

**Studien zur Totalsynthese von
Presilphiperfolan-1-ol und Synthese von
Estradiolderivaten für die Radionuklidtherapie**



Dissertation

zur Erlangung des Grades Dr. rer. nat.

Angefertigt an der Fakultät für Mathematik und Naturwissenschaften
der Bergischen Universität Wuppertal

von

Marcel Andreas Jaschinski

geboren am 15.02.1993 in Schwelm

Die Dissertation kann wie folgt zitiert werden:

urn:nbn:de:hbz:468-20220117-113834-2

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=urn%3Anbn%3Ade%3A468-20220117-113834-2>]

DOI: 10.25926/pb1j-2p16

[<https://doi.org/10.25926/pb1j-2p16>]

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von November 2017 bis Juli 2021 unter der Leitung von Prof. Dr. Stefan F. Kirsch an der Bergischen Universität Wuppertal angefertigt.

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

K. Schomaecker, Verena Marmann, Markus Pietsch, Stefan Kirsch, Marcel Jaschinski, Thomas Fischer, Alexander Drzezga, Structure-affinity relationships of estrogen derivatives to ER α as precursors for radiolabeling in endoradiotherapy of ER-positive mammary carcinomas, *J. Nuc. Med.* **2020**, *61*, 1061.

Weitere Veröffentlichungen des Autors:

Francisco José Aguilar Troyano, Frederic Ballaschk, Marcel Jaschinski, Yasemin Özkaya, Dr. Adrián Gómez-Suárez, Light-Mediated Formal Radical Deoxyfluorination of Tertiary Alcohols through Selective Single-Electron Oxidation with TEDA $^{2+}$, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 14054.

Danksagung

Ein großer Dank gilt meinem Doktorvater *Prof. Dr. Stefan F. Kirsch*, der mich schon während meiner Bachelor- und Masterarbeit betreut und auch für die Doktorarbeit in seinen Arbeitskreis aufgenommen hat. Ich bedanke mich für die interessante Themenstellung und für die zur Verfügung gestellten Mittel. Ebenso für die Denkanstöße und die Ideen, die bei unseren Gesprächen entstanden sind, bin ich dankbar.

An dieser Stelle danke ich besonders Prof. Fabian Mohr für die Erstellung des zweiten Gutachtens sowie den weiteren Mitgliedern der Prüfungskommission Prof. Carsten Jenne und Prof. Hans-Willi Kling.

Eine wissenschaftliche Arbeit in der Chemie ist ohne die Unterstützung der Analytik undenkbar. Daher gilt mein besonderer Dank *Simone Bettinger, Ilka Polanz* und *Andreas Siebert* für die Messung unzähliger NMR- und Massenproben und die Bereitschaft unterschiedliche Parameter für die erfolgreiche Untersuchung der Proben zu nutzen. Den akademischen Räten *Dr. Markus Roggel* und *Dr. Andreas Kotthaus* danke ich für die zahlreichen Anregungen und Tipps für meine bearbeiteten Themen und für die ausführliche Einweisung in die instrumentelle Analytik. Den Kooperationspartnern des Uniklinikums Köln *Prof. Dr. Klaus Schomäcker, Dr. Thomas Fischer, Dr. Markus Pietsch, Dr. Feodor Braun* und *Verena Marmann* danke ich für den interessanten Einblick in die Nuklearmedizin und die molekulare Pharmakologie, ebenso für die anregenden Gespräche und die Messungen meiner zahlreichen Proben. Für die Bearbeitung administrativer Aufgaben und die netten Gespräche auf dem Flur danke ich *Christine Schneidereidt*. Dem Student *Moritz Ottenbruch*, den Bacheloranten *Stefanie Merkel* und *Moritz Quambusch* sowie dem Masteranten *Fritz Lonnemann* danke ich besonders für die synthetische Unterstützung während dieser Zeit.

Ein großes Dankeschön gebührt den ehemaligen und aktuellen Doktoranden, die diese Zeit zu etwas Besonderem gemacht haben: *Kristina Holzschneider, My Linh Tong, Martin Jübermann, Torsten Cellnik, Svenja Schlempp, Federica Borghi, Anastasiia Krupka, Ibrahim Celik, Kevin Kunz, Fabia Mittendorf* und *Frederic Ballaschk*. Ihr habt mich gut in die Arbeitsgruppe aufgenommen, stets einen guten Rat parat gehabt und mich motiviert. Für die tolle Arbeitsatmosphäre, die lustigen und schönen Momente in „Labor 4“ danke ich insbesondere *Phillip Biallas, Yasemin Özkaya, Kathrin Bensberg,*

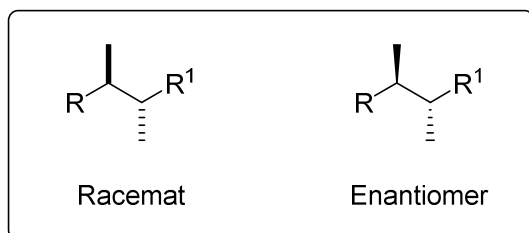
Bastian Springer und *Athanasios Savvidis*. Die unzähligen Gespräche während der Promotion über Chemie, Politik und NBA werde ich sehr vermissen. Der Gómez-Suárez Group mit *Dr. Adrián Gómez Suárez*, *Francisco José Aguilar Troyano*, *Kay Merkens* und *Khadijah Anwar* danke ich für die Chance an der Mitwirkung eines Projekts, die Diskussionen über Photochemie und die interessanten Gespräche.

Meinen Freunden des USC Laaken, *Christian*, *Felix*, *Jens*, *Sergiy*, *Andreas*, *Florian*, *Nils*, *Christopher*, *Daniel*, *Enrico*, *Marco* und *Julian* danke ich für das aufgebrachte Verständnis für meine Fehltag beim Training, die unvergesslichen Momente und die Unterstützung. Dieser Dank gilt auch meinen Freunden *Bruno*, *Matthias*, *Isabella* und *Timo* sowie *Kim (RIP)*. Zuletzt gilt besonderer Dank meiner Freundin *Yvonne*, die seit dem 3. Semester an meiner Seite steht, mir bei schwierigen Situationen eine große Hilfe war und mich sowohl beruflich als auch privat immer unterstützte. Es ist ein riesengroßes Glück dich an meiner Seite zu haben! Ihrer Familie danke ich für die großartigen Momente, die Unterstützung und motivierenden Worte in dieser Zeit.

Ohne die Unterstützung meine Familie wäre dieser Weg nicht möglich gewesen. So gebührt auch ihnen der allergrößte Dank. Ihr habt mir immer den Rücken gestärkt und an mich geglaubt.

Ein großes Dankeschön an alle!

Die Beschreibungen aller Verbindungen sind mit einer Kombination aus einer Kapitelnummer (römische Ziffer) und einer Laufnummer (fette, arabische Ziffer) zur eindeutigen Zuordnung gekennzeichnet. Auf gleiche Art sind Abbildungen und Tabellen gekennzeichnet. Die Absolut- und Relativkonfiguration enantiomerenreiner oder enantiomerenangereicherter Verbindungen wurden im Rahmen dieser Arbeit durch gerade Balken (fett oder gestrichelt), in Keilform (fett oder gestrichelt) dargestellt.



Inhaltsverzeichnis

I.	Studien zur Totalsynthese von Presilphiperfolan-1-ol.....	1
1.	Einleitung.....	2
1.1	Isolierung, Charakterisierung und Biosynthese von Presilphiperfolanol-Sesquiterpenen.....	2
1.2	Totalsynthese von (-)-Presilphiperfolan-1-ol nach <i>Stoltz et al.</i>	5
1.3	Biomimetische Synthese von (-)-Presilphiperfolan-1-ol.....	8
2.	Aufgabenstellung.....	10
2.1	Eine Enin-Zyklisierung/Pinakol-Kaskade als Schlüsselschritt.....	10
2.2	Retrosynthese.....	13
2.3	Vorarbeiten.....	14
2.4	Zielsetzung.....	18
3.	Ergebnisse und Diskussion.....	19
3.1	Aufbau des 1,5-Enins.....	19
3.1.1	Katalysatorsynthese: Aufbau des Borclusters Na[Me ₃ NB ₁₂ Cl ₁₁].....	20
3.2	Pinakol-terminierte Kaskadenreaktion, Trennung der Diastereomere und Desoxygenierung.....	21
3.3	Ringschlussmetatheseversuche.....	25
3.4	Alternative Synthesestrategien.....	28
3.4.1	Reduktive Kupplungsreaktionen.....	28
3.4.2	<i>Heck</i> -Reaktion.....	34
3.4.3	Exkurs: Gold(I)-katalysierte und NIS-vermittelte Kaskadenreaktion von 6-Brom- und 6-Chlor-1,5-Eninen.....	38
3.4.4	Untersuchungen zur pinakol-terminierten Kaskaden- und <i>Heck</i> -Reaktion	41
4.	Zusammenfassung und Ausblick.....	51
II.	Synthese von Estradiolderivaten für die Radionuklidtherapie.....	57
1.	Einleitung.....	58
1.1	Mammakarzinom.....	58

1.1.1 Subtypen und Behandlungsmöglichkeiten	58
1.2 Estrogenrezeptoren.....	59
1.2.1 Die Rolle von ER α in der Entstehung von Brustkrebs	60
1.2.2 Estrogenrezeptorliganden.....	61
1.3 Radionuklidtherapie	63
1.3.1 Radionuklidtherapie zur Therapie und Diagnostik von Brustkrebs	64
1.4 Fluoreszenzspolarisation.....	69
2. Zielsetzung.....	70
3. Ergebnisse und Diskussion	71
3.1 Synthese von 11 β -Ethyl-17 α -Ethinylestradiol.....	71
3.2 Synthese von (11 β)-17 α -Alkynyl- und -alkylestradiolderivaten.....	74
3.3 Synthese von 17 α -Triazolylestradiolderivaten	85
3.4 Synthese von (11 β)-17 α -Vinylestradiolderivaten	86
3.5 Synthese von 11 β -Fluor-17 α -Vinylestradiolderivaten.....	89
4. Zusammenfassung und Ausblick.....	97
III. Experimenteller Teil	103
1. Allgemeine Arbeitsmethoden.....	104
2. Analytische Methoden	105
2.1 Chromatographie.....	105
2.2 Spektroskopie	106
2.3 Spektrometrie.....	106
3. Synthesevorschriften	108
3.1 Studien zur Totalsynthese von Presilphiperfolan-1-ol	108
3.2 Synthese von Estradiolderivaten für die Radionuklidtherapie.....	182
IV. Abkürzungsverzeichnis.....	246
V. Literaturverzeichnis	252

I. Studien zur Totalsynthese von Presilphiperfolan-1-ol

1. Einleitung

1.1 Isolierung, Charakterisierung und Biosynthese von Presilphiperfolanol-Sesquiterpenen

Die erste Isolierung eines Presilphiperfolanols gelang der Gruppe *Bohlmann et al.* 1981 aus den Blütenpflanzen der *Eriophyllum staechadifolium* und *Flourensia heterolepis*.^[1] Durch ¹H-NMR-Spektroskopie wurde mit chiralen Reagenzien die Verbindung (-)-Presilphiperfolanol-8 α -ol (-)-I-2 charakterisiert und der Nachweis eines Trizyklus erbracht (Abbildung I-1). Der behandelte Naturstoff, Presilphiperfolan-1-ol (-)-I-1 und weitere Verwandte dieser Substanzklasse lassen sich in die Gruppe natürlich vorkommende Sesquiterpene einordnen.^[2] Sie zeichnen sich durch ein ungewöhnliches kompaktes Trizyκλο[5.3.1.0^{4,11}]undecan-Grundgerüst mit zwei quaternären Kohlenstoffatomen, einem tertiären Alkohol sowie fünf stereogenen Zentren aus. Anhand der Grundstruktur der Presilphiperfolanole ist eine erhebliche Ringspannung ersichtlich, die thermodynamische Skellettumlagerungen begünstigt.^[3] Dies führt in der Natur zur Bildung strukturell vielfältiger polyzyklischer Sesquiterpenstrukturen.

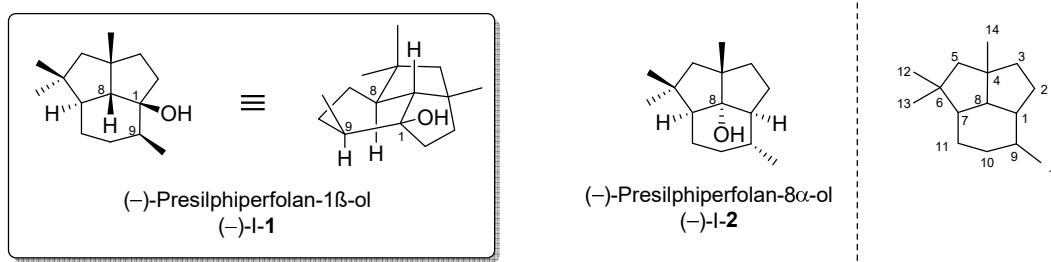
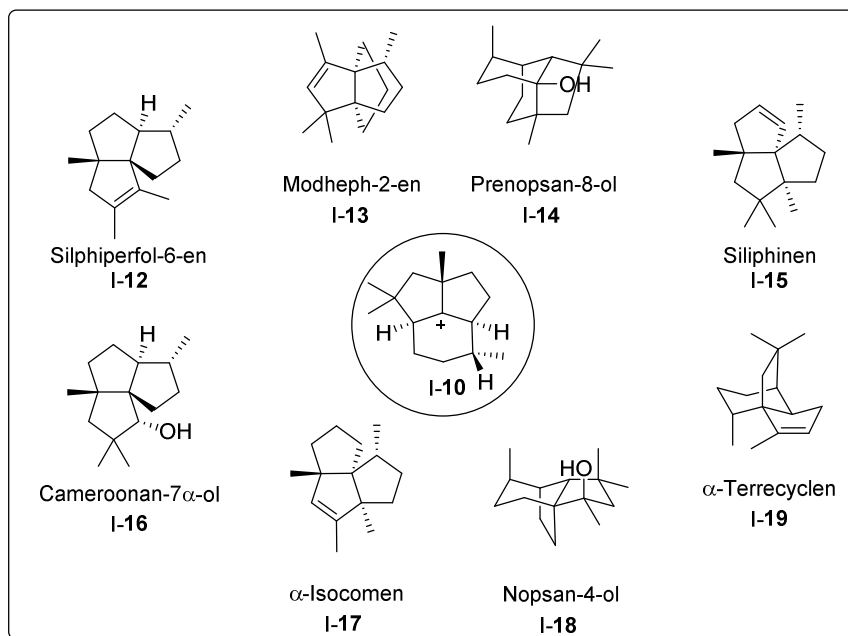


Abbildung I-1: Struktur von (-)-Presilphiperfolan-1-ol (-)-I-1 (links), isoliertes Sesquiterpen (-)-I-2 von *Bohlmann et al.* (Mitte) und Nummerierung des Presilphiperfolanol-Ringsystems (rechts).

Weitere Isolierungen von Presilphiperfolanolen glückten *Weyerstahl et al.* 1993 aus dem Wurmwatt *Artemisia lacinata* und *Marco et al.* 1996 aus der verwandten *Artemisia chamaemelifolia*.^[4] Das von Ihnen extrahierte (-)-Presilphiperfolan-9 α -ol konnte von den jeweiligen Arbeitsgruppen spektroskopisch nachgewiesen und nach einer Totalsynthese und Isolierung von *Weyerstahl et al.* bestätigt werden.^[5] Die in der Totalsynthese untersuchte Verbindung (-)-I-1 wurde zuerst von *König* aus dem Lebermoos *Conocephalum conicum* 1993 isoliert^[6], jedoch einer falschen Struktur zugeordnet, welche zu einem späteren Zeitpunkt revidiert wurde (Abbildung I-2).^[6,7] *Leitão et al.* extrahierten 1999 aus der Farn *Anemia tomentosa* var. *Anthriscifolia* die gleiche Verbindung,

Ausgehend von dem Hauptintermediat **I-10** können durch Gerüst-Umlagerungen, die wahrscheinlich über die *Wagner-Meerwein*-Umlagerungen ablaufen, die aufgezeigten trizyklischen Sesquiterpene dargestellt werden (Schema I-2).

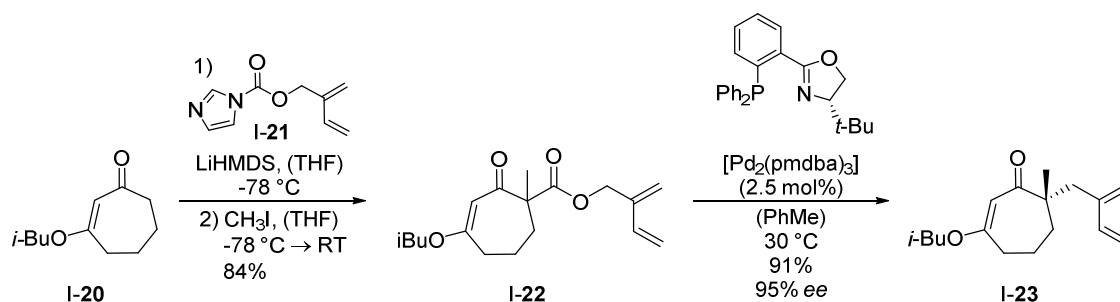


Schema I-2: Beispiele für biosynthetisch gebildete Sesquiterpene (**I-12-19**), ausgehend aus dem C8-Presilphiperfolanyl kation **I-10** durch Gerüst-Umlagerungen.^[11,16]

Presilphiperfolanole zeichnen sich als gute Ausgangsverbindung für die Synthese einer Reihe von polyzyklischen Sesquiterpenen aus, welche biologische Eigenschaften aufweisen. So entdeckten *González-Coloma et al.* fraßhemmende Eigenschaften bei Insekten für das Presilphiperfolanol (–)-**I-1**, als unterschiedliche Sesquiterpene auf ihre Wirksamkeit untersucht wurden.^[17] Des Weiteren konnten *Leitão et al.* antimykobakterielle Eigenschaften für das Presilphiperfolan-1-ol (–)-**I-1** feststellen.^[18] Der Naturstoff zeigte minimale inhibitorische Konzentrationen bei Stämmen der *Mycobacterium Auber culosis* und *Mycobacterium smegmatis*. Die Herausforderung den kompakten Trizyklus chemisch-synthetisch aufzubauen und fortführende Studien im Bereich der biomimetischen Untersuchungen durchführen zu können, setzten den Reiz, neuartige Synthesen und Zugänge zu den Presilphiperfolanolen zu entwickeln. Vor allem der Aufbau des kompakten Trizyklus weckte das akademische Interesse und wurde unter anderem von *Stoltz et al.* behandelt.

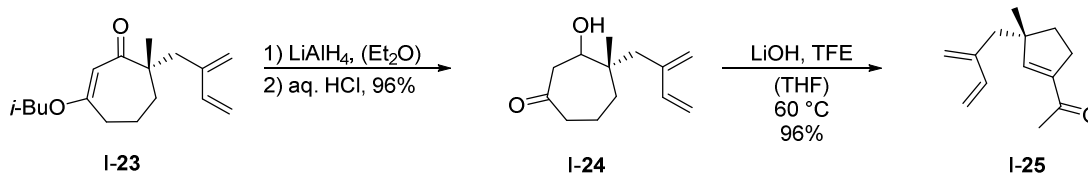
1.2 Totalsynthese von (-)-Presilphiperfolan-1-ol nach *Stoltz et al.*

Die bisher einzige bekannte Totalsynthese von (-)-Presilphiperfolan-1-ol (-)-**I-1** wurde von *Stoltz et al.* durchgeführt.^[10] Die Herausforderung in der Synthese lag im Aufbau des anspruchsvollen, stereochemischen Trizyklus. Ziel der Arbeitsgruppe war es den Trizyklus über eine katalytische asymmetrische Route aufzubauen. Der Schlüsselschritt lag in der intramolekularen *Diels-Alder*-Reaktion.^[19] Ausgehend vom Vinylester **I-20**, welcher über ein bekanntes Protokoll aus Cyclopentenon zugänglich war^[20] und dem Carbamat **I-21** (über drei Stufen zugänglich) wurde nach Umsetzung mit Iodmethan das Racemat des α,β -Ketoesters **I-22** erhalten (Schema I-3). Über die von *Stoltz* entwickelte palladiumkatalysierte asymmetrische allylische Alkylierung^[21] konnte mithilfe des selbsthergestellten (*S*)-*t*-Bu-PHOX-Liganden das Keton **I-23** mit hohem Enantiomerenüberschuss hergestellt werden.



Schema I-3: Darstellung des Ketons **I-23** über asymmetrische Alkylierung.^[21]

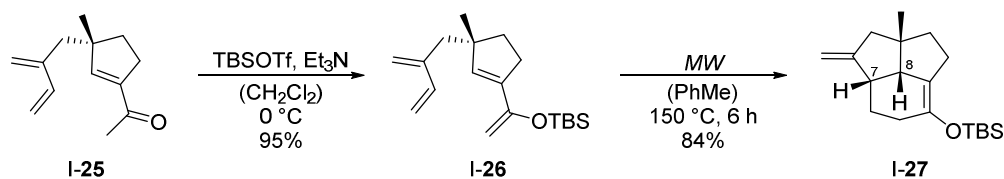
Die Synthese des Acylcyclopentens **I-25** wurde über eine entwickelte Zwei-Kohlenstoff-Ringkontraktionssequenz erreicht (Schema I-4).^[22] Hierfür wurde das β -Hydroxyketon **I-24** unter Verwendung von Lithiumaluminiumhydrid und anschließender saurer Aufarbeitung erhalten. Folgende basische Bedingungen und Einsatz von TFE führten zu einer Retro-Aldol-Fragmentierung und darauffolgender Aldol-Zyklisierung.



Schema I-4: Synthese des enantioselektiven Intermediats **I-25**.^[10]

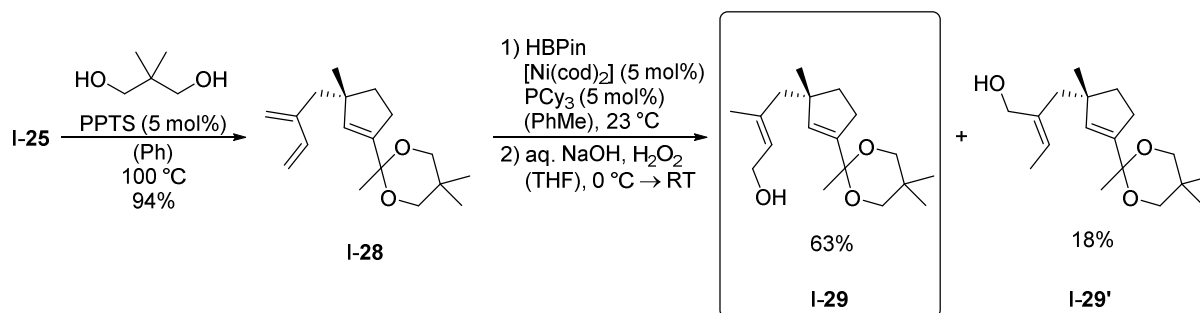
Die Bildung des TBS-Enolethers **I-26** und die geplante intramolekulare *Diels-Alder*-Reaktion^[19], welche in der Mikrowelle durchgeführt wurde, lieferte nicht das gewünschte Produkt, sondern den trizyklischen Silylenolether **I-27** (Schema I-5). Ausschlaggebend

für eine Veränderung der Synthesestrategie war das α -ständige Proton in Position C7, welches genau wie C8 *syn*-ständig stand.



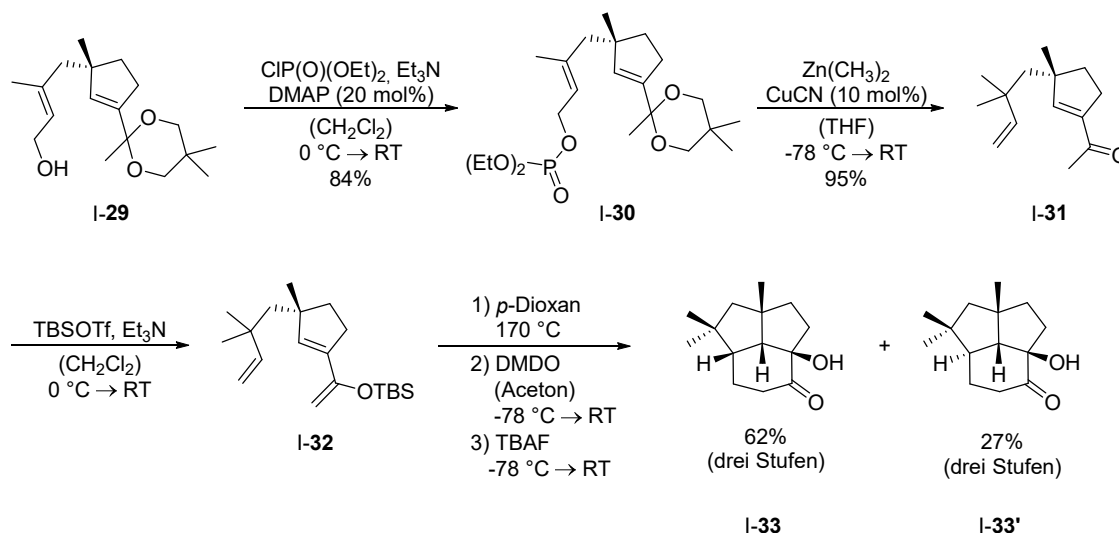
Schema I-5: Mikrowellen-induzierte intramolekulare *Diels-Alder*-Reaktion von Polyen **I-26** zum unerwünschten Diastereomer **I-27**.^[10]

Die neue Syntheseroute beinhaltete den Aufbau des Acylcyclopentens **I-29**, der geminale Dimethylsubstituenten aufwies und somit als Vorstufe für die intramolekulare *Diels-Alder*-Reaktion^[19] zielgerichtet zum gewünschten Trizyklus mit der gewünschten Stereokonfiguration gebildet werden sollte. Das Keton **I-25** wurde hierfür geschützt und zum Ketal **I-28** umgesetzt. Die darauffolgende Nickel-katalysierte regioselektive 1,4-Hydroborierung/Oxidation^[23] des 1,3-Diens **I-28** lieferte als Produkt die zwei allylischen Alkohole **I-29** und **I-29'** (Schema I-6). Die gewünschte Verbindung **I-29** wurde hierbei bevorzugt gebildet.



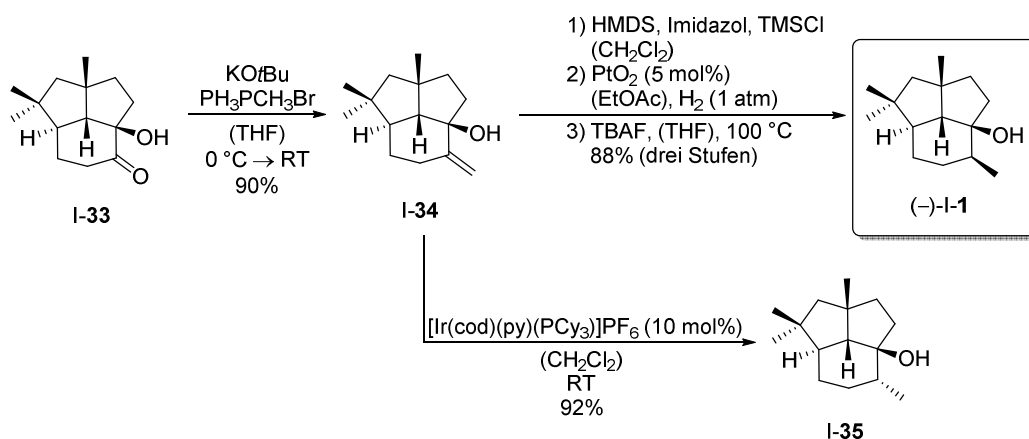
Schema I-6: Nickel-katalysierte Synthese der allylischen Alkohole **I-29** und **I-29'**.

Die Hydroxygruppe des Isomers **I-29** wurde im Anschluss phosphoryliert und nach allylischer Substitution durch Kupferkatalyse das Keton **I-31** erhalten. Silylierung und Erhitzen lieferten als Zwischenprodukte ein Gemisch von trizyklischen Enolethern. Diastereoselektive Epoxidierung mit DMDO und anknüpfende *Rubottom*-Oxidation^[24] führten zu den α -Hydroxyketonen **I-33** und **I-33'** (Schema I-7).



Schema I-7: Synthese des Presilphiperfolanyl-Gerüsts über eine intramolekulare *Diels-Alder*-Reaktion.^[19]

Das Keton **I-33** wurde unter *Wittig*-Bedingungen zum trizyklischen Alken **I-34** in guten Ausbeuten dargestellt (Schema I-8). Die Bildung des (-)-Presilphiperfolan-1-ols (-)-**I-1** wurde durch Schützen des Alkohols mit einer TBS-Schutzgruppe, darauffolgender Hydrierung mit PtO_2 und Entschützung des Silylethers mit TBAF erreicht. Das Diastereomer **I-35** konnte unter Verwendung des *Crabtree*-Katalysators^[25] hergestellt werden. Die enantioselektive Totalsynthese lieferte den Trizyklus (-)-**I-1** in 15 Schritten in einer Ausbeute von 7.9% und **I-35** in 13 Schritten in einer Ausbeute von 8.3%.



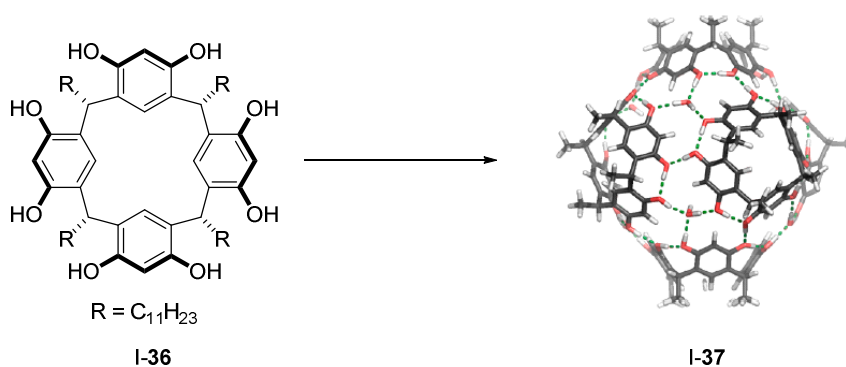
Schema I-8: Finale Stufen der *Stoltz*-Synthese von Presilphiperfolan-1-ol (-)-**I-1** und C9-Epimer **I-35**.^[10]

Insgesamt handelt sich bei der Totalsynthese um einen vielversprechenden Zugang zum Presilphiperfolanol-Gerüst, welche jedoch Schwächen in der Diastereoselektivität in der *Diels-Alder*-Reaktion zeigte. Bemerkenswert ist jedoch der Schlüsselschritt zum enantioselektiven Aufbau des quartären Kohlenstoffzentrums (Schema I-3) mithilfe des

selbst hergestellten (*S*)-^tBu-PHOX-Liganden und die bemerkenswerten Ausbeuten in der Synthese. Der hohe Wert der finalen Verbindungen der Totalsynthese, (–)-I-1 und C9-Epimer I-35, machte sich insbesondere in der Aufklärung der isolierten Presilphiperfolanol-Strukturen von *Marco* und *Latão* bemerkbar (Abbildung I-2).

1.3 Biomimetische Synthese von (–)-Presilphiperfolan-1-ol

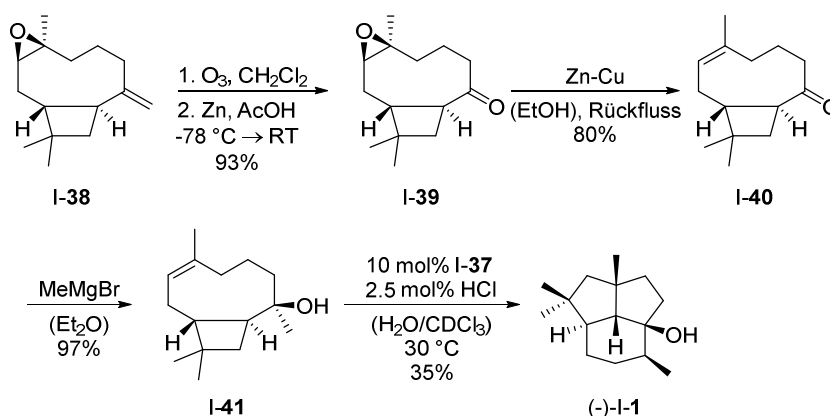
Angesichts der detaillierten Untersuchungen der Biosynthese der bekannten biosynthetischen Umwandlung von Farnesylpyrophosphat (I-5) über Presilphiperfolanyl-Kationen zu Caryophyllenyl-Kationen (Schema I-2) wurden Versuche unternommen, dass Sesquiterpengerüst biomimetisch aufzubauen. Dies sollte durch eine Umlagerung von β -Caryophyllen oder Isocaryophyllen erreicht werden.^[26] Die Bildung des Trizyklus wurde in einigen Fällen beobachtet, jedoch führten bisher jegliche Bemühungen nicht zur Bildung eines natürlich vorkommenden Presilphiperfolanols.^[27,28] Dies änderte sich nach Untersuchungen von *Tiefenbacher et al.* unter der Verwendung einer supramolekularen Resorcinenkapsel (I-37) als Katalysator.^[29] Als Vorbild wurde das Terpencyclase-Enzym des Typs I betrachtet, das in der Lage ist, ein breites Spektrum komplexer Verbindungen in nur einem Schritt aufzubauen.^[30] Durch die supramolekulare Katalyse wurde der erste experimentelle Nachweis erbracht, dass zwischen β -Caryophyllen und Presilphiperfolanolen ein biosynthetischer Zusammenhang besteht. Der Aufbau der hexameren Resorcinenkapsel I-37 wurde durch *Self-assembly* in apolaren Lösungsmitteln aus *C*-Undecylcalix[4]resorcinaren (I-36) induziert (Schema I-9).^[31]



Schema I-9: Aufbau der supramolekularen hexameren Resorcinenkapsel I-37.^[29]

Auf diese Weise konnte (–)-Presilphiperfolan-1 β -ol über eine vierstufige Synthese durch die Nutzung der Kapsel-katalysierten Zyklisierungskaskade aufgebaut werden (Schema I-10). Ausgehend vom kommerziell erhältlichen (–)-Caryophyllenoxid (0.4\$/g) wurde der

Alkohol nach einer literaturbekannten Methode im Multigrammaßstab hergestellt.^[28] Über die Ozonolyse des Epoxids **I-38** und reduktiver Aufarbeitung mit Zn-Staub in wässriger Essigsäure wurde das Keton **I-39** aufgebaut. Anschließende reduktive Desoxygenierung wurde mithilfe von Zn-Cu in Ethanol erreicht. Abschließende *Grignard*-Reaktion lieferte das gewünschte Caryophyllen-8 α -ol (**I-41**) als einziges Isomer. Nach Optimierung der Reaktionsbedingungen, die für die Kapsel-katalysierte THT-Zyklisierung von Sesquiterpenen identifiziert wurden, wurde Presilphiperfolan-1-ol (–)-**I-1** erfolgreich aufgebaut und ein röntgenspektroskopischer Nachweis der Struktur erbracht.



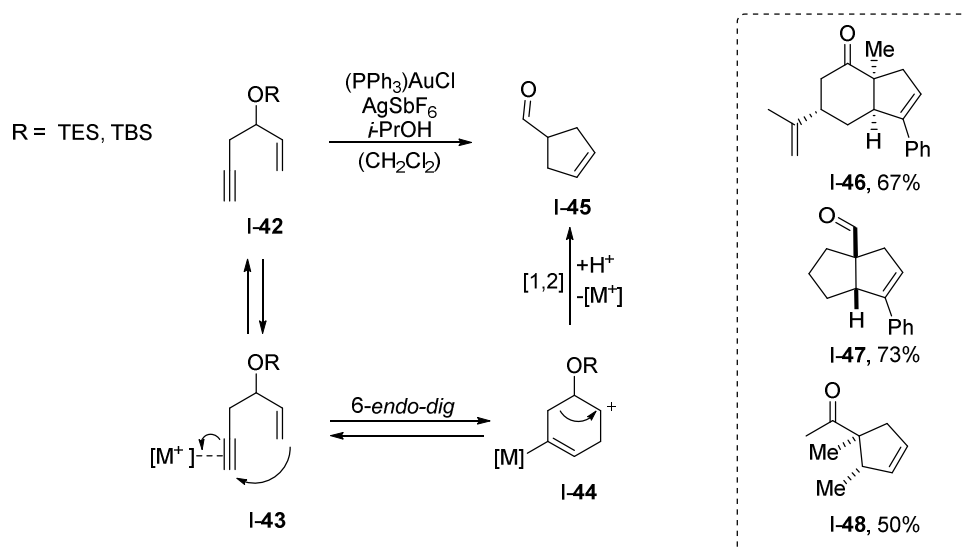
Schema I-10: Biomimetische Darstellung von (–)-Presilphiperfolan-1-ol nach *Tiefenbacher et al.*^[29]

Somit wurde auf elegante Weise die erste biomimetische Reaktion zur Bildung natürlicher Presilphiperfolanole entwickelt und weitere wichtige Erkenntnisse zur Biosynthese der Sesquiterpene geliefert.

2. Aufgabenstellung

2.1 Eine Enin-Zyklisierung/Pinakol-Kaskade als Schlüsselschritt

Der Aufbau funktionalisierter Bizyklen, die über ein quartäres Kohlenstoffzentrum verbunden sind, lassen sich diastereoselektiv über eine edelmetallkatalysierte Kaskadenreaktion aus Eninen bewerkstelligen.^[32,33] Durch die Kombination aus Carbozyklisierung und Pinakol-Umlagerung in einer Reaktionssequenz ist auf diese Weise die Darstellung komplexer Strukturen möglich. Diese Methode, in der Arbeitsgruppe von *Prof. Dr. Kirsch* entwickelt, wurde bereits 2007 und 2009 unter Verwendung von 3-Silyloxy-1,5-Eninen eingesetzt. Über eine goldkatalysierte Pinakol-Kaskadenreaktion wurden komplexe Carbozyklen in einer Stufe zugänglich gemacht (Schema I-11).

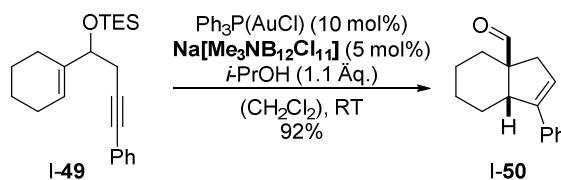


Schema I-11: Postulierter Mechanismus der pinakol-terminierten Zyklisierung von 3-Silyloxy-1,5-Eninen (links) und ausgewählte Beispiele synthetisierter Carbozyklen (rechts).^[33]

Mechanistisch betrachtet erfolgt nach der Komplexierung des terminalen Alkins **I-43** durch den kationischen Gold(I)katalysator ein intramolekularer Angriff des Alkens und das Carbokation **I-44** wird gebildet.^[32] Anschließende [1,2]-Migration und Protodemetallierung führen zur einer Kontraktion des Ringes und zur Bildung des Carbozyklus **I-45**. Mit diesem Wissen konnten verschiedene Struktur motive, wie beispielsweise **I-46**, **I-47** und **I-48** in befriedigenden bis guten Ausbeuten aufgebaut werden.

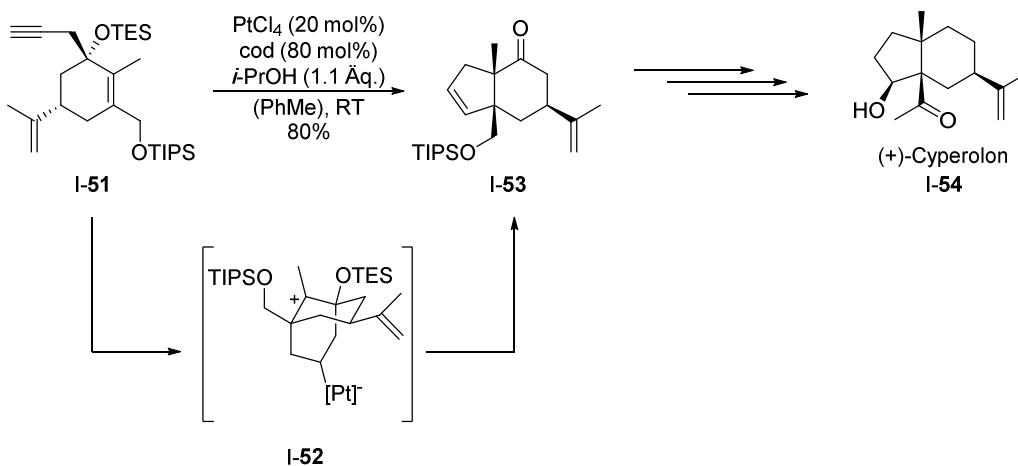
Im Hinblick auf die Zyklusisomerisierung der 1,5-Enine lag eine silberfreie Aktivierung von Goldkomplexen im Interesse weiterer Studien. Durch den Einsatz des Dodecaborats Na[Me₃NB₁₂Cl₁₁]^[34] konnten weitere Carbozyklisierungen von 1,5-Eninen erfolgreich

demonstriert werden und stellen eine gute Alternative zu Silber beim Gebrauch silber-sensitiver Ausgangsmaterialien, wie am Beispiel von 1,5-Enin **I-49**, dar (Schema I-12).^[35] Auf diese Weise konnte der Silylether **I-49** in sehr guten Ausbeuten zum bizyklischen Aldehyd **I-50** umgesetzt werden.



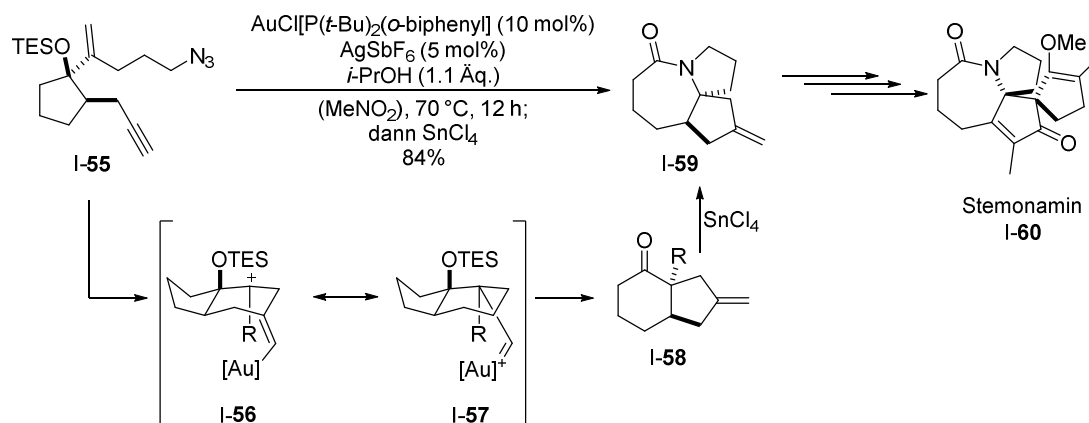
Schema I-12: Silberfreie Aktivierung von Goldchloriden in der pinakol-terminierten Zyklisierung von 1,5-Eninen.

In der Literatur finden sich ebenso diverse Beispiele, die von der beschriebenen Methode der Kaskadenreaktion in der Totalsynthese von Naturstoffen Anwendung finden. Ein Beispiel aus der von *Kirsch et al.* durchgeführten Totalsynthese^[36] von (+)-Cyperolon **I-54**, ausgehend von dem 1,5-Enin **I-51**, führte unter Platin(IV)-Katalyse zum Hydroindenon **I-53** in guten Ausbeuten und hervorragender Stereoselektivität (Schema I-13).



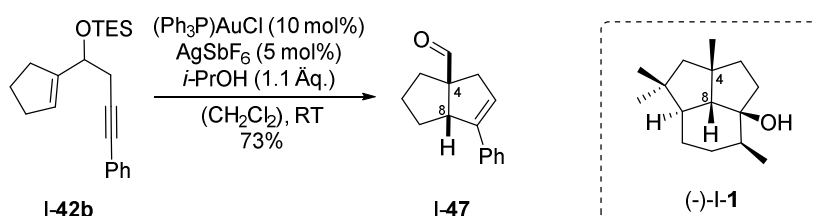
Schema I-13: Pinakol-terminierte Kaskadenreaktion in der Totalsynthese von (+)-Cyperolon.^[36]

Eine weitere Anwendung fanden *Rhee et al.* zum Aufbau eines trizyklischen Gerüsts für die Totalsynthese von Stemonamin.^[37] Nach der Optimierung der Gold(I)-katalysierten Dominozyklisierung konnte das Ketoazid **I-59**, mit Voraktivierung von Silber, aus dem 1,6-Enin **I-55** und anschließender intramolekularer *Schmidt*-Umlagerung^[38] in einer Ausbeute von 84% erhalten werden (Schema I-14).



Schema I-14: Aufbau des trizyklischen Ketoamids I-59 über die pinakol-terminierte Carbozyklisierung.^[37]

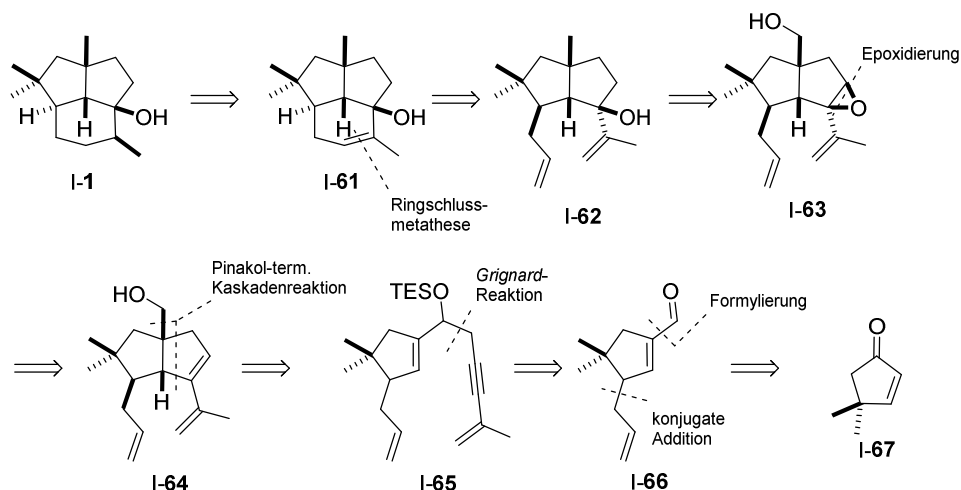
Basierend auf den Erkenntnissen der pinakol-terminierten Eninzyklisierung mit Gold(I)-Katalysatoren sollte diese Strategie angewendet werden, um in dieser Arbeit das quartäre Kohlenstoffzentrum C4 und den Aufbau des Hydropentalen-Bausteins des Presilphiperfolan-1-ols (I-1) in einer Synthesestufe vorzunehmen. Ausführliche Studien und der Aufbau eines vergleichbaren Systems wurden bereits in der Methodenentwicklung durch Zyklisierung des 1,5-Enins I-42b von Klaus-Daniel Umland^[39] und Michael Wegener^[35] Rahmen ihrer Dissertationen erfolgreich demonstriert (Schema I-15).



Schema I-15: Pinakol-terminierte Kaskadenreaktion von 1,5-Enin I-42b und möglicher Zugang zum Trizyklus von Presilphiperfolan-1-ol (I-1).

2.2 Retrosynthese

Im Folgenden wird die Synthesestrategie für die geplante racemische Totalsynthese von Presilphiperfolan-1-ol (**I-1**) anhand einer retrosynthetischen Analyse im Schema I-16 dargestellt. Diese wurde für erste Untersuchungen der Totalsynthese von Presilphiperfolan-1-ol von *Umland* und *Wegener* übernommen.^[35,39]

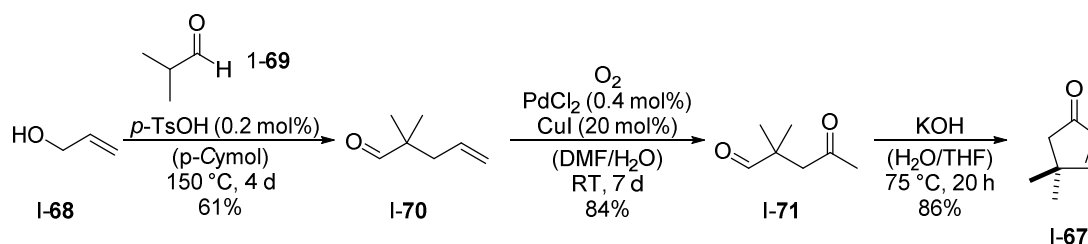


Schema I-16: Retrosynthetische Analyse zur Darstellung von Presilphiperfolan-1-ol (**I-1**).^[35,39]

Die Zielverbindung **I-1** sollte über eine stereoselektive Hydrierung analog wie in der finalen Stufe der Totalsynthese von *Stoltz et al.* erhalten werden. Der Trizyklus zur Bildung des Presilphiperfolanon-Gerüsts **I-61** sollte intramolekular über eine Ringschlussmetathese stattfinden. Für den Aufbau des tertiären Alkohols **I-62** war eine reduktive Öffnung des Epoxids **I-63** und eine anschließende Desoxygenierung vorgesehen. Zielgerichtete Epoxidierung war aus dem Trien **I-64** beabsichtigt, welches diastereospezifisch über die pinakol-terminierte Kaskadenreaktion von 1,5-Enin **I-65** aufgebaut werden sollte. Das dafür benötigte Substrat sollte aus dem Aldehyd **I-66** und dem entsprechenden Propargyl-Reagenz über eine *Grignard*-Reaktion eingeführt werden. Der Allylrest sollte mithilfe der konjugaten Addition am Cyclopentenonsystem **I-67** aufgebaut und die Aldehyd-Gruppe mit Formylierungsreagenzien erhalten werden. Die Ausgangsverbindung **I-67** ist über eine literaturbekannte, dreistufige Sequenz im Multigrammmaßstab aus günstigen Ausgangsmaterialien (Allylalkohol und Isobutyraldehyd) zugänglich.

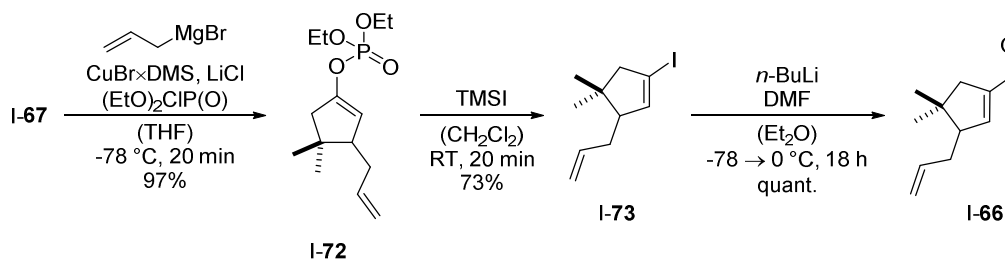
2.3 Vorarbeiten

Vorarbeiten zur Totalsynthese von Presilphiperfolan-1-ol wurden bereits von *Klaus-Daniel Umland* und *Michael Wegener* im Rahmen Ihrer Dissertation durchgeführt.^[35,39] Beide synthetischen Ansätze sind in vielen Schritten identisch, Veränderungen zur Optimierung der Ausbeuten und Isolierung der Zwischenprodukte wurden von *Wegener* nachträglich vorgenommen und werden im Folgenden vorgestellt. Beide begannen mit dem Aufbau des Cyclopentenons **I-67**, welches über eine literaturbekannte, dreistufige Synthesesequenz ausgehend von Allylkohol (**I-68**) durchgeführt wurde (Schema I-17). Der Aldehyd **I-70** wurde durch eine säurekatalysierte Kondensationsreaktion mit Isobutanal (**I-69**) in guten Ausbeuten aufgebaut. Anschließende *Wacker*-Oxidation mit dem erhaltenen Alken lieferte 4-Oxopentanal (**I-71**), welches unter basischen Bedingungen und einer intramolekularen Aldolkondensation in 86% Ausbeute zum Cyclopentenon **I-67** umgesetzt werden konnte.



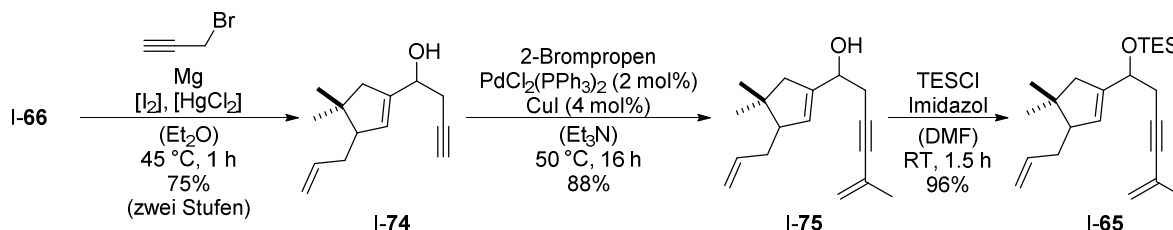
Schema I-17: Aufbau des Cyclopentenons **I-67**.

Über eine konjugate 1,4-Addition wurde eine Allylgruppe in die cyclische α,β -ungesättigte Carbonylverbindung **I-67** eingeführt (Schema I-18). Dies wurde durch die Bildung des *in situ* generierten Allylcuprats ermöglicht und durch das Abfangen des entstehenden Enolats das Phosphat **I-72** in hoher Ausbeute erhalten. Schließlich konnte das Phosphat mit Iodtrimethylsilan in das Iodid **I-73** überführt^[40] und der Aldehyd **I-66** nach einer Formylierungsreaktion mit *n*-BuLi und DMF quantitativ isoliert werden.



Schema I-18: Aufbau des Aldehyds **I-66**.

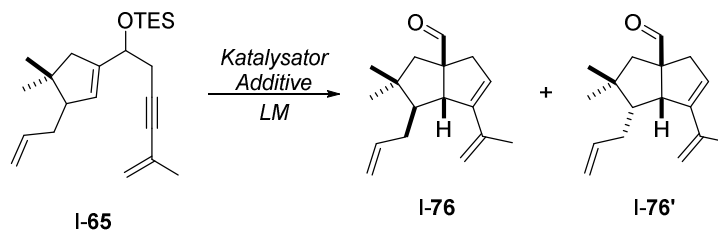
Anhand Schema I-19 lässt sich feststellen, dass die Umsetzung des Aldehyds mit Propargylbromid in einer *Grignard*-Reaktion ausgezeichnete Ausbeuten zum Alkohol I-74 ergab. Anschließende Verlängerung der Alkylkette mittels palladium- und kupferkatalysierter *Sonogashira*-Reaktion^[41] lieferte das Trien I-75. Folgende Silyletherschutzung führte zum gewünschten 1,5-Eninsystem I-65.



Schema I-19: Aufbau des 1,5-Enins I-65.

Das erfolgreich zugängliche 1,5-Enin I-65 konnte schließlich in der goldkatalysierten pinakol-terminierten Kaskadenreaktion eingesetzt werden (Tabelle I-1). Dafür wurden bereits detaillierte Untersuchungen von *Umland* und *Wegener* unternommen. In der Tabelle I-1 ist ein Auszug aus der Optimierungstabelle von *Wegener* dargestellt.^[35]

Tabelle I-1: Reaktionsbedingungen für die pinakol-terminierte Kaskadenreaktion des 1,5-Enins I-65.^[35]



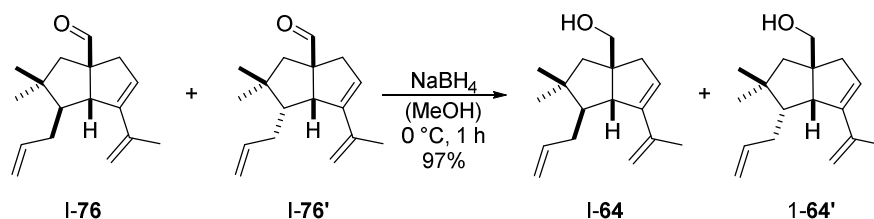
#	Katalysator, Additive	LM	T [°C]	Ausbeute ^[a]	d.r. ^[b]
1 ^[c]	(IPr)AuCl/AgSbF ₆ , <i>i</i> -PrOH	DCE	80	71%	2.4:1
2	(IPr)AuCl/Na[Me ₃ NB ₁₂ Cl ₁₁], <i>i</i> -PrOH	DCE	80	84%	2.6:1
3	(IPr)AuCl/Na[Me ₃ NB ₁₂ Cl ₁₁]	CHCl ₃	65	30%	3.4:1
4	(MorDalPhos)AuCl/AgSbF ₆ , H ₂ O	DCE	80	61%	4.1:1
5	(IPr)AuCl/Na[Me ₃ NB ₁₂ Cl ₁₁], H ₂ O	DCE	80	87%	3.6:1

[a]: Isolierte Ausbeuten (I-76 + I-76') nach säulenchromatographischer Reinigung; [b]: d.r. (I-76 + I-76') wurde mittels NMR-spektroskopischer Analyse der Rohprodukte bestimmt; [c]: Katalysator voraktiviert und über Celite[®] filtriert.

Anhand dieser Tabelle ist sofort ersichtlich, dass die *syn*-Selektivität, die durch *Umland* und *Wegener* anhand von NOE-Signalen mit den Verbindungen I-64 und I-80 identifiziert wurde, bei der Verknüpfung der Fünfringe gewährleistet war, jedoch das

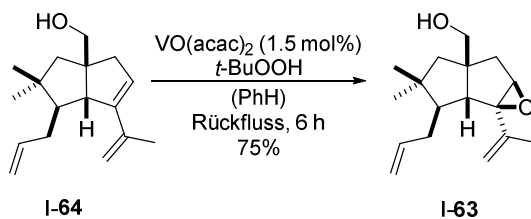
zusätzliche stereogene Zentrum am Allylrest zu einem Diastereomergemisch der Aldehyde **I-76** und **I-76'** geführt hat, welches nicht getrennt werden konnte. Wegener hat im Rahmen seiner Dissertation eine Reihe von Gold(I)-Katalysatoren hergestellt und auf ihre Reaktivität in der Kaskadenreaktion untersucht. Dabei fiel auf, dass Phosphanligierte Katalysatoren wie (MorDalPhos)AuCl, durch Ag[SbF₆] voraktiviert, zu einem guten Diastereomerenverhältnis führte, aber nur eine Ausbeute von 61% erreicht wurde (Eintrag 4). Bessere Ausbeuten wurden auf geringe Einbußen des Diastereomerenverhältnisses mit (IPr)AuCl und Na[Me₃NB₁₂Cl₁₁] in 1,2-Dichlorethan erzielt, mit Ausnahme in siedendem Chloroform (Eintrag 3). Das Additiv Na[Me₃NB₁₂Cl₁₁] erfüllte die Funktion als schwach-koordinierendes Anion, welches den Gold(I)-Katalysator zusätzliche Reaktivität verschaffte. Ein Wechsel der Protonenquelle, von Isopropanol zu Wasser, führte im Vergleich sowohl zu besseren Ausbeuten als auch zum bevorzugten Diastereomer **I-76** (Eintrag 5).

Eine Trennung der Diastereomere **I-76** und **I-76'** war über gängige chromatographische Verfahren, wie Säulenchromatographie über Kieselgel oder präparative HPLC nicht möglich. Die Umsetzung der Aldehyde mit Natriumborhydrid führte zu den entsprechenden primären Alkoholen **I-64** und **I-64'**, gleichwohl konnten sie jedoch nicht über säulenchromatographische Methoden getrennt werden (Schema I-20). Es bedürfte für die Trennung der Einsatz einer präparativen HPLC, die schließlich für die getrennte Isolierung der Diastereomere **I-64** und **I-64'** entscheidend war.



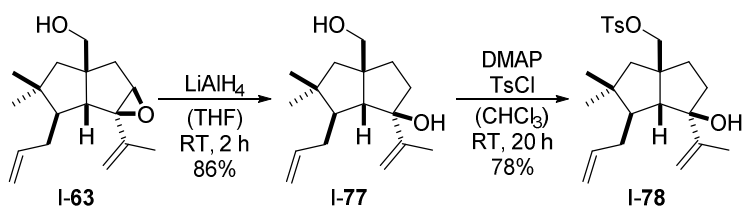
Schema I-20: Reduktion der Aldehyde **I-76** und **I-76'** zu den Alkoholen **I-64** und **I-64'**.

Der auf diesem Weg erhaltene Alkohol **I-64** wurde über eine gerichtete, diastereoselektive Epoxidierung der internen Doppelbindung unter Verwendung von Vanadylacetylacetonat als Katalysator zum Epoxid **I-63** umgesetzt (Schema I-21). Als besonders förderlich stellte sich die Zugabe des Peroxids über eine Dauer von 1.5 Stunden heraus, um zu höheren Ausbeuten zu gelangen.



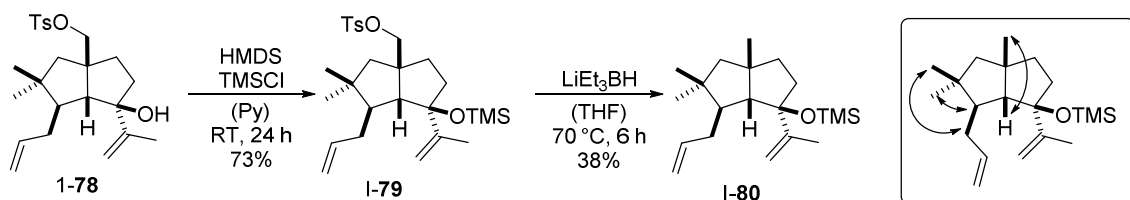
Schema I-21: Gerichtete, diastereoselektive Epoxidierung des Alkohols **I-64**.

Während an der Stelle *Umland* Versuche unternahm das Presilphiperfolan-1-ol-Gerüst durch Metathesereaktionen aufzubauen, investierte *Wegner* einen Großteil seiner Studien in geeignete Bedingungen für die Desoxygenierung und der reduktiven Öffnung des Epoxids.^[42] Nach fehlgeschlagenen Versuchen der Desoxygenierung nach *Barton-McCombie*^[43] und der Umsetzung des Alkohols **I-64** zum Aldehyd und der gescheiterten Überführung in das 1,3-Dithian oder das Hydrazid, wurde der Fokus auf die reduktive Öffnung des Epoxids **I-63** gelegt. Nach Untersuchungen mit diversen Hydridquellen gelang schließlich die Bildung des gewünschten tertiären Alkohols **I-77** mit Lithiumaluminiumhydrid in guten Ausbeuten (Schema I-22).



Schema I-22: Reduktive Epoxidierung zum tertiären Alkohol **I-77** und Darstellung des Silylethers **I-78**.

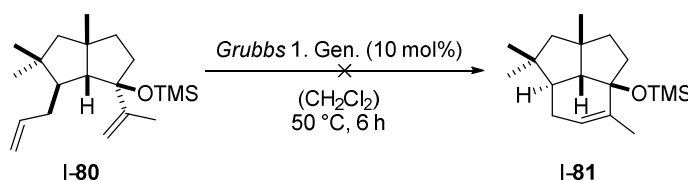
Nach der erfolgreichen Schützung des primären Alkohols zum Tosylat **I-78** und der Schützung des tertiären Alkohols zum Silylether **I-79** konnte dieser mit einem großen Überschuss von LiEt_3BH (Superhydrid[®]) umgesetzt werden. Als Ergebnis wurde der desoxygenierte Silylether **I-80** in einer Ausbeute von 38% erhalten.



Schema I-23: Synthese des Silylethers **I-80** und wichtige NOE-Kontakte (rechts).^[35]

Durch NMR-spektroskopische Verfahren bestand die Möglichkeit die Charakterisierung der Verbindung **I-80** vorzunehmen. Mittels NOESY- und HMBC-Experimenten konnten

somit die *syn*-Konfiguration des Bicyklus und die relative Konfiguration des Allylsubstituenten ermittelt werden. Nachdem die richtige Konfiguration der Substituenten des Gerüsts eindeutig zugeordnet werden konnten, war lediglich die geplante Metathese der entscheidende Schritt, um den Trizyklus **I-81** aus dem Dien **I-80** aufzubauen. Wie auch im Fall von *Umland* wurden unter Anwendung des *Grubbs*-Katalysators der ersten Generation keine Bildung des Trizyklus **I-81** beobachtet (Schema I-24). Ausschließlich mit dem Diastereomer **I-80'** war die Produktbildung in der Metathese-Reaktion zu beobachten.



Schema I-24: Fehlgeschlagene Ringschlussmetathese von Dien **I-80**.

Trotz erster gescheiterter Versuche den Trizyklus über eine Ringschlussmetathese aufzubauen, konnte die relative Stereokonfiguration von *Umland* zweifelsfrei von *Wegener* bestätigt werden, eine erfolgreiche Methode zur Desoxygenierung etabliert und die Synthesesequenz bis zum Silylether **I-80** erfolgreich durchgeführt werden.

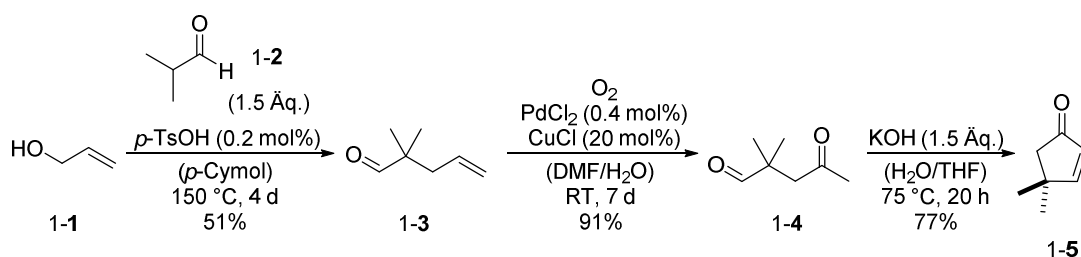
2.4 Zielsetzung

Anknüpfend an den Vorarbeiten von *Umland* und *Wegener* war es das Ziel die Studien zur Totalsynthese von Presilphiperfolan-1-ol nach der etablierten Methode fortzusetzen. Da der Schlüsselschritt, die goldkatalysierte Kaskadenreaktion weitestgehend untersucht wurde und keiner Optimierung bedarf, wurde der Fokus auf die Ringschließung gelegt, um das stereochemisch korrekte Presilphiperfolanyl-Gerüst aufzubauen. Dafür sollten mehrere Möglichkeiten zur Realisierung des Ringschlusses in Betracht gezogen und untersucht werden. Final sollte die Totalsynthese abgeschlossen werden.

3. Ergebnisse und Diskussion

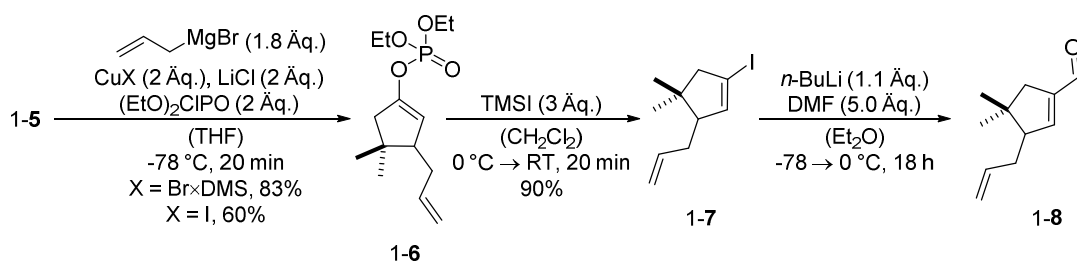
3.1 Aufbau des 1,5-Enins

Die Syntheseroute der Totalsynthese wurde für erste Untersuchungen weitestgehend von *Umland* übernommen und nach Verbesserungen von *Wegener* durchgeführt: So wurde zunächst ausgehend von Allylkohol (1-1) über eine säurekatalysierte Kondensationsreaktion mit Isobutyraldehyd (1-2) das Olefin 1-3 in ausreichenden Mengen aufgebaut (Schema I-26). Die anschließende palladium- und kupferkatalysierte *Wacker*-Oxidation führte zum 4-Oxopentanal (1-4) in einer Ausbeute von 91%. Nach intramolekularer Aldolkondensation unter basischen Bedingungen wurde das Cyclopentenon 1-5 in guten Ausbeuten erhalten. Die Synthese des Bausteins 1-5 war durch einfache Aufreinigungsschritte (Extraktion und Destillation) in hoher Reinheit zugänglich und wurde problemlos im Multigrammmaßstab durchgeführt.



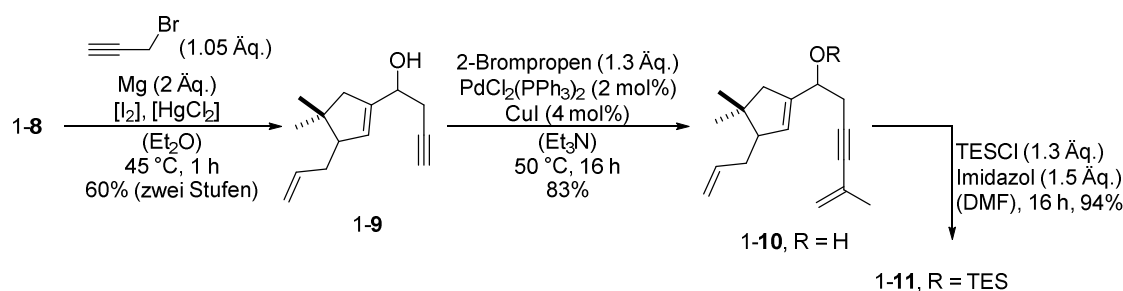
Schema I-25: Zugang zum Michael-System 1-5.

Die Addition des Allylrestes in die α,β -ungesättigte Carbonylverbindung wurde mittels 1,4-Addition ermöglicht (Schema I-26). Als Kupfersalze wurden hierfür zum einen ein Kupfer(I)bromid-Dimethylsulfid-Komplex und zum anderen Kupferiodid verwendet, die in beiden Fällen zum gewünschten Produkt 1-6 führten. Durch die *in situ* Bildung des Allylcuprats wurde das gebildete Enolat durch ein Alkylchlorphosphat abgefangen und das Phosphat 1-6 in befriedigender Ausbeute erhalten. Mit Iodtrimethylsilan wurde das Phosphat in guten Ausbeuten in das Iodid 1-7 überführt. Mit Iodtrimethylsilan wurde das Phosphat in guten Ausbeuten in das Iodid 1-7 überführt.



Schema I-26: Aufbau des Aldehyds 1-8.

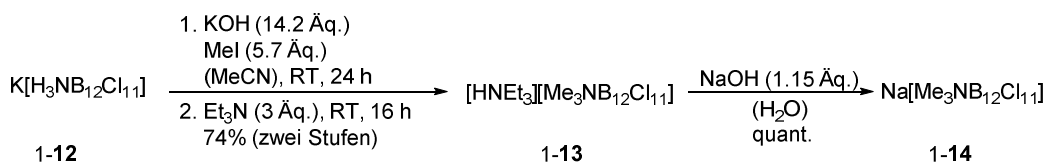
Die Formylierung mit *n*-Butyllithium und Dimethylformamid lieferte den Aldehyden 1-8 als Zwischenprodukt und die Addition des Propargylrestes über eine *Grignard*-Reaktion führte zum Alkohol 1-9 (d.r. = 1:1), der über eine zweistufige Synthesesequenz in befriedigenden Ausbeuten gewonnen wurde (Schema I-27). Die Verlängerung der Alkylkette wurde nach der palladium- und kupferkatalysierten *Sonogashira*-Reaktion zum Trienin 1-10 in guten Ausbeuten erzielt. Die Schützung des Alkohols zum Silylether 1-11 war für die geplante Goldzyklisierung notwendig und wurde beinahe verlustfrei umgesetzt.



Schema I-27: Synthese des 1,5-Enins 1-11.

3.1.1 Katalysatorsynthese: Aufbau des Borclusters $\text{Na}[\text{Me}_3\text{NB}_{12}\text{Cl}_{11}]$

Die Initiierung der pinakol-terminierten Goldkatalyse des 1,5-Enins 1-11 erfolgte unter Zusatz des Borclusters $\text{Na}[\text{Me}_3\text{NB}_{12}\text{Cl}_{11}]$ (1-14), der in der Reaktion als schwach koordinierendes Anion zur Aktivierung des Goldchlorids fungierte.^[44] Für die Synthese des Borclusters 1-14 wurde vom Kaliumsalz 1-12 ausgegangen, welches von der Arbeitsgruppe *Jenne* der Universität Wuppertal bezogen wurde (Schema I-28).^[34] Der erste Schritt beinhaltete die Alkylierung des Kaliumsalzes 1-12 mit Methyljodid und folgende Überführung in das Triethylammoniumsalz 1-13. Es wurde eine Ausbeute von 74% über zwei Stufen erreicht. Anschließend wurde der Borcluster 1-13 zur aktiven Spezies 1-14 mittels Salzmetathese mit Natriumhydroxid quantitativ umgesetzt.

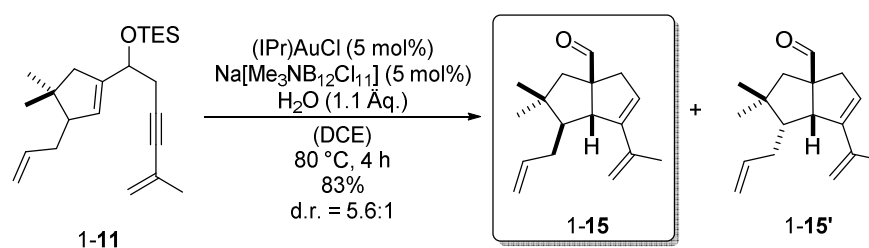


Schema I-28: Aufbau des Katalysators 1-14.

Die Neutralisation der Lösung erfolgte nach beendeter Reaktion mit Zugabe von verdünnter Salzsäure. Zwar wurden äquimolare Mengen verwendet, allerdings konnte der Ausschluss von Natriumchlorid durch diese Methode nicht gewährleistet werden.

3.2 Pinakol-terminierte Kaskadenreaktion, Trennung der Diastereomere und Desoxygenierung

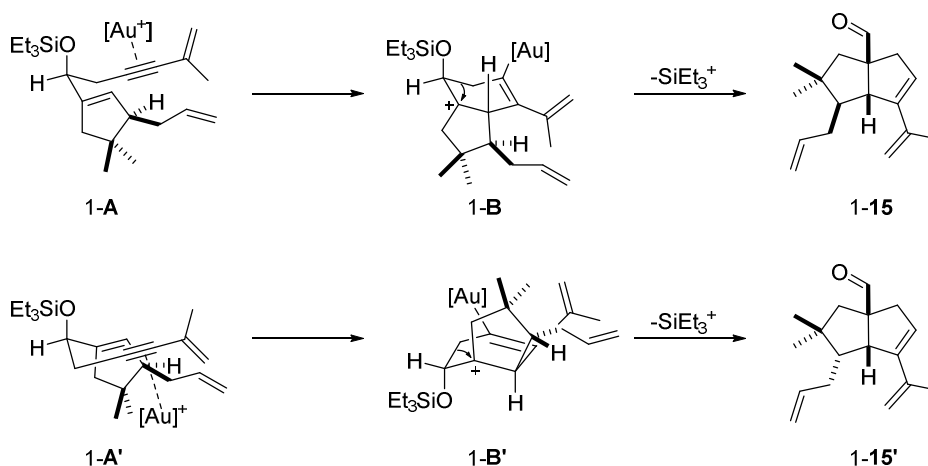
Es folgte die goldkatalysierte pinakol-terminierte Kaskadenreaktion als Schlüsselschritt, die nach den ermittelten Bedingungen von *Wegener* mit $\text{Na}[\text{Me}_3\text{NB}_{12}\text{Cl}_{11}]$, einem schwach koordinierenden Anion als Katalysator, in Kombination mit dem Goldkatalysator $(\text{IPr})\text{AuCl}$ in Anwesenheit von Wasser in 1,2-Dichlorethan durchgeführt wurde (Schema I-29).



Schema I-29: Aldehyde **1-15** und **1-15'** als Produkte der goldkatalysierten Kaskadenreaktion.

Angenehmerweise waren die Reaktionsbedingungen für die Bildung der Bizeklen **1-15** und **1-15'** in guten Ausbeuten reproduzierbar und nach Vergleich der spektroskopischen Daten wurde die bevorzugte Bildung des Aldehyds **1-15** festgestellt (d.r. = 5.6:1).

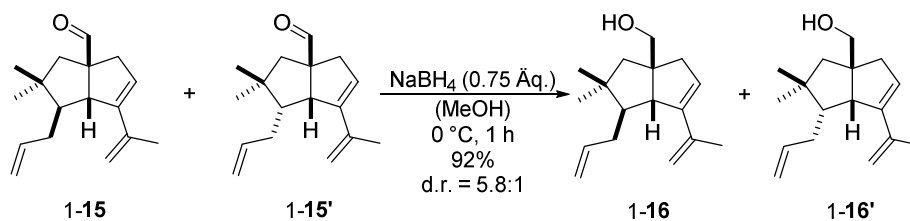
Zur Erklärung der Bildung der zwei entstehenden Diastereomere wurde das Schema I-30 gewählt. Dieses veranschaulicht die zwei möglichen Konstellationen, **1-A** und **1-A'**, die das 1,5-Enin **1-11** mit dem Gold(I)-katalysator in Lösung einnehmen kann. Entscheidend für die Bildung des jeweiligen Diastereomers ist die Stellung der Allylgruppe zum aktivierten Alkin: Zum einen kann der Angriff des Olefins an das aktivierte Alkin mit der vom Alkin abgewandten Allylgruppe (**1-A**) stattfinden, zum anderen kann das Olefin mit der Allylrest hingewandten Seite zum Alkin (**1-A'**) angreifen. Es wurde angenommen, dass aufgrund der Sterik des Allylrestes in **1-A'** die Koordination des Substrats und des Gold(I)-komplexes weniger begünstigt ist und der Aldehyd **1-15'** folglich weniger gebildet wird. Es wird ersichtlich, dass nach erfolgter 6-*endo*-Zyklisierung der Aldehyd über das Intermediat **1-B** zum gewünschten Diastereomer **1-15** verläuft und die Konformation **1-A'** über das Intermediat **1-B'** zum unerwünschten Diastereomer **1-15'** führt.



Schema I-30: Mögliche Konformationen nach der Aktivierung des 1,5-Enins 1-11 durch Gold(I) und Bildung der Diastereomere 1-15 und 1-15'.

Eine Beeinflussung des Goldkatalysators, wie die zusätzliche Koordination zum Substrat sowie der sterische Anspruch des Allylrestes sind Faktoren, die die Bildung des jeweiligen Konformers (1-A oder 1-A') favorisieren. Zum Aufbau des Naturstoffs wird das bevorzugt gebildete Diastereomer 1-15 benötigt.

Da die Trennung der Diastereomere 1-15 und 1-15' auf dieser Stufe nicht erfolgreich durchgeführt werden konnte, wurde das Gemisch unter Zuhilfenahme von Natriumborhydrid zu den korrespondierenden Alkoholen 1-16 und 1-16' reduziert (Schema I-31).

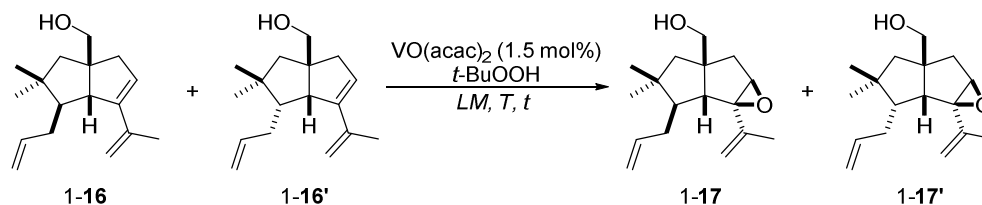


Schema I-31: Reduktion der Aldehyde 1-15 und 1-15' zu den Alkoholen 1-16 und 1-16'.

Auf dieser Synthesestufe war es *Wegener* möglich, die hergestellten Alkohole 1-16 und 1-16' präparativ über ein HPLC-System zu separieren. Dieser Ansatz wurde ebenso verfolgt, konnte jedoch nach analytischer HPLC-Methodenentwicklung und Verwendung verschiedener Chromatographiesäulen (C18 und C8) nicht erfolgreich durchgeführt werden. Als Gründe dafür können das Alter der Säulen und die daraus resultierende Verschlechterung der Trennleistung angeführt werden. Alternativ wurde beschlossen die Synthese mit dem Diastereomergemisch 1-16/1-16' nach bekannter Strategie fortzusetzen und sich um die Trennung auf einer späteren Stufe zu bemühen. Da die

gerichtete, diastereoselektive Epoxidierung^[42] in Benzol abweichende Resultate wie bei den vorhergehenden Studien von *Wegener* erbrachte, wurden verschiedene Reaktionsbedingungen zur Bildung der Epoxide **1-17**/**1-17'** untersucht (Tabelle I-1).

Tabelle I-2: Getestete Reaktionsbedingungen für die diastereoselektive Epoxidierung von **1-16**/**1-16'**.



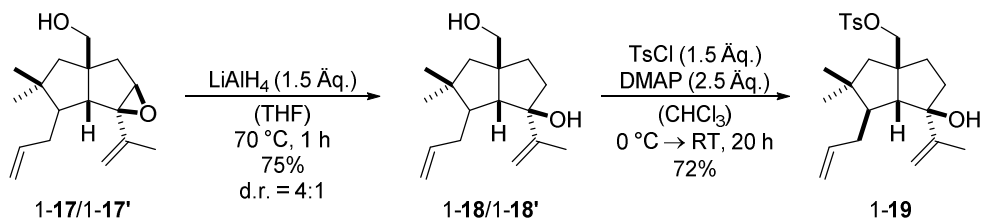
#	$t\text{-BuOOH}$ (Äq.)	T [°C]	t [h]	LM [M]	Ausbeute ^[a] [%]
1	1.05	80	6	PhH (0.1)	37
2	2.0	85	6	PhH (0.04)	48
3 ^[b]	1.1	113	0.5	PhMe (0.08)	- ^[c]
4	2.0 ^[d]	RT	16	DCM (0.05)	75 ^[e]
5	1.3 ^[d]	RT	3	DCM (0.1)	56

[a]: Isolierte Ausbeute nach säulenchromatographischer Reinigung; [b]: Reaktion wurde in der Mikrowelle durchgeführt; [c]: Zersetzung; [d]: $t\text{-BuOOH}$ wurde über einen Zeitraum von 2 h hinzugegeben; [e]: d.r. (**1-16**/**1-16'**) und (**1-17**/**1-17'**) = 2.9:1.

Wie anhand der Tabelle zu erkennen ist, wurden unter den bereits ermittelten Reaktionsbedingungen aus vorherigen Studien lediglich eine moderate Ausbeute erzielt (Eintrag 1). Infolgedessen wurden unterschiedliche Parameter verändert, um die Ausbeute zu erhöhen. Dies gelang mit der Veränderung der Konzentration (Eintrag 2) und dem Wechsel des Lösungsmittels auf Dichlormethan (Eintrag 4+5). Eine Erhöhung der Hydroperoxidmenge begünstigte die Ausbeute, sowohl in Benzol als auch in Dichlormethan (Eintrag 2+4). Des Weiteren wurden bessere Ergebnisse bei der Zugabe von *tert*-Butylhydroperoxid über einen Zeitraum von 2 h über die Spritzenpumpe festgestellt (Eintrag 4). Eine weitere Erhöhung der Temperatur führte in Toluol zur Zersetzung des Edukts innerhalb eines kurzen Zeitraums (Eintrag 3).

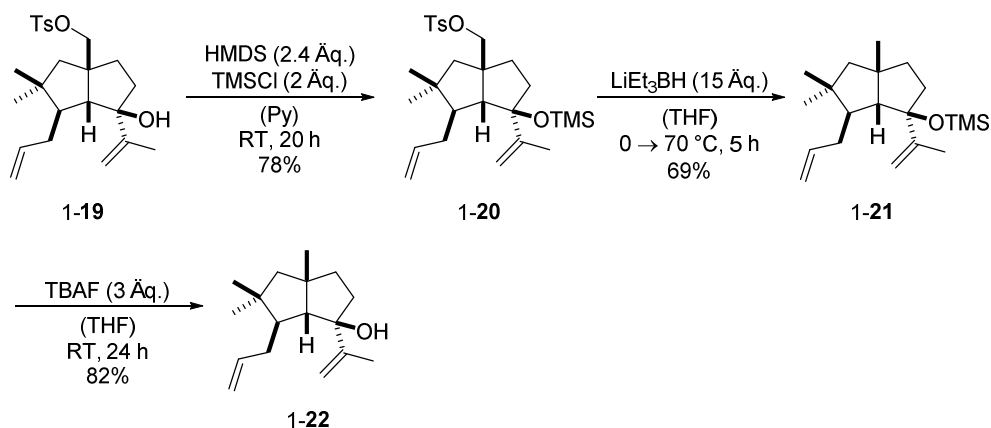
Nach erfolgreicher gerichteter, diastereoselektiven Epoxidierung wurden die Epoxide **1-17** und **1-17'** regioselektiv mit einem Überschuss an Lithiumaluminiumhydrid geöffnet und die tertiären Alkohole **1-18** und **1-18'** in guten Ausbeuten erhalten (Schema I-32). Anschließende Tosylschiitzung der primären Alkohole führte insgesamt zu einer Ausbeute

von 72%. Nach diesem Syntheseschritt wurde ein Diastereomer nach säulenchromatographischer Reinigung abgetrennt und die Verbindung **1-19** in ihrer Reinform isoliert.



Schema I-32: Öffnung des Epoxide **1-17/1-17'** und Schützung der primären Alkohole **1-18/1-18'**.

Das Tosylat **1-19** konnte auf diese Weise mit Hexamethyldisilazan und Trimethylsilylchlorid in den Silylether **1-20** überführt werden (Schema I-33). Unter Zuhilfenahme des Superhydrids[®] war eine Desoxygenierung zum Silylether **1-21** möglich. Abschließende Entschützung der TMS-Schutzgruppe lieferte den tertiären Alkohol **1-22** in 82% Ausbeute.



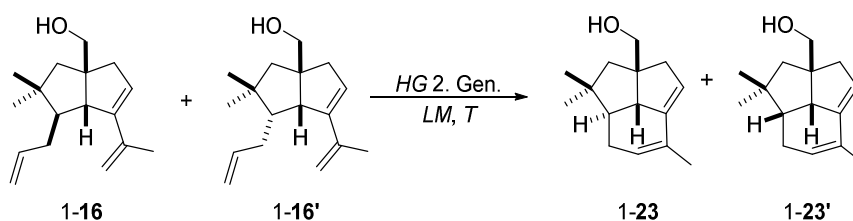
Schema I-33: Aufbau des tertiären Alkohols **1-22**.

Insgesamt wurde anhand der Arbeiten von *Umland* und *Wegener* eine effiziente Route bis zur Darstellung des Tosylats **1-19** bzw. des Silylethers **1-21** inklusive Optimierungsarbeiten der Goldzyklisierung und der Desoxygenierung entwickelt und die Syntheseroute bis zum tertiären Alkohol **1-22** fortgesetzt. Der Vergleich der NMR-spektroskopischen Daten von **1-21** bestätigte das Vorliegen des korrekten Diastereomers.^[35]

3.3 Ringschlussmetatheseversuche

In diesem Abschnitt wird auf die Versuche der Ringschlussmetathese eingegangen. Da diese bei *Umland* mit der Zwischenstufe des Epoxids erfolgsversprechend waren und der entsprechende Trizyklus aus dem Substrat **1-17'** aufgebaut werden konnte, wurden ebenfalls Verbindungen aus der beschriebenen Syntheseroute ausgewählt und diese auf ihre Reaktivität in der Metathese untersucht. So wurden mit dem vorliegenden Diastereomerengemisch aus **1-16** und **1-16'** die ersten Tests durchgeführt (Tabelle I-3).

Tabelle I-3: Ringschlussmetatheseversuche mit den Substraten **1-16**/**1-16'**



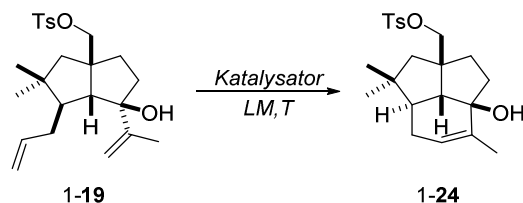
#	Beladung [mol%]	T [°C]	t [h]	LM ^{[a][b]}	Ausbeute [%]
1	5	110	2	PhMe	-[c]
2	5	85	2	PhH	-[c]
3	5	50	2	DCM	-[c]
4	10	110	2	PhMe	-[c]

[a]: c = 0.01M; [b]: entgaste LM; [c]: Umsatz.

Die Reaktionen wurden in ersten Untersuchungen ausschließlich mit dem *Hoveyda-Grubbs*-Katalysator (*HG*) der 2. Generation in verschiedenen Lösungsmitteln bei einer Konzentration von c = 0.01M für jeweils 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt (Eintrag 1-4). Unter allen Reaktionsbedingungen konnte das gewünschte Produkt **1-23** bzw. **1-23'** nicht erfolgreich isoliert werden. Ein Wechsel von Dichlormethan auf Benzol und schließlich auf Toluol, um höhere Reaktionstemperaturen zu erreichen, führten nicht zur erhofften Produktbildung (Eintrag 1-3). Eine Verdopplung der Katalysatormenge erbrachte ebenso nicht die Zielverbindung (Eintrag 4). Die Produkte **1-23** und **1-23'** wurden nach Kontrolle mittels NMR-Spektroskopie nicht erhalten. Stattdessen wurden Signale des Ausgangsmaterials und Signale eines komplexen Gemisches detektiert. Da die ersten Metatheseversuche mit den Ausgangsmaterialien **1-16** und **1-16'** nicht zielführend waren, wurde die Reaktivität mit anderen Substraten untersucht. Die Diastereomerenmischung erschwerte zusätzlich die Auswertung der NMR-Daten, sodass auf die Verwendung reiner

Diastereomere zurückgegriffen wurde. Daher wurden die Screenings mit dem Tosylat **1-19** fortgesetzt (Tabelle I-4).

Tabelle I-4: Versuch der Ringschlussmetathese mit Tosylat **1-19**.

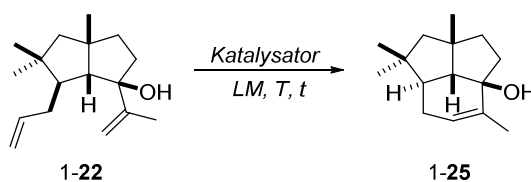


#	Katalysator (5 mol%)	T [°C]	t [h]	LM [M] ^[e]	Ausbeute [%]
1	<i>Grubbs</i> 2. Gen.	110	16	PhMe (0.05)	-[a]
2	<i>Grubbs</i> 2. Gen.	90	16	DCE (0.05)	-[a]
3	<i>Grubbs</i> 2. Gen.	50	16	DCM (0.05)	-[b]
4	<i>HG</i> 2. Gen.	100	16	PhMe (0.05)	-[a]
5	<i>Grubbs</i> 2. Gen.	100	16	PhMe (0.03)	-[a]
6	<i>Grubbs</i> 2. Gen.	180	16	1,2-DCB (0.03)	-[c]
7	<i>Grubbs</i> 2. Gen.	85	2	PhH (0.001)	-[b]
8	<i>HG</i> 2. Gen.	85	2	PhH (0.001)	-[b]
9	<i>Grubbs</i> 2. Gen.	85	4	PhH (0.005)	-[b]
10 ^[d]	<i>Grubbs</i> 2. Gen. + Benzochinon	85	2	PhH (0.001)	-[b]
11 ^[d]	<i>HG</i> 1. Gen. + Ti(<i>i</i> -OPr) ₄	40	1	DCM (0.001)	-[c]

[a]: Umsatz; [b]: kein Umsatz; [c]: Zersetzung; [d]: jeweils 10 mol% verwendet; [e]: entgaste LM.

Die Produktbildung zum Trizyklus **1-24** wurde unter allen aufgeführten Reaktionsbedingungen nicht beobachtet (Eintrag 1-10). Zwar wurden in siedenden Lösungsmitteln wie Toluol und 1,2-Dichlorethan (Eintrag 1+2) im Vergleich zu Dichlormethan (Eintrag 3) ein Umsatz des Ausgangsmaterials mittels Dünnschichtchromatographie beobachtet, jedoch stellte es sich nach Isolierung nicht als das gewünschte Sesquiterpengerüst **1-24** heraus. Stattdessen wurde erneut ein Produktgemisch, welches unter anderem Kreuzmetatheseprodukte aufwies, erhalten. Ein Wechsel zu *Hoveyda-Grubbs* 2. Gen. (Eintrag 4), höhere Verdünnung und die Verwendung hochsiedender Lösungsmittel, wie Toluol und Benzol, bewirkten keine Verbesserung und es wurde nahezu kein Umsatz detektiert (Eintrag 4, 5, 7-9). Eine Erhöhung der Temperatur auf 180 °C in 1,2-Dichlorbenzol führte sofort zur Zersetzung

des Ausgangsmaterials (Eintrag 6). Die Verkürzung der Reaktionszeiten zeigten analoge Resultate; es wurde kein Umsatz beobachtet (Eintrag 7-9). Durch Zusätze von Benzochinon^[45] (Eintrag 10) und Titanisopropoxid^[46] (Eintrag 11) war keine Verbesserung des Umsatzes zu erkennen beziehungsweise wurde eine Zersetzung des Alkohols beobachtet. Basierend auf den Misserfolgen wurden abschließende Untersuchungen mit Substrat **1-22** vorgenommen (Tabelle I-5).

Tabelle I-5: Ringschlussmetatheseversuche mit Substrat **1-22**.

#	Katalysator (mol%)	LM [M] ^[e]	T [° C]	t [h]	Ausbeute [%]
1	<i>HG</i> 1. Gen. (10)	DCM (0.001)	40	1	- ^[b]
2 ^[a]	<i>Grubbs</i> 2. Gen. (30)	PhMe (0.01)	150	16	- ^[d]
3	<i>HG</i> 2. Gen. (100) + Benzochinon (100)	PhH (0.01)	80	18	- ^[c]

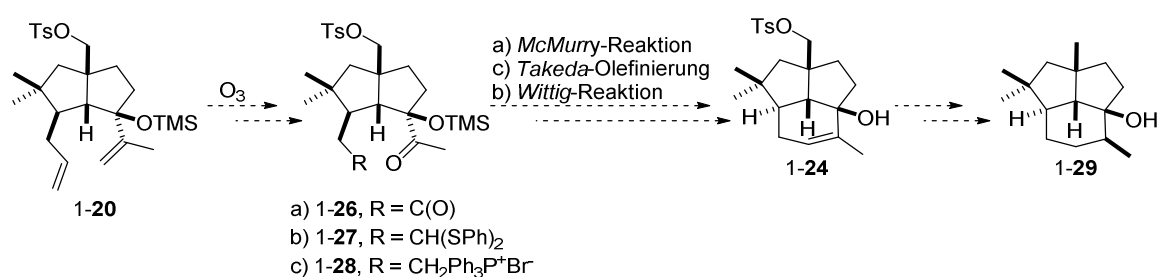
[a]: Reaktion wurde in der Mikrowelle durchgeführt; [b]: kein Umsatz; [c]: Umsatz; [d]: Zersetzung; [e]: entgaste LM.

Auch nach diesem Screening war das gewünschte Produkt **1-25** nicht isolierbar. Reaktionsbedingungen mit dem *Hoveyda-Grubbs*-Katalysator der 1. Gen. unter hoher Verdünnung zeigten keinen Umsatz (Eintrag 1). Eine Erhöhung der Konzentration und der Temperatur führten zur Zersetzung des Ausgangsmaterials (Eintrag 2). Analoge Reaktionsbedingungen mit Benzochinon als Additiv und äquimolaren Mengen von *Hoveyda-Grubbs* 2. Gen. erlaubten nur den Erhalt eines komplexen Gemisches (Eintrag 3).^[47] Aufgrund der geringen Erfolgsaussichten den gewünschten Trizyklus in einer Ringschlussmetathese generieren zu können, wurde diese Methode für den Aufbau des Sesquiterpengerüsts verworfen und alternative Methoden getestet.

3.4 Alternative Synthesestrategien

3.4.1 Reduktive Kupplungsreaktionen

Alternativ zur Ringschlussmetathese wurden weitere Reaktionstypen zur Ringschließung in Betracht gezogen. In einer neuen Analyse der letzten Stufen sollte die entscheidende Bildung des Trizykklus primär über die *McMurry*-Reaktion generiert werden (Schema I-34).^[48] Die Darstellung des benötigten Ketoaldehyds **1-26** sollte über eine Oxidation beider terminaler Olefine (**1-20**) mittels Ozonolyse erreicht werden. Zugang zu **1-24** über eine Titan-vermittelte *Takeda*-Olefinierung^[49] mit Dithioacetal **1-27** oder die *Wittig*-Reaktion mit Triphenylphosphoniumsalz **1-28** sollten ebenfalls berücksichtigt werden.

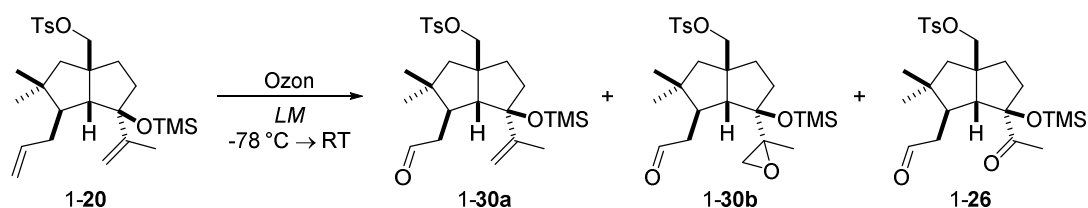


Schema I-34: Übersicht der Olefinierungsreaktionen zum Aufbau von Presilphiperfolanol **1-29**.

