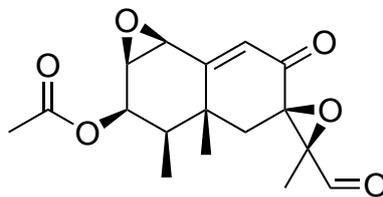


Studien zur Total- und Biosynthese von PR Toxin



Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. rer. nat.) der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen
Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

vorgelegt von

Erik Rolf Daniel

aus Fulda

Bonn 2019

Angefertigt mit der Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. Jeroen S. Dickschat

2. Gutachter: Prof. Dr. Dirk Menche

Tag der Promotion: 31.01.2020

Erscheinungsjahr: 2020

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Mai 2015 bis Dezember 2018 am Kekulé-Institut für Organische Chemie und Biochemie der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn unter Anleitung von Professor Dr. Jeroen S. Dickschat angefertigt.

Danksagung

Ich möchte mich bei Prof. Dr. Jeroen S. Dickschat für meine fachliche und persönliche Weiterentwicklung in den letzten vier Jahren bedanken. Durch seine intensive Betreuung konnten mir vorher unbekannte Themenfelder schnell bearbeitet werden. Daneben möchte ich mich auch bei seiner Arbeitsgruppe mit den Mitgliedern Anwei Hou, Dorota Konvalinkova, Ersin Celik, Immo Burkhardt, Jan Rinkel, Lukas Lauterbach, Neran Reuber, Ramona Riclea, Tao Wang und Zhiyang Qua bedanken. Die freundliche und hilfsbereite Atmosphäre war eine große Unterstützung in den letzten Jahren. Zusätzlich möchte ich mich bei meiner Promotionskommission mit den Mitgliedern Prof. Dr. Jeroen S. Dickschat, Prof. Dr. Dirk Menche, Prof. Dr. Johannes Beck und Prof. Dr. Matthias Wüst für das Lesen und Bewerten dieser Arbeit bedanken.

Weiterhin möchte ich mich bei der analytischen Abteilungen der Universität Bonn bedanken. Für die Messung der NMR-Proben waren Dr. Senada Nozinovic, Karin Prochnicki, Hanelore Spitz und Ulrike Weynand eine große Unterstützung. Auch für die Messungen der Massenspektrometrischen Proben durch Dr. Marianne Engeser, Christine Sondag und Karin Peters-Pflaumbaum wie auch für die HPLC-Reinigungen durch Andreas J. Schneider möchte ich mich hier bedanken.

Schließlich möchte ich meiner Familie und meinen Freunden wie Aron Janusko, Britta Nubbe-meyer, Désirée-Vanessa Kiesewalter, Jana Rüger, Julia Hollenbach, Maja Baum, Marko Skugor, Mathias Centola, Roland Böttger, Thomas Schmidt, Tristan Keller und allen anderen hier nicht erwähnten sehr danken.

Abkürzungsverzeichnis

A

AcOH	Essigsäure
Ac ₂ O	Essigsäureanhydrid
ACP	Acyl Carrier Protein
AIBN	Azobis(isobutyronitril)
AlMe ₃	Trimethylaluminium
<i>A. oryzae</i>	<i>Aspergillus oryzae</i>
AT	Acetyltransferase

B

BEt ₃	Triethylboran
BuLi	Butyllithium
BRSM	Based on recovered starting material

C

Cat.	Katalytisch
cDNA	complementary DNA

D

DBU	Diazabicycloundecen
DCM	Dichloromethan
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
DHTD	Dehydrohistidyltryptophanyldiketopiperazi
DIBAL	Diisobutylaluminium hydrid
DIPEA	Diisopropylamin
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
DMAPP	Dimethylallylpyrophosphat
DMF	Dimethylformamid
DMPU	Dimethylpropylenharnstoff
DMSO	Dimethylsulfoxid
DOX	Desoxyxylulosephosphatweg
DUF	Domänen unbekannter Funktion

E	
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
EDC	<i>N</i> -(3-Dimethylaminopropyl)- <i>N</i> '-ethylcarbodiimid hydrochlorid
Et ₂ O	Diethylether
EtOH	Ethanol
EtOAc	Ethylacetat
eq	Äquivalent
F	
FMN	Flavinmononukleotid
FPP	Farnesylpyrophosphat
G	
GCMS	Gaschromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung
GCMS-QToF	Gaschromatographie mit Quadrupol-Time-of-Flight-Massenspektrometrie Kopplung
GGPP	Geranylgeranyldiphosphat
GPP	Geranylpyrophosphat
H	
HATU	[O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-hexafluorphosphat
HTD	Histidyltryptophanyldiketopiperazin
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym-A
HMPA	Hexamethylphosphoramid
I	
IBX	2-Iodoxybenzoesäure
IDI	Isopentenylidiphosphatisomerase
IPP	Isopentenylpyrophosphat
<i>i</i> Pr ₂ NEt	Diisopropylethylamin
IPTG	Isopropyl- β - <i>D</i> -thiogalactopyranosid
K	
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
KOtBu	Kalium- <i>tert</i> -butanolat
KS	β -Ketoacylsynthase
L	
LAH	Lithiumaluminiumhydrid
LDA	Lithium diisopropylamid

LiHMDS	Lithium-bis(trimethylsilyl)amid
M	
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
MeCN	Acetonitril
Me ₂ CuLi	Lithiumdimethylkupfer
MeI	Methyliodid
MeOH	Methanol
MeOTf	Methyltriflat
MeLi	Methylithium
MeMgBr	Methylmagnesiumbromid
MMPP	Magnesium monoperoxyphthalat
MOM	Methoxymethyl
MOM-Cl	Chloromethyl methyl ether
mRNA	messenger RNA
MsCl	Methanesulfonyl chlorid
MT	Methyltransferase
N	
NADPH	Nicotinamidadenindinukleotidphosphat
NaOAc	Natriumacetat
NaOEt	Natriumethanolat
NaOMe	Natriummethanolat
NEt ₃	Triethylamin
NMO	4-Methylmorpholin <i>N</i> -oxid
NMR	Kernspinresonanzspektroskopie
NPSP	<i>N</i> -(Phenylseleno)phthalimid
NRPS	Nichtribosomales Peptid
P	
PBQ	<i>para</i> -Benzochinon
PCC	Pyridinium chlorochromat
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PhSeBr	Phenylsenylbromid
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
PMBCl	<i>para</i> -Methoxybenzylchlorid
PPTS	Pyridinium <i>p</i> -toluenesulfonat
<i>P. roqueforti</i>	<i>Penicillium roqueforti</i>

<i>P. chrysogenum</i>	<i>Penicillium chrysogenum</i>
PT	Produkt Templat
<i>p</i> -TsOH	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
R	
RT	Raumtemperatur
S	
SAM	<i>S</i> -Adenosylmethionin
SAT	Acyl-Carrier Protein Transacylase
<i>S. cerevisiae</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
SDS-PAGE	Natriumdodecylsulfat-Polyacrylamidgelelektrophorese
SLICE	Seamless Ligation Cloning Extract
T	
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBOTf	<i>tert</i> -Butyltriflat
<i>t</i> -BuOH	<i>tert</i> -Butanol
<i>t</i> -BuOOH	<i>tert</i> -Butylhydroperoxid
TBS-Cl	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl chlorid
TBDMS-Cl	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl chlorid
TE	Thioesterase
Tf ₂ O	Trifluormethansulfonsäureanhydrid
THF	Tetrahydrofuran
TFA	Trifluoroessigsäure
TLC	Thin layer chromatography
TMM	Trimethylenemethan
TMS	Trimethylsilan
TMS-Br	Bromotrimethylsilan
TMS-Cl	Chlorotrimethylsilan
TMS-I	Iodotrimethylsilan
TNF	Tumornekrosefaktor
TsOH	Toluolsulfonsäure
TfOH	Trifluoromethanesulfonsäure

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	1
2	Einleitung	5
2.1	Pilze	5
2.2	Sekundärmetaboliten von <i>Penicilium roqueforti</i>	9
2.3	Terpene	21
3	Kenntnisstand	28
4	Aufgabenstellung	42
5	Beiträge zur Totalsynthese von PR Toxin	43
5.1	Retrosynthetische Analyse	43
5.2	Überblick über die in dieser Arbeit beschriebenen Versuche einer Totalsynthese	45
5.3	Erster Syntheseplan	46
5.3.1	Gilman-Reaktion	46
5.3.2	Robinson-Anellierung	47
5.3.2.1	Aminkatalysierte Robinson-Anellierung	48
5.3.2.2	Mukaiyama-Michael-Reaktion	49
5.3.2.3	Säurekatalysierte Robinson-Anellierung	54
5.3.2.4	Basenkatalysierte Robinson-Anellierung	55
5.3.3	Ozonolyse der Isopropenylgruppe	58
5.3.4	Einführung von Epoxiden und exozyklischen Doppelbindungen	63
5.3.5	Oxidation an $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ -ungesättigten, bicyklischen Systemen	66
5.3.6	Zusammenfassung des ersten Syntheseplans	68
5.4	Zweiter Syntheseplan	70
5.4.1	Oxidation von (<i>S</i>)-Carvon	70
5.4.2	1,4-Methylierung	73
5.4.3	Robinson-Anellierung	76
5.4.4	Zusammenfassung des zweiten Syntheseplans	84
5.5	Dritter Syntheseplan	87
5.5.1	Zusammenfassung von dem dritten Syntheseplan	97
6	Beiträge zur Biosynthese von PR Toxin	98
6.1	Zusammenfassung der Versuche zur Aufklärung der Biosynthese	106

7	Literaturverzeichnis	107
8	Experimentalteil	123
8.1	Genereller Teil	123
8.1.1	Chemikalien	123
8.1.2	Temperaturkontrolle	123
8.1.3	Chromatographie	124
8.1.4	GC/MS und GC/MS-QToF	124
8.1.4.1	GC-Parameter für GC/MS:	124
8.1.4.2	MS-Parameter für GC/MS:	124
8.1.4.3	GC-Parameter für GC/MS-QToF:	125
8.1.4.4	MS-Parameter für GC/MS-QToF:	125
8.1.5	Kernspinresonanz Spektroskopie (NMR)	125
8.1.5.1	¹ H-NMR	126
8.1.5.2	¹³ C-NMR	126
8.2	Molekularbiologie	127
8.2.1	Kulturmedien and Puffer	127
8.2.1.1	CM-Medium ^[310]	127
8.2.1.2	LB-Medium ^[311]	127
8.2.1.3	SM-URA-Medium	127
8.2.1.4	Czapek-Dox-Medium ^[312]	128
8.2.1.5	Bindungspuffer	128
8.2.1.6	Elutionspuffer	128
8.2.1.7	Inkubationspuffer	129
8.2.1.8	TF Buffer 0 für Protoplast	129
8.2.1.9	TF Buffer 1 für Protoplast	129
8.2.1.10	TF Buffer 2 for Protoplast	129
8.2.1.11	TF Buffer 3 für Protoplast	130
8.2.1.12	CD-Stärke	130
8.2.2	RNA-Isolation und Reverse Transcriptase	130
8.2.3	Polymerase-Kettenreaktion (PCR)	131
8.2.4	Primer für die PCR	132
8.2.5	Homologe Rekombination in Hefe	135
8.2.6	Kultivierungsbedingungen	135
8.2.7	Seamless Ligation Cloning Extract (SLiCE) Rekombinationsmethode	136

8.2.8	Verdau der Plasmide	137
8.2.8.1	Verdau des pYE-Express-Plasmids	137
8.2.8.2	Verdau des pTaex3-Plasmids	137
8.2.8.3	Verdau des pAdeA-Plasmids	138
8.2.9	<i>Aspergillus oryzae</i>	138
8.3	Synthetischer Teil (Erster Syntheseplan)	139
8.3.1	(3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2,3-Dimethyl-5-(prop-1-en-2-yl)cyclohexanon	139
8.3.1.1	HPLC Parameter:	140
8.3.2	(2 <i>S</i> , 3 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)-2,3-Dimethyl-5-(prop-1-en-2-yl)cyclohexanon	140
8.3.3	(5 <i>S</i>)-5,6-Dimethylcyclohex-2-enon	142
8.3.4	(((3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2,3-Dimethyl-5-(prop-1-en-2-yl)-cyclohex-1-en-1-yl)oxy)-tri- methylsilan	145
8.3.5	(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>SS</i>)-2,3-Dimethyl-2-(3-oxobutyl)-5-(prop-1-en-2-yl)-cyclo he- xanon	145
8.3.6	(5 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-5,6-Dimethyl-6-(3-oxobutyl)cyclohex-2-enon	147
8.3.7	(4 <i>αR</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-4 <i>α</i> ,5-Dimethyl-7-(prop-1-en-2-yl)-4,4 <i>α</i> ,5,6,7,8-hexa-hydro- naphthalen-2(3 <i>H</i>)-on	149
8.3.8	(4 <i>αR</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>S</i> ,8 <i>αS</i>)-8 <i>α</i> -hydroxy-4 <i>α</i> ,5-dimethyl-7-(prop-1-en-2-yl)-octa-hydro naphthalen-2(1 <i>H</i>)-on und (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2,3-dimethyl-2-(3-oxobutyl)-5- (prop-1-en-2-yl)cyclohexanon	150
8.3.9	(4 <i>αR</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-4 <i>α</i> ,5-Dimethyl-7-(prop-1-en-2-yl)-4,4 <i>α</i> ,5,6,7,8-hexa-hydro- naphthalen-2(3 <i>H</i>)-on	153
8.3.10	(4 <i>αS</i> ,5 <i>S</i>)-4 <i>α</i> ,5-Dimethyl-5,6-dihydronaphthalen-2(4 <i>αH</i>)-on	154
8.3.11	(6 <i>S</i>)-1,6-Dimethyl-2-oxocyclohex-3-en-1-yl acetat	157
8.3.12	(4 <i>αR</i> ,5 <i>S</i>)-4 <i>α</i> ,5-Dimethyl-4,4 <i>α</i> ,5,6-tetrahydronaphthalen-2(3 <i>H</i>)-on	158
8.3.13	Allyl 2,2,2-trichloroacetimidat	160
8.3.14	1-(Allyloxy)propan-2-ol	161
8.3.15	1-(Allyloxy)propan-2-on	162
8.3.16	1-(Allyloxy)propan-2-on	162
8.3.17	(4 <i>αR</i> ,5 <i>S</i>)-3-(2-Hydroxypropan-2-yl)-4 <i>α</i> ,5-dimethyl-4,4 <i>α</i> ,5,6-tetrahydro- naphthalen-2(3 <i>H</i>)-on	163
8.3.18	(4 <i>αR</i> ,5 <i>S</i>)-4 <i>α</i> ,5-Dimethyl-3-(propan-2-ylidene)-4,4 <i>α</i> ,5,6-tetra-hydronaph- thalen-2(3 <i>H</i>)-on	165
8.3.19	(2 <i>R</i> ,8 <i>S</i> ,8 <i>αR</i>)-3',3',8,8 <i>α</i> -Tetramethyl-8,8 <i>α</i> -dihydro-1 <i>H</i> -spiro[naphthalene- 2,2'-oxiran]-3(7 <i>H</i>)-on	166

8.3.20	(1aR,3S,3aR,7bS)-3,3a-dimethyl-5-(propan-2-ylidene)-1a,2,3,3a,4,5-hexahydronaphtho[1,2-b]oxiren-6(7bH)-on	169
8.3.21	Methyl 2-((8S,8aR)-8,8a-dimethyl-3-oxo-1,2,3,7,8,8a-hexahydro naphthalen-2-yl)-2-hydroxypropanoat	171
8.4	Synthetischer Teil (Zweiter Syntheseplan)	173
8.4.1	(R)-Trimethyl((2-methyl-5-(prop-1-en-2-yl)-cyclohexa-1,3-dien-1-yl)-oxy)silan	173
8.4.2	(4R,5S)-4-Hydroxy-2-methyl-5-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-2-enon . . .	173
8.4.3	CuAlOx-Katalysator	175
8.4.4	(4R,5S)-4-Hydroxy-2-methyl-5-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-2-enon . . .	175
8.4.5	(4R,5S)-1,2-Dimethyl-5-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-2-ene-1,4-diol . . .	176
8.4.6	(2S,3S)-6-Methyl-5-oxo-3-(prop-1-en-2-yl)-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-yl acetat	177
8.4.7	(1R,6S)-3-Methyl-4-oxo-6-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-2-en-1-yl acetat .	178
8.4.8	(4R,5S)-4-(Methoxymethoxy)-2-methyl-5-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-2-enon	181
8.4.9	(3R,4R,5S)-4-(Methoxymethoxy)-2,3-dimethyl-5-(prop-1-en-2-yl)cyclohexan-1-on	182
8.4.10	(((3S,4R,5S)-4-(Methoxymethoxy)-2,3-dimethyl-5-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-1-en-1-yl)oxy)trimethylsilan	184
8.4.11	(4R,5S)-4-Methoxy-2-methyl-5-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-2-enon . .	185
8.4.12	(3R,4R,5S)-4-Methoxy-2,3-dimethyl-5-(prop-1-en-2-yl) cyclohexanon	187
8.4.13	(3R,4R,5S)-4-Hydroxy-2,3-dimethyl-5-(prop-1-en-2-yl)cyclohexanon	188
8.4.14	2-(2-Iodoethyl)-2-methyl-1,3-dioxolan	190
8.4.15	(4R,5S)-2-Methyl-5-(prop-1-en-2-yl)-4-((triethylsilyl)oxy)cyclohex-2-enon	192
8.4.16	Ethyl 3-((2R,3R,4S)-3-(methoxymethoxy)-1,2-dimethyl-6-oxo-4-(prop-1-en-2-yl)cyclohexyl)propanoat	193
8.4.17	3-((2R,3R,4S)-3-(Methoxymethoxy)-1,2-dimethyl-6-oxo-4-(prop-1-en-2-yl)cyclohexyl)propanylsäure	195
8.4.18	(4 α R,5R,6R,7S)-6-(Methoxymethoxy)-4 α ,5-dimethyl-7-(prop-1-en-2-yl)-3,4,4 α ,5,6,7-hexahydro-2H-chromen-2-on	196
8.4.19	(2R,3R,4R,5S)-4-(Methoxymethoxy)-2,3-dimethyl-2-(3-oxobutyl)-5-(prop-1-en-2-yl)cyclohexanon	197

8.4.20	(4 α R,5R,6R,7S)-6-(Methoxymethoxy)-4 α ,5-dimethyl-7-(prop-1-en-2-yl)-4,4 α ,5,6,7,8-hexahydronaphthalen-2(3H)-on	198
8.4.21	(4 α R,5R,6S)-6-(Methoxymethoxy)-4 α ,5-dimethyl-4,4 α ,5,6-tetra-hydronaphthalen-2(3H)-on	199
8.4.22	(4S,5R)-4-(Methoxymethoxy)-5,6-dimethylcyclohex-2-en-1-on	201
8.5	Synthetischer Teil (Dritter Syntheseplan)	203
8.5.1	(2R,4S,4 α S,6S,7R,8R,8 α R)-Ethyl 7-(methoxymethoxy)-8,8 α -dimethyl-10-oxo-6-(prop-1-en-2-yl)octahydro-1H-4 α ,2-(epoxymethano)naphthalene-4-carboxylat	203
8.5.2	Ethyl (1S,3R,4 α R,5R,6R,7S,8 α S)-3-acetyl-8 α -hydroxy-6-(methoxymethoxy)-4 α ,5-dimethyl-7-(prop-1-en-2-yl)decahydronaphthalene-1-carboxylat	205
8.5.3	Ethyl (1S,3R,4 α R,5R,6R,7S,8 α S)-3-acetyl-8 α -hydroxy-6-(methoxymethoxy)-4 α ,5-dimethyl-7-(prop-1-en-2-yl)decahydronaphthalene-1-carboxylat	208
8.5.4	1-((1S,3R,4 α R,5R,6R,7S,8 α S)-8 α -Hydroxy-3-(2-hydroxypropan-2-yl)-6-(methoxymethoxy)-4 α ,5-dimethyl-7-(prop-1-en-2-yl)decahydronaphthalen-1-yl)ethan-1-on	212

9	Anhang	215
9.1	NMR-Spektren des ersten Syntheseplans	215
9.2	NMR-Spektren des zweiten Syntheseplans	290
9.3	NMR-Spektren des dritten Syntheseplans	348
9.4	Vorhersage der Enzymstruktur mithilfe von I-Tasser	368
9.5	Plasmide und DNA-Sequenzierungen	377
9.6	Kristallographische Analyse von 4 α R,5S,7S,8 α S)-8 α -hydroxy-4 α ,5-dimethyl-7-(prop-1-en-2-yl)-octa- hydronaphthalen-2(1H)-on	403
9.7	Kristallographische Analyse von (2R,4S,4 α S,6S,7R,8R,8 α R)-Ethyl-7-(methoxymethoxy)-8,8 α -dimethyl-10-oxo-6-(prop-1-en-2-yl)octahydro-1H-4 α ,2-(epoxymethano)naphthalene-4-carboxylat	407

1 Zusammenfassung

Diese Arbeit beschäftigt sich mit dem Pilzgift PR Toxin (**1**), welches aus *Penicillium roqueforti* isoliert werden kann (Schema 1). Über dessen Biosynthese gibt es bisher nur Hypothesen und mithilfe heterologer Expression der entsprechenden Enzyme, sowie in der Totalsynthese dargestellten Metaboliten können wichtige Information gewonnen werden.

Für die Totalsynthese wurden drei Synthesepäne entwickelt, wobei jede versucht die Probleme des vorhergehenden Synthesepans zu umgehen.

Der erste Synthesepan beginnt mit (*S*)-Carvon (**2**). Die in PR Toxin (**1**) enthaltene zweite Methylgruppe wurde mithilfe einer Gilman-Cuprat-Reaktion eingeführt. Danach wurden vier verschiedene Arten der Robinson-Anellierung getestet (Mukaiyama-Michael-Reaktion, säurekatalysierte, basenkatalysierte und aminkatalysierte Robinson-Anellierung).

Dabei stellte sich die basenkatalysierte Robinson-Anellierung als beste Herangehensweise heraus und wurde zur Synthese des Grundgerüsts verwendet. Dieses Grundgerüst wurde danach mithilfe einer Ozonolyse, sowie mit Kupfer- und Eisensalzen zu dem Bizyklus **3** mit zwei Doppelbindungen modifiziert. Dadurch konnte die Anzahl an Stufen von acht in dem ersten Synthesepan, auf vier in der Literatur bekannten Route gekürzt werden.^[1] Bei der Ozonolyse entsteht Epoxid **4**, welches durch eine Epoxidierung durch das Primärozonid erklärt werden kann.

Eine Erweiterung des Grundgerüsts um einen exozyklische C₃-Baustein, gelang mit Aceton und mit Brenztraubensäuremethylester. Nach der Eliminierung der exozyklischen Alkoholgruppe des Bizyklus, an welchem Aceton angebaut wurde, konnte das dabei entstehende Trien **5** mit *m*-CPBA an der exozyklischen Doppelbindung und mit einer Shi-Epoxidierung an der endozyklischen Doppelbindung epoxidiert werden.

Aufgrund von Oxidationsproblemen an der ϵ -Position wurde die Oxidation an den Anfang der Totalsynthese gestellt, welche Grundlage des zweiten Synthesepans der Totalsynthese ist. Mithilfe einer heterogenen Oxidation konnte (*S*)-Carvon (**2**) oxidiert werden. Nach Einführung der Methoxymethyl-Schutzgruppe, erfolgte die Gilman-Reaktion mit guten Ausbeuten.

Die nachfolgende Robinson-Anellierung war sowohl mit der Methoxymethyl-, als auch mit der Methylschutzgruppe nicht erfolgreich. Ähnliche Probleme wurden von MORI und TAMURA bei einem vergleichbaren Molekül beschrieben.^[2] Demgegenüber verändert die Zugabe von Chlor(trimethyl)silan bei der Gilman-Reaktion, die Stereoinformation des β -Stereozentrums des Silylalkohols **6** und kann somit nicht für eine Mukaiyama-Michael-Reaktion in Betracht

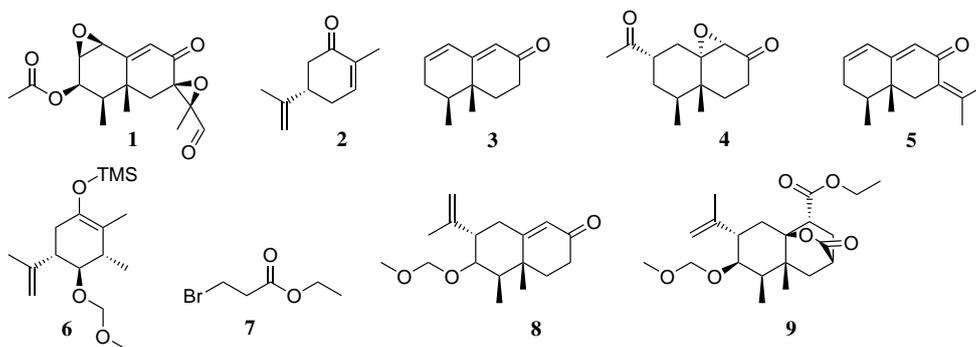
gezogen werden.

Tests mit vier verschiedenen Elektrophilen in der Gilman-Reaktion ergaben, dass Brompropionsäureethylester (**7**) nahezu vollständig als Elektrophil abgefangen werden kann.

Davon ausgehend konnte die Fujimoto–Belleau Sequenz bis zum Bicyklus **8** mit einer Gesamtausbeute von 0.8 % erfolgreich durchgeführt werden. Dabei war die Fujimoto–Belleau Sequenz mit 3 % Ausbeute über vier Stufen trotz einiger Optimierungsversuche nicht zufriedenstellend. Aus diesem Grund wurde das Nebenprodukt **9**, welches je nach Variation der Äquivalente von Brompropionsäureethylester (**7**) entsteht, als Grundlage für einen dritten Synthesepfad genommen.

In dieser Arbeit wird ein Mechanismus zur Produktbildung vorgeschlagen und experimentell untersucht. Ausgehend von diesem Trizyklus **9**, wurden vier verschiedene mögliche Routen vorgeschlagen und jeweils die erste Stufe wurde getestet. Um den zyklischen Ester im Trizyklus **9** entfernen zu können, wurde über eine Retro-Diels-Alder-Reaktion nachgedacht. Hierbei sollte nach dem Einbau der dafür notwendigen Doppelbindung im verbrückten Zyklus unter erhöhten Temperaturen CO₂ freigesetzt und ein Bicyklus erhalten werden. Der Einbau dieser Doppelbindung und die in den Synthesepfaden zuvor etablierte Abspaltung der Isopropenylgruppe durch Ozon zu den gewünschten Produkten war nicht erfolgreich. Auch eine säurekatalysierte Decarboxylierung gelang nicht.

Nur die selektive Methylierung durch Methyllithium konnte je nach Äquivalentmenge regioselektiv den verbrückten Ester methylieren. Ausgehend von diesen Ergebnissen, ist die Grundlage für eine weitergehende Totalsynthese gelegt.



Schema 1: Wichtige Intermediate und Synthesebausteine in der Totalsynthese von PR Toxin **1**.

Daneben wurde mRNA aus *Penicillium roqueforti* isoliert und mithilfe der reversen Transkriptase in cDNA umgewandelt. Die Expressierung in *E. coli* gelang nur im Falle der Aristolochensynthese. Die anderen Enzyme aus dem entsprechenden Gencluster (Tabelle 2) waren

trotz verschiedener Versuche nicht exprimierbar. Aus diesem Grund wurden erste Schritte zur heterologen Expression in *A. oryzae* unternommen und die Klonierungsmethode SLiCE hierfür verwendet. Bei dem Inkubationsexperiment von bakteriell dargestelltem Aristolochen mit dem Enzym CDM31314 in *A. oryzae*, konnte keine Produktbildung detektiert werden. Analog zu den Versuchen in der Totalsynthese von PR Toxin, gelang es, die grundlegenden Methoden zur biosynthetischen Analyse von PR Toxin aufzubauen.

2 Einleitung

Diese Arbeit beschäftigt sich mit dem Mykotoxin PR Toxin, welches unter anderem von *Penicillium roqueforti* hergestellt wird. Dieser Pilz gehört zur Gruppe der Trichocomaceae^[3], die den Schlauchpilzen (Ascomycota)^[4] zugeordnet wird. Interessanterweise besitzt er sowohl schädliche als auch positive Eigenschaften. Er ist unter anderem für das Verschimmeln von Lebensmitteln (beispielsweise Getreide) und auch für die Produktion von Methylketonen^[5], die als Geschmacksstoffe in Blauschimmelkäse vorkommen, verantwortlich.

Penicillium roqueforti wird auch als mögliche Erklärung für das sogenannte französische Paradox genannt.^[6] Der Verzehr von Blauschimmelkäse soll erklären, warum Französinen und Franzosen, trotz des Verzehrs von Herz-Kreislauf schädlichen Lebensmitteln, im europäischen Vergleich die geringste Herzinfarkt-Rate haben.

Durch die lange Tradition bei der Herstellung dieser Käsesorte kam es zu einer Koevolution von *Penicillium roqueforti* und Milchsäurebakterien. Aus diesem Grund entwickelte der Pilz *Penicillium roqueforti* Toleranzen zu Metaboliten dieser Bakterien wie Milch- und Essigsäure.^[7] Diese wie auch andere Facetten des Pilzes machen ihn sowohl wirtschaftlich als auch wissenschaftlich zu einem sehr interessanten Studienobjekt.

2.1 Pilze

Pilze sind Organismen, welche weder dem Reich der Tiere, noch dem Reich der Pflanzen klar zugeordnet werden können. Aus diesem Grund bilden sie eine eigenständige Gruppierung – das Reich der Pilze. Sie unterscheiden sich durch ihre Immobilität von den Tieren und dadurch, dass sie weder Chlorophyll, noch Blätter oder Wurzeln besitzen, ebenfalls von den Pflanzen. Aus diesem Grund müssen sie sich osmotroph ernähren. Im Gegensatz zu der cellulosebasierten Zellwand der Pflanzen, besteht die Zellwand der Pilze aus Chitin, welches auch das Exoskelett der Insekten formt.^[8] Dadurch ist es den Pilzen möglich, einen hohen Innendruck aufzubauen, ihre Zellwände zu vergrößern, sowie Hindernisse wegzudrücken beziehungsweise in festes Material vorzudringen.^[8,9] Bei einigen Pilzarten, wie beispielsweise *Magnaporthe grisea*,^[10] kann der Druck bis zu 8 MPa groß werden. Dieser sogenannte Turgordruck, tritt ebenfalls bei Pflanzen, jedoch nicht bei Tieren auf.^[11]

Die pilzliche Zellmembran enthält Ergosterol^[12] anstelle des tierischen Cholesterols, und dessen Biosynthese ist deswegen ein beliebtes Ziel für Fungizide.^[13] Beim Wachstumsprozess der Pilze befinden sich Spitzenkörperchen an den Stellen, in welche Richtung sich der Pilz ausbreitet, und werden Partitionen in die Richtung der Hyphen gebildet.^[14] Diese Abschnitte enthalten Zellkerne, welche, je nach Pilz, sowohl einzeln, als auch mehrfach auftreten können. Sind diese durch geschlechtliche Fortpflanzung unterschiedlich, spricht man von Heterokaryonen, beziehungsweise Dikaryonen. Demgegenüber wird bei gleichen Zellkernen der Begriff Homokaryon, beziehungsweise Monokaryon, verwendet.^[8,15] Im Gegensatz zu tierischen Zellen, liegt die DNA haploid vor.^[8]

Das Pilzwachstum kann einerseits als filamentöses Hyphenwachstum, und andererseits als hefenartiges Wachstum auftreten.^[16] Die filamentösen Hyphenpilze, wie *Penicillium vanoranjei*, bilden lange verknüpfte Zellverbände (Abbildung 1). Charakteristisch für das Wachstum der Hefen ist hingegen die Bildung runder Knospen auf ihrer Zellwand. Aus diesen Knospen entwickeln sich neue unabhängige Zellen.

Die bekannteste Hefe ist *Saccharomyces cerevisiae*, welche bei Sauerstoffmangel Kohlenhydrate fermentiert und zu Ethanol und Wasser umwandelt.^[17]

Darüber hinaus werden Pilze auch in der Krebsforschung eingesetzt, da die molekulare Kommunikation einiger pilzlicher Vertreter wie *Schizosaccharomyces pombe* derjenigen menschlicher Krebszellen ähnlich ist.^[18,19]

Um eine bessere Einschätzung darüber zu erhalten, inwiefern sich die verschiedenen zu untersuchenden Arten (Pilze, Tiere *et cetera*) voneinander unterscheiden, bietet die Internal transcribed spacer-region eine gute Vergleichsmöglichkeit.^[21] Diese Region wird zwar transkribiert, kommt jedoch nicht im fertigen Ribosom vor. Daher sind Pilze aus phylogenetischer Sicht näher mit den Tieren als mit den Pflanzen verwandt.^[22] Aus diesem Grund werden diese beiden Reiche in die Supergruppe Opisthokonta zusammengefasst.^[22]

Es gibt bisher insgesamt zwischen 80 000 und 120 000 verschiedene bekannte Pilzspezies, welche sich wiederum in sieben Hauptphyla unterteilen.^[23] Etwa 98 % dieser bekannten Spezies lassen sich entweder der Gruppe der Basidiomyceten (Ständerpilze) oder der Ascomyceten (Schlauchpilze) zuordnen.^[8,24] Unterschieden werden diese beiden Spezies anhand ihrer Fruchtkörper und der Art der Verbreitung ihrer Sporen.

Bei den Ständerpilzen werden die Sporen an den Basidien gebildet, um sie vor Regen zu schützen. Von dort aus können sie vom Wind fortgetragen werden. Demgegenüber, werden die Sporen bei den Schlauchpilzen in ihren Ascii wie eine Kanonenkugel mit bis zu 100 km h^{-1}



Abbildung 1: Elektronenmikroskopische Aufnahme^[20] von *Penicillium vanoranjei*, auf dem die namensgebenden Pinsel sichtbar sind. Die Konidien sind die Sporen der *Penicillien*.

hinausgeschossen.^[25] Zu der letztgenannten Gruppe gehören wichtige Innenraumpilze, sowie Phytopathogene, welche zu Lebensmittelverderben führen und menschliche Allergien auslösen können.^[26–28]

Weitere Unterarten von Fruchtkörpern sind in Abbildung 2 zu sehen. *Chlorociboria*^[29] und Trüffel^[25] besitzen sogenannte Apothecien. Dabei handelt es sich um offene Fruchtkörper. Die Perithechien, welche flaschenförmige, geschlossene Fruchtkörper sind, kommen beispielsweise bei *Neurospora crassa*^[30] vor. Als letzte Gruppe existiert das Cleistothecium, welches bei *Aspergillus* gebildet wird und eine runde Form besitzt.^[31]

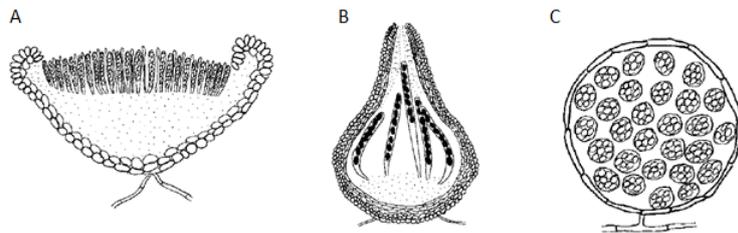


Abbildung 2: Schematische Darstellung von den Apothecien (A), den Perithechien (B) und den Cleistothecien (C).^[8]

Bei Pilzen gibt es sowohl sexuelle Sporenbildung, in Form von sogenannten Ascosporen (durch den Kontakt von sexuell kompatiblen Mycelen entwickelt), als auch asexuelle Sporen wie

die Konidien.^[32] Verschiedene Umweltfaktoren (beispielsweise Nahrungsverfügbarkeit) und die Nähe zum passenden Partner bestimmen, ob ein Pilz die sexuelle (Telemorph) oder die asexuelle Reproduktion (Anamorph) nutzt. Die Möglichkeit zwischen beiden zu wechseln nennt sich Pleomorphie.^[8,33] Aus diesem Grund kam es in der Vergangenheit zu Mehrfachbenennung von Pilzen wie im Falle von *Fusarium fujikuroi* (Anamorph) und *Gibberella fujikuroi* (Telemorph).^[34]

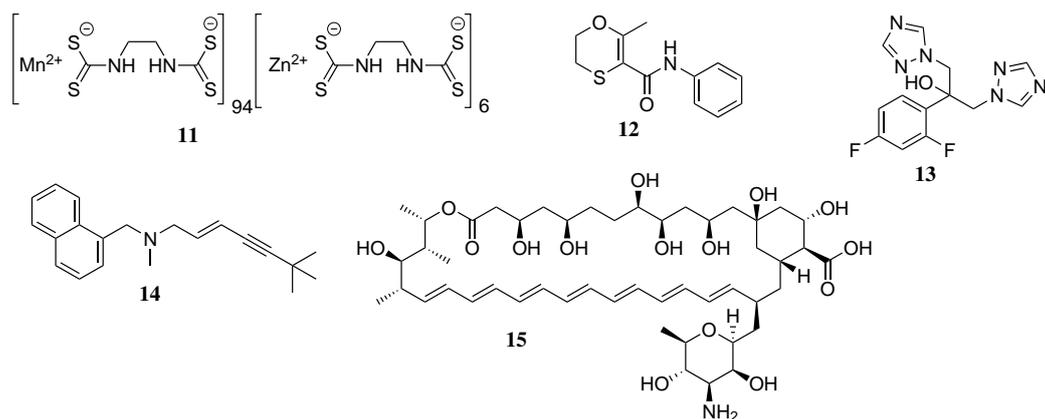
Pilze können in Symbiose mit anderen Organismen sowohl mutualistisch (arbuskuläre Mykorrhizapilze mit Landpflanzen)^[35], als auch parasitär (*Fusarium fujikuroi*^[34] und Getreide) existieren. Aber auch erdgeschichtlich spielen Pilze eine wichtige Rolle und sind ein Erklärungsversuch für das Ende des Karbonzeitalters. Dieses Zeitalter ist der Grund für unsere weltweiten Kohlevorräte. Diese Kohle besteht aus ehemaligen Pflanzen, welche heutzutage von *Weißfäule*- und *Braunfäule*-Pilzarten zersetzt werden können. Die Erlangung dieser Fähigkeit wurde mittels genetischer Methoden untersucht und eine mögliche zeitliche Korrelation zwischen dem Ende des Karbonzeitalters und der Veränderung der Pilze aufgestellt.^[36]

Auch besitzen Pilze ebenso Eigenschaften, die auch unseren Alltag beeinflussen, und somit kontrolliert werden müssen. So kann beispielsweise Erdöl von *Horomoconis resiniae* zersetzt werden, was für die Luftfahrt ein großes Problem darstellte.^[37,38] Eine wirksame Bekämpfung dieses Pilzes wurde mit Gefrierschutzmittel als Treibstoffzusatz erreicht.^[39]

Die Bekämpfung von Pilzen spielt auch in der Landwirtschaft eine wichtige Rolle. Hierbei wird zwischen zwei Arten von Fungiziden unterschieden. Auf der einen Seite existieren die Kontaktfungizide, wie die beispielsweise 1880 entwickelte Bordeaux Mischung. Diese besteht aus Kupfersulfat und Calciumhydroxid, wodurch die Sporenbildung verhindert werden kann.^[40] Heutzutage wird Mancozeb (**11**) verwendet, welches unter anderem die Fettsäurebiosynthese inhibiert.^[41,42] Demgegenüber existieren die Systemischen Fungizide, wie Carboxin (**12**), welche die Succinat-Coenzym-Q-Reduktase inhibiert.^[43]

Werden Fungizide medizinisch eingesetzt spricht man von Antimykotika. Wichtige Vertreter sind Fluconazol (**13**)^[44], Terbinafin (**14**)^[45] und Amphotericin B (**15**).^[46] Das letztgenannte kann aber auch Cholesterol binden und somit zu Nierenschäden führen (Schema 2).

Schließlich sind die saprotrophen Eigenschaften der Lignocellulose abbauenden Pilze wichtige Produzenten des klimaschädlichen CO₂ Gases. Hierbei korreliert eine höhere fungale Diversität mit einer geringeren Menge an pilzlich produzierten CO₂ Gas.^[47,48]



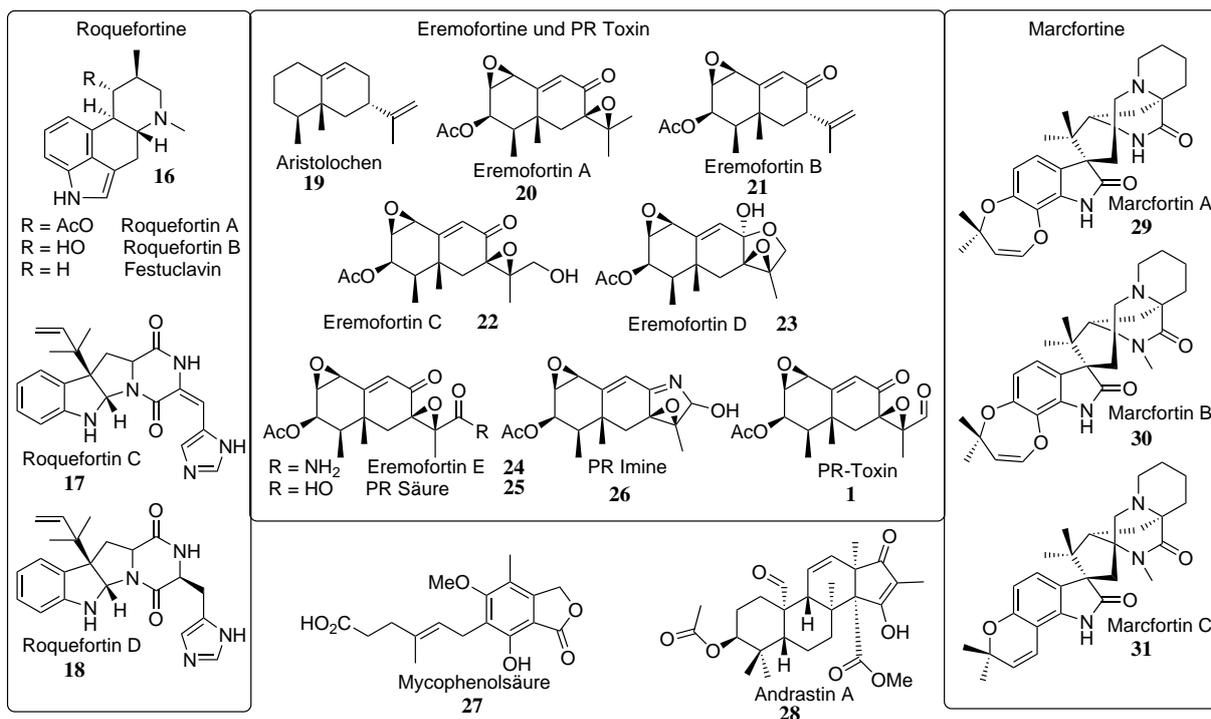
Schema 2: Das Kontaktfungizid Mancozeb (**11**), das systemische Fungizid Carboxin (**12**) spielen wie auch die Antimykotika, wie das Fluconazol (**13**), Terbinafin (**14**)^[45] und Amphotericin B (**15**), in unserer Welt eine wichtige Rolle.

2.2 Sekundärmetaboliten von *Penicilium roqueforti*

Der Pilz *Penicilium roqueforti* gehört zu der Gattung der Pinselschimmel und damit zu dem Phylum Ascomycota. Wie auch der Name schon andeutet, wird er in der Produktion des Blauschimmelkäses eingesetzt. Er wurde 1906 von THOM^[49] beschrieben und 1996 von BOYSEN^[50] *et al.* mithilfe der Internal transcribed spacers in drei neue Spezies geteilt: *P. roqueforti* var *roqueforti*, *P. roqueforti* var *carneum* und *P. roqueforti* var *paneum*.

Die dazu wichtigsten Sekundärmetabolite von *Penicilium roqueforti* sind in Schema 3 dargestellt.^[51,52] Im Folgenden soll auf deren Biosynthese und die bisher erzielten Totalsynthesen eingegangen werden.

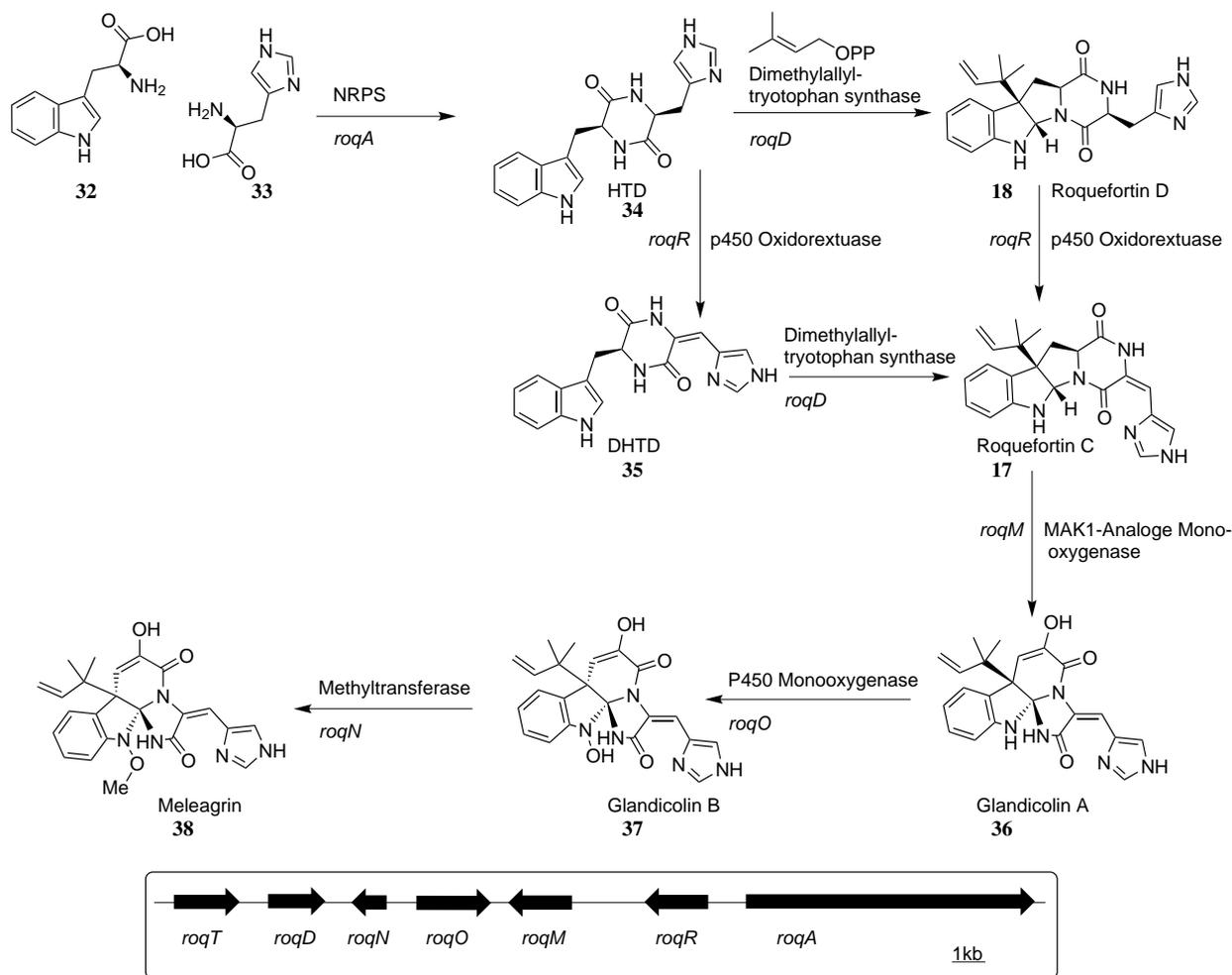
Die Roquefortine gehören zu den bekanntesten Metaboliten von *P. roqueforti* und besitzen einen Hexahydro[3,3-b]indol Kern, welcher bis auf Roquefortin A und B (**16**) an der benzyli-schen Position eine 1,1-Dimethylallyl-gruppe trägt (Schema 3). Strukturähnliche Alkaloide sind die Amauromine^[53] oder die Flustramine.^[54] Zusätzlich wurden Roquefortin C (**17**) und D (**18**) in Sedimenten der Antarktis und der Arktis aus einem *P. aurantiogriseum* Dierckx 1901 Stamm isoliert.^[55] Roquefortin C (**17**) hat bakteriostatische Eigenschaften gegen Gram-positiv Bakterien, ist neurotoxisch^[56] und kann die Enzyme des Gastrointestinaltraktes inhibieren.^[57] Die Biosynthese lässt sich auf die Bausteine Tryptophan (**32**), Histidin (**33**) und Dimethylallylpyrophosphat (DMAPP) zurückführen und ist in Schema 4 abgebildet.^[58,59] Hierbei wird eine nicht-ribosomale-Peptidsynthese (NRPS, *roqA*) genutzt, um die beiden Aminosäuren zu verknüpfen und die für die Klasse der Diketopiperazine namensgebende Verbindung **34** herzustellen. Anschließend kann die Dimethylallyltryptophansynthase (*roqD*) das Histidyl-



Schema 3: Die wichtigsten bisher gefundenen Sekundärmetaboliten aus *Penicillium roqueforti* sind die Andrastatine, die Eremofortine, die Marcfortine, Mycophenolsäure und die Roquefortine.

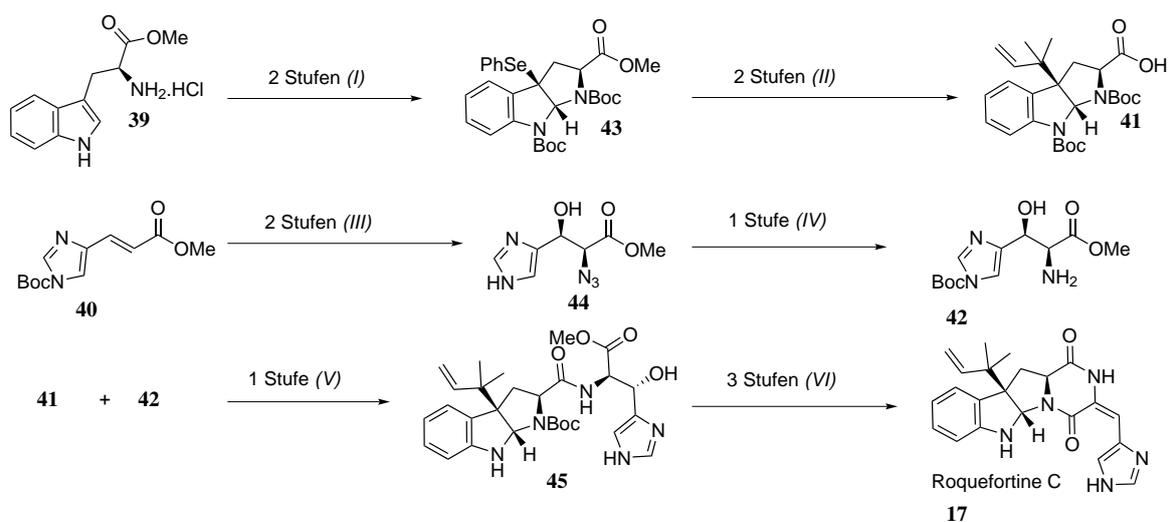
tryptophanyldiketopiperazin (HTD, **34**) mit Dimethylallyldiphosphat prenylieren, welches im Mevalonatweg aus Acetyl-CoA hergestellt wird. Durch die Prenylierung wird gleichzeitig ein Fünfring **18** gebildet. Ausgehend von diesem Roquefortin D (**18**) kann *roqR*, als p450 Oxidoreductase eine Doppelbindung einbauen. Als Alternative kann *roqR* ausgehend von HTD (**34**) das Dehydrohistidyltryptophanyldiketopiperazin (DHTD, **35**) herstellen, welches dann mit *roqD* zu Roquefortin C (**17**) umgewandelt wird. Ausgehend von Roquefortin C (**17**) können weitere Modifikationen durch die MAK-1-ähnliche Monooxygenase zu Glandicoline A (**36**), sowie die Oxidation mittels *roqO* am Indol-Stickstoff zu Glandicolin B (**37**) und einer Methylierung mit *roqN* zu Meleagrin (**38**) erfolgen.

Das Roquefortin C (**17**) und das Isoroquefortin C wurden 2008 von JOULLIÉ^[60] *et al.* (Schema 5) synthetisiert. Daneben wurden 1998 Roquefortin D^[61] (**18**), 2009 Isoroquefortin E und Phenylahistin^[62] dargestellt. Zusätzlich konnte bisher noch Meleagrin (**38**) von der Gruppe SUNAZUKA *et al.* dargestellt werden. Der dabei unternommene Versuch, die verbliebenen Glandicoline (**36** und **37**) darzustellen, misslang.^[63] In der Totalsynthese des biologisch interessanten Roquefortin C werden zwei Fragmente eingesetzt. Dies sind ein als Methylester geschütztes Tryptophan (**39**) als Westfragment und ein als Methylester und Boc-geschütztes Imidazol (**40**) als Ostfragment. Hierbei wird *N*-(Phenylseleno)phthalimid (NPSP) genutzt, um das Amin mit dem



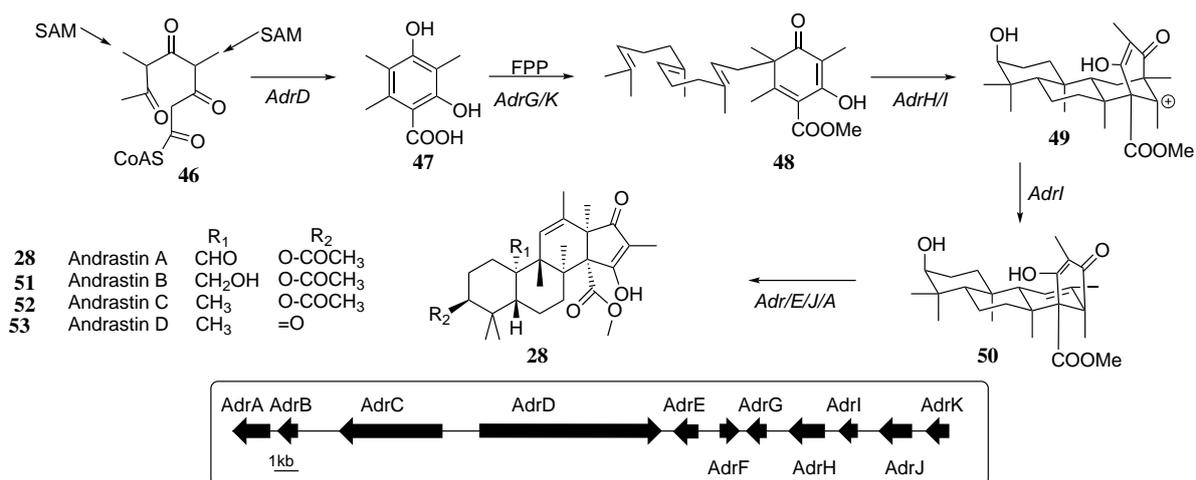
Schema 4: Biosynthese von Roquefortin C (17) und D (18), Glandicolin A (36) und B (37) und Meleagrins (38).

Indol zu einem weiteren Fünfring zu schließen. Das dabei entstandene Selenderivat wird dann mittels eines (3-Methylbut-2-en-1-yl)tripropylstannan-Reagenzes umgesetzt und die Esterschutzgruppe wird zum Westfragment **41** hydrolysiert. Das Ostfragment **42** wird durch sequentielle nucleophile Reaktionen dargestellt. Nachdem mittels [O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium-hexafluorphosphat] (HATU)-Kupplung der beiden Fragmente eine Peptidbindung aufgebaut wird, wird mittels 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid und Kupferchlorid, eine Eliminierung des tertiären Alkohols durchgeführt. Dabei erhält man ein *E/Z* Doppelbindungs Gemisch in einem Verhältnis von 1:1. Dieses Gemisch kann säulenchromatographisch getrennt werden. Mittels Entschützung der Boc-Gruppe durch Trimethylsilyliodid und Reaktion mit Ammoniak kann Roquefortin C (**17**) aufgebaut werden.



Schema 5: Totalsynthese von Roquefortin C^[60] mit den synthetischen Stufen:

Ia) Boc_2O , NaOH, Bu_4NHSO_4 , DCM, 91 %; Ib) NPSF, PPTS, DCM, 78 %; IIa) MeOTf, Dimethyl-allyl-SnBu₃, 2,6-Di-*t*-Butyl-4-methylpyridin, -10°C , 69 %; IIb) LiOH, THF, H₂O, 99 %; IIIa) OsO₄, NMO, Zitronensäure, *t*-BuOH, H₂O, 68 %; IIIb) NaN₃, DMF, 55°C , 63 %; IV) Pd/C, H₂, EtOAc 82 %; V) HATU, DIPEA, 79 %; VIa) EDC, CuCl₂, Toluol, 45°C , 10 min, 80 %; VIb) TMS-I, MeCN; VIc) $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, MeOH, 85 % über 3 Stufen.

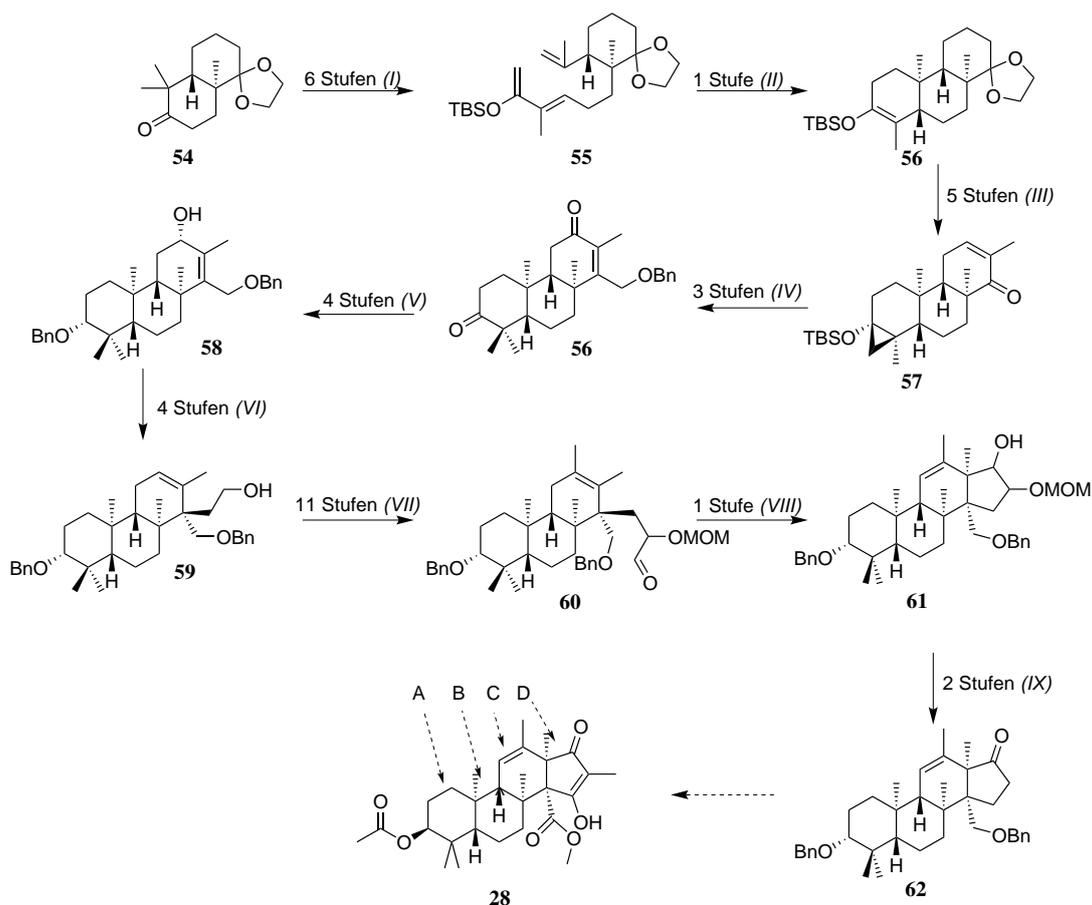


Schema 6: Biosynthese der Andrastatine.

Andrastatin A bis D (**28**, **51**, **52** und **53**) wurden 1996 von der Gruppe OMURA *et al.* aus *Penicillium* sp F0-3929 isoliert (Schema 6). Beim Wachsen von *Penicillium roqueforti* auf Agarplatten wurde eine im Vergleich zu Ergosterol zehnmal höhere Menge an Andrastatin detektiert. Da sie keine antimikrobielle Aktivität gegen verschiedene Mikroorganismen wie *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Aspergillus niger* und eine verhältnismäßig apolare Struktur besitzen, wird vermutet, dass diese Moleküle eine Rolle in der Zellmembran spielen.^[7] Der hydrophobe Charakter wird auch in einigen Arbeiten genutzt, um die Rolle der Andrastatine als Inhibitoren der Farnesyltransferase zu erklären. Dabei wird die Membranverankerung durch Farnesylierung von Ras-Proteinen verhindert.^[65] Da Ras-Proteine eine wichtige Funktion bei der Zellteilung haben, sind die Andrastatine potentielle Krebsmedikamente.^[65]

Die Biosynthese von den Andrastatinen wurde in Analogie zum Citreohybridonol postuliert und mit Inkorporation von [1,2-¹³C₂]Acetat untersucht (Schema 6).^[65,66] Hierbei wird ein Tetraketid **46** durch das Enzym *AdrD* an den Positionen C₄ und C₆ mithilfe von *S*-Adenosylmethionin (SAM) methyliert. Die *ortho*-Position des Phenols erlaubt eine nucleophile Substitution an einem Farnesylpyrophosphat-Baustein mithilfe des *AdrG*-Enzyms. Eine Methylierung der Carbonsäure mit dem Enzym *AdrK* liefert das Produkt **48**.

Die Gruppe MATSUDA und AWAKAWA^[66] postulierte die Epoxidierung der terminalen Doppelbindung mit *AdrH*. *AdrI* protoniert dieses Epoxid, worauf eine Typ-II-Terpenzyklisierung folgt. Das dabei entstandene tertiäre Carbokation wird durch eine Wagner-Meerwein Umlagerung verlagert und durch eine Abspaltung eines Protons zur Doppelbindung stabilisiert (**50**). Zu den Andrastatinen folgen im Anschluss noch verschiedene Oxidationsschritte mit den Oxidationsenzymen *AdrF*, *AdrE*, *AdrJ* und *AdrA*.



Schema 7: Der bisher publizierte Ansatz zur Totalsynthese^[64] von Andrastatin mit den synthetischen Stufen:

Ia) MMPP, 98 %; Ib) NaOMe, 98 %; Ic) POCl₃, Pyridin 97 %; Id) DIBALH, -78 °C, 91 %; Ie) (EtO)₂P(O)CHMeCOMe, NaH, 80 % nach Trennung; If) TBOTf, NEt₃, DCM, -78 °C, 98 %; II) 230 °C, Toluol im Autoklaven, 94 %; IIIa) CH₂I₂, Et₂Zn, 83 %; IIIb) AcOH-THF-H₂O, 76 %; IIIc) LDA, HMPA, dann MeI, -78 °C, 97 %; IIId) LDA, HMPA, dann TMS-Cl; IIIe) Pd(OAc)₂, DMSO, O₂ (1 atm), 60 °C, 82 % über zwei Stufen; IVa) BnOCH₂SnBu₃, BuLi, -78 °C, 96 %; IVb) PCC, NaOAc, 80 °C, 41 %; IVc) TsOH, 61 °C, 62 %; Va) LAH; Vb) MnO₂, 72 % über zwei Stufen; Vc) BnOC(=ONH)Cl₃, TfOH; Vd) NaBH₄, CeCl₃, MeOH, 57 % über zwei Stufen; VIa) Me₂NCON=NCONMe₂, *p*-MeOC₆H₄CO₂H, Bu₃P, 60 °C; VIb) K₂CO₃, MeOH, 40 °C, 68 % über zwei Stufen; VIc) MeC(OMe)₃, 180 °C, *p*-MeOC₆H₄CO₂H; VIId) LAH, 48 % über zwei Stufen; VIIa) BH₃·SMe₂, 80 °C dann 30 % H₂O₂, NaOH, 58 %; VIIb) TBS-Cl, Imidazol, 99 %; VIIc) Pr₄N·RuO₄ (cat), NMO (1.1 eq), 86 %; VIId) MeLi, 0 °C, 33 %; VIIe) PH₂S(OC(CF₃)₂Ph)₂, 0 °C, 93 %; VIIf) TBAF, 98 %; VIIg) Pr₄N·RuO₄ (cat), NMO (1.1 eq), 93 %; VIIh) Bu₃SbCH₂CH₂, BuLi, -78 °C, 94 %; VIIi) MOM-Cl, iPr₂NEt, 84 %; VIIj) OsO₄ (cat), NMO (1.8 eq), 91 %; VIIk) Pb(OAc)₄, K₂CO₃, 77 %; VIII) 190 °C im Autoklaven; IXa) Pr₄N·RuO₄ (cat), NMO (1.1 eq), 71 %; IXb) SmI₂, 99 %.

Der einzige Versuch einer Totalsynthese von Andrastatinen wurde von der Gruppe OKAMOTO^[64] *et al.* 2013 zu Andrastatin C veröffentlicht (Schema 7). Hierbei wurde ein potentielles Intermediat in 38 Stufen dargestellt. Als Ausgangsmaterial wurde das Keton **54** gewählt, das von der Gruppe SMITH und MEWSHAW^[67] 1984 publiziert wurde. Das Keton **54** ist ein Derivat des Wieland-Miescher Ketons, welches auch in dieser Arbeit wichtig ist.

Die beiden Ringe des Bicyklus **54** sind im Endprodukt **28** die Ringe B und C. Ausgehend von einer Ringöffnung durch eine Bayer-Villiger Oxidation mit Magnesiummonoperoxyphthalat, gefolgt von einer Umesterung mit NaOMe, wurden die beiden Ketten in den darauffolgenden Schritten zu einem Diels-Alder Vorläufer (Verbindung **55**). Die Schritte dazu waren eine Eliminierung des tertiären Alkohols mit Phosphoroxchlorid, einer Diisobutylaluminiumhydrid-Reduktion des Esters, einer Wittig-Reaktion und der Darstellung eines Silylenolethers. Die Diels-Alder-Reaktion erfolgte mit 94 % Ausbeute zum Tetrazyklus **56**. Die bei der Diels-Alder-Reaktion entstandene Doppelbindung wurde in den nächsten beiden Schritten cyclopropaniert und die 1,3-Dioxolan Schutzgruppe mit Essigsäure entfernt. Die orthoständige Methylgruppe und die Doppelbindung wurden in den nächsten Stufen mit einer Ausbeute von 97 % beziehungsweise 82 % erzielt. Die Carbonylfunktion wurde anschließend mit einem Zinkreagenz umgesetzt und mittels Oxidation wurde die dabei entstandene Alkoholfunktion entfernt und gleichzeitig an der Betaposition eine Carbonylfunktion eingebaut. Die Silylschutzgruppe wurde schließlich mit *p*-Toluolsulfonsäure entschützt, was zu einer Öffnung des Cyclopropanrings und damit zu dem Keton **56** führte. Ausgehend von Molekül **56** wurden die Ketofunktionen reduziert, der dabei entstehende allylische Alkohol wurde oxidiert. Nach der Benzylschätzung des freien Alkohols an dem A-Ring, wurde die Ketofunktion am C-Ring wieder reduziert, was zu Produkt **58** führte. Ausgehend davon wurde das Stereozentrum des Alkohols mittels Mitsunobu-Reaktion gefolgt von einer Verseifung invertiert. Eine Johnson-Claisen-Umwandlung mit anschließender Reduktion führte zum Produkt **59**. Die Doppelbindung wurde durch eine Sequenz aus Hydroborierung, Oxidation, Methylierung und Eliminierung mit den Ausbeuten 58 %, 86 %, 33 % und 93 % dargestellt.

Für die Modifikation der Doppelbindung wurde der primäre Alkohol im Molekül **59** mit einer Silylgruppe geschützt um es nach weiteren synthetischen Schritten wieder zu entschützen. Nach der Umsetzung des Aldehyds mit einem Vinyl-Zinn-Reagenz und der Schätzung des Alkohols mit einer Methoxymethyl-Gruppe (MOM) wurde eine Dihydroxylierung mit anschließender oxidativen Spaltung zum Molekül **60** durchgeführt. Eine Carbonyl-En-Reaktion schließt den vierten Ring zum Molekül **61**. Die beiden letzten publizierten Schritte waren eine Oxidation zur Ketogruppe und eine reduktive Eliminierung der orthoständigen Alkoholgruppe zum Molekül **62**.

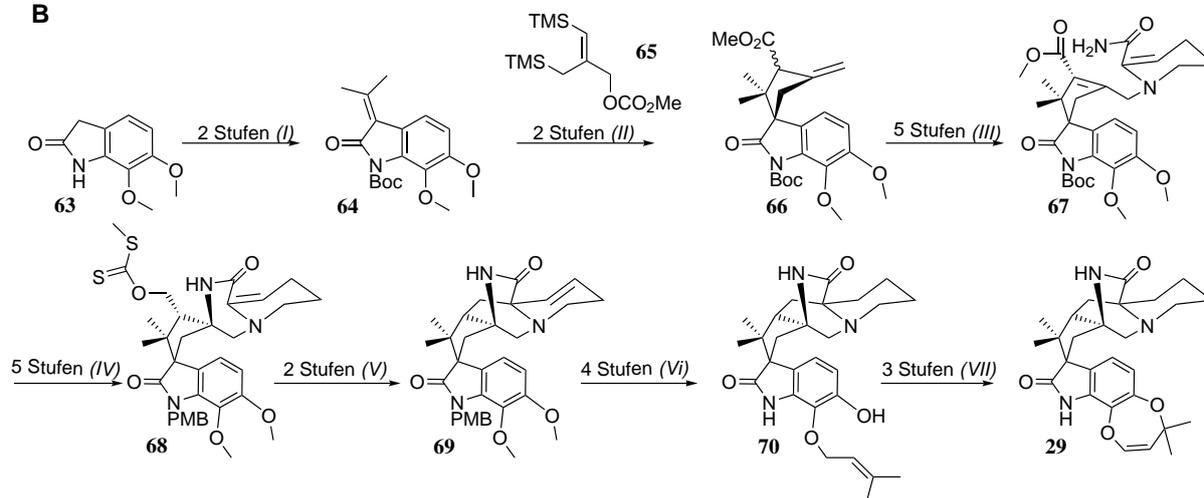
Zur Darstellung des Zielmoleküls (**28**) müssen noch weitere Reaktionsschritte durchgeführt werden. Hierzu muss eine Inversion und Schätzung der Alkoholgruppe am A-Ring, eine Entschätzung der Alkoholgruppe am Brückenkopf zwischen Ring C und D stattfinden. Danach muss diese Alkoholfunktion zur Säure oxidiert werden und anschließend verestert werden.

Schließlich muss eine Oxidation und Methylierung am D-Ring erfolgen.

A



B



Schema 8: Markierungsstudien zu der Biosynthese^[68] von Marcfortin B (**29**) (A) und die Totalsynthese^[69] von Marcfortin A (**30**) (B) mit den synthetischen Stufen:

Ia) Aceton, HCl, Raumtemperatur, 70 °C; Ib) Boc₂O, DMAP, NEt₃, DCM, 85 %; IIa) 5 % Pd(OAc), 35 % P(Oi-Pr)₃, Toluol, **65**; IIb) Me₂SO₄, K₂CO₃, Aceton, reflux, 93 % über 2 Stufen; IIIa) *m*CPBA, DCM, 0 °C, 89 %; IIIb) 100 bar H₂, Rh/Al₂O₃ (cat.), HBr(aq), pH 3, 65 °C, quantitativ; IIIc) MsCl, NEt₃, DCM, 0 °C; IIId) (2*R*,3*S*)-3-Hydroxypiperidine-2-carboxamide hydrobromide, NEt₃, DMSO, RT; IIe) MsCl, NEt₃, DCM, 0 °C dann DBU, 84 % über 3 Stufen; IVa) SnCl₄, EtOAc, Raumtemperatur, 89 %; IVb) KHMDS, THF, 0 °C dann Raumtemperatur, quantitativ; IVc) PMBCl, K₂CO₃, Acetone, Reflux, 95 %; IVd) DIBAL, DCM, 0 °C, 86 %; IVe) KHMDS, THF, CS₂, -78 °C dann Raumtemperatur, MeI, 75 %; Va) 50 bar H₂, 15 % Crabtree Katalyst, DCM, 89 %; Vb) TFA, Anisol, Reflux, 91 %; Vc) BBr₃, DCM, 0 °C; Vd) Prenylbromid, KI, CsCO₃, Aceton/Wasser 10:1, 62 % über zwei Stufen; Va) 170 % AIBN, 20 % Bu₃SnH, Benzol, Reflux, 61 %; VIa) *m*CPBA, CHCl₃, 0 °C dann Raumtemperatur, NaHSO₃(aq); VIb) SnCl₄, Dioxane, RT; VIc) MeP(OPh)₃I, DMPU, RT, 42 % über drei Stufen.

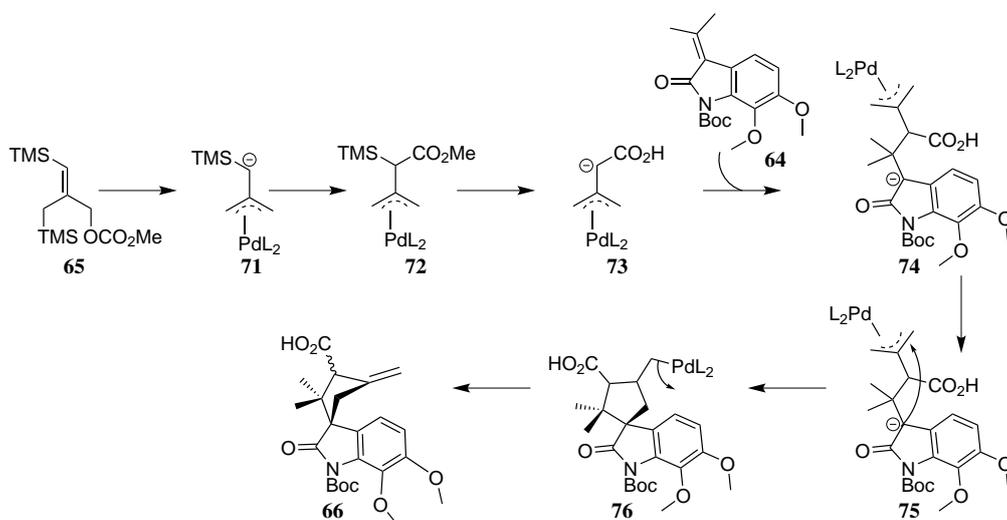
Marcfortinen (**29**, **30** und **31**) werden anthelmintische Eigenschaften zugeschrieben (Schema 8 und 3).^[70,71] Deren Biosynthese wurde bisher nur mit Fütterungsexperimenten untersucht.^[68] Dabei wurde festgestellt, dass die Aminosäuren Tryptophan und Lysin, zwei Isopreneinheiten und eine Methylgruppe miteinander verknüpft werden. Zum Nachweis der Isopreneinheiten wurde [¹³C₂]-markiertes Acetat genutzt. Die strukturähnlichen Paraherquamide A^[72] und B^[73] wurden 1996 und 2003 von den Gruppen WILLIAMS *et al.* und CUSHING *et al.* totalsynthetisch dargestellt.

Die von TROST^[69] *et al.* entwickelte Totalsynthese von Marcfortin A geht von Indol aus und beinhaltet unter anderem eine Trimethylenmethan (TMM) [3+2]-Cylcoaddition, sowie eine

radikalinitiierte Cyclisierung mit Azobis(isobutyronitril) (AIBN).

Bei der Bildung des 5-Ringes mit TMM findet eine palladiumvermittelte Abspaltung der an der Doppelbindung befindlichen Trimethylsilylgruppe und Methylcarbonat statt (Schema 9).

Durch die Abspaltung der beiden Gruppen entsteht ein durch die zweite Trimethylsilylgruppe stabilisiertes Anion, welches an Palladium koordiniert. Das Anion kann das Methylcarbonat angreifen und die im Produkt enthaltene Säurefunktionalität an der richtigen Stelle platzieren. Analog zu dem Mechanismus von der Gruppe Trost *et al.* findet nach der Abspaltung der zweiten TMS-Gruppe die Reaktion mit der Doppelbindung des Indolrings statt. Dabei ordnet sich wie im postulierten Mechanismus die Carbonsäurefunktionalität in Transstellung zu der elektronenziehenden Gruppe des Amids an.



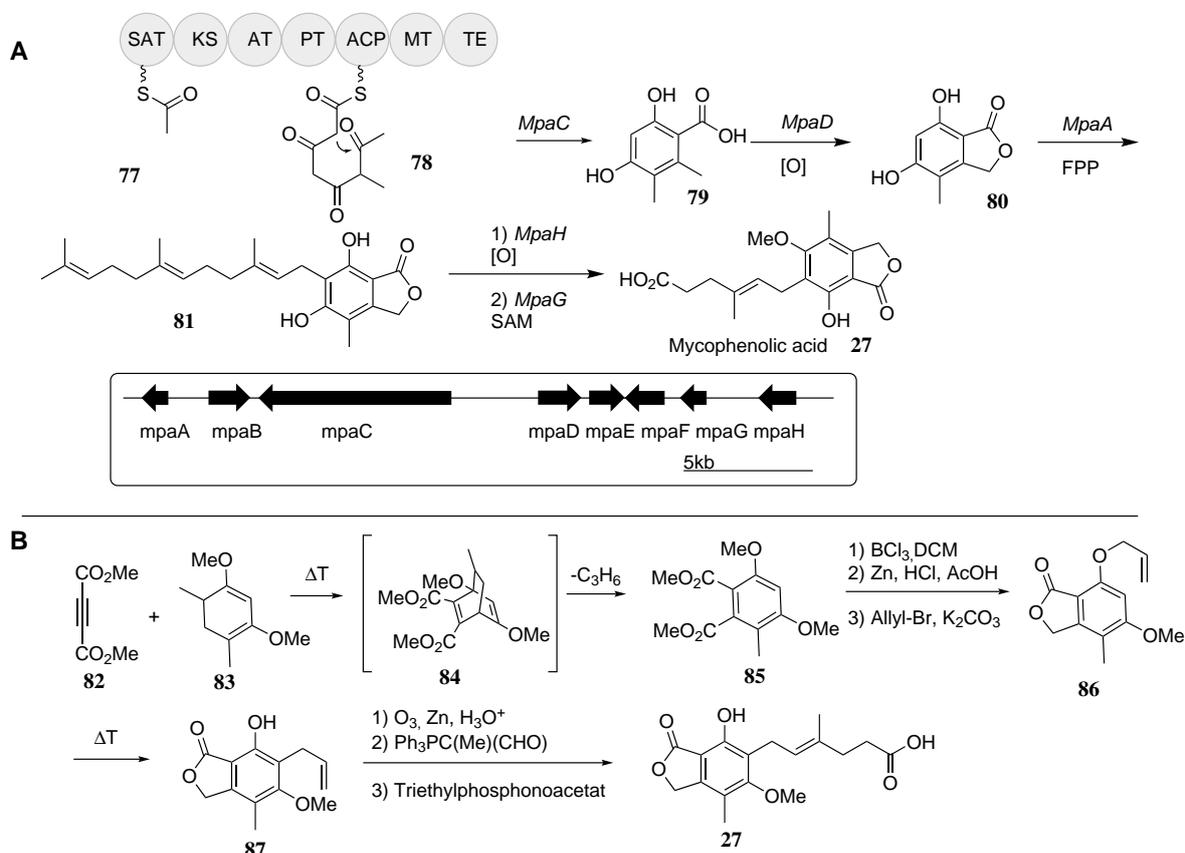
Schema 9: Vorgeschlagener Mechanismus analog zu den Mechanismusvorschlägen von TROST^[74,75] *et al.*

Die Migration dieser neuen Doppelbindung wurde durch die sofortige Veresterung der Carbonsäure verhindert. Die nächsten Stufen waren Epoxidierung (89 % Ausbeute), Öffnung des Epoxids mit Diazabicycloundecen (DBU) und die Überführung des dabei entstandenen Allylalkohols in eine Mesylat-Abgangsgruppe. Eine nucleophile Substitution von 2-Hydroxypipicolinsäure und die Eliminierung des sekundären Alkohols von 2-Hydroxypipicolinsäure, führte zum Produkt **67**.

Um im nächsten Schritt den Angriff an die als Michaelssystem fungierende Doppelbindung im 5-Ring ohne Nebenreaktion durchführen zu können, musste die Boc-Gruppe am Indolring entfernt werden. Für die zweite Zyklisierung musste eine *para*-Methoxybenzyl (PMB) Schutzgruppe (95 % Ausbeute) zur Verbesserung der Löslichkeit eingeführt werden. Die Esterfunktionalität

wird dann zum Alkohol reduziert und mit Kohlenstoffdisulfid zum Dithian umfunktionalisiert. Mit Azobis(isobutyronitril) und Tributylzinnhydrid erfolgte die radikalische Zyklisierung mit dem Kohlenstoff, an welchem der als Dithian geschützte Alkohol vorliegt. Das dabei entstehende Radikal konnte an die Doppelbindung des benachbarten Ringes angreifen und das resultierende sekundäre Radikal konnte mit AIBN abgefangen werden. Die danach folgende Eliminierung führte zum Produkt **68**.

Die verbliebenen Schritte waren eine Hydrierung der zuletzt entstandenen Doppelbindung (89 % Ausbeute), die Entfernung der PMB-Schutzgruppe, die Entfernung der beiden Methoxygruppen am Indolring und die Prenylierung der orthoständigen Alkoholfunktionalität. Um das gewünschte Marcfortin B herzustellen, wurde die Doppelbindung der Prenyleinheit epoxidiert. Das Epoxid wurde von dem phenolischen Alkohol angegriffen und der dabei entstandene sekundäre Alkohol wurde eliminiert.



Schema 10: Biosynthese (A) und Totalsynthese (B) von Mycophenolsäure.

Ein weiterer Metabolit ist die antibakteriell und immunosuppressiv^[76] wirkende Mycophenol-säure, welche aus diesem Grund als Esterderivat bei der Organtransplantation genutzt wird.^[77] Weiterhin wurde es 1893 von Gosio als Antibiotikum gegen *Bacillus anthracis* isoliert.^[78,79]

36 Jahre vor der Entdeckung des Penicilins durch FLEMING^[80] handelt es sich demnach um das erste isolierte Antibiotikum.

Dessen iterative modulare Polyketidsynthese (PKS, *MpaC*)^[81,82] besteht aus einer Acyl-Carrier-Protein Transacylase (*SAT*), einer β -Ketoacylsynthase (*KS*), einer Acyltransferase (*AT*), einem Produkt Templat Modul (*PT*), einem Acyl-Carrier-Protein (*ACP*), einer Methyltransferase (*MT*) und einer Thioesterase (*TE*).

Neben den klassischen Polyketiddomänen wie den *AT*-, *KS*-, *ACP*- und *TE*-Domänen, die für den Aufbau der Polyketidkette verantwortlich sind, spielen auch andere Domänen hier eine wichtige Rolle. So ermöglicht die Methyltransferase den Einbau der Methylgruppe an Position 6, während die Produkt-Templat-Domäne die Vorfaltung der Kette dirigiert. Damit kann erklärt werden, wie es bei der iterativen PKS, trotz iterativer Produktion, zur selektiven Methylierung kommt.

Von dem gerade beschriebenen Enzym *MpaC*, wird mithilfe der Knoevenagel-Kondensation das Produkt **79** abgespalten. Danach folgt eine benzyliche Oxidation zum Lacton **80**. Die phenolischen Alkohole ermöglichen, dass der Aromat ein Farnesylpyrophosphat im Enzym *MpaA* angreifen kann und nach Keto-Enol-Tautomerie das Produkt **81** erhalten wird. Für die beiden letzten Schritte muss eine oxidative Spaltung der mittleren Doppelbindung des Terpenvorläufers erfolgen und einer der beiden Alkohole methyliert werden. Ob die Enzyme *MpaH*, beziehungsweise *MpaG*, hierfür verantwortlich sind, ist noch nicht geklärt.

Durch seine biologisch bemerkenswerten Eigenschaften gibt es mehrere Totalsynthesen, wie 1969 von BIRCH und WRIGHT^[83], 1972 CANONICA^[84] *et al.*, 1986 DANHEISER^[85] *et al.*, 1991 PATTERSON und HUANG^[86], 1997 PLÉ^[87] *et al.*, 1998 COVARRUBIAS-ZUÑIGA^[88] *et al.*, 2013 VON BROOKES^[89] *et al.* und auch mehrere getestete biologische Derivate, die unter anderem gegen Prostatakrebs aktiv sind.^[90]

Im Folgenden soll auf die erste von BIRCH und WRIGHT etablierte Totalsynthese eingegangen werden (Schema 10). Diese Synthese beginnt mit einer Diels-Alder-Reaktion, deren Addukt bei der gewählten Temperatur von 120 °C sofort zu dem gewünschten Produkt **85** zerfällt.

Nach selektiver Entschützung der Methoxygruppe, Reduktion des Esters und Umesterung und dem Anbau an die phenolischen Alkoholgruppe des Synthesebausteins Allylbromid, wurde **86** erzielt. Die Claisenumlagerung lieferte **87**. Die finalen Schritte enthalten eine Ozonolyse und eine zweifache Wittigreaktion. Ausbeuten wurden dabei nicht angegeben.

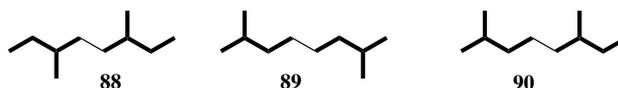
2.3 Terpene

Neben den Naturstoffklassen der Polyketide und der Nichtribosomalen-Peptide, sind die Terpene die größte Klasse und werden sowohl von Bakterien, Pflanzen, Pilzen, aber auch anderen Eukaryoten, wie sozialen Amöben produziert.^[91–95] Ein Terpen besteht aus mindestens einer Isopreneinheit und kann durch nachträgliche Modifikationen, wie den Einbau von Heteroatomen, in ein Terpenoid umgewandelt werden.^[96]

Nach der Isoprenregel von WALLACH^[97], wird diese Naturstoffklasse anhand der Anzahl von Isopreneinheiten unterteilt. So zählt Isopren zu den Hemiterpenen, das Isoprendimer zu den Monoterpenen, das Trimer zu den Sesquiterpenen. Weiterhin werden vier Isopreneinheiten zu den Diterpenen, fünf Einheiten zu den Sesterterpenen, sechs Einheiten zu den Triterpenen und schließlich acht Einheiten zu den Tetraterpenen gezählt.^[98]

Als Verknüpfung zwischen den Monomeren gibt es die Kopf-Kopf- (Verbindung **88**), Schwanz-Schwanz- (Verbindung **89**), und Schwanz-Kopf-Möglichkeiten (Verbindung **90**), wobei die Schwanz-Kopf Verknüpfung bedingt durch die Biosynthese der Terpenvorläufer am häufigsten vertreten ist (Schema 11).

Dabei wird der linke C₃ Körper im DMAPP (**98**) und IPP (**97**), mit den beiden Methylgruppen als Kopf definiert. Demgegenüber werden die verbliebenen C₂-Atome als Schwanz beschrieben.



Schema 11: Mögliche Verknüpfungsmöglichkeiten von Isopreneinheiten. **88** ist Kopf-Kopf-Verknüpfung, **89** ist Schwanz-Schwanz-Verknüpfung und **90** ist Schwanz-Kopf-Verknüpfung.

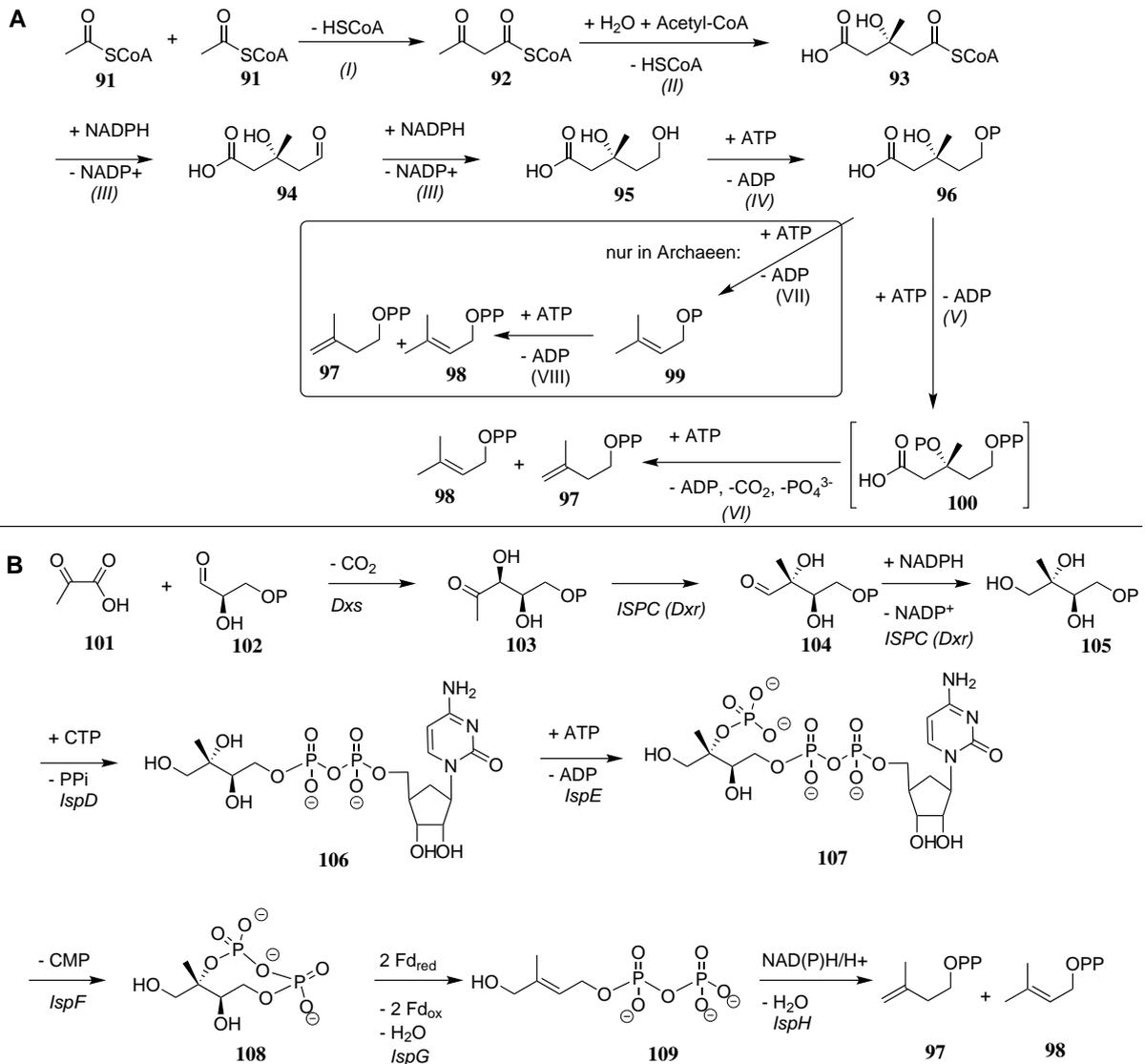
Die Biosynthese der Monomereinheit ist je nach Organismus unterschiedlich. Bei Pilzen, Tieren, Pflanzen (im Cytosol), in manchen Bakterien und in Archaeen wird der Mevalonatweg^[99–101] verwendet. Darüber hinaus existiert der Desoxyxylulosephosphatweg, der von Pflanzen (in den Plastiden) und in den meisten Bakterien genutzt wird.^[102,103]

Wie in Schema 12 dargestellt, wird beim Mevalonatweg durch die Verknüpfung von zwei Acetyl-CoA Bausteinen, Acetoacyl-CoA (**92**) hergestellt. Die dabei entstandene Ketofunktion wird durch eine weitere Einheit Acetyl-CoA angegriffen, was zu β -Hydroxy- β -methylglutaryl-CoA (HMG-CoA, **93**) führt. Die nachfolgende Reduktion des Thioesters zum Alkohol, führt zu dem namensgebenden Mevalonat (**95**).

Nach der Phosphorylierung des primären Alkohols, gibt es zwei Folgewege. Der eine tritt in Archaeen auf, wo der tertiäre Alkohol mittels Phosphorylierung zur Abgangsgruppe umgewandelt wird und der verbliebene primäre Alkohol nach der Decarboxylierung zum Diphosphat erweitert wird. Demgegenüber wird bei dem zweiten Weg der primäre Alkohol zunächst sequentiell zum Diphosphat umgesetzt und erst dann erfolgt die oben beschriebene Decarboxylierung, mittels Aktivierung des tertiären Alkohols zum IPP. Dabei liegen bei beiden Wegen Isopentenylpyrophosphat (IPP) und Dimethylallylpyrophosphat (DMAPP), vermittelt durch die Isopentenylidiphosphatisomerase (IDI), in einem Gleichgewicht von 6 zu 1 vor.^[104] Die an der Biosynthese beteiligten Enzyme sind Acetyl-Transferase(I), HMG-CoA-Synthase(II), HMG-CoA-Reduktase(III), Mevalonat-Kinase (IV), Phosphomevalonat-Kinase (V), Diphosphomevalonat-Decarboxylase (VI), Mevalonat-5-phosphate-Decarboxylase (VII) und Isopentylidiphosphate-Kinase (VIII).

Demgegenüber startet der Desoxyxylulosephosphatweg (DOX) von Pyruvat (**101**) aus, welches mit Glycerinaldehyd-3-phosphat (**102**) zu dem namensgebenden 1-Desoxy-D-xylulose-5-phosphat (**103**) umgebaut wird. Als Kofaktor der dabei benutzten 1-Desoxy-D-xylulose-5-phosphat-Synthase dient Thiamindiphosphat, das die Ketofunktion aktiviert. Nach der Decarboxylierung des dabei umgepolten Kohlenstoff kann dieser den Aldehyd als Nukleophil angreifen. Dieses Grundgerüst wird durch eine Retro-Aldol-Aldol-Reaktion^[105] zum Aldehyd **104** umgelagert. Diese Reaktion kann auch durch eine α -Ketolumlagerung erklärt werden.^[106] Dabei findet eine Insertion des C2-Atoms zwischen C3 und C4 statt. Die hierbei genutzte Desoxyxylulose-5-phosphat-Redukt-Isomerase (*Dxr*) reduziert mit Nicotinamidadenindinukleotidphosphat (NADPH) das Intermediat **104** sofort zum primären Alkohol **105**. Die Methyl-Erythritol-Cyclo-Diphosphat-Synthase wandelt den phosphorylierten Alkohol **105** mittels Cytidintriphosphat zum Diphosphat **106** um. Nach der Phosphorylierung des tertiären Alkohols **107** kommt es zur Bildung eines cyclischen Diphosphates **108**. Die Hydroxy-Methyl-Butenyl-Diphosphat-Synthase dehydratisiert das cyclische Diphosphat **108** zum Alkohol **109**. Der verbliebene primäre Alkohol wird von der IPP/DMAPP-Synthase mit NAD(P)H/H⁺ zu IPP und DMAPP umgebaut.

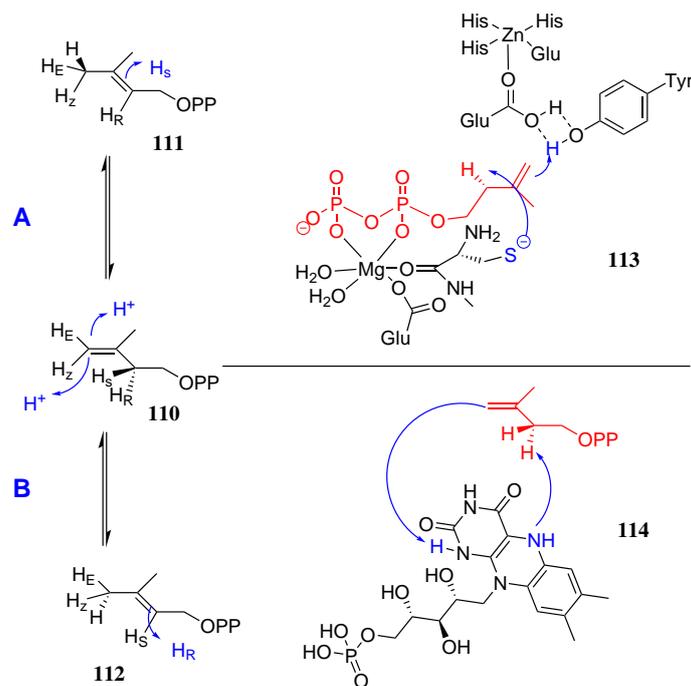
Die beiden Bausteine IPP und DMAPP können mithilfe der Isopentenylidiphosphat-Isomerase (IDI) ineinander umgewandelt werden (Schema 13). Dabei gibt es zwei verschiedene Versionen dieses Enzyms. Die Typ-I IDI katalysiert mittels Zink und Magnesium die Gleichgewichtsreaktion im Verhältnis 1:3 (IPP:DMAPP). Wie auch im Schema 13 ersichtlich, erfolgt eine reversible 1,3-antarafaciale Addition und Eliminierung eines Protons. Hierbei wird das 2-pro-*R*-Proton entfernt. Als Nebenreaktion kann es zur Eliminierung des Protons an der *Z*-Methylgruppe von



Schema 12: Der Mevalonatweg (**A**) und der Desoxyxylulosephosphatweg (**B**) sind die beiden Biosynthesewege von IPP und DMAPP.

DMAPP, beziehungsweise des 2-pro-*S*-Protons an IPP kommen.^[107] Demgegenüber nutzt die Typ-II IDI als Kofaktoren Magnesium, Flavinmononucleotid (FMN) und Nicotinamidadenindinukleotidphosphat (NADPH). Im Gegensatz zur Typ-I IDI handelt es sich hier um eine 1,3-suprafaciale Addition und Elimination eines Protons, welche eine strikte stereochemische Kontrolle zur Folge hat. Die bei Typ-I auftretenden Nebenreaktionen werden dadurch nicht beobachtet.^[108,109]

Für die Darstellung der linearen Vorläufer können vier verschiedene Polyisoprenoidsynthasen genutzt werden (Schema 14).^[110] Dabei kann Typ-I bis zu drei Monomere mit *E*-Doppelbindungen



Schema 13: IDI verschiebt das von dem Mevalonatweg beziehungsweise dem Desoxyxylulosephosphatweg hergestellte Gleichgewicht zwischen DMAPP und IPP. Hierbei gibt es Typ-I (A) und Typ-II (B).

verknüpfen. Je nach Enzym werden Geranylpyrophosphat (GPP), Farnesylpyrophosphat (FPP) und Geranyl-Geranylpyrophosphat (GGPP) aus zwei bis vier Isoprenbausteine gebildet.

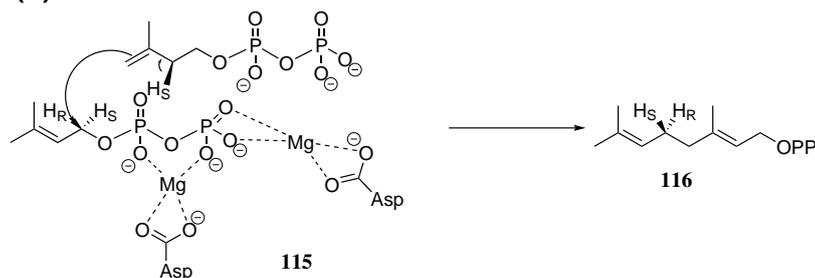
Die Pyrophosphatgruppe wird dabei durch Magnesium komplexiert, welches durch ein DDXXD/E und NSE koordiniert wird. Die Enzymstruktur steuert den *Si*-Angriff mit einer Inversion in der DMAPP-Einheit und einer Abstraktion des pro-*R*-Protons an der IPP Einheit.^[98]

Die Typ-II Polyisoprenoid Klasse nutzt das zuvor hergestellte FPP, um daraus Tri-, beziehungsweise Sesquiterterpene herzustellen. Demgegenüber kann die Typ-III-Synthase (Squalen-Synthase) Tetraterpene und Polyterpene bis zehn Monomere herstellen. Der Mechanismus der Verknüpfung verläuft bei beiden analog zu der Typ-I-Klasse. Die Mechanismen sind in Schema 14 dargestellt.

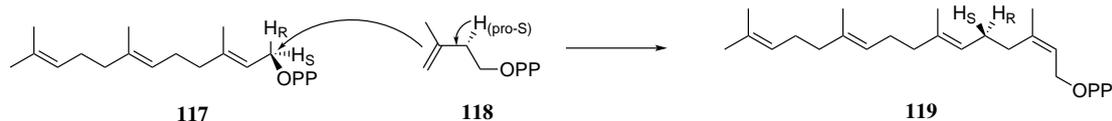
Die letzte Klasse ist für die *Z*-Konfiguration der Polyisoprenoide zuständig. Hierbei wird auch das pro-*S* H-Atom abstrahiert, wobei das Pyrophosphat des IPPs anders angeordnet ist. Aus diesem Grund wird eine *Z*-Doppelbindung gebildet.^[110]

Nachdem die linearen Vorläufer hergestellt wurden, können diese primär auf zwei Arten zyklisiert werden.^[111] Typ-I-Terpenzyklase initiieren die katalytische Kaskade durch Abstraktion des

Typ-I (A)



Typ-IV (B)



Schema 14: Die vier verschiedenen Polyisoprenoidbiosynthesen agieren entweder wie im Fall Typ-I bis III wie in (A) oder wie Typ-IV in (B) dargestellt wird.

Pyrophosphats, während die Typ-II-Zyklase durch Protonierung eines Epoxids, beziehungsweise einer Doppelbindung, ein Carbokation produziert. Daneben gibt es Zyklisierungsmöglichkeiten durch Reduktasen, Haloperoxidasen und Cytochrom-P450-Monooxygenasen, welche aber eher die Ausnahme sind.^[112]

Ein evolutionärer Zusammenhang zwischen den mikrobiell unterschiedlichen Typ-I und Typ-II-Zyklasen zu den pflanzlichen bifunktionalen Diterpenzyklasen wird vermutet.^[113] Dabei können die pflanzlichen bifunktionalen Diterpenzyklasen, sowohl nach Typ-I, als auch nach Typ-II Mechanismus zyklisieren. Aus dieser bifunktionalen Zyklase sollen die pflanzlichen Typ-I und Typ-II Diterpenzyklasen entstanden sein.

Die Typ-I-Zyklase ist ein Mg^{2+} abhängiges Enzym und hat drei hochkonservierte Motive. Das erste ist ein aspartatreiches Motiv mit der Sequenz DDxx(D/E). Das zweite Motiv ist ein Arginin, welches als Pyrophosphatsensor fungiert.^[114] Schließlich gibt es eine Asparagin-Serin-Glutamat-Triade (NSE) mit der Sequenz (L/V)(V,L,A)-(N,D)D(L,I;V)x(S,T)xxx(D/E), welche auch als DTE Motiv in Pflanzen bekannt ist.^[115]

Im Gegensatz zu den Polyketidsynthesen, anhand deren Gensequenz Rückschlüsse auf die Struktur des Produktes möglich sind, ist dies bei den Terpenzyklasen nicht möglich, da nur geringe Homologien der Aminosäuresequenz auftreten. Trotzdem haben die Terpenzyklase eine hohe strukturelle Übereinstimmung. Dabei gibt es drei verschiedene räumliche Anordnungen der Typ-I Enzyme (sichtbar in Abbildung 3). Auch das aktive Zentrum der in dieser Arbeit verwendeten Aristolochensynthase, zeigt die vorher beschriebenen räumlichen An-

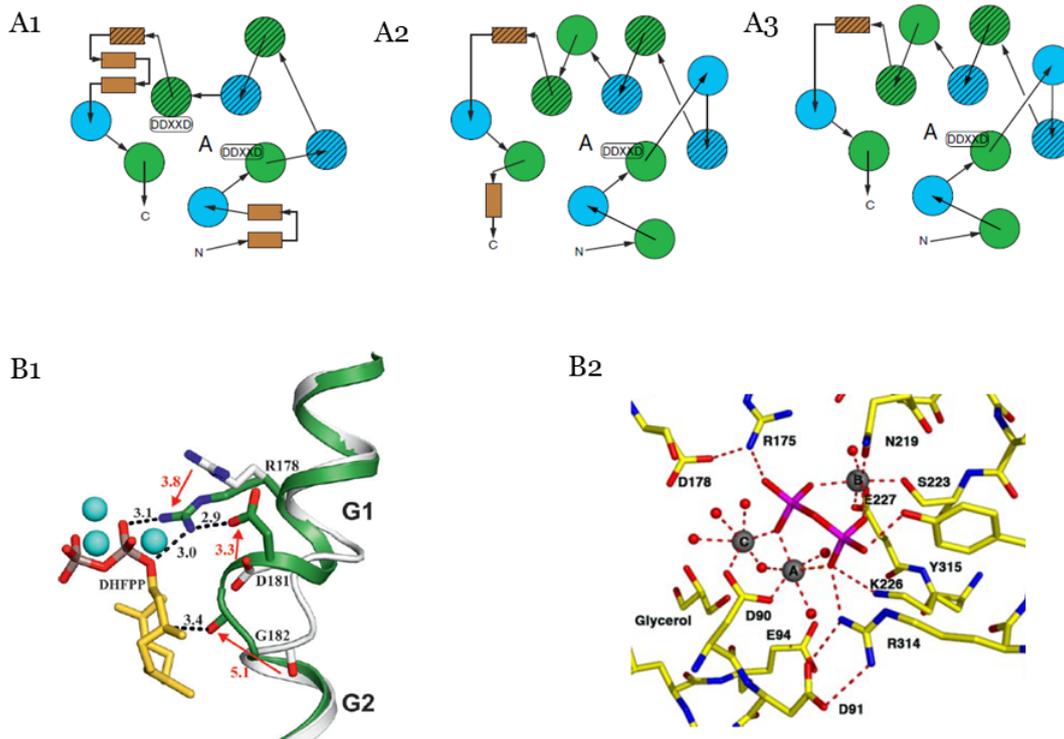


Abbildung 3: Schematische Darstellung der Typ-I^[116] FPP-Synthase (A1), 5-*epi*-Aristolochensynthase (A2) und Pentalenen-Synthase (A3), wo die räumliche Richtung der α -Helixen farblich dargestellt wurde (Grün: nach oben, Blau: nach unten und braun; horizontal). Das aktive Zentrum A ist umgeben von den charakteristischen DDXXD Motiven. Weiterhin sind die Kristallstrukturen der Selinadien Synthase^[114] (B1) und der Aristolochens Synthase^[117] (B2) dargestellt, wo die offene (grau) und die geschlossene Form (grün) der Zyklastase dargestellt wurde (B1). In (B2) ist die Koordination des Diphosphats an die Magnesiumatome beziehungsweise an die im Text beschriebene Aminosäuren dargestellt.

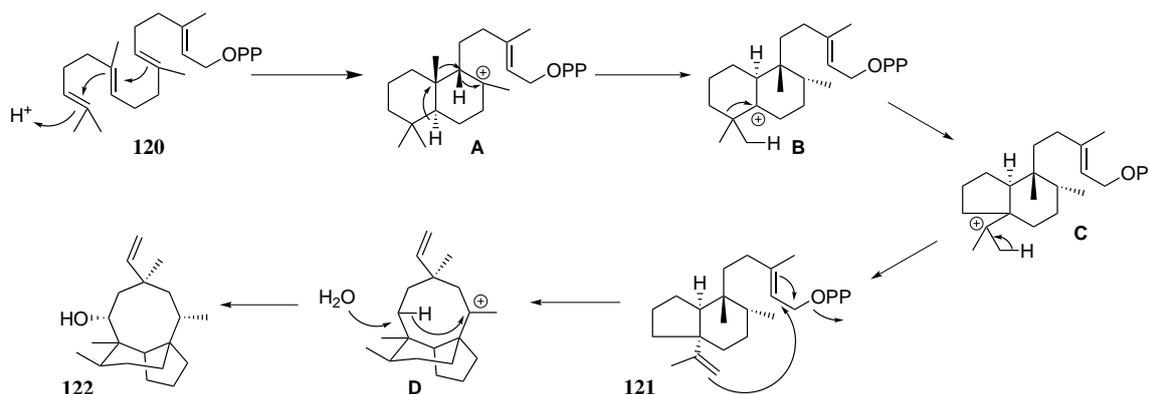
ordnungen der konservierten Aminosäuren (Abbildung 3). Auch das für die Konformationsänderung (Helix-Bruch-Motiv) verantwortliche Arginin ist in Abbildung 3 sichtbar und wurde bei der Kristallstrukturuntersuchung von der Hedycaryol-Synthase und der Selinadiensynthase untersucht.^[114,118]

Als Alternative zu der Typ-I-Zyklase gibt es die Typ-II Variante, die das Substrat durch eine Protonierung aktiviert. Hierbei liegt ein hochkonserviertes DXDD-Motiv vor, wobei das zweite Aspartat als Protonenlieferant fungiert.

Im Gegensatz zu den Mono-, Sesqui- und Sesterterpenen kann bei den Diterpenen sowohl

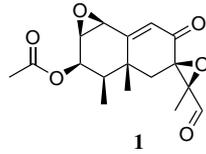
Typ-I und Typ-II aktiv sein. Gleiches lässt sich bei der Biosynthese von Pleuromutilin (**122**) aus *Clitopilus pseudo pinsitus* beobachten.^[119] Anhand der Zyklisierung dieses Moleküls können die typischen Terpenzyklisierungsmöglichkeiten gezeigt werden (Schema 15).

Das Enzym *CpPS* verwendet als Ausgangsmaterial Geranylgeranyldiphosphat (**120**). Durch die Typ-II typische Protonierung der terminalen Doppelbindung wird ein Bicyklus aufgebaut. Anschließend folgen die typischen Stabilisierungsvorgänge bei Terpenzyklasen. So befindet sich das Carbokation nach der Zyklisierung an einem tertiären Kohlenstoff und wird durch einen 1,2-Hydridshift auf den benachbarten tertiären Kohlenstoff umgelagert. Durch die Wagner-Meerwein-Umlagerung der benachbarten Methylgruppe und den 1,2-Hydridshift, erfolgt somit die Verlagerung des Carbokations um vier Kohlenstoffatome zu dem Intermediat **C** (Schema 15). Ausgehend von diesem wird durch eine Wagner-Meerwein Umlagerung der linke 6-Ring zum 5-Ring und die Eliminierung eines Protons führt zu dem neutralen Intermediat **121**. Nun folgt die Typ-I typische Zyklisierung durch Eliminierung von Diphosphat. Hierbei wird wieder ein tertiäres Carbokation produziert, welches durch einen 1,5-Hydridshift stabilisiert wird. Das instabilere sekundäre Carbokation wird sofort von Wasser abgefangen, was die Stereochemie der Alkoholgruppe und der Methylgruppe erklärt.



Schema 15: Biosynthese von Pleuromutilin (**122**), welches von GGPP (**120**) mit einer Typ-II-zyklisierung zum Bicyklus **121** umgewandelt wurde. Anschließend findet eine Typ-I-Zyklisierung mit Abfangen des Carbokations durch Wasser statt.

3 Kenntnisstand



Schema 16: Struktur von PR Toxin (**1**).

Diese Arbeit beschäftigt sich mit PR Toxin (**1**), einem 1973^[120] aus *Penicillium roqueforti* isolierten Sekundärmetabolit. Es ist der giftigste Metabolit aus *P. roqueforti*^[121] und wird bei gelagerten verschimmelten Lebensmitteln aber nur in wenigen Fällen in der Käseproduktion detektiert (Cabrales, Valdeon, Bejes, Tresviso).^[122] In allen anderen Fällen, beispielsweise bei Roquefort Käse, wurden nur die ungefährlicheren Abbauprodukte von PR Toxin nachgewiesen.^[123–125] Der Giftstoff konnte aber nach Isolation des Pilzes aus dem Käse mit nachfolgender Kultivierung nachgewiesen werden.^[126] Die bei der Käseproduktion entstehenden Mikrokanäle sind wichtig bei der Ausbreitung, da sie eine geringe Sauerstoffkonzentration ermöglichen. Neben dem NaCl-Gehalt spielen die proteolytischen und lipolytischen Enzyme des Pilzes eine sehr wichtige Rolle bei der Bildung des Käsegeschmackes.

Die PR Toxin Biosynthese wird von der Temperatur, der Wassermenge, der Nährstoffmenge und der Sauerstoffkonzentration beeinflusst. Licht hat auf diesen Prozess keinen Einfluss.^[127] Obwohl *P. roqueforti* zu den psychrophilen Lebewesen^[128] gehört und somit bei Temperaturen bis $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ wachsen kann, ist die Temperaturspannweite für die Produktionsbedingungen von PR Toxin deutlich schmaler. Die Zeit, bis das Maximum der PR Toxin Produktion erreicht wird, verlängert sich bei Grad-Zahlen unter Raumtemperatur. Ab $32\text{ }^{\circ}\text{C}$ nimmt die Menge des Metaboliten drastisch ab.

Das Mycelium des Pilzes wächst bei einem pH Wert zwischen 2.5 und 10.5. Die Produktion von PR Toxin findet zwar zwischen 4.0 und 9.0 statt, das Optimum liegt allerdings bei 5.5. Bei pH Werten größer 7 wird PR Toxin sehr schnell zum PR Imin abgebaut.^[129]

Bei der Produktion von Sekundärmetaboliten spielt auch das Medium eine sehr wichtige Rolle. Der Pilz hat eine große Toleranz bezüglich der Nährmedien, wobei die Produktion von PR Toxin am effizientesten auf Körnern, Getreide und Gräsern erfolgt.^[130] Der Pilz kann die Fähigkeit zur Bildung des Giftes durch wiederholtes Wachsen auf Kulturmedium beziehungsweise durch lange Lagerung im gefrorenen Zustand verlieren und nur durch den Kontakt zu Getreide oder ähnlichem wiedererlangen.^[130] Das Wachsen auf Gemüse^[130] erhöht die Menge von PR Toxin im Gegensatz zu den Cerealien nicht. Eine Erhöhung der Wassermenge auf 40 %, so wie

eine sauerstoffarme Umgebung, erhöhen die Quantität von PR Toxin. Der Pilz kann zwar in einer anaeroben Umgebung wachsen, bildet dann jedoch kein PR Toxin mehr. Weiterhin sind schüttelnde Bedingungen bei dem Wachstum des Pilzes zwar gut für die Modifikation von Eremofortin C zu PR Toxin, die Gesamtmenge des Giftes sinkt dabei jedoch drastisch.

Die toxischen Eigenschaften von PR Toxin haben sowohl kurzfristige als auch langfristige Wirkungen und können auf molekularer Ebene und als phänotypische Ausprägungen beobachtet werden. Auf der Ebene der Zelle können die RNA-^[131] und die Protein-Synthese^[132], die Aktivität der α -, β - und γ -DNA Polymerase, die Aminoacyl-tRNA-Synthetase^[132], die mitochondriale Atmung^[133], die mitochondriale HCO₃-ATPase und auch die oxidative Phosphorylierung^[133] inhibiert werden. Es besitzt dabei die Fähigkeit, die genetische Aktivität, beispielsweise durch Rekombination während der Mitose, in bisher drei untersuchten Organismen zu verändern (*Saccharomyces cerevisiae*, *Neurospora crassa*, *Salmonella typhimurium*).^[134] Neben der Immunotoxizität^[133] und der Kanzerogenität^[131] können Ödeme in der Lunge gebildet werden und die Blutkapillaren zerstört werden.^[134] Dies wurde hauptsächlich an Mäusen untersucht. PR Toxin hat aber auch bei menschlichen Zellen, wie Caco-2- und THP-Zellen, geringe IC Werte von kleiner als 12.5 μM beziehungsweise 0.83 μM . Auch der Tumornekrosefaktor (TNF) war nach Zugabe von PR Toxin erhöht.^[135] Bisher gibt es keine Daten über menschliche Vergiftungen durch PR Toxin. Lediglich ein Mitarbeiter einer Käsefabrik^[136] entwickelte eine Hypersensibilisierung gegenüber *Penicilium roqueforti*. Schließlich zeigt es toxische Eigenschaften bei trächtigen Kühen. Nach dem diese von verschimmelten Getreide gegessen hatten, kam es zu Fehlgeburten.^[137] Diese Beobachtung resultierte in der Analyse von verschimmeltem Mais, wo PR Toxin nicht isoliert werden konnte.^[138] Demgegenüber wurde es in Körnern und gemischtem Futter mit einer Häufigkeit von 77 % detektiert.^[139]

Bei anschließenden Untersuchungen wurde festgestellt, dass PR Toxin lediglich unter sehr geringem Sauerstoffanteil stabil ist und mit Aminen von Aminosäuren das stabiler PR Amid bilden kann. Auch das Abbauprodukt PR Säure, welches von dem Enzym PR Oxidase gebildet wird, wurde nachgewiesen. Diese ist mit einem Zuckeranteil von 24 % ein Glycoprotein.^[140]

Neben *P. roqueforti* wurde dieses Gift auch aus *P. chrysogenum* isoliert, welcher mit *Penicilium merneffe* und *Penicilium stipitatum* die einzigen komplett sequenzierten *Penicilium*stämme darstellt.^[141] *P. chrysogenum* ist dabei näher mit den vollständig sequenzierten *Aspergillus oryzae* und *Aspergillus clavatus* Stämmen, als mit den beiden vollständig sequenzierten *Penicilium*stämmen, verwandt.

Wie bereits oben beschrieben, gibt es verschiedene Faktoren, welche die PR Toxin Produktion beeinflussen können. Diese äußeren Bedingungen sind durch den Velvetkomplex mit der Re-

gulation der verschiedenen Sekundärmetaboliten verknüpft (Abbildung 4).^[142,143] MARTIN^[144] postulierte 2017, dass dieser Kommunikationskomplex die bisher bekannten Metaboliten, wie Mycophenolsäure und Penicillin miteinander regelt. Deren Biosynthese ist unabhängig und eine Verknüpfung ist auf den ersten Blick nicht sichtbar, aber bei einer Abnahme von PR Toxin wurde eine Zunahme von Mycophenolsäure bei *P. roqueforti* und bei *P. chrysogenum* festgestellt. Auch der Metabolit Patulin und PR Toxin bedingen sich gegenseitig. In einem *P. roqueforti* Stamm wird nur jeweils eins der beiden Gifte produziert. Ist in einem *P. roqueforti* Stamm also PR Toxin vorhanden, wird kein Patulin gebildet und umgekehrt.^[127] Weiterhin zeigen die oben beschriebenen Parameter Sauerstoff und Nahrung (welche einen Einfluss auf den Velevetkomplex haben), ebenfalls einen Effekt auf die Produktionsmenge von PR Toxin.

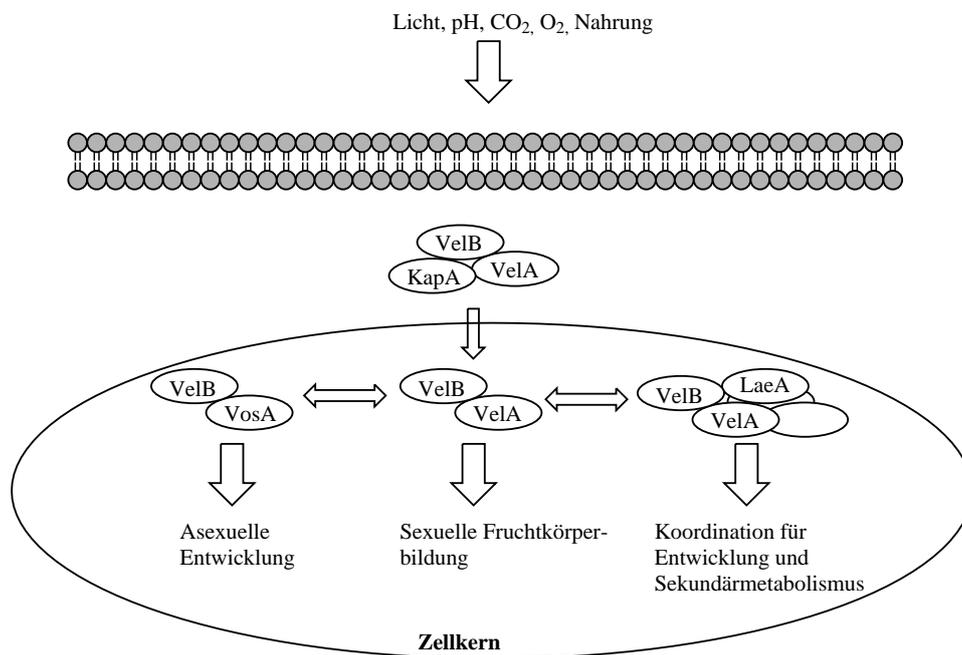
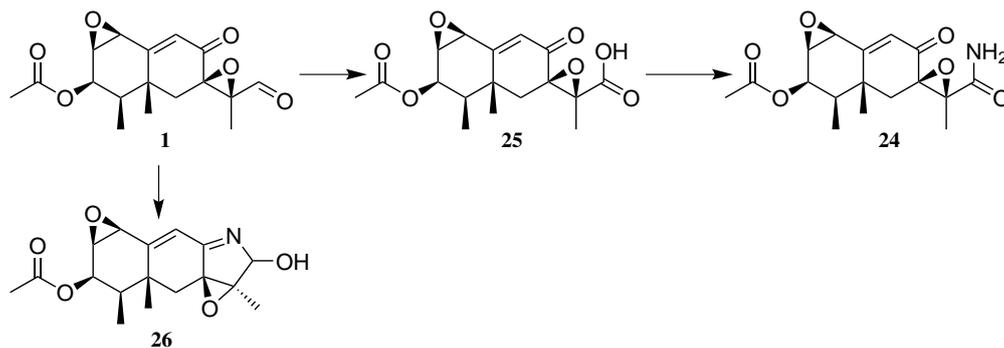


Abbildung 4: Der Velvetkomplex^[142] kann je nach Umweltbedingungen wie Licht, pH-Wert, Nahrung oder der Gaszusammensetzung sich anpassen. Hierbei können verschiedene Proteine wie VelB unter anderem die Regulation des Sekundärmetabolismus steuern.

PR Toxin wurde als Erstes von WEI *et al.* 1975 beschrieben.^[145] In den Jahren danach wurden PR Säure (**25**), PR Imin (**26**) und PR Amid (**24**), welches auch als Eremofortin E bekannt ist, isoliert (Schema 17). PR Säure (**25**) wird von einem extrazellulären Oxidationsenzym aus PR Toxin oxidiert. PR Imin (**26**), sowie PR Amid (**24**) werden durch Reaktionen mit Aminen aus den Aminosäuren transformiert.^[146] Diese Produkte (PR Säure, PR Amid und PR Amin) zeigen nicht mehr die Toxizität von PR Toxin, da nur der Aldehyd für diese verantwortlich ist.

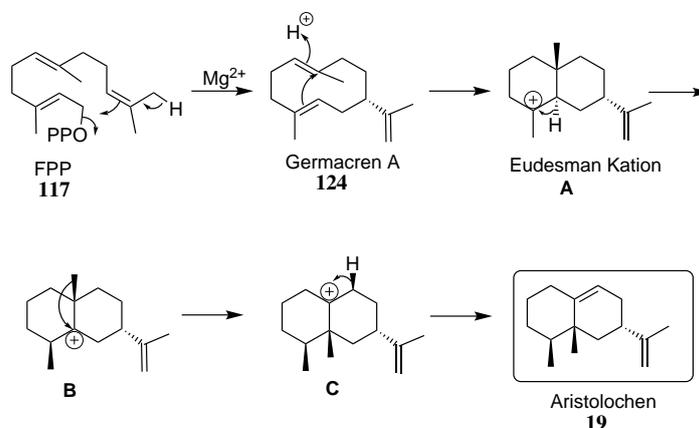
Anschließend wurden die Eremofortine A, B, C und D isoliert. Dabei wurde festgestellt, dass



Schema 17: Der bisher bekannte Abbauweg von PR Toxin (**1**) erfolgt entweder durch Reaktion mit Aminen zu PR Imin (**26**) oder über Oxidation mit einem extrazellulären Oxidationsenzym zu PR Säure (**25**). Dies kann dann analog zu der Umwandlung von PR Toxin zu PR Imin zum PR Amid (**24**) transformiert werden.

Eremofortin C zu PR Toxin umgelagert wird.^[147] Dies geschah unter anderem durch ein im Medium gefundenes Oxidationsenzym.

Ein mit der Grundstruktur verwandter Terpenvorläufer ist das Aristolochen. Es kann beispielsweise mittels Gen-silenced Mutanten als Vorläufer nachgewiesen werden.^[148,149] Dieses Terpen stammt wiederum aus Farnesyldiphosphat und wird in der Aristolochensynthese zum Aristolochen. Die Aristolochensynthese war die erste kristallisierte fungale Terpenzyklase.^[150]



Schema 18: Biosynthese von Aristolochen.

Ausgehend von Farnesyldiphosphat kann eine Typ-I-Zyklisierung mithilfe von Magnesiumionen zu Germacren A stattfinden (Schema 18). Der stereochemische Verlauf der 1-10 Zyklisierung wurde von CANE *et al.* mit Isotopenmarkierungsexperimenten untersucht.^[151] In der gleichen Publikation wird auch die Abstraktion des Protons in der Verbindung C beschrieben.

Das nach der Zyklisierung entstehende Germacren A (**124**) ist ein flexibles Molekül und hat wie auch Germacren B (**131**) und C (**129**) mehrere Konformere, die mittels Isotopenexperimenten untersucht wurden.^[152]

Ausgehend von Germacren A (**124**) können durch eine zweite Zyklisierung die Eudesmane und die damit verknüpften Eremofortine gebildet werden (Schema 19).^[153] Die Reprotonierung von Germacren A zu Eudesman wurde mit Semiempirischen Methoden und Dichtefunktional Berechnungen untersucht.^[154] Neben der Stabilisierung zu den Eudesmanen können auch Cyclopropane (**128**) gebildet werden. Eine Öffnung des Dreiringes führt zu Germacren C (**129**). Von den gerade beschriebenen Möglichkeiten sind zehn Terpenklassen bekannt (beispielsweise die Malaiane), welche nachträglich modifiziert werden können. Germacren A (**124**) kann auch die Isopropengruppe abspalten (**130**), was zu den Geijeranen und Pregeijeranen führen kann. Neben der Zyklisierung von Farnesylpyrophosphat zu Germacren A (**124**), sind auch Zyklisierung von Nerolidyldiphosphat (**126**) zu Germacren C (**131**) möglich.

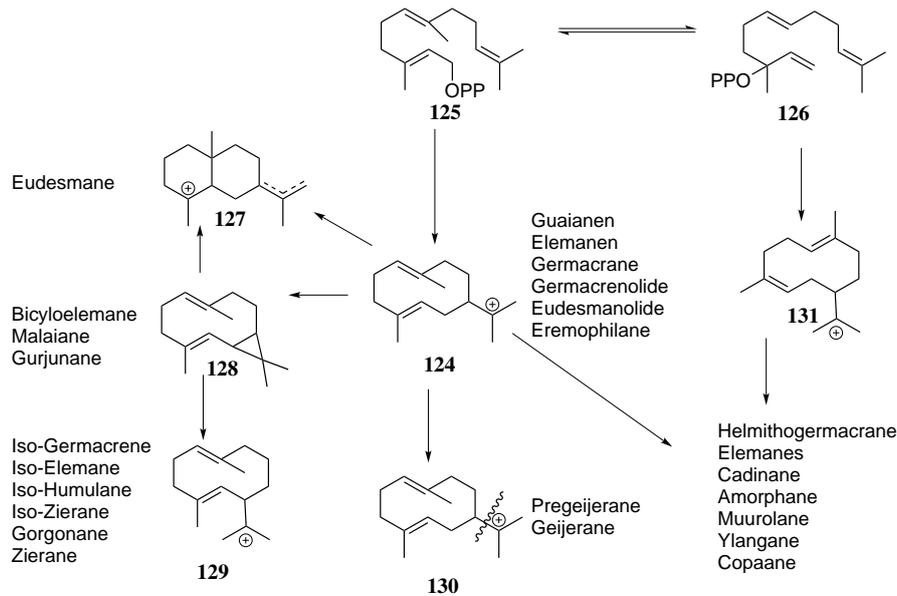
Die in der Literatur auch als Germacren D, beziehungsweise E bekannte Kohlenstoffgerüste, unterscheiden sich durch eine isomerisierte Doppelbindung von Germacren C, beziehungsweise A. Somit können ausgehend von zwei linearen Vorläufern, 25 Terpenklassen beschrieben werden. Die Germacrene sind sehr reaktiv, wodurch sowohl Cope-umgelagerte Produkte als auch säureinduzierte Zyklisierungen bekannt sind.^[153]

Neben den Eudesmanen ist auch die Eremofortin-Biosynthese quantenmechanisch von TANTILLO^[155] *et al.* untersucht worden. Hierbei findet, wie auch in Schema 18 deutlich wird, ein 1,2-Hydridshift und eine Wagner-Meerwein-Umlagerung statt. Dabei sind alle Carbokation tertiär und somit stabilisiert.

Um von Aristolochen zu PR Toxin zu gelangen, müssen drei Kohlenstoffatome zu Alkoholen beziehungsweise zu Carbonylen oxidiert werden. Weiterhin müssen zwei Doppelbindungen epoxidiert und der verbliebene Alkohol mit einer Acetylgruppe versehen werden.

Um die Biosynthese genauer verstehen zu können, hilft ein Blick auf den betreffenden Gencluster (Abbildung 14). Da 2014 im Bereich der Aristolochensynthese insgesamt erst vier Gene von *P. roqueforti* bekannt waren, wurde sich zu Beginn dieser Arbeit auf *P. chrysogenium* bezogen. Von *P. chrysogenium* waren bereits elf Gene bekannt. (Abbildung 14).^[156] Die hohe Homologie (97-100 %) der vier Gene aus *P. roqueforti* mit den entsprechenden Genen aus *P. chrysogenium*, ermöglichte einige Vorhersagen. 2017 publizierte HIDALGO *et al.* dann sieben weitere Gene aus *P. roqueforti* (Abbildung 14).^[157]

Dabei können die Enzyme zu verschiedenen Enzymklassen zusammengefasst werden: Dehy-



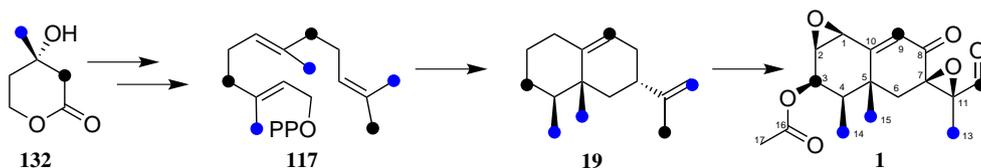
Schema 19: Biosynthese von den Germacrenen A, B und C und mit diesen verknüpften Terpenklassen.^[153]

drogenasen (Tabelle 2: Einträge 2, 3, 4, 7, 14, 17, 18 und 21), Aristolochensynthasen (Tabelle 2: Einträge 5, 15 und 19), Chinonoxidasen (Tabelle 2: Einträge 6, 16 und 20), Cytochrome p450 Oxidasen (Tabelle 2: Einträge 8, 9, 22, 23 und 24), Transferasen (Tabelle 2: Einträge 11 und 25), ein Regulator Protein (Tabelle 2: Eintrag 27) und ein unbekanntes Protein (Tabelle 2: Einträge 10 und 24), welches der Klasse der DUF3237 Superfamilie zugeordnet wurde.

Die Gruppen HIDALGO^[156,157] *et al.* und DICKSCHAT mit den jeweiligen Mitarbeitern BROCK^[158] und RICLEA^[1] ordneten die bisher bekannten Eremofortine nach ihren Oxidationsstufen in eine Biosynthesenübersicht ein (Schema 21).

Die hierbei postulierten Biosynthesen beginnen mit Aristolochen (**19**), welche mithilfe von zwei Enzymen zum Alkohol **133** umgesetzt werden sollen. Diese sind eine Chinon-Oxidase und eine Dehydrogenase. Nach Epoxidation zum Metaboliten **134**, postuliert HIDALGO^[156] *et al.* die Biosynthese von diesem zum deacetylierten Eremofortin A (**135**), welcher anschließend acetyliert wird. Nach Oxidation der terminalen Methylgruppe zum Eremofortin C (**22**), soll eine Oxidation zum Aldehyd des PR Toxins erfolgen.

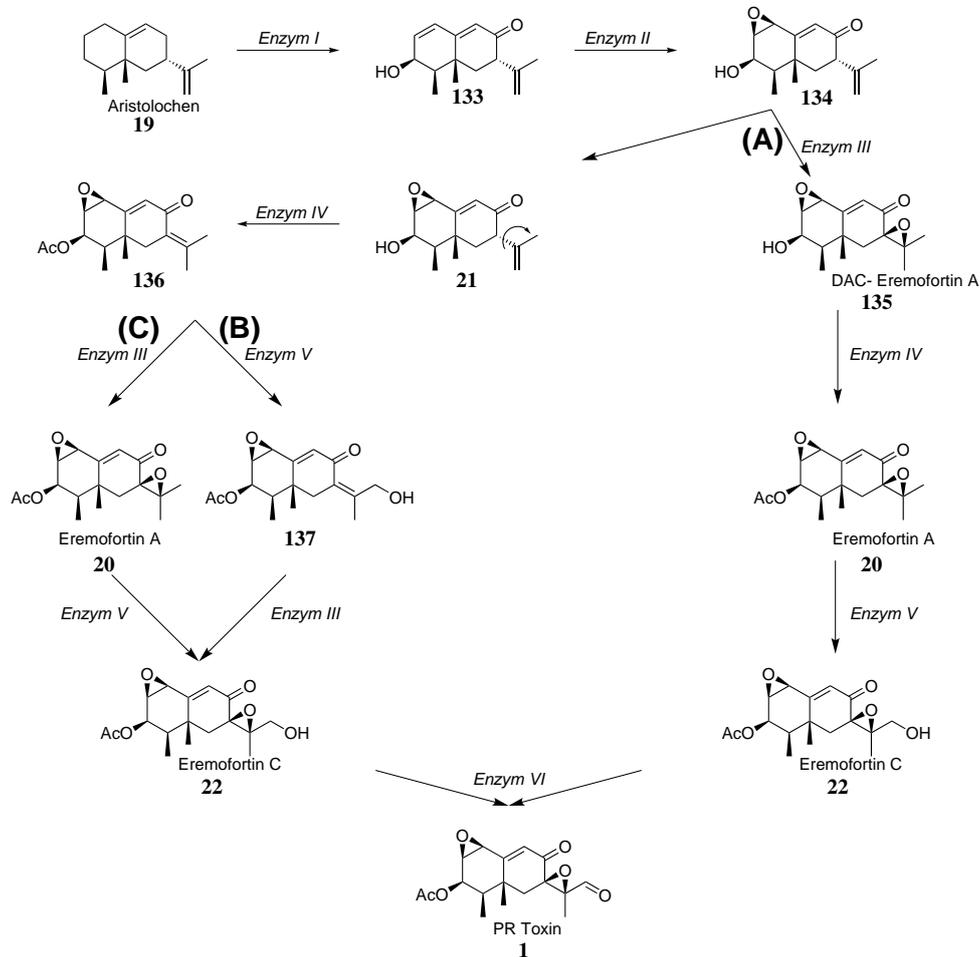
Mithilfe von Fütterungsexperimenten mit [¹³C]Mevalonolakton (**132**) wurden weitere Hinweise auf die Biosynthese erzielt.^[1] Hierbei wurden die jeweiligen exozyklischen Methylgruppen 12 und 13 mit zwei unterschiedlich markierten [¹³C]Mevalonolaktonen (**132**) markiert (Schema 20). Dabei wurde beobachtet, dass nur die Position 12 oxidiert wurde, was auf eine Isomeri-



Schema 20: Die Fütterungsexperimente mit [^{13}C]Mevalonolacton (**132**) lieferten weitere Hinweise auf die Biosynthese. Dabei ist [$2\text{-}^{13}\text{C}$]Mevalonolacton mit einem schwarzen Punkt und das [$6\text{-}^{13}\text{C}$]Mevalonolacton mit einem blauen Punkt in diesem Schema dargestellt.^[1]

sierung der exozyklischen Doppelbindung deutet.^[1] Bei der dabei stattfindenden Drehung der beiden Methylgruppen wurde somit das Molekül **136** in Schema 21 als Intermediat postuliert. Der Einbau der Acetatschutzgruppe kann vor, beziehungsweise nach der Isomerisierung der Doppelbindung von dem Naturstoff Eremofortin B (**21**) stattfinden.

Ausgehend von **136** entzweit sich der Weg. Aus chemischen Gründen wurde eine allylische Oxidation vor der Epoxidierung zu Eremofortin C postuliert. Erfolgt allerdings die Epoxidierung zuerst wird Eremofortin A als Zwischenprodukt gebildet.



Schema 21: Die erste vorgeschlagene Biosynthese von PR Toxin wurde von HIDALGO *et al.* 2014 über Weg (A) postuliert. 2015 postulierte RICLEA und DICKSCHAT den Weg (B) und dieser wurde 2017 von HIDALGO *et al.* zu Weg (C) modifiziert.

Die hierbei vermuteten Enzyme sind: I) Chinone-oxidase und Short-Chain-Alkohol-Dehydrogenase; II) Cytochrome P450 Monooxygenase; III) Cytochrome P450 Monooxygenase; IV) Acetyl Transferase; V) Short-Chain-Dehydrogenase; VI) Short-Chain-Alkohol-Dehydrogenase^[1,156–158]

Tabelle 2: Gensequenzen, welche von der Gruppe Hidalgo 2014 und 2017 publiziert wurden.

Eintrag	Organismus	Gene	Accession Nummer	Proteinfunktion
1	<i>P. chrysogenum</i> Wisconsin 54-1255	prx5	Pc12g06260	Trichothecene exporter (AF359360.16)
2		prx6	Pc12g06270	NAD-dependent dehydrogenase (XP_002557470.1)
3		prx7	Pc12g06280	NAD-dependent dehydrogenase (XP_002557471.1)
4		prx1	Pc12g06300	Short-chain dehydrogenase (XP_002557472.1)
5		prx2	Pc12g06310	Aristolochene synthase (XP_002557473.1)
6		prx3	Pc12g06320	Quinone oxidase (XP_002557474.1)
7		prx4	Pc12g06330	Short-chain alcohol dehydrogenase (XP_002557475.1)
8		prx8	Pc12g06340	P450 monooxygenase (XP_002557476.1)
9		prx9	Pc12g06350	P450 monooxygenase (XP_002557477.1)
10		prx10	Pc12g06360	Hypotetical protein
11		prx11	Pc12g06370	Eremophilane O-acetyl transferase (XP_002557479.1)
14	<i>P. roqueforti</i> CECT 2905	prx1	KC013361.1	Oxidoreductase of the short-chain oxidoreductase/dehydrogenase family (Pc12g6300)
15		<i>ari1</i>	L05193	Aristolochene synthase. Cyclization of farnesyl-diphosphate molecules (<i>P. roqueforti</i> aristolochene synthase)
16		<i>prx3</i>	KC013362.1	Quinone oxidase domain (Pc12g6320)
17		prx4	KC013363.1	Short chain-alcohol dehydrogenases (Pc12g6330.1)
18	<i>P. roqueforti</i> FM164	ORF1	CDM31314	Short-chain dehydrogenase/reductase SDR (XP_002557572)
19		ORF2	CDM31315	Aristolochene synthase (Q03471)
20		ORF3	CDM31316	Quinone oxidase domain (XP_002557474)
21		ORF4	CDM31317	Short-chain alcohol dehydrogenase (XP_002557475)
22		ORF5	CDM31318	Oxidation of non-activated hydrocarbons (XP_002557476)
23		ORF6	CDM31319	Oxidation of non-activated hydrocarbons (XP_002557477)
24		ORF7	CDM31320	Outer membrane protein, beta-barrel (CDM31320)
25		ORF8	CDM31322	Transferase (CDM31320)
26		ORF9	CDM31323	Oxidation of non-activated hydrocarbons(XP_002557480)
27		ORF10	CDM31324	Fungal transcriptional regulatory protein, N-terminal (CRL18795)
28		ORF11	CDM31325	Oxidation of non-activated hydrocarbons (XP_0022557482)

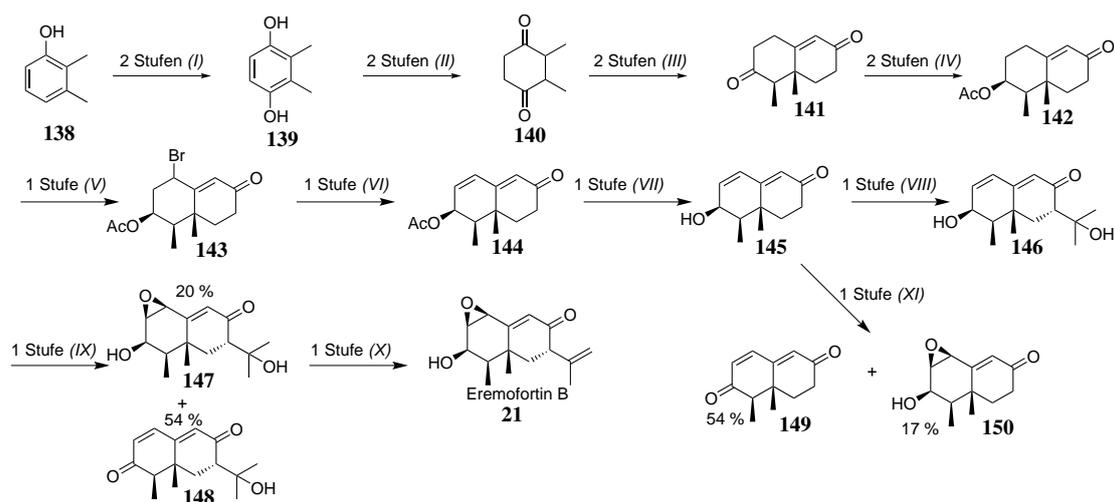
Von den oben beschriebenen Eremofortinen gibt es bisher nur eine Totalsynthese von der Gruppe YAMAKAWA^[159] *et al.* aus dem Jahr 1981 (Schema 22). Deren Synthese^[160] startet von 2,3-Dimethyl-Phenol (**138**). Über zwei Stufen wurde eine Hydroxygruppe in *para*-Stellung eingebaut. Hierbei wurde erst mit dem Fremys Salz das Phenol zum Chinon oxidiert und dann mit Na₂S₂O₄ reduziert. Anschließend erfolgte eine Hydrierung zum Diketon, wobei das gewünschte Produkt auskristallisierte. Eine wiederholte Oxidation mittels Jones Oxidation führte zum Diketon, welches wieder als Kristall aufgereinigt werden konnte. Die Robinson-Anellierung von **140** lieferte ein Produktgemisch, wo drei Produkte im Verhältnis 1:1:0.05 identifiziert werden konnten, wovon die letzten beiden im Gemisch bei der Zugabe von *para*-Toluolsulfonsäure zum Produkt **141** transformiert werden konnten.

Ausgehend von diesem Baustein entwickelte die gleiche Gruppe 1981^[159] die Synthese zu Eremofortin B (**21**) weiter. In dieser wird der Bizyklus selektiv reduziert und die dabei entstandene Alkoholgruppe temporär mit der gleichen Schutzgruppe wie bei PR Toxin geschützt. Die Einführung einer Doppelbindung wird durch eine radikalische allylische Bromierung, gefolgt von einer Eliminierung erzielt. Das Diastereomergemisch bei der Bromierung konnte getrennt werden. Hierbei konnten das (1*R*,2*S*,4*R*,8*αR*)-4-Bromo-1,8*α*-dimethyl-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,8*α*-octahydronaphthalen-2-ylacetat (4*R*-Brom) mit 28.5 % und das (1*R*,2*S*,4*S*,8*αR*)-4-bromo-1,8*α*-dimethyl-6-oxo-1,2,3,4,6,7,8,8*α*-octahydronaphthalen-2-yl acetat (4*S*-Brom) mit 44.5 % isoliert werden.

Wenn die Reaktionszeit unter 30 Minuten blieb, wurde demgegenüber für die 4*R*-Brom-Verbindung höhere Ausbeuten (44 %) und für die 4*S*-Brom-Verbindung geringere Ausbeuten (21 %) erzielt. Beide Verbindungen wurden anschließend dehydrobromiert. Dabei wurden für die 4*R*-Brom Verbindung 81 % Ausbeute und für die 4*S*-Brom Verbindung 67 % Ausbeute erzielt. Nach der Abspaltung der Acetatgruppe wurde Aceton mithilfe eines Zinkenolats eingebaut. Bei der danach folgenden Sharpless Epoxidierung gelang es das gewünschte Produkt **147** lediglich mit 20 % Ausbeute zu erzielen. Das Hauptprodukt hingegen war Diketon **148** mit 54 % Ausbeute. Ähnliche Ausbeuten waren auch bei der Epoxidierung von Alkohol **145** zu beobachten.

Durch die Zugabe von THF konnte die Bildung des Diketons **148** auf 9 % minimiert werden. Dabei wurde das Epoxid **147** mit 24 % isoliert und das Ausgangsmaterial **146** mit 28 % reisoliert. Die Epoxidierung mit *m*-CPBA und H₂O₂ war dabei nicht erfolgreich. Mithilfe des Burgess-Reagenz konnte Eremofortin B (**21**) mit einer Ausbeute von 20 % dargestellt werden.

Inspiriert von der Totalsynthese von Eremofortin B (Schema 22) wurde eine Totalsynthese von PR Toxin (**1**) in der Gruppe DICKSCHAT *et al.* in Angriff genommen. Dabei konnte die Synthese



Schema 22: Totalsynthese von Eremofortin B von der Gruppe Yamakawa^{[160][159]}. Die Reaktionsstufen sind:

Ia) ($K_4[ON(SO_3)_2]_2$); Ib) $Na_2S_2O_4$ (aq) 46 % Ausbeute über zwei Stufen; IIa) Raney Ni, H_2 , 130 atm, 160 °C; IIb) Jones Oxidation 58 % Ausbeute über zwei Stufen; IIIa) Methylvinylketon, NaOEt –20 °C, 48 h; IIIb) *p*-Toluolsulfonsäure, Benzol reflux, 24 h 53 % Ausbeute über zwei Stufen; IVa) $NaBH_4$, MeOH, 0 °C, 30 min 90 %; IVb) Ac_2O , Pyridine, DMAP; V) NBS, CCl_4 reflux, 1.5 h, 70-80 % Ausbeute; VI) LiBr, Li_2CO_3 -DMF 67-81%; VII) K_2CO_3 , MeOH, 50 % Ausbeute; VIII) LDA, Acetone, $ZnCl_2$, 66 % Ausbeute; IX) *t*BuOOH, VO(acac)₂, DCM; X) Methylcarboxysulfamoyl)triethylammoniumhydroxid, THF, Benzol, 50 °C, 3 h, 20 % Ausbeute; XI) *t*BuOOH, VO(acac)₂, DCM

von Diketon **151** zu Enon **158**, welche von der Gruppe CARNEIRO^[161] *et al.* publiziert wurde, von Ramona Riclea weiterentwickelt werden (Schema 23).^[1] Ihr gelang die Darstellung von Dienon **160**, aus welchem das Zielmolekül **1** in neun Stufen dargestellt werden sollte. Einer der fehlenden Schritte war die Einführung einer Doppelbindung zum Dienon **5**. Weiterhin musste die Ketogruppe als Acetal **161** geschützt werden. Danach folgt eine allylische Oxidation mit anschließender Reduktion zum Alkohol **163**. Die Gruppe YAMAKAWA^[159] *et al.* berichtet von einer geringen Ausbeute bei der Epoxidierung in der Totalsynthese von Eremofortin B. Aufgrund dessen sollte das Einführen einer Alkoholschutzgruppe als Acetat die Bildung des Diketons verhindern.

Ausgehend von Epoxid **165** sollte nach Abspaltung der Acetalschutzgruppe eine regioselektive allylische Oxidation der Seitengruppe zum Aldehyd erfolgen **167**. Nach der Epoxidierung sollte das PR Toxin (**1**) erhalten werden.

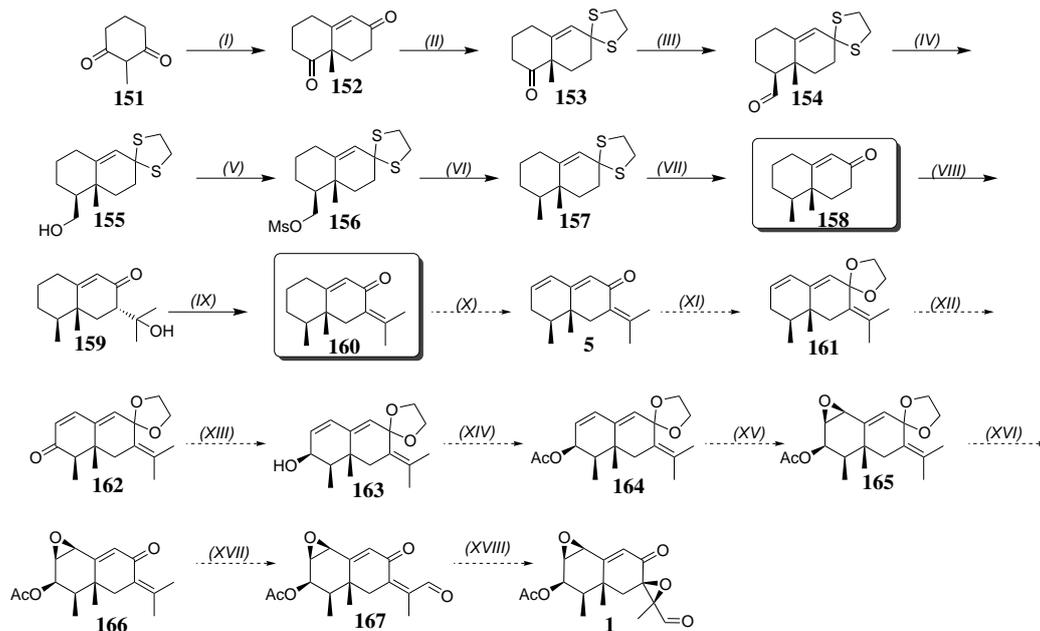
Im Folgenden soll auf die erfolgreiche Synthese kurz eingegangen werden. Die Synthese startet von 2-Methylcyclohexan-1,3-dione (**151**) und eine Hajos-Wiechert-Reaktion lieferte das Diketon **152**. Prolin fungiert dabei als Katalysator, der mit der Bildung eines Enamins und mithilfe der Carbonsäure, den Angriff an Methylvinylketon (**168**) stereoselektiv kontrolliert.

Um das im linken Ring befindliche Keton zu der Methylgruppe umwandeln zu können, wurde die im rechten Ring befindliche Ketogruppe mit Ethan-1,2-dithiol, welches über einen Zeitraum von 16 Stunden zugegeben wurde, geschützt.

Die ungeschützte Ketofunktionalität im Dithian **153** wurde im nächsten Schritt mittels Wittigreaktion zum methylgeschützten Enol umfunktionalisiert. Dabei spielen die normalerweise wichtigen Überlegungen über *Z* und *E* Selektivität keine Rolle, da die Stereoinformation des dabei entstehenden Enols im nächsten Schritt verloren geht. Durch die Abspaltung der Methylschutzgruppe mit Salzsäure, konnte das Enol in sein Tautomer, den Aldehyd **154**, überführt werden. Zwischen der Wittig-Reaktion mit einer Reaktionszeit von 24 Stunden und der Entschützung mit Salzsäure über einen Zeitraum von 36 Stunden, fand keine säulenchromatographische Reinigung statt. Dabei wurde beobachtet, dass Ansatzgrößen über 1.5 g bei der Wittig-Reaktion die Ausbeuten drastisch verringern. Bei der Keto-Enol-Tautomerie erfolgte die Protonierung von der Unterseite der konkaven Struktur. Dies lässt sich durch die höhere Stabilität der äquatorialen Position im Sechsring erklären.

Die daneben befindliche Methylgruppe zeigt zwar in die axiale Richtung, wobei hier der größere Substituent der benachbarte Ring ist. Der Aldehyd konnte dann im nächsten Schritt mit NaBH₄ fast quantitativ reduziert werden. Nach der Reaktion des Alkohols mit Methansulfonylchlorid fand keine säulenchromatographische Reinigung statt. Mithilfe von LiAlH₄ konnte das Hydrid eine nucleophile Substitution innerhalb von zwei Stunden durchführen. Die Entschützung der Thiolgruppe mit [Bis(trifluoracetoxy)iod]benzol erlaubte die Darstellung des Bicyklus **158**. Die Darstellung von Bicyklus **158** hatte eine Gesamtreaktionszeit von sieben Tagen. Die Wittig-Reaktion war dabei durch die Ansatzgrößenbegrenzung des Nadelöhr, welches bei größeren Ansätzen die Laborzeiten deutlich verlängern kann.

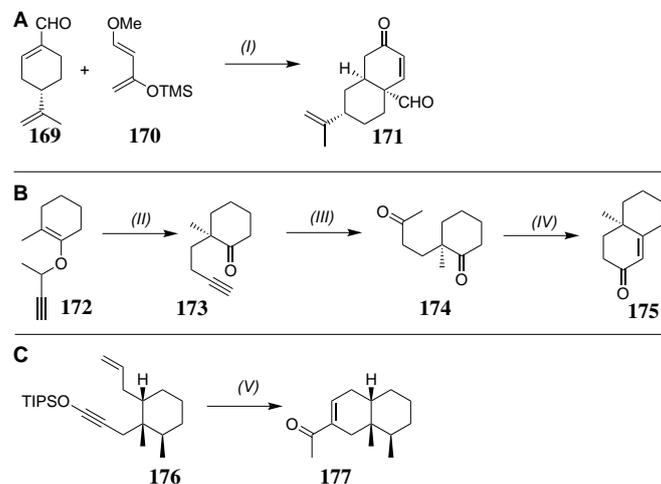
RICLEA und DICKSCHAT gelang es 2015, dieses Molekül **158** mit Aceton zu funktionalisieren und den auch in der Biosynthese enthaltenen Naturstoff **160** darzustellen.^[1] Neben der Fütterung von ¹³C markiertem Mevalonat konnten, durch die Identifikation dieser Zwischenstufe in Headspace Extrakten, weitere Hinweise auf die Biosynthese gewonnen werden.



Schema 23: Syntheseübersicht des Synthesepfades von Ramona Riclea. Die Synthesen mit den durchgehenden Pfeilen waren erfolgreich, wohingegen die Synthesen mit den gestrichelten Pfeilen geplant waren. Reaktionsbedingungen:

I) *L*-Prolin, Butanon, 67 %; II) Ethane-1,2-dithiol, *p*TsOH, 89 %; IIIa) $\text{PPh}_3\text{CH}_2\text{OMe}\cdot\text{Cl}$, KHMDS b) HCl, 85 %; IV) NaBH_4 , 99 %; V) MsCl, NEt_3 ; VI) LiAlH_4 , 62 % (über zwei Stufen); VII) PIFA, 46 %; VIII) LiHMDS, ZnCl_2 , Me_2CO , 73 %^[1]; IXa) TiF_2O , NEt_3 b) *i* Pr_2NEt 21%^[1]; X) DDQ, *p*TsOH; XI) *p*TsOH, Benzol, Ethan-1,2-diol; XII) CrO_3 , Pyridin; XIII) NaBH_4 ; XIV) Ac_2O , Pyridin, DMAP; XV) *m*CPBA; XVI) CH_3COOH ; XVII) SeO_2 ; XVIII) *m*CPBA.

Wie die beiden vorherigen Syntheserouten gezeigt haben, gibt es eine Vielzahl an Ringschlussmöglichkeiten. So wären unter anderem auch Diels-Alder-Reaktionen^[162], Claisen-Umlagerung inklusiver Oxidation der entstehenden Alkylgruppe zum Keton^[163] oder Metathesen^[164] möglich (Schema 24).



Schema 24: Weitere Anellierungsreaktionen sind die Diels-Alder **A**, die Claisen-Umlagerung **B** und Metathesen **C** mit den folgenden Reaktionsbedingungen:

I) MeCN, 15 kbar, RT auf 50 °C, 16 h; dann Yb(OTf)₃, MeOTMS, Toluol, 0 °C, 6 h, 81 %; II) C₃N₂H₁₀, KH, 83 %; III) BF₃ · Et₂O, Hg₂O, MeOH; IV) MeOH, NaOH, 63 % über zwei Stufen; V) Ru-Katalysator, 0 °C, 30 min, 85 %.

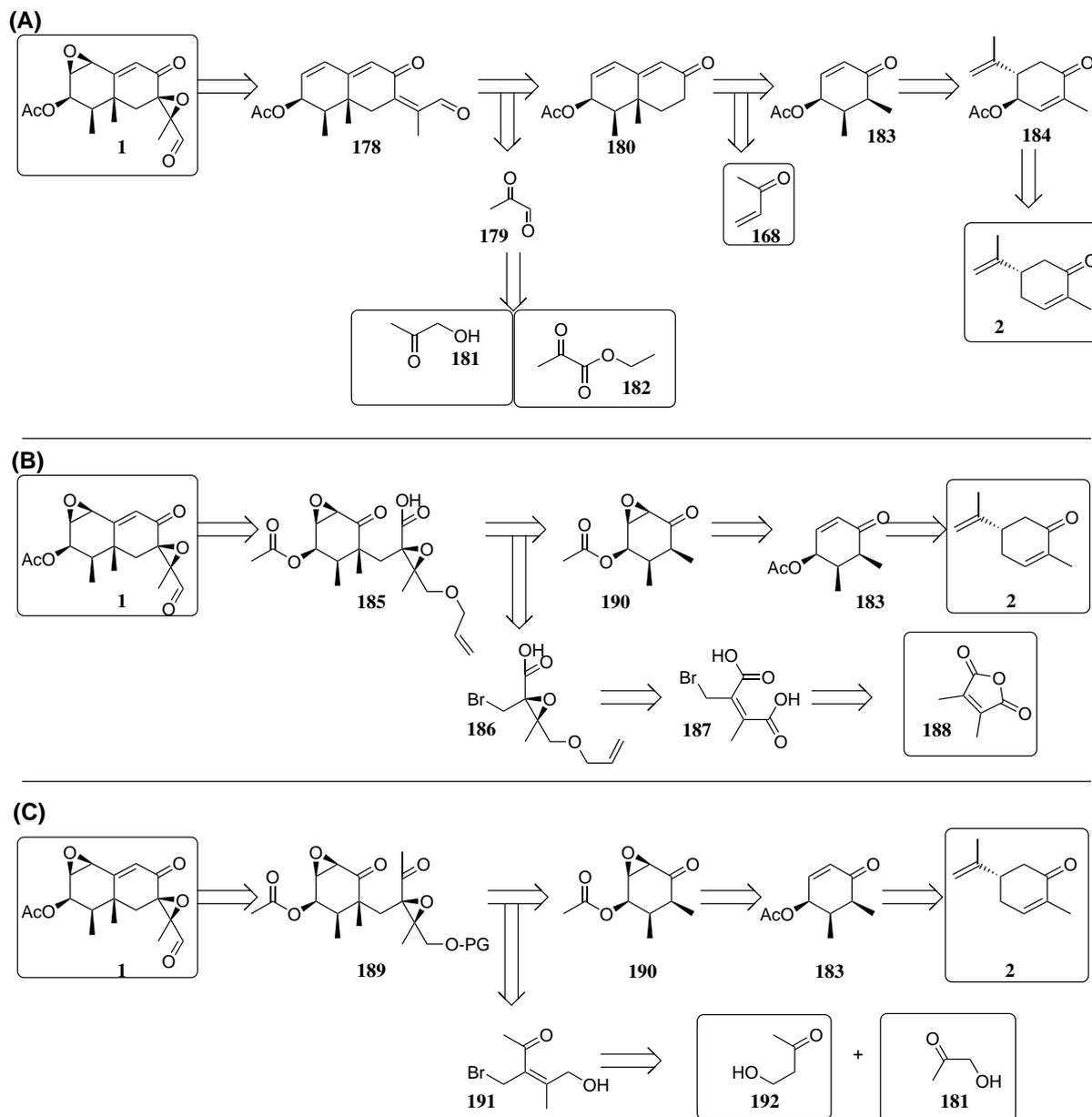
4 Aufgabenstellung

Ziel dieser Arbeit ist die Entschlüsselung der Biosynthese von PR Toxin. Um dies zu erreichen, soll dies durch zwei Herangehensweisen genauer untersucht werden. Dabei sollen sowohl die Enzyme aus dem Gencluster (Tabelle 2 und Abbildung 14) charakterisiert werden als auch eine Totalsynthese entwickelt werden. Mithilfe der Synthese können die synthetisch dargestellten Intermediate als weitere Zwischenstufen der Biosynthese durch Inkubationsexperimente bewiesen werden.

Für die Charakterisierung der Enzyme soll die pilzliche mRNA aus *P. roqueforti* NRRL 849 isoliert und durch die reverse Transkriptase in cDNA umgebaut werden. Diese cDNA soll dann mithilfe von beispielsweise homologer Rekombination in einen heterologen Host gebracht und exprimiert werden.

5 Beiträge zur Totalsynthese von PR Toxin

5.1 Retrosynthetische Analyse



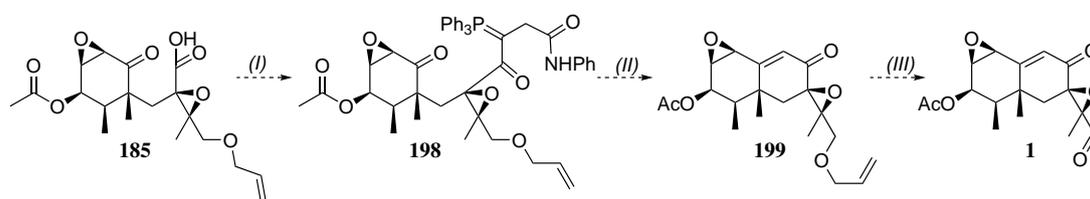
Schema 25: Retrosynthetische Analyse von PR Toxin. Bis auf PR Toxin **1**, sind alle Moleküle in Kästchen kommerziell erhältlich (**2**, **168**, **181**, **182**, **188** und **192**). Synthesepäne 1-3 (A) sind Teil dieser Arbeit, während die Synthesen über Moleküle **185** (B) und **189** (C) weitere mögliche Routen sein können.

Die Struktur des PR Toxins (**1**) lässt sich in zwei Fragmente unterteilen. Den westlichen Zyklus,

an welchem ein Epoxid, eine Acetatgruppe und zwei Methylgruppen gebunden sind, sowie den östlichen Zyklus, an welchem ein exozyklischer Synthesebaustein mit einem Epoxid und einem Aldehyd gebunden ist. Das Michaelssystem im östlichen Ring deutet auf eine Robinson-Anellierung oder ähnliche Verknüpfungsmöglichkeiten hin.

Im Westfragment hat jeder Kohlenstoff vier verschiedene Substituenten, was weitere wichtige Hinweise zum Aufbau des Moleküls liefert. So existieren Reste, wie die Methylgruppen, die Acetat- und die Epoxidgruppe. Die Reihenfolge der Syntheseschritte hängt hierbei von der zugrunde liegenden Reaktivität und den sterischen Einflussmöglichkeiten des Ausgangsmaterials der Synthese ab.

Aus diesen Überlegungen ergeben sich drei mögliche Synthesestrategien, welche im Schema 25 dargestellt sind. Von den drei Möglichkeiten, beenden zwei die Synthese durch die Ausbildung des Michaelsystems von PR Toxin (**1**). Dies geschieht entweder über das Diketon **189** mittels Robinson-Anellierung oder über die Säure **185** durch eine Wittig-Reaktion (Schema 26).



Schema 26: Analog zu der Totalsynthese von Isopetasin (Schema 65) kann Säure **185** zum Bicyklus **199** umgelagert werden. Die letzten Schritte wären die Entschützung und Oxidation der exozyklischen Alkoholgruppe zum PR Toxin (**1**). Reaktionsbedingungen:

I) PPh_3CCNPh , Toluol, 80°C ; II) EtOH, 110°C ; IIIa) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, K_2CO_3 ; IIIb) IBX.

Durch die retrosynthetische Zerlegung von der Säure **185** erhält man Bromalkan **186** und Keton **190**. Bromalkan **186** kann durch Reduktion der Dicarbonsäure **187** hergestellt werden, welches wiederum durch allylische Bromierung und Öffnung des Anhydrids **188** erhalten werden kann. Hierbei ist die Umsetzung des kommerziell erhältlichen Anhydrids **188** zur Disäure **187** auch in der Literatur beschrieben worden.^[165]

Das Westfragment **190** kann aus dem Naturstoff (*S*)-Carvon (**2**) dargestellt werden. Hierzu muss die Isopropenylgruppe entfernt und die dabei entstehende Doppelbindung epoxidiert werden. Weiterhin kann das im Naturstoff enthaltene Michaelssystem zum Einbau der zweiten Methylgruppe genutzt werden.

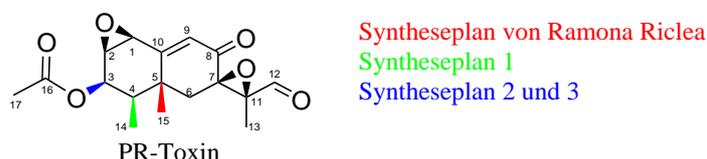
Der alternative Ringschluss über das Diketon **189** kann ebenfalls in das Westfragment **190** und in das Bromalkan **191** geteilt werden. Das letztgenannte Fragment **191** kann durch Aldolkondensation aus kommerziell erhältlichen Chemikalien wie Hydroxyaceton (**181**) und

Hydroxybutanon **192** dargestellt werden. Die Alkoholgruppe vom Hydroxybutanon **192** soll mithilfe einer Bromsubstitution in das gewünschte Produkt **191** überführt werden.^[166]

Aufgrund der Anzahl ihrer linearen Stufen, wären die beiden im Vorfeld beschriebenen retrosynthetischen Analysen für die Synthese von PR Toxin (**1**) zu bevorzugen. Jedoch können damit keine anderen biologisch relevanten Metaboliten in der gleichen Sequenz dargestellt werden. Daher sollte eine möglichst biomimetische Totalsynthese durchgeführt werden, um auch mittels Isotopenmarkierung und mittels *in vitro* Studien diese Metaboliten als Zwischenstufen oder als Nebenprodukte zu identifizieren.

Aus diesem Grund wurde nach retrosynthetischer Entfernung der Epoxidgruppen zum Bizyklus **178** eine biomimetische Retrosynthese konzipiert. Hierbei wird der Bizyklus **178** in das Dienon **180** und in ein Dicarboxyl **179** zerteilt. Dicarboxyl **179** kann dabei entweder durch Hydroxyaceton (**181**) oder den veresterten Naturstoff **182** dargestellt werden. Dienon **180** kann in ein Westfragment und Methylvinylketon (**168**) analog zu den Überlegungen der ersten beiden Retrosynthesen geteilt werden. Hierbei war die stereoselektive Einführung der Methylgruppe an Position 4 (Nummerierung analog zu PR Toxin), beziehungsweise der Alkoholfunktion an Position 3, Grundlage für die Synthesepäne dieser Arbeit.

