodatspaltung, Takai und Horner-Wadsworth-Emmons Olefinierung, DBU induzierte C-8 Epimerisierung und Pd-katalysierte Stille-Kupplung mit einem Vinylstannan lieferte schließlich Trien **2-77**. Dieses wurde bei 200 °C in einer Diels-Alder Cycloaddition umgesetzt, wobei das erwünschte *trans*-Decalin mit 94% Diastereoselektivität und 88% Ausbeute entsteht. Die Synthese konnte schließlich ähnlich zu Hagiwara *et al.* (Schema 2.14 auf Seite 25) nach erneuter Dihydroxylierung, Silylschätzung an C-2, Ley-Griffith Oxidation und Acetylierung nach Mitsunobu fertig gestellt werden.



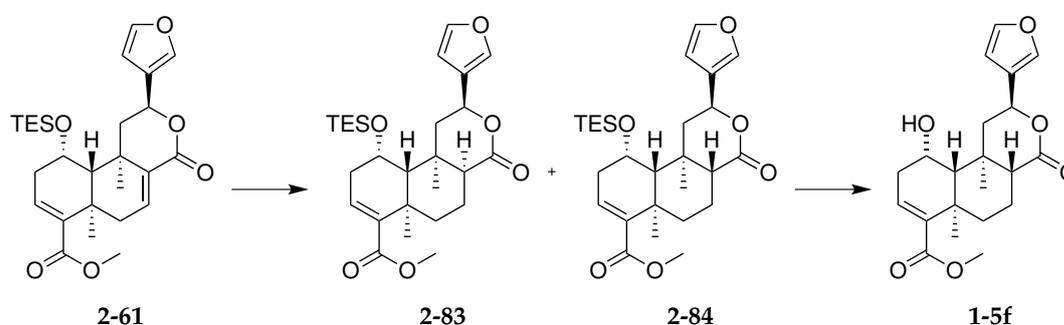
SCHEMA 2.17: Racemische Salvinorin A Totalsynthese nach Metz *et al.* (2018)^[103].

Dieselbe Arbeitsgruppe veröffentlichte 2021 eine verbesserte enantioselektive Totalsynthese,^[106] welche komplett auf die Nutzung von Schutzgruppen verzichtet. Ausgehend vom Acrylat **2-76**, welches nach Maruoka *et al.* mit hoher Enantioselektivität hergestellt werden konnte, wurde dieselbe Strategie zum Diol **2-79**, wie bereits 2018 publiziert, verfolgt (Schema 2.18 auf der nächsten Seite).^[107] Optimierte Reaktionsbedingungen lieferten Salvinorin A in 16 Schritten mit 1.4% Gesamtausbeute.

SCHEMA 2.18: Enantioselective Salvinorin A (1-5a) Totalsynthese nach Metz *et al.* (2021)^[106].

Totalsynthesen von Analoga

Wie in Kapitel Abschnitt 2.2.2 auf Seite 16 bereits erwähnt, weisen neben Salvinorin A (**1-5a**) auch manche Derivate eine gewisse biologische Aktivität auf. Neben vielen Anstrengungen Salvinorin A (**1-5a**) als Zielmolekül herzustellen, setzten einige Arbeitsgruppen auch ihr Augenmerk darauf Derivate zu synthetisieren. Ein nennenswerter Vertreter ist Salvinorin F (**1-5f**) dessen Totalsynthese von Hagiwara *et al.* 2011 durchgeführt wurde. Der Arbeitsgruppe gelang es mithilfe der bereits etablierten *2nd Generation* Totalsynthese eine effiziente Route zu diesem verwandten Metabolit herzustellen (Schema 2.19).^[108]

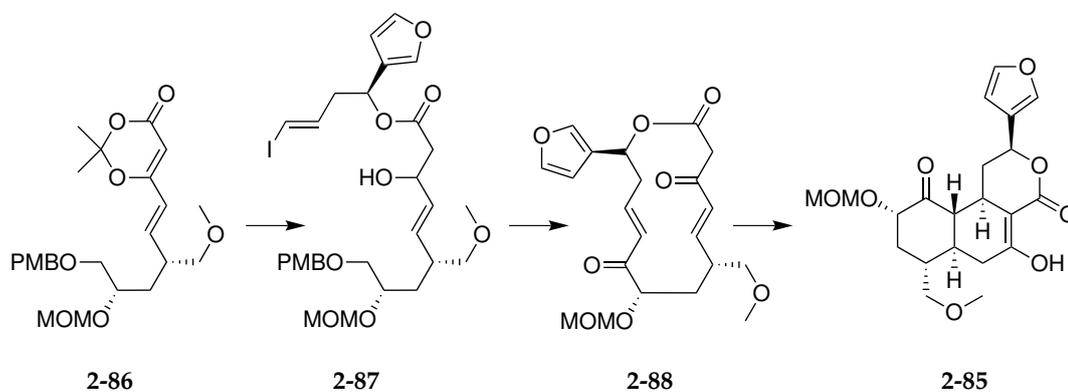


SCHEMA 2.19: Salvinorin F Totalsynthese nach Hagiwara *et al.* (2011)^[108].

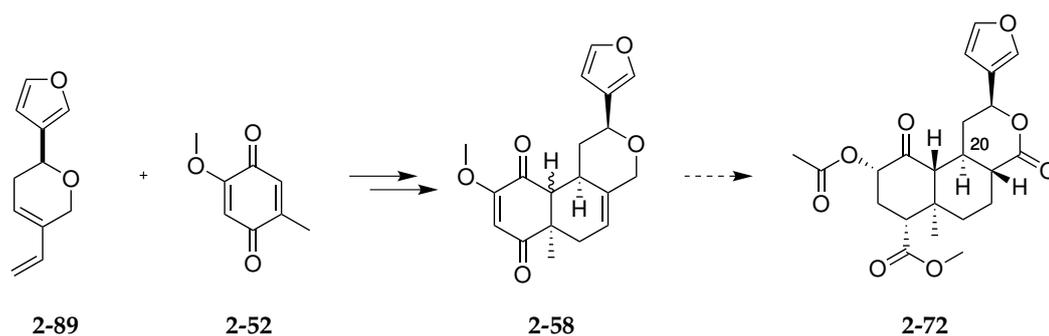
Aufbauend auf den Erkenntnissen der Evans Arbeitsgruppe, haben Prisinzano *et al.* ebenfalls die Synthese eines Analogons via transannulare Michael-Kaskaden-Reaktion durchgeführt. In früheren Publikationen konnte Prisinzano viele Aspekte der pharmakologischen Bedeutung der SAR von Salvinorin A (**1-5a**) aufklären und gilt daher als Vorreiter auf diesem Gebiet.^[11] Leider besaß das in der Totalsynthese erarbeitete Analogon **2-85** eine 100-fach schwächere Aktivität als Salvinorin A (**1-5a**).

2009 versuchte Perlmutter *et al.* eine effiziente Synthese zu 20-nor Salvinorin A **2-72** entwickeln.^[104] Zu diesem Zeitpunkt wurde bereits vermutet, dass 20-nor Salvinorin A **2-72** ein starker KOR Agonist mit ähnlich hoher biologischer Aktivität ist. Die Ergebnisse der Synthesebemühungen des Tricyclus **2-72** wurden publiziert, jedoch konnte die Synthese nie vollendet werden (Schema 2.21 auf der nächsten Seite).^[110]

Erst 8 Jahre später gelang es Shenvi *et al.* 20-nor Salvinorin **2-72** mittels Totalsynthese in 10 Schritten mit einer Gesamtausbeute von 3% aufzubauen.^[111] Ausgehend vom

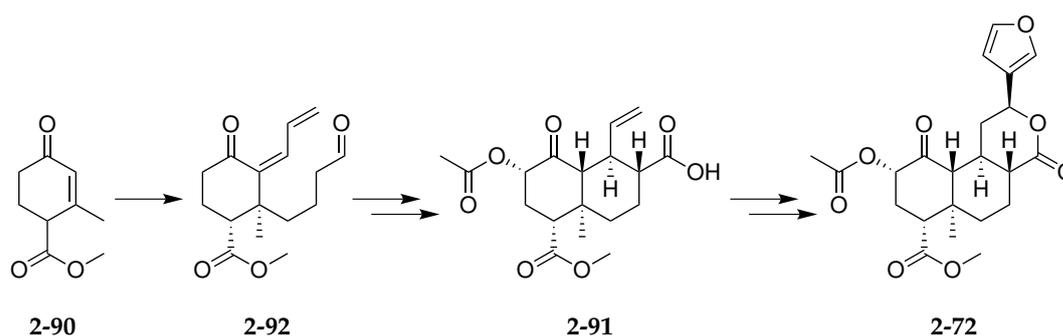


SCHEMA 2.20: Totalsynthese des pseudo-*neo*-Clerodans **2-85** nach Prisinzano *et al.* (2011)^[109].



SCHEMA 2.21: Unvollendete Totalsynthese von 20-*nor* Salvinorin A **2-72** nach Perlmutter *et al.* (2009)^[104].

Hagemann-Methylester **2-90** wird nach 1,4-Addition und intramolekularer Michael-Addition das *trans*-Decalin Grundgerüst **2-91** etabliert und via Pinnick Oxidation, α -Hydroxylierung am C-2 Kohlenstoff gefolgt von Acetylierung zur Carbonsäure **2-91** funktionalisiert. Einführung des Furanrings und Lactonisierung liefert schließlich 20-*nor* Salvinorin A **2-72** (Schema 2.22). Assays zur biologischen Aktivität ergaben, dass 20-*nor* Salvinorin A **2-72** lediglich eine 5-fach schwächere Aktivität bei gleicher Selektivität zu den KOR, MOR und DOR aufweist.



SCHEMA 2.22: Totalsynthese von 20-*nor* Salvinorin A (**2-72**) nach Shenvi *et al.* (2017)^[111].

2.3 Ausgewählte Schlüsselreaktionen

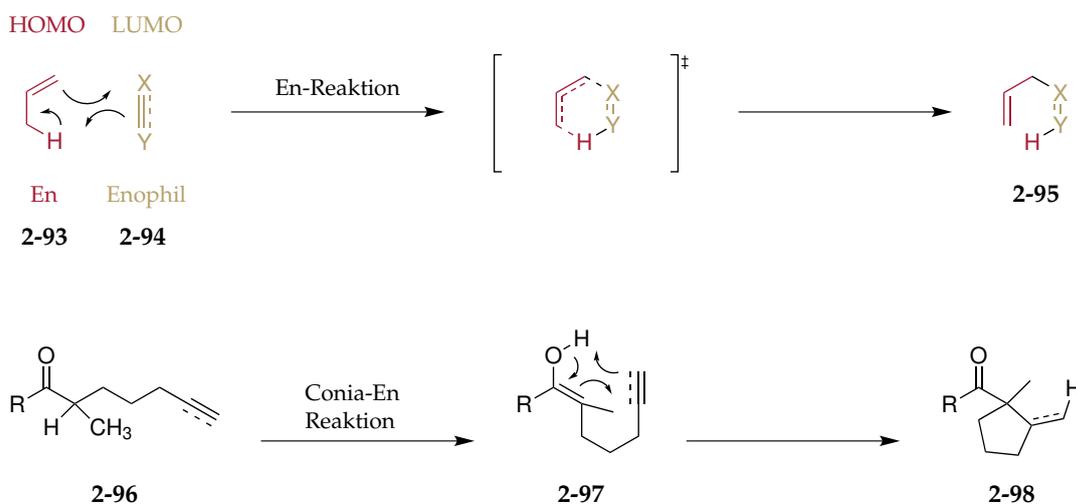
2.3.1 Gold-katalysierte Conia-En

Die (Alder-)En-Reaktion oder auch Hydroallyl-Addition ist eine wichtige Namensreaktion in der organischen Chemie. Diese pericyclische Reaktion beschreibt formal die Addition eines Olefins mit Wasserstoff in Allylposition (En) an eine Doppelbindung oder Dreifachbindung (Enophil). Kurt Alder *et al.* beschreibt diese Art von Reaktion erstmals 1943.^[112] Ähnlich zur Diels-Alder Cycloaddition verläuft die En-Reaktion hoch stereoselektiv und durchläuft einen sechs-gliedrigen Übergangszustand (Schema 2.23 auf der nächsten Seite). Es wird angenommen, dass die Reaktion mechanistisch konzertiert durch Wechselwirkung des HOMO-Orbitals des Ens mit dem LUMO-Orbitals des Enophils abläuft. Intermolekulare En-Reaktionen besitzen hohe Aktivierungsenergien, weshalb in der Regel hohe Temperaturen erforderlich sind.^[113]

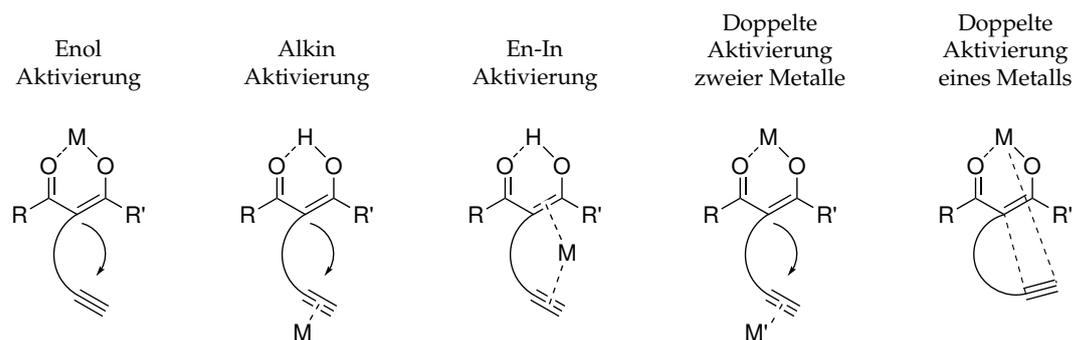
Eine bekannte Variante ist die Conia-En Reaktion.^[114] Sie verläuft über denselben Mechanismus und benötigt anstelle der En-Komponente ein Enol, welches in der Regel aus Ketonen oder Aldehyden *in situ* generiert wird.^[115] Die Reaktion eines so entstehenden Enols mit einer Mehrfachbindung erfolgt typischerweise bei Temperaturen über 300 °C. Da bei diesen Temperaturen eine Zersetzung durch Pyrolyse möglich ist, wurden im Laufe der Jahre mildere Reaktionsbedingungen entwickelt. Lewis-Säuren und Übergangsmetall-Katalysatoren haben sich hier als besonders nützlich erwiesen.

Nakamura *et al.* postulieren für intramolekulare Conia-En-Cyclisierungen unterschiedliche metallvermittelte Möglichkeiten einer Aktivierung (vgl. Schema 2.24 auf der nächsten Seite).^[116] Je nach eingesetzten Substrat und Katalysator können auf diese Weise Cyclisierungen verschiedener Ringgrößen erfolgen.

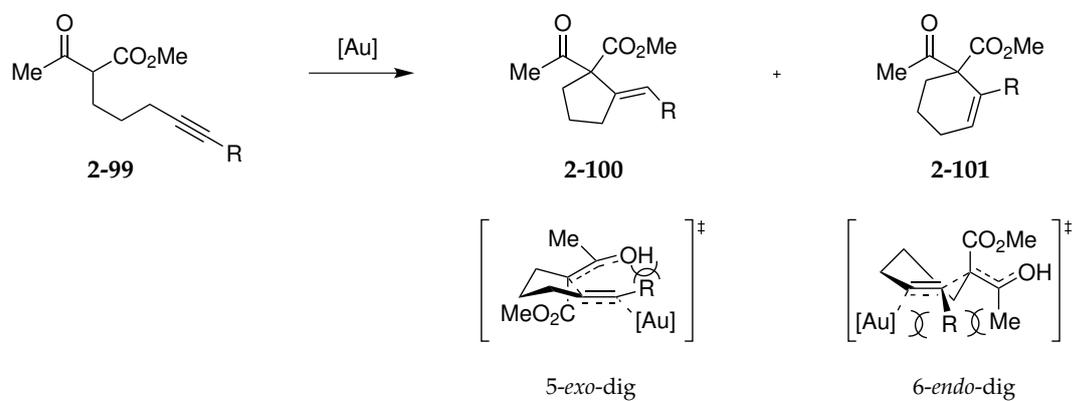
2004 beschreibt Toste *et al.* erstmals die Gold-katalysierte 5-*exo*-dig Cycloisomerisierung unterschiedlicher Dicarbonylverbindungen.^[117] Vier Jahre später erweitern Sawamura *et al.* 2008 den Anwendungsbereich dieser Conia-En Reaktionen durch den Einsatz eines neuen Katalysators zur Steuerung unterschiedlicher Cyclisierungsarten (Schema 2.25 auf der nächsten Seite).



SCHEMA 2.23: Klassische Alder-En und thermische Conia-En Reaktion. Verändert übernommen von Ito *et al.*^[114].



SCHEMA 2.24: Aktivierungsmethoden bei intramolekularen Conia-En Cyclisierungen. Verändert übernommen von Itoh *et al.*^[116].



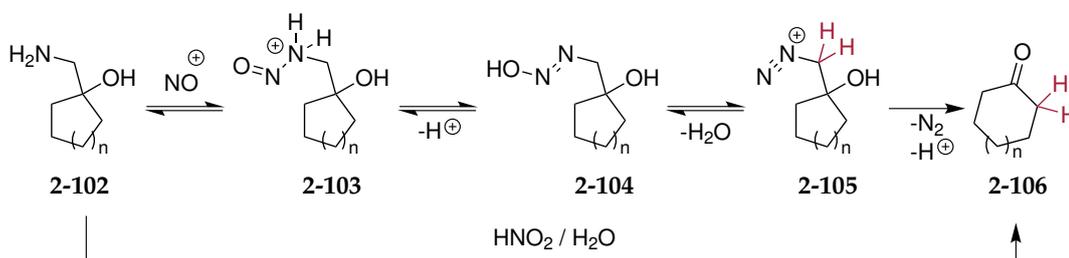
SCHEMA 2.25: Gold-katalysierte Conia-En Reaktion. Beleuchtung sterischer Einflüsse auf die Cycloisomerisierung. Verändert übernommen von^[118].

Baldwin beschreibt in seiner 1976 erschienenen Veröffentlichung Regeln zur Definition von Cyclisierungsreaktionen.^[119] Diese Regeln sollen zum einen bei der Vorhersage zu erwartender Ringschlussreaktionen hilfreich sein und zum anderen eine einheitliche Nomenklatur der Cyclisierungen liefern. Die Nummer ($n = 3,4,5,\dots$) beschreibt die entstehende Ringgröße. Der Präfix *endo* bzw. *exo* gibt an, ob der Bindungsbruch der Abgangsgruppe oder am ungesättigten System während der Reaktion an endo- (innenständig) oder exo-Position (außenständig) erfolgt. Die Suffixe tet (sp^3), trig (sp^2), oder dig (sp) beschreiben die geometrische Situation (Hybridisierung) am Kohlenstoffatom, welches den Ringschluss durchläuft.

2.3.2 Ringerweiterungsreaktionen

Tiffeneau-Demjanov-Homologisierung

Ringerweiterungen sind ein wichtiger Bestandteil in der organischen Synthesechemie, um komplexe Ringsysteme herzustellen. Die Tiffeneau-(Demjanov)-Umlagerung beschreibt die Ringerweiterung cyclischer Ketone ausgehend von β -Aminoalkoholen mit salpetriger Säure (HNO_2) zu entsprechenden homologisierten Ketonen. Diese Reaktion kann zur Synthese 4-8 gliedriger Ringe verwendet werden, wobei die Ausbeuten tendenziell mit zunehmender Ringgröße abnehmen. Mechanistisch verläuft die Reaktion zunächst durch Addition der Aminogruppe an das *in situ* entstehende Nitrosoniumion, Protonentransfer und Wasserabspaltung liefern eine Diazoniumverbindung welche unter Abspaltung von N_2 entropisch begünstigt einen [1,2]-Alkylshift durchläuft (Schema 2.26).^[113]

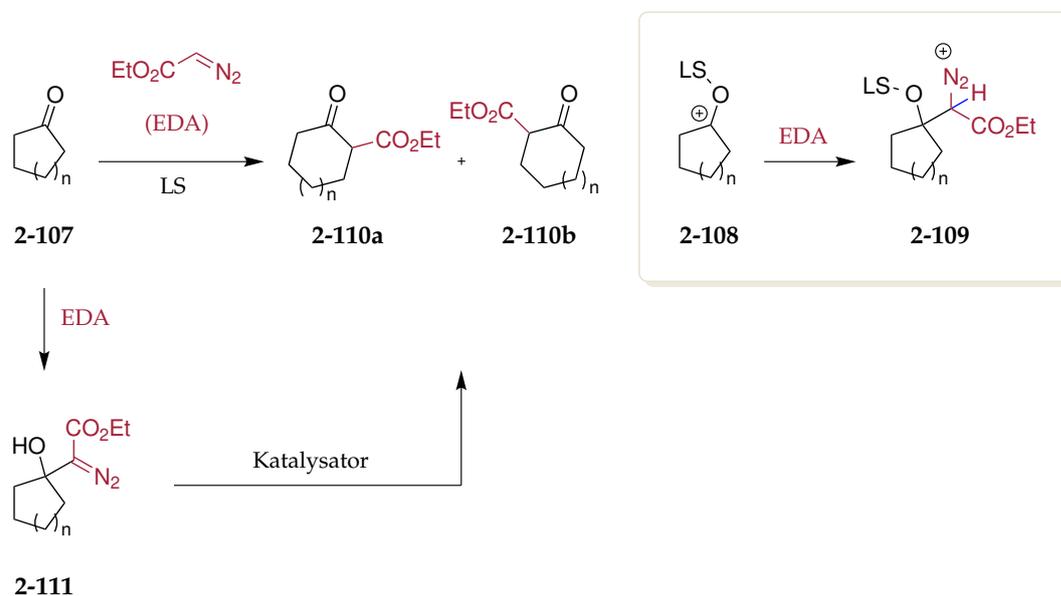


SCHEMA 2.26: Klassische Tiffeneau-Demjanow Umlagerung, verändert übernommen von Kürti und Czako^[113].

Ringerweiterung mit Diazoverbindungen

Alternativ kann die Bildung einer Diazoverbindung wie **2-105** auch direkt aus Keton **2-107** durch Umsatz mit geeigneten Diazoreagenzien erfolgen (Schema 2.27). Als ambiphile Reagenzien besitzen sie am α -ständigen Kohlenstoff eine partielle negative Ladung, wodurch sie leicht mit Elektrophilen wie Carbonylverbindungen reagieren können. Der endständige Stickstoff der Diazogruppe kann hingegen mit Nucleophilen reagieren.^[120]

Die Addition von Diazoessigsäureethylester (EDA) an cyclische Carbonyle wie Keton **2-107** führt zu einer Ringerweiterung über die Zwischenstufen **2-108** und **2-109**, welche nach Abspaltung von Stickstoff zu den homologisierten Ketonen **2-110a** und **2-110b** überführt werden. Diese Methode bietet abhängig von der gewählten Diazoverbindung die optionale Einführung weiterer funktionellen Gruppen in den Ring. Beliebte Reagenzien sind unter anderem Trimethylsilyldiazomethan (TMSCHN₂), Diazoalkane, Aryldiazomethan oder α -Diazoketone und -ester wie EDA. Die Nucleophilie dieser Diazoverbindungen wird stark vom verwendeten Lösungsmittel beeinflusst und nimmt mit steigendem Funktionalisierungsgrad ab.^[121]



SCHEMA 2.27: Ringerweiterung von Ketonen mit Diazoestern^[113].

Für die Addition der Diazoverbindung werden reaktive Carbonylverbindungen benötigt, weshalb die Homologisierung in der Regel in Gegenwart von Lewis- oder Bronstedtsäuren erfolgt. Starke Lewissäuren wie $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ oder Meerwein's

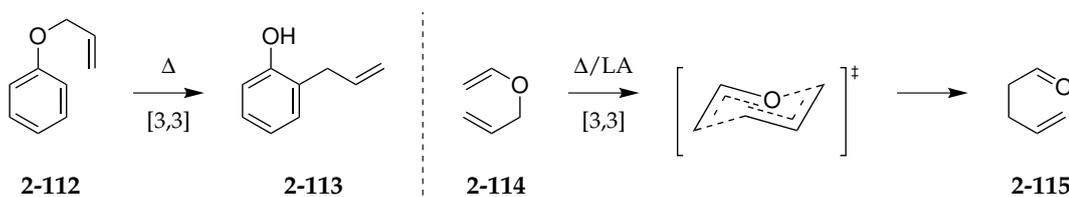
Reagenz ($\text{BF}_4 \cdot \text{OEt}_3$) haben sich hierbei als effektiv erwiesen. Derartige Ringerweiterungen sind nützlich in der Totalsynthese verschiedener Naturstoffe und wurden unter anderem in der Totalsynthese von Hemibrevetoxin B oder Linderol A verwendet.^[122,123]

Einige Übergangsmetallkomplexe ($\text{Rh}(\text{OAc})_4$, CoCl_2 , PdCl_2 , Wilkinson Katalysator) sind ebenfalls in der Lage α -Hydroxyl- α -Diazoverbindungen wie Alkohol **2-111** zu entsprechenden homologisierten Ketonen zu überführen.^[124]

2.3.3 Claisen-Umlagerung

Im ursprünglichen Sinne der 1912 erschienen Publikation beschreibt sie die [3,3]-sigmatrope Umlagerung von Allylphenylethern **2-112** zum entsprechenden C-Allylphenol **2-113**.^[125] Generell benötigt die Umlagerung sehr hohe Temperaturen oder alternativ die Zugabe von Lewissäuren. So werden typischerweise *in situ* hergestellte Allylvinylether **2-114** zu den entsprechenden γ,δ -ungesättigten Carbonylen **2-115** umgesetzt (Schema 2.28).^[113]

Der Reaktionsmechanismus ist pericyclischer Natur und verläuft daher prinzipiell unimolekular und konzertiert als suprafaciale, nicht-synchrone [3,3]-sigmatrope Umlagerung. Es wird angenommen, dass während der Reaktion ein sessel- oder bootsförmiger im Übergangszustand durchlaufen wird, wodurch die stereochemische Information erhalten bleibt (Schema 2.28). Bei acyclischen Systemen ist die Sessel-Konformation geringfügig stabiler (20 kJ/mol).

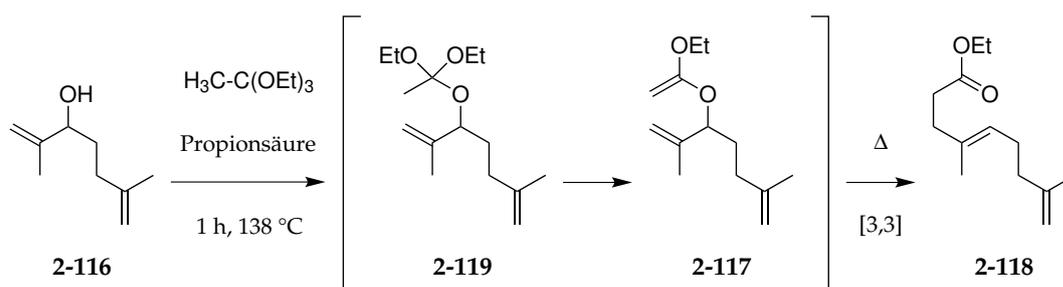


SCHEMA 2.28: Claisen-Umlagerung Entdeckung und Allgemein, verändert übernommen von Kürti und Czakó^[113].

Im Laufe der Jahre konnte so eine Vielzahl hoch funktionalisierter komplexer Naturstoffe hergestellt werden.^[126,127] Die breite Anwendung dieser Umlagerung in der

Synthese führte zu einer raschen Entwicklung vieler Variationen, die sich durch unterschiedliche Reaktionsbedingungen auszeichnen und Gebrauch unterschiedlicher Reagenzien machen.^[128]

1970 beschreibt W. S. Johnson erstmals eine stereoselektive Variante der Claisen-Umlagerung unter Zuhilfenahme eines Orthoesters.^[129] Die Reaktion eines Allylalkohols **2-116** mit Ethylorthoacetat bei 138 °C erzeugt dabei *in situ* unter schwach sauren Reaktionsbedingungen ein Ketenacetal **2-117**, welches direkt in einer [3,3]-sigmatropen Umlagerung zum γ,δ -ungesättigten Ester **2-118** reagiert. Die Reaktion verläuft stereoselektiv und ist besonders geeignet um *trans*-disubstituierte Olefinbindungen aufzubauen. Im Gegensatz zur klassischen Claisen-Umlagerung ist hier nur eine moderate acyclische Stereokontrolle möglich, wenn die allylische Doppelbindung zweifach substituiert ist. *E*-Allylalkohole ergeben hauptsächlich *syn*-Produkte, *Z*-Allylalkohole *anti*-Produkte.^[130]



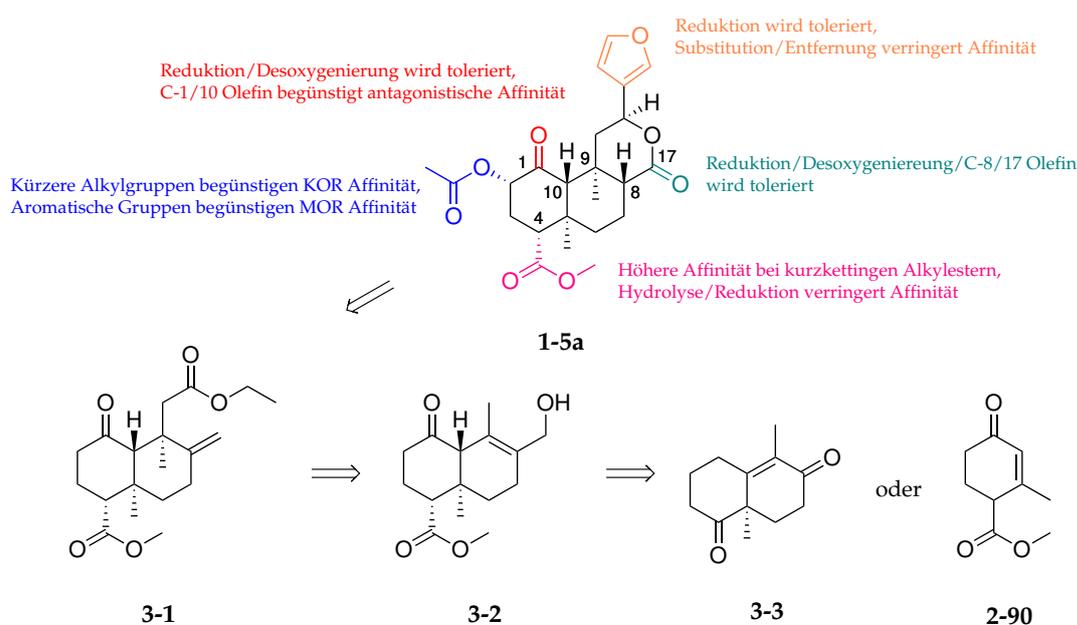
SCHEMA 2.29: Orthoester Claisen-Umlagerung am Allylalkohol **2-116** mit vermuteten Zwischenstufen. Verändert übernommen von Johnson *et al.*^[129]

Die Johnson-Claisen-Umlagerung ist besonders in der Naturstoffsynthese bei der Konstruktion bicyclischer Lactone und für den stereoselektiven Aufbau quartärer Kohlenstoffzentren nützlich. So konnte Jones *et al.* die Umlagerung in seiner Synthese verschiedener Guainolide an Cycloalkanonen erfolgreich anwenden.^[131] De-the *et al.* nutzten die stereoselektiven Eigenschaften der Umlagerung bei ihrer Total-synthese des Sesquiterpens (-)-Cucumin H um ein quartäres Kohlenstoffzentrum zu etablieren.^[132]

Kapitel 3

Aufgabenstellung

In den letzten Jahren konnten diverse SAR-Studien Einblick in den Wirkmechanismus des psychotropen *trans-neo*-Clerodans Salvinorin A (**1-5a**) gewähren.^[11] Seine einzigartige Eigenschaft als selektiver Agonist an KOR zu binden, macht ihn zu einem vielversprechenden Wirkstoff in der Therapie von Schmerzen und bei der Behandlung zahlreicher ZNS Erkrankungen.^[71] Um diese Bemühungen zu fördern, soll ein neuer Zugang zu Salvinorin A und seinen Derivaten entwickelt werden. Die Isolation der Wirkstoffe aus Pflanzenbestandteilen ist typischerweise nur in begrenzten Mengen möglich. Aus diesem Grund ist das primäre Ziel der vorliegenden Arbeit die Entwicklung eines neuen und effizienten Synthesewegs.



SCHEMA 3.1: Retrosynthetische Analyse des *trans-neo*-Clerodans Salvinorin A **1-5a**. SAR-Übersicht verändert Übernommen von Prisinazno *et al.*^[11]

Für die Durchführbarkeit der Synthese soll die Claisen-Umlagerung zur Etablierung des quartären C-9 Kohlenstoffs als wichtiger Schlüsselschritt getestet werden. Hierfür soll ausgehend vom Wieland-Miescher-Keton (WMK) **3-3** Allylalkohol **3-2** hergestellt werden, welcher daraufhin zu Ethylester **3-1** umlagert. Abschließende Funktionalisierung durch Lactonringschluss und Einführung des Furanrings sowie α -Hydroxylierung an C-2 Position gefolgt von Acetylierung sollten die Totalsynthese von Salvinorin A **1-5** vervollständigen. Aufbauend aus den Erkenntnissen der Masterarbeit soll darüber hinaus ein neuer Zugang zum *trans*-DecalinGrundgerüst entwickelt werden.^[133] Dies könnte in wenigen Schritten durch konjugierte 1,4-Addition eines Normantcuprats an Hagemann-Methylester **2-90** und anschließende Cycloisomerisierung realisiert werden (Schema 3.1 auf der vorherigen Seite).

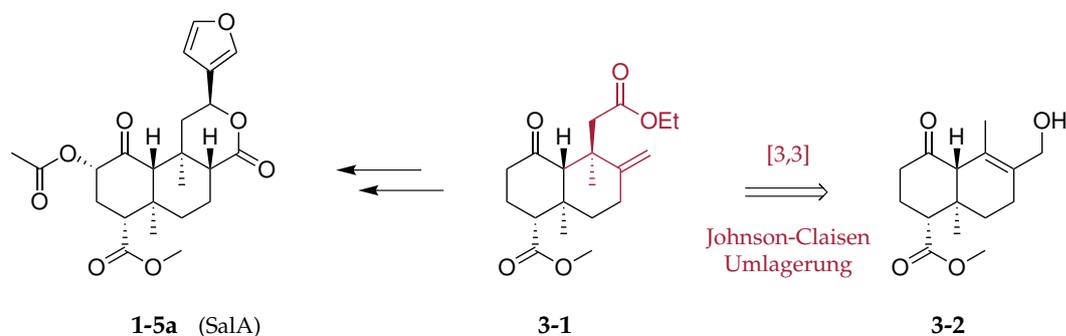
Kapitel 4

Ergebnisse und Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Entwicklung eines neuen Synthesewegs zum Naturstoff Salvinorin A (**1-5a**). Dabei sollte zunächst eine effiziente Route zum Kerngerüst etabliert werden, wovon ausgehend der Naturstoff und dessen Derivate zugänglich gemacht werden sollten. In diesem Abschnitt sollen daher durchgeführte Reaktionen aller Syntheserouten schrittweise dargestellt und erläutert werden, wobei Ergebnisse sowohl erfolgreicher als auch nicht zielführender Reaktionen ergänzend dazu näher im Detail diskutiert und interpretiert werden.

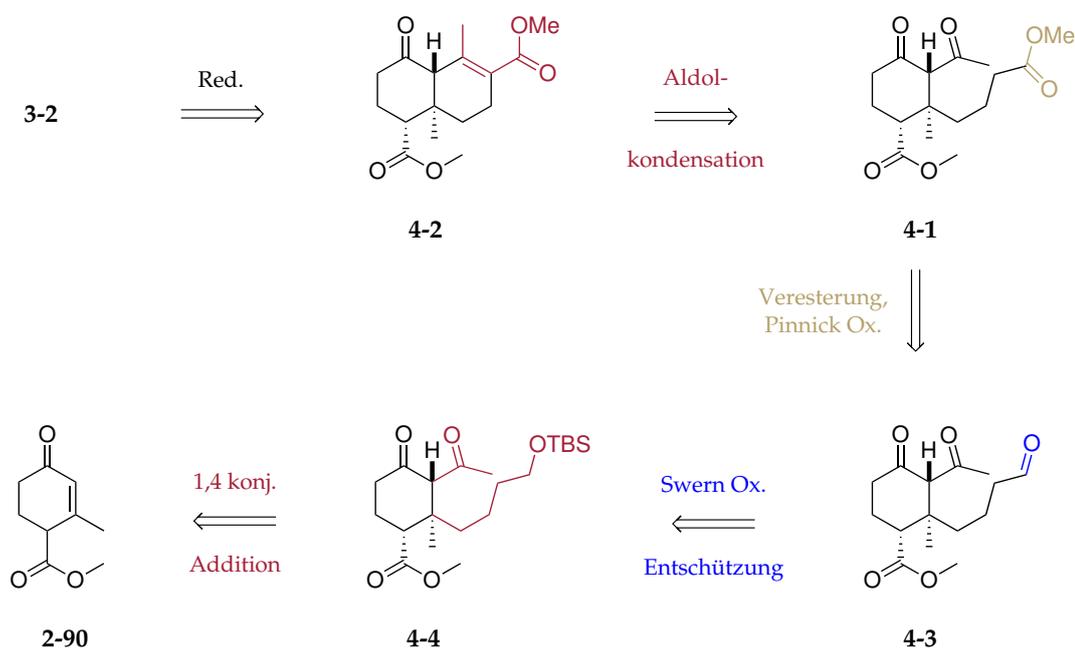
4.1 Syntheseroute I: Fortsetzung der Masterarbeit

Die Synthese des Kerngerüsts Salvinorin As (**1-5a**) wurde bereits im Rahmen einer Masterarbeit angestrebt.^[133] Hierfür wurde die Decalinvorstufe **3-1** (siehe Schema 4.1) als Zielmolekül gewählt, welches als wichtige Zwischenstufe in der 2nd Gen. Totalsynthese von Hagiwara *et al.* auftritt.^[100]



SCHEMA 4.1: Erster Teil der ursprünglichen Retrosynthese aus der Masterarbeit^[133], erstellt 2019.

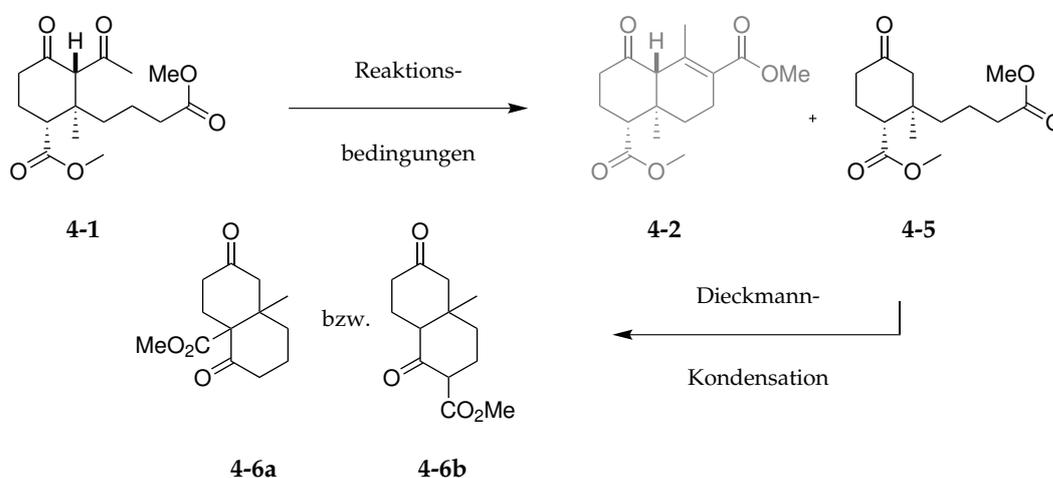
Gepplant war dabei die Synthese des Allylalkohols **3-2**, welcher via Johnson-Claisen-Umlagerung mit Triethylorthoacetat zum erwähnten Intermediat **3-1** umgesetzt wird. Die *trans*-Decalinkonfiguration des benötigten Alkohols **3-2** sollte aus einer intramolekularen Aldolkondensation des Diesters **4-1** hervorgehen (Schema 4.2). Bisherige Versuche im Arbeitskreis den gewünschten Diester **4-1** herzustellen blieben erfolglos, weshalb inspiriert durch die Totalsynthese von 20-nor Salvinorin A (**2-72**) von Shenvi *et al.* ein neuer Syntheseweg ausgearbeitet und verfolgt wurde (Schema 4.2).^[111,134]



SCHEMA 4.2: Zweiter Teil der ursprünglichen Retrosynthese aus der Masterarbeit^[133], erstellt 2019.

Ausgehend vom Hagemann-Methylester **2-90** konnte in einer 1,4-konjugierten Addition mittels Normantcuprat und geeignetem Elektrophil der Silylether **4-4** in akzeptabler Ausbeute synthetisiert werden.^[133] Dieser konnte nach Abspaltung der Silylgruppe über eine Reihe von Oxidationen schließlich in insgesamt 5 Schritten und mit 23% Gesamtausbeute zum Methylester **4-1** funktionalisiert werden (Schema 4.2). Bedauerlicherweise stellte sich heraus, dass dieser unter verschiedensten Reaktionsbedingungen instabil war, sodass das erwünschte *trans*-Decalingerüst nie etabliert werden konnte. Die instabile Natur solcher β -Ketocarbone ist in der Literatur bereits von Isaac Kennedy beschrieben worden.^[135] Es konnte mittels NMR- und HRMS-Analyse bestätigt werden, dass sich während der Cyclisierungsreaktion

anstelle des Decalins **4-2** die Verbindung **4-5** unter Abspaltung der Acetylgruppe via Retro-Claisen bildet und dieser anschließend in einer Dieckmann-Kondensation zu den Diestern **4-6a** und **4-6b** reagiert.



SCHEMA 4.3: Ringschlussreaktion via basenkatalysierter Aldolkondensation und Dieckmann-Kondensation. Reaktionsbedingungen zusammengefasst in Tabelle 4.1.

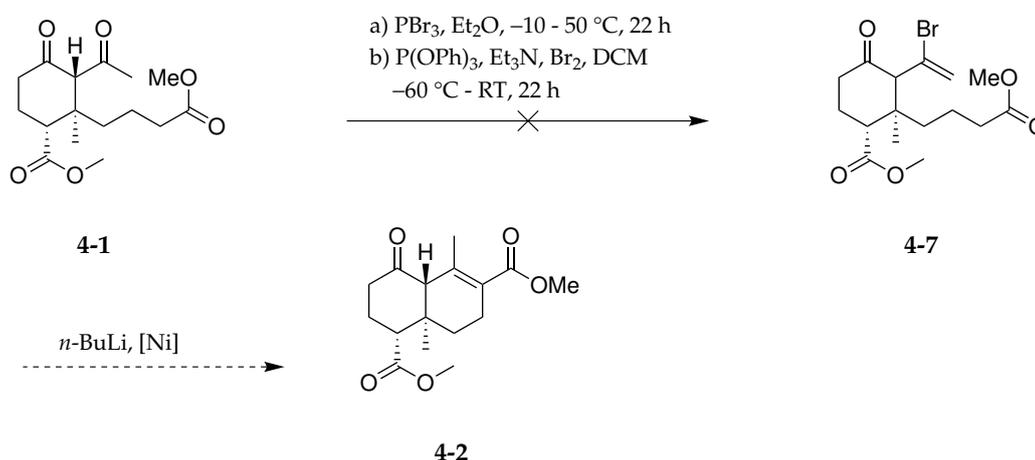
An dieser Stelle wurde das Thema im Rahmen der Promotion fortgeführt. Die Synthese des Cyclisierungsprodukts **4-2** via Aldolkondensation wurde erneut in einer Reihe von Testreaktionen mit unterschiedlichen Reaktionsbedingungen und dem Einsatz anderer Basen versucht. In Tabelle 4.1 sind die hierfür getesteten Reaktionsbedingungen dargestellt. Die Versuche führten jedoch in allen Fällen lediglich zur Abspaltung der Acetylgruppe oder zum Produkt der Dieckmannkondensation (**4-6a** bzw. **4-6b**).

TABELLE 4.1: Reaktionsbedingungen und Ergebnisse der Versuche zur intramolekularen Aldolkondensation.

	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
1	3.1 Eq LDA, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ - RT, 24 h	Spuren von 4-5 , 25% 4-6
2	3.1 Eq LDA, THF, HMPA, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ - RT, 24 h	Spuren von 4-5 , 29% 4-6
3	3.1 Eq <i>t</i> -BuOK, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 1 h	33% 4-5 , Spuren von 4-6
4	3.1 Eq LiHMDS, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ - RT, 24 h	4-5 , 4-6
5	3 Eq KHMDS, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ - RT, 24 h	4-5 , 4-6

Als Alternative zur intramolekularen Aldolkondensation sollte der Ringschluss via Nickelkatalysierter Kreuzkupplung eines Esterenolats mit einem Alkenylhalogenid

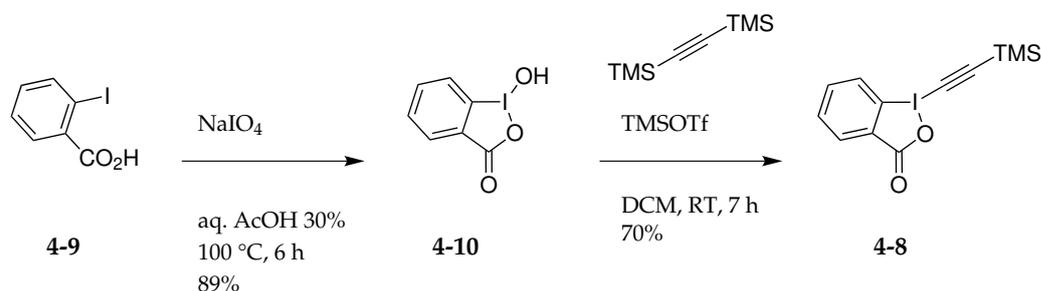
erfolgen (Schema 4.4).^[136] Rathke *et al.* beschreibt diese Reaktion zur Arylierung und Vinylierung von Lithiumenolaten bereits 1977.^[137] Für den Ringschluss sollte in ähnlicher Weise daher β -Diketon **4-1** zunächst zum Bromid **4-7** umgesetzt werden, welches anschließend mit *n*-BuLi zum Enolat überführt und mittels geeigneten Ni-Katalysator (bspw. Ni(cod)₂, NiBr₂) zum *trans*-Decalin **4-2** reagieren soll. Das β -Diketon **4-1**, welches in Lösung als Enol vorliegt (Analytik via NMR), wurde zunächst mit Phosphortribromid (PBr₃) umgesetzt. Hier hat sich durch Abspaltung der Acetylgruppe erneut das Retro-Claisenprodukt **4-5** in 96% Ausbeute gebildet. Alternative Reaktion des β -Diketons **4-1** nach Zhang *et al.* mit Triphenylphosphit und Brom lieferte dasselbe Produkt, allerdings in geringerer Ausbeute (26%).^[138] Die Nickelkatalysierte Ringschlussreaktion konnte daher nicht getestet werden.



SCHEMA 4.4: Reaktionsbedingungen zur Bromierung des β -Diketons **4-1** und geplante baseninduzierte Cyclisierung mit Nickelkatalysator.

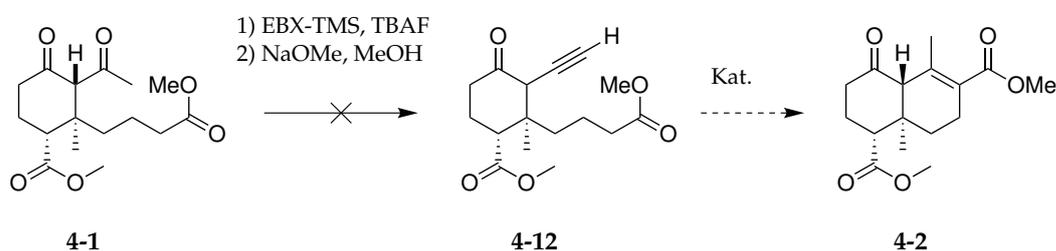
Als nächstes wurde der Ringschluss an einem Alkinon mit dem EBX-TMS Wasser Reagenz (**4-8**, 1-(Ethinyl)-1,2-benziodoxol-3-on (EBX)-Trimethylsilyl (TMS)) versucht.^[139] Hierfür wurde das Wasser-Reagenz in zwei Schritten aus 2-Iodobenzoesäure (**4-9**) hergestellt (Schema 4.5 auf der nächsten Seite). Zunächst erfolgte der Umsatz zu 2-Iodosylbenzoesäure **4-10** mit Natriumperodat (NaIO₄) in wässriger Essigsäure (30%).^[140] Anschließende Reaktion mit Bis(TMS)acetylen (BTMSA) und TMSOTf ergab Wasser-Reagenz **4-8** in 62% Gesamtausbeute.^[141] Mithilfe des Reagenz sollte die CH-acide Position des β -Diketons **4-11** zwischen den Ketogruppen alkyliert werden.^[142] Die Acetylgruppe kann anschließend durch Zugabe einer Base abgespalten werden, sodass Alkin **4-12** hervorgeht (Schema 4.6 auf

der nächsten Seite).



SCHEMA 4.5: Synthese des EBX-TMS Wasser-Reagenz **4-8** aus 2-Iodbenzoesäure **4-9**.

Beim Umsatz des β -Diketons **4-1** mit EBX-TMS und TBAF konnte keine Reaktion beobachtet werden (DC); das Edukt wurde vollständig zurückgewonnen. Die Zugabe einer Base (*t*-BuOK) lieferte lediglich teilweisen Umsatz zum Retroclaisenprodukt **4-5**. Eine Übersicht der Reaktionsbedingungen ist in Tabelle 4.2 zusammengefasst. Der Übergangsmetall-katalysierte 6-*endo*-dig Ringschluss des Alkins **4-12** zum *trans*-Decalin **4-2** konnte nie getestet werden.^[143,144]



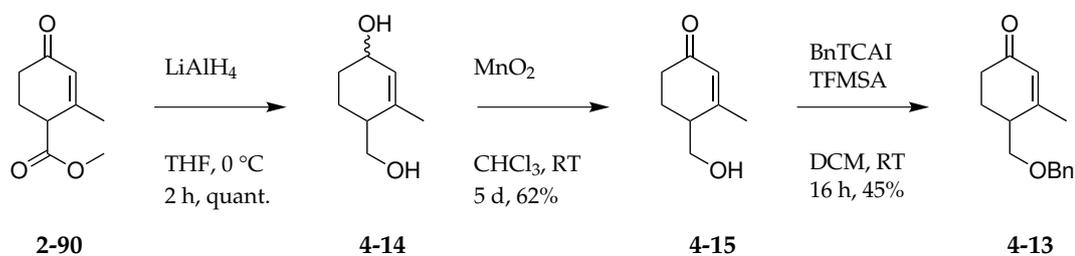
SCHEMA 4.6: Umsatz des β -Diketons **4-1** mit EBX-TMS und geplante baseninduzierte Cyclisierung.

TABELLE 4.2: Reaktionsbedingungen und Ergebnisse der Versuche mit dem EBX-TMS Wasser Reagenz.

Edukt	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
1 ^[142] 4-1	1.3 Eq EBX-TMS, 1.3 Eq TBAF, THF, -78 - -10 °C, 18 h	Keine Reaktion, Edukt zurückgewonnen
2 ^[145] 4-1	1.3 Eq EBX-TMS, 1.3 Eq TBAF, 2.5 Eq <i>t</i> -BuOK, THF, -78 °C, 21 h	38% Edukt, 62% Retro-Claisen Produkt

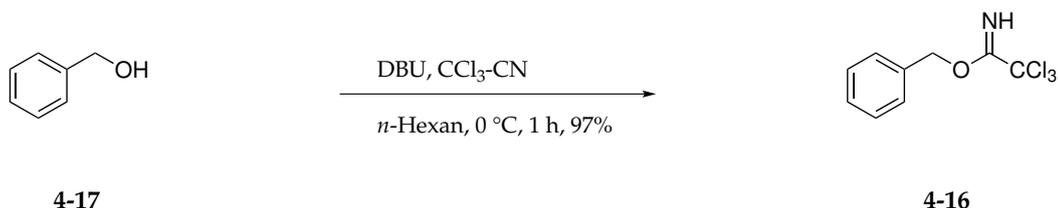
Da sich das β -Diketon **4-1** in der bisherigen Synthese als instabil erwies, sollte die Neigung zur Dieckmannkondensation unterdrückt werden indem die Carbonylgruppen am Hagemann-Methylester **2-90** zunächst zu Hydroxylgruppen reduziert

werden. Allylische Oxidation und Schützung der übrig gebliebenen Alkoholfunktion als Benzylgruppe soll Benzylether **4-13** generieren (Schema 4.7). Die Reduktion erfolgte mit LAH und ergab Alkohol **4-14** in quantitativer Ausbeute.^[146] Die Oxidation der allylischen Alkoholfunktion mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (DDQ) verlief erfolgreich, war jedoch mit erheblichen Aufreinigungsaufwand verbunden.^[147] Mehrfache säulenchromatographische Aufreinigung war nötig um Keton **4-15** in akzeptabler Reinheit zu erhalten. Alternative Oxidation mit aktiviertem MnO_2 in Chloroform (CHCl_3) lieferte α,β -ungesättigtes Keton **4-15** in geringfügig höherer Ausbeute von 62% (Schema 4.7).^[148] Konventionelle Schützung der verbleibenden Alkoholgruppe zum entsprechenden Benzylether mit NaH und BnBr lieferte nicht identifizierbare Nebenprodukte oder Zersetzung des Edukts.



SCHEMA 4.7: Schützung des Hagemann-Methylesters **2-90** zum entsprechenden Benzylether **4-13**.

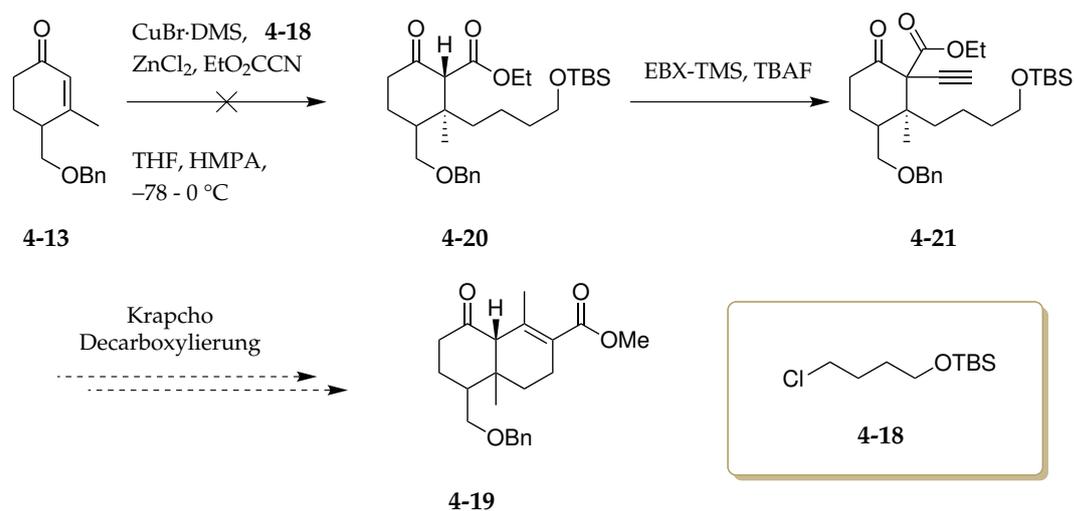
Der Benzylether **4-13** konnte jedoch durch Umsatz mit Benzyltrichloracetimidat (BnTCAI, **4-16**) erfolgreich synthetisiert werden.^[149] Das hierfür nötige Imidat wurde durch Reaktion von Benzylalkohol **4-17** mit Trichloracetonitril und 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) in hoher Ausbeute (97%) hergestellt (Schema 4.8).^[150]



SCHEMA 4.8: Synthese des Benzyltrichloracetimidats BnTCAI **4-16** aus Benzylalkohol **4-17**.

Mit dem nun hergestellten Benzylether **4-13** wurde eine 1,4-konjugierte Addition mit dem Normantcuprat aus Chlorid **4-18** getestet. Ethylcyanoformiat wurde dabei als Elektrophil eingesetzt um das *in situ* entstehende Enolat abzufangen und die

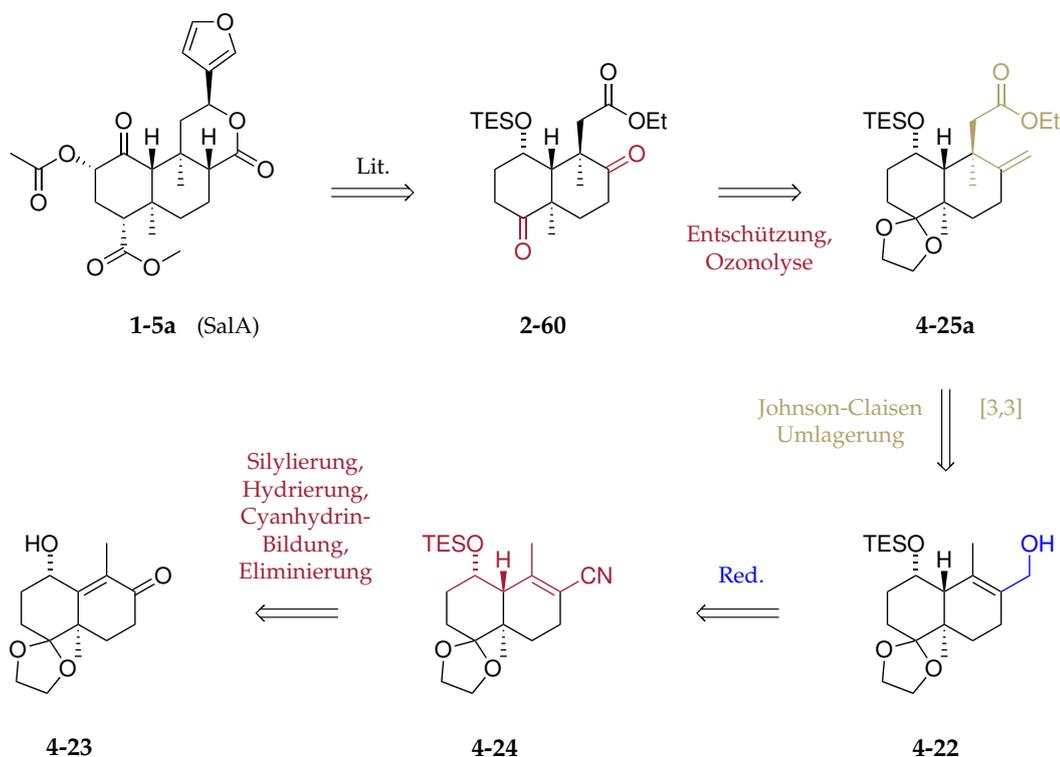
β -Ketoesterfunktion zu etablieren (Schema 4.9). Reaktionskontrolle mittels DC zeigte während der Reaktion den Umsatz des Benzylethers **4-13**, jedoch konnte nach Quenchen und Aufarbeiten des Reaktionsgemisches nur das Edukt zurückgewonnen werden. Der Ringschluss zum *trans*-Decalin **4-19** konnte somit nicht durchgeführt werden.



SCHEMA 4.9: Getestete 1,4-konj. Addition und geplante Funktionalisierung zum *trans*-Decalin via Krapcho-Decarboxylierung.

4.2 Syntheseroute II: Claisen-Umlagerung

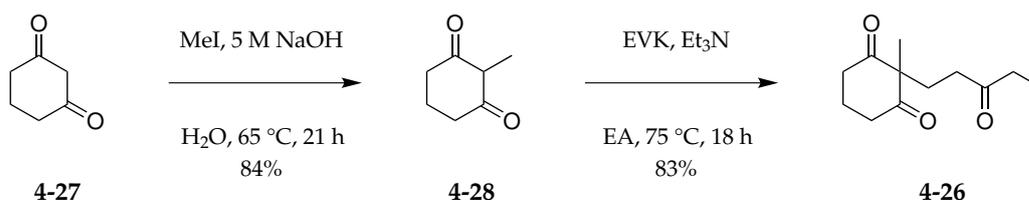
Da bisherige Versuche eine effiziente Route zum Allylkohol **3-2** zu finden und der Aufbau des Decalingerüsts nicht erfolgreich waren, wurde eine alternative Syntheseroute ausgearbeitet um die Durchführbarkeit der anschließend geplanten Johnson-Claisen-Umlagerung zu testen. Geplant war daher eine Synthese zum Aufbau des Decalinsystems via Robinson-Annelierung mit anschließender Funktionalisierung zum Allylkohol **4-22** (Schema 4.10). Die Hydroxylgruppe des Wieland-Miescher-Keton-Derivats **4-23** soll dabei zunächst durch TES-Silylierung geschützt werden. Das α,β -ungesättigte Keton soll anschließend hydriert, zum entsprechenden Cyanhydrin umgesetzt und durch Eliminierung von Wasser zum Nitril **4-24** überführt werden. Die allylische Alkoholfunktion wird anschließend durch zweistufige Reduktion mit DIBAL-H und NaBH_4 eingeführt. [3,3]-Sigmatrope Umlagerung nach Johnson-Claisen sollte dann Ethylester **4-25a** liefern, welcher nach Entschützen des Ketons und Ozonolyse zum Intermediat **2-60** aus der 2nd Gen. Totalsynthese nach Hagiwara *et al.* (Schema 2.15 auf Seite 27) überführt werden soll.



SCHEMA 4.10: Retrosynthetische Analyse des Intermediats **2-60** zur Totalsynthese von Salvinorin A **1-5**.

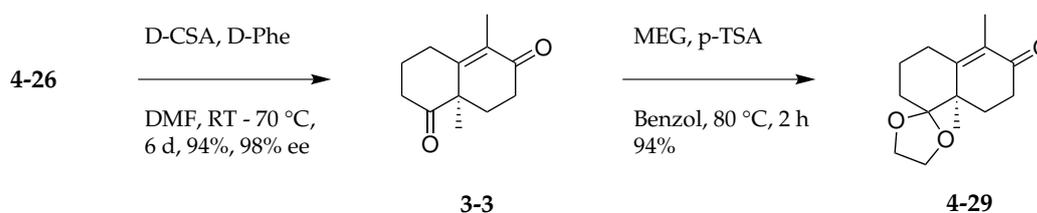
4.2.1 Synthese des Wieland-Miescher-Ketons

Die Synthese des Triketons **4-26** erfolgte ausgehend von 1,3-Cyclohexandion **4-27** durch Methylierung mit MeI und 5 M aq. NaOH zum einfach methylierten 2-Methyl-1,3-cyclohexandion **4-28**. Eine Michael-Addition mit Ethylvinylketon (EVK) und Triethylamin, Et₃N (TEA) lieferte Triketon **4-26** in 76% Gesamtausbeute (Schema 4.11).^[151]



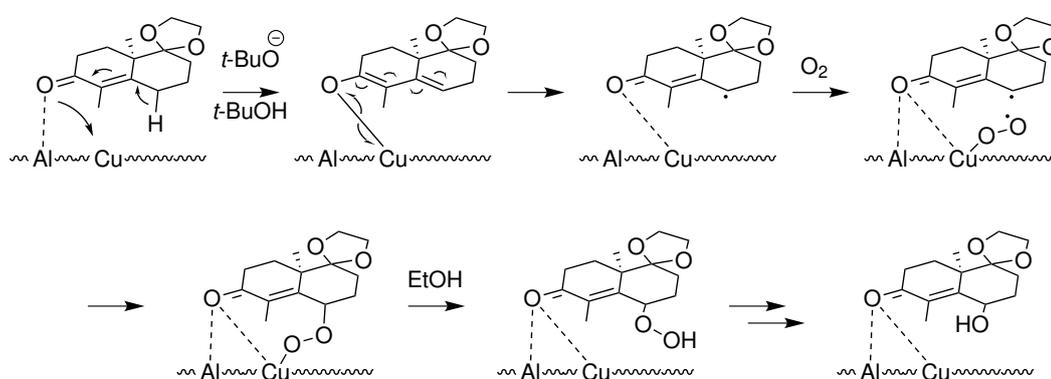
SCHEMA 4.11: Synthese des Triketons **4-26** via Michael-Addition.

Die enantioselektive intramolekulare Aldolkondensation zum WMK **3-3** erfolgte nach einer Synthesevorschrift von Theodorakis *et al.* (Schema 4.12).^[152] Dafür wurde das Triketon **4-26** zusammen mit D-Campfersulfonsäure (CSA) und D-Phenylalanin (Phe) über 6 Tage stufenweise auf 70 °C erhitzt. Die lange Reaktionszeit wird benötigt um eine hinreichend hohe optische Reinheit (98% ee) des Produkts zu garantieren. Alternative und oft kürzere Synthesen beinhalten in der Regel mehrere Aufreinigungsschritte durch Umkristallisation bis eine Reinheit von bis zu 98% ee erreicht wird, und gehen oft mit erheblichen Produktverlusten einher.^[151] Die Reinheit des WMK **3-3** wurde mittels Polarimetrie bestimmt $[\alpha]_D^{25} = -137.266$ (Lit. calc. -140.000).^[153] Die Schützung der Ketogruppe am C-1 Kohlenstoff als Ketal erfolgte durch Refluxieren mit einem Überschuss an Monoethylenglykol (MEG) und katalytischer Menge an PTSA in Benzol.



SCHEMA 4.12: Robinsonannelierung zum WMK **3-3** und Acetalschützung des Ketons an C-1.

Daraufhin folgte die γ -Hydroxylierung/Autoxidation des Ketals **4-29** an C-4 Position mittels Kupfer-Aluminium-Oxid-Katalysator (Cu-Al Ox). Zur Katalysatorherstellung wurde eine wässrige Lösung aus CuCl_2 und $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ mit Na_2CO_3 und NaOH versetzt und auf 77°C erhitzt. Der entstehende schwarze Feststoff wurde abfiltriert, mit H_2O gewaschen, gemörsert und bei 100°C getrocknet. Nach Umsatz des WMK **4-29** mit dem Katalysator in Gegenwart von Sauerstoff und *tert*-BuOK konnte Alkohol **2-53** mit (*S*)-Konfiguration am C-4 Kohlenstoff in 59% Ausbeute isoliert werden. In Schema 4.13 ist der von Guerra *et al.* postulierte Mechanismus zur γ -Hydroxylierung dargestellt.^[154]

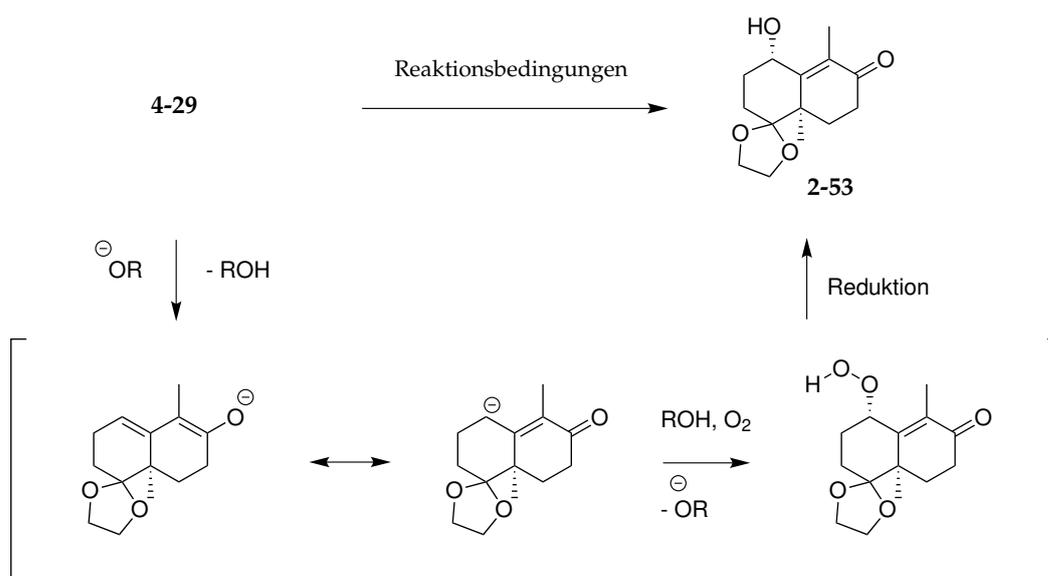


SCHEMA 4.13: Basenkatalysierte γ -Hydroxylierung mit Cu-Al Ox Katalysator. Postulierter Mechanismus verändert übernommen von Guerra *et al.*^[154]

Die Synthese des Alkohols **2-53** nach einer Vorschrift von Hagiwara *et al.* lieferte stets geringere Ausbeuten.^[99] Hierfür wurde das Substrat **4-29** in einer 10%-igen Lösung von KOH in MeOH bzw. EtOH gelöst und bei RT gerührt (Schema 4.14 auf der nächsten Seite).^[155,156] Eine Übersicht aller Reaktionsbedingungen ist in Tabelle 4.3 dargestellt.

TABELLE 4.3: Reaktionsbedingungen und Ergebnisse der Versuche zur γ -Hydroxylierung.

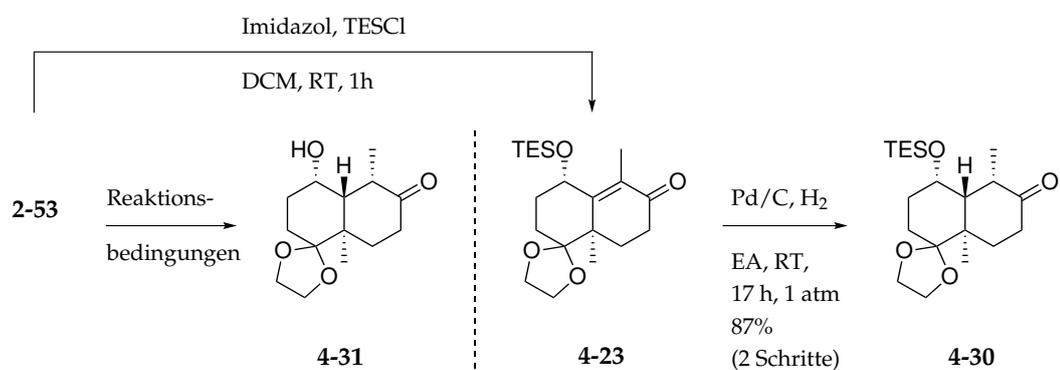
	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
1	10% KOH in MeOH , RT, 44 h	42% 2-53
2	10% KOH in EtOH , RT, 24 h	36% 2-53
3	10% KOH in EtOH , O_2 , RT, 24 h	47% 2-53
4 ^[154]	1.25 Eq <i>t</i> -BuOK in EtOH , Cu-Al-Kat., O_2 , 77°C , 24 h	59% 2-53



SCHEMA 4.14: Basenkatalysierte γ -Hydroxylierung. Mechanistischer Vorschlag verändert übernommen aus "The oxygenation of enones".^[155]

4.2.2 Funktionalisierung und Versuche zur Umlagerung

Ausgehend vom α,β -ungesättigten Keton **2-53** wurde zunächst die Reduktion der Doppelbindung zum *trans*-Decalin getestet. Hierfür wurde neben Pd-katalysierten Hydrierungen auch die Reduktion mit Lithium in flüssigem Ammoniak durchgeführt (Schema 4.15 auf der nächsten Seite). Das gewünschte *trans*-Decalin konnte lediglich durch Hydrierung mit Pd/C bei Normaldruck in 39% Ausbeute isoliert werden. Sonstige Reaktionsbedingungen ergaben komplexe Reaktionsgemische oder bewirkten eine Zersetzung des Edukts. NMR Analyse der isolierten Produkte gab den Verdacht auf, dass die freie Hydroxylgruppe während der Reduktion eliminiert, sodass eine Vielzahl an Nebenprodukten entsteht.^[157] In Tabelle 4.4 auf der nächsten Seite sind die Ergebnisse dieser Reaktionen aufgelistet. Um Nebenreaktionen zu unterdrücken wurde daher die Hydroxylgruppe an C-4 Position zum Triethylsilylether **4-23** durch Reaktion mit TESC1 und Imidazol überführt. Anschließende Hydrierung mit Pd/C von der sterisch weniger gehinderten Seite lieferte unter Normaldruck *trans*-Decalin **4-30** in zufriedenstellender Ausbeute (Schema 4.15 auf der nächsten Seite).

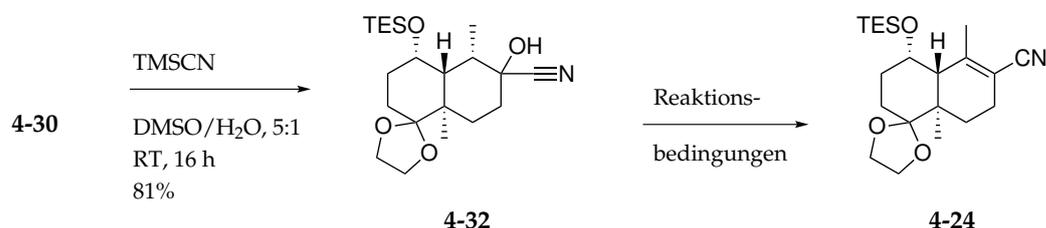


SCHEMA 4.15: Versuche zur Hydrierung der Doppelbindung an Keton 2-53. Reaktionsbedingungen zusammengefasst in Tabelle 4.4.

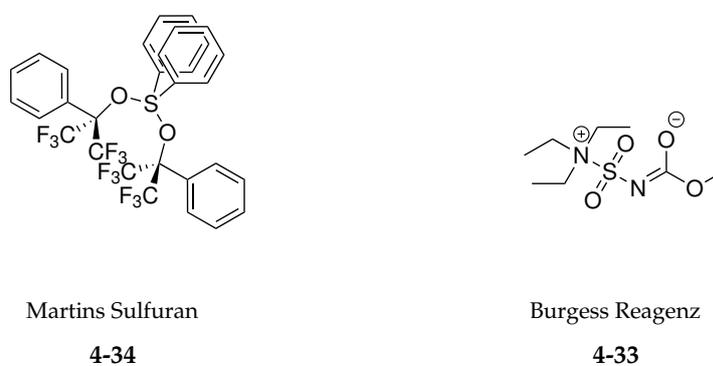
TABELLE 4.4: Reaktionsbedingungen und Ergebnisse der Versuche zur Reduktion der Doppelbindung an Keton 2-53.

	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
1	NH ₃ (l), Li, THF, RT, n. p., 30 min	Komplexe Mischung
2	5% Pd/BaSO ₄ , H ₂ , EA, RT, n. p., 4 d	Komplexe Mischung
3	10% Pd/C, H ₂ , Ac ₂ O, RT, 20 bar, 24 h	Komplexe Mischung
4	10% Pd/C, H ₂ , THF, RT, 24 h	39% 4-31

Die Synthese des Nitrils **4-24** erfolgte durch Umsatz des Ketons **4-30** zum Cyanhydrin **4-32**, welches anschließend dehydratisiert wird (Schema 4.16). In einer Veröffentlichung von Bairwa *et al.* wird eine milde Methode zur Herstellung von Cyanhydrinen mit Trimethylsilylcyanid beschrieben.^[158] Cyanhydrin **4-32** konnte auf diese Weise auf Anhiob hergestellt werden. Dieses konnte als kristalliner Feststoff isoliert werden, sodass mittels Röntgendiffraktometrie die absolute stereochemische Konfiguration (Abb. 4.1 auf Seite 57) des *trans*-Decalins bestätigt werden konnte. Die Dehydratisierung zum Nitril **4-24** ergab mit konventionellen Methoden wie Refluieren mit SOCl_2 und Py in DCM zwar das höher substituierte Olfein, ging jedoch entweder mit niedrigen Ausbeuten oder der Zersetzung des Edukts einher. Eine Anpassung der Äquivalente an SOCl_2 und Py in der Reaktionslösung sowie der Wechsel des Lösemittels zu Toluol führte schließlich zur Steigerung der Ausbeute. Aus dem Umsatz des Cyanhydrins **4-32** mit dem Burgess-Dehydratisierungsreagenz **4-33** konnten keine identifizierbaren Produkte isoliert werden. Der Umsatz mit Martins-Sulfuran **4-34** ergab interessanterweise erneut das Keton **4-30**. Alle durchgeführten Reaktionen sind in Tabelle 4.5 auf der nächsten Seite dargestellt.



SCHEMA 4.16: Synthese des Cyanhydrins **4-32** und Eliminierung zum Nitril **4-24**. Reaktionsbedingungen siehe Tabelle 4.5 auf der nächsten Seite.



SCHEMA 4.17: Strukturen der Dehydratisierungsreagenzien: Martins-Sulfuran **4-34** und Burgess-Reagenz **4-33**.

TABELLE 4.5: Reaktionsbedingungen und Ergebnisse der Versuche zur Eliminierung von H₂O vom Cyanhydrin **4-32**.

	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
1 ^[159]	10 Eq SOCl ₂ , 20 Eq Py, DCM, RT, 2 h	Keine Reaktion, Edukt zurückgewonnen
2	10 Eq SOCl ₂ , 10 Eq Py, DCM, 80 °C, 3 h	39% 4-24
3	10 Eq POCl ₃ , 10 Eq Py, DCM, 80 °C, 3 h	50% 4-24
4	10 Eq SOCl ₂ , 10 Eq Py, neat, 80 °C, 3 h	Eduktzersetzung
5 ^[160]	Burgess-Reagenz, Benzol, 90 °C, 48 h	Komplexe Mischung
6 ^[161]	Martins-Sulfuran 4-34 , DCM, RT, 2 h	Nebenreaktion zu Keton 4-30
7	2 Eq SOCl ₂ , 4 Eq Py, DCE, 90 °C, 17 h	59% 4-24
8	2 Eq SOCl ₂ , 4 Eq Py, Toluol, 110 °C, 24 h	78% 4-24

Nach zweistufiger Reduktion des Nitrils **4-24** mit DIBAL-H (Tabelle 4.6) und NaBH₄ konnte Allylalkohol **4-22** isoliert werden.

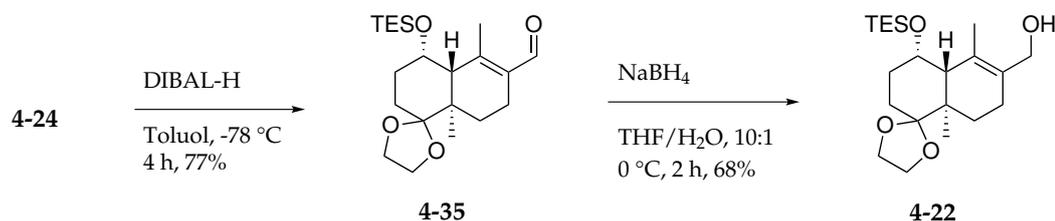
SCHEMA 4.18: Zweistufige Reduktion des Nitrils **4-24** zum Allylalkohol **4-22**.

TABELLE 4.6: Reaktionsbedingungen und Ergebnisse der Versuche zur Nitrilreduktion mit DIBAL-H.

	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
1	1.05 Eq DIBAL-H, <i>n</i> -Hexan, -78 °C, 3.5 h	51% 4-35
2	1.05 Eq DIBAL-H, Toluol, -78 °C, 2 h	58% 4-35
3	2.05 Eq DIBAL-H, Toluol, -78 °C, 3 h	73% 4-35
4	2.10 Eq DIBAL-H, Toluol, -78 °C, 4 h	77% 4-35

Mit dem hergestellten Allylalkohol sollte nun die Claisen-Umlagerung zur Etablierung des quartären C-9 Kohlenstoffs getestet werden (Schema 4.19 auf Seite 58).

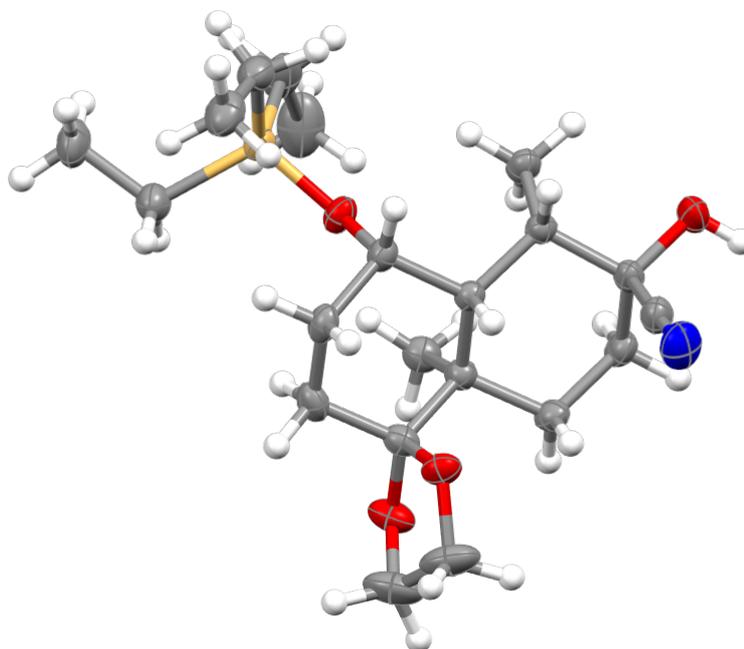
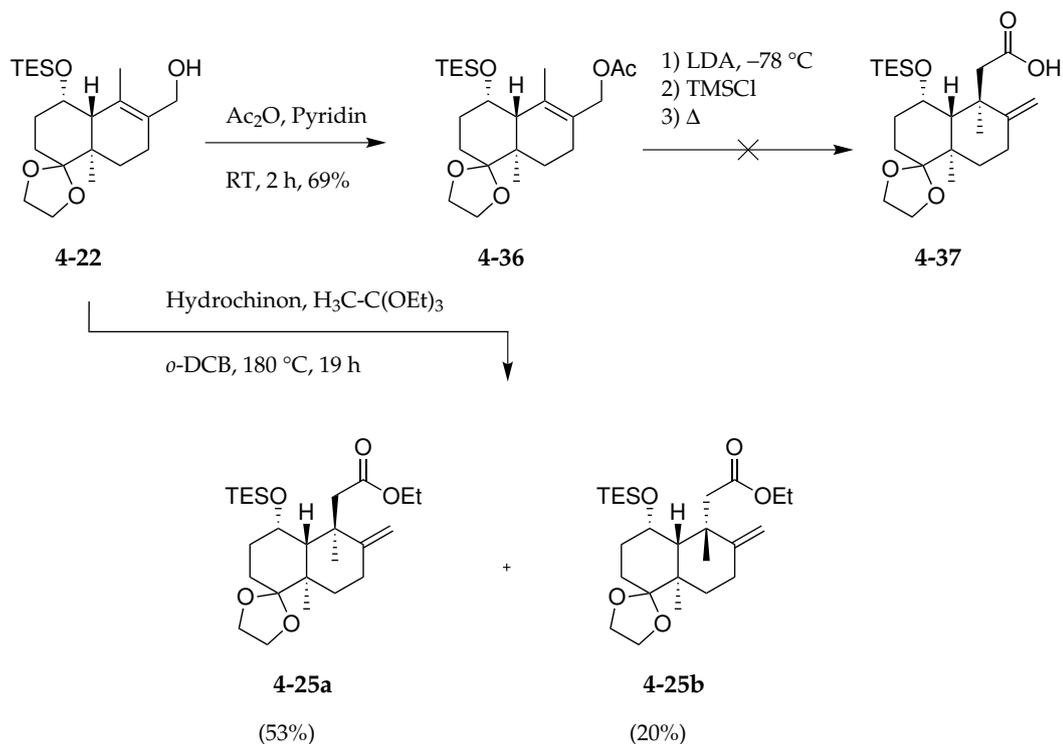


ABBILDUNG 4.1: Mercury-Plot des Decalins **4-32**; Kontur: ellipsoid; Propabilitätslevel: 50%, Temp.: 150 K.

Hierfür wurde zunächst die Ireland-Variante der Claisen-Umlagerung erprobt. Dabei soll Acetat **4-36** bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mittels LDA deprotoniert und enolisiert werden. Durch Abfangen des Enolats mit TMSCl bildet sich ein Silylketenacetal, welches anschließend durch Erwärmen des Reaktionsgemisches zur Carbonsäure **4-37** überführt wird.^[162] Das benötigte Acetat **4-36** wurde durch Acetylierung des Allylalkohols **4-22** mit Acetanhydrid und Py bei RT hergestellt. Umsatz des Acetats mit LDA und TMSCl sowie Erwärmen des Reaktionsgemisches führte laut Dünnschichtchromatographie jedoch zu einem komplexen Produktgemisch, aus dem die gewünschte Carbonsäure nicht isoliert werden konnte.^[163] Aus diesem Grund wurde die Johnson-Claisen-Umlagerung getestet.^[129] Diese besitzt gegenüber der Ireland-Variante den Vorteil, dass die Umlagerung direkt aus dem Allylalkohol durch Reaktion mit Triethylorthoacetat erfolgen kann und keinen Umweg über ein Acetat benötigt. Darüber hinaus erfolgt die Einführung der Ethylesterfunktion im selben Reaktionsschritt, sodass für die Synthese des Intermediats **2-60** keine Veresterung nötig ist. Die Umlagerung nach Johnson-Claisen erfolgte unter Verwendung des hochsiedenden Lösemittels Dichlorbenzol (DCB) und Hydrochinon als Protonenquelle. Die Reaktionsbedingungen hierfür wurden aus einer Vorschrift von Terashima *et al.*

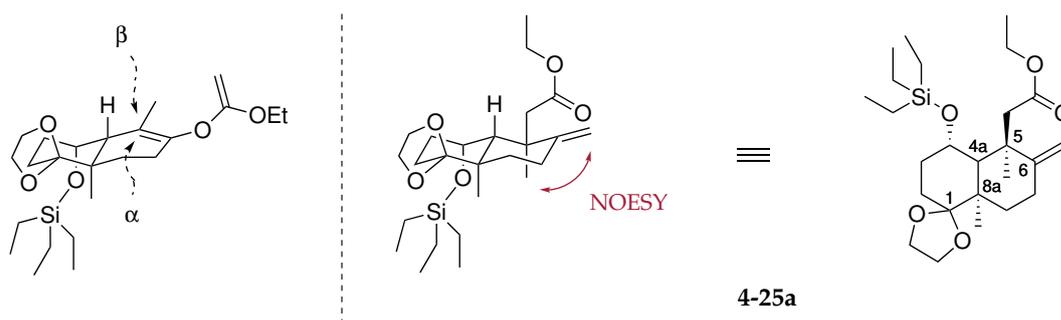
entnommen.^[159]



SCHEMA 4.19: Johnson-Claisen-Umlagerung.

Diastereomere **4-25a** und **4-25b** konnten trotz der harschen Reaktionsbedingungen bei 180°C in einem Produktverhältnis von 2.6:1 zugunsten der (*R*)-Konfiguration (**4-25a**) am quartären C-9 Kohlenstoff mit einer Gesamtausbeute von 73% isoliert werden. Nicht umgesetztes Edukt hat sich während der Reaktion nicht zersetzt und konnte ebenfalls zurückgewonnen werden. Da während der Umlagerung ein sesselförmiger Übergangszustand durchlaufen wird sollte nach Fürst-Plattner ein Angriff von α -Seite begünstigt sein (Schema 4.20 auf der nächsten Seite). Auf Grund sterischer Hinderung durch die axiale Methylgruppe an C-8a und die Silylschutzgruppe an C-4 Position erfolgt der Angriff jedoch einfacher von der β -ständigen Seite, was die Bildung des erwünschten Isomers **4-25a** begünstigt.

Um die stereochemische Konfiguration beider Isomere eindeutig zu bestimmen wurden 2D NMR-Spektren beider Verbindungen aufgenommen. Die Protonen der Methylengruppe sowie der Methylgruppe an C-5 liegen beim (*S*)-Isomer **4-25b**



SCHEMA 4.20: Struktur des Hauptisomers **4-25a** und gemessene NOESY-Kopplung in (*R*)-Konfiguration.

räumlich geringfügig weiter auseinander als beim (*R*)-Isomer **4-25a**. Dieser Unterschied ist im Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy, Kern-Overhauser-Effekt Spektroskopie (NOESY)-Spektrum des Hauptisomers zu erkennen (Abb. A.1 auf Seite 197), da die erwartete Kopplung der erwähnten Protonen beobachtet werden kann, während die Kopplung der selben Protonen im NOESY-Spektrum des (*S*)-Isomers **4-25b** fehlt (Schema 4.20). Da dieser als kristalliner Feststoff erhalten wurde, konnte seine absolute Konfiguration schließlich mittels Röntgenkristalldiffraktometrie bestätigt werden (Abb. 4.2 auf der nächsten Seite).

Da somit die Durchführbarkeit der Claisen-Umlagerung als Schlüsselschritt in der Synthese des *trans-neo*-Clerodans Salvinorin A (**1-5a**) erfolgreich demonstriert werden konnte, sollte zum Abgleich spektroskopischer Werte abschließend die Synthese des Intermediats **2-60** der 2nd Gen. Totalsynthese nach Hagiwara erfolgen. Hierfür wurde die Ketofunktion an C-6 Position mittels Ozonolyse im Lösemittelgemisch DCM/MeOH (3:1) bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ eingeführt (Schema 4.21 auf der nächsten Seite). Saure Acetalspaltung an Keton **4-38** lieferte schließlich Diketon **2-60** womit eine formale Totalsynthese fertiggestellt wurde.^[164]

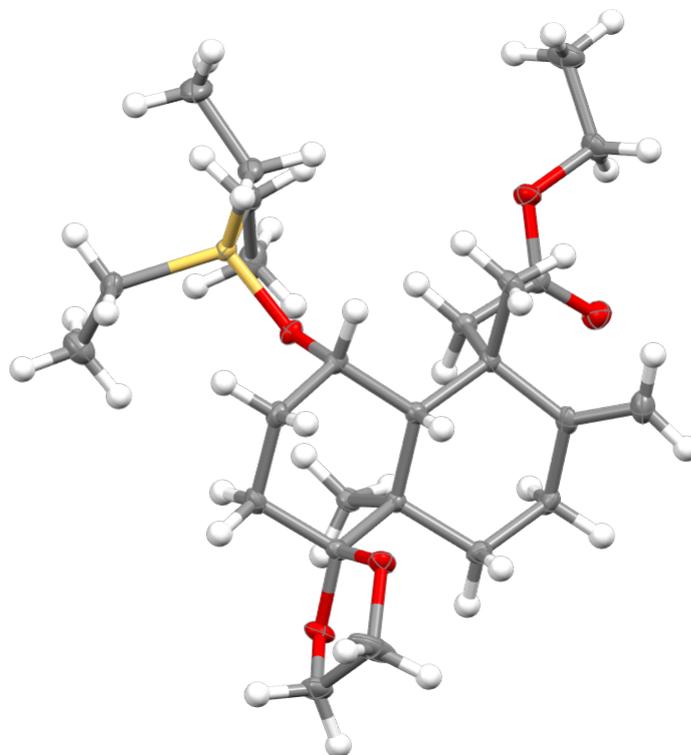
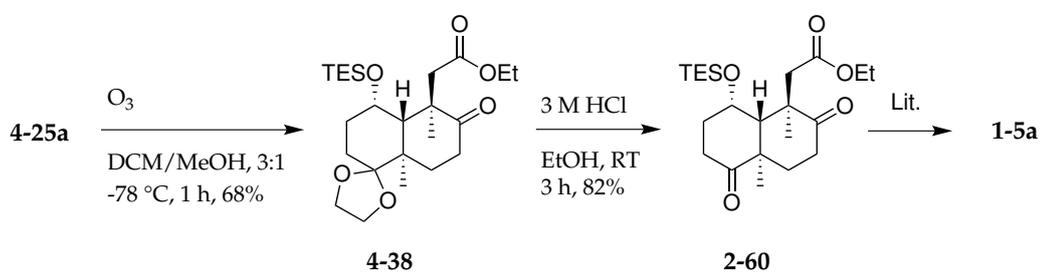
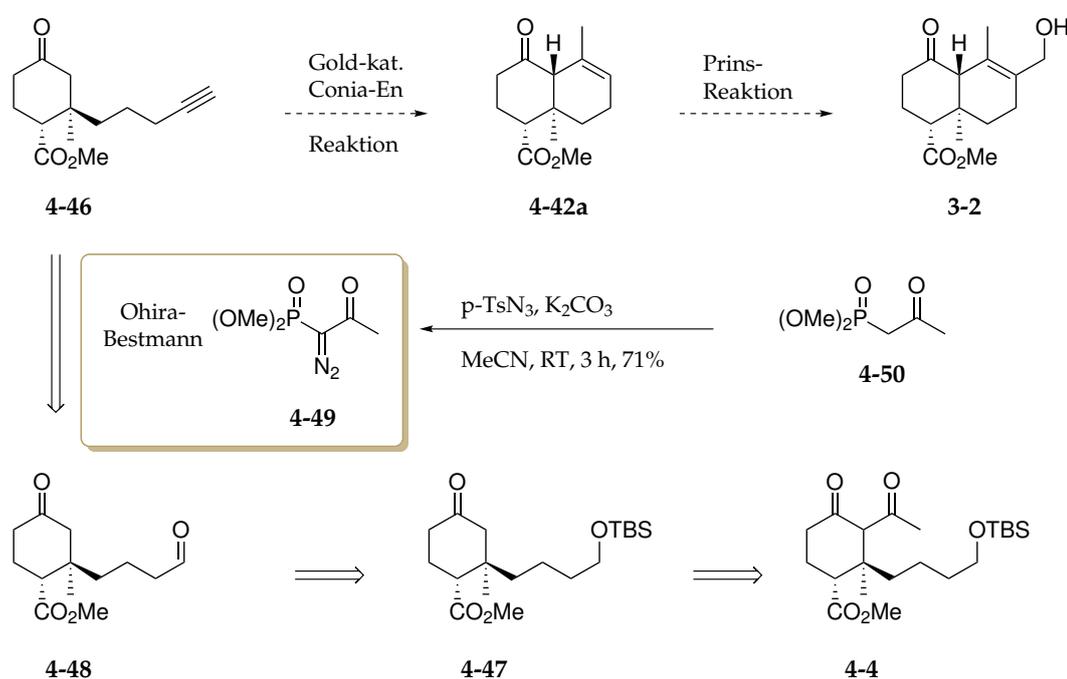


ABBILDUNG 4.2: Mercury-Plot des Decalin Isomer **4-25b**; Kontur: ellipsoid; Propabilitätslevel: 50%, Temp.: 100 K.