Substratsynthese

Erste Untersuchungen zur Etablierung einer Ozonolysemethode wurden mit dem Substrat **1-20** zur Bildung des präferierten Dicarbonyls **1-26** untersucht (Tabelle I-6). Diesbezüglich wurde das Lösungsmittel, die Additive und das Reduktionsmittel nach Beendigung der Reaktion variiert. Da Standardbedingungen (CH₂Cl₂ als LM und DMS als Reduktionsmittel) nicht das gewünschte Produkt **1-26** lieferten (Eintrag 1), sondern zur Zersetzung des Ausgangsmaterials führten, wurden weitere Tests vorgenommen, um die gewünschte Bildung des Tosylats **1-26** zu gewährleisten. Der Einsatz von Basen wie Pyridin und Triethylamin bewirkten zwar eine Umsetzung des Startmaterials, jedoch konnte in beiden Fällen nur der Aldehyd **1-30a** in guten Ausbeuten isoliert werden (Eintrag 2+3). Eine Verlängerung der Reaktionszeit unter Durchleiten von Ozon zeigte eine weitere Umsetzung, allerdings zum Epoxid **1-30b**, ebenfalls in befriedigender Ausbeute (Eintrag 4). Somit war die verlängerte Reaktionsdauer in einer hohen Ozonkonzentrationsumgebung und der Zusatz einer Base ausschlaggebend für das Ergebnis dieser Reaktion.

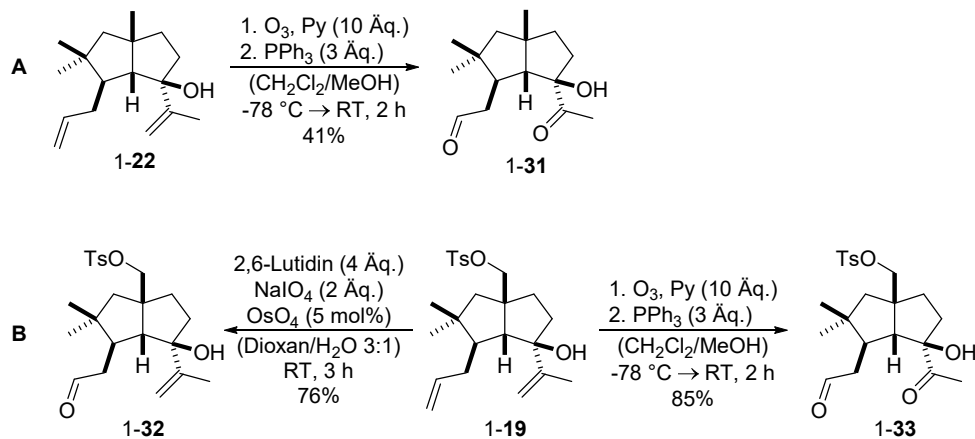
Tabelle I-6: Ozonolyse-Screening zur Herstellung des Dicarbons 1-26.



#	Additive	LM	Reduktionsmittel ^[d]	Ausbeute ^[a] [%]
1	-	DCM	DMS	-
2 ^[e]	Py ^[b]	DCM/MeOH (1:1)	PPh ₃	72 (1-30a)
3 ^[e]	Et ₃ N ^[c]	DCM	-	68 (1-30a)
4 ^[f]	Py ^[b]	DCM/MeOH (1:1)	PPh ₃	78 (1-30b)

[a]: Isolierte Ausbeuten nach säulenchromatographischer Reinigung; [b]: 4 Äq.; [c]: 10 Äq.; [d]: 4 Äq.; [e]: Ozondurchfluss bis zur Blaufärbung der Lösung; [f]: Nach Blaufärbung der Lösung wurde die Reaktion weitere 0.5 h unter Ozondurchfluss gerührt.

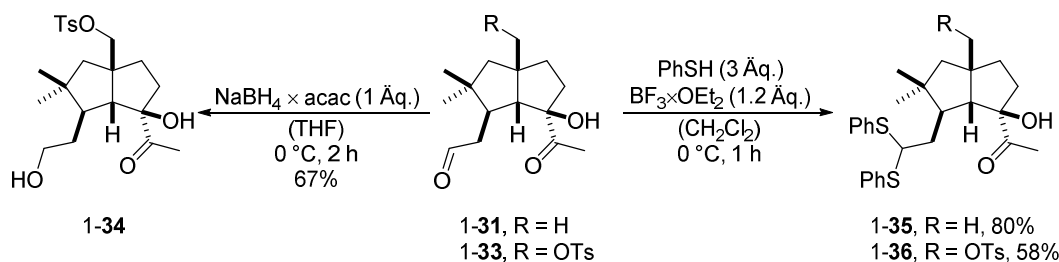
Die Bildung des Epoxids 1-30b war unter den bekannten Ozonolysemethoden nicht bekannt. Eine Literaturrecherche ergab die Bildung von Epoxiden in Ozonolysereaktionen im Zusammenhang mit sterisch anspruchsvollen Olefinen.^[50] Die Bildung des Epoxids 1-30b ließ sich auf diese Weise mit den Literaturdaten erklären. Die TMS-Gruppe am tertiären Alkohol wurde folglich als Ursache für die Bildung des Epoxids 1-30b vermutet. Dahingehend wurden weitergehende Tests mit dem Substrat 1-22 unternommen, um den Effekt sterisch anspruchsvoller Gruppen hinsichtlich der Reaktivität auszuschließen (Schema I-35). Es bestätigte sich die Annahme, dass sich der Silylrest mit der verbundenen Sterik negativ auf die Reaktivität und somit auf die Bildung des gewünschten Ketoaldehyds 1-26 auswirkte.



Schema I-35: Aufbau der Ketoaldehyde 1-31 und 1-33.

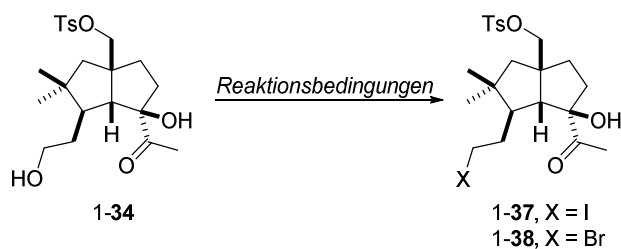
Nach bekannten Reaktionsbedingungen (Tabelle I-6, Eintrag 4) wurde mit dem tertiären Alkohol **1-22** der Ketoaldehyd **1-31** in einer Ausbeute von 41% aufgebaut (Schema I-35, A). Simultan zur Synthese des Dicarbonyls **1-31** wurde die Ozonolyse mit dem in der Totalsynthese schnelleren zugänglichen Tosylat **1-19** durchgeführt und zum gewünschten korrespondierenden Keton **1-33** umgesetzt (Schema I-35, B). Für die präferierten Transformationen zu den jeweiligen Produkten waren gleichermaßen die verlängerte Reaktionszeit unter Durchleiten von Ozon ausschlaggebend. Kurze Reaktionszeiten (Beendigung der Reaktion nach Sättigung mit Ozon) lieferte nur den Aldehyden **1-32**, ebenfalls wie unter *Lemieux-Johnson*-Bedingungen.^[51]

Die Dithioacetale **1-35** und **1-36**, die für die *Takeda*-Olefinierung von Interesse waren, wurden chemoselektiv aus Bortrifluoriddiethyletherat und Thiophenol in 80% und 58% aufgebaut (Schema I-36). Gleichzeitig konnte aus dem gleichen Substrat der Alkohol **1-34** aus einer vorher eigens hergestellten Mischung aus Natriumborhydrid und Acetylacetonat durch eine chemoselektive Reduktion erhalten werden.^[52]



Schema I-36: Aufbau des Alkohols **1-34** und der Dithioacetale **1-35** und **1-36**.

Folglich waren für die Bildung des Halogenids **1-37** bzw. **1-38** aus dem primären Alkohol **1-34** Optimierungsarbeiten nötig, da diese nicht mit klassischen *Appel*-Reaktionsbedingungen^[53] hergestellt werden konnten. Die verwendeten Reaktionsbedingungen zur Herstellung der Halogenide wurden in der Tabelle I-7 dargestellt.

Tabelle I-7: Getestete Reaktionsbedingungen zum Aufbau des Halogenids 1-**37** bzw. 1-**38**.

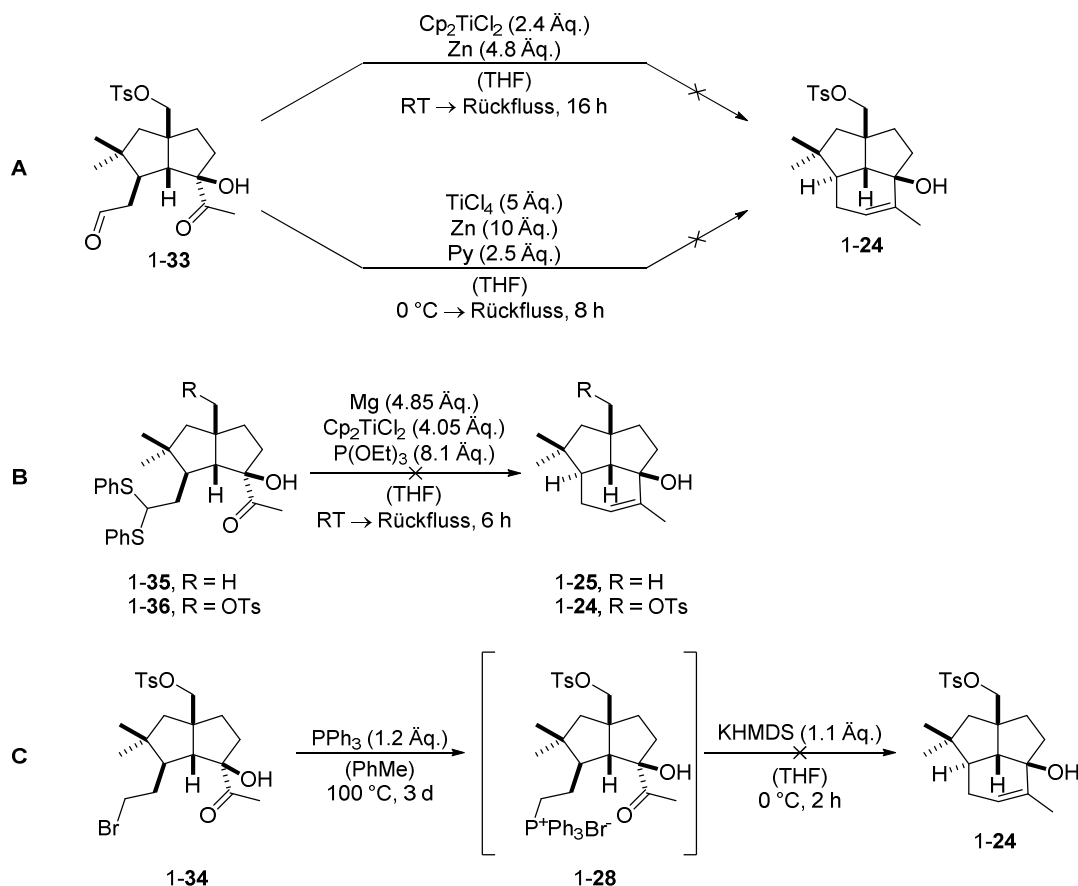
#	Reaktionsbedingungen	Ausbeute ^[a] [%]
1	PPh ₃ (1 Äq.), Imidazol (2.2 Äq.), I ₂ (1.05 Äq.) (THF), 0 °C → RT, 2 h	-
2	PPh ₃ (2 Äq.), CBr ₄ (3 Äq.), (DCM), 0 °C, 2 h	-
3	PPh ₃ (1.2 Äq.), NBS (1.2 Äq.), (DCM), 0 °C → RT, 2 h	-
4	PPh ₃ (1.1 Äq.), NBS (1.1 Äq.), (DCM), -20 °C → RT, 3 h	32 (71) ^[b]

[a]: Isolierte Ausbeute nach säulenchromatographischer Reinigung; [b]: brsm.

Klassische Reaktionsbedingungen nach *Appel* und Varianten mit elementarem Iod, durch Zugabe von Imidazol führten nicht zu den korrespondierenden Halogeniden (Eintrag 1+2).^[53,54] Allerdings konnte durch Herabsetzen der Temperatur von 0 °C auf -20 °C ein Umsatz des Alkohols 1-**34** bewirkt (Eintrag 4) und das gewünschte Bromid 1-**38** in 32% Ausbeute isoliert werden. Die Mehrheit bildete das reisolierte Startmaterial mit 55%.

McMurry-, Takeda- und Wittig-Reaktionen

Mit dem vorliegenden Ketoaldehyd 1-**33**, den Dithioacetalen 1-**35**, 1-**36** und dem Bromid 1-**38** wurden im Anschluss die vorgestellten Olefinierungsreaktionen (*McMurry*, *Takeda* und *Wittig*) durchgeführt. Erste Untersuchungen zur *McMurry*-Reaktion^[55] führten nicht zur Produktbildung (Schema I-37, A). Sowohl die Verwendung von Titanocen^[56] als auch Varianten mit Titanatetrachlorid^[57] führten stattdessen zur vollständigen Zersetzung des Ausgangsmaterials. Darauf folgende Titan-vermittelte *Takeda*-Olefinierung^[58] lieferte bei der Verwendung des Diens 1-**35** und des Tosylats 1-**36** ebenfalls nicht die gewünschten Zyklisierungsprodukte 1-**25** und 1-**24** (Schema I-37, B). Zwar wurde der Umsatz der jeweiligen Edukte beobachtet, jedoch ließ sich in beiden Fällen nur ein Produktgemisch isolieren.

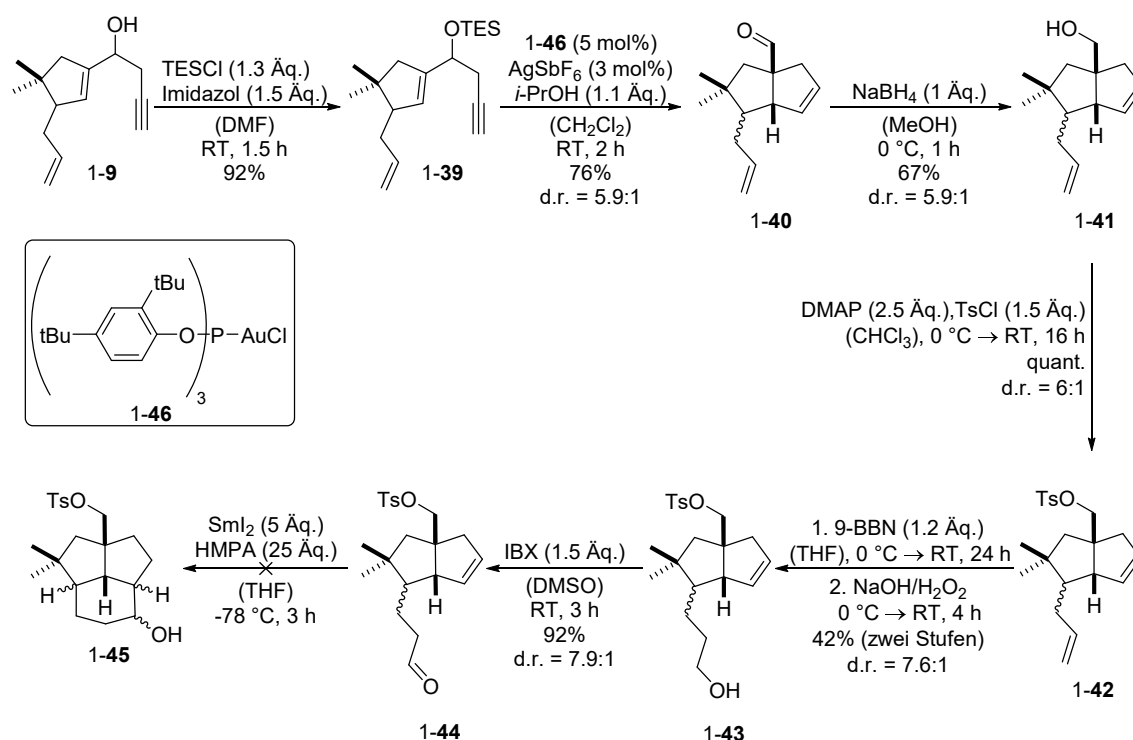


Schema I-37: Olefinierungsversuche nach *McMurry* (A), *Takeda* (B), *Wittig* (C).

Zuletzt rückte die *Wittig*-Reaktion in den Fokus weiterer Untersuchungen. In Anlehnung an die Totalsynthese von Presilphiperfolan-9-ol von *Weyerstahl et al.*^[5], die das Sesquiterpengerüst über eine *Wittig*-Reaktion erfolgreich aufbauen konnten, wurde zunächst das Triphenylphosphoniumsalz 1-28 nach dreitägigem Rühren in siedendem Toluol hergestellt (Schema I-37, C). Da das resultierende Salz sich als sehr hygroskopisch erwies, wurde die Umsetzung schnellstmöglich geplant und die *Wittig*-Reaktion mit Zugabe von KHMDS als Base initiiert. Als Ergebnis wurde nicht das erhoffte zyklische Produkt 1-24 gebildet, sondern nach spektroskopischen Messungen eine Abspaltung der Tosylgruppe beobachtet. Möglicherweise resultierte bereits die Triphenylphosphoniumsalzbildung nicht zum gewünschten Substrat 1-28, sondern zum korrespondierenden Tosylatsalz oder sogar zu beiden Produkten. Dahingehend müssten weitere Untersuchungen vorgenommen werden, da aufgrund des Materialmangels die Ursache nicht weiter behandelt werden konnte. Eine Vermeidung von Nebenreaktionen könnte durch vorangegangene Desoxygenierung und anschließender Reaktionssequenz (Bromierung, Triphenylphosphoniumsalzbildung, *Wittig*-Reaktion) ausgeschlossen werden.

Samariumdiodid-induzierte Zyklisierungen

Weitere Überlegungen der Ringschließung wurden mit Samariumdiodid in Betracht gezogen. Die Carbonyl-Alken/Alkin-Reaktion gehört zu den wichtigsten Samariumdiodid-vermittelten Reaktionen in der Totalsynthese^[59] und sollte im Fall des eigenen Naturstoffs Anwendung finden. Durch die Reduktion des Carbonylrests zum Ketylradikal sollte der Angriff auf das ungesättigte System induziert werden. Dafür wurde der Aldehyd 1-44 ausgehend aus dem Silylether 1-9 in einer sechsstufigen Sequenz aufgebaut (Schema I-38). Nach bekanntem Protokoll^[39] zur pinakol-terminierten Goldzyklisierung mit dem Katalysator 1-46 wurde nach TES-Schätzung des Alkohols 1-9 aus dem 1,5-Enin 1-39 zunächst der Aldehyd 1-40 in 76% Ausbeute und mit einem Diastereomerenverhältnis von 5.9:1 aufgebaut. Weitere Umsetzungen zum Alkohol 1-41 mit Natriumborhydrid und anschließende Tosylschätzung verliefen problemlos zum Tosylat 1-42.

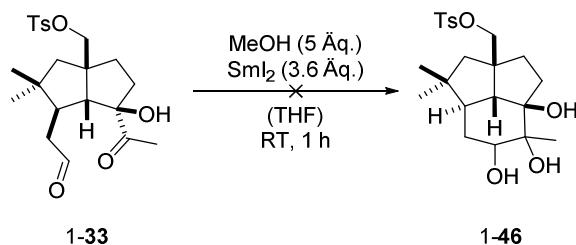


Schema I-38: Versuchter Aufbau zum Trizyklus 1-45.

Nach erfolgreicher Hydroborierung mit 9-BBN und IBX-Oxidation konnte der gewünschte Aldehyd 1-44 in guten Ausbeuten erhalten werden. Die erhoffte Schließung des Rings zum Produkt 1-45 wurde mit Samariumdiodid und Hexamethylphosphorsäuretriamid bei -78 °C nicht erreicht. Anstelle der Zyklisierung wurde eine

Reduktion des Aldehyds zum Alkohol **1-43** mittels spektroskopischer Daten nachgewiesen.

Weiterhin wurde die Samariumdiodid-vermittelte Pinakol-Reaktion mit der Verbindung **1-33** getestet (Schema I-39).

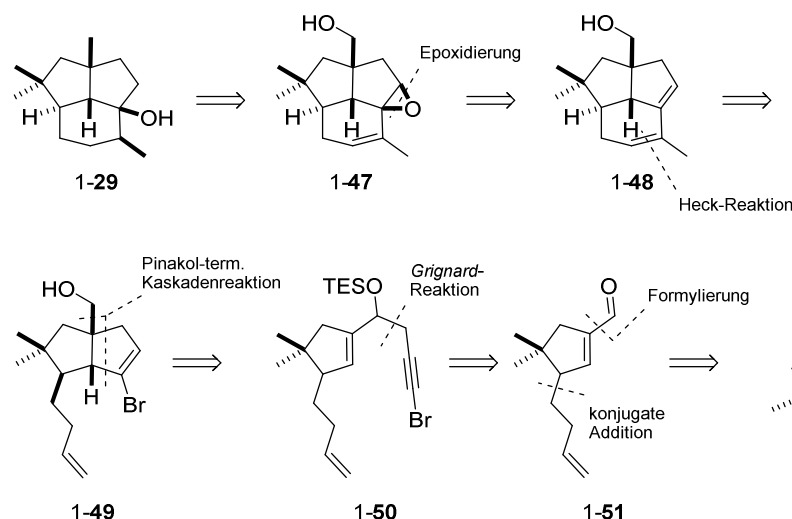


Schema I-39: SmI₂-vermittelte Pinakolzyklisierung des Ketoaldehyds **1-33** zu **1-46**.

In Anlehnung an den Arbeiten von *Rutjes et al.* wurden die Samariumdiodid-vermittelte Pinakolzyklisierung mit Methanol durchgeführt.^[60] Unter diesen Reaktionsbedingungen wurde jedoch keine Produktbildung zum Triol **1-46** beobachtet. Aufgrund der fehlgeschlagenen Zyklisierungen mit Samariumdiodid wurde dieser Ansatz nicht weiterverfolgt.

3.4.2 Heck-Reaktion

Angesichts der fehlgeschlagenen Syntheserouten den Trizyklus über Metathese-, Olefinierungs- oder Samariumdiodid-induzierten Reaktionssequenzen aufzubauen, wurde erneut eine alternative Syntheseroute überdacht. Unter Berücksichtigung des Schlüsselschritts, der goldkatalysierten Kaskadenreaktion, wurde ein neue Route zum Aufbau von Presilphiperfolan-1-ol geplant. Als 2. Schlüsselschritt der Totalsynthese sollte die *Heck*-Reaktion^[61] für den entscheidenden letzten Aufbau des bisher unzugänglichen Sechsrings bilden. Die retrosynthetische Analyse wird im folgenden Schema dargestellt (Schema I-40).

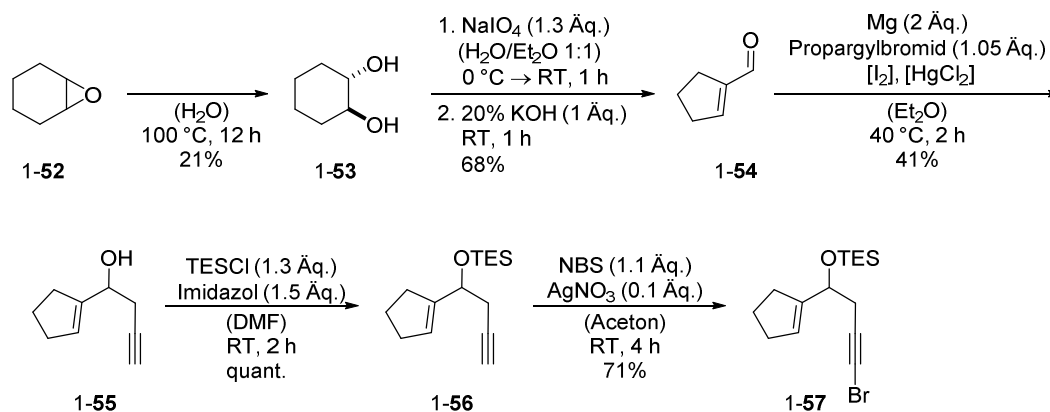


Schema I-40: 2. retrosynthetische Analyse von Presilphiperfolan-1-ol (1-29).

Im Vergleich zur ersten retrosynthetischen Analyse sollte der Aufbau des Sesquiterpengrundgerüsts in einem früheren Stadium der Synthese über eine intramolekulare *Heck*-Reaktion erfolgen.^[61] Abschließende Reaktionen zur Fertigstellung des Naturstoffs 1-29 sollten über die bekannte gerichtete Epoxidierung und Desoxygenierung verlaufen. Der Trizyklus 1-48 sollte dafür aus dem Vinylbromid 1-49 aufgebaut werden. In diesem Fall war die pinakol-terminierte Kaskadenreaktion aus einem Alkinbromid 1-50 geplant, welches zuvor aus dem terminalen Alkin zugänglich gemacht werden sollte. Der Aufbau des Aldehyds 1-51 war über die konjugate Addition mit Butenylmagnesiumbromid und darauffolgender Formylierung aus dem 1,4-System 1-5 beabsichtigt.

Aufbau eines Modellsystems

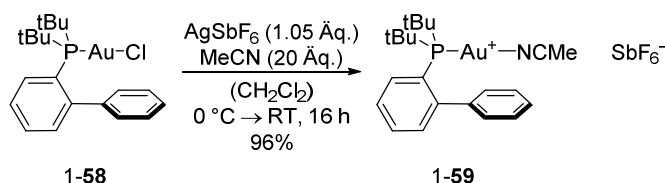
Infolge der unbekanntenen Reaktivitäten von Alkinhalogeniden in pinakol-terminierten Goldreaktionen wurde ein Testsystem entwickelt, um erste Abschätzungen und eine Vorhersage über die Aussichten der neuen entwickelten Retrosynthese zu treffen. Ebenso konnte auf diese Weise eine Optimierung nach wenigen Synthesestufen stattfinden ohne wertvolle Substanz für den Aufbau des Naturstoffs aufzuzehren. Aus diesem Grund wurde eine fünfstufige Synthese zum Aufbau des benötigten Alkinbromids 1-57 geplant (Schema I-41).



Schema I-41: Aufbau der Modellverbindung 1-57.

Im ersten Schritt zum Aufbau der Modellverbindung 1-57 wurde ausgehend von Cyclohexenoxid (1-52) über eine Wasser-vermittelte Epoxidöffnung das *trans*-Cyclohexan-1,2-diol (1-53) in moderaten Ausbeuten aufgebaut.^[62] Darauf folgende Glykolspaltung und Aldolkondensation führten zum Aldehyd 1-54 in 68% Ausbeute.^[63] Aufgrund der leichten Flüchtigkeit dieser Verbindung wurde diese als Diethylethergemisch aufbewahrt, um weitere Ausbeuteverluste unter verminderten Druck am Rotationsverdampfer zu kompensieren. Nach anschließender *Grignard*-Reaktion und quantitativer Überführung in den Silylether 1-56 wurde das Bromid 1-57 unter Aktivierung von Silbernitrat und Verwendung von *N*-Bromsuccinimid in befriedigender Ausbeute aufgebaut.^[64]

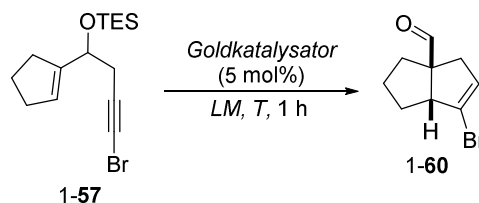
Basierend auf den Arbeiten von *Barriault et al.*, die auf eindrucksvolle Art und Weise Bicyklo-[*m.n.1*]alkenone über eine Gold(I)-vermittelte 6-*endo*-dig-Zyklisierung aus Silylenolethern aufbauen konnten und ein Beispiel eines Alkinbromids lieferte^[65], wurde der JohnPhos-Katalysator 1-59 für weitere Untersuchungen zunächst aus dem entsprechenden Goldchlorid 1-58, Silberhexaantimonat und Acetonitril hergestellt (Schema I-42).^[66] Dieser Katalysator bietet den Vorteil, dass er ohne Voraktivierung mit Silber auskam und direkt in der jeweiligen Reaktion eingesetzt werden konnte.



Schema I-42: Darstellung des Gold(I)-Katalysators 1-59.

Für die folgenden Untersuchungen wurde der hergestellte Katalysator **1-59** und bereits verwendete Katalysatorsysteme ((IPr)AuCl + Na[Me₃NB₁₂Cl₁₁]) für die Zyklisierung des 1,5-Enins **1-57** näher betrachtet (Tabelle I-8).

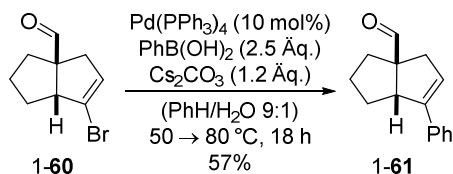
Tabelle I-8: Screening zur Bildung des Vinylbromids **1-60**.



#	Katalysator	LM ^[d]	ROH	T [° C]	Ausbeute ^[a] [%]
1	1-59	Aceton	-	RT	- ^[b]
2	1-59	Aceton	H	50	- ^[c]
3	(IPr)AuCl + Na[Me ₃ NB ₁₂ Cl ₁₁]	DCE	H	75	29
4	1-59	DCE	H	75	37
5	1-59	DCM	<i>i</i> -Pr	RT	79

[a]: Isolierte Ausbeuten nach säulenchromatographischer Reinigung; [b]: Gemisch; [c]: Zersetzung; [d]: c = 0.2M.

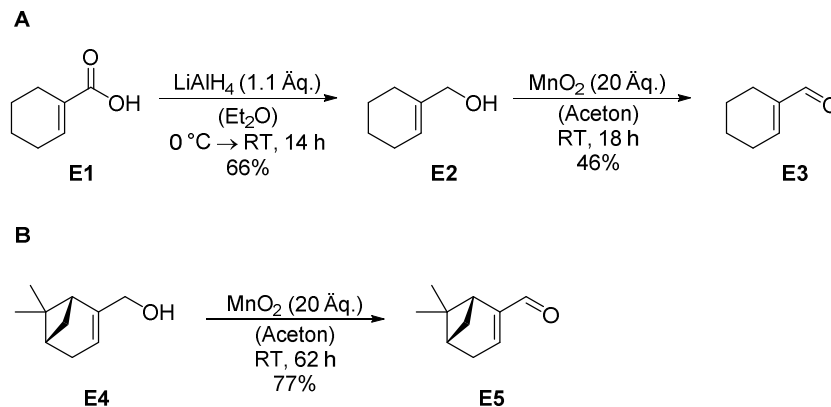
Gleiche Reaktionsbedingungen wie im Fall von *Barriault et al.* lieferten nicht das gewünschte Zyklisierungsprodukt **1-60**, stattdessen wurde ein komplexes Reaktionsgemisch mittels Dünnschichtchromatographie detektiert (Eintrag 1). Eine Erhöhung der Temperatur und der Zusatz einer Protonenquelle (H₂O), um eine schnelle Protodeaurierung zu gewährleisten, führten in diesem Fall zu einer Zersetzung des Startmaterials (Eintrag 2). Verwendete Standardbedingungen für die 1,5-Eninzyklisierung ließen eine Bildung des Aldehyds **1-60** zu (Eintrag 3). Diese Beobachtung konnte ebenfalls mit dem Katalysator **1-59** gemacht werden (Eintrag 4+5). Der Wechsel des Lösungsmittels von 1,2-Dichlorethan auf Dichlormethan und der Wechsel von Wasser auf Isopropanol bewirkten sogar eine Steigerung der Ausbeute um 42%. Um die Struktur eindeutig zu verifizieren, wurde eine Umsetzung des Bromids in einer *Suzuki*-Kreuzkupplungsreaktion^[67] mit Phenylboronsäure vorgenommen (Schema I-43).

Schema I-43: Synthese von **1-61** mittels *Suzuki*-Kreuzkupplung.

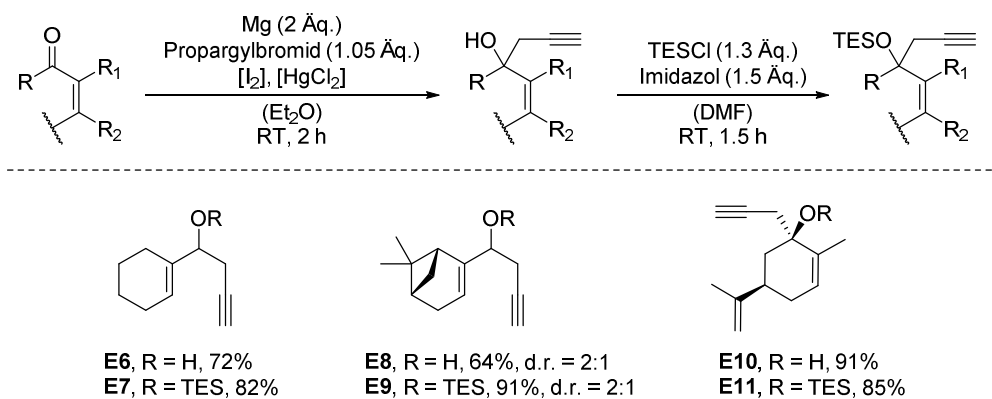
Da diese Struktur (**1-61**) in vorherigen Arbeiten der Gruppe von *Kirsch et al.* erfolgreich aufgebaut werden konnte, war auf diese Weise ein Vergleich der spektroskopischen Daten möglich.^[32,33] Somit bestätigte sich rückwirkend die Struktur des Vinylbromids **1-60**. Im Zuge dieser entdeckten Reaktivität wurden weitere 1,5-Enine hergestellt und untersucht. Weitere Studien zur Zyklisierung von bromierten und chlorierten 1,5-Eninen wurden im Rahmen einer Bachelorarbeit von *Moritz Quambusch* durchgeführt.

3.4.3 Exkurs: Gold(I)-katalysierte und NIS-vermittelte Kaskadenreaktion von 6-Brom- und 6-Chlor-1,5-Eninen

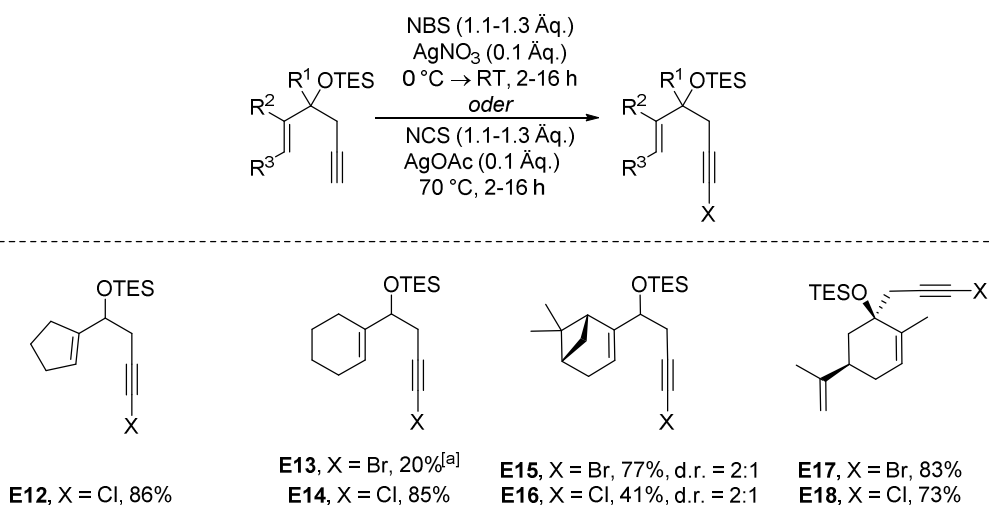
Für die Untersuchung der Reaktivität wurden zusätzliche 1,5-Enine hergestellt. Dafür wurden zunächst Cyclohex-1-en-1-carbonsäure (**E1**) und Myrtenol (**E4**) als Ausgangsmaterialien verwendet (Schema I-44).

Schema I-44: Darstellung der Carbaldehyde **E3** und **E5**.

Der Carbaldehyd **E3** konnte nach Reduktion der Carbonsäure **E1** zum Alkohol **E2** und darauffolgender allylischer Oxidation mit Mangandioxid in 30% Ausbeute generiert werden. Analog dazu wurde mit Braunstein die Oxidation von Myrtenol (**E4**) zu Aldehyd **E5** nach einer Reaktionszeit von 62 Stunden, aufgrund des langsamen Umsatzes, in guter Ausbeute erreicht. Weiterführende Modifizierungen, *Grignard*-Reaktion und anschließende Schützung mit Triethylsilylchlorid und Imidazol führten zu den entsprechenden 3-Silyloxy-1,5-Eninen (Schema I-45).


 Schema I-45: Aufbau der Silylether **E7**, **E9**, **E11**.

Die Einführung der Propargylgruppe durch *Grignard*-Reaktion führte zu den gewünschten Alkoholen **E6**, **E8** in guten und zum (*R*)-Carvonderivat **E10** in sehr guten Ausbeuten. Im Fall des sekundären Alkohols **E8** wurde ein Diastereomengemisch von 2:1 erhalten. Die Bildung der Silylether konnte problemlos zu den Substraten **E7**, **E9**, **E11** durchgeführt werden. Im Folgenden wurde der Aufbau der Alkinhalogenide durch den Einsatz einer Halogenidquelle (*N*-Brom- oder Chlorsuccinimid) und eines Silbersalzes (Silbernitrat oder -acetat) vorgenommen (Schema I-46).

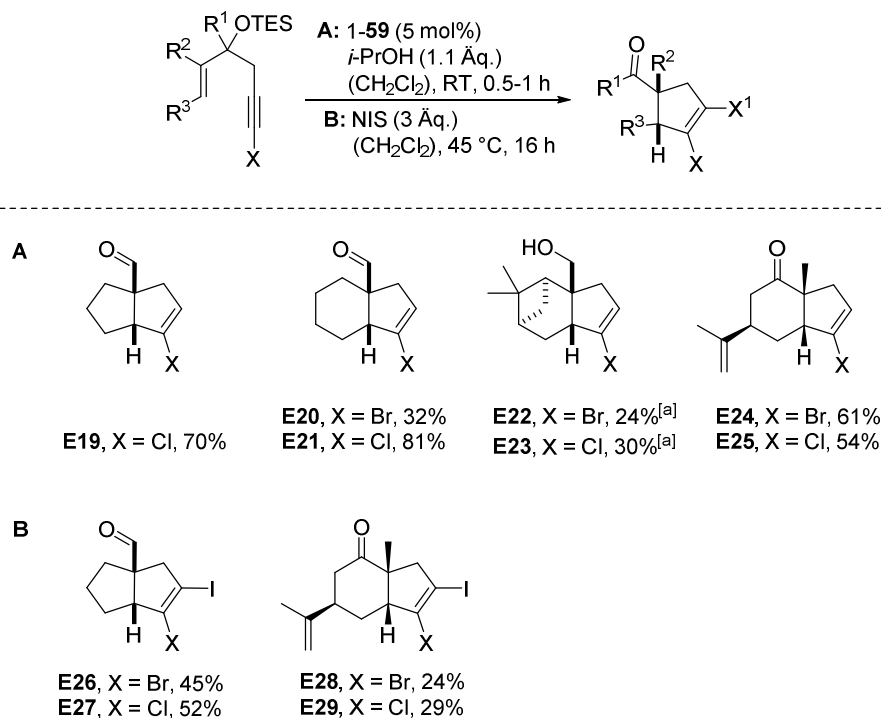


[a]: AgNO₃ (1.3 Äq.), DMF, RT, 5 h.

 Schema I-46: Darstellung der Alkinbromide und -chloride **E12-18**.

Im Vergleich zum Bromid **1-60** konnte das Chlorid **E12** in vergleichbaren Ausbeuten erhalten werden. Eine Temperaturerhöhung auf 70° C und der Wechsel des Silbersalzes auf Silberacetat waren hierbei zielführend. Des Weiteren konnten mit dieser Methode die Alkinchloride **E14**, **E16** und **E18** in ausreichenden bis guten Ausbeuten hergestellt werden. Gleichmaßen konnten die Alkinbromide **E13**, **E15** und **E17** mit *N*-Bromsuccinimid und Silbernitrat aufgebaut werden. Für die Präparation des Substrats

E13 führten die Standardbedingungen nur zu Spuren des gewünschten Bromids. Alternativ wurden 1.3 Äquivalente des Silbernitrats eingesetzt und die Reaktion in Dimethylformamid durchgeführt, womit eine moderate Umsetzung zum Alkinbromid **E13** erreicht wurde. Mit dem Aufbau der Alkinbromide und -chloride konnten die Zyklisierungen der 1,5-Enine durchgeführt werden (Schema I-47).

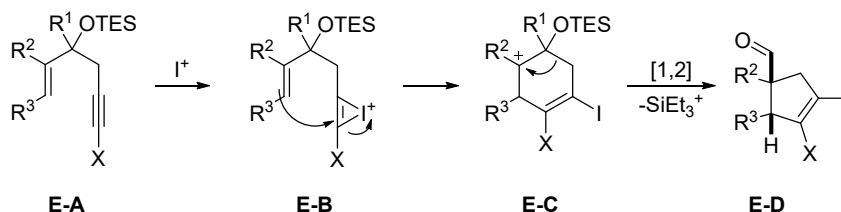


[a]: Ausbeute über zwei Stufen nach Reduktion mit NaBH₄ (0.75 Äq.), (MeOH), 0 °C, 1 h

Schema I-47: Produkte der Gold(I)-katalysierten (A) und NIS-vermittelten (B) Zyklisierung von 6-Brom- und 6-Chlor-1,5-Eninen.

Unter Verwendung der hergestellten 1,5-Enine **E12-18** wurden die nach der pinakol-terminierten Zyklisierung erwarteten Vinylhalogenide **E19-25** in moderaten bis guten Ausbeuten erhalten (Schema I-47, A). Die *syn*-Konfiguration konnte anhand der Verbindungen **E22** und **E24** eindeutig durch NOE-Signale identifiziert werden. Die Benutzung der Myrtenolderivate **E15** und **E16** führten genauso zu den gewünschten Aldehyden, wurden jedoch aufgrund chromatographischer Trennprobleme zu den korrespondierenden primären Alkoholen **E22** und **E23** mit Natriumborhydrid überführt. Folglich ermöglichte dies eine Trennung mittels Säulenchromatographie und die Isolierung der sauberen Verbindungen. Der Aufbau der Dihalogenide **E26-29** wurde durch *N*-Iodsuccinimid erreicht und nach einer im Arbeitskreis bekannten Methode in siedendem Dichlormethan durchgeführt.^[68] Die Aktivierung des Alkins **E-A** erfolgte in

dieser Variante mit I^+ (Schema I-48). Nach Bildung der Iodonium-Spezies **E-B** erfolgt nach nukleophilem Angriff des Olefins die Bildung des Intermediats **E-C**. Abschließende [1,2]-Migration und Abspaltung der TES-Schutzgruppe liefert das gewünschte Dihalogenid **E-D**.

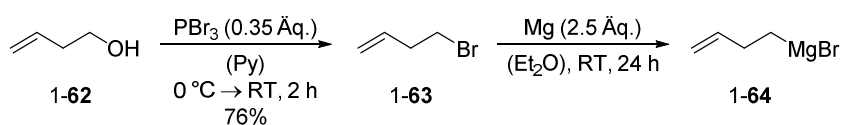


Schema I-48: Mechanismus zur Bildung der Dihalogenide.

Dadurch konnten die Aldehyde **E26** und **E27** in 45% und 52% und die Ketone **E28** und **E29** in 23% und 29% Ausbeute isoliert werden.

3.4.4 Untersuchungen zur pinakol-terminierten Kaskaden- und Heck-Reaktion

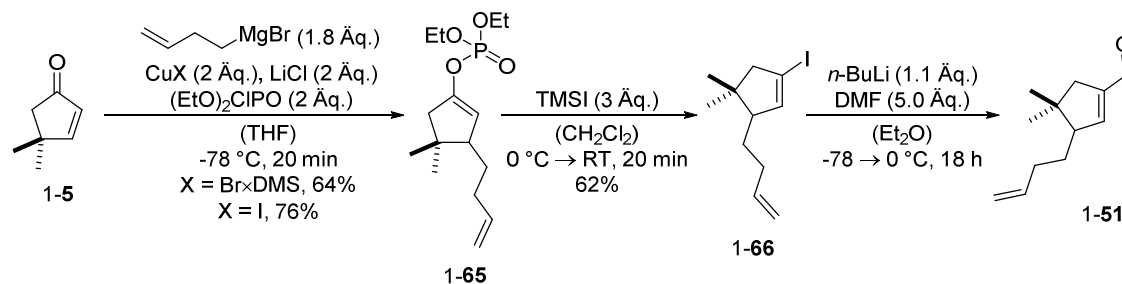
Mit der Bestätigung der Reaktivität der Alkinbromide in der voruntersuchten Zyklisierungsreaktion (Tabelle I-8) und der vorgestellten Retrosynthese (Schema I-40) konnte die Syntheseroute ausgehend von dem Cyclopentenon **1-5** begonnen werden. Für die geplante 1,4-Konjugation musste zunächst das 3-Butylmagnesiumbromid (**1-64**) hergestellt werden. Dies wurde durch Umsetzung von 3-Buten-1-ol zum Bromid mittels Phosphortribromid^[67] und anschließender Bildung des *Grignard*-Reagenzes erreicht.^[68]



Schema I-49: Darstellung des *Grignard*-Reagenzes **1-64**.

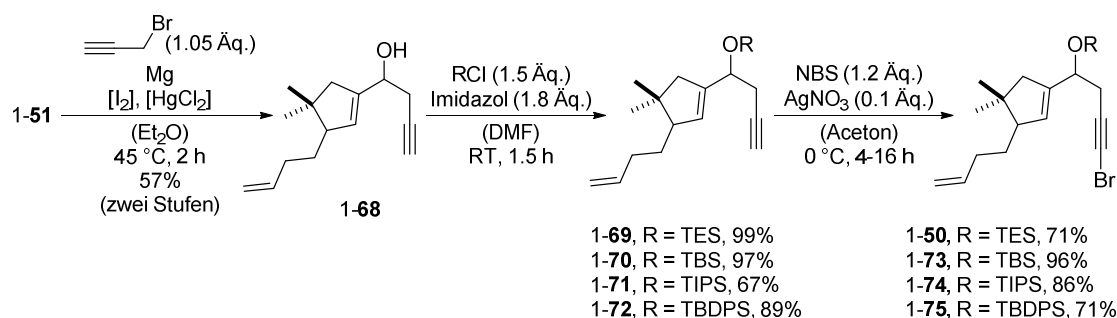
Nach der Herstellung der *Grignard*-Reagenzes **1-64** erfolgte die Konzentrationsbestimmung mit Hilfe von Menthol und 1,10-Phenanthrolin als Indikator^[69] und somit die Anpassung der weiteren Reaktionsäquivalente für die 1,4-Konjugation. In Anlehnung an die optimierte Reaktionssequenz (Schema I-18) wurde ausgehend des Cyclopentenons **1-5** nach Addition des Alkylcuprats und Abfangen des Enolats das Phosphat **1-65** gebildet. Weitere Umsetzung zum Iodid **1-66** konnte erfolgreich durchgeführt werden, jedoch zeigte sich eine schnelle Zersetzung des Iodids durch Farbänderungen an, sodass

dieses zügig weiter umgesetzt werden musste. Darauf folgende Formylierung mit Base und *n*-Butyllithium führten zum Aldehyd 1-51 als Zwischenprodukt.



Schema I-50: Aufbau des Aldehyden 1-51.

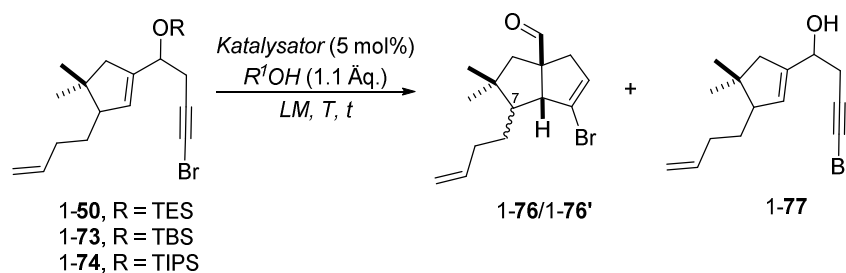
Anschließende Addition des Propargylrestes mittels *Grignard*-Reaktion führte zur Bildung des Alkohols 1-68 in 57% über zwei Stufen (Schema I-51). Im Anschluss wurden diverse Silylether (1-69-72) in guten bis sehr guten Ausbeuten aus den jeweiligen Silylchloriden und Imidazol hergestellt. Anschließende Bromierung mit *N*-Bromsuccinimid und Silbernitrat lieferten die Alkinbromide 1-50 und 1-73-75 in vergleichbaren Ausbeuten.



Schema I-51: Aufbau der Alkinbromide 1-50 und 1-73-75.

Im Folgenden wurden die Silylether 1-50, 1-73 und 1-74 für erste Versuche, um die 1,5-Eninzyklisierung inklusiver terminierter Pinakolumlagerung zu erreichen, eingesetzt (Tabelle I-9).

Tabelle I-9: Screening zur Darstellung der Vinylbromide 1-76/1-76'.

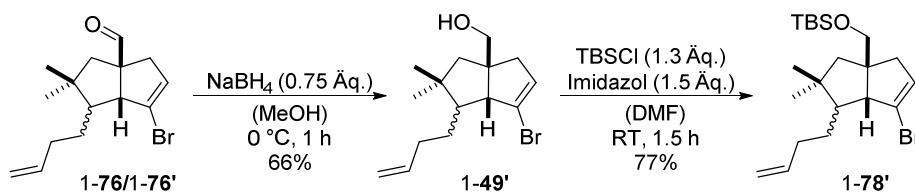


#	R	Katalysator	LM ^[b]	R ¹	T [°C]	t [h]	1-76/ 1-76' ^[a]	1-77 ^[a]
1	TES	1-59	DCM	<i>i</i> -Pr	RT	2	-	76%
2	TES	1-59	THF	<i>i</i> -Pr	RT	2	-	68%
3	TES	(IPr)AuCl, Na[Me ₃ NB ₁₂ Cl ₁₁]	DCE	<i>i</i> -Pr	70	1	-	- ^[h]
4	TES	PtCl ₄ ^[d] , 1,5-cod ^[e]	PhMe ^[c]	<i>i</i> -Pr	80	0.3	-	- ^[h]
5	TBS	1-59	DCM	<i>i</i> -Pr	RT	0.5	- ^[i]	- ^[j]
6	TBS	1-59	DCM ^[f]	<i>i</i> -Pr	RT	1	- ^[i]	- ^[j]
7	TBS	1-59	DCM ^[f]	-	RT	1	- ^[i]	- ^[j]
8	TIPS	1-59 ^[d]	DCM	<i>i</i> -Pr	RT	24	56% ^[g]	- ^[j]
9	TIPS	(IPr)AuCl, Na[Me ₃ NB ₁₂ Cl ₁₁]	DCE	<i>i</i> -Pr	50	3	-	- ^[h]

[a]: Isolierte Ausbeute nach säulenchromatographischer Reinigung; [b]: c = 0.2M; [c]: c = 0.3M; [d]: 2 mol%; [e] 0.8 Äq.; [f]: c = 0.06M; [g]: d.r. (1-76/1-76') = 1:9.7 (über ¹H-NMR-Spektroskopie in CDCl₃ bestimmt); [h]: Zersetzung; [i]: keine Produktbildung *via* DC beobachtet; [j]: Produktbildung *via* DC beobachtet.

Wie im Screening des Testsystems (Tabelle I-8) wurden zunächst der Silylether 1-50 im Screening zur Bildung der Aldehyde 1-76/1-76' getestet (Eintrag 1-4). Schnell erwiesen sich die Reaktionsbedingungen zur Bildung des gewünschten Aldehyds als problematisch, da im Vergleich zum Testsystem nach Zugabe des Katalysators 1-59 eine Entschützung stattfand und der sekundäre Alkohol 1-77 als Hauptprodukt in 76% Ausbeute (d.r. = 1:1) erhalten wurde (Eintrag 1). Diese Beobachtung wurde ebenfalls in THF gemacht (Eintrag 2). Bereits erfolgreiche etablierte Methoden in der pinakol-terminierten Goldzyklisierung, wie (IPr)AuCl und der Borcluster Na[Me₃NB₁₂Cl₁₁] oder die Kombination aus Platin(IV)chlorid und 1,5-Cyclooctadien führten zur Zersetzung des Ausgangsmaterials (Eintrag 3+4). Der Wechsel zu einer stabileren Schutzgruppe (R = TBS) führte gleichermaßen nicht zum gewünschten Aldehyd und es wurde erneut

die Bildung des Alkohols 1-**77**, die auf den Lewis-sauren Charakter der Goldspezies zurückzuführen ist, mittels Dünnschicht- und Gaschromatographie beobachtet (Eintrag 5-7). Erste Resultate zum Aufbau des Aldehyden 1-**76**/1-**76'** konnten mit dem Silylether 1-**74** erreicht (Eintrag 8) und nach säulenchromatographischer Reinigung eine Diastereoselektivität von 1:9.7 über $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie festgestellt werden. Die Verwendung des Borclusters und des (IPr)-Goldkatalysators führten erneut zu einer Zersetzung des Edukts (Eintrag 9). Die Bildung der Diastereomere konnte mithilfe der GC-FID und der Aldehydsignale im $^1\text{H-NMR}$ bei 9.52 ppm und 9.59 ppm nachvollzogen werden. Letzteres wurde unter den angegebenen Reaktionsbedingungen als Hauptdiastereomer identifiziert. Die genaue Stereoinformation an C7 konnte aufgrund von Signalüberlagerungen im NOESY-Spektrum zu diesem Zeitpunkt nicht eindeutig bestimmt werden. Der isolierte Aldehyd wurde zunächst in der weiteren Synthesesequenz verwendet, um diesen in der *Heck*-Reaktion zu untersuchen. Dafür war vorerst die Umsetzung zum Alkohol und anschließend zum Silylether nötig (Schema I-52).



Schema I-52: Reduktion des Aldehyds 1-**76**/1-**76'** und TBS-Schützung von 1-**49'**.

Hierbei konnten der primäre Alkohol 1-**49'** nach Reduktion mit Natriumborhydrid als sauberes Diastereomer und darauffolgender Schützung mit TBSCl der Silylether 1-**78'** in jeweils befriedigenden Ausbeuten erhalten werden. Zu Testzwecken wurden der Alkohol 1-**49'** und der Silylether 1-**78'** verschiedenen Reaktionsbedingungen in der intramolekularen *Heck*-Reaktion unterzogen (Tabelle I-10). Neben der klassischen Verwendung von Palladiumacetat wurde auf den *Herrmann-Beller*-Katalysator^[70] zurückgegriffen, der sich bereits in früheren Studien der Arbeitsgruppe als effektiver Katalysator in intramolekularen *Heck*-Reaktionen erwies.^[71]

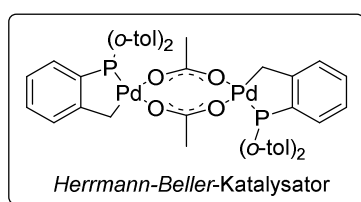
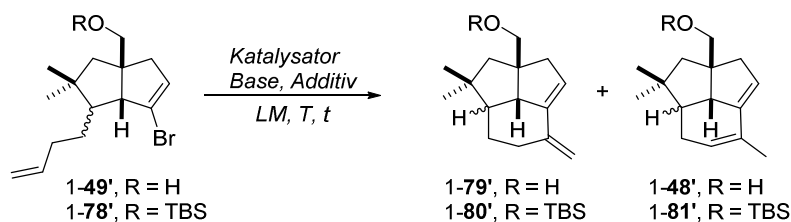


Abbildung I-3: Struktur des *Herrmann-Beller*-Katalysators.

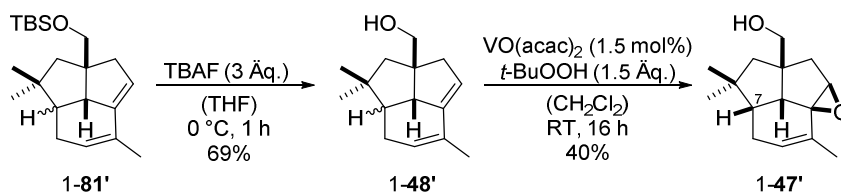
Tabelle I-10: Versuche zur intramolekularen *Heck*-Reaktion.

#	R	Katalysator (10 mol%)	Base (2 Äq.)	L ^[f]	LM ^[c]	T [° C]	t [h]	1-79' u. 1-48'/ 1-80' u. 1-81' ^[h] [%]
1	H	<i>Herrmann-Beller</i> ^[b]	MeNCy ₂ ^[a]	-	DMF	140	30	-
2	H	Pd(OAc) ₂	K ₂ CO ₃	dppe	DMF	130	18	- ^{[d][e]}
3	TBS	<i>Herrmann-Beller</i> ^[b]	MeNCy ₂ ^[a]	-	DMF	140	20	- ^{[d][e]}
4	TBS	Pd(OAc) ₂	Et ₃ N	dppe	DMF	130	24	36 (1.0/1.4) ^[g]
5	TBS	Pd(OAc) ₂	Bu ₄ NOAc	dppe	DMF	140	20	43 (0/1) ^[g]

[a]: 4 Äq.; [b]: 5 mol%; [c]: c = 0.06M; [d]: Produktfragmente *via* GC/MS-Fragmente beobachtet; [e]: verunreinigt; [f]: 20 mol%; [g]: Verhältnisse von 1-80'/1-81' wurden über ¹H-NMR-Spektroskopie bestimmt; [h]: Isolierte Ausbeute nach säulenchromatographischer Reinigung.

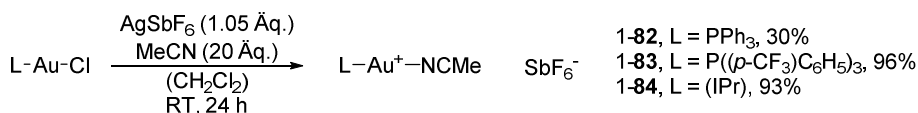
Im Fall von Alkohol 1-49' führte dies jedoch nicht zum Zyklisierungsprodukt und es wurde ein undefiniertes Gemisch erhalten (Eintrag 1). Der Wechsel des Katalysators resultierte zu Beginn in der Bildung der Produkte 1-79' und 1-48', dessen Fragmente in der GC/MS-Untersuchungen nachgewiesen werden konnten (Eintrag 2). Der Erhalt des Reinprodukts war zu diesem Zeitpunkt nicht möglich, da die Bildung multipler Nebenprodukte die Isolierung erschwerte. Mit der Verwendung des Silylethers 1-78' in Kombination mit dem *Herrmann-Beller*-Katalysator wurde die Bildung von 1-80' und 1-81' *via* GC/MS beobachtet, jedoch konnte nur ein verunreinigtes Gemisch nach säulenchromatographischer Reinigung erhalten werden (Eintrag 3). Erste wesentliche Erfolge wurden mit Palladiumacetat als Katalysator und Triethylamin als Base erzielt (Eintrag 4). Der Trizyklus wurde in 36% Ausbeute erhalten und konnte nach ¹H-NMR-Spektroskopie und GC/MS-Messungen den Doppelbindungsisomeren 1-80' und 1-81' zugeordnet werden. Glücklicherweise wurde mit der Substitution der Base auf Tetrabutylammoniumacetat ausschließlich die Bildung des Substrats 1-81' beobachtet, was eine einfachere spektroskopische Betrachtung der fortgesetzten Syntheseprodukte ermöglichte (Eintrag 5). Auch mit diesem Substrat konnte keine eindeutige

2D-Spektroskopie zur Bestimmung des Protons in C7-Position verifiziert werden, da eine Überlagerung der aliphatischen Signale und die schwachen Wechselwirkungen im NOESY-Spektrum keine konkrete Aussage diesbezüglich ermöglichte. Daher wurde die Synthese zum Epoxid 1-47' fortgesetzt. Dafür war eine Entschützung des Silylethers 1-81' erforderlich, das den Alkohol 1-48' in befriedigender Ausbeute hervorbrachte (Schema I-53). Anschließend gerichtete Epoxidierung generierte das Substrat 1-47', welches im Vorfeld von *Umland* in seinen Studien zu Presilphiperfolan-1-ol aufgebaut und zu Vergleichszwecken herangezogen werden konnte.^[39]



Schema I-53: Entschützung und Aufbau des Epoxids 1-47'.

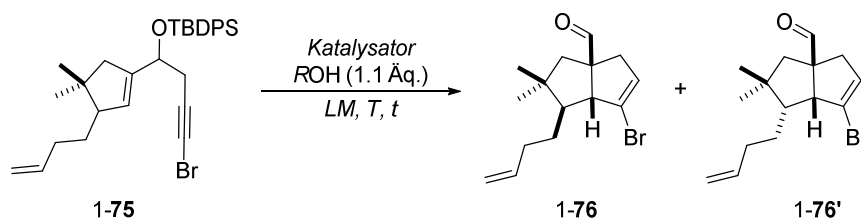
Wie an der Struktur des Epoxids 1-47' und der abgebildeten C7-Stereoinformation abzuleiten ist, handelte es sich bei der vorliegenden Verbindung um das nicht korrekte Diastereomer. Dies konnte eindeutig mit dem Vergleich der spektroskopischen Daten von *Umland* festgestellt werden. Somit rückte erneut die Goldzyklisierung, die zum Aufbau der entscheidenden Stereoinformation an C7 nötig war, in den Fokus. Da die Benutzung der im Screening verwendeten Goldkatalysatoren die Generierung des unbeabsichtigten Diastereomers bevorzugten, war ein Umdenken in der Verwendung der Reaktionsbedingungen essenziell. Mit den bekannten Retentionszeiten der Diastereomere auf der GC-FID und der chemischen Verschiebung der Aldehydsignale im ¹H-NMR (9.59 und 9.52 ppm) ließen sich weitere Untersuchungen vornehmen und die bevorzugte Umsetzung zum gewünschten Diastereomer beobachten. Dafür wurden weitere Gold(I)-katalysatoren aufgebaut (Schema I-54).



Schema I-54: Aufbau der Gold(I)katalysatoren 1-82-84.

Diese konnten mithilfe der Methode, die für den Aufbau des Katalysators 1-59 verwendet wurden, hergestellt werden. Hierbei wurden insgesamt sehr gute Ausbeuten, bis auf die Ausnahme von 1-82, erreicht. Erneut wurden verschiedene Versuche unternommen, um

das Produkt mit der gewünschten Stereoinformation zu erhalten (Tabelle I-11). In diesem Fall wurde der Silylether **1-75** verwendet, da eine Entschützung der Schutzgruppe durch die Wahl einer stabileren Schutzgruppe vermieden und eine höhere Ausbeute der Aldehyde generiert werden sollte.

Tabelle I-11: Screening zur Bildung des Aldehyds **1-76**.

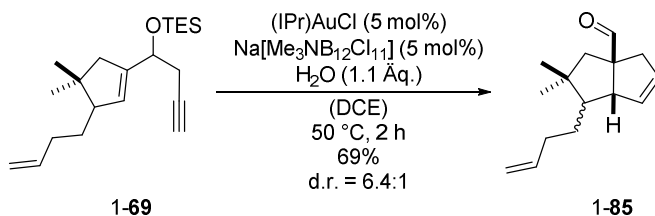
#	Katalysator (mol%)	LM ^[h]	R	T [°C]	t [h]	Ausbeute ^[a] [%]	d.r. ^[b]
1	1-82 (5)	DCM ^[c]	<i>i</i> -Pr	RT	16	n.b.	1:2.8 ^[d]
2	1-83 (5)	DCM ^[c]	<i>i</i> -Pr	RT	16	n.b.	1:1.2 ^[d]
3	1-84 (5)	DCM ^[c]	<i>i</i> -Pr	RT	16	n.b.	1:1.9 ^[d]
4	1-59 (2)	DCM	<i>i</i> -Pr	40	3	63	1:6.7
5	1-59 (2)	CHCl ₃	<i>i</i> -Pr	40	3	49	1:20
6	1-59 (10)	DCE ^[e]	<i>i</i> -Pr	40	16	n.b.	1:5.9 ^[d]
7	1-59 (30)	DCE ^[e]	-	40	16	n.b.	4.6:1 ^[d]
8	1-59 (30)	DCE	-	50	4	48	4.0:1
10 ^[f]	JohnPhos (30)+ NaBARF (25)	DCE	-	RT	16	53 ^[g]	11:1

[a]: Isolierte Ausbeute nach säulenchromatographischer Reinigung; [b]: d.r. (**1-76**/**1-76'**) über ¹H-NMR-Spektroskopie bestimmt; [c]: c = 0.06M; [d]: Verhältnisse *via* GC-FID bestimmt; [e] c = 0.1M; [f]: JohnPhosAuCl+NBArF 10 min in DCE voraktiviert und über Celite® filtriert; [g]: verunreinigt; [h]: c = 0.2M.

Unter Verwendung der eigens hergestellten silberfreien Katalysatoren (**1-82-84**) wurden lediglich Diastereomerenverhältnisse von 1:1.9 bis 1:2.8 erreicht (Eintrag 1-3). Prinzipiell lässt sich hierbei ein Trend an der Verwendung des eingesetzten Liganden erkennen. Schwächere Elektronendonoriganden, wie im Fall von **1-83**, führten zur Bildung beider Aldehyde in nahezu gleichen Anteilen, während stärkere Elektronendonoriganden die Entstehung des Aldehyds **1-76'** präferierten. Die Bildung des Aldehyds **1-76'** wurde, wie zuvor beobachtet, durch den Katalysator **1-59** begünstigt und in Chloroform als Lösungsmittel fast ausschließlich gebildet (Eintrag 4+5). Eine Erhöhung der Temperatur

auf 40 °C und der Wechsel des Lösungsmittels auf 1,2-Dichlorethan bewirkten kaum eine Veränderung (Eintrag 6). Erst durch die Vermeidung von Isopropanol und eine Erhöhung der Katalysatorbeladung auf 30% wurde ein immenser Anstieg des bevorzugten Diastereomers **1-76** beobachtet (Eintrag 7-10). Dies wurde nach säulenchromatographischer Reinigung im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum bestätigt. Bemerkenswerterweise konnte durch die Kombination von JohnPhosAuCl (**1-58**) und NaBARF als Katalysatorsystem ein Diastereomerenverhältnis von 11:1 zum gewünschten Aldehyd **1-76** induziert und die Verbindung leicht verunreinigt erhalten werden (Eintrag 10). An dieser Stelle wurden aufgrund des Materialmangels und aus Zeitgründen die Studien mit dem Aldehyd **1-76** eingestellt. Weitere Schritte, Reduktion zum Alkohol, TBS-Schätzung (siehe Schema I-52) und intramolekulare *Heck*-Reaktion sollten in weiteren Studien behandelt werden, um die Syntheseroute zum gewünschten Diastereomer von Presilphiperfolan-1-ol (**1-29**) abzuschließen.

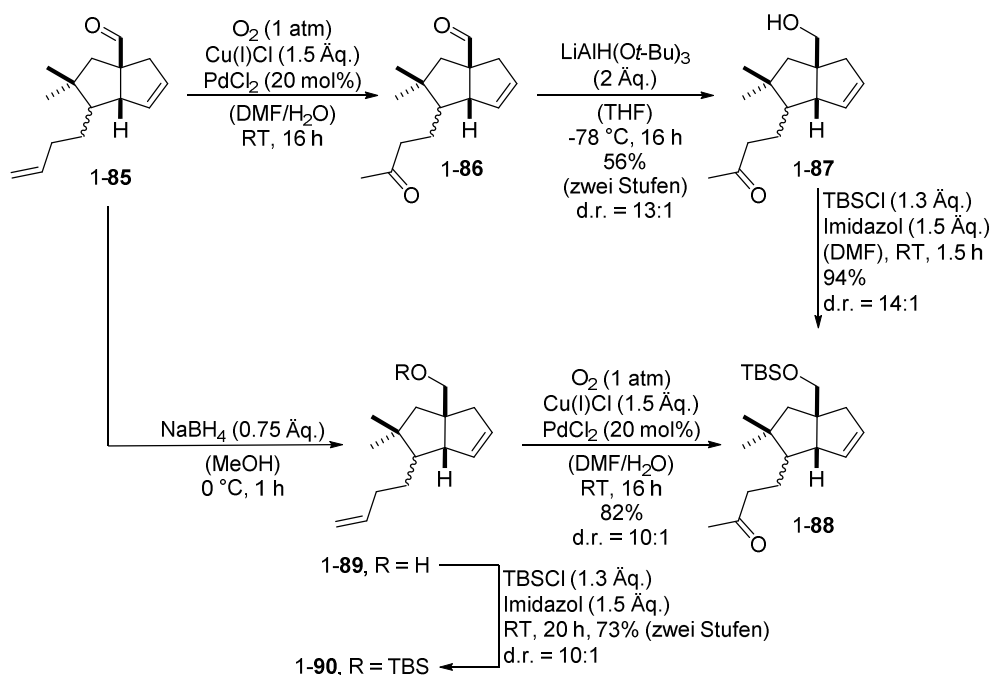
Parallel wurde ein anderer Ansatz zum Aufbau des Trizyklus *via* intramolekularer *Heck*-Reaktion verfolgt. Dafür wurde zunächst ausgehend vom Silylether **1-69** nach bekannten Goldzyklisierungsbedingungen der Aldehyd **1-85** in einem Diastereomerenverhältnis von 6.4:1 erhalten (Schema I-55).



Schema I-55: Pinakol-terminierte Goldzyklisierung mit Substrat **1-69**.

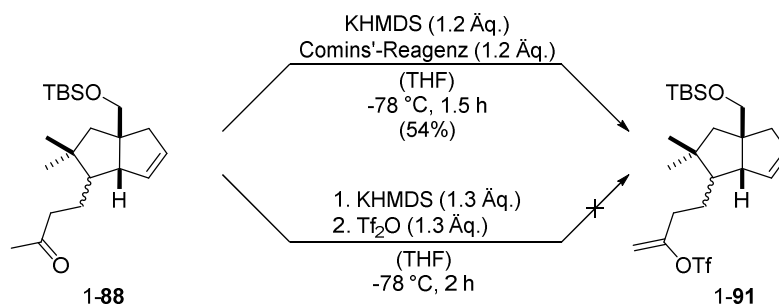
Mit dem vorliegenden Diastereomerenmisch **1-85** wurde das Ziel zum Aufbau des Ketons **1-88** verfolgt. Dies wurde auf zwei Wegen erreicht und ist in Schema I-56 dargestellt. Ein Zugangspunkt bestand in der selektiven Oxidation des terminalen Olefins zum Dialdehyd **1-86** nach *Wacker*, chemoselektiven Reduktion mit Lithiumbutoxyaluminiumhydrid zum primären Alkohol **1-87** und abschließende TBS-Schätzung zum gewünschten Keton **1-88**. Dieser wurde gleichermaßen nach der Reduktion mit Natriumborhydrid, TBS-Schätzung und finaler *Wacker*-Oxidation in guten Ausbeuten erhalten. Die Befürchtung die TBS-Schutzgruppe durch die anfallende *in situ* gebildete Salzsäure während der *Wacker*-Oxidation abzuspalten, bestätigte sich durch den

problemlosen Umsatz von Silylether 1-90 zu Keton 1-88 nicht, sodass die erste Route aufgrund der schlechteren Ausbeute in der Reduktionssequenz weniger favorisiert wurde.



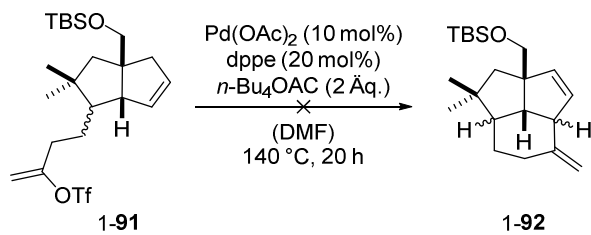
Schema I-56: Synthetische Zugänge zu Keton 1-88.

Schließlich wurde mit dem Keton 1-88 die Bildung des Triflats 1-91 bezweckt (Schema I-57). Die Nutzung des Comins'-Reagenzes^[72] erwies sich als zielführende Methode zur Erzeugung des Vinyltriflats 1-91, allerdings wurde obgleich wiederholter säulenchromatographischer Reinigung das Comins'-Reagenz als Nebenprodukt spektroskopisch identifiziert.



Schema I-57: Zugang zu Triflat 1-91.

Im Vergleich dazu führte eine Substitution des Reagenzes durch Trifluormethansulfonsäureanhydrid zu einem schwachen Umsatz und zur Bildung vieler Nebenprodukte, weshalb die Reaktion abgebrochen und das Edukt reisoliert wurde. Mit dem Triflat 1-91 wurde der erste Versuch unternommen den Trizyklus 1-92 über eine 6-*exo-trig*-Heck-Zyklisierung zu erhalten (Schema I-58).

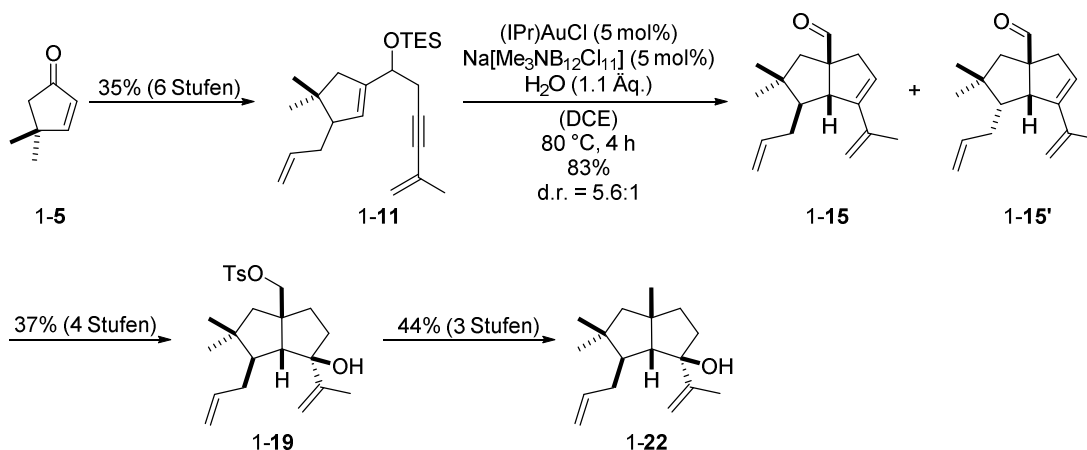


Schema I-58: Fehlgeschlagene *Heck*-Zyklisierung zum Substrat 1-92.

Dies erwies als nicht zielführend, da nach 20 h Reaktionszeit kein Umsatz beobachtet wurde. Ein negativer Einfluss des verbliebenden Comins'-Reagenzes ist an dieser Stelle durchaus denkbar. Daher wäre ein sauberes Triflat für weitere Studien notwendig. An dieser Stelle wurden aus Zeitgründen weitere Studien zur Totalsynthese von Presilphiperfolan-1-ol eingestellt.

4. Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen dieser Arbeit konnten weiterführende Studien zu Presilphiperfolan-1-ol durchgeführt und eingangs die bekannten Synthesestufen durch Optimierungsarbeiten von *Umland* und *Wegener* im Zuge dieser Arbeit angewendet und weiterentwickelt werden (Schema I-59).

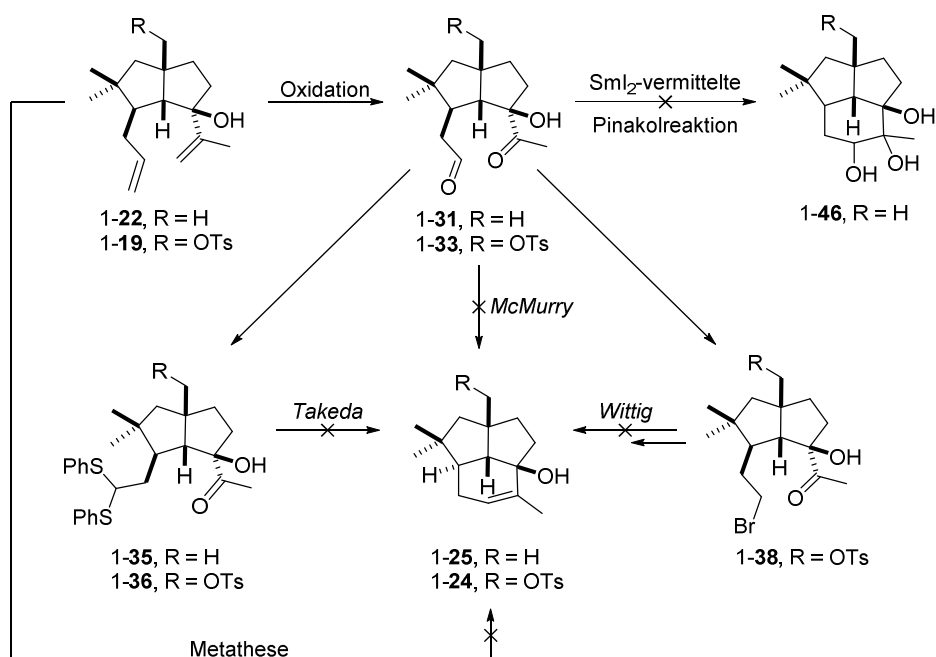


Schema I-59: Zusammenfassende Synthesesequenz zum Aufbau von Alkohol 1-22.

Zum Zugang des 1,5-Enins als Schlüsselintermediat konnten nach Aufbau des Cyclopentenons (über drei Stufen in 36% Ausbeute zugänglich) nach sechs Syntheseschritten das benötigte 1,5-Enin 1-11 aufgebaut werden. Die Schlüsselreaktion, die terminierte Pinakolreaktion, lieferte nach optimierten Reaktionsbedingungen von *Wegener* den bevorzugten Aldehyd 1-15 in einem Diastereomerenverhältnis von 5.6:1 in guter Ausbeute. Weitere vier Synthesestufen waren nötig, um eine Trennung der Diastereomere nach säulenchromatographischer Reinigung zu erreichen. Abschließende Reaktionen nach Desoxygenierung und Entschützung des tertiären Alkohols führten zur Verbindung 1-22, die insgesamt über 17 Stufen in 1.7% Ausbeute aufgebaut werden konnte.

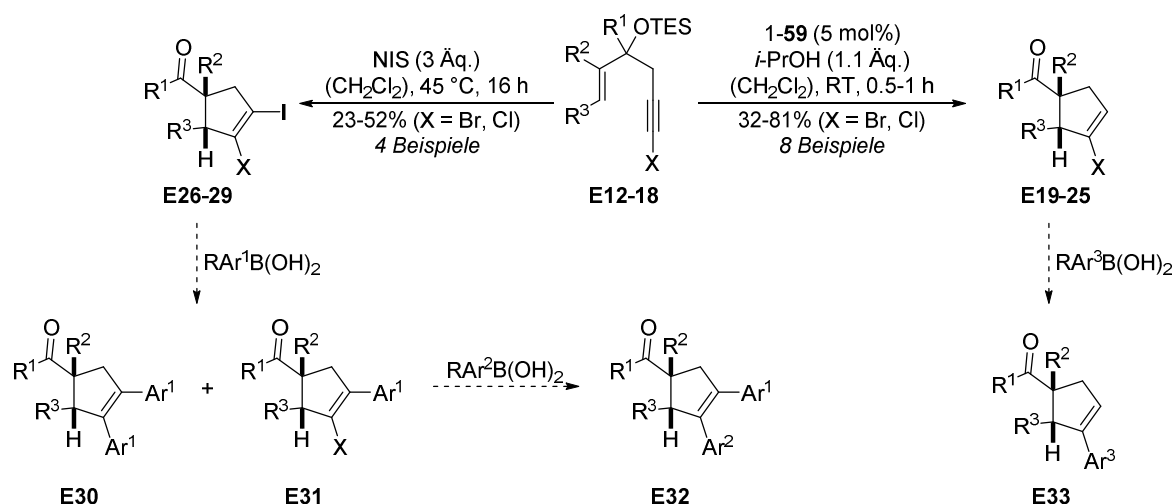
Mit dem Alkohol 1-16/1-16', dem Tosylat 1-19 und dem tertiären Alkohol 1-22 wurden zahlreiche Ringschlussmetatheseversuche zur Bildung der entsprechenden Trizyklen durchgeführt. Die Anwendung diverser Katalysatoren (*Grubbs* 1. Gen., *Grubbs* 2. Gen., *HG1* und *HG2*), Additive (Benzochinon, Ti(*i*-OPr)₄), Lösungsmittel (PhMe, PhH, DCM, DCE) sowie Temperaturänderungen erlaubten lediglich die Bildung von Kreuzmetatheseprodukten sowie Produktgemischen. Als Alternative wurden zunächst Olefinierungsreaktionen und Samariumdiiodid-vermittelte Reaktionssequenzen zur

Bildung des Trizyklus verfolgt (Schema I-60). Die benötigten Ausgangsmaterialien waren aus den Substraten **1-19** und **1-22** der geplanten Totalsynthese zugänglich. Nach erfolgreichem Aufbau der Ketoaldehyde **1-31** und **1-33** über optimierte Ozonolysereaktionsbedingungen konnten die Dithioacetale **1-35** und **1-36** und das Bromid **1-38** generiert werden. Sowohl die Titan-induzierten Kupplungsreaktionen wie *McMurry* als auch die milderen Reaktionsbedingungen nach *Takeda* führten nicht zu den gewünschten Sesquiterpenen **1-24** und **1-25** und es wurde ausschließlich eine Zersetzung der Edukte oder die Bildung multipler Produkte beobachtet. Im Fall der *Wittig*-Reaktion wurde nach versuchtem Aufbau des Triphenylphosphoniumsalzes und Versetzung mit Base eine Abspaltung der Tosyl-Gruppe beobachtet. Die Verwendung von Samariumdiodid erwies sich im Fall der eingesetzten Substrate (**1-44** und **1-33**) ebenfalls nicht als zielführend.



Schema I-60: Gescheiterte Metathese-, Olefinierungsversuche und SmI_2 -vermittelte Pinakolreaktion zur Bildung der Trizyklen **1-24**, **1-25** und **1-46**.

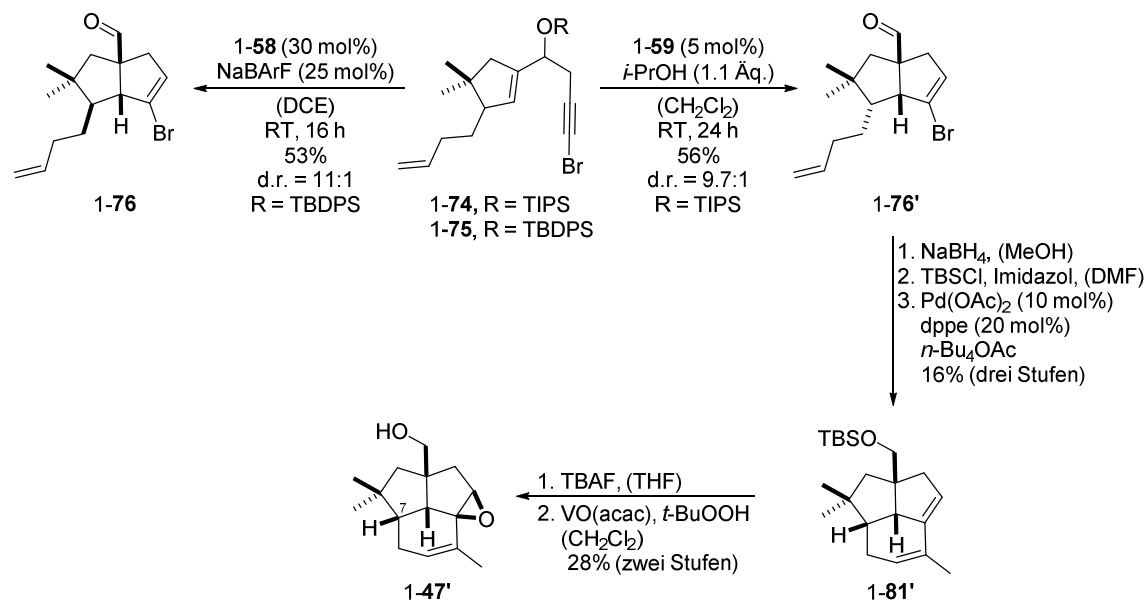
Als alternative Synthesesequenz wurde der Ringschluss in weiteren Versuchen mithilfe der *Heck*-Reaktion untersucht. Nach Aufbau eines Modellsystems, dass die Reaktivität von Alkinbromiden in der pinakol-terminierten Reaktionssequenz mit dem *Echavarren*-Katalysator **1-59** bestätigte, wurde zunächst der Fokus auf die Darstellung weiterer 6-Brom- und 6-Chlor-1,5-Enine (**E12-18**) gelegt und insgesamt acht Beispiele von Vinylbromiden und Vinylchloriden (**E19-25**) sowie 4 Beispiele von Dihalogeniden (**E26-29**) geliefert (Schema I-61).



Schema I-61: Synthese der Vinylhalogenide **E19-25** und Dihalogenide **E26-29** und weitere Möglichkeiten zur Derivatisierung über (sequenzielle) Kreuzkupplungsreaktionen.

Zukünftig sollte der Aufbau weiterer Derivate und die Derivatisierung der Verbindungen **E26-29** und **E19-25** angestrebt werden. Über *Suzuki*-Kreuzkupplungsreaktionen lassen sich auf diese Weise komplexe Strukturen aufbauen. Zum einen könnte die Darstellung mono- (**E31** oder **E33**) oder disubstituierter Olefine (**E30**) erreicht werden. Zum anderen wäre eine sequenzielle Kreuzkupplung durch die Wahl geeigneter Reaktionsbedingungen denkbar, um zu hochsubstituierten Strukturen (**E32**) zu gelangen.^[73]

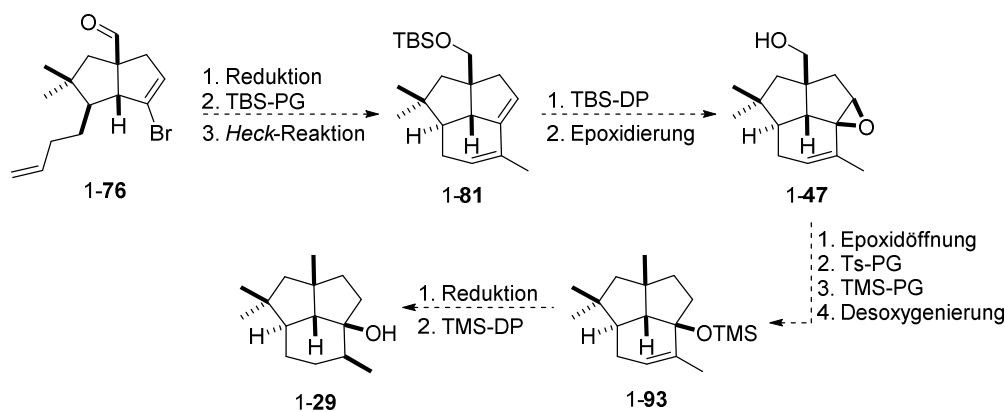
Im Anschluss wurden die benötigten Bromide analog zum Syntheschema zur ersten Syntheseroute aufgebaut und in der Synthese des Naturstoffs angewendet. Aufgrund der Problematik, die Stereokonfiguration des H-Atoms an C7 zu ermitteln, wurden weitere Schritte in der Synthese durchgeführt, um die spektroskopischen Daten mit dem bereits hergestellten Substrat aus früheren Studien von *Umland* zu vergleichen (Schema I-62).



Schema I-62: Optimierte pinakol-terminierte Kaskadenreaktionen zu den Vinylbromiden 1-76 und 1-76' und intramolekulare Heck-Reaktion als Schlüsselschritt zum Aufbau des Epoxids 1-47'.

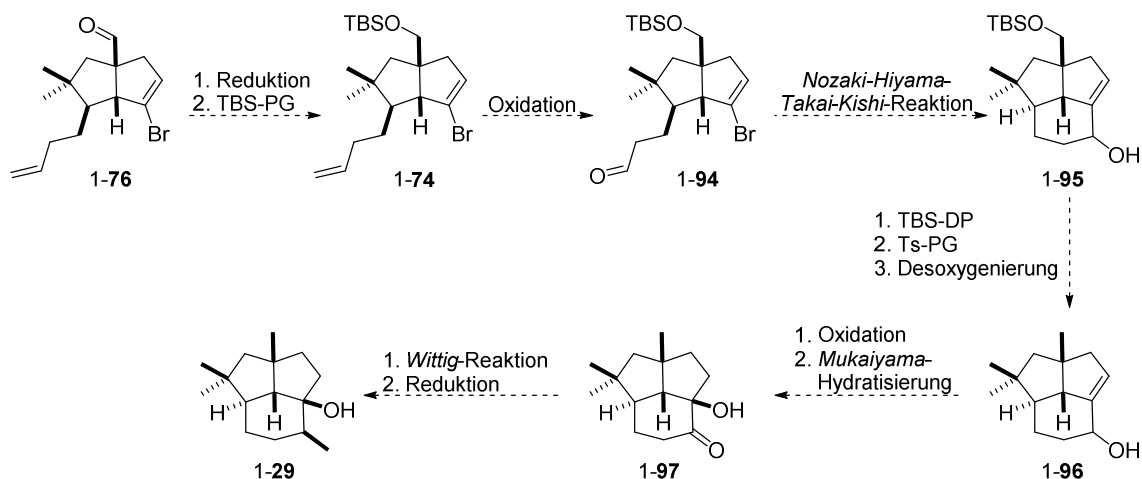
Nach ersten Untersuchungen bestätigte sich das Vorliegen des nicht gewünschten Diastereomers 1-47', weshalb weitere Untersuchungen zur Bildung des korrekten Diastereomers durchgeführt wurden. Folglich konnten nach einem Screening Diastereoselektivitäten von 11:1 mit der Kombination aus JohnPhosAuCl (1-58) und NaBARf in 1,2-Dichlorethan festgestellt werden. Aus Zeit- und Materialgründen konnte die Synthese an dieser Stelle nicht fortgesetzt werden. In einem anderen Ansatz wurde ausgehend von 1-69 über eine fünfstufige Reaktionssequenz das Triflat 1-91 hergestellt und in einem ersten Test in der Heck-Reaktion verwendet werden. Bislang konnte auf diesem Weg das Sesquiterpen 1-92 nicht aufgebaut werden.

Zukünftig sollten weitere Untersuchungen zum Aufbau des Aldehyds 1-76 zum finalen Aufbau von Presilphiperfolan-1-ol (1-29) durchgeführt werden. Weiterführende Syntheseschritte wurden im Vorfeld mit dem Substrat 1-76' über eine optimierte intramolekulare Heck-Reaktion zur Bildung des Trizyklus 1-81' bis zum Epoxid 1-47' erfolgreich demonstriert und sollten mit dem Substrat 1-76 ebenso problemlos möglich sein (Schema I-63). Demzufolge sollten nach der Heck-Reaktion und nach Erhalt des Epoxids 1-47 das Epoxid selektiv geöffnet und eine Desoxygenierung vollzogen werden. Finale Stufen mit dem Olefin 1-93 bilden die stereoselektive Reduktion und TMS-Entschützung, die bereits von Stoltz *et al.* in der Totalsynthese^[10] angewendet wurden.



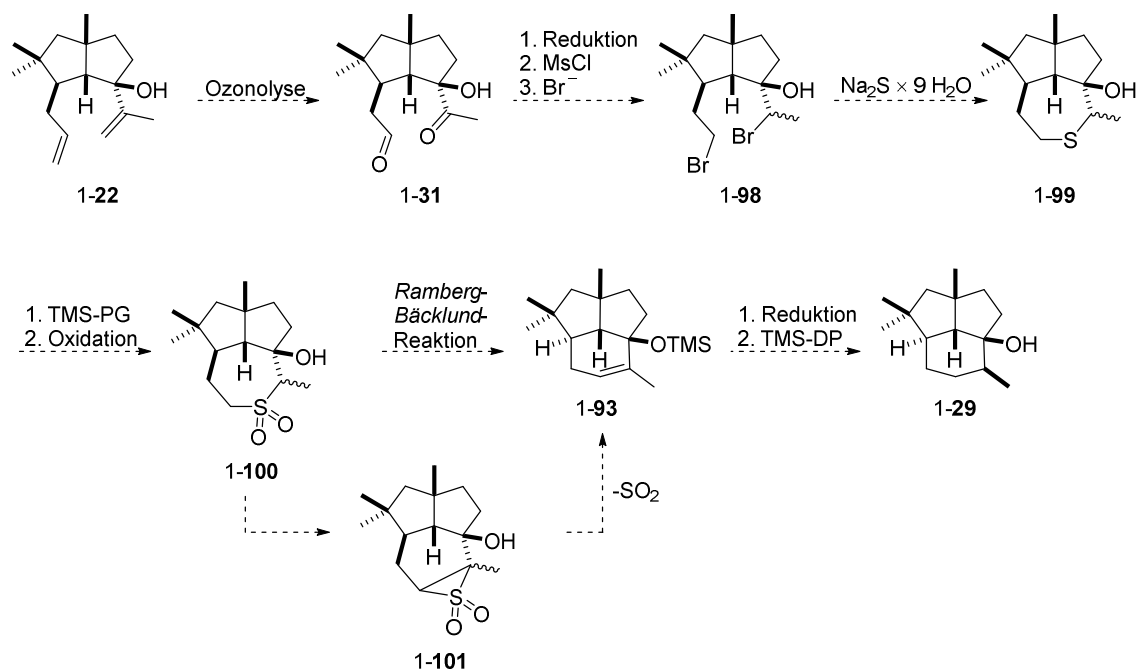
Schema I-63: Vorgeschlagene Route zu Presilphiperfolan-1-ol ausgehend von Aldehyd 1-76.

Im Rahmen der Studien stellen insbesondere die Schließung des Sechsrings zum Sesquiterpengerüst eine besondere Herausforderung dar. Weitergehende Untersuchungen sollten an der Stelle fortgesetzt und weitere Reaktivitäten getestet werden. Eine interessante Möglichkeit bildet die nickelkatalysierte *Nozaki-Hiyama-Takai-Kishi* (NHTK)-Reaktion, die mit dem Aldehyd 1-74, welcher zuvor aus dem Vinylbromid 1-76 aufzubauen ist, durchgeführt werden kann (Schema I-64).^[74] Der tertiäre Alkohol kann nach Desoxygenierung und Oxidation zum Keton 1-97 über eine *Mukaiyama*-Hydratisierung erhalten werden.^[75] Für die *Mukaiyama*-Hydratisierung sollten Untersuchungen zur korrekten Stereoselektivität des tertiären Alkohols durchgeführt werden. Abschließende Stufen beinhalten eine *Wittig*-Reaktion und eine stereoselektive Reduktion, um final zu Presilphiperfolan-1-ol (1-29) zu gelangen.



Schema I-64: Synthese über die NHTK-Reaktion zu Presilphiperfolan-1-ol.

Eine Ringkontraktion bietet ebenfalls die Möglichkeit zur Darstellung des Sechsrings und sollte genauso in Erwägung gezogen werden. Im Folgenden Schema I-65 wird der Aufbau von Presilphiperfolan-1-ol (1-29) über eine *Ramberg-Bäcklund*-Reaktion vorgestellt.



Schema I-65: Aufbau von Presilphiperfolan-1-ol mittels Ringkontraktion (*Ramberg-Bäcklund-Reaktion*).

Ausgehend von Substrat 1-22 kann das Dien problemlos in die Dicarbonylverbindung 1-31 überführt werden (siehe Schema I-35). Weitere Syntheseschritte beinhalten die Reduktion zum Triol, die chemoselektive Dimesylatbildung mit anschließender Substitution durch eine Bromidquelle zum Dibromid 1-98.^[76,77] Durch Verwendung von Natriumsulfid-Nonahydrat wurde bereits der Aufbau zyklischer Sulfide aus Dibromiden in der Literatur beschrieben und kann zur Darstellung des Sulfids 1-99 verwendet werden.^[77] Nach Schützung des tertiären Alkohols kann nach darauffolgender Oxidation des Sulfids zum Sulfon mit *m*-CPBA das Substrat 1-100 hergestellt werden. Durch die anschließende Meyers' modifizierte *Ramberg-Bäcklund-Reaktion*^[78] sollte mithilfe Dibromidfluormethan und einem Aluminium-unterstützten Kaliumhydroxid-Gemisch das Thiirandioxid 1-101 *in situ* gebildet und nach Abspaltung von Schwefeldioxid der Trizyklus 1-93 resultieren.^[77,79] Abschließende Reaktionen, Reduktion und TMS-Entschützung, sollten den Naturstoff 1-29 liefern.

II. Synthese von Estradiolderivaten für die Radionuklidtherapie

1. Einleitung

Der Begriff *Krebs* steht als Sammelbegriff für eine Gruppe von Krankheiten, die sich durch unkontrolliertes zelluläres Wachstum (Proliferation) auszeichnet und die Bildung von bösartigen Tumoren bewirkt. Die durch genetische Mutationen ausgelöste Krankheit gehörte 2020 mit geschätzten 9.96 Millionen Todesopfern weltweit zu der zweithäufigsten Todesursache, Tendenz steigend.^[80] Während Lungenkrebs (Bronchialkarzinom) mit 1.76 Millionen Toten die am meisten verbreitete Krebsart bei Männern ist, sterben Frauen am häufigsten an Brustkrebs (Mammakarzinom).

