



tu technische universität
dortmund

**Entwicklung einer alkylierenden Eliminierung
zur Synthese interner Alkine
und
deren Anwendung in der Totalsynthese von
Muscenon und Tulearin C**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

des Fachbereichs Chemie der Technischen Universität Dortmund

vorgelegt von

Konrad Lehr

2014

Hiermit versichere ich, dass ich die eingereichte Dissertation selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt sowie Zitate kenntlich gemacht habe.

Ort, Datum

Unterschrift

1. Berichterstatter: Professor Dr. Alois Fürstner
2. Berichterstatter: Professor Dr. Norbert Krause

Die vorliegende Arbeit entstand unter Anleitung von Herrn Professor Dr. Alois Fürstner am Max-Planck-Institut für Kohlenforschung in Mülheim an der Ruhr. Teile dieser Arbeit wurden in folgenden Beiträgen veröffentlicht:

- „Total Synthesis of Tularin C” Konrad Lehr, Ronaldo Mariz, Lucie Leseurre, Barbara Gabor, Alois Fürstner, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 11575-11579; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11373-11377.
- „An efficient route to the musk odorant (*R,Z*)-5-muscenone via base-metal-catalysis” Konrad Lehr, Alois Fürstner, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 7695-7700.

Die praktischen Arbeiten wurden teilweise in Zusammenarbeit mit Saskia Schulthoff, Dr. Ronaldo Mariz und Dr. Lucie Leseurre durchgeführt.

Meinen Eltern

Danksagung

Zuerst möchte ich mich sehr herzlich bei meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. Alois Fürstner, für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis, die interessante und herausfordernde Themenstellung sowie die Bereitstellung hervorragender Arbeitsbedingungen bedanken. Auch für das mir entgegengebrachte Vertrauen, die unterstützenden Diskussionen, die gewährte wissenschaftliche Freiheit und das stetige Interesse am Fortgang meiner Arbeit bin ich ihm sehr dankbar.

Herrn Professor Dr. Norbert Krause danke ich herzlich für die freundliche Übernahme des Koreferats.

Für die hervorragende Zusammenarbeit während der Studien zur Totalsynthese von Tulearin A möchte ich Frau Saskia Schulthoff, Veronika Dietl und Yoshihiro Ueda herzlich danken. Dr. Ronaldo Mariz und Dr. Lucie Leseurre danke ich für die Zusammenarbeit bei der Totalsynthese von Tulearin C.

Peter Persich, Dr. Karl-Heinz Lehr, Heiko Sommer, Sebastian Schaubach und Lennart Brewitz danke ich für die gründliche und zügige Durchsicht des Manuskripts dieser Arbeit.

Dem technischen Personal der Abteilung Fürstner, namentlich Karin Radkowski, Daniel Laurich, Günter Seidel, Roswita Leichtweiß und Jennifer Lenartowicz danke ich für die gute Zusammenarbeit sowie für die stetige Unterstützung in allen Fragen des Laboralltags. Helga Krause danke ich für das Wahren der Ordnung in der Laborbox. Ferner möchte ich Frau Monika Lickfeld für die Hilfe bei allen organisatorischen Angelegenheiten danken. Den Mitarbeitern der analytischen Abteilungen des Institutes danke ich für die gewissenhafte Durchführung und Auswertung zahlreicher Analysen. Insbesondere möchte ich mich bei Frau Barbara Gabor bedanken.

Allen Mitgliedern der Arbeitsgruppe Fürstner danke ich für das angenehme Arbeitsklima, die gute Zusammenarbeit und ihre große Hilfsbereitschaft.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie und Valeria für ihre stetige, uneingeschränkte Unterstützung und ihren Rückhalt während der Anfertigung dieser Arbeit.

Inhaltsübersicht

1. Einleitung	1
2. Aufgabenstellung	2
3. Synthese interner Alkine aus Lactonen	4
4. Totalsynthese von Muscenon	34
5. Totalsynthese von Tulearin C	43
6. Studien zur Totalsynthese von Tulearin A	63
7. Zusammenfassung	77
8. Experimenteller Teil	85
9. Anhang	165

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Aufgabenstellung	2
3. Synthese interner Alkine aus Lactonen	4
3.1 Einleitung und Kenntnisstand	4
3.1.1 Die Alkinmetathese	4
3.1.2 Voraussetzung zur Durchführung der ringschließenden Alkinmetathese	5
3.1.3 Synthese methylverkappter Alkinole	6
3.1.4 Entwicklung der Dichlorolefinierung von Lactonen	8
3.1.5 Synthese eines internen Alkins aus einem Lacton	9
3.2 Die alkylierende Eliminierung	10
3.2.1 Entdeckung der Reaktion	10
3.2.2 Optimierung der Reaktionsbedingungen	11
3.2.3 Synthese von Alkinolen aus Lactonen	13
3.2.4 Anwendungsbreite der Dichlorolefinierung	17
3.2.5 Anwendungsbreite der alkylierenden Eliminierung	19
3.2.6 Mechanistische Überlegungen zur alkylierenden Eliminierung	22
3.3 Katalysierte Variante der alkylierenden Eliminierung	24
3.3.1 Untersuchung von Metallkatalysatoren für δ -Valerolactonderivate	24
3.3.2 Untersuchung von Metallkatalysatoren für γ -Butyrolactonderivate	27
3.3.3 Anwendungsbreite der katalysierten, alkylierenden Eliminierung	29
3.3.4 Untersuchung zur Epimerisierung eines α -Stereozentrum	32
3.3.5 Silicium-verkappte Alkinole	33
4. Totalsynthese von Muscenon	34
4.1 Einleitung und bisherige Synthesen	34
4.1.1 Der Moschusduft	34
4.1.2 Bisherige Synthesen von Muscenon	35

4.2 Retrosynthese von Muscenon	38
4.3 Totalsynthese von Muscenon	38
5. Totalsynthese von Tulearin C	43
5.1 Einleitung und Kenntnisstand	43
5.1.1 Cossys Synthese eines Stereoisomers von Tulearin A	45
5.1.2 Yadavs Synthese eines Vorläufers von Tulearin C	46
5.2 Retrosynthese von Tulearin C	47
5.3 Totalsynthese von Tulearin C	49
5.3.1 Synthese des Nordfragments 170	49
5.3.2 Synthese des Südfragments 202	51
5.3.3 Schutzgruppenwahl und allylische Umlagerung	57
5.3.4 Abschluss der Synthese von Tulearin C	59
6. Studien zur Totalsynthese von Tulearin A	63
6.1 Einleitung	63
6.2 Retrosynthese von Tulearin A	63
6.3 Synthese des Südfragments 220	64
6.4 Ringschlussmetathese und Reduktion	74
6.4 Möglicher Abschluss der Totalsynthese von Tulearin A	76
7. Zusammenfassung	77
8. Experimenteller Teil	85
8.1 Allgemeine Hinweise zur Reaktionsdurchführung und Analytik	85
8.2 Arbeitskreisintern hergestellte Ausgangsmaterialien	86
8.3 Entwicklung einer neuen alkylierenden Eliminierung	87
8.3.1 Substratsynthese	87
8.3.2 Arbeitsvorschriften zur Dichlorolefinierung und alkylierenden Eliminierung	93
8.3.3 Arbeitsvorschriften zur katalysierten, alkylierenden Eliminierung	94
8.3.4 Analytische Daten der <i>gem</i> -Dichloralkene	95
8.3.5 Analytische Daten der internen Alkine und Allene	100
8.4 Totalsynthese von Muscenon	107
8.5 Totalsynthese von Tulearin C	115

8.5.1 Nordfragment 170 der Tulearinthesen	115
8.5.2 Synthese des Südfragments 202	122
8.5.3 Schutzgruppenwahl und allylische Umlagerung	131
8.5.4 Abschluss der Totalsynthese von Tulearin C	136
8.6 Studien zur Totalsynthese von Tulearin A	146
8.6.1 Synthese des Südfragments 220	146
8.6.2 Studien zum Abschluss der Totalsynthese von Tulaerin A	157
9. Anhang	165
9.1 Abkürzungsverzeichnis	166
9.2 Literaturverzeichnis	168

1. Einleitung

Die chemische Synthese eines Naturstoffs wurde 1828 von Friedrich Wöhler mit der Herstellung von Harnstoff erstmals beschrieben.^[1] Seitdem hat die Naturstoffsynthese eine imposante Entwicklung durchlaufen. Die Vitamin B₁₂ Synthese von Woodward 1976^[2] und Kishis Synthese von Palytoxin^[3] stellten Meilensteine dieser Disziplin dar. Neben interessanten biologischen Eigenschaften der Zielmoleküle bieten auch die verschiedenen Syntheserouten immer wieder neue Herausforderungen für die Entwicklung neuer Reaktionen oder Theorien. Eindrucksvoll wurde dies im Fall der Entwicklung der Woodward-Hoffmann Regeln am Beispiel der Vitamin B₁₂ Synthese gezeigt.^[4] Im Umkehrschluss stellt der Einsatz eines neuen Reaktionstypes in einer Totalsynthese ein wichtiges Kriterium für die Akzeptanz und Verbreitung der Reaktion dar, was auch in R. W. Hoffmanns Feststellung "Even today, natural product synthesis is still the driving force behind the development of new synthetic methods, a development that is essential for chemistry"^[5] zum Ausdruck kommt. So konnte Kishis Gruppe beispielsweise mit der ambitionierten Totalsynthese von Halichondrin B **1**^[6] den Nachweis erbringen, dass die Nozaki-Hiyama-Kishi Reaktion^[7] eine wichtige und hilfreiche Reaktion in der organischen Synthese darstellt (Abbildung 1).^[8] Aufbauend auf dieser Synthese gelang die Entwicklung von Halaven **2**, das heute als Brustkrebstherapeutikum Anwendung findet und von Eisai Pharmaceuticals in 62 Stufen kommerziell hergestellt wird.^[8]

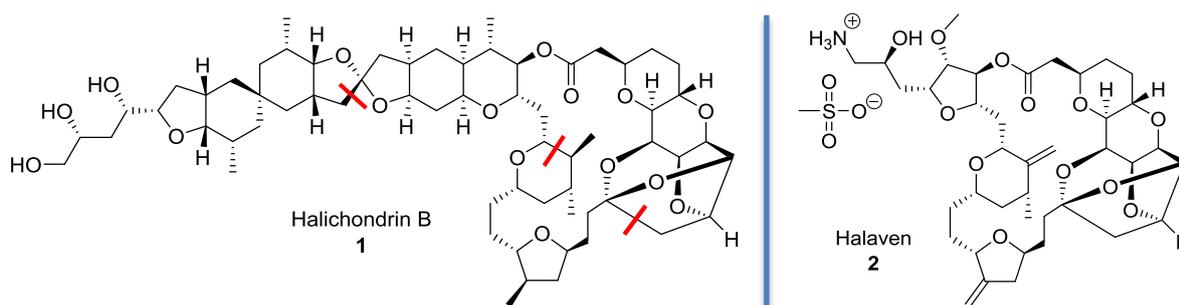


Abbildung 1 Kishis Synthesziel Halichondrin B **1** mit den rot markierten Nozaki-Hiyama-Kishi Schlüsselreaktionen und die davon abgeleitete Struktur des kommerziellen Chemotherapeutikums Halaven **2**.

Damit reihte sich diese Verbindung in eine Vielzahl erfolgreicher Medikamente ein, die auf Grundlage mariner Naturstoffe entwickelt wurden.^[9] Die Totalsynthese von Naturstoffen konnte und kann somit die Forschung in der Chemie, Biologie und Medizinalchemie vorantreiben.

2. Aufgabenstellung

Ziel dieser Arbeit war die Synthese biologisch aktiver beziehungsweise kommerziell interessanter organischer Moleküle. Dazu wurden Tulearin A **3**, Tulearin C **4** und Muscenon **5** als Zielverbindungen ausgewählt (Abbildung 2).

Tulearin A **3** und Tulearin C **4** wurden aus dem Meeresschwamm der Gattung *Fascaplysinopsis* isoliert.^[10] Tulearin A **3** zeigte in ersten Studien antiproliferative Wirkung.^[10a] Muscenon **5** ist ein künstlicher Moschusduftstoff, mit starkem Nitromoschuscharakter.^[11]

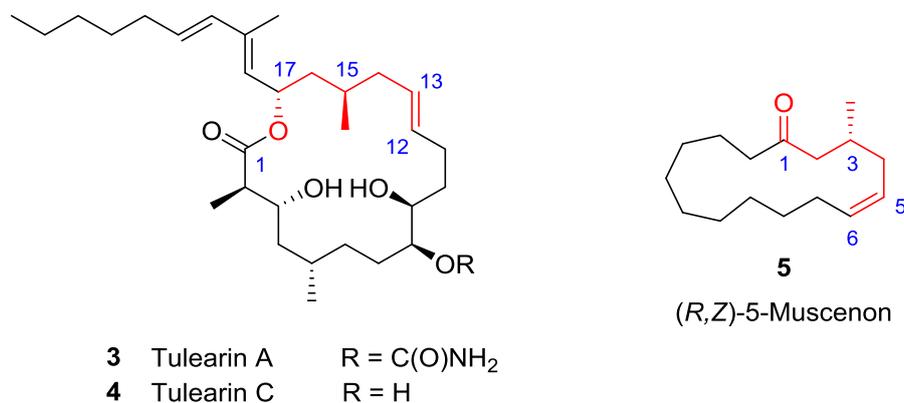


Abbildung 2 Syntheseeziele mit rot hervorgehobenen gemeinsamen Strukturmotiv.

Alle drei Verbindungen haben ein gemeinsames Strukturmotiv: Eine Sauerstoffsubstitution mit (*R*)-konfigurierter Methylgruppe in Position C3 (C17) und eine Doppelbindung in Position C5-C6 (C13-C12). Die Konfigurationen der Doppelbindungen sind allerdings unterschiedlich. Da beide Verbindungen jedoch durch die ringschließende Alkinmetathese mit anschließender selektiver Halbreduktion aufgebaut werden sollten, konnten sie auf das in Abbildung 3 gezeigte, gemeinsame Fragment zurückgeführt werden.

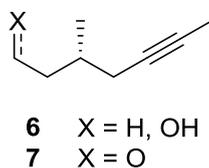
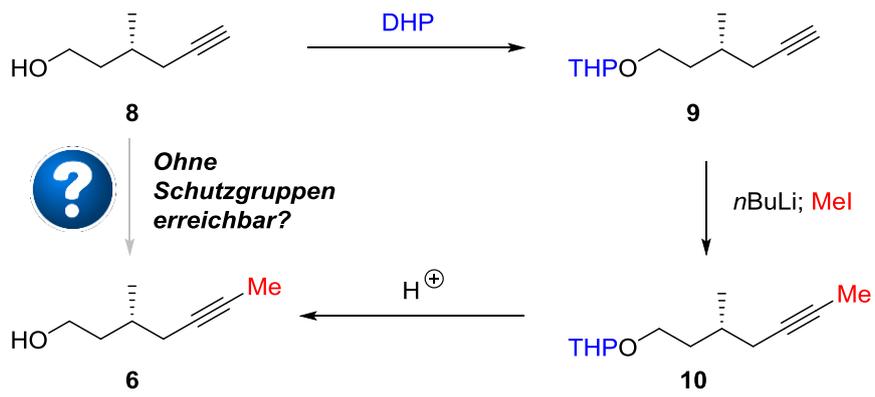


Abbildung 3 Identische Substruktur der Syntheseeziele aus Abbildung 2.

Diese internen Alkine **6** und **7** können mit literaturbekannten Reaktionen aus dem terminalen Alkin **8** gewonnen werden. Um die Effizienz der Synthesen zu erhöhen wurde jedoch angestrebt, die zwei Schutzgruppenoperationen zu eliminieren und Alkohol **6** möglichst direkt aus **8** aufzubauen.



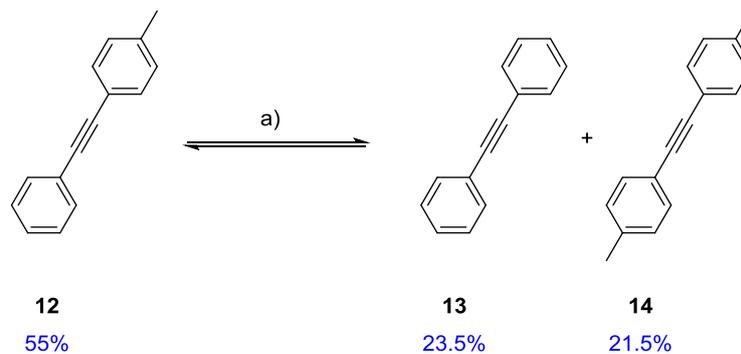
Schema 1 Angestrebte Verkürzung der Synthese des Alkinols **6** unter Vermeidung von Schutzgruppenoperationen.

3. Synthese interner Alkine aus Lactonen

3.1 Einleitung und Kenntnisstand

3.1.1 Die Alkinmetathese

Die Alkinmetathese wurde 1968 von Panella entdeckt, der mit Hilfe eines heterogenen Katalysators (WO_3 auf Kieselgel) bei 200-450 °C 2-Pentin zu 2-Butin und 3-Hexin umsetzen konnte.^[12] Mortreux publizierte kurz danach ein homogenes Katalysatorsystem, bestehend aus $[\text{Mo}(\text{CO})_6]$ und Resorcinol, das Alkin **12** bei 160 °C in die Verbindungen **13** und **14** transformierte (Schema 2).^[13]



Schema 2 Entdeckung der homogen katalysierten Alkinmetathese.^[13]

Die Prozentzahlen geben den Anteil der Verbindungen im Gleichgewicht an. (a) 10 Mol% $[\text{Mo}(\text{CO})_6]$, 60 Mol% Resorcinol, Decalin, 160 °C.

Die Gruppe um Schrock entwickelte neue, aktivere Katalysatoren (wie beispielsweise in Abbildung 4 gezeigt) und konnte damit auch die Toleranz der Alkinmetathese gegenüber funktionellen Gruppen erhöhen.^[14]

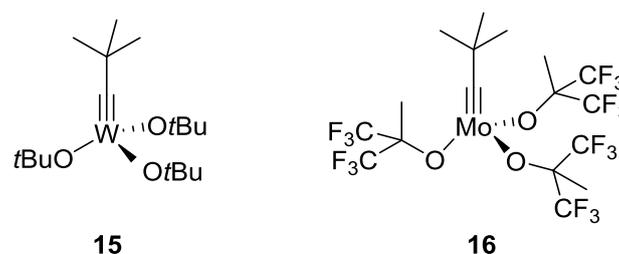


Abbildung 4 Bekannte Schrock Alkylidin-Katalysatoren.

Mit dem in diesem Arbeitskreis entwickelten Molybdän-Alkylidin-Komplex **18** (Abbildung 5) konnte die Reaktivität nochmals signifikant gesteigert werden.^[15] Zusätzlich ist es durch die

Stabilisierung der Komplexe mit Phenanthrolin nicht mehr nötig, die Katalysatoren unter Schutzgas zu lagern. Durch Reaktion mit MnCl_2 kann aus dem luftstabilen Komplex **17** *in situ* der aktive Katalysator **18** gewonnen werden.^[16]

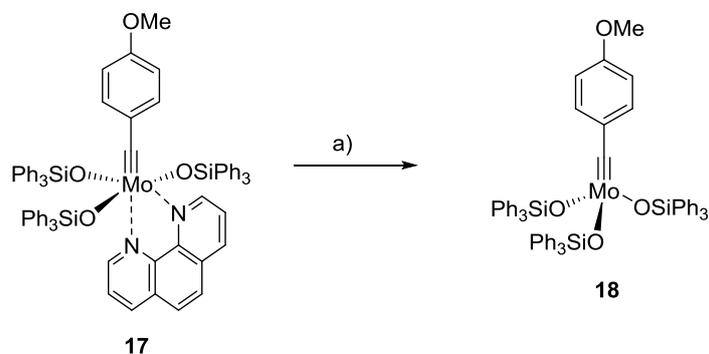


Abbildung 5 Hochaktiver Molybdän-Alkylidin-Katalysator als luftstabiler Komplex **17** und nach Aktivierung mit MnCl_2 .^[15] (a) MnCl_2 , Toluol, 80 °C.

Mit diesem milden und selektiven Katalysatorsystem (und seinen Vorläufern)^[17] gelangen speziell bei der ringschließenden Alkinmetathese in der Naturstoffsynthese große Fortschritte.^[16a, 18] Im Verlauf dieser Reaktion wird ein acyclisches Diin mit einem Katalysator unter hoher Verdünnung in ein Cycloalkin und ein lineares Alkin transformiert (Abbildung 6).

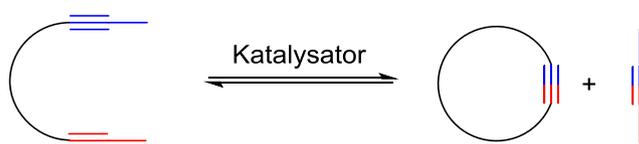
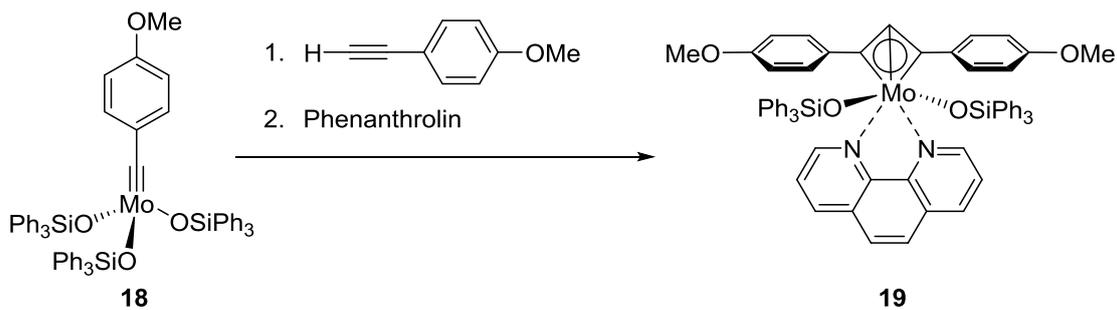


Abbildung 6 Schematische Darstellung der ringschließenden Alkinmetathese.

3.1.2 Voraussetzung zur Durchführung der ringschließenden Alkinmetathese

Der im Arbeitskreis Fürstner entwickelte Molybdänkatalysator **18** (Schema 3) arbeitet am effektivsten in der ringschließenden Alkinmetathese (RCAM) bei Verwendung von internen Alkinen.^[16b] Bei Benutzung terminaler Alkine findet dagegen hauptsächlich, wie in Schema 3 dargestellt, eine irreversible Reaktion zu einem Deprotiomolybdacyclobutadien, vermutlich ähnlich dem mit Phenanthrolin kristallisierten Komplex **19**, statt.^[16b]

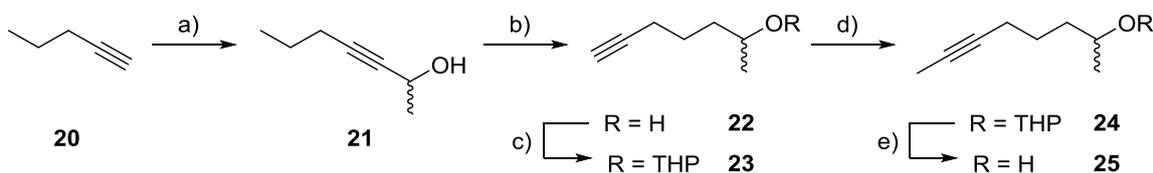


Schema 3 Inaktivierung des Alkylidinkatalysators **18** bei der Zugabe eines terminalen Alkins.^[16b]

Terminale Alkine können mittlerweile mit dem Katalysator **18** unter Verwendung eines modifizierten Reaktionsprotokolls zur Reaktion gebracht werden.^[19] Während der Anfertigung dieser Arbeit veröffentlichte die Arbeitsgruppe um Tamm außerdem eine weitere Möglichkeit zur Alkinmetathese von terminalen Alkinen.^[20] Allerdings ist die Substratbreite mit lediglich Ethern, Estern und Aromaten als erwiesenermaßen tolerierten funktionellen Gruppen noch sehr begrenzt. Demzufolge wurde auch noch keine Anwendung dieser Methodik in einer Totalsynthese veröffentlicht. Um einen sicheren und erfolgreichen Ringschluss in den finalen Stufen zu ermöglichen, war daher, für die in dieser Arbeit vorgestellten Totalsynthesen, die Verwendung methylverkappter Alkine weiterhin geboten.

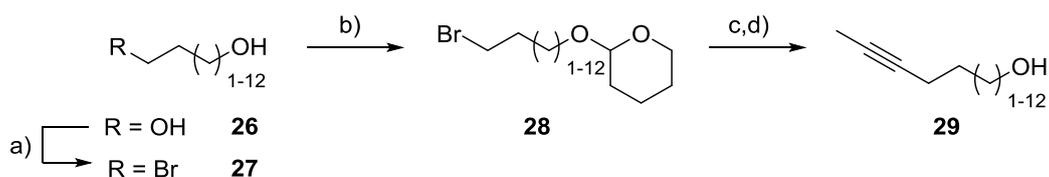
3.1.3 Synthese methylverkappter Alkinole

Wie die Herstellung *nicht*-terminaler Alkine kann die Synthese einfacher, methylverkappter Alkinole mit relativ vielen Synthesestufen verbunden sein. Beispielsweise wurde das Heptinol **25** über 5 Stufen synthetisiert.^[21] Hierfür wurden unter anderem eine Alkin-Zipper-Reaktion^[22] und eine THP-Schätzung des Alkohols zur selektiven Alkylierung des Alkins vorgenommen (Schema 4).



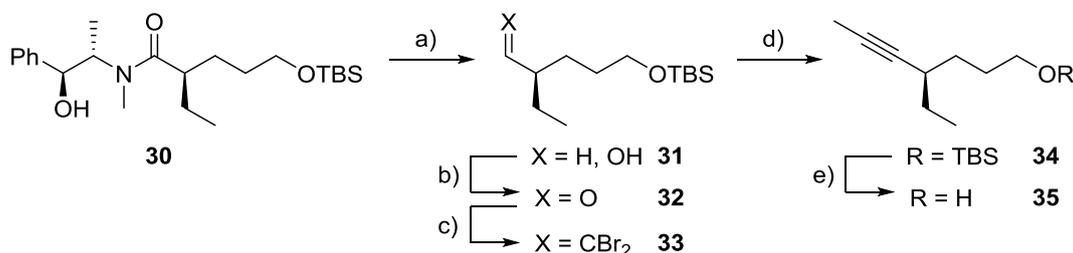
Schema 4 Synthese des Alkinols **25**.^[21] (a) *n*BuLi, Acetaldehyd, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ zu RT, 73%; (b) KH, 1,3-Diaminopropan, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ zu RT, 49%; (c) DHP, PPTS, CH_2Cl_2 , RT, 92%; (d) *n*BuLi, MeI, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ zu RT; (e) *p*TsOH· H_2O , MeOH, THF, RT, 79% (über 2 Stufen).

Viele unsubstituierte, methylverkappte Alkinole wurden innerhalb des Arbeitskreises über vier Stufen aus kommerziellen Diolen synthetisiert (Schema 5). Das Diol **26** wurde dazu mit HBr zur Verbindung **27** umgesetzt und der Alkohol als THP-Ether **28** geschützt. Mit Lithiumpropin konnte dann das methylverkappte Alkin hergestellt werden. Eine Entschützung unter sauren Bedingungen schloss die Synthese von **29** ab. Diese Reaktionssequenz hat den Vorteil, dass sie günstige Ausgangsmaterialien verwendet und leicht skalierbar ist, aber zwei Schutzgruppenoperationen beinhaltet.



Schema 5 Generelle Synthese unsubstituierter Alkinole im Arbeitskreis Fürstner. (a) HBr, THF, RT; (b) DHP, PPTS, CH_2Cl_2 , RT; (c) Lithiumpropin, THF, -78°C zu RT; (d) $p\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$, MeOH, THF, RT.

In der Totalsynthese von Myxovirescin A_1 wurden vier Stufen benötigt, um das Myers Auxiliar in **30** durch eine Propineinheit zu ersetzen (Schema 6).^[23]

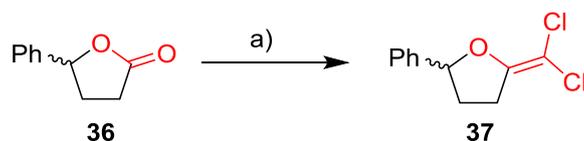


Schema 6 Synthese des chiralen Alkinols **35**.^[23] (a) LDA, $\text{BH}_3\cdot\text{NH}_3$, THF, 0°C zu RT, 88 %; (b) 5 Mol% TPAP, $\text{NMO}\cdot\text{H}_2\text{O}$, Molsieb (4 Å), CH_2Cl_2 , 86 %; (c) CBr_4 , PPh_3 , Et_3N , CH_2Cl_2 , 0°C zu -78°C ; (d) $n\text{BuLi}$, MeI, THF, -78°C zu -16°C , 98 %; (e) TBAF, THF, 95 %.

Insgesamt zeigen diese Beispiele, dass der Aufbau einer *nicht*-terminalen Alkineinheit, wenn auch meist verlässlich ablaufend, mit beträchtlichem synthetischem Aufwand verbunden ist. Konsequenterweise wäre eine alternative, kürzere und günstige Methodik zum Aufbau von Alkinolen in wenigen Stufen sehr attraktiv.

3.1.4 Entwicklung der Dichlorolefinierung von Lactonen

Chapleurs Gruppe hatte im Rahmen ihrer Arbeiten zur Zuckerchemie eine effiziente Methode zur Synthese von Dichloralkenverbindungen ausgehend von Lactonen entwickelt (Schema 7).^[24] Der postulierte Mechanismus verläuft vermutlich analog einer Wittig-Reaktion.^[24-25]

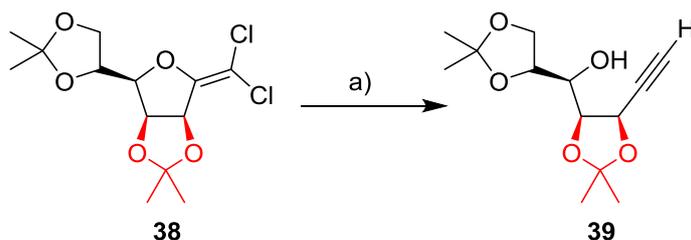


Schema 7 Dichlorolefinierung nach Chapleur.^[24]

(a) 4 Äquiv. PPh_3 , 24 Äquiv. CCl_4 , THF, Rückfluss, 90%.

Außer Acetatgruppen sind unter den in Schema 7 gezeigten Bedingungen interessanterweise sämtliche lineare Ester inert. Von Nachteil für die Anwendung in der Totalsynthese war die Inkompatibilität von silylgeschützten Alkoholen, da diese in das entsprechende Chlorid umgewandelt wurden.

Yadavs Gruppe veröffentlichte zwei Jahre später die Verwendung von Dichloralkenen zur Synthese terminaler Alkine (Schema 8).^[26] Dabei konnten viele der von Chapleur hergestellten Substrate, mittels eines Überschusses Lithium in siedendem Tetrahydrofuran, in die entsprechenden terminalen Alkine umgewandelt werden.

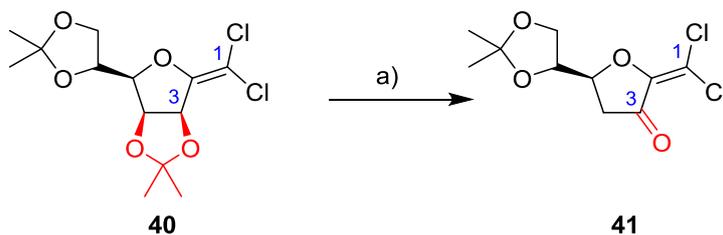


Schema 8 Herstellung terminaler Alkine nach Yadav.^[26]

(a) 6 Äquiv. Li, THF, Rückfluss, 30 min, 88%.

Chapleurs Gruppe untersuchte ebenfalls die Reaktivität der von ihnen synthetisierten Dichloralkene.^[27] Mit starken Basen wie *n*-Butyllithium wurde eine komplexe Produktmischung verschiedener Ketone erhalten. Durch gezielte Optimierung konnte mit LDA bei $-30\text{ }^\circ\text{C}$ die Bildung eines reinen Produkts erreicht werden. Deprotonierung des Acetals **40** (Schema 9) in Position C3 mit anschließender Abspaltung von Aceton ergab das

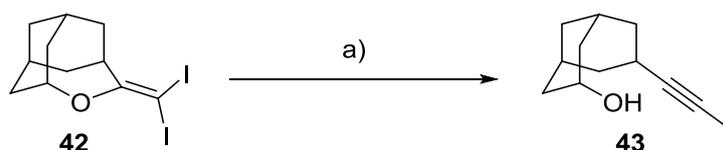
Keton **41** in 69% Ausbeute. Die hier vorgestellten Folgereaktionen des Dichloralkens bildeten die Grundlage für die in dieser Arbeit entwickelte alkylierende Eliminierung.



Schema 9 Synthese eines α -Keto-*gem*-dichloralkens.^[27] (a) LDA, THF, $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, 2 h, 69%.

3.1.5 Synthese eines internen Alkins aus einem Lacton

Die Umwandlung eines Lactons in ein *nicht*-terminales Alkin über ein Dihaloalken wurde bisher nur einmal veröffentlicht. Im Anschluss an diese Entdeckung wurden keine weiteren Studien berichtet. In ihren Arbeiten zur Reaktivität des Adamantans konnte die Gruppe um Gill Verbindung **42** aus 2-Methyladamantan-2-ol nach Reaktion mit $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ und Iod in siedendem Benzol synthetisieren.^[28] Dieses Diiodoalken **42** reagierte mit einem großen Überschuss Methylmagnesiumiodid zum internen Alkin **43**, das durch Umkristallisation in Reinform erhalten werden konnte.



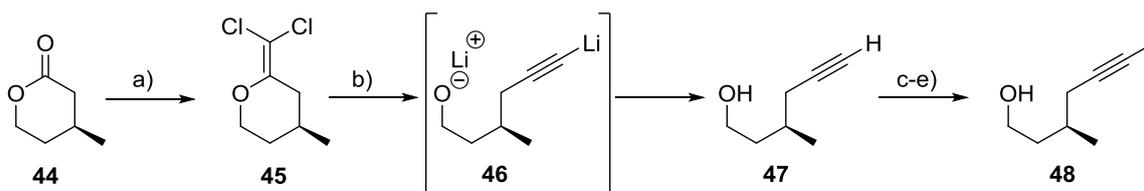
Schema 10 Einzige berichtete alkylierende Eliminierung eines *gem*-Dihaloalactonderivats.^[28] (a) 20 Äquiv. MeMgBr , Et_2O , RT, 14 h, 60%.

In ihrer Veröffentlichung postulieren die Autoren einen Mechanismus, der mit der Komplexbildung des Methylmagnesiumiodids am Sauerstoffatom beginnt und über eine cyclische Umlagerung zu Methyljodid und einem Iodalkin führt. Im Anschluss würde das Iodalkin von im Überschuss vorhandenem Methylmagnesiumiodid zu Produkt **43** alkyliert werden. Details zu weiteren mechanistischen Untersuchungen einer ähnlichen, in dieser Arbeit entwickelten, Reaktion werden in Kapitel 3.2.7 besprochen.

3.2 Die alkylierende Eliminierung

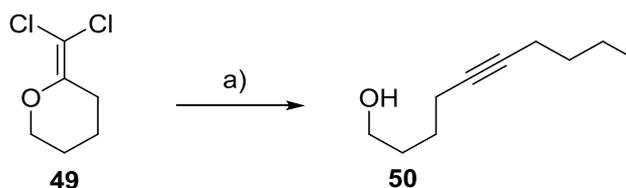
3.2.1 Entdeckung der Reaktion

Das interne Alkin **48** war ein essentielles Fragment sowohl in der Synthese von Tulearin C **4** (Abbildung 2) als auch bei der Herstellung von Muscenon **5** (Abbildung 2). Seine Synthese gelang in Anlehnung an literaturbekannte Reaktionen in akzeptabler Ausbeute (Schema 11).^[29] Dabei war die Umwandlung des *gem*-Dichloralkens **45** in das Alkin **48** allerdings mit den zwei Schutzgruppenoperationen behaftet. Theoretisch sollte das intermediär entstandene Lithiumdianion **46** aufgrund seiner höheren Nucleophilie mit Methyljodid selektiv zuerst am carbanionischen Terminus reagieren. Demzufolge sollte die monomethylierte Spezies **48** relativ einfach direkt aus dem Dianion **46** gebildet werden können.



Schema 11 Etablierte Synthese des internen Alkins **48**.^[29] (a) 4 Äquiv. PPh₃, 24 Äquiv. CCl₄, THF, Rückfluss, 4 h; (b) 5 Äquiv. Li, THF, Rückfluss, 2 h; (c) DHP, PPTS, CH₂Cl₂, 0 °C bis RT, 5 h, 52% (über drei Stufen); (d) *n*BuLi, THF, –50 °C bis RT, 1 h; MeI, –78 °C bis RT, 2 h, 99%; (e) PPTS, MeOH, RT, 16 h, 99%.

Allerdings führten sämtliche Versuche der direkten Methylierung nur zu Produktmischungen. Unter anderem wurden die eingesetzten Äquivalente Lithium variiert. Auch die Anwendung verschiedener Methylierungsreagenzien, wie Methyljodid, Methyltriflat oder Dimethylsulfat, ermöglichte keine selektive Produktbildung. Außerdem wurden unterschiedliche Lösungsmittel, Temperaturprofile und Aufarbeitungsmethoden ohne den gewünschten Erfolg getestet. Der Durchbruch gelang in einer Modellreaktion mit einer auf den ersten Blick überraschenden Transformation. Elementares Lithium wurde, zur exakteren Einstellung der Reaktionsstöchiometrie, durch eine *n*-Butyllithium Lösung ersetzt. Nach Versetzen mit Methyljodid und Erwärmen auf Raumtemperatur wurde nicht das erwartete methylverkappte Alkin **48** erhalten, sondern das mit einem *n*-Butylrest substituierte Alkin **50** (Schema 12).



Schema 12 Entdeckung der alkylierenden Eliminierung.

(a) *n*BuLi, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ zu RT; MeI, THF, $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ zu RT, 42%

(nicht optimiert).

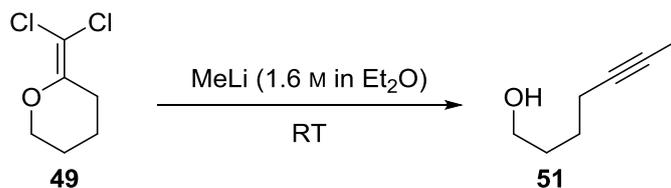
Das eingesetzte Methyljodid war an dieser Reaktion somit nicht beteiligt. Als Nebenprodukt trat noch der am Sauerstoff alkylierte Methylether auf. Weitere Untersuchungen zeigten, dass das Dichloralken **49** erst bei Temperaturen über $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit *n*-Butyllithium abreagierte.

3.2.2 Optimierung der Reaktionsbedingungen

Nachdem der Ersatz von *n*-Butyllithium durch Methyllithium problemlos möglich war, sollten zunächst die Reaktionsbedingungen optimiert werden (Tabelle 1). Ziel war es eine schnelle, verlässliche und saubere Reaktion zu gewährleisten. Als Methyllithium-Quelle diente während der Optimierung stets eine 1.6 M Lösung in Diethylether. Die Reaktion lief umso besser ab, je höher der Überschuss Methyllithium war; ab fünf Äquivalenten trat dann aber keine weitere Verbesserung der Ausbeute mehr ein. Bemerkenswert war die starke Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit vom Lösungsmittel. Wenn ausschließlich Diethylether vorhanden war, lief die alkylierende Eliminierung sehr langsam, aber mit hoher Ausbeute und praktisch ohne Nebenprodukte ab. Demgegenüber sorgte ein Gemisch aus Diethylether (aus der 1.6 M Lösung MeLi) und Tetrahydrofuran für eine vergleichsweise kurze Reaktionszeit von 2 h. Dabei entstanden aber auch einige Nebenprodukte und die Ausbeute sank auf 80% (Eintrag 6 in Tabelle 1).

Diese Beobachtung führte dazu, dass weitere Lösungsmittel und Lösungsmittelzusätze, die unter anderem die Aggregation von Methyllithium potenziell aufbrechen könnten, untersucht wurden.^[30] Wie der Eintrag 1 in Tabelle 2 zeigt, verlängerte ein unpolareres Lösungsmittelgemisch mit Hexan die Reaktionszeit und senkte die Ausbeuten. Zusätze wie DMPU oder NMP führten schon bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ zu stark exothermer Reaktion und vollständiger Zersetzung. Beim Reaktionsansatz spielte die Reihenfolge der Zugabe von Substrat und Reagenz keine Rolle.

Tabelle 1 Optimierung des Lösungsmittels und des benötigten Überschusses MeLi bei der alkylierenden Eliminierung.

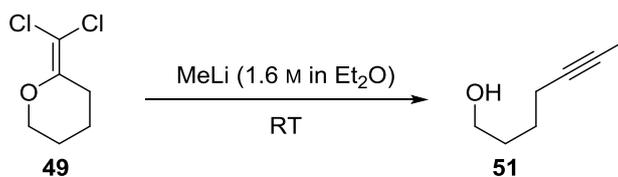


Eintrag ¹	Lösungs- mittel	Äquiv. MeLi	Reaktions- dauer	Ausbeute ²
1	Et ₂ O	1.1	3 d	15% ³
2	Et ₂ O	2.1	4 d	50% ³
3	Et ₂ O	5.0	2 d	90%
4	THF	1.1	1 d	- ⁴
5	THF	2.1	8 h	60%
6	THF	5.0	2 h	80%

¹ Das Dichloralken **49** wurde zum vorgelegten MeLi gegeben;

² Isolierte Ausbeute; ³ Reaktion gestoppt nachdem Startmaterial nicht mehr verbraucht wurde; ⁴ langsame Zersetzung des Startmaterials.

Tabelle 2 Untersuchung des Einflusses von unterschiedlichen Lösungsmitteln und Additiven.



Eintrag	Lösungs- mittel	Zusatz	Äquiv. MeLi	Reaktions- dauer	Ausbeute ¹
1	Hexan	-	5.0	4 d	71%
2	CH ₂ Cl ₂	-	5.0	< 5 min	Zersetzung ²
3	Et ₂ O	DMPU	5.0	< 5 min	Zersetzung ²
4	Et ₂ O	NMP	5.0	< 5 min	Zersetzung ²
5	THF	-	5.0 ³	2 h	76%
6	Et ₂ O	-	5.0 ³	2 d	90%

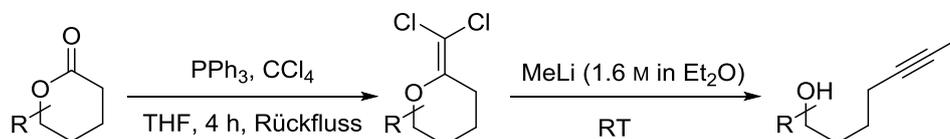
¹ Isolierte Ausbeute; ² Zersetzung tritt bereits bei -78 °C ein; ³ zügige Zugabe von MeLi zum vorgelegtem Dichloralken **49**.

Mit diesen Ergebnissen wurde die Optimierung vorerst abgeschlossen. Als optimale Reaktionsbedingungen wurden fünf Äquivalente Methyllithium bei Raumtemperatur in Diethylether (bevorzugt für hohe Ausbeuten) oder Tetrahydrofuran (bevorzugt für eine schnelle Reaktion) als Lösungsmittel gewählt. In den nächsten Kapiteln wird die Anwendbarkeit dieser Reaktion auf unterschiedliche Ringgrößen, Substitutionsmuster und in Anwesenheit verschiedener funktioneller Gruppen untersucht.

3.2.3 Synthese von Alkinolen aus Lactonen

In einer ersten Testreihe wurden β - und δ -Methyl- δ -Valerolactone untersucht. Dabei zeigte sich, dass die Methylgruppe weder bei der Dichlorolefinierung noch bei der alkylierenden Eliminierung einen signifikanten Einfluss auf die Ausbeuten hat. Allerdings dauerte die alkylierende Eliminierung des Methylvalerolactons **54** (Eintrag 5 und 6) etwa doppelt so lange wie bei den anderen Valerolactonderivaten. Das Rohprodukt der Reaktion in Tetrahydrofuran war laut GC/MS sehr sauber.

Tabelle 3 Alkylsynthese ausgehend von δ -Valerolactonderivaten.



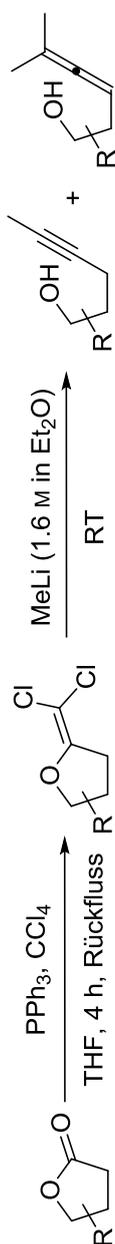
Eintrag	Substrat	Dichlorolefinierung		Alkylierende Eliminierung			
		Ausbeute ¹	<i>gem</i> -Dichloralken	Lösungsmittel	Reaktionsdauer	Ausbeute ¹	Alkin
1		93%		Et ₂ O	2 d	90%	
2	52			THF	2 h		
3		92%		Et ₂ O	2 d	90%	
4	44			THF	2 h		
5		95%		Et ₂ O	3 d	89%	
6	53			THF	4 h		

¹ Isolierte Ausbeute.

Im Anschluss wurde die Reaktionssequenz an γ -Lactonen untersucht. In Eintrag 1 und 2 aus Tabelle 4 fällt erneut die bemerkenswerte Lösungsmittelabhängigkeit der Reaktion auf. So entstand in Diethylether in langsamer Reaktion das erwartete Alkin **58**; allerdings betrug die Ausbeute dieser Reaktion lediglich 60% und als Nebenprodukt konnte das Allen **59** isoliert werden. Bei Verwendung von Tetrahydrofuran war die alkylierende Eliminierung schon nach 2 h abgeschlossen, allerdings trat jetzt das Allen **59** als Hauptprodukt auf und konnte in 58% Ausbeute isoliert werden. Das Alkin **58** wurde als Nebenprodukt in 25% Ausbeute gewonnen werden. Mögliche Gründe für diese veränderte Reaktivität werden in Kapitel 3.2.6 diskutiert.

Die Dichlorolefinierung des Bicyclus **60** (Tabelle 4, Eintrag 3 und 4) verlief nahezu quantitativ. Allerdings war das Dichloralken **61** nach Zugabe von Methyllithium in Diethylether inert und selbst nach Rühren über mehrere Tage wurde ausschließlich Startmaterial zurückgewonnen. Durch Verwendung von Tetrahydrofuran konnte das entsprechende Allen **63** in guten Ausbeuten isoliert werden. In der Reaktionsmischung ließ sich das gewünschte Alkin **62** nur in geringen Spuren per GC/MS nachweisen. Wenn das Substrat einen geschützten, primären Alkohol enthielt (Tabelle 4, Eintrag 5-10), war die Ausbeute sehr gering. Nur für das MOM-geschützte Dichloralken **65** konnte das entsprechende Allen **67** in einer moderaten Ausbeute von 55% isoliert werde. Die Benzylschutzgruppe des Lactonderivats **73** (Eintrag 9-10) wurde unter den Reaktionsbedingungen langsam abgespalten und im Anschluss zersetzte sich der freie Alkohol.

Diese nicht zufriedenstellenden Ergebnisse, speziell für die geschützten Hydroxybutyrolactone, waren ein Auslöser zur Entwicklung einer katalysierten Variante, die in Kapitel 3.3 besprochen wird.

Tabelle 4 Übersicht der Alkin- bzw. Allensynthese ausgehend von γ -Butyrolactonderivaten.

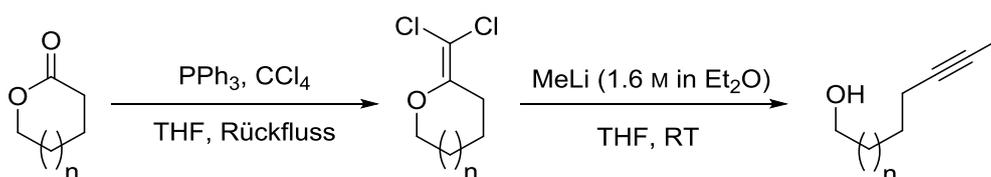
Eintrag	Dichlormethenylierung			Alkylierende Eliminierung					
	Substrat	Ausbeute ¹	gem-Dichloralken	Lösungsmittel	Reaktionsdauer	Alkin	Ausbeute ¹ Alkin	Allen	Ausbeute ¹ Allen
1		91%		Et ₂ O	3 d		60%		10%
2				THF	2 h		25%		58%
3		95%		Et ₂ O	> 2 d		k. R. ²		k. R.
4				THF	1 h		Spuren		84%
5		75%		Et ₂ O	> 2 d		k. R.		k. R.
6				THF	2 h		18% ³		55% ³
7		62%		Et ₂ O	2 d		7%		Spuren
8				THF	2 h		16% ³		25% ³
9		88%		Et ₂ O	> 2 d		Zers. ⁴		Zers. ⁴
10				THF	3 h		10% ⁵		30% ⁵

¹ Isolierte Ausbeute; ² keine Reaktion; ³ Bestimmt per ¹H NMR; ⁴ Langsame Zersetzung des Dichloralkens; ⁵ Hauptprodukt BnOH.

Auch mittelgroße und große Ringe konnten mit der alkylierenden Eliminierung erfolgreich in interne Alkine überführt werden. Die Dichlorolefinierung großer Ringe verläuft allerdings

sehr langsam. Aufgrund parallel stattfindender Zersetzung des Dichloralkens unter den Reaktionsbedingungen konnte das gewünschte Produkt nur in geringen Ausbeuten isoliert werden. Diese geringe Reaktivität entsprach gleichwohl der Erwartung, da Chapleur schon zuvor berichtete,^[24] dass lineare Ester unter den Reaktionsbedingungen der Dichlorolefinierung inert sind und sich die Eigenschaften der Lactone mit zunehmender Ringgröße diesen annähern sollten.

Tabelle 5 Alkinolsynthesen für mittlere und große Ringe.



Eintrag	Substrat	Dichlorolefinierung			Alkylierende Eliminierung		
		Reaktionsdauer	Ausbeute ¹	gem-Dichloralken	Reaktionsdauer	Ausbeute ¹	Alkin
1	n = 2 76	2 h	92%	77	1 h	88%	78
2	n = 3 79	3 h	92%	80	4 h	84%	81
3	n = 7 82	2 d ²	10%	83	1 h	82%	84
4	n = 11 85	2 d ²	30%	86	4 h	80%	87

¹ Isolierte Ausbeute; ² Sehr reaktionsträge; mehrfache Zugabe weiterer Äquivalente CCl₄ und PPh₃; Abbruch der Reaktion nach zwei Tagen.

Mit den in Tabelle 5 aufgelisteten Substraten (mittlere und große Lactone) verlief die alkylierende Eliminierung durchweg wesentlich besser in Tetrahydrofuran als in Diethylether. In diesem Lösungsmittel ist die Reaktionsgeschwindigkeit meist so langsam, dass sich im Verlauf der Reaktion das Startmaterial zersetzt. Versuche die Reaktionsgeschwindigkeit durch den Einsatz eines größeren Überschusses Methylithium zu beschleunigen, konnten diese Reaktionsträgheit nicht kompensieren.

3.2.4 Anwendungsbreite der Dichlorolefinierung

Aufgrund der in den vorangegangenen Kapiteln gezeigten erfolgreichen Beispiele wurden die Grenzen der Dichlorolefinierung und mögliche alternative Reagenzien detaillierter untersucht. Chapleur hatte bereits berichtet, dass eine Acetatgruppe analog zu den Lactonen reagierte, aber sämtliche anderen acyclischen Ester unter den Reaktionsbedingungen inert waren.^[24] Große Ringe sind, wie erwartet und im letzten Abschnitt gezeigt, sehr reaktionsträge. Das sterisch durch benachbarte *gem*-Dimethylgruppen stark gehinderte Lacton **90** sowie das Amid **91** waren inert. β -Lacton **92** führte zu Zersetzung und Polymerisation.

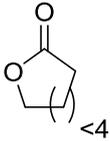
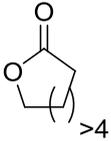
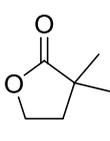
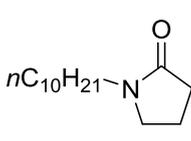
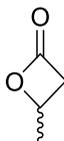
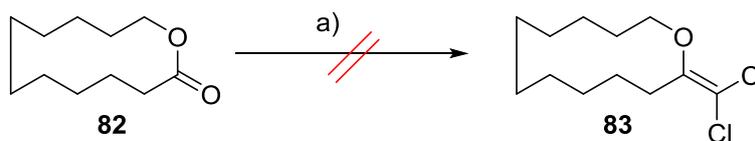
Dichlorolefinierung				
Möglich	Reaktionsträge	Inert	Zersetzung	
 88	 89	 90	 91	 92

Abbildung 7 Anwendungsbreite der Dichlorolefinierung unter den von Chapleur optimierten Bedingungen: 4 Äquiv. PPh_3 , 24 Äquiv. CCl_4 , THF, Rückfluss.