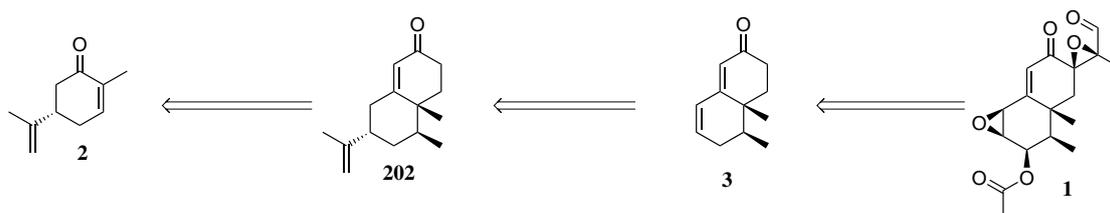
5.2 Überblick über die in dieser Arbeit beschriebenen Versuche einer Totalsynthese



Schema 27: Übersicht der totalsynthetischen Versuche. Die farbigen Reste zeigen die erste stereoselektive Definition in den jeweiligen totalsynthetischen Synthesepänen.

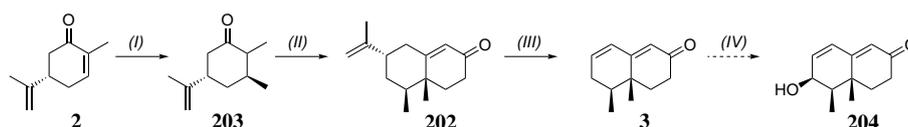
In dieser Arbeit unterscheiden sich die Synthesepäne in der Reihenfolge der Definition der ersten Stereoinformationen. Der Synthesepan von Ramona Riclea beginnt mit dem stereoselektiven Aufbau der Methylgruppe am quartären Kohlenstoff. Dabei werden alle Stereozentren innerhalb des Ringes im Uhrzeigersinn aufgebaut. Der erste eigene Synthesepan beginnt mit der benachbarten Methylgruppe und baut nacheinander die Methylgruppe, die Doppelbindung und die Alkoholfunktionalität ein. Der zweite und der dritte Synthesepan beginnen mit dem Einbau der Alkoholfunktionalität. Hierbei werden die Stereozentren entgegen dem Uhrzeigersinn aufgebaut.

5.3 Erster Synthesepfad



Schema 28: Startpunkt **2**, wichtige Intermediate **202** und **3** zu dem Zielmolekül **1** in dem totalsynthetischen Versuch des ersten Synthesepfad.

Der erste Synthesepfad beginnt mit dem Naturstoff (*S*)-Carvon (**2**) als Startmaterial. Von diesem ausgehend kann die Methylgruppe innerhalb von einer Stufe durch eine Gilman-Reaktion eingefügt werden (Verbindung **203**). Der Ringschluss kann durch eine Robinson-Anellierung zum Bicyclus **202** vollzogen werden und die Entfernung der Isopropenylgruppe sollte durch Ozonolyse zum Dienon **3** erfolgen. Im folgenden Kapitel werden diese Schritte genauer untersucht und die Ergebnisse bezüglich Seitenkette, Oxidation und Epoxidierung näher erläutert.



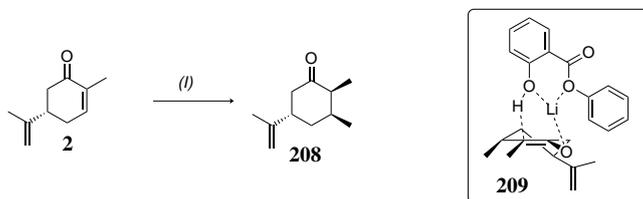
Schema 29: Übersicht des ersten Synthesepfad zur Synthese von PR Toxin (**1**). Die Synthesen mit den durchgehenden Pfeilen waren erfolgreich, wohingegen die Synthese mit dem gestrichelten Pfeil nicht erfolgreich waren. Reaktionsbedingungen:

I) Me_2CuLi 100 %; II) die verschiedenen getesteten Robinson Anellierungen werden im Kapitel 5.3.2 besprochen; IIIa) O_3 , -20°C ; b) $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2$, $\text{Fe}(\text{BF}_4)_2$, 54 %; IV) die verschiedenen getesteten Oxidationsbedingungen werden im Kapitel 5.3.5 besprochen.

5.3.1 Gilman-Reaktion

Im Gegensatz zu dem Synthesepfad von Ramona Riclea (Schema 23) wurde die Zyklisierung erst durchgeführt, nachdem beide Methylgruppen eingebaut waren. Die Einführung der Methylgruppen wurde mithilfe des verwendeten Gilman Cuprats quantitativ zum Molekül **203** umgesetzt. Dabei entstand ein Diastereomeregemisch (*dr* 2:1), in dem die *ortho*-Methylgruppe epimerisierte. Mithilfe aufwändiger HPLC-Reinigung, beziehungsweise durch die Zugabe eines Komplexierungsreagenzes, konnten die Diastereomere voneinander getrennt, beziehungsweise angereichert werden. Bei dieser Komplexierung wurde Phenylsalicylat zugegeben, um das Substrat als Enol in der Reaktion abzufangen (Verbindung **209**). Dabei wurde das Proton von dem sauren Phenol-alkohol transferiert (Schema 30).^[167]

Der Kontakt zur Luft führte zu einer Epimerisierung dieser Methylgruppe. In der nächsten Stufe wird das *ortho*-Stereozentrum wieder entfernt. Nach ausführlicher Charakterisierung der Reaktionsprodukte, wurde daher bei der Wiederholung der Gilman-Reaktion, auf die Trennung der Diastereomere verzichtet.



Schema 30: Komplexierung von Phenylsalicylat und Enol **209** wie es von KRAUSE^[167] *et al.* postuliert wurde. Reaktionsbedingungen:

1a) Me₂CuLi b) Phenylsalicylat

Der Mechanismus der Gilman-Reaktion ist in der Literatur sehr gut untersucht worden.^[168–170] Hierbei hat das Lösungsmittel eine wichtige Rolle auf die Art des Gilman Komplexes. So liegt Me₂CuLi in Et₂O als Oligomer und in THF als Monomer vor. Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist der Transfer des organischen Restes vom Kupfer auf die β -Position.

Die γ -Substituenten können dabei einen erheblichen Einfluss auf die Reaktion haben, worauf bei der Durchführung des zweiten Synthesepfades ausführlich eingegangen wird.

5.3.2 Robinson-Anellierung

Nachdem Keton **203** dargestellt wurde, konnte die Robinson-Anellierung näher untersucht werden, welche 1935 von RAPSON und ROBINSON als Tandemmethode publiziert wurde.^[171] In dieser wird eine Ketogruppe mithilfe von Basen, Säuren, Silylenolethern und vielen anderen Möglichkeiten in deren reaktive Enolform überführt. Dieses Enol kann dann von einer elektrophilen Gruppe wie Methylvinylketon (**168**) angegriffen werden.

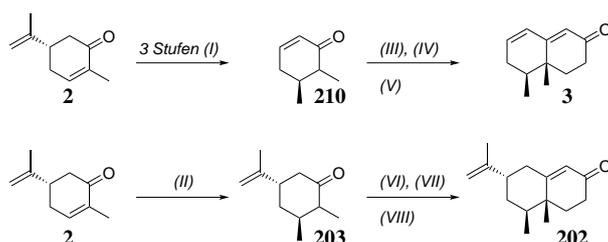
Bezogen auf Methylvinylketon (**168**), kann nach der Bildung der Kohlenstoff-Kohlenstoffbindung, das dabei entstehende Enol zu einer Ketogruppe isomerisieren. Durch eine erneute Ausbildung der Enolform zum entgegengesetzten Kohlenstoffatom, kann dieser die Ketogruppe des Ausgangsmaterial **203** angreifen. Hierbei entsteht der gewünschte α,β -ungesättigte Bicyclus **202**.

Heutzutage gibt es verschiedene Analoga von Methylvinylketon, welche auch in dieser Arbeit an der entsprechenden Stelle erwähnt werden.^[172]

In diesem Synthesepan wurden vier verschiedene Robinson Methoden getestet. Zu Beginn wurde eine Aminkatalysation (unter anderem mit Prolin) untersucht. Darauf aufbauend wurden die Bedingungen der Mukaiyama Michael-Reaktion als Möglichkeit in Betracht gezogen. Die anderen beiden Methoden waren die säuren- und basenkatalysierte Robinson-Anellierung.

5.3.2.1 Aminkatalysierte Robinson-Anellierung

Bei der Aminkatalysierten-Reaktion wurden zwei Substrate getestet (Schema 31).



Schema 31: Aminkatalysierte Robinson-Anellierung von den Substraten **210** und **203**. Die Synthesebedingungen zur Darstellung von **210** und **203** und die getesteten Reaktionen:

Ia) Me_2CuLi , -80°C , 100 %; Ibi) O_3 , -20°C ; ii) $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$; Ic) DBU, 0°C , 30 % über zwei Stufen; II) Me_2CuLi , -80°C , 100 %; III) *L*-Prolin, Methylvinylketon; IV) $i\text{Pr}_2\text{NH}$, $n\text{-BuLi}$, HMPA, Methylvinylketon; V) HNEt_2 , Reflux, Methylvinylketon; VI) Benzylamin, Toluol; VII) *n*-Propylamin, Toluol, Dean Stark; VIII) HNEt_2 , Reflux, Methylvinylketon.

Ausgehend von Keton **203** sollte mithilfe von dem sekundären Amin Diethylamin und Methylvinylketon (**168**) in Toluol bei 80°C der Bicyklus **202** erhalten werden. Da dies nicht gelang und sterische Aspekte, sowie die Nicht-Bildung des Enamins die mögliche Ursachen dafür sein konnten, wurde unter Dean Stark Bedingungen, Propylamin mit Keton **203** versetzt. Hierbei wurde keine Produktbildung beobachtet.

Demgegenüber wurde Keton **210**, welches vorher durch eine Ozonolyse aus **203** dargestellt wurde, mit den Bedingungen der Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert-Reaktion^[173,174] getestet. Im Gegensatz zum Synthesepan von Ramona Riclea konnte nur ein mittels Normalphasen-chromatographie nicht trennbares Produktgemisch beobachtet werden. Neben der fehlenden Substratkontrolle können auch intramolekulare Nebenreaktionen zwischen den Ketonen **210** und **168** diese Beobachtung erklären.

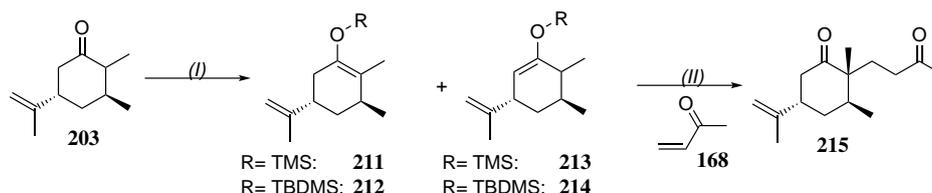
Um dies zu umgehen, wurde analog zu einer Publikation der Gruppe SELAÏMIA-FERDJANI *et al.*, eine Deprotonierung mittels *n*-Buthyllithium mit Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPA) in Anwesenheit von $i\text{Pr}_2\text{NH}$ getestet.^[175] Hierbei konnte keine Produktbildung beobachtet werden.

Ähnliches gilt für die Reaktion von Diethylamin, Methylvinylketon (**168**) und Toluol bei 80 °C in einem verschlossenen Behälter, wie es von HAGIWARA *et al.* beschrieben wurde.^[176]

Da die Umsetzung von Keton **210** zu Bicyklus **3** und Keton **203** zu Bicyklus **202** über die verschiedenen aminkatalysierten Reaktionen nicht realisiert werden konnte, wurde als nächster Schritt eine Mukaiyama-Michael-Reaktion durchgeführt, die im Folgenden näher diskutiert wird.

5.3.2.2 Mukaiyama-Michael-Reaktion

Für die Mukaiyama-Michael-Reaktion muss die Ketogruppe in einen Silylenolether überführt werden. In dieser Arbeit wurden die Silylenolether mit Trimethylsilylchlorid (TMS-Cl) und *t*-Butyldimethylsilylchlorid (TBDMS-Cl) an dem Keton **203** dargestellt (Schema 32 und Tabelle 3). In dem Schema 32 sind die gewünschten thermodynamischen Silylenolether (Verbindungen **211** und **212**) dargestellt. Die kinetischen Silylenolether (Verbindungen **213** und **214**) wurden immer als Nebenprodukt beobachtet.



Schema 32: Darstellung des Silylenolethers von dem Ketonen **203** (I) und Reaktionen mit Methylvinylketon (**168**), Lewissäure und Lösungsmittel (II). Bedingungen sind in Tabelle 3 genannt.

Die Darstellung des thermodynamischen Produkts **211** gelang im Falle der TMS-Gruppe mit Trimethylsilylchlorid (TMS-Cl) und NEt_3 in DMF bei 130 °C über drei Tage. Dabei entstand auch das kinetische Produkt **211** in einem Verhältnis von 5.6:1, welches mittels GC-MS bestimmt wurde. Eine säulenchromatographische Reinigung war durch den sehr unpolaren Charakter und die Instabilität der Schutzgruppe gegenüber Säuren nicht möglich. Auch eine Trennung mittels Destillation konnte keine zufriedenstellende Ergebnisse liefern. Der TBDMS-Silylenolether **212** wurde mithilfe von NaI, TBDMS-Cl und NEt_3 bei Raumtemperatur dargestellt. Das Verhältnis von thermodynamischen **212** zu kinetischen Silylenolether **214** war 91:9.

Bisher gibt es keine eindeutigen Aussagen über den Mechanismus der Mukaiyama-Michael-Reaktion.^[177] Die Hypothese von REETZ *et al.* geht von einer Koordination der Lewissäure zu der

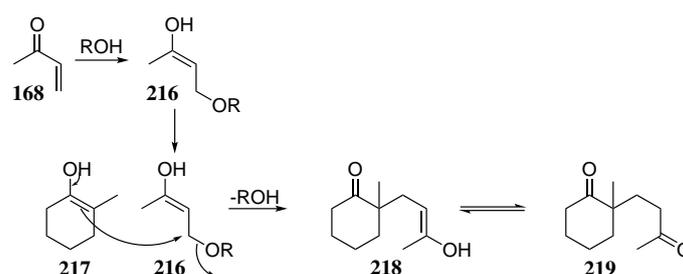
Tabelle 3: Reaktionen des Silylenolether **211** zu dem gewünschten Diketon **215**. Hierbei konnte Keton **203** reisoliert werden. In den Fällen, wo mittels GCMS beziehungsweise Dünnschichtchromatographie nur die Bildung des Ketons **203** festgestellt wurde, wurde auf eine Reisolation verzichtet.

	Mukaiyama Bedingungen	215	203
1	168 , TiCl ₄	Keine Produktbildung	Nur 203
2	168 , BF ₃		
3	168 , BF ₃ , Menthol		
4	168 , BF ₃ , MeOH(cat)		
5	168 , BF ₃ , MeOH	32 %	14 %
6	168 , BF ₃ , AcOH	20 %	17 %

Ketogruppe von Methylvinylketon (**168**) aus. Durch diese Aktivierung kann der Silylenolether das Michaelssystem von Methylvinylketon (**168**) angreifen. Dabei wird der Silylrest entfernt.

Der erste Versuch war eine TiCl₄-vermittelte Mukaiyama-Michael-Reaktion. Dieses TiCl₄ wurde vor der Addition gekühlt und zum Silylenolether und Methylvinylketon (**168**) zugegeben.^[178] Bei Silylenolether **211** konnte unter diesen Bedingungen lediglich das Keton **203** reisoliert werden.

Aus diesem Grund wurde die Lewissäure zu Bortrifluorid geändert. Auch hier konnte das Produkt **215** nicht isoliert werden. Ausgehend davon, wurde eine Aktivierung von Methylvinylketon (**168**) mit Essigsäure, beziehungsweise verschiedenen Alkoholen, als mögliche Alternativen in Betracht gezogen. Dabei wird das Michaelssystem des Methylvinylketons (**168**) vom Alkohol angegriffen und bildet dabei das im Produkt vorliegende Enol **216**. Eine Substitution dieses Alkohols durch den Angriff des Silylenolethers soll das gewünschte Produkt liefern (Schema 33).



Schema 33: Mithilfe von Alkoholen und Säuren kann Methylvinylketon (**168**) zum Enol **216** aktiviert werden. Dieses Enol **216** kann von einem zweiten Enol **217** angegriffen werden. Dabei findet eine Substitution statt. Nach Keto-Enol-Tautomerie wird das Diketon **219** erhalten.

Wie auch in Tabelle 3 ersichtlich, konnte nur die entschützte Verbindung **203** bei der Zugabe

von Menthol und katalytischen Mengen von Methanol isoliert werden. Demgegenüber gelang es bei der Zugabe von äquimolaren Mengen von Essigsäure, beziehungsweise Methanol das gewünschte Produkt zu isolieren.

Hierzu ist für den Fall von Methanol das Totalionenchromatogramm in Abbildung 5 gezeigt. Die Verbindungen sind Diketon **215** und Keton **203**. Für das Ausgangsmaterial werden dabei zwei Peaks beobachtet, da das *ortho*-Stereozentrum epimerisieren kann. Obwohl die Ausbeuten im Chromatogramm bei 58 % beim Diketon **215** und 42 % beim Startmaterial **203** lagen, waren die isolierten Ausbeuten, wie in Tabelle 3 ersichtlich ist, deutlich geringer. So konnten anstelle von 58 % nur 32 % des gewünschten Produkts isoliert werden. Bei der chromatographischen Reinigung wurde beobachtet, dass die Menge an Material nach jeder Trennung stark abnimmt. Dies kann durch die Säuleninstabilität von Diketon **215** erklärt werden, welches auch aus einer Publikation von MORI^[2] *et al.* ersichtlich ist. Weiterhin sind im Totalionenchromatogramm nicht die Polymere von Methylvinylketon sichtbar, welche die Trennung deutlich erschwerten.

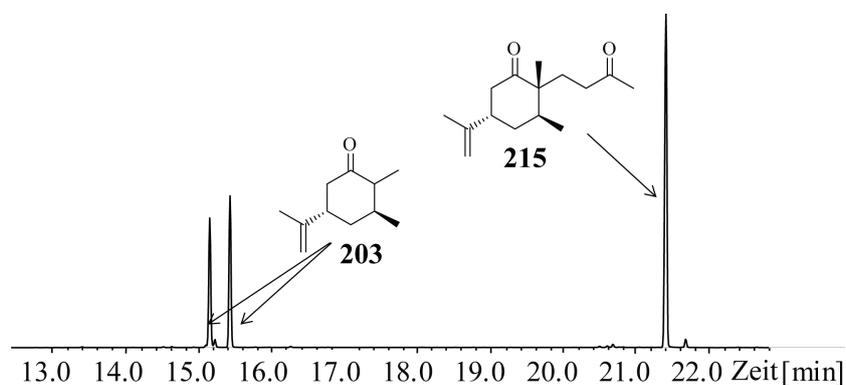
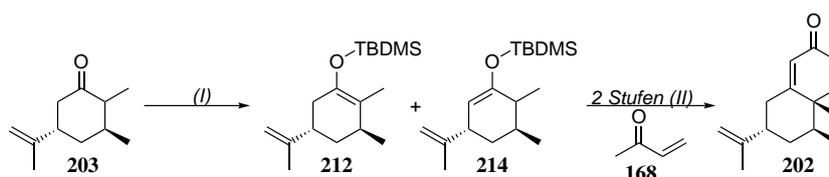


Abbildung 5: Totalionenchromatogramm nach der Reaktion von TMS-Silylenolether **211** mit Methylvinylketon **168**, BF_3 und MeOH.

Neben der Temperatur und der Menge der Additive wurde auch über die Art des Silylethers nachgedacht. Anstelle der TMS-Schutzgruppe wurde die stabilere TBDMS-Gruppe verwendet. Auch hier misslang, wie oben erwähnt, die Trennung des kinetischen und des thermodynamischen Produktes. Da das bei der Mukaiyama-Michael-Reaktion entstehende Diketon **215** nur bedingt säulenstabil ist, wurde über eine mehrstufige Synthese nachgedacht. Hierzu sollte im ersten Schritt der Silylenolether dargestellt werden, dann die Mukaiyama-Michael-Reaktion stattfinden und das Diketon **215** direkt zum Bicyklus **202** zyklisiert werden (Schema 34).

Eine Abtrennung des Methylvinylketonpolymers und anderer Nebenprodukte erfolgte nach diesem Schritt nicht, da das Diketon **215** instabil ist. Eine Zyklisierung mit verschiedenen Basen, wie es in der Tabelle 4 ersichtlich ist, zeigte keine großen Unterschiede zwischen



Schema 34: Darstellung des Silylenolethers **212** (I) und Mukaiyama-Michael-Reaktion gefolgt von einer basenunterstützten Zyklisierung zu dem Bicyklus **202** (II).

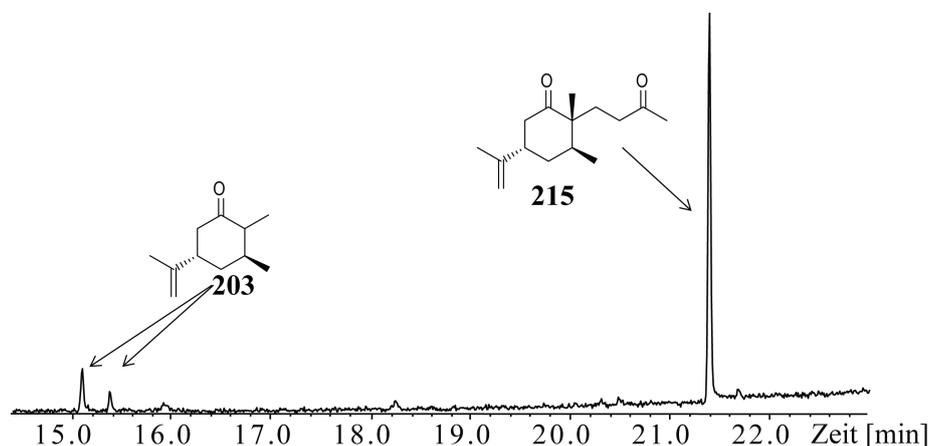


Abbildung 6: Totalionenchromatogramm nach der Reaktion von TBDMS-Silylenolether **212** mit Methylvinylketon (**168**), BF_3 und Essigsäure.

den Basen. Die Ausbeuten waren zwischen 13 % und 21 %. Das Hauptproblem war hier die Abtrennung der Nebenprodukte.

Tabelle 4: Reaktion des Silylenolethers **212** mit den Mukaiyama-Michael-Bedingungen. Das Diketon **215** wird zum Bicyklus **202** durch die Zugabe der verschiedenen Basen.

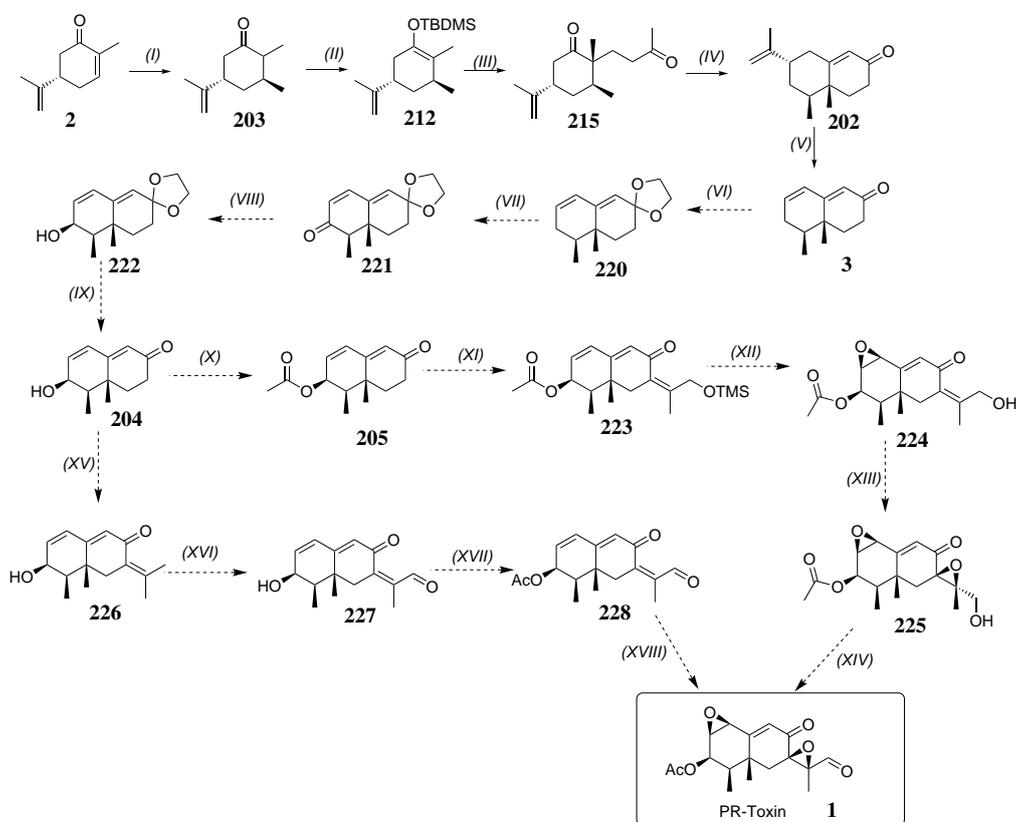
	Mukaiyama Bedingungen	Gefolgt von Base:	Ausbeute über 3 Stufen
1	168 , MeOH	KOtBu in MeOH	14 %
2		KOtBu in THF	13 %
3		KOtBu in HOtBu	18 %
4		MeONa/MeOH	12 %
5	168 , BF_3 , MeOH	MeONa/MeOH	21 %
6	168 , BF_3 , AcOH		13 %

Die bis dahin erfolgreichen Reaktionen sind in dem Totalsynthesepan in Schema 35 eingefügt worden. Im Gegensatz zu dem literaturbekannten Synthesepan (Schema 23) kann die Sequenz durch die erfolgreichen Stufen drastisch verkürzt werden.

Die danach folgenden Stufen wären der Schutz der Ketogruppe im ozonolysierten Produkt **3**, allylische Oxidation und Reduktion zum Alkohol **206**. Nach Entfernung der Schutzgruppe der

Ketogruppe zu Produkt **204**, kann man die Synthese entweder über den Ester **205** oder über den Alkohol **226** formulieren. Weiterhin kann als exozyklische Gruppe Aceton wie bei Alkohol **227** eingebaut werden. Aber auch der Einbau schon oxidierter Derivate von Aceton ist theoretisch möglich. Die Synthese könnte durch Oxidationen und Epoxidationen zum Zielmolekül PR Toxin (**1**) abgeschlossen werden.

Im Gegensatz zu den Versuchen mit einer aminkatalysierten Reaktion konnte somit mit der Mukaiyama-Michael-Reaktion das gewünschte Produkt **202** erzielt werden. Nachteil von diesem Ansatz war die lange Darstellung des Silylenolethers und das Problem der Reinigung innerhalb der Stufen. Aus diesem Grund wurde eine säurekatalysierte Robinson-Anellierung genauer untersucht. Dies soll im folgenden Abschnitt besprochen werden.

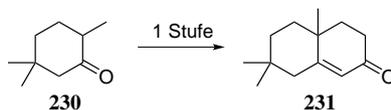


Schema 35: Eingliederung der Mukaiyama-Michael-Reaktion in die geplante Totalsynthese von PR Toxin (**1**) dem ersten Synthesepfad. Die Synthesen mit den durchgehenden Pfeilen waren erfolgreich, wohingegen die Synthesen mit den gestrichelten Pfeilen geplant waren. Reaktionsbedingungen:

I) Me_2CuLi 100 %; II) TBDMS-Cl, NEt_3 , NaI; III) Methylvinylketon (**168**), MeOH, Bf_3 ; IV) MeONa/MeOH 21 % über drei Stufen; Va) O_3 ; b) $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2$, $\text{Fe}(\text{BF}_4)_2$; VI) Ethane-1,2-diol, *p*TsOH; VII) CrO_3 , Pyridin; VIII) NaBH_4 ; IX) CH_3COOH ; X) Ac_2O , Pyridin, DMAP; XIa) LDA, ZnCl_2 , $\text{C}_6\text{O}_2\text{SiH}_{14}$; b) TiF_2O , NEt_3 ; c) *i* Pr_2NEt ; XIIa) Tetrabutylammoniumfluorid; b) *m*CPBA; XIII) *S,S*-Diethyltartrat, $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$, *t*-BuOOH; XIV) IBX; XVa) LDA, ZnCl_2 , $\text{C}_3\text{O}_2\text{H}_6$; b) TiF_2O , NEt_3 ; c) *i* Pr_2NEt ; XVI) SeO_2 ; XVII) Ac_2O , Pyridin, DMAP; XVIII) *m*CPBA.

5.3.2.3 Säurekatalysierte Robinson-Anellierung

Eine säurekatalysierte Reaktion entsprechend der Vorschrift von der Gruppe HEATHCOCK *et al.*, produzierte in einer Stufe von Keton **230** zu Enon **231** das Produkt mit 50 % Ausbeute.^[179] Dabei entsteht ein racemisches Produkt (Schema 36).



Schema 36: Transformation des Ketons **230** zu dem Bicyklus **231** mit H_2SO_4 und Methylvinylketon (**168**) nach den Bedingungen von HEATHCOCK^[179] *et al.*

Schwefelsäure konnte zwar den Bicyklus **202** aus dem Keton **203** darstellen, eine vollständige Reinigung gelang dabei jedoch nicht. Dies lag an den sehr ähnlichen R_f -Werten, die die bei dieser Reaktion entstehenden Nebenprodukte auch bei verschiedenen chromatographischen Eluentengemischen haben. Ein Beispielchromatogramm ist in der Abbildung 7 dargestellt. Variationen zu anderen Säuren wie Pyridinium-*para*-Toluolsulfonat führte nicht zu besseren Ergebnissen. Verglichen mit den Mukaiyama-Michael-Reaktionen verkürzte sich die Präparationszeit. Da es trotz vieler Versuche nicht gelang, die Produkte von den Nebenprodukten zu reinigen, wurde anstelle der säure- eine basenkatalysierte Reaktion untersucht. Dies ist im folgenden Abschnitt genauer dargestellt.

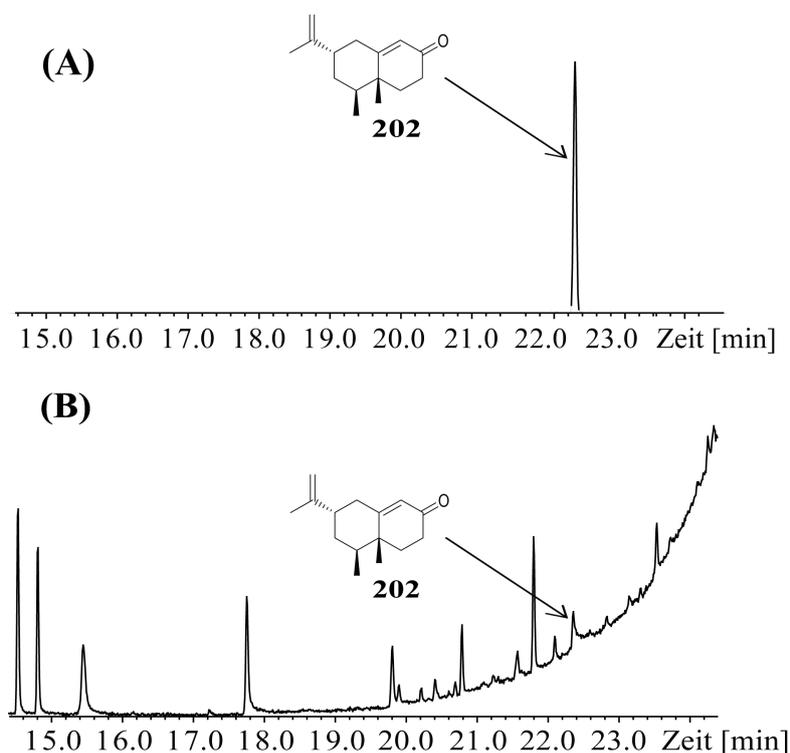


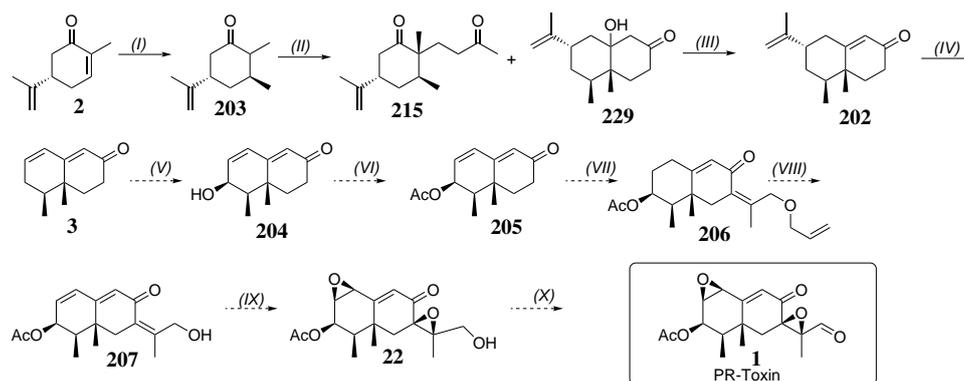
Abbildung 7: Totalionenchromatogramm nach der Reaktion von **203** mit H_2SO_4 und Methylylketon **168** (B) im Vergleich zu dem sauberen Produkt **202** (A).

5.3.2.4 Basenkatalysierte Robinson-Anellierung

Wie auch bei der aminkatalysierten Robinson-Anellierung wurde erneut mit Enon **210** und Keton **203** gearbeitet. Das Enon **210** kann mit Lithiumdiisopropylamid (LDA) deprotoniert werden und dieses Enol kann mit einem Elektrophil reagieren.^[180–184] Wie auch bei der aminkatalysierten Robinson-Anellierung, konnte das gewünschte Produkt aus ähnlichen Gründen nicht isoliert werden.

Demgegenüber konnte bei Keton **203** eine Deprotonierung mittels Kaliummethanolat den Bicyklus **229** liefern (Abbildung 8). Hier waren zwar die isolierten Ausbeuten mit 18 % für den Bicyklus **229** und 17 % für das Diketon **215** nicht sehr hoch, da aber bis zu 50 % von Keton **203** reisoliert werden konnten, erhöht sich die Gesamtausbeute der beiden Produkte Bicyklus **229** und Diketon **215** auf Grundlage der Reisolation, auf 75 %.

Eine Variation der Reaktionstemperatur (-20 °C und -80 °C) sowie des Lösungsmittels (Et_2O und THF) konnten die Ausbeute nicht erhöhen. Um das gewünschte thermodynamische Enolat zu produzieren, erfolgte die Deprotonierung unter optimalen Bedingungen bei Raumtemperatur



Schema 37: Eingliederung der basenkatalysierten Robinson-Anellierung in die geplante Total-synthese von PR Toxin (**1**). Die Synthesen mit den durchgehenden Pfeilen waren erfolgreich, wohingegen die Synthesen mit den gestrichelten Pfeilen geplant waren. Reaktionsbedingungen: I) Me_2CuLi 100 %; II) KOH , **168**, Et_2O , EtOH , Diketon **215** 17 % und Bicyklus **229** 18 %; III) KOH , EtOH , 87 % bis 92 %; IVa) O_3 , -20°C ; b) $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, 54 %; V) die verschiedenen getesteten Oxidationsbedingungen werden im Kapitel 5.3.9 besprochen; VI) Ac_2O , Pyridin, DMAP; VIIa) LDA , ZnCl_2 , $\text{C}_6\text{O}_2\text{H}_{10}$; b) Tf_2O , NEt_3 ; VIII) *m*CPBA; IX) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, K_2CO_3 ; X) IBX.

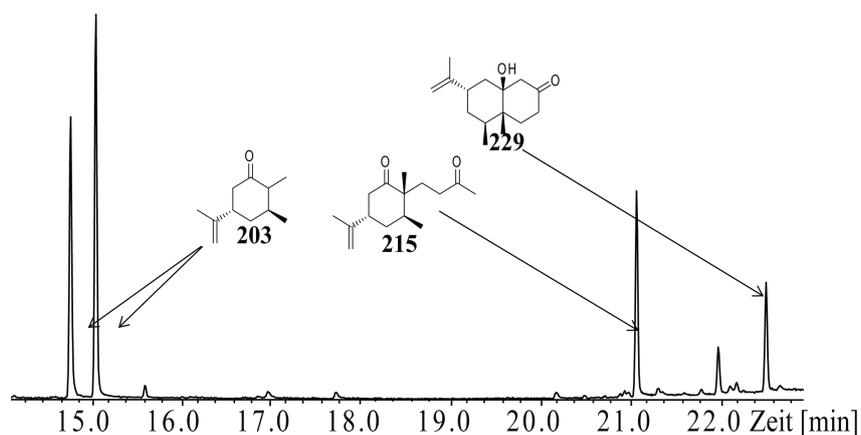


Abbildung 8: Totalionenchromatogramm nach der Reaktion von **203** mit Kaliumhydroxid und Methylvinylketon **168**. Die wichtigsten Produkte sind das Startmaterial bei 15 min und die beiden Produkte: Diketon **215** und Bicyklus **229**.

(RT). Das nachträgliche Kühlen führt zur Möglichkeit einer stereoselektiven Reaktion mit Methylvinylketon (**168**). Eine Mischung aus Et_2O zu EtOH (15:1), wie es auch von der Gruppe HUANG^[185] *et al.* untersucht worden war, erwies sich als das Optimum des Lösungsmittelgemisches. Variationen daran verringerten die Ausbeuten.

Als Alternative wurden davon ausgehend verschiedene andere Basen wie Lithiumhydroxid, Kaliumhydrid, Calciumhydroxid und Cäsiumcarbonat getestet (Tabelle 5). Obwohl die Deprotonierung mittels Kaliumhydroxid erfolgreich war und es sich bei Kaliumhydroxid beziehungsweise Lithiumhydroxid um Alkalihydroxide handeln, konnte bei Lithiumhydroxid keine

Produktbildung beobachtet werden. Dies deutet auf die Wichtigkeit des Gegenions bei der basenkatalysierten Robinson-Anellierung hin.

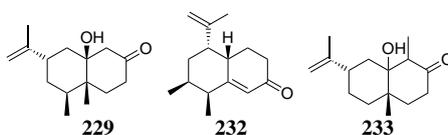
Analog zu dem Mechanismus der Mukaiyama-Aldol-Reaktion, bei dem es zu einer Koordination zwischen dem Metall und den beiden Ketonen kommt, können die Kaliumionen durch ihre Fähigkeit oktaedrische Komplexe zu bilden, diese Reaktion unterstützen. Aus diesem Grund wurde bei der Wiederholung der Reaktion mit Lithiumhydroxid, Dimethylpropylenharnstoff zugegeben, um das Lithiumion zu komplexieren und damit die Reaktion mit Methylvinylketon (**168**) zu erleichtern. Auch dies zeigte keinen Einfluss bei der Produktbildung.

Tabelle 5: Untersuchung des Einfluss verschiedener Basen auf die Ausbeute der basenkatalysierten Robinson-Anellierung mit Methylvinylketon (**168**). Die Ausbeute bezieht sich auf den Bizyklus **229**.

	Substrat	Bedingungen	Temperatur	Ausbeute
1	203	KOH, 168 , Et ₂ O, EtOH	0 °C	18 %
2		LiOH, 168 , Et ₂ O, EtOH		
3		KH, BEt ₃ , 168 , Et ₂ O	RT	Keine Produktbildung
4		Ca(OH) ₂ , 168 , Et ₂ O, H ₂ O	50 °C	
5		CsCO ₃ , 168 , THF	RT	
6		CsCO ₃ , 168 , DMPU, THF		

Die Einführung eines Borenolats war auch nicht erfolgreich und auch größere Metallionen, wie Calcium und Cäsium lieferten nicht das gewünschte Produkt. Weiterhin hat auch eine Erhöhung der äquivalenten Mengen von KOH (0.4 eq) und Methylvinylketon (**168**) (0.6 eq) keinen Einfluss auf die Ausbeute. Somit liegt der Schluss nahe, dass es sich bei der Reaktion um eine Gleichgewichtsreaktion handelt, die durch einen Kaliumkomplex unterstützt wird.

Diese Hypothese wird durch die räumliche Anordnung von dem Bizyklus **229** und einem isolierten Nebenprodukt **232** (Schema 38), welches mit 1 % Ausbeute erzielt wurde, unterstützt.



Schema 38: Isolierte Produkte bei der basenkatalysierten Robinson-Anellierung: Bizyklus **229**, Nebenprodukt **232** und das analog zu dem Bizyklus **229** von der Gruppe N_{AN}^[186] *et al.* publizierte Produkt **233**.

In der kristallographischen Analyse von Bizyklus **229**, ist die Alkoholgruppe im Bizyklus *S*-konfiguriert und zeigt somit in die gleiche Richtung wie das Proton im Nebenprodukt **232**.

Andere Nebenprodukte waren verglichen zu der säurekatalysierte Robinson-Anellierung nur in sehr geringen Mengen vorhanden. Somit ist die basenkatalysierte Reaktion, bedingt durch den Einfluss von koordinativen Ionen, stereoselektiver als die säurekatalysierte Reaktion. Zudem bestätigen sich wie bei der Mukaiyama-Michael-Reaktion, die Beobachtung von metallassitierten Bedingungen.

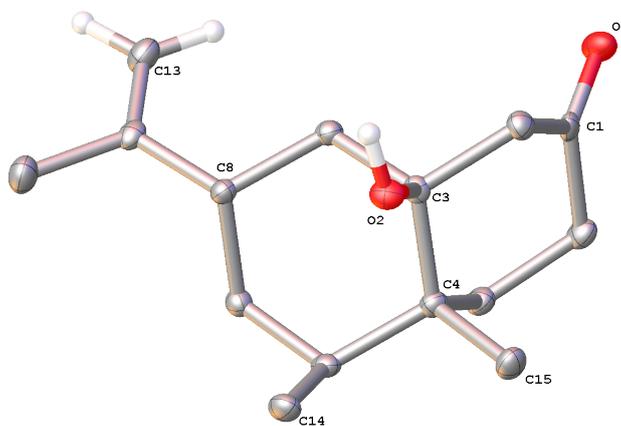


Abbildung 9: Kristallographische Untersuchung von Bicyklus **229**. Hierbei zeigen die beiden Methylgruppe und der tertiäre Alkohol in die gleiche Richtung. Kristallographische Parameter sind in den Tabellen 10 bis 14 im Anhang genannt.

Um das Diketon **215** und Bicyklus **229** in das Enon **202** zu überführen, wurden diese zu einer basischen Ethanolatlösung bei 70 °C zugeben. Dabei wurden Ausbeuten um 87 % erzielt.

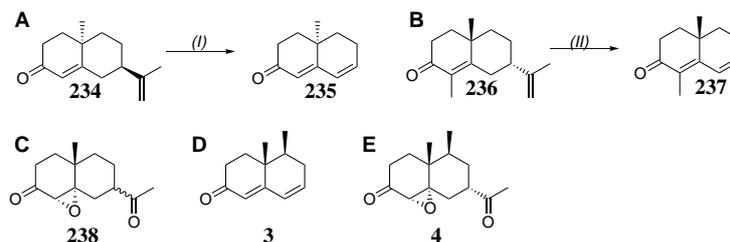
Somit konnte das Produkt **202** mit guten Ausbeuten und ausgehend von (*S*)-Carvon (**2**) dargestellt werden. Nur die 54 % Ausbeute der Ozonolyse, die Robinson-Anellierung mit 18 % für den Bicyklus **229** und 17 % für das Diketon **215** waren nicht zufriedenstellend und konnten nicht optimiert werden. Auf die Ozonolyse soll im nachfolgenden Abschnitt eingegangen werden.

5.3.3 Ozonolyse der Isopropenylgruppe

Wie auch in den bisherigen Abschnitten schon erwähnt, wurde Keton **202** mittels Ozonolyse zu dem Enon **210** umgesetzt. Diese in der Literatur bekannte Reaktion ist wie die Robinson-Anellierung eine sequentiellle Reaktion.

JANSEN^[187] *et al.* und VERSTEGEN-HAAKSMA^[188] beschrieben Transformationen zu vergleichbaren Bicyklen (Schema 39). In der ersten Publikation wurde die Reaktion mithilfe von GC-MS verfolgt und die Zugabe von Ozon gestoppt, als sich eine leicht blaue Lösung gebildet hatte. Weiterhin wurde Cu(OAc)₂ · H₂O und FeSO₄ · 7 H₂O nach der Ozonolyse verwendet. Deren

Ausbeute war 67 %. In der zweiten Publikation wurde anstelle der Metallsalze Ac_2O , NEt_3 und DMAP zugeben und eine Ausbeute von 77 % erzielt.

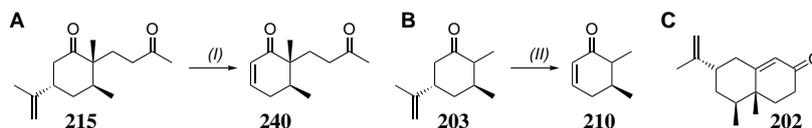


Schema 39: JANSEN^[187] *et al.* konnte Keton **234** zu Dienon **235** überführen. VERSTEGEN-HAAKSMA^[188] transformierte Keton **236** zu Dienon **237**. HUMBER^[189] *et al.* beschrieb das Epoxid **238**. Die Bedingungen waren:

I) O_3 , $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, $\text{FeSO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$, 67 %; IIa) O_3 , MeOH, Ac_2O , Ac_2O , NEt_3 , DMAP; IIb) NaOCH_3 , 73 %.

Die ersten eigenen Synthesen die sich an den Publikationen orientierten, lieferten das in Abbildung 10 gezeigte GC/MS-Chromatogram. Anstelle des gewünschten Dienons **3** entstand Epoxid **4** mit 17 % Ausbeute (Schema 39). Die Entstehung des Epoxid **4**, lässt sich durch die intramolekulare Epoxidierung von Peroxid **239** erklären, das im unten stehenden, selbstpostulierten Mechanismus (Schema 42) vorhanden ist.

Die von VERSTEGEN-HAAKSMA^[188] beschriebene Farbänderung, konnte nicht beobachtet werden. Im weiteren Verlauf stellte sich zudem heraus, dass die von ihnen vorgeschlagene Synthesevorschrift zwar bei den Ketonen **215** und **203** zu den Produkten **240** und **210**, jedoch nicht mit Bicyklus **202** funktionierte (Schema 40).



Schema 40: Entfernung der Isopropylengruppe mittels Ozon. Die Bedingungen waren:

I) O_3 , MeOH, $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, $\text{FeSO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$, 30 %; IIa) O_3 , MeOH, IIb) Ac_2O , NEt_3 , DMAP, 55 %.

Ein ähnliches Substrat (**238**), verglichen zum Epoxid **4**, wurde durch eine Ozonolyse schon 1968 von HUMBER *et al.* beschrieben (Schema 39).^[189] Diese Epoxidierung der Doppelbindungen wurde weder in den Publikationen von JANSEN^[187] *et al.*, noch VERSTEGEN-HAAKSMA^[188] oder BLAY^[190] *et al.* beschrieben. Bis auf die Publikation von JANSEN^[187] *et al.*, befindet sich in der *ortho*-Position eine Methylgruppe, die sterisch die Doppelbindung schützt.

Um die Bildung des Nebenprodukts **4** zu umgehen, wurden verschiedene Bedingungen getestet, unter denen das Epoxid (**241**), das Michaelsystem vor der Ozonolyse schützt und anschließend

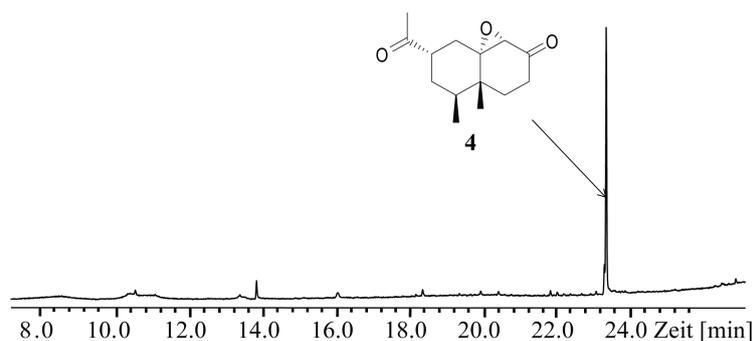
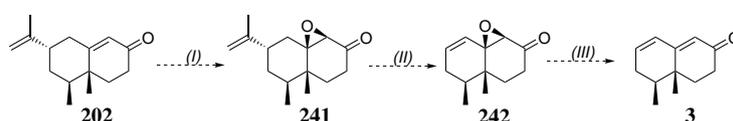


Abbildung 10: Erste Totalionenchromatogramme nach der Ozonolyse von **202**. Das Hauptprodukt ist das Epoxid **4**.

mit Zirconiumchlorid und Natriumiodid (**3**) entfernt werden kann.^[191] Trotz mehrerer Experimente mit Wasserstoffperoxid und verschiedenen Basen konnte keine Epoxidierung erzielt werden (Schema 41).



Schema 41: Durch die Einführung eines Epoxids (**241**) als Schutzgruppe, sollte die Ozonolyse das Produkt **242** liefern. Nach Entfernung des Epoxids soll das gewünschte Produkt **3** erhalten werden.

Bei der Lösung dieser Herausforderung half die 2016 erschienene Publikation der Gruppe HUANG *et al.*, welche eine skalierbare Möglichkeit der Ozonolyse von Bicyklen beschreibt.^[192] Bei der Verwendung von $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ und $\text{FeSO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ beobachteten sie starke Schwankungen bei der Ausbeute. Bei größeren Maßstäben sank sie sogar dramatisch. Deren Meinung zufolge lag dies an der Heterogenität der Salze in der organischen Reaktionslösung. Als Alternative wurde $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2$ und $\text{Fe}(\text{BF}_4)_2$ als 45 % wässrige Lösung vorgeschlagen.

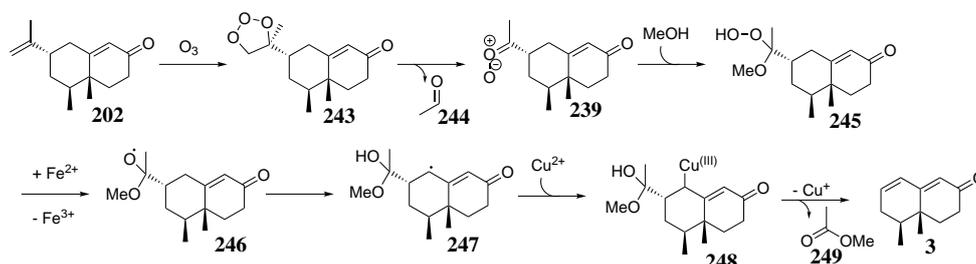
Durch den Einsatz der Salze $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2$ und $\text{Fe}(\text{BF}_4)_2$ und den Reaktionsbedingungen von HUANG^[192] *et al.*, konnten ihre Ausbeuten im Bereich von 60 % mit 54 % nachempfunden werden. Diese Reaktion ist weiterhin sehr empfindlich, da unter anderem die Ausbeuten durch Wasserspuren bei der Reaktion mit Ozon stark sinken können. Weiterhin ist die Art der Zugabe der Eisen- und Kupfersalze sehr wichtig. Am besten sollte hierbei die Zugabe von Kupfersalz, vor dem Eisensalz und in einem Zeitraum von fünf Minuten, erfolgen.

Als letzten Punkt zu den experimentellen Beobachtungen soll bemerkt werden, dass auch bei Ozonolysen von zwei Stunden keine Produkte isoliert wurden, bei denen die zyklischen Doppelbindung von Keton **202** gespalten wurde.

Der Mechanismus dieser Reaktion konnte anhand von Publikationen in denen Modellsubstrate verwendet wurden, hier postuliert werden (Schema 42). Dazu soll zunächst allgemein auf die einzelnen Stufen eingegangen werden, bevor die zu Grunde liegende Literatur beschrieben wird.^[193] Ozon greift die elektronenreichere Doppelbindung an und bildet das sogenannte Primärozonid. Dieses zerfällt in eine Carbonylverbindung **244** und in ein Carbonyloxid **239**. In dem von CRIEGEE^[194], GELETNEKY und BERGER^[195] unter anderem mittels Isotopenmarkierungen im NMR untersuchten Mechanismus, würde sich diese reaktive Spezies zum Sekundärozonid wieder zusammenfügen. Da aber in protischen Lösungsmitteln^[196,197] gearbeitet wird, findet eine Stabilisierung durch Protonierung und Angriff der Alkoholgruppe an die Carbonylgruppe zum Acetal **245** statt.

Nun kann mithilfe von Fe^{2+} die Sauerstoff-Sauerstoff Bindung homolytisch gespalten und das Radikal durch einen 1,6-H-Atom Transfer allylisch stabilisiert werden.^[198] Mithilfe von Cu^{2+} erfolgt eine oxidative Addition^[199-201] an dieses Kohlenstoffatom. Nach reduktiver Eliminierung wird die Doppelbindung im Molekül **3** und der Methylester **249** erhalten.

Eine alternative Route verwendet anstelle der Kupfer und Eisensalze Essigsäureanhydrid, 4-(Dimethylamino)-pyridin (DMAP) und NEt_3 ^[202] oder analoge Reagenzien wie $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ mit K_2CO_3 .^[203]



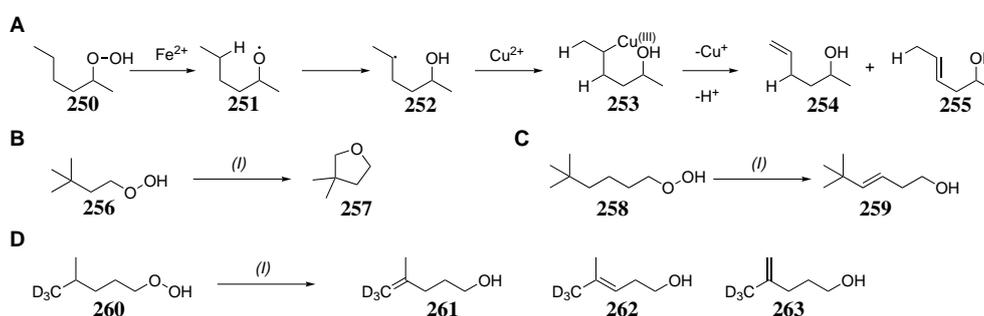
Schema 42: Mechanistischer Vorschlag zur Ozonolyse von Bicyklus **202** zu dem Dienon **3**. Nach der Addition von Ozon an die Doppelbindung zerfällt dieses und wird durch ein protisches Lösungsmittel stabilisiert. Eisen kann das Peroxid in ein Radikal umwandeln. Das auf das Grundgerüst gewanderte Radikal kann nach Kupferaddition stabilisiert werden. Schließlich erfolgt die Eliminierung zu dem Dienon **3**.

Dieser Mechanismus basiert unter anderem auf einer Publikation von CEKOVIO^[202] *et al.* (Schema 43). Ausgehend vom Peroxid **250** wird nach der Zugabe von Eisensalzen, die Sauerstoff-Sauerstoff Bindung homolytisch gespalten. Dieses Radikal wird danach umgelagert. Dabei wird als Übergangszustand ein Sechsring gebildet, welches bereits 1964 von HEUSLER^[198] *et al.* beschrieben wurde.^[201] Durch eine oxidative Addition von Kupfer wird aus dem Radikal Alkohol **253**. Dieser wird ebenfalls durch die Alkoholgruppe als Sechsring stabilisiert. Nun

können beide *ortho*-ständigen Protonen zum terminalen Alken **254** und internen Alken **255** eliminiert werden.

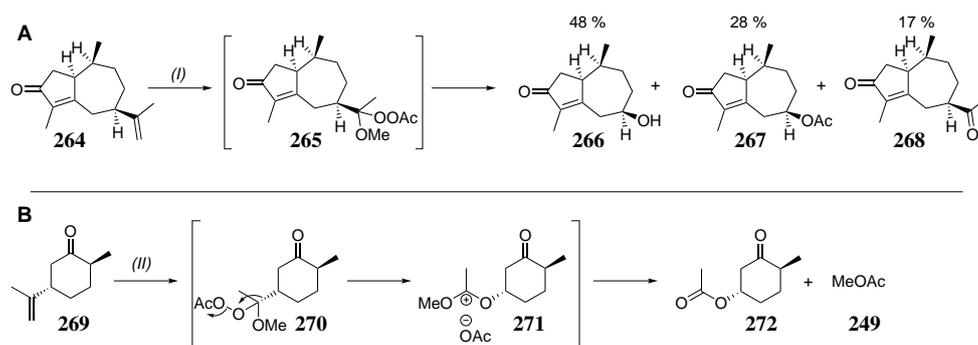
Der Mechanismus wurde durch die Substrate **256** und **258** weiter untermauert. So wurde beim Peroxid **256** ein Fünfring (**257**) gebildet, welcher nur durch ein primäres Radikal als Zwischenstufe erklärt werden kann. Durch die interne Doppelbindung am Peroxid **258** wird deutlich, dass der stabilisierende Sechsring fundamental bedeutsam für die Reaktion ist.

Mithilfe von Isotopenmarkierung wurde der Mechanismus schließlich weitergehend untersucht. Das interne Alken **262** wurde als Nebenbestandteil isoliert. Bei den terminalen Alkenen **261** und **263** wurde mithilfe des kinetischen Isotopeneffekts bewiesen, dass die Eliminierung eine konzertierte E₂ Reaktion ist und kein Carbanion dabei gebildet wird.



Schema 43: Mithilfe der Peroxide **250**, **256**, **258** und **260** konnte die Gruppe CЕKOVIO^[202] *et al.* wichtige Aussagen über die Reaktionen von Peroxiden mit Eisen und Kupfersalzen treffen.

Wie bereits oben erwähnt, gibt es auch die Möglichkeit der metallfreien Ozonolyse. Dies wurde an dem Diketon **215** mit 55 % Ausbeute erfolgreich durchgeführt (Schema 40). Der Mechanismus dazu wurde von SCHREIBER^[203] *et al.* postuliert. Das dabei gebildete Peroxid, welches auch in dem Mechanismus in dieser Arbeit vorkommt (Schema 42), wird als Acetat **270** abgefangen. Nach Umlagerung der Sauerstoffbindung zum Ether **271**, folgt die Bildung des Acetats **272**. Die Zwischenstufe Ether **271**, kann die in der Totalsynthese von (-)-Clavukerin A gebildeten Produkte **266** und **267** erklären (Schema 44). Die beiden Produkte **266** und **267** können innerhalb von einer Stufe in ein Dienon überführt werden.



Schema 44: Eine Alternative Möglichkeit zur Entfernung der Isopropenylgruppe mittels Ozonolyse wurde von BLAY^[190] *et al.* vorgeschlagen (A). Der dazu zugrunde liegende Mechanismus (B) wurde von SCHREIBER^[203] *et al.* postuliert. Die Reaktionsbedingungen:

I) O₃, MeOH, Ac₂O, NEt₃, DMAP; II) O₃, MeOH, Ac₂O

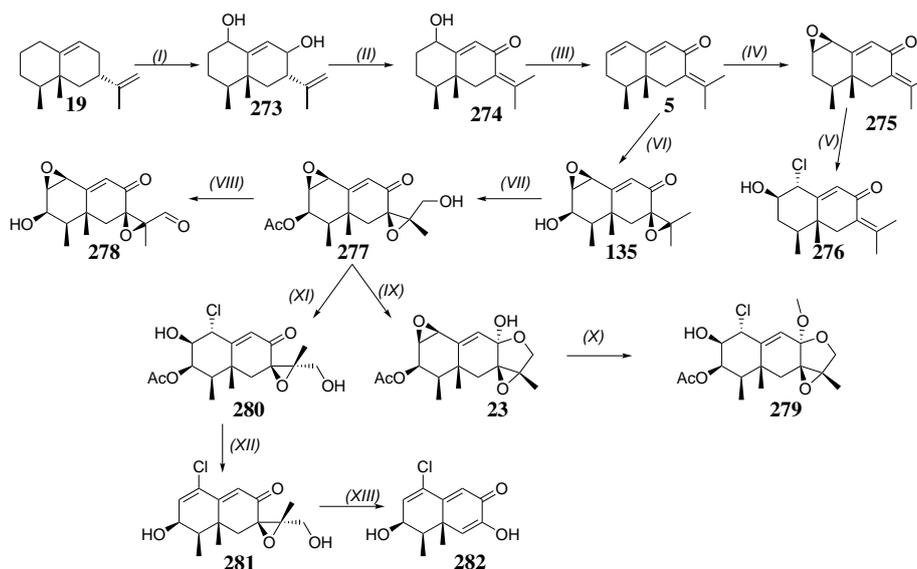
5.3.4 Einführung von Epoxiden und exozyklischen Doppelbindungen

Die Gruppe WU^[204] *et al.* fand 2013 vier Chloreremofortine in der antarktischen Tiefsee, welche vom Pilz *Penicillium* sp. PR19N-1 produziert werden. Deren Biosynthesevorschlag^[204] wurde in der Reihenfolge geändert um unnötige Oxidationsschritte zu vermeiden (Schema 45). Die Umwandlung von Aristolochen (**19**) zu den verschiedenen chlorierten Eremofortinen gibt möglicherweise wichtige Hinweise auf die Biosynthese von PR Toxin (**1**) (Schema 21).

Der chlorierte Naturstoff **276** könnte ausgehend von dem im vorherigen Abschnitt dargestellten Dienon **3** innerhalb von vier Stufen synthetisiert werden (Schema 46). Hierzu wurde das in der Literatur beschriebene Zinkenolat^[1] gebildet (Schema 23), welches mit Aceton zu Verbindung **10** mit 67 % Ausbeute umgesetzt werden konnte. Die Eliminierung des Alkohols mit CeCl₃ und Natriumiodid, lieferte das Trien **5** und war mit 82 % Ausbeute zufriedenstellend. Eine Epoxidierung mittels *m*-CPBA lieferte, wie es auch in der Literatur beschrieben wurde,^[205,206] das Epoxid an der exozyklischen Doppelbindung (**283**) mit 32 %. Demgegenüber gelang es mithilfe einer Shi-Epoxidierung^[207], das gewünschte Epoxid **275** mit 11 % darzustellen. Eine selektive Öffnung^[208] des Epoxids mit Essigsäure und Lithiumchlorid lieferte zwar den chlorierten Alkohol **284**, die dazugehörigen NMR Daten stimmten jedoch nicht mit denen in der Literatur überein, da das Chloratom in die entgegengesetzte Richtung zeigt (Schema 46). Das dazugehörige Massenspektrum ist in der Abbildung 11 dargestellt.

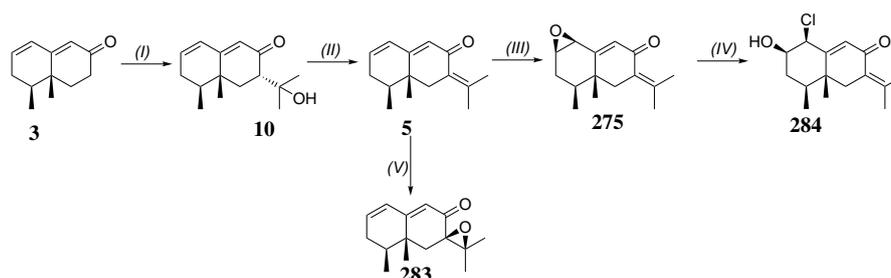
Um die lineare Synthese abzukürzen, wurde über eine Oxidation von Aceton vor dem Einbau der exozyklischen Gruppe nachgedacht (Schema 47).

Das Zinkenolat **285**, welches schon bei dem Einbau von Aceton verwendet wurde, sollte wie



Schema 45: In dieser Arbeit postulierte Biosynthese der von Wu^[204] *et al.* isolierten chlorierten Eremofortine (**276**, **279**, **281** und **282**). Die einzelnen Stufen sind:

I) Hydroxylierung; II) Isomerisierung und Oxidation; III) Dehydratisierung; IV) Epoxidation; V) HCl; VI) Hydroxylierung und Epoxidation; VII) Oxidation und Acetylierung; VIII) Deacetylierung und Oxidation; IX) Gleichgewichtsreaktion; X) HCl, Methylierung; XI) HCl; XII) Dehydratisierung und Deacetylierung; XIII) Degradation, Acetylierung und Oxidation.



Schema 46: Versuch der Darstellung des chlorierten Naturstoffs **276** Die einzelnen Stufen sind:

I) LDA, ZnCl₂, 67 % II) CeCl₃, NaI, 82 % III) C₁₆H₃₇NO₄S, MeCN, C₃H₈O₂, C₃OH₆, K₂CO₃, Oxone®, Na₂EDTA, 11 %; IV) AcOH, LiCl, 32 %; V) *m*-CPBA, 32 %.

in Schema 47 ersichtlich, als Koordinationshilfe genutzt werden. Durch die Oxophilie des Zinks und dessen quadratisch planare Struktur, können nach Addition zu Intermediat **286**, ein stabilisierender Fünf- und Sechsring vorgeschlagen werden. Diese Komplexierung soll auch den möglichen Angriff verhindern, bei welchem die Sauerstofffunktionalität des Allyloxyacetons **289** in die entgegengesetzte Richtung zeigt. Nach stereoselektiver Eliminierung, soll somit das gewünschte Produkt **288** dargestellt werden.

Da Hydroxyacetone (**181**) sehr schnell unter basischen Bedingungen polymerisiert, konnte auch bei einem Überschuss von zehn Äquivalenten, nur eine Gelbildung beobachtet werden.

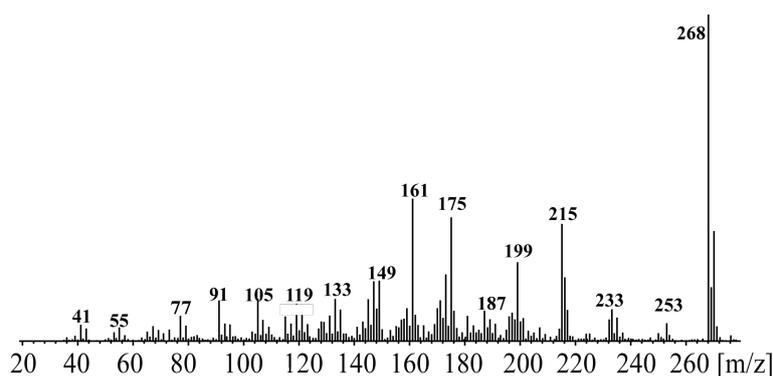
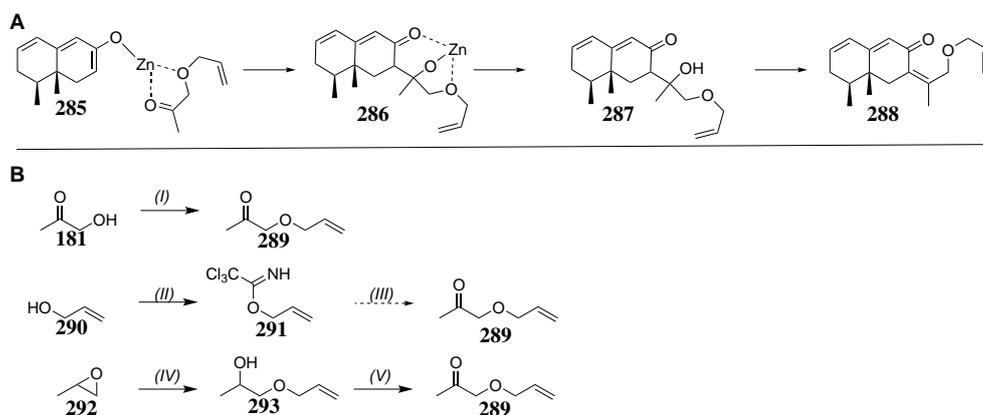


Abbildung 11: GCMS-Spektrum der chlorierten Verbindung **284**. Das für Chlor charakteristische Isotopenmuster ist beim Molekülionenpeak gut sichtbar.



Schema 47: Komplexbildung von Zinkacetat und Hydroxyacetat. Durch die Koordination soll eine Regioselektivität bei diesem Kopplungsschritt gewährleistet werden (A). Darstellung von Allylacetat **289** (B) mit den folgenden Bedingungen:

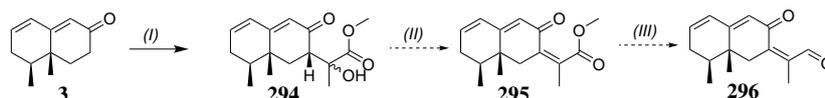
I) Ag_2O , CaSO_4 , Allylbromid, 24 %; II) CCl_3CN , NaH, -50°C , 85 %; III) **181**, Trifluoromethansulfonsäure; IV) Na, Allylalkohol, 94 %; V) IBX, 16 % (Die Synthesen mit den durchgehenden Pfeilen waren erfolgreich, wohingegen die Synthesen mit den gestrichelten Pfeilen nicht erfolgreich waren.)

Dies sollte eine Schutzgruppe am Sauerstoffatom von Hydroxyacetat (**181**) verhindern. Diese Schutzgruppen müssen einerseits, wie auch in dem zweiten Synthesepfad, orthogonal zu anderen Schutzgruppen (beispielsweise Methoxymethylschutzgruppe in dem zweiten Synthesepfad) sein. Andererseits dürfen sie sterisch auch nicht zu anspruchsvoll sein, um die gewünschte Koordination zum Zinkatom zu gewährleisten. Aus diesem Grund wurde die mild abspaltbare und kleine Allylschutzgruppe ausgewählt.

Die Synthese dieses Acetonallyls **289** wurde auf drei verschiedene Arten versucht (Schema 47). Die einstufige Synthese von Hydroxyacetat **181**, mit Allylbromid, Silberoxid^[209] und Calciumsulfat, lieferte das gewünschte Produkt **289** mit 24 % Ausbeute. Ausgehend von Allylalkohol

(**290**), konnte die Darstellung mit Trichloroacetonitril^[210] zu Allyltrichloroacetimidat (**291**) zwar mit 85 % erzielt werden, die Reaktion von Allyltrichloroacetimidat (**291**) mit Hydroxyaceton (**181**) und Trifluormethansulfonsäure, war jedoch nicht erfolgreich.

Schließlich wurde die zweistufige Synthese zum Allylacetone **289** untersucht. Dabei erzielte die Koppelung von Allylalkohol (**290**) und Propanoxid^[211] (**292**), mit 94 % eine sehr gute Ausbeute. Die anschließende Oxidation durch 2-Iodoxybenzoesäure, brachte jedoch nur eine sehr geringe Ausbeute von 16 %. Dies lässt sich mit der sehr großen Flüchtigkeit von Allylacetone **289** erklären.



Schema 48: Reaktion des Dienons **3** mit Brenztraubensäuremethylester. Nach Eliminierung der Alkoholgruppe, sollte der Ester selektiv reduziert werden. Die Bedingungen waren:

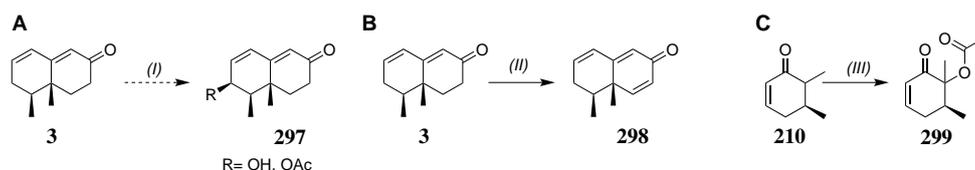
I) LiHMDS, Methylpyruvat, ZnCl₂, 81 %; II) CeCl₃, NaI; III) LiAlH₄. (Die Synthesen mit den durchgehenden Pfeilen waren erfolgreich, wohingegen die Synthesen mit den gestrichelten Pfeilen nicht erfolgreich waren.)

Der letzte geteste Baustein war Brenztraubensäuremethylester.^[212,213] Der Einbau gelang zwar mit 81 % Ausbeute (Schema 48), die Eliminierung mittels CeCl₃ war allerdings nicht erfolgreich. Als Folgeschritt müsste der Ester **295** in Anwesenheit der Ketogruppe selektiv reduziert werden.

5.3.5 Oxidation an $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ -ungesättigten, bicyklischen Systemen

Nun sollte eine Schützung der Ketogruppe erfolgen. Mehrere Versuche eine Acetalschutzgruppe einzubauen, schlugen fehl. Als Alternative wurde deswegen über eine ϵ -Oxidation zum Alkohol **297**, in der Anwesenheit der Ketogruppe, nachgedacht. Eine Oxidation zur Ketogruppe statt zum Alkohol, würde ein Produkt mit zwei Ketogruppen bilden. Diese könnten beide mit gleicher Wahrscheinlichkeit reduziert werden. Da dies die Ausbeute statistisch gesehen stark senken könnte, wurde eine zweistufige Redoxreaktion, bestehend aus allylischer Oxidation und Reduktion, verworfen.

In der Literatur gibt es wenige Oxidationen eines $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ -ungesättigten Systems. Eine Möglichkeit wurde von GARCIA^[214] *et al.* 2013 veröffentlicht. Dabei handelt es sich jedoch nicht um ein bicyklisches System. Darauf aufbauend, wurde eine Oxidation mit dem auch in dem zweiten Syntheseplan verwendeten CuAlOx-Katalysator^[214] am Dienon **3** getestet. Dabei entstand ein Produktgemisch, welches mittels Normalphasenchromatographie nicht trennbar war.



Schema 49: Das Dienon **3** (A) und das durch die Ozonolyse dargestellte Keton **210** (C), wurden mit verschiedenen Oxidationsbedingungen, die im Text genauer beschrieben sind, getestet. Weiterhin wurde Dienon **3** mit SeO_2 und Ac_2O in das Triene **298** überführt. Die allylische Oxidation von Keton **210** mit $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ lieferte das Keton **299**. (Die Synthesen mit den durchgehenden Pfeilen waren erfolgreich, wohingegen die Synthesen mit den gestrichelten Pfeilen nicht erfolgreich waren.)

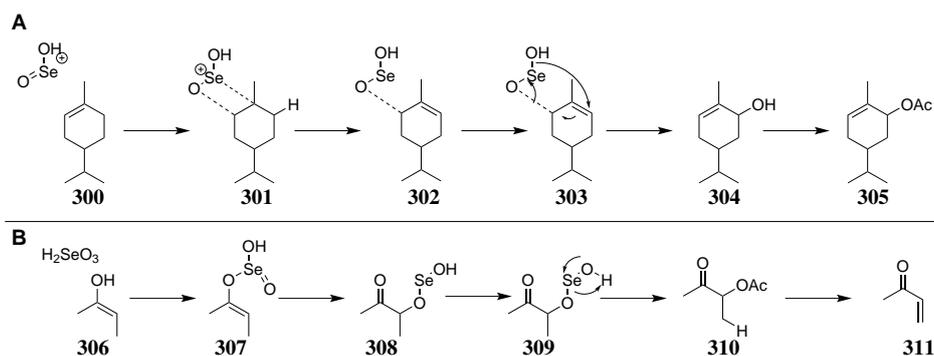
Aus diesem Grund wurden Methoden ausgewählt, welche allylische Doppelbindungen als Grundlage für eine Oxidation zu einem Alkohol nehmen.

SCHÄFER^[215] *et al.* publizierten, dass mithilfe von SeO_2 und Ac_2O eine Acetylierung von einem allylischen Kohlenstoff möglich wäre. Hierbei kann SeO_2H^+ das Terpen **300** zu dem allylischen Acetat **305** umwandeln (Schema 50). SeO_2H^+ ist das Produkt der Reaktion von SeO_2 mit dem protischen Lösungsmittel.^[215] Dabei bindet die Doppelbindung an SeO_2H^+ und wird umgelagert. Durch die Eliminierung von SeO wird die Doppelbindung zurück an ihre ursprüngliche Stelle transferiert. Der dabei entstehende Alkohol **304** kann durch Essigsäureanhydrid abgefangen werden. Dies verhindert eine weitere Koordination von SeO_2H^+ und damit eine Oxidation zu einem Keton (Schema 50).

Diese Reaktionssequenz wurde an Substrat **3** nicht beobachtet. Nach mehreren Versuchen konnte nur der Bicyklus **298** mit 53 % Ausbeute isoliert werden (Schema 49). Dieses Produkt lässt sich mit dem zweiten publizierten Riley Mechanismus erklären^[216-218] (Schema 50). Hier koordiniert die selenige Säure (H_2SeO_3) an das Enol **306**. H_2SeO_3 entsteht aus der Reaktion von SeO_2 und Wasser.^[219] Nach Umlagerung zum Selenester **308** kann SeO eliminiert werden. Nach Einbau der Acetatgruppe kann die hierbei eingeführte Funktionalität bei hohen Temperaturen abgespalten werden und damit die beobachtete Doppelbindung **311** bilden.

Die Einführung einer weiteren Doppelbindung an dieser Stelle wurde in der Literatur meist mit Reagenzien wie 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon^[220] etabliert. Somit kann diesen Reagenzien eine weitere Möglichkeit hinzugefügt werden.

Eine Alternative zu SeO_2 , wäre ein allylischer Einbau einer Acetatgruppe mit $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ in Toluol bei $140\text{ }^\circ\text{C}$.^[222,223] Anhand des Modells substrats konnten nur die *ortho*-aciden Stellen mit einer Acetatgruppe (**299**) und einer Ausbeute von 6 % versehen werden (Schema 49).



Schema 50: Mechanistische Darstellung der Riley Oxidation.^[216–218,221]

Radikalische Reaktionen, wie *N*-Bromsuccinimid und Dibenzoylperoxid in CCl₄^[224], oder CuCl und *t*-BuOOH in Toluol/Essigsäure^[225], lieferten ein mit Normalphasenchromatographie nicht trennbares Gemisch an Produkten. Dies lässt sich damit erklären, dass nach der Abstraktion eines Radikals, dieses Radikal im Molekül durch eine Umlagerung der Doppelbindung zweifach allylisch stabilisiert ist und dann weitere Reaktionen initiieren kann.^[226]

Da die parallel laufenden Bemühungen der Oxidation der ϵ -Position nicht erfolgreich waren, wurde über die Reihenfolge der Synthesestufen nachgedacht. Weiterhin kann die Alkoholfunktionalität nicht im Dienon **3** und somit auch nicht später in der Totalsynthese eingebaut werden. Aus diesem Grund ist ein Einbau zu einem früheren Zeitpunkt notwendig. Auf die Lösung dazu soll in dem zweiten Synthesepan genauer eingegangen werden.

5.3.6 Zusammenfassung des ersten Synthesepans

Ausgehend von (*S*)-Carvon (**2**), konnte quantitativ an der β -Position mit dem Gilman-Cuprat methyliert werden. Danach wurden vier verschiedene Arten der Robinson-Anellierung getestet. Mithilfe der zuerst angefangenen aminkatalysierten Robinson-Anellierung, konnten keine Produkte erzielt werden. Danach wurde auf die Mukaiyama-Michael-Reaktion übergegangen, welche mit dem Keton **203** erfolgreich war. Allerdings führte dieser Ansatz bei dem ozonolysierten Keton **210** nicht zu dem gewünschten Produkt. Da das Diketon **215** bei der säulenchromatographischen Reinigung weiterreagiert, waren die isolierten Ausbeuten von Diketon **215** mit 32 % gegenüber der mittels GCMS ermittelten Ausbeuten von 58 % deutlich geringer. Durch den Austausch von Trimethylsilyl- zum stabileren *t*-Butyldimethylsilylether und einer basischen Zyklisierung, konnten Ausbeuten von 21 % erzielt werden. Demgegenüber konnte mittels der säurekatalysierten Robinson-Anellierung, die Präparationszeit deutlich verkürzt werden. Dabei entstanden, im Gegensatz zur Mukaiyama-Michael-Reaktion, viele nicht trennbare

Diastereomere.

Um das zu umgehen, wurde eine basenkatalysierte Robinson-Anellierung untersucht. In einer zweistufigen Synthese gelang es, das Diketon **215** mit 17 % isolierter Ausbeute und den Bizyklus **229** mit 18 % isolierter Ausbeute, zu erzielen. Optimierungsversuche mit anderen Basen, wie beispielsweise Lithiumhydroxid, zeigten, dass das Gegenion und das Verhältnis 1:15, von protischem, zu koordinierendem Lösungsmittel, für die Ausbeuten fundamental wichtig sind. Andere Bedingungen führten zu einer verringerten Ausbeute. Die basenkatalysierte Zyklisierung von Diketon **215**, beziehungsweise die Eliminierung des Alkohols von Bizyklus **229**, gelang mit 87 % Ausbeute.

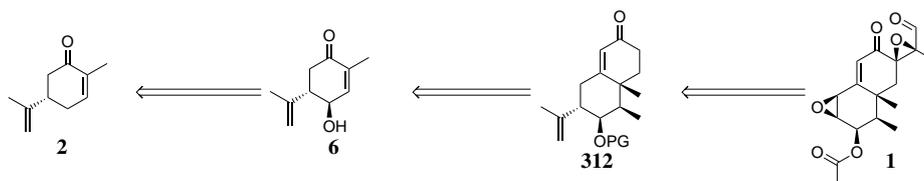
Die darauffolgende Ozonolyse konnte, nach Variation der Kupfer und Eisensalze, mit 54 % Ausbeute durchgeführt werden. Da kleine Veränderungen die Ausbeuten zum ungewünschten Epoxid **4** verschieben, sind Temperatur, Reaktionszeit und Konzentration sehr wichtig. Der Einbau der Seitenkette in Bizyklus **3** gelang durch Aceton mit 67 % Ausbeute. Mit Brenztraubensäuremethylester war das Resultat eine 81 %ige Ausbeute.

Die Eliminierung der Alkoholgruppe gelang nur im Falle der von Aceton derviatisierten Verbindung **3** mit 82 %. Epoxidierung der exozyklischen Doppelbindung zum Epoxid **283** gelang mittels *m*-CPBA mit 32 % Ausbeute. Demgegenüber konnte mittels Shi-Epoxidierung, die γ,δ -Doppelbindung mit 11 % Ausbeute zum Epoxid **275** gebildet werden.

Andere getestete Acetonderivate, wie Acetaldehyd, waren nicht erfolgreich. Auch alle anderen getesteten Bedingungen für die gewünschte ϵ -Oxidation von Dienon **3** zu Alkohol **297** führten nicht zum Ziel.

Aus diesem Grund sollte die Oxidation an den Anfang der Totalsynthese gestellt werden. Dies wurde in dem zweiten Synthesepan genauer untersucht.

5.4 Zweiter Syntheseplan



Schema 51: Startpunkt **2**, wichtige Intermediate **6** und **312** zu dem Zielmolekül **1** in dem totalsynthetischen Versuch des zweiten Syntheseplans.

5.4.1 Oxidation von (*S*)-Carvon

PR Toxin (**1**) trägt an der Position 3 eine Alkoholgruppe (Schema 27). Um diese in der Totalsynthese einzubauen, wurde im Schema 37 nach Substraten gesucht, die den Einbau dieser Funktionalität erlauben.

Bis auf den Bicyklus **3** und (*S*)-Carvon (**2**) haben keine, der bisher dargestellten Zwischenstufen, benachbarte, reaktive Kohlenstoffe, um selektiv an dem gewünschten Kohlenstoff zu oxidieren.

Benachbarte Doppelbindungen im Enon **202**, können wiederum, wie es auch in der Totalsynthese von Eremofortin B (Schema 22) ersichtlich ist, den benachbarten Kohlenstoff für eine radikalische Reaktion aktivieren. Bei dieser Totalsynthese war der entsprechende Kohlenstoff schon oxidiert und es fehlte der Einbau der Doppelbindung.

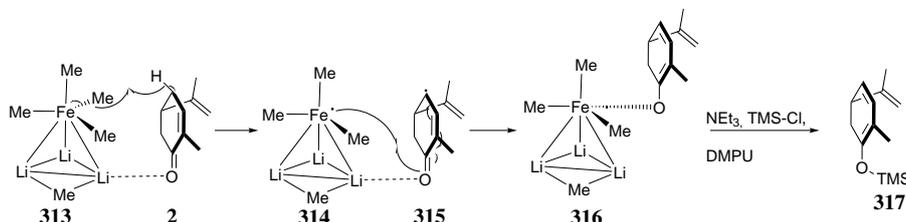
Somit würden allylische Oxidationen an dieser Position stattfinden. Weiterhin sind die sterischen Einflussmöglichkeiten sehr begrenzt, um einen normalen sekundären Kohlenstoffatom selektiv anzusteuern.

Diese Überlegungen treffen auf den Bicyklus **229**, das Diketon **215** und das Monoketon **203** zu. Somit bleibt am Ende nur das Startmaterial (*S*)-Carvon (**2**) übrig (Schema 51). Hierzu gibt es eine neunstufige Synthese, ausgehend von (*S*)-Carvon (**2**) zu Alkohol **6**.^[227] Eine zweistufige Synthese, in welcher (*S*)-Carvon (**2**) zu einem thermodynamischen Silylenolether umfunktionalisiert und dann oxidiert wird, ist ebenfalls möglich.^[228] Schließlich gibt es eine Publikation, die beschreibt, dass (*S*)-Carvon (**2**) innerhalb einer Stufe oxidiert werden kann.^[214]

Da die Ausbeute der literaturbeschriebenen Reaktionen bei der zweistufigen Synthese mit 60 % höher als die 42 % in der einstufigen Synthese angegeben war, wurde diese zuerst untersucht. Hier werden MeMgBr und FeCl₃ zunächst zu einem Super-Ate Komplex umgewandelt, an-

schließlich durch die Zugabe von (*S*)-Carvon (**2**) komplexiert und mit Chlortrimethylsilan zum Silylenolether überführt (Schema 52).

Der Super-Ate Komplex ist in der Literatur auch als Kharasch-Reagenz bekannt und wurde kristallographisch mit Methyllithium anstelle von Methylmagnesiumbromid untersucht.^[229]



Schema 52: Der von FÜRSTNER^[230] *et al.* publizierte Komplex **313** wird aus einem Überschuss aus Methyllithium und FeCl₃ dargestellt. In dieser Arbeit wurde anstelle von Methyllithium das MeMgBr verwendet. KRAFT und HOLTON^[231] fassten die bisher bekannten Beobachtungen zusammen. Der Super-Ate-Komplex, mit einem Fe^{II}-Zentrum, fünf Methyleinheiten und drei Lithiumionen, komplexiert Enon **2**. Die Reaktion soll anschließend radikalisch erfolgen.^[231] Daraus wurde der oben stehende Mechanismus in dieser Arbeit entwickelt. Die radikalische Reaktion liefert die beiden Radikale **314** und **315**. In der Verbindung **315** lagert sich das allylisch stabilisierte Radikal an den Sauerstoff um. Nach Rekombination mit dem Eisenradikal **313**, kann das Enol mit NEt₃, TMS-Cl und DMPU zum Silylenolether **317** überführt werden.

Der Gruppe CECCARELLI *et al.* gelang eine quantitative Transformation von (*S*)-Carvon (**2**) zu dem Silylenolether **317** und eine Transformation mit (MeO)₃CH zu einem Acetal mit 30-45 % Ausbeute.^[232] Eine Reaktion des Grignardreagenz mit der Carbonylfunktion von (*S*)-Carvon (**2**) wurde nicht beobachtet.

Auf Grundlage dieser Publikationen wurde der Silylenolether in der vorliegenden Arbeit dargestellt. Hierzu wurde der Silylenolether nach der Extraktion nur über einer kurzen Filtersäule gereinigt. Danach fand die Oxidation mit Nitrosobenzol unmittelbar statt. Bei dem, wie auch in der Literatur vorgeschriebenen Aufwärmen, veränderte sich die Farbe der Reaktion ins Dunkelgrüne. Im Gegensatz zu den in der Literatur beschriebenen 54 %igen Ausbeute wurde nur 6 % des gewünschten Alkohols **6** isoliert.

Optimierungsversuche, wie vorheriges Trocknen von FeCl₃, aber auch unter Schutzgas geliefertes FeCl₃ in 2-Methyltetrahydrofuran Lösung, konnten die Ausbeute nicht erhöhen. Ähnliche Beobachtungen wurden auch von der Gruppe HUBERT *et al.* gemacht, deren Ausbeuten zwischen 10 % und 29 % waren und die eine komplexe Produktmischung beobachtet haben.^[233]

Als literaturbekannte Alternative, wurde die basische Luftoxidation mit einem heterogenen Katalysator durchgeführt.^[214] Die Darstellung des Katalysator liefert ein schwarzes Pulver, welches

wie in der Literatur beschrieben, drei Tage an der Luft stehen gelassen wurde. Der Anteil des Sauerstoffs wurde dabei wie in der Literatur nicht bestimmt. Aus diesem Grund wird der Katalysators auch lediglich mit CuAlO_x bezeichnet.^[214] Bei mehrfachen Oxidationsversuchen von (*S*)-Carvon (**2**) wurde beobachtet, dass längeres Stehen des Katalysators an Luftsauerstoff, zu mehr unerwünschten Oxidationsprodukten führt.

Weiterhin wurde der Einfluss des Reinheitsgrades vom Lösungsmittel und von Wasserspuren genauer untersucht. Hierbei wurde festgestellt, dass die höchsten Ausbeuten unter trockenen Bedingungen und mit hoher Reinheit erzielt werden konnten. Aus diesem Grund ist ein Trockenrohr gefüllt mit CaCl₂ empfehlenswert, da Luftsauerstoff für den Fortschritt der Reaktion nötig ist, Luftfeuchtigkeit jedoch geringere Ausbeuten verursacht.

Nach Optimierung gelang es den Alkohol **6** mit 55 % Ausbeute zu erzielen. Dabei hatte die neu eingefügte Alkoholgruppe sowohl *R*- als auch *S*-Konfiguration. Das Verhältnis von gewünschter Stereochemie (*R*) zur ungewünschten (*S*) war 80:20.

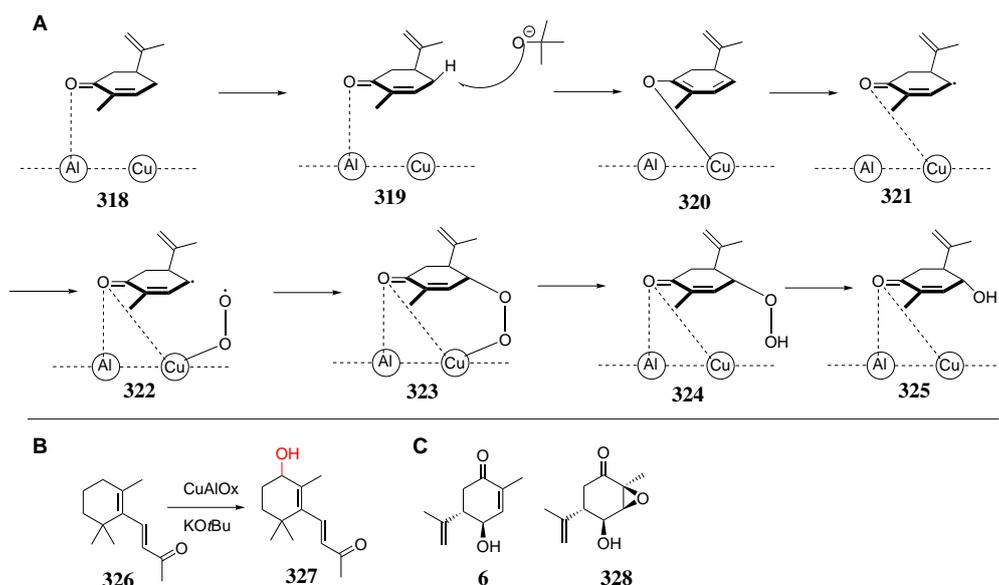
Die Gruppe GARCÍA-CABEZA *et al.* postulierte einen Mechanismus dieser Oxidation, der im Schema 53 ersichtlich ist. Hierbei erfolgt eine Koordination der Ketogruppe an das Aluminiumatom. Die Abstraktion des allylischen Protons durch Kalium-*tert*-butanolat resultiert wie bei der Reaktion mit dem Super-Ate Komplex, in ein thermodynamisches Enol **320**. Die kovalente Bindung zum Kupfer wird unter der Bildung eines allylischen Radikals homolytisch gespalten. Die Rekombination mit Luftsauerstoff resultiert in einer Verbrückung des Moleküls **323** zu der Metalloberfläche. Die Umwandlung des Peroxid **324** in den Alkohol **325** wird mechanistisch von GARCÍA-CABEZA *et al.* nicht genauer beschrieben.

Wie auch im Experimententeil dargestellt, konnte neben dem gewünschten Alkohol **6** der epoxidierte Alkohol **328** isoliert werden (Schema 53). Dies lässt sich auch mit dem im Mechanismus beschriebenen Peroxid **324** erklären. Aus diesem Grund verringert sich die Ausbeute des gewünschten Alkohols **6** bei längerer Reaktionszeit.

GARCÍA-CABEZA *et al.* berichteten auch von einer ϵ -Oxidation an dem Dienon **326** zum Alkohol **327**.^[214] Somit wurde eine Oxidation des Bicyklus **3** mit diesem Katalysator untersucht (Schema 49).

Mehrere Versuche ergaben ein mit Normalphasenchromatographie nicht trennbares Produktgemisch. Auch die oben erwähnte Transformation in den Silylenolether und Oxidation mit Nitrosobenzol war nicht erfolgreich.

Als Grund wurde das Radikal, welches bei der CuAlO_x-Reaktion entsteht, identifiziert. Auch



Schema 53: Mechanistischer Vorschlag der Gruppe GARCÍA-CABEZA *et al.* (A) und eine erfolgreiche Oxidation an der ϵ -Position des Dienons **326** mit dem CuAlOx Katalysator (45 % Ausbeute) (B). Die charakterisierten Produkte sind Alkohol **6** und Epoxid **328** (C).

Epoxidierungen, wie es beim epoxidierten Alkohol **328** beobachtet wurde, sind theoretisch möglich.

Da das Screening von der Oxidation des Substrats **326** in der Gruppe von GARCÍA-CABEZA *et al.* nicht sehr hohe Ausbeuten (6-45 %) lieferte und erste Versuche nicht besonders Erfolg versprechend waren, wurde die bisher etablierte Totalsynthese neu konzipiert. Hierzu wurde die Oxidation zu Beginn der Synthese gestellt und alle Stufen danach sollten mit den Bedingungen aus dem ersten Synthesepan übernommen werden.

5.4.2 1,4-Methylierung

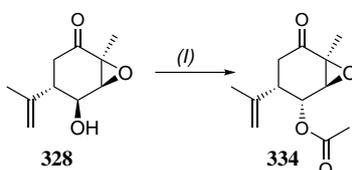
Nachdem nun (*S*)-Carvon (**2**) oxidiert wurde, sollte analog zu der etablierten Reaktionssequenz, die Methylierung mittels Gilman Cuprat erfolgen. Dies war auch nach mehreren Versuchen nicht möglich. Als Grund dafür wurde der ungeschützte Alkohol identifiziert. Dessen azides Proton kann mit der basischen Methylgruppe des Gilman-Cuprat Komplexes reagieren und somit die Reaktion stark inhibieren.

Um dies zu verhindern, musste eine Schutzgruppe eingeführt werden. Hierzu bietet sich, die auch im PR Toxin (**1**) enthaltene Acetatgruppe an. Die basische Hydrolyse bei der Robinson-Anellierung könnte ein Problem sein, aber durch eine Reaktionskontrolle könnte die Bildung

des gewünschten Bizyklus **312** vor der Hydrolyse des Esters gewährleisten werden.

Die Acetatgruppe sollte mittels literaturbekannter Veresterung^[234] mit Essigsäureanhydrid und 4-(Dimethylamino)-pyridin (DMAP) zum Produkt **329** eingeführt werden (Schema 55). Hierbei wurde eine Ausbeute von 15 % erzielt, was für Schutzgruppenchemie zu gering ist. Eine naheliegende Erklärung war die Eliminierung der Acetatgruppe, welche gefolgt von einer Aromatisierung durch Keto-Enol Tautomerie, das stabile Phenol **333** liefern würde. Dieses Molekül ist zwar in der Literatur beschrieben worden, wurde hier aber nicht isoliert (Schema 56).^[214] Auch die Methylierung mittels Gilman Cuprat lieferte nicht das gewünschte Produkt.

Andererseits gelang durch eine Mitsunobu-Reaktion der Einbau der Acetatgruppe an den epoxidierten Alkohol **328** mit 71 % Ausbeute (Schema 54). Dieser Ausbeutenunterschied bestätigt das Problem der Eliminierung.

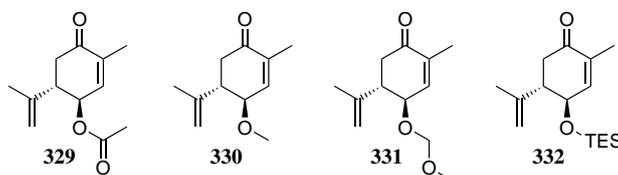


Schema 54: Mitsunobu Reaktion von Alkohol **6** mit den Reaktionsbedingungen:

I) Et₂O, PPh₃, AIBN, AcOH, 71 %.

Ausgehend von den geringen Ausbeuten der Acetatschutzgruppe, wurde über eine Schutzgruppe nachgedacht, welche orthogonal zu der geplanten Allylschutzgruppe von der Seitenkette **289** ist. Außerdem sollte es nicht möglich sein, dass diese Schutzgruppe, durch die hauptsächlich basischen Bedingungen der Nachfolgereaktionen, abgespalten wird. Eine Eliminierung wie bei der Acetatschutzgruppe, sollte damit verhindert werden.

Naheliegend sind die Silylschutzgruppen, welche unter sehr milden Bedingungen, beispielsweise Fluoridzugabe, abgespalten werden können. Im Gegensatz zu der Acetatschutzgruppe gelang es den Silylether **332** in guten Ausbeuten von 90 % darzustellen (Schema 55).



Schema 55: Verschiedene Schutzgruppen vom Alkohol **6**.

Auch hier war es nicht möglich, mittels Gilman-Reaktion die Doppelbindung zu methylieren. Eine genauere Betrachtung der dreidimensionalen Struktur zeigt, dass sowohl die Unterseite

durch die nach unten zeigende Isopropenylgruppe, als auch die Oberseite durch die Triethylsilyl-Schutzgruppe blockiert ist. Somit wurde die Auswahl der Schutzgruppen durch eine weitere Bedingung eingeschränkt. So soll die Schutzgruppe, verglichen zur Isopropenylgruppe, in den ersten beiden Sphären sehr klein sein. Damit verringert sich die Auswahl auf die Methoxymethylether, die Methylether und die 2-Methoxyethoxymethylether.^[235]

Da die Methoxymethylether- leichter als die Methylether-Gruppe abgespalten werden kann, wurde diese als erstes verwendet. Die Schützung gelang mit 71 % Ausbeute. Hierbei soll erwähnt werden, dass die säulenchromatographische Trennung des Diastereomergemisches zwischen der (*R*)- und (*S*)-Alkoholgruppe mit der Schutzgruppe besser gelingt als ohne. Wie auch von GARCÍA-CABEZA *et al.* beschrieben, reagiert der Alkohol **6** weiter mit Luftsauerstoff. Diese Nebenreaktion kann durch die Schützung verringert werden.

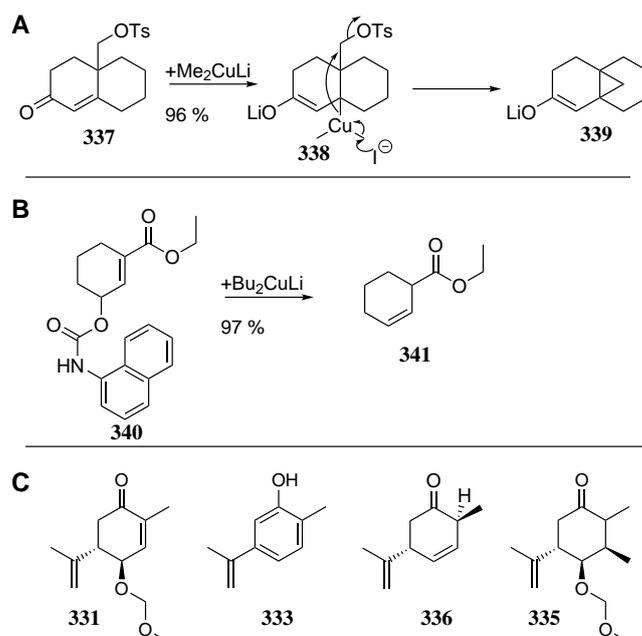
Wie auch bei den anderen Schutzgruppen, wurde die Gilman-Reaktion an dem Molekül **331** getestet. Bei tieferen Temperaturen ($-50\text{ }^{\circ}\text{C}$) gelang dies nur mit $\text{CuBr} \cdot (\text{CH}_3)_2\text{S}$.

Nach schrittweiser Veränderung der Reaktionstemperatur, konnte die ideale Temperatur für CuI bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ definiert werden. Im Gegensatz zum ersten Syntheseplan, war die Ausbeute nicht quantitativ, sondern lag bei 80 % des gewünschten Produkts **335**. Als Nebenprodukt wurde das Keton **336** mit 9 % Ausbeute isoliert (Schema 56).

Die Struktur von Keton **336** unterscheidet sich von (*S*)-Carvon (**2**) nur durch eine Migration der Doppelbindung. Dies widerspricht dem vorher beobachteten eliminierten Produkt **333** (Schema 56).

In der Literatur gibt es mehrere Beschreibungen von reduktiver Eliminierung bei Gilman-Cupraten, wenn eine Sauerstofffunktionalität in γ -Stellung zur entsprechenden Doppelbindung vorhanden ist (Schema 56).^[236,237] Dafür müsste der Kupferkomplex in die Sauerstoff-Kohlenstoff Bindung insertieren. Nach reduktiver Eliminierung, kann das Enol in die Ketoform übergehen (Verbindung **336**).

Aber auch eine Komplexierung von Substrat und Metallkomplex, wenn sich an der γ -Position eine Sauerstofffunktionalität befindet, wurde von COREY und BOAZ^[238] *et al.* beobachtet.



Schema 56: SMITH^[236] *et al.* (A) beobachteten nicht die 1,4-Addition, sondern eine reduktive Eliminierung der Tosylgruppe. Der dabei entstehende Cyclopropanring ist säurelabil. Demgegenüber beobachtete IBUKA^[237] *et al.* (B) eine Carbamateliminierung, welches dem Produkt **336** aus dieser Arbeit ähnelt (C).

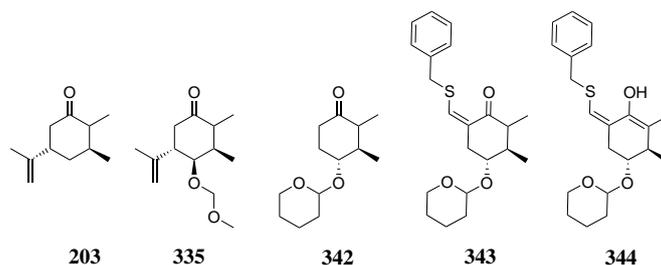
5.4.3 Robinson-Anellierung

Nachdem mit der Gilman-Reaktion Keton **335** (Schema 57) dargestellt wurde, sollten die von dem ersten Synthesepfad erfolgreich getesteten Bedingungen der Robinson-Anellierung getestet werden. Durch das Fehlen der Doppelbindung, sollten die elektronischen Effekte über Konjugation nicht mehr vorhanden sein. Aus diesem Grund sollte es im Gegensatz zur Gilman-Reaktion bei der Robinson-Anellierung keine Probleme geben.

Trotz mehrerer Versuche mit unterschiedlichen Reaktionsbedingungen, konnte das gewünschte Produkt nicht erzielt werden. Dabei wurde die Menge an Kaliumhydroxid auf 1.5 Äquivalente erhöht, um etwaige Komplexbildungen durch die Methoxymethylgruppe zu verhindern. Auch ein Überschuss an Methylvinylketon beziehungsweise die Verwendung von Methanolat anstelle von Kaliumhydroxid als Base wurde getestet. Auch die Darstellung von Zink- oder Borenlolate lieferte keine gewünschten Produkte.

Die durchgeführte Reaktion verhält sich analog zu den Beobachtungen der Gruppe MORI *et al.*, die bei der Existenz einer geschützten Sauerstoffgruppe keine erfolgreiche Robinson-Anellierung (Verbindung **342**) erzielen konnten (Schema 57).^[2] MORI *et al.* lösten dieses Problem, indem

sie die westlich gelegene CH_2 -Gruppe mit einer Schutzgruppe (Verbindung **343**) blockierte (Schema 57).



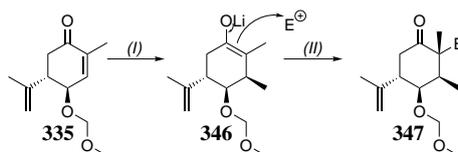
Schema 57: Mori^[2] *et al.* beschrieben, dass bei der Existenz einer geschützten Sauerstoffgruppe (Verbindung **342**) keine erfolgreiche Robinson-Anellierung möglich wäre. Keton **335** besitzt zur Verbindung **342** eine ähnliche Anordnung der Substituenten.

Vergleicht man Keton **203** mit Keton **335**, sind die einzigen Unterschiede die exozyklischen Sauerstoffatome. Diese exozyklischen Sauerstoffatome gibt es auch im Keton **343**. Ein Blick auf dieses geschützte Keton **343** kann einen koordinierenden Einfluss der Thiolgruppe auf die Reaktion zeigen. Weiterhin kann auch der sterische Einfluss der Thiolschutzgruppe im geschützten Keton **343** eine entscheidende Rolle spielen. Ebenso verhält es sich im geschützten Enol **344** mit dem stabilisierenden und elektronenschiebenden Einfluss der exozyklischen Doppelbindung auf die enolische Doppelbindung. Hierbei kann Schwefel sowohl elektronenziehend wirken, als auch durch seinen +M-Effekt die negative Partialladung am *ortho*-Kohlenstoff erhöhen.

Somit liegt die Vermutung nahe, dass die Methoxymethylgruppe im Molekül **335** als Angel fungieren kann. Dies kann die wichtige Komplexbildung mittels Kaliumionen verhindern, die auch in dem ersten Synthesepfad der vorliegenden Totalsynthese untersucht wurde. Aus diesem Grund wurde eine Methylschutzgruppe (Verbindung **330**), anstelle der Methoxymethylgruppe eingeführt. Die Darstellung mit Natriumhydrid und Methyljodid lieferte dabei geringe Ausbeuten von 21 %. Auch hier kann wieder die Eliminierung von Methanol ein Grund für die geringe Ausbeute sein. Die Gilman-Reaktion war erfolgreich mit 42 % Ausbeute (Verbindung **345**). Aber auch hier gelang es nicht, eine erfolgreiche Robinson-Anellierung zu gewährleisten (Schema 59).

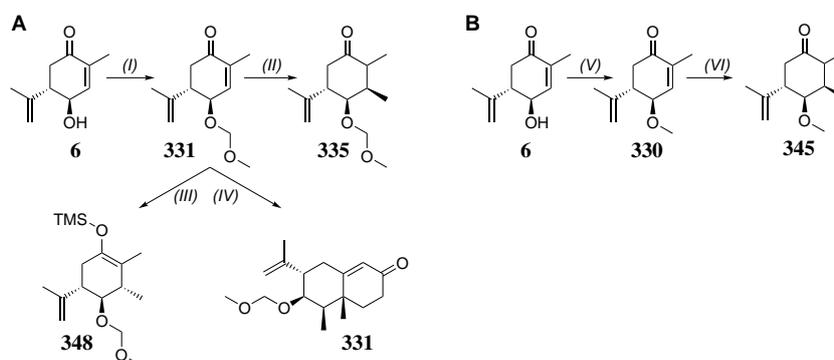
Da die oben beschriebene basische Einführung des Enols nicht möglich war, sollte das Enolat, welches nach der Addition von Me_2CuLi gebildet wird, mit Elektrophilen reagieren (Schema 58). Die Zugabe von Methylvinylketon (**168**) zu der Gilman-Reaktion, konnte nach Aufarbeitung und basischer Weiterverarbeitung mit Kaliumhydroxid, das Produkt **331** mit 15 % Ausbeute erzielen (Schema 59).

Zur Erhöhung der Ausbeute wurde eine Trennung zwischen Enolatbildung und der Reaktion mit



Schema 58: Im Schema ist die Gilmanreaktion (Me_2CuLi) durch das Abfangen des Enols als Tandemreaktion mit einem Elektrophil (E^+) dargestellt.

dem Elektrophil in Betracht gezogen. Wie auch in dem ersten Synthesepan beschrieben, sind Silylenolether eine Möglichkeit zur Fixierung des Enolzustandes. Eine Zugabe von Trimethylsilylchlorid und Triethylamin, wie auch in der Literatur^[239] beschrieben, ergab Silylenolether **348** (Schema 59). Bei diesem Silylenolether **348** zeigt, im Gegensatz zu dem vorher beobachteten Keton **335**, die zur Alkoholfunktionalität benachbarte Methylgruppe, in die entgegengesetzte Richtung. Dies wird mit der Hyperkonjugation der Alkoholfunktionalität zur Cu- π -Bindung erklärt.^[240,241] Da die Koordination zwischen Kupfer und der Doppelbindung reversibel ist, kann durch das Abfangen mit dem Silylenolether, das stabilere Anti-Produkt **348** isoliert werden.



Schema 59: Ausgehend von Alkohol **6** wurde die Sauerstofffunktionalität einerseits als Methoxymethylether (Verbindung **331**), andererseits als Methylether (Verbindung **330**) geschützt. Die beiden Gilmanprodukte aus diesen Verbindungen waren Keton **335** und **345**. Wird bei der Gilman Reaktion das Enol als Silylenolether abgefangen wird die Stereochemie am β -Kohlenstoffatom verändert (Verbindung **348**). Demgegenüber kann das Enol durch die Zugabe von Methylvinylketon (**168**) abgefangen werden. Anschließend kann die Basenzugabe Bizyklus **331** darstellen. Reaktionsbedingungen:

I) MOM-Cl, DIPEA, DMAP, MeCN, 90 %; II) Me_2CuLi , THF, 80 % IIIa) Me_2CuLi , THF; b) TMS-Cl, NEt_3 IVa) Me_2CuLi , THF; b) Methylvinylketon (**168**); c) KOH, EtOH, 15 %; V) KH, MeI, 21 %; VI) Me_2CuLi , THF, 42 %.

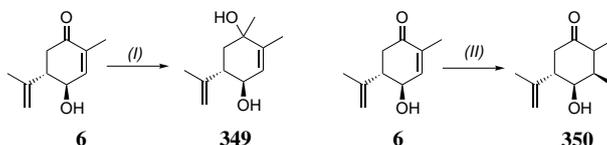
Da das Abfangen mit Trimethylsilylchlorid nicht zielführend war, wurden drei weitere Modifizierungsansätze in Betracht gezogen. Als erstes wurden alternative Methylierungsreagenzien getestet. Als zweites wurde untersucht, ob die Doppelbindung, welche durch eine Ozonolyse der Isopropenylgruppe entsteht, die Robinson-Anellierung erlaubt. Die zu Grunde liegende Idee ist

analog zu der erfolgreichen Robinson-Anellierung von Keton **343** (Schema 57). Hierbei kann die elektronische Konjugation der Doppelbindung im Keton **343** (Schema 57) die Verschiebung der Keto/Enol-Tautomerie zu der reaktiveren Enolform unterstützen. Als drittes wurden Derivate von Methylvinylketon (**168**) getestet (Schema 62).

Anstelle des geschützten Ketons **331**, wurde die Methylierung von Enon **6** zu Alkohol **350** als eine Möglichkeit in Betracht gezogen. Dafür wird in der Literatur das AlMe_3 ^[242–244] und MeMgBr ^[245] vorgeschlagen. Mit AlMe_3 konnte mit 44 % Ausbeute nur der Dialkohol **349** erzielt werden (Schema 60).

In der Literatur werden bei dem AlMe_3 -Mechanismus, auch die benachbarten Heteroatome zur Stabilisierung genutzt. Da diese in Alkohol **6** nicht vorhanden sind, kann der Angriff an die Ketogruppe damit erklärt werden.

Demgegenüber konnte mit dem Grignard-Reagenz, der Alkohol **350** mit 80 % Ausbeute dargestellt werden (Schema 60). Der Mechanismus der Gruppe CSAKY *et al.* schlägt eine Deprotonierung des Alkohols durch das erste Äquivalent eines Grignard-Reagenzes vor.^[245] Durch die Koordination mit einem zweiten Äquivalenten eines Grignard-Reagenzes, kann der Angriff an die Doppelbindung vollzogen werden. Der freie Alkohol muss für eine funktionierende Reaktion vorhanden sein. Bei Substraten mit geschützten Alkoholen, wird anstelle der Doppelbindung die Ketogruppe angegriffen. Die Robinson-Anellierung gelang auch nicht mit Alkohol **350**.



Schema 60: Methylierung von Alkohol **6** mit AlMe_3 (I) zu Dialkohol **349** und Alkohol **6** mit MeMgBr (II) zu Keton **350**.

Somit wurde die oben erwähnte Ozonolyse der Isopropenylgruppe untersucht. Hierbei soll die neue Doppelbindung die Enolisierung für die Robinson-Anellierung unterstützen.

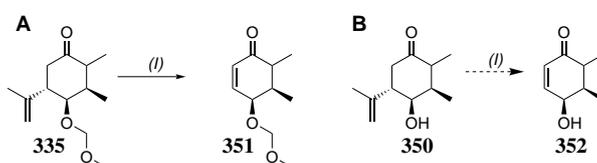
Wie in Schema 61 ersichtlich, wurden Keton **335** und Keton **350** ozonolysiert. Dabei konnte nur Keton **335** zum Zielmolekül, Enon **351**, mit 36 % Ausbeute umgesetzt werden. Demgegenüber entstanden bei Keton **350** sehr viele Produkte, welche nicht mittels Normalphasenchromatographie voneinander getrennt werden konnten.

Die breite Produktbildung bei **350** kann durch das Radikal, welches bedingt durch den Mechanismus (Schema 42) der Ozonolyse entsteht, erklärt werden. Einen Transfer auf die Alkoholgruppe

über einen 7-gliedrigen Übergangszustand, sowie darauf aufbauende Nebenreaktionen sind theoretisch möglich.

Weiterhin zeigt die Produktbildung von Keton **351**, dass das Radikal, welches normalerweise an einem Heteroatom besser stabilisiert wäre, mit dem Kupferion das stabilere Enon produziert. Somit hat die Ketogruppe einen wichtigen Einfluss. Diese Beobachtung wird in dem dritten Synthesepan wichtig werden.

Für die Robinson-Anellierung muss nun das *ortho*-Proton zu der Ketogruppe abstrahiert werden. Hierzu wurde eine Kombination aus Kaliumhydrid und BEt_3 zur Bildung des Borenolats genutzt. Auch hier konnten keine gewünschten Produkte bei der Reaktion mit Methylvinylketon (**168**) beobachtet werden.



Schema 61: Ozonolyse von **335** und **350** mit den Reaktionsbedingungen:

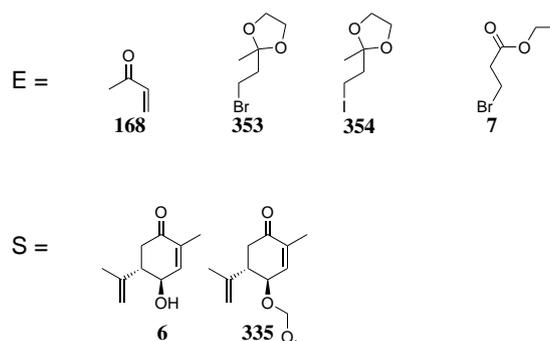
a) O_3 b) $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2$, $\text{Fe}(\text{BF}_4)_2$.

Um die bisher geringe Ausbeute der gekoppelten Gilman-Reaktion mit der Robinson-Anellierung zu optimieren, wurde über alternative Versionen von Methylvinylketon (**168**) nachgedacht (Schemen 58 und 62). Hierbei wurden drei Moleküle getestet, welche im Schema 62 ersichtlich sind. Zunächst wurden die Moleküle **353** und **354** untersucht. Beide Moleküle sind als Acetal geschützte und halogenierte Derivate von Methylvinylketon.

Beide Produkte können innerhalb einer Stufe aus Methylvinylketon (**168**) dargestellt werden. Dabei wird Methylvinylketon (**168**) mit TMS-Bromid und Ethylenglykol in 45 %iger Ausbeute, zu Bromderivat^[246] **353** umgesetzt. Weiterhin wurde das Iodderivat^[247] **354** aus Methylvinylketon (**168**), mit TMS-Cl, NaI und Ethylenglycol mit 60 % Ausbeute dargestellt.

Neben den Ausgangssubstraten **335**, beziehungsweise **6**, sowie den Elektrophilen **353** und **354**, wurden auch unterschiedliche Lösungsmittel untersucht. Die Autoren XIE *et al.* fanden heraus, dass der Gilman Komplex, in Abhängigkeit zum Lösungsmittel, als Monomer in THF oder als Oligomer in Ether vorliegen kann.^[169] Das Dimer $\text{Me}_4\text{Cu}_2\text{Li}_2$ stellt zwar die reaktive Zwischenstufe dar, ein sterisches Abschirmen durch das Oligomer, kann aber den Angriff des Elektrophils stereoselektiv steuern.

In der Literatur, sind Tandemreaktionen (Schema 58) sehr oft als Mischung aus einem Zinkor-



Schema 62: Ausgehend von Methylvinylketon (**168**), wurde das Bromderivat **353** und das Iodderivat **354** dargestellt. Der Bromester **7** wurde kommerziell erworben.

Tabelle 6: Untersuchung einer Tandemreaktion aus Methylierung und dem Angriff des Elektrophils **353** beziehungsweise **354**. (Im Falle von Keton **335**, wurde die Methylierung mit Me_2CuLi , bei Alkohol **6** mit MeMgBr durchgeführt.)

	Startmaterial	Elektrophil	Lösungsmittel	Temperatur	Additiv	Ausbeute
1	335	354	Ether	0 °C		Produktgemisch
2					ZnCl ₂ , DMPU	
3					DMPU	
4					NEt ₃ , DMPU	
5		353				
6		-78 °C				
7	6	354	THF	0 °C	DMPU	
8		353		-78 °C		
9						
10				Ether:THF (1:1)	0 °C	

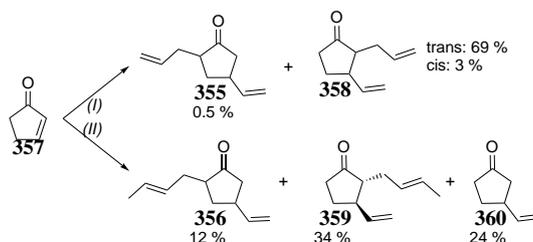
ganyl und einem Kupfersalz angegeben.^[248] Dies hängt mit der unterschiedlichen Oxophilie des Zinkatoms zum Kupferatom zusammen. In den von ALEXAKIS *et al.* vorgeschlagenen Mechanismen, wird eine Koordination des Zinkatoms an den Sauerstoff, sowie eine langsame Transmetallierung des Organyls auf das Kupferatoms postuliert. Anschließend wird die organische Gruppe mittels der 1,4-Addition angebaut.^[249]

Da das entsprechende Methylzinkorganyl sehr kostspielig ist und die Literatur es, verglichen zu Diethylzink, als unreaktiver^[248] beschreibt, wurde zu dem Gilman Cuprat, Zinkchlorid zugegeben, um die oben beschriebene Koordination zwischen Ketogruppe und Zink zu simulieren.

Um der Möglichkeit zu entgehen, dass die Koordination zwischen dem Lithiumion und dem entstandenen Enol aus der Gilman-Reaktion zu eng ist, wurde Dimethylpropylenharnstoff (DMPU)^[250] zugegeben. Zusätzlich sollte dadurch die Reaktivität des Enols erhöht werden. Eine weitere Möglichkeit, die Reaktivität des Enols zu erhöhen, wäre die Zugabe von Triethylamin.

Dies wurde bei der oben erwähnten Bildung des Silylenolethers zugegeben, da ohne diese Verbindung der Silylenolether nicht gebildet werden konnte.^[239]

Die Gruppe POSNER^[251] *et al.* publizierte, dass bei der Verwendung von Brom- und Iodelektrophilen, eine Migration der enolischen Doppelbindungen innerhalb des Moleküls beobachtet werden kann. Somit können Verbindungen wie **355** und **356** isoliert werden (Schema 63). Aus diesem Grund kann die Größe der Brom- **353** und Iodorganyle **354** entscheidend sein.

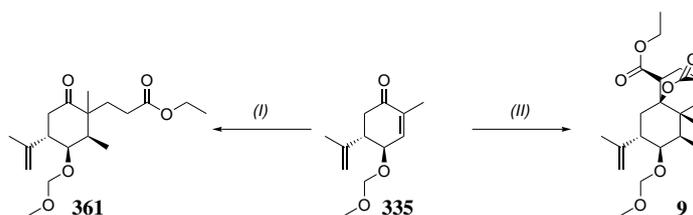


Schema 63: Je nach Elektrophil kann bei der Gilman-Reaktion unterschiedliche Produkte erhalten werden.^[251] Reaktionsbedingungen:

Ia) $C_2H_3CuCH_3Li$, $-78^\circ C$, Ib) BrC_3H_5 ; IIa) $C_2H_3CuCH_3Li$, $-78^\circ C$, IIb) IC_4H_7 .

Keine der getesteten Reaktionen war erfolgreich. Auch die Versuche, welche analog zu der Grignard-Reaktion am Alkohol unternommen wurden, lieferten keine positiven Ergebnisse. Als letztes Derivat wurde 3-Brompropionsäureethylester (**7**) als potenzielles Elektrophil untersucht (Tabelle 7).

In THF gelang die Tandemreaktion zum Produkt **361** (Schema 58 und Schema 64) mit sehr hohen Ausbeuten von 80 %, wobei hier zwei Diastereomere entstanden. Wie gewünscht, zeigte der neu eingebaute Synthesebaustein beim Hauptdiastereomer nach unten. Um diese Mischung zu optimieren, wurden verschiedene Bedingungen getestet. Dazu gehörten ein anderes Lösungsmittel, andere Temperaturen oder Additive wie *N*-Methyl-2-pyrrolidon (NMP).



Schema 64: Bei der Gilmanreaktion (Me_2CuLi) von Enon **335** kann je nach Menge von 3-Brompropionsäureethylester (**7**) Ester **361** oder der Trizyklus **9** erhalten werden.

Bis auf eine Verringerung der Ausbeute in Et_2O , statt THF, wurde bei allen weiteren veränderten Bedingungen nicht die gewünschte Produktbildung beobachtet.

Auch Alkohol **6** wurde analog zu der Tabelle 6 untersucht. Es konnten keine Tandemprodukte erzielt werden. Bei der Tandemreaktion von Keton **335** mit 25 äquivalenten 3-Brompropionsäureethylester (**7**), wurde das gewünschte Produkt **361** erzielt. Bei der Verkleinerung der Zugabe von 3-Brompropionsäureethylester zu 2.5 Äquivalenten, bildete sich der Trizyklus **9** (Schema 64). Auf diesen und die damit verbundenen Synthesemöglichkeiten, wird in dem dritten Synthesepan genauer eingegangen.

Tabelle 7: Untersuchung einer Tandemreaktion aus Methylierung und dem Angriff des Elektrophils **7**. (Im Falle von Keton **335**, wurde die Methylierung mit Me_2CuLi , bei Alkohol **6** mit MeMgBr durchgeführt.)

	Edukt	Lösungsmittel	Temperatur	Additiv	Ausbeute
1	335	THF	0 °C		80 % des Produkts 361 (<i>dr</i> 73:27)
2			-78 °C		39 % des Produkts 361 (<i>dr</i> 67:33)
3		ET ₂ O	0 °C	NMP	Produktgemisch
4	-78 °C				
5	6		0 °C		
6					

Ausgehend vom Ester **361**, kann die Fujimoto–Belleau Sequenz^[252] zum Bizeyklus angewendet werden. Hierbei wird der Ester **361** erst zur Säure **371** und anschließend zum Enollakton **372** umgelagert. Zum Schluss erfolgt eine Umwandlung zum Diketon **373**. Mit der basischen Zyklisierung wird dies zum Bizeyklus **8** abgeschlossen (Schema 66).

Ausgehend von dem Ester **361**, wird mit Lithiumhydroxid der Ester gespalten. Dabei erfolgt eine komplette Konversion, welche mittels Dünnschichtchromatographie nachvollzogen werden kann. Nach der Spaltung der Alkoholgruppe zur Säure **371**, wurde die Lösung bei den ersten Versuchen, mittels Essigsäure, auf den sauren pH Wert von 5 eingestellt und dann extrahiert. Nachfolgend wurde die Essigsäure durch Ameisensäure ersetzt. Die Essigsäure wies eine zu geringe Flüchtigkeit auf. Auf diese Weise konnte der Prozess erneut optimiert werden.

Mithilfe von Essigsäureanhydrid und Natriumacetat, konnte das Enollakton **372** mit einer Ausbeute von 25 % über zwei Stufen dargestellt werden.

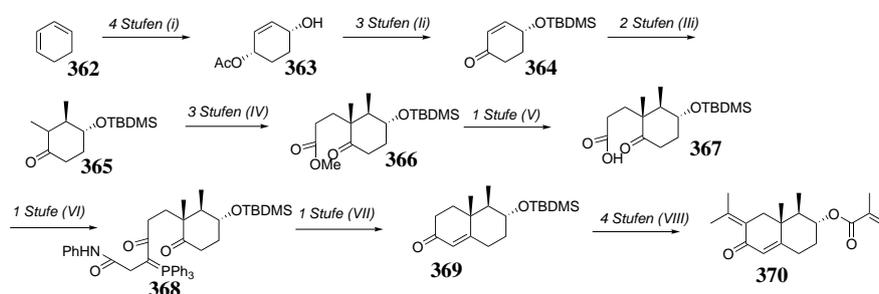
Um die Enolisierung mit Essigsäureanhydrid und Natriumacetat zu optimieren, wurden verschiedene Säuren getestet. Weder HClO_4 in Ethylacetat, beziehungsweise in Essigsäure, noch Salzsäure oder Pyridinium *p*-Toluolsulfonat (PPTS) konnten die Enolisierung bewerkstelligen.

Danach wurde der Bizeyklus mit Methyllithium geöffnet. Mithilfe einer basischen Reaktionslösung, konnte der gewünschten Bizeyklus **8** mit einer Ausbeute von 12 % über zwei Stufen dargestellt werden.

An dieser Stelle soll auf eine analoge Fujimoto–Belleau Sequenz hingewiesen werden, welche den Bicyklus **369** aus der Säure **367**, mittels Wittigreaktion darstellen kann (Schema 65).^[253] Dazu wurde in dieser Arbeit kein Test durchgeführt.

Zurückgehend auf die Totalsynthese von PR Toxin, sollen danach folgende Schritte erfolgen. Der Erste wäre die Entfernung der Isopropenylgruppe mittels Ozonolyse (Verbindung **374** im Schema 66). Weiterhin muss die Seitenkette angebaut werden (Verbindung **375**). Nach selektiver Eliminierung der Alkoholgruppe (Verbindung **376**), erfolgt die Entschützung der Methoxymethylgruppe (Verbindung **377**) und die Acetatschützung (Verbindung **378**). Nach Epoxidierung (Verbindung **379**) und der Entfernung der allylischen Schutzgruppe (Verbindung **22**), muss der verbliebene Alkohol zum Zielprodukt PR Toxin (**1**) oxidiert werden.

Die geringe Ausbeute der Fujimoto–Belleau Sequenz und die Struktur des Trizyklus **9**, drängten auf einen neuen Synthesepfad. Dies wurde in dem dritten Synthesepfad begonnen.



Schema 65: Syntheseübersicht von (+)Isopetasin^[254]. Reaktionsbedingungen:

Ia) HOAc, LiCl (5 %), MnO₂, LiOAc, PBQ (20 %), Pd(OAc)₂ (5 %), 76 %; b) Br₂, hv, CS₂, 91 %, CCL, pH 7.0, 86 %; c) Zn, EtOH, 83 %; IIa) TBDMSCl, Imidazol, DMF, 37 °C, 15 h, 82 %; b) K₂CO₃, MeOH, RT, 2 h, 86 %; c) CrO₃, Pyridin, DCM, RT, 81 %; IIIa) CuLiMe₂, Et₂O, -35 °C, 1.5 h; b) MeI, *N*-Methylpyrrolidinon, -30 °C, 3 h, 71 % über zwei Stufen; IVa) *R*-Phenylethylamin, Toluol, 110 °C, 3 d; b) Methylacrylat, 80 °C, 5 d; c) MeOH, H₂O, HOAc, RT, 2 d, 77 % über drei Stufen; V) LiOH, THF, H₂O, RT, 15 h, 91 %; VI) PPh₃CCNPh, Toluol, 80 °C, 5 h; VII) EtOH, 110 °C, 15 h 67 % über zwei Stufen; VIIIai) LIHMDS, THF, -78 °C, 1 h; ii) ZnCl₂, DCM, 10 min; iii) Me₂CO, 15 min, 90 %; VIIIbi) MeSO₂Cl, NEt₃, 0 °C, 2 h; ii) Al₂O₃, H⁺ 75 %; VIIIc) HF, H₂O, MeCN, RT, 2 h, 83 %; VIIIId) C₁₂O₃Cl₃H₉, Toluol, NEt₃, 80 °C, 1 d, 84 %.

5.4.4 Zusammenfassung des zweiten Synthesepfades

In diesem Synthesepfad gelang es, durch den thermodynamischen Silylenolether, welcher mithilfe des Kharasch-Reagenzes dargestellt wurde, den gewünschten Alkohol **6** aus (*S*)-Carvon (**2**) mit Nitrosobenzol zu oxidieren. Es wurde eine Ausbeute von 6 % erzielt.

Demgegenüber gelang es mithilfe eines CuAlO_x Katalysators, diese Ausbeute auf 55 % zu erhöhen. Dabei lag der *dr* bei 4:1.

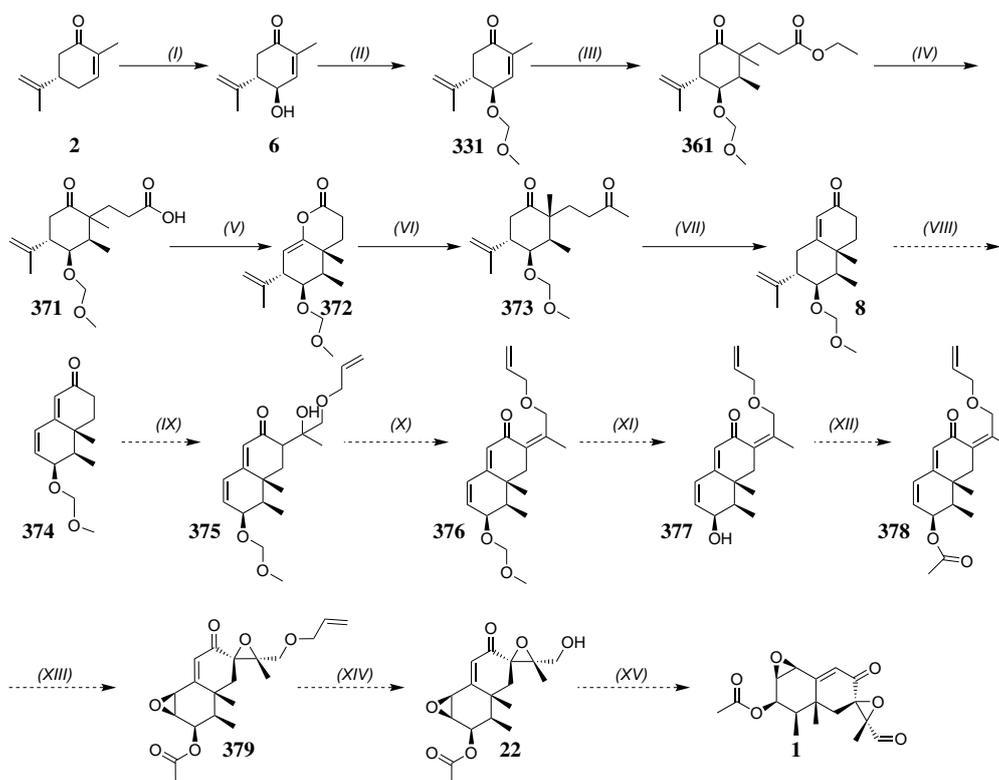
Methylierung der β -Position des Alkohols **6**, ist nur mit einem Grignard-Reagenz und Ausbeuten von 80 % möglich. Dagegen war das Gilman-Cuprat nur bei den methoxymethyl (**331**) und methylgeschützten (**330**) Alkoholen mit 80 % und 42 % erfolgreich. Die basenkatalysierte Robinson-Anellierung dieser Substrate war nicht erfolgreich. Dieses Phänomen wurde auch in der Literatur beschrieben.

Bei der Gilman-Reaktion entsteht ein Enol, welches mit Elektrophilen oder mit Silylschutzgruppen reagieren kann. Dabei wird, im Falle von Trimethylsilylchlorid, die Stereochemie der Methylgruppe an der β -Position des Alkohols **6** geändert.

Das Elektrophil Methylvinylketon, konnte das gewünschte Produkt **8** nur mit 15 % erzielen. Die daraus folgenden Derivate von Methylvinylketon **353** und **354** zeigten keine Produktbildung. Die Verwendung von 3-Brompropionsäureethylester (**7**) konnte jedoch Ausbeuten von 80 % und einem *dr* von 73:27 erzielen.

Ausgehend von den guten Ausbeuten mit 3-Brompropionsäureethylester (**7**), konnte die Fujimoto-Belleau Sequenz durchgeführt werden. In dieser, wurde Enollacton **372**, mit einer 25 %igen Ausbeute über zwei Stufen dargestellt. Der Bizyklus **8** konnte mit 12 % Ausbeute, über zwei Stufen, dargestellt werden.

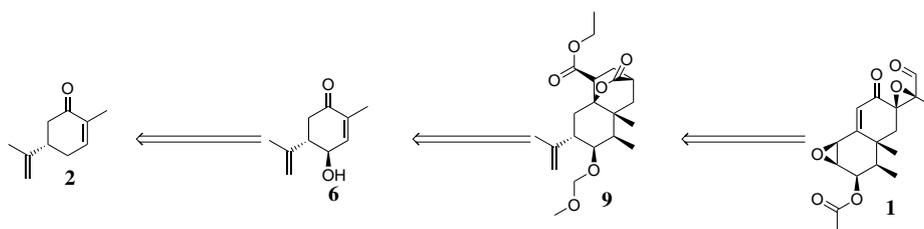
Daneben konnte mithilfe der Tandemreaktion mit 3-Brompropionsäureethylester (**7**), Trizyklus **9** dargestellt werden. Eine mögliche Erklärung zu dem Mechanismus wurde mit Experimenten in dem dritten Syntheseplan untersucht. Weitere davon ausgehende Synthesemöglichkeiten werden im nächsten Abschnitt genauer erläutert.



Schema 66: Syntheseübersicht des zweiten Syntheseplans. Die Synthesen mit den durchgehenden Pfeilen waren erfolgreich, wohingegen die Synthesen mit den gestrichelten Pfeilen geplant waren. Reaktionsbedingungen:

I) CuAlOx , KOtBu , EtOH , 55 %; II) MOM-Cl , DIPEA , DMAP , 63 %; III) Me_2CuLi , THF , $\text{BrC}_2\text{H}_4\text{COOEt}$, 80 %; IV) LiOH , MeOH , H_2O ; V) Ac_2O , AcONa , 25 % über zwei Stufen; VI) MeLi , Et_2O ; VII) KOH , MeOH , H_2O , 12 % über zwei Stufen; VIIIa) O_3 b) $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2$, $\text{Fe}(\text{BF}_4)_2$; IX) LDA , ZnCl_2 , $\text{C}_6\text{O}_2\text{H}_{10}$; X) Tf_2O , NEt_3 ; XI) HCl ; XII) Ac_2O , Pyridin , DMAP ; XIII) *m*CPBA; XIV) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, K_2CO_3 ; XV) IBX

5.5 Dritter Synthesepfad



Schema 67: Startpunkt **2**, wichtige Intermediate **6** und **9** zu dem Zielmolekül **1** in dem total-synthetischen Versuch des dritten Synthesepfad.

In dem vorherigen Synthesepfad, wurde die Bildung eines Trizyklus **9**, bei der Kaskadenreaktion von Enon **331** mit Me_2CuLi und 3-Brompropionsäureethylester (**7**) beschrieben. Ausgehend von (*S*)-Carvon (**2**), lässt sich diese Verbindung innerhalb von drei Stufen darstellen. Der vierte Synthesepfad behandelt den Mechanismus bei der Bildung des Trizyklus **9** und alternative Syntheserouten vom Trizyklus **9** zu PR Toxin (**1**).

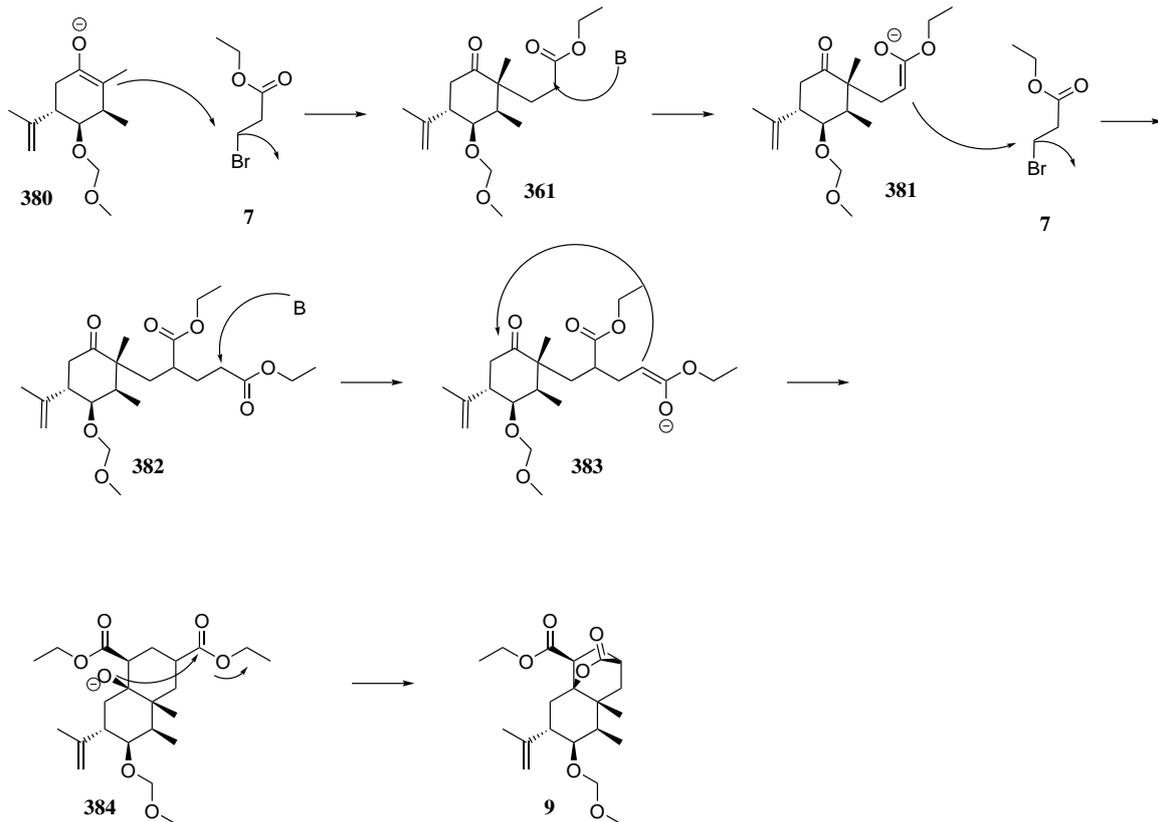
Ein mechanistischer Erklärungsversuch für die Bildung des Trizyklus **9**, ist die basenkatalysierte Reaktion von 3-Brompropionsäureethylester (**7**) (Schema 68). Durch die Gilman Reaktion entsteht das Enolat **380**, welches ein 3-Brompropionsäureethylester (**7**) angreifen kann. Dessen azides Proton in Nachbarschaft zum Ester wird dann abstrahiert. Das Enolat **381** greift einen zweiten 3-Brompropionsäureethylester (**7**) in einer nukleophilen Substitution an. Nach erneuter Abstraktion eines Protons des Esters **382**, erfolgt der Angriff an die Carbonylfunktion zum Molekül **384**. Das hierbei entstehende Enolat vollzieht eine Umesterung zum Trizyklus **9**.

In diesem Mechanismus ist nicht genau definiert, was als Base fungieren kann. Ob es sich um das in der Reaktion befindliche Methyllithium handelt, ist nicht eindeutig verifizierbar. So ergab eine Erhöhung der Menge von Methyllithium, wie in der Tabelle 8 beschrieben, keine signifikante Erhöhung der Produktmenge.

Zusätzlich ist eine Insertion von Me_2CuLi in Halogenalkanen zwar in der Literatur^[255] beschrieben, diese kann aber nur eine Substitution von Brom zu Methyl in 3-Brompropionsäureethylester (**7**) erklären, die vorliegende Reaktion jedoch nicht.

Das Enolat **380**, könnte anstelle der nukleophilen Substitution von Brom, auch die Esterfunktionalität von 3-Brompropionsäureethylester (**7**) angreifen. Diese Produkte wurden nicht isoliert.

Wie auch im Totalionenchromatogramm in Abbildung 12 ersichtbar, gibt es zwar zwei Hauptprodukte die isoliert und charakterisiert werden konnten, aber auch sehr viele kleine Nebensignale. Somit sind die Reaktionen zwar theoretisch denkbar, können aber bisher nicht bestätigt werden.



Schema 68: Erster vorgeschlagener Mechanismus zur Bildung von Trizyklus **9** aus Enon **331**. Hierbei erfolgt eine basenkatalysierte Reaktion und zwei nukleophile Substitutionen. Schließlich wird durch eine Umesterung der Trizyklus gebildet.

Weiterhin wurde beobachtet, dass die Farbe der Reaktion sich je nach Menge von 3-Brompropionsäureethylester (**7**) veränderte.

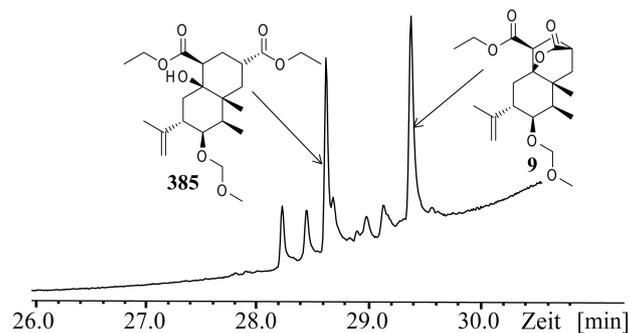


Abbildung 12: Totalionenchromatogramm mit den Verbindungen **9** und **385**.

So war im Falle von 2.5 Äquivalenten 3-Brompropionsäureethylester (**7**), eine tiefgrüne Lösung und im Falle von 25 Äquivalenten 3-Brompropionsäureethylester (**7**), eine tiefrote Lösung

sichtbar.

Weiterhin wurde bei 25 Äquivalenten 3-Brompropionsäureethylester (**7**), fast nur der offenkettige Ester **361** beobachtet. Bei 2.5 Äquivalenten wurde er jedoch nicht beobachtet. Bei fünf Äquivalenten wurde die Bildung des offenkettigen Esters **361** wieder beobachtet (Tabelle 8). Dies führte zu Ausbeutenverlusten des Trizyklus.

Tabelle 8: Reaktionsuntersuchung bei der Bildung des Trizyklus **9** aus Enon **331**. t_1 ist die Reaktionszeit von Me_2CuLi und Enon **331**. t_2 ist die Dauer der Zugabe von 3-Brompropionsäureethylester (**7**) und t_3 ist die Reaktionszeit nach der Zugabe von 3-Brompropionsäureethylester (**7**). Die Konzentration bezieht sich auf das Startmaterial **331**. Die Ausbeute wurde mittels GCMS ermittelt.

	t_1	t_2	t_3	c (M)	Temperatur	Additiv	7 [eq]	Ausbeute [%]
1	1 h	1 min	14 h	0.4	0 °C		2.6	20
2	10 min	1 h						21
3	1 h	2 h	1 min					9
4		1 h	48 h					20
5			0.5	11				
6	0.2		20					
7				0.05				47
8	2 h	1 h	14 h	0.1	-20 °C			44
9					-40 °C			0
10								
11	1 h				0 °C	+ MeLi		23
12						+ H ₂ O		0
13							5	10

Somit hat die Menge von 3-Brompropionsäureethylester (**7**) einen starken Einfluss auf die Reaktion. Dies ist in dem Sinne interessant, da bei erhöhter Menge von 3-Brompropionsäureethylester (**7**) die Reaktion bei Verbindung **361** endet und bei einer geringeren Menge das komplexere Molekül **9** entsteht. Dies deutet darauf hin, dass die Base in räumlicher Nähe zum Substrat sein muss und bei einem Überschuss an 3-Brompropionsäureethylester (**7**) die 3-Brompropionsäureethylester (**7**) dimerisiert werden. Durch die hohe Überschusskonzentration von 3-Brompropionsäureethylester (**7**) wird die Dimerisierung von 3-Brompropionsäureethylester (**7**) vor der Weiterreaktion von Verbindung **361** zu Trizyklus **9** favorisiert.

Wie in Tabelle 8 ersichtlich, gibt es keinen Unterschied, wie schnell 3-Brompropionsäureethylester (**7**) zugegeben wird (t_2). Weiterhin verringert sich die Ausbeute, wenn die Reaktion sofort nach der Zugabe aufgearbeitet wird (t_3). Somit ist die Zyklisierung eine langsame Reaktion. Eine Verlängerung der Reaktionszeit (t_3) auf 48 Stunden, verändert die Ausbeute nicht. Die Konzen-

tration spielt hingegen eine wichtige Rolle. Je konzentrierter die Lösung ist, desto geringer ist die Ausbeute. Weiterhin wird kein Produkt isoliert, wenn die Reaktion zu kalt ($-40\text{ }^{\circ}\text{C}$) abläuft.

Neben der Base, kann auch die Koordinationen der Estergruppe an Kupferionen, die Bildung des Enolats für die Dimerisierung unterstützen. Um diesen Einfluss auszuschließen, wurde zusätzliches Kupferiod zugegeben. Wie auch bei einem Zusatz von zusätzlichem Methyllithium, findet keine Zunahme an Ausbeute statt. Schließlich sind, wie auch zu erwarten war, Spuren von Wasser negativ für die Reaktion.

Die in der Tabelle 8 angegebenen Ausbeuten sind mittels Gaschromatographie, ermittelt worden. Die isolierten Ausbeuten verringern sich durch die notwendigen, wiederholten, chromatographischen Reinigungen. Die Mithilfe von GCMS bestimmte Ausbeute von Trizyklus **9**, war mit 47 % höher, als die isolierte Ausbeute von 29 %. Ähnliches gilt für das offenkettige Molekül **385** (Abbildung 56 im Anhang), bei dem die isolierte Ausbeute mit 18 % geringer war, als die durch GCMS detektierte Ausbeute von 24 %.

Wie oben erwähnt, kann die Bildung des Trizyklus, je nach Zugabe von 3-Brompropionsäureethylester (**7**), gesteuert werden. So sinkt die Ausbeute bei der Zugabe von fünf Äquivalenten des Bromesters (**7**) um die Hälfte. Zudem könnten die äquivalenten Mengen, im Bereich zwischen 2 und 5, ebenfalls eine starke Auswirkungen auf die Ausbeute haben. Dies wurde aber in dieser Arbeit nicht weiter untersucht.

In dem oben stehenden Mechanismus (Schema 68) wird der Einfluss der Kupfermetalle nicht beachtet. Das die aber ein wichtiger Parameter sein können, kann von der starken Farbänderung je nach Menge von 3-Brompropionsäureethylester (**7**) geschlossen werden. Somit kann ein Koordinationsmechanismus durch die Metallionen auch Grundlage für die Bildung des Trizyklus **9** sein. Bisher gibt es meines Wissens nach in der Literatur keine Beobachtungen einer basenkatalysierten Reaktion bei der Gilman Reaktion und dementsprechend auch keine mechanistischen Untersuchungen dazu.

Trotz verschiedener Konzentrationen, gelang eine Umlagerung des offenkettigen Molekül **385** in den Trizyklus **9**, weder mit LiOH, noch mit KOH, oder Diazabicycloundecen. Eine Base, welche nicht zu nukleophil ist, um den Ester zu spalten und gleichzeitig vom sterischen Anspruch zwischen Hydroxid und Diazabicycloundecen liegt, könnte hierbei helfen.

Die Struktur **9** wurde kristallographisch untersucht und ist in Abbildung 13 sichtbar. Diese enthält bei genauerer Betrachtung, viele der im PR Toxin gewünschten Funktionalitäten. Auf Grund dessen wurden neue Routen durchdacht, welche im Schema 73 ersichtlich sind.

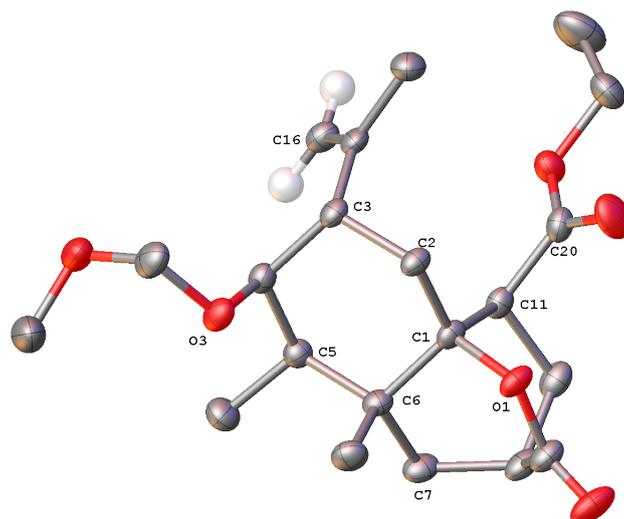
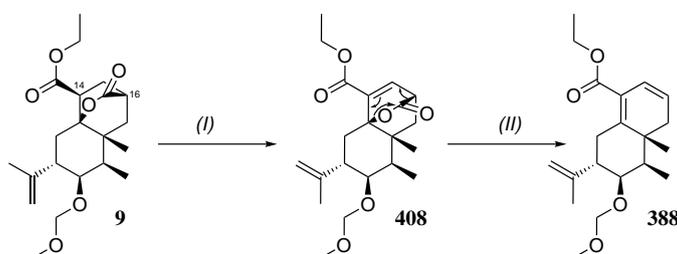


Abbildung 13: Kristallographische Analyse vom Trizyklus **9**. Kristallographische Parameter sind in den Tabellen 15, 16 und 17 im Anhang genannt.

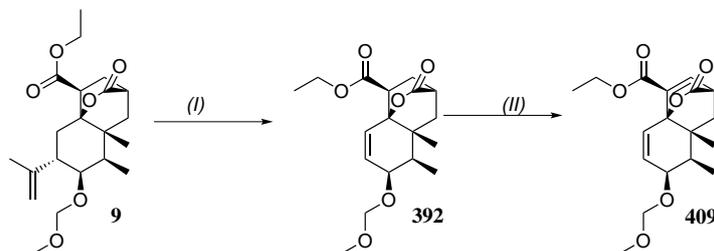


Schema 69: Geplante Vorstufe für die Retro-Diels-Alder-Reaktion.

Um auf den gewünschten Bicyklus zu kommen, muss der verbrückte Ester entfernt werden. Ein Einbau einer Doppelbindung würde eine Retro-Diels-Alder-Reaktion^[256–258] erlauben, in welcher CO₂ freigesetzt werden könnte. So würde bei erhöhten Temperaturen das Zerfallsprodukt **388** entstehen (Schema 69). Ausgehend von diesem Dien, sollte eine Ozonolyse das Trien **390** aufbauen (Schema 73). Bei dem Trien handelt es sich um ein $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ -Doppelbindungssystem und um eine elektronenreichere Doppelbindung, welche durch literaturbekannte Reaktionen, selektiv epoxidiert werden könnte. Dieses Epoxid **391** kann, je nach gewünschtem Produkt, zu **396**, beziehungsweise mit verschiedenen Grignardreagenzien, zu **400** umgesetzt werden. Dabei sind die Wege der nachfolgenden Schritten ähnlich. So soll bei beiden der entstehende Alkohol oxidiert werden und eine Decarboxylierung zum Produkt **398**, beziehungsweise **402** erfolgen. Eine Abspaltung der MOM-Gruppe von Enon **398** könnte ein bisher noch nicht charakterisiertes, aber biosynthetisch mögliches Intermediat **399** bedeuten.

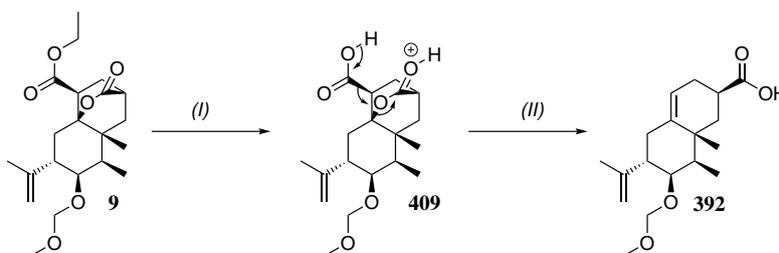
Bei der anderen Möglichkeit muss die MOM-Gruppe zum Acetat ausgetauscht werden. Es

fehlen dann noch Epoxidations-, Oxidations- und Entschützungs-schritte um zum PR Toxin (**1**) zu gelangen.



Schema 70: Geplante Ozonolyse von Trizyklus **9** mit Ozon und $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2$, $\text{Fe}(\text{BF}_4)_2$.

Wie auch in anderen Totalsynthesen, ist die Reihenfolge der Stufen wichtig. Um die Zugänglichkeit der Abstraktion des *ortho*-aciden Wasserstoffatoms, welches für die Retro-Diels-Alder-Reaktion wichtig ist, zu erhöhen, wurde eine Route über eine Ozonolyse und eine nachfolgende Retro-Diels-Alder-Reaktion konzipiert (Schema 70 und 73). Vorteil wäre hier, dass das Ozon nur eine Doppelbindung angreifen kann.



Schema 71: Geplante Verseifung des Trizyklus **9** und anschließender säurekatalysierte Decarboxylierung.

Schließlich wäre eine säureinduzierte Öffnung des verbrückten Esters, inklusiver einer Decarboxylierung zum Produkt **392** möglich (Schema 71 und 73). Darauf aufbauend, könnte eine allylische Oxidation, das Keton **393** liefern. Eine nachfolgende Decarboxylierung, gefolgt von einer Ozonolyse, würde Produkt **395** erzeugen. Die zwei vorhin genannten Wege (Ozonolyse und Retro-Diels-Alder-Reaktion), könnten nachfolgend eingeschlagen werden (Schema 73). Die Einführung der Doppelbindung zur Retro-Diels-Alder-Reaktion, wurde experimentell als Erstes untersucht. Hierbei sollte mithilfe einer Base, in Nachbarschaft zum verbrückten Alkohol, PhSeBr an Position 14, eingeführt werden. Dies gelang bei verschiedenen Temperaturen weder mit LDA ^[259–261], NaH , KHMDS oder Pyridin. Eine Abstraktion des anderen aziden Protons am verbrückenden Kohlenstoff (Position 16), kann aufgrund der Ringregel von verbrückten Systemen, nicht durchgeführt werden.^[262]

Das die gerade beschriebenen Bedingungen misslingen, kann anhand der Kristallstruktur begründet werden (Abbildung 13). An dieser zeigt das zu abstrahierende Proton nach innen. Zusätzlich wird es von sterisch anspruchsvollen Gruppen, wie der Isopropenylgruppe, von unten und durch die Ester von oben abgeschirmt.

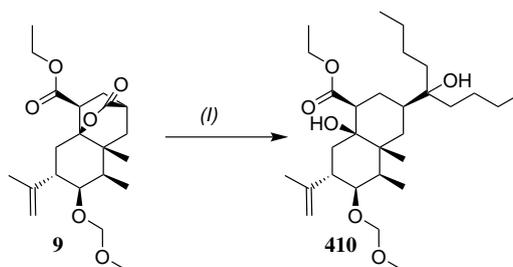
Daneben wurde mithilfe von 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon, beziehungsweise 2-Iodoxybenzoesäure^[263] versucht, die Doppelbindungen einzuführen, welches in beide Fällen nicht zu einer Produktbildung führte. Die vorhin schon beschriebene Riley Oxidation mit Essigsäureanhydrid zeigte zwar eine Reaktion, hierbei entstanden jedoch Produktgemische, die nicht getrennt werden konnten. Neben der gewünschten Abstraktion des Protons, gibt es im Molekül auch eine exozyklische, elektronenreiche Doppelbindung, die allylische Oxidation zu verschiedenen Produkten erlaubt.

Um wie oben erwähnt, die Zugänglichkeit zu erhöhen, wurde Produkt **9** ozonolysiert. Erste Versuche zeigten keinen Umsatz. Eine Erhöhung der Temperatur lieferte ein Produktgemisch, welches mit Normalphasenchromatographie nicht getrennt werden konnten. Wie auch bei der im vorherigen Kapitel beschriebenen Ozonolyse der Substrate **335** und **350**, welche nur im Falle des geschützten Alkohol **335**, ein α,β -ungesättigtes Enon **351** produzierten, kann hier der fehlende Einfluss der Ketogruppe der Grund für die unselektive Ozonolyse sein (Schema 61).

Als dritte Alternative wurde die säurekatalysierte Decarboxylierung mit vorheriger Abspaltung der Estergruppe untersucht. Hier entstand wieder eine Mischung aus nicht trennbaren Produkten. Als Grund dafür, wurde die Möglichkeit der säureinduzierten Öffnung des verbrückten oder exozyklischen Esters, sowie die Abspaltung der MOM-Gruppe und darauf folgende Nebenreaktionen, vermutet.

Somit konnte keine der Routen in Schema 73 realisiert werden. Nach Betrachtung der Struktur wurde allerdings klar, dass ein nukleophiler Angriff an der verbrückten Esterfunktionalität bevorzugt wird. Dies wurde durch die erfolgreiche Isolation von Verbindung **410** bestätigt (Schema 72).

Aus diesem Grund wurden neue Routen, wie es in Schema 74 ersichtlich ist, entwickelt. Dabei soll bei der Zugabe von einem Äquivalenten Methyllithium, der Ester **9**, zum Keton **411**, selektiv umgesetzt werden. Die nachfolgenden Schritte ähneln den im Schema 73 dargestellten Überlegungen und enthalten Decarboxylierungen, allylische Oxidationen und Ozonolysen. Weiterhin kann die Ketogruppe, wie auch in der Synthese von RICLEA und DICKSCHAT beschrieben, von der zyklischen Ketogruppe in der Reaktion unterschieden werden.^[1] Das Produkt **415** könnte mithilfe einer Corey-Seebach Umpolung und der Reaktion mit Acetaldehyd, gefolgt von Eli-



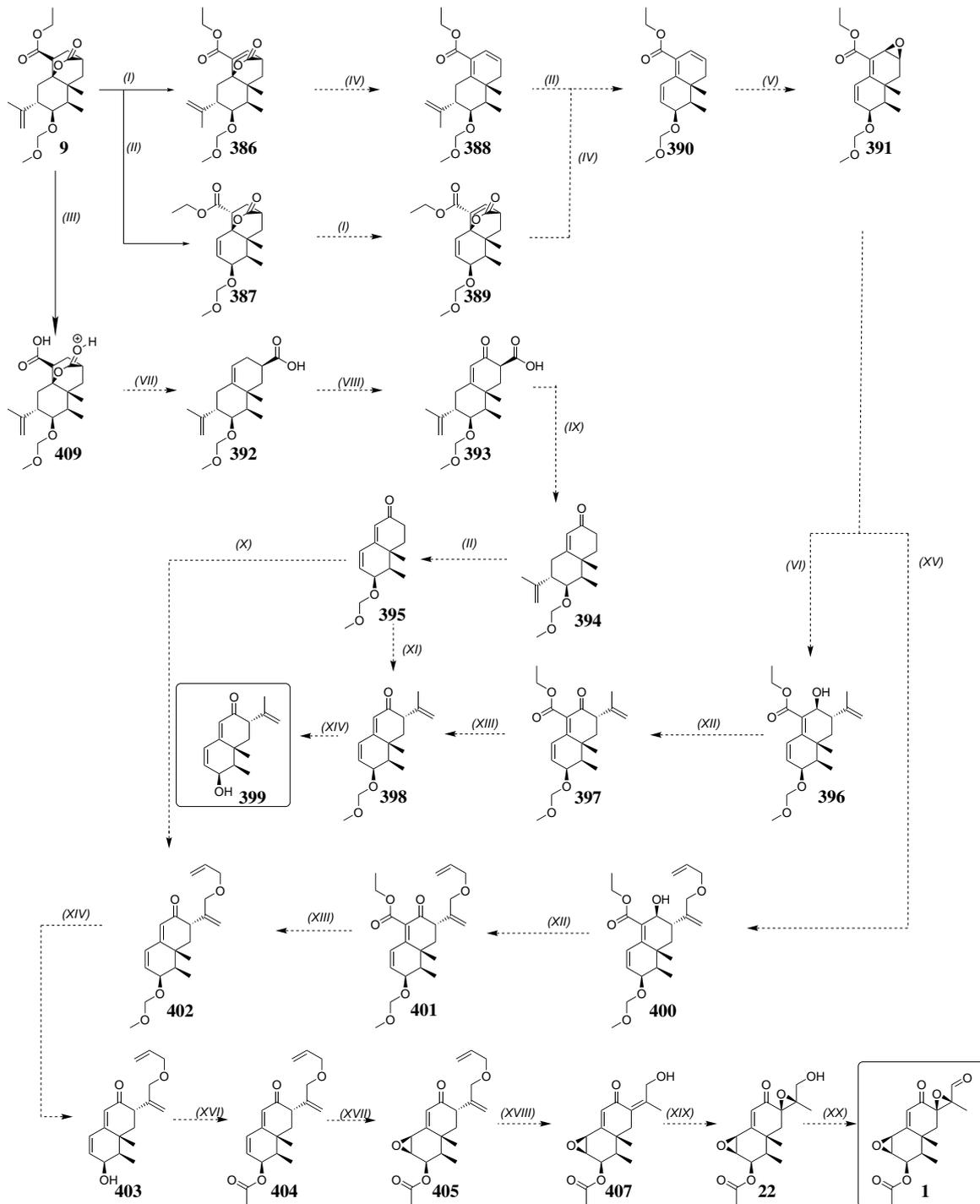
Schema 72: Reaktion des Trizyklus **9** mit *n*-BuLi lieferte Produkt **410** mit 42 % Ausbeute (Abbildung 80 im Anhang).

minierung erzielt werden. Danach müsste die MOM-Gruppe abgespalten und die Estergruppe, sowie die Epoxide, eingebaut werden.

Demgegenüber bedeutet die Zugabe von zwei Äquivalenten Methyllithium, dass ein terminaler Alkohol **408** entstehen kann. Die oben beschriebenen Reaktionen können somit zu Eremofortin A führen. Bei diesem Naturstoff ist noch nicht klar, ob es sich hierbei um ein Nebenprodukt der Biosynthese handelt. Eine Isotopenmarkierung, durch ein ^{13}C -markiertes Methyllithium, kann die Transformation von Eremofortin A zu PR Toxin bestätigen.

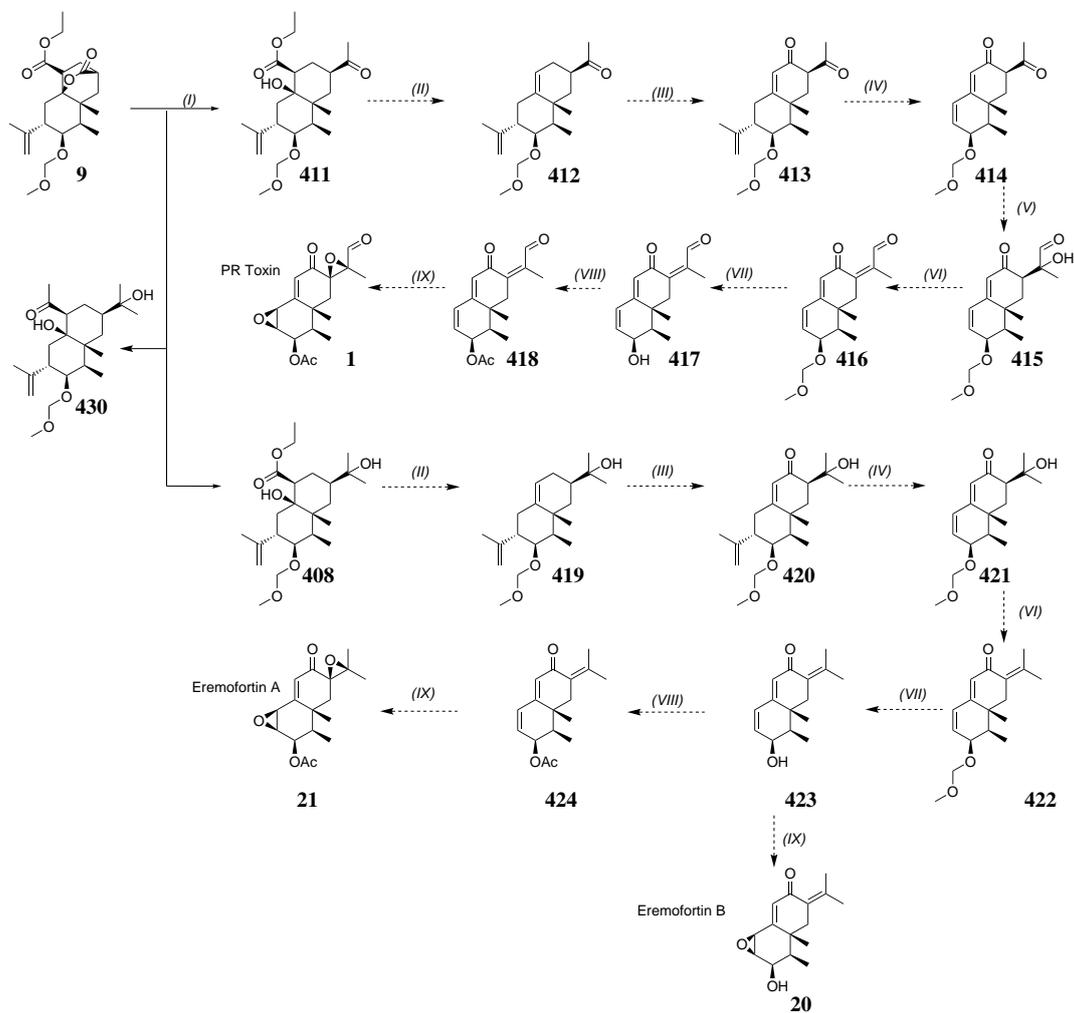
Die gerade beschriebenen Angriffe mit Methyllithium waren erfolgreich. Hierbei konnten sowohl **411**, als auch **408**, selektiv erzielt werden. Eine Zugabe von drei Äquivalenten Methyllithium lieferte das erwartete exozyklische Keton und den exozyklischen Alkohol **430**.