1.1 Mammakarzinom

Allein im Jahr 2020 machte Brustkrebs mit schätzungsweise 2.3 Millionen Neuerkrankungen etwa 11.7% aller weltweiten Krebsfälle aus.^[80] Somit stellte Brustkrebs die häufigste Krebsdiagnose bei Frauen 2020 dar, gehörte global zu der fünfthäufigsten Todesursache und führte zum Tod von ca. 685.000 Menschen.^[81] Die Zahl machte rund 15% der krebsbedingten Sterbefälle von Frauen aus. Die relative Häufigkeit der Krankheit, auch Inzidenz genannt, hängt stark von der Entwicklung des jeweiligen Landes ab. Zwar sind die Inzidenzen in Australien, Neuseeland und Westeuropa mit >80 pro 100.000 Einwohner am höchsten, jedoch liegt die Sterblichkeitsrate bei Frauen in den Schwellenländern um 17% höher als in den Industriestaaten. Als Erklärung für die weltweit ansteigende Inzidenz wird die starke Zunahme von Adipositaserkrankungen genannt, die im direkten Zusammenhang mit Estrogenrezeptor-positiven Krebsarten steht.^[82] Eine Eindämmung neuer Brustkrebserkrankungen ist eine Herausforderung, kann aber durch gezielte Präventionsmaßnahmen, wie durch Reduzierung des Alkoholkonsums, Verringerung des Übergewichts und durch körperliche Aktivität gefördert werden. Wie in Deutschland etabliert, empfiehlt die WHO ein Mammographie-Screening alle zwei Jahre bei Patientinnen ab 50 Jahren durchzuführen, um durch eine Früherkennung des Brustkrebses eine wirksame Behandlung einzuleiten.^[83]

1.1.1 Subtypen und Behandlungsmöglichkeiten

Neben der Früherkennung des Brustkrebses ist es das Hauptziel, bei nichtmetastasierenden Tumoren eine chirurgische Resektion des Tumors, des umliegenden Gewebes und der regionalen Lymphknoten vorzunehmen.^[80] Ergo erfolgt eine postoperative Bestrahlung und die Behandlung mit einer systematischen Therapie, die neoadjuvant oder adjuvant erfolgen kann. Adjuvante Therapien erfolgen postoperativ

z.B. durch Medikamente oder Hormonpräparaten, um Rückfälle oder der Bildung neuer Tumore vorzubeugen. Neoadjuvante Therapien verfolgen das Ziel, den Tumor durch geeignete Maßnahmen, wie z.B. Strahlentherapie, präoperativ zu verkleinern. Die richtige Therapie ist von Patient zu Patient unterschiedlich und hängt vom Subtyp des Tumors ab. Die Kategorisierung von Brustkrebs erfolgt in drei Subtypen: Hormonrezeptor-positiv/ERBB2-negativ (HR+/ERBB2-) oder HER-2 genannt, ERBB2-positiv (ERBB2+) und Triple-negativ.^[84] Der erstgenannte Subtyp (HR+) macht 70% der Brustkrebsfälle aus und wird durch den Estrogenrezeptor Alpha (ER α) gesteuert, indem eine Aktivierung der onkogenen Wachstumsfaktoren erfolgt.^[85] Typische Maßnahmen gegen diese Tumorart (ER+) bildet hauptsächlich die endokrine Therapie, die mit hormonähnlichen Präparaten und Aromataseinhibitoren wie Tamoxifen (II-1), Letrozol (II-2), Anastrozol (II-3) oder Exemestan (II-4) behandelt wird (Abbildung II-1).

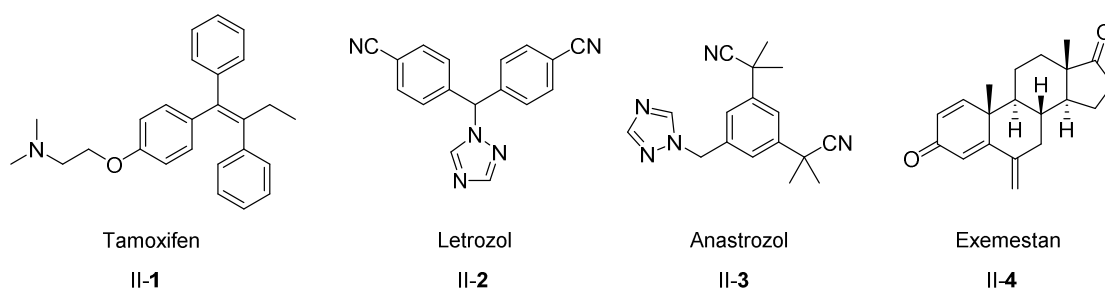


Abbildung II-1: Strukturen von Tamoxifen (II-1), Letrozol (II-2), Anastrozol (II-3) und Exemestan (II-4).

Während Tamoxifen (II-1) und Exemestan (II-4) als selektive Estrogenrezeptor-modulatoren (SERMs) und Antiestrogene zur kompetitiven Hemmung von Estrogenrezeptoren dienen, fungieren Letrozol (II-2) und Anastrozol (II-3) als Aromatasehemmer, die die Umwandlung von Androgenen zu Estron und Estradiol verhindern.^[86] Die Behandlung erfolgt im Fall des Subtyps ERBB2+ durch antiklonale Antikörpertherapie inklusive Chemotherapie, wohingegen beim Triple-negativen Subtyp nur die Chemotherapie zum Einsatz kommen kann.

1.2 Estrogenrezeptoren

Estrogenrezeptoren (ER) lassen sich in die Superfamilie der nuklearen Rezeptoren einordnen und sind an der Regulierung vieler komplexer physiologischer Prozesse im menschlichen Organismus beteiligt.^[87] Sie sind unter anderem für die Funktion und die Entwicklung des Fortpflanzungssystems verantwortlich und spielen eine entscheidende Rolle bei der Erhaltung der Gehirnfunktion und der Knochendichte.^[88] Die Unterteilung

der Estrogenrezeptoren erfolgt in ER α und ER β , die sich in Funktion und Struktur unterscheiden (Abbildung II-2).^[89] Der ER α ist vorwiegend im Brust- und Gebärmuttergewebe vorzufinden, wohingegen der ER β überwiegend im Gehirn, in den Knochen und im vaskulären System exprimiert wird.^[90,91] Neben gemeinsamen physiologischen Funktionen, wie der Entwicklung und Funktion der Eierstöcke und dem Schutz des Herzkreislaufsystems, nehmen die Estrogenrezeptoren eigene Aufgaben wahr. So spielt der ER α eine wichtige Rolle in der Brust und Gebärmutter sowie bei der Regulierung des Stoffwechsels, indes hat der ER β einen wesentlichen Einfluss auf das zentrale Nervensystem und das Immunsystem.

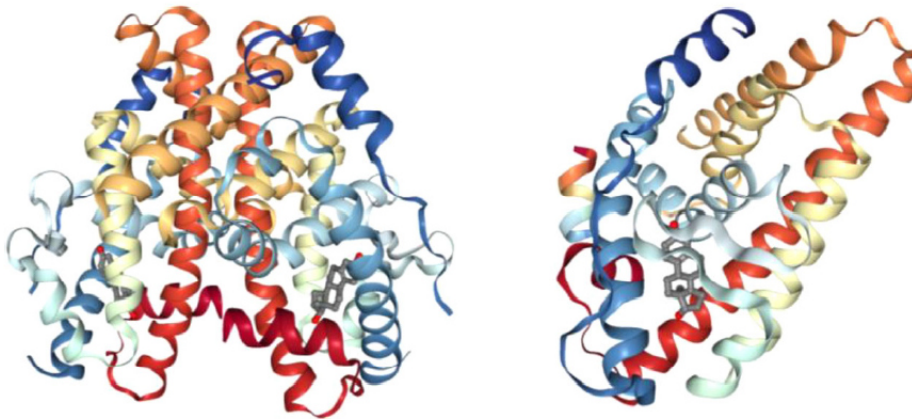


Abbildung II-2: Kristallstruktur des ER α (links) und ER β (rechts).^[89]

Als wachstumsstimulierender Transkriptionsfaktor nimmt der ER α wichtige Aufgaben für den Erhalt der Zellen und deren Funktionen wahr. Durch fehlerhafte Regulation kommt es zur Entwicklung invasiver Estrogenrezeptor-abhängiger (positiver) Krebsarten (ER+), deren Ursprünge häufig in der Brust und in der Gebärmutter liegen.^[91]

1.2.1 Die Rolle von ER α in der Entstehung von Brustkrebs

Als natürliches Sexualhormon übernimmt 17 β -Estradiol (E2) eine Vielzahl an funktionellen Aufgaben im Körper, spielt bei der Proliferation, Homöostase und den Apoptosevorgängen eine entscheidende Rolle und ist zusätzlich fundamental an der Entstehung und dem Wachstum von Brustkrebs beteiligt.^[92] Die Bildung von 17 β -Estradiol wird durch das Enzym Aromatase gesteuert und erfolgt aus dem Steroid Androstendion.^[93,94] Durch die Bindung an den im Cytoplasma lokalisierten ER erfolgt eine Rezeptordimersierung und die Verlagerung des E2-ER-Komplexes in den Zellkern (Abbildung II-3).^[89,93] Der Komplex bindet an spezifische Bindungsstellen im Zellkern

und schließlich an die DNS (Estrogen-Response-Element). Daraus resultiert die Bildung von Multiproteinkomplexen und Korregulatoren, die eine ER-vermittelte transkriptionelle Aktivität bewirken.

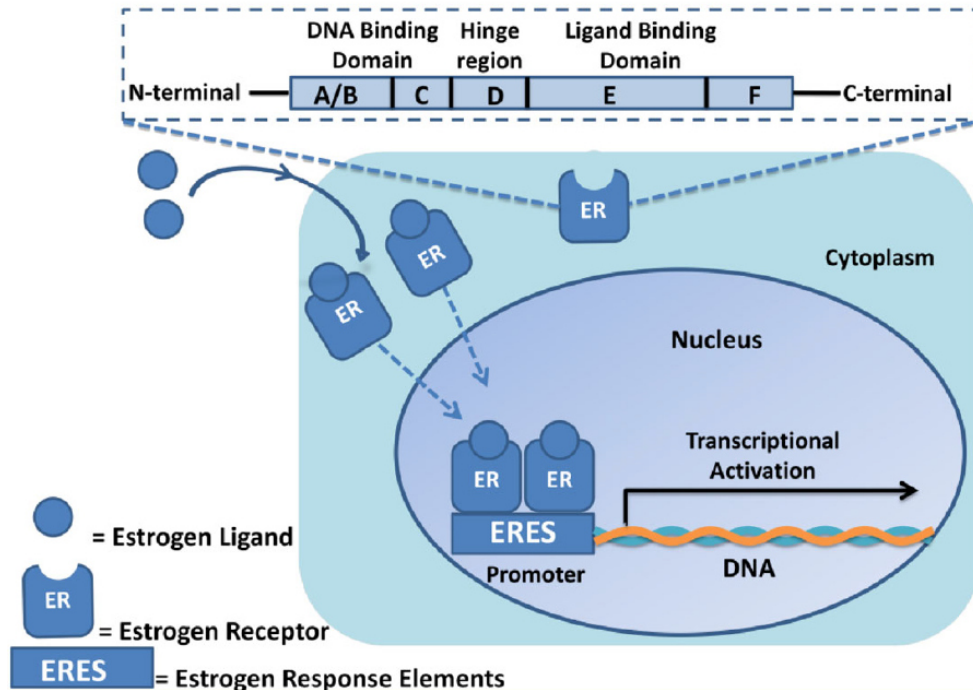


Abbildung II-3: Schematische Darstellung der Wechselwirkung zwischen Estrogenliganden und ER und die Bildung des Estrogen-Response-Elements innerhalb des Nucleus.^[89]

Eine genetische Dysfunktionalität oder Deregulierung der Korregulatoren an dieser Stelle führen zu unkontrolliertem Zellwachstum und somit zur Tumorbildung. Die Modulation der ER eröffnen ein neues Therapiefeld und stellen ein wichtiges Ziel für die Entwicklung wirksamer Medikamente. Das Gegensteuern kann, wie bereits in Kapitel 1.1.1 angeschnitten wurde, unter anderem durch Estrogenrezeptorliganden, die als Agonisten oder Antagonisten fungieren, erfolgen.

1.2.2 Estrogenrezeptorliganden

Gleichwohl Estrogenrezeptorliganden essenziell für die Regulierung physiologischer Prozesse sind, so besteht auch ein Zusammenhang mit der Entstehung von Brustkrebs.^[95] Die Rolle des ER α in diesem Prozess erfüllt einen großen Zweck für die Entwicklung von Anti-Tumor-Mitteln, sodass die Behandlung der ER $^{+}$ -Tumore in der Regel mittels der endokrinen Therapie erfolgt. Als SERMs hemmen Tamoxifen (II-1) und Raloxifen (II-5) die Estrogenfunktion durch die kompetitive Bindung an den Estrogenrezeptor in der Zelle und verhindern die Aktivierung der Gene, die die Zellproliferation fördern (Abbildung

II-4).^[96] Fulvestrant (II-6) findet als weiteres Anti-Tumor-Mittel Anwendung in der endokrinen Therapie.^[97]

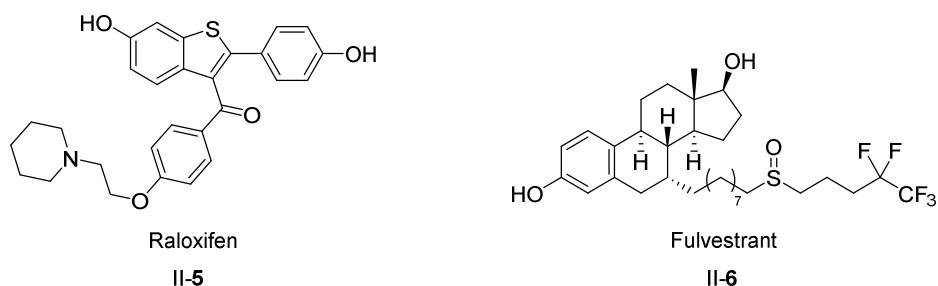


Abbildung II-4: Strukturen von Raloxifen (II-5) und Fulvestrant (II-6).

Als selektiver Estrogenrezeptor-Down-Regulator (SERD) beeinflusst der Wirkstoff durch eine höhere Bindungsaffinität an den ER (als das Estradiol selbst) als Antagonist die Dimerisierung des Rezeptors und blockiert somit die Lokalisierung im Nukleus. Letrozol (II-2) und Anastrozol (II-3) fungieren als Aromataseinhibitoren und verringern durch die Hemmung des Enzyms die Estrogenproduktion.^[96] Trotz der zahlreich verfügbaren Mittel zur Inhibierung der ER-Expression sind die Wirkstoffe in ihrer Funktion limitiert. So entwickeln sich im Fall von Tamoxifen (II-1) Resistenzen und das Medikament agiert nicht mehr als Antagonist, sondern als Agonist und führt so zur Entstehung von Gebärmutterhalskrebs.^[97] Die dauerhafte Einnahme von Raloxifen (II-5) führt zu einem vermehrten Auftreten von Blutgerinnseln, Thrombose und Lungenembolie, während Fulvestrant (II-6) schlechte pharmakokinetische Eigenschaften aufgrund der niedrigen Löslichkeit in Wasser aufzeigt.^[94] Angesichts der Nebenwirkungen und der sich einstellenden Resistenzen ist die Erforschung neuer Estrogenrezeptorliganden für die Behandlung von Brustkrebstumoren relevant.^[98] Neben der Therapie ist die Einstellung der Medikation und die Überwachung der Tumore ein wichtiger Faktor zur Genesung des Patienten. An dieser Stelle leistet die Nuklearmedizin einen bedeuteten Beitrag.^[99] Sie dient zur Erkennung von Metastasen, zur Überwachung und Vorhersage des Ansprechens der eingeleiteten Therapie sowie zur Beobachtung des Fortschreitens der Krankheit. Mit der Überexpression der ER bietet sich die Gelegenheit, prognostische Informationen über den Krankheitsstand und -verlauf einzuholen und die Wirksamkeit einer Hormontherapie zu beobachten. Dafür eignen sich vornehmlich ER-Agonisten, wie z.B. ES2 (II-7), die in die Zelle bzw. Nukleus transportiert werden und ihre Wirkung innerhalb der Zelle als radiomarkierter Wirkstoff entfalten und entweder als Diagnostikum oder Therapeutikum eingesetzt werden können (Abbildung II-5).

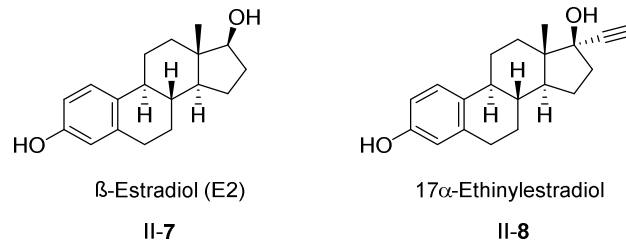
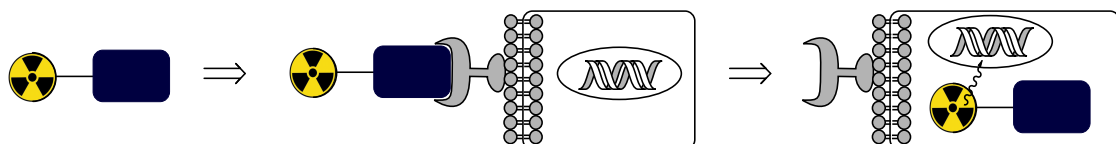


Abbildung II-5: Struktur der Agonisten ES2 (II-7) und 17 α -Ethinylestradiol (II-8).

17 α -Ethinylestradiol (II-8) stellt neben ES2 (II-7) ein modifiziertes Estradiol dar, das durch seine Alkineinheit zahlreiche chemische Reaktionen bei gleichzeitigem Erhalt des Estradiolgerüsts eingehen kann. Auf diese Weise bleibt eine Affinität zum ER vorhanden und das Molekül dient als Transportmittel zum ER und somit in die Zelle. Als möglicher Ligand beschreibt das Steroid II-8 ein geeignetes System, dass chemisch mit Radionukliden verknüpft und in der Nuklearmedizin angewendet werden kann.

1.3 Radionuklidtherapie

Die Radionuklidtherapie ist ein wichtiges Werkzeug zur Bekämpfung und Bildgebung von Tumoren und wird in der Krebstherapie unter Einsatz von Radionukliden angewendet.^[100] Aufgrund der chemischen Eigenschaften und der Affinität von Liganden an spezifische Rezeptoren zielt diese auf bestimmte zelluläre Prozesse und auf die Anreicherung in Krebszellen ab. Durch die Beschränkung auf einen Rezeptor, welcher aufgrund der Krebszellen überexprimiert vorliegt, kann mit einem Radiotracer eine gezielte Radionuklidtherapie (TRT) stattfinden. Der Aufbau der Radiotracer erfolgt nach einem einfachen Schema: Sie bestehen zum einen aus einem Liganden, der Wechselwirkungen mit den überexprimierten Zellen eingehen und zum anderen aus dem entsprechenden Radionuklid, das durch abgegebene Strahlung die Tumorzellen zerstören soll. (Schema II-1).^[101] Antikörper, natürliche oder synthetische Substrate stellen bei der TRT typische Liganden dar.



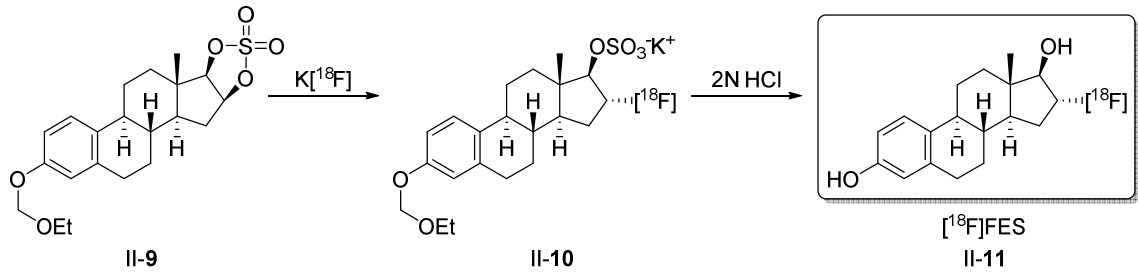
Schema II-1: Schematische Darstellung der gezielten Radionuklidtherapie: Wirkstoff mit Radionuklid verbunden (links), Bindung des Wirkstoffs am spezifischen Rezeptor (Mitte), Zerstörung der DNS innerhalb der Tumorzelle mit dem am Wirkstoff gebundenen Radionuklid (rechts).

Der Einsatz diverser Radionuklide in der medizinischen und biologischen Forschung ist vielseitig. Bei Radionukliden wird zwischen α -Teilchen (z.B. ^{223}Ra , ^{212}Bi), β -Teilchen (z.B. ^{67}Cu , ^{131}I , ^{188}Ru), β^+ -Teilchen (z.B. ^{18}F , ^{13}C , ^{68}Ga), Augerelektronen (z.B. ^{111}In , ^{125}I) und γ -Strahler (z.B. ^{67}Cu , ^{177}Lu) unterschieden.^[102] Für die nukleare bildgebende Diagnostik finden z.B. Radionuklide Anwendung, die β^+ -Teilchen oder γ -Strahler emittieren. Die Auswahl des Radionuklids als Therapeutikum ist entscheidend für die erfolgreiche Behandlung von Tumoren. So dienen β -Teilchen zur Behandlung großer und Augerelektronen sowie α -Strahler zur Behandlung kleiner Tumore.^[103] Angesichts der überexprimierten Estrogenrezeptoren bei ER-abhängigen Tumoren eignen sich diese besonders zur Anwendung einer gezielten Radionuklidtherapie.

1.3.1 Radionuklidtherapie zur Therapie und Diagnostik von Brustkrebs

Für die nichtinvasive Bildgebung zur Überwachung des Hormonrezeptorstatus werden hauptsächlich die SPECT (Single Photon Emission Computer Tomography) oder die PET (Positron Emission Tomography) eingesetzt.^[104] Zwar bietet die PET eine deutlich bessere Auflösung als die SPECT, allerdings findet die SPECT für die Routinediagnostik in der Nuklearmedizin einen praktischeren Nutzen. In der Entwicklung neuer rezeptoraffiner Radiopharmazeutika für die *in vivo* Bildgebung von rezeptorhaltigen Geweben und Tumoren stellen insbesondere Steroidhormone ein interessantes Forschungsfeld dar.^[105] Sie bieten günstige Eigenschaften für die Absorption und eine selektive Anreicherung am Zielgewebe. Radiomarkierte Estrogene und Progesterone zeigten bereits in Studien hohe Affinitäten zum Target-Rezeptor bei geringer unspezifischer Bindung und hoher Selektivität am Zielort. So wurden bereits mehrere Studien durchgeführt, die eine rezeptorspezifische Bindung von Radioliganden feststellten und eine *in vivo* Bildgebung durch die PET oder die SPECT möglich war.^[106,107–110] Besonders gute Eigenschaften in der Bildgebung und der Detektion von ER-gesteuerten Tumoren wurden *in vivo* mit 2-Deoxy-2-[^{18}F]fluor-D-glukose (FDG) und 16α -[^{18}F]-Fluorestradiol (FES) festgestellt.^[107] Aufgrund der hochselektiven ER-Bindung und Affinität zum ER-positivem Zielgewebe besitzt FES als Radiotherapeutikum für die nuklearmedizinische Bildgebung in der PET zur Detektion von Mammakarzinomen eine besondere Bedeutung.^[111] Mit dem Radionuklid ist eine Vorhersage des Krankheitsstadiums und eine Überwachung der Therapie zur Behandlung des Brustkrebskarzinoms möglich. FES (II-11) ist synthetisch ausgehend von 3-O-

Methoxymethyl-16,17-*O*-sulfuryl-16-epiestriol (MMSE, II-9) über eine stereoselektive Öffnung mit $K[^{18}F]$ und anschließender saurer Hydrolyse innerhalb weniger Minuten zugänglich (Schema II-2).^[112]



Schema II-2: Darstellung von $[^{18}F]$ FES.

Angesichts der Motivation, neue Estradiolderivate für die Nuklearmedizin zu entwickeln, fand das Forschungsinteresse zur Darstellung halogenierter Estradiolderivate für die bildgebende Diagnostik in den letzten Jahren vermehrt Beachtung.^[88,113] Dies liegt nicht zuletzt an der erfolgreichen Synthese von radioiodierten Estradiolverbindungen, die als γ -Emitter zur bildgebenden Kontrolle von ER-positivem Brustkrebs erste Erfolge erzielen konnten. Eine Auswahl von Iodnukliden, deren Eigenschaften einen Einsatz sowohl in der bildgebenden Diagnostik als auch in der Therapie möglich machen, sind in der Tabelle II-1 dargestellt.^[114]

Tabelle II-1: Eigenschaften ausgewählter Iodnuklide und ihre Anwendungsgebiete.^[114]

Radionuklid	$T_{1/2}$	Zerfallsart	Anwendungsgebiet
$[^{123}I]$	13.2 h	EC (100)	SPECT, TRT
$[^{124}I]$	4.18 d	β^+ (22), EC (78)	PET
$[^{125}I]$	60 d	EC (100)	SPECT, TRT
$[^{131}I]$	8.02 h	β^- (100)	SPECT, RT

Aufgrund ihrer günstigen Herstellungskosten sind die Radionuklide $[^{131}I]$ und $[^{125}I]$ beliebter als das durch das Zyklotron produzierte $[^{123}I]$. Letzteres besticht aber mit seiner praktikablen Halbwertszeit und einer hohen emittierenden Photonenenergie.^[114] Dies macht das Radionuklid zu einem wertvollen Werkzeug in der bildgebenden Diagnostik. Das Radionuklid $[^{125}I]$ findet hauptsächlich Anwendung in der Radioiodierung von Verbindungen, die in ersten biologischen Tests *in vitro* untersucht werden. Das Radionuklid $[^{131}I]$ wird in der Radiotherapie und in der SPECT-Bildgebung genutzt.^[115]

Eine Vielzahl an Methoden zur Herstellung radioiodierter Verbindungen ist bekannt: Diese können entweder durch nukleophile, aromatische Substitutionsreaktionen über Isotopenaustauschreaktionen^[104,116], Brom-Radioiodidaustausch^[117], Radioiodierung von Arylaminen durch Diazotierung^[118], Iodoniumsalz-Vorstufen^[118,119] oder durch elektrophile, aromatische Substitution^[120] über Radiodestannylierung^[121], Radiodesilylierung^[122], Radioboronierung^[123], Übergangsmetall-vermittelte Radioiodierung (Ni⁰^[124], Cu^{II}^[125], Cu^I^[126], Au^I^[127]), Klick-Chemie^[128] und C-H-Radioiodierung^[129] an sp²-Kohlenstoffen erreicht werden. Vorschriften zur Radioiodierung an sp³- und sp-Kohlenstoffen sind weniger verbreitet und lassen sich über die aliphatische Radioiodierung durch Isotopenaustausch^[130], in einer *Finkelstein*-artigen Reaktion mit Chloramiden^[131], der oxidativen Behandlung von Alkynyltrifluorboraten^[132] oder der Kupfer(II)-vermittelten Radioiodierung von Phenylacetylenen^[133] bewerkstelligen.

Aufgrund der bekannten höheren *in vivo* Stabilität aromatischer Iodide und Vinylidide werden diese bevorzugt zur Herstellung eines Radiopharmazeutikums verwendet.^[88] Neben der Einführung des Radionuklids ist auch die Position im Molekül entscheidend, da diese die biologische Aktivität und toxikologischen Eigenschaften des Pharmakons beeinflusst. Die schnelle, einstufige Synthese des Radiopharmakons, eine hohe Ausbeute der Radiomarkierung und eine spezifische Aktivität sind Einflussfaktoren, die es bei der Planung von radiomarkierten Verbindungen zu berücksichtigen gilt. Bei der Radiosynthese von Estradiolderivaten haben sich neben nukleophilen Substitutionsreaktionen vor allem elektrophile Substitutionsreaktionen wie die Radioiodid-Destannylierung etabliert.^[134] *Hochberg et al.* gehörten zu der ersten Forschungsgruppe, die eine hohe Bindungsaffinität und spezifische Aktivität mit synthetisierten, iodmarkierten 16 α -^{[125]I}Iodestradiol (II-12) beobachteten (Abbildung II-6).^[135] Es sind viele weitere Beispiele iodmarkierter Estradiolderivate^[136,137-139] bekannt, wobei bisher nur wenige das klinische Stadium erreichten.^[108-110,140] Zu den vielversprechendsten Kandidaten gehörten die mit ^{[123]I}-iodmarkierten Estradiolderivate (*E*)- und (*Z*)-II-13 (Abbildung II-6). Das Isomer (*Z*)-II-13 zeigte im Vergleich zum Isomer (*E*)-II-13 eine deutliche höhere RBA (Relative Binding Affinity) und wurde bereits als bildgebendes Mittel für die Visualisierung von Brustkrebs verwendet. Hierbei wurde deutlich, dass nur Tumore mit einer erhöhten ER-Konzentration (>162 fmol/mg) detektierbar waren.^[141]

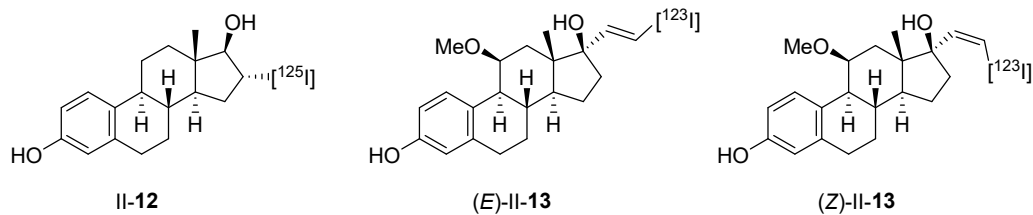


Abbildung II-6: Strukturen von 16α - ^{125}I Iodestradiol (II-12) und 11β -Methoxy-($17\alpha,20E/Z$)- ^{123}I iodvinylestradiol (*E*)- und (*Z*)-II-13.^[135,141]

Aufgrund der bekannten hohen ER-Bindungsaffinität von 16α - ^{125}I Iodestradiol^[135] und dessen erfolgreichen Einsatz als bildgebendes Diagnostikum wurden eine Reihe weiterer Derivate im Hinblick auf ihre Aktivität an C2, C4, C7 und C11 modifiziert und untersucht (Abbildung II-7).^[142,143] Der Zugang zu den radioiodierten Estradiolderivaten erfolgte aus den korrespondierenden 16β -Bromestradiolderivaten, die durch einfachen Halogenaustausch in einer $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion mit $^{123/125}\text{I}$ ermöglicht wurden. Derivatisierungen in 11β -Position führten in manchen Fällen zu einer Affinitätssteigerung zum ER und sogar zur Aufnahme in das Zielgewebe.^[142]

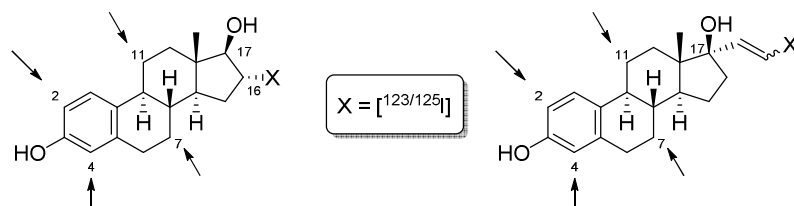
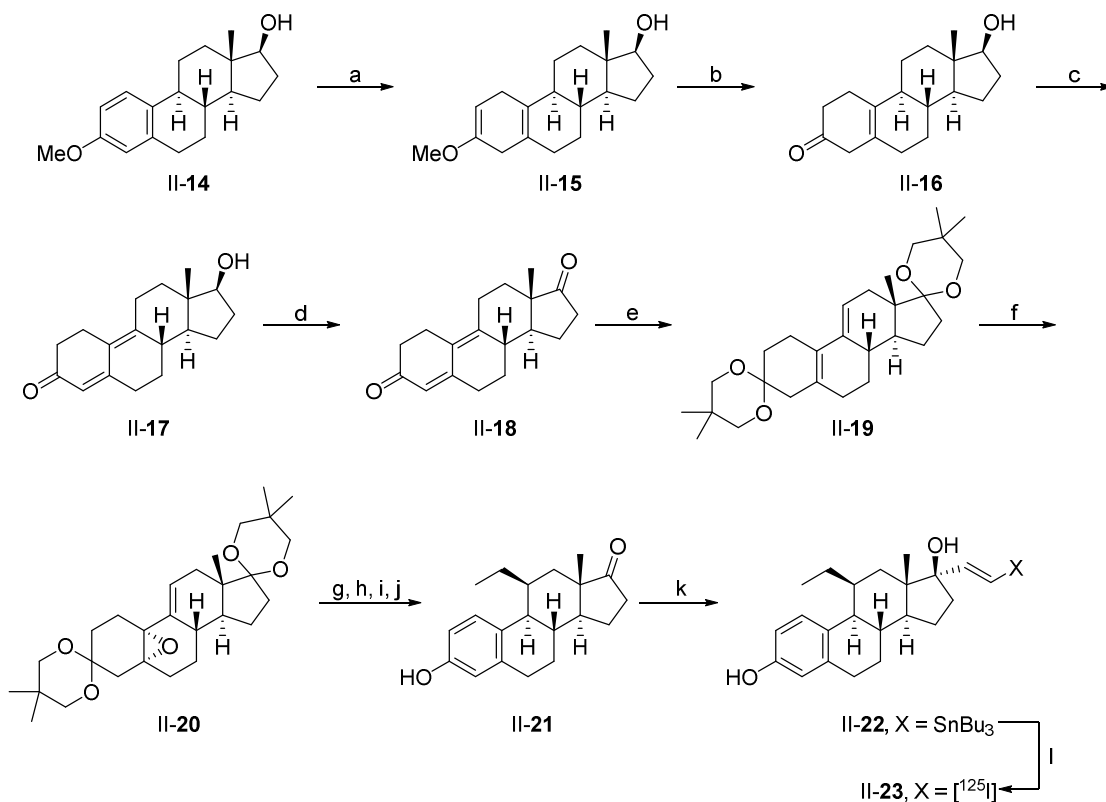


Abbildung II-7: Struktur von 16α - $^{123/125}\text{I}$ Iodestradiol (links) und $(17\alpha, 20E/Z)$ - $^{123/125}\text{I}$ iodvinylestradiol (rechts): Positionen, die zur Derivatisierung von Estradiol genutzt wurden.^[88]

Zu den 16α -Iodestradiolen stellen 17α -Vinylestradiole gleichermaßen eine interessante Modifikation des Estradiolgerüsts dar, da sie durch eine schnelle Überführung aus den korrespondierenden Stannanverbindungen aufzubauen sind. Durch gezielte Modifikationen am A-Ring (C2 und C4) und der Synthese von 11β -Methoxy-, -Clormethyl-, -Ethyl und 7α -Cyano oder -Methylderivaten konnten weitere Bindungseigenschaften und metabolische Eigenschaften untersucht werden.^[108–110,138,144]

Als Beispiel des synthetisch hohen Aufwands für die Einführung der 11β -Ethylgruppe ist die Synthese von *Hanson et al.* zum Aufbau von 17α -(*E*)- ^{125}I iodvinyl- 11β -ethylestradiol angeführt (Schema II-3). Ausgehend von Estradiolmethylether (II-14) wurde dieser nach einer Birch-Reduktion, darauffolgender Hydrolyse und Bromierungs-Dehydrobromierungsreaktionssequenz in das 17β -Hydroxyestra-4,9-dien-3-on (II-16) überführt. Oxidation mit NMO und TPAP sowie Schützung der Ketone mit 2,2-Dimethylpropan-

1,3-diol ergab das Dion II-18. Weitere Oxidation mit Wasserstoffperoxid und Hexachloraceton führte zum 5α - 10α -Isomer II-20 als Hauptprodukt. Anschließende Einführung der 11β -Ethylgruppe unter Kupfer(I)-katalysierter *Grignard*-Reaktion, Entschützung der Ketale, Aromatisierung mit Acetylbromid und Essigsäureanhydrid sowie Behandlung mit Natriumhydroxid in methanolischer Lösung führte zum 11β -Ethylestron (II-21) in einer Gesamtausbeute von 8% über 11 Stufen. Durch Einbau des Stannans konnte aus der Vorstufe II-22 das radiomarkierte Estradiolderivat II-23 erfolgreich hergestellt werden.



a: Li-NH_3 ; b: Oxalsäure; c: Py, $\text{PyH}^+\text{Br}_3^-$; d: TPAP, NMO; e: $\text{HOCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$, f: H_2O_2 , Py, $\text{CCl}_3\text{COCl}_3$; g: EtMgBr , $\text{Cu}(\text{I})$; h: 70% HOAc; i: AcBr, Ac_2O ; j: MeOH, OH $^-$; k: $\text{E-Bu}_3\text{SnCH=CHLi}$; l: ^{125}I , H_2O_2 -HOAc.

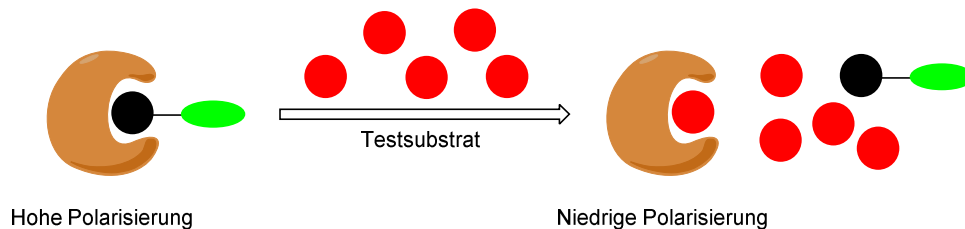
Schema II-3: Synthese von 17α - $E(^{125}\text{I})$ Iodvinyl- 11β -ethylestradiol nach *Hanson et al.*^[145]

In Anbetracht ihrer positiven biologischen Eigenschaften und der hohen ER-Bindungsaffinität gehören 17α -Iodvinylestradiole zu vielversprechenden Verbindungen, die als Therapeutikum oder für die bildgebende Diagnostik in der Brustkrebstherapie in Frage kommen.^[109,138,139,146,147] Obwohl eine Reihe von ihnen vielversprechende Testergebnisse in ER-Affinitäts- und in biologischen Studien zeigten, bleibt die ausreichende Aufnahme im Zielgewebe, sprich Brusttumoren, eine große Herausforderung. Daher besteht die Motivation, weitere strukturelle Modifikationen des

Steroidgerüsten vorzunehmen, um attraktive Substrate für die radiopharmazeutische Anwendung bereitzustellen.

1.4 Fluoreszenzpolarisation

Zur Untersuchung potenzieller Rezeptorliganden eignet sich das Fluoreszenzpolarisationsverfahren als effiziente und empfindliche Methode zur Bestimmung der mittleren inhibitorischen Konzentration (IC_{50}).^[148] Der IC_{50} -Wert gibt dabei die Konzentration bei 50%iger Inhibierung an. Als kommerziell erhältliche Testsysteme bestehen diese aus einem Rezeptorprotein und einem selektiv bindenden fluoreszierenden Liganden (Schema II-4).

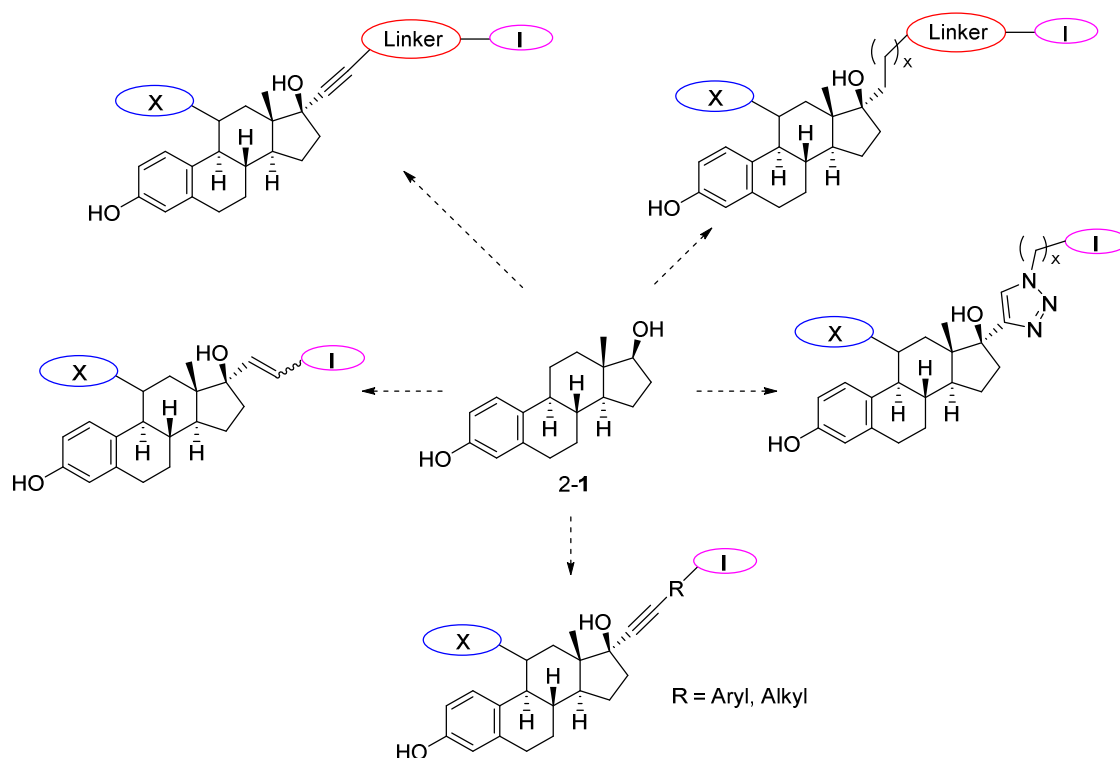


Schema II-4: Schematische Darstellung eines Konkurrenzbindungsassays mit dem fluoreszierenden Liganden (schwarz), dem Rezeptor (braun), dem konkurrierende Liganden (rot) und die Änderung der Fluoreszenzpolarisierung durch Verdrängung des fluoreszierenden Liganden.^[149]

Liegt der Ligand mit dem Rezeptor im Komplex vor, führt dies zu einem hohen Polarisationswert. Durch den Einsatz von Testsubstraten, die als konkurrierende Liganden anzusehen sind, kommt es aufgrund von Wechselwirkungen zur Verdrängung des fluoreszierenden Liganden, was wiederum zu einer Abnahme der Polarisation führt. Je höher die Affinität des Testsubstrats zum vorliegenden Rezeptor ist, desto größer ist die Verdrängung des fluoreszierenden Liganden und desto stärker ist die Abnahme der Polarisation. Daher kann diese Methode zur Bestimmung relativer Affinitäten zum eingesetzten Rezeptor herangezogen werden. Durch den Zusammenhang der Polarisation und der Anisotropie können die ermittelten Werte der Fluoreszenzanisotropie gegen die Konzentration des eingesetzten Testsubstrats aufgetragen und mithilfe eines Verdrängungsdiagramms und der geeigneten Software die IC_{50} -Werte der Testsubstanzen bestimmt werden. Für die Bestimmung der Affinitäten zum $ER\alpha$ hat sich das *PolarScreen™ Estrogen Receptor Alpha (ER Alpha) Competitor Assay, Red* bewährt und wurde für die Messung von Estradiolderivaten von der *Uniklinik Köln* verwendet.^[150]

2. Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit ist die Synthese von iodierten Estradiolderivaten, die in der Radionuklidtherapie eine therapeutische oder diagnostische Anwendung in der Brustkrebsbehandlung finden sollen (Schema II-5). In Kooperation mit der Arbeitsgruppe Radiochemie, Radiopharmazie und Strahlenbiologie von *Prof. Dr. Schomäcker* der *Uniklinik Köln* sollen unter Berücksichtigung affinitätssteigernden Gruppen in 11 β - und 17 α -Position neue Struktur motive von Estradiol auf ihre Affinität zum ER α mittels Fluoreszenzanisotropie getestet und die entsprechenden IC₅₀-Werte mithilfe eines Verdrängungsassays bestimmt werden. Daher gilt es zunächst die benötigten Iodide, die für Vortests benötigt werden, aus Estradiol (2-1) zugänglich zu machen. Bei Feststellung hoher Affinitäten sollen die korrespondierenden stannylierten Verbindungen synthetisiert und dem Kooperationspartner als Vorstufe für Radioiodierungsversuche zur Verfügung gestellt werden. Anschließende biologische Tests sollen neue Erkenntnisse für die Verwendbarkeit der Substanzen in der Nuklearmedizin erbringen.

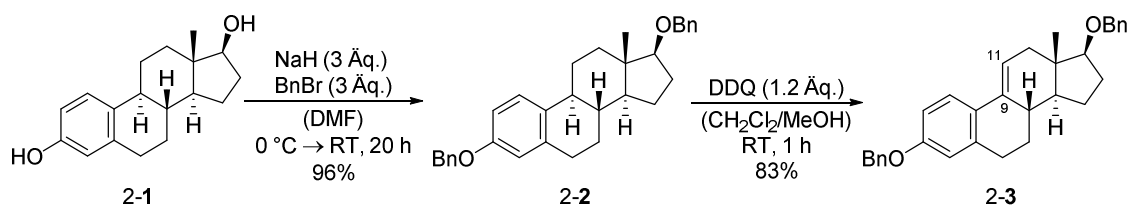


Schema II-5: Geplanter Aufbau ausgewählter iodierter Estradiolderivat-Struktur motive aus Estradiol (2-1) für die Radionuklidtherapie.

3. Ergebnisse und Diskussion

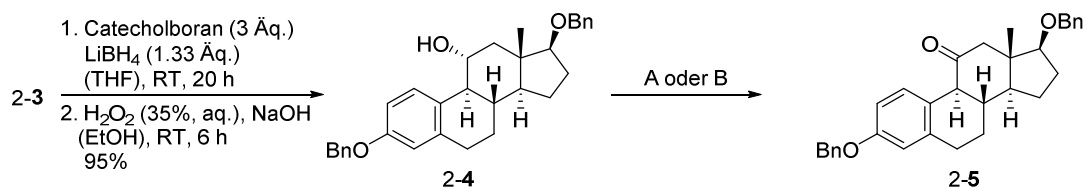
3.1 Synthese von 11 β -Ethyl-17 α -Ethinylestradiol

In der Entwicklung neuer Verbindungen zur Bildgebung Estrogen-positiver Tumore zeigten (*E*)-Vinylidide, die leicht aus 17 α -Ethinylestradiolen aufgebaut werden können, vergleichbare bzw. leicht höhere Rezeptoraffinitäten als das β -Estradiol (2-1) selbst.^[146,151] Mit der Fortentwicklung neuer Estradiolderivate, um die Aufnahme, Retention und Selektivität im Gewebe zu erhöhen, wurde auf Grundlage neuer Erkenntnisse die Modifikation an 11 β -Position des Steroidgerüsts vorgenommen.^[152] Als besonders rezeptoraffin stellte sich die Einführung einer Ethylgruppe in dieser Position heraus. Auf diese Weise konnte eine 14-fache Steigerung der Bindungsaffinität im Vergleich zu β -Estradiol (RBA = 100) erreicht und ein RBA = 1400 (25 °C) festgestellt werden.^[153] Für zukünftige Studien sollte der Effekt dieser Alkylgruppe berücksichtigt werden und ebenfalls in die Entwicklung neuer Estradiolderivate einfließen. Dafür wurde dieser ausgehend von β -Estradiol (2-1) hergestellt.^[154,155] Im ersten Schritt wurde eine Benzylschützung vorgenommen und der Benzylether 2-2 in sehr guter Ausbeute erhalten (Schema II-6). Die folgende regioselektive Oxidation an den Positionen C9 und C11 wurde mit DDQ als Oxidationsmittel durchgeführt.



Schema II-6: Synthese des Ketons 2-3.

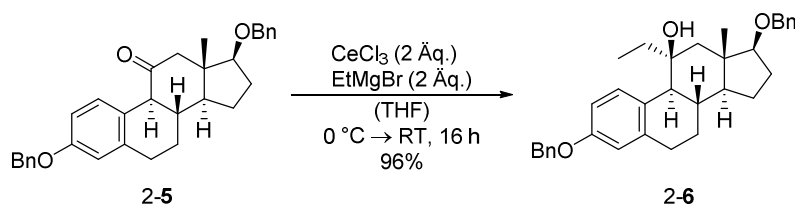
Die enantioselective Einführung der Hydroxy-Gruppe in C11 wurde mittels Hydroborierung und Oxidation des Alkylborans erreicht und führte in guter Ausbeute zum Alkohol 2-4. Anschließende Oxidation des sekundären Alkohols führte sowohl mittels *Swern*-Oxidation^[156] als auch mit dem *Dess-Martin*-Reagenz^[157] als hypervalente Iodspezies zum korrespondierenden Keton 2-5 in jeweils sehr guten Ausbeuten. Die Oxidation mit IBX lieferte in dem Fall nur schlechte Resultate und wurde aufgrund der zwei etablierten Methoden vernachlässigt.



A: 1. Oxalylchlorid (1.8 Äq.), DMSO (3.5 Äq.), (CH₂Cl₂), -78 °C, 2 h; 2. Et₃N (7.5 Äq.), -78 °C → RT, 1 h, 98%
 B: DMP (1.5 Äq.), (CH₂Cl₂), 4 h, RT, 86%

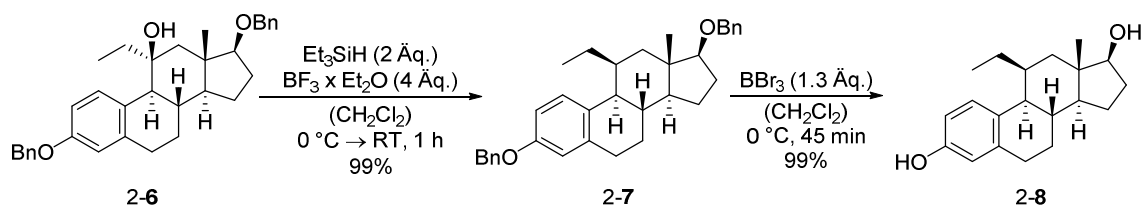
Schema II-7: Hydroborierung von 2-3 und Oxidation zum Keton 2-5.

Die *Grignard*-Reaktion^[158] wurde mit Ethylmagnesiumbromid und trockenem Cer(III)chlorid zum Additionsprodukt 2-6 in sehr guten Ausbeuten durchgeführt (Schema II-8). Cer(III)chlorid wurde aufgrund der Erhöhung der Nukleophile des *Grignard*-Reagenzes und der damit verbundenen höheren Ausbeuten verwendet.^[159] Studien belegten eine signifikante Steigerung der Ausbeuten, insbesondere bei komplexeren Strukturen. Entscheidend für die Reaktion waren die richtige Reihenfolge der Reagenzienzugabe und die Verwendung wasserfreien Cer(III)chlorids. Die literaturbekannte Methode gab an, nach Vorlegen des Cer(III)chlorids in abs. THF das Metallalkylhalogenid zum Reaktionsgemisch und nach einer Stunde das Keton hinzuzugeben.^[159] Diese Methode lieferte entweder keine oder nur geringe Mengen des Steroids 2-6. Die Zugabe des Ketons vor dem *Grignard*-Reagenz war ausschlaggebend für den Verlauf der Reaktion und führte zu einer signifikanten Steigerung der Ausbeute.

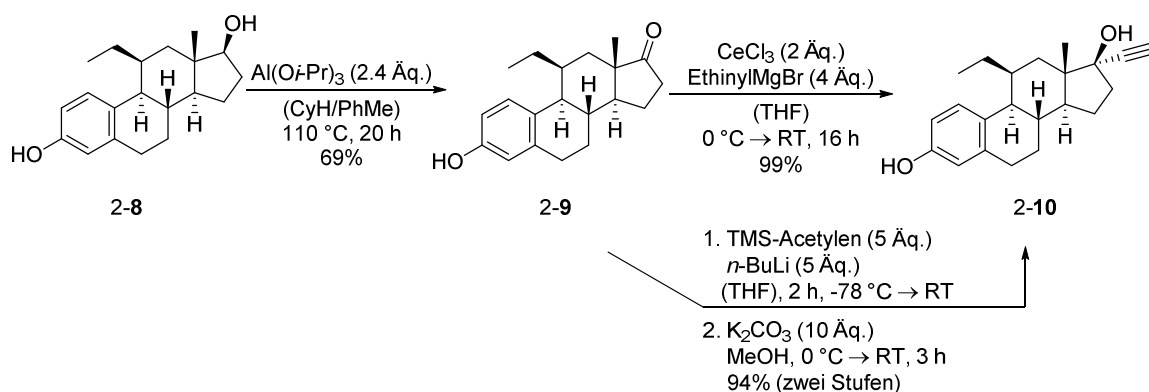


Schema II-8: *Grignard*-Reaktion zum Alkohol 2-6 mit CeCl₃.

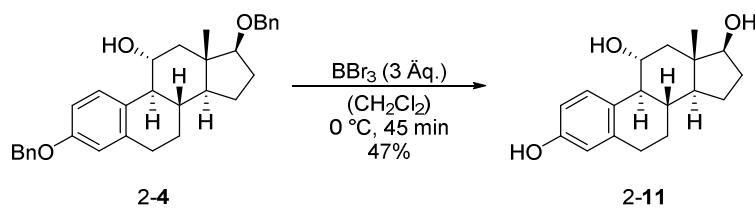
Nach selektiver Desoxygenierung des Alkohols 2-6 mit Triethylsilan und Bortrifluorid-dietherat wurde das Steroid 2-7 mit der gewünschten Stereokonfiguration der Alkylkette in bemerkenswerter Ausbeute isoliert (Schema II-9). Darauf folgende Benzylentschützung mit Bortribromid führte beinahe quantitativ zum gewünschten Zwischenprodukt 11 β -Ethylestradiol (2-8).


 Schema II-9: Aufbau von 11 β -Ethyl-17 β -estradiol (2-8).

Die Oxidation des sekund\u00e4ren Alkohols 2-8 wurde unter Einsatz von Aluminiumisopropoxid in einer *Oppenauer*-Oxidation^[160] zum Keton 2-9 in befriedigender Ausbeute erreicht (Schema II-10). Hierbei waren l\u00e4ngere Reaktionszeiten der entscheidende Faktor zu einer Erh\u00f6hung der Ausbeute. Der letzte Schritt beinhaltet die Addition der Ethinylgruppe in einer *Grignard*-Reaktion. Analog zu der Verbindung 2-6 war ebenfalls die Reihenfolge der Komponentenzugabe essenziell und f\u00fchrte zum Zielmolek\u00fcl 2-10 in sehr guten Ausbeuten. Der Aufbau des Alkins 2-10 war ebenfalls \u00fcber die Addition von TMS-Acetylen und Abspaltung der TMS-Schutzgruppe in basischer methanolischer L\u00f6sung ohne gro\u00dfe Verluste m\u00f6glich.


 Schema II-10: Synthese von 11 β -Ethyl-17 α -ethinylestradiol (2-10).

In der neunstufigen Synthese zur Darstellung des gew\u00fcnschten Alkins 2-10 wurde nach optimierten Reaktionsbedingungen eine Gesamtausbeute von 48% erreicht. Das Substrat konnte als zus\u00e4tzliche Verbindung in der Entwicklung neuer Derivate f\u00fcr die Radionuklidtherapie eingesetzt werden. F\u00fcr erste Untersuchungen an der *Uniklinik K\u00f6ln* wurde der Einfluss der Derivatisierung an der C11-Position untersucht. Zus\u00e4tzlich zu dem bereits synthetisierten Estradiol 2-8 wurde das Triol 2-11 nach Etherspaltung mit BBr_3 in 47% erhalten und der Arbeitsgruppe von *Prof. Dr. Schom\u00e4cker* bereitgestellt (Schema II-11).



Schema II-11: Benzylentschützung von 2-4.

Mithilfe der Fluoreszenzanisotropiemessungen konnten erste Voruntersuchungen durchgeführt und die Verbindungen 2-11 (Schema II-11) und 2-8 (Schema II-9) der beschriebenen Synthese mit dem natürlichen Estradiol (2-1) verglichen werden (Tabelle II-2). Die Affinitätstests wurden von *Schomäcker et al.* an der *Uniklinik Köln* mit dem *PolarScreen™ Estrogen Receptor Alpha (ER Alpha) Competitor Assay, Red* von der Firma Thermo Fisher durchgeführt.^[150]

Tabelle II-2: Vergleich der IC₅₀-Werte von β-Estradiol (ES2) (2-1), 2-11 und 2-8, die mit dem Polar Screen ERα Competitor Assay ermittelt wurden.

#	Substanzcode	Substrat	IC ₅₀ -Wert [nM]
1	ES2	2-1	12.2 ± 1.4 ^[a]
2	ocjam-ii-086	2-11	>10000 ^[b]
3	ocjam-ii-094	2-8	14.1 ± 1.3 ^[c]

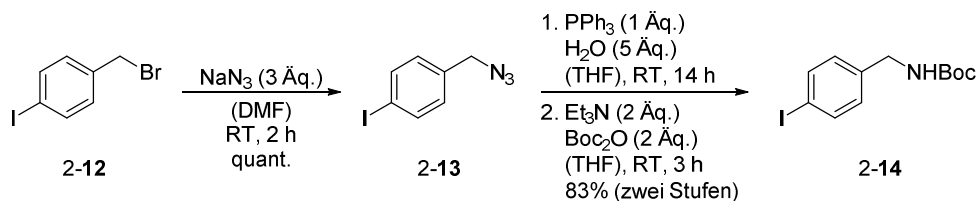
[a]: n = 26, [b]: keine Inhibierung; [c]: n = 3.

Es wurde sofort ersichtlich, dass das hergestellte 11β-Ethyl-17β-estradiol (Eintrag 3) analoge Affinitäten wie das natürlich vorkommende Estradiol (ES2) im Test aufwies. (Eintrag 1). Eine Steigerung der Polarität in 11α-Position durch die Hydroxygruppe des Steroidgerüsts stellte eine starke Abnahme der Affinität dar (Eintrag 2). Dies wurde im Aufbau neuer Strukturmodelle berücksichtigt.

3.2 Synthese von (11β)-17α-Alkynyl- und -alkylestradiolderivaten

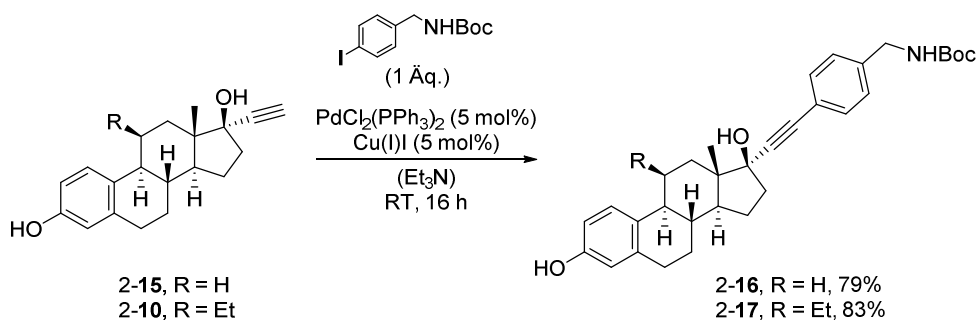
Das kommerziell erhältliche 17α-Ethinylestradiol und das hergestellte 11β-Ethyl-17α-Ethinylestradiol zeichnen sich durch ihre Alkylgruppe in Position C17 aus und lassen sich unter anderem über Kreuzkupplungsreaktionen, wie die *Sonogashira*-Reaktion^[41], leicht modifizieren. Aus diesem Grund wurde ein Linker bereitgestellt, um die Funktionalität der benötigten Aryliodide bzw. der Vorläufer Arylstannane einzubauen. Die Verknüpfung sollte über ein Amid erfolgen, dafür bedürfte es ein Amin als funktionelle Gruppe. Dies wurde durch eine vorangegangene Kreuzkupplungsreaktion mit

dem Carbamat **2-14** erreicht. Ausgehend von 4-Iodbenzylbromid (**2-12**) wurde in einer zweistufigen Synthese der Linker **2-14** hergestellt (Schema II-12).^[161]



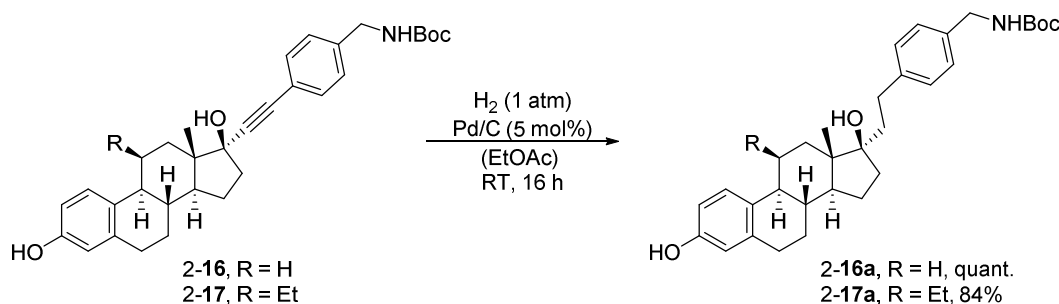
Schema II-12: Synthese von *tert*-Butyl-4-iodbenzylcarbamat (**2-14**).

In einer $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktion wurde zunächst 4-Iodbenzylbromid (**2-12**) in quantitativer Ausbeute in das Azid **2-13** überführt. Daraufhin wurde in einer *Staudinger*-Reaktion^[162] aus dem Azid **2-13** unter Stickstoffabspaltung und Hydrolyse das primäre Amin erhalten, das ohne Aufreinigung im nächsten Schritt mit einer Boc-Schutzgruppe versehen wurde. Über zwei Synthesestufen wurde das Carbamat **2-14** auf diese Weise in einer Ausbeute von 83% erhalten. Über eine Kreuzkupplungsreaktion wurde das Aryliodid **2-14** schließlich mit den Estradiolderivaten **2-10** und **2-15** verknüpft (Schema II-13). So wurde unter basischen Bedingungen die palladium- und kupferkatalysierte *Sonogashira*-Reaktion zur Bildung der Alkine durchgeführt und diese jeweils in guten Ausbeuten erhalten.^[163]



Schema II-13: *Sonogashira*-Reaktion zu den Alkinen **2-16** und **2-17**.

Um die Bandbreite der verfügbaren Estradiolderivate zu erweitern und den Einfluss der Alkine **2-16** und **2-17** mit den reduzierten Varianten **2-16a** und **2-17a** zu vergleichen, wurden diese durch Verwendung von Palladium auf Kohle und Wasserstoff versucht zu erhalten (Schema II-14).



Schema II-14: Reduktion der Alkine 2-16 und 2-17.

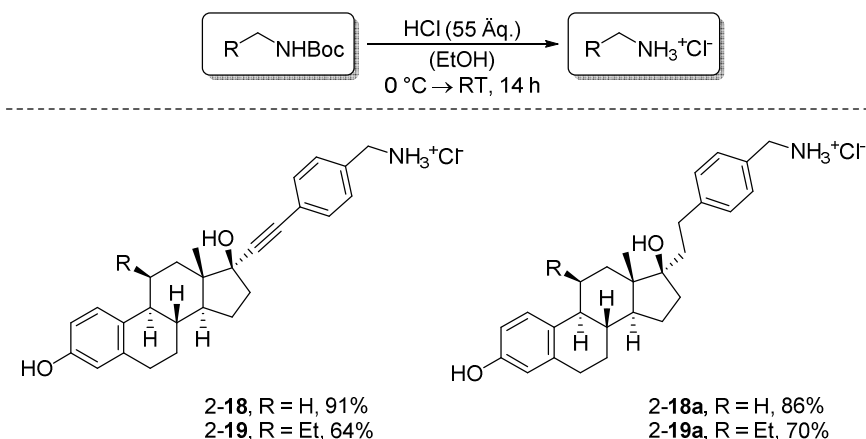
Der Transformation zu den Alkanen 2-16a und 2-17a war unter Zuhilfenahme von Palladium auf Kohle und atmosphärischem Wasserstoff ohne Probleme möglich. Die Verbindungen 2-16, 2-16a, 2-17 und 2-17a wurden in ersten Affinitätstest untersucht und die Ergebnisse der ermittelten IC_{50} -Werte in der folgenden Tabelle dargestellt (Tabelle II-3).

 Tabelle II-3: Ermittelte IC_{50} -Werte nach ersten Voruntersuchungen der Rezeptoraffinität mit den Substraten 2-16, 2-16a, 2-17 und 2-17a (Polar Screen $\text{ER}\alpha$ Competitor).

#	Substanzcode	Substrat	IC_{50} -Wert [nM] ^[a]
1	ocjam-m-134	2-16	361 ± 138
2	ocjam-m-175	2-16a	132 ± 25
3	ocjam-ii-121	2-17	79.1 ± 13.6
4	ocjam-ii-124	2-17a	119 ± 8.0

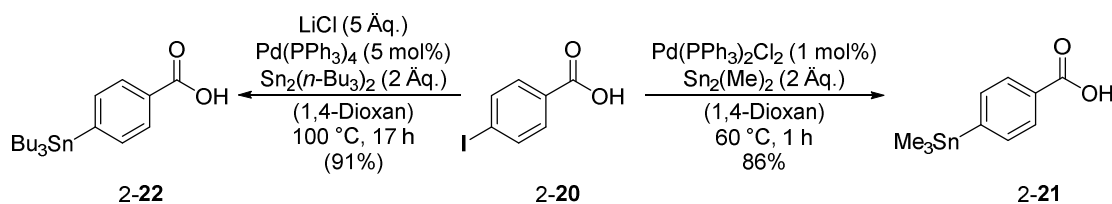
[a]: n = 3.

Es wurde deutlich, dass die 11β -Ethylgruppe durchaus einen positiven Effekt in der Affinität ausmachte (Eintrag 3+4) und zu einem niedrigeren IC_{50} -Wert führte. Wohingegen das Alkan 2-16a (Eintrag 2) eine Verbesserung um den Faktor 3 im Vergleich zum Alkin 2-16 (Eintrag 1) aufwies. Die Werte für 2-16 und 2-16a wurden aus vorangegangenen Studien und zum Zweck der Vergleichbarkeit herangezogen.^[164] Eine weitere Begutachtung der Affinitäten sollte nach der Bereitstellung der entsprechenden aufgebauten Iodide erfolgen. Dementsprechend wurde die Synthese fortgesetzt und im nächsten Schritt die korrespondierenden Hydrochloride aufgebaut (Schema II-15).^[163]



Schema II-15: Herstellung der Hydrochloride 2-18, 2-18a, 2-19 und 2-19a.

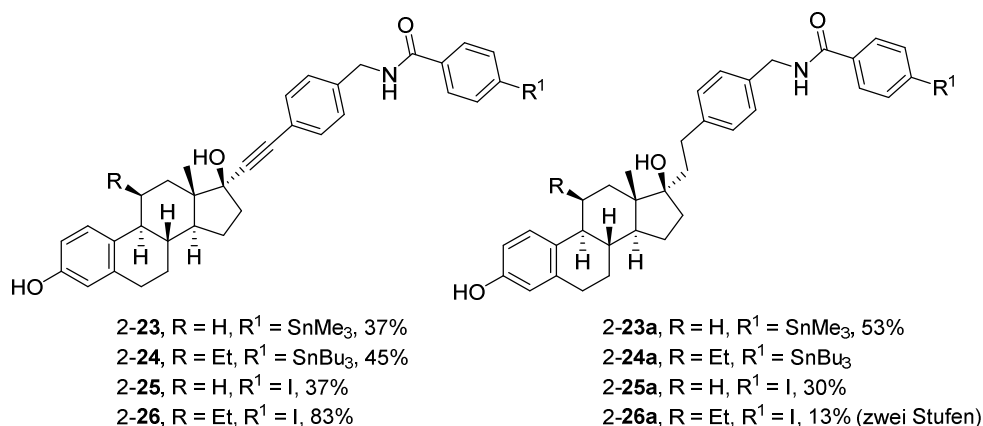
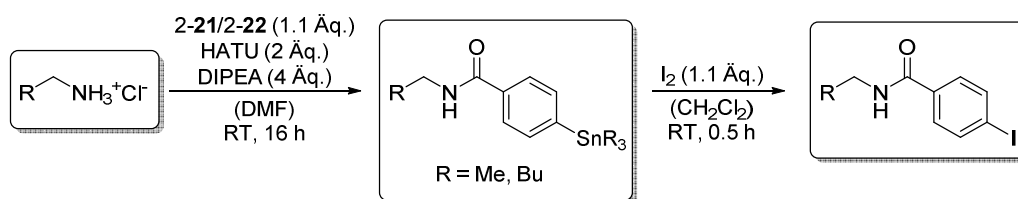
Unter ethanolischen sauren Bedingungen konnten die Carbamate 2-16, 2-16a, 2-17 und 2-17a in die korrespondierende Hydrochloride 2-18, 2-18a, 2-19 und 2-19a in guten Ausbeuten überführt werden. Für den Aufbau der Stannane, die als Vorläuferverbindungen für die bevorstehende Radioiodierung dienen sollten, wurden zunächst die Stannane 2-21 und 2-22 aus 4-Iodobenzoesäure aufgebaut (Schema II-16).^[165,166]



Schema II-16: Darstellung von (Tributyl)- und (Trimethylstannyl)benzoesäure.

Die Substitution des Iodids mit Hexamethyldistannan und des Palladiumkatalysators verlief problemlos und führte zu der Carbonsäure 2-21. Die Umsetzung des Tributylstannans 2-22 hingegen verlief mit der Bildung eines Nebenprodukts, das nach mehreren Versuchen der chromatographischen Trennung nicht vollständig entfernt werden konnte. Spektroskopische Untersuchungen deuteten auf eine weitere Stannanspezies hin, die jedoch nicht eindeutig charakterisiert werden konnte. Trotz der niedrigeren Reinheit wurde das Stannan 2-22 für weitere Reaktionen eingesetzt. Mit den Hydrochloriden als Ausgangsmaterialien wurden die gewünschten Arylstannane *via* Amidkupplung aufgebaut. Anschließend erfolgte die Bildung der entsprechenden Iodide, die aus den Arylstannanen durch die Zugabe von Iod nach wenigen Minuten zugänglich waren (Schema II-17). Der Aufbau der Stannane 2-23, 2-23a, 2-24 erfolgte in 37-53% Ausbeute, wohingegen das Stannan 2-24a nicht als sauberes Produkt erhalten und

folglich weiter zum Iodid (**2-26a**) umgesetzt wurde. Die darauffolgende Umsetzung zu den Iodiden lieferte moderate (**2-25**, **2-25a**, **2-26a**) bis gute (**2-26**) Ausbeuten.



Schema II-17: Synthetischer Zugang zu den Arylstannanen und Aryliodiden.

Analog zu den vorherigen synthetisierten Substraten wurden die hergestellten Iodide Affinitätsmessungen unterzogen. Die Ergebnisse dieser Messungen wurden in Tabelle II-4 dargestellt.

Tabelle II-4: Ermittelte IC₅₀-Werte nach Untersuchungen der Iodide **2-25**, **2-25a**, **2-26** und **2-26a** (Polar Screen ER α Competitor).

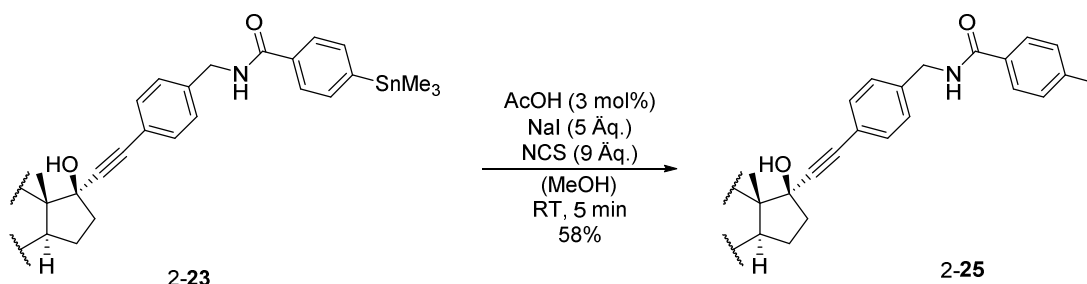
#	Substanzcode	Substrat	IC ₅₀ -Wert [nM]
1 ^[a]	ocjam-ii-135	2-25	873
2 ^[a]	ocjam-ii-136	2-25a	311
3 ^[b]	ocjam-ii-348	2-26	38.8 ± 3.4
4 ^[b]	ocjam-ii-373	2-26a	29.9 ± 2.2

[a]: n = 1; [b] n = 3.

Die Reduktion der Dreifachbindung zeigte im Fall von **2-25a** eine Steigerung der Affinität um ca. 300% (Eintrag 2). Die starke Zunahme der Affinitäten war durch den Effekt der 11 β -Ethylgruppe erkennbar (Eintrag 3+4). Somit stellten die Iodide **2-26** und **2-26a** im Rahmen dieser Studien bisher sehr gute Ergebnisse im Vergleich zum natürlichen

Estradiol (Tabelle II-2) dar und sollten daher weiteren Tests unterzogen werden (Eintrag 3+4).

Auf Wunsch der Arbeitsgruppe von *Prof. Dr. Schomäcker* wurden Reaktionsbedingungen getestet, die eine schnelle und einfache Umsetzung der Stannane zu den entsprechenden Iodiden ermöglichen und durchaus mit radioaktivem Natriumiodid durchgeführt werden können. In einer Testreaktion unter Einwirkung von katalytischen Mengen Essigsäure und des Oxidationsmittels *N*-Chlorsuccinimid wurde die Bildung des Iodids **2-25** innerhalb eines kurzen Zeitraums von 5 Minuten demonstriert und das Produkt spektrometrisch nachgewiesen (Schema II-18).^[167]

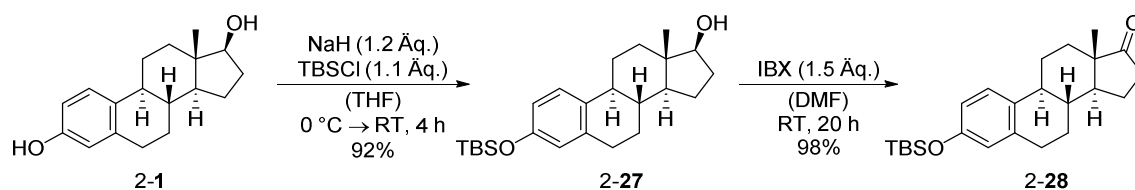


Schema II-18: Protokoll zur Synthese von Aryliodiden aus Arylstannanen.

Somit ließe sich diese Methode bei den Kooperationspartnern in der *Uniklinik Köln* mit radioaktivem Iod, dessen Quelle überwiegend aus Natriumiodid bezogen wird, an bereitgestellten Stannanen unter den angegebenen Reaktionsbedingungen in kurzer Zeit durchführen. Anschließend wäre eine Reinigung, z.B. auf einer präparativen HPLC nötig, um eine Kontaminierung mit den krebserregenden Stannanen und den Additiven auszuschließen.

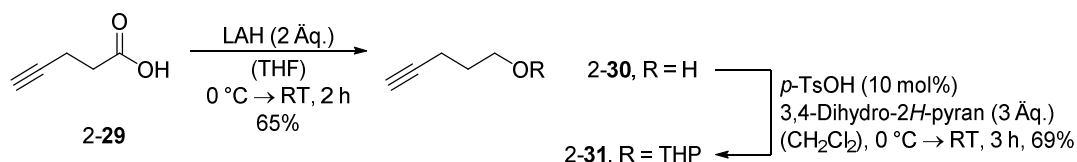
Die 17α -Position des Steroidgerüsts bietet eine Reihe von Modifikationsmöglichkeiten und resultiert je nach Modifikation in guten Bindungsaffinitäten zum $ER\alpha$ und $ER\beta$. Wie bereits erfolgreich dargestellt wurde, konnten durch Substitutionen in dieser Position obgleich hohe Affinitäten im Testsystem generiert werden (Tabelle II-4). Im Fall von 17α -Alkinyln-substituierten Estradiolderivaten wurde in der Vergangenheit ein positiver Effekt bei Substitutionsmustern mit einer verlängerten Propargyleinheit (17α -Propinyl-, 17α -Iodpropargyl- und 17α -Fluorpropargyl-Estradiol) beobachtet.^[168] Im Rahmen der Studien sollte der Einfluss der längeren Alkylkette untersucht und mit dem bekannten Substitutionsmuster (Aufbau der Arylstannane und -iodide über eine Amidkupplung) derivatisiert werden. Dafür wurde ausgehend von Estradiol (**2-1**) zunächst die phenolische

Position chemoselektiv mit einer TBS-Schutzgruppe versehen und der sekundäre Alkohol **2-27** mit IBX^[169] zum Keton **2-28** oxidiert (Schema II-19).



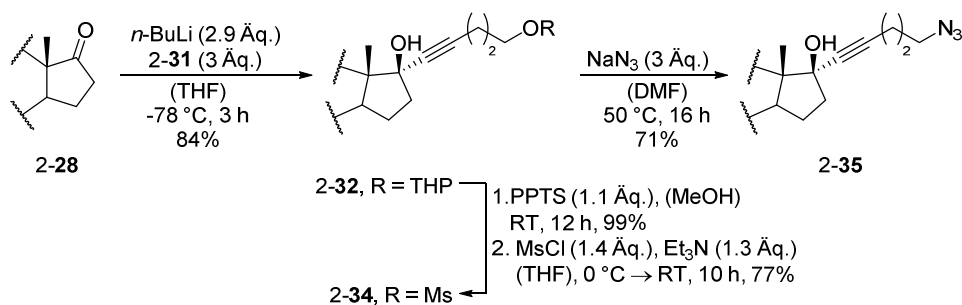
Schema II-19: Aufbau des Ketons **2-28**.

F\u00fcr die weitere Umsetzung des Substrats **2-28** wurde vorher der entsprechende Alkyllinker beginnend von Pentan-4-carbons\u00e4ure (**2-29**) in einer zweistufigen Synthesesequenz hergestellt (Schema II-20). Erforderliche Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid zum Alkohol **2-30** und s\u00e4urekatalysierter THP-Sch\u00fctzung zum Ether **2-31** verliefen jeweils in zufriedenstellenden Ausbeuten.



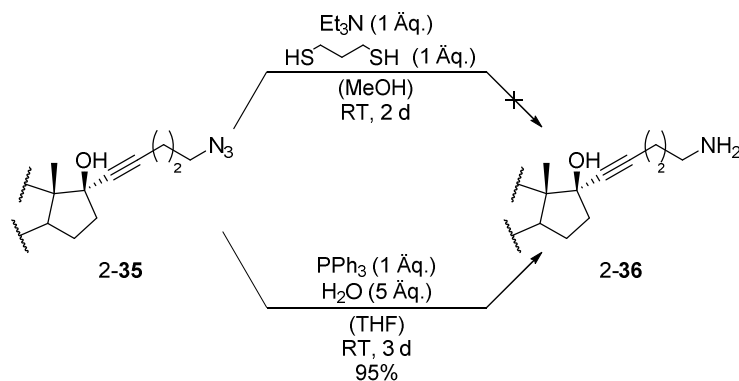
Schema II-20: Synthese des THP-Ethers **2-31**.

Zur einfachen Betrachtung des Molek\u00fcls wird folglich ausschlie\u00dflich der D-Ring des Steroidger\u00fcstes n\u00e4her betrachtet, da dort die chemische Modifikation stattfand. Das Steroid **2-28** wurde durch *in situ* Generierung des Lithiumacetylids und des nukleophilen Angriffs am C17-Carbonylkohlenstoff zum gew\u00fcnschten 17α -Alkin **2-32** in einer Ausbeute von 84% gebildet (Schema II-21).^[170] Die Entsch\u00fctzung zum freien Alkohol **2-33** mit PPTS und die Bildung des Mesylats **2-34** erfolgten in zufriedenstellenden Ausbeuten. Weitere Umsetzung zum Azid **2-35** konnte unter Verwendung von Natriumazid in einer S_N2 -Reaktion gew\u00e4hrleistet werden.



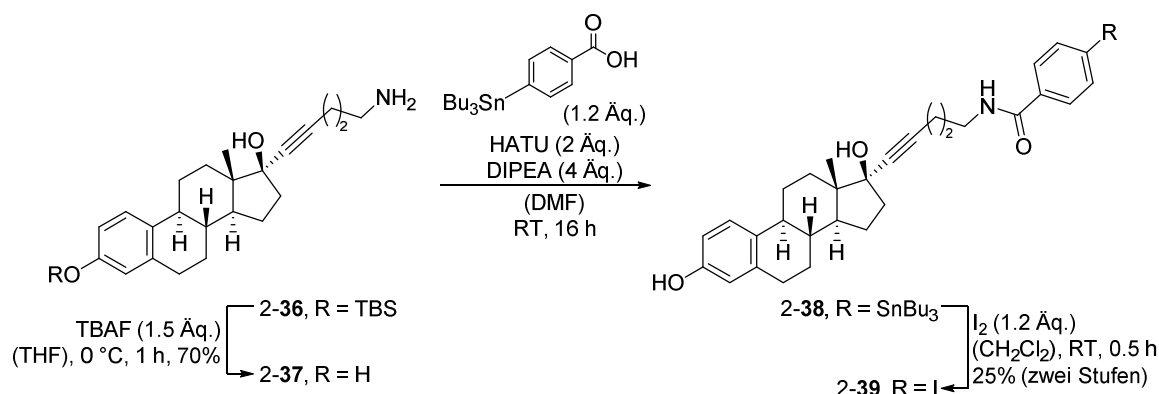
Schema II-21: Herstellung des Azids **2-35**.

Der nächste Syntheseschritt beinhaltete die Reduktion des Azids **2-35** zum primären Amin **2-36** (Schema II-22). Hierfür wurden zwei verschiedene Reaktionswege getestet. Während die Reaktion unter reduktiven Reaktionsbedingungen mit 1,3-Propanedithiol und Triethylamin zur Zersetzung des Ausgangsmaterials führte^[171], konnte unter *Staudinger*-Reaktionsbedingungen das Amin **2-36** in beachtlicher Ausbeute nach mehreren Tagen Reaktionsdauer in THF isoliert werden.



Schema II-22: Reduktion des Azids **2-35** zum Amin **2-36**.

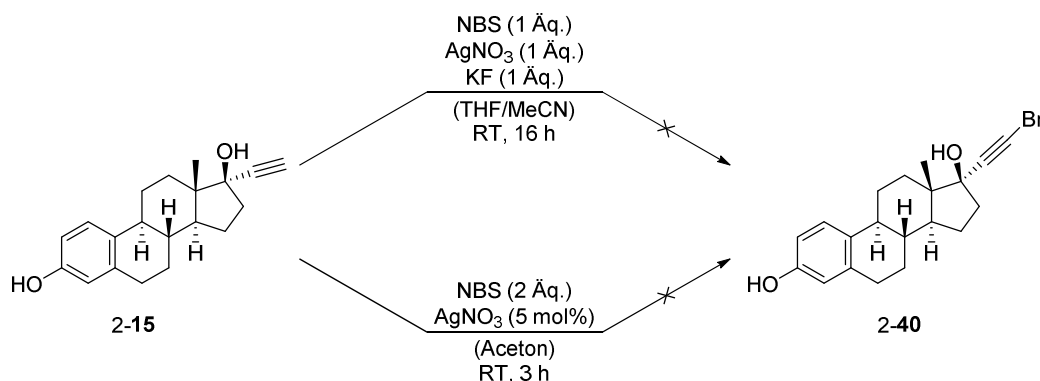
Abschließende Entschützung des phenolischen Silylethers durch Tetrabutylammoniumfluorid und Amidkupplung mit (Tributylzinn)benzoesäure lieferten die Zinnverbindung **2-38** (Schema II-23). Weitere Umsetzung zum Iodid **2-39** erfolgte gemäß der Vorschrift (I_2 in CH_2Cl_2) in 25% über zwei Stufen.



Schema II-23: Aufbau des Iodids **2-39**.

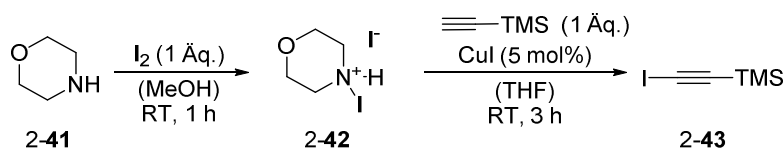
Neben dem bekannten Muster aus der bestehenden Amidbindung wurden weitere Struktur motive für die Entwicklung neuer Estradiolderivate hinterfragt. Hierfür wurde die Synthese von Diiodiden und Aryliodiden angestrebt, um Unterschiede in der Wirksamkeit festzustellen und diese mit den bekannten Strukturmuster zu vergleichen. Wie im Fall zuvor wurden zunächst die Synthesen mit Ethinyloestradiol (**2-15**) als

Ausgangsmaterial durchgeführt, um eine erste Einschätzung der Affinitäten zu erhalten. Der Aufbau der Diiodide wurde erneut über die palladium- und kupferkatalysierte *Sonogashira*-Reaktion angestrebt. Dafür wurde die Reaktivität von Ethinylestradiol mit Silbernitrat, *N*-Bromsuccinimid und Additiven in zwei unterschiedlichen Lösungsmitteln getestet (Schema II-24).^[172,173] Die Synthese des Bromids 2-40 konnte im Falle beider Reaktionsbedingungen nicht erfolgreich durchgeführt werden. Katalytische, als auch äquimolare Mengen von Silbernitrat führten nicht zum Produkt. Unter Zusatz des Additivs Kaliumfluorid^[173] wurden nur Spuren des Bromids in der LCMS und Zersetzung des Ausgangsmaterials festgestellt. Eine vorangegangene Schützung der phenolischen Hydroxyfunktion würde dieses Problem wohlmöglich umgehen.^[174]



Schema II-24: Fehlgeschlagene Synthese des Bromids 2-40.

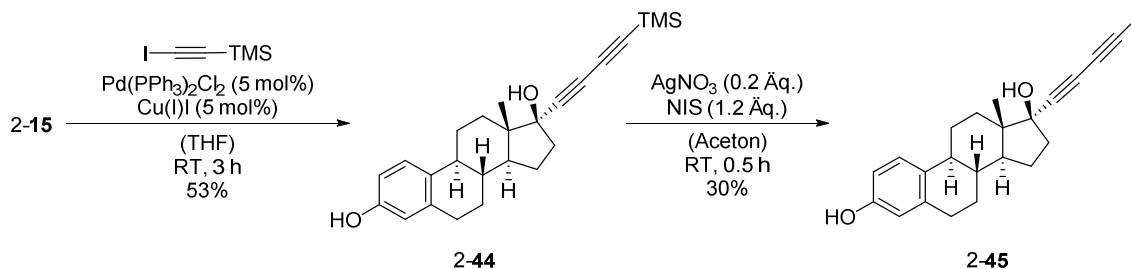
Aufgrund der Tatsache, dass die Bromierung des terminalen Alkins fehlschlug, wurde ein anderer Ansatz geprüft: Hierfür wurde das (Iodethinyl)trimethylsilan (2-43) aus TMS-Acetylen aufgebaut (Schema II-25).^[175] Die Herstellung gelang durch die Verwendung des 4-Iodmorpholin-4-iumsalses (2-42), dass vorher aus Morpholin und Iod aufgebaut und direkt eingesetzt werden konnte.



Schema II-25: Synthese von (Iodoethinyl)trimethylsilan (2-43).

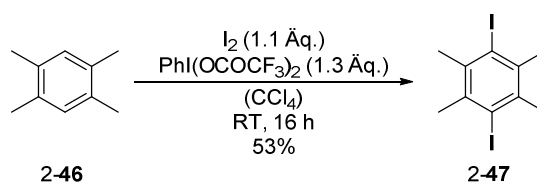
Die Ausbeute des Alkins 2-43 konnte wegen beobachteter Zersetzungsprozesse beim Einengen des Lösungsmittels nicht bestimmt werden. Angesichts dessen wurde das Iodid ohne weitere Aufreinigungsschritte direkt mit dem Lösungsmittel für den nächsten Syntheseschritt in der geplanten Kreuzkupplungsreaktion weiter umgesetzt (Schema

II-26). Auf diese Weise wurde das Diin 2-44 in ausreichender Menge erhalten. Anschließende Umsetzung zum Iodid 2-45 wurde mittels katalytischen Mengen Silbernitrat und *N*-Iodsuccinimid in Aceton in moderater Ausbeute erreicht.^[176]



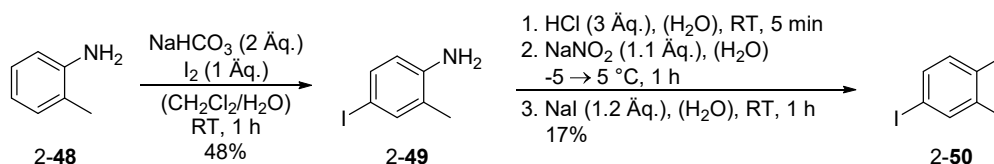
Schema II-26: Darstellung des Diiodids 2-45.

Ein weiterer erwähnter Schwerpunkt lag in der Herstellung diverser Alkine aus Aryliodiden, die ebenfalls durch palladium- und kupferkatalysierte *Sonogashira*-Reaktionen zugänglich waren. Die benötigten Diiodide wurden aus substituierten Arylderivaten erhalten: Aus Durol (2-46) wurde mithilfe von [Bis(trifluoracetoxy)iod]benzol und Iod das tetramethylierte Diiodid 2-47 in ausreichender Menge synthetisiert (Schema 2-26).^[177]



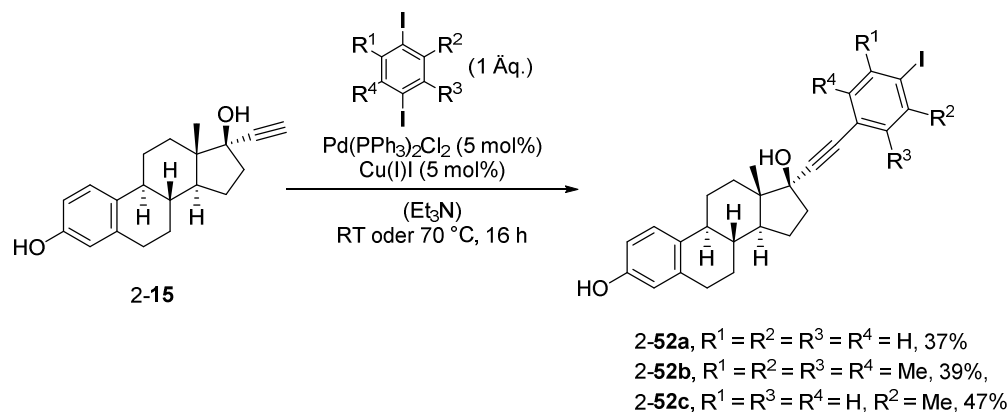
Schema II-27: Darstellung von 1,4-Diiod-2,3,5,6-tetramethylbenzol (2-47).

Die 1,2,4-trisubstituierte Arylverbindung 2-50 konnte ausgehend von *ortho*-Methylanilin in zwei Stufen hergestellt werden (Schema 2-27).^[178,179] Nach einer elektrophilen aromatischen Substitution wurde das Iodid 2-49 in 48% Ausbeute erhalten und in einer *Sandmeyer*-ähnlichen^[180] Reaktionssequenz zum gewünschten Aryldiiodid 2-50 umgesetzt.



Schema II-28: Darstellung von 1,4-Diiod-2-methylbenzol (2-50).

Die eigens hergestellten 1,4-Diidodide **2-47**, **2-50** und das kommerziell erhältliche 1,4-Diidobenzol (**2-51**) wurden daraufhin in einer *Sonogashira*-Reaktion zu den entsprechenden Aryliodiden überführt (Schema II-29).^[113]



Schema II-29: Synthese von Aryliodiden mittels *Sonogashira*-Reaktion.

Als Ergebnis konnten die drei Arylderivate **2-52a-c** in moderaten Ausbeuten erhalten werden. Die Bildung des Iodids **2-52c** konnte durch die Reaktionstemperatur gesteuert und die Bindung über das sterisch einfacher zugängliche Iodid aufgebaut werden.^[178] Eine signifikante Umsetzung des tetramethylierten Substrats **2-47** konnte aus diesen Gründen erst bei Temperaturen von 70 °C beobachtet werden, da Bedingungen bei Raumtemperatur nur zu Spuren von **2-52b** führten. Zweifachsubstitutionen wurden nicht beobachtet.

Tabelle II-5: Ermittelte IC₅₀ von **2-39**, **2-45** und **2-52a-c** (Polar Screen ER α Competitor).

#	Substanzcode	Substrat	IC ₅₀ -Wert [nM]
1	ES2	2-1	12.2 ± 1.4 ^[a]
2	ocjam-ii-251	2-45	>10000 ^[b]
3	ocjam-ii-396	2-39	>10000 ^[b]
5	ocjam-ii-197	2-52a	47.9 ± 6.8 ^[c]
6	ocjam-ii-240	2-52b	48.6 ± 5.8 ^[c]
7	ocjami-ii-241	2-52c	94.5 ± 22.1 ^[c]

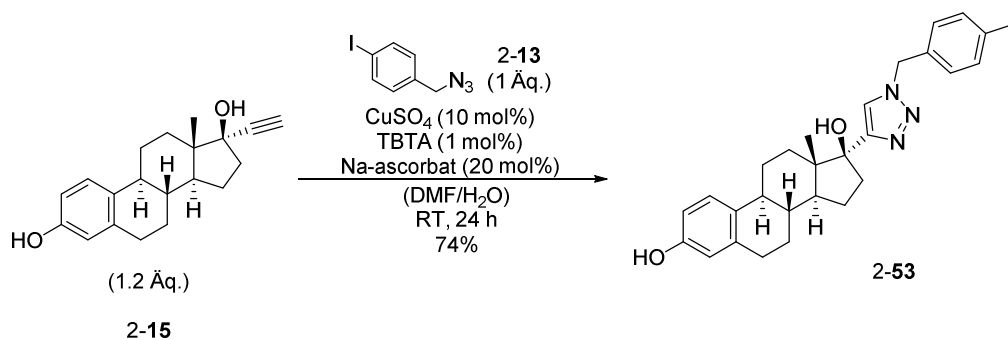
[a]: n = 26; [b]: keine Inhibierung; [c]: n = 3.

Unerwarteterweise zeigte das Amid **2-39** trotz analogem Strukturmotiv zu den bisherigen aufgebauten Amiden (Tabelle II-4) keine Inhibierung im Verdrängungsassay (Eintrag 3). Ähnliche Beobachtungen wurden mit dem Diiodid **2-45** (Eintrag 2) gemacht. Lediglich

die 4-Aryliodide **2-52a-c** zeigten eine gute Affinität zum ER α im Testsystem (Eintrag 5-7) und stellten im Vergleich zu Estradiol (Eintrag 1) gute Affinitäten dar. Mit Ausnahme des monosubstituierten Arylrings (Eintrag 7), der eine Verschlechterung um ca. 100% im Gegensatz zu den monosubstituierten (Eintrag 5) und tetrasubstituierten Aryliodiden (Eintrag 6) ausmachte, lagen die IC₅₀-Werte von **2-52a** und **2-52b** im vergleichbaren Bereich.

3.3 Synthese von 17 α -Triazolylestradiolderivaten

In der Literatur ist bereits eine Vielzahl von 17 α -Triazolyl-Estradiol-Analoga bekannt, die über eine kupferkatalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition hergestellt wurden.^[181] Ein Teil dieser wurde gezielt für die Bildgebung in der Radiopharmazie aufgebaut und kamen für die Diagnostik von ER-positiven Tumoren in Frage.^[182] Die Methodik der Klick-Chemie^[183] konnte somit für den Aufbau komplexer Strukturen und zum Aufbau neuer Estradiolderivate verwendet werden. Zu Testzwecken wurde dies zunächst mit Ethinylestradiol (**2-15**) durchgeführt. In einer kupferkatalysierten 1,3-dipolaren Cycloaddition^[184] mit katalytischen Mengen TBTA, Kupfersulfat und Natriumascorbat wurde ausgehend von Ethinylestradiol (**2-15**) und dem Azid **2-13** das Triazol **2-53** in guter Ausbeute erhalten (Schema II-30).



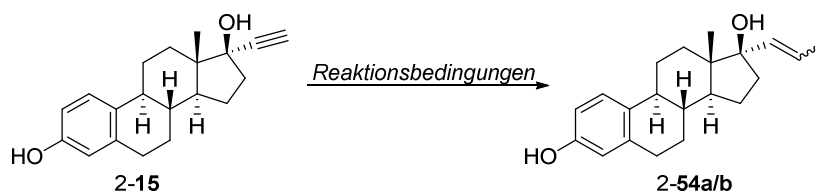
Schema II-30: Kupferkatalysierte 1,3-dipolare Cycloaddition für die Synthese des Triazols **2-53**.

In Anbetracht der Tatsache, dass das Triazol **2-53** in Vortests einen geschätzten IC₅₀-Wert von über 3000 nM aufwies, wurde auf die Synthese weiterer Triazole verzichtet. Der Grund der schlechten Affinitäten dieser Struktur motive ist höchstwahrscheinlich auf das Gerüst der Triazole zurückzuführen, das eine Steigerung der Polarität bewirkte und zu einer Abnahme der Wechselwirkungen zum ER α führte.