SCHEMA 4.21: Abschließende Funktionalisierung via Ozonolyse und Acetalspaltung zum Intermediat **2-60** der 2nd Gen. Totalsynthese von Hagiwara.

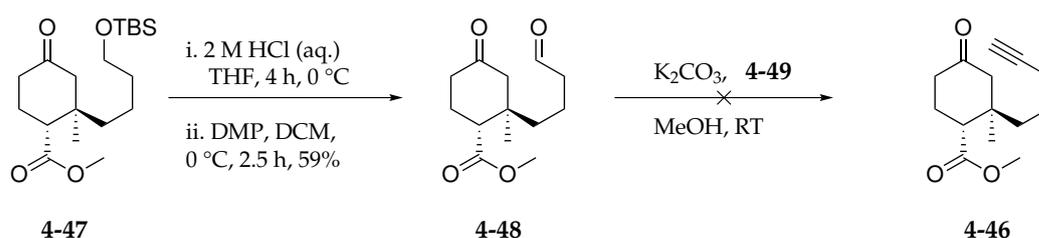
Die Conia-En-Cyclisierung wurde zunächst am Keton **4-46** getestet. Dessen Synthese sollte aus Verbindung **4-47** erfolgen, welche in Syntheseroute I als Nebenprodukt der conj. 1,4-Addition am Hagemann-Methylester **2-90** entstand.^[133] Alternativ könnte Silylether **4-47** durch baseninduzierte Retro-Claisen-Reaktion aus β -Diketon **4-4** synthetisiert werden. Aldehyd **4-48** ist durch Entschützung und Oxidation dieses Ketons zugänglich. Alkinylierung nach Seyferth-Gilbert erfolgte durch Einsatz des Ohira-Bestmann Reagenz **4-49**, welches durch Diazotransfer aus Dimethyl(2-oxopropyl)phosphonat **4-50** mit frisch synthetisierten Tosylazid **4-51** hergestellt wurde.^[165-167]



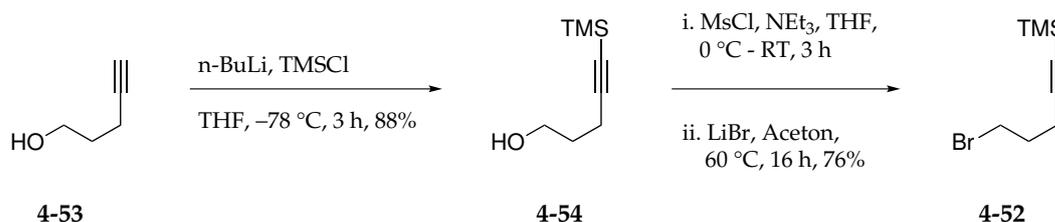
SCHEMA 4.23: Syntheseweg zum Allylalkohol **3-2** über das terminale Alkin **4-46**.

Zunächst erfolgte die Abspaltung der TBS Schutzgruppe an Verbindung **4-47** durch Zugabe von 2 M Salzsäure in THF. Anschließende Oxidation mit Dess-Martin-Periodinan (DMP) lieferte Aldehyd **4-48** in 59% Ausbeute über zwei Schritte. Das terminale Alkin **4-46** konnte beim Versuch der Alkinylierung des Aldehyds **4-48** mit dem zuvor hergestellten Ohira-Bestmann Reagenz **4-49** und der Base K_2CO_3 in MeCN nicht isoliert werden (Schema 4.24 auf der nächsten Seite).

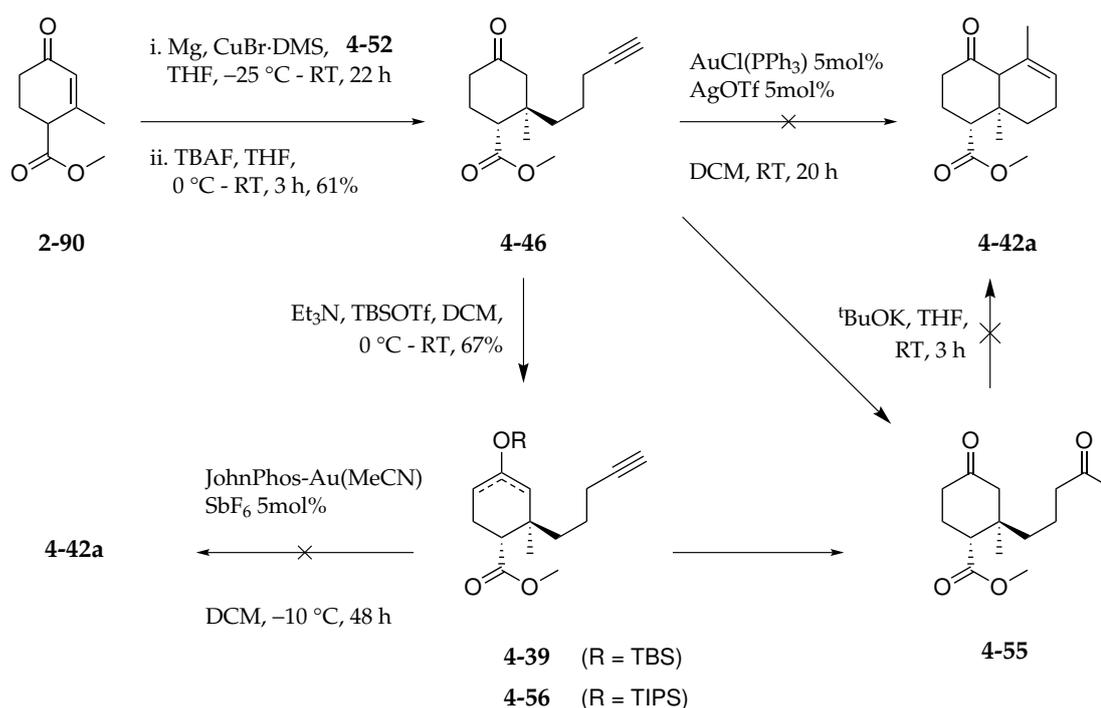
Als nächstes wurde die direkte Synthese des Alkins **4-46** durch konjugierte 1,4-Addition mit Hagemann-Methylester **2-90** erprobt (Schema 4.26 auf der nächsten

SCHEMA 4.24: Syntheseversuch des terminalen Alkins **4-46** nach Seyferth-Gilbert.

Seite). Hierfür wurde Bromid **4-52** über drei Reaktionsschritte synthetisiert. Ausgehend vom kommerziell erhältlichen Pent-4-in-1-ol (**4-53**) erfolgte zunächst die Deprotonierung des terminalen Alkins mit *n*-BuLi und anschließende Schützung nach einer Vorschrift von Tresse mit TMSCl bei -78 °C zum Alkohol **4-54** (Schema 4.25).^[168] Zweistufige Finkelstein-Reaktion durch Mesylierung mit MsCl und Et₃N gefolgt von Refluxieren mit LiBr in Aceton ergab Bromid **4-52** in 76% Ausbeute.

SCHEMA 4.25: Synthese des Bromids **4-52** aus Pent-4-in-1-ol **4-53**.

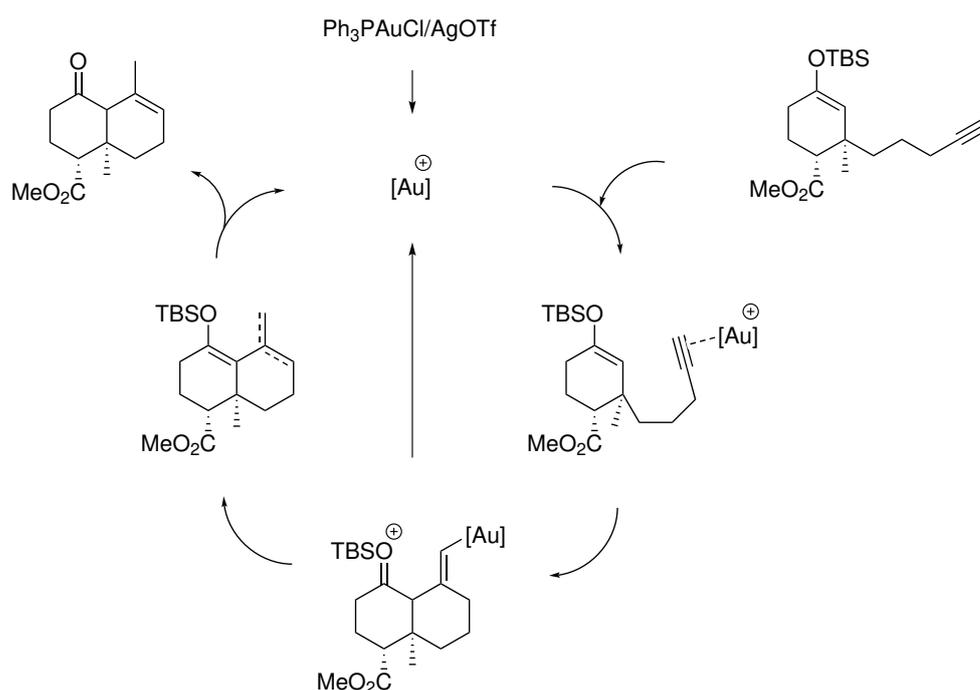
Das nun hergestellte Bromid **4-52** wurde *in situ* zunächst zum Grignard-Reagenz und anschließend mit CuBr · DMS (25 mol%) zum entsprechenden Normant-Cuprat transmetalliert, bevor es in einer 1,4-Addition mit dem α,β -ungesättigten Keton **2-90** reagierte (Schema 4.26 auf der nächsten Seite). Abspaltung der TMS Schutzgruppe erfolgte durch Umsatz des Rohproduktes mit TBAF, sodass Alkin **4-46** schließlich durch säulenchromatographische Aufreinigung isoliert werden konnte.^[169] Zugabe polar aprotischer Cosolvenzien wie Dimethylpropylenharnstoff (DMPU) oder Einsatz höherer Äquivalente an CuBr · DMS sorgten entgegen der Erwartung nicht für höhere Ausbeute sondern führten dazu, dass kein Umsatz an Produkt erfolgte und lediglich das Edukt dieser Reaktion (Hagemann-Methylester **2-90**) isoliert werden konnte.



SCHEMA 4.26: Alternative Synthese des terminalen Alkins **4-46** und getestete Cyclisierungsreaktionen.

Lee *et al.* beschreiben in einer Veröffentlichung aus dem Jahre 2007 die Cycloisomerisierung von Silylenolethern mit 1,6- bzw. 1,7-Alkinfunktionalität (Schema 4.27 auf der nächsten Seite).^[170] Die Selektivität zur bevorzugten Bildung von 5- bzw. 6-gliedrigen Ringen kann dabei durch den Einsatz sterisch anspruchsvoller Phosphinliganden beeinflusst werden.^[171]

Der erste Cyclisierungsversuch erfolgte ähnlich zu einer Vorschrift aus der Lee Arbeitsgruppe mit dem Komplex [Au(PPh₃)OTf, welcher *in situ* aus jeweils 5 mol% aus Chlor(triphenylphosphin)gold(I) AuCl(PPh₃) und Silbertriflat AgOTf mit Ausfällung von Silberchlorid AgCl hergestellt wurde.^[170] Anstelle des erwarteten Decalins **4-42a** konnte hierbei neben dem Edukt ausschließlich Diketon **4-55** als Folge einer stattgefundenen Alkinhydratisierung isoliert werden. Dieses wurde den basischen Reaktionsbedingungen einer Aldolkondensation unterzogen, allerdings konnte hier laut DC-Reaktionskontrolle keine Produktbildung beobachtet werden.^[172] Um den Ringschluss zu erleichtern wurde Keton **4-46** anschließend durch Reaktion mit frisch destillierten TBSOTf und Et₃N zum Silylenolether **4-39** überführt, wobei ein untrennbares Gemisch der beiden möglichen Silylenolethern **4-39** isoliert wurde (Schema 4.26). TBSOTf wurde zuvor durch Reaktion von TBSCl mit



SCHEMA 4.27: Vermuteter Mechanismus zur Cycloisomerisierung der Silylenol ether 4-39 bzw. 4-56. Verändert übernommen aus Lee *et al.*^[170]

Trifluormethansulfonsäure (HOTf) bei RT hergestellt. Darüber hinaus wurde ebenfalls TIPS-Silylenol ether 4-56 durch Silylierung mit TIPSOTf und Et_3N synthetisiert.

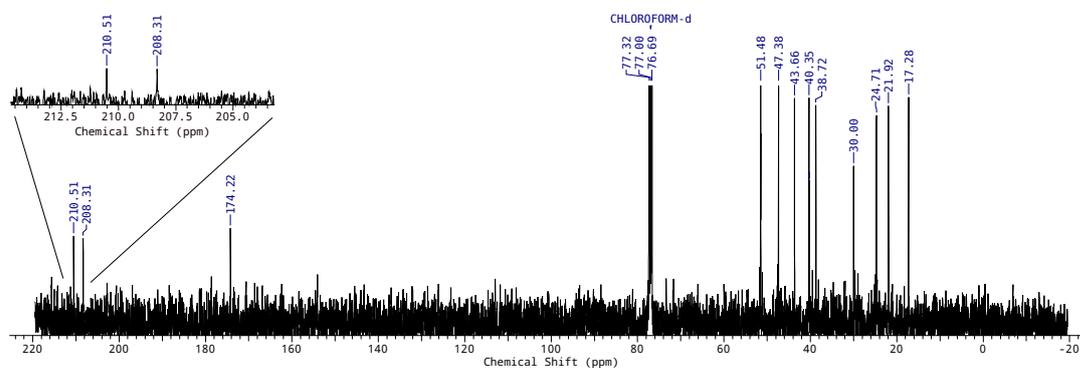


ABBILDUNG 4.3: ^{13}C -NMR Spektrum des Diketons 4-55.

Bei der Suche nach einem geeigneten Katalysator fiel das Augenmerk auf die von der Echavarren Arbeitsgruppe entwickelten JohnPhos und $\text{Me}_4\text{-XPhos}$ Biphenyl Liganden. Diese bilden aktive Gold(I)-Katalysatoren und finden in der Synthese breite Anwendung, insbesondere für die Cycloisomerisation von Eninen.^[173] Die Synthese des Echavarren-Katalysators (JohnPhos-Au(MeCN) SbF_6) 4-57 erfolgte nach einer

optimierten Vorschrift aus unserem Arbeitskreis nach Maier und Zhdanko (Schema 4.28).^[174] Hierfür wurde Chlor[(1,1'-biphenyl-2-yl)di-*tert*-butylphosphin]gold(I) **4-58** (JohnPhos-AuCl) mit Silberhexafluoroantimonat (AgSbF_6) im Dunkeln in einem Lösemittelgemisch aus DCM und MeCN (11:1) bei RT zur Reaktion gebracht. Abtrennen des ausfallenden Silberchlorids (AgCl) durch Filtration lieferte den luftstabilen aktiven Katalysator **4-57** in hoher Ausbeute. Die Reinheit des Katalysators wurde mittels ^{31}P NMR-Spektroskopie ermittelt. Der $\text{Me}_4\text{-XPhos}$ -gold(I) Katalysator **4-59** wurde ähnlich nach einer Vorschrift von Echavarren synthetisiert.^[175]

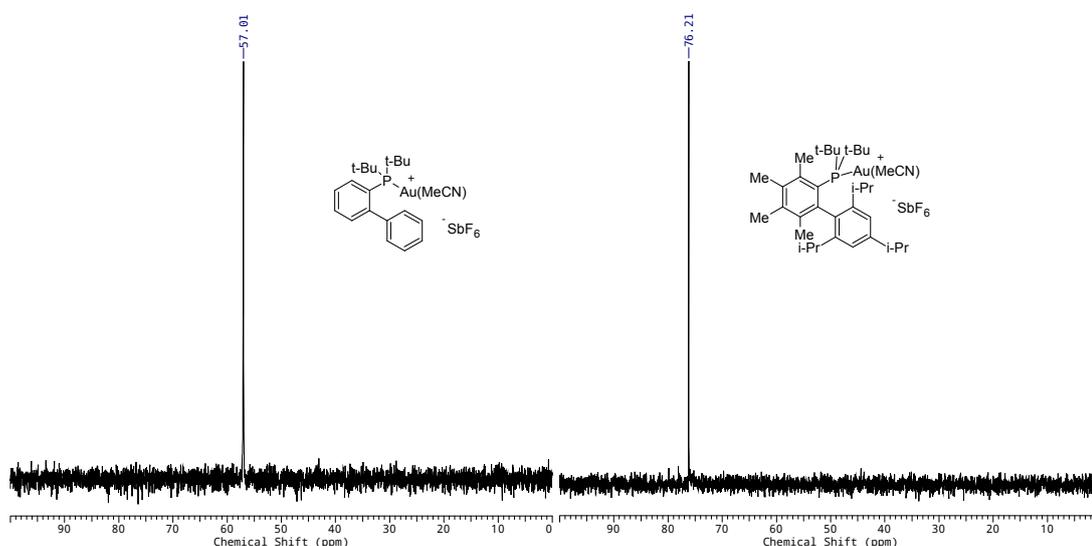
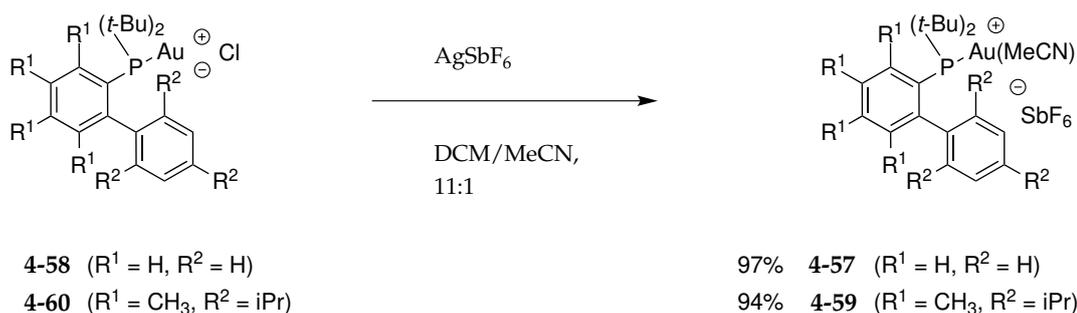


ABBILDUNG 4.4: ^{31}P -NMR Spektrum der Goldkatalysatoren **4-57** und **4-59**.

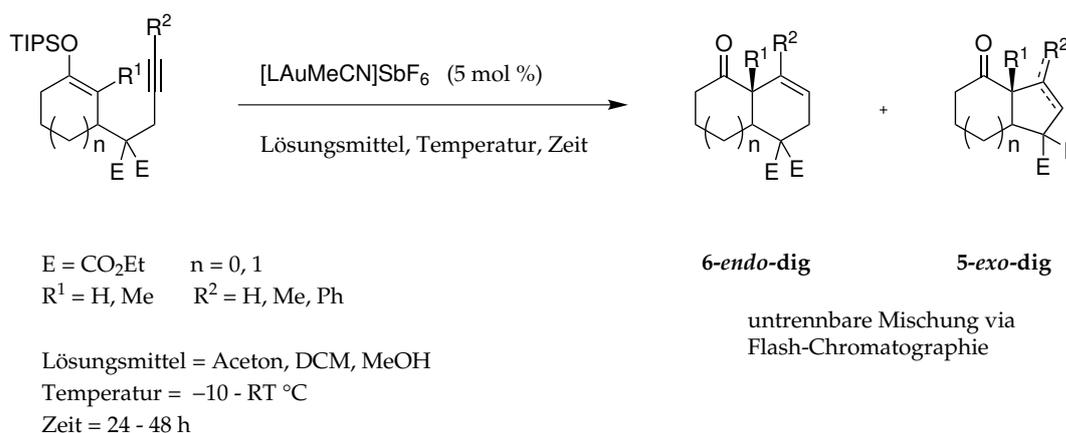


SCHEMA 4.28: Synthese der aktiven Gold(I)-biphenyl Katalysatoren **4-57** und **4-59** nach Maier und Zhdanko.^[174]

Die Cycloisomerisation der Alkine **4-46** und **4-56** wurde nun mit dem aktiven Echavarren-Katalysator getestet. Reaktionskontrolle mittels DC zeigte jeweils die Bildung von zwei Produkten, welche säulenchromatographisch isoliert und charakterisiert wurden. Die beobachteten Produkte sind zum einen das entschützte Alkin

4-46 sowie die Alkinhydratisierung zum Diketon 4-55.

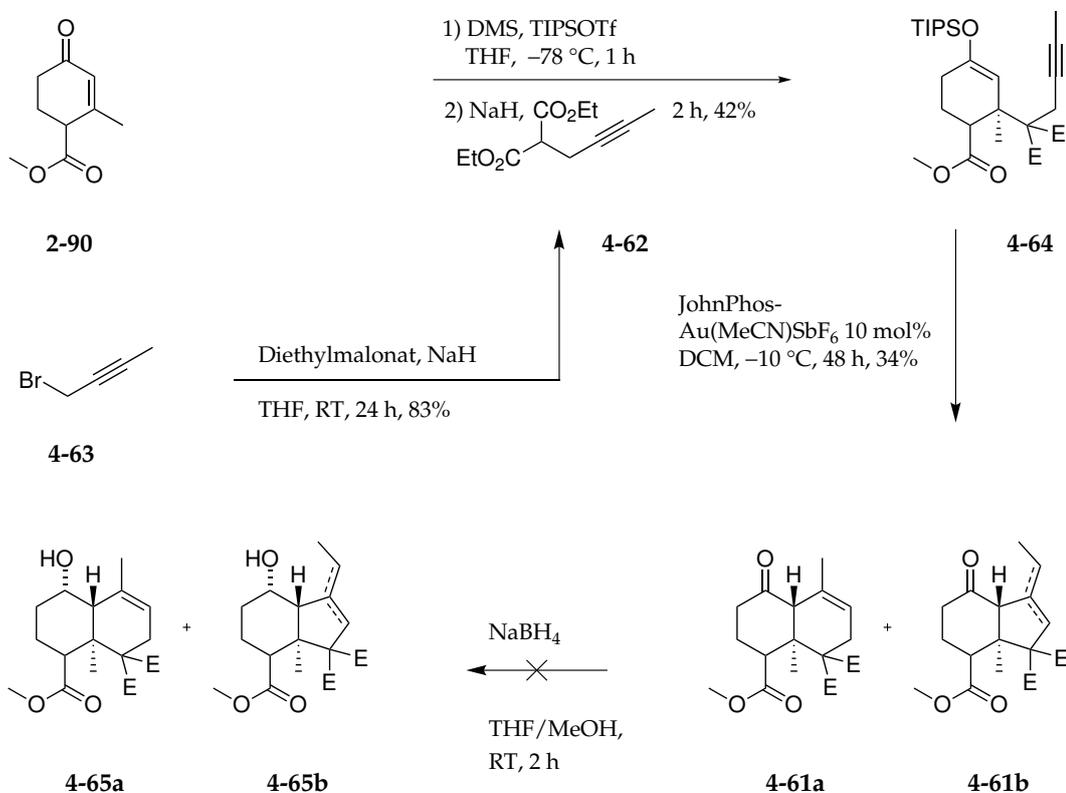
Barriault *et al.* beschreiben in einer Veröffentlichung aus dem Jahre 2011 die selektive 6-*endo*-dig Cycloisomerisation verschiedener Enine. Sie konnten dabei erfolgreich Reaktionsbedingungen für den 5-*exo*-dig und 6-*endo*-dig Ringschluss unterschiedlicher elektronenarmer Alkine durch den Einsatz der bereits erwähnten Biphenyl-Gold(I) Katalysatoren entwickeln.^[171] Eine kurze Übersicht dieser Reaktionsbedingungen ist in Schema 4.29 dargestellt.



SCHEMA 4.29: Reaktionsbedingungen zur 5-*exo*-dig und 6-*endo*-dig Cycloisomerisierung elektronenarmer Enine nach Barriault *et al.* L = JohnPhos, Me₄-XPhos.^[171]

Aufbauend auf diesen Erkenntnissen sollte ein Syntheseweg zum *trans*-Decalin 4-61a erprobt werden (Schema 4.30 auf der nächsten Seite). Zunächst wurde hierfür Malonat 4-62 durch nucleophile Substitution aus Malonsäurediethylester und NaH mit Brombut-2-in 4-63 synthetisiert. Die 1,4-Addition am Hagemann-Methylester 2-90 erfolgte schrittweise durch Zugabe von DMS und TIPSOTf sowie einer Lösung des deprotonierten Propargylmalonats 4-62. Das elektronenarme Enin 4-64 konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung isoliert werden. Es wurde durch Dünnschichtchromatographie beobachtet, dass sich dieses Enin bei Lagerung bei $-28\text{ }^\circ\text{C}$ langsam zersetzt. Aus diesem Grund wurde das Enin 4-64 zügig einer Cycloisomerisierungsreaktion mit dem Echavarren-Katalysator 4-57 unterzogen (Schema 4.30 auf der nächsten Seite). Reaktionskontrolle mittels DC zeigte die Bildung eines einzelnen Produkts. Dieses konnte nach säulenchromatographischer Aufreinigung mittels NMR und MS Analyse als 5-*exo*-dig Produkt 4-61b identifiziert werden. Die Einbindung elektronenziehender Substituenten an der Alkinseitenkette scheint auf Grund sterischer Umstände die Bildung des 5-*exo*-dig Produkts zu begünstigen.

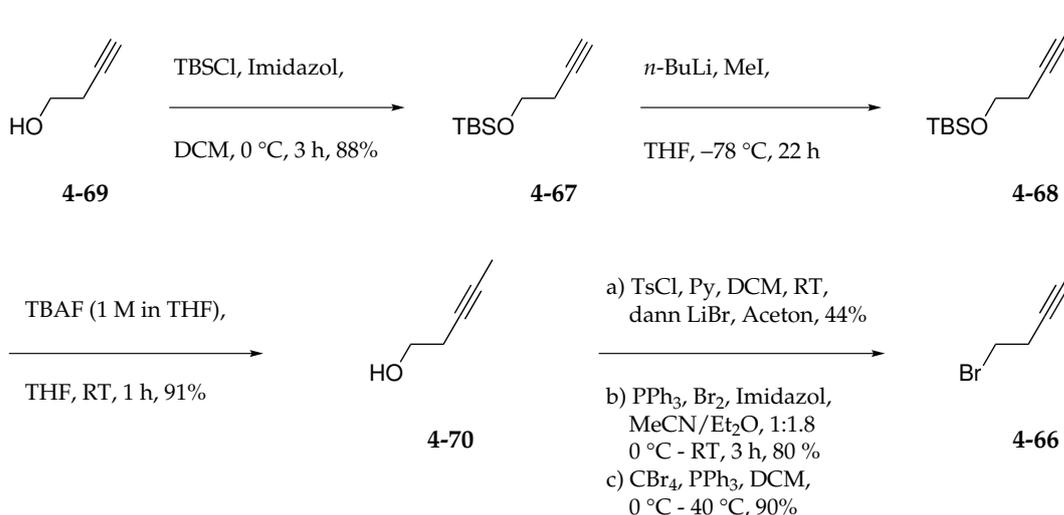
Da somit das gewünschte 6-*endo*-dig Produkt nicht synthetisierbar erschien, wurde dieser Syntheseweg nicht mehr weiterverfolgt.



SCHEMA 4.30: Synthese des Silylenolethers **4-64** mit zwei elektronenziehenden Ethylestergruppen aus Propargylmalonat **4-62** und dem Hagemann-Methylester **2-90**.

Um zu erforschen ob die Cycloisomerisierung ohne elektronenziehende Gruppen besser abläuft wurde als Alternative die Synthese eines ähnlichen Alkins getestet. Dabei sollte erneut aus dem Hagemann-Methylester **2-90** mittels konjugierter 1,4-Addition sowohl die Silylenolethergruppe als auch die Methylgruppe der Alkinfunktion für die Conia-En Reaktion beibehalten werden. Die geplante Synthese ist in Schema 4.32 auf Seite 71 dargestellt. Für die Einführung der Alkinseitenkette an C-2 Position wurde Bromid **4-66** benötigt. Dieses wurde über vier Schritte aus But-3-in-1-ol hergestellt (Schema 4.31 auf der nächsten Seite). Der erste Syntheseschritt war die Schützung der Alkoholfunktion zum TBS-Silylether **4-67** mit TBSCl und Imidazol. Deprotonierung mit *n*-BuLi und Methylierung mit Iodmethan bei -78 °C lieferten Alkin **4-68**, welches als Rohprodukt mit TBAF entschützt wurde.^[176] Für die Substitution des Alkohols mit Brom wurden mehrere Reaktionen getestet.

Durch Umsatz des Alkohols zum Tosylat mittels Tosylchlorid und Pyridin und anschließendes Refluxieren mit LiBr in Aceton konnte das flüchtige Bromid **4-68** nur in geringen Ausbeuten isoliert werden. Das Problem hierbei war die Abtrennung von Lösemittelrückständen, welche die darauf folgende Umsetzung zum Grignard-Reagenz negativ beeinflussen würden. Aus diesem Grund wurden zwei Varianten der Appel-Reaktion getestet. Zum einen der Umsatz mit Triphenylphosphan (PPh₃), elementarem Brom (Br₂) und Imidazol (80% Ausbeute) und zum anderen mit Tetrabromkohlenstoff (CBr₄), Triphenylphosphan (PPh₃) in DCM, welcher die höchste Ausbeute von 90% erzielte.^[177,178] Auf Grund der flüchtigen Natur des Bromids **4-66** gestaltete sich die Aufreinigung durch Säulenchromatographie schwer, und ging stets mit erheblichem Produktverlust einher.



SCHEMA 4.31: Synthese des Bromids **4-66** aus 3-Butinol **4-69** via Appel-Reaktion.

Das nun hergestellte Bromid **4-66** wurde zum Grignard-Reagenz und anschließend zum entsprechenden Normant-Cuprat mit CuBr · DMS (25 mol%) umgesetzt, bevor es in einer konjugierten 1,4-Addition mit dem Hagemann-Methylester **2-90** reagierte. Abfangen des Enolats mit TIPSOTf war nicht erfolgreich. Anstelle des erwarteten Silylenolethers wurde die entschützte Variante, Keton **4-71** isoliert. Lediglich Spuren des Silylenolethers sind entstanden. Zur Überführung des Ketons zum Silylenolether wurde dieses basisch mit Et₃N enolisiert und mit TIPSOTf zur Reaktion gebracht. Auf diese Weise wurde ein Gemisch zweier untrennbarer Silylenolether **4-40** erhalten (Schema 4.32 auf Seite 71).^[179]

Für die Cycloisomeration wurden die Gold(I)-Katalysatoren beider Biphenylian- den getestet. Eine Übersicht aller getesteten Cycloisomerisierungsreaktionen ist in Tabelle 4.8 auf Seite 75 dargestellt. Anstelle der erwarteten 6-*endo*-dig **4-42a** und 5-*exo*-dig **4-42b** Cyclisierungsprodukte wurde neben entschütztem Edukt (**4-71**) ein untrennbares Gemisch zweier Isomere isoliert. Es wird vermutet, dass sich hierbei Bicyclus **4-72** und 5-*exo*-dig Cyclisierungsprodukt **4-42b** im Verhältnis 1:7 (NMR) gebildet haben. Es kann ausgeschlossen werden, dass es sich bei einem der Isomere um das 6-*endo*-dig **4-42a** Cyclisierungsprodukt handelt, da das $^1\text{H-NMR}$ Spektrum (Abb. 4.5) für das olefinische Signal anstelle eines Triplett-Signals zwei überlagernde Signale mit je einem Quartett Kopplungsmuster aufweist.

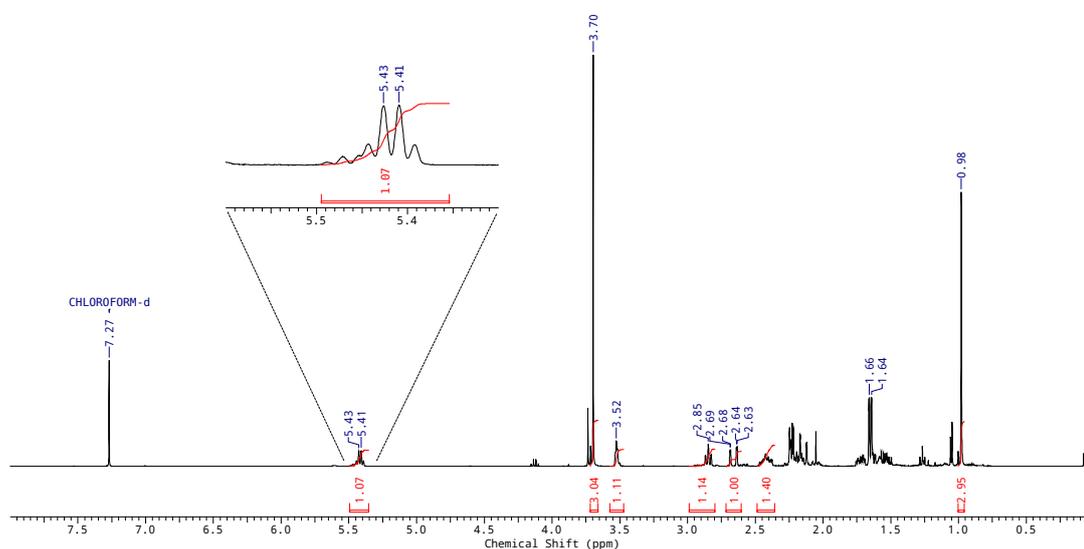
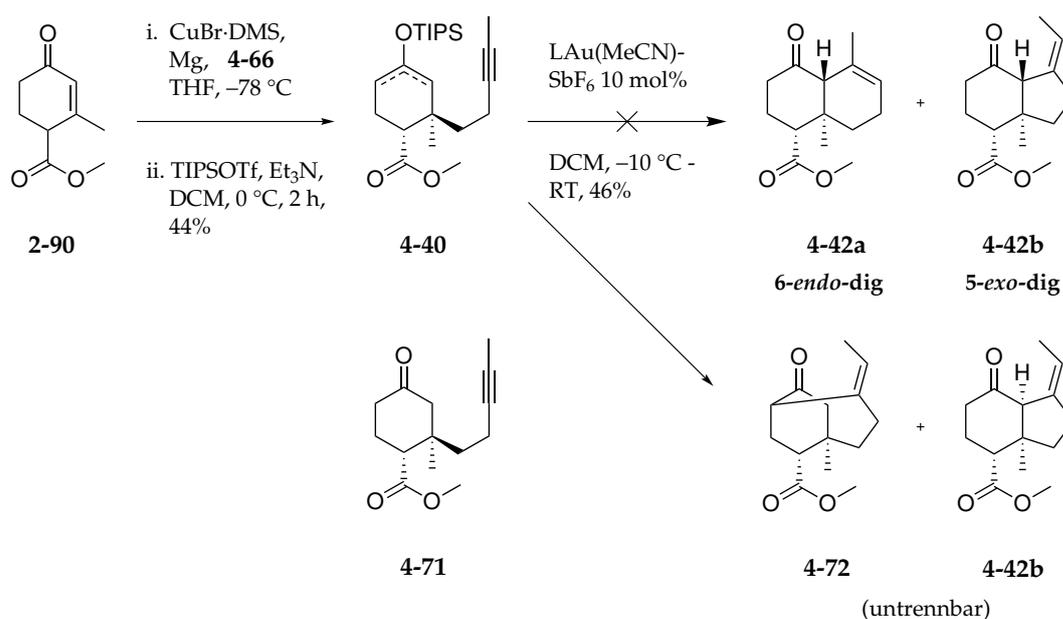


ABBILDUNG 4.5: $^1\text{H-NMR}$ Spektrum des Isomerengemisches **4-72** und **4-42b**.

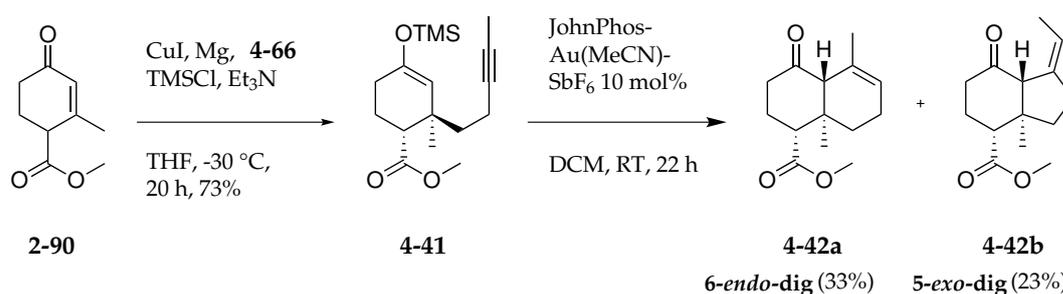
Um die Bildung des Bicyclus **4-72** zu umgehen sollte die Synthese eines Silyleno- lethers erfolgen, der durch Abfangen des während der 1,4-Addition entstehenden Enolats synthetisiert wird. Auf diese Weise kann garantiert werden, dass sich aus- schließlich ein Isomer bildet. Der Hagemann-Methylester **2-90** konnte schließlich durch konjugierte 1,4-Addition mit Bromid **4-66** und TMSCl bei $-30\text{ }^\circ\text{C}$ selektiv zum TMS-Enolether **4-41** überführt (Schema 4.33 auf der nächsten Seite).

Nach Umsatz mit dem Echavarren-Katalysator **4-57** (10%) in DCM bei RT konnte ne- ben erneut entstehendem entschütztem Edukt diesmal jedoch ein 1.4:1 Gemisch der



SCHEMA 4.32: Synthese des Silylenoethers **4-40** und getestete Ringschlussreaktion. L = JohnPhos, $\text{Me}_4\text{-XPhos}$.

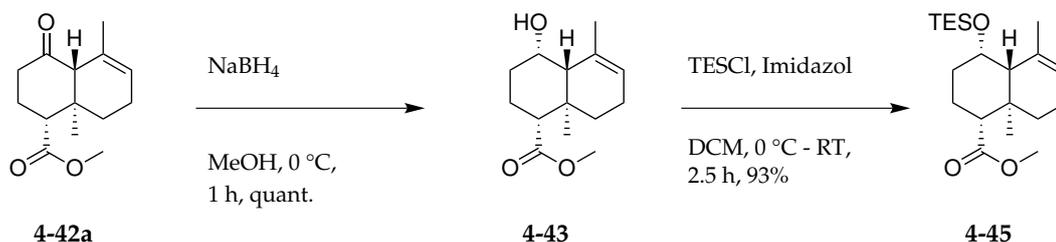
erwarteten 6-endo-dig **4-42a** und 5-exo-dig **4-42b** Isomere isoliert werden. Beide Produkte wurden mittels säulenchromatographischer Aufreinigung getrennt und charakterisiert. Die Zuordnung der Isomere erfolgte durch spektroskopische Untersuchung ($^1\text{H-NMR}$) des Kopplungsmusters der Methylgruppe an der C-C Doppelbindung. Das 6-endo-dig Produkt **4-42a** weist dabei ein Singulett-Signal auf, das 5-exo-dig **4-42b** Isomer hingegen ein Dublett-Signal.



SCHEMA 4.33: Synthese des TMS-Enoethers **4-41** und anschließende Cycloisomerisierung mit Echavarrens Katalysator.

Mit dem nun hergestellten 6-endo-dig Produkt **4-42a** sollte die Prins-Reaktion getestet werden.^[180,181] Um Nebenreaktionen durch Konjugation/Isomerisation zu vermeiden, wurde die Ketofunktion an C-4 Position mittels NaBH_4 reduziert und der entstandene Alkohol **4-43** anschließend mit TESCl und Imidazol zum TES-ether **4-45**

überführt.



SCHEMA 4.34: Synthese des TES-geschützten *trans*-Decalins **4-45**.

Als nächstes sollte die Prins-Reaktion mit Paraformaldehyd (PFA) zur Etablierung der Allylalkoholfunktion getestet werden.^[182] Nach einer Vorschrift von Barry B. Snider wurde diese Reaktion zunächst mittels Formaldehyd-Trimethylaluminium Komplex an Olefin **4-45** getestet (Schema 4.36 auf der nächsten Seite).^[183] Bei diesem Reaktionsansatz konnte mittels DC-Reaktionskontrolle beobachtet werden, dass eine Vielzahl an Produkten entsteht. Eines dieser Produkte wurde in 27% Ausbeute (brsm) isoliert, konnte allerdings nicht eindeutig als Allylalkohol **4-73** identifiziert werden. Eine Übersicht weiterer Reaktionsbedingungen ist in Tabelle 4.7 auf Seite 74 dargestellt.

Der geringe Umsatz lässt sich auf die schlechte Löslichkeit des PFA zurückführen. Darüber hinaus ist während der Prins-Reaktion mit der Bildung mehrerer Produkte zu rechnen. Diese Aspekte erschweren die Identifikation entstehender Produkte erheblich. Alternativ wurde eine Vielsmeier-Reaktion mit Olefin **4-45** zum Aldehyd **4-74** getestet. Dieses könnte anschließend durch Reduktion mit Natriumborhydrid (NaBH_4) zum Allylalkohol **4-73** umgesetzt werden. Diese Reaktion wurde nach einer Vorschrift von Dethé *et al.* getestet.^[184] Anstelle des Aldehyds konnte jedoch ausschließlich Formiat **4-75** isoliert werden, welches durch Abspaltung der Silylschutzgruppe und anschließender Veresterung mit Formaldehyd entsteht. Zuletzt wurde die Synthese des Nitrils **4-76** nach Traas erprobt, allerdings konnte beim Umsatz des Olefins **4-45** mit Chlorsulfonylisocyanat keine Reaktion beobachtet werden.^[185]

Zuletzt sollte die Prins bzw. Vielsmeier-Reaktion mit einem Benzylether geschützten Substrat getestet werden. Hierfür wurde Alkohol **4-43** mit BnTCAI und TFMSA zum entsprechenden Benzylether **4-77** überführt. Beim Umsatz dessen mit POCl_3 und DMF konnte laut DC jedoch keine Reaktion beobachtet werden.

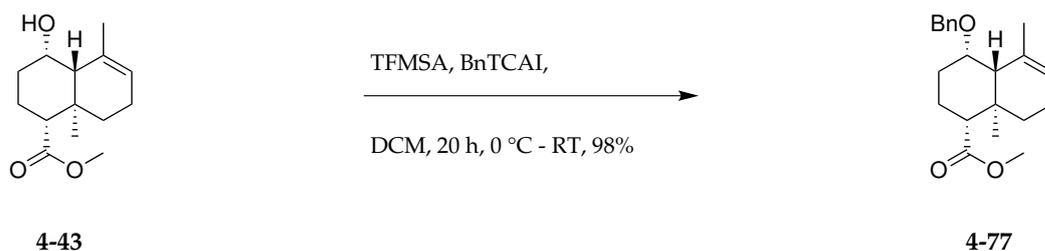
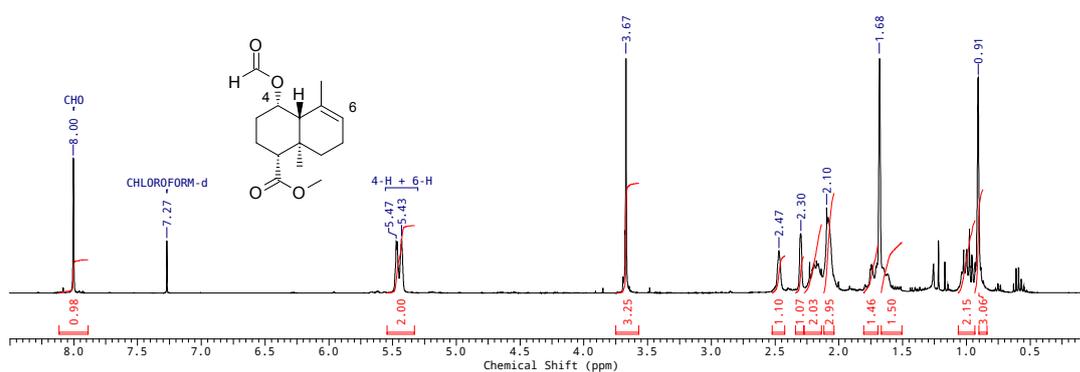
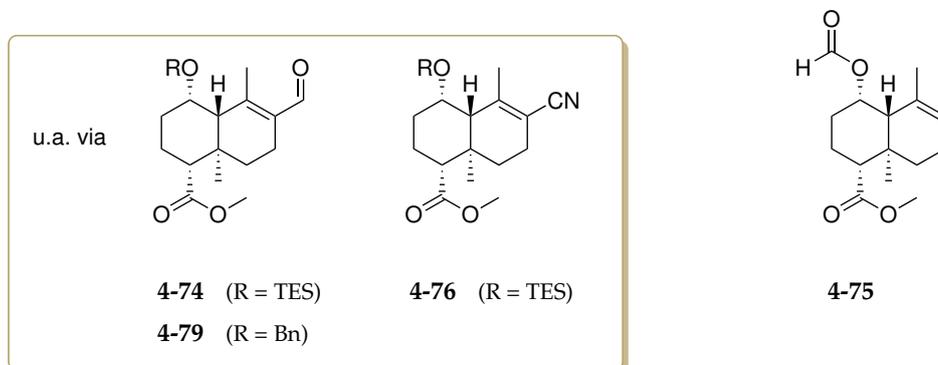
SCHEMA 4.35: Schützung des Decalins **4-43** zum Benzylether **4-77**.ABBILDUNG 4.6: ^1H -NMR Spektrum des Formiats **4-75**.SCHEMA 4.36: Funktionalisierung der Olefine **4-45** und **4-77** zu den entsprechenden Allylalkoholen **4-73** und **4-78**. Reaktionsbedingungen siehe Tabelle 4.7 auf der nächsten Seite.

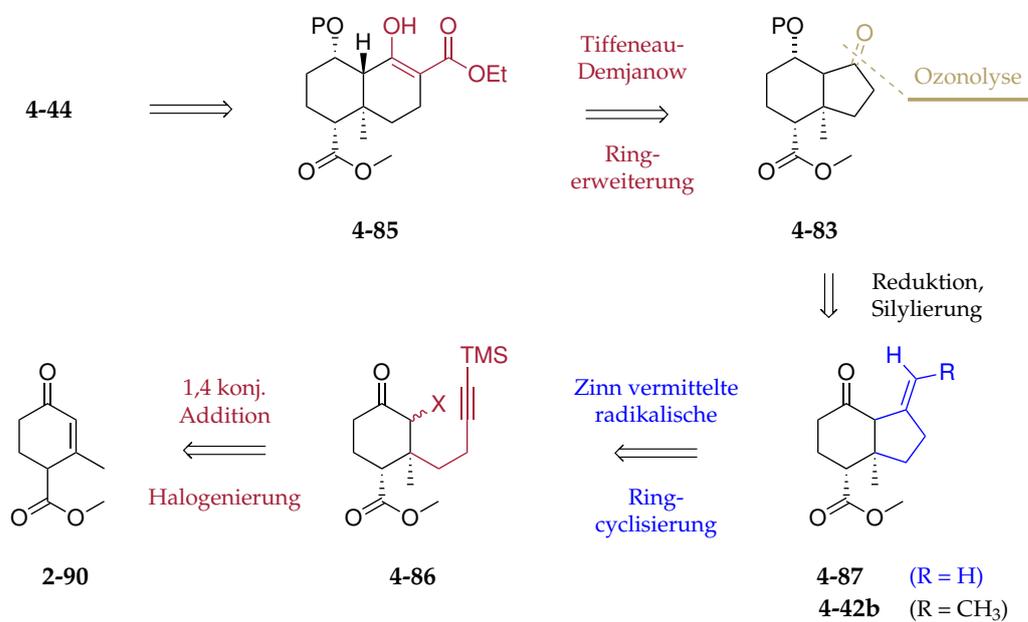
TABELLE 4.7: Reaktionsbedingungen getesteter Prins- und Vielsmeier-Reaktionen.

	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
1	1.1 Eq PFA, 2 Eq Me ₂ AlCl, DCM, -78 °C 0.5 h, RT 24 h	27% (vermutet) Allalylkohol 4-73 (b.r.s.m.)
2	2 Eq PFA, 2 Eq Me ₂ AlCl, DCM, -78 °C 0.5 h, 15 °C 1 h, RT 24 h	Spuren des vermuteten Allylalkohols 4-73
3	2 Eq PFA, 2 Eq EtAlCl ₂ , DCM, -78 °C 0.5 h, 15 °C 1 h, RT 24 h	Keine Reaktion, Edukt zurückgewonnen
4	3 Eq POCl ₃ , 60 Eq DMF, 0 °C - RT, 1 h	Spuren vom Formiat 4-75
5	1.1 Eq POCl ₃ , 1.1 Eq DMF, EA, 0 °C - RT, 1 h	Keine Reaktion, Edukt zurückgewonnen
6	1.1 Eq CSI, CHCl ₃ , 0 °C - RT, 1.5 h	Keine Reaktion, Edukt zurückgewonnen
7	1.1 Eq CSI, CHCl ₃ , 0 °C - RT, 72 h	Keine Reaktion, Edukt zurückgewonnen

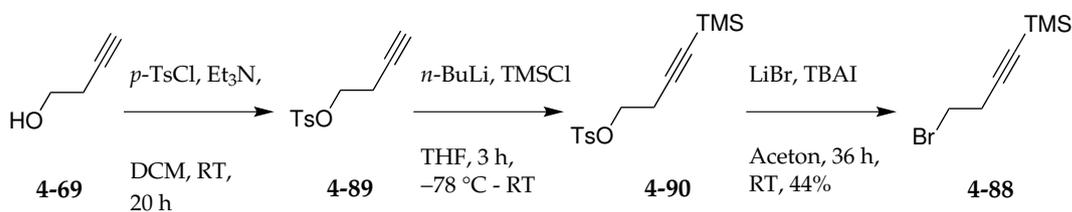
Da die Synthese des Allylalkohols **4-73** aus dem 6-*endo*-dig Cyclisierungsprodukt **4-42a** nicht erfolgreich war, wurde ein alternativer Syntheseweg gesucht. Ausgehend vom exocyclischen Olefin **4-42b** sollte Allylalkohol **4-73** durch Ringerweiterung synthetisiert werden. Geplant war daher die Umfunktionalisierung der exocyclischen Alkengruppe zu einem Keton, welches für die Homologisierung nach Tiffeneau-Demjanov benötigt wird (Schema 4.37 auf Seite 76). Die Reduktion des Ketons **4-42b** erfolgte mittels NaBH₄ in MeOH bei RT. Alternative Reduktion mit L-Selektrid war ebenfalls erfolgreich, Alkohol **4-80** wurde jedoch in geringerer Ausbeute erhalten. Anschließend erfolgte die Schützung zum TBS-Silylether mit TBSOTf und 2,6-Lutidin in DCM. Ozonolyse des Silylethers **4-81** bei -78 °C in einem Lösemittelgemisch aus DCM und MeOH lieferte Keton **4-82** in 31% Ausbeute.

TABELLE 4.8: Reaktionsbedingungen und Ergebnisse der Gold-katalysierten Cyclisierungsversuche.

	Edukt	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
1	4-46	1 mol% AuCl(PPh ₃), 0.01 Eq AgOTf, DCM, RT, 96 h	Alkinhydratisierung 19% 4-55 , Edukt 81%
2	4-55	1.1 Eq <i>t</i> -BuOK, THF, RT, 24 h	Keine Reaktion, Edukt zurückgewonnen
3	4-46	5 mol% AuCl(PPh ₃), 5 mol% AgOTf, DCM, 40 °C, 48 h	Alkinhydratisierung 47% 4-55 , Edukt 53%
4	4-39	5 mol% JohnPhos-Au(MeCN)SbF ₆ , DCM, -10 °C, 72 h	Entschütztes Edukt 4-46 , Spuren Alkinhydratisierung 4-55
5	4-40	5 mol% JohnPhos-Au(MeCN)SbF ₆ , DCM, -10 °C - RT, 24 h	46% 5- <i>exo</i> -dig 4-42b Cyclisierungsprodukt und Bicyclus 4-72 Gemisch, Spuren des entschützten Edukts 4-71
6	4-40	5 mol% Me ₄ -XPhos-Au(MeCN)SbF ₆ , DCM, -10 °C - RT, 24 h	44% 5- <i>exo</i> -dig 4-42b Cyclisierungsprodukt und Bicyclus 4-72 Gemisch, 66% entschütztes Edukt 4-71
7	4-40	10 mol% JohnPhos-Au(MeCN)SbF ₆ , Aceton, -10 °C - RT, 24 h	53% 5- <i>exo</i> -dig 4-42b Cyclisierungsprodukt und Bicyclus 4-72 Gemisch, 38% entschütztes Edukts 4-71
8	4-40	10 mol% JohnPhos-Au(MeCN)SbF ₆ , Toluol, -10 °C - RT, 24 h	Spuren des entschützten Edukts 4-71
9	4-40	10 mol% JohnPhos-Au(MeCN)SbF ₆ , MeCN, -10 °C - RT, 24 h	Keine Reaktion, Edukt zurückgewonnen
10	4-64	10 mol% JohnPhos-Au(MeCN)SbF ₆ , DCM, -10 °C - RT, 24 h	26% 5- <i>exo</i> -dig Cyclisierungsprodukt 4-61b
11	4-64	10 mol% JohnPhos-Au(MeCN)SbF ₆ , DCM, -10 °C, 48 h	34% 5- <i>exo</i> -dig Cyclisierungsprodukt 4-61b
12	4-80	10 mol% JohnPhos-Au(MeCN)SbF ₆ , Aceton, RT, 22 h	47% Entschätzung und Alkinhydratisierung des Edukts
13	4-80	10 mol% JohnPhos-Au(MeCN)SbF ₆ , DCM, RT, 25 h	79% Entschütztes Edukt
14	4-41	10 mol% JohnPhos-Au(MeCN)SbF ₆ , DCM, RT, 23 h	33% 6- <i>endo</i> -dig 4-42a , 23% 5- <i>exo</i> -dig 4-42b Cyclisierungsprodukte

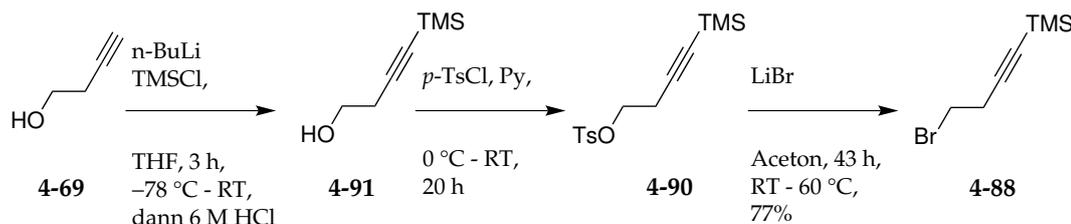


SCHEMA 4.38: Retrosynthese des Allallylalkohols via Zinn-vermittelten Ringschluss und Ring-erweiterung. P = TBS, TES.



SCHEMA 4.39: Erster Syntheseweg zum Bromid 4-87.

vom Alkohol **4-69**. Die terminale Alkinfunktion wurde durch Deprotonierung mit *n*-BuLi und Silylierung mit TMSCl zum TMS-geschützten Alkin **4-90** überführt. Die Alkoholfunktion wurde mit *p*-TsCl und Py zunächst zum Tosylat **4-89** und anschließend durch Refluxieren mit LiBr in Aceton zum Bromid umgesetzt. Mithilfe des zweiten Synthesewegs konnte somit die Ausbeute über drei Schritte von 44% auf 77% gesteigert werden (Schema 4.40).

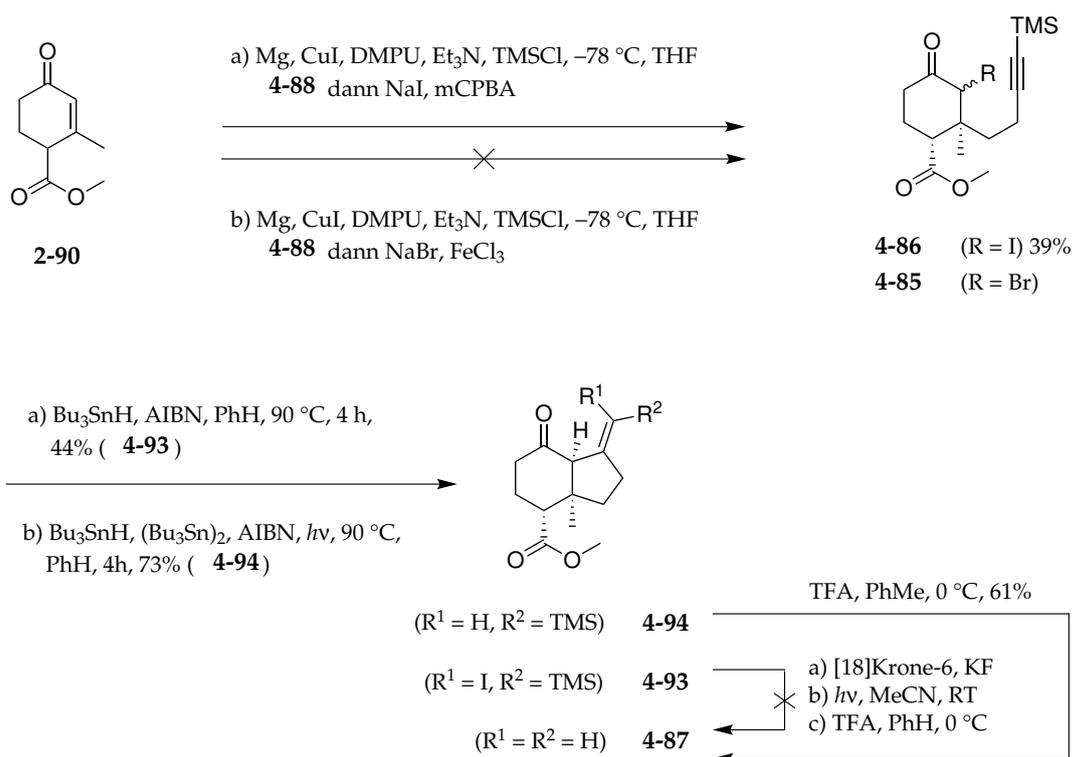


SCHEMA 4.40: Zweiter Syntheseweg zum Bromid **4-87**.

Die Synthese des Normant-Cuprats aus Bromid **4-87** erfolgte unter Argon und wurde mit Hilfe von aktiviertem Magnesium durchgeführt.^[187,188] Konjugierte 1,4-Addition am Hagemann-Methylester **2-90** mit TMSCl und DMPU lieferte Silylenoether **4-80**, welcher durch Epoxidierung und anschließende Iodierung mit *m*-CPBA und NaI zum Iodid **4-85** überführt wurde (Schema 4.41 auf der nächsten Seite).^[189] Alternative Bromierung mit FeCl₃ und NaBr zum Bromid **4-91** nach Prakash *et al.* war nicht erfolgreich; es konnte keine Reaktion beobachtet werden.^[190]

Nun wurde der Zinn-vermittelte radikalische Ringschluss getestet. Zunächst wurde dafür Iodid **4-85** zusammen mit AIBN und Bn₃SnH in Benzol im Rückfluss erhitzt.^[190] Nach 4 h Reaktionszeit konnte ein Cyclisierungsprodukt isoliert werden. Massenspektrometrische Analyse ergab, dass das isolierte Produkt ein höheres Molekulargewicht als erwartet besitzt und ließ den Verdacht aufkommen, dass Iod im Cyclisierungsprodukt enthalten ist. NMR-Analyse bestätigte schließlich, dass anstelle des Olefins **4-93** das Iodid **4-92** entstanden ist (NMR Analyse in Abb. 4.7 auf Seite 80).

Es wurde versucht das Cyclisierungsprodukt **4-92** durch Abspaltung des Iods zum Olefin **4-86** zu überführen. Um sowohl die TMS- als auch die Iodidgruppe abzuspalten wurde Iodid **4-92** mit KF und [18]Krone-6 Ether versetzt. Hierbei konnte laut DC keine Reaktion beobachtet werden. Auch bei Behandlung mit TFA in Benzol oder durch Bestrahlung einer MeCN Lösung mit UV-Licht ist keine Reaktion erfolgt.^[191]

SCHEMA 4.41: Synthese des Olefins **4-86** durch Zinn-vermittelte radikalische Cyclisierung.

Umsatz des Alkins **4-85** mit Bu₃SnH und AIBN unter Zugabe von (Bu₃Sn)₂ lieferte nach 4 h Refluxieren unter Lichteinstrahlung schließlich Olefin **4-93** als Isomerenmisch (1:1.6). Dieses wurde anschließend mittels TFA in Toluol entschützt und somit zum exocyclischen Olefin **4-86** überführt.^[189] Zur Bestimmung der relativen Konfiguration aller Stereozentren wurde eine Röntgenkristallstrukturanalyse durchgeführt (Abb. 4.8 auf der nächsten Seite). Das auskristallisierte Olefin besitzt eine *cis*-Konfiguration der Substituenten an C-3a (Me) und C-7a (H) Position. Für den weiteren Syntheseweg wurde daher erhofft, dass durch Ringerweiterung ein *trans*-Decalin entsteht. Eine Übersicht aller getesteten Cyclisierungsmethoden ist in Tabelle 4.9 auf Seite 82 dargestellt.

Für die Schützung des Ketons wurde zunächst die Überführung zum Ketal **4-94a** mit MEG und PTSA getestet (Schema 4.43 auf Seite 82). Nach der Aufarbeitung des Reaktionsgemisches konnte ein Isomerenmisch bestehend aus den Isomeren **4-94a** und **4-94b** isoliert werden. Während der Reaktion konnte mittels DC nur ein

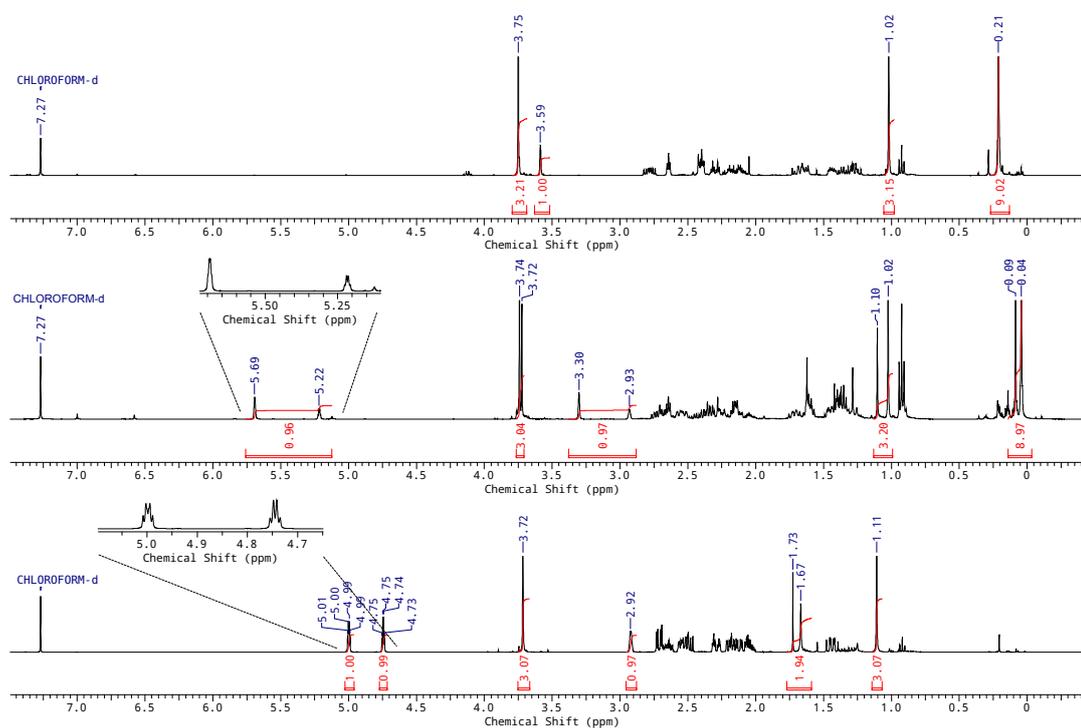


ABBILDUNG 4.7: ^1H -NMR Spektren der Olefine **4-92** (oben), **4-93** (mitte) und **4-86** (unten).

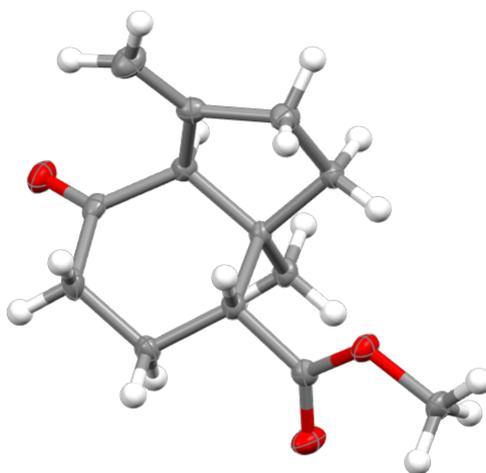
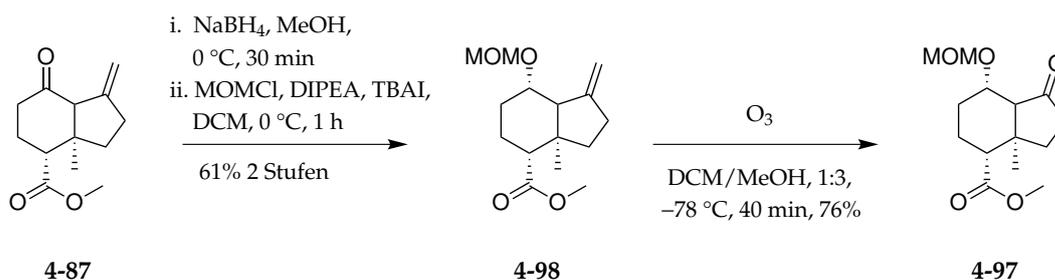
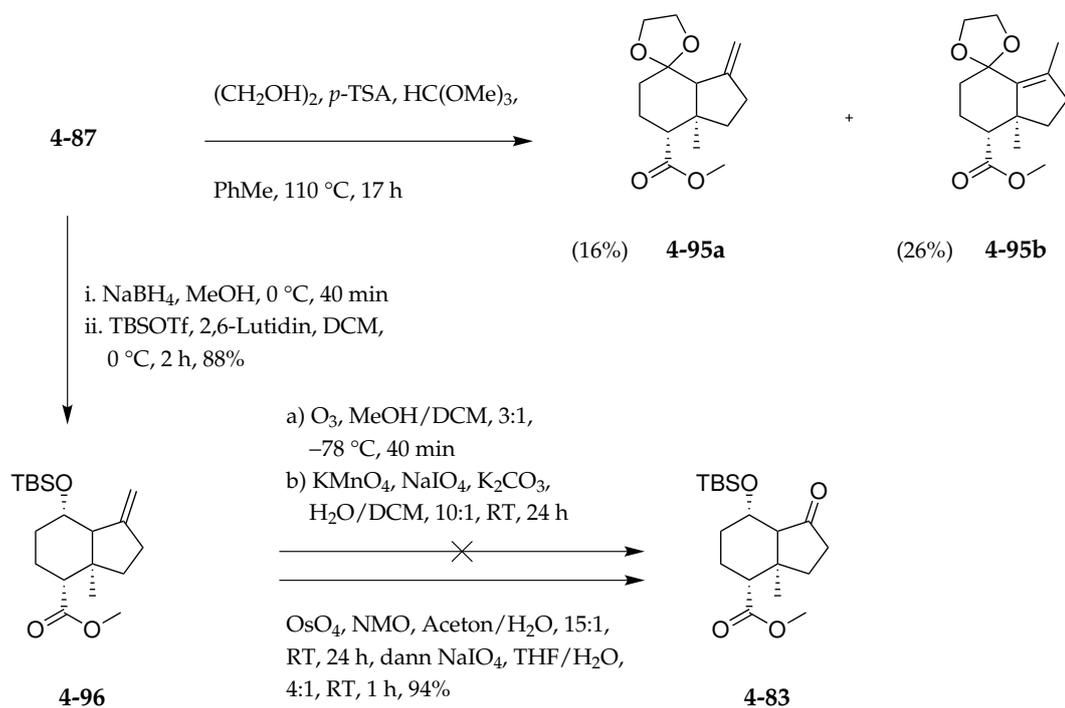


ABBILDUNG 4.8: Mercury-Plot des 5-*exo* Isomer **4-86**; Kontur: ellipsoid; Propabilitätslevel: 50%, Temp.: 100 K.

geringer Umsatz des Ketons zum Ketal beobachtet werden. Darüber hinaus begünstigten die Reaktionsbedingungen die Bildung des unerwünschten endocyclischen Olefins **4-94b**. Alternativ wurde daher die Reduktion der Ketofunktion mit NaBH_4 und Schützung des entstehenden Alkohols zum TBS-Silylether mit TBSOTf und 2,6-Lutidin durchgeführt. Konventionelle Ozonolyse des Olefins **4-95** bei -78°C führte stets zur Zersetzung des Edukts.^[192] Keton **4-82** konnte auch durch Dihydroxylierung mit KMnO_4 und Periodatspaltung mit NaIO_4 nicht isoliert werden. Upjohn-Dihydroxylierung mit katalytisch eingesetztem Osmiumtetroxid OsO_4 und *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (NMO) und anschließende Spaltung des entstehenden Diols mit Natriumperiodat NaIO_4 lieferte schließlich Keton **4-82** in hoher Ausbeute (94%). Darüber hinaus wurde auf ähnlichem Wege durch Reduktion, Schützung mit (Chlormethyl)methylether (MOMCl) und anschließende Ozonolyse Methoxymethylether **4-96** hergestellt (Schema 4.42).



SCHEMA 4.42: Synthese des Ketons **4-96** durch Schützung mit MOMCl und Ozonolyse.



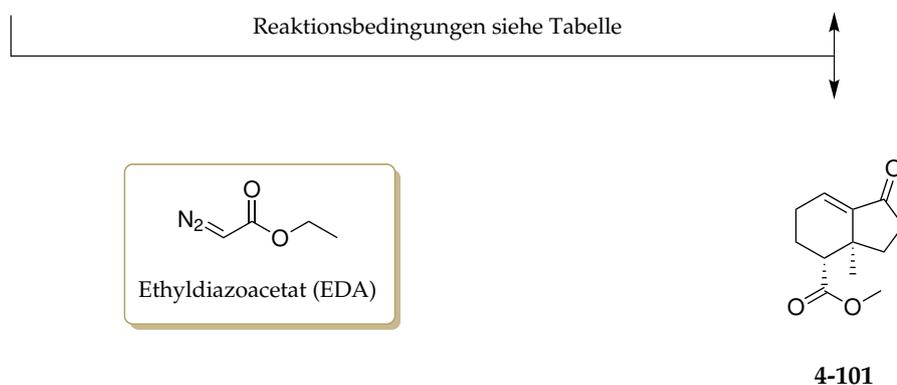
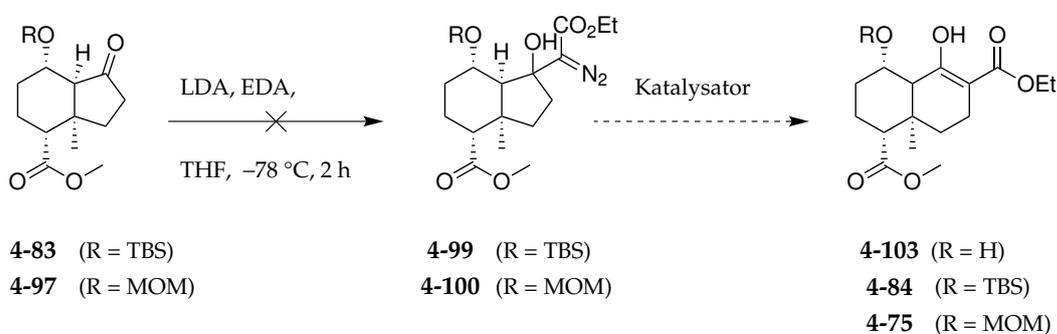
SCHEMA 4.43: Synthese des Ketons **4-82** durch Schützung und Ozonolyse bzw. Dihydroxylierung und Periodatspaltung.

TABELLE 4.9: Reaktionsbedingungen und Ergebnisse der Cyclisierungsversuche mit Zinnorganyleen. Getestete Reaktionsbedingungen zur Abspaltung von Iod in Olefin **4-92**.

	Edukt	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
1	4-85	1.2 Eq Bu ₃ SnH, 0.15 Eq AIBN, 80 °C, 4 h, Benzol	44% 4-92
2	4-85	2.2 Eq Bu ₃ SnH, 1.2 Eq (Bu ₃ Sn) ₂ , 0.2 Eq AIBN, 80 °C, 3 h, <i>hv</i> , Benzol	73% Produkt 4-93
3	4-85	2.2 Eq Bu ₃ SnH, 1.2 Eq (Bu ₃ Sn) ₂ , 0.2 Eq AIBN, 110 °C, 3 h, <i>hv</i> , Toluol	66% Produkt 4-93
4	4-92	5 Eq TFA, Benzol, 0 °C bis RT, 1 h	Keine Reaktion, Edukt zurückgewonnen
5	4-92	0.1 Eq [18]Krone-6, 4 Eq KF, THF, RT, 24 h	Keine Reaktion, Edukt zurückgewonnen
6	4-92	UV-Licht, MeCN, RT, 1 h	Keine Reaktion, Edukt zurückgewonnen

4.3.3 Ringerweiterung mit Diazoverbindungen

Als nächstes sollte die Ringerweiterung der Ketone **4-82** und **4-96** getestet werden. Diese sollte zunächst durch Überführung zum Diazoester **4-98** bzw. **4-99** mit LDA und Diazoessigsäureethylester (EDA) erfolgen. Anschließend Übergangsmetall katalysierte Umlagerung sollte *trans*-Decalin liefern (Schema 4.44). Bei den Reaktionen zur Synthese der Diazoester **4-98** und **4-99** konnte hauptsächlich die Entschützung der jeweiligen Schutzgruppe und anschließende Eliminierung der Hydroxyfunktion an C-7 Position zum α,β -ungesättigten Keton **4-100** beobachtet werden (Abb. 4.9 auf der nächsten Seite). Eine Übersicht aller getesteten Reaktionsbedingungen ist in Tabelle 4.10 auf Seite 87 aufgeführt.



SCHEMA 4.44: Synthese des *trans*-Decalins **4-83** bzw. **4-75** durch Umlagerung. Kat. bspw. $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$, PdCl_2 .^[120]

Da die Diazoester **4-98** bzw. **4-99** nicht isoliert werden konnten, wurde die direkte Ringerweiterung durch Lewisäure katalysierte Homologisierung getestet. Derartige Ringerweiterungen erfolgen typischerweise mit Lewisäuren wie $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ und SnCl_4 oder alternativ Meerweins Reagenz ($\text{BF}_4 \cdot \text{OEt}_3$) in Et_2O unter Verwendung verschiedener Diazoverbindungen.

Umsatz des Ketons **4-96** mit EDA und $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ in Et_2O resultierte in der Abspaltung der MOM-Schutzgruppe und erneut Eliminierung der Hydroxylgruppe zum Olefin **4-100** (Abb. 4.9).

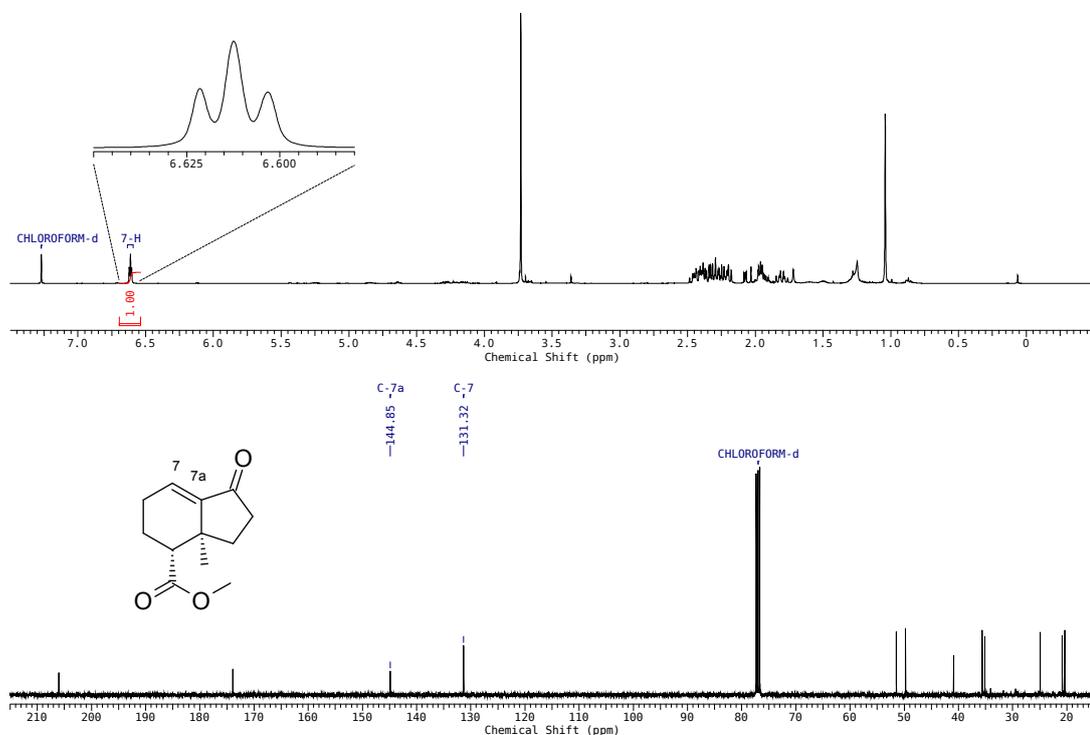


ABBILDUNG 4.9: $^1\text{H-NMR}$ und $^{13}\text{C-NMR}$ Spektrum des Nebenprodukts **4-100**.

Um die Beständigkeit der MOM-Schutzgruppe in Gegenwart der Lewisäuren zu testen, wurde Keton **4-96** in Et_2O gelöst und nach Zugabe verschiedener Lewisäuren ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, SnCl_4) bei -78°C langsam erwärmt. Bis -30°C konnte laut DC-Kontrolle bei keiner der Lewisäuren eine Reaktion beobachtet werden. Erst bei Temperaturen ab 0°C erfolgte bei $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ die Bildung des α,β -ungesättigten Ketons **4-100**. Der Testansatz mit SnCl_4 lieferte laut DC-Kontrolle ein komplexes Gemisch aus dem kein Produkt identifiziert werden konnte.

Beim Umsatz des Ketons **4-82** mit EDA und $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ in Et_2O konnte laut DC-Reaktionskontrolle die Entstehung eines polaren Produkts beobachtet werden, welches nach Aufarbeitung jedoch nicht mehr aufzufinden war. Demnach konnte ausschließlich das Edukt zurückgewonnen werden. Der Einsatz einer alternativen Lewisäure (SnCl_4) ergab erneut ein komplexes Produktgemisch. Erst der Wechsel des Lösemittels zu DCM resultierte in einer erfolgreichen Ringerweiterung aus Keton **4-82**. Diese erfolgte allerdings unter Abspaltung der TBS-Schutzgruppe. Somit konnte

nach säulenchromatographischer Aufreinigung Decalin **4-102** in 52% Ausbeute isoliert werden (Schema 4.44 auf Seite 83). Es konnte hierbei nicht ermittelt werden ob es sich hierbei um ein *trans*- oder *cis*-Decalin handelt. Eine Übersicht aller getesteten Reaktionsbedingungen ist in Tabelle 4.10 auf Seite 87 dargestellt. Bei der Reaktion des Ketons **4-82** mit EDA und den Lewisäuren SnCl₄ und BF₄·OEt₃ in DCM sind neben dem Eliminierungsprodukt (**4-100**) lediglich Spuren des *trans*-Decalin **4-102** entstanden.

Zuletzt sollte Decalin **4-102** zum Allylalkohol **4-105** umfunktionalisiert werden. Da die Silylschutzgruppe während der Ringerweiterung abgespalten wurde, sollte die freie Hydroxylgruppe an C-4 Position mit TESCl und Imidazol erneut geschützt werden. Bei dieser Reaktion konnte stattdessen die Bildung mehrerer Produkte beobachtet werden. Eines dieser Produkte konnte dabei mittels NMR und HRMS als silyliertes Enol **4-106** identifiziert werden. Da die Silylierung der Hydroxylgruppe nicht erfolgreich war, wurde stattdessen die Triflatierung der Enolfunktion getestet. Geplant war, dass die Triflatgruppe an C-5 Position mittels Methylolithium und CuCN zur Methylgruppe umgewandelt und der Ethylester zur entsprechenden Hydroxylgruppe reduziert wird. Die Synthese des Triflats **4-107** sollte daher zunächst mit NaH und Tf₂O getestet werden. Hier entstand jedoch ein komplexes Produktgemisch aus dem das gewünschte Triflat nicht isoliert werden konnte. Auch der Umsatz mit Et₃N und Tf₂O lieferte nicht das gewünschte Produkt.

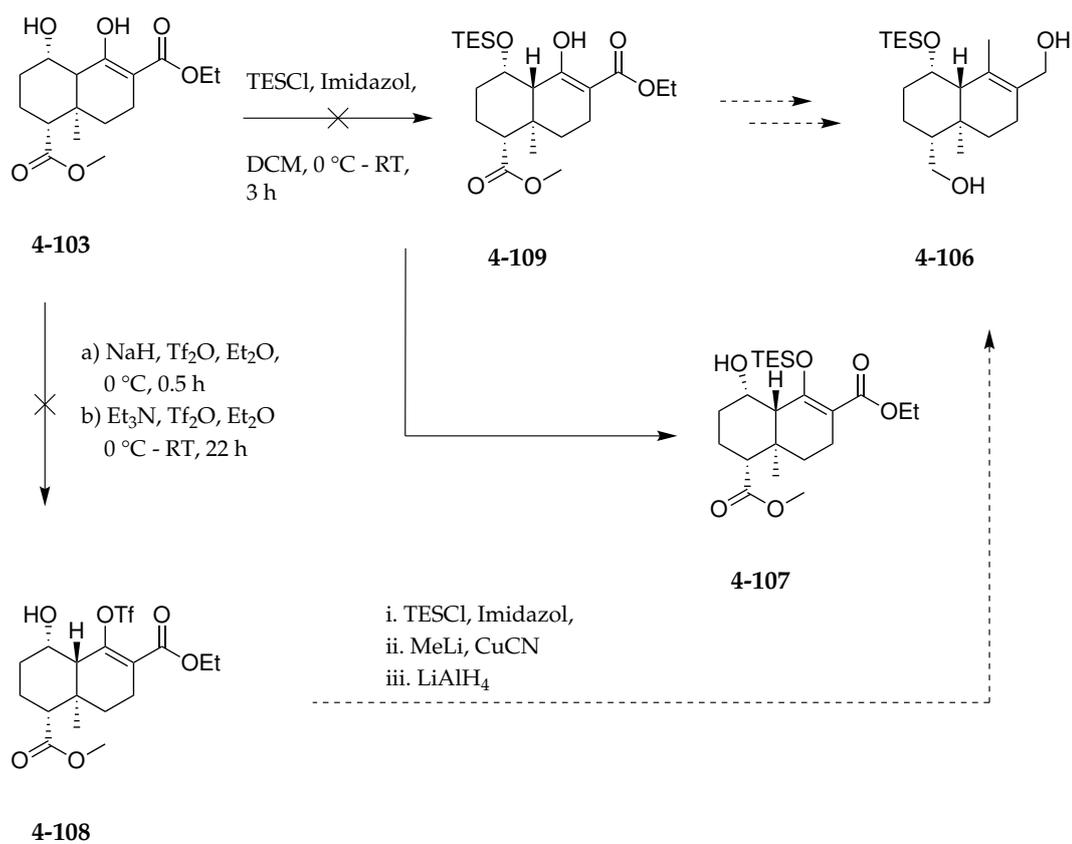
SCHEMA 4.45: Versuche zur Funktionalisierung des *trans*-Decalins **4-102**.

TABELLE 4.10: Reaktionsbedingungen und Ergebnisse der Versuche zur Ringerweiterung.

	Edukt	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
1	4-82	2 Eq BF ₃ ·OEt ₂ , 4 Eq EDA, Et ₂ O, 0 °C - RT, 20 h	54% Entschütztes Edukt
2	4-82	2 Eq BF ₃ ·OEt ₂ , 4 Eq EDA, Et ₂ O, 0 °C, 1 h	Keine Reaktion, Edukt zurückgewonnen
3	4-82	2 Eq SnCl ₄ , 4 Eq EDA, Et ₂ O, 0 °C - RT, 20 h	Komplexe Mischung
4	4-82	2 Eq BF ₃ ·OEt ₂ , 2 Eq EDA, DCM, 0 °C - RT, 4 h	52% Enolester 4-102 , 21% Olefin 4-100
5	4-82	2 Eq SnCl ₄ , 2 Eq EDA, DCM, 0 °C - RT, 4 h	Komplexe Mischung
6	4-82	2 Eq BF ₄ ·OEt ₃ , 2 Eq EDA, DCM, 0 °C - RT, 4 h	Komplexe Mischung
7	4-96	2 Eq BF ₃ ·OEt ₂ , 4 Eq EDA, Et ₂ O, 0 °C - RT, 24 h	Entschätzung und Eliminierung zu Olefin 4-100
8	4-96	2 Eq SnCl ₄ , 4 Eq EDA, Et ₂ O, 0 °C, 16 h	Komplexe Mischung
9	4-96	1.35 Eq LDA, 1.05 Eq EDA, THF, -78 °C, 2 h	13% Olefin 4-100
10	4-82	1.1 Eq LDA, 1.1 Eq EDA, Et ₂ O, -78 °C, 2 h	10% Olefin 4-100
11	4-96	2 Eq BF ₃ ·OEt ₂ , Et ₂ O, -78 - -30 °C, 16 h	Keine Reaktion
12	4-96	2 Eq BF ₃ ·OEt ₂ , Et ₂ O, -30 - RT °C, 16 h	Spuren von Olefin 4-100
13	4-96	2 Eq SnCl ₄ , Et ₂ O, -78 - -30 °C, 16 h	Keine Reaktion
14	4-96	2 Eq SnCl ₄ , Et ₂ O, -30 - RT °C, 16 h	Komplexe Mischung

Kapitel 5

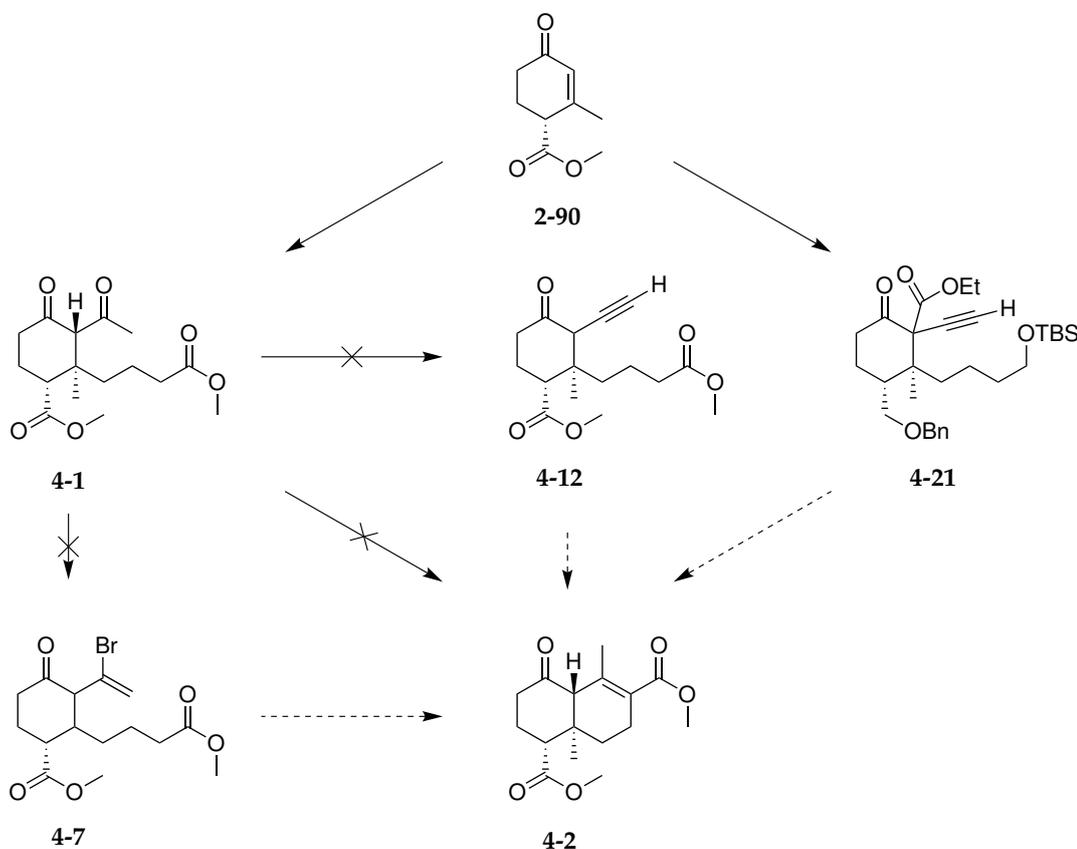
Zusammenfassung und Ausblick

5.1 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beinhaltet die Studien zu drei linearen Syntheserouten zum *trans-neo*-Clerodan Salvinorin A **1-5a**. Als aktiver Wirkstoff des mexikanischen Salbeis *Salvia divinorum* ist er in der Lage als Agonist an κ -Opioid Rezeptoren im ZNS zu binden und diese zu aktivieren. Dies macht ihn zu einem vielversprechenden Kandidaten bei der Entwicklung neuer Analgetika und bei der Therapie neurologischer Verhaltensstörungen. Um hierfür potentiellen Versorgungsproblemen in klinischen Studien entgegenzuwirken wurde die Totalsynthese von Salvinorin A (**1-5a**) in Angriff genommen. Dabei wurde eine effiziente Synthese des Decalingerundgerüsts angestrebt, welches im Anschluss zum tricyclischen Naturstoff funktionalisiert werden sollte. Mithilfe dieser Synthesestrategien sollte ein Zugang zu Salvinorin A (**1-5a**) und etwaigen Derivaten ermöglicht werden.