Diese erfolgreiche Reaktion kann Ausgang für weitergehende Untersuchungen in der Totalsynthese von PR Toxin und den anderen Eremofortinen sein.



Schema 73: Syntheseübersicht des dritten Synthesepfades. Die Synthesen mit den durchgehenden Pfeilen wurden getestet, wohingegen die Synthesen mit den gestrichelten Pfeilen geplant waren. Reaktionsbedingungen:

Ia) LDA, PhSeBr b) H_2O_2 ; IIa) O_3 b) $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2$, $\text{Fe}(\text{BF}_4)_2$; III) HCl; IV) Δ ; V) *m*CPBA; VI) BrMgC_3H_5 ; VII) KOH; VIII) SeO_2 ; IX) KOH; Xa) LDA, ZnCl_2 , $\text{C}_6\text{O}_2\text{H}_{10}$ b) TiF_2 , NEt_3 b) *i*Pr₂NEt; XII) IBX; XIII) KOH; XIV) HCl XV) $\text{BrMgC}_6\text{OH}_9$; XVI) Ac_2O , Pyridin, DMAP; XVII) *m*CPBA; XVIII) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, K_2CO_3 ; XIX) *S,S*-Diethyltartrat, $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$, *t*-BuOOH XX) IBX



Schema 74: Zweite Syntheseübersicht des dritten Synthesepfades. Die Synthesen mit den durchgehenden Pfeilen waren erfolgreich, wohingegen die Synthesen mit den gestrichelten Pfeilen geplant waren. Reaktionsbedingungen:

I) MeLi; II) KOH; III) SeO₂; IVa) O₃ b) Cu(BF₄)₂, Fe(BF₄)₂; Va) C₄S₂H₆, *n*BuLi b) C₆H₅I(OCOCF₃)₂ VI) CeCl₃; VII) HCl; VIII) Ac₂O, Pyridin, DMAP; IX) *m*CPBA; X) *m*CPBA

5.5.1 Zusammenfassung von dem dritten Synthesepfad

In diesem Synthesepfad wurde der Mechanismus der Bildung von Trizyklus **9** untersucht und ein mechanistischer Vorschlag diskutiert. Ausgehend von dieser Verbindung wurde versucht, eine Doppelbindung in den Zyklus einzubauen, um eine Retro-Diels-Alder-Reaktion durchzuführen. Dieser Einbau, sowie die Ozonolyse der Isopropenylengruppe, gelang nicht. Eine säurekatalysierte Öffnung des Brückenkopfes war unselektiv. Mithilfe von Methyllithium, konnte die Esterbrücke schließlich bei einem Äquivalent Methyllithium, selektiv zum Keton **411** transformiert werden. Bei zwei Äquivalenten Methyllithium, konnte die Esterbrücke zum Alkohol **408** transformiert werden. Erst bei Zugabe von drei Äquivalenten Methyllithium, wurde auch der exozyklische Ester **430** angegriffen. Ausgehend von diesen positiven Erfahrungen, wurden Synthesesequenzen zu dem Zielmolekül PR Toxin (**1**) vorgeschlagen.

6 Beiträge zur Biosynthese von PR Toxin

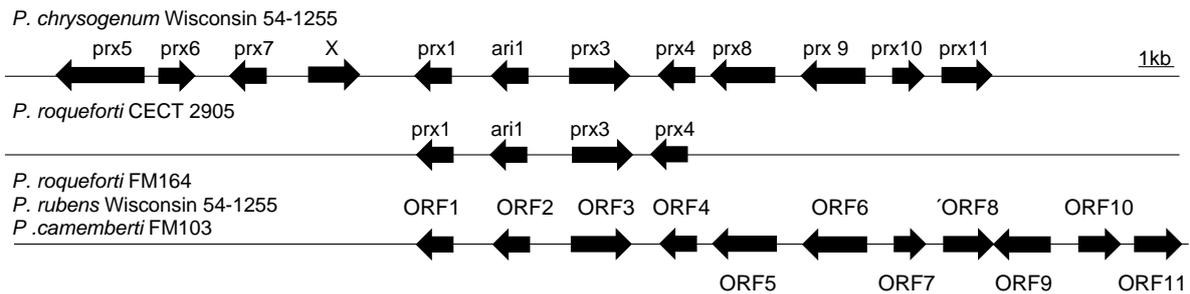


Abbildung 14: Gencluster von PR Toxin in den verschiedenen Organismen: *Penicillium chrysogenum* Wisconsin 54-1255, welches auch unter *Penicillium rubens* Wisconsin 54-1225 bekannt ist, wurde in Analogie zu *P. roqueforti* CECT 2905, von der Gruppe Hidalgo 2014 miteinander verglichen. 2017 wurden die Gencluster von *P. roqueforti* FM164 und *P. camemberti* FM103 hinzugefügt, welche die gleichen Gensequenzen wie *P. chrysogenum* besitzen. Das Gen X ist ein Pseudogen und kommt in der Tabelle 2 nicht vor.^[156,157]

Wie in Abbildung 14 und der dazugehörigen Tabelle 2 (Abschnitt Kenntnisstand in dieser Arbeit) ersichtlich, wurde 2014 ein Gencluster in *Penicillium chrysogenum* Wisconsin 54-1255, mit elf Genen und ein Gencluster von vier Genen in *P. roqueforti* CECT 2905, publiziert.^[156] Ausgehend von diesem Kenntnisstand, wurde der Plan entworfen, die mRNA von *P. roqueforti* NRRL 849 zu isolieren und mit Hilfe der reversen Transkriptase in cDNA umzuwandeln.

Im nächsten Schritt sollte die cDNA mithilfe des, in der Gruppe existierenden Protokolls, zunächst durch homologe Rekombination in *S. cerevisiae*, in das Plasmid pYE-Express eingebaut werden. Nach dem Transfer dieses Plasmids in *E. coli* BL21, können die gewünschten Enzyme, mittels Isopropyl- β -D-thiogalactopyranosid (IPTG) Zugabe, exprimiert werden. Die Umwandlung von mRNA in ein Plasmid, welches dann in *E. coli* exprimiert werden kann, ist auch in der Literatur beschrieben.^[264,265]

Mithilfe der potentiellen Metaboliten, die bei der Totalsynthese dargestellt werden, sollten die Funktion der Enzyme, mittels *in vitro*-Studien, genauer untersucht werden. Dies würde ein vollständigeres Bild der Biosynthese von PR Toxin ergeben.

Die Isolation der mRNA und die reverse Transkription in die cDNA, wurde analog zu der Publikation^[266] getestet. Da dies nicht gelang, wurde dieses Protokoll durch eine Reihe von Versuchen optimiert. Die einzelnen Schritte des Protokolls sollen nun im Folgenden näher erläutert werden.

Im ersten Schritt erfolgte die Trennung des Pilzes von dem Medium in, beziehungsweise auf

welchem er gewachsen war. Die Literatur, wie es auch im Kenntnisstand beschrieben wurde, nutzte feste Medien wie Reis, oder Getreidekörner, um PR Toxin zu produzieren.^[267] Durch die genetische Verknüpfung zwischen PR Toxin, Mycophenolsäure, Penicilin und Patulin, könnten andere Medien, oder ungünstige Bedingungen, die Produktion von PR Toxin inhibieren.

Aus diesem Grund wurden erste Versuche, mit den von DICKSCHAT und RICLEA^[1] beschriebenen Bedingungen zur Kultivierung von *P. roqueforti* NRRL 849, durchgeführt.

Hierbei wurde versucht einerseits den Pilz mit dem Reiskorn als Nährmedium und andererseits durch vorsichtiges Abtrennen von dem Reiskorn ohne Nährmedium, genügend Pilzmaterial zu analysieren. Dies gelang auch bei verschiedenen Variationen nicht. Aus diesem Grund wurde *P. roqueforti* NRRL 849 in CM-Flüssigmedium wachsen gelassen.^[266] Dadurch verkürzt sich die Zeit von Inokulation bis zur mRNA Isolation von 22, auf fünf Tage. Hierdurch konnte mit dem nachfolgenden Protokoll, erfolgreich mRNA isoliert werden.

Nachdem der Pilz mit einer 0,9 %igen Salzlösung^[268] gewaschen wurde, wurde er getrocknet. Beim darauffolgenden Mörsern, werden die Zellwände zerstört und die mRNA wird freigelegt. In diesem Zustand können vorhandene RNAsen die mRNA sehr leicht abbauen, sodass eine schnelle Abtrennung der restlichen Zellbestandteile essenziell ist. Dazu wird die Lösung auf eine Säule transferiert und zusätzlich, die fälschlicherweise gebundene DNA, in einem Waschprozess entfernt. Die Elution der mRNA erfolgt mit Wasser. Neben der säulenchromatographischen Trennung gibt es beispielsweise die Chloroform-Phenol Trennung.^[269,270]

Restbestandteile von DNA werden durch DNAsen entfernt. Durch das Ausfällen von mRNA mit 70 %igem Ethanol, kann die Probe von Proteinen und überschüssigem Wasser gereinigt werden.^[270] Nachdem die mRNA wieder in Lösung gebracht wurde, kann die reverse Transkription stattfinden. Die dafür verwendete Enzymklasse stammt aus der Virusklasse 6, welche auch als Retroviren bekannt sind.^[271-273]

Bei der reversen Transkription gibt es prinzipiell zwei Möglichkeiten. Einerseits kann die selektive Auswahl durch den Gen-spezifische Primer,^[274] andererseits eine der Modifikationen im Reifungsprozess der mRNA, das Ziel für die Primer sein. Bei dem Reifungsprozess wird ein Poly-A-Schwanz^[275] und eine 5'-Cap-Struktur^[276], in der Guanin enthalten ist, gebildet.

Ein Poly-T-Primer kann den Poly-A-Schwanz in der reversen Transkriptase adressieren. Damit wird die komplett isolierte mRNA, unselektiv in cDNA umgewandelt. Dabei entsteht ein mRNA-DNA Hybrid^[277], welcher im nachfolgenden Schritt durch die RNase von dem mRNA Abschnitt befreit werden kann.

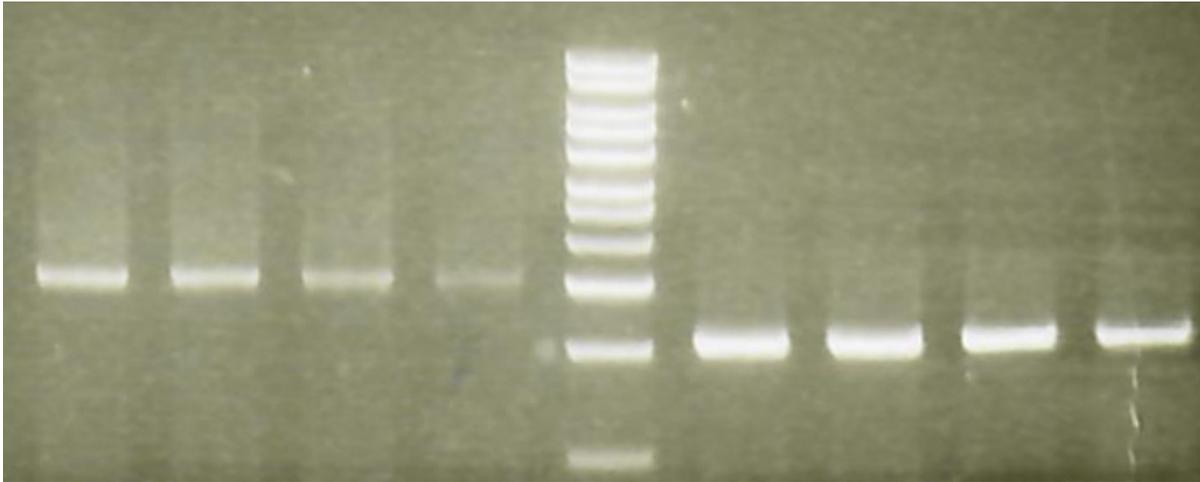


Abbildung 15: PCR Product von CDM31316 (Quinone oxidase domain, 1716 bp) und CDM31314 (Short-chain dehydrogenase/reductase SDR, 1072 bp).

Mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion, können die spezifischen cDNA-Fragmente aus der cDNA Mischung amplifiziert werden. Als Beispiel dafür, sind die PCR Produkte im Agarose Gel von CDM31314 und CDM31316 in Abbildung 15 dargestellt. In dem darauffolgendem Schritt, wird dieses PCR Produkt, mit Homologie-Armen verlängert und mit der oben beschriebenen Methode, in das Plasmid pYE-Express von *E. coli* BL21 eingebaut.

Hierbei gelang es folgende Plasmide darzustellen:

- *E. coli* BL21-pYE-Express-CDM31315
- *E. coli* BL21-pYE-Express-CDM31316
- *E. coli* BL21-pYE-Express-CDM31317
- *E. coli* BL21-pYE-Express-CDM31318
- *E. coli* BL21-pYE-Express-CDM31319
- *E. coli* BL21-pYE-Express-CDM31322

Eine Expression durch IPTG Zugabe, ergab das SDS-PAGE Gel in der Abbildung 16.

Hier zeigte sich, dass nur die Aristolochensynthase als Enzym nach der Ni^{2+} -Säule zu detektieren war. Eine Inkubation mit FPP zeigte auch im GCMS die Bildung von Aristolochen. Somit konnten die Ergebnisse von CANE^[151] *et al.* bestätigt werden. Alle anderen Enzyme waren selbst unter verschiedenen Bedingungen nicht exprimierbar. Eine Verwendung von *E. coli* BL21 (DE3) Codon+, welches ein breiteres Spektrum an Codons und damit den Unterschied

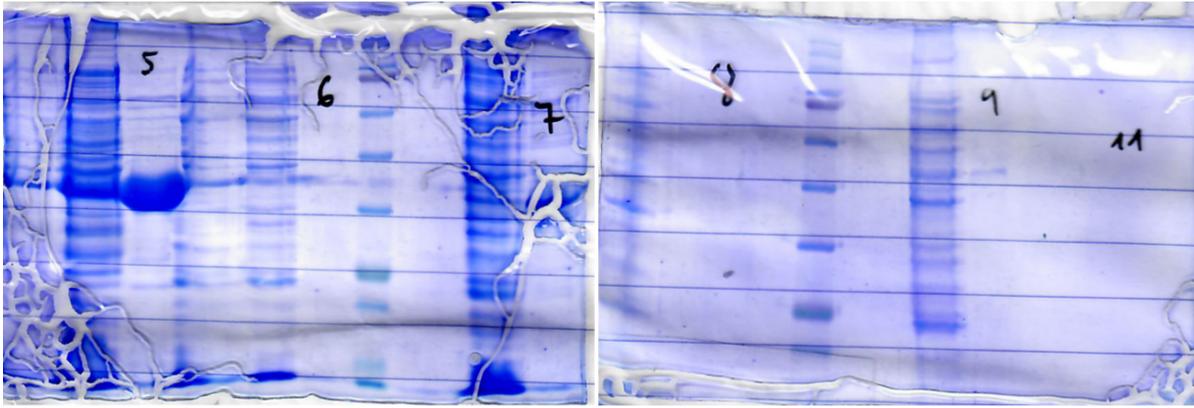


Abbildung 16: SDS-PAGE von CDM31315 (Aristolochene synthase, 39 kDa), CDM31316 (Quinone oxidase domain, 54 kDa), CDM31317 (Short-chain alcohol dehydrogenase, 35 kDa), CDM31318 (Oxidation of non-activated hydrocarbons, 61 kDa), CDM31319 (Oxidation of non-activated hydrocarbons, 65 kDa), CDM31322 (Transferase, 53 kDa) mit der Enzyme Leiter neben der Zahl 6 und 8.

an der Codonnutzung zwischen Pilzen und Bakterien ausgleichen sollte^[278], zeigte auch keine Unterschiede. Weiterhin haben *E. coli* keine natürlichen Cytochrome.^[279] Aus diesem Grund, wurde bei bakterieller Expression der Cytochrome, immer 5-Aminolevulinsäure zugegeben.

Eine Erklärung für die fehlende Expression, wäre eine Membranverankerung dieser Proteine, welches ein in der Literatur beschriebenes Phänomen ist. Daraus resultierende Schwierigkeiten, sind unter anderem Proteinfehlfaltung und Aggregation.^[280-282] So werden Cytochrome und deren Reduktasen nach ihrer Produktion im Ribosom, welche im rauen Endoplasmatischen Reticulum stattfindet, im glatten Endoplasmatischen Retikulum gebunden. Diese dabei gebildeten Cytochrome, gehören zu der Klasse 2 des Cytochromsystems.^[283] Der Umgang mit fungalen Cytochromen, wird in der Literatur als schwierig beschrieben, da sie unter anderem instabil und geringe Expression zeigen.^[284] Weiterhin hat das Medium einen starken Einfluss auf die Expression der Cytochrome.^{[285][286]} Proteinstrukturvorhersagen entsprechenden Enzyme mit I-TASSER zeigen hydrophobe Seitenketten, wie es in der Abbildung 17, an dem Enzym CDM31318, exemplarisch dargestellt wurde.

Die dafür notwendige hydrophobe Seitenkette, kann spätestens bei der Reinigung mit einer Ni²⁺-Säule, welche im wässrigen Medium stattfindet, agglomerieren. Das bisher einzige, lösliche, fungale Cytochrom, ist P450_{nor}, welches denitrifiziert.^[288]

Eine Anlagerung der hier exprimierten Proteine an die Zellwand, könnte eine Ursache für das Fehlen der Enzyme im SDS-PAGE Gel sein. Um diese Möglichkeit zu überprüfen wurde nach der Expression der jeweiligen Oxidationsenzyme die Zellwand mithilfe von Ultraschall

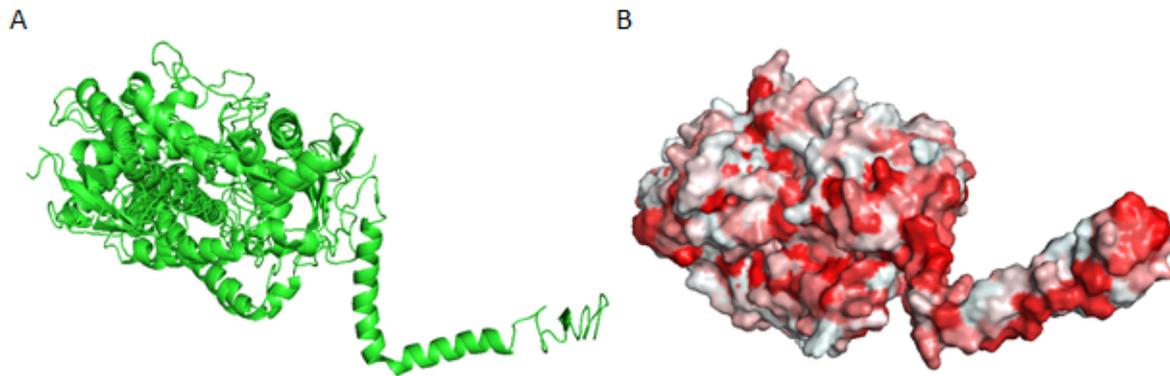


Abbildung 17: Proteinstruktur Vorhersage mit I-TASSER (A).^[287] Hierbei handelt es sich um CDM31318 (Oxidation of non-activated hydrocarbons, 61 kDa) und der hydrophobe Anker ist hierbei gut erkennbar. Die hydrophoben Aminosäuren sind rot gefärbt (B).

aufgebrochen. Zu diesen Zellen wurde das vorher, durch die Aristolochensynthese gebildete Aristolochen, zugegeben und die Zellen damit inkubiert. Eine Umwandlung des Aristolochens zu dessen oxidierten Produkten, konnte nach Extraktion und GCMS-Analyse nicht nachgewiesen werden.

Versuche, die hydrophobe Ketten, welche für die Membranverankerung verantwortlich sind, vorher zu entfernen, sind nur in wenigen Fällen erfolgreich.^[289] Ein weiterer Faktor ist, dass die membrangebundene Interaktion mit den Redoxproteinen entscheidend für die Aktivität der Cytochrome ist.^[290,291]

Da es bei den Biosynthesen um diese bisher noch unbekannt Aktivität ging, wurde von einem Abspalten der hydrophoben Kette abgesehen. Eine Lösungsmöglichkeit ist der Wechsel von *E. coli*, zu fungalen Organismen wie *S. cerevisiae*^[281,292] und *A. oryzae*.

Der in Japan in der Küche^[293] und im Labor^[294–296] häufig genutzte Pilz *A. oryzae* ist eine Möglichkeit zur Expression von Cytochromen. Dessen Genprofil zeigt einen geringen Metabolitenhintergrund und ist somit ideal für die Untersuchung von Biosynthesewegen.^[297,298]

Die hierfür genutzten Plasmide pTAex3^[299] und pAdeA^[300,301], können nicht die gewünschten Gene, mittels homologer Rekombination in *S. cerevisiae*, einbauen. Der Grund dafür ist, dass diese Plasmide nicht den dafür notwendigen Uracil-produzierenden Abschnitt besitzen.

Deswegen wurde die Seamless Ligation Cloning Extract (SLiCE) Methode^[302] angewendet. In dieser wird eine, *in vitro*- Rekombinationsreaktion mit dem bakteriellen Zellextrakt genutzt, um das offene Plasmid mit dem cDNA-Intron zu erweitern. Hierbei gelang es folgende Plasmide darzustellen:

- *E. coli* BL21-pTAex3-CDM31314
- *E. coli* BL21-pTAex3-CDM31316
- *E. coli* BL21-pAdeA-CDM31314
- *E. coli* BL21-pAdeA-CDM31314+CDM31316

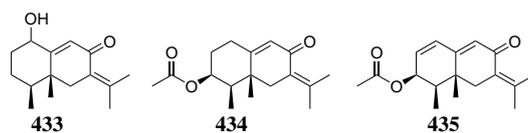
E. coli BL21-pAdeA-CDM31314+CDM31316 hat beide Genabschnitte auf dem Plasmid. Dazu wurden, ausgehend von *E. coli* BL21-pTAex3-CDM31314 und *E. coli* BL21-pTAex3-CDM31316, mittels PCR, die beiden Gene so modifiziert, dass ein homologer Genabschnitt von pTAex3 zwischen Beiden ist. Eine Verknüpfung mittels PCR, wie es in der Literatur beschrieben ist,^[303] gelang nicht. Eine doppelte, homologe Rekombination mit der SLiCE Technik war erfolgreich.

Die Erfolgsrate bei der SLiCE Methode, wird verglichen zu dem HD In-Fusion Kit der Firma Takara, in der Literatur^[302] bei etwa 30 % angegeben. Die oben genannten Plasmide, konnten erst nach vielen Versuchen dargestellt werden. Für das geplante Experiment fehlten nur noch die Aristolochensynthase (pTAex3-CDM31315) und die Chinone Oxidase (pAdeA-CDM31316). Hierbei sollte die Aristolochensynthase in der Zelle Aristolochen produzieren und in Kombination mit der Short Chain Dehydrogenase(pAdeA-CDM31314) die erste Oxidation durchführen. Mittels der Chinone Oxidase (pAdeA-CDM31316), sollte die Ketogruppe dargestellt werden. In Kombination (pAdeA-CDM31314+CDM31316) dieser beiden Produkte, sollte der Alkohol **133** detektiert werden.

Einen wichtigen Hinweis, gibt die vorgeschlagene Biosynthese der Chloreremofortine (Schema 45). Hierbei wird allylisch, zweimal zum Dialkohol **431**, hydroxyliert. Einer der Alkohole wird anschließend, durch die Chinone Oxidase, zur Ketogruppe oxidiert. Nach der Eliminierung von Wasser, entsteht Dienon **432**. Eine zweite allylische Oxidation, sollte, den in der PR Toxin Biosynthese beschriebene Alkohol **133** (Schema 21), darstellen.

Daneben isolierte die Gruppe SORENSEN^[304] *et al.* aus *P. roqueforti* DAOM, weitere Metabolite (Schema 75). Auch hier zeigt der Alkohol **433** die gleiche Struktur wie Alkohol **274** (Schema 45). Ester **434** besitzt im Gegensatz zu den Biosynthesen von HIDALGO^[156,157] *et al.*, DICKSCHAT^[1,158] *et al.* und WU^[204] *et al.* keine dritte Doppelbindung. Inwieweit der Ester **434** mithilfe der im Gencluster enthaltenen Enzyme dargestellt werden kann, gibt wichtige Hinweise auf die Biosynthese. Dienon **435** ist mit diesen Biosynthesen allerdings im Einklang.

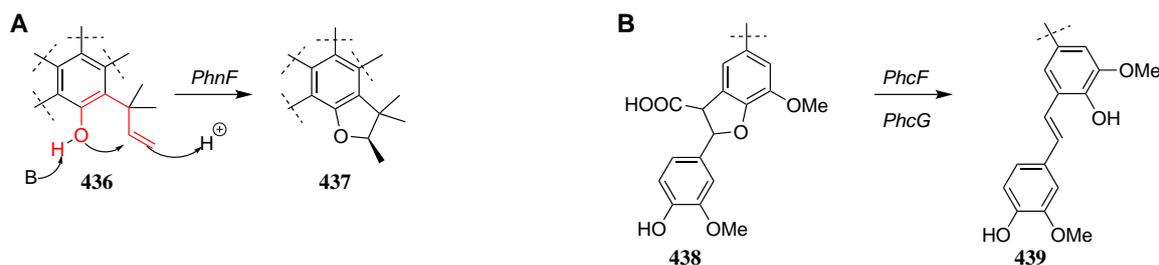
Durch das Fehlen der beiden Plasmide (pTAex3-CDM31315 und pAdeA-CDM31316) wurde nur Plasmid pTAex3-CDM31314 in *Aspergillus oryzae* eingebracht.



Schema 75: Isolierte Metabolite aus *P. roqueforti* DAOM.^[304]

Das Enzym CDM31314 (Short Chain Dehydrogenase), wurde durch den Promotor der Taka-Amylase A^[305] (Stärke), induziert. Zu diesem Pilz wurde mittels *E. coli*, dargestelltes Aristolochen zugegeben und inkubiert. Eine Extraktion und Injektion in das GCMS zeigte keine Produktbildung. Die Zellaufnahme und die geringe Menge an Aristolochen, können der Grund dafür sein.

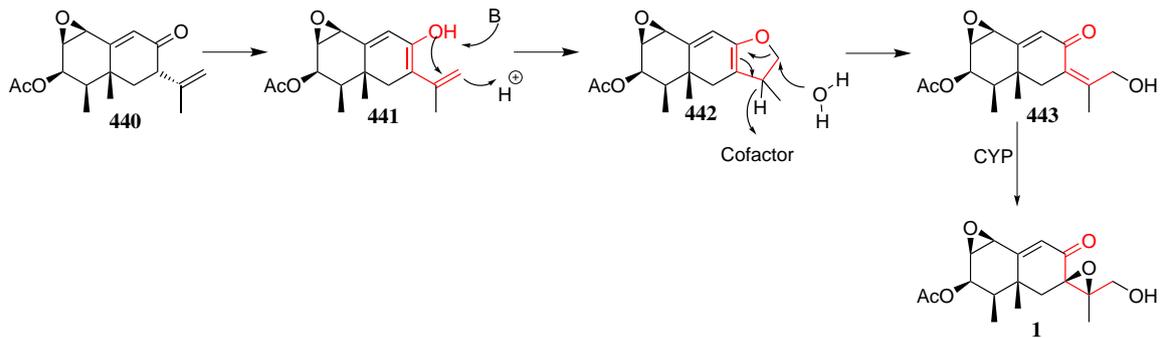
Schließlich soll kurz auf das unbekannte Protein CDM31320 (DUF3237) eingegangen werden. In dieser Enzymklasse, gibt es zwei Publikationen^[306,307] über eine intramolekulare Hydroalkoxylierung (Schema 76). Bei der Gruppe von GAO^[307] *et al.*, greift eine phenolische Alkoholgruppe die Doppelbindung im Phenol **436** an und bildet nach Protonierung den Furanring (**437**). Bei TAKAHASHI^[306] *et al.* hingegen, findet eine Öffnung der Ethergruppe **438** durch Decarboxylierung statt (Schema 76). Es wurde versucht, diese Beobachtungen, auf die Biosynthese



Schema 76: Mechanistische Vorschläge der Gruppen GAO^[307] *et al.* (A) und TAKAHASHI^[306] *et al.* (B) zu der DUF3237 Klasse.

von PR Toxin zu übertragen. Die einzige, enolische Position kann nur die Carbonylfunktion sein. Die exozyklische Doppelbindung kann, wie auch im gleichen Mechanismus der Gruppe GAO *et al.* vorgeschlagen, einen Furanring (**442**) bilden. Das relativ kleine Enzym von 35 kDa kann mit dem Cytochrom und dessen Redoxfaktor, erst den Furanring öffnen, ein Hydrid dabei aufnehmen und die allylische Doppelbindung **443** bilden. Die Epoxidation mit dem Cytochrom liefert den Naturstoff Eremofortin C (**22**) (Schema 77).

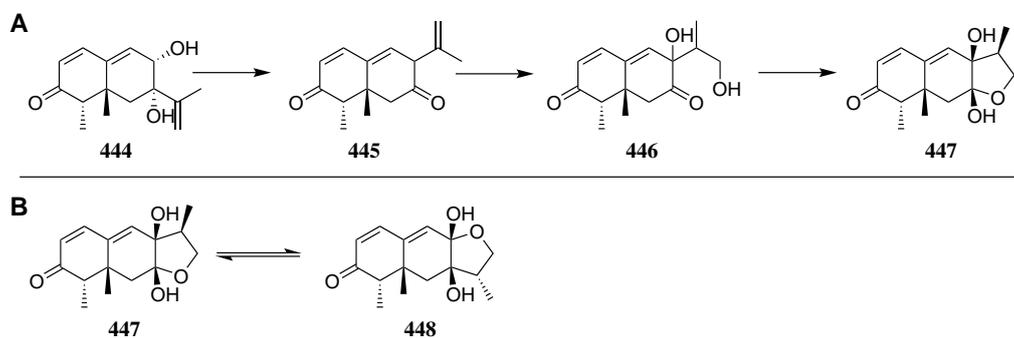
Die im Schema 77 dargestellten Reaktionen bleiben bis zur vollständigen Charakterisierung der Enzyme aber nur eine Hypothese. Dass aber der Furanring eine wichtige Rolle in der Biosynthese der Eremofortine spielen kann, zeigen zwei Publikationen der Gruppen LIU^[308] *et al.* und LIFFERT^[309] *et al.*. In der ersten wird auch eine Oxidation von **445** zu **446** und eine



Schema 77: Vorschlag einer mechanistischen Rolle von dem unbekanntem Protein CDM31320 (DUF3237), analog zum Schema 76.

Acetalisierung zum Furanring **447**, postuliert. Bisher konnten aber nur die Verbindung **445** und Periconianone C (**447**) isoliert werden. Das Intermediat **445** ähnelt dem Naturstoff Eremofortin C (**22**), wobei ein Epoxid im Eremofortin C, anstelle des quartären Alkohols vorliegt.

Ausgehend von diesen Ergebnissen, entwickelte die Gruppe LIFFERT *et al.*, eine Furan-Shuffling Hypothese zum Naturstoff Microsphaeropsisin B (**448**) (Schema 78). In beiden Fällen sind bisher keine Enzyme oder Gencluster bekannt. Daher müssen diese Hypothesen, wie auch der, in dieser Arbeit vorgeschlagene Mechanismus, mittels Enzymcharakterisierung bestätigt werden.



Schema 78: Die Gruppe LIU *et al.* konnten unter anderem die Verbindungen **444** und **447** isolieren. Ihr Biosynthesevorschlag^[308] (A) wandelt Dialkohol **444**, mittels Pinacol-Umlagerung, zu Diketon **445** um. Hydrolylierung zum zweiten postulierten Intermediat **446** und Acetylierung liefert, den isolierten Naturstoff **447**. Der von der Gruppe LIU *et al.* isolierte Naturstoff Periconianone C **447**, soll mittels einer Furan-Umwandlungs Hypothese^[309] von LIFFERT *et al.*, in den Naturstoff Microsphaeropsisin B **448** umgewandelt werden.

6.1 Zusammenfassung der Versuche zur Aufklärung der Biosynthese

Fungale mRNA konnten aus dem Pilz *P. roqueforti*, welcher im CM-Flüssigmedium gewachsen war, gewonnen werden. Die Reinigung und Trennung in Zellmembran, Proteinen und DNA konnte mithilfe einer Säulenchromatographie der Firma Qiagen durchgeführt werden. Restliche DNA wurde mithilfe von DNase entfernt. Ein Ausfällen mit 70 % Ethanol, konnte die, in der Lösung enthaltenen Proteine, entfernen.

Die nun saubere mRNA, wurde mit Hilfe der reversen Transkriptase, in cDNA umgesetzt. Die RNase H, kann, den dabei entstehenden mRNA-CDNA Hybrid, von der mRNA befreien. Für den Einbau der cDNA in das pYE-Express-Plasmid, wurden, mit Hilfe von PCR, die entsprechenden Homologie-Arme angebracht. Hierbei konnten die *E. coli* Stämme mit den Plasmiden pYE-Express-CDM31315, pYE-Express-CDM31316, pYE-Express-CDM31317, pYE-Express-CDM31318, pYE-Express-CDM31319 und pYE-Express-CDM31322 kreiert werden. Die Expression mit IPTG war nur bei der Aristolochensynthese erfolgreich. Mehrere Optimierungsversuche für die übrigen Konstrukte schlugen fehl. Da die entsprechenden Enzyme membrangebunden sind und somit nicht in *E. coli* exprimierbar oder aufreinigbar sind, sollte die cDNA in den Pilz *A. oryzae* eingebracht werden. Die SLiCE-Cloning Methode konnte dabei folgende Plasmide in *E. coli* generieren: pTAex3-CDM31314, pTAex3-CDM31316, pAdeA-CDM31314 und pAdeA-CDM31314+CDM31316. Die fehlenden Plasmide pTAex3-CDM31315 und pAdeA-CDM31316 konnten nicht erzielt werden.

Der Einbau von pTAex3-CDM31314 in *A. oryzae* und die Inkubation des Konstrukts mit Aristolochen, führte nicht zu detektierten Produktbildung.

7 Literaturverzeichnis

- [1] R. Riclea, J. S. Dickschat, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 12167–12170; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 12335–12238.
- [2] K. Mori, H. Tamura, *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, *1988*, 97–105.
- [3] P. Ji, R. A. Samson, J. C. Frisvad in, **2000**, S. 9.
- [4] L. Sigler, D. A. Sutton, C. F. C. Gibas, R. C. Summerbell, R. K. Noel, P. C. Iwen, *Med. Mycol. J.* **2010**, *48*, 335–345.
- [5] C. Larroche, M. Arpah, J.-B. Gros, *Enzyme Microb. Technol* **1989**, *11*, 106–112.
- [6] I. M. Petyaev, Y. K. Bashmakov, *Medical hypotheses* **2012**, *79*, 746–749.
- [7] K. F. Nielsen, P. W. Dalsgaard, J. Smedsgaard, T. O. Larsen, *J. Agr. Food Chem.* **2005**, *53*, 2908–2913.
- [8] J. Webster, R. Weber, *Introduction to fungi*, Cambridge University Press, **2007**.
- [9] R. J. Howard, B. Valent, *Annu. Rev. Microbiol.* **1996**, *50*, 491–512.
- [10] R. J. Howard, M. A. Ferrari, D. H. Roach, N. P. Money, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1991**, *88*, 11281–11284.
- [11] P. F. Scholander, A. R. Hargens, S. L. Miller, *Science* **1968**, *161*, 321–328.
- [12] J. D. Weete, M. Abril, M. Blackwell, *PLOS ONE* **2010**, *5*, e10899.
- [13] R. S. N. Brilhante, E. P. Caetano, R. A. C. Lima, D. S. C. M. Castelo Branco, R. Serpa, J. S. Oliveira, A. J. Monteiro, M. F. G. Rocha, R. A. Cordeiro, J. J. C. Sidrim, *J. Appl. Microbiol* **2015**, *119*, 962–969.
- [14] G. Steinberg, *Eukaryot. Cell* **2007**, *6*, 351–360.
- [15] M. Roper, C. Ellison, J. W. Taylor, N. L. Glass, *Curr. Biol.* **2011**, *21*, R786–93.
- [16] J. Webster, R. Weber in, Cambridge University Press, **2007**, S. 496.
- [17] S. Heux, J.-M. Sablayrolles, R. Cachon, S. Dequin, *Appl. Environ. Microbiol.* **2006**, *72*, 5822–5828.
- [18] P. Anbumathi, S. Bhartiya, K. V. Venkatesh, *Syst. Synth. Biol.* **2011**, *5*, 115–129.
- [19] K. Takeda, A. Mori, M. Yanagida, *PLOS ONE* **2011**, *6*, e22021.
- [20] <https://www.esf.edu/top10/2014/images/slides/18.jpg> (besucht am 04.03.2019).
- [21] B. G. Baldwin, *Mol. Phylogenetics Evol.* **1992**, *1*, 3–16.
- [22] K. Shalchian-Tabrizi, M. A. Minge, M. Espelund, R. Orr, T. Ruden, K. S. Jakobsen, T. Cavalier-Smith, *PLOS ONE* **2008**, *3*, e2098.
- [23] D. S. Hibbett, M. Binder, J. F. Bischoff, M. Blackwell, P. F. Cannon, O. E. Eriksson, S. Huhndorf, T. James, P. M. Kirk, R. Lucking, H. Thorsten Lumbsch, F. Lutzoni, P. B.

- Matheny, D. J. McLaughlin, M. J. Powell, S. Redhead, C. L. Schoch, J. W. Spatafora, J. A. Stalpers, R. Vilgalys, M. C. Aime, A. Aptroot, R. Bauer, D. Begerow, G. L. Benny, L. A. Castlebury, P. W. Crous, Y.-C. Dai, W. Gams, D. M. Geiser, G. W. Griffith, C. Gueidan, D. L. Hawksworth, G. Hestmark, K. Hosaka, R. A. Humber, K. D. Hyde, J. E. Ironside, U. Koljalg, C. P. Kurtzman, K.-H. Larsson, R. Lichtwardt, J. Longcore, J. Miadlikowska, A. Miller, J.-M. Moncalvo, S. Mozley-Standridge, F. Oberwinkler, E. Parmasto, V. Reeb, J. D. Rogers, C. Roux, L. Ryvarden, J. P. Sampaio, A. Schussler, J. Sugiyama, R. G. Thorn, L. Tibell, W. A. Untereiner, C. Walker, Z. Wang, A. Weir, M. Weiss, M. M. White, K. Winka, Y.-J. Yao, N. Zhang, *Mycol. Res.* **2007**, *111*, 509–547.
- [24] T. Y. James, F. Kauff, C. L. Schoch, P. B. Matheny, V. Hofstetter, C. J. Cox, G. Celio, C. Gueidan, E. Fraker, J. Miadlikowska, H. T. Lumbsch, A. Rauhut, V. Reeb, A. E. Arnold, A. Amtoft, J. E. Stajich, K. Hosaka, G.-H. Sung, D. Johnson, B. O'Rourke, M. Crockett, M. Binder, J. M. Curtis, J. C. Slot, Z. Wang, A. W. Wilson, A. Schussler, J. E. Longcore, K. O'Donnell, S. Mozley-Standridge, D. Porter, P. M. Letcher, M. J. Powell, J. W. Taylor, M. M. White, G. W. Griffith, D. R. Davies, R. A. Humber, J. B. Morton, J. Sugiyama, A. Y. Rossman, J. D. Rogers, D. H. Pfister, D. Hewitt, K. Hansen, S. Hambleton, R. A. Shoemaker, J. Kohlmeyer, B. Volkmann-Kohlmeyer, R. A. Spotts, M. Serdani, P. W. Crous, K. W. Hughes, K. Matsuura, E. Langer, G. Langer, W. A. Untereiner, R. Lucking, B. Budel, D. M. Geiser, A. Aptroot, P. Diederich, I. Schmitt, M. Schultz, R. Yahr, D. S. Hibbett, F. Lutzoni, D. J. McLaughlin, J. W. Spatafora, R. Vilgalys, *Nature* **2006**, *443*, 818–822.
- [25] *The Fungi*, (Hrsg.: S. C. Watkinson, L. Boddy, N. Money), Elsevier, **2016**.
- [26] R. S. Idler, T. J. Fischer, J. J. Creighton, *Indiana Med.* **1991**, *84*, 328–333.
- [27] B. Hanson, Y. Zhou, E. J. Bautista, B. Urch, M. Speck, F. Silverman, M. Muilenberg, W. Phipatanakul, G. Weinstock, E. Sodergren, D. R. Gold, J. E. Sordillo, *Environ. Sci. Process Impacts* **2016**, *18*, 713–724.
- [28] A. P. Knutsen, R. K. Bush, J. G. Demain, D. W. Denning, A. Dixit, A. Fairs, P. A. Greenberger, B. Kariuki, H. Kita, V. P. Kurup, R. B. Moss, R. M. Niven, C. H. Pashley, R. G. Slavin, H. M. Vijay, A. J. Wardlaw, *J. Allergy Clin. Immunol.* **2012**, *129*, 280–91, 280–91.
- [29] D. Tudor, S. Margaritescu, S. Sanchez-Ramirez, S. C. Robinson, P. A. Cooper, J. M. Moncalvo, *Fungal Biol.* **2014**, *118*, 732–742.
- [30] K. Oda, K. Hasunuma, *Mol. Gen. Genet.* **1997**, *256*, 593–601.
- [31] E.-H. Kang, E.-J. Song, J. H. Kook, H.-H. Lee, B.-R. Jeong, H.-M. Park, *Mycobiology* **2015**, *43*, 31–36.

- [32] R. J. Bennett, B. G. Turgeon, *Microbiol. Spectr.* **2016**, *4*.
- [33] J. Guarro, J. Gene, A. M. Stchigel, *Clin. Microbiol. Rev.* **1999**, *12*, 454–500.
- [34] B. M. Bashyal, K. Rawat, S. Sharma, D. Kulshreshtha, S. Gopala Krishnan, A. K. Singh, H. Dubey, A. U. Solanke, T. R. Sharma, R. Aggarwal, *Front. Plant Sci.* **2017**, *8*, 2013.
- [35] N. C. Johnson, J. H. Graham, F. A. Smith, *New Phytol.* **1997**, *135*, 575–585.
- [36] D. Floudas, M. Binder, R. Riley, K. Barry, R. A. Blanchette, B. Henrissat, A. T. Martinez, R. Otilar, J. W. Spatafora, J. S. Yadav, A. Aerts, I. Benoit, A. Boyd, A. Carlson, A. Copeland, P. M. Coutinho, R. P. de Vries, P. Ferreira, K. Findley, B. Foster, J. Gaskell, D. Glotzer, P. Gorecki, J. Heitman, C. Hesse, C. Hori, K. Igarashi, J. A. Jurgens, N. Kallen, P. Kersten, A. Kohler, U. Kues, T. K. A. Kumar, A. Kuo, K. LaButti, L. F. Larrondo, E. Lindquist, A. Ling, V. Lombard, S. Lucas, T. Lundell, R. Martin, D. J. McLaughlin, I. Morgenstern, E. Morin, C. Murat, L. G. Nagy, M. Nolan, R. A. Ohm, A. Patyshakuliyeva, A. Rokas, F. J. Ruiz-Duenas, G. Sabat, A. Salamov, M. Samejima, J. Schmutz, J. C. Slot, F. St John, J. Stenlid, H. Sun, S. Sun, K. Syed, A. Tsang, A. Wiebenga, D. Young, A. Pisabarro, D. C. Eastwood, F. Martin, D. Cullen, I. V. Grigoriev, D. S. Hibbett, *Science* **2012**, *336*, 1715–1719.
- [37] C. J. McNamara, T. D. Perry, R. Leard, K. Bearce, J. Dante, R. Mitchell, *Biofouling* **2005**, *21*, 257–265.
- [38] P. M. Martin-Sanchez, A. A. Gorbushina, H.-J. Kunte, J. Toepel, *Biofouling* **2016**, *32*, 635–644.
- [39] C. C. Gaylarde, F. M. Bento, J. Kelley, *Rev. Microbiol.* **1999**, *30*, 01–10.
- [40] C. D. Ward, *Nature* **2000**, *404*, 337.
- [41] A. V. A. Pirozzi, A. Stellavato, A. La Gatta, M. Lamberti, C. Schiraldi, *Toxicol. Lett.* **2016**, *249*, 1–4.
- [42] J. Runkle, J. Flocks, J. Economos, A. L. Dunlop, *Environ. Int.* **2017**, *99*, 29–42.
- [43] *Pflanzenkrankheiten und Pflanzenschutz*, (Hrsg.: H. Borner, K. Schluter, J. Aumann), Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, **2009**.
- [44] A. Behtash, S. Nafisi, H. I. Maibach, *Curr. Drug Deliv.* **2017**, *14*, 2–15.
- [45] A. K. Gupta, T. Gregurek-Novak, N. Konnikov, C. W. Lynde, S. Hofstader, R. C. Summerbell, *J. Cutan. Med. Surg.* **2001**, *5*, 206–210.
- [46] R. J. Hamill, *Drugs* **2013**, *73*, 919–934.
- [47] C. Yang, D. A. Schaefer, W. Liu, V. D. Popescu, C. Yang, X. Wang, C. Wu, D. W. Yu, *Sci. Rep.* **2016**, *6*, 31066.
- [48] D. Yang, G.-S. Jiao, Y.-C. Yip, M.-K. Wong, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1635–1639.

- [49] C. Thom, *Fungi in cheese ripening: Camembert and Roquefort*, US Department of Agriculture, Bureau of Animal Industry, **1906**.
- [50] M. Boysen, P. Skouboe, J. Frisvad, L. Rossen, *Microbiology* **1996**, *142*, 541–549.
- [51] R. Mioso, F. J. Toledo Marante, I. Herrera Bravo de Laguna, *J. Appl. Microbiol* **2015**, *118*, 781–791.
- [52] P. M. Scotts, *J. Food Prot.* **1981**, *44*, 702–710.
- [53] S. Takase, Y. Itoh, I. Uchida, H. Tanaka, H. Aoki, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 5887–5894.
- [54] J. F. Austin, S.-G. Kim, C. J. Sinz, W.-J. Xiao, D. W. MacMillan, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2004**, *101*, 5482–5487.
- [55] A. G. Kozlovskii, V. P. Zhelifonova, V. M. Adanin, T. V. Antipova, S. M. Szerskaia, N. E. Ivanushkina, U. Grafe, *Prikl. Biokhim. Mikrobiol.* **2003**, *39*, 446–451.
- [56] R. E. Wagener, N. D. Davis, U. L. Diener, *Appl. Environ. Microbiol* **1980**, *39*, 882–887.
- [57] C. Aninat, Y. Hayashi, F. Andre, M. Delaforge, *Chem. Res. Toxicol.* **2001**, *14*, 1259–1265.
- [58] H. Ali, M. I. Ries, J. G. Nijland, P. P. Lankhorst, T. Hankemeier, R. A. L. Bovenberg, R. J. Vreeken, A. J. M. Driessen, *PLOS ONE* **2013**, *8*, e65328.
- [59] C. Garcia-Estrada, R. V. Ullan, S. M. Albillos, M. A. Fernandez-Bodega, P. Durek, H. von Dohren, J. F. Martin, *Chem. Biol.* **2011**, *18*, 1499–1512.
- [60] N. Shangguan, W. J. Hehre, W. S. Ohlinger, M. P. Beavers, M. M. Joullie, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6281–6287.
- [61] W.-C. Chen, M. M. Joullie, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8401–8404.
- [62] N. Shangguan, M. Joullie, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6755–6757.
- [63] T. Yamada, T. Ideguchi-Matsushita, T. Hirose, T. Shirahata, R. Hokari, A. Ishiyama, M. Iwatsuki, A. Sugawara, Y. Kobayashi, K. Otoguro, S. Omura, T. Sunazuka, *Chemistry* **2015**, *21*, 11855–11864.
- [64] R. Okamoto, K. Takeda, H. Tokuyama, M. Ihara, M. Toyota, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 93–103.
- [65] R. Uchida, K. Shiomi, J. Inokoshi, T. Sunazuka, H. Tanaka, Y. Iwai, H. Takayanagi, S. Omura, *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 418–424.
- [66] Y. Matsuda, T. Awakawa, I. Abe, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 8199–8204.
- [67] A. B. Smith, R. Mewshaw, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3685–3689.
- [68] M. S. Kuo, V. H. Wiley, J. I. Cialdella, D. A. Yurek, H. A. Whaley, V. P. Marshall, *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 1006–1013.
- [69] B. M. Trost, N. Cramer, H. Bernsmann, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3086–3087.
- [70] T. G. Geary, N. C. Sangster, D. P. Thompson, *Vet. Parasitol* **1999**, *84*, 275–295.

- [71] B. H. Lee, M. F. Clothier, F. E. Dutton, S. J. Nelson, S. S. Johnson, D. P. Thompson, T. G. Geary, H. D. Whaley, C. L. Haber, V. P. Marshall, G. I. Kornis, P. L. McNally, J. I. Ciadella, D. G. Martin, J. W. Bowman, C. A. Baker, E. M. Coscarelli, S. J. Alexander-Bowman, J. P. Davis, E. W. Zinser, V. Wiley, M. F. Lipton, M. A. Mauragis, *Curr. Top. Med. Chem.* **2002**, *2*, 779–793.
- [72] R. M. Williams, J. Cao, H. Tsujishima, R. J. Cox, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12172–12178.
- [73] T. D. Cushing, J. F. Sanz-Cervera, R. M. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 557–579.
- [74] B. M. Trost, J. P. Stambuli, S. M. Silverman, U. Schwörer, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13328–13329.
- [75] B. M. Trost, S. M. Mignani, T. N. Nanninga, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6051–6053.
- [76] R. Bentley, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3801–3826.
- [77] <https://dgrh.de/Start/Publikationen/Empfehlungen/Medikation/Mycophenolat-Mofetil-bei-SLE.html> (besucht am 28.01.2019).
- [78] B. Gosio, *Giornale della Reale Accademia di Medicina di Torino* **1893**, *61*, 484–487.
- [79] T. B. Regueira, K. R. Kildegaard, B. G. Hansen, U. H. Mortensen, C. Hertweck, J. Nielsen, *Appl. Environ. Microbiol.* **2011**, *77*, 3035–3043.
- [80] A. Fleming, *Bull. World Health Organ.* **2001**, *79*, 780–790.
- [81] W. Zhang, S. Cao, L. Qiu, F. Qi, Z. Li, Y. Yang, S. Huang, F. Bai, C. Liu, X. Wan, S. Li, *Chembiochem* **2015**, *16*, 565–569.
- [82] A. Del-Cid, C. Gil-Duran, I. Vaca, J. F. Rojas-Aedo, R. O. Garcia-Rico, G. Levican, R. Chavez, *PLOS ONE* **2016**, *11*, e0147047.
- [83] A. J. Birch, J. J. Wright, *J. Chem. Soc.* **1969**, 788.
- [84] L. Canonica, B. Rindone, E. Santaniello, C. Scolastico, *Tetrahedron* **1972**, *28*, 4395–4404.
- [85] R. L. Danheiser, S. K. Gee, J. J. Perez, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 806–810.
- [86] J. W. Patterson, G. T. Huang, *J. Chem. Soc.* **1991**, 1579.
- [87] P. A. Ple, A. Hamon, G. Jones, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 3395–3400.
- [88] A. Covarrubias-Zuniga, A. Gonzalez-Lucas, M. M. Dominguez, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1989–1994.
- [89] P. A. Brookes, J. Cordes, A. J. P. White, A. G. M. Barrett, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 7313–7319.
- [90] G. Lai, W. K. Anderson, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2583–2590.

- [91] J. S. Dickschat, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **0**, DOI 10.1002/anie.201905312; *Angew. Chem.*, **0**, DOI 10.1002/ange.201905312.
- [92] X. Chen, T. G. Köllner, G. Shaulsky, Q. Jia, J. S. Dickschat, J. Gershenzon, F. Chen, *Sci. Rep.* **2018**, *8*.
- [93] J. S. Dickschat, *Nat. Prod. Rep.* **2017**, *34*, 310–328.
- [94] J. S. Dickschat, *Nat. Prod. Rep.* **2016**, *33*, 87–110.
- [95] T. Toyomasu, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2008**, *72*, 1168–1175.
- [96] J. S. Dickschat, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 4872–4882.
- [97] O. Wallach, *Liebigs Ann. Chem.* **1887**, *239*, 1–54.
- [98] D. W. Christianson, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3412–3442.
- [99] I. Buhaescu, H. Izzedine, *Clin. Biochem.* **2007**, *40*, 575–584.
- [100] J. L. Goldstein, M. S. Brown, *Nature* **1990**, *343*, 425–430.
- [101] J. M. Vinokur, T. P. Korman, Z. Cao, J. U. Bowie, *Biochemistry* **2014**, *53*, 4161–4168.
- [102] M. Rohmer, *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 565–574.
- [103] W. Eisenreich, A. Bacher, D. Arigoni, F. Rohdich, *Cell. Mol. Life Sci.* **2004**, *61*, 1401–1426.
- [104] F. Rohdich, S. Hecht, K. Gartner, P. Adam, C. Krieger, S. Amslinger, D. Arigoni, A. Bacher, W. Eisenreich, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2002**, *99*, 1158–1163.
- [105] A. S. Murkin, K. A. Manning, S. A. Kholodar, *Bioorg. Chem.* **2014**, *57*, 171–185.
- [106] J.-F. Hoeffler, D. Tritsch, C. Grosdemange-Billiard, M. Rohmer, *Eur. J. Biochem.* **2002**, *269*, 4446–4457.
- [107] M. E. Diaz, J. G. Mayoral, H. Priestap, M. Nouzova, C. Rivera-Perez, F. G. Noriega, *Insect Biochem. Mol. Biol.* **2012**, *42*, 751–757.
- [108] S. J. Barkley, S. B. Desai, C. D. Poulter, *J. Bacteriol.* **2004**, *186*, 8156–8158.
- [109] S. Lee, C. D. Poulter, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11545–11550.
- [110] B. A. Kellogg, C. D. Poulter, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1997**, *1*, 570–578.
- [111] J. S. Dickschat, *Nat. Prod. Rep.* **2016**, *33*, 87–110.
- [112] M. Baunach, J. Franke, C. Hertweck, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 2604–2626; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 2640–2664.
- [113] Y. Gao, R. B. Honzatko, R. J. Peters, *Nat. Prod. Rep.* **2012**, *29*, 1153–1175.
- [114] P. Baer, P. Rabe, K. Fischer, C. A. Citron, T. A. Klapschinski, M. Groll, J. S. Dickschat, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7652–7656; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 7783–7787.
- [115] D. E. Cane, H. Ikeda, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 463–472.
- [116] K. U. Wendt, G. E. Schulz, *Structure* **1998**, *6*, 127–133.

- [117] E. Y. Shishova, F. Yu, D. J. Miller, J. A. Faraldos, Y. Zhao, R. M. Coates, R. K. Allemann, D. E. Cane, D. W. Christianson, *J. Biol. Chem.* **2008**, 283, 15431–15439.
- [118] P. Baer, P. Rabe, C. A. Citron, C. C. de Oliveira Mann, N. Kaufmann, M. Groll, J. S. Dickschat, *ChemBioChem* **2014**, 15, 213–216.
- [119] M. Yamane, A. Minami, C. Liu, T. Ozaki, I. Takeuchi, T. Tsukagoshi, T. Tokiwano, K. Gomi, H. Oikawa, *Chembiochem* **2017**, 18, 2317–2322.
- [120] R. D. Wei, P. E. Still, E. B. Smalley, H. K. Schnoes, F. M. Strong, *Appl. Microbiol.* **1973**, 25, 111–114.
- [121] M. E. Boysen, K. G. Jacobsson, J. Schnurer, *Appl. Environ. Microbiol.* **2000**, 66, 1523–1526.
- [122] M. A. Fernandez-Bodega, E. Mauriz, A. Gomez, J. F. Martin, *Int. J. Food Microbiol.* **2009**, 136, 18–25.
- [123] S. C. Chang, S. F. Yeh, S. Y. Li, W. Y. Lei, M. Y. Chen, *Curr. Microbiol.* **1996**, 32, 141–146.
- [124] Chang, Lei, Tsai, Wei, *Appl. Environ. Microbiol.* **1998**, 64, 5012–5015.
- [125] S. C. Chang, K. L. Lu, S. F. Yeh, *Appl. Environ. Microbiol.* **1993**, 59, 981–986.
- [126] R. Geisen, M. D. Cantor, T. K. Hansen, W. H. Holzapfel, M. Jakobsen, *Int. J. Food Microbiol.* **2001**, 65, 183–191.
- [127] H. H. Jelen, *J. Agr. Food Chem.* **2002**, 50, 6569–6574.
- [128] S. Jackson, A. Dobson, *Yeasts and Molds: Penicillium camemberti*, Elsevier, **2016**.
- [129] L. Polonelli, G. Morace, F. delle Monache, R. A. Samson, *Mycopathologia* **1978**, 66, 99–104.
- [130] S. C. Chang, Y. H. Wei, D. L. Wei, Y. Y. Chen, S. C. Jong, *Appl. Environ. Microbiol.* **1991**, 57, 2581–2585.
- [131] Y. Moule, M. Jemmali, N. Rousseau, *Chem. Biol. Interact.* **1976**, 14, 207–216.
- [132] Y. Moule, M. Jammali, N. Darracq, *FEBS Letters* **1978**, 88, 341–344.
- [133] Y. H. Wei, W. H. Ding, R. D. Wei, *Arch. Biochem. Biophys.* **1984**, 230, 400–411.
- [134] F. C. Chen, C. F. Chen, R. D. Wei, *Toxicon* **1982**, 20, 433–441.
- [135] N. Hymery, O. Puel, S. Tadrict, C. Canlet, H. Le Scouarnec, E. Coton, M. Coton, *World Mycotoxin J.* **2017**, 10, 375–386.
- [136] J. A. Campbell, M. J. Kryda, M. W. Treuhaft, J. J. Marx, R. C. Roberts, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **1983**, 127, 495–496.
- [137] D. Vesely, D. Vesela, Adamkova, *Vet. Med. (Praha)* **1981**, 26, 109–115.
- [138] H. Muller, R. Amend, *Arch. Tierernahr.* **1997**, 50, 213–225.

- [139] M. O'Brien, K. F. Nielsen, P. O. Kiely, P. D. Forristal, H. T. Fuller, J. C. Frisvad, *J. Agr. Food Chem.* **2006**, *54*, 9268–9276.
- [140] Chang, Lei, Tsai, Wei, *Appl. Environ. Microbiol.* **1998**, *64*, 5012–5015.
- [141] M. A. van den Berg, R. Albang, K. Albermann, J. H. Badger, J.-M. Daran, A. J. M. Driessen, C. Garcia-Estrada, N. D. Fedorova, D. M. Harris, W. H. M. Heijne, V. Joardar, J. A. K. W. Kiel, A. Kovalchuk, J. F. Martin, W. C. Nierman, J. G. Nijland, J. T. Pronk, J. A. Roubos, I. J. van der Klei, N. N. M. E. van Peij, M. Veenhuis, H. von Dohren, C. Wagner, J. Wortman, R. A. L. Bovenberg, *Nat. Biotechnol.* **2008**, *26*, 1161–1168.
- [142] O. Bayram, G. H. Braus, *FEMS Microbiol. Rev.* **2012**, *36*, 1–24.
- [143] A. A. Brakhage, *Nat. Rev. Microbiol.* **2013**, *11*, 21–32.
- [144] J. F. Martin, *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* **2017**, *44*, 525–535.
- [145] R.-D. Wei, H. K. Schnoes, P. A. Hart, F. M. Strong, *Tetrahedron* **1975**, *31*, 109–114.
- [146] S.-C. Chang, M.-K. Cheng, Y.-H. Wei, *Fungal Sci.* **2004**, *19*, 39–46.
- [147] S. Moreau, M. Cacan, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2632–2634.
- [148] D. E. Cane, B. J. Rawlings, C. C. Yang, *J. Antibiot.* **1987**, *40*, 1331–1334.
- [149] J. C. R. Demyttenaere, A. Adams, K. van Belleghem, N. de Kimpe, W. A. König, A. V. Tkachev, *Phytochemistry* **2002**, *59*, 597–602.
- [150] J. M. Caruthers, I. Kang, M. J. Rynkiewicz, D. E. Cane, D. W. Christianson, *J. Biol. Chem.* **2000**, *275*, 25533–25539.
- [151] D. E. Cane, P. C. Prabhakaran, J. S. Oliver, D. B. McIlwaine, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3209–3210.
- [152] J. Rinkel, J. S. Dickschat, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2426–2429.
- [153] A. M. Adio, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1533–1552.
- [154] R. K. Allemann, N. J. Young, S. Ma, D. G. Truhlar, J. Gao, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13008–13013.
- [155] T. E. O'Brien, S. J. Bertolani, D. J. Tantillo, J. B. Siegel, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 4009–4015.
- [156] P. I. Hidalgo, R. V. Ullan, S. M. Albillos, O. Montero, M. A. Fernandez-Bodega, C. Garcia-Estrada, M. Fernandez-Aguado, J.-F. Martin, *Fungal Genet. Biol.* **2014**, *62*, 11–24.
- [157] P. I. Hidalgo, E. Poirier, R. V. Ullan, J. Piqueras, L. Meslet-Cladiere, E. Coton, M. Coton, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2017**, *101*, 2043–2056.
- [158] N. L. Brock, J. S. Dickschat, *Chembiochem* **2013**, *14*, 1189–1193.
- [159] K. Yamakawa, T. Mashiko, T. Satoh, *Chem. Lett.* **1981**, *10*, 929–932.
- [160] K. Yamakawa, I. Izuta, O. Hiroshi, R. Sakaguchi, M. Kobayashi, T. Satoh, *Chem. Pharm. Bull.* **1979**, *27*, 331–340.

- [161] V. M. T. Carneiro, H. M. C. Ferraz, T. O. Vieira, E. E. Ishikawa, L. F. Silva, JR, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2877–2882.
- [162] D. C. J. Waalboer, M. C. Schaapman, F. L. van Delft, F. P. J. T. Rutjes, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6576–6578.
- [163] T. J. Grattan, J. S. Whitehurst, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 11.
- [164] D. S. Reddy, S. A. Kozmin, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4860–4862.
- [165] W.-C. Shen, H. Heiati, Reversible aqueous pH sensitive lipidizing reagents, compositions and methods of use, US Patent 6,590,071, **2003**.
- [166] R. Appel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, *14*, 801–811; *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 810–810.
- [167] N. Krause, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1845–1847.
- [168] M. Yamanaka, E. Nakamura, *Organometallics* **2001**, *20*, 5675–5681.
- [169] X. Xie, C. Auel, W. Henze, R. M. Gschwind, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1595–1601.
- [170] S. H. Bertz, A. Chopra, M. Eriksson, C. A. Ogle, P. Seagle, *Chem. Eur. J* **1999**, *5*, 2680–2691.
- [171] W. S. Rapson, R. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1935**, 1285.
- [172] F. Gallier, A. Martel, G. Dujardin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 12424–12458; *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 12598–12633.
- [173] U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10*, 496–497; *Angew. Chem.* **1971**, *83*, 492–493.
- [174] Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615–1621.
- [175] O. Selaimia-Ferdjani, A. Kar, S. P. Chavan, M. Horeau, G. Viault, J. Pouessel, X. Guillory, V. Blot, A. Tessier, A. Planchat, D. Jacquemin, D. Dubreuil, M. Pipelier, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 7083–7094.
- [176] H. Hagiwara, T. Okabe, K. Hakoda, T. Hoshi, H. Ono, V. P. Kamat, T. Suzuki, M. Ando, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2705–2707.
- [177] M. T. Reetz, B. Raguse, C. F. Marth, H. M. Hugel, T. Bach, D. N. Fox, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5731–5742.
- [178] K. Narasaka, K. Soai, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1974**, *3*, 1223–1224.
- [179] C. H. Heathcock, J. E. Ellis, J. E. McMurry, A. Coppolino, *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 4995–4996.
- [180] M. Zaidlewicz, W. Sokoł, A. Wojtczak, P. Neumann, M. Nissinen, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3525–3528.
- [181] Fazakerley, *Dissertation: The total synthesis of pleuromutilin*.
- [182] E. G. Gibbons, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1540–1541.
- [183] J. A. Singletary, H. Lam, G. B. Dudley, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 739–741.

- [184] G. Stork, M. E. Jung, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 3682–3684.
- [185] D. Huang, A. W. Schuppe, M. Z. Liang, T. R. Newhouse, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 6197–6200.
- [186] F. Nan, X. Chen, Z. Xiong, T. Li, Y. Li, *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 2319–2324.
- [187] B. Jansen, J. A. Kreuger, A. de Groot, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 1447–1452.
- [188] A. A. Verstegen-Haaksma, *Dissertation: S-(+)-Carvone as starting material in the enantioselective synthesis of natural products*, **1994**.
- [189] D. C. Humber, A. R. Pinder, S. R. Wallis, *J. Chem. Soc.* **1968**, 2941.
- [190] G. Blay, B. Garcia, E. Molina, J. R. Pedro, *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 1234–1236.
- [191] H. Firouzabadi, N. Iranpoor, M. Jafarpour, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4107–4110.
- [192] D. Huang, A. W. Schuppe, M. Z. Liang, T. R. Newhouse, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 6197–6200.
- [193] L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 131–163; *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 137–170.
- [194] R. Criegee, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, *14*, 745–752; *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 765–771.
- [195] C. Geletneky, S. Berger, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, *1998*, 1625–1627.
- [196] E. del Rio, P. Aplincourt, M. F. Ruiz-Lopez, *Chem. Phys. Lett.* **1997**, *280*, 444–450.
- [197] R. W. Murray, R. D. Youssefyeh, G. J. Williams, P. R. Story, *Tetrahedron* **1968**, *24*, 4347–4352.
- [198] K. Heusler, J. Kalvoda, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1964**, *3*, 525–538; *Angew. Chem.* **1964**, *76*, 518–531.
- [199] A. L. J. Beckwith, A. A. Zavitsas, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 8230–8234.
- [200] J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1958–1968.
- [201] S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6163–6165.
- [202] Z. Cekovio, L. Dimttruevic, G. Djokic, T. Srnic, *Tetrahedron* **1979**, *35*, 2021–2026.
- [203] S. L. Schreiber, W.-F. Liew, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2363–2366.
- [204] G. Wu, A. Lin, Q. Gu, T. Zhu, D. Li, *Mar. Drugs* **2013**, *11*, 1399–1408.
- [205] Z. Li, E. B. Watkins, H. Liu, A. G. Chittiboyina, P. B. Carvalho, M. A. Avery, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7764–7767.
- [206] M. Frohn, Y. Shi, *Synthesis* **2000**, *2000*, 1979–2000.
- [207] X. Lusinchi, G. Hanquet, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 13727–13738.
- [208] W. Schwede, K. H. Fritzemeier, W. Halfbrodt, R. Krattenmacher, P. Muhn, G. Neef, E. Ottow, K. Schollkopf, *Steroids* **1998**, *63*, 166–177.
- [209] G. A. Molander, J. A. McKie, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 872–882.

- [210] S. Debbarma, S. S. Bera, M. S. Maji, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 11716–11725.
- [211] A. Piergentili, W. Quaglia, F. Del Bello, M. Giannella, M. Pigni, E. Barocelli, S. Bertoni, R. Matucci, M. Nesi, B. Bruni, M. Di Vaira, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 8174–8185.
- [212] G. Bluet, J.-M. Campagne, *Synlett* **2000**, *2000*, 221–222.
- [213] G. Yue, L. Yang, C. Yuan, B. Du, B. Liu, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 9624–9637.
- [214] A. L. Garcia-Cabeza, R. Marin-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**, *2013*, 8307–8314.
- [215] J. P. Schaefer, B. Horvath, H. P. Klein, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 2647–2655.
- [216] W.-D. Woggon, F. Ruther, H. Egli, *J. Chem. Soc.* **1980**, 706–708.
- [217] L. M. Stephenson, D. R. Speth, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4683–4689.
- [218] E. N. Trachtenberg, C. H. Nelson, J. R. Carver, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 1653–1658.
- [219] D. A. Singleton, C. Hang, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7554–7560.
- [220] K. Naya, T. Okayama, M. Fujiwara, M. Nakata, T. Ohtsuka, S. Kurio, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 2239–2245.
- [221] K. B. Sharpless, K. M. Gordon, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 300–301.
- [222] Sivik, Mark R. and Stanton, Kenetha J. and Paquette, Leo A., *Org. Synth.* **1995**, *72*, 57.
- [223] K. B. Wiberg, S. D. Nielsen, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 3353–3361.
- [224] F. L. Greenwood, M. D. Kellert, and J. Sedlak, *Org. Synth.* **1958**, *38*, 8.
- [225] J. Muzart, *Journal of Molecular Catalysis* **1991**, *64*, 381–384.
- [226] H. M. McGuire, H. C. Odom, A. R. Pinder, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1974**, 1879–1883.
- [227] M. Miyashita, T. Suzuki, A. Yoshikoshi, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3377–3380.
- [228] G.-Q. Tian, J. Yang, K. Rosa-Perez, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5072–5074.
- [229] A. Fürstner, H. Krause, C. W. Lehmann, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 454–458.
- [230] A. Fürstner, H. Krause, C. W. Lehmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 440–444.
- [231] M. E. Krafft, R. A. Holton, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7619–7621.
- [232] S. M. Ceccarelli, U. Piarulli, C. Gennari, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8531–8542.
- [233] J. G. Hubert, D. P. Furkert, M. A. Brimble, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2231–2239.
- [234] G. Höfle, W. Steglich, H. Vorbrüggen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, *17*, 569–583.
- [235] S. Amigoni, J. Schulz, L. Martin, Y. Le Floch, *Tetrahedron Asymmetry* **1997**, *8*, 1515–1518.
- [236] R. A. Smith, D. J. Hannah, *Tetrahedron* **1979**, *35*, 1183–1189.
- [237] T. Ibuka, G. -Namg Chu, F. Yoneda, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3247–3250.
- [238] E. J. Corey, N. W. Boaz, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6015–6018.

- [239] K. I. Booker-Milburn, H. Jenkins, J. P. H. Charmant, P. Mohr, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3309–3312.
- [240] E. J. Corey, N. W. Boaz, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6015–6018.
- [241] K. Jameleddine, K. Yakhdan, K. Jamil, B. H. Bechir, G. Denis, *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 2719–2722.
- [242] V. Rodeschini, J.-G. Boiteau, P. van de Weghe, C. Tarnus, J. Eustache, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 357–373.
- [243] M. C. Carreno, M. Perez Gonzalez, M. Ribagorda, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3687–3693.
- [244] M. C. Carreno, M. Perez Gonzalez, M. Ribagorda, J. Fischer, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6758–6759.
- [245] A. G. Csaky, M. Mba, J. Plumet, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 9026–9029.
- [246] S. Singh, P. J. Guiry, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5758–5761.
- [247] G. L. Larson, R. Klesse, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3627.
- [248] A. Alexakis, J. E. Backvall, N. Krause, O. Pamies, M. Dieguez, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2796–2823.
- [249] A. Alexakis, C. Benhaim, S. Rosset, M. Humam, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5262–5263.
- [250] R. K. Boeckman, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 4450–4452.
- [251] G. H. Posner, J. Sterling, C. E. Whitten, C. M. Lentz, D. J. Brunelle, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 107–118.
- [252] T. Kitahara, H. Kurata, K. Mori, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4339–4349.
- [253] M. C. Witschel, H. J. Bestmann, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3325–3328.
- [254] M. C. Witschel, H. J. Bestmann, *Synthesis* **1997**, *1997*, 107–112.
- [255] B. H. Lipshutz, S. Sengupta in *Organic Reactions*, American Cancer Society, **2004**, Kap. 2, S. 135–631.
- [256] D. W. Jones, A. M. Thompson, *J. Chem. Soc.* **1988**, 1095.
- [257] B. Rickborn, *Org. React.* **1998**, DOI 10.1002/0471264180.or053.02.
- [258] T. Shimo, K. Matsuo, K. Somekawa, O. Tsuge, *J. Heterocycl. Chem.* **1991**, *28*, 549–551.
- [259] L. Barra, J. S. Dickschat, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 4566–4571.
- [260] K. P. da Silva, M. N. Godoi, C. R. D. Correia, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2815–2818.
- [261] M. D. Chordia, N. S. Narasimhan, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 371.
- [262] K. J. Shea, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 1683–1715.
- [263] K. C. Nicolaou, T. Montagnon, P. S. Baran, Y. L. Zhong, *J Am Chem Soc.* **2002**, *124*, 2245–2258.

- [264] R. Diaz, A. Sapag, A. Peirano, J. Steiner, J. Eyzaguirre, *Gene* **1997**, *187*, 247–251.
- [265] G. Sakai, K. Kojima, K. Mori, Y. Oonishi, K. Sode, *Biotechnol. Lett.* **2015**, *37*, 1091–1099.
- [266] C. Gil-Duran, J. F. Rojas-Aedo, E. Medina, I. Vaca, R. O. Garcia-Rico, S. Villagran, G. Levican, R. Chavez, *PLOS ONE* **2015**, *10*, e0120740.
- [267] R. V. Ullan, R. P. Godio, F. Teijeira, I. Vaca, C. Garcia-Estrada, R. Feltrer, K. Kosalkova, J. F. Martin, *J. Microbiol. Methods* **2008**, *75*, 209–218.
- [268] V. K. Gupta, M. G. Tuohy, M. Ayyachamy, K. M. Turner, A. O'Donovan, *Laboratory Protocols in Fungal Biology: Current Methods in Fungal Biology*, Springer New York, **2012**.
- [269] I. Vomelova, Z. Vanickova, A. Sedo, *Folia Biol. (Praha)* **2009**, *55*, 243–251.
- [270] S. C. Tan, B. C. Yiap, *J. Biomed. Biotechnol.* **2009**, *2009*, 574398.
- [271] K. Warren, D. Warrilow, L. Meredith, D. Harrich, *Viruses* **2009**, *1*, 873–894.
- [272] J. M. Coffin, H. Fan, *Annu. Rev. Virol.* **2016**, *3*, 29–51.
- [273] R. W. Shafer, K. Dupnik, M. A. Winters, S. H. Eshleman, *HIV Seq. Compend.* **2001**, *2001*, 1–51.
- [274] S. Taylor, M. Wakem, G. Dijkman, M. Alsarraj, M. Nguyen, *Methods* **2010**, *50*, S1–5.
- [275] B. Tian, J. L. Manley, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2017**, *18*, 18–30.
- [276] A. Shatkin, *Cell* **1976**, *9*, 645–653.
- [277] H. M. Temin, S. Mizutani, *Nature* **1970**, *226*, 1211–1213.
- [278] H. Ichinose, M. Hatakeyama, Y. Yamauchi, *J. Biosci. Bioeng* **2015**, *120*, 268–274.
- [279] W. J. Ingledew, R. K. Poole, *Microbiol. Rev.* **1984**, *48*, 222–271.
- [280] B. Podobnik, J. Stojan, L. Lah, N. Krasevec, M. Seliskar, T. L. Rizner, D. Rozman, R. Komel, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 3480–3486.
- [281] P. Durairaj, E. Jung, H. H. Park, B.-G. Kim, H. Yun, *Enzyme Microb. Technol.* **2015**, *70*, 58–65.
- [282] S. Zelasko, A. Palaria, A. Das, *Protein Expr. Purif.* **2013**, *92*, 77–87.
- [283] B. Cresnar, S. Petric, *Biochim. Biophys. Acta.* **2011**, *1814*, 29–35.
- [284] M. K. Julsing, S. Cornelissen, B. Buhler, A. Schmid, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2008**, *12*, 177–186.
- [285] L. Lah, B. Podobnik, M. Novak, B. Korosec, S. Berne, M. Vogelsang, N. Krasevec, N. Zupanec, J. Stojan, J. Bohlmann, R. Komel, *Mol. Microbiol.* **2011**, *81*, 1374–1389.
- [286] K. H. M. N. H. Nazir, H. Ichinose, H. Wariishi, *Arch. Microbiol.* **2010**, *192*, 395–408.
- [287] J. Yang, Y. Zhang, *Curr. Protoc. Bioinformatics* **2015**, *52*, 5.8.1–15.

- [288] N. Li, Y. Z. Zhang, D. D. Li, Y. H. Niu, J. Liu, S. X. Li, Y. Z. Yuan, S. L. Chen, H. Geng, D. L. Liu, *Mol. Biol. (Mosk.)* **2016**, *50*, 368–375.
- [289] H. Ichinose, H. Wariishi, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2013**, *438*, 289–294.
- [290] K. J. McLean, M. Sabri, K. R. Marshall, R. J. Lawson, D. G. Lewis, D. Clift, P. R. Balding, A. J. Dunford, A. J. Warman, J. P. McVey, A.-M. Quinn, M. J. Sutcliffe, N. S. Scrutton, A. W. Munro, *Biochem. Soc. Trans.* **2005**, *33*, 796–801.
- [291] M. A. Lemmon, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2008**, *9*, 99–111.
- [292] K. H. M. N. H. Nazir, H. Ichinose, H. Wariishi, *Appl. Environ. Microbiol.* **2011**, *77*, 3147–3150.
- [293] E. Snapp, *Curr. Protoc. Cell Biol.* **2005**, *Chapter 21*, 21.4.1–21.4.13.
- [294] Y. Matsuda, T. Iwabuchi, T. Fujimoto, T. Awakawa, Y. Nakashima, T. Mori, H. Zhang, F. Hayashi, I. Abe, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12671–12677.
- [295] Y. Matsuda, T. Iwabuchi, T. Wakimoto, T. Awakawa, I. Abe, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 3393–3401.
- [296] K. A. K. Pahirulzaman, K. Williams, C. M. Lazarus, *Meth. Enzymol.* **2012**, *517*, 241–260.
- [297] T. Kobayashi, K. Abe, K. Asai, K. Gomi, P. R. Juvvadi, M. Kato, K. Kitamoto, M. Takeuchi, M. Machida, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2007**, *71*, 646–670.
- [298] K. Abe, K. Gomi, F. Hasegawa, M. Machida, *Mycopathologia* **2006**, *162*, 143–153.
- [299] T. Fujii, H. Yamaoka, K. Gomi, K. Kitamoto, C. Kumagai, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1995**, *59*, 1869–1874.
- [300] F. J. Jin, J.-i. Maruyama, P. R. Juvvadi, M. Arioka, K. Kitamoto, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2004**, *68*, 656–662.
- [301] F. J. Jin, J.-i. Maruyama, P. R. Juvvadi, M. Arioka, K. Kitamoto, *FEMS Microbiol. Lett.* **2004**, *239*, 79–85.
- [302] Y. Zhang, U. Werling, W. Edelman, *Methods Mol. Biol.* **2014**, *1116*, 235–244.
- [303] N. A. Shevchuk, A. V. Bryksin, Y. A. Nusinovich, F. C. Cabello, M. Sutherland, S. Ladisch, *Nucleic Acids Res.* **2004**, *32*, e19.
- [304] D. Sørensen, A. Raditsis, L. A. Trimble, B. A. Blackwell, M. W. Sumarah, J. D. Miller, *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 121–123.
- [305] K. Tsuchiya, S. Tada, K. Gomi, K. Kitamoto, C. Kumagai, G. Tamura, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1992**, *56*, 1849–1853.
- [306] K. Takahashi, K. Miyake, S. Hishiyama, N. Kamimura, E. Masai, *Environ. Microbiol.* **2018**, *20*, 1739–1750.

- [307] S.-S. Gao, M. Garcia-Borras, J. S. Barber, Y. Hai, A. Duan, N. K. Garg, K. N. Houk, Y. Tang, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 3639–3642.
- [308] J. Liu, D. Zhang, M. Zhang, J. Zhao, R. Chen, N. Wang, D. Zhang, J. Dai, *J. Nat. Prod.* **2016**, *79*, 2229–2235.
- [309] R. Liffert, N. Lardon, A. Linden, K. Gademann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, DOI [10.1002/anie.201901898](https://doi.org/10.1002/anie.201901898).
- [310] https://www.dsmz.de/microorganisms/medium/pdf/DSMZ_Medium1504.pdf (besucht am 04.03.2019).
- [311] https://www.dsmz.de/microorganisms/medium/pdf/DSMZ_Medium381.pdf (besucht am 04.03.2019).
- [312] <http://www.himedialabs.com/TD/M075.pdf> (besucht am 01.03.2019).

8 Experimentaltteil

8.1 Genereller Teil

8.1.1 Chemikalien

Chemikalien wurden von den folgenden Herstellern erworben:

- ABCR Karlsruhe
- Acros Organics, Geel
- Carbolution. St. Ingbert
- Merck, Darmstadt
- Sigma-Aldrich, St. Louis
- TCI, Antwerpen
- VWR, Radnor

Ein Lösungsmitteltrockensystem MB SPS-800 (MBraun) wurde für folgende trockene Lösungsmittel genutzt:

- Acetonitril
- Dichloromethan
- Diethylether
- Ethanol

Tetrahydrofuran wurde über Natrium getrocknet und vor der Verwendung destilliert. Lösungsmittel zur Extraktion und Säulenchromatographie (Cyclohexan, Ethylacetat und Diethylether) wurden vor der Verwendung destilliert.

8.1.2 Temperaturkontrolle

Raumtemperatur (RT) wurde bei 23 °C definiert. Höhere Temperaturen wurden mithilfe von Heizplatten und einer Ölwanne erlangt. Die Temperatur in den Prozeduren wurde im Ölbad gemessen. Tiefere Temperaturen wurden mit einem Eisbad (0 °C) oder mit flüssig Stickstoff erzielt.

8.1.3 Chromatographie

Für die analytische Dünnschichtchromatographie (DC) wurden mit Kieselgel 60 F₂₅₄ beschichtete Platten (0.2 mm SiO₂, Machery-Nagel) genutzt. Zur Visualisierung wurde UV Licht ($\lambda = 254$ nm) und Molybdato-phosphorsäurelösung (1 g Molybdato-phosphorsäure in 200 mL Ethanol) genutzt. Säulenchromatographie wurde mit Kieselgel (Porengröße 60 Å, 40 μm -63 μm) von Merck durchgeführt.

8.1.4 GC/MS und GC/MS-QToF

Für die GC/MS Analyse wurde ein Agilent (Santa Clara, CA, USA) 7890B GC mit einer HP5-MS Quarzglas Kapillaren Säule (Länge: 30 m, Innerer Durchmesser: 0.25 mm, Filmdicke: 0.50 μm) und ein 977A Massendetektor genutzt.

8.1.4.1 GC-Parameter für GC/MS:

- Inletdruck 77.1 kPa
- Helium Fluss 23.3 mL min⁻¹
- Injektionsvolumen 1 μL
- Temperaturprogramm:
 - Start: 50 °C for 5 min
 - Ansteigrate: 5 °C min⁻¹ bis 320 °C
 - Ventilzeit: 60 s
- Trägergas: Helium Fluss 1.2 mL min⁻¹

8.1.4.2 MS-Parameter für GC/MS:

- Quelltemperatur 230 °C
- Übertragungsleitung 250 °C
- Quadrupol 150 °C
- Elektronenenergie 70 eV

Eine homologe Serie von *N*-Alkanen (C7-C40) wurde genutzt um die Retentionsindizes zu bestimmen. Für die GC/MS-QToF Analyse wurde ein Agilent (Santa Clara, CA, USA) 7890B GC mit einer HP5-MS Quarzglas Kapillaren Säule (Länge: 30 m, Innerer Durchmesser: 0.25 mm, Filmdicke: 0.50 μm) und einen 7200 accurate-mass QToF detector (Agilent)-Massendetektor genutzt.

8.1.4.3 GC-Parameter für GC/MS-QToF:

- Inletdruck 83.2 kPa
- Helium Fluss 24.6 mL min⁻¹
- Injektionsvolumen 1 μL
- Temperaturprogramm:
 - Start: 50 °C for 5 min
 - Ansteigrate: 5 °C min⁻¹ bis 320 °C
 - Ventilzeit: 60 s
- Trägergas: Helium Fluss 1 mL min⁻¹

8.1.4.4 MS-Parameter für GC/MS-QToF:

- Quelltemperatur 230 °C
- Übertragungsleitung 250 °C
- Quadrupol 150 °C
- Elektronenenergie 70 eV

Eine homologe Serie von *N*-Alkanen (C7-C40) wurde genutzt um die Retentionsindizes zu bestimmen.

8.1.5 Kernspinresonanz Spektroskopie (NMR)

Für NMR-Messungen wurden folgende Instrumente genutzt:

- Bruker Avance I (400 MHz)

- Bruker Avance I (500 MHz)
- Bruker Avance III Prodigy (500 MHz)
- Bruker Avance III HD Cryo (700 MHz)

Folgende Lösungsmittelsignale wurden als Referenz genutzt:

8.1.5.1 ¹H-NMR

$\delta_{\text{CDCl}_3} = 7.24 \text{ ppm}$; $\delta_{\text{D}_2\text{O}} = 4.65 \text{ ppm}$; $\delta_{\text{C}_6\text{D}_6} = 7.27 \text{ ppm}$

8.1.5.2 ¹³C-NMR

$\delta_{\text{CDCl}_3} = 77.0 \text{ ppm}$; $\delta_{\text{C}_6\text{D}_6} = 128.0 \text{ ppm}$

8.2 Molekularbiologie

8.2.1 Kulturmedien and Puffer

8.2.1.1 CM-Medium^[310]

• Pepton	7.5 g
• Hefeextrakt	10.0 g
• MgSO ₄ x 7 H ₂ O	10.0 g
• Na ₃ Citrat	3.0 g
• KCl	2.0 g
• NaCl	150.0 g
• 4.98 % FeSO ₄ x 7 H ₂ O	1.0 mL
• Agar	20.0 g
• Destilliertes Wasser	1.0 L
• pH 7.4 (NaOH)	

8.2.1.2 LB-Medium^[311]

• Trypton	10.0 g
• Hefeextrakt	5.0 g
• NaCl	10.0 g
• Agar	20.0 g
• Destilliertes Wasser	1.0 L
• pH 7.0	

8.2.1.3 SM-URA-Medium

• Yeast nitrogen base	425 mg
• Ammoniumsulfat	1.25 g

- Glukose 5.0 g
- Nutritional supplement minus uracil 192.5 mg
- Agar 5 g
- Destilliertes Wasser 250 mL

8.2.1.4 Czapek-Dox-Medium^[312]

- Saccharose 30 g
- NaNO₃ 2 g
- K₂SO₄ 1.0 g
- MgSO₄ 0.5 g
- KCl 0.5 g
- Agar 15 g
- Destilliertes Wasser 1 L
- pH 7.3

8.2.1.5 Bindungspuffer

- Na₂HPO₄ 20 mM
- NaCl 500 mM
- Imidazol 20 mM
- MgCl₂ 1 mM
- pH 7.4

8.2.1.6 Elutionspuffer

- Na₂HPO₄ 20 mM
- NaCl 500 mM
- Imidazol 500 mM

- MgCl₂ 1 mM
- pH 7.4

8.2.1.7 Inkubationspuffer

- Tris/HCl 50 mM
- MgCl₂ 10 mM
- Glycerol 20 %
- pH 8.2

8.2.1.8 TF Buffer 0 für Protoplast

- Maleinsäure 1.16 g (Final 50 mM)
- Destilliertes Wasser 200 mL
- pH 5.5 (1 M NaOH)

8.2.1.9 TF Buffer 1 für Protoplast

- Yatalase 0.1 g (Final 10 mg mL⁻¹)
- (NH₄)₂SO₄ 0.79 g (Final 0.6 mM)
- TF Buffer 0 10 mL

8.2.1.10 TF Buffer 2 for Protoplast

- Sorbitol 0.1 g (Final 10 mg mL⁻¹)
- CaCl₂ · 2 H₂O 0.79 g (Final 0.6 mM)
- 1 M Tris-HCl pH 7.5 4 mL (Final 10 mM)
- NaCl 0.82 g (35 mM)
- Destilliertes Wasser 100 mL

8.2.1.11 TF Buffer 3 für Protoplast

• PEG 4000	60 g (Final 60 %)
• CaCl ₂ · 2 H ₂ O	0.74 g (Final 50 mM)
• 1 M Tris-HCl pH 7.5	1 mL (Final 10 mM)
• Destilliertes Wasser	100 mL

8.2.1.12 CD-Stärke

• NaNO ₃	3.0 g
• KCl	2.0 g
• Polypepton	10.0 g
• MgSO ₄ · 7 H ₂ O	0.5 g
• KH ₂ PO ₄	1.0 g
• FeSO ₄ · 7 H ₂ O	0.02 g
• Stärke	20 g
• Destilliertes Wasser	1 L
• pH 5.5	

Medien und Puffer wurden gemischt und bei 120 °C für 20 min autoklaviert.

8.2.2 RNA-Isolation und Reverse Transcriptase

Penicillium roqueforti wurde in dem CM-Medium für fünf Tage wachsen gelassen. Danach wurde das Medium gefiltert und der verbliebenen Pilz wurde mit 0.9 % NaCl Lösung gewaschen. Der Pilzpellet wurde vollständig mit Papiertüchern getrocknet. Für die folgenden Stufen wurden die folgenden Produkte mit ihren jeweiligen Prozeduren genutzt: RNA-Isolation (RNAeasy Plant Mini Kit (Qiagen)), DNA-Verdau (DNase I (NEB)) und Reverse Transcriptase (SuperScript®III Reverse Transcriptase (Invitrogen)).

8.2.3 Polymerase-Kettenreaktion (PCR)

Für die Multiplikation der DNA wurde die Q5®High-Fidelity DNA Polymerase (New England Biolabs) genutzt. Die dazugehörigen Primer sind in der Tabelle 9.

• cDNA-Templat	x µl (~ 500 ng)
• Vorwärtsprimer	5 µL
• PRückwärtsprimer	5 µL
• Q5®DNA-Polymerase	1 µL
• Q5®Puffer	10 µL
• dNTP-Mix	5 µL
• Wasser	24-x µl
• Gesamt	50 µL

Für die PCR wurde die Mischung in vier verschiedenen Behälter in den PCR- Thermozykler mit einem Temperaturgradienten verteilt. Die PCR-Bedingungen waren:

• Anfangsdenaturation	98 °C für 5 min
• Zyklischer Prozess (30 Mal):	
– Schmelzen	98 °C für 10 s
– Annealing	70 °C für 30 s
– Verlängerung	72 °C für 30 s
• Finale Verlängerung	72 °C für 5 min

Für die bei der homologen Rekombination in Hefe nötigen, verlängerten DNA Bausteine wurde die gleiche Prozedur mit den Primern aus der Tabelle 9 genutzt.

Jede PCR wurde mithilfe einer Gelelektrophorese (160 V für 30 min) im Vergleich zu einer DNA-Leiter (1kbp-DNA ladder, Carl Roth) kontrolliert. Das dafür nötige Agarosegel wurde mit den folgenden Bedingungen dargestellt: Agarose Broad Range (1 g) in 100 mL von 1 x TAE-Puffer wurde in einer Mikrowelle erhitzt und 10 µL Ethidiumbromid hinzugefügt und in den entsprechende Behälter überführt. Das erfolgreiche PCR-Produkt wurde mithilfe des PCR-clean-up-Kit (Wizard SV Gel und PCR Clean-up System von Promega Wisconsin) gereinigt.

8.2.4 Primer für die PCR

Für die Multiplikation der cDNA wurden die Primer der Tabelle 9 genutzt. Zur Verlängerung dieser Produkte mit den Homologie-Arme sind auch in der Tabelle 9 genannt.

- Für pYE-Express-CDM31315: cDNA (Eintrag 7, 8) und für die Homologie-Arme (Eintrag 28, 29) in der Tabelle 9
- Für pYE-Express-CDM31316: cDNA (Eintrag 9, 10) und für die Homologie-Arme (Eintrag 30, 31) in der Tabelle 9
- Für pYE-Express-CDM31317: cDNA (Eintrag 11, 12) und für die Homologie-Arme (Eintrag 32, 33) in der Tabelle 9
- Für pYE-Express-CDM31318: cDNA (Eintrag 13, 14) und für die Homologie-Arme (Eintrag 34, 35) in der Tabelle 9
- Für pYE-Express-CDM31319: cDNA (Eintrag 15, 16) und für die Homologie-Arme (Eintrag 36, 37) in der Tabelle 9
- Für pYE-Express-CDM31322: cDNA (Eintrag 21, 22) und für die Homologie-Arme (Eintrag 42, 43) in der Tabelle 9

Für die Bildung der Plasmide pTAex3 und pAdeA wurden die Primer der Tabelle 9 genutzt. Weitere Informationen werden im Abschnitt Seamless Ligation Cloning Extract (SLiCE) genannt.

Tabelle 9: Primerliste die in dieser Arbeit genutzt wurden. Die Namen der Primer sind in Analogie zu den Genen in den Organismen *P. chrysogenium* und *P. roqueforti*.

Eintrag	Name	Box	Sequenz
1	ED001f_XM_002557423	11C7	ATGGCTGTGGACACAGAAAAGG
2	ED001r_XM_002557423	11C8	CTAATCTCTCCTTATTATGGTGGG
3	ED002f_XM_002557424	11C9	ATGGGCTCATATACCGAACCCC
4	ED002r_XM_002557424	11D1	TCATGGGATGGCGTCCGGC
5	ED003f_XM_002557425	11D2	ATGGGTTTGGCCGTAGCCAAAGC
6	ED003r_XM_002557425	11D3	CTAACCATTAAGGACAGCACCCACC
7	ED004f_KC013361	11D4	ATGGCCAATCCGCTCATTAGTAATCACATTGG
8	ED004r_KC013361	11D5	CTACTCTGACAAGTTCAACATCTTGAGAGACAAATCC
9	ED005f_L05193	11D6	ATGGCTACCTCAACAGAAACC

Tabelle 9: Primerliste die in dieser Arbeit genutzt wurden. Die Namen der Primer sind in Analogie zu den Genen in den Organismen *P. chrysogenium* und *P. roqueforti*.

Eintrag	Name	Box	Sequenz
10	ED005r_L05193	11D7	TTAGTTGTAGCGACGCGTGG
11	ED006f_KC013362	11D8	ATGCTTTCTCTTAAAGCTTTTTTGGCC
12	ED006r_KC013362	11D9	TCATGCTGGGCTGTTGATGAGC
13	ED007f_KC013363	11E1	ATGATCCCCGATGGCAGCC
14	ED007r_KC013363	11E2	CTACCTGAAGTCTGCTGTAGC
15	ED008f_XM_002557430	11E3	ATGGCCGTGATCTTCTCCTCTTCTGC
16	ED008r_XM_002557430	11E4	TCAGGCCTTTAGACGTCTTTTAAAGAGC
17	ED009f_XM_002557431	11E5	ATGGACGCCTCAAAGTGCCTCTGG
18	ED009r_XM_002557431	11E6	CTAGCCAGTCTTGACGTCTGTCCG
19	ED010f_XM_002557432	11E7	ATGATACCGCTTCGGTGCAGCTCC
20	ED010r_XM_002557432	11E8	TCAGAGGCAATCGAAGGTCTGAGG
21	ED011f_XM_002557433	11E9	ATGTACGAGCTACAACAACATCGAAGG
22	ED013f_XM_002557423	16B6	GGCAGCCATATGGCTAGCATGACTGGTGG AAGTGGCTGTGGACACAGAAAAGG
23	ED013r_XM_002557423	16B7	TCTCAGTGGTGGTGGTGGTGGTGCTC GAGTCTAATCTCTCCTTATTATGGTGGG
24	ED014f_XM_002557424	16B8	GGCAGCCATATGGCTAGCATGACT GGTGAATGGGCTCATATACCGAACCCC
25	ED014r_XM_002557424	16B9	TCTCAGTGGTGGTGGTGGTGGTG CTCGAGTTCATGGGATGGCGTCCGGC
26	ED015f_XM_002557425	16C1	GGCAGCCATATGGCTAGCATGACT GGTGAATGGGTTTGGCCGTAGCCAAAGC
27	ED015r_XM_002557425	16C2	TCTCAGTGGTGGTGGTGGTGGTG CTCGAGTCTAACCATTAAGGACAGACCCACC
28	ED016f_KC013361	16C3	GGCAGCCATATGGCTAGCATGACTGG TGGAATGGCCAATCCGCTCATTAGTAATCACATTGG
29	ED016r_KC013361	16C4	TCTCAGTGGTGGTGGTGGTGGTGCTCGAGTCT ACTCTGACAAGTTCAACATCTTGAGAGACAAATCC
30	ED017f_L05193	16C5	GGCAGCCATATGGCTAGCAT GACTGGTGAATGGCTACCTCAACAGAAACC
31	ED017r_L05193	16C6	TCTCAGTGGTGGTGGTGGTGGT

Tabelle 9: Primerliste die in dieser Arbeit genutzt wurden. Die Namen der Primer sind in Analogie zu den Genen in den Organismen *P. chrysogenium* und *P. roqueforti*.

Eintrag	Name	Box	Sequenz
32	ED018f_KC013362	16C7	GGTGCTCGAGTTTAGTTGTAGCGACGCGTGG GGCAGCCATATGGCTAGCATGACT
33	ED018r_KC013362	16C8	GGTGGAATGCTTTCTCTTAAAGCTTTTTGGCC TCTCAGTGGTGGTGGTGGTGGT
34	ED019f_KC013363	16C9	GCTCGAGTTCATGCTGGGCTGTTGATGAGC GGCAGCCATATGGCTAGCA
35	ED019r_KC013363	16D1	TGACTGGTGGGAATGATCCCCGATGGCAGCC TCTCAGTGGTGGTGGTGGTGGT
36	ED020f_XM_002557430	16D2	GTGCTCGAGTCTACCTGAAGTCTGCTGTAGC GGCAGCCATATGGCTAGCATGAC
37	ED020r_XM_002557430	16D3	TGGTGGGAATGGCCGTGATCTTCTCCTCTTCTGC TCTCAGTGGTGGTGGTGGTGGTGGT
38	ED021f_XM_002557431	16D4	CGAGTTCAGGCCTTAGACGTCTTTTAAAGAGC GGCAGCCATATGGCTAGCATGACT
39	ED021r_XM_002557431	16D5	GGTGGGAATGGACGCCTCAAAGTTGCCTCTGG TCTCAGTGGTGGTGGTGGTGGTGGT
40	ED022f_XM_002557432	16D6	GCTCGAGTCTAGCCAGTCTTGACGTCTGTCCG GGCAGCCATATGGCTAGCATGACT
41	ED022r_XM_002557432	16D7	GGTGGGAATGATACCGCTTCGGTGCAGCTCC TCTCAGTGGTGGTGGTGGTGGTGGT
42	ED023f_XM_002557433	16D8	GCTCGAGTTCAGAGGCAATCGAAGGTCTGAGG GGCAGCCATATGGCTAGCATGACT
43	ED023r_XM_002557433	16D9	GGTGGGAATGTACGAGCTACAACAACATCGAAGG TCTCAGTGGTGGTGGTGGTGGTGGTGGT
44	SpeI-pAdeA-F	19G6	CTATCTATGGGTTGCAAATCTAGTAAACTCTGC GAGGAACTAGTTCATGGTGTGTTTGATCATTTTAA
45	SpeI-pAdeA-R	19G7	GACCATACTAGTTCCGTTCCCTTTGCTTTCTGC AGCAAGCTCCGAATTCATGGCTACCTCAACAGAAACC
46	ED026f_L05193	19G8	ACTACAGATCCCCGGGTACCTTAGTTGTAGCGACGCGTGG ACTACAGATCCCCGGGTACCTTAGTTGTAGCGACGCGTGG
47	ED026r_L05193	19G9	AGCAAGCTCCGAATTCATGGCCAAT CCGCTCATTAGTAATCACATTGG
48	ED024f_KC013361	17I2	AGCAAGCTCCGAATTCATGGCCAAT CCGCTCATTAGTAATCACATTGG

Tabelle 9: Primerliste die in dieser Arbeit genutzt wurden. Die Namen der Primer sind in Analogie zu den Genen in den Organismen *P. chrysogenium* und *P. roqueforti*.

Eintrag	Name	Box	Sequenz
49	ED024r_KC013361	17I3	ACTACAGATCCCCGGGTACCCTACTCT GACAAGTTCAACATCTTGAGAGACAAATCC
50	ED025f_KC013362	17I4	AGCAAGCTCCGAATTCAT GCTTTCTCTTAAAGCTTTTTTGGCC
51	ED025r_KC013362	17I5	ACTACAGATCCCCGGGTACCTCA TGCTGGGCTGTTGATGAGC
52	InF-pAdeA-F	19I2	CAGGTCGACTCTAGACGACTCCAATCTTCAAGAGC
53	InF-pAdeA-R	19I3	AGTAGATCCTCTAGAGTAAGATACATGAGCTTCGG
54	InF-linker-F1	19I4	GCTCGCGAGCGCGTTCCACTGCATCATCAGTCTAG
55	InF-linker-R1	19I5	AACGCGCTCGCGAGCAAGTACCATACAGTACCGCG

8.2.5 Homologe Rekombination in Hefe

Für die homologe Rekombination wurden die PCR Produkte mit den Homologie-Armen zu der Hefe *Saccharomyces cerevisiae* FY834 mit dem pYE-Express shuttle Vector, welcher zuvor mittels Verdau (HindIII and EcoRI) linearisiert wurden, zugegeben. Nach der Homologen Rekombination wurde die Hefe für drei Tage bei 28 °C auf SM-URA Platen wachsen gelassen. Nach dem Ernten der Hefe, wurde die Plasmid-DNA mit Zymoprep Yeast Plasmid Miniprep II kit (Zymo Research, Irvine, CA, USA) extrahiert. Dieses Plasmid wurde in *E. coli* BL21(DE3) elektrokompente Zellen eingebracht. Diese wurden auf LB-Agar-Platten bei 37 °C über Nacht kultiviert. Anschließend wurde eine Einzelkolonie in LB-Medium (6 mL) mit Kanamycin (50 g mL⁻¹) überführt. Diese wurde für 24 h bei 37 °C wachsen gelassen. Mit dem PureYield Plasmid Miniprep System (Promega Corp., Madison, WI, USA) wurde die Plasmid-DNA isoliert. Mithilfe eines analytischen Verdau und mit DNA-Sequenzierung wurde die Richtigkeit überprüft.

8.2.6 Kultivierungsbedingungen

Für die Kultivierung der *E. coli* BL21(DE3), welche die pYE-Express-Plasmide mit den entsprechenden PCR Produkt enthielten, wurde eine Vorkultur in LB-Medium (6 mL) mit Kanamycin 50 mg L⁻¹) über Nacht wachsen gelassen. Nach Impfung (1/1000) durch diese Vorkultur wurde

das neue LB-Medium, welches auch Kanamycin (50 mg L^{-1}) enthielt, bis zu einem $\text{OD}_{600} = 0.4$ wachsen gelassen.

An diesem Punkt wurden die Kulturen auf 18°C gekühlt und eine wässrige Isopropyl- β -D-1-thiogalactopyranosid (IPTG) Lösung (400 mM , $1/1000$) hinzugegeben. Die Kulturen wurden über Nacht bei dieser Temperatur geschüttelt und anschließend zentrifugiert ($5000 \times g$, 40 min , 4°C). Der Überstand wurde entsorgt und die verbliebenen Zellen im Bindungspuffer bei 4°C resuspendiert. Nach der Behandlung mit Ultraschall (50% Leistung, $5 \times 1 \text{ min}$) in Eis, wurden die Zellen zentrifugiert ($5400 \times g$, $3 \times 7 \text{ min}$, 4°C). Nach einer Filtration wurde die in der löslichen Fraktion enthaltenen Enzyme mit einer Ni^{2+} -NTA-Affinitätschromatographie-Säule (Ni-NTA superflow, Qiagen, Venlo, Netherlands) gereingt.

Die Enzymfraktionen wurden mithilfe von Natriumdodecylsulfat-Polyacrylamidgelelektrophorese (SDS-Page) analysiert. Die Aristolochencyclase wurde verdünnt mit Inkubationspuffer und zu dieser Lösung wurde eine Farnesylpyrophosphat-Lösung (FPP) (1 mg in $2 \text{ mL NH}_4\text{HCO}_3$ -Lösung 25 mM) tröpfchenweise zugegeben. Nach 4 h bei 28°C wurde die Lösung mit *n*-Hexan ($3 \times 1 \text{ mL}$) extrahiert. Mit MgSO_4 wurde diese Lösung getrocknet und dann in die GCMS injiziert.

8.2.7 Seamless Ligation Cloning Extract (SLiCE) Rekombinationsmethode

Die SLiCE-Rekombinationsmethode wurde nach der Methode von ZHANG^[302] *et al.* publizierten Methode durchgeführt. Die hierbei genutzten Plasmide waren pTAex3, pAdeA. Die entsprechenden PCR-Produkte wurden mit den Primern aus der Tabelle 9 modifiziert. Hierbei gelang es folgende Plasmide darzustellen:

- Für pTAex3-CDM31314 wurden die Primer (Eintrag 48, 49) und das geschnittene Plasmid pTAex3 genutzt.
- Für pTAex3-CDM31316 wurden die Primer (Eintrag 46,47) und das geschnittene Plasmid pTAex3 genutzt.
- Für pAdeA-CDM31314 wurden die Primer (Eintrag 44, 45) und das geschnittene Plasmid pAdeA genutzt.
- Für pAdeA-CDM31316 wurden die Primer (Eintrag 44, 45) und das geschnittene Plasmid pAdeA genutzt.
- Für pAdeA-CDM31314+CDM31316 wurden die Primer (Eintrag 52, 53, 54, 55) und das

geschnittene Plasmid pAdeA genutzt.

8.2.8 Verdau der Plasmide

8.2.8.1 Verdau des pYE-Express-Plasmids

• Ungeschnittener Vektor	25 μ L (\sim 100 ng/L)
• Puffer 4	4 μ L
• BSA	0.4 μ L
• EcoRI	1.5 μ L
• HindIII	1.5 μ L
• sdH ₂ O	7.6 μ L

Nach dem Durchmischen der Lösungen, wurde diese bei 37 °C für 60 min inkubiert. Anschließend erfolgt die Kontrolle mittels Gelelektrophorese (160 V für 30 min) mit einer DNA-Leiter (1 kbp-DNA ladder, Carl Roth). Das Agarosegel wurde folgendermaßen dargestellt: Agarose Broad Range (1 g) in 1 x TAE-Puffer (100 mL) wurde in einer Mikrowelle erhitzt und 10 μ L Ethidiumbromid hinzugegeben und in das entsprechende Gefäß überführt. Der erfolgreiche verdaute Vektor wurde mithilfe des PCR-clean-up-Kit (Wizard SV Gel and PCR Clean-up System from Promega Wisconsin) gereinigt.

8.2.8.2 Verdau des pTaex3-Plasmids

• Ungeschnittener Vektor	25 μ L (\sim 100 ng/L)
• Puffer 4	4 μ L
• BSA	0.4 μ L
• EcoRI	1.5 μ L
• HindIII	1.5 μ L
• sdH ₂ O	7.6 μ L

Durchführung war analog zu dem Verdau des pYE-Express-Plasmids.

8.2.8.3 Verdau des pAdeA-Plasmids

• Ungeschnittener Vektor	25 μ L (\sim 100 ng/L)
• Puffer 4	4 μ L
• BSA	0.4 μ L
• EcoRI	1.5 μ L
• HindIII	1.5 μ L
• sdH ₂ O	7.6 μ L

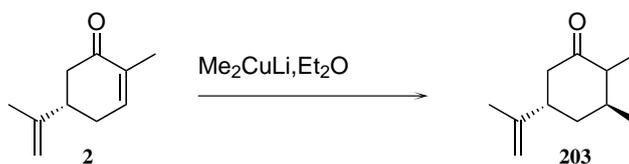
Durchführung war analog zu dem Verdau des pYE-Express-Plasmids.

8.2.9 *Aspergillus oryzae*

Puffer wurden vor Beginn der Arbeit hergestellt und autoklaviert. *Aspergillus oryzae* wurde in einem Czapek-D-Glucose-Medium für drei Tage wachsen gelassen. Mithilfe eines Baumwollfilters wurde dieser vom Medium getrennt. Anschließend wurde es zu der TF-Puffer 1 Lösung zugegeben und diese wurde bei 30 °C für 2 h inkubiert. Nach der Filtration, wurde diese Lösung zentrifugiert (2000 rpm, 10 min). Der entstandene Rückstand wurde mit TF-Puffer 2 (15 mL) gewaschen und zentrifugiert (2000 rpm, 10 min). Nach der Resuspension des Rückstandes in TF-Puffer 2 (1 mL) wurde ein Aliquot (0.2 mL) entnommen. Zu diesem Aliquot wurde Plasmid (20 μ L) hinzugegeben und für 30 min auf Eis inkubiert. Zu dieser Mischung wurde zweimal TF-Puffer 3 (0.25 mL) zugegeben und jeweils vermischt. Zu dieser Lösung wurde nochmal TF-Puffer 3 (0.85 mL) zugegeben und wieder vermischt. Nach Inkubation für 20 min bei Raumtemperatur wurde TF-Puffer 2 (5 mL) zugegeben und die Lösung zentrifugiert (2000 rpm, 10 min). Zu dieser Lösung wurde TF-Puffer 1 (0.5 mL) zugegeben und auf einem davor hergestellten Medium (1.5 % Agar 400 mL) verteilt. Anschließend erfolgt eine Überschichtung mit einem zweiten Medium (0.6 % Agar 50 mL). Diese Platten wurden bei 30 °C für drei Tage inkubiert. Zur Expression wurden Kolonien auf ein CD-Stärke Medium transferiert und für fünf Tage wachsen gelassen.

8.3 Synthetischer Teil (Erster Syntheseplan)

8.3.1 (3*S*,5*S*)-2,3-Dimethyl-5-(prop-1-en-2-yl)cyclohexanon



Methylolithium (126 mL, 1.6 M in Diethylether 200 mmol, 3 eq) wurde zu einer Kupfer(I)iodid-Suspension (19.0 g, 100 mmol, 1.5 eq) in Diethylether (400 mL) bei -20°C zugegeben. Die dabei entstehende klare Lösung wurde bei -20°C für fünf Minuten gerührt. Anschließend erfolgte eine Absenkung der Temperatur auf -80°C und (*S*)-Carvon (10 g, 66.6 mmol, 1 eq) in Diethylether (133 mL) wurde tröpfchenweise zugegeben. Diese Mischung taute auf -30°C auf. Anschließend erfolgte die Beendigung der Reaktion durch die Zugabe von einer gesättigten Ammoniumchloridlösung. Diese Mischung wurde durch Celite gefiltert und das Filtrat mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter verminderten Druck entfernt und der Rückstand mithilfe Säulenchromatographie gereinigt. (Cyclohexan:Ethylacetat; 20:1). $m = 32.3\text{ g}$ (97 %)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 4.82 (d, 2 H, $J = 21.0\text{ Hz}$), 4.73 (d, 2 H, $J = 21.0\text{ Hz}$), 2.65 (m, 4 H), 2.36 (m, 4 H), 1.94 (m, 4 H), 1.84 (m, 6 H), 1.72 (m, 3 H), 1.11 (d, 3 H, $J = 5.3\text{ Hz}$), 1.05 (d, 3 H, $J = 6.6\text{ Hz}$), 1.00 (d, 3 H, $J = 6.7\text{ Hz}$), 0.85 (d, 3 H, $J = 7.2\text{ Hz}$). (Dateiname: 33t4a075.16)

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 213.44, 212.91, 147.66, 146.95, 111.67, 109.72, 51.57, 48.42, 46.65, 44.01, 41.10, 40.77, 37.73, 36.27, 35.13, 34.94, 21.86, 20.56, 14.01, 13.13, 11.97. (Dateiname: 33t4a075.16)

DC (R_f , 5:1, Cyclohexan:EtOAc) = 0.57.

IR (Diamant-ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2970 (m), 2930 (m), 2875 (m), 1738 (s), 1710 (w), 1645 (w), 1451 (w), 1374 (m), 1216 (m), 1160 (m), 1091 (m), 1082 (s), 891 (s), 527 (w), 570 (m). (Dateiname: Methylcarvon)

HRMS (ESI⁺) = gemessen: m/z 167.1432 [$\text{M} + \text{H}^+$], berechnet für C₁₁H₁₈OH: m/z 167.1430

GCMS (EI⁺, 70 eV): m/z = 167.1 (8.7 %), 166.1 (71.9 %), 151.1 (12.7 %), 124.1 (7.6 %), 123.1 (11.9 %), 122.1 (4.8 %), 111.1 (7.1 %), 110.1 (15.6 %), 109.1 (20.8 %), 107.1 (9.8 %), 98.1 (3.4 %), 97.1 (35.4 %), 96.1 (27.5 %), 95.1 (89.0 %), 93.1 (7.1 %), 91.1 (4.5 %), 83.1 (38.1 %),

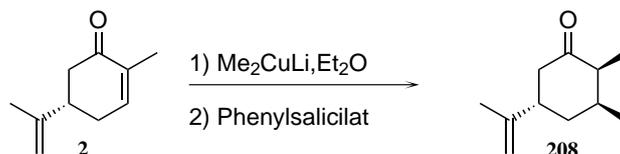
82.1 (25.7 %), 81.1 (21.1 %), 79.1 (8.9 %), 77.1 (5.2 %), 70.1 (19.7 %), 69.1 (100.0 %), 68.1 (43.4 %), 67.1 (74.9 %), 65.1 (4.8 %), 57.1 (5.6 %), 56.1 (17.1 %), 55.1 (38.8 %), 54.1 (4.3 %), 53.1 (15.4 %), 43.1 (10.1 %), 42.1 (6.8 %), 41.1 (42.1 %), 40.1 (5.7 %), 39.1 (16.2 %). (ED0223)

Retentionsindex (GCEI⁺MS) = 1251; 1272 (ED0223)

8.3.1.1 HPLC Parameter:

• System	Ganymed+
• Eluent	Methanol HPLCgrade (isokratisch)
• Flussrate	1.0 mL
• Druck	63 bar
• Temperatur	25 °C
• Säule	DAICEL Chiralpak IA, 5 µm, 250 x 4.6 mm

8.3.2 (2S, 3S, 5S)-2,3-Dimethyl-5-(prop-1-en-2-yl)cyclohexanon



Methylolithium (13 mL, 1.6 M in Diethylether, 20 mmol, 3 eq) wurde zu einer Kupfer(I)iodid-Suspension (1.9 g, 10 mmol, 1.5 eq) in Diethylether (45 mL) bei -20 °C zugegeben. Die dabei entstehende klare Lösung wurde bei -20 °C für fünf Minuten gerührt. Anschließend erfolgte eine Absenkung der Temperatur auf -80 °C und (*S*)-Carvon (1.0 g, 6.7 mmol, 1 eq) in Diethylether (15 mL) wurde tröpfchenweise zugegeben. Diese Mischung taute auf -30 °C und wieder auf -80 °C abgekühlt. Mittels einer Teflon-Kanüle wurde diese Lösung zu einer Phenylsalicylat-Lösung (5.7 g, 27 mmol, 4 eq) in Diethylether (45 mL), welche auch bei -80 °C gekühlt wurde, transferiert. Diese Mischung wurde auf Raumtemperatur aufgewärmt und Essigsäure (1.5 mL, 27 mmol, 4 eq) wurde zugegeben. Anschließend erfolgte die Beendigung der Reaktion durch die Zugabe von einer gesättigten Ammoniumchloridlösung. Diese Mischung wurde durch Celite gefiltert. Das Filtrat wurde mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das

Lösungsmittel wurde unter verminderten Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt. (Cyclohexan:Ethylacetat; 20:1). m = 410 mg (37 %)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, C_6D_6): δ (ppm) = 4.68 (d, 2 H, $J = 30.0$ Hz), 2.37 (m, 2 H), 2.07 (m, 1 H), 1.86 (m, 2 H), 1.48 (s, 3 H), 1.43 (m, 2 H), 0.96 (d, 1 H, $J = 10.0$ Hz), 0.60 (d, 1 H, $J = 6.7$ Hz).
(Dateiname für (2*S*, 3*S*, 5*S*)-2,3-Dimethyl-5-(prop-1-en-2-yl)cyclohexanon: 47p51031.16 und (2*R*, 3*S*, 5*S*)-2,3-Dimethyl-5-(prop-1-en-2-yl)cyclohexanon: 47p5a033.16)

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, C_6D_6): δ (ppm) = 209.55, 147.52, 109.43, 47.77, 46.31, 40.76, 37.51, 35.88, 20.10, 13.51, 12.00.

(Dateiname für (2*S*, 3*S*, 5*S*)-2,3-Dimethyl-5-(prop-1-en-2-yl)cyclohexanon: 47p51031.16, (2*R*, 3*S*, 5*S*)-2,3-Dimethyl-5-(prop-1-en-2-yl)cyclohexanon: 47p5a033.16)

DC (R_f , 5:1, Cyclohexan:EtOAc) = 0.57.

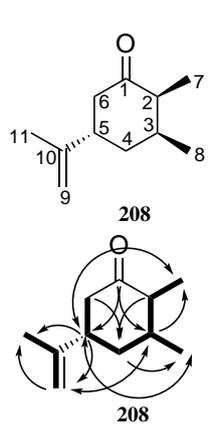
IR (Diamant-ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2970 (m), 2930 (m), 2875 (m), 1738 (s), 1710 (w), 1645 (w), 1451 (w), 1374 (m), 1216 (m), 1160 (m), 1091 (m), 1082 (s), 891 (s), 527 (w), 570 (m).
(Dateiname: Methylcarvon)

Drehwert (α_D^{20} , $c = 0.05$ g/100mL, C_6D_6) = +7.8

HRMS (ESI⁺) = gemessen: m/z 167.1432 [$\text{M} + \text{H}^+$], berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{OH}$: m/z 167.1430

GCMS (EI⁺, 70 eV): m/z = 167.1 (8.7 %), 166.1 (71.9 %), 151.1 (12.7 %), 124.1 (7.6 %), 123.1 (11.9 %), 122.1 (4.8 %), 111.1 (7.1 %), 110.1 (15.6 %), 109.1 (20.8 %), 107.1 (9.8 %), 98.1 (3.4 %), 97.1 (35.4 %), 96.1 (27.5 %), 95.1 (89.0 %), 93.1 (7.1 %), 91.1 (4.5 %), 83.1 (38.1 %), 82.1 (25.7 %), 81.1 (21.1 %), 79.1 (8.9 %), 77.1 (5.2 %), 70.1 (19.7 %), 69.1 (100.0 %), 68.1 (43.4 %), 67.1 (74.9 %), 65.1 (4.8 %), 57.1 (5.6 %), 56.1 (17.1 %), 55.1 (38.8 %), 54.1 (4.3 %), 53.1 (15.4 %), 43.1 (10.1 %), 42.1 (6.8 %), 41.1 (42.1 %), 40.1 (5.7 %), 39.1 (16.2 %). (ED0223)

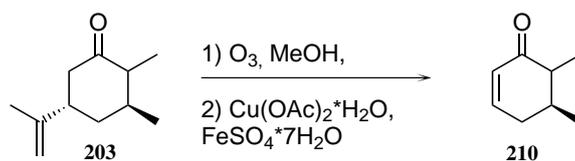
Retentionsindex (GCEI⁺MS) = 1271 (ED0665)



Position	δ_C [ppm]	δ_H [ppm]	mult.	J [Hz]
1	209.55			
2	47.77	2.06	m	
3	35.88	1.82	m	
4	37.51	1.43	m	
5	40.76	2.36	m	
6	46.31	1.89; 2.36	m	
7	12.00	0.95	d	6.7
8	13.51	0.60	d	10.0
9	109.43	4.67	d	30.0
10	147.52			
11	20.10	1.48	s	

Abbildung 18: COSY-, HMBC- und NOESY-Korrelation von Keton **208** und NMR-Zuordnung. Dicke Linien sind COSY-Korrelationen. Einfache Pfeile sind HMBC-Korrelationen und zweifache Pfeile sind NOESY-Korrelationen.

8.3.3 (5S)-5,6-Dimethylcyclohex-2-enon



Keton **203** (3.0 g, 18 mmol, 1 eq) wurde in Methanol (40 mL) gelöst und diese Lösung wurde auf $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Für drei Stunden wurde Ozon durch diese gekühlte Lösung geströmt. Anschließend wurde das verbliebene Ozon mittels Argon für 10 min entfernt. Zu dieser Lösung wurde erst $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (6.1 g, 30 mmol, 1.7 eq) bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ zugegeben. Nach 15 min wurde $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (5.1 g, 18 mmol, 1.0 eq) zugegeben. Die Mischung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 18 h wurde Wasser (40 mL) hinzugefügt und mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Nach Entfernung des Lösungsmittel unter verminderten Druck wurde der Rückstand in Dichlormethan (50 mL) gelöst. Die Temperatur wurde auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ herabgekühlt und 1,8-Diazabicyclo-[5.4.0]-undec-7-en (1.4 mL) wurde zugegeben. Danach durfte die Reaktion langsam auf Raumtemperatur auftauen. Nach zwölf Stunden wurde die Reaktion mit Salzsäure (25 mL, 1.0 M) beendet und mit Dichlormethan extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfate getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter verminderten Druck entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie gereinigt. (Cyclohexan:Ethylacetat; 20:1). $m = 675\text{ mg}$ (30 %) (Cyclohexan:Ethylacetat; 20:1). $m = 675\text{ mg}$ (30 %)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 6.95 to 6.82 (m, 1 H), 6.00 to 5.94 (m, 1 H), 2.52 to 2.41 (m, 2 H), 2.32 (tt, 1 H, $J = 7.3, 4.8$ Hz), 2.21 to 2.05 (q, 1 H, $J = 5.1$ Hz), 1.89 (dddd, 1 H, $J = 2.7, 7.8, 5.8, 2.9$ Hz), 1.15 (d, 3 H, $J = 6.8$ Hz), 1.08 (d, 3 H, $J = 6.6$ Hz), 1.05 (d, 3 H, $J = 7.2$ Hz), 0.96 (d, 3 H, $J = 7.0$ Hz). (Dateiname: 31m5a051.15)

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 203.29, 201.94, 148.41, 148.16, 129.08, 128.61, 48.54, 46.30, 36.22, 34.19, 33.46, 31.87, 19.84, 15.65, 12.12, 10.71. (Dateiname: 31m5a051.15)

DC (R_f, 5:1, Cyclohexan:EtOAc) = 0.33.

IR (Diamant-ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3033 (w), 2966 (w), 2931 (w), 2877 (w), 2828 (w), 1672 (s), 1454 (w), 1425 (w), 1388 (m), 1255 (w), 1138 (w), 1101 (w), 971 (m), 917 (m), 696 (m). (Dateiname: ED34)

HRMS (APCI⁺) = gemessen: m/z 125.0962 [M + H⁺], berechnet für C₈H₁₂OH: m/z 125.0961

GCMS (EI⁺, 70 eV): m/z = 124.1 (10.1 %), 109.1 (8.2 %), 95.1 (2.3 %), 91.1 (1.2 %), 82.1 (1.8 %), 81.1 (2.5 %), 79.1 (2.2 %), 77.1 (1.5 %), 69.1 (5.2 %), 68.1 (100.0 %), 67.1 (2.5 %), 65.0 (1.0 %), 56.1 (1.5 %), 55.1 (3.8 %), 53.1 (3.2 %), 51.1 (1.2 %), 42.1 (2.3 %), 41.1 (5.7 %), 40.1 (6.2 %), 39.1 (6.7 %).

(ED0106)

Retentionsindex (GCEI⁺MS) = 1043; 1056 (ED0106)

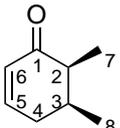
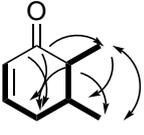
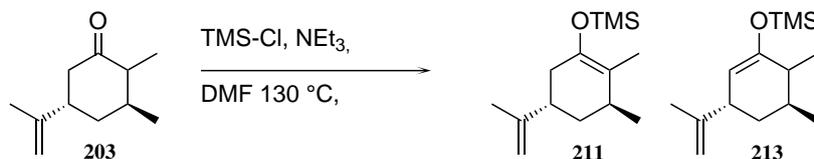
 <p>449</p>	Position	δ_C [ppm] (449)	δ_H [ppm] (449)	mult.	J [Hz]
	1	203.30			
	2	46.25	2.49	m	
	3	33.41	2.32	tt	7.3; 4.8
	4	31.89	2.18; 2.43	m	
	5	148.16	6.86	m	
	6	128.59	5.95	m	
	7	10.34	1.05	d	7.2
8	15.30	0.96	d	7.0	
 <p>450</p>	Position	δ_C [ppm] (450)	δ_H [ppm] (450)	mult.	J [Hz]
	1	201.00			
	2	48.52	2.08	q	5.1
	3	30.8	2.15	m	
	4	34.22	2.11; 2.40	m	
	5	148.52	6.86	m	
	6	129.11	6.01	m	
	7	12.20	1.15	d	6.8
8	19.88	1.08	d	6.6	

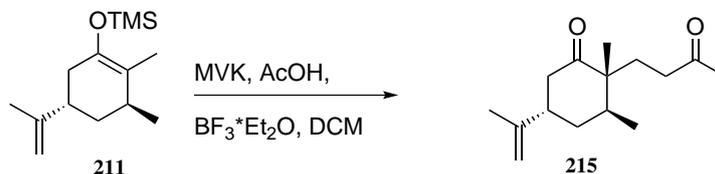
Abbildung 19: COSY-, HMBC- und NOESY-Korrelation von Keton **210** und NMR-Zuordnung. Dicke Linien sind COSY-Korrelationen. Einfache Pfeile sind HMBC-Korrelationen und zweifache Pfeile sind NOESY-Korrelationen.

8.3.4 (((3*S*,5*S*)-2,3-Dimethyl-5-(prop-1-en-2-yl)-cyclohex-1-en-1-yl)oxy)-trimethylsilan



Chlortrimethylsilan (0.96 mL, 7.5 mmol, 1.25 eq) wurde tröpfchenweise zu einer Lösung von Keton **203** (1.0 g, 6.0 mmol, 1 eq) in trockenem Triethylamin (2.1 mL, 15 mmol, 2.5 eq) und trockenem Dimethylformamid (25 mL) zugegeben. Die Mischung wurde für 90 h auf 130 °C unter Argon erwärmt. Anschließend wurde die Reaktion auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Mischung wurde mit Diethylether verdünnt und mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach der Filtration wurde das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Vakuumdestillation bei 85 °C und 1.6 mbar lieferte 1.4 g des kinetischen **213** und des thermodynamischen Produktes **211**, welches nicht weiter getrennt werden konnte. (Dateiname: 04c5a051.17)

8.3.5 (2*R*,3*S*,5*SS*)-2,3-Dimethyl-2-(3-oxobutyl)-5-(prop-1-en-2-yl)-cyclohexanon



Sylenolether **451** (0.20 g, 0.84 mmol, 1 eq) wurde in Dichloromethan (2.0 mL) unter Argon gelöst und auf –20 °C abgekühlt. Methylvinylketon (53 µL, 0.63 mmol, 0.75 eq) in Dichloromethan (2.0 mL), BF₃·Et₂O (0.2 mL) und Essigsäure (36 µL, 0.63 mmol, 0.75 eq) in Dichloromethan (1.0 mL) wurde parallel tröpfchenweise zugegeben. Die Mischung wurde bei –20 °C für eine Stunde gerührt. Nach dem Aufwärmen auf 0 °C wurde gesättigte Natriumbicarbonatlösung zugegeben. Diese Mischung wurde mit Dichloromethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit Säulenchromatographie gereinigt. (Cyclohexan:Ethylacetat; 20:1). m = 50.0 mg (20 % über zwei Stufen)

¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆): δ (ppm) = 4.69 (d, 2 H), $J = 9.0$ Hz), 2.42 to 2.25 (m, 3 H), 2.15 to 1.63 (d, 7 H, $J = 4.8$ Hz), 1.61 (s, 3 H), 1.50 (s, 3 H), 1.32 (m, 1 H), 0.81 (s, 3 H), 0.66 (d, 3 H, $J = 7.0$ Hz). (Dateiname: 18c5a025.16)

¹³C-NMR (126 MHz, C₆D₆): δ (ppm) = 212.91, 205.55, 147.28, 110.27, 50.71, 42.42, 40.32, 37.87, 36.51, 32.40, 30.52, 29.09, 20.56, 18.53, 15.73. (Dateiname: 45c5a004.16)

DC (R_f, 3:1, Cyclohexan:EtOAc) = 0.47.

IR (Diamant-ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2966 (m), 2935 (m), 2878 (m), 1700 (s), 1645 (s), 1455 (s), 1427 (s), 1373 (s), 1293 (m), 1263 (m), 1230 (m), 1165 (s), 1115 (m), 1060 (m), 889 (s). (Dateiname: ZUSF3)

Drehwert (α_D^{20} , $c = 0.74$ g/100mL, CHCl₃) = -25.5

HRMS (ESI⁺) = gemessen: m/z 237.1849 [M + H⁺], berechnet für C₁₅H₂₄O₂H: m/z 237.1849

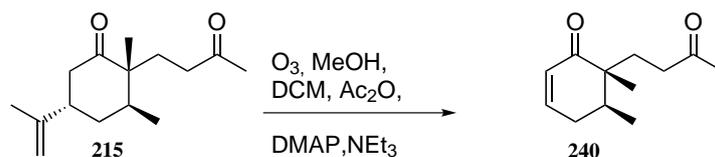
GCMS (EI⁺, 70 eV): $m/z = 237.2$ (1.1 %), 236.2 (6.1 %), 222.2 (2.0 %), 221.2 (13.5 %), 218.2 (5.0 %), 208.0 (1.0 %), 207.0 (4.3 %), 203.1 (2.7 %), 193.1 (5.0 %), 179.1 (3.6 %), 178.1 (1.6 %), 177.2 (1.6 %), 176.2 (5.2 %), 175.1 (6.9 %), 167.1 (6.6 %), 166.1 (36.7 %), 165.1 (27.1 %), 164.1 (1.7 %), 163.1 (7.2 %), 162.1 (1.3 %), 161.1 (4.9 %), 160.1 (4.1 %), 152.1 (1.6 %), 151.1 (11.9 %), 150.1 (1.5 %), 149.1 (2.7 %), 148.1 (1.7 %), 147.1 (3.1 %), 145.1 (2.9 %), 142.1 (1.1 %), 140.1 (1.4 %), 139.1 (6.8 %), 138.1 (8.5 %), 137.1 (16.9 %), 136.1 (5.1 %), 135.1 (14.7 %), 134.1 (2.6 %), 133.1 (4.8 %), 127.1 (1.1 %), 126.1 (2.2 %), 125.1 (9.2 %), 124.1 (10.5 %), 123.1 (84.6 %), 122.1 (15.1 %), 121.1 (31.1 %), 120.1 (4.3 %), 119.1 (5.8 %), 112.1 (1.6 %), 111.1 (15.4 %), 110.1 (22.7 %), 109.1 (41.0 %), 108.1 (22.6 %), 107.1 (22.6 %), 106.1 (1.6 %), 105.1 (4.8 %), 99.1 (5.7 %), 98.1 (8.0 %), 97.1 (28.2 %), 96.1 (19.4 %), 95.1 (55.9 %), 94.1 (4.1 %), 93.1 (13.9 %), 92.1 (1.1 %), 91.1 (6.2 %), 85.1 (1.4 %), 84.1 (6.0 %), 83.1 (46.7 %), 82.1 (27.0 %), 81.1 (17.6 %), 80.1 (2.2 %), 79.1 (9.7 %), 77.1 (5.4 %), 72.1 (1.6 %), 71.1 (11.2 %), 70.1 (5.8 %), 69.1 (31.0 %), 68.1 (18.6 %), 67.1 (38.4 %), 66.1 (1.6 %), 65.1 (3.9 %), 59.1 (1.7 %), 58.1 (6.5 %), 57.1 (4.5 %), 56.1 (2.6 %), 55.1 (34.5 %), 54.1 (3.1 %), 53.1 (10.6 %), 51.1 (1.3 %), 45.1 (1.5 %), 44.1 (3.6 %), 43.1 (100.0 %), 42.1 (3.8 %), 41.1 (33.7 %), 40.1 (3.3 %), 39.1 (9.2 %), (ED0223)

Retentionsindex (GCEI⁺MS) = 1741 (ED0223)

	Position	δ_C [ppm]	δ_H [ppm]	mult.	J [Hz]
	1	212.91			
	2	50.71			
	3	36.51	1.69	m	
	4	32.40	1.29; 1.75	m	
	5	40.32	2.30	m	
	6	42.42	2.29; 2.40	m	
	7	18.53	0.81	s	
	8	15.73	0.66	d	7.0
	9	110.27	4.72	d	9.0
	10	147.28			
	11	20.56	1.50	s	
	12	30.55	1.73; 1.98	m	
	13	37.87	1.86; 2.07	m	
	14	205.55			
	15	29.09	1.61	s	

Abbildung 20: COSY-, HMBC- und NOESY-Korrelation von Keton **215** und NMR-Zuordnung. Dicke Linien sind COSY-Korrelationen. Einfache Pfeile sind HMBC-Korrelationen und zweifache Pfeile sind NOESY-Korrelationen.

8.3.6 (5*S*,6*R*)-5,6-Dimethyl-6-(3-oxobutyl)cyclohex-2-enon



Diketon **215** (20 mg, 85 μmol , 1 eq) wurde in ein Methanol:Dichlormethan-Mischung (1 mL; 1:4) gelöst. Diese Mischung wurde auf -80°C abgekühlt und Ozon wurde durch die Lösung geleitet. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Ozon mithilfe von Argon entfernt. Eine Lösung aus Essigsäureanhydrid, Triethylamin und DMAP (0.2 mL bestehend aus einer Lösung von 1.0 mL Essigsäureanhydrid, 1.0 mL NEt_3 und 6.0 mg 4-(Dimethylamino)-pyridin) wurde zugegeben. Über Nacht wurde die Reaktion auf Raumtemperatur erwärmt. Nach der Zugabe von Wasser, wurde die Mischung mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach der Filtration wurde das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt. (Cyclohexan:Ethylacetat; 5:1) $m = 9 \text{ mg } 55 \%$

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, C_6D_6): δ (ppm) = 6.07 (m, 1 H), 5.87 (dt, 1 H), $J = 10.1, 1.9 \text{ Hz}$), 2.16 (m, 2 H), 1.93 (tt, 1 H), $J = 13.0, 4.7 \text{ Hz}$), 1.71 (dtd, 1 H), $J = 18.9, 4.8, 1.5 \text{ Hz}$), 1.67 (s, 3

H), 1.66 to 1.60 (m, 2 H), 1.55 to 1.43 (m, 2 H)), 0.76 (s, 3 H), 0.58 (d, 3 H)), $J = 6.8$ Hz).

(Dateiname: 19c5a5a032.16)

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, C_6DC_6): δ (ppm) = 205.87, 202.07, 146.10, 128.38, 47.62, 38.07, 34.14, 31.13, 28.98, 28.46, 17.39, 14.51. (Dateiname: 19c5a5a032.16)

DC (R_f , 5:1, Cyclohexan:EtOAc) = 0.32.

IR (Diamant-ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3457 (m), 2970 (m), 2970 (m), 2943 (m), 1738 (s), 1592 (m), 1425 (m), 1367 (s), 1229 (s), 1216 (s), 1093 (m), 1167 (m), 896 (m), 527 (m). (Dateiname: ED126)

Drehwert (α_D^{20} , $c = 0.47$ g/100mL, CHCl_3) = -7.2

HRMS (ESI $^+$) = gemessen: m/z 195.1378 [$\text{M} + \text{H}^+$], berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{H}$: m/z 195.1380

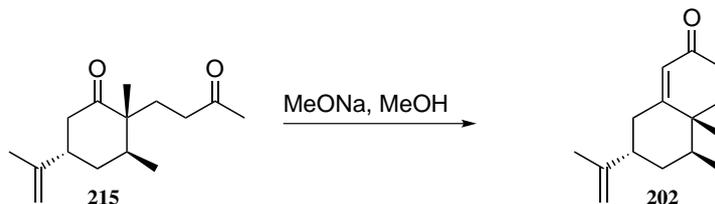
GCMS (EI $^+$, 70 eV): m/z = 194.1 (1.3 %), 179.1 (1.4 %), 176.1 (1.9 %), 161.1 (1.9 %), 158.1 (2.8 %), 152.1 (1.7 %), 151.1 (9.3 %), 137.1 (6.4 %), 136.1 (3.2 %), 135.1 (1.1 %), 133.1 (2.6 %), 126.1 (6.8 %), 125.1 (9.8 %), 124.1 (100.0 %), 123.1 (21.7 %), 122.1 (5.3 %), 121.1 (6.4 %), 119.1 (1.6 %), 112.1 (1.9 %), 111.1 (25.7 %), 110.1 (6.3 %), 109.1 (65.8 %), 108.1 (48.6 %), 107.1 (5.8 %), 105.1 (2.6 %), 99.1 (2.0 %), 98.1 (1.7 %), 97.1 (8.5 %), 96.1 (3.0 %), 95.1 (9.1 %), 94.0 (2.4 %), 93.1 (11.6 %), 92.0 (1.2 %), 91.1 (7.5 %), 84.1 (8.1 %), 83.1 (46.0 %), 82.1 (6.3 %), 81.1 (5.3 %), 80.1 (1.2 %), 79.1 (5.6 %), 78.0 (1.5 %), 77.1 (6.2 %), 71.0 (4.0 %), 70.1 (1.8 %), 69.1 (12.0 %), 68.0 (62.4 %), 67.1 (10.4 %), 66.1 (1.2 %), 65.1 (3.4 %), 58.1 (4.5 %), 57.1 (1.1 %), 56.1 (1.4 %), 55.0 (20.5 %), 54.1 (1.2 %), 53.0 (5.1 %), 51.0 (1.4 %), 44.0 (1.1 %), 43.0 (38.8 %), 42.1 (2.4 %), 41.1 (11.2 %), 40.0 (3.3 %), 39.0 (6.6 %). (ED0518)

Retentionsindex (GCEI $^+$ MS) = 1567 (ED0518)

	Position	δ_C [ppm]	δ_H [ppm]	mult.	J [Hz]
	1	202.07			
	2	47.62			
	3	34.14	1.63	m	
	4	31.13	1.48; 1.71	m	
	5	128.38	6.07	m	
	6	128.38	5.87	dt	10.1; 1.9
	7	17.39	0.76	s	
	8	34.14	0.58	d	6.8
	12	28.46	1.63; 2.16	m	
	13	38.07	1.93; 2.16	m	
	14	205.87		m	
	15	28.98	1.67	s	

Abbildung 21: COSY-, HMBC- und NOESY-Korrelation von Keton **240** und NMR-Zuordnung. Dicke Linien sind COSY-Korrelationen. Einfache Pfeile sind HMBC-Korrelationen und zweifache Pfeile sind NOESY-Korrelationen.

8.3.7 (4 α R,5S,7S)-4 α ,5-Dimethyl-7-(prop-1-en-2-yl)-4,4 α ,5,6,7,8-hexa-hydro-naphthalen-2(3H)-on



Diketon **215** (50 mg, 0.21 mmol, 1 eq) wurde in Methanol (4.0 mL) gelöst. Eine MeONa/MeOH Lösung (4.0 mL, 0.5 M, 2.0 mmol, 10 eq) wurde zugegeben. Diese Lösung wurde bei 45 °C erhitzt. Nach zwei Stunden wurde eine gesättigte Ammoniumchloridlösung bei Raumtemperatur zugegeben. Die Mischung wurde mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach der Filtration wurde das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt. (Cyclohexan:Ethylacetat; 10:1) m = 30 mg (65 %)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 5.81 (s, 1 H), 4.80 (d, 2 H, J = 50 Hz), 2.36 to 2.66 (m, 5 H), 2.03 (m, 1 H), 1.78 to 1.74 (m, 1 H), 1.74 (s, 3 H), 1.58 to 1.73 (m, 5 H), 1.13 (s, 3 H), 0.87 (d, 3 H, J = 6.8 Hz). (Dateiname: 30p5a040.16)

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 199.20, 171.00, 147.00, 125.50, 112.15, 39.78, 38.87, 36.27, 36.20, 35.44, 34.03, 32.23, 22.72, 15.95, 15.02. (Dateiname: 30p5a040.16)

DC (R_f, 3:1,Cyclohexan:EtOAc) = 0.56.

IR (Diamant-ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2968 (m), 2933 (m), 2876 (m), 1737 (m), 1667 (s), 1615 (m), 1444 (m), 1376 (m), 1348 (m), 1263 (m), 1229 (m), 1109 (m), 953 (m), 1016 (m), 889 (m). (Dateiname: F4.2)

Drehwert (α_D^{20} , c = 0.60 g/100mL, CHCl₃) = -6.7

HRMS (ESI⁺) = gemessen: m/z 219.1743 [M + H⁺], berechnet für C₁₅H₂₂OH: m/z 219.1743

GCMS (EI⁺, 70 eV): m/z = 218.2 (3.3 %), 203.1 (4.5 %), 200.1 (1.1 %), 190.2 (1.1 %), 189.2 (1.8 %), 185.1 (2.7 %), 177.1 (8.3 %), 176.1 (54.7 %), 175.1 (17.3 %), 174.1 (1.7 %), 163.1 (2.4 %), 162.1 (7.1 %), 161.1 (19.8 %), 160.1 (2.3 %), 159.2 (3.8 %), 158.1 (5.2 %), 157.1 (5.6 %), 150.1 (1.2 %), 149.1 (2.9 %), 148.1 (10.4 %), 147.1 (22.2 %), 146.1 (2.2 %), 145.1 (5.5 %), 144.1 (2.5 %), 143.1 (14.9 %), 142.1 (1.8 %), 137.1 (1.6 %), 136.1 (2.0 %), 135.1 (7.3 %), 134.1 (19.3 %), 133.1 (50.9 %), 132.1 (100.0 %), 131.1 (5.7 %), 130.1 (1.1 %), 129.1 (2.5 %), 128.1 (2.4 %), 124.1 (1.4 %), 123.1 (3.7 %), 122.1 (4.0 %), 121.1 (10.3 %), 120.1 (10.6 %), 119.1 (32.0 %), 118.1 (3.2 %), 117.1 (7.1 %), 116.1 (1.7 %), 115.1 (4.3 %), 110.1 (1.3 %), 109.1 (5.1 %), 108.1 (5.2 %), 107.1 (15.1 %), 106.1 (7.9 %), 105.1 (30.6 %), 104.1

(1.6 ‰), 103.1 (2.9 ‰), 97.1 (2.7 ‰), 96.1 (3.8 ‰), 95.1 (15.1 ‰), 94.1 (5.5 ‰), 93.1 (17.8 ‰), 92.1 (6.5 ‰), 91.1 (25.5 ‰), 83.1 (2.6 ‰), 82.1 (1.8 ‰), 81.1 (8.7 ‰), 80.1 (4.6 ‰), 79.1 (18.4 ‰), 78.1 (4.2 ‰), 77.1 (15.4 ‰), 69.1 (6.2 ‰), 68.1 (1.5 ‰), 67.1 (11.7 ‰), 66.1 (2.7 ‰), 65.1 (6.4 ‰), 64.1 (1.0 ‰), 57.1 (1.1 ‰), 56.1 (1.0 ‰), 55.1 (14.0 ‰), 54.1 (1.0 ‰), 53.1 (6.5 ‰), 52.1 (1.6 ‰), 51.0 (2.2 ‰), 43.1 (3.7 ‰), 42.1 (1.2 ‰), 41.1 (11.5 ‰), 40.1 (1.3 ‰), 39.1 (5.6 ‰). (ED0306)

Retentionsindex (GCEI⁺MS) = 1856 (ED0306)

Position	δ_C [ppm]	δ_H [ppm]	mult.	J [Hz]
1	171.00			
2	38.87			
3	36.27	1.64	m	
4	32.23	1.73	m	
5	39.78	2.48	m	
6	36.20	2.56; 2.66	m	
7	15.95	1.13	s	
8	15.02	0.88	d	6.8
9	112.50	4.75; 4.85	d	50
10	147.00			
11	22.72	1.73	m	
12	125.50	5.81	s	
13	199.20			
14	34.03	2.36; 2.43	m	
15	35.44	1.73; 2.04	m	

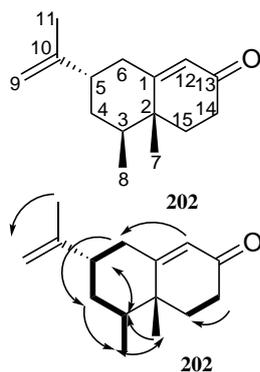
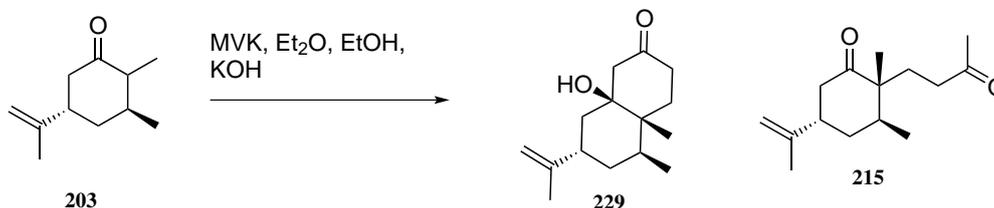


Abbildung 22: COSY-, HMBC- und NOESY-Korrelation von Keton **202** und NMR-Zuordnung. Dicke Linien sind COSY-Korrelationen. Einfache Pfeile sind HMBC-Korrelationen und zweifache Pfeile sind NOESY-Korrelationen.

8.3.8 (4 α R,5S,7S,8 α S)-8 α -hydroxy-4 α ,5-dimethyl-7-(prop-1-en-2-yl)-octa-hydro naphthalen-2(1H)-on und (2R,3S,5S)-2,3-dimethyl-2-(3-oxobutyl)-5-(prop-1-en-2-yl)cyclohexanon



Zu einer Lösung von Kaliumhydroxid (1.35 g, 24.1 mmol, 0.4 eq) in THF (90 mL) und Ethanol (5.6 mL) wurde Keton **203** (10 g, 60.2 mmol, 1 eq) zugegeben. Diese Mischung wurde für fünf-

zehn Minuten gerührt und dann auf $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Zu dieser Lösung wurde Methylvinylketon (6 mL, 71.1 mmol, 1.2 eq) in THF ((30 mL) tröpfchenweise über zwanzig Minuten zugegeben. Nach Beendigung der Zugabe wurde die Reaktion für eine Stunde gerührt. Anschließend wurde eine gesättigte Ammoniumchloridlösung zugegeben. Danach erfolgte die Extraktion mit Ethylacetat. Die organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach der Filtration wurde das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt. (Cyclohexan:Ethylacetat; 5:1). $m = 2.82\text{ g}$ (28 % **203**), $m = 2.27\text{ g}$ (15 % **229**), $m = 1.30\text{ g}$ (13 % **215**).

Folgende Daten gehören zu dem Bicyklus **229**:

$^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, C_6D_6): δ (ppm) = 4.77 (d, 2 H, $J = 15.0\text{ Hz}$), 2.49 (m, 1 H), 2.32 (d, 1 H, $J = 15.0\text{ Hz}$), 2.15 (m, 1 H), 2.03 (m, 2 H), 1.74 (m, 1 H), 1.61 (s, 3 H), 1.59 (m, 1 H), 1.40 (m, 4 H), 1.17 (d, 3 H, $J = 5.0\text{ Hz}$), 1.05 (m, 1 H), 0.93 (s, 3 H). (Dateiname: 33s7a001.16)

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, C_6DC_6): δ (ppm) = 206.15, 147.82, 107.81, 74.98, 52.38, 38.77, 35.86, 33.98, 32.23, 32.14, 19.89, 16.11. (Dateiname: 33s7a001.16)

DC (R_f , 3:1, Cyclohexan:EtOAc) = 0.31

IR (Diamant-ATR) =, $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] 2970 (m), 2931 (m), 2876 (m), 3457 (w), 1738 (s), 1715 (s), 1703 (s), 1644 (w), 1452 (s), 1372 (m), 1289 (m), 1229 (m), 1217 (m), 1165 (m), 1117 (m). (Dateiname: Kristall oh Stufe 3)

Drehwert (α_D^{20} , $c = 1.54\text{ g}/100\text{ mL}$, CHCl_3) = +5.8

HRMS (ESI⁺) = gemessen: m/z 237.1848 [M + H⁺], berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{H}$: m/z 237.1849

GCMS (EI⁺, 70 eV): m/z = 221.1 (3.2 %), 219.2 (10.1 %), 218.1 (60.4 %), 204.1 (2.3 %), 203.1 (13.9 %), 193.1 (2.0 %), 189.1 (4.1 %), 185.2 (4.4 %), 179.2 (2.5 %), 177.1 (2.8 %), 176.1 (9.8 %), 175.1 (8.6 %), 167.2 (3.0 %), 166.1 (16.8 %), 165.1 (8.1 %), 163.1 (7.1 %), 162.1 (7.1 %), 161.1 (17.7 %), 160.1 (12.5 %), 159.0 (3.0 %), 153.1 (2.3 %), 152.1 (2.7 %), 151.1 (14.0 %), 149.0 (4.0 %), 148.1 (5.3 %), 147.1 (13.4 %), 146.1 (2.3 %), 145.0 (7.0 %), 143.0 (2.3 %), 141.0 (5.6 %), 139.1 (2.3 %), 138.1 (22.7 %), 137.1 (24.0 %), 136.1 (9.4 %), 135.0 (13.7 %), 134.1 (4.8 %), 133.1 (10.4 %), 132.1 (7.4 %), 126.0 (6.5 %), 125.1 (6.2 %), 124.1 (14.4 %), 123.1 (100.0 %), 122.1 (21.3 %), 121.1 (47.4 %), 120.1 (6.9 %), 119.1 (15.2 %), 112.0 (2.8 %), 111.1 (12.5 %), 110.1 (29.3 %), 109.1 (43.4 %), 108.0 (20.3 %), 107.1 (24.3 %), 106.0 (4.1 %), 105.0 (10.7 %), 99.1 (4.3 %), 98.0 (9.2 %), 97.0 (27.8 %), 96.1 (14.0 %), 95.1 (56.7 %), 94.1 (8.0 %), 93.0 (25.3 %), 92.1 (2.5 %), 91.0 (12.0 %), 85.1 (4.6 %), 84.0 (11.1 %), 83.1 (26.6 %), 82.1 (12.5 %), 81.1 (26.4 %), 80.1 (2.8 %), 79.1 (14.4 %), 78.0 (2.6 %), 77.1 (8.9 %), 71.1 (7.8 %), 70.1 (8.6 %), 69.1 (43.9 %), 68.0 (11.5 %), 67.1 (32.5 %), 65.0 (4.7 %), 57.1 (6.8 %), 56.0 (3.9 %), 55.1 (44.1 %), 54.1 (3.4 %), 53.0 (12.9 %), 43.0 (41.9 %), 42.1

(6.1 %), 41.1 (42.3 %), 40.0 (2.5 %), 39.1 (10.1 %). (ED0597)

Retentionsindex (GCEI⁺MS) = 1890 (ED0597)

Folgende Daten gehören zu dem Diketon **215**:

¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆): δ (ppm) = 4.69 (d, 2 H), $J = 9.0$ Hz), 2.42 to 2.25 (m, 3 H), 2.15 to 1.63 (d, 7 H, $J = 4.8$ Hz), 1.61 (s, 3 H), 1.50 (s, 3 H), 1.32 (m, 1 H), 0.81 (s, 3 H), 0.66 (d, 3 H, $J = 7.0$ Hz). (Dateiname: 45c5a004.16)

¹³C-NMR (126 MHz, C₆D₆): δ (ppm) = 212.91, 205.55, 147.28, 110.27, 50.71, 42.42, 40.32, 37.87, 36.51, 32.40, 30.52, 29.09, 20.56, 18.53, 15.73. (Dateiname: 45c5a004.16)

DC (R_f, 3:1, Cyclohexan:EtOAc) = 0.47.

IR (Diamant-ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2966 (m), 2935 (m), 2878 (m), 1700 (s), 1645 (s), 1455 (s), 1427 (s), 1373 (s), 1293 (m), 1263 (m), 1230 (m), 1165 (s), 1115 (m), 1060 (m), 889 (s). (Dateiname: ZUSF3)

Drehwert (α_D^{20} , $c = 0.74$ g/100mL, CHCl₃) = -25.5

HRMS (ESI⁺) = gemessen: m/z 237.1849 [M + H⁺], berechnet für C₁₅H₂₄O₂H: m/z 237.1849

GCMS (EI⁺, 70 eV): $m/z = 237.2$ (1.1 %), 236.2 (6.1 %), 222.2 (2.0 %), 221.2 (13.5 %), 218.2 (5.0 %), 208.0 (1.0 %), 207.0 (4.3 %), 203.1 (2.7 %), 193.1 (5.0 %), 179.1 (3.6 %), 178.1 (1.6 %), 177.2 (1.6 %), 176.2 (5.2 %), 175.1 (6.9 %), 167.1 (6.6 %), 166.1 (36.7 %), 165.1 (27.1 %), 164.1 (1.7 %), 163.1 (7.2 %), 162.1 (1.3 %), 161.1 (4.9 %), 160.1 (4.1 %), 152.1 (1.6 %), 151.1 (11.9 %), 150.1 (1.5 %), 149.1 (2.7 %), 148.1 (1.7 %), 147.1 (3.1 %), 145.1 (2.9 %), 142.1 (1.1 %), 140.1 (1.4 %), 139.1 (6.8 %), 138.1 (8.5 %), 137.1 (16.9 %), 136.1 (5.1 %), 135.1 (14.7 %), 134.1 (2.6 %), 133.1 (4.8 %), 127.1 (1.1 %), 126.1 (2.2 %), 125.1 (9.2 %), 124.1 (10.5 %), 123.1 (84.6 %), 122.1 (15.1 %), 121.1 (31.1 %), 120.1 (4.3 %), 119.1 (5.8 %), 112.1 (1.6 %), 111.1 (15.4 %), 110.1 (22.7 %), 109.1 (41.0 %), 108.1 (22.6 %), 107.1 (22.6 %), 106.1 (1.6 %), 105.1 (4.8 %), 99.1 (5.7 %), 98.1 (8.0 %), 97.1 (28.2 %), 96.1 (19.4 %), 95.1 (55.9 %), 94.1 (4.1 %), 93.1 (13.9 %), 92.1 (1.1 %), 91.1 (6.2 %), 85.1 (1.4 %), 84.1 (6.0 %), 83.1 (46.7 %), 82.1 (27.0 %), 81.1 (17.6 %), 80.1 (2.2 %), 79.1 (9.7 %), 77.1 (5.4 %), 72.1 (1.6 %), 71.1 (11.2 %), 70.1 (5.8 %), 69.1 (31.0 %), 68.1 (18.6 %), 67.1 (38.4 %), 66.1 (1.6 %), 65.1 (3.9 %), 59.1 (1.7 %), 58.1 (6.5 %), 57.1 (4.5 %), 56.1 (2.6 %), 55.1 (34.5 %), 54.1 (3.1 %), 53.1 (10.6 %), 51.1 (1.3 %), 45.1 (1.5 %), 44.1 (3.6 %), 43.1 (100.0 %), 42.1 (3.8 %), 41.1 (33.7 %), 40.1 (3.3 %), 39.1 (9.2 %), (ED0223)

Retentionsindex (GCEI⁺MS) = 1741 (ED0223)

Position	δ_C [ppm]	δ_H [ppm]	mult.	J [Hz]
1	74.98			
2	38.77			
3	37.73	1.43	m	
4	37.79	1.32; 1.41	m	
5	33.98	2.49	m	
6	32.23	1.36; 1.60	m	
7	16.04	1.17	d	5.0
8	16.11	0.93	s	
9	107.81	4.77	d	15.0
10	147.82			
11	19.89	1.59	m	
12	52.38	2.15; 2.32	d	15.0
13	206.15			
14	35.86	2.03	m	
15	32.14	0.97; 1.74	m	

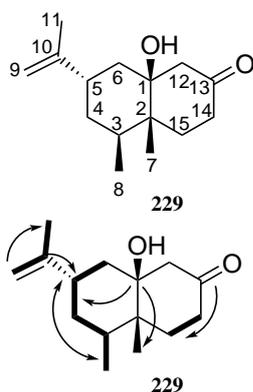
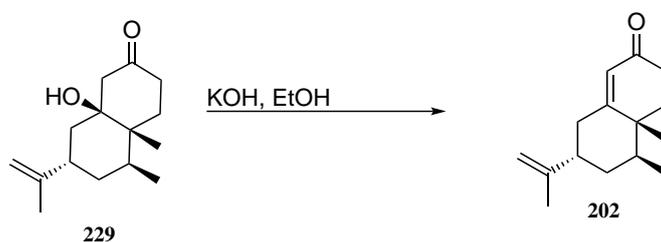


Abbildung 23: COSY-, HMBC- und NOESY-Korrelation von Keton **229** und NMR-Zuordnung. Dicke Linien sind COSY-Korrelationen. Einfache Pfeile sind HMBC-Korrelationen und zweifache Pfeile sind NOESY-Korrelationen.

8.3.9 (4 α R,5S,7S)-4 α ,5-Dimethyl-7-(prop-1-en-2-yl)-4,4 α ,5,6,7,8-hexa-hydro-naphthalen-2(3H)-on



Kaliumhydroxid (1.27 g, 23.1 mmol, 3 eq) wurde in Ethanol (22.0 mL) gelöst. Diese Mischung wurde auf 80 °C erwärmt und Alkohol **229** (1.80 g, 7.71 mmol, 1 eq) in Ethanol (25.0 mL) wurde tröpfchenweise zugegeben. Nach einer Stunde wurde die Reaktion auf Raumtemperatur abgekühlt und gesättigte Ammoniumchloridlösung zugegeben. Danach wurde die Mischung mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Danach wurde die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach der Filtration wurde das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt. (Cyclohexan:Ethylacetat; 10:1) m = 1.82 g (92 %)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 5.81 (s, 1 H), 4.80 (d, 2 H, J = 50 Hz), 2.36 to 2.66

(m, 5 H), 2.03 (m, 1 H), 1.78 to 1.74 (m, 1 H), 1.74 (s, 3 H), 1.58 to 1.73 (m, 5 H), 1.13 (s, 3 H), 0.87 (d, 3 H, $J = 6.8$ Hz). (Dateiname: 30p5a040.16)

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 199.20, 171.00, 147.00, 125.50, 112.15, 39.78, 38.87, 36.27, 36.20, 35.44, 34.03, 32.23, 22.72, 15.95, 15.02. (Dateiname: 30p5a040.16)

DC (R_f , 3:1, Cyclohexan:EtOAc) = 0.56.

IR (Diamant-ATR) = $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] 2968 (m), 2933 (m), 2876 (m), 1737 (m), 1667 (s), 1615 (m), 1444 (m), 1376 (m), 1348 (m), 1263 (m), 1229 (m), 1109 (m), 953 (m), 1016 (m), 889 (m). (Dateiname: F4.2)

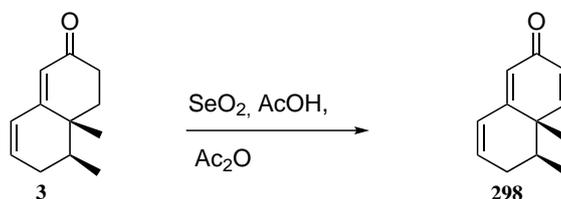
Drehwert (α_D^{20} , $c = 0.60$ g/100mL, CHCl_3) = -6.7

HRMS (ESI $^+$) = gemessen: m/z 219.1743 [$\text{M} + \text{H}^+$], berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{OH}$: m/z 219.1743

GCMS (EI $^+$, 70 eV): m/z = 218.2 (3.3 %), 203.1 (4.5 %), 200.1 (1.1 %), 190.2 (1.1 %), 189.2 (1.8 %), 185.1 (2.7 %), 177.1 (8.3 %), 176.1 (54.7 %), 175.1 (17.3 %), 174.1 (1.7 %), 163.1 (2.4 %), 162.1 (7.1 %), 161.1 (19.8 %), 160.1 (2.3 %), 159.2 (3.8 %), 158.1 (5.2 %), 157.1 (5.6 %), 150.1 (1.2 %), 149.1 (2.9 %), 148.1 (10.4 %), 147.1 (22.2 %), 146.1 (2.2 %), 145.1 (5.5 %), 144.1 (2.5 %), 143.1 (14.9 %), 142.1 (1.8 %), 137.1 (1.6 %), 136.1 (2.0 %), 135.1 (7.3 %), 134.1 (19.3 %), 133.1 (50.9 %), 132.1 (100.0 %), 131.1 (5.7 %), 130.1 (1.1 %), 129.1 (2.5 %), 128.1 (2.4 %), 124.1 (1.4 %), 123.1 (3.7 %), 122.1 (4.0 %), 121.1 (10.3 %), 120.1 (10.6 %), 119.1 (32.0 %), 118.1 (3.2 %), 117.1 (7.1 %), 116.1 (1.7 %), 115.1 (4.3 %), 110.1 (1.3 %), 109.1 (5.1 %), 108.1 (5.2 %), 107.1 (15.1 %), 106.1 (7.9 %), 105.1 (30.6 %), 104.1 (1.6 %), 103.1 (2.9 %), 97.1 (2.7 %), 96.1 (3.8 %), 95.1 (15.1 %), 94.1 (5.5 %), 93.1 (17.8 %), 92.1 (6.5 %), 91.1 (25.5 %), 83.1 (2.6 %), 82.1 (1.8 %), 81.1 (8.7 %), 80.1 (4.6 %), 79.1 (18.4 %), 78.1 (4.2 %), 77.1 (15.4 %), 69.1 (6.2 %), 68.1 (1.5 %), 67.1 (11.7 %), 66.1 (2.7 %), 65.1 (6.4 %), 64.1 (1.0 %), 57.1 (1.1 %), 56.1 (1.0 %), 55.1 (14.0 %), 54.1 (1.0 %), 53.1 (6.5 %), 52.1 (1.6 %), 51.0 (2.2 %), 43.1 (3.7 %), 42.1 (1.2 %), 41.1 (11.5 %), 40.1 (1.3 %), 39.1 (5.6 %). (ED0306)

Retentionsindex (GCEI $^+$ MS) = 1856 (ED0306)

8.3.10 (4 α S,5S)-4 α ,5-Dimethyl-5,6-dihydronaphthalen-2(4 α H)-on



Zu einer Lösung von Dienon **3** (90 mg, 0.53 mmol, 1 eq) in Essigsäure (25 mL) und Essig-

säureanhydrid (0.10 mL, 1.04 mmol, 2 eq) wurde SeO_2 (110 mg, 1.0 mmol, 1 eq) hinzugefügt. Die Mischung wurde auf 140 °C für 24 h erhitzt. Nach Filtration wurde mit einer gesättigten Natriumhydroxidlösung (20 mL) und mit einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung gewaschen. Die Mischung wurde mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach der Filtration wurde das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt. (Cyclohexan:Ethylacetat; 8:1) $m = 49$ mg (53 %).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, C_6D_6): δ (ppm) = 6.37 (dd, 1 H, $J = 10.2, 0.6$ Hz), 6.28 (dd, 1 H, $J = 10.2, 1.8$ Hz), 6.09 (dt, 1 H, $J = 1.8, 0.8$ Hz), 5.80 (dddt, 1 H, $J = 9.8, 2.7, 1.3, 0.7$ Hz), 5.56 to 5.41 (m, 1 H), 1.67 to 1.36 (m, 3 H), 0.68 (s, 3 H), 0.53 (d, 3 H), $J = 6.6$ Hz). (Dateiname: 49p5a006.16)

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, C_6D_6): δ (ppm) = 184.40, 151.05, 133.85, 128.49, 127.97, 127.79, 124.29, 40.27, 34.79, 32.15, 18.61, 14.70. (Dateiname: 49p5a006.16)

DC (R_f , 5:1, Cyclohexan:EtOAc) = 0.19.

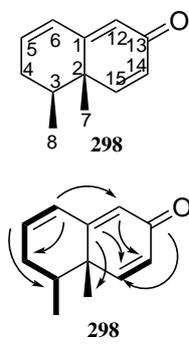
IR (Diamant-ATR) = $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] 3025 (m), 2970 (m), 1738 (s), 1436 (m), 1367 (s), 1229 (s), 1206 (s), 1017 (m), 906 (m), 730 (m), 698 (m), 539 (m), 516 (m). (Dateiname: ED198)

Drehwert (α_D^{20} , $c = 0.71$ g/100mL, CHCl_3) = +2.8

HRMS (ESI⁺) = gemessen: m/z 175.1117 [$\text{M} + \text{H}^+$], berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{OH}$: m/z 175.1117

GCMS (EI⁺, 70 eV): $m/z = 175.1$ (7.4 %), 174.1 (54.1 %), 173.1 (3.8 %), 160.1 (5.4 %), 159.1 (47.1 %), 158.0 (2.4 %), 157.0 (2.7 %), 156.1 (1.1 %), 147.1.1 (2.4 %), 146.1 (16.9 %), 145.1 (18.9 %), 144.0 (7.6 %), 143.0 (1.4 %), 142.1 (1.9 %), 141.0 (7.0 %), 133.0 (1.6 %), 132.1 (12.6 %), 131.1 (100.0 %), 130.1 (4.6 %), 129.0 (13.8 %), 128.0 (10.4 %), 127.0 (4.8 %), 119.0 (1.3 %), 118.1 (1.8 %), 117.0 (11.0 %), 116.0 (14.0 %), 115.0 (24.7 %), 105.1 (5.2 %), 104.0 (1.7 %), 103.1 (4.7 %), 102.0 (2.5 %), 92.0 (2.8 %), 91.0 (23.2 %), 89.0 (2.4 %), 79.1 (2.6 %), 78.0 (3.0 %), 77.0 (8.0 %), 65.0 (3.6 %), 64.1 (1.7 %), 63.0 (2.7 %), 53.0 (2.4 %), 52.0 (1.2 %), 51.0 (3.1 %), 50.0 (1.0 %), 41.0 (1.4 %), 39.0 (2.7 %), (ED0698)

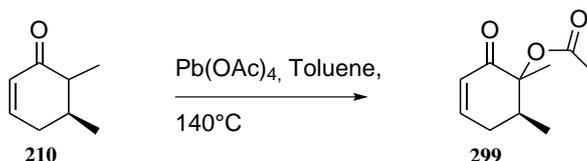
Retentionsindex (GCEI⁺MS) = 1702 (ED0698)



Position	δ_C [ppm]	δ_H [ppm]	mult.	J [Hz]
1	159.95			
2	40.27			
3	34.79	1.60	m	
4	32.15	1.39	m	
5	133.85	5.47	m	
6	128.15	5.80	dddt	9.8; 2.7; 1.3; 0.7
7	14.41	0.68	s	
8	13.89	0.53	d	6.6
9	124.06	6.09	dt	1.8; 0.8
10	184.80			
11	128.45	6.28	dd	10.2; 1.8
12	151.04	6.37	dd	10.2; 0.6

Abbildung 24: COSY-, HMBC- und NOESY-Korrelation von Keton **298** und NMR-Zuordnung. Dicke Linien sind COSY-Korrelationen. Einfache Pfeile sind HMBC-Korrelationen und zweifache Pfeile sind NOESY-Korrelationen.