3.4 Synthese von (11 β)-17 α -Vinylestradiolderivaten

Gleichermaßen bestand Interesse an der Entwicklung kurzkettiger stannylierter Estradiolderivate. Dafür stand die Synthese von diversen (*E*)- und (*Z*)-Vinyljodiden, die aus den entsprechenden Alkinen aufgebaut werden sollten, im Vordergrund (Tabelle II-6). Erste Reaktionsversuche, die Isomere zu erhalten, wurden mit Ethinylestradiol (**2-15**) getestet.

Tabelle II-6: Versuche zum Aufbau von (*E*)- und (*Z*)-Vinyljodiden.

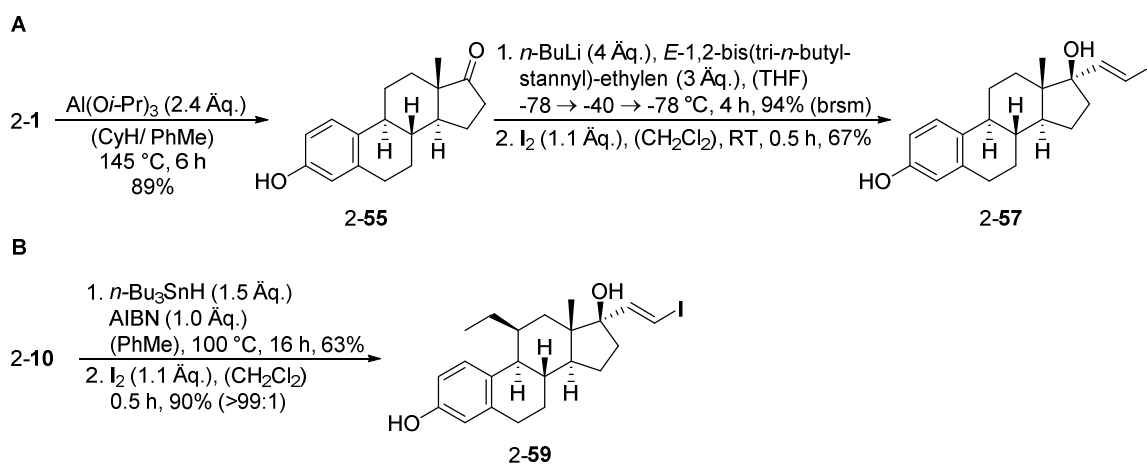


#	Reaktionsbedingungen	Substrat	Ausbeute [%]
1	1. Catecholboran (1.1 Äq.), (THF), 0 °C → RT, 7 h; 2. NaOH (3N)(5 Äq.), 0 °C → RT, 3 h; 3. I ₂ (1.5 Äq.), 0 °C → RT, 2 h	2-54a	-[a]
2	1. ZrCpCl ₂ (1.1 Äq.), DIBAL-H (1.1 Äq.), 0 °C, (THF), 0 °C → RT, 0.5 h; 2. I ₂ (1.3 Äq.), -78 °C, 0.5 h	2-54a	-[a]
3	InCl ₃ (1.4 Äq.), DIBAL-H (1.3 Äq.), Et ₃ B (20 mol%), I ₂ (3 Äq.), (THF), -78 °C, 3.5 h	2-54b	64 ^[b]

[a]: Kein Umsatz; [b]: Isolierte Ausbeute nach säulenchromatographischer Reinigung des (*Z*)-Vinyljodids.

Zunächst wurde versucht das (*E*)-Vinyljodid **2-54a** über die Bildung eines Vinylborans aufzubauen und über anschließender Zugabe von Iod das Substitutionsprodukt zu erhalten (Eintrag 1). Dieser Ansatz war nicht zielführend und es wurde das Ausgangsmaterial zurückgewonnen. Eine Erhöhung der Temperatur kann die Bildung des Borans begünstigen.^[138] Der zweite Grundgedanke bestand in der Generierung des *Schwartz's*-Reagenzes^[185] unter Zuhilfenahme von Zirkonocendichlorid und DIBAL-H und anschließender Überführung des *in situ* gebildeten Zirkonocens durch Zugabe von Iod in das Vinyljodid **2-54a**.^[186] Wie zuvor wurde auch in diesem Fall kein Umsatz beobachtet und das Startmaterial reisoliert. Andererseits war es möglich unter reduktiven Reaktionsbedingungen mit DIBAL-H, Indium(III)chlorid und elementarem Iod das (*Z*)-Vinyljodid **2-54b** in befriedigender Ausbeute zu synthetisieren (Eintrag 3).^[187] Allerdings zeigte sich nach einigen Tagen, dass sich das Vinyljodid langsam zersetzte, indem es sich von farblos nach grün verfärbte. Trotz chromatographischer Reinigung

kann dies auf Spuren des Indiums Salzes oder auf die Instabilität der Verbindung unter Lichteinfluss zurückzuführen sein. Der Aufbau der (*E*)-Stannane und -Iodide konnte schließlich unter Benutzung der Steroide **2-1** und **2-10** realisiert werden. Hierfür wurde anfangs β -Estradiol (**2-1**) in einer *Oppenauer*-Oxidation^[160] zum korrespondierenden Keton oxidiert und anschließend unter basischen Reaktionsbedingungen mit *E*-1,2-Bis(tri-*n*-Butylstannyl)ethylen^[137] zum (*E*)-Stannan **2-56** umgesetzt. Abschließende Iodierung lieferte das Steroid **2-57**. Das Pendant **2-59** wurde über eine Hydrostannylierung und darauffolgender Iodierung zum (*E*)-Produkt aufgebaut. Die Bestätigung der (*E*)-Konformere erfolgte mithilfe der im ¹H-NMR ermittelten Kopplungskonstanten von $J = 19.4$ Hz für die Stannane und $J = 14.4$ Hz für die Iodide.



Schema II-31: Aufbau der Vinyl iodide **2-57** und **2-59**.

Die Ergebnisse der Affinitätsbestimmungen können aus der folgenden Tabelle II-7 entnommen werden.

Tabelle II-7: Ermittelte IC₅₀-Werte der Vinyl iodide 2-**54b**, 2-**57** und 2-**59** (Polar Screen ER α Competitor).

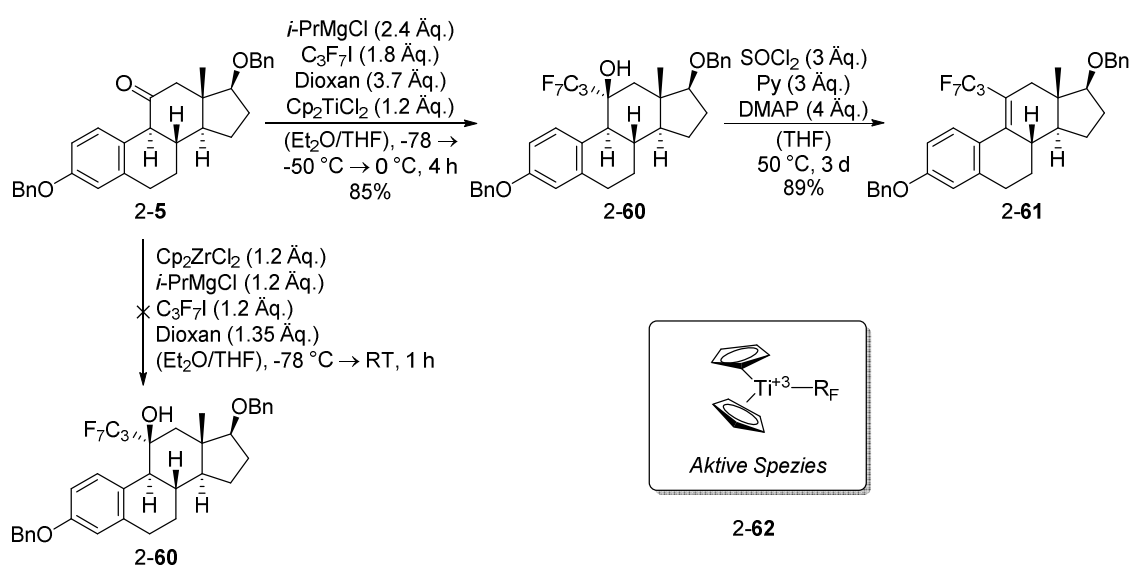
#	Substanzcode	Substrat	IC ₅₀ -Wert [nM] ^[b]
1	ES2	2- 1	12.2 ± 1.4 ^[a]
2	ocjam-ii-218	2- 54b	7.88 ± 0.36
3	ocjam-ii-245	2- 57	15.6 ± 3.3
4	ocjam-ii-357	2- 59	14.5 ± 1.9

[a]: n = 26; [b]: n = 3.

Auf dem ersten Blick fiel eine starke Affinität aller Substrate bezüglich des ER α -Rezeptors auf. Insbesondere stach der IC₅₀-Wert des (*Z*)-Isomers 2-**54b** heraus, dessen positiver Effekt auf die verbesserte Wechselwirkung mit dem Rezeptor einhergeht (Eintrag 2). Ob dieser Wert durch die vorher erwähnte Zersetzung des Ausgangsmaterials aufgrund der Herstellungsmethode oder durch den Lichteinfluss verlässlich ist, kann nur durch wiederholbare Tests und der Verwendung eines frisch produzierten Substrates unter Anwendung einer anderen Methode geklärt werden.^[139] Im Fall der (*E*)-Vinyl iodide konnte eine leichte Erhöhung der Affinität durch die zusätzliche Ethylgruppe beobachtet werden (Eintrag 3+4). Interessant an der Stelle wäre der IC₅₀-Wert des 11 β -Ethyl-17 α -(*Z*)-Vinyl iodids, das tendenziell eine bessere Affinität als das (*Z*)-Isomer 2-**54b** liefern sollte. Seitens der *Uniklinik Köln* wurden erste *in vitro* Tests mit dem Substrat 2-**59** durchgeführt und erste Werte bezüglich der unterschiedlichen Konzentrationen in den Zellen ermittelt. Hierbei stellte sich heraus, dass sich ca. 30% der Substanz im Cytoplasma aufhielten, ein Anteil von 60% in der Zellmembran verblieb und ca. 5-7% im Nukleus vorzufinden waren. Hinsichtlich der niedrigen Aufnahme in den Zellkern und dem zukünftigen Ziel, den Tumor durch Zerstörung der DNS mittels der eingesetzten Radionuklide zu erreichen, sollte eine höhere Konzentration des ausgewählten Substrats angestrebt werden. Ein möglicher Ansatz kann darin bestehen, die Lipophilie des eingesetzten Radiopharmakons zu erhöhen und somit eine verbesserte Aufnahme in die Zelle zu erreichen. Dies wurde in der Tat durch die 11 β -Ethylgruppe im Vergleich zum Estradiol erreicht, indes sollten andere funktionelle Gruppen in Betracht gezogen werden, um eine weitere Steigerung der Lipophilie zu bewirken. Dies kann zum Beispiel durch Einbau von fluorierten Bausteinen ermöglicht werden, um die Pharmakodynamik zu verbessern und oxidative Prozesse wie durch Cytochrom P450 in späteren Studien zu vermeiden.

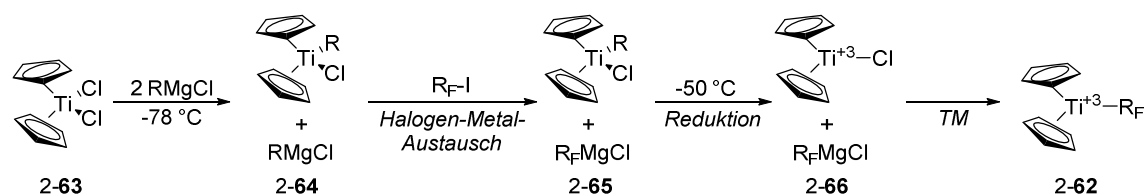
3.5 Synthese von 11 β -Fluor-17 α -Vinylestradiolderivaten

Eine Alkylgruppe in 11 β -Position wirkte sich in vielen Fällen als positiv aus und führte maßgeblich zu einer Verringerung des IC₅₀-Wertes. Die Anzahl an Fachliteratur zur Modifizierung der 11 β -Position mit Alkylfluoriden ist gering, denn sie stellt keinen synthetisch leichten Zugang dar.^[188] Bei längeren perfluorierten Alkylketten in 11 β -Position zeigte sich eine Verschlechterung des RBA im Vergleich zu nicht fluorierten Bausteinen.^[155] Kurzkettige Monofluoride erwiesen sich in Tierversuchen allerdings als affinitätssteigernd und zeigten im Gegensatz zum RBA von Estradiol (RBA = 270) einen RBA von 1822.^[189] Außerdem zeigen viele Wirkstoffe, die eine Fluorideinheit tragen, eine erhöhte Fähigkeit Lipidmembranen zu durchqueren.^[190] Auf Grundlage der positiven Eigenschaften von fluorierten Verbindungen und der bereits bekannten, affinitätssteigernden Ethylgruppe in 11 β -Position wurde versucht, diese beiden Eigenschaften zu kombinieren. Daher war es das Ziel, fluorierte Alkylgruppen in 11 β -Position anzubringen, diese nach bekanntem Schema zu substituieren und die korrespondierenden Vinyl iodide darzustellen. Basierend auf der erprobten Syntheseroute zum Aufbau des 11 β -Ethyl-17 α -Ethylestradiols wurde der Zugang zu fluorierten Alkylgruppen an dieser Position untersucht. In der Literatur wurden *Grignard*-ähnliche Reaktionen mit Perfluoriden und Metallocenen beschrieben.^[191,192] Die Anwendung wurde an dem eigenen Substrat 2-5 mit Zirkonocendichlorid und Perfluorpropyliodid getestet (Schema II-32).^[192]

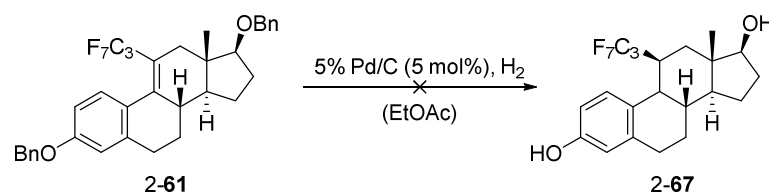


Schema II-32: Synthese von Perfluorid 2-61.

Unter der Verwendung von Zirkonocendichlorid wurde anfangs keine Produktbildung beobachtet, sondern das Startmaterial zurückgewonnen. Glücklicherweise verschaffte der Austausch des Metallocens und die Erhöhung der übrigen Reaktanden die Bildung des Perfluorids **2-60** in 85% Ausbeute.^[191] Als reaktive Spezies wurde das Titanocen **2-62** postuliert und nach mechanistischen Untersuchungen mithilfe der EPR-Spektroskopie bestätigt. So wurden die Ergebnisse interpretiert, dass nach einer Transmetallierung des Cp_2TiCl_2 -Komplexes **2-63** und der Zugabe des *Grignard*-Reagenzes zur Bildung des Perfluoralkyl-*Grignard*-Reagenzes über einen Halogen-Metall-Austausch, die Erhöhung der Temperatur zu einer Reduktion des Titankomplexes **2-65** führte und die Spezies Cp_2TiCl (**2-66**) vorlag (Schema I-32).^[193] Nach erneuter Transmetallierung mit dem *in situ* generiertem Perfluoralkyl-*Grignard*-Reagenz resultierte die Verbindung **2-62**, die aufgrund der erhöhten Lewis-Azidität Reaktionen mit Ketonen bzw. Aldehyden eingehen kann.


 Schema II-33: Postulierter Mechanismus zur Bildung von **2-62**.

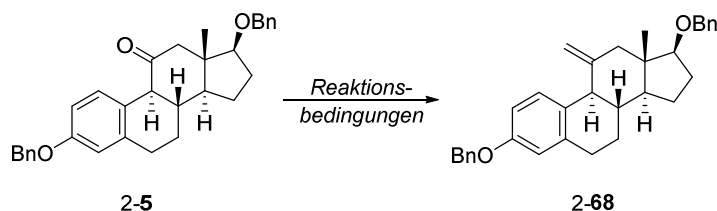
Weitere Umsetzung des Substrats **2-60** mit DMAP, Pyridin und Thionylchlorid lieferte das Eliminierungsprodukt **2-61** in guter Ausbeute.^[194] Die gewünschte Stereoinformation an C11 und die globale Entschützung der Benzylschutzgruppen sollten durch Hydrierungsbedingungen mit Palladium auf Kohle und Wasserstoff in einer Reaktion erreicht werden (Schema II-34). Jegliche Bemühungen das Steroid **2-67** auf diese Weise zu erhalten, waren bislang erfolglos und lieferten lediglich das Startmaterial zurück oder führten zur Teilentschützung einer Benzylschutzgruppe. Die Erhöhung des Wasserstoffdrucks (bis 35 bar) erbrachte in diesem Fall auch nicht das Zielmolekül.


 Schema II-34: Fehlgeschlagene Hydrierung und Umsetzung zum Steroid **2-67**.

Ein Screening zur Herstellung des Substrats **2-67** sollte an der Stelle fortgeführt werden, um das gewünschte Steroid zu erhalten und die Synthese nach bekanntem Syntheschema zu den Vinyliden fortzusetzen. Ebenfalls wäre eine deutliche Steigerung des Wasserstoffdrucks (z.B. auf 70 bar) denkbar, um die Verbindung final zu erhalten.

Parallel zum Aufbau perfluorierter Estradiolderivate wurde der Ansatz verfolgt, tri- oder difluormethylierte Verbindungen aufzubauen. Als Ausgangsmaterial diente das Olefin **2-68**, dass versucht wurde aus dem Keton **2-5** nach geeigneten Methylierungsreaktionen aufzubauen (Schema II-11).^[154,195]

Tabelle II-8: Getestete Methylierungs-Reaktionsbedingungen zur Bildung von Olefin **2-68**.



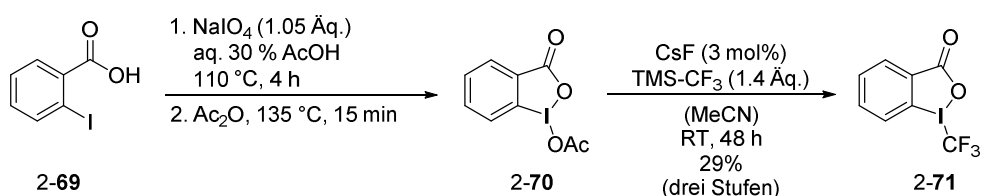
#	Reaktionsbedingungen (Äq.)	LM	T [°C]	t [h]	Ausbeute [%] ^[a]
1	TiCl ₄ (2), Mg (8)	DCM/THF	0 → RT	0.5	- ^[b]
2	K ^o Et (5), MePPh ₃ Br (5)	THF	RT	16	- ^[b]
3	K ^o Et (3.6), MePPh ₃ Br (3.7)	PhH	80	16	- ^[d]
4	1. MeLi (4), 2. Ameisensäure	Et ₂ O	RT	22	- ^[e]
5	1. TMSCH ₂ MgCl (10), 2. HCl (1)	Et ₂ O, Aceton	RT	34	87 ^[c]

[a]: Isolierte Ausbeute nach säulenchromatographischer Reinigung; [b]: kein Umsatz; [c]: Ausbeute über zwei Stufen; [d]: Zersetzung; [e]: Umsatz.

Die Herstellung des Steroids **2-68** erwies sich zunächst als problematisch. *Tebbe*-ähnliche Reaktionsbedingungen zeigten keinerlei Umsetzungen des Ketons **2-5** (Eintrag 1). Das gleiche Ergebnis wurde mit der Verwendung einer Base und dem *Wittig*-Reagenz Methyltriphenylphosphoniumbromid beobachtet (Eintrag 2). Eine Erhöhung der Temperaturen und der Wechsel des Lösungsmittels von THF auf Toluol resultierte in der Zersetzung des Ausgangsmaterials (Eintrag 3). Der Einsatz von Methylithium als Alkylierungsreagenz zur Bildung des tertiären Alkohols und darauffolgender säurekatalysierter Eliminierung erwies sich ebenfalls nicht als Mittel der Wahl zur Bildung des Olefins (Eintrag 4).^[196] Allerdings konnte unter *Peterson*-

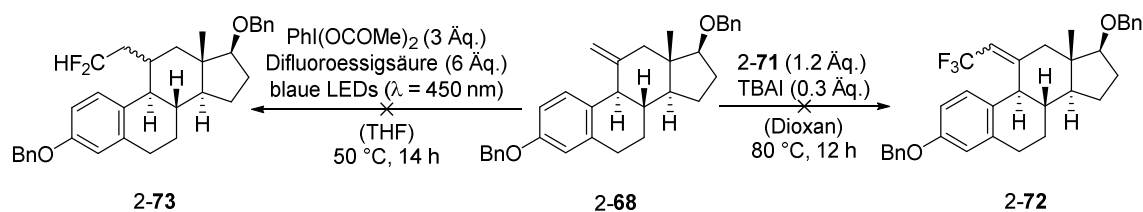
Olefinierungsbedingungen^[197] das *Grignard*-Reagenz Trimethylsilylmethylenmagnesiumchlorid, das zuvor frisch hergestellt wurde, addiert, der Alkohol gebildet und dieser im sauren Mileau in Aceton abgespalten werden, sodass das Steroid **2-68** in einer Ausbeute von 87% über zwei Stufen isoliert werden konnte.

Ein hohe Anzahl an Trifluormethylierungsreaktionen wurden unter anderem photochemisch oder durch geeignete Reagenzien, wie z.B. durch das *Togni*-Reagenz induziert.^[198] Letztere finden Gebrauch in Substitutions- und Additionsreaktionen. Für erste Reaktionsversuche war das *Togni*-Reagenz das Reagenz der Wahl und wurde in einer dreistufigen Synthese ausgehend von 2-Iodbenzoesäure hergestellt (Schema II-35).^[199] Nach der literaturbekannten Methode erfolgte im ersten Schritt unter Verwendung von Natriumperiodat im sauren Medium und darauffolgender Acetylierung die Umsetzung zur zyklischen Iodacetylbenzoesäure **2-70** und anschließend die Überführung zur Iodtrifluormethylbenzoesäure **2-71** mit katalytischen Mengen Cäsiumfluorid und Trimethyl(trifluormethyl)silan. Insgesamt gelang die Synthese von **1-71** in einer moderaten Ausbeute über drei Stufen.



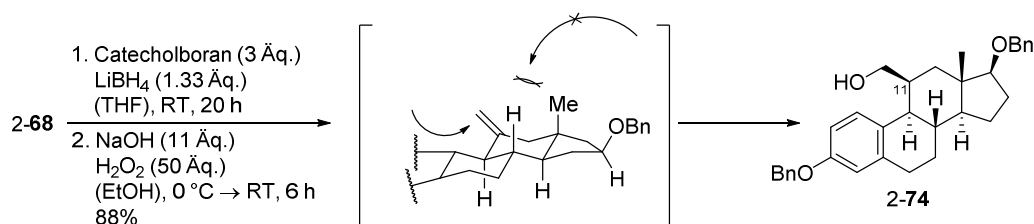
Schema II-35: Aufbau des *Togni*-Reagenzes **2-71**.

Mithilfe der hypervalenten Iodverbindung **2-71** wurden erste Testreaktionen vorgenommen und der Aufbau des vinylichen trifluormethylierten Produkts **2-72** getestet (Schema II-36).^[200] Alternativ wurde die Darstellung der dihydrofluorierten Verbindung **2-73** aus dem terminalen Olefin **2-68** beleuchtet. Jüngste Studien demonstrierten den Aufbau von Dihydrofluoriden aus einfachen Reagenzien, wie Difluoressigsäure, (Diacetoxyiod)benzol und blauen LEDs unter milden Bedingungen.^[201]

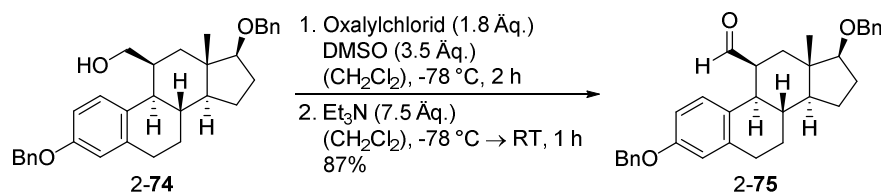


Schema II-36: Versuche der lichtinduzierten Dihydrofluorierung und vinylichen Trifluormethylierung.

Unglücklicherweise führte der erste Versuch unter Zuhilfenahme des *Togni*-Reagenzes nicht zur Bildung des gewünschten Steroids **2-72**. Zwar wurde ein leichter Umsatz des Ausgangsmaterial mittels Dünnschichtchromatographie beobachtet, allerdings konnte dieser durch Erhöhung der Temperatur oder Verlängerung der Reaktionslaufzeit nicht verbessert werden. Eine wässrige Aufarbeitung und die anschließende Messung eines Roh-NMRs zeigten keine Bildung einer Fluorid-Spezies, lediglich das Edukt und Spuren einer unbekanntes Verbindung wurden detektiert. Im Fall der lichtinduzierten Reaktion wurde das gewünschte Fluorid **2-73** unter den genannten Reaktionsbedingungen ebenfalls nicht erhalten und nahezu das gesamte Startmaterial reisoliert. Mit dem Alken **2-68** wurden weitere Schritte durchgeführt, um den Einbau fluorierter Alkylketten zu erreichen. So konnte zunächst mittels Hydroborierung das gewünschte Stereozentrum aufgebaut und nach Hydrolyse der primäre Alkohol **2-74** gebildet werden (Schema II-37).^[154] Aufgrund des großen sterischen Anspruchs des Benzylethers und der benachbarten Methylgruppe ist die Oberseite für den Angriff des Borhydrids für die *syn*-Addition überwiegend abgeschirmt und erklärt die Bildung des Alkohols **2-74** mit der angegebenen Stereoinformation an C11 (Schema II-37).

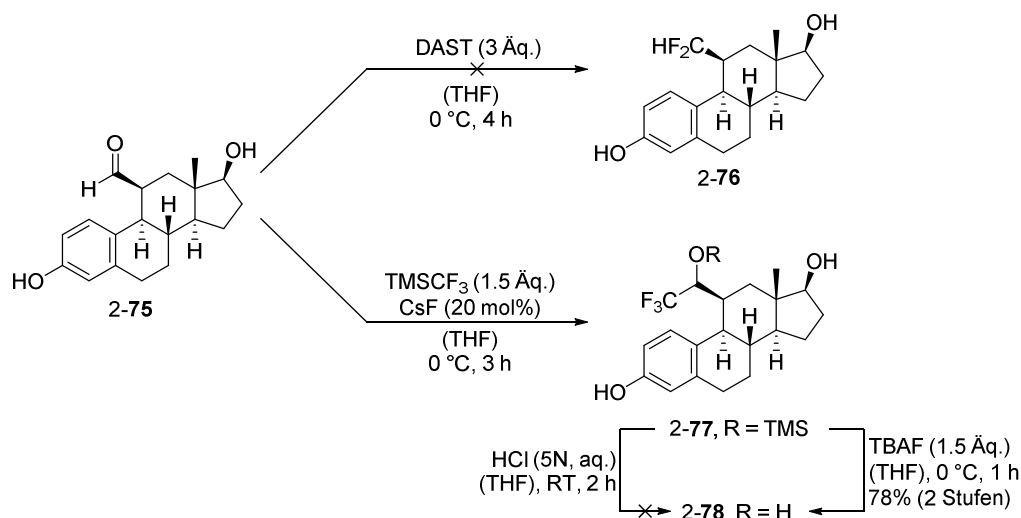

 Schema II-37: Aufbau des Alkohols **2-74**.

Darauffolgende Oxidierung mit Oxalylchlorid, DMSO und Triethylamin nach *Swern*^[156] lieferte den gewünschten Aldehyden **2-75** in ausgezeichneter Ausbeute.


 Schema II-38. Synthese von Aldehyd **2-75**.

Mit dem Aldehyd **2-75** zur Hand standen zwei Möglichkeiten für die Verwendung des Substrats zur Auswahl: Zum einen bestand das Interesse das Difluorid **2-76** aufzubauen, dass durch Umsetzung mit DAST erreicht werden sollte. Zum anderen bestand das Ziel

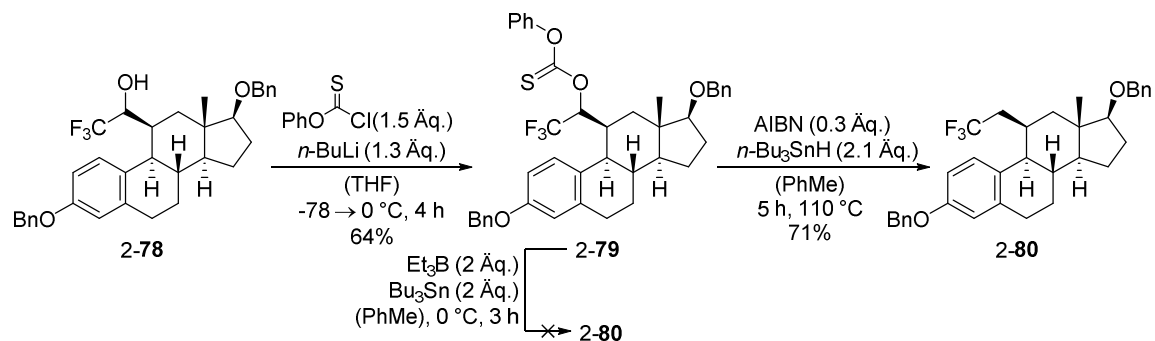
in der Einführung des Trifluormethyleinheit. Die Überführung des gewonnenen Aldehyds **2-75** mit dem Fluorierungsreagenz DAST gelang auf diesem Weg nicht (Schema II-39).^[202] Temperaturen um 0 °C zeigten keine Umsetzung des Startmaterials und eine Erhöhung der Äquivalente und der Temperatur sowie eine Verlängerung der Reaktionszeit führten zur Bildung multipler Produkte, die mittels Dünnschichtchromatographie beobachtet wurden. Hingegen resultierte der Einsatz von Trifluormethyltrimethylsilan und katalytischen Mengen Cäsiumfluorid zum Trifluorid **2-77**, das spektroskopisch über ¹⁹F-NMR erfolgreich nachgewiesen werden konnte. Direkte TMS-Entschützung durch wässrige Aufarbeitung mit HCl-Lösung (1N) erbrachte erstaunlicherweise nicht den freien Alkohol, wodurch die Konzentration der HCl-Lösung (5N) erhöht wurde. Diese Maßnahme war erneut nicht zielführend, sodass auf die Verwendung von Tetrabutylammoniumfluorid zurückgegriffen werden musste, um den Alkohol **2-78** in einer Ausbeute von 78% über zwei Stufen zu erhalten.



Schema II-39: Gescheiterte Fluorierung mit DAST und erfolgreiche Synthese des Steroids **2-78**.

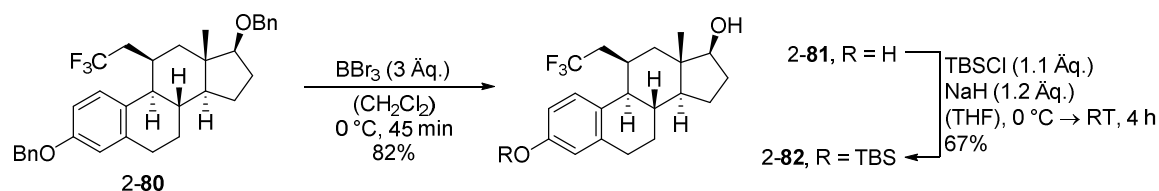
An dieser Stelle wurde das Stereozentrum des Alkohols nicht bestimmt, da für den weiteren Verlauf der Synthese eine Desoxygenierung geplant war und das Stereozentrum dadurch verloren ginge (Schema II-40). Dies wurde schlussendlich durch Aufbau des Thiocarbonats **2-79** mit *O*-Phenylchlorthionoformat und anschließender *Barton-McCombie*-Desoxygenierung erreicht.^[43,203] Die Reaktion generierte ohne Nutzen des Radikalstartes AIBN andernfalls kein Produkt. Mit Tributylzinnhydrid und dem erforderlichen Radikalstarter AIBN gelang die Desoxygenierung in 71% Ausbeute. Ab diesem Punkt wurden weitere Arbeiten auf diesem Gebiet in Zusammenarbeit mit

Fritz Lonnemann in Form einer Masterarbeit geleistet, um die Synthese erfolgreich abzuschließen und das gewünschte Vinyljodid zu erhalten.



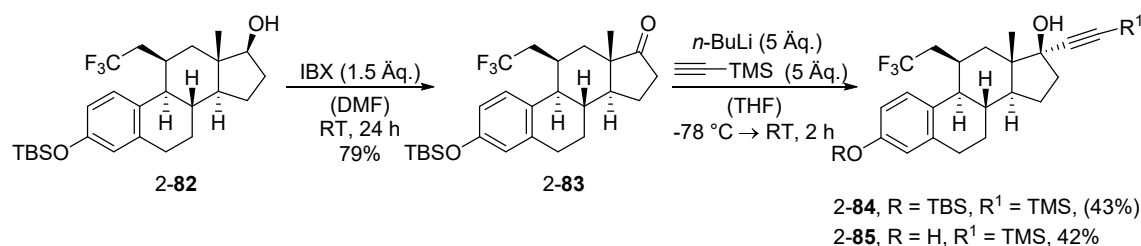
Schema II-40: Erfolgreiche Desoxygenierung zum Produkt 2-80.

Nach erfolgreicher Desoxygenierung wurde die Syntheseroute äquivalent zum Aufbau des 11 β -Ethyl-17 α -Ethinylestradiols fortgesetzt. Diese sah anfangs eine Etherspaltung mit Bortribromid vor, die in 82% Ausbeute durchgeführt werden konnte. Darauf folgende *Oppenauer*-Oxidation erbrachte an dieser Stelle nicht das gewünschte Estronderivat wie in Fällen zuvor. Auch die Verwendung diverser Chrom- oder DMSO-basierter Oxidationsmethoden waren nicht zielführend, sodass im nächsten Schritt zunächst die Schützung der phenolischen Hydroxygruppe mit TBSCl und Natriumhydrid vorgenommen wurde (Schema II-41).



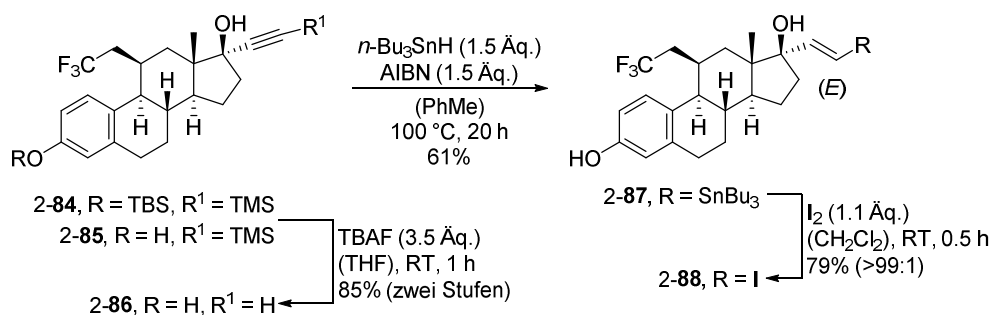
Schema II-41: Benzylentschützung und selektive TBS-Schützung zu Steroid 2-82.

Mit der Schützung des Phenols konnte die erfolgreiche Bildung des Ketons 2-83 mithilfe von IBX in guten Ausbeuten erreicht werden (Schema II-42). Die darauffolgende Addition des Alkins wurde unter bekannten Reaktionsbedingungen (TMS-Acetylen und *n*-Butyllithium bei -78 °C) durchgeführt und lieferte im Fall des Ketons 2-83 ein Produktgemisch.



Schema II-42: IBX-Oxidation zu 2-83 und anschließende Alkin-Addition.

Dieses konnte nach säulenchromatographischer Reinigung und spektroskopischer sowie spektrometrischer Analytik den Verbindungen 2-85 und 2-84 zugeordnet werden. Letzteres wies noch eine geringe Menge an Verunreinigung auf, weshalb nicht von einer reinen Ausbeute von 43% auszugehen war. Die Reaktion zeigte, dass unter den benutzten Reaktionsbedingungen die TBS-Schutzgruppe nicht standhielt und partiell abgespalten wurde. Für die Zukunft ist der Gebrauch einer stabileren Schutzgruppe zu empfehlen, wie TIPS oder TBDPS, um die Nebenreaktion, die Abspaltung der Schutzgruppe, auszuschließen. Nichtsdestotrotz konnte das Gemisch zusammengeführt werden, da im nächsten Schritt eine vollständige Entschützung der Silylschutzgruppen beabsichtigt war (Schema I-41). Dies wurde durch den Einsatz von Tetrabutylammoniumfluorid bewerkstelligt und im Anschluss das Stannan 2-87 nach der Hydrostannylierung mit Tributylzinnhydrid in befriedigender Ausbeute erhalten. Die finale Umsetzung zum Iodid 2-88 erfolgte in 79% Ausbeute.



Schema II-43: Entschützung der Silylschutzgruppen, Aufbau des Stannans 2-87 und des Iodids 2-88.

Nach ersten fehlgeschlagenen Ansätzen war es nun gelungen, dass Substrat 2-88 der *Uniklinik Köln* zu übergeben. Affinitätsmessungen für die Verbindung 2-88 ergaben einen IC₅₀-Wert von 12.9 nM ± 0.5 nM (n = 3).

4. Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen dieser Arbeit konnten bekannte und neue Struktur motive von Estradiolderivaten hergestellt und Verdrängungsassays seitens der *Uniklinik Köln* zur Feststellung der ER α -Affinitäten durchgeführt werden. Zunächst wurde hierfür 11 β -Ethyl-17 α -Ethinylestradiol (2-8) aufgebaut, um im Hinblick auf die Derivatisierung den in der Vergangenheit gewinnbringenden Effekt der 11 β -Ethylgruppe an den neu hergestellten Estradiolderivaten zu untersuchen. Im Vorfeld wurde bereits festgestellt, dass polare Gruppen wie eine Hydroxygruppe in 11 α -Position (2-11) einen starken Bindungsaffinitätsverlust zur Folge hat. Da der Aufbau von Iodiden im Fokus dieser Arbeit stand, wurden diverse Estradiolderivate mit unterschiedlichen Struktur motiven aufgebaut und der *Uniklinik Köln* übergeben, um in Affinitätstests die IC₅₀-Werte zu bestimmen (Abbildung II-8).

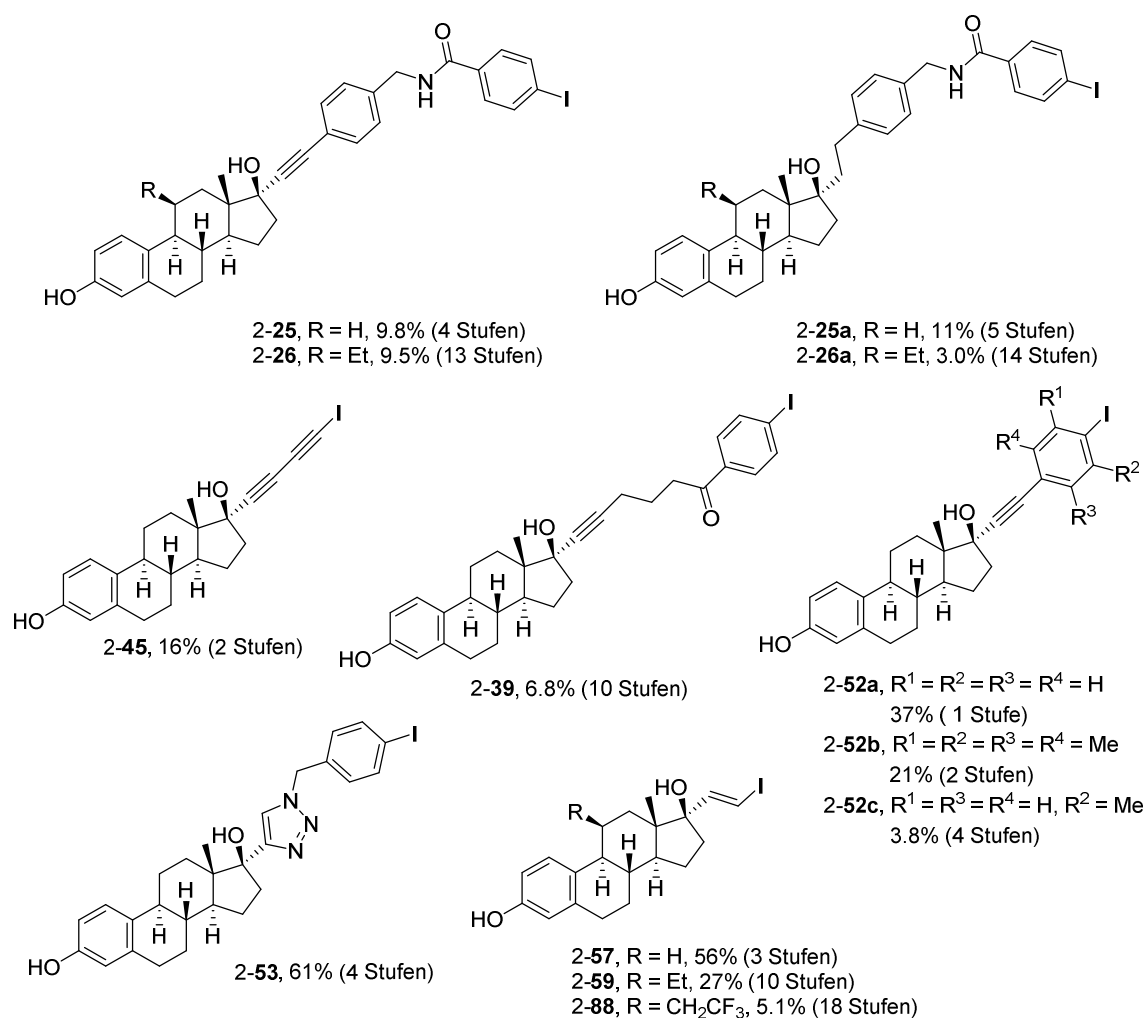


Abbildung II-8: Übersicht der hergestellten iodierten Estradiolderivate.

Der Zugang zu den Iodiden erfolgte auf unterschiedlichen Synthesewegen: Während die Substrate **2-25**, **2-25a**, **2-26**, **2-26a**, **2-39**, **2-57**, **2-59** und **2-88** aus den entsprechenden Stannanen aufgebaut werden konnten, erfolgte die Darstellung des Substrats **2-45** durch die Behandlung des TMS-geschützten Alkins mit *N*-Iodsuccinimid und Silbernitrat, die Herstellung von **2-52a-c** über kupferkatalysierte *Sonogashira*-Reaktion mit diversen Diiodiden und die Bildung des Triazols **2-53** über Klick-Chemie. Auf diesen Wegen konnten die Iodide insgesamt von moderaten bis befriedigenden Ausbeuten synthetisiert werden. Im Vergleich zum natürlichen Estradiol (ES2) wurde das Ziel verfolgt, im Hinblick auf die Struktur motive der Estradiolderivate, ähnliche oder bessere IC₅₀-Werte mit den aufgebauten Iodiden zu erreichen. Fluoreszenzanisotropie in einem optimierten ER α -Konkurrenzligandenbindungsassay mit einem fluoreszierenden Liganden lieferten die benötigten Daten, um Plots zur Bestimmung der jeweiligen IC₅₀-Werte zu erstellen. Die Tabelle II-9 stellt eine Übersicht der Messwerte der Derivate und der im Vorfeld abgebildeten Iodide dar.

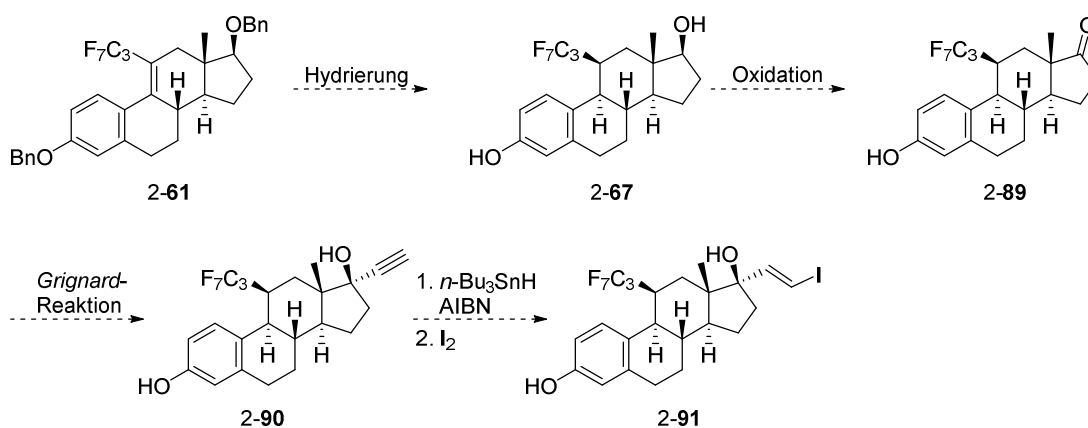
Tabelle II-9: Darstellung aller ermittelten IC₅₀-Werte der hergestellten Iodide (Polar Screen ER α Competitor).

#	Substrat	IC ₅₀ -Wert [nM]	#	Substrat	IC ₅₀ -Wert [nM]
1	2-1	12.2 ± 1.4 ^[a]	9	2-45	>10000 ^{[b][c]}
2	2-11	>10000 ^{[b][c]}	10	2-52a	47.9 ± 6.8 ^[d]
3	2-8	14.1 ± 1.3 ^[d]	11	2-52b	48.6 ± 5.8 ^[d]
4	2-25	873 ^[b]	12	2-52c	94.5 ± 22.1 ^[d]
5	2-25a	311 ^[b]	13	2-53	>3000 ^{[b][c]}
6	2-26	38.8 ± 3.4 ^[d]	14	2-57	15.6 ± 3.3 ^[d]
7	2-26a	29.9 ± 2.2 ^[d]	15	2-59	14.5 ± 1.9 ^[d]
8	2-39	>10000 ^{[b][c]}	16	2-88	12.9 ± 0.5 ^[d]

[a]: n = 26; [b]: n = 1; [c] = keine Inhibierung; [d]: n = 3; [e]: geschätzter Wert.

Im Vergleich zum natürlichen vorkommenden Estradiol **2-1** wiesen insbesondere die hergestellten Vinyl iodide **2-57**, **2-59** und **2-88** vergleichbare IC₅₀-Werte auf und sollten als potenzielle Radiopharmaka für weitere Studien in Erwägung gezogen werden (Eintrag 14-16). Obwohl eine Verbesserung der Affinität durch die Einführung der vielversprechenden 11 β -Ethylgruppe angestrebt wurde, zeigte das hergestellte Substrat **2-8** eine minimale Abnahme in der Affinität (Eintrag 3). Die Verbindungen **2-26** und

2-**26a** zeigten eindrucksvoll die Wirkung des 11β -Ethylgruppe (Eintrag 6+7) im Vergleich zu den unsubstituierten Estradiolen 2-**25** (Eintrag 4) und 2-**25a** (Eintrag 5) und stellen ebenfalls interessante Strukturen für weitere Untersuchungen dar. Durchaus niedrige IC_{50} -Werte wurden genauso mit kurzkettigen Aryliodiden (Eintrag 10-12) festgestellt. Im Kontrast dazu zeigte eine Verlängerung der Alkylkette über Alkine (Eintrag 8) oder eine Alkyleinheit (Eintrag 9) in 17α -Position sowie das Triazol 2-**53** (Eintrag 13) keine Inhibierung, sodass diese Struktur motive in Zukunft nicht in die Planung weiterer Estradiolderivate berücksichtigt werden sollten. Das fluoriierte Substrat 2-**88** zeigte hingegen eine vergleichbare Affinität wie ES2 (Eintrag 1+16). Weitergehende Untersuchungen sollten eine größere Aussagekraft liefern und einen Einsatz des Substrats 2-**88** in der Radionuklidtherapie rechtfertigen. Erste *in vitro* Tests sind der nächste Schritt, um die Affinitäten dieser Verbindung genauer zu untersuchen und eine mögliche verbesserte Resorption in Zellassays festzustellen. Des Weiteren sollte die Synthese mit dem Perfluorid 2-**61** fortgesetzt, geeignete Hydrierungsbedingungen angewendet und die Syntheseroute final abgeschlossen werden (Schema II-44). Dafür wären nach erfolgreicher Hydrierung und simultaner Benzylentschützung mit Palladium auf Kohle und Wasserstoff der Aufbau des Substrats 2-**67** möglich. Ferner sollten Oxidationsmethoden zum Aufbau des Ketons 2-**89** getestet, gegebenenfalls diese mit der *Oppenauer*-Oxidation erreicht werden. Nach darauffolgender *Grignard*-Reaktion verbliebe die Hydrostannylierung und abschließende Iodierung, um zum gewünschten perfluorierten Vinyljodid 2-**91** zu gelangen.

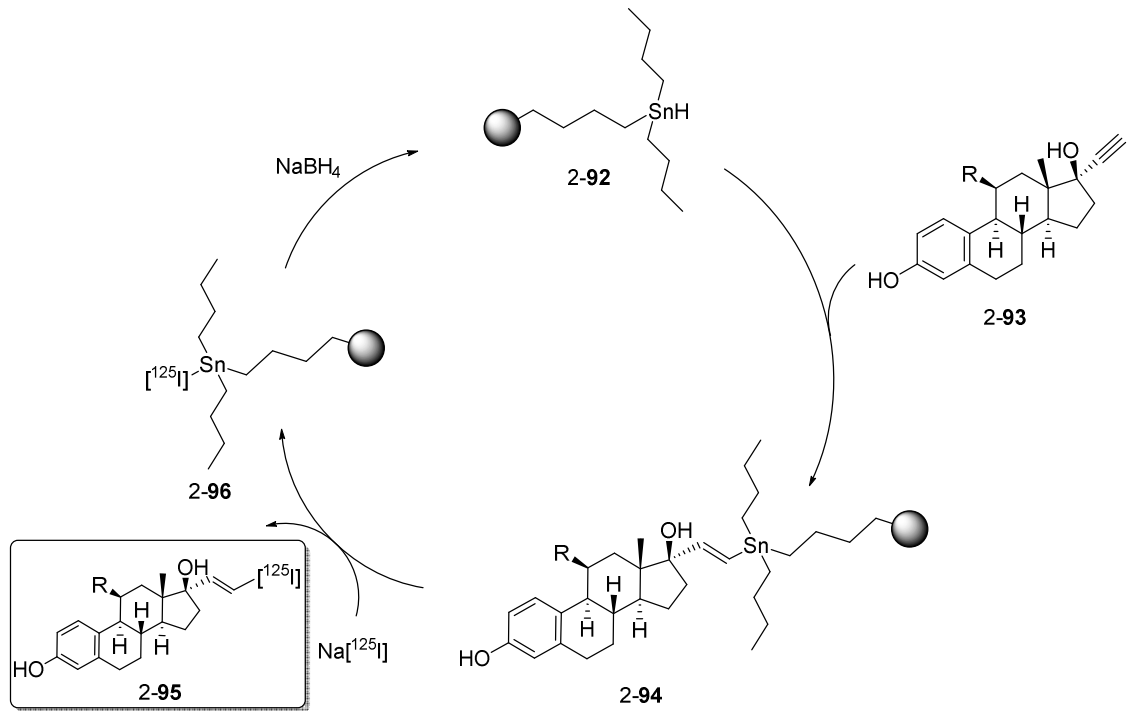


Schema II-44: Vorgeschlagene Route zum Aufbau des Vinyljodids 2-**91**.

Interessant wäre es zu erfahren, welchen Effekt die 11β -Perfluorpropylkette auf die Affinitäten im Polar Screen $ER\alpha$ Competitor ausübt. Da bereits eine

Trifluormethylgruppe zu keinem Affinitätsverlust führte, sind an dieser Stelle ähnliche Ergebnisse denkbar. Zusätzlich sollten für weitere Studien die (*Z*)-Vinyljodide in den Fokus rücken. Im Vergleich zu den Literaturwerten und zu den eigenen Ergebnissen sind hierfür kleinere IC₅₀-Werte zu erwarten. Weitere Untersuchungen in *in vitro* Tests sollten eine detaillierte Aussage über eine Anwendbarkeit in der Nuklearmedizin treffen.

Aufgrund der Toxizität der in der Reaktion entstehenden Spuren von Organozinniodiden und der Problematik der Detektion könnten in Zukunft harzbasierte Methoden zur Iodierung der Stannane in Betracht gezogen werden. Eine Substitution durch den Aufbau harzbasierter Organozinnverbindungen^[204], die durch einfache Filtrationsmethoden abgetrennt werden könnten, bietet eine interessante Möglichkeit (Schema II-45). Die Verknüpfung des Harzes **2-92** und des Steroids **2-93** wären ohne Weiteres über Hydrostannylierung mit einem Radikalstarter (z.B. AIBN) und erhöhten Temperaturen möglich. Somit könnte eine Kontamination durch Stannane, die entweder unreaktiv vorliegen oder zu den Zinniodiden umgesetzt wurden, prinzipiell ausgeschlossen werden. Lediglich das Steroid **2-95**, in dem Beispiel ein Vinyljodid, befindet sich im Filtrat und könnte durch Einengen des Lösungsmittels aufkonzentriert und von Nebenprodukten sowie der Additive der Radioiodierungsreaktion durch präparative HPLC im Anschluss abgetrennt werden. Der Vorteil dieser Methode beruht zum einen auf der Vermeidung von toxischem Organozinnmaterial in Lösung, zum anderen auf dem Recycling des Harzes. Das anfallende festphasengebundene Zinniodid **2-96** kann durch einfache Reduktion mit Natriumborhydrid zum Ausgangsmaterial umgesetzt und in den Zyklus zur Herstellung neuer Vinylstannane eingesetzt werden. Hierbei muss jedoch der Einsatz eines Harzes für ein definiertes Estradiolderivat berücksichtigt werden, da die Radioiodierungsversuche mit Überschuss an radioaktivem Material durchgeführt werden und ein Großteil des eingesetzten Steroidmaterials am Harz verbleibt. Die Behandlung dieses Harzes mit Natriumborhydrid sollte untersucht und die Bildung von Nebenprodukten ausgeschlossen werden. Eine Nachbehandlung des Harzes mit kaltem Iod (I₂) könnte dieses Problem umgehen und für eine vollständige Umsetzung zum Zinniodid sorgen, dass anschließend ohne Komplikationen in das Ausgangsmaterial überführt werden kann.



Schema II-45: Zyklus zum Aufbau harzbasierter Estradiolzinverbindungen und Darstellung radioaktiver Estradiolderivate.

Weiterhin sollte das Ziel verfolgt werden neue Struktur motive zu generieren und diese mithilfe geeigneter Verdrängungsassays zu untersuchen. Ein Spektrum affiner Substanzen zum ER α wurde aufgezeigt und sollten weiterführenden Tests unterzogen (*in vitro* und *in vivo*) werden. Darüber hinaus sollte das Interesse bestehen nach hochaffinen Estradiolverbindungen zu forschen und eine Anwendung in der Radionuklidmedizin zu finden. Weitere Affinitätsmessungen zum ER β sollten perspektivisch untersucht und IC₅₀-Werte ermittelt werden, um weitere Anwendungsfelder zu erschließen.

III. Experimenteller Teil

1. Allgemeine Arbeitsmethoden

Zum Erwärmen von Reaktionen wurden Paraffin- oder Silikonölbäder genutzt, deren Temperatur mittels eines Kontaktthermometers eingestellt wurde. Reaktionen, die bis auf -78 °C gekühlt werden mussten, wurden mit einem Aceton/Trockeneis-, bei Temperaturen von 0 °C mit einem Wasser/Eis-Gemisch behandelt. Für langanhaltende und dazwischenliegende Temperaturen wurden ein Kryostat (Julabo FT902) mit Isopropanol und Aceton als Kältemedium verwendet. Sauerstoff- und feuchtigkeitsempfindliche Reaktionen wurden im Vakuum ausgeheizten Kolben und anschließendem Durchspülen mit Stickstoff- (*Linde AG*) oder Argon (*MESSE*R) durchgeführt. Generell handelte es sich bei den verwendeten Lösungen zur Extraktion um gesättigte wässrige Lösungen. Falls nicht, wurde dies in den Durchführungen kenntlich gemacht. Das Einengen und die Entfernung des Lösungsmittels erfolgte am Rotationsverdampfer bei einer Badtemperatur von $40\text{-}45\text{ °C}$ und einem minimalen Druck von ca. 7 mbar.

1.1 Lösungsmittel und Reagenzien

Die Zugabe von Feststoffen erfolgte in dem Fall in einem Stickstoff- bzw. Argongegenstrom und von Flüssigkeiten mit Hilfe von sterilen Einwegspritzen über Gummisepten. Die Lösungsmittel Et_2O (*Fisher Chemical*, zur Analyse), THF (*VWR Chemicals*, HiPerSolv CHROMANORM), CH_2Cl_2 (*Fluka*, HPLC Grade) und MeCN (*Fluka*, HPLC Grade) wurden über eine Reinigungsanlage des Typs SPS-800 der Firma *M. Braun* nach *Grubbs* getrocknet. Lösungsmittel für die Durchführung von feuchtigkeitsunempfindlichen Reaktionen wurden nach einfacher Destillation von technischer Ware eingesetzt oder in geeigneter Qualität kommerziell erworben (CHCl_3 : *Fluka*, HPLC Grade; DCE: *Fluka*, HPLC Grade). Entgaste Lösungsmittel wurden durch das mehrfach wiederholte *Freeze-Pump*-Verfahren erhalten.

Alle nicht getrockneten Lösungsmittel und Reagenzien wurden, sofern nicht angegeben, kommerziell erworben. Die Verwendung aller kommerziell erworbenen Reagenzien erfolgte ohne weitere Reinigung mit Ausnahme von Cyclohexan, Petrolether und Ethylacetat. Die Titration von eigens hergestellten *Grignard*-Reagenzien erfolgte gegen (–)-Menthol unter Verwendung von 1,10-Phenanthrolin als Indikator.^[69]

2. Analytische Methoden

2.1 Chromatographie

Dünnschichtchromatographie (DC)

Dünnschichtchromatogramme wurden auf zugeschnittenen Fertigplatten aus Glas oder Aluminium der Firma *Merck* (Kieselgel 60 F₂₅₄) durchgeführt. Die Substanzen wurden entweder durch Fluoreszenzdetektion mittels UV-Licht der Wellenlänge $\lambda = 254$ nm oder durch Eintauchen in eine Färbelösung und anschließender Wärmebehandlung als Anfärbereagenz sichtbar gemacht: Als Anfärbereagenzien wurden Cerammoniummolybdat-Lösung (CAM: 2.00 g Cer(IV)sulfat, 50 g Ammoniummolybdat, 50 mL konzentrierte Schwefelsäure und 360 mL Wasser), Ninhydrin-Lösung (300 mg Ninhydrin, 3 mL konz. Essigsäure, 100 g *n*-Butanol) und Kaliumpermanganat-Lösung (KMnO₄: 1.50 g Kaliumpermanganat, 10 g Kaliumcarbonat, 125 mg Natriumhydroxid, 200 mL Wasser) verwendet.

Flash-Chromatographie

Für alle säulenchromatographischen Reinigungen wurde Kieselgel der Firma *VWR Chemicals* (Korngröße 40-63 μm) verwendet. Das zu trennende Gemisch wurde vor der Auftragung entweder als *Dry Load* oder gelöst in Lösungsmittel(-gemischen) aufgetragen. Als mobile Phase wurden Lösungsmittelgemische verwendet, auf die bei der jeweiligen Durchführungsbeschreibung hingewiesen wird.

Qualitative Hochleistungsflüssigchromatographie (HPLC)

Zur Methodenentwicklung wurde eine analytische HPLC-Anlage von *Agilent Technologies* (1200 Series) unter Verwendung von Chromatographiesäulen der Firma *Macherey-Nagel* (EC 250/4.6 NUCLEODUR 100-5 C18ec) verwendet. Die Datenverarbeitung wurde mittels Chromeleon-Software durchgeführt.

Präparative Hochleistungsflüssigchromatographie (HPLC)

Präparative HPLC wurde an einer Anlage der Firma *Agilent Technologies* (Modell 1260 Infinity Series) durchgeführt, wobei Chromatographiesäulen der Firma *Macherey-Nagel* (VP 250/21 NUCLEODUR 100-5 C18ec) zum Einsatz kamen. Als Laufmittelgemisch wurde ein Wasser/Acetontril-Gemisch eingesetzt.

2.2 Spektroskopie

NMR-Spektroskopie

Kernresonanzspektren wurden mit den Geräten *AVANCE 400* und *AVANCE III 600* der Firma *Bruker* bei 300 K aufgenommen. Entsprechend den Basisfrequenzen wurden ^1H NMR-Spektren bei 400 oder 600 und ^{13}C NMR-Spektren bei 101 oder 151 MHz aufgenommen. Die chemische Verschiebung der Signale wurde relativ zu dem Signal des verwendeten deuterierten Lösungsmittels in ppm angegeben. In den Spektren sind die Signale mit zugehöriger Kopplungskonstante J [Hz] und Integration angegeben. Als deuterierte Lösungsmittel wurden CDCl_3 (Deutero, 99.8%), $\text{DMSO-}d_6$ (Deutero, 99.8%) und MeOD (Deutero, 99.8%) verwendet. Zur Strukturaufklärung wurden 2D-Spektren nach DEPT-, COSY-, HMBC-, HSQC-, und NOESY-Verfahren aufgenommen. Die Ermittlung der Diastereomerenverhältnisse (d.r.) erfolgte mit geeigneten, diskreten ^1H -NMR-Signalen.

Infrarotspektroskopie

Infrarotspektren (IR) wurden mit einem *Alpha FTIR* Spektrometer der Firma *Bruker* im Totalreflexionsverfahren (ATR) aufgenommen. Die Angabe der Peaks erfolgte in Wellenzahlen im Bereich von 400-4000 cm^{-1} .

2.3 Spektrometrie

Niedrigaufgelöste Massenspektrometrie (LRMS)

LRMS-Messungen wurden mittels Elektrosprayionisation (ESI) an einem *6120 Quadrupole* Massenspektrometer mit einem *1260 Infinity* Flüssigkeitschromatographen der Firma *Agilent Technologies* durchgeführt. Als Elektronenionisations-Methode (EI) wurde das GC-System *Agilent Technologies 7890A* mit einer HP5MS Säule (30 m \times 250 μm \times 0.25 μm) mit dem Trägergas Helium und dem *Agilent Technologies 5975C* mit Triple-Axis Detektor als Massendetektor und Autosampler verwendet.

Hochaufgelöste Massenspektrometrie (HRMS)

Die HRMS wurde entweder mittels ESI oder APCI (Atmospheric pressure chemical ionization) an einem *micrOTOF* der Firma *Bruker* mit einem Flüssigkeitschromatographen der Firma *Agilent Technologies* (1100) durchgeführt. Weitere

Messungen waren durch Verwendung der Felddesorption (FD) an einem *AccuTOF GCX* der Firma *JEOL* möglich.

3. Synthesevorschriften

3.1 Studien zur Totalsynthese von Presilphiperfolan-1-ol

3.1.1 Allgemeine Arbeitsvorschriften

Allgemeine Arbeitsvorschrift A1: Grignard-Addition von Propargylbromid

Ein Kolben mit Magnesiumspänen wurde ausgeheizt und unter N₂-Atmosphäre gesetzt. Anschließend wurden katalytische Mengen HgCl₂ und I₂ hinzugegeben und alles mit abs. Et₂O überschichtet. Danach erfolgte die Zugabe von einem Tropfen Propargylbromid zum Starten der Reaktion. Dann wurde Et₂O (1M) hinzugegeben und ein Gemisch aus dem Aldehyd (1 Äq.), Propargylbromid (80%ig in Toluol, 1.05 Äq.) in Et₂O (1M) innerhalb 1 h zur Lösung hinzugegeben. Nach vollständiger Zugabe wurde die erhaltene Suspension weitere 2 h unter gelindem Rückfluss gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von HCl-Lösung (1N) beendet und die wässrige Phase mit Et₂O (3×) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel *via* Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift A2: Silyltherschutz von Alkoholen

Der Alkohol (1 Äq.) wurde in DMF (1M) gelöst und die Reaktionslösung mit N₂ überschichtet. Danach wurden Imidazol (1.5 Äq.) und das jeweilige Silylchlorid (1.3-1.5 Äq.) hinzugegeben. Die Lösung wurde 1.5-16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Wasser beendet und die wässrige Phase mit Et₂O (3×) extrahiert. Die kombinierte organische Phase wurde mit NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH/EtOAc 99:1 → 95:5) gereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift A3: Synthese von Alkinbromiden

Das terminale Alkin (1 Äq.) wurde in einem ausgeheiztem und mit Argon belüfteten Kolben vorgelegt und in Aceton (0.2M) gelöst. Danach wurde NBS (1.1-1.2 Äq.) hinzugegeben, der Kolben mit Alufolie abgedunkelt und AgNO₃ (0.1 Äq.) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 4-16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Wasser und Et₂O beendet. Die wässrige Phase wurde mit Et₂O (3×) extrahiert, die kombinierte organische Phase mit NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄

getrocknet und filtriert. Die Reaktionslösung wurde *via* Vakuum eingengt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH/EtOAc 99:1 → 98:2) gereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift A4: Aufbau von Gold(I)katalysatoren

Bei 0 °C wurde das Gold(I)chlorid (1 Äq.) in abs. CH₂Cl₂ (0.1M) vorgelegt und abs. MeCN (20 Äq.) hinzugegeben. Anschließend wurde AgSbF₆ (1.05 Äq.) portionsweise zur Lösung hinzugegeben. Die Lösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und danach über Celite[®] filtriert. Das Filtrat wurde eingengt und danach über einen Spritzenfilter erneut filtriert. Die klare Lösung wurde eingengt und der Goldkatalysator nach dem Trocknungsvorgang im Hochvakuum erhalten.

Allgemeine Arbeitsvorschrift A5: Pinakol-terminierte Zyklisierung von 6-Brom- und 6-Chlor-1,5-Eninen

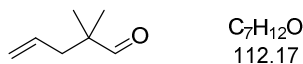
Das 1,5-Enin (1 Äq.) wurde in abs. CH₂Cl₂ (0.2M) vorgelegt und *i*-PrOH (1.1 Äq.) hinzugegeben. Anschließend wurde der Gold(I)katalysator 1-**59** (5 mol%) hinzugefügt und die Reaktionslösung 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde das Lösungsmittel *via* Vakuum entfernt, der Rückstand auf Kieselgel gezogen und säulenchromatographisch (CH/Et₂O 95:5 → 9:1) gereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift A6: Synthese von Alkinchloriden

Das terminale Alkin (1 Äq.) wurde in einem ausgeheiztem und mit Argon belüfteten Rundkolben vorgelegt und in Aceton (0.2M) gelöst. Danach wurde NCS (1.1-1.3 Äq.) hinzugegeben, der Kolben mit Alufolie abgedunkelt und AgOAc (0.1 Äq.) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 4-18 h auf 70 °C erhitzt. Nachdem die Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt wurde, wurde die Reaktion durch Zugabe von Wasser und Et₂O beendet. Die wässrige Phase wurde mit Et₂O (3×) extrahiert, die kombinierte organische Phase mit NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Die Reaktionslösung wurde *via* Vakuum eingengt und der Rückstand säulenchromatographisch (PE/Et₂O 98:2) gereinigt.

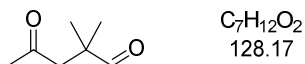
Allgemeine Arbeitsvorschrift A7: NIS-vermittelte Zyklisierung von 6-Brom- und 6-Chlor-1,5-Eninen

Das Alkinhalogenid (1 Äq.) wurde in CH_2Cl_2 (0.2M) vorgelegt, danach NIS (3 Äq.) hinzugegeben und die Reaktionslösung für 16 h auf 45 °C erhitzt. Anschließend wurde Na_2SO_3 hinzugegeben und die wässrige Phase mit Et_2O (3×) extrahiert, die kombinierte organische Phase mit NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Die Reaktionslösung wurde *via* Vakuum eingengt und der Rückstand säulenchromatographisch ($\text{CH}/\text{Et}_2\text{O}$ 95:5) gereinigt.

2,2-Dimethylpent-4-enal (1-3)

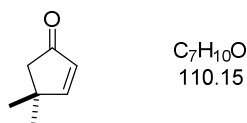
Allylkohol (50.0 g, 861 mmol, 1 Äq.), Isobutanal (93 g, 1.3 mol, 1.5 Äq.) und *p*-TsOH× H_2O (328 mg, 1.72 mmol, 0.2 mol%) wurden in *p*-Cymol (200 mL) vorgelegt. Anschließend wurde mithilfe einer Füllkörperkollone und eines Wasserabscheiders für 4 Tage bei 150 °C unter Rückfluss erhitzt. Danach wurde die Reaktionslösung auf 100 °C abgekühlt und der Wasserabscheider durch eine *Claisen*-Brücke ersetzt. Der Aldehyd 1-3 wurde mittels fraktionierter Destillation bei Normaldruck (Sdp: 122-127 °C) als farblose Flüssigkeit (49.6 g, 443 mmol, 51%) erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 9.48 (s, 1H), 5.76 – 5.65 (m, 1H), 5.11 – 5.04 (m, 2H), 2.22 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 1.06 (d, J = 0.9 Hz, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 206.0, 133.3, 118.6, 45.9, 41.6, 21.3. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[205]

2,2-Dimethyl-4-oxopentanal (1-4)

Cu(I)Cl (8.1 g, 81 mmol, 20 mol%) und PdCl₂ (289 mg, 1.63 mmol, 0.4 mol%) wurden in DMF (200 mL) und Wasser (80 mL) gelöst. Anschließend wurde 2 h O₂ durch das Reaktionsgemisch durchgeleitet. Danach erfolgte die Zugabe des Aldehyds 1-3 (45.7 g, 410 mmol, 1 Äq.) und die Reaktionsmischung wurde nach 7 Tagen Rühren bei Raumtemperatur, abwechselnd unter Durchleiten von O₂ am Tag oder Rühren unter O₂-Atmosphäre bei Nacht, gerührt. Nach vollständigem Umsatz wurde die Lösung mit HCl-Lösung (10%ig) versetzt, bis eine klare Lösung entstand. Die Reaktionslösung wurde mit Et₂O (4×100 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit einer NaCl-Lösung (3×100 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wurde das Keton 1-4 (47.7 g, 372 mmol, 91%) als gelbe Flüssigkeit gewonnen.

DC: R_f (PE/EtOAc 8:2) = 0.17 [KMnO₄]. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 9.57 (s, 1H), 2.72 (s, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.13 (s, 6H). **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 206.3, 205.1, 51.5, 44.1, 30.5, 22.2. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[206]

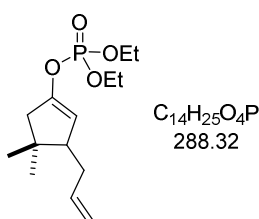
4,4-Dimethylcyclopent-2-enon (1-5)

KOH (37 g, 0.56 mmol, 85%ig, 1.5 Äq.) wurde in Wasser gelöst, die Lösung auf 75 °C erwärmt und für 2 h N₂ durchgeleitet. Das Keton 1-4 (47.7 g, 370 mmol, 1 Äq.) wurde in THF (62 mL) gelöst, zum Reaktionsgemisch hinzugegeben und 20 h bei 75 °C gerührt. Danach wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abgekühlt, die wässrige Phase mit NaCl gesättigt, Et₂O (100 mL) hinzugegeben und die Phasen separiert. Die organische Phase wurde jeweils mit Wasser (100 mL) und NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer (bis

200 mbar) entfernt. Als Rückstand wurde das Cyclopentenon **1-5** (31.5 g, 286 mmol, 77%, 95%ig) als eine braune Flüssigkeit gewonnen.

DC: R_f (PE/EtOAc 8:2) = 0.28 [UV] [KMnO₄]. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.44 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 2.23 (s, 2H), 1.23 (s, 6H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 210.1, 174.0, 131.2, 50.0, 41.6, 28.1. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[206]

3-Allyl-4,4-dimethylcyclopent-1-en-1-yl-diethylphosphat (**1-6**)



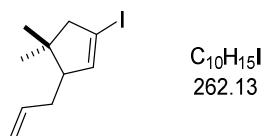
Methode 1: Cu(I)Br-DMS-Komplex (2.81 g, 24.2 mmol, 2 Äq.) und LiCl (2.06 g, 48.4 mmol, 2 Äq.) wurden in einem Einhalskolben vorgelegt und bis zu einer gelbgrünen Färbung ausgeheizt (1×) und mit N₂ belüftet (5×). Der Feststoff wurde in abs. THF (100 mL) gelöst (es resultierte eine goldgelbe Lösung), auf -78 °C gekühlt, dann vorsichtig mit frisch bereiteter Allylmagnesiumbromid-Lösung (21.8 mmol, 1.8 Äq. in Et₂O, auf 1.15M titriert) versetzt, 10 Minuten gerührt, dann wurden zeitgleich Diethylchlorphosphat (7.00 mL, 48.4 mmol, 2 Äq.) und das Keton **1-5** (2.81 g, 24.2 mmol, 95%ig, 1 Äq.) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 20 Minuten bei -78 °C weitergerührt, die Reaktion anschließend mit NH₄Cl-Lösung abgebrochen, mit EtOAc (4×100 mL) extrahiert, danach die vereinigte organische Phase mit NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nachdem das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt wurde, wurde der Rückstand säulenchromatographisch (PE/EtOAc 9:1 → 8:2) gereinigt. Das Phosphat **1-6** (5.77 g, 20.0 mmol, 83%) wurde als gelbes Öl erhalten.

Methode 2: Anstelle des Cu(I)Br-DMS-Komplexes wurde Cu(I)I (16.4 g, 86.2 mmol, 2 Äq.) verwendet und die Reaktion mit den gleichen Verhältnissen und nach dem gleichen

Ablauf wie in Methode 1 durchgeführt. Als Ergebnis wurde das Phosphat **1-6** (7.46 g, 25.9 mmol, 60%) als gelbes Öl erhalten.

DC: R_f (PE/EtOAc 8:2) = 0.21 [UV] [KMnO₄]. **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.82 – 5.72 (m, 1H), 5.20 – 5.15 (m, 1H), 5.05 – 4.95 (m, 2H), 4.19 – 4.12 (m, 4H), 2.36 – 2.14 (m, 4H), 1.95 – 1.87 (m, 1H), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 6H), 1.12 (s, 3H), 0.99 (s, 3H). **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 148.8 (d, J = 8.4 Hz), 137.9, 115.7, 112.0 (d, J = 5.5 Hz), 64.4 (dd, J = 6.0, 2.0 Hz), 51.4, 47.2 (d, J = 4.4 Hz), 39.8, 35.2, 29.7, 24.3, 16.3 (d, J = 6.7 Hz). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2978, 2958, 2931, 2910, 1656, 1322, 1277, 1216, 1163, 1029, 951, 841, 546. **LRMS** (ESI): m/z 289 [M+H⁺]. **HRMS** (ESI): m/z berechnet für C₁₄H₂₅NaO₄P⁺: 311.1383, gefunden 311.1383.

3-Allyl-1-iod-4,4-dimethylcyclopent-1-en (**1-7**)

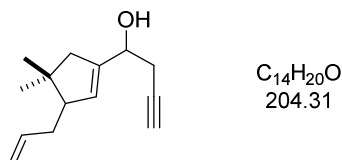


Unter N₂-Atmosphäre wurde das Phosphat **1-6** (3.93 g, 13.6 mmol, 1 Äq.) in abs. CH₂Cl₂ (30 ml) gelöst und die Lösung auf 0 °C gekühlt. TMS-Iodid (5.82 mL, 40.9 mmol, 3 Äq.) wurde langsam hinzugegeben und die Lösung 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktion mit Na₂SO₃-Lösung abgebrochen und mit CH₂Cl₂ (3×60 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit NaHCO₃-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (bis 250 mbar) eingedunstet. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE) gereinigt. Das Iodid **1-7** (3.21 g, 12.3 mmol, 90%) wurde als gelbe Flüssigkeit erhalten.

DC: R_f (PE) = 0.56 [KMnO₄]. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.94 (dd, J = 2.4, 1.3 Hz, 1H), 5.83 – 5.70 (m, 1H), 5.09 – 4.95 (m, 2H), 2.66 (ddd, J = 16.1, 7.7, 1.3 Hz, 1H), 2.40 – 2.31 (m, 1H), 2.29 – 2.20 (m, 1H), 2.07 – 1.92 (m, 2H), 1.08 (s, 3H), 0.88 (s, 3H). **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 151.1, 137.9, 115.7, 90.3, 49.8, 49.0, 48.5, 34.1, 27.6, 21.6. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3075, 2956, 2928, 2865, 2842, 1640, 1604, 1461, 1362, 1284, 1209, 1012, 992, 912, 838, 784. **LRMS** (EI): m/z (%) 120 (100),

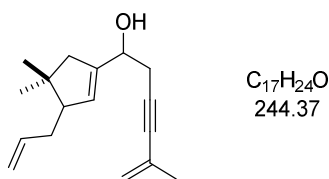
91 (96), 77 (92), 79 (90), 105 (87). **HRMS** (APCI): m/z berechnet für $C_{10}H_{15}I^+$: 262.0218, gefunden 262.0213.

1-(3-Allyl-4,4-dimethylcyclopent-1-en-1-yl)but-3-in-1-ol (1-9)



Unter N_2 -Atmosphäre wurde das Iodid 1-7 (1.13 g, 4.31 mmol, 1 Äq.) in Et_2O (43 mL) gelöst und auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Anschließend wurde $n\text{-BuLi}$ (1.9 mL, 4.7 mmol, 2.5M, 1.1 Äq.) langsam hinzugegeben und die Reaktionsmischung bei dieser Temperatur weitergerührt. Daraufhin wurde abs. DMF (1.7 mL, 22 mmol, 5 Äq.) hinzugegeben und die Lösung über Nacht auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt. Die Reaktion wurde danach mit NH_4Cl -Lösung abgebrochen, die wässrige Phase mit Et_2O ($3\times 50\text{ mL}$) extrahiert, die vereinigte organische Phase mit $NaCl$ -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (PE/ Et_2O 9:1) gereinigt. Der Aldehyd 1-8 (477 mg, 2.90 mmol, 67%) wurde als Zwischenprodukt als gelbe Flüssigkeit erhalten und direkt weiter umgesetzt. Nach **A1** wurde ausgehend von Aldehyd 1-8 (477 g, 2.90 mmol, 1 Äq.) der Alkohol 1-9 (413 mg, 2.02 mmol, 60%, d.r. = 1:1) über zwei Stufen als gelbe Flüssigkeit erhalten.

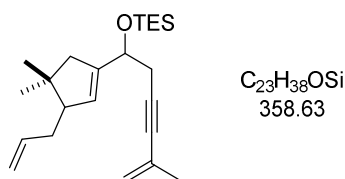
DC: R_f (PE/ $EtOAc$ 8:2) = 0.36 [UV] [CAM]. **1H NMR** (600 MHz, $CDCl_3$, beide Diastereomere): δ [ppm] = 5.87 – 5.73 (m, 2H), 5.52 – 5.47 (m, 2H), 5.09 – 4.93 (m, 4H), 4.37 – 4.29 (m, 2H), 2.56 – 2.34 (m, 6H), 2.27 – 2.19 (m, 2H), 2.18 – 1.92 (m, 8H), 1.94 – 1.85 (m, 2H), 1.07 (s, 6H), 0.86 (s, 3H), 0.85 (s, 3H). **^{13}C NMR** (101 MHz, $CDCl_3$, beide Diastereomere): δ [ppm] = 141.4, 141.2, 138.6, 138.3, 138.3, 137.4, 115.2, 80.8, 80.6, 71.0, 70.8, 69.4, 69.2, 49.1, 48.9, 47.1, 45.9, 37.1, 36.3, 34.7, 28.0, 28.0, 26.5, 26.4, 22.0, 21.9. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 33856, 3309, 2954, 2926, 2865, 2838, 1640, 1462, 1434, 1382, 1361, 1043, 1035, 995, 911, 854, 633. **LRMS** (EI): m/z (%) 123 (100), 95 (54), 79 (37), 93 (34), 91 (32). **HRMS** (ESI): m/z berechnet für $C_{14}H_{20}NaO^+$: 227.1406, gefunden 227.1406.

1-(3-Allyl-4,4-dimethylcyclopent-1-en-1-yl)-5-methylhex-5-en-3-in-1-ol (1-10)

$PdCl_2(PPh_3)_2$ (69 mg, 0.10 mmol, 2 mol%), Cu(I)iodid (37 mg, 0.20 mmol, 4 mol%) und 2-Brompropen (565 μ L, 6.36 mmol, 1.3 Äq.) wurden in Et_3N (50 mL) vorgelegt. Die Reaktionslösung wurde 30 Minuten mit N_2 entgast, ehe das Alkin 1-9 (1.0 g, 4.9 mmol, 1 Äq.) gelöst in wenig Et_3N zum Reaktionsgemisch hinzugegeben und für 16 h bei 50 °C gerührt wurde. Daraufhin wurde die Reaktion mit HCl-Lösung (2N) abgebrochen und die wässrige Phase mit EtOAc (4×25 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE/EtOAc 9:1) gereinigt. Der Alkohol 1-10 (996 mg, 4.08 mmol, 83%) wurde als goldgelbe Flüssigkeit gewonnen.

DC: R_f (PE/EtOAc 8:2) = 0.40 [UV] [CAM]. **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$, beide Diastereomere): δ [ppm] = 5.87 – 5.74 (m, 2H), 5.52 – 5.42 (m, 2H), 5.24 – 5.13 (m, 4H), 5.09 – 4.93 (m, 4H), 4.37 – 4.29 (m, 2H), 2.69 – 2.33 (m, 6H), 2.28 – 1.87 (m, 10H), 1.86 (s, 6H), 1.07 (s, 6H), 0.86 (s, 3H), 0.85 (s, 3H). **^{13}C NMR** (101 MHz, $CDCl_3$, beide Diastereomere): δ [ppm] = 141.7, 141.5, 138.7, 138.2, 137.3, 121.3, 121.3, 115.2, 85.1, 84.8, 84.6, 84.5, 69.7, 69.5, 49.1, 49.0, 45.9, 37.2, 36.3, 34.7, 28.1, 28.0, 27.3, 27.2, 23.8, 22.0, 21.9. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3349, 3076, 2954, 2924, 2865, 2838, 1640, 1614, 1461, 1451, 1435, 1373, 1361, 1291, 1030, 1008, 995, 910, 854. **LRMS** (ESI): m/z 227 [M-OH⁺]. **HRMS** (ESI): berechnet für $C_{17}H_{24}NaO^+$: 267.1719, gefunden 267.1719.

((1-(3-Allyl-4,4-dimethylcyclopent-1-en-1-yl)-5-methylhex-5-en-3-in-1-yl)-oxy)triethylsilan (1-11)



Nach **A2** wurde ausgehend von Alkohol **1-10** (1.25 g, 5.09 mmol) und TESC_l (1.11 mL, 6.62 mmol, 1.3 Äq.) der Silylether **1-11** (1.72 g, 4.79 mmol, 94%, d.r. = 1:1) als gelbe Flüssigkeit erhalten.

DC: R_f (PE/EtOAc 99:1) = 0.23 [CAM]. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, beide Diastereomere): δ [ppm] = 5.89 – 5.72 (m, 2H), 5.54 – 5.35 (m, 2H), 5.19 – 5.16 (m, 2H), 5.14 – 5.11 (m, 2H), 5.07 – 4.91 (m, 4H), 4.39 – 4.29 (m, 2H), 2.55 – 2.32 (m, 6H), 2.27 – 1.80 (m, 14H), 1.05 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.99 – 0.91 (m, 18H), 0.85 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.65 – 0.55 (m, 12H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃, beide Diastereomere): δ [ppm] = 142.4, 142.3, 138.8, 138.0, 137.4, 120.6, 120.5, 115.0, 115.0, 86.7, 86.5, 83.4, 83.3, 70.9, 70.9, 49.2, 48.9, 45.7, 45.6, 36.4, 35.3, 34.9, 34.8, 28.3, 28.2, 28.0, 27.9, 23.8, 21.9, 21.8, 7.0, 7.0, 5.0, 4.9. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2954, 2912, 2876, 1641, 1615, 1461, 1414, 1361, 1296, 1239, 1068, 1007, 910, 891, 867, 743, 728. **LRMS** (EI): m/z (%) 279 (100), 237 (77), 87 (24), 75 (20), 59 (20). **HRMS** (ESI): m/z berechnet für C₂₃H₃₈NaOSi⁺: 381.2584, gefunden 381.2584.

[HNEt₃][Me₃NB₁₂Cl₁₁] (1-13)

Unter Argon wurden K[H₃NB₁₂Cl₁₁] (**1-12**) (1.39 g, 2.44 mmol, 1 Äq.) und KOH (2.30 g, 34.7 mmol, 85%ig, 14.2 Äq.) in abs. MeCN (52 mL) suspendiert. Nach 30 Minuten wurde MeI (0.86 mL 14 mmol, 5.7 Äq.) hinzugefügt und die Suspension für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Suspension filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde in Wasser (8 mL) aufgenommen, mit HCl-Lösung (5 mL, 5N) versetzt und für 1 h gerührt. Nach Filtration über Celite[®] wurde Et₃N (1.03 mL 7.21 mmol, 3 Äq.) hinzugefügt und die Lösung für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Feststoff wurde abfiltriert, sodass nach dem

Trocknen im Hochvakuum der Borcluster **1-13** (1.14 g 1.79 mmol, 74% über zwei Stufen) als farbloser Feststoff erhalten werden konnte.

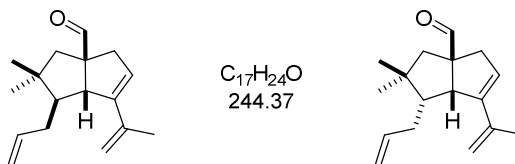
$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CD_3CN): δ [ppm] = 3.36 (s, 9H), 3.14 (q, $J = 7.3$ Hz, 6H), 1.25 (t, $J = 7.3$ Hz, 9H). $^{11}\text{B NMR}$ (193 MHz, CD_3CN): δ [ppm] = -9.5 (s, 1B), -10.9 (s, 5B), -14.0 (s, 5B), -15.6 (s, 1B). Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[34]

[Na][$\text{Me}_3\text{NB}_{12}\text{Cl}_{11}$] (**1-14**)

In einem Polypropylengefäß wurden [HNEt_3][$\text{Me}_3\text{NB}_{12}\text{Cl}_{11}$] (**1-13**) (1.14 g, 1.79 mmol, 1 Äq.) in Wasser (100 mL) vorgelegt. Nach Zugabe von NaOH (75 mg, 1.9 mmol, 1.05 Äq.) wurde das Lösungsmittel eingengt, der Rückstand in Wasser (50 mL) aufgenommen und erneut mit NaOH (8 mg, 0.2 mmol, 0.1 Äq.) versetzt. Das Lösungsmittel wurde eingengt und der Rückstand mit HCl-Lösung (1N) neutralisiert. Das Lösungsmittel wurde eingengt, sodass das der Borcluster **1-14** (1.08 g, 1.79 mmol, quant.) als farbloser Feststoff erhalten wurde.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3CN): δ [ppm] = 3.36 (s, 9H). $^{11}\text{B NMR}$ (128 MHz, CD_3CN): δ [ppm] = -9.6 (s, 1B), -10.8 (s, 5B), -14.1 (s, 5B), -15.7 (s, 1B). Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[34]

1-Allyl-2,2-dimethyl-6-(prop-1-en-2-yl)-1,2,3,3a,4,6a-hexahydropentalen-3a-carbaldehyd (**1-15/1-15'**)

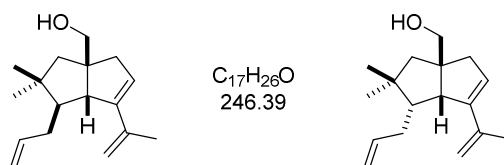


Der Silylether **1-11** (417 mg, 1.16 mmol, 1 Äq.) und Wasser (23.0 μL , 1.28 mmol, 1.1 Äq.) wurden in DCE (6 mL) vorgelegt und die Lösung auf 80 °C erhitzt. Im Anschluss wurde (IPr)AuCl (36 mg, 58 μmol , 5 mol%) und $\text{Na}[\text{Me}_3\text{NB}_{12}\text{Cl}_{12}]$ (**1-14**) (35 mg, 58 μmol , 5 mol%) zur Lösung hinzugegeben und die Reaktionsmischung 4 h bei 80 °C gerührt. Daraufhin wurde die Reaktionslösung eingengt und der Rückstand auf Kieselgel

aufgezogen und säulenchromatographisch (PE/Et₂O 95:5) gereinigt. Die Aldehyde **1-15** und **1-15'** wurden als schwach gelbes Öl (237 mg, 0.968 mmol, 83%, d.r. = 5.6:1) erhalten.

DC: R_f (PE/EtOAc 9:1) = 0.41 [UV] [CAM]. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, *Hauptdiastereomer*): δ [ppm] = 9.55 (s, 1H), 5.87 – 5.73 (m, 1H), 5.69 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.08 – 4.95 (m, 4H), 4.88 – 4.85 (m, 1H), 3.12 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 3.05 (dd, $J = 18.3, 3.2$ Hz, 1H), 2.27 – 2.18 (m, 2H), 1.92 – 1.90 (m, 3H), 1.83 – 1.72 (m, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.94 (s, 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃, *Hauptdiastereomer*): δ [ppm] = 202.8, 145.1, 140.2, 138.4, 127.6, 115.4, 113.8, 63.7, 63.2, 49.4, 45.3, 39.7, 37.1, 34.1, 25.0, 24.7, 21.2. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3077, 2954, 2925, 2871, 2800, 2697, 1722, 1640, 1598, 1463, 1439, 1387, 1377, 1367, 993, 910, 886, 814, 724. **LRMS** (EI): m/z (%) 147 (44), 134 (52), 105 (60), 91 (100). **HRMS** (ESI): berechnet für C₁₇H₂₄NaO⁺: 267.1719, gefunden 267.1719.

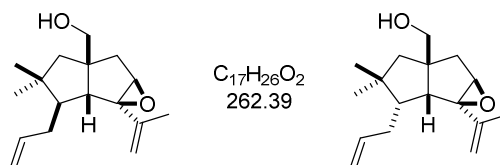
(1-Allyl-2,2-dimethyl-6-(prop-1-en-2-yl)-1,2,3,3a,4,6a-hexahydropentalen-3a-ylmethanol (1-16/1-16')



Die Aldehyde **1-15** und **1-15'** (205 mg, 840 μ mol, 1 Äq.) wurden in abs. MeOH (2 mL) gelöst und die Lösung auf 0 °C gekühlt. Danach wurde NaBH₄ (23 mg, 0.63 mmol, 0.75 Äq.) hinzugegeben und die Reaktionsmischung für 1 h bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde die Reaktion mit HCl-Lösung (1N) abgebrochen und mit EtOAc (4×10 mL) extrahiert, die kombinierte organische Phase mit NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der verbliebende Rückstand säulenchromatographisch (PE/EtOAc 8:2) gereinigt. Die Alkohole **1-16** und **1-16'** (190 mg, 771 μ mol, 92%, d.r. = 5.8:1) wurden als farbloses Öl erhalten.

DC: R_f (PE/EtOAc 8:2) = 0.28 [UV] [CAM]. **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , *Hauptdiastereomer*): δ [ppm] = 5.90 – 5.72 (m, 1H), 5.69 – 5.65 (m, 1H), 5.04 – 4.96 (m, 1H), 4.96 – 4.90 (m, 2H), 4.85 (s, 1H), 3.53 – 3.47 (m, 2H), 2.67 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 2.36 (dd, $J = 18.3, 3.2$ Hz, 1H), 2.28 – 2.24 (m, 1H), 2.19 – 2.11 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.87 – 1.76 (m, 1H), 1.73 – 1.64 (m, 2H), 1.47 – 1.42 (m, 1H), 0.91 (s, 3H), 0.87 (s, 3H). **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz, CDCl_3 , *Hauptdiastereomer*): δ [ppm] = 146.4, 140.9, 139.1, 127.4, 114.8, 113.4, 70.8, 63.2, 54.7, 48.8, 44.7, 43.7, 38.9, 34.3, 25.2, 24.8, 21.2. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3335, 3085, 3049, 2951, 2924, 2866, 1639, 1597, 1463, 1441, 1385, 1365, 1075, 1057, 1031, 1013, 991, 909, 885, 809. **LRMS** (EI): m/z (%) 215 (100), 159 (40), 131 (39). 119 (38), 91 (61). **HRMS** (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{NaO}^+$: 269.1876, gefunden 269.1872.

(2-Allyl-3,3-dimethyl-1a-(prop-1-en-2-yl)octahydropentalen[1,2b]oxiren-4a-yl)methanol (1-17/1-17')

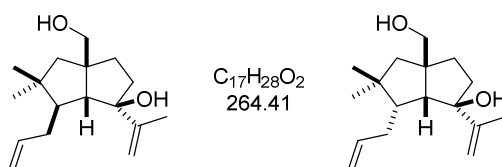


Die Alkohole 1-**16**/1-**16'** (350 mg, 1.42 mmol, 1 Äq.) wurden in abs. CH_2Cl_2 (14 mL) vorgelegt und anschließend $\text{VO}(\text{acac})_2$ (5.6 mg, 21 μmol , 1.5 mol%) hinzugegeben. In einem Zeitraum von 2 h wurde eine Lösung von *t*-BuOOH (517 μL , 2.84 mmol, 5.5M in Decan, 2 Äq.) in abs. CH_2Cl_2 (4 mL) über eine Spritzenpumpe langsam (2 h) hinzuge tropft. Im Anschluss wurde die Reaktionslösung über Nacht bei Raumtemperatur weitergerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Wasser (5 mL) beendet und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (4×20 mL) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel *via* Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH/EtOAc 9:1 → 8:2) gereinigt. Das Epoxid 1-**17**/1-**17'** (279 mg, 1.06 mmol, 75%, d.r. = 2.9:1) wurde als gelbes Öl erhalten.

DC: R_f (PE/EtOAc 8:2) = 0.28 [CAM]. **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3 , *Hauptdiastereomer*): δ [ppm] = 5.81 – 5.62 (m, 1H), 5.09 – 5.06 (m, 2H), 4.99 – 4.95 (m,

2H), 3.94 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H), 3.79 (s, 1H), 3.41 (dd, $J = 4.4, 2.0$ Hz, 2H), 2.44 (s, 1H), 2.30 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 2.25 – 2.14 (m, 1H), 1.89 – 1.84 (m, 3H), 1.87 – 1.80 (m, 2H), 1.72 – 1.60 (m, 2H), 1.40 – 1.28 (m, 1H), 1.07 (s, 3H), 0.94 (s, 3H). ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3 , *Hauptdiastereomer*): δ [ppm] = 141.2, 138.3, 116.3, 115.7, 72.9, 71.6, 66.2, 59.7, 53.7, 50.0, 43.8, 40.5, 40.1, 34.1, 25.7, 25.6, 20.7. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3404, 2925, 2869, 1640, 1451, 1436, 1387, 1367, 1039, 1014, 993, 905, 799, 582, 561. **HRMS** (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{NaO}_2^+$: 285.1825, gefunden 285.1826.

6-Allyl-3a-(hydroxymethyl)-5,5-dimethyl-1-(prop-1-en-2-yl)octahydropentalen-1-ol (1-18/1-18')

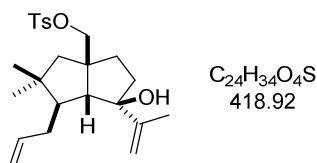


Die Epoxide 1-17/1-17' (290 mg, 1.11 mmol, 1 Äq.) wurden in abs. THF (3 mL) gelöst und langsam zu einer Lösung von LAH (63 mg, 1.7 mmol, 1.5 Äq.) in abs. THF (7.3 mL) hinzugegeben. Danach wurde die Reaktionslösung für 1 h auf 70 °C erhitzt. Die Lösung wurde im Anschluss auf 0 °C abgekühlt und die Reaktion mit einer K/Na-Tatratlösung abgebrochen. Schließlich wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 1.5 h bei dieser Temperatur gerührt. Danach erfolgte eine Extraktion der wässrigen Phase mit Et_2O (3×20 mL). Die vereinigte organische Phase wurde mit einer NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel *via* Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH/EtOAc 8:2 → 6:4) gereinigt. Die Diole 1-18/1-18' (218 mg, 834 μmol , 75%, d.r. = 4:1) wurden als schwach gelbes Öl erhalten.

DC: R_f (PE/EtOAc 7:3) = 0.17 [CAM]. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3 , *Hauptdiastereomer*): δ [ppm] = 5.80 – 5.70 (m, 1H), 5.02 – 4.90 (m, 3H), 4.88 – 4.83 (m, 1H), 3.56 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 3.50 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 2.36 – 2.22 (m, 1H), 2.17 – 2.08 (m, 1H), 2.06 – 1.93 (m, 2H), 1.91 – 1.87 (m, 3H), 1.83 – 1.53 (m, 4H), 1.39 (dd, $J = 13.3, 9.3$ Hz, 1H), 1.29 – 1.22 (m, 2H), 0.96 (s, 3H), 0.88 – 0.83 (m, 1H), 0.82 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , *Hauptdiastereomer*): δ [ppm] = 148.4, 138.8, 115.1, 112.3, 86.9, 70.9, 66.3, 55.0, 48.6, 43.5, 43.1, 38.5, 34.3, 33.0, 26.7, 23.7, 20.7. **IR** (ATR):

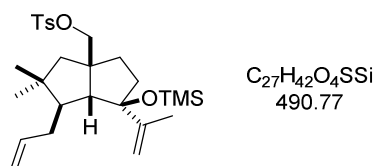
$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3216, 3080, 2953, 2925, 2868, 1641, 1462, 1388, 1367, 1121, 1056, 998, 908.
LRMS (ESI): m/z 247 [M-OH^+]. **HRMS** (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{NaO}_2^+$:
 287.1982, gefunden 287.1969.