Die erste verfolgte Synthesestrategie sah den Aufbau des Decalins **4-2** durch intramolekularen Ringschluss vor. Die Substrate für die Annelierung sollten ausgehend vom Hagemann-Methylester **2-90** synthetisiert werden (Schema 5.1 auf der nächsten Seite). Aufbauend auf den Ergebnissen der Masterarbeit wurde zunächst β -Diketon **4-1** synthetisiert. Baseninduzierte intramolekulare Aldolkondensation zum Decalin **4-2** lieferte auf Grund der instabilen Natur des β -Diketons **4-1** stets Nebenreaktionen durch Zersetzung des Edukts **4-1** via Retro-Claisen-Reaktion. Eine Umfunktionalisierung des β -Diketons **4-1** zu Alkin **4-12** oder Bromid **4-7** war nicht erfolgreich, weshalb die anschließend geplanten Ringschlussreaktionen nicht getestet werden konnten. Der Hagemann-Methylester konnte durch Reduktion und Schützung zum

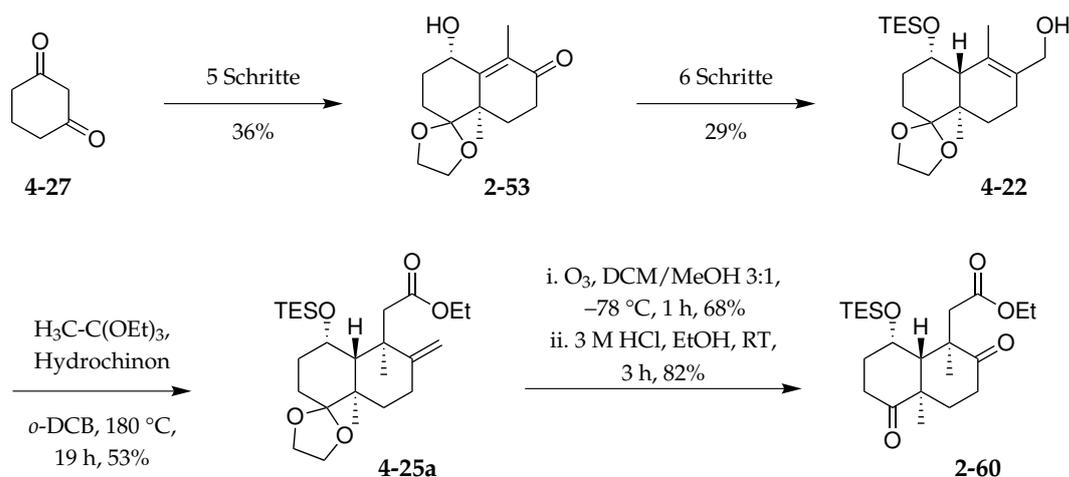
entsprechenden Benzylether überführt werden. Allerdings gelang dessen Umwandlung in Alkin **4-21** durch 1,4-Addition eines Normant-Cuprats nicht.



SCHEMA 5.1: Übersicht der getesteten Reaktionen zur Synthese des Decalins **4-2** aus Hagemann-Methylester **2-90**.

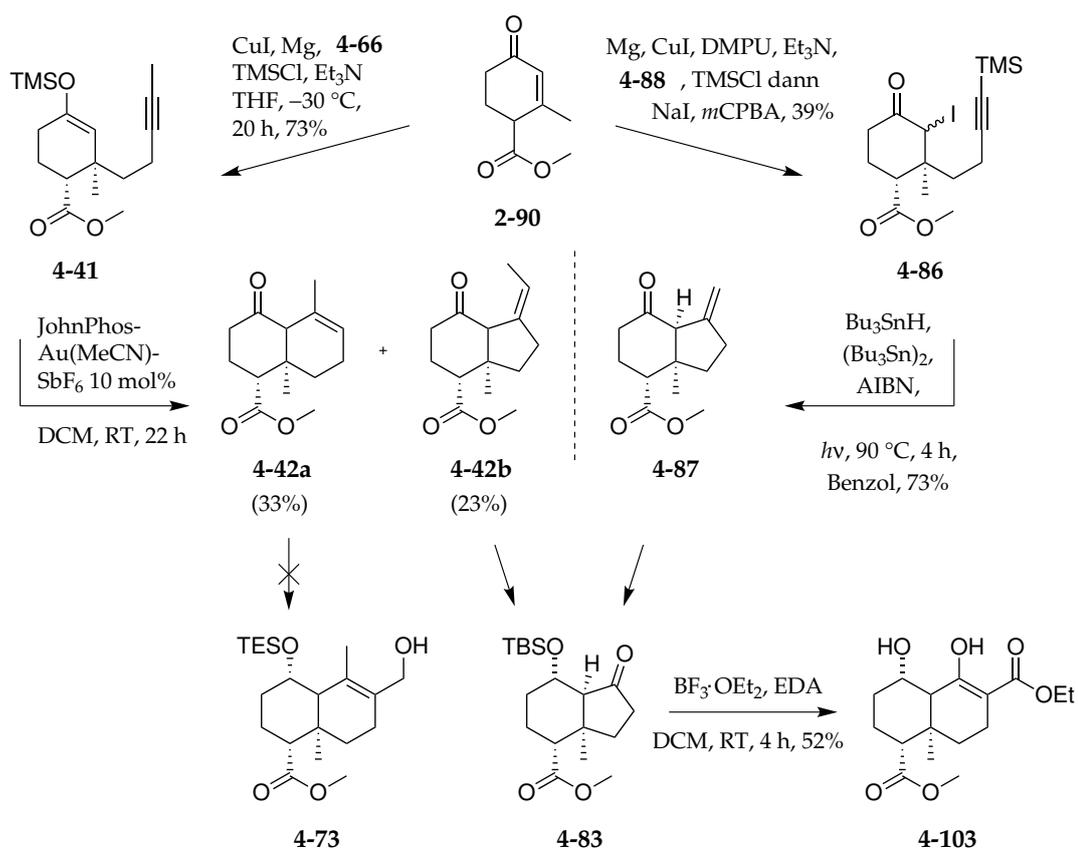
Da mithilfe des ersten Synthesewegs Decalin **4-2** nicht synthetisiert werden konnte, sollte auf einer alternativen Syntheseroute eine Claisen-Umlagerung als Schlüsselreaktion zur Etablierung des quartären Kohlenstoffs an C-9 Position getestet werden. Diese zweite Syntheseroute erfolgte ausgehend von Diketon **4-27** (Schema 5.2 auf der nächsten Seite). Dieses konnte erfolgreich in 5 Schritten, mit 36% Ausbeute zum α,β -ungesättigten Keton **2-53** überführt werden. Weitere Funktionalisierung zum Allylalkohol **4-22** konnte in 6 Schritten und 29% Ausbeute realisiert werden. Anschließende Johnson-Claisen-Umlagerung lieferte das Umlagerungsprodukt **4-25a** als Hauptprodukt. Zum Abgleich analytischer Werte wurde Ethylester **4-25a** durch Ozonolyse und Entschützung erfolgreich zum Dion **2-60** überführt, womit eine formale Totalsynthese erreicht wurde.

Da nun die Durchführbarkeit der Claisen-Umlagerung erfolgreich demonstriert



SCHEMA 5.2: Zusammenfassung durchgeführter Reaktionen zur Synthese des Allylalkohols **3-3** und Funktionalisierung zum Intermediat **2-60**.

werden konnte, sollte ein kürzerer und effizienter Syntheseweg zum Allylalkohol **4-73** entwickelt werden (Schema 5.3 auf der nächsten Seite). Ausgehend vom Hagemann-Methylester **2-90** wurde auf zwei Wegen ein Zugang zum Decalingerüst ausgearbeitet. In beiden Fällen erfolgt zunächst eine 1,4-Addition mit einem Alkynylcuprat und Abfangen des entstehenden Enolats mit TMSCl. Auf diese Weise konnte das Alkin **4-41** synthetisiert werden. Das Iodid **4-85** wurde durch anschließenden Umsatz des Enolethers mit NaI und *m*-CPBA hergestellt. Gold-katalysierte Cycloisomerisierung des Alkins **4-41** lieferte ein Isomerenpaar bestehend aus Decalin **4-42a** und Hydrindan **4-42b**. Das Decalin **4-42a** konnte mittels Prins-Reaktion nicht zum Allylalkohol **4-73** überführt werden. Überführung des Iodids **4-85** zu Hydrindan **4-86** konnte erfolgreich durch Zinn-vermittelten Ringschluss durchgeführt werden. Beide Hydrindane (**4-42a**, **4-86**) konnten anschließend zu Keton **4-82** umgesetzt werden. Die Ringhomologisierung des Ketons **4-82** zum Decalingerüst konnte schließlich durch Einsatz von Diazoessigsäureethylester (EDA) realisiert werden. Die Abspaltung der Silylschutzgruppe während der Ringerweiterung machte eine weitere Funktionalisierung zum Allylalkohol unmöglich, da die Differenzierung der beiden Alkoholfunktionen nicht gelang.

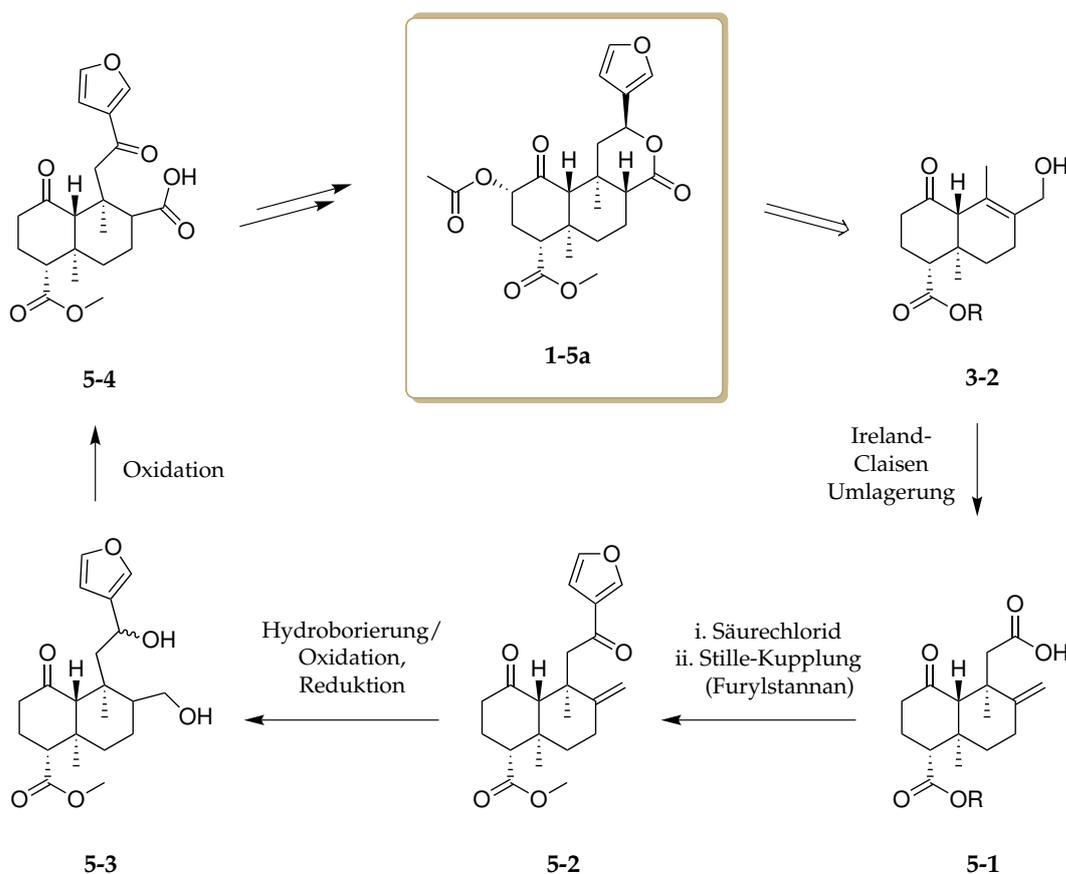


SCHEMA 5.3: Zusammenfassung durchgeführter Ringschlussreaktionen zum Aufbau der Decalin-Kernstruktur.

5.2 Ausblick

Im Rahmen dieser Arbeit konnten vielversprechende Strategien zur Synthese des *trans-neo*-Clerodans Salvinorin A (**1-5a**) getestet werden. Das Decalin-Kerngerüst konnte auf zwei Synthesewegen erfolgen. Dies bietet somit einen neuen Zugang zum Naturstoff und seinen Derivaten. Allylalkohol **3-2** kann somit prinzipiell synthetisiert werden. Insbesondere die Goldkatalysierte Cycloisomerisierung erwies sich hier als nützliche Syntheseroute. Für den Fall, dass sich bei der Synthese des Decalins durch Ringerweiterung nicht das gewünschte *trans*-Decalin bildet, wäre eine Isomerisationsreaktion denkbar.^[193]

Abschließende Funktionalisierung des Decalingrundgerüsts zum Naturstoff Salvinorin A (**1-5a**) könnte ähnlich zur Synthese des Ricciocarpin A's nach Eicher *et al.* durch Einführung des Furanrings und anschließende Lactonisierung erfolgen (Schema 5.4).^[194]



SCHEMA 5.4: Mögliche Aufbau des Tricyclus und Funktionalisierung zu Salvinorin A **1-5a**.

Hierfür könnte Allylalkohol **3-2** in einer Ireland-Claisen-Umlagerung zu Carbonsäure **5-1** umgesetzt werden. Diese wird zum entsprechenden Säurechlorid überführt. Der Furanring könnte anschließend durch Pd-katalysierte Stille Kupplung mit Furylstannan eingeführt werden. Hydroborierung des Olefins **5-2** mit 9-BBN sowie Reduktion der Carbonylfunktion würde Diol **5-3** liefern. Oxidation der primären Hydroxylgruppe zur Carbonsäure und reduktive Lactonisierung würde die Synthese des tricyclischen Grundgerüsts vollenden. Abschließende Funktionalisierung durch α -Hydroxylierung und Acetylierung könnte Salvinorin A (**1-5a**) liefern.

Kapitel 6

Experimenteller Teil

6.1 Allgemeine Informationen

6.1.1 Arbeitstechniken, Chemikalien und Geräte

Sauerstoff- und wasserempfindliche Reaktionen wurden unter Inertgas-Atmosphäre durchgeführt, indem die verwendeten Glasgeräte in einem Trockenschrank bei 100 °C ausgeheizt, ggf. erneut mit einer Heizluftpistole separat ausgeheizt und anschließend mit gängigen Schlenktechniken mehrmals mithilfe einer Ölpumpe evakuiert (10^{-1} mbar) und mit Stickstoff bzw. Argon geflutet wurden. Absolutierte Lösungsmittel wurden frisch nach literaturbekannten Methoden hergestellt. Standardmäßig wurde Petrolether mit einem Siedebereich zwischen 40 - 60 °C verwendet. Sonstige Flüssigkeiten wurden mithilfe von Spritzen durch Septen oder über vorher inertisierte Tropftrichter zugegeben. Feststoffe wurden im Inertgasgegenstrom in die jeweiligen Glasgeräte gegeben. Die verwendeten Chemikalien wurden von der Chemikalienversorgung der Universität Tübingen bereitgestellt oder bei den Firmen ABCR GMBH, ACROS ORGANICS B. V. B. A., ALFA AESAR THERMOFISHER GMBH, BLD PHARMATECH GMBH, CARBOLUTION CHEMICALS GMBH, CARL ROTH GMBH + Co. KG, CHEMPUR GMBH, SIGMA-ALDRICH CHEMIE GMBH, FLUKA CHEMIE GMBH, FLUOROCHEM LTD., MERCK KGAA und TCI DEUTSCHLAND GMBH erworben und wenn nicht anders angegeben direkt verwendet. Magnetrührer der Marke IKA wurden verwendet. Das Abziehen von Lösungsmitteln wurde an einem Rotationsverdampfer der Marke BÜCHI durchgeführt. Für Reaktionen, die besonders tiefe Temperaturen erforderten wurde ein Kryostat

der Marke HAAKE oder JULABO sowie ein Aceton bzw. Isopropanol befülltes Dewargefäß verwendet. Synthetisierte sowie erworbene Chemikalien und Produkte wurden in einem Kühlschrank bei 0 °C oder –28 °C aufbewahrt.

6.1.2 Chromatographie

Die Aufreinigung der Produkte durch Säulenchromatographie (Flashchromatographie) zur Isolierung und Charakterisierung wurde generell mit dem Kieselgel der Korngröße 40 - 63 µm der Firma MACHERY-NAGEL GMBH + CO. KG bei leichtem Überdruck durchgeführt. Alternativ wurde Aluminiumoxid 90 neutral der Firma CARL ROTH GMBH + CO. KG verwendet. Bevorzugtes Filterhilfsmittel ist standardisierter Kieselgur 545 der Firma CARL ROTH GMBH + CO. KG. Die Folien zur Dünnschichtchromatographie des Typs SIL G/UV 254 stammen ebenfalls von der Firma MACHERY-NAGEL GMBH + CO. KG. Zur Detektion wurde UV-Licht der Wellenlängen 254 bzw. 366 nm verwendet. Die Anfärbung der Verbindungen erfolgte mittels Färbereagenzien: Molybdänblau bzw. Hanessians Tauchlösung (12 g Ammoniumheptamolybdat-Tetrahydrat $(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$, 0.5 g CAN und 15 mL konz. H_2SO_4 in 200 mL H_2O), PMA (10 g Phosphormolybdänsäure $\text{H}_3[\text{P}(\text{Mo}_3\text{O}_{10})_4]$ in 100 mL EtOH), Kaliumpermanganat (1.5 g KMnO_4 , 10 g K_2CO_3 und 1.25 mL 10 % NaOH in 200 mL H_2O), Vanillin (5 g 4-Hydroxy-3-methoxybenzaldehyd und 0.5 mL konz. H_2SO_4 in 100 mL EtOH).

6.1.3 Analytik

Die im Anhang dargestellten NMR-Spektren wurden an Spektrometern der Marke BRUKER und ATM Probenkopf (3-7 mm) aufgenommen. ^{13}C -NMR Spektren wurden ^1H -Breitbandentkoppelt aufgenommen.

TABELLE 6.1: Anregungsfrequenzen für NMR aktive Isotopen an versch. Spektrometern der Marke BRUKER.

Spektrometer	^1H -NMR	^{13}C -NMR	^{31}P -NMR
Avance III HD 300 NanoBay	300.15	75.22	
Avance III HD 400	400.16	100.62	161.97
Avance III HDX 600	600.13	150.90	
Avance III HDX 700	700.29	176.09	

Zur Strukturaufklärung und besseren Interpretation der Spektren wurden zusätzlich UDEFT-, DEPT-, und Korrelationsspektren (H,H-COSY, HSQC, HMBC, NOESY) aufgenommen. Die Auswertung der Spektren erfolgte mittels ACD/NMR Processor Academic Edition v. 12 der Firma ADVANCED CHEMISTRY DEVELOPMENT LABS.^[195] Die Beschreibung der Signale durch Kopplungsmuster und deren Multiplizitäten erfolgte mit folgenden Abkürzungen: s (Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett), qd (Quartett von Dublett), quin (Quintett), sext (Sextett), sept (Septett) und m (Multipllett) sowie sich daraus ergebende Kombinationen (z.B. td $\hat{=}$ Triplet von Dublett).

TABELLE 6.2: Restprotonensignal in ppm und Multiplizität für deuterierte Lösungsmittel in der NMR-Spektroskopie (^1H , ^{13}C).

Deuteriertes Lösungsmittel	^1H -NMR	^{13}C -NMR	Multiplizität ($^1\text{H}/^{13}\text{C}$)
Chloroform (CDCl_3)	7.26	77.0	s / t
Benzol (C_6D_6)	7.15	128.0	br / t
Methanol-D4 (CD_3OD)	3.30, 4.89	49.3	quin, s / sept
Dimethylsulfoxid-D6 ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$)	2.49	39.7	quin / sept

Die Aufnahme der Massenspektren erfolgte größtenteils durch die Serviceabteilung für Massenspektrometrie am Institut für Organische Chemie der Eberhard Karls Universität Tübingen. Für Low-Resolution Massenspektren (LRMS) wurde ein ESQUIRE 3000 Plus bzw. amaZon SL Massenspektrometer der BRUKER CORP. (ESI-Ion Trap) oder 5977 MSD von AGILENT TECHNOLOGIES (EI-QMS) verwendet. Hochauflösende bzw. High-Resolution Massenspektren (HRMS) wurden am Daltonics maxis 4G der BRUKER CORP. (ESI-TOF) oder an einem MAT 95 von MASCOM BREMEN (EI-SEM) aufgenommen.

Schmelzpunkte wurden an einem Melting Point B-540 von BÜCHI LABORTECHNIK GMBH bestimmt.

Für Ozonolysen wurde der Ozon-Generator 502 der Marke FISCHER TECHNOLOGY verwendet. Eingestellt auf 50% Leistung und einem Durchflussvolumen von 50 L/h.

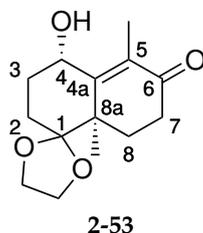
Photochemische Reaktionen unter VIS-Lichteinstrahlung wurden mit einer LED STAR CLASSIA A100 Lampe (1521 lm, 11.0 W, 2700 K) von OSRAM bzw. unter UV-Licht in einem UV-Reaktorsystem UV-RS-1 von HERAEUS durchgeführt.

Drehwerte für chirale Substanzen wurden an einem P-1020 Polarimeter der Firma JASCO DEUTSCHLAND GMBH mittels einer Küvette ($d = 10$ cm) bei RT durchgeführt. $[\alpha]_D^{20}$: ($c =$ Konzentration [g/100 mL], Lösungsmittel), $D = 589$ nm, $T = 20$ °C .

Röntgen-Kristallstrukturen wurden von Dr. Markus Ströbele aus dem Institut für Anorganische Chemie der Eberhard Karls Universität Tübingen gemessen und ausgewertet. Das verwendete Programm zur Abbildung der Strukturen ist Mercury 2022.3 des Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC).^[196]

6.2 Synthesevorschriften

(4'*S*,8*a'**R*)-4'-Hydroxy-5',8*a'*-dimethyl-3',4',8',8*a'*-tetrahydro-2'*H*-spiro-(1,3)dioxolan-2,1'-naphthalen)-6'(7'*H*)-on (2-53)



Katalysatorherstellung^[154] (Cu-Al-Ox): Zu einer Lösung aus CuCl₂ (10.0 g, 74.4 mmol, 1.24 Eq) und AlCl₃·6 H₂O (8.0 g, 60.0 mmol, 1 Eq) in H₂O (100 mL) wird bei RT über 1.5 h eine Lösung aus Na₂CO₃ (2.54 g, 24.0 mmol, 0.4 Eq) und NaOH (10.40 g, 260 mmol, 4.34 Eq) in H₂O (200 mL) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 22 h bei 77 °C gerührt, abfiltriert und mit H₂O gewaschen. Der Katalysator wird für 24 h bei 95 °C getrocknet, zermahlen und für weitere 72 h an der Luft getrocknet.

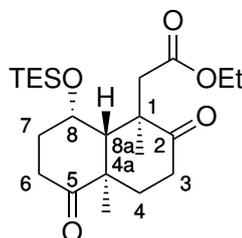
Der Cu-Al-Ox Katalysator (28.6 mg) wird in EtOH (1.7 mL) suspendiert und für 30 min an der Luft gerührt. Eine Lösung aus Ketal **4-29** (100.0 mg, 0.42 mmol, 1 Eq) in EtOH (0.3 mL) und *tert*-BuOK (59.4 mg, 0.53 mmol, 1.25 Eq) werden nacheinander zur Katalysator-Suspension gegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 22 h bei RT gerührt und anschließend durch Celite[®] filtriert. Der Filterkuchen wird mehrmals mit MeOH gewaschen und das Lösemittel *in vacuo* entfernt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (1:1, PE/EA) wird Alkohol **2-53** als farbloses Öl (62.8 mg, 0.25 mmol, 59%) erhalten.

R_f = 0.17 (PE/EA, 2:1, UV/KMnO₄/Vanillin)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 4.94 (t, *J* = 3.1 Hz, 1 H, 4-H), 4.03-3.92 (m, 4 H, OCH₂CH₂O), 2.59-2.46 (m, 2 H, 7-H), 2.32-2.20 (m, 2 H, 2-H_a, 8-H_a), 1.99-1.94 (m, 2 H, 3-H), 1.88 (s, 3 H, 5-CH₃), 1.72-1.66 (m, 1 H, 8-H_b), 1.61-1.56 (dt, 1 H, 2-H_b), 1.53 (s, 3 H, 8a-CH₃).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 199.7 (C-6), 158.1 (C-4a), 132.9 (C-5), 112.4 (C-1), 66.0 (C-4), 65.3 (OCH₂CH₂O), 65.0 (OCH₂CH₂O), 44.2 (C-8a), 33.6 (C-7), 28.9 (C-3), 27.3 (C-8), 24.6 (C-2), 22.5 (8a-CH₃), 11.0 (5-CH₃).

Ethyl-2-((1*R*,4*aR*,8*S*,8*aS*)-1,4*a*-dimethyl-2,5-dioxo-8-((triethylsilyl)oxy)decahydronaphthalen-1-yl)acetat (2-60)



2-60

Eine Lösung aus Ester **4-38** (10.0 mg, 22.0 μmol , 1 Eq) in EtOH (0.5 mL) wird mit aq. HCl (3 M, 0.17 mL, 0.51 mmol, 23 Eq) versetzt und für 3 h bei RT gerührt. Zum Reaktionsgemisch wird anschließend eine ges. NaHCO_3 -Lsg. (2 mL) gegeben. Die wässrige Phase wird mit Et_2O (3×2 mL) extrahiert. Die vereinten org. Phasen werden mit H_2O und ges. NaCl-Lsg. (je 5 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und *in vacuo* eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (6:1, PE/EA) wird Diketon **2-60** als farbloses Öl (7.4 mg, 18.0 μmol , 82%) erhalten.

$R_f = 0.71$ (PE/EA, 6:1, Vanillin)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 4.36 (br s, 1 H, 8a-H), 4.06 (dddd, $J = 17.5, 10.4, 7.2, 3.7$ Hz, 2 H, OCH_2CH_3), 3.06 (dt, $J = 14.3, 6.1$ Hz, 1 H, 6- H_a), 3.03 (d, $J = 17.2$ Hz, 1 H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 2.67–2.54 (m, 1 H, 3- H_a), 2.51–2.45 (m, 1 H, 3- H_b), 2.46 (d, $J = 17.2$ Hz, 1 H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$), 2.27 (d, $J = 1.1$ Hz, 1 H, 8-H), 2.23 (ddd, $J = 14.2, 2.5, 1.7$ Hz, 1 H, 6- H_b), 2.10 (ddd, $J = 14.1, 3.2, 2.6$ Hz, 1 H, 7- H_a), 1.97 (dd, $J = 9.9, 3.8$ Hz, 2 H, 4-H), 1.78 (ddt, $J = 4.3, 2.5, 1.8$ Hz, 1 H, 7- H_b), 1.63 (s, 3 H, 4a- CH_3), 1.41 (s, 3 H, 1- CH_3), 1.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H, OCH_2CH_3), 1.02 (t, $J = 8.3$ Hz, 9 H, TESO), 0.70 (q, $J = 7.9$ Hz, 6 H, TESO).

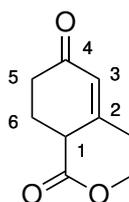
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 213.7 (C-2), 213.3 (C-5), 171.4 (CO_2Et), 67.8 (C-8), 60.5 (OCH_2CH_3), 50.6 (C-1), 49.5 (C-8a), 48.3 (C-4a), 42.3 (5- CH_2), 35.2 (C-7), 34.5 (C-3), 32.9 (C-6), 31.9 (C-4), 24.3 (1- CH_3), 20.9 (4a- CH_3), 14.1 (OCH_2CH_3), 7.1 (TESO), 5.3 (TESO).

HRMS (ESI-TOF): m/z berechnet $[\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{O}_5\text{Si} + \text{Na}]^+$: 433.23807,

gefunden $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 433.23783,

$\Delta m_{\text{rel.}} = 0.56$ ppm.

Methyl 2-methyl-4-oxocyclohex-2-encarboxylat^[197] (2-90)



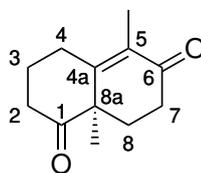
2-90

Zu einer Lösung aus Acetessigsäuremethylester (21.6 g, 186.0 mmol, 1 Eq) in *t*-BuOH (100 mL) wird Paraformaldehyd zugegeben (2.74 g, 93.0 mmol, 0.5 Eq). Das Reaktionsgemisch wird portionsweise mit *t*-BuOK (3.76 g, 33.5 mmol, 0.2 Eq) versetzt und für 30 min bei RT gerührt. Anschließend wird über Nacht für 16 h unter Rückfluss erhitzt. Nachdem das Reaktionsgemisch wieder RT erreicht hat wird es mit DCM (100 mL) verdünnt und mit wässriger 1 M HCl (50 mL) versetzt. Die wässrige Phase wird mit DCM (2×50 mL) extrahiert. Die vereinten org. Phasen werden mit einer ges. NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und *in vacuo* eingeeengt. Das Produkt **2-90** wird nach fraktionierter Vakuumdestillation (8 mbar, Sdp. 123-127 °C) als gelbe, klare Flüssigkeit (8.12 g, 48.3 mmol, 52%) erhalten.

$R_f = 0.25$ (PE/EA, 3:1, UV/ KMnO_4)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 5.95 (s, 1 H, 3-H), 3.75 (s, 3 H, OCH_3), 3.28 (t, $J = 4.8$ Hz, 1 H, 1-H), 2.60–2.49 (m, 1 H, 5- H_a), 2.37–2.30 (m, 2 H, 5- H_b , 6- H_a), 2.26–2.16 (m, 1 H, 6- H_b), 2.01 (s, 3 H, CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 198.2 (C-4), 172.0 (CO_2CH_3), 156.8 (C-2), 128.5 (C-3), 52.3 (OCH_3), 45.8 (C-1), 34.2 (C-5), 26.0 (C-6), 23.4 (CH_3).

(R)-5,8a-Dimethyl-3,4,8,8a-tetrahydronaphthalen-1,6(2H,7H)-dion^[151] (**3-3**)**3-3**

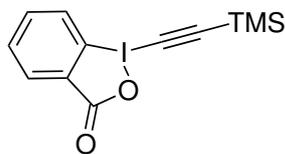
Unter Stickstoffatmosphäre wird Triketon **4-26** (1.50 g, 7.1 mmol, 1 Eq) in abs. DMF (105 mL) gelöst und nacheinander bei RT mit D-Phenylalanin (Phe) (1.18 g, 7.1 mmol, 1 Eq) und D-Camphersulfonsäure (CSA) (0.83 g, 3.6 mmol, 0.5 Eq) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird für 24 h bei RT und anschließend für weitere 24 h bei 40 °C gerührt. Die Temperatur wird jeden Tag um weitere 10 °C erhöht bis letztendlich 70 °C erreicht werden. Das Gemisch wird auf RT abgekühlt und mit einer ges. NaHCO₃-Lsg. (60 mL) versetzt. Die wässrige Phase wird mit Et₂O (3×60 mL) extrahiert. Die vereinten org. Phasen werden mit H₂O (3×60 mL) und ges. NaCl-Lsg. (60 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und *in vacuo* eingeeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (2:1, PE/EA) und anschließend durch Umkristallisation bei -20 °C (5:1, *n*-Hexan/Et₂O) aufgereinigt um das Diketon **3-3** als dünne weiße Nadeln (1.14 g, 6.0 mmol, 83%, 98% ee) zu erhalten.

$R_f = 0.33$ (PE/EA, 4:1, UV/KMnO₄/Vanillin)

$[\alpha]_D^{25} = -137.266$ ($c = 1.0 \text{ mol/L}$). Lit. -139.000 ($c = 1.0 \text{ mol/L}$).^[153]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 2.92-2.85 (m, 1 H, 4-H_a), 2.73-2.65 (m, 1 H, 2-H_a), 2.55-2.41 (m, 4 H, 7-H, 4-H_b, 2-H_b), 2.19-2.04 (m, 3 H, 3-H_a, 8-H), 1.82 (d, $J = 1.3 \text{ Hz}$, 3 H, 5-CH₃), 1.80-1.72 (m, 1 H, 3-H_b), 1.43 (s, 3 H, 8a-CH₃).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 212.2 (C-1), 197.7 (C-6), 158.1 (C-4a), 130.8 (C-5), 50.7 (C-8a), 37.4 (C-2), 33.3 (C-7), 29.6 (C-8), 27.3 (C-4), 23.4 (8a-CH₃), 21.5 (C-3), 11.3 (5-CH₃).

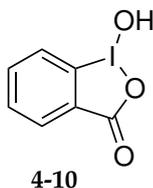
1-(Ethinyl)-1,2-benziodoxol-3-on (EBX)^[142] (4-8)

4-8

Zu einer Suspension von Iodan **4-10** (3.0 g, 11.4 mmol, 1 Eq) in abs. DCM (35 mL) wird unter Stickstoffatmosphäre über 10 min TMS-Triflat (2.27 mL, 12.5 mmol, 1.1 Eq) zutropft. Das Reaktionsgemisch wird für 1 h bei RT gerührt und über 20 min mit BTMSA (2.84 mL, 12.5 mmol, 1.1 Eq) versetzt. Das Gemisch wird für 5.5 h bei RT gerührt und anschließend mit ges. aq. NaHCO-Lsg. (25 mL) versetzt. Die wässrige Phase wird mit DCM (3×15 mL) extrahiert. Die vereinten org. Phasen werden mit ges. aq. NaHCO₃-Lsg. gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und *in vacuo* eingengt. Nach Umkristallisation (24 mL MeCN) bleibt das Produkt als weißer Feststoff (2.73 g, 7.93 mmol, 70%) zurück.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.43–8.41 (dd, *J* = 6.8, 2.3 Hz, 1 H, Ar), 8.21–8.19 (dd, *J* = 9.3, 1.7 Hz, 1 H, Ar), 7.82–7.75 (m, 2 H, Ar), 0.33 (s, 9 H, TMS).

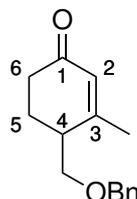
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 166.4 (CO), 134.8 (Ar), 132.5 (Ar), 131.6 (Ar), 131.3 (Ar), 126.0 (Ar), 117.1 (C≡C), 115.4 (C≡C), 64.1 (Ar), -0.4 (TMS).

1-Hydroxy-1,2-benziodoxol-3-on^[140] (4-10)

Eine Suspension aus 2-Iodbenzoesäure **4-9** (5 g, 20.2 mmol, 1 Eq) und NaIO₄ (4.53 g, 21.2 mmol, 1.1 Eq) in aq. AcOH (30 %, 31 mL) wird für 4 h im Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend mit kaltem Wasser (23 mL) versetzt und über 1 h auf RT abgekühlt und eine weitere Stunde bei RT gerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit H₂O und Aceton (je 2×20 mL) gewaschen *in vacuo* eingengt. Das Rohprodukt (4.76 g, 18 mmol, 89%) wird ohne weitere Aufreinigung im nächsten Reaktionsschritt umgesetzt.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 8.05 (br s, 1 H, OH), 8.02–8.00 (dd, J = 7.5, 1.3 Hz, 1 H, Ar), 7.98–7.94 (m, 1 H, Ar), 7.85–7.83 (dd, J = 8.1, 0.5 Hz, 1 H, Ar), 2.34 (td, J = 7.3, 1.0 Hz, 3 H, Ar).

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) = 167.8 (CO), 134.5 (Ar), 131.5 (Ar), 131.2 (Ar), 130.4 (Ar), 126.3 (Ar), 120.5 (Ar).

4-[(Benzyloxy)methyl]-3-methylcyclohex-2-en-1-on^[149] (4-13)

4-13

Unter Stickstoffatmosphäre wird Benzyl-TCAI (550 mg, 2.09 mmol, 1.3 Eq) in abs. DCM (2 mL) gelöst. Alkohol 4-15 (225 mg, 1.61 mmol, 1 Eq) wird separat in abs. DCM (2 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt und in einer Portion mit der Imidat-Lösung versetzt. Das Reaktionsgemisch wird für 15 min bei 0 °C gerührt und anschließend mit TFMSA (0.01 mL) versetzt. Es wird für weitere 15 min bei 0 °C und 16 h bei RT gerührt. Das Gemisch wird mit *n*-Hexan (5 mL) verdünnt, durch Celite[®] filtriert und mit DCM (3×10 mL) und *n*-Hexan (2×10 mL) nachgewaschen. Das Eluat wird mit einer ges. NaHCO₃-Lsg. (20 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und *in vacuo* eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (PE/EA, 5:1) bleibt ein farbloses Öl (165 mg, 0.72 mmol, 45%) zurück.

$R_f = 0.62$ (PE/EA, 1:1, Vanillin)

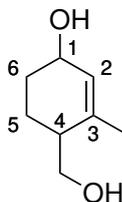
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.38–7.30 (m, 5 H, Ar), 5.91 (s, 1 H, 2-H), 4.55 (q, $J = 12.0$ Hz, 2 H, CH₂-Ph), 3.61 (d, $J = 5.7$ Hz, 2 H, 4-H-CH₂OBn), 2.60–2.55 (dddd, $J = 21.6, 16.4, 10.9, 5.5$ Hz, 1 H, 4-H), 2.51–2.42 (m, 1 H, 6-H_a), 2.35–2.27 (m, 1 H, 6-H_b), 2.18–2.07 (m, 2 H, 5-H), 1.99 (s, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 199.5 (C-1), 162.5 (C-3), 137.9 (Ar), 128.5 (Ar), 128.2 (Ar), 127.8 (C-2), 127.6 (Ar), 73.3 (CH₂-Ph), 70.3 (C-4-CH₂OBn), 40.3 (C-4), 34.5 (C-6), 25.6 (C-5), 23.0 (CH₃).

HRMS (ESI-TOF): m/z berechnet [C₁₅H₁₈O₂ + Na]⁺: 253.11990,

gefunden [M + Na]⁺: 253.12008,

$\Delta m_{rel.} = 0.71$ ppm.

4-(Hydroxymethyl)-3-methylcyclohex-2-en-1-ol^[146] (4-14)


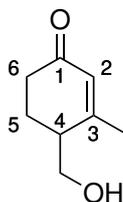
4-14

Unter Stickstoffatmosphäre wird Lithiumaluminiumhydrid, LiAlH_4 (LAH) (2.71 g, 71.35 mmol, 2 Eq) in abs. THF (65 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Hagemanns Methylester **2-90** (6.00 g, 35.68 mmol, 1 Eq) wird separat in abs. THF (25 mL) gelöst. Diese Lösung wird über 10 min zum LAH getropft. Es wird mit abs. THF (4 mL) nachgespült. Das Reaktionsgemisch wird für 2 h bei 0 °C gerührt und anschließend mit THF (40 mL) verdünnt und mit H_2O (20 mL) versetzt. Das Gemisch wird bei RT über Nacht aufgetaut und erneut mit THF (65 mL) verdünnt, mit Na_2SO_4 versetzt und für 90 min gerührt und filtriert. Das Lösemittel wird *in vacuo* abgezogen um das Diol **4-14** als Rohprodukt (5.89 g, quant.) zu erhalten, welches aus einer *cis/trans* Mischung zweier Diastereomere (1:0.3) besteht.

$R_f = 0.13$ (PE/EA, 1:1, Vanillin)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 5.65 (s, 1 H, 2-H), 4.13 (s, 1 H, 1-H), 3.77–3.58 (m, 2 H, CH_2OH), 2.09 (br s, 1 H, OH, zweites OH Signal nicht sichtbar), 1.91–1.79 (m, 2 H, 4-H, 6- H_a), 1.74 (s, 3 H, CH_3), 1.72–1.60 (m, 3 H, 5-H, 6- H_a).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 137.9 (C-3), 127.7 (C-2), 65.4 (C-1), 63.5 (CH_2OH), 41.2 (C-4), 29.5 (C-6), 21.8 (C-5), 21.6 (CH_3).

4-(Hydroxymethyl)-3-methylcyclohex-2-en-1-on^[146] (4-15)

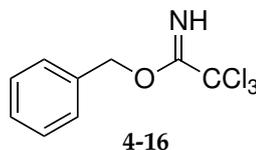
4-15

Unter Stickstoffatmosphäre wird MnO_2 aktiv^[148] (47.1 g, 476.4 mmol, 10 Eq) in abs. CHCl_3 (160 mL) vorgelegt. Zur Suspension wird Diol **4-14** (6.8 g, 47.6 mmol, 1 Eq) in abs. CHCl_3 (30 mL) über 15 min zugetropft. Der Reaktionsfortschritt wird unter starkem Rühren bei RT mittels DC überwacht. Nach 120 h wird das Gemisch durch Celite[®] filtriert und mit CHCl_3 (3×100 mL) nachgewaschen bis das Eluat farblos wird und anschließend *in vacuo* eingengt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 20:1) bleibt ein schwach gelbes Öl (3.1 g, 22.0 mmol, 62%) zurück.

$R_f = 0.41$ ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 10:1, Vanillin)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 5.91 (s, 1 H, 2-H), 3.88–3.77 (m, 2 H, CH_2OH), 2.55–2.45 (m, 2 H, 4-H, 6- H_a), 2.37 (br s, 1 H, OH), 2.34–2.27 (m, 1 H, 6- H_b), 2.15–2.04 (m, 2 H, 5-H), 2.01 (s, 3 H, CH_3).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 199.8 (C-1), 162.8 (C-3), 128.3 (C-2), 62.8 (CH_2-OH), 42.2 (C-4), 34.3 (C-6), 25.0 (C-5), 23.0 (CH_3).

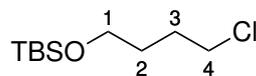
Benzyl-Trichloroacetimidat (TCAI)^[150] (4-16)

Benzylalkohol (5 mg, 48.1 mmol, 1 Eq) und Trichloroacetonitril (5.3 mL, 52.9 mmol, 1.1 Eq) werden in *n*-Hexan (120 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Zum Gemisch wird DBU (0.72 mL, 4.8 mmol, 0.1 Eq) über 10 min zugetropft. Nach 1 h Rühren wird mit *n*-Hexan (120 mL) verdünnt und mit einer ges. NH₄Cl-Lsg. (120 mL) versetzt. Die wässrige Phase wird mit *n*-Hexan (3×60 mL) extrahiert. Die vereinten org. Phasen werden mit ges. NH₄Cl-Lsg. (120 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, abfiltriert und *in vacuo* eingedunstet. Das farblose Öl (11.8 g, 46.7 mmol, 97%) wird als Rohprodukt ohne weitere Aufreinigung im nächsten Reaktionsschritt umgesetzt.

$R_f = 0.64$ (PE/EA, 1:1, Vanillin/UV)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.40 (s, 1 H, NH), 7.46–7.33 (m, 5 H, Ar), 5.36 (s, 2 H, CH₂).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 162.6 (C=NH), 135.4 (Ar), 128.5 (Ar), 128.3 (Ar), 127.7 (Ar), 91.4 (CCl₃), 70.7 (CH₂-Ph).

tert-Butyl(4-chlorobutoxy)dimethylsilan 4-18

4-18

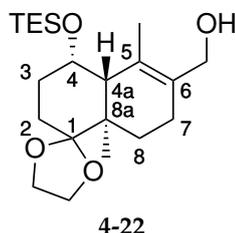
Zu einer auf 0 °C abgekühlten Lösung aus TBDMSCl (22.92 g, 144 mmol, 1.2 Eq) und Imidazol (9.90 g, 144 mmol, 1.2 Eq) in abs. DCM (100 mL) wird eine Lösung aus 4-Chlorobutanol (85%) (13.93 mL, 120 mmol, 1 Eq) in abs. DCM (15 mL) über 15 min zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird für 20 h bei RT gerührt bevor es mit DCM (100 mL) verdünnt und mit ges. NH₄Cl-Lsg. (100 mL) versetzt wird. Die aq. Phase wird mit DCM (2×120 mL) extrahiert. Die vereinten org. Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. (100 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und *in vacuo* eingeeengt. Nach Aufreinigung durch Filtration über Celite[®]/MgSO₄ (PE) wird der geschützte Alkohol **4-18** (26.72 g, 119.9 mmol, 99%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.18$ (PE, 100%, PMA)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 3.65 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, 1-H), 3.58 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H, 4-H), 1.90–1.82 (m, 2H, 3-H), 1.70–1.63 (m, 2H, 2-H), 0.90 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.06 (s, 6H, Si(CH₃)₂).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 62.3 (C-1), 45.1 (C-4), 30.0 (C-2), 29.3 (C-3), 25.9 (C(CH₃)₃), 19.3 (C(CH₃)₃), -5.35 (Si(CH₃)₂).

((4'S,4a'R,8a'R)-5',8a'-Dimethyl-4'-((triethylsilyl)oxy)-3',4',4a',7',8',8a'-hexahydro-2'H-spiro((1,3)dioxolan-2,1'-naphthalen)-6'-yl)methanol (4-22)



Aldehyd **4-35** (108.0 mg, 0.28 mmol, 1 Eq) wird in einer Mischung aus THF und H₂O (10:1, 3 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt und portionsweise über 15 min mit NaBH₄ (32.0 mg, 0.9 mmol, 3 Eq) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird bei dieser Temperatur für 2 h gerührt bevor eine ges. NH₄Cl-Lsg. (15 mL) zugegeben wird. Die wässrige Phase wird mit EA (3 × 10 mL) extrahiert. Die vereinten org. Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. (5 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, abfiltriert und *in vacuo* eingengt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (3:1, PE/EA) wird Alkohol **4-22** als weißer Feststoff (74.0 mg, 0.2 mmol, 68%) erhalten.

$R_f = 0.38$ (PE/EA, 3:1, Vanillin)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 4.37 (d, $J = 2.6$ Hz, 1 H, 4-H), 4.26-4.09 (m, 1 H, CH₂OH), 4.04 - 3.85 (m, 5 H, CH₂OH, OCH₂CH₂O), 2.26 (br s, 1 H, 4a-H), 2.21-2.12 (m, 3 H, 2-H_a, 7-H), 1.89-1.69 (m, 5 H, 3-H, 5-CH₃), 1.60-1.41 (m, 3 H, 2-H_b, 8-H), 1.15 (s, 3 H, 8a-CH₃), 1.02-0.89 (m, 9 H, TESO), 0.70-0.52 (m, 6 H, TESO).

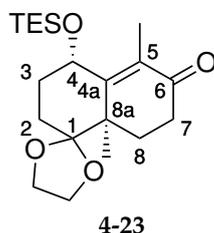
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 131.4 (C-6), 130.0 (C-5), 113.0 (C-1), 67.4 (C-4), 65.2 (OCH₂CH₂O), 65.0 (OCH₂CH₂O), 63.6 (CH₂OH), 48.6 (C-4a), 40.7 (C-8a), 31.9 (C-3), 28.2 (C-8), 26.2 (C-2), 25.4 (C-7), 17.6 (8a-CH₃), 14.9 (5-CH₃), 7.0 (TESO), 5.4 (TESO).

HRMS (ESI-TOF): m/z calculated [C₂₁H₃₈O₄SiNa]⁺: 405.24316,

found [M + Na]⁺: 405.24363,

$\Delta m_{rel.} = 1.16$ ppm.

(4'S,8a'R)-5',8a'-Dimethyl-4'-((triethylsilyl)oxy)-3',4',8',8a'-tetrahydro-2'H-spiro((1,3)dioxolan-2,1'-naphthalen)-6'(7'H)-on (4-23)



Unter Stickstoffatmosphäre wird Alkohol **2-53** (1.90 g, 7.5 mmol, 1 Eq) in abs. DCM (20 mL) gelöst und nacheinander mit Imidazol (3.06 g, 45.0 mmol, 6 Eq) und TESCOl (3.78 mL, 22.5 mmol, 3 Eq) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird für 45 min bei RT gerührt, mit DCM (20 mL) verdünnt und mit einer ges. NaHCO₃-Lsg. (40 mL) versetzt. Die wässrige Phase wird mit DCM (3×20 mL) extrahiert. Die vereinten org. Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und *in vacuo* eingengt. Zurück bleibt der Silylether **4-23** als farbloses Öl (3.18 g) und wird als Rohprodukt ohne weitere Aufreinigung im nächsten Reaktionsschritt verwendet.

$R_f = 0.73$ (PE/EA, 2:1, UV/Vanillin)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 4.88 (t, $J = 2.8$ Hz, 1 H, 4-H), 4.06-3.86 (m, 4 H, OCH₂CH₂O), 2.60-2.41 (m, 2 H, 7-H), 2.41-2.17 (m, 2 H, 2-H_a, 8-H_a), 1.85 (s, 3 H, 5-CH₃), 1.84-1.74 (m, 2 H, 3-H), 1.73-1.55 (m, 1 H, 2-H_b, 8-H_b), 1.53 (s, 3 H, 8a-CH₃), 1.04-0.87 (t, $J = 7.9$ Hz, 9 H, TESO), 0.70-0.50 (q, $J = 7.8$ Hz, 6 H, TESO).

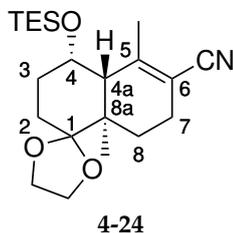
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 200.2 (C-6), 157.8 (C-4a), 131.4 (C-5), 112.8 (C-1), 66.5 (C-4), 65.3 (OCH₂CH₂O), 65.0 (OCH₂CH₂O), 45.0 (C-8a), 33.7 (C-7), 30.7 (C-3), 27.7 (C-8), 24.9 (C-2), 22.3 (8a-CH₃), 11.4 (5-CH₃), 6.8 (TESO), 5.0 (TESO).

HRMS (ESI-TOF): m/z calculated [C₂₀H₃₄O₄SiNa]⁺: 389.21186,

found [M + Na]⁺: 389.21184,

$\Delta m_{rel.} = 0.04$ ppm.

(4'S,4a'R,8a'R)-5',8a'-Dimethyl-4'-((triethylsilyl)oxy)-3',4',4a',7',8',8a'-hexahydro-2'H-spiro((1,3)dioxolane-2,1'-naphthalen)-6'-carbonitril (4-24)



Unter Stickstoffatmosphäre wird Nitril **4-32** (1.00 g, 2.5 mmol, 1 Eq) in abs. PhMe (60 mL) und Py (0.82 mL, 10.1 mmol, 4 Eq) gelöst. Zu dieser Lösung wird bei 0 °C über 15 min frisch dest. SOCl₂ (0.37 mL, 5.1 mmol, 2 Eq) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 24 h am Rückfluss erhitzt und anschließend bei RT mit H₂O (60 mL) versetzt. Die wässrige Phase wird mit DCM (3×60 mL) extrahiert. Die vereinten org. Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. (60 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und *in vacuo* eingedunstet. Der Rückstand wird säulenchromatographisch aufgereinigt (10:1, PE/EA) und Nitril **4-24** wird als gelbes Öl (740.2 mg, 2.0 mmol, 78%) erhalten.

$R_f = 0.55$ (PE/EA, 3:1, Vanillin)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 4.40-4.33 (m, 1 H, 4-H), 4.02-3.80 (m, 4 H, OCH₂CH₂O), 2.37-2.31 (m, 1 H, 4a-H), 2.30-2.15 (m, 3 H, 2-H_a, 7-H), 2.12 (s, 3 H, 5-CH₃), 1.81-1.76 (m, 2 H, 3-H), 1.58-1.44 (m, 3 H, 2-H_b, 8-H), 1.14 (s, 3 H, 8a-CH₃), 1.02-0.90 (m, 9 H, TESO), 0.68-0.55 (m, 6 H, TESO).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 154.1 (C-5), 119.6 (CN), 112.2 (C-1), 106.7 (C-6), 67.0 (C-4), 65.3 (OCH₂CH₂O), 65.1 (OCH₂CH₂O), 49.2 (C-4a), 40.6 (C-8a), 31.5 (C-3), 27.3 (C-8), 25.9 (C-2), 24.7 (C-7), 20.0 (5-CH₃), 17.6 (8a-CH₃), 7.0 (TESO), 5.3 (TESO).

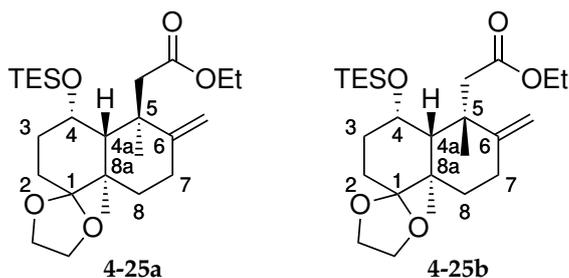
HRMS (ESI-TOF): m/z calculated [C₂₁H₃₅NO₃SiNa]⁺: 400.22784,

found [M + Na]⁺: 400.22718,

$\Delta m_{rel.} = 1.65$ ppm.

Ethyl-2-((4'*S*,4*a'**R*,5'*R*,8*a'**R*)-5',8*a'*-dimethyl-6'-methylen-4'-((triethylsilyl)oxy)octahydro-2'*H*-spiro((1,3)dioxolan-2,1'-naphthalen)-5'-yl)acetat (4-25a) und

Ethyl-2-((4'*S*,4*a'**R*,5'*S*,8*a'**R*)-5',8*a'*-dimethyl-6'-methylen-4'-((triethylsilyl)oxy)octahydro-2'*H*-spiro((1,3)dioxolan-2,1'-naphthalen)-5'-yl)acetat (4-25b)



Unter Stickstoffatmosphäre wird Alkohol **4-22** (500.0 mg, 1.31 mmol, 1 Eq) in abs. *o*-DCB (4.8 mL) gelöst und nacheinander in einer Portion mit Hydrochinon (72 mg, 0.65 mmol, 0.5 Eq) und Triethylorthoacetat (4.8 mL, 26.14 mmol, 20 Eq) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird in einem Sandbad für 17 h auf 180 °C erhitzt. Anschließend wird das Gemisch bei RT mit H₂O (10 mL) versetzt. Die wässrige Phase wird mit EA (3×10 mL) extrahiert. Die vereinten org. Phasen werden mit einer ges. NaHCO₃-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. (je 15 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, abfiltriert und *in vacuo* eingengt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (30:1, PE/EA) wird Ester **4-25a** als viskoses farbloses Öl (312.2 mg, 0.69 mmol, 52%) und sein C-5 Epimer **4-25b** als farblose Nadeln (119.5 mg, 0.26 mmol, 20%) erhalten.

Ester 4-25a

$R_f = 0.51$ (PE/EA, 5:1, Vanillin/Molblau)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 4.77–4.60 (m, 2 H, 6-CH₂), 4.39 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H, 4-H), 4.10 (dq, $J = 7.1, 2.9$ Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 3.98–3.80 (m, 4 H, OCH₂CH₂O), 2.71–2.59 (q, $J = 16.1$ Hz, 2 H, 5-CH₂), 2.48 (td, $J = 13.9, 4.3$ Hz, 1 H, 7-H_a), 2.32 (d, $J = 1.8$ Hz, 1 H, 4a-H), 2.19–2.03 (m, 2 H, 2-H_a, 7-H_b), 1.83–1.59 (m, 3 H, 3-H, 8-H_a), 1.50 (s, 3 H, 8a-CH₃), 1.46–1.32 (m, 2 H, 2-H_b, 8-H_b), 1.36 (s, 3 H, 5-CH₃), 1.24 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1.03–0.91 (m, 9 H, TESO), 0.67–0.61 (m, 6 H, TESO).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 171.6 (CO₂Et), 155.4 (C-6), 113.3 (C-1), 105.0

(C-6-CH₂), 68.6 (C-4), 65.2 (OCH₂CH₂O), 64.9 (OCH₂CH₂O), 59.8 (OCH₂CH₃), 46.5 (C-4a), 44.1 (C-8a), 43.8 (C-5), 43.2 (5-CH₂), 32.7 (C-8), 32.3 (C-3), 29.6 (C-7), 26.6 (5-CH₃), 26.0 (C-2), 19.7 (8a-CH₃), 14.2 (OCH₂CH₃), 7.1 (TESO), 5.4 (TESO).

HRMS (ESI-TOF): *m/z* berechnet [C₂₅H₄₄O₅Si + Na]⁺: 475.28502,

gefunden [M + Na]⁺: 475.28491,

$\Delta m_{\text{rel.}} = 0.24$ ppm.

Ester 4-25b

R_f = 0.45 (PE/EA, 5:1, Vanillin/Molblau)

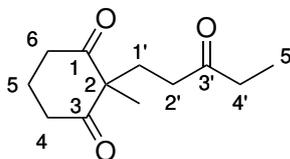
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 4.79–4.59 (m, 2 H, 6-CH₂), 4.47 (d, *J* = 2.3 Hz 1 H, 4-H), 4.02 (dq, *J* = 7.2, 3.9 Hz, 2 H, OCH₂CH₃), 3.96–3.80 (m, 4 H, OCH₂CH₂O), 3.05–2.87 (q, *J* = 13.1 Hz, 2 H, 5-CH₂), 2.59 (td, *J* = 13.3, 3.9 Hz, 1 H, 7-H_a), 2.20–2.02 (m, 2 H, 2-H_a, 7-H_b), 1.76–1.64 (m, 2 H, 3-H), 1.61–1.51 (m, 1 H, 8-H_a), 1.55 (s, 3 H, 8a-CH₃), 1.47 (t, *J* = 3.7 Hz 1 H, 8-H_b), 1.43 (t, *J* = 3.5 Hz 1 H, 2-H_b), 1.39 (d, *J* = 1.8 Hz 1 H, 4a-H), 1.31 (s, 3 H, 5-CH₃), 1.20 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H, OCH₂CH₃), 1.03–0.95 (m, 9 H, TESO), 0.71–0.63 (m, 6 H, TESO).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 172.6 (CO₂Et), 154.4 (C-6), 113.2 (C-1), 106.9 (6-CH₂), 68.1 (C-4), 65.2 (OCH₂CH₂O), 64.8 (OCH₂CH₂O), 59.6 (OCH₂CH₃), 54.2 (C-4a), 44.1 (C-8a), 42.8 (C-5), 41.2 (5-CH₂), 34.0 (C-8), 32.5 (C-3), 29.6 (C-7), 26.0 (C-2), 24.7 (5-CH₃), 19.4 (8a-CH₃), 14.2 (OCH₂CH₃), 7.0 (TESO), 5.4 (TESO).

HRMS (ESI-TOF): *m/z* berechnet [C₂₅H₄₄O₅Si + Na]⁺: 475.28502,

gefunden [M + Na]⁺: 475.28479,

$\Delta m_{\text{rel.}} = 0.48$ ppm.

2-Methyl-2-(3-oxopentyl)cyclohexan-1,3-dion^[151] (4-26)

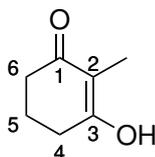
4-26

Unter Stickstoffatmosphäre wird 2-Methylcyclohexan-1,3-dion (1.89 g, 15.0 mmol, 1 Eq) in EA (100 mL) gelöst und nacheinander bei RT mit Ethylvinylketon (EVK) (1.63 mL, 16.5 mmol, 1.1 Eq) and Et₃N (2.70 mL, 19.5 mmol, 1.3 Eq) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird für 18 h auf 75 °C erhitzt und gerührt. Anschließend wird alles erneut auf RT gekühlt und das Lösemittel *in vacuo* entfernt. Der Rückstand wird per Säulenchromatographie aufgereinigt (3:2, PE/EA) um das Triketon **4-26** als gelbes klares Öl zu erhalten (2.64 g, 12.5 mmol, 83%).

R_f = 0.24 (PE/EA, 2:1, UV/KMnO₄)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 2.78-2.71 (m, 4 H, 4-H, 6-H), 2.39 (q, J = 7.3 Hz, 2 H, 4'-H), 2.33 (t, J = 7.5 Hz, 2 H, 2'-H), 2.11-2.01 (m, 1 H, 5-H_a), 2.07 (t, J = 7.5 Hz, 2 H, 1'-H), 1.95-1.85 (m, 1 H, 5-H_b), 1.24 (s, 3 H, 2-CH₃), 1.03 (t, J = 7.3 Hz, 3 H, 5'-H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 210.3 (C-3'), 210.1 (C-1, C-3), 64.4 (C-2), 37.7 (C-4, C-6), 37.0 (C-2'), 36.0 (C-4'), 29.8 (C-1'), 19.8 (C-5), 17.6 (CH₃), 7.7 (C-11).

2-Methylcyclohexan-1,3-dion^[198] (4-28)

4-28

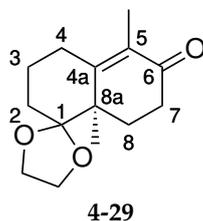
Eine Lösung aus Cyclohexan-1,3-dion (5.00 g, 44.6 mmol, 1 Eq) in aq. 5 M NaOH (9.00 mL, 44.6 mmol, 1 Eq) wird auf 0 °C gekühlt und tropfenweise mit Methyljodid (5.60 mL, 89.3 mmol, 2 Eq) versetzt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch unter Rühren für 21 h auf 65 °C erhitzt. Das Gemisch wird auf RT abgekühlt, abfiltriert und das Filtrat mit PE und H₂O (je 10 mL) gewaschen. Das Produkt **4-28** wird als weiß-rosafarbener Feststoff (4.74 g, 37.3 mmol, 84%) erhalten und wird ohne weitere Aufreinigung im nächsten Reaktionsschritt verwendet.

$R_f = 0.60$ (DCM/MeOH, 5:1, UV/KMnO₄)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 10.30 (s, 1 H, 2-H), 2.29 (br s, 4 H, 4-H, 6-H), 1.81 (quint, $J = 13.0, 6.4$ Hz, 2 H, 5-H), 1.54 (s, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 109.6 (C-1, C-3), 20.5 (C-5), 7.2 (CH₃), (C-2, C-4 und C-6 nicht zu sehen).

(R)-5',8a'-Dimethyl-3',4',8',8a'-tetrahydro-2'H-spiro((1,3)dioxolan-2,1'-naphthalen)-6'(7'H)-on^[151] (4-29)



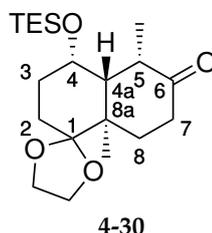
Unter Stickstoffatmosphäre wird abs. Ethylenglykol (6.33 mL, 11.30 mmol, 14.5 Eq) in abs. PhH (55 mL) gelöst und am Wasserabscheider für 2 h im Rückfluss (90 °C) erhitzt. Diketon **3-3** (1.50 g, 7.8 mmol, 1 Eq) wird separat in PhH (15 mL) gelöst und über 10 min bei RT zur Ethylenglykol Lösung zugetropft. Anschließend wird PTSA (29.6 mg, 0.16 mmol, 0.02 Eq) in einer Portion zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 2 h im Rückfluss erhitzt und anschließend bei RT mit einer 1%-igen aq. NaHCO₃-Lsg. (50 mL) versetzt. Die wässrige Phase wird mit Et₂O (3×50 mL) extrahiert. Die vereinten org. Phasen werden mit H₂O und ges. NaCl-Lsg. (je 50 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und *in vacuo* eingedunstet. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (2:1, PE/EA) wird das Ketal **4-29** als farbloses viskoses Öl (1.73 g, 7.33 mmol, 94%) erhalten.

$R_f = 0.31$ (PE/EA, 2:1, UV/KMnO₄/Vanillin)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 4.02-3.91 (m, 4 H, OCH₂CH₂O), 2.77-2.72 (m, 1 H, 8-H_a), 2.52-2.36 (m, 2 H, 7-H), 2.29-2.07 (m, 2 H, 4-H), 1.95-1.81 (m, 2 H, 2-H_a, 3-H_a), 1.80 (dd, 3 H, 5-CH₃), 1.73-1.61 (m, 3 H, 2-H_b, 3-H_a, 8-H_b), 1.35 (s, 3 H, 8a-CH₃).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 198.7 (C-6), 160.1 (C-4a), 130.2 (C-5), 112.8 (C-1), 65.3 (OCH₂CH₂O), 65.1 (OCH₂CH₂O), 45.3 (C-8a), 33.7 (C-7), 29.7 (C-2), 26.5 (C-8), 26.4 (C-4), 21.4 (C-3), 20.9 (8a-CH₃), 11.5 (5-CH₃).

(4'S,4a'R,5'S,8a'R)-5',8a'-Dimethyl-4'-((triethylsilyl)oxy)hexahydro-2'H-spiro((1,3)dioxolan-2,1'-naphthalen)-6'(7'H)-on (4-30)



Eine Lösung aus Keton **4-23** (3.18 g, 8.68 mmol) in EA (55 mL) wird mit Pd/C (320 mg, 10 wt%) versetzt und unter H₂ bei RT und Atmosphärendruck (1 bar) für 17 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend im N₂-Gegenstrom durch Celite® filtriert. Der Filterkuchen wird mehrmals mit EA nachgewaschen und das Filtrat *in vacuo* eingengt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (12:1, PE/EA) wird das Produkt **4-30** als farbloses Öl (2.41 g, 6.5 mmol, 87%) erhalten (zwei Schritte).

$R_f = 0.59$ (PE/EA, 3:1, UV/Molblau/KMnO₄)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 4.07-3.75 (m, 5 H, OCH₂CH₂O, 4-H), 2.72 (td, $J = 14.6$ Hz, 6.1 Hz, 1 H, 7-H_a), 2.56 (quint., $J = 13.5, 7.0$ Hz, 1 H, 5-H), 2.28-2.08 (m, 2 H, 2-H_a, 7-H_b), 2.00-1.85 (m, 2 H, 4a-H, 8-H_a), 1.83-1.66 (m, 2 H, 3-H), 1.64-1.60 (m, 1 H, 8-H_b), 1.57 (s, 3 H, 8a-CH₃), 1.48 (t, $J = 3.0$ Hz, 1 H, 2-H_b), 1.43 (d, $J = 7.7$ Hz, 3 H, 5-CH₃), 1.04-0.92 (m, 9 H, TESO), 0.63 (quart., $J = 8.0$ Hz, 6 H, TESO).

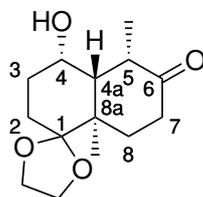
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 215.8 (C-6), 112.6 (C-1), 72.3 (C-4), 65.1 (OCH₂CH₂O), 64.9 (OCH₂CH₂O), 50.3 (C-5), 46.3 (C-4a), 42.6 (C-8a), 34.3 (C-7), 32.6 (C-3), 31.5 (C-8), 26.2 (C-2), 19.2 (8a-CH₃), 15.9 (5-CH₃), 7.0 (TESO), 5.2 (TESO).

HRMS (ESI-TOF): m/z calculated [C₂₀H₃₆O₄SiNa]⁺: 391.22751,

found [M + Na]⁺: 391.22738,

$\Delta m_{rel.} = 0.34$ ppm.

(4'S,4a'R,5'S,8a'R)-4'-Hydroxy-5',8a'-dimethylhexahydro-2'H-spiro((1,3)-dioxolan-2,1'-naphthalen)-6'(7'H)-on (4-31)



4-31

Eine Lösung von Alkohol **2-53** (50 mg, 200 μmol , 1 Eq) in THF (5 mL) wird mit Pd/C (10 mg, 10 wt%) versetzt und unter H_2 bei RT und Atmosphärendruck (1 bar) für 24 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend im N_2 -Gegenstrom durch Celite[®] filtriert. Der Filterkuchen wird mehrmals mit EA nachgewaschen und das Filtrat *in vacuo* eingengt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (1:1, PE/EA) bleibt ein farbloses Öl (19.9 mg, 78 μmol , 39%) zurück.

$R_f = 0.18$ (PE/EA, 1:1, Vanillin)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 4.02–3.95 (m, 4 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.77 (td, $J = 9.1, 4.3$ Hz, 1 H, 4-H), 2.73 (qd, $J = 7.2, 4.0$ Hz, 1 H, 5-H), 2.45 (d, $J = 7.7$ Hz, 2 H, 7-H), 2.20–1.95 (m, 3 H, OH, 8-H), 1.78–1.71 (m, 3 H, 2- H_a , 3- H_a , 4a-H), 1.70–1.64 (m, 2 H, 2- H_b , 3- H_b), 1.23 (d, $J = 7.1$ Hz, 3 H, 5- CH_3), 1.06 (s, 3 H, 8a- CH_3).

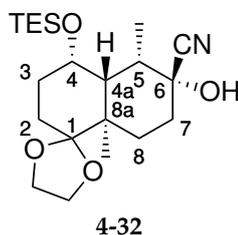
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 215.8 (C-6), 112.0 (C-1), 70.8 (C-4), 65.0 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 64.9 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 55.9 (C-4a), 44.3 (C-5), 41.8 (C-8a), 35.5 (C-7), 29.3 (C-2), 29.2 (C-8), 27.7 (C-3), 18.2 (8a- CH_3), 13.0 (5- CH_3).

HRMS (ESI-TOF): m/z berechnet [$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_4 + \text{Na}$]⁺: 277.14103,

gefunden $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 277.14129,

$\Delta m_{\text{rel.}} = 0.94$ ppm.

(4'S,4a'R,5'S,6'R,8a'R)-6'-Hydroxy-5',8a'-dimethyl-4'-((triethylsilyl)oxy)-octahydro-2'H-spiro((1,3)dioxolane-2,1'-naphthalen)-6'-carbonitril (4-32)



Unter Stickstoffatmosphäre wird Keton **4-30** (2.40 g, 6.5 mmol, 1 Eq) in einer Mischung aus DMSO und H₂O (5:1, 75 mL) gelöst und tropfenweise mit TMSCN (2.46 mL, 19.5 mmol, 3 Eq) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird für 19 h bei RT gerührt und anschließend mit H₂O (150 mL) verdünnt. Die wässrige Phase wird mit EA (3×200 mL) extrahiert. Die vereinten org. Phasen werden mit H₂O und ges. NaCl-Lsg. (je 200 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und *in vacuo* eingengt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (5:1, PE/EA) wird Nitril **4-32** als weißer Feststoff (2.09 g, 5.3 mmol, 81%) erhalten.

$R_f = 0.50$ (PE/EA, 3:1, Molblau/KMnO₄)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 4.15-3.76 (m, 5 H, OCH₂CH₂O, 4-H), 2.37 (ddd, $J = 7.3, 3.9, 1.5$ Hz, 1 H, 5-H), 2.14-2.04 (m, 1 H, 2-H_a), 2.03-1.91 (m, 3 H, 3-H, 4a-H), 1.91-1.79 (m, 2 H, 7-H_a, 8-H_a), 1.66 (dq, $J = 3.4, 13.8$ Hz, 1 H, 7-H_b), 1.45 (td, $J = 12.9, 3.3$ Hz, 1 H, 2-H_b), 1.36 (s, 3 H, 8a-CH₃), 1.32 (d, $J = 7.3$ Hz, 3 H, 5-CH₃), 1.29-1.23 (m, 1 H, 8-H_b), 1.04-0.91 (m, 9 H, TESO), 0.69-0.54 (m, 6 H, TESO).

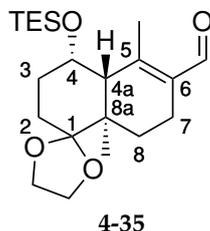
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 122.7 (CN), 112.1 (C-1), 74.0 (C-6), 72.8 (C-4), 65.2 (OCH₂CH₂O), 64.8 (OCH₂CH₂O), 44.1 (C-4a), 43.8 (C-5), 42.4 (C-8a), 32.5 (C-7), 28.8 (C-8), 28.7 (C-3), 26.1 (C-2), 19.4 (8a-CH₃), 10.6 (5-CH₃), 7.0 (TESO), 5.1 (TESO).

HRMS (ESI-TOF): m/z calculated [C₂₁H₃₇NO₄SiNa]⁺: 418.23841,

found [M + Na]⁺: 418.23870,

$\Delta m_{rel.} = 0.70$ ppm.

(4'S,4a'R,8a'R)-5',8a'-Dimethyl-4'-((triethylsilyl)oxy)-3',4',4a',7',8',8a'-hexahydro-2'H-spiro((1,3)dioxolan-2,1'-naphthalen)-6'-carbaldehyd (4-35)



Unter Stickstoffatmosphäre wird Nitril **4-24** (6.2 g, 16.3 mmol, 1 Eq) in abs. Toluol (250 mL) gelöst, bei -78 °C mit DIBAL-H in *n*-Hexan (1 M, 35 mL, 35.0 mmol, 2.1 Eq) tropfenweise versetzt und bei dieser Temperatur für 4 h gerührt. Zum Reaktionsgemisch wird anschließend langsam bei -78 °C 10%-ige aq. NaOH (150 mL) zugegeben. Bei RT wird die wässrige Phase mit Et₂O (3×150 mL) extrahiert. Die vereinten org. Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. (150 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, abfiltriert und *in vacuo* eingengt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (8:1, PE/EA) wird Aldehyd **4-35** als farbloses Öl (4.8 g, 12.6 mmol, 77%) erhalten.

$R_f = 0.74$ (PE/EA, 3:1, Vanillin)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 10.21 (s, 1 H, CHO), 4.50 (q, $J = 2.5$ Hz, 1 H, 4-H), 4.01 - 3.85 (m, 4 H, OCH₂CH₂O), 2.44 (s, 1 H, 4a-H), 2.40-2.34 (m, 1 H, 7-H_a), 2.26 (s, 3 H, 5-CH₃), 2.22-2.08 (m, 2 H, 2-H_a, 7-H_b), 1.86-1.76 (m, 2 H, 3-H), 1.55-1.47 (m, 3 H, 2-H_b, 8-H), 1.11 (s, 3 H, 8a-CH₃), 1.01-0.92 (m, 9 H, TESO), 0.69-0.53 (m, 6 H, TESO).

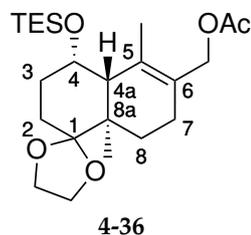
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 191.6 (CO), 156.6 (C-5), 133.9 (C-6), 112.5 (C-1), 66.8 (C-4), 65.3 (OCH₂CH₂O), 65.1 (OCH₂CH₂O), 50.8 (C-4a), 40.7 (C-8a), 31.7 (C-3), 27.1 (C-8), 26.1 (C-2), 19.9 (C-7), 17.8 (C-8a-CH₃), 14.2 (C-5-CH₃), 7.0 (TESO), 5.4 (TESO).

HRMS (ESI-TOF): m/z calculated [C₂₁H₃₆NO₄SiNa]⁺: 403.22751,

found [M + Na]⁺: 403.22744,

$\Delta m_{\text{rel.}} = 0.17$ ppm.

((4'S,4a'R,8a'R)-5',8a'-Dimethyl-4'-((triethylsilyl)oxy)-3',4',4a',7',8',8a'-hexahydro-2'H-spiro((1,3)dioxolan-2,1'-naphthalen)-6'-yl)methylacetat (4-36)



Unter Stickstoffatmosphäre wird Alkohol **4-22** (30.0 mg, 78.4 μmol , 1 Eq) in einer Mischung aus Py und Ac_2O (1:2, 0.45 mL) gelöst und für 2 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend mit H_2O (1 mL) versetzt. Die aq. Phase wird mit DCM (3×5 mL) extrahiert. Die vereinten org. Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, abfiltriert und *in vacuo* eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (10:1, PE/EA) wird Acetat **4-36** als farbloses Öl (23.0 mg, 52.2 μmol , 69%) erhalten.

$R_f = 0.51$ (PE/EA, 5:1, Molblau)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 4.64 (d, $J = 11.8$ Hz, 1 H, CH_2OAc), 4.50 (d, $J = 12.0$ Hz, 1 H, CH_2OAc), 4.43-4.34 (m, 1 H, 4-H), 4.02-3.92 (m, 4 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.29 (br s, 1 H, 4a-H), 2.21 - 2.09 (m, 3 H, 2- H_a , 7-H), 2.05 (s, 3 H, O_2CCH_3), 1.81-1.75 (m, 5 H, 3-H, 5- CH_3), 1.57 (td, $J = 12.3, 6.5$, Hz, 1 H, 8- H_a), 1.51-1.45 (m, 1 H, 2- H_b), 1.44-1.39 (m, 1 H, 8- H_b), 1.14 (s, 3 H, 8a- CH_3), 0.94 (t, $J = 8.0$ Hz, 9 H, TESO), 0.62-0.54 (qd, $J = 8.2, 3.2$ Hz, 6 H, TESO).

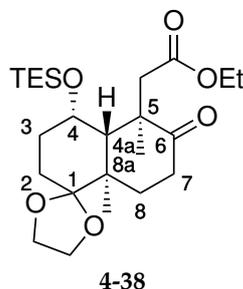
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 171.4 (O_2CCH_3), 133.9 (C-6), 125.4 (C-5), 113.0 (C-1), 67.4 (C-4), 65.2 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 65.0 (CH_2OAc), 48.7 (C-4a), 40.7 (C-8a), 31.9 (C-3), 28.1 (C-8), 26.2 (C-2), 25.7 (C-7), 21.0 (O_2CCH_3), 17.6 (8a- CH_3), 15.3 (5- CH_3), 7.0 (TESO), 5.4 (TESO).

HRMS (ESI-TOF): m/z calculated [$\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{O}_5\text{SiNa}$] $^+$: 447.25372,

found [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$: 447.25366,

$\Delta m_{\text{rel.}} = 0.15$ ppm.

Ethyl-2-((4'*S*,4*a'R*,5'*R*,8*a'**R*)-5',8*a'*-dimethyl-6'-oxo-4'-((triethylsilyl)oxy)-octahydro-2'*H*-spiro((1,3)dioxolan-2,1'-naphthalen)-5'-yl)acetat (4-38)**



Durch eine Lösung von Ester **4-25a** (27.0 mg, 59.5 μmol , 1 Eq) in einer Mischung aus MeOH und DCM (3:1, 3 mL) wird bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ Ozon geleitet. Das Reaktionsgemisch wird nach 1 h mit Argon geflutet, mit DMS (0.2 mL) versetzt und *in vacuo* eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch aufgereinigt (5:1, PE/EA) um Ester **4-38** als farbloses Öl (18.4 mg, 40.5 μmol , 68%) zu erhalten.

$R_f = 0.30$ (PE/EA, 5:1, Vanillin)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 4.21 (d, $J = 1.8\text{ Hz}$, 1 H, 4-H), 4.10 (dddd, $J = 25.5, 18.5, 7.2, 3.7\text{ Hz}$, 2 H, OCH_2CH_3), 4.01–3.84 (m, 4 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.99 (d, $J = 16.8\text{ Hz}$, 1 H, 5- CH_{2a}), 2.67–2.53 (m, 1 H, 7- H_a), 2.50–2.36 (m, 2 H, 5- CH_{2b} , 7- H_b), 2.33 (d, $J = 1.5\text{ Hz}$, 1 H, 4a-H), 2.10 (m, 2 H, 2- H_a , 8- H_a), 1.76–1.44 (m, 4 H, 2- H_b , 3-H, 8- H_b), 1.54 (s, 3 H, 8a- CH_3), 1.34 (s, 3 H, 5- CH_3), 1.24 (t, $J = 7.2\text{ Hz}$, 3 H, OCH_2CH_3), 0.98 (t, $J = 8.3\text{ Hz}$, 9 H, TESO), 0.65 (q, $J = 7.9\text{ Hz}$, 6 H, TESO).

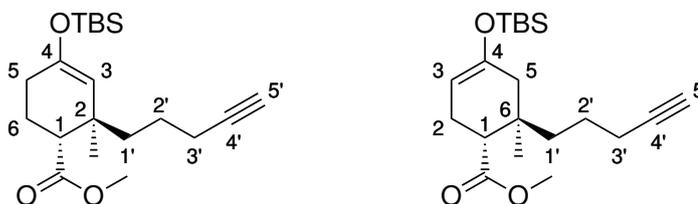
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 214.9 (C-6), 171.7 (CO_2Et), 112.8 (C-1), 68.5 (C-4), 65.2 ($\text{OC}_2\text{CH}_2\text{O}$), 65.1 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 60.4 (OCH_2CH_3), 50.4 (C-5), 47.0 (C-4a), 43.0 (C-8a), 42.7 (5- CH_2), 34.9 (C-7), 32.7 (C-3), 29.2 (C-8), 26.0 (C-2), 24.6 (5- CH_3), 19.4 (8a- CH_3), 14.2 (OCH_2CH_3), 7.1 (TESO), 5.4 (TESO).

HRMS (ESI-TOF): m/z berechnet [$\text{C}_{24}\text{H}_{42}\text{O}_6\text{Si} + \text{Na}$] $^+$: 477.26429,

gefunden $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 477.26425,

$\Delta m_{\text{rel.}} = 0.08\text{ ppm}$.

rel-Methyl-(1*R*,2*R*)-4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2-methyl-2-(pent-4-in-1-yl)cyclohex-3-en-1-carboxylat bzw. *rel*-Methyl-(1*R*,6*R*)-4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-6-methyl-6-(pent-4-yn-1-yl)cyclohex-3-enecarboxylate (4-39)



4-39

Unter Stickstoffatmosphäre wird Alkinon **4-46** (100 mg, 0.423 mmol, 1 Eq) in 1 ml abs. DCM gelöst und auf 0 °C gekühlt. Die Lösung wird über 10 min mit abs. Et₃N (0.12 mL, 0.846 mmol, 2 Eq) und anschließend über 15 min mit TBSOTf (0.15 mL, 0.635 mmol, 1.5 Eq) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht auf RT gebracht bevor es mit Et₂O (2 mL) verdünnt und mit einer ges. NaHCO₃-Lsg. (3 mL) versetzt wird. Die wässrige Phase wird mit Et₂O (2×3 mL) extrahiert. Die vereinten org. Phasen werden mit H₂O (2×3 mL) und ges. NaCl-Lsg. (3 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und *in vacuo* eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (PE/EA, 20:1) bleibt ein Gemisch (1:1) zweier Silylenolether **4-39** als farbloses Öl (99.31 mg, 0.280 mmol, 67%) zurück.

$R_f = 0.85$ (PE/EA, 3:1, Vanillin)

HRMS (ESI-TOF): m/z berechnet [C₂₀H₃₄O₃Si + Na]⁺: 373.21694,

gefunden [M + Na]⁺: 373.21686,

$\Delta m_{rel.} = 0.21$ ppm.

Isomer 4-39a

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 4.79 (s, 1 H, 3-H), 3.67 (s, 3 H, OCH₃), 2.47–2.26 (m, 2 H, 1-H, 2'-H_a), 2.23–2.13 (m, 3 H, 2'-H_b, 3'-H), 2.13–1.36 (m, 7 H, 1'-H, 5-H, 5'-H, 6-H), 1.03 (s, 3 H, 2-CH₃), 0.92 (s, 9 H, SiC(CH₃)₃), 0.13 (s, 6 H, Si(CH₃)₂).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 175.2 (O=C–OCH₃), 149.8 (C-4), 113.5 (C-3), 84.6 (C-4'), 68.4 (C-5'), 51.2 (OCH₃), 45.7 (C-1), 41.0 (C-1'), 37.6 (C-2), 29.0 (C-5),

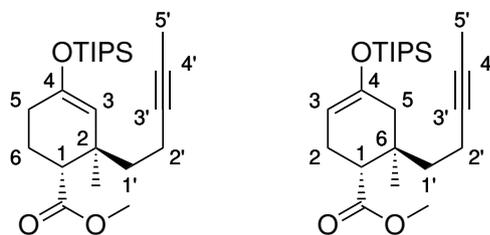
25.7 (SiC(CH₃)₃), 25.1 (C-2'), 22.6 (C-6), 22.2 (2-CH₃), 19.7 (C-3'), 18.0 (SiC(CH₃)₃), 4.4 (Si(CH₃)₂).

Isomer 4-39b

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 4.57 (s, 1 H, 5-H), 3.66 (s, 3 H, OCH₃), 2.47–2.26 (m, 2 H, 1-H, 2'-H_a), 2.23–2.13 (m, 3 H, 2'-H_b, 3'-H), 2.13–1.36 (m, 7 H, 1'-H, 5-H, 5'-H, 6-H), 0.95 (s, 3 H, 2-CH₃), 0.92 (s, 9 H, SiC(CH₃)₃), 0.13 (s, 6 H, Si(CH₃)₂).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 174.8 (O=C–OCH₃), 149.0 (C-4), 101.0 (C-5), 84.3 (C-4'), 68.2 (C-5'), 51.2 (OCH₃), 47.1 (C-1), 41.7 (C-1'), 40.5 (C-3), 35.3 (C-2), 25.7 (SiC(CH₃)₃), 24.8 (C-2'), 23.5 (2-CH₃), 19.1 (C-6), 18.9 (C-3'), 18.0 (SiC(CH₃)₃), 4.4 (Si(CH₃)₂).

rel-Methyl-(1*R*,2*R*)-2-methyl-2-(pent-3-in-1-yl)-4-((triisopropylsilyl)oxy)-cyclohex-3-encarboxylat bzw. *rel*-Methyl-(1*R*,6*R*)-6-methyl-6-(pent-3-yn-1-yl)-4-((triisopropylsilyl)oxy)cyclohex-3-encarboxylat (**4-40**)



4-40

Unter Stickstoffatmosphäre wird Keton **4-71** (0.90 g, 3.81 mmol, 1 Eq) in abs. DCM (12 mL) gelöst und nacheinander mit abs. Et₃N (0.95 mL, 6.86 mmol, 1.8 Eq) und TIPSOTf (1.2 mL, 4.57 mmol, 1.2 Eq) tropfenweise bei RT versetzt. Es wird für 2 h RT gerührt und anschließend mit DCM (12 mL) verdünnt und mit einer ges. NH₄Cl-Lsg. (20 mL) versetzt. Die wässrige Phase wird mit EA (3×20 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. (20 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und *in vacuo* eingengt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (30:1, PE/EA) bleibt ein Gemisch zweier Silylenolether **4-40** als gelbe Flüssigkeit (1.42 g, 2.65 mmol, 70%) zurück.

R_f = 0.73 (PE/EA, 5:1, Vanillin)

HRMS (ESI-TOF): *m/z* berechnet [C₂₃H₄₀O₃Si + Na]⁺: 415.26389,

gefunden [M + Na]⁺: 415.26390,

Δ*m*_{rel.} = 0.02 ppm.

Isomer 4-40a

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 4.78 (s, *J* = 4.7 Hz, 1 H, 3-H), 3.69 (s, 3 H, OCH₃), 2.42–2.31 (m, 1 H, 1-H), 2.23–2.00 (m, 5 H, 1'-H_a, 2'-H, 5-H), 1.99–1.90 (m, 1 H, 6-H_a), 1.85–1.76 (m, 5 H, 1'-H_b, 5'-H, 6-H_b), 1.10–1.06 (m, 21 H, TIPS), 1.03 (s, 3 H, 2-CH₃).

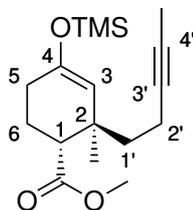
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 175.0 (O=C–OCH₃), 150.2 (C-4), 111.7 (C-3), 79.5 (C-3'), 75.4 (C-4'), 51.3 (OCH₃), 47.2 (C-1), 41.4 (C-1'), 37.5 (C-2), 28.9 (C-5), 22.2 (C-6), 19.2 (2-CH₃), 18.0 (SiCH(CH₃)₂), 13.2 (C-2'), 12.6 (SiCH(CH₃)₂), 3.5 (C-5').

Isomer 4-40b

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 4.55 (d, $J = 1.6$ Hz, 1 H, 5-H), 3.67 (s, 3 H, OCH_3), 2.42–2.31 (m, 2 H, 1-H, 2'- H_a), 2.23–2.00 (m, 4 H, 2'- H_b , 6-H), 1.85–1.76 (m, 4 H, 1'- H_b , 5'-H), 1.58–1.51 (m, 2 H, 3-H), 1.10–1.06 (m, 21 H, TIPS), 0.94 (s, 3 H, 2- CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 174.7 ($\text{O}=\underline{\text{C}}-\text{OCH}_3$), 149.0 (C-4), 99.7 (C-5), 79.3 (C-3'), 75.2 (C-4'), 51.3 (OCH_3), 45.4 (C-1), 41.4 (C-1'), 40.7 (C-3), 35.3 (C-2), 24.9 (2- CH_3), 18.0 ($\text{SiCH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$), 17.7 (C-6), 13.9 (C-2'), 12.6 ($\text{Si}\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2$), 3.5 (C-5').

***rel*-(1*R*,2*R*)-Methyl-2-methyl-2-(pent-3-in-1-yl)-4-((trimethylsilyl)oxy)cyclohex-3-encarboxylat (4-41)**



4-41

Unter Argonatmosphäre wird CuI (420.0 mg, 2.2 mmol, 2.2 Eq) gefolgt von abs. DM-PU (0.18 mL, 1.5 mmol, 1.5 Eq) in jeweils einer Portion zu einer auf $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlten Lösung des Grignard Reagenz **6-1** (0.22 M, 14.5 mL, 3.2 mmol, 3.2 Eq) gegeben. Ester **2-90** (169.0 mg, 1.0 mmol, 1 Eq) wird separat in abs. THF (2 mL) gelöst und zum Reaktionsgemisch über 10 min gegeben. Anschließend wird TMSCl (0.26 mL, 2.0 mmol, 2 Eq) zugetropft, 30 min bei $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und Et_3N (0.28 mL, 2.0 mmol, 2 Eq) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht auf RT erwärmt und über Celite[®] filtriert. Der Filterkuchen wird mit einer ges. NaHCO_3 -Lsg., H_2O und EA (je 25 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wird mit EA ($3 \times 25\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinten org. Phasen werden mit ges. NaCl -Lsg. (25 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und *in vacuo* eingengt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (20:1, PE/EA) wird Silylether **4-41** als farbloses Öl (223.4 mg, 0.73 mmol, 73%) erhalten.

$R_f = 0.70$ (PE/EA, 4:1, Vanillin)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 4.56 (br s, 1 H, 3-H), 3.69 (s, 3 H, OCH_3), 2.40 (dd, $J = 11.9, 3.2\text{ Hz}$, 1 H, 1-H), 2.28–2.19 (m, 1 H, 2'- H_a), 2.09–1.81 (m, 6 H, 1'- H_a , 2'- H_a , 5-H, 6-H), 1.78 (t, $J = 2.6\text{ Hz}$, 3 H, 5'-H), 1.51 (ddd, $J = 13.6, 11.7, 4.2\text{ Hz}$, 1 H, 1'- H_b), 1.51 (s, 3 H, 2- CH_3), 1.51 (s, 9 H, TMS),

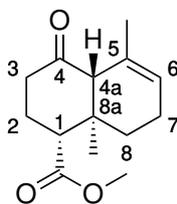
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 174.3 ($\text{O}=\text{C}-\text{OCH}_3$), 149.6 (C-4), 112.6 (C-3), 79.2 (C-3'), 75.0 (C-4'), 51.0 (OCH_3), 45.0 (C-1), 40.9 (C-1'), 37.2 (C-2), 28.7 (C-5), 24.6 (2- CH_3), 21.8 (C-6), 13.7 (C-2'), 3.2 (C-5'), 0.0 (TMS).