8.3.11 (6S)-1,6-Dimethyl-2-oxocyclohex-3-en-1-yl acetat



Enon **210** (0.20 g, 1.6 mmol, 1 eq) in Toluol (5 mL) wurde auf 65 °C erhitzt. Zu dieser Lösung wurde Pb(OAc)_4 (0.68 g, 1.5 mmol, 0.94 eq) in einen Zeitraum von 20 min zugegeben. Anschließend wurde es für siebzehn Tage bei 120 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen der Reaktion wurde eine gesättigte Natriumbicarbonatlösung zugegeben. Mit Ethylacetat wurde die Mischung extrahiert. Die gesammelten organische Phase wurde mit einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach der Filtration wurde das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt. (Cyclohexan:Ethylacetat; 5:1) $m = 16 \text{ mg}$ (6 %)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, C_6D_6): δ (ppm) = 6.04 to 5.87 (m, 4 H), 1.83 (m, 2 H), 1.74 (s, 3 H), 1.65 (m, 2 H), 1.58 (s, 3 H), 1.51 (s, 3 H), 1.39 (m, 2 H), 1.04 (s, 3 H), 0.74 (d, 3 H, $J = 6.7 \text{ Hz}$), 0.66 (d, 3 H, $J = 6.9 \text{ Hz}$). (Dateiname: 01s71003.17)

$^{13}\text{C-NMR}$ (175 MHz, C_6DC_6): δ (ppm) = 195.04, 194.55, 168.70, 168.49, 146.46, 144.28, 128.22, 127.20, 83.74, 38.88, 33.74, 32.62, 31.60, 20.66, 20.30, 18.24, 16.00, 14.31, 13.56. (Dateiname: 01s71003.17)

DC (R_f , 3:1, Cyclohexan:EtOAc) = 0.26.

IR (Diamant-ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3003 (m), 2943 (m), 2943 (m), 2970 (m), 3457 (m), 1738 (s), 1687 (s), 1426 (m), 1368 (s), 1229 (s), 1099 (m), 1020 (m), 1124 (m), 973 (m), 952 (m). (Dateiname: ED230)

HRMS (ESI^+) = gemessen: m/z 183.1016 [$\text{M} + \text{H}^+$], berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{H}$: m/z 183.1016

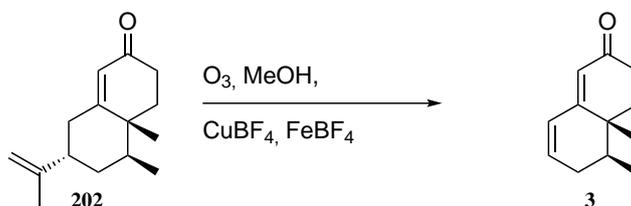
GCMS (EI^+ , 70 eV): m/z = 141.1 (3.6 %), 140.1 (39.7 %), 140.1 (39.7 %), 139.1 (19.3 %), 123.0 (5.2 %), 122.1 (51.8 %), 121.1 (2.9 %), 114.0 (14.0 %), 112.1 (3.6 %), 111.1 (34.1 %), 107.1 (34.1 %), 97.1 (5.7 %), 95.1 (11.1 %), 94.1 (3.2 %), 93.1 (13.3 %), 91.1 (3.2 %), 81.1 (3.1 %), 79.1 (8.3 %), 77.1 (5.8 %), 73.0 (4.1 %), 72.1 (78.7 %), 69.1 (7.2 %), 68.0 (30.0 %), 67.1 (6.7 %), 65.1 (2.2 %), 57.1 (5.8 %), 55.0 (8.6 %), 53.1 (5.6 %), 44.0 (3.2 %), 43.0 (100.0 %), 42.1 (2.9 %), 41.1 (7.8 %), 40.1 (3.3 %), 39.1 (7.7 %). (ED0704)

Retentionsindex (GCEI^+MS) = 1341; 1343 (ED0704)

Position	δ_C [ppm] (a)	δ_H [ppm] (a)	δ_C [ppm] (b)	δ_H [ppm] (b)
1	194.99		194.59	
2	83.81		82.59	
3	33.74	3.23	33.74	3.23
4	32.62	1.39; 1.65	31.60	1.60; 1.83
5	146.46	5.91	146.46	5.91
6	144.28	5.97	144.28	5.97
7	16.00	1.04	18.24	1.51
8	14.31	0.74	13.56	0.66
12	168.49		168.73	
13	20.66	1.74	18.19	1.58

Abbildung 25: COSY-, HMBC- und NOESY-Korrelation von Keton **203** und NMR-Zuordnung. Dicke Linien sind COSY-Korrelationen. Einfache Pfeile sind HMBC-Korrelationen und zweifache Pfeile sind NOESY-Korrelationen.

8.3.12 (4 α ,5S)-4 α ,5-Dimethyl-4,4 α ,5,6-tetrahydronaphthalen-2(3H)-on



Enon **202** (1.28 g, 5.89 mmol, 1 eq) wurde in Methanol (36.0 mL) gelöst. Diese Mischung wurde auf $-40\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und Ozon durch die Lösung geführt, bis kein Edukt in der Reaktion verblieben war. Anschließend wurde die Lösung auf $-20\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt und CuBF_4 (2.1 g, 8.86 mmol, 1.5 eq) in Wasser (4.6 mL) und $\text{FeBF}_4 \cdot 6 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (2.4 g, 7.12 mmol, 1.2 eq) in Wasser (4.6 mL) wurden nacheinander über fünf Minuten zugegeben. Diese Lösung wurde für 30 min bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ und dann für 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Zugabe von Wasser wurde die Lösung mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung, gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Anschließend wurde die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach der Filtration wurde das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt. (Cyclohexan:Ethylacetat; 5:1) m = 554 mg (54 %)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, C_6D_6): δ (ppm) = 5.78 (m, 1 H), 5.74 (m, 1 H), 5.69 (m, 1 H), 2.29 (m, 2 H), 1.66 (m, 2 H), 1.57 (m, 1 H), 1.44 (m, 1 H), 1.25 (m, 2 H), 0.60 (s, 3 H), 0.50 (d, 3 H, $J = 6.8$ Hz). (Dateiname: 34c5a028.16)

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, C_6DC_6): δ (ppm) = 196.95, 161.27, 136.38, 128.15, 124.06, 37.80, 35.73, 34.08, 33.73, 32.08, 14.41, 13.88. (Dateiname: 34c5a028.16)

DC (R_f , 5:1, Cyclohexan:EtOAc) = 0.21.

IR (Diamant-ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2970 (m), 2945 (m), 2868 (m), 1737 (s), 1435 (m), 1232 (s), 1093 (m), 1046 (m), 996 (m), 925 (m), 527 (m). (Dateiname: ED193)

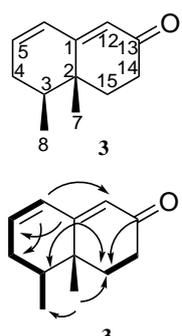
Drehwert (α_D^{20} , $c = 1.03$ g/100mL, CHCl_3) = +2.4

HRMS (ESI⁺) = gemessen: m/z 177.1277 [$\text{M} + \text{H}^+$], berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{OH}$: m/z 177.1274

GCMS (EI⁺, 70 eV): m/z = 177.1 (9.2 %), 176.1 (75.4 %), 162.1 (3.3 %), 161.1 (27.5 %), 149.1 (4.4 %), 148.1 (37.5 %), 147.1 (10.2 %), 143.0 (4.3 %), 135.1 (5.4 %), 134.1 (41.9 %), 133.1 (100.0 %), 132.1 (8.4 %), 131.1 (3.6 %), 128.0 (3.1 %), 121.1 (3.8 %), 120.1 (12.2 %), 119.1 (41.1 %), 118.1 (3.5 %), 117.1 (9.8 %), 116.0 (3.1 %), 115.0 (8.6 %), 107.1 (3.7 %), 106.1 (12.0 %), 105.1 (64.4 %), 104.1 (4.7 %), 103.0 (7.8 %), 93.1 (6.2 %), 92.1 (11.5 %), 91.1 (39.3 %), 89.0 (2.5 %), 80.1 (2.3 %), 79.1 (12.7 %), 78.1 (8.1 %), 77.0 (21.1 %), 67.1 (3.1 %), 65.8 (2.7 %), 63.0 (3.7 %), 55.1 (8.8 %), 53.0 (6.2 %), 51.1 (71.5 %), 44.0 (3.0 %), 41.1 (12.3 %), 40.0 (3.9 %), 39.1 (11.7 %).

(ED0628)

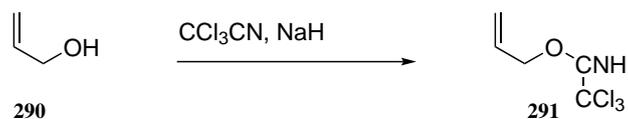
Retentionsindex (GCEI⁺MS) = 1613 (ED0628)



Position	δ_C [ppm]	δ_H [ppm]	mult.	J [Hz]
1	161.27			
2	35.73			
3	37.80	1.25	m	
4	32.08	1.65	m	
5	136.38	5.69	m	
6	128.22	5.76	m	
7	14.41	0.62	s	
8	13.88	0.52	d	6.8
12	124.06	5.78	s	
13	196.95			
14	34.08	2.29	m	
15	33.73	1.23; 1.43	m	

Abbildung 26: COSY-, HMBC- und NOESY-Korrelation von Keton **3** und NMR-Zuordnung. Dicke Linien sind COSY-Korrelationen. Einfache Pfeile sind HMBC-Korrelationen und zweifache Pfeile sind NOESY-Korrelationen.

8.3.13 Allyl 2,2,2-trichloroacetimidat



Eine Lösung von Allylalkohol (1.0 mL, 15 mmol, 1 eq) in wasserfreiem Diethylether (30 mL) wurde tröpfchenweise zu einer Lösung von Natriumhydrid (60 % in Öl, 35 mg, 15 mmol, 1 eq) in Diethylether (30 mL) bei Raumtemperatur unter Argon zugegeben. Diese Lösung wurde für 20 min gerührt und dann auf 0 °C herabgekühlt. Trichloroacetonitril (2.0 mL, 15 mmol, 1 eq) wurde über fünf Minuten zugegeben und die Reaktion wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Das Lösungsmittel wurde unter verminderten Druck entfernt und zu dem Rückstand wurde *n*-Hexan (30 mL) mit einigen Tropfen Methanol zugegeben. Diese Lösung wurde erst geschüttelt und dann durch Celite gefiltert. Entfernung des Lösungsmittels unter verminderten Druck lieferte Verbindung **291**. *m* = 2.55 g (85 %)

¹H-NMR (499 MHz, C₆D₆): δ (ppm) = 5.75 (ddt, 1 H), *J* = 17.2, 10.7, 5.5 Hz), 5.16 (dq, 1 H), *J* = 17.2, 1.6 Hz), 4.96 (dq, 1 H), *J* = 10.5, 1.4 Hz), 4.57 (dt, 2 H), *J* = 5.5, 1.5 Hz). (Dateiname: 09c5a021.17)

¹³C-NMR (126 MHz, C₆DC₆): δ (ppm) = 162.05, 131.42, 127.97, 117.87, 69.33. (Dateiname: 09c5a021.17)

IR (Diamant-ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3369 (m), 3240 (m), 3183 (m), 2956 (s), 2853 (m), 1694 (s), 1653 (m), 1617 (m), 1543 (m), 1377 (s), 1229 (m), 1108 (m), 830 (s), 760 (s), 693 (s), 616 (s), 440 (m). (Dateiname: ED261)

MS (EI, 70 eV) *m/z* = 165.90 [*M*⁺ - Cl]

GCMS (EI⁺, 70 eV): *m/z* = 174.0 (3.2 %), 171.0 (3.3 %), 168.0 (8.7 %), 166.0 (14.3 %), 148.9 (2.1 %), 147.9 (2.1 %), 146.9 (5.7 %), 145.9 (3.2 %), 144.9 (6.4 %), 143.9 (2.6 %), 139.9 (2.1 %), 138.0 (6.9 %), 136.0 (7.2 %), 131.9 (2.5 %), 130.0 (6.9 %), 127.9 (2.1 %), 125.9 (3.4 %), 122.9 (2.4 %), 120.9 (7.6 %), 118.9 (24.8 %), 116.9 (26.2 %), 114.0 (2.2 %), 113.0 (3.1 %), 111.9 (13.2 %), 110.9 (15.8 %), 109.9 (21.4 %), 108.9 (21.3 %), 102.0 (3.5 %), 101.0 (2.8 %), 99.9 (2.2 %), 98.0 (3.7 %), 96.0 (2.1 %), 87.0 (3.0 %), 86.0 (2.7 %), 85.0 (6.6 %), 84.0 (64.9 %), 83.0 (7.1 %), 81.9 (26.6 %), 77.0 (6.5 %), 76.0 (2.1 %), 75.0 (22.1 %), 67.0 (2.3 %), 64.0 (3.2 %), 63.0 (2.7 %), 62.0 (8.2 %), 58.0 (7.6 %), 57.0 (71.5 %), 56.1 (15.4 %), 55.0 (3.2 %), 49.0 (4.4 %), 47.0 (12.0 %), 44.0 (5.1 %), 43.0 (3.1 %), 42.1 (13.9 %), 41.1 (100.0 %), 40.1 (11.0 %), 39.1 (98.6 %), 38.0 (7.7 %), 37.0 (2.7 %), 36.0 (4.8 %), 35.0 (2.2 %). (ED0750)

Retentionsindex (GCEI⁺MS) = 1081 (ED0750)

8.3.14 1-(Allyloxy)propan-2-ol



Zu dem Alkohol **290** (23 mL, 34 mmol, 10 eq) wurde Natrium (0.32 g, 4.1 mmol, 1.2 eq) zugegeben. Diese Lösung wurde für eine Stunde gerührt. Epoxid **292** (2.0 g, 3.4 mmol, 1 eq) wurde tröpfchenweise zugegeben und die Lösung wurde anschließend für eine Stunde refluxiert. Ein Teil des Alkohols **290** wurde bei Raumdruck mittels Destillation entfernt. H_2SO_4 (3 M, 4 mL) wurde zugegeben und weitere Destillation konnte Alkohol **290** vollständig entfernen. Das zurückbleibende Produkt ist Verbindung **293**. $m = 2.25 \text{ g}$ (56 %)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, C_6D_6): δ (ppm) = 5.74 (ddt, 1 H, $J = 17.3, 10.7, 5.4 \text{ Hz}$), 5.13 (dq, 1 H, $J = 17.2, 1.7 \text{ Hz}$), 5.00 (dq, 1 H, $J = 10.5, 1.5 \text{ Hz}$), 3.81 (ddd, 1 H), 3.70 (dt, 2 H, $J = 5.4, 1.5 \text{ Hz}$), 3.07 (dd, 1 H, $J = 9.2, 3.5 \text{ Hz}$), 3.01 (dd, 1 H, $J = 9.2, 7.7 \text{ Hz}$), 1.00 (d, 3 H, $J = 6.3 \text{ Hz}$). (Dateiname: 11c5a031.17)

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, C_6DC_6): δ (ppm) = 134.91, 116.02, 75.82, 71.70, 66.11, 18.70. (Dateiname: 11c5a031.17)

DC (R_f , 3:1, Cyclohexan:EtOAc) = 0.31.

IR (Diamant-ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3455 (w), 3025 (m), 2970 (m), 2941 (m), 1738 (s), 1454 (m), 1367 (s), 1216 (s), 1092 (m), 925 (m), 527 (m). (Dateiname: ED447)

8.3.15 1-(Allyloxy)propan-2-on



2-Iodoxybenzoesäure (3.96 g, 14.3 mmol, 1.6 eq) wurde in Dimethylsulfoxid (45 mL) zugegeben. Nach dreißig Minuten war es vollständig gelöst und Verbindung **293** (1.00 g, 8.94 mmol, 1 eq) wurde langsam zugegeben. Diese Lösung wurde über Nacht gerührt. Nach Filtration wurde die Lösung mit Ethylacetat:Wasser (1:5) extrahiert und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wurde das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt. (Cyclohexan:Ethylacetat; 3:1) m = 150 mg (16 %)

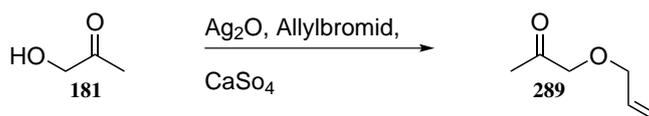
¹H-NMR (700 MHz, C₆D₆): δ (ppm) = 5.68 (ddt, 1 H, $J = 17.2, 10.6, 5.4$ Hz), 5.12 (d, 2 H, $J = 20.0$ Hz), 5.12 (d, 2 H, $J = 15.0$ Hz), 3.68 (d, 1 H, $J = 10.0$ Hz), 3.59 (s, 3 H), 1.77 (s, 3 H). (Dateiname: 25p5a037.17)

¹³C-NMR (176 MHz, C₆DC₆): δ (ppm) = 205.09, 134.20, 116.47, 75.15, 71.64, 25.60. (Dateiname: 25p5a037.17)

DC (R_f, 3:1, Cyclohexan:EtOAc) = 0.45.

IR (Diamant-ATR) = $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 2970 (w), 2928 (w), 2864 (w), 1727 (s), 1422 (m), 1356 (m), 1229 (m), 1217 (m), 1109 (s), 994 (m), 928 (m), 608 (w), 528 (w). (Dateiname: allyl acetone)

8.3.16 1-(Allyloxy)propan-2-on



Zu der Lösung von 1-Hydroxyacetone (0.925 mL, 13.5 mmol, 1 eq) und Allylbromid (10.8 mL, 125 mmol, 9 eq) wurde CaSO₄ (8.10 g, 59.6 mmol, 4 eq) zugegeben. Diese Suspension wurde auf 0 °C abgekühlt und Silberoxid (5.35 g, 21.6 mmol, 1.6 eq) portionsweise über einen Zeitraum von 30 min zugegeben. Diese Mischung wurde auf Raumtemperatur aufgewärmt und für eine weitere Stunde gerührt. Zu der Mischung wurde Ethylacetat zugegeben und über Celite gefiltert. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt. (Cyclohexan:Ethylacetat; 10:1) m = 2.37 g (24 %)

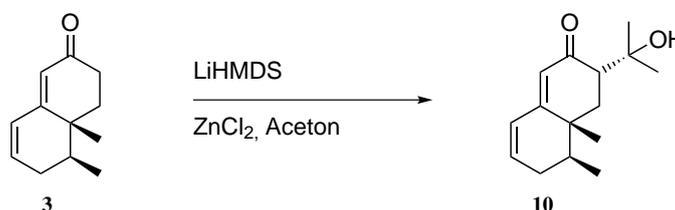
¹H-NMR (700 MHz, C₆D₆): δ (ppm) = 5.68 (ddt, 1 H, J = 17.2, 10.6, 5.4 Hz), 5.12 (d, 2 H, J = 20.0 Hz), 5.12 (d, 2 H, J = 15.0 Hz), 3.68 (d, 1 H, J = 10.0 Hz), 3.59 (s, 3 H), 1.77 (s, 3 H). (Dateiname: 20p5a037.17)

¹³C-NMR (176 MHz, C₆DC₆): δ (ppm) = 205.09, 134.20, 116.47, 75.15, 71.64, 25.60. (Dateiname: 20p5a037.17)

DC (R_f, 3:1, Cyclohexan:EtOAc) = 0.45.

IR (Diamant-ATR) = $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 2970 (w), 2928 (w), 2864 (w), 1727 (s), 1422 (m), 1356 (m), 1229 (m), 1217 (m), 1109 (s), 994 (m), 928 (m), 608 (w), 528 (w). (Dateiname: allyl acetone)

8.3.17 (4 α ,5S)-3-(2-Hydroxypropan-2-yl)-4 α ,5-dimethyl-4,4 α ,5,6-tetrahydronaphthalen-2(3H)-on



Hexamethyldisilazan (0.60 mL, 2.9 mmol, 5 eq) wurde in THF (3 mL) gelöst und auf -60°C herab gekühlt. *n*-Butyllithium (1.8 mL, 1.6 M in *n*-Hexan, 2.8 mmol, 4.9 eq) wurde zugegeben und die Lösung wurde für 30 min gerührt. Anschließend wurde die Temperatur auf -78°C gesenkt und Dienon **3** (0.10 mL, 0.58 mmol, 1 eq) in THF (1.0 mL) über 30 min zugegeben. Nach einer Stunde wurde Zinkchlorid (0.63 mL, 1.0 M in Diethylether, 0.63 mmol, 1.1 eq) zugegeben. Nach 10 min wurde Aceton (0.34 mL, 4.6 mmol, 8 eq) zugegeben und für weitere 15 min gerührt. Schließlich wurde mit einer 5 % 2,3-Dihydroxybernsteinsäurenlösung die Reaktion beendet. Diese Lösung wurde dann auf Raumtemperatur aufgewärmt und eine Mischung aus Cyclohexan/Ethylacetat (1:1) wurde zugegeben. Die organische Phase wurde mit einer 5 % 2,3-Dihydroxybernsteinsäurenlösung und mit einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach der Filtration wurde das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt. (Cyclohexan:Ethylacetat; 10:1) m = 90 mg (67 %)

¹H-NMR (300 MHz, C₆D₆): δ (ppm) = 5.65 (m, 3 H), 2.61 (dd, 1 H, J = 14.1, 4.8 Hz), 1.77 (dd, 1 H, J = 12.8, 4.8 Hz), 1.64 to 1.48 (m, 1 H), 1.29 (s, 3 H), 1.25 (s, 3 H), 1.27 (m, 1 H), 0.61 (s, 3 H), 0.51 (d, 3 H, J = 6.8 Hz). (Dateiname: 0113a032.17)

¹³C-NMR (126 MHz, C₆DC₆): δ (ppm) = 202.73, 162.55, 137.68, 127.42, 124.33, 72.40, 51.89, 37.77, 36.93, 36.17, 31.95, 28.33, 24.76, 14.86, 13.84. (Dateiname: 0113a032.17)

DC (R_f , 3:1, Cyclohexan:EtOAc) = 0.30.

IR (Diamant-ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2925 (m), 2854 (m), 1716 (m), 1680 (m), 1647 (m), 1450 (m), 1377 (m), 1228 (m), 1214 (m), 1148 (m), 1098 (m), 1033 (s), 917 (m), 893 (m), 729 (m).
(Dateiname: ED338)

Drehwert (α_D^{20} , $c = 0.31$ g/100mL, CHCl_3) = +12.9

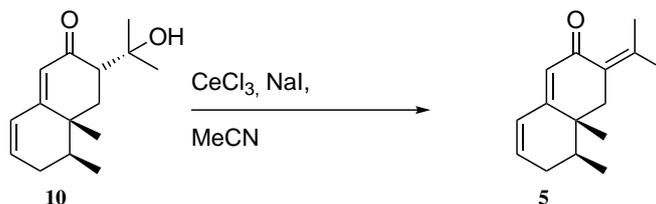
HRMS (ESI⁺) = gemessen: m/z 235.1690 [$\text{M} + \text{H}^+$], berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{H}$: m/z 235.1693

GCMS (EI⁺, 70 eV): m/z = 177.1 (12.8 %), 176.1 (100.0 %), 162.0 (5.0 %), 161.1 (34.2 %), 149.1 (4.3 %), 148.1 (42.6 %), 147.1 (12.5 %), 143.1 (4.3 %), 135.1 (4.9 %), 134.1 (45.3 %), 133.1 (90.4 %), 132.2 (7.8 %), 131.2 (3.1 %), 129.1 (2.2 %), 128.2 (2.3 %), 127.9 (2.3 %), 121.1 (3.6 %), 120.1 (10.1 %), 119.1 (38.5 %), 118.2 (2.8 %), 117.1 (8.1 %), 116.1 (2.3 %), 115.1 (8.7 %), 107.1 (3.1 %), 106.1 (10.1 %), 105.1 (49.9 %), 104.2 (3.0 %), 103.1 (5.6 %), 93.2 (4.6 %), 92.1 (8.1 %), 91.1 (26.9 %), 79.1 (8.7 %), 78.1 (4.6 %), 77.1 (12.1 %), 65.1 (5.3 %), 55.1 (3.3 %), 53.1 (2.5 %), 51.1 (2.9 %), 41.1 (3.5 %), 39.1 (3.3 %). (ED0924)

Retentionsindex (GCEI⁺MS) = 1625 (ED0924)

	Position	δ_C [ppm]	δ_H [ppm]	mult.	J [Hz]
	1	162.55			
	2	31.94			
	3	37.79	1.27	m	
	4	31.95	1.58	m	
	5	137.68	5.65	m	
	6	127.12	5.65	m	
	7	14.86	0.61	s	
	8	13.84	0.51	d	6.8
	12	124.33	5.65	m	
	13	202.73			
	14	51.89	2.61	dd	14.1; 4.8
	15	36.93	1.78	dd	12.8; 4.8
	16	24.76	1.29	s	
	17	72.40			
	18	28.33	1.25	s	

Abbildung 27: COSY-, HMBC- und NOESY-Korrelation von Keton **10** und NMR-Zuordnung. Dicke Linien sind COSY-Korrelationen. Einfache Pfeile sind HMBC-Korrelationen und zweifache Pfeile sind NOESY-Korrelationen.

8.3.18 (4 α R,5S)-4 α ,5-Dimethyl-3-(propan-2-ylidene)-4,4 α ,5,6-tetra-hydronaphthalen-2(3H)-on


Zu einer Lösung von Dienon **10** (70 mg, 0.43 mmol, 1 eq) in Acetonitril (4.3 mL) und $\text{CeCl}_3 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ (0.16 g, 0.45 mmol, 1.03 eq) wurde Natriumiodid (64 mg, 0.55 mmol, 1.3 eq) zugegeben. Diese Lösung wurde für 24 h mit Lichtausschluss refluxiert. Verdünnt mit Diethylether wurde dann Salzsäure (10 mL, 0.5 M) zugegeben. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung und mit einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach der Filtration wurde das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt. (Cyclohexan:Ethylacetat; 7:1) $m = 53 \text{ mg}$ (82 %)

$^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, C_6D_6): δ (ppm) = 5.91 (s, 1 H), 5.81 (s, 1 H), 5.67 (s, 1 H, $J = 9.6, 5.3, 2.7 \text{ Hz}$), 2.68 (d, 1 H, $J = 13.6 \text{ Hz}$), 2.31 (d, 1 H, $J = 2.2 \text{ Hz}$), 1.91 (m, 1 H), 1.73 to 1.55 (m, 2 H), 1.54 (s, 3 H), 1.29 (m, 4 H), 0.74 (d, 3 H, $J = 0.9 \text{ Hz}$), 0.62 (d, 3 H, $J = 6.8 \text{ Hz}$). (Dateiname: 20s7a021.17)

$^{13}\text{C-NMR}$ (175 MHz, C_6DC_6): δ (ppm) = 190.07, 158.91, 142.77, 135.80, 127.96, 127.92, 126.56, 39.665, 38.26, 37.38, 32.06, 22.77, 21.94, 15.06, 13.95. (Dateiname: 20s7a021.17)

DC (R_f , 2:1, Cyclohexan:EtOAc) = 0.70.

IR (Diamant-ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3463 (m), 2917 (m), 2970 (m), 2860 (m), 1737 (m), 1644 (m), 1726 (m), 1374 (m), 1442 (m), 1230 (m), 1216 (m), 1055 (m), 1025 (m), 887 (m), 807 (m). (Dateiname: ED345)

Drehwert (α_D^{20} , $c = 0.38 \text{ g}/100\text{mL}$, CHCl_3) = +2.6

HRMS (APCI $^+$) = gemessen: m/z 217.1586 [$\text{M} + \text{H}^+$], berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{OH}$: m/z 217.1586

GCMS (EI $^+$, 70 eV): m/z = 218.2 (2.2 %), 217.1 (15.2 %), 216.1 (100.0 %), 202.2 (5.0 %), 201.1 (32.2 %), 188.1 (2.9 %), 187.1 (6.7 %), 186.2 (2.4 %), 183.1 (3.1 %), 175.1 (4.0 %), 174.1 (4.6 %), 173.1 (14.8 %), 172.1 (3.7 %), 171.1 (2.2 %), 168.1 (3.3 %), 161.1 (6.9 %), 160.1 (8.4 %), 159.1 (18.8 %), 158.1 (4.1 %), 157.1 (3.9 %), 155.0 (2.8 %), 153.1 (2.5 %), 148.1 (7.0 %), 147.1 (6.9 %), 146.1 (4.9 %), 145.1 (15.0 %), 144.1 (4.3 %), 143.1 (5.3 %), 142.1 (4.1 %), 141.1 (6.3 %), 134.1 (2.1 %), 133.1 (12.3 %), 132.1 (3.4 %), 131.0 (11.2 %),

130.1 (2.2 %), 129.1 (6.7 %), 128.1 (8.4 %), 127.1 (3.4 %), 121.1 (3.0 %), 120.1 (2.6 %), 119.1 (8.3 %), 117.1 (5.0 %), 116.0 (2.3 %), 115.1 (7.4 %), 110.0 (2.9 %), 109.1 (2.7 %), 107.1 (9.4 %), 106.0 (2.0 %), 105.1 (11.7 %), 103.0 (2.6 %), 95.1 (3.7 %), 93.1 (3.0 %), 91.0 (9.7 %), 79.1 (5.1 %), 77.0 (5.9 %), 67.1 (3.0 %), 65.1 (3.2 %), 55.0 (2.2 %), 41.1 (3.6 %). (ED0906)
Retentionsindex (GCEI⁺MS) = 1861 (ED0906)

Position	δ_C [ppm]	δ_H [ppm]	mult.	J [Hz]
1	158.91			
2	38.26			
3	37.38	1.39	m	
4	32.06	1.63	m	
5	135.80	5.67	s	
6	127.96	5.81	s	
7	15.06	0.74	d	0.9
8	13.95	0.62	d	6.8
12	126.56	5.91	s	
13	190.07			
14	127.92			
15	39.66	1.91; 2.67	d	13.6
16	22.77	2.31	s	
17	142.77			
18	21.94	1.54	s	

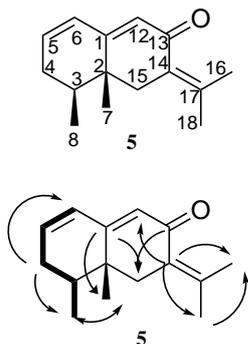
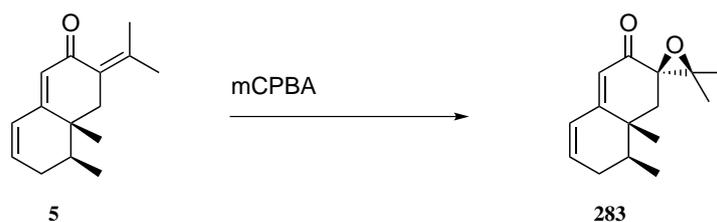


Abbildung 28: COSY-, HMBC- und NOESY-Korrelation von Keton **5** und NMR-Zuordnung. Dicke Linien sind COSY-Korrelationen. Einfache Pfeile sind HMBC-Korrelationen und zweifache Pfeile sind NOESY-Korrelationen.

8.3.19 (2*R*,8*S*,8 α *R*)-3',3',8,8 α -Tetramethyl-8,8 α -dihydro-1*H*-spiro[naphthalene-2,2'-oxiran]-3(7*H*)-on



Dienon **5** (50 mg, 0.23 mmol, 1 eq) wurde in Dichlormethan (3 mL) bei 0 °C gelöst. *Meta*-Chlorperbenzoesäure (74 mg, 0.43 mmol, 1.9 eq) wurde zugegeben und die Lösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde Wasser zugegeben und mit Ethylacetat extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach der Filtration wurde das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Der Rückstand

wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt. (Cyclohexan:Ethylacetat; 7:1) m = 17 mg (32 %)

¹H-NMR (300 MHz, C₆D₆): δ (ppm) = 5.84 (s, 1 H), 5.73 (ddd, 1 H, $J = 9.7, 2.9, 1.0$ Hz), 5.64 (ddd, 1 H, $J = 9.7, 5.7, 2.5$ Hz), 1.82 to 1.73 (m, 2 H), 1.67 to 1.47 (m, 4 H), 1.38 (s, 3 H), 1.23 (tt, 1 H, $J = 6.9, 4.8$ Hz), 0.74 (d, 3 H, $J = 0.8$ Hz), 0.47 (d, 3 H, $J = 6.8$ Hz). (Dateiname: 30s7a006.17)

¹³C-NMR (126 MHz, C₆DC₆): δ (ppm) = 193.52, 160.67, 136.78, 127.97, 125.16, 65.48, 64.24, 38.86, 38.17, 37.14, 31.59, 20.95, 18.79, 16.62, 13.77. (Dateiname: 30s7a006.17)

DC (R_f, 5:1, Cyclohexan:EtOAc) = 0.22.

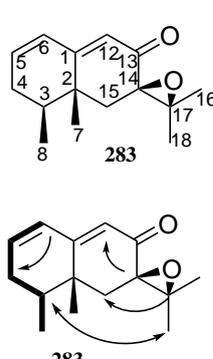
IR (Diamant-ATR, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹]) = 3016 (m), 2970 (m), 2947 (m), 2925 (m), 2853 (m), 1738 (s), 1436 (m), 1367 (s), 1229 (s), 1206 (s), 516 (m), 1092 (m), 899 (m), 796 (m). (Dateiname: ED341)

Drehwert (α_D^{20} , $c = 0.10$ g/100mL, CHCl₃) = +10

HRMS (ESI⁺) = gemessen: m/z 233.1535 [M + H⁺], berechnet für C₁₅H₂₀O₂H: m/z 233.1536.

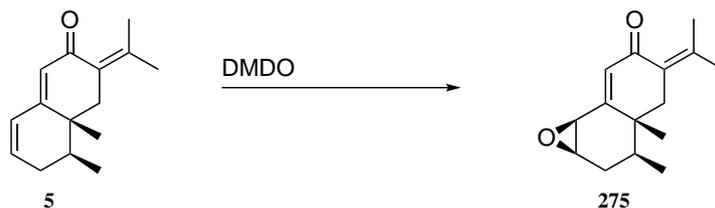
GCMS (EI⁺, 70 eV): $m/z =$ 233.1 (17.6 %), 232.1 (100.0 %), 218.1 (2.6 %), 217.1 (17.4 %), 216.1 (7.3 %), 201.1 (2.5 %), 192.1 (6.1 %), 191.1 (11.7 %), 190.1 (2.4 %), 189.1 (5.3 %), 177.1 (8.7 %), 175.1 (5.4 %), 174.1 (4.5 %), 173.1 (6.0 %), 163.1 (5.6 %), 161.1 (4.6 %), 160.1 (11.3 %), 159.1 (79.2 %), 158.2 (2.6 %), 157.1 (2.9 %), 149.1 (4.2 %), 148.1 (4.4 %), 147.1 (7.1 %), 146.1 (8.0 %), 145.1 (18.6 %), 144.1 (5.0 %), 143.1 (2.3 %), 141.1 (5.2 %), 133.1 (11.6 %), 132.1 (10.4 %), 131.1 (57.5 %), 130.1 (3.9 %), 129.1 (8.2 %), 128.0 (5.0 %), 127.1 (2.3 %), 121.1 (3.0 %), 120.1 (4.1 %), 119.1 (19.3 %), 117.1 (11.4 %), 116.1 (7.5 %), 115.1 (12.4 %), 111.0 (7.9 %), 107.1 (4.0 %), 106.1 (2.7 %), 105.1 (13.7 %), 104.1 (2.7 %), 103.1 (4.9 %), 95.1 (3.3 %), 93.1 (2.8 %), 92.1 (3.0 %), 91.1 (20.1 %), 79.1 (4.8 %), 78.1 (2.8 %), 77.1 (7.8 %), 69.0 (2.1 %), 65.1 (3.5 %), 55.0 (2.2 %), 53.1 (2.3 %), 43.0 (5.1 %), 41.1 (4.6 %), 39.0 (2.9 %). (ED0907)

Retentionsindex (GCEI⁺MS) = 1984 (ED0907)



Position	δ_C [ppm]	δ_H [ppm]	mult.	J [Hz]
1	160.67			
2	38.17			
3	37.14	1.23	tt	6.9; 4.8
4	31.59	1.49; 1.59	m	
5	136.78	5.64	ddd	9.7; 5.7; 2.5
6	127.97	5.73	ddd	9.7; 2.9; 1.0
7	16.62	0.74	d	0.8
8	13.77	0.47	d	6.8
12	125.16	5.84	s	
13	193.52			
14	65.48			
15	38.86	1.76	m	2.0
16	18.79	1.38	s	
17	64.24			
18	20.95	1.14	s	

Abbildung 29: COSY-, HMBC- und NOESY-Korrelation von Keton **5** und NMR-Zuordnung. Dicke Linien sind COSY-Korrelationen. Einfache Pfeile sind HMBC-Korrelationen und zweifache Pfeile sind NOESY-Korrelationen.

8.3.20 (1aR,3S,3aR,7bS)-3,3a-dimethyl-5-(propan-2-ylidene)-1a,2,3,3a,4,5-hexahydronaphtho[1,2-b]oxiren-6(7bH)-on


Zu dem Dienon **5** (73 mg, 0.32 mmol, 1 eq) und Tetrabutylaamoniumhydrogensulfit (4.8 mg, 0.14 mmol, 0.4 eq) in dem Acetonitril/Dimethoxymethan-Gemisch (2:1, 2.7 mL) wurde Aceton (0.70 mL, 9.6 mmol, 30 eq) und wässrige K_2CO_3 Lösung (0.64 mL, 0.1 M) zugegeben. Oxone® (0.59 g in 2.8 mL 4×10^{-4} M Na_2EDTA Lösung) und wässrige K_2CO_3 Lösung (2.9 mL, 1.66 M) wurde parallel mithilfe von zwei Spritzenpumpen über zwei Stunden zugegeben. Nach der Zugabe wurde die Lösung für weitere dreißig Minuten gerührt. Anschließend wurde Wasser zugegeben und die Reaktionsmischung mit Ethylacetat extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach der Filtration wurde das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt. (Cyclohexan:Ethylacetat; 10:1) $m = 8$ mg (11 %)

$^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, C_6D_6): δ (ppm) = 6.19 (s, 1 H), 2.92 (d, 1 H, $J = 3.6$ Hz), 2.87 (dd, 1 H, $J = 3.5, 1.3$ Hz), 2.52 (d, 1 H, $J = 13.9$ Hz), 2.27 (d, 4 H, $J = 2.3$ Hz), 2.23 (d, 1 H, $J = 2.2$ Hz), 1.89 to 1.81 (m, 1 H), 1.71 to 1.60 (m, 2 H), 1.46 (d, 4 H, $J = 1.6$ Hz), 1.22 to 1.10 (m, 2 H), 0.95 (d, 1 H, $J = 0.9$ Hz), 0.94 to 0.85 (m, 1 H), 0.58 (d, 3 H, $J = 0.9$ Hz), 0.51 (d, 3 H, $J = 6.8$ Hz). (Dateiname: 3413c054.17)

$^{13}\text{C-NMR}$ (176 MHz, C_6DC_6): δ (ppm) = 188.68, 158.19, 133.53, 127.29, 119.99, 54.79, 54.50, 51.42, 39.53, 37.41, 29.90, 29.58, 22.88, 22.11, 16.03, 13.33. (Dateiname: 3413c054.17)

DC (R_f , 5:1, Cyclohexan:EtOAc) = 0.16.

IR (Diamant-ATR) = $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] 2926 (w), 1720 (s), 1440 (w), 1363 (s), 1231 (s), 1098 (w), 523 (s). (Dateiname: ED341)

Drehwert (α_D^{20} , $c = 0.10$ g/100mL, CHCl_3) = +10

HRMS (ESI⁺) = gemessen: m/z 233.1536 [$\text{M} + \text{H}^+$], berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{H}$: m/z 233.1536.

GCMS (EI⁺, 70 eV): m/z = 233.1 (17.7 %), 232.2 (100.0 %), 218.2 (2.6 %), 217.1 (17.6 %), 216.2 (9.5 %), 201.2 (3.6 %), 192.1 (6.3 %), 191.1 (11.4 %), 190.1 (2.6 %), 189.1 (5.9 %), 177.1 (8.3 %), 175.0 (5.4 %), 174.2 (4.5 %), 173.1 (6.6 %), 163.1 (5.5 %), 161.1 (4.8 %), 160.1 (11.7 %), 159.1 (79.3 %), 158.2 (2.3 %), 157.1 (3.3 %), 149.1 (5.6 %), 148.1 (4.4 %), 147.1

(8.7 %), 146.1 (8.5 %), 145.1 (20.1 %), 144.1 (6.0 %), 143.1 (2.4 %), 142.1 (2.1 %), 141.1 (5.9 %), 135.1 (2.2 %), 133.1 (11.6 %), 132.1 (11.2 %), 131.1 (57.1 %), 130.1 (4.3 %), 129.1 (9.4 %), 128.1 (6.1 %), 127.1 (2.6 %), 121.1 (3.6 %), 120.0 (3.7 %), 119.1 (20.2 %), 118.1 (4.5 %), 117.0 (12.3 %), 116.1 (8.5 %), 115.1 (13.2 %), 111.0 (8.0 %), 107.1 (4.2 %), 106.1 (3.0 %), 105.1 (14.7 %), 104.1 (2.8 %), 103.1 (5.4 %), 95.1 (3.6 %), 93.0 (3.1 %), 92.1 (3.5 %), 91.1 (21.4 %), 81.1 (2.1 %), 79.1 (5.6 %), 78.0 (3.5 %), 77.0 (8.7 %), 69.1 (2.5 %), 67.1 (2.1 %), 65.1 (4.0 %), 55.0 (2.7 %), 53.1 (2.4 %), 43.0 (6.3 %), 41.1 (5.0 %), 39.1 (3.2 %). (ED0941)

Retentionsindex (GCEI⁺MS) = 1981 (ED0941)

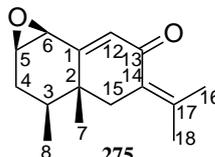
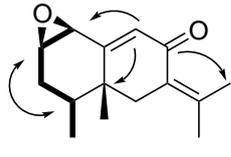
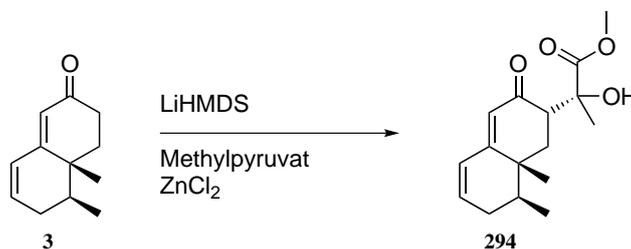
	Position	δ_C [ppm]	δ_H [ppm]	mult.	J [Hz]
 <p>275</p>	1	158.19			
	2	37.42			
	3	29.90	1.18	m	
	4	29.58	1.31; 1.64	m	
	5	51.97	2.87	dd	3.4; 1.3
	6	51.42	2.92	d	3.6
	7	16.03	0.58	d	0.9
	8	13.60	0.51	d	6.8
 <p>275</p>	12	133.53	6.19	s	
	13	188.68			
	14	128.06			
	15	39.54	1.85; 2.92	d	3.6
	16	22.88	2.27	d	2.3
	17	144.86			
	18	22.12	1.46	d	1.6

Abbildung 30: COSY-, HMBC- und NOESY-Korrelation von Keton **452** und NMR-Zuordnung. Dicke Linien sind COSY-Korrelationen. Einfache Pfeile sind HMBC-Korrelationen und zweifache Pfeile sind NOESY-Korrelationen. Dicke Linien sind COSY-Korrelationen. Einfache Pfeile sind HMBC-Korrelationen und zweifache Pfeile sind NOESY-Korrelationen.

8.3.21 Methyl 2-((8S,8aR)-8,8a-dimethyl-3-oxo-1,2,3,7,8,8a-hexahydronaphthalen-2-yl)-2-hydroxypropanoat



Hexamethyldisilazan (0.30 mL, 1.45 mmol, 5 eq) wurde in Diethylether (1.5 mL) bei -60°C zugegeben. *n*-Butyllithium (0.9 mL, 1.6 M in *n*-Hexan 1.44 mmol, 4.9 eq) wurde langsam zugegeben. Die Lösung wurde für dreißig Minuten gerührt und dann auf -78°C abgekühlt. Das Dienon **3** 50 mg, 0.28 mmol, 1 eq in THF (1.0 mL) wurde langsam zugegeben und die Lösung wurde für eine Stunde gerührt. Zinkchlorid (0.30 mL, 1.0 M in Diethylether 0.30 mmol, 1.1 eq) wurde hinzugefügt. Nach fünfzehn Minuten wurden Methylpyruvat (0.80 mL, 8.9 mmol, 31 eq) hinzugegeben. Die Lösung wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktion wurde mit 5 % 2,3-Dihydroxybernsteinsäurenlösung beendet. Die Mischung wurde mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach der Filtration wurde das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt. (Cyclohexan:Ethylacetat; 5:1) $m = 65$ mg (81 %)

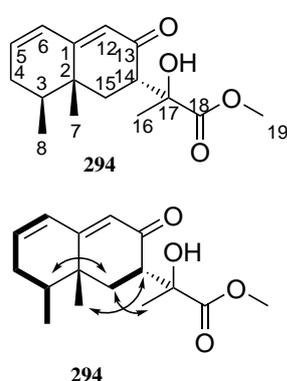
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): δ (ppm) = 5.71 to 5.59 (m, 3 H), 5.43 (q, 1 H, $J = 0.9$ Hz), 3.56 (s, 1 H), 3.35 (s, 3 H), 2.78 (dd, 1 H, $J = 13.8, 5.0$ Hz), 2.03 (d, 1 H, $J = 13.1$ Hz), 1.86 (m, 2 H), 1.68 to 1.43 (m, 4 H), 1.37 to 1.25 (m, 3 H), 0.62 (d, 3 H, $J = 0.6$ Hz), 0.52 (d, 3 H, $J = 6.8$ Hz). (Dateiname: 0113a032.17)

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, C_6DC_6): δ (ppm) = 200.71, 175.10, 162.63, 137.68, 123.72, 76.88, 51.56, 51.39, 37.69, 31.94, 23.55, 14.97, 13.87. (Dateiname: 0113a032.17)

DC (R_f , 3:1, Cyclohexan:EtOAc) = 0.39.

IR (Diamant-ATR, $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]) = 2955 (m), 2923 (m), 2870 (m), 1740 (m), 1656 (m), 1456 (m), 1375 (m), 1259 (m), 1229 (m), 1206 (m), 1124 (m), 1092 (m), 1022 (m), 799 (m), 731 (m). (Dateiname: ED462)

Drehwert (α_D^{20} , $c = 1.21$ g/100mL, CHCl_3) = +30.6



The figure shows two views of the chemical structure of Keton 294. The top view shows the structure with atoms numbered 1 through 19. The bottom view shows the same structure with correlation arrows: thick lines for COSY, single arrows for HMBC, and double arrows for NOESY.

Position	δ_C [ppm]	δ_H [ppm]	mult.	J [Hz]
1	163.23			
2	36.49			
3	29.08	1.32	m	
4	31.94	1.57	m	
5	137.68	5.64	m	
6	127.97	5.68	m	
7	14.97	0.62	d	0.6
8	13.87	0.52	d	6.8
12	123.72	5.70	m	
13	200.71			
14	51.56	2.79	dd	13.8; 5.0
15	39.49	1.86; 2.03	t	13.12
16	37.69	1.32	s	
17	76.88			
18	175.10			
18	51.39	3.35	s	

Abbildung 31: COSY-, HMBC- und NOESY-Korrelation von Keton **294** und NMR-Zuordnung. Dicke Linien sind COSY-Korrelationen. Einfache Pfeile sind HMBC-Korrelationen und zweifache Pfeile sind NOESY-Korrelationen. Dicke Linien sind COSY-Korrelationen. Einfache Pfeile sind HMBC-Korrelationen und zweifache Pfeile sind NOESY-Korrelationen.

8.4 Synthetischer Teil (Zweiter Synthesepfad)

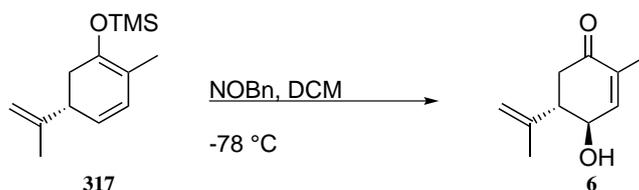
8.4.1 (*R*)-Trimethyl((2-methyl-5-(prop-1-en-2-yl)-cyclohexa-1,3-dien-1-yl)-oxy)silan



Methylmagnesiumbromid (9.6 mL, 3.0 M in *n*-Hexan 29 mmol, 2.2 eq) in THF (15 mL) wurde auf $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. Dazu wurde eine Lösung von Enon **2** (2.0 g, 13 mmol, 1 eq) in THF (8.0 mL) über zwei Stunden zugegeben. Anschließend wurde die Reaktion für 1.5 h gerührt und dann auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ aufgewärmt. Zu dieser Lösung wurde Chlorotrimethylsilan (2.3 mL, 18 mmol, 1.4 eq), 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinon (1.9 mL, 16 mmol, 1.2 eq) und Triethylamin (2.4 mL, 17 mmol, 1.3 eq) nacheinander zugegeben. Diese Mischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und für weitere 9.5 h gerührt. Danach wurde die Reaktion wieder auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt und Phosphatpuffer (pH 7.0) wurde zugegeben. Die entstandene Mischung wurde durch Celite gefiltert. Der Eluent wurde mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter verminderten Druck entfernt und der Rückstand mithilfe einer kurzen Säulenchromatographie (Cyclohexan bis Ethylacetat) gereinigt.

m = 440 mg

8.4.2 (4*R*,5*S*)-4-Hydroxy-2-methyl-5-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-2-enon



Zu einer Lösung von Nitrosobenzol (0.51 g, 4.8 mmol, 2.4 eq) in Dichloromethan (6.0 mL) wurde Essigsäure (0.26 mL 4.5 mmol, 2.35 eq) und Silylenolether **317** (0.44 mg 2.0 mmol, 1 eq) bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ zugegeben. Die Lösung wurde über Nacht bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erhöht und für vier weitere Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter verminderten Druck entfernt und der Rückstand mithilfe

Säulenchromatographie gereinigt (Cyclohexan:Ethylacetat; 10:1) $m = 20$ mg (6 % über zwei Stufen)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, C_6D_6): δ (ppm) = 6.38 (s, 1 H), 4.67 (dd, 2 H, $J = 25.0, 0.8$ Hz), 3.94 (dt, 1 H, $J = 9.3, 2.2$ Hz), 2.33 to 2.29 (m, 2 H), 1.97 (dd, 1 H, $J = 16.7, 14.5$ Hz), 1.72 (dd, 3 H, $J = 2.1, 1.4$ Hz). 1.38 (dd, 3 H, $J = 1.5, 0.8$ Hz). (Dateiname: 20p5a019.17)

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, C_6DC_6): δ (ppm) = 197.01, 147.43, 143.57, 134.40, 113.52, 68.35, 52.29, 40.85, 18.77, 15.14. (Dateiname: 20p5a019.17)

DC (R_f , 5:1, Cyclohexan:EtOAc) = 0.18.

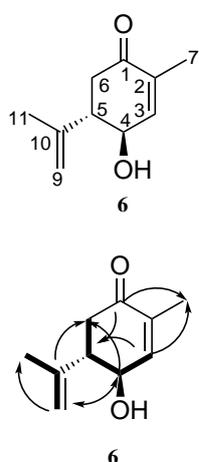
IR (Diamant-ATR) = $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] 3415 (m), 2971 (m), 2922 (m), 1664 (s), 1446 (m), 1377 (m), 1270 (m), 1247 (m), 1177 (m), 1100 (s), 1029 (s), 892 (m), 563 (m), 436 (m). (Dateiname: Hydroxycarvon)

Drehwert (α_D^{20} , $c = 1.23$ g/100mL, CHCl_3) = -42.7

HRMS (ESI⁺) = gemessen: m/z 167.1065 [$\text{M} + \text{H}^+$], berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{H}$: m/z 167.1067

GCMS (EI⁺, 70 eV): m/z = 166.1 (3.2 %), 123.0 (2.4 %), 109.1 (3.4 %), 107.0 (2.2 %), 104.9 (2.3 %), 99.0 (4.9 %), 98.0 (100.0 %), 95.0 (2.2 %), 91.1 (3.6 %), 79.0 (3.1 %), 77.0 (4.0 %), 70.0 (36.4 %), 69.0 (32.4 %), 68.1 (2.6 %), 67.1 (4.3 %), 55.0 (3.8 %), 53.0 (4.7 %), 43.1 (13.3 %), 42.0 (8.4 %), 41.1 (13.3 %), 40.0 (2.8 %), 39.1 (9.1 %). (ED0752)

Retentionsindex (GCEI⁺MS) = 1380 (ED0752)



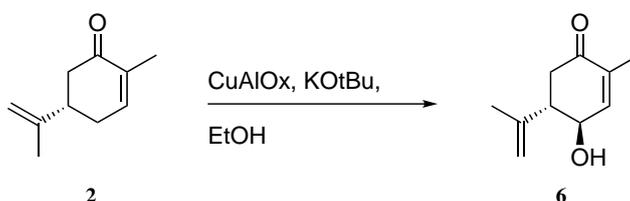
Position	δ_C [ppm]	δ_H [ppm]	mult.	J [Hz]
1	197.01			
2	134.40			
3	147.43	6.38	s	
4	68.35	3.94	m	
5	52.29	2.33	m	
6	40.58	1.94	dd	16.7; 14.5
7	15.14	1.72	dd	16.7; 14.5
9	113.52	4.67	dd	25.0; 0.8
10	143.57			
11	18.77	1.38	dd	1.5; 0.8

Abbildung 32: COSY-, HMBC- und NOESY-Korrelation von Keton **6** und NMR-Zuordnung. Dicke Linien sind COSY-Korrelationen. Einfache Pfeile sind HMBC-Korrelationen und zweifache Pfeile sind NOESY-Korrelationen.

8.4.3 CuAlOx-Katalysator

Zu $\text{AlCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (16 g, 0.66 mol, 1 eq) und Kupferchlorid (20 g, 0.15 mol, 2.2 eq) in Wasser (0.20 L) wurde eine Lösung aus Na_2CO_3 (5.1 g, 0.48 mol, 0.72 eq) und Natriumhydroxid (20.8 g, 0.52 mol, 0.79 eq) in Wasser (0.40 L) in einen Zeitraum von zwei Stunden zugegeben. Anschließend wurde die Lösung auf 70 °C für 22 h erhitzt. Nach der Filtration wurde der Filterkuchen für 24 h bei 105 °C getrocknet. Nach dem Mörsern wurde der Katalysator für drei Tage an der Luft zur Oxidation stehen gelassen.

8.4.4 (4R,5S)-4-Hydroxy-2-methyl-5-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-2-enon



Der CuAlOx-Katalysator (3.2 g) wurde zu Ethanol (0.38 L) zugegeben und für 10 min gerührt. Kalium-*tert*-butanolat (2.2 g, 19 mmol, 0.5 eq) und Enon **2** (6.0 mL, 38 mmol, 1.0 eq) wurde hinzugefügt. Die Lösung wurde für 24 h gerührt. Nach Filtration wurde der Filterkuchen mit Ethanol gewaschen und das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Der Rückstand wurde mithilfe von Säulenchromatographie gereinigt. (Cyclohexan:Ethylacetat; 5:1) $m = 3.69$ g (54 %)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, C_6D_6): δ (ppm) = 6.38 (s, 1 H), 4.67 (dd, 2 H, $J = 25.0, 0.8$ Hz), 3.94 (dt, 1 H, $J = 9.3, 2.2$ Hz), 2.33 to 2.29 (m, 2 H), 1.97 (dd, 1 H, $J = 16.7, 14.5$ Hz), 1.72 (dd, 3 H, $J = 2.1, 1.4$ Hz), 1.38 (dd, 3 H, $J = 1.5, 0.8$ Hz). (Dateiname: 20p5a019.17)

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, C_6DC_6): δ (ppm) = 197.01, 147.43, 143.57, 134.40, 113.52, 68.35, 52.29, 40.85, 18.77, 15.14. (Dateiname: 20p5a019.17)

DC (R_f , 5:1, Cyclohexan:EtOAc) = 0.18.

IR (Diamant-ATR) = $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] 3415 (m), 2971 (m), 2922 (m), 1664 (s), 1446 (m), 1377 (m), 1270 (m), 1247 (m), 1177 (m), 1100 (s), 1029 (s), 892 (m), 563 (m), 436 (m). (Dateiname: Hydroxycarvon)

Drehwert (α_D^{20} , $c = 1.23$ g/100mL, CHCl_3) = -42.7

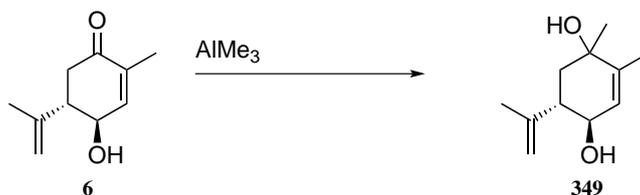
HRMS (ESI⁺) = gemessen: m/z 167.1065 [$\text{M} + \text{H}^+$], berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{H}$: m/z 167.1067

GCMS (EI⁺, 70 eV): m/z = 166.1 (3.2 %), 123.0 (2.4 %), 109.1 (3.4 %), 107.0 (2.2 %), 104.9 (2.3 %), 99.0 (4.9 %), 98.0 (100.0 %), 95.0 (2.2 %), 91.1 (3.6 %), 79.0 (3.1 %), 77.0 (4.0 %),

70.0 (36.4 %), 69.0 (32.4 %), 68.1 (2.6 %), 67.1 (4.3 %), 55.0 (3.8 %), 53.0 (4.7 %), 43.1 (13.3 %), 42.0 (8.4 %), 41.1 (13.3 %), 40.0 (2.8 %), 39.1 (9.1 %). (ED0752)

Retentionsindex (GCEI⁺MS) = 1380 (ED0752)

8.4.5 (4*R*,5*S*)-1,2-Dimethyl-5-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-2-ene-1,4-diol



Enol **6** (50 mg, 0.3 mmol, 1 eq) wurde in Dichlormethan (2.0 mL) gelöst. Nach Abkühlen auf 0 °C wurde AlMe₃ (1.5 mL, 2.0 M, 3.0 mmol, 10 eq) hinzugegeben. Nach zwei Stunden wurde das Eisbad entfernt und die Lösung in eine gesättigte Natrium/Kalium-tartratlösung transferiert. Diese wurde dann mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter verminderten Druck entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie gereinigt. (Cyclohexan:Ethylacetat; 5:1) m = 24 mg (44 %)

¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆): δ (ppm) = 5.38 (q, 1 H), *J* = 1.7 Hz), 4.77 (td, 2 H), 3.98 to 3.83 (m, 1 H), 2.15 (ddd, 1 H), *J* = 13.3, 9.1, 2.7 Hz), 1.65 (dd, 3 H), *J* = 3.6, 1.9 Hz), 1.14 (d, 3 H), *J* = 0.8 Hz). (Dateiname: 20p5a019.17)

¹³C-NMR (126 MHz, C₆DC₆): δ (ppm) = 145.59, 140.31, 126.76, 112.11, 71.54, 69.02, 50.43, 43.60, 26.04, 19.26, 16.46. (Dateiname: 20p5a019.17)

DC (R_f, 2:1, Cyclohexan:EtOAc) = 0.49.

IR (Diamant-ATR) = $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3334 (m), 3004 (m), 2970 (m), 2944 (m), 1738 (s), 1646 (m), 1437 (m), 1367 (s), 1229 (s), 1114 (m), 1018 (m), 998 (m), 1031 (m), 962 (m), 945 (m). (Dateiname: ED291)

Drehwert (α_D^{20} , *c* = 0.48 g/100mL, CHCl₃) = -22.7

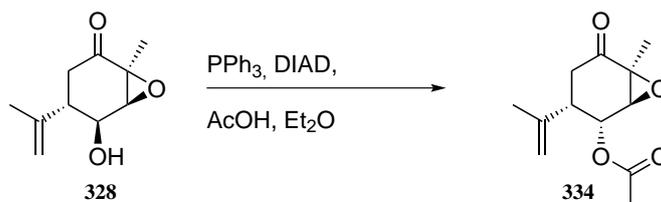
MS (EI, 70 eV) *m/z* = 182.16 [M⁺].

GCMS (EI⁺, 70 eV): *m/z* = 164.1 (2.6 %), 149.1 (4.3 %), 148.1 (2.8 %), 146.1 (9.9 %), 139.1 (3.1 %), 135.1 (3.1 %), 133.1 (6.3 %), 131.1 (12.7 %), 125.1 (2.2 %), 124.2 (2.7 %), 123.1 (13.5 %), 122.1 (7.2 %), 121.1 (9.7 %), 119.1 (2.4 %), 116.1 (2.4 %), 115.0 (9.7 %), 114.1 (100.0 %), 113.1 (15.6 %), 112.1 (2.8 %), 111.1 (2.5 %), 110.1 (2.2 %), 109.1 (22.1 %), 108.2 (3.2 %), 107.0 (9.7 %), 106.0 (4.5 %), 105.1 (7.9 %), 100.0 (2.0 %), 98.1 (3.2 %), 97.1 (2.2 %), 96.0 (5.2 %), 95.1 (7.7 %), 94.1 (3.4 %), 93.1 (6.4 %), 91.0 (12.0 %), 86.0 (4.8 %), 85.1 (75.8 %),

83.1 (10.8 %), 82.1 (3.3 %), 81.1 (5.6 %), 79.1 (6.7 %), 76.9 (6.9 %), 71.1 (9.5 %), 70.1 (2.2 %), 69.0 (12.4 %), 65.0 (3.3 %), 57.1 (7.5 %), 55.0 (5.7 %), 53.1 (4.4 %), 43.0 (14.3 %), 41.1 (9.2 %), 39.0 (4.2 %). (ED0824)

Retentionsindex (GCEI⁺MS) = 1453 (ED0824)

8.4.6 (2S,3S)-6-Methyl-5-oxo-3-(prop-1-en-2-yl)-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-yl acetat



Epoxid **328** (50 mg, 0.27 mmol, 1 eq) wurde in Diethylether (10 ml) gelöst. Zu dieser Lösung wurde PPh₃ (0.16 g, 0.54 mmol, 2 eq), Azodicarbonsäurediisopropylester (0.12 mL, 0.54 mmol, 2 eq) und Essigsäure (34 μ L, 0.54 mmol, 2 eq) bei 0 °C zugegeben. Diese Mischung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und für zwei Tage gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter verminderten Druck entfernt und der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt. (Cyclohexan:Ethylacetat; 5:1) m = 43 mg (71 %)

¹H-NMR (500 MHz, C₆D₆): δ (ppm) = 5.61 (t, 1 H), J = 3.1 Hz), 4.73 to 4.37 (m, 2 H), 3.09 (d, 1 H), J = 3.5 Hz), 2.61 (dd, 1 H), J = 12.2, 5.0 Hz), 2.45 (s, 3 H), 2.33 (dd, 1 H), J = 18.0, 12.4 Hz), 2.16 (dd, 1 H), J = 18.0, 5.3 Hz), 1.52 (s, 3 H), 1.46 (s, 3 H) 1.26 (s, 3 H). (Dateiname: 20p5a009.17)

¹³C-NMR (126 MHz, C₆DC₆): δ (ppm) = 202.16, 168.91, 142.53, 111.83, 67.60, 59.61, 58.73, 37.78, 36.55, 21.69, 19.72, 14.85. (Dateiname: 20l3a019.17)

DC (R_f, 2:1, Cyclohexan:EtOAc) = 0.41.

IR (Diamant-ATR) = $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 3016 (m), 2970 (m), 2946 (m), 1739 (s), 1436 (s), 1367 (s), 1229 (s), 1093 (m), 899 (m), 796 (m), 774 (m), 539 (m), 516 (s). (Dateiname: ED290)

Drehwert (α_D^{20} , c = 0.06 g/100mL, CHCl₃) = +1.1

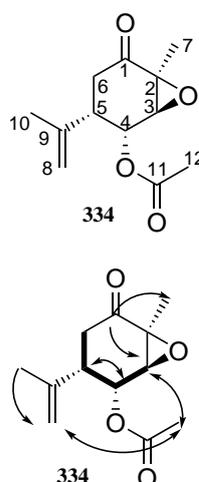
HRMS (ESI⁺) = gemessen: m/z 250.1436 [M + MeCN + H⁺], berechnet für C₁₂H₁₆O₃CH₃CNH: m/z 250.1438.

GCMS (EI⁺, 70 eV): m/z = 182.0 (5.9 %), 167.1 (6.2 %), 166.1 (1.4 %), 165.1 (6.7 %), 164.1 (51.0 %), 163.1 (3.1 %), 154.1 (1.6 %), 153.1 (4.2 %), 149.0 (6.7 %), 148.0 (2.1 %), 147.1 (1.2 %), 140.0 (3.0 %), 139.1 (9.8 %), 138.0 (1.2 %), 137.1 (3.9 %), 136.0 (13.1 %), 135.1 (9.8 %), 127.0 (1.2 %), 125.1 (2.7 %), 124.1 (3.1 %), 122.9 (5.2 %), 122.1 (18.5 %), 121.1

(42.4 %), 120.2 (2.8 %), 119.0 (3.0 %), 114.1 (1.3 %), 112.0 (2.3 %), 111.1 (17.4 %), 110.0 (1.7 %), 109.1 (5.2 %), 108.1 (6.2 %), 107.0 (8.9 %), 105.9 (1.6 %), 105.1 (2.8 %), 99.1 (2.6 %), 98.0 (20.4 %), 97.1 (14.1 %), 96.1 (4.5 %), 95.1 (9.9 %), 94.0 (6.3 %), 93.1 (33.5 %), 92.1 (2.3 %), 91.1 (8.3 %), 87.1 (3.8 %), 86.0 (3.0 %), 85.0 (55.4 %), 84.2 (2.6 %), 83.1 (6.0 %), 82.0 (1.4 %), 81.1 (3.7 %), 80.0 (2.6 %), 79.1 (10.2 %), 78.1 (2.4 %), 76.9 (6.3 %), 71.0 (4.3 %), 70.0 (1.8 %), 69.0 (6.1 %), 68.0 (7.3 %), 67.1 (8.9 %), 65.1 (2.5 %), 57.1 (1.5 %), 55.1 (5.3 %), 53.1 (5.6 %), 51.0 (1.7 %), 45.0 (1.3 %), 44.0 (4.5 %), 43.0 (100.0 %), 42.0 (2.9 %), 41.0 (7.6 %), 40.1 (1.6 %), 39.0 (4.7 %).

(ED0827)

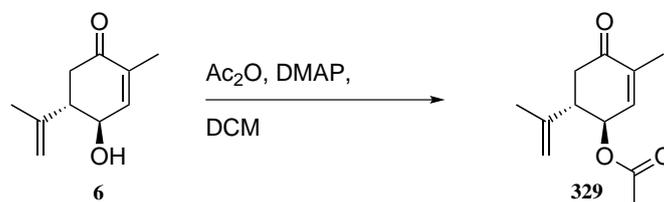
Retentionsindex (GCEI⁺MS) = 1533 (ED0827)



Position	δ_C [ppm]	δ_H [ppm]	mult.	J [Hz]
1	202.12			
2	58.73			
3	67.60	5.62	t	4.0
4	59.61	3.10	d	3.5
5	37.78	2.61	dd	12.2; 5.0
6	36.55	2.15; 2.58	dd	18.0; 5.3
7	14.85	1.28	s	
8	111.83	4.69	m	
9	142.53			
10	21.69	1.48	s	
11	168.91			
12	19.72	1.53	s	

Abbildung 33: COSY-, HMBC- und NOESY-Korrelation von Keton **334** und NMR-Zuordnung. Dicke Linien sind COSY-Korrelationen. Einfache Pfeile sind HMBC-Korrelationen und zweifache Pfeile sind NOESY-Korrelationen.

8.4.7 (1*R*,6*S*)-3-Methyl-4-oxo-6-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-2-en-1-yl acetat



Alkohol **6** (91 mg, 0.55 mmol, 1 eq) wurde in Dichloromethan (3.0 mL) gelöst. Zu dieser Lösung wurde Essigsäureanhydrid (63 μ L, 0.66 mmol, 1.2 eq) und katalytische Mengen von 4-(Dimethylamino)pyridin zugegeben und für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Eine gesättigte

Natriumbicarbonatlösung wurde hinzugegeben und die Reaktionslösung mit Dichlormethan extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter verminderten Druck entfernt und der Rückstand mithilfe Säulenchromatographie gereinigt. (Cyclohexan:Ethylacetat; 5:1) $m = 17 \text{ mg}$ (15 %)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, C_6D_6): δ (ppm) = 6.08 (dq, 1 H, $J = 2.9, 1.5 \text{ Hz}$), 5.50 (m, 1 H), 4.66 (m, 2 H), 2.55 (dddd, 1 H, $J = 13.8, 9.9, 4.0, 0.7 \text{ Hz}$), 2.29 (dd, 1 H, $J = 16.1, 4.1 \text{ Hz}$), 1.96 (dd, 1 H, $J = 16.1, 13.6 \text{ Hz}$), 1.69 (dd, 1 H, $J = 1.5, 0.9 \text{ Hz}$), 1.68 (dd, 3 H, $J = 2.1, 1.5 \text{ Hz}$), 1.65 (s, 3 H), 1.44 (s, 3 H). (Dateiname: 19c5a056.17)

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, C_6DC_6): δ (ppm) = 195.84, 169.12, 143.01, 142.49, 136.22, 113.37, 69.70, 49.08, 40.73, 20.03, 18.65, 15.16. (Dateiname: 19c5a056.17)

DC (R_f , 3:1, Cyclohexan:EtOAc) = 0.29.

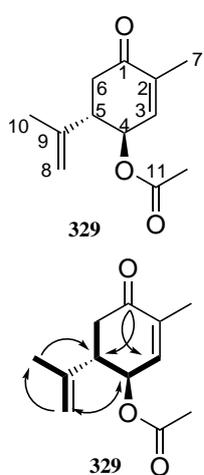
IR (Diamant-ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2970 (w), 2924 (w), 1737 (s), 1680 (s), 1446 (m), 1368 (s), 1226 (s), 1099 (m), 1026 (s), 1099 (m), 1026 (s), 973 (m), 900 (m). (Dateiname: ED345)

Drehwert (α_D^{20} , $c = 0.08 \text{ g/100mL}$, CHCl_3) = +0.3

HRMS (APCI $^+$) = gemessen: m/z 250.1436 [$\text{M} + \text{MeCN} + \text{H}^+$], berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{CH}_3\text{CNH}$: m/z 250.1438.

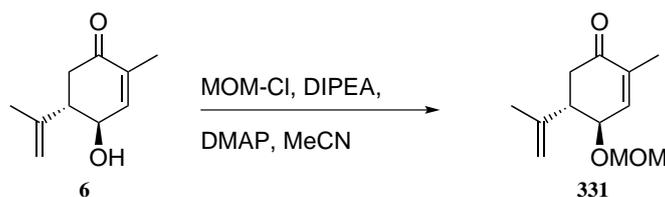
GCMS (EI $^+$, 70 eV): m/z = 166.1 (3.7 %), 149.1 (6.5 %), 148.1 (47.9 %), 147.0 (2.4 %), 140.0 (9.1 %), 137.1 (2.5 %), 133.0 (9.1 %), 124.0 (4.8 %), 123.0 (4.2 %), 121.1 (3.1 %), 120.1 (9.1 %), 119.0 (4.0 %), 111.0 (2.1 %), 109.1 (3.4 %), 108.0 (2.3 %), 107.0 (5.7 %), 106.1 (8.0 %), 105.1 (27.5 %), 99.0 (4.3 %), 98.0 (100.0 %), 97.0 (3.4 %), 95.0 (2.5%), 93.0 (4.2 %), 91.1 (12.0 %), 80.0 (2.0 %), 79.1 (8.6 %), 78.1 (2.4 %), 77.1 (8.0 %), 70.1 (9.8 %), 69.0 (9.4 %), 68.0 (2.9 %), 67.0 (5.6 %), 65.0 (3.5 %), 55.0 (2.9 %), 53.1 (6.1 %), 51.0 (2.5 %), 45.1 (2.0 %), 44.0 (3.0 %), 43.0 (59.9 %), 42.0 (4.2 %), 41.0 (13.3 %), 40.0 (2.7 %), 39.0 (11.5 %). (ED0760)

Retentionsindex (GCEI $^+$ MS) = 1476 (ED0760)



Position	δ_C [ppm]	δ_H [ppm]	mult.	J [Hz]
1	195.84			
2	136.22			
3	142.49	6.08	dq	2.9; 1.5
4	69.70	5.60	dt	10.0; 1.2
5	49.08	2.55	dddd	13.8; 9.9; 4.0; 0.7
6	40.73	2.29	dd	16.1; 4.1
7	15.16	1.69	dd	1.5; 0.9
8	113.37	4.66	dt	14.15; 1.7
9	143.01			
10	18.65	1.44	s	
11	169.12			
12	20.03	1.65	s	

Abbildung 34: COSY-, HMBC- und NOESY-Korrelation von Keton **329** und NMR-Zuordnung. Dicke Linien sind COSY-Korrelationen. Einfache Pfeile sind HMBC-Korrelationen und zweifache Pfeile sind NOESY-Korrelationen.

8.4.8 (4*R*,5*S*)-4-(Methoxymethoxy)-2-methyl-5-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-2-enon

Enol **6** (0.80 g, 4.8 mmol, 1 eq) wurde in Acetonitril (16 mL) gelöst. 4-(Dimethylamino)pyridin (0.18 g, 1.4 mmol, 0.3 eq), *N,N*-Diisopropylethylamin (1.7 mL, 9.8 mmol, 2.0 eq) und Chloromethylmethylether (0.72 mL, 9.5 mmol, 2.0 eq) wurden bei 70 °C sequentiell hinzugegeben und für eine Stunde refluxiert. Zu der Reaktionsmischung wurde eine gesättigte Ammoniumchloridlösung zugegeben und mit Ethylacetat extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach der Filtration wurde das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt. (Cyclohexan:Ethylacetat; 5:1) *m* = 910 mg (90 %)

¹H-NMR (499 MHz, C₆D₆): δ (ppm) = 6.32 (m, 1 H), 4.71 (s, 2 H), 4.56 to 4.27 (m, 2 H), 3.98 (td, 1 H, *J* = 9.5, 1.4 Hz), 3.11 (s, 3 H), 2.60 (td, 1 H, *J* = 13.5, 4.0 Hz), 2.35 (dd, 3 H, *J* = 16.2, 13.4 Hz), 2.04 (dd, 3 H, *J* = 16.2, 13.4 Hz), 1.74 (t, 3 H, *J* = 1.65 Hz), 1.46 (s, 3 H). (Dateiname: 2613d030.17)

¹³C-NMR (126 MHz, C₆DC₆): δ (ppm) = 196.47, 144.85, 144.02, 135.06, 113.03, 95.50, 73.99, 55.01, 50.03, 41.29, 19.24, 15.31. (Dateiname: 2613d030.17)

DC (R_f, 5:1, Cyclohexan:EtOAc) = 0.77.

IR (Diamant-ATR) = $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 2943 (m), 1737 (s), 1679 (s), 1647 (s), 1446 (m), 1372 (s), 1235 (s), 1148 (s), 1096 (s), 1039 (s), 1025 (s), 916 (s), 893 (s), 847 (s), 787 (s). (Dateiname: ED371)

Drehwert (α_D^{20} , *c* = 0.84 g/100mL, CHCl₃) = -12.4

HRMS (ESI⁺) = gemessen: *m/z* 211.1329 [M + H⁺], berechnet für C₁₂H₁₈O₃H: *m/z* 211.1329

GCMS (EI⁺, 70 eV): *m/z* = 211.1 (2.5 %), 210.1 (19.0 %), 181.1 (4.6 %), 179.1 (5.8 %), 178.1 (6.5 %), 167.1 (4.1 %), 166.1 (2.5 %), 165.1 (7.1 %), 163.1 (2.0 %), 151.1 (4.4 %), 150.1 (6.0 %), 149.1 (18.4 %), 148.1 (48.1 %), 147.1 (4.4 %), 143.1 (6.6 %), 142.1 (89.3 %), 137.1 (3.7 %), 136.1 (8.1 %), 135.1 (5.6 %), 133.1 (6.4 %), 131.1 (3.1 %), 130.1 (3.0 %), 123.1 (3.6 %), 122.1 (4.3 %), 121.1 (71.9 %), 120.1 (7.9 %), 119.1 (4.4 %), 113.1 (8.3 %), 112.1 (34.6 %), 109.1 (4.5 %), 108.1 (10.6 %), 107.1 (18.8 %), 106.1 (4.8 %), 105.1 (10.9 %), 103.1 (2.5 %), 98.1 (6.6 %), 97.1 (15.6 %), 96.1 (2.3 %), 95.1 (7.5 %), 94.1 (2.2 %), 93.1 (8.5 %), 92.1 (2.0 %), 91.1 (14.6 %), 83.1 (2.6 %), 82.1 (2.2 %), 81.1 (16.7 %), 80.1 (3.0 %), 79.1 (13.8 %), 78.1 (2.4 %), 77.1 (9.5 %), 69.1 (8.7 %), 68.1 (3.4 %), 67.1 (4.6 %), 65.1 (3.2 %), 55.1 (3.9 %),

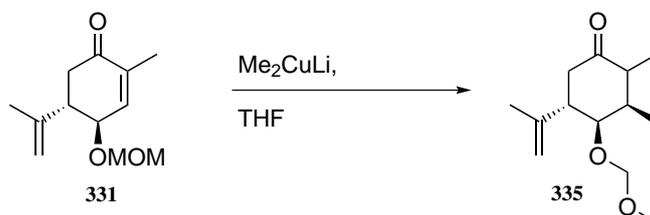
53.1 (4.3 %), 46.1 (2.1 %), 45.1 (100.0 %), 41.1 (6.5 %), 39.1 (4.2 %). (ED1127)

Retentionsindex (GCEI⁺MS) = 1528 (ED1127)

Position	δ_C [ppm]	δ_H [ppm]	mult.	J [Hz]
1	196.47			
2	135.06			
3	144.86	6.32	m	
4	73.99	3.98	td	9.5, 1.4
5	50.03	2.60	td	13.5; 4.0
6	41.29	2.04; 2.35	dd	16.2; 13.4
7	15.32	1.74	t	1.65
8	113.03	4.71	m	
9	144.02			
10	19.24	1.46	s	
11	95.50	4.41	dd	16.2; 13.4
12	55.03	3.11	s	

Abbildung 35: COSY-, HMBC- und NOESY-Korrelation von Keton **331** und NMR-Zuordnung. Dicke Linien sind COSY-Korrelationen. Einfache Pfeile sind HMBC-Korrelationen und zweifache Pfeile sind NOESY-Korrelationen.

8.4.9 (3*R*,4*R*,5*S*)-4-(Methoxymethoxy)-2,3-dimethyl-5-(prop-1-en-2-yl)cyclohexan-1-on



Methylolithium (25 mL, 1.6 M in Diethylether, 40 mmol, 2.7 eq) wurde zu einer Suspension von Kupferiodid (4.53 g, 23 mol, 1.5 eq) in Diethylether (50 mL) bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ zugegeben. Die dabei entstehende klare Lösung wurde bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ für 15 min gerührt und Enon **331** (3.1 g, 15 mmol, 1 eq) in Diethylether (3.0 mL)) wurde langsam zugegeben. Diese Mischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und die Reaktion mit einer gesättigten Ammoniumchloridlösung beendet. Nach Extraktion mit Ethylacetat wurde die organischen Phasen wurden mit einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter verminderten Druck entfernt und der Rückstand mithilfe Säulenchromatographie gereinigt. (Cyclohexan:Ethylacetat; 20:1). $m = 2.10\text{ g}$ (80 %)

¹H-NMR (300 MHz, C₆D₆): δ (ppm) = 4.77 (d, 2 H, $J = 8.3$ Hz), 4.55 to 4.29 (m, 2 H), 3.14 (s, 3 H), 2.63 (ddd, 1 H, $J = 13.3, 10.9, 5.2$ Hz), 2.34 (d, 2 H, $J = 7.8$ Hz), 2.27 (dd, 1 H, $J = 14.0, 5.1$ Hz), 1.58 (m, 1 H), 1.55 (m, 3 H), 0.96 (d, 3 H, $J = 1.5, 0.8$ Hz), 0.92 (s, 1 H), 0.75 (q, 6 H, $J = 8.0$ Hz). (Dateiname: 36p5a006.17)

¹³C-NMR (126 MHz, C₆DC₆): δ (ppm) = 208.11, 144.83, 142.45, 95.05, 78.45, 55.13, 45.89, 45.80, 43.99, 39.97, 18.96, 11.73, 7.77. (Dateiname: 36p5a006.17)

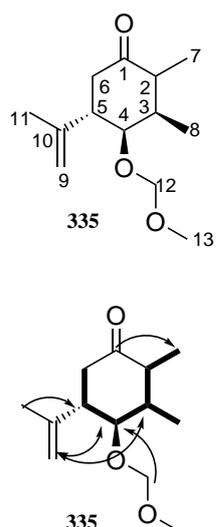
DC (R_f, 5:1, Cyclohexan:EtOAc) = 0.35.

IR (Diamant-ATR) = $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] 2917 (m), 2973 (m), 2939 (m), 1706 (s), 1669 (s), 1449 (m), 1375 (m), 1209 (s), 1150 (s), 1033 (s), 904 (m). (Dateiname: MS35)

HRMS (APCI⁺) = gemessen: m/z 185.1170 [M + H⁺], berechnet für C₁₃H₂₂O₃H: m/z 185.1172

GCMS (EI⁺, 70 eV): m/z = 168.1 (2.4 %), 166.2 (3.6 %), 165.1 (2.6 %), 164.1 (11.1 %), 163.2 (1.1 %), 153.1 (5.6 %), 151.1 (2.3 %), 149.1 (1.7 %), 148.1 (5.3 %), 146.1 (3.8 %), 141.1 (1.9 %), 139.1 (1.2 %), 138.1 (1.3 %), 137.1 (2.4 %), 136.1 (5.2 %), 135.2 (1.8 %), 129.1 (1.5 %), 126.1 (1.2 %), 125.1 (3.6 %), 124.1 (2.5 %), 123.1 (4.8 %), 122.1 (3.1 %), 121.1 (16.2 %), 120.2 (2.0 %), 114.1 (7.2 %), 113.1 (100.0 %), 111.1 (6.2 %), 110.1 (3.1 %), 109.1 (7.3 %), 108.1 (2.1 %), 107.1 (5.3 %), 105.1 (1.2 %), 99.1 (3.2 %), 98.1 (15.3 %), 97.1 (5.9 %), 96.1 (3.0 %), 95.1 (11.8 %), 94.1 (2.1 %), 93.1 (4.2 %), 91.1 (3.0 %), 85.1 (7.3 %), 84.1 (1.8 %), 83.1 (9.1 %), 82.1 (8.6 %), 81.1 (12.0 %), 80.1 (1.8 %), 79.0 (5.9 %), 77.1 (2.7 %), 72.1 (1.3 %), 70.0 (1.5 %), 69.1 (18.4 %), 68.1 (5.0 %), 67.1 (12.1 %), 65.0 (1.6 %), 57.1 (7.9 %), 56.1 (2.6 %), 55.1 (7.5 %), 53.1 (3.8 %), 46.0 (1.6 %), 45.1 (68.3 %), 44.1 (2.6 %), 43.0 (46.4 %). (ED1172)

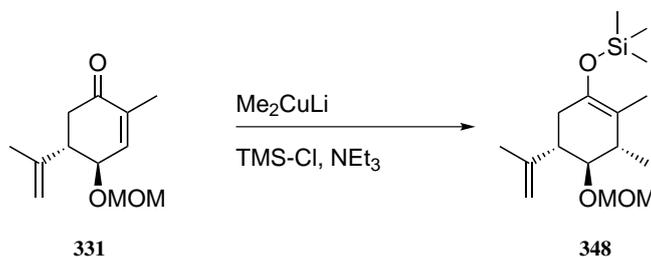
Retentionsindex (GCEI⁺MS) = 1546, 1557 (ED1172)



Position	δ_C [ppm]	δ_H [ppm]	mult.	J [Hz]
1	208.11			
2	43.99	2.27	dd	14.0; 5.1
3	38.97	1.58	m	
4	78.45	3.69	dd	10.8; 4.3
5	45.80	2.63	ddd	13.3; 10.9; 5.2
6	39.97	2.34	d	7.8
7	7.77	0.96	d	
8	11.73	0.74	d	
9	112.45	4.77	d	8.3
10	144.83			
11	18.96	1.55	m	
12	95.05	4.43; 4.47	d	7.0
13	55.13	3.14	s	

Abbildung 36: COSY-, HMBC- und NOESY-Korrelation von Verbindung **335** und NMR-Zuordnung. Dicke Linien sind COSY-Korrelationen. Einfache Pfeile sind HMBC-Korrelationen und zweifache Pfeile sind NOESY-Korrelationen.

8.4.10 (((3*S*,4*R*,5*S*)-4-(Methoxymethoxy)-2,3-dimethyl-5-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-1-en-1-yl)oxy)trimethylsilan

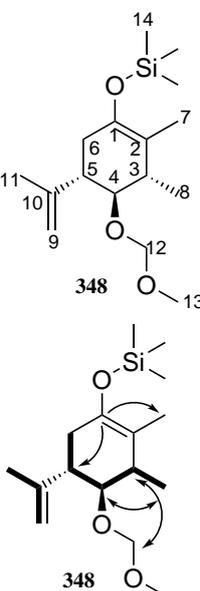


Kupferiodid (2.0 g, 11 mmol, 2.3 eq) in THF (3.0 mL) wurde auf -20°C gekühlt und Methyl-lithium (9.0 mL, 1.6 M in Diethylether, 1.44 mmol, 3.3 eq) wurde langsam zugegeben. Diese Lösung wurde für eine Stunde gerührt und Enon **331** (1.0 g, 4.8 mmol, 1 eq) in THF (3.0 mL) und Trimethylsilylchlorid (0.5 mL, 3.9 mmol, 0.8 eq) wurde gleichzeitig langsam zugegeben. Diese Lösung wurde für eine Stunde gerührt und Triethylamin (0.2 mL, 1.4 mmol, 0.3 eq) wurde zugegeben. Nach 30 min wurde Wasser zugegeben und mit Ethylacetat extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach der Filtration wurde das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt und der Rückstand mittels NMR-Spektroskopie charakterisiert.

$^1\text{H-NMR}$ (499 MHz, C_6D_6): δ (ppm) = 4.91 to 4.79 (m, 1 H), 4.68 to 4.49 (m, 2 H), 3.32 (dd, 1 H, $J = 10.2, 7.6$ Hz), 3.24 (s, 3 H), 2.54 (td, 1 H, $J = 10.6, 5.2$ Hz), 2.41 to 2.33 (m, 1 H), 2.29

(dddd, 1 H, $J = 16.2, 11.0, 3.0, 2.1$ Hz), 2.18 to 2.05 (m, 1 H), 1.68 (m, 3 H), 1.66 to 1.62 (m, 3 H), 1.20 (d, 3 H, $J = 6.9$ Hz), 0.13 (d, 9 H, $J = 1.0$ Hz). (Dateiname: 48c5a005.17)

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, C_6DC_6): δ (ppm) = 146.05, 141.66, 113.40, 112.37, 96.70, 83.32, 55.35, 47.97, 41.35, 34.73, 20.31, 17.38, 13.65, 0.36. (Dateiname: 48c5a005.17)



Position	δ_{C} [ppm]	δ_{H} [ppm]	mult.	J [Hz]
1	141.66			
2	113.40			
3	41.35	2.36	m	
4	83.32	3.32	dd	10.2; 7.6
5	47.97	2.54	td	10.6; 5.2
6	34.73	2.11; 2.29	dddd	16.2; 11.0; 3.0, 2.1
7	13.65	1.64	m	
8	17.38	1.20	d	6.9
9	112.37	4.83	m	
10	146.05			
11	20.31	1.68	m	
12	96.70	4.59	m	
13	55.35	3.24	s	
14	0.36	0.13	d	1.0

Abbildung 37: COSY-, HMBC- und NOESY-Korrelation von Verbindung **348** und NMR-Zuordnung. Dicke Linien sind COSY-Korrelationen. Einfache Pfeile sind HMBC-Korrelationen und zweifache Pfeile sind NOESY-Korrelationen.

8.4.11 (4*R*,5*S*)-4-Methoxy-2-methyl-5-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-2-enon



Enol **6** (1.0 g, 6.0 mmol, 1 eq) wurde in THF (20 mL) bei 0 °C gelöst. Zu dieser Mischung wurde Kaliumhydrid (0.36 g, 60 % in Mineralöl, 9.0 mmol, 1.5 eq) zugegeben. Nach 10 min wurde Methyljodid (1.1 mL, 18 mmol, 3 eq) hinzugegeben und die Reaktionsmischung über Nacht gerührt. Zu der Reaktionsmischung wurde eine gesättigte NaS_2O_3 zugegeben und mit Ethylacetat extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen und wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach der

Filtration wurde das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt. (Cyclohexan:Ethylacetat; 10:1) $m = 231 \text{ mg}$ (21 %)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, C_6D_6): δ (ppm) = 6.38 to 6.19 (m, 1 H), 4.84 to 4.63 (m, 2 H), 3.52 (t, 1 H, $J = 2.0 \text{ Hz}$), 3.00 (s, 3 H), 2.54 (dddd, 1 H, $J = 13.5, 9.6, 4.0, 0.7 \text{ Hz}$), 2.36 (d, 1 H, $J = 4.0 \text{ Hz}$), 2.03 (d, 1 H, $J = 2.8 \text{ Hz}$), 1.73 (dd, 3 H, $J = 2.0, 1.5 \text{ Hz}$), 1.49 (dd, 3 H, $J = 1.5, 0.8 \text{ Hz}$). (Dateiname: 48c5a004.18)

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, C_6D_6): δ (ppm) = 197.17, 144.49, 133.28, 112.50, 77.73, 55.76, 49.00, 41.51, 19.69, 15.26. (Dateiname: 48c5a004.18)

DC (R_f , 5:1, Cyclohexan:EtOAc) = 0.17.

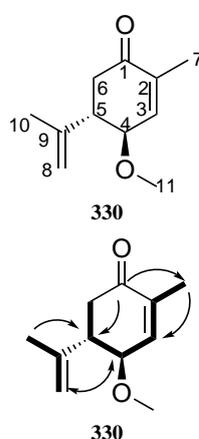
IR (Diamant-ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3002 (m), 2970 (m), 1738 (s), 1677 (m), 1446 (m), 1367 (s), 1229 (s), 1094 (m), 893 (m), 932 (m), 1046 (m), 527 (m). (Dateiname: ED496)

Drehwert (α_D^{20} , $c = 0.53 \text{ g/100mL}$, CHCl_3) = -25.3

HRMS (ESI⁺) = gemessen: m/z 197.1536 [$\text{M} + \text{H}^+$], berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{H}$: m/z 197.1536

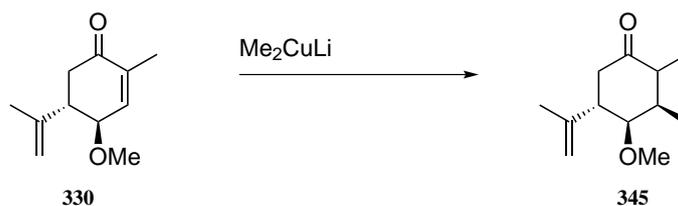
GCMS (EI⁺, 70 eV): m/z = 180.1 (10.0 %), 137.1 (3.9 %), 136.1 (2.1 %), 123.1 (4.2 %), 121.1 (2.3 %), 120.1 (6.0 %), 113.0 (6.4 %), 112.0 (100.0 %), 107.1 (4.8 %), 105.0 (4.4 %), 97.0 (3.2 %), 93.0 (2.4 %), 91.0 (6.1 %), 84.0 (23.9 %), 79.0 (5.1 %), 77.0 (5.3 %), 70.1 (2.1 %), 69.0 (45.4 %), 67.0 (2.6 %), 65.0 (2.2 %), 56.0 (4.2 %), 55.0 (4.0 %), 53.0 (4.5 %), 41.0 (8.6 %), 40.0 (2.1 %), 39.0 (7.0 %). (ED1207)

Retentionsindex (GCEI⁺MS) = 1365 (ED1207)



Position	δ_C [ppm]	δ_H [ppm]	mult.	J [Hz]
1	197.17			
2	133.28			
3	144.49	6.28	m	
4	77.73	3.52	t	2.0
5	49.00	2.54	dddd	13.5; 9.6; 4.0; 0.7
6	41.51	2.03; 2.36	d	4.0
7	15.26	1.73	dd	2.0; 1.5
8	112.50	4.70	m	
9	144.49			
10	19.69	1.49	dd	1.5; 0.8
11	55.76	3.00	s	

Abbildung 38: COSY-, HMBC- und NOESY-Korrelation von Keton **330** und NMR-Zuordnung. Dicke Linien sind COSY-Korrelationen. Einfache Pfeile sind HMBC-Korrelationen und zweifache Pfeile sind NOESY-Korrelationen.

8.4.12 (3*R*,4*R*,5*S*)-4-Methoxy-2,3-dimethyl-5-(prop-1-en-2-yl) cyclohexanon

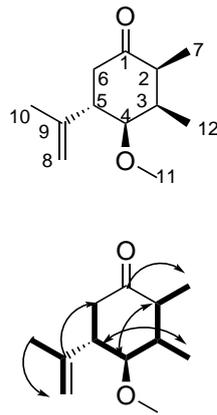
Kupferiodid (0.38 g, 2.0 mmol, 1.5 eq) wurde in Diethylether (5.0 mL) vorgelegt und Methyllithium (2.1 mL, 1.6 M) in Diethylether, 3.4 mmol, 2.6 eq) wurde langsam zugegeben. Nach zehn Minuten wurde Enon **330** (0.23 g, 1.3 mmol, 1 eq in Diethylether (1.0 mL) zugegeben. Nach einer Stunde wurde die Reaktion mit der Zugabe von einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung beendet und mit Ethylacetat extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen und wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach der Filtration wurde das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt. (Cyclohexan:Ethylacetat; 10:1) m = 106 mg (42 %)

¹H-NMR (300 MHz, C₆D₆): δ (ppm) = 4.88 to 4.68 (m, 1 H), 3.60 (dt, 1 H, $J = 10.0, 2.1$ Hz), 3.12 (dd, 1 H, $J = 10.7, 4.2$ Hz), 3.01 (s, 1 H), 2.97 (d, 1 H, $J = 3.5$ Hz), 2.91 to 2.85 (m, 1 H), 2.81 to 2.66 (m, 1 H), 2.63 to 2.54 (m, 1 H), 2.37 to 2.28 (m, 1 H), 2.22 (d, 1 H, $J = 5.2$ Hz), 2.19 (d, 1 H, $J = 5.1$ Hz), 1.77 (dd, 1 H, $J = 2.1, 1.4$ Hz), 1.57 (dd, 1 H, $J = 1.5, 0.8$ Hz), 1.46 (dd, 1 H, $J = 1.5, 0.8$ Hz), 1.10 (d, 1 H, $J = 6.6$ Hz), 1.07 (d, 1 H, $J = 6.7$ Hz), 1.03 (d, 3 H, $J = 6.7$ Hz), 0.98 (d, 1 H, $J = 6.6$ Hz), 0.91 (d, 1 H, $J = 6.4$ Hz), 0.78 (d, 1 H, $J = 6.6$ Hz), 0.67 (d, 3 H, $J = 7.0$ Hz). (Dateiname: 14s7a010.18)

¹³C-NMR (126 MHz, C₆DC₆): δ (ppm) = 208.28, 145.15, 111.95, 82.08, 55.95, 45.62, 44.27, 36.73, 19.14, 11.85, 7.30. (Dateiname: 14s7a010.18)

DC (R_f, 5:1, Cyclohexan:EtOAc) = 0.13.

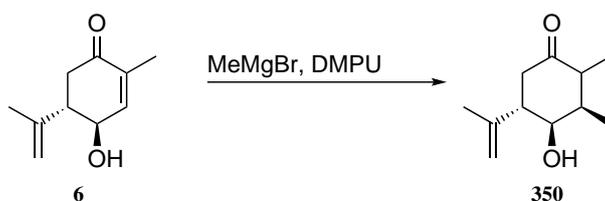
IR (Diamant-ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3455 (m), 2942 (m), 2987 (m), 1738 (s), 1446 (m), 1370 (s), 1216 (s), 1094 (m), 895 (m), 950 (m), 798 (m), 845 (m), 528 (m). (Dateiname: ED497)



Position	δ_C [ppm]	δ_H [ppm]	mult.	J [Hz]
1	208.28			
2	45.62	1.99	m	
3	36.73	2.03	m	
4	82.08	2.97	s	
5	45.62	2.58	dd	10.7; 4.2
6	44.27	1.95; 2.21	dd	14.0; 5.1
7	11.85	0.98	d	6.6
8	111.95	4.79	m	
9	145.15			
10	19.14	1.57	m	
11	55.95	2.97	s	
12	7.30	0.67	d	7.0

Abbildung 39: COSY-, HMBC- und NOESY-Korrelation von Keton **345** und NMR-Zuordnung. Dicke Linien sind COSY-Korrelationen. Einfache Pfeile sind HMBC-Korrelationen und zweifache Pfeile sind NOESY-Korrelationen.

8.4.13 (3*R*,4*R*,5*S*)-4-Hydroxy-2,3-dimethyl-5-(prop-1-en-2-yl)cyclohexanon



Methylmagnesiumbromid (1.8 mL, 1.0 M in THF, 1.8 mmol, 3.0 eq) und Dimethylpropylenharnstoff (0.15 mL, 1.2 mmol, 0.25 eq) wurden in THF (1.0 mL) bei 0 °C gelöst. Nach 30 min wurde Enon **6** (0.10 g, 0.60 mmol, 1 eq) in THF (1.0 mL) langsam zugegeben und die Reaktionslösung wurde für eine Stunde gerührt. Nach einer Stunde wurde die Reaktion mit der Zugabe von einer gesättigten Ammoniumchloridlösung beendet und mit Ethylacetat extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach der Filtration wurde das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt. (Cyclohexan:Ethylacetat; 3:1) m = 86 mg (80 %)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, C_6D_6): δ (ppm) = 4.95 to 4.51 (m, 1 H), 3.60 to 3.40 (m, 1 H), 2.64 (ddd, 1 H, $J = 14.5, 6.5, 1.0$ Hz), 2.45 (dd, 1 H, $J = 3.7, 1.1$ Hz), 2.40 (dd, 1 H, $J = 3.6, 1.0$ Hz), 2.38 to 2.21 (m, 1 H), 2.11 (dd, 1 H, $J = 13.9, 4.8$ Hz), 1.81 (td, 1 H, $J = 13.7, 1.0$ Hz), 1.53 (s, 1 H), 1.41 (dt, 1 H, $J = 1.5, 0.7$ Hz), 1.39 to 1.32 (m, 1 H), 1.01 (d, 1 H, $J = 6.8$ Hz), 0.98 to 0.93 (m, 1 H), 0.78 (d, 1 H, $J = 6.9$ Hz), 0.74 (d, 1 H, $J = 6.9$ Hz). (Dateiname: 51s7a009.17)

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, C_6DC_6): δ (ppm) = 203.40, 144.83, 144.03, 113.72, 113.48, 71.48, 70.76,

49.14, 47.40, 46.36, 45.57, 43.10, 41.24, 39.38, 38.65, 29.70, 21.70, 17.83, 16.03, 12.07, 11.65, 7.28. (Dateiname: 51s7a009.17)

DC (R_f , 5:1, Cyclohexan:EtOAc) = 0.14.

IR (Diamant-ATR) = $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] 3456 (w), 2970 (m), 2943 (m), 1739 (s), 1447 (m), 1367 (s), 1229 (s), 1216 (s), 1094 (m), 1023 (m), 992 (m), 897 (m), 516 (m). (Dateiname: ED427)

GCMS (EI⁺, 70 eV): m/z = 183.1 (2.3 %), 182.1 (17.8 %), 153.1 (7.4 %), 139.1 (5.3 %), 137.1 (2.1 %), 126.1 (2.7 %), 125.1 (4.9 %), 124.1 (7.7 %), 121.1 (2.5 %), 114.1 (6.9 %), 113.1 (100.0 %), 112.2 (3.4 %), 111.1 (2.9 %), 109.1 (20.6 %), 108.1 (4.9 %), 107.1 (5.1 %), 98.1 (3.1 %), 97.1 (19.2 %), 96.1 (4.5 %), 95.1 (4.9 %), 93.1 (4.8 %), 91.1 (2.8 %), 86.1 (2.9 %), 85.1 (24.4 %), 84.1 (3.8 %), 83.1 (11.8 %), 82.1 (2.0 %), 81.1 (6.4 %), 80.1 (2.1 %), 79.1 (4.8 %), 77.1 (2.3 %), 71.1 (10.7 %), 70.1 (4.8 %), 69.1 (35.1 %), 68.1 (13.4 %), 67.1 (14.9 %), 58.1 (6.3 %), 57.1 (13.2 %), 56.1 (5.6 %), 55.1 (11.8 %), 53.1 (5.7 %), 43.1 (35.0 %), 41.1 (17.0 %), 39.1 (5.4 %). (ED1159)

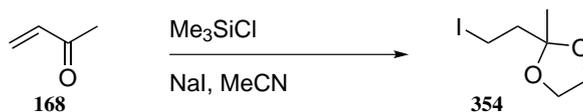
Retentionsindex (GCEI⁺MS) = 1436, 1455 (ED1159)

Position	δ_C [ppm] (453)	δ_H [ppm] (453)	mult.	J [Hz]
1	203.40			
2	49.14	2.30	m	
3	29.70	1.52	m	
4	70.76	3.46	m	
5	47.40	2.34	m	
6	39.38	2.41; 2.64	ddd	14.5; 6.5; 1.0
7	12.07	1.01	d	6.8
8	16.03	0.78	d	6.9
9	113.48	4.75; 4.89	m	
10	144.83			
11	21.70	1.41	dt	1.5; 0.7

Position	δ_C [ppm] (454)	δ_H [ppm] (454)	mult.	J [Hz]
1	203.40			
2	41.24	2.02	m	
3	38.65	1.54	m	
4	71.48	3.56	m	
5	46.36	2.36	m	
6	43.10	1.81; 2.10	dd	13.9; 4.8
7	11.65	0.95	d	6.9
8	7.28	0.75	d	6.9
9	113.72	4.57; 4.64	m	
10	144.03			
11	17.83	1.53	s	

Abbildung 40: COSY-, HMBC- und NOESY-Korrelation von Keton **453** und Keton **454** und NMR-Zuordnung. Dicke Linien sind COSY-Korrelationen. Einfache Pfeile sind HMBC-Korrelationen und zweifache Pfeile sind NOESY-Korrelationen.

8.4.14 2-(2-Iodoethyl)-2-methyl-1,3-dioxolan



Zu Natriumiodid (18 g, 0.12 mol, 1 eq) und frisch destilliertes Methylvinylketon (8.3 g, 0.12 mol, 1 eq) wurde Acetonitril (0.25 L) zugegeben. Anschließend erfolgte die schnelle Zugabe von Chlortrimethylsilan (15 mL, 0.12 mol, 1 eq) und die Reaktionsmischung wurde für fünf Minuten gerührt. Danach folgte die schnelle Zugabe von Ethylenglykol (6.7 mL, 0.12 mol, 1 eq) und diese Mischung wurde für fünf Minuten gerührt. Diese Lösung wurde danach in eine 5 % Natriumbicarbonatlösung (0.10 L mit *N*-Pentan (0.30 L) gegeben. Nach der Durchmischung wurde die unterste Phase entnommen und die verbliebenen beiden Phasen mit 5 % Na_2SO_3 und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen bis nur noch eine Phase sichtbar war. Das

Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt und der Rückstand wurde über eine Aluminiumoxidsäule mit *N*-Hexan gewaschen. Das Lösungsmittel wurde erneut unter verminderten Druck entfernt und das gewünschte Produkt erhalten. *m* = 14.2 mg (49 %)

¹H-NMR (499 MHz, C₆D₆): δ (ppm) = 3.45 to 3.30 (m, 4 H), 3.03 to 2.91 (m, 2 H), 2.19 to 2.1 (m, 2 H), 1.02 (s, 3 H). (Dateiname: 51c5a010.17)

¹³C-NMR (126 MHz, C₆DC₆): δ (ppm) = 109.41, 64.38, 44.43, 23.42. (Dateiname: 51c5a010.17)

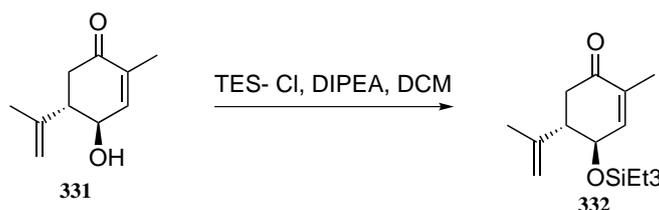
IR (Diamant-ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3004 (m), 2970 (m), 2929 (m), 1739 (s), 1436 (m), 1367 (s), 1229 (s), 1034 (m), 1113 (m), 845 (m), 898 (m), 948 (m), 527 (m). (Dateiname: ED422)

HRMS (APCI⁺) = gemessen: *m/z* 240.9720 [M – H⁺], berechnet für C₆H₁₀IO₂: *m/z* 240.9720

GCMS (EI⁺, 70 eV): *m/z* = 182.9 (2.9 %), 155.0 (14.6 %), 140.9 (1.5 %), 127.9 (2.0 %), 126.9 (3.7 %), 113.5 (2.1 %), 100.1 (8.5 %), 99.1 (5.7 %), 88.1 (5.9 %), 87.1 (100.0 %), 85.1 (3.2 %), 71.1 (1.7 %), 56.1 (1.3 %), 55.1 (7.9 %), 54.1 (1.3 %), 53.1 (2.3 %), 45.1 (1.4 %), 44.1 (1.4 %), 43.1 (40.9 %), 42.1 (2.3 %), 41.1 (1.3 %), 39.1 (2.1 %).

(ED1148)

Retentionsindex (GCEI⁺MS) = 1209 (ED1148)

8.4.15 (4*R*,5*S*)-2-Methyl-5-(prop-1-en-2-yl)-4-((triethylsilyl)oxy)cyclohex-2-enon

Enon **331** (50 mg, 0.30 mmol, 1 eq) wurde in Dichlormethan (2.0 mL) bei 0 °C gelöst. Zu dieser Lösung wurde Chlorotriethylsilan (55 μL , 0.33 mmol, 1.1 eq) und Diisopropylamin (0.14 mL, 0.68 mmol, 2.5 eq) zugegeben. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und für 16 h gerührt. Die Reaktion wurde mit der Zugabe von NaHCO_3 beendet und die Reaktionslösung mit Dichlormethan extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach der Filtration wurde das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt. (Cyclohexan:Ethylacetat; 10:1) $m = 76$ mg (90 %)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, C_6D_6): δ (ppm) = 6.34 (dq, 1 H, $J = 2.8, 1.5$ Hz), 4.73 (d, 2 H, $J = 20.0$ Hz), 4.10 (dt, 1 H, $J = 9.0, 2.0$ Hz), 2.65 to 2.51 (m, 1 H), 2.40 (dd, 1 H, $J = 16.2, 3.9$ Hz), 2.22 to 2.12 (m, 1 H), 2.06 (dd, 1 H, $J = 16.2, 13.3$ Hz), 1.78 (t, 3 H, $J = 1.7$ Hz), 1.49 (dd, 3 H, $J = 1.5, 0.8$ Hz), 0.97 (t, 9 H, $J = 7.9$ Hz), 0.55 (q, 6 H, $J = 8.0$ Hz). (Dateiname: 21p5a002.17)

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, C_6DC_6): δ (ppm) = 196.71, 147.29, 144.12, 134.53, 112.97, 70.25, 51.97, 41.04, 20.18, 15.35, 6.75, 5.03. (Dateiname: 21p5a002.17)

DC (R_f , 5:1, Cyclohexan:EtOAc) = 0.52.

IR (Diamant-ATR, $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]) = 2956 (m), 2926 (m), 2877 (m), 2855 (m), 1737 (s), 1724 (s), 1417 (m), 1260 (m), 1229 (m), 1216 (m), 1082 (m), 1019 (m), 895 (m). (Dateiname: MS32)

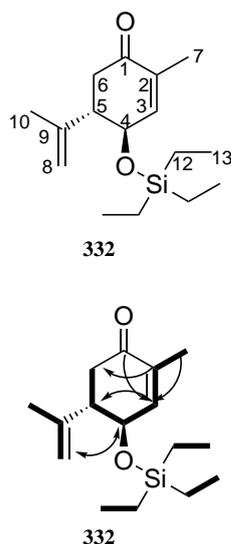
Drehwert (α_D^{20} , $c = 1.05$ g/100mL, CHCl_3) = +2.4

HRMS (APCI $^+$) = gemessen: m/z 281.1930 [$\text{M}+\text{H}^+$], berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{SiH}$: m/z 281.1931

GCMS (EI $^+$, 70 eV): $m/z = 236.2$ (3.4 %), 221.1 (7.2 %), 219.2 (15.4 %), 218.2 (95.7 %), 204.1 (3.2 %), 203.1 (19.6 %), 200.1 (2.2 %), 193.1 (3.6 %), 189.1 (4.4 %), 185.1 (5.7 %), 179.1 (4.0 %), 177.1 (3.8 %), 176.1 (15.2 %), 175.1 (12.9 %), 167.1 (4.7 %), 166.1 (26.5 %), 165.1 (13.9 %), 163.1 (8.7 %), 162.1 (7.4 %), 161.1 (21.1 %), 160.1 (14.1 %), 159.1 (3.4 %), 153.1 (2.2 %), 152.1 (2.9 %), 151.1 (15.8 %), 150.2 (2.1 %), 149.1 (4.3 %), 148.1 (5.9 %), 147.1 (14.0 %), 146.1 (2.7 %), 145.1 (6.9 %), 143.1 (2.6 %), 141.1 (5.2 %), 139.1 (3.0 %), 138.1 (5.6 %), 137.1 (4.1 %), 136.1 (9.4 %), 135.1 (13.7 %), 134.1 (5.6 %), 133.1 (11.0 %), 132.1 (14.0 %), 131.1 (2.2 %), 126.1 (5.0 %), 125.1 (6.4 %), 124.1 (13.0 %), 123.1 (100.0 %), 122.1 (19.2 %), 121.1 (45.2 %), 120.1 (6.4 %), 119.1 (13.1 %), 111.1 (10.5 %), 110.1 (23.5 %), 109.1

(37.2 %), 108.1 (18.2 %), 107.1 (19.2 %), 106.1 (3.2 %), 105.1 (8.5 %), 99.1 (3.3 %), 98.1 (6.4 %), 97.1 (19.5 %), 96.1 (10.1 %), 95.1 (41.7 %), 94.1 (5.0 %), 93.1 (17.1 %), 91.1 (8.4 %), 85.1 (2.1 %), 84.1 (6.0 %), 83.1 (17.8 %), 82.1 (9.7 %), 81.1 (15.2 %), 79.0 (9.3 %), 77.0 (5.5 %), 71.1 (3.5 %), 70.1 (3.2 %), 69.1 (20.5 %), 68.1 (5.8 %), 67.1 (17.3 %), 65.1 (2.7 %), 57.1 (2.6 %), 55.1 (16.2 %), 53.0 (4.9 %), 43.0 (15.8 %), 41.1 (12.0 %), 39.0 (3.2 %). (ED0842)

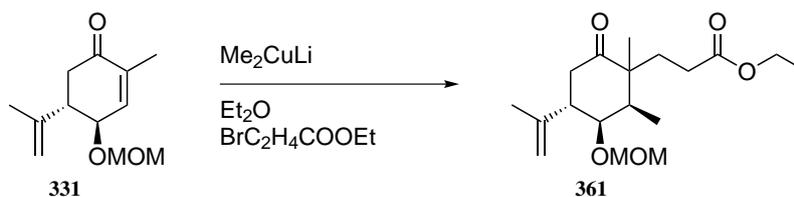
Retentionsindex (GCEI⁺MS) = 1958 (ED0842)



Position	δ_C [ppm]	δ_H [ppm]	mult.	J [Hz]
1	196.71			
2	134.53			
3	147.29	6.34	dq	2.8; 1.5
4	70.25	4.10	dt	9.0; 2.0
5	51.97	2.56	m	
6	41.04	2.06; 2.40	dd	16.2; 3.9
7	15.35	1.78	t	1.7
8	112.97	4.73	d	20.0
9	144.12			
10	20.18	1.49	dd	1.5; 0.8
11	5.03	0.55	q	8.0
12	6.75	0.97	t	7.9

Abbildung 41: COSY-, HMBC- und NOESY-Korrelation von Verbindung **332** und NMR-Zuordnung. Dicke Linien sind COSY-Korrelationen. Einfache Pfeile sind HMBC-Korrelationen und zweifache Pfeile sind NOESY-Korrelationen.

8.4.16 Ethyl 3-((2*R*,3*R*,4*S*)-3-(methoxymethoxy)-1,2-dimethyl-6-oxo-4-(prop-1-en-2-yl)cyclohexyl)propanoat



Kupferiodid (2.0 g, 11 mmol, 2.2 eq) in THF (80 mL) wurde auf 0 °C gekühlt und Methyllithium (13 mL, 1.6 M in Diethylether, 21 mmol, 4.3 eq) wurde langsam zugegeben. Diese Lösung wurde für eine Stunde gerührt und Enon **331** (1.0 g, 4.8 mmol, 1 eq) in THF (3 mL) wurde langsam zugegeben. Diese Lösung wurde für eine Stunde gerührt und 3-Brompropionsäureethylester (6.1 mL, 48 mmol, 10 eq) in THF (3.0 mL) wurde über 10 min zugegeben. Diese Lösung wurde

über Nacht gerührt und die entstehende klare rote Reaktionslösung wurde mit der Zugabe von NaHCO_3 beendet. Danach wurde mit Ethylacetat extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden mit NaHCO_3 , gesättigter Ammoniumchloridlösung und mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach der Filtration wurde das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt. (Cyclohexan:Ethylacetat; 5:1) $m = 770 \text{ mg}$ (80 %)

(Mischung aus zwei Diastereomere die mittels Normalphasechromatographie nicht voneinander getrennt werden konnten. (*dr* 73:27))

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, C_6D_6): δ (ppm) = 4.85 to 4.68 (m, 2H), 4.10 to 3.98 (m, 1H), 3.97 to 3.87 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.63 to 1.86 (m, 8H), 1.55 (dd, 3H), $J = 1.5, 0.8 \text{ Hz}$), 1.00 (d, 3H), $J = 6.3 \text{ Hz}$), 0.93 (t, 4H), $J = 7.3 \text{ Hz}$), 0.83 (d, 3H), $J = 7.1 \text{ Hz}$). (Dateiname: 09p5a014.18)

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, C_6DC_6): δ (ppm) = 213.99, 174.31, 173.89, 172.74, 146.98, 114.68, 96.00, 95.15, 80.53, 76.54, 74.57, 60.64, 60.07, 59.84, 55.16, 51.13, 50.74, 48.03, 44.33, 43.10, 43.06, 41.73, 40.92, 37.94, 37.81, 35.45, 33.29, 32.03, 29.33, 27.44, 22.53, 20.32, 19.14, 13.91, 13.86, 13.59, 10.48. (Dateiname: 09p5a014.18)

DC (R_f , 5:1, Cyclohexan:EtOAc) = 0.20.

IR (Diamant-ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2970 (m), 2934 (m), 2893 (m), 1714 (m), 1737 (s), 1647 (m), 1452 (m), 1375 (m), 1146 (s), 1101 (s), 1031 (s), 916 (m), 894 (m), 543 (m). (Dateiname: ED440)

HRMS (ESI⁺) = gemessen: m/z 327.2170 [$\text{M} + \text{H}^+$], berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{OH}$: m/z 327.2166

GCMS (EI⁺, 70 eV): m/z = 326.2 (5.2 %), 281.2 (3.0 %), 266.2 (2.5 %), 265.2 (6.1 %), 264.2 (30.1 %), 263.2 (2.6 %), 251.2 (4.1 %), 250.2 (4.0 %), 249.2 (22.9 %), 248.2 (2.6 %), 235.2 (3.3 %), 231.2 (6.6 %), 224.1 (3.4 %), 223.2 (2.2 %), 221.2 (3.0 %), 220.2 (6.0 %), 219.2 (10.6 %), 218.2 (2.5 %), 209.1 (2.7 %), 207.1 (3.2 %), 205.1 (3.1 %), 197.1 (5.1 %), 196.1 (28.7 %), 193.1 (4.5 %), 191.1 (3.6 %), 190.1 (2.0 %), 189.1 (7.4 %), 179.1 (4.3 %), 178.1 (11.7 %), 177.1 (6.1 %), 175.1 (4.2 %), 169.1 (3.8 %), 168.1 (8.3 %), 167.1 (80.6 %), 165.1 (7.2 %), 164.1 (13.4 %), 163.1 (100.0 %), 161.2 (3.8 %), 159.1 (3.1 %), 157.1 (3.4 %), 151.1 (2.6 %), 150.1 (5.1 %), 149.1 (14.3 %), 147.1 (4.8 %), 141.1 (13.7 %), 140.1 (5.0 %), 139.1 (50.6 %), 137.1 (3.1 %), 135.1 (5.3 %), 133.1 (3.9 %), 125.1 (6.1 %), 124.1 (2.7 %), 123.1 (14.2 %), 122.1 (6.6 %), 121.1 (9.9 %), 119.1 (3.9 %), 113.1 (3.7 %), 112.1 (4.6 %), 111.1 (42.1 %), 110.1 (5.1 %), 109.1 (14.4 %), 107.1 (7.6 %), 105.1 (5.3 %), 99.1 (7.7 %), 98.1 (6.7 %), 97.1 (9.6 %), 96.1 (4.3 %), 95.1 (15.2 %), 93.1 (6.5 %), 91.0 (3.3 %), 85.1 (2.5 %), 83.1 (21.6 %), 82.1 (6.1 %), 81.1 (10.4 %), 79.1 (5.4 %), 77.1 (2.3 %), 69.1 (12.0 %), 68.1 (4.5 %), 67.1 (8.3 %), 55.1 (14.7 %), 53.1 (2.6 %), 45.1 (48.9 %), 43.1 (5.4 %), 41.1 (6.4 %).

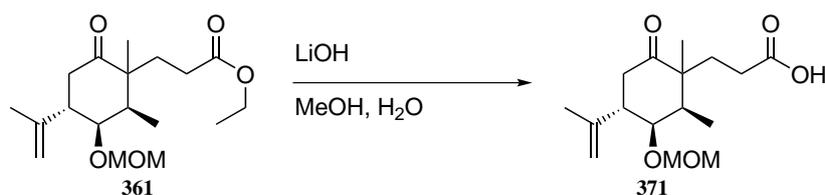
(ED1154)

Retentionsindex (GCEI⁺MS) = 2088, 2128 (ED1154)

	Position	δ_C [ppm]	δ_H [ppm]	mult.	J [Hz]
	1	213.91			
	2	41.78			
	3	44.30	1.78	m	
	4	76.27	4.02	dd	11.4; 5.1
	5	40.10	3.08	m	
	6	35.21	1.49; 2.13	m	
	7	18.11	0.86	s	
	8	10.23	1.47	d	7.2
	9	111.03	4.43; 4.87	m	
	10	147.43			
	11	19.13	1.08	s	
	12	27.43	1.94; 2.03	m	
	13	37.92	1.49; 2.21	m	
	14	173.79			
	15	60.08	3.76	q	7.1
	16	13.61	0.79	t	7.1
	17	94.55	4.40	d	6.8
	18	55.02	3.17	s	

Abbildung 42: COSY-, HMBC- und NOESY-Korrelation von Verbindung **361** und NMR-Zuordnung. Dicke Linien sind COSY-Korrelationen. Einfache Pfeile sind HMBC-Korrelationen und zweifache Pfeile sind NOESY-Korrelationen.

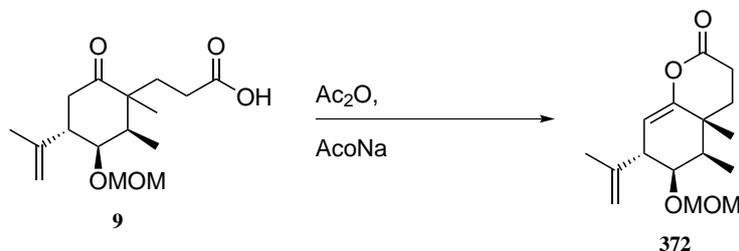
8.4.17 3-((2*R*,3*R*,4*S*)-3-(Methoxymethoxy)-1,2-dimethyl-6-oxo-4-(prop-1-en-2-yl)cyclohexyl)propanylsäure



Ester **361** (1.5 g, 4.6 mmol, 1 eq) wurde in Methanol (8.0 mL) und Wasser (2.7 mL) gelöst. Zu dieser Lösung wurde Lithiumhydroxid (1.5 g, 14 mmol, 3 eq) zugegeben und die Reaktionsmischung über Nacht gerührt. Zu dieser Lösung wurde Ameisensäure zugegeben bis der pH einen Wert von 5 erreichte. Danach wurde mit Ethylacetat extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung und mit Wasser gewaschen. Anschließend wurde diese über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach der Filtration wurde das Lösungsmittel

unter verminderten Druck entfernt. Die Rohmasse wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe verwendet. $m = 1.50 \text{ g}$

8.4.18 (4 α R,5R,6R,7S)-6-(Methoxymethoxy)-4 α ,5-dimethyl-7-(prop-1-en-2-yl)-3,4,4 α ,5,6,7-hexahydro-2H-chromen-2-on



Säure **9** (1.5 g, 4.6 mmol, 1.0 eq) wurde in Essigsäureanhydrid (82 mL) gelöst und Natriumacetat (0.82 g, 10 mmol, 2.2 eq) hinzugegeben. Die Lösung wurde für zwei Stunden refluxiert und dann mit Ethylacetat verdünnt. Diese Lösung wurde mit NaHCO_3 , gesättigter Natriumchloridlösung und Wasser gewaschen. Die organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und gefiltert. Das Lösungsmittel wurde unter verminderten Druck entfernt und der Rückstand mithilfe Säulenchromatographie gereinigt. (Cyclohexan:Ethylacetat; 5:1) $m = 172 \text{ mg}$ (25 % über zwei Stufen)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, C_6D_6): δ (ppm) = 5.15 (dd, 1 H, $J = 4.8, 1.2 \text{ Hz}$), 4.82 (t, 1 H, $J = 1.6 \text{ Hz}$), 4.47 (t, 1 H, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 4.33 (d, 1 H, $J = 6.9 \text{ Hz}$), 3.46 (s, 1 H), 3.10 (s, 3 H), 2.83 (d, 1 H, $J = 4.7 \text{ Hz}$), 2.26 to 2.06 (m, 2 H), 1.62 (t, 3 H), $J = 1.0 \text{ Hz}$), 1.48 (m, 1 H), 1.12 (ddd, 1 H), $J = 13.1, 6.8, 3.9 \text{ Hz}$) 1.03 (s, 3 H), 0.95 to 0.86 (m, 1 H), 0.77 (d, 3 H), $J = 7.1 \text{ Hz}$. (Dateiname: 47s7a004.18)

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, C_6DC_6): δ (ppm) = 196.46, 166.61, 155.27, 145.47, 113.41, 104.46, 95.39, 77.90, 55.03, 45.94, 37.84, 34.40, 32.05, 27.46, 21.82, 17.43, 11.75. (Dateiname: 47s7a004.18)

DC (R_f , 5:1, Cyclohexan:EtOAc) = 0.18.

IR (Diamant-ATR) = $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] 2977 (m), 2937 (m), 1732 (s), 1447 (m), 1375 (m), 1180 (m), 1153 (m), 1033 (s), 918 (w), 896 (w). (Dateiname: ED668.2)

Drehwert (α_D^{20} , $c = 0.41 \text{ g/100mL}$, CHCl_3) = -47.5

HRMS (ESI $^+$) = gemessen: m/z 281.1744 [$\text{M} + \text{H}^+$], berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{H}$: m/z 281.1747

GCMS (EI $^+$, 70 eV): m/z = 167.1 (3.6 %), 165.1 (3.9 %), 164.1 (2.8 %), 153.1 (2.2 %), 151.1 (5.1 %), 137.1 (5.0 %), 136.1 (2.2 %), 135.1 (5.2 %), 133.1 (2.1 %), 125.1 (4.0 %), 124.1 (15.0 %), 123.1 (21.5 %), 122.1 (15.3 %), 121.1 (4.8 %), 111.1 (4.4 %), 110.1 (6.4 %), 109.1 (19.8 %), 108.1 (2.4 %), 107.1 (5.2 %), 105.1 (2.9 %), 98.1 (4.2 %), 97.1 (5.7 %), 96.1 (4.6 %),

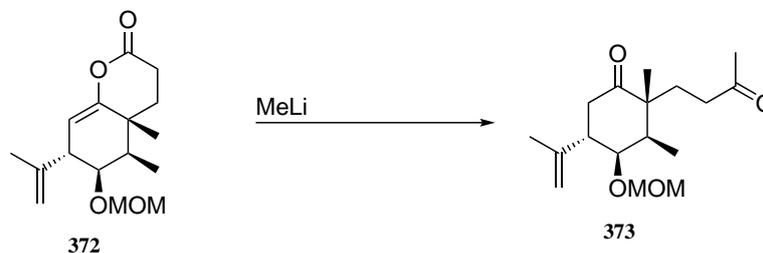
95.1 (24.1 %), 93.1 (5.7 %), 91.1 (4.3 %), 85.1 (13.4 %), 83.1 (4.7 %), 82.1 (4.6 %), 80.1 (4.2 %), 79.1 (7.7 %), 77.1 (4.5 %), 69.1 (5.7 %), 68.1 (4.1 %), 67.1 (10.8 %), 65.1 (2.3 %), 55.1 (6.3 %), 53.1 (6.0 %), 46.1 (2.9 %), 45.1 (100.0 %), 43.1 (27.8 %), 39.1 (6.2 %), (ED1614)

Retentionsindex (GCEI⁺MS) = 1601 (ED1614)

	Position	δ_C [ppm]	δ_H [ppm]	mult.	J [Hz]
	1	155.27			
	2	34.40			
	3	37.85	1.48	m	
	4	77.91	3.46	s	
	5	45.95	2.83	d	4.7
	6	104.46	5.16	dd	4.8; 1.2
	7	17.44	1.03	s	
	8	11.74	0.78	d	7.1
	9	113.41	4.69; 4.80	t	1.6
	10	145.47			
	11	21.82	1.62	t	1.0
	12	166.60			
	13	27.46	2.18	m	
	14	32.06	0.93; 1.14	m	
	15	95.40	4.33; 4.48	d	6.9
	16	55.03	3.10	s	

Abbildung 43: COSY-, HMBC- und NOESY-Korrelation von Verbindung **372** und NMR-Zuordnung. Dicke Linien sind COSY-Korrelationen. Einfache Pfeile sind HMBC-Korrelationen und zweifache Pfeile sind NOESY-Korrelationen.

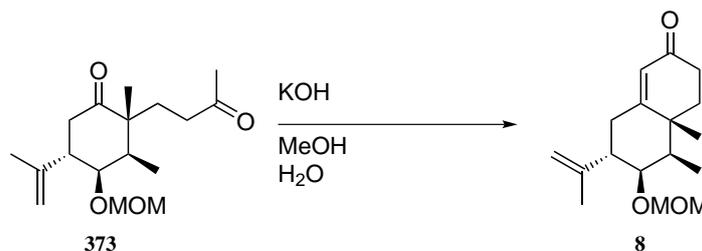
8.4.19 (2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-4-(Methoxymethoxy)-2,3-dimethyl-2-(3-oxobutyl)-5-(prop-1-en-2-yl)cyclohexanon



Enol **372** (0.17 g, 0.61 mmol, 1 eq) wurde in Diethylether (10 mL) gelöst und auf $-25\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt. Methylolithium (0.61 mL, 1.6 M in Diethylether, 0.98 mmol, 1.6 eq) wurde langsam

zugegeben. Nach zwei Stunden wurde die Reaktion mit der Zugabe von Ammoniumchlorid-lösung beendet und dann mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter verminderten Druck entfernt und der Rückstand in der nächsten Stufe ohne weitere Reinigung verwendet. $m = 195 \text{ mg}$

8.4.20 (4 α R,5R,6R,7S)-6-(Methoxymethoxy)-4 α ,5-dimethyl-7-(prop-1-en-2-yl)-4,4 α ,5,6,7,8-hexahydronaphthalen-2(3H)-on



Diketon **373** (0.20 g, 0.66 mmol, 1 eq) wurde in Methanol (15 mL) gelöst und eine wässrige Lösung von Kaliumhydroxid (10 %, 1 mL) wurde zugegeben. Diese Lösung wurde für zwei Stunden refluxiert. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt und Wasser hinzugegeben. Diese wurde dann mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter verminderten Druck entfernt und der Rückstand mithilfe Säulenchromatographie gereinigt. (Cyclohexan:Ethylacetat; 10:1) $m = 20 \text{ mg}$ (12 % über zwei Stufen)

$^1\text{H-NMR}$ (499 MHz, C_6D_6): δ (ppm) = 5.97 (d, 1 H, $J = 2.2 \text{ Hz}$), 4.98 to 4.71 (m, 2 H), 4.44 (d, 1 H, $J = 6.9 \text{ Hz}$), 4.35 (d, 1 H, $J = 6.9 \text{ Hz}$), 3.59 (td, 1 H, $J = 15.0, 1.7 \text{ Hz}$), 3.12 (s, 3 H), 2.75 (ddd, 3 H, $J = 15.1, 6.4, 2.2 \text{ Hz}$), 2.45 to 2.33 (m, 1 H), 2.31 to 2.19 (m, 1 H), 2.13 (dt, 1 H, $J = 15.0, 1.7 \text{ Hz}$), 1.57 to 1.45 (m, 3 H), 1.45 (dt, 1 H, $J = 7.1, 3.5 \text{ Hz}$), 1.37 to 1.20 (m, 2 H), 1.10 (d, 3 H, $J = 0.7 \text{ Hz}$), 0.81 (d, 3 H, $J = 7.1 \text{ Hz}$). (Dateiname: 17c5a013.18)

$^{13}\text{C-NMR}$ (176 MHz, C_6DC_6): δ (ppm) = 196.30, 168.21, 145.13, 127.97, 125.84, 113.32, 95.94, 79.64, 55.19, 44.68, 39.72, 38.32, 35.94, 33.69, 31.48, 22.67, 18.36, 11.79. (Dateiname: 17c5a013.18)

DC (R_f , 5:1, Cyclohexan:EtOAc) = 0.24.

IR (Diamant-ATR) = $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] 2966 (m), 2931 (m), 1713 (s), 1665 (s), 1450 (m), 1379 (m), 1245 (m), 1207 (s), 1146 (s), 1031 (s), 972 (m), 863 (m), 770 (m). (Dateiname: ED497)

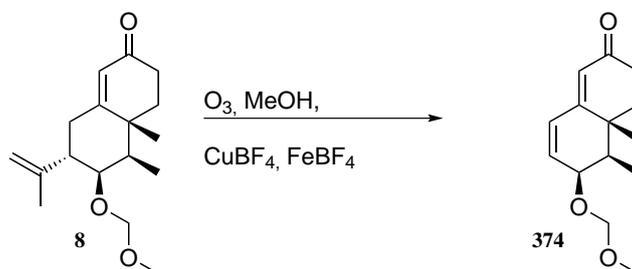
Drehwert (α_D^{20} , $c = 0.10 \text{ g/100mL}$, CHCl_3) = +0.0

HRMS (APCI $^+$) = gemessen: m/z 279.1951 [$\text{M} + \text{H}^+$], berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{H}$: m/z 279.1955

Position	δ_C [ppm]	δ_H [ppm]	mult.	J [Hz]
1	168.21			
2	38.32			
3	39.72	1.45	m	
4	79.64	3.59	td	15.0; 1.7
5	44.68	2.39	m	
6	31.48	2.13 2.75	ddd	15.1; 6.4; 2.2
7	18.36	1.10	d	0.7
8	11.79	0.81	d	7.1
9	113.32	4.81	m	
10	145.13			
11	22.67	1.53	s	
12	125.84	5.97	d	2.2
13	196.30			
14	33.69	2.25	m	
15	35.94	1.26; 1.45	m	
16	95.94	4.35	d	6.9
17	55.19	3.12	s	

Abbildung 44: COSY-, HMBC- und NOESY-Korrelation von Verbindung **8** und NMR-Zuordnung. Dicke Linien sind COSY-Korrelationen. Einfache Pfeile sind HMBC-Korrelationen und zweifache Pfeile sind NOESY-Korrelationen.

8.4.21 (4 α ,5*R*,6*S*)-6-(Methoxymethoxy)-4 α ,5-dimethyl-4,4 α ,5,6-tetrahydro naphthalen-2(3*H*)-on



Keton **8** (34 mg, 0.12 μ mol, 1 eq) wurde in Ethanol (10.0 mL) gelöst und auf -40°C gekühlt. Ozon wurde durch die Lösung geströmt bis der Eduktspot auf der Dünnschichtchromatographieplatte verschwand. Anschließend wurde die Lösung auf -20°C erwärmt und CuBF_4 (50 mg, 0.21 mmol, 1.8 eq) in Wasser (1.0 mL) und $\text{FeBF}_4 \cdot 6 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (57 mg, 0.168 μ mol, 1.4 eq) in Wasser (1.0 mL) wurden nacheinander über einen Zeitraum von fünf Minuten langsam zugegeben. Diese Lösung wurde für 30 min bei -20°C und dann für weitere 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Zugabe von Wasser wurde die Reaktion dann mit Ethylacetat extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung, einer

gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen. Die organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter verminderten Druck entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie gereinigt. (Cyclohexan:Ethylacetat; 5:1) $m = 18 \text{ mg}$ (64 %)

$^1\text{H-NMR}$ (700 MHz, C_6D_6): δ (ppm) = 6.13 (s, 1 H), 5.96 (ddt, 1 H, $J = 2.0, 1.4, 0.7 \text{ Hz}$), 5.80 to 5.77 (m, 1 H), 4.45 (d, 1 H, $J = 6.7 \text{ Hz}$), 4.34 (d, 1 H, $J = 6.7 \text{ Hz}$), 3.53 (m, 1 H), 3.10 (s, 3 H), 1.67 to 1.43 (m, 1 H), 1.48 to 1.31 (m, 1 H), 1.31 to 1.18 (m, 2 H), 1.06 (d, 3 H, $J = 6.7 \text{ Hz}$), 0.78 (d, 3 H, $J = 7.1 \text{ Hz}$). (Dateiname: 37s7a008.17)

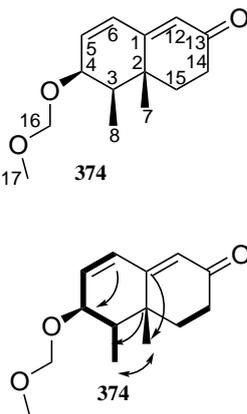
$^{13}\text{C-NMR}$ (176 MHz, C_6DC_6): δ (ppm) = 196.36, 157.61, 134.52, 132.44, 129.44, 96.76, 74.37, 54.74, 41.62, 36.64, 34.19, 25.89, 18.07, 10.37. (Dateiname: 37s7a008.17)

DC (R_f , 5:1, Cyclohexan:EtOAc) = 0.21.

IR (Diamant-ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2970 (m), 2945 (m), 2868 (m), 1737 (s), 1667 (s), 1435 (m), 1232 (s), 1170 (s), 1150 (m), 1104 (m), 929 (w), 528 (w). (Dateiname: MS21)

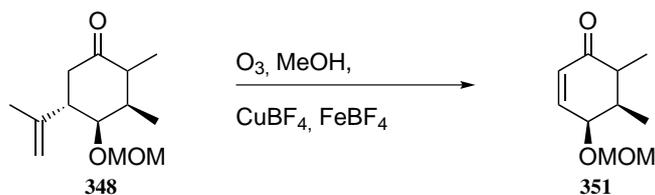
Drehwert (α_D^{20} , $c = 1.03 \text{ g/100mL}$, CHCl_3) = +2.4

HRMS (ESI $^+$) = gemessen: m/z 177.1277 [$\text{M} + \text{H}^+$], berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{OH}$: m/z 177.1274



Position	δ_C [ppm]	δ_H [ppm]	mult.	J [Hz]
1	157.61			
2	36.64			
3	41.62	1.28	m	
4	74.37	3.53	m	
5	134.52	5.96	ddt	2.0; 1.4; 0.7
6	129.44	5.79	m	
7	18.07	1.06	d	6.7
8	10.37	0.78	d	7.1
12	132.44	6.13	s	
13	196.36			
14	34.19	1.20; 1.48	m	
15	25.89	1.61	m	
16	96.76	4.33; 4.44	d	6.7
17	54.74	3.10	s	

Abbildung 45: COSY-, HMBC- und NOESY-Korrelation von Verbindung **374** und NMR-Zuordnung. Dicke Linien sind COSY-Korrelationen. Einfache Pfeile sind HMBC-Korrelationen und zweifache Pfeile sind NOESY-Korrelationen.

8.4.22 (4*S*,5*R*)-4-(Methoxymethoxy)-5,6-dimethylcyclohex-2-en-1-on

Keton **348** (300 mg, 0.133 mmol, 1 eq) wurde in Ethanol (10.0 mL) gelöst und auf -40°C gekühlt. Durch diese Lösung wurde Ozon geströmt bis der Eduktspot auf der Dünnschichtchromatographieplatte nicht mehr sichtbar. Anschließend wurde die Lösung auf -20°C erwärmt und CuBF_4 (390 mg, 0.165 mmol, 1.2 eq) in Wasser (2.0 mL) und $\text{FeBF}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (450 mg, 0.133 mmol, 1 eq) in Wasser (2.0 mL) wurden nacheinander in einen Zeitraum von fünf Minuten zugegeben. Diese Lösung wurde für 30 min bei -20°C und dann bei Raumtemperatur für weitere 30 min gerührt. Nach der Zugabe von Wasser wurde die Reaktion dann mit Ethylacetat extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung, einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen. Die organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter verminderten Druck entfernt und der Rückstand mithilfe Säulenchromatographie gereinigt. (Cyclohexan:Ethylacetat; 5:1) $m = 86 \text{ mg}$ (36 %)

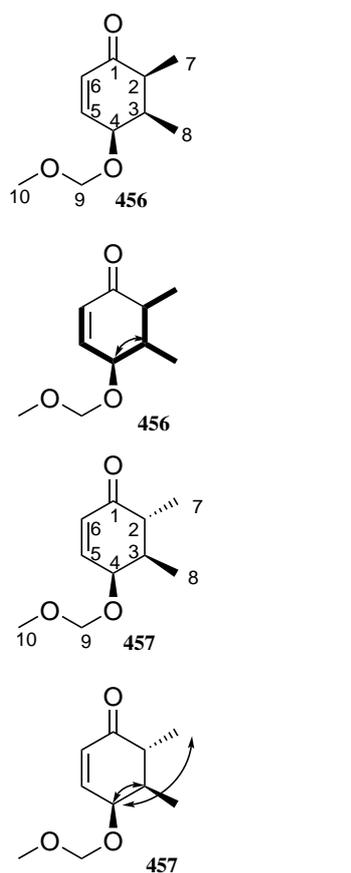
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, C_6D_6): δ (ppm) = 6.42 (dd, 1 H, $J = 10.1, 4.4 \text{ Hz}$), 6.34 (dd, 1 H, $J = 10.1, 3.7 \text{ Hz}$), 5.88 (d, 2 H, $J = 10.6 \text{ Hz}$), 4.46 to 4.30 (m, 3 H), 3.75 to 3.62 (m, 2 H), 3.08 (s, 2 H), 3.05 (s, 3 H), 2.71 (dd, 1 H, $J = 7.2, 4.2 \text{ Hz}$), 2.08 (d, 1 H, $J = 13.1 \text{ Hz}$), 1.63 (m, 1 H), 1.07 (d, 3 H, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 0.95 (d, 2 H, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 0.87 (d, 3 H, $J = 6.9 \text{ Hz}$), 0.69 (d, 2 H, $J = 7.0 \text{ Hz}$). (Dateiname: 03p5a047.19)

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, C_6DC_6): δ (ppm) = 200.24, 199.71, 145.39, 144.90, 129.20, 129.01, 95.89, 95.79, 74.93, 72.34, 54.87, 54.79, 44.29, 43.51, 39.73, 39.63, 14.85, 13.26, 12.75, 11.01. (Dateiname: 03p5a047.19)

DC (R_f , 5:1, Cyclohexan:EtOAc) = 0.21.

IR (Diamant-ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2971 (m), 2936 (m), 2887 (m), 1732 (s), 1683 (s), 1454 (m), 1387 (m), 1257 (m), 1214 (m), 1151 (m), 1037 (s), 918 (m), 820 (m). (Dateiname: ED482T10)

HRMS (ESI⁺) = gemessen: m/z 177.1277 [$\text{M} + \text{H}^+$], berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{OH}$: m/z 177.1274

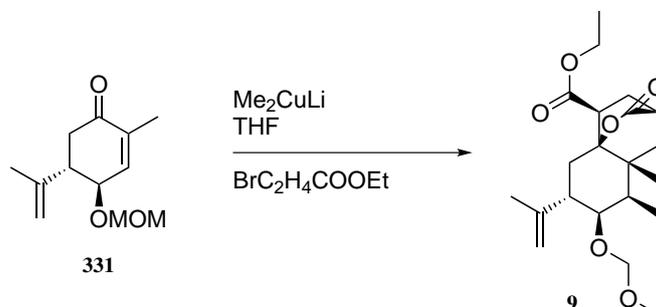


Position	δ_C [ppm] (456)	δ_H [ppm] (456)	mult.	J [Hz]
1	200.24			
2	43.51	2.71	dd	7.2; 2.4
3	39.73	2.08	d	13.1
4	74.93	3.65	m	
5	144.90	6.42	dd	10.1; 4.4
6	129.01	5.88	d	10.6
7	11.01	0.95	d	7.2
8	13.26	0.69	d	7.0
9	95.79	4.39	m	
10	54.87	3.08	s	

Position	δ_C [ppm] (457)	δ_H [ppm] (457)	mult.	J [Hz]
1	199.71			
2	44.29	2.95	m	
3	39.63	1.63	m	
4	72.34	3.70	m	
5	145.39	6.34	dd	10.1; 3.7
6	129.20	5.91	d	10.6
7	12.75	1.07	d	7.1
8	14.85	0.87	d	6.9
9	95.89	4.39	m	
10	54.79	3.05	s	

Abbildung 46: COSY-, HMBC- und NOESY-Korrelation von Verbindung **351** und NMR-Zuordnung. Dicke Linien sind COSY-Korrelationen. Einfache Pfeile sind HMBC-Korrelationen und zweifache Pfeile sind NOESY-Korrelationen.

8.5 Synthetischer Teil (Dritter Syntheseplan)

8.5.1 (2*R*,4*S*,4 α *S*,6*S*,7*R*,8*R*,8 α *R*)-Ethyl 7-(methoxymethoxy)-8,8 α -dimethyl-10-oxo-6-(prop-1-en-2-yl)octahydro-1*H*-4 α ,2-(epoxymethano)naphthalene-4-carboxylat

Kupferiodid (2.0 g, 11 mmol, 2.3 eq) in THF (80 mL) wurde auf 0 °C gekühlt und Methyllithium (13 mL, 1.6 M in Diethylether, 21 mmol, 4.4 eq) wurde zugegeben. Diese Lösung wurde für zwanzig Minuten gerührt und Enon **331** (1.0 g, 4.8 mmol, 1 eq) in THF (3.5 mL) wurde langsam zugegeben. Diese Lösung wurde für 1.5 h gerührt und 3-Brompropionsäureethylester (1.5 mL, 11 mmol, 2.3 eq) in THF (3.5 mL) wurde in dem Zeitraum von einer Stunde zugegeben. Danach wurde die Reaktion über Nacht weiter gerührt. Die dabei entstehende klare grüne Reaktionslösung wurde mit der Zugabe von NaHCO₃ beendet und für 1.5 h weiter gerührt. In dieser Zeit verändert sich die Farbe von grün zu gelb. Die Reaktionslösung wurde dann mit Ethylacetat extrahiert und mit NaHCO₃, gesättigter Ammoniumchloridlösung und mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter verminderten Druck entfernt und der Rückstand mithilfe Säulenchromatographie gereinigt. (Cyclohexan:Ethylacetat; 5:1) m = 518 mg (29 %)

¹H-NMR (300 MHz, C₆D₆): δ (ppm) = 4.79 (s, 1 H), 4.39 (s, 1 H), 4.34 (d, 1 H, $J = 7.0$ Hz), 4.24 (d, 1 H, $J = 6.9$ Hz), 3.98 to 3.82 (m, 3 H), 3.71 (s, 1 H), 3.10 (s, 3 H), 2.99 (dd, 1 H, $J = 10.7, 7.5$ Hz), 2.86 to 2.80 (m, 1 H), 2.41 to 2.28 (m, 3 H), 1.62 (d, 3 H, $J = 1.3$ Hz), 1.49 (dd, 1 H, $J = 6.9, 3.4$ Hz), 1.27 (ddd, 1 H, $J = 12.9, 5.5, 2.6$ Hz), 0.96 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz), 0.84 (d, 3 H, $J = 6.9$ Hz), 0.71 (d, 1 H, $J = 13$ Hz). (Dateiname: 27c5b007.18)

¹³C-NMR (126 MHz, C₆DC₆): δ (ppm) = 173.83, 171.88, 146.95, 111.05, 96.01, 83.18, 78.49, 59.89, 55.33, 43.74, 42.25, 39.69, 39.33, 39.12, 35.71, 31.46, 24.98, 23.51, 18.54, 13.82, 12.21. (Dateiname: 27c5b007.18)

DC (R_f , 3:1, Cyclohexan:EtOAc) = 0.50.

IR (Diamant-ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2970 (m), 2944 (m), 1738 (s), 1448 (m), 1373 (s), 1217 (s), 1178 (s), 1145 (s), 1279 (s), 1030 (s), 929 (m), 915 (m), 528 (m). (Dateiname: ED614)

Drehwert (α_D^{20} , $c = 1.36 \text{ g/100mL}$, CHCl_3) = +11.4

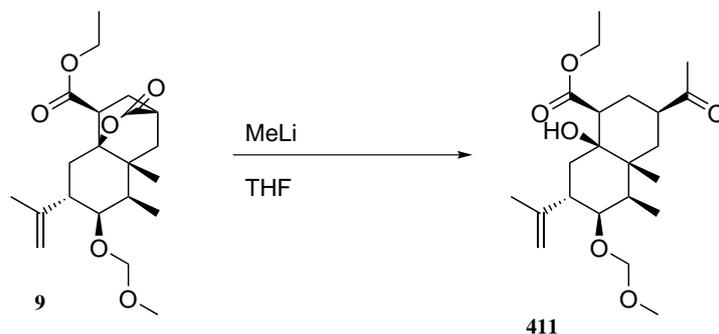
GCMS (EI⁺, 70 eV): $m/z = 355.1$ (4.0 %), 348.2 (2.7 %), 343.0 (2.3 %), 342.1 (2.4 %), 341.0 (7.4 %), 331.1 (3.9 %), 327.1 (4.9 %), 320.2 (2.5 %), 319.2 (8.8 %), 318.2 (26.4 %), 303.2 (3.1 %), 289.1 (2.7 %), 283.1 (6.2 %), 282.0 (9.3 %), 281.1 (32.8 %), 277.2 (2.7 %), 275.2 (7.1 %), 274.2 (8.1 %), 273.2 (20.7 %), 272.2 (34.5 %), 269.1 (2.5 %), 267.0 (5.1 %), 265.0 (3.5 %), 261.2 (2.4 %), 259.2 (6.1 %), 257.2 (7.8 %), 256.1 (2.5 %), 255.1 (3.9 %), 254.1 (3.9 %), 253.0 (10.8 %), 251.0 (2.5 %), 249.1 (4.8 %), 254.1 (3.9 %), 247.2 (5.1 %), 246.2 (7.9 %), 245.1 (22.6 %), 244.2 (44.8 %), 243.2 (2.6 %), 233.1 (4.0 %), 232.1 (4.3 %), 231.2 (9.0 %), 230.1 (3.7 %), 229.1 (16.8 %), 227.1 (2.9 %), 221.1 (2.3 %), 219.1 (3.7 %), 218.1 (4.6 %), 217.1 (9.5 %), 216.1 (2.2 %), 215.1 (4.0 %), 213.1 (3.0 %), 211.1 (2.4 %), 210.1 (2.9 %), 209.1 (13.8 %), 208.1 (22.5 %), 207.1 (100.0 %), 206.1 (2.3 %), 205.1 (4.3 %), 204.1 (4.2 %), 203.1 (6.0 %), 201.1 (4.5 %), 199.1 (14.6 %), 198.1 (3.6 %), 197.1 (4.0 %), 195.1 (3.0 %), 194.1 (2.4 %), 193.1 (7.5 %), 192.0 (3.7 %), 191.0 (15.7 %), 190.1 (3.1 %), 189.1 (7.3 %), 188.1 (2.4 %), 187.1 (7.8 %), 186.1 (2.0 %), 185.1 (5.8 %), 184.1 (4.9 %), 183.1 (22.5 %), 179.1 (4.2 %), 178.1 (2.6 %), 177.1 (6.5 %), 176.1 (2.7 %), 175.1 (5.4 %), 173.1 (6.0 %), 172.1 (2.5 %), 171.1 (7.7 %), 166.1 (2.4 %), 165.1 (6.8 %), 164.1 (2.6 %), 163.1 (7.5 %), 162.1 (4.2 %), 161.1 (8.3 %), 160.1 (3.9 %), 159.1 (16.4 %), 158.1 (4.7 %), 157.1 (8.8 %), 156.1 (3.9 %), 153.1 (2.1 %), 151.1 (3.8 %), 150.1 (2.6 %), 149.1 (7.4 %), 148.1 (4.0 %), 147.1 (12.2 %), 146.1 (4.1 %), 145.1 (10.4 %), 144.1 (2.6 %), 143.1 (8.3 %), 142.1 (2.6 %), 137.1 (3.5 %), 136.1 (4.5 %), 135.1 (14.3 %), 134.1 (3.7 %), 133.1 (14.4 %), 132.0 (2.2 %), 131.1 (6.3 %), 129.1 (3.1 %), 128.1 (3.1 %), 125.1 (3.9 %), 124.1 (2.6 %), 123.1 (5.6 %), 123.1 (5.6 %), 122.1 (3.4 %), 121.1 (9.0 %), 120.1 (3.9 %), 119.1 (11.5 %), 117.1 (4.0 %), 115.0 (3.0 %), 111.0 (4.7 %), 110.0 (4.2 %), 119.1 (11.5 %), 117.1 (4.0 %), 115.0 (3.0 %), 111.0 (4.7 %), 110.0 (4.2 %), 109.1 (8.7 %), 108.1 (4.4 %), 107.1 (12.2 %), 106.1 (4.1 %), 105.1 (12.1 %), 103.0 (2.4 %), 99.1 (2.4 %), 98.1 (2.1 %), 97.0 (6.1 %), 96.1 (17.4 %), 95.1 (13.5 %), 94.1 (3.5 %), 93.1 (9.6 %), 92.1 (2.3 %), 91.1 (12.2 %), 87.1 (2.3 %), 85.1 (3.4 %), 83.1 (5.9 %), 82.0 (3.8 %), 81.1 (11.7 %), 80.1 (2.4 %), 79.1 (8.4 %), 78.1 (3.5 %), 77.1 (5.7 %), 74.1 (2.0 %), 73.1 (20.0 %), 69.1 (9.4 %), 68.1 (4.5 %), 67.1 (9.5 %), 65.1 (2.2 %), 60.0 (2.3 %), 57.1 (2.7 %), 55.1 (24.8 %), 53.1 (4.2 %), 45.1 (55.8 %), 44.0 (19.4 %), 43.0 (7.8 %), 41.1 (9.8 %), 40.0 (5.3 %), 39.1 (2.5 %). (ED1244)

Retentionsindex (GCEI⁺MS) = 2705 (ED1244)

	Position	δ_C [ppm]	δ_H [ppm]	mult.	J [Hz]
	1	83.18			
	2	42.25			
	3	39.12	1.50	dd	6.9; 3.4
	4	78.49	3.71	s	
	5	43.74	2.35	m	
	6	23.51	2.36; 2.81	m	
	7	18.54	1.17	m	
	8	12.36	0.84	d	6.9
	9	111.05	4.39	s	
	10	146.95			
	11	24.98	1.61	d	1.3
	12	96.01	4.24; 4.34	d	7.0
	13	35.71	3.10	s	
	14	40.05	2.99	m	
	15	31.46	1.60	d	1.3
	16	36.1	2.36	m	
	17	173.83			
	18	39.69	0.73; 1.26	ddd	12.9; 5.5; 2.6
	19	171.88			
	20	59.89	3.90	m	
	21	13.82	0.95	t	7.1

Abbildung 47: COSY-, HMBC- und NOESY-Korrelation von Verbindung **9** und NMR-Zuordnung. Dicke Linien sind COSY-Korrelationen. Einfache Pfeile sind HMBC-Korrelationen und zweifache Pfeile sind NOESY-Korrelationen.

8.5.2 Ethyl (1*S*,3*R*,4 α *R*,5*R*,6*R*,7*S*,8 α *S*)-3-acetyl-8 α -hydroxy-6-(methoxymethoxy)-4 α ,5-dimethyl-7-(prop-1-en-2-yl)decahydronaphthalene-1-carboxylat



Ester **9** (50 mg, 0.13 mmol, 1 eq) wurde in THF (1.5 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Zu dieser Lösung wurde Methyllithium (120 μ L, 1.6 M in Diethylether, 1.5 eq) in einen Zeitraum von fünfzehn Minuten zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht gerührt und dann mit der Zugabe einer gesättigten Ammoniumchloridlösung beendet. Die Reaktionslösung wurde

dann mit Ethylacetat extrahiert und mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter verminderten Druck entfernt und der Rückstand mithilfe Säulenchromatographie gereinigt. (Cyclohexan:Ethylacetat; 5:1) m = 23 mg (44 %)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, Benzene- d_6) δ 4.88 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.48 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.97 (s, 1H), 3.89 – 3.76 (m, 1H), 3.19 (s, 2H), 3.15 (dd, $J = 13.2$, 3.9 Hz, 1H), 2.52 (dd, $J = 14.6$, 7.7 Hz, 1H), 2.43 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 2.18 (q, $J = 12.6$ Hz, 1H), 1.99 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 1.82 (d, $J = 20.2$ Hz, 1H), 1.68 (s, 2H), 1.56 (d, $J = 10.9$ Hz, 7H), 1.48 (s, 2H), 1.01 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 0.89 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, C_6D_6): δ (ppm) = 4.88 (s, 1 H), 4.82 (s, 1 H), 4.65 (s, 1 H), 4.48 (d, 1 H, $J = 6.9$ Hz), 4.37 (d, 1 H, $J = 6.9$ Hz), 3.97 (m, 1 H), 3.89 to 3.76 (m, 1 H), 3.19 (s, 3 H), 3.15 (dd, 3 H, $J = 13.2$, 3.9 Hz), 2.52 (dd, 1 H, $J = 14.6$, 7.7 Hz), 2.43 (d, 1 H, $J = 7.3$ Hz), 2.18 (q, 1 H, $J = 12.6$ Hz), 1.98 (d, 1 H, $J = 15.0$ Hz), 1.82 (d, 1 H, $J = 20.2$ Hz), 1.68 (s, 3 H), 1.56 (d, 3 H, $J = 10.9$ Hz), 1.48 (s, 3 H, $J = 20.2$ Hz), 1.01 (d, 3 H, $J = 7.0$ Hz), 0.89 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz). (Dateiname: 48c5a011.18)

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, C_6DC_6): δ (ppm) = 207.71, 177.43, 147.88, 109.87, 96.18, 80.03, 72.15, 60.37, 55.30, 45.32, 44.55, 44.15, 41.83, 34.27, 33.18, 30.63, 29.73, 27.93, 26.67, 23.19, 18.24, 13.58, 11.90. (Dateiname: 48c5a011.18)

DC (R_f , 3:1, Cyclohexan:EtOAc) = 0.43

IR (Diamant-ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3469 (w), 2947 (m), 1728 (s), 1714 (s), 1452 (m), 1372 (s), 1229 (s), 1150 (s), 1094 (m), 913 (w). (Dateiname: ED687)

Drehwert (α_D^{20} , $c = 0.14$ g/100mL, CHCl_3) = +7.1

GCMS (EI⁺, 70 eV): m/z = 357.1 (1.4 %), 356.1 (2.0 %), 355.1 (6.1 %), 347.1 (1.1 %), 346.1 (3.1 %), 344.1 (1.4 %), 343.1 (4.2 %), 342.0 (4.1 %), 341.1 (12.2 %), 334.3 (1.0 %), 333.1 (1.2 %), 332.1 (1.7 %), 331.1 (5.1 %), 329.1 (2.3 %), 328.1 (2.6 %), 327.0 (8.5 %), 326.1 (1.1 %), 325.0 (2.8 %), 319.2 (1.1 %), 318.2 (1.3 %), 317.2 (4.4 %), 316.3 (16.2 %), 315.0 (1.8 %), 301.2 (1.2 %), 289.2 (2.0 %), 284.1 (1.7 %), 283.1 (8.1 %), 282.1 (12.4 %), 281.1 (44.5 %), 275.2 (1.2 %), 273.2 (2.8 %), 272.2 (1.3 %), 271.2 (2.1 %), 270.2 (2.5 %), 269.1 (3.1 %), 268.0 (1.9 %), 267.0 (6.2 %), 266.1 (1.6 %), 265.1 (1.6 %), 259.1 (1.0 %), 258.1 (1.2 %), 257.2 (1.8 %), 255.1 (4.1 %), 254.1 (4.2 %), 253.1 (17.2 %), 252.1 (1.4 %), 251.0 (2.9 %), 250.1 (1.4 %), 249.0 (4.2 %), 245.2 (1.6 %), 244.2 (2.5 %), 243.2 (10.7 %), 242.2 (37.8 %), 239.0 (1.7 %), 237.2 (3.0 %), 235.1 (1.5 %), 234.3 (1.4 %), 233.2 (1.4 %), 231.2 (1.4 %), 229.2 (2.2 %), 228.2 (2.2 %), 227.2 (8.1 %), 226.2 (13.7 %), 225.2 (3.8 %), 223.1 (1.8 %), 221.1 (3.5 %), 220.2 (1.1 %), 219.2 (3.3 %), 218.2 (1.0 %), 217.2 (1.8 %), 216.1

(1.1 ‰), 215.2 (1.5 ‰), 213.2 (2.5 ‰), 211.1 (2.3 ‰), 210.1 (3.4 ‰), 209.1 (18.9 ‰), 208.1 (22.3 ‰), 207.1 (100.0 ‰), 205.1 (3.6 ‰), 203.2 (2.2 ‰), 202.2 (2.1 ‰), 201.2 (3.7 ‰), 200.2 (3.2 ‰), 199.2 (14.0 ‰), 198.2 (3.0 ‰), 197.1 (5.6 ‰), 196.1 (2.0 ‰), 195.1 (5.8 ‰), 194.2 (6.0 ‰), 193.1 (14.1 ‰), 192.1 (4.3 ‰), 191.1 (15.5 ‰), 189.2 (3.7 ‰), 188.2 (1.8 ‰), 187.2 (3.9 ‰), 186.2 (1.7 ‰), 185.2 (4.2 ‰), 184.1 (3.1 ‰), 183.2 (12.4 ‰), 182.2 (2.8 ‰), 181.2 (8.2 ‰), 180.1 (7.7 ‰), 179.1 (6.7 ‰), 178.1 (2.5 ‰), 177.1 (8.7 ‰), 176.1 (2.5 ‰), 175.1 (3.7 ‰), 174.2 (1.3 ‰), 173.1 (4.2 ‰), 172.2 (1.3 ‰), 171.1 (3.6 ‰), 170.1 (2.0 ‰), 169.2 (2.5 ‰), 167.1 (2.0 ‰), 166.1 (2.5 ‰), 165.2 (7.2 ‰), 164.2 (11.7 ‰), 163.1 (10.8 ‰), 162.1 (4.2 ‰), 161.1 (5.9 ‰), 160.1 (3.6 ‰), 159.2 (12.4 ‰), 158.2 (7.3 ‰), 157.2 (9.7 ‰), 156.1 (5.9 ‰), 155.1 (1.9 ‰), 154.1 (2.3 ‰), 153.1 (3.5 ‰), 152.2 (7.3 ‰), 151.1 (6.1 ‰), 150.1 (3.3 ‰), 149.1 (10.2 ‰), 148.1 (3.4 ‰), 147.1 (14.5 ‰), 146.1 (3.1 ‰), 145.2 (7.6 ‰), 144.1 (2.0 ‰), 143.1 (6.5 ‰), 142.1 (3.9 ‰), 141.1 (1.5 ‰), 140.1 (1.2 ‰), 139.1 (4.5 ‰), 138.2 (4.0 ‰), 137.1 (8.3 ‰), 136.1 (5.5 ‰), 135.1 (23.5 ‰), 134.1 (3.9 ‰), 133.1 (17.1 ‰), 132.1 (1.9 ‰), 131.1 (5.5 ‰), 130.1 (1.3 ‰), 129.1 (3.6 ‰), 128.1 (10.1 ‰), 127.1 (1.9 ‰), 126.1 (2.2 ‰), 125.1 (14.1 ‰), 124.2 (7.7 ‰), 123.2 (9.7 ‰), 122.2 (5.3 ‰), 121.1 (13.8 ‰), 120.1 (8.8 ‰), 119.1 (11.6 ‰), 118.2 (1.5 ‰), 117.1 (3.4 ‰), 116.1 (1.1 ‰), 115.1 (4.1 ‰), 113.1 (2.5 ‰), 111.1 (11.1 ‰), 110.2 (8.0 ‰), 109.1 (26.0 ‰), 108.2 (7.4 ‰), 107.2 (13.2 ‰), 106.1 (2.6 ‰), 105.1 (11.6 ‰), 103.9 (1.0 ‰), 103.1 (2.9 ‰), 101.1 (1.7 ‰), 99.1 (2.6 ‰), 98.1 (3.5 ‰), 97.1 (11.8 ‰), 96.1 (19.5 ‰), 95.1 (18.4 ‰), 94.1 (3.1 ‰), 93.2 (11.3 ‰), 92.2 (2.4 ‰), 91.1 (11.9 ‰), 89.1 (1.4 ‰), 87.1 (3.6 ‰), 85.1 (3.3 ‰), 84.2 (2.1 ‰), 83.1 (15.2 ‰), 82.1 (6.4 ‰), 81.2 (17.6 ‰), 80.1 (3.2 ‰), 79.1 (9.2 ‰), 78.1 (3.3 ‰), 77.1 (5.8 ‰), 75.1 (2.8 ‰), 74.1 (3.5 ‰), 73.1 (36.7 ‰), 72.2 (1.3 ‰), 71.1 (6.8 ‰), 70.1 (2.2 ‰), 69.1 (14.6 ‰), 68.2 (3.7 ‰), 67.1 (14.0 ‰), 65.1 (2.2 ‰), 61.1 (1.7 ‰), 60.1 (3.0 ‰), 59.1 (3.2 ‰), 58.1 (1.6 ‰), 57.1 (4.5 ‰), 56.1 (2.0 ‰), 55.1 (28.9 ‰), 54.1 (1.1 ‰), 53.1 (4.3 ‰), 46.1 (2.4 ‰), 45.1 (85.5 ‰), 44.1 (14.1 ‰), 43.1 (56.1 ‰), 42.1 (1.7 ‰), 41.1 (14.8 ‰), 40.1 (3.1 ‰), 39.1 (2.9 ‰). (ED1741)

Retentionsindex (GCEI⁺MS) = 2604 (ED1741)

Position	δ_C [ppm]	δ_H [ppm]	mult.	J [Hz]
1	72.15			
2	41.84			
3	33.18	1.95	m	
4	80.03	3.97	m	
5	44.15	2.43	d	7.3
6	27.93	1.82; 2.18	q	12.6
7	18.24	1.48	s	
8	11.90	1.01	d	7.0
9	109.87	4.65; 4.82	s	
10	147.88			
11	23.19	1.56	d	10.9
12	96.18	4.37; 4.48	d	6.9
13	55.30	3.19	s	
14	44.55	3.15	dd	13.2; 3.9
15	30.63	1.98; 2.52	dd	14.6; 7.7
16	45.78	3.32	d	13.0; 3.9
17	27.41	1.86; 2.05	m	
18	177.43			
19	60.37	3.81	m	
20	13.58	0.89	t	7.1
21	26.67	1.68	s	
22	207.71			
23		4.88	s	

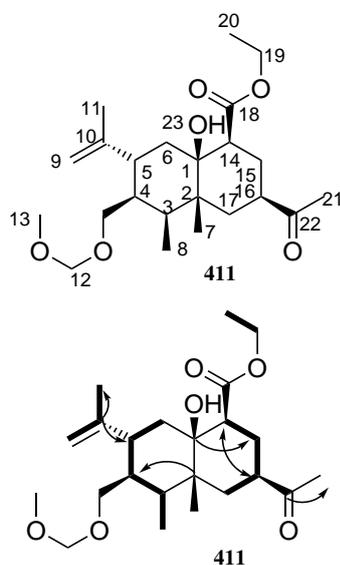
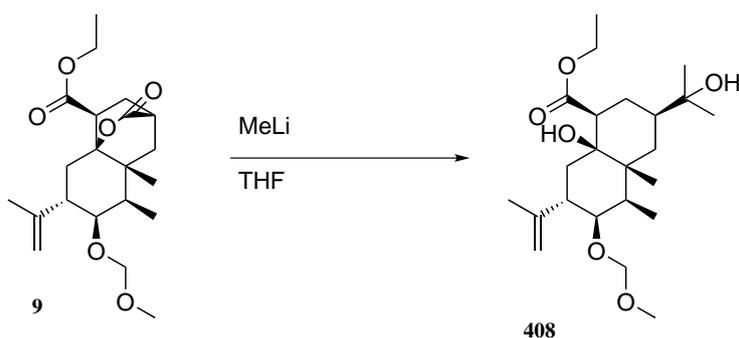


Abbildung 48: COSY-, HMBC- und NOESY-Korrelation von Verbindung **203** und NMR-Zuordnung. Dicke Linien sind COSY-Korrelationen. Einfache Pfeile sind HMBC-Korrelationen und zweifache Pfeile sind NOESY-Korrelationen.