(6-Allyl-1-hydroxy-5,5-dimethyl-1-(prop-1-en-2-yl)hexahydropentalen-3a(1H)-yl)methyl-4-methylbenzolsulfonat (1-19)



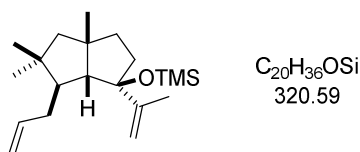
Die Diole 1-**18**/1-**18'** (390 mg, 1.48 mmol, 1 Äq.) wurden in abs. CHCl_3 (7.3 mL) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wurden DMAP (451 mg, 3.69 mmol, 2.5 Äq.) und Tosylchlorid (426 mg, 2.21 mmol, 1.5 Äq.) in drei Portionen hinzugegeben und das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt. Die Lösung wurde für weitere 20 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor es auf Kieselgel aufgezogen und säulenchromatographisch (CH/EtOAc 8:2 \rightarrow 7:3) gereinigt wurde. Das Tosylat 1-**19** (446 mg, 1.07 mmol, 72%) wurde als gelbes Öl isoliert.

DC: R_f (PE/EtOAc 8:2) = 0.23 [CAM]. **$^1\text{H NMR}$** (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.81 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.78 – 5.66 (m, 1H), 5.00 – 4.90 (m, 2H), 4.86 (s, 1H), 4.82 – 4.77 (m, 1H), 4.20 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.10 – 2.04 (m, 1H), 1.96 – 1.89 (m, 1H), 1.88 – 1.81 (m, 1H), 1.79 – 1.76 (m, 3H), 1.77 – 1.63 (m, 4H), 1.50 – 1.39 (m, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.77 (s, 3H). **$^{13}\text{C NMR}$** (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 148.3, 144.5, 138.6, 133.7, 129.8, 128.2, 115.1, 111.9, 87.7, 79.3, 63.7, 53.0, 48.9, 42.3, 41.2, 37.3, 35.2, 34.1, 26.2, 23.4, 21.8, 20.3. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3529, 2955, 2870, 1640, 1599, 1459, 1390, 1353, 1307, 1292, 1210, 1188, 1173, 1120, 1097, 1021, 994, 977, 939, 912, 886, 836, 812, 793, 737, 704, 671, 655, 604, 553, 526, 439, 409. **LRMS** (ESI): m/z 419 [$\text{M}+\text{H}^+$]. **HRMS** (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{NaO}_4\text{S}^+$: 441.2070, gefunden 441.2069.

(6-Allyl-5,5-dimethyl-1-(prop-1-en-2-yl)-1-((trimethylsilyl)oxy)hexahydro-pentalen-3a(1H)-yl)methyl-4-methylbenzolsulfonat (1-20)

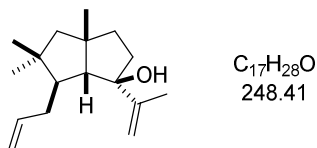
Der tertiäre Alkohol **1-19** (720 mg, 1.72 mmol, 1 Äq.) wurde in einem ausgeheiztem Schlenkrohr unter einer N_2 -Atmosphäre in Pyridin (8.6 mL) gelöst. Danach wurden Hexamethyldisilazan (871 μL , 4.13 mmol, 2.4 Äq.) und TMSCl (449 μL , 3.44 mmol, 2 Äq.) hinzuge tropft und die Reaktion für 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Daraufhin wurden Et_2O (20 mL) und NH_4Cl -Lösung hinzugegeben und die wässrige Phase mit Et_2O (3×20 mL) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit NaCl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 95:5) lieferte den Silylether **1-20** (661 mg, 1.35 mmol, 78%) als farbloses Öl.

DC: R_f (PE/EtOAc 8:2) = 0.57 [CAM]. **$^1\text{H NMR}$** (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.80 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.77 – 5.66 (m, 1H), 5.00 – 4.91 (m, 2H), 4.88 (s, 1H), 4.84 – 4.80 (m, 1H), 4.18 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.04 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.09 – 2.03 (m, 1H), 1.96 – 1.92 (m, 1H), 1.84 – 1.79 (m, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.74 – 1.62 (m, 3H), 1.49 – 1.35 (m, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.74 (s, 3H), -0.06 (s, 9H). **$^{13}\text{C NMR}$** (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 147.4, 144.4, 138.7, 133.8, 129.9, 128.1, 115.1, 112.9, 90.8, 80.3, 66.2, 52.6, 49.0, 42.4, 41.6, 36.5, 35.7, 34.1, 26.3, 23.1, 21.7, 21.2, 1.9. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2954, 1460, 1358, 1249, 1188, 1175, 1098, 1031, 991, 975, 942, 902, 866, 835, 812, 793, 754, 671, 655, 573, 553. **LRMS** (ESI): m/z 418 [M-SiMe_3^+]. **HRMS** (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{NaO}_4\text{SSi}^+$: 513.2465, gefunden 513.2461.

((6-Allyl-3a,5,5-trimethyl-1-(prop-1-en-2-yl)octahydropentalen-1-yl)oxy)trimethylsilan (1-21)

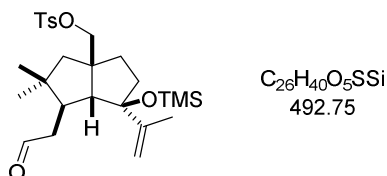
Unter Argon-Atmosphäre wurde der Silylether **1-61** (200 mg, 408 μmol , 1 \AA q.) in einem ausgeheiztem Schlenkrohr in abs. THF (4 mL) vorgelegt und die Lösung auf 0 °C gekühlt. Danach wurde LiEt_3BH (Superhydrid[®]) (6.1 mL, 6.1 mmol, 1M in THF, 15 \AA q.) zutropft und die Lösung auf Raumtemperatur und anschließend auf 70 °C erwärmt. Die Reaktion wurde für weitere 5 h bei dieser Temperatur gerührt, ehe Wasser und Et_2O hinzugegeben wurden. Nach Extraktion der wässrigen Phase mit Et_2O (3 \times 20 mL), Waschen der vereinigten organischen Phase mit NaCl-Lösung, Trocknen über Na_2SO_4 und Filtrieren, wurde das Lösungsmittel *via* Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE \rightarrow PE/EtOAc 95:5) gereinigt und das desoxygenierte Produkt **1-21** (90.0 mg, 281 μmol , 69%) als gelbe Flüssigkeit isoliert.

DC: R_f (PE/EtOAc 95:5) = 0.70 [CAM]. **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 5.84 – 5.70 (m, 1H), 5.01 – 4.98 (m, 1H), 4.96 – 4.92 (m, 1H), 4.92 – 4.87 (m, 1H), 4.80 (s, 1H), 2.12 – 2.03 (m, 1H), 2.01 – 1.95 (m, 1H), 1.86 – 1.84 (m, 3H), 1.84 – 1.80 (m, 2H), 1.74 – 1.73 (m, 1H), 1.71 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 1.68 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 1.49 – 1.40 (m, 2H), 1.33 (s, 3H), 1.29 – 1.26 (m, 1H), 0.89 (s, 3H), 0.80 (s, 3H), 0.07 (s, 9H). **$^{13}\text{C NMR}$** (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 148.5, 139.4, 114.6, 111.9, 91.3, 70.4, 49.4, 49.0, 47.5, 42.9, 40.2, 37.4, 34.3, 32.6, 26.9, 23.6, 21.4, 2.2. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2953, 2865, 1460, 1367, 1249, 1096, 1031, 995, 962, 899, 863, 836, 753, 677. **LRMS** (EI): m/z (%) 320 (8), 169 (100), 141 (18), 121 (23), 75 (44), 73 (64).

6-Allyl-3a,5,5-trimethyl-1-(prop-1-en-2-yl)octahydropentalen-1-ol (1-22)

Der Silylether 1-**21** (60 mg, 0.19 mmol, 1 Äq.) wurde unter N_2 -Atmosphäre in abs. THF (9.3 mL) vorgelegt und TBAF (561 μ L, 0.561 mmol, 1M in THF, 3 Äq.) hinzugefügt. Die Reaktionslösung wurde für 24 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor diese auf Kieselgel aufgezogen und säulenchromatographisch (PE/Et₂O 98:2 \rightarrow 95:5) gereinigt wurde. Der tertiäre Alkohol 1-**22** (38 mg, 0.15 mmol, 82%) wurde als farblose Flüssigkeit erhalten.

DC: R_f (PE/EtOAc 97:3) = 0.11 [CAM]. **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.81 – 5.72 (m, 1H), 5.01 – 4.96 (m, 1H), 4.94 – 4.91 (m, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.81 – 4.79 (m, 1H), 2.13 – 2.05 (m, 1H), 2.00 – 1.90 (m, 2H), 1.89 (s, 1H), 1.81 – 1.76 (m, 1H), 1.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 1.74 – 1.68 (m, 2H), 1.54 (s, 1H), 1.53 – 1.45 (m, 2H), 1.37 (s, 3H), 1.30 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 0.95 (s, 1H), 0.90 (s, 3H), 0.83 (s, 3H). **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 149.3, 139.3, 114.7, 111.3, 88.3, 68.8, 49.5, 49.3, 47.4, 43.0, 40.0, 38.5, 34.3, 32.8, 26.9, 23.8, 20.6. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3452, 3078, 2925, 2864, 1641, 1459, 1440, 1388, 1367, 1212, 1116, 1024, 992, 897, 876. **LRMS** (EI): m/z (%) 207 (11), 149 (64), 121 (100), 109 (79), 98 (85), 95 (59). **HRMS** (ESI): m/z berechnet für C₁₇H₂₇⁺: 231.2107, gefunden 231.2121.

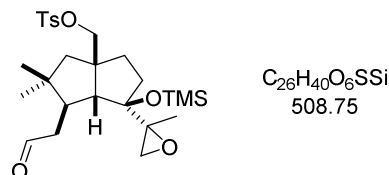
(5,5-Dimethyl-6-(2-oxoethyl)-1-(prop-1-en-2-yl)-1-((trimethylsilyl)oxy)-hexahydropentalen-3a(1H)-yl)methyl-4-methylbenzolsulfonat (1-30a)

Der Silylether 1-**20** (33 mg, 67 μ mol, 1 Äq.) wurde in abs. CH₂Cl₂/MeOH (1:1, 2.6 mL) gelöst, Pyridin (21.8 μ L, 269 μ mol, 4 Äq.) hinzugegeben und die Lösung auf -78 °C gekühlt. Anschließend wurde Ozon durch das Reaktionsgemisch durchgeleitet, bis eine Blaufärbung erkennbar wurde. Daraufhin wurde ausreichend Argon durch die

Reaktionslösung geleitet, bis die Blaufärbung verblasste. Im Anschluss wurde PPh_3 (70.5 mg, 269 μmol , 4 Äq.) hinzugegeben und das Gemisch für 30 Minuten bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt, ehe es für weitere 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt wurde. Danach wurde das Lösungsmittel *via* Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH/EtOAc 9:1 \rightarrow 8:2) gereinigt. Der Aldehyd 1-**30a** (24 mg, 49 μmol , 72%) wurde als schwach gelbes Öl gewonnen.

DC: R_f (PE/EtOAc 9:1) = 0.17 [KMnO_4] [CAM]. **$^1\text{H NMR}$** (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 9.74 (t, $J = 1.9\text{ Hz}$, 1H), 7.79 (d, $J = 8.3\text{ Hz}$, 2H), 7.33 (d, $J = 8.5\text{ Hz}$, 2H), 4.90 (s, 1H), 4.84 – 4.83 (m, 1H), 4.14 (d, $J = 8.4\text{ Hz}$, 1H), 4.06 (d, $J = 8.4\text{ Hz}$, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.39 – 2.32 (m, 1H), 2.13 (ddd, $J = 16.4, 10.4, 2.3\text{ Hz}$, 1H), 2.00 – 1.93 (m, 2H), 1.86 – 1.82 (m, 2H), 1.79 – 1.73 (m, 4H), 1.54 – 1.46 (m, 2H), 1.25 (s, 1H), 0.86 (s, 3H), 0.76 (s, 3H), -0.06 (s, 9H).

(5,5-Dimethyl-1-(2-methyloxiran-2-yl)-6-(2-oxoethyl)-1-((trimethylsilyl)oxy)-hexahydropentalen-3a(1H)-yl)methyl-4-methylbenzolsulfonat (1-30b)

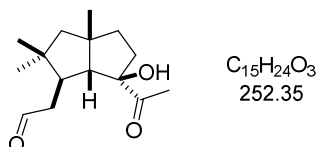


Das Dien 1-**20** (80.0 mg, 163 μmol , 1 Äq.) wurde in abs. $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (1:1, 6 mL,) vorgelegt und Pyridin (52.7 μL , 652 μmol , 4 Äq.) hinzugegeben. Die Lösung wurde auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt und Ozon durchgeleitet. Nach erfolgter Blaufärbung der Lösung wurde für weitere 30 Minuten Ozon durchgeleitet. Schließlich wurde O_2 durchgeleitet, ehe die Blaufärbung vollständig verblasste und PPh_3 (171 mg, 652 μmol , 4 Äq.) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde weitere 1.5 h gerührt und auf Raumtemperatur erwärmt. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel *via* Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (PE/EtOAc 7:3 \rightarrow 1:1) gereinigt. Das Epoxid 1-**30b** wurde als gelbes Öl (65 mg, 0.13 mmol, 78%) erhalten.

DC: R_f (PE/EtOAc 1:1) = 0.12 [CAM]. **$^1\text{H NMR}$** (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 9.76 (t, $J = 1.8\text{ Hz}$, 1H), 7.79 (d, $J = 8.3\text{ Hz}$, 2H), 7.34 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 2H), 4.10 (d, $J =$

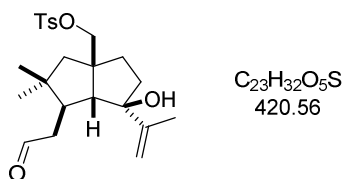
8.5 Hz, 1H), 4.07 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 2.92 (dd, $J = 4.5, 0.9$ Hz, 1H), 2.72 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.41 – 2.36 (m, 1H), 2.21 – 2.15 (m, 2H), 2.02 – 1.94 (m, 1H), 1.79 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 1.78 – 1.67 (m, 3H), 1.56 (t, $J = 12.9$ Hz, 1H), 1.50 – 1.44 (m, 1H), 1.36 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.04 (s, 9H). ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 202.0, 144.6, 133.6, 129.9, 128.1, 91.6, 78.8, 66.8, 59.7, 56.6, 53.1, 44.2, 43.0, 42.8, 41.6, 35.4, 33.3, 26.8, 24.5, 21.7, 19.8, 2.2. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2952, 1722, 1462, 1356, 1248, 1188, 1175, 1098, 1080, 1041, 997, 974, 944, 914, 872, 838, 814, 758, 733, 670, 653, 555. **LRMS** (ESI): m/z 526 [$\text{M}+\text{NH}_4^+$].

2-(6-Acetyl-6-hydroxy-2,2,3a-trimethyloctahydropentalen-1-yl)acetaldehyd (1-31)



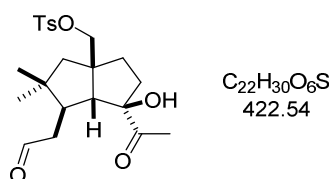
Der tertiäre Alkohol **1-22** (8.0 mg, 32 μmol , 1 $\text{\AA}q.$) wurde in abs. $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (1:1, 6 mL) gelöst und Pyridin (26 μL , 0.32 mmol, 10 $\text{\AA}q.$) hinzugegeben. Die Lösung wurde auf -78 $^\circ\text{C}$ gekühlt und Ozon für 20 Minuten durchgeleitet. Anschließend wurde für zwei Minuten O_2 durchgeleitet und PPh_3 (25 mg, 0.10 mmol, 3 $\text{\AA}q.$) hinzugefügt. Die Reaktionslösung wurde daraufhin auf Raumtemperatur erwärmt und für 1.5 h bei dieser Temperatur gerührt. Einengen der Lösung *via* Vakuum und säulenchromatographische Reinigung (CH/EtOAc 8:2 \rightarrow 7:3) lieferte das Keton **1-31** (3.4 mg, 13 μmol , 41%) als gelbes Öl.

DC: R_f (PE/EtOAc 8:2) = 0.14 [CAM]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 9.78 – 9.72 (m, 1H), 2.38 (dd, $J = 12.4, 1.8$ Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.20 – 2.12 (m, 2H), 2.10 – 2.01 (m, 1H), 1.91 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 1.88 – 1.68 (m, 6H), 1.37 (s, 3H), 0.86 (s, 3H), 0.83 (s, 3H). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3470, 2953, 2925, 2866, 1712, 1461, 1420, 1389, 1369, 1353, 1210, 1154, 1123, 940. **LRMS** (EI): m/z (%) 209 (18), 191 (36), 147 (26), 109 (35), 55 (33). **HRMS** (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{NaO}_3^+$: 275.1618, gefunden 275.1616.

(1-Hydroxy-5,5-dimethyl-6-(2-oxoethyl)-1-(prop-1-en-2-yl)hexahydropentalen-3a(1*H*)-yl)methyl-4-methylbenzolsulfonat (1-32)

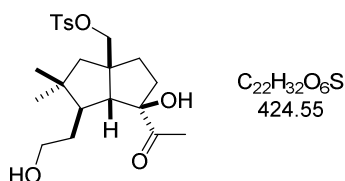
Das Dien **1-19** (21 mg, 50 μmol , 1 Äq.) wurde in Dioxan/Wasser (3:1, 1 mL) gelöst und nacheinander 2,6-Lutidin (23.6 μL , 201 μmol , 4 Äq.), OsO_4 (15.3 μL , 2.51 μmol , aq. 4%ige Lösung, 5 mol%) und NaIO_4 (86.7 mg, 401 μmol , 2 Äq.) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 3 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend Wasser und CH_2Cl_2 hinzugegeben. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert (2 \times 10 mL), die vereinigte organische Phase mit Wasser und NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Einengen des Lösungsmittels und darauffolgende säulenchromatographische Reinigung (PE/ Et_2O 95:5) lieferte den Aldehyden **1-32** (16 mg, 38 μmol , 76%) als farbloses Öl.

DC: R_f (PE/ EtOAc 7:3) = 0.19 [CAM]. **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 9.75 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.37 – 7.29 (m, 2H), 4.87 (s, 1H), 4.84 – 4.78 (m, 1H), 4.21 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 2.59 (br s, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.37 (ddd, J = 16.4, 3.3, 1.6 Hz, 1H), 2.16 (ddd, J = 16.4, 10.3, 2.2 Hz, 1H), 2.04 – 1.75 (m, 5H), 1.78 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 1.71 (dd, J = 12.5, 5.7 Hz, 1H), 1.59 – 1.47 (m, 2H), 0.86 (s, 3H), 0.79 (s, 3H). **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 202.2, 148.0, 144.6, 133.6, 129.9, 128.1, 112.2, 87.6, 78.5, 62.5, 53.5, 44.3, 42.8, 42.3, 41.2, 37.3, 35.1, 26.4, 23.3, 21.7, 20.3. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3552, 2954, 1720, 1459, 1352, 1188, 1173, 1097, 938, 915, 888, 837, 812, 793, 731, 669, 553. **LRMS** (ESI): m/z 438 [$\text{M}+\text{NH}_4^+$]. **HRMS** (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{NaO}_5\text{S}^+$: 443.1863, gefunden 443.1849.

(1-Acetyl-1-hydroxy-5,5-dimethyl-6-(2-oxoethyl)hexahydropentalen-3a(1H)-yl)methyl-4-methylbenzolsulfonat (1-33)

Das Dien **1-19** (10 mg, 24 μmol , 1 Äq.) wurde in abs. $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (1:1, 4.8 mL) gelöst und Pyridin (19 μL , 0.24 mmol, 10 Äq.) hinzugegeben. Die Lösung wurde auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt, Ozon durchgeleitet und ca. 10 Minuten bei vorhandener Blaufärbung gerührt. Danach wurde Argon durchgeleitet, bis die Blaufärbung vollständig verblasste. Anschließend erfolgte die Zugabe von PPh_3 (18.8 mg, 71.7 μmol , 3 Äq.) und die Lösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und für 1.5 h bei dieser Temperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde *via* Vakuum eingengt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH/EtOAc 6:4 \rightarrow 4:6) gereinigt. Der Ketoaldehyd **1-33** (8.6 mg, 20 μmol , 85%) wurde als gelbes Öl erhalten.

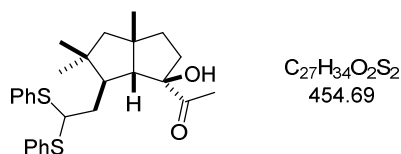
DC: R_f (PE/EtOAc 1:1) = 0.15 [CAM] [KMnO_4]. **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 9.74 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.82 – 7.77 (m, 2H), 7.39 – 7.34 (m, 1H), 4.16 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 4.04 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.42 – 2.36 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.21 – 2.03 (m, 2H), 2.02 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 1.86 – 1.68 (m, 5H), 1.67 – 1.49 (m, 2H), 0.82 (s, 3H), 0.79 (s, 3H). **$^{13}\text{C NMR}$** (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 208.7, 201.9, 145.0, 133.2, 130.0, 128.1, 89.9, 77.4, 65.5, 53.5, 44.1, 42.3, 42.2, 40.9, 35.6, 34.6, 27.0, 26.4, 23.5, 21.8. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3489, 2961, 2877, 1711, 1353, 1188, 1174, 1097, 1019, 943, 836, 813, 670, 555. **LRMS** (ESI): m/z 440 [$\text{M}+\text{NH}_4^+$]. **HRMS** (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{NaO}_6\text{S}^+$: 445.1655, gefunden 445.1657.

1-Acetyl-1-hydroxy-6-(2-hydroxyethyl)-5,5-dimethylhexahydropentalen-3a(1*H*)-yl)methyl-4-methylbenzolsulfonat (1-34**)**

Der Ketoaldehyd **1-33** (194 mg, 459 μmol , 1 Äq.) wurde in abs. THF (2.3 mL) bei 0 °C vorgelegt und das $\text{NaBH}_4 \times \text{acac}$ -Salz (63 mg, 0.46 mmol, 1 Äq.) hinzugegeben. Die Reaktion wurde 2 h bei 0 °C gerührt und die Reaktion durch Zugabe von NH_4Cl -Lösung beendet. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3×5 mL) extrahiert und die vereinigte organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel *via* Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH/EtOAc 6:4) gereinigt. Das Diol **1-34** (130 mg, 306 μmol , 67%) wurde als farbloses Öl erhalten.

DC: R_f (PE/EtOAc 6:4) = 0.13 [UV] [CAM]. **$^1\text{H NMR}$** (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.80 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.13 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.08 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.69 – 3.63 (m, 1H), 3.58 – 3.51 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.05 – 1.98 (m, 1H), 1.97 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 1.89 – 1.67 (m, 4H), 1.57 – 1.47 (m, 2H), 1.28 – 1.19 (m, 2H), 0.80 (s, 3H), 0.78 (s, 3H). **$^{13}\text{C NMR}$** (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 208.6, 145.0, 133.3, 130.0, 128.1, 90.0, 77.9, 66.1, 62.5, 53.4, 45.0, 42.5, 41.2, 35.6, 34.8, 32.5, 27.0, 26.3, 23.5, 21.8. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3494, 3395, 2957, 2873, 1707, 1461, 1352, 1188, 1174, 1121, 1097, 1043, 1019, 943, 891, 4838, 813, 732, 671, 554. **LRMS** (ESI): m/z 442 [$\text{M} + \text{NH}_4^+$]. **HRMS** (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{NaO}_6\text{S}^+$: 447.1812, gefunden 447.1818.

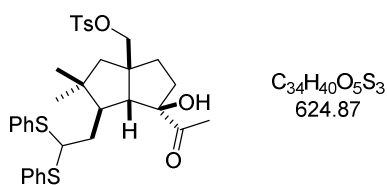
1-(6-(2,2-Bis(phenylthio)ethyl)-1-hydroxy-3a,5,5-trimethyloctahydropentalen-1-yl)ethan-1-on (1-35)



Der Aldehyd **1-31** (3.0 mg, 12 μmol , 1 $\text{\AA}q.$) und Thiophenol (3.6 μL , 36 mmol, 3 $\text{\AA}q.$) wurden in abs. CH_2Cl_2 (230 μL) gelöst und die Reaktionslösung auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wurde $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1.8 μL , 14 μmol , 1.2 $\text{\AA}q.$) hinzugegeben und die Lösung für 1 h bei 0 °C gerührt. Danach wurde die Reaktion durch Zugabe von NaHCO_3 -Lösung und CH_2Cl_2 beendet und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 \times 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Lösungen von NaOH (0.5N), Wasser und NaCl gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel *via* Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH/EtOAc 7:3 \rightarrow 6:4) gereinigt. Das Keton **1-35** wurde als gelbes Öl (4.3 mg, 9.5 μmol , 80%) erhalten.

DC: R_f (PE/EtOAc 6:4) = 0.22 [UV] [CAM]. **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.51 – 7.41 (m, 4H), 7.35 – 7.27 (m, 6H), 4.58 – 4.16 (m, 1H), 2.34 – 2.24 (m, 2H), 1.93 – 1.72 (m, 5H), 1.71 – 1.61 (m, 1H), 1.52 – 1.45 (m, 1H), 1.38 (t, $J = 12.5$ Hz, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.77 (s, 3H). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3495, 3072, 3058, 2934, 2867, 1688, 1583, 1470, 1439, 1380, 1368, 1261, 1175, 1146, 1108, 1092, 1068, 1025, 966, 792, 745, 692. **LRMS** (ESI): m/z 455 [$\text{M}+\text{H}^+$]. **HRMS** (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{NaO}_2\text{S}_2^+$: 477.1892, gefunden 477.1891.

1-Acetyl-6-(2,2-bis(phenylthio)ethyl)-1-hydroxy-5,5-dimethylhexahydropentalen-3a(1H)-yl)methyl-4-methylbenzolsulfonat (1-36)

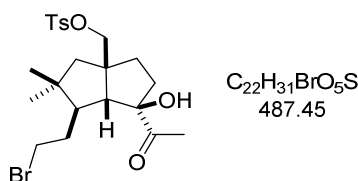


Der Aldehyd **1-33** (20 mg, 47 μmol , 1 $\text{\AA}q.$) und Thiophenol (14.6 μL , 142 mmol, 3 $\text{\AA}q.$) wurden in abs. CH_2Cl_2 (950 μL) gelöst und die Reaktionslösung auf 0 °C abgekühlt.

Anschließend wurde $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (7.0 μL , 57 μmol , 1.2 Äq.) hinzutropft und die Lösung für 1 h bei 0 °C gerührt. Danach wurde die Reaktion durch Zugabe von NaHCO_3 -Lösung und CH_2Cl_2 beendet und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3×5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Lösungen von NaOH (0.5N), Wasser und NaCl gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel *via* Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH/EtOAc 7:3 \rightarrow 6:4) gereinigt. Das Keton **1-36** wurde als gelbes Öl (17 mg, 27 μmol , 58%) erhalten.

DC: R_f (PE/EtOAc 6:4) = 0.32 [UV] [CAM]. **^1H NMR** (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.75 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.48 – 7.42 (m, 4H), 7.36 – 7.29 (m, 8H), 4.35 (dd, J = 10.3, 4.1 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.71 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.30 – 2.21 (m, 1H), 2.20 (s, 1H), 1.85 – 1.66 (m, 5H), 1.60 (td, J = 13.5, 2.9 Hz, 1H), 1.52 (dd, J = 14.1, 2.9 Hz, 1H), 1.47 (t, J = 12.8 Hz, 1H), 1.29 (s, 3H), 0.81 (s, 3H), 0.75 (s, 3H). **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 215.2, 145.3, 134.1, 133.7, 133.0, 132.9, 132.7, 130.1, 129.2, 129.1, 128.2, 128.1, 128.0, 75.5, 74.7, 64.1, 57.8, 46.9, 45.9, 45.7, 41.3, 35.9, 33.3, 28.8, 27.2, 25.8, 24.6, 21.8. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3502, 2963, 2872, 1692, 1472, 1439, 1361, 1260, 1189, 1175, 1145, 1096, 1024, 957, 911, 854, 830, 813, 792, 736, 691, 668, 554. **LRMS** (ESI): m/z 643 [$\text{M}+\text{NH}_4^+$]. **HRMS** (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{NaO}_5\text{S}_3^+$: 647.1920, gefunden 647.1930.

1-Acetyl-6-(2-bromomethyl)-1-hydroxy-5,5-dimethylhexahydropentalen-3a(1H)-yl)methyl-4-methylbenzolsulfonat (1-38)

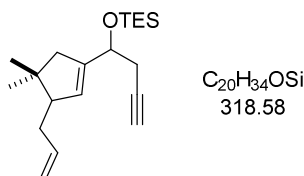


Das Diol **1-34** (90 mg, 0.21 mmol, 1 Äq.) wurde mit PPh_3 (61 mg, 0.23 mmol, 1.1 Äq.) in abs. CH_2Cl_2 (7 mL) vorgelegt und die Lösung auf -20 °C gekühlt. Danach wurde NBS (41 mg, 0.23 mmol, 1.1 Äq.) gelöst in CH_2Cl_2 tropfenweise hinzugegeben, ehe das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt wurde. Nach 3 h wurde die Reaktion durch Zugabe von NaHCO_3 -Lösung beendet und die wässrige Phase mit EtOAc (3×10 mL) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit NaCl -Lösung

gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH/EtOAc 7:3) gereinigt. Das Bromid **1-38** (33 mg, 68 μmol , 32%, 71% brsm) wurde als schwach gelbes Öl erhalten.

DC: R_f (PE/EtOAc 6:4) = 0.28 [UV] [KMnO_4]. **$^1\text{H NMR}$** (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.80 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.13 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.08 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.47 – 3.41 (m, 1H), 3.28 – 3.21 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.05 – 1.99 (m, 1H), 1.98 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 1.84 – 1.66 (m, 6H), 1.59 – 1.51 (m, 2H), 1.47 (t, $J = 12.4$ Hz, 1H), 0.80 (s, 3H), 0.79 (s, 3H). **$^{13}\text{C NMR}$** (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 208.6, 145.0, 133.3, 130.0, 128.1, 90.0, 77.8, 66.1, 53.2, 46.9, 42.4, 40.2, 35.6, 34.7, 33.1, 32.6, 27.0, 26.4, 23.5, 21.8. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3493, 2958, 2872, 1707, 1463, 1353, 1188, 1173, 1121, 1097, 943, 914, 891, 836, 814, 793, 732, 672, 659, 554. **LRMS** (ESI): m/z 504 [$\text{M}+\text{NH}_4^+$]. **HRMS** (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{BrNaO}_5\text{S}^+$: 509.0968, gefunden 509.0962.

**((1-(3-Allyl-4,4-dimethylcyclopent-1-en-1-yl)but-3-in-1-yl)oxy)triethylsilan
(1-39)**

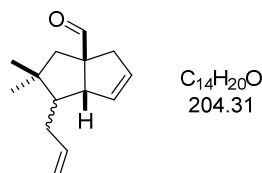


Nach **A2** wurde ausgehend von Alkohol **1-9** (610 mg, 2.99 mmol, 1 Äq.) und TESCl (651 μL , 3.88 mmol, 1.3 Äq.) der Silylether **1-39** (872 mg, 2.74 mmol, 92%, d.r. = 1:1) als gelbe Flüssigkeit erhalten.

DC: R_f (PE/EtOAc 9:1) = 0.69 [CAM]. **$^1\text{H NMR}$** (600 MHz, CDCl_3 , beide Diastereomere): δ [ppm] = 5.88 – 5.76 (m, 2H), 5.43 – 5.34 (m, 2H), 5.08 – 5.01 (m, 2H), 4.99 – 4.93 (m, 2H), 4.34 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.41 – 2.31 (m, 6H), 2.27 – 2.00 (m, 4H), 2.03 – 1.91 (m, 4H), 1.90 – 1.81 (m, 2H), 1.05 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 0.98 – 0.92 (m, 18H), 0.85 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.65 – 0.56 (m, 12H). **$^{13}\text{C NMR}$** (151 MHz, CDCl_3 , beide Diastereomere): δ [ppm] = 142.1, 142.0, 138.8, 138.8, 138.1, 137.6, 115.0, 115.0, 81.8, 81.7, 70.7, 70.6, 69.8, 69.7, 49.1, 48.9, 45.8, 45.7, 36.4, 35.4, 34.9, 34.8, 28.3, 27.9, 27.4,

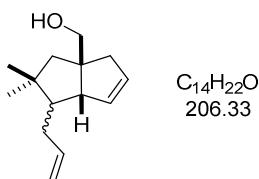
27.2, 21.8, 21.8, 7.0, 7.0, 5.0, 4.9. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2954, 2913, 2877, 1460, 1239, 1072, 1005, 974, 930, 910, 862, 725, 671, 625. **LRMS** (EI): m/z (%) 297 (100), 237 (73), 115 (21), 97 (31), 87 (34). **HRMS** (ESI): m/z berechnet für C₂₀H₃₄NaOSi⁺: 341.2271, gefunden 341.2274.

1-Allyl-2,2-dimethyl-2,3,4,6a-tetrahydropentalen-3a(1H)-carbaldehyd (1-40)



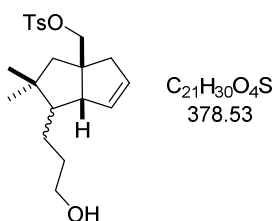
(Tris(2,4-tert-butylphenyl)phosphitgold(I)chlorid (49 mg, 56 μ mol, 5 mol%) und AgSbF₆ (9.6 mg, 28 μ mol, 3 mol%) wurden in Dunkelheit in abs. CH₂Cl₂ (2.0 mL) für 10 Minuten gerührt. Dann wurde die Lösung über Celite[®] filtriert und zu einer Lösung bestehend aus Silylether 1-**39** und *i*-PrOH (95 μ L, 1.2 mmol, 1.1 Äq.) in abs. CH₂Cl₂ (7.5 mL) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend auf Kieselgel gezogen. Säulenchromatographische Reinigung (CH/Et₂O 95:5 \rightarrow 9:1) lieferte den Aldehyden 1-**40** (175 mg, 857 μ mol, 76%, d.r = 5.9:1) als leicht gelbes Öl.

DC: R_f (PE/Et₂O 9:1) = 0.47 [UV] [KMnO₄]. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, *Hauptdiastereomer*): δ [ppm] = 9.60 (s, 1H), 5.84 – 5.71 (m, 1H), 5.70 – 5.65 (m, 1H), 5.55 – 5.49 (m, 1H), 5.06 – 4.98 (m, 1H), 4.97 – 4.89 (m, 1H), 3.08 – 3.00 (m, 1H), 2.94 – 2.90 (m, 1H), 2.20 – 2.12 (m, 2H), 2.05 – 1.90 (m, 1H), 1.88 – 1.79 (m, 1H), 1.75 – 1.61 (m, 2H), 0.97 (s, 3H), 0.80 (s, 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃, *Hauptdiastereomer*): δ [ppm] = 203.1, 138.4, 130.4, 130.2, 115.2, 66.7, 61.0, 47.2, 43.6, 42.7, 39.2, 33.8, 24.7, 23.3.

1-Allyl-2,2-dimethyl-2,3,4,6a-tetrahydropentalen-3a(1H)-yl)methanol (1-41)

Der Aldehyd 1-**40** (151 mg, 739 μmol , 1 Äq.) wurde in abs. MeOH (1.8 mL) gelöst und die Lösung auf 0 °C gekühlt. Danach wurde NaBH₄ (21 mg, 0.74 mmol, 1 Äq.) hinzugegeben und die Reaktionslösung 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktion mit HCl-Lösung (1N) abgebrochen, mit EtOAc (4×10 mL) extrahiert, die kombinierte organische Phase mit NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Säulenchromatographische Reinigung (PE/EtOAc 8:2) lieferte den Alkohol 1-**41** (102 mg, 494 μmol , 67%, d.r = 5.9:1) als farbloses Öl.

DC: R_f (PE/EtOAc 8:2) = 0.27 [UV] [KMnO₄]. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, *Hauptdiastereomer*): δ [ppm] = 5.84 – 5.70 (m, 1H), 5.67 – 5.62 (m, 1H), 5.57 – 5.52 (m, 1H), 5.02 – 4.95 (m, 1H), 4.94 – 4.88 (m, 1H), 3.55 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.50 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 2.56 – 2.41 (m, 2H), 2.18 – 2.08 (m, 2H), 1.85 – 1.72 (m, 1H), 1.66 (dd, *J* = 11.8, 5.6 Hz, 1H), 1.62 – 1.50 (m, 1H), 1.48 – 1.37 (m, 2H), 0.92 (s, 3H), 0.84 (s, 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃, *Hauptdiastereomer*): δ [ppm] = 139.0, 131.7, 130.4, 114.8, 71.5, 65.5, 51.8, 46.8, 45.7, 43.2, 41.8, 33.9, 25.0, 23.9.

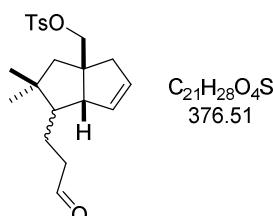
1-(3-Hydroxypropyl)-2,2-dimethyl-2,3,4,6a-tetrahydropentalen-3a(1H)-yl)-methyl-4-methylbenzolsulfonat (1-43)

Der Alkohol 1-**41** (90 mg, 0.44 μmol , 1 Äq.) wurde in CHCl₃ (2.2 mL) gelöst und die Lösung auf 0 °C abgekühlt. Danach erfolgte die Zugabe von DMAP (133 mg, 1.09 mmol, 2.5 Äq.) und TsCl (125 mg, 654 μmol , 1.5 Äq.) und die Reaktionslösung wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Lösung eingengt und der Rückstand

säulenchromatographisch (PE/Et₂O 8:2 → 7:3) gereinigt. Das Tosylat 1-**42** (157 mg, 435 μmol, quant., d.r. = 6.0:1) wurde als farbloses Öl erhalten. Das Tosylat (50.0 mg, 138 μmol, 1 Äq.) wurde in abs. THF (2.8 mL) vorgelegt und eine 9-BBN-Lösung (333 μL, 166 μmol, 0.5M in THF, 1.2 Äq.) langsam bei 0 °C hinzuge tropft. Anschließend wurde die Reaktionslösung 24 h bei Raumtemperatur gerührt, ehe sie auf 0 °C abgekühlt und NaOH (280 μL, 0.5N) und H₂O₂ (300 μL, 35%ig) hinzugegeben wurde. Die Lösung wurde für 4 h bei Raumtemperatur gerührt und dann Wasser und EtOAc hinzugegeben. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3×10 mL) extrahiert, die kombinierte organische Phase mit NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde *via* Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH/EtOAc 7:3) gereinigt. Der Alkohol 1-**43** (22 mg, 58 μmol, 42% über zwei Stufen, d.r. = 7.6:1) wurde als farbloses Öl erhalten.

DC: R_f (PE/EtOAc 1:1) = 0.32 [CAM]. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.85 – 7.69 (m, 2H), 7.38 – 7.29 (m, 3H), 5.62 – 5.40 (m, 2H), 3.90 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 3.60 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.44 (s, 4H), 2.40 – 2.33 (m, 2H), 2.18 – 2.06 (m, 1H), 1.72 – 1.63 (m, 1H), 1.61 – 1.50 (m, 1H), 1.62 – 1.30 (m, 4H), 0.85 (s, 3H), 0.73 (s, 3H). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3374, 3051, 2934, 2867, 1598, 1456, 1356, 1307, 1292, 1266, 1188, 1174, 1097, 1054, 1019, 948, 884, 834, 812, 777, 735, 703, 668, 571, 553, 520. **LRMS** (ESI): *m/z* 396 [M+NH₄⁺]. **HRMS** (ESI): *m/z* berechnet für C₂₁H₃₀NaO₄S⁺: 401.1757, gefunden 401.1759.

2,2-Dimethyl-1-(3-oxopropyl)-2,3,4,6a-tetrahydropentalen-3a(1*H*)-yl)methyl-4-methylbenzolsulfonat (1-44)

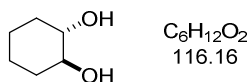


Der Alkohol 1-**43** (20 mg, 53 μmol, 1 Äq.) wurde in DMSO (100 μL) gelöst. Anschließend wurde IBX (22 mg, 79 μmol, 1.5 Äq.) hinzugegeben und die Reaktionsmischung 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde mit CH₂Cl₂ verdünnt für weitere

15 Minuten gerührt. Der in der Zeit ausfallende farblose Feststoff wurde abfiltriert und mit CH_2Cl_2 (2×5 mL) nachgewaschen. Das Filtrat wurde mit NaHCO_3 -Lösung (10 mL) gewaschen, die Phasen voneinander getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert (2×5 mL). Die vereinigte organische Phase wurde mit NaCl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH/EtOAc 9:1) gereinigt. Der Aldehyd **1-44** (18 mg, 49 μmol , 92%, d.r. = 7.9:1) wurde als farbloses Öl erhalten.

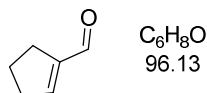
DC: R_f (PE/EtOAc 8:2) = 0.24 [CAM]. **$^1\text{H NMR}$** (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 9.74 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.81 – 7.61 (m, 2H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.59 – 5.52 (m, 1H), 5.49 – 5.44 (m, 1H), 3.91 – 3.89 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.41 – 2.28 (m, 4H), 2.16 – 2.09 (m, 1H), 1.72 – 1.65 (m, 1H), 1.63 – 1.60 (m, 1H), 1.61 – 1.52 (m, 1H), 1.44 – 1.35 (m, 1H), 1.33 – 1.25 (m, 1H), 0.88 (s, 3H), 0.77 (s, 3H). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2955, 2930, 2868, 1722, 1598, 1456, 1359, 1307, 1292, 1188, 1176, 1097, 1020, 954, 885, 837, 815, 779, 705, 669, 568, 555. **HRMS** (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{NaO}_4\text{S}^+$: 399.1601, gefunden 399.1600.

trans-Cyclohexan-1,2-diol (**1-53**)



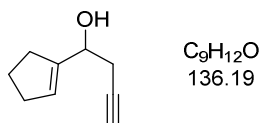
Cyclohexenoxid (5.2 mL, 50 mmol, 1 Äq.) wurde in Wasser (160 mL) vorgelegt und das Reaktionsgemisch für 12 h bei 100 °C gerührt. Danach wurde die Lösung über Celite® filtriert, die wässrige Phase mit EtOAc (3×100 mL) extrahiert und die vereinigte organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Diol **1-53** (1.2 g, 10 mmol, 21%) als farbloser Feststoff erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 3.37 – 3.30 (m, 2H), 3.24 (s, 2H), 1.97 – 1.92 (m, 2H), 1.72 – 1.60 (m, 2H), 1.30 – 1.18 (m, 4H). **$^{13}\text{C NMR}$** (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 75.9, 33.0, 24.5. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[62]

Cyclopent-1-en-1-carbaldehyd (1-54)

Zu einer Mischung aus $NaIO_4$ (4.8 g, 22 mmol, 1.3 Äq.) in Wasser (43 mL) und Et_2O (26 mL) bei 0 °C wurde portionsweise 1,2-Cyclohexandiol (1-53) (2.0 g, 17 mmol, 1 Äq.) hinzugegeben, die Lösung auf Raumtemperatur erwärmt und für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde eine KOH-Lösung (4.8 mL, 17 mmol, 20%ig, 1 Äq.) hinzugegeben und die Lösung für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit Et_2O (2×50 mL) extrahiert. Die kombinierte organische Phase wurde mit Wasser und NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel *via* Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE/ Et_2O 7:3) gereinigt. Der Aldehyd 1-54 wurde als gelbe Flüssigkeit (1.8 g, 12 mmol, 68%, 62%ig in Et_2O) erhalten.

DC: R_f (PE/ Et_2O 7:3) = 0.58 [$KMnO_4$]. **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 9.78 (s, 1H), 6.98 – 6.64 (m, 1H), 2.64 – 2.56 (m, 2H), 2.55 – 2.48 (m, 2H), 1.99 (p, J = 7.7 Hz, 2H). **^{13}C NMR** (101 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 189.9, 153.1, 148.1, 33.8, 28.5, 23.1. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[63]

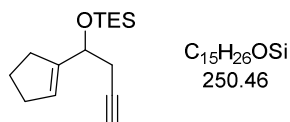
1-(Cyclopent-1-en-1-yl)but-3-in-1-ol (1-55)

Nach **A1** wurde ausgehend von Aldehyd 1-54 (2.9 g, 19 mmol, 62%ig in Et_2O) der Alkohol 1-55 (1.0 g, 7.6 mmol, 41%) nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/ $EtOAc$ 9:1) als farblose Flüssigkeit erhalten.

DC: R_f (PE/ Et_2O 8:2) = 0.32 [UV] [CAM]. **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 5.71 – 5.67 (m, 1H), 4.41 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 2.59 – 2.43 (m, 2H), 2.39 – 2.29 (m, 4H), 2.05 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.97 – 1.84 (m, 2H). **^{13}C NMR** (101 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 145.2, 126.6, 80.9, 70.9, 69.4, 32.4, 31.7, 26.5, 23.5. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3374,

3294, 2949, 2933, 2915, 2895, 2847, 1424, 1393, 1296, 1268, 1240, 1208, 1045, 1025, 952, 848, 822, 726, 627, 542. **LRMS** (EI): m/z (%) 117 (16), 97 (100), 77 (20), 79 (33), 67 (37). **HRMS** (ESI): m/z berechnet für $C_9H_{12}NaO^+$: 159.0780, gefunden 159.0780.

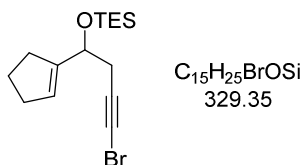
((1-(Cyclopent-1-en-1-yl)but-3-in-1-yl)oxy)triethylsilan (1-56)



Nach **A2** wurde ausgehend von Alkohol 1-**55** (1.0 g, 7.3 mmol) und TESCl (1.6 mL, 9.6 mmol, 1.3 Äq.) der Silylether 1-**56** (1.8 g, 7.4 mmol, quant.) als gelbe Flüssigkeit erhalten.

DC: R_f (PE/Et₂O 99:1) = 0.52 [KMnO₄]. **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.71 – 5.45 (m, 1H), 4.44 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 2.45 – 2.39 (m, 2H), 2.38 – 2.23 (m, 4H), 1.95 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 1.93 – 1.81 (m, 2H), 0.95 (t, J = 8.0 Hz, 9H), 0.65 – 0.56 (m, 6H). **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 146.0, 126.5, 81.9, 70.6, 69.8, 32.3, 30.9, 27.3, 23.5, 7.0, 5.0. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3314, 2953, 2912, 2876, 2848, 1459, 1415, 1238, 1071, 1005, 962, 931, 834, 725, 670, 624, 548, 531. **LRMS** (EI): m/z (%) 211 (100), 115 (32), 103 (41), 87 (30), 75 (37). **HRMS** (ESI): m/z berechnet für $C_{15}H_{26}NaOSi^+$: 273.1645, gefunden 273.1652.

((4-Brom-1-(cyclopent-1-en-1-yl)but-3-in-1-yl)oxy)triethylsilan (1-57)

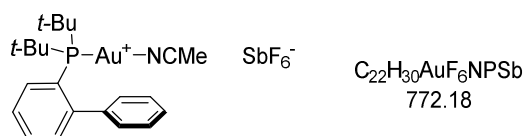


Nach **A3** wurde ausgehend vom terminalen Alkin 1-**56** (0.5 g, 2 mmol) das Bromid 1-**57** (468 mg, 1.42 mmol, 71%) als schwach gelbe Flüssigkeit erhalten.

DC: R_f (PE/Et₂O 99:1) = 0.57 [KMnO₄]. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.66 – 5.53 (m, 1H), 4.43 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 2.42 (dd, J = 6.5, 4.2 Hz, 2H), 2.35 – 2.20 (m, 4H), 1.93 – 1.81 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.9 Hz, 9H), 0.66 – 0.56 (m, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 146.0, 126.4, 78.0, 70.6, 39.4, 32.3, 30.9, 28.5, 23.5, 6.9, 5.0. IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2953, 2911, 2876, 2848, 1459, 1414, 1238, 1076, 1005, 974, 954, 926, 839, 724, 672, 539. LRMS (EI): m/z (%) 299 (7), 212 (18), 211 (100), 115 (38), 87 (30), 75 (19). HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{BrNaOSi}^+$: 351.0750, gefunden 351.0751.

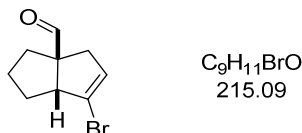
JohnPhosAu(MeCN)SbF₆^[66] (1-59)



Nach **A4** wurde ausgehend von Chlor[(1,1'-biphenyl-2-yl)di-*tert*-butylphosphin]gold(I) und AgSbF_6 (64.7 mg, 188 μmol , 1 Äq.) der Goldkatalysator **1-59** (138 mg, 178 μmol , 96%) nach dem Trocknen im Hochvakuum als farbloser Feststoff erhalten.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.90 – 7.82 (m, 1H), 7.61 – 7.50 (m, 5H), 7.35 – 7.29 (m, 1H), 7.20 – 7.13 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.39 (s, 9H). ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 57.2. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 149.3 (d, J = 11.4 Hz), 142.5 (d, J = 7.2 Hz), 133.5 (d, J = 7.5 Hz), 133.1 (d, J = 4.0 Hz), 131.6 (d, J = 2.5 Hz), 129.6, 129.4, 128.2, 127.7 (d, J = 7.8 Hz), 119.0, 38.3 (d, J = 27.1 Hz), 31.0 (d, J = 6.2 Hz), 2.47. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[207]

6-Brom-2,3,4,6a-tetrahydropentalen-3a(1H)-carbaldehyd (1-60)

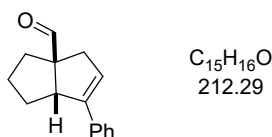


Nach **A5** wurde ausgehend von Alkinbromid **1-57** der Aldehyd **1-60** (10.4 mg, 48.2 μmol , 79%) als gelbe Flüssigkeit erhalten.

DC: R_f (PE/ Et_2O 95:5) = 0.21 [KMnO_4]. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 9.59 (s, 1H), 5.94 – 5.58 (m, 1H), 3.38 – 3.31 (m, 1H), 3.00 (ddd, J = 17.1, 2.6, 1.4 Hz, 1H),

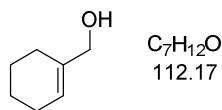
2.14 – 2.06 (m, 2H), 1.93 – 1.84 (m, 1H), 1.80 – 1.57 (m, 4H). ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 201.5, 129.5, 122.5, 63.5, 58.2, 39.8, 36.7, 31.1, 25.3. IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2956, 2927, 2868, 2854, 2703, 1723, 1627, 1449, 1279, 1258, 1110, 1028, 996, 866, 814, 792, 698. LRMS (EI): m/z (%) 214 (1), 135 (100), 107 (53), 91 (46), 79 (67), 77 (54). HRMS (FDMS): m/z berechnet für $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{BrO}^+$: 213.9993, gefunden 213.9995.

6-Phenyl-2,3,4,6a-tetrahydropentalen-3a(1H)-carbaldehyd (1-61)



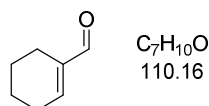
Das Bromid 1-**60** (17 mg, 79 μmol , 1 $\text{\AA}q.$) wurde in einem entgasten Toluol/Wasser-Gemisch (9:1, 0.8 mL) vorgelegt und Phenylboronsäure (24.0 mg, 198 μmol , 2.5 $\text{\AA}q.$) Cs_2CO_3 (31 mg, 95 μmol , 1.2 $\text{\AA}q.$), und $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (9.1 mg, 7.9 μmol , 10 mol%) hinzugeben. Die Reaktionslösung wurde zunächst 2 h bei 50 °C, dann für 16 h bei 80 °C gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abgekühlt und Wasser und EtOAc (10 mL) hinzugegeben. Die Lösung wurde mit EtOAc (3×5 mL) extrahiert und die kombinierte organische Phase mit NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel *via* Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (CH/EtOAc 95:5) und der Aldehyd 1-**61** (9 mg, 0.04 mmol, 57%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

DC: R_f (PE/EtOAc 9:1) = 0.36 [KMnO_4]. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 9.68 (s, 1H), 7.44 – 7.40 (m, 2H), 7.34 – 7.30 (m, 2H), 7.25 – 7.21 (m, 1H), 6.04 – 5.97 (m, 1H), 3.76 – 3.72 (m, 1H), 3.18 (ddd, J = 18.1, 2.8, 1.1 Hz, 1H), 2.33 (dt, J = 18.1, 2.7 Hz, 1H), 2.19 – 2.12 (m, 1H), 1.98 – 1.92 (m, 1H), 1.76 – 1.59 (m, 4H). ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 203.0, 143.7, 135.5, 128.5, 127.4, 126.4, 124.0, 64.2, 53.6, 40.4, 36.1, 32.5, 26.3. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[33]

Cyclohex-1-en-1-ylmethanol (E2)

Cyclohex-1-en-1-carbonsäure (1.60 g, 12.7 mmol, 1 Äq.) wurde in abs. Et₂O (32 mL) unter Argon-Atmosphäre vorgelegt. Bei 0 °C wurde innerhalb von zehn Minuten LAH (535 mg, 14.1 mmol, 1.1 Äq.) hinzugegeben. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und für 14 h bei Raumtemperatur gerührt. Durch die Zugabe von Wasser wurde die Reaktion beendet, die Phasen getrennt und die organische Phase mit NaCl-Lösung gewaschen. Anschließendes Trocknen über Na₂SO₄, Filtration und Einengen am Rotationsverdampfer lieferte den Alkohol **E2** (934 mg, 8.33 mmol, 66%) ohne weitere Aufreinigungsschritte als farblose Flüssigkeit.

DC: R_f (PE/EtOAc 8:2) = 0.34 [CAM] [KMnO₄]. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.72 – 5.68 (m, 1H), 4.00 (s, 2H), 2.08 – 2.00 (m, 4H), 1.70 – 1.57 (m, 4H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 137.6, 123.0, 67.7, 25.8, 25.6, 22.5, 22.4. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[208]

Cyclohex-1-en-1-carbaldehyd (E3)

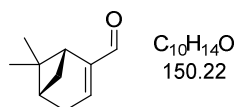
Cyclohex-1-en-1-ylmethanol (**E2**) (880 mg, 7.85 mmol, 1 Äq.) wurde in Aceton (100 mL) unter N₂-Atmosphäre vorgelegt. Nach der Zugabe von Mangan(IV)oxid (16.1 g, 157 mmol, 85%ig, 20 Äq.) wurde die Reaktionslösung für 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde über Celite[®] filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH/EtOAc 9:1) gereinigt und der Aldehyd **E3** (401 mg, 3.64 mmol, 46 %) als gelbe Flüssigkeit erhalten.

DC: R_f (PE/EtOAc 9:1) = 0.29 [KMnO₄]. **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 9.43 (s, 1H), 6.83 – 6.81 (m, 1H), 2.38 – 2.33 (m, 2H), 2.25 – 2.21 (m, 2H), 1.73 – 1.65 (m,

4H). ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 194.3, 151.4, 141.7, 26.5, 22.0, 21.3, 21.3.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[209]

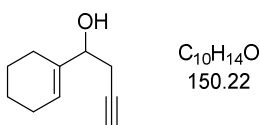
(1*R*,5*S*)-6,6-Dimethylbicyclo[3.1.1]hept-2-en-2-carbaldehyd (E5)



Myrtenol (2.01 g, 13.2 mmol, 1 Äq.) wurde in Aceton (150 mL) unter N_2 -Atmosphäre vorgelegt. Nach der Zugabe von Mangan(IV)oxid (26.9 g, 263 mmol, 85%ig, 20 Äq.) wurde das Reaktionsgemisch für 62 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde über Celite® filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (CH/EtOAc 9:1) lieferte den Aldehyden **E5** (1.53 g, 10.2 mmol, 77%) als blassgelbe Flüssigkeit.

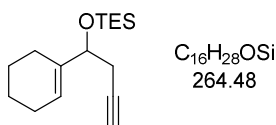
DC: R_f (PE/EtOAc 9:1) = 0.38 [KMnO_4]. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 9.44 (s, 1H), 6.73 – 6.68 (m, 1H), 2.87 (td, J = 5.7, 1.5 Hz, 1H), 2.63 – 2.44 (m, 3H), 2.21 – 2.15 (m, 1H), 1.34 (s, 3H), 1.05 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 0.74 (s, 3H). ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 191.2, 151.6, 147.7, 40.7, 38.1, 37.6, 33.0, 31.1, 25.7, 20.9.

1-(Cyclohex-1-en-1-yl)but-3-in-1-ol (E6)



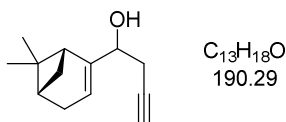
Nach **A1** wurde ausgehend von Aldehyd **E3** (465 mg, 4.22 mmol) nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 9:1) der Alkohol **E6** (454 mg, 3.02 mmol, 72%) als blassgelbe Flüssigkeit erhalten.

DC: R_f (PE/EtOAc 8:2) = 0.36 [KMnO_4]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 5.79 – 5.76 (m, 1H), 4.18–3.15 (m, 1H), 2.48 (dd, J = 6.4 Hz, 2.6 Hz, 2H), 2.06 (t, J = 2.8 Hz, 3H), 2.00 – 1.96 (m, 1H), 1.95 – 1.94 (m, 1H), 1.71 – 1.55 (m, 4H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 138.1, 123.8, 81.1, 74.1, 70.5, 25.9, 24.9, 23.9, 22.5, 22.4. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[33]

((1-(Cyclohex-1-en-1-yl)but-3-in-1-yl)oxy)triethylsilan (**E7**)

Nach **A2** wurde ausgehend von Alkohol **E6** (445 mg, 2.96 mmol, 1 Äq.) und TESCl (563 μ L, 4.44 mmol, 1.5 Äq.) der Silylether **E7** (641 mg, 2.42 mmol, 82%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

DC: R_f (PE/Et₂O 95:5) = 0.66 [KMnO₄]. **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.69 – 5.58 (m, 1H), 4.13 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 2.44 – 2.30 (m, 2H), 2.13 – 2.05 (m, 1H), 2.03 – 1.99 (m, 2H), 1.94 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 1.91 – 1.84 (m, 1H), 1.71 – 1.48 (m, 4H), 0.95 (t, J = 7.9 Hz, 9H), 0.63 – 0.54 (m, 6H). **¹³C NMR** (150 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 138.8, 123.6, 82.1, 75.9, 69.4, 26.8, 24.9, 22.8, 22.6, 22.6, 6.8, 4.8 Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[33]

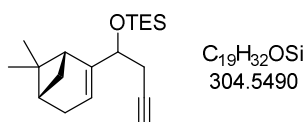
1-((1*R*,5*S*)-6,6-Dimethylbicyclo[3.1.1]hept-2-en-2-yl)but-3-in-1-ol (**E8**)

Nach **A1** wurde ausgehend von Aldehyd **E5** (1.52 g, 10.1 mmol) nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 9:1) der Alkohol **E8** (1.24 g, 6.49 mmol, 64%, d.r. = 2:1) als gelbe Flüssigkeit erhalten.

DC: R_f (PE/EtOAc 8:2) = 0.38 [KMnO₄]. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, *beide Diastereomere*): δ [ppm] = 5.59 – 5.50 (m, 2H), 4.22 – 4.14 (m, 2H), 2.50 – 2.31 (m, 6H), 2.34 – 2.16 (m, 6H), 2.16 – 2.06 (m, 2H), 2.07 – 2.00 (m, 2H), 1.91 – 1.77 (m, 2H), 1.30 (s, 6H), 1.18 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 0.87 – 0.81 (m, 6H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃, *Hauptdiastereomer*): δ [ppm] = 148.4, 118.8, 81.1, 72.6, 70.7, 42.5, 41.1, 38.0, 31.9, 31.2, 26.3, 25.6, 21.5. **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃, *Nebendiastereomer*): δ [ppm] = 148.6, 119.1, 81.1, 72.8, 70.8, 42.1, 41.1, 38.0, 31.9, 31.3, 26.3, 25.7, 21.5. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3392, 3310, 2985, 2912, 2883, 2831, 2120, 1655, 1468, 1430, 1381, 1365, 1332, 1306, 1264, 1220, 1204, 1182, 1158, 1122, 1099, 1033, 965, 950, 886, 855, 805, 763, 707, 624, 575, 558,

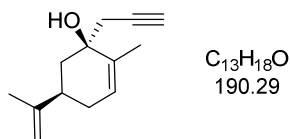
504, 462, 432. **LRMS** (EI): m/z (%) 120 (55), 107 (100), 91 (61), 79 (77), 77 (59), 53.
HRMS (ESI): m/z berechnet für $C_{13}H_{18}NaO^+$: 213.1250, gefunden 213.1255.

((1-((1*R*,5*S*)-6,6-Dimethylbicyclo[3.1.1]hept-2-en-2-yl)but-3-in-1-yl)oxy)triethylsilan (E9)



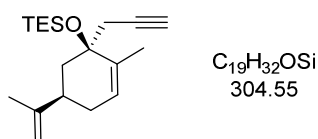
Nach **A2** wurde ausgehend von Alkohol **E8** (600 mg, 3.15 mmol) und TESCl (794 μ L, 4.73 mmol, 1.5 Äq.) der Silylether **E9** (874 mg, 2.78 mmol, 91%, d.r. = 2:1) als schwach gelbe Flüssigkeit erhalten.

DC: R_f (PE/Et₂OAc 95:5) = 0.55 [KMnO₄]. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, beide Diastereomere): δ [ppm] = 5.53 – 5.40 (m, 2H), 4.24 – 4.10 (m, 2H), 2.43 – 2.16 (m, 12H), 2.11 – 2.03 (m, 2H), 1.97 – 1.90 (m, 2H), 1.28 (s, 6H), 1.16 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 0.99 – 0.92 (m, 18H), 0.86 – 0.81 (m, 6H), 0.67 – 0.56 (m, 12H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃, Hauptdiastereomer): δ [ppm] = 149.1, 117.8, 82.2, 73.8, 69.7, 42.4, 41.3, 38.1, 32.1, 31.2, 26.9, 26.4, 21.6, 7.1, 5.1. **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃, Nebendiastereomer): δ [ppm] = 149.5, 118.3, 82.3, 74.1, 69.8, 41.6, 41.1, 37.8, 31.9, 31.3, 27.0, 26.4, 21.7, 7.0, 5.0. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3313, 2986, 2951, 2912, 2876, 2832, 2122, 1655, 1465, 1429, 1414, 1380, 1364.89, 1331, 1238, 1180, 1158, 1124, 1084, 1072, 1055, 1005, 971, 925, 886, 850, 836, 815, 789, 763, 724.59, 671, 633, 622, 559, 496, 437. **LRMS** (EI): m/z (%) 265 (100), 234 (66), 115 (73), 87 (71), 59 (39). **HRMS** (ESI): m/z berechnet für $C_{19}H_{32}NaOSi^+$: 327.2115, gefunden 327.2121.

(1*S*,5*R*)-2-Methyl-5-(prop-1-en-2-yl)-1-(prop-2-in-1-yl)cyclohex-2-en-1-ol
(E10)

Nach **A1** wurde ausgehend von (*R*)-Carvon (1.5 g, 10 mmol) nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 9:1) der Alkohol **E10** (1.7 g, 9.1 mmol, 91%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

DC: R_f (PE/EtOAc 8:2) = 0.38 [$KMnO_4$]. **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 5.54 – 5.49 (m, 1H), 4.77 – 4.74 (m, 2H), 2.67 (ddd, $J = 16.9, 2.6, 1.4$ Hz, 1H), 2.46 (dd, $J = 16.9, 2.7$ Hz, 1H), 2.39 – 2.24 (m, 2H), 2.17 – 2.10 (m, 1H), 2.09 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H), 2.08 (s, 1H), 2.02 – 1.92 (m, 1H), 1.78 – 1.73 (m, 6H), 1.65 – 1.57 (m, 1H). **^{13}C NMR** (101 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 148.8, 136.6, 125.1, 109.4, 80.4, 72.9, 71.9, 40.6, 39.6, 31.1, 29.5, 20.9, 17.0. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[210]

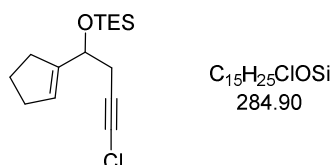
Triethyl-(((1*S*,5*R*)-2-methyl-5-(prop-1-en-2-yl)-1-(prop-2-in-1-yl)cyclohex-2-en-1-yl)oxy)silan (E11)

Nach **A2** wurde ausgehend von Alkohol **E10** (300 mg, 1.58 mmol) und $TESCl$ (396 μL , 2.36 mmol, 1.5 Äq.) der Silylether **E11** (409 mg, 1.34 mmol, 85%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

DC: R_f (PE/ Et_2O 99:1) = 0.33 [$KMnO_4$]. **1H NMR** (600 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 5.43 – 5.40 (m, 1H), 4.78 – 4.72 (m, 2H), 2.62 (ddd, $J = 16.8, 2.7, 1.4$ Hz, 1H), 2.47 – 2.35 (m, 3H), 2.11 – 2.04 (m, 1H), 2.00 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H), 1.95 – 1.87 (m, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.71 (dt, $J = 2.8, 1.5$ Hz, 3H), 1.63 (ddd, $J = 13.1, 12.1, 1.4$ Hz, 1H), 0.96 (t, $J = 8.0$ Hz, 9H), 0.67 – 0.58 (m, 6H). **^{13}C NMR** (151 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 149.1, 138.7, 123.3, 109.0,

81.7, 76.2, 70.9, 41.3, 40.1, 31.4, 31.2, 20.9, 17.4, 7.3, 6.9. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3312, 2952, 2914, 2876, 1645, 1450, 1418, 1376, 1290, 1238, 1180, 1090, 1050, 1004, 989, 949, 889, 854, 806, 788, 722, 673, 622, 597, 537. **LRMS** (EI): m/z (%) 304 (1), 275 (25), 265 (100), 223 (10), 115 (21), 87 (24). **HRMS** (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{NaOSi}^+$: 327.2115, gefunden 327.2118.

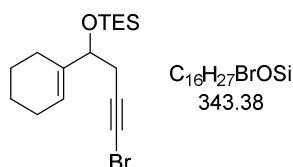
((4-Chlor-1-(cyclopent-1-en-1-yl)but-3-in-1-yl)oxy)triethylsilan (E12)



Nach **A6** wurde ausgehend vom terminalen Alkin **1-56** (200 mg, 799 μmol , 1 Äq.) das Chlorid **E12** (196 mg, 688 μmol , 86%) als schwach gelbes Öl erhalten.

DC: R_f (PE/EtOAc 99:1) = 0.62 [KMnO_4]. **$^1\text{H NMR}$** (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 5.73 – 5.43 (m, 1H), 4.41 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 2.41 – 2.36 (m, 2H), 2.34 – 2.29 (m, 3H), 2.28 – 2.21 (m, 1H), 1.93 – 1.82 (m, 2H), 0.95 (t, J = 8.0 Hz, 9H), 0.63 – 0.58 (m, 6H). **$^{13}\text{C NMR}$** (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 146.0, 126.4, 70.6, 67.4, 58.6, 32.3, 30.9, 27.6, 23.5, 6.9, 5.0. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2953, 2912, 2876, 2849, 1459, 1414, 1238, 1071, 1005, 974, 955, 927, 842, 724, 672. **LRMS** (EI): m/z (%) 255 (8), 211 (100), 115 (39), 87 (27), 75 (21). **HRMS** (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{ClNaOSi}^+$: 307.1255, gefunden 307.1261.

((4-Brom-1-(cyclohex-1-en-1-yl)but-3-in-1-yl)oxy)triethylsilan (E13)

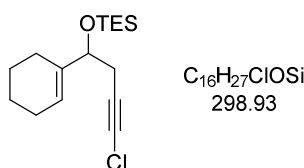


Das Alkin **E7** (250 mg, 945 μmol , 1 Äq.) wurde in DMF (16 mL) vorgelegt. Unter Lichtausschluss wurden NBS (219 mg, 1.17 mmol, 1.3 Äq.) und AgNO_3 (209 mg, 1.17 mmol, 1.3 Äq.) hinzugegeben und 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von Wasser beendet und mit Et_2O (3×20 mL) extrahiert. Die kombinierten organischen Phasen wurden mit NaCl-Lösung

gewaschen und anschließend über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Filtration, Einengen und Säulenchromatographie (CH/Et₂O 99:1) wurde das Alkinbromid **E13** (65 mg, 19 μmol , 20%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

DC: $R_f(\text{PE}/\text{Et}_2\text{O } 99:1) = 0.57$ [KMnO_4]. **¹H NMR** (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 5.67 – 5.65 (m, 1H), 4.16 – 4.14 (m, 1H), 2.46 – 2.36 (m, 2H), 2.13 – 2.01 (m, 3H), 1.92 – 1.83 (m, 1H), 1.72 – 1.51 (m, 4H), 0.98 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H), 0.62 (q, $J = 7.9$ Hz, 6H). **¹³C NMR** (150 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 139.0, 123.6, 78.4, 75.9, 39.1, 28.3, 25.1, 23.1, 22.8, 22.7, 6.9, 5.0. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2951, 2933, 2875, 2837, 1743, 1668, 1639, 1458, 1437, 1413, 1378, 1341, 1298.54, 1268, 1237, 1189, 1136, 1086, 1069, 1004, 973, 932, 906, 859, 818, 799, 784, 724, 672, 562, 540, 503, 466, 443. **LRMS** (EI): m/z (%) 226 (21), 225 (100), 115 (26), 87 (27), 59 (13). **HRMS** (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{BrNaOSi}^+$: 365.0907, gefunden 365.0906.

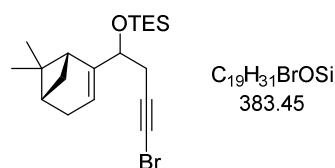
((4-Chlor-1-(cyclohex-1-en-1-yl)but-3-in-1-yl)oxy)triethylsilan (E14)



Nach **A6** wurde ausgehend vom terminalen Alkin **E7** (250 mg, 945 μmol) das Chlorid **E14** (239 mg, 800 μmol , 85%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

DC: $R_f(\text{PE}/\text{Et}_2\text{O } 99:1) = 0.60$ [KMnO_4]. **¹H NMR** (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 5.66 – 5.60 (m, 1H), 4.10 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 2.44 – 2.28 (m, 2H), 2.12 – 2.04 (m, 1H), 2.01 (tt, $J = 5.5, 3.0$ Hz, 2H), 1.89 – 1.81 (m, 1H), 1.71 – 1.48 (m, 4H), 0.95 (t, $J = 8.0$ Hz, 9H), 0.66 – 0.54 (m, 6H). **¹³C NMR** (150 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 139.0, 123.7, 76.0, 67.7, 58.4, 27.3, 25.1, 23.0, 22.8, 22.7, 6.9, 4.9. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2952, 2933, 2913, 2876, 2837, 2245, 1668, 1458, 1437, 1413, 1378, 1343, 1298, 1268, 1237, 1189, 1137, 1090, 1066, 1004, 974, 932, 906, 860, 819, 800, 787, 724, 672, 613, 543, 510, 477, 455. **LRMS** (EI): m/z (%) 226 (21), 225 (100), 115 (30), 87 (29), 75 (16). **HRMS** (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{ClNaOSi}^+$: 321.1412, gefunden 321.1420.

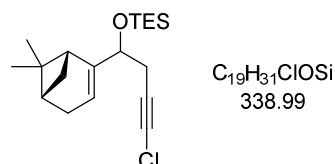
((4-Brom-1-((1*R*,5*S*)-6,6-dimethylbicyclo[3.1.1]hept-2-en-2-yl)but-3-in-1-yl)oxy)triethylsilan (**E15**)



Nach **A3** wurde ausgehend vom terminalen Alkin **E9** (330 mg, 1.08 μ mol) das Bromid **E15** (319 mg, 832 μ mol, 77%, d.r. = 2:1) als schwach gelbe Flüssigkeit erhalten.

DC: R_f (PE/Et₂O 99:1) = 0.52 [KMnO₄]. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, beide Diastereomere): δ [ppm] = 5.53 – 5.39 (m, 2H), 4.21 – 4.10 (m, 2H), 2.43 – 2.14 (m, 12H), 2.10 – 2.03 (m, 2H), 1.28 (s, 6H), 1.18 – 1.11 (m, 2H), 1.02 – 0.91 (m, 18H), 0.85 – 0.79 (m, 6H), 0.67 – 0.55 (m, 12H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃, Hauptdiastereomer): δ [ppm] = 149.2, 117.7, 78.3, 73.6, 42.6, 41.2, 39.3, 38.1, 32.1, 31.2, 28.2, 26.4, 21.5, 7.0, 5.1. **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃, Nebendiastereomer): δ [ppm] = 149.5, 118.4, 78.3, 74.0, 41.6, 41.1, 39.3, 37.8, 31.9, 31.3, 28.2, 26.4, 21.6, 7.0, 5.0. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2986, 2951, 2911, 2875, 2832, 2222, 1655, 1459, 1429, 1413, 1382, 1364, 1331, 1264, 1238, 1179, 1158, 1124, 1084, 1053, 1004, 968, 922, 886, 854, 837, 793, 761, 724, 676, 640.69, 607, 572, 476. **LRMS** (EI): m/z (%) 331 (29), 303 (39), 115 (87), 87 (100), 59 (57). **HRMS** (ESI): m/z berechnet für C₁₉H₃₁BrNaOSi⁺: 405.1220, gefunden 405.1223

((4-Chlor-1-((1*R*,5*S*)-6,6-dimethylbicyclo[3.1.1]hept-2-en-2-yl)but-3-in-1-yl)oxy)triethylsilan (**E16**)

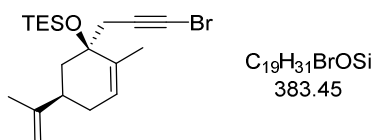


Nach **A6** wurde ausgehend vom terminalen Alkin **E9** (300 mg, 985 μ mol) das Chlorid **E16** (138 mg, 407 μ mol, 41%, d.r. = 2:1) als farblose Flüssigkeit erhalten.

DC: R_f (PE/Et₂O 99:1) = 0.62 [KMnO₄]. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.51 – 5.39 (m, 2H), 4.21 – 4.09 (m, 2H), 2.44 – 2.35 (m, 2H), 2.31 – 2.13 (m, 10H), 2.11 – 2.05

(m, 2H), 1.28 (s, 6H), 1.14 (dd, $J = 8.5, 5.1$ Hz, 2H), 0.96 (td, $J = 7.9, 2.7$ Hz, 18H), 0.85 – 0.80 (m, 6H), 0.65 – 0.56 (m, 12H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , *Hauptdiastereomer*): δ [ppm] = 149.2, 117.7, 73.6, 67.6, 58.6, 42.6, 41.2, 38.1, 32.1, 31.2, 27.3, 26.4, 21.6, 7.0, 5.0. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , *Nebendiastereomer*): δ [ppm] = 149.5, 118.4, 74.0, 67.6, 58.6, 41.6, 41.1, 37.8, 31.9, 31.3, 27.3, 26.4, 21.6, 7.0, 5.0. IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2986, 2951, 2912, 2876, 2832, 2245, 1655, 1464, 1430, 1414, 1380, 1364, 1330.88, 1264, 1238, 1180, 1158, 1124, 1071, 1004, 968, 922, 886, 856, 838, 795, 761, 724, 639, 606, 553, 535, 481. LRMS (EI): m/z (%) 269 (38), 265 (22), 115 (100), 87 (99), 59 (56). HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{ClNaOSi}^+$: 361.1725, gefunden 361.1725.

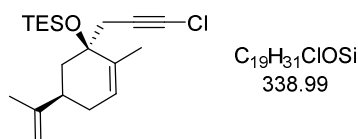
(((1*S*,5*R*)-1-(3-Bromprop-2-in-1-yl)-2-methyl-5-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-2-en-1-yl)oxy)triethylsilan (E17)



Nach **A3** wurde ausgehend vom terminalen Alkin **E11** (632 mg, 2.00 μmol) das Bromid **E17** (632 mg, 1.65 μmol , 83%) als gelbe Flüssigkeit erhalten.

DC: R_f (PE/ Et_2O 99:1) = 0.38 [KMnO_4]. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 5.44 – 5.39 (m, 1H), 4.79 – 4.73 (m, 2H), 2.64 (dd, $J = 16.8, 1.4$ Hz, 1H), 2.44 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 2.40 – 2.29 (m, 2H), 2.11 – 2.04 (m, 1H), 1.95 – 1.87 (m, 1H), 1.78 – 1.74 (m, 3H), 1.71 – 1.68 (m, 3H), 1.66 – 1.60 (m, 1H), 0.97 (t, $J = 8.0$ Hz, 9H), 0.67 – 0.55 (m, 6H). ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 148.9, 138.6, 123.4, 109.1, 77.8, 76.3, 41.3, 40.1, 40.1, 32.4, 31.2, 20.9, 17.4, 7.2, 6.9. IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2954, 2914, 2876, 1645, 1452, 1417, 1377, 1260, 1239, 1179, 1094, 1053, 1016, 970, 890, 855, 805, 741, 726, 674. LRMS (EI): m/z (%) 303 (46), 235 (18), 115 (51), 87 (100). HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{BrNaOSi}^+$: 405.1220, gefunden 405.1217.

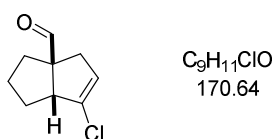
((1*S*,5*R*)-1-(3-Chlorprop-2-in-1-yl)-2-methyl-5-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-2-en-1-yl)oxy)triethylsilan (E18)



Nach **A6** wurde ausgehend vom terminalen Alkin **E11** (456 mg, 1.50 mmol) das Chlorid **E18** (369 mg, 1.09 mmol, 73%) als farbloses Öl erhalten.

DC: R_f (PE/Et₂O 99:1) = 0.56 [KMnO₄]. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.44 – 5.39 (m, 1H), 4.77 – 4.72 (m, 2H), 2.61 (dd, J = 16.7, 1.4 Hz, 1H), 2.40 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 2.37 – 2.26 (m, 2H), 2.13 – 2.03 (m, 1H), 1.95 – 1.85 (m, 1H), 1.77 – 1.75 (m, 3H), 1.71 – 1.68 (m, 3H), 1.67 – 1.58 (m, 1H), 0.97 (t, J = 7.9 Hz, 9H), 0.66 – 0.57 (m, 6H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 149.0, 138.6, 123.4, 109.1, 76.3, 67.2, 59.4, 41.3, 40.2, 31.5, 31.2, 20.8, 17.4, 7.2, 6.9. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2952, 2914, 2876, 1645, 1451, 1419, 1376, 1238, 1179, 1092, 1049, 1004, 987, 969, 942, 889, 855, 806, 722, 673, 595, 536. **LRMS** (EI): m/z (%) 323 (12), 303 (22), 270 (25), 241 (28), 115 (60), 87 (100), 59 (70). **HRMS** (ESI): m/z berechnet für C₁₉H₃₁ClNaOSi⁺: 361.1725, gefunden 361.1734.

6-Chlor-2,3,4,6a-tetrahydropentalen-3a(1*H*)-carbaldehyd (E19)



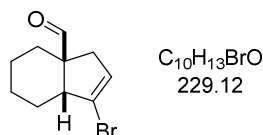
Nach **A5** wurde ausgehend vom Chlorid **E12** (50 mg, 0.18 mmol) das Vinylchlorid **E19** (21 mg, 0.12 mmol, 70%) als schwach gelbe Flüssigkeit erhalten.

DC: R_f (PE/Et₂O 95:5) = 0.24 [KMnO₄]. **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 9.59 (s, 1H), 5.61 – 5.50 (m, 1H), 3.30 – 3.22 (m, 1H), 3.11 – 2.92 (m, 1H), 2.18 – 2.05 (m, 2H), 1.92 – 1.87 (m, 1H), 1.79 – 1.60 (m, 4H). **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 201.6, 132.8, 124.9, 63.3, 56.3, 38.4, 36.7, 30.6, 25.4. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2955, 2927, 2855, 1725, 1465, 1450, 1372, 1243, 1222, 1181, 1109, 1058, 1027, 817, 797.

LRMS (EI): m/z (%) 170 (22), 135 (91), 126 (67), 107 (87), 79 (82), 77 (100).

HRMS (FDMS): m/z berechnet für $C_9H_{11}ClO^+$: 170.0498, gefunden 170.0462.

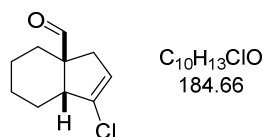
1-Brom-3,4,5,6,7,7a-hexahydro-3aH-inden-3a-carbaldehyd (E20)



Nach **A5** wurde ausgehend vom Bromid **E13** (80 mg, 0.26 mmol) das Vinylbromid **E20** (16 mg, 84 μ mol, 32%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

DC: R_f (PE/EtOAc 9:1) = 0.47 [$KMnO_4$]. **1H NMR** (600 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 9.56 (s, 1H), 5.84 – 5.81 (m, 1H), 3.02 – 2.91 (m, 1H), 2.53 (dt, J = 15.8, 2.4 Hz, 1H), 2.14 (dt, J = 15.8, 2.2 Hz, 1H), 1.86 – 1.60 (m, 3H), 1.54 – 1.32 (m, 5H). **^{13}C NMR** (150 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 203.5, 128.2, 126.3, 56.1, 48.0, 38.6, 28.0, 26.0, 21.8, 21.4. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2929, 2855, 2703, 1720, 1611, 1448, 1284, 1257, 1183, 1129, 1076, 1034, 1000, 972, 945, 902, 849, 800, 759, 731, 698, 686. **LRMS** (EI): m/z (%) 199 (30), 149 (40), 119 (35), 107 (42), 91 (100), 77 (40). **HRMS** (APCI): m/z berechnet für $C_{10}H_{14}BrO^+$: 229.0223, gefunden 229.0201.

1-Chlor-3,4,5,6,7,7a-hexahydro-3aH-inden-3a-carbaldehyd (E21)

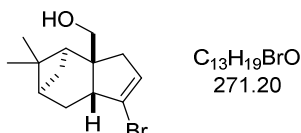


Nach **A5** wurde ausgehend vom Chlorid **E14** (100 mg, 335 μ mol) das Vinylchlorid **E21** (50 mg, 0.27 μ mol, 81%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

DC: R_f (PE/EtOAc 9:1) = 0.43 [$KMnO_4$]. **1H NMR** (600 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 9.56 (s, 1H), 5.71 – 5.50 (m, 1H), 3.00 – 2.93 (m, 1H), 2.56 (dt, J = 15.8, 2.4 Hz, 1H), 2.15 (dt, J = 15.8, 2.3 Hz, 1H), 1.85 – 1.63 (m, 3H), 1.58 – 1.32 (m, 5H). **^{13}C NMR** (150 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 203.6, 136.4, 123.5, 56.0, 46.4, 37.2, 28.1, 25.2, 21.8, 21.5. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2930, 2855, 2702, 1721, 1618, 1448, 1372, 1346, 1309, 1290, 1267, 1209, 1182,

1130, 1108, 1079, 1055, 1039, 1003, 976, 948, 907, 849, 830, 799, 765, 734, 691. **LRMS** (EI): m/z (%) 155 (40), 149 (33), 91 (100), 77 (56), 65 (33). **HRMS** (APCI): m/z berechnet für $C_{10}H_{14}ClO^+$: 185.0728, gefunden 185.0728.

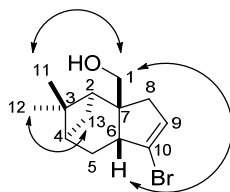
1-Brom-5,5-dimethyl-3,4,5,6,7,7a-hexahydro-3aH-4,6-methaninden-3a-yl)methanol (E22)



Nach **A5** wurde ausgehend vom Bromid **E15** (100 mg, 261 μ mol) das Vinylbromid (Rohausbeute: 40 mg) als gelbe Flüssigkeit erhalten. Aufgrund chromatographischer Trennungsprobleme wurde das Rohprodukt in MeOH (2 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit $NaBH_4$ (4 mg, 0.1 mmol, 0.75 \ddot{A} q.) versetzt. Nach 2 h wurde die Reaktion durch Zugabe von Wasser beendet und die wässrige Phase mit Et_2O (3 \times 5 mL) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH/EtOAc 9:1 \rightarrow 8:2) gereinigt und der Alkohol **E22** (17 mg, 63 μ mol, 24% über zwei Stufen) erhalten.

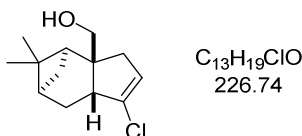
DC: R_f (PE/EtOAc 8:2) = 0.24 [CAM]. **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 5.81 – 5.67 (m, 1H), 3.60 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.57 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 2.67 – 2.56 (m, 1H), 2.47 (ddd, J = 17.1, 2.8, 1.0 Hz, 1H), 2.33 – 2.20 (m, 1H), 2.21 – 2.11 (m, 1H), 2.13 – 2.05 (m, 1H), 2.01 – 1.93 (m, 1H), 1.95 – 1.87 (m, 1H), 1.82 (dt, J = 13.7, 3.7 Hz, 1H), 1.48 (br s, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.04 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 0.96 (s, 3H). **^{13}C NMR** (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 128.9, 127.7, 69.4, 51.5, 47.1, 46.2, 43.1, 39.6, 38.5, 31.3, 27.5, 27.5, 23.8. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3357, 3062, 2984, 2922, 2867, 2359, 2343, 1715, 1628, 1468, 1455, 1383, 1366, 1340, 1308, 1288, 1246, 1215, 1198, 1148, 1124, 1101, 1068, 1040, 990, 965, 927, 908, 883, 849, 800, 789, 746, 667, 600, 563, 526. **LRMS** (EI): m/z (%) 241 (54), 239 (55), 117 (65), 91 (96), 69 (100). **HRMS** (APCI): m/z berechnet für $C_{13}H_{19}BrO^+$: 270.0614, gefunden 270.0614.

Zuordnung NMR-spektroskopischer Signale der Struktur **E22**.



#	¹ H [ppm]	¹³ C [ppm]	#	¹ H [ppm]	¹³ C [ppm]
1	3.60 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H) 3.57 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H)	69.4	8	2.47 (ddd, $J = 17.1, 2.8,$ 1.0 Hz, 1H)	43.1
2	2.01 – 1.93 (m, 1H)	47.1	9	2.13 – 2.05 (m, 1H)	128.9
3	-	38.5	10	-	127.7
4	1.95 – 1.87 (m, 1H)	39.6	11	0.96 (s, 3H)	23.8
5	2.21 – 2.11 (m, 1H) 1.82 (dt, $J = 13.7, 3.7$ Hz, 1H)	31.3	12	1.23 (s, 3H)	27.5
6	2.67 – 2.56 (m, 1H)	46.2	13	2.33 – 2.20 (m, 1H) 1.04 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H)	27.5
7	-	51.5			

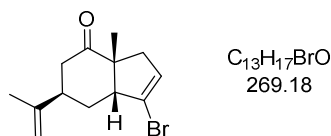
1-Chlor-5,5-dimethyl-3,4,5,6,7,7a-hexahydro-3aH-4,6-methaninden-3-yl)methanol (E23)



Nach **A5** wurde ausgehend vom Chlorid **E16** (60 mg, 0.18 mmol) das Vinylchlorid (Rohausbeute: 47 mg) als gelbe Flüssigkeit erhalten. Aufgrund chromatographischer Trennungprobleme wurde das Rohprodukt in MeOH (2 mL) gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit NaBH₄ (5.9 mg, 0.16 mmol, 0.75 Äq.) versetzt. Nach 2 h wurde die Reaktion durch Zugabe von Wasser beendet und die wässrige Phase mit Et₂O (3×5 mL) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH/EtOAc 9:1 → 8:2) gereinigt und der Alkohol **E23** (12 mg, 53 μmol, 30% über zwei Stufen) erhalten.

DC: R_f (PE/EtOAc 8:2) = 0.28 [CAM]. **$^1\text{H NMR}$** (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 5.66 – 5.40 (m, 1H), 3.61 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 3.57 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 2.59 – 2.52 (m, 1H), 2.52 – 2.45 (m, 1H), 2.28 – 2.20 (m, 1H), 2.16 – 2.13 (m, 1H), 2.13 – 2.11 (m, 1H), 1.98 – 1.94 (m, 1H), 1.93 – 1.89 (m, 1H), 1.85 (dt, $J = 13.7, 3.6$ Hz, 1H), 1.44 (br s, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.06 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 0.96 (s, 3H). **$^{13}\text{C NMR}$** (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 137.4, 124.5, 69.5, 51.2, 47.1, 44.4, 41.9, 39.6, 38.4, 30.5, 27.5, 27.4, 23.8. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3342, 3064, 2985, 2921, 2868, 2359, 1635, 1469, 1455, 1383, 1366, 1310, 1291.30, 1277, 1248, 1231, 1215, 1199, 1148, 1123, 1103, 1075, 1050, 1032, 992, 966, 954, 930, 913, 885, 852, 796, 750, 662, 606. **LRMS** (EI): m/z (%) 195 (80), 129 (47), 115 (49), 103 (30), 91 (100), 77 (55) 69 (94). **HRMS** (APCI): m/z berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{ClO}^+$: 226.1119, gefunden 226.1123.

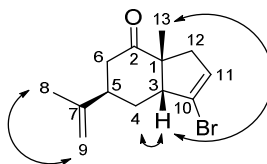
(3a*R*,6*R*,7a*R*)-1-Brom-3a-methyl-6-(prop-1-en-2-yl)-3,3a,5,6,7,7a-hexahydro-4*H*-inden-4-on (E24)



Nach **A5** wurde ausgehend vom Bromid **E17** (77 mg, 0.20 mmol) das Vinylbromid **E24** (33 mg, 0.12 mmol, 61%) als schwach gelbe Flüssigkeit erhalten.

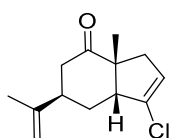
DC: R_f (PE/EtOAc 8:2) = 0.15 [KMnO_4]. **$^1\text{H NMR}$** (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 5.95 – 5.91 (m, 1H), 4.81 – 4.78 (m, 1H), 4.72 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 3.03 (dt, $J = 16.0, 2.5$ Hz, 1H), 2.97 – 2.93 (m, 1H), 2.48 – 2.42 (m, 1H), 2.37 – 2.32 (m, 1H), 2.32 – 2.26 (m, 1H), 2.23 – 2.18 (m, 1H), 2.01 (dt, $J = 16.0, 2.6$ Hz, 1H), 1.78 – 1.75 (m, 3H), 1.74 – 1.68 (m, 1H), 1.29 (s, 3H). **$^{13}\text{C NMR}$** (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 214.2, 147.3, 131.9, 124.1, 110.0, 56.0, 54.0, 43.5, 41.9, 39.2, 29.6, 23.6, 20.9. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2963, 2928, 2870, 2856, 1714, 1647, 1619, 1454, 1415, 1378, 1260, 1170, 1091, 1023, 928, 892, 866, 798. **LRMS** (EI): m/z (%) 269 (20), 189 (55), 147 (53), 121 (36), 105 (30), 91 (69), 77 (100). **HRMS** (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{BrO}^+$: 269.0536, gefunden 269.0536.

Zuordnung NMR-spektroskopischer Signale der Struktur **E24**.



#	^1H [ppm]	^{13}C [ppm]	#	^1H [ppm]	^{13}C [ppm]
1	-	54.0	8	1.78 – 1.75 (m, 3H)	20.9
2	-	214.2	9	4.81 – 4.78 (m, 1H)	110.0
3	2.97 – 2.93 (m, 1H)	56.0	10	4.81 – 4.78 (m, 1H)	124.1
4	2.23 – 2.18 (m, 1H)	29.6	11	5.95 – 5.91 (m, 1H)	131.9
5	1.74 – 1.68 (m, 1H)	39.2	12	2.01 (dt, $J = 16.0, 2.6$ Hz, 1H), 3.03 (dt, $J = 16.0, 2.5$ Hz, 1H)	41.9
6	2.32 – 2.26 (m, 1H)	43.5	13	1.29 (s, 3H)	23.6
7	2.37 – 2.32 (m, 1H)	147.3			
	2.48 – 2.42 (m, 1H)				

(3*aR*,6*R*,7*aR*)-1-Chlor-3*a*-methyl-6-(prop-1-en-2-yl)-3,3*a*,5,6,7,7*a*-hexahydro-4*H*-inden-4-on (**E25**)



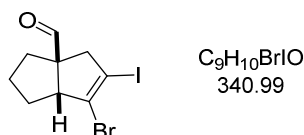
$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{ClO}$
224.73

Nach **A5** wurde ausgehend vom Chlorid **E18** (100 mg, 295 μmol) das Vinylchlorid **E25** (36 mg, 0.16 mmol, 54%) als schwach gelbes Öl erhalten.

DC: R_f (PE/EtOAc 95:5) = 0.12 [KMnO_4]. $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 5.77 – 5.72 (m, 1H), 4.81 – 4.79 (m, 1H), 4.73 – 4.72 (m, 1H), 3.03 (dt, $J = 16.0, 2.5$ Hz, 1H), 2.94 – 2.91 (m, 1H), 2.50 – 2.44 (m, 1H), 2.37 – 2.32 (m, 1H), 2.32 – 2.26 (m, 1H), 2.24 – 2.18 (m, 1H), 2.05 (dt, $J = 16.0, 2.5$ Hz, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.74 – 1.68 (m, 1H), 1.29 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 214.3, 147.3, 133.9, 127.3, 110.0, 54.7, 54.1, 43.6, 40.4, 39.3, 28.8, 23.7, 20.9. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2965, 2925, 1705, 1674, 1645, 1621, 1574, 1454, 1439, 1398, 1373, 1353, 1281, 1217, 1191, 1135, 1113, 1085, 1039,

984, 956, 888, 836, 807, 744. 675. **HRMS** (ESI): m/z berechnet für $C_{13}H_{17}ClNaO^+$: 247.0860, gefunden 247.0855.

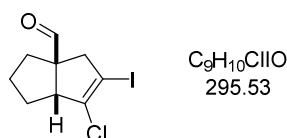
6-Brom-5-iod-2,3,4,6a-tetrahydropentalen-3a(1H)-carbaldehyd (E26)



Nach **A7** wurde ausgehend vom Bromid 1-**60** (20 mg, 61 μ mol) das Dihalogenid **E26** (9.3 mg, 27 μ mol, 45%) als schwach gelbes Öl erhalten.

DC: R_f (PE/EtOAc 95:5) = 0.27 [$KMnO_4$]. **1H NMR** (600 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 9.56 (s, 1H), 3.41 – 3.35 (m, 1H), 3.32 (dd, J = 16.7, 1.2 Hz, 1H), 2.43 (dd, J = 16.8, 3.3 Hz, 1H), 2.16 – 2.10 (m, 1H), 1.96 – 1.89 (m, 1H), 1.81 – 1.72 (m, 2H), 1.72 – 1.64 (m, 2H). **^{13}C NMR** (151 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 200.1, 131.8, 94.7, 63.8, 58.4, 50.1, 36.7, 31.7, 25.3. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2953, 2910, 2872, 2805, 2704, 1721, 1608, 1447, 1413, 1383, 1293, 1272, 1252, 1238, 1205, 1081, 1000, 975, 912, 865, 820, 794, 724, 616, 573. **LRMS** (EI): m/z (%) 340 (28), 213 (32), 185 (27), 134 (100), 105 (70), 77 (52). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2954, 2925, 2854, 1725, 1449, 1371, 1242, 1222, 1165, 1118, 1048, 1023, 998, 866, 802. **HRMS** (APCI): m/z berechnet für $C_9H_{10}BrIO^+$: 339.8954, gefunden 339.8964.

1-Chlor-2-iod-3,4,5,6,7,7a-hexahydro-3aH-inden-3a-carbaldehyd (E27)

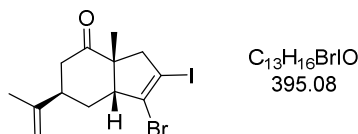


Nach **A7** wurde ausgehend vom Chlorid **E12** (80 mg, 0.27 mmol) das Dihalogenid **E27** (43 mg, 0.15 mmol, 52%) als schwach gelbe Flüssigkeit erhalten.

DC: R_f (PE/EtOAc 9:1) = 0.41 [$KMnO_4$]. **1H NMR** (600 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 9.56 (s, 1H), 3.35 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 3.32 – 3.29 (m, 1H), 2.44 (dd, J = 16.8, 3.3 Hz, 1H), 2.14 – 2.05 (m, 1H), 1.97 – 1.89 (m, 1H), 1.81 – 1.70 (m, 2H), 1.70 – 1.63 (m, 2H).