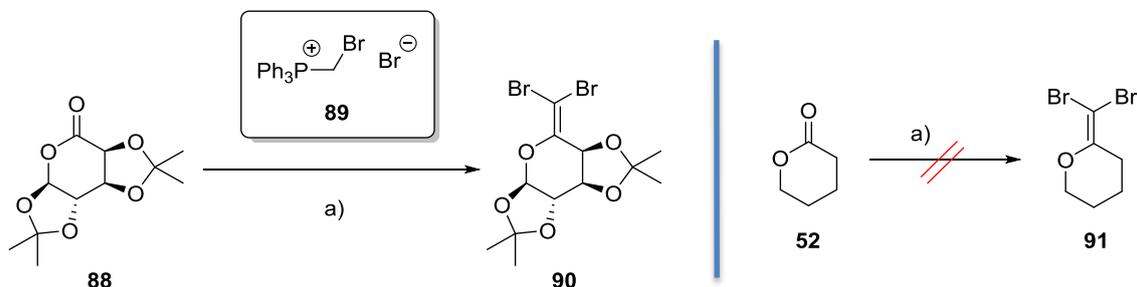
Sämtliche Versuche, unreaktive Substrate dennoch zur Reaktion zu bringen, schlugen fehl. So wurde Tetrahydrofuran durch Dioxan oder Dimethoxyethan ersetzt, um höhere Reaktionstemperaturen zu erreichen. Diese führten allerdings für das Macrolacton **85** (Tabelle 5) zu einer noch geringeren Ausbeute, vermutlich aufgrund der Instabilität des Produktes. Das Lactam **91** war selbst unter diesen forcierten Bedingungen inert. Der Versuch, durch Ersatz von Triphenylphosphin und Kohlenstofftetrachlorid mit Diethyl(trichloromethyl)phosphonat^[31] eine höhere Aktivität zu erzielen, schlug ebenfalls fehl (siehe Schema 13). Das Lacton **82** war in dieser der Horner-Wadsworth-Emmons Reaktion ähnlichen Reaktion komplett unreaktiv.^[31]



Schema 13 Versuch einer alternativen Dichlorolefinierung.^[31]

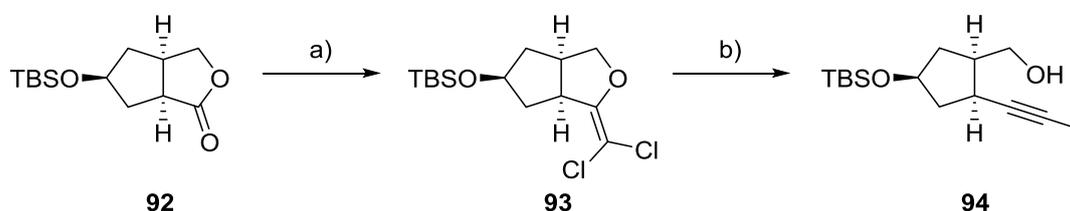
(a) 2 Äquiv. LiCl , 2 Äquiv. $n\text{BuLi}$ (1.6 M in Hexan), 2.2 Äquiv. $\text{Cl}_3\text{CP(O)(OEt)}_2$, THF, -78°C zu RT und dann Rückfluss.

Auch eine von Chapleur für γ -Butyrolactone und zwei δ -Valerolactone beschriebene Synthese von Dibromalkenen^[32] führte, angewendet auf das Lacton **52**, nicht zum Erfolg (Schema 14).



Schema 14 Dibrommethenylierung nach Chapleur.^[32] (a) 4 Äquiv. **89**, *t*BuOK, Rückfluss, THF, 1 h, 60%.

Chapleurs Untersuchungen hatten zusätzlich gezeigt, dass primäre geschützte Alkohole mit Triphenylphosphin/Kohlenstofftetrachlorid in das entsprechende Alkylchlorid umgewandelt wurden.^[24] Allerdings konnte in einem, parallel zu dieser Arbeit verlaufenden, Totalsyntheseprojekt im Arbeitskreis Fürstner von Dr. Fuchs^[33] demonstriert werden, dass sekundäre OTBS-Gruppen sowohl in der Dichlorolefinierung als auch der alkylierenden Eliminierung stabil sind (Schema 15).



Schema 15 Erfolgreiche Dichlorolefinierung und alkylierende Eliminierung eines sekundären TBS-geschützten Alkohols.^[33] (a) PPh_3 , CCl_4 , THF, Rückfluss, 6.5 h; (b) MeLi, 43 Mol% 1,2-Diaminobenzol, 8 Mol% $\text{Fe}(\text{acac})_3$, Et_2O , Raumtemperatur, 1 h, 53% (über zwei Stufen).

Insgesamt zeigte sich, dass in der Dichlorolefinierung funktionelle Gruppen, wie Ester, Ether, MOM- und Benzylgruppen, toleriert werden. Auch sekundäre Silylschutzgruppen sind mit den Reaktionsbedingungen kompatibel. Allerdings besteht noch großes Optimierungspotential für große Ringe, sterisch gehinderte Substrate oder resonanzstabilisierte Carbonylverbindungen.

3.2.5 Anwendungsbreite der alkylierenden Eliminierung

Der *tert*-Butylester **95** (Abbildung 8) führte, trotz erfolgreicher und selektiver Dichlorolefinierung, in der alkylierenden Eliminierung zu Produktgemischen, in dem unter anderem in geringen Anteilen sowohl das interne Alkin mit noch intaktem *tert*-Butylester (<10%), als auch der entsprechende doppelt alkylierte tertiäre Alkohol vorhanden waren. Auch die Verwendung von mehr oder weniger Äquivalenten Methyllithium, beziehungsweise der Wechsel von Diethylether zu Tetrahydrofuran konnten keine Erhöhung des Alkinanteils herbeiführen.

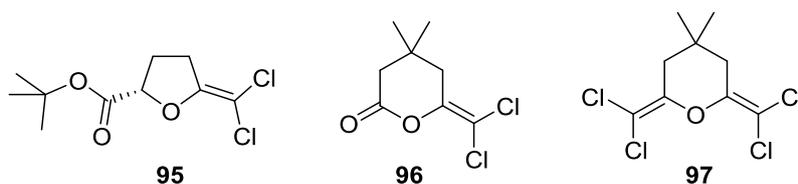


Abbildung 8 Substrate für alkylierende Eliminierung, die zu komplexen Produktmischungen führen mit geringen Anteilen des gewünschten Produkts (<10%).

Die Dichlorolefinierung des 3,3-Dimethylglutarsäureanhydrids führte zu einer Mischung aus Startmaterial, monodichlormethenyliertem Produkt **96** und bisdichlormethenyliertem Produkt **97**. Die drei Produkte konnten jedoch per Säulenchromatographie getrennt werden. Allerdings führte auch die alkylierende Eliminierung der Dichloralkene **96** und **97** unter verschiedenen Reaktionsbedingungen zu Produktmischungen. Aufgrund der strukturellen Vielfalt und der Voruntersuchungen von Chapleur^[34] wurden auch einige Zuckerderivate und verwandte Moleküle untersucht. Sämtliche in Abbildung 9 gezeigten Substrate führten bei Zugabe von Methyllithium zur Zersetzung des Startmaterials.

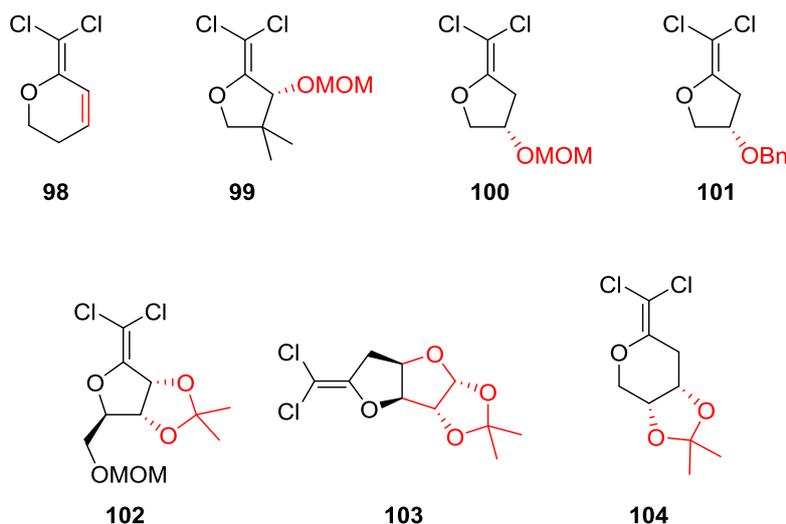
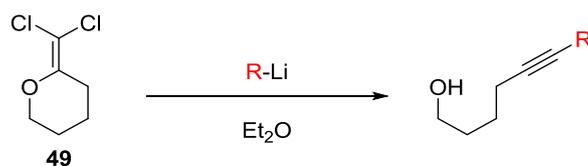


Abbildung 9 α - oder β -Sauerstoff-substituierte Substrate und die α,β -ungesättigte Verbindung führten zur Zersetzung bei Zugabe von MeLi.

Die α,β -ungesättigte Verbindung **98** war unter den Reaktionsbedingungen instabil. Die anderen Substrate waren mutmaßlich aufgrund der Sauerstoffsubstitution in α - oder β -Position ungeeignet. Methyllithium kann neben dem gewünschten Chlor-Lithium Austausch auch in α - oder β -Position des Substrats deprotonieren. Folgereaktionen führten dann zu komplexen Produktgemischen oder Zersetzung. Die kompetitive Deprotonierung in α - oder β -Position trat auch in unsubstituierten γ -Butyrolactonderivaten auf, wo die entsprechenden Allene nach Ringöffnung mit teilweise akzeptabler Ausbeute isoliert wurden (siehe Kapitel 3.2.3 und Kapitel 3.2.6). Chapleurs Gruppe konnte nach Optimierung der Base und Reaktionsbedingungen diese Eliminierung sogar synthetisch nutzen (siehe Kapitel 3.1.4).^[27]

Die Eignung von unterschiedlichen Organometallverbindungen ist exemplarisch für das δ -Valerolacton **49** in Tabelle 6 beschrieben. Gebräuchliche kommerzielle Alkylolithium Reagenzien reagierten exzellent zu den entsprechenden 1,4-Alkinolen. Während Methyllithium und *n*-Butyllithium vergleichbare Reaktivität besitzen, führen *sec*-Butyllithium und *tert*-Butyllithium bei Raumtemperatur zu teilweiser Zersetzung und niedrigen Ausbeuten. Bemerkenswerterweise reagierten diese aber bereits bei -78 °C sauber mit dem Dichloralken **49** in 1 h zum gewünschten Alkinol ab. Phenyllithium reagierte demgegenüber bei -78 °C innerhalb weniger Minuten zu Biphenyl. Dabei zersetzte sich das Dichloralken **49**, sodass es nicht möglich war, ein arylverkapptes Alkin über diese Route aufzubauen.

Tabelle 6 Reaktion von *gem*-Dichloralken **49** mit kommerziellen Organolithiumverbindungen.

Eintrag	Reagenz	Temperatur	Reaktionsdauer	Produkt	Ausbeute ¹
1	MeLi (1.8 M in Et ₂ O)	Raumtemp.	2 d	51	93%
2	<i>n</i> BuLi (1.6 M in Hexan)	Raumtemp.	4 h	50	76%
3	<i>s</i> BuLi (1.4 M in Cyclohexan)	-78 °C	1 h	106	84%
4	<i>t</i> BuLi (1.7 M in Pentan)	-78 °C	1 h	107	82%
5	PhLi (1.8 M in <i>n</i> Bu ₂ O)	-78 °C	<5 min	-	- ²

¹ Isolierte Ausbeute; ² PhLi reagiert unter den Reaktionsbedingungen sofort zu Biphenyl ab.

Mit Grignard-Verbindungen und Dialkylzink-Verbindungen reagierte das Dichloralken **49** selbst bei erhöhter Temperatur (bis zu siedendem Tetrahydrofuran, Abbildung 10) nicht. Auch durch Zusatz externer Lewisäuren, wie dem Bortrifluorid-Diethylether-Komplex, oder katalytischer Mengen *tert*-Butyllithium konnte Methylmagnesiumbromid nicht zur Reaktion gebracht werden. Ebenso hatte der Zusatz der in Kapitel 3.3 vorgestellten Katalysatoren keine Auswirkung.

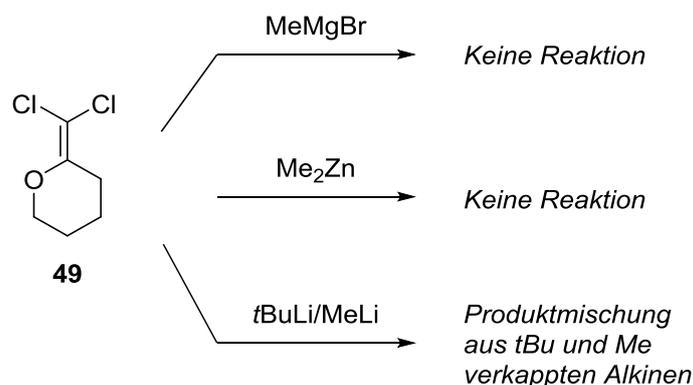
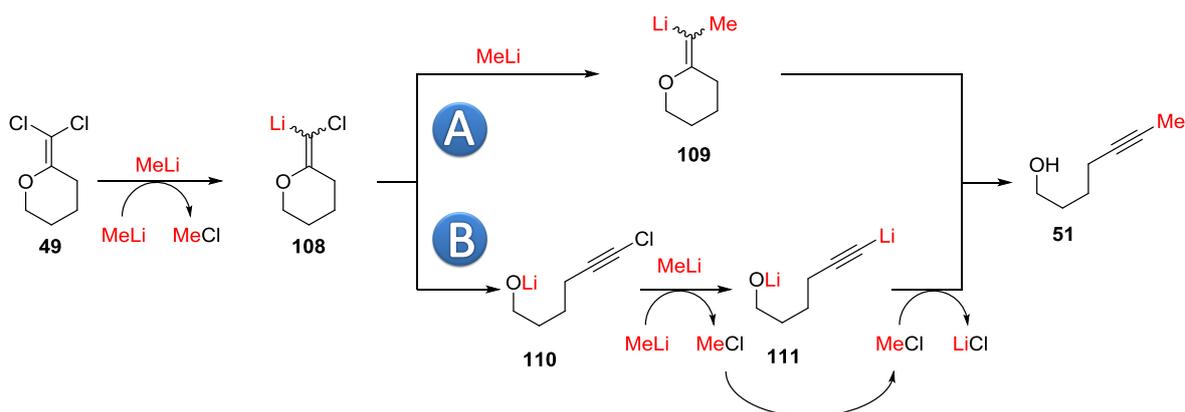


Abbildung 10 Untersuchung weiterer Methylierungsreagenzien.

Da, wie in Tabelle 6 gezeigt, *tert*-Butyllithium bereits bei wesentlich geringeren Temperaturen reagierte, wurde mit einer Mischung aus *tert*-Butyllithium und Methyllithium getestet, ob so die Reaktionstemperatur gesenkt werden könnte. Vollständiger Umsatz wurde aber erst bei Raumtemperatur erreicht und eine Mischung der *tert*-butyl- und methylverkapten Alkine erhalten.

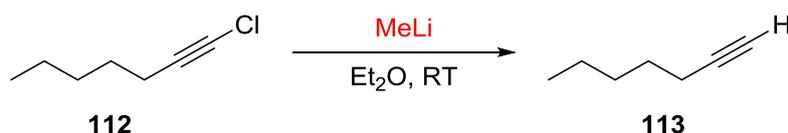
3.2.6 Mechanistische Überlegungen zur alkylierenden Eliminierung

Grundsätzlich können zwei Mechanismen der alkylierenden Eliminierung in Betracht gezogen werden (Schema 16). Mechanismus A wird durch einen Chlor-Lithium Austausch initiiert. Das Carbenoid **108** ist vermutlich elektrophil^[35] und fängt schnell ein weiteres Äquivalent Methylolithium unter Bildung des Intermediats **109** ab, das zum methylverkappten Alkin **51** zerfällt. Ein alternativer Mechanismus könnte von dem gleichen Initiationsschritt ausgehen, wobei das Carbenoid **108** sich schnell zum linearen Chloralkin **110** öffnet. Nach einem weiteren Chlor-Lithium Austausch am Alkin zum Dianion **111** reagiert dieses mit einem der zwei intermediär entstandenen Äquivalente Methylchlorid zum internen Alkin **51**. Trotz des Siedepunkts von Methylchlorid von nur $-24\text{ }^{\circ}\text{C}$ sollte es bei tiefer Temperatur in Lösung in ausreichender Menge gelöst sein.



Schema 16 Zwei mögliche Reaktionswege zur Bildung des Alkins **51** aus dem Dichloralken **49**.

Bei keiner der alkylierenden Eliminierungen konnten Intermediate per GC/MS, HPLC oder NMR beobachtet werden. Um die Plausibilität des möglichen Mechanismus zu prüfen, wurde daher das in Schema 17 gezeigte Kontrollexperiment durchgeführt.

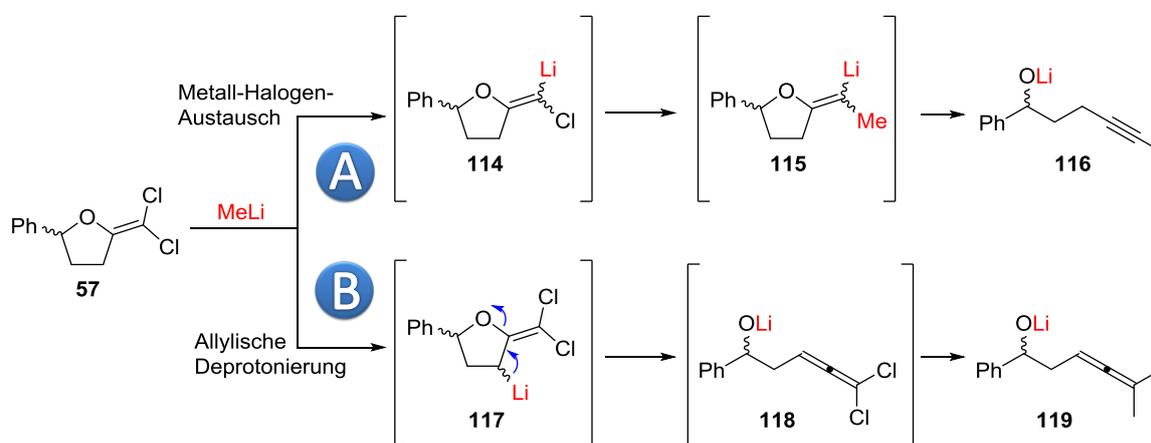


Schema 17 Kontrollexperiment, das den Reaktionsmechanismus B (Schema 16) via einem Chloralkin **110**^[36] unwahrscheinlich macht.

Das Chloralkin **112** reagierte in Gegenwart eines Überschusses Methylolithium lediglich zum terminalen Alkin. Daraus folgt, dass zwar ein Chlor-Lithium Austausch stattfand, aber das

sp-Carbanion bei der Aufarbeitung mit Wasser abgefangen wurde. Damit ist der in Schema 16 gezeigte Mechanismus B wenig plausibel. Der wahrscheinlichere Reaktionspfad A widerspricht allerdings dem vom Gill publizierten Mechanismus für die Reaktion von Diiodalkenen mit Methylmagnesiumiodid,^[28] der ohne experimentelle Evidenz postuliert wurde.

In γ -Butyrolactonderivaten ist ein weiterer Reaktionsweg kompetitiv, der zur Allenbildung führt (Schema 18, B). Die Geschwindigkeit der allylischen Deprotonierung könnte die Geschwindigkeit des Metall-Halogen Austausches (Reaktionsweg A) übertreffen. Chapleur hat solche allylischen Deprotonierungen ohne anschließende Alkylierung mit LDA synthetisch genutzt (siehe Schema 9).



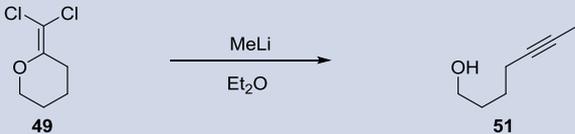
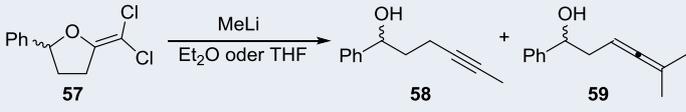
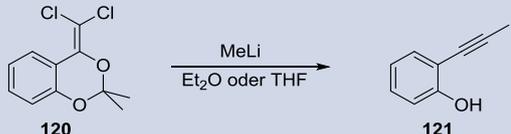
Schema 18 Mögliche mechanistische Erklärung für das gegensätzliche Verhalten von γ -Butyrolactonderivaten in Diethylether (überwiegend Weg A) und Tetrahydrofuran (überwiegend Weg B).

Der dominierende Reaktionsweg hängt sowohl vom Lösungsmittel (für Beispiel **57**) als auch vom Substrat ab (Tabelle 4). Die allylische Deprotonierung wurde hauptsächlich in Fünfringderivaten beobachtet. Mit diesen Experimenten konnten erste Hinweise auf einen möglichen Mechanismus gewonnen werden.

3.3 Katalysierte Variante der alkylierenden Eliminierung

Mit der in Kapitel 3.2 gezeigten Methodik konnte eine völlig neue Reaktivität erreicht werden. Trotz guter Erfolge für unterschiedliche Ringgrößen und Alkylierungsreagenzien traten beim Testen der Reaktionsbreite doch einige Herausforderungen auf (siehe Tabelle 7). Um diese Defizite zu bewältigen, sollte eine katalysierte Variante der alkylierenden Eliminierung entwickelt werden.

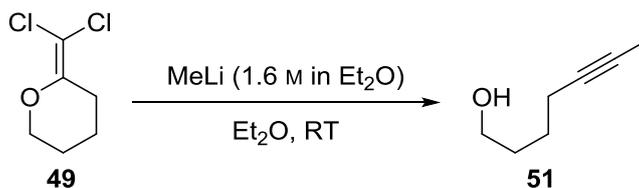
Tabelle 7 Optimierungspotential der alkylierenden Eliminierung: Reaktionszeit, Selektivität und Ausbeute.

Eintrag	Reaktion	Problem
1	 <p>Reaction 1: A 6-membered lactone with a dichloromethyl group at the 2-position reacts with MeLi in Et₂O to form a 6-membered lactone with a terminal alkyne and a hydroxyl group at the 2-position (51).</p>	Lange Reaktionsdauer (2 Tage)
2	 <p>Reaction 2: A 5-membered lactone with a dichloromethyl group and a phenyl group at the 2-position reacts with MeLi in Et₂O oder THF to form a mixture of two products: a terminal alkyne (58) and an allene (59).</p>	Produktmischungen aus Alkinen und Allenen
3	 <p>Reaction 3: A bicyclic lactone with a dichloromethyl group reacts with MeLi in Et₂O oder THF to form a bicyclic lactone with a terminal alkyne and a hydroxyl group (121).</p>	Niedrige Ausbeuten (<20%)

3.3.1 Untersuchung von Metallkatalysatoren für δ -Valerolactonderivate

Zuerst wurde der Einfluss unterschiedlicher Metallsalze auf die Reaktion untersucht. Bemerkenswert war, dass die meisten Übergangsmetalle sowie viele Hauptgruppenmetalle die Reaktion beschleunigen. Dabei war das Metallkation entscheidend; das Anion des Salzes hatte nur sehr geringen Einfluss auf Reaktionsgeschwindigkeit und –ausbeute. Aus diesem Grund sind in Tabelle 8 meist die Acetylaceton-Salze aufgeführt, da sie weder hygroskopisch noch luftempfindlich sind. Eine detaillierte Auflistung aller für das Dichloralken **49** getesteten Metallsalze befindet sich im Anhang.

Tabelle 8 Ausgewähltes Studien von verschiedenen Metallsalzen als potenziellen Katalysatorsystem.



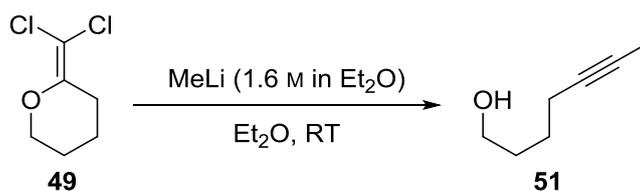
Eintrag	Katalysator ¹	Reaktionsdauer	Ausbeute ²
1	-	48 h	93% ³
2	(unter Rückfluss)	8 h	n.b. ⁴
3	CeCl ₃ ·THF	20 h	88%
4	Co(acac) ₂	4 h	30%
5	Cr(acac) ₂	18 h	83%
6	Cu(acac) ₂	4 h	89% ³
7	Fe(acac) ₃	1 h	25% ³
8	Mn(acac) ₂	48 h	73%
9	Ni(acac) ₂	2 h	n.b. ⁴
10	Pb(acac) ₂	24 h	64%
11	Pt(acac) ₂	24 h	80%

¹ 10 Mol% Katalysatorbeladung, ² Ausbeute mit GC/MS und Biphenyl als internem Standard bestimmt, ³ isolierte Ausbeute ⁴ nicht bestimmt.

Ni(acac)₂ sorgte für ein so komplexes Produktgemisch (Eintrag 9), dass trotz internem Standard keine Ausbeute per GC/MS bestimmt werden konnte. Mit Fe(acac)₃ konnte der schnellste Umsatz erreicht werden, bei allerdings wesentlich geringerer isolierter Ausbeute von nur 25%. Zu beachten war außerdem, dass das Produkt **51** sich bei längerem Rühren mit MeLi und Fe(acac)₃ oder Co(acac)₂ langsam zersetzte und deshalb die Reaktion direkt nach Erreichen des vollständigen Umsatzes gestoppt werden musste. Demgegenüber war das Produkt auch bei längerem Rühren mit 10 Mol% Cu(acac)₂ unter den Reaktionsbedingungen stabil. Mit diesem Katalysator konnte außerdem die Reaktionszeit von 48 h auf 4 h gesenkt werden und die erreichte Ausbeute war mit 89% fast identisch zu jener der unkatalysierten Reaktion.

Da $\text{Fe}(\text{acac})_3$ für den schnellsten Umsatz und $\text{Cu}(\text{acac})_2$ für die höchste Ausbeute sorgte, wurden die Reaktionsbedingungen mit diesen beiden Katalysatoren eingehend optimiert. Das primäre Ziel in der $\text{Fe}(\text{acac})_3$ -katalysierten Variante war es, die Nebenreaktionen zu unterdrücken und so die Ausbeute zu erhöhen. Der Zusatz einer zum $\text{Fe}(\text{acac})_3$ äquimolaren Menge eines primärenamins hatte kaum Einfluss auf die Reaktion. Allerdings konnte mit Tetramethylethyldiamin oder 2,2'-Bipyridin die Ausbeute leicht erhöht werden (Tabelle 9). Ethyldiamin senkte hingegen die Reaktivität und erhöhte die Reaktionsdauer auf 8 h. Das beste Ergebnis wurde mit 10 Mol% $\text{Fe}(\text{acac})_3$ und 50 Mol% 1,2-Diaminobenzol erzielt, wobei eine Ausbeute von 70% bei einer Reaktionsdauer von nur 2 h erreicht wurde. Eine Senkung der Katalysatorbeladung und/oder des Aminzusatzes führte zu reduzierten Ausbeuten (Tabelle 9, Eintrag 5). Im Fall der $\text{Cu}(\text{acac})_2$ -katalysierten Reaktion führte eine Senkung der Katalysatorbeladung auf 5 Mol% ebenso zu niedrigeren Ausbeuten und signifikant längeren Reaktionszeiten. Allerdings konnte im Fall der $\text{Cu}(\text{acac})_2$ -Katalyse der Einsatz von Methyllithium erfolgreich auf 3 Äquivalente gesenkt werden. Trotz der leicht reduzierten Ausbeute, stellte die Verwendung von 3 Äquivalenten Methyllithium in Diethylether mit 10 Mol% $\text{Cu}(\text{acac})_2$ die derzeit optimalen Reaktionsbedingungen für δ -Valerolactonderivate dar.

Tabelle 9 Optimierung der Eisen- und Kupfer-katalysierten alkylierenden Eliminierung im Sechsring.



Eintrag	Katalysator	Katalysator-beladung	Zusatz	Äquiv. des Zusatzes	Reaktions-dauer	Ausbeute ¹
1	Fe(acac) ₃	10 Mol%	TMEDA	12 Mol%	1 h	31%
2	Fe(acac) ₃	10 Mol%	2,2'-Bipyridin	12 Mol%	1 h	35%
3	Fe(acac) ₃	10 Mol%	Ethylendiamin	12 Mol%	8 h	24%
4	Fe(acac) ₃	10 Mol%	1,2-Diaminobenzol	50 Mol%	2 h	70%
5	Fe(acac) ₃	5 Mol%	1,2-Diaminobenzol	25 Mol%	2 h	65%
6	Cu(acac) ₂	5 Mol%	-	-	18 h	78%
7	Cu(acac) ₂	2 Mol%	-	-	18 h	66%
8 ²	Cu(acac) ₂	10 Mol%	-	-	3 h	87%
9 ³	Cu(acac) ₂	10 Mol%	-	-	4 h	88% (89% ⁴)

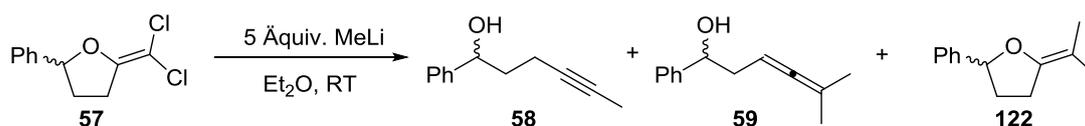
¹ Ausbeute mit GC/MS und Biphenyl als internem Standard bestimmt, ² 4 Äquivalente MeLi;

³ 5 Äquivalente MeLi; ⁴ isolierte Ausbeute.

3.3.2 Untersuchung von Metallkatalysatoren für γ -Butyrolactonderivate

Analog zum δ -Valerolactonderivat **49** wurde die katalysierte, alkylierende Eliminierung auch für das γ -Butyrolactonderivat **57** untersucht. Da Cu(acac)₂ zwar die Selektivität und Ausbeute erhöhte, die Reaktionszeit aber mit 20 h nicht zufriedenstellend war, wurden weitere Metallsalze getestet (siehe Tabelle 10). Fe(acac)₃ beschleunigte zwar die Reaktion signifikant, aber mit Alkin **58** und *gem*-Dimethylalken **122** wurde erneut ein Produktgemisch erhalten. Schlüssel zum Erfolg war schließlich die Verwendung eines Zusatzes 1,2-Diaminobenzol im fünffachen Überschuss zum Fe(acac)₃. Mit diesem System konnte die Katalysatorbeladung auf 5 Mol% gedrückt und eine exzellente Selektivität erzielt werden. Das gewünschte Alkin **58** wurde nach nur 2 h in einer Ausbeute von 85% isoliert. Allerdings muss diese Reaktion beim Erreichen vollen Umsatzes sofort aufgearbeitet werden, da sich sonst das Alkin langsam zersetzt.

Tabelle 10 Ausgewählte Optimierungsstudien der Selektivität der Katalyse für Fünfringe.



Eintrag	Katalysator	Katalysator-beladung	Reaktions-dauer	GC/MS Verhältnis ¹			Isolierte Ausbeute		
				58	59	122	58	59	122
1	-	-	72 h	65	11	<5	60%	10%	n.b. ²
2 ³	-	-	3 h	26	63	<5	25%	58%	n.b.
3	Co(acac) ₂	10 Mol%	20 h	komplexe Produktmischung			komplexe Produktmischung		
4	Cu(acac) ₂	2 Mol%	30 h	67	7	<5	n.b.	n.b.	n.b.
5	Cu(acac) ₂	10 Mol%	20 h	85	5	<5	58%	n.b.	n.b.
6	Fe(acac) ₃	10 Mol%	2 h	40	<5	50	35%	n.b.	46%
7	Fe(acac) ₃ ⁴	5 Mol%	2 h	87	<5	<5	85%	n.b.	n.b.
8	Fe(acac) ₃ ⁵	10 Mol%	2 h	82	<5	<5	73%	n.b.	n.b.
9	FeCl ₂ ⁶	10 Mol%	4 h	26	<5	65	33%	n.b.	48%
10	FeCl ₂ ⁷	10 Mol%	4 h	25	<5	67	32%	n.b.	46%
11	NiCl ₂ (dppp)	10 Mol%	8 h	komplexe Produktmischung			komplexe Produktmischung		
12	Ni(PPh ₃) ₄	10 Mol%	8 h	komplexe Produktmischung			komplexe Produktmischung		

¹ Nicht standardisiertes GC/MS Verhältnis, ² nicht bestimmt, ³ THF als Lösungsmittel, ⁴ mit Zusatz von 25 Mol% 1,2-Diaminobenzol; ⁵ mit Zusatz von 50 Mol% 1,2-Diaminobenzol; ⁶ Reinheit 98%; ⁷ Reinheit 99.99%.

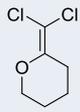
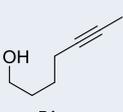
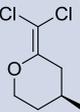
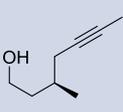
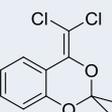
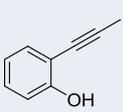
Zur Verifizierung, dass Eisen das katalytisch aktive Element ist und nicht etwa eine Verunreinigung im Metallsalz, wurde in einem separaten Versuch unter FeCl₂-Katalyse ermittelt, dass sich das Reaktionsergebnis bei Verwendung von 98% und 99.99% reinem Eisen nicht signifikant unterscheidet.

Nach den Optimierungsstudien (Tabelle 9 und Tabelle 10) wurde die Anwendbarkeit der alkylierenden Eliminierung auf weitere Substrate untersucht. Alle Reaktionen konnten dabei einheitlich in Diethylether bei Raumtemperatur durchgeführt werden. Nachteilig war, dass für Fünf- und Sechsring verschiedene Katalysatoren optimal sind, sodass speziell für größere Ringe weiterhin beide Katalysatorsysteme getestet werden müssen.

3.3.3 Anwendungsbreite der katalysierten, alkylierenden Eliminierung

Tabelle 11 zeigt den direkten Vergleich der unkatalysierten und der mit $\text{Cu}(\text{acac})_2$ katalysierten Reaktion. Dabei stellte sich heraus, dass für die einfachen Substrate in Eintrag 1 und 2 eine Verkürzung der Reaktionsdauer mit einer leicht verringerten Ausbeute einherging. $\text{Cu}(\text{acac})_2$ sorgte beim komplexeren Acetal **120** sowohl für eine kürzere Reaktionszeit als auch für eine signifikant gesteigerte Ausbeute. Zusätzlich war es nur in der katalysierten Variante möglich, das Phenol **121** in analysenreiner Form (nach Reinigung durch Säulenchromatographie) zu erhalten.

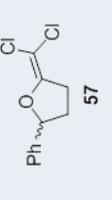
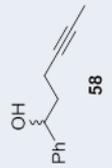
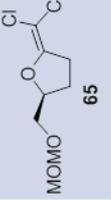
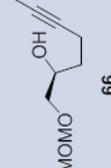
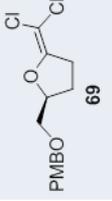
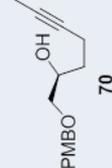
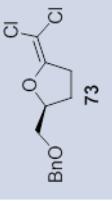
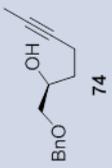
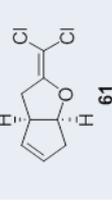
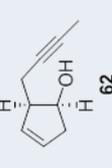
Tabelle 11 Verbesserung der alkylierenden Eliminierung im Sechsring mit $\text{Cu}(\text{acac})_2$ Katalyse.

Eintrag	<i>gem</i> -Dichloralken	Alkin	ohne Katalysator ¹		mit Katalysator ²	
			Reaktionsdauer	Ausbeute ³	Reaktionsdauer	Ausbeute ³
1	 49	 51	48 h	93%	4 h	89%
2	 44	 48	48 h	90%	4 h	85%
3	 120 ⁴	 121	24 h	<20% ⁵	2 h	60%

¹ 5 Äquiv. MeLi, Et₂O, Raumtemperatur; ² 10 Mol% $\text{Cu}(\text{acac})_2$, 3 Äquiv. MeLi, Et₂O, Raumtemperatur; ³ isolierte Ausbeute; ⁴ Synthetisiert aus dem entsprechenden Lacton in 88% Ausbeute; ⁵ enthält Verunreinigungen.

Für β -Butyrolactone zeigte sich die breitere Anwendbarkeit der durch $\text{Fe}(\text{acac})_3$ mit 1,2-Diaminobenzol katalysierten alkylierenden Eliminierung noch eindrucksvoller. Die Ausbeute der geschützten Alkohole **65**, **69**, **73** (Tabelle 12) konnte von maximal 18% auf mindestens 69% gesteigert werden. Speziell die Benzylschutzgruppe sorgte ohne Verwendung eines Katalysators für schlechte Ausbeuten, da als Hauptreaktion die Abspaltung der Schutzgruppe unter Bildung von Benzylalkohol auftrat. Somit konnte das noch geschützte Alkin **74** nur in 10% Ausbeute isoliert werden. Mit $\text{Fe}(\text{acac})_3$ als Katalysator stieg die Ausbeute auf 70%. Allerdings mussten selbst unter optimierten Bedingungen mindestens 5 Mol% $\text{Fe}(\text{acac})_3$, 25 Mol% 1,2-Diaminobenzol und 5 Äquivalente Methyllithium verwendet werden, um optimale Ausbeuten zu erreichen. Im Falle des Bicyclus **61** war die katalytische Reaktion praktisch der einzig gangbare Weg zum Alkin **62**. Unkatalysiert in Diethylether fand keine Reaktion statt, während in Tetrahydrofuran nur das entsprechende Allen **63** in 84% Ausbeute isoliert wurde.

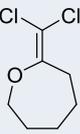
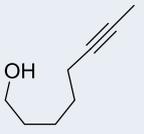
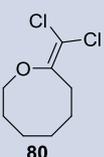
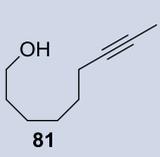
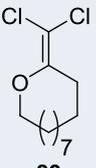
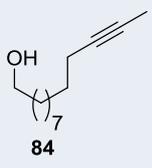
Tabelle 12 Verbesserung der alkylierenden Eliminierung im 5-Ring mit Fe(acac)₃ Katalyse.

Eintrag	<i>gem</i> -Dichloralken	Alkin	ohne Katalysator ¹			mit Katalysator ²		
			Lösungs- mittel	Reaktions- -dauer	Aus- beute ³	Katalysator- beladung ²	Reaktions- dauer	Aus- beute ³
1			Et ₂ O	72 h	60%	5 Mol%	2 h	85%
2			THF	2 h	18%	5 Mol%	4 h	83%
3			THF	2 h	16%	10 Mol%	4 h	69%
4			THF	3 h	10%	10 Mol%	3 h	70%
5			Et ₂ O	k. R. ⁴	k. R. ⁴	5 Mol%	4 h	80%

¹ 5 Äquiv. MeLi, Et₂O oder THF (gezeigt ist das Lösungsmittel mit der besseren Ausbeute an Alkin), Raumtemperatur; ² 5 Äquiv. MeLi, Et₂O, 5/10 Mol% Fe(acac)₃, 25/50 Mol% 1,2-Diaminobenzol, Raumtemperatur; ³ isolierte Ausbeute, ⁴ keine Reaktion, bei Verwendung von Et₂O als Lösungsmittel wurde nur Allen **63** als Produkt erhalten.

Hingegen konnten bei größeren Ringen weder mit $\text{Cu}(\text{acac})_2$ noch mit $\text{Fe}(\text{acac})_3/1,2\text{-Diaminobenzol}$ signifikante Verbesserungen erzielt werden (Tabelle 13). Dies lag unter anderem daran, dass bereits die unkatalysierte alkylierende Eliminierung in Tetrahydrofuran gute Ergebnisse lieferte.

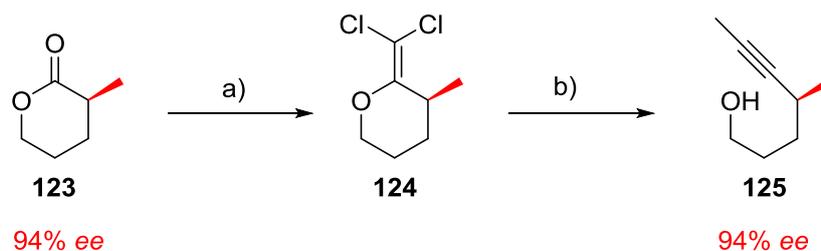
Tabelle 13 Vergleich der alkylierenden Eliminierung ohne und mit $\text{Cu}(\text{acac})_2$ Katalyse in mittelgroßen und großen Ringen.

Eintrag	gem-Dichloralken	Alkin	ohne Katalysator ¹		mit Katalysator ²	
			Reaktionsdauer	Ausbeute ³	Reaktionsdauer	Ausbeute ³
1	 77	 78	1 h	88%	k. R. ⁴	k. R. ⁴
2	 80	 81	4 h	84%	20 h	95%
3	 83	 84	1 h	74%	48 h ⁵	57% ⁵

¹ 5 Äquiv. MeLi, THF, Raumtemperatur; ² 10 Mol% $\text{Cu}(\text{acac})_2$, 5 Äquiv. MeLi, Et_2O , Raumtemperatur; ³ isolierte Ausbeute; ⁴ keine Reaktion, **77** ist für 3 d inert unter den Reaktionsbedingungen, das Startmaterial wurde reisoliert; ⁵ Reaktion stoppte nach 48 h bei unvollständigem Umsatz, bestimmt per nicht-standardisierter GC/MS.

3.3.4 Untersuchung zur Epimerisierung eines α -Stereozyentrums

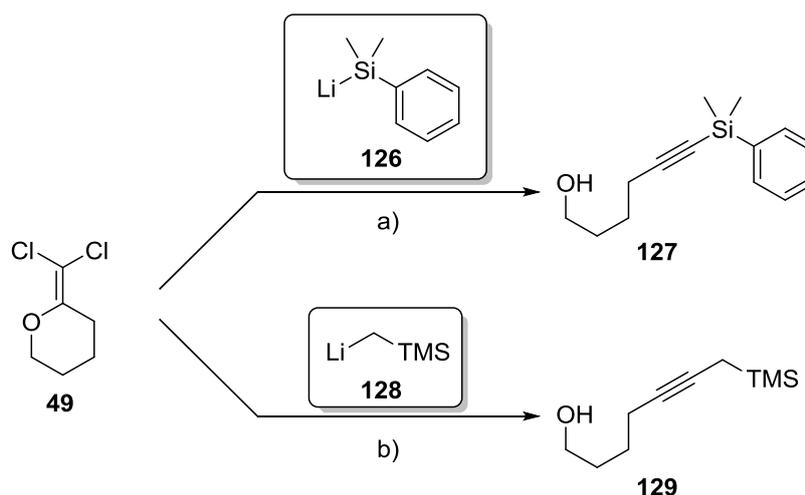
Für mögliche weitere Totalsynthesen wurde eine Epimerisierung des Stereozyentrums bei der Herstellung des Alkinols **125** (Schema 19) untersucht. Speziell die beobachtete Deprotonierung in α -Position bei γ -Butyrolactonderivaten (siehe Kapitel 3.2.6) legte die Vermutung nahe, dass Epimerisierung eintreten könnte. Bei der Umsetzung des Lactons **123** zeigt sich jedoch, dass keine erkennbare Racemisierung unter den Reaktionsbedingungen eintrat (Schema 19), sodass auch Alkine mit propargylichem Stereozyentrum mit der alkylierenden Eliminierung direkt zugänglich sind.



Schema 19 Erhalt eines Chiralitätszentrums in α -Position: (a) PPh_3 , CCl_4 , THF, Rückfluss, 4 h, 81%; (b) MeLi, 10 Mol% $\text{Cu}(\text{acac})_2$, Et_2O , Raumtemperatur, 2 h, 83%.

3.3.5 Silicium-verkappte Alkinole

Auch die Möglichkeit zur Synthese Silicium-geschützter Alkine mit der neuen Methodik wurde untersucht. Dazu wurden die in Schema 20 gezeigten Organolithiumverbindungen verwendet, da sie relativ einfach zugänglich sind.^[37]



Schema 20 Synthese Silicium-substituierter Verbindungen: (a) **126**, $-78\text{ }^\circ\text{C}$ zu RT, Et_2O , 83%; (b) **128**, 10 Mol% $\text{Cu}(\text{acac})_2$, RT, 86%.

Dabei zeigte sich, dass Alkohol **127** sehr effizient beim langsamen Erwärmen der Reaktionsmischung von $-78\text{ }^\circ\text{C}$ auf Raumtemperatur gebildet wurde. Hingegen gelang die Reaktion mit dem TMS-Lithiumorganyl **128** am besten unter $\text{Cu}(\text{acac})_2$ -Katalyse. Diese beiden Reaktionen zeigten sehr schön, dass die Bandbreite der potenziellen Alkylierungsreagenzien über die Standard-Alkylolithiumverbindungen hinaus erweitert werden kann.

4. Totalsynthese von Muscenon

4.1 Einleitung und bisherige Synthesen

4.1.1 Der Moschusduft

Das Moschustier gehört zu der Familie der Paarhufer und ist in den Gebirgen Asiens beheimatet. Das aus der Muschusdrüse gewonnene Pulver wird seit Jahrhunderten für Parfüme sowie in der traditionellen chinesischen Medizin verwendet und ist sehr wertvoll (bis zu 36 000 €/kg).^[38] Durch die Bejagung und die Einschränkung des natürlichen Lebensraums gelten alle Moschustierarten mittlerweile als ernsthaft bedroht.^[39]



Abbildung 11 Moschustier^[40] und aus dem Tier entfernte Duftdrüsen^[41].

Vor über einhundert Jahren wurde der Duftstoff (*R*)-Muscon **130** (Abbildung 12) erstmals aus den Duftdrüsen des Moschustiers isoliert.^[42] Seitdem ist sowohl der künstliche als auch der natürliche Moschusduft von größtem Interesse für die Duftstoffindustrie.^[43]

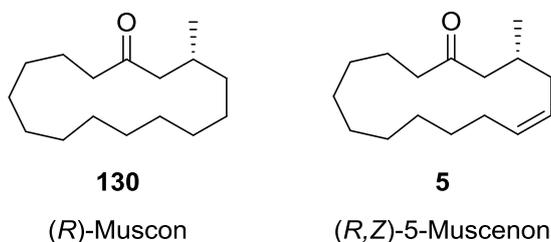


Abbildung 12 Struktur des natürlichen Muscons **130** und des Muscenons **5**.

Die unnatürliche, ungesättigte Schwesterverbindung (*R,Z*)-5-Muscenon **5** (Abbildung 12) zeichnet sich durch eine sehr gesuchte Duftnote mit starkem Nitromoschuscharakter aus.^[11] Zusätzlich ist die Wahrnehmungsschwelle für die menschliche Nase mit 0.027 ng/L extrem niedrig.^[11] Diese herausragenden Eigenschaften haben zur erfolgreichen, kommerziellen Nutzung des Duftstoffes Muscenone® (Firmenich SA) beigetragen.^[44] Firmenich SA hat Muscenone® als Isomergemisch (Mischung von *E,Z* und *R,S* Isomeren) und mittlerweile auch als Reinsubstanz in ihrem Portfolio.



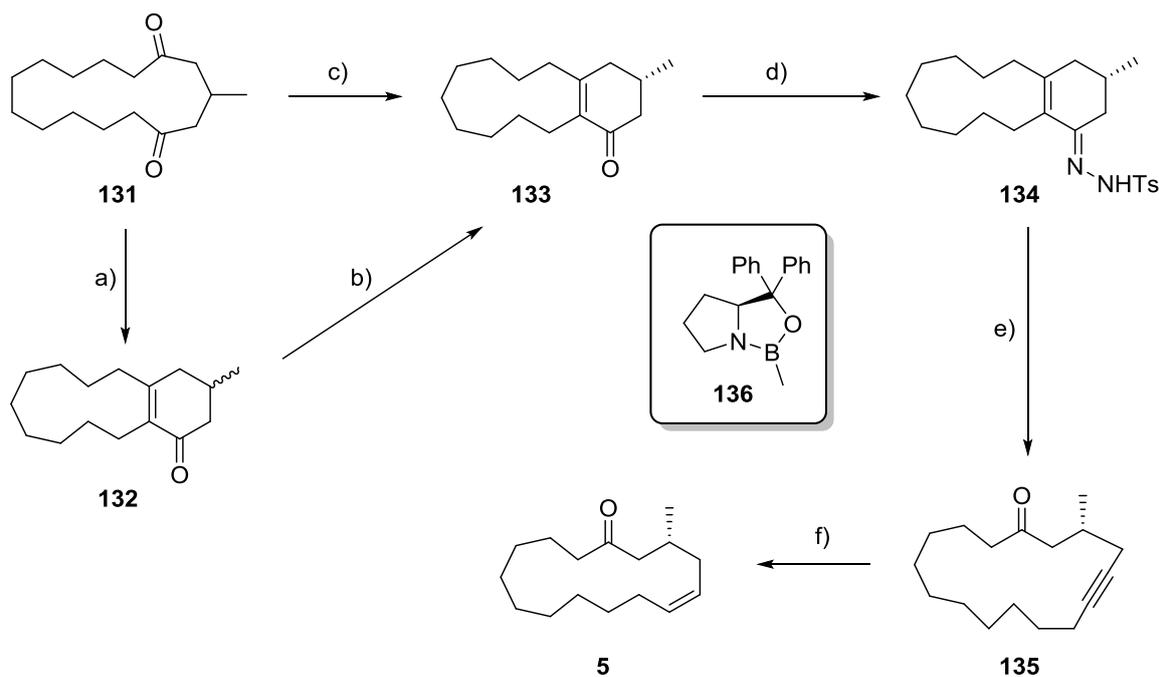
“As planned, this positioned Firmenich as market leader in both natural and synthetic ingredients. Overall, our strongest sales progression was in materials that are unique and proprietary like Muscenone® or market leaders, like Hedione®.”

Abbildung 13: Ausschnitt aus dem Geschäftsbericht 2008 der Firmenich SA.^[44]

Wie wichtig dieses Produkt ist, zeigt unter anderem der in Abbildung 13 gezeigte Ausschnitt aus dem Geschäftsbericht, in dem auch aufgrund des Umsatzanstieges von Muscenone® aktiv um Investoren geworben wurde.^[44] Eine praktische, effiziente und isomerenreine Synthese von (*R,Z*)-5-Muscenon **5** ist somit sehr erstrebenswert und wurde im Rahmen dieser Arbeit untersucht.

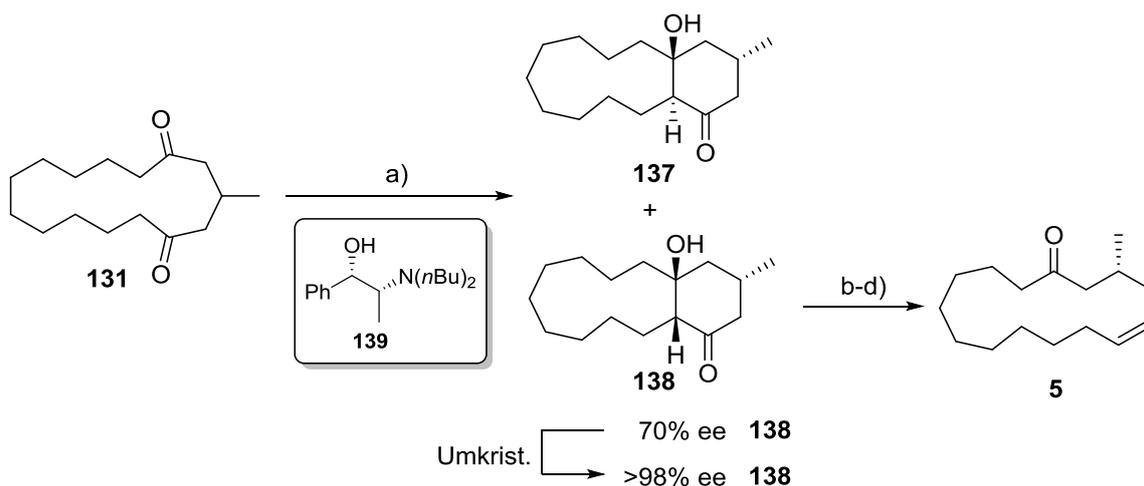
4.1.2 Bisherige Synthesen von Muscenon

Aufgrund des kommerziellen Interesses an Muscenon sind schon mehrere Synthesen veröffentlicht. Schema 21 zeigt zwei von Firmenich SA verfolgte Ansätze, die das bekannte Diketon **131**^[45] als Startmaterial verwenden. Das Zwischenprodukt **133** wurde entweder durch eine kinetische Racemattrennung^[11] (Route a, b) oder durch eine enantioselektive, transannulare Aldolkondensation mit einem Überschuss (+)-*N*-Methylephedrin^[46] (Route c) gewonnen. Das enantiomerenreine (>97% *ee*) α,β -ungesättigte Keton wurde durch Eschenmoser Fragmentierung selektiv in das Alkin **135** überführt. Die abschließende Lindlar-Hydrierung schloss die Synthese von Muscenon ab.