8.5.3 Ethyl (1*S*,3*R*,4 α *R*,5*R*,6*R*,7*S*,8 α *S*)-3-acetyl-8 α -hydroxy-6-(methoxymethoxy)-4 α ,5-dimethyl-7-(prop-1-en-2-yl)decahydronaphthalene-1-carboxylat



Ester **9** (0.10 mg, 0.26 mmol, 1 eq) wurde in Diethylether (1.5 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Zu dieser Lösung wurde Methyllithium (328 μ L, 1.6 M in Diethylether, 2.0 eq) in einen Zeitraum von fünfzehn Minuten zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht gerührt und dann

mit der Zugabe einer gesättigten Ammoniumchloridlösung beendet. Die Reaktionslösung wurde dann mit Ethylacetat extrahiert und mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter verminderten Druck entfernt und der Rückstand mithilfe Säulenchromatographie gereinigt. (Cyclohexan:Ethylacetat; 5:1) m = 66 mg (66 %)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, C_6D_6): δ (ppm) = 4.94 (s, 1 H), 4.91 to 4.88 (m, 2 H), 4.66 to 4.61 (m, 1 H), 4.58 (dd, 1 H, $J = 6.9, 4.1$ Hz), 4.53 to 4.49 (m, 1 H), 4.41 (d, 1 H, $J = 6.9$ Hz), 3.32 (dd, 1 H, $J = 13.0, 3.9$ Hz), 3.24 (d, 1 H, $J = 5.1$ Hz), 3.21 (s, 3 H), 2.66 to 2.56 (m, 2 H), 2.51 to 2.45 (m, 1 H), 2.18 (td, 1 H, $J = 6.9, 3.2$ Hz), 2.08 to 1.98 (m, 2 H), 1.91 (m, 1 H), 1.87 (d, 1 H, $J = 12.5$ Hz), 1.78 to 1.72 (m, 1 H), 1.71 to 1.68 (m, 2 H), 1.67 to 1.62 (m, 2 H), 1.61 (d, 3 H, $J = 1.2$ Hz) 1.58 (s, 3 H), 1.51 to 1.43 (m, 1 H), 1.40 (s, 1 H), 1.17 (s, 1 H), 1.12 (d, 3 H, $J = 7.0$ Hz) 1.07 (s, 1 H), 0.96 (d, 6 H, $J = 14.8$ Hz) 0.91 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz) 0.41 (s, 2 H), 0.30 (s, 2 H). (Dateiname: 51p5a014.18)

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, C_6DC_6): δ (ppm) = 178.10, 147.86, 125.72, 111.82, 109.89, 96.26, 95.48, 72.35, 71.44, 60.26, 55.27, 45.78, 42.63, 41.88, 33.60, 30.85, 27.84, 27.41, 25.58, 23.31, 18.68, 13.63, 11.99. (Dateiname: 51p5a014.18)

DC (R_f , 3:1, Cyclohexan:EtOAc) = 0.20

IR (Diamant-ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3485 (w), 2970 (m), 2940 (m), 1738 (s), 1449 (s), 1373 (s), 1206 (s), 1150 (m), 1094 (m), 1070 (s), 990 (m), 893 (w), 593 (w). (Dateiname: ED686.2)

Drehwert (α_D^{20} , $c = 0.12$ g/100mL, CHCl_3) = +8.3

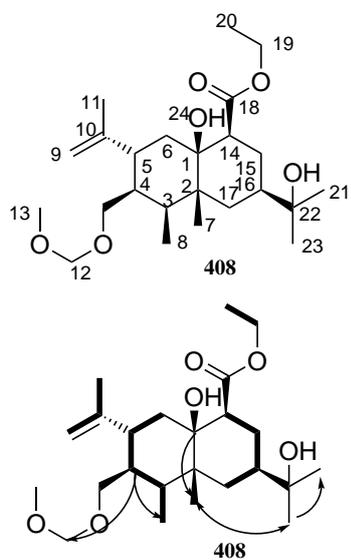
HRMS (ESI $^+$) = gemessen: m/z 413.2894 [$\text{M} + \text{H}^+$], berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{O}_6\text{H}$: m/z 413.2898

GCMS (EI $^+$, 70 eV): m/z = 430.1 (2.3 %), 429.2 (5.6 %), 417.1 (1.0 %), 415.1 (1.8 %), 407.1 (1.1 %), 406.1 (1.8 %), 405.1 (5.1 %), 403.0 (2.0 %), 357.1 (1.4 %), 356.1 (2.1 %), 355.1 (6.4 %), 347.1 (1.0 %), 346.1 (3.1 %), 344.0 (1.6 %), 343.1 (4.6 %), 342.0 (4.7 %), 341.1 (13.8 %), 333.2 (1.6 %),

332.2 (3.1 %), 331.1 (5.6 %), 329.1 (2.5 %), 328.1 (3.0 %), 327.0 (8.9 %), 325.0 (3.4 %), 316.2 (1.3 %), 315.2 (5.6 %), 314.3 (20.3 %), 311.0 (1.2 %), 287.2 (1.2 %), 284.1 (1.6 %), 283.1 (7.9 %), 282.1 (12.1 %), 281.1 (44.9 %), 271.1 (1.7 %), 270.1 (1.1 %), 269.1 (3.4 %), 267.0 (6.0 %), 266.1 (1.3 %), 265.1 (3.9 %), 255.1 (3.4 %), 254.0 (5.2 %), 253.1 (19.1 %), 251.1 (2.5 %), 249.0 (4.3 %), 243.2 (1.1 %), 242.2 (2.5 %), 241.2 (2.8 %), 240.2 (1.4 %), 239.1 (1.2 %), 235.2 (1.4 %), 233.2 (1.1 %), 232.2 (1.0 %), 226.2 (1.2 %), 225.2 (2.9 %), 224.2 (7.6 %), 223.1 (2.2 %), 222.2 (1.2 %), 221.1 (2.8 %), 217.2 (1.5 %), 211.1 (1.1 %), 210.1 (2.4 %), 209.1 (13.2 %), 208.1 (21.0 %), 207.1 (100.0 %), 205.1 (2.3 %), 203.1 (1.3 %), 201.2 (1.5 %), 199.1 (2.4 %), 198.1 (1.1 %), 197.2 (4.7 %), 196.2 (1.2 %), 195.1 (4.5 %), 194.1 (2.3 %), 193.1 (7.5 %), 192.1 (3.3 %), 191.1 (13.7 %), 189.2 (2.7 %), 187.1 (1.5 %), 185.2

(2.3 %), 183.2 (1.8 %), 182.1 (1.3 %), 181.1 (3.4 %), 180.1 (1.1 %), 179.1 (2.8 %), 178.1 (2.1 %), 177.1 (6.7 %), 176.1 (1.8 %), 175.2 (1.5 %), 173.1 (1.3 %), 171.1 (1.3 %), 169.2 (2.3 %), 167.0 (1.1 %), 165.2 (4.3 %), 164.2 (2.9 %), 163.1 (4.8 %), 162.1 (1.5 %), 161.2 (5.8 %), 160.2 (1.1 %), 159.2 (3.9 %), 158.1 (2.6 %), 157.1 (3.1 %), 156.1 (4.7 %), 155.2 (1.2 %), 154.1 (2.3 %), 153.2 (1.6 %), 151.1 (2.5 %), 150.1 (3.6 %), 149.1 (6.4 %), 147.1 (12.8 %), 146.2 (1.1 %), 145.2 (2.3 %), 143.1 (1.6 %), 138.1 (1.8 %), 137.1 (2.7 %), 136.1 (2.7 %), 135.1 (14.1 %), 134.0 (2.6 %), 133.1 (11.7 %), 131.1 (2.0 %), 128.1 (1.8 %), 125.1 (2.5 %), 124.1 (1.4 %), 123.2 (5.5 %), 122.1 (1.4 %), 121.1 (4.4 %), 120.1 (1.4 %), 119.1 (6.1 %), 117.1 (1.7 %), 115.1 (1.9 %), 111.1 (1.9 %), 110.1 (2.0 %), 109.2 (7.3 %), 108.1 (2.0 %), 107.2 (4.8 %), 105.1 (3.7 %), 103.1 (2.1 %), 97.1 (2.9 %), 96.8 (3.1 %), 96.1 (13.2 %), 95.1 (4.7 %), 94.2 (1.0 %), 93.1 (3.0 %), 91.1 (4.2 %), 89.0 (1.3 %), 87.1 (1.9 %), 85.1 (1.0 %), 83.1 (4.3 %), 82.1 (2.0 %), 81.1 (4.3 %), 79.1 (2.4 %), 78.1 (2.4 %), 77.1 (1.8 %), 75.1 (3.1 %), 74.1 (3.4 %), 73.1 (37.1 %), 71.1 (1.1 %), 69.2 (4.9 %), 67.1 (2.9 %), 60.1 (1.1 %), 59.1 (5.7 %), 57.1 (1.4 %), 55.1 (4.9 %), 45.1 (15.2 %), 44.1 (8.8 %), 43.1 (6.3 %), 41.1 (3.6 %), 40.1 (2.1 %), 39.1 (1.1 %). (ED1739)

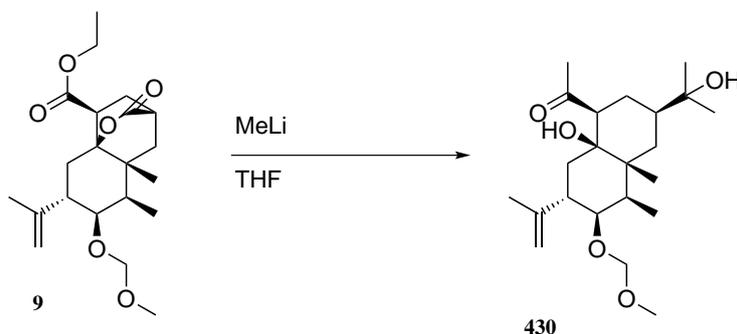
Retentionsindex (GCEI⁺MS) = 2619 (ED1739)



Position	δ_C [ppm]	δ_H [ppm]	mult.	J [Hz]
1	72.35			
2	41.88			
3	45.32	2.04	m	
4	80.03	4.00	m	
5	44.18	2.41	m	
6	33.60	1.68	m	
7	33.49	1.58	s	
8	11.99	1.11	d	7.0
9	109.89	4.69; 4.88	m	
10	147.86			
11	23.31	1.61	d	1.2
12	96.26	4.40; 4.51	m	
13	55.27	3.21	s	
14	44.14	2.40	m	
15	30.85	1.98; 2.62	m	
16	45.78	3.32	dd	13.0; 3.9
17	27.62	1.86; 2.03	m	
18	178.10			
19	60.26	3.88	dd	7.1; 2.9
20	13.63	0.91	m	
21	27.41	0.97	s	
22	71.44			
23	25.58	0.96	s	
24		4.94	s	

Abbildung 49: COSY-, HMBC- und NOESY-Korrelation von Verbindung **430** und NMR-Zuordnung. Dicke Linien sind COSY-Korrelationen. Einfache Pfeile sind HMBC-Korrelationen und zweifache Pfeile sind NOESY-Korrelationen.

8.5.4 1-((1S,3R,4 α R,5R,6R,7S,8 α S)-8 α -Hydroxy-3-(2-hydroxypropan-2-yl)-6-(methoxymethoxy)-4 α ,5-dimethyl-7-(prop-1-en-2-yl)decahydronaphthalen-1-yl)ethan-1-on



Ester **9** (50 mg, 0.26 mmol, 1 eq) wurde in THF (1.5 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Zu dieser Lösung wurde Methyllithium (300 μL , 1.6 M in Diethylether, 1.8 eq) in einen Zeitraum von fünfzehn Minuten zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht gerührt und dann mit der Zugabe einer gesättigten Ammoniumchloridlösung beendet. Die Reaktionslösung wurde dann mit Ethylacetat extrahiert und mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter verminderten Druck entfernt und der Rückstand mithilfe Säulenchromatographie gereinigt. (Cyclohexan:Ethylacetat; 5:1) m = 21 mg (40 %)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, C_6D_6): δ (ppm) = 4.99 (s, 1 H), 4.75 to 4.61 (m, 2 H), 4.52 (s, 1 H), 4.45 (d, 1 H, J = 6.9 Hz), 4.35 (d, 1 H, J = 6.9 Hz), 3.93 to 3.88 (m, 1 H), 3.21 (dd, 1 H, J = 12.7, 3.9 Hz), 3.16 (s, 3 H), 2.50 (dd, 1 H, J = 14.5, 7.8 Hz), 2.36 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 2.07 (dd, 1 H, J = 7.0, 3.4 Hz), s 1.81 (s, 3 H), 1.50 (s, 3 H), 1.45 (s, 3 H), 1.09 (d, 3 H, J = 7.0 Hz), 0.98 (s, 3 H), 0.92 (s, 3 H). (Dateiname: 4813a056.18)

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, C_6DC_6): δ (ppm) = 215.68, 148.62, 109.84, 96.13, 80.21, 73.06, 71.54, 55.24, 51.73, 44.38, 42.93, 41.86, 33.62, 30.32, 29.17, 27.85, 26.60, 25.12, 23.44, 18.18, 11.94. (Dateiname: 4813a056.18)

DC (R_f , 3:1, Cyclohexan:EtOAc) = 0.27

IR (Diamant-ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2977 (m), 2937 (m), 1732 (s), 1447 (m), 1375 (m), 1180 (m), 1153 (m), 1033 (s), 918 (m), 896 (m). (Dateiname: ED667)

Drehwert (α_D^{20} , c = 0.13 g/100mL, CHCl_3) = +76.9

HRMS (ESI $^+$) = gemessen: m/z 413.2894 [$\text{M} + \text{H}^+$], berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{O}_6\text{H}$: m/z 413.2898

GCMS (EI $^+$, 70 eV): m/z = 431.1 (1.1 %), 430.2 (1.6 %), 429.2 (3.6 %), 415.1 (1.1 %), 406.2 (1.8 %), 405.1 (4.7 %), 403.1 (1.5 %), 357.1 (1.5 %), 356.1 (2.1 %), 355.1 (6.4 %), 347.1

(1.6 %), 346.1 (2.5 %), 344.1 (2.0 %), 343.1 (3.4 %), 342.1 (2.8 %), 341.0 (7.7 %), 333.2 (2.7 %), 332.3 (6.5 %), 331.1 (5.5 %), 329.1 (2.1 %), 328.1 (2.1 %), 327.0 (6.3 %), 325.0 (2.0 %), 317.2 (2.4 %), 316.3 (3.1 %), 315.3 (13.3 %), 314.3 (53.7 %), 301.0 (1.1 %), 299.2 (1.6 %), 289.2 (1.0 %), 287.2 (3.0 %), 286.2 (1.1 %), 285.1 (1.2 %), 284.1 (1.9 %), 283.1 (8.6 %), 282.1 (13.1 %), 281.1 (46.3 %), 275.2 (1.1 %), 274.2 (2.0 %), 273.2 (1.3 %), 271.2 (3.3 %), 269.1 (3.1 %), 268.1 (2.1 %), 267.0 (5.9 %), 266.0 (1.3 %), 265.1 (4.1 %), 263.2 (1.3 %), 261.2 (1.3 %), 259.2 (2.0 %), 258.2 (1.0 %), 257.2 (1.1 %), 255.1 (3.3 %), 254.0 (4.0 %), 253.1 (15.5 %), 252.1 (1.0 %), 251.0 (2.5 %), 249.0 (4.6 %), 247.2 (1.0 %), 245.2 (1.2 %), 243.2 (2.7 %), 242.2 (6.4 %), 241.2 (6.2 %), 240.2 (2.9 %), 239.1 (1.3 %), 236.1 (1.2 %), 235.2 (2.9 %), 234.2 (1.1 %), 233.2 (2.9 %), 232.2 (2.3 %), 231.2 (1.8 %), 229.2 (1.2 %), 227.2 (1.4 %), 226.2 (2.6 %), 225.2 (6.1 %), 224.2 (16.7 %), 223.1 (3.1 %), 222.2 (1.0 %), 221.1 (2.4 %), 219.1 (1.6 %), 217.2 (3.4 %), 215.2 (1.5 %), 214.2 (1.4 %), 213.2 (1.7 %), 211.1 (1.8 %), 210.1 (2.1 %), 209.1 (14.0 %), 208.1 (21.4 %), 207.1 (100.0 %), 205.1 (2.8 %), 204.1 (1.3 %), 203.1 (2.2 %), 202.2 (1.1 %), 201.2 (3.2 %), 200.2 (1.6 %), 199.2 (4.8 %), 198.2 (1.2 %), 197.1 (4.3 %), 196.1 (1.5 %), 195.1 (5.3 %), 194.2 (2.9 %), 193.1 (9.1 %), 192.1 (3.6 %), 189.1 (4.0 %), 187.1 (2.5 %), 186.2 (1.4 %), 185.2 (4.7 %), 184.1 (1.7 %), 183.1 (4.0 %), 182.1 (2.7 %), 181.1 (5.7 %), 180.1 (1.4 %), 179.1 (3.4 %), 178.1 (2.8 %), 177.1 (8.6 %), 176.1 (2.3 %), 175.1 (2.7 %), 174.1 (1.1 %), 173.1 (2.5 %), 171.1 (2.4 %), 170.1 (1.4 %), 169.1 (5.0 %), 167.0 (1.7 %), 166.1 (1.9 %), 165.1 (5.4 %), 164.1 (6.0 %), 163.1 (7.1 %), 162.1 (2.4 %), 161.1 (6.0 %), 160.2 (2.2 %), 159.1 (7.3 %), 158.1 (3.0 %), 157.1 (5.1 %), 156.1 (4.6 %), 155.2 (2.1 %), 154.1 (1.9 %), 153.1 (2.6 %), 152.1 (1.3 %), 151.1 (5.1 %), 150.1 (6.1 %), 149.1 (8.1 %), 148.1 (3.0 %), 147.1 (10.0 %), 146.2 (1.5 %), 145.1 (4.2 %), 143.1 (3.3 %), 142.1 (1.9 %), 141.1 (1.4 %), 139.1 (2.2 %), 138.1 (3.7 %), 137.1 (5.1 %), 136.1 (3.6 %), 135.1 (13.2 %), 134.0 (3.0 %), 133.1 (12.1 %), 132.1 (1.1 %), 131.1 (2.9 %), 129.1 (1.8 %), 128.1 (3.5 %), 127.1 (1.1 %), 125.1 (2.8 %), 124.1 (2.3 %), 123.1 (10.9 %), 122.1 (3.2 %), 121.1 (8.6 %), 120.1 (2.0 %), 119.1 (6.8 %), 117.1 (1.8 %), 115.1 (2.2 %), 113.1 (1.0 %), 112.1 (1.5 %), 111.0 (3.4 %), 110.1 (3.5 %), 109.1 (14.1 %), 108.1 (3.5 %), 107.1 (8.5 %), 106.1 (1.1 %), 105.1 (5.4 %), 103.1 (1.7 %), 99.1 (1.3 %), 98.1 (1.3 %), 97.1 (4.1 %), 96.1 (15.1 %), 95.1 (8.7 %), 94.1 (1.5 %), 93.1 (5.2 %), 92.1 (1.0 %), 91.1 (5.2 %), 89.0 (1.0 %), 87.1 (1.6 %), 85.1 (1.2 %), 83.1 (7.3 %), 82.1 (2.9 %), 81.1 (6.5 %), 80.1 (1.1 %), 79.1 (3.4 %), 78.0 (2.1 %), 77.1 (2.3 %), 75.0 (1.7 %), 74.0 (1.7 %), 69.1 (8.2 %), 68.1 (1.5 %), 67.1 (4.7 %), 60.1 (1.1 %), 59.1 (7.1 %), 57.1 (2.0 %), 55.1 (7.3 %), 53.0 (1.1 %), 45.1 (18.2 %), 44.1 (5.6 %), 43.1 (7.7 %), 41.1 (4.3 %), 40.1 (1.2 %). (ED1538)

Retentionsindex (GCEI⁺MS) = 2630 (ED1538)

Position	δ_C [ppm]	δ_H [ppm]	mult.	J [Hz]
1	80.21			
2	41.86			
3	33.78	2.07	dd	7.0; 3.4
4	80.21	3.90	m	
5	44.38	2.36	d	7.6
6	30.32	1.96; 2.50	dd	14.5; 7.8
7	29.17	1.81	s	
8	11.94	1.09	d	7.0
9	109.84	4.45; 4.66	d	6.9
10	148.62			
11	23.44	1.45	s	
12	96.13	4.35; 4.52	d	6.9
13	55.24	3.16	s	
14	51.73	3.21	dd	12.7; 3.7
15	18.18	1.50	m	
16	41.86	1.40	m	
17	26.60	1.77	m	
18	215.62			
19	29.17	1.81	s	
20	27.85	0.98	s	
21	71.54			
22	25.12	0.92	s	
23		4.99	s	

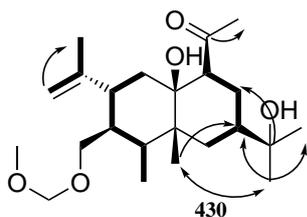
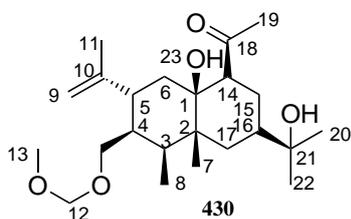
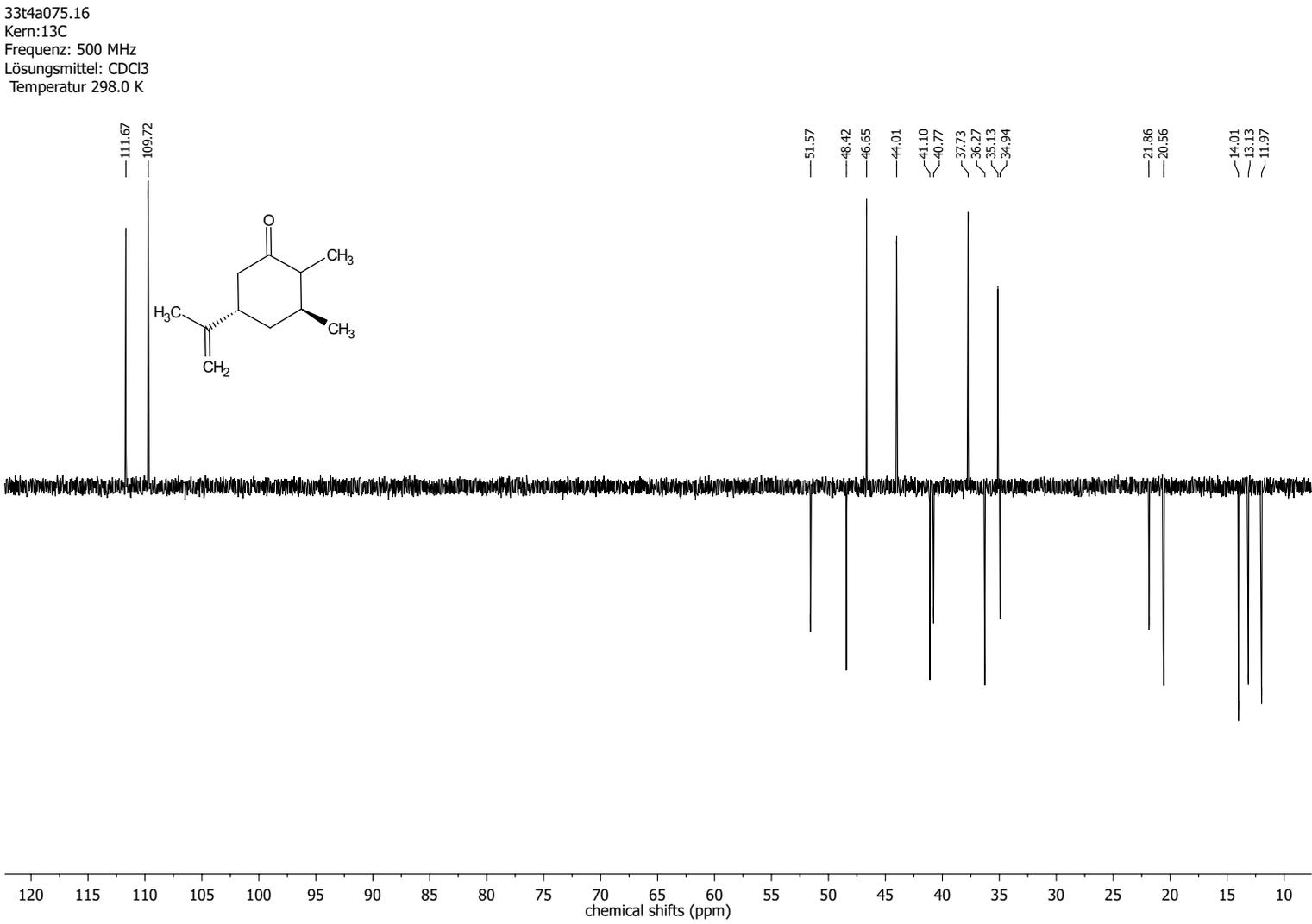


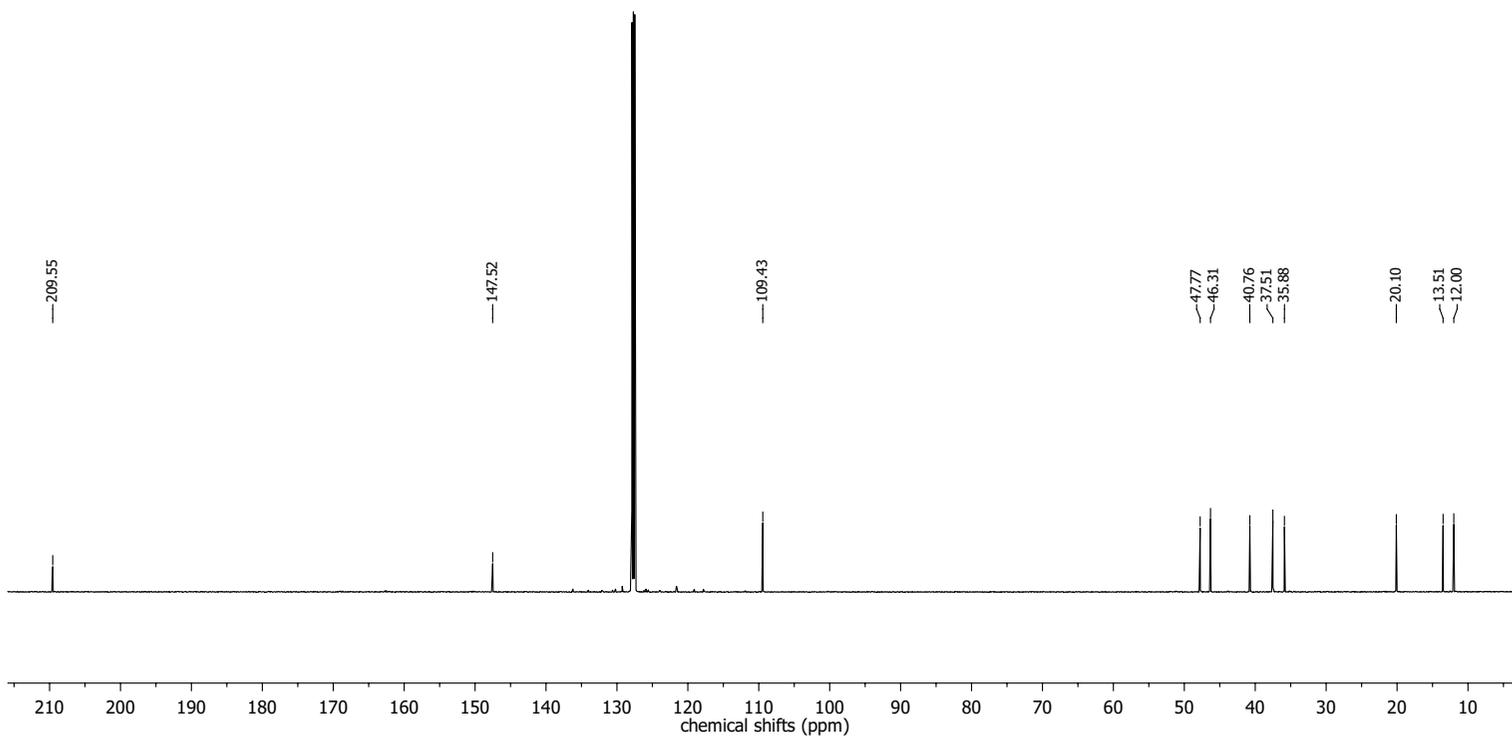
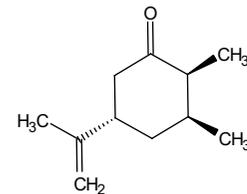
Abbildung 50: COSY-, HMBC- und NOESY-Korrelation von Verbindung **459** und NMR-Zuordnung. Dicke Linien sind COSY-Korrelationen. Einfache Pfeile sind HMBC-Korrelationen und zweifache Pfeile sind NOESY-Korrelationen.

9 Anhang

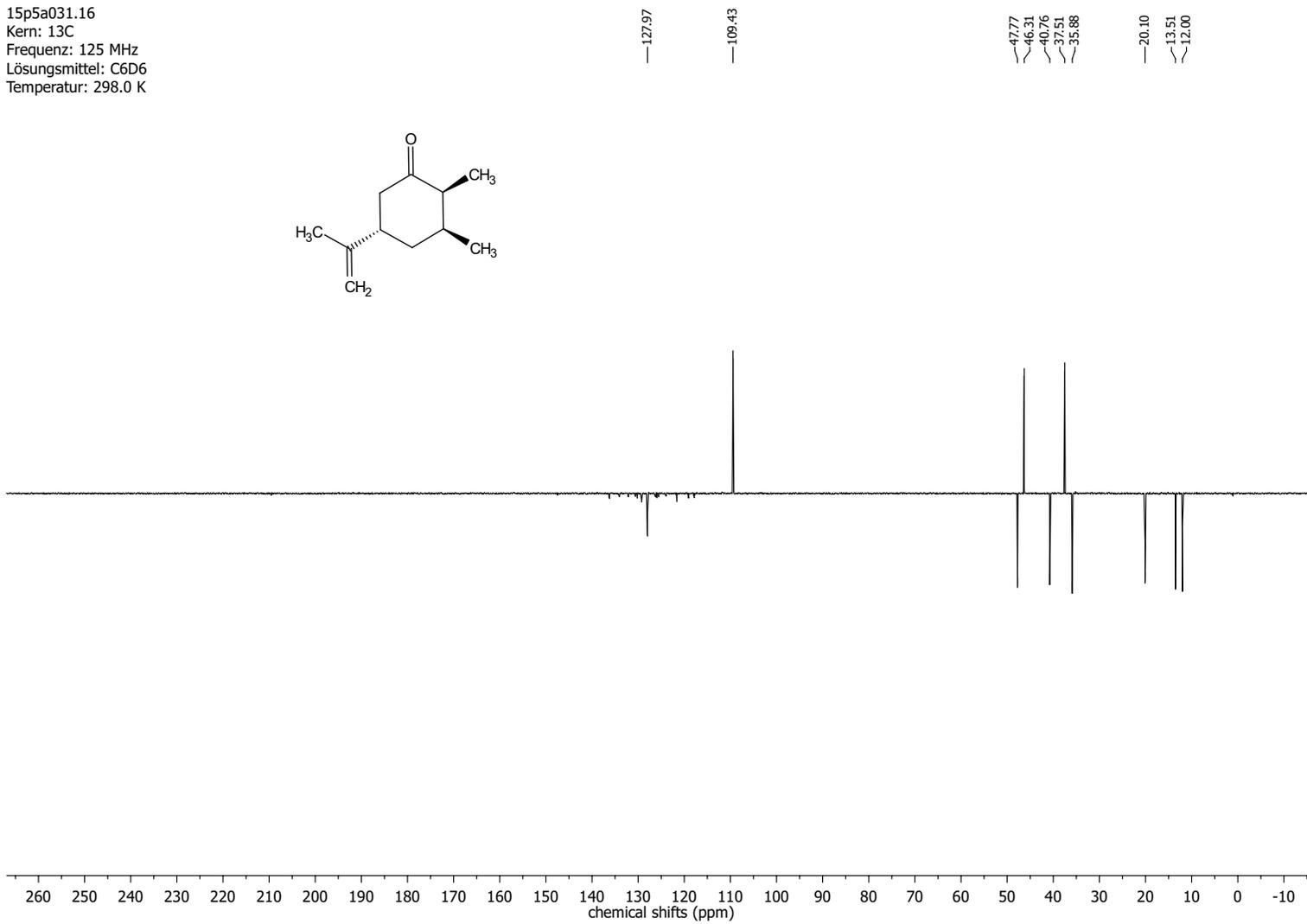
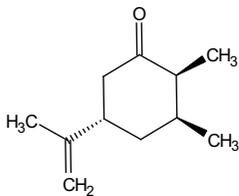
9.1 NMR-Spektren des ersten Syntheseplans

(3*S*,5*S*)-2,3-Dimethyl-5-(prop-1-en-2-yl)cyclohexanon (203)

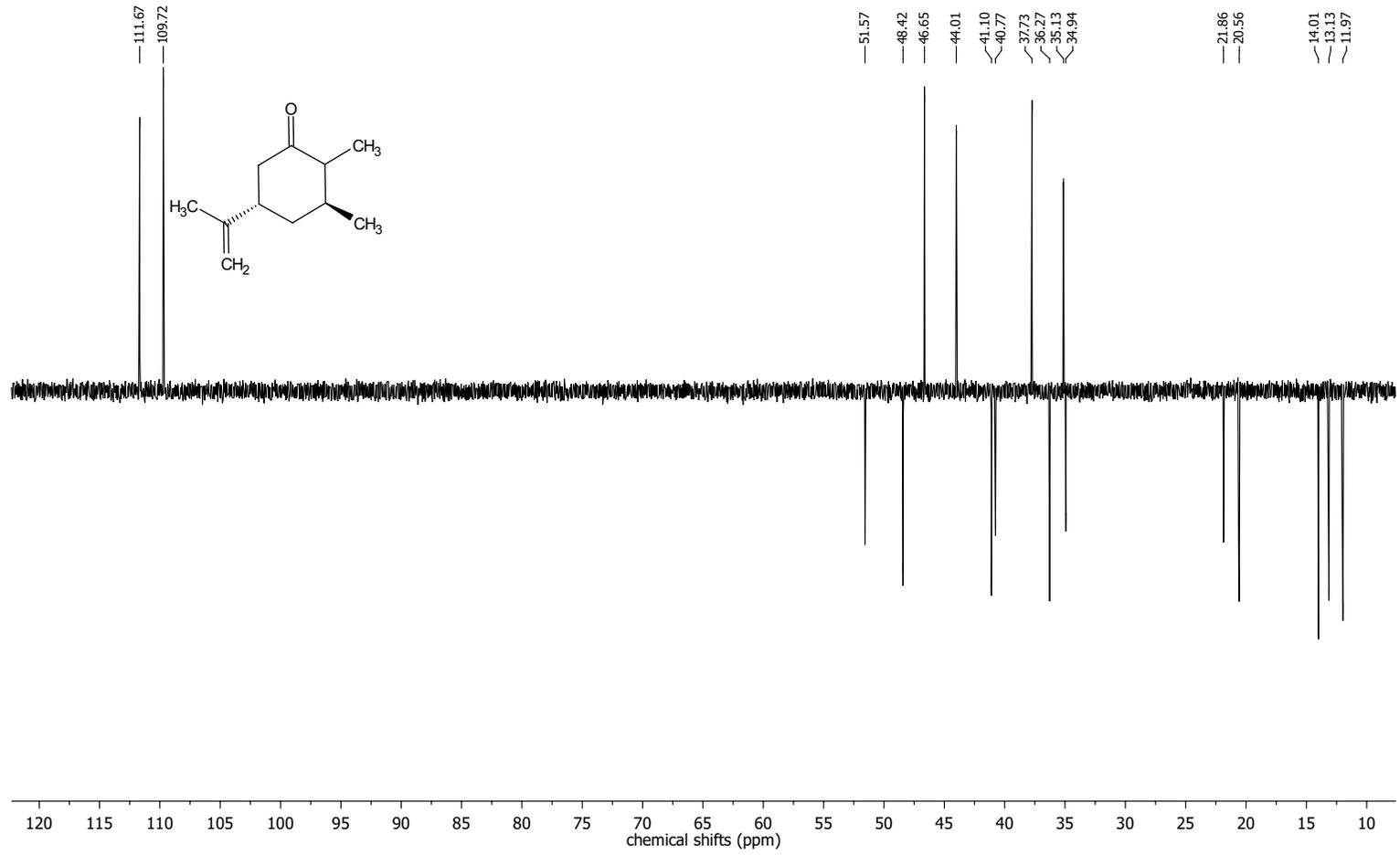
15p5a031.16
Kern:13C
Frequenz: 125 MHz
Lösungsmittel: C6D6
Temperatur: 298.0 K



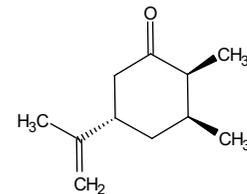
15p5a031.16
Kern: ^{13}C
Frequenz: 125 MHz
Lösungsmittel: C_6D_6
Temperatur: 298.0 K



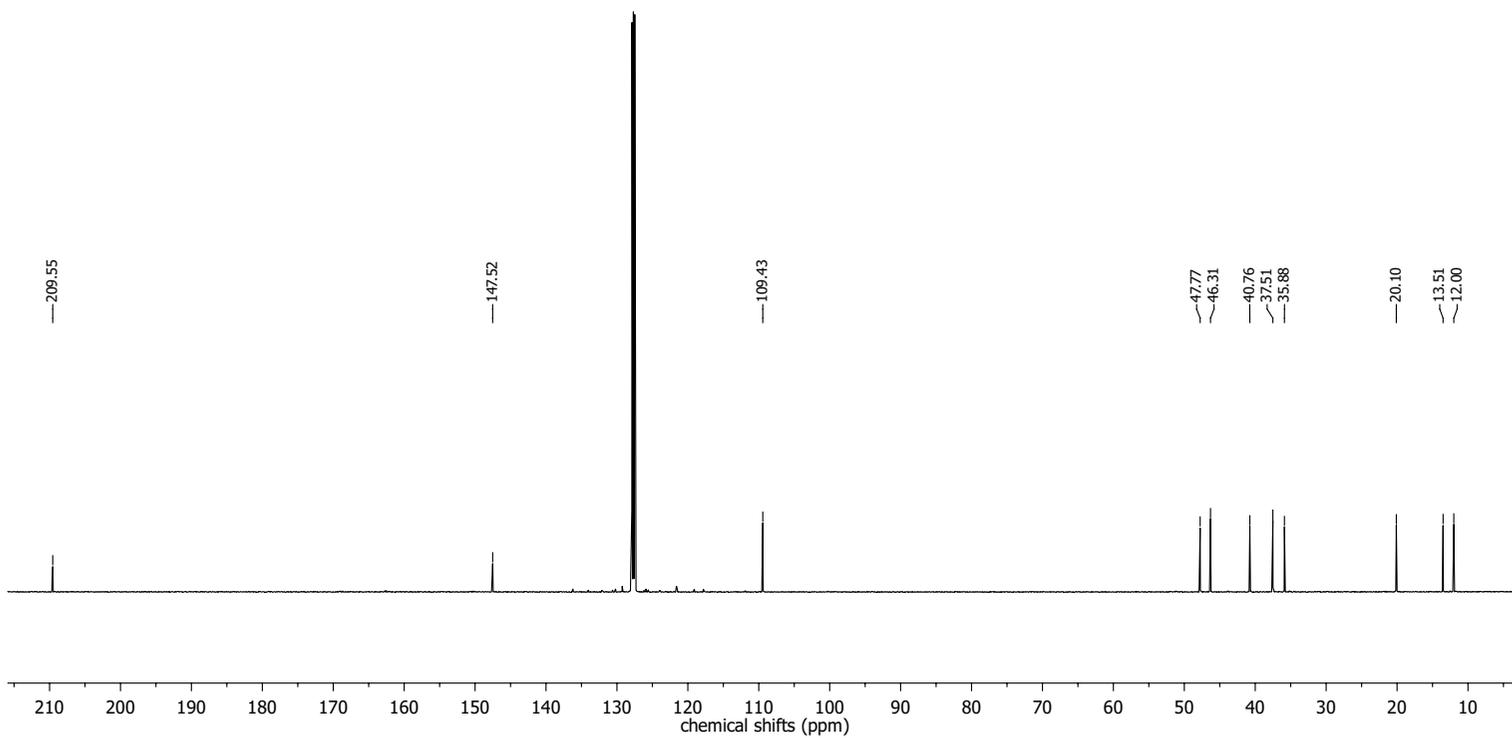
33t4a075.16
Kern:13C
Frequenz: 500 MHz
Lösungsmittel: CDCl3
Temperatur 298.0 K



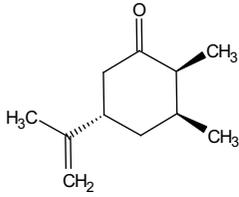
15p5a031.16
Kern:13C
Frequenz: 125 MHz
Lösungsmittel: C6D6
Temperatur: 298.0 K



220

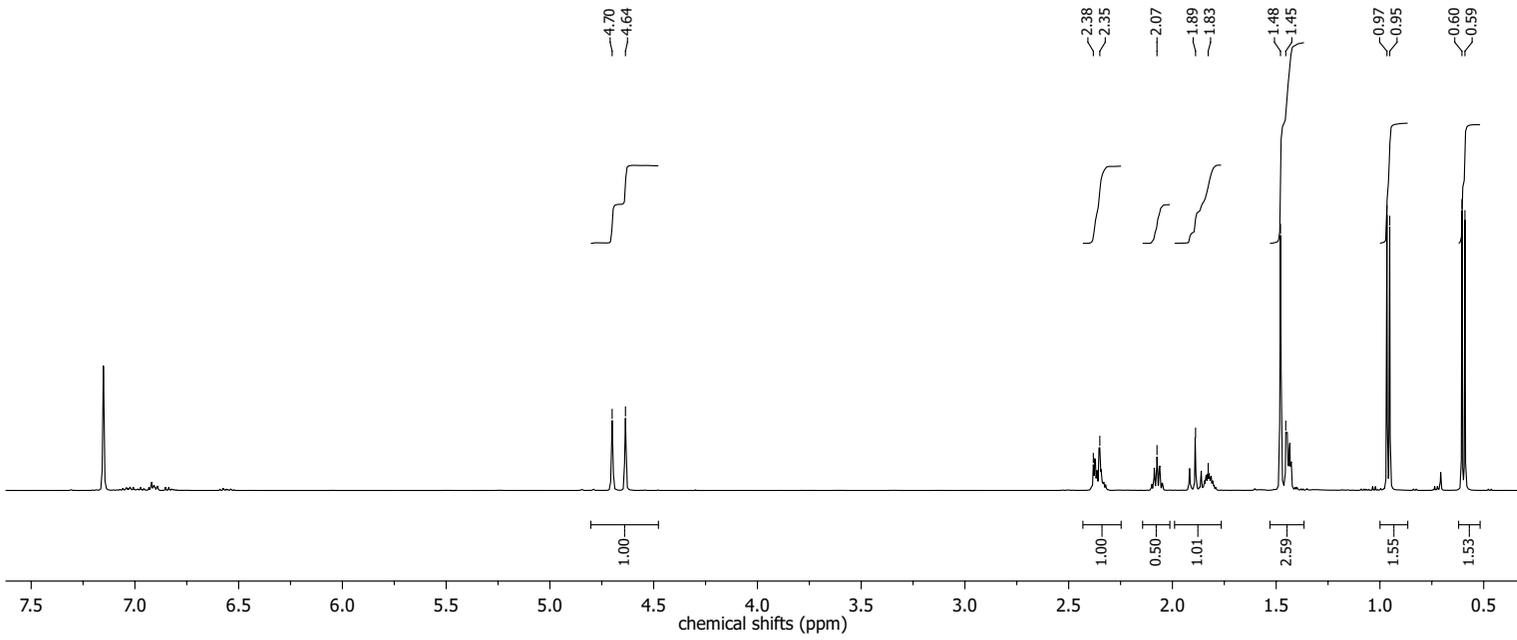
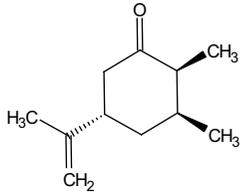


15p5a031.16
Kern: ^{13}C
Frequenz: 125 MHz
Lösungsmittel: C_6D_6
Temperatur: 298.0 K



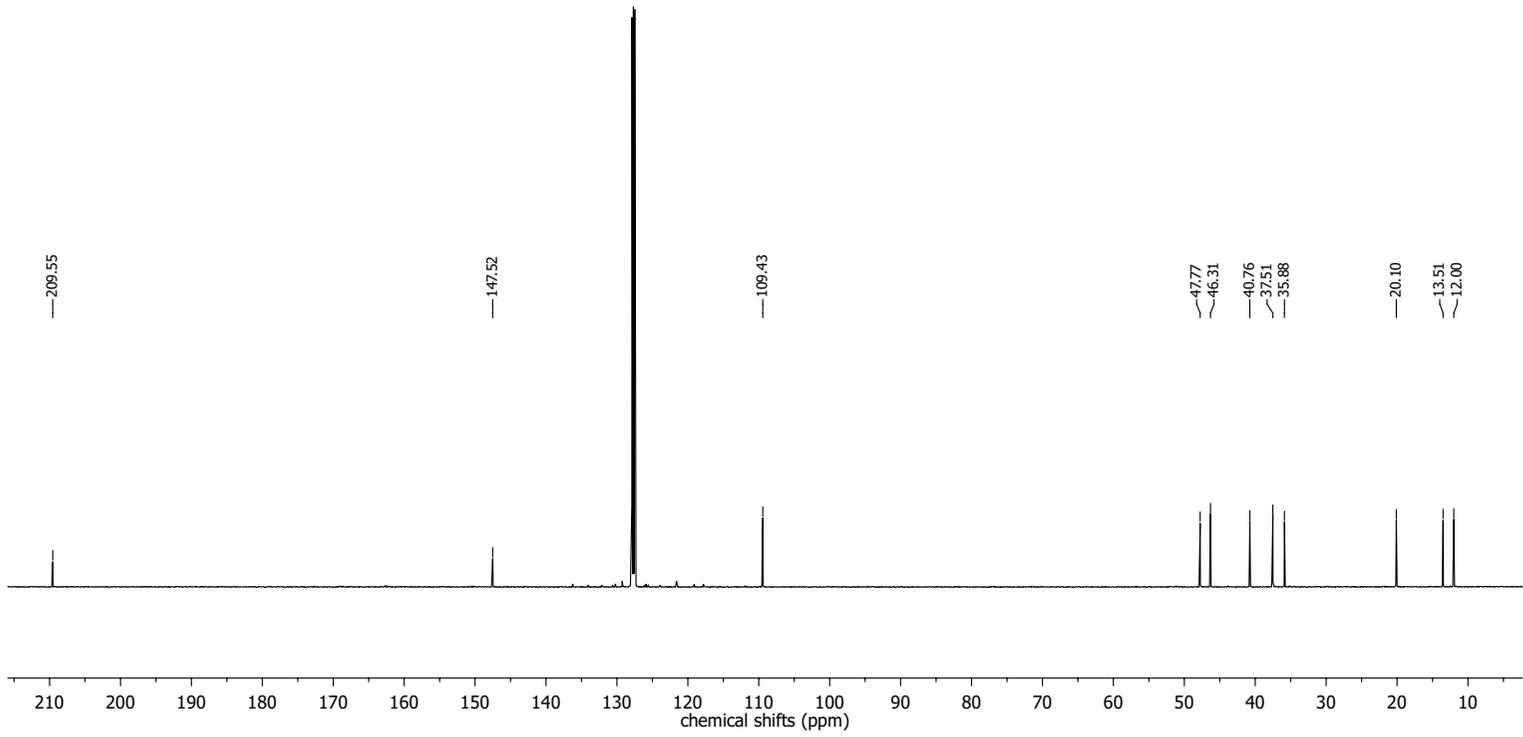
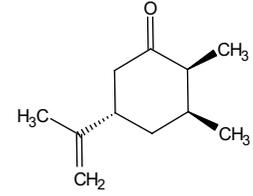
(2S,3S,5S)-2,3-Dimethyl-5-(prop-1-en-2-yl)cyclohexanon (208)

15p5a031.16
Kern: 1H
Frequenz: 500MHz
Lösungsmittel: C6D6
Temperatur: 298.0 K

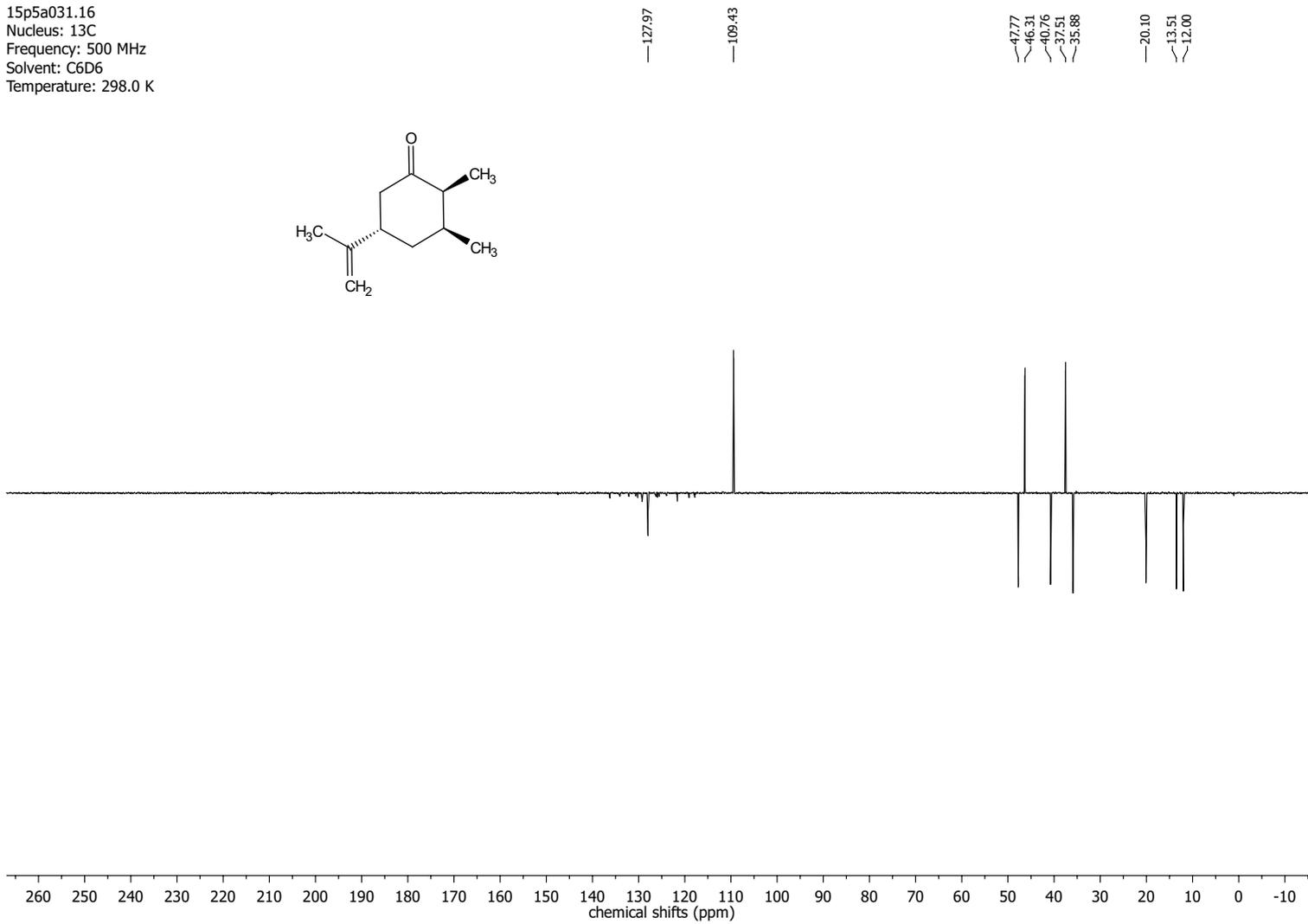
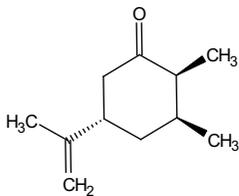


223

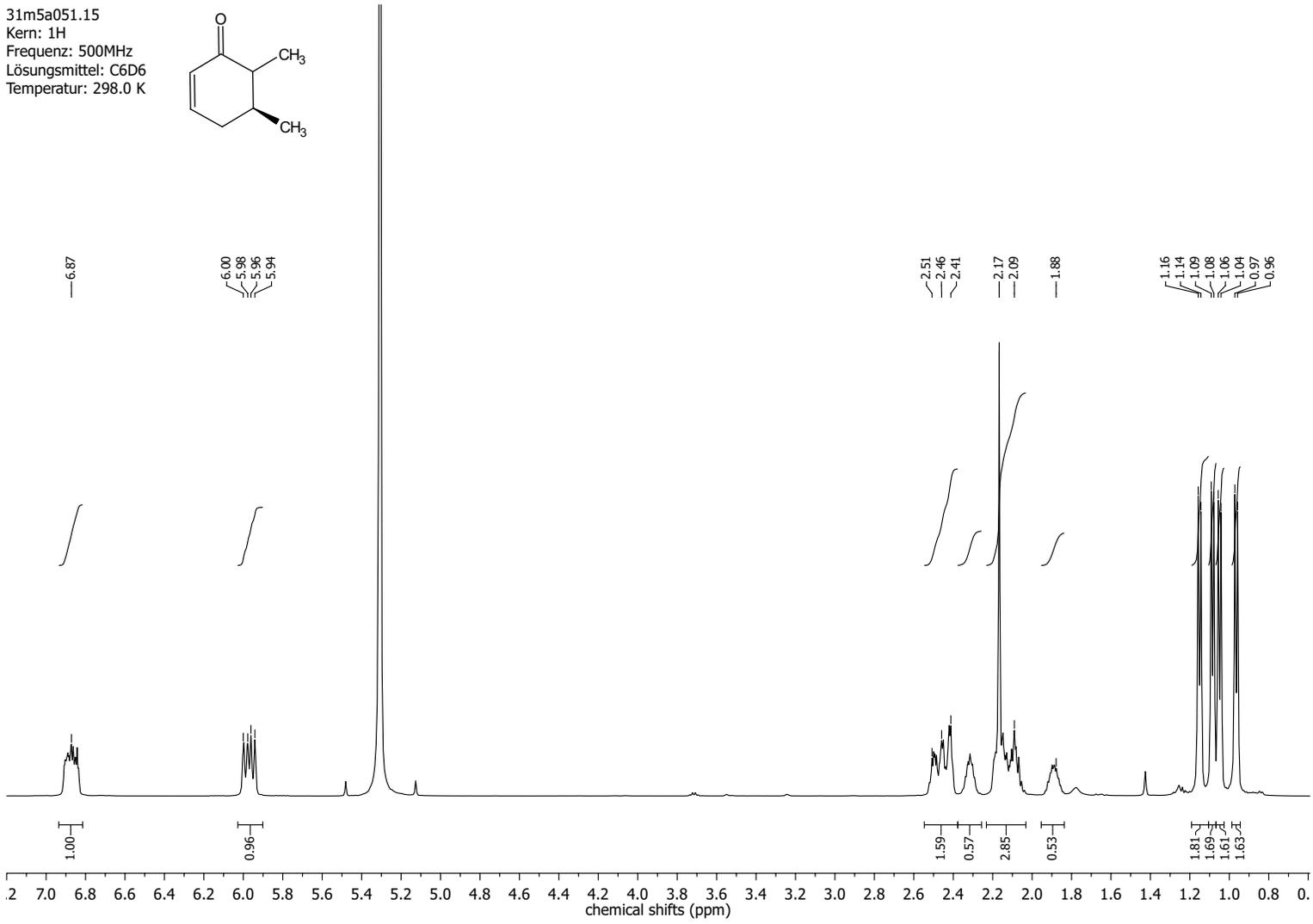
15p5a031.16
Kern:13C
Frequenz: 500 MHz
Lösungsmittel: C6D6
Temperatur: 298.0 K



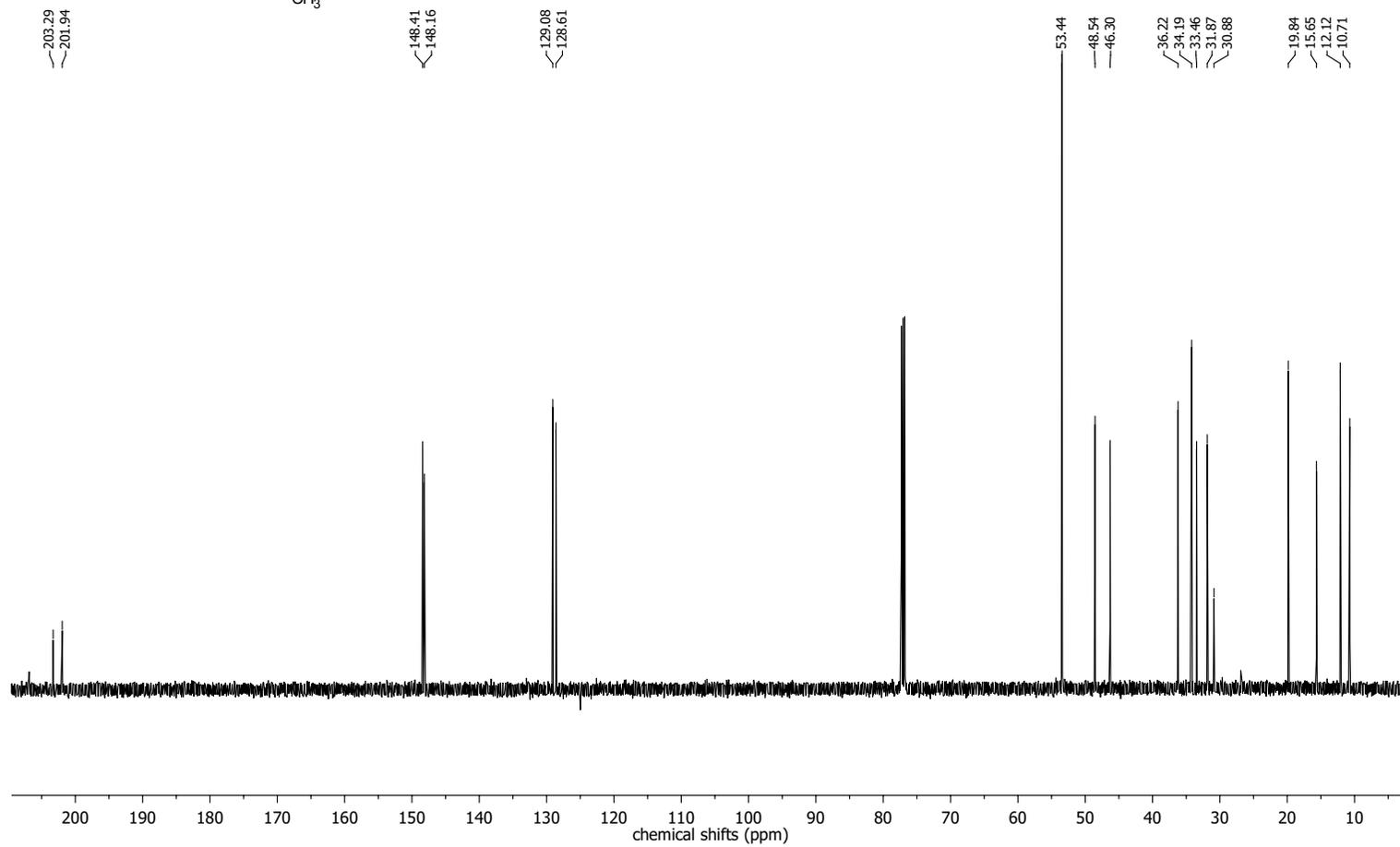
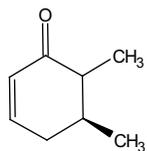
15p5a031.16
Nucleus: ^{13}C
Frequency: 500 MHz
Solvent: C_6D_6
Temperature: 298.0 K

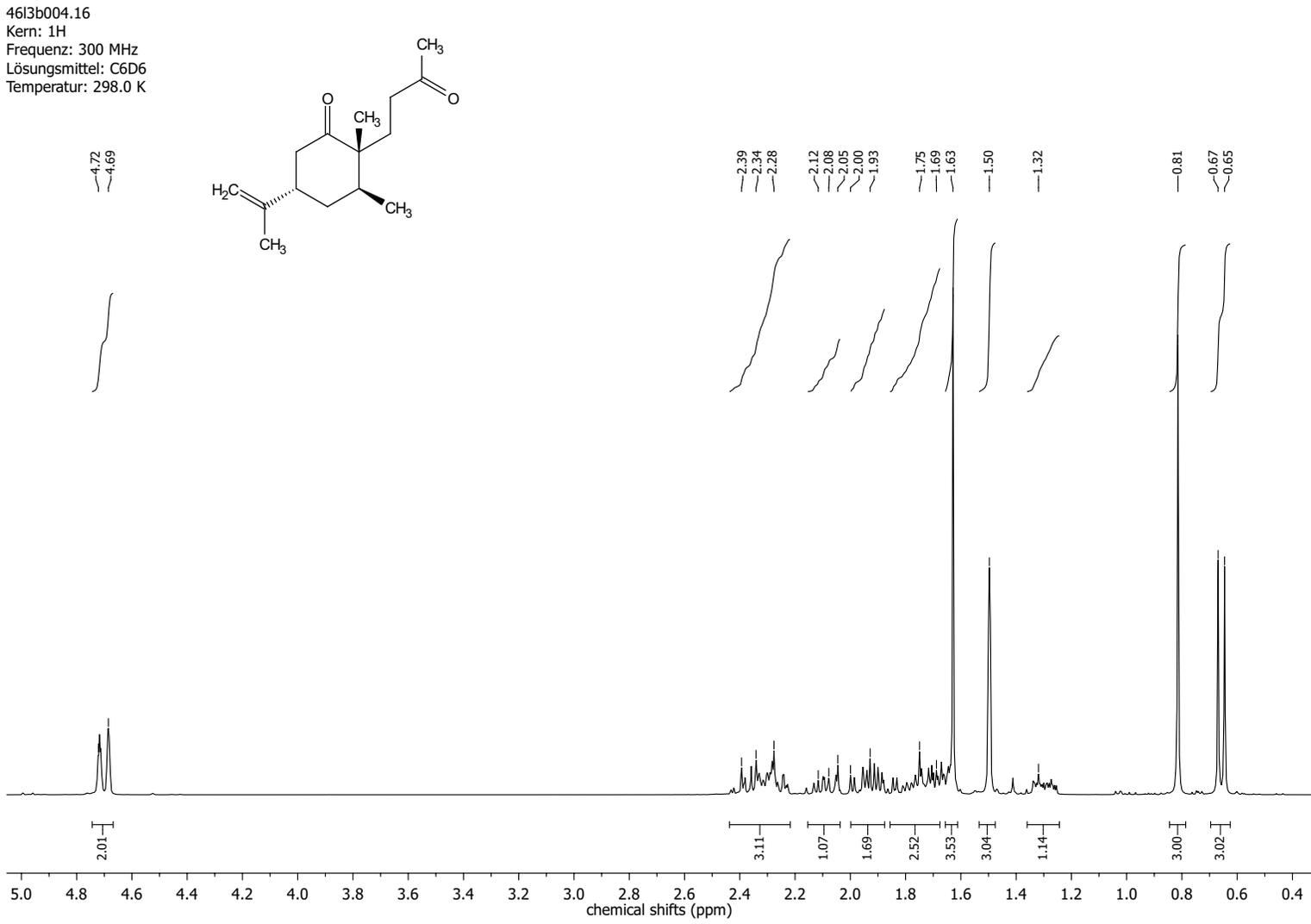


(5S)-5,6-Dimethylcyclohex-2-enon (210)

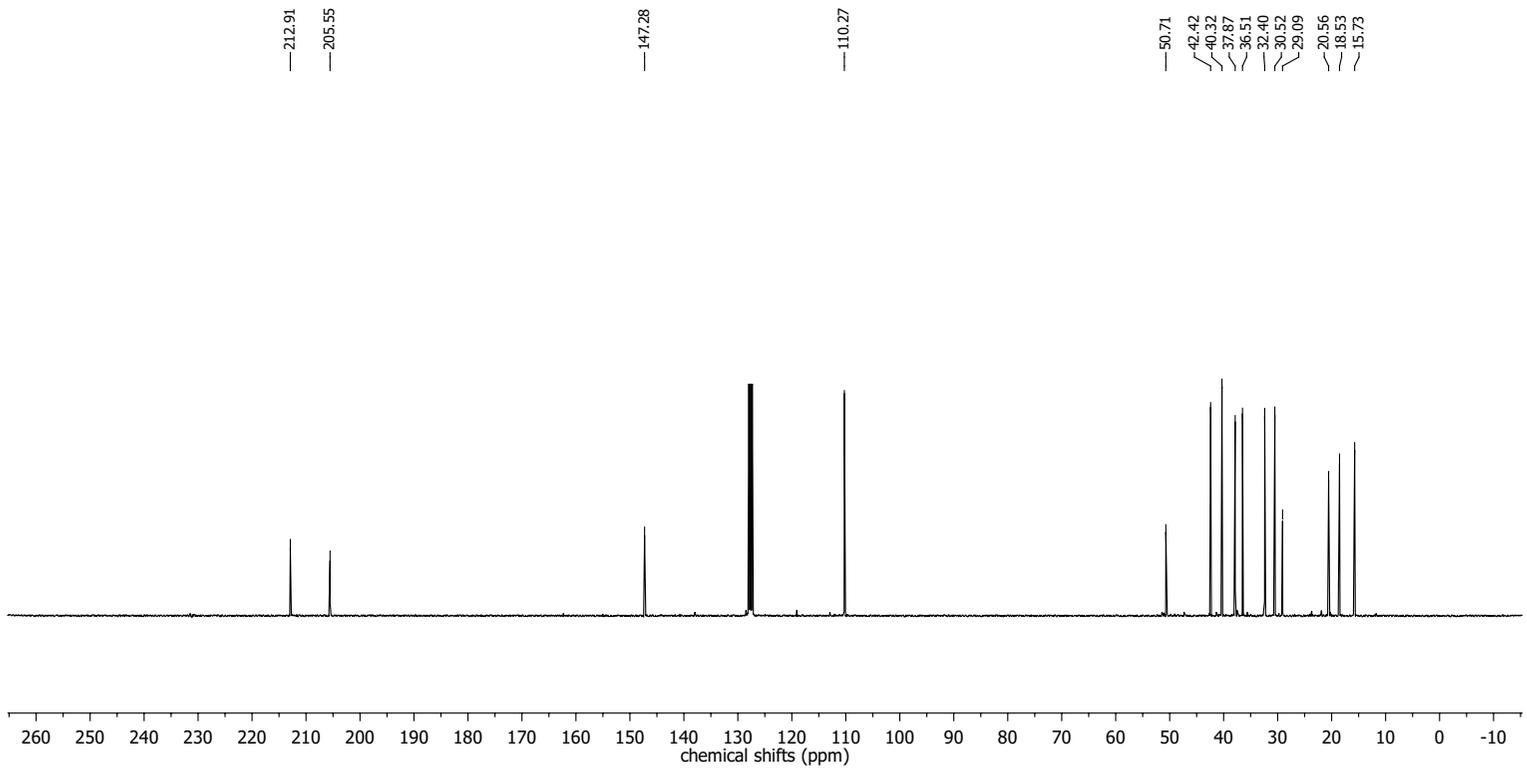
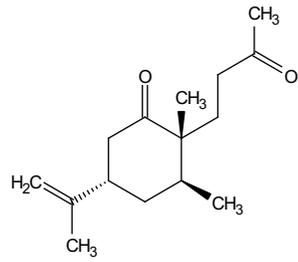


31m5a051.15
Kern: ^{13}C
Frequenz: 125 MHz
Lösungsmittel: C_6D_6
Temperatur: 298.0 K

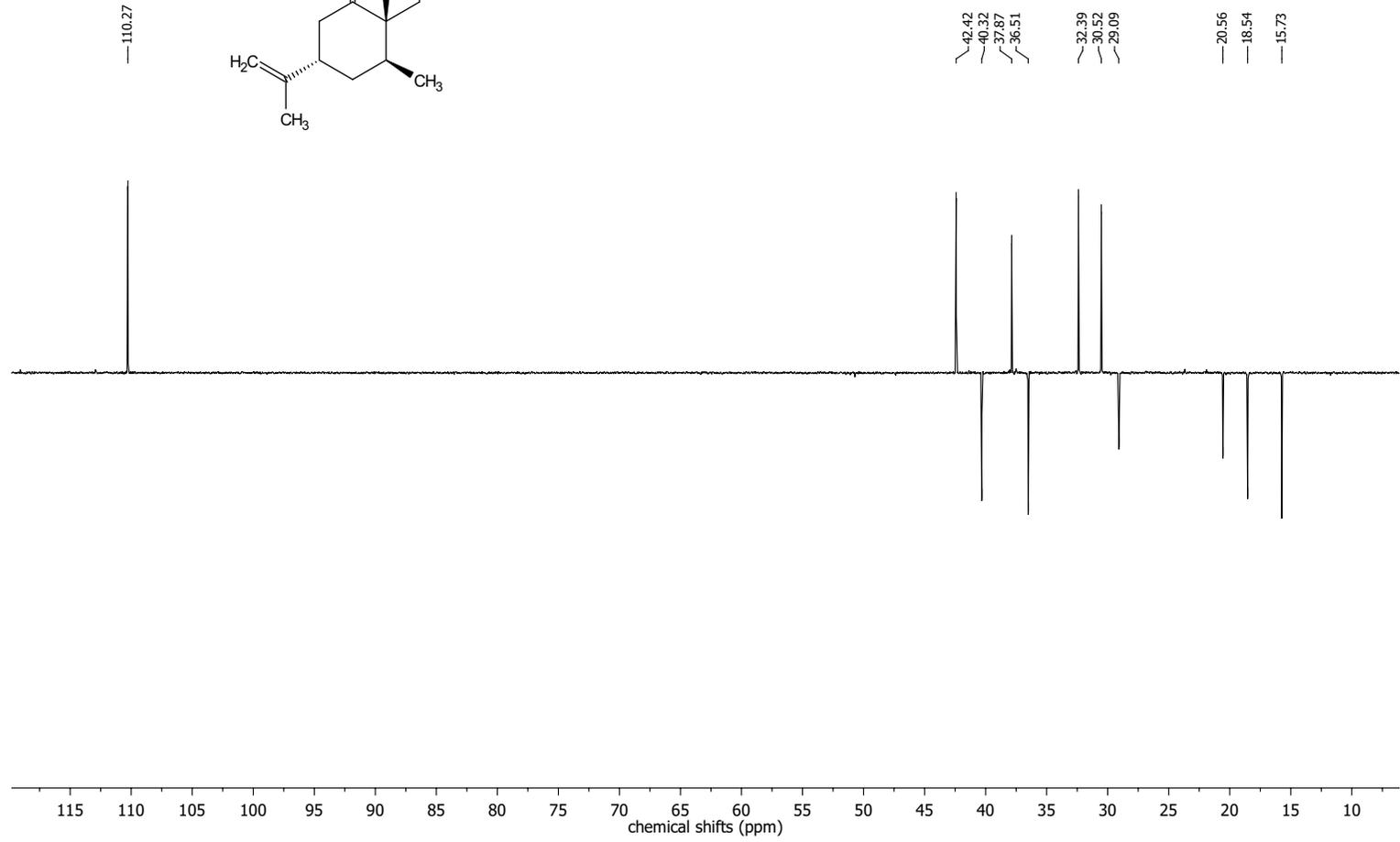
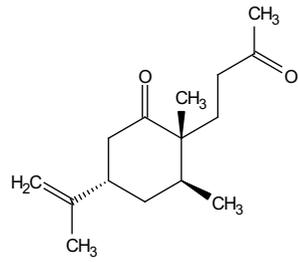


(2R,3S,5S)-2,3-Dimethyl-2-(3-oxobutyl)-5-(prop-1-en-2-yl)cyclohexanon (215)

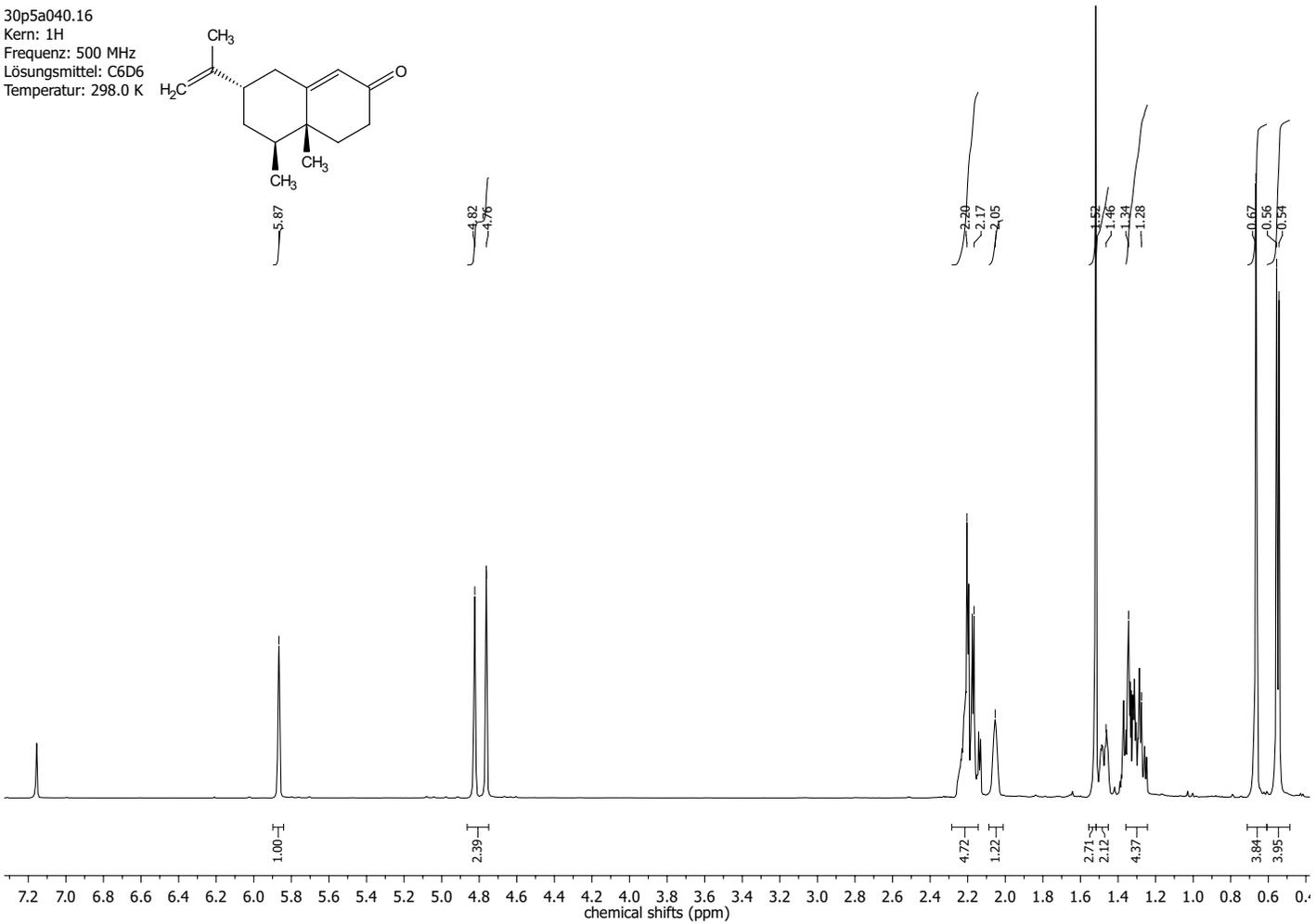
46I3b004.16
Kern: ^{13}C
Frequenz: 75 MHz
Lösungsmittel: C_6D_6
Temperatur: 298.0 K



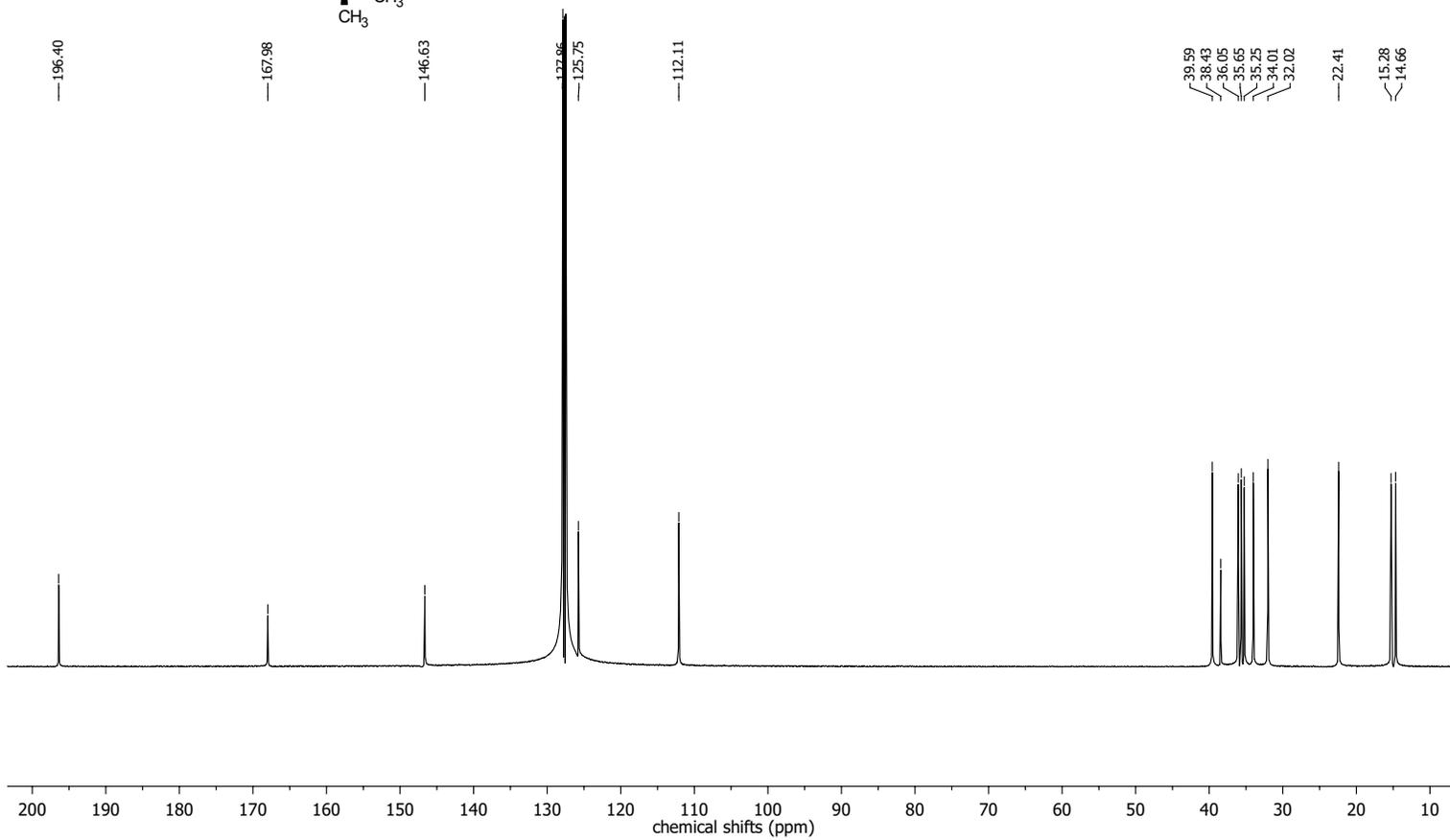
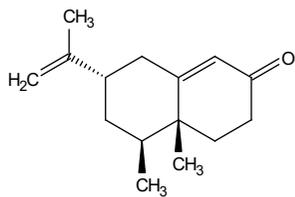
4613b004.16
Kern: ^{13}C
Frequenz: 75 MHz
Lösungsmittel: C_6D_6
Temperatur: 298.0 K



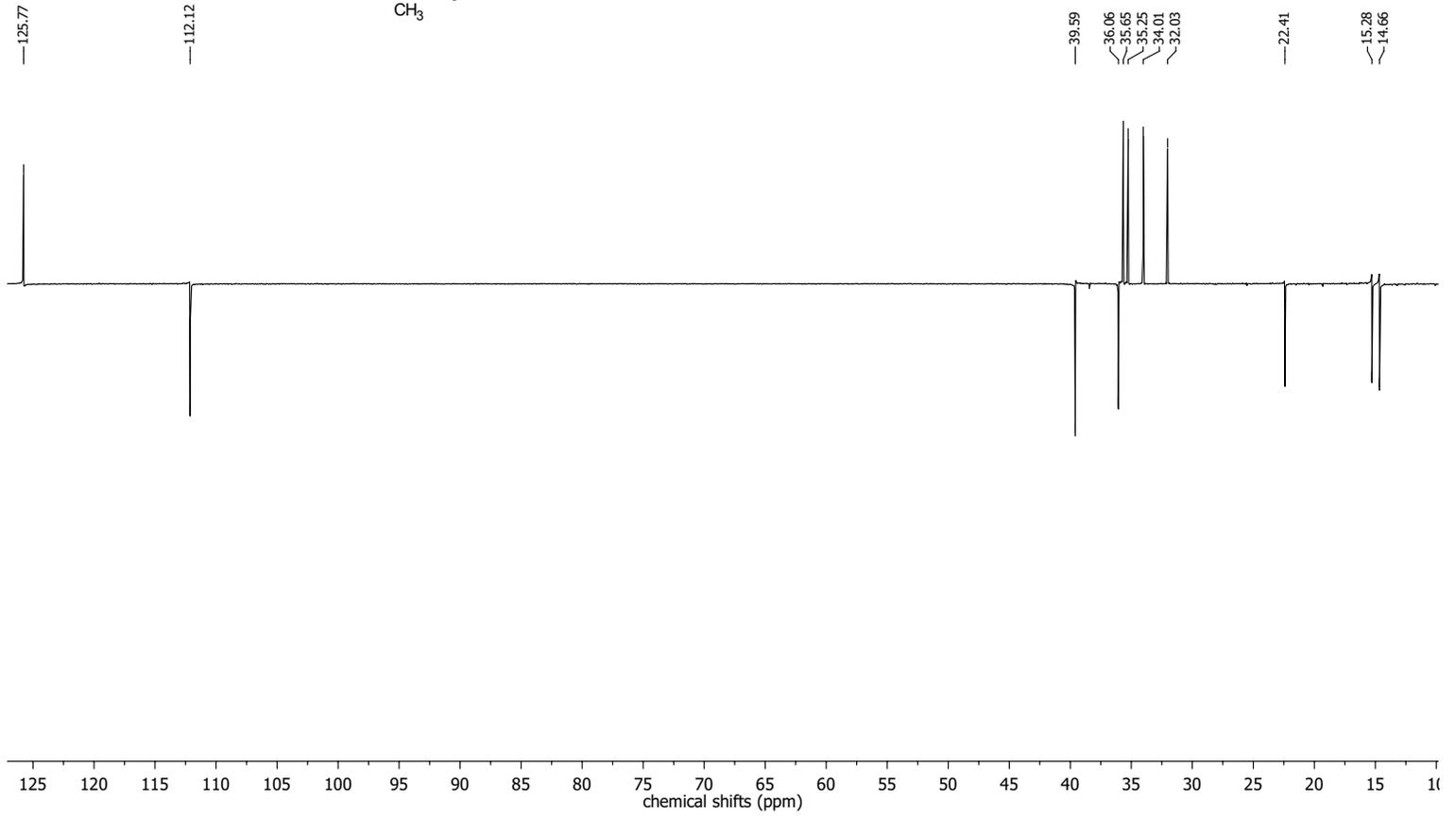
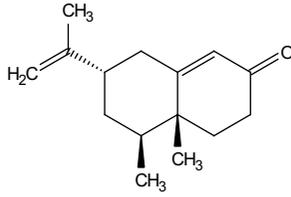
(4*R*,5*S*,7*S*)-4*α*,5-Dimethyl-7-(prop-1-en-2-yl)-4,4*α*,5,6,7,8-hexahydronaphthalen-2(3*H*)-on
(202)



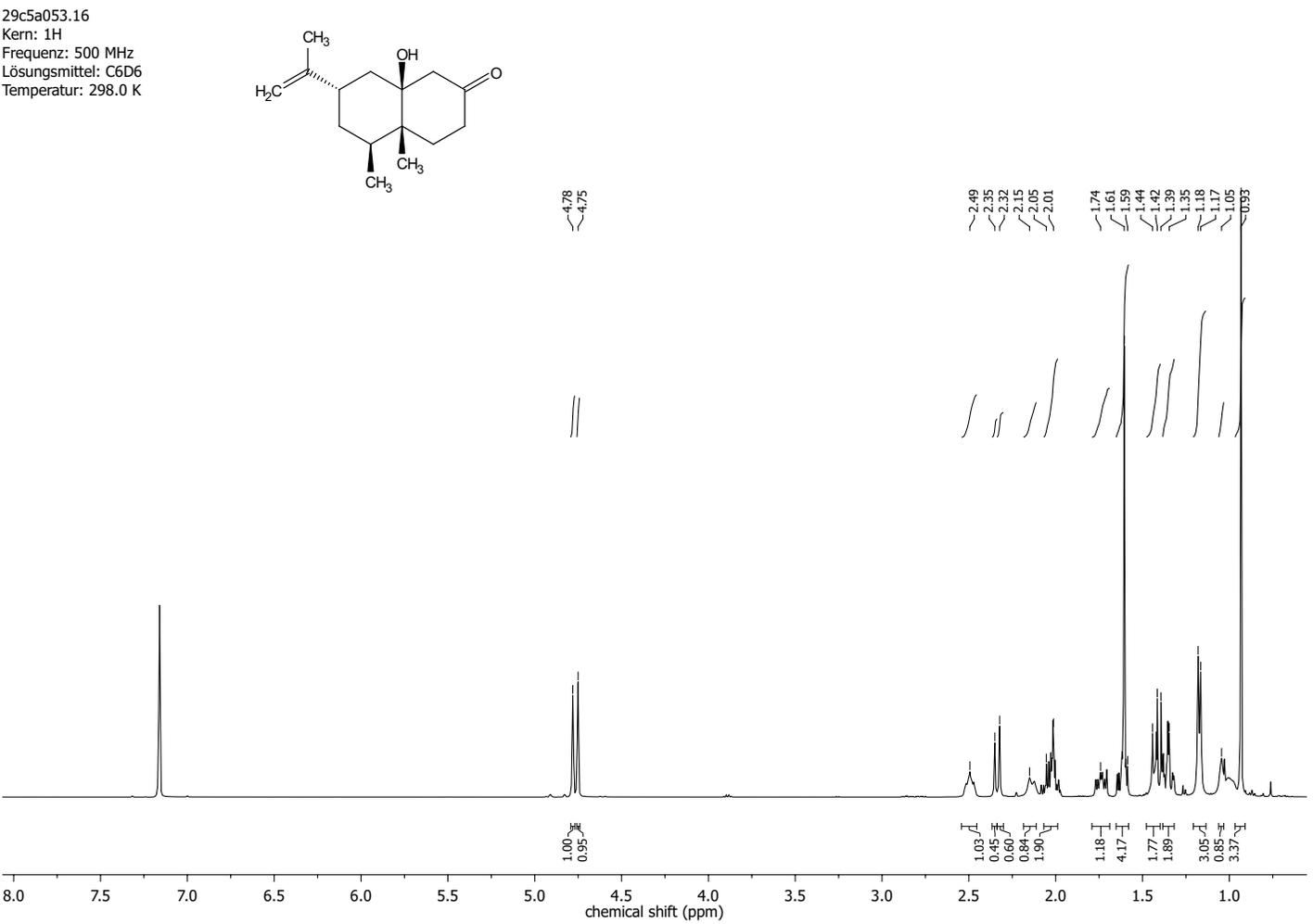
30p5a040.16
Kern: ^{13}C
Frequenz: 125 MHz
Lösungsmittel: C_6D_6
Temperatur: 298.0 K



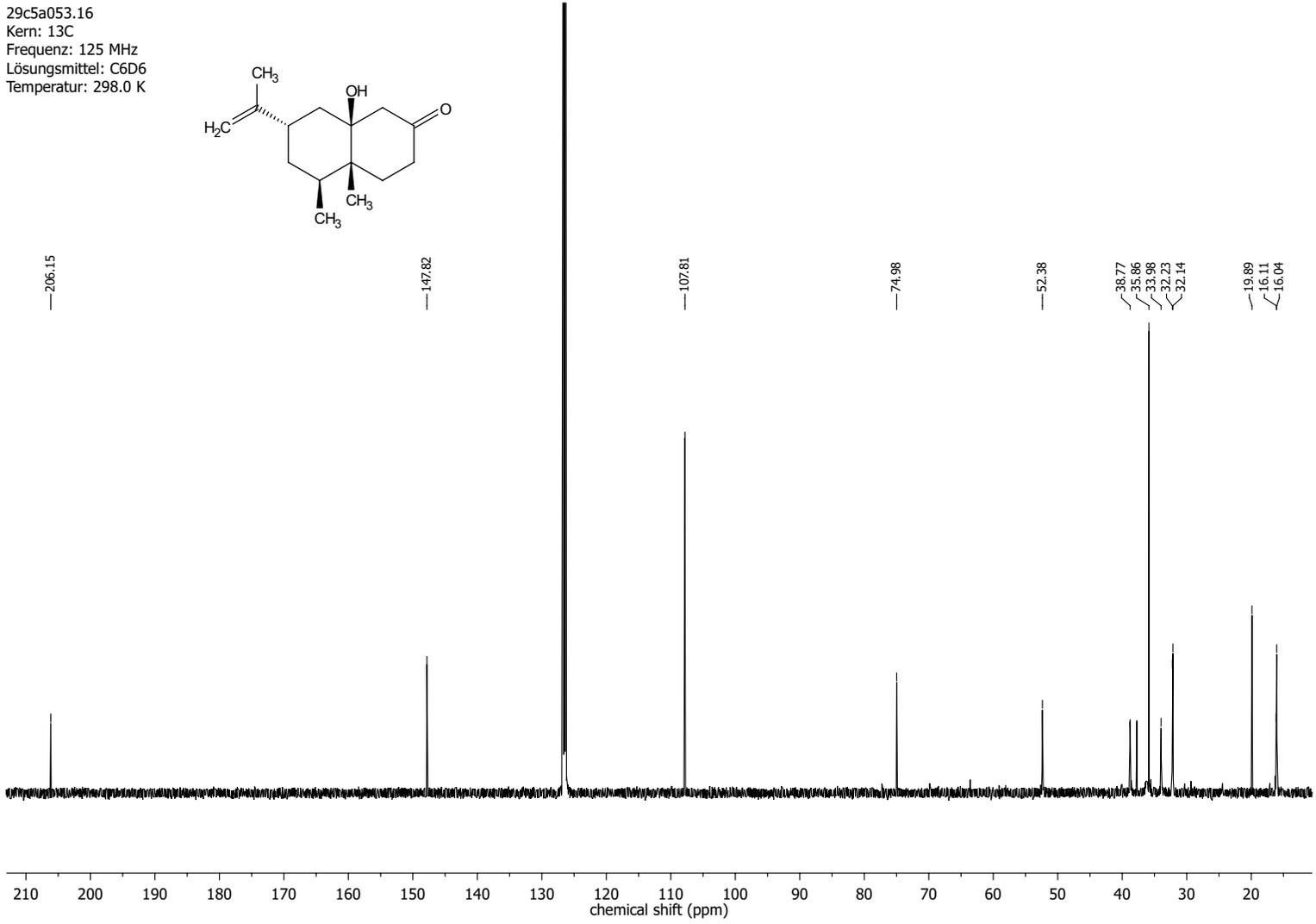
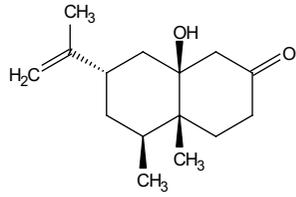
30p5a040.16
Kern: ^{13}C
Frequenz: 125 MHz
Lösungsmittel: C_6D_6
Temperatur: 298.0 K



(4 α R,5S,7S,8 α S)-8 α -Hydroxy-4 α ,5-dimethyl-7-(prop-1-en-2-yl)octahydronaphthalen-
2(1H)-on
(229)

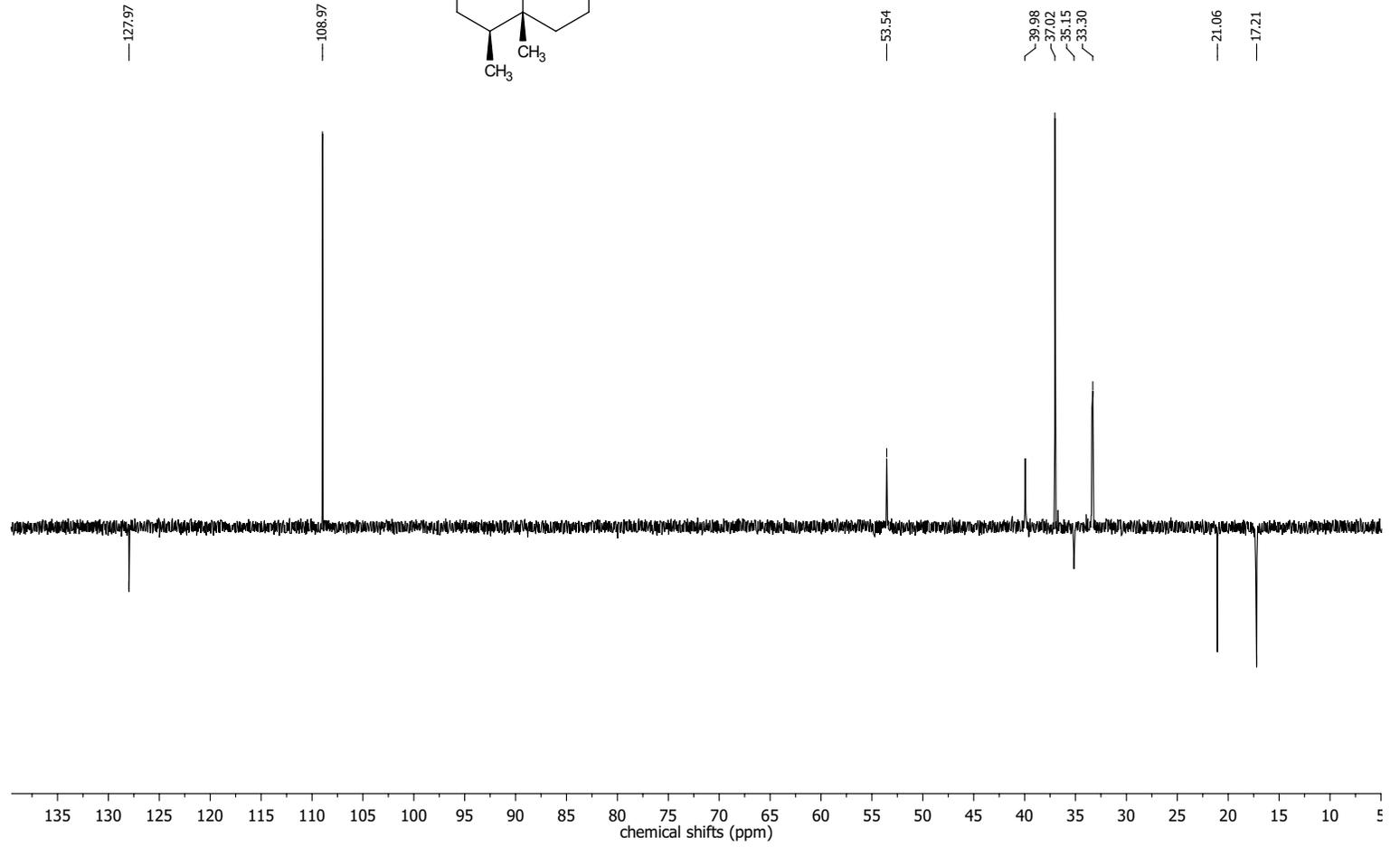
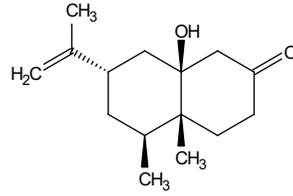


29c5a053.16
Kern: ^{13}C
Frequenz: 125 MHz
Lösungsmittel: C_6D_6
Temperatur: 298.0 K



235

29c5a053.16
Kern: 13C
Frequenz: 125 MHz
Lösungsmittel: C6D6
Temperatur: 298.0 K



(4 α S,5S,7S,8S)-7,8-Dimethyl-5-(prop-1-en-2-yl)-4,4 α ,5,6,7,8-hexahydronaphthalen-2(3H)-on
(232)

Position	δ_C [ppm]	δ_H [ppm]	mult.	J [Hz]
1	166.67			
2	44.71	1.92	m	
3	34.44	1.48	m	
4	31.76	1.11; 1.72	m	
5	46.92	1.94	m	
6	35.12	2.06	m	
7	20.73	0.9	d	10.0
8	19.51	0.76	d	10.0
9	126.83	4.68	d	35.0
10	146.33			
11	17.96	1.44	s	
12	26.50	1.15; 1.63	m	
13	36.34	1.97; 2.29	m	
14	197.16			
15	126.83	5.97	s	

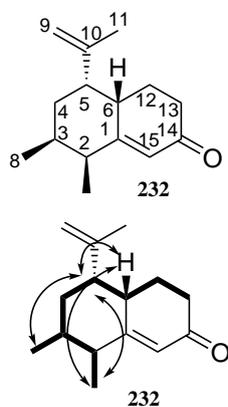
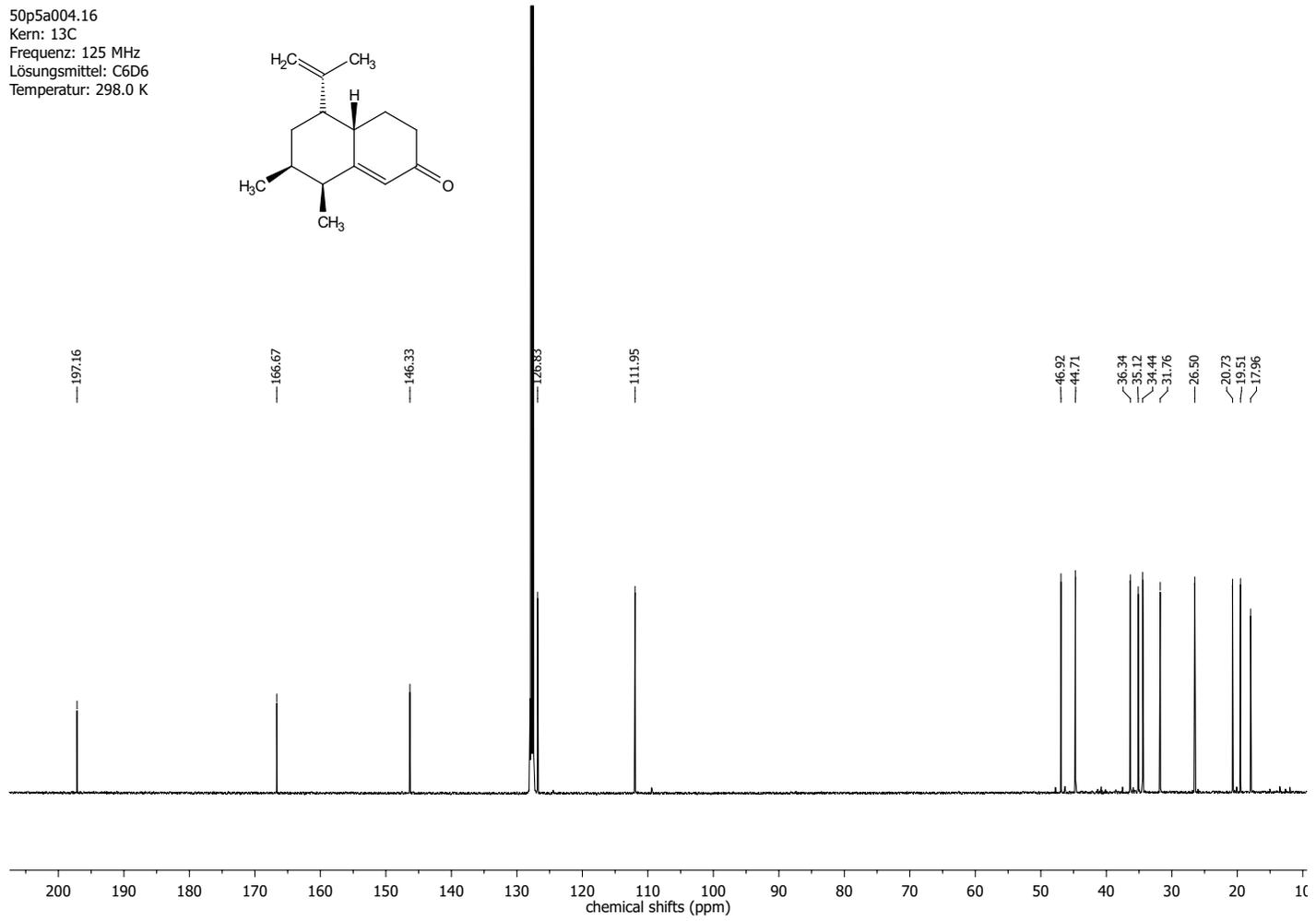
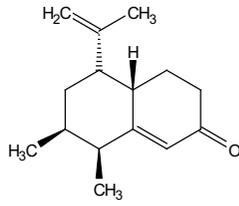
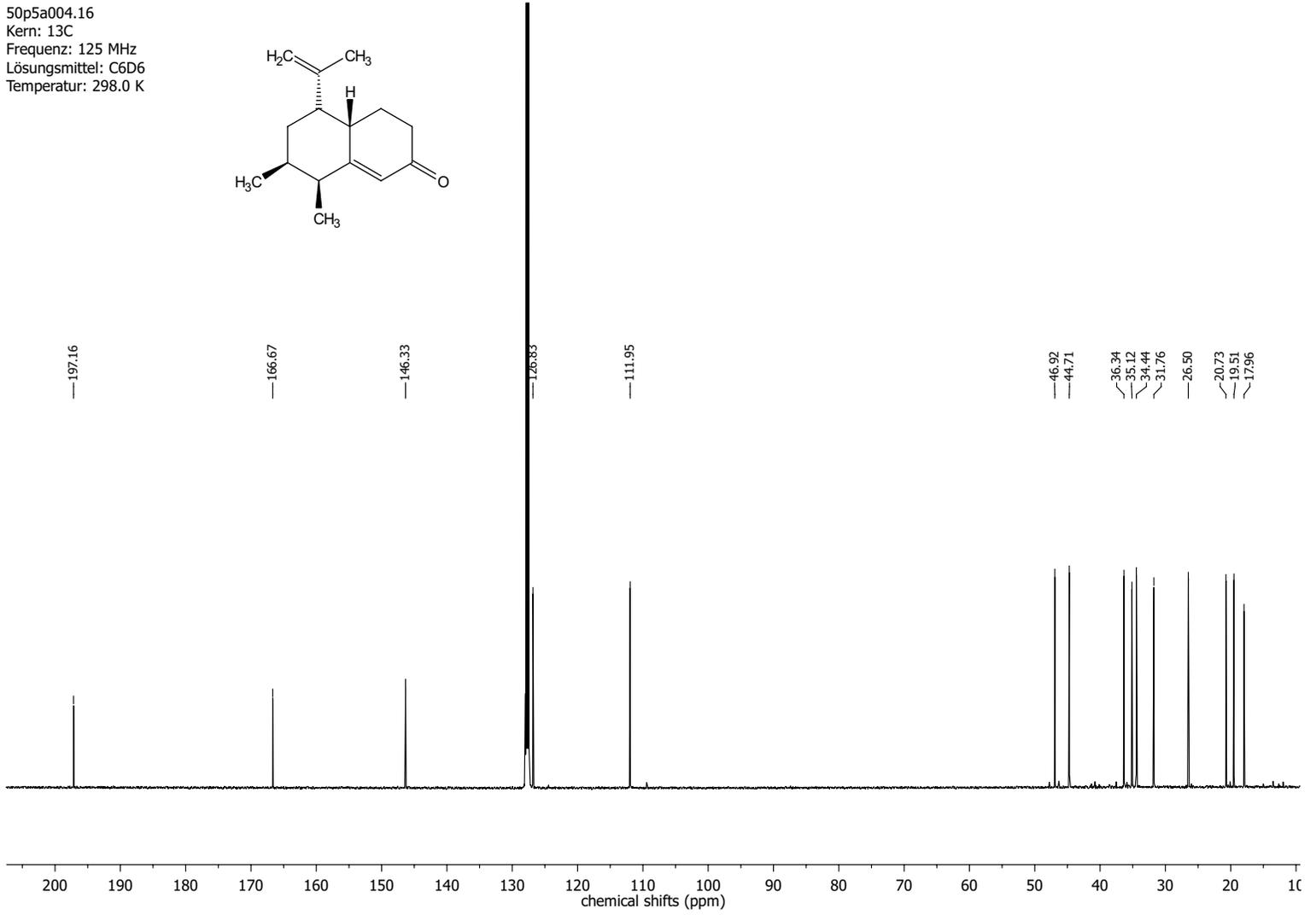
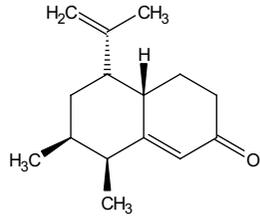


Abbildung 51: COSY-, HMBC- und NOESY-Korrelation von Keton **232** und NMR-Zuordnung. Dicke Linien sind COSY-Korrelationen. Einfache Pfeile sind HMBC-Korrelationen und zweifache Pfeile sind NOESY-Korrelationen. Dicke Linien sind COSY-Korrelationen. Einfache Pfeile sind HMBC-Korrelationen und zweifache Pfeile sind NOESY-Korrelationen. Bicyklus **232** ist ein Nebenprodukt (1 %) von der obigen basenkatalysierten Robinsonanellierung. 49p5b004.16

50p5a004.16
Kern: ^{13}C
Frequenz: 125 MHz
Lösungsmittel: C_6D_6
Temperatur: 298.0 K

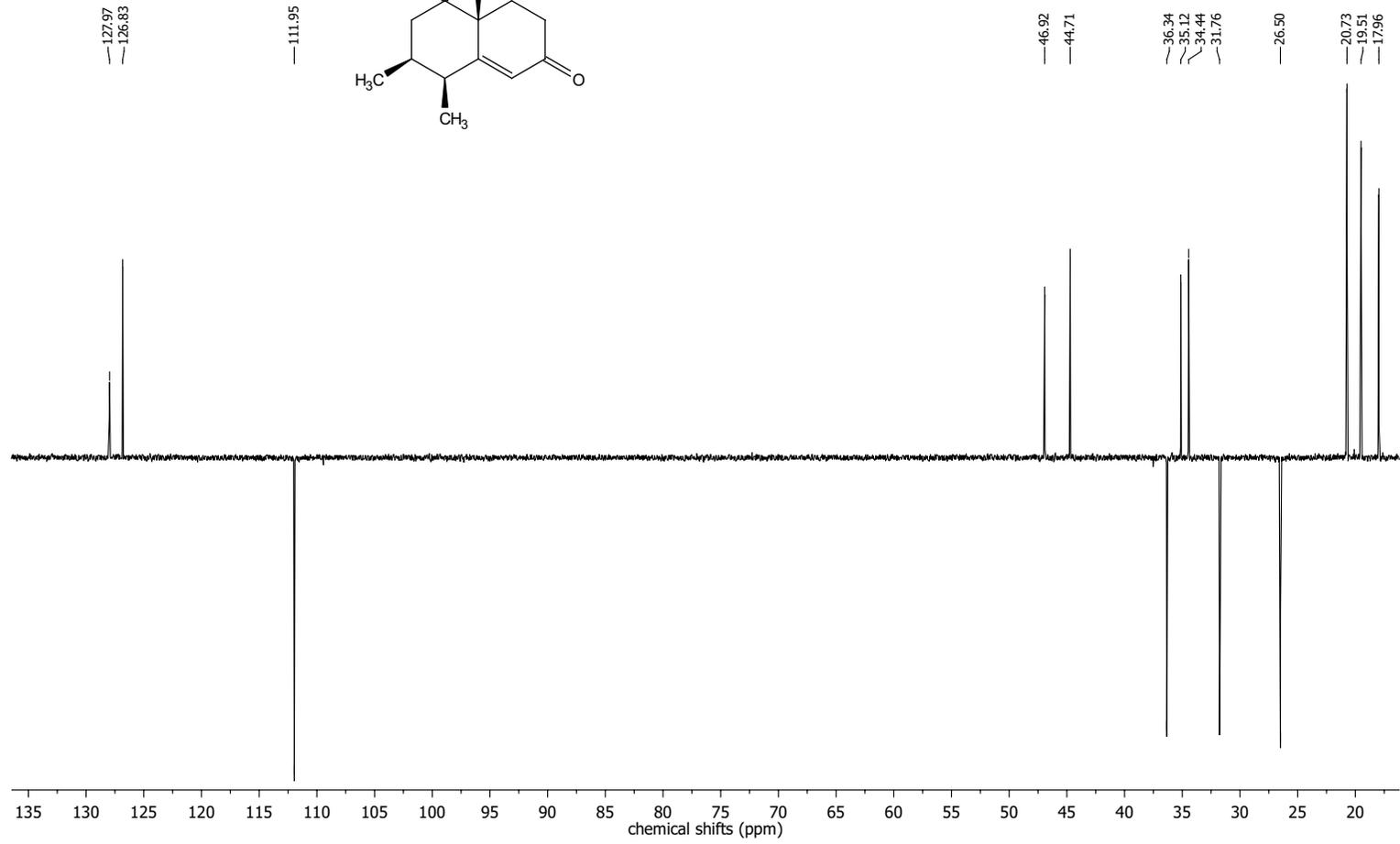


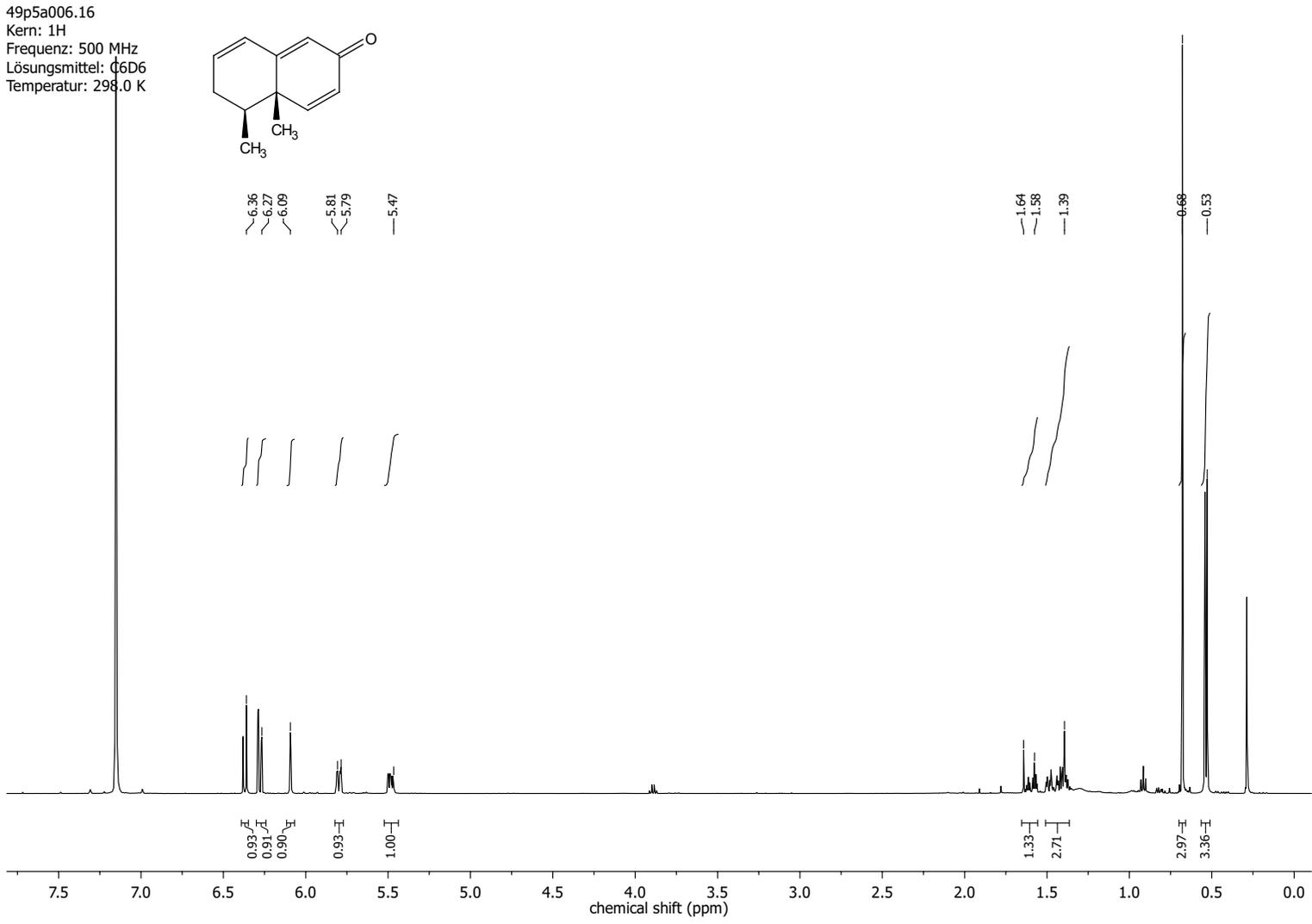
50p5a004.16
Kern: ^{13}C
Frequenz: 125 MHz
Lösungsmittel: C_6D_6
Temperatur: 298.0 K



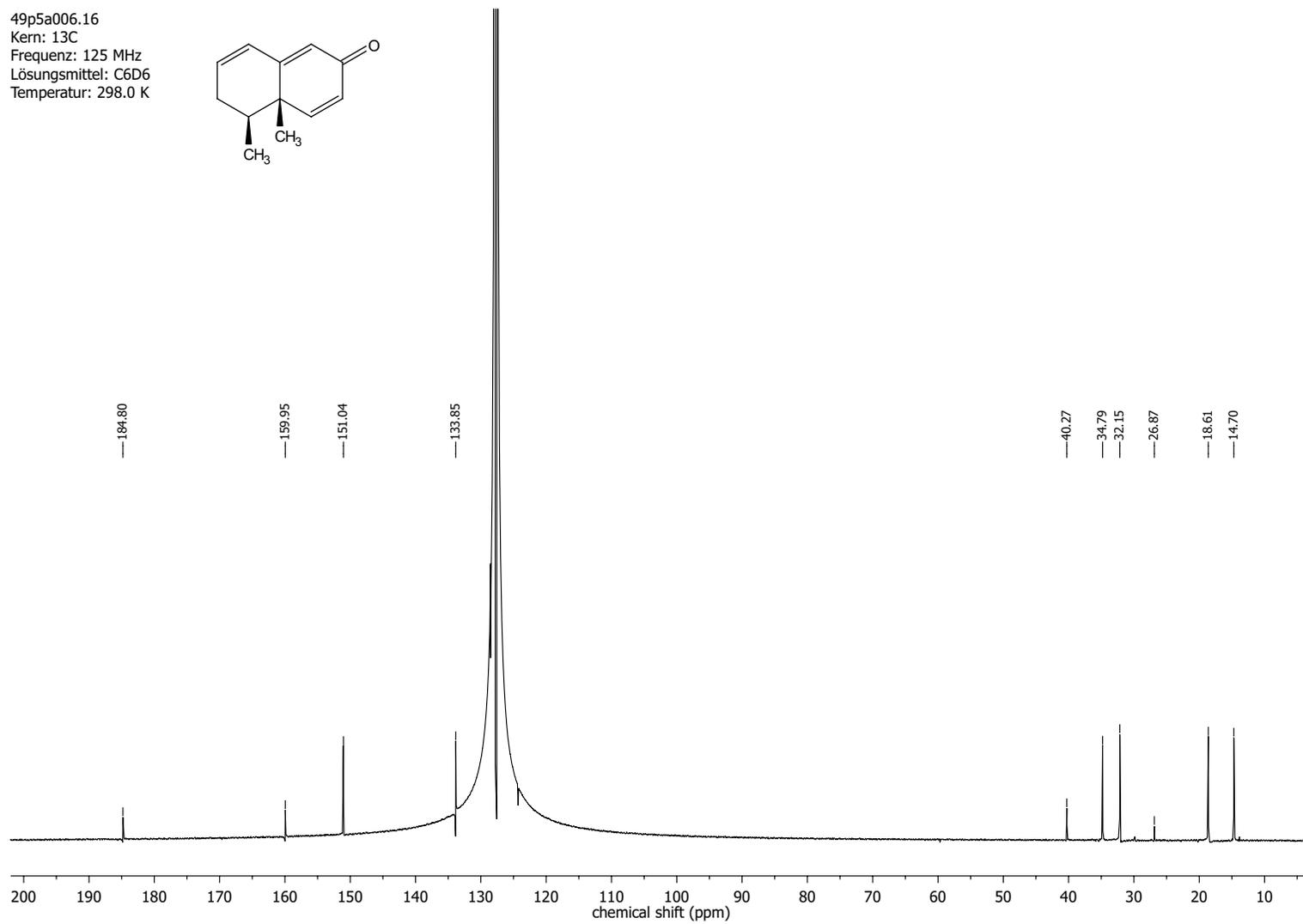
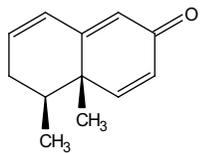
239

50p5a004.16
Kern: 13C
Frequenz: 125 MHz
Lösungsmittel: C6D6
Temperatur: 298.0 K

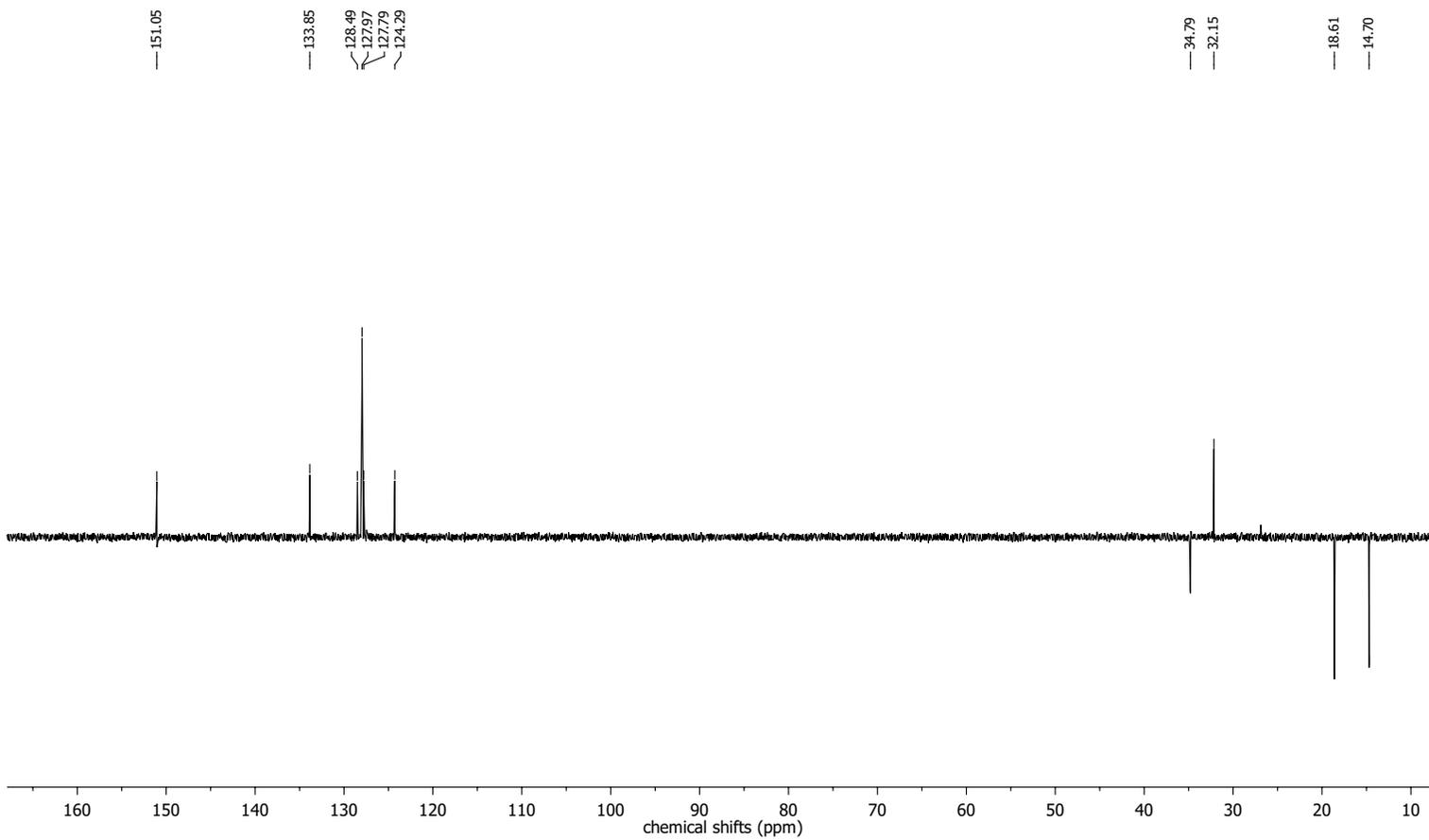
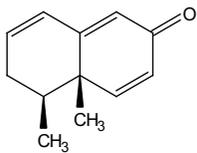


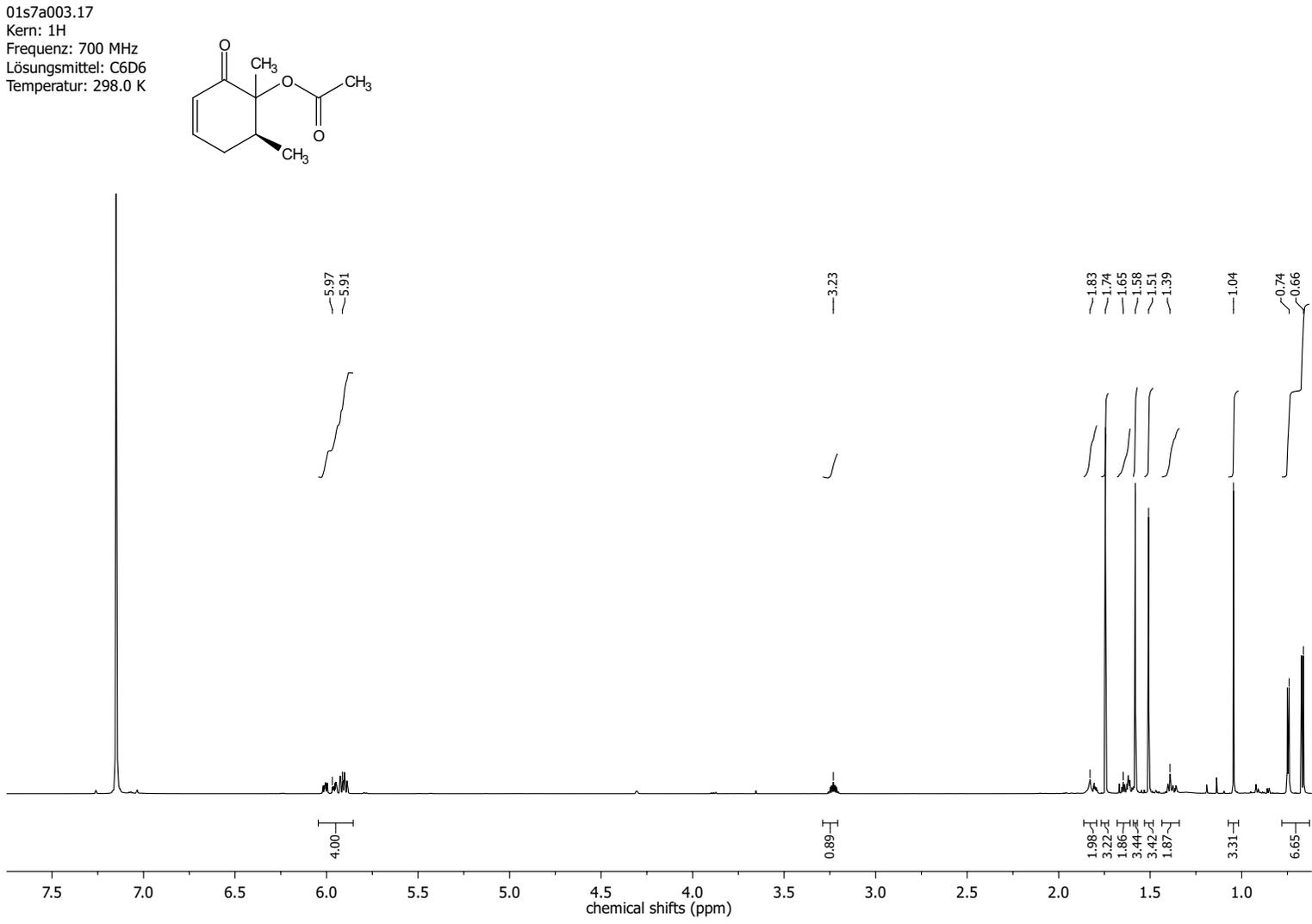
(4*S*,5*S*)-4,5-Dimethyl-5,6-dihydronaphthalen-2(4*H*)-on (298)

49p5a006.16
Kern: 13C
Frequenz: 125 MHz
Lösungsmittel: C6D6
Temperatur: 298.0 K

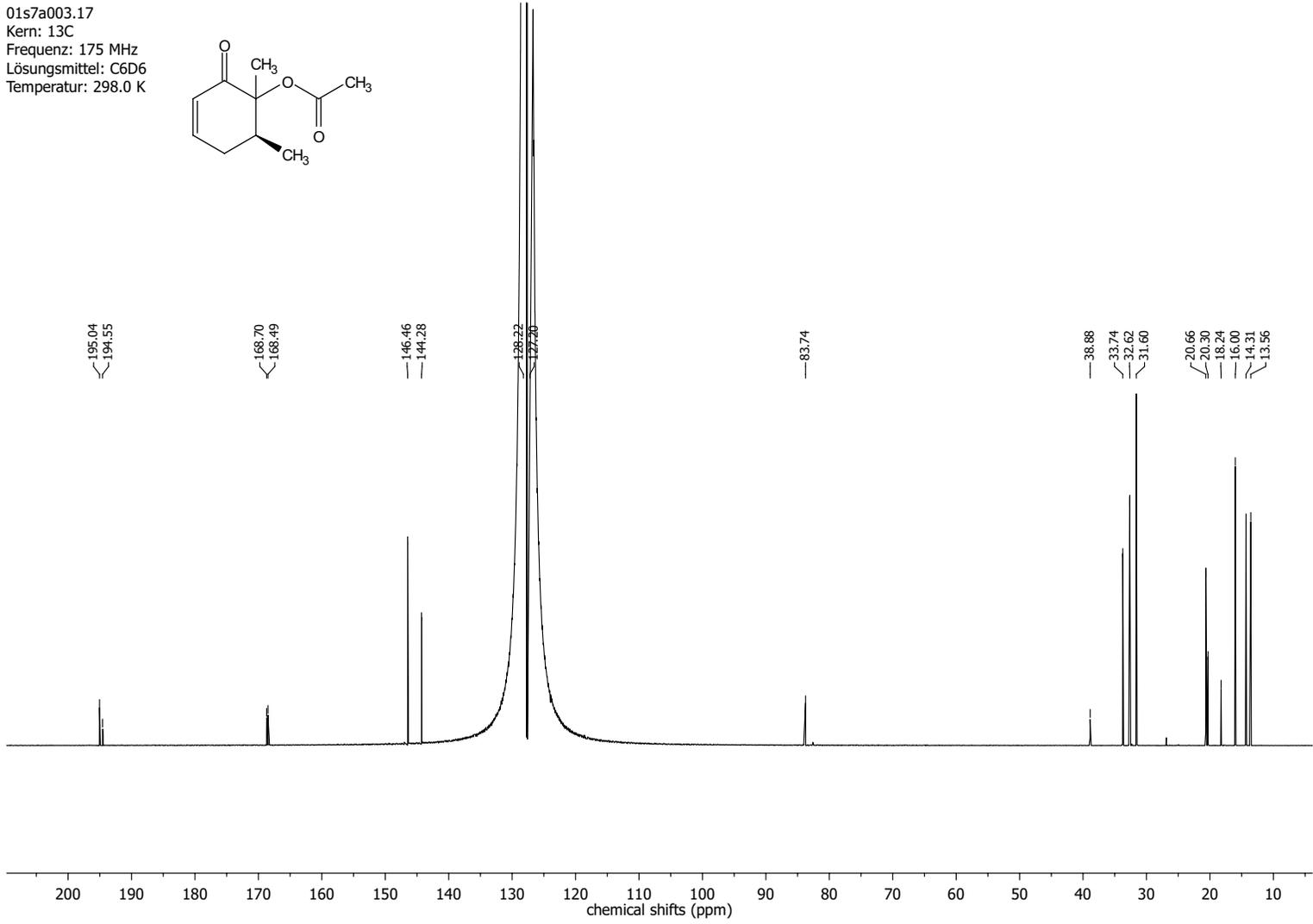
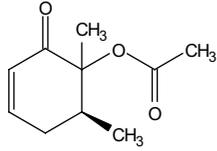


49p5a006.16
Kern: ^{13}C
Frequenz: 125 MHz
Lösungsmittel: C_6D_6
Temperatur: 298.0 K



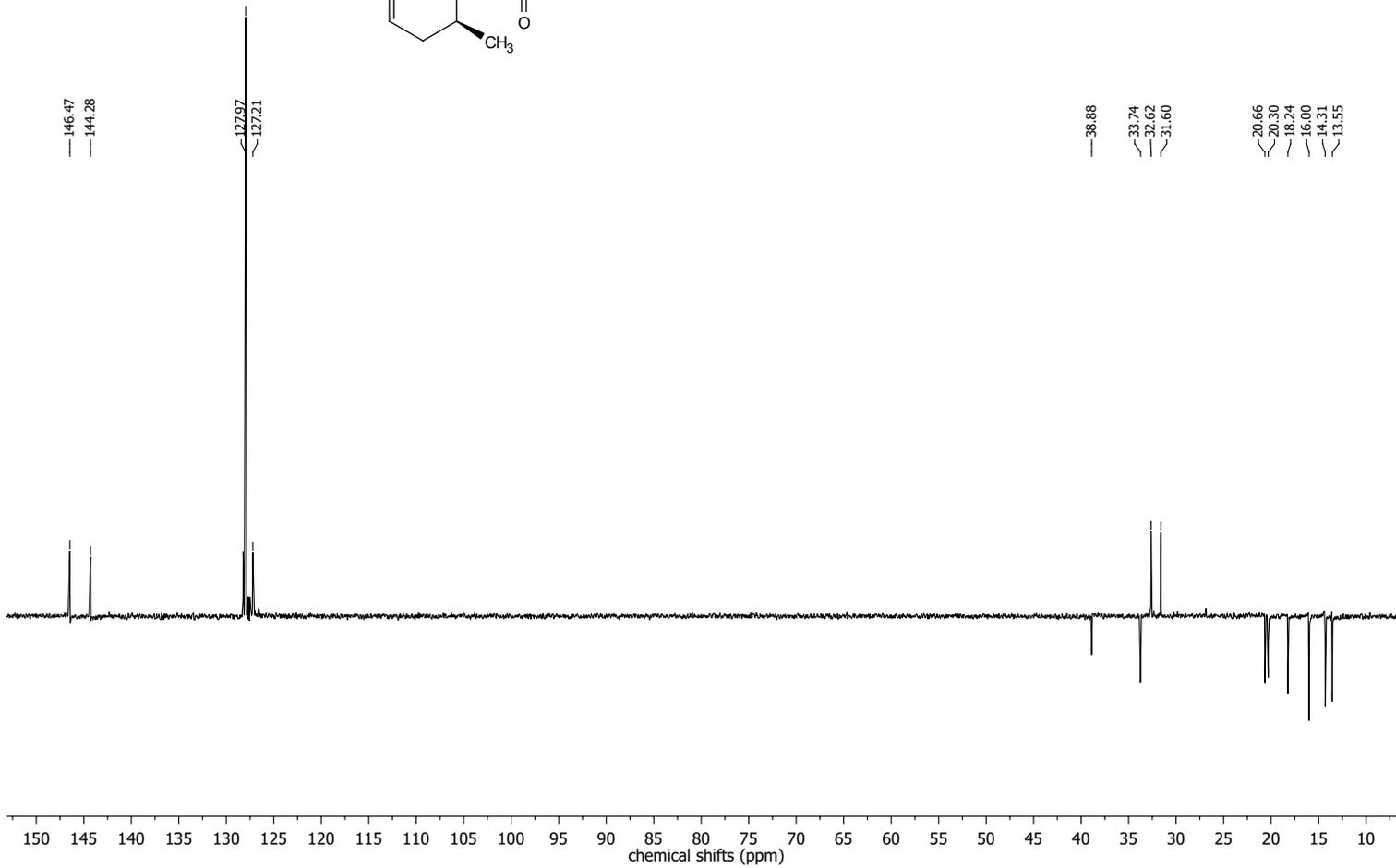
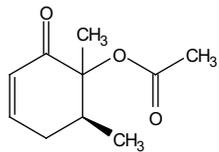
(6S)-1,6-Dimethyl-2-oxocyclohex-3-en-1-yl acetat (299)

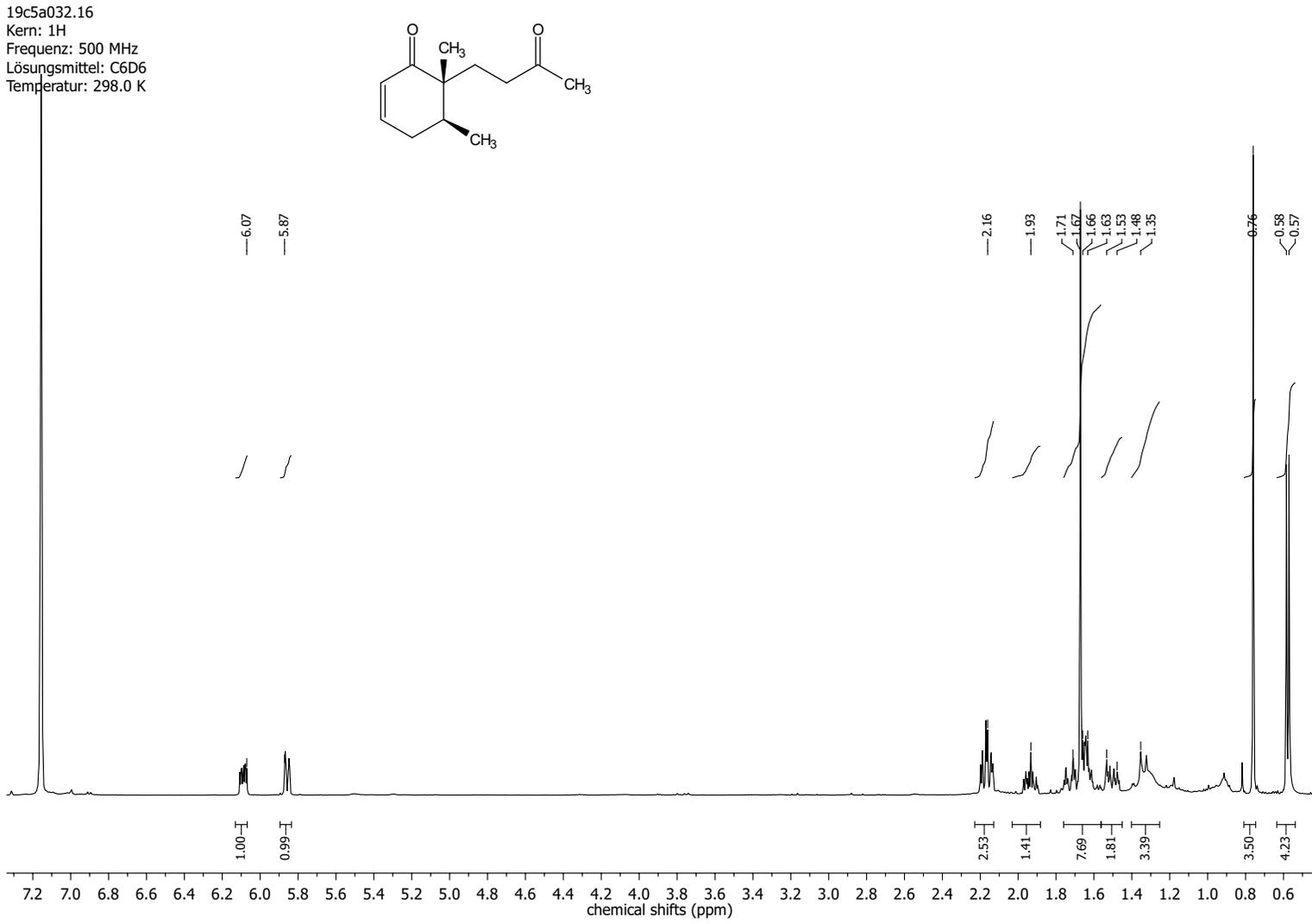
01s7a003.17
Kern: 13C
Frequenz: 175 MHz
Lösungsmittel: C6D6
Temperatur: 298.0 K

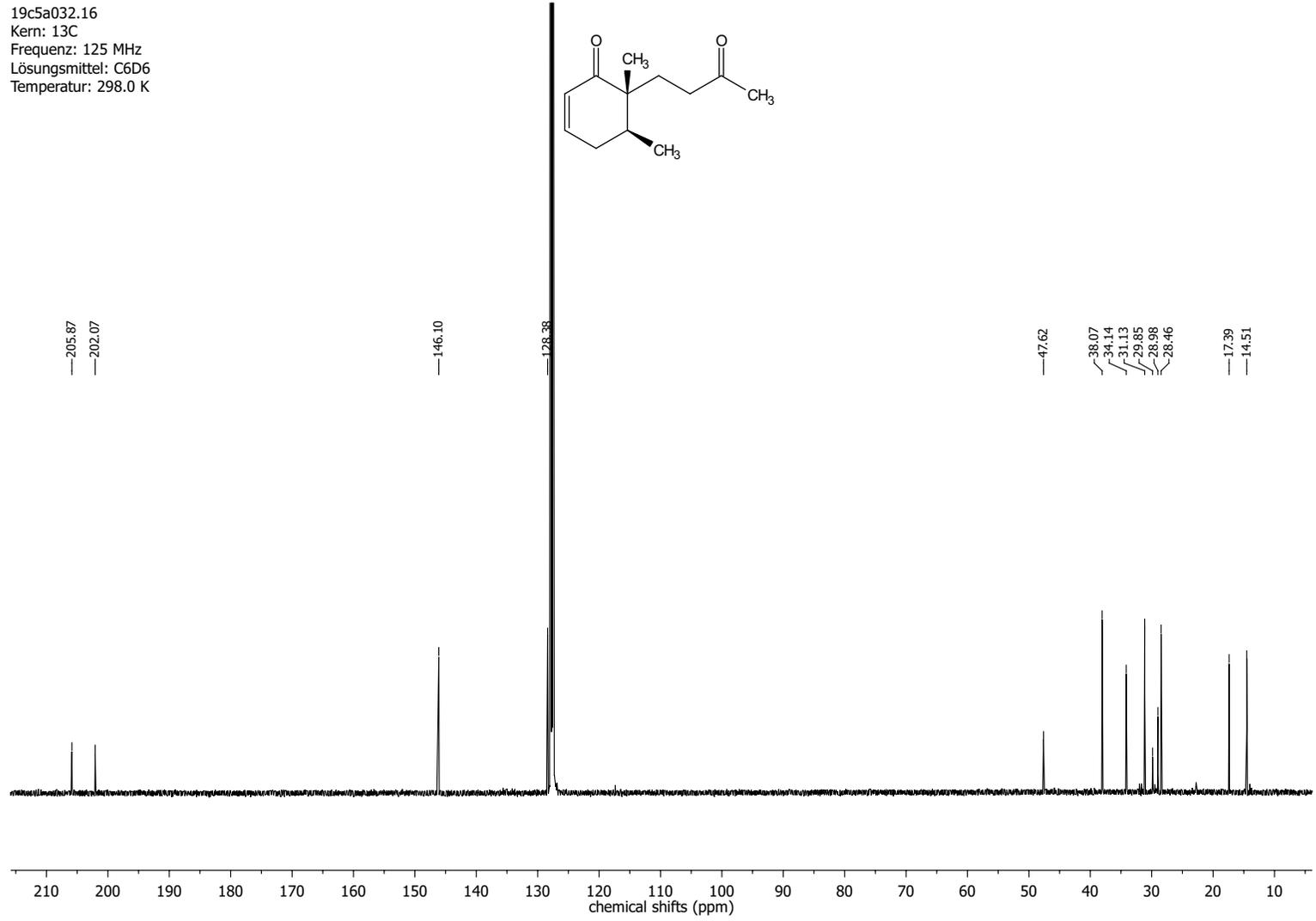


245

01s7a003.17
Kern: 13C
Frequenz: 175MHz
Lösungsmittel: C6D6
Temperatur: 298.0 K

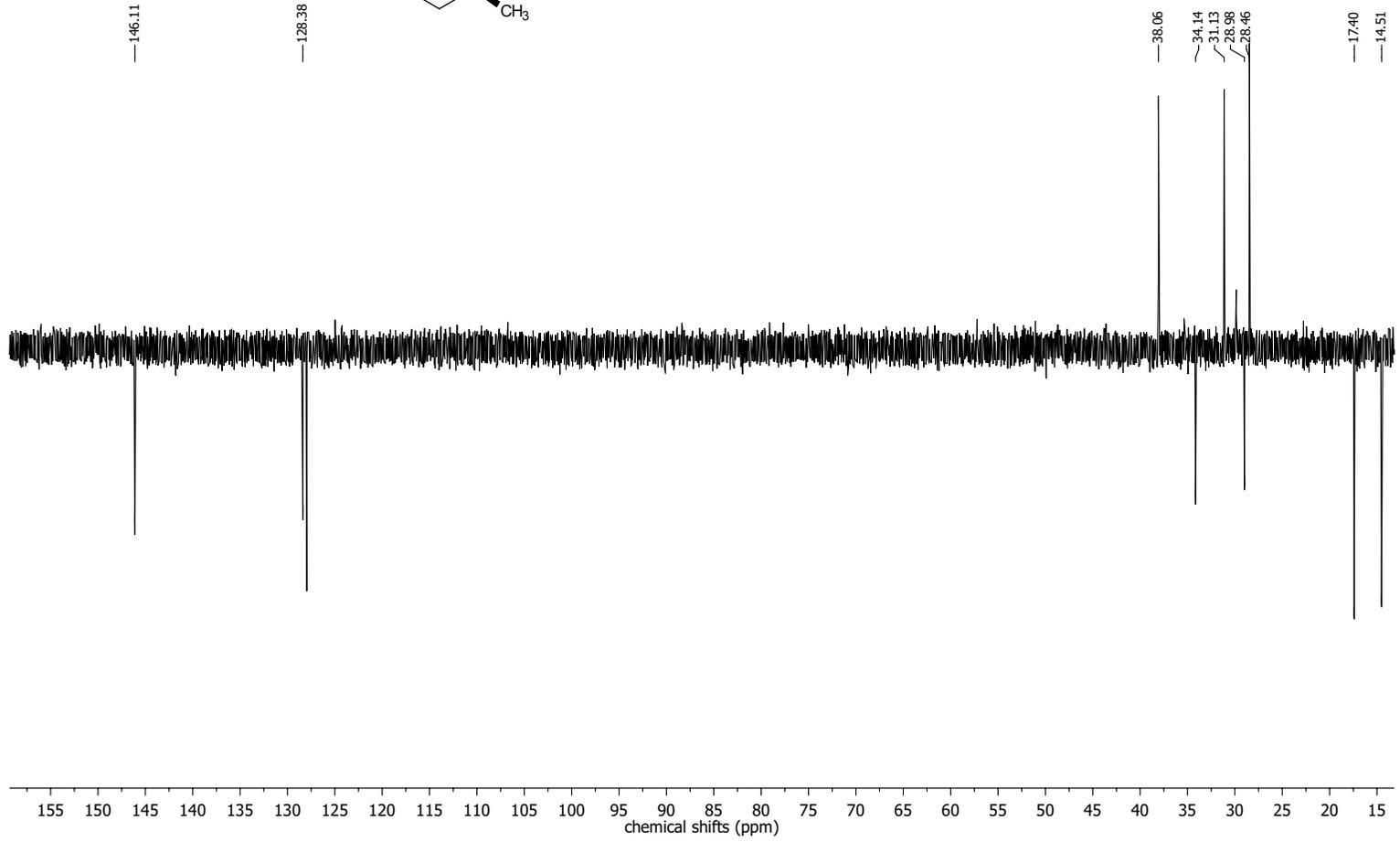
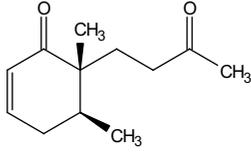


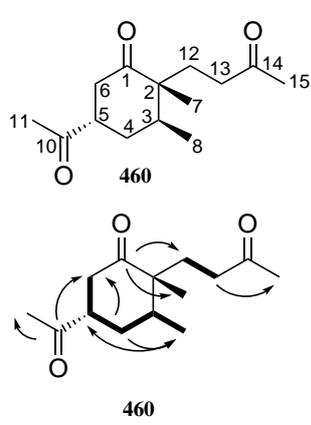
(5*S*,6*R*)-5,6-Dimethyl-6-(3-oxobutyl)cyclohex-2-enon (240)



248

19c5a032.16
Kern: 13C
Frequenz: 125 MHz
Lösungsmittel: C6D6
Temperatur: 298.0 K



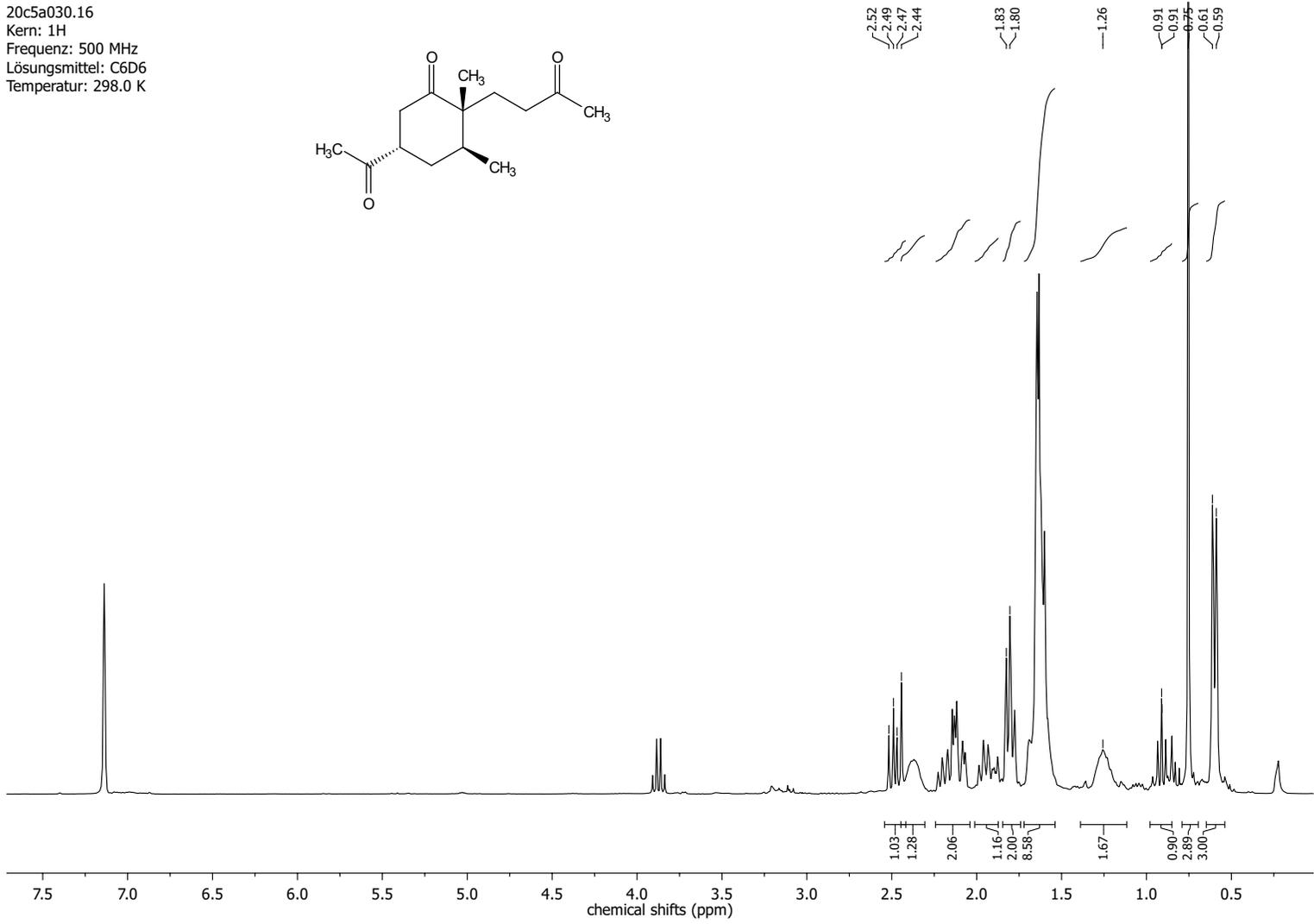
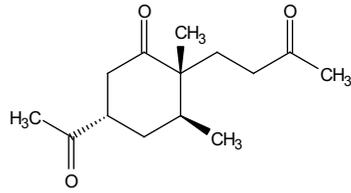
(2*R*,3*S*,5*S*)-5-Acetyl-2,3-dimethyl-2-(3-oxobutyl)cyclohexan-1-on (460)


Position	δ_C [ppm]	δ_H [ppm]	mult.	J [Hz]
1	211.85			
2	50.60			
3	27.14	1.64	m	
4	29.82	1.26; 1.64	m	
5	46.44	2.44	m	
6	38.51	2.13; 2.50	dd	14.3; 8.0
7	18.64	0.75	s	
8	15.43	0.61	d	10.0
10	207.60			
11	35.63	1.61	m	
12	29.82	1.82	m	
13	37.87	1.96 2.18	m	
14	206.11			
15	29.12	1.67 m		

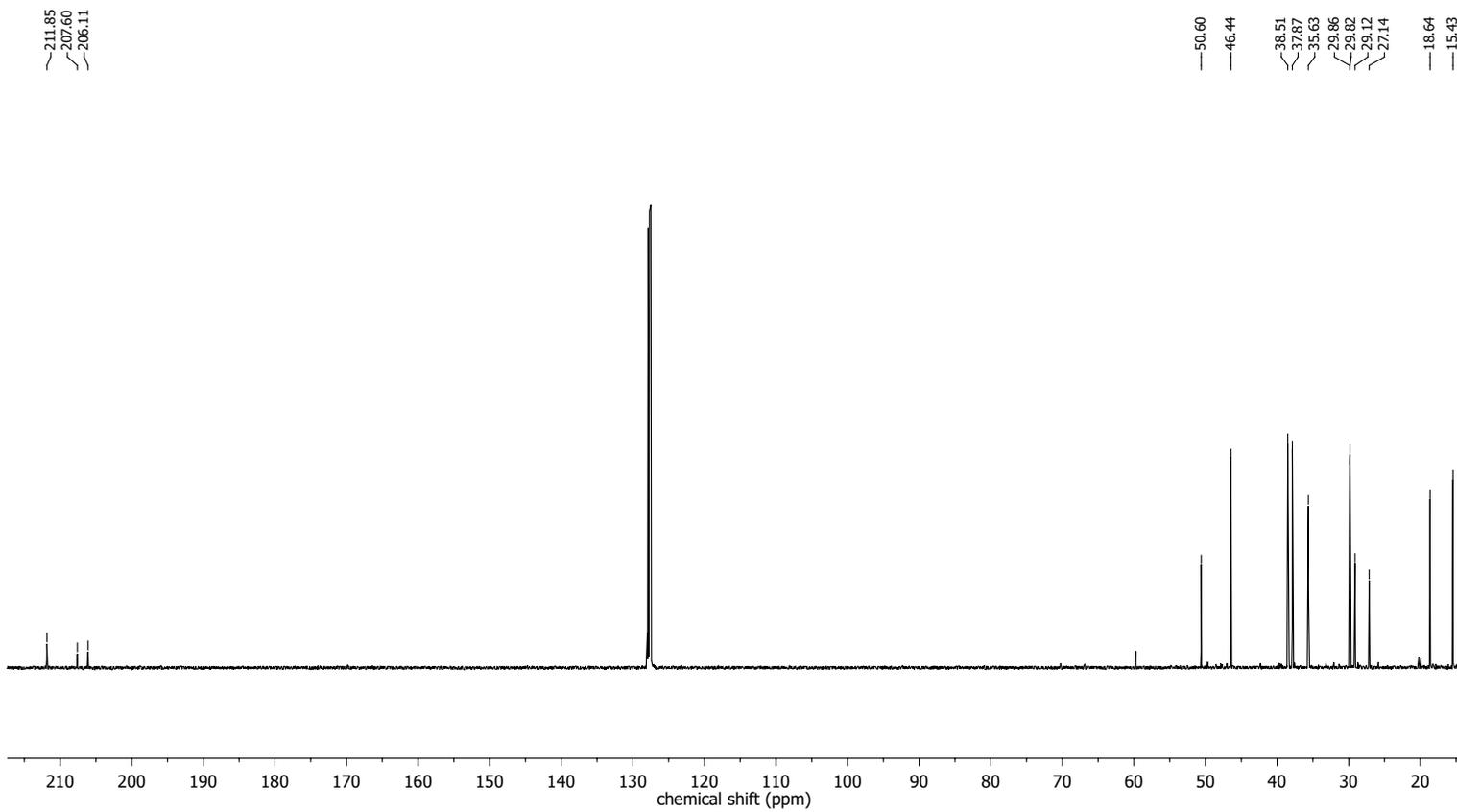
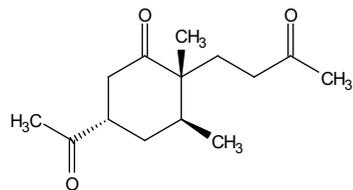
Abbildung 52: COSY-, HMBC- und NOESY-Korrelation von Triketon **460** und NMR-Zuordnung. Dicke Linien sind COSY-Korrelationen. Einfache Pfeile sind HMBC-Korrelationen und zweifache Pfeile sind NOESY-Korrelationen. Dicke Linien sind COSY-Korrelationen. Einfache Pfeile sind HMBC-Korrelationen und zweifache Pfeile sind NOESY-Korrelationen. Triketon **460** ist ein Nebenprodukt der Ozonolyse von Enon **215**. 20c5a030.16

250

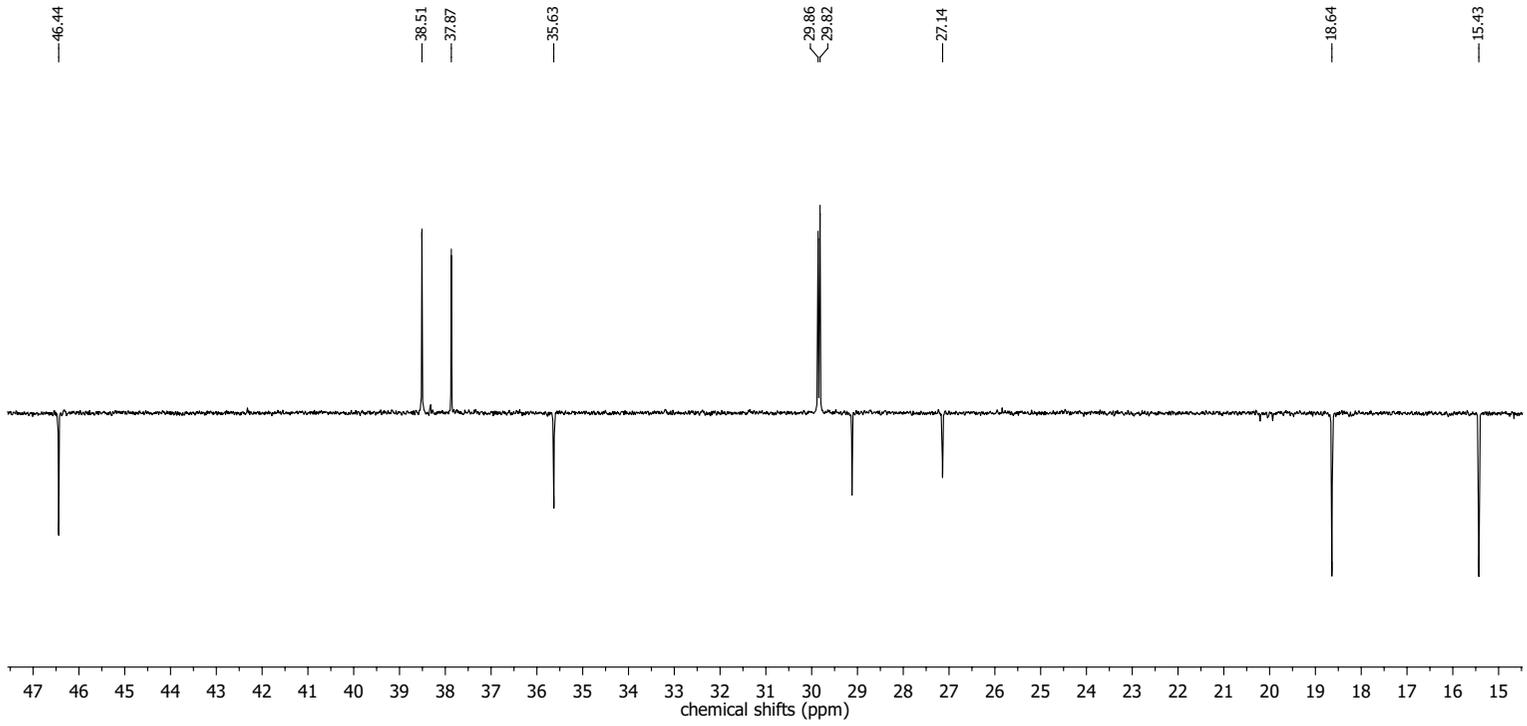
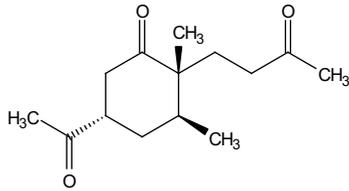
20c5a030.16
Kern: 1H
Frequenz: 500 MHz
Lösungsmittel: C6D6
Temperatur: 298.0 K



20c5a030.16
Kern: ^{13}C
Frequenz: 125 MHz
Lösungsmittel: C_6D_6
Temperatur: 298.0 K

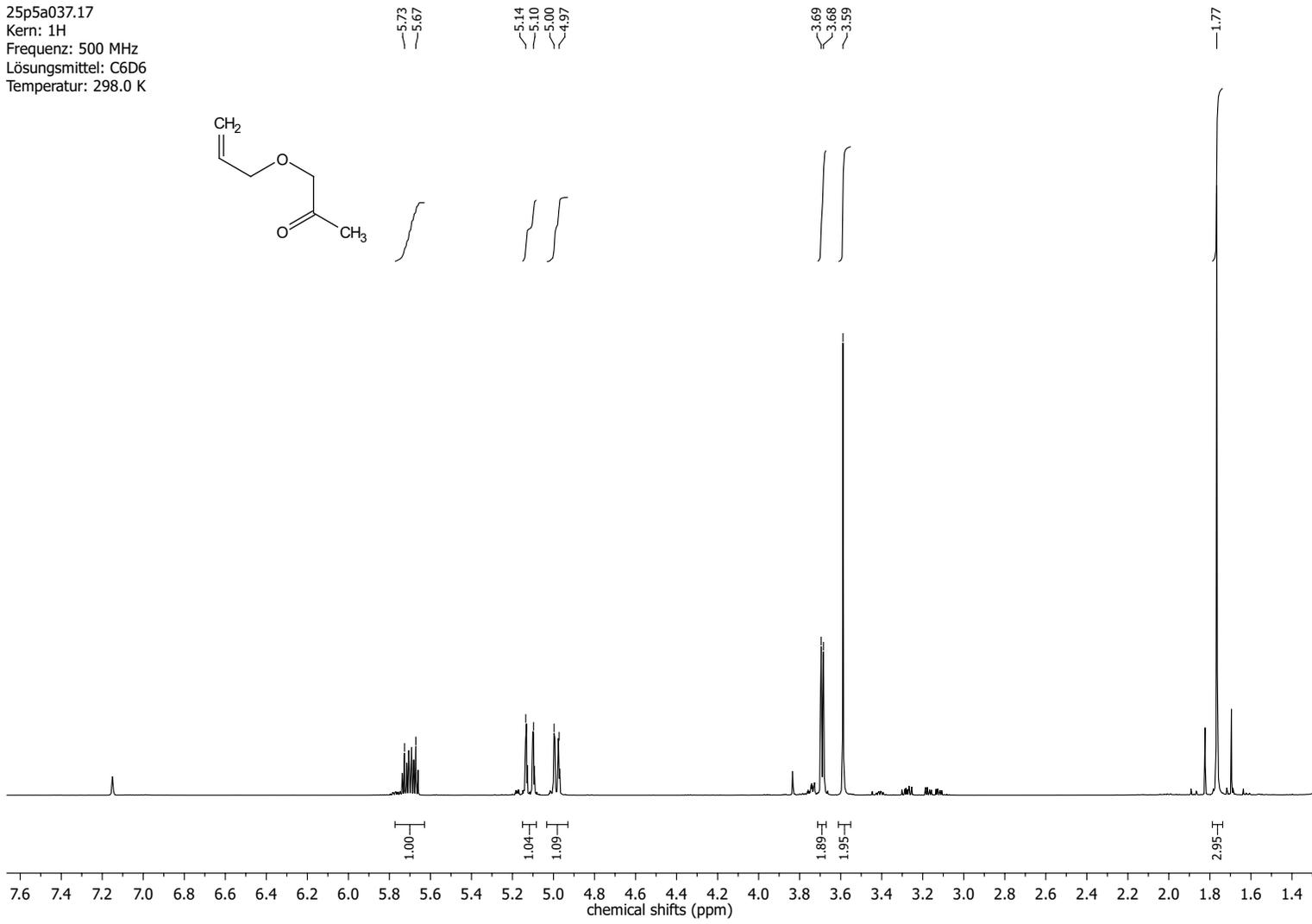


20c5a030.16
Kern: ^{13}C
Frequenz: 125 MHz
Lösungsmittel: C_6D_6
Temperatur: 298.0 K

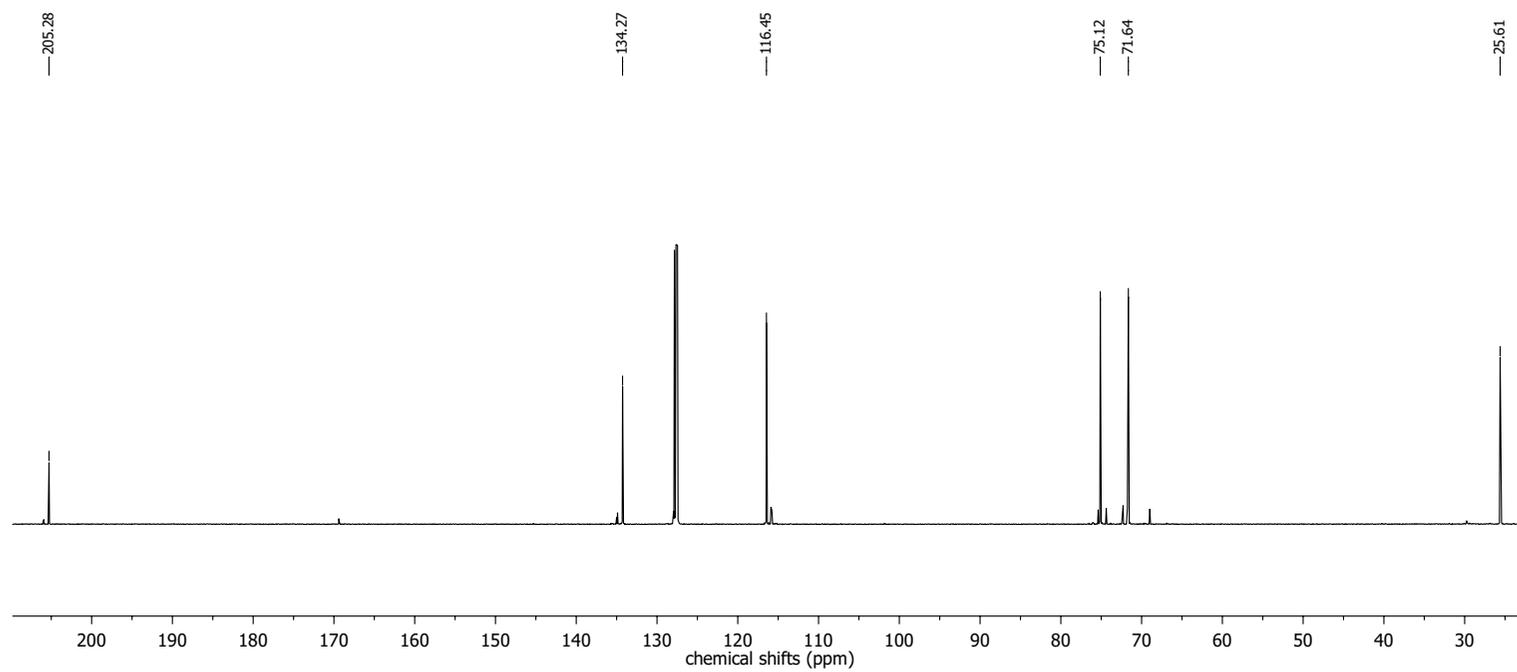
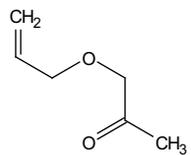


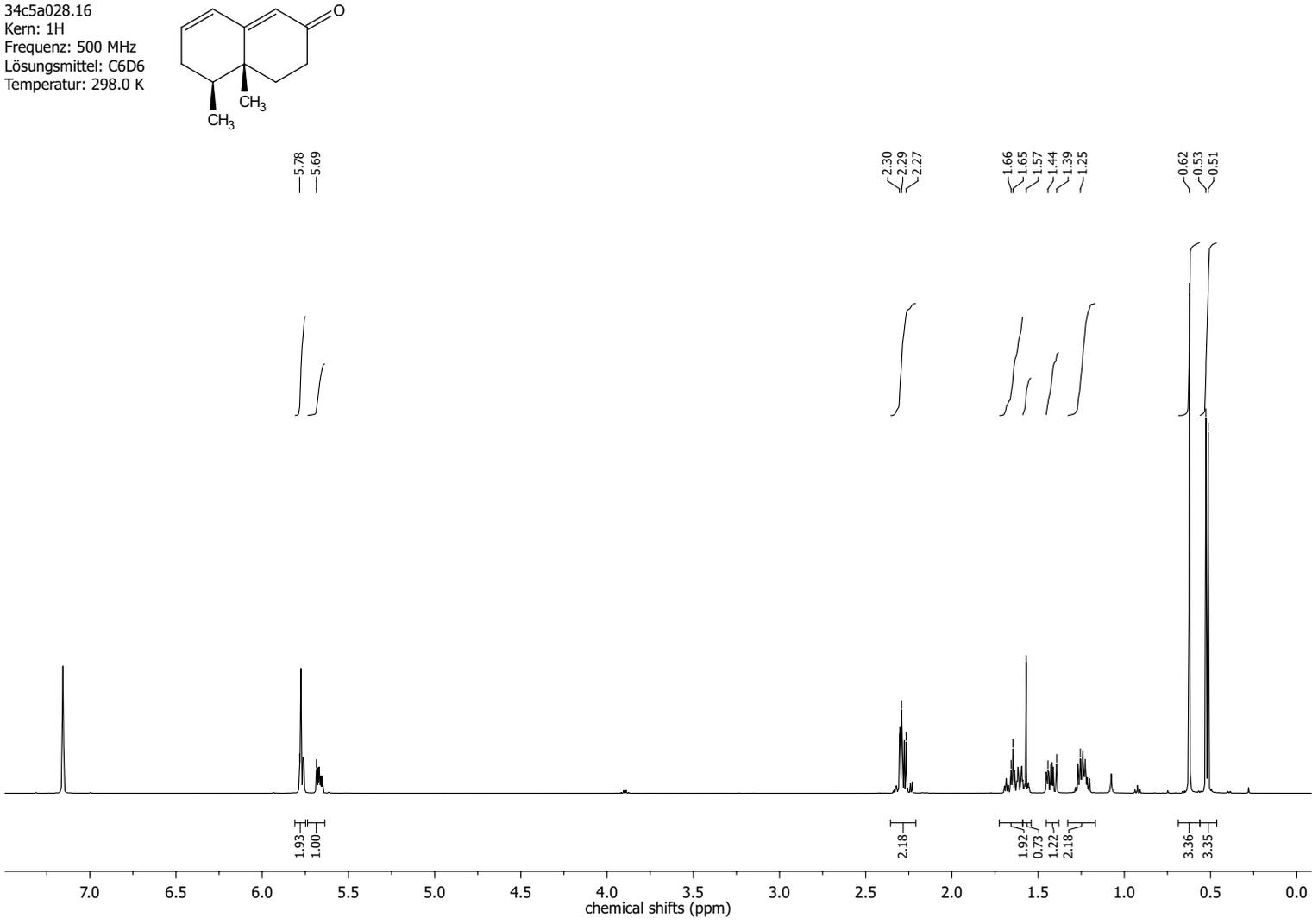
1-(Allyloxy)propan-2-on (289)