^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 200.2, 139.5, 89.6, 63.4, 56.1, 48.8, 36.7, 31.0, 25.4. IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2955, 2931, 2867, 1698, 1620, 1449, 1410, 1324, 1278, 1258, 1232, 1195, 1170, 1127, 1090, 1061, 1041, 949, 917, 877, 802. LRMS (EI): m/z (%) 157 (32), 155 (100), 119 (59), 91 (87), 77 (43). HRMS (APCI): m/z berechnet für $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{ClIO}^+$: 295.9459, gefunden 295.9461.

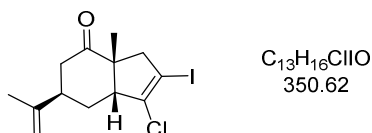
(3a*R*,6*R*,7a*R*)-1-Brom-2-iod-3a-methyl-6-(prop-1-en-2-yl)-3,3a,5,6,7,7a-hexahydro-4*H*-inden-4-on (E28)



Nach **A7** wurde ausgehend vom Bromid **E17** (115 mg, 300 μmol) das Dihalogenid **E28** (28 mg, 71 μmol , 24%) als gelbe Flüssigkeit erhalten.

DC: R_f (PE/EtOAc 95:5) = 0.22 [KMnO_4]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 4.83 – 4.79 (m, 1H), 4.73 – 4.72 (m, 1H), 3.40 (dd, $J = 15.7, 2.0$ Hz, 1H), 3.03 – 2.98 (m, 1H), 2.50 – 2.43 (m, 1H), 2.37 – 2.30 (m, 2H), 2.31 – 2.20 (m, 2H), 1.87 – 1.80 (m, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.32 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 212.7, 147.0, 133.1, 110.2, 97.6, 56.6, 54.7, 51.8, 43.3, 39.4, 30.4, 23.4, 20.9. IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2962, 2927, 2870, 1705, 1645, 1593, 1453, 1375, 1331, 1269, 1217, 1163, 1139, 1124, 1075, 1019, 949, 893, 872, 805. LRMS (EI): m/z (%) 315 (42), 281 (38), 207 (100), 173 (60), 145 (36), 91 (95). HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{BrINaO}^+$: 416.9321, gefunden 416.9321.

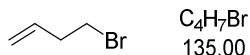
(3aR,6R,7aR)-1-Chlor-2-iod-3a-methyl-6-(prop-1-en-2-yl)-3,3a,5,6,7,7a-hexahydro-4H-inden-4-on (E29)



Nach **A7** wurde ausgehend vom Chlorid **E18** (102 mg, 300 μmol) das Dihalogenid **E29** (30 mg, 86 μmol , 29%) als gelbes Öl erhalten.

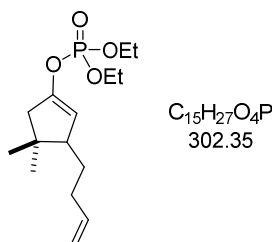
DC: R_f (PE/EtOAc 95:5) = 0.23 [KMnO₄]. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 4.82 – 4.80 (m, 1H), 4.74 – 4.71 (m, 1H), 3.38 (dd, J = 15.7, 2.0 Hz, 1H), 3.00 – 2.95 (m, 1H), 2.50 – 2.43 (m, 1H), 2.40 – 2.31 (m, 2H), 2.30 – 2.18 (m, 2H), 1.84 – 1.78 (m, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.31 (s, 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 212.7, 146.9, 140.3, 110.3, 92.4, 55.0, 54.6, 50.4, 43.4, 39.4, 29.3, 23.5, 20.8. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2963, 2927, 2869, 1706, 1646, 1604, 1454, 1376, 1274, 1219, 1164, 1145, 1128, 1112, 1081, 1021, 956, 893, 814. **LRMS** (EI): m/z (%) 350 (40), 281 (57), 207 (48), 145 (46), 115 (37), 91 (67), 77 (100). **HRMS** (ESI): m/z berechnet für C₁₃H₁₆ClINaO⁺: 372.9827, gefunden 372.9825.

4-Bromobut-1-en (1-63)



PBr₃ (5.7 mL, 61 mmol, 0.35 Äq.) wurde bei 0 °C in einem Schlenk Kolben vorgelegt und über zwei Einwegspritzen simultan 3-Buten-1-ol (15.0 mL, 173 mmol, 1 Äq.) und Pyridin (5.3 mL) hinzugegeben. Die resultierende orangene Lösung wurde für 2 h bei Raumtemperatur weitergerührt. Danach wurde eine Short-Pad-Destillation mit einer Vigreux-Kolonnen bei 150 °C (Sdp.: 92–96 °C, Normaldruck) durchgeführt. Das Bromid **1-63** (17.8 g, 132 mmol, 76%) wurde als farblose Flüssigkeit erhalten.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.87 – 5.75 (m, 1H), 5.17 – 5.10 (m, 2H), 3.41 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.62 (qt, J = 6.9, 1.3 Hz, 2H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 135.3, 117.6, 37.1, 32.1. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[211]

3-(But-3-en-1-yl)-4,4-dimethylcyclopent-1-en-1-yl-diethylphosphat (1-65)

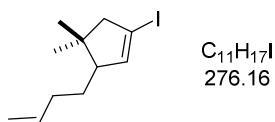
Methode 1: Cu(I)Br-DMS-Komplex (5.08 g, 24.7 mmol, 2 Äq.) und LiCl (1.05 g, 24.7 mmol, 2 Äq.) wurden in einem Einhalskolben vorgelegt und bis zu einer gelbgrünen Färbung ausgeheizt (1×) und mit N₂ (5×) belüftet. Der Feststoff wurde in abs. THF (50 mL) gelöst (es resultierte eine goldgelbe Lösung), auf -78 °C gekühlt, dann vorsichtig mit frisch bereitetet But-3-en-1-ylmagnesiumbromid-Lösung (1-64) (44.5 mmol, 1.8 Äq. in Et₂O, auf 0.25M titriert) versetzt, 10 Minuten gerührt, dann wurden zeitgleich Diethylchlorphosphat (3.57 mL, 24.7 mmol, 2 Äq.) und das Keton 1-5 (1.60 g, 12.4 mmol, 85%ig, 1 Äq.) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 20 Minuten bei -78 °C weitergerührt und die Reaktion anschließend mit NH₄Cl-Lösung abgebrochen, mit EtOAc (4×50 mL) extrahiert, danach die vereinigte organische Phase mit NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Nachdem das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt wurde, wurde der Rückstand säulenchromatographisch (PE/EtOAc 9:1 → 8:2) gereinigt. Das Phosphat 1-65 (2.40 g, 7.94 mmol, 64%) wurde als gelbes Öl erhalten.

Methode 2: Anstelle des Cu(I)Br-DMS-Komplexes wurde Cu(I)I (11.8 g, 61.7 mmol, 2 Äq.) verwendet und die Reaktion mit den gleichen Verhältnissen und nach dem gleichen Ablauf wie in Methode 1 durchgeführt. Als Ergebnis wurde das Phosphat 1-65 (7.07 g, 23.4 mmol, 76%) als gelbes Öl erhalten.

DC: R_f (PE/EtOAc 8:2) = 0.13 [KMnO₄]. **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.83 – 5.71 (m, 1H), 5.20 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 5.00 – 4.86 (m, 2H), 4.29 – 4.19 (m, 1H), 4.16 – 4.09 (m, 4H), 2.28 – 2.16 (m, 2H), 2.12 – 2.05 (m, 1H), 1.98 – 1.90 (m, 1H), 1.49 – 1.42 (m, 1H), 1.38 (td, *J* = 7.1, 1.2 Hz, 1H), 1.32 (tt, *J* = 7.0, 1.2 Hz, 6H), 1.07 (s, 3H), 0.94 (s, 3H). **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 148.9 (d, *J* = 8.5 Hz), 138.8, 114.5, 111.88 (d, *J* = 5.3 Hz), 64.3 (dd, *J* = 6.0, 2.0 Hz), 51.1, 47.0 (d, *J* = 4.6 Hz), 39.8,

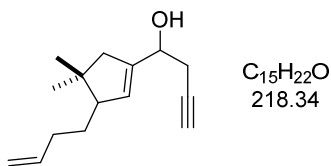
32.7, 29.9, 29.6, 24.1, 16.2 (d, $J = 6.7$ Hz). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2957, 2931, 2868, 2850, 1656, 1446, 1367, 1323, 1275, 1215, 1163, 1098, 1026, 959, 917, 878, 840, 802, 752, 645, 545, 522. **LRMS** (EI): m/z (%) 287 (44), 247 (66), 155 (100), 127 (44), 99 (51). **HRMS** (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{NaO}_4\text{P}^+$: 325.1539, gefunden 325.1556.

3-(But-3-en-1-yl)-1-iod-4,4-dimethylcyclopent-1-en (1-66)



Unter N_2 -Atmosphäre wurde das Phosphat **1-65** (4.99 g, 16.5 mmol, 1 Äq.) in abs. CH_2Cl_2 (32 ml) gelöst und die Lösung auf 0°C gekühlt. TMS-Iodid (7.06 mL, 49.6 mmol, 3 Äq.) wurde langsam hinzugegeben und die Lösung 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktion mit Na_2SO_3 -Lösung abgebrochen und mit CH_2Cl_2 (3×60 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit NaHCO_3 -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (bis 250 mbar) eingedunstet. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE) gereinigt. Das Iodid **1-66** (2.85 g, 10.3 mmol, 62%) wurde als rosa Flüssigkeit erhalten und aufgrund schneller Zersetzung (Farbänderung nach lila) direkt weiter umgesetzt.

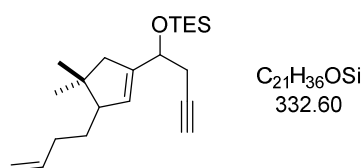
DC: R_f (PE) = 0.75 [KMnO_4]. **$^1\text{H NMR}$** (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 5.97 – 5.93 (m, 1H), 5.86 – 5.76 (m, 1H), 5.05 – 5.00 (m, 1H), 4.99 – 4.94 (m, 1H), 2.68 (ddd, $J = 15.9, 8.1, 1.2$ Hz, 1H), 2.37 – 2.31 (m, 1H), 2.15 – 2.08 (m, 1H), 2.03 – 1.90 (m, 2H), 1.59 – 1.50 (m, 1H), 1.36 – 1.25 (m, 1H), 1.06 (s, 3H), 0.85 (s, 3H). **$^{13}\text{C NMR}$** (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 151.4, 138.8, 114.8, 90.3, 49.8, 49.1, 48.5, 33.0, 28.7, 27.5, 21.6. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3076, 2955, 2926, 2863, 1640, 1604, 1452, 1415, 1382, 1362, 1281, 1249, 1209, 1114, 1011, 991, 908, 841, 776, 740, 641, 445. **LRMS** (EI): m/z (%) 261 (25), 219 (57), 134 (70), 107 (92), 93 (100), 77 (69). **HRMS** (APCI): m/z berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{I}^+$: 276.0369, gefunden 276.0371.

1-(3-(But-3-en-1-yl)-4,4-dimethylcyclopent-1-en-1-yl)but-3-in-1-ol (1-68)

Unter N_2 -Atmosphäre wurde das Iodid **1-66** (2.84 g, 10.2 mmol, 1 Äq.) in Et_2O (100 mL) gelöst und auf $-78\text{ }^\circ C$ gekühlt. Anschließend wurde *n*-BuLi (4.5 mL, 11 mmol, 2.5M in Hexan, 1.1 Äq.) langsam hinzuge tropft und die Reaktionsmischung bei dieser Temperatur weitergerührt. Daraufhin wurde abs. DMF (4.0 mL, 51 mmol, 5 Äq.) hinzugegeben und die Lösung über Nacht auf $0\text{ }^\circ C$ erwärmt. Die Reaktion wurde danach mit NH_4Cl -Lösung abgebrochen, die wässrige Phase mit Et_2O (3×50 mL) extrahiert, die vereinigte organische Phase mit NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (PE/ Et_2O 9:1) gereinigt. Der Aldehyd **1-51** (1.8 g, 10 mmol, quant.) wurde als Zwischenprodukt als gelbe Flüssigkeit erhalten und direkt weiter umgesetzt. Nach **A1** wurde ausgehend von Aldehyd **1-51** (1.8 g, 10 mmol, 1 Äq.) der Alkohol **1-68** (1.26 g, 5.77 mmol, 57% über zwei Stufen, d.r. = 1:1) nach säulenchromatographischer Reinigung (CH/ $EtOAc$ 9:1) als farblose Flüssigkeit erhalten.

DC: R_f (PE/ $EtOAc$ 9:1) = 0.22 [$KMnO_4$]. **1H NMR** (600 MHz, $CDCl_3$, beide Diastereomere): δ [ppm] = 5.90 – 5.76 (m, 2H), 5.53 – 5.45 (m, 2H), 5.08 – 4.99 (m, 2H), 4.98 – 4.92 (m, 2H), 4.39 – 4.28 (m, 2H), 2.56 – 2.37 (m, 6H), 2.19 – 2.09 (m, 2H), 2.05 – 2.02 (m, 2H), 2.02 – 1.96 (m, 4H), 1.88 – 1.78 (m, 2H), 1.59 – 1.50 (m, 2H), 1.38 – 1.29 (m, 2H), 1.05 (s, 6H), 0.83 (s, 3H), 0.82 (s, 3H). **^{13}C NMR** (101 MHz, $CDCl_3$, beide Diastereomere): δ [ppm] = 141.2, 139.2, 138.6, 137.6, 114.5, 114.4, 80.9, 80.6, 71.0, 70.8, 69.5, 69.3, 54.2, 49.1, 48.9, 46.9, 45.9, 45.9, 37.2, 36.3, 33.2, 33.0, 32.9, 29.3, 28.0, 27.9, 26.5, 26.4, 22.0, 21.8. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3372, 3309, 2953, 2924, 2863, 1640, 1455, 1382, 1361, 1294, 1239, 1208, 1127, 1040, 994, 950, 909, 854, 631, 550. **LRMS** (EI): m/z (%) 161 (93), 137 (50), 93 (100), 79 (89). **HRMS** (ESI): m/z berechnet für $C_{15}H_{22}NaO^+$: 241.1563, gefunden 241.1567.

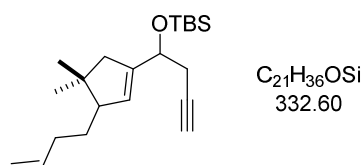
((1-(3-(But-3-en-1-yl)-4,4-dimethylcyclopent-1-en-1-yl)but-3-in-1-yl)oxy)triethylsilan (1-69)



Nach **A2** wurde ausgehend von Alkohol **1-68** (1.2 g, 5.5 mmol) und TESC1 (1.2 mL, 7.1 mmol, 1.3 Äq.) der Silylether **1-69** (1.8 g, 5.5 mmol, 99%, d.r. = 1:1) als farblose Flüssigkeit erhalten.

DC: R_f (PE/Et₂O 99:1) = 0.67 [CAM]. **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃, beide Diastereomere): δ [ppm] = 5.92 – 5.79 (m, 2H), 5.43 – 5.38 (m, 2H), 5.05 – 4.99 (m, 2H), 4.98 – 4.92 (m, 2H), 4.37 – 4.32 (m, 2H), 2.53 – 2.31 (m, 6H), 2.19 – 2.10 (m, 2H), 2.07 – 1.95 (m, 3H), 1.95 – 1.92 (m, 3H), 1.82 – 1.72 (m, 2H), 1.57 – 1.49 (m, 2H), 1.38 – 1.27 (m, 2H), 1.03 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.99 – 0.91 (m, 18H), 0.82 (s, 3H), 0.80 (s, 3H), 0.65 – 0.56 (m, 12H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃, beide Diastereomere): δ [ppm] = 142.0, 142.0, 139.4, 139.3, 138.4, 137.8, 114.3, 114.3, 81.8, 81.7, 70.7, 70.6, 69.8, 69.7, 49.1, 48.9, 45.8, 45.7, 36.4, 35.2, 33.2, 29.5, 29.3, 28.2, 27.8, 27.4, 27.2, 21.8, 21.8, 7.0, 7.0, 5.0, 4.9. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3314, 2953, 2914, 2876, 1641, 1459, 1415, 1361, 1238, 1133, 1072, 1005, 976, 930, 909, 860, 813, 740, 725, 670, 634, 588, 552, 532. **LRMS** (EI): m/z (%) 294 (27), 293 (100), 207 (15), 103 (10). **HRMS** (ESI): m/z berechnet für C₂₁H₃₆NaOSi⁺: 355.2428, gefunden 355.2444.

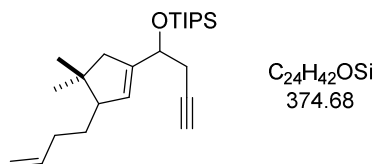
((1-(3-(But-3-en-1-yl)-4,4-dimethylcyclopent-1-en-1-yl)but-3-in-1-yl)oxy)-*tert*-butyldimethylsilan (1-70)



Nach **A2** wurde ausgehend von Alkohol **1-68** (350 mg, 1.60 mmol) und TBSC1 (290 mg, 1.92 mmol, 1.2 Äq.) der Silylether **1-70** (518 mg, 1.56 mmol, 97%, d.r. = 1:1) als farbloses Öl erhalten.

DC: R_f (PE/Et₂O 9:1) = 0.67 [CAM] [KMnO₄]. **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃, *beide Diastereomere*): δ [ppm] = 5.89 – 5.79 (m, 2H), 5.42 – 5.36 (m, 2H), 5.05 – 5.00 (m, 2H), 4.98 – 4.93 (m, 2H), 4.34 (q, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.42 – 2.32 (m, 4H), 2.17 (s, 2H), 2.16 – 2.10 (m, 2H), 2.05 – 1.88 (m, 6H), 1.82 – 1.74 (m, 2H), 1.58 – 1.48 (m, 2H), 1.36 – 1.28 (m, 2H), 1.03 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.82 (s, 3H), 0.80 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.02 (s, 3H). **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃, *beide Diastereomere*): δ [ppm] = 142.1, 142.0, 139.4, 139.3, 138.3, 137.8, 114.4, 114.3, 82.0, 82.0, 71.0, 70.9, 69.8, 69.7, 49.1, 48.9, 45.7, 45.7, 36.3, 35.3, 33.2, 29.5, 29.3, 28.2, 27.8, 27.4, 27.2, 26.0, 26.0, 21.8, 21.7, 18.4, -4.7, -4.8. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3314, 2953, 2928, 2857, 1641, 1462, 1415, 1383, 1361, 1252, 1212, 1133, 1072, 1005, 937, 909, 866, 835, 810, 775, 743, 635, 584, 553, 534. **LRMS** (EI): m/z (%) 293 (81), 275 (100), 207 (11), 119 (15), 97 (25), 73 (58). **HRMS** (ESI): m/z berechnet für C₂₁H₃₆NaOSi⁺: 355.2428, gefunden 355.2427.

((1-(3-(But-3-en-1-yl)-4,4-dimethylcyclopent-1-en-1-yl)but-3-in-1-yl)oxy)triisopropylsilan (1-71)

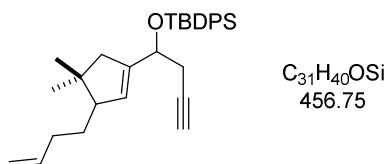


Nach **A2** wurde ausgehend von Alkohol 1-**68** (1.0 g, 4.6 mmol) und TIPSCl (1.5 mL, 6.9 mmol, 1.5 Äq.) der Silylether 1-**71** (1.2 g, 3.1 mmol, 67%, d.r. = 1:1) als schwach gelbes Öl erhalten.

DC: R_f (PE/Et₂O 95:5) = 0.76 [CAM]. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, *beide Diastereomere*): δ [ppm] = 5.90 – 5.77 (m, 2H), 5.47 – 5.38 (m, 2H), 5.08 – 4.89 (m, 4H), 4.56 – 4.41 (m, 2H), 2.60 – 2.32 (m, 6H), 2.24 – 2.11 (m, 4H), 2.11 – 1.95 (m, 4H), 1.95 – 1.90 (m, 2H), 1.53 – 1.44 (m, 2H), 1.39 – 1.29 (m, 2H), 1.05 (p, $J = 7.1, 6.3$ Hz, 48H), 0.95 (s, 1H), 0.94 (s, 1H), 0.83 (s, 2H), 0.81 (s, 2H). **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃, *beide Diastereomere*): δ [ppm] = 141.8, 141.8, 139.4, 139.3, 138.7, 138.0, 114.3, 114.3, 81.5, 81.4, 70.9, 70.8, 70.0, 69.9, 49.1, 48.8, 45.8, 45.5, 41.5, 41.3, 36.3, 34.9, 33.3, 29.5, 29.3, 28.3, 27.8, 27.7, 27.4, 21.8, 18.2, 12.5, 12.4. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3314, 2943, 2926, 2893,

2865, 1641, 1463, 1383, 1362, 1247, 1084, 1063, 1013, 995, 909, 882, 859, 805, 679, 635, 565. **HRMS** (ESI): m/z berechnet für $C_{24}H_{42}NaOSi^+$: 397.2897, gefunden 397.2896.

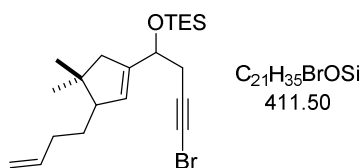
((1-(3-(But-3-en-1-yl)-4,4-dimethylcyclopent-1-en-1-yl)but-3-in-1-yl)oxy)-(tert-butyl)diphenylsilan (1-72)



Nach **A2** wurde ausgehend von Alkohol **1-68** (300 mg, 1.37 mmol) und TBDPSCI (631 μ L, 2.06 mmol, 1.5 Äq.) der Silylether **1-72** (559 mg, 1.22 mmol, 89%, d.r. = 1:1) als schwach gelbes Öl erhalten.

DC: R_f (PE/Et₂O 97:3) = 0.73 [CAM]. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, beide Diastereomere): δ [ppm] = 7.79 – 7.59 (m, 8H), 7.47 – 7.28 (m, 12H), 5.93 – 5.73 (m, 2H), 5.45 – 5.13 (m, 2H), 5.08 – 4.89 (m, 4H), 4.48 – 4.34 (m, 2H), 2.49 – 2.28 (m, 6H), 2.18 – 1.87 (m, 8H), 1.91 – 1.83 (m, 2H), 1.54 – 1.20 (m, 4H), 1.14 – 1.04 (m, 18H), 1.03 (s, 2H), 0.98 (s, 2H), 0.92 (s, 2H), 0.89 – 1.87 (m, 2H), 0.76 (s, 2H), 0.73 (s, 2H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃, beide Diastereomere): δ [ppm] = 141.1, 140.8, 139.4, 139.4, 139.2, 138.6, 136.1, 134.2, 134.1, 129.7, 129.7, 127.6, 127.6, 127.5, 114.3, 114.3, 81.3, 81.2, 71.3, 71.1, 70.1, 70.0, 49.0, 48.6, 45.7, 45.6, 36.6, 35.3, 33.2, 33.2, 29.5, 29.2, 28.2, 27.7, 27.1, 26.9, 21.7, 21.6, 19.5, 19.5. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3311, 3072, 2953, 2929, 2893, 2857, 1472, 1462, 1427, 1361, 1107, 1062, 1006, 998, 935, 909, 861, 822, 739, 700, 636, 623, 610, 555, 502, 485. **LRMS** (EI): m/z (%) 399 (100), 221 (45), 199 (85), 135 (25), 105 (21). **HRMS** (ESI): m/z berechnet für $C_{31}H_{40}NaOSi^+$: 479.2741, gefunden 479.2734.

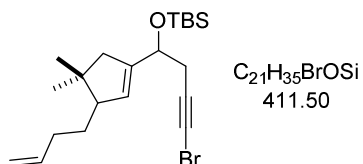
((4-Brom-1-(3-(But-3-en-1-yl)-4,4-dimethylcyclopent-1-en-1-yl)but-3-in-1-yl)oxy)triethylsilan (1-50)



Nach **A3** wurde ausgehend vom terminalen Alkin 1-**69** (1.0 g, 3.0 mmol) das Bromid 1-**50** (882 mg, 2.14 mmol, 71%, d.r. = 1:1) als schwach gelbe Flüssigkeit erhalten.

DC: R_f (PE/Et₂O 99:1) = 0.71 [CAM]. **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃, beide Diastereomere): δ [ppm] = 5.90 – 5.77 (m, 2H), 5.45 – 5.36 (m, 2H), 5.08 – 4.99 (m, 2H), 4.95 (dd, J = 10.4, 1.7 Hz, 2H), 4.34 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.51 – 2.30 (m, 6H), 2.18 – 2.10 (m, 2H), 2.06 – 1.97 (m, 2H), 1.98 – 1.87 (m, 2H), 1.82 – 1.74 (m, 2H), 1.56 – 1.49 (m, 2H), 1.37 – 1.28 (m, 2H), 1.03 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.99 – 0.90 (m, 18H), 0.82 (s, 3H), 0.80 (s, 3H), 0.63 – 0.56 (m, 12H). **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃, beide Diastereomere): δ [ppm] = 142.0, 141.9, 139.4, 139.3, 138.5, 137.8, 114.4, 114.3, 77.9, 77.8, 70.6, 70.5, 49.1, 48.9, 45.7, 45.7, 39.5, 36.4, 35.1, 33.2, 29.5, 29.3, 28.5, 28.3, 28.2, 27.8, 21.7, 7.0, 6.9, 5.0, 4.9. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2953, 2913, 2876, 1640, 1459, 1414, 1381, 1361, 1238, 1209, 1134, 1075, 1004, 975, 927, 909, 863, 816, 725, 673, 641, 540. **LRMS** (EI): m/z (%) 293 (100), 207 (27), 115 (11), 87 (17). **HRMS** (ESI): m/z berechnet für C₂₁H₃₅BrNaOSi⁺: 433.1533, gefunden 433.1538.

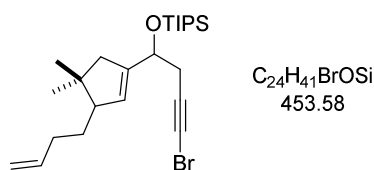
((4-Brom-1-(3-(but-3-en-1-yl)-4,4-dimethylcyclopent-1-en-1-yl)but-3-in-1-yl)oxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (1-73)



Nach **A3** wurde ausgehend vom terminalen Alkin 1-**70** (2.0 g, 6.1 mmol) das Bromid 1-**73** (2.4 g, 7.4 mmol, 96%, d.r. = 1:1) als gelbes Öl erhalten.

DC: R_f (PE/Et₂O 95:5) = 0.69 [CAM]. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, *beide Diastereomere*): δ [ppm] = 5.91 – 5.77 (m, 2H), 5.39 – 5.35 (m, 2H), 5.07 – 4.98 (m, 2H), 4.98 – 4.92 (m, 2H), 4.43 – 4.25 (m, 2H), 2.50 – 2.27 (m, 6H), 2.20 – 2.07 (m, 2H), 2.07 – 1.85 (m, 4H), 1.83 – 1.71 (m, 2H), 1.58 – 1.48 (m, 2H), 1.39 – 1.24 (m, 2H), 1.03 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.81 (s, 3H), 0.80 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.02 (s, 3H). **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃, *beide Diastereomere*): δ [ppm] = 142.0, 142.0, 139.4, 139.3, 138.4, 137.9, 114.4, 114.3, 78.1, 78.0, 70.9, 70.8, 49.1, 48.9, 45.7, 45.7, 39.4, 39.4, 36.3, 35.3, 33.2, 33.2, 29.5, 29.3, 28.5, 28.4, 28.1, 27.8, 25.9, 25.9, 21.7, 21.7, 18.4, -4.8, -4.9. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2953, 2928, 2857, 1641, 1471, 1462, 1361, 1251, 1134, 1075, 1005, 936, 909, 869, 834, 809, 775, 742, 671, 639, 540. **LRMS** (EI): m/z (%) 355 (25), 293 (100), 207 (10), 119 (16), 73 (47).

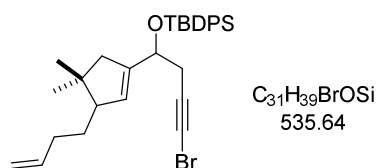
((4-Brom-1-(3-(but-3-en-1-yl)-4,4-dimethylcyclopent-1-en-1-yl)but-3-in-1-yl)oxy)triisopropylsilan (1-74)



Nach **A3** wurde ausgehend vom terminalen Alkin **1-71** (542 mg, 1.45 mmol) das Bromid **1-74** (566 mg, 1.25 mmol, 86%, d.r. = 1:1) als farbloses Öl erhalten.

DC: R_f (PE/Et₂O 99:1) = 0.54 [KMnO₄]. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃, *beide Diastereomere*): δ [ppm] = 5.93 – 5.75 (m, 2H), 5.48 – 5.33 (m, 2H), 5.10 – 4.88 (m, 4H), 4.55 – 4.41 (m, 2H), 2.60 – 2.28 (m, 6H), 2.23 – 2.09 (m, 4H), 2.07 – 1.89 (m, 4H), 1.59 – 1.42 (m, 2H), 1.40 – 1.29 (m, 2H), 1.11 – 1.01 (m, 48H), 0.95 (s, 1H), 0.94 (s, 1H), 0.83 (s, 2H), 0.81 (s, 2H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃, *beide Diastereomere*): δ [ppm] = 141.9, 141.8, 139.4, 139.3, 138.8, 138.1, 114.4, 77.6, 77.6, 70.9, 70.9, 70.9, 70.7, 49.1, 48.8, 45.7, 45.7, 41.4, 41.3, 36.3, 34.9, 33.3, 29.6, 29.3, 28.8, 28.5, 28.3, 27.8, 21.7, 21.7, 18.2, 12.5, 12.5. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2942, 2926, 2892, 2865, 1641, 1463, 1383, 1362, 1247, 1086, 1064, 1013, 995, 909, 882, 862, 810, 680, 657, 589, 543. **LRMS** (ESI): m/z 453 [M+H⁺]. **HRMS** (ESI): m/z berechnet für C₂₄H₄₁BrNaOSi⁺: 475.2002, gefunden 475.2008.

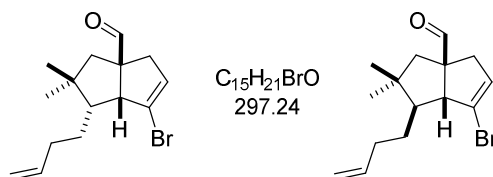
((4-Brom-1-(3-(but-3-en-1-yl)-4,4-dimethylcyclopent-1-en-1-yl)but-3-in-1-yl)oxy)(*tert*-butyl)diphenylsilan (1-75)



Nach **A3** wurde ausgehend vom terminalen Alkin **1-72** (373 mg, 817 μmol) das Bromid **1-75** (395 mg, 737 μmol , 71%, d.r. = 1:1) als gelbes Öl erhalten.

DC: R_f (PE/Et₂O 97:3) = 0.73 [CAM]. **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃, beide Diastereomere): δ [ppm] = 7.79 – 7.67 (m, 8H), 7.54 – 7.35 (m, 12H), 5.98 – 5.80 (m, 2H), 5.37 – 5.13 (m, 2H), 5.13 – 4.96 (m, 4H), 4.50 – 4.40 (m, 2H), 2.68 – 2.30 (m, 6H), 2.24 – 1.87 (m, 6H), 1.83 – 1.62 (m, 2H), 1.59 – 1.48 (m, 2H), 1.41 – 1.30 (m, 2H), 1.14 (s, 9H), 1.13 (s, 9H), 1.03 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.81 (s, 3H), 0.78 (s, 3H). **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃, beide Diastereomere): δ [ppm] = 141.1, 140.8, 139.4, 139.3, 138.6, 136.1, 136.1, 134.2, 134.1, 129.7, 129.7, 127.7, 127.6, 127.5, 114.4, 114.3, 77.4, 71.2, 71.0, 49.0, 48.6, 45.6, 45.5, 39.8, 39.8, 36.5, 35.1, 33.2, 33.2, 29.4, 29.2, 28.3, 28.2, 28.1, 27.6, 27.1, 21.7, 21.6, 19.5, 19.5. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2953, 2929, 2857, 1471, 1462, 1427, 1361, 1109, 1070, 998, 933, 910, 865, 821, 738, 699, 611, 501, 485. **HRMS** (ESI): m/z berechnet für C₃₁H₃₉BrNaOSi⁺: 557.1846, gefunden 557.1887.

6-Brom-1-(but-3-en-1-yl)-2,2-dimethyl-2,3,4,6a-tetrahydropentalen-3a(1H)-carbaldehyd (1-76/1-76')

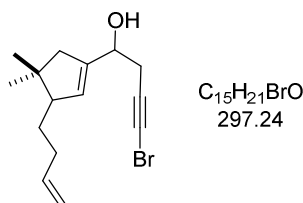


Der Silylether **1-74** (40 mg, 88 μmol , 1 Äq.) wurde in abs. CH₂Cl₂ (440 μL) vorgelegt und *i*-PrOH (7.5 μL) hinzugegeben. Anschließend erfolgte die Zugabe des Gold(I)-Katalysators **1-59** (1.4 mg, 1.8 μmol , 2 mol%) und die Reaktion wurde für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde eingengt, auf Kieselgel aufgezogen und

säulenchromatographisch (CH/Et₂O 98:2 → 95:5) gereinigt. Die Aldehyde 1-**76'**/1-**76** (14.8 mg, 49.8 μmol, 56%, d.r. = 9.7:1) wurden als schwach gelbe Flüssigkeit erhalten.

DC: R_f (PE/Et₂O 9:1) = 0.32 [KMnO₄]. **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃, *Hauptdiastereomer*): δ [ppm] = 9.59 (s, 1H), 5.93 – 5.76 (m, 2H), 5.68 – 5.58 (m, 1H), 5.07 – 5.00 (m, 1H), 5.00 – 4.92 (m, 1H), 3.20 – 3.14 (m, 1H), 2.64 (ddd, *J* = 17.1, 2.6, 1.4 Hz, 1H), 2.28 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 2.26 – 2.17 (m, 3H), 1.70 – 1.61 (m, 2H), 1.57 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 1.10 (s, 3H), 0.80 (s, 3H). **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃, *Hauptdiastereomer*): δ [ppm] = 201.6, 139.0, 127.4, 124.7, 114.7, 62.6, 62.4, 54.0, 50.8, 43.3, 41.5, 33.1, 30.4, 29.6, 23.4. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2924, 2865, 1721, 1640, 1620, 1452, 1388, 1369, 1314, 1269, 1180, 1108, 1056, 1015, 991, 908, 862, 825, 795. **LRMS** (EI): *m/z* (%) 281 (18), 241 (16), 217 (65), 199 (40), 161 (87), 91 (100), 77 (95). **HRMS** (APCI): *m/z* berechnet für C₁₅H₂₂BrO⁺: 297.0849, gefunden 297.0853.

4-Brom-1-(3-(but-3-en-1-yl)-4,4-dimethylcyclopent-1-en-1-yl)but-3-in-1-ol
(1-**77**)

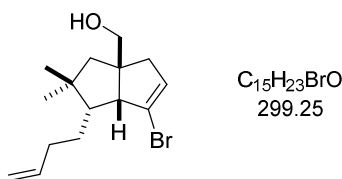


Der Silylether 1-**50** (20 mg, 49 μmol, 1 Äq.) wurde in abs. CH₂Cl₂ (240 μL) vorgelegt und *i*-PrOH (4.0 μL) hinzugegeben. Anschließend erfolgte die Zugabe des Gold(I)-Katalysators 1-**59** (1.9 mg, 2.4 μmol, 5 mol%) und die Reaktion wurde für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde eingengt, auf Kieselgel aufgezogen und säulenchromatographisch (CH/Et₂O 98:2 → 95:5) gereinigt. Der Alkohol 1-**77** (11 mg, 37 μmol, 76%, d.r. = 1:1) wurde als schwach gelbe Flüssigkeit erhalten.

DC: R_f (PE/Et₂O 9:1) = 0.12 [KMnO₄]. **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃, *beide Diastereomere*): δ [ppm] = 5.90 – 5.78 (m, 2H), 5.57 – 5.41 (m, 2H), 5.07 – 4.98 (m, 2H), 4.98 – 4.93 (m, 2H), 4.37 – 4.28 (m, 2H), 2.59 – 2.34 (m, 6H), 2.18 – 2.07 (m, 2H), 2.05 – 1.95 (m, 4H), 1.88 (s, 2H), 1.85 – 1.77 (m, 2H), 1.59 – 1.47 (m, 2H), 1.38 – 1.28 (m, 2H), 1.05 (s, 6H), 0.82 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H). **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃, *beide*

Diastereomere): δ [ppm] = 141.3, 141.1, 139.2, 138.9, 137.7, 114.4, 76.8, 76.6, 69.5, 69.3, 49.1, 48.9, 45.9, 45.9, 40.7, 37.2, 36.1, 33.2, 29.3, 27.9, 27.9, 27.7, 27.5, 21.9, 21.8. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3314, 2953, 2924, 2864, 1640, 1461, 1416, 1382, 1361, 1238, 1207, 1059, 1030, 995, 909, 842, 739, 641, 602, 537. **LRMS** (EI): m/z (%) 281 (10), 206 (12), 179 (100), 161 (69), 119 (77), 95 (86).

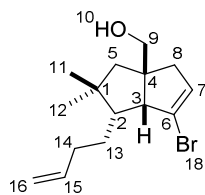
6-Brom-1-(but-3-en-1-yl)-2,2-dimethyl-2,3,4,6a-tetrahydropentalen-3a(1H)-yl)methanol (1-49')



Die Aldehyde **1-76**/1-**76'** (40 mg, 0.13 mmol, 1 Äq.) wurde in abs. MeOH (336 μ L) gelöst und die Lösung auf 0 °C gekühlt. Danach wurde NaBH₄ (3.8 mg, 0.10 mmol, 0.75 Äq.) hinzugegeben und die Lösung für 1 h bei 0 °C gerührt, ehe die Reaktion durch Zugabe von HCl-Lösung (1N) abgebrochen wurde. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (4×10 mL) extrahiert, die kombinierte organische Phase mit NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer eingengt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH/Et₂O 9:1 → 8:2) gereinigt und der Alkohol **1-49'** (26.5 mg, 88.6 μ mol, 66%) als gelbes Öl erhalten.

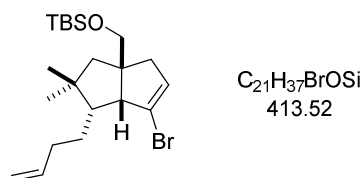
DC: R_f (PE/EtOAc 8:2) = 0.26 [UV] [CAM]. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.92 – 5.79 (m, 1H), 5.71 – 5.66 (m, 1H), 5.09 – 5.00 (m, 1H), 4.99 – 4.93 (m, 1H), 3.53 – 3.42 (m, 2H), 2.68 – 2.63 (m, 1H), 2.46 (ddd, J = 17.1, 2.8, 1.0 Hz, 1H), 2.30 – 2.21 (m, 1H), 2.22 – 2.09 (m, 2H), 1.78 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 1.66 – 1.60 (m, 1H), 1.58 – 1.56 (m, 1H), 1.55 – 1.50 (m, 2H), 1.08 (s, 3H), 0.95 (s, 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 139.2, 129.3, 125.3, 114.5, 70.7, 64.8, 54.1, 53.3, 52.0, 44.9, 43.5, 32.9, 30.7, 30.5, 25.5. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3333, 3075, 2922, 2856, 1640, 1621, 1452, 1415, 1386, 1366, 1282, 1261, 1164, 1058, 1035, 991, 908, 795, 622, 568. **LRMS** (EI): m/z (%) 281 (6), 220 (25), 205 (100), 57 (13). **HRMS** (ESI): m/z berechnet für C₁₅H₂₃BrNaO⁺: 321.0824, gefunden 321.0824.

Zuordnung NMR-spektroskopischer Signale der Struktur 1-**49'**.



#	^1H [ppm]	^{13}C [ppm]	#	^1H [ppm]	^{13}C [ppm]
1	-	43.5	9	3.53 – 3.42 (m, 2H)	70.1
2	1.66 – 1.60 (m, 1H)	53.3	10	-	-
3	2.68 – 2.63 (m, 1H)	64.8	11	0.95 (s, 3H)	25.5
4	-	54.1	12	1.08 (s, 3H)	30.7
5	1.78 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H) 1.58 – 1.56 (m, 1H)	52.1	13	1.55 – 1.50 (m, 2H)	30.5
6	-	125.3	14	2.22 – 2.09 (m, 2H)	32.9
7	5.71 – 5.66 (m, 1H)	129.3	15	5.92 – 5.79 (m, 1H)	139.2
8	2.46 (ddd, $J = 17.1, 2.8, 1.0$ Hz, 1H), 2.30 – 2.21 (m, 1H)	44.9	16	5.09 – 5.00 (m, 1H) 4.99 – 4.93 (m, 1H)	114.4

6-Brom-1-(but-3-en-1-yl)-2,2-dimethyl-2,3,4,6a-tetrahydropentalen-3a(1H)-yl)methoxy)(tert-butyl)dimethylsilan (1-78')

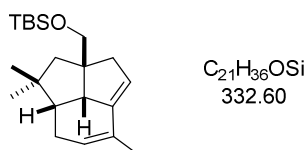


Nach **A2** wurde ausgehend von Alkohol 1-**49'** (20 mg, 67 μmol) und TBSCl (13 mg, 86 μmol , 1.3 Äq.) der Silylether 1-**78'** (21 mg, 52 μmol , 77%) als schwach gelbes Öl erhalten.

DC: R_f (PE/Et₂O 95:5) = 0.78 [UV] [CAM]. **^1H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.94 – 5.75 (m, 1H), 5.64 (q, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.09 – 4.99 (m, 1H), 4.99 – 4.89 (m, 1H), 3.38 (s, 2H), 2.72 – 2.62 (m, 1H), 2.32 (ddd, $J = 16.9, 2.8, 1.0$ Hz, 1H), 2.25 – 2.16 (m, 2H), 2.14 – 2.03 (m, 1H), 1.86 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 1.65 – 1.41 (m, 4H), 1.07 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.04 (d, $J = 1.2$ Hz, 6H). **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl₃):

δ [ppm] = 139.2, 129.0, 125.5, 114.2, 69.9, 64.5, 54.2, 52.9, 51.2, 44.8, 43.4, 32.8, 30.7, 30.3, 25.9, 25.7, 18.3, -5.4, -5.5. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2951, 2928, 2855, 1641, 1463, 1386, 1364, 1253, 1163, 1101, 1006, 991, 938, 909, 834, 813, 794, 773, 675. **LRMS** (EI): m/z (%) 357 (33), 145 (76), 91 (46), 57 (37). **HRMS** (ESI): m/z berechnet für C₂₁H₃₇BrNaOSi⁺: 435.1689, gefunden 435.1696.

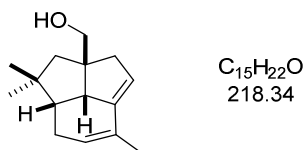
***tert*-Butyldimethyl-1,1,5-trimethyl-1,2,2a¹,3,7,7a-hexahydro-2a*H*-cyclopenta[*cd*]inden-2a-yl)methoxy)silan (1-81¹)**



Das Bromid 1-**78¹** (15.6 mg, 37.7 μ mol, 1 Äq.), Pd(OAc)₂ (3.5 mg, 3.8 μ mol, 10 mol%), dppe (3.0 mg, 7.5 μ mol, 20 mol%) und *n*-Bu₄OAc (22.8 mg, 75.4 μ mol, 2 Äq.) wurden in abs. DMF (626 μ L) unter einer Argon-Atmosphäre vorgelegt und bei 140 °C für 20 h gerührt. Die Mischung wurde über Celite[®] filtriert und der Filterkuchen mit EtOAc gewaschen. Danach wurde NaCl-Lösung hinzugegeben und die wässrige Phase mit EtOAc (3×5 mL) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH/EtOAc 98:2) gereinigt und der Trizyklus 1-**81¹** (5.4 mg, 16 μ mol, 43%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.45 – 5.41 (m, 1H), 5.11 – 5.06 (m, 1H), 3.42 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.40 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 2.78 – 2.71 (m, 1H), 2.35 (ddd, J = 12.3, 3.1, 1.3 Hz, 1H), 2.28 – 2.21 (m, 1H), 2.07 – 1.94 (m, 2H), 1.91 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 1.84 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.46 – 1.41 (m, 1H), 1.36 (td, J = 11.7, 4.7 Hz, 1H), 0.99 (s, 3H), 0.88 (s, 12H), 0.03 (d, J = 4.7 Hz, 6H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 147.9, 132.5, 125.8, 116.1, 70.9, 61.3, 58.4, 55.5, 49.3, 47.6, 42.6, 29.9, 28.3, 28.2, 26.1, 21.7, 18.6, -5.2, -5.2. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2951, 2927, 2855, 1463, 1385, 1362, 1253, 1208, 1161, 1099, 1028, 1006, 964, 938, 908, 848, 836, 807, 775, 676. **LRMS** (EI): m/z (%) 332 (1), 275 (41), 200 (17), 144 (100), 129 (80), 75 (43). **HRMS** (ESI): m/z berechnet für C₂₁H₃₆NaOSi⁺: 355.2428, gefunden 355.2420.

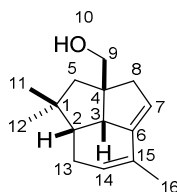
1,1,5-Trimethyl-1,2,2a¹,3,7,7a-hexahydro-2aH-cyclopenta[cd]inden-2a-yl)-methanol (1-48^c)



Der Silylether **1-81^c** (22 mg, 66 μ mol, 1 Äq.) wurde in abs THF (660 μ L) bei 0 °C vorgelegt und TBAF (198 μ L, 198 μ mol, 1M in THF, 3 Äq.) tropfenweise hinzugegeben. Die Lösung wurde für 1 h bei 0 °C gerührt, ehe die Reaktion durch Zugabe von NH_4Cl -Lösung beendet wurde. Die wässrige Phase wurde mit Et_2O (3 \times 5 mL) extrahiert und die kombinierte organische Phase mit $NaCl$ -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel *via* Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH/EtOAc 8:2) gereinigt und der Alkohol **1-48^c** (10 mg, 46 μ mol, 69%) als leicht gelbes Öl erhalten.

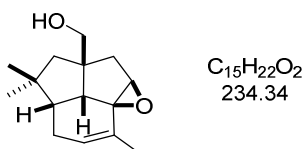
DC: R_f (PE/ Et_2O 8:2) = 0.32 [UV] [CAM]. **¹H NMR** (600 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 5.48 – 5.45 (m, 1H), 5.13 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 3.53 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.50 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.89 – 2.80 (m, 1H), 2.44 (dd, J = 11.9, 2.0 Hz, 1H), 2.38 – 2.33 (m, 1H), 2.06 – 1.98 (m, 2H), 1.87 – 1.82 (m, 3H), 1.81 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 1.50 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 1.41 – 1.35 (m, 1H), 1.00 (s, 3H), 0.89 (s, 3H). **¹³C NMR** (151 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 148.3, 132.3, 126.2, 116.1, 71.5, 61.5, 58.4, 55.6, 49.0, 47.2, 42.8, 28.2, 28.1, 21.6, 18.6. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3346, 3032, 2919, 2860, 1461, 1385, 1363, 1296, 1257, 1207, 1095, 1051, 1008, 964, 899, 888, 876, 832, 808, 775, 752, 699, 666, 638, 597, 551. **LRMS** (EI): m/z (%) 218 (28), 185 (22), 144 (78), 129 (100), 115 (40). **HRMS** (ESI): m/z berechnet für $C_{15}H_{22}NaO^+$: 241.1563, gefunden 241.1557.

Zuordnung NMR-spektroskopischer Signale der Struktur 1-48'.



#	¹ H [ppm]	¹³ C [ppm]	#	¹ H [ppm]	¹³ C [ppm]
1	-	42.8	9	3.50 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H) 3.53 (d, <i>J</i> = 10.3 Hz, 1H)	71.5
2	1.41 – 1.35 (m, 1H)	58.4	10	-	-
3	2.44 (dd, <i>J</i> = 11.9, 2.0 Hz, 1H)	61.6	11	0.89 (s, 3H)	21.7
4	-	49.1	12	1.00 (s, 3H)	28.1
5	1.50 (d, <i>J</i> = 13.5 Hz, 1H) 1.81 (d, <i>J</i> = 13.5 Hz, 1H)	55.6	13	2.06 – 1.98 (m, 2H)	28.2
6	-	132.3	14	5.48 – 5.45 (m, 1H),	126.2
7	5.13 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H)	116.1	15	-	148.3
8	2.38 – 2.33 (m, 1H) 2.89 – 2.80 (m, 1H)	47.2	16	1.87 – 1.82 (m, 3H)	18.6

2,5,5-Trimethyl-4,4a,5,6,7,7a-hexahydrocyclopenta[3,4]inden[1,7a-b]oxiren-6a(1a¹H)-yl)methanol (1-47')

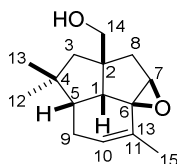


Der primäre Alkohol 1-48' (7.2 mg, 33 μmol, 1 Äq.) wurde in abs CH₂Cl₂ (330 μL) vorgelegt. Danach wurde VO(acac)₂ (0.13 mg, 0.50 μmol, 1.5 mol%) hinzugegeben, über einen Zeitraum von 1 h *t*-BuOOH (9.0 μL, 49 μmol, 5.5M in Decan, 1.5 Äq.) hinzugesetzt und die Lösung für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von Wasser beendet und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3×10 mL) extrahiert. Die kombinierte organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH/EtOAc 9:1 → 8:2) gereinigt. Das Epoxid 1-47' (3.1 mg, 13 μmol, 40%) wurde als gelbes Öl erhalten.

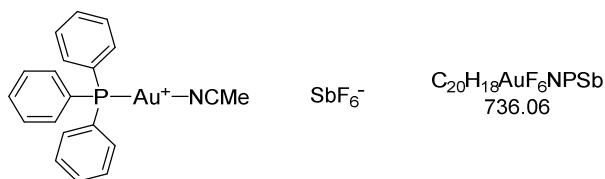
III. Experimenteller Teil

DC: R_f (PE/Et₂O 8:2) = 0.22 [UV] [CAM]. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.83 – 5.75 (m, 1H), 3.55 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 3.56 – 3.49 (m, 1H), 3.39 (dd, J = 10.0, 5.0 Hz, 1H), 3.34 (dd, J = 10.0, 2.6 Hz, 1H), 2.47 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 2.25 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.12 – 1.90 (m, 2H), 1.87 (dd, J = 15.5, 1.9 Hz, 1H), 1.66 (ddd, J = 12.8, 11.1, 4.5 Hz, 1H), 1.59 – 1.58 (m, 3H), 1.55 (s, 2H), 1.05 (s, 3H), 0.87 (s, 3H). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3422, 3010, 2950, 2926, 2865, 1460, 1386, 1365, 1261, 1095, 1055, 1040, 1011, 980, 900, 880, 813, 798. **LRMS** (EI): m/z (%) 234 (12), 203 (73), 148 (63), 91 (100). **HRMS** (ESI): m/z berechnet für C₁₅H₂₂NaO₂⁺: 257.1512, gefunden 257.1513.

Vergleich der NMR-spektroskopischen Signale zur Struktur 1-**47'**.^[39]

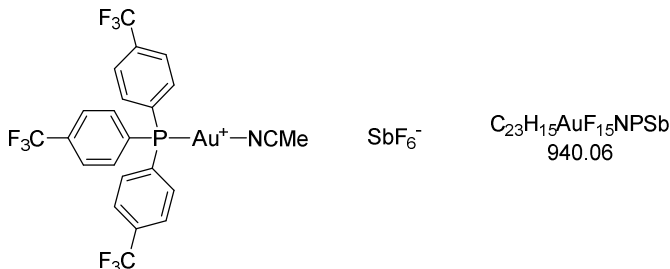


Position	1- 47' , ¹ H [ppm]	<i>Umland</i> , ¹ H [ppm]
10	5.83 – 5.75 (m, 1H)	5.82 – 5.75 (m, 1H)
-	3.55 (d, J = 1.4 Hz, 1H)	3.55 (br s, 1H),
7	3.56 – 3.49 (m, 1H)	3.53 (dd, J = 5.5, 3.5 Hz, 1H)
14	3.39 (dd, J = 10.0, 5.0 Hz, 1H)	3.39 (dd, J = 10.1, 5.5 Hz, 1H)
14	3.34 (dd, J = 10.0, 2.6 Hz, 1H)	3.34 (dd, J = 10.1, 3.4 Hz, 1H)
8	2.47 (d, J = 15.5 Hz, 1H)	2.47 (d, J = 15.5 Hz, 1H),
1	2.25 (d, J = 12.8 Hz, 1H)	2.25 (d, J = 12.8 Hz, 1H),
9		2.08 – 2.02 (m, 1H)
9	2.12 – 1.90 (m, 2H)	2.01 – 1.92 (m, 1H)
8	1.87 (dd, J = 15.5, 1.9 Hz, 1H)	1.87 (dd, J = 15.5, 1.9 Hz, 1H)
5	1.66 (ddd, J = 12.8, 11.1, 4.5 Hz, 1H)	1.66 (ddd, J = 12.7, 11.5, 4.3 Hz, 1H),
15	1.59 – 1.58 (m, 3H)	1.59-1.58 (m, 3H)
3	1.55 (s, 2H)	1.55 (s, 2H),
13	1.05 (s, 3H)	1.04 (s, 3H),
12	0.87 (s, 3H)	0.86 (s, 3H)

Gold(I)(acetonitril)-(triphenylphosphin)-hexafluorantimonat (1-82)

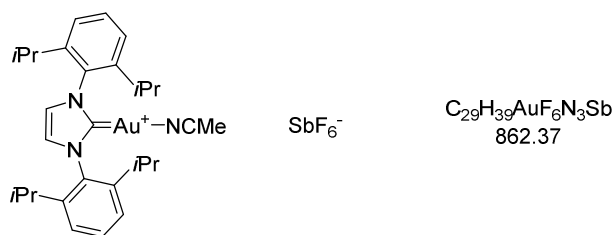
Nach **A4** wurde ausgehend von $\text{Ph}_3\text{PAu(I)Cl}$ (50.0 mg, 101 μmol) und AgSbF_6 (36.4 mg, 106 μmol) der Katalysator **1-82** (22 mg, 30 μmol , 30%) als farbloser Feststoff erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.68 – 7.40 (m, 15H), 2.50 (s, 3H).
 $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 134.3 (d, $J = 13.6$ Hz), 133.0 (d, $J = 2.9$ Hz), 130 (d, $J = 12.4$ Hz), 127 (d, $J = 67.0$ Hz), 2.7. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[212]

Gold(I)(acetonitril)-[tris[4-(trifluormethyl)phenyl]phosphin]-hexafluorantimonat (1-83)

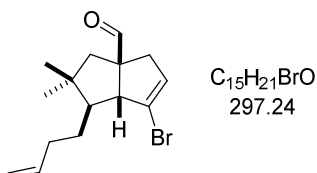
Nach **A4** wurde ausgehend von $((p\text{-CF}_3)\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{PAu(I)Cl}$ (50 mg, 72 μmol) und AgSbF_6 (26 mg, 75 μmol) der Katalysator **1-83** (65 mg, 30 μmol , 96%) als grauer Feststoff erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.89 – 7.80 (m, 6H), 7.75 – 7.65 (m, 6H), 2.44 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 135.5 (dd, $J = 33.4, 2.8$ Hz), 134.9 (d, $J = 14.6$ Hz), 129.7 (d, $J = 65.8$ Hz), 127.1 (dq, $J = 12.8, 3.7$ Hz), 124.5, 121.3 (d, $J = 94.6$ Hz), 2.6.

Gold(I)-(acetonitril)-[1,3-bis[2,6-bis(1-methylethyl)phenyl]-1,3-dihydro-2*H*-imidazol-2-yliden]-hexafluorantimonat (1-84)


Nach **A4** wurde ausgehend von (IPr)Au(I)Cl (50 mg, 81 μ mol) und AgSbF₆ (29 mg, 84 μ mol) der Katalysator **1-84** (65 mg, 75 μ mol, 93%) als grauer Feststoff erhalten.

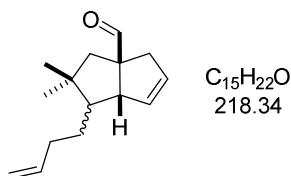
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.57 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 4.8 Hz, 4H), 7.33 (s, 2H), 2.45 (hept, J = 6.9 Hz, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.30 (d, J = 6.8 Hz, 12H), 1.24 (d, J = 6.9 Hz, 12H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 145.7, 133.2, 131.6, 124.9, 124.7, 29.0, 24.8, 24.1. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[213]

6-Brom-1-(but-3-en-1-yl)-2,2-dimethyl-2,3,4,6a-tetrahydropentalen-3a(1*H*)-carbaldehyd (1-76)


Der Silylether **1-75** (50 mg, 93 μ mol, 1 Äq.) wurde in DCE (460 μ L) vorgelegt und anschließend eine Lösung, bestehend aus JohnPhosAuCl (2.5 mg, 4.7 μ mol, 30 mol%) und NaBARF (3.3 mg, 3.7 μ mol, 25 mol%), die für 10 Minuten vorher in wenig DCE gerührt und danach über Celite[®] filtriert wurde, hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde am Rotationsverdampfer eingengt, der Rückstand auf Kieselgel gezogen und säulenchromatographisch (CH/Et₂O 95:5) gereinigt. Der Aldehyd **1-76** (14.7 mg, 49.5 μ mol, 53%, d.r. = 11:1) wurde als schwach gelbe Flüssigkeit erhalten.

DC: R_f (PE/Et₂O 9:1) = 0.33 [KMnO₄]. **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃, *Hauptdiastereomer*): δ [ppm] = 9.52 (s, 1H), 5.86 – 5.83 (m, 1H), 5.83 – 5.73 (m, 1H), 5.05 – 4.99 (m, 1H), 4.98 – 4.95 (m, 1H), 2.96 (dd, $J = 17.1, 3.1$ Hz, 1H), 2.90 – 2.83 (m, 1H), 2.23 – 2.12 (m, 1H), 2.05 (ddd, $J = 17.1, 3.3, 2.0$ Hz, 1H), 2.02 – 1.92 (m, 1H), 1.84 – 1.69 (m, 3H), 1.58 – 1.49 (m, 2H), 1.18 (s, 3H), 0.89 (s, 3H). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3072, 2956, 2929, 2857, 1725, 1640, 1462, 1428, 1388, 1365, 1263, 1186, 1158, 1111, 1056, 1027, 998, 910, 822, 740, 701, 611, 506. **HRMS** (APCI): m/z berechnet für C₁₅H₂₂BrO⁺: 297.0849, gefunden 297.0830.

1-(But-3-en-1-yl)-2,2-dimethyl-2,3,4,6a-tetrahydropentalen-3a(1H)-carbaldehyd (1-85)



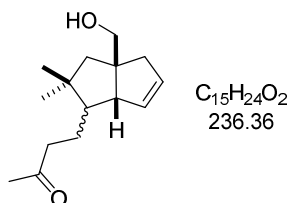
Der Silylether 1-**69** (876 mg, 2.62 mmol, 1 Äq.) wurde in DCE (13 mL) vorgelegt, Wasser (52 μ L, 2.9 mmol, 1.1 Äq.) hinzugefügt und das Reaktionsgemisch auf 50 °C erhitzt. Anschließend wurde (IPr)AuCl (81.8 mg, 132 μ mol, 5 mol%) und Na[Me₃NB₁₂Cl₁₁] (79 mg, 132 μ mol, 5 mol%) hinzugegeben und die Lösung für 2 h bei 50 °C gerührt. Nachdem das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt wurde, wurde dieses auf Kieselgel aufgezogen und säulenchromatographisch (CH/EtOAc 95:5) gereinigt. Der Aldehyd 1-**85** (395 mg, 1.81 mmol, 69%, d.r. = 6.4:1) wurde als schwach gelbe Flüssigkeit erhalten.

DC: R_f (PE/Et₂O 9:1) = 0.50 [UV] [CAM]. **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃, *Hauptdiastereomer*): δ [ppm] = 9.64 (s, 1H), 5.90 – 5.78 (m, 1H), 5.74 – 5.69 (m, 1H), 5.57 – 5.52 (m, 1H), 5.08 – 5.00 (m, 1H), 5.00 – 4.95 (m, 1H), 3.13 – 3.05 (m, 1H), 2.96 – 2.90 (m, 1H), 2.21 – 2.11 (m, 2H), 2.04 – 1.94 (m, 2H), 1.71 – 1.62 (m, 2H), 1.53 – 1.44 (m, 1H), 1.26 – 1.17 (m, 1H), 0.98 (s, 3H), 0.82 (s, 3H). **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃, *Hauptdiastereomer*): δ [ppm] = 203.2, 139.1, 130.3, 130.3, 114.5, 66.6, 61.2, 46.9, 43.7, 42.8, 39.1, 33.3, 28.4, 24.6, 23.4. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3056, 2956, 2926, 2866, 2802, 2696, 1720, 1640, 1624, 1466, 1386, 1366, 1344, 1121, 1039, 993, 972, 949, 908, 763, 746, 696,

646, 581. **LRMS** (EI): m/z (%) 218 (5), 203 (54), 161 (52), 133 (30), 91 (100), 55 (53).

HRMS (ESI): m/z berechnet für $C_{15}H_{22}NaO^+$: 241.1563, gefunden 241.1566.

4-3a-(Hydroxymethyl)-2,2-dimethyl-1,2,3,3a,4,6a-hexahydropentalen-1-yl)-butan-2-on (1-87)

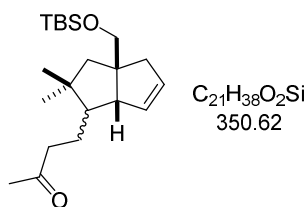


Der Aldehyd **1-85** (270 mg, 1.24 μ mol, 1 \AA q.) wurde in abs. DMF (12 mL) vorgelegt und nacheinander Cu(I)Cl (184 mg, 1.85 mmol, 1.5 \AA q.), Wasser (2.0 mL) und PdCl₂ (44 mg, 0.25 mmol, 20 mol%) hinzugegeben und die Reaktion 16 h unter O₂-Atmosphäre gerührt. Danach wurde die Reaktionslösung über Celite[®] filtriert und das Filtrat mit EtOAc (10 mL) und Wasser (10 mL) versetzt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3×20 mL) extrahiert und die kombinierte organische Phase mit NaCl-Lösung gewaschen. Anschließend wurde diese über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH/EtOAc 9:1 → 8:2) gereinigt und der Dialdehyd **1-86** (241 mg, 1.03 mmol) erhalten. Dieser wurde direkt in abs. THF (10 mL) gelöst und die Lösung auf -78 °C abgekühlt. Anschließend wurde LiAlH(O*t*-Bu)₃ (2.1 mL, 2.1 mmol, 1M in THF, 2 \AA q.) bei -78 °C langsam hinzuge tropft und die Lösung 16 h bei -78 °C gerührt. Danach wurde die Reaktion durch Zugabe von MeOH beendet und die Lösung auf 0 °C aufgewärmt. Nach Zugabe von EtOAc (10 mL) und Essigsäure (5%ig) wurde die wässrige Phase mit EtOAc (3×30 mL) extrahiert. Die kombinierte organische Phase wurde nacheinander mit NaHCO₃- und NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH/EtOAc 8:2) gereinigt und das Hydroxyketon **1-87** (158 mg, 66.6 μ mol, 56% über zwei Stufen, d.r. = 13:1) als farbloses Öl erhalten.

DC: R_f (PE/Et₂O 8:2) = 0.19 [CAM]. **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃, *Hauptdiastereomer*): δ [ppm] = 5.64 – 5.61 (m, 1H), 5.55 – 5.51 (m, 1H), 3.54 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.50 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 2.55 – 2.49 (m, 1H), 2.49 – 2.43 (m, 1H), 2.43 – 2.41 (m, 1H), 2.34

(ddd, $J = 16.4, 9.7, 6.1$ Hz, 1H), 2.17 – 2.13 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.69 – 1.62 (m, 1H), 1.61 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 1.54 (s, 1H), 1.43 – 1.40 (m, 2H), 1.33 – 1.25 (m, 1H), 0.90 (s, 3H), 0.83 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , *Hauptdiastereomer*): δ [ppm] = 209.3, 131.7, 130.4, 71.3, 65.3, 51.8, 46.7, 45.9, 43.6, 43.4, 41.7, 30.0, 24.9, 23.8, 23.2. IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3437, 3047, 2933, 2865, 1708, 1458, 1409, 1383, 1362, 1317, 1244, 1166, 1116, 10890, 1060, 1018, 969, 915, 882, 755, 739, 701, 662, 587, 548, 449. LRMS (EI): m/z (%) 207 (20), 185 (17), 145 (32), 117 (27), 96 (100), 79 (71). HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{NaO}_2^+$: 259.1669, gefunden 259.1674.

4-3a-(((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-2,2-dimethyl-1,2,3,3a,4,6a-hexahydropentalen-1-yl)butan-2-on (1-88)



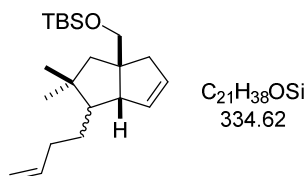
Methode 1: Nach **A2** wurde ausgehend von Alkohol **1-87** (140 mg, 592 μmol) und TBSCl (116 mg, 779 μmol , 1.3 Äq.) der Silylether **1-88** (196 mg, 559 μmol , 94%, d.r. = 14:1) als farbloses Öl erhalten.

Methode 2: Der Silylether **1-90** (415 mg, 1.24 mmol, 1 Äq.) wurde in abs. DMF (12 mL) vorgelegt und nacheinander Cu(I)Cl (184 mg, 1.86 mmol, 1.5 Äq.), Wasser (2 mL) und PdCl₂ (44 mg, 0.25 mmol, 20 mol%) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde 16 h unter O₂-Atmosphäre gerührt und danach über Celite[®] filtriert. Das Filtrat wurde mit Wasser und EtOAc versetzt und die wässrige Phase mit EtOAc (3×50 mL) extrahiert. Die kombinierte organische Phase wurde mit NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH/EtOAc 98:2) gereinigt und das Keton **1-88** (357 mg, 1.02 mmol, 82%, d.r. = 10:1) als farbloses Öl erhalten.

DC: R_f (PE/Et₂O 95:5) = 0.34 [KMnO₄]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , *Hauptdiastereomer*): δ [ppm] = 5.62 – 5.56 (m, 1H), 5.51 – 5.46 (m, 1H), 3.43 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 3.40 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 2.50 – 2.45 (m, 1H), 2.45 – 2.41 (m, 1H), 2.37 (d,

$J = 1.0$ Hz, 1H), 2.35 – 2.28 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.07 – 1.98 (m, 1H), 1.70 – 1.59 (m, 1H), 1.51 (m, 2H), 1.45 – 1.34 (m, 1H), 1.34 – 1.21 (m, 1H), 0.90 – 0.87 (m, 12H), 0.83 (s, 3H), 0.03 (d, $J = 1.3$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , *Hauptdiastereomer*): δ [ppm] = 209.5, 131.7, 130.0, 70.3, 64.9, 52.0, 46.9, 46.1, 43.8, 43.3, 41.2, 29.9, 26.1, 25.0, 23.8, 23.4, 18.5, -5.2, -5.3. IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3049, 2953, 2929, 2885, 2855, 1719, 1463, 1410, 1384, 1361, 1317, 1252, 1165, 1117, 1098, 1081, 1006, 970, 939, 918, 834, 815, 773, 701, 670, 573, 544. LRMS (EI): m/z (%) 293 (27), 145 (100), 91 (30), 75 (75). HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{NaO}_2\text{Si}^+$: 373.2533, gefunden 373.2532.

1-(But-3-en-1-yl)-2,2-dimethyl-2,3,4,6a-tetrahydropentalen-3a(1*H*)-yl)methoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (1-90)

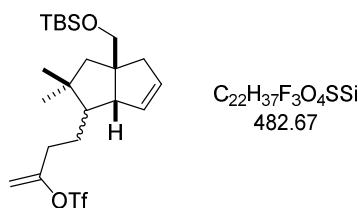


Der Aldehyd **1-85** (380 mg, 1.74 mmol, 1 Äq.) wurden in abs. MeOH (5.8 mL) vorgelegt und die Lösung auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wurde NaBH_4 (49 mg, 1.3 mmol, 0.75 Äq.) hinzugegeben und die Lösung für 1 h bei 0 °C gerührt. Dann wurde die Reaktion durch Zugabe von Wasser beendet, EtOAc hinzugegeben und die wässrige Phase mit EtOAc (3×30 mL) extrahiert. Die kombinierte organische Phase wurde mit NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH/EtOAc 8:2) gereinigt und der Alkohol **1-89** als farbloses Öl erhalten. Anschließend wurde nach **A2** ausgehend von Alkohol **1-89** (316 mg, 1.43 mmol) und TBSCl (281 mg, 1.86 mmol, 1.3 Äq.) der Silylether **1-90** (425 mg, 1.27 mmol, 73% über zwei Stufen, d.r. = 10:1) als schwach gelbes Öl erhalten.

DC: R_f (PE/Et₂O 98:2) = 0.31. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , *Hauptdiastereomer*): δ [ppm] = 5.87 – 5.74 (m, 1H), 5.62 – 5.56 (m, 1H), 5.54 – 5.46 (m, 1H), 5.04 – 4.95 (m, 1H), 4.94 – 4.89 (m, 1H), 3.44 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 3.41 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 2.46 – 2.41 (m, 1H), 2.38 – 2.30 (m, 1H), 2.16 – 2.01 (m, 2H), 1.98 – 1.89 (m, 1H), 1.59 – 1.37 (m, 5H), 0.90 – 0.88 (m, 9H), 0.87 (s, 3H), 0.81 (s, 3H), 0.07 – 0.01 (m, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3 , *Hauptdiastereomer*): δ [ppm] = 139.7, 131.8, 129.9, 114.1, 70.3, 64.9, 52.1, 46.7, 46.0, 43.3, 41.3, 33.6, 28.5, 26.1, 25.0, 23.9, 18.5, -5.2, -5.3. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2954, 2928, 2886, 2856, 1463, 1384, 1363, 1255, 1117, 1099, 1006, 909, 848, 837, 814, 774, 702, 671. **HRMS** (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{NaOSi}^+$: 357.2584, gefunden 357.2590.

4-3a-(((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-2,2-dimethyl-1,2,3,3a,4,6a-hexahydropentalen-1-yl)but-1-en-2-yl-trifluormethansulfonat (1-91)



Zu einer Lösung von KHMDS (527 μL , 264 μmol , 0.5M in PhMe, 1.2 Äq.) in abs. THF (0.6 mL) wurde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ das Keton 1-88 (77.0 mg, 219 μmol , 1 Äq.) gelöst in abs. THF (2.7 mL) langsam tropfenweise hinzugegeben. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch für 1 h bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt, ehe das Comins'-Reagenz (103 mg, 264 μmol , 1.2 Äq.) gelöst in abs. THF tropfenweise bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ hinzugegeben und das Reaktionsgemisch für eine weitere Stunde bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt wurde. Danach wurde die Reaktion durch Zugabe von NH_4Cl -Lösung beendet, die wässrige Phase mit EtOAc ($3 \times 10\text{ mL}$) extrahiert, die kombinierte organische Phase mit NaCl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und der Rückstand säulenchromatographisch ($\text{CH} \rightarrow \text{CH}/\text{EtOAc}$ 95:5) gereinigt. Das Triflat 1-91 (74 mg, 0.15 mmol, 54%, 77%ig) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

DC: R_f (PE/Et₂O 95:5) = 0.43 [KMnO_4]. **^1H NMR** (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 5.62 – 5.58 (m, 1H), 5.52 – 5.47 (m, 1H), 5.08 (d, $J = 3.5\text{ Hz}$, 1H), 4.94 – 4.91 (m, 1H), 3.44 (d, $J = 9.4\text{ Hz}$, 1H), 3.40 (d, $J = 9.4\text{ Hz}$, 1H), 2.48 – 2.45 (m, 1H), 2.43 – 2.37 (m, 1H), 2.36 – 2.30 (m, 1H), 2.27 – 2.19 (m, 1H), 2.08 – 2.01 (m, 1H), 1.62 – 1.50 (m, 3H), 1.49 – 1.42 (m, 1H), 1.32 – 1.22 (m, 1H), 0.92 – 0.87 (m, 12H), 0.83 (s, 3H), 0.04 (d, $J = 2.6\text{ Hz}$, 6H). **^{13}C NMR** (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 157.5, 131.6, 130.1, 104.0, 70.1, 64.8, 52.1, 46.3, 46.0, 43.3, 41.0, 33.7, 26.1, 25.8, 24.9, 23.8, 18.5, -5.3, -5.3. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2955, 2931, 2857, 1671, 1447, 1419, 1366, 1242, 1207, 1142, 1126, 1099, 1078, 1017, 929, 896, 835, 815, 777, 755, 737, 704, 671, 647, 637, 603, 570, 522, 499, 466. **HRMS** (ESI):

m/z berechnet für $C_{22}H_{37}F_3NaO_4SSi^+$: 505.2026, gefunden 505.2026. (Das Produkt wies Verunreinigen des Comins'-Reagenzes auf.)

3.2 Synthese von Estradiolderivaten für die Radionuklidtherapie

3.2.1 Allgemeine Arbeitsvorschriften

Allgemeine Arbeitsvorschrift A1: *Grignard*-Reaktion mit $CeCl_3$

Cer(III)trichlorid-Heptahydrat (2 Äq.) wurde in einem Schlenkkolben vorgelegt und für 1 h bei 140 °C im Vakuum getrocknet. Danach wurde abs. THF (0.2M) hinzugegeben und die Suspension 2 h unter N_2 -Atmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend erfolgte die Zugabe des Ketons (1 Äq.) bei 0 °C und die Lösung wurde für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Daraufhin wurde die Reaktionslösung auf 0 °C gekühlt und das *Grignard*-Reagenz (2-4 Äq.) hinzugegeben und für 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde mit Essigsäure-Lösung (10%ig) abgebrochen, die wässrige Phase mit EtOAc (3×) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Lösungen von $NaHCO_3$ und NaCl gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift A2: *Sonogashira*-Reaktion

Das Aryliodid (1 Äq.) wurde mit $PdCl_2(PPh_3)_2$ (5 mol%) und Cu(I)iodid (5 mol%) in Et_3N (0.05M) vorgelegt und die Reaktionslösung 30 Minuten mit N_2 entgast. Anschließend wurde das Alkin (1 Äq.) hinzugegeben. Danach wurde die Lösung 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Wasser beendet und die wässrige Phase mit EtOAc (3×) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift A3: Boc-Entschützung mit konz. HCl

Das Carbat (1 Äq.) wurde in Ethanol (0.07M) vorgelegt und konzentrierte HCl-Lösung (55 Äq., 37%ig) bei 0 °C langsam hinzugegeben. Nach vollständiger Zugabe wurde die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt und 14 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde dem Reaktionsgemisch Wasser hinzugegeben und Ethanol am

Rotationsverdampfer entfernt. Der ausfallende Feststoff wurde abfiltriert, mit wenig Wasser und CH_2Cl_2 gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.

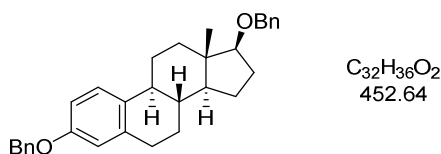
Allgemeine Arbeitsvorschrift A4: Amidkupplung mit HATU

Das Ammoniumsalz (1 Äq.) wurde in DMF (0.3M) vorgelegt und nacheinander die Benzoesäure (1.1-1.2 Äq.) und HATU (2 Äq.) hinzugegeben. Anschließend wurde tropfenweise DIPEA (4 Äq.) hinzugegeben und die Reaktionslösung für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden Wasser und EtOAc hinzugegeben und die wässrige Phase mit EtOAc (3×) extrahiert. Die kombinierte organische Phase wurde mit NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE → PE/EtOAc 1:1) gereinigt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift A5: Iodierung von Stannanen

Das Stannan (1 Äq.) wurde in abs. CH_2Cl_2 (0.3M) vorgelegt und Iod (1.1 Äq.) gelöst in wenig abs. CH_2Cl_2 langsam zum Reaktionsgemisch hinzugegeben. Nach 0.5 h wurde die Reaktion durch Zugabe von Na_2SO_3 -Lösung beendet und die wässrige Phase mit EtOAc (3×) extrahiert. Anschließend wurde die kombinierte organische Phase mit NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE → PE/EtOAc 6:4) gereinigt.

(8*R*,9*S*,13*S*,14*S*,17*S*)-3,17-Bis(benzyloxy)-13-methyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren (2-2)

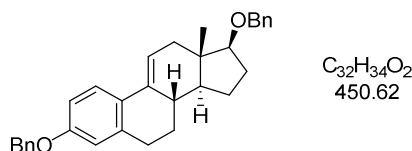


Unter Argon-Atmosphäre wurde eine Lösung von β -Estradiol (2-1) (5.00 g, 17.9 mmol, 1 Äq.) in DMF (50 mL) vorgelegt und auf 0 °C abgekühlt. Danach wurde NaH (2.16 g, 54.0 mmol, 60%ige Öldispersion, 3 Äq.) langsam zur Reaktionslösung hinzugegeben. Diese wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Lösung erneut auf 0 °C abgekühlt, BnBr (6.46 mL, 54.0 mmol, 3 Äq.) hinzugegeben und 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wurde auf eine Methanol/Wasser-Mischung

(3:1, 200 mL) gegeben und 30 Minuten gerührt. Der ausfallende farblose Feststoff wurde abfiltriert und mit *n*-Hexan (50 mL) und Wasser (30 mL) gewaschen. Danach wurde der Feststoff im Hochvakuum getrocknet. Das Steroid **2-2** (7.8 g, 17 mmol, 96%) wurde als farbloser Feststoff erhalten. Es war keine weitere Aufreinigung notwendig.

DC: R_f (PE/EtOAc 7:3) = 0.67 [UV] [KMnO₄]. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.49 – 7.28 (m, 10H), 7.23 – 7.17 (m, 1H), 6.78 (dd, J = 8.6, 2.8 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.51 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 2.96 – 2.75 (m, 2H), 2.35 – 2.25 (m, 1H), 2.19 (ddd, J = 15.2, 10.4, 4.4 Hz, 1H), 2.13 – 1.99 (m, 2H), 1.92 – 1.83 (m, 1H), 1.74 – 1.12 (m, 8H), 0.88 (s, 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 156.9, 139.5, 138.2, 137.5, 133.2, 128.7, 128.4, 128.0, 127.6, 127.4, 127.4, 126.5, 115.0, 112.4, 88.5, 71.8, 70.1, 50.4, 44.2, 43.6, 38.8, 38.1, 30.0, 28.2, 27.4, 26.6, 23.3, 12.0. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[214]

(8*S*,13*S*,14*S*,17*S*)-3,17-Bis(benzyloxy)-13-methyl-7,8,12,13,14,15,16,17-octahydro-6*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren (2-3**)**

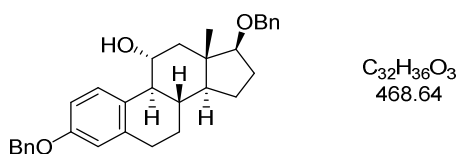


Das Steroid **2-2** (6.5 g, 14 mmol, 1 Äq.) wurde in abs. CH₂Cl₂ (50 mL) gelöst und tropfenweise zu einer Lösung von DDQ (3.9 g, 17 mmol, 1.2 Äq.) in MeOH (80 mL) bei Raumtemperatur hinzugegeben und für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde am Rotationsverdampfer eingengt und der Rückstand in wenig MeOH aufgenommen. Der ausfallende, farblose Feststoff wurde abfiltriert und mehrere Male mit wenig kaltem MeOH gewaschen. Der Feststoff wurde im Hochvakuum getrocknet und das Produkt **2-3** (5.38 g, 11.9 mmol, 83%) als farbloser Feststoff erhalten.

DC: R_f (PE/EtOAc 9:1) = 0.42 [UV] [KMnO₄]. **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.44 – 7.27 (m, 10H), 6.79 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.12 – 6.10 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.65 – 4.53 (m, 2H), 3.59 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 2.92 – 2.77 (m, 2H), 2.37 (ddd, J = 17.7, 5.6, 2.1 Hz, 1H), 2.23 (dt, J = 17.8, 3.1 Hz, 1H), 2.14 – 1.99 (m, 3H), 1.87 – 1.78 (m, 1H), 1.73 – 1.63 (m, 1H), 1.48 –

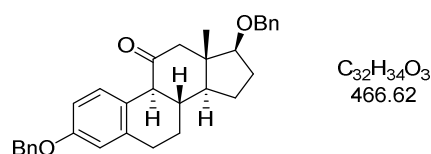
1.29 (m, 3H), 0.89 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 157.7, 139.4, 137.7, 137.3, 135.1, 128.7, 128.4, 128.0, 127.9, 127.6, 127.5, 125.3, 117.9, 114.6, 113.6, 88.6, 71.8, 70.1, 47.8, 41.8, 40.6, 38.7, 30.3, 28.4, 28.3, 24.1, 13.8, 12.0. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[214]

(8*S*,9*S*,11*R*,13*S*,14*S*,17*S*)-3,17-Bis(benzyloxy)-13-methyl-7,8,9,11,12,13,14,-15,16,17-decahydro-6*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-11-ol (2-4)



Unter Argon-Atmosphäre wurde **2-3** (5.98 g, 13.3 mmol, 1 Äq.) in abs. THF (5 mL) gelöst. Nach Zugabe von Catecholboran (40 mL, 40 mmol, 1M in THF, 3 Äq.) und LiBH_4 (384 mg, 17.6 mmol, 1.33 Äq.) wurde die Reaktionsmischung für 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung vorsichtig zu einer kalten Lösung, bestehend aus NaOH (18 mL, 33%ig), EtOH (55 mL) und H_2O_2 (57 mL, 35%ig), hinzugegeben und für 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Wasser (100 mL) und EtOAc (100 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3×100 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (3×50 mL) und NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE/EtOAc 95:5 → 85:15) gereinigt. Das Produkt **2-4** (5.92 g, 12.6 mmol, 95%) wurde als schaumiger farbloser Feststoff erhalten.

DC: R_f (PE/EtOAc 8:2) = 0.31 [UV] [KMnO_4]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.86 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.46 – 7.27 (m, 10H), 6.81 (dd, J = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.65 – 4.52 (m, 2H), 4.32 – 4.16 (m, 1H), 3.53 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 2.82 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.43 (dd, J = 11.9, 5.2 Hz, 1H), 2.19 – 2.02 (m, 2H), 1.93 – 1.82 (m, 1H), 1.74 – 1.56 (m, 2H), 1.46 – 1.40 (m, 2H), 1.37 – 1.25 (m, 3H), 0.86 (s, 3H). ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 157.2, 139.3, 137.5, 132.8, 128.7, 128.5, 128.0, 127.6, 127.5, 127.5, 127.5, 114.9, 112.1, 87.8, 71.9, 70.9, 70.1, 50.8, 50.0, 48.6, 44.4, 37.3, 28.9, 28.1, 27.2, 23.2, 12.8. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[214]

(8*S*,9*S*,13*S*,14*S*,17*S*)-3,17-Bis(benzyloxy)-13-methyl-7,8,12,13,14,15,16,17-octahydro-6*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-11(9*H*)-on (2-5)

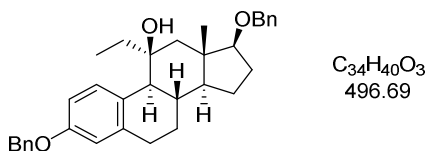
Methode 1: Unter Argon-Atmosphäre wurde Oxalylchlorid (373 μ L, 4.34 mmol, 1.8 Äq.) bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ in abs. CH_2Cl_2 (12 mL) vorgelegt. Danach wurde abs. DMSO (600 μ L, 8.44 mmol, 3.5 Äq.) langsam hinzuge tropft und die Lösung für 30 Minuten bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Anschließend erfolgte die Zugabe des Steroids 2-4 (1.13 g, 2.41 mmol, 1 Äq.) gelöst in abs. CH_2Cl_2 (8 mL) bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Die Lösung wurde 1.5 h bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt, ehe Et_3N (2.5 mL, 18 mmol, 7.5 Äq.) zum Reaktionsgemisch hinzugegeben und die Lösung über einen Zeitraum von 1 h auf Raumtemperatur erwärmt wurde. Nach Zugabe von Wasser (50 mL) wurde die wässrige Phase mit EtOAc (3×50 mL) extrahiert. Die kombinierte organische Phase wurde mit Wasser (3×50 mL), NH_4Cl - und NaCl -Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde anschließend über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und die Lösung am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE/EtOAc 9:1) gereinigt und das Keton 2-5 (1.10 g, 2.36 mmol, 98%) als farbloser Feststoff erhalten.

Methode 2: Unter Argon-Atmosphäre wurde das Steroid 2-4 (941 mg, 2.01 mmol, 1 Äq.) in abs. CH_2Cl_2 (6.7 mL) vorgelegt und DMP (6.3 mL, 3.0 mmol, 15%ige Lösung in CH_2Cl_2 , 1.5 Äq.) hinzugegeben. Die Lösung wurde 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von Wasser beendet und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3×50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einer NaCl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE/EtOAc 9:1) gereinigt und das Keton 2-5 (807 mg, 1.73 mmol, 86%) als farbloser Feststoff gewonnen.

DC: R_f (PE/EtOAc 8:2) = 0.54 [UV] [KMnO_4]. **$^1\text{H NMR}$** (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.44 – 7.41 (m, 2H), 7.39 – 7.27 (m, 9H), 6.83 (dd, $J = 8.7, 2.7$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.63 – 4.49 (m, 2H), 3.72 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.46 (d, $J =$

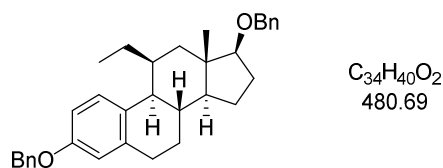
11.1 Hz, 1H), 2.88 – 2.80 (m, 1H), 2.76 (ddd, $J = 16.9, 5.2, 1.9$ Hz, 1H), 2.68 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 2.47 (dt, $J = 11.8, 1.0$ Hz, 1H), 2.25 – 2.15 (m, 1H), 1.97 – 1.83 (m, 3H), 1.83 – 1.76 (m, 1H), 1.74 – 1.67 (m, 1H), 1.53 – 1.44 (m, 2H), 0.87 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 209.2, 157.4, 138.9, 138.6, 137.4, 131.4, 128.7, 128.5, 128.0, 127.7, 127.5, 127.5, 124.1, 115.0, 112.6, 86.4, 71.8, 70.1, 56.0, 55.3, 50.2, 48.7, 40.4, 30.2, 28.6, 27.7, 22.5, 12.7. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[214]

(8*S*,9*S*,11*S*,13*S*,14*S*,17*S*)-3,17-Bis(benzyloxy)-11-ethyl-13-methyl-7,8,9,11,-12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-11-ol (2-6)



Nach **A1** wurde ausgehend von dem Steroid **2-5** (566 mg, 1.21 mmol) und EtMgBr (2.43 mL, 2.43 mmol, 1M in THF, 2 Äq.) der Alkohol **2-6** (580 mg, 1.17 mmol, 96%) nach säulenchromatographischer Reinigung (PE \rightarrow PE/EtOAc 9:1) erhalten.

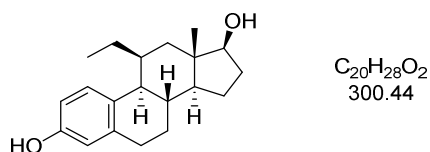
DC: R_f (PE/EtOAc 8:2) = 0.55 [UV] [CAM]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.79 – 7.55 (m, 1H), 7.46 – 7.26 (m, 10H), 6.91 – 6.65 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.49 – 3.43 (m, 1H), 2.79 – 2.62 (m, 2H), 2.28 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 2.17 – 1.97 (m, 3H), 1.86 – 1.57 (m, 5H), 1.52 – 1.36 (m, 4H), 1.09 (s, 3H), 0.99 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 156.7, 142.4, 139.4, 137.5, 130.6, 128.7, 128.6, 128.4, 128.0, 127.6, 127.5, 115.0, 111.6, 89.6, 76.0, 71.8, 70.1, 51.1, 50.9, 50.2, 43.2, 36.6, 34.6, 29.6, 27.8, 26.4, 24.0, 13.7, 8.9. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[214]

(8*S*,9*S*,11*S*,13*S*,14*S*,17*S*)-3,17-Bis(benzyloxy)-11-ethyl-13-methyl-7,8,9,11,-12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren (2-7)

Das Steroid **2-6** (900 mg, 1.61 mmol, 1 Äq.) wurde unter N_2 -Atmosphäre in abs. CH_2Cl_2 (27 mL) gelöst und die Lösung auf 0 °C gekühlt. Danach wurden Et_3SiH (525 μL , 3.22 mmol, 2 Äq.) und $BF_3 \cdot Et_2O$ (795 μL , 6.44 mmol, 4 Äq.) hinzugegeben und die Lösung für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von $NaHCO_3$ -Lösung abgebrochen. Das CH_2Cl_2 wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der wässrige Rückstand mit $EtOAc$ (3×30 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit Lösungen von $NaHCO_3$ und $NaCl$ gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (PE/ $EtOAc$ 9:1) gereinigt. Das Steroid **2-7** (770 mg, 1.60 mmol, 99%) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

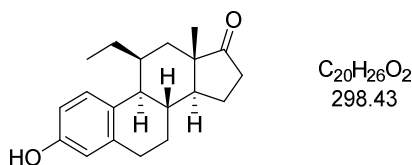
DC: R_f (PE/ $EtOAc$ 8:2) = 0.71 [$KMnO_4$]. **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 7.48 – 7.27 (m, 10H), 7.07 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 8.6, 2.8 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 3.48 (dd, J = 8.8, 7.1 Hz, 1H), 2.82 (td, J = 15.0, 13.2, 4.8 Hz, 1H), 2.75 – 2.67 (m, 1H), 2.54 (dd, J = 10.8, 4.7 Hz, 1H), 2.38 (dd, J = 13.5, 1.9 Hz, 1H), 2.35 – 2.28 (m, 1H), 2.10 – 1.95 (m, 1H), 1.91 – 1.82 (m, 1H), 1.73 – 1.57 (m, 3H), 1.46 – 1.13 (m, 6H), 1.01 (s, 3H), 0.93 (t, J = 7.4 Hz, 3H). **^{13}C NMR** (101 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 156.4, 139.5, 139.2, 137.5, 130.9, 128.7, 128.4, 128.0, 127.9, 127.6, 127.5, 127.4, 114.8, 112.9, 89.8, 71.8, 70.1, 52.4, 49.9, 44.0, 39.2, 38.7, 34.4, 30.6, 28.2, 27.2, 23.2, 21.4, 15.2, 13.1. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[214]

(8*S*,9*S*,11*S*,13*S*,14*S*,17*S*)-11-Ethyl-13-methyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-3,17-diol (2-8)



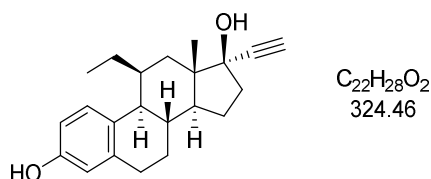
Unter N_2 -Atmosphäre wurde das Steroid 2-7 (460 mg, 957 μ mol) in abs. CH_2Cl_2 (10 mL) vorgelegt und auf $-5\text{ }^\circ C$ abgekühlt. Eine BBr_3 -Lösung (2.87 mL, 2.87 mmol, 1M in CH_2Cl_2 , 3 Äq.) wurde langsam zur Lösung hinzuge tropft und für 45 Minuten bei $0\text{ }^\circ C$ gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Wasser beendet und die wässrige Phase mit EtOAc (3×10 mL) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit Lösungen von $NaHCO_3$ und NaCl gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (PE/EtOAc 9:1 \rightarrow 7:3) gereinigt. Das Phenol 2-8 (285 mg, 947 μ mol, 99%) wurde als beiger Feststoff isoliert.

DC: R_f (PE/EtOAc 8.2) = 0.13 [$KMnO_4$]. **1H NMR** (600 MHz, $DMSO-d_6$): δ [ppm] = 6.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.52 (dd, $J = 8.4, 2.7$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 4.46 (s, 1H), 3.49 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.67 (td, $J = 15.2, 13.5, 4.9$ Hz, 1H), 2.60 – 2.54 (m, 1H), 2.42 (dd, $J = 10.8, 4.5$ Hz, 1H), 2.28 – 2.23 (m, 1H), 2.14 (dd, $J = 13.6, 1.9$ Hz, 1H), 1.90 – 1.81 (m, 1H), 1.79 – 1.74 (m, 1H), 1.56 – 1.47 (m, 2H), 1.40 – 1.31 (m, 1H), 1.30 – 1.05 (m, 7H), 0.85 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.79 (s, 3H). **^{13}C NMR** (151 MHz, $DMSO-d_6$): δ [ppm] = 154.3, 138.1, 128.0, 127.3, 115.0, 113.1, 81.4, 51.4, 49.1, 43.1, 37.6, 37.6, 34.2, 29.8, 29.7, 26.8, 22.8, 20.6, 14.4, 12.7. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[214]

(8*S*,9*S*,11*S*,13*S*,14*S*)-11-Ethyl-3-hydroxy-13-methyl-7,8,9,11,12,13,15,16-octahydro-6*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-17(14*H*)-on (2-9)

Das Steroid 2-8 (275 mg, 921 μ mol, 1 Äq.) und $Al(Oi-Pr)_3$ (449 mg, 2.20 mmol, 2.4 Äq.) wurden in einem Cyclohexanon/Toluol-Gemisch (2:3, 9 mL) gelöst und für 20 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und die Reaktion mit HCl-Lösung (1N) abgebrochen. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3×5 mL) extrahiert, die vereinigte organische Phase mit Wasser und NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Nachdem das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt wurde, wurde der Rückstand säulenchromatographisch (PE/EtOAc 9:1 \rightarrow 8:2) gereinigt. Das Keton 2-9 (189 mg, 633 μ mol, 69%) wurde als schwach gelber Feststoff gewonnen.

DC: R_f (PE/EtOAc 8:2) = 0.18 [UV] [CAM]. **1H NMR** (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 8.97 (s, 1H), 6.93 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 2.81 – 2.57 (m, 2H), 2.45 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.39 – 2.29 (m, 1H), 2.07 – 1.83 (m, 4H), 1.77 – 1.64 (m, 1H), 1.63 – 1.16 (m, 6H), 1.15 – 1.01 (m, 1H), 0.94 (s, 3H), 0.86 (t, J = 7.4 Hz, 3H). **^{13}C NMR** (151 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 217.8, 154.5, 138.1, 127.6, 127.3, 115.0, 113.2, 51.5, 48.9, 47.1, 37.5, 34.7, 33.6, 31.7, 29.5, 26.0, 20.8, 20.7, 15.7, 12.6. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[214]

(8*S*,9*S*,11*S*,13*S*,14*S*,17*R*)-11-Ethyl-17-ethinyl-13-methyl-7,8,9,11,12,13,14,-15,16,17-decahydro-6*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-3,17-diol (2-10)

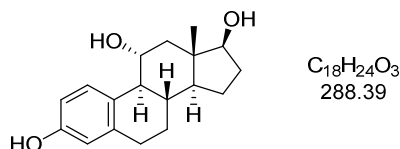
Methode 1: Nach **A1** wurde ausgehend von dem Steroid **2-9** (135 mg, 452 μ mol) und EthinylMgBr (3.69 mL, 1.81 mmol, 0.5M in THF, 4 Äq.) das Steroid **2-10** (145 mg, 447 μ mol, 99%) nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 9:1 \rightarrow 8:2) als farbloser Feststoff erhalten.

Methode 2: TMS-Acetylen (747 μ L, 5.23 mmol, 5 Äq.) wurde in abs. THF (5.2 mL) vorgelegt und auf -78 °C gekühlt. Danach erfolgte die Zugabe von *n*-BuLi (2.1 mL, 5.2 mmol, 5 Äq.) und die Lösung wurde 0.5 h bei -78 °C gerührt, ehe das Keton (312 mg, 1.05 mmol, 1 Äq.) gelöst in abs. THF (5.2 mL) tropfenweise hinzugegeben wurde. Die Lösung wurde für 0.5 h bei -78 °C und dann 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von NH_4Cl -Lösung beendet und EtOAc hinzugegeben. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3 \times 40 mL) extrahiert und die kombinierte organische Phase mit $NaCl$ -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH/EtOAc 9:1) gereinigt und das Alkin (401 mg, 1.01 mmol) erhalten. Das Alkin (350 mg, 882 μ mol, 1 Äq.) wurde in MeOH (18 mL) vorgelegt und die Lösung auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde K_2CO_3 (1.2 g, 8.8 mmol, 10 Äq.) in einer Portion hinzugegeben, die Lösung auf Raumtemperatur erwärmt und für 3 h gerührt. Danach wurde die Reaktion durch Zugabe von HCl -Lösung (1N) beendet und die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert (3 \times 30 mL). Die kombinierte organische Phase wurde mit $NaCl$ -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel *via* Vakuum eingengt. Das Alkin **2-10** (277 mg, 854 μ mol, 94% über zwei Stufen) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

DC: R_f (PE/EtOAc 8:2) = 0.21 [UV] [CAM]. **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 7.03 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 2.7 Hz, 1H),

4.69 (s, 1H), 2.84 – 2.64 (m, 2H), 2.63 (s, 1H), 2.59 (dd, $J = 10.7, 4.8$ Hz, 1H), 2.43 – 2.28 (m, 2H), 2.08 – 2.03 (m, 1H), 2.01 (d, $J = 3.9$ Hz, 2H), 1.90 – 1.82 (m, 1H), 1.77 – 1.68 (m, 2H), 1.67 – 1.56 (m, 1H), 1.52 – 1.13 (m, 4H), 1.03 (s, 3H), 0.90 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 153.0, 139.4, 130.5, 128.1, 115.4, 113.3, 87.9, 80.9, 74.7, 51.6, 49.3, 47.8, 39.4, 38.4, 35.2, 33.3, 30.4, 27.1, 22.9, 21.1, 16.0, 13.0. IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3356, 3302, 2963, 2875, 1610, 1585, 1448, 1383, 1358, 1287, 1062, 1024, 908, 649, 627. LRMS (ESI): m/z 342 [$\text{M}+\text{NH}_4^+$]. HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{NaO}_2^+$: 347.1982, gefunden 347.1991.