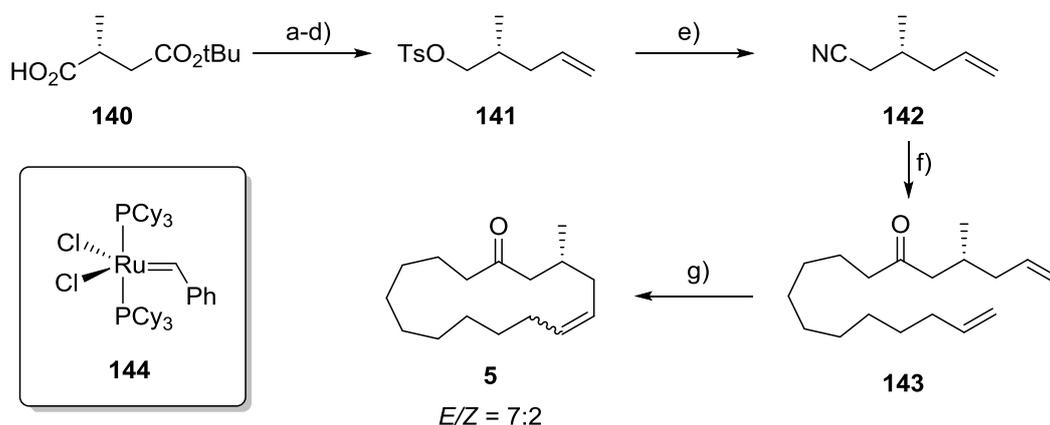
Schema 21 Synthese von (*R,Z*)-5-Muscenon nach Fehr^[11] und Knopff/Fehr^[46]. (a) 0.95 Äquiv. KOH, EtOH, Rückfluss, 95%; (b) 0.40 Äquiv. $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$, 5 Mol% **136**, THF, dann 5% wässrige NaOH, 35%, 97% *ee*; (c) 4 Äquiv. (+)-*N*-Methylephedrin, 4 Äquiv. NaH, Molsieb (4 Å), THF, Rückfluss, dann **131** bei RT, 95%, 64% *ee* (96% *ee* nach zwei Umkristallisationen); (d) H_2NNHTs , kat. AcOH, MeOH, Rückfluss, 87%; (e) 3 Äquiv. AcOOH, Toluol/ H_2O 25:1, 30 °C, 83%; (f) H_2 , Lindlar Katalysator, EtOH, RT, 95%.

In einer verwandten Publikation berichten Fehr und Mitarbeiter, wie Muscenon via Grob Fragmentierung synthetisiert wurde (Schema 22).^[47] Das benötigte Aldol-Intermediat **133** wurde aus dem Diketon **131** erhalten. Diese intramolekulare Aldolreaktion verlief allerdings trotz Optimierung nur mit 21% Ausbeute und einem Enantiomerenüberschuss von 70% ab. Umkristallisation ergab nahezu enantiomerenreines Material, bei einer geringen Gesamtausbeute von 10%. Die größte Herausforderung bei dieser Reaktion war die simultane Bildung des *trans*-Bicyclus **137**, die nie zufriedenstellend unterdrückt werden konnte.



Schema 22 Synthese von (*R,Z*)-5-Muscenon nach Fehr^[47] via Grob Fragmentierung. (a) 0.8 Äquiv. **139**, 0.8 Äquiv. TiCl_4 (1.0 M in CH_2Cl_2), NMP, TMEDA, H_2O , -18°C , 21% **138**, 52% **137**; (b) $\text{NMe}_4\text{BH}(\text{OAc})_3$, AcOH, 24 h, RT, 100%; (c) *p*TsCl, Pyridin, CH_2Cl_2 , 5°C ; (d) 3 Äquiv. KOtBu , *t*BuOH, $25\text{--}35^\circ\text{C}$, 67% (über 2 Stufen).

Die bisher vorgestellten Synthesen haben den großen Vorteil, dass sie Muscenon selektiv, wenn auch in geringen Ausbeuten, aufbauen. Im Vergleich dazu, zeigte eine von Fujimoto und Mitarbeitern veröffentlichte Synthese von Muscon **130** (Abbildung 12), mit Muscenon **5** als Intermediat, die Probleme, die bei der ringschließenden Alkenmetathese auftreten.^[48] So wurde Muscenon in einem *E/Z* Isomerenverhältnis von 7:2 gebildet,^[49] wobei das ungewünschte *E*-Isomer im Überschuss anfällt. Außerdem lag die Ausbeute bei moderaten 53%.



Schema 23 Synthese von Muscenon nach Fujimoto.^[48] (a) $\text{BH}_3\text{-THF}$, THF, -15°C bis RT, 85%; (b) *p*TsCl, Pyridin, CH_2Cl_2 , 0°C ; (c) DIBAL, CH_2Cl_2 , -78°C ; (d) $[\text{Ph}_3\text{PCH}_3]\text{Br}$, NaHMDS, DME, RT, 66% (über 3 Stufen); (e) NaCN, DMSO, 0°C bis 40°C , 65%; (f) 10-Undecenyllithium, Et_2O , -78°C , 58%; (g) 5 Mol% Grubbs' Katalysator **144**, CH_2Cl_2 , Rückfluss, über Nacht, 53%.

4.2 Retrosynthese von Muscenon

Muscenon **5** kann mit einer literaturbekannten Lindlar Hydrierung aus dem Alkin **135** synthetisiert werden. Das Alkin **135** sollte durch ringschließende Alkinmetathese und Eisen-katalysierte Kreuzkupplung aufgebaut werden. Das Säurechlorid **145** kann mit der neu entwickelten alkylierenden Eliminierung auf das Lacton **44**^[50] zurückgeführt werden.

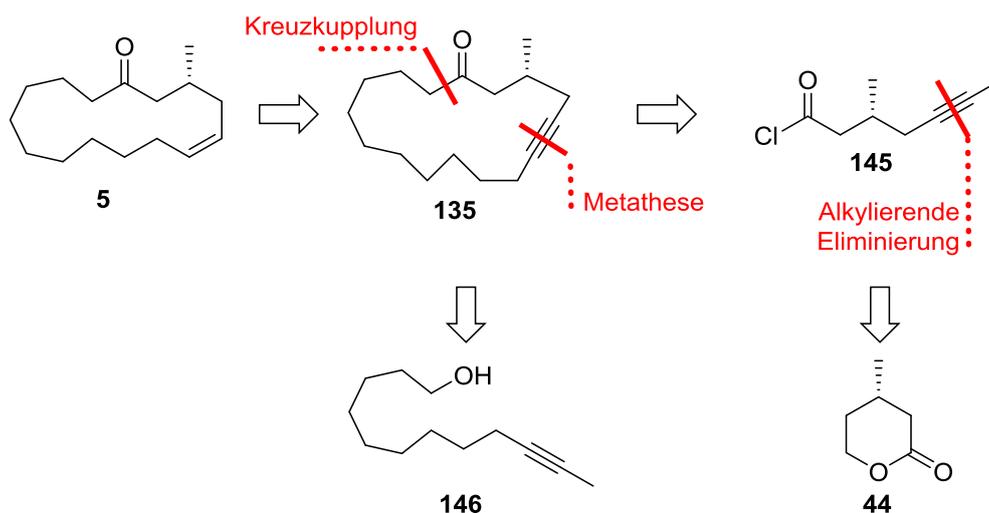
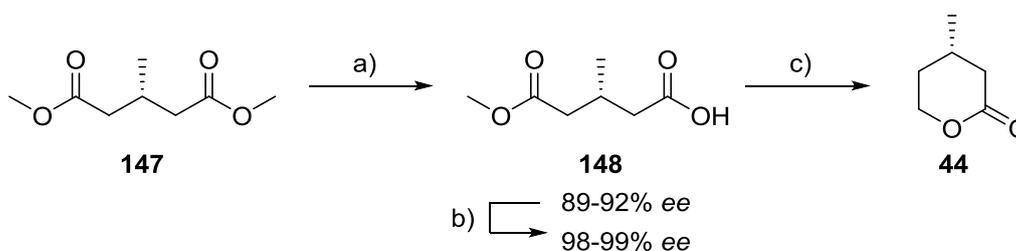


Abbildung 14 Retrosynthese von (*R,Z*)-5-Muscenon mit drei Reaktionen aus der Arbeitsgruppe Fürstner. (1) Ringschließende Alkinmetathese; (2) Eisen-katalysierte Kreuzkupplung; (3) alkylierende Eliminierung des δ -Lactons **44**.

Mit diesem konvergenten Retrosyntheseansatz sollte Muscenon selektiv aufgebaut werden. Dabei sollte nach Möglichkeit auch auf den Einsatz teurer Edelmetalle verzichtet werden.

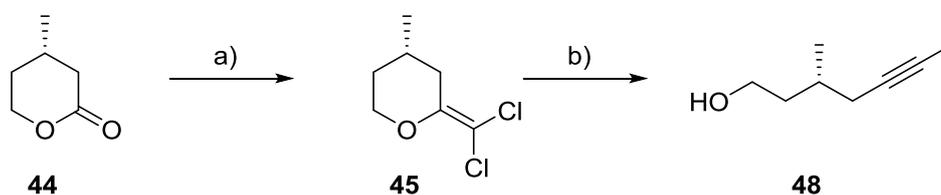
4.3 Totalsynthese von Muscenon

Die *meso*-Verbindung Dimethyl-3-methylglutarat **147** wurde als günstiges und kommerziell verfügbares Startmaterial ausgewählt. Mit Schweineleberesterase wurde sie bei $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ zur chiralen Monosäure **148** verseift. Da der Enantiomerenüberschuss mit 89-92% nicht zufriedenstellend war, wurde mit (–)-Cinchonidin aus Aceton/Wasser umkristallisiert und ein Enantiomerenüberschuss von >98% erreicht.^[51] Reduktion des Esters mit LiBH_4 , gefolgt von saurer Aufarbeitung, lieferte das gewünschte Lacton **44**.^[52]



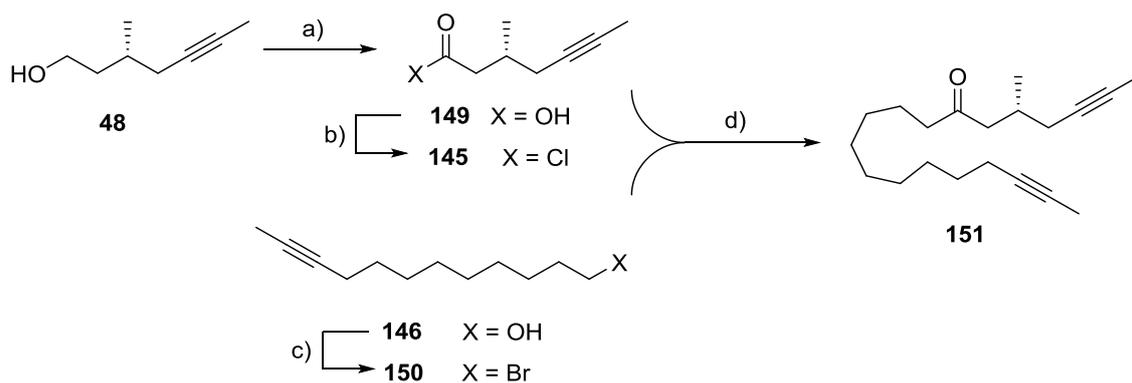
Schema 24 Synthese des Lactons **44**. (a) Schweineleberesterase, NaOH (1 M in Wasser), MeOH, pH 7 Pufferlösung, $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, 3 d, 78%; (b) (–)-Cinchonidin, wässriges Aceton, $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ bis $5\text{ }^{\circ}\text{C}$; (c) (i) LiOH (0.2 M in Wasser), RT; (ii) LiBH_4 , THF, Rückfluss; (iii) Salzsäure (2 M in Wasser), RT, 92%.

Lacton **44** wurde durch Reaktion mit CCl_4 und PPh_3 in das *gem*-Dichloralken **45** umgewandelt.^[24] Dieses ist zwar ein paar Tage im Gefrierschrank haltbar, allerdings wurden die besten Ausbeuten erzielt, wenn es direkt mit MeLi zum stabilen internen Alkin **6** umgewandelt wurde. Dabei konnte sowohl die nicht katalysierte Variante mit 5 Äquivalenten MeLi (90% Ausbeute in 2 Tagen), als auch die mit 10 Mol% $\text{Cu}(\text{acac})_2$ katalysierte Variante mit 3 Äquivalenten MeLi (85% Ausbeute in 4 Stunden) angewendet werden.



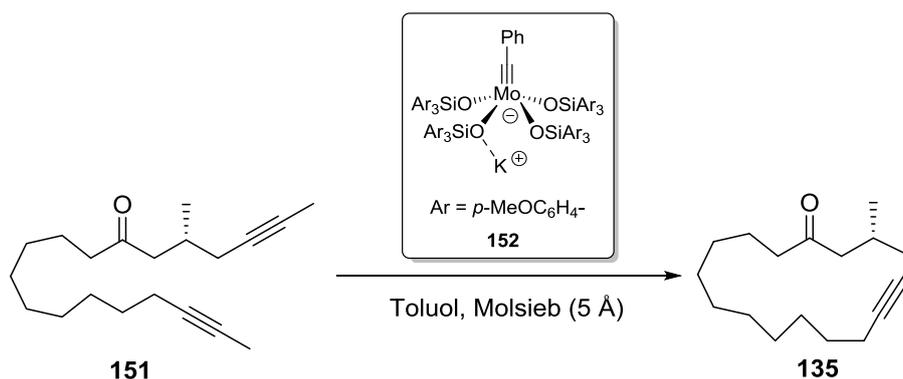
Schema 25 Synthese des primären Alkohols **6**: (a) CCl_4 , PPh_3 , THF, Rückfluss, 4 h, 92%; (b) MeLi (1.6 M in Et_2O), Et_2O , RT, 2 d, 90%.

Alkohol **6** wurde mittels TEMPO/NaClO zum Aldehyd oxidiert und das Rohprodukt via Pinnick Oxidation in die entsprechende optisch reine Carbonsäure **149** umgewandelt (Schema 26) und durch Reaktion mit Oxalylchlorid das Säurechlorid **145** erhalten. 10-Dodecynyl-1-bromid **150** wurde im großen Maßstab aus 1,9-Dihydroxynonan nach einer Literaturvorschrift^[53] synthetisiert. Das Säurechlorid **145** wurde mit der Grignardverbindung aus **150** in einer Eisen-katalysierten Kreuzkupplung^[54] innerhalb von nur 15 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ zum Keton **151** umgesetzt. Dieses war alternativ auch über das Weinreb Amid von **149** mit 10-Dodecynylmagnesiumbromid **150** in 65% Ausbeute zugänglich (siehe experimentellen Teil für Details).



Schema 26 Eisen-katalysierte Kupplung zum Diin **151**. (a) (i) 5 Mol% TEMPO, NaOCl, 5 Mol% KBr, CH₂Cl₂/H₂O, NaHCO₃, 0 °C,; (ii) NaClO₂, NaH₂PO₄, tBuOH, H₂O, 2-Methyl-2-buten, RT, 91%; (b) Oxalylchlorid, kat. DMF, CH₂Cl₂, 0 °C,; (c) PPh₃, NBS, CH₂Cl₂, RT, 96%; (d) Mg, **150**, THF, Rückfluss; 5 Mol% Fe(acac)₃, THF, -78 °C, 79%.

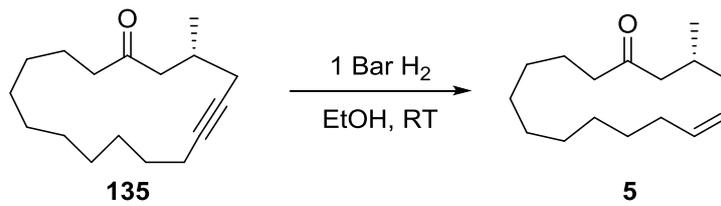
Das lineare Diin **151** wurde mit dem kürzlich im Arbeitskreis entwickelten Katalysator **152** zum Alkin **135** cyclisiert (Tabelle 14).^[15, 16b, 17] Dabei sorgten die Methoxysubstituenten am Silanolligand des Katalysators **152** für eine sehr einfache chromatographische Reinigung und vollständigen Abtrennung von Katalysatorresten. Bemerkenswert ist, speziell im Vergleich mit der Alkenmetathese, die über Nacht bei 45 °C ablief (Schema 23),^[55] dass die Aktivität des Alkinmetathesekatalysators bedeutend höher ist, sodass die Reaktion in 30 min bei Raumtemperatur abgeschlossen war. Voraussetzung dafür war die Zugabe von 5 Å Molsieb, um das als Nebenprodukt anfallende But-2-in aus dem Gleichgewicht zu entfernen. Ferner traten bei der ringschließenden Alkinmetathese Dimere und Oligomere auf. Diese wurden allerdings durch eine relativ hohe Verdünnung effektiv unterdrückt. Bei Raumtemperatur in 3 mm Lösung konnte so eine Ausbeute von 89% erreicht werden (Tabelle 14). Durch Erwärmen auf 60 °C wurde das Ergebnis auf 91%, bei identischer Reaktionszeit, erhöht. Die Erhöhung der Konzentration auf 0.02 M bei gleichzeitiger Temperaturerhöhung auf 80 °C stellte mit 84% Ausbeute einen guten Kompromiss zwischen Konzentration, Reaktionszeit und Ausbeute dar. Beim Versuch, durch Zugabe von zusätzlichem Katalysator nach 2 Stunden noch nicht cyclisierte Dimere und Oligomere in das gewünschte Produkt **135** umzuwandeln, wurde eine geringere Ausbeute von 75% erzielt. Eine sehr langsame Zugabe des Substrates **151**, um Pseudohochverdünnungsbedingungen zu erreichen, führte zu einer Ausbeute von nur 30%.

Tabelle 14 Ringschlussmetathese des Diins **151**.

Katalysator-beladung	Temperatur	Konzentration	Reaktionsdauer	Ausbeute ¹
5 Mol%	RT	0.003 M	0.5 h	86%
1 Mol%	RT	0.003 M	0.5 h	89%
1 Mol%	60 °C	0.003 M	0.5 h	91%
1 Mol%	80 °C	0.02 M	2.0 h	84%
1 Mol%	60 °C	0.03 M	0.5 h	44%
1+1 Mol% ²	80 °C	0.03 M	4.0 h	75%
10 Mol%	80 °C	0.03 M ³	2.0 h	30%

¹ Isolierte Ausbeute; ² zweite Zugabe von Katalysator erfolgte nach 2 h; ³ Langsame Zugabe des Substrates **151**.

Das Cycloalkin **5** und dessen Semihydrierung zu (*R,Z*)-5-Muscenon sind aus den Synthesen von Firmenich SA bereits literaturbekannt.^[11] Allerdings konnte die beschriebene selektive Hydrierung nicht mit den im Labor vorhandenen Chargen des Lindlar-Katalysators reproduziert werden (siehe Tabelle 15), da stets ein *E/Z* Isomerenverhältnis von 1:3 beobachtet wurde. Eine von Brown und Mitarbeitern entwickelte Methode,^[56] mittels P2-Nickel [*in situ* aus Ni(OAc)₂·4H₂O und NaBH₄] selektiv zu reduzieren, führte demgegenüber zu exzellenter *cis*-Selektivität.^[57] (*R,Z*)-5-Muscenon **5** konnte in 91% Ausbeute isoliert werden, mit weniger als 2% überreduzierten Muscon als Nebenprodukt. Bei der Verwendung von technischem Ethanol statt absoluten Ethanol als Lösungsmittel erwies sich die Reaktion als wesentlich verlässlicher.

Tabelle 15 Selektivität der Hydrierung von Alkin **135**.

Katalysator	Zusatz/Bemerkung	Isomerenverhältnis Muscenon ¹	
		Z	E
Lindlar	-	75%	25%
Lindlar	mit Isoquinolin-Zusatz	75%	25%
P-2 Nickel	absolutes Ethanol	0% ²	0% ²
P-2 Nickel	technisches Ethanol	100% ³	0%

¹ bestimmt per ¹H NMR, <2% überreduziertes Produkt; ² Startmaterial wurde reisoliert; ³ 94% isolierte Ausbeute.

Die Synthese des stark riechenden, isomerenreinen (*R,Z*)-5-Muscenon **5** gelang damit unter ausschließlicher Verwendung unedler Metalle als Katalysatoren (Fe, Mo, Ni). Drei der neun linearen Stufen erfolgten unter Verwendung von in diesem Arbeitskreis entwickelter Methodik.

5. Totalsynthese von Tulearin C

5.1 Einleitung und Kenntnisstand

Die Tulearine wurden zusammen mit den Salarinen aus einem Meeresschwamm der Gattung *Fascaplysinopsis* isoliert (Abbildung 15). Dieser wurde in den Gewässern des Indischen Ozeans vor Madagaskar, in der Salary Bucht nahe der Stadt Tulear, gesammelt.^[10a]



Abbildung 15 Schwamm der Gattung *Fascaplysinopsis*.^[58]

Neben den Hauptkomponenten Salarin A **155** (siehe Abbildung 16) und Tulearin A **3** (Abbildung 17) wurden noch weitere verwandte Substanzen in geringen Mengen isoliert.^[10b] Beide Verbindungen waren in ersten Tests für Salzwasserkrebslarven und Hautkrebszelllinien toxisch. Die Studien wurden an den menschlichen Krebszelllinien K562^[59] und UT7^[60] mit dem kolorimetrisch vorgenommenen Methylthiazoldiphenyltetrazoliumbromid (MTT)^[61] Assay durchgeführt. Bei einer Konzentration von Tulearin A **3** von 0.5 µg/mL wurde nach 3 Tagen für K562 etwa 60% Inhibierung der Zellproliferation beobachtet, für UT7 35%.^[10a] In zwei folgenden Publikationen wurde berichtet, dass sich Salarin C unter Licht und Luft in Salarin A umwandelt (siehe blaue Teilstruktur in Abbildung 16).^[62] Salarin C verhinderte dabei die Zellproliferation von K562 Zellen sogar bei einer Konzentration von lediglich 0.5 ng/mL.^[63]

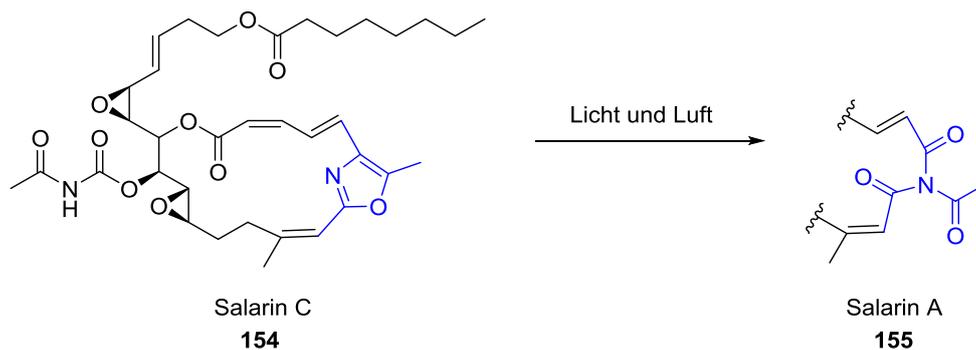
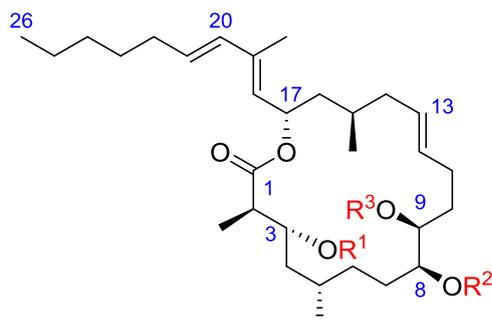


Abbildung 16 Struktur der Hauptkomponente Salarin C **154**, die sich unter Luft und Licht in Salarin A **155** umwandelt.

Die 2D Struktur der Tulearine wurde mittels extensiver NMR Studien aufgeklärt.^[10a] Die absolute Konfiguration konnte im Anschluss durch Röntgenstrukturanalyse und Anwendung der Mosher Ester Methode (an der OH Gruppe des C9, siehe Abbildung 17) bestimmt werden.^[10b]



- 3** Tulearin A: $R^1, R^3 = H, R^2 = CONH_2$
156 Tulearin B: $R^1, R^2 = CONH_2, R^3 = H$
4 Tulearin C: $R^1, R^2, R^3 = H$

Abbildung 17 Struktur der Tulearine A-C.^[10b]

Die isolierten Mengen an Tulearin B **156** und C **4** waren allerdings nicht ausreichend, um erste biologische Studien durchzuführen. Aufgrund des bemerkenswerten biologischen Profils der Schwesterbindung Tulearin A **3** stellen aber auch Tulearin B **156** und C **4** pharmazeutisch potenziell interessante Naturstoffe dar.

Zusätzlich war Tulearin C **4** eine synthetisch interessante Zielverbindung, bei der eine im Arbeitskreis entwickelte ringschließende Alkinmetathese zwischen C12 und C13 mit folgender *trans*-Halbreduktion den selektiven Aufbau der Doppelbindung sicherstellen sollte. Wie im folgenden Kapitel ausführlich dargestellt gelang der Gruppe um Cossy dieser

Ringschluss durchgeführt mit der Alken- statt Alkinmetathese nicht selektiv. Neben Cossy Gruppe veröffentlichte auch Yadavs Gruppe im Verlauf dieser Arbeit einen Ansatz zur Totalsynthese von Tulearin C **4**, der im Kapitel 5.1.2 besprochen wird.

5.1.1 Cossy Synthese eines Stereoisomers von Tulearin A

Während die Konfiguration von Tulearin A **3** noch unbekannt war, arbeitete die Gruppe um Cossy bereits an einer ersten Route. Ihnen gelang die Totalsynthese eines Stereoisomers (an C2 und C15, Abbildung 18) von Tulearin A **157** in 2009.^[64] Das Zielmolekül wurde dafür in drei Fragmente zerlegt, die durch eine Veresterung, ringschließende Alkenmetathese und eine Stille-Kupplung zusammengeführt wurden.

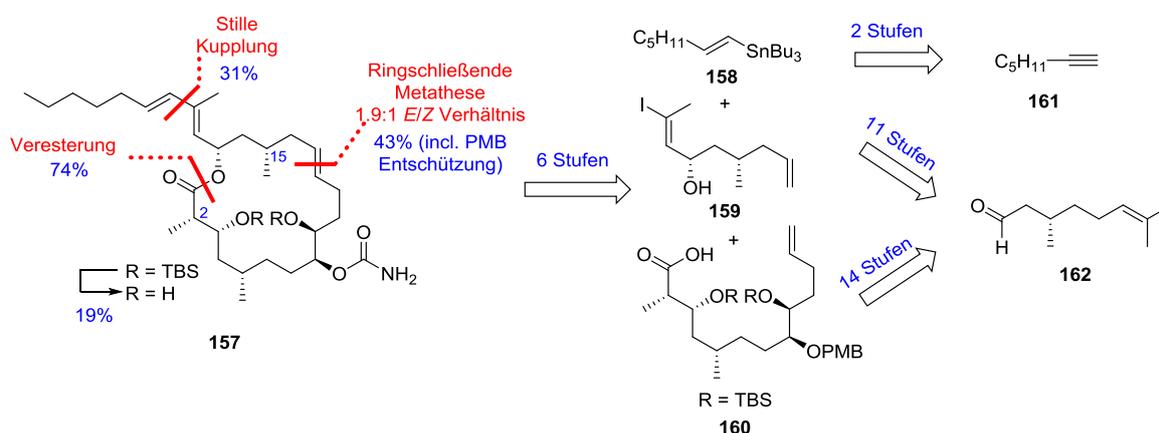


Abbildung 18 Retrosynthese des Stereoisomers von Tulearin A **157** der Cossy Gruppe.^[64]

Die Veresterung verlief dabei wie erwartet mit guten Ausbeuten. Die Metathese erreichte jedoch, trotz Optimierung der Schutzgruppen und des Katalysators, nur eine Ausbeute von 43% (inklusive PMB Entschützung). Dabei lag die *E/Z* Selektivität bei einem unbefriedigenden Verhältnis von 1.9:1. Die besten Ergebnisse wurden mit TBS/PMB-Schutzgruppen und dem Grubbs Katalysator der ersten Generation erreicht. Weitere Herausforderungen stellten die Stille Kupplung in der vorletzten Stufe dar, die nur mit 31% Ausbeute verlief, sowie die finale Entschützung der TBS Gruppen (19% Ausbeute). Grund dafür war sowohl die Hydrolyse des Carbamats unter den Reaktionsbedingungen, als auch eine allylische Umlagerung. Diese wurde allerdings von den Autoren nicht näher beschrieben; in der hier vorgestellten Totalsynthese von Tulearin C **4** wurde ein ähnliches Phänomen beobachtet und strukturell gelöst (siehe Kapitel 5.4).

Im Gegensatz zu den problematischen finalen Stufen konnten die Fragmente **159** und **160** effizient synthetisiert werden. Das Iodid **159** stammte aus der Hydrostannylierung/Iodierung des Alkins **163**. Der propargyliche Alkohol **164** wurde durch Propinylierung des Aldehyds **162** mit anschließender Oxidation zum Keton und Noyori Reduktion in einem Diastereomerenverhältnis von 96:4 gewonnen.

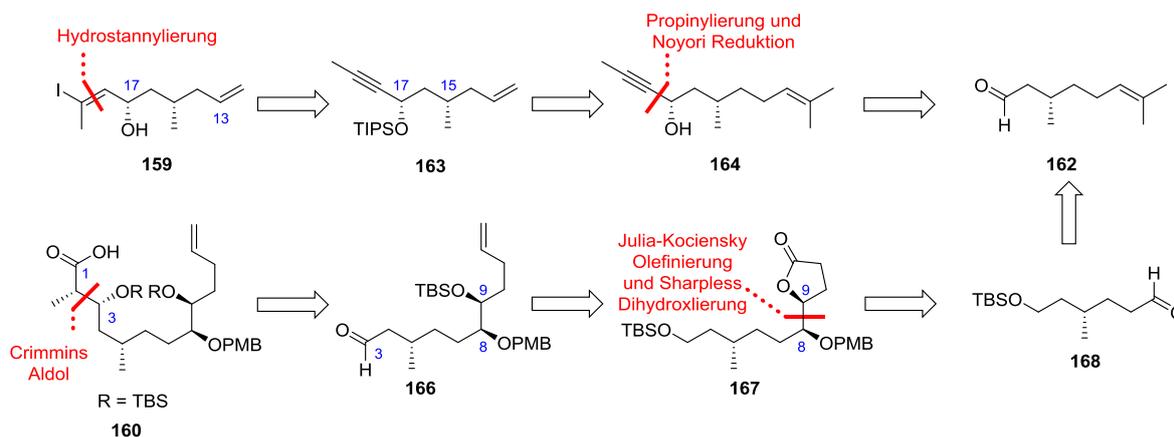


Abbildung 19 Schlüsselschritte zum Aufbau der Fragmente **159** und **160** ausgehend von **(S)-Citronellal 162**.^[64]

Das Säurefragment **160** wurde aus dem gleichen Ausgangsmaterial gewonnen. Eine Aldolreaktion führte zur selektiven Darstellung der Stereozentren C2 und C3 mit einem Diastereomerenverhältnis von 94:6. Das Diol in Position C8 und C9 wurde durch eine Sharpless Dihydroxylierung aufgebaut. Die für Tulearin A wichtige differenzierte Schützung der Alkohole gelang durch eine spontan stattfindende Lactonisierung mit dem Alkohol an C9. Insgesamt konnte das Stereoisomer von Tulearin A **157** in 0.3% Ausbeute ausgehend von **(S)-Citronellal** in 32 Stufen (20 lineare Stufen) hergestellt werden.

5.1.2 Yadavs Synthese eines Vorläufers von Tulearin C

Nachdem unsere Gruppe bereits die Totalsynthese des Tulearin Cs **4** berichtet hatte, publizierte die Gruppe um Yadav 2013 eine Synthese eines Tulearin C Vorläufers **169** (Abbildung 20).^[65] Eine Veresterung und eine ringschließende Alkenmetathese schlossen das Macrolacton. Die Metathese wurde mit dem Grubbs Katalysator der zweiten Generation durchgeführt und das Produkt in 68% Ausbeute erhalten. Die Reaktion erreichte in

siedendem Dichlormethan erst nach 12 h vollständigen Umsatz; das aus der Metathese hervorgegangene *E* und *Z* Isomerenverhältnis wurde leider nicht berichtet.

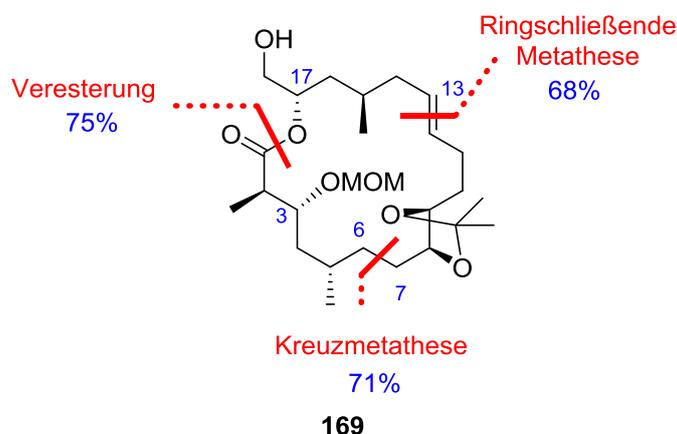


Abbildung 20 Schlüsselschritte der Synthese des Tulearin C Vorläufers **169** in der Gruppe von Yadav.^[65]

Neu war der Ansatz, durch Kreuzmetathese/Hydrierung die südlichen Fragmente zusammenzuführen. Auch wenn mit dieser Synthese der funktionalisierte Macrocyclus erfolgreich hergestellt werden konnte, fehlten sowohl der Aufbau der empfindlichen Dien-Einheit (C18-C21) als auch eine erfolgreiche Entschützung, um die Leistungsfähigkeit dieses Ansatzes zu demonstrieren.

5.2 Retrosynthese von Tulearin C

Schlüsselschritt der Synthese sollte die ringschließende Alkinmetathese^[16b] mit anschließender *trans*-Reduktion^[66] sein (Abbildung 21). Dabei sollte ein in dieser Gruppe neu entwickelter, hocheffizienter Molybdän-Alkylidenkatalysator zum Einsatz kommen. Beide benötigten Fragmente können auf das kommerzielle (*R*)-Monomethyl-3-methylglutarat **148** zurückgeführt werden. Die Alkoholgruppen des Südfragments **171** müssen, sowohl für den Verlauf der Synthese als auch für die finale Veresterung und Metathese geschützt werden. Allerdings sollte es für die Totalsynthese von Tulearin C **4** nicht nötig sein, orthogonale Schutzgruppen zu verwenden. Vorstellbar wären sowohl eine MOM-Gruppe für den Alkohol an C3 und das Isopropyliden-Acetal für das *vic*-Diol C7 und C8 als auch eine Schützung der Alkohole als Silylether.

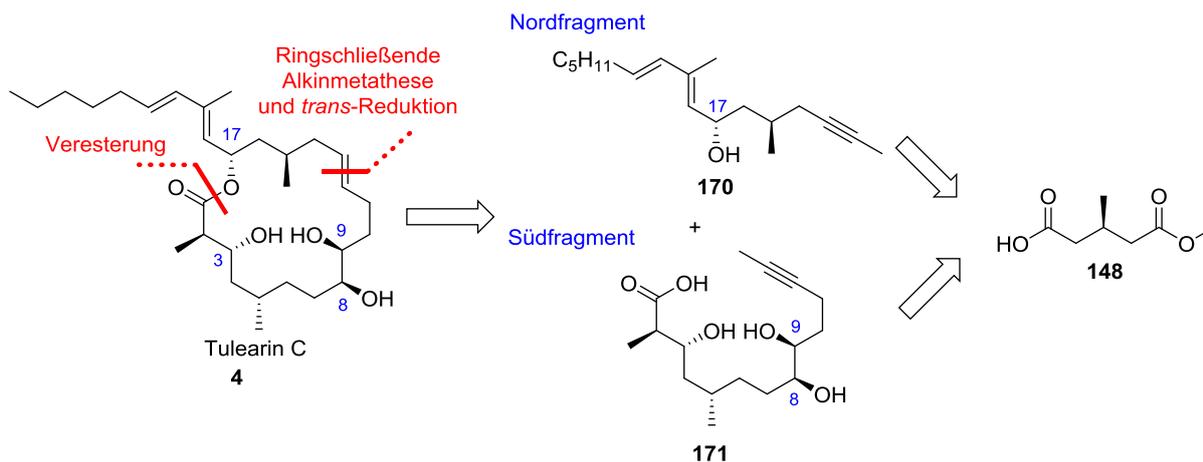


Abbildung 21 Ringschließende Alkinmetathese und *trans*-Reduktion als Schlüsselschritte zum selektiven Aufbau von Tulearin C 4.

Eine asymmetrische Addition eines Zinkalkynyls sollte das Nordfragment **170** (Abbildung 22) in zwei etwa gleich große Fragmente teilen und das Stereozentrum C17 generieren. Im Anschluss wäre ferner eine selektive Hydroaluminierung/Iodierung und Kupplung mit einem Methylonor nötig. Das Enin **172** sollte durch eine Hydroaluminierung/Iodierung und Kupplung mit einem Alkinvorläufer zugänglich sein. Der Alkohol **6** war schon aus der Muscenonsynthese (Kapitel 4.3) bekannt und kann damit gleichermaßen auf das Lacton **44** beziehungsweise die Säure **148** (Schema 24) zurückgeführt werden.

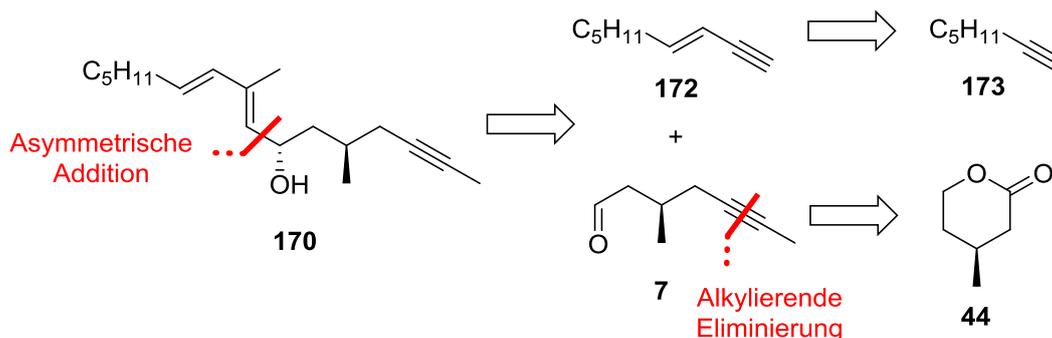


Abbildung 22 Geplante Synthese des Nordfragments ausgehend vom Lacton **44**.

Abbildung 23 zeigt die retrosynthetische Analyse des Südfragments **171**. Dieses könnte durch Sharpless-Dihydroxylierung und Kreuzkupplung aus den Bausteinen **174** und **176** aufgebaut werden. Das Vinylidid **174** sollte aus dem Butinol **175** gewonnen werden. Im Südwestfragment **176** sollten die Stereozentren C2 und C3 durch eine Fráter-Seebach Alkylierung und Noyori Reduktion selektiv aufgebaut werden. Der β -Ketoester **177** könnte durch eine Claisen Kondensation aus dem bekannten Lacton **44** gewonnen werden.

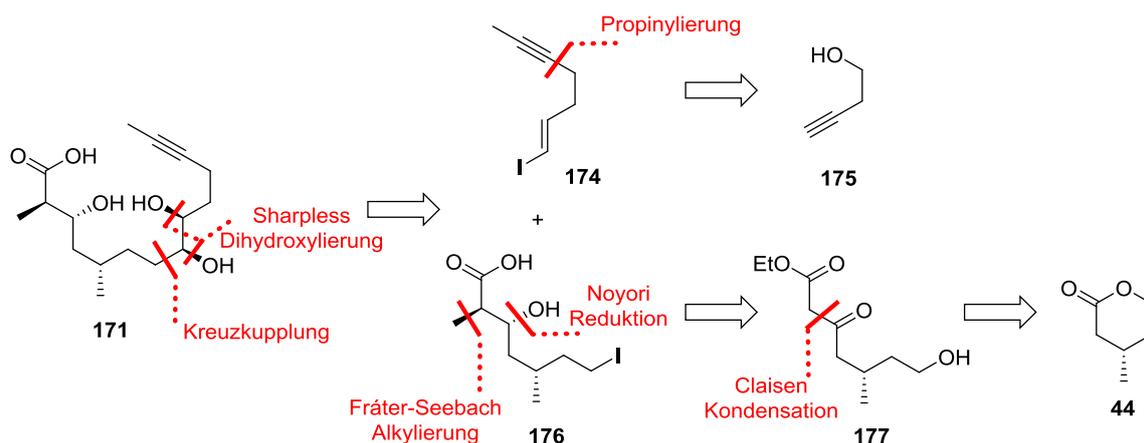
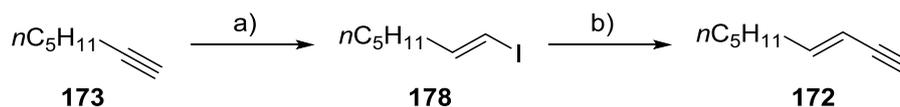


Abbildung 23 Geplante Synthese des Südfragments **171** ausgehend von dem identischen Startmaterial **44** des Nordfragments **170**.

5.3 Totalsynthese von Tulearin C

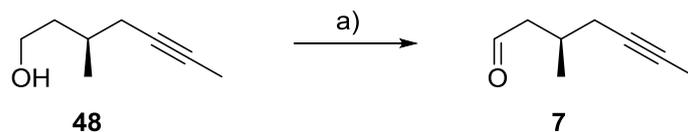
5.3.1 Synthese des Nordfragments 170

Das kommerzielle Alkin **173** wurde mit Dibal-H und anschließendem Versetzen mit Iod in das Vinyljodid **178** transformiert.^[67] Einer Vorschrift von Negishi^[68] folgend, wurde dieses anschließend mit Ethynylmagnesiumbromid zum sehr flüchtigen Enin **172** gekuppelt.



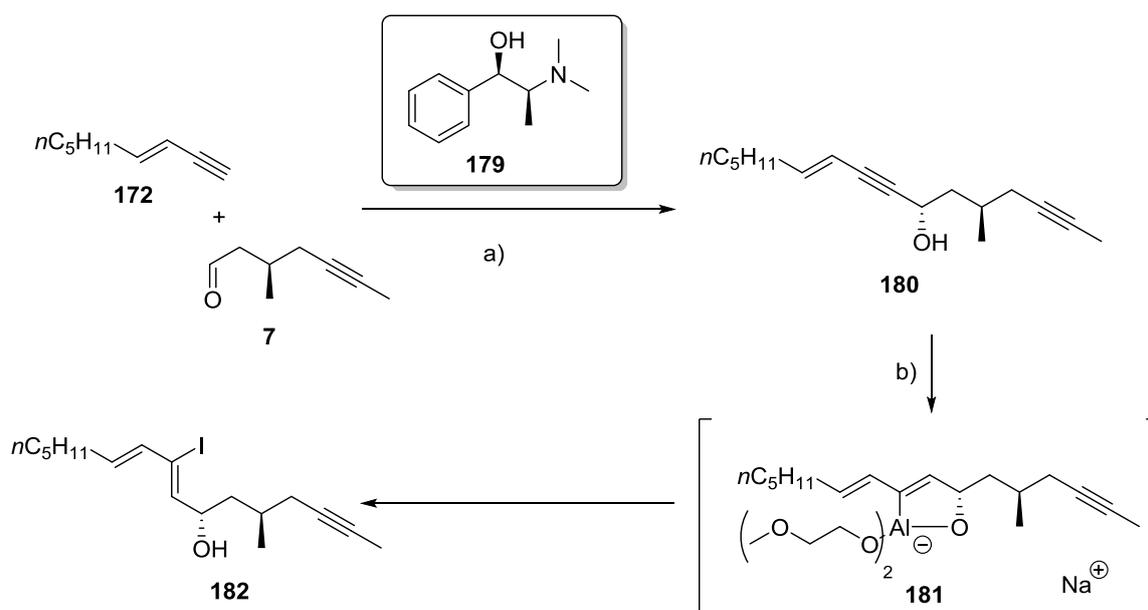
Schema 27 Synthese des Enins **172**. (a) Dibal-H, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hexan}$, $-78\text{ }^\circ\text{C}$ zu RT; I_2 , THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$ zu $0\text{ }^\circ\text{C}$, 89%; (b) $\text{HC}\equiv\text{CMgBr}$, 3 Mol% $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$, THF, RT, 72%.

Der aus der Muscenon-Synthese bekannte Alkohol **6** (Kapitel 4.3.1) wurde durch eine Dess-Martin Oxidation in den flüchtigen und instabilen Aldehyd **7** umgewandelt (Schema 28), der als konzentrierte Lösung zügig in der darauffolgenden Alkinylzink-Addition eingesetzt wurde.



Schema 28 Synthese des Aldehyds **7**. (a) Dess-Martin Periodinan, CH_2Cl_2 , RT.

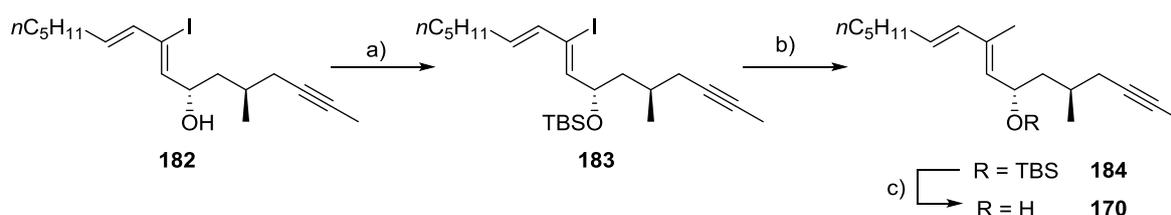
Dazu wurden (–)-*N*-Methylephedrin **179**, Zinktriflat und Hünigs Base gemischt, das Enin **172** zugegeben und dann die Lösung mit dem Aldehyd **7** versetzt (Schema 29);^[69] der Alkohol **180** wurde so in 57% Ausbeute (über zwei Stufen) isoliert. Mittels HPLC und Vergleich mit der durch (+)-*N*-Methylephedrin vermittelten Reaktion, wurde das Diastereomerenverhältnis mit 98:2 bestimmt. Dies ist zwar geringer als von Carreira für ähnliche Substrate berichtet, aber ausreichend für die Synthese.^[70] Publiziert wurde die Reaktion auch in einer katalytischen Variante mit ähnlichen Selektivitäten und Ausbeuten, die allerdings im Rahmen dieser Totalsynthese nicht angewandt wurde.^[71]



Schema 29 Asymmetrische Zink-Alkin Addition. (a) $\text{Zn}(\text{OTf})_2$, (–)-*N*-Methylephedrin **179**, $(i\text{Pr})_2\text{NEt}$, Molsieb (3 Å), Toluol, 57%, *dr* 98:2; (b) (i) Red-Al, Et_2O , Molsieb (3 Å), 0 °C zu RT; (ii) I_2 , Et_2O , –20 °C, 99%.

Das Enin **180** wurde durch Hydroaluminierung/Iodierung zum Dien **182** umgesetzt.^[72] Die Reaktion ist gegenüber Sauerstoff und Wasser sehr empfindlich; so wurden im Verlauf der Optimierung teilweise signifikante Mengen protodealuminiertes Produkt beobachtet. Eine alternative, tolerantere Reduktion konnte in Tetrahydrofuran durchgeführt werden, wobei mit *N*-Iodsuccinimid statt mit elementarem Iod versetzt wurde. Die Ausbeute erreichte bei

diesem Reaktionsablauf allerdings nur 78%. Aufgrund von rasch eintretender Eliminierung des Alkohols und Deiodierung, selbst bei $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ unter Argon, wurde Vinyljodid **182** nach Filtration durch Kieselgel direkt als TBS-Ether geschützt (Schema 30). Versuche die Kreuzkupplung mit dem ungeschützten Alkohol **182** durchzuführen, schlugen, trotz ähnlicher literaturbekannter Methoden,^[73] mit diesem Substrat leider fehl. Auch der Versuch die intermediär entstandene Aluminiumspezies unmittelbar mit Methyljodid oder Methyltriflat zu kuppeln, führte zu komplexen Produktmischungen.



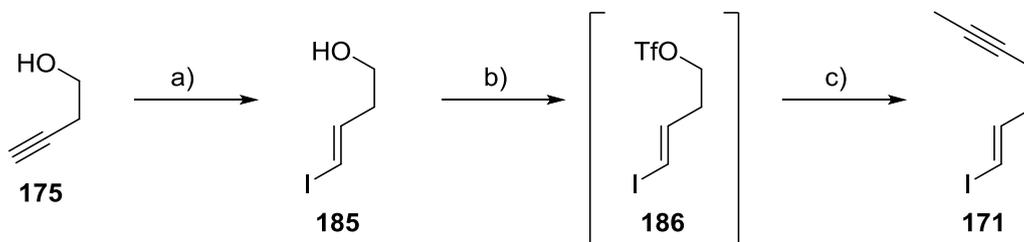
Schema 30 Abschluss der Synthese des Nordfragments **170**. (a) TBSOTf, 2,6-Lutidin, CH_2Cl_2 , RT, 94%; (b) Me_2Zn , 5 Mol% [(dppf) PdCl_2] $\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$, NEt_3 , THF, $65\text{ }^{\circ}\text{C}$, 90%; (c) TBAF (1 M in THF), THF, RT, 96%.

Die Kreuzkupplung des Vinyljodids **182** mit einer Methylmetallspezies wurde zuerst mit einer Eisen-katalysierten Methodik aus dieser Arbeitsgruppe versucht.^[54c] Dazu wurde **182** mit Methylmagnesiumbromid unter $\text{Fe}(\text{acac})_3$ -Katalyse in THF/TMEDA mit **182** umgesetzt. Die Reaktion erlangte bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ nach 30 min vollständigen Umsatz, als Produkt wurde jedoch eine 2:1 Mischung der (*E*)- und (*Z*)-Isomere erhalten. Eine Negishi Kupplung, angelehnt an die optimierten Reaktionsbedingungen von Nicolaou,^[74] gab hingegen selektiv das gewünschte Produkt **184**, ohne dass Isomerenbildung beobachtet wurde. Dabei war allerdings die Benutzung von frischem und einwandfrei gehandhabten Dimethylzink geboten. Schlechte oder alte Chargen führten zu längeren Reaktionszeiten und signifikanter Isomerenbildung, die erst auf der Stufe des Alkohols **170** durch präparative HPLC abgetrennt werden konnten. Die Synthese des Nordfragments **170** wurde mit der Entschützung des Silyl ethers **184** mittels TBAF abgeschlossen. Damit konnte das Nordfragment **170** in insgesamt neun linearen Stufen hergestellt werden.

5.3.2 Synthese des Südfragments 202

Butinol **175** wurde nach einer Vorschrift von Negishi in das Vinyljodid **185** umgewandelt.^[75] Dieser stabile Alkohol wurde, wie in Schema 31 gezeigt, zum äußerst instabilen Triflat **186**

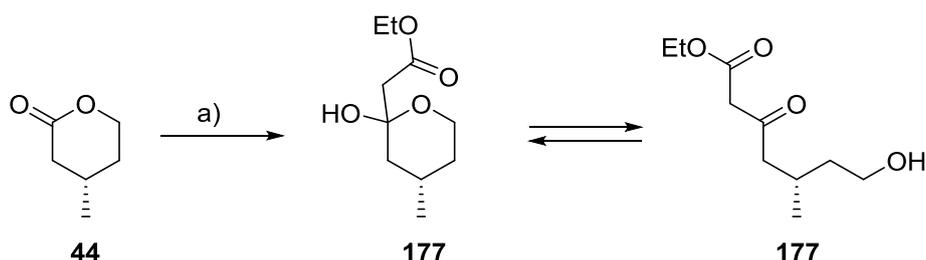
umgesetzt. Das Rohprodukt wurde bei weniger als 20 °C eingengt und nach Lösungsmittelwechsel direkt mit einem Überschuss Propinylolithium umgesetzt. Das Vinyljodid **174** konnte nach Säulenchromatographie als leicht flüchtige Flüssigkeit erhalten werden.



Schema 31 Synthese des Vinyljodids **174**. (a) Dibal-H, Cp_2ZrCl_2 , THF, RT; I_2 , -78°C , 80%; (b) Tf_2O , Pyridin, CH_2Cl_2 , -20°C zu RT; (c) Propinylolithium, THF, -20°C zu 0°C , 76% (über 2 Stufen).