HRMS (ESI-TOF): m/z berechnet $[\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Si} + \text{Na}]^+$: 331.16999,

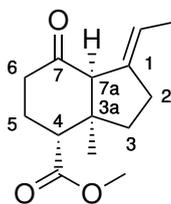
gefunden $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 331.17054,

$\Delta m_{\text{rel.}} = 1.65 \text{ ppm.}$

***rel*-(1*R*,4*aR*,8*aR*)-Methyl-5,8*a*-dimethyl-4-oxo-1,2,3,4,4*a*,7,8,8*a*-octahydro-naphthalen-1-carboxylat (4-42a) und
rel-(3*aR*,4*R*,7*aS*)-Methyl-1-ethyliden-3*a*-methyl-7-oxooctahydro-1*H*-inden-4-carboxylat (4-42b)**



4-42a



4-42b

Unter Argonatmosphäre wird Silylether **4-41** (1.4 g, 4.54 mmol, 1 Eq) in abs. DCM (75 mL) gelöst und mit JohnPhos-Au(MeCN)SbF₆ **4-57** (322.2 mg, 0.42 mmol, 0.1 Eq) in einer Portion versetzt. Das Reaktionsgemisch wird für 22 h bei RT gerührt und anschließend *in vacuo* eingeeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch aufgereinigt (10:1, PE/EA) um 6-*endo* Produkt **4-42a** als schwach gelbes Wachs (356.3 mg, 1.51 mmol, 33%) und 5-*exo* Produkt **4-42b** als gelbes viskoses Öl (250.2 mg, 1.06 mmol, 23%) zu erhalten.

6-*endo* Produkt 4-42a

$R_f = 0.55$ (PE/EA, 4:1, Vanillin)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 5.60 (app q, $J = 1.6$ Hz, 1 H, 6-H), 3.71 (s, 3 H, OCH₃), 2.93 (dd, $J = 10.6, 4.3$ Hz, 1 H, 1-H), 2.78 (d, $J = 0.9$ Hz, 1 H, 4*a*-H), 2.44 (dtd, $J = 13.8, 4.7, 1.3$ Hz, 1 H, 3-H_a), 2.40–2.33 (m, 1 H, 7-H_a), 2.28 (ddd, $J = 13.7, 11.4, 6.5$ Hz, 1 H, 3-H_b), 2.19–1.98 (m, 3 H, 2-H, 7-H_b), 1.64 (ddd, $J = 13.6, 6.0, 3.9$ Hz, 1 H, 8-H_a), 1.57 (s, 3 H, 5-CH₃), 1.32–1.25 (m, 1 H, 8-H_b), 1.00 (s, 3 H, 8*a*-CH₃).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 212.3 (C-4), 174.2 (O=C–OCH₃), 128.9 (C-5), 123.3 (C-6), 62.3 (C-4*a*), 51.5 (OCH₃), 44.3 (C-1), 38.8 (C-8*a*), 38.1 (C-3), 32.7 (C-8), 24.6 (C-2), 22.3 (C-7), 22.5 (8*a*-CH₃), 21.7 (5-CH₃).

HRMS (ESI-TOF): m/z berechnet [$C_{14}H_{20}O_3 + Na$]⁺: 259.13047,

gefunden $[M + Na]$ ⁺: 259.13079,

$\Delta m_{rel.} = 1.27$ ppm.

5-*exo* Produkt 4-42b

$R_f = 0.52$ (PE/EA, 4:1, Vanillin)

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 5.55 (qq, $J = 7.0, 2.3$ Hz, 1 H, $\underline{CH}CH_3$), 3.72 (s, 3 H, OCH_3), 3.09 (br s, 1 H, 7a-H), 2.70 (dd, $J = 7.9, 5.8$ Hz, 1 H, 4-H), 2.58–2.48 (m, 2 H, 2- H_a , 6- H_a), 2.47–2.37 (m, 2 H, 2- H_b , 6- H_b), 2.16–2.09 (m, 2 H, 5-H), 1.90 (ddd, $J = 12.9, 8.8, 5.3$ Hz, 1 H, 3- H_a), 1.52 (dq, $J = 7.0, 1.9$ Hz, 3 H, $CHCH_3$), 1.43 (dt, $J = 12.8, 8.2$ Hz, 1 H, 3- H_b), 1.04 (s, 3 H, 3a- CH_3).

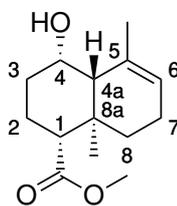
^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 211.2 (C-7), 174.2 ($O=C-OCH_3$), 138.6 (C-1), 120.9 ($\underline{CH}CH_3$), 63.3 (C-7a), 51.5 (OCH_3), 50.0 (C-3a), 46.0 (C-4), 37.8 (C-6), 36.5 (C-3), 29.8 (C-2), 25.2 (C-5), 22.1 (3a- CH_3), 14.4 ($CHCH_3$).

HRMS (ESI-TOF): m/z berechnet [$C_{14}H_{20}O_3 + Na$]⁺: 259.13047,

gefunden $[M + Na]$ ⁺: 259.13072,

$\Delta m_{rel.} = 0.97$ ppm.

***rel*-(1*R*,4*S*,4*aR*,8*aR*)-Methyl-4-hydroxy-5,8*a*-dimethyl-1,2,3,4,4*a*,7,8,8*a*-octahydronaphthalen-1-carboxylat (4-43)**



4-43

Unter Stickstoffatmosphäre wird eine Lösung aus Keton **4-42a** (950 mg, 4.02 mmol, 1 Eq) in abs. MeOH (40 mL) auf 0 °C gekühlt und portionsweise mit NaBH₄ (621 mg, 16.42 mmol, 4 Eq) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird für 1 h gerührt bevor H₂O (100 mL) zugegeben wird. Die wässrige Phase wird mit Et₂O (3×50 mL) extrahiert. Die vereinten org. Phasen werden mit einer ges. NaHCO₃-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. (je 50 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, über Kieselgel abfiltriert und *in vacuo* eingeeengt wobei der Alkohol **4-43** als gelbes Öl (960 mg, 4.02 mmol, quant.) zurück bleibt.

$R_f = 0.40$ (PE/EA, 4:1, Vanillin)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 5.65 (br s, 1 H, 6-H), 4.03 (q, $J = 3.1$ Hz, 1 H, 4-H), 3.65 (s, 3 H, 3 H, OCH₃), 2.39 (dd, $J = 5.0, 2.2$ Hz, 1 H, 1-H), 2.30–2.01 (m, 6 H, 2-H_a, 3-H_a, 4a-H 7-H, 8-H_a), 1.83 (dq, $J = 13.9, 3.1$ Hz, 1 H, 3-H_b), 1.72 (q, $J = 1.6$ Hz, 3 H, 5-CH₃), 1.64 (dq, $J = 13.9, 3.1$ Hz, 1 H, 2-H_b), 1.62 (d, $J = 1.3$ Hz, 1 H, OH), 0.99–0.93 (m, 1 H, 8-H_b), 0.85 (s, 3 H, 8a-CH₃).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 175.5 (O=C–OCH₃), 132.4 (C-5), 124.4 (C-6), 64.9 (C-4), 51.0 (OCH₃), 50.5 (C-1), 47.0 (C-4a), 32.8 (C-8a), 29.7 (C-8), 26.1 (C-3), 23.6 (8a-CH₃), 22.6 (C-7), 22.0 (5-CH₃), 18.5 (C-2).

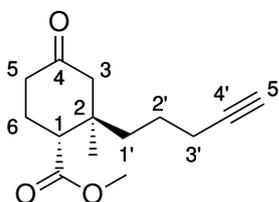
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) =

HRMS (ESI-TOF): m/z berechnet [C₁₄H₂₂O₃ + Na]⁺: 261.14612,

gefunden [M + Na]⁺: 261.14617,

$\Delta m_{rel.} = 0.23$ ppm.

Methyl-(1*R*,2*R*)-2-methyl-4-oxo-2-(pent-4-in-1-yl)cyclohexan-1-carboxylat (4-46)



4-46

Unter Stickstoffatmosphäre wird Alkin **6-2** (115 mg, 0.37 mmol, 1 Eq) in abs. THF (0.5 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Zu dieser Lösung wird über 30 min eine TBAF Lösung (1 M, 0.75 mL, 0.75 mmol, 2 Eq) in THF (1 mL) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird für 1 h bei 0 °C und für weitere 1.5 h bei RT gerührt. Das Gemisch wird anschließend mit H₂O (1.8 mL) versetzt. Die wässrige Phase wird mit Et₂O (3×5 mL) extrahiert. Die vereinten org. Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, abfiltriert und *in vacuo* eingengt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (PE/EA, 4:1) bleibt ein braunes Öl (82 mg, 0.35 mmol, 94%) zurück.

$R_f = 0.32$ (PE/EA, 4:1, KMnO₄/Vanillin)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 3.72 (s, 3 H, OCH₃), 2.72 (dd, $J = 8.6, 4.9$ Hz, 1 H, 1-H), 2.61–2.52 (m, 1 H, 5-H_a), 2.40 (dd, $J = 13.8, 1.6$ Hz, 1 H, 3-H_a), 2.33–2.21 (m, 2 H, 3-H_b, 5-H_b), 2.21–2.15 (m, 2 H, 3'-H), 2.15–2.06 (m, 2 H, 6-H), 1.96 (t, $J = 2.6$ Hz, 1 H, 5'-H), 1.66–1.58 (m, 1 H, 2'-H_a), 1.53–1.36 (m, 3 H, 1'-H, 2'-H_b), 0.99 (s, 3 H, 2-CH₃).

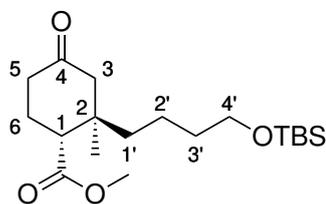
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 210.3 (C-4), 174.2 (O=C-OCH₃), 83.9 (C-4'), 68.7 (C-5'), 51.6 (OCH₃), 51.5 (C-3), 47.8 (C-1), 40.2 (C-1'), 40.1 (C-2), 38.8 (C-5), 24.7 (C-6), 22.4 (C-2'), 21.8 (2-CH₃), 18.8 (C-3').

HRMS (ESI-TOF): m/z berechnet [C₁₄H₂₀O₃ + Na]⁺: 259.13047,

gefunden [M + Na]⁺: 259.13079,

$\Delta m_{\text{rel.}} = 1.27$ ppm.

Methyl-(1*R*,2*R*)-2-(4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)butyl)-2-methyl-4-oxocyclohexan-1-carboxylat (4-47)



4-47

Unter Stickstoffatmosphäre wird $\text{CuBr} \cdot \text{DMS}^{[199]}$ (210 mg, 1 mmol, 1.1 Eq) in abs. THF (1 mL) suspendiert, auf $-30\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt und über 30 min mit einer Lösung des Grignard-Reagenz **6-3** in abs. THF (0.38 M, 5 mL, 1.9 mmol, 2.1 Eq) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird für weitere 1.5 h bei $-30\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt und anschließend auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt. Nach 10 min Rühren wird eine Lösung aus Hagemanns Methylester **2-90** (151 mg, 0.9 mmol, 1 Eq) in abs. THF (1 mL) über 15 min zugetropft. Das schwarze Gemisch wird über Nacht auf RT aufgetaut, mit EA (10 mL) verdünnt und mit einer ges. NH_4Cl -Lsg. (10 mL) sowie einer EDTA- Na_2 -Lsg. (0.2 M, 3 mL) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird durch Celite[®] filtriert. Die wässrige Phase wird mit EA ($3 \times 15\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinten org. Phasen werden mit H_2O ($2 \times 10\text{ mL}$), ges. NaCl -Lsg. (10 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und *in vacuo* eingengt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (PE/EA, 12:1 \rightarrow 3:1) wird das Produkt **4-47** (90 mg, 0.25 mmol, 28%) als schwach gelbe Flüssigkeit erhalten.

$R_f = 0.3$ (PE/EA, 6:1, KMnO_4)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 3.71 (s, 3 H, CO_2CH_3), 3.61 (t, $J = 6.2\text{ Hz}$, 2 H, 4'-H), 2.80–2.65 (m, 1 H, 1-H), 2.64–2.51 (m, 1 H, 5- H_a), 2.45–2.34 (m, 1 H, 3- H_a), 2.33–2.24 (m, 1 H, 5- H_b), 2.23–2.14 (m, 1 H, 3- H_b), 2.13–1.97 (m, 2 H, 6-H), 1.54–1.43 (m, 2 H, 3'-H), 1.42–1.12 (m, 4 H, 2'-H, 1'-H), 0.98 (s, 3 H, CH_3), 0.90 (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.06 (s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

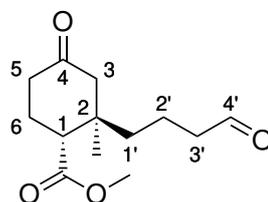
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 210.6 (C-4), 174.4 ($\underline{\text{C}}\text{O}_2\text{CH}_3$), 62.8 (C-4'), 51.6 (C-3), 51.4 ($\text{CO}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 47.8 (C-1), 41.0 (C-1'), 40.3 (C-2), 38.8 (C-5), 33.3 (C-3'), 25.9 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 24.8 (C-6), 21.7 (CH_3), 19.4 (C-2'), 18.3 ($\text{Si}\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), -5.3 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

HRMS (ESI-TOF): m/z berechnet [$C_{19}H_{36}O_4Si + Na$]⁺: 379.22751,

gefunden [M + Na]⁺: 379.22750,

$\Delta m_{rel.} = 0.03$ ppm.

Methyl-(1*R*,2*R*)-2-methyl-4-oxo-2-(4-oxobutyl)cyclohexan-1-carboxylat (4-48)



4-48

Unter Stickstoffatmosphäre wird Alkohol **6-4** (0.8 g, 3.3 mmol, 1 Eq) in abs. DCM (20 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Nach 15 min Rühren wird portionsweise DMP (2.1 g, 5.0 mmol, 1.5 Eq) zugegeben. Es wird für 2.5 h bei 0 °C gerührt bevor das Gemisch mit einer 10% Na₂S₂O₃-Lsg. und einer ges. NaHCO₃-Lsg. (je 20 mL) versetzt wird. Die wässrige Phase wird mit DCM (3×50 mL) extrahiert. Die vereinten org. Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. (75 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und *in vacuo* eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (PE/EA, 3:2) bleibt ein farbloses Öl (616 mg, 25.6 mmol, 78%) zurück.

$R_f = 0.50$ (PE/EA, 1:1, Vanillin)

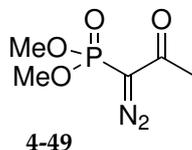
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 9.77 (s, 1 H, 4'-H), 3.71 (s, 3 H, OCH₃), 2.73 (dd, $J = 8.4, 4.9$ Hz, 1 H, 1-H), 2.68–2.52 (m, 1 H, 5-H_a), 2.48–2.01 (m, 7 H, 3-H, 3'-H, 5-H_b, 6-H), 1.78–1.65 (m, 1 H, 2'-H_a), 1.64–1.52 (m, 1 H, 2'-H_b), 1.33 (ttt, $J = 27.5, 13.8, 4.7$ Hz, 2 H, 1'-H), 0.99 (s, 3 H, 2-CH₃).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 210.3 (C-4), 201.8 (C-4'), 174.1 (O=C-OCH₃), 51.5 (O=C-OCH₃), 51.4 (C-3), 47.6 (C-1), 44.0 (C-3'), 40.4 (C-1'), 40.3 (C-2), 38.8 (C-5), 24.7 (C-6), 21.7 (2-CH₃), 15.7 (C-2').

HRMS (ESI-TOF): m/z berechnet [C₁₃H₂₀O₄ + Na]⁺: 263.12538,

gefunden [M + Na]⁺: 263.12517,

$\Delta m_{rel.} = 0.81$ ppm.

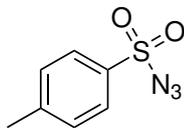
**Dimethyl(1-diazo-2-oxopropyl)-phosphonat,^[200]
Reagenz (4-49)****Ohira-Bestmann-**

Unter Stickstoffatmosphäre wird Dimethyl(2-oxopropyl)phosphonat 97% (3.0 g, 17.5 mmol, 1 Eq) in abs. MeCN (30 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Zu dieser Lösung wird nacheinander anh. K₂CO₃ (2.7 g, 19.3 mmol, 1.1 Eq) und *p*-Toluolsulfonylazid (3.1 mL, 19.3 mmol, 1.1 Eq) in jeweils einer Portion zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 15 min bei 0 °C und anschließend für weitere 2 h 45 min bei RT gerührt. Das Lösemittel wird *in vacuo* entfernt. Der Rückstand wird dann in DCM (50 mL) aufgenommen und mit H₂O (30 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und *in vacuo* eingedunstet. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (EA, 100%) bleibt ein gelbes Öl (2.4 g, 12.5 mmol, 71%) zurück.

R_f = 0.41 (EA, 100%, Vanillin/UV)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 3.85 (d, 6 H, OCH₃), 2.28 (s, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 190.0 (C=O), 87.3 (C=N₂), 53.5 (OCH₃), 27.1 (CH₃).

***p*-Toluolsulfonylazid^[167] (4-51)**

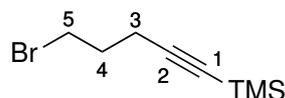
4-51

Natriumazid (3.0 g, 46.2 mmol, 1.1 Eq) wird in H₂O (15 mL) und Aceton (25 mL) gelöst. Tosylchlorid (8.0 g, 41.1 mmol, 1 Eq) wird separat in Aceton (25 mL) gelöst und zügig über 10 min zur Azid-Lösung bei RT zugetropft (schwach exotherm). Nach 3 h Rühren wird das Gemisch *in vacuo* eingeeengt (50 mbar, 35 °C). Der Rückstand wird mit DCM (3×30 mL) extrahiert, die org. Phasen werden mit H₂O (2×30 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und *in vacuo* eingeeengt. Das farblose Öl (8.11 g, 41.1 mmol, 99%) wird als Rohprodukt ohne weitere Aufreinigung im nächsten Reaktionsschritt umgesetzt.

$R_f = 0.66$ (DCM/PE, 7:3, UV)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.86 (d, $J = 8.4$ Hz 2 H, Ar), 7.42 (d, $J = 8.1$ Hz 2 H, Ar), 2.49 (s, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 146.2 (Ar), 135.5 (Ar), 130.3 (Ar), 127.5 (Ar), 21.8 (CH₃).

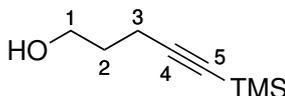
(5-Bromopent-1-yn-1-yl)trimethylsilan^[169] (4-52)

Mesylat **6-5** wird in Aceton (30 mL) gelöst, portionsweise mit LiBr (6.68 g, 76.78 mmol, 3 Eq) versetzt und das Gemisch anschließend für 16 h bei 60 °C gerührt. Die Hälfte des Lösemittels wird *in vacuo* entfernt. Der Rückstand wird in H₂O (30 mL) und Et₂O (30 mL) gelöst. Die wässrige Phase wird mit Et₂O (3×30 mL) extrahiert. Die vereinten org. Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und *in vacuo* eingengt (40 °C, 40 mbar). Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (PE, Et₂O 0% → 5%) bleibt ein farbloses Öl (4.26 g, 19.42 mmol, 76%) zurück.

$R_f = 0.35$ (PE, 100%, KMnO₄)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 3.52 (t, $J = 6.5$ Hz, 2 H, 5-H), 2.42 (t, $J = 6.8$ Hz, 2 H, 3-H), 2.05 (quin, $J = 6.7$ Hz, 2 H, 4-H), 0.16 (s, 9 H, TMS).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 105.0 (C-2), 85.8 (C-1), 32.3 (C-5), 31.4 (C-4), 18.6 (C-3), 0.1 (TMS).

5-(Trimethylsilyl)pent-4-in-1-ol^[201] (4-54)

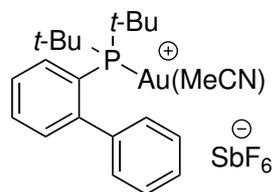
4-54

Unter Stickstoffatmosphäre wird Pent-4-in-1-ol 96% (4 mL, 43.0 mmol, 1 Eq) in abs. THF (70 mL) gelöst und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Zu dieser Lösung wird tropfenweise *n*-BuLi in Hexan (2.5 M, 43 mL, 107.5 mmol, 2.5 Eq) über 30 min gegeben und es wird für 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Zum Reaktionsgemisch wird anschließend über 15 min TMSCl 99% (13.6 mL, 107.5 mmol, 2.5 Eq) zugegeben. Es wird für 1 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ und weitere 1.5 h bei RT gerührt bevor das Gemisch mit einer ges. NH_4Cl -Lsg. (80 mL) versetzt wird. Die aq. Phase wird mit EA ($3 \times 50\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinten org. Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und *in vacuo* eingengt. Der gelbe ölige Rückstand wird in THF (80 mL) und *n*-Hexan (40 mL) aufgenommen und mit aq. HCl (3 M, 50 mL, 150 mmol, 3.5 Eq) versetzt bevor für 2 h bei RT gerührt wird. Die wässrige Phase wird mit Et_2O ($3 \times 50\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinten org. Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen (50 mL), über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und *in vacuo* eingengt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (PE/EA, 3:1) bleibt eine farblose Flüssigkeit (5.66 g, 36.2 mmol, 88%) zurück.

$R_f = 0.71$ (DCM, 100%, KMnO_4)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 3.76 (t, $J = 6.1\text{ Hz}$, 2H, 1-H), 2.36 (t, $J = 6.9\text{ Hz}$, 2H, 3-H), 1.78 (tt, $J = 6.6\text{ Hz}$, 2H, 2-H), 0.15 (s, 9H, TMS).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 106.6 (C-4), 85.3 (C-5), 61.9 (C-1), 31.1 (C-2), 16.5 (C-3), 0.1 (TMS).

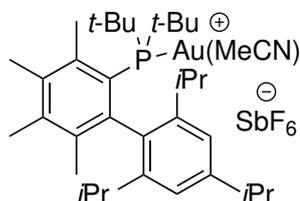
(Acetonitril)-[(2-biphenyl)-di-*tert*-butylphosphin]-gold(I)-hexafluoroantimonat, JohnPhos-Au(MeCN)SbF₆^[174] (4-57)

Unter Argonatmosphäre wird Silberhexafluoroantimonat(V) (97 mg, 283 μmol , 1 Eq) in abs. MeCN (0.1 mL) und abs. DCM (0.1 mL) gelöst. (2-Biphenyl)-di-*tert*-butylphosphingold(I)-chlorid bzw. JohnPhos-AuCl (150 mg, 283 μmol , 1 Eq) wird separat in abs. DCM (1 mL) gelöst. Diese Lösung wird tropfenweise zur Antimonat Lösung über 5 min gegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 30 min im Dunkeln gerührt und anschließend durch Celite[®] filtriert. Der Filterkuchen wird mehrmals mit DCM gewaschen. Nachdem das Lösemittel *in vacuo* entfernt wird bleiben weiße Kristalle (212 mg, 275 μmol , 97%) zurück, welche keine weitere Aufreinigung benötigen.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.89–7.84 (m, 1 H, Ar), 7.61–7.55 (m, 5 H, Ar), 7.35–7.31 (m, 1 H, Ar), 7.19–7.17 (m, 2 H, Ar), 2.38 (s, 3 H, MeCN), 1.42 (d, $J = 16.3$ Hz, 18 H, CH₃).

³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 57.06.

(Acetonitril)-(2-di-*tert*-butylphosphino-3,4,5,6-tetramethyl-2',4',6'-triisopropylbiphenyl)gold(I)-hexafluoroantimonat, $\text{Me}_4\text{-XPhos-Au}(\text{MeCN})\text{SbF}_6^{[175]}$ (4-59)

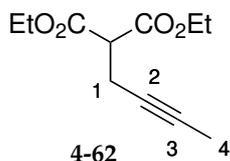


4-59

Unter Argonatmosphäre wird Silberhexafluoroantimonat(V) (24 mg, 68 μmol , 1 Eq) in abs. MeCN (0.1 mL) und abs. DCM (0.1 mL) gelöst. Chloro(2-di-*tert*-butylphosphino-3,4,5,6-tetramethyl-2',4',6'-triisopropylbiphenyl)gold(I) bzw. $\text{Me}_4\text{-tert-butyl-XPhos-AuCl}$ (50 mg, 68 μmol , 1 Eq) wird separat in abs. DCM (1 mL) gelöst. Diese Lösung wird tropfenweise zur Antimonat Lösung über 5 min gegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 30 min im Dunkeln gerührt und anschließend durch Celite[®] filtriert. Der Filterkuchen wird mehrmals mit DCM gewaschen. Nachdem das Lösemittel *in vacuo* entfernt wird bleiben beige Kristalle (61 mg, 64 μmol , 94%) zurück, welche keine weitere Aufreinigung benötigen.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.49 (s, 2 H, Ar-H), 3.33 (sept, $J = 6.9$ Hz, 1 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.68 (sept, $J = 6.2$ Hz, 2 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.26 (s, 3 H, Ar- CH_3), 1.99 (s, 3 H, Ar- CH_3), 1.95 (s, 3 H, Ar- CH_3), 1.76 (d, $J = 6.9$ Hz, 6 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.71 (s, 3 H, Ar- CH_3), 1.64 (d, $J = 6.9$ Hz, 6 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.39 (d, $J = 16.0$ Hz, 18 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.10 (d, $J = 6.6$ Hz, 6 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.53 (s, 3 H, MeCN).

$^{31}\text{P-NMR}$ (162 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 76.21.

Diethyl-2-(but-2-in-1-yl)malonat^[171] (4-62)

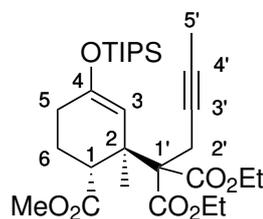
Unter Stickstoffatmosphäre wird Diethylmalonat (0.58 mL, 3.76 mmol, 1 Eq) in abs. THF (3.8 mL) gelöst und bei RT portionsweise mit NaH 60% (158 mg, 3.95 mmol, 1.05 Eq) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird für 15 min gerührt und tropfenweise mit 1-Brombut-2-in (0.33 mL, 3.76 mmol, 1 Eq) versetzt. Es wird für 24 h bei RT gerührt bevor eine ges. NH₄Cl-Lsg. (3 mL) zugegeben wird. Die wässrige Phase wird mit EA (3×10 mL) extrahiert. Die vereinten org. Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. (10 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, abfiltriert und *in vacuo* eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (12:1, PE/EA) bleibt ein farbloses Öl (0.66 g, 3.12 mmol, 83%) zurück.

$R_f = 0.66$ (PE/EA, 3:1, KMnO₄)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 4.23 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H, CH₂CH₃), 3.51 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, CH(CO₂Et)₂), 2.72 (dq, $J = 7.7, 2.6$ Hz, 2H, 1-H), 1.75 (t, $J = 2.5$ Hz, 3H, 4-H), 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H, CH₂CH₃).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 168.2 (C=O), 77.8 (C-2), 74.67 (C-3), 61.6 (CH₂CH₃), 51.7 (CH(CO₂Et)₂), 18.8 (C-1), 14.1 CH₂CH₃, 3.5 (C-4).

***rel*-Diethyl-2-(but-2-in-1-yl)-2-((1*R*,6*R*)-6-(methoxycarbonyl)-1-methyl-3-(triisopropylsilyloxy)cyclohex-2-en-1-yl)malonat (4-64)**



4-64

Unter Stickstoffatmosphäre wird Ester **2-90** (300 mg, 1.79 mmol, 1 Eq) in abs. THF (9 mL) gelöst und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Zur Lösung wird TIPSOTf (0.75 mL, 2.68 mmol, 1.5 Eq), gefolgt von DMS (0.4 mL, 5.35 mmol, 3 Eq) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird für 30 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. NaH 60% (145 mg, 3.57 mmol, 2 Eq) wird separat in abs. THF (9 mL) gelöst und mit einer Lösung von Malonat **4-62** (570 mg, 2.68 mmol, 1.5 Eq) in abs. THF (2.7 mL) versetzt. Dieses Gemisch wird 30 min gerührt und tropfenweise zur ersten Lösung gegeben. Anschließend wird das gesamte Reaktionsgemisch bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ für 2 h gerührt bevor eine ges. NaHCO_3 -Lsg. (15 mL) zugegeben und alles auf RT erwärmt wird. Die wässrige Phase wird mit EA (3×30 mL) extrahiert. Die vereinten org. Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und *in vacuo* eingengt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (12:1, PE/EA) bleibt ein farbloses Öl (402 mg, 0.75 mmol, 42%) zurück.

$R_f = 0.39$ (PE/EA, 12:1, KMnO_4)

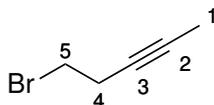
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 5.01 (s, 1 H, 3-H), 4.27–4.10 (m, 6 H, OCH_2CH_3), 3.64 (s, 3 H, OCH_3), 3.27 (dd, $J = 11.0, 3.6$ Hz, 1 H, 1-H), 2.82 (q, $J = 2.5$ Hz, 2 H, 6-H), 2.17–2.11 (m, 1 H, 5- H_a), 2.06–2.02 (m, 1 H, 2'- H_a), 1.97–1.91 (m, 1 H, 5- H_b), 1.82–1.79 (m, 1 H, 2'- H_b), 1.72 (t, $J = 2.5$ Hz, 3 H, 5'-H), 1.43 (s, 3 H, 2- CH_3), 1.27 (q, $J = 7.0$ Hz, 4 H, OCH_2CH_3), 1.10–1.04 (m, 21 H, TIPS).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 175.3 ($\text{O}=\underline{\text{C}}-\text{OCH}_3$), 169.9 ($\text{O}=\underline{\text{C}}-\text{OCH}_2$), 169.4 ($\text{O}=\underline{\text{C}}-\text{OCH}_2$), 150.6 (C-4), 108.9 (C-3), 77.7 (C-3'), 75.8 (C-4'), 65.0 (C-1'), 61.1 (OCH_2CH_3), 61.0 (OCH_2CH_3), 51.3 (OCH_3), 44.1 (C-2), 43.8 (C-1), 28.5 (C-5), 25.4 (C-2'), 23.5 (C-6), 21.9 (2- CH_3), 18.0 ($\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$), 17.9 ($\text{SiCH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$), 14.0 (OCH_2), 13.9 (OCH_2), 12.5 ($\text{SiCH}(\text{CH}_3)_2$), 3.6 (C-5').

HRMS (ESI-TOF): m/z berechnet [$C_{29}H_{48}O_7Si + Na$]⁺: 559.30615,

gefunden [M + Na]⁺: 559.30648,

$\Delta m_{rel.} = 0.59$ ppm.

5-Bromopent-2-in^[177] (4-66)

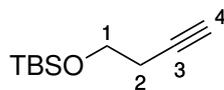
4-66

Unter Stickstoffatmosphäre wird Pent-3-in-1-ol (10.00 g, 118.88 mmol, 1 Eq) in abs. DCM (250 mL) gelöst auf 0 °C gekühlt. Die Lösung wird portionsweise nacheinander mit CBr₄ (46.77 g, 178.32 mmol, 1.5 Eq) und PPh₃ (59.14 g, 178.32 mmol, 1.5 Eq) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend 1 h bei RT gerührt, 2 h im Rückfluss erhitzt und dann über Nacht auf RT gebracht. Das Lösemittel wird *in vacuo* entfernt (350 mbar, 30 °C). Der Rückstand wird in einer 10:1 Mischung aus *n*-Pentan/Et₂O gelöst, über Celite[®] filtriert und erneut *in vacuo* eingedunstet. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (*n*-Pentan, Et₂O 0% → 5%) bleibt ein farbloses Öl (15.69 g, 106.73 mmol, 90%) zurück.

R_f = 0.34 (PE, 100%, KMnO₄)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 3.42 (t, *J* = 7.3 Hz, 2 H, 5-H), 2.73 (tq, *J* = 7.3, 2.5 Hz, 2 H, 4-H), 1.80 (t, *J* = 2.5 Hz, 3 H, 1-H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 77.9 (C-3), 76.0 (C-2), 30.3 (C-5), 23.3 (C-4), 3.5 (C-1).

(But-3-in-1-yloxy)(tert-butyl)dimethylsilan^[176] (4-67)

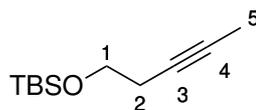
4-67

Zu einer Lösung von But-3-in-1-ol (35.0 g, 499 mmol, 1 Eq) in DCM (750 mL) wird bei 0 °C portionsweise Imidazol (81.5 g, 1197 mmol, 2.4 Eq) und TBDMSCl (90.3 g, 599 mmol, 1.2 Eq) zugegeben (schwach exotherm). Das Reaktionsgemisch wird für 45 min bei 0 °C und für weitere 2.5 h bei RT gerührt, abfiltriert und *in vacuo* eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (20:1, PE/EA) bleibt eine farblose Flüssigkeit (81.5 g, 440 mmol, 88%) zurück.

$R_f = 0.72$ (PE/EA, 20:1, KMnO_4)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 3.75 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H, 1-H), 2.41 (td, $J = 7.1, 2.6$ Hz, 2 H, 2-H), 1.97 (t, $J = 2.7$ Hz, 1 H, 4-H), 0.91 (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.08 (s, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 81.5 (C-3), 69.3 (C-4), 61.7 (C-1), 25.9 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 22.8 (C-2), 18.3 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), -5.3 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

***tert*-Butyldimethyl(pent-3-in-1-yloxy)silan^[176] (4-68)**

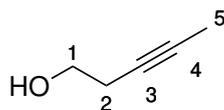
4-68

Unter Stickstoffatmosphäre wird Silylether **4-67** (96.6 g, 524 mmol, 1 Eq) in abs. THF (1.5 L) gelöst und auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Über 30 min wird *n*-BuLi in Hexan (2.5 M, 220 mL, 550 mmol, 1.05 Eq) zugetropft. Es wird für 1.5 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt bevor Iodmethan (82.5 mL, 1319 mmol, 2.5 Eq) tropfenweise über 30 min zugegeben wird. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht auf RT erwärmt und anschließend mit einer ges. NH_4Cl -Lsg. (1.4 L) versetzt. Das Lösemittel wird *in vacuo* entfernt und der aq. Rückstand mit Et_2O ($2 \times 400\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinten org. Phasen werden mit H_2O ($2 \times 400\text{ mL}$) und ges. NaCl -Lsg. (200 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und *in vacuo* eingengt. Die gelbe Flüssigkeit (88.4 g) wird als Rohprodukt ohne weitere Aufreinigung im nächsten Reaktionsschritt umgesetzt.

$R_f = 0.93$ (PE/EA, 3:1, KMnO_4)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 3.68 (t, $J = 7.3\text{ Hz}$, 2 H, 1-H), 2.32 (tq, $J = 7.3, 2.5\text{ Hz}$, 2 H, 2-H), 1.76 (t, $J = 2.6\text{ Hz}$, 3 H, 5-H), 0.89 (s, 9 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.06 (s, 6 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 76.0 (C-3), 67.9 (C-4), 62.3 (C-1), 25.9 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 23.1 (C-2), 18.3 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 3.4 (C-5), -5.3 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$).

Pent-3-in-1-ol^[176] (4-70)

4-70

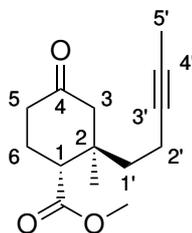
Unter Stickstoffatmosphäre wird Silylether **4-68** (88.4 g, 446 mmol, 1 Eq) in abs. THF (800 mL) gelöst und bei RT mit TBAF in THF (1 M, 450 mL, 450 mmol, 1 Eq) über 15 min versetzt. Es wird 1 h bei RT gerührt bevor das Lösemittel *in vacuo* entfernt wird. Der Rückstand wird anschließend mit EA (500 mL) verdünnt und mit einer ges. NH₄Cl-Lsg. (500 mL) versetzt. Die org. Phase wird ges. NaCl-Lsg. (300 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und *in vacuo* eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (3:1, PE/EA) bleibt eine farblose Flüssigkeit (39.6 g, 471 mmol, 91%) zurück (zwei Schritte).

$R_f = 0.32$ (PE/EA, 3:1, KMnO₄)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 3.68 (t, $J = 5.4$ Hz, 2 H, 1-H), 2.41 (tq, $J = 6.2, 2.5$ Hz, 2 H, 2-H), 1.88 (br s, 1 H, OH), 1.80 (t, $J = 2.6$ Hz, 3 H, 5-H).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 77.9 (C-2), 75.5 (C-3), 61.3 (C-5), 23.1 (C-4), 3.5 (C-1).

rel-Methyl-(1R,2R)-2-methyl-4-oxo-2-(pent-3-in-1-yl)cyclohexancarboxylat (4-71)



4-71

Unter Stickstoffatmosphäre wird $\text{CuBr} \cdot \text{DMS}^{[199]}$ (1.37 g, 6.13 mmol, 1.05 Eq) in abs. THF (14 mL) gelöst und auf -78°C gekühlt. Über 30 min wird Grignard-Reagenz **6-1** (0.35 M, 35 mL, 12.25 mmol, 2.1 Eq) zugetropft. Nach 30 min Rühren bei -78°C wird TMSCl (0.78 mL, 6.13 mmol, 1.05 Eq) über 5 min zugegeben. Eine Lösung von **2-90** (0.98 g, 5.83 mmol, 1 Eq) in abs. THF (14 mL) wird anschließend über 5 min zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht auf RT erwärmt bevor es mit einer ges. NH_4Cl -Lsg. (50 mL) und EDTA- Na_2 -Lsg. (0.2 M, 50 mL) versetzt sowie mit EA (50 ml mL) verdünnt und über Celite[®] abfiltriert wird. Die wässrige Phase wird mit EA (3×100 mL) extrahiert. Die vereinten org. Phasen werden mit H_2O und ges. NaCl-Lsg. (je 100 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und *in vacuo* eingengt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (6:1, PE/EA) bleibt ein gelbes Öl (0.76 g, 3.23 mmol, 55%) zurück, welches nach Lagerung bei -28°C fest wird.

$R_f = 0.21$ (PE/EA, 6:1, Vanillin)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 3.72 (s, 3 H, OCH_3), 2.72 (dd, $J = 8.0, 5.6$ Hz, 1 H, 1-H), 2.63–2.52 (m, 1 H, 5- H_a), 2.40 (dd, $J = 13.9, 1.7$ Hz, 1 H, 3- H_a), 2.33–2.25 (m, 2 H, 3- H_b , 5- H_b), 2.23–2.17 (m, 1 H, 2'- H_a), 2.15–2.06 (m, 3 H, 2'- H_b , 6-H), 1.76 (s, 3 H, 5'-H), 1.67–1.51 (m, 2 H, 1'-H), 0.99 (s, 3 H, 2- CH_3).

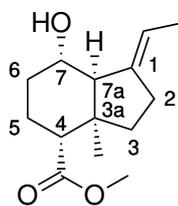
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 210.0 (C-4), 174.0 ($\text{O}=\text{C}-\text{OCH}_3$), 78.4 (C-3'), 76.0 (C-4'), 51.6 (OCH_3), 51.4 (C-3), 47.7 (C-1), 40.3 (C-1'), 40.1 (C-2), 38.8 (C-5), 24.7 (C-6), 21.3 (2- CH_3), 13.2 (C-2'), 3.4 (C-5').

HRMS (ESI-TOF): m/z berechnet [$C_{14}H_{20}O_3 + Na$]⁺: 259.13047,

gefunden [M + Na]⁺: 259.13065,

$\Delta m_{rel.} = 0.70$ ppm.

***rel*-(3*aR*,4*R*,7*S*,7*aS*)-Methyl-1-ethyliden-7-hydroxy-3*a*-methyloctahydro-1*H*-inden-4-carboxylat (4-80)**



4-81

Unter Stickstoffatmosphäre wird eine Lösung aus Keton **4-42b** (25.0 mg, 106 μmol , 1 Eq) in abs. MeOH (1 mL) auf 0 °C gekühlt und portionsweise mit NaBH_4 (16.0 mg, 424 mmol, 4 Eq) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird für 1 h bei 0 °C und anschließend für 20 h bei RT gerührt bevor H_2O (5 mL) zugegeben wird. Die wässrige Phase wird mit Et_2O (3 \times 5 mL) extrahiert. Die vereinten org. Phasen werden mit einer ges. NaHCO_3 -Lsg. und ges. NaCl -Lsg. (je 5 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und *in vacuo* eingedunstet. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (4:1, PE/EA) wird Alkohol **4-80** als Isomeren gemisch (4:1) als gelbes Öl (22.2 mg, 93 μmol , 88%) erhalten.

Hauptisomer 4-80a

$R_f = 0.15$ (PE/EA, 6:1, Vanillin)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 5.48 (q, $J = 6.5$ Hz, 1 H, 1-CH), 3.69 (s, 3 H, OCH_3), 3.44–3.27 (m, 1 H, 7-H), 2.58–2.50 (m, 2 H, 4-H, 7a-H), 2.46–2.33 (m, 2 H, 2-H), 1.90–1.80 (m, 5 H, 3- H_a , 5-H, 6-H), 1.75 (dt, $J = 6.8, 1.9$ Hz, 3 H, CHCH_3), 1.29–1.28 (m, 1 H, 3- H_b), 0.86 (s, 3 H, 3a- CH_3).

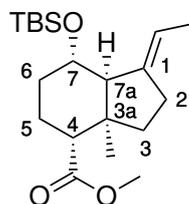
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 175.3 ($\text{O}=\underline{\text{C}}-\text{OCH}_3$), 143.3 (C-1), 119.2 (1-CH), 71.2 (C-7), 53.1 (C-7a), 51.2 (OCH_3), 46.2 (C-4), 43.4 (C-3a), 33.3 (C-3), 27.9 (C-6), 27.4 (C-2), 23.2 (C-5), 25.3 (3a- CH_3), 15.5 (CHCH_3).

HRMS (ESI-TOF): m/z berechnet [$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_3 + \text{Na}$] $^+$: 261.14612,

gefunden $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 261.14617,

$\Delta m_{\text{rel.}} = 0.21$ ppm.

***rel*-(3*aR*,4*R*,7*S*,7*aS*)-Methyl-7-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-1-ethylen-3*a*-methyloctahydro-1*H*-inden-4-carboxylat (4-81)**



4-82

Unter Stickstoffatmosphäre wird Alkohol **4-80** (46 mg, 190 μmol , 1 Eq) in abs. DCM (2 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Zur Lösung wird nacheinander tropfenweise 2,6-Lutidin (60 μL , 0.48 μmol , 2.5 Eq) und TBSOTf (90 μL , 0.39 μmol , 2 Eq) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 2 h bei 0 °C gerührt und anschließend mit H₂O (5 mL) versetzt. Die wässrige Phase wird mit DCM (2 \times 10 mL) extrahiert. Die vereinten org. Phasen werden mit einer ges. NaHCO₃-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. (je 10 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und *in vacuo* eingengt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (30:1, PE/EA) wird der Silylether **4-81** als farbloses Öl (35 mg, 99 μmol , 52%) erhalten.

R_f = 0.56 (PE/EA, 12:1, Vanillin)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 5.29 (qq, J = 6.9, 2.0 Hz, 1 H, 1-CH), 4.08 (q, J = 3.3 Hz, 1 H, 7-H), 3.66 (s, 3 H, OCH₃), 2.72 (t, J = 4.8 Hz, 1 H, 4-H), 2.42 (d, J = 3.3 Hz, 1 H, 7a-H), 2.40–2.20 (m, 2 H, 2-H), 2.19–2.07 (m, 2 H, 3-H_a, 5-H_a), 2.05–1.99 (m, 1 H, 6-H_a), 1.64 (dt, J = 6.9, 1.9 Hz, 3 H, CH–CH₃), 1.55–1.47 (m, 2 H, 5-H_b, 6-H_b), 1.30–1.22 (m, 1 H, 3-H_b), 0.87 (s, 9 H, SiC(CH₃)₃), 0.82 (s, 3 H, 3a-CH₃), –0.03 (s, 6 H, Si(CH₃)₂).

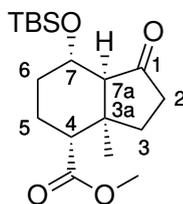
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 172.0 (O=C–OCH₃), 145.1 (C-1), 116.5 (1-CH), 68.8 (C-7), 51.0 (OCH₃), 49.9 (C-7a), 46.7 (C-4), 41.6 (C-3a), 36.6 (C-3), 30.0 (C-2), 28.5 (C-6), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 25.8 (SiC(CH₃)₃), 25.4 (3a-CH₃), 18.6 (C-5), 14.8 (CH–CH₃), –5.1 (Si(CH₃)₂).

HRMS (ESI-TOF): m/z berechnet [C₂₀H₃₆O₃Si + Na]⁺: 375.23259,

gefunden [M + Na]⁺: 375.23244,

$\Delta m_{\text{rel.}}$ = 0.39 ppm.

***rel*-(3*aR*,4*R*,7*S*,7*aS*)-Methyl-7-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-3*a*-methyl-1-oxooctahydro-1*H*-inden-4-carboxylat (4-82)**



4-83

Zu einer Lösung aus Diol **6-6** als Rohprodukt (2.34 g) in einer Mischung aus THF und H₂O (4:1, 60 mL) wird bei RT NaIO₄ (6.51 g, 30.43 mmol, 5 Eq) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 3 h gerührt und anschließend mit H₂O (120 mL) versetzt. Die wässrige Phase wird mit EA (3×100 mL) extrahiert. Die vereinten org. Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. (100 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und *in vacuo* eingengt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (6:1, PE/EA) wird Keton **4-82** als gelbes Öl (1.95 g, 5.72 mmol, 94%) erhalten.

R_f = 0.44 (PE/EA, 4:1, Vanillin)

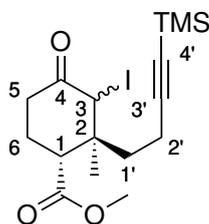
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 4.28 (q, *J* = 3.9 Hz, 1 H, 7-H), 3.68 (s, 3 H, OCH₃), 2.67 (t, *J* = 5.3 Hz, 1 H, 4-H), 2.41–2.30 (m, 1 H, 3-H_a), 2.30–2.20 (m, 2 H, 2-H), 2.19–2.08 (m, 1 H, 5-H_a), 2.06 (d, *J* = 4.7 Hz, 1 H, 7a-H), 1.97–1.86 (m, 1 H, 6-H_a), 1.69–1.49 (m, 3 H, 3-H_b, 5-H_b, 6-H_b), 0.98 (s, 3 H, 3a-CH₃), 0.87 (s, 9 H, SiC(CH₃)₃), 0.04 (s, 3 H, Si(CH₃)₂), 0.01 (s, 3 H, Si(CH₃)₂).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 213.9 (C-1), 174.9 (O=C–OCH₃), 68.3 (C-7), 58.4 (C-7a), 51.3 (OCH₃), 46.6 (C-4), 39.6 (C-3a), 36.4 (C-2), 33.9 (C-3), 28.3 (C-6), 25.8 (SiC(CH₃)₃), 24.9 (3a-CH₃), 19.3 (C-5), 17.9 (SiC(CH₃)₃), –4.9 (Si(CH₃)₂), –5.3 (Si(CH₃)₂).

HRMS (ESI-TOF): *m/z* berechnet [C₁₈H₃₂O₄Si + Na]⁺: 363.19621,

gefunden [M + Na]⁺: 363.19625,

Δ*m*_{rel.} = 0.13 ppm.

rel-(1R,2S)-Methyl-3-iodo-2-methyl-4-oxo-2-(4-(trimethylsilyl)but-3-in-1-yl)cyclohexancarboxylat (4-85)

4-86

Unter Stickstoffatmosphäre wird NaI (10.04 g, 66.98 mmol, 3 Eq) in abs. THF (490 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt und portionsweise mit *m*-CPBA 77% (15.32 g, 68.36 mmol, 3 Eq) versetzt. Zum Reaktionsgemisch wird eine Lösung des Silylethers **4-80** (8.76 g, 23.89 mmol) in abs. THF (10 mL) über 15 min zugetropft. Es wird für 3 h bei 0 °C und über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wird H₂O (150 mL) zugegeben. Die wässrige Phase wird mit Et₂O (4×150 mL) extrahiert. Die vereinten org. Phasen werden mit einer ges. Na₂S₂O₃-Lsg., einer ges. NaHCO₃-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. (je 150 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und *in vacuo* eingedunstet. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (12:1, PE/EA) wird Iodid **4-85** als schwach gelbes Öl (3.74 g, 8.89 mmol, 39%) erhalten (zwei Schritte).

$R_f = 0.43$ (PE/EA, 3:1, Vanillin)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 4.40 (d, $J = 1.1$ Hz, 1 H, 3-H), 3.74 (s, 3 H, OCH₃), 3.40 (ddd, $J = 15.5, 12.2, 7.7$ Hz, 1 H, 5-H_a), 2.47–2.40 (m, 1 H, 5-H_b), 3.09 (dd, $J = 11.7, 4.3$ Hz, 1 H, 1-H), 2.29–2.10 (m, 3 H, 1'-H, 6-H_a), 2.07–2.00 (m, 1 H, 6-H_b), 1.88 (ddd, $J = 13.9, 10.2, 6.0$ Hz, 1 H, 2'-H_a), 1.65 (ddd, $J = 14.1, 10.2, 5.7$ Hz, 1 H, 2'-H_b), 1.26 (s, 3 H, 2-CH₃), 0.15 (s, 9 H, TMS).

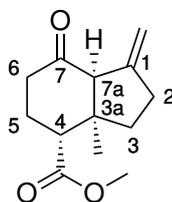
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 203.5 (C-4), 173.8 (O=C-OCH₃), 105.6 (C-3'), 85.4 (C-4'), 51.9 (OCH₃), 46.6 (C-1), 44.1 (C-3), 41.4 (C-2), 39.1 (C-2'), 33.4 (C-5), 24.4 (C-6), 15.8 (2-CH₃), 13.7 (C-1'), 0.0 (TMS).

HRMS (ESI-TOF): m/z berechnet [C₁₆H₂₅IO₃Si + Na]⁺: 443.05099,

gefunden [M + Na]⁺: 443.05090,

$\Delta m_{rel.} = 0.19$ ppm.

***rel*-(3*aR*,4*R*,7*aS*)-Methyl-3*a*-methyl-1-methylen-7-oxooctahydro-1*H*-inden-4-carboxylat (4-86)**



4-87

Unter Stickstoffatmosphäre wird Keton **4-93** (1.79 g, 6.08 mmol, 1 Eq) in abs. PhMe (35 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. TFA (2.33 mL, 30.4 mmol, 5 Eq) wird separat in abs. PhMe (5 mL) gelöst und über 10 min zur ersten Lösung zugetropft. Nach 1.5 h Rühren bei 0 °C wird H₂O (40 mL) zugegeben. Die wässrige Phase wird mit Et₂O extrahiert. Die vereinten org. Phasen werden mit einer ges. NaHCO₃-Lsg. (150 mL) und ges. NaCl-Lsg. (75 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und *in vacuo* eingengt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (8:1, PE/EA) wird Olefin **4-86** als farbloses Öl (0.83 g, 3.73 mmol, 61%) erhalten.

$R_f = 0.43$ (PE/EA, 8:1, Vanillin)

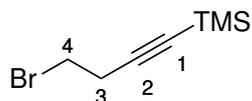
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 5.00 (q, $J = 2.2$ Hz, 1 H, 1-CH₂), 4.74 (q, $J = 2.6$ Hz, 1 H, 1-CH₂), 3.72 (s, 1 H, OCH₃), 2.92 (t, $J = 1.3$ Hz, 1 H, 7a-H), 2.71 (dd, $J = 12.0, 3.9$ Hz, 1 H, 4-H), 2.68–2.60 (m, 1 H, 2-H_a), 2.58–2.44 (m, 2 H, 2-H_b, 3-H_a), 2.34–2.24 (m, 1 H, 5-H_a), 2.23–2.09 (m, 2 H, 5-H_b, 6-H_a), 2.09–2.00 (m, 1 H, 6-H_b), 1.49–1.39 (m, 1 H, 3-H_b), 1.11 (s, 3 H, 3a-CH₃).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 210.1 (C-7), 173.9 (O=C–OCH₃), 149.4 (C-1), 108.9 (1-CH₂), 67.2 (C-7a), 51.6 (OCH₃), 49.4 (C-3a), 44.0 (C-4), 36.7 (C-5), 36.6 (C-3), 29.7 (C-2), 24.8 (C-6), 21.5 (3a-CH₃).

HRMS (ESI-TOF): m/z berechnet [C₁₃H₁₈O₃ + Na]⁺: 245.11482,

gefunden [M + Na]⁺: 245.11510,

$\Delta m_{rel.} = 1.17$ ppm.

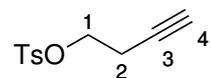
(4-Bromobut-1-in-1-yl)trimethylsilan^[202] (4-87)

Unter Stickstoffatmosphäre wird Tosylat **4-89** (15.66 g) in Aceton (300 mL) gelöst und bei RT in einer Portion mit LiBr (8.4 mg, 96.7 mmol, 1.8 Eq) versetzt (schwach exotherm). Es wird für 19 h bei RT gerührt und anschließend für 24 h am Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird mit H₂O (200 mL) versetzt. Die wässrige Phase wird mit Et₂O (3×200 mL) extrahiert. Die vereinten org. Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und *in vacuo* eingengt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (PE mit 1% Et₂O) bleibt ein farbloses Öl (10.44 g, 51.15 mmol, 77%) zurück.

$R_f = 0.35$ (PE + 1% Et₂O, 100%, KMnO₄)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 3.44 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H, 4-H), 2.78 (t, $J = 7.5$ Hz, 2 H, 3-H), 0.17 (s, 9 H, TMS).

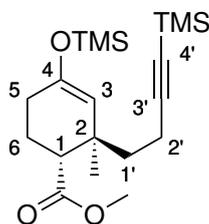
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 103.2 (C-2), 87.0 (C-1), 29.2 (C-4), 24.3 (C-3), -0.1 (TMS).

But-3-in-1-yl-*p*-methylbenzolsulfonat (4-88)

4-89

Unter Stickstoffatmosphäre wird But-3-in-1-ol (20.0 g, 285.4 mmol, 1 Eq) in abs. DCM (500 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Zur Lösung wird Et₃N (80.0 mL, 570.7 mmol, 2 Eq) und dann *p*-TsCl (55.0 mg, 288.2 mmol, 1.01 Eq) in jeweils einer Portion gegeben. Es wird für 1 h bei 0 °C und für weitere 19 h bei RT gerührt. Anschließend wird das Gemisch mit einer ges. NH₄Cl-Lsg. (450 mL) versetzt. Die aq. Phase wird mit DCM (3×200 mL) extrahiert. Die vereinten org. Phasen werden mit einer ges. NaHCO₃-Lsg. (200 mL) und ges. NaCl-Lsg. (200 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und *in vacuo* eingengt. Das orangene Öl (55.3 g) wird als Rohprodukt ohne weitere Aufreinigung im nächsten Reaktionsschritt umgesetzt.

***rel*-(1*R*,2*R*)-Methyl-2-methyl-2-(4-(trimethylsilyl)but-3-in-1-yl)-4-((trimethylsilyl)oxy)cyclohex-3-encarboxylat (4-80)**



4-80

Unter Argonatmosphäre wird CuI (10.73 g, 56.33 mmol, 2.5 Eq) gefolgt von abs. DM-PU (4.0 mL, 33.80 mmol, 1.5 Eq) in jeweils einer Portion zu einer auf $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlten Lösung des Grignard-Reagenz **6-7** (0.3 M, 160 mL, 48.48 mmol, 2.2 Eq) gegeben. Ester **2-90** (4.26 g, 22.53 mmol, 1 Eq) wird separat in abs. THF (30 mL) gelöst und zum Reaktionsgemisch über 15 min gegeben. Anschließend wird TMSCl (5.7 mL, 45.06 mmol, 2 Eq) zugetropft, 30 min bei $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und Et₃N (6.2 mL, 45.06 mmol, 2 Eq) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht auf RT erwärmt und über Celite[®] filtriert. Der Filterkuchen wird mit H₂O und Et₂O (je 150 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wird mit Et₂O (3×150 mL) extrahiert. Die vereinten org. Phasen werden mit einer ges. NaHCO₃-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. (je 150 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und *in vacuo* eingengt. Zurück bleibt Silylether **4-80** als gelbes Öl (8.76 g) und wird als Rohprodukt ohne weitere Aufreinigung im nächsten Reaktionsschritt verwendet.

$R_f = 0.68$ (PE/EA, 3:1, Vanillin)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 4.55 (d, $J = 1.1$ Hz 1 H, 3-H), 3.69 (s, 3 H, OCH₃), 2.41 (dd, $J = 11.9, 2.9$ Hz, 1 H, 1-H), 2.38–2.29 (m, 1 H, 2'-H_a), 2.15 (ddd, $J = 16.5, 11.4, 4.4$ Hz, 1 H, 2'-H_b), 2.05–1.79 (m, 5 H, 1'-H_a, 5-H, 6-H), 1.58–1.50 (m, 1 H, 1'-H_b), 0.95 (s, 3 H, 2-CH₃), 0.19 (s, 9 H, TMS), 0.15 (s, 9 H, TMS).

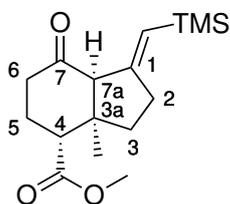
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 174.5 (O=C–OCH₃), 150.1 (C-4), 112.8 (C-3), 107.8 (C-3'), 84.1 (C-4'), 51.3 (OCH₃), 45.2 (C-1), 40.7 (C-1'), 37.6 (C-2), 28.9 (C-5), 25.0 (2-CH₃), 22.1 (C-6), 15.2 (C-2'), 0.3 (TMS), 0.2 (TMS).

HRMS (ESI-TOF): m/z berechnet [$C_{19}H_{34}O_3Si_2 + Na$]⁺: 389.19387,

gefunden [M + Na]⁺: 389.19409,

$\Delta m_{rel.} = 0.56$ ppm.

***rel*-(3a*R*,4*R*,7a*R*)-Methyl-3a-methyl-7-oxo-1-((trimethylsilyl)methylen)octahydro-1*H*-inden-4-carboxylat (4-93)**



4-94

Unter Stickstoffatmosphäre wird Iodid **4-85** (3.52 g, 8.4 mmol, 1 Eq) in abs. Benzol (140 mL) gelöst und tropfenweise mit $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2$ (5.08 mL, 10.5 mmol, 1.2 Eq) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird für 2 h im Rückfluss erhitzt, auf RT abgekühlt und mit einer Lösung aus AIBN (275 mg, 1.68 mmol, 0.2 Eq) und Bu_3SnH (4.96 mL, 18.4 mmol, 2.2 Eq) in abs. Benzol (10 mL) versetzt. Anschließend wird das Gemisch für 2 h erneut im Rückfluss erhitzt und mit Lampenlicht bestrahlt (Abschnitt 6.1.3 auf Seite 96). Das Lösemittel wird danach *in vacuo* entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch aufgereinigt (10:1, PE/EA). Zurück bleibt ein Diastereomerenmisch von Keton **4-93** (*cis/trans*, 2:1) als farbloses Öl (1.79 g, 6.08 mmol, 73%).

$R_f = 0.34$ (PE/EA, 5:1, Vanillin)

HRMS (ESI-TOF): m/z berechnet $[\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{Si} + \text{Na}]^+$: 317.15434,

gefunden $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 317.15428,

$\Delta m_{\text{rel.}} = 0.21$ ppm.

Hauptisomer 4-93a

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 5.69 (q, $J = 1.2$ Hz, 1 H, 1- CHSiMe_3), 3.74 (s, 3 H, OCH_3), 3.30 (br s, 1 H, 7a-H), 2.77–2.63 (m, 2 H, 4-H, 6- H_a), 2.59–2.49 (m, 1 H, 2- H_a), 2.47–2.31 (m, 2 H, 2- H_b , 6- H_b), 2.22–2.09 (m, 2 H, 5-H), 1.75–1.65 (m, 1 H, 3- H_a), 1.49–1.43 (m, 1 H, 3- H_b), 1.02 (s, 3 H, 3a- CH_3), 0.04 (s, 9 H, TMS).

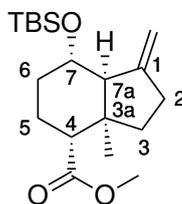
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 210.2 (C-7), 174.6 ($\text{O}=\text{C}-\text{OCH}_3$), 157.5 (C-1), 126.1 (1- CH), 70.3 (C-7a), 51.6 (OCH_3), 48.7 (C-3a), 47.0 (C-4), 37.0 (C-3), 36.8 (C-2), 37.5 (C-6), 24.8 (C-5), 23.9 (3a- CH_3), -0.2 (TMS).

Nebenisomer 4-93b

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 5.22 (q, $J = 2.5$ Hz, 1 H, 1- CHSiMe_3), 3.72 (s, 3 H, OCH_3), 2.93 (br s, 1 H, 7a-H), 2.77–2.63 (m, 2 H, 4-H, 6- H_a), 2.59–2.49 (m, 1 H, 2- H_a), 2.47–2.31 (m, 2 H, 2- H_b , 6- H_b), 2.22–2.09 (m, 2 H, 5-H), 1.75–1.65 (m, 1 H, 3- H_a), 1.49–1.43 (m, 1 H, 3- H_b), 1.10 (s, 3 H, 3a- CH_3), 0.09 (s, 9 H, TMS).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 210.0 (C-7), 173.9 ($\text{O}=\underline{\text{C}}-\text{OCH}_3$), 155.9 (C-1), 122.7 (1- $\underline{\text{C}}\text{H}$), 63.7 (C-7a), 51.5 (OCH_3), 48.7 (C-3a), 43.9 (C-4), 34.9 (C-3), 32.0 (C-2), 26.6 (C-6), 24.8 (C-5), 21.4 (3a- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), -0.7 (TMS).

***rel*-(3a*R*,4*R*,7*S*,7a*S*)-Methyl-7-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-3a-methyl-1-methylenoctahydro-1*H*-inden-4-carboxylat (4-95)**



4-96

Unter Stickstoffatmosphäre wird Alkohol **6-8** (20 mg, 89.2 μmol , 1 Eq) in abs. DCM (0.5 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Zu dieser Lösung wird nacheinander 2,6-Lutidin (30 μL , 223 μmol , 2.5 Eq) und TBSOTf (41 μL , 178.4 μmol , 2 Eq) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird für 2 h gerührt und anschließend mit H₂O (2 mL) versetzt. Die wässrige Phase wird mit Et₂O (3 \times 10 mL) extrahiert. Die vereinten org. Phasen werden mit einer ges. NaHCO₃-Lsg., H₂O und ges. NaCl-Lsg. (je 10 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und *in vacuo* eingengt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (30:1, PE/EA) wird Silylether **4-95** als farbloses Öl (26.76 mg, 79.0 μmol , 89%) erhalten.

R_f = 0.83 (PE/EA, 4:1, Vanillin)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 5.50 (app t, J = 2.2 Hz, 1 H, 1-CH₂), 4.95 (app quin, J = 2.3 Hz, 1 H, 1-CH₂), 4.00 (dt, J = 9.9, 4.5 Hz, 1 H, 7-H), 3.66 (s, 3 H, OCH₃), 2.52–2.36 (m, 2 H, 2-H), 2.36–2.26 (m, 2 H, 4-H, 7a-H), 2.01 (ddd, J = 12.7, 8.2, 3.1 Hz, 1 H, 3-H_a), 1.81–1.70 (m, 3 H, 5-H, 6-H_a), 1.68–1.59 (m, 1 H, 6-H_b), 1.33–1.29 (m, 1 H, 3-H_b), 1.04 (s, 3 H, 3a-CH₃), 0.89 (s, 9 H, SiC(CH₃)₃), 0.07 (s, 3 H, Si(CH₃)₂), 0.06 (s, 3 H, Si(CH₃)₂).

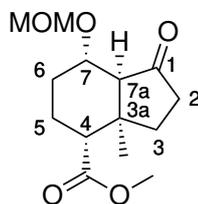
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 175.2 (O=C–OCH₃), 150.1 (C-1), 106.9 (1-CH₂), 70.2 (C-7), 57.1 (C-7a), 51.2 (OCH₃), 45.5 (C-3a), 44.0 (C-4), 36.3 (C-3), 29.7 (C-2), 28.0 (C-6), 23.0 (C-5), 21.4 (3a-CH₃), 25.8 (SiC(CH₃)₃), 18.0 (SiC(CH₃)₃), –4.9 (Si(CH₃)₂), –5.0 (Si(CH₃)₂).

HRMS (ESI-TOF): m/z berechnet [C₁₉H₃₄O₃Si + Na]⁺: 361.21694,

gefunden [M + Na]⁺: 361.21661,

$\Delta m_{\text{rel.}}$ = 0.92 ppm.

***rel*-(3*aR*,4*R*,7*S*,7*aS*)-Methyl-7-(methoxymethoxy)-3*a*-methyl-1-oxooctahydro-1*H*-inden-4-carboxylat (4-96)**



4-97

Durch eine Lösung von Ether **4-97** (292 mg, 1.08 μmol , 1 Eq) in einer Mischung aus MeOH und DCM (3:1, 36 mL) wird bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ Ozon geleitet. Das Reaktionsgemisch wird nach 30 min mit Argon geflutet, mit DMS (0.5 mL) versetzt und *in vacuo* eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch aufgereinigt (1:1, PE/EA) um Ester **4-38** als farbloses Wachs (225 mg, 832 μmol , 76%) zu erhalten.

$R_f = 0.47$ (PE/EA, 1:1, Vanillin)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 4.65 (dd, $J = 17.1, 7.0$ Hz, 2 H, CH_2OCH_3), 3.96–3.89 (m, 1 H, 7-H), 3.69 (s, 3 H, $\text{O}=\text{C}-\text{OCH}_3$), 3.35 (s, 3 H, CH_2OCH_3), 2.29–2.41 (m, 5 H, 3- H_a , 4-H, 6-H, 7a-H), 1.97–1.85 (m, 2 H, 2- H_a , 5- H_a), 1.79–1.68 (m, 1 H, 5- H_b), 1.65–1.55 (m, 2 H, 3- H_b , 2- H_b), 1.12 (s, 3 H, 3a- CH_3).

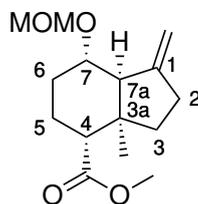
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 217.2 (C-1), 174.0 ($\text{O}=\text{C}-\text{OCH}_3$), 95.4 (CH_2OCH_3), 72.6 (C-7), 59.2 (C-7a), 55.6 (CH_2OCH_3), 51.5 ($\text{O}=\text{C}-\text{OCH}_3$), 45.4 (C-4), 42.2 (C-3a), 35.4 (C-6), 32.5 (C-3), 26.5 (C-2), 22.9 (3a- CH_3), 22.1 (C-5).

HRMS (ESI-TOF): m/z berechnet $[\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_5 + \text{Na}]^+$: 293.13594,

gefunden $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 293.13629,

$\Delta m_{\text{rel.}} = 1.20$ ppm.

***rel*-(3a*R*,4*R*,7*S*,7a*S*)-Methyl-7-(methoxymethoxy)-3a-methyl-1-methylen-octahydro-1*H*-inden-4-carboxylat (4-97)**



4-98

Unter Stickstoffatmosphäre wird Alkohol **6-8** (400 mg, 1.78 mmol, 1 Eq) in abs. DCM (15 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Zum Reaktionsgemisch wird nacheinander TBAI (66 mg, 0.18 mmol, 0.1 Eq) und DIPEA (0.62 mL, 3.57 mmol, 2 Eq) gegeben. Anschließend wird dest. MOMCl (0.21 mL, 2.67 mmol, 1.5 Eq) zugetropft. Nach 1 h Rühren wird das Gemisch mit einer ges. NaHCO₃-Lsg. versetzt. Die aq. Phase wird mit Et₂O (3×30 mL) extrahiert. Die vereinten org. Phasen werden mit H₂O (60 mL), einer ges. NaHCO₃-Lsg. (60 mL) und ges. NaCl-Lsg. (30 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und *in vacuo* eingengt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (4:1, PE/EA) wird Ether **4-97** als weißes Wachs (292 mg, 1.08 mmol, 61%) erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 5.43 (t, *J* = 2.2 Hz, 1 H, 1-CH₂), 4.98 (t, *J* = 2.2 Hz, 1 H, 1-CH₂), 4.71 (dd, *J* = 22.0, 6.7 Hz, 2 H, CH₂OCH₃), 3.93–3.88 (m, 1 H, 7-H), 3.67 (s, 3 H, O=C–OCH₃), 3.39 (s, 3 H, CH₂OCH₃), 2.54–2.49 (m, 1 H, 2-H), 2.49–2.40 (m, 2 H, 7a-H), 2.10–1.99 (m, 1 H, 3-H_a), 2.33 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H, 4-H), 2.10–1.73 (m, 4 H, 5-H, 6-H), 1.36–1.32 (m, 1 H, 3-H_b), 1.07 (s, 3 H, 3a-CH₃).

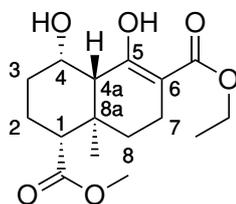
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 174.3 (O=C–OCH₃), 149.7 (C-1), 109.3 (1-CH₂), 94.9 (CH₂OCH₃), 74.5 (C-7), 55.4 (CH₂OCH₃), 54.6 (C-7a), 51.2 (O=C–OCH₃), 45.8 (C-3a), 43.9 (C-4), 35.9 (C-3), 29.2 (C-2), 26.1 (C-6), 24.0 (C-5), 21.2 (3a-CH₃).

HRMS (ESI-TOF): *m/z* berechnet [C₁₅H₂₄O₄ + Na]⁺: 291.15668,

gefunden [M + Na]⁺: 291.15676,

Δ*m*_{rel.} = 0.27 ppm.

***rel*-(1*R*,4*S*,4*aR*,8*aR*)-6-Ethyl-1-methyl-4,5-dihydroxy-8*a*-methyl-1,2,3,4,4*a*,7,8,8*a*-octahydronaphthalen-1,6-dicarboxylat (4-102)**



4-103

Unter Stickstoffatmosphäre wird Keton **4-82** (50.0 mg, 147 μmol , 1 Eq) in abs. DCM (5 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Die Lösung wird nacheinander mit $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (37 μL , 294 μmol , 2 Eq) und EDA 15% in Toluol (200 μL , 294 μmol , 2 Eq) tropfenweise versetzt. Das Reaktionsgemisch wird für 2 h bei 0 °C und für weitere 2 h bei RT gerührt. Anschließend wird eine ges. NaHCO_3 -Lsg. (5 mL) zugegeben. Die wässrige Phase wird mit Et_2O (3×5 mL) extrahiert. Die vereinten org. Phasen werden mit H_2O und ges. NaCl -Lsg. (je 5 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und *in vacuo* eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (6:1, PE/EA) wird Alkohol **4-102** als farbloses Öl (23.9 mg, 77 μmol , 52%) erhalten.

$R_f = 0.32$ (PE/EA, 4:1, Vanillin)

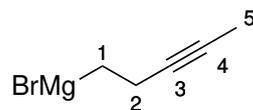
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 12.7 (s, 1 H, OH), 5.65 (m, 2 H, OCH_2), 4.04 (q, $J = 2.7$ Hz, 1 H, 4-H), 3.66 (s, 3 H, OCH_3), 2.98 (t, $J = 2.2$ Hz, 1 H, 4*a*-H), 2.58 (dt, $J = 12.7, 9.3$ Hz, 1 H, 8- H_a), 2.44–2.37 (m, 3 H, 1-H, 7-H), 2.20–2.07 (m, 2 H, 2- H_a , 3- H_a), 2.04 (s, 1 H, OH), 1.78 (dq, $J = 13.1, 3.0$ Hz, 1 H, 3- H_b), 1.78 (dq, $J = 13.2, 2.3$ Hz, 1 H, 2- H_b), 1.28 (dd, $J = 20.1, 7.1$ Hz, 3 H, CH_2CH_3), 1.10–1.05 (m, 1 H, 8- H_b), 0.88 (s, 3 H, 8*a*- CH_3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 175.2 ($\text{O}=\text{C}-\text{OCH}_3$), 174.3 (C-5), 172.3 ($\text{O}=\text{C}-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 96.6 (C-6), 67.2 (C-4), 60.6 ($\text{O}=\text{C}-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 51.1 (OCH_3), 50.3 (C-1), 39.8 (C-4*a*), 32.7 (C-8*a*), 29.6 (C-8), 26.5 (C-3), 26.2 (C-7), 23.7 (8*a*- CH_3), 18.5 (C-2), 14.2 ($\text{O}=\text{C}-\text{OCH}_2\text{CH}_3$).

HRMS (ESI-TOF): m/z berechnet $[\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_6 + \text{Na}]^+$: 335.14651,

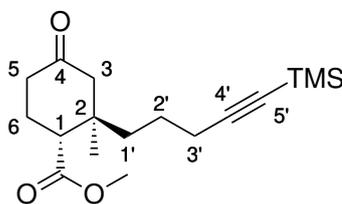
gefunden $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 335.14620,

$\Delta m_{\text{rel.}} = 0.91$ ppm.

Pent-3-yn-1-ylmagnesiumbromid^[203] (6-1)**6-1**

Unter Argonatmosphäre wird eine Suspension aus aktivem Mg^[187] (146 mg, 6.0 mmol, 1.4 Eq) in abs. THF (4.2 mL) bei 0 °C über 20 min mit einer Lösung des Bromids **4-66** (648 mg, 4.4 mmol, 1 Eq) in abs. THF (2.8 mL) versetzt. Es wird für 10 min bei 0 °C und für weitere 1.5 h bei RT gerührt. Anschließend wird mit abs. THF (7 mL) verdünnt, ein Aliquot (0.1 mL) entnommen und mit 0.1 M HCl titriert. Es ergibt sich eine Konzentration von 0.25 M (15 mL, 3.75 mmol, 85%).

Methyl-(1*R*,2*R*)-2-methyl-4-oxo-2-[5-(trimethylsilyl)pent-4-in-1-yl]cyclohexan-1-carboxylat (6-2)



6-2

Unter Stickstoffatmosphäre wird Hagemanns Methylester **2-90** (168.2 mg, 1 mmol, 1 Eq) und $\text{CuBr} \cdot \text{DMS}^{[199]}$ (51.4 mg, 0.25 mmol, 0.25 Eq) in abs. THF (6 mL) gelöst und auf $-25\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Zum Reaktionsgemisch wird über 30 min Grignard-Reagenz **6-9** (0.58 M, 3.8 mL, 2.2 mmol, 2.2 Eq) in abs. THF zugetropft. Es wird für 30 min bei $-25\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt bevor über 10 min TMSCl 99% (0.65 mL, 5 mmol, 5%) zugetropft wird. Das Gemisch wird über 1 h auf RT erwärmt und anschließend in eine 1:1 Mischung aus Et_2O und 3 M HCl (je 10 mL) geschüttet und über Nacht gerührt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit Et_2O ($3 \times 20\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinten org. Phasen werden mit H_2O und ges. NaCl-Lsg. (je 20 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, abfiltriert und *in vacuo* eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (PE/EA, 5:1) bleibt ein gelbes viskoses Öl (200 mg, 0.65 mmol, 65%) zurück.

$R_f = 0.45$ (PE/EA, 3:1, Vanillin/ KMnO_4)

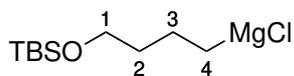
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 3.72 (s, 3 H, OCH_3), 2.71 (dd, $J = 8.2, 5.0\text{ Hz}$, 1 H, 1-H), 2.58 (dtd, $J = 14.7, 6.2, 1.5\text{ Hz}$, 1 H, 5- H_a), 2.42 (dd, $J = 13.8, 1.6\text{ Hz}$, 1 H, 3- H_a), 2.32–2.26 (m, 1 H, 5- H_b), 2.24–2.15 (m, 3 H, 3- H_b , 3'-H), 2.13–2.04 (m, 2 H, 6-H), 1.66–1.55 (m, 1 H, 2'- H_a), 1.51–1.37 (m, 3 H, 1'-H, 2'- H_b), 0.98 (s, 3 H, 2- CH_3), 0.15 (s, 9 H, TMS).

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 210.4 (C-4), 174.2 ($\text{O}=\underline{\text{C}}-\text{OCH}_3$), 106.7 (C-4'), 85.0 (C-5'), 51.6 (OCH_3), 51.5 (C-3), 47.7 (C-1), 40.2 (C-1'), 40.1 (C-2), 38.7 (C-5), 24.7 (C-6), 22.6 (C-2'), 21.8 (2- CH_3), 20.2 (C-3'), 0.1 (TMS).

HRMS (ESI-TOF): m/z berechnet $[\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Si} + \text{Na}]^+$: 331.16999,

gefunden $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 331.17028,

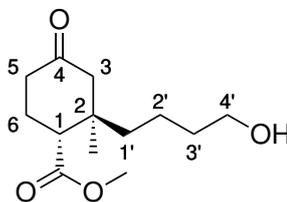
$\Delta m_{\text{rel.}} = 0.88\text{ ppm}$.

***tert*-Butyl(4-(chloromagnesio)butoxy)dimethylsilan 6-3**

6-3

Eine Suspension aus Mg (3.00 g, 123 mmol, 1.2 Eq) in abs. THF (45 mL) wird mit EDB (0.6 mL, 6.9 mmol, 0.07 Eq) versetzt und für 20 min im Rückfluss erhitzt. Zum Reaktionsgemisch wird über 20 min eine Lösung aus Chlorid **4-18** (22.28 g, 100 mmol, 1 Eq) in abs. THF (45 mL) zugetropft und mit einem Iodkristall versetzt. Das Gemisch wird anschließend für weitere 5 h im Rückfluss erhitzt. Nachdem das Gemisch RT erreicht hat wird ein Aliquot (0.1 mL) entnommen und mit 0.1 M HCl titriert (115 mL, 93 mmol, 93%).

Methyl-(1R,2R)-2-(4-hydroxybutyl)-2-methyl-4-oxocyclohexan-1-carboxylat (6-4)



6-4

Silylether **4-47** (2.00 g, 5.6 mmol, 1 Eq) wird in THF (90 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Nach 15 min Rühren wird die Lösung über 5 min mit aq. HCl (2 M, 14 mL, 28.1 mmol, 5 Eq) versetzt. Es wird für 4 h bei 0 °C gerührt bevor eine ges. NaHCO₃-Lsg. (60 mL) zugegeben wird. Das Reaktionsgemisch wird bei RT mit EA (20 mL) verdünnt. Die wässrige Phase wird mit EA (3×50 mL) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden mit H₂O und ges. NaCl-Lsg. (je 75 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und *in vacuo* eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (PE/EA, 1:2) bleibt ein farbloses Öl (1.03 g, 4.26 mmol, 76%) zurück.

$R_f = 0.24$ (PE/EA, 1:1, Vanillin)

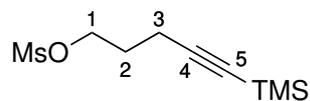
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 3.72 (s, 3 H, OCH₃), 3.66 (quin, $J = 6.4$ Hz, 2 H, 4'-H), 2.74 (dd, $J = 8.6, 4.8$ Hz, 1 H, 1-H), 2.57 (dtd, $J = 14.8, 5.8, 1.3$ Hz, 1 H, 5-H_a), 2.40 (dd, $J = 13.8, 1.6$ Hz, 1 H, 3-H_a), 2.34–2.22 (m, 2 H, 3-H_b, 5-H_b), 2.15–2.05 (m, 2 H, 6-H), 1.58–1.49 (m, 3 H, 2'-H_a, 3'-H), 1.41–1.24 (m, 3 H, 1'-H, 2'-H_b), 1.37 (br s, 1 H, OH), 0.98 (s, 3 H, 2-CH₃).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 210.6 (C-4), 174.3 (O=C–OCH₃), 62.4 (C-4'), 51.5 (OCH₃), 51.5 (C-3), 47.7 (C-1), 40.7 (C-1'), 40.3 (C-2), 38.8 (C-5), 32.9 (C-3'), 24.7 (C-6), 21.9 (2-CH₃), 19.3 (C-2').

HRMS (ESI-TOF): m/z berechnet [C₁₃H₂₂O₄ + Na]⁺: 265.14103,

gefunden [M + Na]⁺: 265.14085,

$\Delta m_{rel.} = 0.67$ ppm.

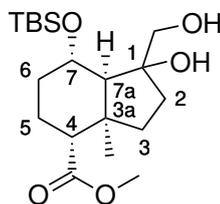
5-(Trimethylsilyl)pent-4-yn-1-yl-methansulfonat^[169] (6-5)

6-5

Unter Stickstoffatmosphäre wird Alkohol **4-54** (4.00 g, 25.59 mmol, 2 Eq) in abs. THF (50 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit abs. Et₃N (4.62 mL, 33.27 mmol, 1.3 Eq) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird tropfenweise über 30 min mit MsCl (2.04 mL, 26.36 mmol, 1.03 Eq) versetzt und 3 h bei RT gerührt. Anschließend wird H₂O (40 mL) und DCM (30 mL) zugegeben. Die wässrige Phase wird mit DCM (3×40 mL) extrahiert. Die vereinten org. Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, abfiltriert und *in vacuo* eingeeengt.

R_f = 0.45 (PE/EA, 3:1, KMnO₄)

***rel*-(3*aR*,4*R*,7*S*,7*aS*)-Methyl-7-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-1-hydroxy-1-(hydroxymethyl)-3*a*-methyloctahydro-1*H*-inden-4-carboxylat (6-6)**



6-6

Zu einer Lösung aus Olefin **4-95** (2.06 g, 6.09 mmol, 1 Eq) in Aceton wird bei RT NMO (1.78 g, 15.22 mmol, 2.5 Eq) sowie eine 4%-ige OsO₄-Lsg. (3.87 g, 0.61 mmol, 0.1 Eq) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 24 h gerührt und anschließend mit einer ges. NH₄Cl-Lsg. (40 mL) versetzt. Die wässrige Phase wird mit EA (3×40 mL) extrahiert. Die vereinten org. Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. (40 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und *in vacuo* eingeeengt. Zurück bleibt Diol **6-6** als gelbes Öl (2.34 g) und wird als Rohprodukt ohne weitere Aufreinigung im nächsten Reaktionsschritt verwendet.

R_f = 0.23 (PE/EA, 4:1, Vanillin)

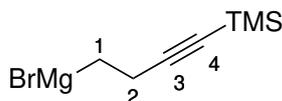
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 4.15–4.06 (m, 1 H, 7-H), 3.94 (d, *J* = 12.0 Hz, 1 H, CH₂OH), 3.65 (s, 3 H, OCH₃), 3.48 (t, *J* = 11.4 Hz, 1 H, CH₂OH), 3.22 (s, 1 H, OH), 2.33 (dd, *J* = 8.1, 6.0 Hz, 1 H, 4-H), 2.19 (d, *J* = 6.5 Hz, 1 H, 7*a*-H), 2.04 (s, 1 H, OH), 1.96 (ddd, *J* = 12.5, 7.1, 2.0 Hz, 1 H, 2-H_a), 1.85–1.74 (m, 5 H, 3-H, 5-H, 6-H_a), 1.66–1.57 (m, 2 H, 2-H_b, 6-H_b), 1.08 (s, 3 H, 3*a*-CH₃), 0.92 (s, 9 H, SiC(CH₃)₃), 0.14 (s, 3 H, Si(CH₃)₂), 0.14 (s, 3 H, Si(CH₃)₂).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 174.3 (O=C–OCH₃), 83.2 (C-1), 70.4 (C-7), 68.4 (1-CH₂), 64.4 (C-7*a*), 51.4 (OCH₃), 46.5 (C-3*a*), 43.4 (C-4), 35.6 (C-2), 35.2 (C-3), 30.3 (C-6), 25.7 (SiC(CH₃)₃), 23.5 (C-5), 22.6 (3*a*-CH₃), 18.0 (SiC(CH₃)₃), –5.1 (Si(CH₃)₂), –5.2 (Si(CH₃)₂).

HRMS (ESI-TOF): *m/z* berechnet [C₁₉H₃₆O₅Si + Na]⁺: 295.22242,

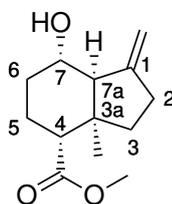
gefunden [M + Na]⁺: 295.22283,

Δ*m*_{rel.} = 1.04 ppm.

(4-(Trimethylsilyl)but-3-in-1-yl)magnesiumbromid^[186] (6-7)**6-7**

Unter Argonatmosphäre wird eine Suspension aus aktivem Mg^[187] (5.48 g, 225.3 mmol, 2.3 Eq) in abs. THF (60 mL) bei 80 °C am Rückfluss über 30 min mit einer Lösung des Bromids **4-87** (20.0 g, 98.0 mmol, 1 Eq) und EDB (0.2 mL, 2.3 mmol, 0.01 Eq) in abs. THF (60 mL) versetzt (5 mL werden in einer Portion zugegeben). Es wird für 2 h bei 80 °C im Rückfluss gerührt und anschließend auf RT abgekühlt bevor mit abs. THF (60 mL) verdünnt wird. Ein Aliquot (0.1 mL) wird entnommen und mit 0.1 M HCl titriert (200 mL, 98.0 mmol, quant.%).

***rel*-(3*aR*,4*R*,7*S*,7*aS*)-Methyl-7-hydroxy-3*a*-methyl-1-methylenoctahydro-1*H*-inden-4-carboxylat (6-8)**



6-8

Unter Stickstoffatmosphäre wird Keton **4-86** (226 mg, 1.02 mmol, 1 Eq) in abs. MeOH (10 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Das Reaktionsgemisch wird mit NaBH₄ (154 mg, 4.07 mmol, 4 Eq) versetzt und für 40 min bei 0 °C gerührt. Anschließend wird H₂O (20 mL) zugegeben. Die wässrige Phase wird mit Et₂O (2×20 mL) extrahiert. Die vereinten org. Phasen werden mit einer ges. NaHCO₃-Lsg. und ges. NaCl-Lsg. (je 20 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und *in vacuo* eingedunstet. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung (6:1, PE/EA) wird Alkohol **6-8** als farbloses Öl (220 mg, 0.98 mmol, 96%) erhalten.

$R_f = 0.28$ (PE/EA, 4:1, Vanillin)

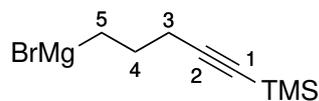
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 5.38 (dt, $J = 3.8, 2.4$ Hz, 1 H, 1-CH₂), 5.03 (dt, $J = 3.9, 2.1$ Hz, 1 H, 1-CH₂), 4.10 (m, 1 H, 7-H), 3.67 (s, 3 H, OCH₃), 2.47–2.38 (m, 4 H, 2-H, 4-H, 7a-H), 1.98–2.08 (m, 1 H, 3-H_a), 1.86–1.69 (m, 4 H, 5-H, 6-H), 1.37 (dt, $J = 12.8, 9.5$ Hz, 1 H, 3-H_b), 1.03 (s, 3 H, 3a-CH₃).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 175.1 (O=C–OCH₃), 150.6 (C-1), 109.1 (1-CH₂), 69.7 (C-7), 56.1 (C-7a), 51.3 (OCH₃), 45.2 (C-3a), 44.3 (C-4), 36.3 (C-3), 29.7 (C-2), 28.0 (C-6), 23.0 (C-5), 21.9 (3a-CH₃).

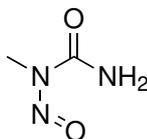
HRMS (ESI-TOF): m/z berechnet [C₁₃H₂₀O₃ + Na]⁺: 247.13047,

gefunden [M + Na]⁺: 247.13048,

$\Delta m_{rel.} = 0.06$ ppm.

[5-(Bromomagnesio)pent-1-in-1-yl]trimethylsilan^[204] (6-9)

Unter Argonatmosphäre wird eine Suspension aus aktivem Mg^[187] (263 mg, 10.8 mmol, 1.2 Eq) in abs. THF (4 mL) mit EDB (0.01 mL) versetzt und für 30 min bei RT gerührt. Zum Reaktionsgemisch wird über 30 min eine Lösung des Alkins **4-52** (1.93 g, 8.8 mmol, 1 Eq) in abs. THF (9 mL) zugetropft. Es wird für 2 h am Rückfluss erhitzt. Nachdem das Gemisch RT erreicht hat, wird ein Aliquot (0.1 mL) entnommen und mit 0.1 M HCl titriert. Es ergibt sich eine Konzentration von 0.58 M (15 mL, 8.7 mmol, 99%).

***N*-Methyl-*N*-nitrosoharnstoff^[205] (6-10)**

6-10

Eine Lösung von *N*-Methylharnstoff (18.52 g, 250 mmol, 31.3 Eq) und NaNO₂ (5.52 mg, 80 mmol, 1.0 Eq) in H₂O (20 mL) wird auf -10 °C gekühlt. Diese Lösung wird langsam unter Rühren zu einer auf -10 °C gekühlten Mischung aus Eis (30 g) und konz. H₂SO₄ (5.5 g) gegeben. Die sich abscheidende Nitrosoverbindung wird anschließend in einem Büchnertrichter abgesaugt und mehrmals mit Eiswasser gewaschen. Das Rohprodukt (10.82 g, 105 mmol, 42%) wird ohne weitere Aufreinigung im nächsten Reaktionsschritt umgesetzt.

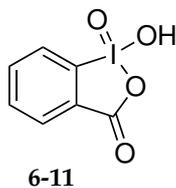
R_f = 0.35 (PE/EA, 2:1, UV)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 6.93 (br s, 1 H, NH₂), 5.62 (br s, 1 H, NH₂), 3.20 (s, 3 H, CH₃).

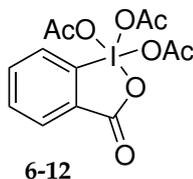
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 154.3 (C=O), 26.3 (CH₃).

Herstellung einer etherischen Diazomethanlösung

In einem 50-mL Erlenmeyerkolben wird Et₂O (30 mL) mit einer 40%-igen KOH-Lsg. (10.5 mL) unterschichtet und auf -10 °C gekühlt. Unter Schwenken wird *N*-Methyl-*N*-nitrosoharnstoff (6-10) (3.1 g) portionsweise im Ether gelöst; dabei wird die Temperatur der Lösung unter 0 °C gehalten. Nach 15 min wird die etherische Phase abgetrennt und 3 h über einigen Plättchen festem KOH getrocknet.

2-Iodoxybenzoesäure (IBX)^[206] (6-11)

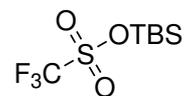
Eine Lösung aus KBrO_3 (10.0 g, 60.0 mmol, 1.5 Eq) in H_2SO_4 (2 M, 95 mL, 187.0 mmol, 5 Eq) wird auf 60 °C erhitzt und portionsweise über 30 min mit 2-Iodbenzoesäure (10.0 g, 40.3 mmol, 1 Eq) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird für weitere 2.5 h gerührt und anschließend auf 0 °C abgekühlt. Der sich abscheidende weiße Feststoff wird abfiltriert, mit eisgekühltem Wasser (70 mL) und EtOH (2×15 mL) gewaschen und *in vacuo* eingengt. Das Rohprodukt (9.2 g, 32.9 mmol, 83%) wird ohne weitere Aufreinigung im nächsten Reaktionsschritt umgesetzt.