(8*S*,9*S*,11*R*,13*S*,14*S*,17*S*)-13-Methyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-3,11,17-triol (2-11)

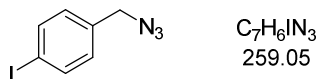


Unter N_2 -Atmosphäre wurde das Steroid 2-4 (30 mg, 64 μmol , 1 Äq.) in abs. CH_2Cl_2 (0.6 mL) vorgelegt und auf 0 °C abgekühlt. Danach wurde eine BBr_3 -Lösung (192 μL , 192 μmol , 1M in CH_2Cl_2 , 3 Äq.) langsam zum Reaktionsgemisch hinzugegeben und die Lösung 45 Minuten bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Wasser beendet, die wässrige Phase mit EtOAc (3×10 mL) extrahiert und die organische Phase mit NaHCO_3 - und NaCl -Lösung gewaschen. Danach wurde die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE/EtOAc 1:1 → 2:8) gereinigt und das Triol 2-11 (8.6 mg, 30 μmol , 47%) als farbloser Feststoff erhalten.

DC: R_f (PE/EtOAc 3:7) = 0.13 [CAM]. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ [ppm] = 7.82 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.46 (dd, $J = 8.6, 2.6$ Hz, 1H), 6.42 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.53 – 4.47 (m, 1H), 3.91 – 3.78 (m, 1H), 3.57 – 3.47 (m, 1H), 2.67 (dd, $J = 8.2, 5.7$ Hz, 2H), 2.09 (dd, $J = 12.2, 5.0$ Hz, 1H), 1.98 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H), 1.93 – 1.81 (m, 1H), 1.81 – 1.70 (m, 1H), 1.61 – 1.50 (m, 1H), 1.43 – 1.02 (m, 8H), 0.62 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ [ppm] = 154.8, 137.9, 131.3, 128.0, 114.3, 112.1, 79.7, 69.4, 49.6, 49.1, 47.4, 43.5, 37.3, 29.9, 28.3, 27.0, 22.7, 11.9. IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3305, 2919, 2852, 1742, 1463, 1450, 1379, 1352, 1253, 1135, 1077, 1048, 1011, 963, 930, 869, 818, 707, 658, 488, 462.

LRMS (ESI): m/z 287 [M-H]. **HRMS** (ESI): m/z berechnet für $C_{18}H_{23}O_3$: 287.1653, gefunden 287.1653.

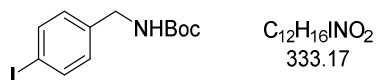
1-(Azidomethyl)-4-iodbenzol (2-13)



4-Iodbenzylbromid (2-12) (800 mg, 2.56 mmol, 1 Äq.) wurde in DMF (2.5 mL) vorgelegt, NaN_3 (499 mg, 7.68 mmol, 3 Äq.) hinzugegeben und die Reaktionsmischung 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde der Reaktionslösung Wasser (10 mL) hinzugefügt und die wässrige Phase mit EtOAc (3×20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser und NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Azid 2-13 (667 mg, 2.57 mmol, quant.) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

DC: R_f (PE/EtOAc 9:1) = 0.52 [UV] [$KMnO_4$]. **1H NMR** (600 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 7.72 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.29 (s, 2H). **^{13}C NMR** (151 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 138.1, 135.2, 130.1, 94.1, 54.3. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[161]

tert-Butyl-4-iodbenzylcarbammat (2-14)

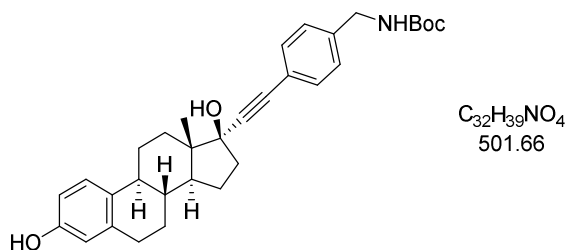


Eine Lösung von 4-Iodbenzylazid (2-13) (667 mg, 2.57 mmol, 1 Äq.) in abs. THF (16 mL) wurde mit PPh_3 (675 mg, 2.57 mmol, 1 Äq.) und Wasser (232 μ L, 12.9 mmol, 5 Äq.) versetzt und 14 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung eingeeengt, erneut in abs. THF (26 mL) gelöst und Et_3N (714 μ L, 5.15 mmol, 2 Äq.) und Boc_2O (1.12 g, 5.15 mmol, 2 Äq.) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 3 h bei Raumtemperatur gerührt, danach Wasser hinzugegeben und die wässrige Phase mit EtOAc (3×30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurde mit Wasser und NaCl-Lösung (30 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der

Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE/EtOAc 7:3) gereinigt. Das Carbamat 2-14 wurde als farbloser Feststoff (710 mg, 2.13 mmol, 83% über zwei Stufen) erhalten.

DC: R_f (PE/EtOAc 7:3) = 0.56 [UV] [KMnO₄]. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.67 – 7.62 (m, 2H), 7.03 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.83 (s, 1H), 4.25 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 156.0, 138.9, 137.8, 129.5, 92.7, 79.9, 44.3, 28.5. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[161]

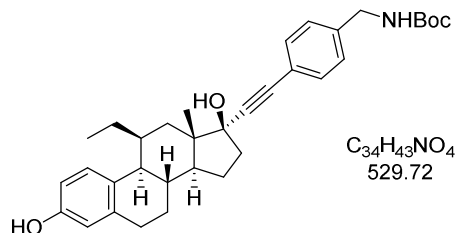
tert-Butyl-4-(((8*R*,9*S*,13*S*,14*S*,17*S*)-3,17-dihydroxy-13-methyl-7,8,9,11,12,13,-14,15,16,17-decahydro-6*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-17-yl)ethinyl)benzylcarbammat (**2-16**)



Nach **A2** wurde ausgehend von Ethinylestradiol (**2-15**) (270 mg, 911 μ mol) und dem Aryliodid **2-14** (303 mg, 911 μ mol) das Alkin **2-16** (362 mg, 722 μ mol, 79%) nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 10:0 \rightarrow 6:4) als schwach brauner Feststoff erhalten.

DC: R_f (PE/EtOAc 1:1) = 0.54 [UV] [KMnO₄]. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.41 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.16 (dd, J = 8.5, 1.1 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.98 (br s, 1H), 4.32 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.86 – 2.78 (m, 2H), 2.49 – 2.33 (m, 2H), 2.28 – 2.18 (m, 1H), 2.18 – 2.08 (m, 1H), 2.05 – 1.94 (m, 1H), 1.92 – 1.74 (m, 4H), 1.48 (s, 9H), 1.55 – 1.30 (m, 4H), 0.95 (s, 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 156.2, 153.9, 139.2, 138.2, 132.3, 132.0, 127.4, 126.5, 122.1, 115.5, 112.9, 93.0, 85.8, 80.5, 49.9, 47.8, 43.8, 39.7, 39.2, 33.2, 29.8, 28.5, 27.4, 26.6, 23.1, 13.1. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[163]

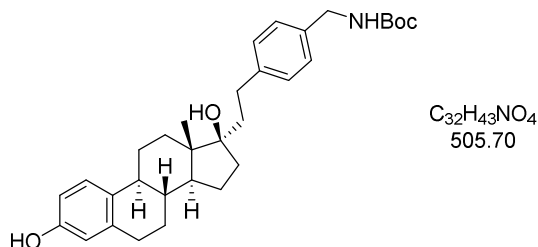
***tert*-Butyl-4-(((8*S*,9*S*,11*S*,13*S*,14*S*,17*S*)-11-ethyl-3,17-dihydroxy-13-methyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-17-yl)ethynyl)benzylcarbammat (2-17)**



Nach **A2** wurde ausgehend vom Steroid **2-10** (167 mg, 514 μ mol) und dem Aryliodid **2-14** (171 mg, 514 μ mol) das Alkin **2-17** (226 mg, 427 μ mol, 83%) nach säulenchromatographischer Reinigung (PE/EtOAc 9:1 \rightarrow 6:4) als schaumiger farbloser Feststoff erhalten.

DC: R_f (PE/EtOAc 8:2) = 0.34 [UV] [CAM]. **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 7.41 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.06 (dd, J = 8.8, 0.9 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.85 (br s, 1H), 4.32 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.89 – 2.67 (m, 2H), 2.66 – 2.57 (m, 1H), 2.49 – 2.37 (m, 2H), 2.20 – 1.98 (m, 4H), 1.96 – 1.76 (m, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.41 – 1.19 (m, 4H), 1.09 (s, 3H), 0.94 (t, J = 7.3 Hz, 3H). **^{13}C NMR** (101 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 156.0, 153.0, 139.4, 132.0, 130.5, 128.1, 127.5, 122.1, 115.4, 113.3, 93.3, 86.4, 81.3, 52.0, 49.5, 48.3, 39.5, 38.5, 35.3, 33.7, 30.4, 28.6, 27.2, 23.1, 21.1, 16.3, 13.1. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3356, 2965, 2927, 2874, 1688, 1507, 1453, 1392, 1367, 1286, 1248, 1164, 1132, 1060, 1024, 884, 732. **LRMS** (ESI): m/z 547 [$M+NH_4^+$]. **HRMS** (ESI): m/z berechnet für $C_{34}H_{43}NNaO_4^+$: 552.3084, gefunden 552.3105.

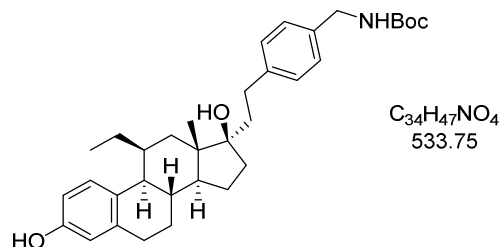
tert-Butyl-4-(2-((8*R*,9*S*,13*S*,14*S*,17*R*)-3,17-dihydroxy-13-methyl-7,8,9,11,12,-13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-17-yl)ethyl)benzyl-carbamat (2-16a)



Das Steroid 2-16 (300 mg, 598 μ mol, 1 Äq.) wurde in EtOAc (2 mL) vorgelegt und Pd/C (63 mg, 60 μ mol, 10 mol%, 5%ig) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 16 h unter H_2 -Atmosphäre gerührt, anschließend über Celite[®] filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingengt. Als Rückstand wurde das Carbamat 2-16a (302 mg, 597 μ mol, quant.) als farbloser Feststoff erhalten.

DC: R_f (PE/EtOAc 8:2) = 0.33 [UV] [CAM]. **1H NMR** (400 MHz, MeOD): δ [ppm] = 7.18 (s, 4H), 7.05 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.18 (s, 2H), 2.88 – 2.56 (m, 4H), 2.34 – 2.21 (m, 1H), 2.14 – 2.02 (m, 2H), 1.93 – 1.75 (m, 2H), 1.76 – 1.58 (m, 4H), 1.56 – 1.32 (m, 3H), 1.44 (s, 12H), 0.93 (s, 3H). **^{13}C NMR** (151 MHz, MeOD): δ [ppm] = 155.9, 143.5, 138.8, 132.7, 129.5, 128.3, 127.1, 116.0, 113.7, 84.2, 51.1, 48.2, 45.2, 41.4, 40.6, 34.3, 32.9, 30.9, 30.7, 28.8, 28.8, 27.6, 24.4, 15.2. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3338, 2929, 2869, 1683, 1502, 1452, 1365, 1285, 1248, 1162, 1039, 912, 865, 785, 730, 576. **LRMS** (ESI): m/z 523 [$M+NH_4^+$]. **HRMS** (ESI): m/z berechnet für $C_{32}H_{43}NNaO_4^+$: 528.3084, gefunden 528.3085.

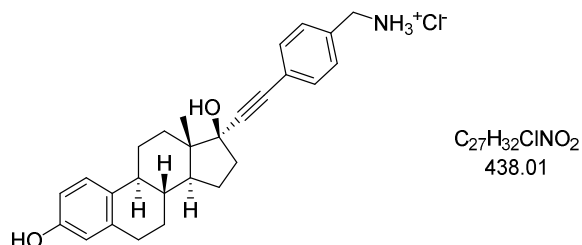
tert-Butyl-(4-(2-((8*S*,9*S*,11*S*,13*S*,14*S*,17*R*)-11-Ethyl-3,17-dihydroxy-13-methyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-17-yl)ethyl)benzyl)carbammat (**2-17a**)



Das Steroid **2-17** (26 mg, 49 μ mol, 1 Äq.) wurde in EtOAc (160 μ L) vorgelegt und Pd/C (5.2 mg, 4.9 μ mol, 10 mol%, 10%ig) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 16 h unter H_2 -Atmosphäre gerührt, anschließend über Celite[®] filtriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingengt. Als Rückstand wurde das Carbamat **2-17a** (22 mg, 41 μ mol, 84%) als farbloser Feststoff erhalten.

DC: R_f (PE/EtOAc 8:2) = 0.37 [UV] [CAM]. **1H NMR** (600 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 7.20 (s, 4H), 6.98 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.82 (br s, 1H), 4.31 – 4.26 (m, 2H), 2.88 – 2.63 (m, 4H), 2.51 – 2.43 (m, 1H), 2.37 – 2.27 (m, 1H), 2.17 – 2.08 (m, 1H), 1.96 – 1.82 (m, 3H), 1.78 – 1.53 (m, 6H), 1.46 (s, 9H), 1.30 – 1.14 (m, 4H), 1.07 (s, 3H), 0.88 (t, J = 7.4 Hz, 3H). **^{13}C NMR** (151 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 153.3, 142.3, 139.3, 136.3, 130.1, 128.9, 128.0, 127.8, 115.4, 113.3, 84.5, 51.6, 49.5, 47.5, 39.9, 38.6, 35.6, 34.7, 32.0, 30.4, 30.2, 28.6, 27.3, 23.5, 21.4, 17.7, 13.1. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3390, 2957, 2925, 2872, 2854, 1692, 1611, 1501, 1367, 1249, 1165, 1105, 1021, 906, 864, 800, 729, 647. **LRMS** (ESI): m/z 534 [$M+H^+$]. **HRMS** (ESI): m/z berechnet für $C_{34}H_{47}NNaO_4^+$: 556.3397, gefunden 556.3409.

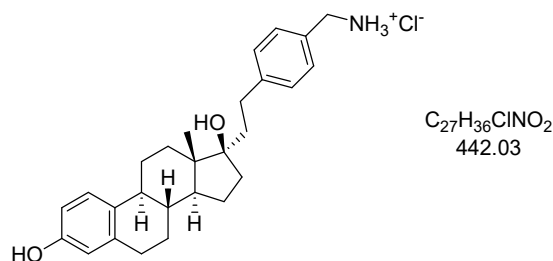
(4-(((8*R*,9*S*,13*S*,14*S*,17*S*)-3,17-Dihydroxy-13-methyl-7,8,9,11,12,13,14,15,-16,17-decahydro-6*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-17-yl)ethynyl)phenyl)methan- ammoniumchlorid (2-18)



Nach **A3** wurde ausgehend von Carbamat 2-16 (120 mg, 239 μ mol) das Ammoniumsalz 2-18 (95 mg, 0.22 mmol, 91%) als farbloser Feststoff erhalten.

¹H NMR (600 MHz, MeOD): δ [ppm] = 7.51 – 7.49 (m, 2H), 7.44 – 7.42 (m, 2H), 7.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.11 (s, 2H), 2.85 – 2.73 (m, 2H), 2.40 – 2.32 (m, 2H), 2.16 (td, J = 11.3, 4.6 Hz, 1H), 2.11 – 2.05 (m, 1H), 1.98 (td, J = 13.0, 4.2 Hz, 1H), 1.93 – 1.88 (m, 1H), 1.86 – 1.77 (m, 3H), 1.51 – 1.39 (m, 3H), 1.37 – 1.28 (m, 1H), 0.93 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, MeOD): δ [ppm] = 156.0, 138.8, 134.2, 133.1, 132.4, 130.1, 127.2, 125.7, 116.1, 113.8, 95.9, 85.5, 80.9, 51.3, 48.9, 45.3, 44.0, 41.2, 40.0, 34.5, 30.7, 28.7, 27.8, 23.9, 13.5. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[163]

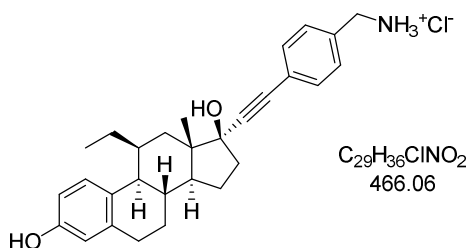
(4-(2-(((8*R*,9*S*,13*S*,14*S*,17*R*)-3,17-Dihydroxy-13-methyl-7,8,9,11,12,13,14,15,-16,17-decahydro-6*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-17-yl)ethyl)phenyl)methan- ammoniumchlorid (2-18a)



Nach **A3** wurde ausgehend von Carbamat 2-16a (290 mg, 573 μ mol) das Ammoniumsalz 2-18a (218 mg, 494 μ mol, 86%) als farbloser Feststoff erhalten.

¹H NMR (600 MHz, MeOD): δ [ppm] = 7.42 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 2.96 – 2.87 (m, 1H), 2.86 – 2.76 (m, 3H), 2.36 – 2.30 (m, 1H), 2.18 – 2.08 (m, 2H), 1.97 – 1.84 (m, 2H), 1.82 – 1.73 (m, 3H), 1.73 – 1.67 (m, 1H), 1.58 – 1.43 (m, 5H), 1.39 – 1.29 (m, 1H), 0.99 (s, 3H). **¹³C NMR** (151 MHz, MeOD): δ [ppm] = 155.9, 146.3, 138.8, 132.6, 131.6, 130.3, 130.1, 127.1, 116.1, 113.7, 84.1, 51.1, 48.2, 45.2, 44.2, 41.4, 40.5, 34.4, 32.9, 31.0, 30.7, 28.8, 27.6, 24.4, 15.2. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3349, 2926, 2856, 2134, 2114, 1693, 1501, 1446, 1354, 1285, 1224, 1018, 906, 821, 727, 647, 558. **LRMS** (ESI): m/z 406 [M-Cl⁺]. **HRMS** (ESI): m/z berechnet für C₂₇H₃₆NO₂⁺: 406.2741, gefunden 406.2741.

(4-(((8*S*,9*S*,11*S*,13*S*,14*S*,17*S*)-11-Ethyl-3,17-dihydroxy-13-methyl-7,8,9,11,-12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-17-yl)ethinyl)-phenyl)methan ammoniumchlorid (**2-19**)

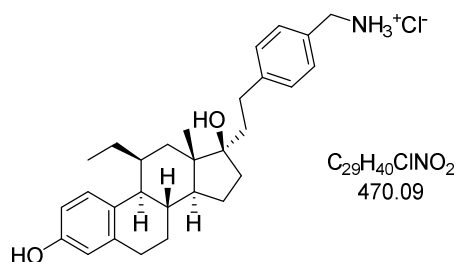


Nach **A3** wurde ausgehend von Carbamat **2-17** (50 mg, 94 μ mol) das Ammoniumsalz **2-19** (28 mg, 60 μ mol, 64%) als farbloser Feststoff erhalten.

¹H NMR (600 MHz, MeOD): δ [ppm] = 7.52 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.47 – 7.43 (m, 2H), 7.01 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 8.4, 2.9 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 2.83 – 2.75 (m, 1H), 2.72 – 2.64 (m, 1H), 2.57 (dd, J = 10.9, 4.7 Hz, 1H), 2.48 – 2.31 (m, 2H), 2.17 (dd, J = 13.7, 1.9 Hz, 1H), 2.14 – 2.07 (m, 2H), 1.96 – 1.89 (m, 1H), 1.88 – 1.76 (m, 2H), 1.71 – 1.63 (m, 1H), 1.57 – 1.49 (m, 1H), 1.45 – 1.36 (m, 1H), 1.32 – 1.21 (m, 2H), 1.08 (s, 3H), 0.96 (t, J = 7.4 Hz, 3H). **¹³C NMR** (151 MHz, MeOD): δ [ppm] = 155.5, 140.0, 134.2, 133.1, 130.1, 130.1, 128.7, 125.7, 116.1, 114.2, 96.2, 86.0, 81.7, 53.3, 50.9, 49.5, 44.0, 40.2, 39.9, 36.6, 34.9, 31.4, 28.4, 23.8, 22.0, 16.8, 13.3. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3256, 2960, 2922, 2872, 1609, 1499, 1453, 1379, 1285, 1245, 1218,

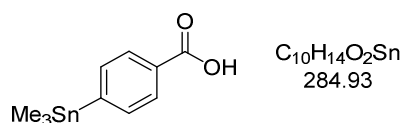
1154, 1117, 1061, 1023, 867, 825, 558. **LRMS** (ESI): m/z 430 [M-Cl⁺]. **HRMS** (ESI): m/z berechnet für C₂₉H₃₆NO₂⁺: 430.2741, gefunden 430.2742.

(4-(2-((8*S*,9*S*,11*S*,13*S*,14*S*,17*R*)-11-Ethyl-3,17-dihydroxy-13-methyl-7,8,9,11,-12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-17-yl)ethyl)phenyl)methan ammoniumchlorid (**2-19a**)



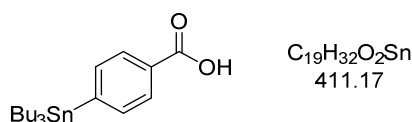
Nach **A3** wurde ausgehend von Carbamat **2-17a** (110 mg, 206 μ mol) das Ammoniumsalz **2-19a** (68.0 mg, 145 μ mol, 70%) als farbloser Feststoff erhalten.

¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ [ppm] = 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 2.90 – 2.82 (m, 1H), 2.78 – 2.69 (m, 2H), 2.66 – 2.59 (m, 1H), 2.45 (dd, J = 10.9, 4.7 Hz, 1H), 2.38 – 2.31 (m, 1H), 2.11 – 2.03 (m, 1H), 1.97 – 1.91 (m, 1H), 1.90 – 1.83 (m, 2H), 1.76 – 1.56 (m, 5H), 1.53 (dd, J = 13.5, 5.9 Hz, 1H), 1.46 – 1.26 (m, 4H), 1.07 (s, 3H), 0.90 (t, J = 7.3 Hz, 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, MeOD): δ [ppm] = 155.5, 146.3, 140.0, 131.5, 130.3, 130.2, 130.1, 128.7, 116.1, 114.1, 84.9, 53.0, 50.8, 44.2, 41.0, 40.0, 36.9, 34.3, 33.1, 31.4, 31.2, 28.5, 24.3, 22.3, 18.6, 13.4. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3019, 2922, 2858, 2837, 1608, 1583, 1499, 1454, 1377, 1349, 1285, 1244, 1209, 1157, 1108, 920, 805, 558. **LRMS** (ESI): m/z 434 [M-Cl⁺]. **HRMS** (ESI): m/z berechnet für C₂₉H₄₀NO₂⁺: 434.3054, gefunden 434.3056.

(Trimethylstannyl)benzoesäure (2-21)

4-Iodobenzoesäure (85 mg, 0.34 mmol, 1 Äq.) und $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (3.6 mg, 5.1 μ mol, 1 mol%) wurden in abs. 1,4-Dioxan (6.3 mL) vorgelegt, Hexamethyldistannan (225 mg, 685 μ mol, 2 Äq.) hinzugegeben und die Mischung für 1 h bei 60 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde eingengt und der Rückstand säulenchromatographisch (PE \rightarrow PE/EtOAc 6:4) gereinigt. Stannan **2-21** wurde als farbloser Feststoff (84 mg, 0.29 mmol, 86%) erhalten.

DC: R_f (PE/EtOAc 6:4) = 0.32 [UV] [KMnO₄]. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.05 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 0.34 (s, 9H). **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 172.4, 136.0, 130.4, 129.2, 128.6, -9.4. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[165]

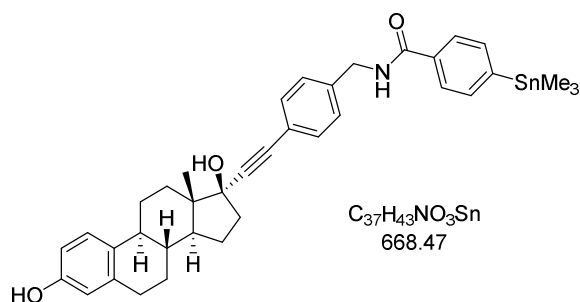
4-(Tributylstannyl)benzoesäure (2-22)

Zu einer Lösung von 4-Iodobenzoesäure (100 mg, 403 μ mol, 1 Äq.), LiCl (85 mg, 2.0 mmol, 5 Äq.), $Pd(PPh_3)_4$ (23 mg, 20 μ mol, 5 mol%) in abs. 1,4-Dioxan (3.2 mL) wurde Bis(tributylstannan) (406 μ L, 806 μ mol, 2 Äq.) hinzugegeben und die Lösung 17 h unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von CH₂Cl₂/H₂O (1:1) beendet und die Lösung über Celite[®] filtriert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH/EtOAc 9:1) gereinigt und das Stannan **2-22** (151 mg, 367 μ mol, (91%)) als farbloses Öl erhalten.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 8.02 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 1.59 – 1.50 (m, 6H), 1.40 – 1.35 (m, 6H), 1.20 – 1.03 (m, 6H), 0.89 (t, J = 7.3 Hz,

9H). Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[215] (Aufgrund von Überlagerungen von Verunreinigungen konnten die Signale des ¹³C-NMRs nicht angegeben werden.)

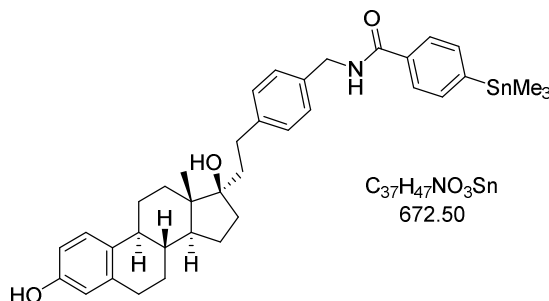
N-(4-(((*8R,9S,13S,14S,17S*)-3,17-Dihydroxy-13-methyl-7,8,9,11,12,13,14,-15,16,17-decahydro-6*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-17-yl)ethynyl)benzyl)-4-(trimethylstannyl)benzamid (**2-23**)



Nach **A4** wurde ausgehend von Ammoniumsalz **2-18** (55 mg, 0.19 mmol) und der Benzoesäure **2-21** (93 mg, 0.21 mmol) das Stannan **2-23** (47 mg, 70 μ mol, 37%) als farbloses, viskoses Öl erhalten.

DC: R_f (PE/EtOAc 1:1) = 0.51 [UV] [$KMnO_4$]. **¹H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 7.73 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.61 – 7.50 (m, 2H), 7.45 – 7.36 (m, 2H), 7.27 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.13 (dd, J = 8.6, 1.1 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 6.63 – 6.58 (m, 1H), 6.57 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.89 (br s, 1H), 4.62 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.82 – 2.71 (m, 2H), 2.49 – 2.30 (m, 2H), 2.24 – 2.19 (m, 1H), 2.14 – 2.05 (m, 1H), 1.96 (td, J = 13.0, 4.2 Hz, 1H), 1.90 – 1.71 (m, 4H), 1.55 – 1.23 (m, 4H), 0.93 (s, 3H), 0.31 (s, 9H). **¹³C NMR** (101 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 168.0, 153.9, 148.0, 138.5, 138.2, 136.2, 133.8, 132.3, 132.1, 127.8, 126.6, 126.2, 122.4, 115.5, 113.0, 93.3, 85.7, 80.5, 50.0, 47.8, 43.9, 43.8, 39.7, 39.2, 33.2, 29.8, 27.4, 26.6, 23.1, 13.1, -9.4. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3317, 2960, 2929, 2870, 1638, 1533, 1506, 1453, 1362, 1287, 1236, 1146, 1048, 1017, 833, 819, 766, 754, 712, 683, 528, 512. **LRMS** (ESI): m/z 668 [$M+H^+$]. **HRMS** (ESI): m/z berechnet für $C_{37}H_{43}NNaO_3Sn^+$: 692.2161, gefunden 692.2179.

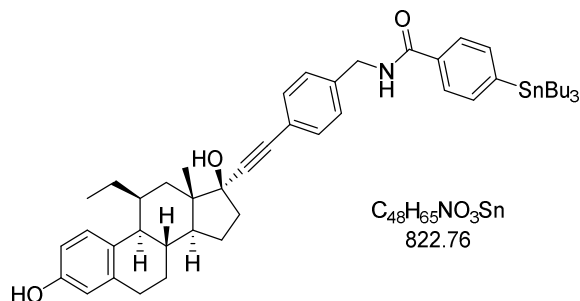
N-(4-(2-((8*R*,9*S*,13*S*,14*S*,17*R*)-3,17-Dihydroxy-13-methyl-7,8,9,11,12,13,14-,15,16,17-decahydro-6*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-17-yl)ethyl)benzyl)-4-(trimethylstannyl)benzamid (**2-23a**)



Nach **A4** wurde ausgehend von Ammoniumsalz **2-18a** (41 mg, 92 μ mol) und der Benzoesäure **2-21** (24 mg, 84 μ mol) das Stannan **2-23a** (30 mg, 45 μ mol, 53%) als farbloser Feststoff erhalten.

DC: R_f (PE/EtOAc 6:4) = 0.35 [UV] [KMnO₄]. **¹H NMR** (600 MHz, MeOD): δ [ppm] = 7.77 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.22 – 7.18 (m, 2H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 2.88 – 2.65 (m, 4H), 2.30 – 2.21 (m, 1H), 2.13 – 1.97 (m, 2H), 1.89 – 1.78 (m, 2H), 1.74 – 1.66 (m, 3H), 1.65 – 1.57 (m, 1H), 1.50 – 1.40 (m, 4H), 1.33 – 1.21 (m, 2H), 0.91 (s, 3H), 0.29 (s, 9H). **¹³C NMR** (151 MHz, MeOD): δ [ppm] = 170.4, 155.9, 148.6, 143.8, 138.8, 137.4, 136.9, 135.3, 132.6, 129.6, 128.7, 127.5, 127.1, 116.0, 113.7, 84.1, 51.1, 48.2, 45.1, 44.3, 41.3, 40.6, 34.3, 32.9, 31.0, 30.7, 28.8, 27.6, 24.4, 15.2, -10.0. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3333, 2922, 2871, 2855, 1718, 1638, 1531, 1453, 1354, 1285, 1071, 1017, 765, 713, 578, 528: **LRMS** (ESI): m/z 674 [M+H⁺]. **HRMS** (ESI): m/z berechnet für C₃₇H₄₇NNaO₃Sn⁺: 696.2476, gefunden 692.2470.

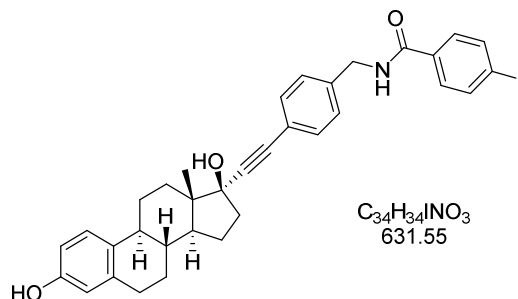
N-(4-(((8*S*,9*S*,11*S*,13*S*,14*S*,17*S*)-11-Ethyl-3,17-dihydroxy-13-methyl-7,8,9-,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-17-yl)ethynyl)-benzyl)-4-(tributylstannyl)benzamid (**2-24**)



Nach **A4** wurde ausgehend von Ammoniumsalz **2-19** (20 mg, 43 μ mol) und der Benzoesäure **2-22** (21 mg, 52 μ mol) das Stannan **2-24** (15.8 mg, 19.2 μ mol, 45%) als farbloser Feststoff erhalten.

DC: R_f (PE/EtOAc 1:1) = 0.38 [UV] [KMnO₄]. **¹H NMR** (400 MHz, MeOD+CDCl₃): δ [ppm] = 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.38 – 7.30 (m, 2H), 7.17 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 2.64 – 2.33 (m, 3H), 2.26 – 2.10 (m, 2H), 1.91 – 1.82 (m, 2H), 1.71 – 1.50 (m, 3H), 1.48 – 1.18 (m, 9H), 1.17 – 0.98 (m, 8H), 0.90 – 0.83 (m, 4H), 0.83 (s, 3H), 0.74 – 0.59 (m, 15H). **¹³C NMR** (151 MHz, MeOD+CDCl₃): δ [ppm] = 169.4, 154.2, 148.0, 139.3, 139.1, 136.9, 133.9, 132.0, 129.7, 128.1, 127.8, 126.5, 122.7, 115.5, 113.5, 93.9, 85.9, 81.0, 52.2, 49.8, 43.8, 39.5, 38.8, 35.6, 33.9, 30.7, 30.0, 29.4, 27.6, 27.5, 23.2, 21.3, 16.4, 13.8, 13.0, 10.0. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3353, 2956, 2924, 2872, 2853, 1635, 1547, 1499, 1452, 1378, 1356, 1248, 1155, 1068, 1020, 866, 828, 793, 750, 685. **LRMS** (ESI): m/z 824 [M+H⁺]. **HRMS** (ESI): m/z berechnet für C₄₈H₆₅NNaO₃Sn⁺: 846.3879, gefunden 846.3938.

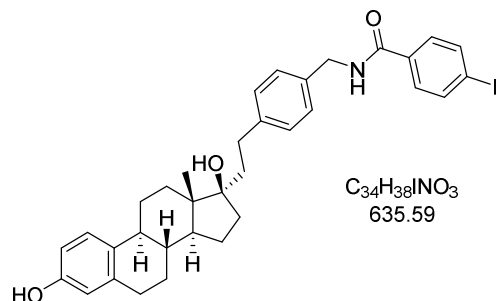
N-4-(((*8R,9S,13S,14S,17S*)-3,17-Dihydroxy-13-methyl-7,8,9,11,12,13,14,-15,16,17-decahydro-6*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-17-yl)ethynyl)benzyl)-4-iodbenzamid (**2-25**)



Nach **A5** wurde ausgehend von Stannan **2-23** (50 mg, 75 μ mol) das Aryliodid **2-25** (17 mg, 27 μ mol, 37%) als farbloser Feststoff erhalten.

DC: R_f (PE/EtOAc 1:1) = 0.35 [UV] [KMnO₄]. **¹H NMR** (400 MHz, MeOD): δ [ppm] = 7.93 – 7.87 (m, 2H), 7.69 – 7.63 (m, 2H), 7.49 – 7.43 (m, 2H), 7.39 – 7.34 (m, 2H), 7.19 – 7.11 (m, 1H), 6.61 (dd, $J = 8.4, 2.7$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 2.91 – 2.80 (m, 2H), 2.48 – 2.35 (m, 2H), 2.26 – 2.09 (m, 2H), 2.07 – 1.99 (m, 1H), 1.98 – 1.79 (m, 4H), 1.60 – 1.34 (m, 4H), 0.98 (s, 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, MeOD): δ [ppm] = 169.3, 155.9, 140.2, 138.9, 138.8, 135.1, 132.6, 132.5, 130.0, 128.6, 127.3, 123.6, 116.1, 113.8, 99.2, 94.4, 86.2, 80.9, 51.2, 48.8, 45.2, 44.3, 41.2, 40.0, 34.4, 30.7, 28.6, 27.8, 23.9, 13.5. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3307, 2927, 2868, 1713, 1640, 1585, 1531, 1504, 1477, 1446, 1412, 1373, 1355, 1285, 1247, 1182, 1143, 1108, 1079, 1045, 1018, 1006, 973, 914, 839, 819, 787, 751, 681, 644, 613, 596, 567, 526, 470, 447, 423. **LRMS** (ESI): m/z 632 [M+H⁺]. **HRMS** (ESI): m/z berechnet für C₃₄H₃₄INNaO₃⁺: 654.1476, gefunden 654.1477.

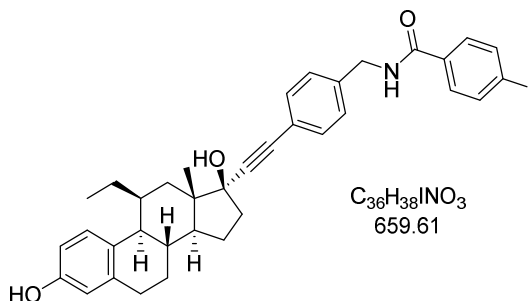
N-(4-(2-((8*R*,9*S*,13*S*,14*S*,17*R*)-3,17-Dihydroxy-13-methyl-7,8,9,11,12,13,14-,15,16,17-decahydro-6*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-17-yl)ethyl)benzyl)-4-iodbenzamid (2-25a)



Nach **A5** wurde ausgehend von Stannan 2-**23a** (20 mg, 30 μ mol) das Aryliodid 2-**25a** (5.6 mg, 8.8 μ mol, 30%) als farbloser Feststoff erhalten.

DC: R_f (PE/EtOAc 1:1) = 0.35 [UV] [CAM]. **1H NMR** (600 MHz, MeOD): δ [ppm] = 7.80 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.22 – 7.18 (m, 2H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.85 – 2.60 (m, 4H), 2.30 – 2.21 (m, 1H), 2.13 – 2.00 (m, 2H), 1.90 – 1.78 (m, 2H), 1.74 – 1.66 (m, 3H), 1.63 – 1.57 (m, 1H), 1.50 – 1.34 (m, 6H), 0.91 (s, 3H). **^{13}C NMR** (151 MHz, MeOD): δ [ppm] = 169.2, 155.9, 143.8, 138.9, 138.9, 137.2, 135.2, 132.6, 130.3, 130.0, 129.7, 128.7, 127.1, 116.0, 113.7, 84.1, 51.1, 48.2, 45.1, 44.4, 41.3, 40.6, 34.3, 32.9, 30.9, 30.7, 28.8, 27.6, 24.4, 15.2. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3314, 2927, 2861, 1632, 1585, 1557, 1496, 1445, 1416, 1380, 1352, 1284, 1248, 1182, 1060, 1003, 932, 840, 817, 785, 748. **LRMS** (ESI): m/z 653 [$M+NH_4^+$]. **HRMS** (ESI): m/z berechnet für $C_{34}H_{38}INN_3NaO_3^+$: 658.1789, gefunden 658.1789.

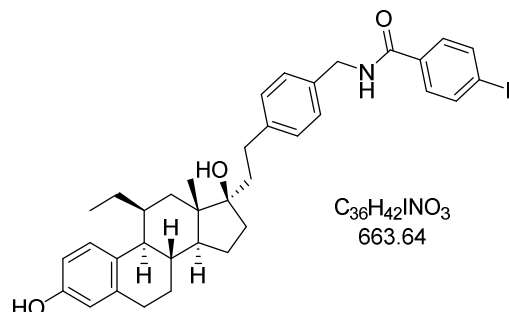
N-(4-(((8*S*,9*S*,11*S*,13*S*,14*S*,17*S*)-11-Ethyl-3,17-dihydroxy-13-methyl-7,8,9,11-,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-17-yl)ethynyl)-benzyl)-4-iodbenzamid (**2-26**)



Nach **A5** wurde ausgehend von Stannan **2-24** (11.7 mg, 14 μ mol) das Aryliodid **2-26** (7.8 mg, 12 μ mol, 83%) als farbloser Feststoff erhalten.

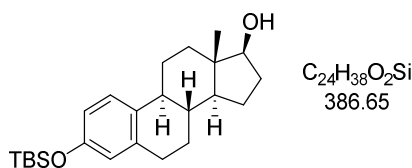
DC: R_f (PE/EtOAc 1:1) = 0.43 [UV] [CAM]. **1H NMR** (400 MHz, MeOD): δ [ppm] = 7.87 – 7.81 (m, 2H), 7.64 – 7.59 (m, 2H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.35 – 7.29 (m, 2H), 7.02 – 6.97 (m, 1H), 6.58 (dd, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 2.85 – 2.71 (m, 1H), 2.71 – 2.63 (m, 1H), 2.57 (dd, J = 10.7, 4.7 Hz, 1H), 2.47 – 2.39 (m, 1H), 2.39 – 2.30 (m, 1H), 2.18 – 2.04 (m, 3H), 1.94 – 1.60 (m, 4H), 1.51 – 1.33 (m, 4H), 1.07 (s, 3H), 0.99 – 0.92 (m, 3H). **^{13}C NMR** (151 MHz, MeOD): δ [ppm] = 169.2, 155.3, 140.0, 139.9, 138.8, 135.0, 132.5, 130.2, 130.0, 128.7, 128.5, 123.5, 116.0, 114.1, 99.2, 94.7, 86.5, 81.6, 53.1, 50.8, 49.4, 44.3, 40.1, 39.8, 36.6, 34.7, 31.3, 28.3, 23.7, 22.0, 16.8, 13.3. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3357, 2957, 2872, 2853, 1535, 1493, 1479, 1392, 1221, 1177, 1150, 1110, 1071, 842. **LRMS** (ESI): m/z 660 [$M+H^+$]. **HRMS** (ESI): m/z berechnet für $C_{36}H_{38}INNaO_3^+$: 682.1789, gefunden 682.1793.

N-(4-(2-((8*S*,9*S*,11*S*,13*S*,14*S*,17*R*)-11-Ethyl-3,17-dihydroxy-13-methyl-7,8,9-,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-17-yl)ethyl)-benzyl)-4-iodbenzamid (**2-26a**)



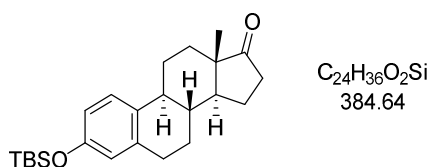
Nach **A4** wurde ausgehend von Ammoniumsalz **2-19a** (16 mg, 34 μ mol) und der Benzoesäure **2-22** (17 mg, 41 μ mol) das Stannan **2-24a** (13 mg) als farbloser Feststoff erhalten. Dieser wurde nach **A5** umgesetzt und das Aryliodid **2-26a** (3.5 mg, 5.3 μ mol, 13% über zwei Stufen) als farbloser Feststoff erhalten.

DC: R_f (PE/EtOAc 1:1) = 0.38 [$KMnO_4$]. **1H NMR** (400 MHz, MeOD): δ [ppm] = 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 2.89 – 2.56 (m, 4H), 2.51 – 2.41 (m, 1H), 2.40 – 2.26 (m, 1H), 2.12 – 2.03 (m, 1H), 1.96 – 1.80 (m, 3H), 1.76 – 1.49 (m, 6H), 1.49 – 1.18 (m, 4H), 1.06 (s, 3H), 0.90 (t, J = 7.3 Hz, 3H). **^{13}C NMR** (101 MHz, MeOD): δ [ppm] = 169.3, 155.4, 143.9, 140.0, 138.9, 137.2, 135.3, 130.3, 130.0, 129.7, 128.8, 128.7, 116.1, 114.1, 84.9, 53.0, 50.8, 44.4, 41.2, 40.0, 37.0, 34.3, 33.1, 31.4, 31.2, 28.5, 24.4, 22.3, 18.6, 13.4. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3356, 2928, 2871, 1639, 1585, 1561, 1499, 1450, 1376, 1353, 1288, 1248, 1005, 841, 751. **LRMS** (ESI): m/z 646 [$M-OH^+$]. **HRMS** (APCI): m/z berechnet für $C_{36}H_{43}INO_3^+$: 664.2282, gefunden 664.2288.

(8*R*,9*S*,13*S*,14*S*,17*S*)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-13-methyl-7,8,9,11,12,-13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-17-ol (2-27)

Zu Estradiol (2-1) (800 mg, 2.94 mmol, 1 Äq.) gelöst in abs. THF (4.2 mL) wurde bei 0 °C NaH (141 mg, 3.52 mmol 60%ige Öldispersion, 1.2 Äq.) hinzugegeben und die Lösung für 0.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde TBSCl (487 mg, 3.23 mmol, 1.1 Äq.) hinzugegeben und die Lösung für 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Wasser beendet. Die wässrige Phase wurde mit CH₂Cl₂ (3×30 mL) extrahiert, die kombinierte organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel *via* Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung lieferte den Silylether 2-27 (1.05 g, 2.72 mmol, 92%) als farblosen Feststoff.

DC: R_f (PE/EtOAc 8:2) = 0.27 [UV] [CAM]. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.12 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.77 – 3.68 (m, 1H), 2.86 – 2.75 (m, 2H), 2.35 – 2.24 (m, 1H), 2.23 – 2.05 (m, 2H), 1.99 – 1.89 (m, 1H), 1.92 – 1.81 (m, 1H), 1.76 – 1.63 (m, 1H), 1.57 – 1.12 (m, 7H), 0.98 (s, 9H), 0.78 (s, 3H), 0.19 (s, 6H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 153.5, 138.0, 133.2, 126.3, 120.1, 117.3, 82.1, 50.3, 44.2, 43.4, 39.0, 36.9, 30.8, 29.8, 27.4, 26.4, 25.9, 23.3, 18.3, 11.2, -4.2. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[216]

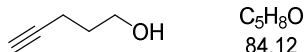
(8*R*,9*S*,13*S*,14*S*)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-13-methyl-6,7,8,9,11,-12,13,14,15,16-decahydro-17*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-17-on (2-28)

Das Steroid 2-27 (1.00 g, 2.59 mmol, 1 Äq.) wurde in abs. DMF (17 mL) vorgelegt, IBX (1.09 g, 3.88 mmol, 1.5 Äq.) hinzugegeben und die Reaktanden für 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das Gemisch eingeeengt, in CH₂Cl₂ gelöst und

über Kieselgel filtriert. Anschließend wurde das Gemisch nochmals über Celite[®] filtriert. Das Filtrat wurde eingengt und das Estronderivat **2-28** (979 mg, 2.55 mmol, 98%) als farbloser Feststoff erhalten.

DC: R_f (PE/EtOAc 9:1) = 0.29 [UV] [CAM]. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.12 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 2.90 – 2.81 (m, 2H), 2.56 – 2.44 (m, 1H), 2.43 – 2.33 (m, 1H), 2.30 – 2.18 (m, 1H), 2.17 – 2.07 (m, 1H), 2.06 – 1.95 (m, 2H), 1.70 – 1.35 (m, 7H), 0.98 (s, 9H), 0.91 (s, 3H), 0.19 (s, 6H). **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 221.1, 153.7, 137.8, 132.6, 126.3, 120.1, 117.5, 50.7, 48.2, 44.2, 38.5, 36.0, 31.8, 29.6, 26.7, 26.0, 25.9, 21.8, 18.3, 14.0, -4.2. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[217]

Pent-4-in-1-ol (**2-30**)



LAH (774 mg, 20.4 mmol, 2 Äq.) wurde zu abs. THF (20 mL) bei 0 °C unter N₂-Atmosphäre hinzugegeben. Danach wurde Pent-4-incarbonsäure (**2-29**) (1.00 g, 10.2 mmol, 1 Äq.) gelöst in abs. THF (2 mL) tropfenweise über 20 Minuten hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und für 2 h weitergerührt. Dann wurde die Reaktion durch Zugabe von EtOAc (20 mL) und Wasser (20 mL) beendet. Anschließend wurde die Lösung über Celite[®] filtriert und das Filtrat mit EtOAc (3×30 mL) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde jeweils mit Wasser (3×30 mL) und NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel *via* Vakuum eingengt. Der Alkohol **2-30** (561 mg, 6.67 mmol, 65%) wurde als schwach gelbe Flüssigkeit erhalten und ohne weitere Aufreinigungsschritte weiterverwendet.

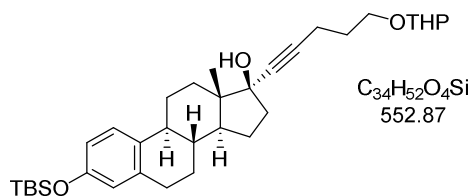
DC: R_f (PE/EtOAc 7:3) = 0.26 [KMnO₄] [CAM]. **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.73 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.29 (td, J = 7.0, 2.7 Hz, 2H), 2.03 (s, 1H), 1.95 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 1.76 (p, J = 6.6 Hz, 2H). **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 84.0, 68.9, 61.5, 31.2, 15.1. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[218]

2-(Pent-4-in-1-yloxy)tetrahydro-2*H*-pyran^[219] (2-31)

Pent-4-in-1-ol (1.00 g, 11.9 mmol, 1 Äq.) und *p*-TsOH×H₂O (226 mg, 1.19 mmol, 10 mol%) wurden bei 0 °C in CH₂Cl₂ (28 mL) vorgelegt und 3,4-Dihydro-2*H*-pyran (3.26 mL, 35.7 mmol, 3 Äq.) hinzugegeben. Danach wurde das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmt und 2.5 h weitergerührt. Anschließend wurden Wasser und EtOAc hinzugegeben und die wässrige Phase mit EtOAc (3×50 mL) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH/EtOAc 95:5) gereinigt. Der THP-Ether **2-31** (1.38 g, 8.23 mmol, 69%) wurde als farblose Flüssigkeit erhalten.

DC: R_f (PE/EtOAc 9:1) = 0.40 [UV] [KMnO₄]. **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 4.59 (dd, J = 4.4, 3.0 Hz, 1H), 3.92 – 3.78 (m, 2H), 3.52 – 3.43 (m, 2H), 2.35 – 2.26 (m, 2H), 1.93 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 1.84 – 1.77 (m, 3H), 1.75 – 1.66 (m, 1H), 1.61 – 1.47 (m, 4H). **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 98.9, 84.1, 68.5, 65.9, 62.3, 30.8, 28.9, 25.6, 19.7, 15.5. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[220]

(8*R*,9*S*,13*S*,14*S*,17*S*)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-13-methyl-17-(5-((tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy)pent-1-in-1-yl)-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-17-ol (2-32)

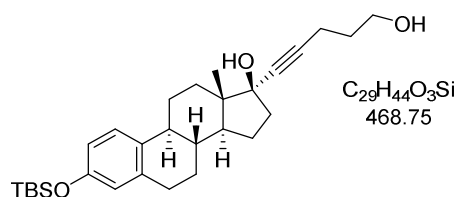


2-(Pent-4-in-1-yloxy)tetrahydro-2*H*-pyran (**2-31**) (598 mL, 3.44 mmol, 3 Äq.) wurde unter N₂-Atmosphäre in abs. THF (8.8 mL) gelöst und auf -78 °C gekühlt. Danach wurde langsam eine *n*-BuLi-Lösung (1.33 mL, 3.33 mmol, 2.5M in Hexan, 2.9 Äq.) hinzuge tropft und die Reaktionslösung für 40 Minuten bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde das Estronderivat **2-27** (441 mg, 1.15 mmol, 1 Äq.) gelöst in abs. THF bei -78 °C langsam

hinzugetropft. Die Lösung wurde für 2 h bei -78 °C gerührt. Danach wurde eine NaHCO₃-Lösung (5%ig) hinzugegeben und die wässrige Phase mit EtOAc (3×30 mL) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit NaCl-Lösung gewaschen und das Lösungsmittel *via* Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH/EtOAc 9:1 → 8:2) gereinigt und der Ether **2-32** (530 mg, 959 μmol, 84%) als schwach gelbes Öl erhalten.

DC: R_f (PE/EtOAc 8:2) = 0.19 [UV] [CAM]. **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.61 (dd, *J* = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.59 – 4.58 (m, 1H), 3.89 – 3.80 (m, 2H), 3.53 – 3.45 (m, 2H), 2.86 – 2.74 (m, 2H), 2.37 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.35 – 2.31 (m, 1H), 2.29 – 2.22 (m, 1H), 2.19 (td, *J* = 11.7, 3.8 Hz, 1H), 2.03 – 1.96 (m, 1H), 1.92 – 1.63 (m, 9H), 1.61 – 1.31 (m, 8H), 0.98 (s, 9H), 0.87 (s, 3H), 0.19 (s, 6H). **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 153.4, 138.0, 133.2, 126.3, 120.1, 117.3, 99.0, 85.8, 84.3, 80.2, 66.1, 62.5, 49.7, 47.3, 43.9, 39.6, 39.3, 33.1, 30.9, 29.8, 29.2, 27.5, 26.6, 25.9, 25.6, 23.0, 19.8, 18.3, 15.9, 13.0, -4.2. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[170]

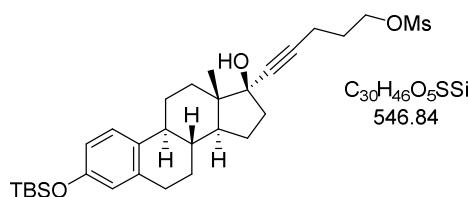
(8*R*,9*S*,13*S*,14*S*,17*S*)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-17-(5-hydroxypent-1-in-1-yl)-13-methyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-17-ol^[221] (2-33**)**



Unter N₂-Atmosphäre wurde PPTS (500 mg, 1.99 mol, 1.1 Äq.) zu einer Lösung, bestehend aus dem Steroid **2-32** (1.00 g, 1.81 mmol, 1 Äq.) gelöst in abs. MeOH (36 mL), hinzugegeben. Die Lösung wurde für 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Das MeOH wurde *via* Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH/EtOAc 7:3) gereinigt. Das Diol **2-33** (842 mg, 1.80 mmol, 99%) wurde als farbloses Öl gewonnen.

DC: R_f (PE/EtOAc 6:4) = 0.13 [UV] [CAM]. **$^1\text{H NMR}$** (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.16 – 7.11 (m, 1H), 6.61 (dd, $J = 8.4, 2.6$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 3.77 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.87 – 2.73 (m, 2H), 2.38 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.36 – 2.31 (m, 1H), 2.29 – 2.22 (m, 1H), 2.19 (td, $J = 11.5, 3.9$ Hz, 2H), 2.02 – 1.95 (m, 1H), 1.89 – 1.81 (m, 2H), 1.82 – 1.76 (m, 2H), 1.72 – 1.61 (m, 2H), 1.53 – 1.30 (m, 4H), 0.98 (s, 9H), 0.87 (s, 3H), 0.19 (s, 6H). **$^{13}\text{C NMR}$** (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 153.4, 138.0, 133.1, 126.3, 120.1, 117.3, 85.6, 84.6, 80.2, 62.0, 49.8, 47.4, 43.9, 39.6, 39.3, 33.2, 31.7, 29.8, 27.5, 26.5, 25.9, 23.0, 18.3, 15.6, 13.0, -4.2. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[222]

5-((8*R*,9*S*,13*S*,14*S*,17*S*)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-17-hydroxy-13-methyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-17-yl)pent-4-in-1-yl-methansulfonat (2-34)

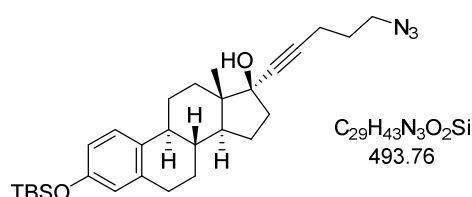


Zu einer Lösung des Steroids **2-33** (96 mg, 0.20 mmol, 1 Äq.) in abs. THF (1.5 mL) wurde Et_3N (37 μL , 0.27 mmol, 1.3 Äq.) hinzugegeben und die Lösung auf 0 °C gekühlt. Schließlich wurde MsCl (22 μL , 0.29 mmol, 1.4 Äq.) zugetropft und das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt und für 10 h weitergerührt. Danach wurde die Reaktion durch Zugabe von NaHCO_3 -Lösung abgebrochen und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3×10 mL) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit NaCl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel *via* Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (CH/EtOAc 7:3) lieferte das Steroidderivat **2-34** (86 mg, 0.16 mmol, 77%) als farbloses Öl.

DC: R_f (PE/EtOAc 6:4) = 0.27 [UV] [CAM]. **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.13 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.61 (dd, $J = 8.4, 2.7$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.85 – 2.78 (m, 2H), 2.44 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.37 – 2.30 (m, 1H), 2.30 – 2.14 (m, 2H), 2.05 – 1.93 (m, 4H), 1.90 – 1.82 (m, 2H), 1.81 – 1.59 (m, 4H), 1.54 – 1.31 (m, 4H), 0.98 (s, 9H), 0.87 (s, 3H), 0.19 (s, 6H). **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] =

153.5, 138.0, 133.1, 126.3, 120.1, 117.3, 85.7, 83.9, 80.2, 68.5, 49.8, 47.3, 43.9, 39.6, 39.3, 37.6, 33.2, 29.8, 28.3, 27.4, 26.5, 25.9, 23.0, 18.3, 15.3, 13.0, -4.2. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3523, 2929, 2857, 1607, 1495, 1471, 1353, 1334, 1287, 1252, 1172, 1006, 970, 956, 932, 910, 878, 837, 779, 729, 527. **LRMS** (ESI): m/z 564 [M+NH₄⁺]. **HRMS** (ESI): m/z berechnet für C₃₀H₄₆NaO₅SSi⁺: 569.2727, gefunden 569.2733.

(8*R*,9*S*,13*S*,14*S*,17*S*)-17-(5-Azidopent-1-in-1-yl)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)-oxy)13-methyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-17-ol (2-35)

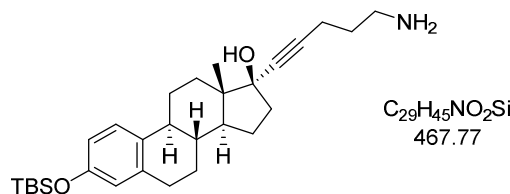


Steroid **2-34** (25 mg, 46 μ mol, 1 Äq.) wurde in DMF (462 μ L) vorgelegt, NaN₃ (9.0 mg, 0.14 mmol, 3 Äq.) hinzugegeben und die Mischung auf 50 °C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde 16 h bei 50 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Wasser beendet und die wässrige Phase mit EtOAc (3×5 mL) extrahiert, die kombinierte organische Phase mit NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH/EtOAc 8:2) gereinigt. Das Azid **2-35** (16 mg, 33 μ mol, 71%) wurde als gelbes Öl erhalten.

DC: R_f (PE/EtOAc 8:2) = 0.36 [UV] [KMnO₄]. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.13 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 3.43 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.86 – 2.77 (m, 2H), 2.39 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.37 – 2.31 (m, 1H), 2.30 – 2.23 (m, 1H), 2.22 – 2.15 (m, 1H), 2.06 – 1.96 (m, 1H), 1.90 – 1.83 (m, 2H), 1.80 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.77 – 1.61 (m, 3H), 1.51 – 1.31 (m, 4H), 0.98 (s, 9H), 0.88 (s, 3H), 0.19 (s, 6H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 153.5, 138.0, 133.1, 126.3, 120.1, 117.3, 85.2, 84.5, 80.2, 50.5, 49.8, 47.4, 43.9, 39.6, 39.4, 33.2, 29.8, 28.2, 27.5, 26.5, 25.9, 23.0, 18.3, 16.4, 13.0, -4.2. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3446, 2927, 2856, 2096, 1607, 1495, 1471, 1462, 1345, 1287, 1251, 1157, 1128, 1097, 1073, 1045, 1019, 1005, 969, 956, 877,

837, 779. **LRMS** (ESI): m/z 511 $[M+NH_4^+]$. **HRMS** (ESI): m/z berechnet für $C_{29}H_{43}N_3NaO_2Si^+$: 516.3017, gefunden 516.3021.

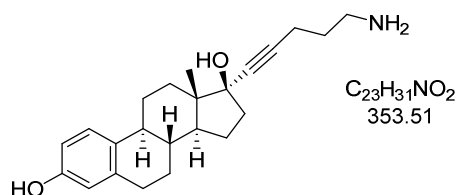
(8*R*,9*S*,13*S*,14*S*,17*S*)-17-(5-Aminopent-1-yn-1-yl)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-13-methyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-17-ol (2-36)



Das Azid 2-**35** (480 mg, 972 μ mol, 1 Äq.) wurde in abs. THF (3.2 mL) vorgelegt und PPh_3 (255 mg, 972 μ mol, 1 Äq.) und Wasser (87 μ L, 4.9 mmol, 5 Äq.) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde die Reaktion durch Zugabe von EtOAc und Wasser beendet und die wässrige Phase mit EtOAc (3 \times 50 mL) extrahiert. Anschließend wurden die vereinigten organischen Phasen mit NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (*i*-PrOH/EtOAc 1:1) und das Amin 2-**36** (434 mg, 928 μ mol, 95%) als brauner Feststoff erhalten.

DC: R_f (*i*-PrOH/EtOAc 6:4) = 0.08 [Ninhydrin]. **1H NMR** (600 MHz, $CDCl_3+MeOD$): δ [ppm] = 7.15 – 7.10 (m, 1H), 6.61 (dd, $J = 8.4, 2.7$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 2.97 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.82 – 2.70 (m, 2H), 2.38 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.36 – 2.30 (m, 1H), 2.30 – 2.21 (m, 1H), 2.21 – 2.11 (m, 1H), 2.04 – 1.95 (m, 1H), 1.90 – 1.60 (m, 7H), 1.51 – 1.29 (m, 4H), 1.01 – 0.94 (m, 9H), 0.86 (s, 3H), 0.18 (s, 6H). **^{13}C NMR** (101 MHz, $CDCl_3+MeOD$): δ [ppm] = 154.2, 138.6, 134.0, 126.9, 120.7, 118.1, 86.4, 83.8, 80.3, 50.6, 48.0, 44.8, 40.5, 39.7, 39.7, 33.9, 30.4, 28.2, 27.6, 27.3, 26.1, 23.5, 18.8, 16.6, 13.3, -4.2. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3389, 2928, 2857, 1495, 1286, 1251, 1156, 1096, 1074, 1048, 1021, 1006, 971, 955, 837, 778, 449. **LRMS** (ESI): m/z 468 $[M+H^+]$. **HRMS** (ESI): m/z berechnet für $C_{29}H_{46}NO_2Si^+$: 468.3292, gefunden 468.3290.

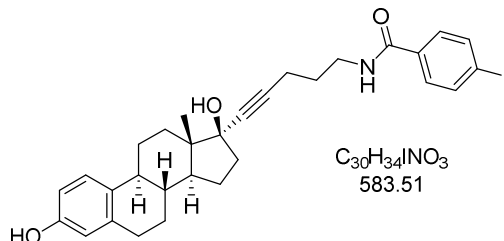
**(8*R*,9*S*,13*S*,14*S*,17*S*)-17-(5-Aminopent-1-in-1-yl)-13-methyl-7,8,9,11,12,13,-
14,15,16,17-decahydro-6*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-3,17-diol (2-37)**



Das Amin **2-36** (100 mg, 213 μ mol, 1 \ddot{A} q.) wurde in abs. THF (1.5 mL) gelöst und die Lösung auf 0 °C gekühlt. Im Anschluss wurde TBAF (321 μ L, 321 μ mol, 1M in THF, 1.5 \ddot{A} q.) hinzugegeben und die Lösung für 1 h bei 0 °C gerührt. Darauffolgend wurde die Lösung auf Raumtemperatur erwärmt und HCl-Lösung (1N) und EtOAc hinzugegeben. Die organische Phase wurde mit HCl-Lösung (1N) extrahiert, die wässrige Phase mit NH_4Cl -Lösung neutralisiert und die wässrige Phase mit EtOAc (3 \times 20 mL) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel *via* Vakuum entfernt. Das Steroid **2-37** (53 mg, 15 μ mol, 70%) wurde als farbloser Feststoff erhalten und ohne weitere Aufreinigung weiterverwendet.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 7.07 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 2.96 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.80 – 2.71 (m, 2H), 2.35 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.31 – 2.24 (m, 1H), 2.23 – 2.06 (m, 2H), 1.98 – 1.87 (m, 1H), 1.87 – 1.54 (m, 7H), 1.49 – 1.19 (m, 4H), 0.81 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 154.6, 138.2, 131.8, 126.5, 115.4, 112.9, 85.8, 83.6, 79.8, 49.8, 47.4, 43.9, 39.8, 39.7, 39.1, 33.3, 29.9, 28.0, 27.6, 26.7, 23.0, 16.3, 12.9. IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3285, 2927, 2870, 1610, 1584, 1499, 1447, 1378, 1354, 1286, 1249, 1147, 1130, 1074, 1046, 1020, 733. LRMS (ESI): m/z 354 [$M+H^+$]. HRMS (ESI): m/z berechnet für $C_{23}H_{32}NO_2^+$: 354.2428, gefunden 354.2427.

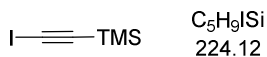
***N*-(5-((8*R*,9*S*,13*S*,14*S*,17*S*)-3,17-Dihydroxy-13-methyl-7,8,9,11,12,13,14,-15,16,17-decahydro-6*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-17-yl)pent-4-in-1-yl)-4-iodbenzamid (2-39)**



Nach **A4** wurde ausgehend von Amin **2-37** (20 mg, 57 μ mol) und der Benzoesäure **2-22** (28 mg, 68 μ mol, 1.2 Äq.) das Stannan **2-38** (24 mg) isoliert. Anschließende Umsetzung nach **A5** lieferte das Aryliodid **2-39** (7 mg, 12 μ mol, 25% über zwei Stufen) als farblosen Feststoff.

DC: R_f (PE/EtOAc 6:4) = 0.15 [UV] [CAM]. **1H NMR** (400 MHz, MeOD+CDCl₃): δ [ppm] = 7.78 – 7.71 (m, 2H), 7.53 – 7.47 (m, 2H), 7.12 – 7.05 (m, 1H), 6.61 – 6.55 (m, 1H), 6.52 – 6.47 (m, 1H), 3.53 – 3.44 (m, 2H), 2.85 – 2.70 (m, 2H), 2.34 – 2.27 (m, 2H), 2.27 – 2.08 (m, 2H), 2.00 – 1.88 (m, 1H), 1.86 – 1.76 (m, 3H), 1.75 – 1.57 (m, 3H), 1.44 – 1.25 (m, 6H), 0.83 – 0.79 (m, 3H). **^{13}C NMR** (101 MHz, MeOD+CDCl₃): δ [ppm] = 154.6, 138.3, 138.0, 132.0, 129.1, 126.6, 115.5, 113.0, 98.5, 85.1, 84.7, 79.9, 49.8, 47.5, 44.0, 39.9, 39.4, 39.2, 33.3, 30.0, 28.5, 28.2, 27.6, 27.1, 26.8, 23.1, 16.6, 13.0.

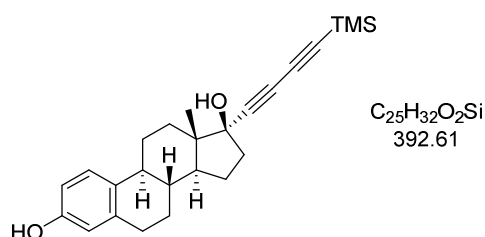
(Iodethinyl)trimethylsilan^[175] (2-43)



Zu einer Lösung von Iod (3.0 g, 12 mmol, 1 Äq.) in MeOH (48 mL) wurde tropfenweise Morpholin (1.1 mL, 12 mmol, 1.0 Äq.) hinzugegeben. (Während der Zugabe änderte sich die Farbe der Lösung von dunkelviolet, über braun zu orange und mit der Zeit fielen orangene Nadeln aus.) Nach 1 h wurde der Feststoff **2-42** (3.2 g, 9.5 mmol, 79%) abfiltriert und im Hochvakuum getrocknet. TMS-Acetylen (705 μ L, 4.94 mmol, 1 Äq.) wurde in THF (14 mL) gelöst und CuI (24 mg, 25 μ mol, 5 mol%) und **2-42** (1.85 g, 5.43 mmol, 1.1 Äq.) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 3 h bei

Raumtemperatur gerührt. (In der Zeit fiel ein feiner Feststoff aus.) Die Suspension wurde auf ein Pad aus neutralem Aluminiumoxid gegeben und der Feststoff abfiltriert. Das Filtrat wurde mit CH₂Cl₂ (4×20 mL) gewaschen, die organischen Fraktionen vereinigt und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer bis auf ein Volumen von ca. 10 mL eingengt. Als Rückstand wurde das Produkt in Lösung gewonnen, welches aufgrund schneller Zersetzung direkt als Lösung für den nächsten Schritt eingesetzt wurde.

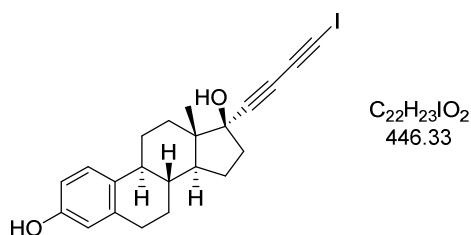
(8*R*,9*S*,13*S*,14*S*,17*S*)-13-Methyl-17-((trimethylsilyl)buta-1,3-diin-1-yl)-7,8,9,-11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-3,17-diol (2-44)



Nach **A2** wurde ausgehend von Ethinylestradiol **2-15** (150 mg, 506 µmol) und (Iodethinyl)trimethylsilan (**2-43**) das Diin **2-44** (106 mg, 270 µmmol, 53%) als brauner Feststoff erhalten.

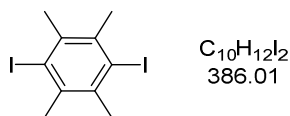
DC: R_f (PE/EtOAc 7:3) = 0.31 [UV] [KMnO₄]. **¹H NMR** (400 MHz, MeOD): δ [ppm] = 7.16 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.61 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 2.87 – 2.79 (m, 2H), 2.46 – 2.38 (m, 1H), 2.37 – 2.28 (m, 1H), 2.27 – 2.17 (m, 1H), 2.11 – 2.01 (m, 1H), 1.97 – 1.79 (m, 4H), 1.79 – 1.68 (m, 1H), 1.55 – 1.32 (m, 4H), 0.92 (s, 3H), 0.25 (s, 9H). **¹³C NMR** (101 MHz, MeOD): δ [ppm] = 155.9, 138.8, 132.4, 127.3, 116.0, 113.8, 88.8, 87.4, 83.1, 81.0, 71.2, 51.3, 49.1, 45.0, 41.1, 39.9, 34.4, 30.7, 28.6, 27.7, 23.8, 13.3, -0.4. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3362, 2930, 2870, 2217, 2099, 1611, 1499, 1447, 1287, 1250, 1048, 1022, 868, 844, 760. **LRMS** (ESI): *m/z* 391 [M-H].

(8*R*,9*S*,13*S*,14*S*,17*S*)-17-(Iodbuta-1,3-diin-1-yl)-13-methyl-7,8,9,11,12,-
13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-3,17-diol (2-45)



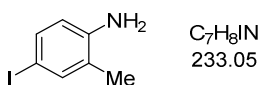
Das Steroid 2-44 (40 mg, 0.10 mmol, 1 Äq.) wurde in Aceton (0.5 mL) gelöst. Anschließend wurden $AgNO_3$ (3.4 mg, 20 μ mol, 20 mol%) und NIS (28 mg, 0.12 mmol, 1.2 Äq.) hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 0.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch mit EtOAc (5 mL) versetzt und Na_2SO_3 -Lösung (5 mL) hinzugegeben. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3×10 mL) extrahiert, die vereinigte organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH/EtOAc 8:2) gereinigt und das Iodid 2-45 (13.5 mg, 30.2 μ mol, 30%) als leicht gelber Feststoff erhalten.

DC: R_f (PE/EtOAc 8:2) = 0.24 [UV] [CAM] [$KMnO_4$]. **1H NMR** (400 MHz, MeOD): δ [ppm] = 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 2.81 – 2.74 (m, 2H), 2.42 – 2.32 (m, 1H), 2.31 – 2.20 (m, 1H), 2.20 – 2.10 (m, 1H), 2.05 – 1.94 (m, 1H), 1.90 – 1.73 (m, 4H), 1.72 – 1.62 (m, 1H), 1.50 – 1.25 (m, 4H), 0.88 – 0.81 (m, 3H). **^{13}C NMR** (101 MHz, MeOD): δ [ppm] = 156.0, 138.8, 132.5, 127.3, 116.0, 113.8, 80.8, 79.3, 72.0, 70.3, 51.3, 45.0, 41.1, 39.9, 39.8, 34.4, 34.3, 30.7, 28.6, 27.7, 23.8, 13.3. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3369, 3297, 2929, 2870, 1611, 1585, 1499, 1446, 1381, 1355, 1286, 1248, 1133, 1075, 1047, 1022, 870. **LRMS** (ESI): m/z 429 [M-OH⁺]. **HRMS** (ESI): m/z berechnet für $C_{22}H_{23}INaO_2^+$: 469.0635, gefunden 469.0634.

1,4-Diod-2,3,5,6-tetramethylbenzol (2-47)

Iod (2.08 g, 8.20 mmol, 1.1 Äq.) wurde in CCl_4 (10 mL) gelöst, danach wurden Durol (1.0 g, 7.5 mmol, 1.0 Äq.) und [Bis(trifluoracetoxy)iod]benzol (4.17 g, 9.69 mmol, 1.3 Äq.) hinzugegeben und die Reaktionslösung 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde mittels Rotationsverdampfer entfernt und eine NaOH-Lösung (0.1N) hinzugegeben. Der Rückstand wurde mit CH_2Cl_2 (3×30 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Wasser und NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde mit MeOH (20 mL) versetzt und der ausfallende Feststoff abfiltriert. Der Feststoff wurde mit wenig MeOH gewaschen und nach dem Trocknen das Diiodid **2-47** (1.52 g, 3.95 mmol, 53%) als ein farbloser, kristalliner Rückstand erhalten.

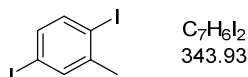
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 2.63 (s, 12H). ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 138.0, 112.3, 29.9. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[177]

4-Iod-2-Methylanilin (2-49)

Zu einer Suspension von 2-Methylanilin (**2-48**) (2.0 g, 19 mmol, 1 Äq.), $NaHCO_3$ (3.1 g, 37 mmol, 2 Äq.) in einem CH_2Cl_2 /Wasser-Gemisch (20 mL) wurde portionsweise Iod (4.7 g, 19 mmol, 1 Äq.) hinzugegeben und die Lösung für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von $Na_2S_2O_5$ -Lösung abgebrochen und die organische Phase mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde am Rotationsverdampfer eingengt und der Rückstand aus einem Ethanol/Wasser-Gemisch (1:3) umkristallisiert. Nach Trocknung im Hochvakuum wurde das Anilin **2-49** (2.1 g, 8.9 mmol, 48%) als braune Nadeln erhalten.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.34 (dd, $J = 2.1, 0.9$ Hz, 1H), 7.29 (ddd, $J = 8.3, 2.1, 0.6$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.11 (s, 3H).
 ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 144.5, 138.8, 135.7, 125.1, 117.0, 79.6, 17.1.
Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[178]

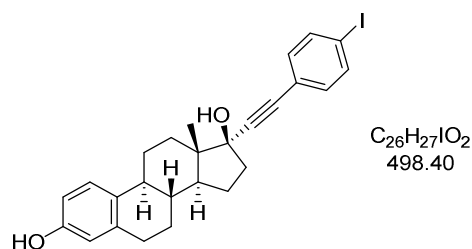
1,4-Diiod-2-methylbenzol (2-50)



Zu einer Suspension des Anilins 2-49 (2.04 g, 8.75 mmol, 1 Äq.) in Wasser (2.6 mL) wurde konz. HCl (2.16 mL, 26.3 mmol, 37%ig, 3 Äq.) langsam hinzuge tropft. Danach wurde das Gemisch auf -5 °C gekühlt und NaNO_2 (664 mg, 9.63 mmol, 1.1 Äq.) gelöst in Wasser tropfenweise zur Lösung hinzugegeben. Die Lösung wurde für 1 h bei 5 °C gerührt, ehe NaI (1.57 g, 10.5 mmol, 1.2 Äq.) gelöst in Wasser tropfenweise zur Lösung hinzugegeben und das Gemisch für 1 h bei Raumtemperatur gerührt wurde. Das Gemisch wurde mit Na_2SO_3 -Lösung versetzt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3×20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (2×30 mL) gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt 2-50 wurde durch fraktionierte Destillation unter Vakuum (Sdp.: 118 - 120 °C (5 mbar)) als braunes Öl (518 mg, 1.51 mmol, 17%) erhalten.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.58 – 7.56 (m, 1H), 7.50 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.18 (ddd, $J = 8.3, 2.2, 0.6$ Hz, 1H), 2.38 (s, 3H). Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[178]

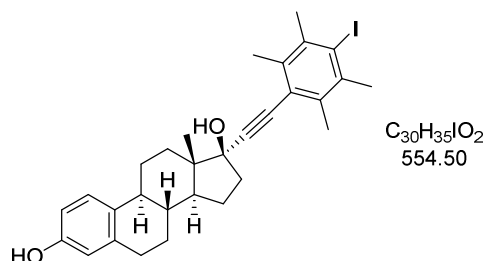
**(8*R*,9*S*,13*S*,14*S*,17*S*)-17-((4-Iodphenyl)ethynyl)-13-methyl-7,8,9,11,12,13,-
14,15,16,17-decahydro-6*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-3,17-diol (2-52a)**



Nach **A2** wurde ausgehend von Ethinylestradiol **2-15** (200 mg, 675 μ mol) und 1,4-Diiodbenzol (**2-51**) (223 mg, 675 μ mol) das Aryliodid **2-52a** (126 mg, 253 μ mol, 37%) als grauer Feststoff erhalten.

DC: R_f (PE/EtOAc 1:1) = 0.58 [UV] [KMnO₄]. **¹H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 8.95 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 2.76 – 2.65 (m, 2H), 2.37 – 2.26 (m, 1H), 2.25 – 2.15 (m, 1H), 2.15 – 2.04 (m, 1H), 2.00 – 1.87 (m, 1H), 1.85 – 1.59 (m, 4H), 1.46 – 1.21 (m, 5H), 0.81 (s, 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 154.9, 137.4, 137.1, 133.0, 130.2, 126.0, 122.4, 114.9, 112.7, 96.5, 94.5, 83.2, 78.6, 49.4, 47.2, 43.3, 32.9, 29.2, 26.9, 26.2, 24.1, 22.6, 12.8. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[113]

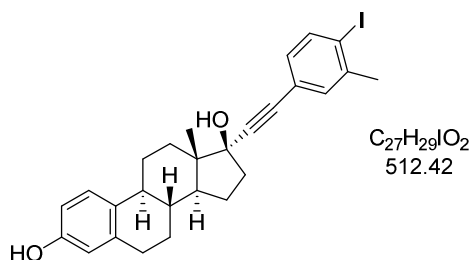
(8*R*,9*S*,13*S*,14*S*,17*S*)-17-((4-Iod-2,3,5,6-tetramethylphenyl)ethynyl)-13-methyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-3,17-diol (2-52b)



Nach **A2** wurde ausgehend von Ethinylestradiol **2-15** (500 mg, 1.69 mmol) und 1,4-Diiodbenzol **2-47** (651 mg, 1.69 mmol) bei 70 °C das Aryliodid **2-52b** (369 mg, 665 μ mol, 39%) als farbloser Feststoff erhalten.

DC: R_f (PE/EtOAc 7:3) = 0.28 [CAM] [KMnO₄]. **¹H NMR** (400 MHz, MeOD): δ [ppm] = (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 2.81 – 2.71 (m, 2H), 2.49 (s, 6H), 2.42 (s, 6H), 2.40 – 2.28 (m, 2H), 2.16 – 1.99 (m, 3H), 1.92 – 1.74 (m, 4H), 1.51 – 1.23 (m, 4H), 0.92 (s, 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, MeOD): δ [ppm] = 155.9, 138.7, 138.4, 137.1, 132.4, 127.2, 124.9, 116.1, 113.8, 112.1, 103.2, 85.1, 81.4, 51.3, 45.3, 41.1, 40.3, 34.5, 30.7, 28.7, 28.0, 27.7, 23.9, 20.7, 13.5. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3360, 2925, 2869, 1611, 1499, 1447, 1381, 1354, 1286, 1250, 1047, 1016, 912, 871, 736. **LRMS** (ESI): m/z 537 [M-OH⁺]. **HRMS** (ESI): m/z berechnet für C₃₀H₃₅INaO₂⁺: 577.1574, gefunden 577.1587.

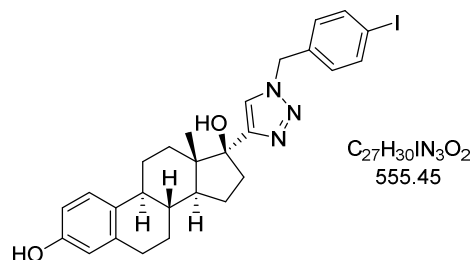
(8*R*,9*S*,13*S*,14*S*,17*S*)-17-((4-Iod-3-methylphenyl)ethynyl)-13-methyl-7,8,9,11,-12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-3,17-diol (2-52c)



Nach **A2** wurde ausgehend von Ethinylestradiol **2-15** (100 mg, 337 μ mol) und 1,4-Diod-2-methylbenzol (**2-50**) (116 mg, 337 μ mol) das Aryliodid **2-52c** (82 mg, 160 μ mol, 47%) als farbloser Feststoff erhalten.

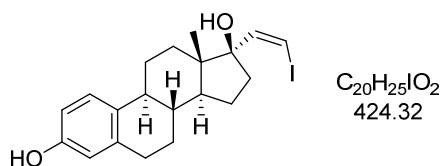
DC: R_f (PE/EtOAc 7:3) = 0.28 [CAM] [KMnO₄]. **¹H NMR** (600 MHz, MeOD): δ [ppm] = 7.75 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.08 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 2.85 – 2.70 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.41 – 2.29 (m, 2H), 2.19 – 2.11 (m, 1H), 2.10 – 2.02 (m, 1H), 2.01 – 1.92 (m, 1H), 1.91 – 1.85 (m, 1H), 1.85 – 1.74 (m, 3H), 1.52 – 1.27 (m, 4H), 0.91 (s, 3H). **¹³C NMR** (151 MHz, MeOD): δ [ppm] = 155.9, 142.9, 140.2, 138.8, 133.3, 132.5, 131.2, 127.3, 124.9, 116.1, 113.8, 101.2, 95.5, 85.5, 80.9, 51.2, 45.2, 41.2, 39.9, 34.4, 30.7, 28.6, 28.1, 27.8, 23.9, 13.5. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3366, 2929, 2869, 1611, 1585, 1499, 1470, 1453, 1380, 1354, 1287, 1249, 1059, 1046, 1013, 874, 817. **LRMS** (ESI): m/z 495 [M-OH⁺]. **HRMS** (ESI): m/z berechnet für C₂₇H₂₉INaO₂⁺: 535.1104, gefunden 535.1123.

(8*R*,9*S*,13*S*,14*S*,17*S*)-17-(1-(4-Iodbenzyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-13-methyl-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-3,17-diol (2-53)



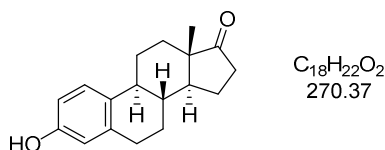
Das Azid 2-13 (87.4 mg, 337 μmol , 1 Äq.) wurde in abs. DMF (1.1 mL) und Wasser (375 μL) vorgelegt. Ethinylestradiol (2-15) (118 mg, 399 μmol , 1.2 Äq.), CuSO₄·5 H₂O (8.4 mg, 34 μmol , 10 mol%), TBTA (1.8 mg, 3.3 μmol , 1 mol%) und (+)-Natrium-*L*-ascorbat (13 mg, 67 μmol , 20 mol%) wurden hinzugegeben und die Reaktionsmischung für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde Wasser hinzugegeben, die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3×10 mL) extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch gereinigt (CH/EtOAc 7:3 → 6:4) und das Triazol 2-53 (138 mg, 249 μmol , 74%) als farbloser Feststoff erhalten.

DC: R_f (PE/EtOAc 1:1) = 0.38 [UV] [KMnO₄]. **¹H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 8.93 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.78 – 7.72 (m, 2H), 7.11 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.47 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.07 (s, 1H), 2.74 – 2.65 (m, 2H), 2.39 – 2.26 (m, 1H), 2.13 – 2.04 (m, 1H), 1.97 – 1.87 (m, 1H), 1.87 – 1.72 (m, 3H), 1.71 – 1.58 (m, 1H), 1.51 – 1.12 (m, 5H), 0.91 (s, 3H), 0.65 – 0.51 (m, 1H). **¹³C NMR** (101 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 154.8, 154.5, 137.5, 137.1, 136.0, 130.4, 130.1, 125.9, 122.8, 114.8, 112.6, 94.2, 81.1, 52.0, 47.5, 46.7, 43.1, 37.2, 32.6, 29.2, 27.2, 26.0, 23.5, 14.3. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3446, 2925, 2867, 1604, 1486, 1445, 1419, 1405, 1259, 1241, 1214, 1138, 1051, 1006, 910, 862, 804, 778. **LRMS** (ESI): m/z 556 [M+H⁺]. **HRMS** (ESI): m/z berechnet für C₂₇H₃₁IN₃O₂⁺: 556.1456, gefunden 556.1457.

**(8*R*,9*S*,13*S*,14*S*,17*R*)-17-((*Z*)-2-Iodvinyl)-13-methyl-7,8,9,11,12,13,14,15,-
16,17-decahydro-6*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-3,17-diol (2-54b)**

Zu einer Suspension von trockenem InCl_3 (50 mg, 0.23 mmol, 1.36 Äq.) in abs. THF (1.7 mL) wurde tropfenweise DIBAL-H (223 μL , 223 μmol , 1M in THF, 1.3 Äq.) bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ hinzugegeben. Nach 30 Minuten bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ wurde Ethinylestradiol (2-15) (50 mg, 0.17 mmol, 1 Äq.) gelöst in abs. THF und im Anschluss Et_3B (34 μL , 34 μmol , 20 mol%, 1M in Hexan) hinzugegeben. Die Lösung wurde für 2.5 h bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ weitergerührt. Anschließend wurde Iod (128 mg, 0.51 mmol, 3 Äq.) hinzugefügt und die Mischung für 30 Minuten bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Dann wurde die Reaktionslösung auf NaHCO_3 -Lösung gegeben und $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung hinzugegeben. Die wässrige Phase wurde mit Et_2O (3×20 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH \rightarrow CH/ EtOAc 8:2) gereinigt. Das Produkt 2-54b wurde als farbloser Feststoff (46.0 mg, 108 μmol , 64%) erhalten.

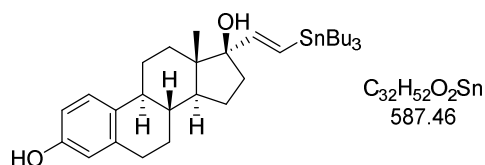
DC: R_f (PE/ EtOAc 8:2) = 0.20 [KMnO_4] [CAM]. **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, MeOD): δ [ppm] = 7.07 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 2.83 – 2.72 (m, 2H), 2.39 – 2.24 (m, 2H), 2.15 – 2.03 (m, 1H), 1.95 – 1.76 (m, 3H), 1.79 – 1.70 (m, 1H), 1.56 (td, J = 12.7, 3.8 Hz, 1H), 1.50 – 1.25 (m, 5H), 0.94 (s, 3H). **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz, MeOD): δ [ppm] = 155.9, 145.2, 138.8, 132.5, 127.2, 116.1, 113.7, 85.3, 77.2, 50.6, 49.3, 45.0, 41.3, 36.8, 33.1, 30.7, 28.8, 27.6, 24.2, 14.8. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[139] (Der Feststoff zersetzte sich nach einigen Tagen und verfärbte sich grün.)

Estron (2-55)

β -Estradiol (2-1) (200 mg, 0.73 mmol, 1 Äq.) und $Al(OiPr)_3$ (360 mg, 1.76 mmol, 2.4 Äq.) wurden in einem Cyclohexanon/Toluol-Gemisch (2:3, 7.4 mL) gelöst und für 6 h unter Rückfluss erhitzt (145 °C). Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und die Reaktion mit HCl-Lösung (1N) abgebrochen. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3×5 mL) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit Wasser und NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE/EtOAc 9:1 → 8:2) gereinigt und das Steroid 2-55 (176 mg, 651 μ mol, 89%) als farbloser Feststoff gewonnen.

DC: R_f (PE/EtOAc 8:2) = 0.52 [UV] [$KMnO_4$]. **1H NMR** (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 2.75 (dt, J = 7.1, 3.0 Hz, 2H), 2.43 (dd, J = 18.8, 8.1 Hz, 1H), 2.36 – 2.25 (m, 1H), 2.18 – 1.99 (m, 2H), 2.00 – 1.87 (m, 2H), 1.79 – 1.71 (m, 1H), 1.60 – 1.43 (m, 3H), 1.39 – 1.27 (m, 3H), 0.82 (s, 3H). **^{13}C NMR** (151 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 219.6, 155.0, 137.1, 129.9, 126.0, 114.9, 112.8, 49.6, 47.3, 43.4, 38.0, 35.3, 31.3, 29.0, 26.1, 25.5, 21.1, 13.5. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[223]

**(8*R*,9*S*,13*S*,14*S*,17*R*)-13-Methyl-17-((*E*)-2-(tributylstannyl)vinyl)-7,8,9,11,-
12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-3,17-diol (2-56)**

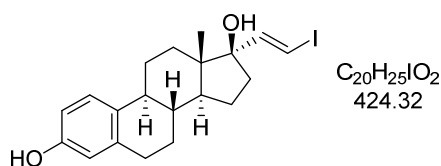


Zu einer Lösung von Estron (2-55) (40 mg, 0.15 mmol, 1 Äq.) in abs. THF (1.6 mL) wurde n -BuLi (59 μ L, 0.15 mmol, 1 Äq., 2.5M in Hexan) langsam bei -78 °C hinzuge tropft. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch über einen Zeitraum von 1 h langsam auf Raumtemperatur erwärmt. In einem separaten Kolben wurde (*E*)-1,2-Bis(tri-

n-Butylstannyl)ethylen (234 μ L, 444 μ mol, 3 Äq.) gelöst in THF (4.2 mL) unter N_2 -Atmosphäre auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und *n*-BuLi (178 μ L, 444 μ mol, 3 Äq., 2.5M in Hexan) tropfenweise hinzugegeben. Die Lösung wurde für 1 h bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt, danach auf $-40\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt und bei dieser Temperatur für 1 h gerührt. Danach wurde die Lösung erneut auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und zur Estron-Lösung hinzugegeben. Diese wurde 2 h bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt und dann durch Zugabe von NH_4Cl -Lösung beendet. Die Lösung wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert (3×20 mL), die organische Phase mit $NaCl$ -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH/EtOAc 8:2) gereinigt und das Stannan 2-**56** (27 mg, 46 μ mol, 31%, 94% brsm) als farbloser Feststoff gewonnen.

DC: R_f (PE/EtOAc 7:3) = 0.54 [$KMnO_4$]. **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 7.17 – 7.10 (m, 1H), 6.62 (dd, $J = 8.4, 2.7$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.22 (d, $J = 19.3$ Hz, 1H), 6.06 (d, $J = 19.3$ Hz, 1H), 2.89 – 2.74 (m, 2H), 2.31 – 2.22 (m, 1H), 2.13 – 2.00 (m, 2H), 1.89 (ddd, $J = 11.0, 5.7, 3.2$ Hz, 2H), 1.78 – 1.39 (m, 16H), 1.37 – 1.26 (m, 7H), 0.95 (s, 3H), 0.95 – 0.87 (m, 12H). Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[139]

(8*R*,9*S*,13*S*,14*S*,17*R*)-17-((*E*)-2-Iodvinyl)-13-methyl-7,8,9,11,12,13,14,15,-16,17-decahydro-6*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-3,17-diol (2-57)

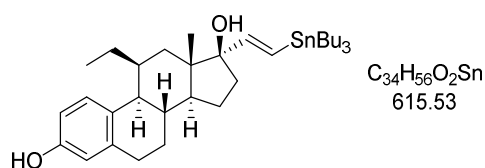


Nach **A5** wurde ausgehend von Stannan 2-**57** (20 mg, 32 μ mol) das Vinyljodid 2-**57** (12 mg, 29 μ mol, 67%) als farbloser Feststoff erhalten.

DC: R_f (PE/EtOAc 7:3) = 0.36 [$KMnO_4$]. **1H NMR** (600 MHz, MeOD): δ [ppm] = 7.06 (dd, $J = 8.6, 1.1$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 6.53 (dd, $J = 8.4, 2.6$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.29 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 2.84 – 2.72 (m, 2H), 2.33 – 2.24 (m, 1H), 2.12 – 2.06 (m, 1H), 1.98 – 1.91 (m, 1H), 1.91 – 1.81 (m, 2H), 1.79 – 1.71 (m, 1H), 1.69 – 1.62 (m, 2H), 1.48 – 1.31 (m, 5H), 0.92 (s, 3H). **^{13}C NMR** (151 MHz, MeOD): δ [ppm]

= 155.9, 152.8, 138.8, 132.5, 127.2, 116.1, 113.7, 87.8, 74.2, 50.6, 48.3, 45.1, 41.1, 36.5, 33.7, 30.7, 28.7, 27.6, 24.2, 14.6. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[139]

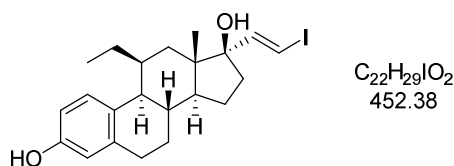
(8*S*,9*S*,11*S*,13*S*,14*S*,17*R*)-11-Ethyl-13-methyl-17-((*E*)-2-(tributylstannyl)-vinyl)-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-3,17-diol (2-58)



Ein Gemisch bestehend aus Steroid 2-10 (30 mg, 92 μ mol, 1 \ddot{A} q.) in abs. Toluol (1.4 mL) und *n*-Bu₃SnH (36.7 μ L, 139 μ mol, 1.5 \ddot{A} q.) wurde mit AIBN (22.8 mg, 139 μ mol, 1 \ddot{A} q.) unter einer N₂-Atmosphäre für 16 h auf 100 °C erhitzt. Danach wurde die Reaktionslösung eingengt und der Rückstand säulenchromatographisch (PE/EtOAc 95:5) gereinigt. Das Stannan 2-58 (36 mg, 58 μ mol, 63%, (*E*) >99:1) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

DC: R_f (PE/EtOAc 6:4) = 0.63 [UV] [CAM] **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.02 – 6.95 (m, 1H), 6.62 (dd, *J* = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.23 (d, *J* = 19.4 Hz, 1H), 6.07 (d, *J* = 19.3 Hz, 1H), 4.84 (br s, 1H), 2.85 – 2.72 (m, 1H), 2.72 – 2.61 (m, 1H), 2.45 (dd, *J* = 10.7, 4.8 Hz, 1H), 2.37 – 2.25 (m, 1H), 2.10 – 1.94 (m, 1H), 1.93 – 1.82 (m, 3H), 1.73 – 1.60 (m, 3H), 1.57 – 1.43 (m, 8H), 1.36 – 1.21 (m, 12H), 1.10 (s, 3H), 0.96 – 0.85 (m, 15H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 153.0, 153.0, 139.4, 130.5, 128.1, 124.5, 115.4, 113.2, 86.6, 51.2, 49.7, 47.6, 38.6, 36.3, 35.3, 33.0, 30.4, 29.4, 27.4, 27.3, 23.5, 21.3, 17.8, 13.9, 13.1, 9.8. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3358, 2955, 2921, 2870, 2851, 1611, 1586, 1499, 1455, 1418, 1376, 1357, 1321, 1286, 1245, 1216, 1194, 1153, 1108, 1071, 1055, 1006, 958, 926, 865, 822, 793, 755, 722, 687, 666, 653, 615, 592, 503. **LRMS** (ESI): *m/z* 599 [M-OH⁺] **HRMS** (ESI): *m/z* berechnet für C₃₄H₅₆NaO₂Sn⁺: 639.3194, gefunden 639.3207.

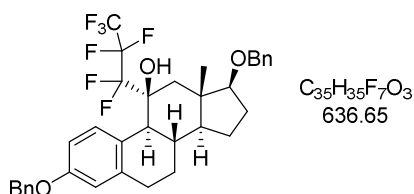
(8*S*,9*S*,11*S*,13*S*,14*S*,17*R*)-11-Ethyl-17-((*E*)-2-iodovinyl)-13-methyl-7,8,9,11,-
12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-3,17-diol (2-59)



Nach **A5** wurde ausgehend von Stannan 2-58 (25 mg, 43 μ mol) das Vinyljodid 2-59 (13 mg, 29 μ mol, 90%) nach säulenchromatographischer Reinigung (CH/EtOAc 9:1 \rightarrow 7:3) und chromatographischer Reinigung mittels HPLC (Nucleodur-C18-Säule, MeCN/H₂O 8:2, (*E*) >99:1) als farbloser Feststoff erhalten.