Eine andere Route zu **174** ausgehend von Hex-4-inol via Takai Olefinierung, lieferte sehr geringe Ausbeuten und eine maximale *E/Z*-Selektivität von 9:1.^[29, 76] Eine weitere Alternative mittels einer Corey-Fuchs Reaktion ausgehend von Pent-4-inol erzeugte **174** in guten Selektivitäten, aber mit geringen Ausbeuten über insgesamt 6 Stufen.^[77]

Lacton **44** wurde, wie in Kapitel 4.3.1 über die Muscononsynthese beschrieben, hergestellt. Schema 32 zeigt die darauffolgende Claisen Kondensation mit Ethylacetat, die das Hemiketal **177** in sehr guter Ausbeute gab; dieses lag im Gleichgewicht mit dem β -Ketoester **177** vor.



Schema 32 Synthese des β -Ketoesters **177**. (a) EtOAc , LDA, THF, -78°C , 90%.

Nach dem Quadrantendiagramm, sollte die Verwendung eines chiralen Diphosphins der *R*-Konfiguration in der Ruthenium-Katalysierten Hydrierung die gewünschte *R*-Konfiguration des sekundären Alkohols erzeugen (Abbildung 24).^[78]

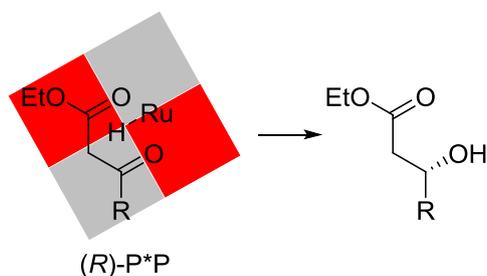
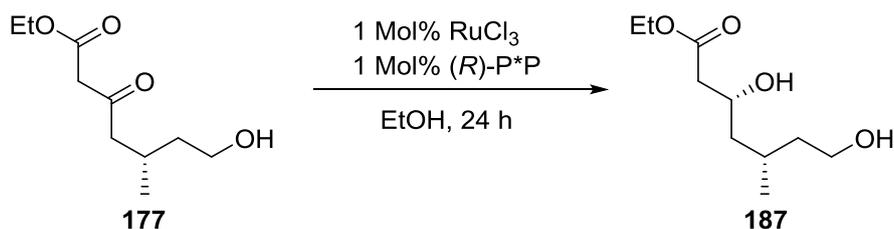


Abbildung 24 Quadrantendiagramm zur Vorhersage der Ruthenium-katalysierten Reduktion mittels eines chiralen (R)-Diphosphinliganden.

Tabelle 16 zeigt das Screening der chiralen Diphosphinliganden (Strukturen in Abbildung 25). Der Ruthenium-Katalysator wurde dabei *in situ* aus RuCl_3 erzeugt.^[79] Die Bestimmung des Diastereomerenüberschusses wurde auf der Stufe des geschützten primären Alkohols **192** (Schema 33) per HPLC durchgeführt. Nach erfolgreicher Optimierung wurde außerdem die absolute Konfiguration des Alkohols **187** mit der Mosher-Ester Methode verifiziert (siehe Experimentellen Teil).^[80]

Die Verwendung von (R)-BINAP **188** ergab ein Diastereomerenverhältnis von 96:4. Wenn der Wasserstoffdruck auf 20 bar verdoppelt wurde, bei gleichzeitiger Absenkung der Reaktionstemperatur, sank die Ausbeute auf 40%. Mit TolBINAP **189** und MeOBIPHEP **190** konnte der Diastereomerenüberschuss auf 97:3 beziehungsweise 98:2 erhöht werden. Das beste Ergebnis konnte mit (R)-SYNPHOS **191** mit 89% Ausbeute bei einem exzellenten Diastereomerenverhältnis von 99:1 erzielt werden.

Tabelle 16 Optimierung der Reduktion des β -Ketoesters **177**.

Eintrag	Ligand	Wasserstoffdruck	Temperatur	Ausbeute ¹	Diastereomerenverhältnis ²
1	BINAP (rac.)	10 bar	80 °C	98%	-
2	188	10 bar	80 °C	74%	96:4
3	188	20 bar	50 °C	40%	95:5
4	189	10 bar	80 °C	84%	97:3
5	189	20 bar	80 °C	79%	98:2
6	190	10 bar	80 °C	87%	98:2
7 ³	191	10 bar	80 °C	89%	99:1

¹ Isolierte Ausbeute; ² Diastereomerenüberschuss bestimmt per HPLC des geschützten Alkohols **192**;

³ Die Katalysatorbeladung war im Scale-Up auf 0.5 Mol% reduzierbar ohne Verringerung der Ausbeute und Selektivität.

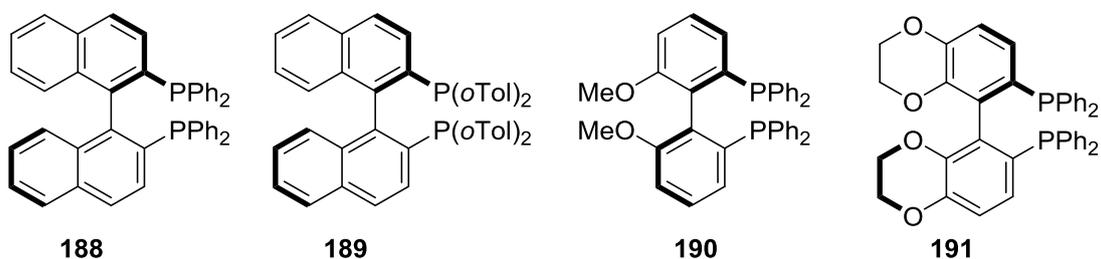
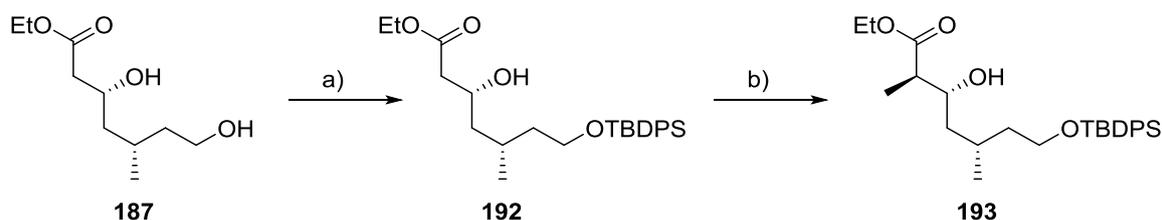


Abbildung 25 In Tabelle 16 getestete chirale Diphosphinliganden.

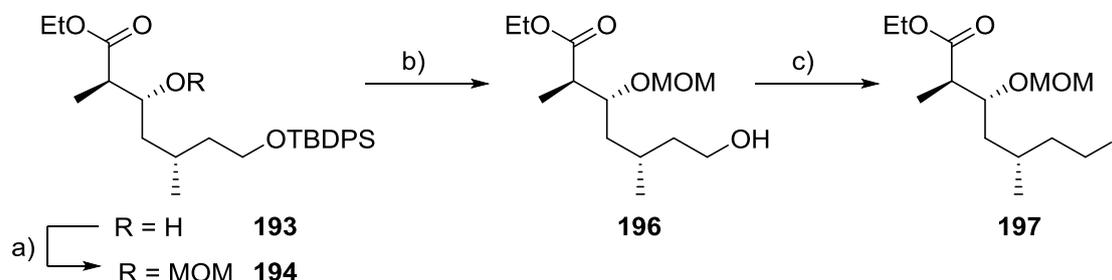
Das Diol **187** wurde mit TBDPSCI selektiv zum monogeschützten Alkohol **192** umgesetzt (Schema 33). Mittels einer Fráter-Seebach Alkylierung^[81] konnte die α -Methylierung in einem Diastereomerenverhältnis von 85:15 durchgeführt werden. Die Diastereomere ließen sich auf dieser Stufe aber weder per Dünnschicht- noch per Säulenchromatographie trennen. Auch im ^1H und ^{13}C NMR Spektrum zeigten beide Diastereomere identische Verschiebungen. Die Trennung der Isomere erfolgte auf der Stufe des primären Alkohols **196** (Schema 34) per Säulenchromatographie. Trotz vielfacher Versuche konnte die Fráter-Seebach Alkylierung nie ohne Ausbeuteverlust zu vollständigem Umsatz gebracht werden, sodass immer 5-10% Startmaterial reisoliert wurden. Versuche, die Fráter-Seebach Alkylierung direkt auf der

Stufe des Diols **187** durchzuführen, ergaben ausschließlich komplexe Produktmischungen, sodass die Schützung des primären Alkohols unentbehrlich war.



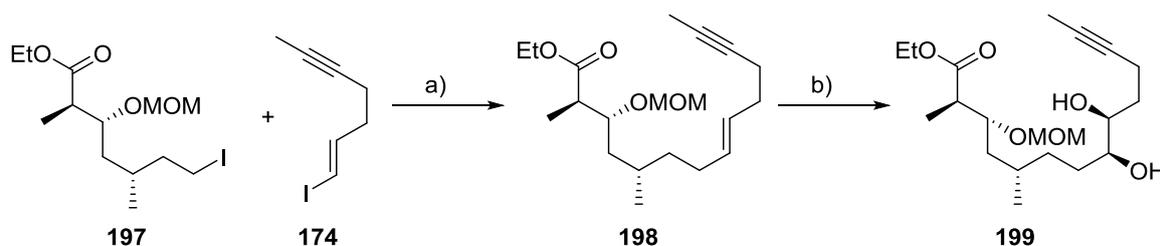
Schema 33 Fráter-Seebach Alkylierung des β -Hydroxyesters **192**. (a) TBDPSCl, NEt_3 , 5 Mol% DMAP, CH_2Cl_2 , RT, 95%; (b) LDA, THF/DMPU, -78°C zu -40°C ; MeI, THF, 78°C zu -0°C , 79%, *dr* 85:15.

Schema 34 zeigt die letzten Stufen der Synthese des Südwestfragments **197**. Nach MOM-Schützung des sekundären Alkohols **193** wurde umgehend der primäre Alkohol unter Standardbedingungen mit TBAF zu **196** entschützt. Diese an sich quantitativ verlaufende Reaktion hat eine Ausbeute von 83%, da als Startmaterial das 85:15 Diastereomergemisch eingesetzt wurde. Nach chromatographischer Reinigung wurde der primäre Alkohol indes in diastereomerenreiner Form erhalten. Durch Appel Reaktion des primären Alkohols wurde die Synthese des Südwestfragments **197** abgeschlossen.



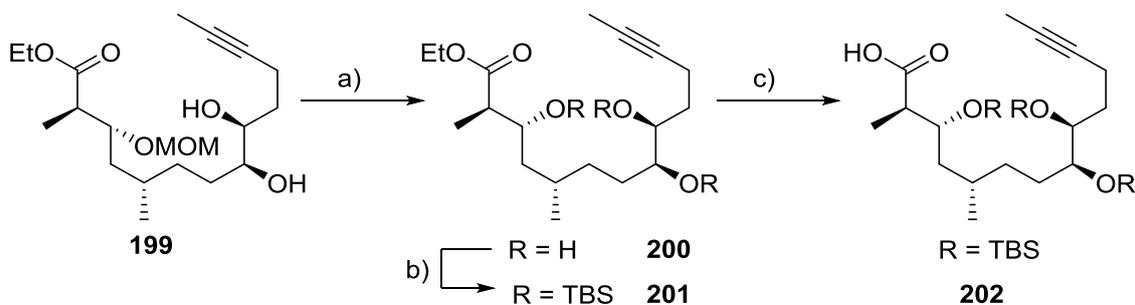
Schema 34 Abschluss der Synthese des Südwestfragments **197**. (a) MOMCl, $(i\text{Pr})_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 , Rückfluss, 97%; (b) TBAF (1 M in THF), THF, RT, 83% (diastereomerenrein); (c) I_2 , PPh_3 , Imidazol, CH_2Cl_2 , RT, 90%.

Das Alkyljodid **197** wurde mit Zink/Kupfer-Paar zum entsprechenden Alkylzinkjodid metalliert und dieses in einer Negishi Kupplung mit dem Vinyliodid **174** gekoppelt.^[82] Die Zink-Insertion wurde idealerweise bei 70°C über 4 h, die Kupplung bei 60°C über 1 h durchgeführt. Diese an einer Modellverbindung optimierten Bedingungen sorgten dafür, dass die Deiodierung von **197** unter den Reaktionsbedingungen signifikant reduziert werden konnte.



Schema 35 Kupplung der Südfragmente. (a) Zn/Cu, 5 Mol% [Pd(PPh₃)₄], Toluol/Dimethylacetamid (19:1), 70 °C; **174**, 60 °C, 72%; (b) AD-Mix- α , MeSO₂NH₂, tBuOH, H₂O, 0 °C, 83%.

Im Anschluss wurden durch Sharpless Dihydroxylierung unter Bildung des Diols **199** die letzten verbliebenen Stereozentren selektiv aufgebaut. Die Reaktionszeit war mit 4 d bei 0 °C relativ lang, sorgte jedoch für eine selektive Bildung des Diols **199**, das nach chromatographischer Reinigung diastereomerenrein erhalten wurde. Ältere Chargen des kommerziellen AD-Mix- α führten zu leicht verringerten Ausbeuten. Im Anschluss wurde, aufgrund späterer Probleme bei Entfernung der MOM-Gruppe (siehe Kapitel 5.4), diese bereits auf dieser Stufe mit Salzsäure in Methanol entfernt. Dabei trat keine Eliminierung zum α,β -ungesättigten Ester auf; auch wurden keine anderen Nebenreaktionen beobachtet. Das Triol **200** wurde global mit TBS-Triflat zum Silylether **201** umgesetzt. Der Abschluss der Synthese des Südfragments **202** gelang durch Verseifung des Esters **201** mit LiOH.

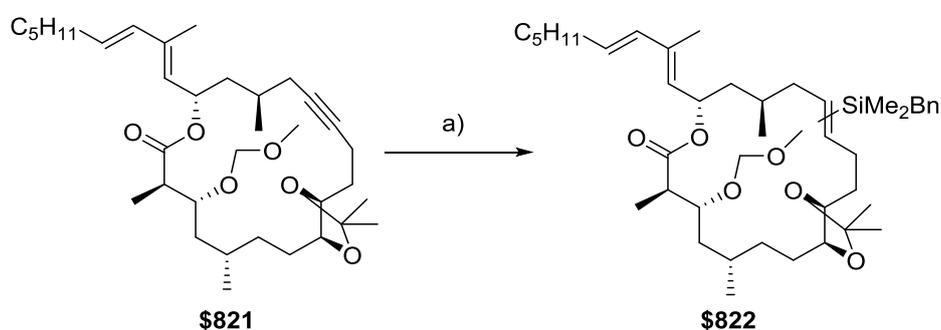


Schema 36 Abschluss der Synthese des Südfragments. (a) HCl, MeOH/H₂O, 99%; (b) TBSOTf, 2,6-Lutidine, CH₂Cl₂, 90%; (c) LiOH, MeOH/THF/H₂O, 99%.

Damit waren die Synthesen der beiden Fragmente des Tulearin C abgeschlossen. Die Verknüpfung der Fragmente sowie die Cyclisierung und finalen Stufen werden im übernächsten Kapitel besprochen.

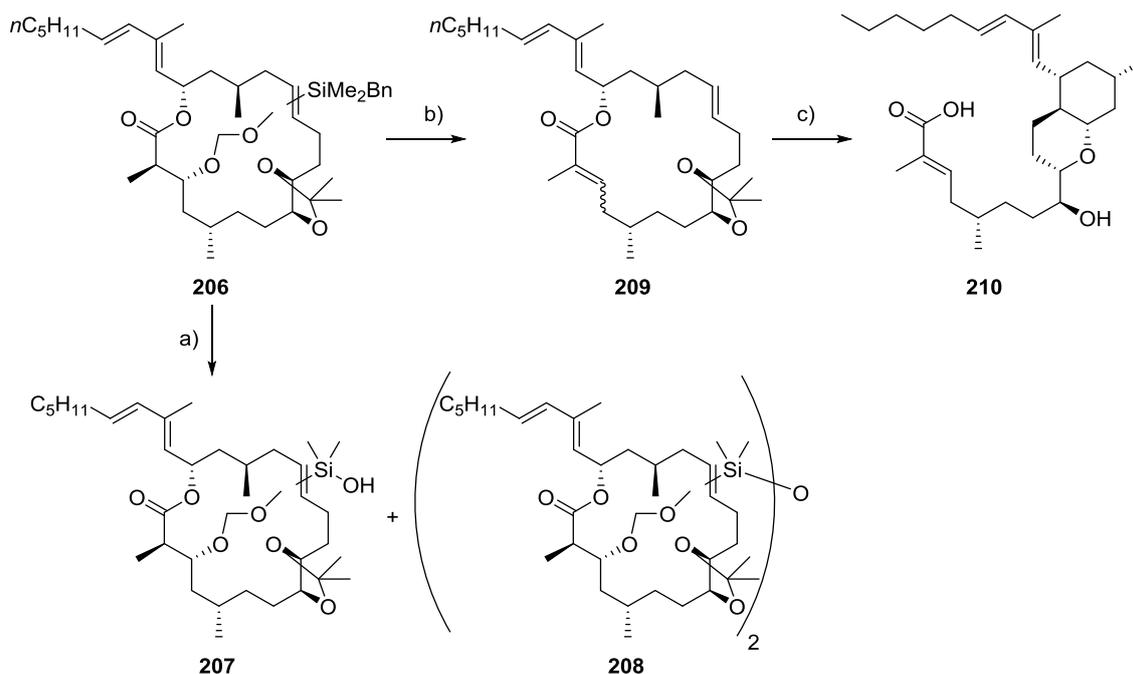
5.3.3 Schutzgruppenwahl und allylische Umlagerung

In einem ersten Anlauf zur Totalsynthese wurden statt der TBS Gruppen eine MOM- und eine Acetal-Schutzgruppe für die Alkohole in **205** (Schema 37) gewählt.^[29] In der Synthese dieses Intermediats konnten die identischen Reaktionen zu der in dieser Arbeit vollständig vorgestellten TBS Schutzgruppenstrategie verwendet werden.^[29] Aufgrund guter Erfahrungen in vorangegangenen Totalsynthesen^[83] wurde für die Hydrosilylierung zuerst Dimethylbenzylsilan ausgewählt. Mit katalytischen Mengen $[\text{RuCp}^*(\text{CH}_3\text{CN})_3]\text{PF}_6$ konnten die Regioisomere **206**, die beide *trans*-Konfiguration aufweisen, in 67% Ausbeute gewonnen werden (Schema 37).



Schema 37 Synthese des acetalgeschützten Macrolactons **206**. (a) HSiMe_2Bn , 10 Mol% $[\text{RuCp}^*(\text{CH}_3\text{CN})_3]\text{PF}_6$, Lösungsmittelfrei, RT, 67%.

Das Alkylsilan sollte dann mittels TBAF in THF protodesilyliert werden. Bei Raumtemperatur wurde jedoch nur die Benzylgruppe hydrolysiert und Silanol **207** beziehungsweise dessen Kondensationsprodukt **208** isoliert.



Schema 38 Probleme bei der Entschützung der Methoxymethyl-Schutzgruppe, der Acetal-Schutzgruppe, sowie dem Dimethylbenzylsilan. (a) TBAF (1 M in THF), THF, RT, 30 min; (b) TBAF (1 M in THF), THF, 50 °C, 5 h, 78% (mit Verunreinigungen); (c) CF₃CO₂H, CH₂Cl₂, 1 h, RT, 46%.

Um die Protodesilylierung trotzdem zu bewirken wurde die Lösung auf 50 °C erwärmt. Unter diesen Bedingungen gelang die Protodesilylierung. Allerdings eliminierte zeitgleich die MOM-Schutzgruppe und bildete das α,β-ungesättigte Lacton **209** als 3:1 *E/Z*-Gemisch. Der Versuch, den Macrocyclus **206** für mehrere Tage mit TBAF bei Raumtemperatur zu protodesilylieren, führte zu seiner Zersetzung. Auch Versuche, zuerst die MOM-Schutzgruppe zu entfernen und das so erhaltene Produkt im Anschluss zu protodesilylieren, zeigten nicht den gewünschten Erfolg. Sämtliche Entschützungsverfahren führten zur Eliminierung der MOM-Gruppe. Am Acetal **209** wurde dennoch eine potenzielle Entschützung des Diols erprobt. Mit etwas Trifluormethansulfonsäure bildete sich innerhalb einer Stunde bei Raumtemperatur das umgelagerte Produkt **210**. Diese interessante Umlagerung wurde eventuell auch von Cossys Gruppe in der Synthese eines Stereoisomers von Tulearin A beobachtet.^[64] Die Gruppe berichtete unter anderem als Gründe für die geringe Ausbeute der finalen TBAF Entschützung die Hydrolyse der Carbamats und eine nicht näher erläuterte, allylische Umlagerung.^[64] Eine mögliche mechanistische Erklärung für die Entstehung des Bicyclus **210** ist in Abbildung 26 gezeigt. Dabei öffnet sich nach Entschützung unter den sauren Bedingungen das Lacton **209** und bildet das Kation an C17. Eine mögliche Resonanzformel kann die Ladung auch tertiär und doppelt allylisch stabilisiert an C19 tragen. Dieses Kation könnte dann von der Doppelbindung C12, C13 unter Bildung eines Sechsrings

abgefangen werden. Das neu entstehende Kation an C13 würde dann mit dem Alkohol an C9 unter Bildung eines Tetrahydropyranringes reagieren. Es ist wahrscheinlich, dass dies nicht schrittweise, sondern konzertiert erfolgt. Ein möglicher Übergangszustand ist in Abbildung 26 gezeigt. Dabei fällt auf, dass sowohl die Ladung stabilisierend verteilt ist, als auch alle Substituenten beider entstehender Ringe energetisch günstig in pseudoäquatorialer Form vorliegen.

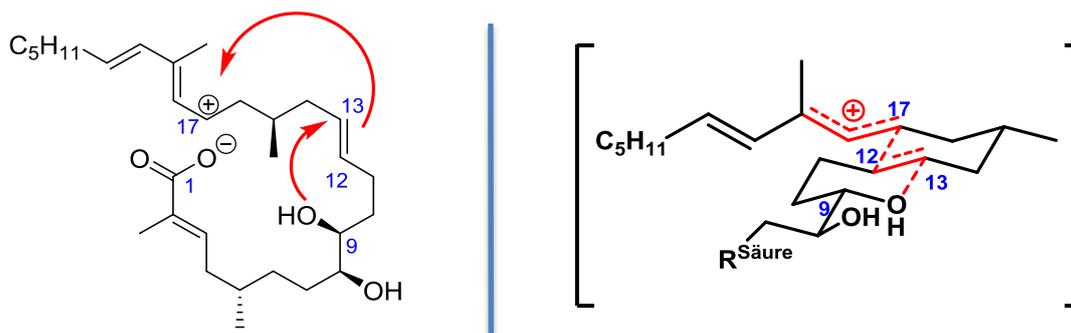
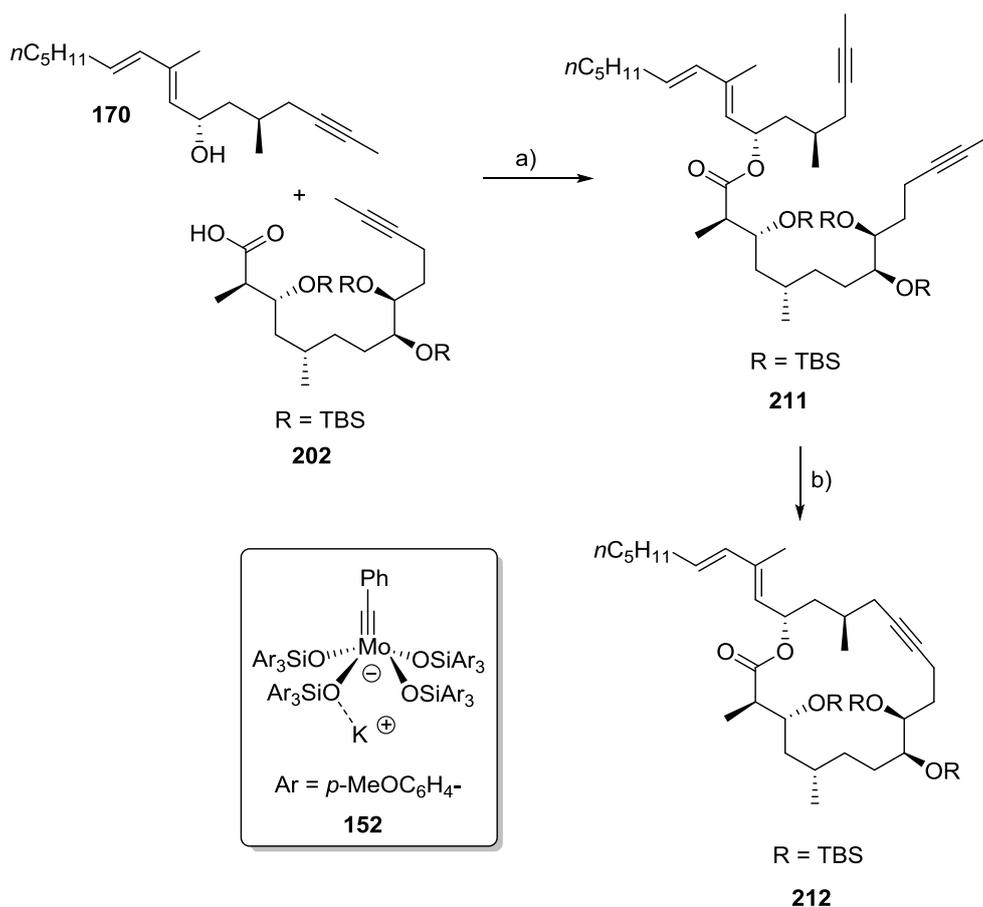


Abbildung 26 Möglicher Übergangszustand für die Bildung des Bicyclus **210** unter stark sauren Bedingungen.

Aufgrund der hier beschriebenen Schwierigkeiten mit den Schutzgruppen wurden die Alkohole als Silylether geschützt. Außerdem wurde das Dimethylbenzylsilan, wie im nächsten Kapitel beschrieben, erfolgreich durch Triethoxysilan ersetzt.

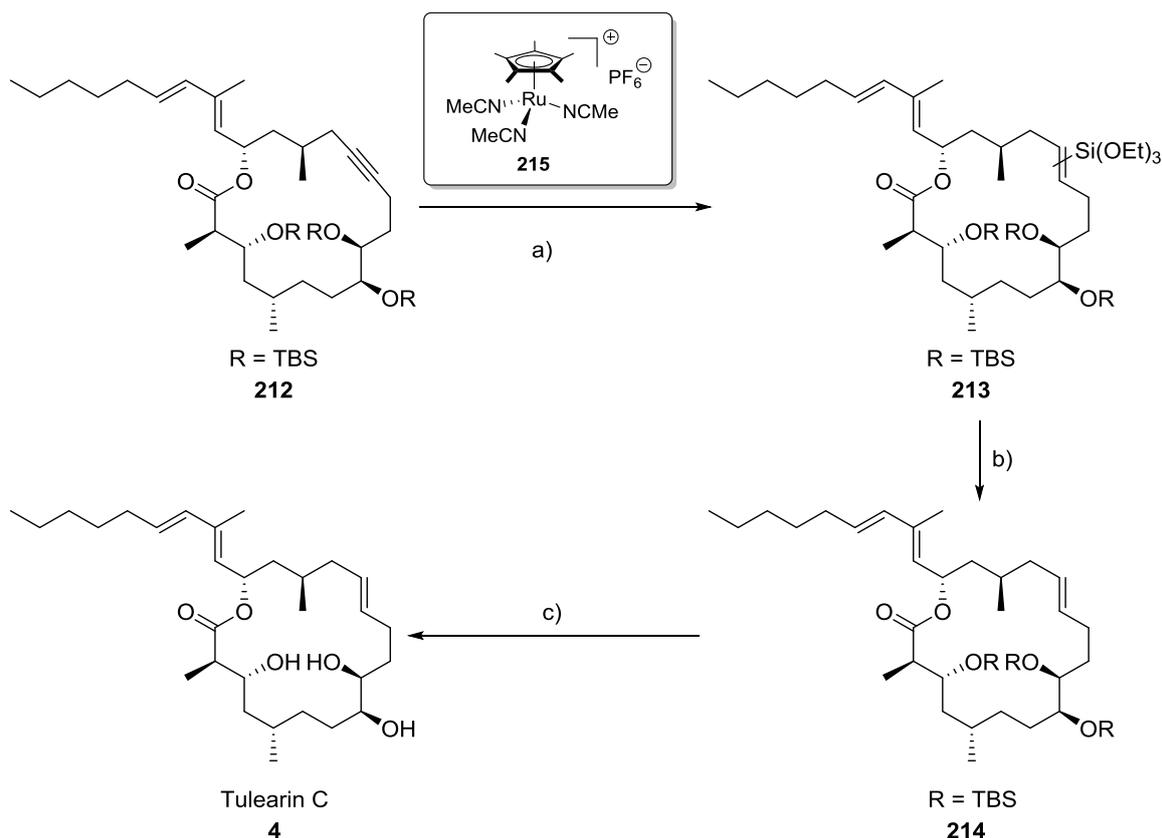
5.3.4 Abschluss der Synthese von Tulearin C

Veresterung von **170** mit **202** baute den Metathesevorläufer **211** auf. Die ringschließende Alkinmetathese verlief unter Verwendung des Molybdän-Alkylidenkatalysators **152** reibungslos.^[15, 16b] Die Reaktion wurde sehr verdünnt durchgeführt (2 mM in Toluol), da andernfalls signifikante Mengen dimerer Nebenprodukte auftraten. Grundsätzlich lief die Reaktion bei Verwendung von 5 Å Molsieb auch bei Raumtemperatur ab.^[57] Bei 50 °C konnte allerdings die Dimerenbildung effektiv unterdrückt sowie eine ausgesprochen kurze Reaktionszeit von 30 min bei einer Katalysatorbeladung von 4 Mol% erreicht werden.



Schema 39 Ringschluss zum Macrolacton **212**. (a) EDCI·HCl, DMAP, CH_2Cl_2 , 98%; (b) 4 Mol% **152**, Toluol (2 mm), Molsieb (5 Å), 50 °C, 96%.

Außer der Bildung von Spuren des Dimers wurden keine weiteren Nebenreaktionen oder Zersetzungsprodukte beobachtet. Nach erfolgreichem Ringschluss zum Cycloalkin musste nun die selektive *trans*-Reduktion der Dreifachbindung gelingen. Nach einiger Optimierung führte eine in dieser Gruppe entwickelte Sequenz aus Hydrosilylierung mit Triethoxysilan und dem Ruthenium-Katalysator **215** und anschließender Protodesilylierung zum Erfolg (Schema 40).^[66a] Die Reaktion wurde in Dichlormethan angesetzt, dann aber sofort das Lösungsmittel mittels eines Argonstroms entfernt. Lösungsmittelfrei bildet sich innerhalb von 30 min ein 2:1 Regioisomengemisch der *trans*-Alkenylsiloxane **213**. Diese wurden ohne Aufarbeitung mit AgF in THF/Methanol/Wasser protodesilyliert, so dass das *E*-Alken **214** in isomerenreiner Form erhalten wurde. Interessanterweise waren, trotz eines Überschusses an Fluorid, die TBS-Gruppen unter den Reaktionsbedingungen stabil.



Schema 40 Abschluss der Totalsynthese von Tulearin C **4**. (a) HSi(OEt)₃, 10 Mol% **215**, ohne Lösungsmittel, 0 °C; (b) AgF, THF/MeOH/H₂O; (c) TBAF (1 M in THF), THF, RT, 43-60% (über 3 Stufen).

Nach Filtration durch Kieselgel wurden die Silylether in **214** durch Reaktion mit TBAF entschützt und Tulearin C **4** als weißer Feststoff erhalten. Diese Reaktionssequenz erzielte mit 43-60% dann die besten Ausbeuten, wenn alle Zwischenprodukte ohne chromatographische Reinigung umgesetzt wurden. Eine detaillierte Analyse des ¹H NMR Spektrums und der HPLC-Daten zeigte, dass im Rohprodukt kein Isomer mit einem Anteil von >3% vorhanden war. Die finale Entschützung mit TBAF verlief in dieser Sequenz ohne signifikante Nebenreaktionen. Das Ergebnis ist, speziell im Vergleich zu Cossys Entschützung des Stereoisomers von Tulearin A, die mit einer Ausbeute von nur 19% verlief, bemerkenswert.^[64] Ein Vergleich der analytischen Daten des isolierten Naturstoffs^[10b] mit dem synthetisch hergestellten Tulearin C zeigte ferner eine weitgehende Übereinstimmung der spektroskopischen Daten. Die Reinheit der synthetisch hergestellten Probe war jedoch erheblich besser. Die Spektren und deren genauer Vergleich sind im experimentellen Teil abgebildet.

Mit dem Abschluss der Synthese konnte eine weitere effektive Anwendung der alkylierenden Eliminierung gezeigt werden. Außerdem gelang mit den Totalsynthesen von

Muscenon **5** und Tulearin C **4** die Demonstration der Anwendung einer ringschließenden Alkinmetathese mit anschließender selektiver Reduktion zum *Z*- oder *E*-Alken. Dies ist einerseits bemerkenswert, da bisher meist eine Reduktion des Alkins zum *Z*-Alken erfolgte.^[54b, 83-84] Andererseits ist festzuhalten, dass mit diesem Ansatz die ringschließende Alkenmetathese in vielen Fällen übertroffen werden kann. Wie im Fall des Stereoisomers von Tulearin A liefert letztere für den Ringschluss in Makrolactonen oft eine unvorhersehbare Mischung aus *E*- und *Z*-Alkenen.^[85]

6. Studien zur Totalsynthese von Tulearin A

6.1 Einleitung

Nach der ersten erfolgreichen Totalsynthese von Tulearin C sollte mit dem gewonnenen Wissen auch Tulearin A totalsynthetisch hergestellt werden. Die Verbindungen unterscheiden sich durch eine zusätzliche Carbamatgruppe am Alkohol in Position C8 (Abbildung 27). Da die Alkohole C8 und C9 in Tulearin C durch eine Sharpless Dihydroxylierung simultan eingeführt wurden, musste die Retrosynthese modifiziert werden, um in den finalen Stufen eine selektive Entschützung und Carbamatbildung ausschließlich an der C8-Position zu erreichen.

6.2 Retrosynthese von Tulearin A

Dazu sollte Tulearin A retrosynthetisch wieder in ein Nord- und Südfragment zerlegt werden. Das Nordfragment **170** war identisch mit jenem der Tulearin C Synthese. Das Südfragment **220** sollte, statt durch eine Reaktion eines Alkyljodids mit einem Vinyljodid, durch Kupplung mit einem Carbonsäurederivat erhalten werden. Diese Retrosynthese ermöglichte es, alle drei Alkohole potenziell mit unterschiedlichen Schutzgruppen zu versehen. Das Südostfragment wäre in diesem Fall bevorzugterweise aus einer alkylierenden Eliminierung des (*S*)- γ -Hydroxymethyl- γ -butyrolactons **221** zugänglich.

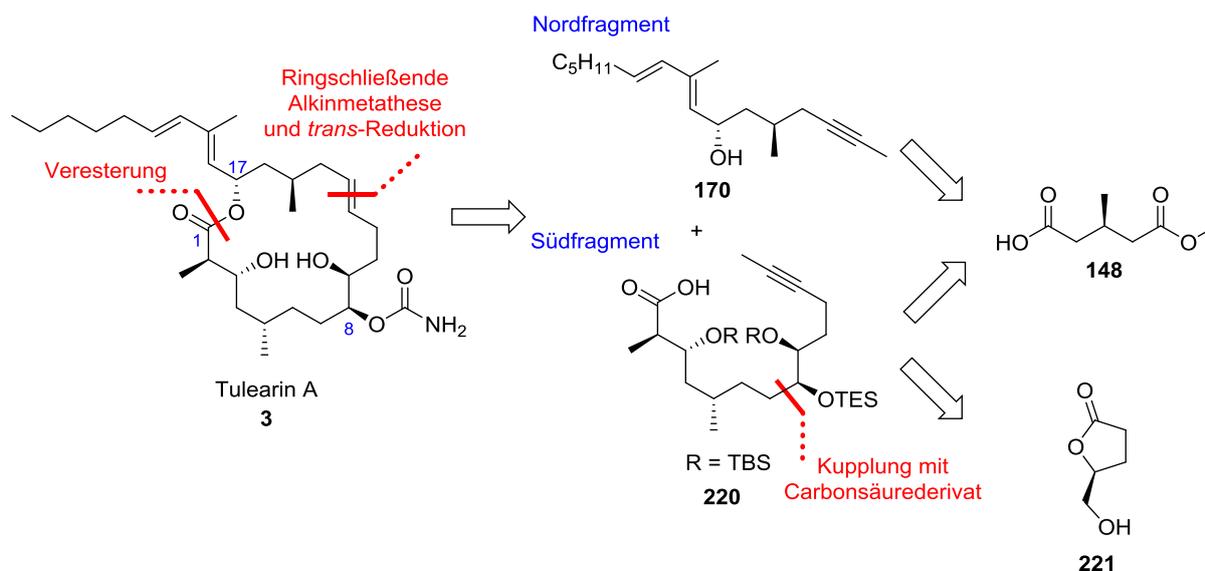
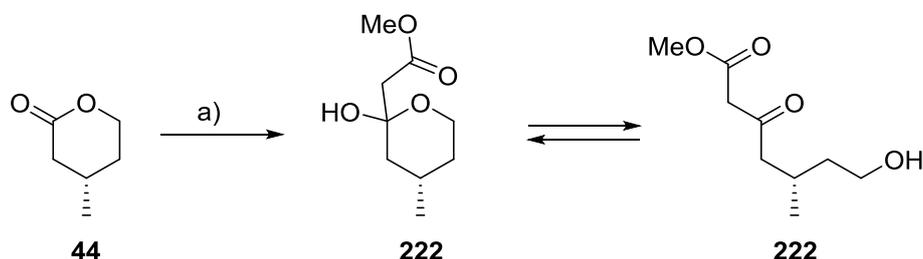


Abbildung 27 Retrosynthese von Tulearin A **3**, mit dem modifizierten Schnitt C7 und C8 zur differenzierten Schützung der Alkohole.

6.3 Synthese des Südfragments 220

Synthese des Südwestfragments 231

Aufgrund der potenziellen Sensibilität der TES-Gruppe (oder einer ähnlichen Schutzgruppe) bei der finalen Verseifung des Esters wurde in dieser Synthese ein Methylester, anstatt des zuvor benutzten Ethylesters gewählt. Dementsprechend erfolgte die Claisen Kondensation in Schema 41 mit Methylacetat in guten Ausbeuten.

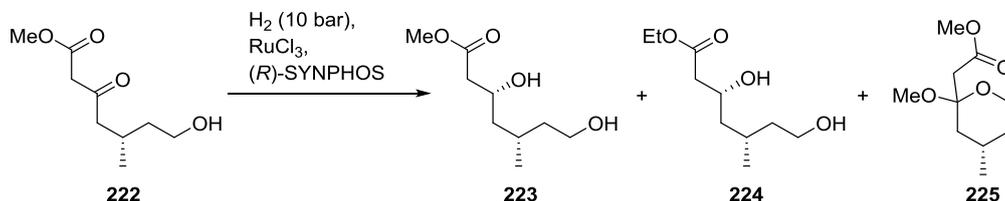


Schema 41 Synthese des β -Ketoesters **222**. (a) MeOAc, LDA, THF, -78°C , 87%.

Der β -Ketoester **222** sollte analog der Tulearin C Synthese hydriert werden. Diese Reaktion wurde in Methanol statt Ethanol bei etwas niedriger Temperatur durchgeführt (Tabelle 17), führte allerdings selektiv zum Acetal **225**. Ein Wechsel des Lösungsmittels auf Ethanol und

Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 80 °C ergab wie erwartet eine Mischung der Methyl- und Ethylester **223** und **224**.

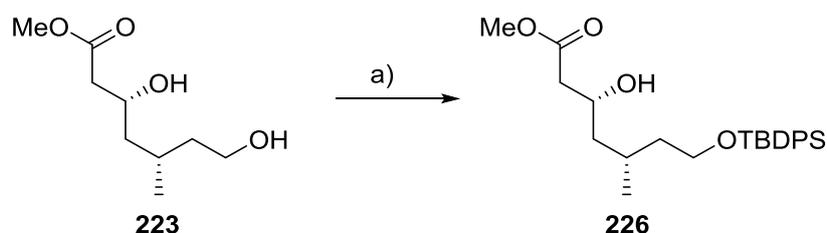
Tabelle 17 Hydrierung des β -Ketoesters **222**.



Eintrag	Lösungsmittel	Temperatur	Ausbeute ¹		
			223	224	225
1	Methanol	50 °C	-	-	39%
2	Ethanol	80 °C	58%	20%	-
3	Methanol	80 °C	79%	-	Spuren

¹ Isolierte Ausbeute.

Wurde die Reaktion allerdings bei 80 °C und 10 bar Wasserstoffdruck im Autoklaven in Methanol und damit über dessen Siedepunkt bei Normalbedingungen durchgeführt, so entstand der gewünschte β -Hydroxyester **223** in 80% Ausbeute. In Vorbereitung der Fráter-Seebach Alkylierung wurde der primäre Alkohol, wie in Schema 42 gezeigt, selektiv geschützt.

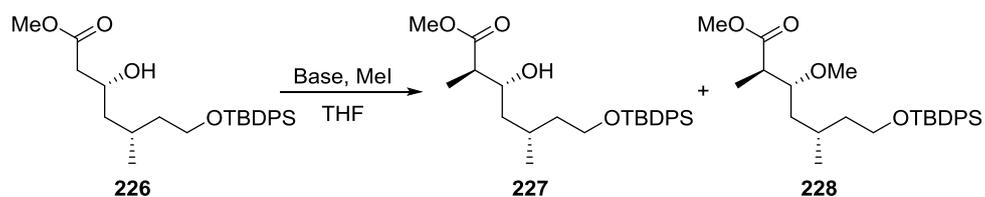


Schema 42 Synthese des Fráter-Seebach Alkylierungsvorläufers **226**.

(a) TBDPSCl, NEt_3 , DMAP, CH_2Cl_2 , 16 h, RT, 92%.

Nachdem die Ausbeute der Fráter-Seebach Alkylierung des Methylesters **226** mit 28% (Eintrag 1, Tabelle 18) wesentlich schlechter war als die des ansonsten identischen Ethylesters, wurden die Reaktionsbedingungen nochmals im Detail optimiert.

Tabelle 18 Optimierung der Fräter-Seebach Alkylierung.



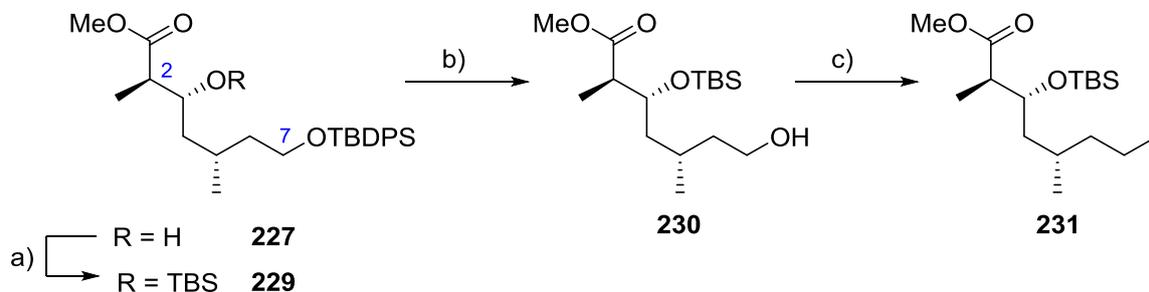
Eintrag	Base	Cosolvens	Temp. Profil (Deprotonierung)	Temp. Profil (Methylierung)	Ausbeute ¹
1	LDA	DMPU	-78 °C zu -40 °C	-78 °C zu RT	28% ²
2	LDA	HMPA	-78 °C zu -40 °C	-78 °C zu 0 °C	18%
3	LDA	HMPA	-78 °C zu -40 °C	-78 °C zu RT (über Nacht)	0%
4	LiHMDS	-	-78 °C zu RT (über 20 h)		0%
5	LiHMDS	HMPA	-78 °C zu 0 °C (über 20 h)		0% ³
6	LDA	TMEDA	-50 °C zu -10 °C	-60 °C (TMEDA/Mel zugegeben) zu RT	0%
7	LDA	HMPA ⁴	-78 °C zu -40 °C	-78 °C zu RT	52%
8	LDA	DMPU	-60 °C zu -25 °C	-25 °C zu RT	69%

¹ Isolierte Ausbeute des Alkohols **227**; ² Hauptprodukt **228**; ³ Ausschließliches Produkt **228**; ⁴ ohne THF.

Ein Wechsel zu HMPA als Cosolvens verschlechterte die Ausbeute weiter (Eintrag 2 und 3).^[86] Basierend auf erfolgreichen Literaturbeispielen mit ähnlichen Verbindungen wurde LiHMDS als Base untersucht,^[87] wobei allerdings überhaupt kein Produkt beobachtet werden konnte. Auch eine Variante der Alkylierung mit TMEDA als Cosolvens führte nicht zum Erfolg.^[88] Die Reaktion konnte durch Verwenden eines höheren Anteils DMPU und eines modifizierten, sehr genau kontrollierten Temperaturprofils auf bis zu 69% optimiert werden.

Der Alkohol **226** wurde dabei als chromatographisch nicht trennbares 86:14 Diastereomergemisch erhalten. Beide Isomere gemeinsam wurden annähernd quantitativ in den sekundären TBS-Ether überführt (Schema 43, a). Im Anschluss sollte der primäre TBDPS-Ether selektiv in Gegenwart des sekundären TBS-Ethers entschützt werden. Trotz eines erfolgreichen Literaturbeispiels mit Hilfe von TAS-F^[89] wurde mit diesem Reagenz nur Startmaterial und doppelt entschütztes Produkt erhalten. NH₄F in Methanol^[90] oder TBAF in THF^[91] ergaben eine Mischung aus Startmaterial, dem gewünschtem TBDPS entschütztem

Produkt und doppelt entschütztem Material. Die beste Ausbeute mit 80% wurde unter Verwendung von mit Essigsäure gepuffertem TBAF^[92] erreicht. Auf dieser Stufe wurde das C2 Diastereomer durch präparative HPLC abgetrennt. Anschließende Iodierung ergab das Südwestfragment **231** in exzellenter Ausbeute (Schema 43).

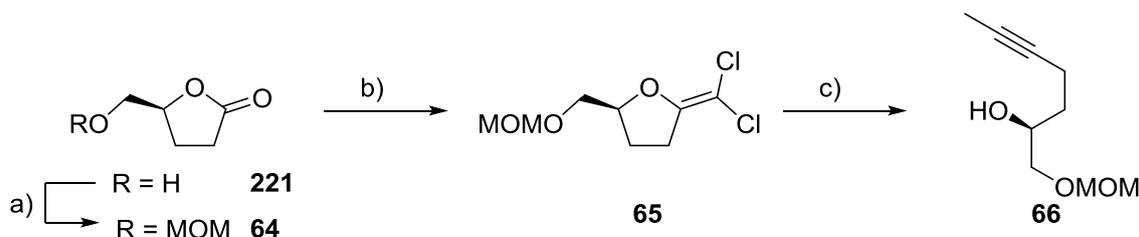


Schema 43 Synthese des Südwestfragments **231**. (a) TBSOTf, 2,6-Lutidin, CH_2Cl_2 , 3 h, RT, 97%; (b) TBAF (1 M Lösung in THF), AcOH, THF, 24 h, RT, 80% ; präparative HPLC, 60%; (c) PPh_3 , I_2 , CH_2Cl_2 , 1 h, RT, 96%.

Synthese des Südostfragments **234**

Die Retrosynthese des Südostfragments **234** musste im Vergleich zur Tulearin C Synthese neu entwickelt werden. Vor der Kupplung der Südfragmente sollte bereits das Stereozentrum C8 aufgebaut sein. Das Fragment ließ sich in wenigen Stufen auf den, aus dem im Methodikteil (Kapitel 3.3) beschriebenen Alkohol **66** zurückführen. Damit könnte für die Totalsynthese von Tulearin A die alkylierende Eliminierung zum Aufbau beider Alkine eingesetzt werden.

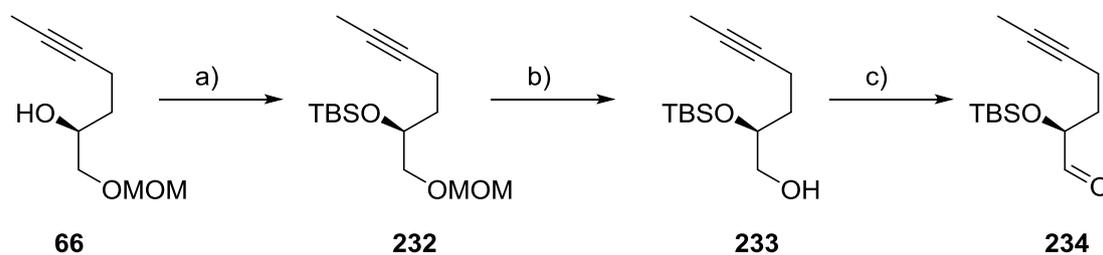
Das kommerzielle Lacton **221** wurde mit MOMCl unter Standardbedingungen geschützt (Schema 44). Die Dichlorolefinierung verlief in 4 h in guten Ausbeuten zum allerdings nicht lagerfähigen Dichloralken **65**. Dieses wurde mit der katalysierten, alkylierenden Eliminierung zum Alkin **66** umgesetzt. Durch den Zusatz von 5 Mol% $\text{Fe}(\text{acac})_3$ und 25 Mol% 1,2-Diaminobenzol konnte eine gute Selektivität und Ausbeute erreicht werden, sodass **66** nach chromatographischer Reinigung in analysenreiner Form vorlag.



Schema 44 Alkylierende Eliminierung zum Alkohol **66**. (a) MOMCl, (*i*Pr)₂NEt, CH₂Cl₂, Rückfluss, 94%; (b) PPh₃, CCl₄, THF, Rückfluss, 87%; (c) MeLi (1.6 M Lösung in Et₂O), 5 Mol% Fe(acac)₃, 25 Mol% 1,2-Diaminobenzol, Et₂O, RT, 83%.

Damit konnte, neben der alkylierenden Eliminierung in Tulearin C und Muscenon, erneut der Nutzen dieser Reaktion gezeigt werden. Zudem war in diesem Fall auch die Anwendung der katalysierten Variante zwingend erforderlich, da die unkatalysierte Variante eine komplexe Mischung von Produkten ergab (vergleiche Kapitel 3.3).

Der sekundäre Alkohol wurde als TBS-Ether geschützt. Die selektive Entschützung der MOM-Gruppe wurde zuerst mit TMSCl und TBAF versucht,^[66a] was allerdings zur vollständigen Zersetzung des Materials führte. Ein alternativer Ansatz mit Me₂BBr hingegen erzeugte Alkohol **233** in exzellenten Ausbeuten.^[93] Mit der Oxidation des Alkohols **233** zum Aldehyd **234** wurde die Synthese des Südostfragments abgeschlossen.



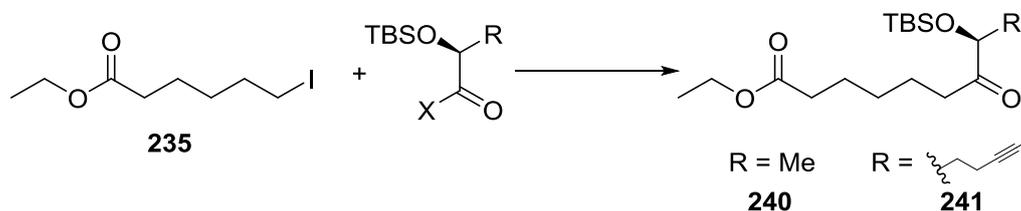
Schema 45 Abschluss der Synthese des Südostfragments **234**. (a) TBSOTf, 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂, RT, 90%; (b) Me₂BBr (0.5 M Lösung in CH₂Cl₂), CH₂Cl₂, -78 °C, 90%; (c) SO₃·Pyridin, DMSO/CH₂Cl₂, 0 °C, 93%.

Studien zur Fragmentkupplung

Die beiden Südfragmente sollten nun zusammengeführt werden. Erste, sehr ambitionierte Versuche zeigten, dass die erhoffte direkte stereoselektive Addition des Alkyljodids **231** an den Aldehyd **234** nicht möglich war.^[94] Deshalb sollte Alkyljodid **231** mit einem Thioester nach einer Vorschrift von Fukuyama reagieren.^[95] Alternativ wurde parallel die Möglichkeit der Palladium-katalysierten Kupplung mit dem wesentlich reaktiveren Säurechlorid

evaluiert.^[96] Zur Ausarbeitung der optimalen Reaktionsbedingungen wurden verschiedene Modellverbindungen hergestellt und, wie in Tabelle 19 gezeigt, getestet.