25p5a037.17
Kern: 1H
Frequenz: 500 MHz
Lösungsmittel: C6D6
Temperatur: 298.0 K

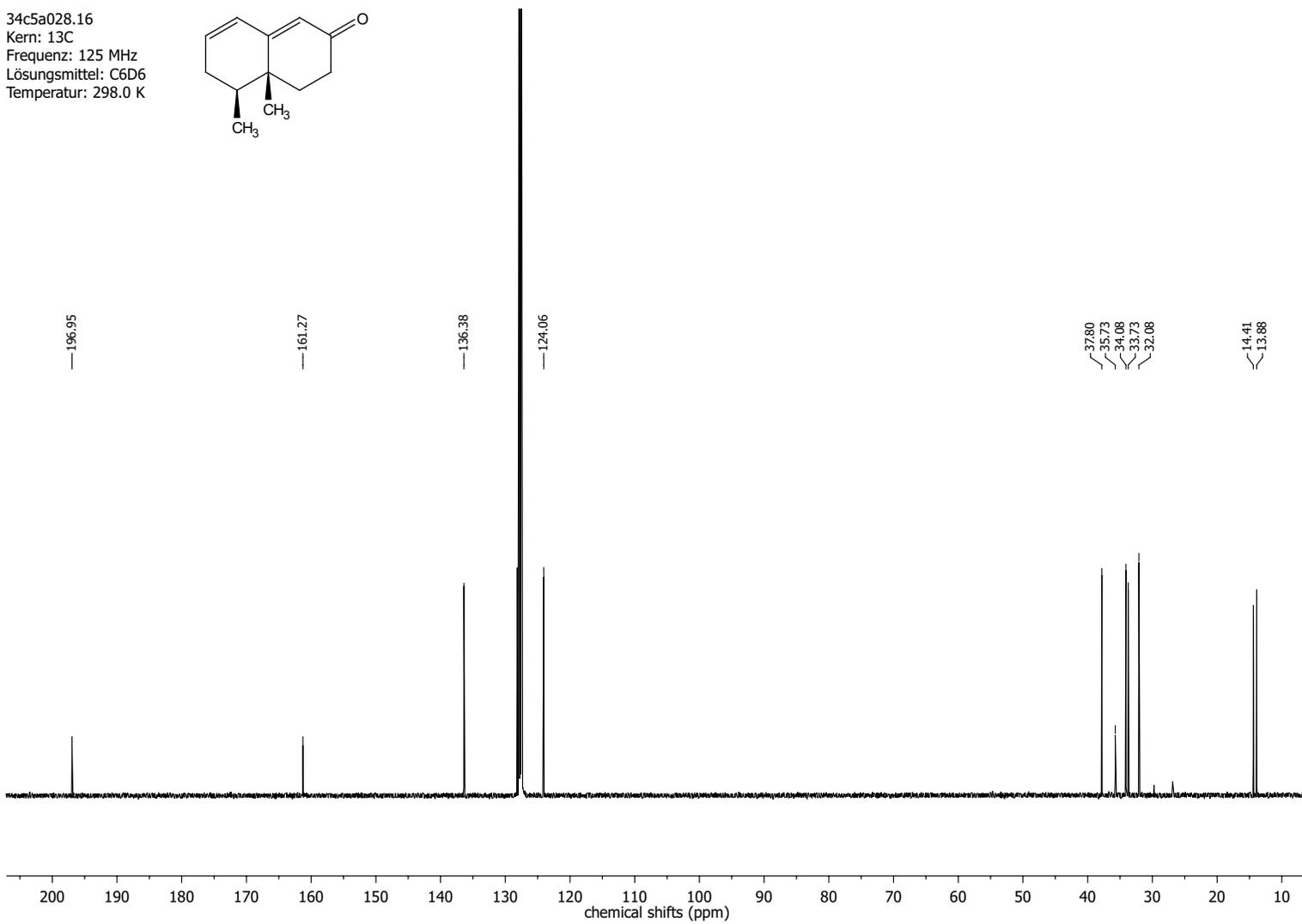
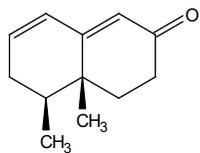


Nucleus: ^1H
Frequency: 500 MHz
Solvent: C_6D_6
Temperature: 298.0 K

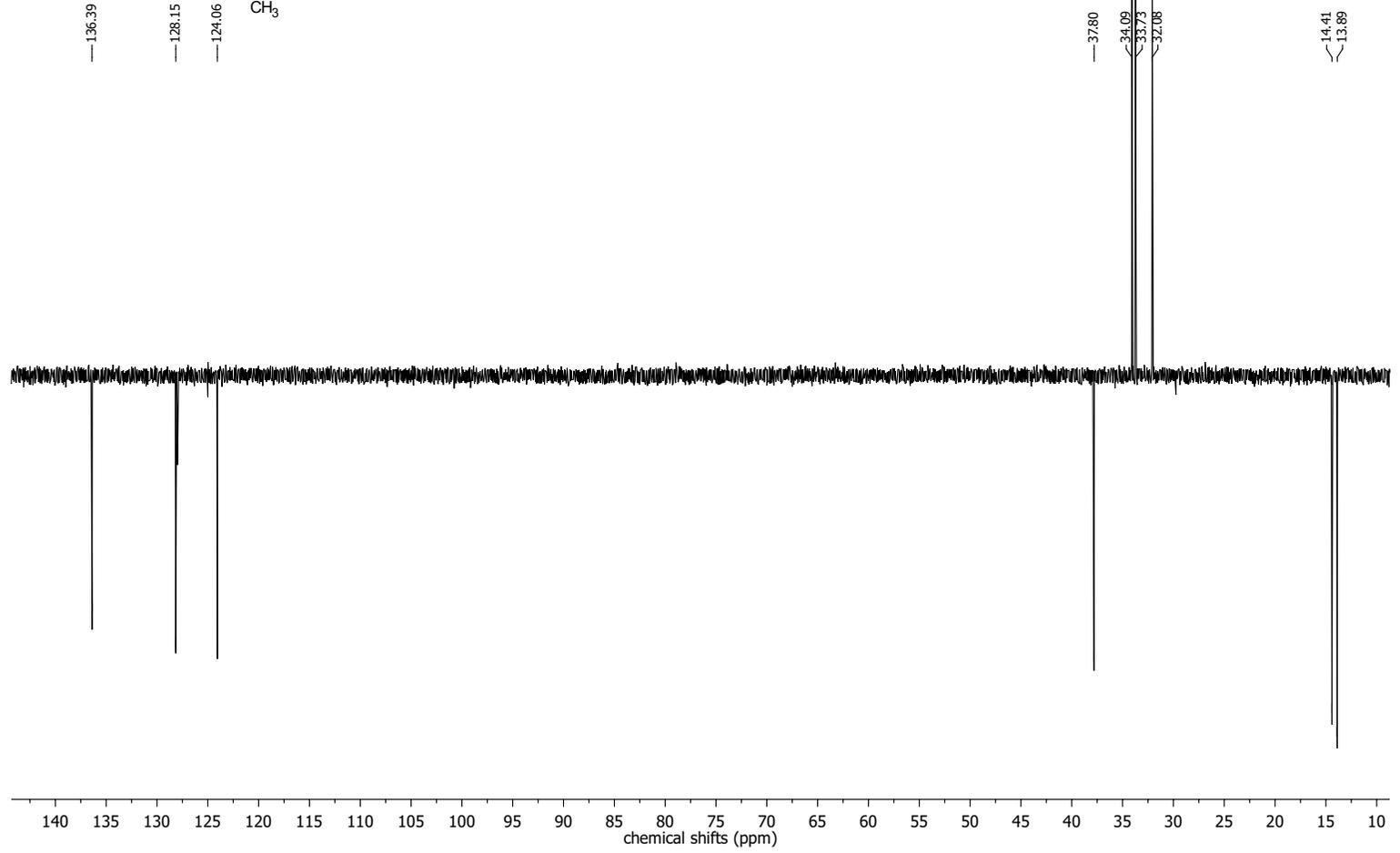
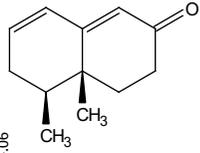


(4*α*,5*S*)-4*α*,5-Dimethyl-4,4*α*,5,6-tetrahydronaphthalen-2(3*H*)-on (3)

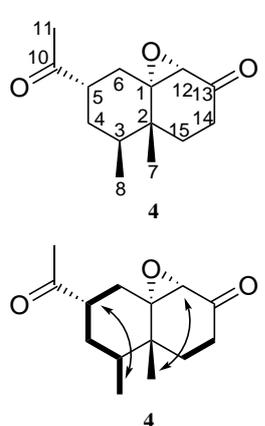
34c5a028.16
Kern: ^{13}C
Frequenz: 125 MHz
Lösungsmittel: C_6D_6
Temperatur: 298.0 K



34c5a028.16
Kern: 13C
Frequenz: 125 MHz
Lösungsmittel: C6D6
Temperatur: 298.0 K



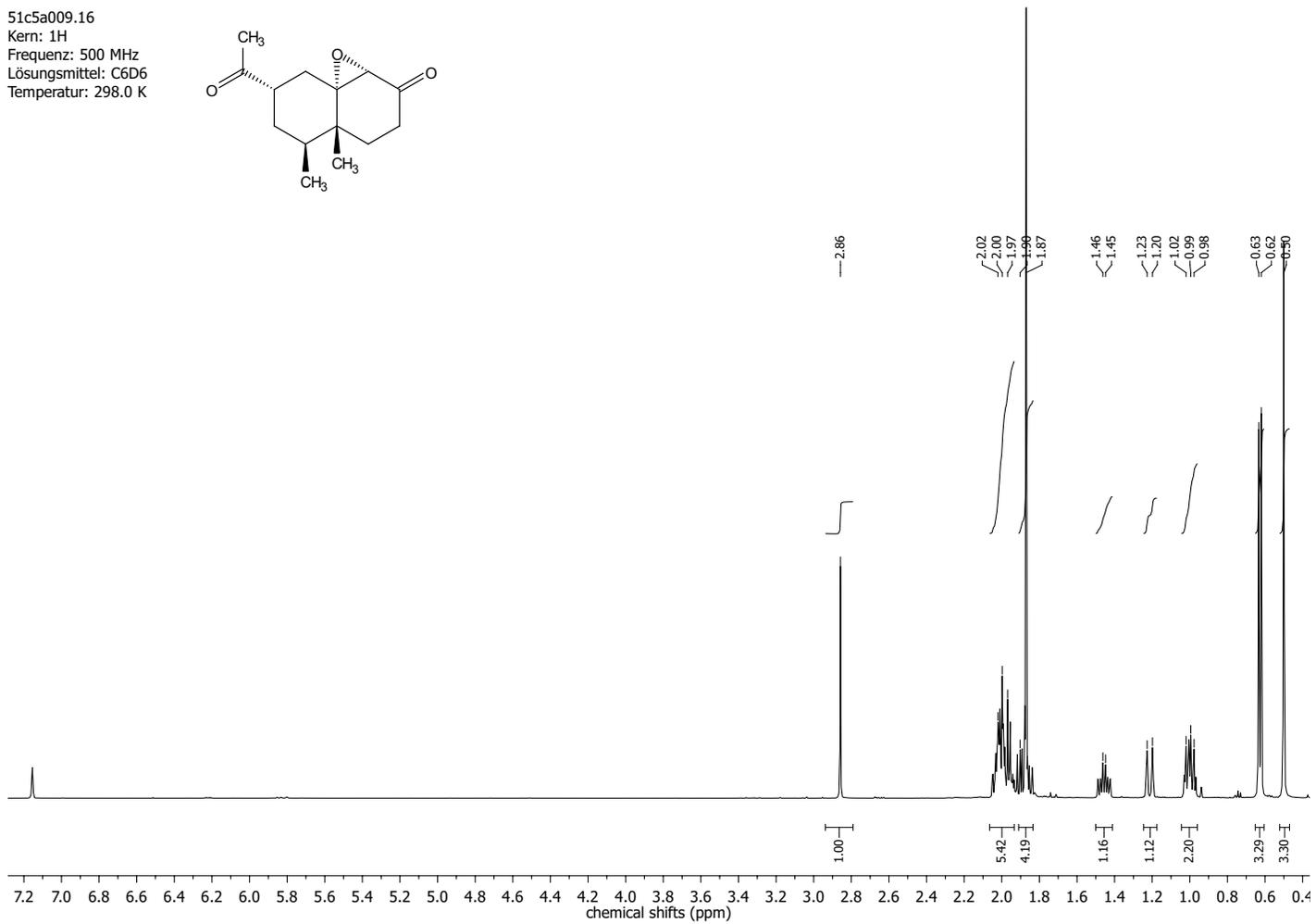
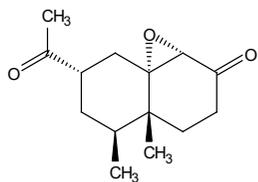
(1 α S,4 α R,5S,7S,8 α S)-7-Acetyl-4 α ,5-dimethylhexahydro-3H-naphtho[1,8 α -b]oxiren-2(1 α H)-on
(4)



Position	δ_C [ppm]	δ_H [ppm]	mult.	J [Hz]
1	68.03			
2	36.25			
3	35.12	2.00	m	
4	29.28	0.98; 2.04	m	
5	46.15	1.85	m	
6	30.65	1.05	m	
7	14.07	0.50	s	
8	15.20	0.63	d	6.8
10	207.39			
11	27.07	1.87	m	
12	61.51	2.01	m	
13	204.48			
14	32.88	1.85; 1.99	m	
15	28.48	1.21; 1.46	ddd	6.9; 13.1

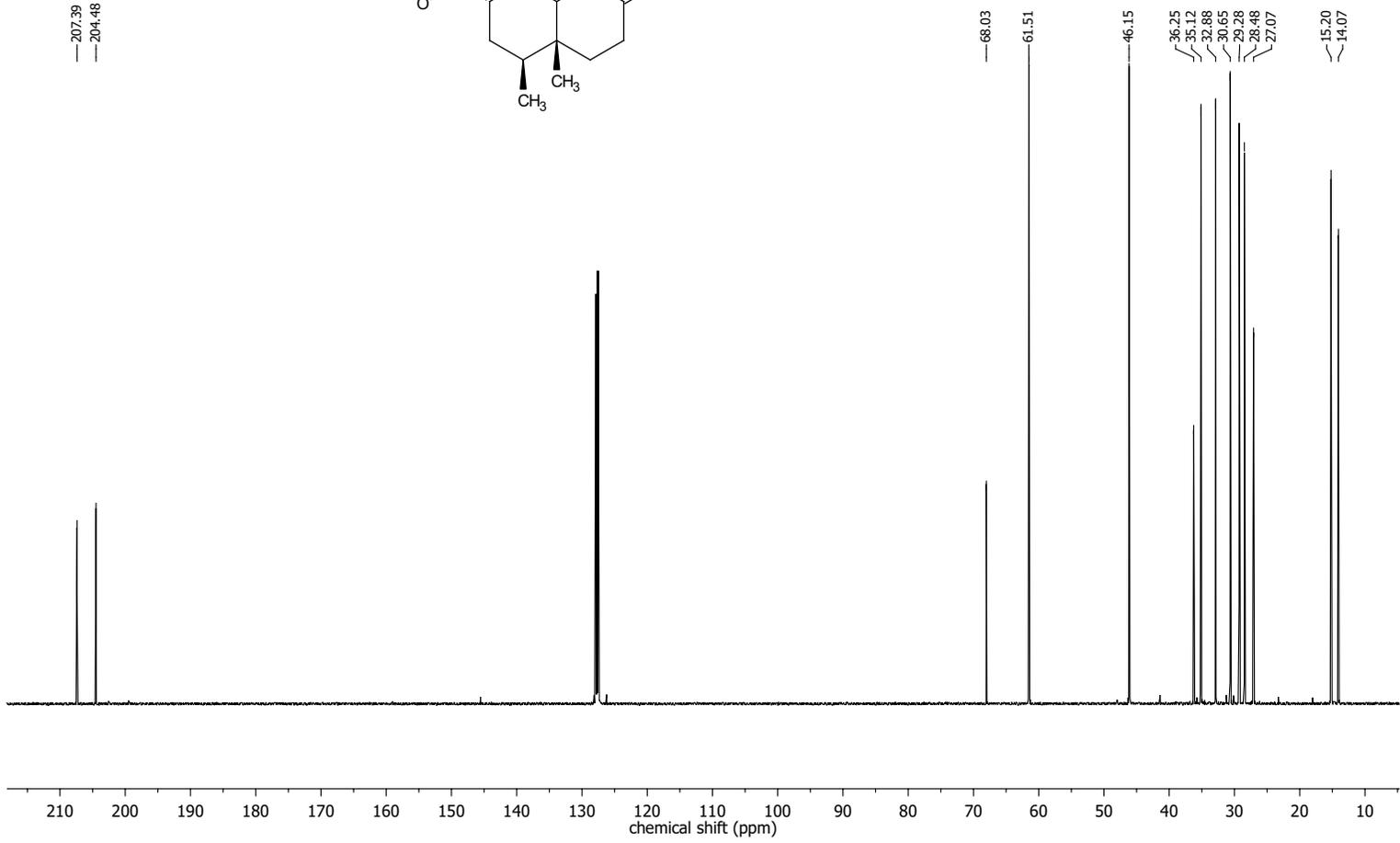
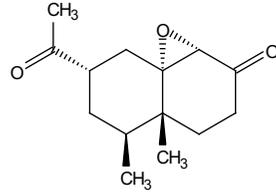
Abbildung 53: COSY-, HMBC- und NOESY-Korrelation von Epoxid **4** und NMR-Zuordnung. Dicke Linien sind COSY-Korrelationen. Einfache Pfeile sind HMBC-Korrelationen und zweifache Pfeile sind NOESY-Korrelationen. Dicke Linien sind COSY-Korrelationen. Einfache Pfeile sind HMBC-Korrelationen und zweifache Pfeile sind NOESY-Korrelationen. Epoxid **4** ist ein Nebenprodukt der Reaktion von Keton **202** mit Ozon. 51c5a009.16

51c5a009.16
Kern: ^1H
Frequenz: 500 MHz
Lösungsmittel: C_6D_6
Temperatur: 298.0 K

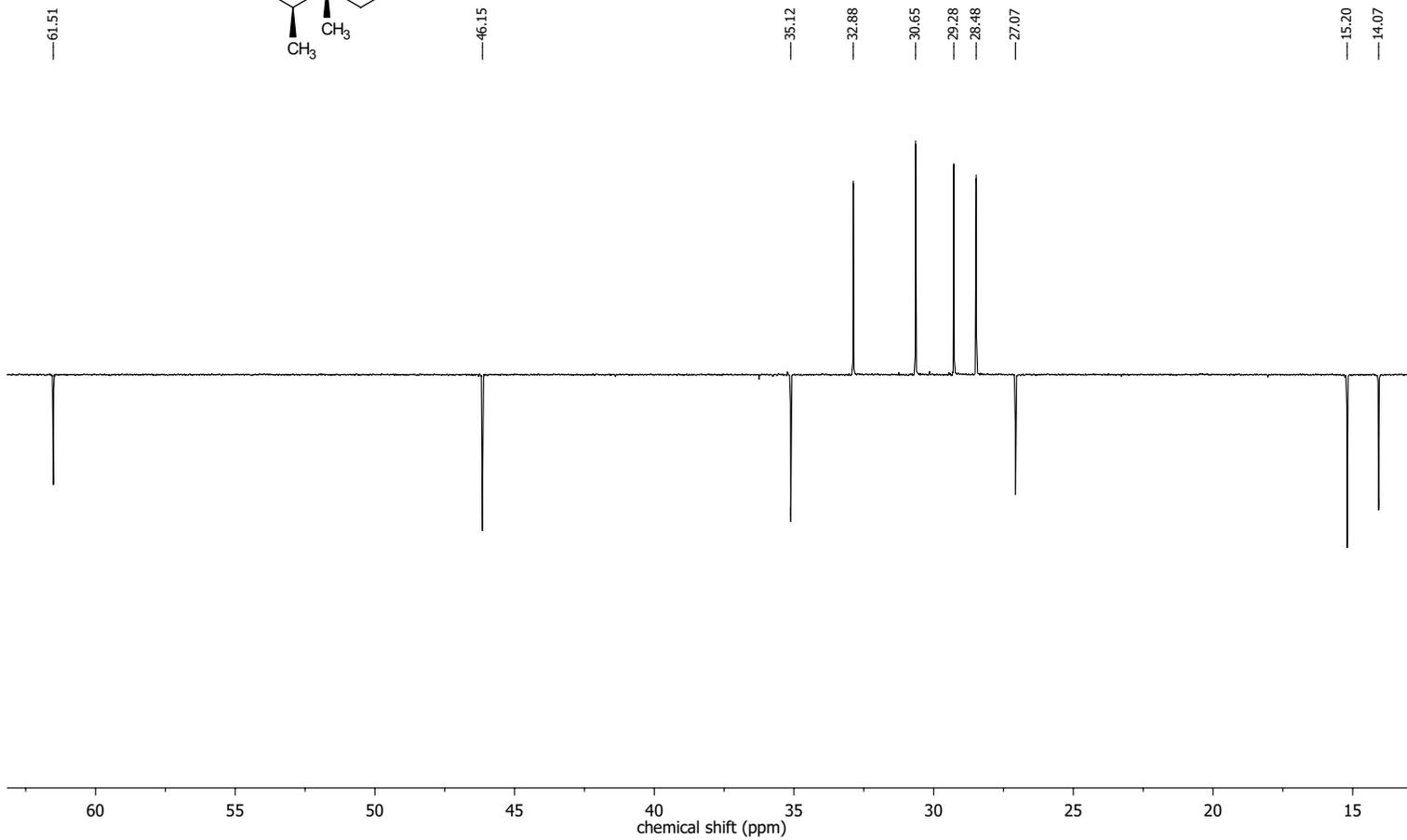
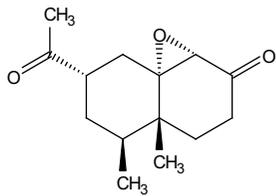


260

51c5a009.16
Kern: 13C
Frequenz: 125 MHz
Lösungsmittel: C6D6
Temperatur: 298.0 K

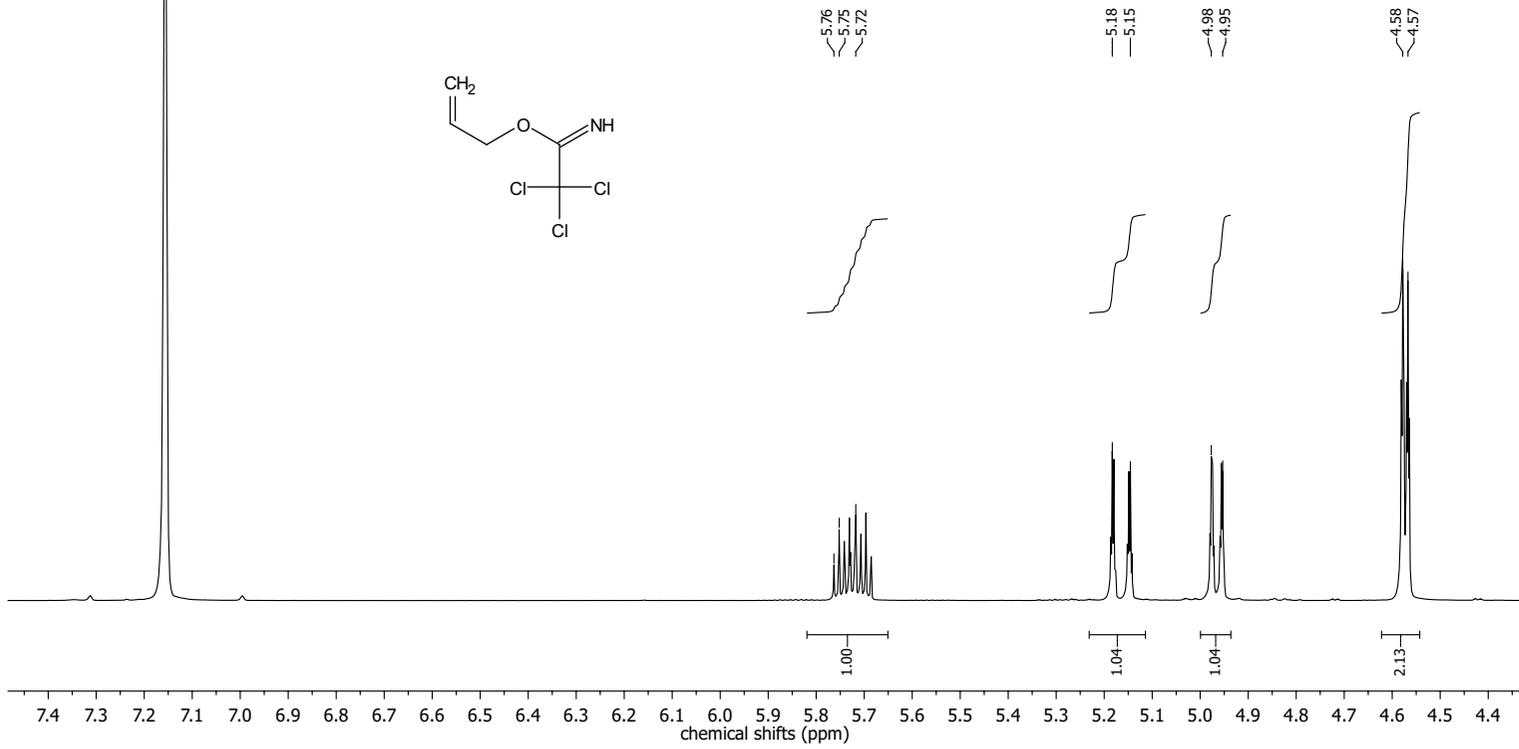


51c5a009.16
Kern: ^{13}C
Frequenz: 125 MHz
Lösungsmittel: C_6D_6
Temperatur: 298.0 K

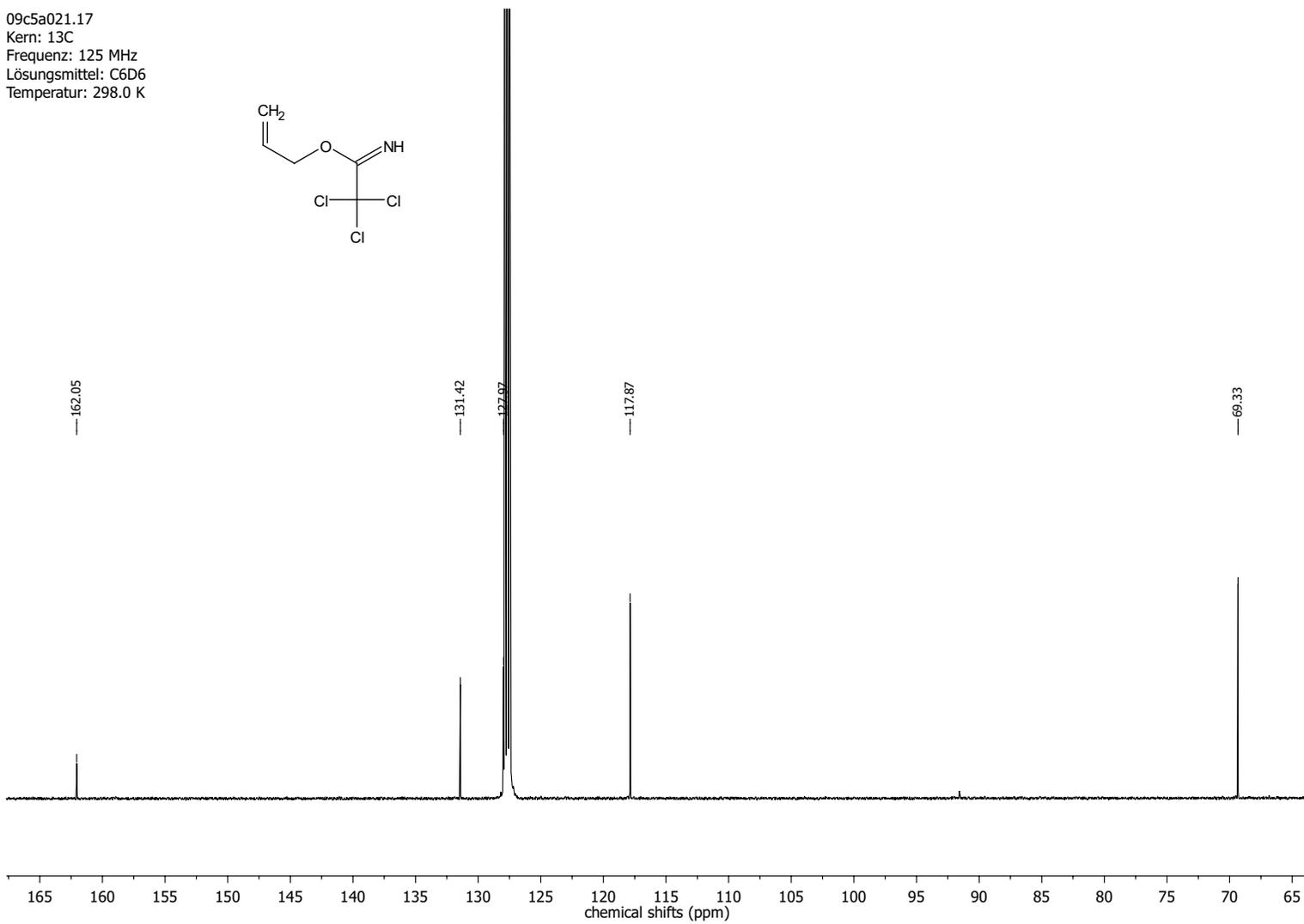
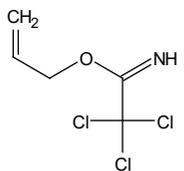


Allyl 2,2,2-trichloroacetimidat (291)

09c5a021.17
Kern: 1H
Frequenz: 500 MHz
Lösungsmittel: C6D6
Temperatur: 298.0 K

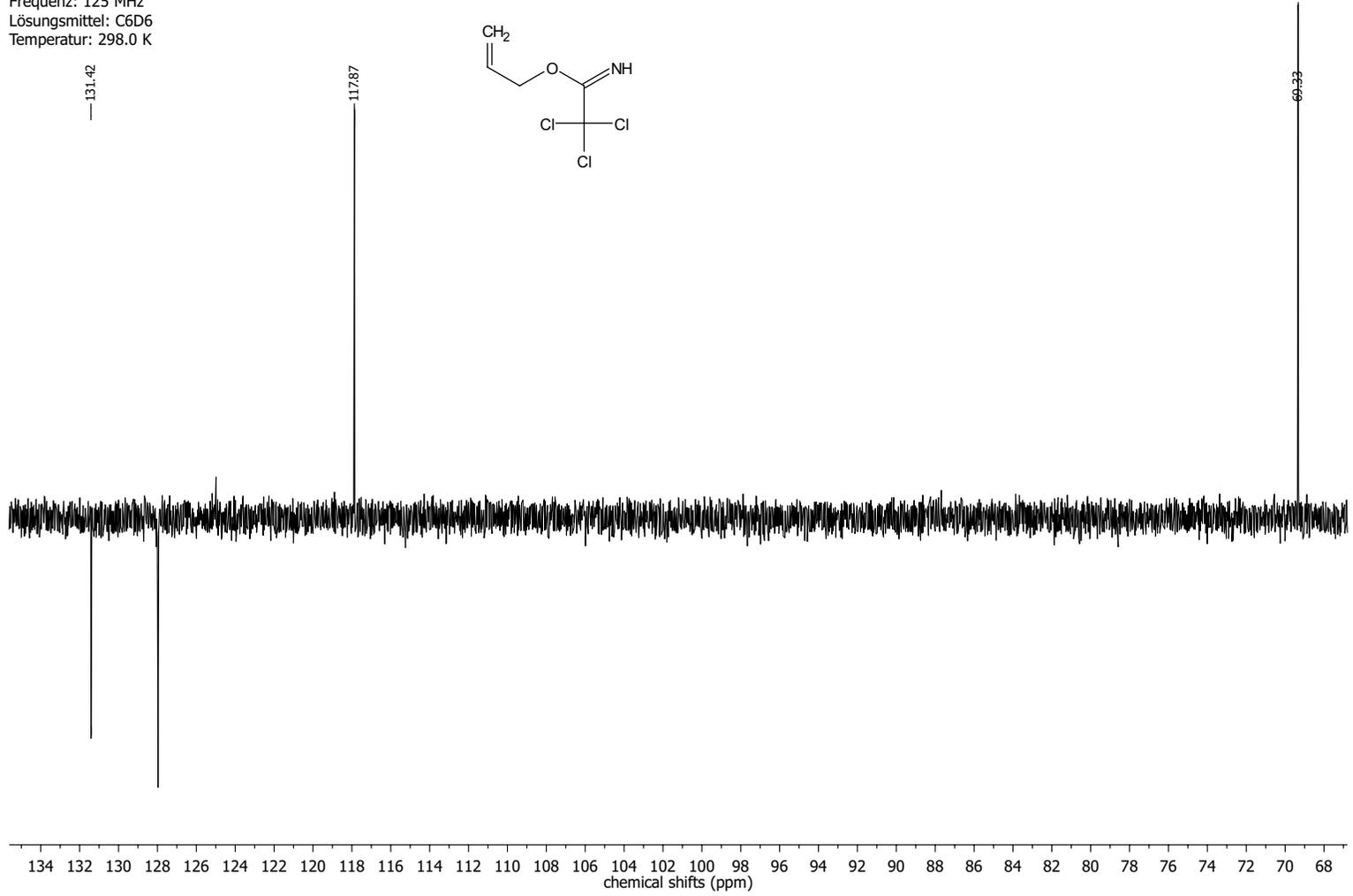


09c5a021.17
Kern: 13C
Frequenz: 125 MHz
Lösungsmittel: C6D6
Temperatur: 298.0 K



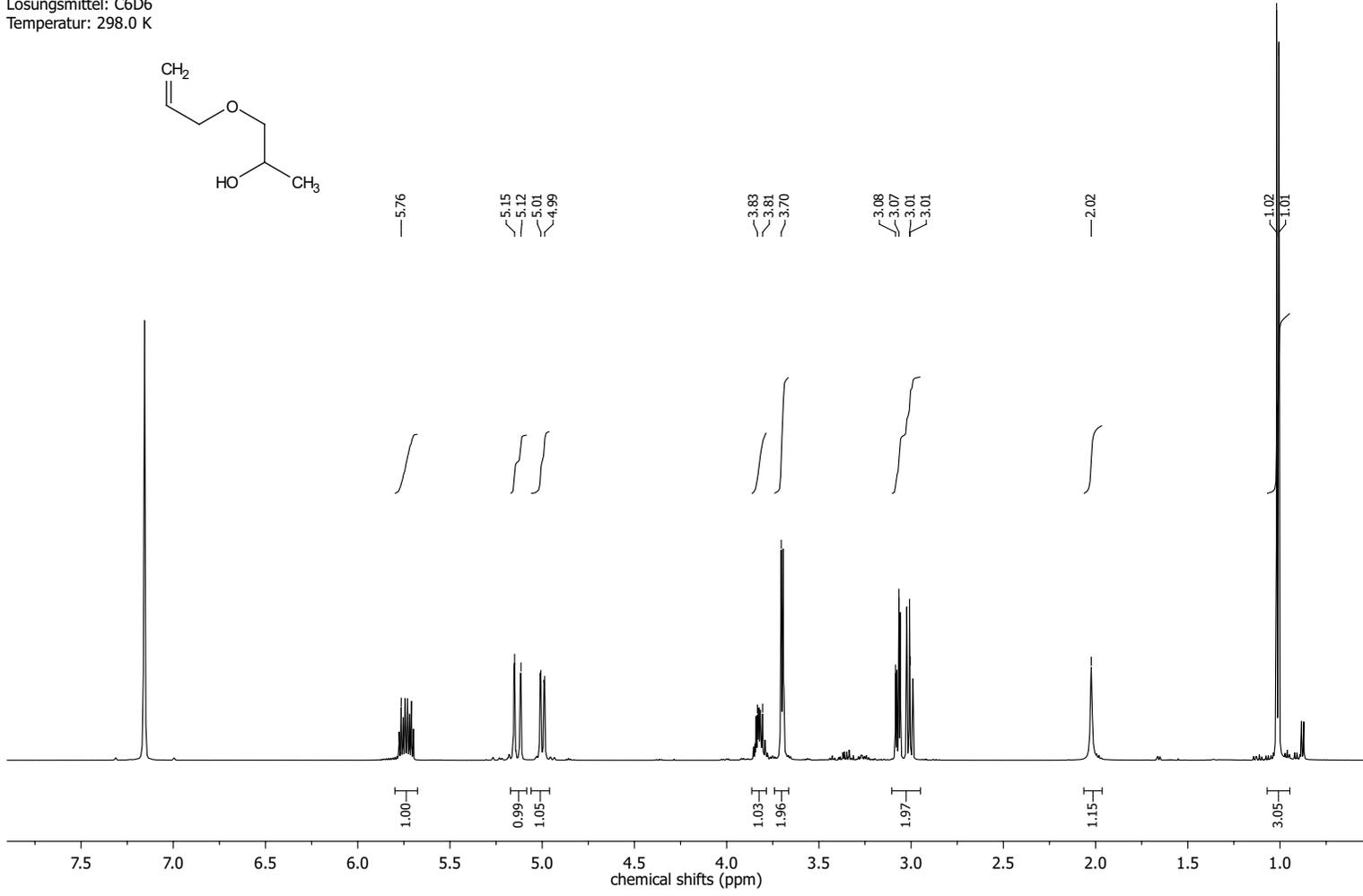
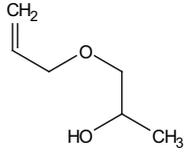
264

09c5a021.17
Kern: 13C
Frequenz: 125 MHz
Lösungsmittel: C6D6
Temperatur: 298.0 K



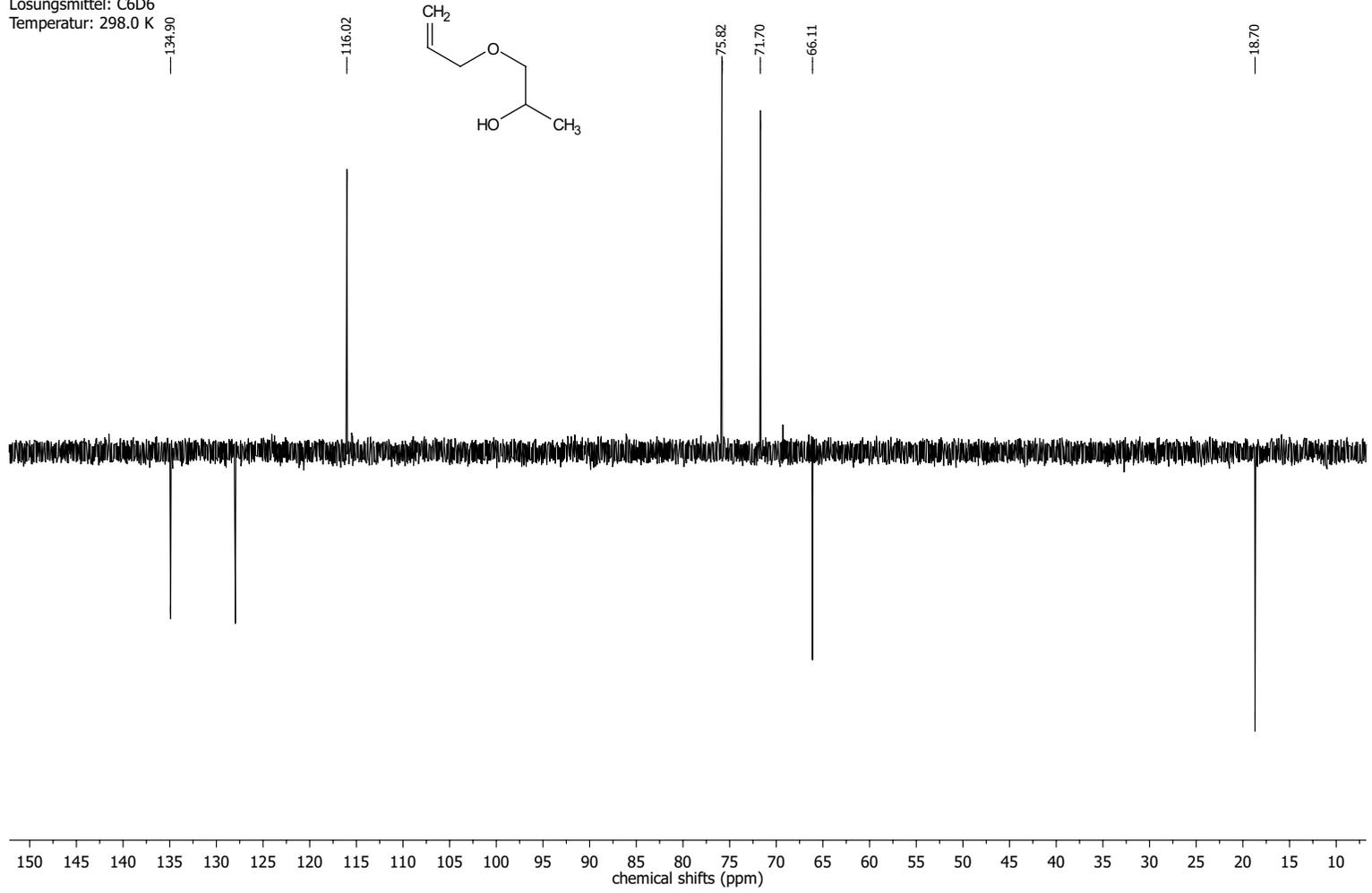
1-(Allyloxy)propan-2-ol (293)

11c5a031.17
Kern: 1H
Frequenz: 500 MHz
Lösungsmittel: C6D6
Temperatur: 298.0 K



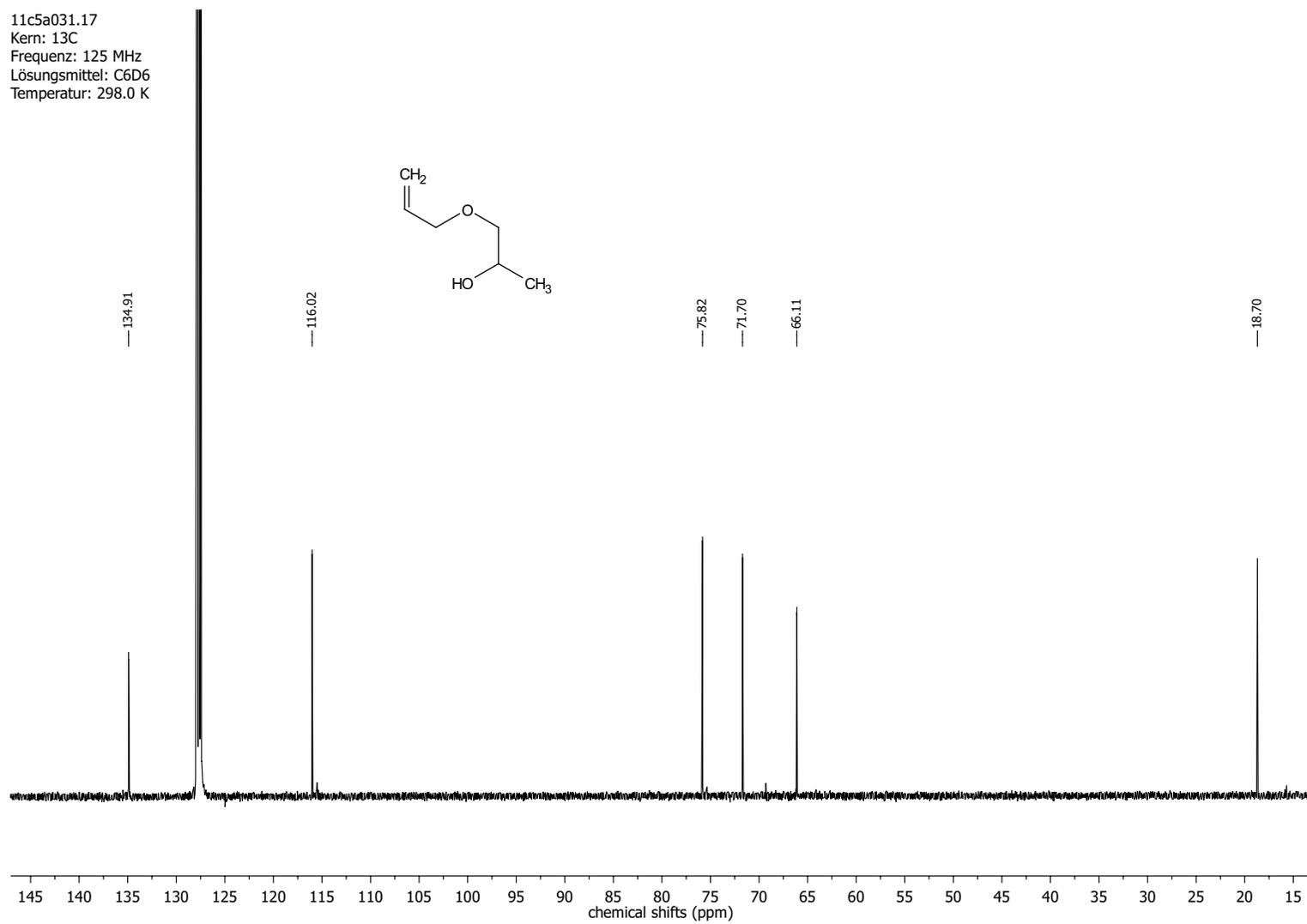
266

11c5a031.17
Kern: 13C
Frequenz: 125 MHz
Lösungsmittel: C6D6
Temperatur: 298.0 K

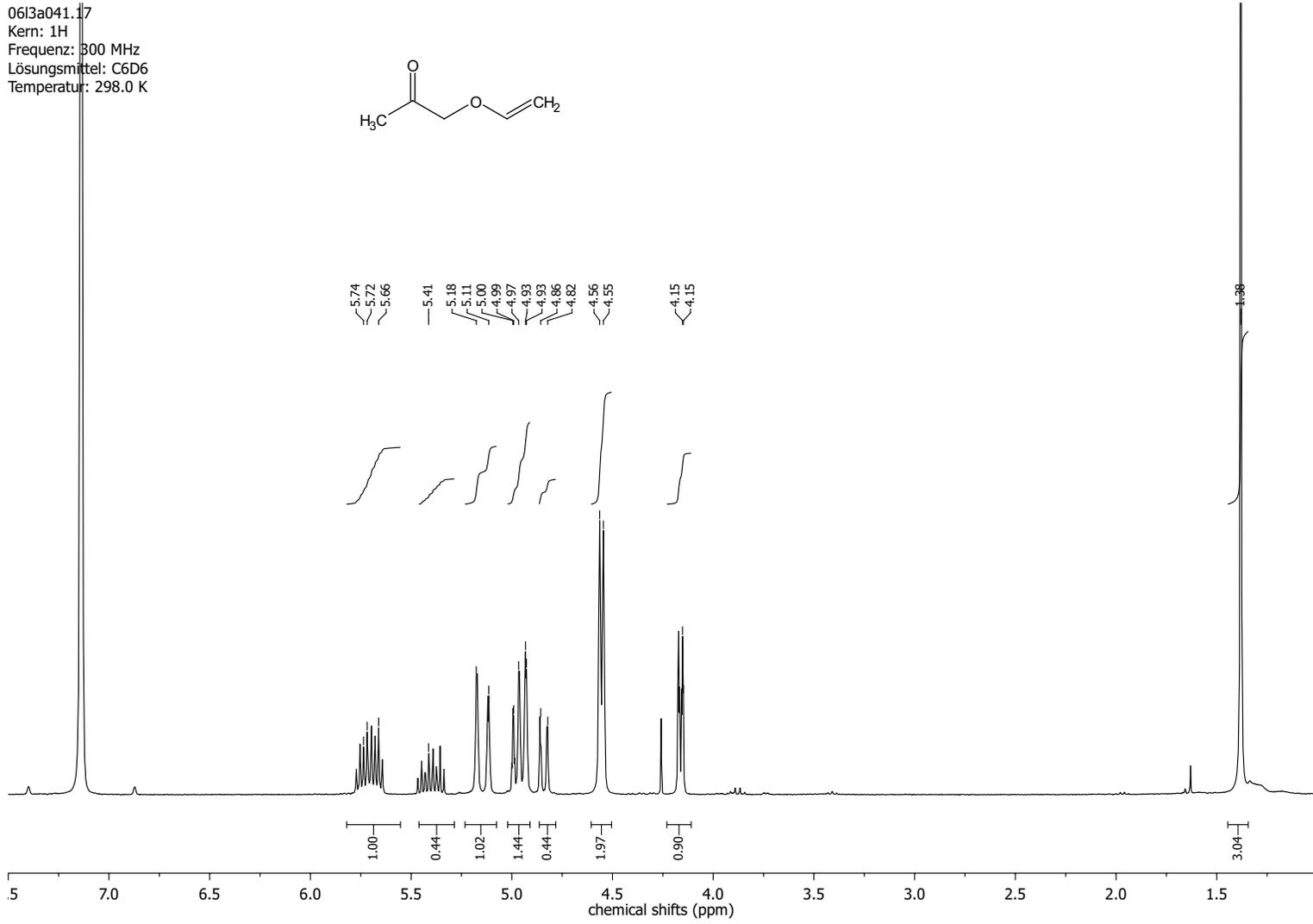


267

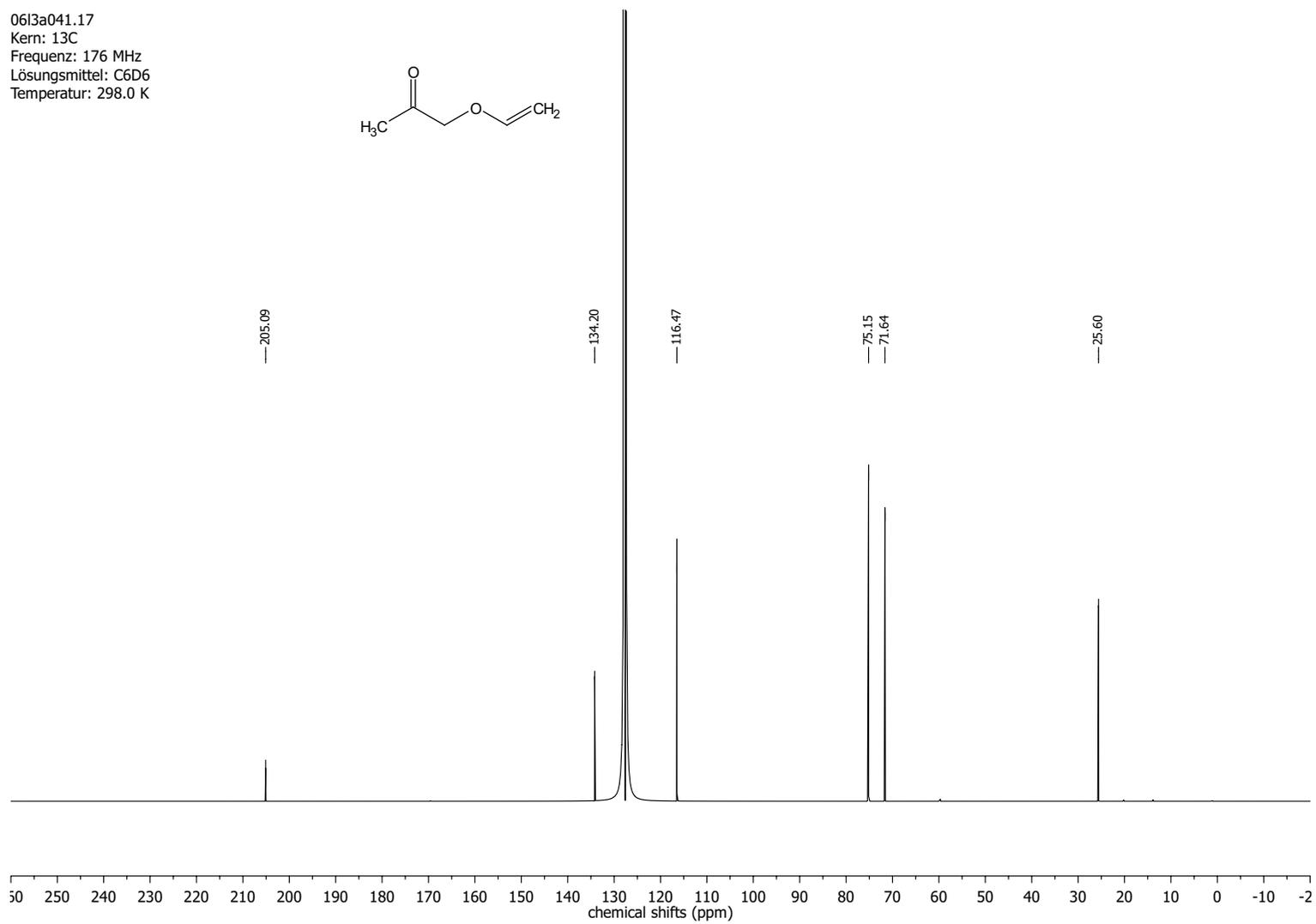
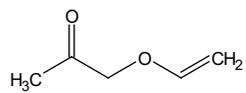
11c5a031.17
Kern: 13C
Frequenz: 125 MHz
Lösungsmittel: C6D6
Temperatur: 298.0 K



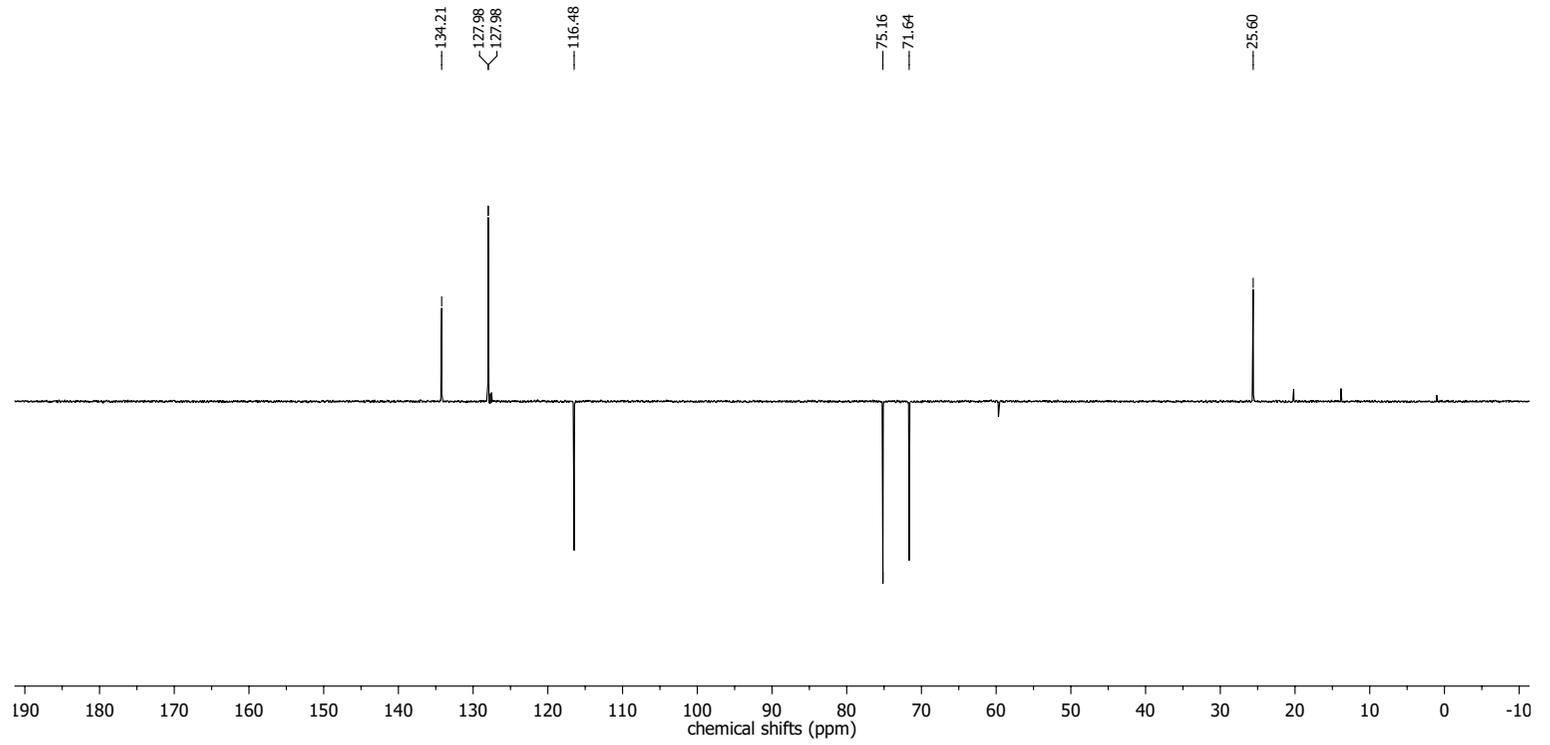
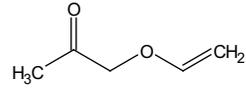
1-(Allyloxy)propan-2-on 289



06I3a041.17
Kern: ^{13}C
Frequenz: 176 MHz
Lösungsmittel: C_6D_6
Temperatur: 298.0 K

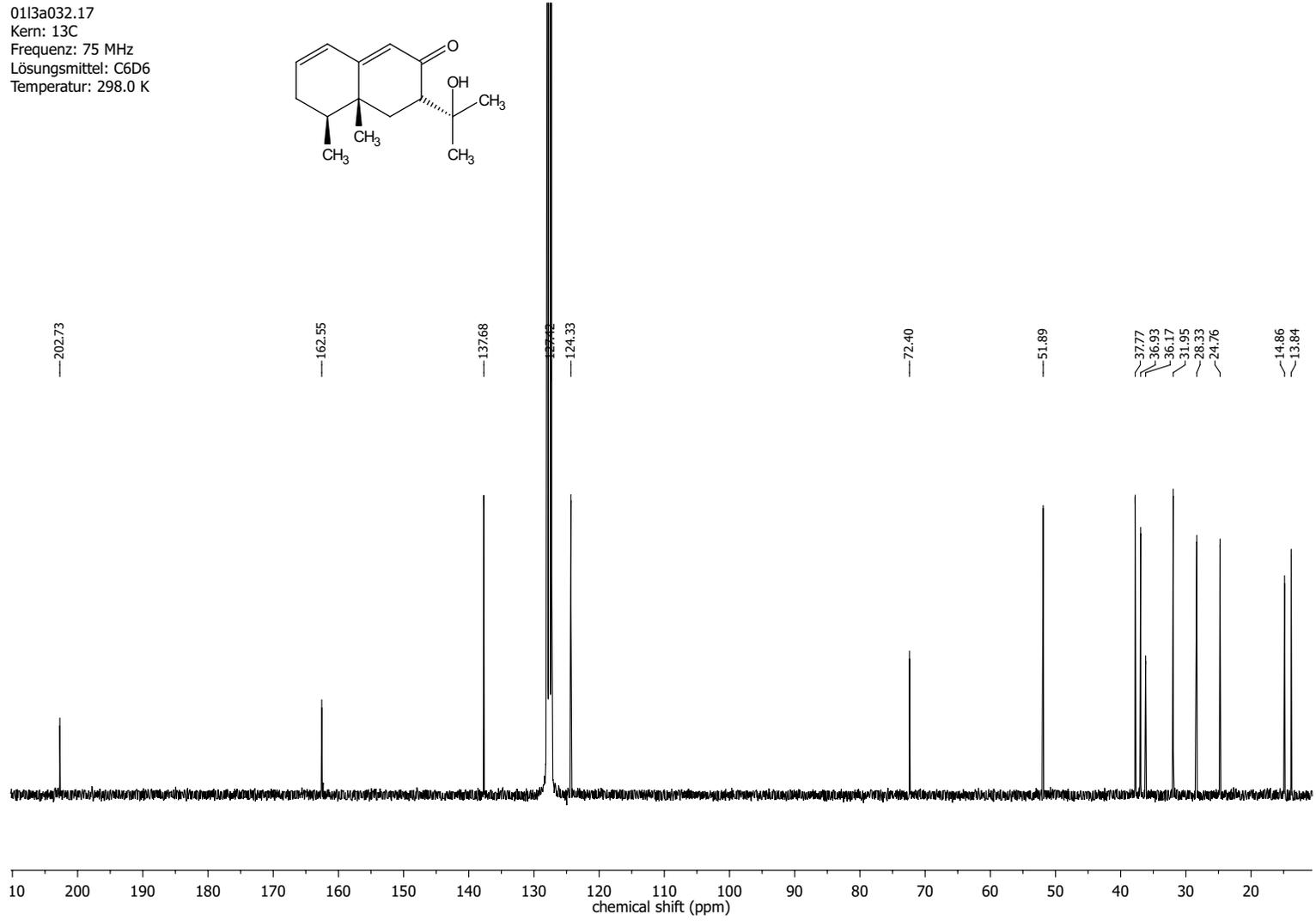
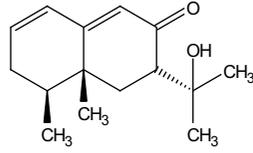


06I3a041.17
Kern: 13C
Frequenz: 176 MHz
Lösungsmittel: C6D6
Temperatur: 298.0 K



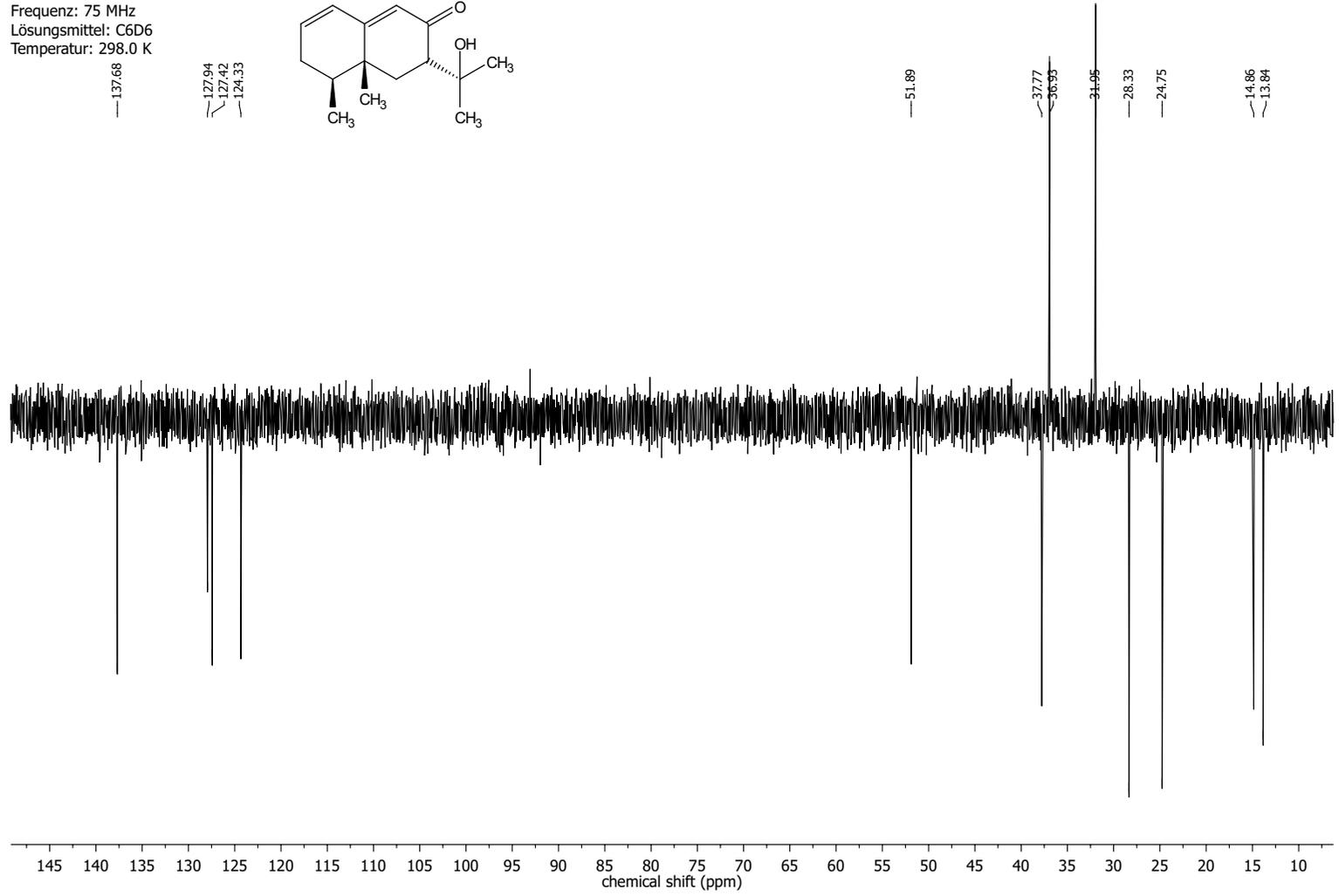
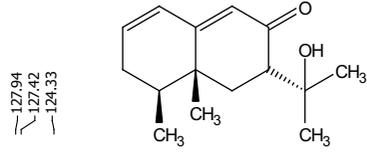
270

0113a032.17
Kern: ^{13}C
Frequenz: 75 MHz
Lösungsmittel: C_6D_6
Temperatur: 298.0 K

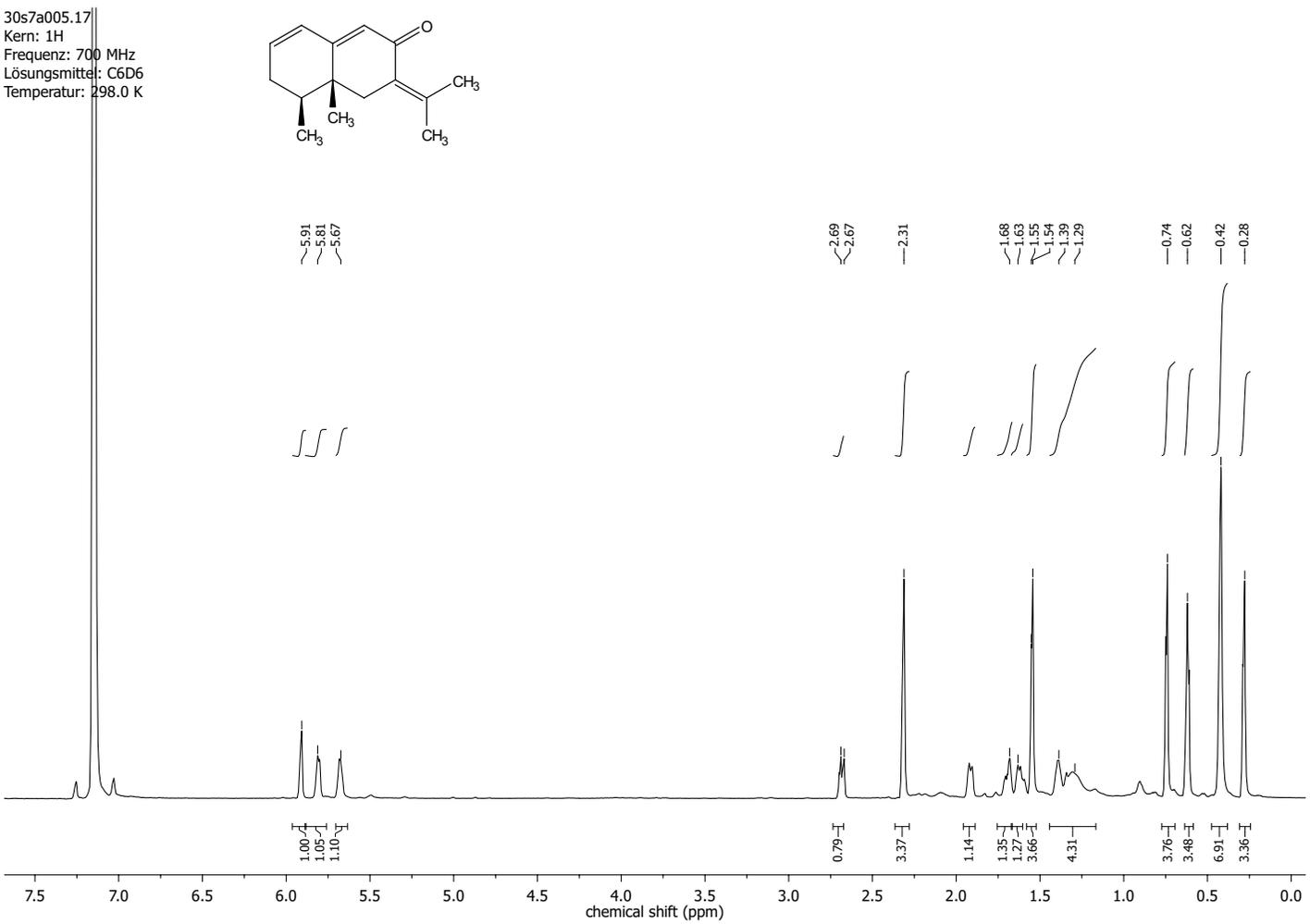


273

0113a032.17
Kern: 13C
Frequenz: 75 MHz
Lösungsmittel: C6D6
Temperatur: 298.0 K

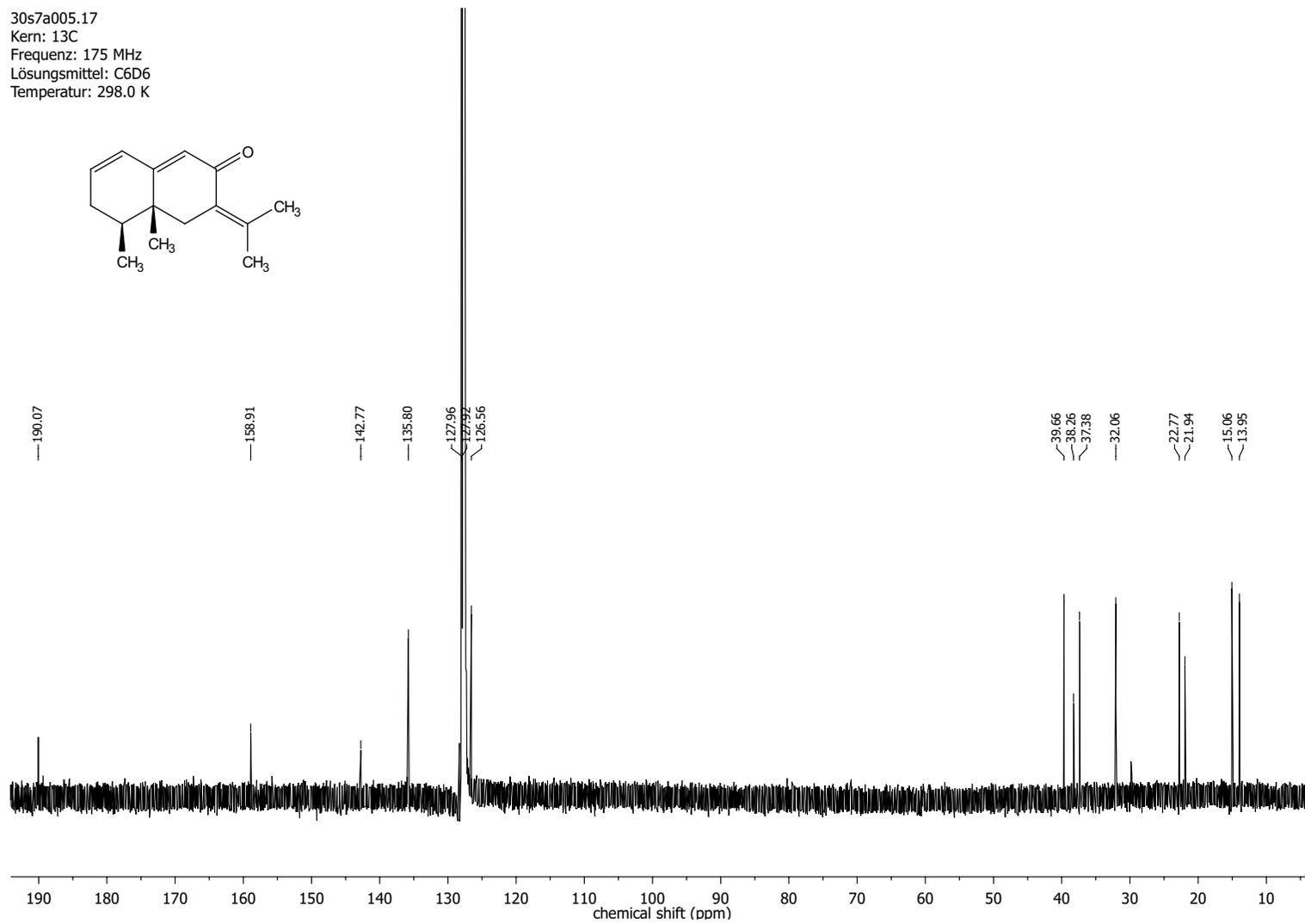
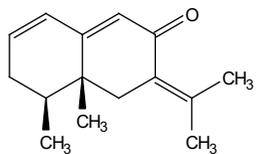


(4*R*,5*S*)-4,5-Dimethyl-3-(propan-2-ylidene)-4,4,5,6-tetrahydronaphthalen-2(3*H*)-
on
(5)



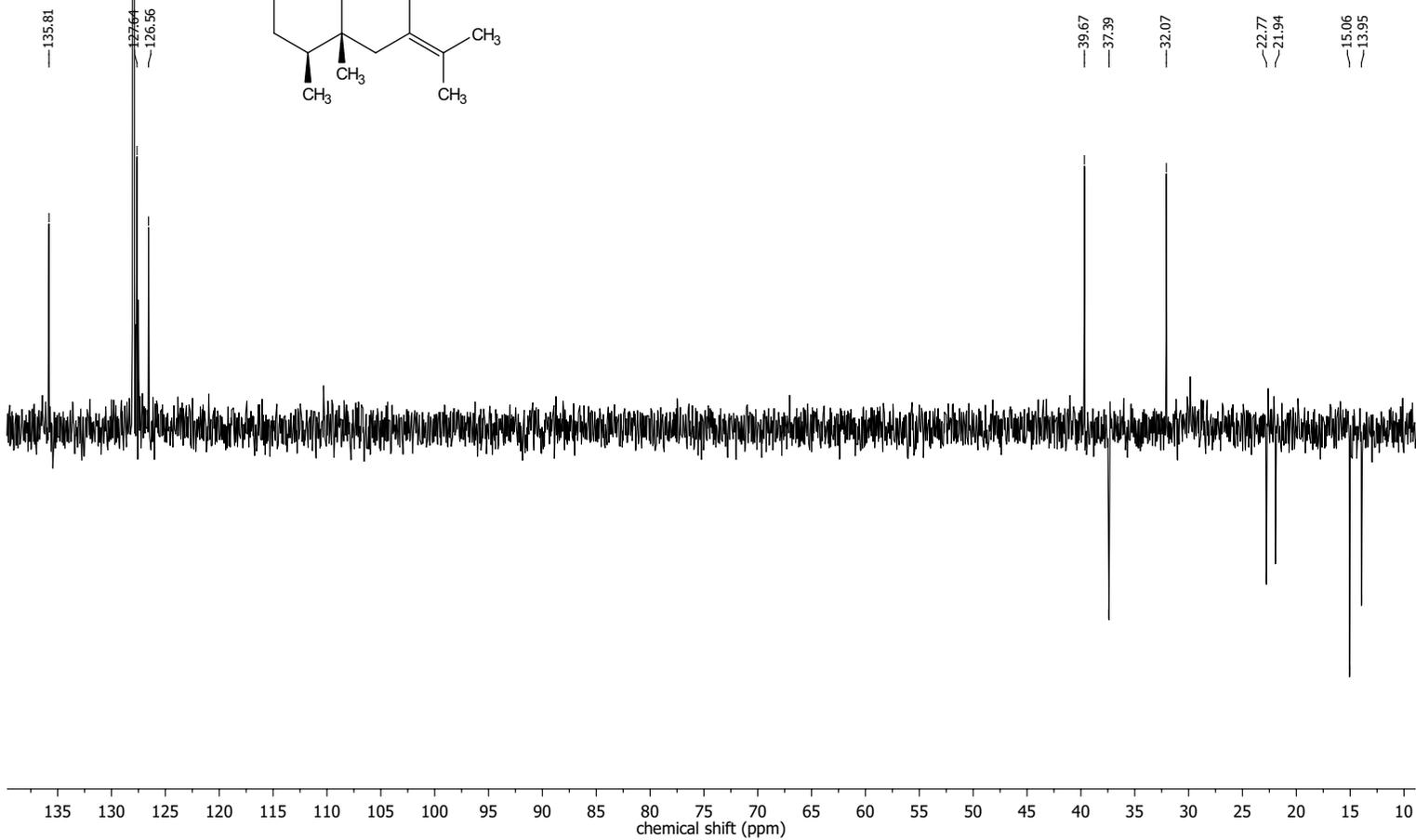
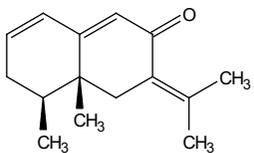
275

30s7a005.17
Kern: ^{13}C
Frequenz: 175 MHz
Lösungsmittel: C_6D_6
Temperatur: 298.0 K

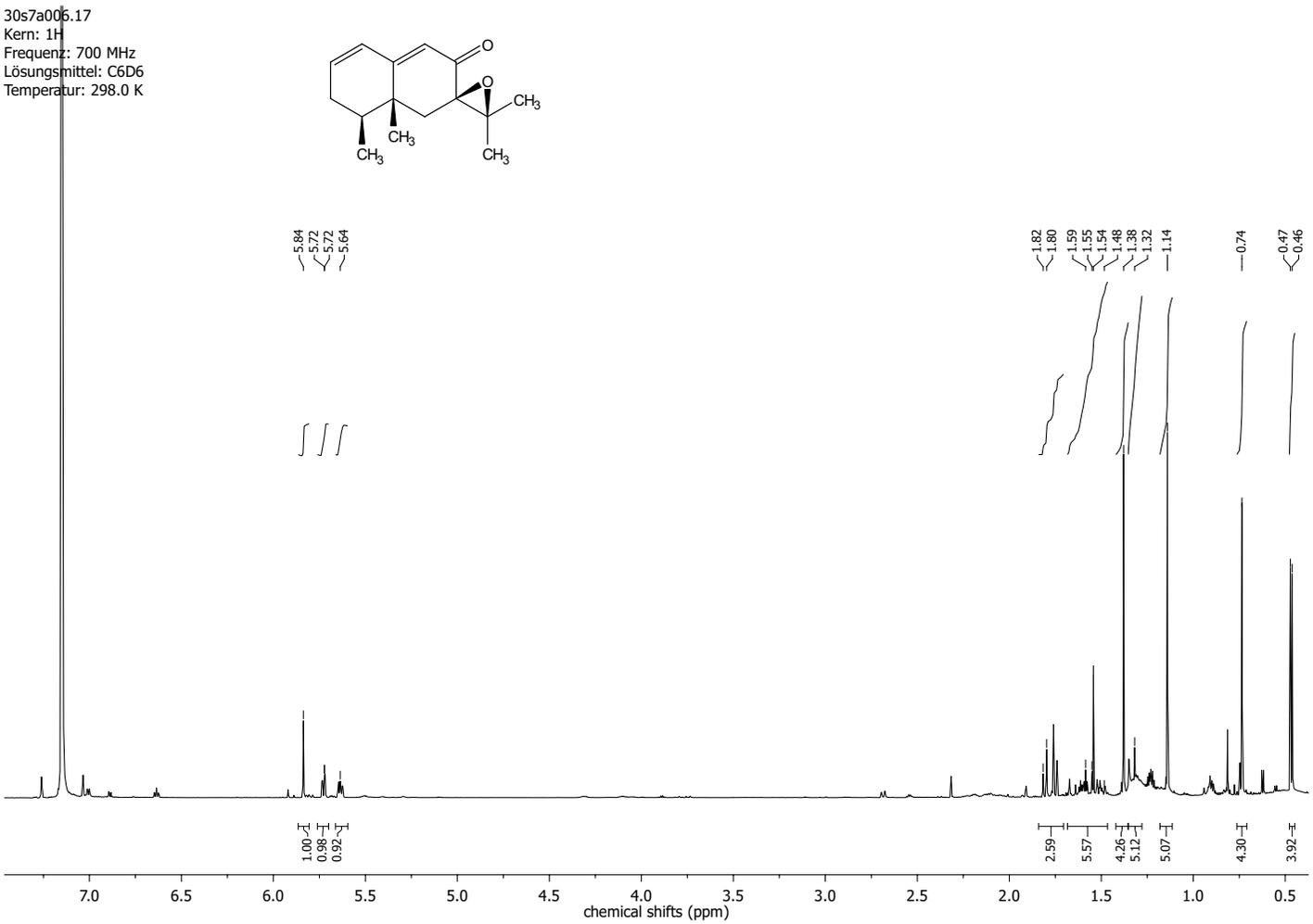


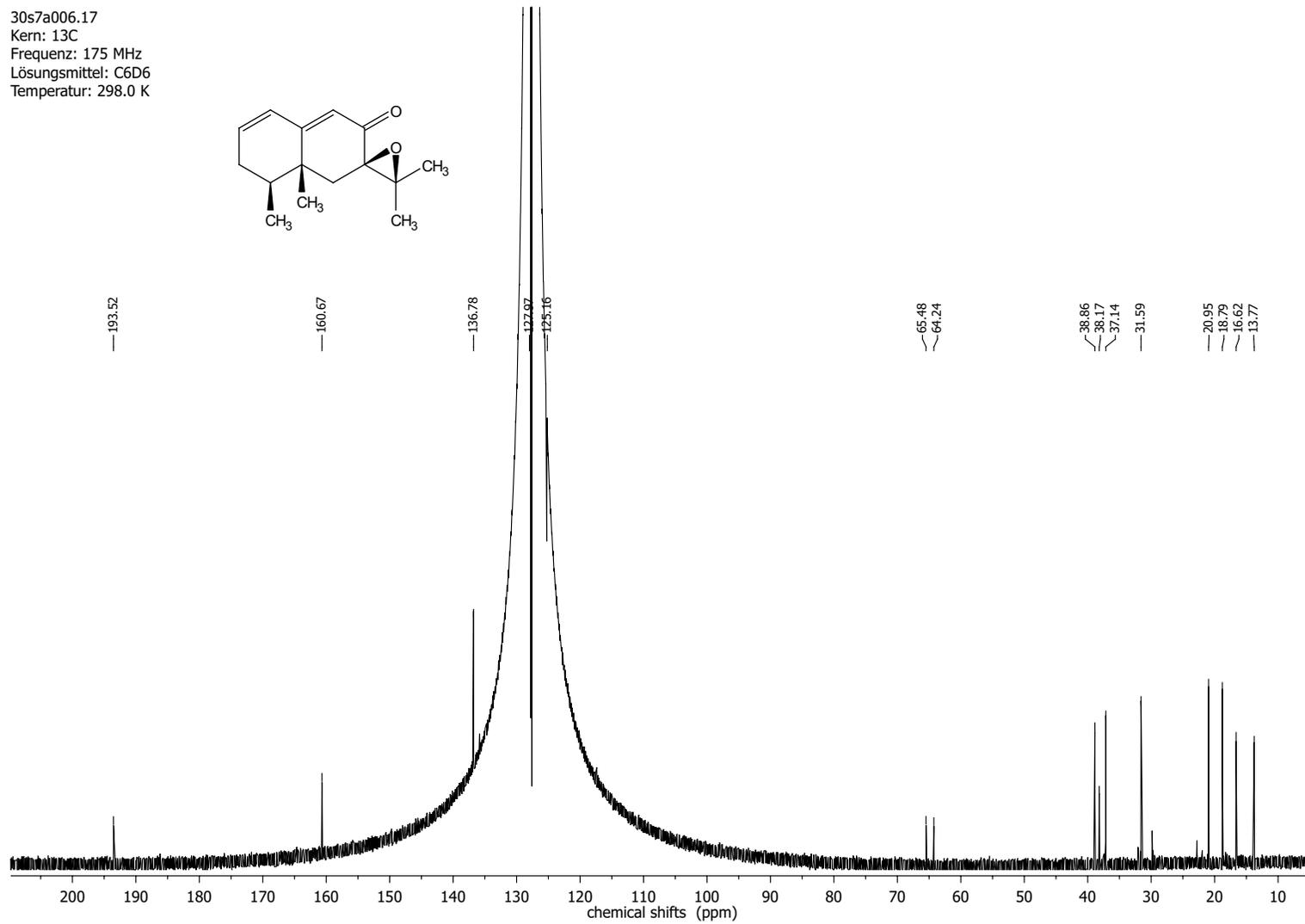
276

30s7a005.17
Kern: 13C
Frequenz: 175 MHz
Lösungsmittel: C6D6
Temperatur: 298.0 K



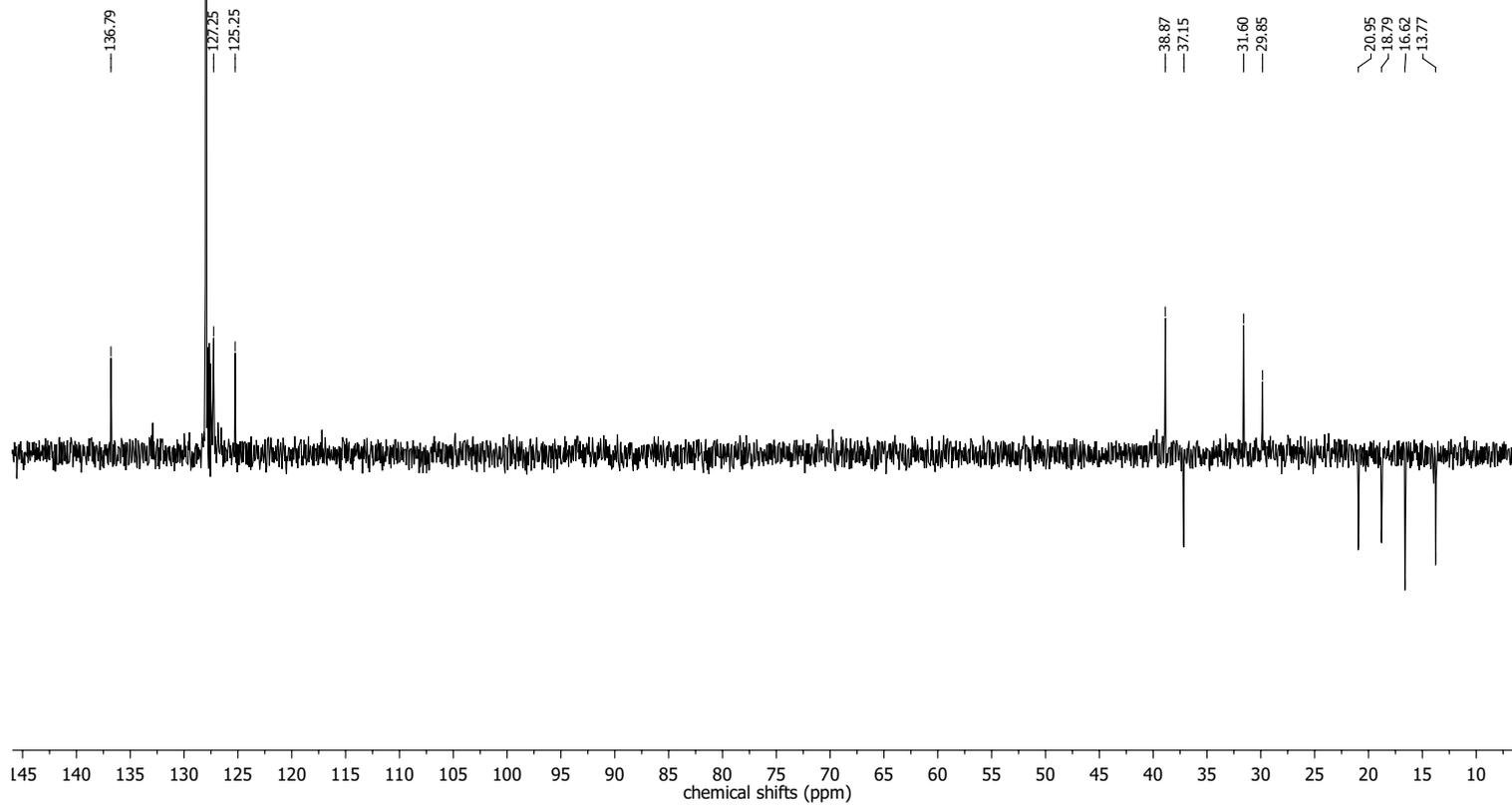
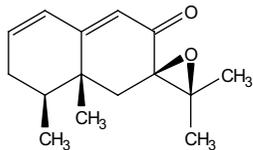
(2*R*,8*S*,8'*R*)-3',3',8,8'-Tetramethyl-8,8'-dihydro-1*H*-spiro[naphthalene-2,2'-oxiran]-3(7*H*)-on
(283)



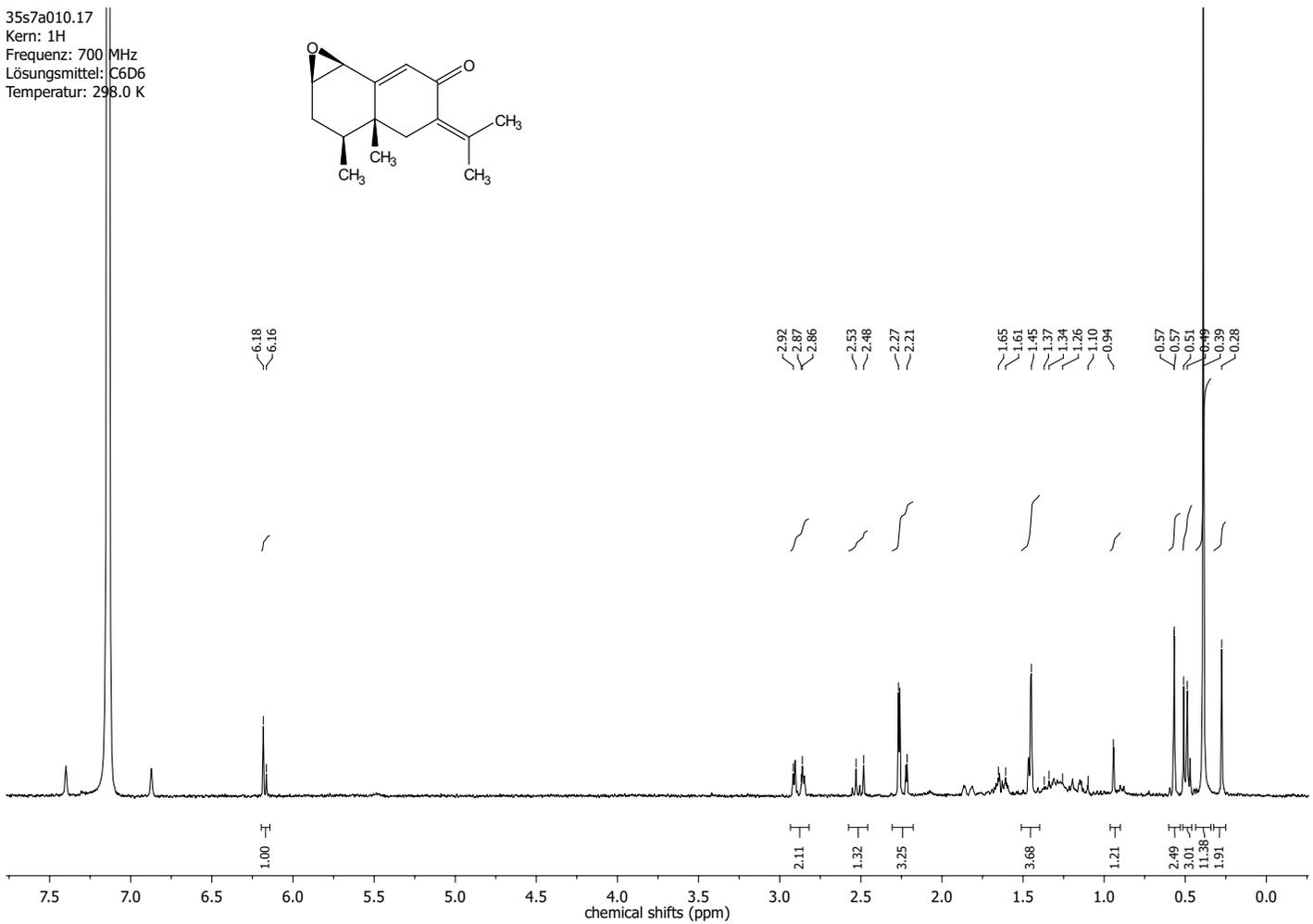


279

30s7a006.17
Kern: 13C
Frequenz: 175 MHz
Lösungsmittel: C6D6
Temperatur: 298.0 K

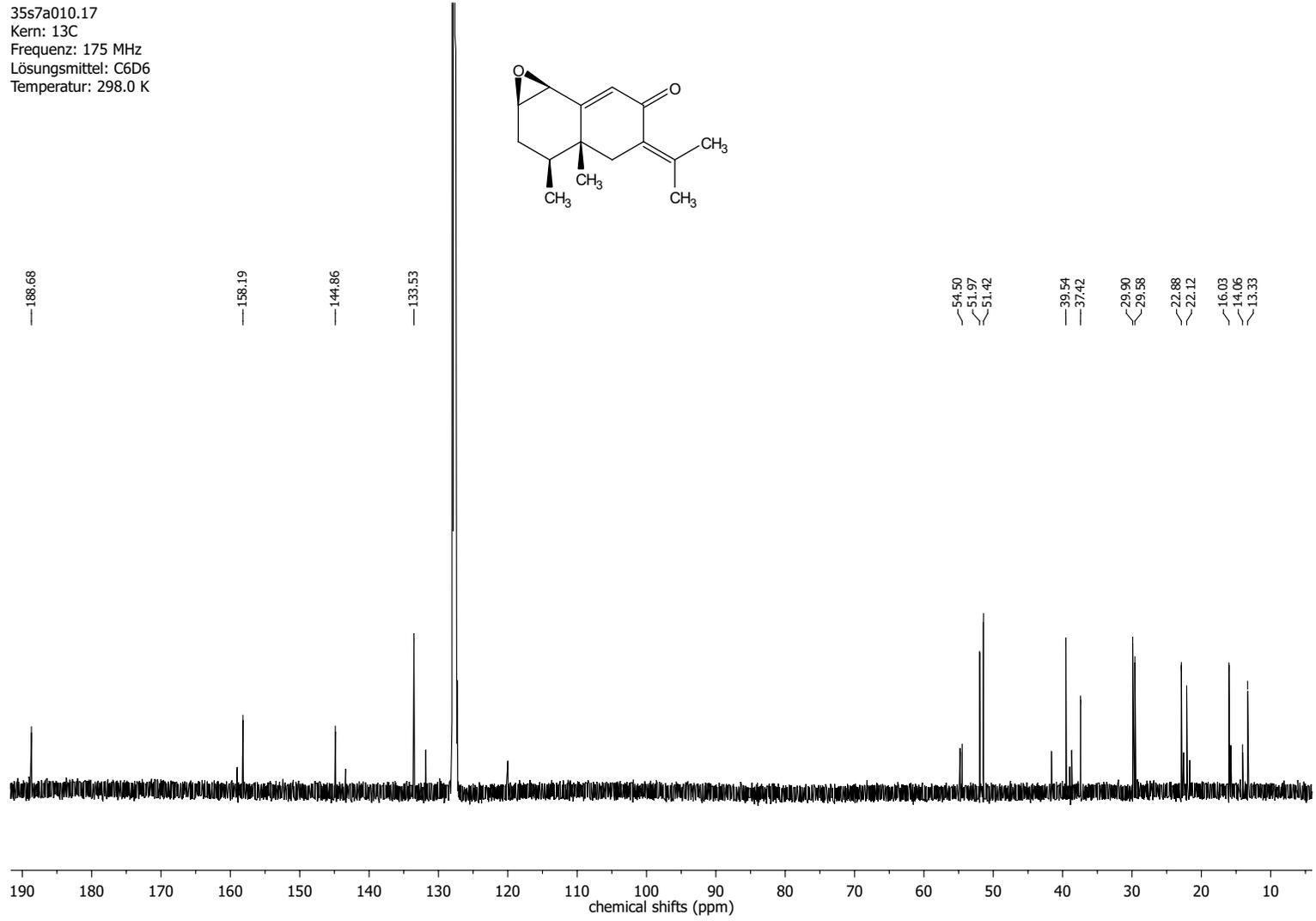


(1 α ,3S,3 α R,7bS)-3,3 α -dimethyl-5-(propan-2-ylidene)-1 α ,2,3,3 α ,4,5-hexahydronaphthof[1,2-b]oxiren-6(7bH)-on
(275)



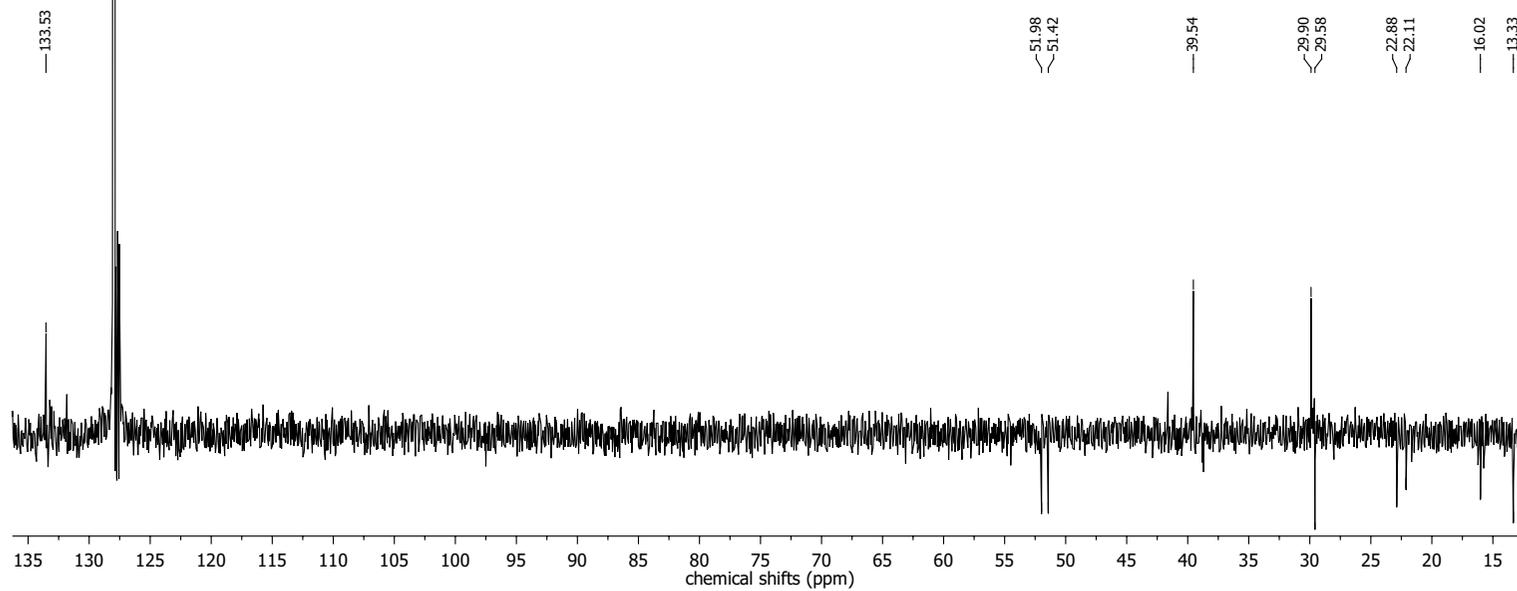
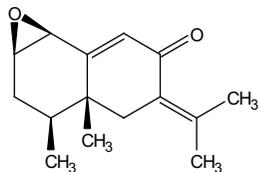
280

35s7a010.17
Kern: ^{13}C
Frequenz: 175 MHz
Lösungsmittel: C_6D_6
Temperatur: 298.0 K

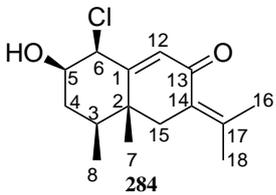
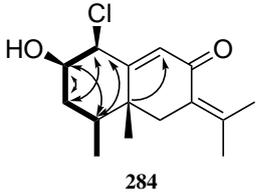


282

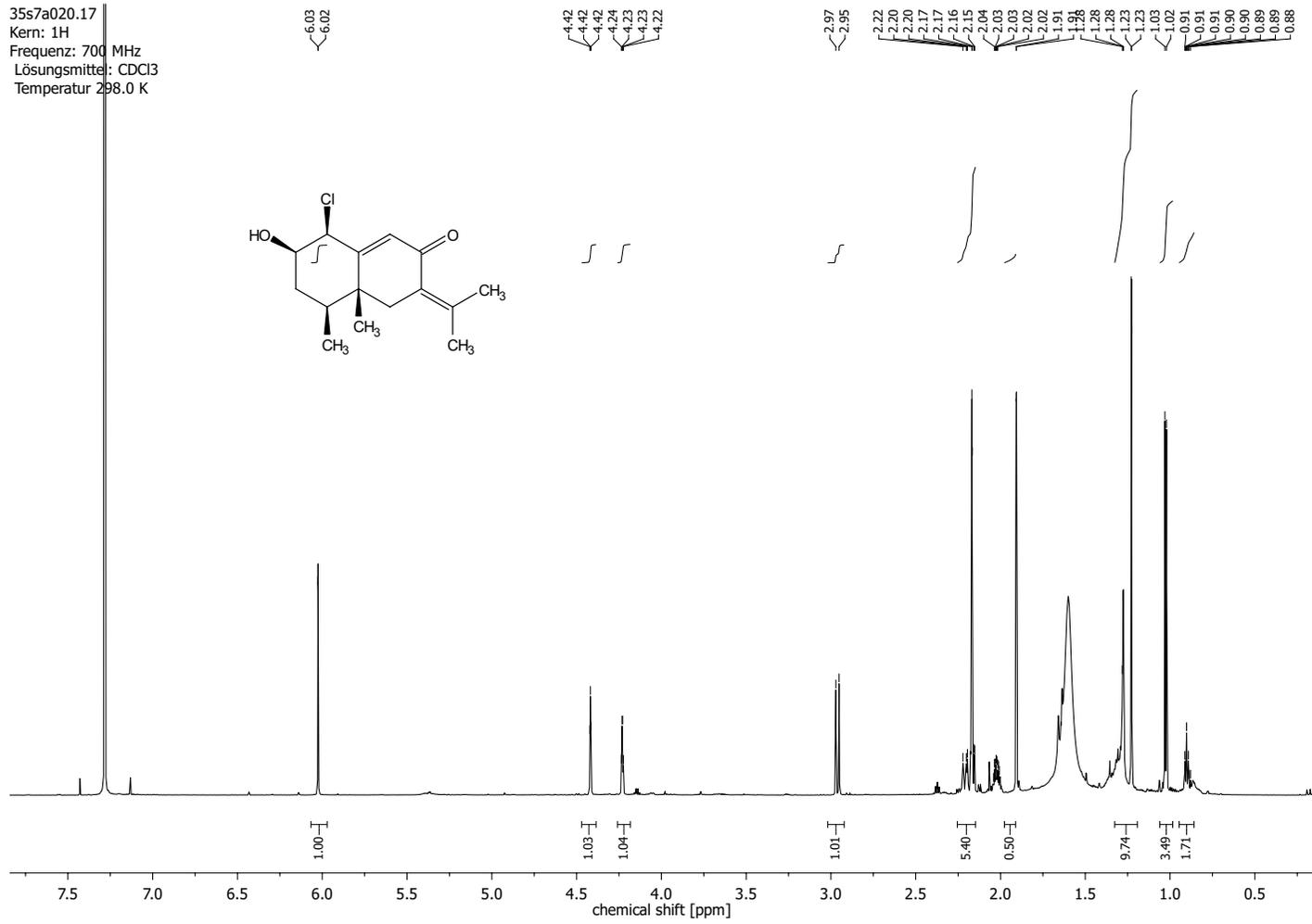
35s7a010.17
Kern: 13C
Frequenz: 175 MHz
Lösungsmittel: C6D6
Temperatur: 298.0 K



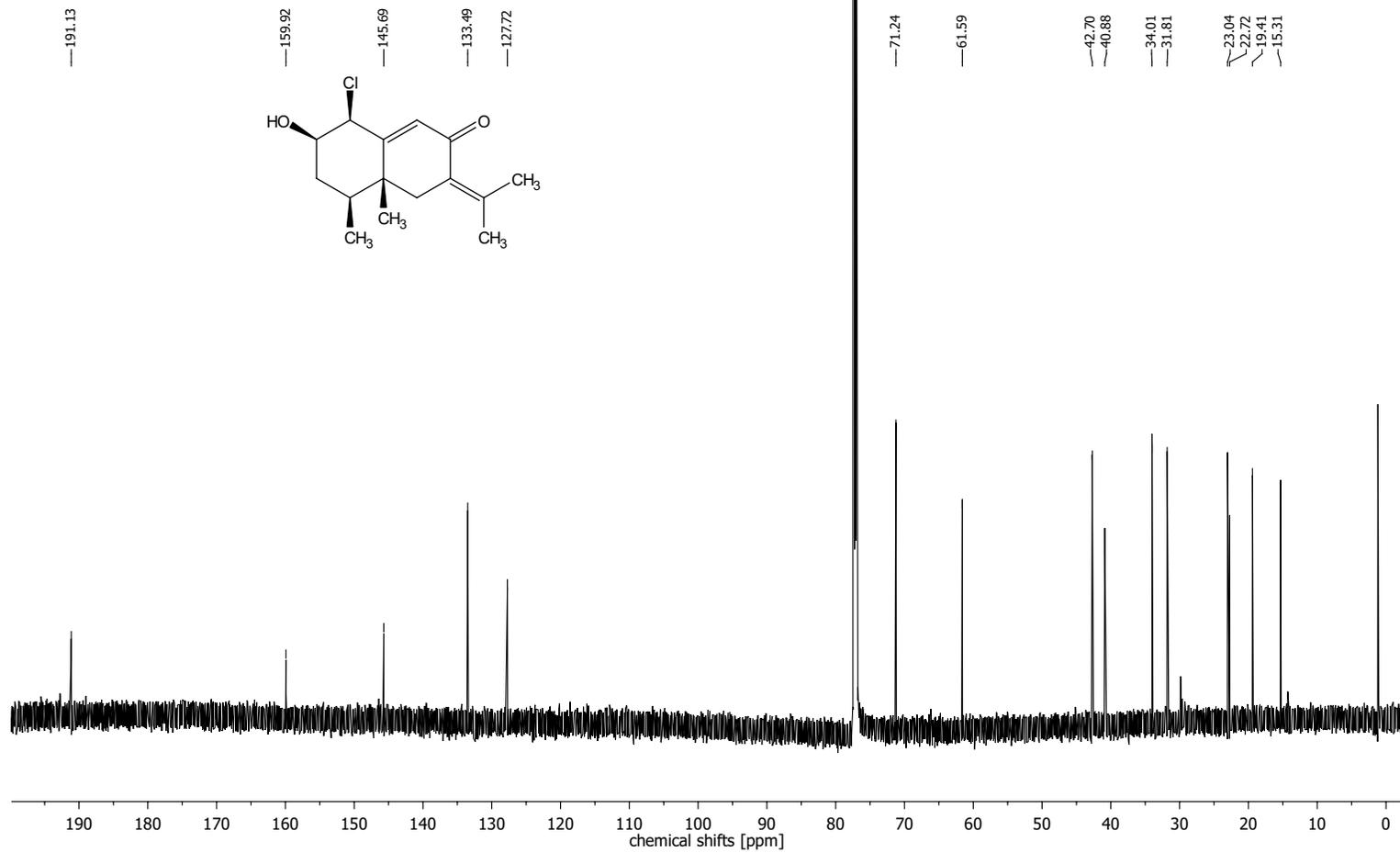
(4aR,5S,7R,8S)-8-Chloro-7-hydroxy-4a,5-dimethyl-3-(propan-2-ylidene)-4,4a,5,6,7,8-hexahydronaphthalen-2(3H)-on
(284)

	Position	δ_C [ppm]	δ_H [ppm]	mult.	J [Hz]
	1	159.92			
	2	40.88			
	3	34.01	2.02	ddt	10.0; 6.8; 3.5
	4	31.81	1.65; 2.15	d	2.4
	5	71.24	4.23	q	2.8
	6	61.59	4.41	t	2.2
	7	19.41	1.12	s	
	8	15.31	1.03	d	6.9
	12	133.49	6.02	d	0.6
	13	191.13			
	14	127.72			
	15	42.70	2.19; 2.96	d	13.5
	16	23.04	2.17	d	2.2
	17	145.69			
	18	22.72	1.91	d	1.5

Schema 79: COSY-, HMBC- und NOESY-Korrelation von Keton **208** und NMR-Zuordnung. Dicke Linien sind COSY-Korrelationen. Einfache Pfeile sind HMBC-Korrelationen und zweifache Pfeile sind NOESY-Korrelationen.

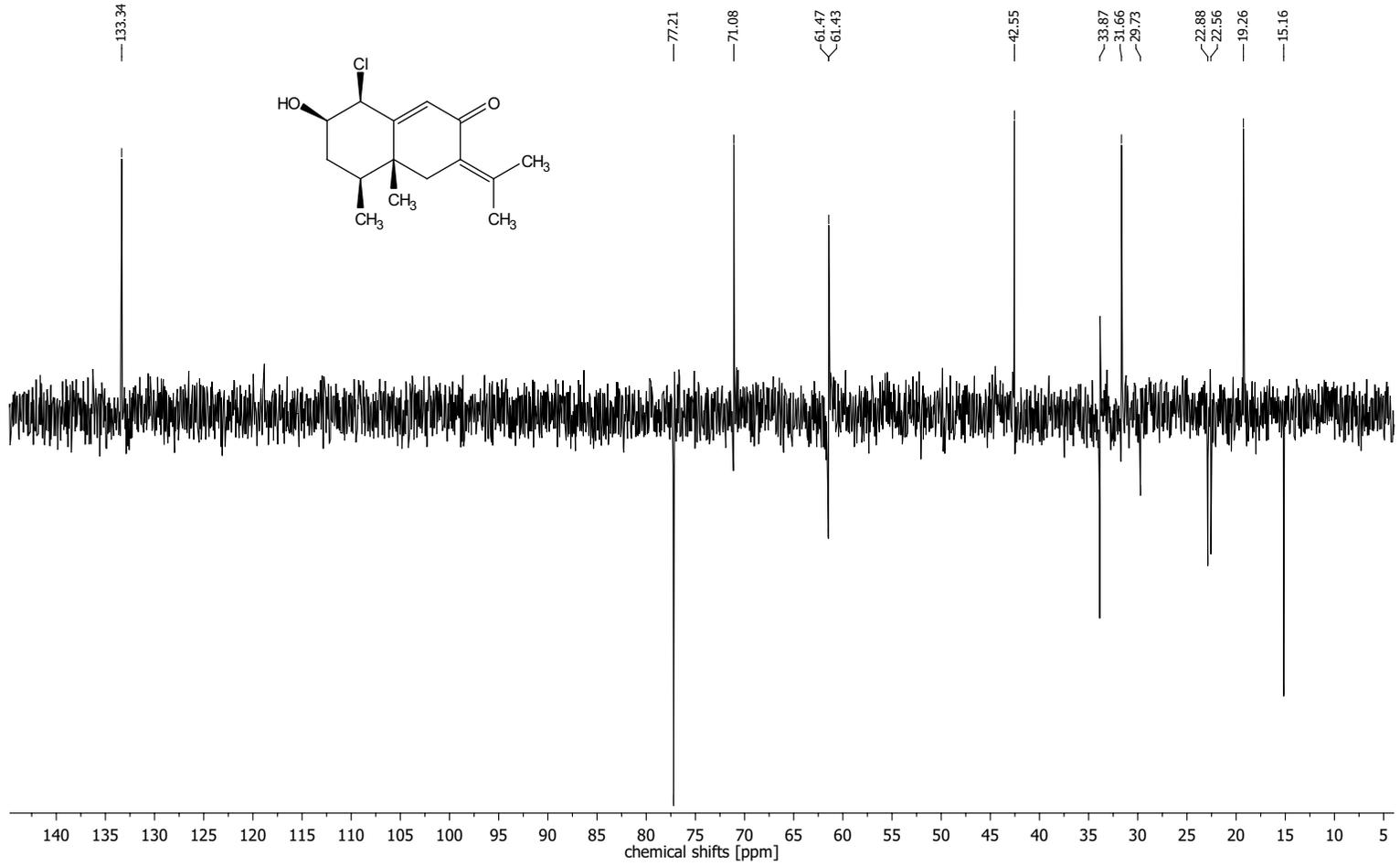


35s7a020.17
Kern: ^{13}C
Frequenz: 700 MHz
Lösungsmittel: CDCl_3
Temperatur 298.0 K

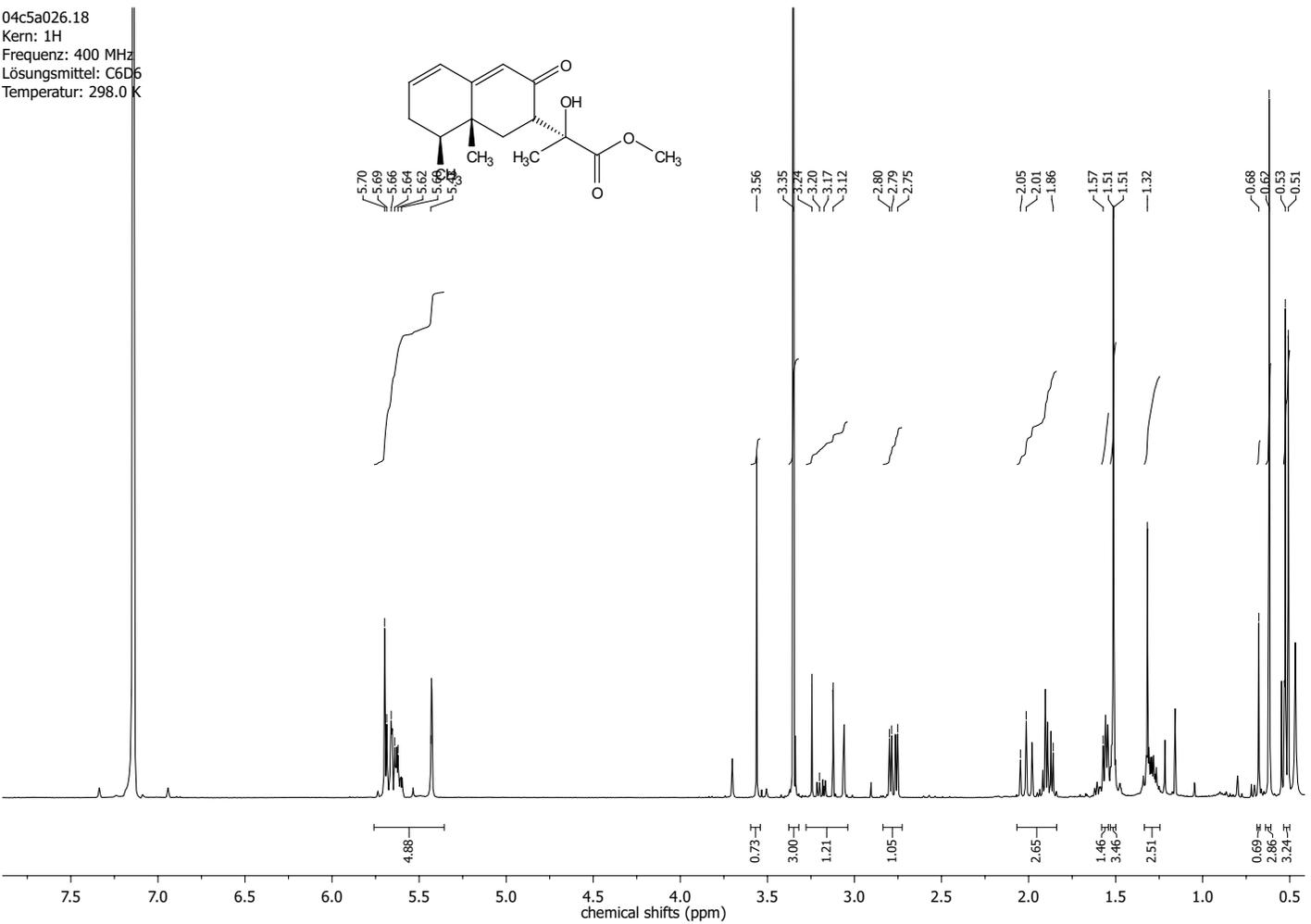


286

35s7a020.17
Kern: 13C
Frequenz: 700 MHz
Lösungsmittel: CDCl3
Temperatur 298.0 K

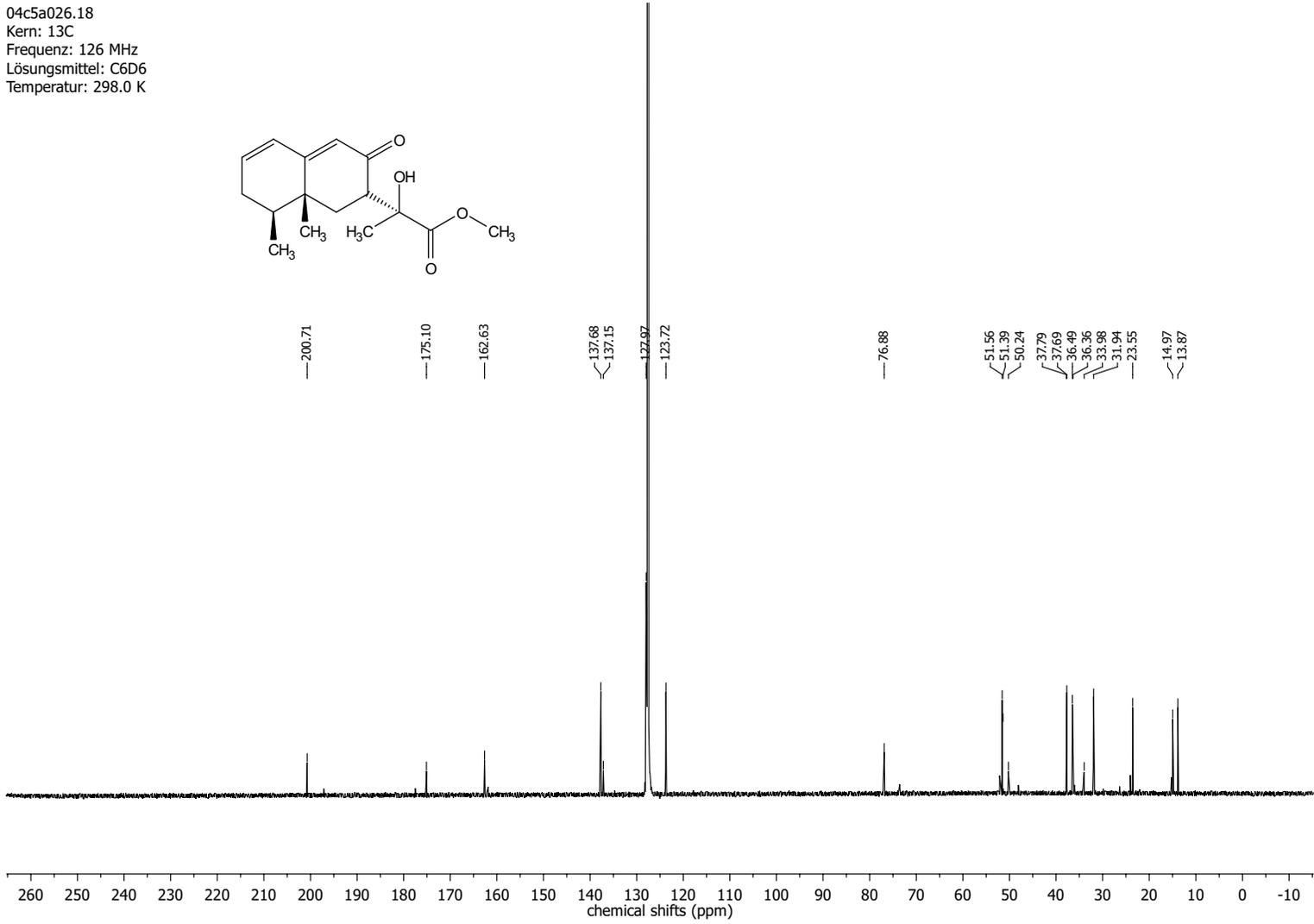
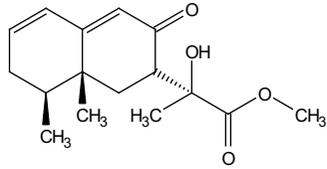


**methyl 2-((8*S*,8 α *R*)-8,8 α -dimethyl-3-oxo-1,2,3,7,8,8 α -hexahydronaphthalen-2-yl)-2-hydroxypropanoat
(294)**



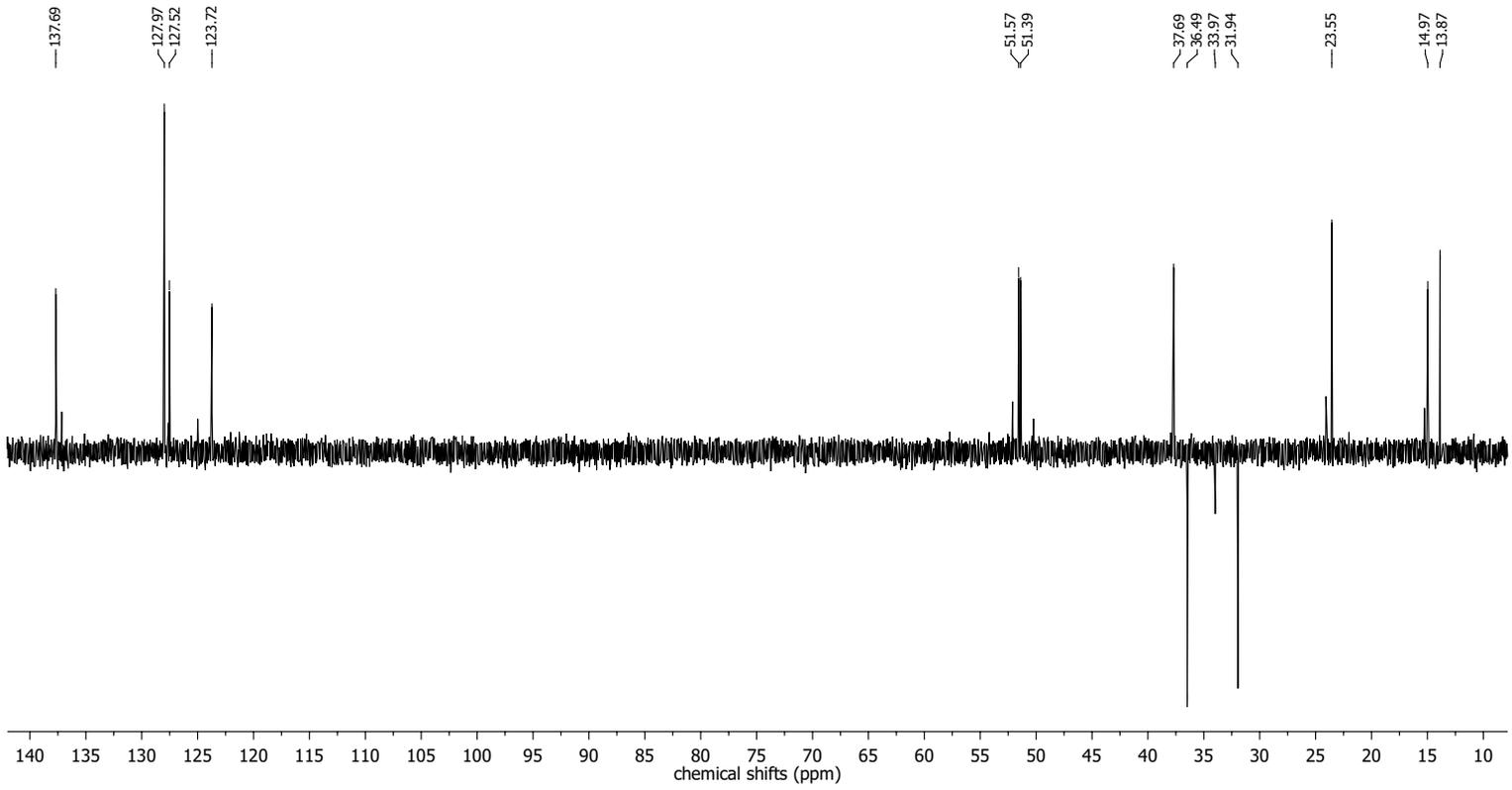
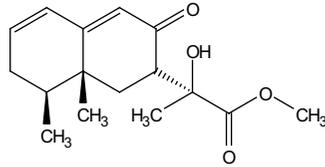
288

04c5a026.18
Kern: 13C
Frequenz: 126 MHz
Lösungsmittel: C6D6
Temperatur: 298.0 K

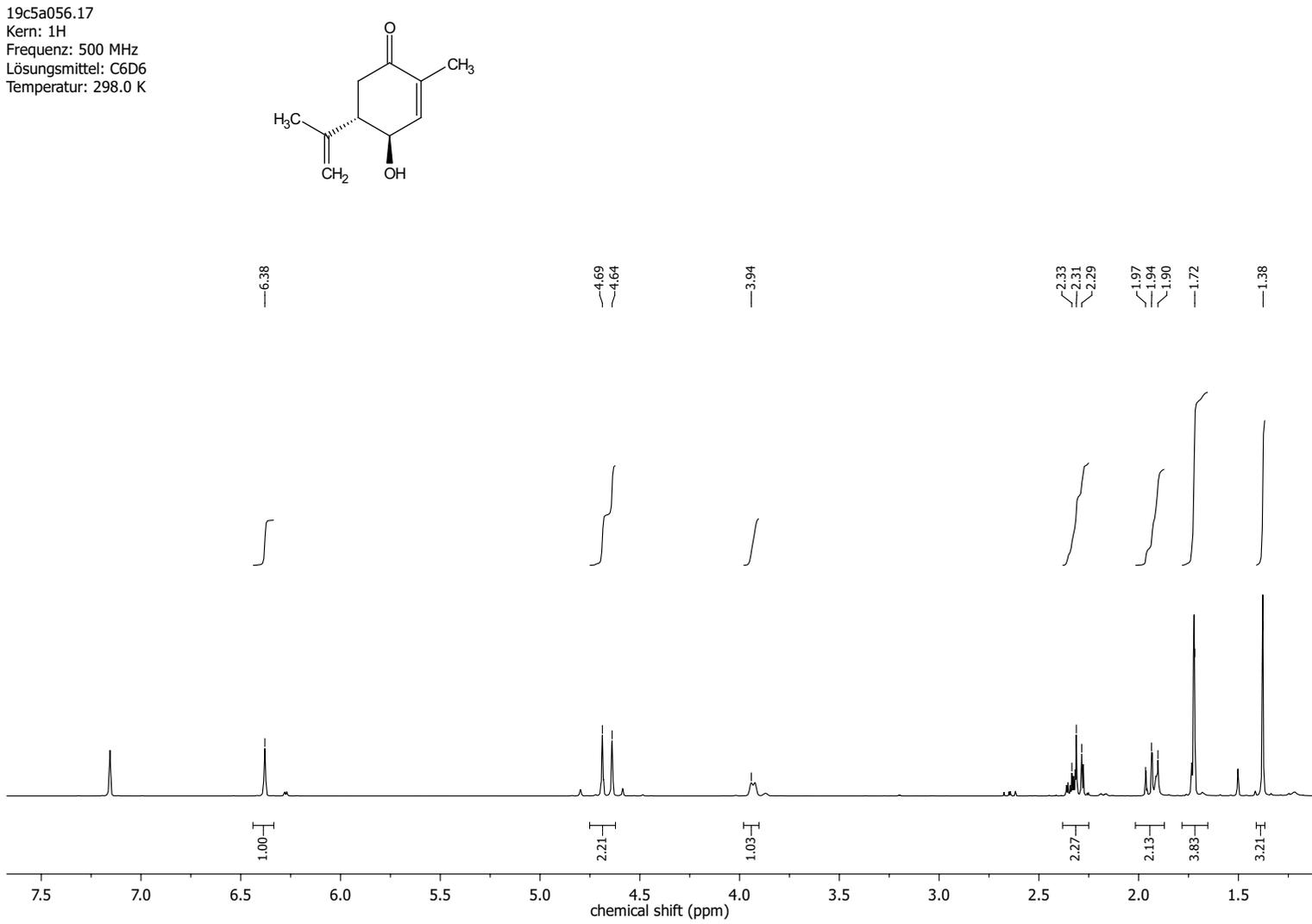


289

04c5a026.18
Kern: 13C
Frequenz: 126 MHz
Lösungsmittel: C6D6
Temperatur: 298.0 K

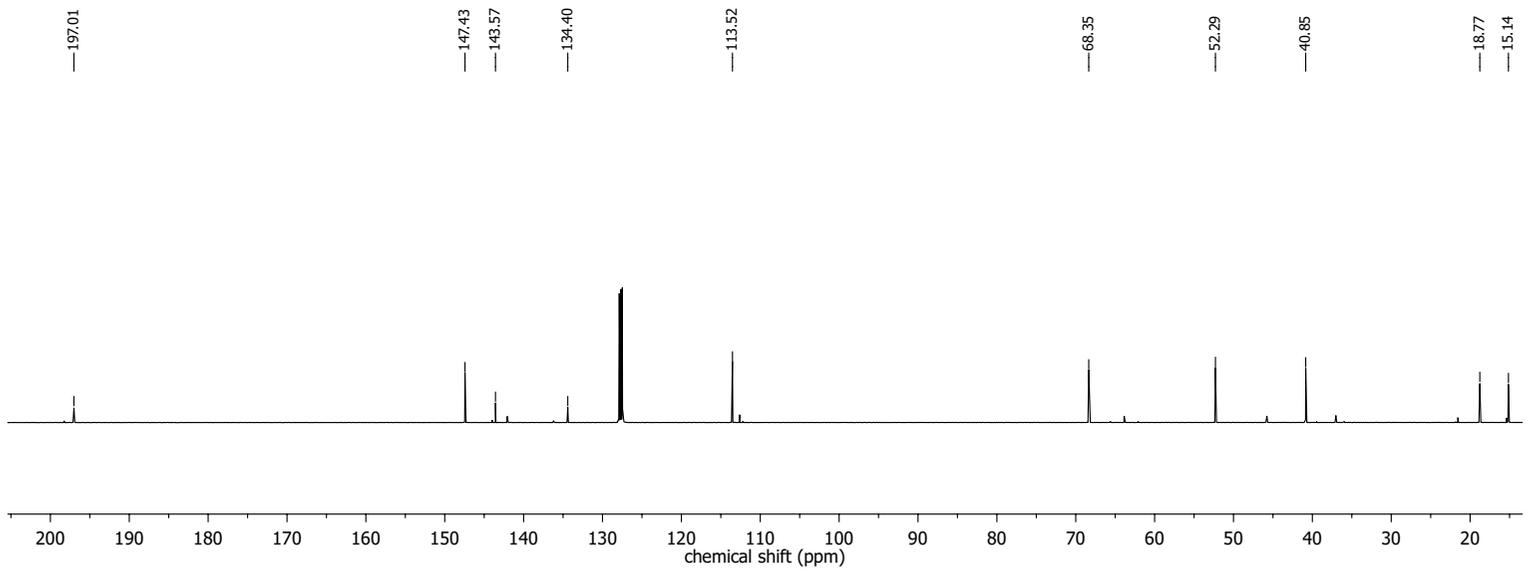
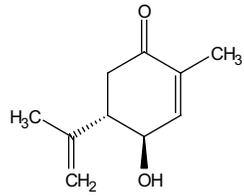


9.2 NMR-Spektren des zweiten Syntheseplans

(4*R*,5*S*)-4-Hydroxy-2-methyl-5-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-2-enon (6)

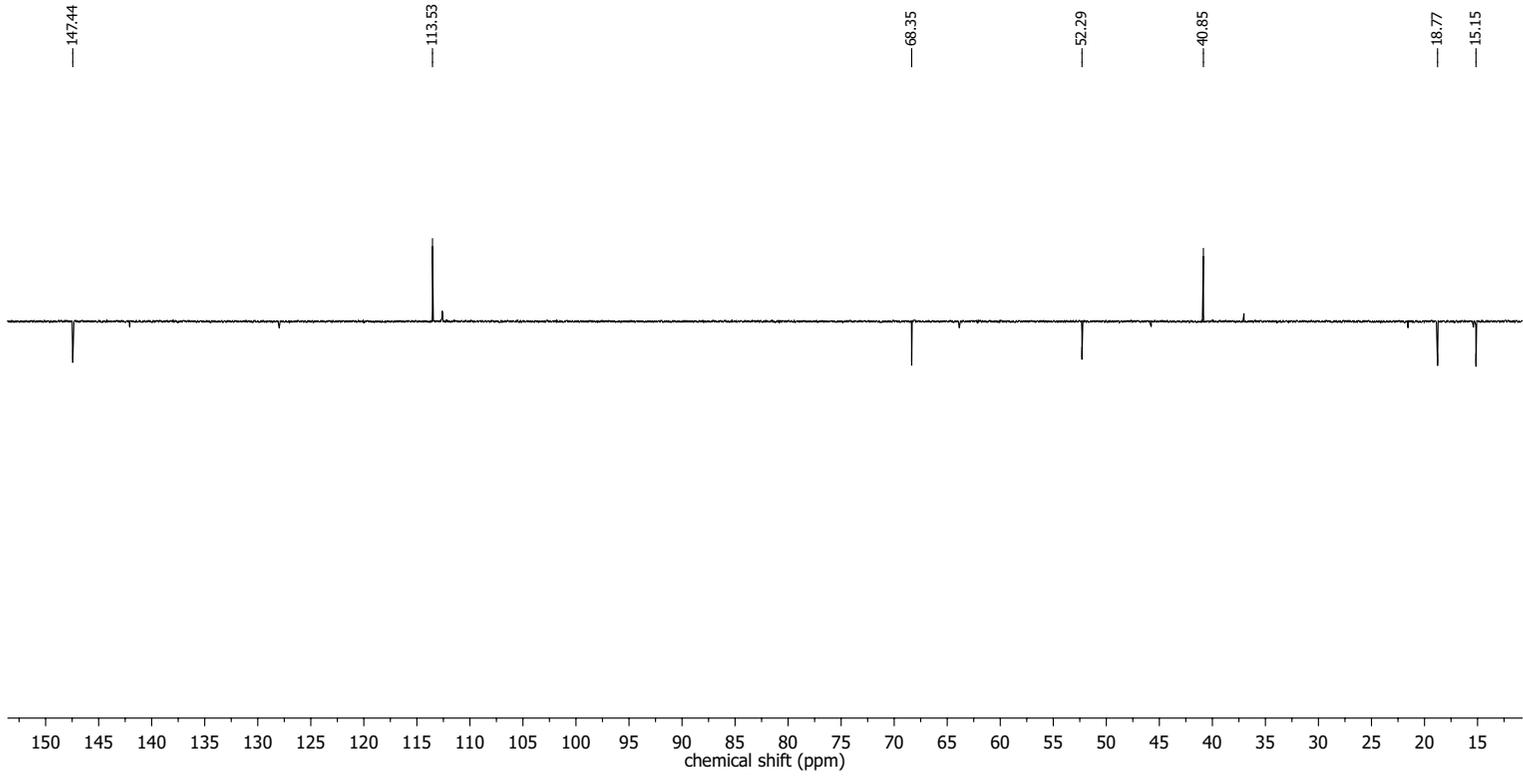
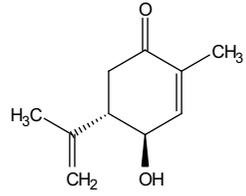
292

19c5a056.17
Kern: 13C
Frequenz: 125 MHz
Lösungsmittel: C6D6
Temperatur: 298.0 K

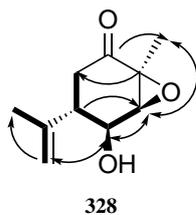
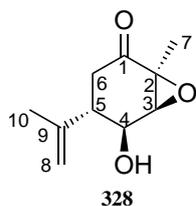


293

19c5a056.17
Kern: 13C
Frequenz: 125 MHz
Lösungsmittel: C6D6
Temperatur: 298.0 K

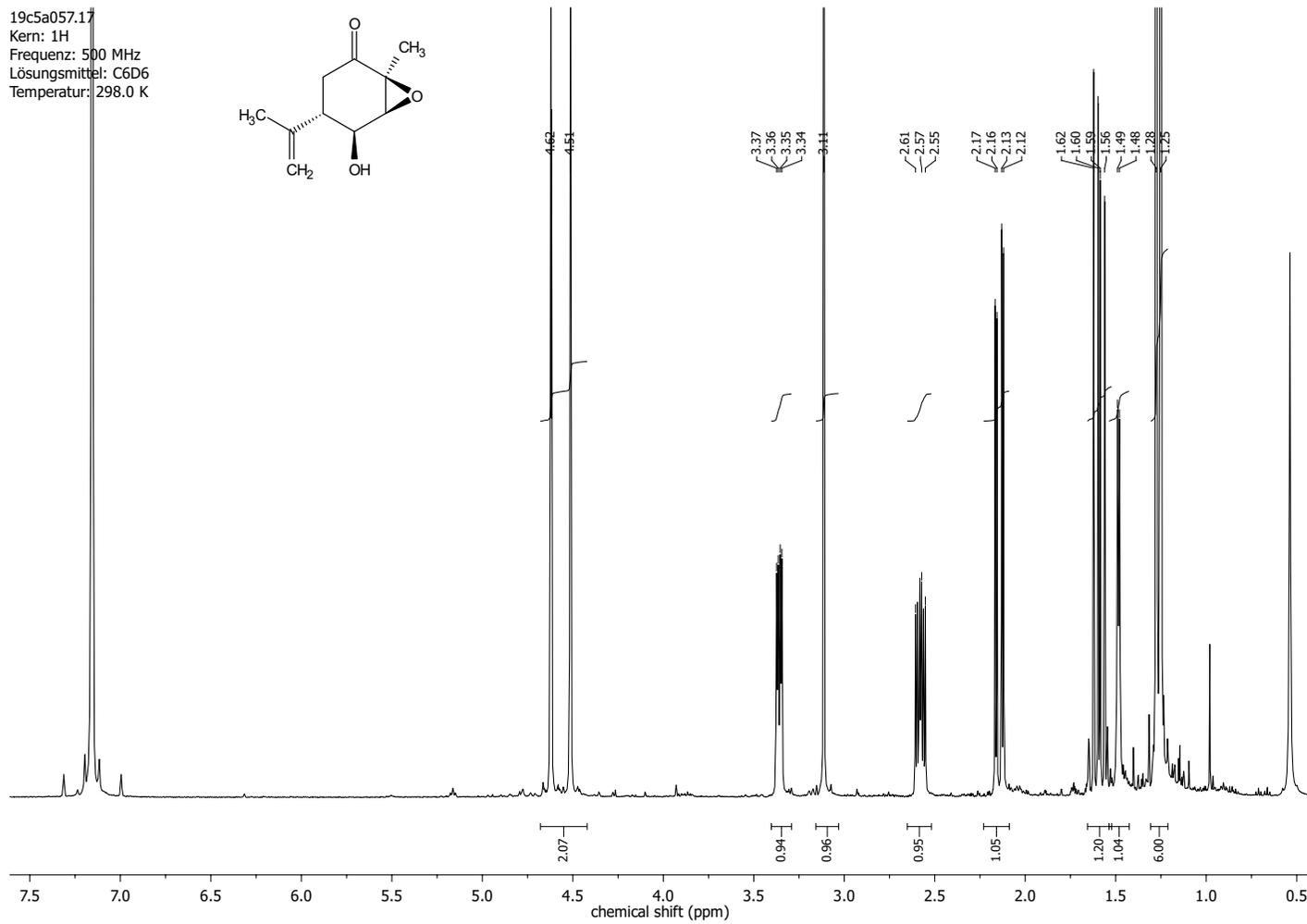


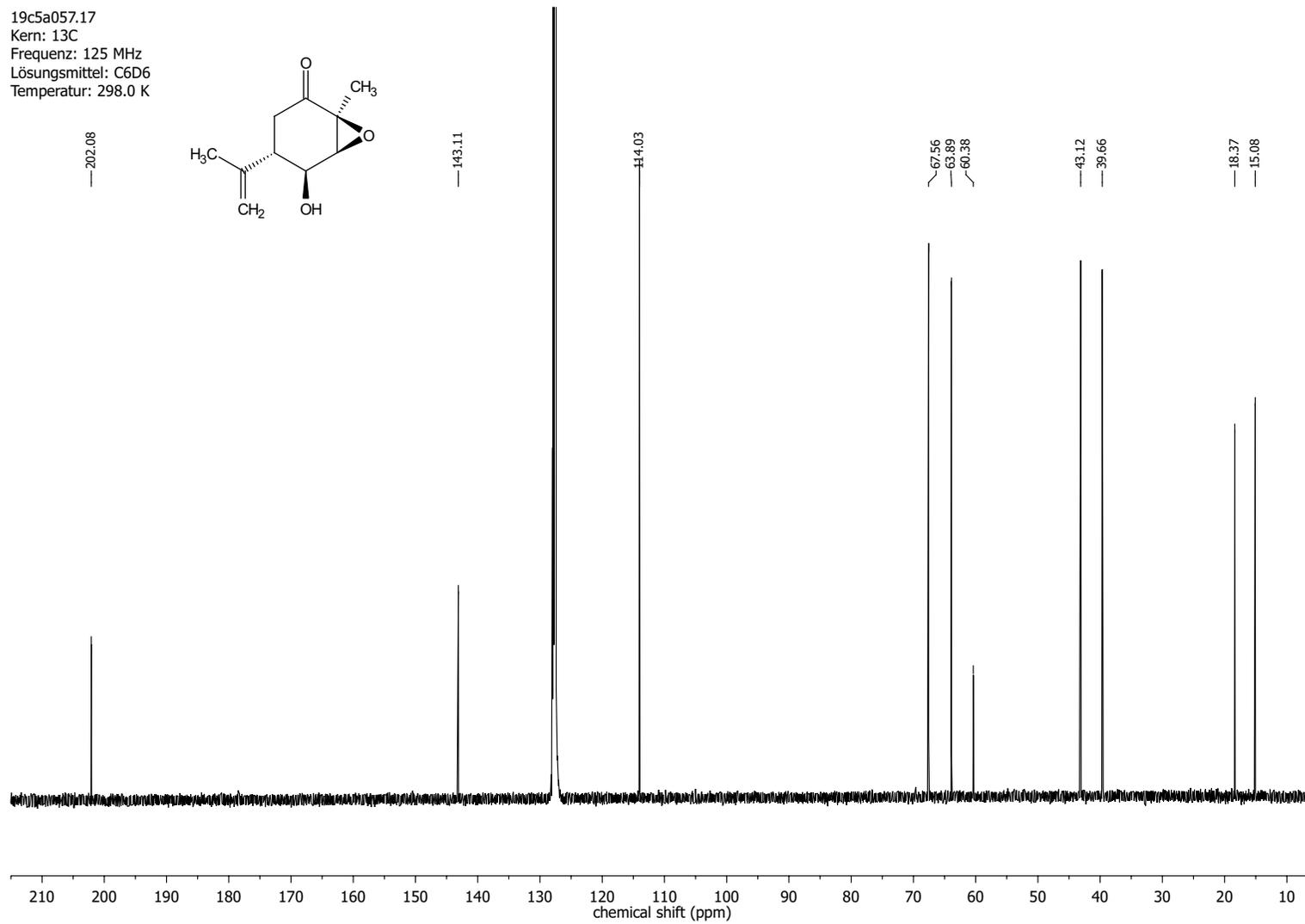
**1S,4S,5S,6S)-5-Hydroxy-1-methyl-4-(prop-1-en-2-yl)-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-on
(328)**



Position	δ_C [ppm]	δ_H [ppm]	mult.	J [Hz]
1	202.08			
2	60.61			
3	63.89	3.11	s	
4	67.56	3.35	dd	9.9; 4.7
5	43.12	2.57	m	
6	39.66	1.59; 2.12	dd	18.0; 12.2
7	18.37	1.25	s	
8	114.03	4.5; 4.62	m	
9	143.11			
10	15.08	1.26	s	

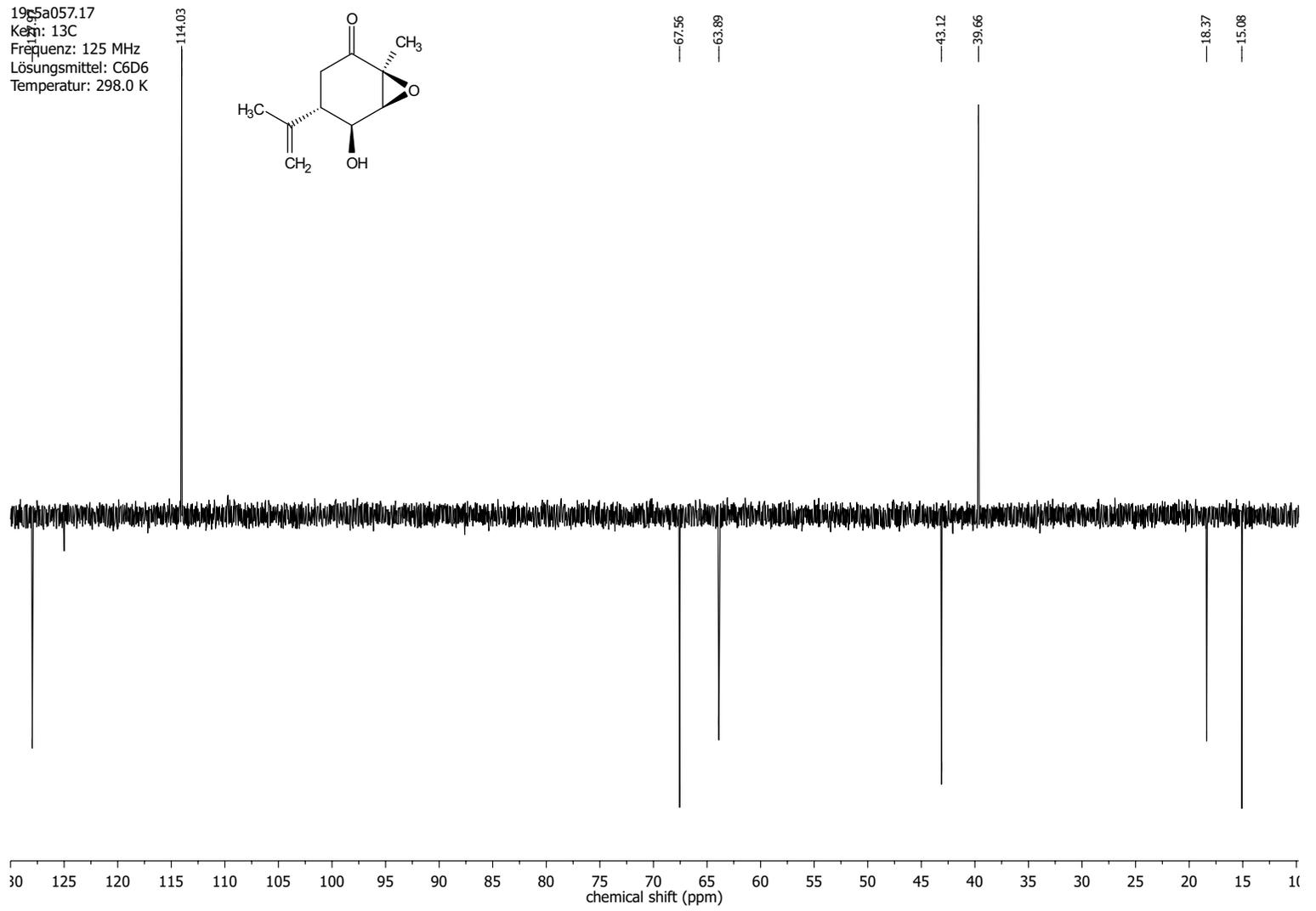
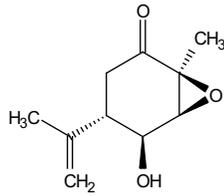
Abbildung 54: COSY-, HMBC- und NOESY-Korrelation von Epoxid **328** und NMR-Zuordnung. Dicke Linien sind COSY-Korrelationen. Einfache Pfeile sind HMBC-Korrelationen und zweifache Pfeile sind NOESY-Korrelationen. Dicke Linien sind COSY-Korrelationen. Einfache Pfeile sind HMBC-Korrelationen und zweifache Pfeile sind NOESY-Korrelationen. Epoxid **328** ist ein Nebenprodukt der Oxidation mit CuAlOx. 19c5a057.17





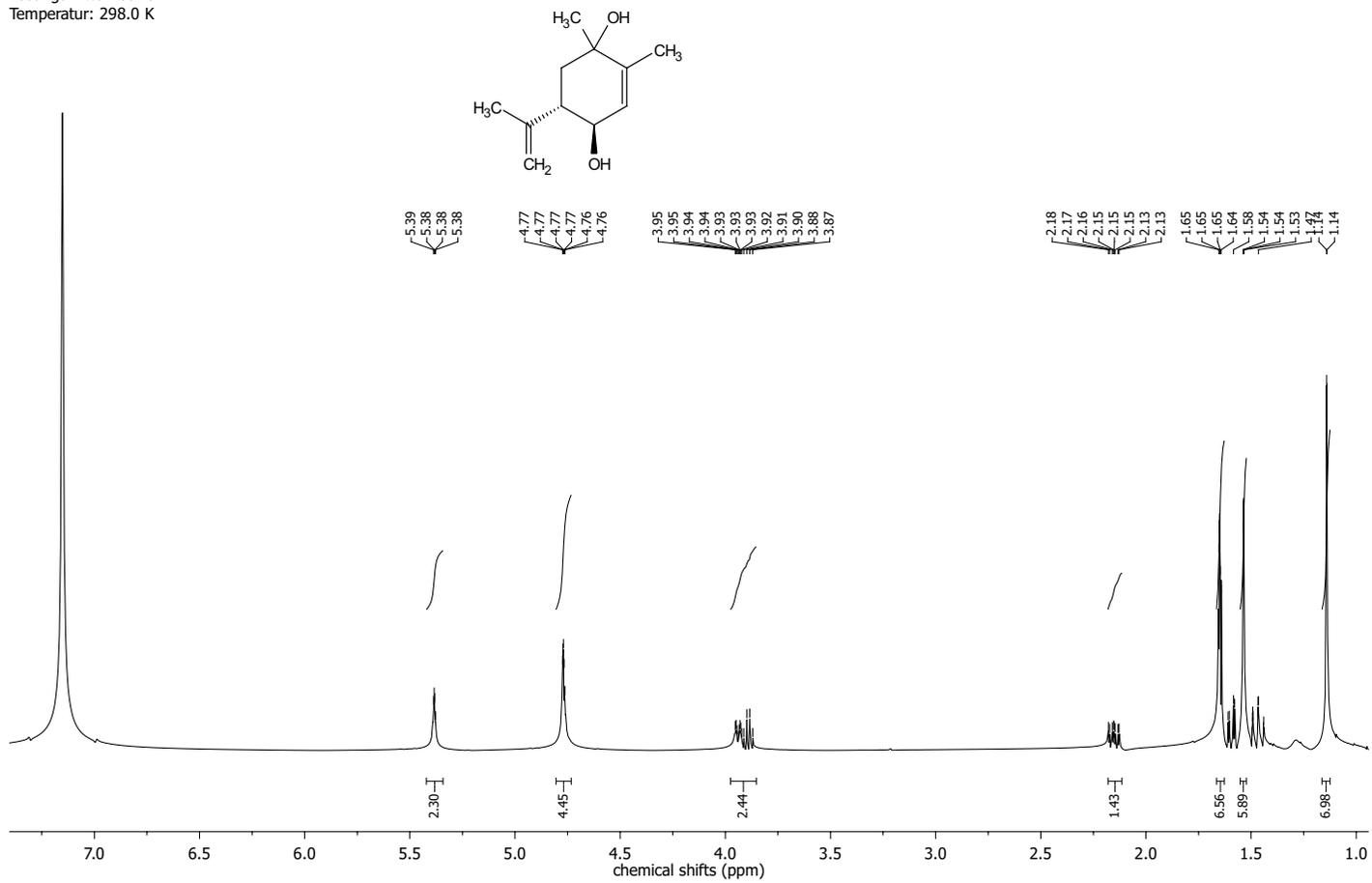
297

195a057.17
Kern: 13C
Frequenz: 125 MHz
Lösungsmittel: C6D6
Temperatur: 298.0 K



(4*R*,5*S*)-1,2-Dimethyl-5-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-2-ene-1,4-diol (349)

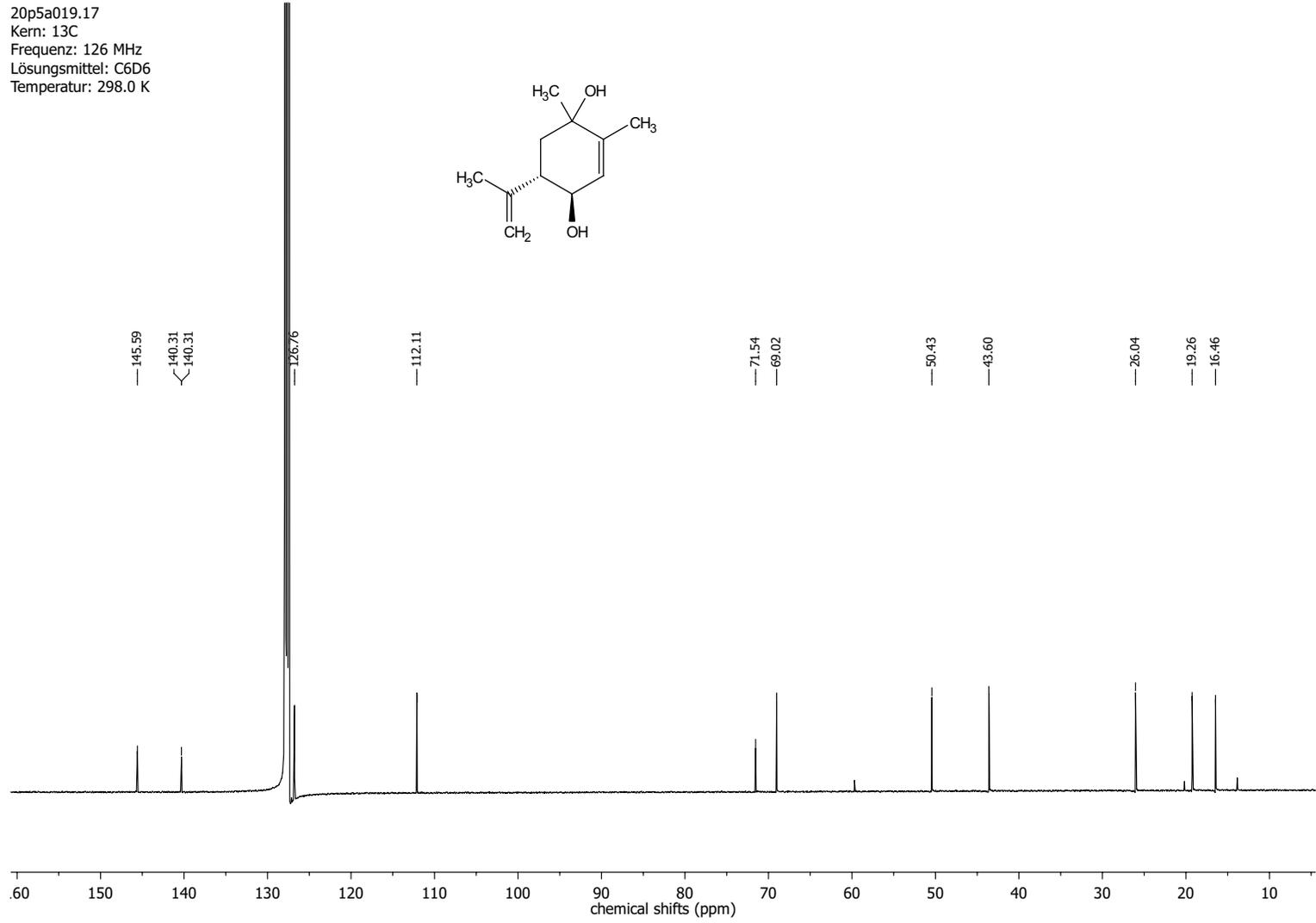
20p5a019.17
Kern: 1H
Frequenz: 500 MHz
Lösungsmittel: C6D6
Temperatur: 298.0 K

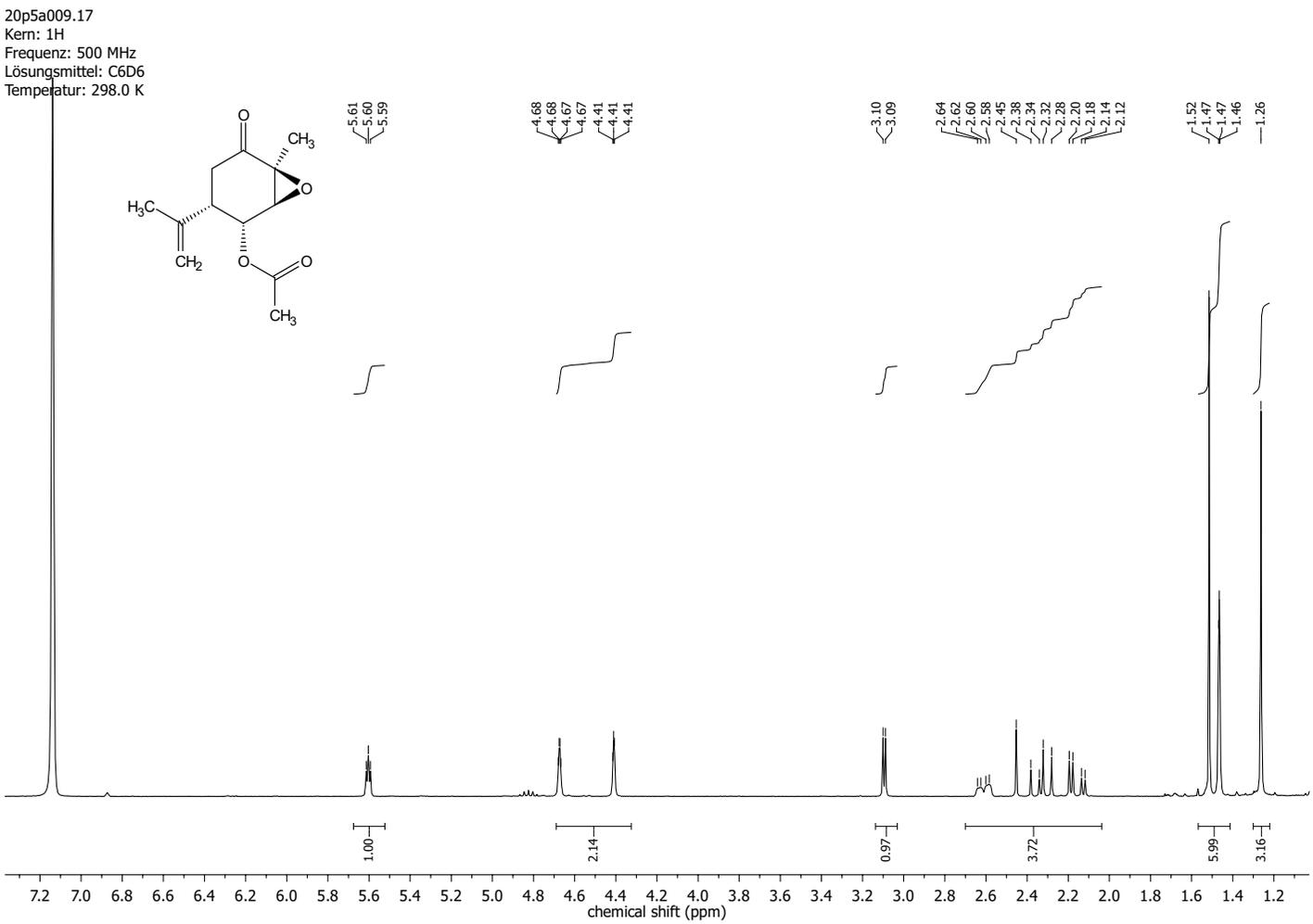


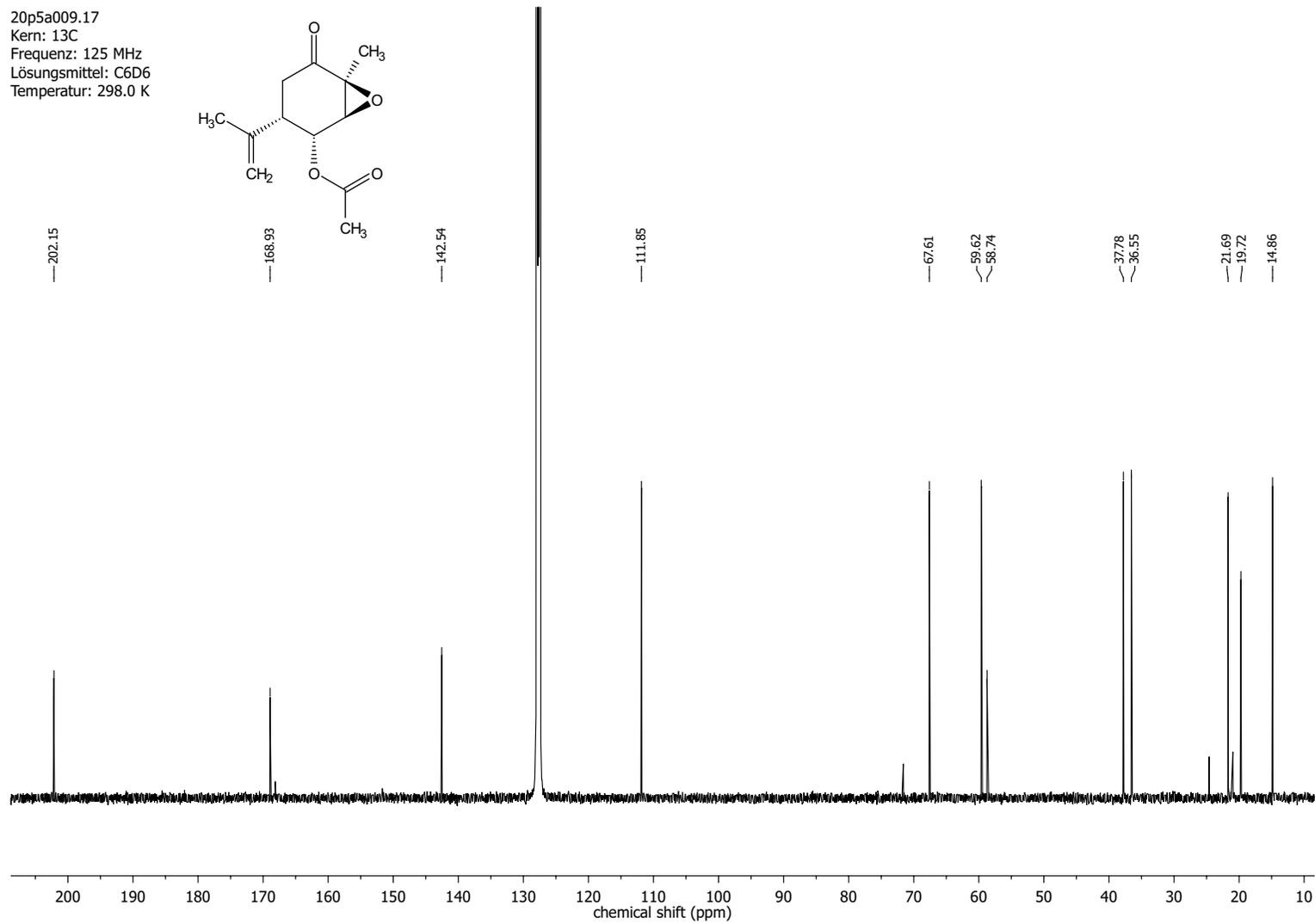
298

299

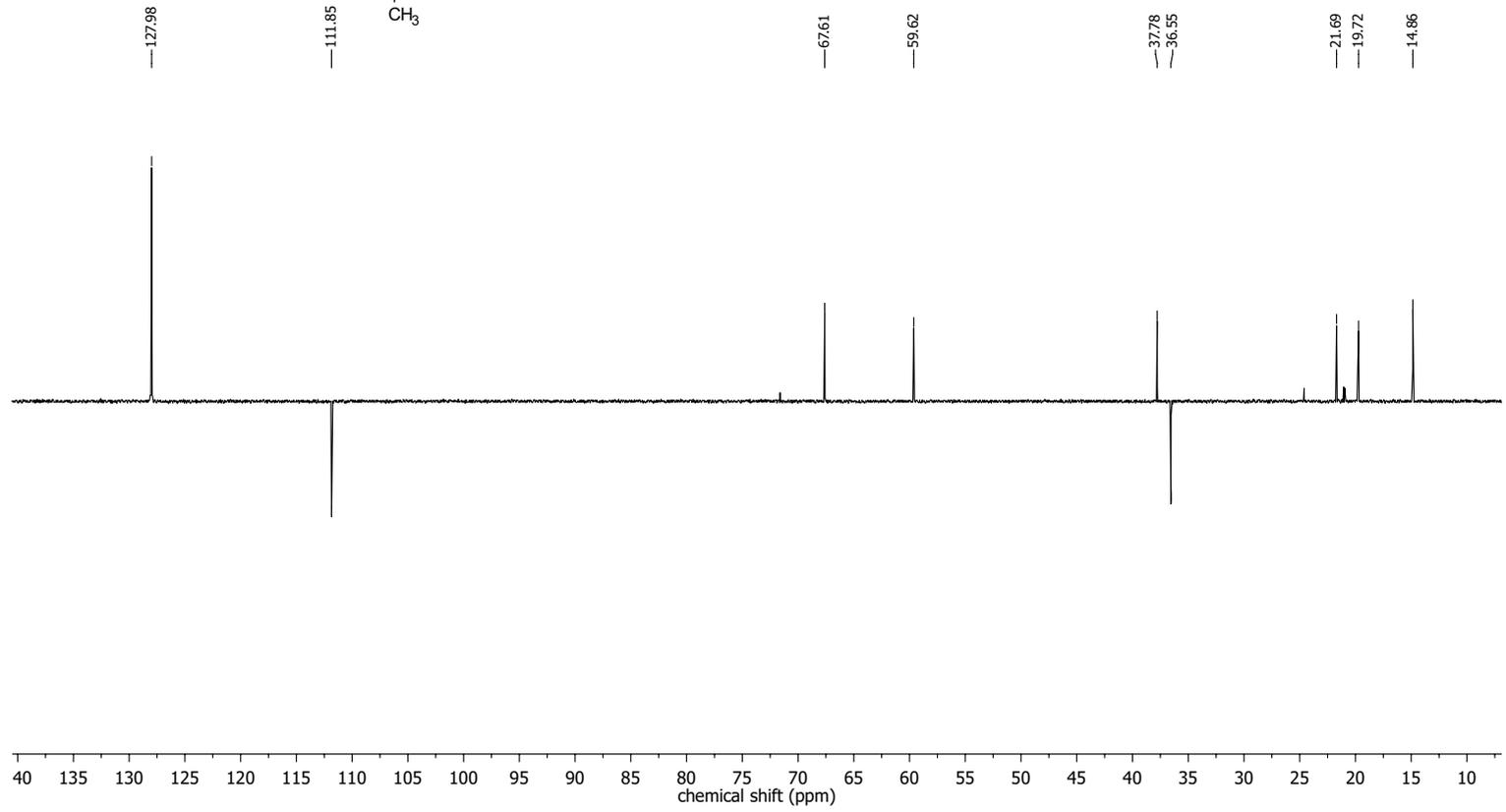
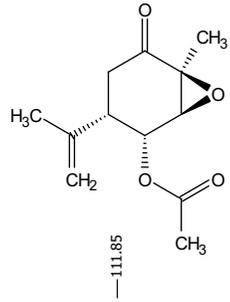
20p5a019.17
Kern: 13C
Frequenz: 126 MHz
Lösungsmittel: C6D6
Temperatur: 298.0 K