DC: R_f (PE/EtOAc 6:4) = 0.52 [KMnO₄]. **¹H NMR** (400 MHz, MeOD): δ [ppm] = 6.99 (dd, J = 8.7, 1.1 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 2.83 – 2.73 (m, 1H), 2.72 – 2.64 (m, 1H), 2.50 (dd, J = 10.8, 4.7 Hz, 1H), 2.43 – 2.32 (m, 1H), 2.01 – 1.82 (m, 4H), 1.78 – 1.70 (m, 1H), 1.69 – 1.60 (m, 1H), 1.53 – 1.48 (m, 2H), 1.45 – 1.35 (m, 2H), 1.33 – 1.18 (m, 2H), 1.08 (s, 3H), 0.92 (t, J = 7.3 Hz, 3H). **¹³C NMR** (151 MHz, MeOD): δ [ppm] = 155.5, 153.2, 140.0, 130.1, 128.8, 116.1, 114.2, 88.7, 74.0, 52.6, 50.9, 49.1, 39.9, 36.8, 36.8, 34.2, 31.4, 28.4, 24.1, 22.2, 18.0, 13.3. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3253, 2956, 2921, 2865, 2851, 2429, 2284, 1619, 1498, 1456, 1378, 1246, 1183, 1151, 1109, 1078, 1008, 956, 916, 868, 810, 793, 693, 586. **LRMS** (ESI): m/z 453 [M+H⁺]. **HRMS** (APCI): m/z berechnet für C₂₂H₂₉IO₂⁺: 452.1207, gefunden 452.1209.

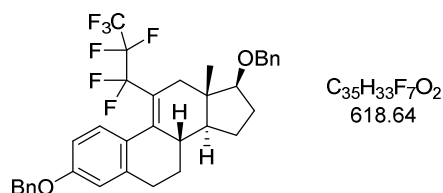
(8*S*,9*S*,11*S*,13*S*,14*S*,17*S*)-3,17-Bis(benzyloxy)-13-methyl-11-(perfluorpropyl)-
7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-11-ol
(2-60)



Titanocen (19 mg, 77 μ mol, 1.2 Äq.) wurde in abs. Et₂O (0.8 mL) unter N₂-Atmosphäre vorgelegt und nacheinander *i*-PrMgCl (60 μ L, 0.15 mmol, 2.56M in Et₂O, 2.4 Äq.), abs.

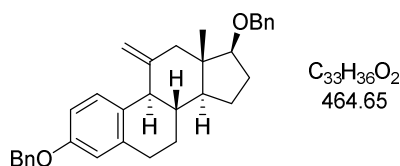
1,4-Dioxan (20 μL , 0.24 mmol, 3.7 $\text{\AA}\text{q.}$) und Perfluorhexyliodid (17.0 μL , 116 μmol , 1.8 $\text{\AA}\text{q.}$) bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ hinzugegeben. Danach wurde die Reaktionslösung auf $-50\text{ }^\circ\text{C}$ aufgewärmt und für 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend erfolgte die Zugabe des Steroids **2-5** (30 mg, 64 μmol , 1 $\text{\AA}\text{q.}$) gelöst in abs. THF bei $-50\text{ }^\circ\text{C}$. Dann wurde die Lösung auf Raumtemperatur erwärmt und für 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von HCl-Lösung (1N) abgebrochen und die wässrige Phase mit EtOAc ($3\times 10\text{ mL}$) extrahiert. Die kombinierte organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH/EtOAc 9:1) gereinigt und das Perfluorid **2-60** (35 mg, 55 μmol , 85%) als orangefarbenes, viskoses Öl erhalten.

DC: R_f (PE/EtOAc 9:1) = 0.09 [KMnO_4]. **$^1\text{H NMR}$** (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.95 – 7.84 (m, 1H), 7.46 – 7.41 (m, 2H), 7.41 – 7.28 (m, 8H), 6.83 – 6.74 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.60 (d, $J = 12.1\text{ Hz}$, 1H), 4.51 (d, $J = 12.1\text{ Hz}$, 1H), 3.49 (t, $J = 8.2\text{ Hz}$, 1H), 2.72 – 2.55 (m, 3H), 2.36 – 2.28 (m, 1H), 2.22 – 2.18 (m, 1H), 2.15 – 1.99 (m, 1H), 1.88 – 1.79 (m, 1H), 1.79 – 1.69 (m, 3H), 1.68 – 1.52 (m, 2H), 1.45 – 1.22 (m, 2H), 1.07 (s, 3H). **$^{13}\text{C NMR}$** (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 156.7, 141.5, 138.8, 137.3, 131.1, 129.1 – 128.8 (m), 128.5, 128.3, 127.8, 127.5, 127.4, 127.3, 113.7, 110.9, 88.5, 80.9 – 80.3 (m), 71.6, 69.9, 50.3, 46.8 – 45.6 (m), 44.8, 42.0, 35.6, 28.2, 27.4, 25.9, 23.9, 13.5. **$^{19}\text{F NMR}$** (376 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -80.66 (dd, $J = 13.1, 10.6\text{ Hz}$, 3F), -111.14 – -112.23 (m, 1F), -114.66 – -115.81 (m, 1F), -120.47 (dddd, $J = 287.4, 16.3, 8.3, 3.1\text{ Hz}$, 1F), -122.94 (ddd, $J = 287.4, 16.1, 2.7\text{ Hz}$, 1F). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2938, 2868, 1494, 1454, 1333, 1256, 1227, 1210, 1170, 1146, 1113, 1098, 1039, 1026, 977, 909, 805, 732, 696. **HRMS** (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{35}\text{H}_{35}\text{F}_7\text{NaO}_3^+$: 659.2367, gefunden 659.2375.

(8*S*,13*S*,14*S*,17*S*)-3,17-Bis(benzyloxy)-13-methyl-11-(perfluorpropyl)-7,8,12,-13,14,15,16,17-octahydro-6*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren (2-61)

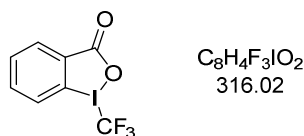
Pyridin (8.7 μ L, 0.11 mmol, 3 \ddot{A} q.) und $SOCl_2$ (7.9 μ L, 0.11 mmol, 3 \ddot{A} q.) wurden bei 0 °C zu einer Lösung von Perfluorid 2-**60** (23 mg, 36 μ mol, 1 \ddot{A} q.) und DMAP (18 mg, 0.14 mmol, 4 \ddot{A} q.) gelöst in abs. THF (120 μ L) hinzugegeben. Danach wurde die Lösung auf Raumtemperatur und schließlich auf 50 °C erwärmt. Die Lösung wurde 3 d bei 50 °C gerührt, ehe die Reaktionslösung auf 0 °C abgekühlt und eine $NaHCO_3$ -Lösung hinzugegeben wurde. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3 \times 10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH/EtOAc 95:5 \rightarrow 9:1) gereinigt. Das Perfluorid 2-**61** (20 mg, 32 μ mol, 89%) wurde als schwach brauner Feststoff erhalten.

DC: R_f (PE/EtOAc 9:1) = 0.18 [$KMnO_4$]. **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 7.48 – 7.27 (m, 10H), 7.21 – 7.13 (m, 1H), 6.79 – 6.71 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.61 – 4.56 (m, 2H), 3.61 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 2.69 – 2.61 (m, 1H), 2.55 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 2.30 – 2.06 (m, 4H), 2.00 – 1.89 (m, 1H), 1.87 – 1.78 (m, 1H), 1.75 – 1.63 (m, 1H), 1.60 – 1.51 (m, 1H), 1.45 – 1.37 (m, 2H), 0.90 (s, 3H). **^{13}C NMR** (101 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 159.2, 147.05 – 146.91 (m), 140.6, 139.1, 137.1, 130.5 – 129.9 (m), 129.5, 128.7, 128.5, 128.1, 127.7, 127.6, 127.5, 119.2 – 118.1 (m), 113.1, 111.4, 88.0, 71.9, 70.1, 47.9, 41.8, 40.9, 40.1 – 39.7 (m), 29.9, 28.2, 27.0, 24.5, 11.0. **^{19}F NMR** (376 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = -80.43 (t, J = 10.4 Hz, 3F), -99.99 – -101.36 (m, 1F), -102.28 – -103.63 (m, 1F), -121.77 (t, J = 5.4 Hz, 1F), -122.04 (t, J = 5.4 Hz, 1F). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2927, 2870, 2855, 1606, 1495, 1455, 1338, 1256, 1225, 1172, 1107, 1085, 1027, 945, 807, 733, 696. **LRMS** (ESI): m/z 636 [$M+NH_4^+$]. **HRMS** (ESI): m/z berechnet für $C_{35}H_{33}F_7NaO_2^+$: 641.2261, gefunden 641.2366.

(8*S*,9*R*,13*S*,14*S*,17*S*)-3,17-Bis(benzyloxy)-13-methyl-11-methylen-7,8,9,11,-12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren (2-68)

Zu einer Lösung des Steroids 2-5 (147 mg, 315 μmol , 1 $\ddot{\text{A}}\text{q.}$) in abs. Et_2O (4.7 mL) wurde $\text{TMSCH}_2\text{MgBr}$ (3.15 mL, 3.15 mmol, 1M in Et_2O , 10 $\ddot{\text{A}}\text{q.}$) hinzugegeben. Die Lösung wurde für 17 h bei Raumtemperatur gerührt, ehe die Reaktion durch Zugabe von NH_4Cl -Lösung beendet und die wässrige Phase mit CHCl_3 (3 \times 20 mL) extrahiert wurde. Die vereinigte organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Der resultierende farblose Feststoff wurde in einer Mischung aus Aceton (3.1 mL) und konz. HCl -Lösung (8.6 μL , 37%ig, 1 $\ddot{\text{A}}\text{q.}$) gelöst und 17 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Mischung unter einem N_2 -Strom eingengt und der Rückstand gelöst in EtOAc (20 mL) mit NaHCO_3 -Lösung und NaCl -Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH/EtOAc 9:1) gereinigt und das terminale Alken 2-68 (127 mg, 273 μmol , 87%) als farbloser Feststoff erhalten.

DC: R_f (PE/EtOAc 8:2) = 0.76 [UV] [KMnO_4]. **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.47 – 7.26 (m, 10H), 6.78 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.89 – 4.84 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.63 – 3.57 (m, 1H), 3.02 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 2.90 – 2.77 (m, 1H), 2.75 – 2.66 (m, 1H), 2.58 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.15 – 2.07 (m, 2H), 1.86 – 1.78 (m, 1H), 1.73 – 1.59 (m, 2H), 1.52 – 1.27 (m, 5H), 0.85 (s, 3H). **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 156.8, 148.0, 139.5, 139.4, 137.5, 131.3, 128.7, 128.4, 128.4, 128.0, 127.6, 127.5, 127.5, 114.8, 112.4, 109.7, 87.3, 71.8, 70.1, 51.6, 51.3, 50.0, 46.0, 41.8, 31.0, 28.6, 27.1, 23.0, 12.4. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[154]

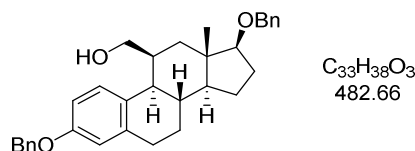
Togni-Reagenz (2-71)

Es wurden 2-Iodbenzoesäure (10.0 g, 40.3 mmol, 1 Äq.) und fein gepulvertes $NaIO_4$ (9.14 g, 42.3 mmol, 1.05 Äq.) in Essigsäure-Lösung (30%ig) vorgelegt. Der Kolben wurde mit einem Rückflusskühler ausgestattet, das Gemisch auf 110 °C erhitzt und für 4 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und Eiswasser (50 mL) hinzugefügt. Die Suspension wurde für 5 Minuten gerührt, anschließend wurden die gebildeten feinen weißen Nadeln über einen Büchnertrichter abfiltriert und der Rückstand mit Eiswasser (2×50 mL) gewaschen. Der Feststoff wurde im Hochvakuum getrocknet. Das 1-Hydroxy-1,2-benziodoxol-3-(1*H*)-on wurde in Ac_2O (25 mL) vorgelegt und für 15 Minuten auf 135 °C erhitzt, bis sich der Großteil des Feststoffs gelöst hatte. Danach wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und das Ausfallen farbloser Nadeln beobachtet. Der Kolben wurde über Nacht bei -20 °C im Gefrierfach gekühlt. Dann wurde das Lösungsmittel abdekantiert, der Kolben mit Alufolie versehen und die restlichen Lösemittelreste im Hochvakuum entfernt. Der resultierende farblose, kristalline Feststoff wurde in einer Argon-Atmosphäre vorgelegt und CsF (152 mg, 1.00 mmol, 3 mol%) hinzugegeben. Die Reaktanden wurden in $MeCN$ (85 mL) gelöst und $TMSCF_3$ (8.3 mL, 56 mmol, 1.4 Äq.) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 48 h bei Raumtemperatur gerührt und die entstehende Suspension über einen Büchnertrichter filtriert. Das Salz wurde in $CHCl_3$ suspendiert, alle unlöslichen Bestandteile über einen Filter abgefangen und das Filtrat mit Wasser und Na_2CO_3 -Lösung gewaschen. Die Lösung wurde über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel mittels Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde in $MeOH$ aufgenommen und aus $MeOH$ umkristallisiert. Der abfiltrierte Feststoff wurde im Hochvakuum getrocknet. Ein zweiter Teil wurde durch das Aufkonzentrieren des ersten Filtrats gewonnen. Dieser wurde dazu in $CHCl_3$ aufgenommen und mit Wasser und $NaHCO_3$ -Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der braune Rückstand wurde mit einer kleinen Menge $MeOH$ gewaschen. Das restliche Salz wurde aus $MeOH$ umkristallisiert. Die Kristalle wurden abfiltriert, mit kaltem $MeOH$ gewaschen, im

Hochvakuum getrocknet und das *Togni*-Reagenz (**2-71**) als farbloser, kristalliner Feststoff (3.61 g, 11.4 mmol, 29% über drei Stufen) gewonnen.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 8.18 (dd, $J = 7.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.96 – 7.90 (m, 1H), 7.85 – 7.75 (m, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 165.7, 135.6, 132.4, 132.3, 131.4, 127.98 (q, $J = 3.4$ Hz), 115.2, 106.38 (q, $J = 383.3$ Hz). $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = -33.84. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[199]

((8*S*,9*R*,11*S*,13*S*,14*S*,17*S*)-3,17-Bis(benzyloxy)-13-methyl-7,8,9,11,12,13,14,-15,16,17-decahydro-6*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-11-yl)methanol (2-74)

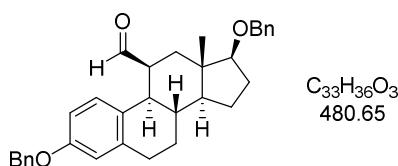


Das Steroid **2-68** (309 mg, 665 μmol , 1 Äq.) wurde unter N_2 -Atmosphäre in abs. THF (3.3 mL) gelöst. Nach Zugabe von Catecholboran (2.0 mL, 2.0 mmol, 1M in THF, 3 Äq.) und LiBH_4 (19.2 mg, 884 μmol , 1.33 Äq.) wurde die Reaktionsmischung für 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde diese vorsichtig zur einer auf 0 °C gekühlten Lösung, bestehend aus einer NaOH-Lösung (888 μL , 33%ig), Ethanol (2.8 mL) und H_2O_2 -Lösung (2.85 mL, 33.3 mmol, 35%ig), gegeben und für 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Hinzugabe von Wasser (10 mL) und EtOAc (10 mL) beendet. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3×20 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (3×20 mL) und NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der primäre Alkohol **2-74** als farbloser, schaumiger Feststoff (284 mg, 588 μmol , 88%) erhalten.

DC: R_f (PE/EtOAc 8:2) = 0.22 [UV] [CAM]. $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.46 – 7.43 (m, 2H), 7.42 – 7.32 (m, 7H), 7.31 – 7.27 (m, 1H), 7.24 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.81 (dd, $J = 8.6, 2.9$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.61 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.70 (dd, $J = 11.2, 5.5$ Hz, 1H), 3.57 (dd, $J = 11.2, 9.3$ Hz, 1H), 3.52 (dd, $J = 8.8, 7.2$ Hz, 1H), 2.88 – 2.69 (m, 3H), 2.62 (dd, $J = 11.1, 5.0$ Hz, 1H), 2.51 (dd, $J = 13.5,$

1.8 Hz, 1H), 2.10 – 1.98 (m, 1H), 1.93 – 1.85 (m, 1H), 1.72 – 1.57 (m, 3H), 1.50 (dd, $J = 13.5, 5.6$ Hz, 1H), 1.47 – 1.37 (m, 1H), 1.33 – 1.17 (m, 2H), 1.02 (s, 3H). ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 156.7, 139.4, 139.1, 137.4, 129.7, 128.7, 128.4, 128.0, 127.8, 127.6, 127.5, 127.4, 115.1, 113.0, 89.4, 71.8, 70.1, 63.3, 51.9, 47.6, 43.6, 39.7, 39.4, 35.1, 30.5, 28.2, 27.1, 23.2, 15.1. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[154]

**(8*S*,9*R*,11*S*,13*S*,14*S*,17*S*)-3,17-Bis(benzyloxy)-13-methyl-7,8,9,11,12,13,14,-
15,16,17-decahydro-6*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-11-carbaldehyd (2-75)**

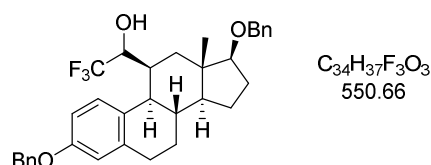


Unter einer Argon-Atmosphäre wurde Oxalylchlorid (80 μL , 0.93 mmol, 1.8 Äq.) bei -78 °C in abs. CH_2Cl_2 (2.6 mL) vorgelegt. Danach wurde DMSO (129 μL , 1.81 mmol, 3.5 Äq.) langsam hinzuge tropft und für 30 Minuten bei -78 °C gerührt. Anschließend erfolgte die Zugabe des Alkohols 2-74 (250 mg, 0.52 mmol, 1 Äq.) gelöst in abs. CH_2Cl_2 bei -78 °C. Die Lösung wurde für 1.5 h bei dieser Temperatur gerührt, ehe Et_3N (0.54 mL, 3.9 mmol, 7.5 Äq.) zum Reaktionsgemisch hinzugegeben und die Lösung über einen Zeitraum von 1 h langsam auf Raumtemperatur erwärmt wurde. Danach wurde Wasser hinzugegeben und die organische Phase mit EtOAc (3×20 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit Lösungen von NH_4Cl und NaCl gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH/EtOAc 9:1 \rightarrow 8:2) gereinigt und der Aldehyd 2-75 (200 mg, 416 μmol , 87%) als farbloses viskoses Öl isoliert.

DC: R_f (PE/EtOAc 8:2) = 0.50 [UV] [KMnO_4]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 9.71 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.45 – 7.27 (m, 10H), 6.93 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.78 – 6.72 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.56 – 3.51 (m, 1H), 3.26 – 3.19 (m, 1H), 3.02 – 2.90 (m, 1H), 2.88 – 2.80 (m, 1H), 2.67 – 2.57 (m, 2H), 2.11 – 2.03 (m, 1H), 2.00 – 1.93 (m, 1H), 1.89 – 1.78 (m, 1H), 1.76 – 1.65 (m, 2H), 1.65 – 1.57 (m, 1H), 1.48 – 1.33 (m, 2H), 1.27 – 1.16 (m, 1H), 0.74 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3): δ [ppm] =

205.8, 157.0, 139.1, 138.8, 137.3, 129.4, 128.7, 128.4, 128.0, 127.6, 127.5, 127.5, 127.0, 115.7, 112.9, 88.1, 71.8, 70.1, 50.3, 48.0, 44.8, 43.6, 41.4, 35.8, 30.1, 28.1, 27.3, 23.2, 15.0. **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2926, 2870, 2854, 1715, 1607, 1499, 1454, 1382, 1279, 1250, 1234, 1158, 1121, 1107, 1074, 1027, 879, 734, 697. **LRMS** (ESI): m/z 498 [M+NH₄⁺]. **HRMS** (ESI): m/z berechnet für C₃₃H₃₆NaO₃⁺: 503.2557, gefunden 503.2553.

1-((8*S*,9*R*,11*S*,13*S*,14*S*,17*S*)-3,17-Bis(benzyloxy)-13-methyl-7,8,9,11,12,13,-14,15,16,17-decahydro-6*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-11-yl)-2,2,2-trifluoroethan-1-ol (2-78)

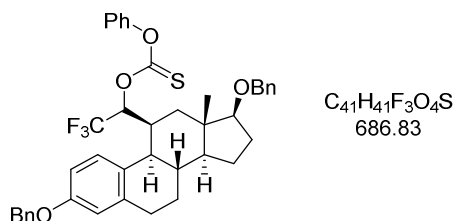


Der Aldehyd **2-75** (360 mg, 749 μ mol, 1 \ddot{A} q.) wurde in abs. THF (5 mL) vorgelegt und nacheinander CsF (22.8 mg, 150 μ mol, 20 mol%) und TMSCF₃ (166 μ L, 1.12 mmol, 1.5 \ddot{A} q.) bei 0 °C hinzugegeben. Die Lösung wurde 3 h bei 0 °C gerührt, ehe Wasser hinzugegeben wurde. Danach wurde die Lösung mit EtOAc (3×30 mL) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt (Rohausbeute: 420 mg). Der Rückstand wurde erneut in abs. THF (5 mL) gelöst und TBAF (1.12 mL, 1.12 mmol, 1M in THF, 1.5 \ddot{A} q.) bei 0 °C tropfenweise zugegeben und die Reaktionslösung für 1 h bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde Wasser hinzugegeben und die wässrige Phase mit EtOAc (3×50 mL) extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH/EtOAc 95:5 → 9:1) gereinigt. Der Alkohol **2-78** (320 mg, 581 μ mol, 78% über zwei Stufen) wurde als farbloses Öl erhalten.

DC: R_f (PE/EtOAc 8:2) = 0.39 [KMnO₄]. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.45 – 7.27 (m, 10H), 6.83 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 4.58 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.41 – 4.34 (m, 1H), 3.49 (dd, J = 8.8, 6.9 Hz, 1H), 3.11 – 3.01 (m, 1H), 2.95 – 2.82 (m, 1H), 2.76 – 2.68

(m, 1H), 2.66 (dd, $J = 10.9, 4.6$ Hz, 1H), 2.19 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 2.12 – 2.01 (m, 2H), 1.96 – 1.88 (m, 1H), 1.76 – 1.60 (m, 4H), 1.51 – 1.43 (m, 1H), 1.30 – 1.15 (m, 2H), 1.13 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 157.3, 139.6, 139.2, 137.1, 129.2, 128.7, 128.5, 128.1, 127.7, 127.6, 127.6, 127.5, 116.1, 113.3, 89.4, 73.7 (q, $J = 29.2$ Hz), 71.8, 70.2, 52.1, 48.1, 44.0, 42.7, 35.7, 35.2, 30.5, 28.0, 27.2, 23.4, 15.6. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -78.79 (d, $J = 7.5$ Hz). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3525, 2927, 2859, 1607, 1498, 1454, 1254, 1236, 1156, 1137, 1122, 1102, 1084, 1073, 1027, 735, 697. LRMS (ESI): m/z 586 [$\text{M}+\text{NH}_4^+$]. HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{NaO}_3^+$: 573.2587, gefunden 573.2595.

***O*-1-((8*S*,9*R*,11*S*,13*S*,14*S*,17*S*)-3,17-Bis(benzyloxy)-13-methyl-7,8,9,11,12,13,-14,15,16,17-decahydro-6*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-11-yl)-2,2,2-trifluor-ethyl)-*O*-phenylcarbonthioat (2-79)**

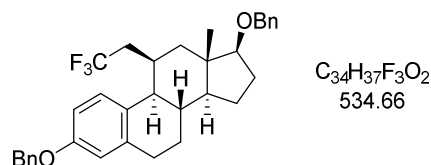


Zu einer Lösung des Alkohols 2-78 (300 mg, 544 μmol , 1 \AA q.) in abs. THF (5.8 mL) wurde unter N_2 -Atmosphäre $n\text{-BuLi}$ (283 μL , 708 μmol , 2.5M in Hexan, 1.3 \AA q.) bei -78 °C zugetropft. Die resultierende Lösung wurde für 0.5 h bei -78 °C gerührt bevor *O*-Phenylchlorthionoformat (113 μL , 0.82 mmol, 1.5 \AA q.) in abs. THF (1.1 mL) hinzugegeben wurde. Die Lösung wurde für 3 h bei 0 °C gerührt und die Reaktion durch Zugabe von NH_4Cl -Lösung und EtOAc beendet. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3 \times 20 mL) extrahiert, die kombinierte organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel *via* Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH/EtOAc 95:5) gereinigt und das Steroid 2-79 (240 mg, 349 μmol , 64%) als viskoses orangenes Öl gewonnen.

DC: R_f (PE/EtOAc 9:1) = 0.23 [KMnO_4]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.42 – 7.27 (m, 12H), 7.25 – 7.16 (m, 1H), 6.86 – 6.78 (m, 3H), 6.69 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.64 – 6.53 (m, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.62 – 4.46 (m, 2H), 3.57 – 3.48 (m, 1H), 3.43 – 3.31

(m, 1H), 2.90 – 2.72 (m, 2H), 2.67 – 2.46 (m, 2H), 2.16 – 2.01 (m, 2H), 1.94 – 1.87 (m, 1H), 1.74 – 1.58 (m, 3H), 1.57 – 1.40 (m, 1H), 1.33 – 1.17 (m, 3H), 1.16 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 194.8, 156.5, 153.6, 139.2, 138.3, 137.4, 129.7, 129.4, 129.3, 128.6, 128.5, 128.0, 127.6, 127.5, 127.5, 126.6, 121.6, 114.9, 112.6, 89.1, 71.9, 70.1, 53.8, 49.5, 43.6, 39.5, 36.0, 35.2, 30.5, 28.4, 27.4, 23.3, 15.9. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -71.75 (d, $J = 5.8$ Hz). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2931, 2865, 1608, 1499, 1455, 1354, 1315, 1279, 1250, 1209, 1175, 1137, 1122, 1066, 1026, 1004, 735, 697. LRMS (ESI): m/z 704 [$\text{M}+\text{NH}_4^+$]. HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{41}\text{H}_{41}\text{F}_3\text{NaO}_4\text{S}^+$: 709.2570, gefunden 709.2574.

(8*S*,9*S*,11*R*,13*S*,14*S*,17*S*)-3,17-Bis(benzyloxy)-13-methyl-11-(2,2,2-trifluorethyl)-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren (2-80)

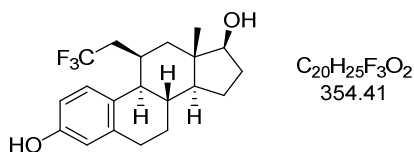


Zu einer Lösung bestehend aus dem Steroid **2-79** (172 mg, 250 μmol , 1 \AA q.) in abs. Toluol (3 mL) wurden $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ (141 μL , 526 μmol , 2.1 \AA q.) und danach AIBN (12 mg, 75 μmol , 0.3 \AA q.) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 5 h bei 110 $^\circ\text{C}$ gerührt und nach Abkühlen auf Raumtemperatur das Lösungsmittel *via* Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde auf Kieselgel aufgezogen und säulenchromatographisch (CH/EtOAc 8:2) gereinigt. Das Trifluorid **2-80** (95 mg, 0.18 mmol, 71%) wurde als farbloses Öl isoliert.

DC: R_f (PE/EtOAc 8:2) = 0.25 [KMnO_4]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.48 – 7.27 (m, 10H), 7.08 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.84 (dd, $J = 8.6, 2.9$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.57 – 3.46 (m, 1H), 2.87 – 2.68 (m, 3H), 2.61 (dd, $J = 10.9, 4.9$ Hz, 1H), 2.54 – 2.43 (m, 1H), 2.36 – 2.17 (m, 1H), 2.14 – 1.96 (m, 2H), 1.93 – 1.82 (m, 1H), 1.77 – 1.49 (m, 3H), 1.44 – 1.11 (m, 4H), 1.06 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 156.9, 139.4, 139.3, 137.4, 129.2, 128.7, 128.4, 128.1 (q, $J = 277.4$ Hz), 128.0, 127.6, 127.6, 127.5, 115.3, 113.4, 89.6, 71.9, 70.1, 51.9,

49.1, 43.6, 40.6, 34.6, 32.7 (q, $J = 26.7$ Hz), 30.8 (d, $J = 1.8$ Hz), 30.4, 28.2, 27.1, 27.0, 23.3, 16.3. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -63.05 (t, $J = 11.4$ Hz). 3032, 2955, 2920, 2871, 2853, 1605, 1498, 1455, 1377, 1253, 1127, 1105, 1071, 1025, 960, 880, 734, 694, 596, 508.

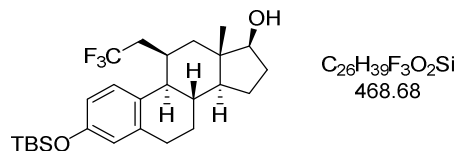
(8*S*,9*S*,11*R*,13*S*,14*S*,17*S*)-13-Methyl-11-(2,2,2-trifluorethyl)-7,8,9,11,12,13,-14,15,16,17-decahydro-6*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-3,17-diol (2-81)



Unter N_2 -Atmosphäre wurde das Steroid 2-**80** (62 mg, 0.12 mmol, 1 Äq.) in abs. CH_2Cl_2 (1.3 mL) vorgelegt und auf 0 °C abgekühlt. Eine BBr_3 -Lösung (348 μL , 348 μmol , 1M in CH_2Cl_2 , 3 Äq.) wurde langsam zum Reaktionsgemisch hinzugegeben und 45 Minuten bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Wasser beendet und mit EtOAc (3×10 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit NaHCO_3 -Lösung und NaCl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel *via* Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Aufreinigung (CH/EtOAc 8:2 \rightarrow 6:4) lieferte das β -Estradiolderivat 2-**81** (34 mg, 95 μmol , 82%) als farblosen Feststoff.

DC: R_f (PE/EtOAc 6:4) = 0.22 [CAM]. ^1H NMR (400 MHz, MeOD): δ [ppm] = 6.97 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.62 (dd, $J = 8.5, 2.7$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 3.68 (dd, $J = 9.1, 7.4$ Hz, 1H), 2.90 – 2.72 (m, 2H), 2.67 (ddd, $J = 16.5, 5.0, 2.1$ Hz, 1H), 2.58 (dd, $J = 10.9, 4.8$ Hz, 1H), 2.38 (dd, $J = 13.8, 1.9$ Hz, 1H), 2.33 – 2.20 (m, 1H), 2.11 – 2.04 (m, 1H), 2.02 – 1.93 (m, 1H), 1.91 – 1.84 (m, 1H), 1.74 – 1.63 (m, 1H), 1.59 – 1.29 (m, 5H), 1.23 – 1.14 (m, 1H), 0.96 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, MeOD): δ [ppm] = 156.1, 140.5, 129.2 (q, $J = 276$ Hz), 128.8, 128.3, 116.5, 114.6, 83.7, 52.7, 50.3, 44.4, 40.4, 36.1, 33.41 (q, $J = 26.7$ Hz), 32.02 (q, $J = 2.2$ Hz) 31.1, 30.6, 28.0, 24.0, 16.0. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -64.50 (t, $J = 11.6$ Hz). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3364, 2924, 2854, 1499, 1451, 1354, 1254, 1156, 1136, 1118, 1096, 1052, 1010. **LRMS** (ESI): m/z 353 [M-H]. **HRMS** (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{O}_2$: 353.1734, gefunden 353.1739.

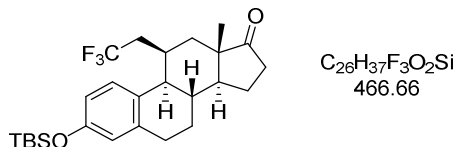
(8*S*,9*S*,11*R*,13*S*,14*S*,17*S*)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-13-methyl-11-(2,2,2-trifluorethyl)-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-17-ol (2-82)



Das β -Estradiolderivat **2-81** (144 mg, 406 μmol , 1 \AA q.) wurde unter N_2 -Atmosphäre in abs. THF (0.6 mL) gelöst und die Lösung auf 0 °C abgekühlt. Danach erfolgte die Zugabe von NaH (20.0 mg, 488 μmol , 60%ige Öldispersion, 1.2 \AA q.) und nach 0.5 h von TBSCl (80.0 mg, 528 μmol , 1.1 \AA q.) Die Reaktion wurde auf Raumtemperatur erwärmt und nach 4 h durch Hinzufügen von Wasser beendet und die organische Phase mit CH_2Cl_2 (3 \times 30 mL) extrahiert. Die kombinierte organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH/EtOAc 8:2) gereinigt und der Silylether **2-82** (129 mg, 275 μmol , 67%) als farbloses Öl erhalten.

DC: R_f (PE/EtOAc 1:1) = 0.49 [CAM]. **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.02 – 6.94 (m, 1H), 6.69 – 6.63 (m, 1H), 6.58 – 6.55 (m, 1H), 3.73 (dd, $J = 9.1, 7.2$ Hz, 1H), 2.90 – 2.80 (m, 1H), 2.79 – 2.66 (m, 2H), 2.60 (dd, $J = 11.0, 4.9$ Hz, 1H), 2.40 – 2.31 (m, 1H), 2.26 – 2.06 (m, 2H), 2.04 – 1.96 (m, 1H), 1.93 – 1.84 (m, 1H), 1.75 – 1.64 (m, 1H), 1.55 – 1.46 (m, 3H), 1.41 – 1.30 (m, 2H), 1.24 – 1.14 (m, 1H), 0.98 (s, 9H), 0.96 (s, 3H), 0.19 (s, 6H). **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 153.5, 139.3, 129.4, 127.9 (q, $J = 277$ Hz) 127.4, 120.5, 118.3, 83.3, 51.8, 49.2, 43.4, 39.4, 34.9, 32.6 (q, $J = 26.4$ Hz), 30.7 (q, $J = 2.3$ Hz), 30.6, 30.2, 27.1, 25.8, 23.3, 18.3, 15.6, -4.2, -4.2. **$^{19}\text{F NMR}$** (376 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -63.09 (t, $J = 11.5$ Hz). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2926, 1764, 1631, 1445, 1378, 1220, 1112, 1031, 968, 867, 770, 453. **LRMS** (ESI): m/z 469 [$\text{M}+\text{H}^+$]. **HRMS** (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{F}_3\text{O}_2\text{S}^+$: 469.2744, gefunden 469.2749.

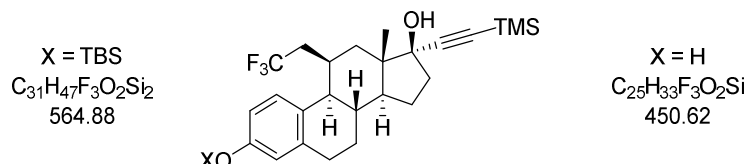
(8*S*,9*S*,11*R*,13*S*,14*S*)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-13-methyl-11-(2,2,2-trifluorethyl)-6,7,8,9,11,12,13,14,15,16-decahydro-17*H*-cyclopenta[*a*]-phenanthren-17-on (2-83)



Der Silylether **2-82** (129 mg, 275 μ mol, 1 Äq.) wurde unter N_2 -Atmosphäre in DMF (2 mL) gelöst und IBX (116 mg, 413 μ mol, 1.5 Äq.) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde 24 h bei Raumtemperatur gerührt, ehe CH_2Cl_2 hinzugegeben und der farblose Feststoff über Celite[®] abfiltriert wurde. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH/EtOAc 8:2) gereinigt. Das Keton **2-83** wurde als gelbliches Öl (101 mg, 217 μ mol, 79%) erhalten.

DC: R_f (PE/EtOAc 1:1) = 0.60 [CAM]. **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 6.99 (dd, J = 8.7, 1.0 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.59 – 6.56 (m, 1H), 2.89 (ddd, J = 19.4, 12.4, 4.9 Hz, 1H), 2.83 – 2.69 (m, 2H), 2.66 (dd, J = 10.8, 4.9 Hz, 1H), 2.62 – 2.47 (m, 1H), 2.38 – 2.27 (m, 1H), 2.17 – 2.05 (m, 3H), 2.03 – 1.93 (m, 2H), 1.72 – 1.57 (m, 3H), 1.56 – 1.36 (m, 2H), 1.06 (s, 3H), 1.01 – 0.96 (m, 9H), 0.20 (s, 6H). **^{13}C NMR** (101 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 217.7, 153.7, 139.0, 128.8, 127.8 (q, J = 277 Hz) 127.4, 120.6, 118.5, 52.1, 49.2, 47.4, 35.2, 34.4, 33.7, 32.9 (q, J = 26.9 Hz), 30.6 (q, J = 2.0 Hz), 30.0, 26.3, 25.8, 21.3, 18.3, 16.9, -4.2, -4.3. **^{19}F NMR** (376 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = -63.07 (t, J = 11.2 Hz). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2929, 2858, 1741, 1608, 1497, 1389, 1244, 1159, 1129, 1107, 1006, 941, 839, 781. **LRMS** (ESI): m/z 484 [$M+NH_4^+$]. **HRMS** (ESI): m/z berechnet für $C_{26}H_{37}F_3NaO_2Si^+$: 489.2407, gefunden 489.2409.

(8*S*,9*S*,11*R*,13*S*,14*S*,17*S*)-3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-13-methyl-11-(2,2,2-trifluorethyl)-17-((trimethylsilyl)ethynyl)-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-17-ol (2-84) und (8*S*,9*S*,11*R*,13*S*,14*S*,17*S*)-13-Methyl-11-(2,2,2-trifluorethyl)-17-((trimethylsilyl)ethynyl)-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-3,17-diol (2-85)



TMS-Acetylen (30.5 μ L, 213 μ mol, 5 Äq.) wurde bei -78 °C in abs. THF (2 mL) gelöst, anschließend *n*-BuLi (85 μ L, 213 μ mol, 5 Äq.) hinzugegeben und die Lösung für 0.5 h bei -78 °C gerührt. Darauf folgte die tropfenweise Zugabe des Ketons 2-83 und nach weiteren 0.5 h bei -78 °C wurde die Lösung für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von NH_4Cl -Lösung beendet und die wässrige Phase mit EtOAc (3×10 mL) extrahiert. Die kombinierte organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH/EtOAc 8:2) gereinigt. Der Silylether 2-84 als Mischfraktion und das Phenol 2-85 (8.0 mg, 18 μ mol, 42%) wurden jeweils als gelbe Öle erhalten.

Charakterisierung 2-84:

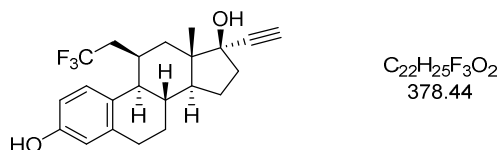
DC: R_f (PE/EtOAc 1:1) = 0.66 [CAM]. **LRMS** (ESI): m/z 547 [M-OH⁺]. **HRMS** (ESI): m/z berechnet für $C_{31}H_{47}F_3NaO_2Si_2^+$: 587.2959, gefunden 587.2905.

Charakterisierung 2-85:

DC: R_f (PE/EtOAc 1:1) = 0.55 [CAM]. **¹H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 7.06 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.63 (br s, 1H), 2.98 – 2.85 (m, 1H), 2.82 – 2.70 (m, 2H), 2.60 (dd, J = 10.8, 4.9 Hz, 1H), 2.40 – 2.06 (m, 4H), 2.03 – 1.94 (m, 1H), 1.94 – 1.81 (m, 1H), 1.82 – 1.62 (m, 2H), 1.53 – 1.31 (m, 4H), 1.04 (s, 3H), 0.18 (s, 9H). **¹³C NMR** (101 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 153.5, 139.8, 128.2 (q, J = 278 Hz) 128.9, 127.8, 115.8, 113.8, 109.4, 91.2, 81.0, 51.3, 48.8, 47.5,

39.3, 35.4, 35.1, 32.5 (q, $J = 26.6$ Hz) 30.6 (q, $J = 1.8$ Hz), 30.2, 27.0, 23.0, 17.4, 0.2. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -63.10 (t, $J = 11.3$ Hz). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3599, 3381, 2957, 2930, 2159, 1610, 1498, 1249, 1124, 841. HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{NaO}_2\text{Si}^+$: 473.2094, gefunden 473.2103.

(8*S*,9*S*,11*R*,13*S*,14*S*,17*R*)-17-Ethynyl-13-methyl-11-(2,2,2-trifluorethyl)-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-3,17-diol (2-86)

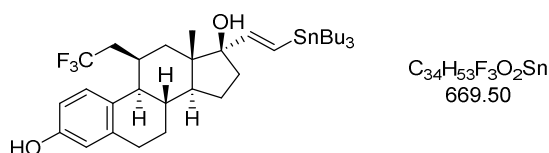


TMS-Acetylen (154 μL , 1.08 mmol, 5 Äq.) wurde bei -78 °C in abs. THF (1 mL) gelöst, anschließend n -BuLi (433 μL , 1.08 mmol, 5 Äq.) hinzugegeben und die Lösung für 0.5 h bei -78 °C gerührt. Darauf folgte die tropfenweise Zugabe des Ketons **2-83** (101 mg, 216 μmol , 1 Äq.) und nach weiteren 0.5 h bei -78 °C wurde die Lösung für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von NH_4Cl -Lösung beendet und die wässrige Phase mit EtOAc (3×10 mL) extrahiert. Die kombinierte organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH/EtOAc 8:2) gereinigt. Die isolierten Estradiole **2-84** und **2-85** wurden gemeinsam in abs. THF (1 mL) gelöst, anschließend TBAF (758 μL , 758 μmol , 1M in THF, 3.5 Äq.) hinzugegeben und die Lösung für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Wasser beendet, die wässrige Phase mit EtOAc (3×10 mL) extrahiert, die kombinierte organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH/EtOAc 8:2) gereinigt. Das Alkin **2-86** (70 mg, 18 μmol , 85% über zwei Stufen) wurde als farbloser Feststoff erhalten.

DC: R_f (PE/EtOAc 1:1) = 0.55 [CAM]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.16 – 6.95 (m, 1H), 6.69 (dd, $J = 8.5, 2.8$ Hz, 1H), 6.62 – 6.54 (m, 1H), 4.80 (s, 1H), 2.94 (dd, $J = 10.2, 4.5$ Hz, 1H), 2.83 – 2.72 (m, 2H), 2.71 – 2.64 (m, 2H), 2.45 – 2.32 (m, 1H), 2.31 – 2.10 (m, 4H), 2.05 – 1.95 (m, 1H), 1.93 – 1.85 (m, 1H), 1.81 – 1.66 (m, 2H), 1.57 –

1.40 (m, 2H), 1.08 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 153.5, 139.7, 128.8, 128.1 (q, $J = 278$ Hz) 127.8, 115.8, 113.8, 87.5, 80.8, 75.0, 51.2, 48.6, 47.4, 39.3, 35.4, 35.0, 32.5 (q, $J = 26.8$ Hz), 30.6 (q, $J = 2.0$ Hz), 30.2, 26.9, 23.0, 17.3. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -63.12 (t, $J = 11.3$ Hz). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3305; 2927, 2876, 1611, 1501, 1447, 1252, 1134, 1036, 924, 634. LRMS (ESI): m/z 377 [M-H]. HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{O}_2$: 377.1734, gefunden 377.1738.

(8*S*,9*S*,11*R*,13*S*,14*S*,17*R*)-13-Methyl-17-((*E*)-2-(tributylstannyl)vinyl)-11-(2,2,2-trifluorethyl)-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-3,17-diol (2-87)

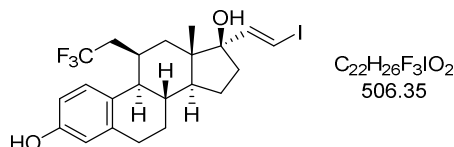


Das Alkin 2-87 (21 mg, 55 μmol , 1 Äq.) wurde in abs. Toluol (350 μL) gelöst und anschließend $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ (22 μL , 82 μmol , 1.5 Äq.) und AIBN (14 mg, 82 μmol , 1.5 Äq.) hinzugegeben. Danach wurde das Reaktionsgemisch für 20 h bei 100 °C gerührt. Nachdem die Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt wurde, wurde die Lösung am Rotationsverdampfer eingengt, der Rückstand auf Kieselgel aufgezogen und säulenchromatographisch (CH/EtOAc 98:2 \rightarrow 95:5) gereinigt. Das Stannan 2-87 (22 mg, 33 μmol , 61%) wurde als schwach gelbes Öl erhalten.

DC: R_f (PE/EtOAc 8:2) = 0.26 [KMnO_4]. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 6.98 (dd, $J = 8.5, 1.1$ Hz, 1H), 6.65 (dd, $J = 8.5, 2.7$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.21 (d, $J = 19.4$ Hz, 1H), 6.09 (d, $J = 19.3$ Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 2.88 – 2.64 (m, 3H), 2.56 – 2.46 (m, 1H), 2.35 – 2.15 (m, 1H), 2.07 – 1.83 (m, 5H), 1.75 – 1.59 (m, 4H), 1.56 – 1.43 (m, 9H), 1.38 – 1.24 (m, 8H), 1.13 (s, 3H), 0.92 – 0.80 (m, 12H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 153.5, 152.5, 139.7, 128.9, 128.2 (q, $J = 277$ Hz) 127.7, 125.3, 115.8, 113.8, 86.6, 50.8, 49.0, 47.2, 36.2, 35.5, 34.6, 32.7 (q, $J = 26.6$ Hz), 30.7 (q, $J = 2.0$ Hz), 30.2, 29.4, 27.4, 27.1, 23.5, 19.0, 13.9, 9.8. ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -63.15 (t, $J = 11.3$ Hz). IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3340, 2955, 2923, 2871, 2851, 1611, 1587, 1498, 1456, 1417, 1390, 1353, 1330, 1312, 1289, 1251, 1199, 1166, 1131, 1101, 1071, 1003, 961, 923, 893, 868, 849, 820, 793, 679, 594, 546, 500, 455. LRMS (ESI): m/z 729

[M+AcOH-H]⁻. **HRMS** (ESI): m/z berechnet für C₃₄H₅₂F₃O₂Sn⁻: 669.2947, gefunden 669.2951.

(8*S*,9*S*,11*R*,13*S*,14*S*,17*R*)-17-((*E*)-2-Iodvinyl)-13-methyl-11-(2,2,2-trifluor-ethyl)-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-3,17-diol (2-88)



Das Stannan **2-87** (20 mg, 32 μmol , 1 \AA q.) wurde in CH₂Cl₂ (1 mL) vorgelegt und tropfenweise Iod (8.3 mg, 33 μmol , 1.1 \AA q.) gelöst in CH₂Cl₂ (1 mL) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 0.5 h bei Raumtemperatur gerührt, ehe Na₂SO₃-Lösung hinzugegeben und die wässrige Phase mit EtOAc (3×5 mL) extrahiert wurde. Die kombinierte organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (CH/EtOAc 7:3) und chromatographisch mittels HPLC (C-18, Nucleodur, MeCN/H₂O 9:1) gereinigt und das Iodid **2-88** (12 mg, 24 μmol , 79%, (*E*) > 99:1) als farbloser Feststoff erhalten.

DC: R_f (PE/EtOAc 7:3) = 0.36 [KMnO₄]. **¹H NMR** (400 MHz, MeOD): δ [ppm] = 6.99 (dd, J = 8.6, 1.0 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 6.65 – 6.57 (m, 1H), 6.53 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 2.91 – 2.82 (m, 1H), 2.82 – 2.74 (m, 1H), 2.73 – 2.65 (m, 1H), 2.62 – 2.55 (m, 1H), 2.37 – 2.24 (m, 1H), 2.11 – 2.04 (m, 1H), 2.02 – 1.84 (m, 4H), 1.79 – 1.70 (m, 1H), 1.66 – 1.48 (m, 4H), 1.38 – 1.28 (m, 1H), 1.12 (s, 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, MeOD): δ [ppm] = 156.1, 152.8, 140.5, 129.0 (q, J = 276 Hz) 128.7, 128.4, 116.5, 114.6, 88.6, 74.5, 52.0, 50.0, 48.7, 36.8, 36.8, 35.8, 33.5 (q, J = 26.6 Hz), 32.0 (d, J = 2.2 Hz), 31.2, 28.2, 24.1, 19.1. **¹⁹F NMR** (376 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -64.53 (t, J = 11.2 Hz). **IR** (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3513, 3306, 2912, 1611, 1506, 1448, 1389, 1291, 1245, 1173, 1137, 991, 870, 734. **LRMS** (ESI): m/z 505 [M-H]. **HRMS** (ESI): m/z berechnet für C₂₂H₂₅F₃IO₂⁻: 505.0857, gefunden 505.0858.

IV. Abkürzungsverzeichnis

° C	Grad Celcius
abs.	absolutiert
Ac	Acetyl
acac	Acetylaceton
AcOH	Essigsäure
aq.	aqua, deutsch: wässrig
Äq.	Äquivalent/e
ATR	Attenuated Total Reflection, deutsch: abgeschwächte Totalreflexion
BBN	Borabicyclo[3.3.1]nonan
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
brsm	based on recovered starting material, deutsch: basierend auf reisoliertem Edukt
Bu	Butyl
c	concentration, deutsch: Konzentration
CAM	Cer(IV)ammoniummolybdat
CH	Cyclohexan
cod	1,5-Cyclooctadien
Cp	Cyclopentadienyl
Cy	Cyclohexyl
CyH	Cyclohexanon
d	Duplett
d	Tag/e
DAST	Diethylaminoschwefeltrifluorid
d.r.	diastereomeric ratio, deutsch: Diastereomerenverhältnis
dba	Dibenzylidenaceton
DC	Dünnschichtchromatographie
DCB	Dichlorbenzol
DCE	1,2-Dichlorethan
DCM	Dichlormethan
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMAP	4-Dimethylaminopyridin

IV. Abkürzungsverzeichnis

DMDO	Dimethyldioxiran
DMF	Dimethylformamid
DMP	Dess-Martin-Periodinan
DMS	Dimethylsulfid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNS	Desoxyribonukleinsäure
E2	Estradiol
<i>ee</i>	enantiomeric excess, deutsch: Enantiomerenüberschuss
EI	Elektronenionisation
EPR	Electron Paramagnetic Resonance, deutsch: paramagnetische Elektronenresonanz
ER	Estrogenrezeptor
ESI	Elektrosprayionisation
<i>et al.</i>	et alii, deutsch: und weitere
Et	Ethyl
FD	Felddesorption
FDG	2-Deoxy-2-[¹⁸ F]fluor-D-glukose
FES	16 α -[¹⁸ F]-Fluorestradiol
G	Gramm
GC	Gaschromatographie
Gen.	Generation
h	hour, deutsch: Stunde
HATU	<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium- hexafluorphosphat
hept	Heptett
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HMDS	Hexamethyldisilazan
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HPLC	High Performance Liquid Chromatography, deutsch: Hochleistungsflüs- sigkeitschromatographie
HRMS	High Resolution Massspectrometry, deutsch: hochaufgelöste Massenspektrometrie
Hz	Hertz
<i>i</i>	<i>iso</i>
IBX	2-Iodoxybenzoesäure
IC ₅₀	mittlere inhibitorische Konzentration

IV. Abkürzungsverzeichnis

IPr	1,3-Bis(2,6-diisopropylphenyl-imidazol-2-yliden)
IR	Infrarotspektroskopie
<i>J</i>	Kopplungskonstante
kat.	katalytisch
konz.	konzentriert
L/Lig	Ligand
L	Liter
LAH	Lithiumaluminiumhydrid
LC	Liquid Chromatography, deutsch: Flüssigchromatographie
LM	Lösungsmittel
LRMS	Low Resolution Mass Spectrometry, deutsch: niedrigaufgelöste Massenspektrometrie
M	Mega
m	Milli
M	Molarität, [mol/L]
m	Multipllett
MMSE	3- <i>O</i> -Methoxymethyl-16,17- <i>O</i> -sulfuryl-16-epiestriol
<i>m/z</i>	Masse/Ladungszahl
Me	Methyl
min	minutes, deutsch: Minuten
MS	Massenspektroskopie
MW	Mikrowelle
NaBArF	Natrium-tetrakis[3,5-bis(trifluormethyl)phenyl]borat
N	Normalität, [mol/L]
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NMR	Nuclear Magnetic Resonance, deutsch: Nukleare Magnetresonanz
NIS	<i>N</i> -Iodsuccinimid
NHTK	Nozaki-Hiyama-Takai-Kishi
NOESY	Nuclear Overhauser and Exchange Spectroscopy
<i>o</i>	ortho
δ	chemische Verschiebung
<i>p</i>	para
p	Pentett
PE	Petrolether
PET	Positron Emission Tomography
Ph	Phenyl

IV. Abkürzungsverzeichnis

PHOX	Phosphinooxazolin
Pin	Pinakolboran
ppm	parts per million
PPTS	Pyridinium <i>p</i> -toluolsulfonat
Pr	Propyl
Py	Pyridin
q	Quartett
μ	mikro
quant.	quantitativ
R	Substituent
RBA	Relative Binding Affinity, deutsch: relative Bindungsaffinität
R _f	Retentionsfaktor
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
SERD	Selective Estrogen Receptor Modulator, deutsch: Selektive Estrogenrezeptormodulatoren
SERM	Selective Estrogen Receptor Downregulator, deutsch: Selektive Estrogendownregulatoren
SPECT	Single-Photon Emission Computed Tomography
T	Temperatur
<i>t</i>	<i>tert</i>
t	Triplett
t	time, deutsch: Zeit
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TBS	<i>tert</i> -Butylsilyl
TES	Triethylsilyl
Tf	Trifluormethansulfonyl
TFE	Tetrafluorethylen
THF	Tetrahydrofuran
THT	tail-to-head terpene
TIPS	Tri- <i>iso</i> -Propylsilyl
TMS	Trimethylsilyl
TOF	time-of-flight, deutsch: Flugzeit-Analysator
tol	tolyl

IV. Abkürzungsverzeichnis

TRT	Targeted Radionuclide Therapy, deutsch: Gezielte Radionuklidtherapie
Ts	Tosyl
WHO	World Health Organization, deutsch: Weltgesundheitsorganisation

V. Literaturverzeichnis

- [1] F. Bohlmann, C. Zdero, J. Jakupovic, H. Robinson, R. M. King, *Phytochemistry* **1981**, *20*, 2239.
- [2] a) A. Y. Hong, B. M. Stoltz, *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 5350; b) A. Y. Hong, B. M. Stoltz, *Angew. Chem.* **2014**, *53*, 5248.
- [3] a) C. E. Davis, B. C. Duffy, R. M. Coates, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6935; b) E. Osawa, K. Aigami, N. Takaishi, Y. Inamoto, Y. Fujikura, Z. Majerski, P. v. R. Schleyer, E. M. Engler, M. Farcasiu, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5361.
- [4] J. Alberto Marco, J. F. Sanz-Cervera, M. D. Morante, V. García-Lliso, J. Vallès-Xirau, J. Jakupovic, *Phytochemistry* **1996**, *41*, 837.
- [5] P. Weyerstahl, H. Marschall, M. Schulze, I. Schwöpe, *Liebigs Ann.* **1996**, 799.
- [6] Melching S., *Dissertation, Universität Hamburg* **1999**, Isolierung, Strukturaufklärung und stereochemische Untersuchungen neuer sesquiterpenoide Verbindungen aus vier Chemotypen des Lebermooses *Conocephalum conicum*.
- [7] S. Melching, W. A. König, *Phytochemistry* **1999**, *51*, 517.
- [8] S. C. Pinto, G. G. Leitão, H. R. Bizzo, N. Martinez, E. Dellacassa, F. M. dos Santos, F. L. P. Costa, M. B. d. Amorim, S. G. Leitão, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4785.
- [9] P. Joseph-Nathan, S. G. Leitão, S. C. Pinto, G. G. Leitão, H. R. Bizzo, F. L. P. Costa, M. B. d. Amorim, N. Martinez, E. Dellacassa, A. Hernández-Barragán et al., *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1963.
- [10] A. Y. Hong, B. M. Stoltz, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 9812.
- [11] F. Bohlmann, J. Jakupovic, *Phytochemistry* **1980**, *19*, 259.
- [12] A. P. W. Bradshaw, J. R. Hanson, R. Nyfeler, *J. Chem. Soc.* **1981**, 1469.
- [13] A. P. W. Bradshaw, J. R. Hanson, R. Nyfeler, I. H. Sadler, *J. Chem. Soc.* **1981**, 649.
- [14] A. P. W. Bradshaw, J. R. Hanson, R. Nyfeler, I. H. Sadler, *J. Chem. Soc.* **1982**, 2187.
- [15] J. R. Hanson, *Pure Appl. Chem.* **1981**, *53*, 1155.
- [16] P. Weyerstahl, H. Marschall, I. Seelmann, J. Jakupovic, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1205.
- [17] A. González-Coloma, F. Valencia, N. Martín, J. J. Hoffmann, L. Hutter, J. A. Marco, M. Reina, *J. Chem. Ecol.* **2002**, *28*, 117.
- [18] S. C. Pinto, G. G. Leitão, D. R. de Oliveira, H. R. Bizzo, D. F., *Nat. Prod. Commun.* **2009**, 1675.
- [19] O. Diels, K. Alder, *Liebigs Ann.* **1928**, *460*, 98.
- [20] A. Y. Hong, M. R. Krout, T. Jensen, N. B. Bennett, A. M. Harned, B. M. Stoltz, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 2808.
- [21] D. C. Behenna, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15044.
- [22] a) A. Y. Hong, N. B. Bennett, M. R. Krout, T. Jensen, A. M. Harned, B. M. Stoltz, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 10234; b) N. B. Bennett, A. Y. Hong, A. M. Harned, B. M. Stoltz, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 56.
- [23] a) R. J. Ely, J. P. Morken, *Org. Synth.* **2011**, *88*, 342; b) R. J. Ely, J. P. Morken, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2534.
- [24] G. M. Rubottom, J. M. Gruber, R. K. Boeckman, M. Ramaiah, J. B. Medwid, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 4603.

- [25] R. Crabtree, *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 331.
- [26] I. G. Collado, J. R. Hanson, A. J. Macías-Sánchez, *Nat. Prod. Rep.* **1998**, *15*, 187.
- [27] a) K. Gollnick, G. Schade, A. F. Cameron, C. Hannaway, J. S. Roberts, J. M. Robertson, *J. Chem. Soc.* **1970**, 248; b) A. F. Cameron, C. Hannaway, J. M. Robertson, *J. Chem. Soc.* **1973**, 1938; c) L. Fitjer, A. Malich, C. Paschke, S. Kluge, R. Gerke, B. Rissom, J. Weiser, M. Noltemeyer, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9180.
- [28] S. Shankar, R. M. Coates, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9177.
- [29] L.-D. Syntrivanis, I. Némethová, D. Schmid, S. Levi, A. Prescimone, F. Bissegger, D. T. Major, K. Tiefenbacher, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 5894.
- [30] D. W. Christianson, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 11570.
- [31] J. M. Köster, K. Tiefenbacher, *ChemCatChem* **2018**, *10*, 2941.
- [32] S. F. Kirsch, J. T. Binder, B. Crone, A. Duschek, T. T. Haug, C. Liébert, H. Menz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2310.
- [33] H. Menz, J. T. Binder, B. Crone, A. Duschek, T. T. Haug, S. F. Kirsch, P. Klahn, C. Liébert, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1880.
- [34] C. Bolli, J. Derendorf, C. Jenne, H. Scherer, C. P. Sindlinger, B. Wegener, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 13783.
- [35] M. Wegener, *Dissertation, Bergische Universität Wuppertal* **2015**, Aufbau komplexer carbocyclischer Strukturen durch goldkatalysierte Kaskadenreaktionen: Über die vielfältige Reaktivität hydroxylierter Allenine und Studien zur Totalsynthese von Presilphiperfolan-1-ol.
- [36] P. Klahn, A. Duschek, C. Liébert, S. F. Kirsch, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1250.
- [37] C. Kim, S. Kang, Y. H. Rhee, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 11119.
- [38] J. Aube, G. L. Milligan, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8965.
- [39] K. D. Umland, *Dissertation, Bergische Universität Wuppertal* **2014**, Entwicklung edelmetallkatalysierter Reaktionskaskaden, ihr Nutzen in der Totalsynthese von Naturstoffen und potentielle Anwendungen in den Materialwissenschaften.
- [40] K. Lee, D. F. Wiemer, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2433.
- [41] K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467.
- [42] T. Itoh, K. Jitsukawa, K. Kaneda, S. Teranishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 159.
- [43] D. H. R. Barton, S. W. McCombie, *J. Chem. Soc.* **1975**, 1574.
- [44] M. Wegener, F. Huber, C. Bolli, C. Jenne, S. F. Kirsch, *Chemistry* **2015**, *21*, 1328.
- [45] A. Srikrishna, B. Beeraiiah, *Tetrahedron Asymmetry* **2007**, *18*, 2587.
- [46] S. Kotha, R. R. Keesari, A. Fatma, R. Gunta, *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 851.
- [47] J. G. M. Morton, C. Draghici, L. D. Kwon, J. T. Njardarson, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4492.
- [48] a) M. G. Banwell in *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, **2001**; b) J. E. McMurry, L. R. Krepski, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3929.
- [49] a) Y. Horikawa, M. Watanabe, T. Fujiwara, T. Takeda, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1127; b) T. Takeda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2005**, *78*, 195.
- [50] a) P. S. Bailey, H. H. Hwang, C. Y. Chiang, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 231; b) P. S. Bailey, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *112*, 1; c) V. Dimitrov, G. Hopp Rentsch, A. Linden, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta*

- 2003**, *86*, 106; d) R. C. Fuson, M. D. Armstrong, W. E. Wallace, J. W. Kneisley, *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 1274; e) C. W. Gillies, *ChemInform* **1975**, *6*; f) K. R. Kopecky, J. Molina, R. Rico, *Can. J. Chem.* **1988**, *66*, 2234.
- [51] a) R. Pappo, J. D. S. Allen, R. U. Lemieux, W. S. Johnson, *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 478; b) K. Takahashi, M. Watanabe, T. Honda, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 131.
- [52] G. Sui, Q. Lv, X. Song, H. Guo, J. Dai, L. Ren, C.-S. Lee, W. Zhou, H.-D. Hao, *New J. Chem.* **2019**, *43*, 15793.
- [53] R. Appel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, *14*, 801.
- [54] J.-H. Kang, M. L. Peach, Y. Pu, N. E. Lewin, M. C. Nicklaus, P. M. Blumberg, V. E. Marquez, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 5738.
- [55] a) R. C. Hartley, G. J. McKiernan, *J. Chem. Soc.* **2002**, 2763; b) J. E. Mc Murry, M. P. Fleming, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 4708.
- [56] H. R. Diéguez, A. López, V. Domingo, J. F. Arteaga, J. A. Dobado, M. M. Herrador, J. F. Del Quílez Moral, A. F. Barrero, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 254.
- [57] X.-F. Duan, J. Zeng, J.-W. Lü, Z.-B. Zhang, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9873.
- [58] a) M. A. Rahim, H. Sasaki, J. Saito, T. Fujiwara, T. Takeda, *Chem. Commun.* **2001**, 625; b) M. Rahim, T. Fujiwara, T. Takeda, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 763; c) T. Takeda, M. Ozaki, S. Kuroi, A. Tsubouchi, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4233; d) H. Uehara, T. Oishi, M. Inoue, M. Shoji, Y. Nagumo, M. Kosaka, J.-Y. Le Brazidec, M. Hirama, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6493.
- [59] K. C. Nicolaou, S. P. Ellery, J. S. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7140.
- [60] D. C. J. Waalboer, M. C. Schaapman, F. L. van Delft, F. P. J. T. Rutjes, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6576.
- [61] R. F. Heck, J. P. Nolley, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320.
- [62] Z. Wang, Y.-T. Cui, Z.-B. Xu, J. Qu, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2270.
- [63] D. Meyer, P. Renaud, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 10858.
- [64] T. P. Willumstad, O. Haze, X. Y. Mak, T. Y. Lam, Y.-P. Wang, R. L. Danheiser, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 11450.
- [65] a) F. Barabé, G. Bétournay, G. Bellavance, L. Barriault, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4236; b) G. Bellavance, L. Barriault, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 7215.
- [66] Y.-C. Lee, L. Knauer, K. Louven, C. Golz, C. Strohmann, H. Waldmann, K. Kumar, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 5688.
- [67] N. Miyaura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437.
- [68] F. Huber, S. F. Kirsch, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2780.
- [69] H.-S. Lin, L. A. Paquette, *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 2503.
- [70] W. A. Herrmann, C. Brossmer, C.-P. Reisinger, T. H. Riermeier, K. Öfele, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1357.
- [71] S. Schlempp, *Dissertation, Bergische Universität Wuppertal* **2019**, Untersuchungen zur Totalsynthese von Melohenin B.
- [72] D. L. Comins, A. Dehghani, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6299.
- [73] P. Dobrounig, M. Trobe, R. Breinbauer, *Monatsh. Chem.* **2017**, *148*, 3.

- [74] A. Gil, F. Albericio, M. Álvarez, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8420.
- [75] S. Isayama, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1989**, *18*, 1071.
- [76] Y. Kagoshima, T. Konosu, *J. Fluor. Chem.* **2006**, *127*, 643.
- [77] D. I. MaGee, E. J. Beck, *Can. J. Chem.* **2000**, *78*, 1060.
- [78] L. Ramberg and B. Bäcklund, *Ark. Kemi. Mineral. Geol.* **1940**, 4725.
- [79] T.-L. Chan, S. Fong, Y. Li, T.-O. Man, C.-D. Poon, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1771.
- [80] International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, *go.iarc.fr* **2021**.
- [81] H. Sung, J. Ferlay, R. L. Siegel, M. Laversanne, I. Soerjomataram, A. Jemal, F. Bray, *CA Cancer J. Clin.* **2021**, *71*, 209.
- [82] a) M. F. Munsell, B. L. Sprague, D. A. Berry, G. Chisholm, A. Trentham-Dietz, *Epidemiol. Rev.* **2014**, *36*, 114; b) G. K. Reeves, K. Pirie, V. Beral, J. Green, E. Spencer, D. Bull, *BMJ* **2007**, *335*, 1134; c) A. G. Renehan, M. Tyson, M. Egger, R. F. Heller, M. Zwahlen, *Lancet* **2008**, *371*, 569; d) R. Suzuki, N. Orsini, S. Saji, T. J. Key, A. Wolk, *Int. J. Cancer* **2009**, *124*, 698.
- [83] a) World Health Organization, *WHO Position Paper on Mammography Screening*, **2014**; b) L. Tabár, P. B. Dean, T. H.-H. Chen, A. M.-F. Yen, S. L.-S. Chen, J. C.-Y. Fann, S. Y.-H. Chiu, M. M.-S. Ku, W. Y.-Y. Wu, C.-Y. Hsu et al., *Cancer* **2019**, *125*, 515; c) A. Coldman, N. Phillips, C. Wilson, K. Decker, A. M. Chiarelli, J. Brisson, B. Zhang, J. Payne, G. Doyle, R. Ahmad, *J. Natl. Cancer Inst.* **2014**, *106*; d) I. A. f. R. o. Cancer, W. H. Organization, *IARC Handbooks of Cancer Prevention Volume 15 - Breast Cancer Screening*, International Agency for Research on Cancer, Lyon, **2016**; e) *Lancet* **2012**, *380*, 1778.
- [84] A. G. Waks, E. P. Winer, *JAMA* **2019**, *321*, 288.
- [85] N. Howlader, S. F. Altekruse, C. I. Li, V. W. Chen, C. A. Clarke, L. A. G. Ries, K. A. Cronin, *J. Natl. Cancer Inst.* **2014**, *106*.
- [86] a) W. Jonat, A. Howell, C. Blomqvist, W. Eiermann, G. Winblad, C. Tyrrell, L. Mauriac, H. Roche, S. Lundgren, R. Hellmund et al., *Eur. J. Cancer* **1996**, *32A*, 404; b) R. C. Coombes, L. S. Kilburn, C. F. Snowdon, R. Paridaens, R. E. Coleman, S. E. Jones, J. Jassem, C. J. H. van de Velde, T. Delozier, I. Alvarez et al., *Lancet* **2007**, *369*, 559.
- [87] K. Dahlman-Wright, V. Cavailles, S. A. Fuqua, V. C. Jordan, J. A. Katzenellenbogen, K. S. Korach, A. Maggi, M. Muramatsu, M. G. Parker, J.-A. Gustafsson, *Pharmacol. Rev.* **2006**, *58*, 773.
- [88] M. C. Oliveira, C. Neto, L. Gano, F. Marques, I. Santos, T. Thiemann, A. C. Santos, F. Botelho, C. F. Oliveira, *Curr. Radiopharm.* **2012**, *5*, 124.
- [89] J. Jin, P. Wu, X. Zhang, D. Li, W.-L. Wong, Y.-J. Lu, N. Sun, K. Zhang, *J. Environ. Sci. Health C: Toxicol.* **2020**, *38*, 142.
- [90] N. Heldring, A. Pike, S. Andersson, J. Matthews, G. Cheng, J. Hartman, M. Tujague, A. Ström, E. Treuter, M. Warner et al., *Physiol. Rev.* **2007**, *87*, 905.
- [91] I. Paterni, C. Granchi, J. A. Katzenellenbogen, F. Minutolo, *Steroids* **2014**, *90*, 13.
- [92] a) R. X. Song, C. J. Barnes, Z. Zhang, Y. Bao, R. Kumar, R. J. Santen, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2004**, *101*, 2076; b) D. P. Edwards, *Annu. Rev. Physiol.* **2005**, *67*, 335; c) J. D. Yager, *J. Natl. Cancer Inst.* **2000**, *67*.
- [93] S. Saha Roy, R. K. Vadlamudi, *Int. J. Breast Cancer* **2012**, *1*.

- [94] D. Sharma, S. Kumar, B. Narasimhan, *Chem. Cent. J.* **2018**, *12*, 107.
- [95] J. Russo, I. H. Russo, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2006**, *102*, 89.
- [96] S. Ali, M. Rasool, H. Chaoudhry, P. N. Pushparaj, P. Jha, A. Hafiz, M. Mahfooz, G. Abdus Sami, M. Azhar Kamal, S. Bashir et al., *Bioinformation* **2016**, *12*, 135.
- [97] C. K. Osborne, A. Wakeling, R. I. Nicholson, *BJC* **2004**, *2*.
- [98] S. Farzaneh, A. Zarghi, *Sci. Pharm.* **2016**, *84*, 409.
- [99] B. J. Grabher, *J. Nucl. Med. Technol.* **2020**, *48*, 191.
- [100] A. I. Kassis, S. J. Adelstein, *J. Nucl. Med.* **2005**, *4*.
- [101] C.-H. Yeong, M. Cheng, K.-H. Ng, *J. Zhejiang Univ. Sci. B* **2014**, *15*, 845.
- [102] a) A. Dash, S. Chakraborty, M. R. A. Pillai, F. F. R. Knapp, *Cancer Biother. Radiopharm.* **2015**, *30*, 47; b) D. Ersahin, I. Doddamane, D. Cheng, *Cancers* **2011**, *3*, 3838; c) T. K. Nayak, M. W. Brechbiel, *Bioconjugate Chem.* **2009**, *20*, 825.
- [103] a) M. Makvandi, E. Dupis, J. W. Engle, F. M. Nortier, M. E. Fassbender, S. Simon, E. R. Birnbaum, R. W. Atcher, K. D. John, O. Rixe et al., *Target. Oncol.* **2018**, *13*, 189; b) L. Marcu, E. Bezak, B. J. Allen, *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **2018**, *123*, 7; c) J.-P. Pouget, I. Navarro-Teulon, M. Bardiès, N. Chouin, G. Cartron, A. Pèlerin, D. Azria, *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **2011**, *8*, 720.
- [104] M. J. Welch, C. S. Redvanly, *Handbook of Radiopharmaceuticals*, Wiley, **2002**.
- [105] W. C. Eckelman, *Receptor Binding Radiotracers*, CRC Press, **1982**.
- [106] a) J. A. Katzenellenbogen, *J. Nucl. Med.* **1995**, *36*, 8; b) A. H. McGuire, F. Dehdashti, B. A. Siegel, A. P. Lyss, J. W. Brodack, C. J. Mathias, M. A. Mintun, J. A. Katzenellenbogen, M. J. Welch, *J. Nucl. Med.* **1991**, *32*, 1526; c) M. A. Mintun, M. J. Welch, B. A. Siegel, C. J. Mathias, J. W. Brodack, A. H. McGuire, J. A. Katzenellenbogen, *Radiology* **1988**, *169*, 45; d) L. J. Rijks, G. J. Boer, E. Endert, K. de Bruin, J. C. van den Bos, P. A. van Doremalen, W. G. Schoonen, A. G. Janssen, E. A. van Royen, *Eur. J. Nucl. Med.* **1996**, *23*, 295; e) K. Scheidhauer, S. Müller, K. Smolarz, P. Bräutigam, B. Briele, *Nuklearmedizin* **1991**, *30*, 84; f) O. Schober, K. Scheidhauer, C. Jackisch, H. Schicha, K. Smolarz, A. Bolte, C. Reiners, K. Höffken, H.-J. Biersack, B. Briele et al., *Lancet* **1990**, *335*, 1522.
- [107] J. E. Mortimer, F. Dehdashti, B. A. Siegel, K. Trinkaus, J. A. Katzenellenbogen, M. J. Welch, *Am. J. Clin. Oncol.* **2001**, *19*, 2797.
- [108] L. J. Rijks, P. J. Bakker, G. van Tienhoven, L. A. Noorduyn, G. J. Boer, R. C. Rietbroek, C. W. Taat, A. G. Janssen, C. H. Veenhof, E. A. van Royen, *J. Clin. Oncol.* **1997**, *15*, 2536.
- [109] M. J. Ribeiro-Barras, C. Foulon, J. L. Baulieu, D. Guilloteau, P. Bougnoux, J. Lansac, J. C. Besnard, *Int. J. Rad. Appl. Instrum.* **1992**, *19*, 263.
- [110] O. Nachar, J. A. Rousseau, B. Lefebvre, R. Ouellet, H. Ali, J. E. van Lier, *J. Nucl. Med.* **1999**, *40*, 1728.
- [111] a) C. J. Mathias, M. J. Welch, J. A. Katzenellenbogen, J. W. Brodack, M. R. Kilbourn, K. E. Carlson, D. O. Kiesewetter, *Int. J. Rad. Appl. Instrum.* **1987**, *14*, 15; b) D. O. Kiesewetter, M. R. Kilbourn, S. W. Landvatter, D. F. Heiman, J. A. Katzenellenbogen, M. J. Welch, *J. Nucl. Med.* **1984**, *25*, 1212.
- [112] J. L. Lim, L. Zheng, M. S. Berridge, T. J. Tewson, *Nucl. Med. Biol.* **1996**, *23*, 911.

- [113] C. Neto, M. C. Oliveira, L. Gano, F. Marques, T. Yasuda, T. Thiemann, T. Kniess, I. Santos, *Steroids* **2012**, *77*, 1123.
- [114] K. H. Lieser, *Ber. Bunsenges.* **1987**, *91*, 500.
- [115] G. B. Saha, *Fundamentals of Nuclear Pharmacy*, Springer New York, New York, NY, **2010**.
- [116] a) T. J. Mangner, J. L. Wu, D. M. Wieland, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1484; b) B. C. Giglio, H. Wang, X. Yan, Z. Li, *MedChemComm* **2019**, *10*, 814.
- [117] K.-E. Kil, A. Zhu, Z. Zhang, J.-K. Choi, S. Kura, C. Gong, A.-L. Brownell, *ACS Med. Chem. Lett.* **2014**, *5*, 652.
- [118] N. L. Sloan, S. K. Luthra, G. McRobbie, S. L. Pimlott, A. Sutherland, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 11008.
- [119] a) L. Navarro, M. Berdal, M. Chérel, F. Pecorari, J.-F. Gestin, F. Guérard, *Bioorg. Med. Chem.* **2019**, *27*, 167; b) F. Guérard, L. Navarro, Y.-S. Lee, A. Roumesy, C. Alliot, M. Chérel, M. W. Brechbiel, J.-F. Gestin, *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *25*, 5975; c) F. Guérard, Y.-S. Lee, K. Baidoo, J.-F. Gestin, M. W. Brechbiel, *Chemistry* **2016**, *22*, 12332.
- [120] a) J. Lalut, B. B. Tournier, T. Cailly, C. Lecoutey, S. Corvaisier, A. Davis, C. Ballandonne, M. Since, P. Millet, F. Fabis et al., *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *116*, 90; b) D. T. Racys, S. A. I. Sharif, S. L. Pimlott, A. Sutherland, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 772.
- [121] a) S. K. Chitneni, Z. J. Reitman, R. Spicehandler, D. M. Gooden, H. Yan, M. R. Zalutsky, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, *28*, 694; b) J. W. McIntee, C. Sundararajan, A. C. Donovan, M. S. Kovacs, A. Capretta, J. F. Valliant, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8236; c) A. Donovan, J. Forbes, P. Dorff, P. Schaffer, J. Babich, J. F. Valliant, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3536; d) H. Rajerison, D. Faye, A. Roumesy, N. Louaisil, F. Boeda, A. Faivre-Chauvet, J.-F. Gestin, S. Legoupy, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 2121; e) S. A. Albu, S. A. Al-Karmi, A. Vito, J. P. K. Dzandzi, A. Zlitni, D. Beckford-Vera, M. Blacker, N. Janzen, R. M. Patel, A. Capretta et al., *Bioconjug. Chem.* **2016**, *27*, 207; f) M. H. Choi, H. E. Shim, S.-J. Yun, H. R. Kim, S. Mushtaq, C. H. Lee, S. H. Park, D. S. Choi, D.-E. Lee, E.-B. Byun et al., *Bioorg. Med. Chem.* **2016**; g) S. Mushtaq, Y. R. Nam, J. A. Kang, D. S. Choi, S. H. Park, *ACS omega* **2018**, *3*, 6903.
- [122] a) G. Vaidyanathan, M. R. Zalutsky, *Appl. Radiat. Isot.* **1993**, *44*, 621; b) C. Nakagawa, M. Toyama, R. Takeuchi, T. Takahashi, H. Tanaka, *RSC Adv.* **2016**, *6*, 12215.
- [123] a) P. C. Srivastava, A. P. Callahan, E. B. Cunningham, F. F. Knapp, *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 742; b) M. M. Goodman, G. W. Kabalka, R. C. Marks, F. F. Knapp, J. Lee, Y. Liang, *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 280; c) M. R. Akula, M.-L. Yao, G. W. Kabalka, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1170; d) L. Yong, M.-L. Yao, J. F. Green, H. Kelly, G. W. Kabalka, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2623; e) J. J. Molloy, K. M. O'Rourke, C. P. Frias, N. L. Sloan, M. J. West, S. L. Pimlott, A. Sutherland, A. J. B. Watson, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2488; f) G. W. Kabalka, M. R. Akula, J. Zhang, *Nucl. Med. Biol.* **2002**, *29*, 841; g) M. R. Akula, J. H. Zhang, G. W. Kabalka, *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2001**, *44*, 260.
- [124] A. A. Cant, S. Champion, R. Bhalla, S. L. Pimlott, A. Sutherland, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7829.

- [125] a) T. C. Wilson, G. McSweeney, S. Preshlock, S. Verhoog, M. Tredwell, T. Cailly, V. Gouverneur, *Chem. Comm.* **2016**, *52*, 13277; b) S. W. Reilly, M. Makvandi, K. Xu, R. H. Mach, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1752.
- [126] P. Zhang, R. Zhuang, Z. Guo, X. Su, X. Chen, X. Zhang, *Chemistry* **2016**, *22*, 16783.
- [127] S. Webster, K. M. O'Rourke, C. Fletcher, S. L. Pimlott, A. Sutherland, A.-L. Lee, *Chemistry* **2018**, *24*, 937.
- [128] R. Yan, K. Sander, E. Galante, V. Rajkumar, A. Badar, M. Robson, E. El-Emir, M. F. Lythgoe, R. B. Pedley, E. Årstad, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 703.
- [129] a) E. Dubost, V. Babin, F. Benoist, A. Hébert, P. Barbey, C. Chollet, J.-P. Bouillon, A. Manrique, G. Pieters, F. Fabis et al., *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6302; b) E. Dubost, V. Babin, F. Benoist, A. Hébert, G. Pigrée, J.-P. Bouillon, F. Fabis, T. Cailly, *Synthesis* **2019**, *51*, 4393.
- [130] A. Ouadi, C. Habold, M. Keller, V. Bekaert, D. Brasse, *RSC Adv.* **2013**, *3*, 19040.
- [131] R. Fjellaksel, D. Dugalic, T. B. Demissie, P. J. Riss, O.-K. Hjelstuen, R. Sundset, J. H. Hansen, *J. Phys. Org. Chem.* **2018**, *31*, 3835.
- [132] G. W. Kabalka, A. R. Mereddy, *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2005**, *48*, 359.
- [133] T. Ferris, L. Carroll, R. C. Mease, A. C. Spivey, E. O. Aboagye, *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 936.
- [134] H. Ali, J. E. van Lier, *Synthesis* **1996**, 423.
- [135] R. Hochberg, *Science* **1979**, *205*, 1138.
- [136] a) H. Ali, J. Rousseau, J. E. van Lier, *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 264; b) S. J. Gatley, W. J. Shaughnessy, L. Inhorn, L. M. Leiberman, *J. Nucl. Med.* **1981**, *22*, 459; c) E. J. Pavlik, K. Nelson, H. H. Gallion, J. R. van Nagell, E. S. Donaldson, W. J. Shih, J. A. Spicer, D. F. Preston, R. J. Baranczuk, D. E. Kenady, *Cancer Res.* **1990**, *50*, 7799; d) J. E. Zielinski, J. M. Larner, P. B. Hoffer, R. B. Hochberg, *J. Nucl. Med.* **1989**, *30*, 209; e) E. K. Symes, W. F. Coulson, D. Ralphs, *J. Steroid Biochem.* **1985**, *22*, 155.
- [137] R. N. Hanson, D. E. Seitz, J. C. Botarro, *J. Nucl. Med.* **1982**, *23*, 431.
- [138] I. Nakatsuka, N. L. Ferreira, W. C. Eckelman, B. E. Francis, W. J. Rzeszotarski, R. E. Gibson, E. M. Jagoda, R. C. Reba, *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 1287.
- [139] H. Ali, J. Rousseau, M. A. Ghaffari, J. E. van Lier, *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1946.
- [140] F. Dehdashti, J. E. Mortimer, B. A. Siegel, L. K. Griffeth, T. J. Bonasera, M. J. Fusselman, D. D. Detert, P. D. Cutler, J. A. Katzenellenbogen, M. J. Welch, *J. Nucl. Med.* **1995**, *36*, 1766.
- [141] C. Foulon, D. Guilloteau, J. L. Baulieu, M. J. Ribeiro-Barras, G. Desplanches, Y. Frangin, J. C. Besnard, *Int. J. Rad. Appl. Instrum.* **1992**, *19*, 257.
- [142] H. Ali, J. Rousseau, T. G. Gantchev, J. E. van Lier, *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 4255.
- [143] a) M. Paquette, É. Lavallée, S. Phoenix, R. Ouellet, H. Senta, J. E. van Lier, B. Guérin, R. Lecomte, É. E. Turcotte, *J. Nucl. Med.* **2018**, *59*, 197; b) J. E. Zielinski, H. Yabuki, S. L. Pahuja, J. M. Larner, R. B. Hochberg, *Endocrinology* **1986**, *119*, 130.
- [144] a) H. Ali, J. Rousseau, J. E. van Lier, *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3061; b) H. Ali, J. Rousseau, M. A. Ghaffari, J. E. van Lier, *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 854; c) H. Ali, J. Rousseau, B. Paquette, C. Dubé, B. Marko, J. E. van Lier, *Steroids* **2003**, *68*, 1189; d) J. Quivy, G. Leclercq, M. Deblaton, P. Henrot,

- N. Velings, B. Norberg, G. Evrard, M. Zeicher, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **1996**, *59*, 103; e) E. R. DeSombre, B. Shafii, R. N. Hanson, P. C. Kuivanen, A. Hughes, *Cancer Res.* **1992**, *52*, 5752.
- [145] R. N. Hanson, M. Ghoshal, F. G. Murphy, C. Rosenthal, R. E. Gibson, N. Ferreira, V. Sood, J. Ruch, *Nucl. Med. Biol.* **1993**, *20*, 351.
- [146] R. N. Hanson, L. A. Franke, M. Kaplan, *Int. J. Rad. Appl. Instrum.* **1990**, *17*, 239.
- [147] a) L. A. Franke, R. N. Hanson, *J. Nucl. Med.* **1984**, *25*, 1116; b) M. E. McManaway, E. M. Jagoda, A. Kasid, W. C. Eckelman, B. E. Francis, S. M. Larson, R. E. Gibson, R. C. Reba, M. E. Lippman, *Cancer Res.* **1987**, *47*, 2945; c) E. M. Jagoda, R. E. Gibson, H. Goodgold, N. Ferreira, B. E. Francis, R. C. Reba, W. J. Rzeszutarski, W. C. Eckelman, *J. Nucl. Med.* **1984**, *25*, 472.
- [148] G. J. Parker, T. L. Law, F. J. Lenocho, R. E. Bolger, *J. Biomol. Screen.* **2000**, *5*, 77.
- [149] A. V. Samokhvalov, I. V. Safenkova, S. A. Eremin, A. V. Zherdev, B. B. Dzantiev, *Anal. Chim. Acta* **2017**, *962*, 80.
- [150] <https://www.thermofisher.com/order/catalog/product/A15883> **2021**.
- [151] a) R. N. Hanson, L. A. Franke, *J. Nucl. Med.* **1984**, *25*, 998; b) R. N. Hanson, M. Ghoshal, F. G. Murphy, C. Rosenthal, R. E. Gibson, N. Ferreira, V. Sood, J. Ruch, *Nucl. Med. Biol.* **1993**, *20*, 351; c) R. N. Hanson, E. Napolitano, R. Fiaschi, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 4686; d) R. P. C. Hanson, *J. Eccles. Hist.* **1982**, *33*, 431; e) R. N. Hanson, L. A. Franke, M. L. Kaplan, *Int. J. Rad. Appl. Instrum.* **1989**, *16*, 3; f) R. N. Hanson, D. E. Seitz, J. C. Bottaro, *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* **1984**, *35*, 810; g) W. Hanson, R. K. Martin, *Manage. Sci.* **1990**, *36*, 155.
- [152] a) E. Napolitano, R. Fiaschi, R. N. Hanson, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **1990**, *37*, 295; b) R. N. Hanson, E. Napolitano, R. Fiaschi, *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 3155; c) A. Bélanger, D. Philibert, G. Teutsch, *Steroids* **1981**, *37*, 361.
- [153] R. Tedesco, J. A. Katzenellenbogen, E. Napolitano, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 2919.
- [154] D. C. Labaree, J.-X. Zhang, H. A. Harris, C. O'Connor, T. Y. Reynolds, R. B. Hochberg, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1886.
- [155] V. Agouridas, J.-C. Blazejewski, A. Cleeren, I. Laïos, G. Leclercq, E. Magnier, *Steroids* **2008**, *73*, 320.
- [156] K. Omura, D. Swern, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651.
- [157] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155.
- [158] V. Grignard, *CR Hebd. Séances Acad. Sci., Ser. C.* **1900**, 1322.
- [159] T. Imamoto, N. Takiyama, K. Nakamura, T. Hatajima, Y. Kamiya, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4392.
- [160] R. V. Oppenauer, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1937**, *56*, 137.
- [161] J. Lee, S.-U. Kang, J.-O. Lim, H.-K. Choi, M. Jin, A. Toth, L. V. Pearce, R. Tran, Y. Wang, T. Szabo et al., *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 371.
- [162] H. Staudinger, J. Meyer, *Helv. Chim. Acta* **1919**, *2*, 619.
- [163] C. M. Revankar, H. D. Mitchell, A. S. Field, R. Burai, C. Corona, C. Ramesh, L. A. Sklar, J. B. Arterburn, E. R. Prossnitz, *ACS Chem. Biol.* **2007**, *2*, 536.
- [164] Marcel Jaschinski, *Masterarbeit, Bergische Universität* **2017**, Konjugate aus Steroiden und Komplexbildnern für die personalisierte Medizin.

- [165] T. Ito, M. Murai, S. Ninokura, Y. Kitazumi, K. G. Mezic, B. F. Cress, M. A. G. Koffas, J. E. Morgan, B. Barquera, H. Miyoshi, *J. Bio. Chem.* **2017**, *292*, 7727.
- [166] M. Fujinaga, T. Yamasaki, J. Maeda, J. Yui, L. Xie, Y. Nagai, N. Nengaki, A. Hatori, K. Kumata, K. Kawamura et al., *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 11042.
- [167] D. S. Wilbur, M.-K. Chyan, D. K. Hamlin, B. B. Kegley, R. Risler, P. M. Pathare, J. Quinn, R. L. Vessella, C. Foulon, M. Zalutsky et al., *Bioconjug. Chem.* **2004**, *15*, 203.
- [168] M. Salman, B. R. Reddy, P. Delgado, P. L. Stotter, L. C. Fulcher, G. C. Chamness, *Steroids* **1991**, *56*, 375.
- [169] M. Frigerio, M. Santagostino, S. Sputore, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537.
- [170] P. Bydal, S. Auger, D. Poirier, *Steroids* **2004**, *69*, 325.
- [171] H. Tanimoto, K. Kakiuchi, *Nat. Prod. Commun.* **2013**, *8*, 1021.
- [172] N. Ghosh, S. Nayak, B. Prabagar, A. K. Sahoo, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 2453.
- [173] N. Gulia, B. Pigulski, S. R. Szafert, J. Royer, *Arkivoc* **2017**, *2017*, 191.
- [174] a) T. Liu, J. X. Qiao, M. A. Poss, J.-Q. Yu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 10924; b) K. H. Oh, S. M. Kim, S. Y. Park, J. K. Park, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2204; c) B. S. Schreib, M. Fadel, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 7818.
- [175] J. A. Crossley, D. L. Browne, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5414.
- [176] a) H. Yin, S. W. Dantale, N. G. Akhmedov, B. C. Söderberg, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 9284; b) T. Nishikawa, S. Shibuya, S. Hosokawa, M. Isobe, *Synlett* **1994**, *1994*, 485.
- [177] G. J. J. Richelle, S. Ori, H. Hiemstra, J. H. van Maarseveen, P. Timmerman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 501.
- [178] D. Węglowska, P. Kula, J. Herman, *RSC Adv.* **2016**, *6*, 403.
- [179] a) J. Xie, X. Yuan, A. Abdukader, C. Zhu, J. Ma, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1768; b) W. E. Benjamin, D. R. Veit, M. J. Perkins, E. Bain, K. Scharnhorst, S. McDowall, D. L. Patrick, J. D. Gilbertson, *Chem. Mater.* **2014**, *26*, 1291; c) L. Yi, C. Li, W. Huang, D. Yan, *J. Polym. Res.* **2014**, *21*, 24; d) B. L. Flynn, G. S. Gill, D. W. Grobelny, J. H. Chaplin, D. Paul, A. F. Leske, T. C. Lavranos, D. K. Chalmers, S. A. Charman, E. Kostewicz et al., *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 6014.
- [180] T. Sandmeyer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, *17*, 1633.
- [181] a) E. A. Wetzal, A. M. Hanson, C. L. Troutfetter, D. J. Burkett, D. S. Sem, W. A. Donaldson, *Bioorg. Med. Chem.* **2020**, *28*, 115670; b) K. Chauhan, A. Arun, S. Singh, M. Manohar, K. Chuttani, R. Konwar, A. Dwivedi, R. Soni, A. K. Singh, A. K. Mishra et al., *Bioconjug. Chem.* **2016**, *27*, 961; c) É. Frank, J. Molnár, I. Zupkó, Z. Kádár, J. Wölfling, *Steroids* **2011**, *76*, 1141; d) J. M. Holub, M. J. Garabedian, K. Kirshenbaum, *QSAR Comb. Sci.* **2007**, *26*, 1175; e) J. M. Holub, M. J. Garabedian, K. Kirshenbaum, *Mol. Biosyst.* **2011**, *7*, 337; f) S. Osati, H. Ali, F. Marques, M. Paquette, S. Beaudoin, B. Guerin, J. V. Leyton, J. E. van Lier, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, *27*, 443.
- [182] M. Jurášek, P. Džubák, S. Rimpelová, D. Sedlák, P. Konečný, I. Frydrych, S. Gurská, M. Hajdúch, K. Bogdanová, M. Kolář et al., *Steroids* **2017**, *117*, 97.
- [183] V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596.

- [184] J. E. Hein, J. C. Tripp, L. B. Krasnova, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8018.
- [185] D. W. Hart, J. Schwartz, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 8115.
- [186] D. Gagnon, S. Lauzon, C. Godbout, C. Spino, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4769.
- [187] *Comprehensive Organic Functional Group Transformations II*, Elsevier, **2005**.
- [188] V. Agouridas, J.-C. Blazejewski, E. Magnier, M. E. Popkin, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8907.
- [189] a) E. Napolitano, R. Fiaschi, K. E. Carlson, J. A. Katzenellenbogen, *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 2774;
b) G. M. Anstead, K. E. Carlson, J. A. Katzenellenbogen, *Steroids* **1997**, *62*, 268.
- [190] G. Gerebtzoff, X. Li-Blatter, H. Fischer, A. Frentzel, A. Seelig, *ChemBioChem* **2004**, *5*, 676.
- [191] M. Fujii, R. Hashimoto, Y. Nakamura, K. Aikawa, S. Ito, K. Mikami, *Chemistry* **2014**, *20*, 2382.
- [192] M. Fujii, K. Negishi, J. Guang, P. G. Williard, S. Kuroki, K. Mikami, *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 19464.
- [193] E. Klei, J. H. Telgen, J. H. Teuben, *J. Organomet. Chem.* **1981**, *209*, 297.
- [194] Y. Carcenac, M. Tordeux, C. Wakselman, P. Diter, *New J. Chem.* **2006**, *30*, 447.
- [195] a) E. E. Robinson, R. J. Thomson, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 1956; b) T.-H. Yan, C.-C. Tsai, C.-T. Chien, C.-C. Cho, P.-C. Huang, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4961.
- [196] B. Slavíková, J. Bujons, L. Matyáš, M. Vidal, Z. Babot, Z. Křištofiková, C. Suñol, A. Kasal, *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 2323.
- [197] D. J. Peterson, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 780.
- [198] a) V. Matoušek, E. Pietrasiak, R. Schwenk, A. Togni, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6763; b) J. Charpentier, N. Früh, A. Togni, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 650.
- [199] J. Sun, X. Zhen, H. Ge, G. Zhang, X. An, Y. Du, *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 1452.
- [200] a) H. Egami, Y. Usui, S. Kawamura, S. Nagashima, M. Sodeoka, *Chem. Asian J.* **2015**, *10*, 2190; b) T. Koike, M. Akita, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1937.
- [201] C. F. Meyer, S. M. Hell, A. Misale, A. A. Trabanco, V. Gouverneur, *Angew. Chem.* **2019**, *127*, 303.
- [202] a) G. H. Posner, B. C. Suh, K. S. Petersen, P. Dolan, E. S. Agoston, T. W. Kensler, J. T. Koh, S. Peleg, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2007**, *103*, 213; b) F. Jourdan, M. P. Leese, W. Dohle, E. Ferrandis, S. P. Newman, S. Chander, A. Purohit, B. V. L. Potter, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 4863.
- [203] D. Crich, L. Quintero, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1413.
- [204] U. Gerigk, M. Gerlach, W. P. Neumann, R. Vieler, V. Weintritt, *Synthesis* **1990**, 448.
- [205] Robert G. Salomon, S. Ghosh, *Org. Synth.* **1984**, *62*, 125.
- [206] D. Pauley, F. Anderson, T. Hudlicky, *Org. Synth.* **1989**, *67*, 121.
- [207] P. Pérez-Galán, H. Waldmann, K. Kumar, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 3647.
- [208] M. Kimura, M. Shimizu, S. Tanaka, Y. Tamaru, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3709.
- [209] G. M. Rubottom, R. Marrero, J. M. Gruber, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 861.
- [210] J. Muñoz-Bascón, I. Sancho-Sanz, E. Álvarez-Manzaneda, A. Rosales, J. E. Oltra, *Chemistry* **2012**, *18*, 14479.
- [211] L. M. Schneider, V. M. Schmiedel, T. Pecchioli, D. Lentz, C. Merten, M. Christmann, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2310.

- [212] C. Nieto-Oberhuber, M. P. Muñoz, S. López, E. Jiménez-Núñez, C. Nevado, E. Herrero-Gómez, M. Raducan, A. M. Echavarren, *Chemistry* **2006**, *12*, 1677.
- [213] J. S. Johnson, E. Chong, K. N. Tu, S. A. Blum, *Organometallics* **2016**, *35*, 655.
- [214] F. Labrie, *WO2008124922A1* **2008**.
- [215] P. Tang, T. Furuya, T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12150.
- [216] E. A. Wappes, A. Vanitcha, D. A. Nagib, *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 4500.
- [217] M. A. Lapitskaya, L. L. Vasiljeva, K. K. Pivnitsky, *Mendeleev Commun.* **2008**, *18*, 309.
- [218] J. H. Sahner, H. Sucipto, S. C. Wenzel, M. Groh, R. W. Hartmann, R. Müller, *ChemBioChem* **2015**, *16*, 946.
- [219] M. A. B. Mostafa, A. E. McMillan, A. Sutherland, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 3035.
- [220] K. Uwai, Y. Oshima, T. Sugihara, T. Ohta, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 9469.
- [221] A. R. Yaya, M. Touaibia, G. Massarweh, F. D. Rochon, L. Breau, *Steroids* **2010**, *75*, 489.
- [222] F. Wüst, H. Spies, B. Johannsen, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2931.
- [223] V. Foucher, B. Guizzardi, M. B. Groen, M. Light, B. Linclau, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 680.