Tabelle 19 Versuchte Kupplung des Modellalkyliodids **235** mit dem Modell- und dem realen Elektrophil.

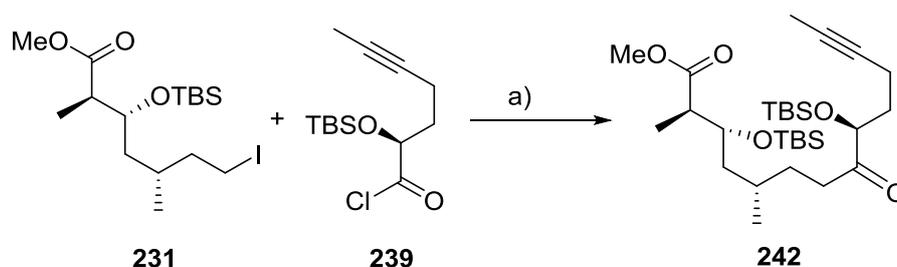


Eintrag	X	R	Elektrophil	Äquivalente Alkyliodid	Reaktionsbedingungen	Ausbeute ¹
1		Me	236	1.3	1. Zn (I ₂), THF, 6h, 50 °C 2. PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ , THF, RT, 1.5 h	59%
2			237	1.0, 1.3, 1.5	1. Zn ² 2. Pd ²	- ³
3	Cl ⁴	Me	238	1.3	1. Zn (I ₂), DMA, 75 °C, 14 h 2. LiCl, CuCN, THF, 0 °C, 6 h	46% ⁵
4	Cl ⁴		239	1.3	1. Zn (I ₂), DMA, 65 °C, 12 h 2. LiCl, CuCN, THF, 0 °C, 6 h	39% ⁵

¹ Isolierte Ausbeute; ² Verschiedene Zink- und Palladiumquellen untersucht, sowie unterschiedliche Aktivierungsmethoden und Temperaturprofile; ³ Ausschließlich Startmaterial, Zersetzung oder komplexe Produktmischungen traten unter allen getesteten Reaktionsbedingungen auf; ⁴ Hergestellt mit Oxalylchlorid aus der Säure und vor Verwendung per ¹H NMR auf Reinheit geprüft; ⁵ Reaktion sehr empfindlich, sobald die Alkylzinkspezies nicht mehr im Überschuss vorlag entstand eine komplexe Produktmischung.

Ein inhärenter Nachteil dieser Reaktionen war, dass Sie einen Überschuss des in der Totalsynthese wesentlich wertvolleren Alkyliodids benötigen. Daher sollte dieser möglichst klein gehalten werden. Die Kupplung von Alkyliodid **235** mit dem Modellthioester **236** verlief in moderaten Ausbeuten. Beim Wechsel zum Alkin **237** scheiterte die Reaktion jedoch und es konnte, selbst unter forcierten Reaktionsbedingungen, kein Produkt isoliert werden. Deshalb wurde eine Kupplung mit dem Säurechlorid **238** untersucht. Nachdem die Palladium-katalysierte Kupplung einer Alkylzink-Spezies mit dem Säurechlorid ebenfalls fehlschlug, wurde eine alternative Kupfer-vermittelte Vorschrift geprüft.^[97] Diese erzielte für das Modell **238** moderate Ausbeuten. Mit dem für die Totalsynthese benötigten Alkin **239** fiel die Ausbeute allerdings unter 40%. Lag die Alkylzinkspezies im Unterschuss vor (sei es durch zu

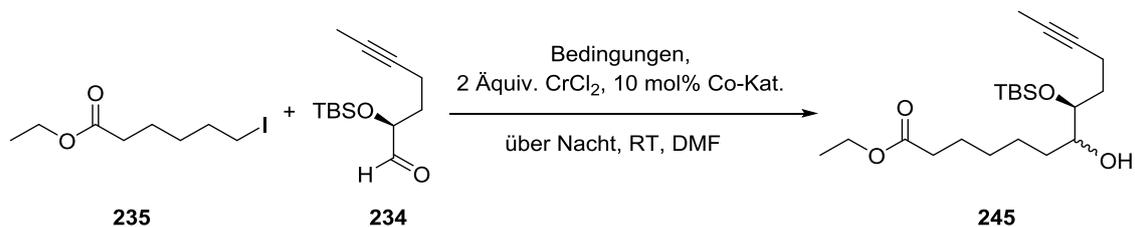
wenig eingesetzte Äquivalente des Alkyljodids, unvollständige Zinkinsertion oder Homokupplung) führte die Reaktion zu einem komplexen Gemisch. Diese Beobachtung wurde zuvor auch von anderen Gruppen in ähnlichen Reaktionen gemacht.^[98] Trotz der nicht optimalen Ergebnisse wurde die Kupfer-induzierte Kupplung am realen Substrat getestet. Schema 46 zeigt, dass die Reaktion leider mit geringen Ausbeuten verlief. Daher mussten weitere Alternativen untersucht werden.



Schema 46 Erste erfolgreiche Synthese des Ketons **242**. (a) 1.25 Äquiv. **231**, Zn (I₂), DMA, 75 °C, 14 h; LiCl, CuCN, THF, –30 °C zu 0 °C; **239**, THF, –30 °C zu 0 °C, 6 h, 5–39%.

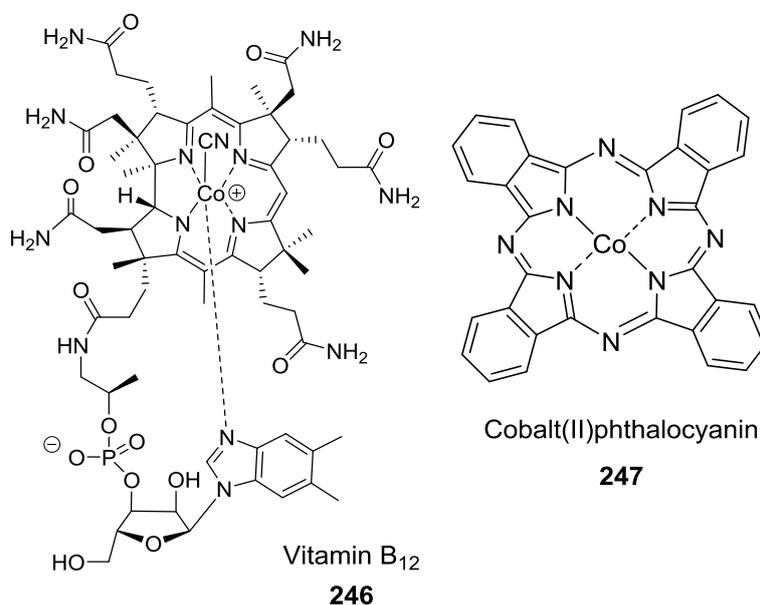
Eine sehr elegante Möglichkeit, bei der eine Organonickel-Spezies *in situ* erzeugt veröffentlichte Mukaiyamas Gruppe.^[99] Bei Anwendung dieser Reaktion konnte außerdem das Elektrophil im Überschuss eingesetzt werden, was für die Totalsynthese von Tulearin A vorteilhaft wäre. Die Gruppe von Weix hatte die Reaktionsbedingungen und Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen soweit optimiert, dass diese Methodik für die Totalsynthese in Betracht gezogen wurde.^[100] Die Kupplung der Modellverbindung **243** mit **238** verlief in moderaten Ausbeuten (Tabelle 20), allerdings sehr verlässlich und mit dem Alkyljodid als Minderkomponente. Sobald jedoch wieder auf die in der Totalsynthese benötigte Verbindung **244** beziehungsweise **239** gewechselt wurde, scheiterte die Reaktion. Der Thioester **244** erwies sich als inert, während sich Säurechlorid **239** zersetzte.

Tabelle 21 Erfolgreiche Addition eines Unterschusses des Alkylidids **235** in den Aldehyd **234** mit Chrom unter Cobalt-Katalyse.



Eintrag	Äquivalente Alkylidid	Katalysator	Ausbeute ¹
1	2	246	42%
2	2	247	46%
3	8	247	70% ²
4	1.3	247	41% ³
5	0.83	247	56%
6	0.77	247	61%

¹ Isolierte Ausbeute; ² Reaktionszeit 4 h; ³ Reaktionszeit 4 d.



Schema 47 Katalysatoren für die Additionsreaktion in Tabelle 21.

Abschluss der Synthese des Südfragmentes **220**

Aufgrund dieser mit dem Alkin **234** erfolgreichen Modellstudien wurde diese Methodik in der Totalsynthese getestet und erfolgreich angewendet (Schema 48). Der Alkohol **258** konnte als etwa 3:1 Diastereomengemisch erhalten werden. Beide Diastereomere wurden

mit Dess-Martin Periodinan zum Keton oxidiert. Einer Literaturvorschrift folgend, gelang die stereoselektive Reduktion mittels L-Selectrid bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Abbildung 28).^[102] Nach chromatographischer Reinigung wurde Alkohol **260** in isomerenreiner Form erhalten.

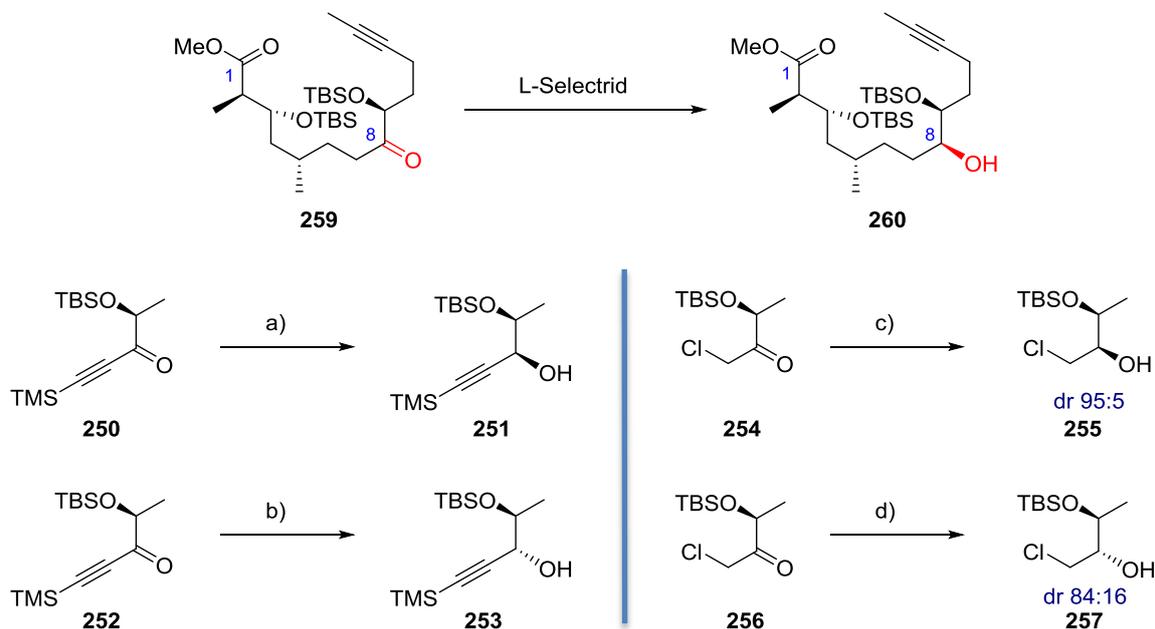
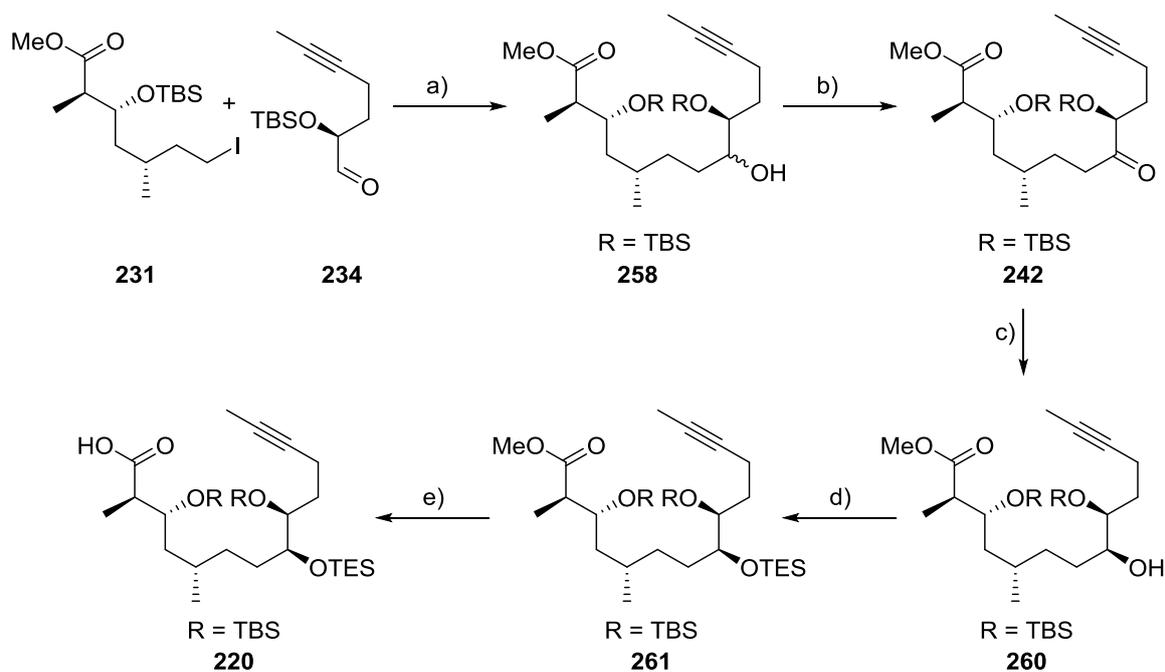


Abbildung 28 Selektive Reduktion des C8 Alkohols. Bestimmung der Stereochemie durch Vergleich mit der Literatur.^[102] (a) L-Selectrid, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 79%; (b) Me_2AlCl , Bu_3SnH , CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 57%; (c) L-Selectrid, MeOH, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 75%; (d) NaBH_4 , MeOH, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 86%.

Der sekundäre Alkohol an C8 wurde zur späteren, selektiven Entschützung als TES-Ether **261** geschützt (Schema 48). Die Verseifung des Methylesters musste sehr vorsichtig vorgenommen werden. Mit LiOH konnte die Säure **220** innerhalb von 2 d mit 64% Ausbeute erhalten werden. Als Nebenprodukte wurden sowohl der TES entschützte Alkohol, als auch Startmaterial erhalten. Bei längerer Reaktionszeit nahm der Anteil unerwünschter Nebenprodukte stark zu, so dass der Versuch, die Reaktion bis zu vollständigem Umsatz zu treiben, zu einer signifikant geringeren Ausbeute führte.

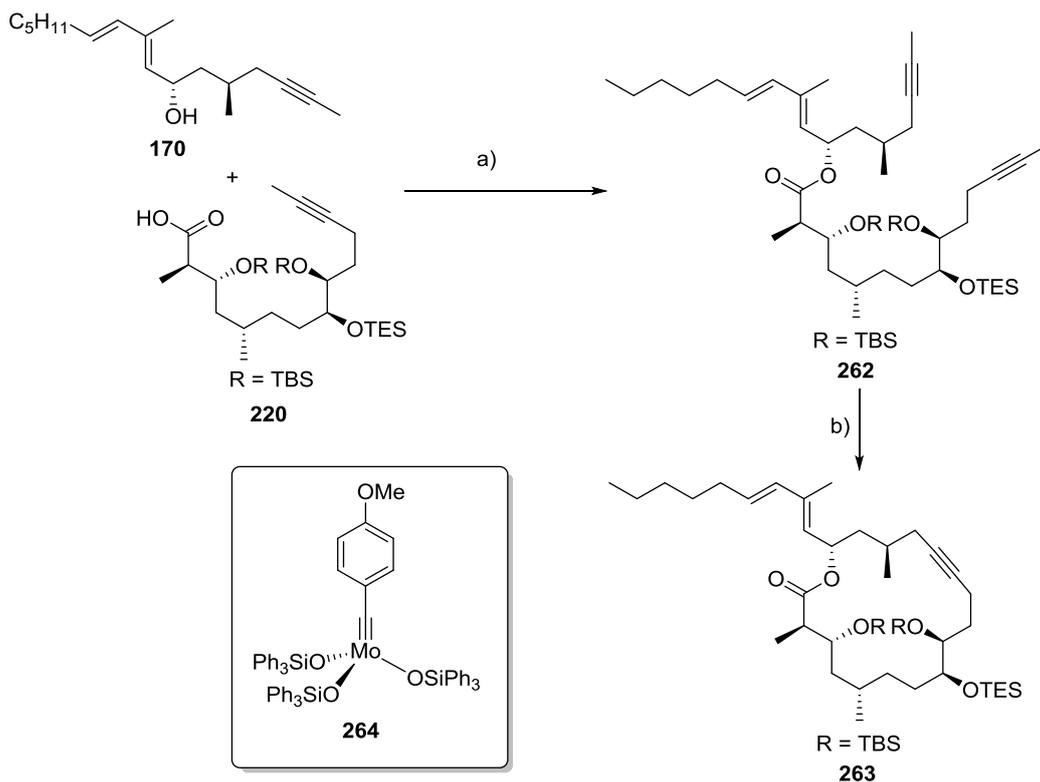


Schema 48 Optimierte Kupplung der Südfragmente und Abschluss der Synthese des Südfragments **220**.

(a) CrCl_2 , 5 Mol% Cobalt(II)phthalocyanin, DMF, RT, 54%; (b) Dess-Martin Periodinan, CH_2Cl_2 , RT, 90%; (c) L-Selectrid, (1 M Lösung in THF), THF, 2 h, -78°C , 66%; (d) TESOTf, 2,6-Lutidin, CH_2Cl_2 , 0°C , 93%; (e) LiOH, MeOH/THF/ H_2O , RT, 64%.

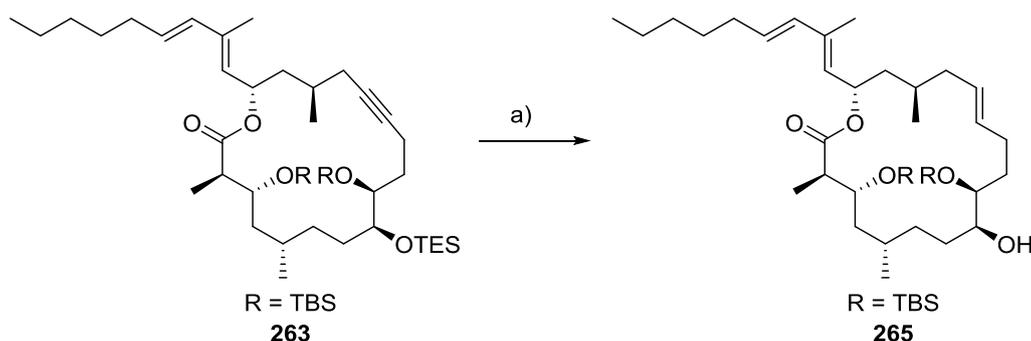
6.4 Ringschlussmetathese und Reduktion

Die Veresterung des Nord- und Südfragments **170** und **220** verlief problemlos. Auch die ringschließende Alkinmetathese gelang in exzellenten Ausbeuten. Sowohl der in der Synthese von Tulearin C verwendete Katalysator **152**, als auch ein neu entwickelter, neutraler Alkyldinkomplex **264**^[16b] ermöglichten die Reaktion in weniger als 30 min. Auch wenn aufgrund der guten Ausbeuten keine systematische Optimierung vorgenommen wurde, fiel doch auf, dass Katalysator **264**, speziell bei niedrigen Katalysatorbeladungen, für schnelleren Umsatz sorgte.



Schema 49 Synthese des Macrolactons **263**. (a) EDCI·HCl, DMAP, CH_2Cl_2 , RT, 86%; (b) 5 Mol% **264**, Molsieb (5 Å), 50 °C, 87%.

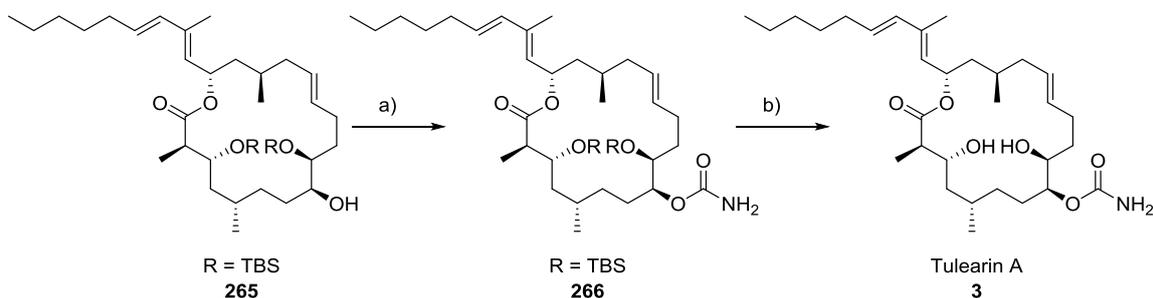
Im Anschluss an den erfolgreichen Ringschluss sollte die Hydrosilylierung durchgeführt werden. Aufgrund der Erfahrungen in Tulearin C wurde wieder Triethoxysilan als Reagenz verwendet. Die Hydrosilylierung gab, wie erwartet, erneut ein Gemisch der Regioisomere. Die im Anschluss folgende Protodesilylierung wurde mit AgF in einer Methanol/THF/Wasser Mischung vorgenommen. Unter diesen Reaktionsbedingungen wurde gleichzeitig auch die TES-Gruppe entfernt. Allerdings verlief die Reaktion nicht sehr sauber, sodass nur eine Ausbeute von 30% erreicht wurde, die außerdem nicht zuverlässig reproduziert werden konnte. Dennoch konnte genug Material von **265** hergestellt werden, um eine vollständige und zweifelsfreie Charakterisierung zu erlangen.



Schema 50 Hydroosilylierung und Entschützung des Alkins **263**. (a) (i) $\text{HSi}(\text{OEt})_3$, 10 Mol% **215**, ohne Lösungsmittel, 0 °C; (ii) AgF , $\text{THF}/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$, RT, 30% (über 2 Stufen).

6.4 Möglicher Abschluss der Totalsynthese von Tulearin A

Mit den geringen Mengen des Alkohols **265** wurden im Submilligramm-Maßstab die letzten zwei Reaktionen unter massenspektroskopischer Kontrolle durchgeführt. Dabei konnte die Masse des Carbamats **266** und von Tulearin A **3** im ESI Spektrum nachgewiesen werden.



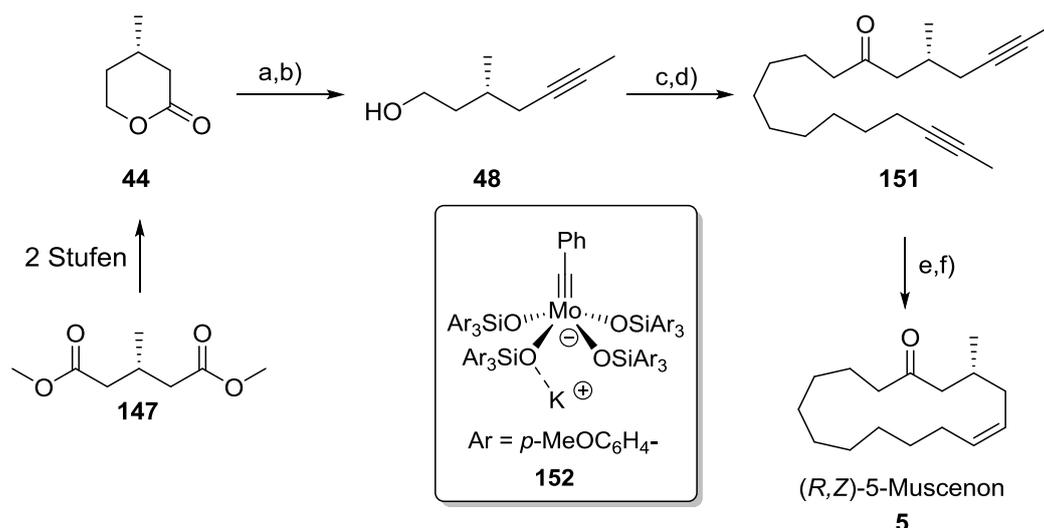
Schema 51 Möglicher Abschluss der Totalsynthese von Tulearin A. (a) $\text{Cl}_3\text{C}(\text{CO})\text{NCO}$, CH_2Cl_2 , -78 °C; MeOH , NaHCO_3 , RT; (b) NEt_3 , $3\text{HF}\cdot\text{NEt}_3$, CH_3CN , 40 °C.

Zusammenfassend ließ sich festhalten, dass sowohl Nord- **170** als auch Südfragment **220** erfolgreich hergestellt werden konnten. Mit zwei alkylierenden Eliminierungen zeigten sich an dieser Synthese noch klarer die Möglichkeiten, die die neu entwickelte Methodik bietet. Auch die in diesem Arbeitskreis entwickelte ringschließende Metathese konnte erneut erfolgreich durchgeführt werden. Die *trans*-Reduktion war mit den unterschiedlichen Schutzgruppen sehr anspruchsvoll und lief mit moderaten Ausbeuten ab. Voraussetzung für eine Vollanalytik und den Vergleich mit dem isolierten Naturstoff ist die Herstellung größerer Mengen der finalen Synthesestufe. Dies ist Gegenstand laufender Untersuchungen im Arbeitskreis.

7. Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit konnte die erste Totalsynthese des biologisch aktiven Naturstoffs Tulearin C **4**^[10b] erfolgreich abgeschlossen sowie der kommerziell wichtige, künstliche Duftstoff Muscenon **5**^[44] hergestellt werden. Beide Macrocyclen wurden mit Hilfe der ringschließenden Alkinmetathese^[15] geschlossen und anschließend durch selektive Halbreduktion in die entsprechenden (*Z*)- beziehungsweise (*E*)-Alkene überführt.

(*R,Z*)-Muscenon **5** zeichnet sich insbesondere durch seine Nitromoschusnote aus.^[11] Seine Synthese gelang in neun Stufen (Schema 52) ausschließlich unter Verwendung günstiger, unedler Metalle als Katalysatoren (Eisen, Molybdän, Nickel). Drei der neun Stufen beruhten dabei auf Methoden, die in der Arbeitsgruppe Fürstner entwickelt wurden (alkylierende Eliminierung, Eisen-katalysierte Kreuzkupplung und die ringschließende Alkinmetathese).



Schema 52 Totalsynthese von (*R,Z*)-5-Muscenon **5**. (a) CCl_4 , PPh_3 , THF, Rückfluss, 92%; (b) MeLi , Et_2O , RT, 90%; (c) (i) 5 Mol% TEMPO, wäss. NaOCl , 5 Mol% KBr , CH_2Cl_2 , wäss. NaHCO_3 , 0 °C; (ii) NaClO_2 , NaH_2PO_4 , *t*BuOH, H_2O , 2-Methyl-2-buten, RT, 91%; (d) (i) Oxalylchlorid, 20 Mol% DMF, CH_2Cl_2 , 0 °C; (ii) Mg, 12-Bromdodec-2-in, THF, Rückfluss; 5 Mol% $\text{Fe}(\text{acac})_3$, THF, -78 °C, 79%; (e) 1 Mol% **152**, Molsieb (5 Å), Toluol (3 mm), 30 min, 60 °C, 91%; (f) P2-Ni, H_2 (1 bar), EtOH, RT, 94%.

In der Totalsynthese von Tulearin C **4** wurde komplementär eine Sequenz aus ringschließender Alkinmetathese und anschließender *trans*-Halbreduktion angewendet. Diese Methode hat den Vorteil, dass im Gegensatz zur ringschließenden Alkenmetathese^[103] selektiv ein Doppelbindungsisomer erzeugt wird. Bei der Synthese von mittelgroßen- und großen Ringen liefert die Alkenmetathese oft unvorhersehbare Mischungen der (*E*)- und

(Z)-Alkene.^[85] Genau dieses Problem beeinträchtigte auch die Effizienz einer publizierten Synthese eines Stereoisomers von Tulearin A **157** (Abbildung 29).^[64]

Tulearin C **4** ist ein marines Macrolid, das aus dem madagassischen Schwamm der Gattung *Fascaplysinopsis* isoliert wurde.^[10b] Ein erster Test an menschlichen Hautkrebszelllinien zeigte, dass die Schwesterverbindung Tulearin A **3** antiproliferative Wirkung hat. Retrosynthetisch lässt sich Tulearin C **4** in ein Nord- **170** und Südfragment **202** teilen (Abbildung 29).

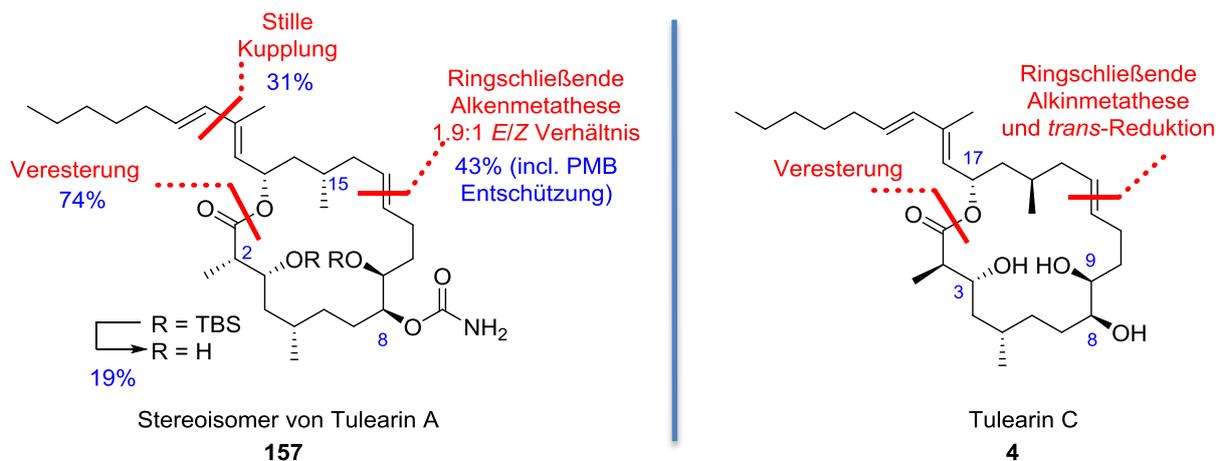
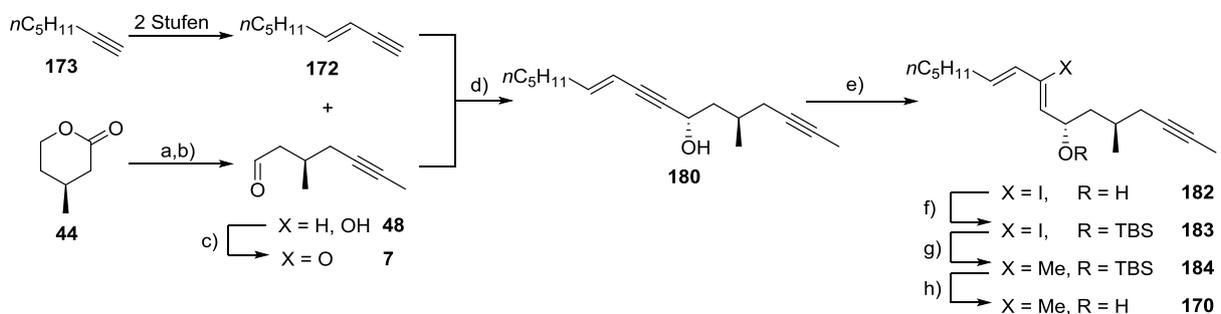


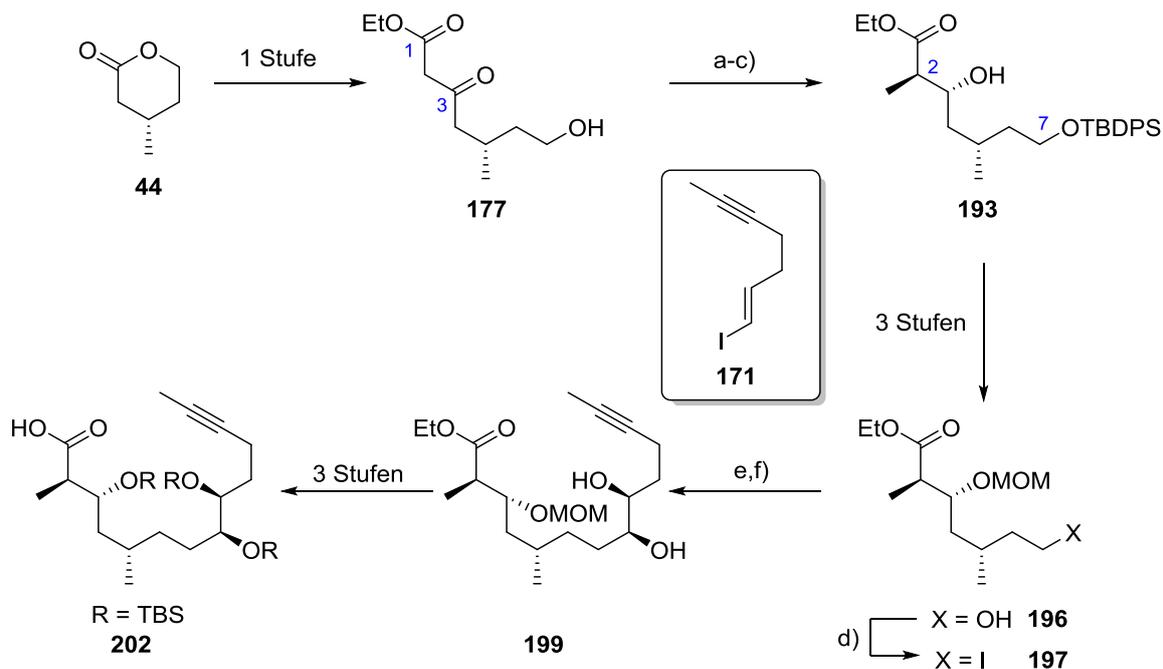
Abbildung 29 Retrosynthese des Stereoisomers von Tulearin A **157** nach Cossy,^[64] sowie Schlüsselschritte zum effizienten und stereoselektiven Aufbau von Tulearin C **4**.

Zum Aufbau des Nordfragments **170** wurde das Enin **172** stereoselektiv an den Aldehyd **7** addiert (Schema 53). Der entstandene propargyliche Alkohol **180** wurde mit Red-Al zum Dien **182** reduziert und anschließend mittels Negishi Kreuzkupplung mit Me_2Zn zum Alken **170** umgesetzt.



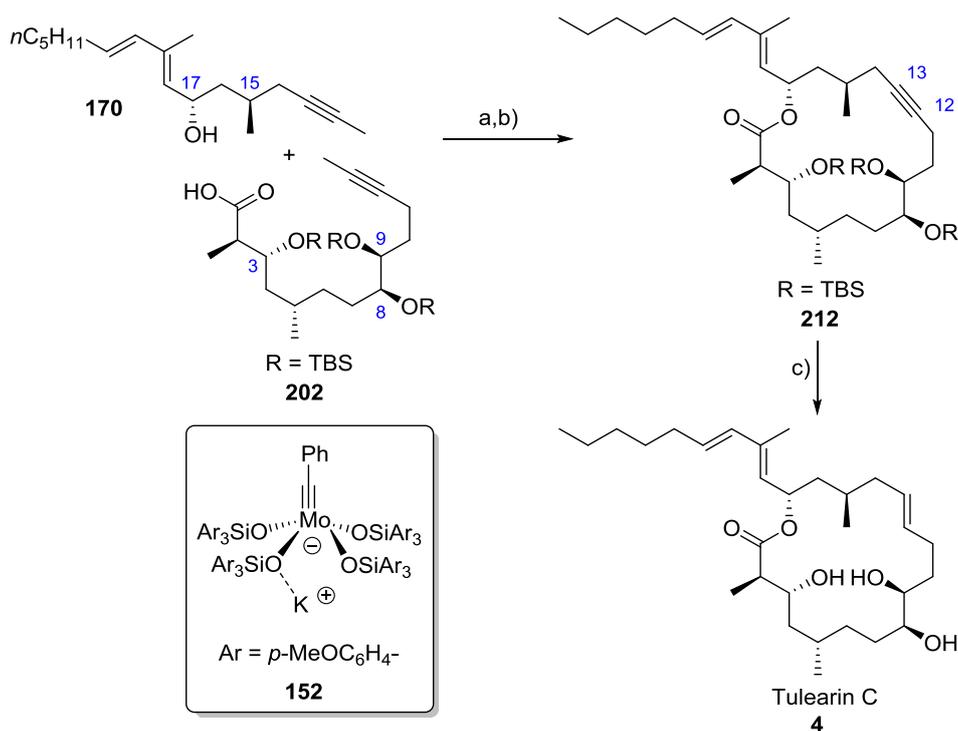
Schema 53 Synthese des Nordfragments **170**. (a,b) siehe Schema 52; (c) Dess-Martin Periodinan, CH_2Cl_2 , RT; (d) $\text{Zn}(\text{OTf})_2$, (-)-*N*-Methylehedrin, (*i*Pr) $_2$ NEt, Molsieb (3 Å), Toluol, 57% (über 2 Stufen), *dr* 98:2; (e) (i) Red-Al, Et_2O , Molsieb (3 Å), 0 °C zu RT; (ii) I_2 , Et_2O , -20 °C, 99%; (f) TBSOTf, 2,6-Lutidin, CH_2Cl_2 , RT, 94%; (g) Me_2Zn , 5 Mol% [(dppf)PdCl $_2$] $\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$, NEt $_3$, THF, 65 °C, 90%; (h) TBAF (1 M in THF), THF, RT, 96%.

Eine Claisen Kondensation des aus der Muscensynthese bekannten Lactons **44** mit Essigsäureethylester (Schema 54) führte zum β -Ketoester **177**. Die Stereozentren in C3 und C2 Position wurden mit Hilfe einer Noyori Reduktion und einer Fráter-Seebach Alkylierung aufgebaut. Iodid **197** konnte mittels Negishi Kupplung mit Vinyliodid **171** zusammengeführt werden. Eine Sharpless Dihydroxylierung baute die letzten Stereozentren auf, sodass nach weiteren Schutzgruppenmodifikationen das Südfragment **202** erhalten wurde.



Schema 54 Aufbau der Stereozentren im Südfragment **202**. (a) 1 Mol% RuCl_3 , 1 Mol% (*R*)-SYNPHOS, H_2 , EtOH, 80 °C, 24 h, 89%, (b) TBDPSCI, NEt_3 , 5 Mol% DMAP, CH_2Cl_2 , RT, 95%; (c) LDA, THF/DMPU, -78 °C zu -40 °C; MeI, THF, 78 °C zu 0 °C, 79%, dr 85:15; (d) Imidazol, I_2 ; PPh_3 , CH_2Cl_2 , RT, 90%; (e) Zn/Cu, Toluol/Dimethylacetamid (19:1), 70 °C; **171**, 60 °C, 72%; (f) AD-Mix- α , MeSO_2NH_2 , *t*BuOH, H_2O , 0 °C, 83%.

Die Veresterung von **202** mit **170** formte den Vorläufer der entscheidenden ringschließenden Alkinmetathese. Diese gelang unter Verwendung des kürzlich in diesem Arbeitskreis entwickelten Alkinmetathesekatalysators **152**^[15] in exzellenten Ausbeuten (Schema 55).



Schema 55 Ringschließende Alkinmetathese und *trans*-Reduktion schloss die Totalsynthese von Tulearin C **4** erfolgreich ab. (a) EDCI·HCl, DMAP, CH₂Cl₂, 98%; (b) 4 Mol% **152**, Toluol (2 mM), Molsieb (5 Å), 50 °C, 96%; (c) (i) HSi(OEt)₃, 10 Mol% [RuCp*(CH₃CN)₃]PF₆, ohne Lösungsmittel, 0 °C; (ii) AgF, THF/MeOH/H₂O; (iii) TBAF (1 M in THF), THF, RT, 43-60% (über 3 Stufen).

Trotz guter Erfahrungen in vorangegangenen Totalsynthesen^[104] gelang die Protodesilylierung der mit BnMe₂SiH hydrosilylierten Dreifachbindung (**212**, C12-C13) nur unter forcierten Bedingungen, die gleichzeitig zur Eliminierung und allylischer Umlagerung führten.^[64, 83] Demgegenüber führte die Reduktion des Alkins mit (EtO)₃SiH und anschließender Protodesilylierung mittels wässrigem AgF zum Erfolg.^[66a] Entschützung der TBS-Ether mit TBAF schloss die Synthese von Tulearin C **4** ab. Die Analyse des Rohprodukts per HPLC und ¹H NMR zeigte, dass keine Isomere mit einem Anteil von größer 3% vorhanden waren. Durch den Vergleich der analytischen Daten konnte die für Tulearin C **4** postulierte Struktur endgültig bestätigt werden.

Mit den Erfahrungen aus der erfolgreichen Synthese von Tulearin C **4** sollte auch die Schwesterverbindung Tulearin A **3** synthetisiert werden. Die Verbindungen unterscheiden sich durch die Carbamateinheit am C8 (Abbildung 30). Zu der nötigen Differenzierung des C8 und C9 Alkohols musste die Synthese des Südostfragments **234** neu entwickelt werden.

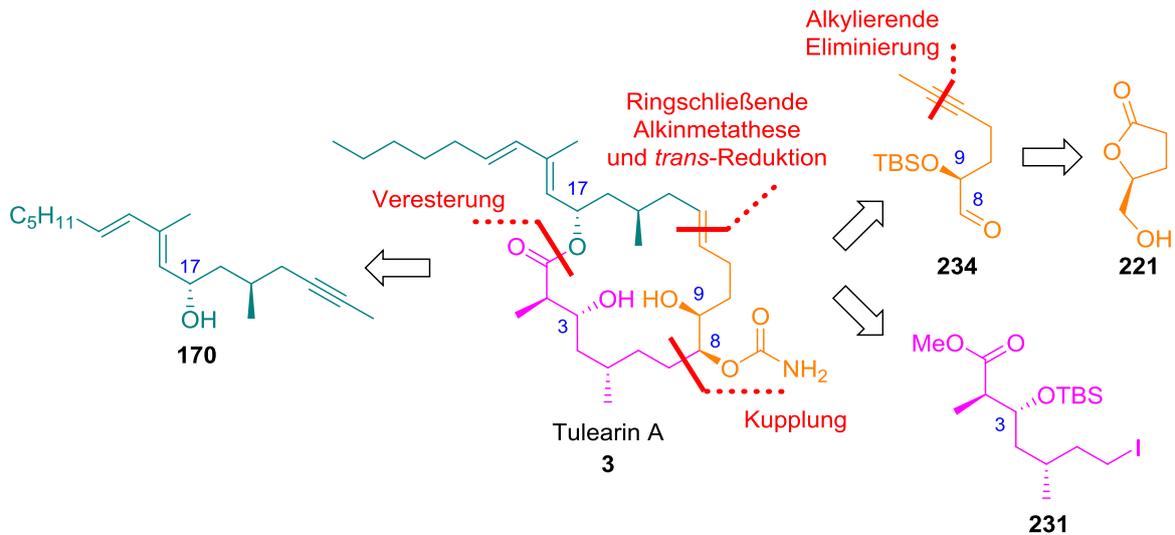
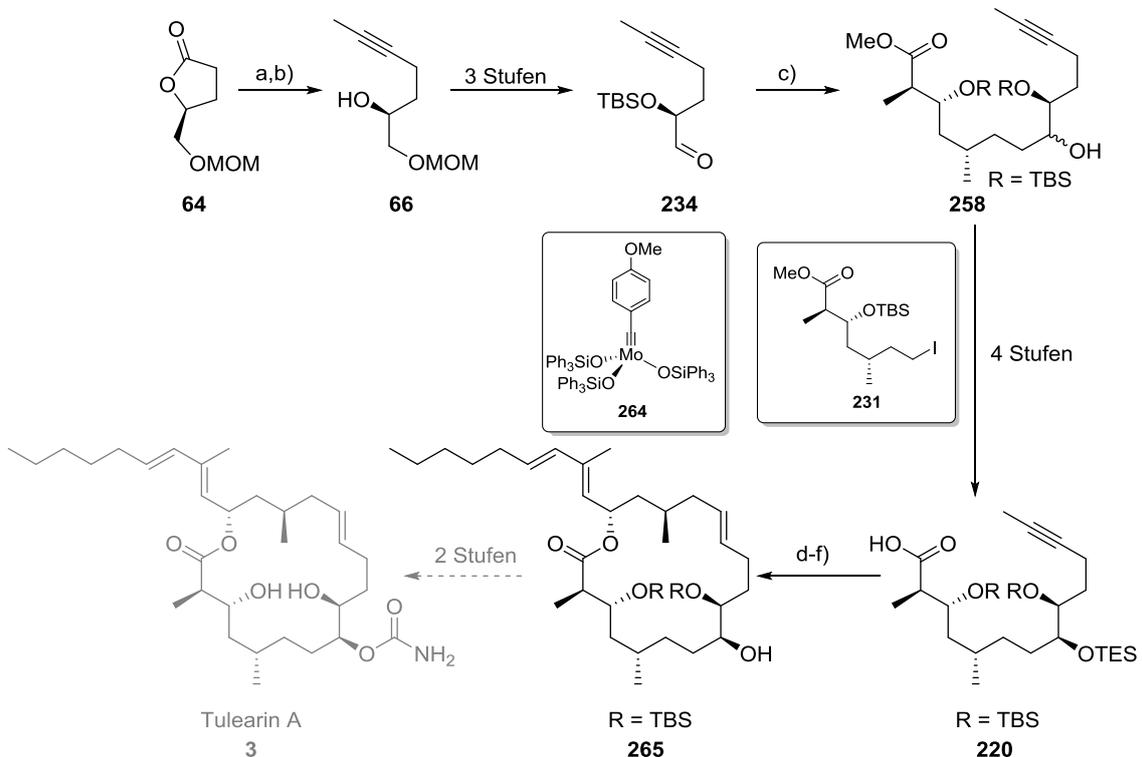


Abbildung 30 Retrosynthese von Tulearin A 3.

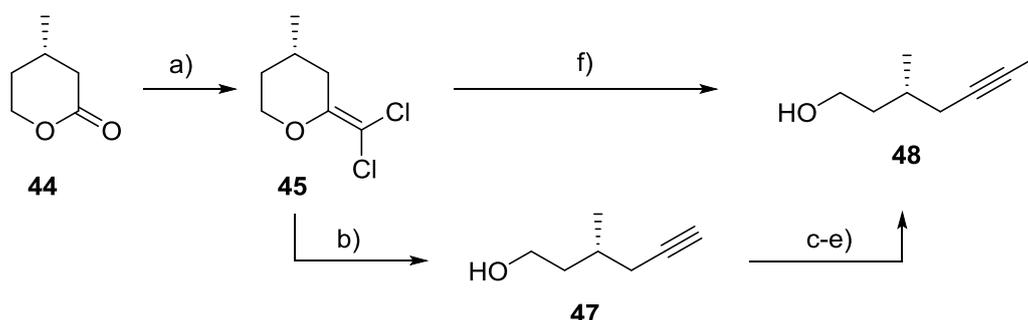
Das Fragment **234** konnte dabei aus dem kommerziellen Lacton **221** in wenigen Stufen aufgebaut werden (Schema 56). Eine Chrom-vermittelte und Cobalt-katalysierte Addition des Alkyliodids **231** an den Aldehyd **234** führte die Südfragmente zusammen (Schema 56, Reaktion c).



Schema 56 Synthese des Tulearin A Vorläufers **265**. (a) PPh_3 , CCl_4 , THF, 4 h, Rückfluss, 87%; (b) MeLi (1.6 M Lösung in Et_2O), 5 Mol% $\text{Fe}(\text{acac})_3$, 25 Mol% 1,2-Diaminobenzol, Et_2O , RT, 83%; (c) CrCl_2 , 5 Mol% Cobalt(II)phthalocyanin, DMF, RT, 54%; (d) **170**, EDCI·HCl, DMAP, CH_2Cl_2 , RT, 86%; (e) 5 Mol% **264**, Molsieb (5 Å), 50 °C, 87%; (f) (i) $\text{HSi}(\text{OEt})_3$, 10 Mol% $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{CH}_3\text{CN})_3]\text{PF}_6$, ohne Lösungsmittel, 0 °C; (ii) AgF, THF/MeOH/ H_2O , RT, 30% (über 2 Stufen).

Durch Oxidation und substratkontrollierte Reduktion mit L-Selectrid konnte im Anschluss das korrekt konfigurierte C8 Stereozentrum aufgebaut werden. Die ringschließende Alkinmetathese verlief mit dem noch aktiveren, neutralen Katalysator **264** hoch effizient ab. Hydrosilylierung und Protodesilylierung mit AgF gab in moderaten Ausbeuten direkt den TES-entschützten Alkohol **265**. Um die Synthese zu vervollständigen, muss dieser noch in das Carbamat überführt und die verbliebenen Silylether entschützt werden. Dies ist Gegenstand laufender Untersuchungen im Arbeitskreis.

Die erfolgreichen Synthesen von Muscenon **5** und Tulearin C **4** zeigen, dass durch die ringschließende Alkinmetathese mit anschließender Halb-reduktion sowohl *cis*- als auch *trans*-Alkene zielgerichtet synthetisiert werden können. In beiden Synthesen wurde zum Aufbau der Alkineinheit das in Schema 57 gezeigte Alkinol **48** benötigt, dieses ist konventionell durch eine Abfolge literaturbekannter Reaktionen in vier Stufen aus dem Dichloralken **45** zugänglich.^[29] MeLi überführte das Dichloralken **45** jedoch direkt in das Alkinol **48**.



Schema 57 Frühere Syntheseroute und neue, alkylierende Eliminierung zum internen Alkin **48**.
 (a) 4 Äquiv. PPh₃, 24 Äquiv. CCl₄, THF, Rückfluss, 4 h; (b) 5 Äquiv. Li Sand, THF, Rückfluss; (c) DHP, PPTS, CH₂Cl₂, 0 °C bis RT, 52% (über 3 Stufen); (d) *n*BuLi, THF, –50 °C bis RT; MeI, –78 °C bis RT, 99%; (e) PPTS, MeOH, RT, 99%; (f) 5 Äquiv. MeLi, Et₂O, RT, 90%.

Diese neue, alkylierende Eliminierung bietet eine attraktive Möglichkeit, interne Alkinole in wenigen Schritten zu synthetisieren. Dazu wurden Lactone mittels einer von Chapleur entwickelten Dichlorolefinierung zunächst in das entsprechende *gem*-Dichloralken überführt.^[24] In Abbildung 31 ist die darauf folgende Synthese verschiedener 1- ω -Alkinole mit unterschiedlichen Alkyl-Lithiumreagenzien gezeigt, wobei die Ausbeuten meist um 80% lagen. Nur im Falle des γ -Butyrolactonderivats **57** war die Ausbeute erheblich niedriger, da signifikante Mengen des dimethylierten Allens **59** als Nebenprodukt entstanden.

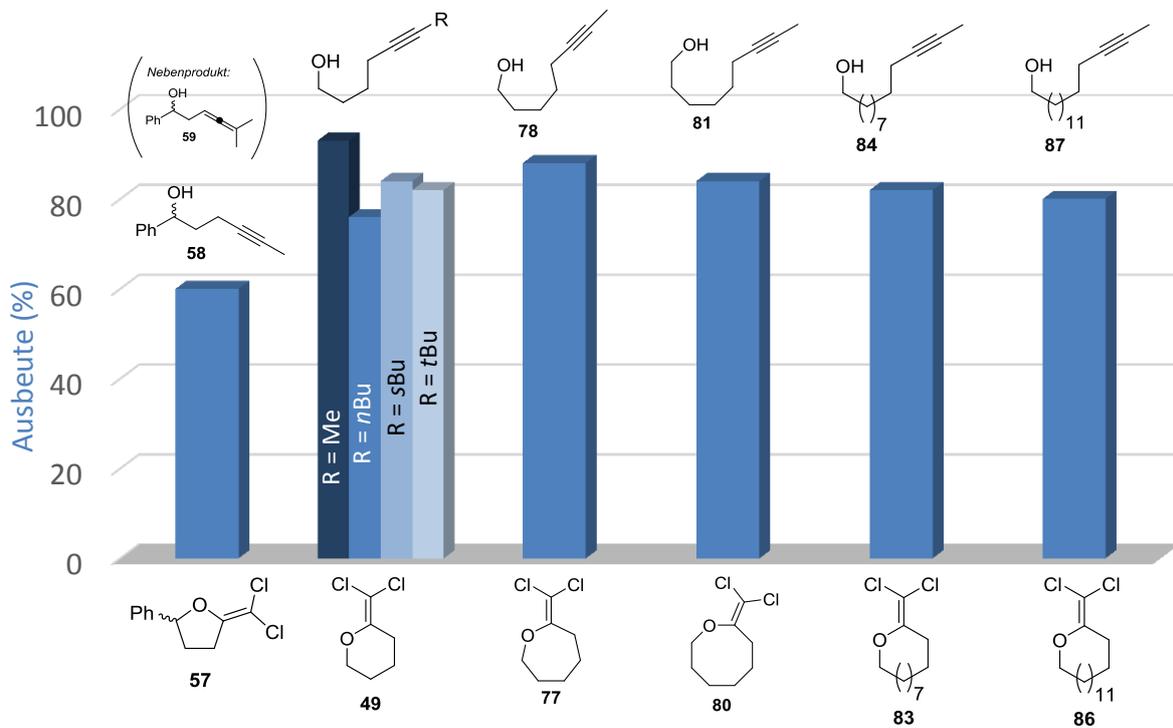
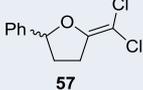
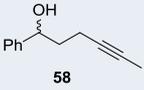
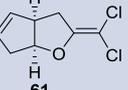
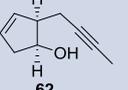
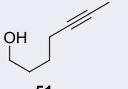
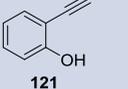


Abbildung 31 Alkylierende Eliminierung von *gem*-Dichloralkenen. Reaktionsbedingungen 5 Äquiv. MeLi, Et₂O oder THF, RT (bei Verwendung von sBuLi/tBuLi –78 °C), 2 h – 3 d.