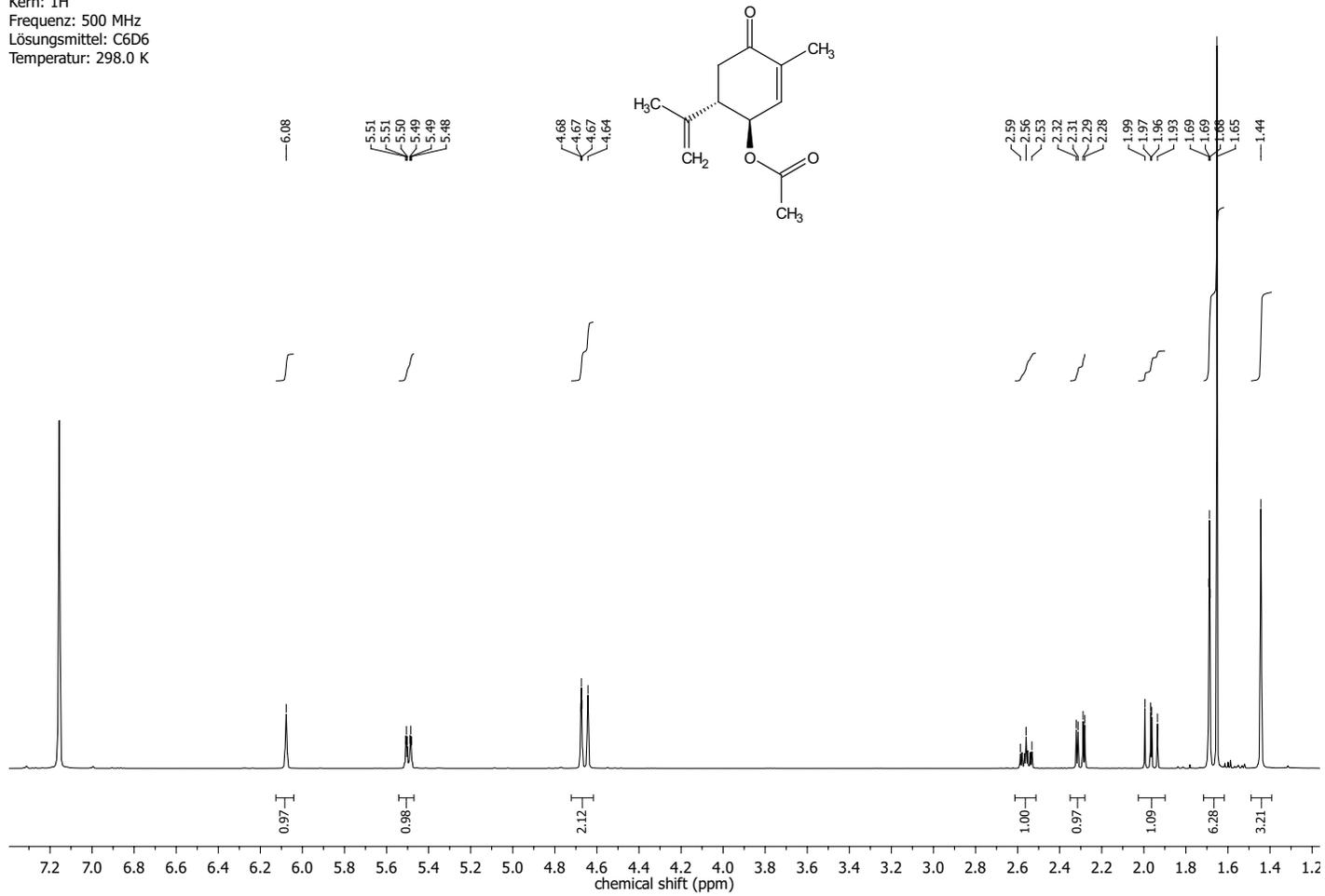


**(2*S*,3*S*)-6-Methyl-5-oxo-3-(prop-1-en-2-yl)-7-oxabicyclo[4.1.0]heptan-2-yl acetat
(334)**

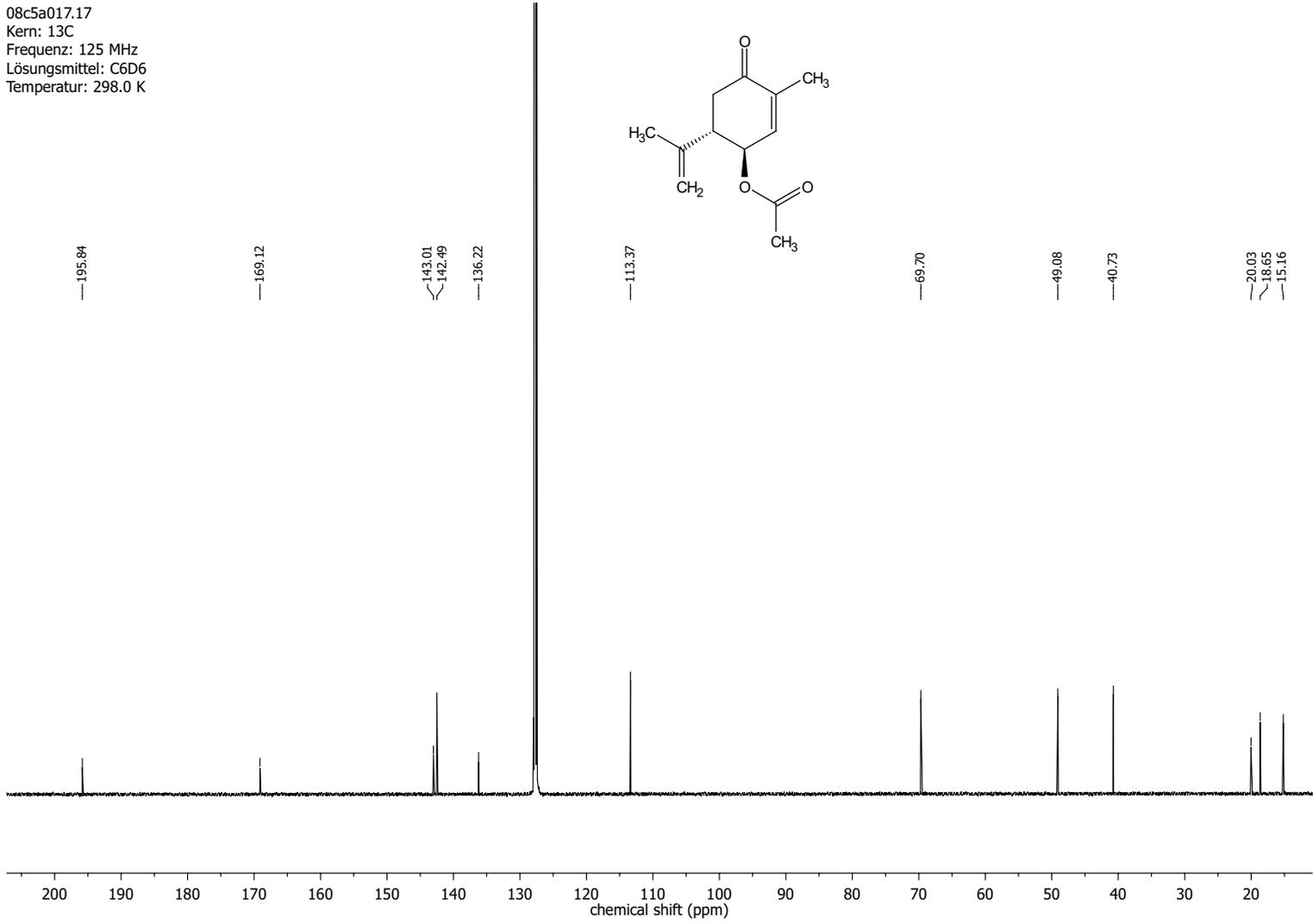


20p5a009.17
Kern: 13C
Frequenz: 125 MHz
Lösungsmittel: C6D6
Temperatur: 298.0 K

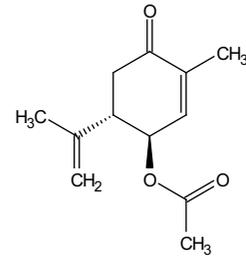


(1*R*,6*S*)-3-Methyl-4-oxo-6-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-2-en-1-yl acetat (329)

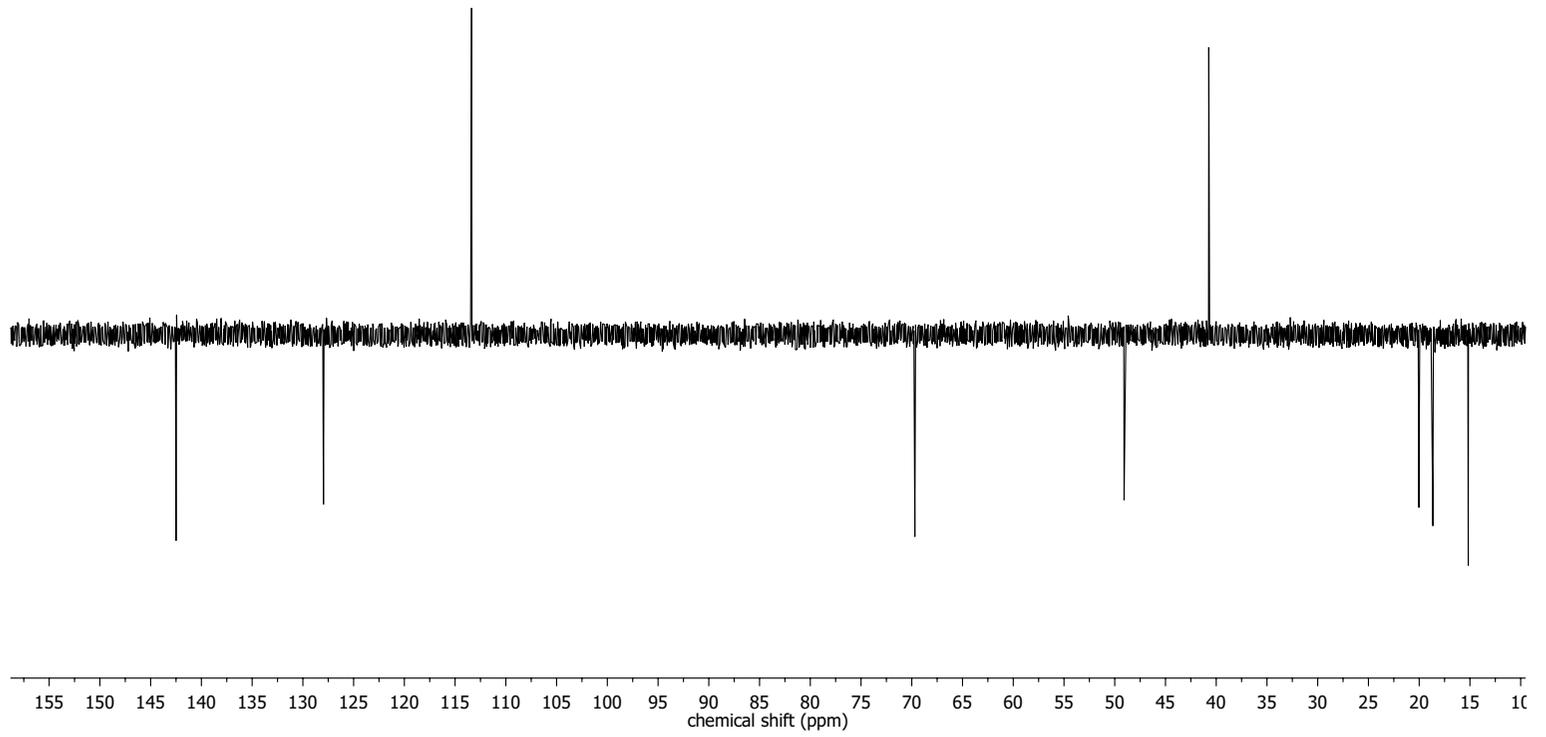
08c5a017.17
Kern: 13C
Frequenz: 125 MHz
Lösungsmittel: C6D6
Temperatur: 298.0 K

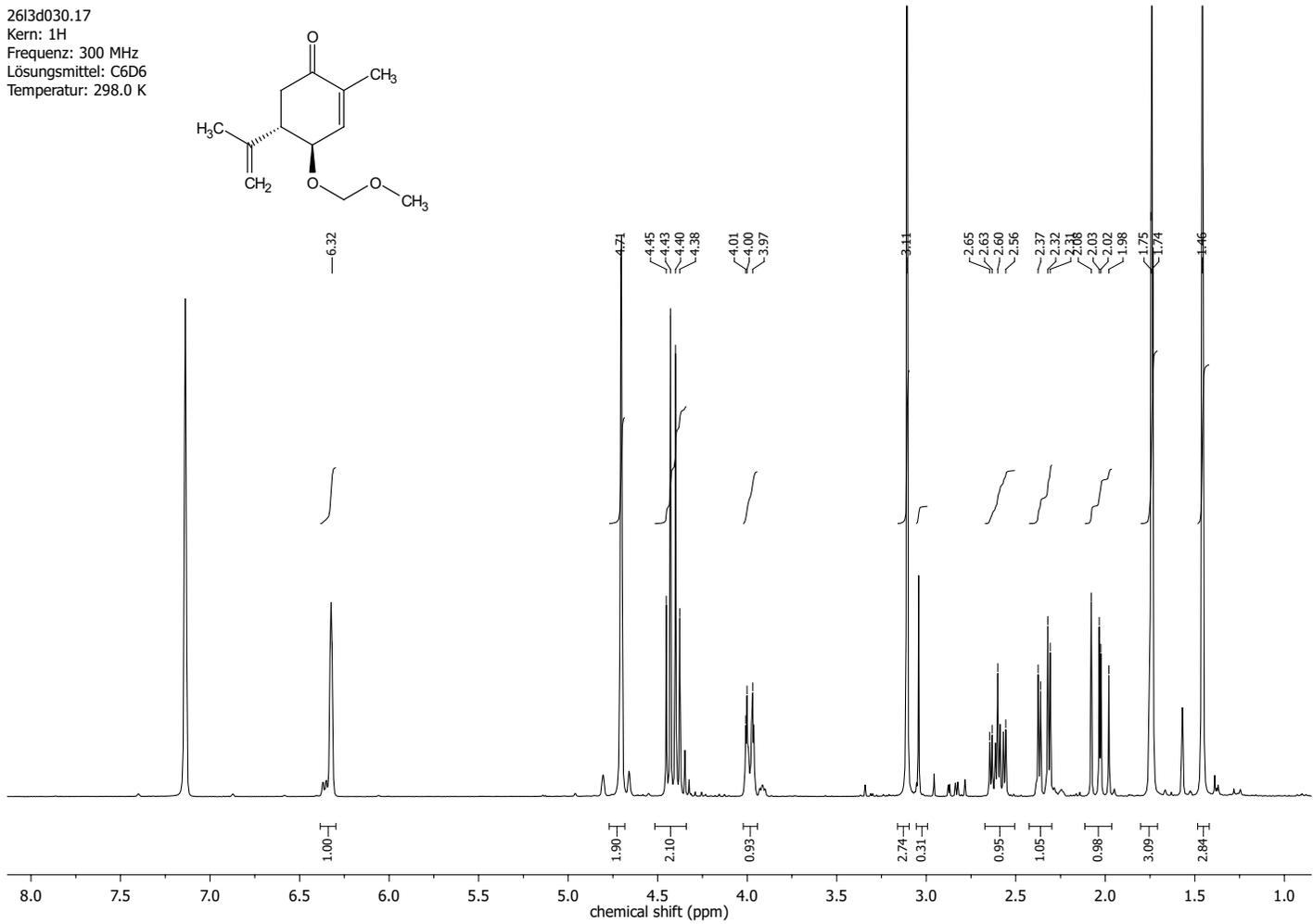


08c5a017.17
Kern: 13C
Frequenz: 125 MHz
Lösungsmittel: C6D6
Temperatur: 298.0 K

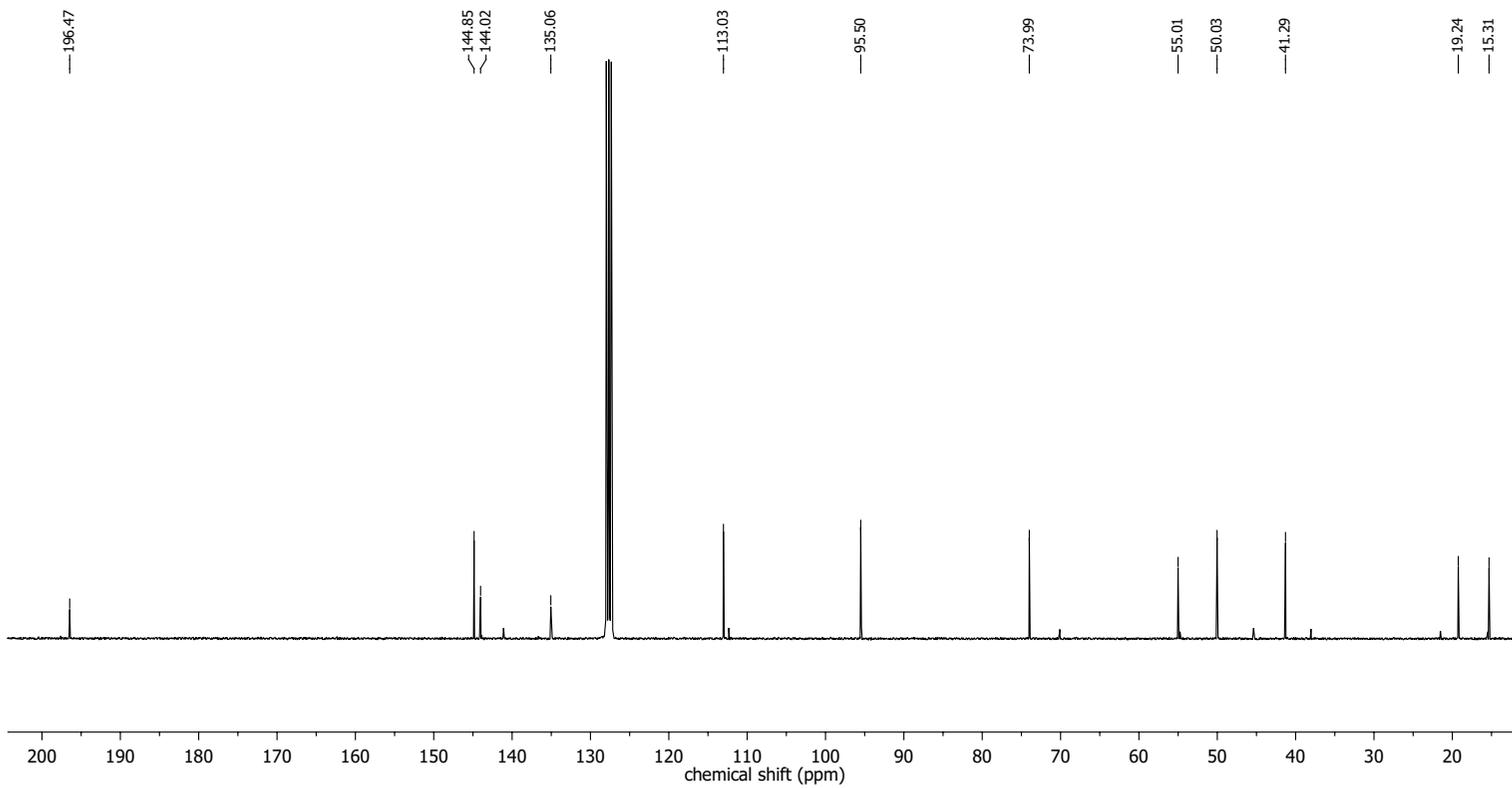
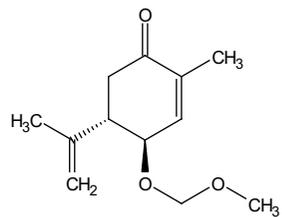


305

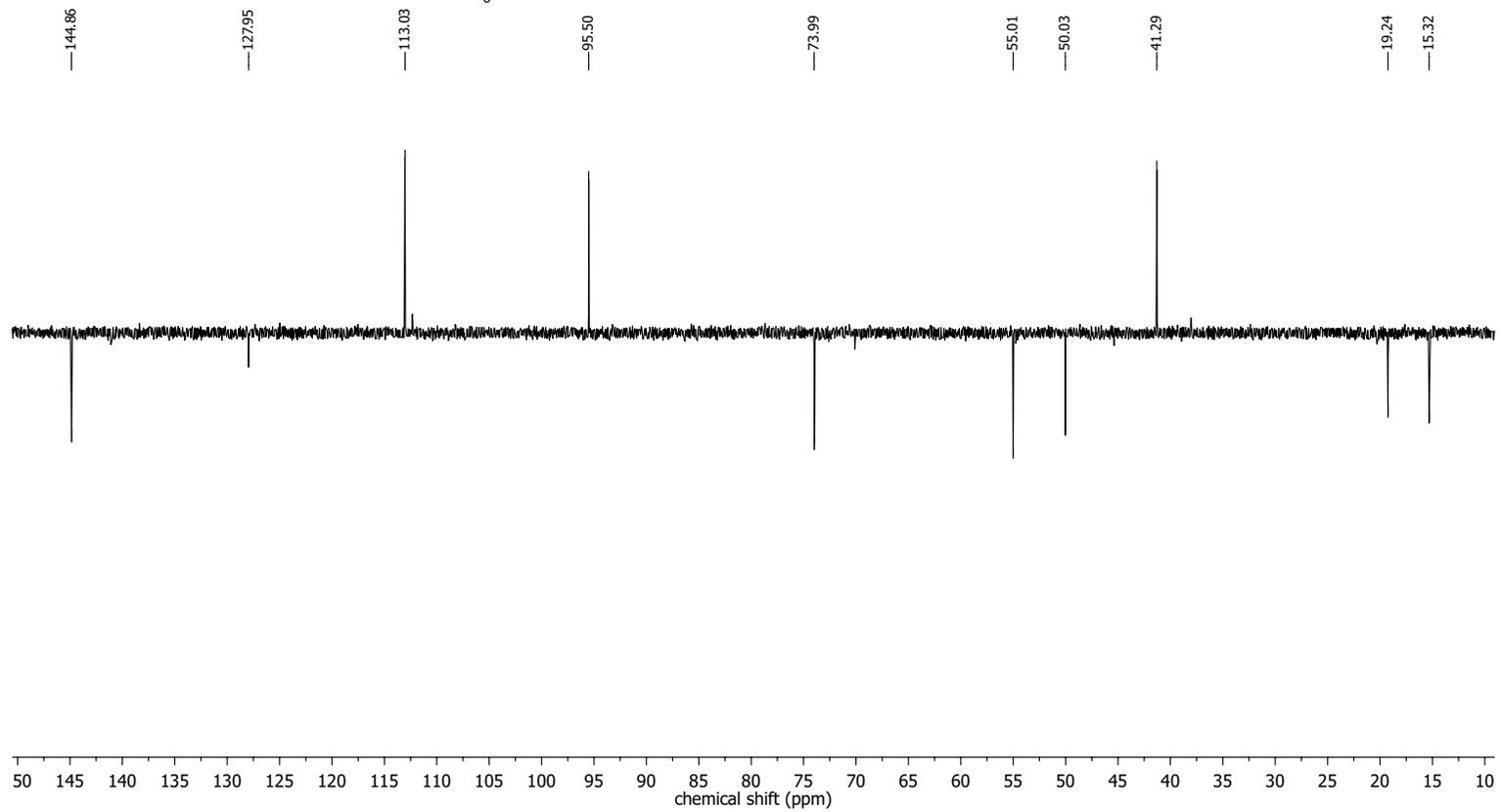
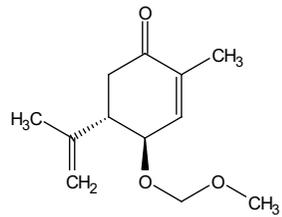


(4R,5S)-4-(methoxymethoxy)-2-methyl-5-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-2-enon (331)

26I3d030.17
Kern: ^{13}C
Frequenz: 75 MHz
Lösungsmittel: C_6D_6
Temperatur: 298.0 K

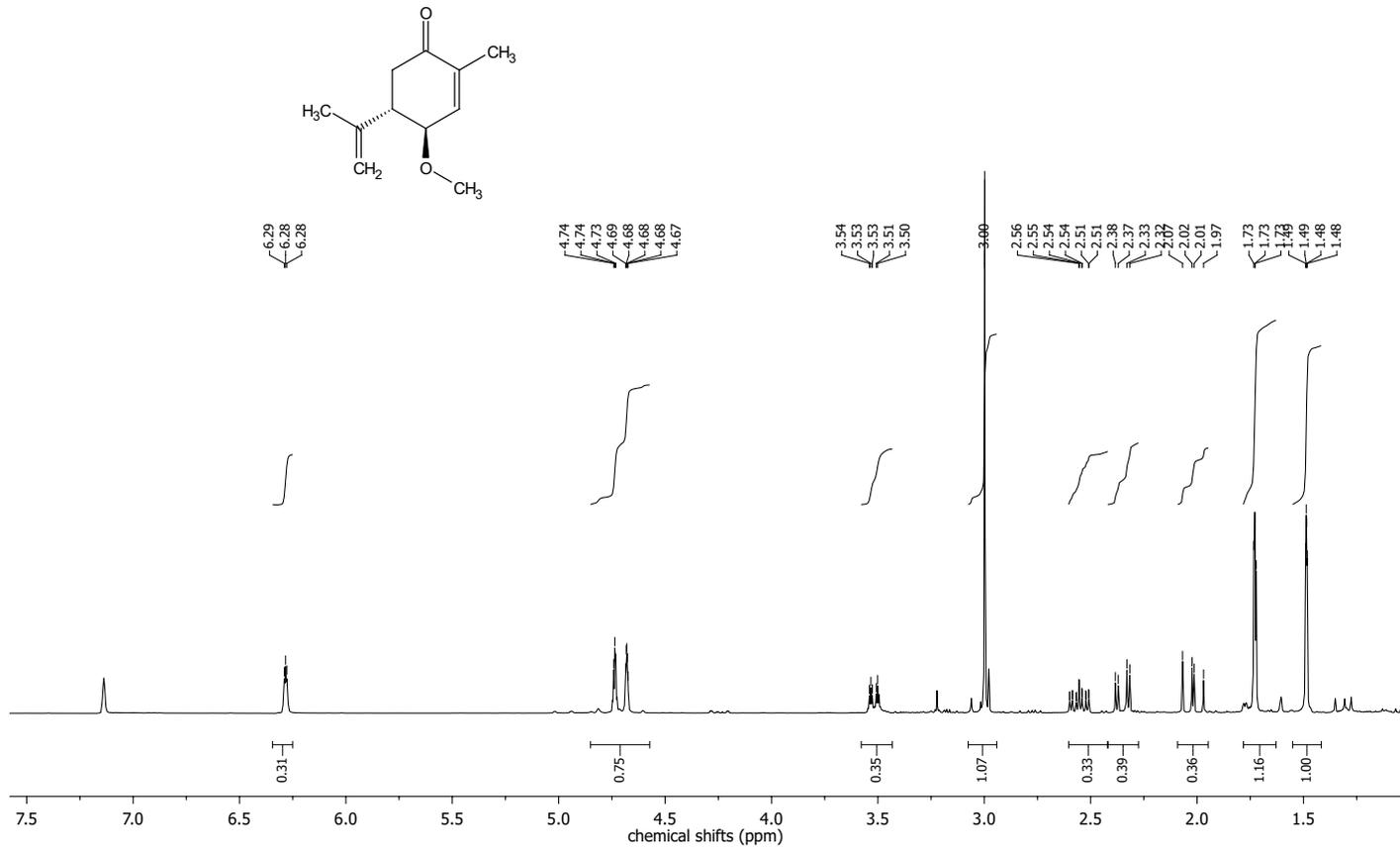


26I3d030.17
Kern: ^{13}C
Frequenz: 75 MHz
Lösungsmittel: C_6D_6
Temperatur: 298.0 K



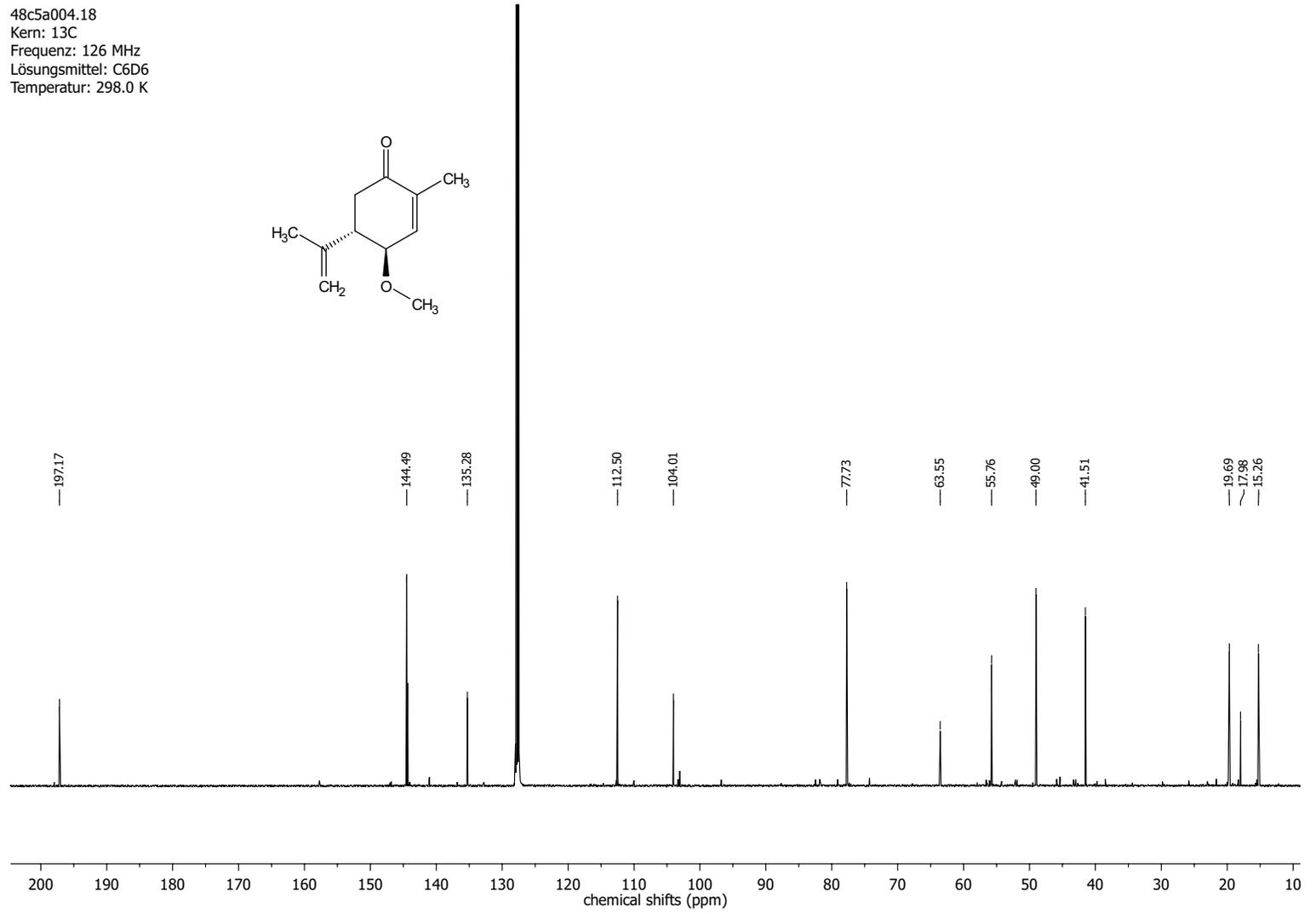
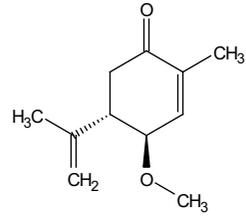
(4*R*,5*S*)-4-Methoxy-2-methyl-5-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-2-enon (330)

Nucleus: ¹H
Frequency: 300 MHz
Solvent: C₆D₆
Temperature: 298.0 K

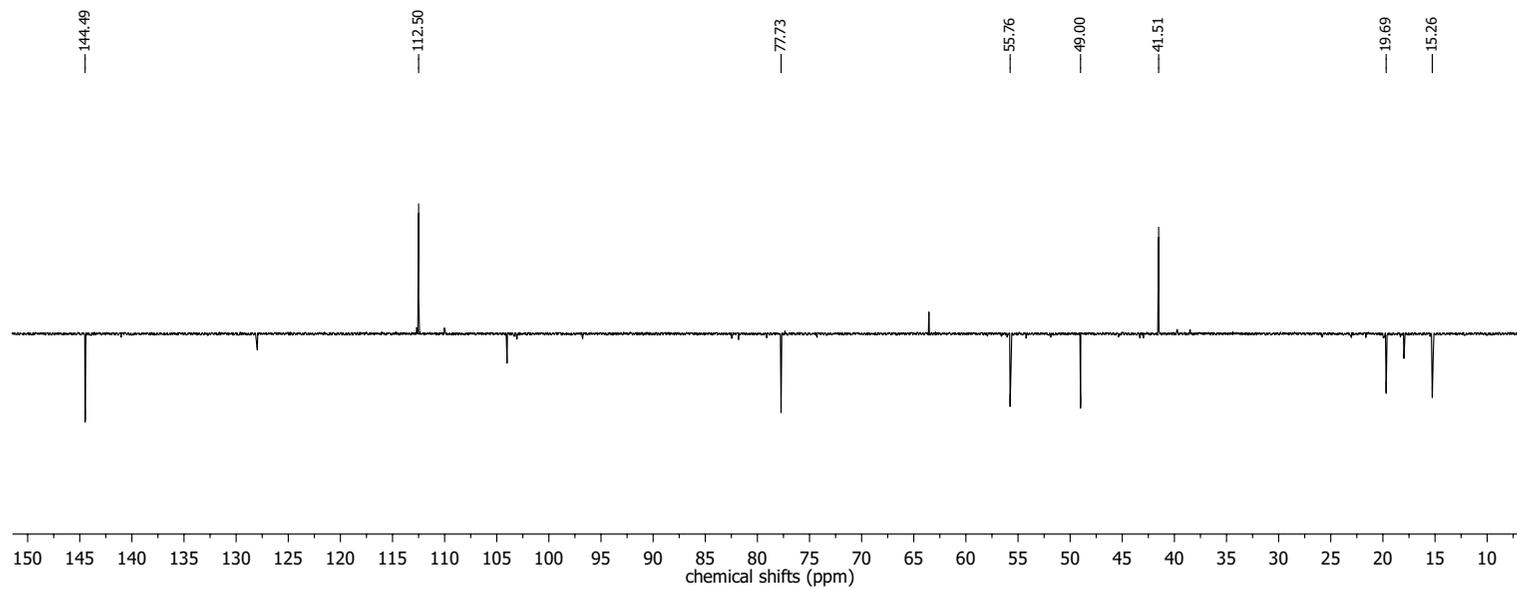
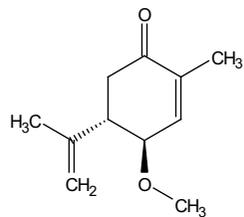


310

48c5a004.18
Kern: 13C
Frequenz: 126 MHz
Lösungsmittel: C6D6
Temperatur: 298.0 K

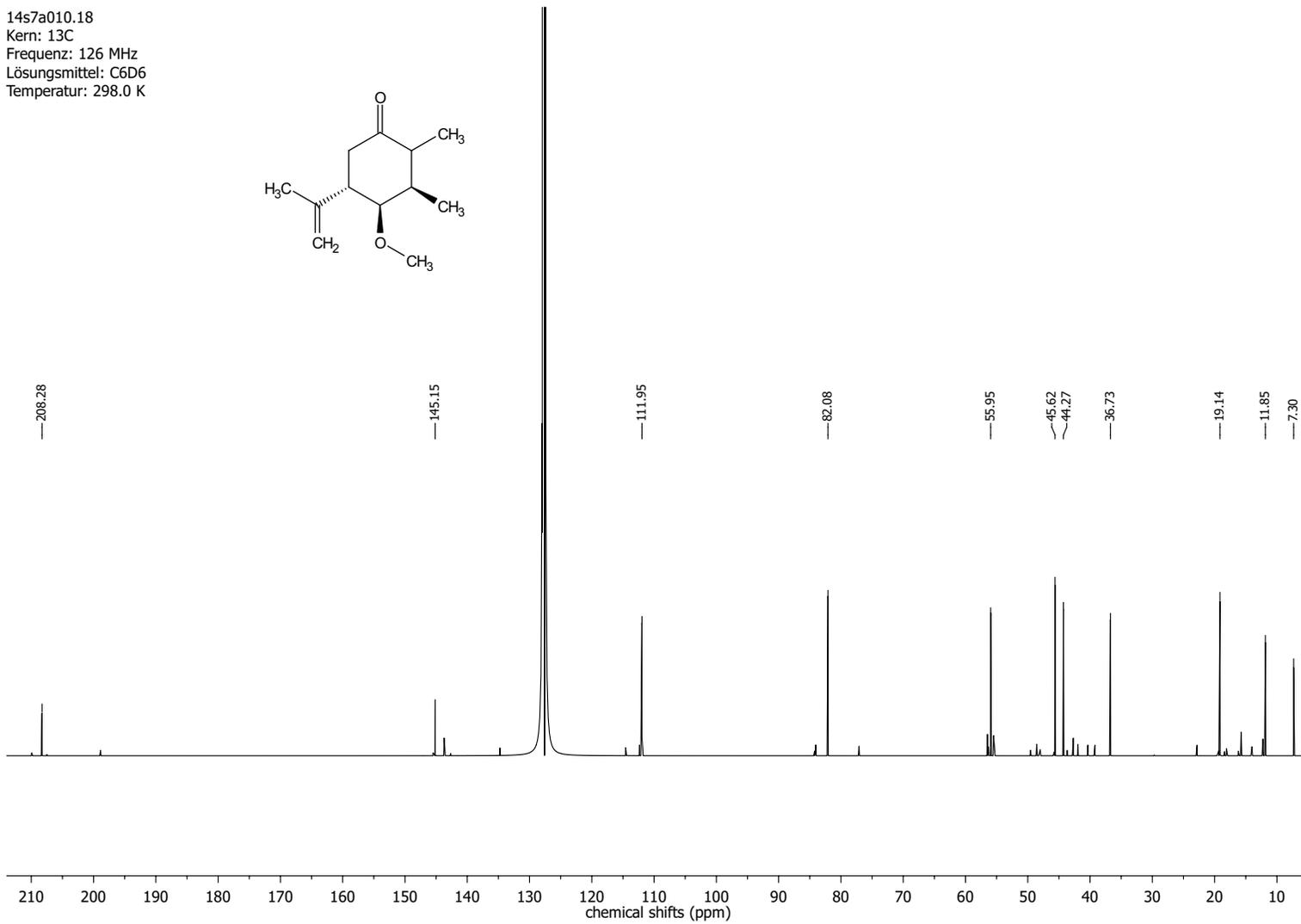
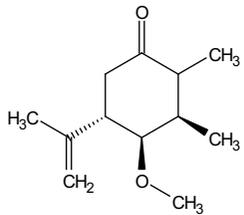


48c5a004.18
Kern: 13C
Frequenz: 126 MHz
Lösungsmittel: C6D6
Temperatur: 298.0 K

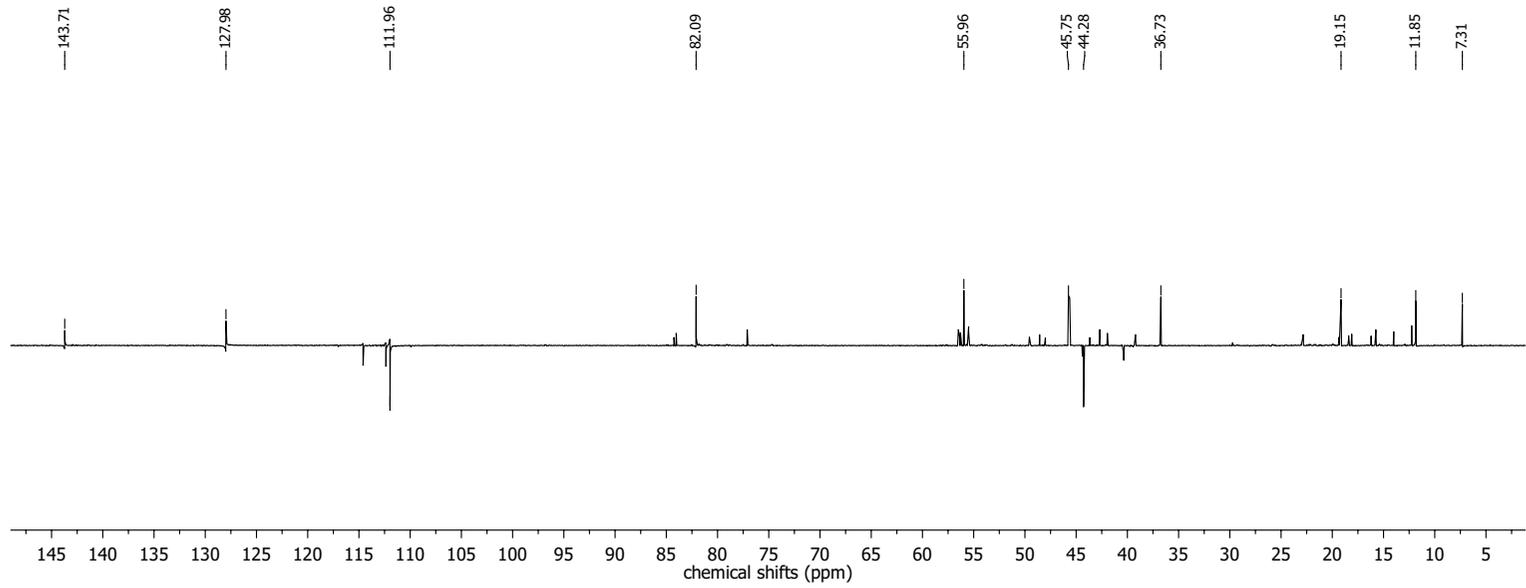
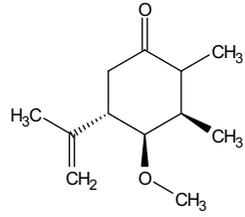


311

14s7a010.18
Kern: ^{13}C
Frequenz: 126 MHz
Lösungsmittel: C_6D_6
Temperatur: 298.0 K

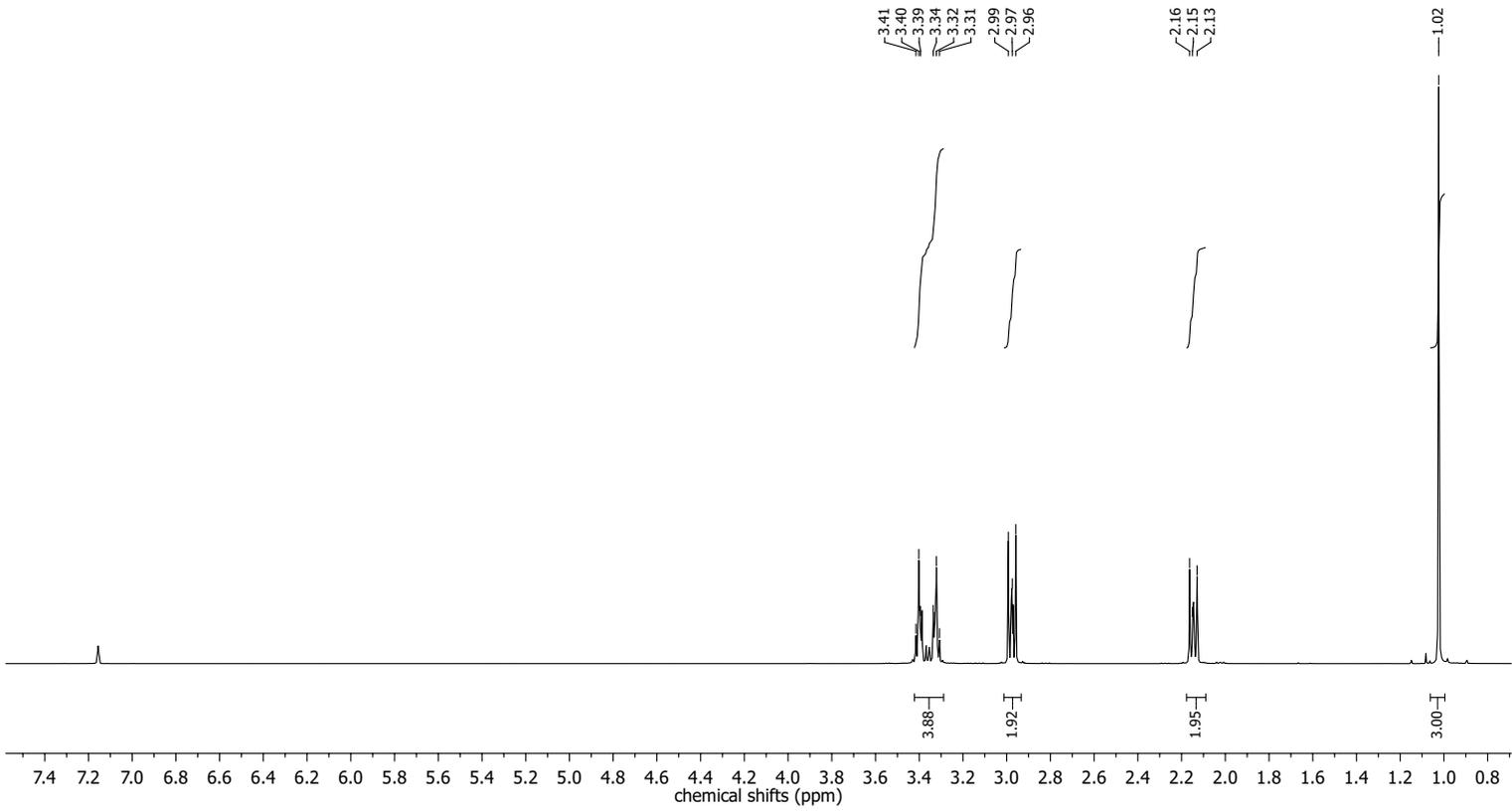
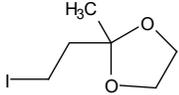


14s7a010.18
Kern: ^{13}C
Frequenz: 176 MHz
Lösungsmittel: C_6D_6
Temperatur: 298.0 K

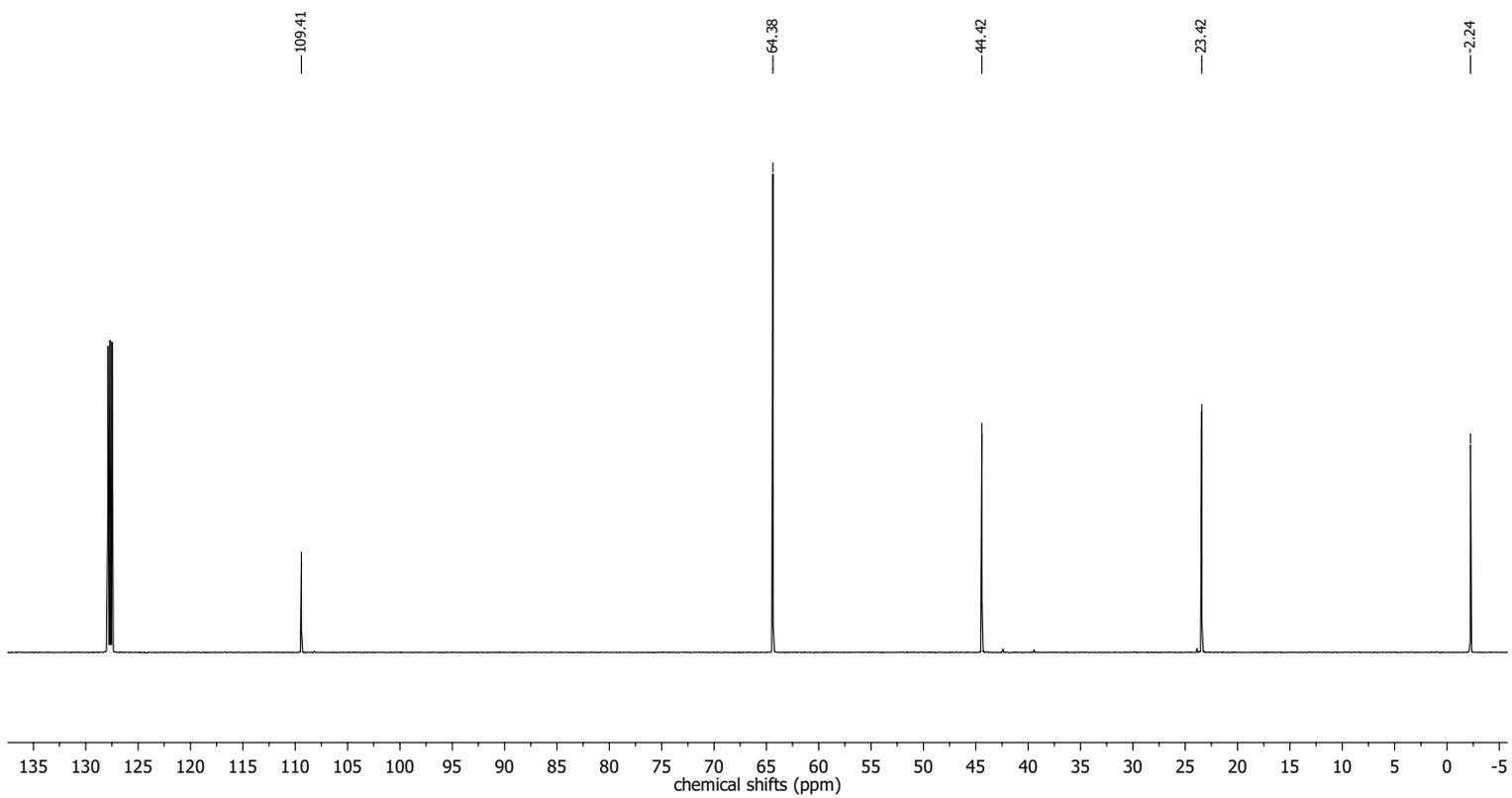
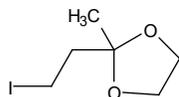


2-(2-Iodoethyl)-2-methyl-1,3-dioxolan (354)

51p5a010.17
Kern: 1H
Frequenz: 499 MHz
Lösungsmittel: C6D6
Temperatur: 298.0 K

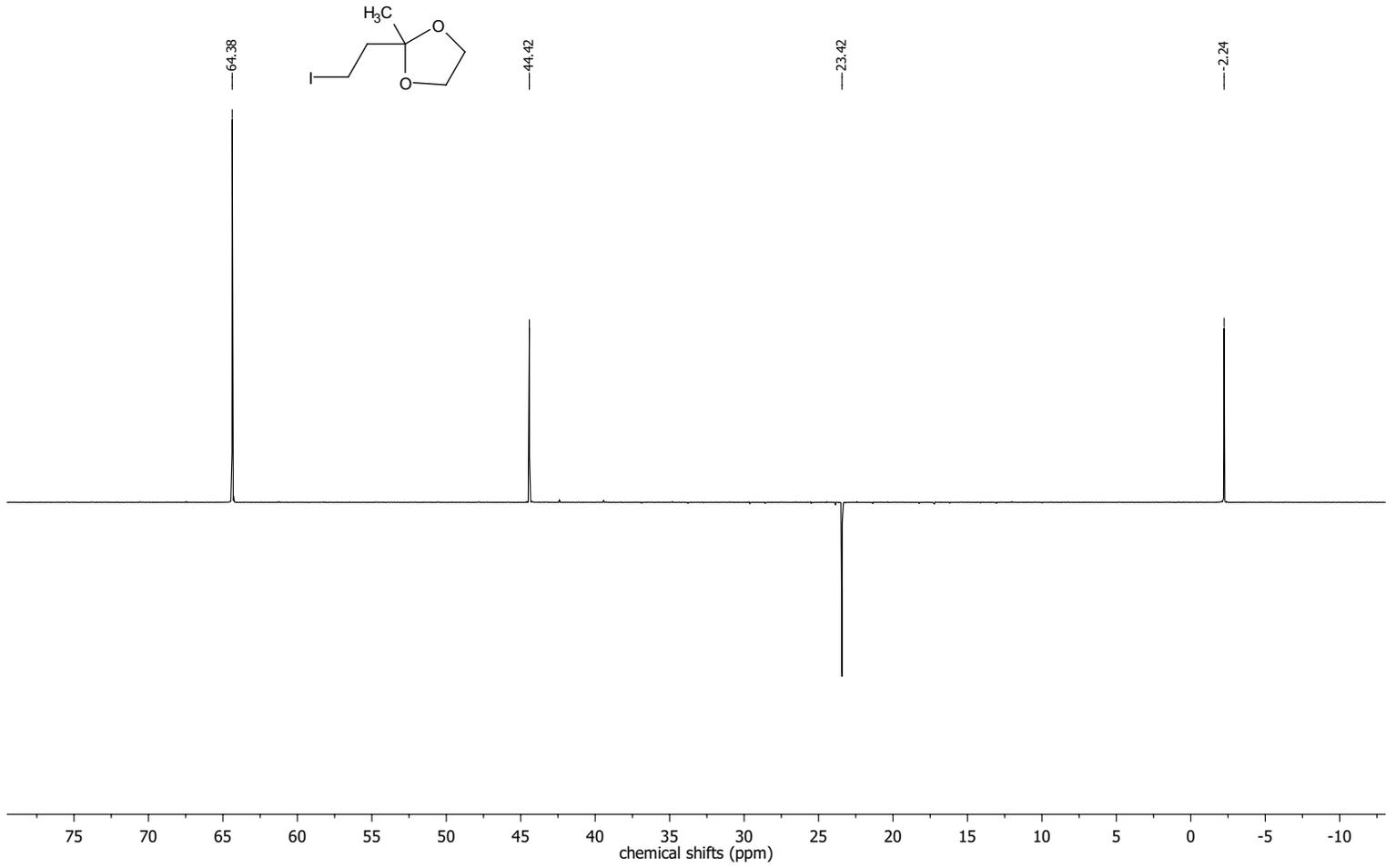


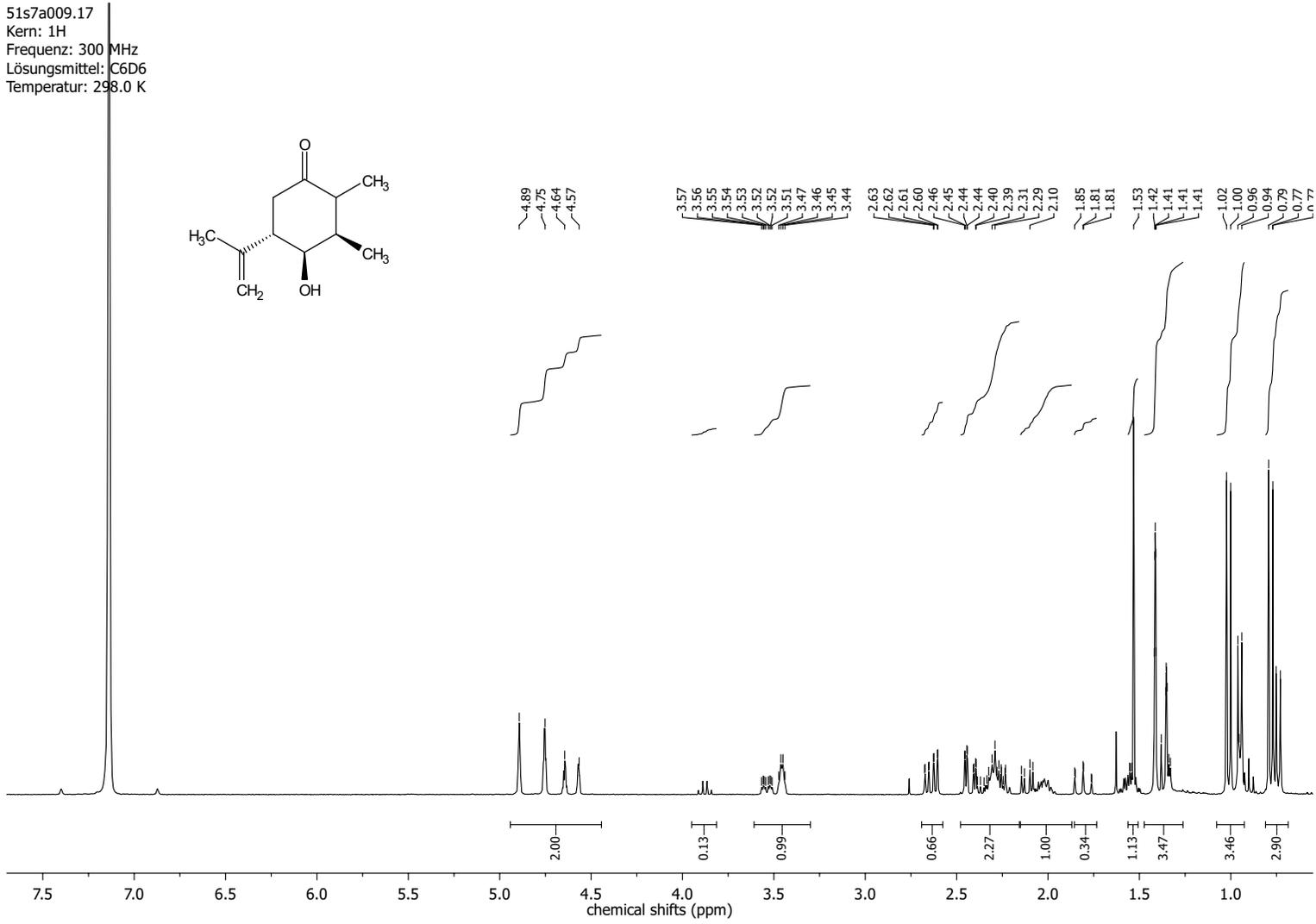
51p5a010.17
Kern: ^{13}C
Frequenz: 126 MHz
Lösungsmittel: C_6D_6
Temperatur: 298.0 K



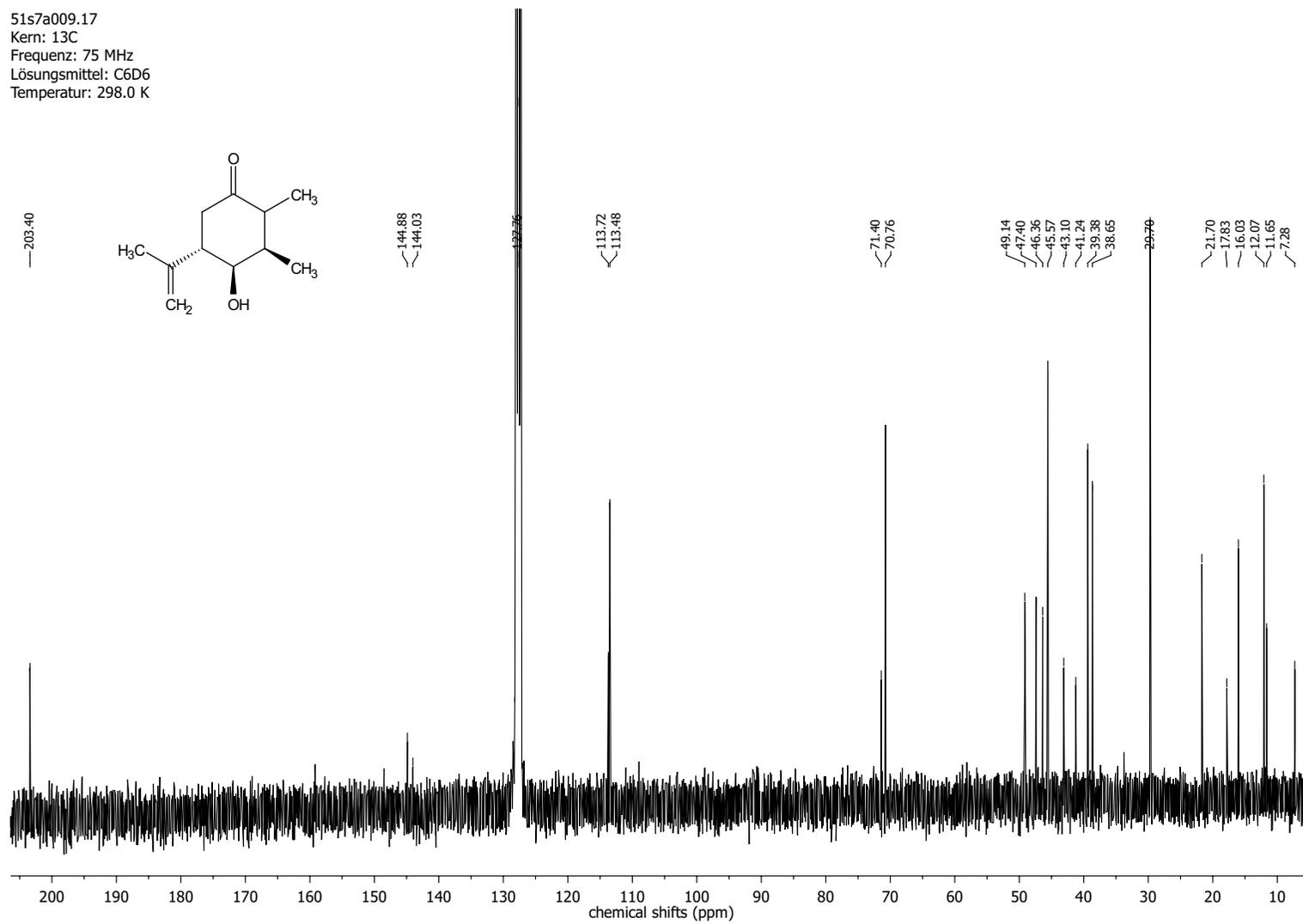
317

51p5a010.17
Kern: 13C
Frequenz: 126 MHz
Lösungsmittel: C6D6
Temperatur: 298.0 K



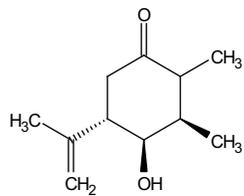
(1*R*,4*R*,5*S*)-4-Hydroxy-2,3-dimethyl-5-(prop-1-en-2-yl)cyclohexanon (350)

51s7a009.17
Kern: ^{13}C
Frequenz: 75 MHz
Lösungsmittel: C_6D_6
Temperatur: 298.0 K



51s7a009.17
Kern: 13C
Frequenz: 75 MHz
Lösungsmittel: C6D6
Temperatur: 298.0 K

113.72
113.46



70.76

49.13
46.36
45.57

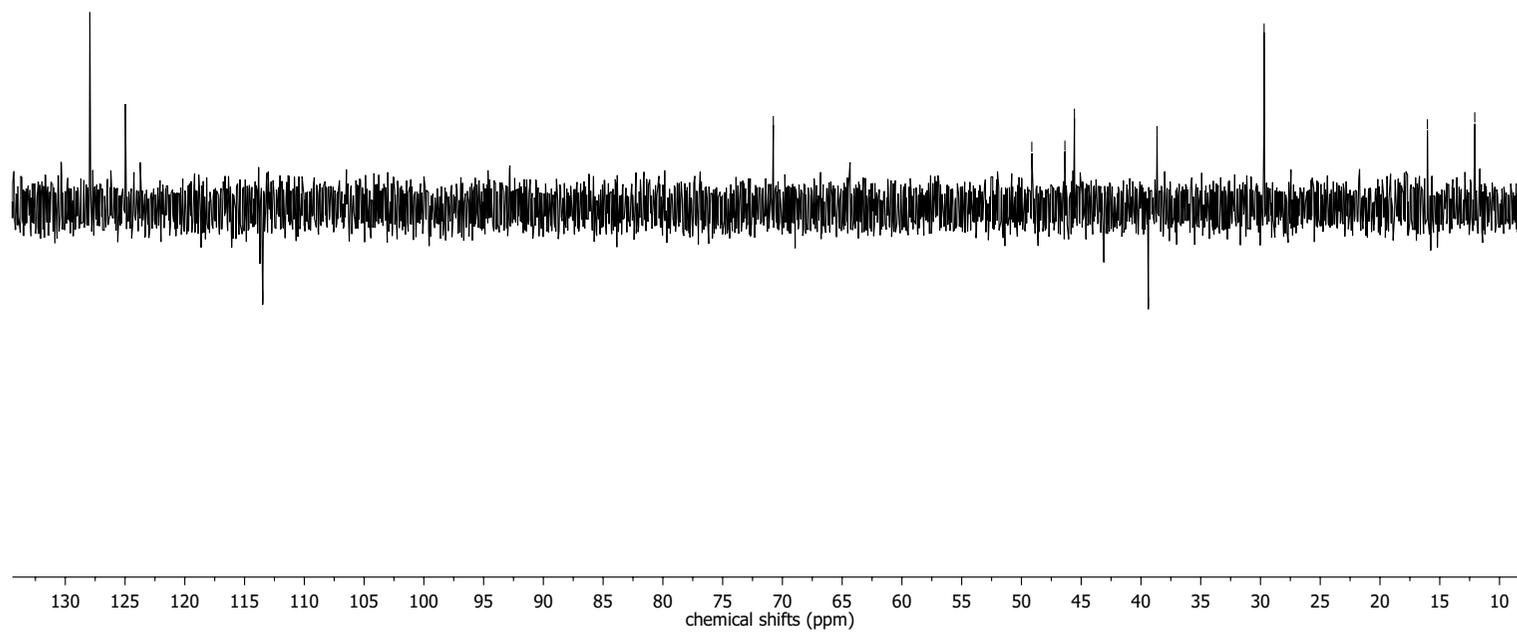
39.38
38.65

29.70

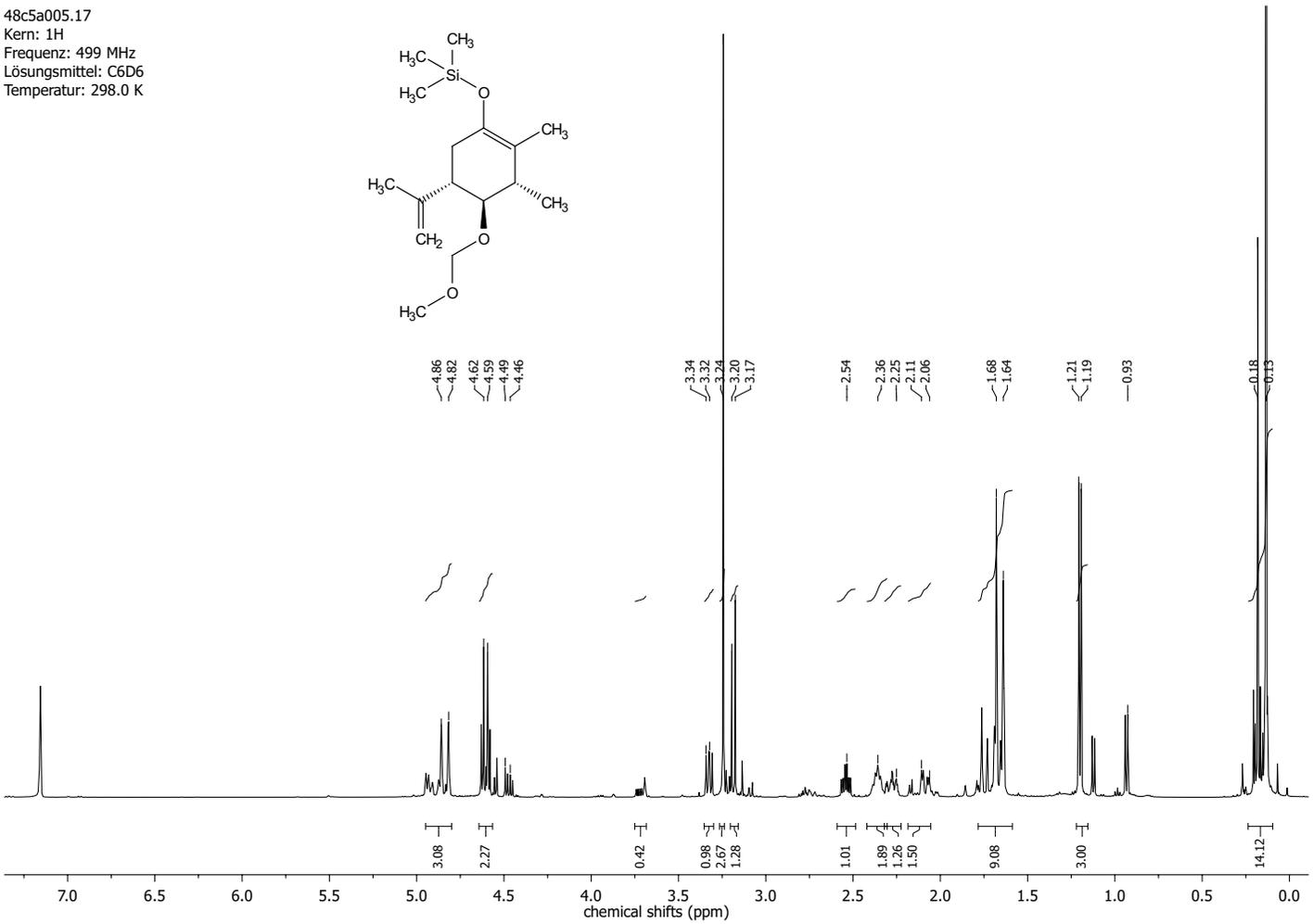
16.03

12.07

320

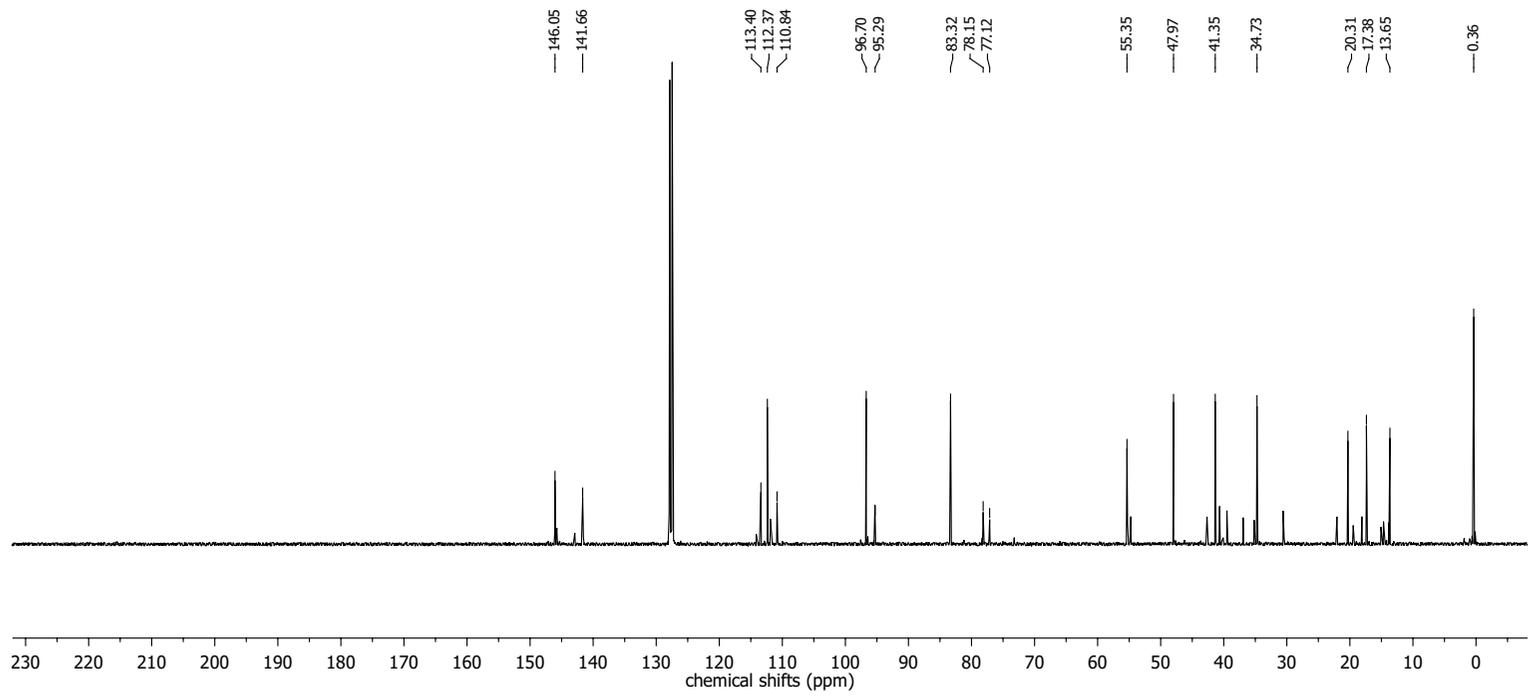
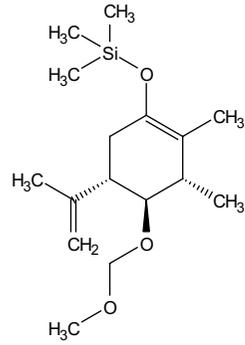


**((3*S*,4*R*,5*S*)-4-(Methoxymethoxy)-2,3-dimethyl-5-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-1-en-1-yl)oxytrimethylsilan
(348)**

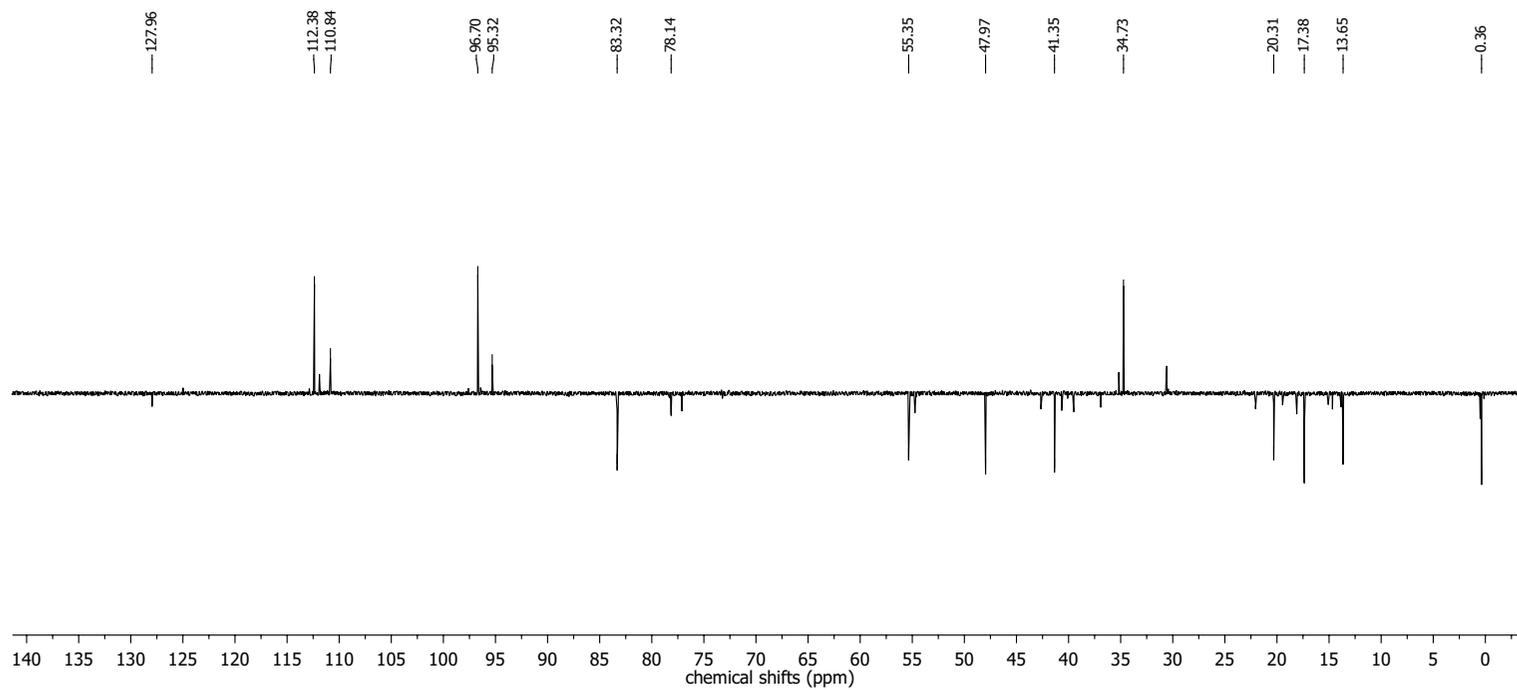
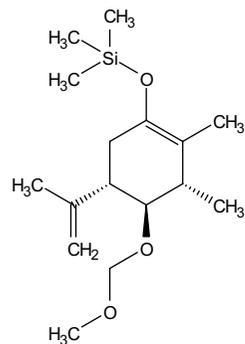


322

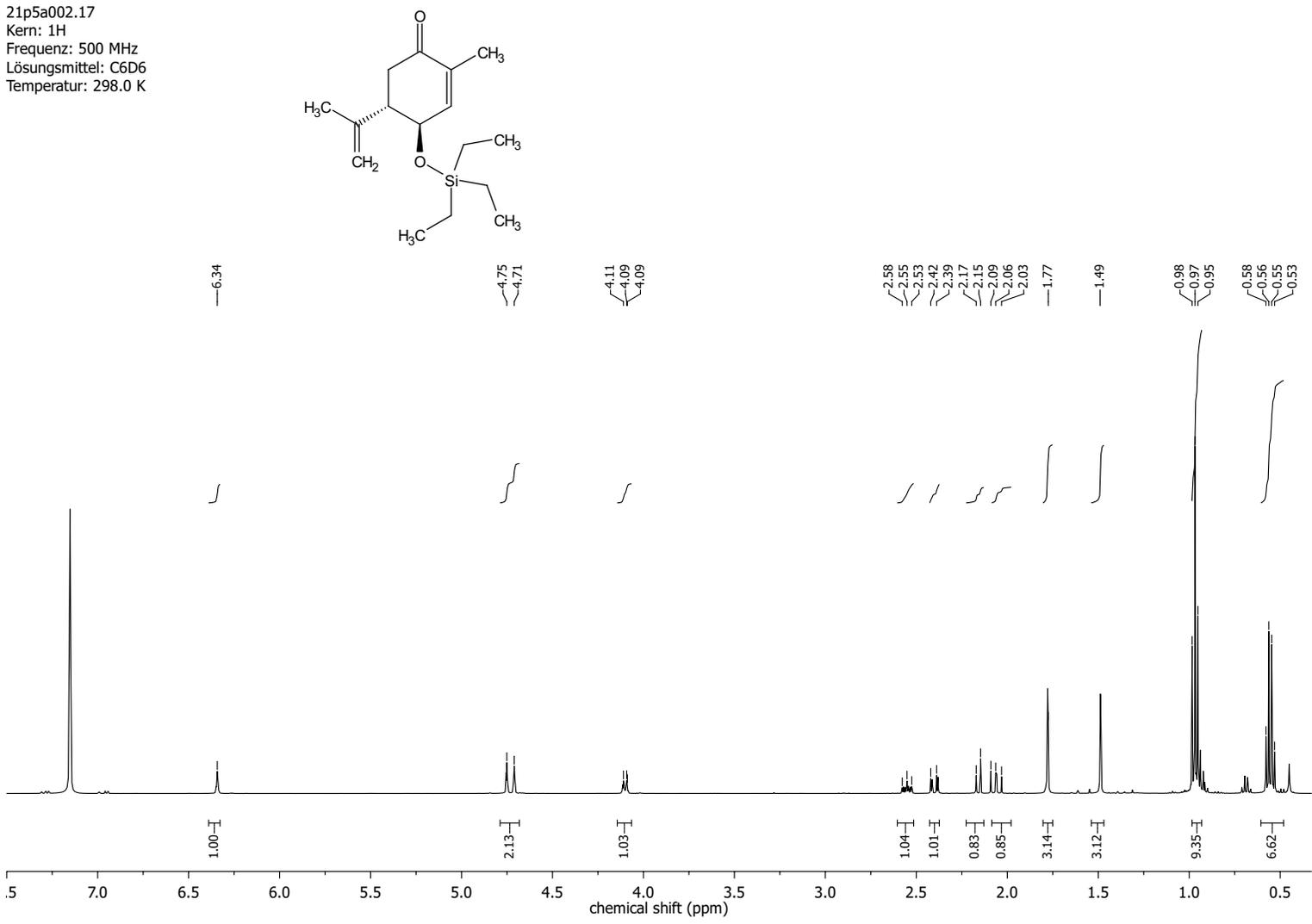
48c5a005.17
Kern: 13C
Frequenz: 126 MHz
Lösungsmittel: C6D6
Temperatur: 298.0 K



48c5a005.17
Kern: 13C
Frequenz: 126 MHz
Lösungsmittel: C6D6
Temperatur: 298.0 K

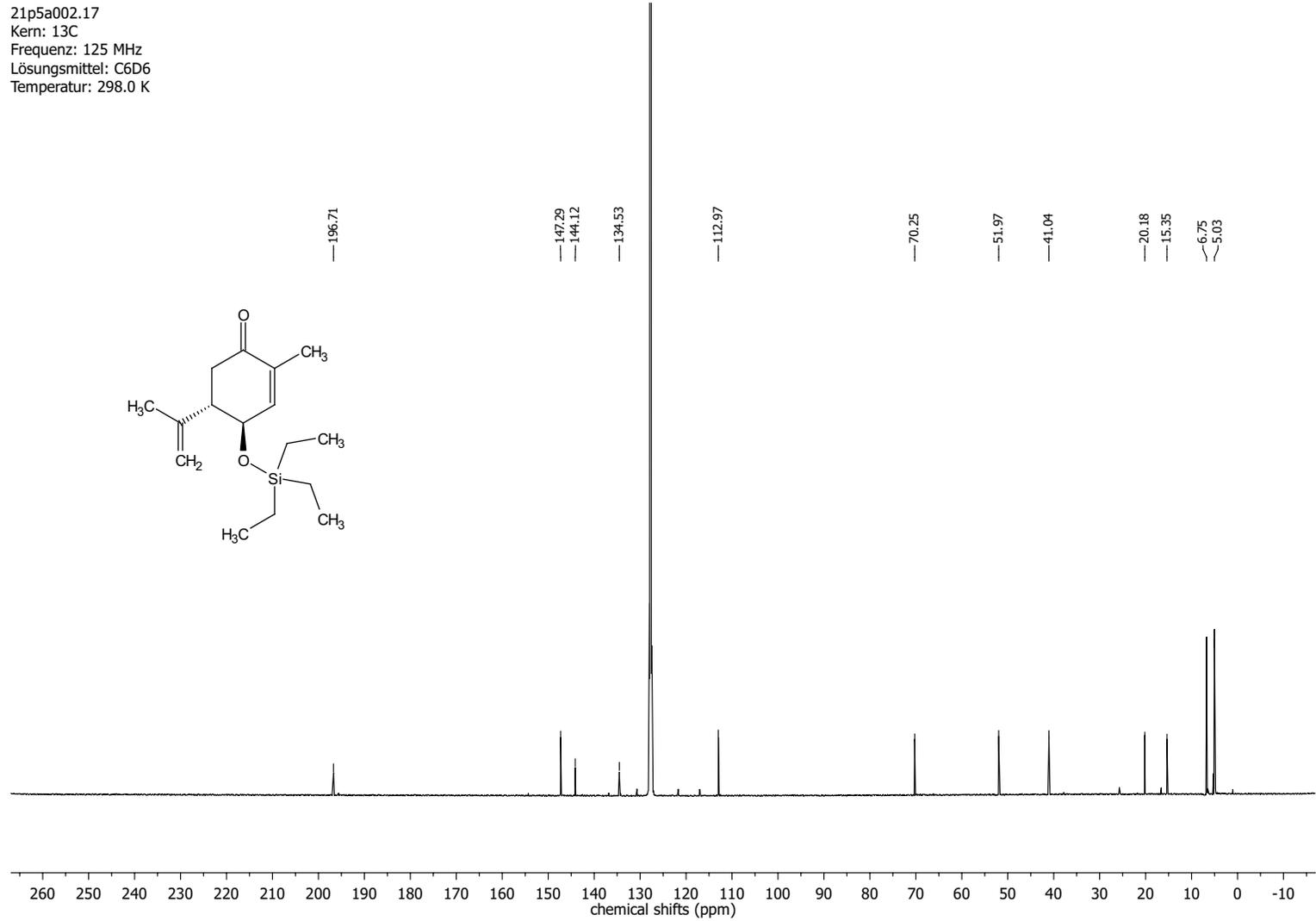
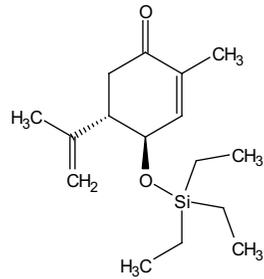


323

(4*R*,5*S*)-2-Methyl-5-(prop-1-en-2-yl)-4-((triethylsilyl)oxy)cyclohex-2-enon (332)

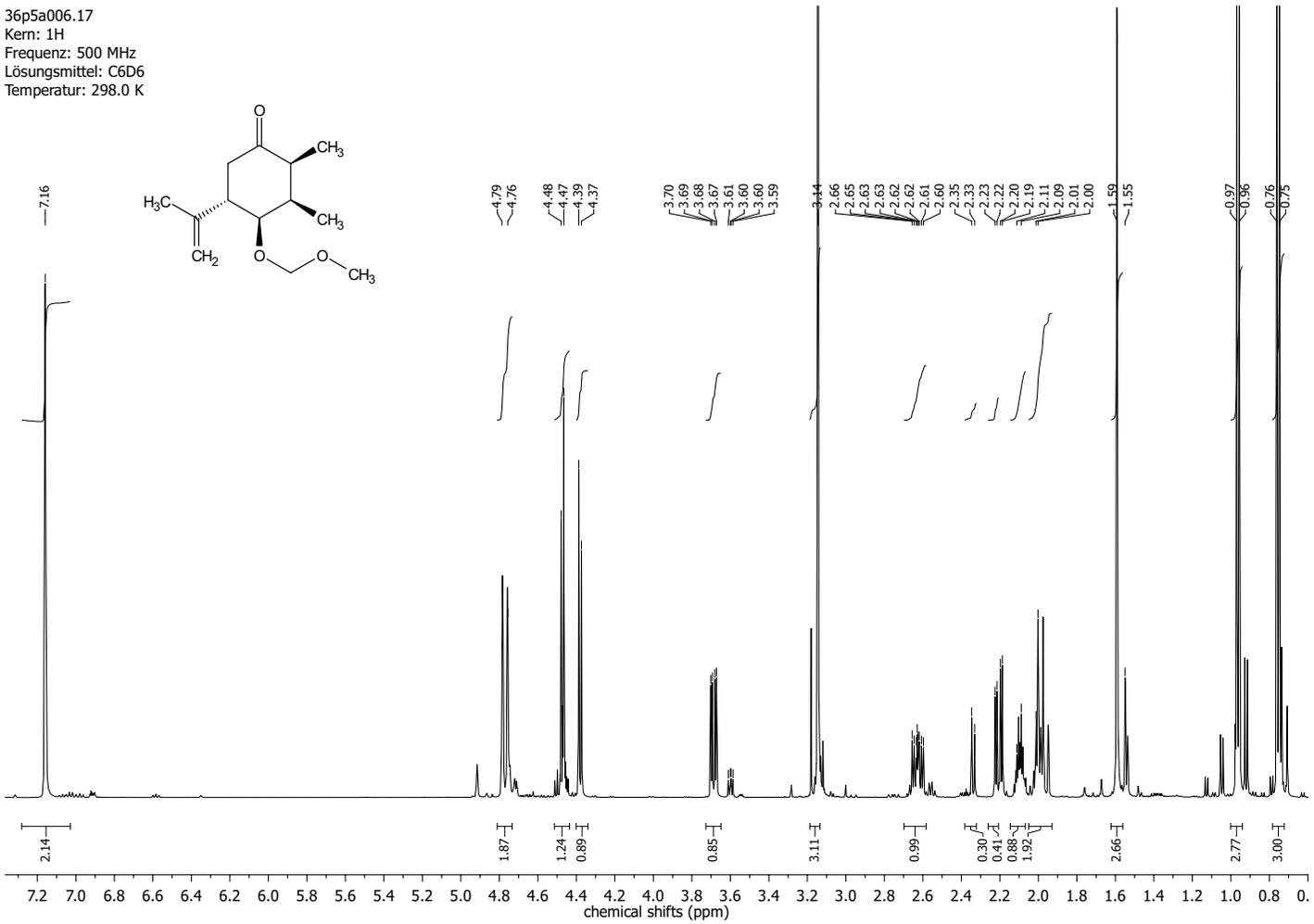
325

21p5a002.17
Kern: 13C
Frequenz: 125 MHz
Lösungsmittel: C6D6
Temperatur: 298.0 K

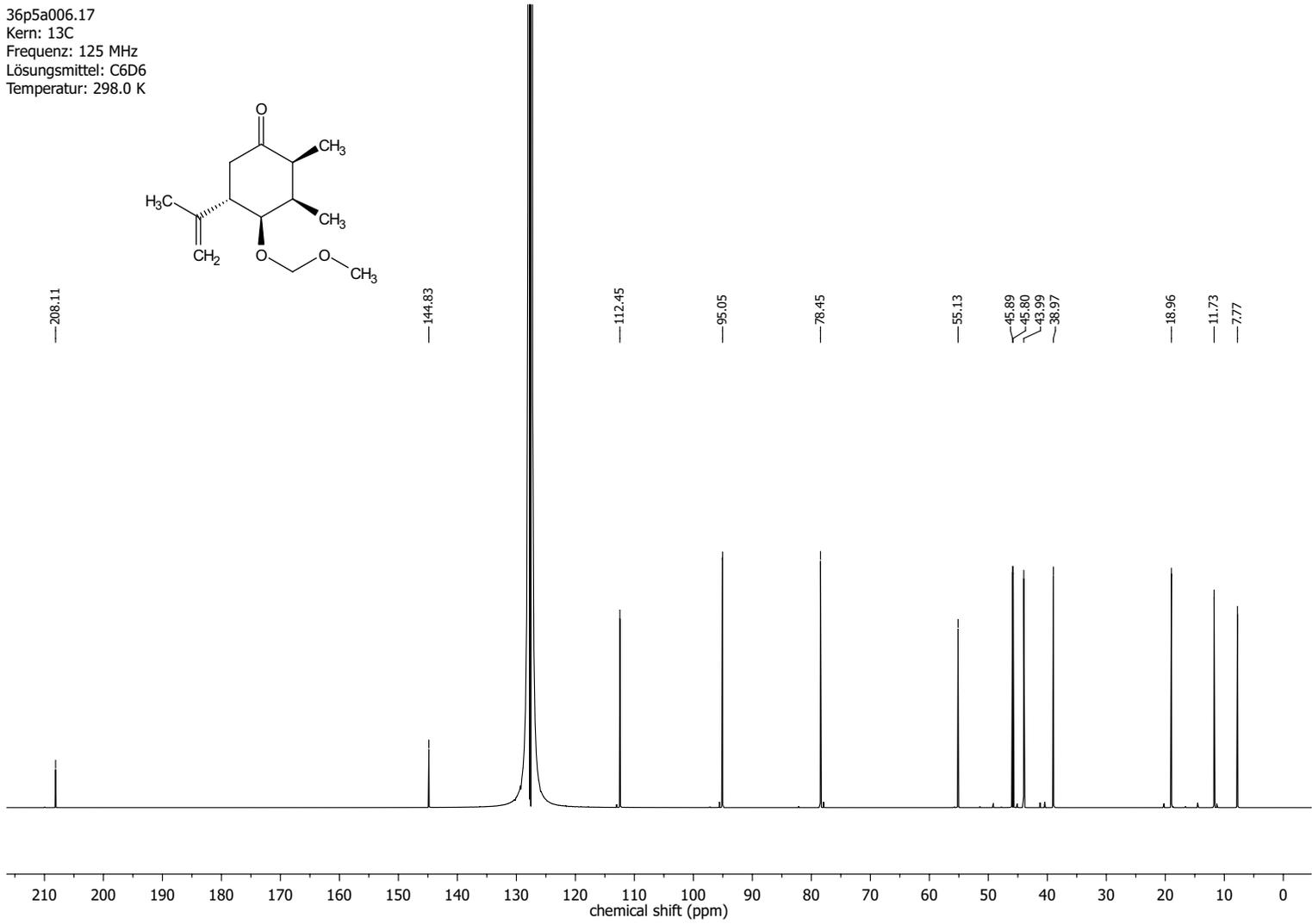
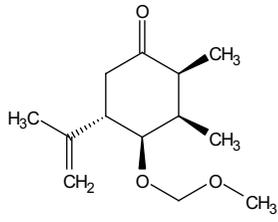


**(1*R*,4*R*,5*S*)-4-(Methoxymethoxy)-2,3-dimethyl-5-(prop-1-en-2-yl)cyclohexan-1-on
(335)**

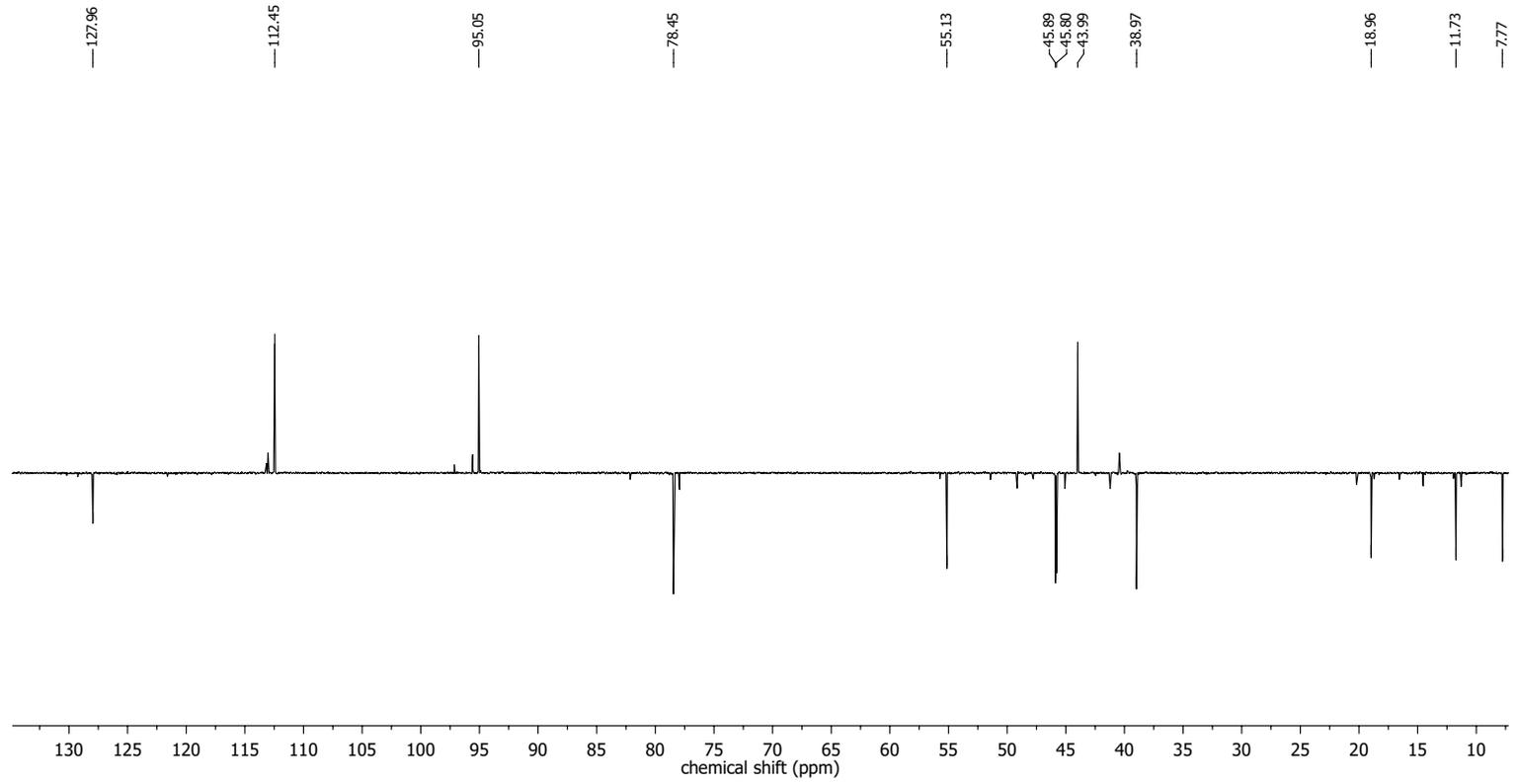
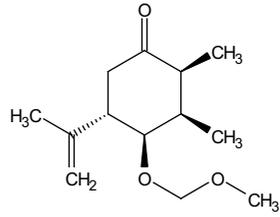
36p5a006.17
Kern: 1H
Frequenz: 500 MHz
Lösungsmittel: C6D6
Temperatur: 298.0 K

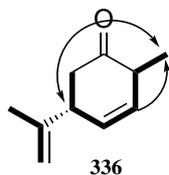
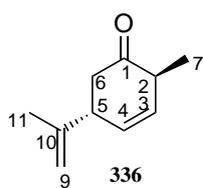


36p5a006.17
Kern: ^{13}C
Frequenz: 125 MHz
Lösungsmittel: C_6D_6
Temperatur: 298.0 K



36p5a006.17
Kern: ^{13}C
Frequenz: 125 MHz
Lösungsmittel: C_6D_6
Temperatur: 298.0 K

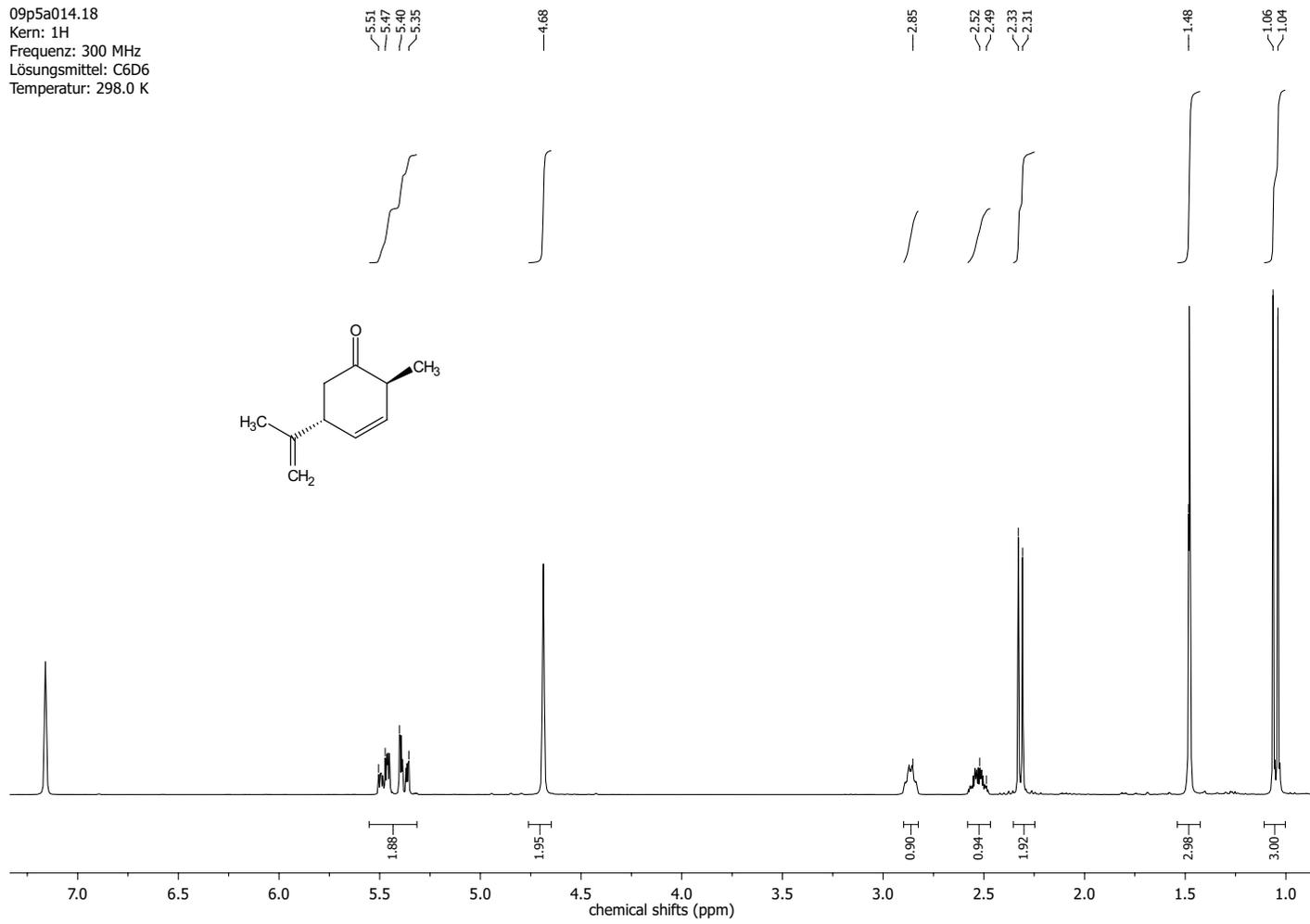


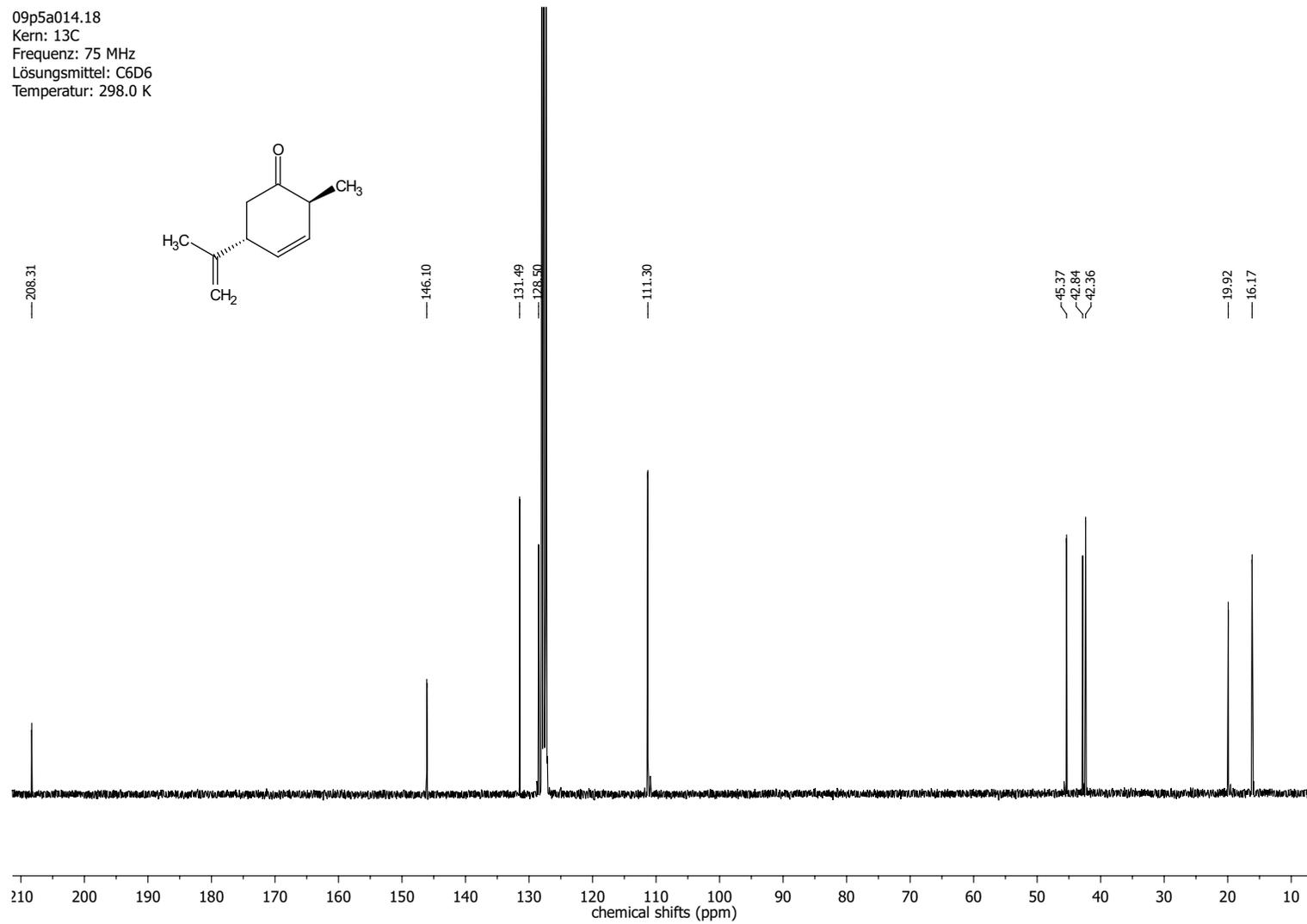
(2*S*,5*R*)-2-Methyl-5-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-3-en-1-on (336)

Position	δ_C [ppm]	δ_H [ppm]	mult.	J [Hz]
1	208.31			
2	42.84	2.52	m	
3	131.49	5.38	m	
4	128.50	5.48	m	
5	45.37	2.85	m	
6	42.36	2.33	d	6.2
7	16.17	1.05	d	7.3
9	111.30	4.68	s	
10	146.10			
11	19.92	1.48	s	

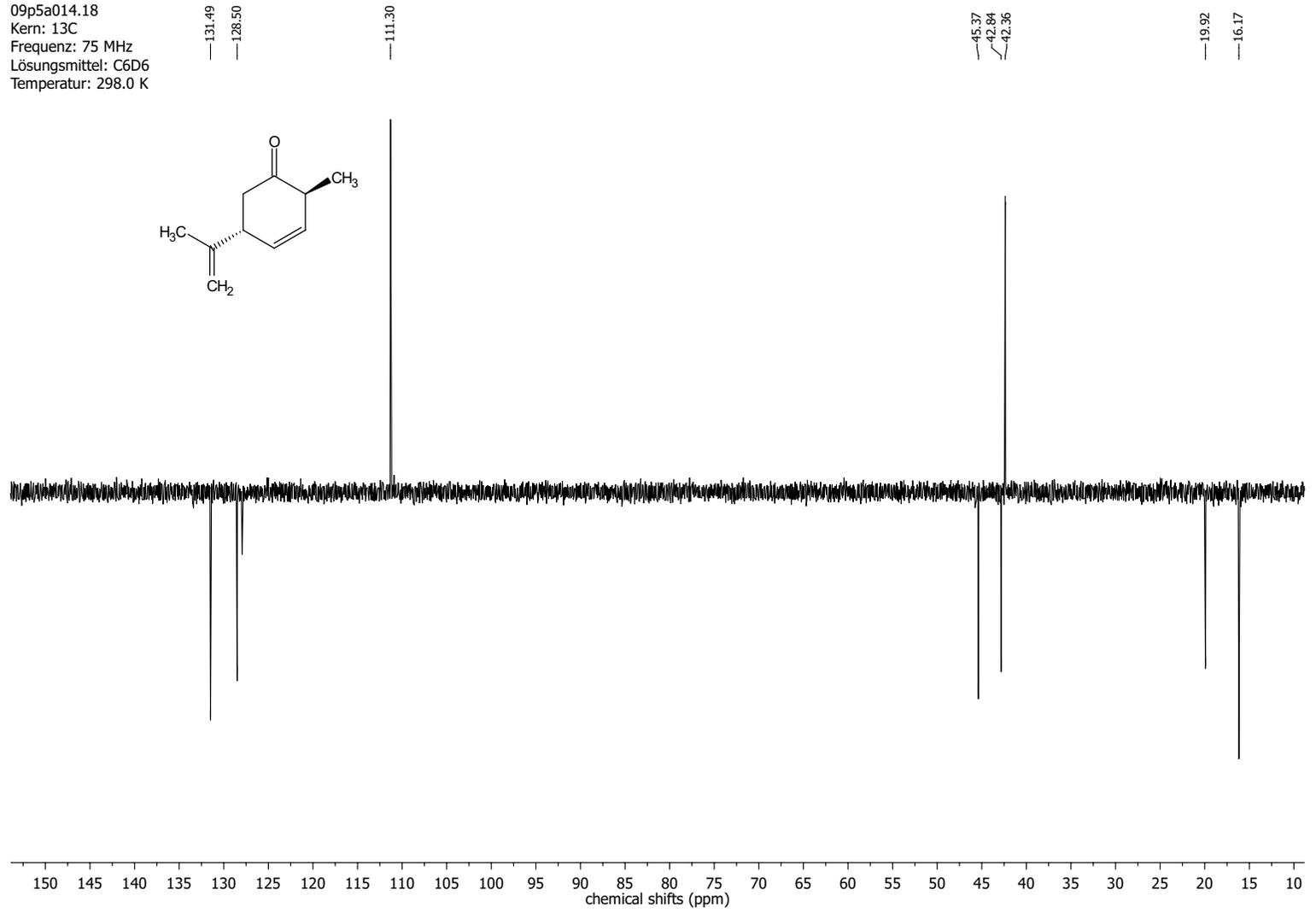
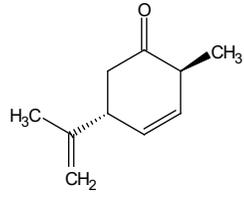
Abbildung 55: COSY-, HMBC- und NOESY-Korrelation von Verbindung **336** und NMR-Zuordnung. Dicke Linien sind COSY-Korrelationen. Einfache Pfeile sind HMBC-Korrelationen und zweifache Pfeile sind NOESY-Korrelationen. Dicke Linien sind COSY-Korrelationen. Einfache Pfeile sind HMBC-Korrelationen und zweifache Pfeile sind NOESY-Korrelationen. Verbindung **336** ist eine Nebenprodukt der Reaktion Enon **6** mit Me_2CuLi .

09p5a014.18
Kern: 1H
Frequenz: 300 MHz
Lösungsmittel: C6D6
Temperatur: 298.0 K



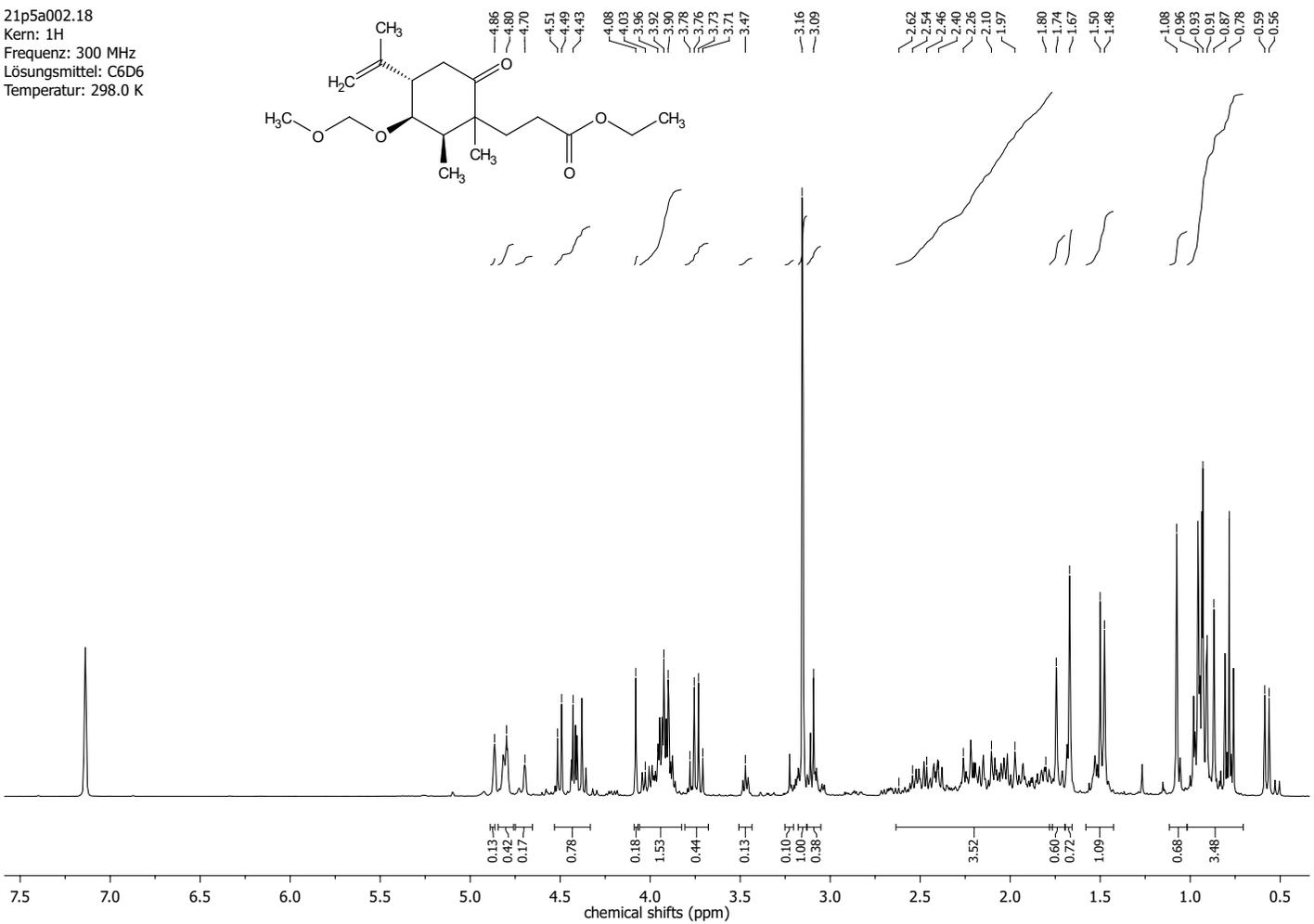


09p5a014.18
Kern: ^{13}C
Frequenz: 75 MHz
Lösungsmittel: C_6D_6
Temperatur: 298.0 K

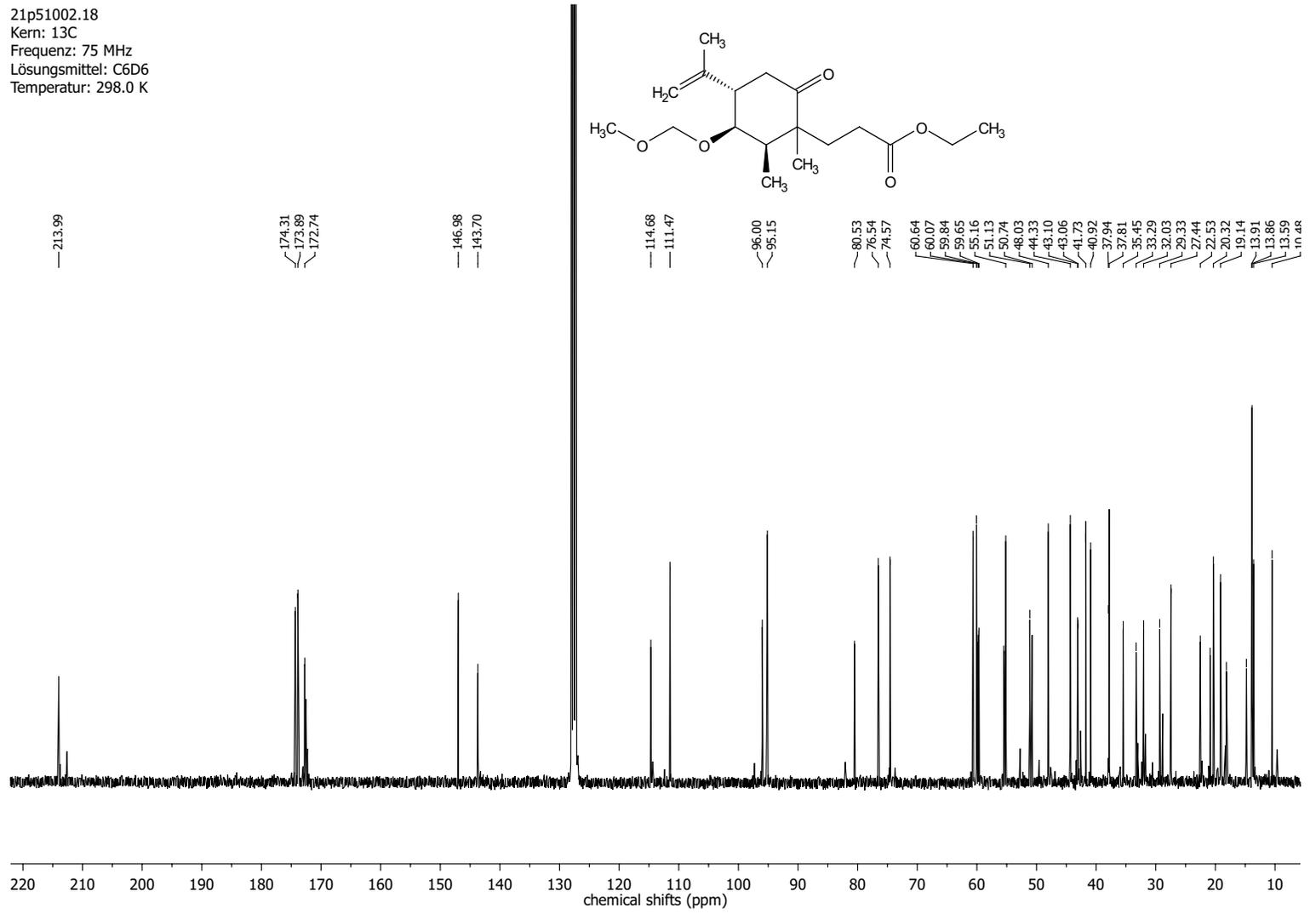


**Ethyl 3-((2R,1R,4S)-3-(methoxymethoxy)-1,2-dimethyl-6-oxo-4-(prop-1-en-2-yl)cyclohexyl)propanoat
(361)**

21p5a002.18
Kern: 1H
Frequenz: 300 MHz
Lösungsmittel: C6D6
Temperatur: 298.0 K

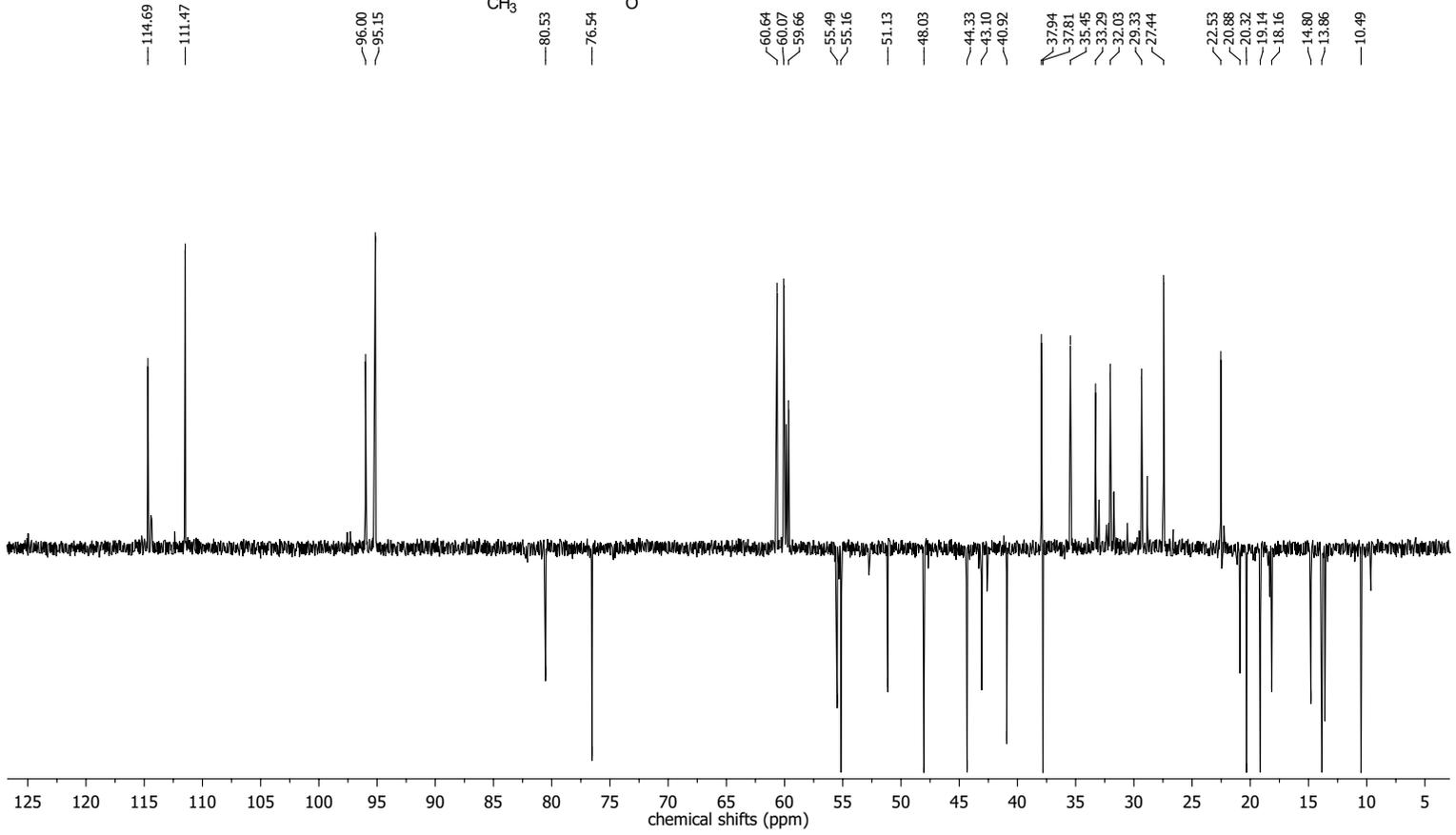
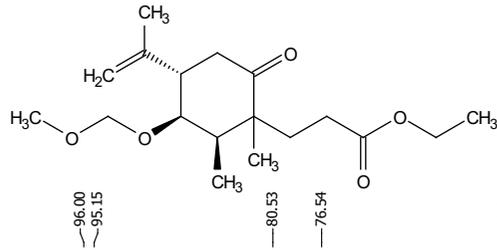


21p51002.18
Kern: ^{13}C
Frequenz: 75 MHz
Lösungsmittel: C_6D_6
Temperatur: 298.0 K

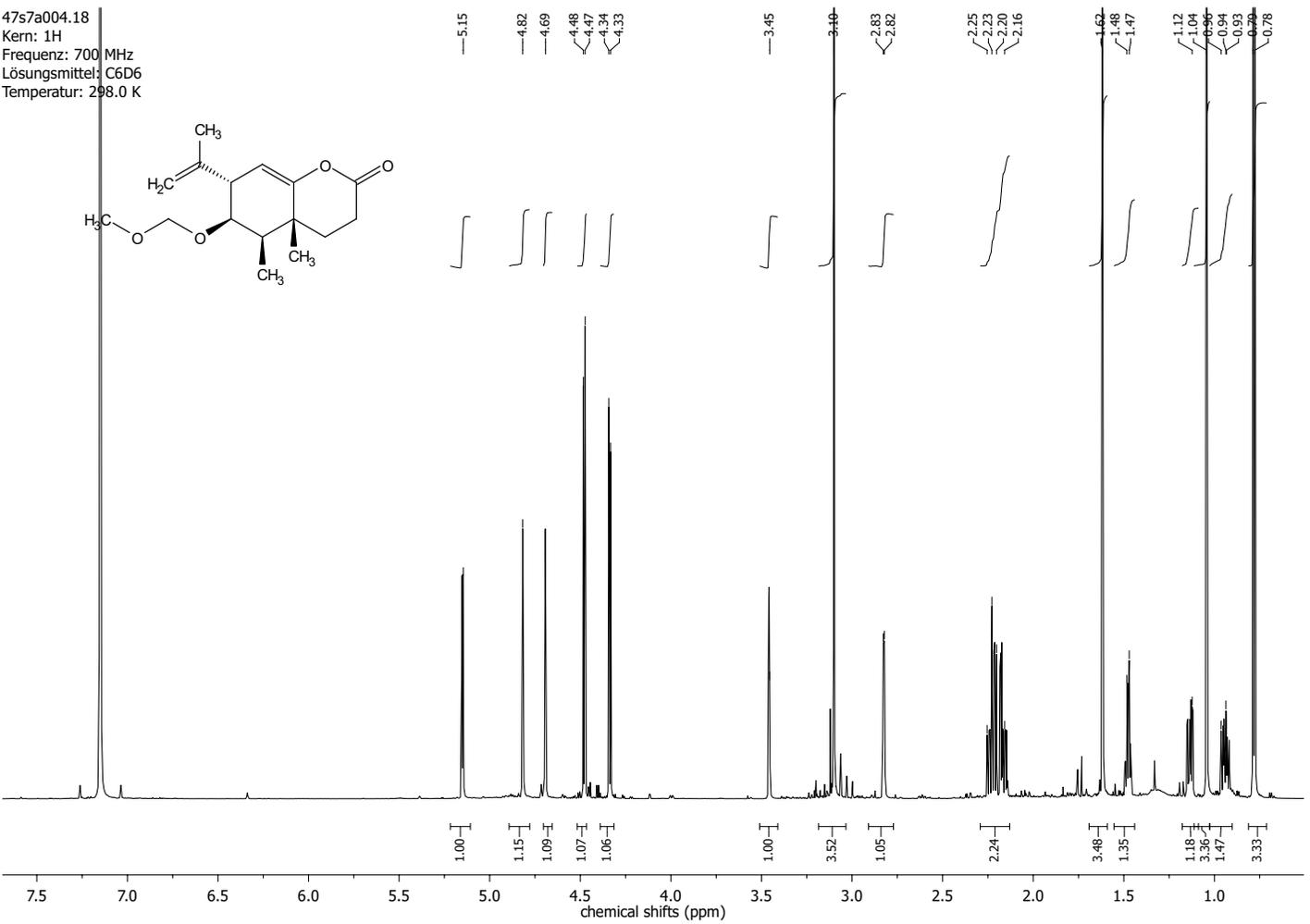


335

21p5a002.18
Kern: 13C
Frequenz: 75 MHz
Lösungsmittel: C6D6
Temperatur: 298.0 K

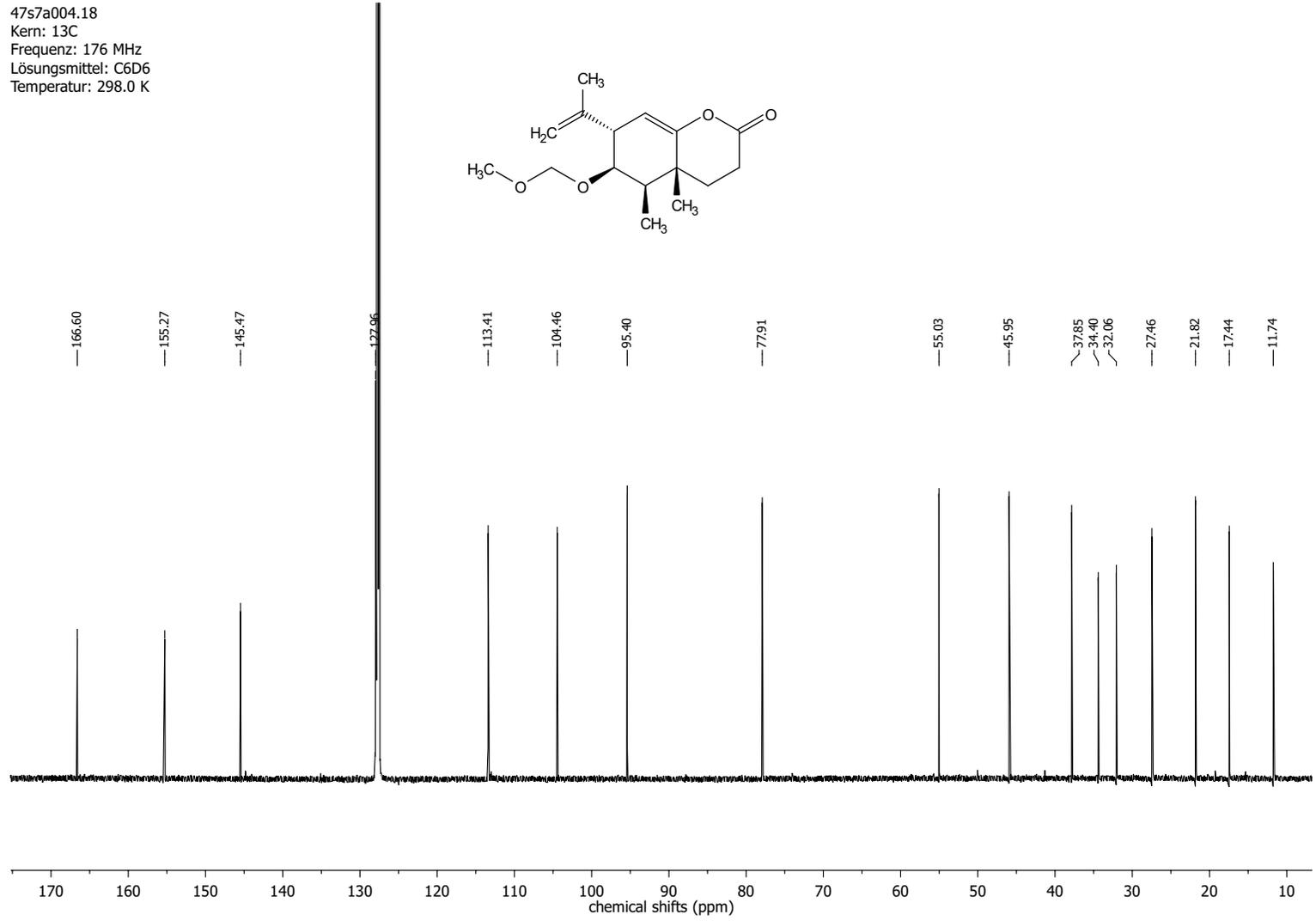


(4 α ,5R,6R,7S)-6-(Methoxymethoxy)-4 α ,5-dimethyl-7-(prop-1-en-2-yl)-3,4,4 α ,5,6,7-hexahydro-2H-chromen-2-on (372)



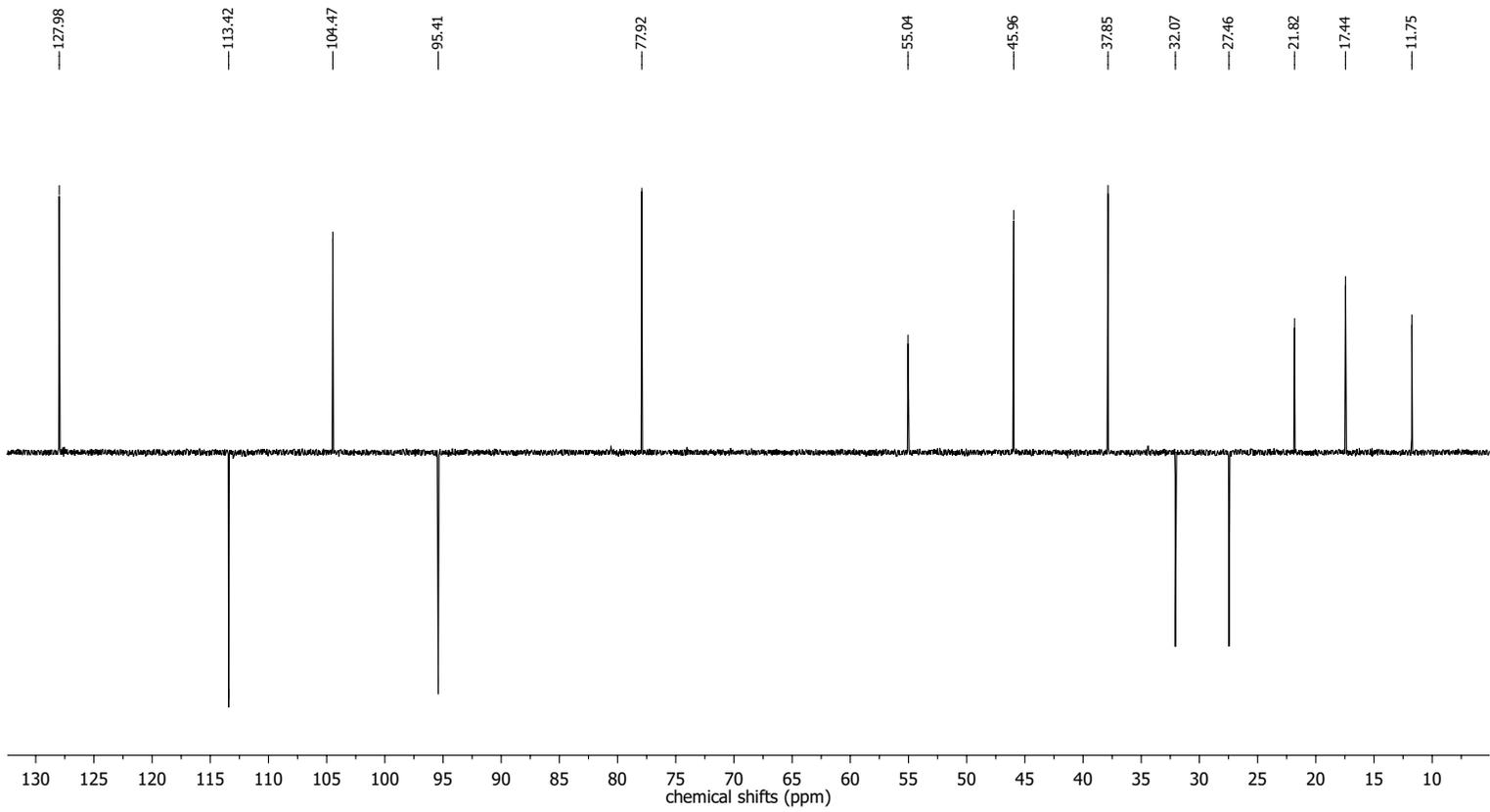
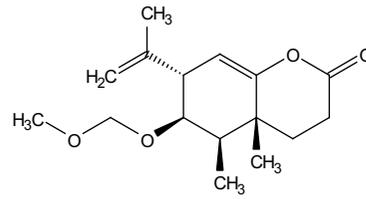
337

47s7a004.18
Kern: 13C
Frequenz: 176 MHz
Lösungsmittel: C6D6
Temperatur: 298.0 K

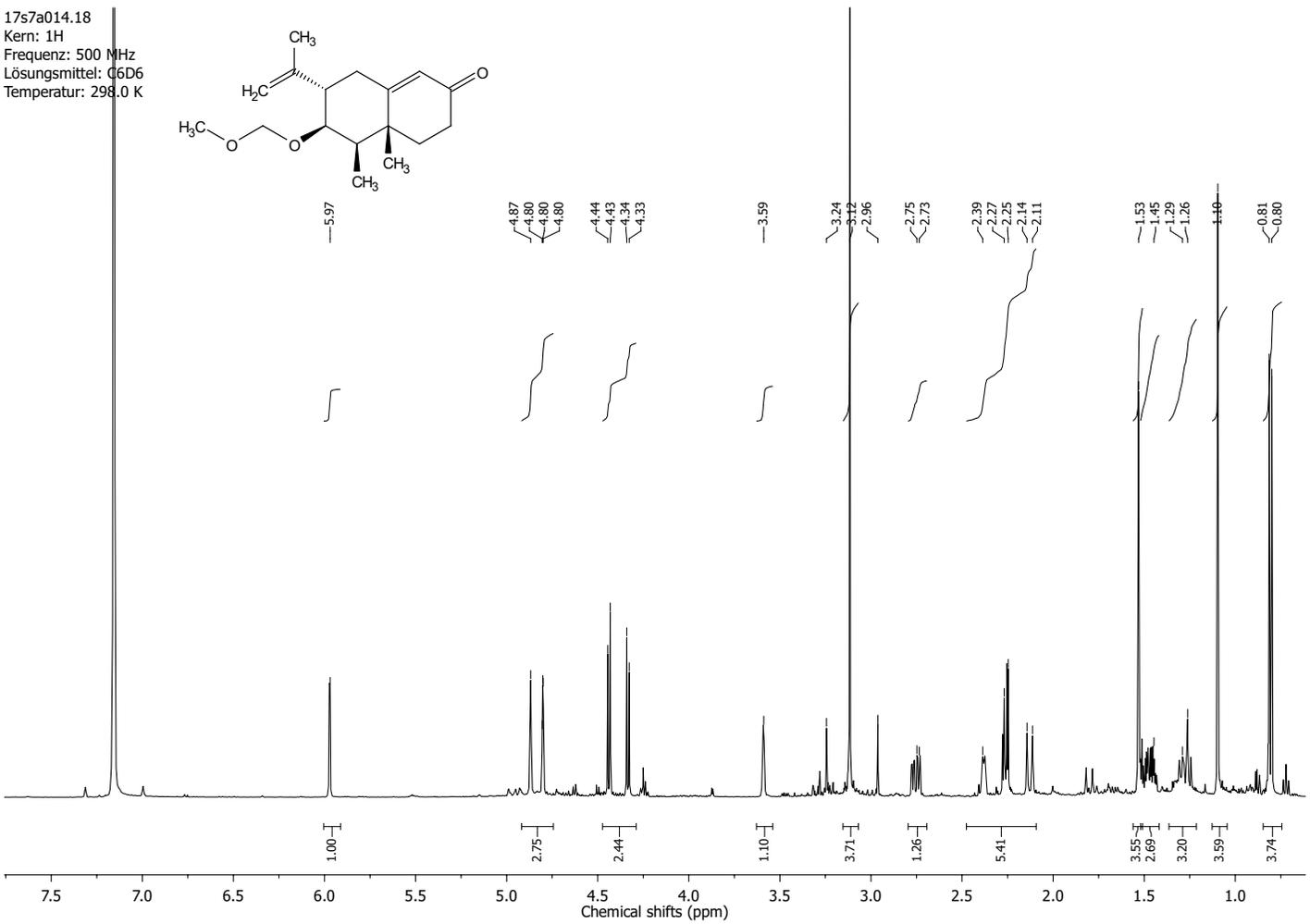


338

47s7a004.18
Kern: 13C
Frequenz: 176 MHz
Lösungsmittel: C6D6
Temperatur: 298.0 K

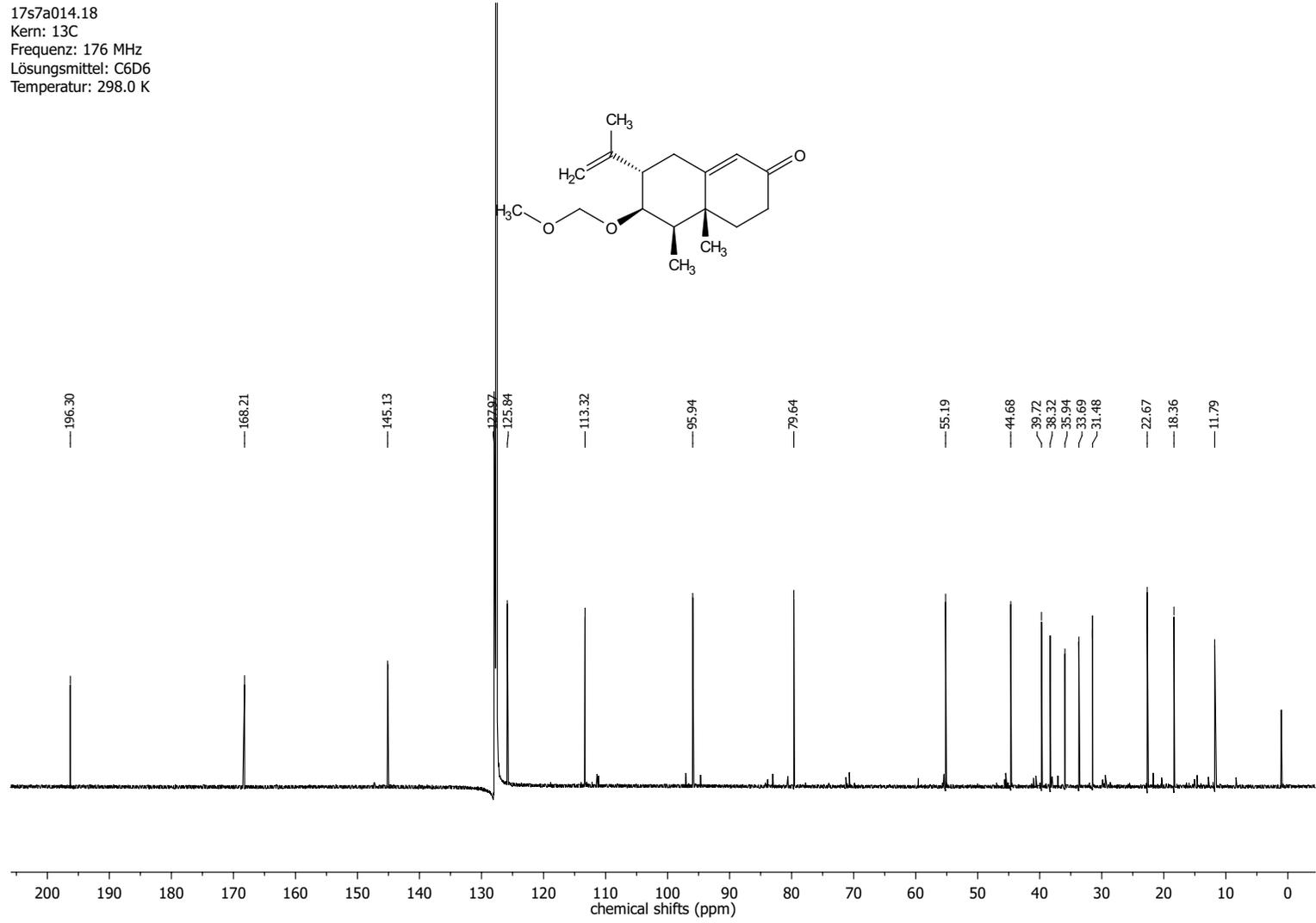


(4 α ,5*R*,6*R*,7*S*)-6-(methoxymethoxy)-4 α ,5-dimethyl-7-(prop-1-en-2-yl)-4,4 α ,5,6,7,8-hexahydronaphthalen-2(3*H*)-on
(8)

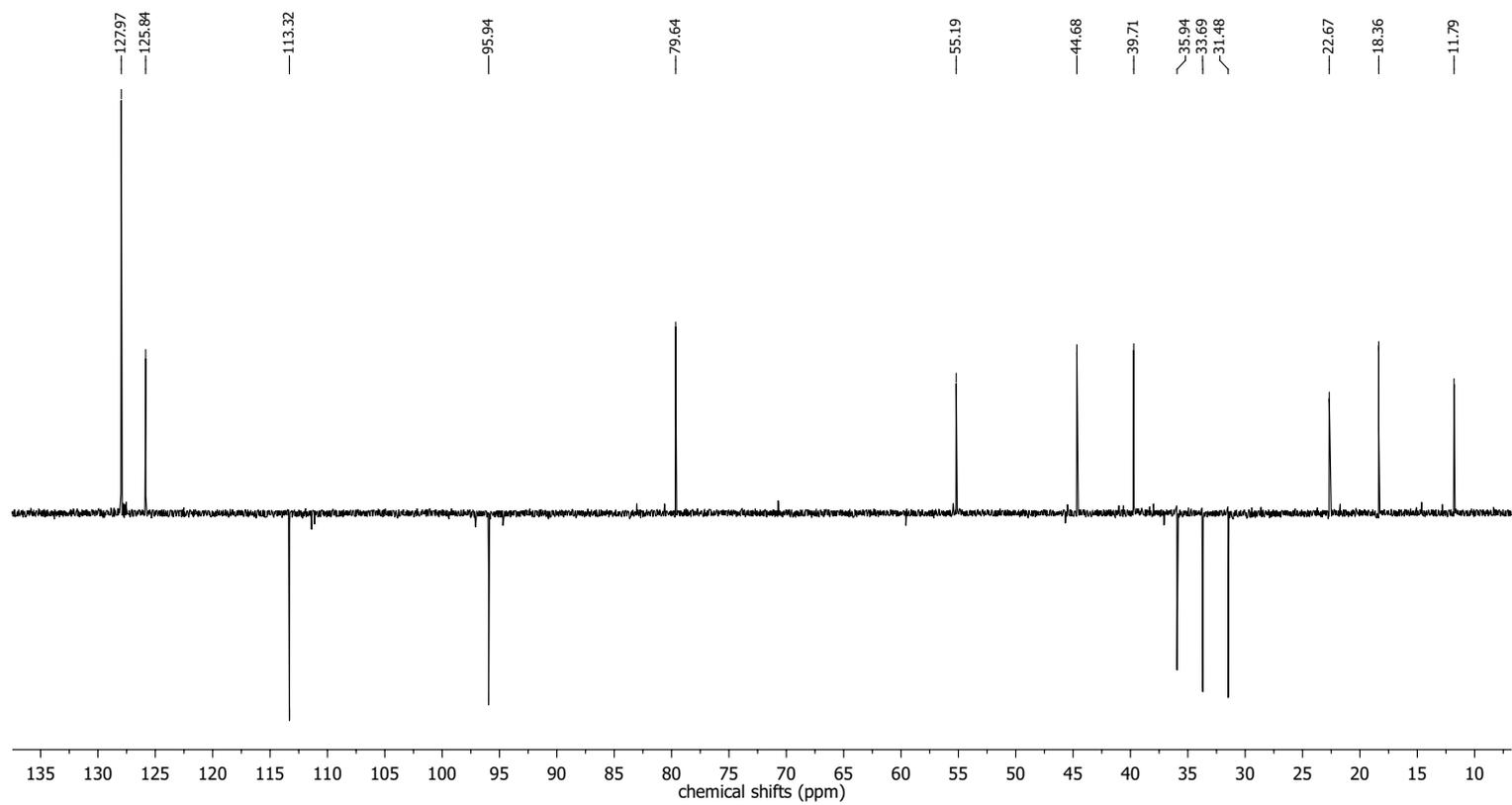
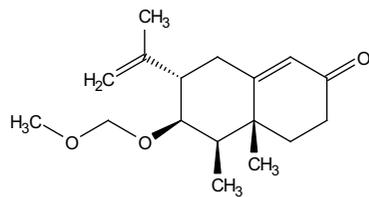


340

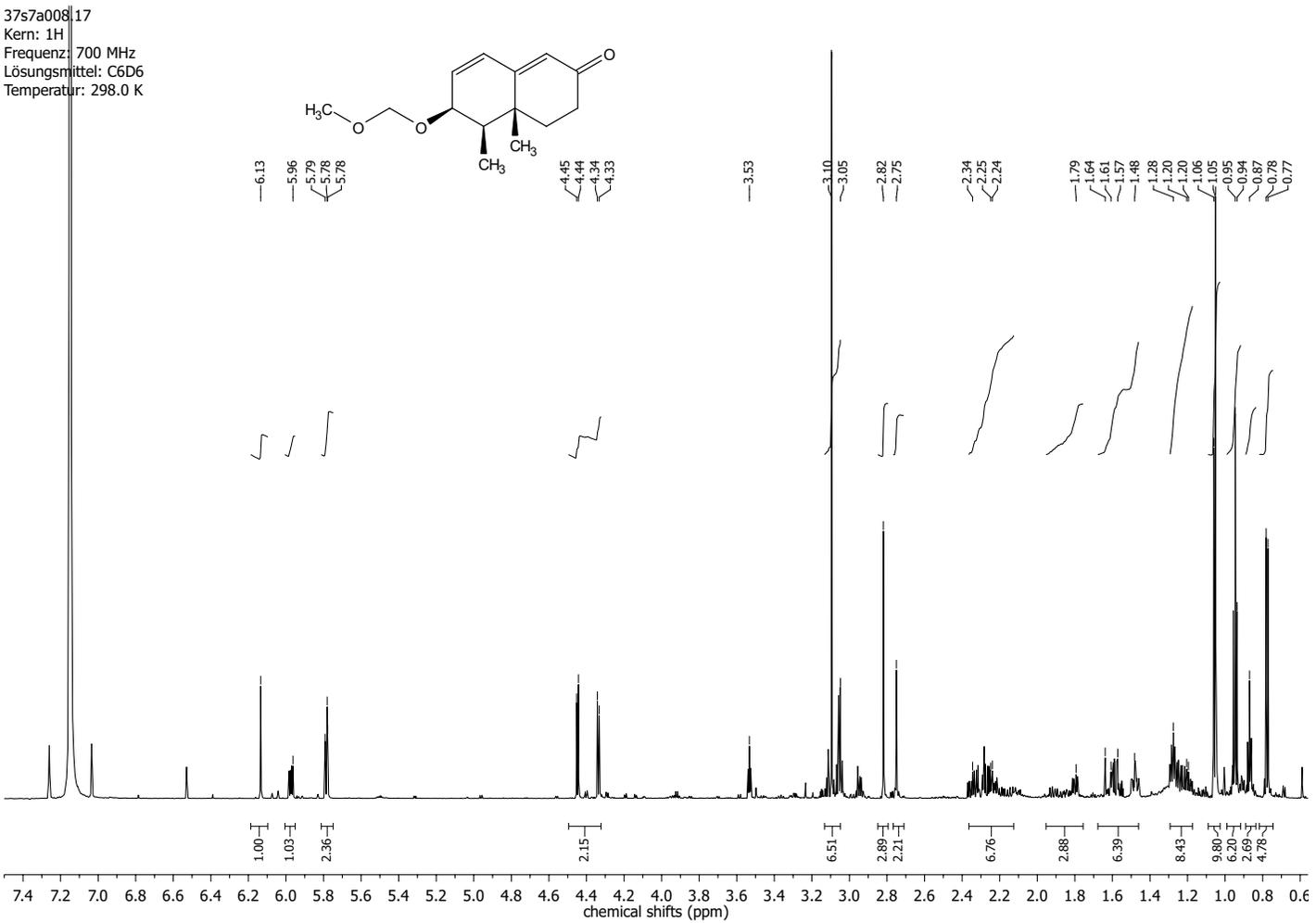
17s7a014.18
Kern: 13C
Frequenz: 176 MHz
Lösungsmittel: C6D6
Temperatur: 298.0 K



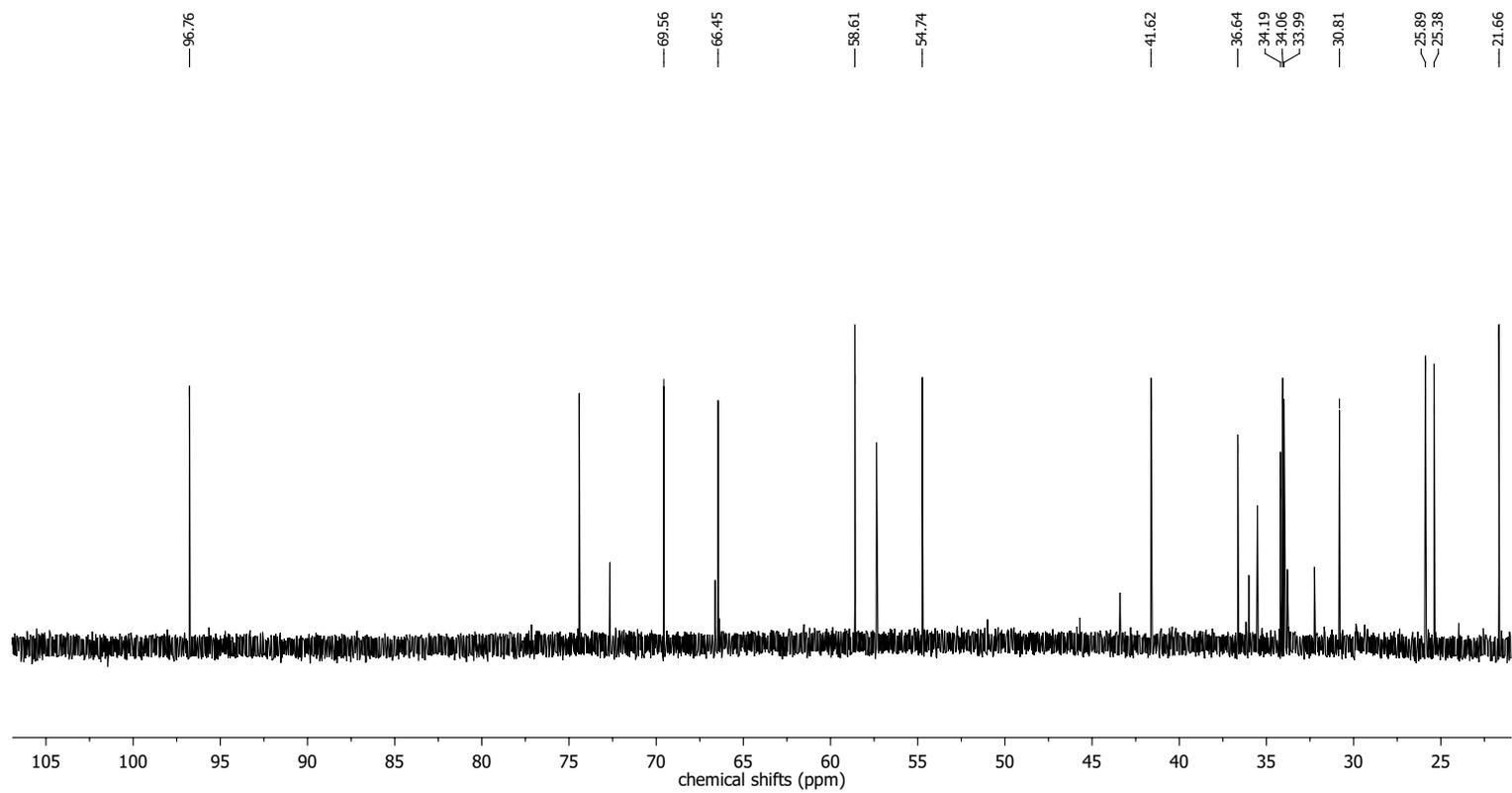
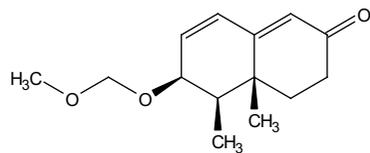
17s7a014.18
Kern: 13C
Frequenz: 176 MHz
Lösungsmittel: C6D6
Temperatur: 298.0 K



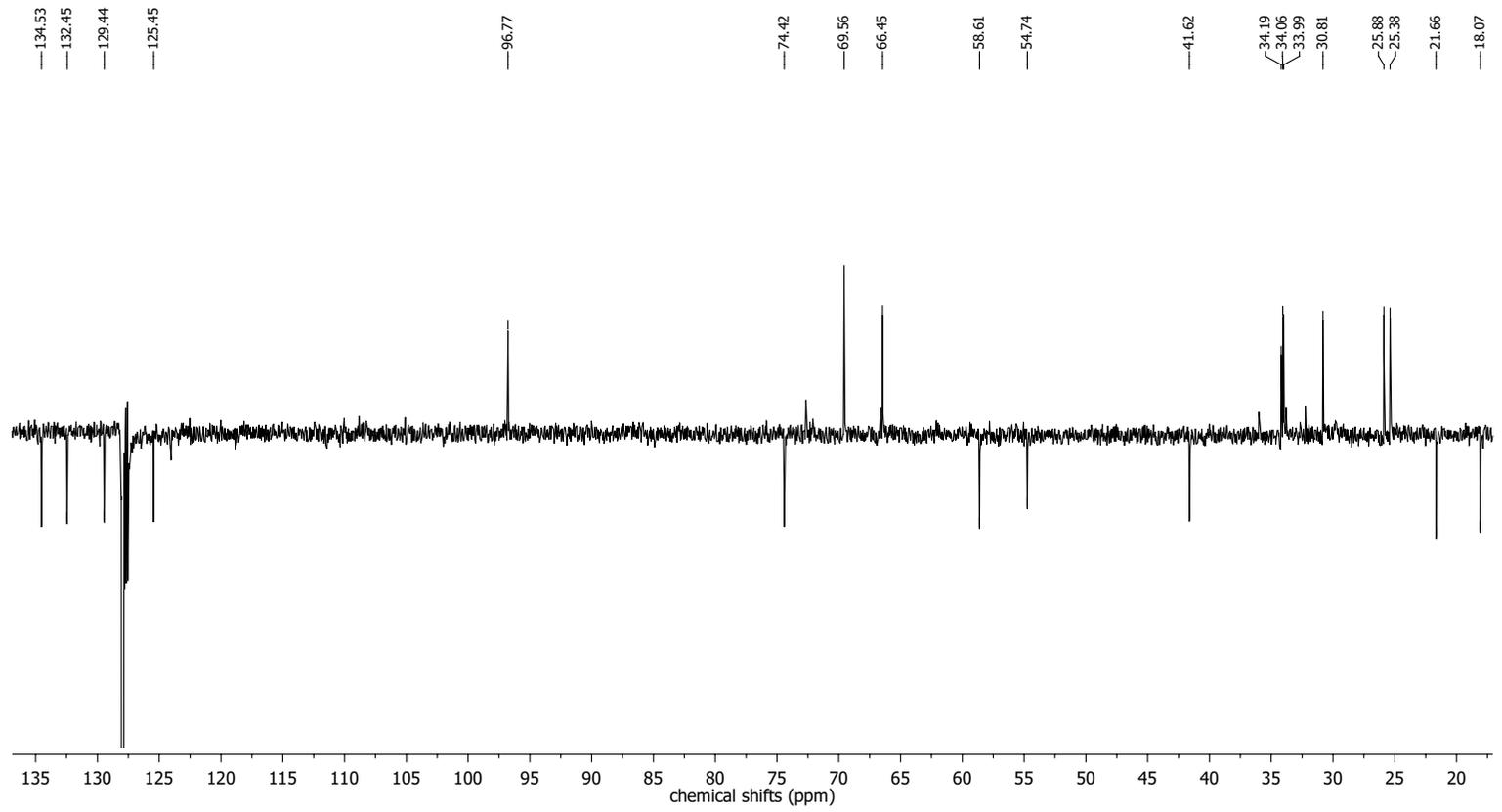
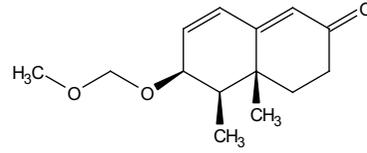
**(4 α ,5 R ,5 R ,6 S)-6-(methoxymethoxy)-4 α ,5-dimethyl-4,4 α ,5,5,6-tetrahydronaphthalen-
2(3 H)-on
(374)**

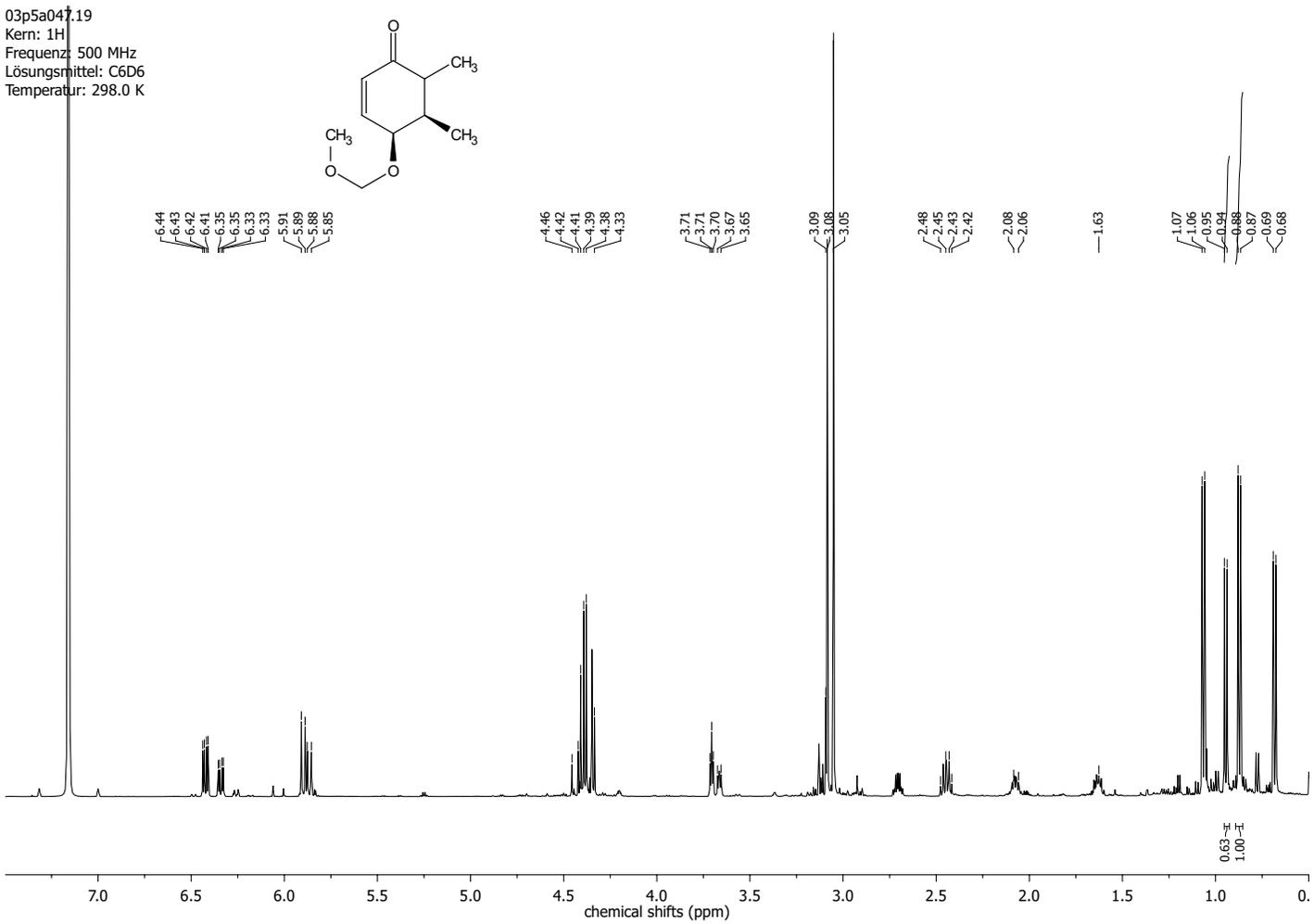


37s7a008.17
Kern: 13C
Frequenz: 176 MHz
Lösungsmittel: C6D6
Temperatur: 298.0 K



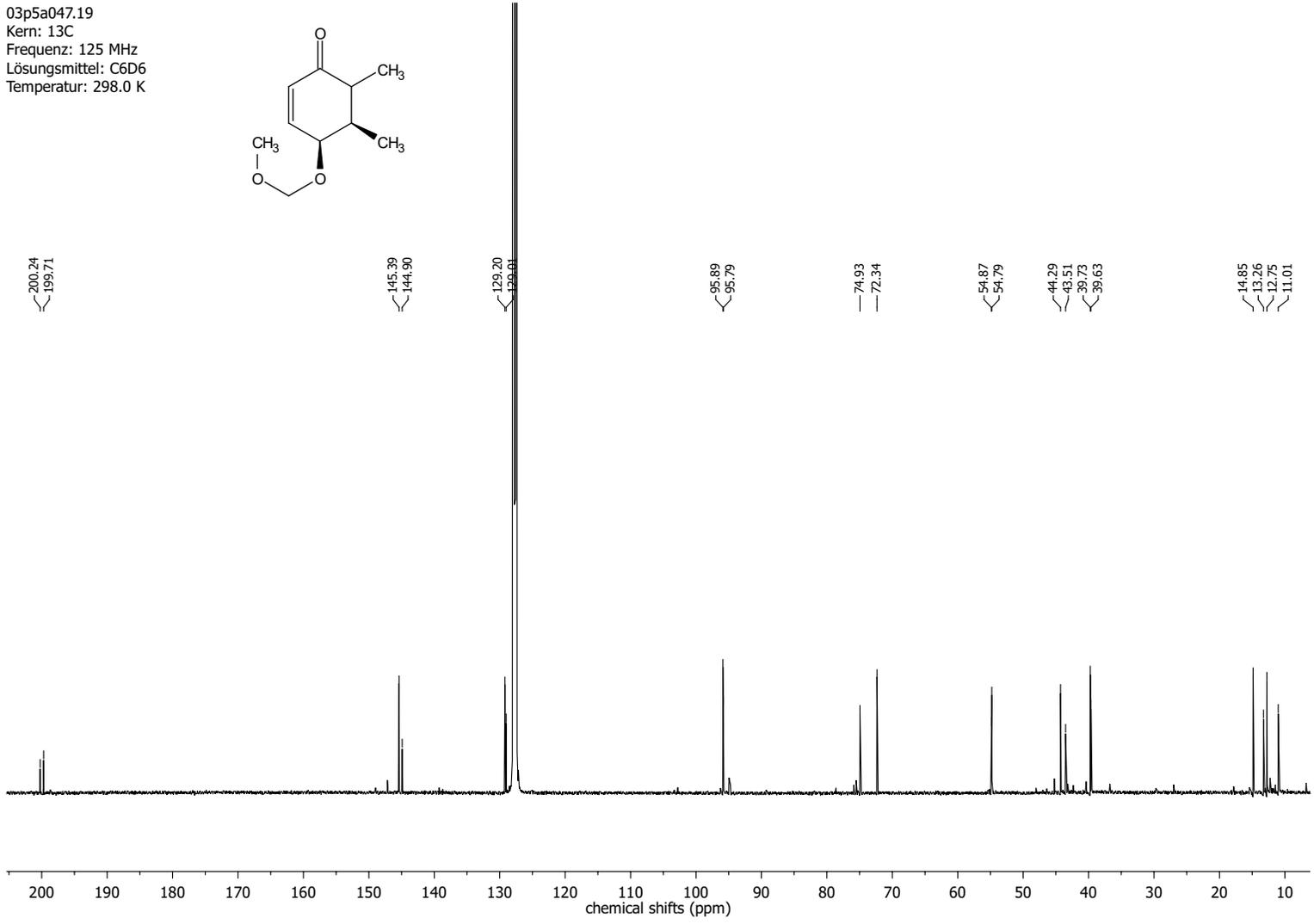
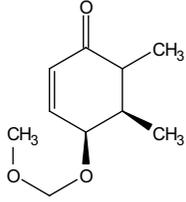
37s7a008.17
Kern: 13C
Frequenz: 176 MHz
Lösungsmittel: C6D6
Temperatur: 298.0 K