Dess-Martin-Periodinan (DMP)^[206] (6-12)

Unter Argonatmosphäre wird 2-Iodoxybenzoesäure **6-13** (9.2 g, 32.9 mmol, 1 Eq) in AcOH (15.65 mL, 263.64 mmol, 8.3 Eq) und Ac₂O (31.29 mL, 331.01 mmol, 10.5 Eq) suspendiert. Das Reaktionsgemisch wird für 30 min auf 85 °C erhitzt und anschließend über Nacht auf RT abgekühlt. Der ausgefallene weiße Feststoff wird unter Schutzgas mit abs. Et₂O (3 × 10 min) gewaschen, abfiltriert und *in vacuo* eingengt. Das Rohprodukt (10.57 g, 24.94 mmol, 63%) wird ohne weitere Aufreinigung im nächsten Reaktionsschritt umgesetzt.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.33–8.31 (dd, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1 H, Ar), 8.30–8.28 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H, Ar), 8.10–8.06 (td, *J* = 7.3, 1.6 Hz, 1 H, Ar), 7.93–7.89 (td, *J* = 7.4, 0.9 Hz, 1 H, Ar), 2.34 (s, 3 H, OAc), 2.01 (s, 6 H, OAc).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 175.7 (OAc), 174.0 (OAc), 166.1 (Lacton CO), 142.3 (Ar), 135.7 (Ar), 133.8 (Ar), 131.8 (Ar), 126.4 (Ar), 126.0 (Ar), 20.4 (OAc), 20.2 (OAc).

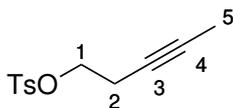
***tert*-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat, TBS-Triflat^[207] (6-14)**

6-14

Unter Argonatmosphäre wird TBDMSCl (3.00 g, 19.9 mmol, 1 Eq) mit HOTf (1.8 mL, 19.9 mmol, 1 Eq) über 15 min versetzt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei 60 °C gerührt. Aufreinigung durch Kugelrohrdestillation (100 °C, 5 mbar) liefert das Produkt als farblose, rauchende Flüssigkeit (4.03 g, 15.23 mmol, 77%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.99 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.45 (s, 6H, Si(CH₃)₂).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 117.1 (CF₃), 24.7 (SiC(CH₃)₃), 18.1 (Si(CH₃)₃), -4.3 (Si(CH₃)₂).

Pent-3-in-1-yl-*p*-methylbenzol-1-sulfonat (6-15)

6-15

Unter Stickstoffatmosphäre wird Pent-3-in-1-ol (**4-70**) (4.39 mL, 4.0 g, 47.55 mmol, 1 Eq.) in abs. DCM (60 mL) gelöst und es wird portionsweise nacheinander TsCl (18.13 g, 95.10 mmol, 2 Eq) und Pyridin (10.75 mL, 133.14 mmol, 2.8 Eq) zugegeben. Nach 20 h Rühren bei RT wird das Gemisch mit einer ges. CuSO₄-Lsg. (60 mL) versetzt. Die aq. Phase wird mit DCM (3×50 mL) extrahiert. Die vereinten org. Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, abfiltriert und *in vacuo* eingedunstet. Das schwach gelbe Öl (17.18 g, quant.) wird als Rohprodukt ohne weitere Aufreinigung im nächsten Reaktionsschritt umgesetzt.

R_f = 0.59 (PE/EA, 2:1, Vanillin)

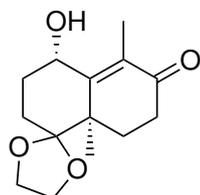
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.83–7.79 (m, 2 H, Ar-H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 2 H, Ar-H), 4.06 (t, J = 7.2 Hz, 2 H, 1-H), 2.53–2.46 (m, 5 H, 2-H, Ar-CH₃), 1.72 (t, J = 2.6 Hz, 3 H, CH₃).

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 144.8 (Ar), 133.0 (Ar), 130.2 (Ar), 129.8 (Ar), 128.0 (Ar), 127.1 (Ar), 76.1 (C-4), 73.1 (C-3), 68.2 (C-1), 21.6 (Ar-CH₃), 19.7 (C-2), 3.4 (C-5).

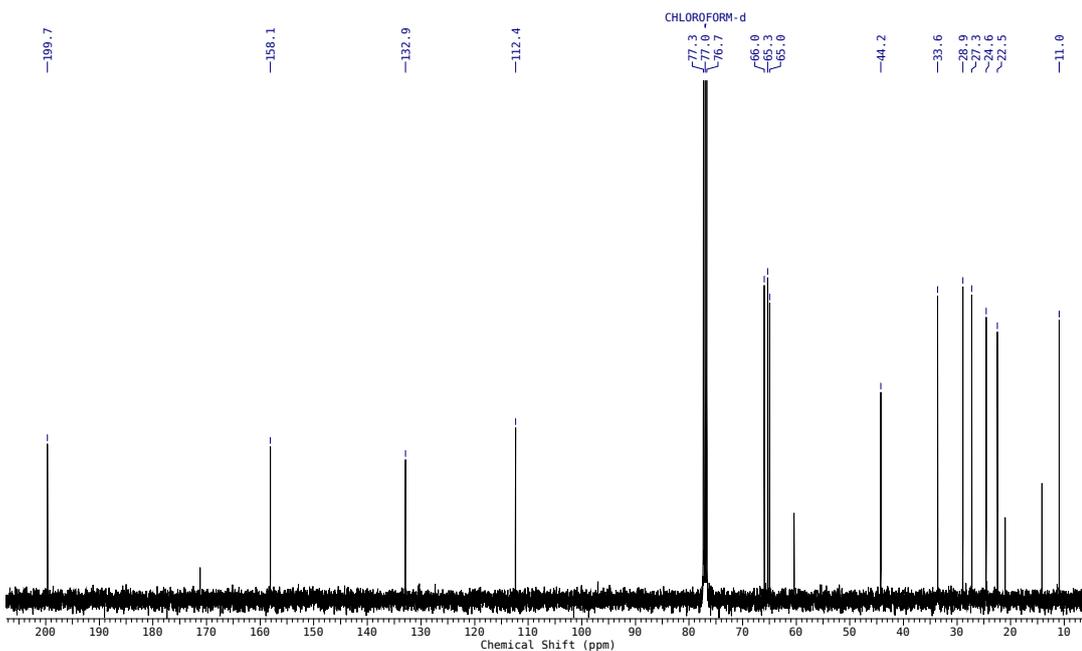
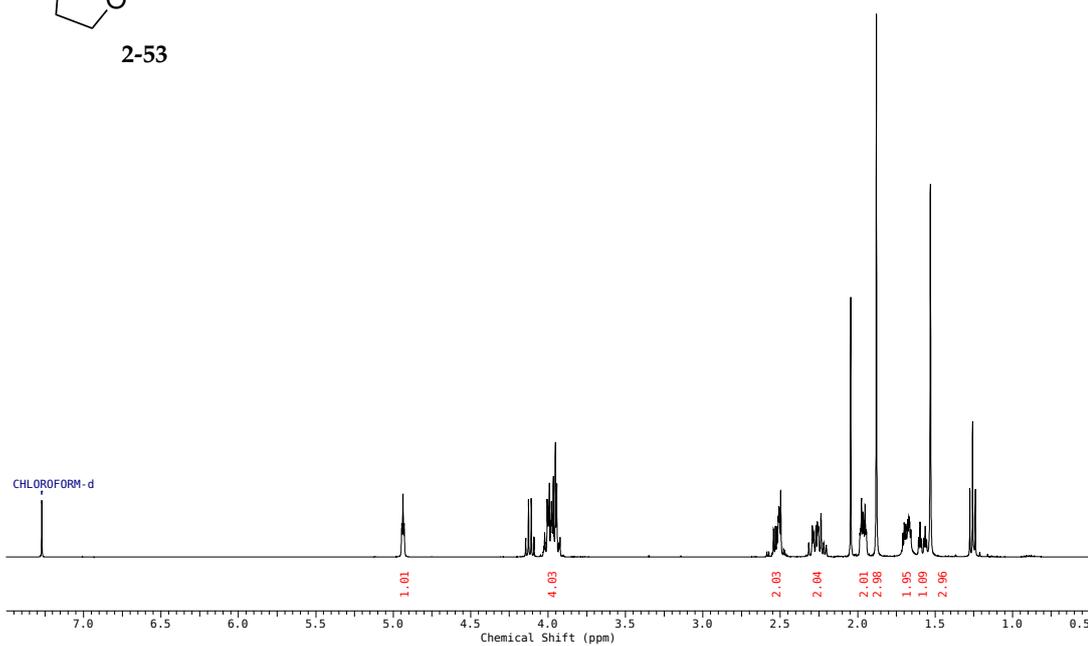
Anhang A

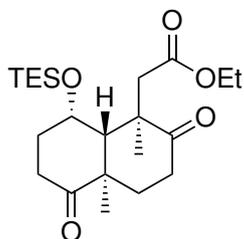
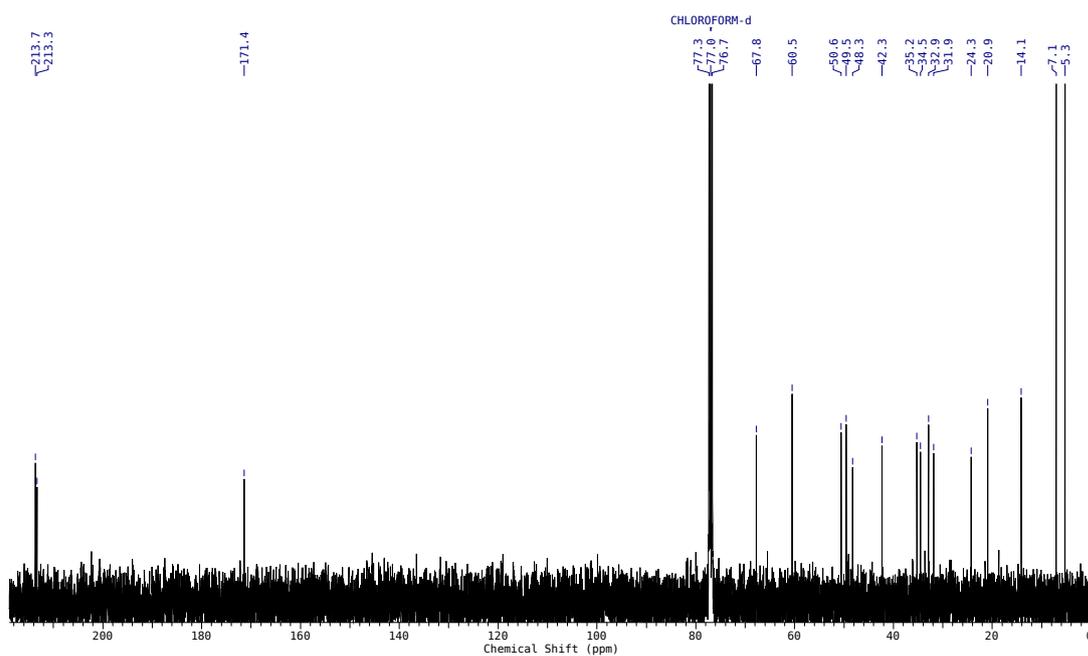
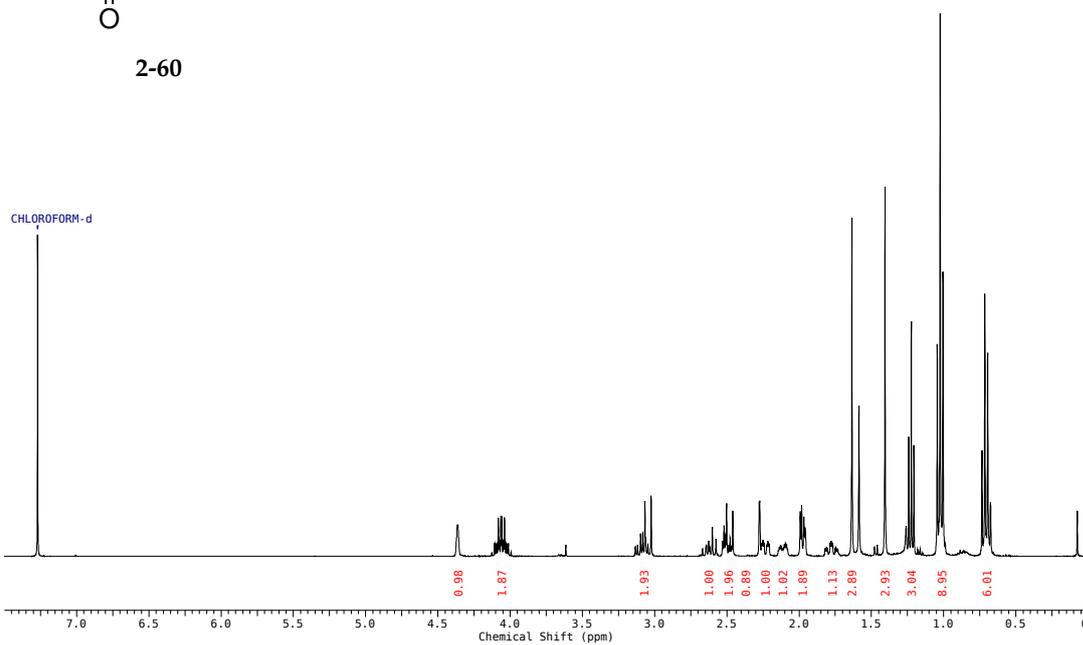
NMR-Spektren

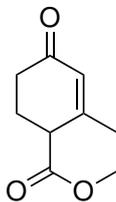
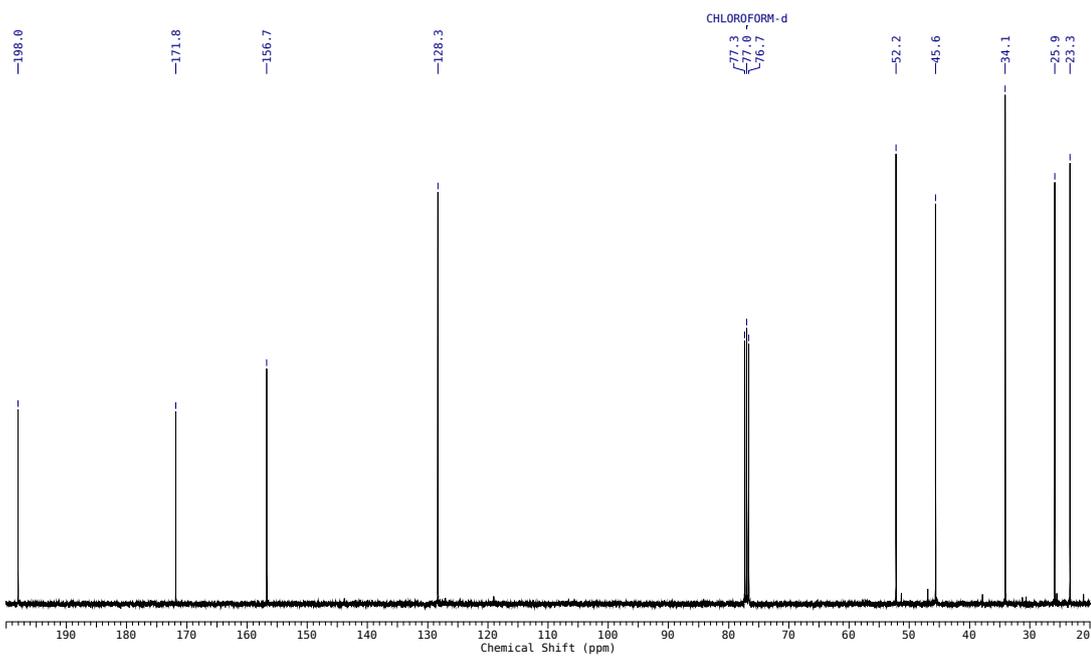
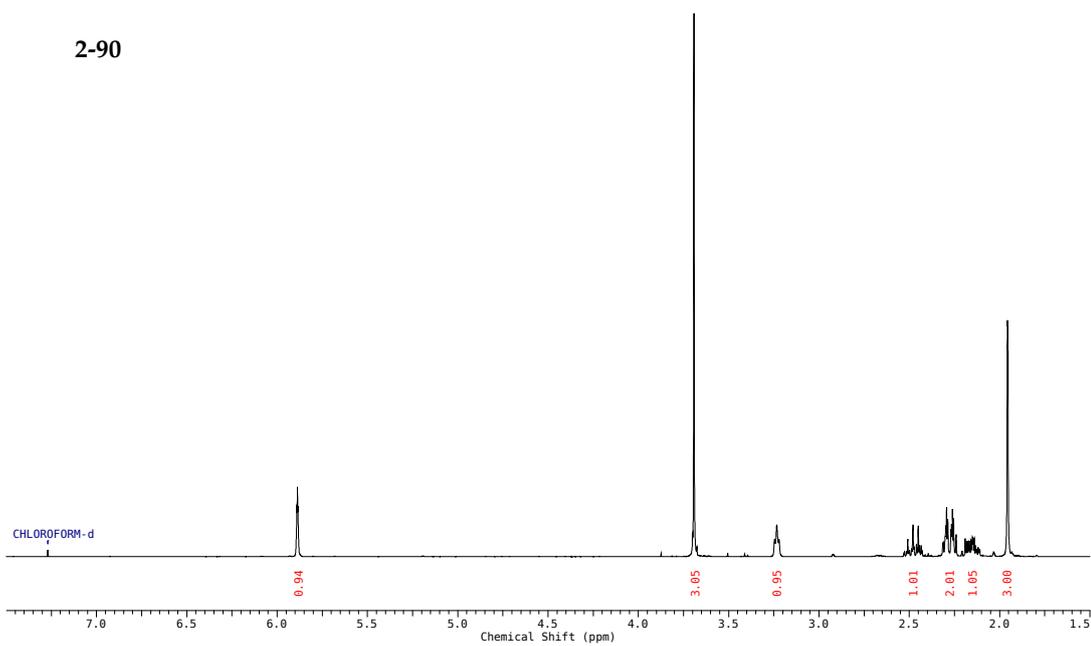
(4'*S*,8*a*'*R*)-4'-Hydroxy-5',8*a*'-dimethyl-3',4',8',8*a*'-tetrahydro-2'*H*-spiro((1,3)dioxolan-2,1'-naphthalen)-6'(7'*H*)-on (2-53)



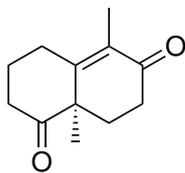
2-53



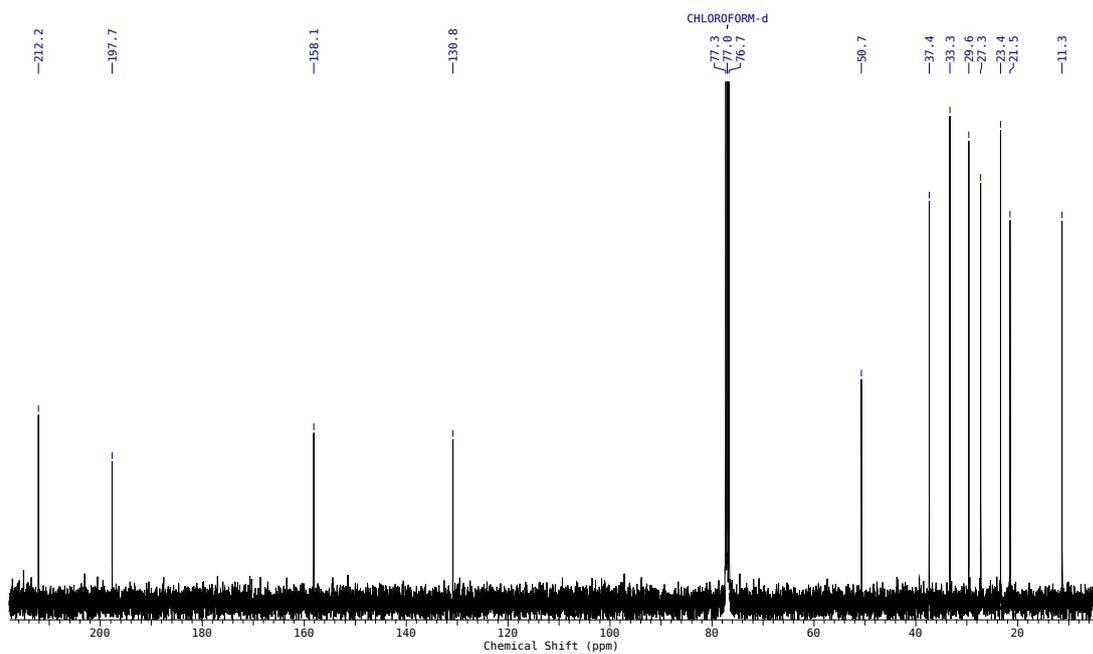
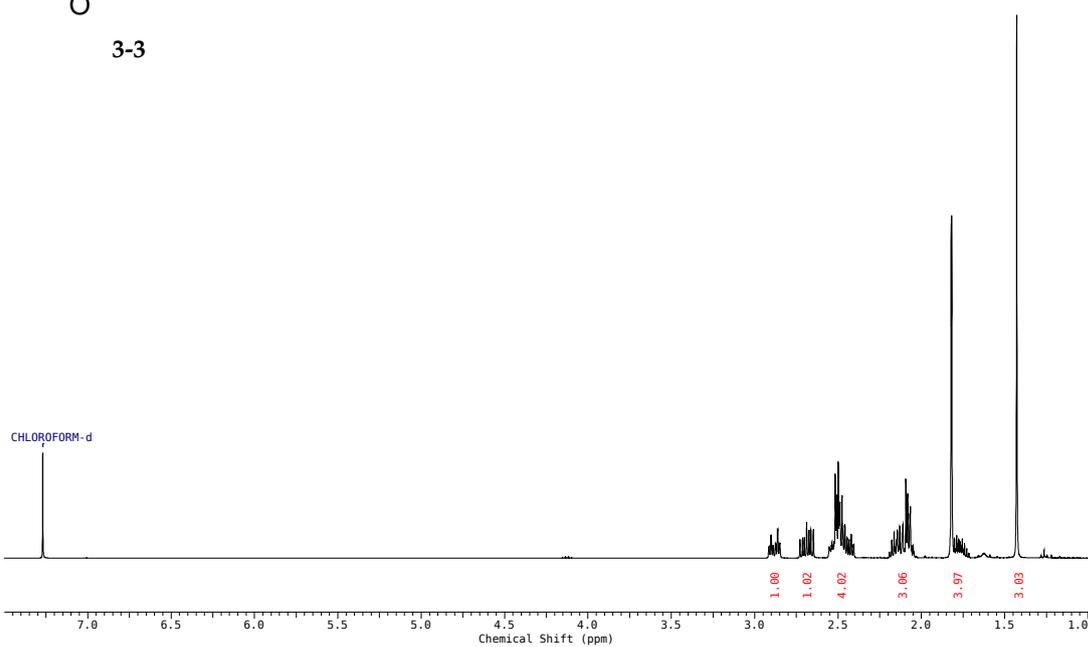
Ethyl-2-((1*R*,4*aR*,8*S*,8*aS*)-1,4*a*-dimethyl-2,5-dioxo-8-((triethylsilyl)oxy)decahydronaphthalen-1-yl)acetat (2-60)**2-60**

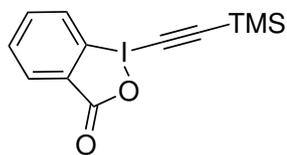
Methyl 2-methyl-4-oxocyclohex-2-encarboxylat (2-90)**2-90**

**(R)-5,8a-Dimethyl-3,4,8,8a-tetrahydronaphthalen-1,6(2H,7H)-
dion (3-3)**

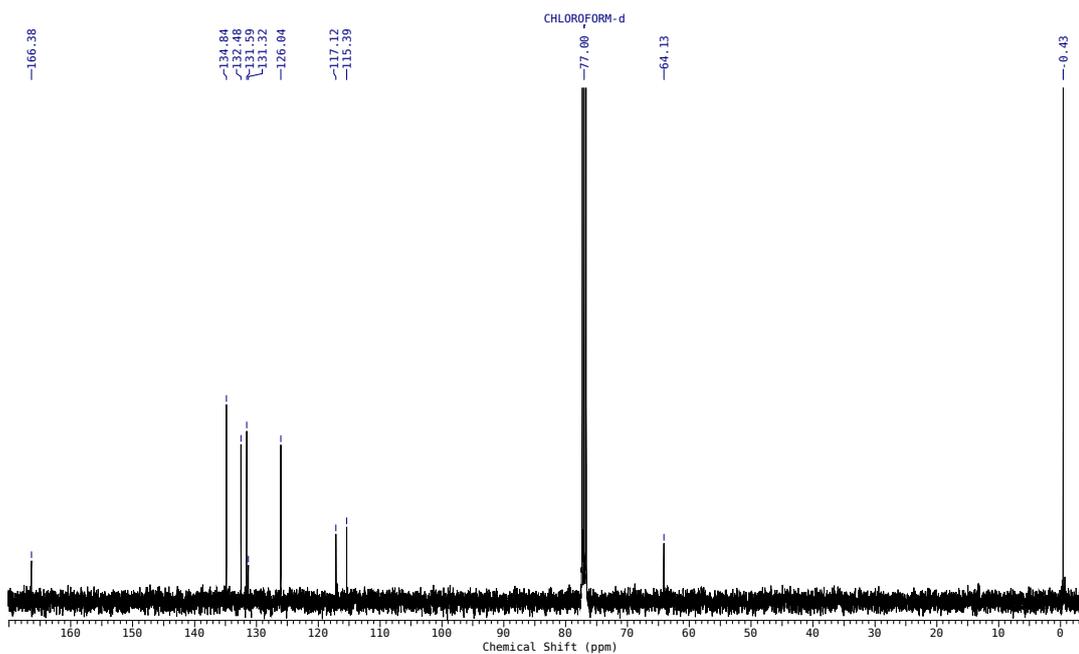
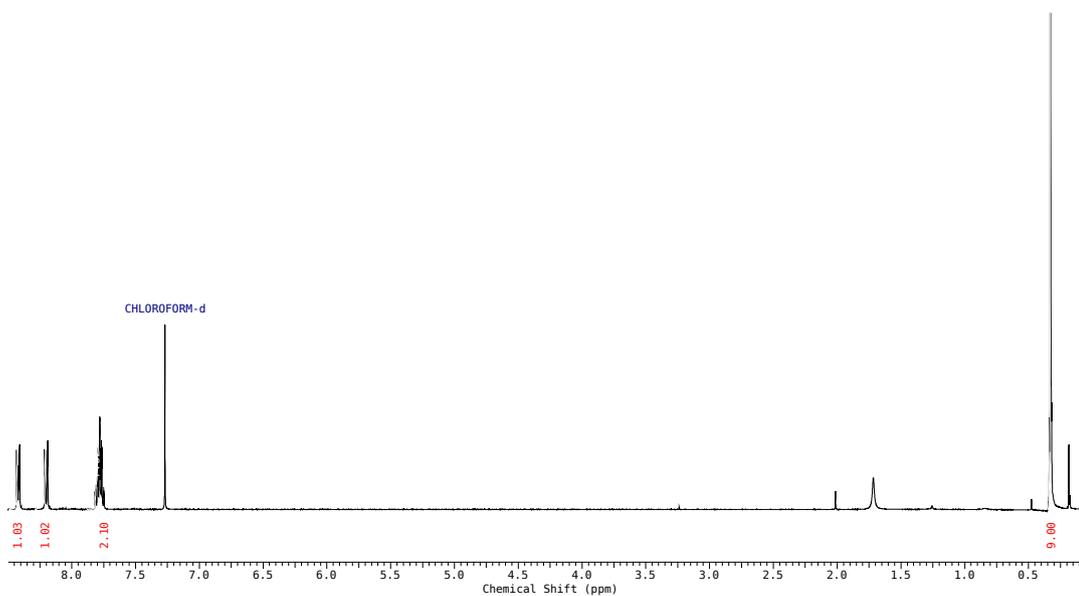


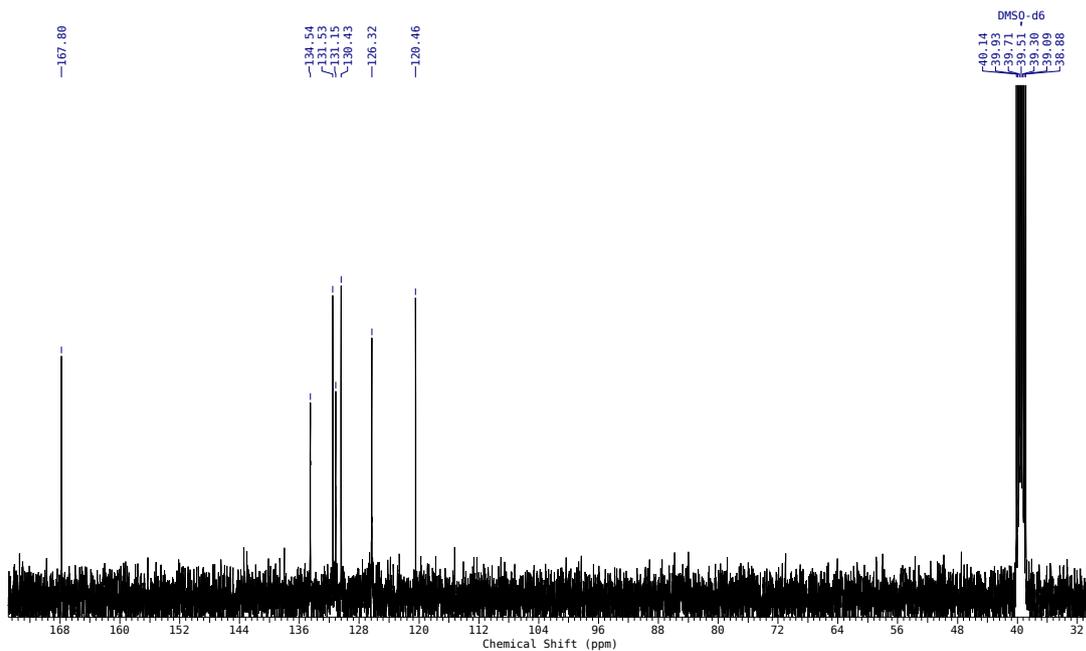
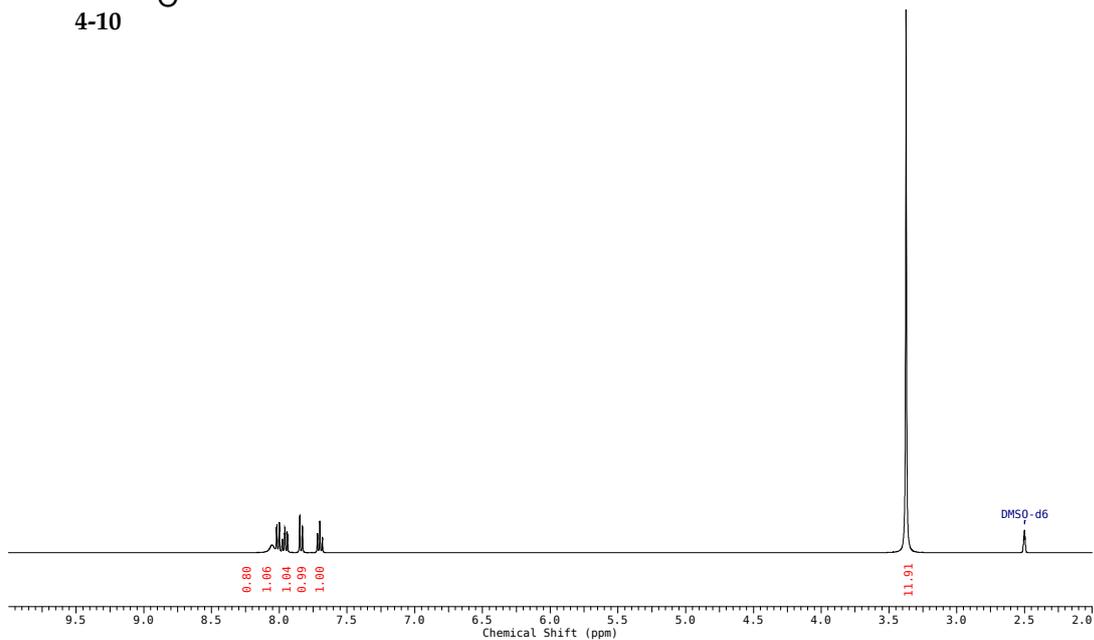
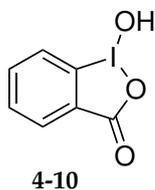
3-3



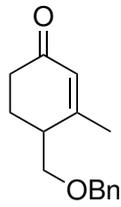
1-(Ethynyl)-1,2-benziodoxol-3-on (EBX) (4-8)

4-8

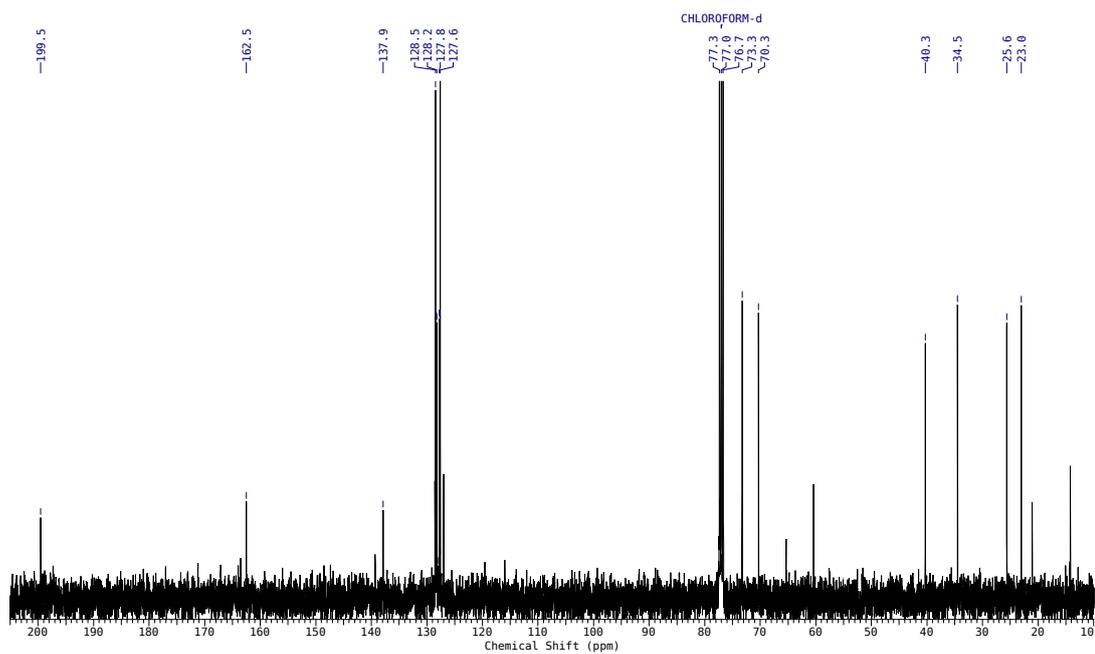
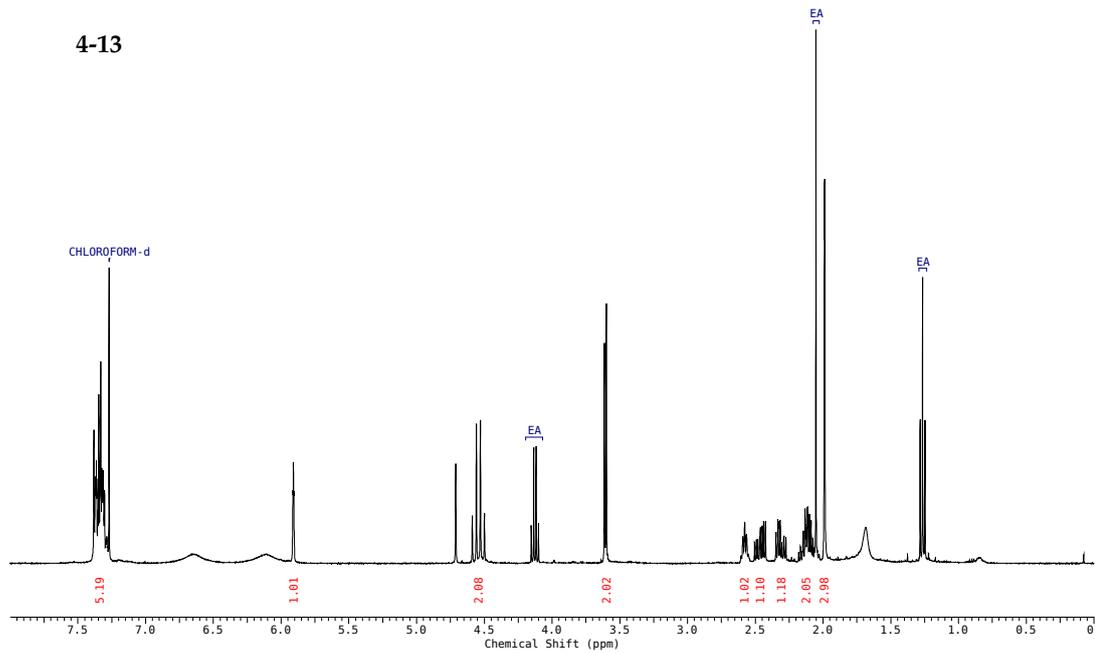


1-Hydroxy-1,2-benziodoxol-3-on (4-10)

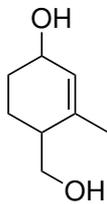
4-[(Benzyloxy)methyl]-3-methylcyclohex-2-en-1-on (4-13)



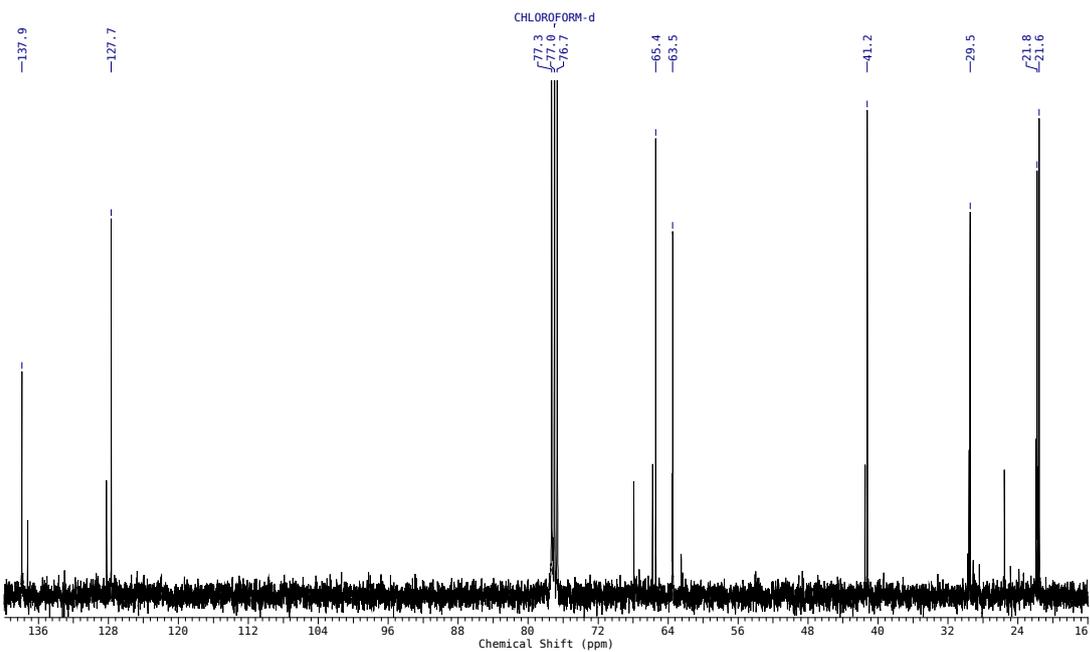
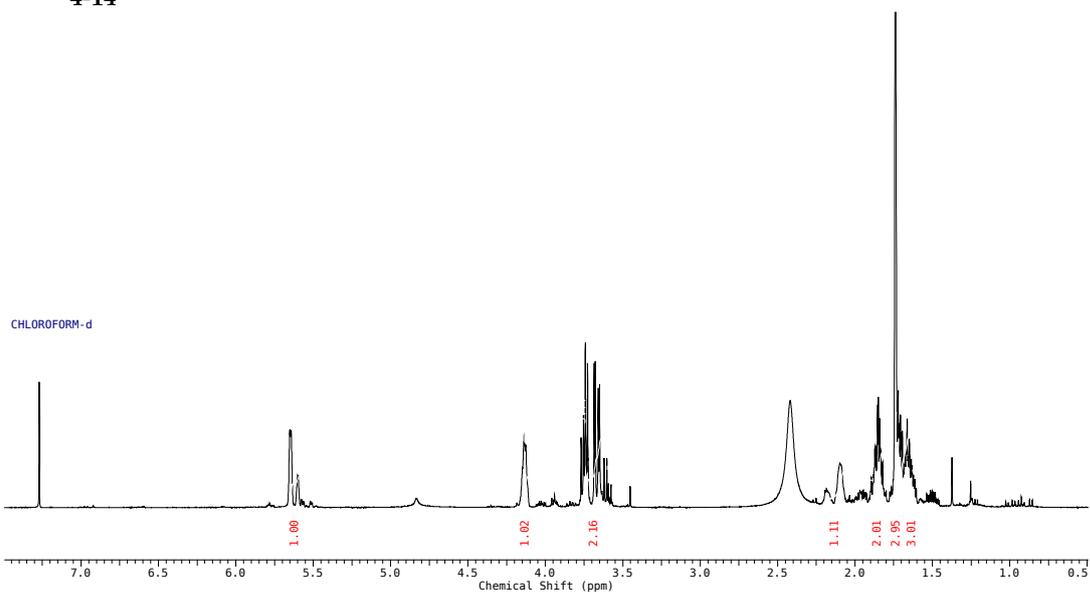
4-13

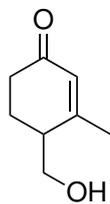
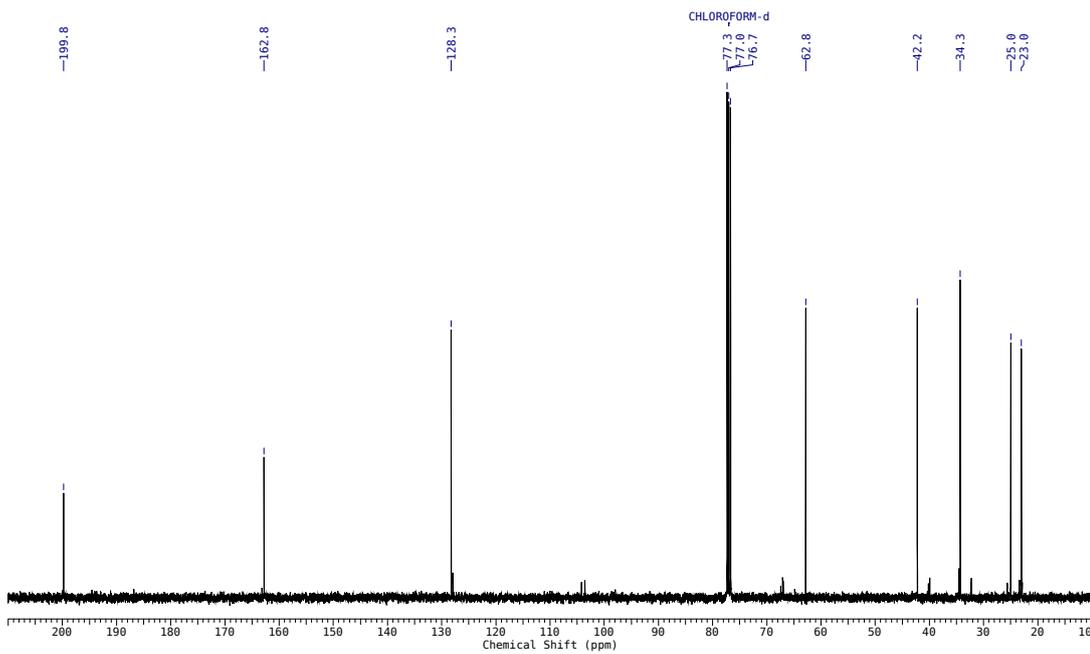
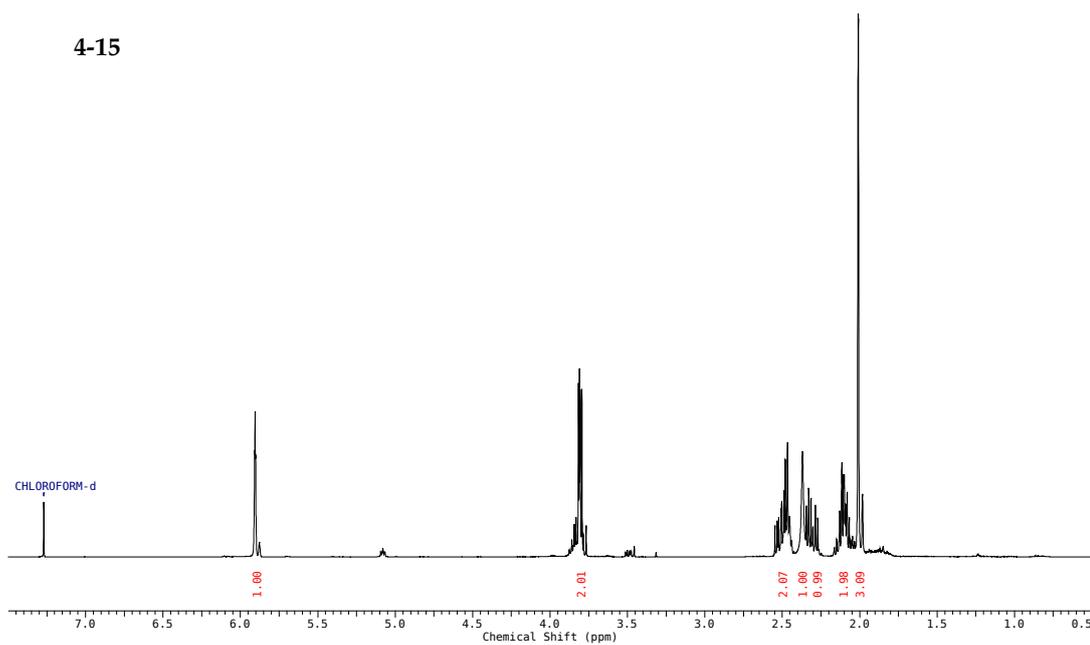


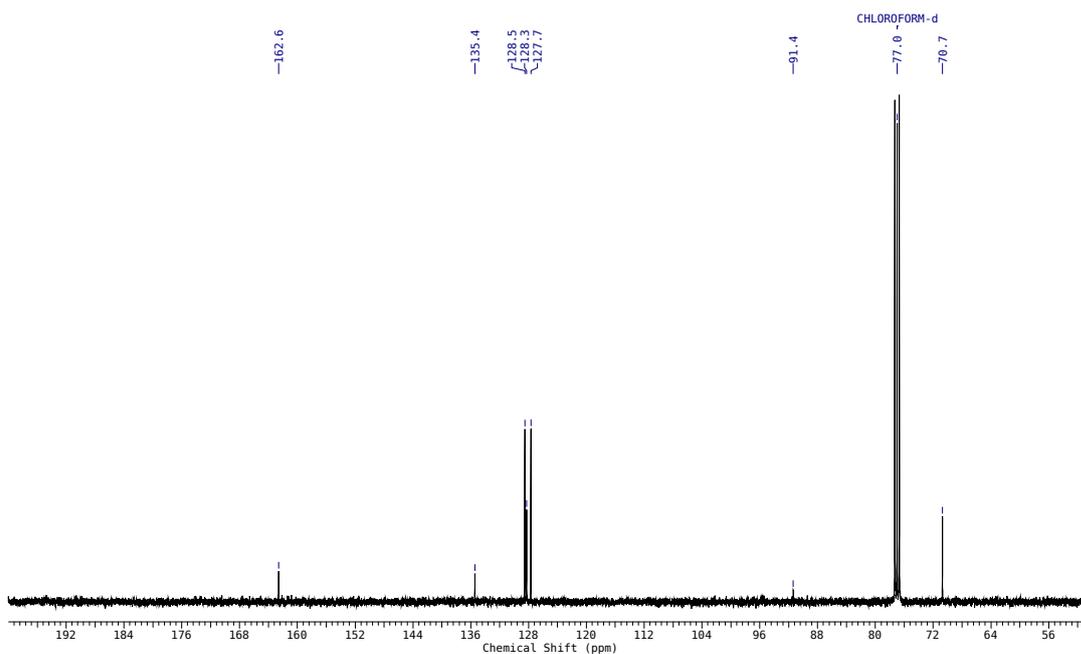
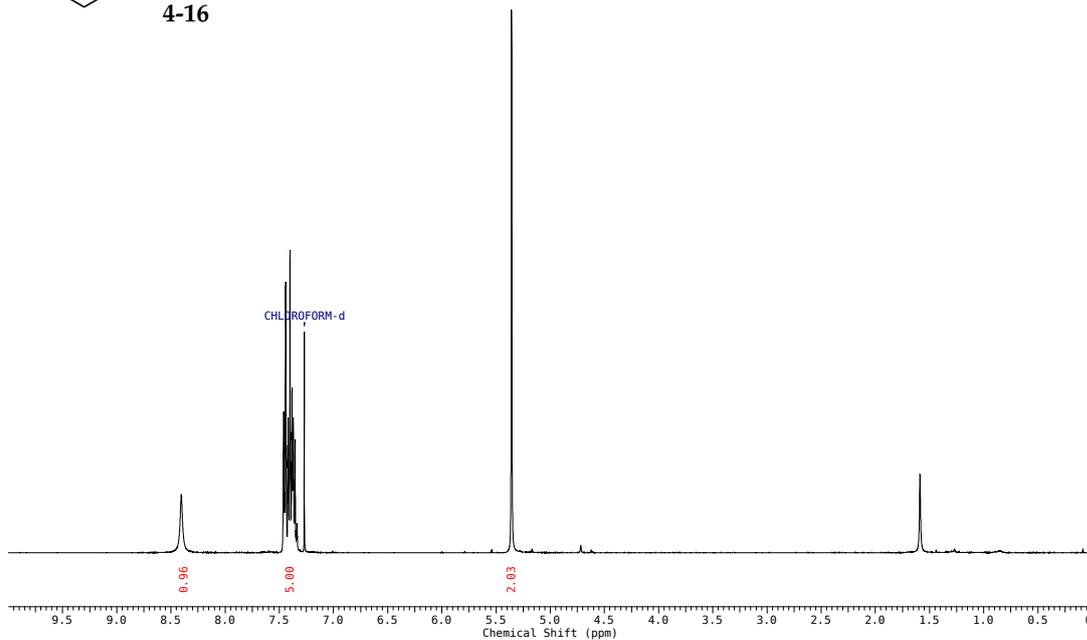
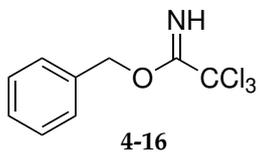
4-(Hydroxymethyl)-3-methylcyclohex-2-en-1-ol (4-14)

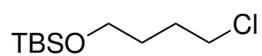
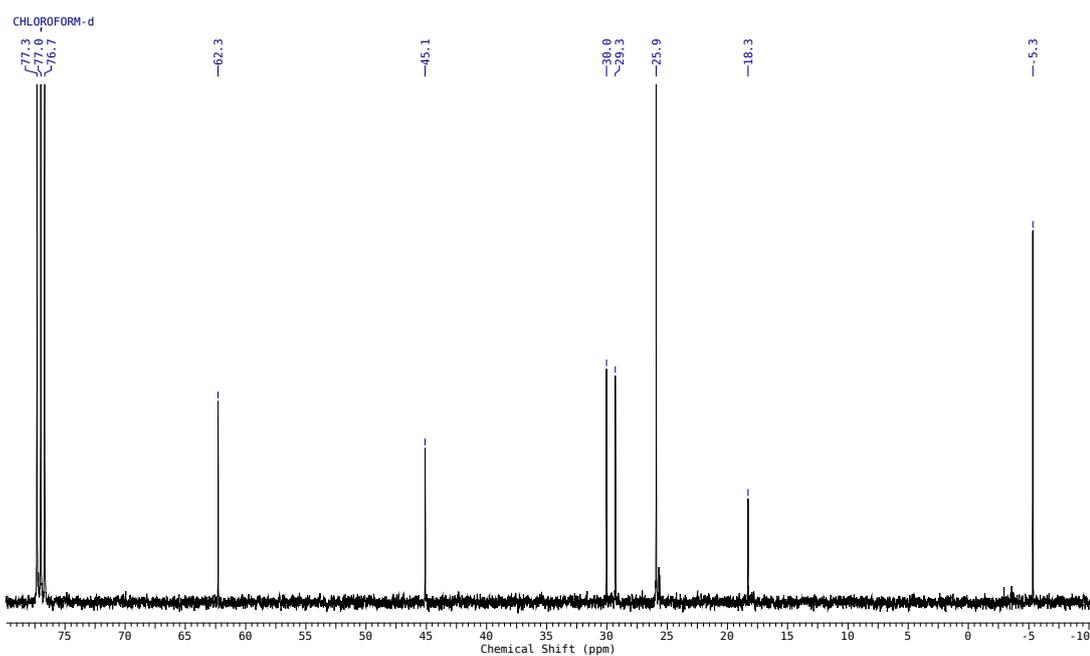
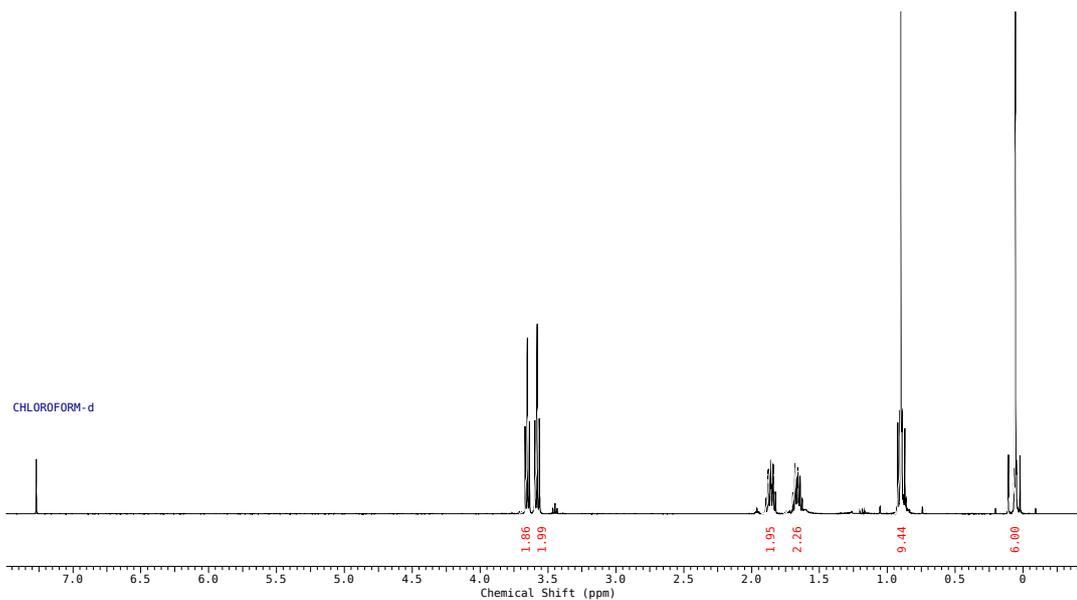


4-14

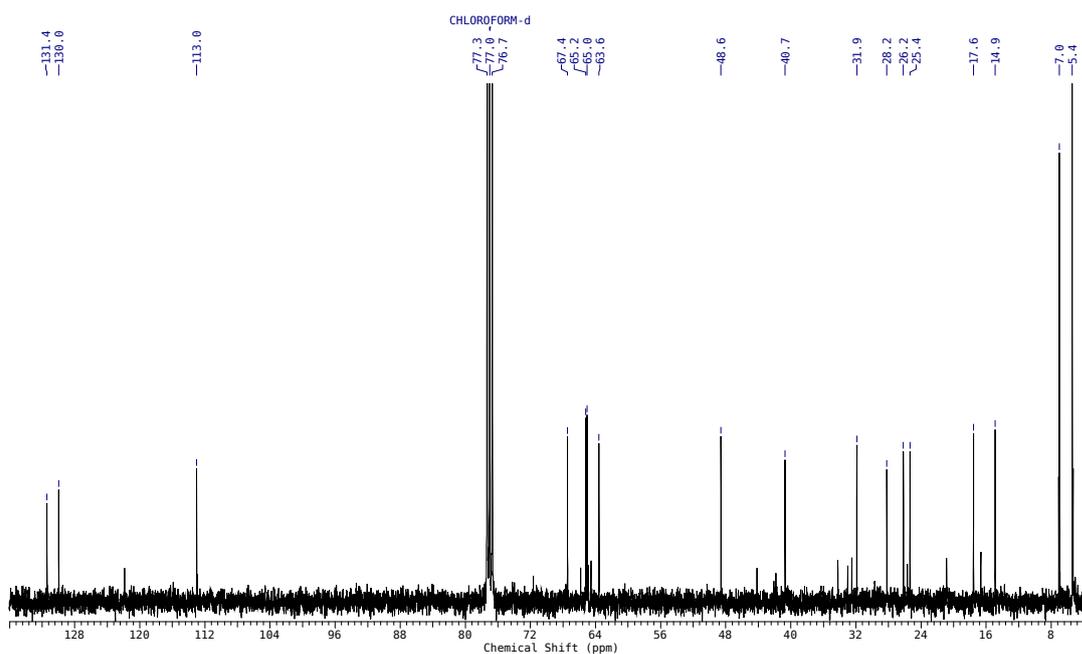
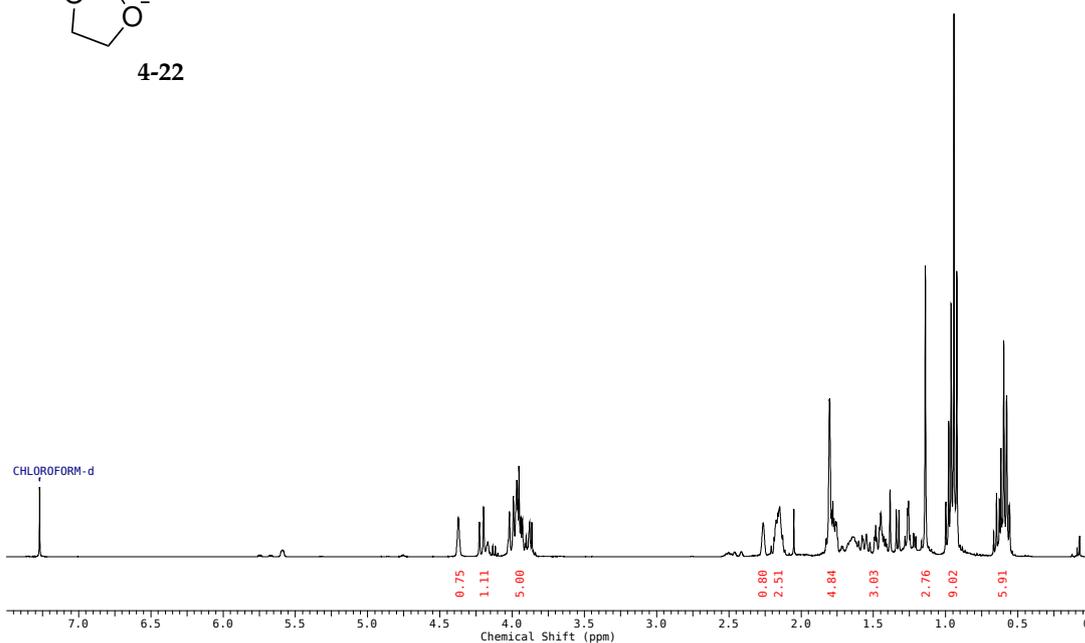
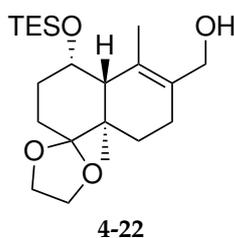


4-(Hydroxymethyl)-3-methylcyclohex-2-en-1-on (4-15)**4-15**

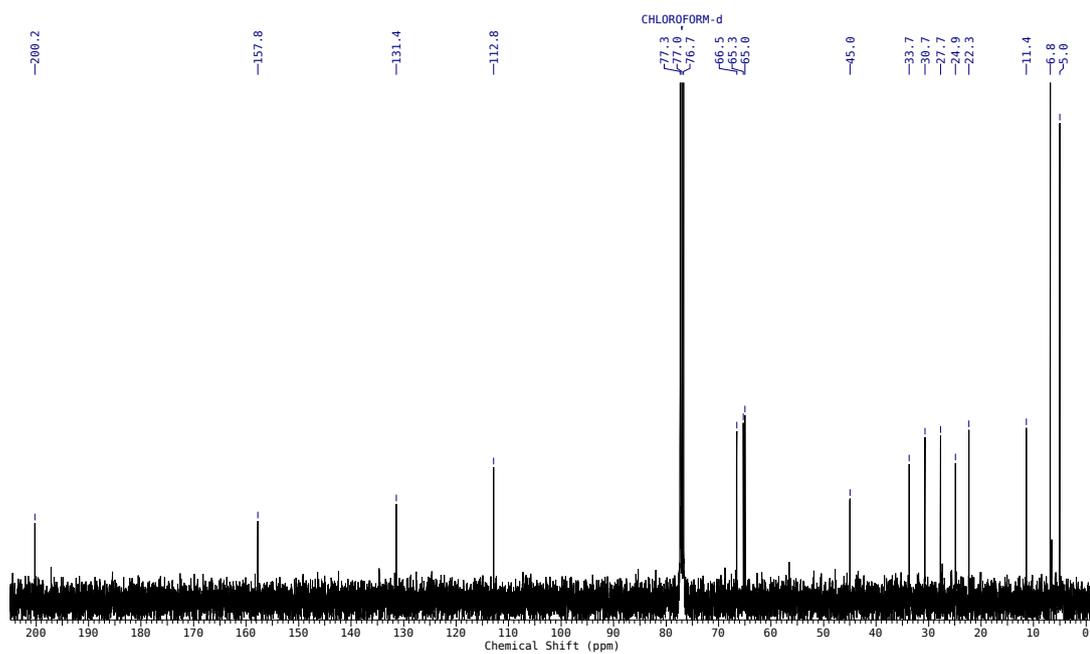
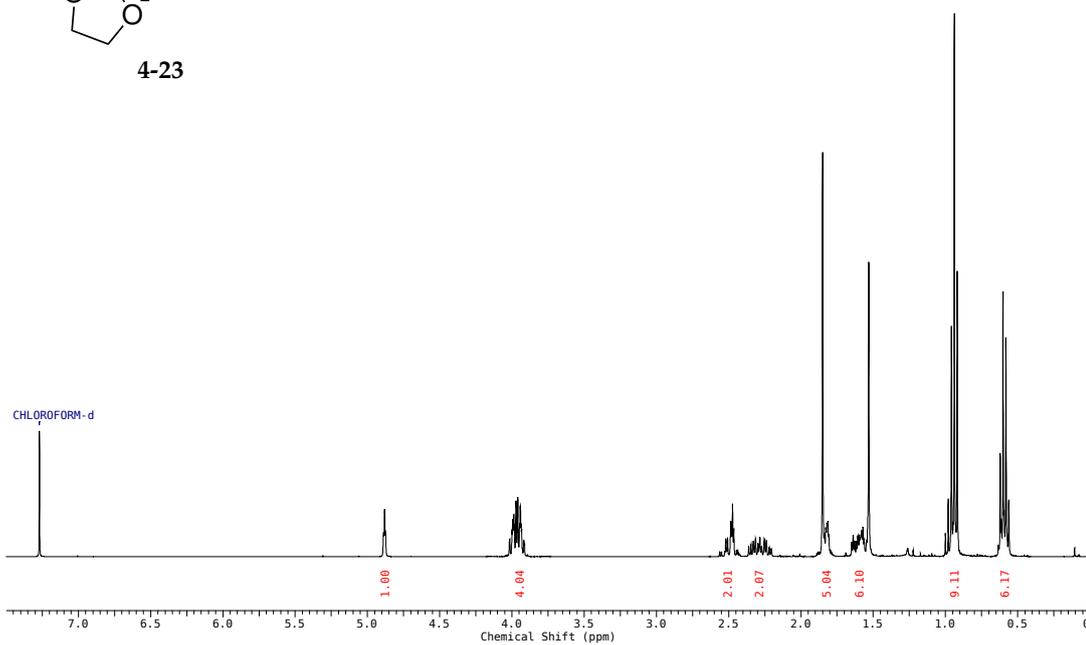
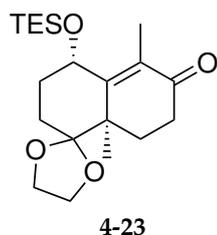
Benzyl-Trichloroacetimidat (TCAI) (4-16)

tert-Butyl(4-chlorobutoxy)dimethylsilan (4-18)**4-18**

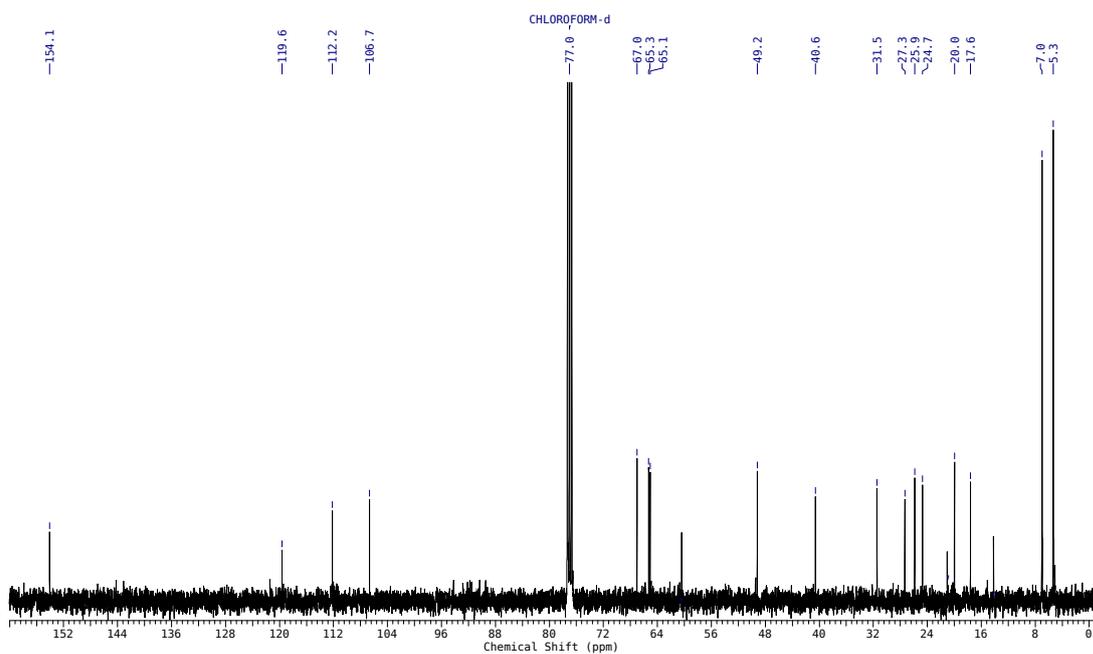
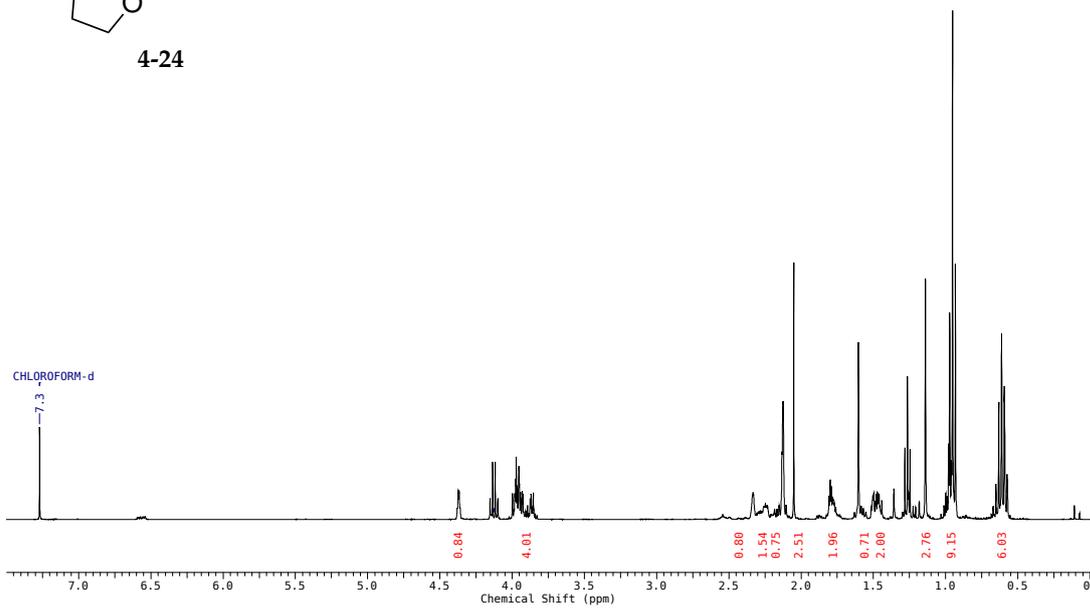
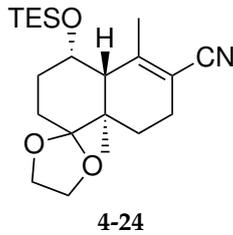
((4'*S*,4*a'R*,8*a'**R*)-5',8*a'*-Dimethyl-4'-((triethylsilyl)oxy)-3',4',4*a'*-
,7',8',8*a'*-hexahydro-2'*H*-spiro((1,3)dioxolan-2,1'-naphthalen)-
6'-yl)methanol (4-22)**



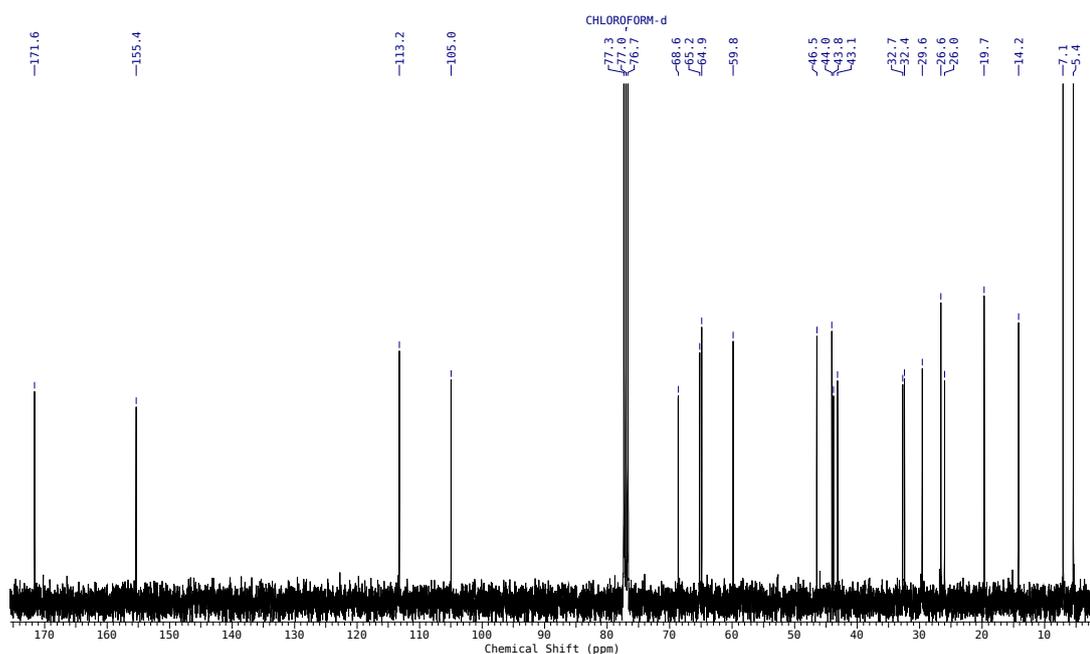
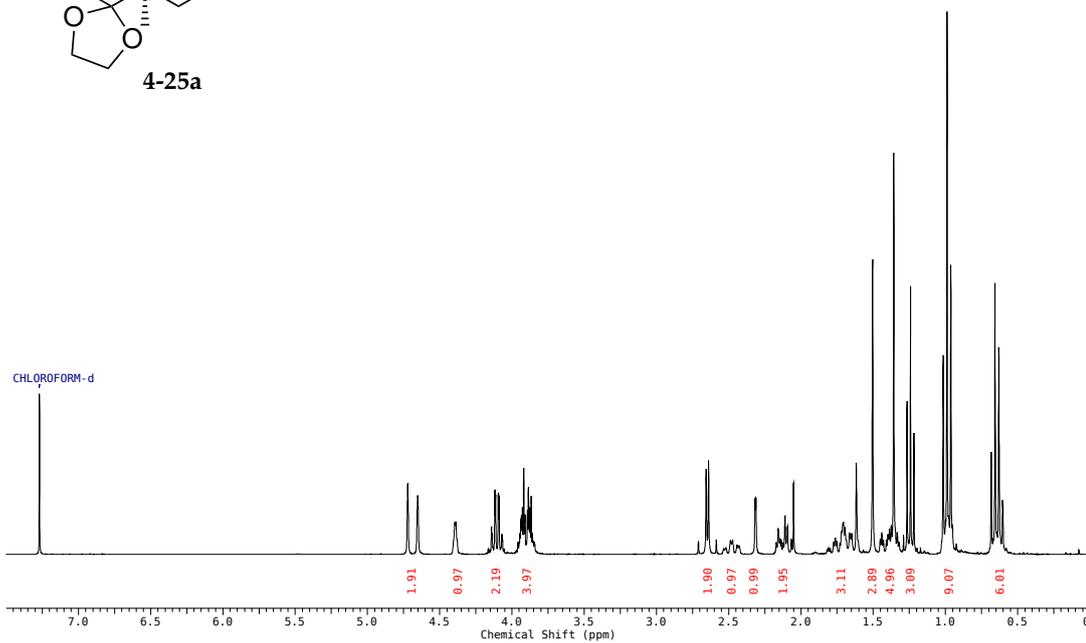
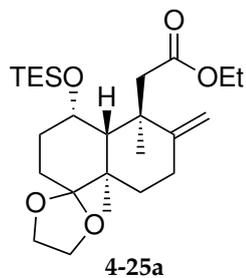
(4'*S*,8*a*'*R*)-5',8*a*'-Dimethyl-4'-((triethylsilyl)oxy)-3',4',8',8*a*'-tetrahydro-2'*H*-spiro((1,3)dioxolan-2,1'-naphthalen)-6'(7'*H*)-on
(4-23)



(4'*S*,4*a'R*,8*a'**R*)-5',8*a'*-Dimethyl-4'-((triethylsilyl)oxy)-3',4',4*a'*-
,7',8',8*a'*-hexahydro-2'*H*-spiro((1,3)dioxolane-2,1'-naphthalen)-6'-carbonitril (4-24)**



Ethyl-2-((4'*S*,4*a'R*,5'*R*,8*a'**R*)-5',8*a'*-dimethyl-6'-methylen-4'-((triethylsilyl)oxy)octahydro-2'*H*-spiro((1,3)dioxolan-2,1'-naphthalen)-5'-yl)acetat (4-25a)**



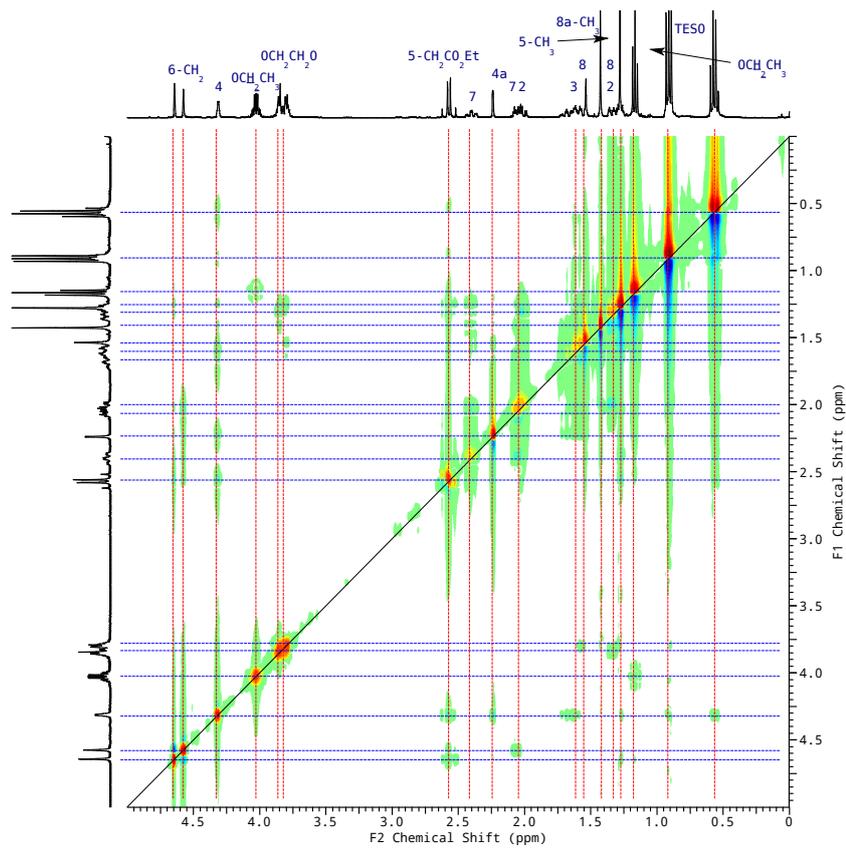
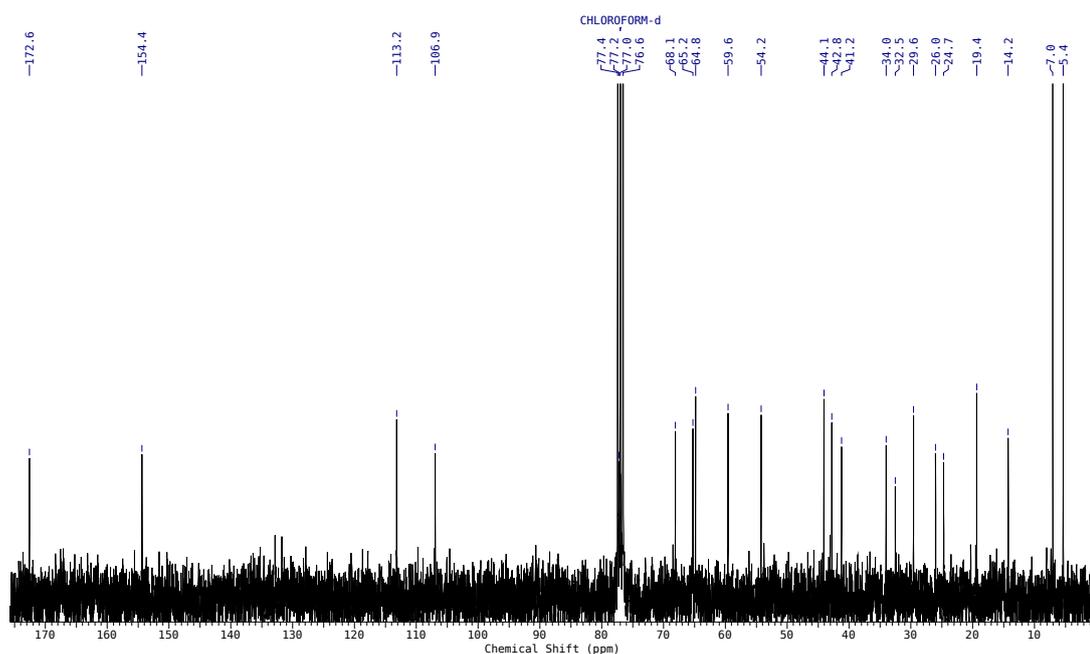
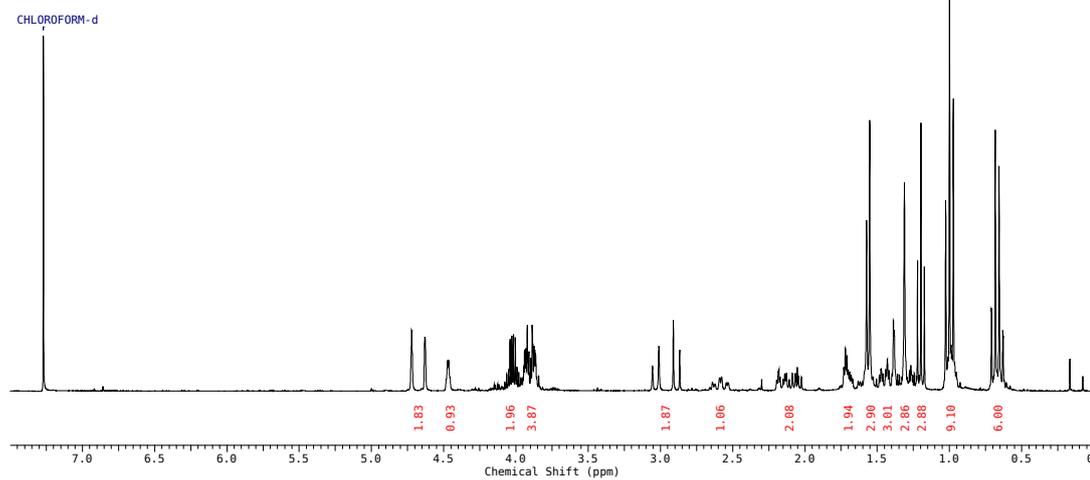
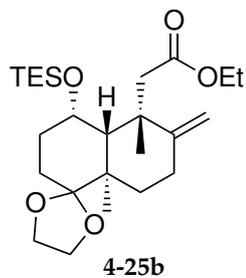
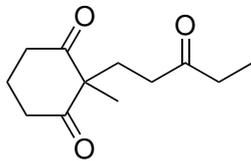
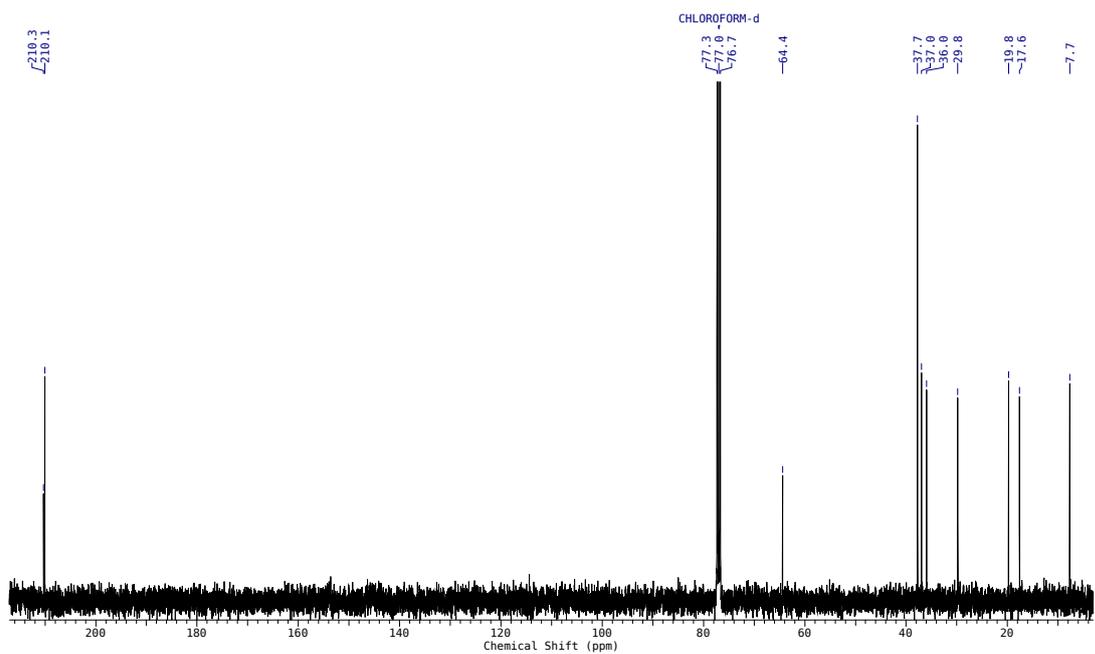
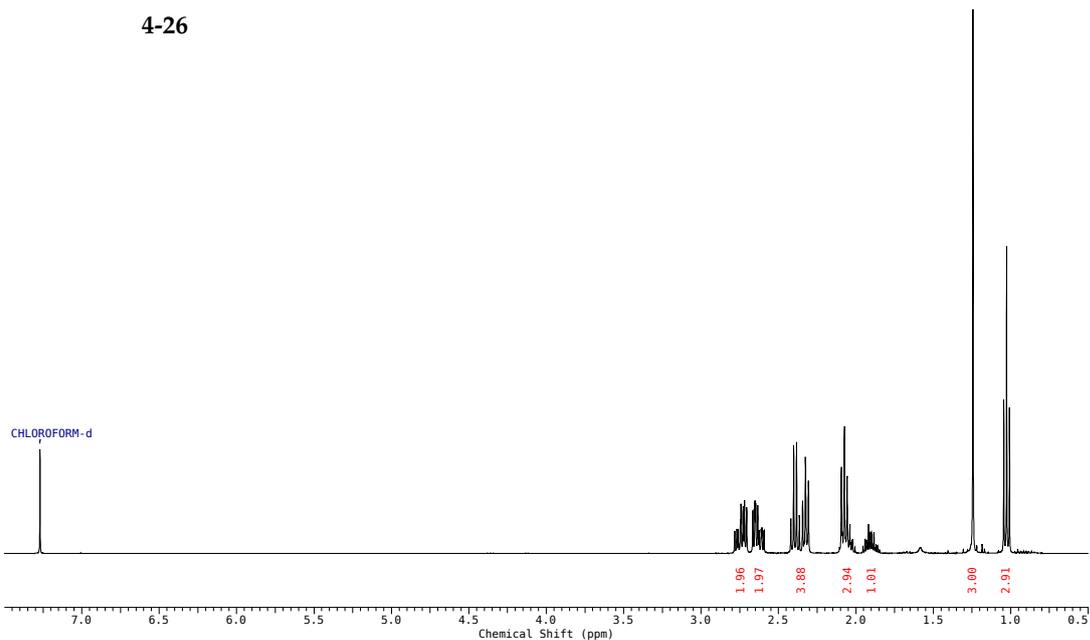
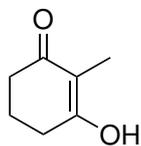


ABBILDUNG A.1: 2D NOESY-Spektrum des Ethylesters 4-25a.