Um diese Nebenreaktion zu unterdrücken, die Reaktion zu beschleunigen und die Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen zu erhöhen, wurde eine katalysierte Variante entwickelt (Tabelle 22). Unter Zusatz von Fe(acac)₃ und 1,2-Diaminobenzol erreichte das *gem*-Dichloralken **57** innerhalb von 2 h vollständigen Umsatz und Alkinol **58** konnte in 85% Ausbeute isoliert werden. Die Reaktionsgeschwindigkeit der δ -Valerolactonderivate konnte am besten mit Cu(acac)₂ gesteigert werden.

Tabelle 22 Beispiele der metallkatalysierten Variante der alkylierenden Eliminierung.

<i>gem</i> -Dichlor- alken	Alkin	Reaktions- bedingungen ¹	Reaktions- dauer	Ausbeute ²
 57	 58	A	2 h	85%
 61	 62	A	4 h	80%
 49	 51	B	4 h	89%
 120	 121	C	2 h	60%

¹ Reaktionsbedingungen: A) 5 Äquiv. MeLi, Et₂O, 5 Mol% Fe(acac)₃, 25 Mol% 1,2-Diaminobenzol, RT; B) 3 Äquiv. MeLi, Et₂O, 10 Mol% Cu(acac)₂, RT; C) 6 Äquiv. MeLi, Et₂O, 10 Mol% Cu(acac)₂, RT;

² isolierte Ausbeute.

Zusammenfassend zeigten die Totalsynthesen von Muscenon **5** von Tulearin C **4** den Nutzen der ringschließenden Alkinmetathese mit anschließender, selektiver Halbreduktion. Im Rahmen der Optimierung der Syntheserouten wurde eine neue, alkylierende Eliminierung zum Aufbau interner Alkine entwickelt.

8. Experimenteller Teil

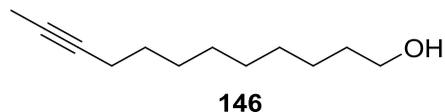
8.1 Allgemeine Hinweise zur Reaktionsdurchführung und Analytik

Alle Reaktionen wurden in sorgfältig ausgeheizten Glasgeräten unter Argonatmosphäre durchgeführt. Folgende Lösungsmittel wurden per Destillation über den angegebenen Trocknungsmitteln getrocknet und unter Argon verwendet: Tetrahydrofuran (Mg-Anthracen), Diethylether (Mg-Anthracen), Dichlormethan (CaH_2), Methanol (Mg), Ethanol (Mg), Hexan (Na/K), Pentan (Na/K), Toluol (Na/K), *N,N*-Dimethylacetamid (CaH_2). Folgende Lösungsmittel wurden über Molsieb (3 Å und 4 Å) getrocknet: Dioxan, Dimethylsulfoxid, Pyridin, Triethylamin, Acetonitril, *N,N*-Dimethylformamid. Molsieb (Pellets und Pulver) wurde bei 280 °C für 72 h im Hochvakuum (1×10^{-3} mbar) getrocknet. Flash Säulenchromatographie: Merck Kieselgel 60 (230-400 Mesh). Infrarotspektroskopie: Nicolet FT-7199 Spektrometer, Wellenzahlen in cm^{-1} . Massenspektroskopie (EI): Finnigan MAT 8200, Massenspektroskopie (CI): Finnigan MAT 95, Massenspektroskopie (ESI) ESQ 3000, Hochauflösende Massenspektroskopie: Bruker APEX III FT-MS (7 T Magnet). NMR: Spektren wurden mit folgenden Spektrometern: Bruker DPX 300, AV 400 und AV 600 in den angegebenen Lösungsmitteln gemessen; ^1H und ^{13}C chemische Verschiebungen (δ) werden in ppm relativ zu TMS angegeben. Kopplungskonstanten (J) werden in Hz angegeben. Die angegebenen Lösungsmittelsignale werden als Referenz verwendet (CDCl_3 $\delta_{\text{H}} = 7.26$ ppm, $\delta_{\text{C}} = 77.00$ ppm; C_6D_6 $\delta_{\text{H}} = 7.15$ ppm, $\delta_{\text{C}} = 128.02$ ppm; $\text{CD}_3(\text{CO})\text{CD}_3$ $\delta_{\text{H}} = 2.04$ ppm, $\delta_{\text{C}} = 29.80$ ppm) und die chemischen Verschiebungen in die TMS Skala umgerechnet. Für die Dünnschichtchromatographie wurden Macherey-Nagel Polygram SILG/UV₂₅₄ Fertigfolien verwendet. Die Detektion erfolgte mittels UV Lampe ($\lambda = 254$ nm) und Eintauchen in saure Kaliumpermanganatlösung, Cer(IV)ammoniumnitrat-/Ammonium-molybdatlösung oder Anisaldehydlösung und anschließendem Erwärmen. Die Schmelzpunkte wurden in einer offenen Kapillare mit der Büchi Schmelzpunktapparatur B-540 bestimmt und sind korrigiert. Alle kommerziell erhältlichen Verbindungen (ABCR, Acros, Aldrich, Fluka, Lancaster, Strem) wurden, soweit nicht anders angegeben, ohne weitere Reinigung benutzt.

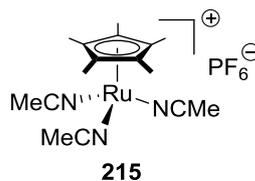
8.2 Arbeitskreisintern hergestellte Ausgangsmaterialien

Folgende Chemikalien wurden innerhalb des Arbeitskreises von den jeweils angegeben Personen hergestellt:

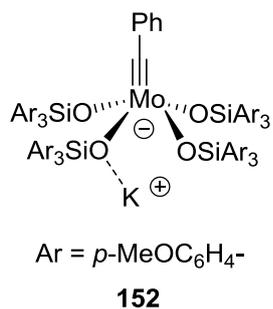
Günter Seidel



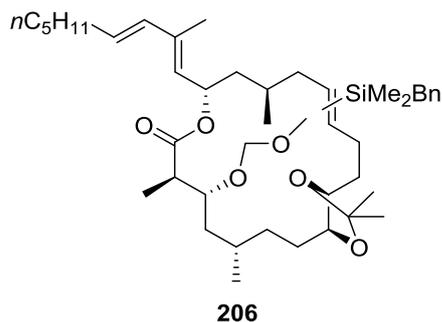
Dr. Basker Sundararaju



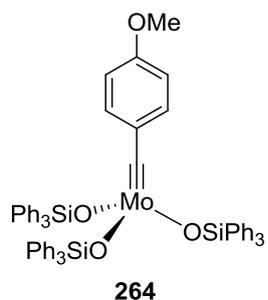
Dr. Azusa Kondoh



Dr. Ronaldo Mariz und Dr. Lucie Leseurre



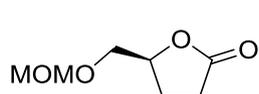
Dr. Rudy Lhermet



8.3 Entwicklung einer neuen alkylierenden Eliminierung

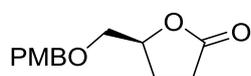
8.3.1 Substratsynthese

(S)-5-((Methoxymethoxy)methyl)dihydrofuran-2(3H)-on **64.** (S)-(+)-Dihydro-5-



(hydroxymethyl)-2(3H)-furanon (0.50 g, 4.3 mmol) wurde in Dichlormethan (40 mL) gelöst. *N,N*-Diisopropylethylamin (1.7 g, 2.3 mL, 13 mmol) und (Chlormethyl)methylether (0.7 g, 0.7 mL, 9 mmol) wurden bei Raumtemperatur hinzugefügt. Die Lösung wurde für 12 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde mit gesättigter, wässriger NH_4Cl Lösung (40 mL) versetzt, mit Methyl-*tert*-butylether (3×40 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Reinigung des Rohprodukts per Säulenchromatographie (Methyl-*tert*-butylether) gab Lacton **64** (649 mg, 94%) als farbloses Öl. $[\alpha]_D^{20} = -28$ ($c = 1.0$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.72\text{--}4.61$ (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.75 (dd, $J = 11.1, 3.3$ Hz, 1H), 3.63 (dd, $J = 11.1, 4.4$ Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.62 (ddd, $J = 17.7, 10.0, 6.4$ Hz, 1H), 2.50 (ddd, $J = 17.2, 10.0, 7.2$ Hz, 1H), 2.31 (dddd, $J = 12.9, 10.0, 7.8, 6.4$ Hz, 1H), 2.12 (dddd, $J = 13.0, 10.0, 7.2, 6.1$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 177.11, 96.60, 78.65, 68.98, 55.39, 28.34, 23.97$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2945, 1768, 1461, 1348, 1145, 1114, 1032, 942, 914, 803$ cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z (%): 130 (18), 100 (28), 85 (75), 45 (100); HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_4 + \text{Na}^+$: 183.0628, gefunden 183.0627.

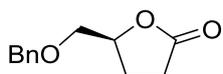
Lacton 68.^[105] (S)- γ -Hydroxymethyl- γ -butyrolacton (250 mg, 0.20 mL, 2.2 mmol) wurde in



Dichlormethan (10 mL) gelöst und die Lösung auf 0 °C abgekühlt. 4-Methoxybenzyl trichloroacetimidat (610 mg, 0.45 mL, 2.2 mmol) und Bortrifluorid-diethyletherat (6 mg, 5 μL , 0.04 mmol) wurden hinzugefügt, die Reaktionsmischung für 3 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend unter vermindertem Druck eingengt. Reinigung des Rohprodukts per Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat 1:1) gab Lacton **68** (371 mg, 73%) als farbloses Öl. $[\alpha]_D^{20} = +10$ ($c = 1.2$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.25\text{--}7.21$ (m, 2H), 6.91-6.86 (m, 2H), 4.69- 4.62 (m, 1H), 4.52 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.65 (dd, $J = 10.7, 3.5$ Hz, 1H), 3.56 (dd, $J = 10.7, 4.2$ Hz, 1H), 2.61 (ddd, $J = 17.6, 10.0, 6.6$ Hz, 1H), 2.47 (ddd, $J = 17.5,$

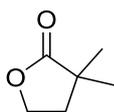
9.9, 6.6 Hz, 1H), 2.28 (dddd, $J = 12.8, 9.9, 7.8, 6.6$ Hz, 1H), 2.11 ppm (dddd, $J = 12.8, 10.0, 6.9, 5.9$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 177.28, 159.33, 129.70, 129.28$ (2C), 113.85 (2C), 78.99, 73.25, 71.20, 55.27, 28.38, 24.17 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2935, 2858, 1767, 1608, 1510, 1458, 1358, 1240, 1169, 1111, 1028$ cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z (%): 236 (17), 136 (34), 121 (100), 85 (15), 78 (12); HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_4 + \text{Na}^+$: 259.0941, gefunden 259.0942.

Lacton 72.^[106] (S)-(+)-Dihydro-5-(hydroxymethyl)-2(3H)-furanon (250 mg, 2.2 mmol) und Benzyl-2,2,2-trichloracetimidat (0.5 mL, 0.7 g, 3 mmol) wurden in Dichlormethan (5 mL) gelöst. Trifluoromethanesulfonsäure (19 μL , 32 mg, 0.22 mmol) wurde tropfenweise bei 0 °C hinzugefügt. Nach Abschluss der



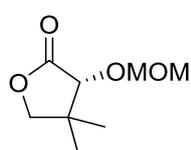
Zugabe wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 3 h gerührt. Die Reaktion wurde mit gesättigter, wässriger NaHCO_3 Lösung (5 mL) versetzt, mit Methyl-*tert*-butylether (3×10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Reinigung des Rohprodukts per Säulenchromatographie (Methyl-*tert*-butylether) gab Lacton **72** (329 mg, 74%) als farbloses Öl. $[\alpha]_D^{20} = -14$ ($c = 1$, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.39\text{--}7.05$ (m, 5H), 4.67 (dddd, $J = 7.7, 5.9, 4.2, 3.5$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 1.9$ Hz, 2H), 3.69 (dd, $J = 10.7, 3.4$ Hz, 1H), 3.59 (dd, $J = 10.7, 4.2$ Hz, 1H), 2.63 (ddd, $J = 17.5, 10.0, 6.6$ Hz, 1H), 2.47 (ddd, $J = 17.6, 9.7, 7.0$ Hz, 1H), 2.29 (dddd, $J = 12.8, 9.8, 7.7, 6.6$ Hz, 1H), 2.13 ppm (dddd, $J = 12.9, 10.0, 7.0, 5.9$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 177.24, 137.62, 128.43$ (2C), 127.80, 127.59 (2C), 78.93, 73.56, 71.53, 28.35, 24.11 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2866, 1767, 1496, 1454, 1361, 1179, 1115, 941, 915, 736, 697$ cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z (%): 206 (4), 177 (3), 160 (5), 105 (22), 100 (48), 91 (100), 85 (81), 65 (27); HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3 + \text{Na}^+$: 229.0835, gefunden 229.0832.

Lacton 90.^[107] NaH (ölfrei, 3.90 g, 163 mmol) wurde in Tetrahydrofuran (70 mL) suspendiert und unter Rückfluss erhitzt. Eine Lösung aus γ -Butyrolacton (5.6 mL, 5.0 g, 65 mmol) und Iodmethan (11 mL, 26 g, 183 mmol) wurde über 2 h zugegeben und das Gemisch für weitere 1.5 h zum Sieden erhitzt. Danach wurde auf 0 °C abgekühlt, mit Wasser (100 mL) versetzt und auf pH 2 mit Salzsäure (wässrig, 2 M) eingestellt. Diethylether (50 mL) wurde zugegeben und das Zweiphasensystem über Nacht gerührt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit Diethylether (3×50 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet. Das



Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt destilliert (Siedepunkt 85 °C, 20 mbar), um ein dunkles Öl (5.13 g, 70%, Lit.: 76%^[107]) zu erhalten. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.25 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.10 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.25 ppm (s, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 182.31, 64.72, 38.57, 37.03, 24.16 ppm (2C); IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2971, 2935, 2876, 1761, 1457, 1389, 1366, 1202, 1206, 997, 906, 755, 720, 670 cm⁻¹; MS (70 eV) *m/z* (%): 114 (8), 70 (41), 55 (100), 41 (37), 29 (18), 27 (13); HRMS (EI): *m/z* berechnet für C₆H₁₀O₂: 114.0681, gefunden 114.0680.

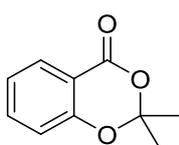
Lacton 267. (*D*)-(-)-Pantolacton (2.50 g, 19 mmol) wurde in Dichlormethan (200 mL) gelöst.



N,N-Diisopropylethylamin (7.4 g, 10 mL, 57 mmol) und (Chlormethyl)methylether (3.1 g, 2.9 mL, 38 mmol) wurden bei Raumtemperatur zugegeben. Die Lösung wurde für 12 h am Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung mit gesättigter, wässriger NH₄Cl Lösung (200 mL) versetzt, mit Methyl-*tert*-butylether (3 × 200 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Reinigung des Rückstands per Säulenchromatographie (Pentane/Methyl-*tert*-butylether 1:1) gab Lacton **267** (2.73 g, 82%) als farbloses Öl.

[α]_D²⁰ = +165 (*c* = 1.1, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.01 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.99 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.11 ppm (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 175.00, 96.04, 78.31, 76.08, 55.88, 40.13, 23.09, 19.40 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2965, 2900, 2827, 1781, 1466, 1398, 1375, 1296, 1267, 1218, 1201, 1146, 1116, 1056, 1028, 1010, 989, 944, 918, 890, 815, 708 cm⁻¹; MS (70 eV) *m/z* (%): 143 (2), 114 (6), 99 (41), 56 (17), 45 (100), 41 (13), 29 (11); HRMS (ESI): *m/z* berechnet für C₈H₁₄O₄+Na⁺: 197.0784, gefunden 197.0784.

Acetal 268.^[108] Salicylsäure (5.0 g, 36 mmol) und Essigsäureanhydrid (4.2 g, 3.9 mL, 42 mmol)



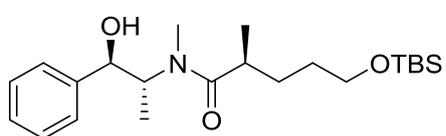
wurden in Aceton (11 g, 13 mL, 180 mmol) gelöst. Die Reaktionsmischung wurde auf -10 °C abgekühlt und Schwefelsäure (0.4 g, 0.2 mL, 4 mmol) hinzugefügt. Der Kolben wurde im Kühlbad belassen und die Reaktion über

Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Reinigung des Rohprodukts per Säulenchromatographie (Hexane/Methyl-*tert*-butylether 8:2) gab Acetal **268** (4.22 g, 65%) als weißen Feststoff. Schmelzbereich = 59-60 °C;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.96 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.55 (ddd, J = 8.4, 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.12 (ddd, J = 7.6, 7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 1.74 ppm (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 161.04, 155.97, 136.32, 129.56, 122.55, 117.10, 113.56, 106.27, 25.74 ppm (2C); IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 1742, 1671, 1613, 1469, 1305, 1203, 1157, 1055, 1026, 829, 756, 689 cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z (%): 178 (24), 120 (100), 92 (48), 64 (15), 63 (15), 43 (10); HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_3$: 178.0630, gefunden 178.0630.

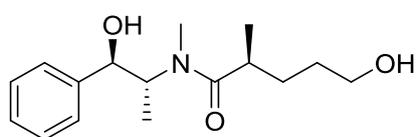
TBS-Ether 269.^[109] 3-Iodpropan-1-ol (6.0 g, 3.1 mL, 32 mmol) wurde in Tetrahydrofuran (80 mL) gelöst und die Lösung auf 0 °C abgekühlt. Imidazol (6.6 g, 97 mmol) und *tert*-Butylchlorodimethylsilan (6.3 g, 42 mmol) wurden zur Reaktionsmischung gegeben und diese auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 3 h wurde mit Wasser (100 mL) versetzt, mit Methyl-*tert*-butylether (3 × 100 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Reinigung des Rückstands per Säulenchromatographie (Gradient Pentan zu Pentan/Diethylether 95:5) gab Silylether **269** (9.0 g, 93%) als farbloses Öl. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.67 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.28 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.99 (tt, J = 6.6, 5.8 Hz, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.07 ppm (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 62.34, 36.16, 25.90 (3C), 18.28, 3.64, -5.31 ppm (2C); IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 295, 2928, 2856, 1471, 1424, 1386, 1361, 1254, 1181, 1137, 1096, 1051, 1006, 928, 830, 812, 773, 714, 662 cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z (%): 243 (88), 215 (77), 185 (100), 115 (51); HRMS (CI): m/z berechnet für $\text{C}_9\text{H}_{21}\text{OSil}+\text{H}^+$: 301.0485, gefunden 301.0482.

Amid 270.^[110] LiCl (107 mg, 2.5 mmol) wurde in Tetrahydrofuran (1 mL) suspendiert und Diisopropylamin (130 μL , 0.94 mmol) hinzugefügt. Die Suspension wurde auf -78 °C abgekühlt und *n*-Butyllithium (0.55 mL, 0.88 mmol, 1.6 M in Hexan) hinzugefügt. Danach wurde auf 0 °C erwärmt, 10 min bei dieser Temperatur gerührt und wieder auf -78 °C abgekühlt. Kommerzielles (*R,R*)-*N*-(2-Hydroxy-1-methyl-2-phenethyl)-*N*-methylpropionamid (92 mg, 0.42 mmol), gelöst in Tetrahydrofuran (2 mL), wurde zugegeben und das Gemisch für 1 h gerührt. Nachdem die Lösung für 45 min bei 0 °C rührte, wurde Iodid **269** (250 mg, 0.84 mmol), gelöst in Tetrahydrofuran (1 mL), zugegeben und das Gemisch 2 h bei 0 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit gesättigter, wässriger NH_4Cl



Lösung (10 mL) versetzt, mit Methyl-*tert*-butylether (3 × 10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Reinigung des Rückstands per Säulenchromatographie (Pentan/Ethylacetat 1:1) gab Amid **270** (140 mg, 84%) als farbloses Öl. $[\alpha]_D^{20} = -62$ ($c = 1$, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, Mischung von Konformeren): $\delta = 7.40-7.20$ (m, 5H), 4.70-4.00 (m, 2H), 3.70-3.50 (m, 2H), 2.94-2.76 (m, 3H), 2.63 (dd, $J = 13.0, 6.6$ Hz, 1H), 1.80-1.34 (m, 5H), 1.13 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.09 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.03 ppm (s, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, Mischung von Konformeren): $\delta = 179.04, 142.57, 128.29$ (2C), 127.53, 126.28 (2C), 77.20, 76.51, 62.96, 36.38, 30.47, 30.18, 25.99, 25.94 (3C), 18.32, 17.24, 14.47, -5.31 ppm (2C); IR (Film): $\tilde{\nu} = 3378, 2930, 2857, 1617, 1463, 1407, 1375, 1360, 1253, 1199, 1094, 1049, 1004, 938, 833, 773, 699, 661, 532$ cm⁻¹; MS (70 eV) m/z (%): 336 (61), 286 (18), 229 (100), 202 (4), 171 (3), 148 (7), 101 (5), 73 (21), 58 (22); HRMS (ESI): m/z berechnet für C₂₂H₃₉NO₃Si+Na⁺: 416.2597, gefunden 416.2595.

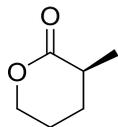
Alkohol 271. TBAF (1.0 M in Tetrahydrofuran, 0.30 mL, 300 μmol) wurde bei



Raumtemperatur zu einer Lösung von Amid **270** (100 mg, 254 μmol) in Tetrahydrofuran (1 mL) gegeben und das Gemisch für 3 h gerührt. Wasser (2 mL) wurde zugegeben,

mit Methyl-*tert*-butylether (3 × 2 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Reinigung des Rückstands per Säulenchromatographie (Methyl-*tert*-butylether) gab Alkohol **271** (65 mg, 91%) als farbloses Öl. $[\alpha]_D^{20} = -80$ ($c = 1.0$, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, Mischung von Konformeren): $\delta = 7.40-7.20$ (m, 5H), 4.70-4.00 (m, 3H), 3.66-3.48 (m, 2H), 2.91-2.87 (m, 3H), 2.63 (td, $J = 13.4, 6.3$ Hz, 1H), 2.02-1.30 (m, 5H), 1.11 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.08 ppm (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃, Mischung von Konformeren): $\delta = 178.79, 177.82, 142.46, 141.37, 128.69, 128.29, 127.54, 126.87, 126.33, 76.22, 75.31, 62.68, 62.36, 57.89, 36.51, 35.67, 30.51, 30.41, 30.35, 29.93, 27.03, 18.64, 17.64, 15.68, 14.34$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3360, 2934, 2872, 1737, 1612, 1451, 1408, 1373, 1304, 1240, 1110, 1047, 1026, 918, 838, 756, 700$ cm⁻¹; MS (70 eV) m/z (%): 172 (30), 148 (3), 128 (6), 115 (5), 77 (4), 69 (25), 58 (100), 41 (7), 29 (2); HRMS (ESI): m/z berechnet für C₁₆H₂₅O₃N+Na⁺: 302.1726, gefunden 302.1726.

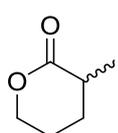
(S)-3-Methyltetrahydro-2H-pyran-2-on 123.^[111] Alkohol **271** (45 mg, 0.16 mmol) wurde in Toluol (1 mL) gelöst, die Lösung auf 0 °C abgekühlt und Methansulfonsäure



(23 mg, 16 μ L, 0.24 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 20 h bei Raumtemperatur gerührt, mit gesättigter, wässriger NaHCO₃ Lösung (3 mL)

versetzt, die wässrige Phase mit Methyl-*tert*-butylether (3 \times 3 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Reinigung des Rückstands per Säulenchromatographie (Pentan/Methyl-*tert*-butylether 1:1) gab Lacton **123** (13 mg, 71%, 94% *ee*) als farbloses Öl. GC-Analyse auf chiraler, stationärer Phase: 30 m BGB-174/BGB-1701 G/513 0.25/0.25 Säule; Temperaturprofil 20 min iso 150 14/min 220 5 min iso; *t_R* (Hauptenantiomer): 12.60 min; *t_R* (Minderenantiomer): 13.97 min); [α]_D²⁰ = +72 (*c* = 1.8, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.36-4.26 (m, 2H), 2.58 (ddq, *J* = 11.1, 7.0, 7.0 Hz, 1H), 2.09 (dd, *J* = 13.4, 6.8 Hz, 1H), 1.98-1.83 (m, 2H), 1.60-1.47 (m, 1H), 1.26 ppm (d, *J* = 6.90 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 175.18, 68.51, 34.65, 27.14, 22.04, 16.69 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2935, 1733, 1463, 1380, 1242, 1154, 1084, 1028 cm⁻¹; MS (70 eV) *m/z* (%): 114 (25), 70 (21), 55 (100), 42 (97), 39 (21); HRMS (EI): *m/z* berechnet für C₆H₁₀O₂: 114.0681, gefunden 114.0681.

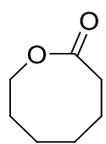
(rac)-3-Methyltetrahydro-2H-pyran-2-on 123.^[112] Diisopropylamin (1.8 g, 2.5 mL, 18 mmol)



wurde in Tetrahydrofuran (40 mL) gelöst. Die Lösung wurde auf -78 °C gekühlt, *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan, 10 mL, 16 mmol) langsam zugegeben, das Gemisch 15 min bei -78 °C gerührt, auf 0 °C erwärmt, 5 min gerührt und dann

wieder auf -78 °C gekühlt. δ -Valerolacton (1.50 g, 1.39 mL, 15 mmol) wurde tropfenweise zugegeben und das Gemisch 2 h bei -78 °C gerührt. Im Anschluss wurde eine Lösung Methyljodid (1.4 mL, 3.2 g, 22 mmol) in Tetrahydrofuran (10 mL) langsam zugegeben, auf -40 °C erwärmt und 3 h gerührt. Es wurde mit gesättigter, wässriger NH₄Cl Lösung (40 mL) versetzt, auf Raumtemperatur erwärmt, mit Methyl-*tert*-butylether (3 \times 40 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Reinigung des Rückstands per Säulenchromatographie (Pentan/Diethylether 1:1) gab Lacton **123** (1.25 g, 73%) als farbloses Öl. Die analytischen Daten stimmten mit denen der enantiomerenreinen Verbindung überein.

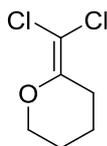
Oxocan-2-one 79.^[113] 3-Chloroperbenzoesäure (2.6 g, 11 mmol, Reinheit 75%) wurde in Dichlormethan (25 mL) suspendiert. Cycloheptanon (1.1 mL, 1.0 g, 8.9 mmol) wurde bei 0 °C zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 6 d gerührt. Die Reaktionsmischung wurde filtriert, mit gesättigter, wässriger NaHCO₃ Lösung (25 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Reinigung des Rückstands per Säulenchromatographie (Pentan/Diethylether 1:1) gab Lacton **90** als farbloses Öl (980 mg, 86%, Lit. quant.^[113]). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.34 (dd, *J* = 5.7, 5.6 Hz, 2H), 2.54 (dd, *J* = 6.5, 6.4 Hz, 2H), 1.90-1.82 (m, 2H), 1.79 (dddd, *J* = 5.8, 5.8, 5.7, 5.7 Hz, 2H), 1.65-1.52 ppm (m, 4H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 176.71, 67.86, 31.24, 30.88, 28.33, 25.78, 23.89 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2929, 2862, 1723, 1487, 1450, 1353, 1296, 1230, 1175, 1127, 1094, 1073, 1006, 997, 793, 753, 699, 678 cm⁻¹; MS (70 eV) *m/z* (%): 110 (5), 100 (20), 98 (24), 82 (16), 80 (18), 69 (49), 56 (32), 55 (100), 42 (71), 41 (52); HRMS (CI): *m/z* berechnet für C₇H₁₂O₂+H⁺: 129.0916, gefunden 129.0915.



8.3.2 Arbeitsvorschriften zur Dichlorolefinierung und alkyierenden Eliminierung

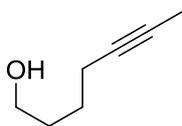
Synthese von *gem*-Dichloralkenen

***gem*-Dichloralkenen 49.**^[24] δ-Valerolacton (3.52 mL, 3.80 g, 38.0 mmol) wurde in Tetrahydrofuran (500 mL) gelöst. Triphenylphosphin (49.8 g, 152 mmol) wurde bei Raumtemperatur zugegeben und das Gemisch am Rückfluss erhitzt. Währenddessen wurde ein Tropftrichter mit Tetrachlormethan (88 mL, 140 g, 910 mmol) und Tetrahydrofuran (120 mL) befüllt. Diese Lösung wurde über 4 h zu der siedenden Lösung des Lactons gegeben. Nach Abschluss der Zugabe wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Wasser (300 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 × 200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger NaHCO₃ Lösung (100 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und auf etwa 60 mL unter vermindertem Druck eingeeengt. Unter starkem Rühren wurde Pentan (etwa 250 mL) zugegeben, der entstehende Niederschlag abfiltriert und das Filtrat wiederum auf etwa 60 mL eingeeengt. Dieser Zyklus wurde wiederholt bis sich kein Niederschlag mehr bildete (etwa 3 Wiederholungen). Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Pentan/Diethylether 98:2) gereinigt um das *gem*-Dichloralken **49** (5.87 g, 93%) als farbloses Öl zu erhalten.

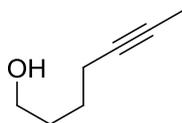


Unkatalysierte, alkylierende Eliminierung

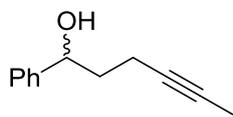
Hept-5-in-1-ol 51. Das *gem*-Dichloralken **49** (400 mg, 2.39 mmol) wurde in Diethylether (20 mL) gelöst. Eine Methyllithium-Lösung (1.8 M in Diethylether, 6.7 mL, 12 mmol) wurde bei Raumtemperatur zugegeben (falls der Ansatz größer als 3 mmol war, wurde während der Zugabe auf 0 °C abgekühlt.) Die Lösung wurde für 2 d bei Raumtemperatur gerührt (Reaktionskontrolle mittels GC/MS), auf 0 °C abgekühlt und mit Wasser (30 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit Methyl-*tert*-butylether (3 × 30 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Reinigung des Rohprodukts per Säulenchromatographie (Pentan/Diethylether 1:1) gab Alkohol **51** (243 mg, 90%) als farbloses Öl.

**8.3.3 Arbeitsvorschriften zur katalysierten, alkylierenden Eliminierung***Kupferkatalysierte alkylierende Eliminierung*

Hept-5-in-1-ol 51. *gem*-Dichloralken **49** (300 mg, 1.80 mmol) und Cu(acac)₂ (47 mg, 0.18 mmol) wurden in Diethylether (15 mL) gelöst. Eine Methyllithium-Lösung (1.6 M in Diethylether, 3.7 mL, 5.4 mmol) wurde bei Raumtemperatur zugegeben (falls der Ansatz größer als 3 mmol war, wurde während der Zugabe auf 0 °C abgekühlt.) Die Lösung wurde 4 h bei Raumtemperatur gerührt (Reaktionskontrolle per GC/MS). Nach vollständigem Umsatz wurde mit Wasser (20 mL) versetzt, mit Methyl-*tert*-butylether (3 × 20 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Reinigung des Rohprodukts per Säulenchromatographie (Pentan/Diethylether 1:1) gab Alkohol **51** (179 mg, 89%) als farbloses Öl.

*Eisenkatalysierte alkylierende Eliminierung*

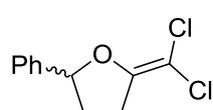
1-Phenylhex-4-in-1-ol 58. *gem*-Dichloralken **57** (200 mg, 0.87 mmol), 1,2-Diaminobenzol (24 mg, 0.22 mmol) und Fe(acac)₃ (15 mg, 0.04 mmol) wurden in Diethylether (6 mL) gelöst. Eine MeLi Lösung (1.6 M in Diethylether, 2.7 mL, 4.4 mmol) wurde bei Raumtemperatur zugegeben. Die Lösung wurde für 2 h bei Raumtemperatur gerührt (Reaktionskontrolle mittels GC/MS). Nach



vollständigem Umsatz wurde mit Wasser (15 mL) versetzt, mit Methyl-*tert*-butylether (3 × 15 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Reinigung des Rohprodukts per Säulenchromatographie (Pentan/Diethylether 8:2) gab Alkohol **58** (129 mg, 85%) als farbloses Öl.

8.3.4 Analytische Daten der *gem*-Dichloralkene

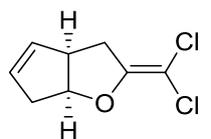
2-(Dichlormethylen)-5-phenyltetrahydrofuran 57. Farbloses Öl (642 mg, 91%). ¹H NMR (400



MHz, CDCl₃): δ = 7.41-7.29 (m, 5H), 5.45 (dd, J = 7.8, 6.6 Hz, 1H), 2.87 (ddd, J = 16.1, 8.5, 4.5 Hz, 1H), 2.77 (dd, J = 16.2, 8.5 Hz, 1H), 2.53 (dddd, J = 12.9, 8.2, 6.4, 4.8 Hz, 1H), 2.10 ppm (ddd, J = 16.8, 12.5, 8.7 Hz, 1H);

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 153.67, 139.87, 128.58 (2C), 128.16, 125.47 (2C), 94.10, 85.73, 33.46, 29.66, ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 1666, 1604, 1495, 1452, 1433, 1372, 1324, 1292, 1218, 1202, 1178, 1079, 1054, 1017, 961, 901, 755, 732, 696 cm⁻¹; MS (70 eV) m/z (%): 232 (9), 230 (51), 228 (79), 195 (30), 193 (91), 157 (49), 129 (41), 117 (88), 115 (44), 105 (100), 91 (52), 77 (27), 51 (21); HRMS (ESI): m/z berechnet für C₁₁H₁₀OCl₂+Na⁺: 251.0001, gefunden 250.9995.

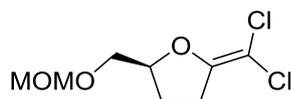
Bicyclus 61. Farbloses Öl (147 mg, 95%, enthält PPh₃ in Spuren). $[\alpha]_D^{20}$ = -21 (c = 1.6, CHCl₃);



¹H NMR (400 MHz, C₆D₆): δ = 5.25 (ddd, J = 4.7, 4.6, 2.2 Hz, 1H), 4.99 (dtd, J = 4.4, 2.9, 1.7 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 2.64-2.52 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 2H), 2.23 (dd, J = 17.0, 8.9 Hz, 1H), 2.00 ppm (ddd, J = 18.0, 5.4, 2.9, 1.7 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆): δ = 154.26, 131.52, 129.30, 93.49,

88.02, 48.83, 40.03, 34.82 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3727, 3420, 2058, 2937, 1430, 1362, 1215, 1171, 1056, 1013, 977, 901, 777, 699 cm⁻¹; MS (70 eV) m/z (%): 192 (18), 190 (27), 155 (28), 127 (10), 119 (13), 91 (22), 80 (100), 79 (75), 77 (19), 65 (10), 39 (20); HRMS (EI): m/z berechnet für C₈H₈OCl₂: 189.9952, gefunden 189.9953.

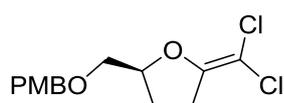
***gem*-Dichloralken 65.** Farbloses Öl (642 mg, 75%). $[\alpha]_D^{20}$ = -10 (c = 1.0, CHCl₃); ¹H NMR



(400 MHz, C₆D₆): δ = 4.34 (s, 2H), 4.10-4.03 (m, 1H), 3.26 (dd, J = 11.0, 3.9 Hz, 1H), 3.17 (dd, J = 11.1, 5.0 Hz, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.35-

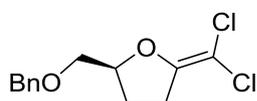
2.25 (m, 1H), 2.07 (ddd, $J = 16.7, 8.5, 8.5$ Hz, 1H), 1.30 ppm (ddd, $J = 7.9, 7.6, 7.6$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6): $\delta = 154.60, 96.51, 93.75, 83.63, 68.64, 54.90, 29.48, 26.58$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2938, 2889, 1666, 1457, 1439, 1214, 1146, 1114, 1033, 980, 903, 827, 739$ cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z (%): 228 (5), 226 (7), 140 (2), 138 (3), 89 (1), 87 (3), 71 (5), 45 (100); HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{O}_3 + \text{Na}^+$: 249.0056, gefunden 249.0057.

gem-Dichloralken 69. Farbloses Öl (417 mg, 62%). $[\alpha]_D^{20} = -14$ ($c = 0.55, \text{CHCl}_3$); ^1H NMR (400



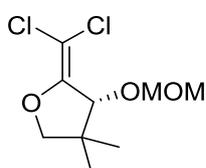
MHz, CDCl_3): $\delta = 7.14$ (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.79 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.08 (ddd, $J = 11.3, 7.0, 4.5$ Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.22-3.08 (m, 2H), 2.33 (ddd, $J = 16.4, 8.9, 5.9$ Hz, 1H), 2.13-2.03 (m, 1H), 1.44-1.27 ppm (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6): $\delta = 159.86, 154.76, 130.51$ (2C), 129.48, 114.13 (2C), 93.69, 84.02, 73.16, 71.03, 54.78, 29.51, 26.83 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2934, 2909, 2863, 2837, 1665, 1611, 1586, 1511, 1441, 1361, 1301, 1245, 1221, 1172, 1101, 1081, 1031, 980, 903, 738$ cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z (%): 304 (3), 302 (4), 267 (3), 135 (2), 122 (9), 121 (100), 78 (5); HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{Cl}_2 + \text{Na}^+$: 325.0369, gefunden 325.0370.

gem-Dichloralken 73. Farbloses Öl (210 mg, 88%). $[\alpha]_D^{20} = +16$ ($c = 0.5, \text{CHCl}_3$); ^1H NMR



(300 MHz, C_6D_6): $\delta = 7.30$ -7.00 (m, 5H), 4.23 (s, 2H), 4.05 (tt, $J = 6.9, 4.4$ Hz, 1H), 3.16-3.04 (m, 2H), 2.31 (ddd, $J = 15.5, 8.6, 6.2$ Hz, 1H), 2.06 (ddd, $J = 16.7, 9.1, 7.7$ Hz, 1H), 1.41-1.23 ppm (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 154.67, 138.59, 128.61$ (2C), 127.85, 127.80 (2C), 93.78, 83.90, 73.38, 71.33, 29.48, 26.76 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2862, 1666, 1495, 1453, 1362, 1221, 1209, 1119, 980, 902, 825, 734, 696$ cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z (%): 272 (5), 205 (3), 151 (2), 117 (2), 105 (3), 91 (100), 77 (5), 65 (11), 51 (5), 39 (6); HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{O}_2 + \text{Na}^+$: 295.0269, gefunden 295.0269.

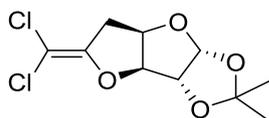
gem-Dichloralken 100. Farbloses Öl (233 mg, 70%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.93$ (d,



$J = 6.7$ Hz, 1H), 4.62 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.13 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.06 ppm (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 154.27, 95.33, 81.47, 80.53, 55.95, 42.92, 29.69, 24.13, 17.99$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2958, 2926, 1658, 1467, 1370,$

1285, 1257, 1195, 1148, 1098, 1040, 1026, 1017, 902, 831, 774 cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z (%): 242 (7), 240 (11), 181 (6), 179 (9), 167 (11), 165 (18), 145 (6), 45 (100); HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_3\text{Cl}_2+\text{Na}^+$: 263.0212, gefunden 263.0212.

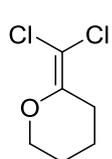
gem-Dichloralken 103. Farbloses Öl (142 mg, 82%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 5.96 (d,



J = 3.7 Hz, 1H), 4.98 (dd, J = 4.6, 3.0 Hz, 2H), 4.83 (t, J = 3.6 Hz, 1H)
3.03 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 2.79 (dd, J = 17.7, 4.7 Hz, 1H), 1.50 (s, 3H),
1.33 ppm (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 152.22, 114.38,

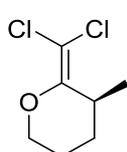
112.39, 106.41, 90.80, 82.94, 81.03, 36.52, 27.02, 26.48 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2928, 1674, 1376, 1203, 1163, 1053, 943, 913, 829 cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z (%): 268 (50), 266 (75), 253 (38), 251 (60), 211 (38), 210 (25), 209 (60), 208 (28), 173 (31), 115 (32), 110 (17), 59 (35), 43 (100); HRMS (CI): m/z berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_4\text{Cl}_2+\text{Na}^+$: 289.0005, gefunden 289.0009.

2-(Dichlormethylen)tetrahydro-2H-pyran 49. Farbloses Öl (5.87 g, 93%). ^1H NMR (400 MHz,



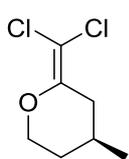
CDCl_3): δ = 4.02-3.96 (m, 2H), 2.48-2.43 (m, 2H), 1.76-1.72 ppm (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6): δ = 150.22, 103.90, 69.42, 25.62, 24.19, 21.22 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2947, 2871, 1630, 1439, 1340, 1277, 1256, 1238, 1068, 1050, 989, 956, 877, 684 cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z (%): 170 (6), 168 (34), 166 (55), 131 (27), 125 (23), 112 (66), 110 (100), 95 (40), 89 (13), 82 (21), 67 (37), 55 (46), 41 (55), 28 (45); HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_6\text{H}_8\text{OCl}_2$: 165.9952, gefunden 165.9954.

gem-Dichloralken 124. Farbloses Öl (129 mg, 81%). $[\alpha]_D^{20}$ = +135 (c = 1.0, CHCl_3); ^1H NMR

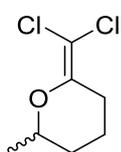


(400 MHz, CDCl_3): δ = 4.28-4.20 (m, 1H), 3.68 (dd, J = 11.6, 11.6 Hz, 1H), 3.05 (dddd, J = 5.4, 5.4, 5.3, 5.3 Hz, 1H), 2.10-1.96 (m, 1H), 1.81 (dddd, J = 13.2, 13.2, 4.7, 4.7 Hz, 1H), 1.66 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 1.48 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 1.19 ppm (d, J = 7.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 153.51, 103.95, 70.42, 29.02, 28.12, 19.71, 17.12 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2939, 2871, 1730, 1625, 1463, 1375, 1340, 1275, 1249, 1178, 1133, 1072, 1010, 953, 919, 882, 850, 782, 664 cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z (%): 184 (8), 182 (47), 180 (73), 165 (24), 145 (27), 139 (60), 110 (52), 70 (75), 55 (100), 41 (60), 27 (25); HRMS (CI): m/z berechnet für $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{OCl}_2$: 180.0109, gefunden 180.0109.

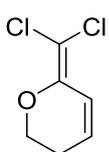
gem-Dichloralken 45. Farbloses Öl (1.11 g, 92%, Enthält PPh₃ in Spuren) [α]_D²⁰ = +128 (*c* = 1, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, C₆D₆): δ = 3.73 (ddd, *J* = 11.0, 4.6, 2.9 Hz, 1H), 3.21 (td, *J* = 11.2, 3.1 Hz, 1H), 2.52 (ddd, *J* = 14.7, 4.5, 1.7 Hz, 1H), 1.35 (dd, *J* = 14.7, 11.4 Hz, 1H), 1.18-1.04 (m, 1H), 0.96-0.89 (m, 1H), 0.88-0.76 (m, 1H), 0.52 ppm (d, *J* = 6.5 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆): δ = 150.00, 104.17, 69.01, 33.84, 32.50, 28.18, 21.33 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2956, 2874, 1737, 1629, 1456, 1434, 1381, 1310, 1259, 1230, 1084, 1053, 996, 936, 843, 743, 695 cm⁻¹; MS (70 eV) *m/z* (%): 182 (18), 180 (27), 145 (7), 112 (21), 110 (47), 81 (12), 70 (20), 55 (100), 41 (27); HRMS (EI): *m/z* berechnet für C₇H₁₀OCl₂: 180.0109, gefunden 180.0113.



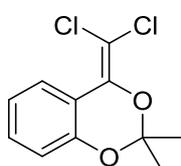
gem-Dichloralken 54. Farbloses Öl (1.50 g, 95%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.98 (s, 1H), 5.11 (ddd, *J* = 4.3, 3.2, 0.8 Hz, 1H), 4.14-4.06 (m, 1H), 2.22-2.04 (m, 2H), 1.89-1.82 (m, 1H), 1.63-1.51 (m, 1H) 1.36 ppm (d, *J* = 6.3 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 149.95, 99.72, 72.87, 69.14, 28.29, 20.32, 19.79 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2974, 2940, 1445, 1386, 1224, 1087, 1040, 1009, 955, 888, 801, 766 cm⁻¹; MS (70 eV) *m/z* (%): 182 (19), 180 (30), 145 (23), 141 (17), 139 (28), 109 (15), 97 (42), 81 (32), 75 (21), 69 (56), 65 (28), 55 (100), 41 (56), 27 (27); HRMS (EI): *m/z* berechnet für C₇H₁₀OCl₂: 180.0109, gefunden 180.0106.



6-(Dichloromethylen)-3,6-dihydro-2H-pyran 98. Farbloses Öl (180 mg, 11%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.52 (dt, *J* = 10.0, 1.9 Hz, 1H), 6.15 (dt, *J* = 10.1, 4.5 Hz, 1H), 4.12 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.37-2.30 ppm (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 145.75, 129.06, 119.16, 103.91, 65.70, 24.63 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 1392, 1273, 1083, 1054, 999, 978, 912, 890, 835, 784, 740, 720 cm⁻¹; MS (70 eV) *m/z* (%): 168 (10), 166 (65), 164 (100), 151 (21), 149 (34), 129 (32), 122 (24), 110 (25), 101 (36), 99 (52), 93 (21), 73 (29), 65 (56), 54 (47), 39 (61), 27 (26).

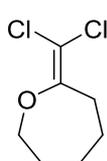


gem-Dichloralken 120. Weißer Feststoff (241 mg, 88%). Schmelzpunkt = 67°C; ¹H NMR (400 MHz, C₆D₆): δ = 8.17 (dd, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 6.91 (ddd, *J* = 8.3, 7.3, 1.5 Hz, 1H), 6.79 (dd, *J* = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 6.68 (ddd, *J* = 8.5, 7.3, 1.4 Hz, 1H), 1.30 ppm (s, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆): δ = 151.23, 141.38, 131.16, 127.01, 121.31, 117.76, 115.63, 107.79, 102.16, 24.79 ppm (2C); IR (Film):



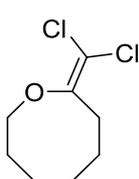
$\tilde{\nu} = 1613, 1477, 1456, 1375, 1252, 1204, 1120, 1083, 986, 891, 824, 750, 703 \text{ cm}^{-1}$; MS (70 eV) m/z (%): 246 (20), 244 (31), 209 (12), 173 (9), 161 (7), 145 (8), 121 (100), 120 (79), 43 (22); HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{O}_2$: 244.0058, gefunden 244.0060.

2-(Dichlormethylen)oxepan 77. Farbloses Öl (1.60 g, 92%). ^1H NMR (400 MHz, C_6D_6):



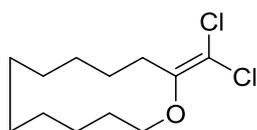
$\delta = 3.55\text{-}3.51$ (m, 2H), $2.24\text{-}2.20$ (m, 2H), $1.23\text{-}1.14$ (m, 4H), $1.06\text{-}0.98$ ppm (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6): $\delta = 154.28, 101.78, 70.33, 30.24, 28.91, 28.81, 25.99$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2932, 2859, 1625, 1473, 1443, 1430, 1346, 1290, 1252, 1226, 1192, 1099, 1057, 1020, 927, 828, 733 \text{ cm}^{-1}$; MS (70 eV) m/z (%): 182 (11), 180 (17), 145 (14), 110 (15), 55 (100), 41 (16), 39 (17), 27 (11); HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{OCl}_2+\text{Na}^+$: 180.0109, gefunden 180.0111.

2-(Dichlormethylen)oxocane 80. Farbloses Öl (568 mg, 92%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3):



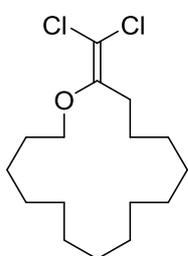
$\delta = 4.17\text{-}4.13$ (m, 2H), $2.56\text{-}2.51$ (m, 2H), $1.74\text{-}1.55$ ppm (m, 8H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 153.80, 102.97, 68.50, 30.63, 27.15, 26.30, 25.94, 24.42$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2927, 2857, 1623, 1480, 1445, 1353, 1298, 1233, 1150, 1083, 1012, 916, 836, 742, 696 \text{ cm}^{-1}$; MS (70 eV) m/z (%): 196 (9), 194 (13), 138 (11), 110 (13), 69 (100), 68 (24), 55 (17), 41 (75), 39 (19), 29 (11), 27 (15); HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{OCl}_2$: 194.0265, gefunden 194.0263.

2-(Dichlormethylen)oxacyclododecane 83. Farbloses Öl (281 mg, 10%). ^1H NMR (300 MHz,



CDCl_3): $\delta = 3.49$ (dd, $J = 5.5, 4.9$ Hz, 2H), 2.13 (dd, $J = 8.4, 6.8$ Hz, 2H), $1.52\text{-}1.08$ ppm (m, 16H); ^{13}C NMR (75 MHz, C_6D_6): $\delta = 154.39, 110.14, 67.13, 28.18, 26.84, 26.43, 26.31, 22.97, 22.76, 22.67, 22.64, 21.67$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2930, 2864, 2852, 1626, 1467, 1444, 1347, 1230, 1181, 1157, 1074, 1011, 971, 917, 874, 726, 663 \text{ cm}^{-1}$; MS (70 eV) m/z (%): 252 (6), 250 (9), 140 (21), 138 (33), 133 (12), 131 (32), 83 (63), 69 (95), 55 (100), 41 (74), 29 (23); HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{OCl}_2$: 250.0891, gefunden 250.0889.

2-(Dichlormethylen)oxacyclohexadecan 86. Farbloses Öl (380 mg, 30%). ^1H NMR (400 MHz,

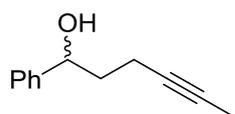


CDCl_3): $\delta = 3.79$ (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.37 (dd, $J = 7.3, 7.3$ Hz, 2H), 2.09 (tt, $J = 6.4, 6.4$ Hz, 2H), $1.58\text{-}1.24$ (m, 18H), $0.91\text{-}0.84$ ppm (m, 4H); IR (Film):

$\tilde{\nu} = 2926, 2856, 1736, 1622, 1459, 1350, 1233, 1141, 1109, 1051, 1016, 985, 919, 736, 717, 665 \text{ cm}^{-1}$; MS (70 eV) m/z (%): 308 (10), 306 (16), 235 (4), 157 (5), 138 (24), 131 (40), 117 (14), 97 (26), 95 (14), 84 (15), 83 (36), 69 (61), 55 (100), 41 (78); HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{O}+\text{Na}^+$: 329.1409, gefunden 329.1412.

8.3.5 Analytische Daten der internen Alkine und Allene

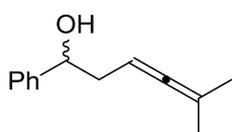
1-Phenylhex-4-in-1-ol 58. Farbloses Öl (70 mg, 61%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.38-$



7.27 (m, 5H), 4.85 (dd, $J = 8.0, 5.1 \text{ Hz}$, 1H), 2.38-2.12 (m, 2H), 2.06-1.76 (m, 2H), 1.80 (t, $J = 2.6 \text{ Hz}$, 3H), 1.25 ppm (br s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 144.23, 128.45$ (2C), 127.57, 125.80 (2C),

78.42, 73.52, 65.83, 37.93, 15.46, 3.48 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3386, 2919, 1603, 1493, 1452, 1330, 1217, 1083, 1058, 1026, 1007, 912, 852, 752, 699, 666 \text{ cm}^{-1}$; MS (70 eV) m/z (%): 173 (8), 159 (41), 145 (12), 141 (32), 120 (14), 115 (16), 107 (79), 105 (65), 97 (22), 91 (15), 79 (100), 77 (63), 51 (24); HRMS (CI): m/z berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}+\text{H}^+$: 175.1123, gefunden 175.1125.