(4*S*,5*R*,6*S*)-4-(methoxymethoxy)-5,6-dimethylcyclohex-2-en-1-on (374)

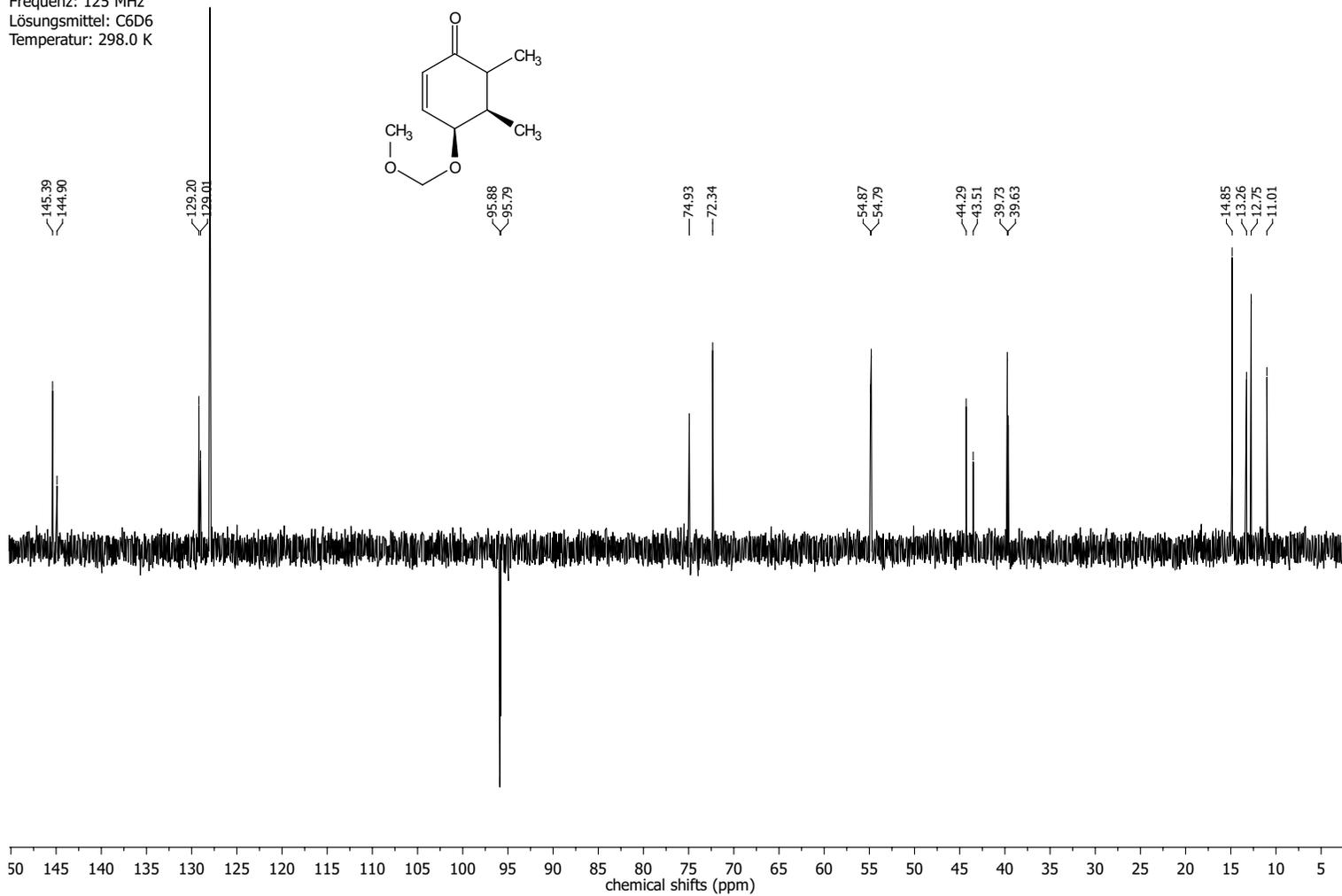
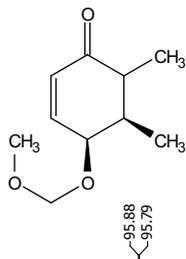
346

03p5a047.19
Kern: 13C
Frequenz: 125 MHz
Lösungsmittel: C6D6
Temperatur: 298.0 K



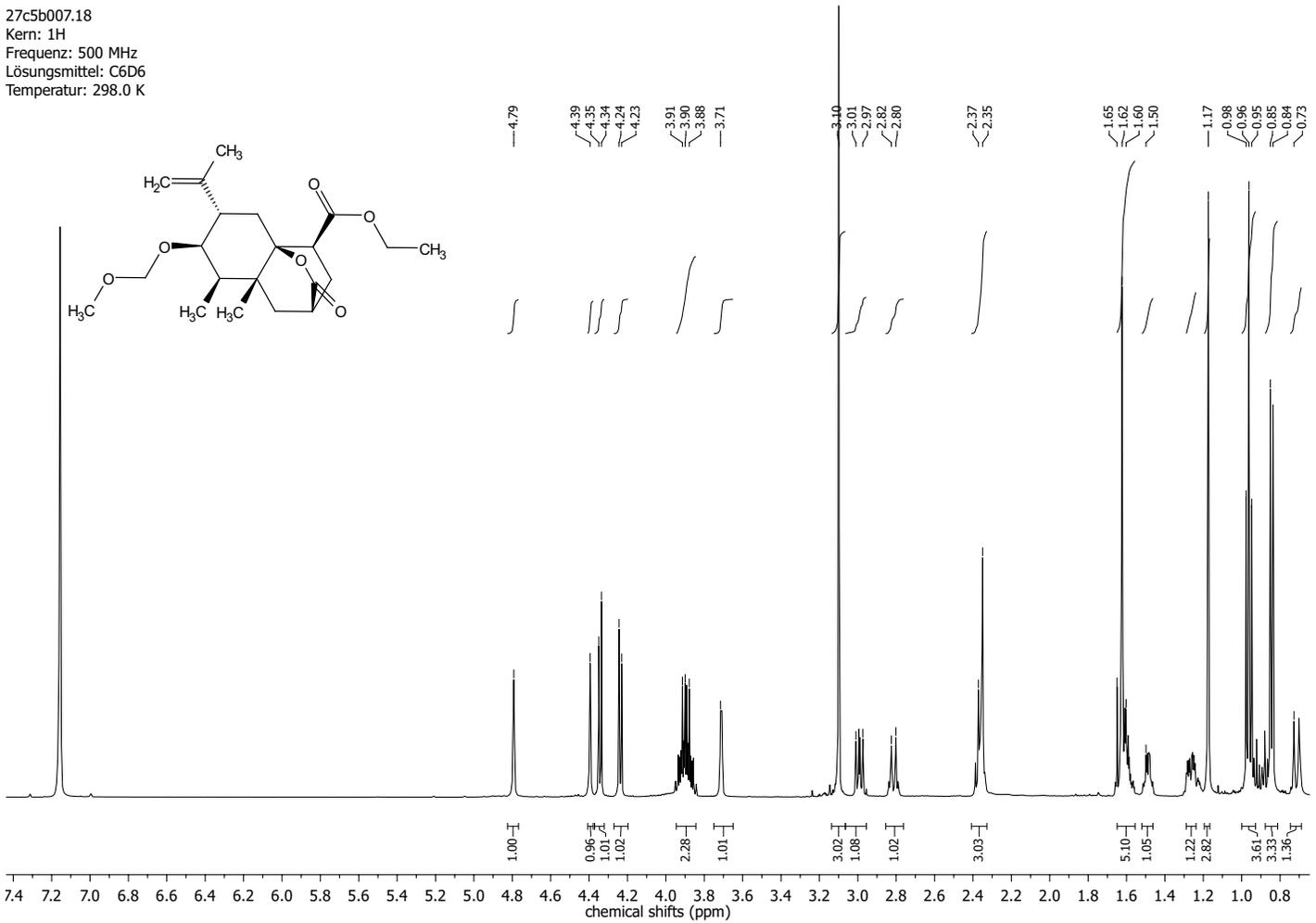
347

03p5a047.19
Kern: 13C
Frequenz: 125 MHz
Lösungsmittel: C6D6
Temperatur: 298.0 K



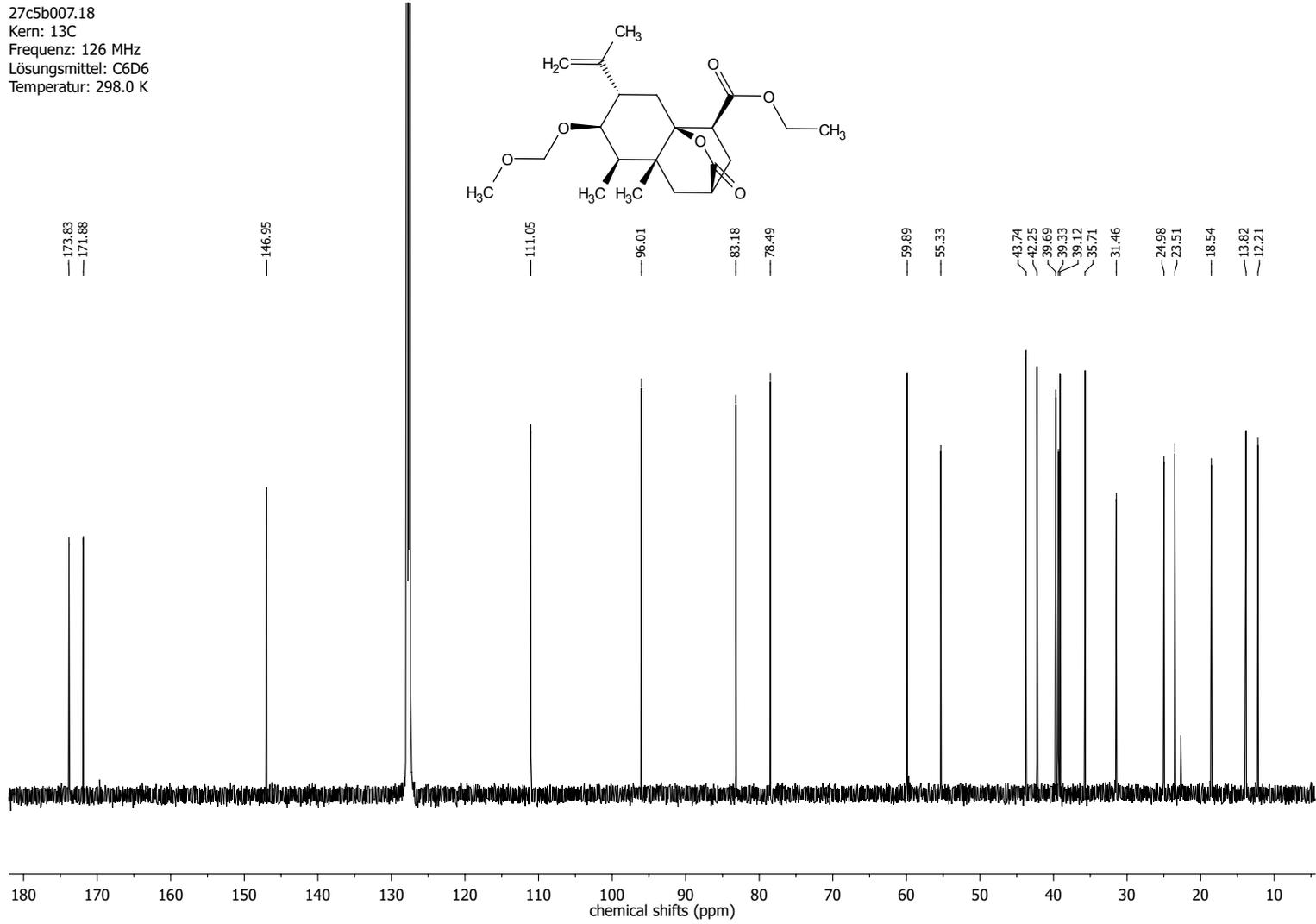
9.3 NMR-Spektren des dritten Syntheseplans

(2*R*,4*S*,4'*S*,6*S*,7*R*,8*R*,8'*R*)-Ethyl 7-(methoxymethoxy)-8,8'-dimethyl-10-oxo-6-(prop-1-en-2-yl)naphthalene-1*H*-4,2-(epoxymethano)naphthalene-4-carboxylat
(9)



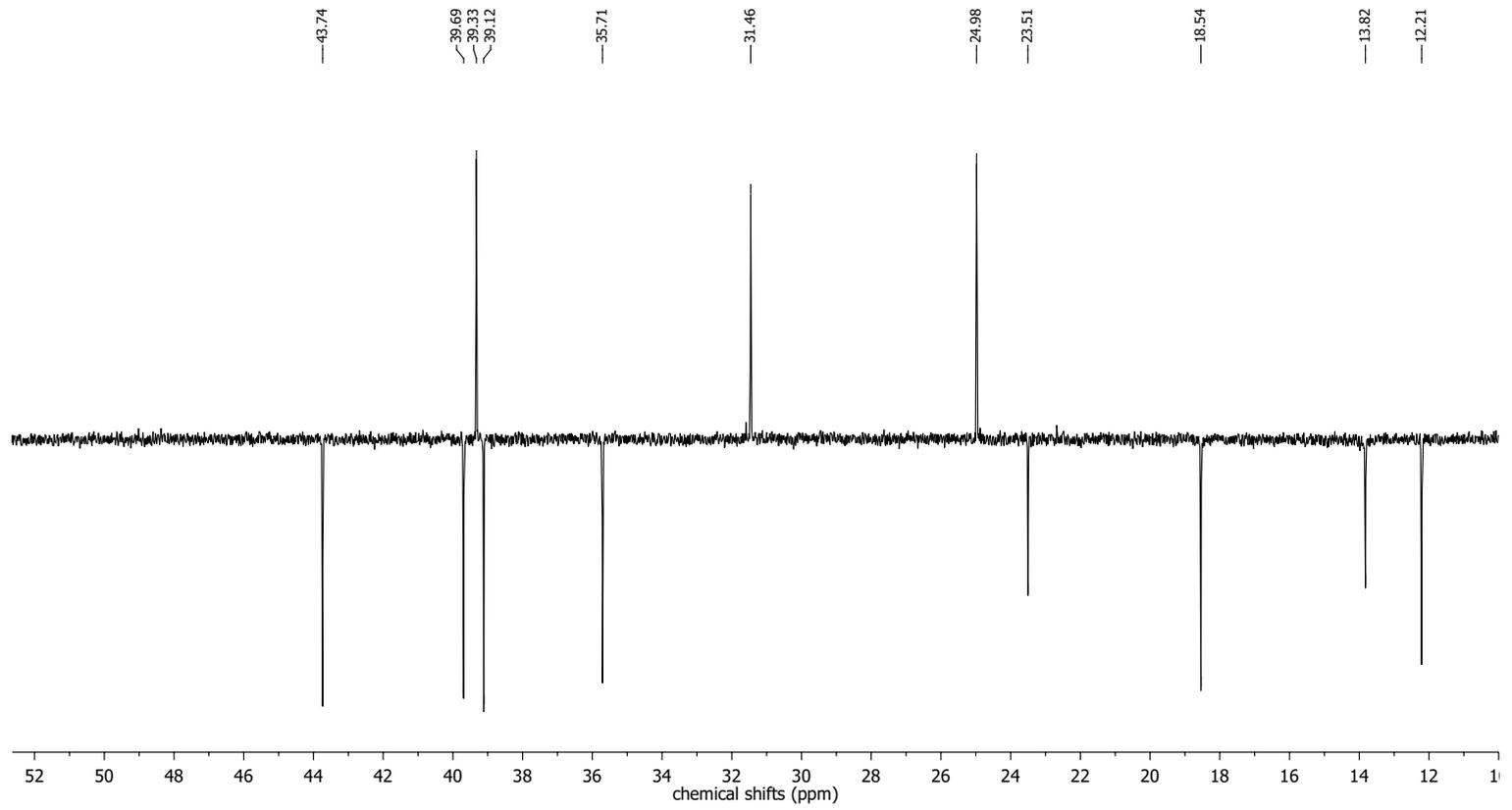
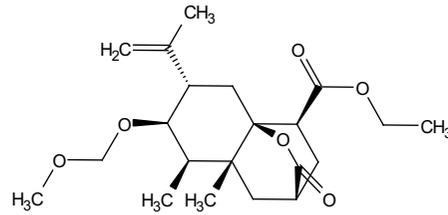
350

27c5b007.18
Kern: 13C
Frequenz: 126 MHz
Lösungsmittel: C6D6
Temperatur: 298.0 K

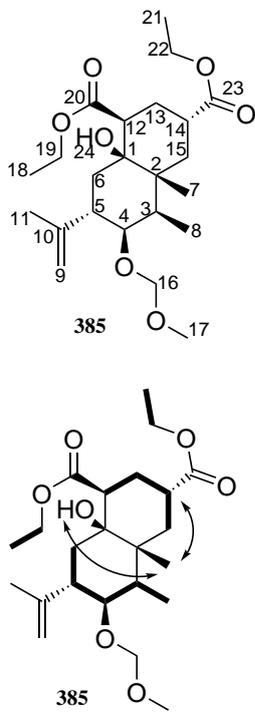


13C

27c5b007.18
Kern: 13C
Frequenz: 126 MHz
Lösungsmittel: C6D6
Temperatur: 298.0 K



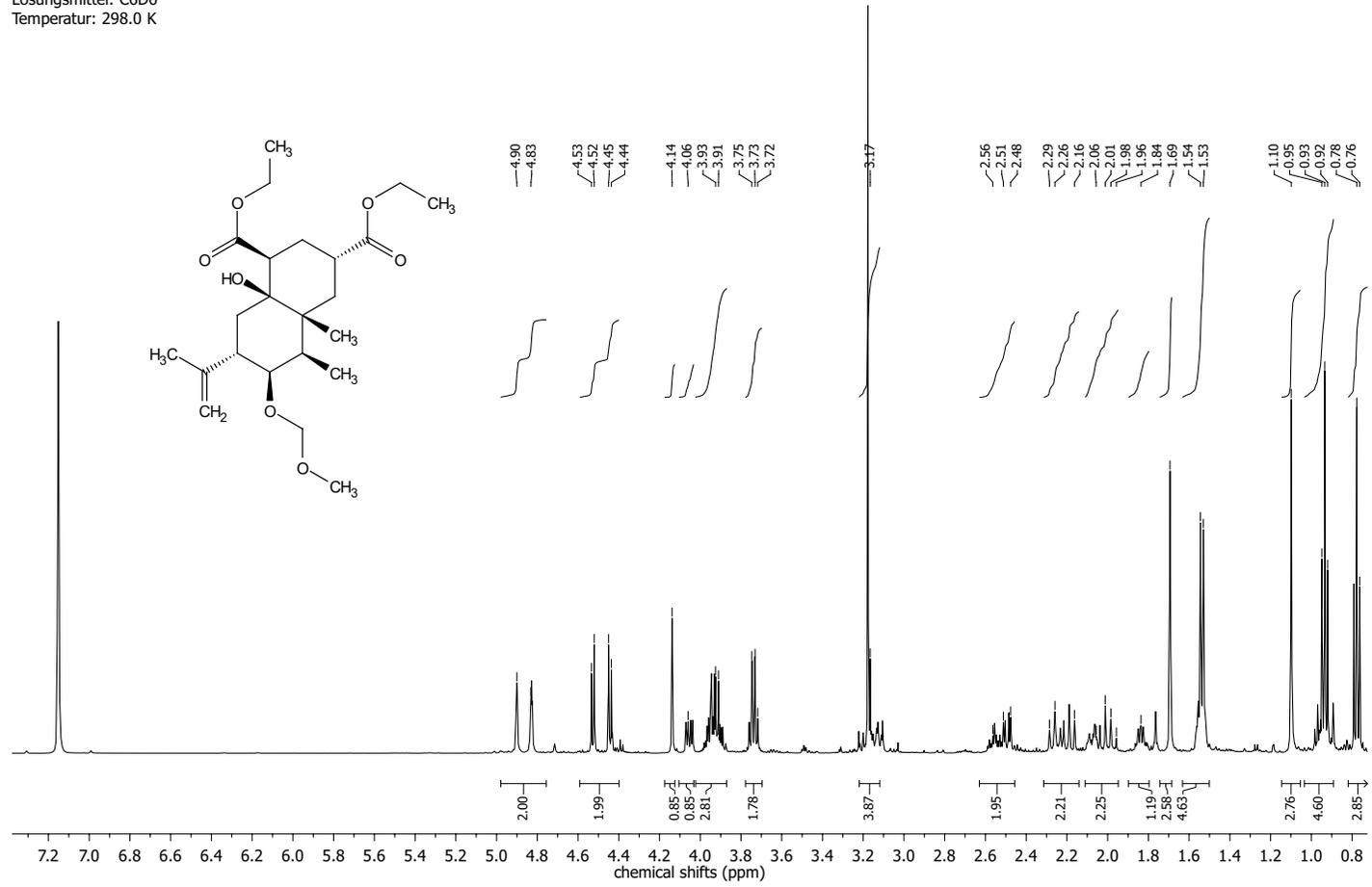
**Diethyl (4 α R,5R,6R)-8 α -hydroxy-6-(methoxymethoxy)-4 α ,5-dimethyl-7-(prop-1-en-2-yl)decahydronaphthalene-1,3-dicarboxylat
(385)**



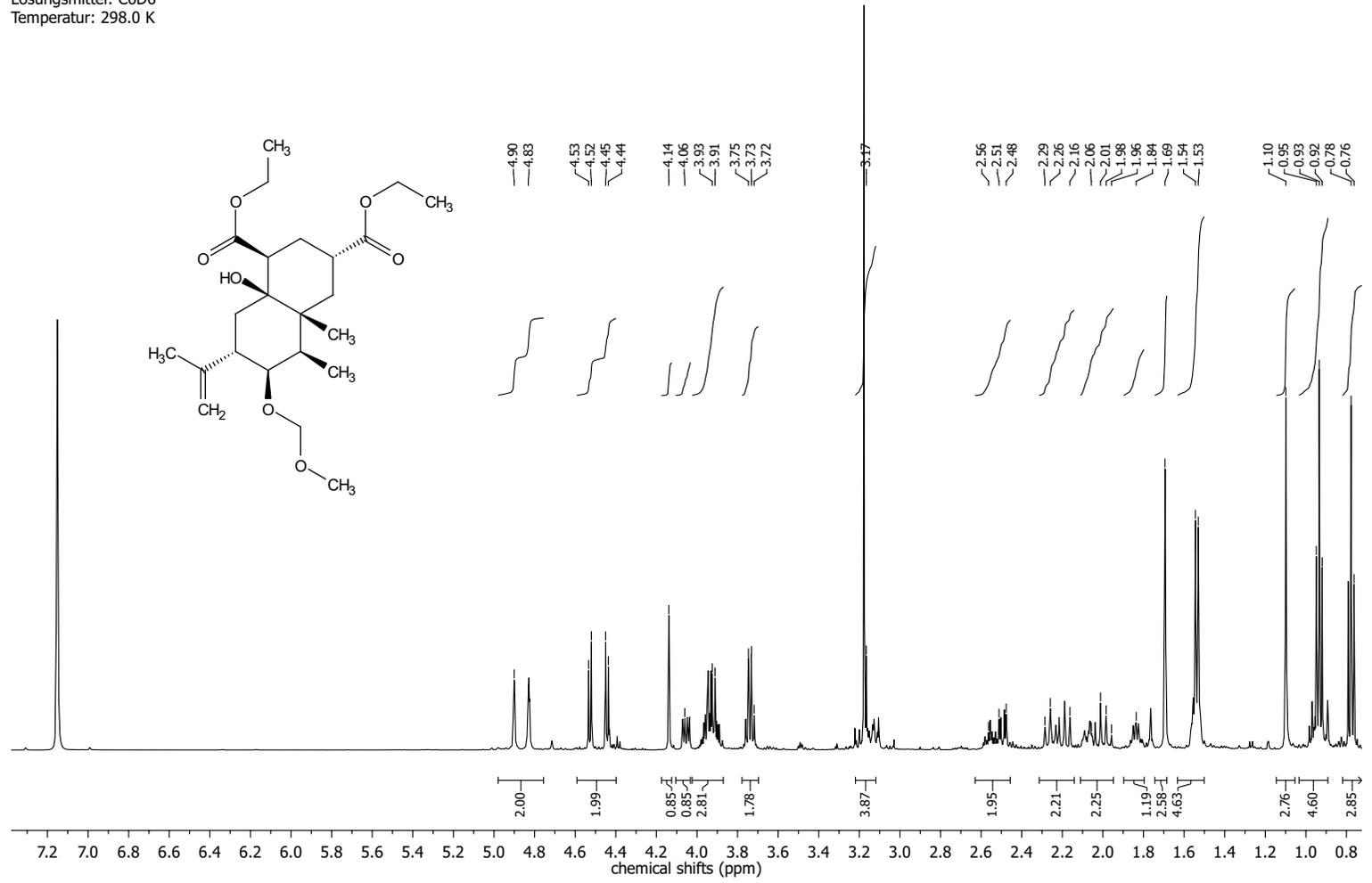
Position	δ_C [ppm]	δ_H [ppm]	mult.	J [Hz]
1	74.62			
2	41.76			
3	44.37	1.84	m	
4	76.59	4.06	dd	11.4;5.1
5	55.20	3.17	m	
6	35.51	1.53; 2.26	d	7.7
7	19.18	1.10	s	
8	10.54	1.54	d	7.1
9	111.56	4.83	m	
10	147.00			
11	20.35	1.69	s	
12	48.02	2.51	d	8.9
13	27.46	2.01	t	13.4
14	37.98	2.56	ddt	12.9; 8.6; 4.4
15	35.51	1.53; 2.20	dt	13.3
16	95.19	4.44; 4.52	d	6.8
17	40.97	3.13	s	
18	13.60	0.76	t	7.1
19	60.68	3.75	m	
20	173.95			
21	13.88	0.93	t	7.1
22	60.12	3.92	d	7.1
23	174.38			
24		4.14	s	

Abbildung 56: COSY-, HMBC- und NOESY-Korrelation von Verbindung **385** und NMR-Zuordnung. Dicke Linien sind COSY-Korrelationen. Einfache Pfeile sind HMBC-Korrelationen und zweifache Pfeile sind NOESY-Korrelationen. (33p5b003.18)

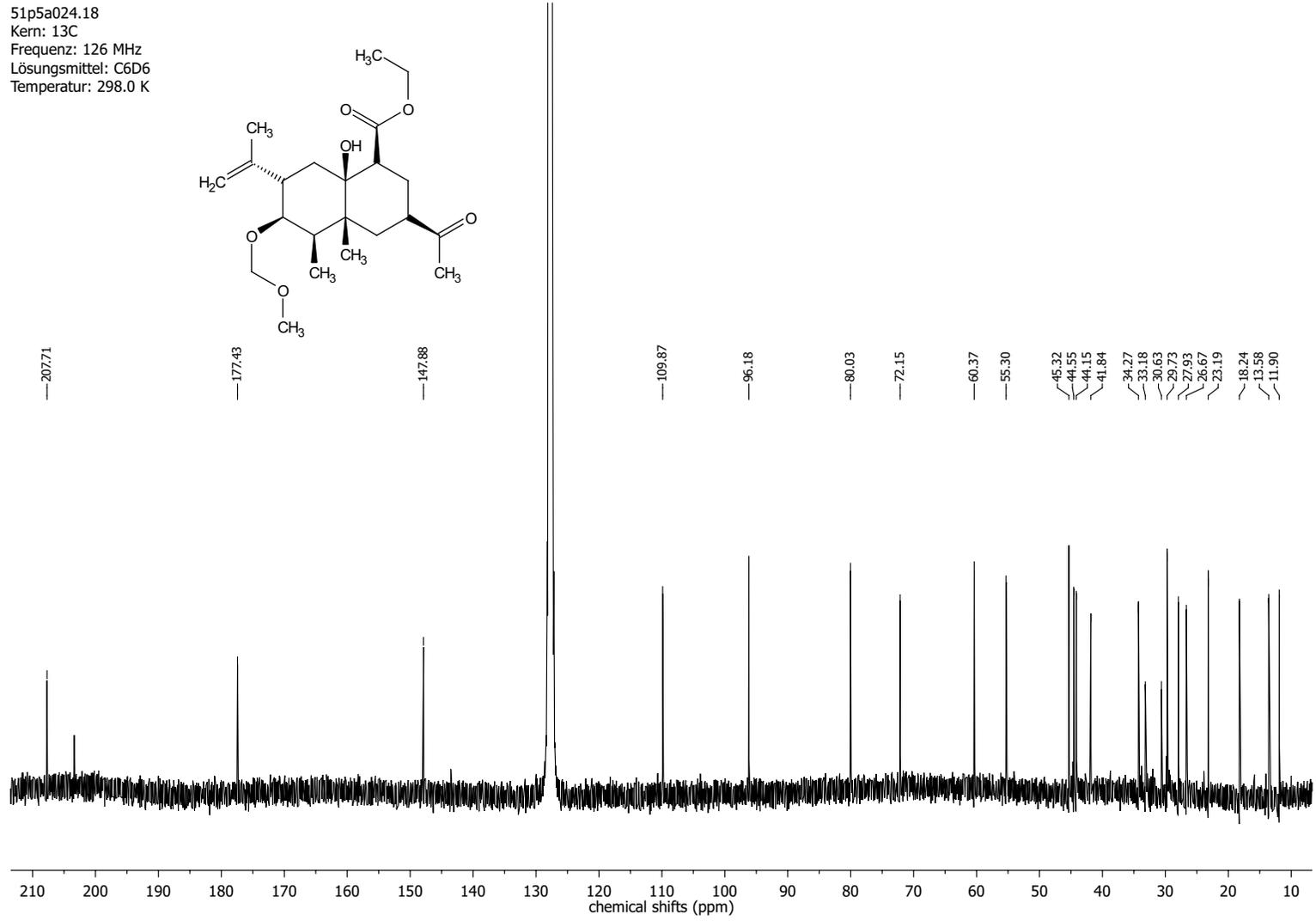
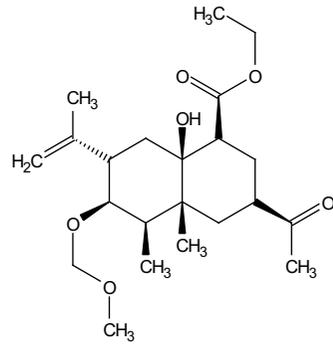
34p5a032.18
Kern: 1H
Frequenz: 500 MHz
Lösungsmittel: C6D6
Temperatur: 298.0 K



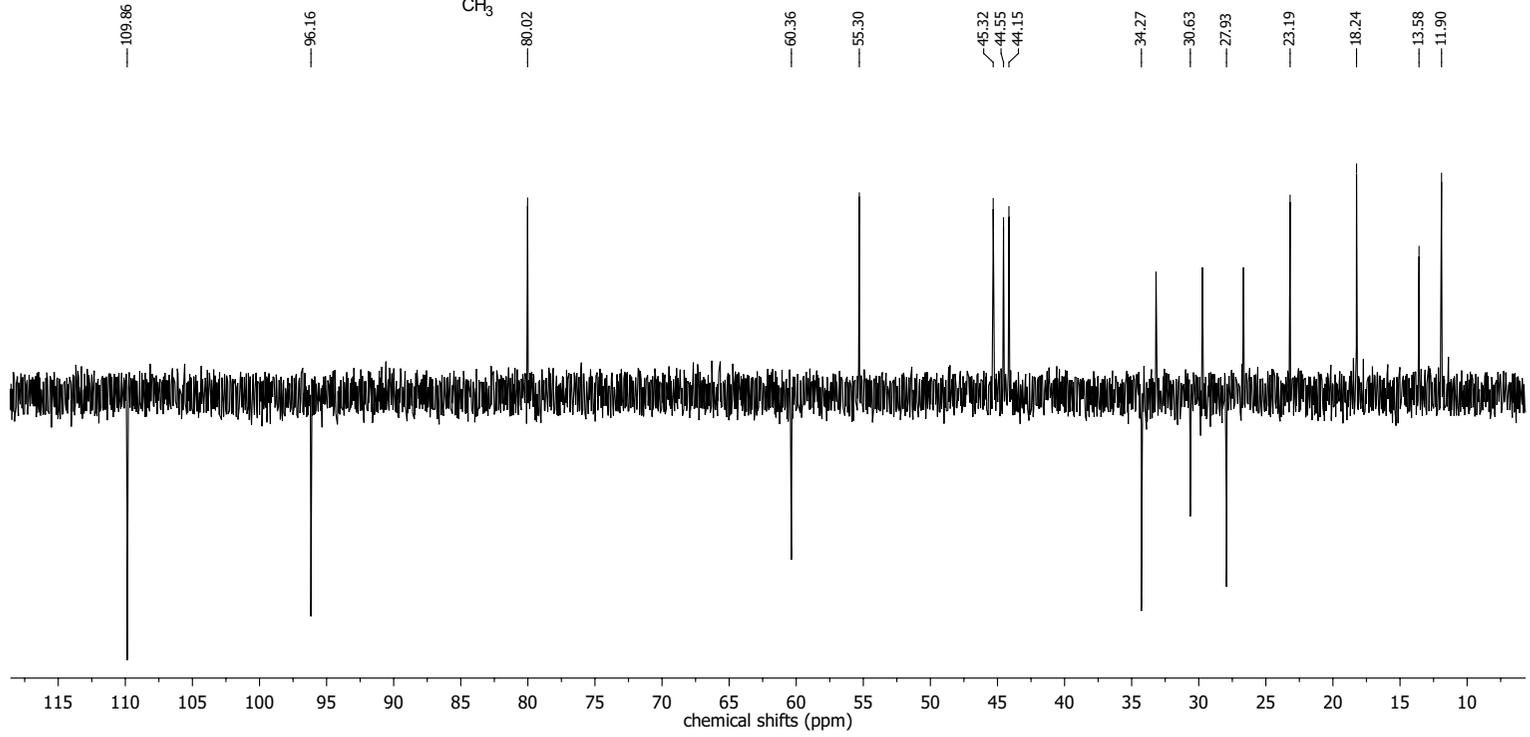
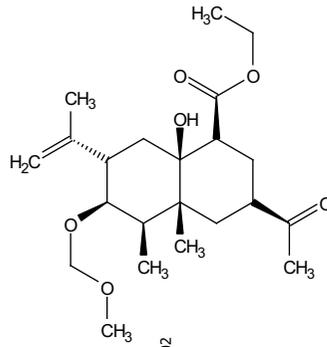
34p5a032.18
Kern: 1H
Frequenz: 500 MHz
Lösungsmittel: C6D6
Temperatur: 298.0 K



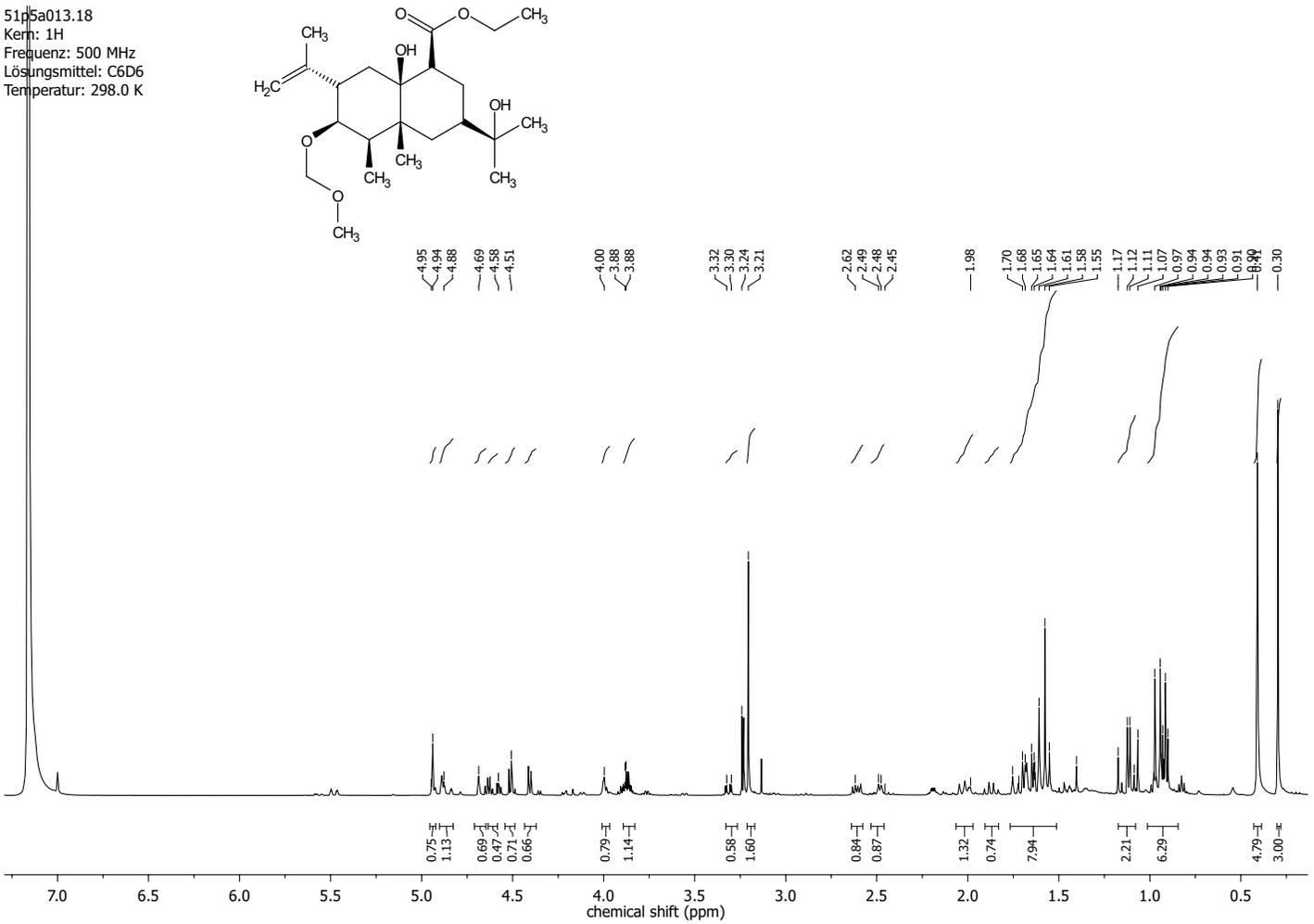
51p5a024.18
Kern: ^{13}C
Frequenz: 126 MHz
Lösungsmittel: C_6D_6
Temperatur: 298.0 K



51p5a024.18
Kern: ^{13}C
Frequenz: 126 MHz
Lösungsmittel: C_6D_6
Temperatur: 298.0 K



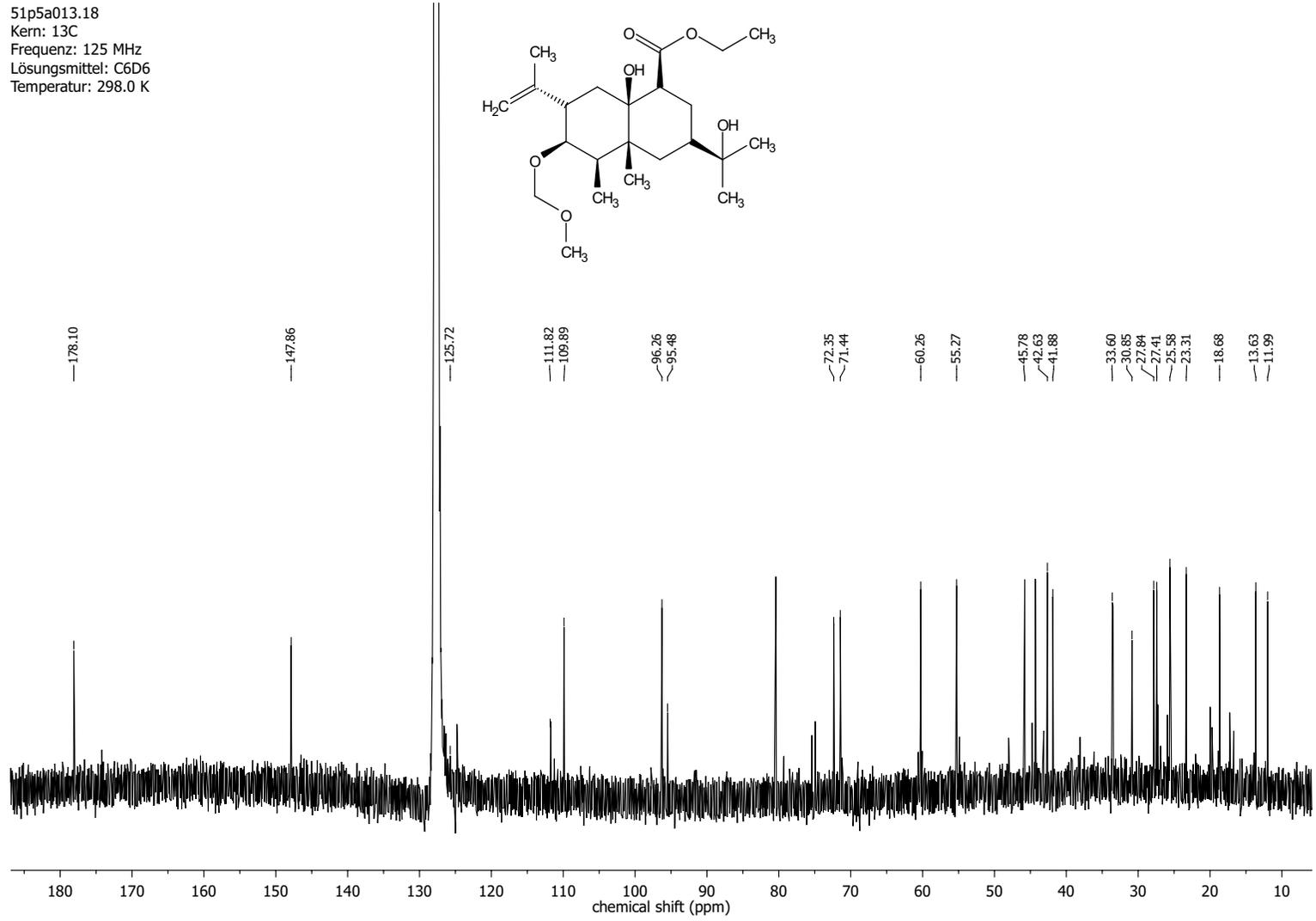
Ethyl (1*S*,1*R*,4*R*,5*R*,6*R*,7*S*,8*S*)-3-acetyl-8*α*-hydroxy-6-(methoxymethoxy)-4*α*,5-dimethyl-7-(prop-1-en-2-yl)decahydronaphthalene-1-carboxylat (430)



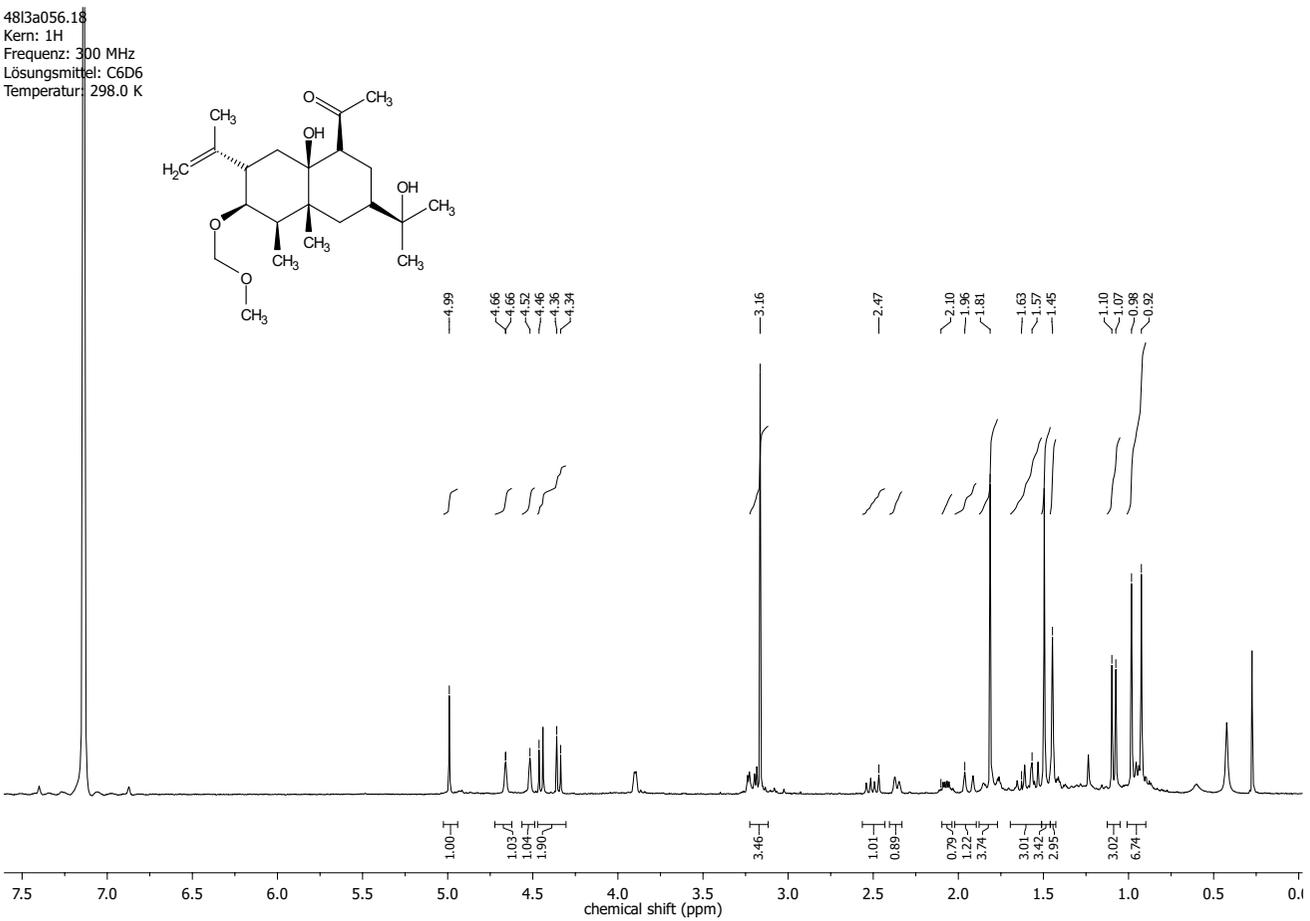
358

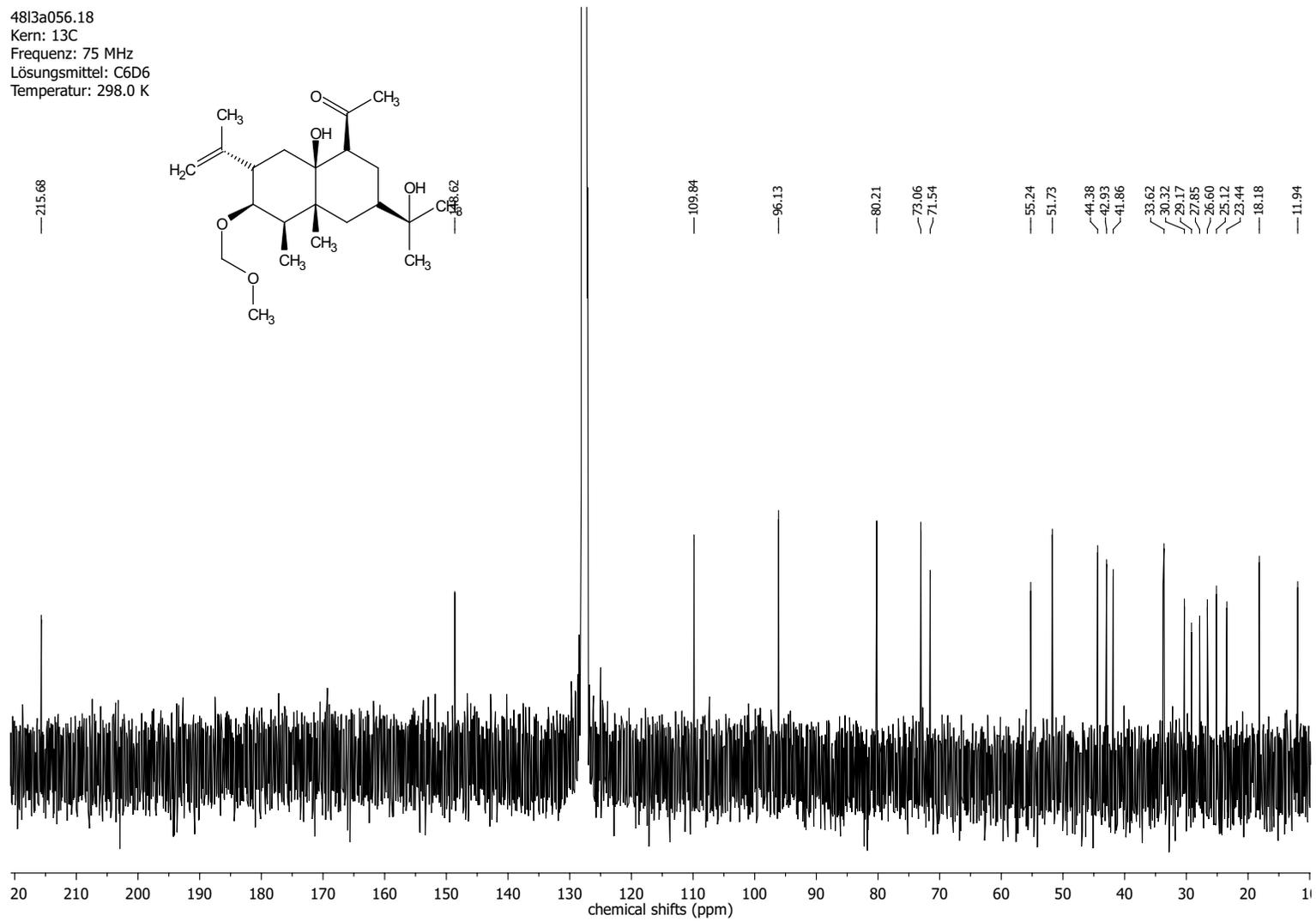
359

51p5a013.18
Kern: 13C
Frequenz: 125 MHz
Lösungsmittel: C6D6
Temperatur: 298.0 K

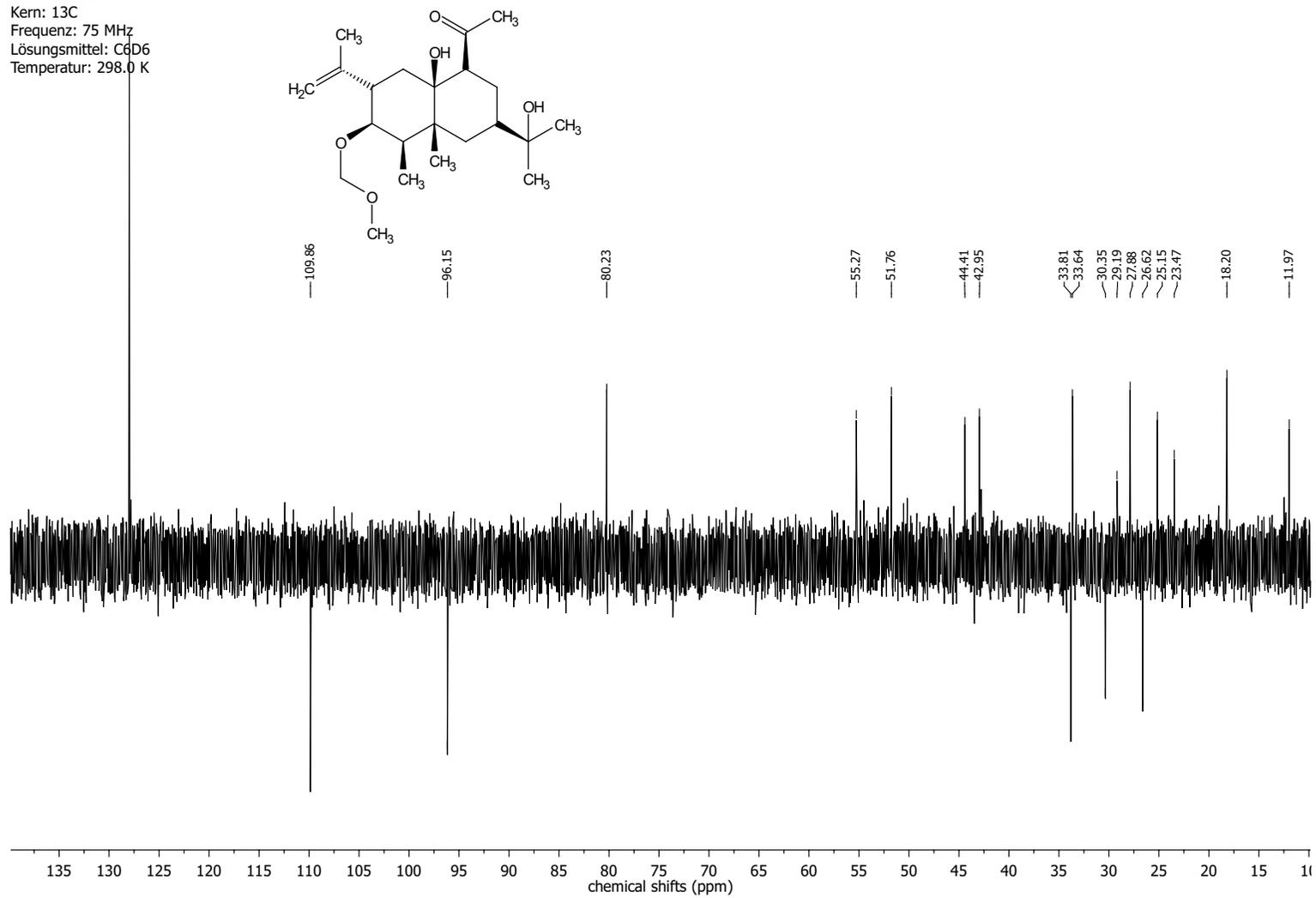


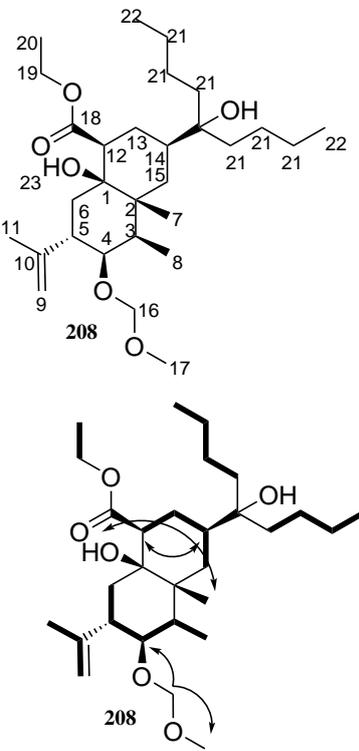
1-((1*S*,1*R*,4*α*,5*R*,6*R*,7*S*,8*α*)-8*α*-hydroxy-3-(2-hydroxypropan-2-yl)-6-(methoxymethoxy)-4*α*,5-dimethyl-7-(prop-1-en-2-yl)decalhydronaphthalen-1-yl)ethan-1-on
(430)





48I3a056.18
Kern: ^{13}C
Frequenz: 75 MHz
Lösungsmittel: C_6D_6
Temperatur: 298.0 K

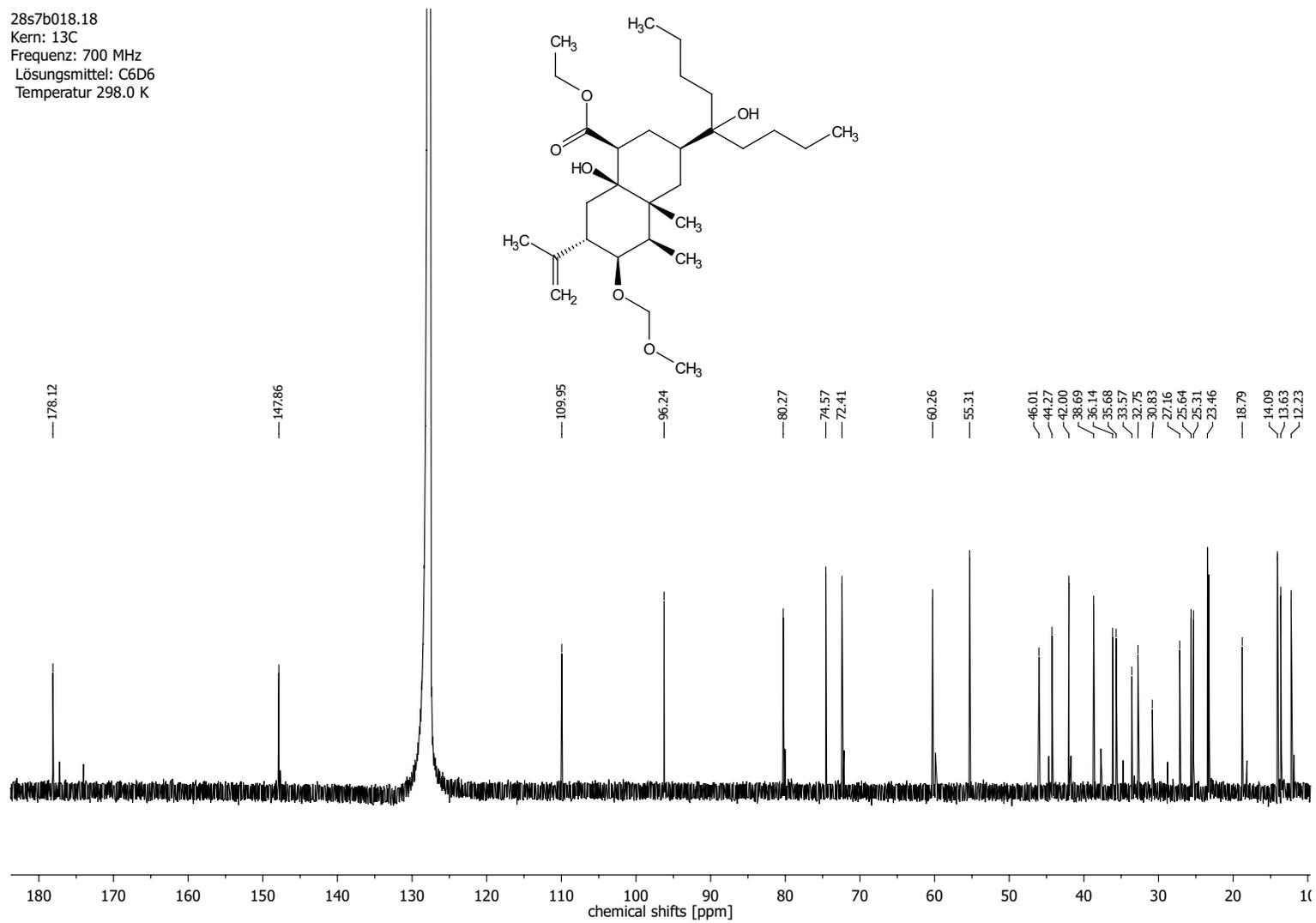


(1S,3R,4aR,5R,6R,7S,8aS)-ethyl**8a-hydroxy-3-(5-hydroxynonan-5-yl)-6-(methoxymethoxy)-4a,5-dimethyl-7-(prop-1-en-2-yl)decahydronaphthalene-1-carboxylat****(410)**


Position	δ_C [ppm]	δ_H [ppm]	mult.	J [Hz]
1	72.41			
2	42.00			
3	33.57	2.26	dt	6.9; 3.7
4	80.27	4.00	d	3.1
5	44.27	2.47	d	7.6
6	30.83	2.05; 2.61	dd	14.6; 7.6
7	23.45	1.60	m	
8	12.23	1.19	d	7.0
9	109.95	4.69; 4.88	s	
10	147.86			
11	23.28	1.60	m	
12	46.03	3.34	dd	13.0; 3.8
13	27.16	2.01; 2.05	m	
14	38.69	1.71	m	
15	32.75	1.55; 1.80	m	
16	96.24	4.39; 4.44	d	6.9
17	55.31	3.20	s	
18	178.12			
19	60.26	3.88	m	
20	18.79	1.60	m	
21	25.31; 25.64; 35.68; 36.14	1.2-1.42	m	
22	14.09; 14.05	0.9	m	
23		4.93	s	

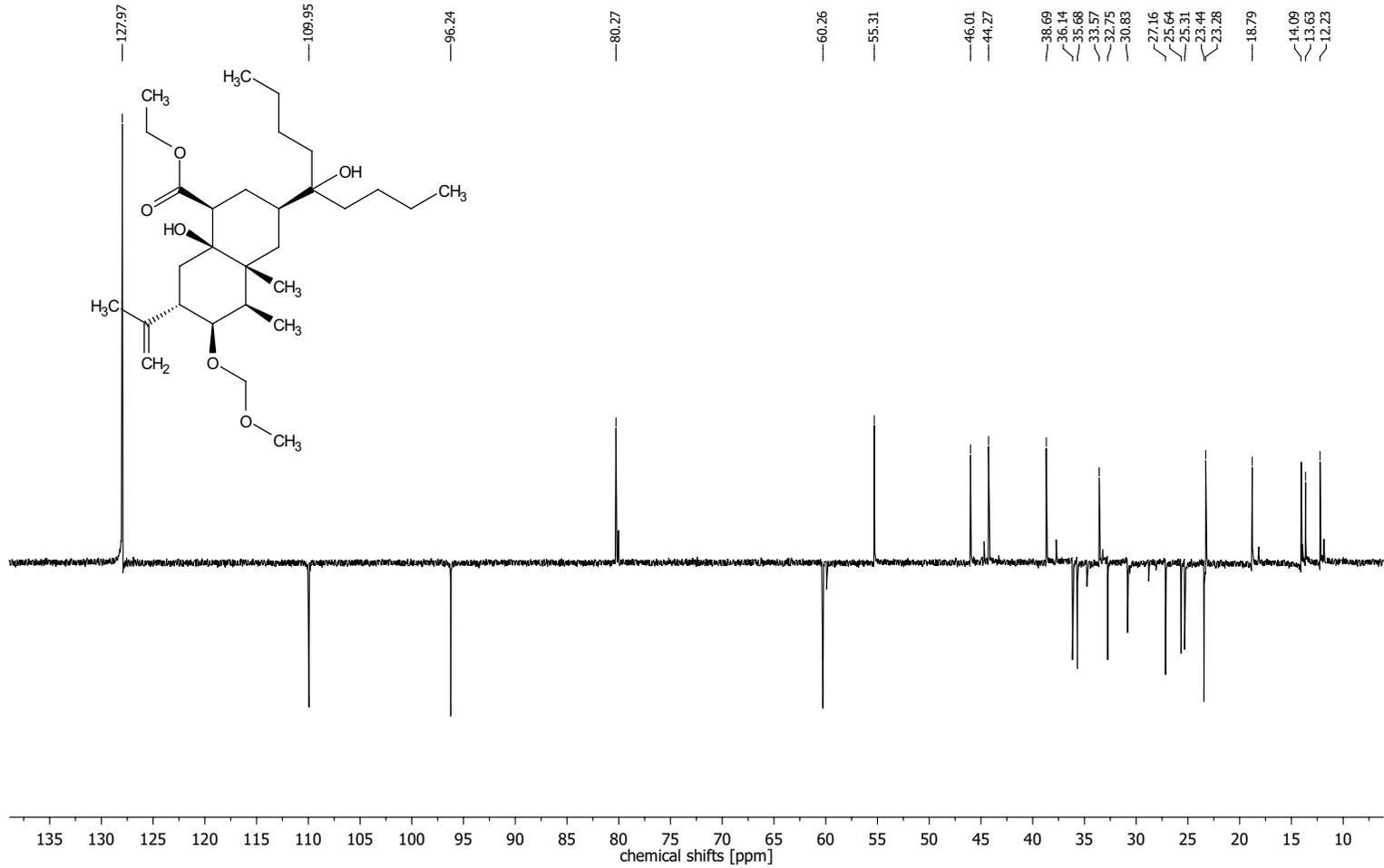
Schema 80: COSY-, HMBC- und NOESY-Korrelation von Keton **208** und NMR-Zuordnung. Dicke Linien sind COSY-Korrelationen. Einfache Pfeile sind HMBC-Korrelationen und zweifache Pfeile sind NOESY-Korrelationen.

28s7b018.18
Kern: ^{13}C
Frequenz: 700 MHz
Lösungsmittel: C_6D_6
Temperatur 298.0 K



367

28s7b018.18
Kern: 13C
Frequenz: 700 MHz
Lösungsmittel: C6D6
Temperatur 298.0 K



9.4 Vorhersage der Enzymstruktur mithilfe von I-Tasser

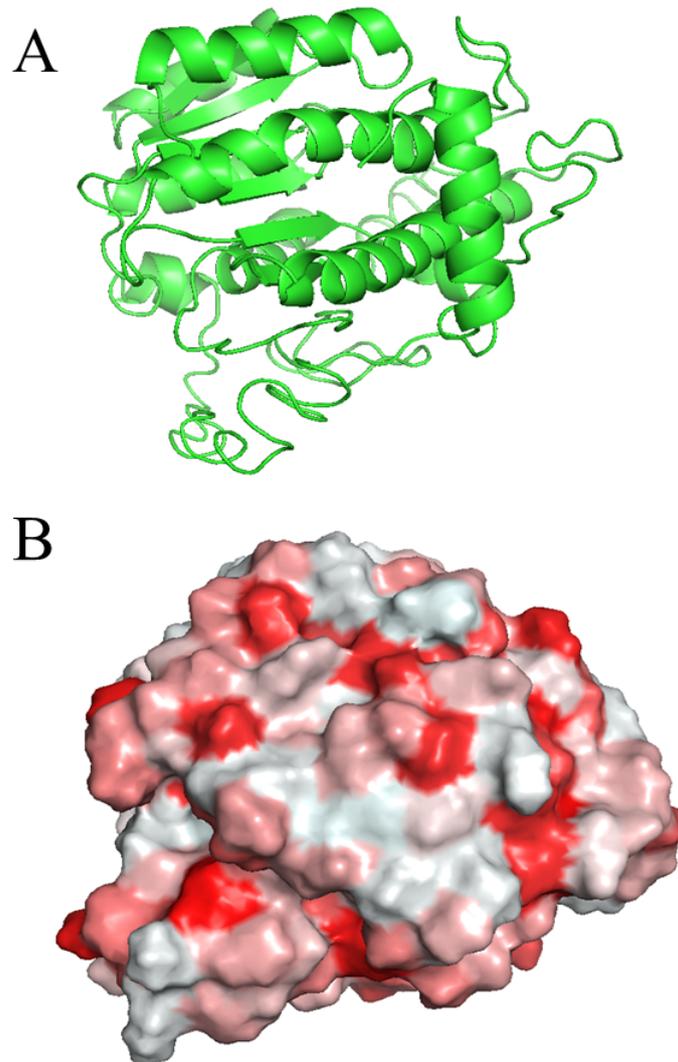


Abbildung 57: Vorhersage der Struktur des Enzyms CDM31314 (A) und Vorhersage von dessen hydrophobe Oberfläche (B) (rot: Hydrophob, weiß: Hydrophil)

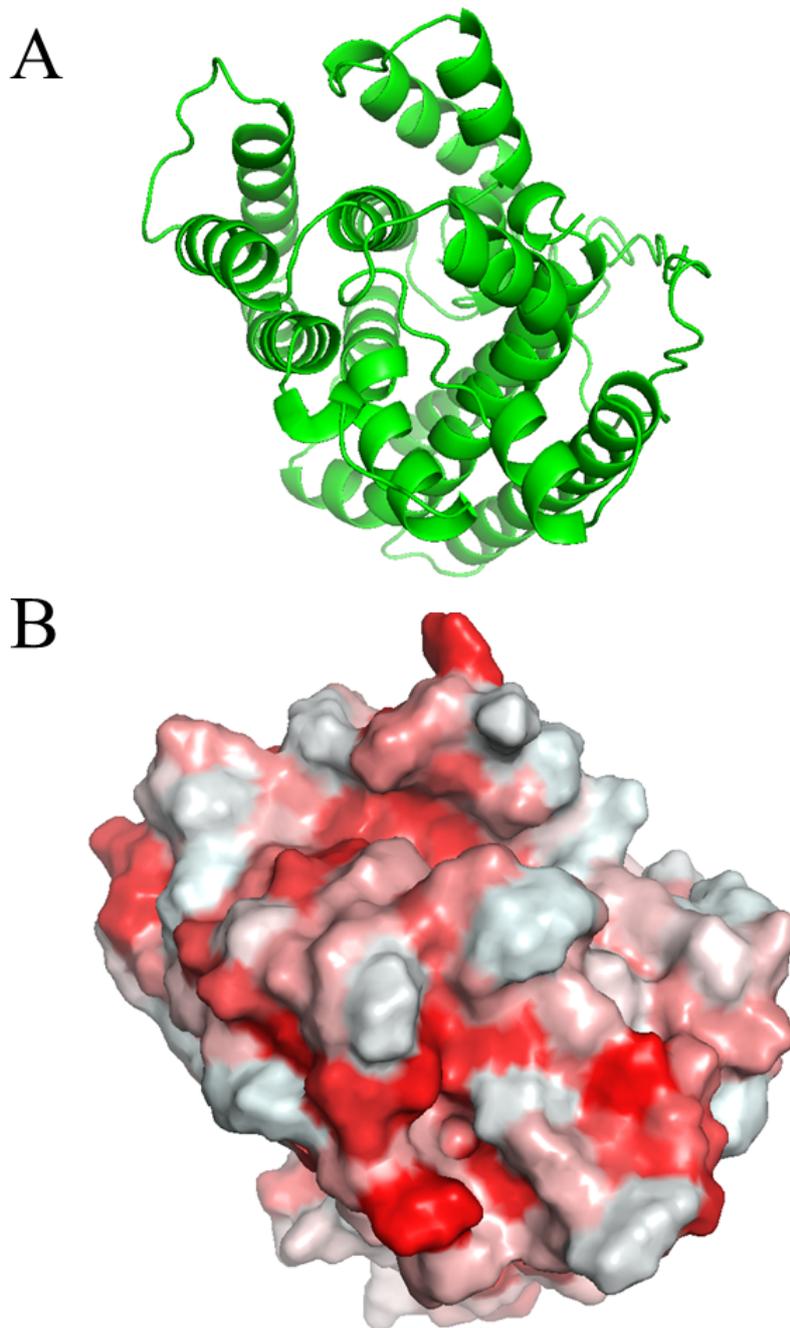


Abbildung 58: Vorhersage der Struktur des Enzyms CDM31315 (A) und Vorhersage von dessen hydrophobe Oberfläche (B) (rot: Hydrophob, weiß: Hydrophil)

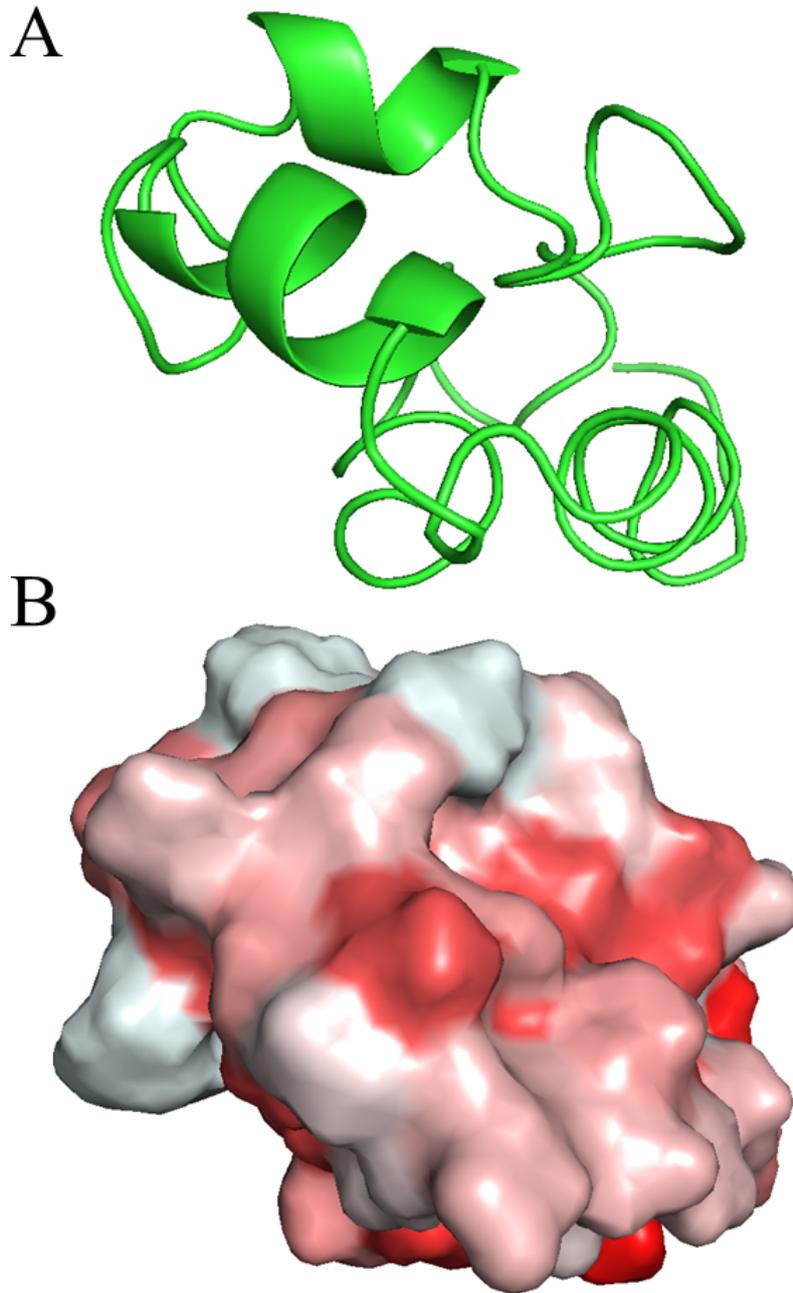


Abbildung 59: Vorhersage der Struktur des Enzyms CDM31317 (A) und Vorhersage von dessen hydrophobe Oberfläche (B) (rot: Hydrophob, weiß: Hydrophil)

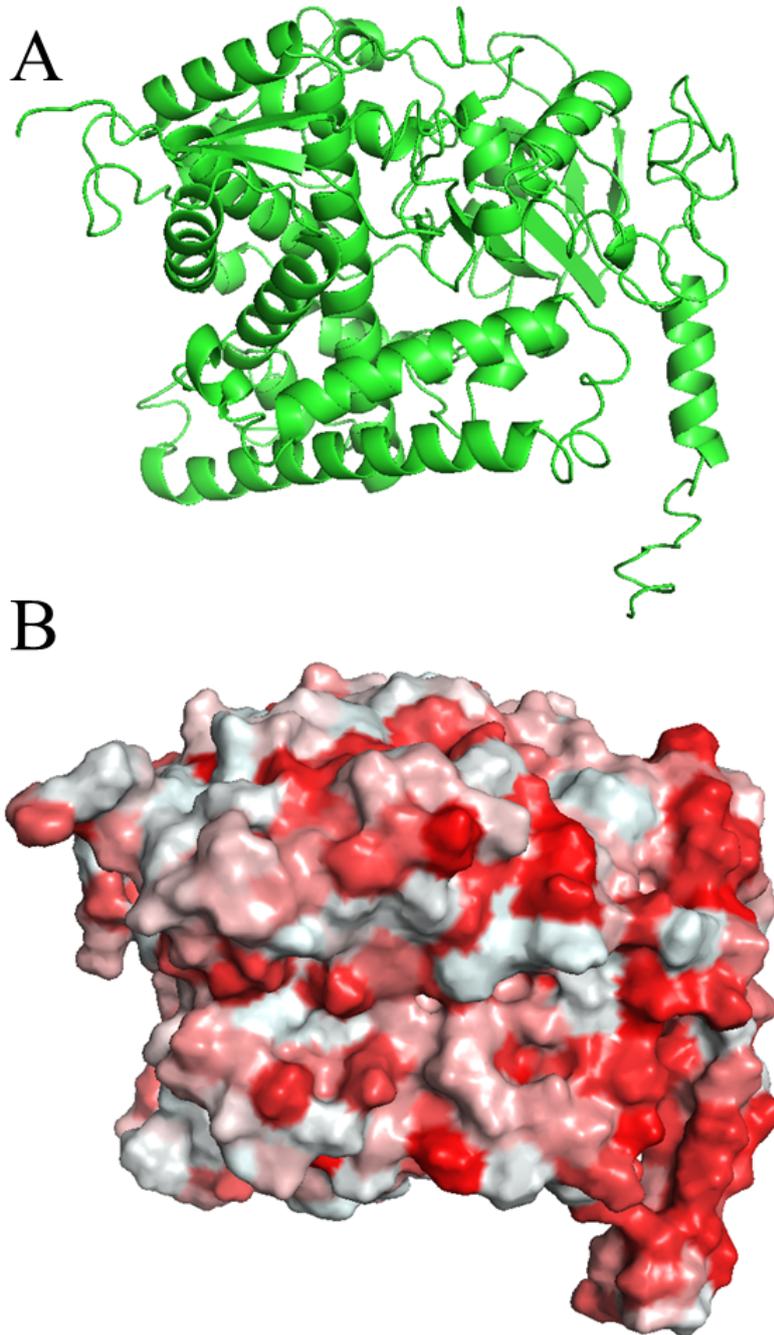


Abbildung 60: Vorhersage der Struktur des Enzyms CDM31319 (A) und Vorhersage von dessen hydrophobe Oberfläche (B) (rot: Hydrophob, weiß: Hydrophil)

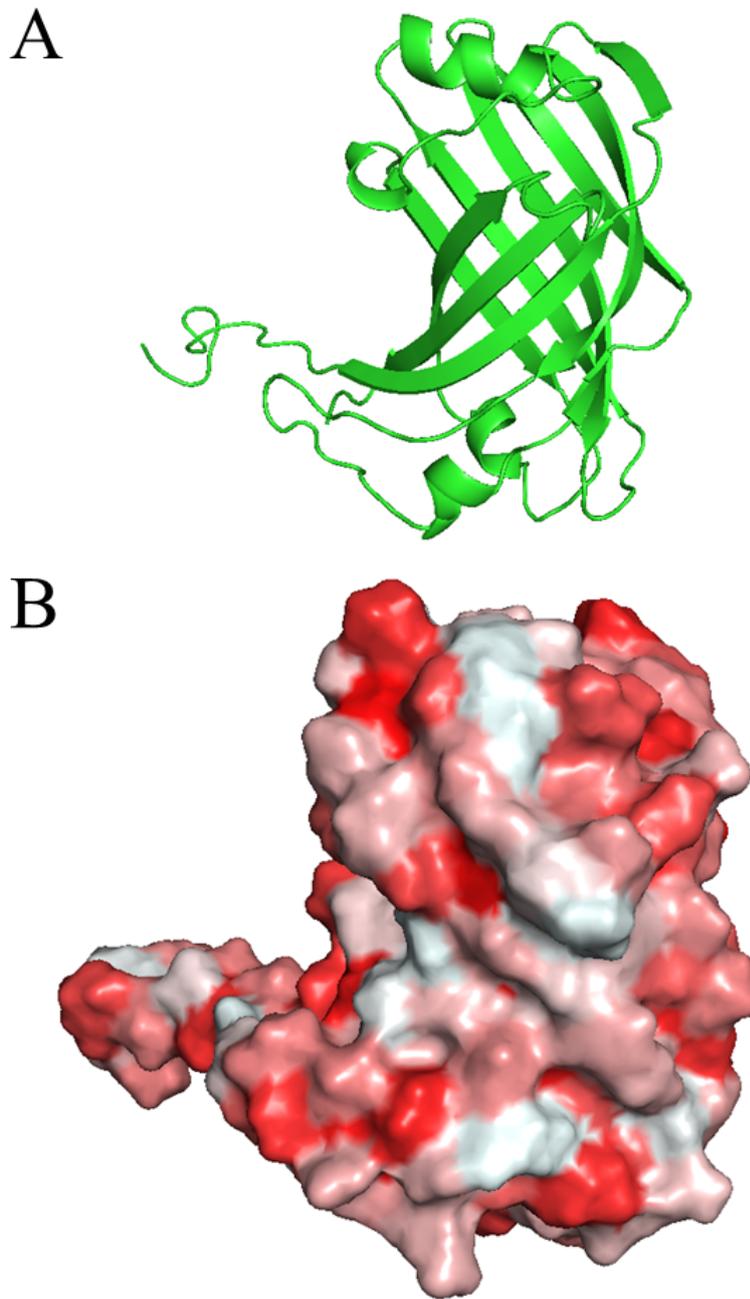


Abbildung 61: Vorhersage der Struktur des Enzyms CDM31320 (A) und Vorhersage von dessen hydrophobe Oberfläche (B) (rot: Hydrophob, weiß: Hydrophil)

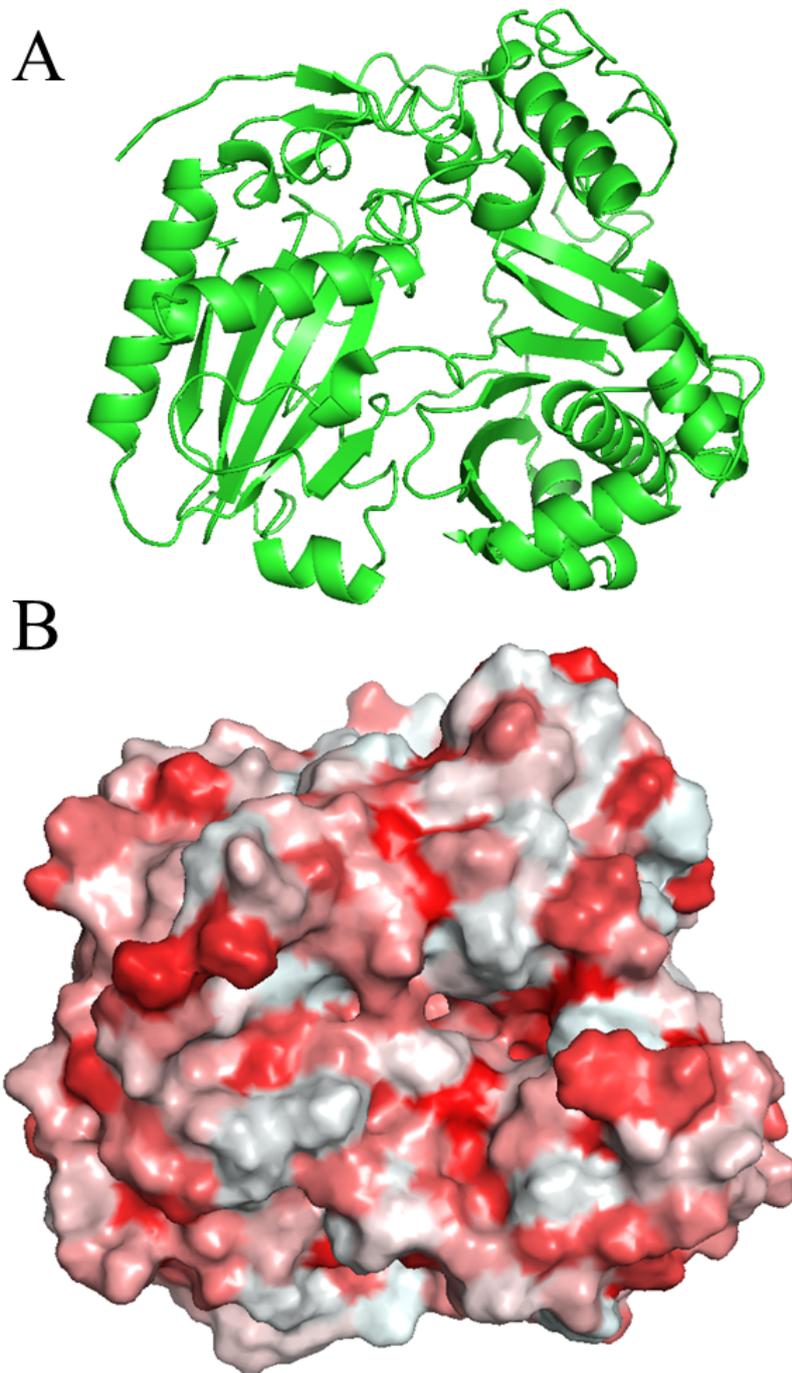


Abbildung 62: Vorhersage der Struktur des Enzyms CDM31322 (A) und Vorhersage von dessen hydrophobe Oberfläche (B) (rot: Hydrophob, weiß: Hydrophil)

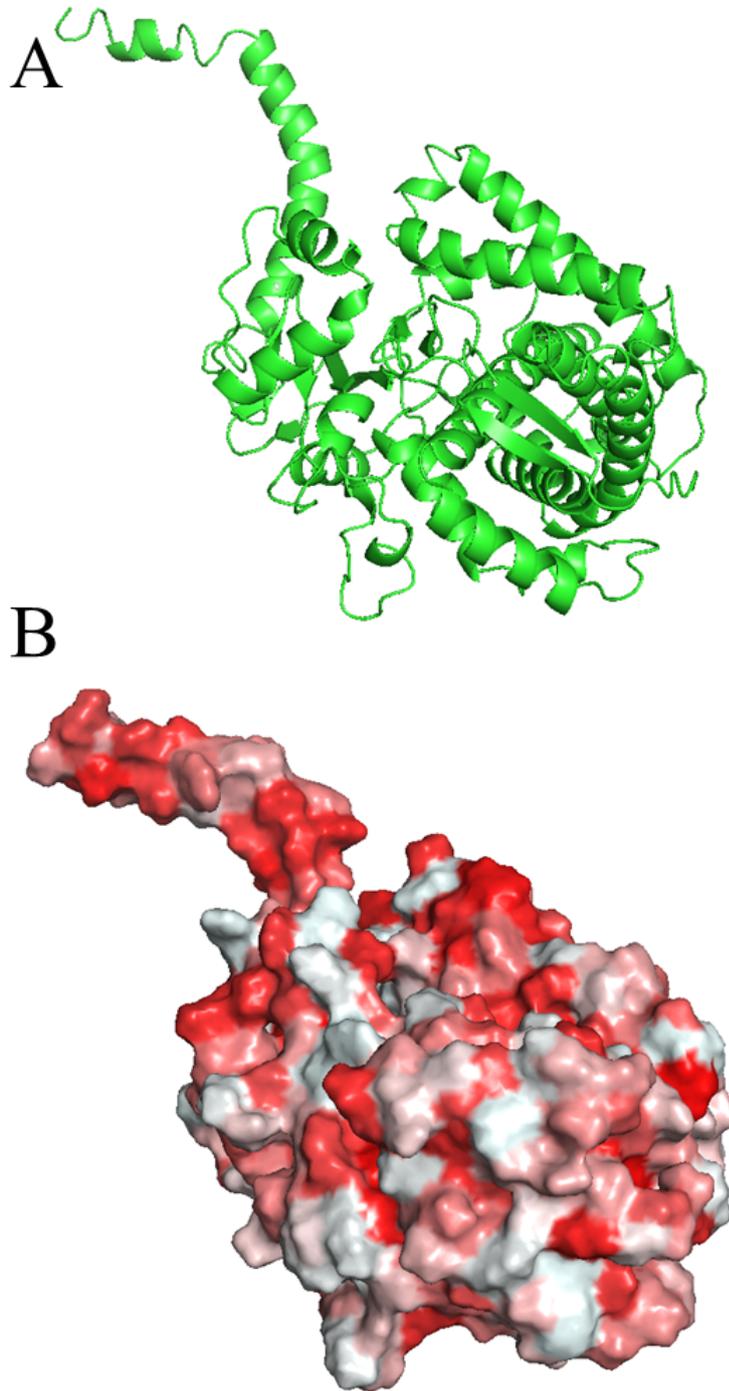


Abbildung 63: Vorhersage der Struktur des Enzyms CDM31323 (A) und Vorhersage von dessen hydrophobe Oberfläche (B) (rot: Hydrophob, weiß: Hydrophil)

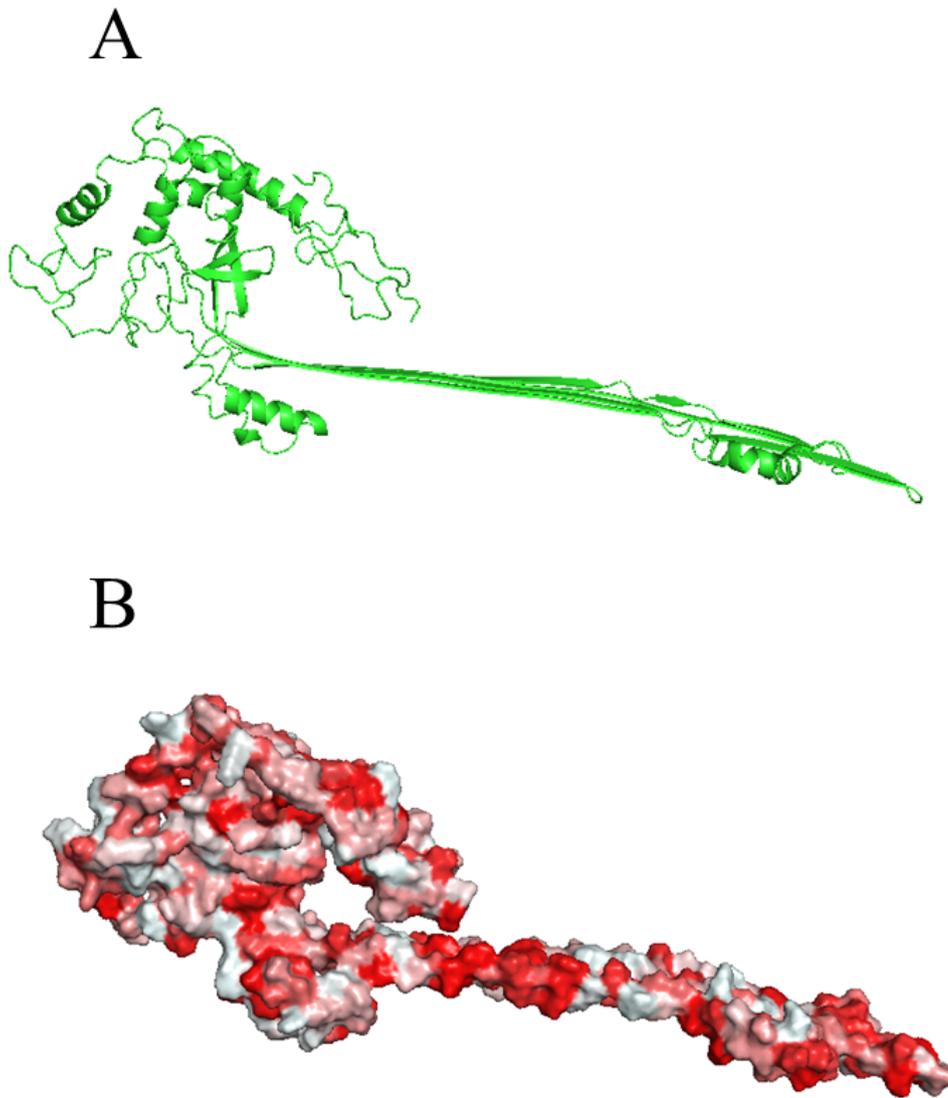


Abbildung 64: Vorhersage der Struktur des Enzyms CDM31324 (A) und Vorhersage von dessen hydrophobe Oberfläche (B) (rot: Hydrophob, weiß: Hydrophil)

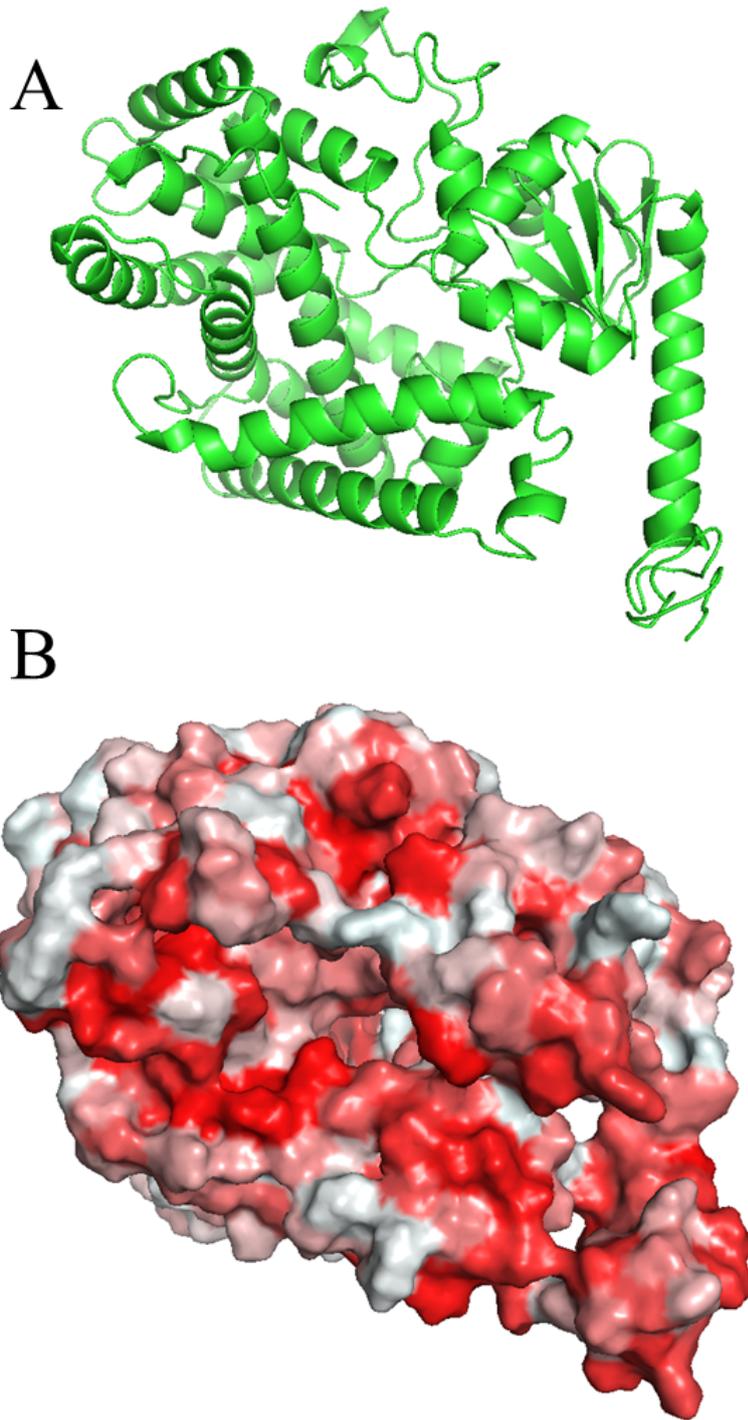


Abbildung 65: Vorhersage der Struktur des Enzyms CDM31325 (A) und Vorhersage von dessen hydrophobe Oberfläche (B) (rot: Hydrophob, weiß: Hydrophil)

9.5 Plasmide und DNA-Sequenzierungen

CDM31314

ATGGCCAATCCGCTCATTAGTAATCACATTGGCAAGCATGGCAAGTACACTCAG
GCCTTCTTGGAGCAGAATGGGCCTGGAGACGCTCGACCTACAGCTCTTGACATT
CTCAAGGACAACGACCGGATCGATAACATGAAGGACAAGGTCTTTCTTCTCACC
GGGTCCTCTGGAGGAATTGGCATTGAAACTGGTCGTGCGCTCGCCGCAACTGGT
GGTAAAGTGTATCTTGGCGTTCGGGATTTGGAGAAGGGAAAGCAAGCTCTGGCA
GAGATACTTGAACCCGGTCGTGTGGAGCTGCTTGAGCTAGACGTTGGCTCAATG
GAAAGCGTCCGCACCGCGGCCAAGACCTTTCTGTCCAAGTCAACCCAGCTCAAT
GTCTTGGTCAACAATGCGGGGATCATGGCATGCCCAGAGGCGAAGACAGTGGAC
GGCTTCGAGTCGCAGCTTGCAATCAACTATCTCGGCCACTTCCTTCTCTACAAGC
TACTCGAGCAGACGCTCTTGTCCAGTTCACACCTGAGTTCCAATCCCGCGTCGT
CAACGTCTCTTCCGCCGGCCATCACATGAGCTCTGTTGTGCTCGACAACATTAAC
CTTGAGGGTGAGTACGAGCCGTGGAAGGCATATGGCAATGCCAAGACAGCTTGT
ATTTGGATGACGAACGAGATCGAGCACCGATACGGGTCAAAGGGTCTGCACGGC
CTCTCGTTGATGCCTGGTGGTATTGCCACAAGCCTACAGCGCCACGTCGACCCGG
AAACGTTGAAGGAGTGGGGTTCAAGTGAGTTTGCGCAAAAGTATGCCAAGAGCT
CGGCTCAGGGCGCTGCCACAACCATAACGGCTGCACTTGGTAAGGAATGGGAAG
GCAAGGGTGGTGTCTATCTGGAGGATTGCCAGGAAGCTGGCCCGGTCCCCGAGG
GTGGTACACTGGCGGTTCGGTGTTCACCCACACGCCTTCGATCCGGAGGGCGAGA
AGAAGTTGTGGGATTTGTCTCTCAAGATGTTGAACTTGTCAGAGTAG

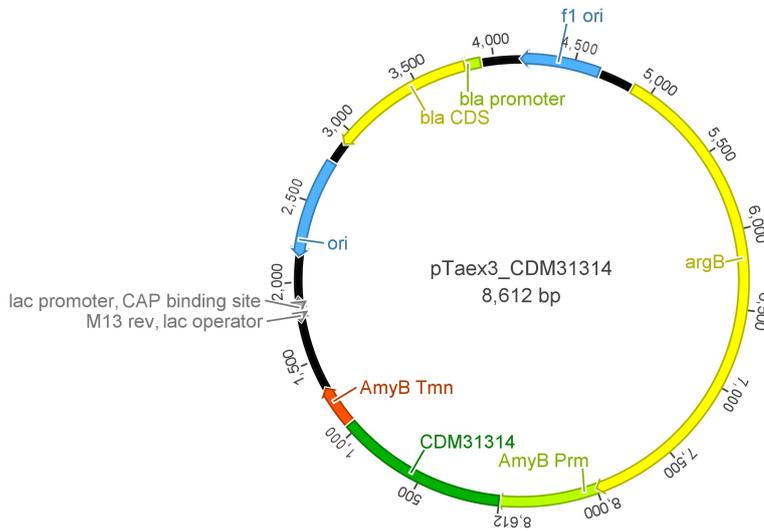


Abbildung 66: Plasmid pTaex3 mit dem Insert CDM31314

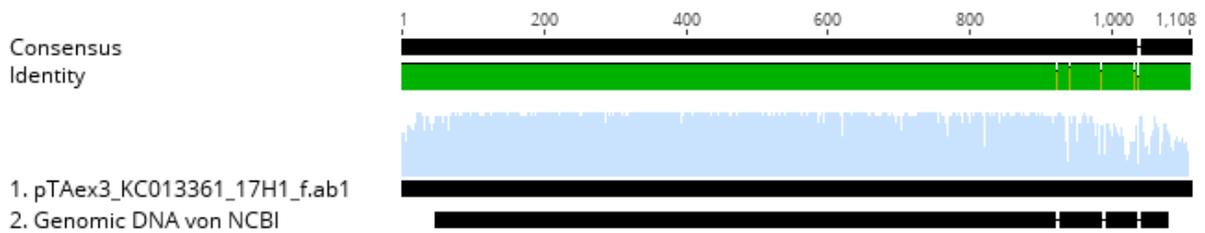


Abbildung 67: Alignment des Plasmids pTaex3 mit dem Insert CDM31314 (Dateiname: 1857743)

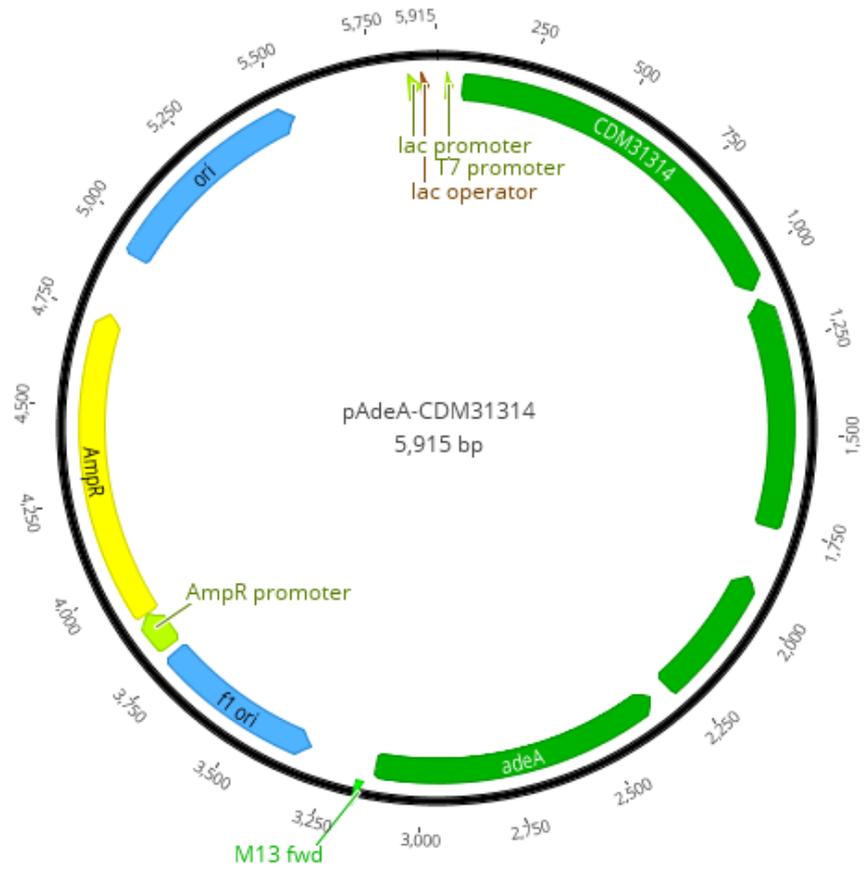


Abbildung 68: Plasmid pAdeA mit dem Insert CDM31314

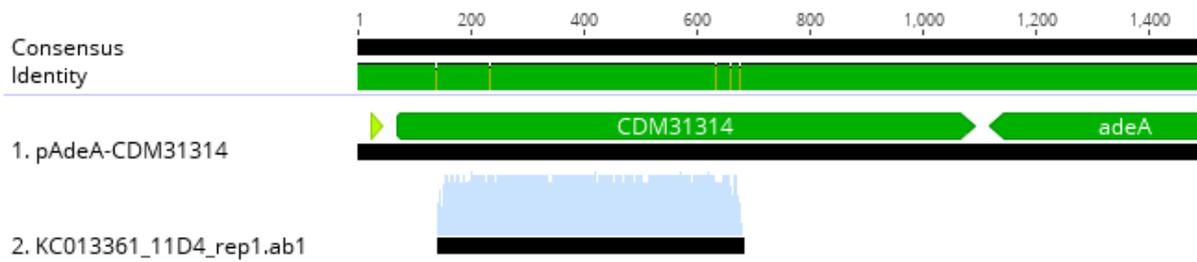


Abbildung 69: Alignment des Plasmids pAdeA mit dem Insert CDM31314 (Dateiname: 1889128)

CDM31315

ATGGCTACYTCAACAGAAACCATTTCTTCCCTGGCCCAACCGTTCGTGCACCTTG
AAAACCCTATCAATAGCCCTCTGGTCAAAGAGACAATCAGGCCAGAAATGACA
CGACGATCACTCCGCCTCCTACTCAGTGGTCGTACCTTTGCCATCCACGAGTGAA
GGAGGTACAGGACGAAGTCGATGGATACTTCCTGGAGAACTGGAAATTTCCCAG
CTTCAAGGCTGTTTCGCACCTTCTTGGATGCCAAGTTCTCAGAGGTTACTTGTCTTT
ACTTCCCTCTTGCACCTGGACGATCGCATCCACTTTGCCTGCCGACTGCTGACCGT
TCTCTTCCTTATCGATGATGTTCTTGAGCATATGTCTTTCGCGGATGGAGAAGCC
TACAACAACAGATTGATCCCGATATCGCGTGGAGACGTGCTCCCGGACCGAACC
AAGCCAGAAGAGTTCATTCTCTATGACCTCTGGGAAAGCATGCGCGCCCATGAT
GCGGAGCTGGCCAACGAAGTTCTTGAGCCGACTTTCGTGTTTCATGCGCGCGCAG
ACAGATCGAGCGCGTTTGAGCATCCATGAATTGGGGCATTATCTCGAGTACCGT
GAGAAGGATGTAGGCAAGGCGTTGCTTTCGGCTCTAATGAGATTCTCGATGGGA
CTTAGACTCAGTGCAGATGAGCTTCAGGATATGAAAGCCCTTGAAGCCAACTGT
GCCAAGCAGCTTTCTGTAGTCAATGACATATACAGTTATGACAAGGAAGAGGAA
GCGTCTCGGACTGGACACAAGGAGGGAGCCTTCCTTTGTTTCAGCTGTGAAGGTT
CTGGCGGAGGAGTCCAAGCTTGGTATACCCGCAACGAAACGCGTGCTTTGGTCT
ATGACTCGGGAGTGGGAGACTGTGCATGACGAGATCGTGGCAGAGAAGATCGC
ATCCCCAGACGGCTGCTCTGAAGCTGCCAAGGCGTATATGAAGGGCCTAGAGTA
CCAGATGAGCGGCAATGAGCAGTGGAGCAAGACCACGCGTCGCTACAATAA

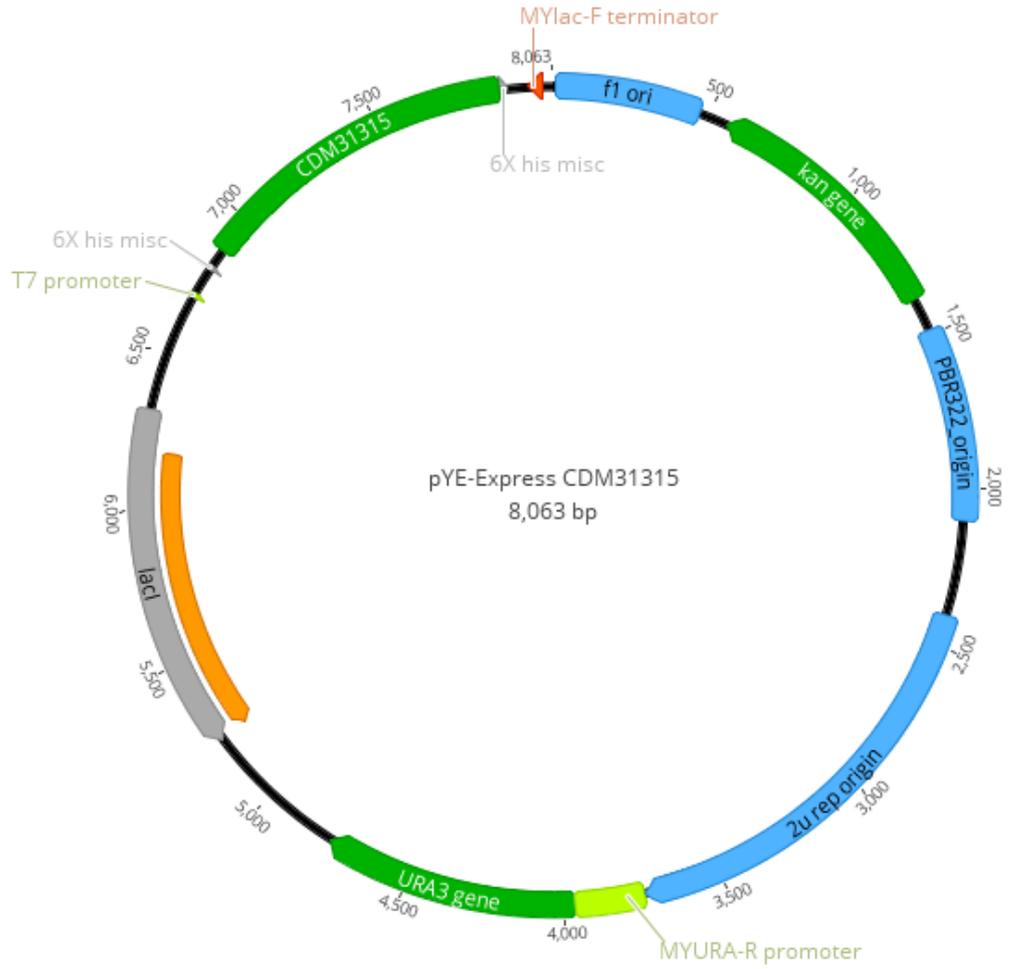


Abbildung 70: Plasmid pYE-Express mit dem Insert CDM31315



Abbildung 71: Alignment des Plasmids pYE-Express mit dem Insert CDM31315 (Dateiname: 1818922 und 1819811)

CDM31316

ATACCATGGGCAGCAGCCATCATCATCATCACAGCAGCGGCCTGGTGCCGC
GCGGCAGCCATATGGCTAGCATGACTGGTGGAAATGCTTTCTCTTAAAGCTTTTTT
GGCCCTTTCTCTGTCTATTCATCTTAGCCAGGGTCTTGTGGCTAGCGTCTCGCACC
GTCGCGCTAATGCATGCACTGAGCTCTCACGAAGCTACCCTGACAGTACCATTC
ACCCTGGATCTTCAGTCTTTGCCGAAGATGTAATTGAGCCCTGGTCTCAGACTTG
TCAAACACTACGCCACGTGTGTTTTTGTCCAGCTTCGGCCGAGGAAGTAGCCGGT
GGCTTGGCTATCCTTCGTAAAGCCGACCAGACCTTTGCTGTTTCGCACCCAAGGGC
ATATGCCCATTCCTGGCGCTGCCGACATCAGCAATGGCGTGCTCATGGTTACCAC
TAGCCTGAATAGCGTACAGTACGCAGACGACTCTAAATCTGTTGTCCAGATTGG
CGCAGGAAACCGTTGGCTGGACGTTTACAAAGTGCTTGCCAAAGACAACCTTGC
CGTTGTCGGTGGACGCTTTGGACAGGTCGGAGTGTCTGGCCTTCTGCTTGGTGGA
GGTATCTCTTATTTCAACAGCGACCACGGTTGGGGAGCGAACAGTGTCGTCAAT
TACGAAGTTGTGCTCGCCAACGGTACTGTATGCGCGGCAAATGCGCAACAGAAC
TCCGACTTGTACTGGGCCTTAAAGGGGCGGTTCTTTCAACTTTGGTATTGTCACAC
GTTTCGATTTGGCAACCTTTTCGGTTCATACATGTGGGGGGGGTAGCGCTTTCT
ACGACGCCTCGGCTTTGGATCCCTTGGTCAACGCATACGCAAGCTACGCTGTGCG
ATCCGGTGGTTCAGCGATCCTGCCGGGCTTTGTTAGCAGCCGGATCTCAGTGGT
GGTGGTGGTGGTGTCTCGAGTTCATGCTGGGCTGTTGATGAGCTTGAAGCCGCCA
GGAGTCAAAGTTTGAAGACCTGGTCTGGATCATAGCTCTCAGCGATCTCCCGC
AGTTTCGGCAAAGCTGTTCCGTTTCGAGAACTTCTGGAAGATGTCCTTGGTCTGAG
TGGGTGCTGCGTCGTTCAAGTAAACAAAATCATAGTAAAGGCCCAACTTCTTCG
CCCTGTTGTCGAGCTCATCGATCATGTCTTGGGAAGAACTTGTAGATTATCTCATC
ATCCTTGGCATCGGCCAGTTACCGCCGTACAGAACAGCCAGAACCCCGTTGCC
GAGTGGGTCGTAGAGCCCTATCGGATCTCCACCCGAGGCTTTTGC GGCTCTGATC
ATACCAGGGGTGAAAAGCTGATAGGTATTGGTGACGCTGAGATCCGTCGTGGTC
TTGATCTGTGGGTTTGTGCAATCACGTCAAGAAAGTCTGGTTGACCAAGTACA
CTGCCTCAGCGCTGGAAGCCAAAGCAGTGGACGAAAAAAGCTGTCTCCGATTC
CTACTCCAAAGTTCACAGGAGTCGTGTCGTTCTCCAGGCCCAGAATTGTCTTTCC
AACACGGAAGTCCTGGAATGTAGAAGGTATATCGGTGAAGTTCTTGAGAGCAGC
AGGTGCCGGGTCGTACCTCTGTGCATATAGATAACCATAGCCCGATACTCGCCA
GTAGTCACGTTGTACAGGATCGAGGGATCAGAATGAGCTGCAGGATCGCTGGAA
CCACCGGATGCGACAGCGTAGCTTGCATATGCGTTGACCAAGGGATCCAAAGCC
GAGGCGTCGTAGAAAGCGCTACCCCCCACATGTATGGAACCGAAAAGGTTGCC

AAATCGAAACGTGTGACAATACCAAAGTTGAAAGAACCGCCCTTTAAGGCCAG
TACAAGTCGGAGTTCTGTTGCGCATTGCGCGCATAACAGTACCGTTGGCGAGCA
CAACTTCGTAATTGACGACACTGTTTCGCTCCCCAACCGTGGTCGCTGTTGAAATA
AGAGATACCTCCACCAAGCAGAAGGCCAGAMACTCCGACCTGTCCAAAGSGTCC
ACCGACAACGGCAAGGTTGTCTTTGGCAAGCACTTTGTAAACGTCCAGCCAACG
GTTTCCTGC

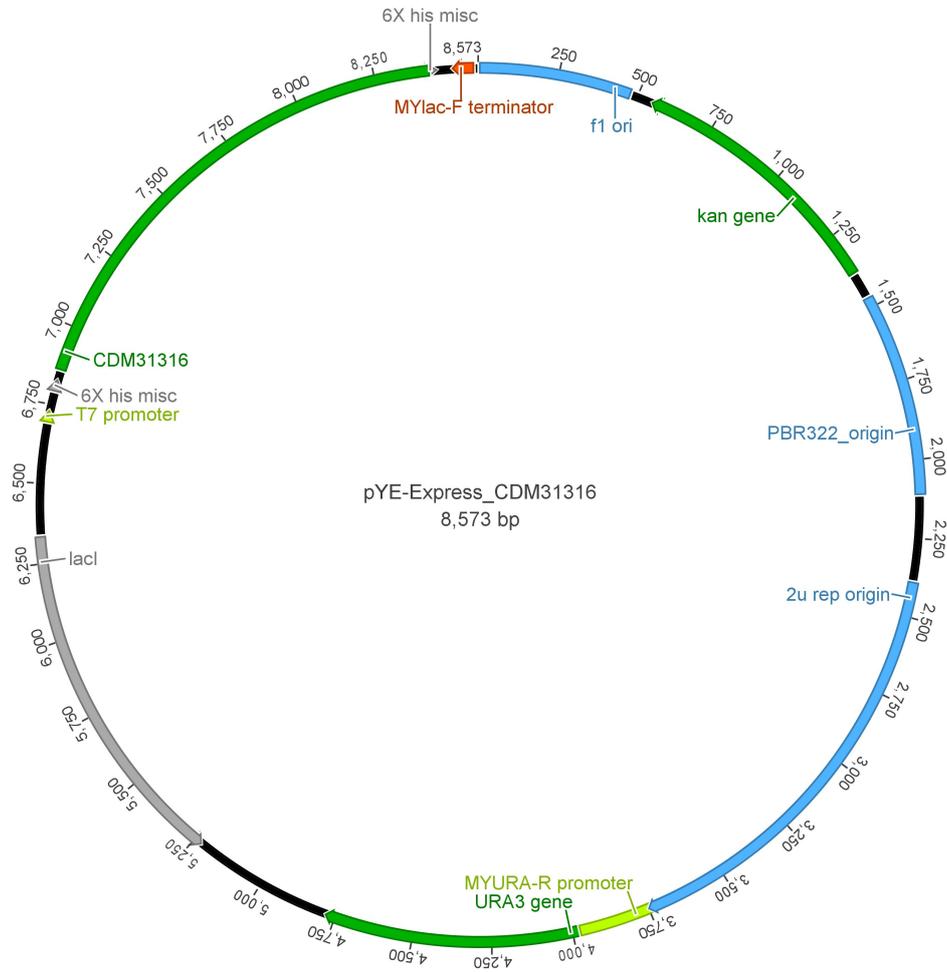


Abbildung 72: Plasmid pYE-Express mit dem Insert CDM31314

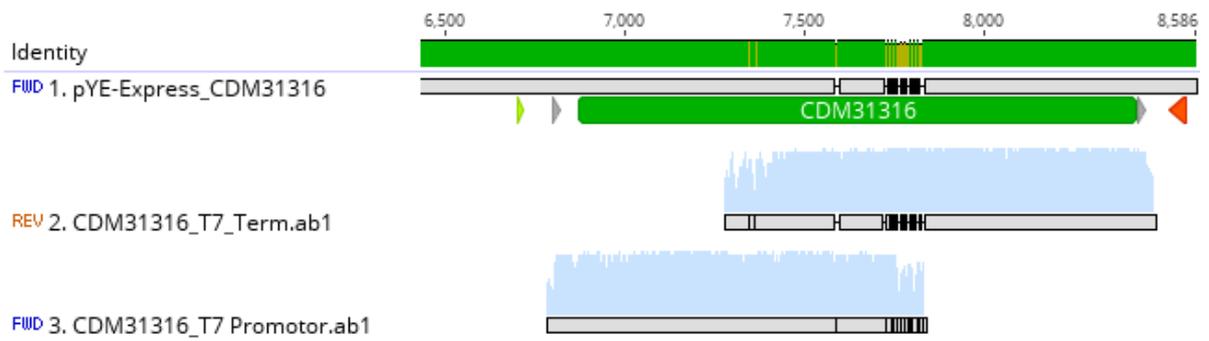


Abbildung 73: Alignment des Plasmids pYE-Express mit dem Insert CDM31316 (Dateiname: 1818922)

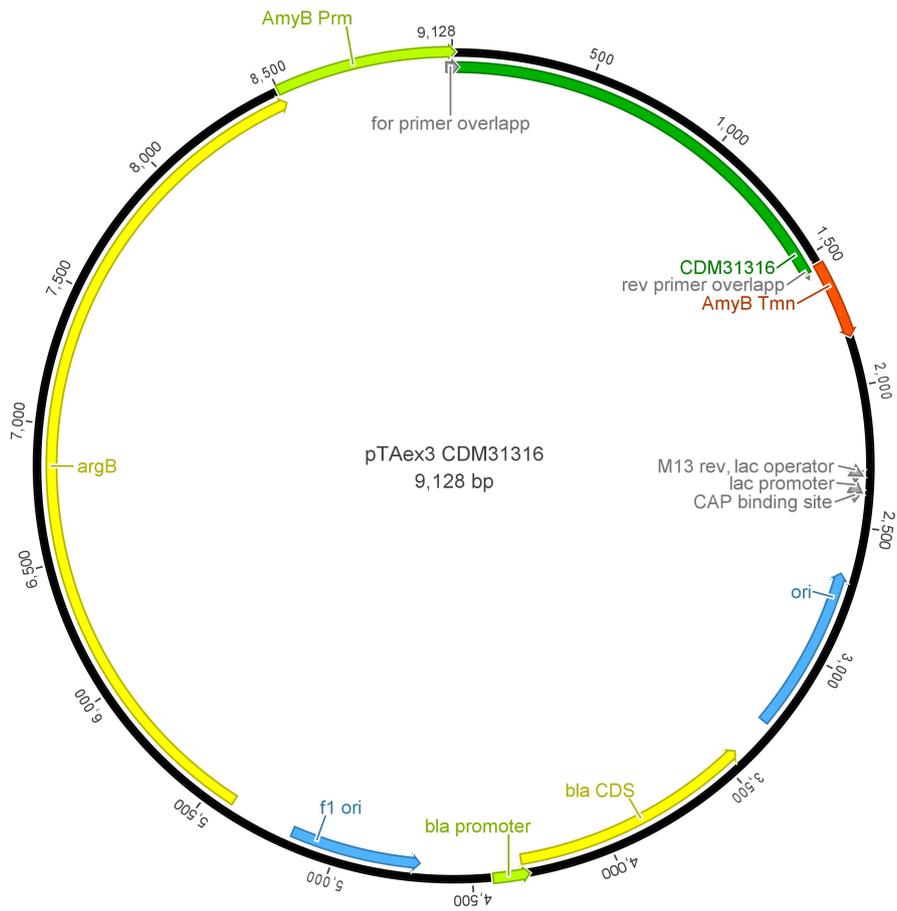


Abbildung 74: Plasmid pTAex3 mit dem Insert CDM31316

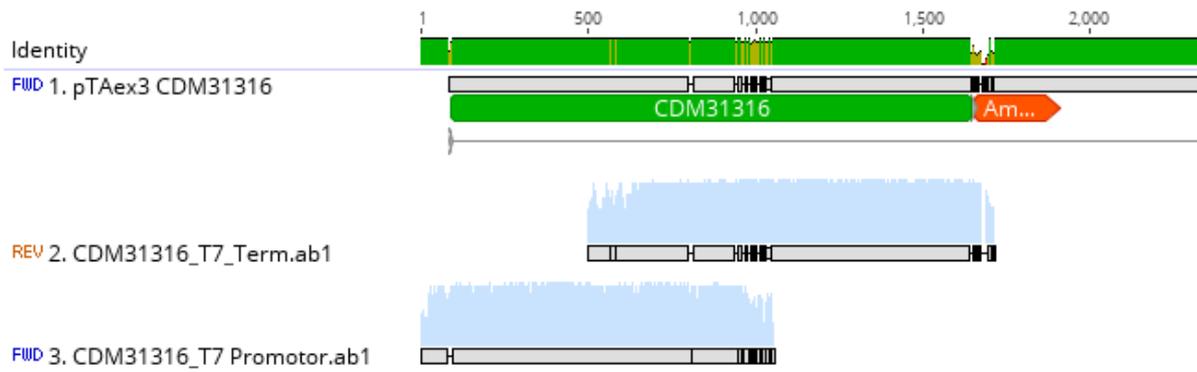


Abbildung 75: Alignment des Plasmids pTaex3 mit dem Insert CDM31316

CDM31314 und CDM31316

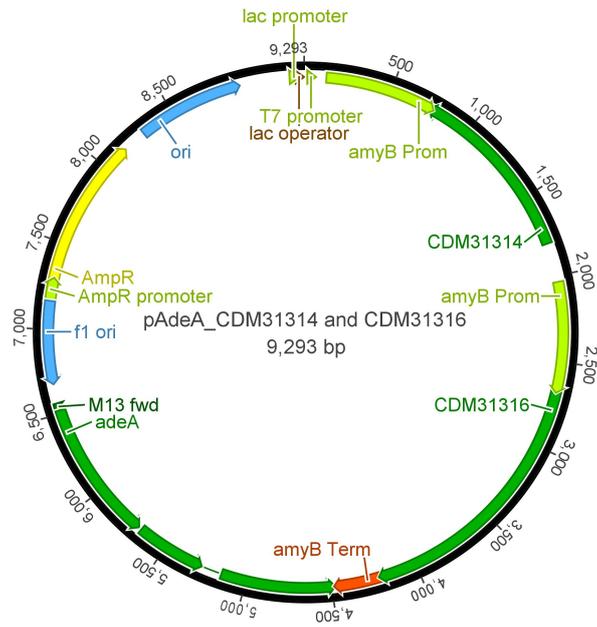


Abbildung 76: Plasmid pAdeA mit dem Insert CDM31314 und CDM31316

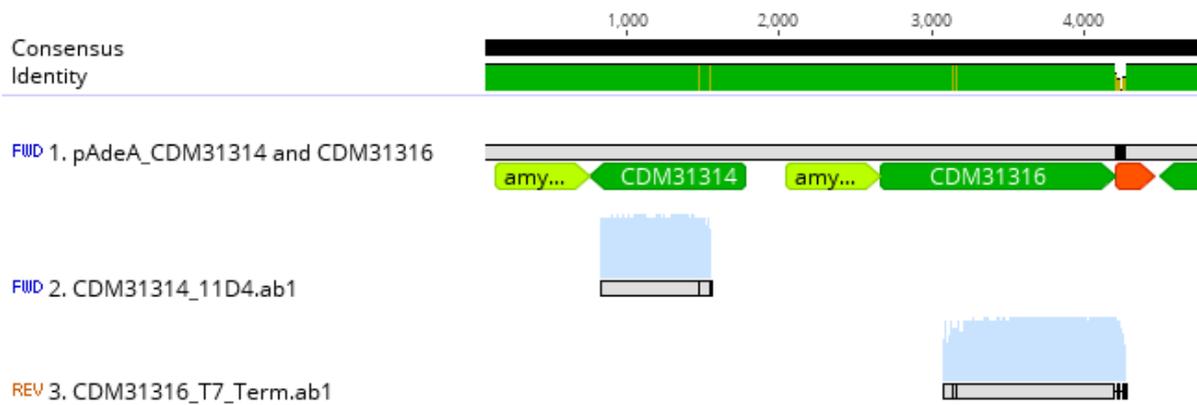


Abbildung 77: Alignment der Sequenzierung des Plasmids pAdeA mit den Inserts CDM31314 und CDM31316 (Dateiname: 1889128 und 2334580)

CDM31317

TACCTGAAGTCTGCTGTAGCTTGCTGCTTTTTGGTCAAGTCAGTGTTCCGCCAGC
CAAACCAGACCCGGCCGCAGATCAGCCAACTTTTCCTCCAATTCAGTGTAGTGTTCC
TCCAACGTCAAATTGTGCGCCCGTTCCACTTGCTTTCCAGATCTAGCACATTC
TCTTTGCCGTAAGTCTCAACCATCCGTGGCTGACGGGCCACGGCAGAATAAACC
ACTGCCAGACCCACCATGTGAGCAGAACTGACGGGCAGTCCGGCTGCCATGAGC
GGCCCGGCAATATCCATGGGGAGTAGCTTCGTGATGGTTGCCGCTGGCGCAACT
GCATTGATTGAGATATCGAAACGGGGGAGCGTCGAAACGAAAGAACGAACGAG
ACCGACCAGACCCGACTTGATAGCACTATACACCGGCAAGTTCTGTTCAGGGCG
GTATCCAGTCGCACTAGCAGTGATCACAACGGAGCCACCCTTCCCTTGTTTTCGC
ATGTAGCTGACCGCCAGTTTGGTAAACATGACGGTACCTTTGAAATTGACGTCTA
CCACCGCGAATCCAGGCTCCTTGAGTTCGCCCTGCTCGTCAAAGTATCCTCGAA
GTATGGCTGTTCTTCGGAGACGCCAGCGTTGGCCACGGCAATGTCGACATGGCC
TGCTTGGGCAAAGCAGCTTTGAGTTCAGCCCAAGATGTGATGTCGGCCTTGAT
GAAAGTCGAATTTTCAGGCGCTTCGCCACTGTCGGGAGGGTTGCGGTCAAACAG
GAAGATTTTGGCTCCGGCTCTTGCAAAGATATTTGCAGCGGCAAGCCCAATACC
GGAGGCTCCGCCGCTAATGACGACCACTTTGCCGTCGAGCCGCGGGATGTCTTC
TTCTTTGATGTTGAGAGATGTCATAGTAGCTCTTGGGGGTTGAACTGAGACGTGG
TGGCACCTTAATGTATCCAAGTGGAGCAGTAAAGGTATAGATGCTGGCTGCCAT
CGGGGAATCAT

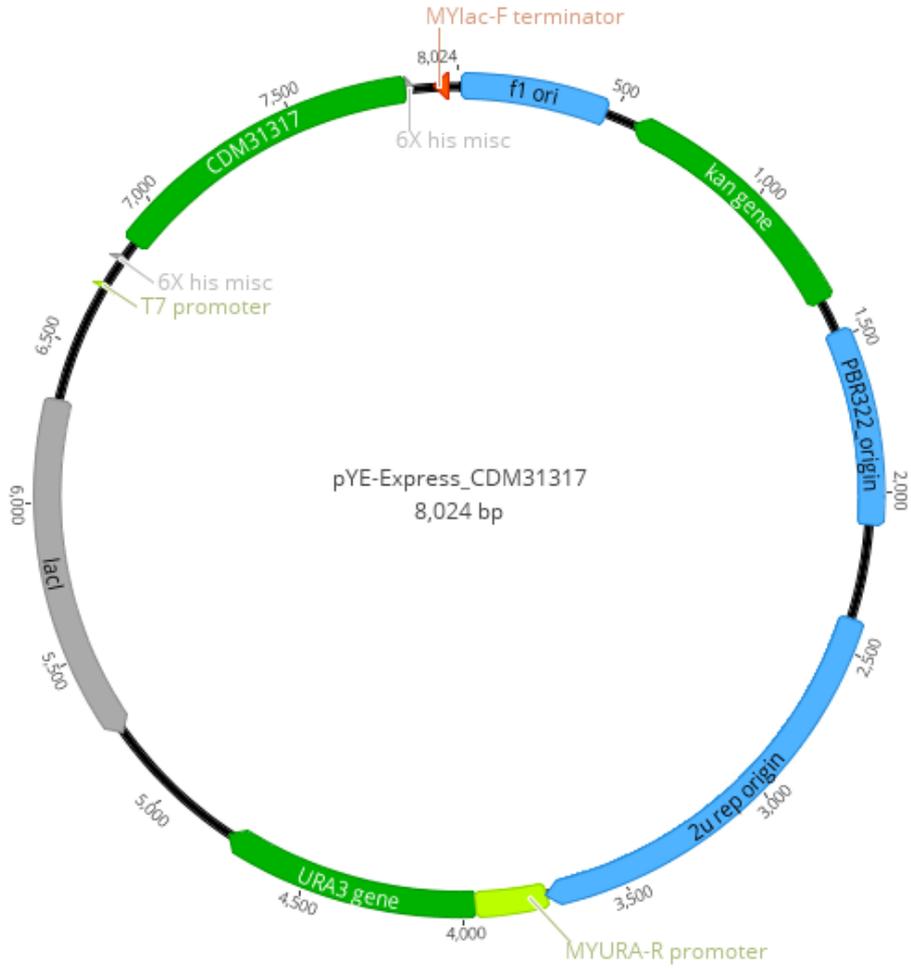


Abbildung 78: Plasmid pYE-Express mit dem Insert CDM31317

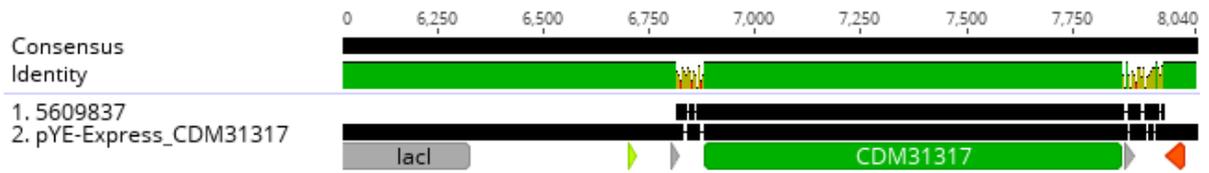


Abbildung 79: Alignment des Plasmids pYE-Express mit dem Insert CDM31317 (Dateiname: 1819811 und 6008782)

CDM31318

ATGGCCGTGATCTTCTCCTCTTCTGCTCTCGATTCTCACACTCATGTTGATAAACA
CCTCGTTCGACGACCAATCCGCGATCTCGAGAACAACGTCGATATGCTGGATCA
CCTTTCTCGGGTACTTACACTTAGCTACCAATACCATGCGCTCGGAACAGCAATC
GCCTTGTTGCGCTGCGCTTGCGCATATGCCCTGGTTGCACCTCGACAACCGCCAA
AATCCCCGCTCCACAGCTTTACGACGAGACCGGACCAATCGATCTCATAGCATT
GGATAAGACAATTAGGfGAAGGATTTTCAGAATTACAAGGGTAAATACTTCACCT
TGAAGGAGGCCCATGGCGAGACCGTCATCTTGCCGACTAAGTTCATGGAAGAAC
TAAAGGCTCTACCCGACAATATGCTCAATCTAGATGACGAGATTGATGAGCGGT
TCCTGTCCGAACACAGCCTTTTCACGACAACGTCTGTGGGCGGAAGGATCTCGA
CTGTGGTGAACAGTGTCAAGAACGAGCTCACAAAGACTCTCGGTCACCTGATGG
GCGATATACATGAAGAAGTTGTGTACTCCTTCCAAGAATTGATCCCACCTTGCGA
CGACTGGACCGAAATTGACATCCAAAGTAAGCTTGTTTCGCATCGTCGCATTAGT
GTCTGGCCGGATTTTTGTGGGCCTTCCAATGAGCCGTAACCAGGAATACCTAGAT
TGCATCATCGAGTTCACACTCAATGTTTTCTTCGCTGTACCTGAAATCCGGGCAT
ACCCGCGGCTACTTCGTTGGACCTCACGGTATCTCAACACCAAAGTTCGAGCAGT
GCACAAATCACTGGCTACCATGAGACGCTTGATGGCGCCCATCATCGCTGGCAC
CAAACAGCAGCTTGAAATGGGAACCGGGCCTCACAATATGTGTGCATGGAACAT
CAAGAACAGTAACCAGAAGGAACGAGATAGCCTAACATCCAGGCACAGATGC
AGCTAGCGACAAGTATGGCAGCCATTCACACGACTTCGATGACAGTGACGAACG
CAATTTTCGACTTGGCTGCCAGACCCGAGTACCTACAGCCTCTTCGTGACGAGCT
TCAGGACCTGAGAGCGACCGAGCCATTGCCATACCTCAATAAGTCGTCCATGCC
AAAGCTGCGCAAGTTGGACTCGTTTTCTCAAAGAGTCCCACCGCCTTAGTCCGATA
TCTCTGCTGAACATGCGGCGTAAAATCGTTCAACCTATCACTCTTCATGATGGAA
CTGTGCTGCAGCCGGAATGCACATAGCTTTCCCTTTGCACCAAGTTTCGAACGA
TGAGGACTTATGGGAAAATCCAAGCCAGTTCGACGGCTTCAGATTCCAGAAGCT
TAGGGACCTTCCAGGTAACGAGTCCAAATACCAGTTTACGGCGACTGGGACGAA
TAACTTGGACTTTGGCTATGGTGTGCATGCGTGCCAGGTCGTTTTTTTCGCCGCG
AATGAGATTAAGATGATACTTGTACATTTGATCGACAACCTTTGACTTCAAGTTTA
AAGGAGATATAGGGCGACCTGACAGCCTGTGGACACCAGGAGGCTACCATCCC
GATCCAAGTGTGCGAGTGCTCTTAAAAAGACGTCTAAAGGCCTGA

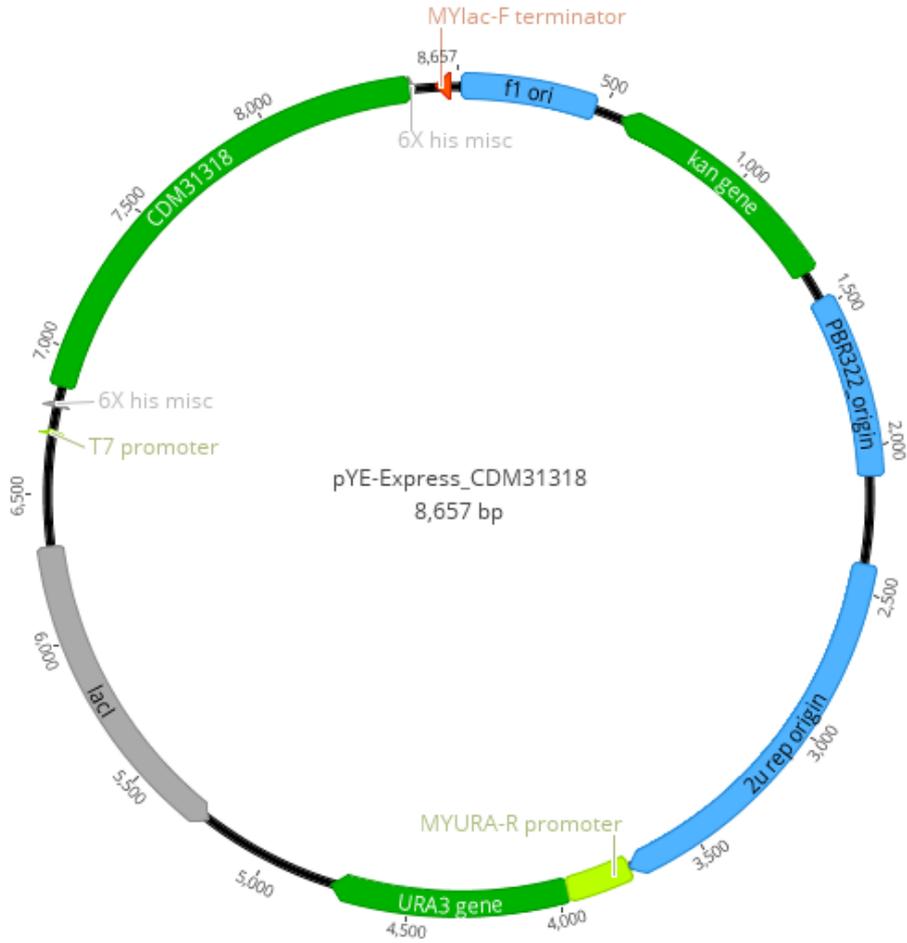


Abbildung 80: Plasmid pYE-Express mit dem Insert CDM31318

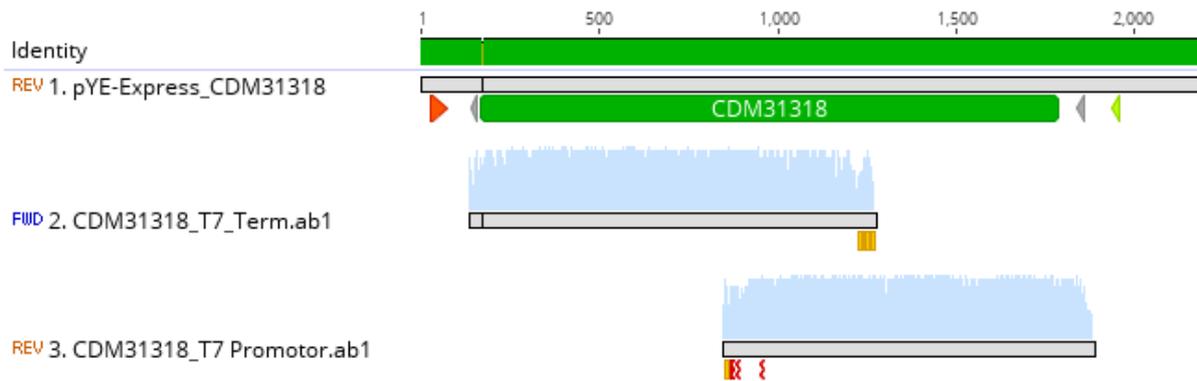


Abbildung 81: Alignment des Plasmids pYE-Express mit dem Insert CDM31318 (Dateiname: 1818922 und 1819811)

CDM31319

ATGGACGCCTCAAAGTTGCCTCTGGGCTCGTTTGTGGGCACGACCCTATTATTGT
TCATACTTTACAAGCTTGTCAAATTGGCGTACTACGTGGGTCAAGCCAAAAAAA
CCGGCCTGCCGTATACTCTTGTGCCCGTACTTGAGACTGAGTTCCTTGAAAAC
CTTGACTCCGCTCATTCGTCCCTTGTTACATCAAGACTGTCTAGAGGCGAGGGC
TGGCCGCGATGGATTTCGCTTTTCGATTCTCGACTGGGCTTGGGAAGAGAAACGC
AGGGTTCACGAGGAGCTCGGTGATGTTTTCTTCTCGTATCGCCTGAGGGTCTCA
TCTGCTACACCGCGGACGCCGACATGTGCTGGGATGTCATGAACAGGCGAAATG
AGTTTCTAAAACCAAGAGATAAATAACAAGGTCCTTGAGCCGTATGGACCGAATG
TTGCAACTACAGAGGGCAAAGCGTACAACCTCCACGTTTCGATTACTGCACCCC
CCTTCAACGATGGCAGCGGAGCTAACGATCTGGTCTGGAACGAGGGCTCCGACC
AAGCACGCGCGCTCATGGAGTCTGGTCCCAGGAAAACACAACCCGCGACCTTT
CACTTGATATCAACCGATTGACTCTGGCCGTCATTTCTACACGGGCTTCGGCAA
AAGATTAGACTTCGAAACTGAAGTTTCTGATCTTCGCAACAAAATTCCTCCGGG
GTACAAGATGAGCCTGCATCACGCGCTGCACCTAGTCACAACGTTTCATGGTCAA
GATTCTTCTCATTCTAAATGGATTATGAAGATGACATCAATGAAGGNAGATCG
CTATCGCGCATGGTGNAGCTCGAGAAAGTATATGCGTGAGATGATCCGGACGGA
GACCGCGAAGCTGAGCAAAGACAGCGAATACCAATCTGCCGACGCAAAGGGGA
ATCTTCTTACATCCGTTCTGCGTGCTTCAGCCTTTGAGGCAAAGGCTGCCGGTGC
AAAGCAAGCCTTCAGCGAAGACGAGGTGCTCGGCAATCTTTTTCTGTACCTGCTC
GCGGGGTATGAAACCACCGCAAACGCCATGACTTACGGCTTCATCACCTTAGCT
CTCAGGCAGGATTTGCAGGACAGGATTATTCAAGAGGTAGATGGGGTTTATGCA
GAGGCAGCTGCTGAAGGACGCGACGTCGCTTAATTACACGGATGACTTCGAGAAA
TTCCAGTACACATACGGCTTTATGTACGAAGTTTTCCGCCTGTACCCTGGTGTTT
GCATTATCACGAAAATGGTCCCAGGATACCACTATCACCGTCTACCCGAAAA
ACAATTCCCCACAACAGCATGTCCTGCCGGCTGAGTGCCGCGTGTACCTCAATGT
CAACGCTGTTCACTACCACGAAAGGTACTGGCCCAGTCCCTGGGCTCTCAAGCC
TGATAGATGGATGGGTACCATAGGGGTCCTCCAAATTCGCGCCCTAACAAGAA
GGTCGTCGCACAGGACAAGTCGAGACAGGTCAGGGGAACGTTGATGACCTTTTC
TGGCGGCGCTCGCGCTTGCCTCGGAAGGAAATTCACACAGTCCGAGTACATCAG
TGTTCTTGCACAGTCTTGGGGAAGTACCGCATTGTGCTCGGCGAAGGCATGGA
CGCGAAAGTAGTGAAGCAGGAGATTGATCATCTGGCAGCGGGTACAGTCACGTT
GGCTCCGCTCAAGTACGTCAAGCTGGCGCTGAAGAAGCGGACAGACGTCAAGA
CTGGCTAG

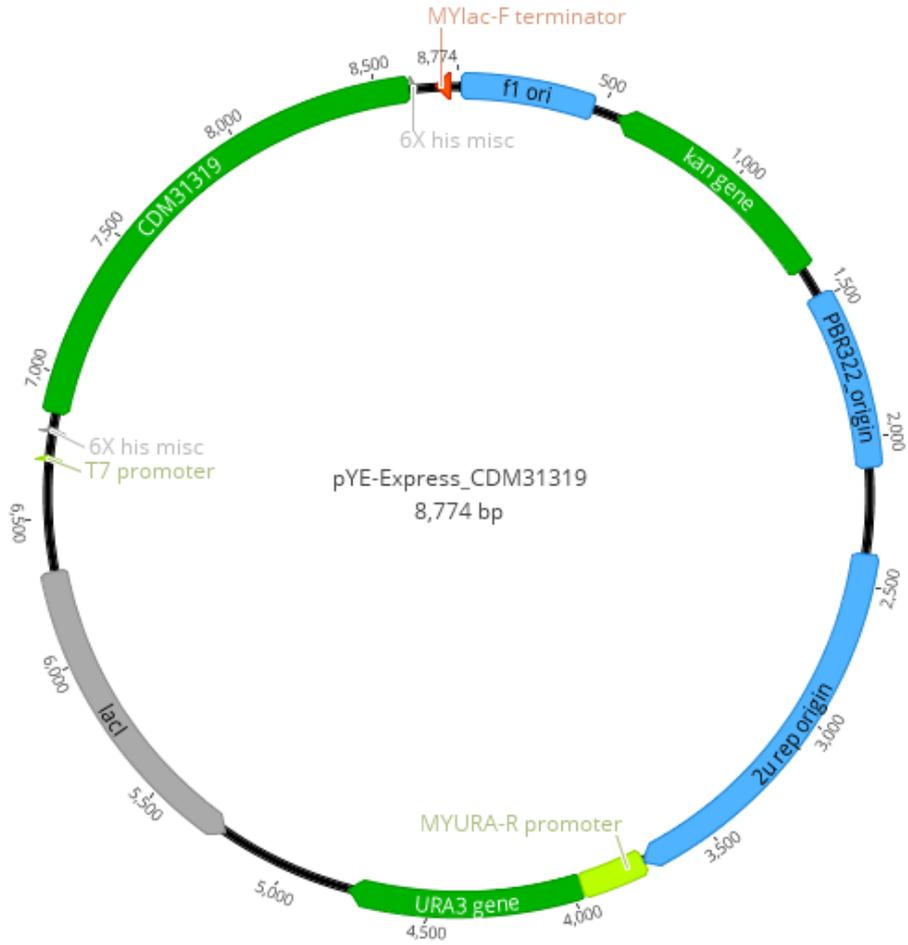


Abbildung 82: Plasmid pYE-Express mit dem Insert CDM31319

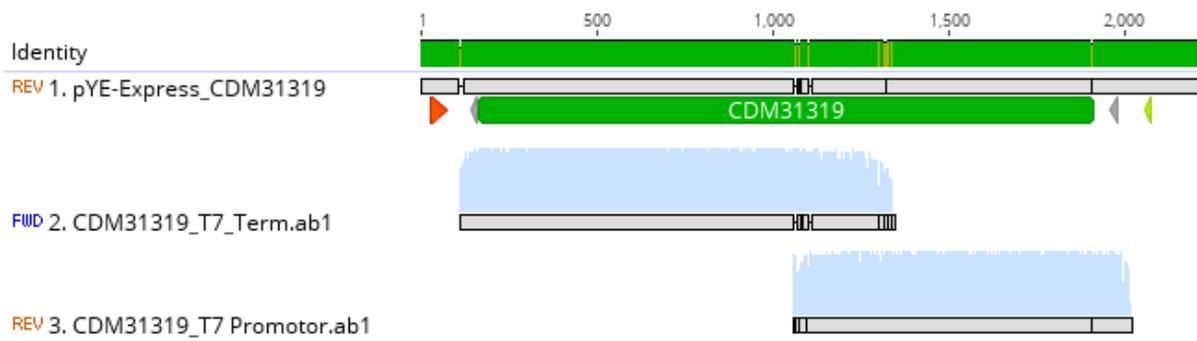


Abbildung 83: Alignment des Plasmids pYE-Express mit dem Insert CDM31319 (Dateiname: 1818922 und 1819811)

CDM31322

ATGTACGAGCTACAACAACATCGAAAGTTCAGTGC GTTGGATGAAATGCTTCCA
GCATTTTATTACTGCTACTTACTTTGCTTTCCTGTTAGCAGCGATAACAGGGCGA
GCACGTCCGAGCTCTTGCAAACCTCCCTATCCTCGCTGGCAGAAGAACGCCCAT
ACCTGACTGGTACAGTCCGAAGGGATATGGAAAGCAGTGTGCGCAAAGGCCATC
TCATCCTCGACATAACCGAATCCCTTCGAAGACCTTCGTATCGTATTCAACGATCT
CACAGGTCCGAAGTCCCAATGGAAGGAGACATATCAGGATCTGAAAGACACCG
GCATGCCGCCACACAAGCTGGATGCAAACCTTGTTAGCACCCCTGACAGCCGGTA
TTGGAGAGACACGGAAAGTCATGTGCGGTGCAAGCCAACCTTTATCCACGGCGGAC
TATTGATTGCCTTTTGCTTCCACCACAATTTTCGTGGACGCATATGGGGCTGGACG
CATTATTGCGAGGTTTTTCAGACCACTGCAATGGGACTGTTGACCTCAAAAATAG
CGCTGATCCAGAGGGGGACGGTACCGATTTCGAGGGGCATAGCAGACCTCCTCGA
CGTTGAACTTTTGAAAAAGCAGTACAAATTCGAGGACCTGGAAAGTGACCCAAA
CCTCTGGCGACTCAACTGCCTCGAGTTCAGGGGGGTTAACGATTTTCGGTGGCCC
GATTTTCATCCCTGCCCTTCTTCCAGTGAGGAAGCCACCAGTCATCTCGAGTATGT
TCTCGTTCAGTTCAGACGCTCTGGCAGAAATCAAAGCTATGGCACAACCGAATC
AAAGCGGAGCGTGGGTGTCGACAAACGACGCGTTGGTGGCCTTTCTGTGGCGAC
ATACCATGAGAGCTCGCTTTCATCATCGAGAACCGAAAGCGAGCCCCCAAACC
GCAAGTCAAACGTGGTGGTGGCACTTGATGGCAGAAAAGACCTTTCTATATCAC
CAACCTACATCGGTAACCTGTCTTTTCCATTGCTTTACGGACCTGCCGATCAATAT
GGTAGGAAGTGAGAGCACCCATCTTGGTGATATTGCGATCAAAGTCAGACAGAC
GATCACCGCGGCCCGAAACAAAACGTTGCTGAAAGCTGTCGTCGGGCTGGCTGC
CACTCACCCAGATTGCCAGACAATCAAGTACGCCAACGACAATCTGGGGCCTGA
CCTGTACGTTACCTCTTGGATTGATCTGCCGTTCTATAAGCTTGAATGGGGCCCA
CTTGGTAAGACCGAGTTCTTCCGCATTCCAGACCGACAATTTGAAAGTCTCTGTT
GCATTTTGCCGCCAAAGGATGGGGTTGTCCAGTTGATTACATCGATGGAGGAAG
ATCATAGCAAACGGCTTCGAAGTGACGCAGAGTTTACTAGATTTGCAACCCATA
GATAG

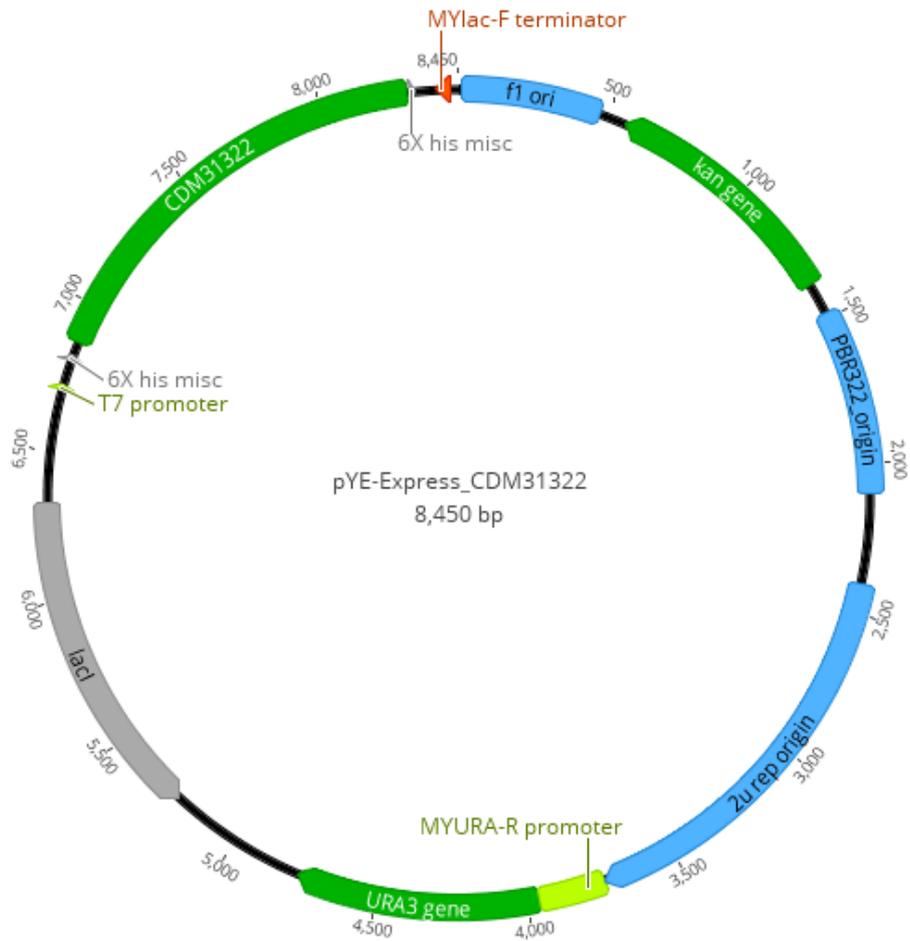


Abbildung 84: Plasmid pYE-Express mit dem Insert CDM31322

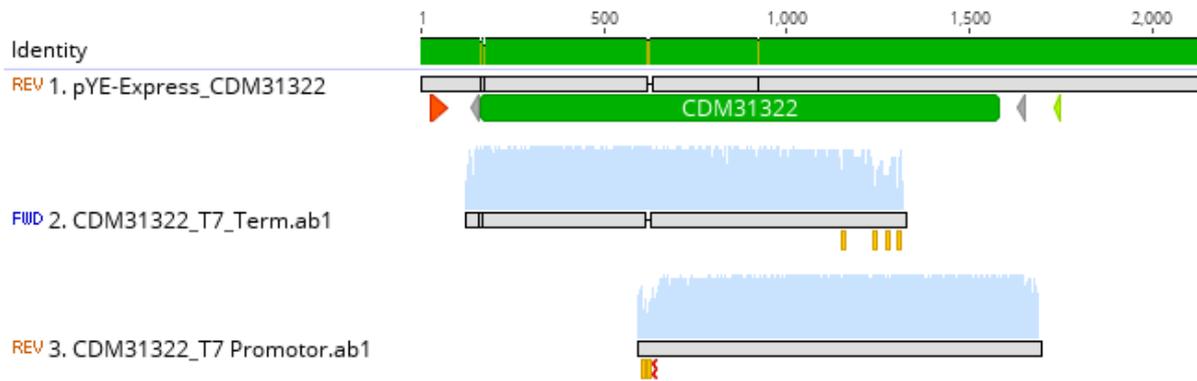


Abbildung 85: Alignment des Plasmids pYE-Express mit dem Insert CDM31322 (Dateiname: 1818922 und 1819811)

**9.6 Kristallographische Analyse von
4 α R,5S,7S,8 α S)-8 α -hydroxy-4 α ,5-dimethyl-7-(prop-1-en-2-yl)-octa-
hydronaphthalen-2(1H)-on**

Tabelle 10: Kristallstruktur der Probe 4842f_ pl.

Parameter	Daten
Identifizierungsnummer	GDIC008, EDK01 // GXray4842f_ pl
Kristallhabitus	clear colourless plate
Geräteart	Bruker X8-KappaApexII
Summenformel	C ₁₅ H ₂₄ O ₂
Molekulargewicht	236.34
Temperatur in Kelvin	100
Kristallsystem	Monoklin
Raumgruppe	P21
a/Å	8.0528(6)
b/Å	6.4872(5)
c/Å	13.3867(10)
α /°	90
β /°	106.878(4)
γ /°	90
Volume/Å ³	669.20(9)
Z	2
ρ_{calc} g/cm ³	1.173
μ /mm-1	0.075
F(000)	260.0
Kristallgröße/mm ³	0.22 × 0.08 × 0.08
Absorptionskorrektur	empirisch
Tmin; Tmax	0.5545; 0.7459
Radiation	MoK α (λ = 0.71073)
2 Θ Bereich der Datensammlung/°	5.32 to 55.982°
Vollständigkeit von Theta	0.995
Indexbereich	-10 ≤ h ≤ 10 , -8 ≤ k ≤ 8, -17 ≤ l ≤ 17
Gesammelte Reflektionen	21044
Unabhängige Reflektionen	3242 [R_{int} = 0.0670, R_{sigma} = 0.0517]

Tabelle 10: Kristallstruktur der Probe 4842f_pl.

Parameter	Daten
Daten/Beschränkungen/Parameter	3242/1/159
Goodness-of-fit auf F^2	1.079
Final R Index [$I \geq 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0436$, $wR_2 = 0.0930$
Final R index [Alle Daten]	$R_1 = 0.0484$, $wR_2 = 0.0976$
Größter Unterschied zwischen Peak/Loch/ $e \text{ \AA}^{-3}$	0.27/-0.20
Flackparameter	-0.3(15)

Tabelle 11: Bindungslänge der Probe 4842f_pl.

Atom	Atom	Länge/Å	Atom	Atom	Länge/Å
O1	C1	1.224(3)	C4	C15	1.531(3)
O2	C3	1.433(3)	C5	C6	1.539(3)
C1	C2	1.502(3)	C7	C8	1.525(3)
C1	C6	1.501(3)	C8	C9	1.539(3)
C2	C3	1.543(3)	C8	C11	1.513(3)
C3	C4	1.553(3)	C9	C10	1.539(3)
C3	C7	1.538(3)	C10	C14	1.533(3)
C4	C5	1.545(3)	C11	C12	1.505(3)
C4	C10	1.563(3)	C11	C13	1.320(3)

Tabelle 12: Bindungswinkel der Probe 4842f_ pl.

Atom	Atom	Atom	Winkel/°	Atom	Atom	Atom	Winkel/°
O1	C1	C2	122.36(19)	C15	C4	C10	109.70(17)
O1	C1	C6	122.3(2)	C6	C5	C4	115.09(17)
C6	C1	C2	115.35(18)	C1	C6	C5	112.00(16)
C1	C2	C3	113.21(17)	C8	C7	C3	111.88(17)
O2	C3	C2	107.51(16)	C7	C8	C9	108.54(15)
O2	C3	C4	107.83(16)	C11	C8	C7	114.23(17)
O2	C3	C7	109.00(16)	C11	C8	C9	111.31(17)
C2	C3	C4	111.16(16)	C10	C9	C8	112.81(17)
C7	C3	C2	109.39(17)	C9	C10	C4	112.45(16)
C7	C3	C4	111.81(16)	C14	C10	C4	115.20(18)
C3	C4	C10	111.41(16)	C14	C10	C9	110.40(17)
C5	C4	C3	108.90(17)	C12	C11	C8	115.37(19)
C5	C4	C10	107.52(17)	C13	C11	C8	123.9(2)
C15	C4	C3	110.71(17)	C13	C11	C12	120.8(2)
C15	C4	C5	108.50(16)				

Tabelle 13: Wasserstoffbrücken der Probe von 4842f_ pl. ($1^11-X, -1/2+Y, 1-Z$; $12^12-X, -1/2+Y, 1-Z$)

D	H	A	d(D-H)Å	d(D-A)Å	D-H-A/°
O2	H2	O1 ¹	0.84	2.864(2)	173.5
C6	H6A	O1 ²	0.99	3.633(3)	174.7

Tabelle 14: Torsionswinkel der Probe von 4842f_pl.

A	B	C	D	Winkel/°	A	BC	D	Winkel/°	
O1	C1	C2	C3	131.9(2)	C4	C5	C6	C1	-48.8(2)
O1	C1	C6	C5	-135.8(2)	C5	C4	C10	C9	-70.9(2)
O2	C3	C4	C5	-172.18(16)	C5	C4	C10	C14	161.38(17)
O2	C3	C4	C10	69.4(2)	C6	C1	C2	C3	-49.9(2)
O2	C3	C4	C15	-53.0(2)	C7	C3	C4	C5	68.0(2)
O2	C3	C7	C8	-61.6(2)	C7	C3	C4	C10	-50.4(2)
C1	C2	C3	O2	171.91(16)	C7	C3	C4	C15	-172.77(18)
C1	C2	C3	C4	54.1(2)	C7	C8	C9	C10	57.7(2)
C1	C2	C3	C7	-69.9(2)	C7	C8	C11	C12	-164.21(18)
C2	C1	C6	C5	46.0(2)	C7	C8	C11	C13	15.3(3)
C2	C3	C4	C5	-54.6(2)	C8	C9	C10	C4	-53.0(2)
C2	C3	C4	C10	-172.99(18)	C8	C9	C10	C14	77.2(2)
C2	C3	C4	C15	64.6(2)	C9	C8	C11	C12	72.4(2)
C2	C3	C7	C8	-178.86(16)	C9	C8	C11	C13	-108.0(2)
C3	C4	C5	C6	53.3(2)	C10	C4	C5	C6	174.14(17)
C3	C4	C10	C9	48.3(2)	C11	C8	C9	C10	-175.79(18)
C3	C4	C10	C14	-79.4(2)	C15	C4	C5	C6	-67.3(2)
C3	C7	C8	C9	-59.7(2)	C15	C4	C10	C9	171.25(17)
C3	C7	C8	C11	175.42(17)	C15	C4	C10	C14	43.6(2)
C4	C3	C7	C8	57.6(2)					

**9.7 Kristallographische Analyse von
(2R,4S,4 α S,6S,7R,8R,8 α R)-Ethyl-7-(methoxymethoxy)-8,8 α -dimethyl-10-oxo-6-(prop-1-en-2-yl)octahydro-1H-4 α ,2-naphthalene-4-carboxylat**

Tabelle 15: Kristallstruktur der Probe cu_ 5688f.

Parameter	Daten
Identifizierungsnummer	GDIC012, ED565 // GXraycu_ 5688f
Kristallhabitus	Klare leichtblaue Platte
Geräteart	Bruker D8-Venture
Summenformel	C ₂₁ H ₃₂ O ₆
Molekulargewicht	380.46
Temperatur in Kelvin	150.0
Kristallsystem	orthorhombisch
Raumgruppe	P212121
a/Å	5.98590(10)
b/Å	9.0545(2)
c/Å	36.7927(6)
α /°	90
β /°	90
γ /°	90
Volume/Å ³	1994.14(6)
Z	4
ρ_{calc} g/cm ³	1.267
μ /mm-1	0.749
F(000)	824.0
Kristallgröße/mm ³	0.31 × 0.06 × 0.05
Absorptionskorrektur	empirisch
Tmin; Tmax	0.5651; 0.7536
Radiation	CuK α (λ = 1.54178)
2 λ Bereich zur Datenerfassung/°	10.89 to 135.494°
Vollständigkeit von Theta	0.996

Tabelle 15: Kristallstruktur der Probe cu_ 5688f.

Parameter	Daten
Indexbereich	$-6 \leq h \leq 7, -9 \leq k \leq 10, -44 \leq l \leq 44$
Gesammelte Reflektionen	20546
Unabhängige Reflektionen	3593 [$R_{int} = 0.0320$, [$R_{sigma} = 0.0205$]
Daten/Beschränkungen/Parameter	3593/0/261
Goodness-of-fit auf F^2	1.057
Final R Index [$I \geq 2\lambda(I)$]	$R_1 = 0.0292$, $wR_2 = 0.0735$
Final R index [Alle Daten]	$R_1 = 0.0305$, $wR_2 = 0.0744$
Größter Unterschied zwischen Peak/Loch/ $e \text{ \AA}^{-3}$	0.18/-0.17
Flackparameter	0.00(5)

Tabelle 16: Bindungslänge der Probe cu_ 5688f.

Atom	Atom	Länge/Å	Atom	Atom	Länge/Å
O1	C1	1.470(2)	C3	C15	1.524(3)
O1	C9	1.352(2)	C4	C5	1.532(2)
O2	C9	1.209(2)	C5	C6	1.553(2)
O3	C4	1.448(2)	C5	C14	1.535(2)
O3	C18	1.408(2)	C6	C7	1.549(2)
O4	C18	1.405(3)	C6	C13	1.547(2)
O4	C19	1.427(3)	C7	C8	1.542(3)
O5	C20	1.334(2)	C8	C9	1.505(3)
O5	C21	1.455(2)	C8	C10	1.536(3)
O6	C20	1.206(2)	C10	C11	1.549(2)
C1	C2	1.518(2)	C11	C20	1.514(2)
C1	C6	1.565(2)	C15	C16	1.323(3)
C1	C11	1.556(2)	C15	C17	1.505(2)
C2	C3	1.549(2)	C21	C22	1.494(4)
C3	C4	1.536(2)			

Tabelle 17: Bindungswinkel der Probe 4842f_ pl.

Atom	Atom	Atom	Winkel/°	Atom	Atom	Atom	Winkel/°
C9	O1	C1	113.73(13)	C13	C6	C1	110.58(14)
C18	O3	C4	113.35(15)	C13	C6	C5	111.43(14)
C18	O4	C19	113.01(18)	C13	C6	C7	107.43(14)
C20	O5	C21	116.35(15)	C8	C7	C6	108.97(14)
O1	C1	C2	105.12(13)	C9	C8	C7	110.82(16)
O1	C1	C6	106.33(13)	C9	C8	C10	104.54(15)
O1	C1	C11	107.50(13)	C10	C8	C7	107.86(15)
C2	C1	C6	111.91(13)	O1	C9	C8	113.28(15)
C2	C1	C11	115.25(14)	O2	C9	O1	119.62(17)
C11	C1	C6	110.12(14)	O2	C9	C8	126.99(17)
C1	C2	C3	114.68(14)	C8	C10	C11	107.81(15)
C4	C3	C2	110.84(14)	C10	C11	C1	108.71(15)
C15	C3	C2	115.20(14)	C20	C11	C1	114.81(15)
C15	C3	C4	114.48(15)	C20	C11	C10	108.18(15)
O3	C4	C3	109.34(14)	C16	C15	C3	125.13(17)
O3	C4	C5	109.04(14)	C16	C15	C17	120.70(18)
C5	C4	C3	113.77(13)	C17	C15	C3	113.81(16)
C4	C5	C6	114.15(14)	O4	C18	O3	113.12(19)
C4	C5	C14	111.14(14)	O5	C20	C11	110.69(15)
C14	C5	C6	113.35(14)	O6	C20	O5	123.92(17)
C5	C6	C1	108.67(13)	O6	C20	C11	125.32(18)
C7	C6	C1	106.33(14)	O5	C21	C22	107.27(18)
C7	C6	C5	112.29(14)				