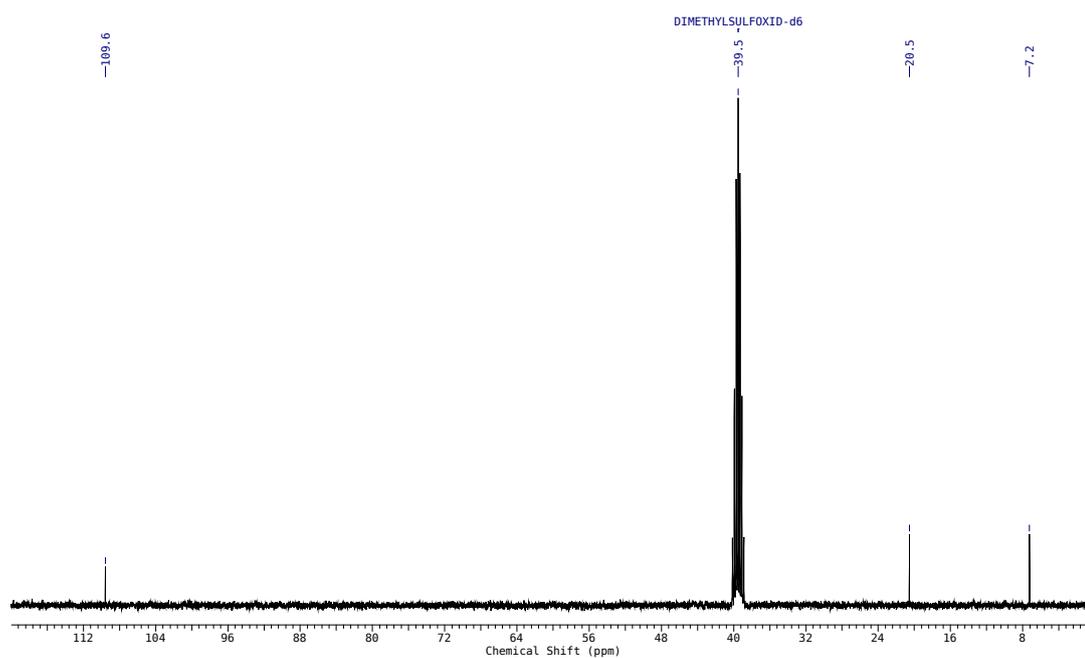
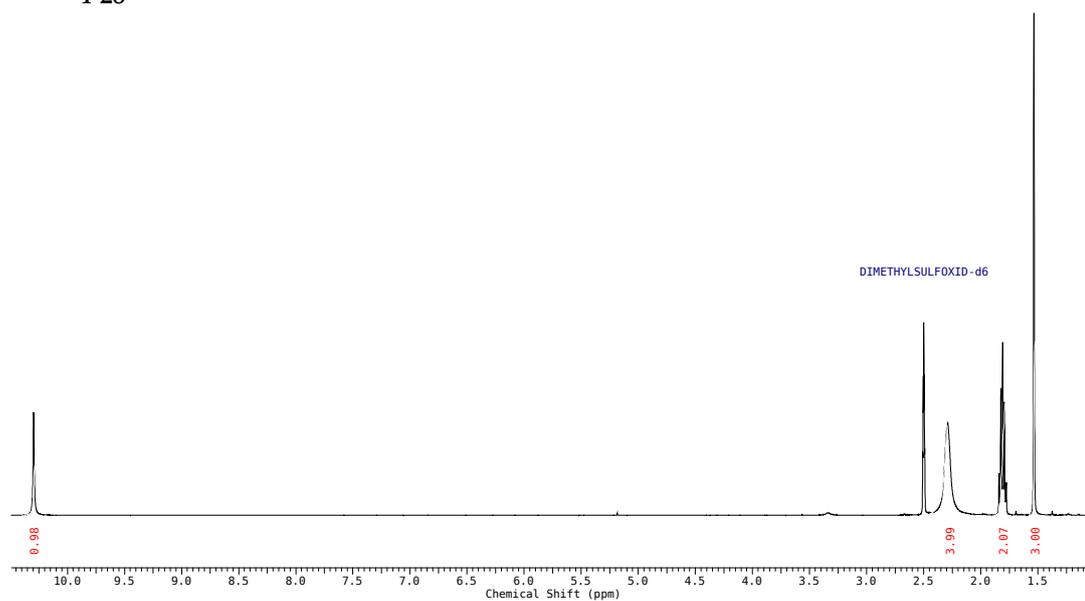
Ethyl-2-((4'*S*,4*a'R*,5'*S*,8*a'**R*)-5',8*a'*-dimethyl-6'-methylen-4'-((triethylsilyl)oxy)octahydro-2'*H*-spiro((1,3)dioxolan-2,1'-naphthalen)-5'-yl)acetat (4-25b)**



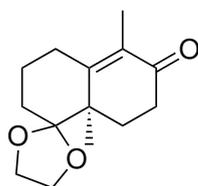
2-Methyl-2-(3-oxopentyl)cyclohexan-1,3-dion (4-26)**4-26**

2-Methylcyclohexan-1,3-dion (4-28)

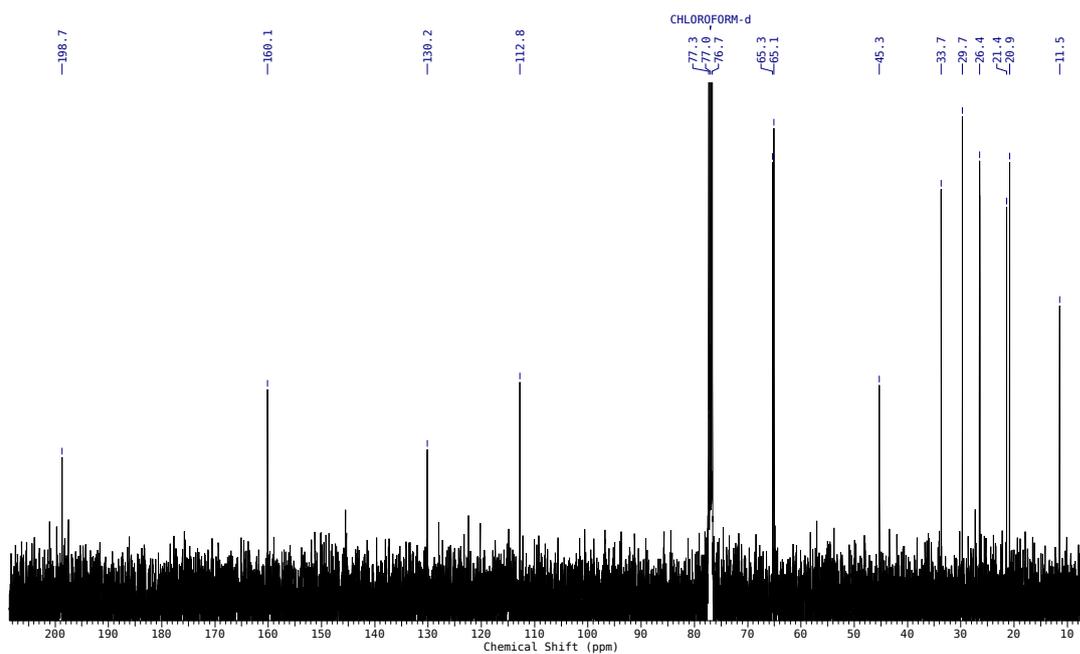
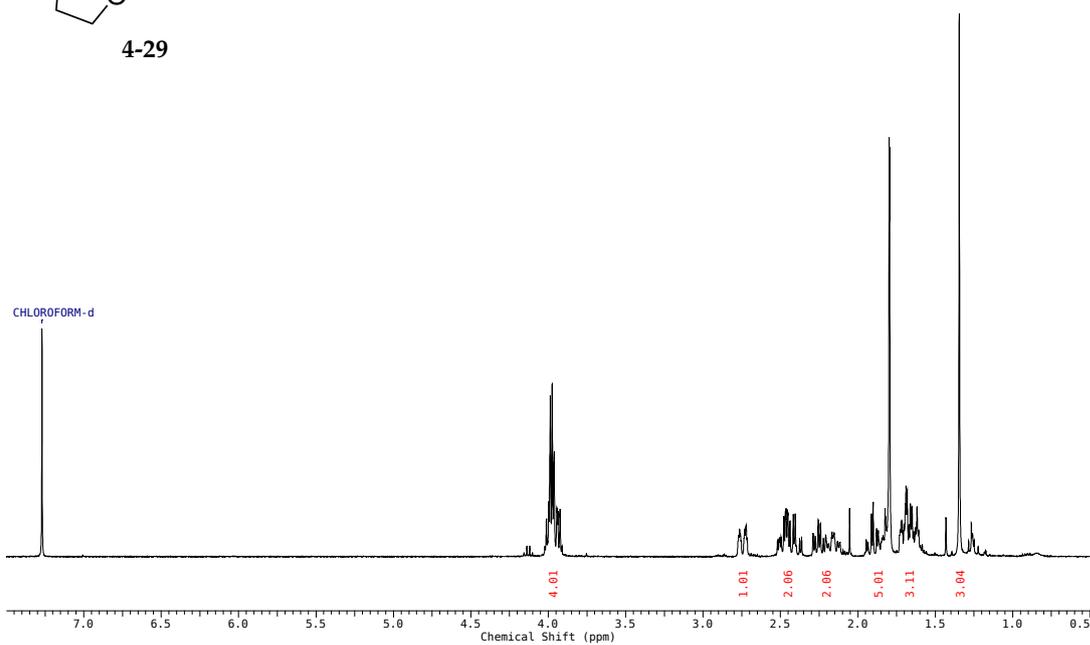
4-28



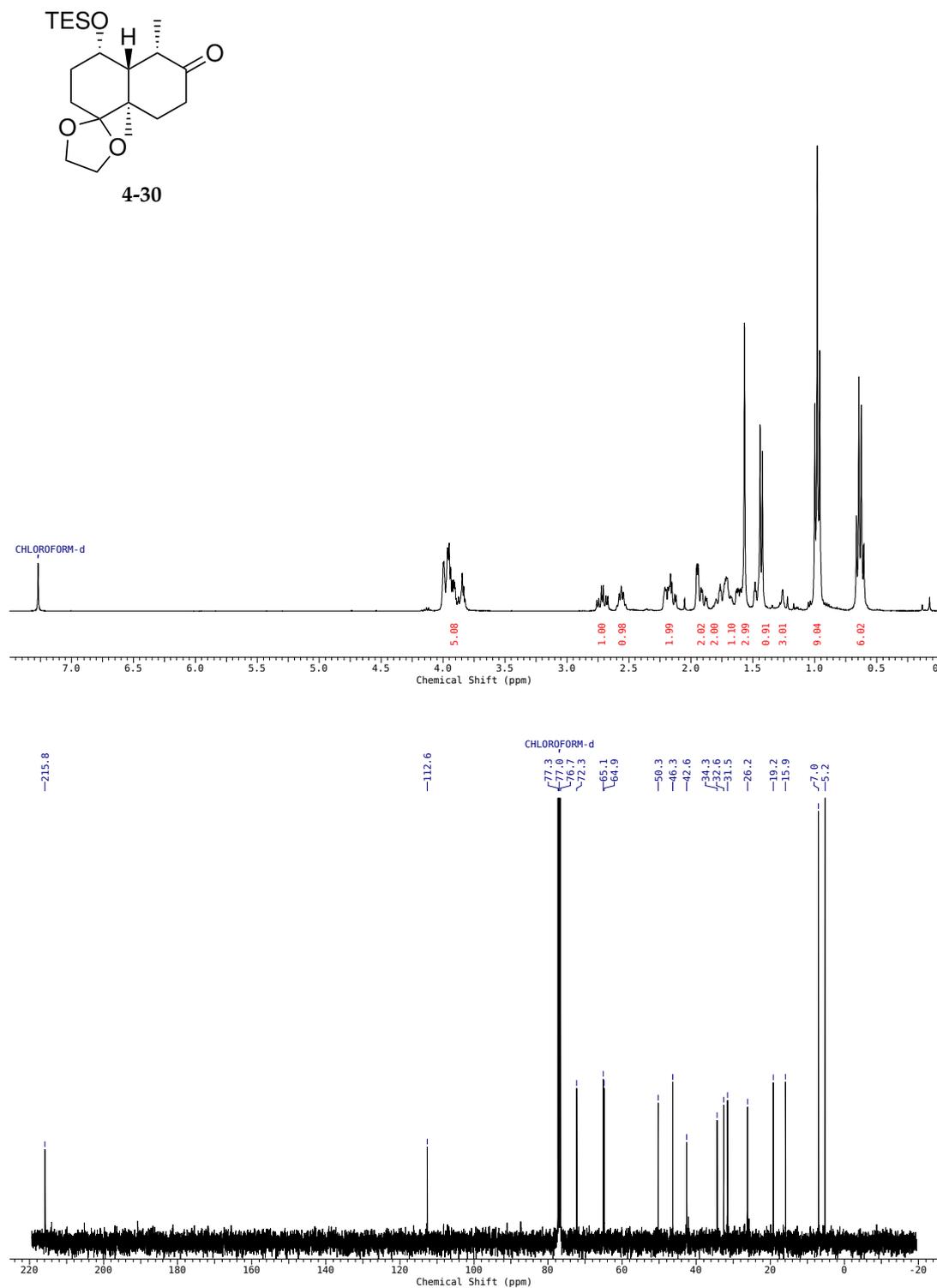
(R)-5',8a'-Dimethyl-3',4',8',8a'-tetrahydro-2'H-spiro((1,3)dioxolan-2,1'-naphthalen)-6'(7'H)-on (4-29)



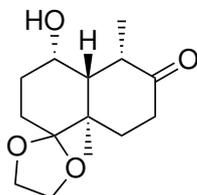
4-29



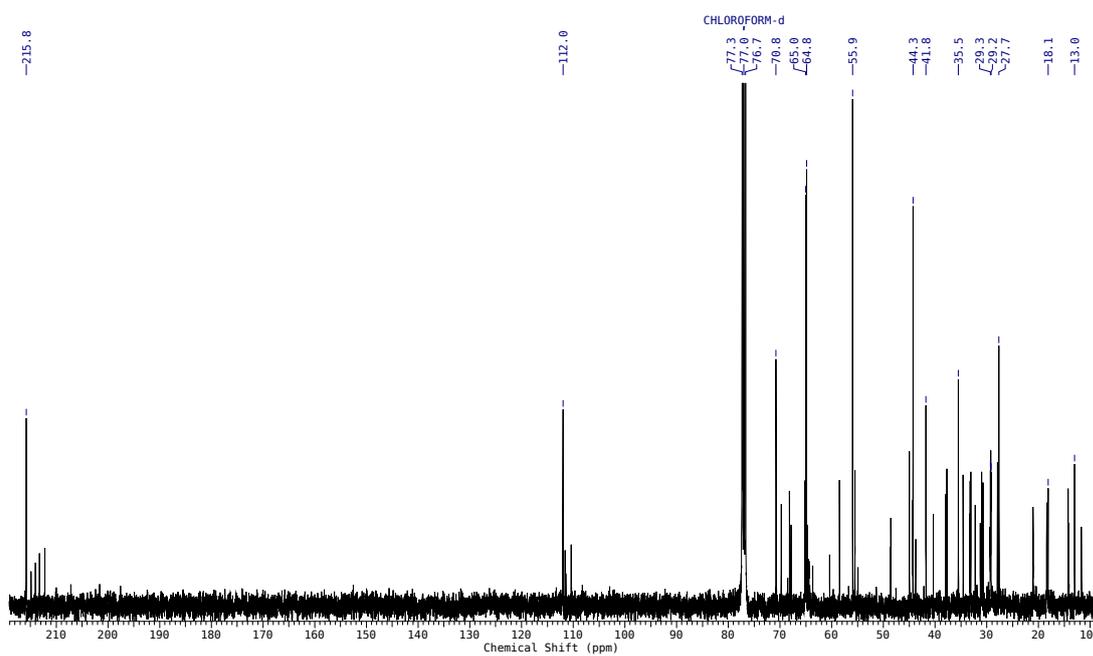
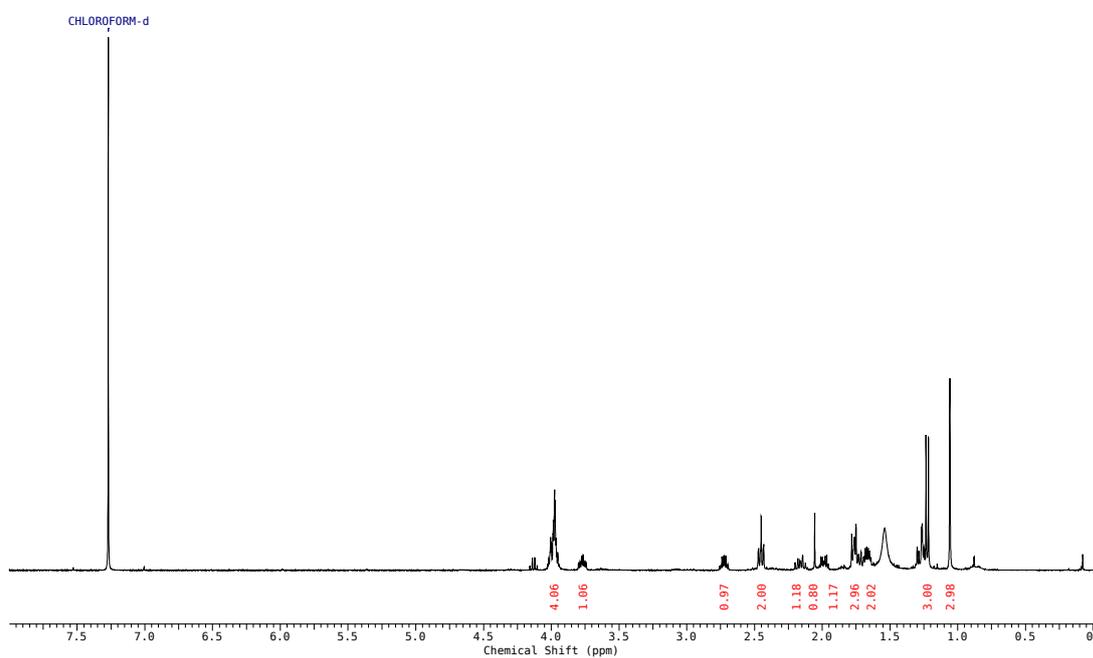
(4'S,4a'R,5'S,8a'R)-5',8a'-Dimethyl-4'-((triethylsilyl)oxy)hexahydro-2'H-spiro((1,3)dioxolan-2,1'-naphthalen)-6'(7'H)-on (4-30)



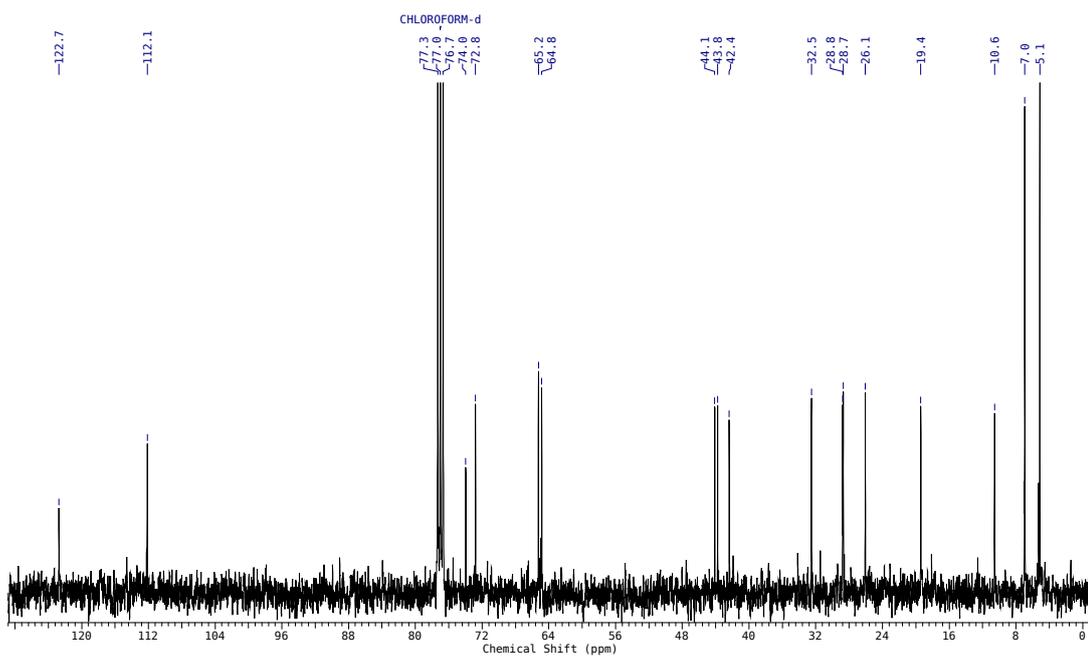
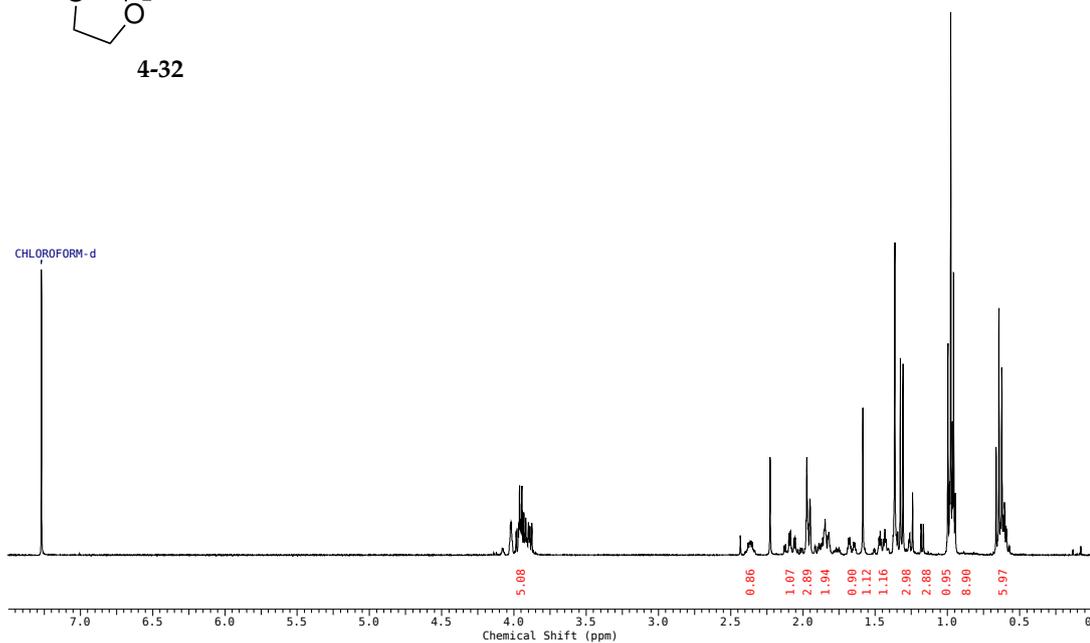
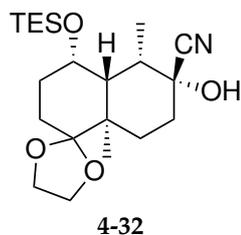
(4'S,4a'R,5'S,8a'R)-4'-Hydroxy-5',8a'-dimethylhexahydro-2'H-spiro((1,3)dioxolan-2,1'-naphthalen)-6'(7'H)-on (4-31)



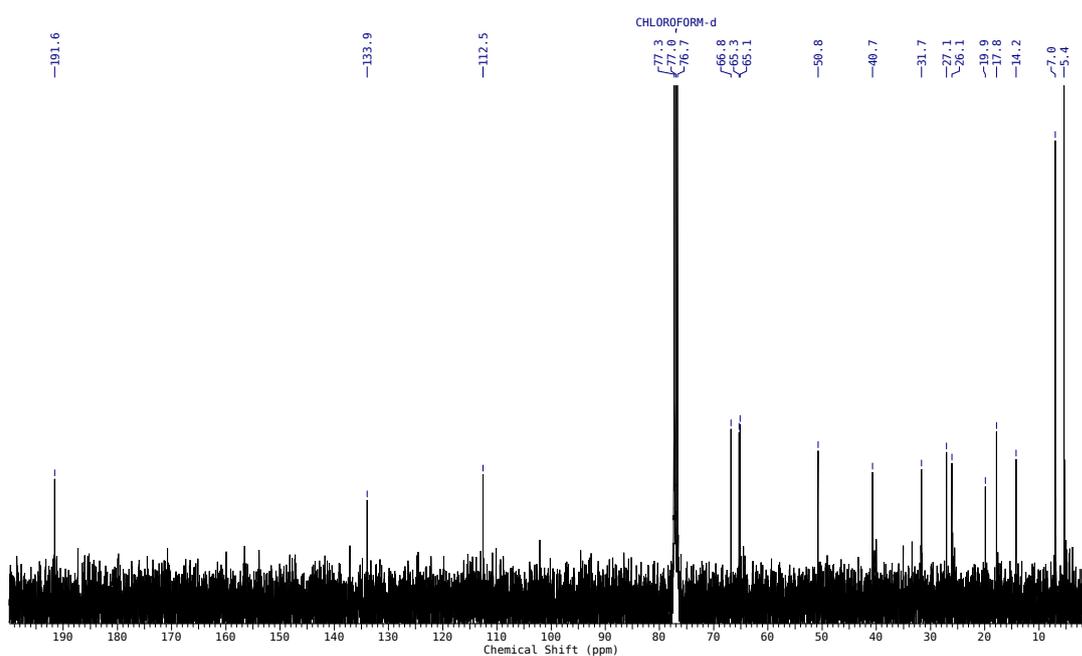
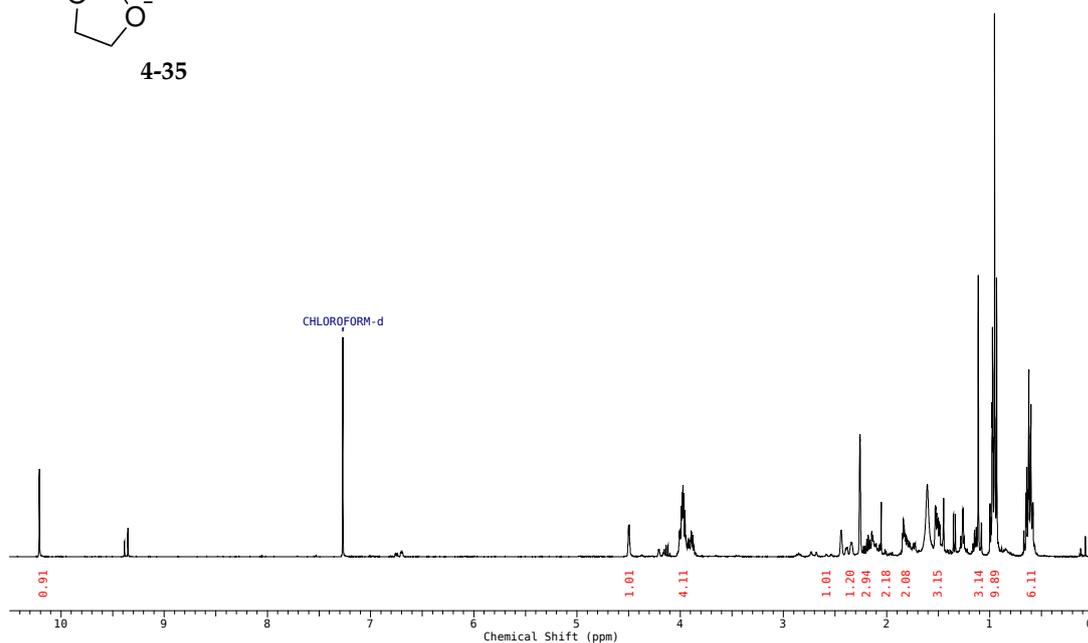
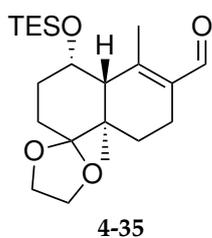
4-31



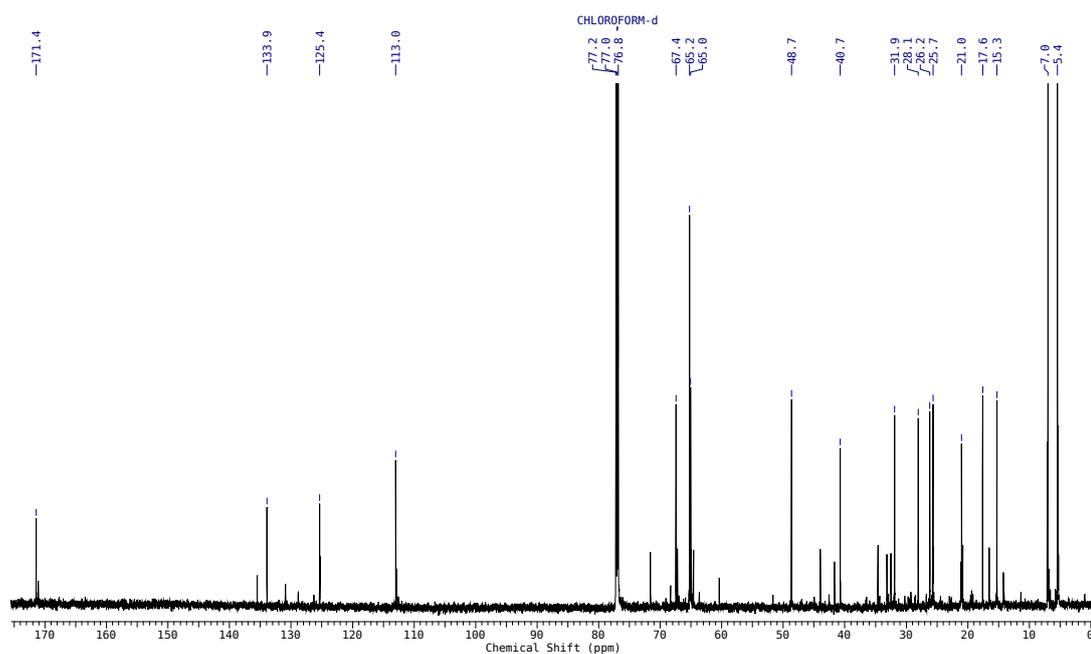
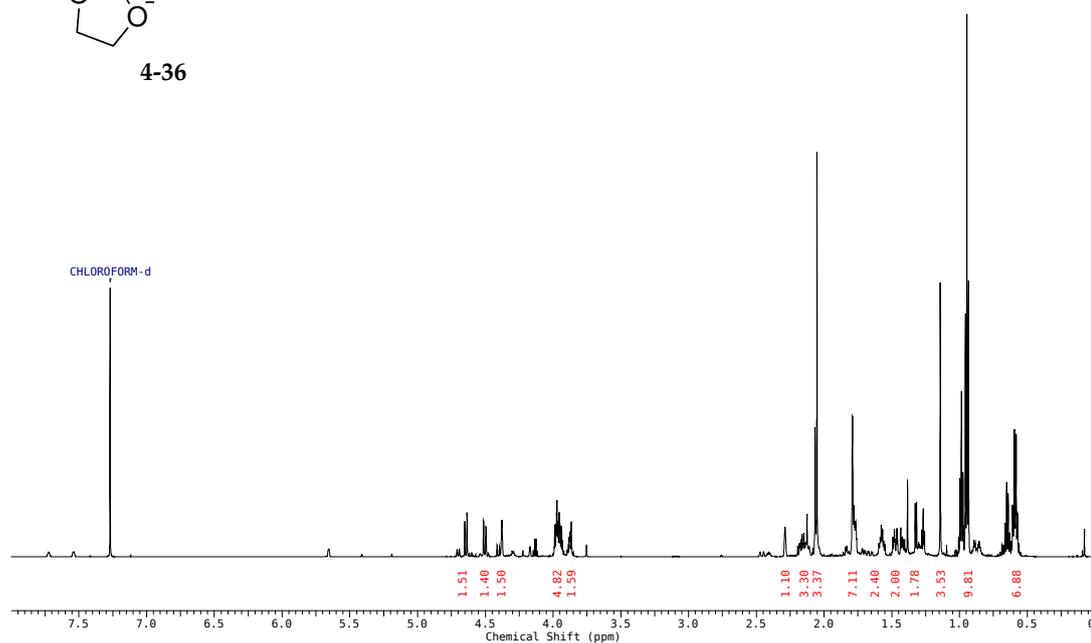
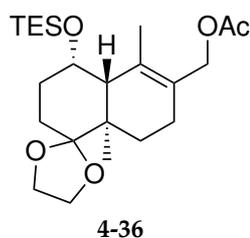
(4'*S*,4*a'R*,5'*S*,6'*R*,8*a'**R*)-6'-Hydroxy-5',8*a'*-dimethyl-4'-((triethylsilyl)oxy)octahydro-2'*H*-spiro((1,3)dioxolane-2,1'-naphthalen)-6'-carbonitril (4-32)**



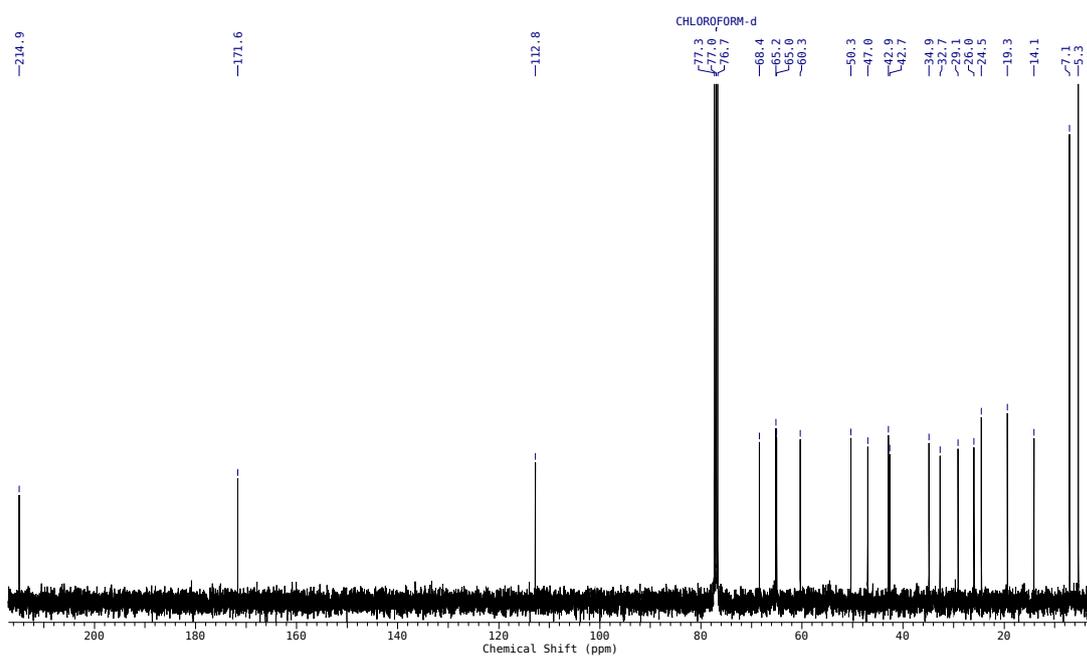
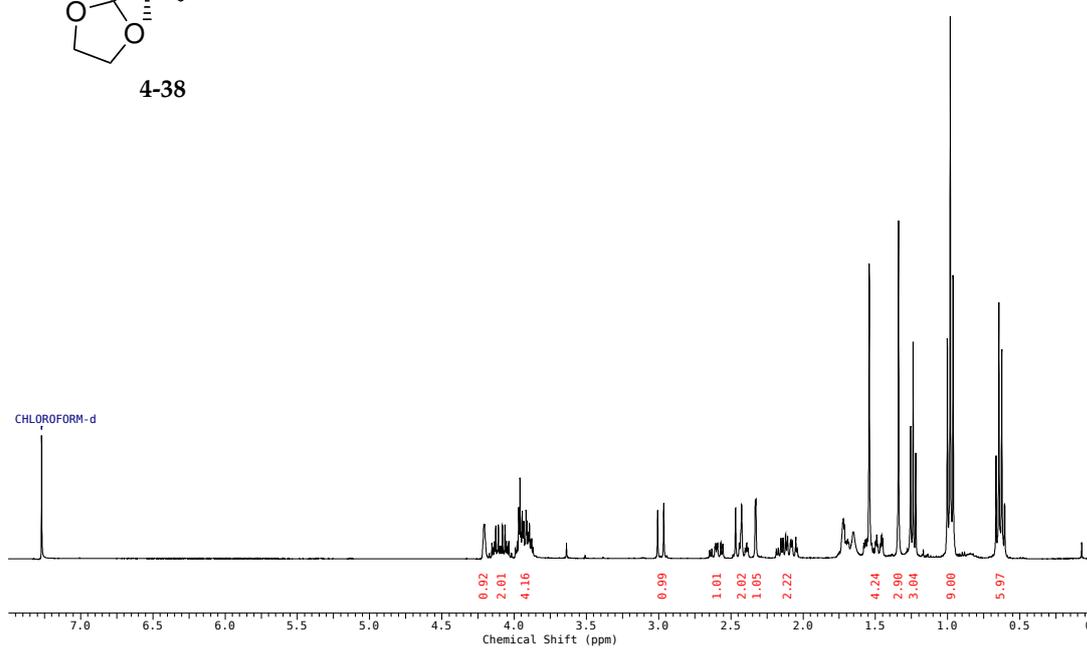
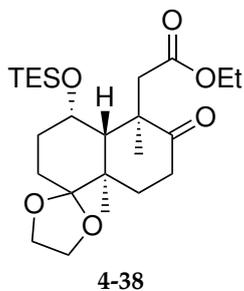
(4'*S*,4*a'R*,8*a'**R*)-5',8*a'*-Dimethyl-4'-((triethylsilyl)oxy)-3',4',4*a'*-
,7',8',8*a'*-hexahydro-2'*H*-spiro((1,3)dioxolan-2,1'-naphthalen)-
6'-carbaldehyd (4-35)**



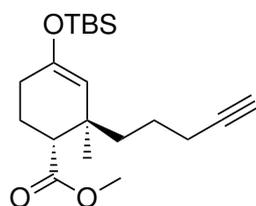
((4'*S*,4*a'R*,8*a'**R*)-5',8*a'*-Dimethyl-4'-((triethylsilyl)oxy)-3',4',4*a'*-7',8',8*a'*-hexahydro-2'*H*-spiro((1,3)dioxolan-2,1'-naphthalen)-6'-yl)methylacetat (4-36)**



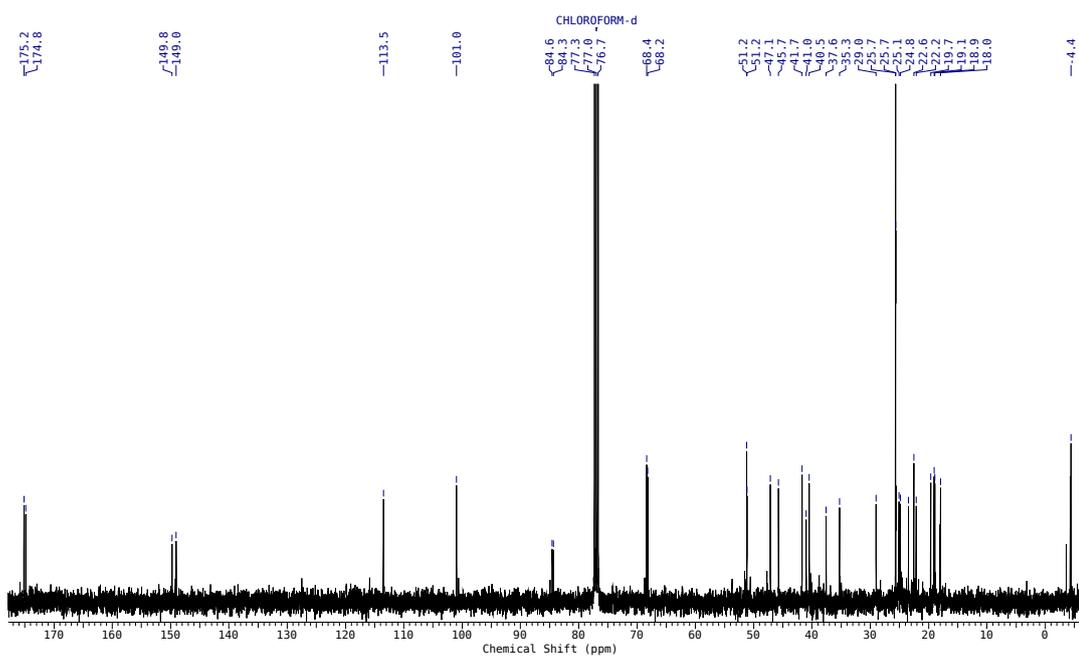
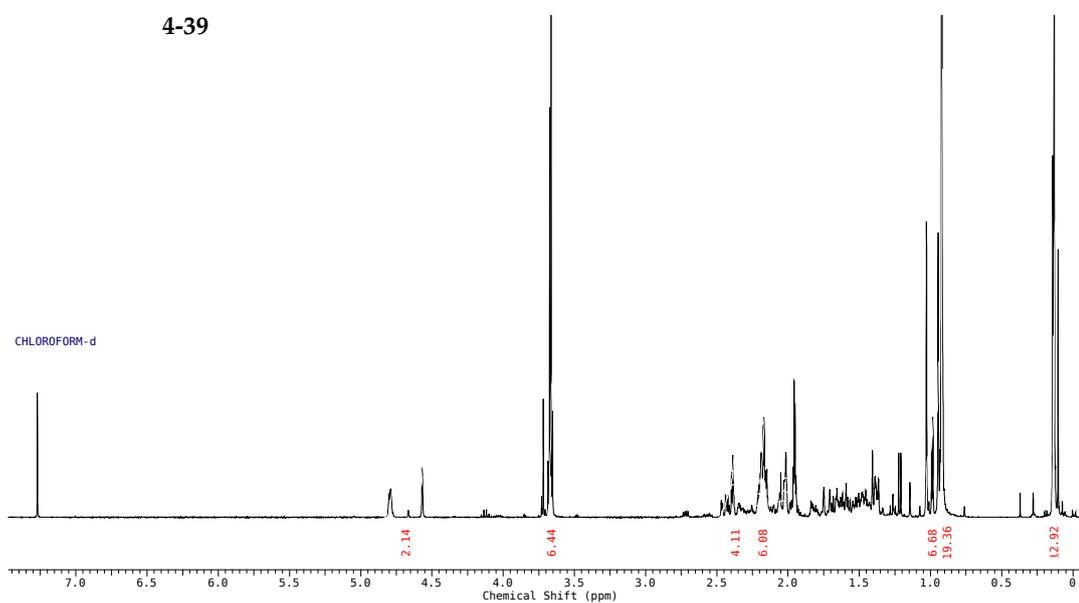
Ethyl-2-((4'*S*,4*a'R*,5'*R*,8*a'**R*)-5',8*a'*-dimethyl-6'-oxo-4'-((triethylsilyl)oxy)octahydro-2'*H*-spiro((1,3)dioxolan-2,1'-naphthalen)-5'-yl)acetat (4-38)**



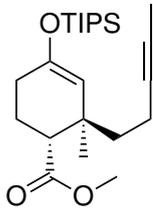
rel-Methyl-(1*R*,2*R*)-4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2-methyl-2-(pent-4-in-1-yl)cyclohex-3-en-1-carboxylat (4-39)



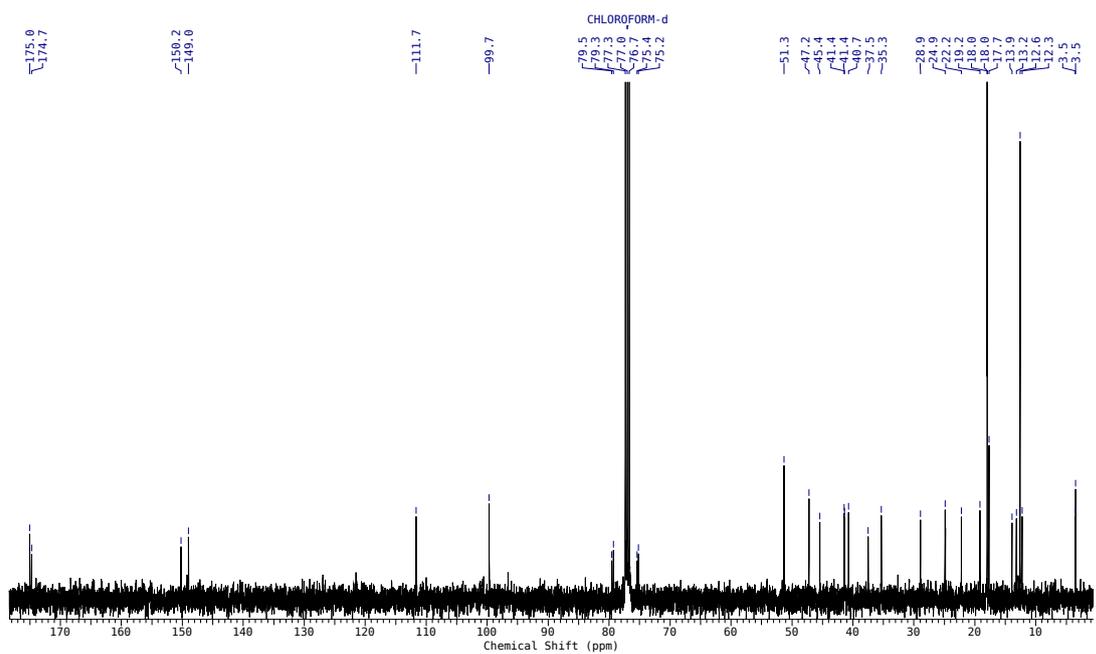
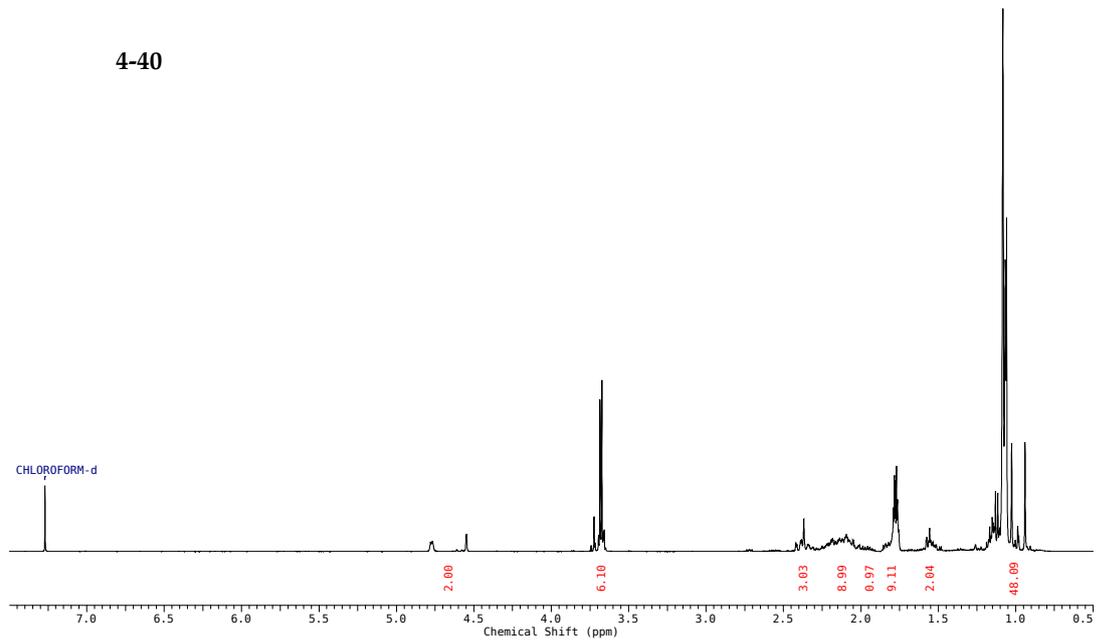
4-39



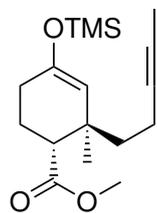
rel-Methyl-(1*R*,2*R*)-2-methyl-2-(pent-3-in-1-yl)-4-((triisopropylsilyl)oxy)cyclohex-3-encarboxylat (4-40)



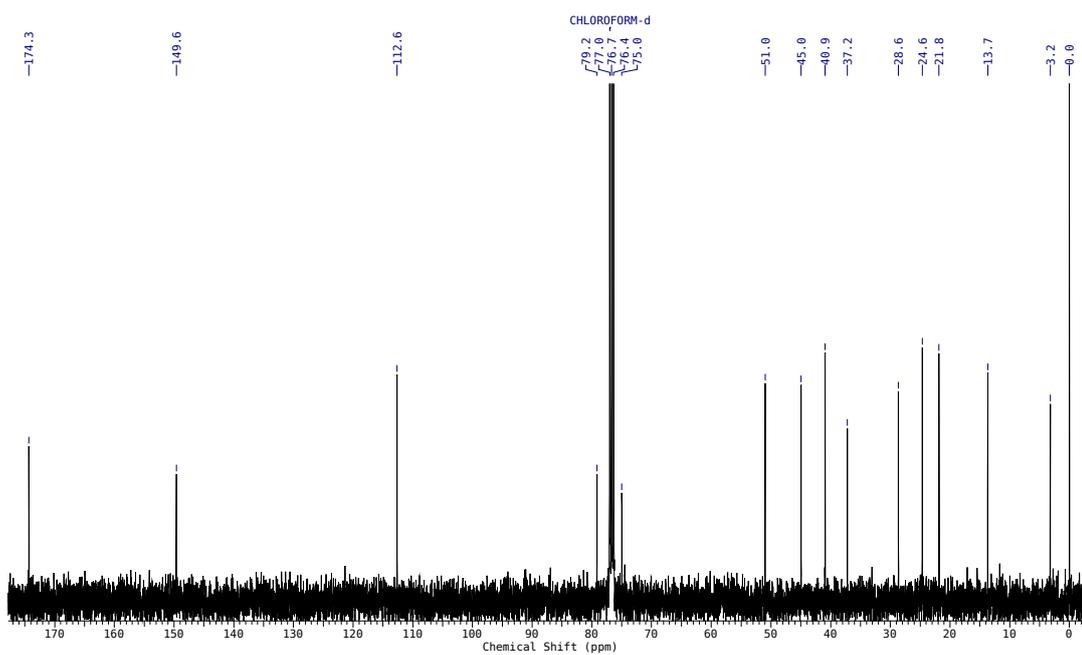
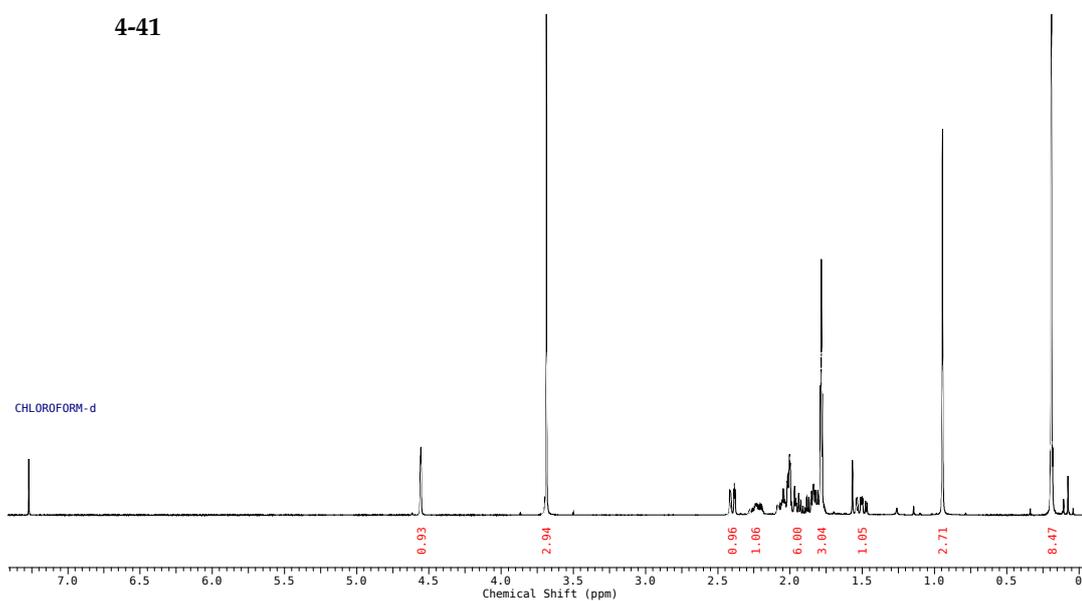
4-40



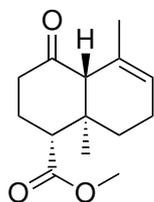
rel-(1*R*,2*R*)-Methyl-2-methyl-2-(pent-3-in-1-yl)-4-((trimethylsilyl)oxy)cyclohex-3-encarboxylat (4-41)



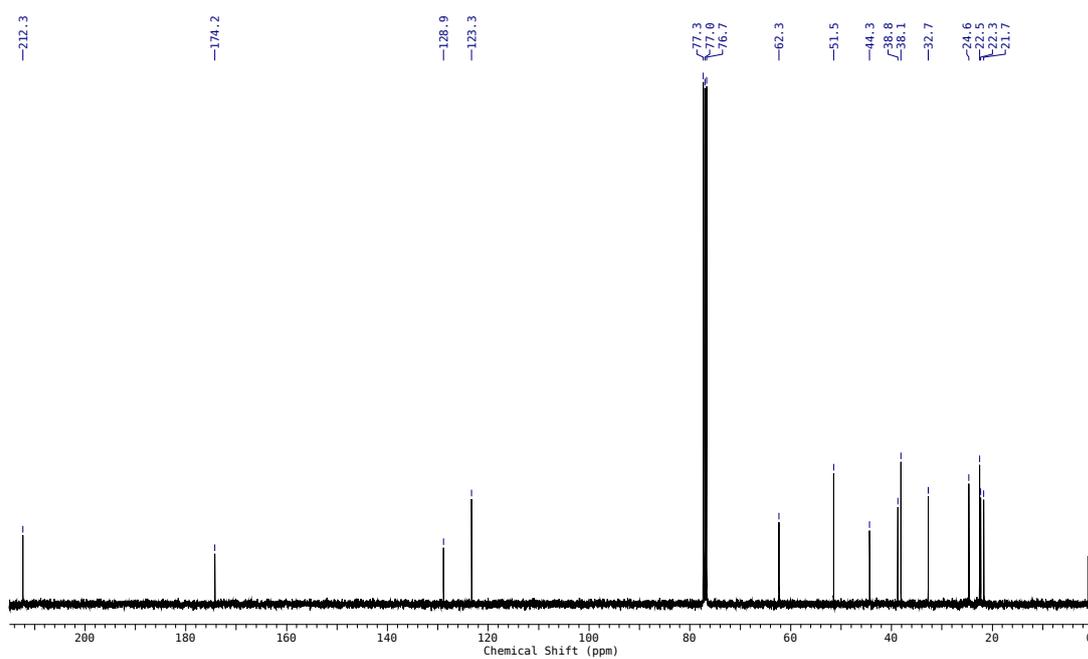
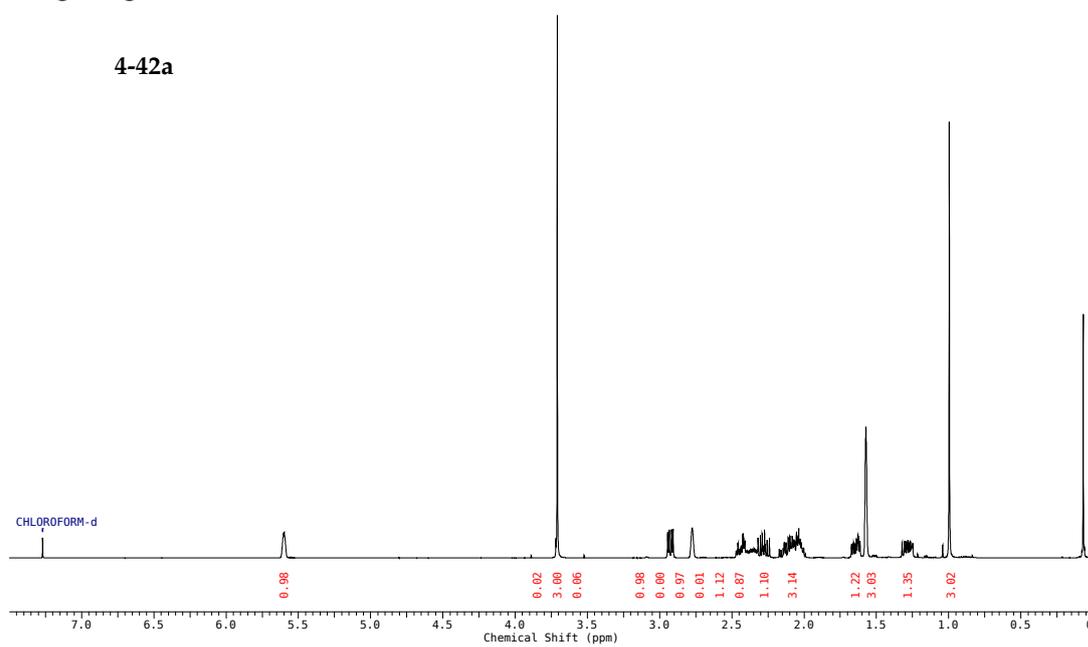
4-41



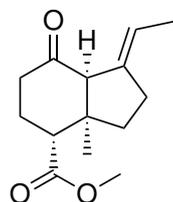
rel-(1*R*,4*aR*,8*aR*)-Methyl-5,8*a*-dimethyl-4-oxo-1,2,3,4,4*a*,7,8,8*a*-octahydronaphthalen-1-carboxylat (4-42a)



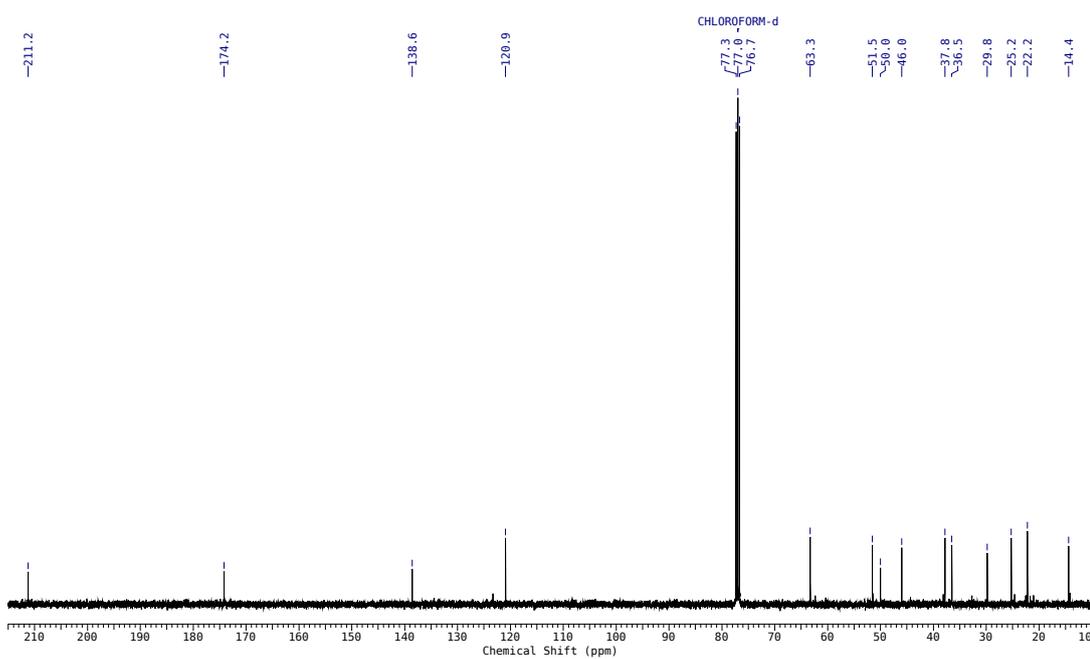
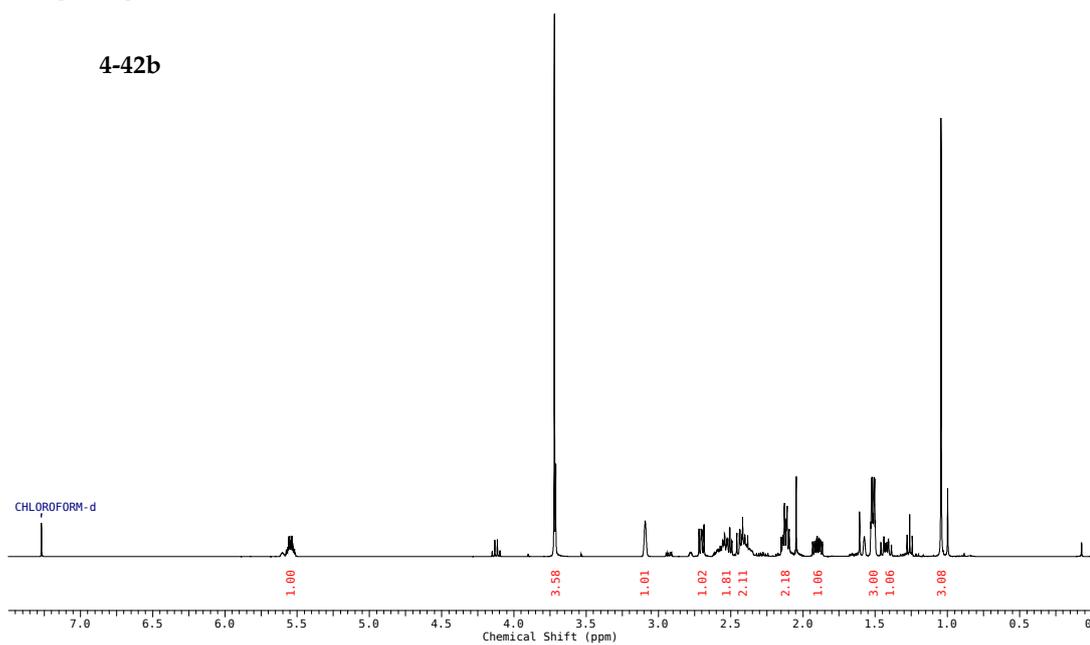
4-42a



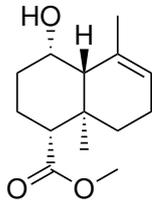
rel-(3*aR*,4*R*,7*aS*)-Methyl-1-ethyliden-3*a*-methyl-7-oxooctahydro-1*H*-inden-4-carboxylat (4-42b)



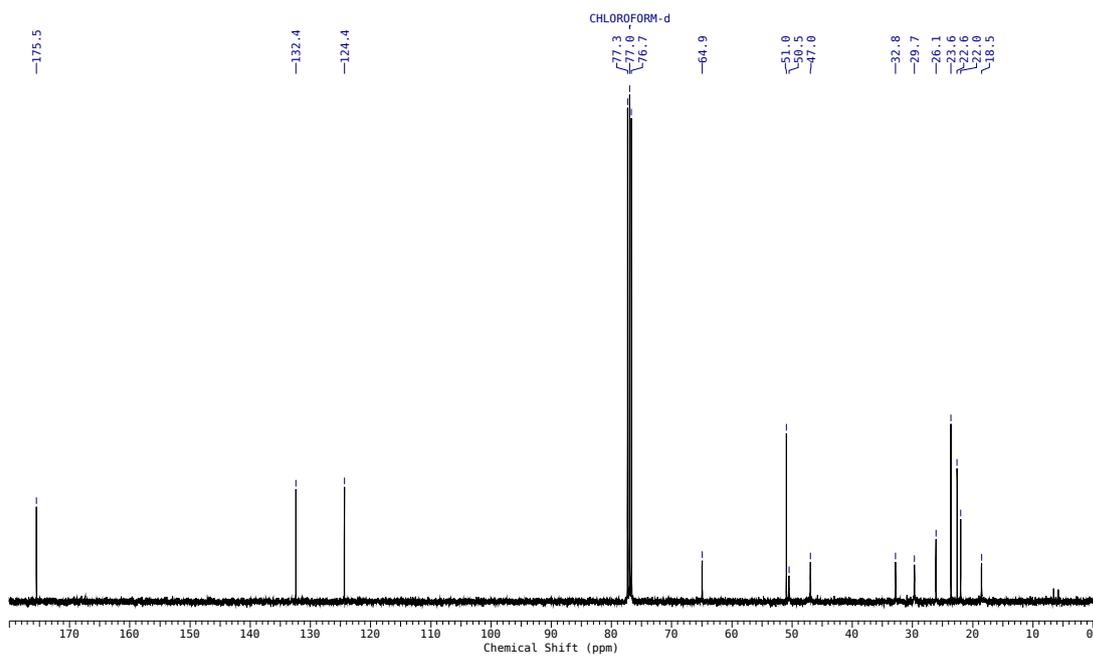
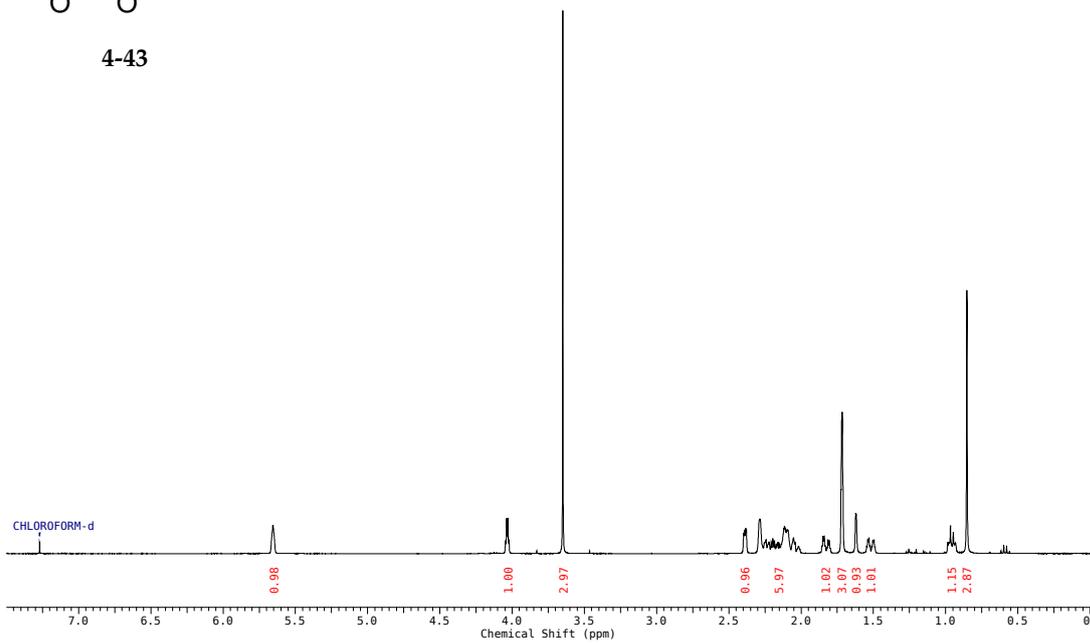
4-42b



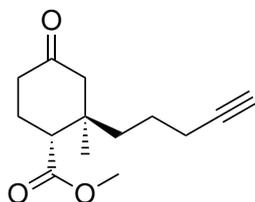
rel-(1*R*,4*S*,4*aR*,8*aR*)-Methyl-4-hydroxy-5,8*a*-dimethyl-1,2,3,4-,
4*a*,7,8,8*a*-octahydronaphthalen-1-carboxylat (4-43)



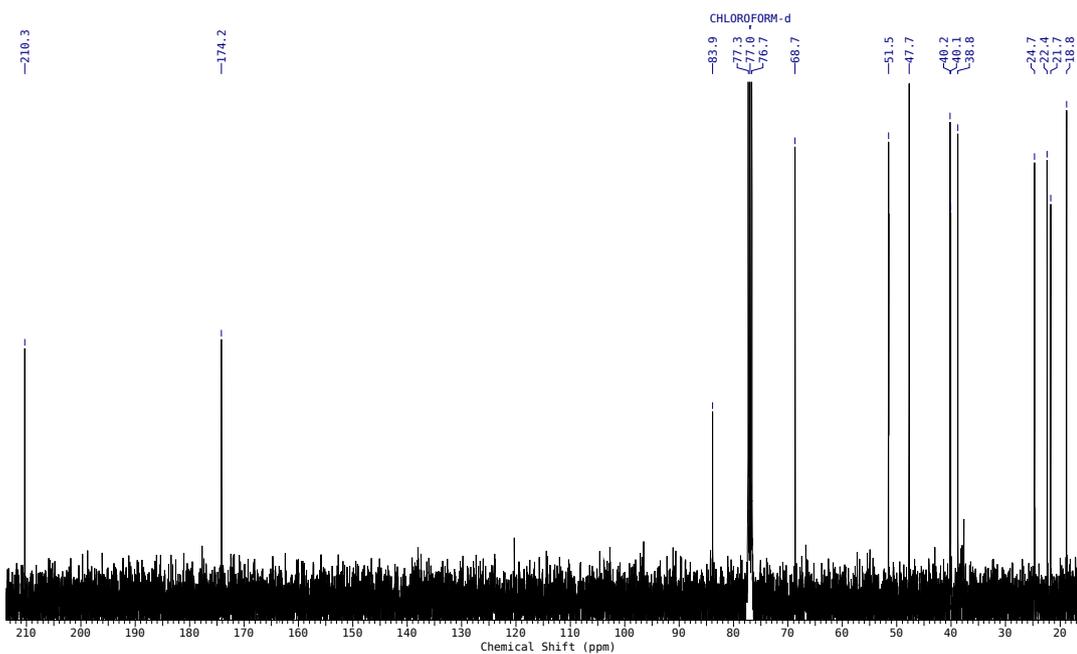
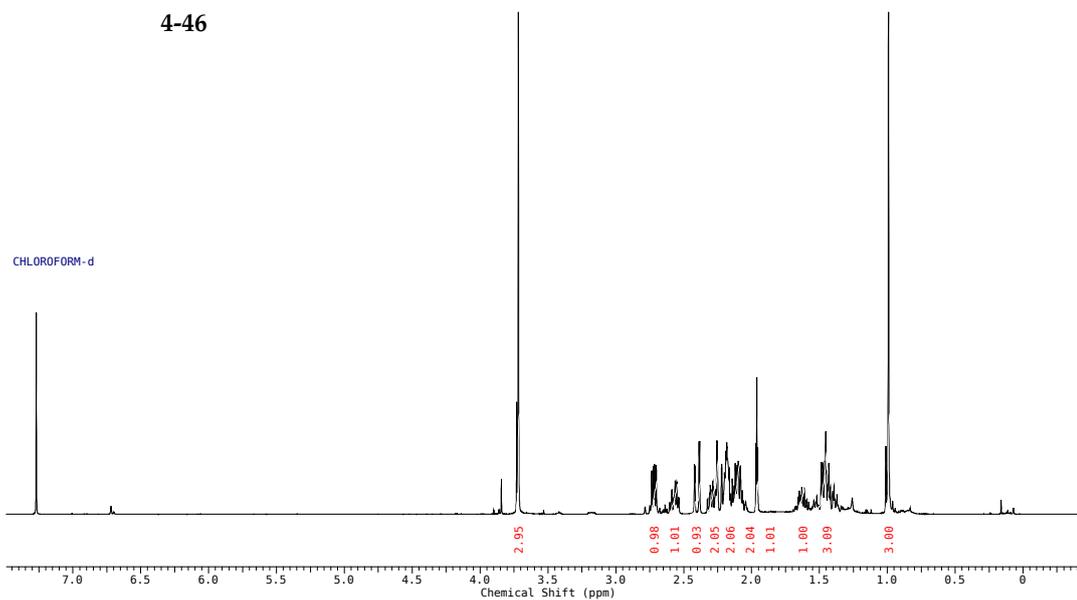
4-43

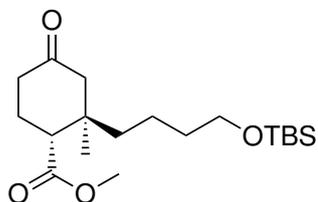


Methyl-(1*R*,2*R*)-2-methyl-4-oxo-2-(pent-4-in-1-yl)cyclohexan-1-carboxylat (4-46)

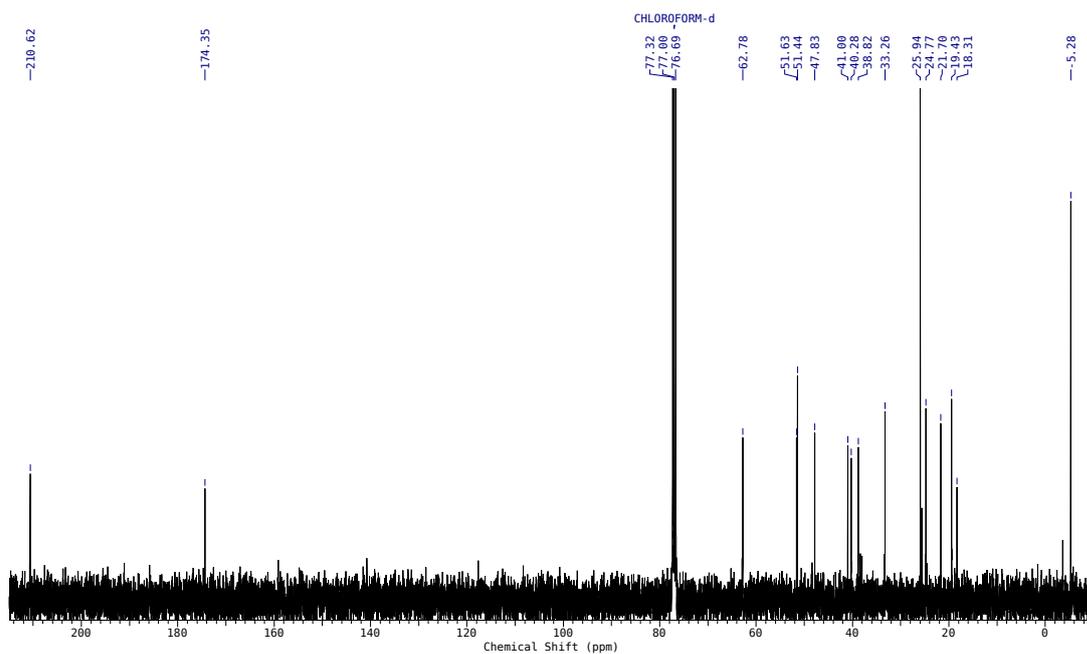
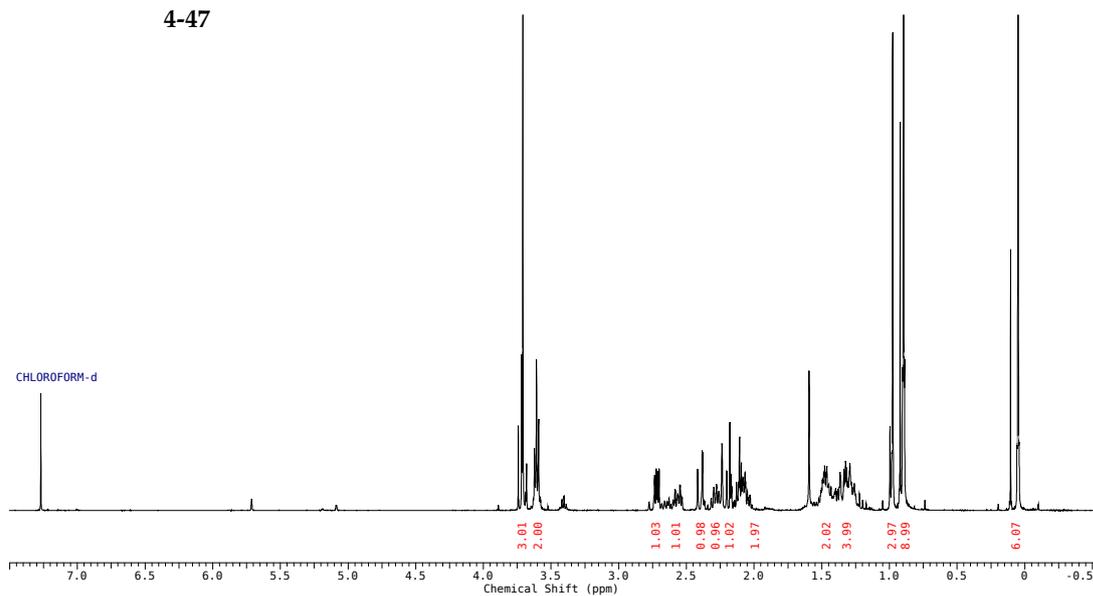


4-46

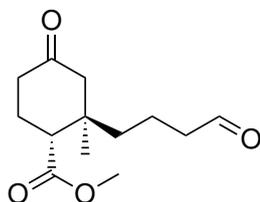


Methyl-(1*R*,2*R*)-2-(4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)butyl)-2-methyl-4-oxocyclohexan-1-carboxylat (4-47)

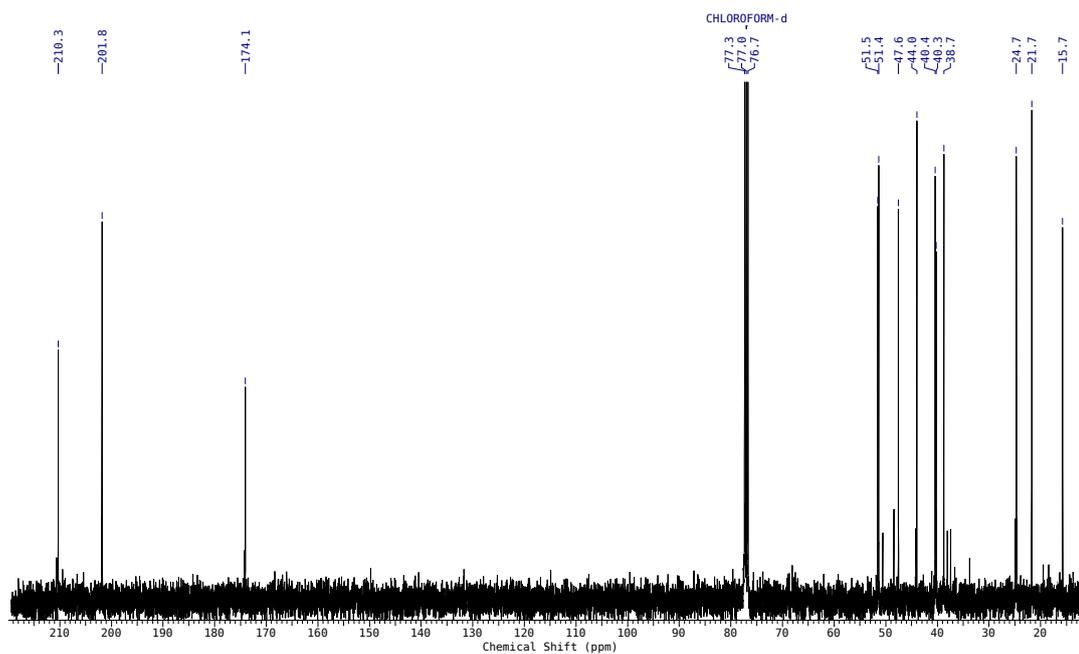
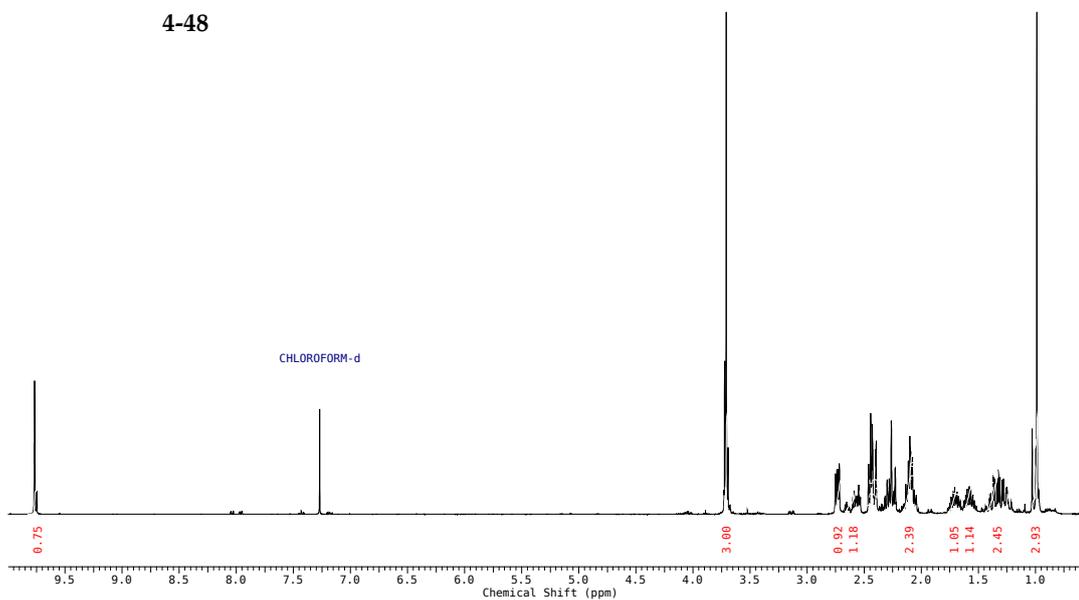
4-47



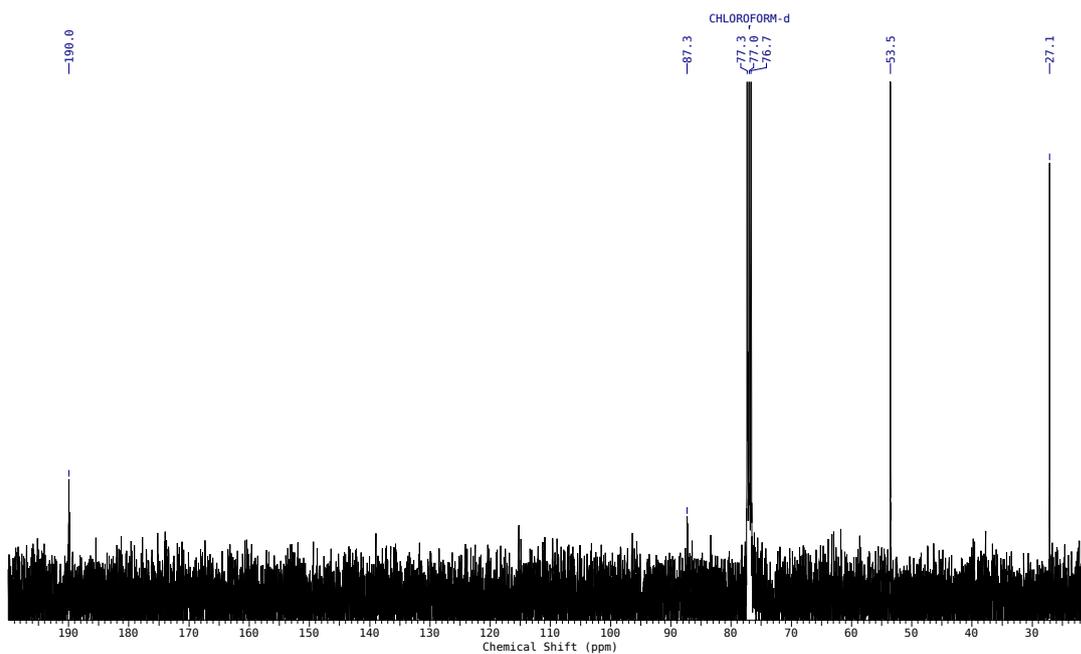
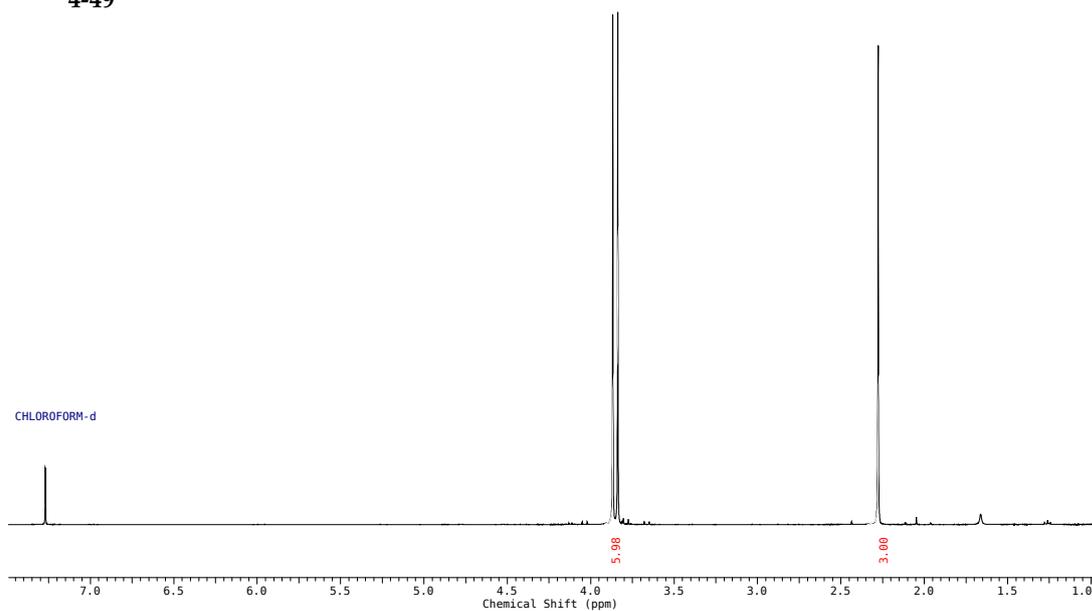
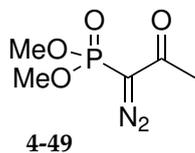
Methyl-(1*R*,2*R*)-2-methyl-4-oxo-2-(4-oxobutyl)cyclohexan-1-carboxylat (4-48)

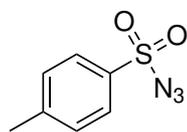
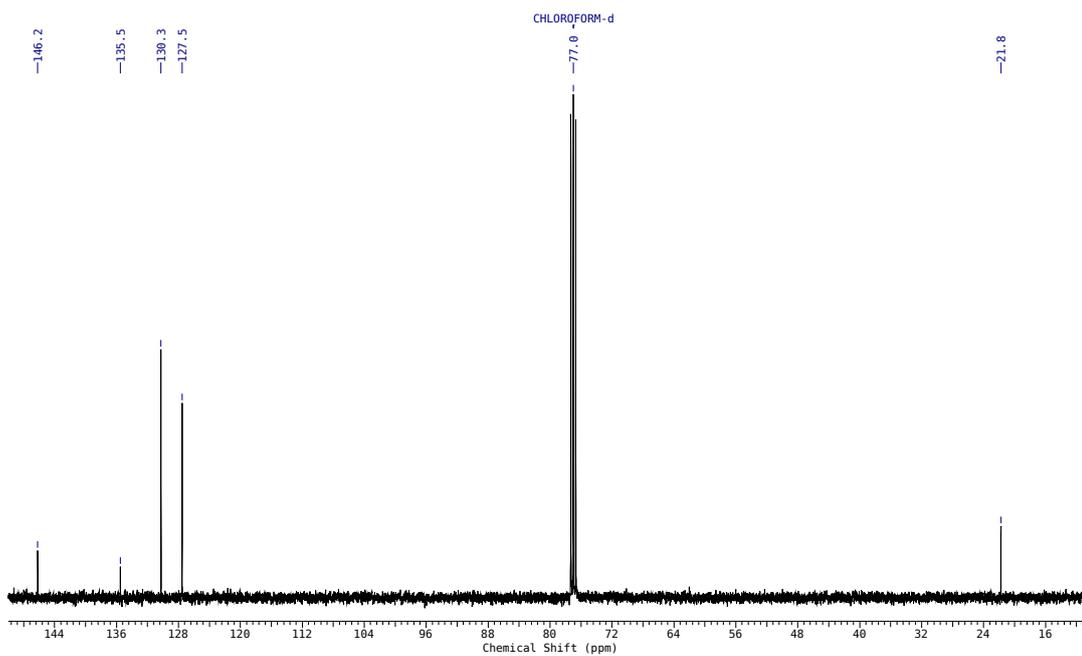
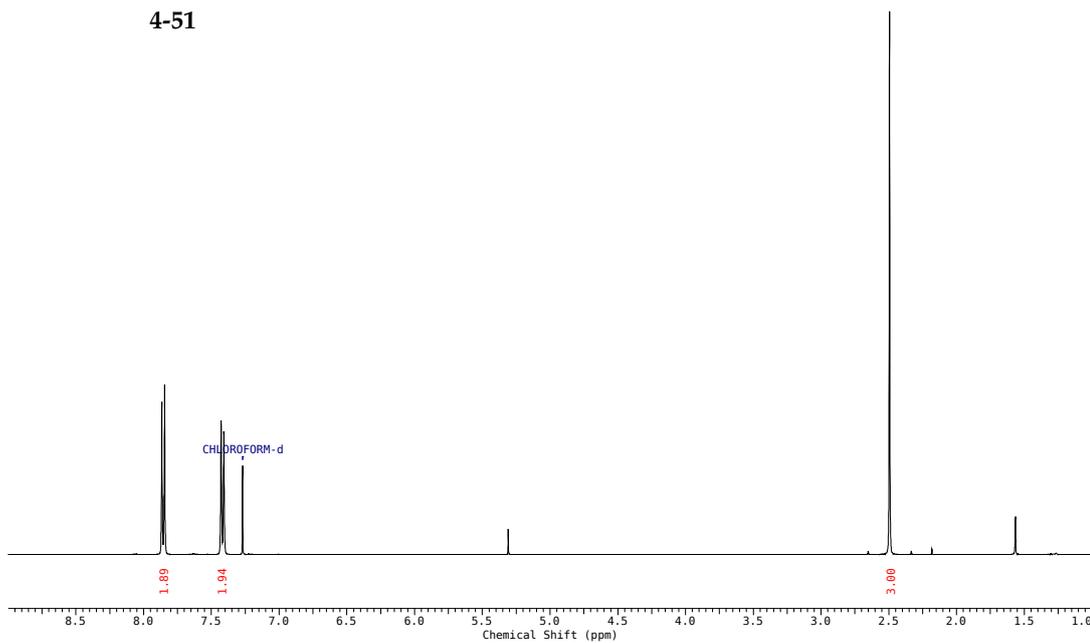


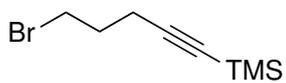
4-48



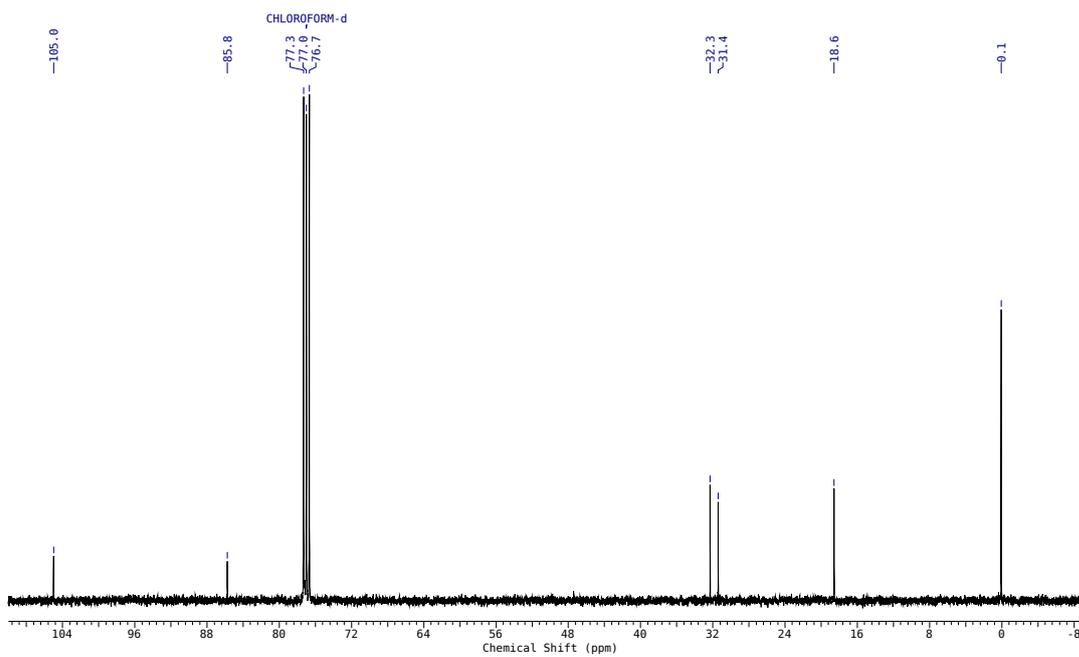
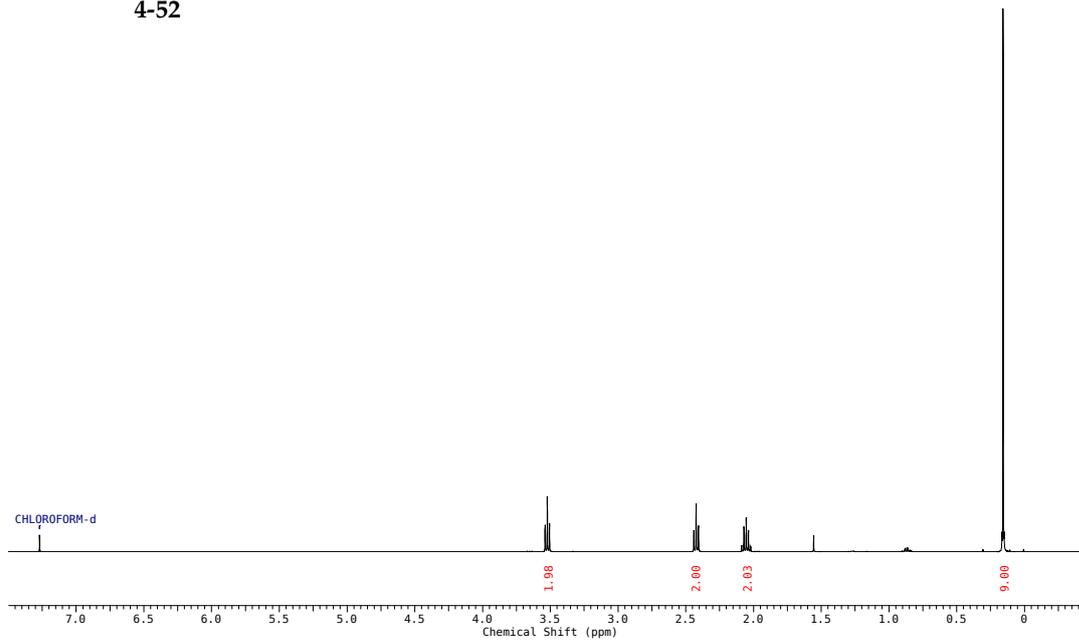
Dimethyl(1-diazo-2-oxopropyl)-phosphonat, Ohira-Bestmann-Reagenz (4-49)