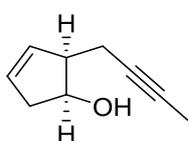
Allen 59. Farbloses Öl (64 mg, 58%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.35-7.17$ (m, 5H), 4.94-



4.84 (m, 1H), 4.70-4.65 (m, 1H), 2.40-2.28 (m, 2H), 2.12 (br s, 1H), 1.59 (t, $J = 2.6 \text{ Hz}$, 3H), 1.57 ppm (t, $J = 2.7 \text{ Hz}$, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 203.25, 143.74, 128.30$ (2C), 127.40, 125.94

(2C), 95.65, 84.65, 73.61, 39.33, 20.65, 20.49 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3373, 2907, 2854, 1967, 1494, 1452, 1362, 1230, 1189, 1027, 910, 875, 840, 758, 697 \text{ cm}^{-1}$; MS (70 eV) m/z (%): 189 (13), 188 (91), 173 (15), 155 (21), 145 (35), 129 (10), 127 (12), 121 (14), 117 (28), 107 (85), 105 (29), 91 (21), 82 (27), 79 (100), 77 (64), 67 (63), 41 (25); HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}$: 188.1201, gefunden 188.1200.

Alkin 62. Farbloses Öl (57 mg, 80%). $[\alpha]_D^{20} = -35$ ($c = 2.0, \text{CHCl}_3$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3):

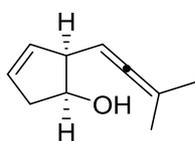


$\delta = 5.80-5.74$ (m, 1H), 5.65-5.58 (m, 1H), 4.54-4.47 (m, 1H), 2.86-2.77 (m, 1H), 2.64 (dddt, $J = 17.1, 6.4, 2.5, 2.0 \text{ Hz}$, 1H), 2.44-2.30 (m, 3H), 1.99 (br s, 1H), 1.78 ppm (t, $J = 2.6 \text{ Hz}$, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3):

$\delta = 132.02, 129.00, 78.06, 76.58, 72.77, 49.26, 41.74, 17.73, 3.48 \text{ ppm}$; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3728,$

3398, 2919, 2855, 1435, 1300, 1167, 1078, 1031, 985, 943, 855, 678 cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z (%): 136 (5), 135 (5), 118 (74), 117 (70), 91 (51), 83 (100), 55 (99); HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}$: 136.0888, gefunden 136.0887.

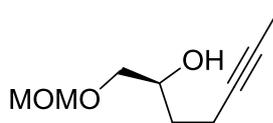
Allen 63. Farbloses Öl (30 mg, 84%). ^1H NMR (400 MHz, C_6D_6): δ = 5.63-5.55 (m, 2H), 5.05



(dqq, J = 7.3, 2.9, 2.9 Hz, 1H), 4.25-4.19 (m, 1H), 3.20-3.15 (m, 1H), 2.35-2.29 (m, 2H), 1.58 (d, J = 2.9 Hz, 3H), 1.55 (d, J = 2.9 Hz, 3H), 1.49 ppm (d, J = 5.8 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6): δ = 203.81, 132.28, 129.31,

95.82, 86.65, 72.95, 51.03, 41.79, 20.69, 20.58 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3372, 2909, 1443, 1084, 841, 715 cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z (%): 135 (22), 117 (18), 115 (17), 107 (100), 91 (62), 79 (58), 77 (34), 55 (33), 53 (19), 43 (21), 41 (42), 39 (42); HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}$: 150.1045, gefunden 150.1043.

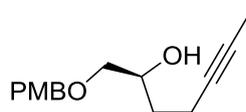
Alkohol 66. Farbloses Öl (63 mg, 83%). $[\alpha]_D^{20}$ = +12 (c = 1.1, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3):



δ = 4.65 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 3.89 (dddd, J = 7.3, 7.3, 5.6, 3.1 Hz, 1H), 3.60 (dd, J = 10.4, 3.1 Hz, 1H), 3.41 (dd, J = 10.3, 7.3 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.69 (br s, 1H), 2.31- 2.24 (m, 2H),

1.75 (t, J = 2.6 Hz, 3H), 1.70-1.55 ppm (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 96.97, 78.38, 76.05, 72.77, 69.48, 55.34, 32.27, 15.05, 3.38 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3443, 2921, 1441, 1212, 1149, 1107, 1034, 917 cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z (%): 141 (5), 122 (4), 109 (10), 97 (32), 81 (14), 45 (100); HRMS (CI): m/z berechnet für $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_3+\text{H}^+$: 173.1178, gefunden 173.1179.

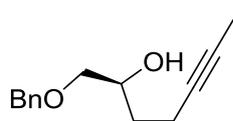
Alkohol 70. Farbloses Öl (210 mg, 69%). $[\alpha]_D^{20}$ = -2.9 (c = 1.1, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz,



CDCl_3): δ = 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.94 (ddt, J = 11.1, 7.4, 3.8 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.49 (dd, J = 9.5, 3.1 Hz, 1H), 3.33 (dd, J = 9.2, 7.7 Hz, 1H), 2.40-2.20 (m, 3H), 1.76 (t, J = 2.3 Hz,

3H), 1.70-1.50 ppm (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 159.30, 130.05, 129.36 (2C), 113.84 (2C), 78.47, 76.03, 73.98, 73.03, 69.41, 55.27, 32.29, 15.06, 3.44 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3440, 2917, 2857, 1612, 1586, 1512, 1442, 1363, 1301, 1244, 1173, 1080, 1032, 914, 817, 757, 708 cm^{-1} ; MS (ESIpos) m/z (%): 690 (20), 519 (100), 271 (32); HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3+\text{Na}^+$: 271.1305, gefunden 271.1306.

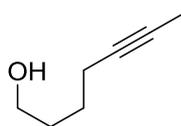
(S)-1-(Benzyloxy)hept-5-in-2-ol 74. Farbloses Öl (28 mg, 70%). $[\alpha]_D^{20} = -14$ ($c = 1.0$, CHCl_3);



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.39\text{--}7.7$ (m, 5H), 4.56 (s, 2H), 4.00–3.93 (m, 1H), 3.53 (dd, $J = 9.5, 3.3$ Hz, 1H), 3.37 (dd, $J = 9.5, 7.5$ Hz, 1H), 2.38–2.25 (m, 2H), 1.76 (t, $J = 2.6$ Hz, 3H), 1.70–1.50 ppm (m, 3H); $^{13}\text{C NMR}$

(75 MHz, CDCl_3): $\delta = 137.95, 128.44$ (2C), 127.77, 127.71 (2C), 78.46, 76.08, 74.28, 73.38, 69.45, 32.28, 15.07, 3.45 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3429, 2918, 2858, 1956, 1496, 1453, 1365, 1088, 1028, 736, 698$ cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z (%): 203 (5), 157 (2), 148 (3), 143 (5), 107 (9), 97 (15), 91 (100), 79 (18), 65 (18), 53 (14), 41 (26); HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_2 + \text{Na}^+$: 241.1199, gefunden 241.1195.

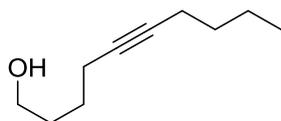
Hept-5-in-1-ol 51. Farbloses Öl (243 mg, 90%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.67$ (t,



$J = 6.4$ Hz, 2H), 2.20–2.14 (m, 2H), 1.71 (t, $J = 2.6$ Hz, 3H), 1.72–1.62 (m, 2H), 1.60–1.51 (m, 2H), 1.35 ppm (br s, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 78.88, 75.82, 62.51, 31.87, 25.24, 18.48, 3.42$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3352, 2938, 2864,$

1716, 1435, 1374, 1332, 1164, 1056, 1029, 980, 931, 893 cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z (%): 11 (2), 97 (18), 91 (8), 84 (53), 79 (38), 77 (27), 68 (100), 66 (46), 53 (42), 41 (40), 39 (37), 31 (35), 27 (27); HRMS (CI): m/z berechnet für $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O} + \text{NH}_4^+$: 130.1232, gefunden 130.1230.

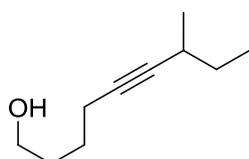
Dec-5-in-1-ol 50. Farbloses Öl (140 mg, 76%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.67$ (t,



$J = 6.4$ Hz, 2H), 2.22–2.12 (m, 4H), 1.72–1.63 (m, 2H), 1.61–1.52 (m, 2H), 1.50–1.34 (m, 5H), 0.90 ppm (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 80.67, 79.68, 62.53, 31.88, 31.22, 25.36, 21.93,$

18.53, 18.41, 13.61 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3328, 2932, 2863, 1456, 1433, 1378, 1331, 1250, 1164, 1056, 1030, 980, 930, 908, 729$ cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z (%): 126 (4), 112 (4), 11 (19), 110 (30), 97 (37), 93 (30), 81 (42), 79 (100), 67 (60), 55 (50), 54 (52), 41 (56); HRMS (CI): m/z berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O} + \text{NH}_4^+$: 172.1701, gefunden 172.1701.

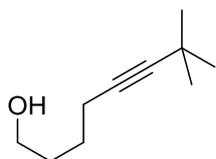
7-Methylnon-5-in-1-ol 106. Farbloses Öl (78 mg, 84%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.65$ (t,



$J = 6.4$ Hz, 2H), 2.36–2.25 (m, 1H), 2.19 (td, $J = 6.9, 2.2$ Hz, 2H), 1.70–1.61 (m, 3H), 1.60–1.51 (m, 2H), 1.48–1.31 (m, 2H), 1.10 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.95 ppm (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 85.16, 79.90, 62.45, 31.82, 30.16, 27.52, 25.41, 21.03, 18.47, 11.73$ ppm; IR (Film):

$\tilde{\nu}$ = 3340, 2964, 2931, 2872, 1455, 1377, 1336, 1056, 978 cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z (%): 125 (8), 110 (65), 97 (49), 81 (100), 67 (46), 55 (74); HRMS (CI): m/z berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}+\text{H}^+$: 155.1436, gefunden 155.1737.

7,7-Dimethyloct-5-in-1-ol 107. Farbloses Öl (152 mg, 82%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3):



δ = 3.67 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.18 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.70-1.50 (m, 4H), 1.47

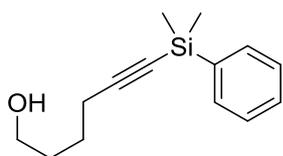
(br s, 1H), 1.19 ppm (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 89.43, 78.09,

62.53, 31.85, 31.36, 27.31, 25.40, 18.43 ppm (3C); IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3325,

2967, 2866, 1456, 1361, 1265, 1205, 1054, 905 cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z

(%): 139 (4), 126 (5), 110 (88), 95 (100), 79 (49), 67 (39), 55 (60); HRMS (CI): m/z berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}+\text{H}^+$: 155.1436, gefunden 184.1438.

6-(Dimethyl(phenyl)silyl)hex-5-in-1-ol 127. Farbloses Öl (248 mg, 83%). ^1H NMR (400 MHz,



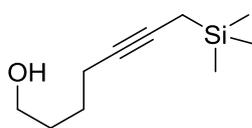
CDCl_3): δ = 7.65-7.35 (m, 5H), 3.68 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.33 (t,

J = 6.8 Hz, 2H), 1.74-1.60 (m, 4H), 1.43 (br s, 1H), 0.39 ppm (s, 6H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 137.58, 133.62 (2C), 129.24, 127.79

(2C), 109.03, 82.80, 62.39, 31.84, 24.87, 19.74, -0.64 ppm (2C); IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3308, 2943, 2173, 1428, 1248, 1114, 1044, 813, 698 cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z (%): 217 (5), 199 (18), 161 (32), 137 (100), 75 (37); HRMS (CI): m/z berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{OSi}+\text{H}^+$: 233.1362, gefunden 233.1360.

7-(Trimethylsilyl)hept-5-in-1-ol 129. Farbloses Öl (95 mg, 86%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3):



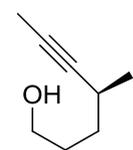
δ = 3.67 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.19 (tt, J = 6.9, 2.7 Hz, 2H), 1.73-1.63 (m,

2H), 1.60-1.51 (m, 3H), 1.42 (t, J = 2.7 Hz, 2H), 0.09 ppm (s, 9H); ^{13}C

NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 78.42, 77.81, 62.54, 31.92, 25.65, 18.69,

6.92, -2.08 ppm (3C); IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3363, 2942, 1940, 1248, 1169, 1059, 844, 759, 697 cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z (%): 184 (4), 169 (6), 140 (8), 93 (11), 79 (47), 75 (70), 73 (100); HRMS (CI): m/z berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}$: 184.1283, gefunden 184.1282.

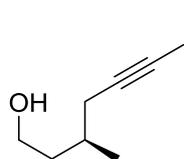
4-Methylhept-5-in-1-ol 125. Farbloses Öl (29 mg, 83%, 94% ee). GC Analyse mit chiraler



stationärer Phase: 30 m BGB-178/BGB-15 G/615 Säule; Temperaturprofil: 60 °C, 1/min 120 °C 14/min, 220 °C; t_R (Hauptenantiomer): 39.4 min;

t_R (Minderenantiomere): 41.9 min; $[\alpha]_D^{20} = +22$ ($c = 1$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.66$ (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.39 (br s, 1H), 1.78 (d, $J = 2.4$ Hz, 3H), 1.77-1.58 (m, 2H), 1.53-1.36 (m, 3H), 1.14 ppm (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 83.52, 75.88, 62.82, 33.39, 30.63, 25.77, 21.47, 3.42$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3341, 2920, 2870, 1452, 1375, 1334, 1056, 1025, 983, 897$ cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z (%): 111 (9), 98 (8), 82 (100), 67 (90), 41 (55); HRMS (CI): m/z berechnet für $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O} + \text{H}^+$: 127.1123, gefunden 127.1122.

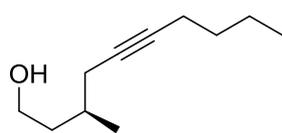
(R)-3-Methylhept-5-in-1-ol 48. Farbloses Öl (750 mg, 90%). $[\alpha]_D^{20} = +3.2$ ($c = 0.5$, CHCl_3);



$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.71$ (dt, $J = 10.9, 6.5$ Hz, 1H), 3.67 (dt, $J = 10.9, 6.5$ Hz, 1H), 2.12-2.07 (m, 2H), 1.84-1.65 (m, 2H), 1.78 (t, $J = 2.6$ Hz, 3H), 1.55-1.42 (m, 2H), 0.98 ppm (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz,

CDCl_3): $\delta = 77.53, 77.20, 61.03, 38.79, 29.58, 26.13, 19.65, 3.44$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3339, 2970, 2956, 2920, 2875, 1738, 1455, 1434, 1375, 1366, 1229, 1217, 1206, 1092, 1053, 1006, 962, 888, 842$ cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z (%): 111 (31), 98 (65), 97 (13), 93 (33), 91 (22), 84 (24), 83 (11), 82 (100), 81 (14), 80 (20), 79 (38), 77 (31), 71 (19), 67 (46), 55 (85), 54 (36), 53 (44), 43 (58), 41 (43); HRMS (CI): m/z berechnet für $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O} + \text{H}^+$: 127.1123, gefunden 127.1123.

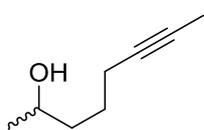
(R)-3-Methyldec-5-in-1-ol 272. Farbloses Öl (68 mg, 74%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):



$\delta = 3.76$ -3.65 (m, 2H), 2.19-2.10 (m, 4H), 1.79 (ddd, $J = 12.9, 12.7, 6.3$ Hz, 1H), 1.70 (ddd, $J = 13.3, 13.2, 6.7$ Hz, 1H), 1.53-1.35 (m, 6H), 1.00 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.90 ppm (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$

(100 MHz, CDCl_3): $\delta = 81.59, 78.32, 61.06, 38.85, 31.23, 29.64, 26.13, 21.93, 19.67, 18.42, 13.60$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3334, 2957, 2929, 2873, 1781, 1457, 1434, 1378, 1143, 1056, 1008, 696$ cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z (%): 140 (18), 126 (15), 125 (27), 124 (70), 111 (48), 108 (10), 107 (24), 97 (23), 95 (46), 93 (67), 81 (86), 68 (89), 55 (100), 43 (68), 31 (28); HRMS (CI): m/z berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O} + \text{H}^+$: 169.1592, gefunden 169.1594.

Oct-6-in-2-ol 55. Farbloses Öl (61 mg, 88%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.87$ -3.78 (m, 1H),

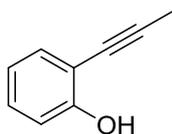


2.19-2.13 (m, 1H), 1.77 (t, $J = 2.6$ Hz, 3H), 1.64-1.44 (m, 6H), 1.20 ppm (d, $J = 6.2$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 78.95, 75.80, 67.74, 38.40, 25.24, 23.53, 18.68, 3.43$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3359, 2965, 2920,$

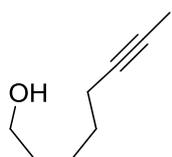
2863, 1455, 1373, 1331, 1180, 1127, 1084, 1045, 990, 943, 861, 820 cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z

(%): 111 (19), 93 (85), 84 (65), 79 (20), 77 (20), 71 (35), 67 (49), 66 (100), 55 (34), 54 (47), 53 (28), 45 (90), 43 (57), 41 (46), 27 (36); HRMS (CI): m/z berechnet für $C_8H_{14}O+H^+$: 127.1123, gefunden 127.1122.

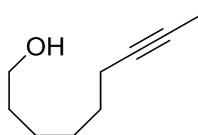
Phenol 121. Farbloses Öl (33 mg, 60%). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.29 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.19 (ddd, J = 7.8, 7.8, 1.6 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 6.84 (ddd, J = 7.5, 7.5, 1.1 Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 2.14 ppm (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6): δ = 156.56, 131.43, 129.58, 120.15, 114.32, 110.20, 93.26, 73.80, 4.57 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3500, 1578, 1485, 1286, 1234, 1177, 1032, 893, 823, 749 cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z (%): 133 (7), 132 (79), 131 (100), 103 (31), 77 (25), 51 (21); HRMS (EI): m/z berechnet für $C_9H_8O_2$: 132.0575, gefunden 132.0575.



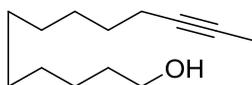
Oct-6-in-1-ol 78. Farbloses Öl (122 mg, 88%). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.65 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.17-2.11 (m, 2H), 1.77 (t, J = 2.6 Hz, 3H), 1.62-1.33 ppm (m, 7H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 79.04, 75.57, 62.89, 32.30, 28.80, 24.99, 18.69, 3.45 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3328, 2934, 2860, 1434, 1332, 1191, 1156, 1046, 1005, 956, 913, 732 cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z (%): 111 (7), 97 (22), 95 (21), 93 (100), 91 (37), 82 (28), 79 (77), 77 (34) 68 (100), 66 (90), 55 (92), 53 (76), 41 (95), 39 (81), 27 (56); HRMS (CI): m/z berechnet für $C_8H_{14}O+H^+$: 127.1123, gefunden 127.1122.



Non-7-in-1-ol 81. Farbloses Öl (30 mg, 84%). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.64 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.13 (tq, J = 7.1, 2.5 Hz, 2H), 1.78 (t, J = 2.6 Hz, 3H), 1.62-1.32 ppm (m, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 79.20, 75.45, 62.96, 32.66, 28.97, 28.61, 25.28, 18.65, 3.45 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3315, 2931, 2858, 1457, 1330, 1231, 1150, 1072, 1054, 1031, 844, 720, 673, 662 cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z (%): 107 (10), 93 (21), 91 (11), 81 (18), 79 (39), 68 (100), 55 (30), 53 (51), 43 (16), 41 (72), 39 (30), 31 (27), 27 (29); HRMS (CI): m/z berechnet für $C_9H_{16}O+H^+$: 141.1279, gefunden 141.1279.

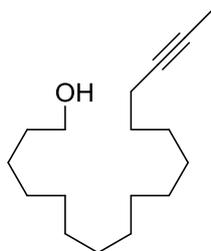


Tridec-11-in-1-ol 84. Farbloses Öl (45 mg, 82%). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.62 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.09 (tq, J = 7.2, 2.5 Hz, 2H), 1.76 (t, J = 2.6 Hz, 3H), 1.60-1.40 (m, 5H), 1.39-1.20 ppm (m, 12H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 79.36, 75.27, 63.00, 32.76, 29.51, 29.41, 29.37, 29.11, 29.05, 28.85, 25.70, 18.68,



3.41 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3302, 2919, 2853, 1466, 1435, 1380, 1060, 1047, 1024, 1000, 971, 909, 731 cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z (%): 135 (3), 121 (7), 109 (17), 95 (61), 81 (63), 68 (100), 55 (67), 41 (54); HRMS (CI): m/z berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}+\text{H}^+$: 197.1905, gefunden 197.1906.

Heptadec-15-in-1-ol 87. Farbloses Öl (46 mg, 80%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.64 (t,

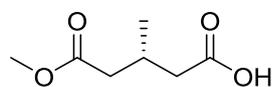


J = 6.6 Hz, 2H), 2.11 (tq, J = 7.2, 2.6 Hz, 1H), 1.78 (t, J = 2.6 Hz, 3H), 1.60-1.18 ppm (m, 26H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 79.43, 63.11, 32.81, 29.63 (2C), 29.62, 29.61, 29.60, 29.58, 29.53, 29.42, 29.18, 29.10, 28.91, 25.73, 18.73, 3.47 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3277, 2915, 2849, 1470, 1059, 1036, 1021, 993, 971, 719, 698 cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z (%): 149 (4), 135 (10), 109

(23), 95 (58), 81 (50), 68 (100), 55 (53), 41 (40); HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{O}$: 252.2453, gefunden 252.2451.

8.4 Totalsynthese von Muscenon

Monosäure 148. Ein zylindrischer Dreihalskolben mit Kühlmantel und angeschlossenem



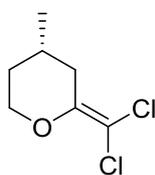
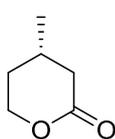
Kryostaten wurde mit $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4$ Puffer (nach Sørensen, 1.0 L, 0.1 M, pH 7), Methanol (250 mL) und Dimethyl-3-methylglutarat (45.0 g, 258 mmol) gefüllt. Die Reaktionsmischung wurde auf $-10\text{ }^\circ\text{C}$ abgekühlt und dann Schweineleberesterase (1.81 g, 36290 U, E.C.3.1.1.1) hinzugefügt. Per Spritzenpumpe wurde wässrige NaOH Lösung (1.0 M, 260 mL, 260 mmol) so hinzugefügt, dass der pH so nah an 7 wie möglich blieb (Kontrolle mittels pH Papier). Nach 63 h war die NaOH Zugabe abgeschlossen. Die hellbraune Emulsion wurde im noch kalten Zustand zügig durch Kieselgur ($\varnothing = 10\text{ cm}$, Höhe = 5 cm) filtriert, das mit kaltem Wasser (500 mL) gespült wurde. Der pH des Filtrats wurde mit Salzsäure (2 M in Wasser) auf 3 eingestellt und das Filtrat in zwei Portionen aufgeteilt. Beide wurden mit Diethylether extrahiert (je $6 \times 100\text{ mL}$). Die kombinierten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wurde per Säulenchromatographie gereinigt (Hexan/Essigester 4:1) um den Monoester **148** als farbloses Öl zu erhalten (32.1 g, 78%, 93% ee). *Umkristallisation:* Dieser enantiomerenangereicherte Monoester **148** (32.1 g, 200 mmol) wurde in Aceton (580 mL) gelöst, (–)-Cinchonidin (59.0 g, 200 mmol) hinzugefügt und die Suspension auf $40\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt. Unter starkem Rühren wurde Wasser (etwa 60 mL) hinzugefügt, bis sich eine klare, gelbliche Lösung bildete. Diese Lösung wurde über Nacht im Kühlschrank ($8\text{ }^\circ\text{C}$) gelagert, wobei ein weißer Feststoff ausfiel. Dieser wurde abfiltriert, mit eiskaltem Aceton gewaschen (100 mL) und unter vermindertem Druck getrocknet. Der getrocknete Feststoff wurde in Salzsäure (2 M in Wasser, 100 mL) aufgelöst und die Lösung mit Diethylether ($5 \times 40\text{ mL}$) extrahiert. Die kombinierten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt, so dass die Monosäure **148** als farbloses Öl erhalten wurde (19.3 g, 60%, 98% ee). Aus der Mutterlauge können durch Wiederholen der Prozedur weitere Fraktionen an Produkt gewonnen werden.

$[\alpha]_D^{20} = -0.6$ ($c = 1.4$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.68$ (s, 3H), 2.50-2.38 (m, 3H), 2.33-2.24 (m, 2H), 1.05 ppm (t, $J = 6.5\text{ Hz}$, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 177.85$, 172.73, 51.54, 40.49, 40.36, 27.18, 19.83 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2959$, 1733, 1704, 1437, 1414, 1371, 1287, 1203, 1158, 1082, 1007, 876, 854, 697 cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z (%): 161 (1), 142

(30), 129 (92), 114 (84), 101 (83), 87 (19), 82 (25), 74 (72), 69 (77), 59 (100), 55 (39), 43 (59), 41 (36), 29 (17); HRMS (CI) m/z : berechnet für $C_7H_{12}O_4+H^+$: 161.0815; gefunden: 161.0814.

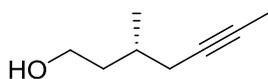
Lacton 44. LiOH (0.2 M in Wasser, 93.7 mL, 18.7 mmol) wurde langsam zu einer Lösung der Säure **148** (3.00 g, 18.7 mmol) in Wasser (5 mL) bei 0 °C hinzugefügt. Die Lösung wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt (50 °C, 20 mbar) und der Rückstand für 4 h getrocknet (90 °C, 3×10^{-3} mbar). Tetrahydrofuran (240 mL) und $LiBH_4$ (2.0 M in Tetrahydrofuran, 16 mL, 31 mmol) wurden zu dem Salz hinzugefügt und die entstehende Suspension für 5 h am Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, Methanol (48 mL) hinzugefügt und wieder für 1 h am Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung mit Wasser (120 mL) versetzt und unter vermindertem Druck die organischen Lösungsmittel entfernt. Die verbliebene wässrige Phase wurde mit Salzsäure (2.0 M in Wasser) auf pH 2 angesäuert. Chloroform (100 mL) wurde hinzugefügt und das Zweiphasensystem über Nacht gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Chloroform (3×50 mL) extrahiert. Die kombinierten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde per Säulenchromatographie (Pentan/Diethylether 1:1) gereinigt, um das Lacton **44** (1.96 g, 92%) als farblose Flüssigkeit zu erhalten. $[\alpha]_D^{20} = -22.6$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 4.41$ (ddd, $J = 11.4, 4.9, 4.0$ Hz, 1H), 4.26 (ddd, $J = 11.3, 10.6, 3.8$ Hz, 1H), 2.71-2.63 (m, 1H), 2.14-2.03 (m, 2H), 1.93-1.88 (m, 1H), 1.56-1.47 (m, 1H), 1.06 ppm (d, $J = 6.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 171.15, 68.49, 38.15, 30.55, 26.48, 21.37$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2959, 2931, 2876, 1724, 1457, 1401, 1255, 1224, 1153, 1088, 1062, 994, 912, 823, 780, 690$ cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z (%): 114 (49), 84 (4), 70 (26), 55 (91), 53 (4), 42 (100), 39 (20), 29 (17); HRMS (CI): m/z berechnet für $C_6H_{10}O_2$: 114.0680, gefunden: 114.0681.

gem-Dichloralken 45. Lacton **44** (750 mg, 1.75 mmol) und PPh_3 (6.89 g, 26.3 mmol) wurden in Tetrahydrofuran (100 mL) gelöst und zum Sieden erhitzt. Eine Mischung aus CCl_4 (26 mL, 24 g, 160 mmol) und Tetrahydrofuran (25 mL) wurde über 4 h in die siedende Lösung des Lactons **44** getropft. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Wasser (80 mL) versetzt. Die wässrige



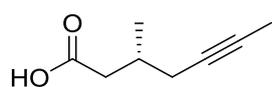
Phase wurde mit Diethylether extrahiert (3 × 80 mL), die kombinierten organischen Phasen wurden mit gesättigter, wässriger NaHCO₃ Lösung (30 mL) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt (auf etwa 50 mL). Pentan (200 mL) wurde hinzugefügt und der ausgefallene Feststoff abfiltriert. Dieser Zyklus wurde wiederholt, bis kein Feststoff mehr ausfiel (meist drei Wiederholungen). Das verbliebene Rohprodukt wurde per Säulenchromatographie (Pentane/Diethylether 99:1) gereinigt, um das Dichloralkan **45** (1.11 g, 92%) als klares, hellgelbes Öl zu erhalten. $[\alpha]_D^{20} = +128$ ($c = 1.0$, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, C₆D₆): $\delta = 3.73$ (ddd, $J = 11.0, 4.6, 2.9$ Hz, 1H), 3.21 (td, $J = 11.2, 3.1$ Hz, 1H), 2.52 (ddd, $J = 14.7, 4.5, 1.7$ Hz, 1H), 1.35 (dd, $J = 14.7, 11.4$ Hz, 1H), 1.18-1.04 (m, 1H), 0.96-0.89 (m, 1H), 0.88-0.76 (m, 1H), 0.52 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆): $\delta = 150.00, 104.17, 69.01, 33.84, 32.50, 28.18, 21.33$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2956, 2874, 1737, 1629, 1456, 1434, 1381, 1310, 1259, 1230, 1084, 1053, 996, 936, 843, 743, 695$ cm⁻¹; MS (70 eV) m/z (%): 182 (18), 180 (27), 145 (7), 112 (21), 110 (47), 81 (12), 70 (20), 55 (100), 41 (27); HRMS (CI): m/z berechnet für C₇H₁₀OCl₂: 180.0109, gefunden: 180.0109.

Alkohol 48. Das Dichloralkan **45** (1.20 g, 6.63 mmol) wurde in Diethylether (50 mL) gelöst und Methyllithium (1.6 M in Diethylether, 21 mL, 33 mmol) langsam hinzugefügt. Die Lösung wurde 2 d bei Raumtemperatur gerührt, auf



0 °C abgekühlt und mit Wasser (70 mL) versetzt. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether (3 × 70 mL) extrahiert, die kombinierten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Reinigung des Rohproduktes per Säulenchromatographie (Pentan/Diethylether 1:1) gab Alkohol **6** (750 mg, 90%) als farbloses Öl. $[\alpha]_D^{20} = +3.2$ ($c = 0.5$, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.71$ (dt, $J = 10.9, 6.5$ Hz, 1H), 3.67 (dt, $J = 10.9, 6.5$ Hz, 1H), 2.12-2.07 (m, 2H), 1.84-1.65 (m, 2H), 1.78 (t, $J = 2.6$ Hz, 3H), 1.55-1.42 (m, 2H), 0.98 ppm (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 77.53, 77.20, 61.03, 38.79, 29.58, 26.13, 19.65, 3.44$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3339, 2970, 2956, 2920, 2875, 1738, 1455, 1434, 1375, 1366, 1229, 1217, 1206, 1092, 1053, 1006, 962, 888, 842$ cm⁻¹; MS (70 eV) m/z (%): 111 (31), 98 (65), 97 (13), 93 (33), 91 (22), 84 (24), 83 (11), 82 (100), 81 (14), 80 (20), 79 (38), 77 (31), 71 (19), 67 (46), 55 (85), 54 (36), 53 (44), 43 (58), 41 (43); HRMS (CI): m/z berechnet für C₈H₁₄O+H⁺: 127.1124, gefunden: 127.1123.

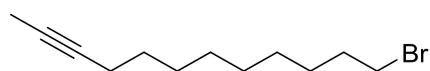
Säure 149 Alkohol **48** (90 mg, 0.71 mmol) wurde in Dichlormethan (5 mL) gelöst und die



Lösung auf 0 °C abgekühlt. Gesättigte, wässrige NaHCO₃ Lösung (15 mL), KBr (4 mg, 0.04 mmol), TEMPO (6 mg, 0.04 mmol) und NaClO-Lösung (etwa 0.1 M in Wasser, 10 mL, 1.4 mmol) wurden nacheinander zugegeben.

Nach 1 h wurde gesättigte, wässrige Na₂S₂O₃ Lösung (10 mL) zugegeben und das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmt. Die wässrige Phase wurde mit Methyl-*tert*-butylether (3 × 10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde in *tert*-Butanol (15 mL) gelöst. 2-Methyl-2-buten (7 mL), Wasser (10 mL), NaH₂PO₄ (300 mg, 3.4 mmol) und NaClO₂ (300 mg, 2.5 mmol) wurden nacheinander hinzugefügt. Die Suspension wurde für 4 h bei Raumtemperatur gerührt und dann mit Wasser (10 mL) verdünnt. Die wässrige Phase wurde mit Methyl-*tert*-butylether (3 × 20 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingengt. Reinigung des Rohprodukts per Säulenchromatographie (Pentan/Methyl-*tert*-butylether 8:2) gab die Säure **149** (91 mg, 91%) als farbloses Öl. $[\alpha]_D^{20} = +3.5$ ($c = 1.5$, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, C₆D₆): δ = 2.36 (dd, $J = 15.2$, 5.5 Hz, 1H), 2.12-1.90 (m, 4H), 1.49 (t, $J = 2.5$ Hz, 3H), 0.88 ppm (d, $J = 6.4$ Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆): δ = 179.48, 77.50, 76.93, 40.09, 29.95, 25.96, 19.35, 3.24 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2962, 2923, 1707, 1435, 1412, 1287, 1232, 1179, 1083, 932, 720, 695$ cm⁻¹; MS (70 eV) m/z (%): 140 (2), 125 (4), 11 (7), 98 (100), 95 (21), 79 (68), 69 (18), 53 (42), 41 (39), 27 (48); HRMS (EI): m/z berechnet für C₈H₁₂O₂: 140.0837, gefunden: 140.0836.

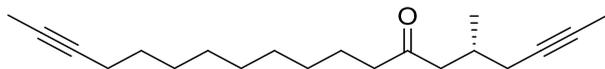
Bromid 150. Dodec-10-in-1-ol (1.00 g, 5.49 mmol) wurde in Dichlormethan (40 mL) gelöst



und die Lösung auf 0 °C abgekühlt. Triphenylphosphin (2.16 g, 8.23 mmol) und *N*-Bromosuccinimid (1.46 g, 8.23 mmol) wurden sukzessive zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt, für 1 h gerührt und anschließend unter vermindertem Druck eingengt. Reinigung des Rückstands per Säulenchromatographie (Pentan) ergab Bromid **150** (1.29 g, 96%) als farbloses Öl. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.40 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.11 (ttdd, $J = 7.2, 2.5, 2.5$ Hz, 2H), 1.85 (tt, $J = 7.0, 7.0$ Hz, 2H), 1.78 (t, $J = 2.6, 2.6$ Hz, 3H), 1.56-1.22 ppm (m, 12H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 79.33, 75.33, 34.01, 32.81, 29.29, 29.03 (2C), 28.81, 28.70, 28.14, 18.70, 3.46 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2926, 2854, 1460, 1436, 1351, 1331, 1261, 1244, 723$ cm⁻¹; MS (70 eV) m/z (%): 215 (4), 123 (6), 109 (41), 95 (100), 81 (53),

67 (51), 55 (41), 41 (40); HRMS (EI): m/z berechnet für $C_{12}H_{21}Br$: 244.0827, gefunden: 244.0827.

Keton 151. *Herstellung der Grignard-Lösung:* Magnesium (400 mg, 16 mmol) wurde mit Tetrahydrofuran (2 mL) bedeckt und mit Iod angeätzt. Bromid **150** (1.0 g, 4.1 mmol) wurde in Tetrahydrofuran (25 mL) gelöst



und die Lösung zur Magnesium-Suspension über 20 min zugetropft. Nach Abschluss der Zugabe wurde die Reaktion für 1 h am Rückfluss erhitzt. Die gebildete Grignard Lösung konnte bei 8 °C unter Argonatmosphäre gelagert werden. Die Konzentration der Lösung wurde direkt vor dem Einsatz nach einer Literaturvorschrift bestimmt.^[114]

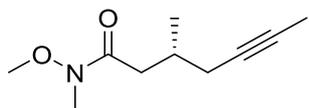
Herstellung des Säurechlorids 145: Säure **149** (38 mg, 0.27 mmol) wurde in Dichlormethan (2 mL) gelöst und die Lösung auf 0 °C gekühlt. Oxalylchlorid (24 µL, 36 mg, 0.28 mmol) und Dimethylformamid (etwa 5 µL) wurden hinzugefügt und die Reaktionsmischung 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde unter vermindertem Druck eingengt (15 mbar, 35 °C) und die Reinheit des Rohprodukts **145** per 1H NMR überprüft.

Durchführung der Kreuzkupplung: Das als Rohprodukt erhaltene Säurechlorid **145** wurde in Tetrahydrofuran (5 mL) gelöst und die Lösung auf –78 °C gekühlt. $Fe(acac)_3$ (4.8 mg, 14 µmol) wurde zugegeben, anschließend wurde die Grignard-Lösung (0.13 M in Tetrahydrofuran, 3.25 mL, 0.41 mmol) langsam hinzugegetropft. Die Reaktionsmischung wurde für 15 min bei –78 °C gerührt und dann bei dieser Temperatur mit gesättigter, wässriger NH_4Cl Lösung (10 mL) versetzt. Die Suspension wurde unter starkem Rühren auf Raumtemperatur erwärmt und dann mit Methyl-*tert*-butylether (3 × 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingengt. Reinigung des Rohprodukts per Säulenchromatographie (Pentan/Methyl-*tert*-butylether 95:5) ergab das Keton **151** (62 mg, 79%) als farbloses, wachsartiges Material. $[\alpha]_D^{20} = +12$ ($c = 0.5$, $CHCl_3$); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 2.56$ (dd, $J = 15.5, 4.9$ Hz, 1H), 2.38 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.29–2.00 (m, 6H), 1.77 (t, $J = 2.5$ Hz, 3H), 1.77 (t, $J = 2.6$ Hz, 3H), 1.64–1.20 (m, 14H), 0.95 ppm (d, $J = 6.3$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 210.83, 79.34, 77.20, 77.09, 75.29, 48.53, 43.43, 29.35, 29.32, 29.20, 29.09, 29.03, 28.83, 28.71, 25.83, 23.78, 19.64, 18.68, 3.45$ ppm (2C); IR (Film): $\tilde{\nu} = 2922, 2855, 1712, 1456, 1435, 1409, 1372, 1110, 1029, 945, 720$ cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z (%): 288 (33), 273 (20), 193 (11), 147 (20), 138 (31), 123 (58),

109 (36), 95 (100), 81 (87), 80 (80), 79 (61), 67 (83), 55 (100), 41 (86); HRMS (EI): m/z berechnet für $C_{20}H_{32}O$: 288.2453, gefunden: 288.2452.

Alternative Herstellung von Keton 151:

Weinreb Amid 273. CrO_3 (790 mg, 7.9 mmol) wurde in Schwefelsäure (10 M in Wasser,

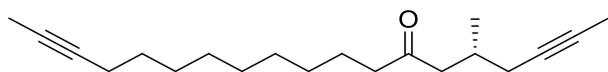


10 mL) gelöst und die Lösung auf 0 °C gekühlt. Alkohol **6** (450 mg, 3.96 mmol) wurde in Aceton (13 mL) gelöst und langsam zur CrO_3 -Lösung zugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 1 h bei 0 °C und

1 h bei Raumtemperatur gerührt, mit Wasser verdünnt (10 mL) und mit Methyl-*tert*-butylether (20 mL) versetzt. Die wässrige Phase wurde mit Methyl-*tert*-butylether (4 × 20 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt, um die Säure **149** zu erhalten. Diese wurde als Rohprodukt in Dichloromethan (15 mL) gelöst und die Lösung auf 0 °C gekühlt. 1,1'-Carbonyldiimidazol (860 mg, 5.2 mmol) wurde hinzugefügt und das Gemisch 30 min gerührt. Dann wurde *N,O*-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid (520 mg, 5.2 mmol) hinzugegeben, das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmt und 17 h gerührt. Nach Zugabe von Salzsäure (2 M, 20 mL) wurde mit Diethylether extrahiert (3 × 20 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden unter vermindertem Druck eingeeengt und der Rückstand per Säulenchromatographie (Pentan/Diethylether 7:3) gereinigt, um Weinreb Amid **273** (521 mg, 80%, enthält Spuren von 1,3-Dimethoxy-1,3-dimethylharnstoff) als farbloses Öl zu erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = -1.5$ ($c = 1.67$, $CHCl_3$); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 3.68$ (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.58 (dd, $J = 14.2, 4.5$ Hz, 1H), 2.34-2.05 (m, 4H), 1.77 (t, $J = 1.5$ Hz, 3H), 1.01 ppm (d, $J = 5.7$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 183.02, 77.10, 76.93, 61.11, 37.64, 32.04, 29.30, 25.87, 19.68, 3.45$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2960, 2922, 1663, 1458, 1416, 1385, 1177, 1121, 1002$ cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z (%): 152 (10), 123 (100), 103 (12), 95 (10), 81 (68), 67 (30), 53 (31), 41 (20); HRMS (EI): m/z berechnet für $C_{10}H_{17}O_2N$: 183.1259, gefunden: 183.1260.

Keton 151. Magnesium (30 mg, 1.3 mmol) wurde mit Diethylether (1 mL) bedeckt und mit Iod angeätzt. Bromid **150** (57 mg,

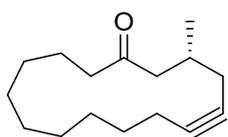


0.23 mmol) wurde in Diethylether (3 mL) gelöst, die Lösung langsam zum

Magnesium gegeben und die Suspension 1 h zum Sieden erhitzt. Die Reaktionslösung wurde

mit einer Spritze aufgenommen und tropfenweise zu einer Lösung des Weinreb Amids **273** (33 mg, 0.18 mmol) in Diethylether (10 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 2 h bei Raumtemperatur gerührt und dann mit gesättigter, wässriger NH_4Cl Lösung versetzt (15 mL). Die wässrige Phase wurde mit Diethylether extrahiert (3×15 mL), über Na_2SO_4 getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Reinigung per Säulenchromatographie (Pentan/Methyl-*tert*-butylether 95:5) ergab das Keton **151** (42 mg, 81%) als farbloses, wachsartiges Material. Die analytischen Daten stimmen mit dem via Eisenkatalyse hergestelltem Keton überein.

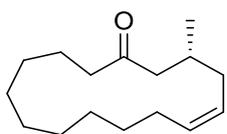
Macrocyclus 135. Keton **151** (50 mg, 0.17 mmol) wurde in Toluol (50 mL) gelöst. Nach



Zugabe von Molsieb (getrocknet, 5 Å, Pulver, etwa 50 mg) wurde die Mischung für 15 min bei 60 °C gerührt. Dann wurde eine Lösung des Katalysators **152** (3.1 mg, 1.7 μmol) in Toluol (1 mL) hinzugefügt, die Suspension 30 min bei 60 °C gerührt, durch Kieselgel filtriert, und dieses

mit Methyl-*tert*-butylether (20 mL) gewaschen. Nach Einengen des Filtrats unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt per Säulenchromatographie (Pentan/Diethylether 95:5) gereinigt, um Makrocyclus **135** (38 mg, 94%) als farbloses Öl zu erhalten. $[\alpha]_D^{20} = -18$ ($c = 0.5$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.93$ (dd, $J = 17.8, 4.5$ Hz, 1H), 2.46 (ddd, $J = 14.6, 9.2, 3.9$ Hz, 1H), 2.40-2.14 (m, 6H), 1.98 (ddt, $J = 16.3, 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 1.87-1.75 (m, 1H), 1.67-1.55 (m, 1H), 1.53-1.20 (m, 12H), 0.94 ppm (d, $J = 6.5$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, C_6D_6): $\delta = 209.25, 81.80, 79.05, 49.10, 41.34, 28.41, 28.32, 27.71, 27.13, 26.69, 26.61, 26.44, 25.74, 24.89, 20.21, 18.66$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2929, 2857, 1711, 1457, 1371, 1110, 698$ cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z (%): 234 (20), 219 (14), 177 (16), 149 (12), 137 (23), 135 (23), 121 (34), 107 (43), 93 (65), 67 (52), 55 (74), 41 (100); HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}$: 234.1984, gefunden: 234.1981.

(R,Z)-5-Muscenon 5. Herstellung der Katalysatorstammlösung: Zu einer Lösung von



$\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (85 mg, 0.34 mmol) in Ethanol (technisch, 10 mL) wurden NaBH_4 (13 mg, 0.34 mmol) und Ethylendiamin (30 mg, 33 μL , 0.50 mmol) sukzessive zugegeben. Wasserstoff wurde für 20 min durch die schwarze

Suspension geleitet. *Hydrierung:* Macrocyclus **135** (36 mg, 0.15 mmol) wurde in Ethanol (technisch, 4 mL) gelöst. Ein Aliquot (0.80 mL) der stark gerührten Katalysatorsuspension

wurde zu der Lösung gegeben. Nach Einleitung von Wasserstoff (für 1 min) in das Reaktionsgemisch wurde für 1 h kräftig unter Wasserstoffatmosphäre (1 bar) gerührt. Die Suspension wurde durch Kieselgel (\varnothing 1 cm, Höhe 5 cm) filtriert, und dieses vorsichtig mit (Pentan/Methyl-*tert*-butylether 95:5) gewaschen. Einengen unter vermindertem Druck ergab (*R,Z*)-5-Muscenon **5** (34 mg, 94%) als farbloses Öl. $[\alpha]_D^{20} = +2.8$ ($c = 0.5$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.45\text{-}5.40$ (m, 2H), 2.50-2.20 (m, 4H), 2.16-1.88 (m, 5H), 1.62 (tt, $J = 6.7, 6.5$ Hz, 2H), 1.46-1.20 (m, 12H), 0.99 ppm (d, $J = 6.7$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 211.49, 131.62, 126.74, 49.07, 42.04, 33.12, 29.38, 27.61, 26.68, 26.57, 26.14, 26.05, 25.87, 25.81, 22.49, 19.88$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2925, 2855, 1710, 1457, 1405, 1368, 1274, 720$ cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z (%): 236 (92), 178 (26), 122 (20), 109 (28), 95 (59), 81 (100), 68 (83), 55 (75), 41 (92), 29 (21); HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}$: 236.2140, gefunden: 236.2141.

8.5 Totalsynthese von Tulearin C

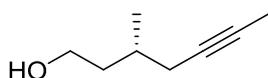
8.5.1 Nordfragment 170 der Tulearinsynthesen

Vinyliodid 178. Dibal-H (1.0 M in Dichlormethan, 60 mL, 60 mmol) wurde langsam zu einer Lösung von 1-Heptin (7.9 mL, 60 mmol) in Hexan (30 mL) bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ getropft und das Gemisch für 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Im Anschluss wurde die Lösung für 16 h bei Raumtemperatur gerührt und unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde in Tetrahydrofuran (30 mL) gelöst, auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt und tropfenweise mit einer Lösung von Iod (16.8 g, 66.0 mmol) in Tetrahydrofuran (60 mL) versetzt. Für 30 min wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und dann langsam auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt. Nach 1 h bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde die Reaktionsmischung mit Wasser (100 mL) und gesättigter, wässriger $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ Lösung (50 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit Diethylether ($3 \times 50\text{ mL}$) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingengt. Das Rohprodukt wurde durch Flash Chromatographie (Pentan) gereinigt und das Vinyliodid **178** (11.93 g, 89%, mit leichten unbekanntem Verunreinigungen) als farbloses Öl erhalten. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.51$ (dt, $J = 14.3, 7.1\text{ Hz}$, 1H), 5.97 (dt, $J = 14.3, 1.4\text{ Hz}$, 1H), 2.05 (tdd, $J = 7.2, 7.2, 1.4\text{ Hz}$, 2H), $1.43\text{--}1.34$ (m, 2H), $1.34\text{--}1.22$ (m, 4H), 0.89 ppm (t, $J = 6.8\text{ Hz}$, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 146.81, 74.22, 36.00, 31.10, 28.03, 22.39, 13.96$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2956, 2925, 2856, 1606, 1464, 1378, 1277, 1235, 1208, 1192, 1173, 1101, 939, 844, 726, 659\text{ cm}^{-1}$; MS (70 eV) m/z (%): 224 (39), 154 (19), 55 (100), 41 (54), 39 (28), 29 (28); HRMS(EI): m/z berechnet für $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{I}$: 224.0060, gefunden: 224.0062.

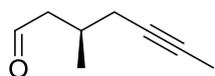
Enin 172. Ethynylmagnesiumbromid (0.5 M in Tetrahydrofuran, 34 mL, 17 mmol) wurde tropfenweise zu einer Lösung Vinyliodid **178** (2.50 g, 11.2 mmol) und $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (390 mg, 0.33 mmol) in Tetrahydrofuran (50 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 16 h gerührt und mit wässriger, gesättigter NH_4Cl -Lösung (50 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit Pentan ($2 \times 50\text{ mL}$) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingengt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Pentan) gereinigt und das Enin **172** (986 mg, 72%) als farbloses Öl erhalten. ^1H NMR

(400 MHz, CDCl₃): δ = 6.25 (dt, J = 15.9, 7.1 Hz, 1H), 5.45 (dq, J = 15.9, 2.1 Hz, 1H), 2.77 (dd, J = 2.2, 0.5 Hz, 1H), 2.11 (tdd, J = 7.3, 7.3, 1.5 Hz, 2H), 1.44-1.34 (m, 2H), 1.34-1.22 (m, 4H), 0.88 ppm (t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 147.00, 108.39, 82.61, 75.47, 32.98, 31.26, 28.20, 22.44, 13.97 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3314, 2958, 2927, 2858, 1630, 1466, 1379, 1194, 1050, 955, 726 cm⁻¹; MS (70 eV) m/z (%): 122 (32), 107 (24), 93 (51), 91 (39), 79 (100), 77 (42), 65 (36), 55 (50), 42 (40), 41 (83), 39 (61), 29 (54); HRMS(EI): m/z berechnet für C₉H₁₄: 122.1094, gefunden: 122.1096.

Alkohol 48. Synthetisiert Analog zu der Muscenonsynthese (siehe Kapitel 8.4).

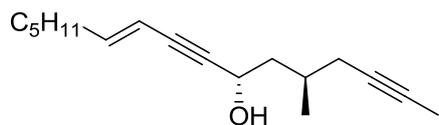


Aldehyd 7. In einem Kolben wurde eine Suspension aus Dess-Martin Periodinan (1.89 g, 4.46 mmol) und Dichloromethan (15 mL) auf 0 °C gekühlt und stark gerührt. Eine Lösung des Alkohols **6** (450 mg, 3.6 mmol) in Dichlormethan



(5 mL) wurde zugegeben, das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmt und für 2 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in wässrige, gesättigte NaHCO₃ Lösung (50 mL) gegeben, die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit Dichlormethan (2 × 20 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und unter vermindertem Druck (22°C, 350 mbar) auf etwa 5 mL eingengt. Die Lösung wurde direkt auf eine Kieselgelsäule aufgetragen, diese mit Pentan/Diethyleter 9:1 eluiert und die Fraktionen, die den flüchtigen, instabilen Aldehyd enthalten, unter vermindertem Druck (22°C, 500 mbar) auf ein Volumen von etwa 5 mL eingengt. Diese Lösung wurde direkt in der nächsten Stufe eingesetzt. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.78 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 2.60 (ddd, J = 16.2, 5.2, 1.7 Hz 1H), 2.34-2.05 (m, 4H), 1.77 (t, J = 2.5 Hz, 3H), 1.02 ppm (d, J = 6.4 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 202.29, 77.62, 76.68, 49.81, 28.02, 26.04, 19.80, 3.41 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3339, 2970, 2956, 2920, 2875, 1738, 1455, 1434, 1375, 1366, 1229, 1217, 1206, 1092, 1053, 1006, 962, 888, 842 cm⁻¹; MS (70 eV) m/z (%): 109 (25), 95 (13), 82 (38), 80 (100), 79 (75), 77 (17), 69 (17), 53 (43), 41 (53), 39 (48), 27 (41); HRMS (CI): m/z berechnet für C₈H₁₂O: 124.0888, gefunden 124.0888.