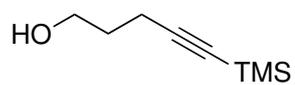


***p*-Toluolsulfonylazid (4-51)****4-51**

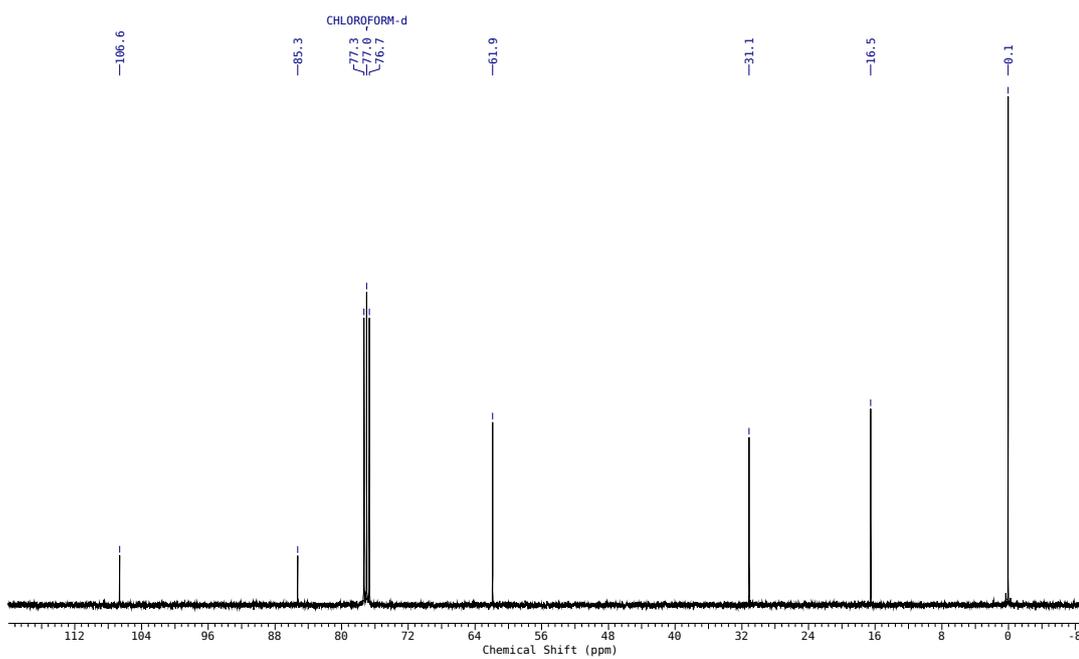
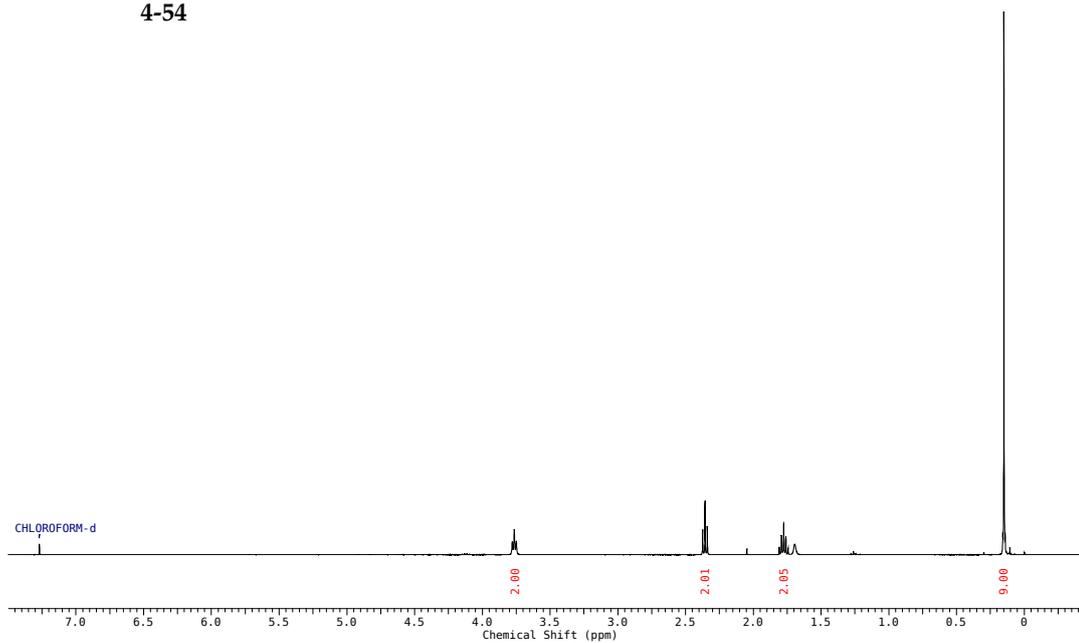
(5-Bromopent-1-yn-1-yl)trimethylsilan (4-52)

4-52

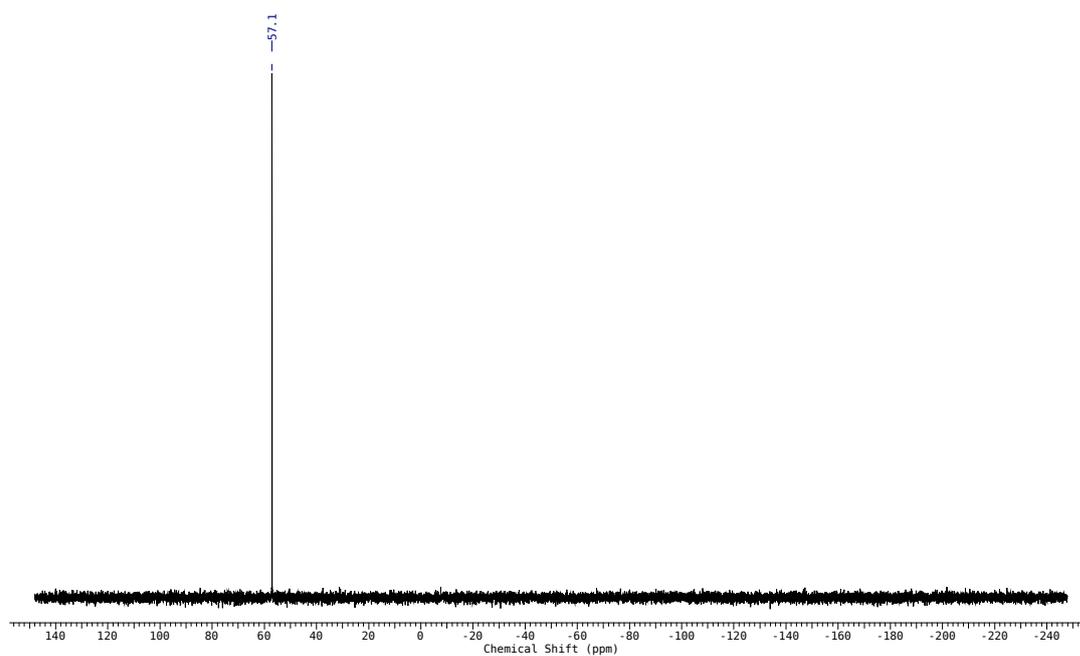
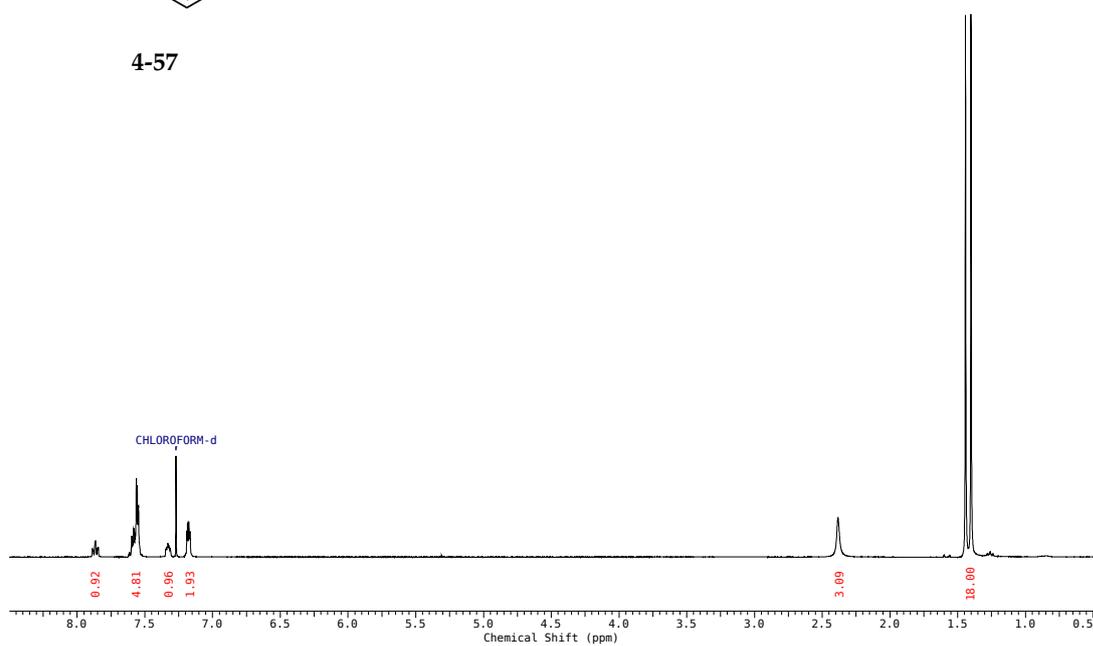
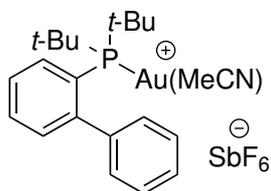


5-(Trimethylsilyl)pent-4-yn-1-ol (4-54)

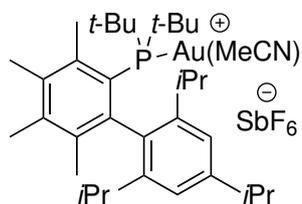
4-54



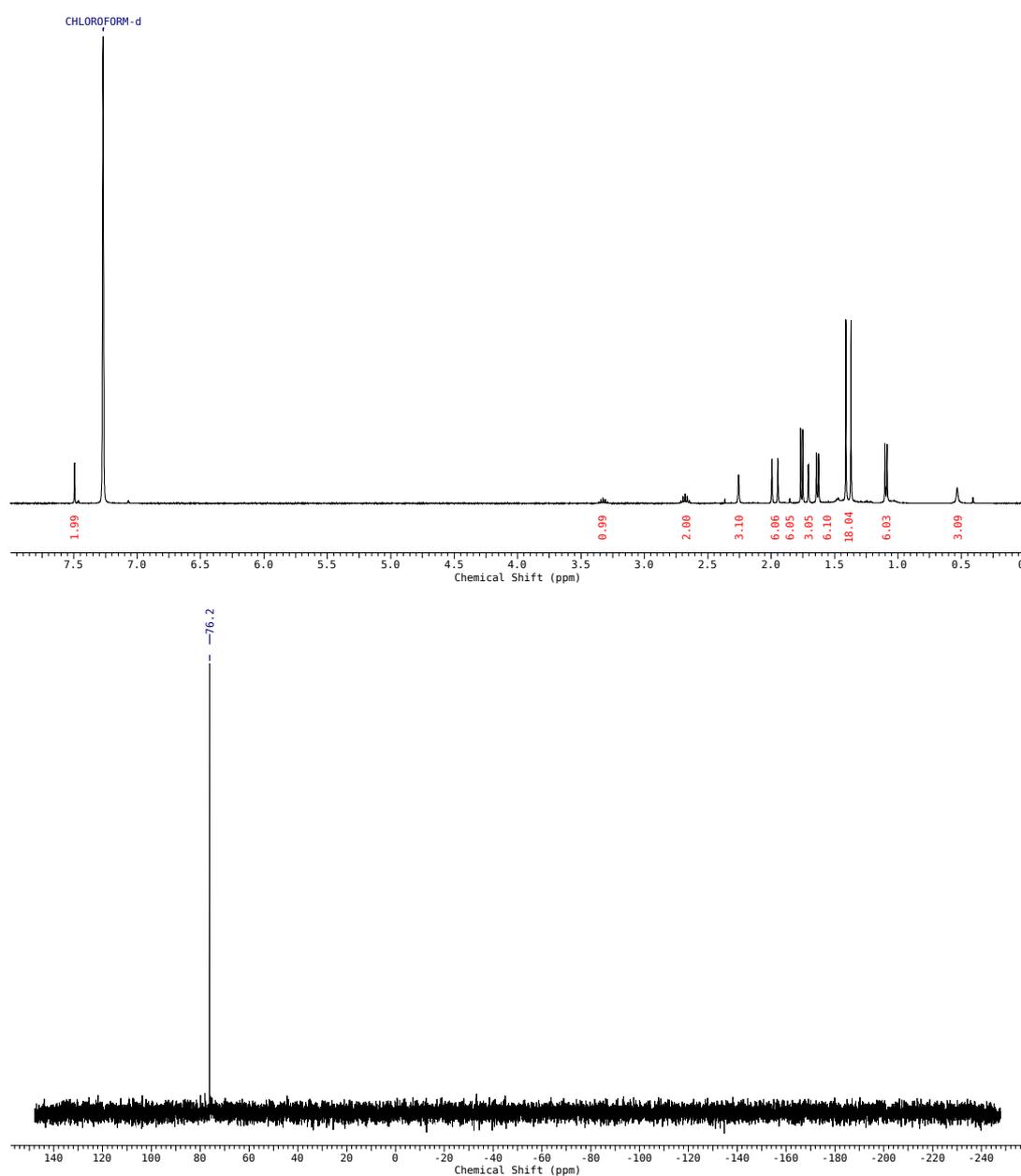
(Acetonitril)-[(2-biphenyl)-di-*tert*-butylphosphin]-gold(I)-hexafluoroantimonat, JohnPhos-Au(MeCN)SbF₆ (4-57)



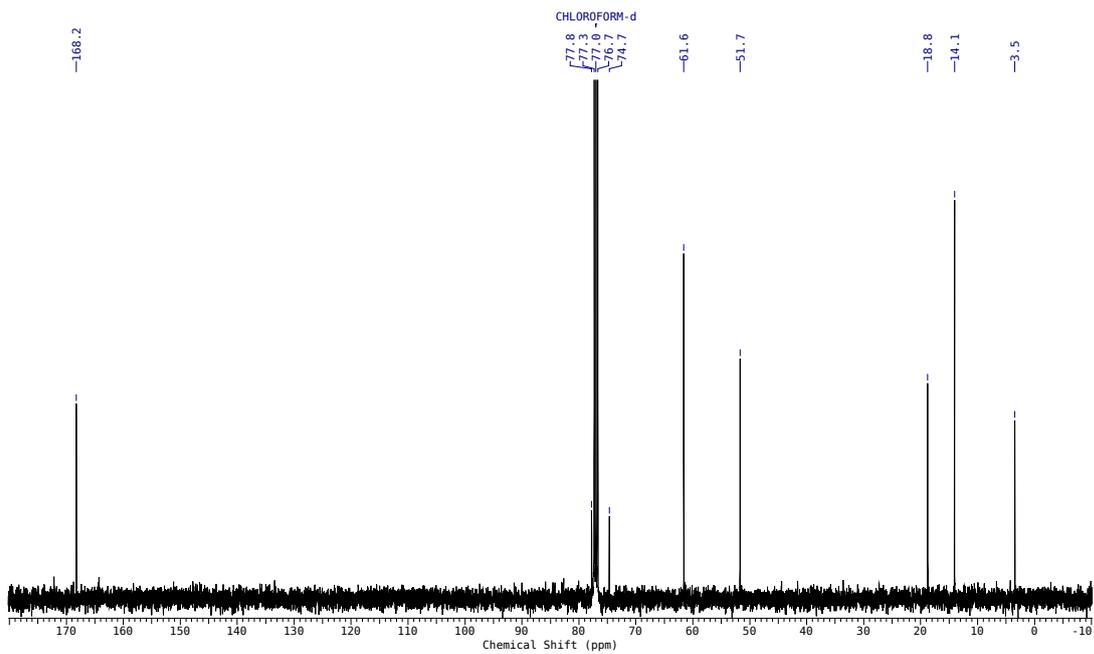
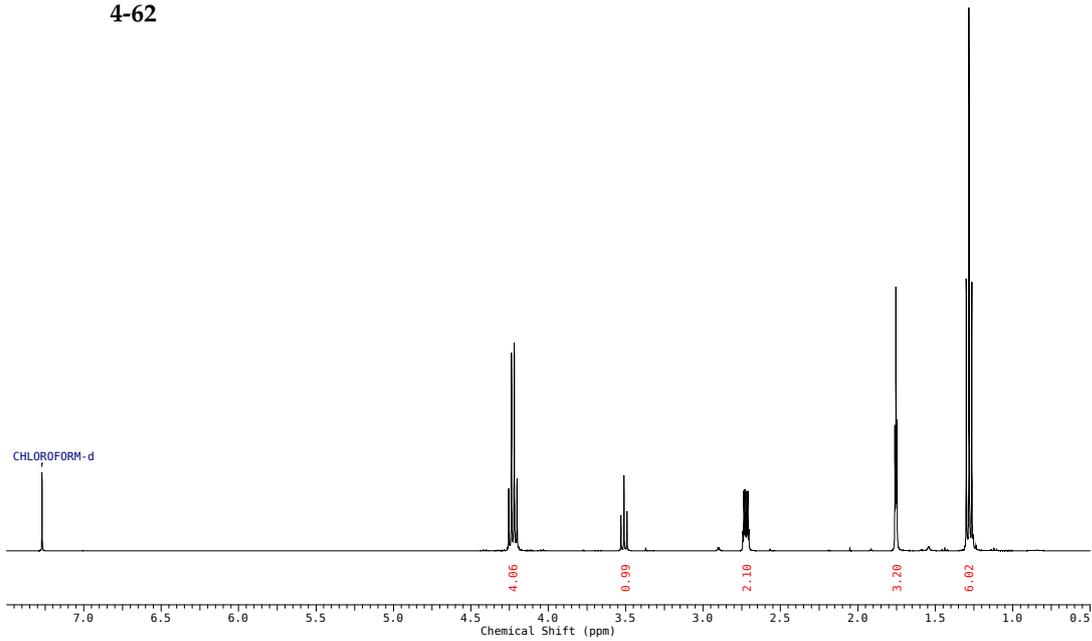
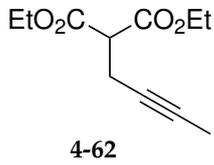
(Acetonitril)-(2-di-*tert*-butylphosphino-3,4,5,6-tetramethyl-2',4',6'-triisopropylbiphenyl)gold(I)-hexafluoroantimonat,
 $\text{Me}_4\text{-XPhos-Au(MeCN)SbF}_6$ (4-59)



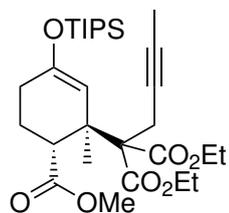
4-59



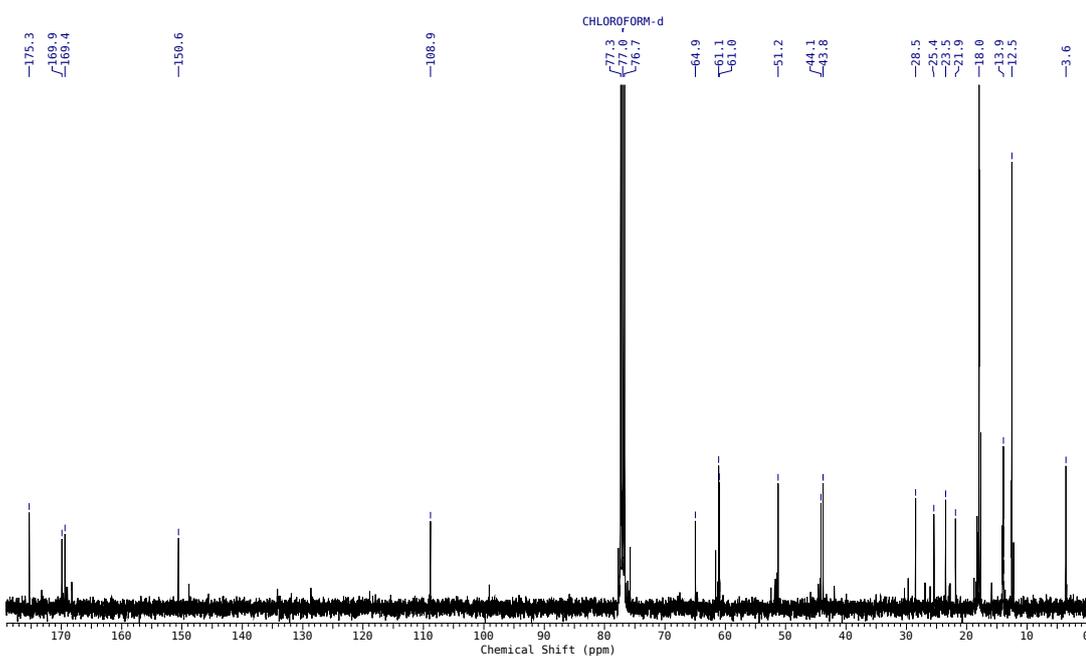
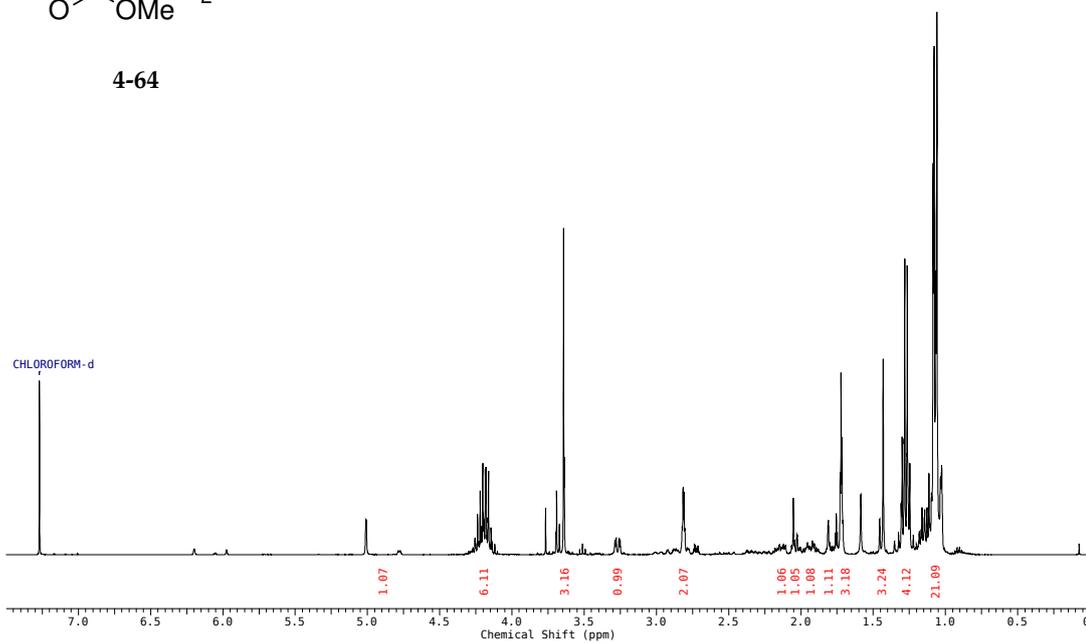
Diethyl-2-(but-2-in-1-yl)malonat (4-62)

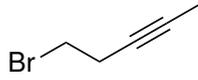


***rel*-Diethyl-2-(but-2-in-1-yl)-2-((1*R*,6*R*)-6-(methoxycarbonyl)-1-methyl-3-((triisopropylsilyl)oxy)cyclohex-2-en-1-yl)malonate (4-64)**

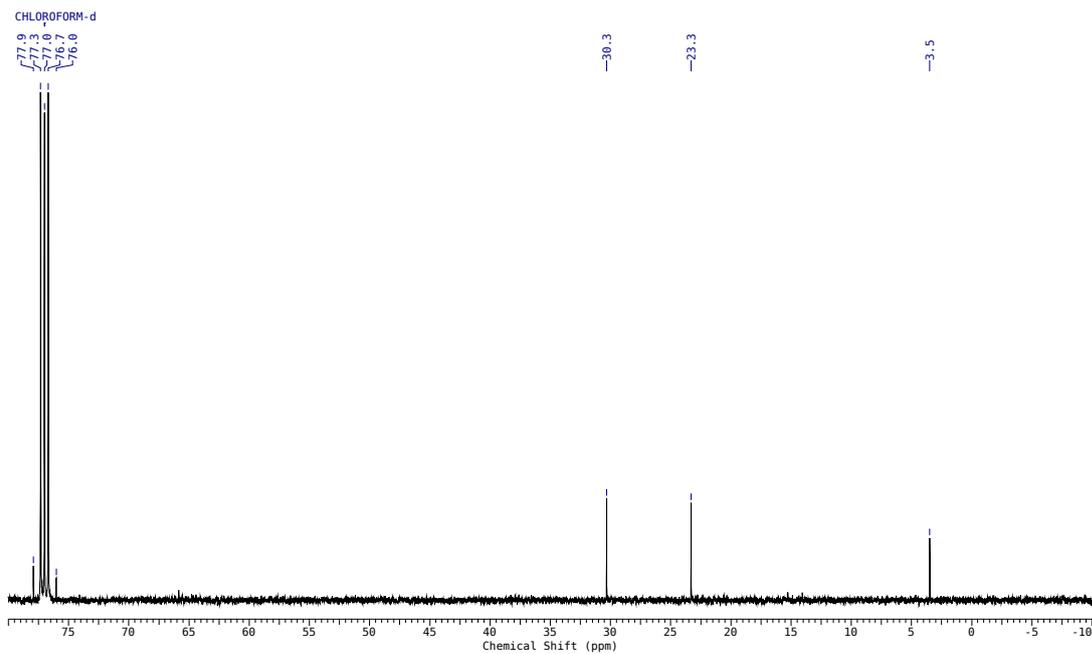
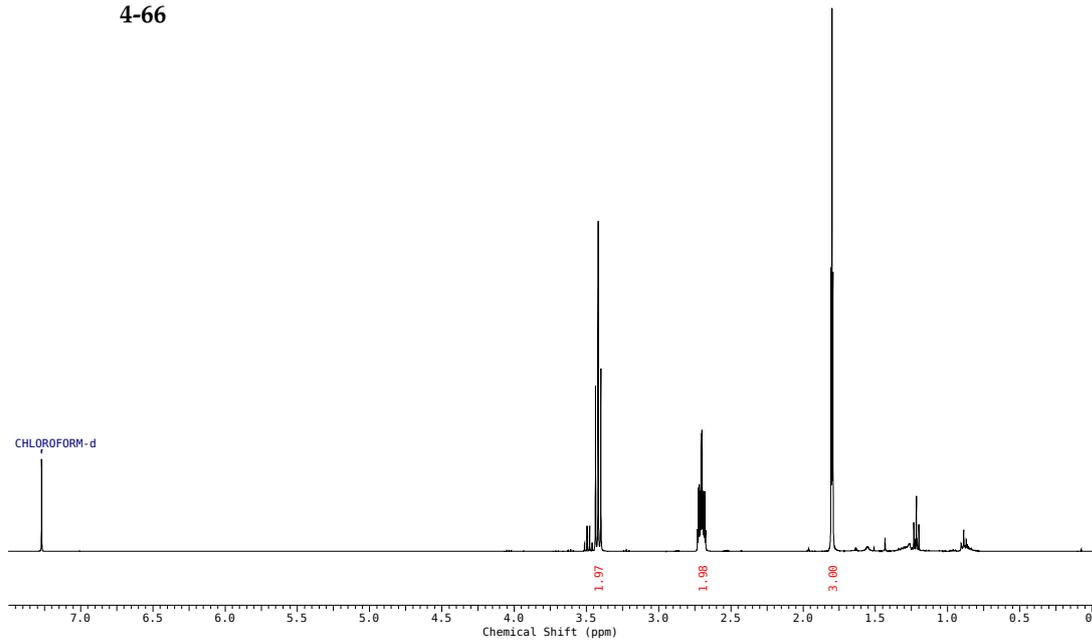


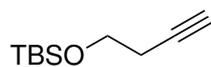
4-64



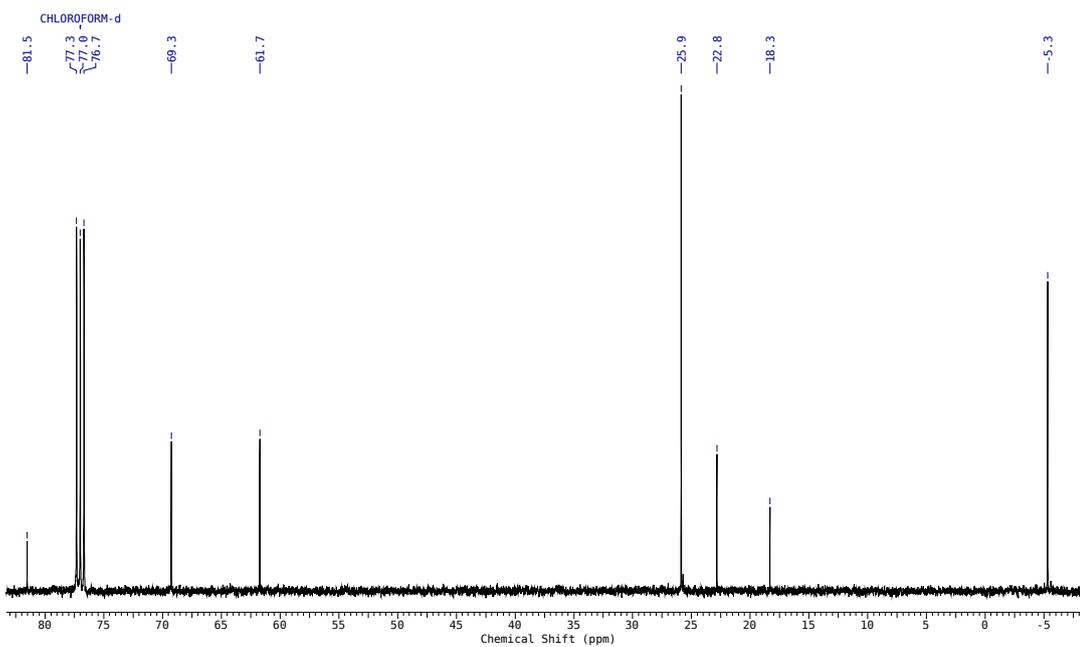
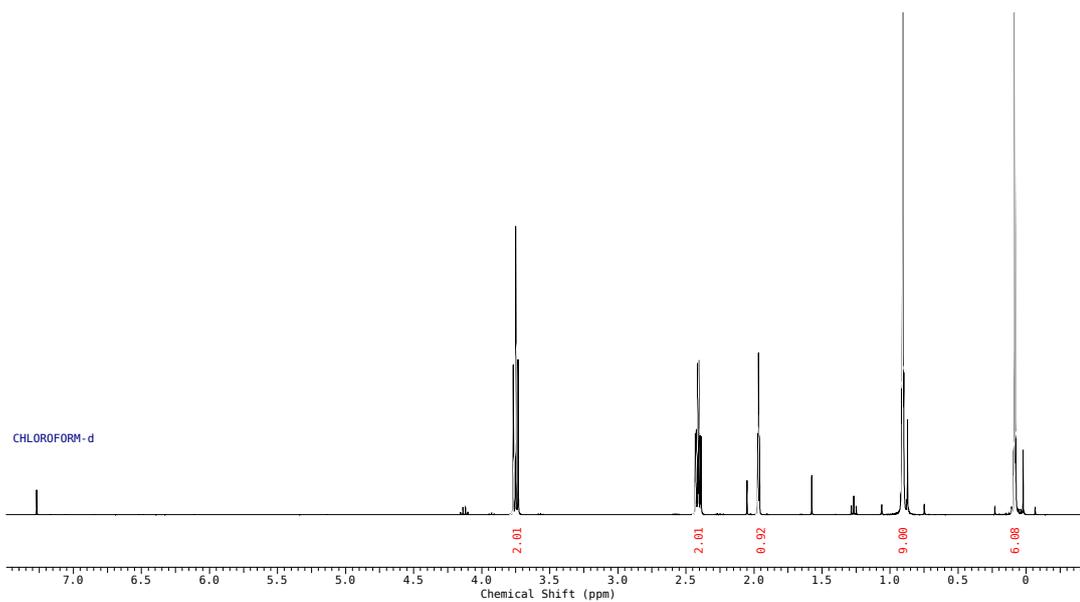
5-Bromopent-2-in (4-66)

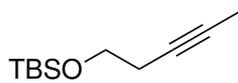
4-66



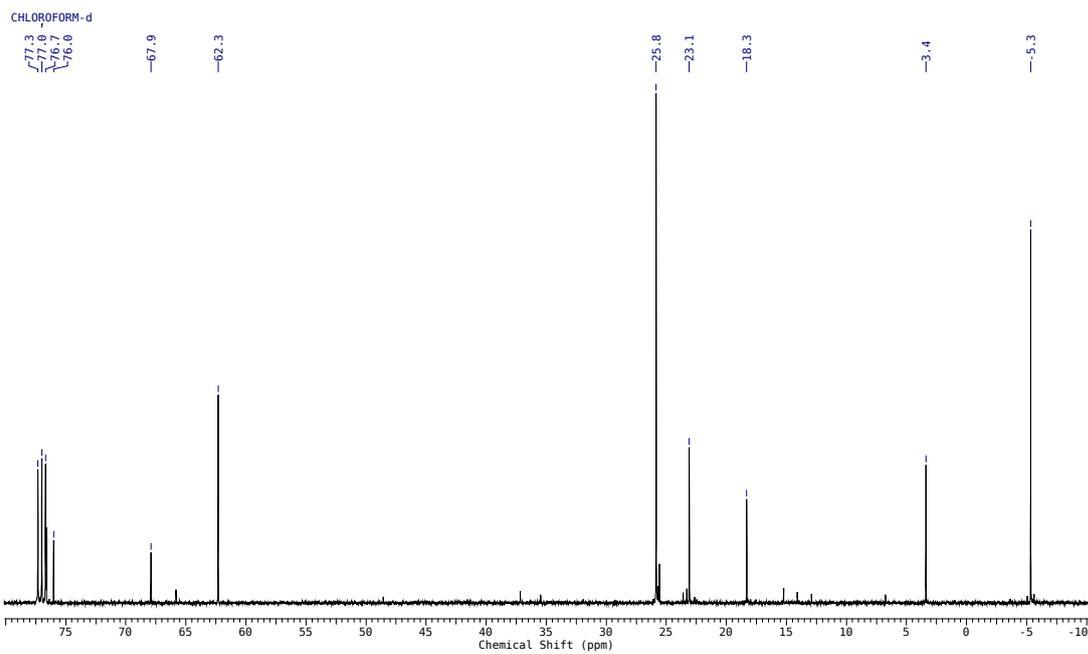
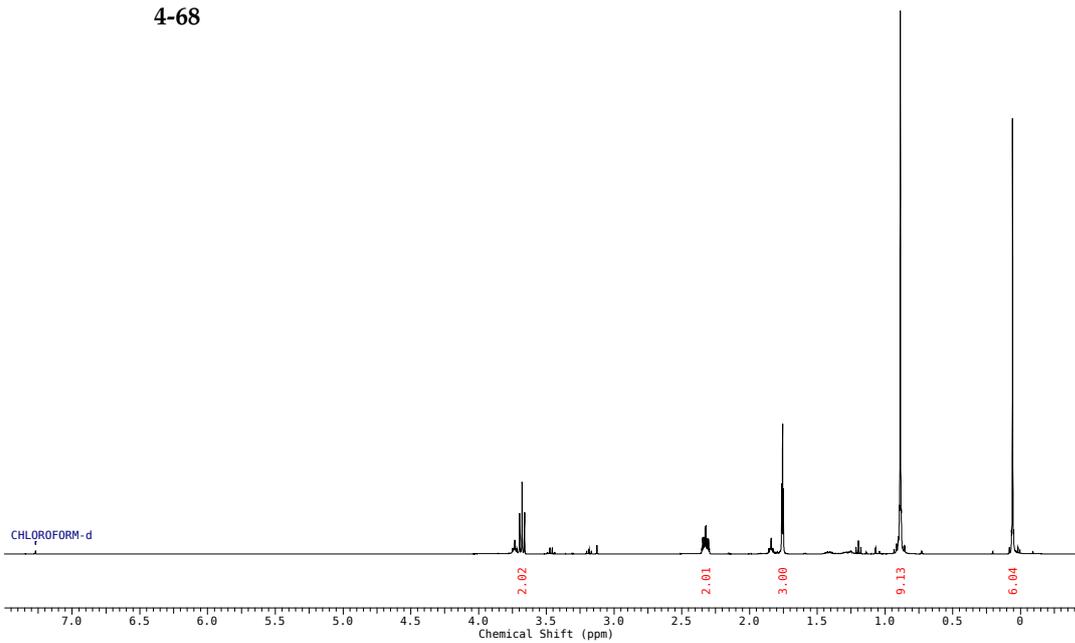
(But-3-in-1-yloxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (4-67)

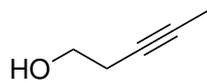
4-67



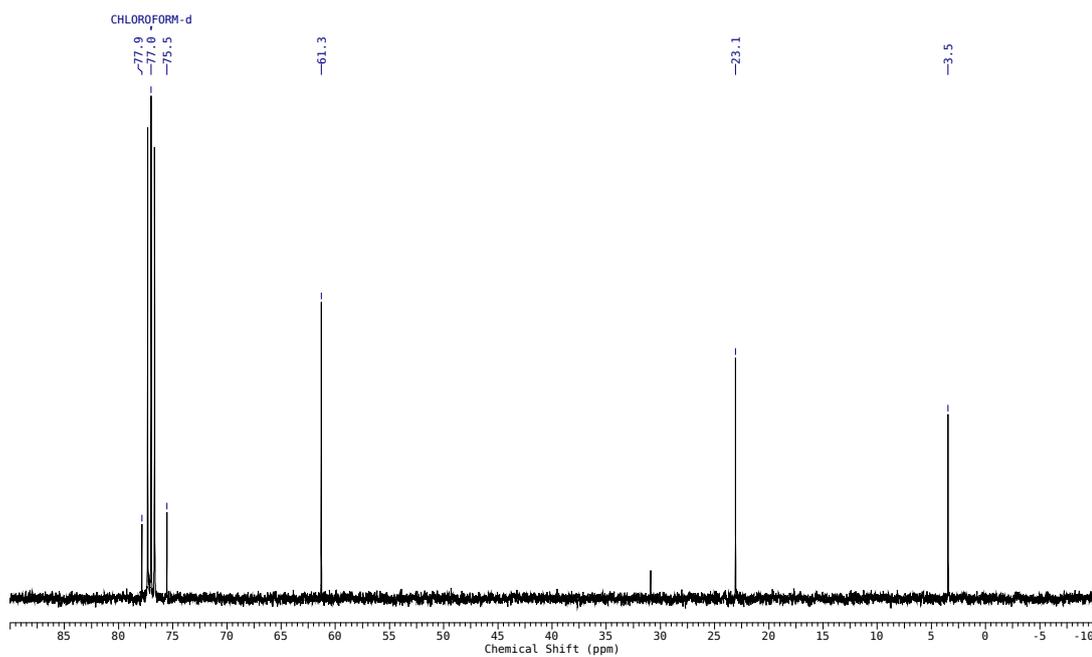
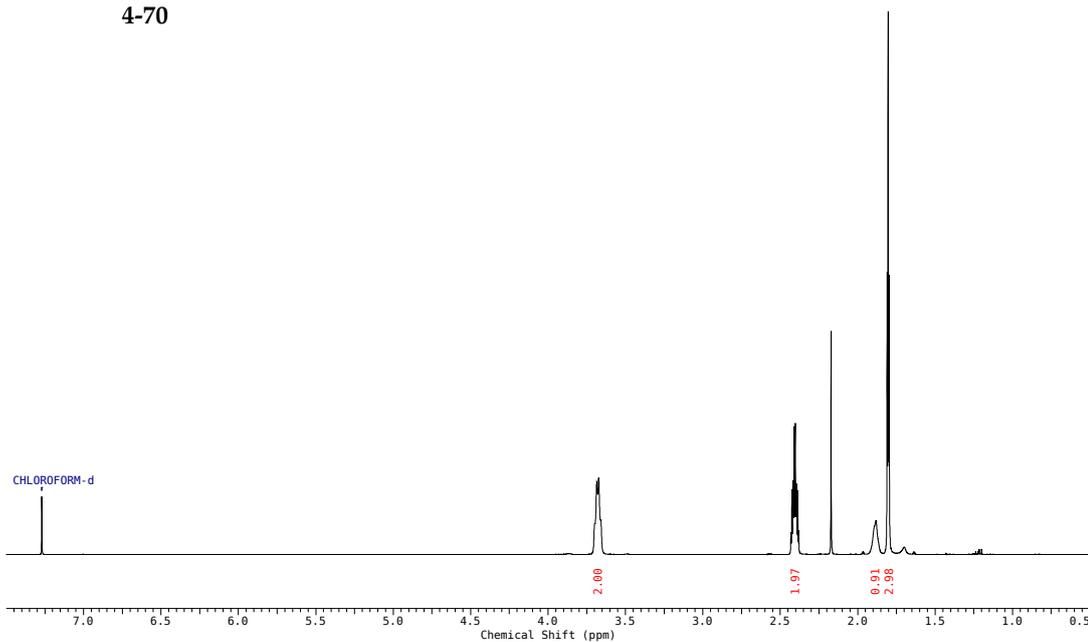
tert-Butyldimethyl(pent-3-in-1-yloxy)silan (4-68)

4-68

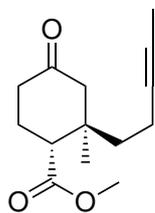


Pent-3-in-1-ol (4-70)

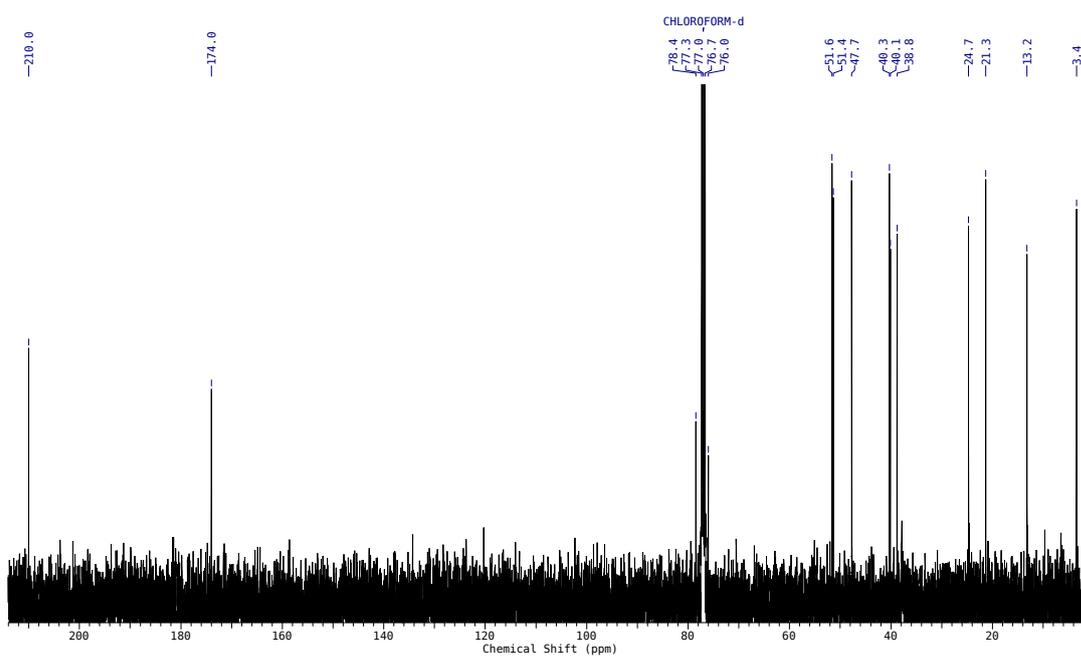
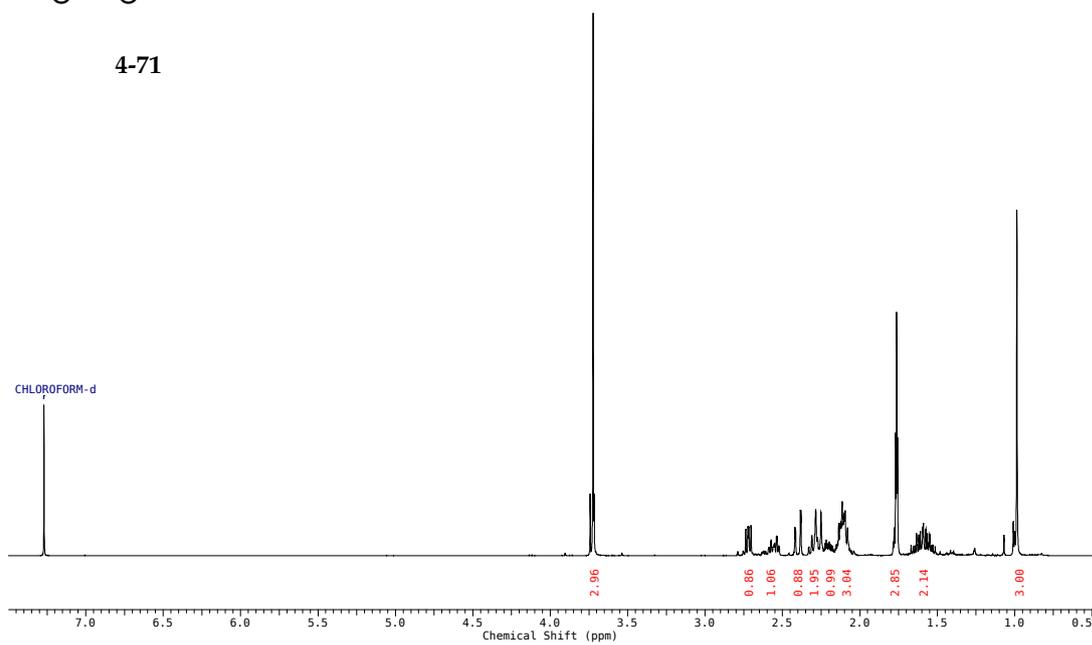
4-70



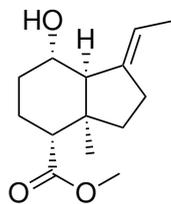
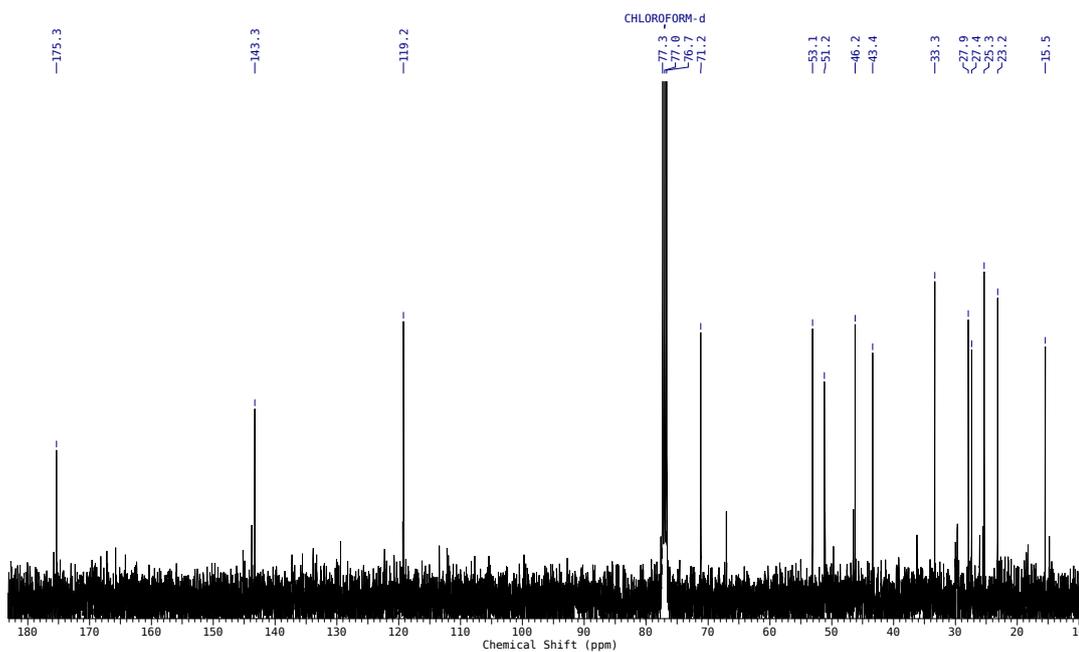
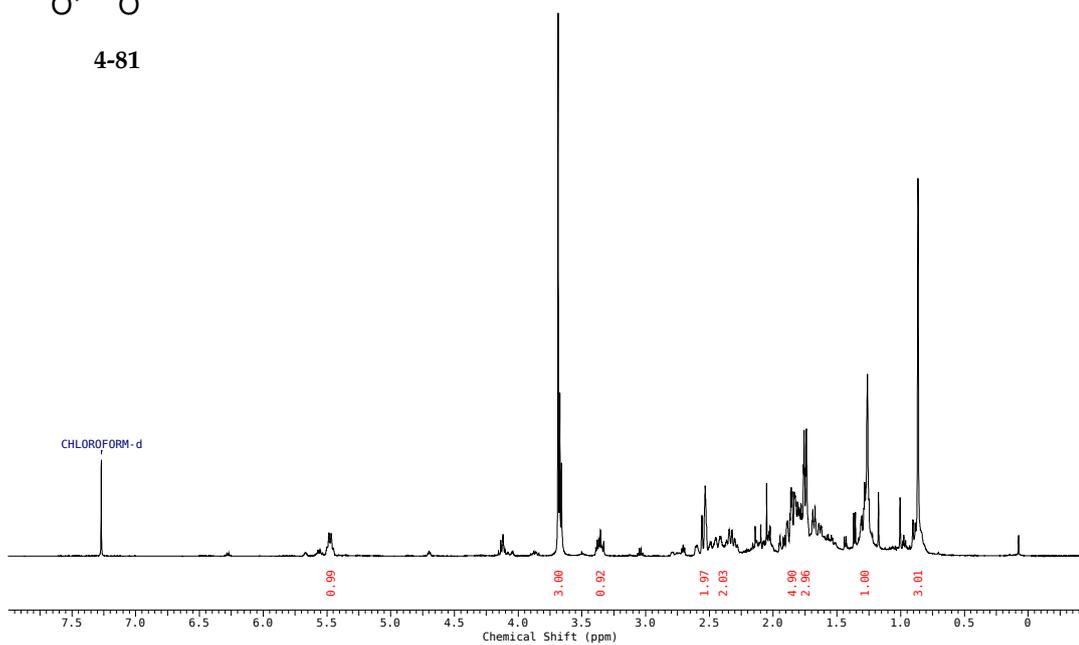
rel-Methyl-(1*R*,2*R*)-2-methyl-4-oxo-2-(pent-3-in-1-yl)cyclohexanecarboxylat (4-71)



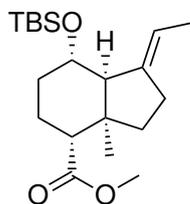
4-71



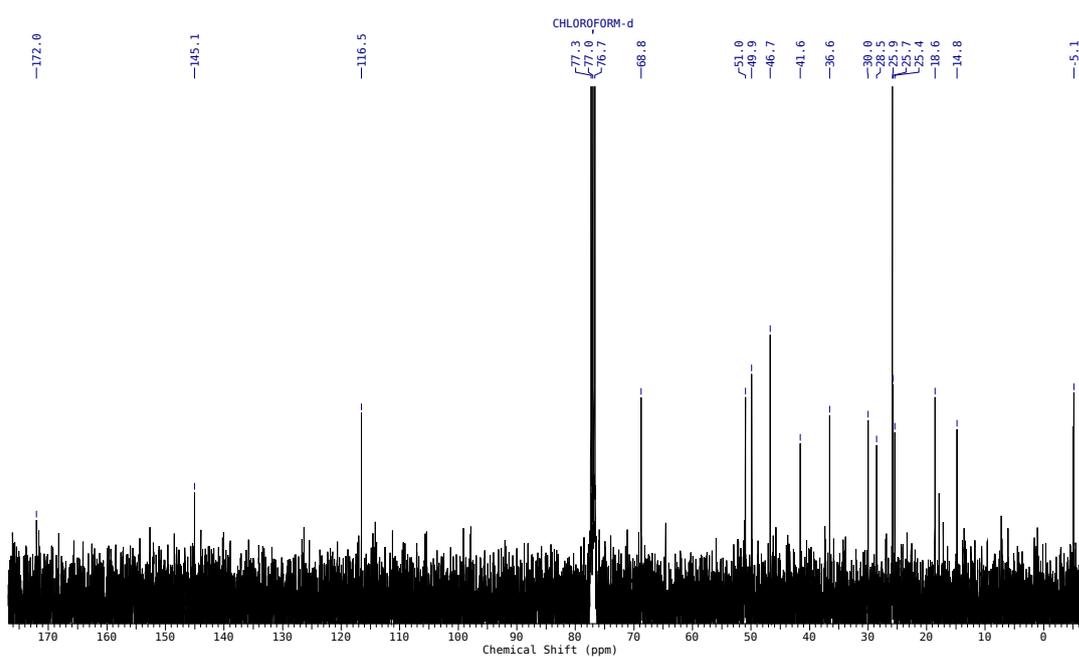
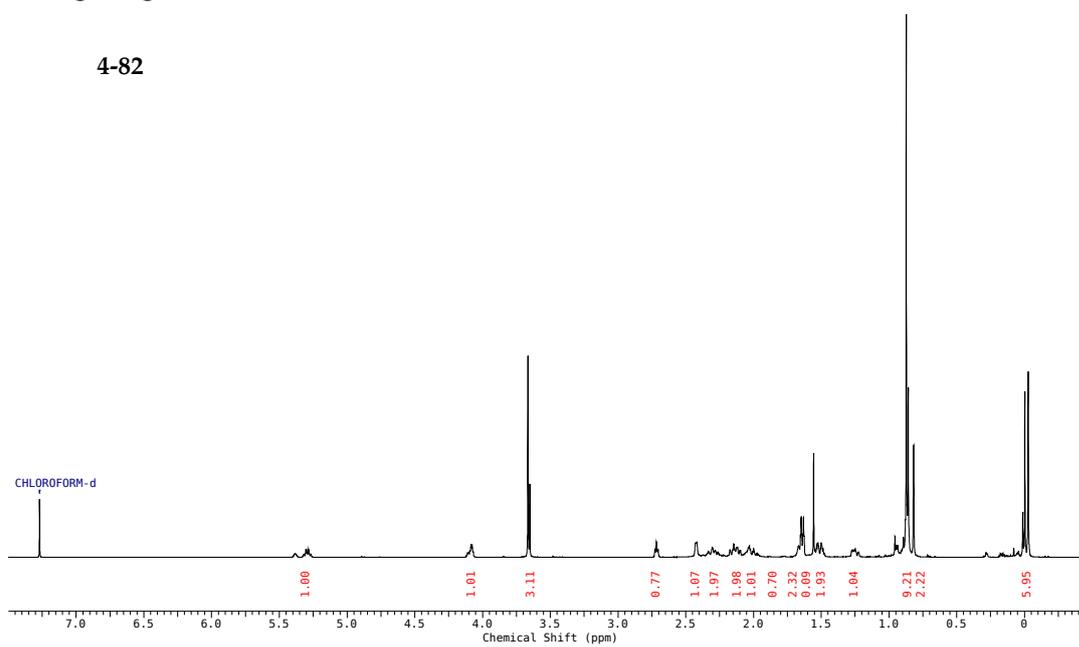
rel-(3a*R*,4*R*,7*S*,7a*S*)-Methyl-1-ethyliden-7-hydroxy-3a-methyloctahydro-1*H*-inden-4-carboxylat (4-80)

**4-81**

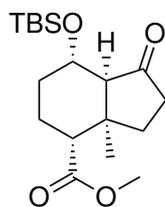
rel-(3*aR*,4*R*,7*S*,7*aS*)-Methyl-7-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-1-ethyliden-3*a*-methyloctahydro-1*H*-inden-4-carboxylat (4-81)



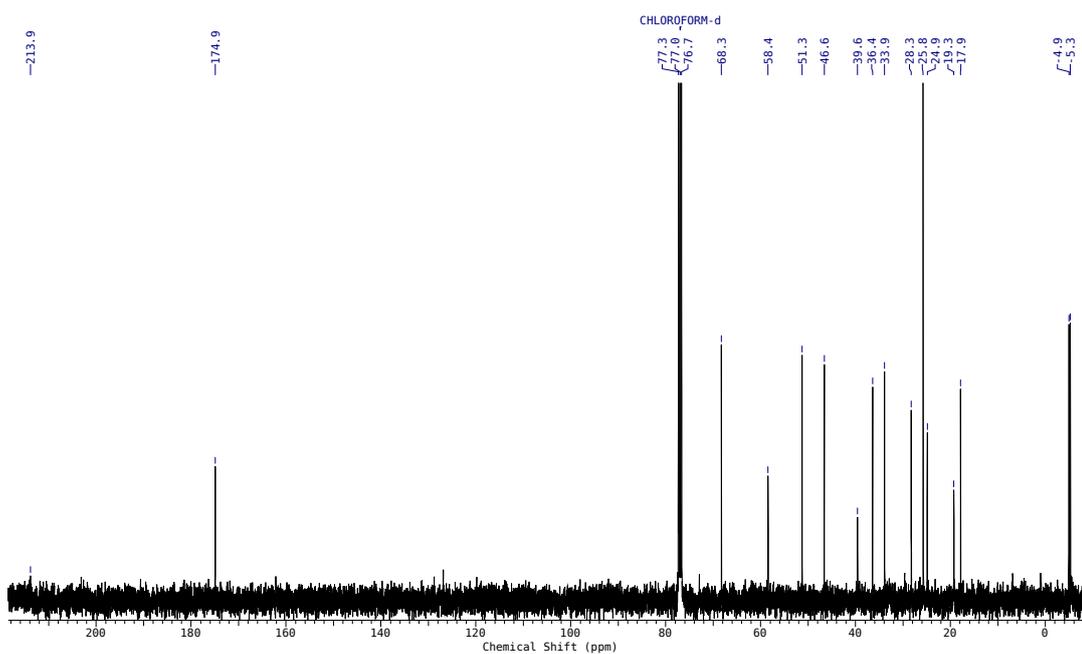
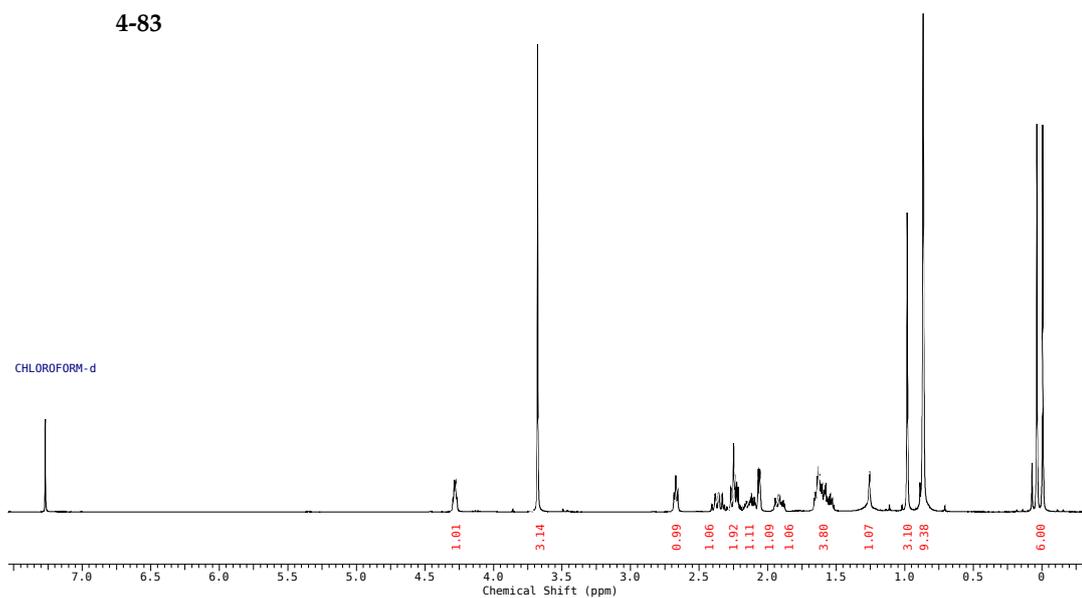
4-82



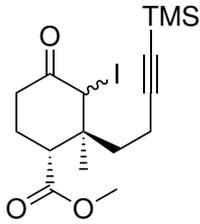
rel-(3*aR*,4*R*,7*S*,7*aS*)-Methyl-7-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-
3*a*-methyl-1-oxooctahydro-1*H*-inden-4-carboxylat (4-82)



4-83

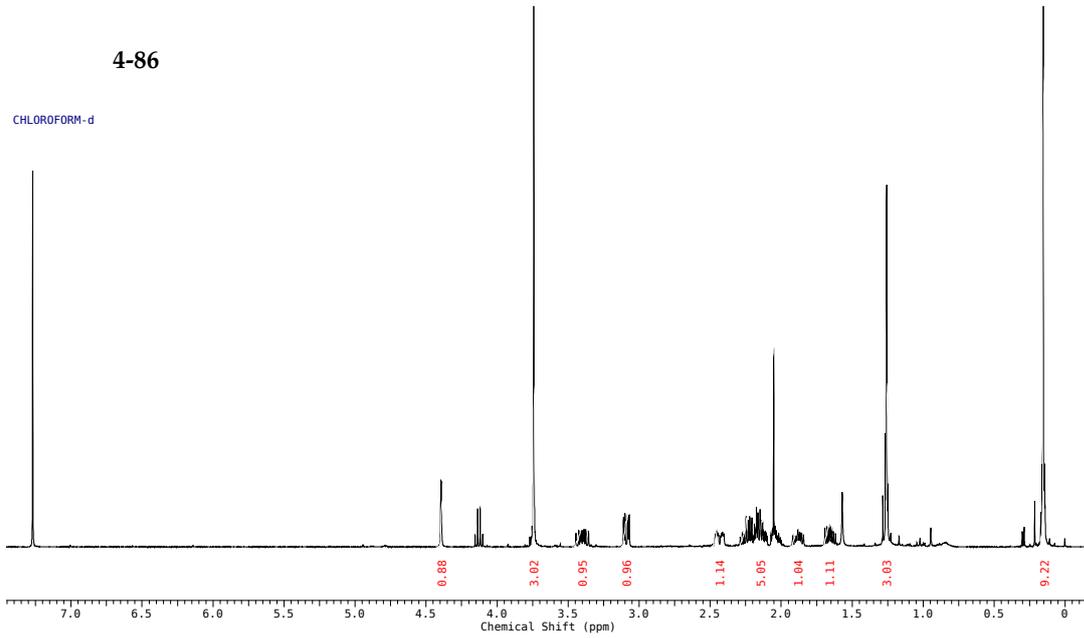


***rel*-(1*R*,2*S*)-Methyl-3-iodo-2-methyl-4-oxo-2-(4-(trimethylsilyl)but-3-in-1-yl)cyclohexancarboxylat (4-85)**



4-86

CHLOROFORM-d



-203.5

-173.8

-105.6

CHLOROFORM-d

-85.4

77.3

77.2

77.0

76.7

-51.9

-46.6

-44.1

-41.4

-39.1

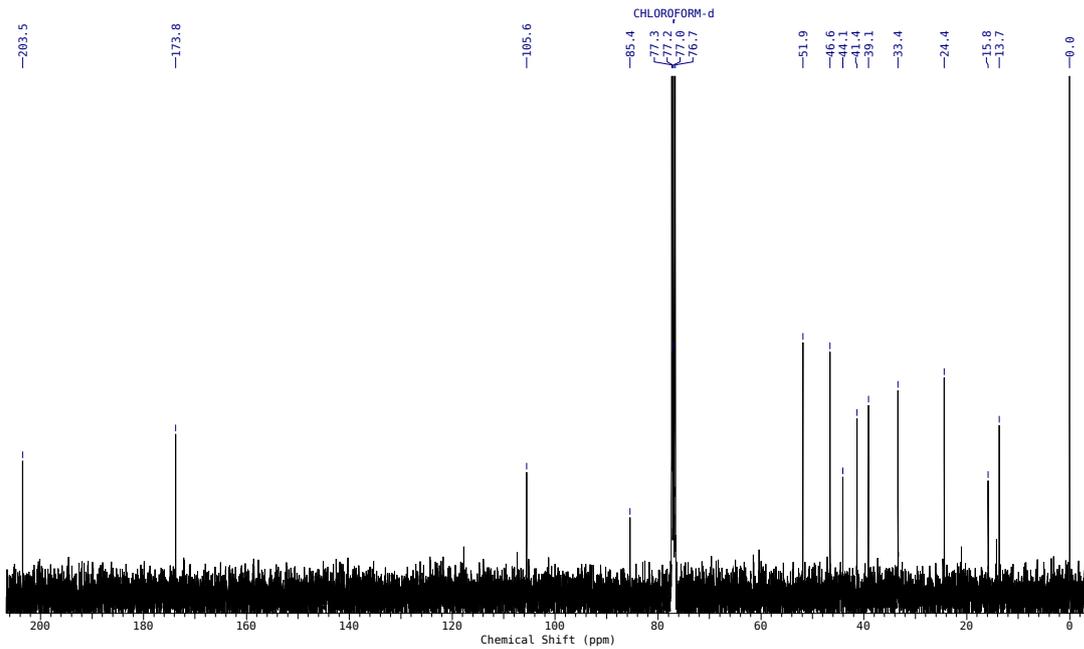
-33.4

-24.4

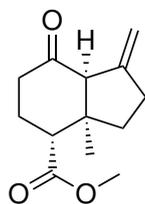
-15.8

-13.7

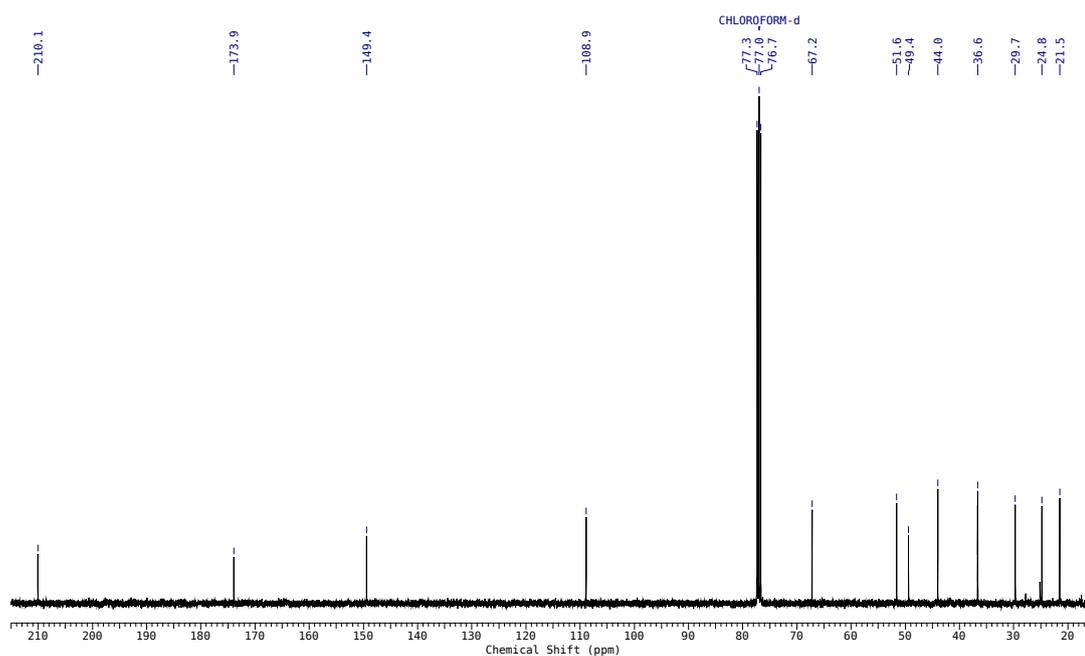
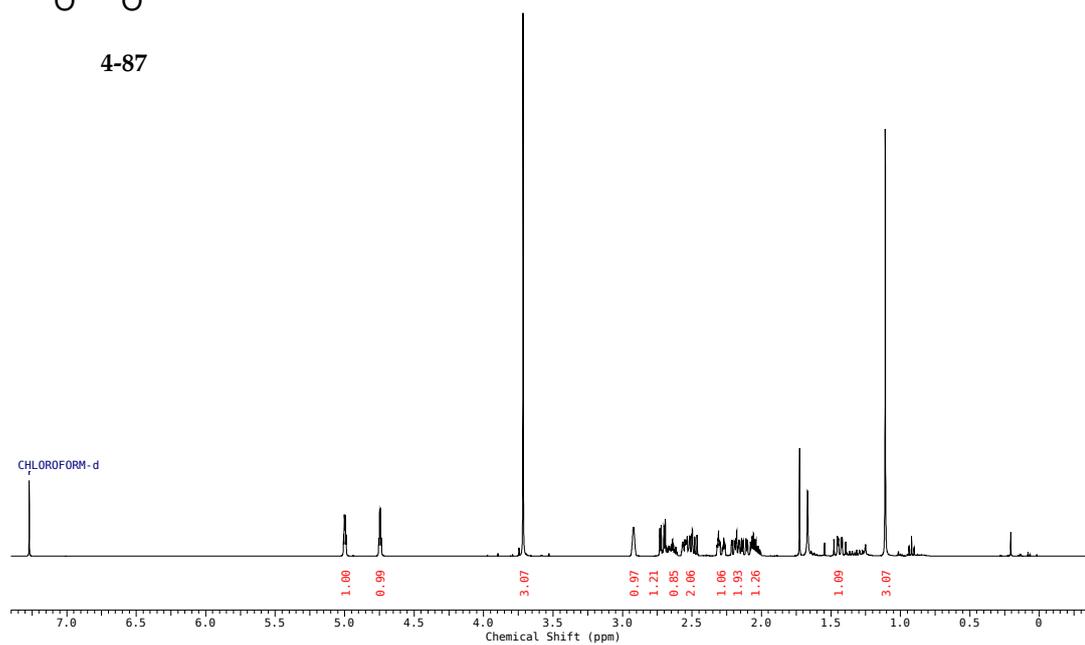
-0.0

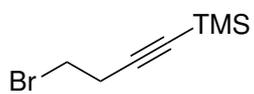


rel-(3*aR*,4*R*,7*aS*)-Methyl-3*a*-methyl-1-methylen-7-oxooctahydro-1*H*-inden-4-carboxylat (4-86)

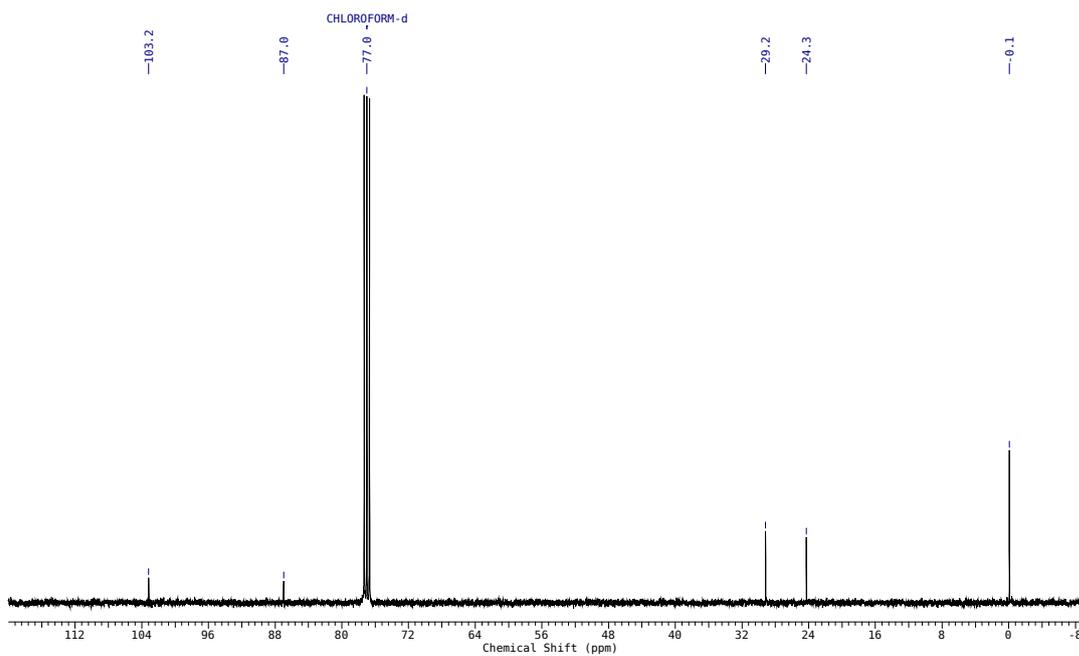
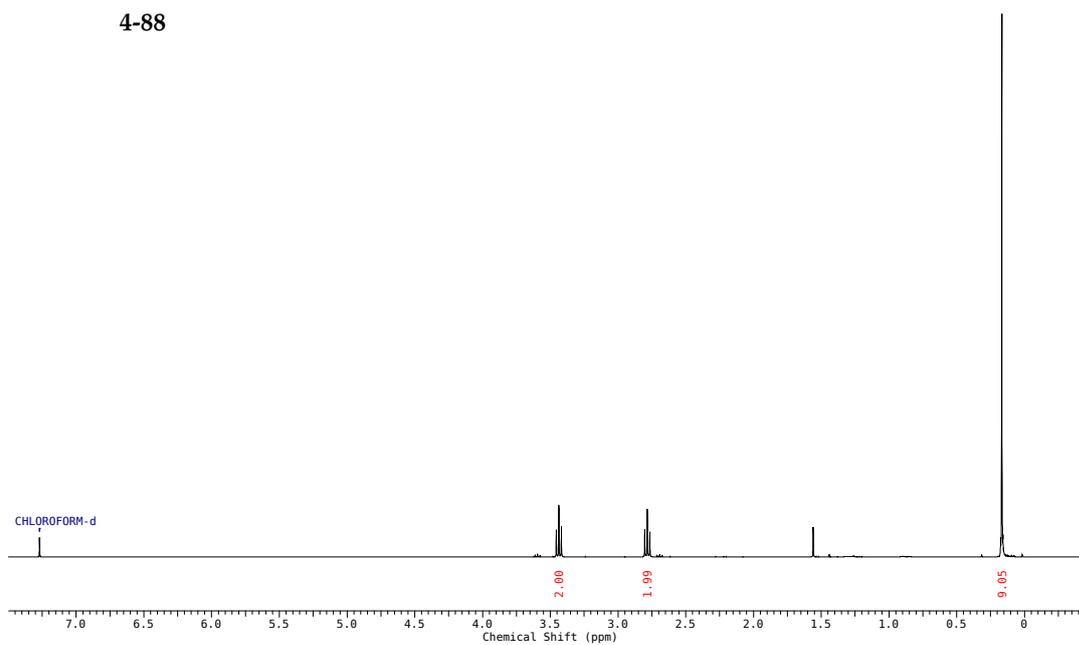


4-87

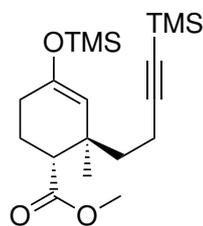


(4-Bromobut-1-in-1-yl)trimethylsilan (4-87)

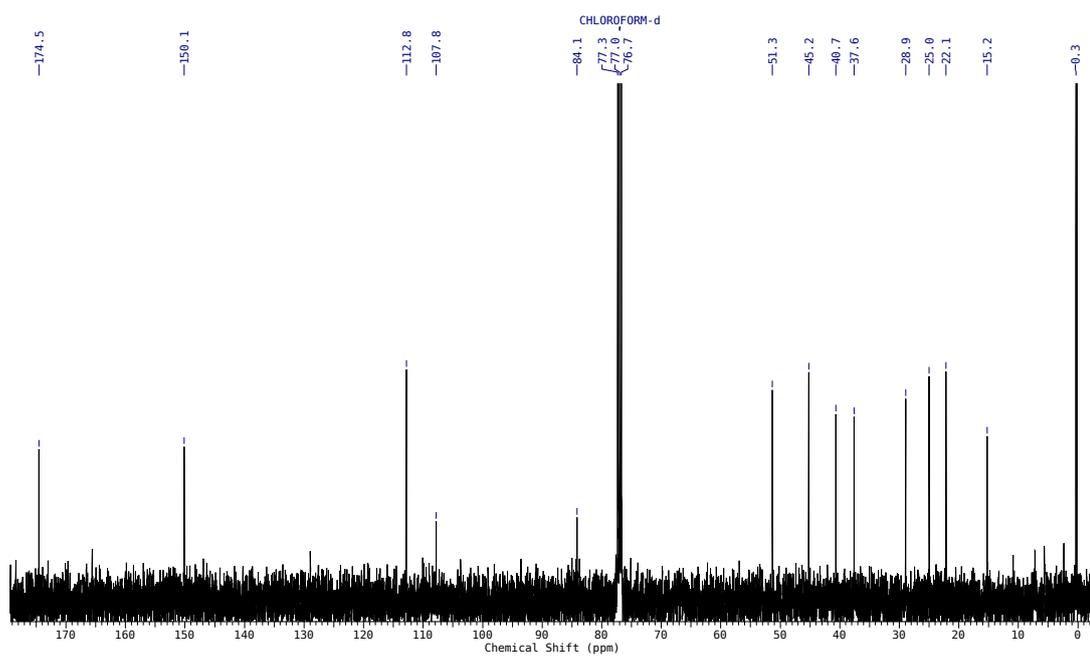
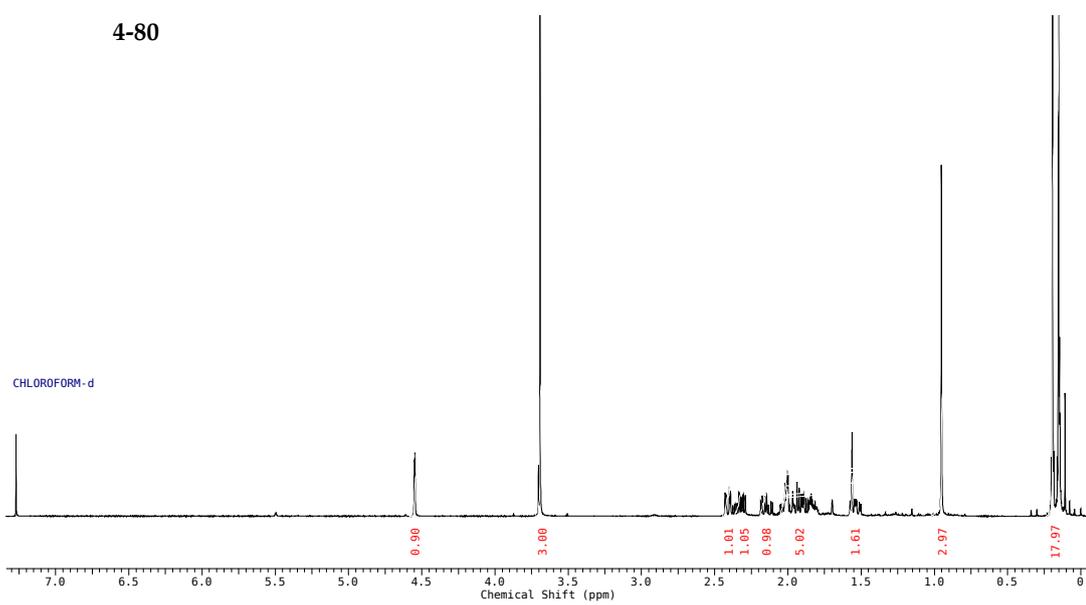
4-88



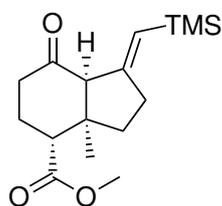
***rel*-(1*R*,2*R*)-Methyl-2-methyl-2-(4-(trimethylsilyl)but-3-in-1-yl)-4-((trimethylsilyl)oxy)cyclohex-3-encarboxylat (4-80)**



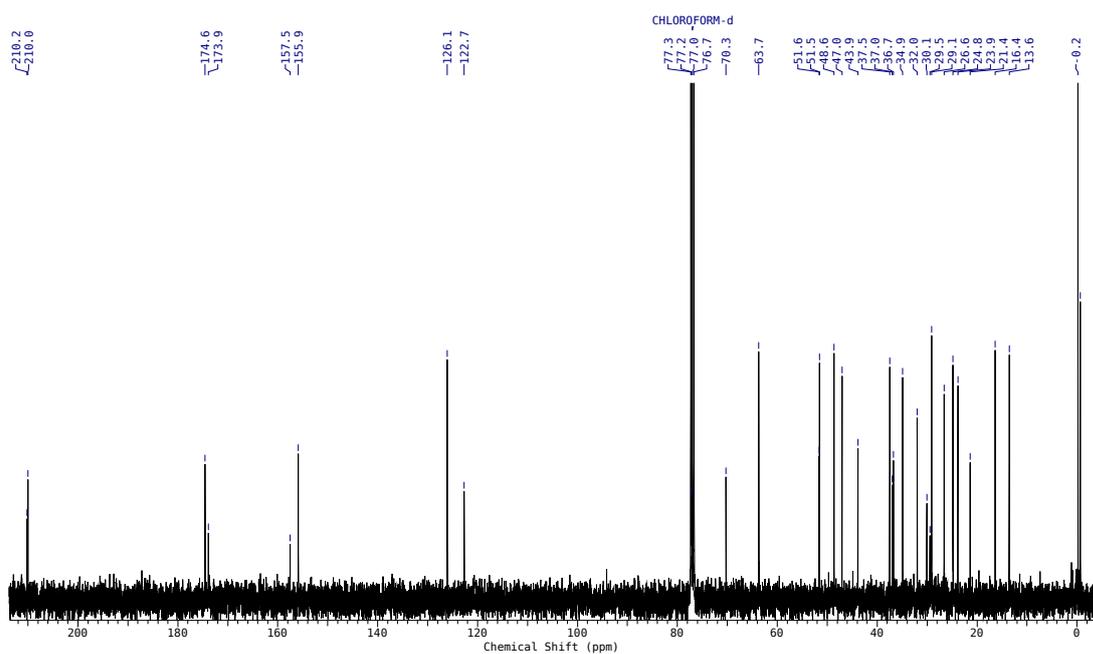
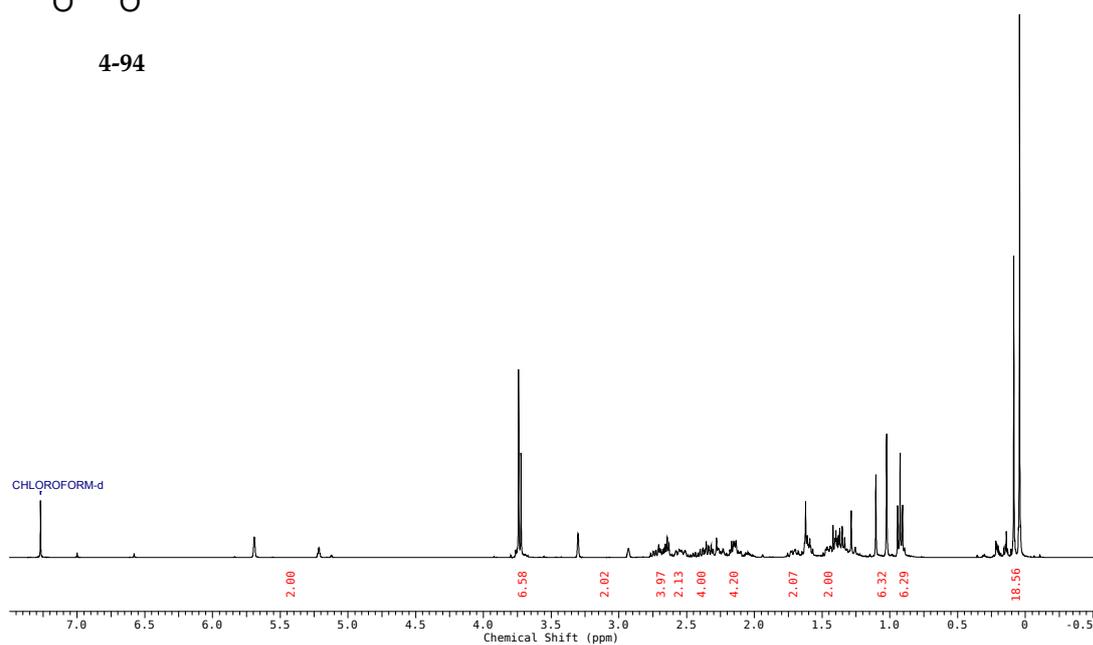
4-80



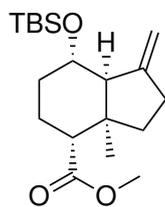
rel-(3*aR*,4*R*,7*aR*)-Methyl-3*a*-methyl-7-oxo-1-((trimethylsilyl)methylen)octahydro-1*H*-inden-4-carboxylat (4-93)



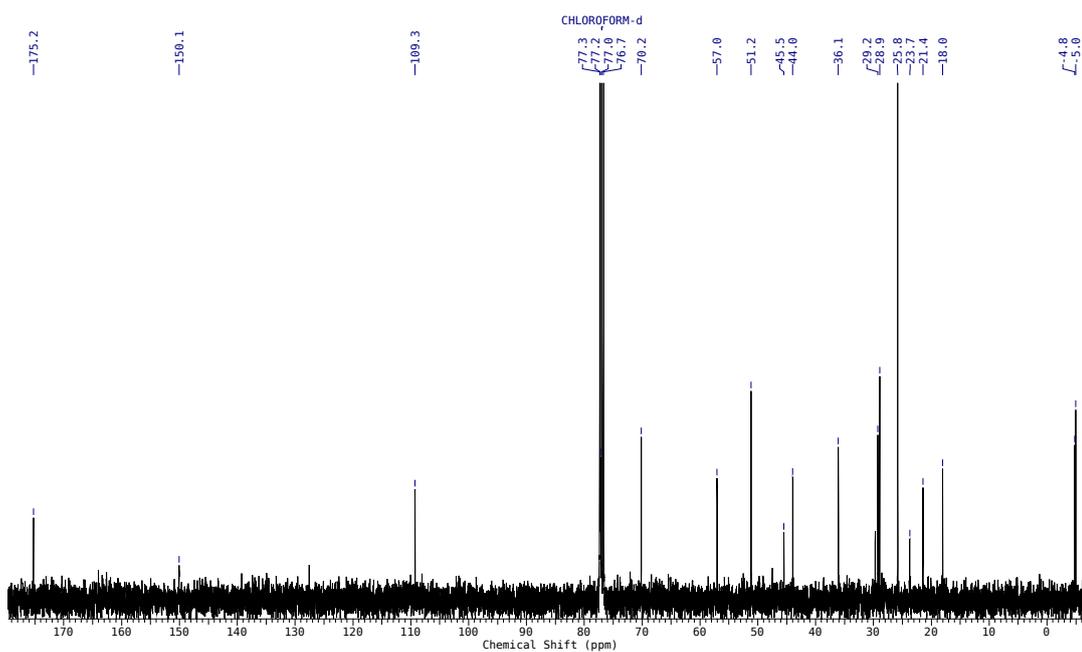
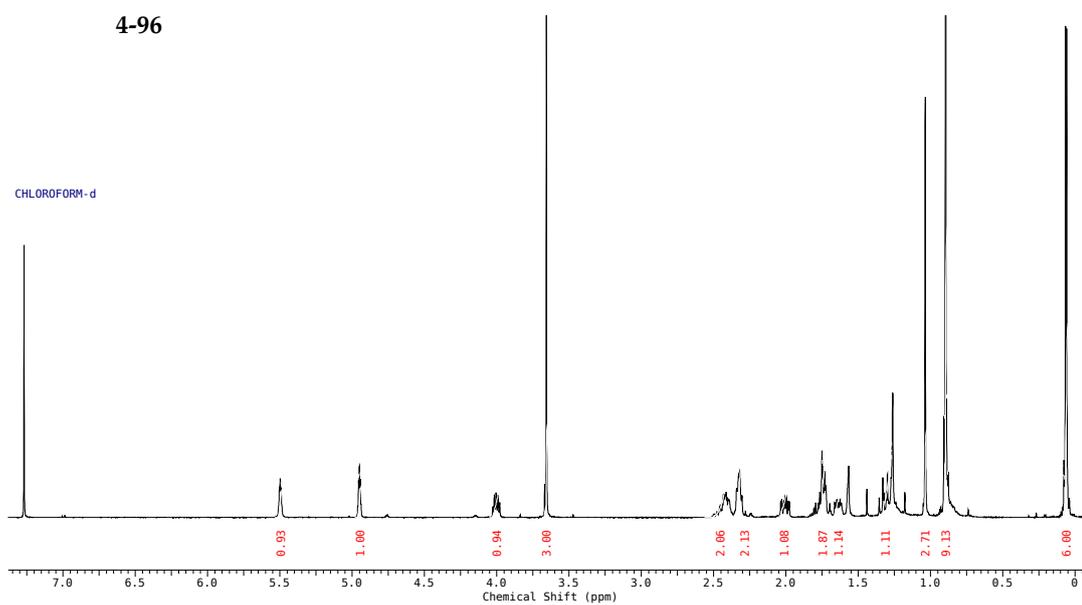
4-94



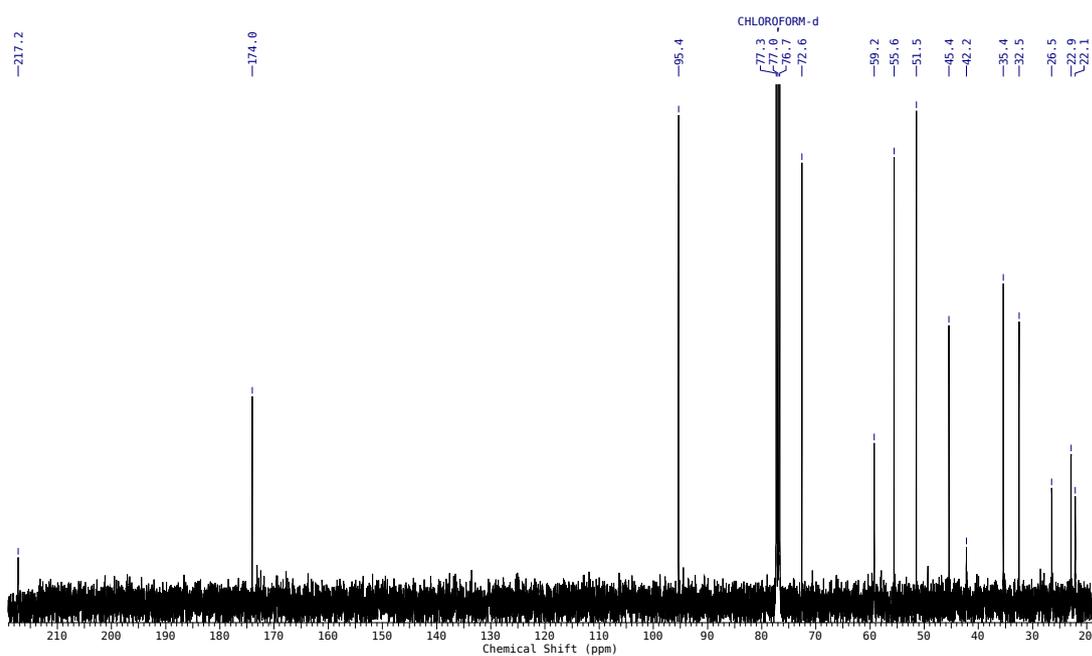
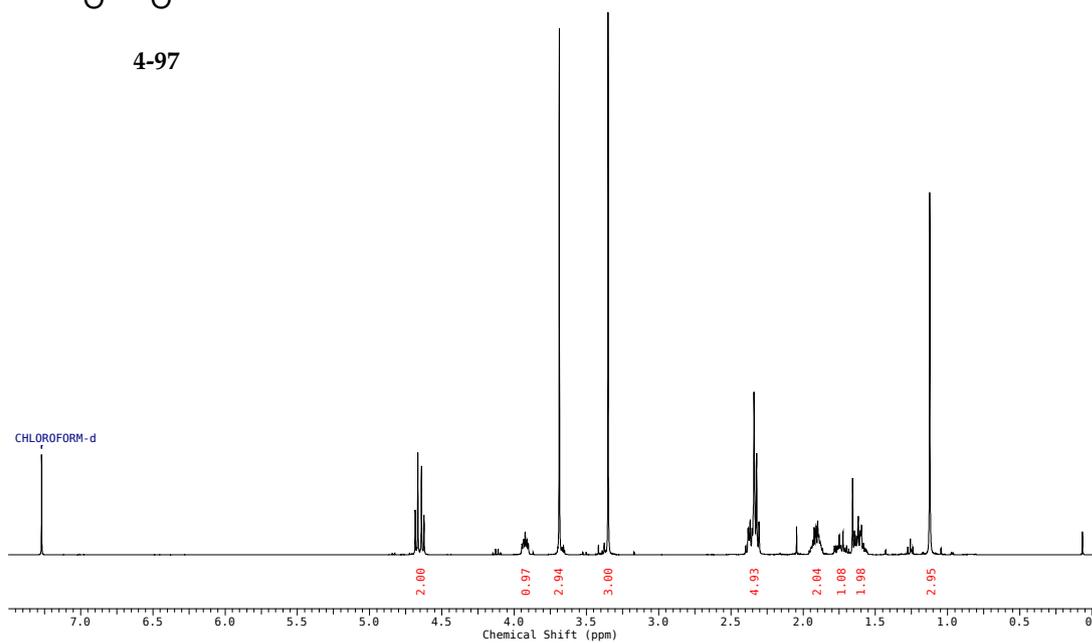
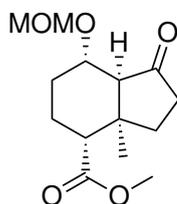
rel-(3*aR*,4*R*,7*S*,7*aS*)-Methyl-7-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-
3*a*-methyl-1-methylenoctahydro-1*H*-inden-4-carboxylat (4-95)



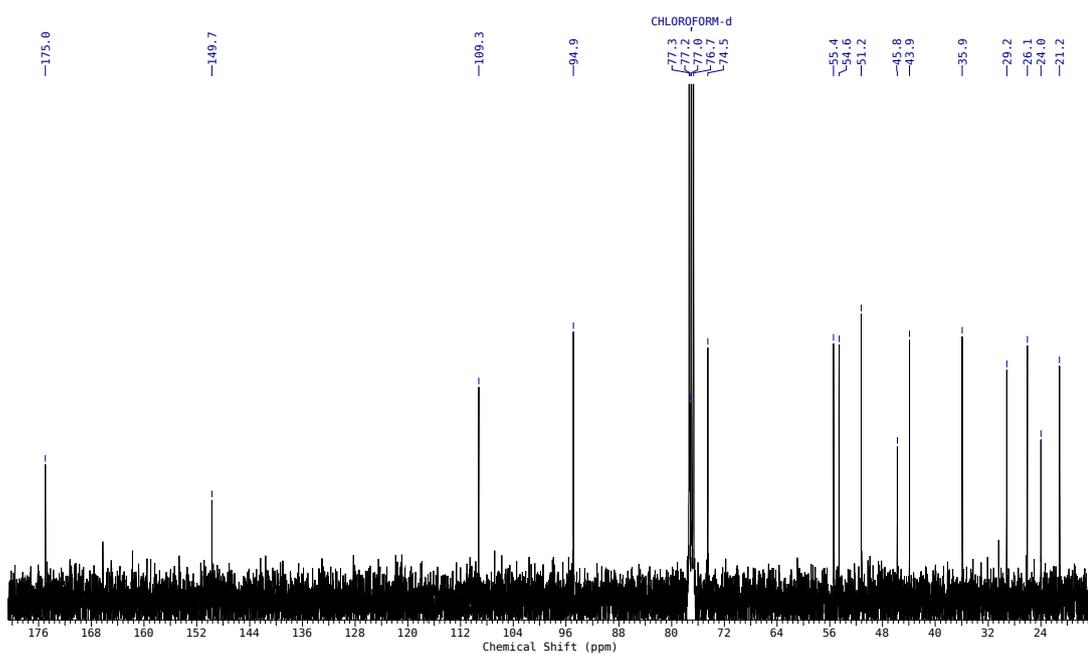
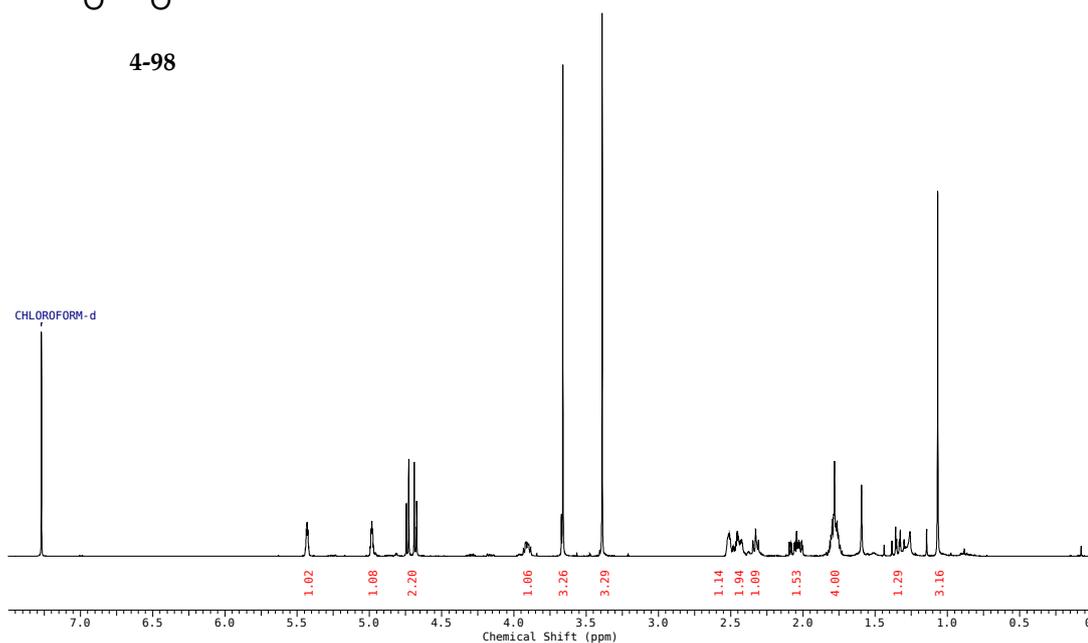
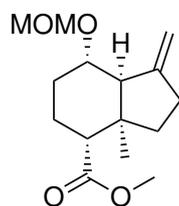
4-96



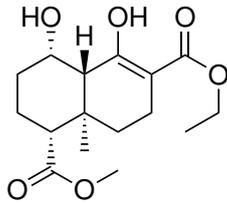
rel-(3*aR*,4*R*,7*S*,7*aS*)-Methyl-7-(methoxymethoxy)-3*a*-methyl-1-oxooctahydro-1*H*-inden-4-carboxylat (4-96)



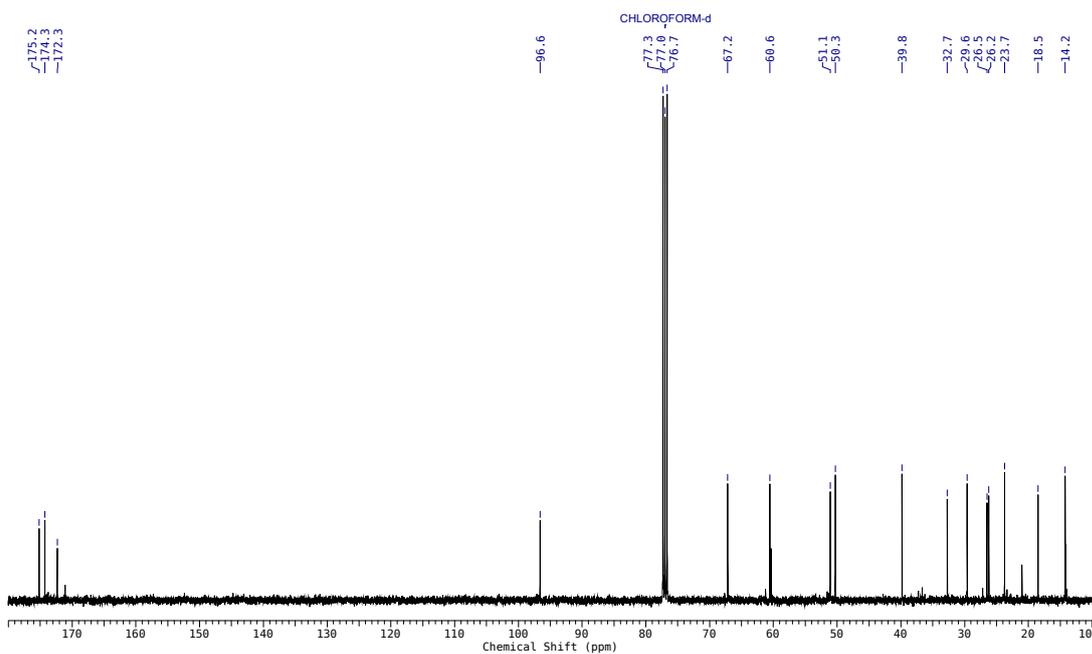
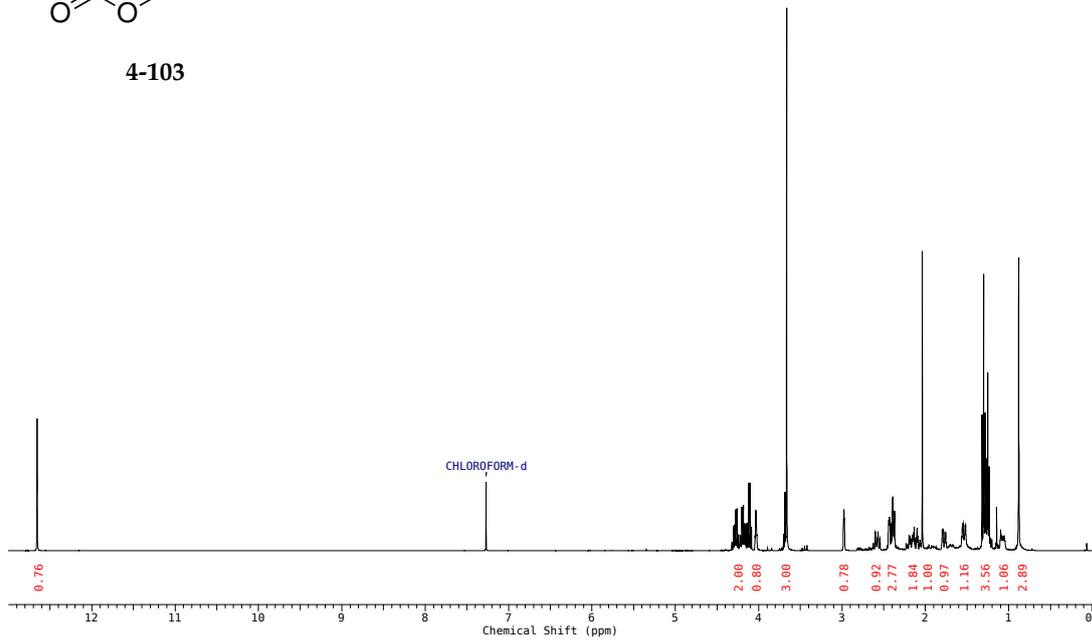
rel-(3*aR*,4*R*,7*S*,7*aS*)-Methyl-7-(methoxymethoxy)-3*a*-methyl-1-methylenoctahydro-1*H*-inden-4-carboxylat (4-97)



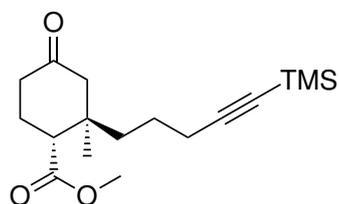
rel-(1*R*,4*S*,4*aR*,8*aR*)-6-Ethyl-1-methyl-4,5-dihydroxy-8*a*-methyl-1,2,3,4,4*a*,7,8,8*a*-octahydronaphthalen-1,6-dicarboxylat (4-102)



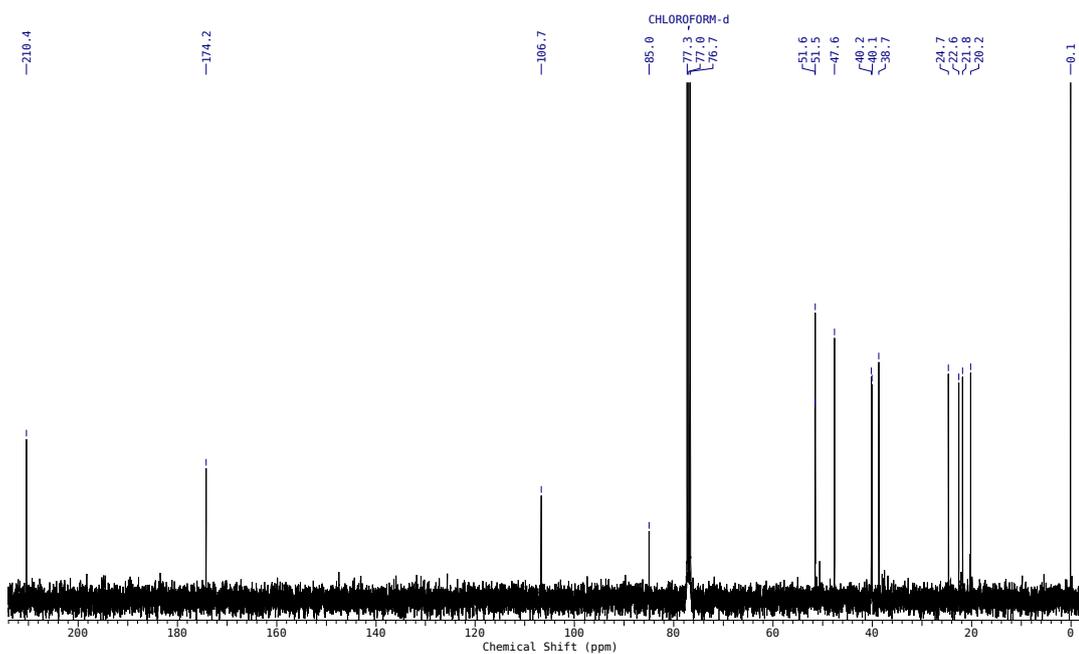
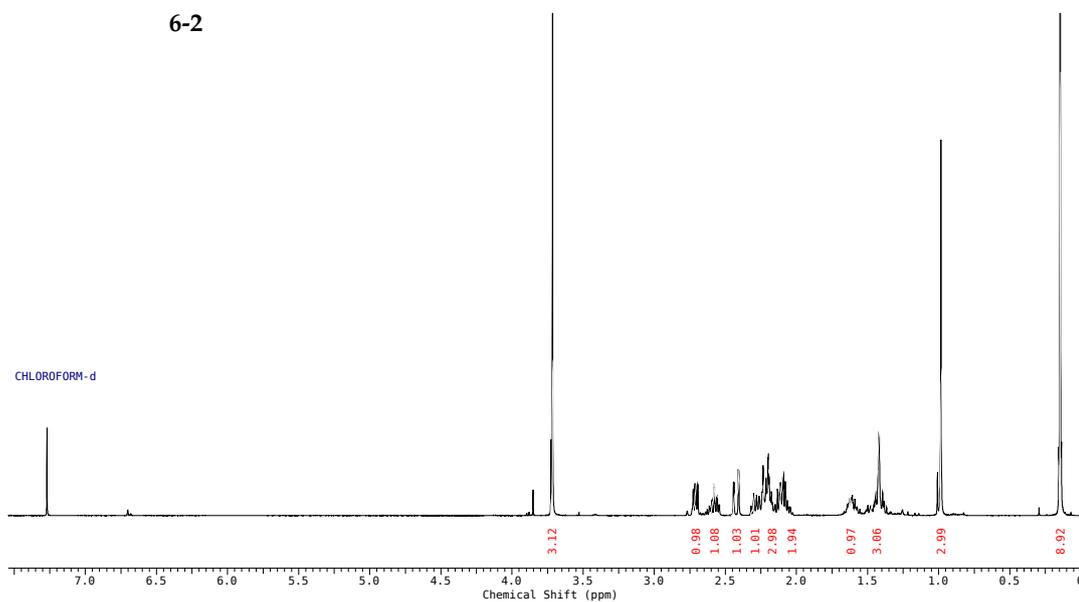
4-102



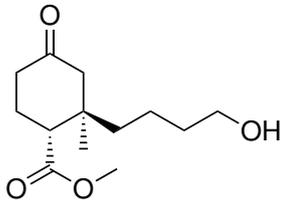
Methyl-(1*R*,2*R*)-2-methyl-4-oxo-2-[5-(trimethylsilyl)pent-4-in-1-yl]cyclohexan-1-carboxylat (6-2)



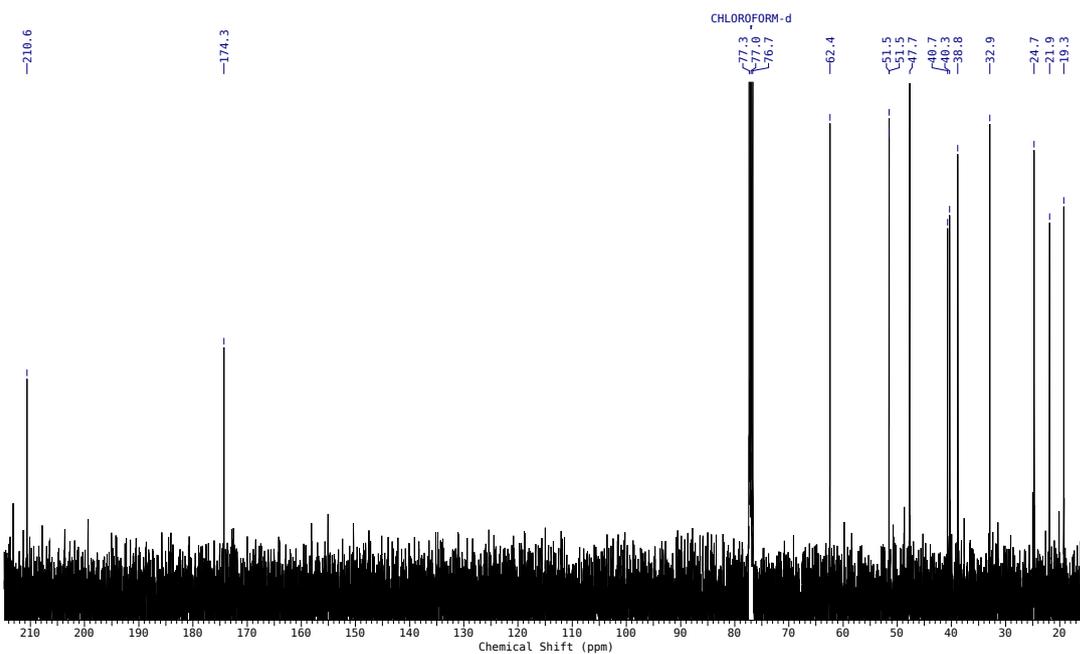
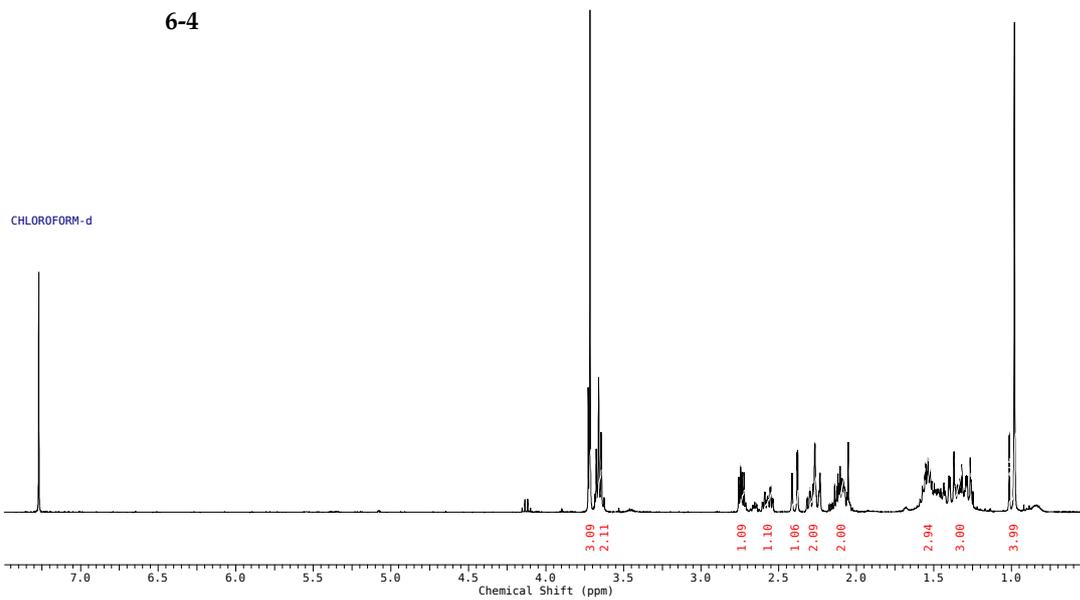
6-2



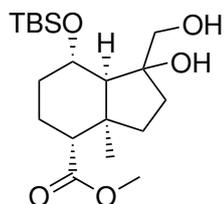
Methyl-(1*R*,2*R*)-2-(4-hydroxybutyl)-2-methyl-4-oxocyclohexan-1-carboxylat (6-4)



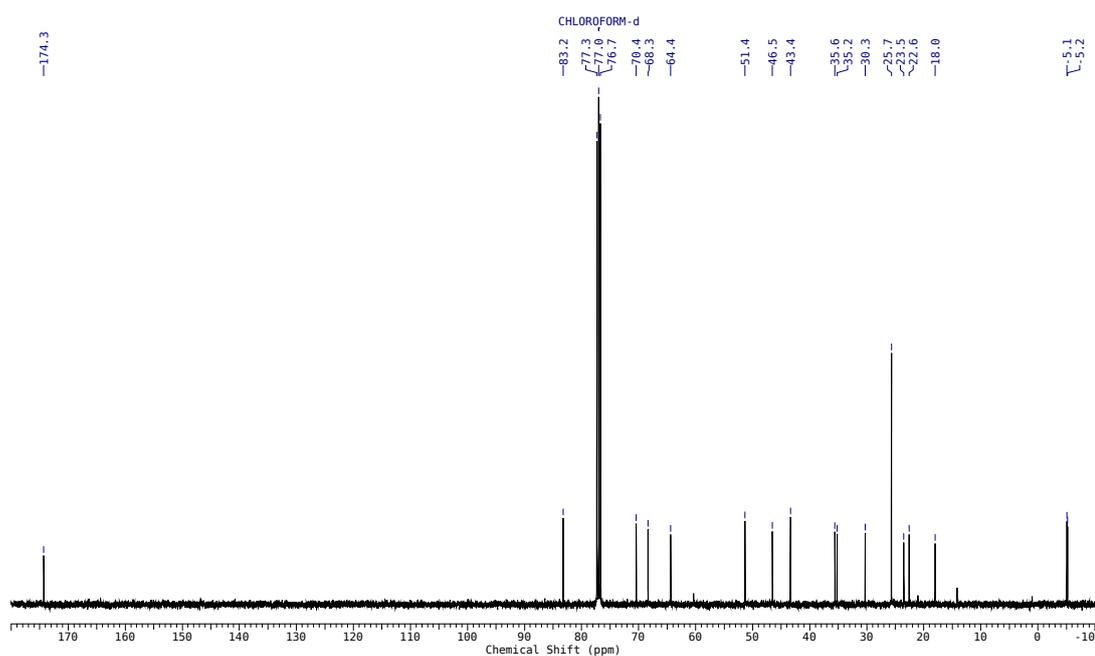
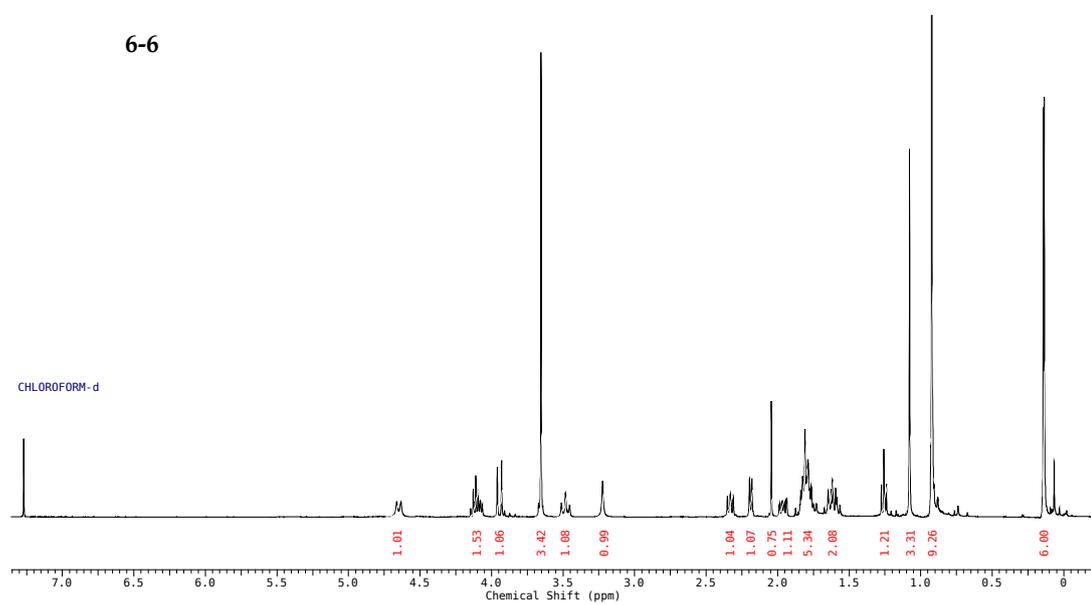
6-4



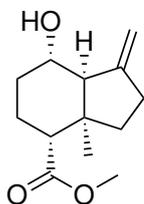
rel-(3*aR*,4*R*,7*S*,7*aS*)-Methyl-7-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-1-hydroxy-1-(hydroxymethyl)-3*a*-methyloctahydro-1*H*-inden-4-carboxylat (6-6)



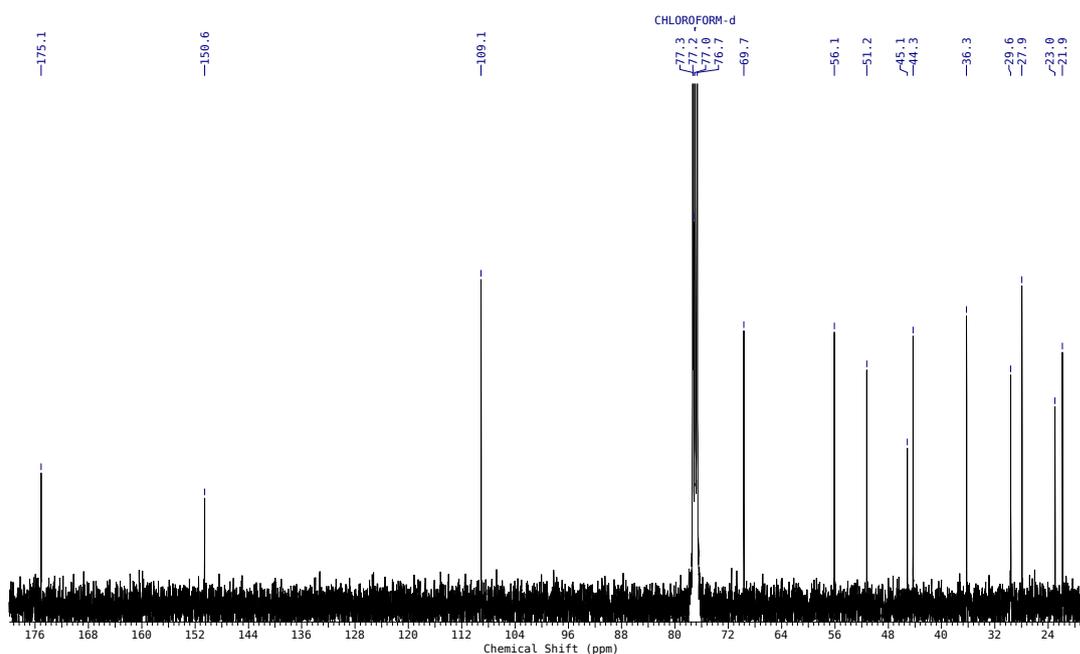
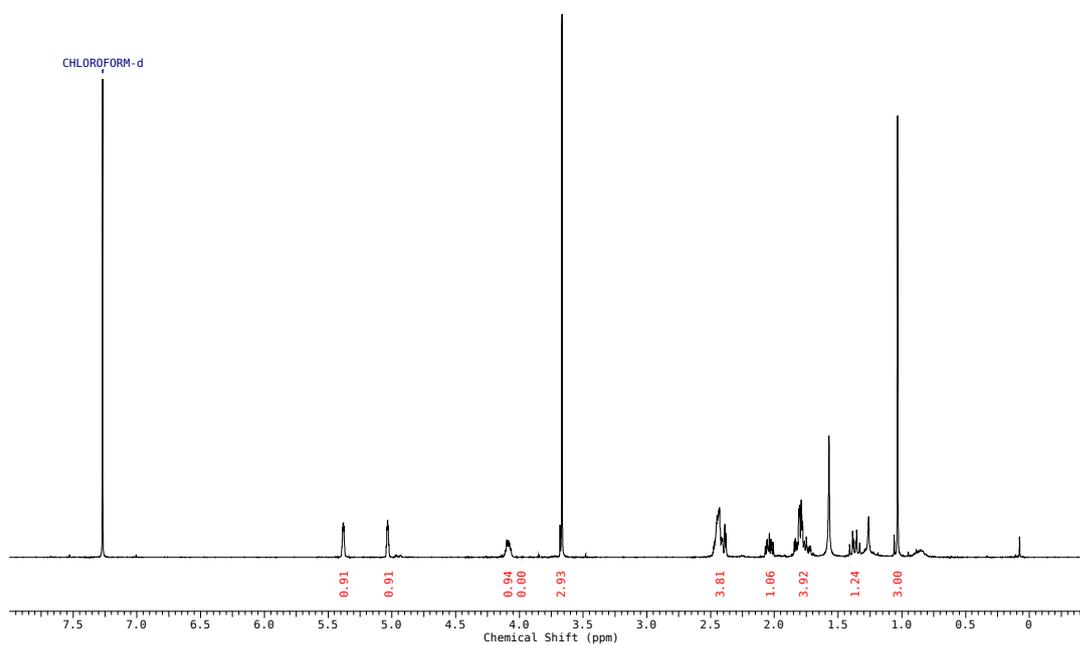
6-6

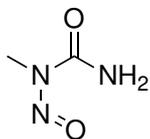
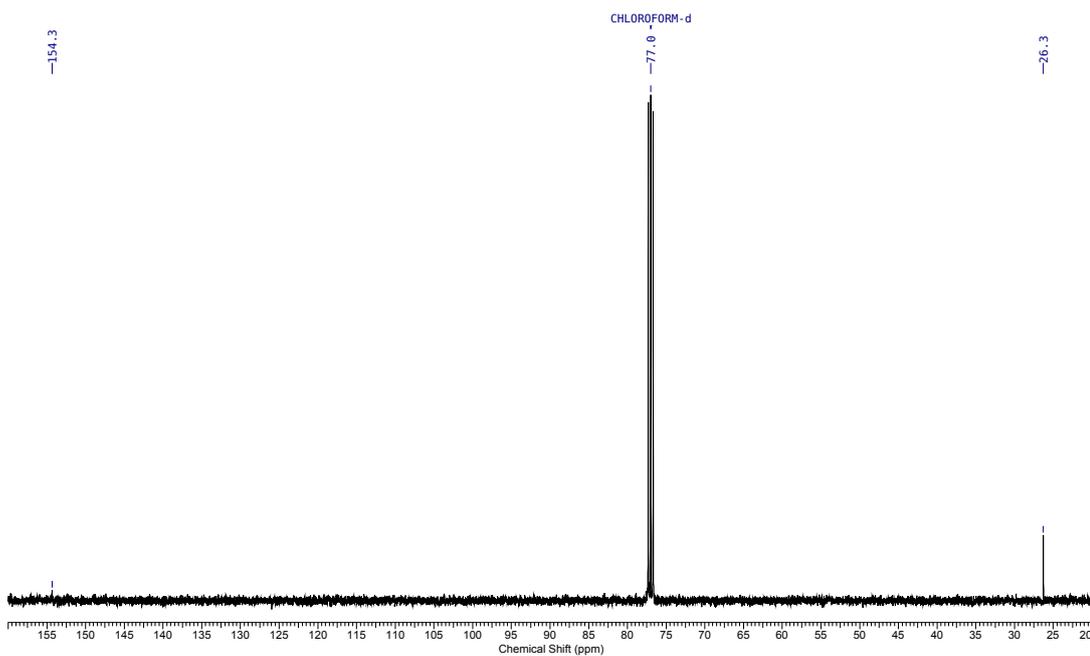
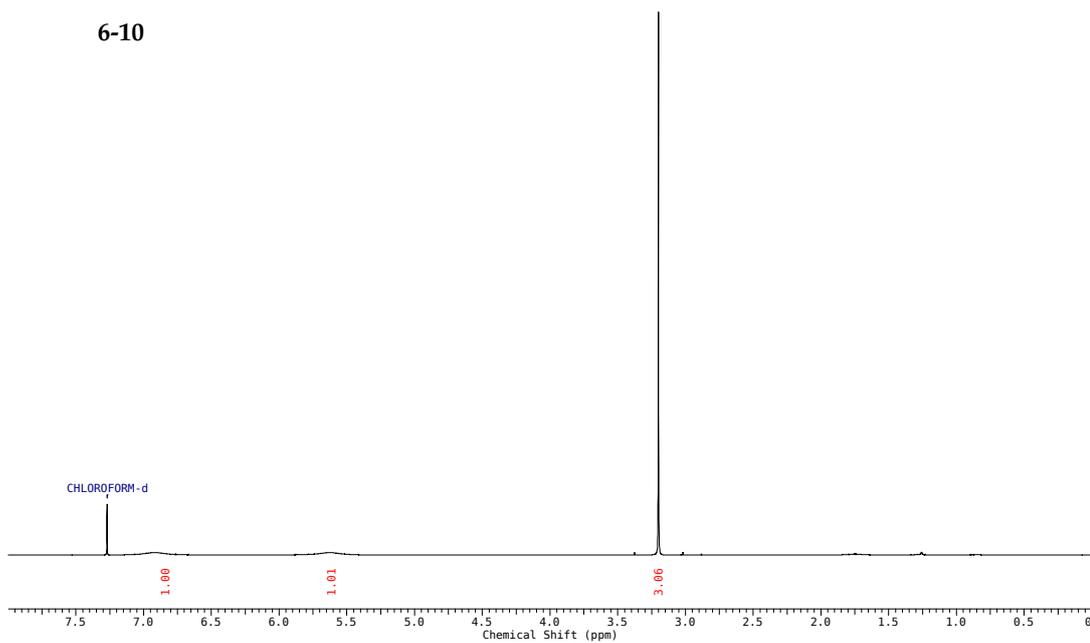


rel-(3*aR*,4*R*,7*S*,7*aS*)-Methyl-7-hydroxy-3*a*-methyl-1-methyl-
enocahydro-1*H*-inden-4-carboxylat (6-8)

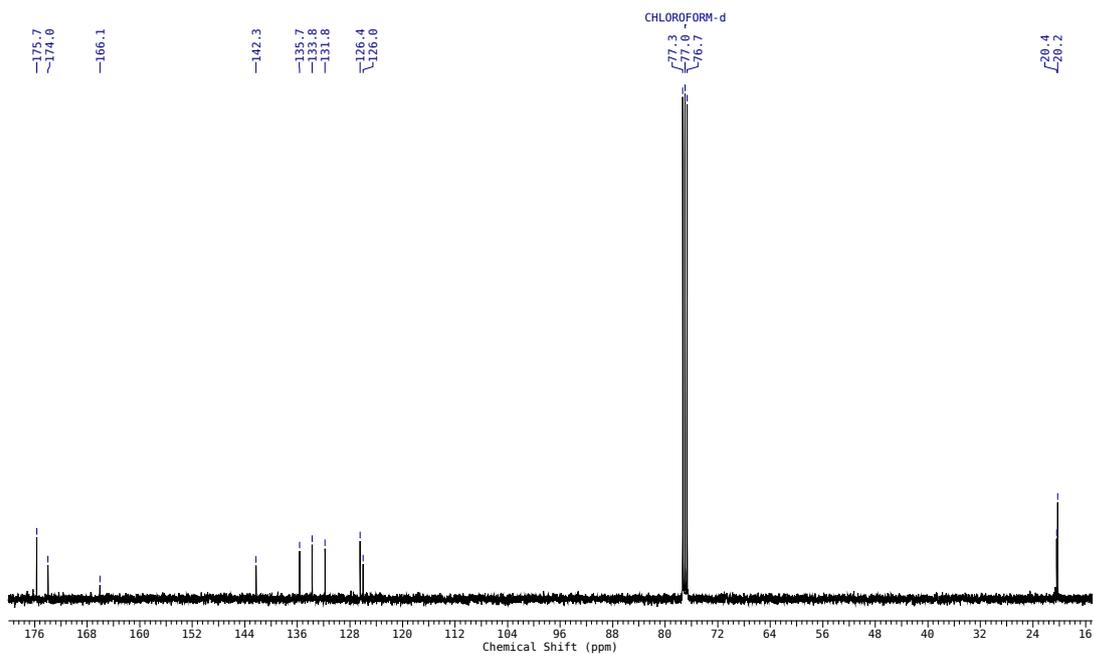
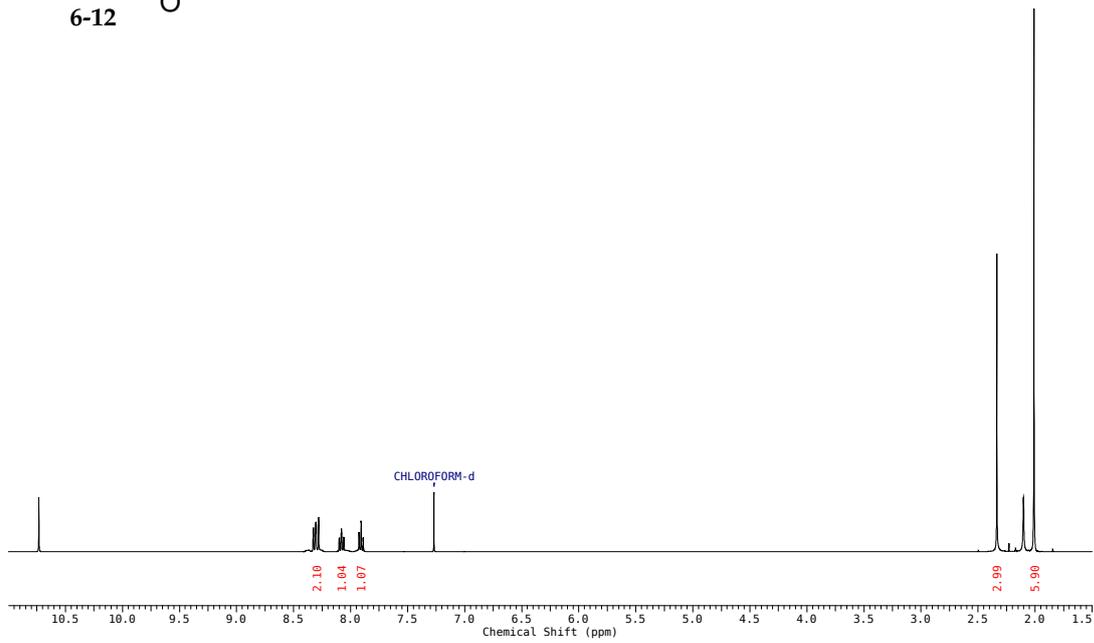
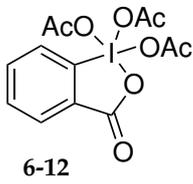


6-8

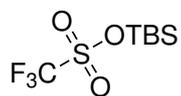


N-Methyl-N-nitrosoharnstoff (6-10)**6-10**

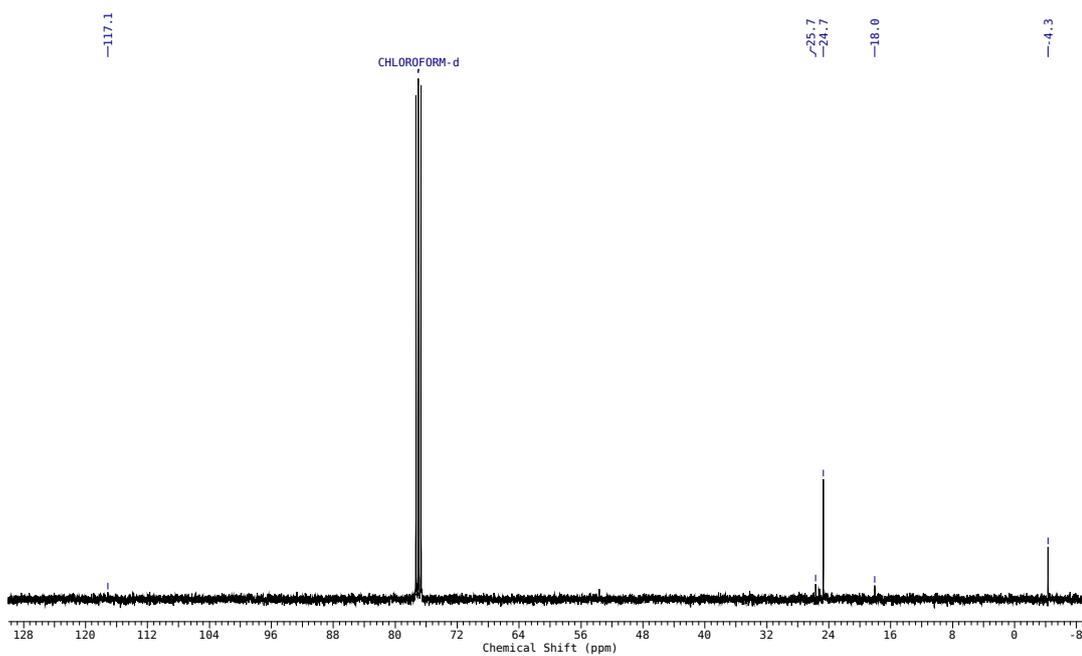
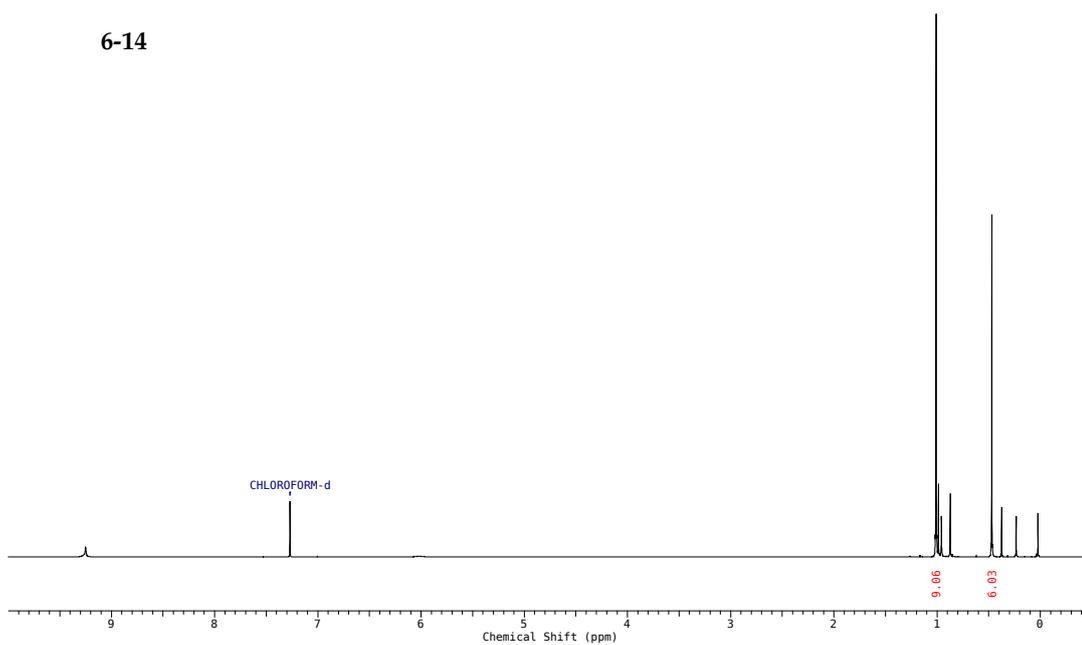
Dess-Martin-Periodinan (DMP) (6-12)



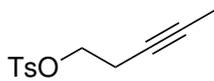
***tert*-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat, TBS-Triflat
(6-14)**



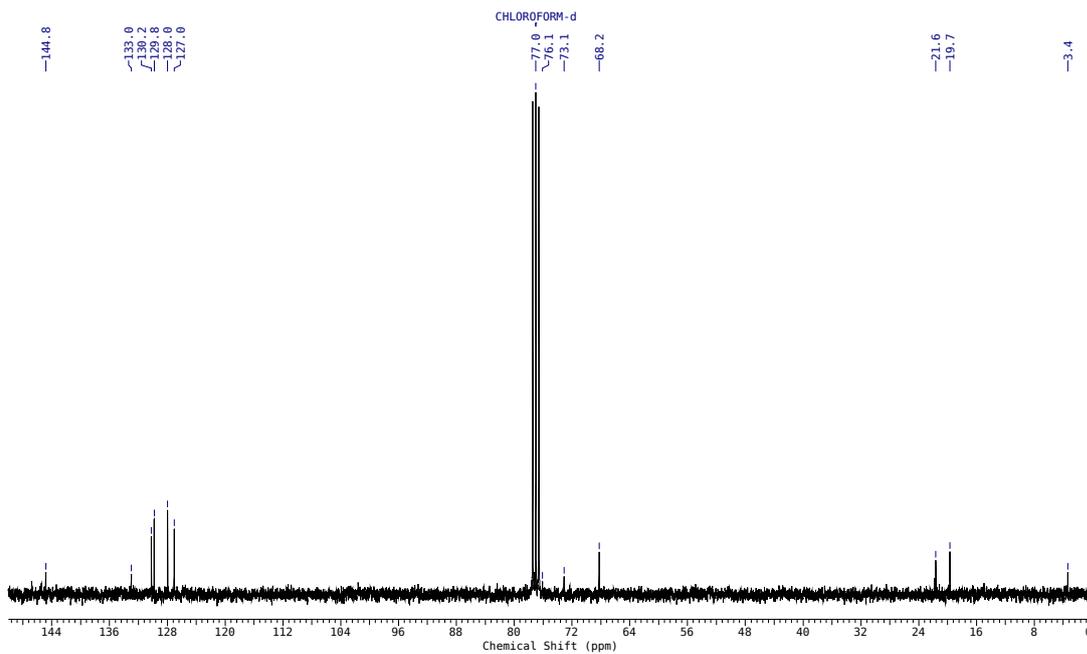
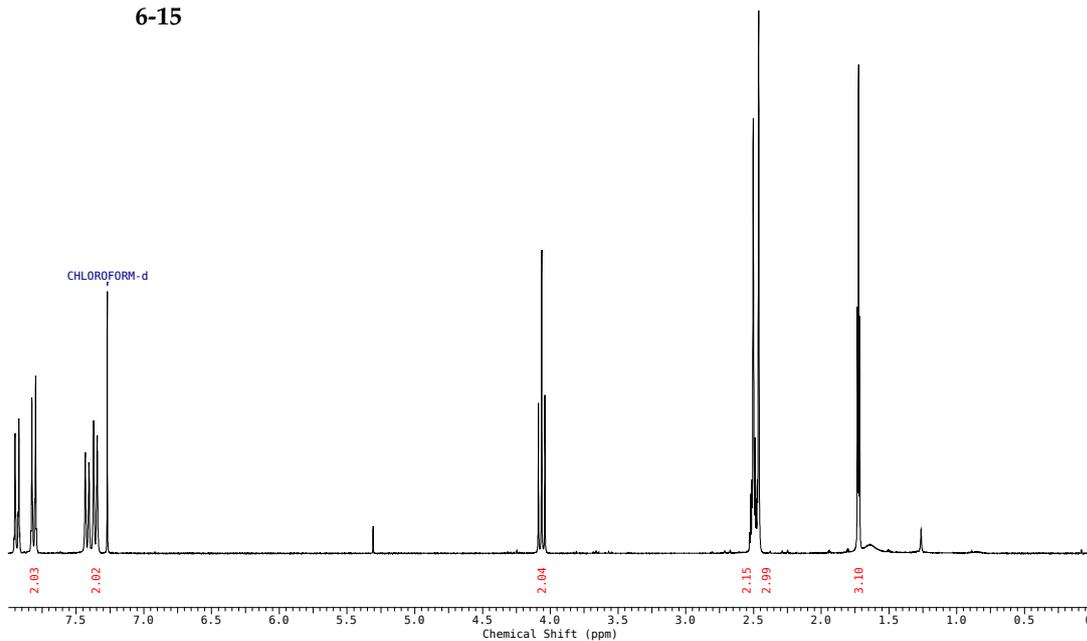
6-14



Pent-3-in-1-yl-*p*-methylbenzol-1-sulfonat (6-15)



6-15



Anhang B

Kristallstrukturen und kristallographische Daten

(4'S,4a'R,5'S,6'R,8a'R)-6'-Hydroxy-5',8a'-dimethyl-4'-((triethylsilyl)oxy)octahydro-2'H-spiro((1,3)dioxolane-2,1'-naphthalen)-6'-carbonitril 4-32

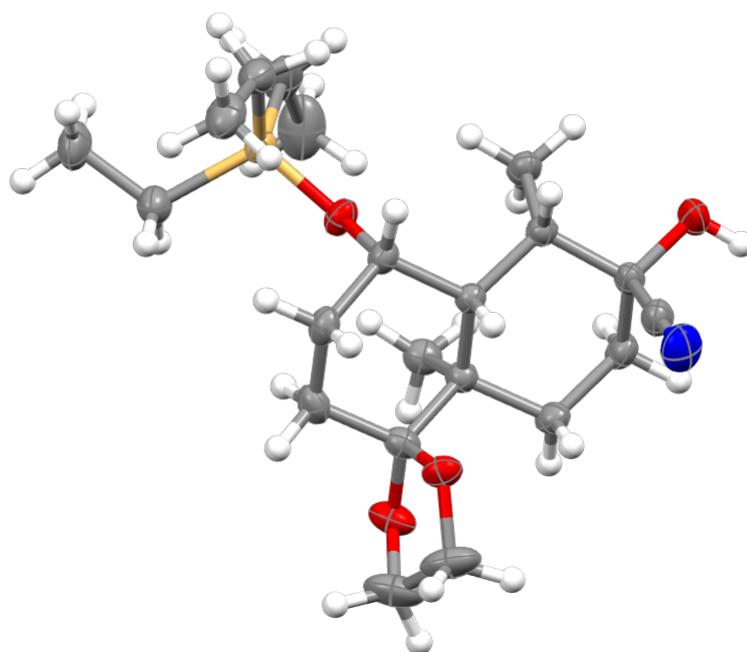


ABBILDUNG B.1: Mercury-Plot vom Decalin 4-32; Kontur: ellipsoid; Propabilitätslevel: 50%, Temp.: 150 K.

Ethyl-2-((4'*S*,4*a'R*,5'*S*,8*a'**R*)-5',8*a'*-dimethyl-6'-methylen-4'-
((triethylsilyl)oxy)octahydro-2'*H*-spiro((1,3)dioxolan-2,1'-
naphthalen)-5'-yl)acetat 4-25b**

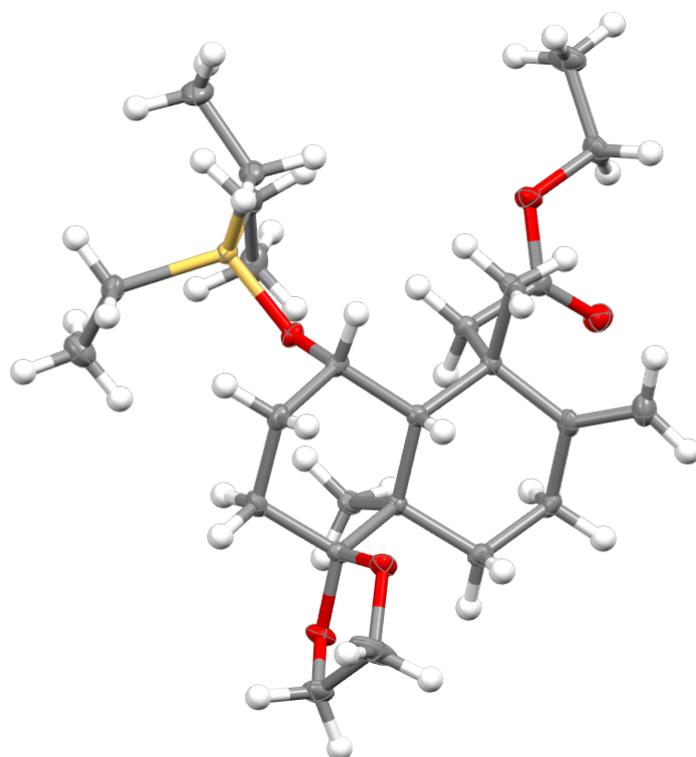


ABBILDUNG B.2: Mercury-Plot vom Decalin Isomer **4-25b**; Kontur: ellipsoid; Propabilitätslevel: 50%, Temp.: 100 K.

**(3*aR*,4*R*,7*aS*)-Methyl-3*a*-methyl-1-methylen-7-oxooctahydro-
1*H*-inden-4-carboxylat 4-86**

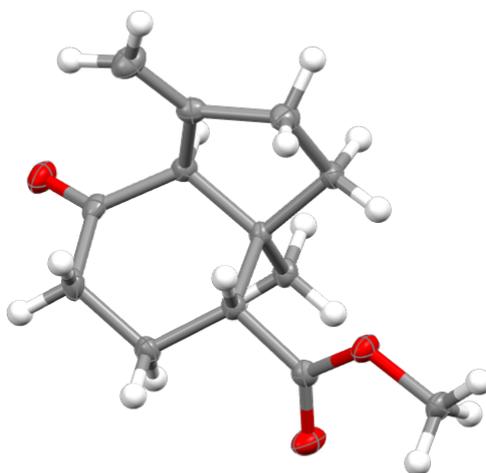


ABBILDUNG B.3: Mercury-Plot vom 5-exo Isomer 4-86; Kontur: ellipsoid; Propabilitätslevel: 50%, Temp.: 100 K.

TABELLE B.1: Datensätze der checkCIF/PLATON Berichte gemessener Röntgenkristallstrukturen.

	Cyanid 4-32	C9 Isomer 4-25b	5-exo Isomer 4-86
Formel	C ₂₁ H ₃₇ NO ₄ Si	C ₂₅ H ₄₄ O ₅ Si	C ₁₃ H ₁₈ O ₃
CCDC Deposition Nr.	2125069	2124065	–
C-C Bdg Präzision [Å]	0.0024	0.0029	0.0016
Wellenlänge [nm]	1.54184	1.54184	1.54184
M _W [g mol ⁻¹]	395.60	452.69	222.27
Farbe/Aussehen	farblos/Block	farblos/Nadeln	farblos/Nadeln
Volumen [mm ³]	2264.99(8)	1268.59(3)	1175.01(5)
Raumgruppe	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P 2 y b	P 1 2 ₁ / c 1
Kristallsystem	orthorhombisch	orthorhombisch	orthorhombisch
a [Å]	7.0100(1)	7.3453(1)	7.1310(2)
b [Å]	7.9338(2)	12.7200(2)	11.6000(3)
c [Å]	40.7255(8)	13.5780(2)	14.2986(3)
α[°]	90	90	90
β[°]	90	90.424(2)	90.567(2)
γ[°]	90	90	90
Z	4	2	4
T [K]	150	100	100
μ[mm ⁻¹]	1.107	1.067	0.712
ρ[g cm ⁻³]	1.160	1.185	1.256
F(000)	864.0	496.0	480.0
ϑ(max)	68.239	66.596	66.564
Reflexionen (R)	0.0258(4063)	0.0236(4385)	0.0318(1939)
Reflexionen (wR2)	0.0685(4158)	0.0605(4481)	0.0792(2069)
S	1.107	1.032	1.057

Literaturverzeichnis

- [1] A. Shulgin, A. Shulgin, *PIHKAL: A Chemical Love Story*, Turnaround, Berkeley, **1991**.
- [2] X.-T. Liang, W.-S. Fang, *Medicinal Chemistry of Bioactive Natural Products*, Wiley-VCH, **2006**.
- [3] T. Chambers, *J. Psychoact. Drugs* **2014**, *46*, 1–2, DOI 10.1080/02791072.2014.874243.
- [4] J. Cichon, R. Liu, H. V. Le, *Transl. Perioper. Pain Med.* **2022**, *9*, 452–457, DOI 10.31480/2330-4871/158.
- [5] E. Krediet, T. Bostoen, J. Brecksema, A. van Schagen, T. Passie, E. Vermetten, *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **2020**, *23*, 385–400, DOI 10.1093/ijnp/pyaa018.
- [6] C. M. Reiff, E. E. Richman, C. B. Nemeroff, L. L. Carpenter, A. S. Widge, C. I. Rodriguez, N. H. Kalin, W. M. McDonald, *Am. J. Psychiatry* **2020**, *177*, 391–410, DOI 10.1176/appi.ajp.2019.19010035.
- [7] R. B. Kargbo, *ACS Med. Chem. Lett.* **2021**, *12*, 1534–1536, DOI 10.1021/acsmchemlett.1c00497.
- [8] A. Hofmann, *Planta Med.* **1964**, *12*, 341–352, DOI 10.1055/s-0028-1100188.
- [9] L. J. Valdés, *J. Psychoactive Drugs* **1994**, *26*, 277–283, DOI 10.1080/02791072.1994.10472441.
- [10] T. Passie, J. H. Halpern, D. O. Stichtenoth, H. M. Emrich, A. Hintzen, *CNS Neurosci. Ther.* **2008**, *14*, 295–314, DOI 10.1111/j.1755-5949.2008.00059.x.
- [11] T. E. Prisinzano, R. B. Rothman, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1732–1743, DOI 10.1021/cr0782269.
- [12] J. Meyer, A. M. Farrar, D. Biezonski, J. R. Yates, *Psychopharmacology*, Oxford University Press, **2022**.
- [13] L. M. Snyder, M. C. Chiang, E. Loeza-Alcocer, Y. Omori, J. Hachisuka, T. D. Sheahan, J. R. Gale, P. C. Adelman, E. I. Sypek, S. A. Fulton, R. L. Friedman,

- M. C. Wright, M. G. Duque, Y. S. Lee, Z. Hu, H. Huang, X. Cai, K. A. Meerschardt, V. Nagarajan, T. Hirai, G. Scherrer, D. H. Kaplan, F. Porreca, B. M. Davis, M. S. Gold, H. R. Koerber, S. E. Ross, *Neuron* **2018**, *99*, 1274–1288.e6, DOI 10.1016/j.neuron.2018.08.044.
- [14] K. M. Nation, M. De Felice, P. I. Hernandez, D. W. Dodick, V. Neugebauer, E. Navratilova, F. Porreca, *Pain* **2018**, *159*, 919–928, DOI 10.1097/j.pain.0000000000001167.
- [15] A. Mansour, H. Khachaturian, M. E. Lewis, H. Akil, S. J. Watson, *Trends Neurosci.* **1988**, *11*, 308–314, DOI 10.1016/0166-2236(88)90093-8.
- [16] D. Braidia, A. Donzelli, R. Martucci, V. Capurro, M. Sala, *Int. J. Toxicol.* **2011**, *30*, 650–661, DOI 10.1177/1091581811418538.
- [17] J. D. Leander, *Neuropharmacology* **1982**, *21*, 923–928, DOI 10.1016/0028-3908(82)90085-5.
- [18] L. Lalanne, G. Ayranci, B. L. Kieffer, P.-E. Lutz, *Front. Psychiatry* **2014**, *5*, DOI 10.3389/fpsy.2014.00170.
- [19] P.-E. Lutz, B. L. Kieffer, *Trends Neurosci.* **2013**, *36*, 195–206, DOI 10.1016/j.tins.2012.11.002.
- [20] A. Cowan, G. B. Kehner, S. Inan in *Pharmacology of Itch*, Handbook of Experimental Pharmacology, Springer, **2015**, S. 291–314, DOI 10.1007/978-3-662-44605-8_16.
- [21] B. Kivell, T. E. Prisinzano, *Psychopharmacology* **2010**, *210*, 109–119, DOI 10.1007/s00213-010-1819-6.
- [22] T. W. Vanderah, *Clin. J. Pain* **2010**, *26*, 10–15, DOI 10.1097/AJP.0b013e3181c49e3a.
- [23] M. J. Millan, *Trends Pharmacol. Sci.* **1990**, *11*, 70–76, DOI 10.1016/0165-6147(90)90321-X.
- [24] A. M. Brito-da-Costa, D. Dias-da-Silva, N. G. M. Gomes, R. J. Dinis-Oliveira, Á. Madureira-Carvalho, *Pharmaceuticals* **2021**, *14*, 116, DOI 10.3390/ph14020116.
- [25] E. R. Butelman, M. Mandau, K. Tidgewell, T. E. Prisinzano, V. Yuferov, M. J. Kreek, *J. Pharm. Exp. Ther.* **2007**, *320*, 300–306, DOI 10.1124/jpet.106.112417.
- [26] C. Chavkin, I. F. James, A. Goldstein, *Science* **1982**, *215*, 413–415, DOI 10.1126/science.6120570.

- [27] M. R. Bruchas, C. Chavkin, *Psychopharmacology* **2010**, *210*, 137–147, DOI 10.1007/s00213-010-1806-y.
- [28] L. Zhou, K. M. Lovell, K. J. Frankowski, S. R. Slauson, A. M. Phillips, J. M. Streicher, E. Stahl, C. L. Schmid, P. Hodder, F. Madoux, M. D. Cameron, T. E. Prisinzano, J. Aubé, L. M. Bohn, *J. Biol. Chem.* **2013**, *288*, 36703–36716, DOI 10.1074/jbc.M113.504381.
- [29] B. Roth, D. L. Willins, K. Kristiansen, W. K. Kroeze, *Pharmacol. Ther.* **1998**, *79*, 231–257, DOI 10.1016/S0163-7258(98)00019-9.
- [30] M. Akaberi, M. Iranshahi, S. Mehri, *Phytother. Res.* **2016**, *30*, 878–893, DOI 10.1002/ptr.5599.
- [31] Y. Zhang, E. R. Butelman, S. D. Schlussman, A. Ho, M. J. Kreek, *Psychopharmacology* **2005**, *179*, 551–558, DOI 10.1007/s00213-004-2087-0.
- [32] B. B. Land, M. R. Bruchas, J. C. Lemos, M. Xu, E. J. Melief, C. Chavkin, *J. Neurosci.* **2008**, *28*, 407–414, DOI 10.1523/JNEUROSCI.4458-07.2008.
- [33] A. W. Bruijnzeel, *Brain Research Reviews* **2009**, *62*, 127–146, DOI 10.1016/j.brainresrev.2009.09.008.
- [34] T. C. Beck, M. A. Hapstack, K. R. Beck, T. A. Dix, *Pharmaceuticals* **2019**, *12*, 95, DOI 10.3390/ph12020095.
- [35] R. Li, S. L. Morris-Natschke, K. H. Lee, *Nat. Prod. Rep.* **2016**, *33*, 1166–1226, DOI 10.1039/c5np00137d.
- [36] A. T. Merritt, S. V. Ley, *Nat. Prod. Rep.* **1992**, *9*, 243, DOI 10.1039/np9920900243.
- [37] E. A. Klein Gebbinck, B. J. M. Jansen, A. De Groot, *Phytochemistry* **2002**, *61*, 737–770, DOI 10.1016/S0031-9422(02)00174-7.
- [38] M. Martin-Smith, D. H. R. Barton, H. T. Cheung, A. D. Cross, L. M. Jackman, *J. Chem. Soc.*, 5061–5073, DOI 10.1039/JR9610005061.
- [39] D. Rogers, G. G. Ünal, D. J. Williams, S. V. Ley, G. A. Sim, B. S. Joshi, K. R. Ravindranath, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 97–99, DOI 10.1039/C39790000097.
- [40] B. L. Roth, K. Baner, R. Westkaemper, D. Siebert, K. C. Rice, S. Steinberg, P. Ernsberger, R. B. Rothman, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2002**, *99*, 11934–11939, DOI 10.1073/pnas.182234399.
- [41] H. Hagiwara, *Nat. Prod. Commun.* **2019**, *14*, 1–17, DOI 10.1177/1934578X19843613.

- [42] J. B. Johnson, *The Elements of Mazatec Witchcraft*, University of California, Berkeley, **1939**.
- [43] R. Weitlander, *An. Inst. Nac. Antropol. E Hist.* **1952**, *6*, 279–285.
- [44] J.-L. Diaz, *Curr. Drug Abuse Rev.* **2013**, *6*, 43–53, DOI 10 . 2174 / 18744737112059990004.
- [45] C. Epling, C. D. Játiva-M., *Bot. Mus. Leaf. Harv. Univ.* **1962**, *20*, 75–84.
- [46] R. G. Wasson, *Bot. Mus. Leaf. Harv. Univ.* **1962**, *20*, 77–84, DOI 10 . 5962 / p . 168538.
- [47] A. Reisfield, *SIDA Contrib. Bot.* **1993**, *15*, 349–366.
- [48] Salvia Divinorum Pictures, <http://tiny.cc/shroomery>, Forum, **2023**.
- [49] A. E. Maqueda in *Plant Medicines, Healing and Psychedelic Science*, Springer International Publishing, **2018**, S. 55–70, DOI 10 . 1007 / 978 - 3 - 319 - 76720 - 8 _ 4.
- [50] L. J. Valdés, G. M. Hatheld, M. Koreeda, A. G. Paul, *Econ. Bot.* **1987**, *41*, 283–291, DOI 10 . 1007 / BF02858975.
- [51] R. B. Hernández-Alvarado, A. Madariaga-Mazón, A. Ortega, K. Martinez-Mayorga, *ACS Chem. Neurosci.* **2020**, *11*, 3979–3992, DOI 10 . 1021 / acschemneuro . 0c00608.
- [52] D. J. Siebert, *Ann. Bot.* **2004**, *93*, 763–771, DOI 10 . 1093 / aob / mch089.
- [53] K. A. Pelot, R. Mitchell, M. Kwon, L. M. Hagelthorn, J. F. Wardman, A. Chiang, J. Bohlmann, D.-K. Ro, P. Zerbe, *Plant J.* **2017**, *89*, 885–897, DOI 10 . 1111 / tpj . 13427.
- [54] A. Ortega, J. F. Blount, P. S. Manchand, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1982**, 2505–2508.
- [55] D. J. Siebert, *J. Ethnopharmacol.* **1994**, *43*, 53–56, DOI 10 . 1016 / 0378 - 8741 (94) 90116 - 3.
- [56] K. A. MacLean, M. W. Johnson, C. J. Reissig, T. E. Prisinzano, R. R. Griffiths, *Psychopharmacology* **2013**, *226*, 381–392, DOI 10 . 1007 / s00213 - 012 - 2912 - 9.
- [57] A. E. Maqueda, M. Valle, P. H. Addy, R. M. Antonijoan, M. Puentes, J. Coimbra, M. R. Ballester, M. Garrido, M. González, J. Claramunt, S. Barker, M. W. Johnson, R. R. Griffiths, J. Riba, *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **2015**, *18*, 1–14, DOI 10 . 1093 / i jnp / pyv065.
- [58] L. J. Valdes, W. M. Butler, G. M. Hatfield, A. G. Paul, M. Koreeda, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4716–4720, DOI 10 . 1021 / jo00198a026.

- [59] L. J. Valdés, H.-M. Chang, D. C. Visger, M. Koreeda, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3935–3937, DOI 10.1021/o1016820d.
- [60] T. A. Munro, M. A. Rizzacasa, *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 703–705, DOI 10.1021/np0205699.
- [61] D. Y. Lee, Z. Ma, L.-Y. Liu-Chen, Y. Wang, Y. Chen, W. A. Carlezon, B. Cohen, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 5635–5639, DOI 10.1016/j.bmc.2005.05.054.
- [62] W. W. Harding, K. Tidgewell, M. Schmidt, K. Shah, C. M. Dersch, J. Snyder, D. Parrish, J. R. Deschamps, R. B. Rothman, T. E. Prisinzano, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3017–3020, DOI 10.1021/o10510522.
- [63] O. Shirota, K. Nagamatsu, S. Sekita, *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 1782–1786, DOI 10.1021/np060456f.
- [64] A. K. Bigham, T. A. Munro, M. A. Rizzacasa, R. M. Robins-Browne, *J. Nat. Prod.* **2007**, *66*, 1242–1244, DOI 10.1021/np030313i.
- [65] C. W. Cunningham, R. B. Rothman, T. E. Prisinzano, *Pharmacol Rev* **2011**, *63*, 316–347, DOI 10.1124/pr.110.003244.
- [66] M. S. Placzek, G. C. Van de Bittner, H.-Y. Wey, S. E. Lukas, J. M. Hooker, *Neuropsychopharmacology* **2015**, *40*, 2865–2872, DOI 10.1038/npp.2015.159.
- [67] A. E. Maqueda, M. Valle, P. H. Addy, R. M. Antonijoan, M. Puentes, J. Coimbra, M. R. Ballester, M. Garrido, M. González, J. Claramunt, S. Barker, I. Lomnicka, M. Waguespack, M. W. Johnson, R. R. Griffiths, J. Riba, *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **2016**, *19*, 1–13, DOI 10.1093/ijnp/pyw016.
- [68] J. M. Hooker, Y. Xu, W. Schiffer, C. Shea, P. Carter, J. S. Fowler, *NeuroImage* **2008**, *41*, 1044–1050, DOI 10.1016/j.neuroimage.2008.03.003.
- [69] M. D. Schmidt, M. S. Schmidt, E. R. Butelman, W. W. Harding, K. Tidgewell, D. J. Murry, M. J. Kreek, T. E. Prisinzano, *Synapse* **2005**, *58*, 208–210, DOI 10.1002/syn.20191.
- [70] N. S. Akins, M. F. Salahuddin, P. Pandey, S. J. Kim, F. Mahdi, M. I. H. Khan, E. M. Moss, C. J. Worth, M. M. Keane, A. G. Chittiboyina, R. J. Doerksen, J. J. Paris, H. V. Le, *ACS Chem. Neurosci.* **2023**, *14*, 958–976, DOI 10.1021/acchemneuro.2c00806.
- [71] M. I. H. Khan, B. J. Sawyer, N. S. Akins, H. V. Le, *Eur. J. Med. Chem.* **2022**, *243*, 114785, DOI 10.1016/j.ejmech.2022.114785.
- [72] J. Listos, A. Merska, S. Fidecka, *Pharmacol. Rep.* **2011**, *63*, 1305–1309, DOI 10.1016/S1734-1140(11)70694-6.

- [73] E. J. Nestler, W. A. Carlezon, *Biological Psychiatry* **2006**, *59*, 1151–1159, DOI 10.1016/j.biopsych.2005.09.018.
- [74] D. Braidà, V. Limonta, V. Capurro, P. Fadda, T. Rubino, P. Mascia, A. Zani, E. Gori, W. Fratta, D. Parolaro, M. Sala, *Biological Psychiatry* **2008**, *63*, 286–292, DOI 10.1016/j.biopsych.2007.07.020.
- [75] M. W. Johnson, K. A. MacLean, C. J. Reissig, T. E. Prisinzano, R. R. Griffiths, *Drug and Alcohol Dependence* **2011**, *115*, 150–155, DOI 10.1016/j.drugalcdep.2010.11.005.
- [76] D. Su, J. Riley, W. M. Armstead, R. Liu, *Anesthesia and Analgesia* **2012**, *114*, 200–204, DOI 10.1213/ANE.0b013e31823a5d36.
- [77] K. R. Hanes, *J. Clin. Psychopharmacol.* **2001**, *21*, 634.
- [78] D. Braidà, V. Capurro, A. Zani, T. Rubino, D. Viganò, D. Parolaro, M. Sala, *Br. J. Pharmacol.* **2009**, *157*, 844–853, DOI 10.1111/j.1476-5381.2009.00230.x.
- [79] F. I. Carroll, L. S. Harris, M. D. Aceto, *Eur. J. Pharmacol.* **2005**, *524*, 89–94, DOI 10.1016/j.ejphar.2005.09.013.
- [80] S. Zeng, D. Chen, G. Liu, Y.-x. Wu, Z.-q. Gao, Y. Su, J.-n. Yuan, L. Liu, J.-c. Shan, Q.-f. Pang, T. Zhu, *International Immunopharmacology* **2021**, *90*, 107221, DOI 10.1016/j.intimp.2020.107221.
- [81] F. Lynen, *Pure Appl. Chem.* **1967**, *14*, 137–168, DOI 10.1351/pac196714010137.
- [82] H. Katsuki, K. Bloch, *J. Biol. Chem.* **1967**, *242*, 222–227, DOI 10.1016/S0021-9258(19)81452-7.
- [83] W. Eisenreich, A. Bacher, D. Arigoni, F. Rohdich, *Cell. Mol. Life Sci.* **2004**, *61*, 1401–1426, DOI 10.1007/s00018-004-3381-z.
- [84] S. T. J. Boers, Doktorarbeit, ETH Zürich, **1994**.
- [85] M. K. Schwarz, Doktorarbeit, ETH Zurich, **1994**, DOI 10.3929/ethz-a-001435803.
- [86] L. Kutrzeba, F. E. Dayan, J. Howell, J. Feng, J.-L. Giner, J. K. Zjawiony, *Phytochemistry* **2007**, *68*, 1872–1881, DOI 10.1016/j.phytochem.2007.04.034.
- [87] T. Eguchi, Y. Dekishima, Y. Hamano, T. Dairi, H. Seto, K. Kakinuma, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5433–5438, DOI 10.1021/jo026728a.
- [88] E. G. Ostrozhenkova, *IOP Conf. Ser.: Earth Environ. Sci.* **2020**, *613*, 012101, DOI 10.1088/1755-1315/613/1/012101.
- [89] A. M. Roncero, I. E. Tobal, R. F. Moro, D. Díez, I. S. Marcos, *Nat. Prod. Rep.* **2018**, *35*, 955–991, DOI 10.1039/C8NP00016F.

- [90] X. Chen, A. Berim, F. E. Dayan, D. R. Gang, *J. Exp. Bot.* **2017**, *68*, 1109–1122, DOI 10.1093/jxb/erw493.
- [91] S. J. Hill, A. U. Brion, R. A. Shenvi, *Nat. Prod. Rep.* **2020**, *37*, 1478–1496, DOI 10.1039/d0np00028k.
- [92] A. Lingham, Doktorarbeit, Royal Melbourne Institute of Technology, **2007**.
- [93] A. Brizzolara, H. Landesman, J. Szmuszkowicz, R. Terrell, G. Stork, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 207–222, DOI 10.1021/ja00885a021.
- [94] A. R. Lingham, A. H. M. Hügel, T. J. R. A, *Aust. J. Chem.* **2006**, 340–348.
- [95] P. W. Timmons, Masterarbeit, University of Houston, **2015**.
- [96] J. R. Scheerer, J. F. Lawrence, G. C. Wang, D. A. Evans, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8968–8969, DOI 10.1021/ja073590a.
- [97] D. A. Evans, J. T. Starr, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13531–13540, DOI 10.1021/ja037643+.
- [98] I. Shiina, M. Kubota, R. Ibuka, *Tetrahedron Letters* **2002**, *43*, 7535–7539, DOI 10.1016/S0040-4039(02)01819-1.
- [99] M. Nozawa, Y. Suka, T. Hoshi, T. Suzuki, H. Hagiwara, **2008**, *10*, 1365–1368, DOI 10.1021/o1800101v.
- [100] H. Hagiwara, Y. Suka, T. Nojima, T. Hoshi, T. Suzuki, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4820–4825, DOI 10.1016/j.tet.2009.04.053.
- [101] N. J. Line, A. C. Burns, S. C. Butler, J. Casbohm, C. J. Forsyth, *Chem. – Eur. J.* **2016**, *22*, 17983–17986, DOI 10.1002/chem.201604853.
- [102] S. Zhou, C.-R. Chen, H.-M. Gau, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 48–51, DOI 10.1021/o1902454n.
- [103] Y. Wang, P. Metz, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3418–3421, DOI 10.1021/acs.orglett.8b01357.
- [104] Y. E. Bergman, R. Mulder, P. Perlmutter, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2589–2591, DOI 10.1021/jo802623n.
- [105] G. D. Allred, L. S. Liebeskind, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2748–2749, DOI 10.1021/ja9541239.
- [106] P. Zimdars, Y. Wang, P. Metz, *Chem. – Eur. J.* **2021**, *27*, 7968–7973, DOI 10.1002/chem.202100560.
- [107] S. Konishi, H. Hanawa, K. Maruoka, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1603–1605, DOI 10.1016/S0957-4166(03)00247-7.

- [108] H. Hagiwara, T. Nojima, Y. Suka, T. Hoshi, T. Suzuki, *Nat. Prod. Commun.* **2011**, *6*, 333–335.
- [109] A. M. Sherwood, S. E. Williamson, R. S. Crowley, L. M. Abbott, V. W. Day, T. E. Prisinzano, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5414–5417, DOI 10.1021/acs.orglett.7b02684.
- [110] D. A. Lanfranchi, C. Bour, G. Hanquet, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 2818–2826, DOI 10.1002/ejoc.201100207.
- [111] J. J. Roach, Y. Sasano, C. L. Schmid, S. Zaidi, V. Katritch, R. C. Stevens, L. M. Bohn, R. A. Shenvi, *ACS Cent. Sci.* **2017**, *3*, 1329–1336, DOI 10.1021/acscentsci.7b00488.
- [112] K. Alder, F. Pascher, A. Schmitz, *Chem. Ber.* **1943**, *76*, 27–53, DOI 10.1002/cber.19430760105.
- [113] L. Kürti, B. Czakó, *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis: Background and Detailed Mechanism*, Elsevier Academic Press, **2005**.
- [114] J. M. Conia, P. L. Perchec, *Synthesis* **1975**, *1975*, 1–19, DOI 10.1055/s-1975-23652.
- [115] D. Hack, M. Blümel, P. Chauhan, A. R. Philipps, D. Enders, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 6059–6093, DOI 10.1039/c5cs00097a.
- [116] Y. Itoh, H. Tsuji, K.-i. Yamagata, K. Endo, I. Tanaka, M. Nakamura, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17161–17167, DOI 10.1021/ja805657h.
- [117] J. J. Kennedy-Smith, S. T. Staben, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4526–4527, DOI 10.1021/ja049487s.
- [118] H. Ito, Y. Makida, A. Ochida, H. Ohmiya, M. Sawamura, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5051–5054, DOI 10.1021/o1802079r.
- [119] J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 734–736, DOI 10.1039/C39760000734.
- [120] N. R. Candeias, R. Paterna, P. M. P. Gois, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 2937–2981, DOI 10.1021/acs.chemrev.5b00381.
- [121] T. Bug, M. Hartnagel, C. Schlierf, H. Mayr, *Chemistry* **2003**, *9*, 4068–4076, DOI 10.1002/chem.200304913.
- [122] Y. Mori, K. Yaegashi, H. Furukawa, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6200–6209, DOI 10.1021/jo980320p.

- [123] M. Yamashita, N. Ohta, T. Shimizu, K. Matsumoto, Y. Matsuura, I. Kawasaki, T. Tanaka, N. Maezaki, S. Ohta, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1216–1224, DOI 10.1021/jo020619e.
- [124] K. Nagao, M. Chiba, S.-W. Kim, *Synthesis* **1983**, 197–199.
- [125] L. Claisen, *Chem. Ber.* **1912**, *45*, 3157–3166, DOI 10.1002/cber.19120450348.
- [126] M. Hiersemann, U. Nubbemeyer, *The Claisen Rearrangement: Methods and Applications*, 1. Auflage, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**.
- [127] K. C. Majumdar, R. K. Nandi, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 6921–6957, DOI 10.1016/j.tet.2013.06.003.
- [128] A. M. Castro, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2939–3002, DOI 10.1021/cr020703u.
- [129] W. S. Johnson, L. Werthemann, W. R. Bartlett, T. J. Brocksom, T.-T. Li, D. J. Faulkner, M. R. Petersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 741–743, DOI 10.1021/ja00706a074.
- [130] G. W. Daub, J. P. Edwards, C. R. Okada, J. W. Allen, C. T. Maxey, M. S. Wells, A. S. Goldstein, M. J. Dibley, C. J. Wang, D. P. Ostercamp, S. Chung, P. S. Cunningham, M. A. Berliner, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1976–1985, DOI 10.1021/jo9614250.
- [131] G. B. Jones, R. S. Huber, S. Chau, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 369–380, DOI 10.1016/S0040-4020(01)80306-9.
- [132] A. Srikrishna, D. H. Dethe, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2295–2298, DOI 10.1021/ol034635p.
- [133] M. Halang, Masterarbeit, Eberhard Karls Universität Tübingen, **2019**.
- [134] L.-M. Mehl, Doktorarbeit, Eberhard Karls Universität Tübingen, **2018**.
- [135] I. Kennedy, Doktorarbeit, University of Ottawa, **1992**.
- [136] T. Ankner, C. C. Cosner, P. Helquist, *Chem. - Eur. J.* **2013**, *19*, 1858–1871, DOI 10.1002/chem.201202798.
- [137] A. A. Millard, M. W. Rathke, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 4833–4835, DOI 10.1021/ja00456a055.
- [138] J.-C. Kang, Y.-Q. Tu, J.-W. Dong, C. Chen, J. Zhou, T.-M. Ding, J.-T. Zai, Z.-M. Chen, S.-Y. Zhang, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2536–2540, DOI 10.1021/acs.orglett.9b00263.
- [139] D. F. González, S. Nicolai, J. Waser, *Encycl. Reag. Org. Synth.* **2012**, 1–4, DOI 10.1002/047084289x.rn01503.

- [140] L. Kraszkiewicz, L. Skulski, *Arkivoc* **2003**, 2003, 120, DOI 10.3998/ark.5550190.0004.614.
- [141] D. Fernández González, J. P. Brand, R. Mondière, J. Waser, D. F. González, J. P. Brand, R. Mondière, J. Waser, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 1631–1639, DOI 10.1002/adsc.201300266.
- [142] D. F. González, J. P. Brand, J. Waser, *Chem. - Eur. J.* **2010**, 16, 9457–9461, DOI 10.1002/chem.201001539.
- [143] C.-L. Deng, R.-J. Song, S.-M. Guo, Z.-Q. Wang, J.-H. Li, *Org. Lett.* **2007**, 9, 5111–5114, DOI 10.1021/o17023289.
- [144] D. Fujino, H. Yorimitsu, A. Osuka, *Org. Lett.* **2012**, 14, 2914–2917, DOI 10.1021/o1301257m.
- [145] A. Utaka, L. N. Cavalcanti, L. F. Silva, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 3810–3813, DOI 10.1039/c4cc00608a.
- [146] S. Yamaguchi, M. Ura, S. Izuta, A. Okamoto, *Bioconjug. Chem.* **2016**, 27, 1976–1980, DOI 10.1021/acs.bioconjchem.6b00399.
- [147] Y.-F. Lu, A. G. Fallis, *Can. J. Chem.* **2006**, 73, 2239–2252, DOI 10.1139/v95-278.
- [148] T. Aoyama, N. Sonoda, M. Yamauchi, K. Toriyama, M. Anzai, A. Ando, T. Shioiri, *Synlett* **1998**, 1998, 35–36, DOI 10.1055/s-1998-1583.
- [149] W. Che, D. C. Wen, S. F. Zhu, Q. L. Zhou, *Helv. Chim. Acta* **2019**, 102, DOI 10.1002/hlca.201900023.
- [150] K. Ikeuchi, K. Murasawa, H. Yamada, *Synlett* **2019**, 30, 1308–1312, DOI 10.1055/s-0037-1611551.
- [151] K. K. Wan, K. Iwasaki, J. C. Umotoy, D. W. Wolan, R. A. Shenvi, *Angew. Chem. - Int. Ed.* **2015**, 54, 2410–2415, DOI 10.1002/anie.201411493.
- [152] T. Ling, J. Xu, R. Smith, A. Ali, C. L. Cantrell, E. A. Theodorakis, *Tetrahedron* **2011**, 67, 3023–3029, DOI 10.1016/j.tet.2011.02.078.
- [153] H. Hagiwara, H. Uda, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2308–2311, DOI 10.1021/jo00245a033.
- [154] A. L. García-Cabeza, R. Marín-Barrios, R. Azarken, F. J. Moreno-Dorado, M. J. Ortega, H. Vidal, J. M. Gatica, G. M. Massanet, F. M. Guerra, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 3, 8307–8314, DOI 10.1002/ejoc.201301145.
- [155] A. A. Frimer in *The Chemistry of Enones*, Wiley-VCH, **2010**, S. 721–921.
- [156] H. L. Holland, B. J. Auret, *Can. J. Chem.* **1975**, 53, 2041–2044, DOI 10.1139/v75-284.

- [157] A. B. Millham, M. J. Kier, R. M. Leon, R. Karmakar, Z. D. Stempel, G. C. Micalizio, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 567–570, DOI 10.1021/acs.orglett.8b03922.
- [158] M. S. Degani, M. D. Kakwani, N. H. Palsule Desai, R. Bairwa, *Monatshefte Chem.* **2012**, *143*, 461–465, DOI 10.1007/s00706-011-0613-4.
- [159] T. Katoh, M. Nakatani, S. Shikita, R. Sampe, A. Ishiwata, O. Ohmori, M. Nakamura, S. Terashima, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2701–2704, DOI 10.1021/o1016285h.
- [160] S. Santra, *Synlett* **2009**, 328–329, DOI 10.1055/s-0028-108.
- [161] S. S. Poopanal, *Synlett* **2009**, 0850–0851, DOI 10.1055/s-0028-1087807.
- [162] R. E. Ireland, R. H. Mueller, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5897–5898, DOI 10.1021/ja00771a062.
- [163] Y. Akahori, H. Yamakoshi, Y. Sawayama, S. Hashimoto, S. Nakamura, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 720–735, DOI 10.1021/jo402537u.
- [164] M. Halang, M. E. Maier, *ChemistryOpen*, e202200015, DOI 10.1002/open.202200015.
- [165] S. Müller, B. Liepold, G. J. Roth, H. J. Bestmann, *Synlett* **1996**, 521–522, DOI 10.1192/bjpp.112.483.211-a.
- [166] J. Pietruszka, A. Witt, *Synthesis* **2006**, 4266–4268, DOI 10.1055/s-2006-950307.
- [167] T. J. Curphey, *Org. Prep. Proced. Int.* **1981**, *13*, 112–115, DOI 10.1080/00304948109356105.
- [168] C. Tresse, C. Guissart, S. Schweizer, Y. Bouhoute, A. C. Chany, M. L. Goddard, N. Blanchard, G. Evano, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 2051–2060, DOI 10.1002/adsc.201400057.
- [169] C. Brenninger, A. Pöthig, T. Bach, *Angew. Chem. - Int. Ed.* **2017**, *56*, 4337–4341, DOI 10.1002/anie.201700837.
- [170] K. Lee, P. H. Lee, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2092–2096, DOI 10.1002/adsc.200700304.
- [171] F. Barabé, P. Levesque, I. Korobkov, L. Barriault, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5580–5583, DOI 10.1021/o1202314q.
- [172] X. Gu, Y. Dai, T. Guo, A. Franchino, D. J. Dixon, J. Ye, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1505–1508, DOI 10.1021/acs.orglett.5b00387.
- [173] C. Nieto-Oberhuber, M. P. Muñoz, S. López, E. Jiménez-Núñez, C. Nevado, E. Herrero-Gómez, M. Raducan, A. M. Echavarren, *Chem. - Eur. J.* **2006**, *12*, 1677–1693, DOI 10.1002/chem.200501088.

- [174] A. Zhdanko, M. Ströbele, M. E. Maier, *Chem. - Eur. J.* **2012**, *18*, 14732–14744, DOI 10.1002/chem.201201215.
- [175] C. Obradors, D. Leboeuf, J. Aydin, A. M. Echavarren, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1576–1579, DOI 10.1021/o1400358f.
- [176] C.-L. Ma, X.-H. Li, X.-L. Yu, X.-L. Zhu, Y.-Z. Hu, X.-W. Dong, B. Tan, X.-Y. Liu, *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 324–329, DOI 10.1039/C5Q000354G.
- [177] M. Fuchs, A. Fürstner, *Angew. Chem. - Int. Ed.* **2015**, *54*, 3978–3982, DOI 10.1002/anie.201411618.
- [178] P. Persich, J. Llaveria, R. Lhermet, T. Deharo, R. Stade, A. Kondoh, A. Fürstner, *Chem. - Eur. J.* **2013**, *19*, 13047–13058, DOI 10.1002/chem.201302320.
- [179] F. De Nanteuil, J. Waser, *Angew. Chem. - Int. Ed.* **2011**, *50*, 12075–12079, DOI 10.1002/anie.201106255.
- [180] Isidro M. Pastor, Miguel Yus, *Curr. Org. Chem.* **2007**, *11*, 925–957, DOI 10.2174/138527207781024067.
- [181] X. Han, G. Peh, P. E. Floreancig, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 1193–1208.
- [182] B. B. Snider in *Comprehensive Organic Synthesis*, Elsevier, **1991**, S. 527–561, DOI 10.1016/B978-0-08-052349-1.00040-8.
- [183] B. B. Snider, R. Cordova, R. T. Price, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3643–3646, DOI 10.1021/jo00140a009.
- [184] D. H. Dethe, B. VijayKumar, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 14053–14060, DOI 10.1021/acs.joc.9b02206.
- [185] P. Traas, H. Boelens, H. Takken, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1976**, *95*, 57–66, DOI 10.1002/recl.19760950304.
- [186] C. Leitner, T. Gaich, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 7451–7453, DOI 10.1039/C7CC02699D.
- [187] K. V. Baker, J. M. Brown, N. Hughes, A. J. Skarnulis, A. Sexton, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 698–703, DOI 10.1021/jo00002a039.
- [188] U. Tilstam, H. Weinmann, *Org. Process Res. Dev.* **2002**, *6*, 906–910, DOI 10.1021/op025567+.
- [189] C. H. Jiang, A. Bhattacharyya, C. K. Sha, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3241–3243, DOI 10.1021/o1071124k.
- [190] C. Prakash, G. G. Rajeshwaran, A. K. Mohanakrishnan, *Synthetic Communications* **2010**, *40*, 2097–2107, DOI 10.1080/00397910903219484.

- [191] P. J. Kropp, S. A. McNeely, R. D. Davis, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6907–6915, DOI 10.1021/ja00361a028.
- [192] T. J. Fisher, P. H. Dussault, *Tetrahedron* **2017**, *73*, 4233–4258, DOI 10.1016/j.tet.2017.03.039.
- [193] Y.-A. Zhang, V. Palani, A. E. Seim, Y. Wang, K. J. Wang, A. E. Wendlandt, *Science* **2022**, *378*, 383–390, DOI 10.1126/science.add6852.
- [194] T. Eicher, K. Massonne, M. Herrmann, *Synthesis* **1991**, *1*, 1–8.
- [195] Academia and Education - ACD/Labs.
- [196] Mercury - The Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC).
- [197] D. B. Ramachary, K. Ramakumar, V. V. Narayana, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1458–1463, DOI 10.1021/jo0623639.
- [198] D. Lertpibulpanya, S. P. Marsden, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 3498–3504, DOI 10.1039/b608801e.
- [199] A. B. Theis, C. A. Townsend, *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 157–166, DOI 10.1080/00397918108064297.
- [200] E. Quesada, S. A. Raw, M. Reid, E. Roman, R. J. Taylor, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6673–6680, DOI 10.1016/j.tet.2005.12.077.
- [201] A. Simonneau, G. Maestri, L. Fensterbank, M. Malacria, *Arkivoc* **2014**, *2014*, 287–296, DOI 10.3998/ark.5550190.p008.509.
- [202] J. A. Davies, F. M. Bull, P. D. Walker, A. N. M. Weir, R. Lavigne, J. Masschelein, T. J. Simpson, P. R. Race, M. P. Crump, C. L. Willis, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 6349–6353, DOI 10.1021/acs.orglett.0c02190.
- [203] C. P. Allen, T. Benkovics, A. K. Turek, T. P. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12560–12561, DOI 10.1021/ja906183g.
- [204] A. Tanaka-Yanuma, S. Watanabe, K. Ogawa, S. Watanabe, N. Aoki, T. Ogura, T. Usuki, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 6777–6781, DOI 10.1016/j.tetlet.2015.10.069.
- [205] E. Fanghänel, K. Gewald, P. Metz, K. Schwetlick, H. G. O. Becker, *Organikum*, 21. Aufl., Wiley-VCH, **2001**.
- [206] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155–4156, DOI 10.1021/jo00170a070.
- [207] A. A. Fernandes, I. A. Leonarczyk, M. A. Ferreira, L. C. Dias, *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 3167–3180, DOI 10.1039/c9ob00358d.