Propargylalkohol 180. Ein Schlenkkolben wurde mit $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (2.14 g, 5.88 mmol)



(vorgetrocknet bei 120°C , 1×10^{-3} mbar für 2 h),

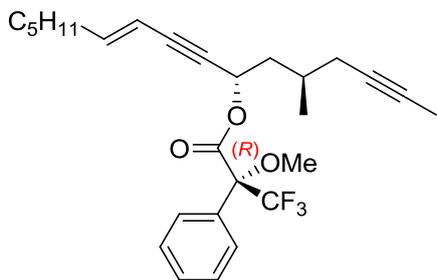
(-)-Ephedrin (1.17 g, 6.53 mmol), Toluol (28 mL) und

Diisopropylethylamin (1.24 mL, 942 mg, 7.13 mmol)

beschickt. Die resultierende, milchige Mischung wurde bei Raumtemperatur für 2 h stark gerührt. In der Zwischenzeit wurde die Lösung des Aldehyds **7** (frisch hergestellt, siehe vorausgegangene Vorschrift) (450 mg, 3.57 mmol) mit Toluol (30 mL) verdünnt und mit ein paar Pellets Molsieb (getrocknet, 3 Å) getrocknet. Die Lösung wurde in einen weiteren Kolben transferiert und das verbliebene Molsieb mit Toluol (6 mL) gewaschen. Nachdem die milchige Mischung für 2 h gerührt wurde, wurde das Enin **172** (654 mg, 5.35 mmol) zugegeben und das Gemisch für weitere 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Die vorgetrocknete Lösung des Aldehyds **7** wurde langsam zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 2 h bei Raumtemperatur gerührt, mit wässriger, gesättigter NH_4Cl Lösung (140 mL) versetzt und mit Diethylether (30 mL) verdünnt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit Diethylether (2×30 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Flash Chromatographie (Pentan/Diethylether 9:1) gereinigt und der Alkohol **180** (501 mg, 57% über 2 Stufen) als klares, leicht gelbliches Öl erhalten. $[\alpha]_D^{20} = -2.9$ ($c = 0.9$, CHCl_3 für Probe mit 96% *de*); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.14$ (dt, $J = 15.8, 7.1$ Hz, 1H), 5.48 (ddt, $J = 15.8, 1.7, 1.7$ Hz, 1H), 4.54 (dt, $J = 5.8, 1.6$ Hz, 1H), 2.14-2.06 (m, 4H), 1.96-1.85 (m, 2H), 1.79 (t, $J = 2.5$ Hz, 3H), 1.67 (br s, 1H), 1.63-1.52 (m, 1H), 1.47-1.34 (m, 2H), 1.33-1.22 (m, 4H), 1.02 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.88 ppm (t, $J = 6.8$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 145.53, 108.77, 88.63, 83.66, 77.11, 76.92, 61.19, 44.04, 33.01, 31.25, 29.34, 28.32, 26.06, 22.44, 19.44, 13.97, 3.48$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3457, 3016, 2970, 2956, 2924, 2857, 1738, 1435, 1365, 1229, 1217, 1206, 1160, 1091, 1056, 1029, 953, 896, 848, 799, 668$ cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z (%): 231 (11), 204 (31), 191 (43), 189 (54), 175 (61) 161 (41), 147 (52), 133 (41), 119 (41), 105 (64), 91 (68), 79 (67), 55 (80), 41 (100); HRMS (ESI+): m/z berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O} + \text{Na}^+$: 269.1875, gefunden 269.1876.

Mosher Ester Analyse^[80] zur Verifizierung der Stereochemie des Alkohols **180**:

Mosherester (R)-274. Ein Kolben wurde sukzessive mit Alkohol **180** (10 mg, 41 μmol), Dichlormethan (1 mL), und 4-(Dimethylamino)pyridin (7.4 mg, 61 μmol) beschickt. (S)- α -Methoxy- α -trifluormethylphenyllessigsäurechlorid (13 mg, 53 μmol) wurde zugegeben und die Lösung anschließend für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit Wasser (5 mL) versetzt, die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit Diethylether (3×5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingengt. Das Rohprodukt wurde mittels Flash Chromatographie (Hexan/Ethylacetat 10:1) gereinigt und der Mosher-Ester **(R)-274** (18 mg, 96%) als klares, farbloses Öl erhalten.



Mosherester (S)-274. Mit einer identischen Vorschrift zur Herstellung des Mosher Esters **(R)-274**, wurde mit (R)- α -Methoxy- α -trifluormethylphenyllessigsäurechlorid, der gewünschte Ester **(S)-274** (18 mg, 96%) als klares, farbloses Öl erhalten.

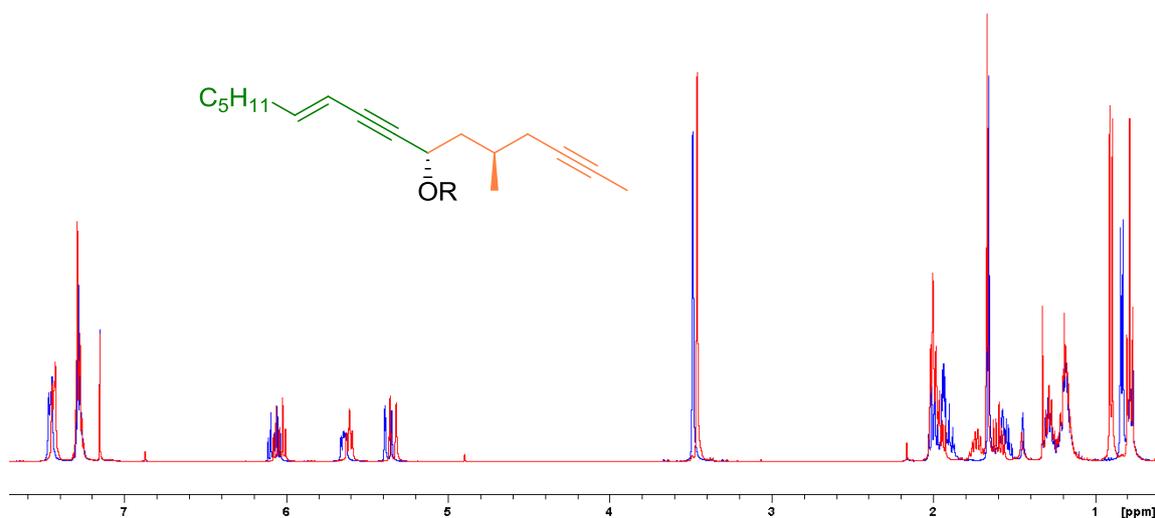
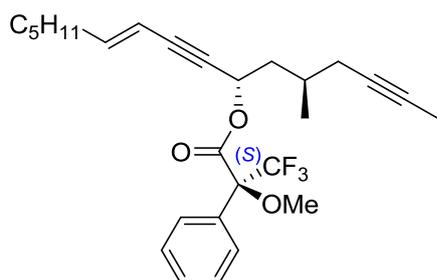
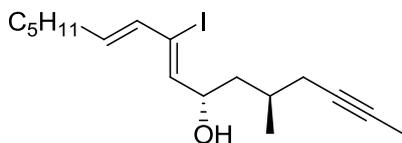


Abbildung 32 Bei der Überlagerung der Spektren kann man erkennen, dass der linke Teil des Moleküls (in grün) verestert mit **(R)-274** (in rot aufgetragen) stärker abgeschirmt ist. Die Protonen des rechten Molekülteils (in orange) sind in **(S)-274** (in blau aufgetragen) stärker abgeschirmt. Diese Verschiebung der Signale bestätigt die (S) Konfiguration des sekundären Alkohols im Molekül **180**.

Vinyliodid 182. *Methode A:* Proparylalkohol **180** (50 mg, 200 μmol) wurde in Diethylether



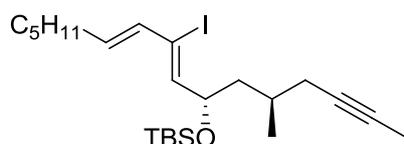
(3 mL) gelöst, ein paar Pellets Molsieb (getrocknet, 3 \AA) zugegeben, für 15 min gerührt, die Lösung in einen neuen Kolben transferiert und das Molsieb mit weiterem Diethylether (2 mL) gewaschen. Die Lösung wurde auf 0 °C

abgekühlt und eine Lösung Red-Al (65 Gewichts% in Toluol, 98 μL , 95 mg, 300 μmol) in Diethylether (10 mL) wurde tropfenweise zugegeben. Das Kühlbad wurde entfernt und die Reaktion für 45 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abkühlen auf -20 °C wurde eine Lösung Iod (77 mg, 300 μmol) in Diethylether (10 mL) tropfenweise zugegeben. Die entstehende Suspension wurde für 45 min bei -20 °C gerührt und mit wässriger, gesättigter $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ Lösung (30 mL) versetzt. Die die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit Diethylether (3 \times 15 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Das instabile Rohprodukt wurde zügig durch Kieselgel filtriert, mit Diethylether gewaschen und unter vermindertem Druck eingeeengt. Das als klares, hellgelbes Öl erhaltene Vinyliodid **182** (77 mg, 99%) war rein genug um in der nächsten Stufe ohne weitere Reinigung verwendet zu werden.

Da diese Vorschrift beim späteren reproduzieren signifikante Mengen protodealumiertes Produkt bildete, wurde eine alternative Vorschrift ausgearbeitet. Methode B: Red-Al (65 Gewichts% in Toluol, 460 μL , 480 mg, 1.55 mmol) wurde in Diethylether (10 mL) vorgelegt und bei 0 °C tropfenweise mit dem Alkohol **180** (254 mg, 1.03 mmol), gelöst in Diethylether (5 mL), versetzt. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und nach vollständigem Umsatz (GC/MS Kontrolle) wieder auf 0 °C gekühlt. *N*-Iodsuccinimid (350 mg, 1.55 mmol) in Tetrahydrofuran (10 mL) wurde zugegeben. Nach 3 h wurde mit wässriger, gesättigter $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ Lösung (15 mL) versetzt, die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase wurde mit Methyl-*tert*-butylether (3 \times 15 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Nach Filtration mit Diethylether durch ein Kieselgelpad wurde Iodid **182** (301 mg, 78%) als farbloses Öl erhalten. $[\alpha]_D^{20} = -42.4$ ($c = 0.5$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.03$ (dt, $J = 14.4, 7.1$ Hz, 1H), 5.82 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.69 (dd, $J = 14.5, 1.0$ Hz, 1H), 4.60 (ddd, $J = 8.3, 8.3, 4.7$ Hz, 1H), 2.21-2.10 (m, 4H), 1.90-1.72 (m, 2H), 1.79 (t, $J = 2.5$ Hz, 3H), 1.56 (br s, 1H), 1.48-1.36 (m, 3H), 1.36-1.20 (m, 4H), 1.05 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.89 ppm (t, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C

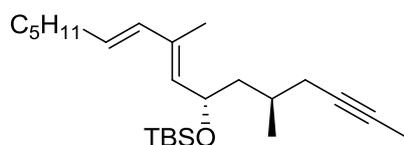
NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 140.60, 139.50, 131.18, 106.57, 77.37, 76.87, 74.33, 42.22, 31.93, 31.41, 29.18, 28.85, 26.71, 22.48, 19.33, 14.01, 3.52 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3345, 2956, 2922, 2856, 1642, 1600, 1456, 1433, 1378, 1348, 1297, 1234, 1189, 1140, 1115, 1040, 1010, 946, 893, 836, 798, 726 cm⁻¹; MS (70 eV) m/z (%): 274 (4), 319 (11), 247 (67), 229 (39), 159 (26), 152 (26), 123 (92), 105 (29), 95 (45), 82 (51), 81 (92), 67 (67), 55 (100), 43 (80); HRMS (EI): m/z berechnet für C₁₇H₂₇OI: 374.1108; gefunden 374.1107.

TBS-geschützter Alkohol 183. Alkohol **182** (124 mg, 0.331 mmol) wurde in Dichlormethan (3 mL) gelöst, 2,6-Lutidin (116 μ L, 106 mg, 0.994 mmol) zugegeben und die Lösung auf 0 °C abgekühlt. *tert*-Butyldimethylsilyl trifluoromethanesulfonat (99 μ L, 110 mg, 0.431 mmol) wurde langsam zugegeben und danach für 1 h bei Raumtemperatur gerührt.



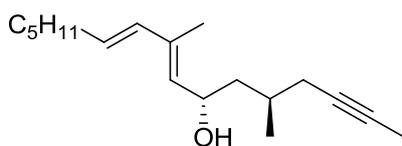
Die Reaktionslösung wurde mit Methanol (50 μ L) versetzt, unter vermindertem Druck eingengt und der Rückstand per Flash Chromatographie (Hexan/Methyl-*tert*-butylether 98:2) gereinigt. Der TBS Ether **183** (152 mg, 94%) wurde als farbloses Öl erhalten. $[\alpha]_D^{20} = -28.5$ ($c = 0.5$, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.97 (dt, $J = 14.4, 7.0$ Hz, 1H), 5.75 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.67 (dd, $J = 14.5, 1.0$ Hz, 1H), 4.54 (ddd, $J = 8.8, 7.6, 4.1$ Hz, 1H), 2.21-2.08 (m, 4H), 1.86-1.77 (m, 1H), 1.79 (t, $J = 2.5$ Hz, 3H), 1.66 (ddd, $J = 13.6, 8.9, 4.6$ Hz, 1H), 1.47-1.38 (m, 2H), 1.38-1.22 (m, 5H), 1.02 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.90 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.04 ppm (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 141.06, 139.48, 131.27, 103.75, 77.62, 77.20, 75.44, 43.29, 31.94, 31.46, 28.92, 28.74, 27.01, 25.87 (3C), 22.49, 19.05, 18.06, 14.01, 3.52, -3.98, -4.68 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2955, 2927, 2856, 1643, 1601, 1461, 1378, 1360, 1251, 1192, 1077, 990, 945, 912, 882, 834, 807, 774, 742, 667 cm⁻¹; MS (70 eV) m/z (%): 432 (16), 431 (61), 309 (100), 229 (49), 185 (27), 159 (20), 107 (72), 75 (64), 73 (84); HRMS (ESI+): m/z berechnet für C₂₃H₄₁OISi+Na⁺: 511.1867; gefunden 511.1864.

Dien 184. Vinyljodid **183** (131 mg, 268 μ mol) und Triethylamin (110 μ L, 81 mg, 800 μ mol) wurden in Tetrahydrofuran (20 mL) gelöst. Zu dieser Lösung wurden unter starkem Rühren Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (11 mg, 13 μ mol) und Dimethylzink (1.0 M in Heptan, 400 μ L, 400 μ mol) hinzugefügt. (*Wichtig:* Das Reaktionsergebnis ist stark Abhängig vom verwendeten Dimethylzink. Alte oder unsachgemäß gehandhabte Chargen führten zu



erhöhten Reaktionszeiten, niedrigeren Ausbeuten und nicht abtrennbaren geometrischen Alkenisomeren.) Das Reaktionsgefäß wurde direkt nach Zugabe des Dimethylzinks in ein, auf 50 °C vorgewärmtes Ölbad, plaziert. Die Reaktion wurde 1 h bei 50 °C (GC/MS Kontrolle) gerührt, auf Raumtemperatur gebracht, mit Methanol (etwa 50 µL) und wässriger, gesättigter NH₄Cl Lösung (20 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit Diethylether (3 × 20 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Reinigung des Rückstands per Flash Chromatographie (Hexan/Methyl-*tert*-butylether 100:0 zu 98:2) gab das Dien **184** (90 mg, 90%) als klares, farbloses Öl. $[\alpha]_D^{20} = -9.6$ ($c = 1.0$, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 6.01$ (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 5.61 (dt, $J = 15.5, 6.9$ Hz, 1H), 5.29 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.53 (dd, $J = 8.5, 8.5, 5.0$ Hz, 1H), 2.15-1.97 (m, 4H), 1.78 (t, $J = 2.5$ Hz, 3H), 1.75-1.63 (m, 2H), 1.73 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 1.45-1.15 (m, 7H), 0.98 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.89 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.07, (s, 3H), 0.03 ppm (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 134.34, 134.15, 132.07, 129.38, 77.67, 76.43, 67.59, 44.64, 32.86, 31.50, 29.28, 28.90, 26.67, 25.89$ (3C), 22.55, 19.29, 18.16, 14.05, 12.89, 3.49, -4.09, -4.87 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2956, 2927, 2857, 1461, 1377, 1360, 1254, 1074, 989, 963, 915, 834, 808, 774, 666$ cm⁻¹; MS (70 eV) m/z (%): 376 (12), 323 (27), 319 (42), 291 (24), 281 (84), 245 (37), 173 (30), 75 (100), 73 (98); HRMS (EI): m/z berechnet für C₂₄H₄₄OSi: 376.3159, gefunden 376.3161.

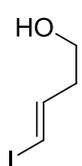
Nordfragment 170. TBAF (1.0 M in Tetrahydrofuran, 1.3 mL, 1.3 mmol) wurde langsam zu einer Lösung des Diens **184** (100 mg, 266 µmol) in Tetrahydrofuran (3 mL) bei 0 °C zugegeben. Das Kühlbad wurde entfernt, die Lösung für 3.5 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit wässriger, gesättigter NaHCO₃ Lösung (30 mL) und Diethylether (15 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit Diethylether (3 × 20 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Reinigung des Rohprodukts per Flash Chromatographie (Hexan/Diethylether 9:1) gab den Alkohol **170** (67 mg, 96%) als klares, farbloses Öl. $[\alpha]_D^{20} = -10.3$ ($c = 1.0$, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, C₆D₆): $\delta = 6.10$ (dd, $J = 15.6, 0.6$ Hz, 1H), 5.62 (dt, $J = 15.4, 7.0$ Hz, 1H), 5.36 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.47 (ddd, $J = 12.9, 8.7, 4.5$ Hz, 1H), 2.18-2.03 (m, 4H), 2.05-1.88 (m, 1H), 1.87-1.73 (m, 1H), 1.67 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.55 (t, $J = 2.6$ Hz, 3H), 1.41-1.21 (m, 7H), 1.04 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.89 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H),



0.80 ppm (d, $J = 4.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6): $\delta = 135.01, 134.53, 134.06, 129.87, 78.00, 76.81, 66.44, 44.23, 33.25, 31.79, 29.71, 29.67, 27.04, 22.94, 19.60, 14.25, 12.96, 3.41$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3336, 2956, 2921, 2856, 1625, 1456, 1378, 1301, 1050, 1005, 962, 894, 846, 799, 726$ cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z (%): 262 (6), 247 (13), 191 (30), 177 (33), 173 (50), 167 (54), 123 (100), 95 (48), 69 (42), 55 (53), 43 (57), 41 (58); HRMS (ESI+): m/z berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O} + \text{Na}^+$: 285.2185; gefunden 285.2189.

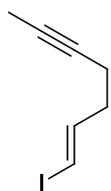
8.5.2 Synthese des Südfragments 202

Alkohol 185. Alkohol **185** wurde aus kommerziellen 3-Butin-1-ol nach einer



Literaturvorschrift von Huang and Negishi^[75] in 80% Ausbeute (Literatur 85%) synthetisiert. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.55$ (dt, $J = 14.5, 7.3$ Hz, 1H), 6.17 (dt, $J = 14.4, 1.4$ Hz, 1H), 3.69 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.33 (dtd, $J = 7.5, 6.3, 1.4$ Hz, 2H), 1.53 ppm (br s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 142.60, 77.23, 60.99, 39.15$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3315, 2927, 2876, 1606, 1423, 1373, 1287, 1253, 1214, 1159, 1041, 940, 842, 792, 658$ cm^{-1} ; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 198 (28), 168 (11), 167 (19), 127 (7), 71 (100), 53 (9), 43 (39), 41 (92), 39 (57), 31 (59); HRMS (EI): m/z berechnet für $\text{C}_4\text{H}_7\text{OI}$: 197.9544; gefunden 197.9542.

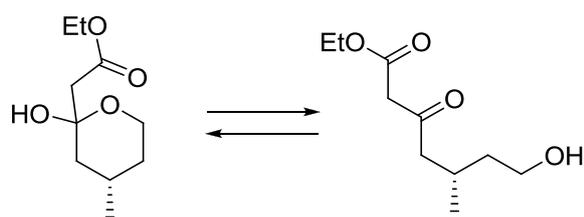
Vinyliodid 174. Pyridin (0.13 mL, 130 mg, 1.6 mmol) wurde in Dichlormethan (5 mL) gelöst



und die Lösung auf -20 °C abgekühlt. Trifluoromethanesulfonsäureanhydrid (0.27 mL, 0.45 mg, 1.59 mmol) wurde zugegeben und die Suspension 10 min gerührt. Alkohol **4** (300 mg, 1.50 mmol) wurde tropfenweise bei -20 °C zugegeben, das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmt und für 10 min gerührt. Die Reaktionsmischung wurde am Rotationsverdampfer eingeeengt (Wasserbadtemperatur 20 °C) und der Rückstand anschließend in Tetrahydrofuran (5 mL) gelöst. Zu dieser Lösung wurde eine Lösung Propinylolithium (348 mg, 7.55 mmol) in Tetrahydrofuran (10 mL) bei -20 °C zugetropft. Nach vollständiger Zugabe wurde auf 0 °C erwärmt, 30 min gerührt und mit Wasser (20 mL) und Diethylether (20 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit Diethylether (3×20 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Reinigung des Rohprodukts per Flash Chromatographie (Pentan) gab das Vinyliodid **174** (253 mg, 76%, bestimmt durch ^1H NMR) als konzentrierte Lösung in Pentan. ^1H NMR (400 MHz, C_6D_6):

$\delta = 6.33$ (dt, $J = 14.4, 7.0$ Hz, 1H), 5.68 (dt, $J = 14.4, 1.4$ Hz, 1H), 1.87 - 1.82 (m, 2H), 1.77 (dt, $J = 6.8, 1.2$ Hz, 1H), 1.73 (dt, $J = 7.0, 1.2$ Hz, 1H), 1.48 ppm (t, $J = 2.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6): $\delta = 144.84, 77.84, 76.71, 76.08, 35.45, 18.22, 3.25$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3047, 2916, 2846, 1717, 1606, 1433, 1375, 1337, 1282, 1240, 1210, 1151, 1004, 940, 827, 778, 450, 700, 660$ cm^{-1} ; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 220 (2), 167 (55), 91 (100), 77 (85), 65 (17), 53 (55), 39 (82); HRMS (CI): m/z berechnet für $\text{C}_7\text{H}_9\text{I}$: 219.9748; gefunden 219.9749.

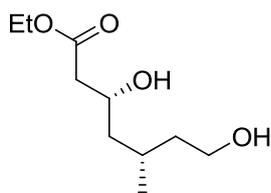
β -Ketoester 177. Diisopropylamin (2.80 mL, 2.02 g, 20.0 mmol) wurde in Tetrahydrofuran



(15 mL) gelöst und die Lösung auf -78 °C abgekühlt. *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan, 11.4 mL, 18.3 mmol) wurde langsam zugegeben, die Lösung für 10 min bei -78 °C

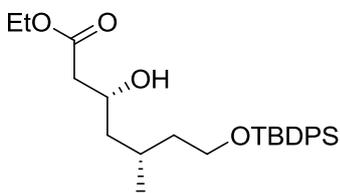
gerührt, auf 0 °C erwärmt, für 5 min gerührt und wieder auf -78 °C gekühlt. Essigester (1.63 mL, 1.47 g, 16.7 mmol) wurde tropfenweise zugegeben und das Gemisch für 1 h bei -78 °C gerührt. Dann wurde eine Lösung aus Lacton **44** (1.90 g, 16.6 mmol) in Tetrahydrofuran (10 mL) langsam zugegeben und für 3 h bei -78 °C gerührt. Bei dieser Temperatur wurde im Anschluss mit Essigsäure (2 mL) versetzt. Nach Aufwärmen auf Raumtemperatur wurden Diethylether (30 mL) und Kieselgel (etwa 10 g) zugegeben, die Suspension unter vermindertem Druck eingeeengt, das verbliebene Pulver auf eine Kieselgelsäule (Hexan/Diethylether 3:1) aufgetragen und β -Ketoester **177** (3.01 g, 90%) als klares, farbloses Öl erhalten. $[\alpha]_D^{20} = +53$ ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , Mischung des Lactols und Ketons): $\delta = 4.82$ (br s, 1H), 4.20 (qd, $J = 7.2, 1.4$ Hz, 2H), 3.95 (ddd, $J = 12.9, 11.3, 2.4$ Hz, 1H), 3.64 (ddd, $J = 11.2, 4.8, 1.4$ Hz, 1H), 2.60 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 2.53 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 2.11 - 1.98 (m, 1H), 1.77 (ddd, $J = 12.8, 3.8, 1.8$ Hz, 1H), 1.53 (app d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.17 (ddd, $J = 25.2, 13.0, 4.9$ Hz, 1H), 1.04 (app t, $J = 12.5$ Hz, 1H), 0.90 ppm (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , Mischung des Lactols und Ketons): $\delta = 172.36, 94.88, 61.16, 60.90, 45.08, 43.39, 33.72, 24.85, 22.10, 14.07$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3460, 2952, 2874, 1713, 1456, 1411, 1374, 1335, 1261, 1199, 1171, 1155, 1089, 1044, 1013, 971, 910, 884, 854, 846, 810, 775, 659$ cm^{-1} ; MS (EI, 70 eV): m/z (%): 202 (2), 185 (3), 169 (1), 133 (100), 115 (59), 105 (8), 97 (10), 87 (27), 73 (19), 70 (47), 55 (55), 42 (55), 29 (44); HRMS (CI) m/z berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_4 + \text{Na}^+$: 225.1095, gefunden: 225.1097.

β -Hydroxyester **187.** Ein Autoklav wurde mit RuCl_3 (15 mg, 74 μmol) und (*R*)-SYNPHOS (47 mg, 74 μmol) beschickt und durch einen Argon/Vakuum Zyklus (3 \times wiederholt) unter Inertgas gesetzt. Dann wurden Ethanol (15 mL) und β -Ketoester **177** (1.50 g, 7.42 mmol) zugegeben und der Autoklav unter Wasserstoffdruck (10 bar) gesetzt. Der Wasserstoff wurde



wieder abgelassen und der Autoklav nochmals unter Wasserstoffdruck (10 bar) gesetzt. Dieser Zyklus wurde insgesamt 3 \times wiederholt und der Autoklav am Ende unter 10 bar Wasserstoffdruck gesetzt. Die Reaktionsmischung wurde unter starkem Rühren für 24 h auf 80 $^{\circ}\text{C}$ erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der Druck vorsichtig abgelassen und die Reaktionsmischung unter vermindertem Druck eingengt. Der dunkle Rückstand wurde mittels Flash Chromatographie (Hexan/Essigester 4:6) gereinigt und β -Hydroxyester **187** (1.35 g, 89%) als klares, farbloses Öl erhalten. $[\alpha]_D^{20} = -4.7$ ($c = 1.1$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.16$ (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.14-4.08 (m, 1H), 3.74-3.62 (m, 2H), 2.86 (br s, 2H), 2.49-2.37 (m, 2H), 1.92-1.84 (m, 1H), 1.58 (ddd, $J = 13.9, 10.0, 4.2$ Hz, 1H), 1.50 (ddd, $J = 12.8, 6.4, 2.0$ Hz, 2H), 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.14 (ddd, $J = 13.9, 9.2, 3.2$ Hz, 1H), 0.95 ppm (d, $J = 6.7$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 172.93, 66.02, 60.67, 60.39, 43.30, 42.13, 40.18, 25.85, 19.74, 14.14$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3354, 2930, 1716, 1462, 1373, 1299, 1279, 1248, 1163, 1094, 1021, 964, 858, 754, 666$ cm^{-1} ; MS (EI, 70 eV): m/z (%): 205 (<1), 185 (<1), 156 (4), 141 (7), 130 (8), 117 (100), 99 (46), 95 (10), 89 (26), 81 (13), 71 (58), 60 (14), 55 (37), 43 (87), 29 (40); HRMS (CI): m/z berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_4 + \text{Na}^+$: 227.1253, gefunden: 227.1254.

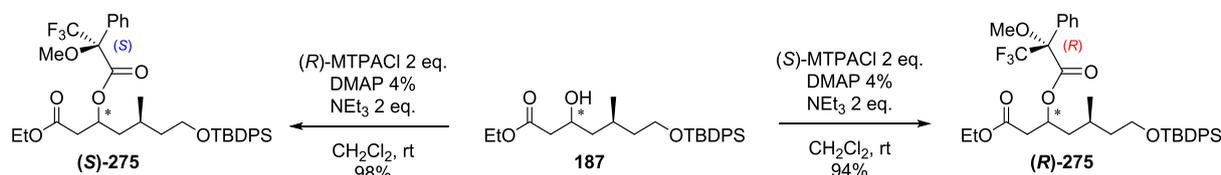
TBDPS Ether **192.** β -Hydroxyester **187** (1.26 g, 6.17 mmol) wurde in Dichlormethan (13 mL) gelöst, 4-(Dimethylamino)pyridin (38.0 mg, 0.31 mmol), Triethylamin (990 μL , 7.10 mmol) und *tert*-Butyl(chloro)diphenylsilan (1.76 mL, 6.79 mmol) wurden bei Raumtemperatur sukzessive zugegeben. Die Reaktionsmischung



wurde für 5 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Wasser (15 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit Diethylether (3 \times 15 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingengt. Reinigung des Rohprodukts per Flash Chromatographie (Hexan/Essigester 9:1) gab den TBDPS Ether **192** (2.61 g, 95%) als klares, farbloses Öl. $[\alpha]_D^{20} = -8.0$ ($c = 1.0$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): $\delta = 7.82$ -7.22 (m, 4H), 7.28-7.20 (m,

6H), 4.09-3.98 (m, 1H), 3.89 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.77-3.66 (m, 2H), 2.77 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 2.22 (dd, $J = 16.3, 8.3$ Hz, 2H), 2.15 (dd, $J = 16.3, 4.0$ Hz, 1H), 2.05-1.91 (m, 1H), 1.62-1.53 (m, 1H), 1.49-1.26 (m, 2H), 1.18 (s, 9H), 0.91 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.81 ppm (d, $J = 6.7$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6): $\delta = 172.74, 136.05$ (4C), 136.03 (4C), $134.46, 134.43, 129.90$ (2C), $65.83, 62.35, 60.33, 44.16, 42.32, 40.62, 27.14$ (3C), $26.21, 19.53, 19.45, 14.15$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3484, 2930, 2858, 1718, 1472, 1427, 1373, 1301, 1177, 1106, 1086, 1026, 939, 899, 822, 798, 737, 700, 687$ cm^{-1} ; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 397 (4), 385 (2), 367 (3), 355 (2), 339 (3), 321 (1), 307 (100), 297 (9), 265 (18), 237 (7), 199 (66), 183 (10), 139 (11), 95 (16), 81 (5), 43 (2); HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{Si}+\text{Na}^+$: 465.2430, gefunden: 465.2432.

Mosher-Ester Analyse^[80] zur Verifizierung der Stereochemie des Alkohols **192**:



Zur Bestätigung der (*R*)-Konfiguration des sekundären Alkohols der rutheniumkatalysierten Hydrierung wurde die Moscher-Ester Methode angewendet.^[80] Beide Ester, (**S**)-**275** und (**R**)-**275**, konnten ausgehend von **187** mit (*R*)- oder (*S*)- α -Methoxy- α -trifluormethyl phenylessigsäurechlorid in exzellenten Ausbeuten hergestellt werden.

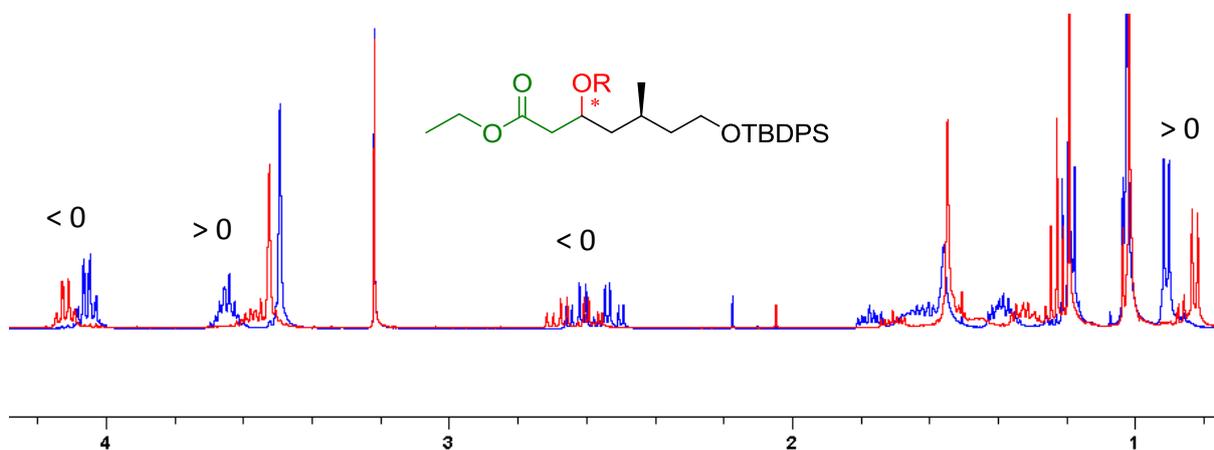
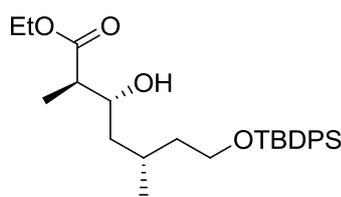


Abbildung 33 Die Superposition der NMR Spektren zeigt, dass der linke Molekülteil (in grün) besser abgeschirmt ist in (**S**)-**275** (NMR Spektrum in blau) und dass der rechte Molekülteil (in schwarz) besser abgeschirmt ist in (**R**)-**275** (NMR Spektrum in rot). Diese Beobachtung bestätigt die (*R*) Konfiguration des sekundären Alkohols.

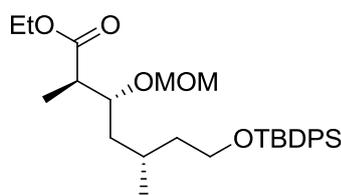
α -Methylester 193. Diisopropylamin (2.61 mL, 1.89 g, 18.7 mmol) wurde in Tetrahydrofuran



(18 mL) gelöst und die Lösung auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan, 10.7 mL, 17.1 mmol) wurde langsam über 3 min zugegeben. Die Lösung wurde für 15 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, dann für 20 min bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und wieder auf

$-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Eine Lösung des Esters **192** (3.44 g, 7.77 mmol) in Tetrahydrofuran (10 mL) und DMPU (5 mL) wurde mittels Spritzenpumpe über 45 min zugegeben. Im Anschluss wurde die Mischung für 20 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ und für 20 min bei $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Nach Abkühlen auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde Methyljodid (0.61 mL, 9.7 mmol) zugegeben und die Lösung für 15 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, langsam auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt und nach 2.5 h mit wässriger, gesättigter NH_4Cl Lösung (30 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit Diethylether ($3 \times 30\text{ mL}$) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Reinigung des Rohprodukts per Flash Chromatographie (Hexan/Essigester 95:5) gab den α -Methylester **193** (2.82 g, 79%, 85:15 Diastereomerenmischung der α -Methylester-Gruppe) als klares, farbloses Öl. $[\alpha]_D^{20} = +2.9$ ($c = 1.0$, CHCl_3 , *de* 85:15); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.69\text{--}7.64$ (m, 4H), $7.42\text{--}7.36$ (m, 6H), 4.16 (qd, $J = 7.2, 2.2\text{ Hz}$, 2H), $3.76\text{--}3.67$ (m, 3H), 2.45 (dq, $J = 7.0, 6.8\text{ Hz}$, 1H), 1.92 (br s, 1H), $1.64\text{--}1.51$ (m, 1H), $1.49\text{--}1.40$ (m, 2H), 1.27 (t, $J = 7.1\text{ Hz}$, 3H), 1.19 (d, $J = 7.2\text{ Hz}$, 3H), $1.22\text{--}1.15$ (m, 1H) 1.04 (s, 9H), 0.87 ppm (d, $J = 6.6\text{ Hz}$, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 176.01, 135.56$ (4C), 134.00 (2C), 129.50 (2C), 127.57 (4C), $71.15, 62.02, 60.49, 45.80, 42.18, 40.36, 26.86$ (3C), $26.07, 19.16, 14.27, 14.21$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3487, 2931, 2858, 1715, 1462, 1427, 1378, 1259, 1180, 1106, 939, 898, 822, 797, 737, 700, 687\text{ cm}^{-1}$; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 411 (1), 381 (2), 353 (5), 321 (100), 297 (10), 265 (11), 231 (8), 199 (82), 183 (14), 139 (19), 109 (55), 99 (21), 81 (11), 67 (7), HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{Si}+\text{Na}^+$: 479.2588, gefunden: 479.2588.

MOM Ether 194. Alkohol **193** (1.60 g, 3.50 mmol) wurde in Dichlormethan (35 mL) gelöst

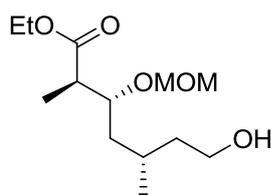


und die Lösung auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. Diisopropylethylamin (6.1 mL, 4.5 g, 35 mmol) und Methoxymethylchlorid (1.3 mL, 1.2 mg, 18 mmol) wurden zugegeben und die Reaktionsmischung für 16 h zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen

auf Raumtemperatur wurde mit wässriger, gesättigter NH_4Cl Lösung (30 mL) versetzt. Die

Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit Essigester (3 × 30 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Reinigung des Rohprodukts per Flash Chromatographie (Hexan/Essigester 9:1) gab den MOM Ether **194** (1.71 g, 97%, 85:15 Diastereomerenmischung) als klares, farbloses Öl. $[\alpha]_D^{20} = +11.2$ ($c = 0.6$, CHCl₃, 85:15 Diastereomerenmischung); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.67$ (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 4H), 7.43-7.35 (m, 6H), 4.67 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.61 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.21-4.06 (m, 2H), 3.96 (ddd, $J = 9.4, 5.2, 2.2$ Hz, 1H), 3.75-3.63 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.82 (dq, $J = 7.0, 5.4$ Hz, 1H), 1.92-1.74 (m, 1H), 1.65-1.53 (m, 3H), 1.46-1.37 (m, 1H), 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.11 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.04 (s, 9H), 0.86 ppm (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 174.26, 135.56$ (4C), 134.03 (2C), 129.49 (2C), 127.56 (4C), 96.27, 61.92, 60.33 (2C), 55.84, 43.56, 40.60, 38.60, 26.83 (3C), 25.79, 19.17, 19.03, 14.26, 10.80 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3071, 2931, 2892, 2857, 1733, 1589, 1472, 1463, 1428, 1380, 1299, 1246, 1187, 1141, 1105, 1092, 1034, 955, 917, 861, 822, 734, 700, 687$ cm⁻¹; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 455 (3), 443 (26), 381 (84), 367 (10), 335 (12), 321 (75), 267 (19), 225 (19), 213 (69), 199 (100), 183 (53), 153 (13), 139 (33), 123 (12), 109 (70), 91 (28), 81 (13), 45 (60); HRMS (ESI): m/z berechnet für C₂₉H₄₄O₅Si+Na⁺: 523.2850, gefunden: 523.2850.

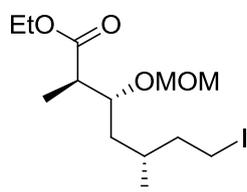
Primärer Alkohol 196. Der Silylether **194** (250 mg, 0.50 mmol) wurde in Tetrahydrofuran (5 mL) gelöst und TBAF (1.0 M Lösung in Tetrahydrofuran, 0.60 mL, 0.60 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 13 h bei Raumtemperatur gerührt und dann unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels Flash Chromatographie



(Hexan/Essigester 6:4) gereinigt und der Alkohol **196** (109 mg, 83%) als diastereomerenreines, farbloses, klares Öl erhalten. $[\alpha]_D^{20} = +32$ ($c = 0.8$, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.69$ (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.19-4.09 (m, 2H), 3.99-3.94 (m, 1H), 3.73-3.64 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.83 (qd, $J = 7.0, 5.4$ Hz, 1H), 1.84-1.74 (m, 1H), 1.64-1.44 (m, 4H), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.13 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.10-1.04 (m, 1H), 0.93 ppm (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 174.20, 96.47, 77.25, 60.78, 60.39, 55.91, 43.62, 40.65, 38.27, 25.89, 19.42, 14.25, 10.72$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3448, 1731, 1462, 1378, 1299, 1247, 1184, 1141, 1095, 1030, 953, 917, 860, 795, 733, 678$ cm⁻¹; MS (EI, 70 eV) m/z

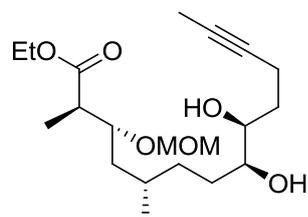
(%): 261 (<1), 231 (1), 199 (3), 170 (2), 155 (10), 131 (9), 116 (5), 99 (67), 81 (5), 55 (9), 45 (100), 29 (12); HRMS (ESI): m/z berechnet für $C_{13}H_{26}O_5+Na^+$: 285.1673, gefunden: 285.1672.

Alkyljodid 197. Triphenylphosphin (400 mg, 1.52 mmol), Iod (390 mg, 1.52 mmol), Imidazol (156 mg, 2.29 mmol) und Alkohol **196** (200 mg, 0.76 mmol) wurden sukzessive in Dichlormethan (10 mL) gelöst. Die Reaktionsmischung wurde für 45 min bei Raumtemperatur gerührt und anschließend unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde mittels Flash



Chromatographie (Hexan/Essigester 95:5) gereinigt und das Alkyljodid **197** (253 mg, 90%) als farbloses, klares Öl erhalten. $[\alpha]_D^{20} = +8.4$ ($c = 0.8$, $CHCl_3$); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 4.69$ (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.61 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.18-4.08 (m, 2H), 3.96 (ddd, $J = 9.7, 5.3, 2.2$ Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.27-3.15 (m, 2H), 2.83 (qd, $J = 7.0, 5.3$ Hz, 1H), 1.89-1.65 (m, 3H), 1.55 (ddd, $J = 14.2, 9.7, 3.1$ Hz, 1H), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.12 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.10-1.04 (m, 1H), 0.90 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 174.13, 96.36, 77.24, 60.41, 56.06, 43.50, 41.73, 37.82, 30.35, 18.13, 14.26, 10.68, 4.58$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2934, 1731, 1462, 1379, 1299, 1245, 1182, 1141, 1095, 1030, 957, 917, 862, 795, 763, 696$ cm^{-1} ; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 327 (1), 310 (2), 297 (1), 271 (1), 237 (1), 225 (2), 197 (1), 185 (5), 169 (3), 155 (3), 146 (17), 131 (5), 99 (9), 81 (3), 55 (10), 45 (100); HRMS (ESI): m/z berechnet für $C_{13}H_{25}IO_4+Na^+$: 395.0681, gefunden: 395.0690.

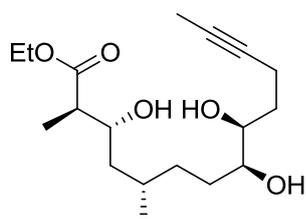
Diol 199. Kupplung: Ein Kolben wurde mit Zink-Kupfer Paar (24 mg, 370 μ mol), Toluol (1 mL),



Dimethylacetamid (67 μ L, 63 mg, 720 μ mol) und Alkyljodid **197** (92 mg, 250 μ mol) beschickt. Die Suspension wurde auf 70 °C erwärmt und für 4 h stark gerührt. Nach Abkühlen auf 60 °C wurden $Pd(PPh_3)_4$ (14 mg, 12 μ mol) und Vinyljodid **174** (54 mg, 250 μ mol) sukzessive zugegeben und das Gemisch für 1 h bei 60 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde mit wässriger, gesättigter NH_4Cl Lösung (6 mL) versetzt, die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit Essigester (3 \times 5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingengt. Reinigung des Rohprodukts per Flash Chromatographie (Hexan/Diethylether 20:1) gab Alken **198** (61 mg, 72%) als klares, hellgelbes Öl. $R_f = 0.13$ (Hexan/Essigester 20:1).

Dihydroxylierung: Alken **198** (147 mg, 435 μmol) wurde in *tert*-Butanol (8.5 mL) und Wasser (8.5 mL) gelöst und die Lösung auf 0 °C gekühlt. Methanesulfonamid (58 mg, 610 μmol) und AD-Mix- α (878 mg, 608 μmol) wurden zugegeben und die Lösung für 72 h bei 0 °C gerührt. Festes $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (500 mg) wurde zugegeben, die Lösung auf Raumtemperatur erwärmt und mit Wasser (15 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit Essigester (3 \times 30 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Reinigung des Rohprodukts per Flash Chromatographie (Hexan/Diethylether 3:2) gab Diol **199** (135 mg, 83%) als klares, farbloses, viskoses Öl. $[\alpha]_D^{20} = +2.4$ ($c = 1.0$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): $\delta = 4.59$ (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.17-4.13 (m, 1H), 4.06-3.89 (m, 2H), 3.47 (br s, 1H), 3.22 (br s, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.90 (dq, $J = 7.0, 5.3$ Hz, 1H), 2.74-2.42 (br s, 2H), 2.32 (m, 2H), 1.77-1.68 (m, 2H), 1.65-1.56 (m, 2H), 1.56 (t, $J = 2.3$ Hz, 3H), 1.47-1.27 (m, 4H), 1.22 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.18-1.15 (m, 1H), 0.98 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.94 ppm (d, $J = 6.5$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, C_6D_6): $\delta = 173.93, 96.52, 79.37, 77.37, 76.06, 74.65, 73.61, 60.28, 55.63, 43.95, 38.89, 34.14, 33.41, 31.40, 29.51, 19.40, 15.72, 14.30, 10.99, 3.36$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3437, 2924, 1731, 1448, 1378, 1243, 1189, 1140, 1094, 1031, 955, 917, 862, 807, 754, 719, 690, 666$ cm^{-1} ; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 341 (1), 305 (9), 243 (35), 213 (13), 167 (22), 139 (11), 121 (14), 93 (17), 81 (21), 69 (15), 55 (23), 45 (100); HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{O}_6 + \text{Na}^+$: 395.2404, gefunden: 395.2404.

Triol 200. Diol **199** (25 mg, 67 μmol) wurde in Methanol (1 mL) gelöst, die Lösung auf 0 °C



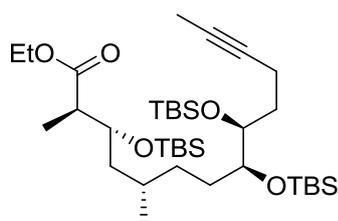
abgekühlt und ein Tropfen Salzsäure (konzentriert) hinzugefügt.

Nach Entfernen des Eisbades wurde die Lösung für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand am Hochvakuum

(1×10^{-3} mbar) für 5 h getrocknet. Das Triol **200** (22 mg, 99%) wurde als farbloses, viskoses Öl erhalten und war ausreichend rein, sodass es in der nächsten Stufe ohne weitere Reinigungsoperation verwendet wurde. $[\alpha]_D^{20} = -6.2$ ($c = 1.0$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): $\delta = 4.10$ -3.94 (m, 2H), 3.94-3.80 (m, 1H), 3.70-3.30 (m, 5H), 2.51 (dq, $J = 7.0, 7.0$ Hz, 1H), 2.47-2.30 (m, 2H), 1.89 (br s, 1H), 1.76 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.73 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.60 (t, $J = 2.2$ Hz, 3H), 1.61-1.51 (m, 3H), 1.51-1.41 (m, 2H), 1.25-1.16 (m, 1H), 1.14 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.02 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.94 ppm (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, C_6D_6):

$\delta = 175.76, 79.49, 75.98, 74.56, 73.77, 71.66, 60.47, 46.90, 42.08, 34.04, 33.49, 30.94, 29.26, 19.44, 15.81, 14.25, 13.89, 3.43$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3424, 2923, 1716, 1458, 1378, 1261, 1184, 1062$ cm^{-1} ; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 214 (34), 213 (100), 195 (19), 167 (66), 149 (34), 121 (34), 102 (56), 93 (31), 74 (29), 57 (33); 43 (30); HRMS (ESI+): m/z berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_5 + \text{Na}^+$: 351.2143, gefunden: 351.2142.

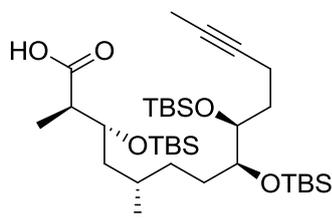
TBS-Ether 201. Triol **200** (71 mg, 0.22 mmol) wurde in Dichlormethan (3 mL) gelöst und die



Lösung auf 0°C abgekühlt. 2,6-Lutidin (250 μL , 230 mg, 2.2 mmol) und *tert*-Butyldimethylsilyl trifluoromethanesulfonat (250 μL , 290 mg, 1.1 mmol) wurden sukzessive hinzugefügt. Die Lösung wurde 5 min bei 0°C und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach 3 h (DC Kontrolle, voller Umsatz zum Trisilylether)

wurde die Reaktionsmischung auf 0°C abgekühlt, mit Methanol (0.2 mL) versetzt, auf Raumtemperatur erwärmt und für 5 min gerührt. Die Reaktionsmischung wurde unter vermindertem Druck eingeeengt und der Rückstand per Flash Chromatographie (Hexan/Methyl-*tert*-butylether 98:2) gereinigt, um den TBS-Ether **201** (130 mg, 90%) klares, farbloses Öl zu erhalten. $[\alpha]_D^{20} = -26$ ($c = 1.7, \text{CHCl}_3$); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): $\delta = 4.32$ (ddd, $J = 8.7, 4.7, 2.4$ Hz, 1H), 4.07-3.88 (m, 3H), 3.74 (ddd, $J = 9.6, 4.1, 1.8$ Hz, 1H), 2.76 (qd, $J = 7.2, 5.0$ Hz, 1H), 2.36-2.28 (m, 2H), 2.08-1.98 (m, 1H), 1.97-1.87 (m, 1H), 1.82-1.71 (m, 2H), 1.67-1.42 (m, 2H), 1.59 (t, $J = 2.5$ Hz, 3H), 1.39-1.12 (m, 2H), 1.25 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.02 (s, 9H), 0.99 (s, 9H), 0.99 (s, 9H), 1.11-0.82 (m, 7H), 0.19 (s, 3H), 0.19 (s, 3H), 0.17 (s, 3H), 0.17 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.11 ppm (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, C_6D_6): $\delta = 173.50, 79.39, 76.25, 76.16, 73.87, 71.62, 60.08, 46.44, 41.07, 36.14, 29.63, 29.58, 27.94$ (2C), 26.10 (9C), 19.72, 18.32, 18.26, 15.96, 14.32, 10.69, 3.38, -3.93, -4.00, -4.22, -4.29, -4.34, -4.44 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2955, 2930, 2858, 1740, 1472, 1387, 1256, 1189, 1092, 1053, 1005, 911, 834, 810, 774$ cm^{-1} ; MS (ESI+, 70 eV) m/z (%): 698 (2), 697 (7), 696 (24), 694 (53), 693 (100), 679 (17); HRMS (ESI+): m/z berechnet für $\text{C}_{36}\text{H}_{74}\text{O}_5\text{Si}_3 + \text{Na}^+$: 693.4736, gefunden: 693.4743.

Südfragment 202. Ester **201** (40 mg, 59.6 μmol) wurde in Tetrahydrofuran (2 mL) und

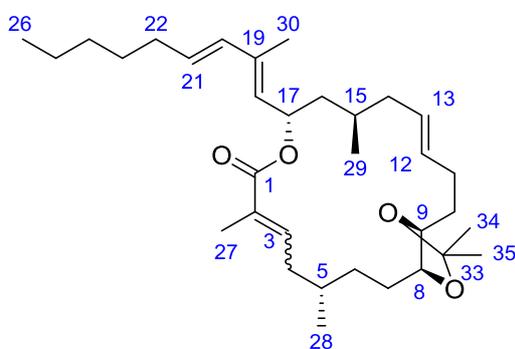


Methanol (2 mL) gelöst und die Lösung auf 0°C abgekühlt. LiOH Lösung (2.9 M in Wasser, 206 μL , 596 μmol) wurde langsam zugegeben, das Kühlbad entfernt und die Lösung für 48 h bei

Raumtemperatur gerührt. Dann wurde mit wässriger, gesättigter NH_4Cl Lösung (5 mL) versetzt, mit Natriumacetat/Essigsäurepuffer (pH 4, 0.1 M in Wasser, 40 mL) angesäuert und mit Essigester (5 × 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Reinigung des Rohprodukts per Flash Chromatographie (Hexan/Essigester 9:1) gab Säure **202** (38 mg, 99%) als farblose, klare Flüssigkeit. ^1H NMR (400 MHz, C_6D_6): δ = 4.25 (ddd, J = 8.1, 4.7, 3.0 Hz, 1H), 4.01 (ddd, J = 10.1, 4.3, 1.9 Hz, 1H), 3.72 (ddd, J = 9.5, 4.3, 1.7 Hz, 1H), 2.73 (qd, J = 7.1, 2.4 Hz, 1H), 2.36-2.25 (m, 2H), 2.08-1.96 (m, 1H), 1.94-1.83 (m, 1H), 1.78-1.67 (m, 2H), 1.64-1.36 (m, 3H), 1.59 (t, J = 2.5 Hz, 3H), 1.38-1.24 (m, 2H), 1.17 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.08-0.76 (m, 3H), 1.02 (s, 9H), 0.99 (s, 9H), 0.98 (s, 9H), 0.19 (s, 3H), 0.19 (s, 3H), 0.17 (s, 3H), 0.16 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.09 ppm (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6): δ = 180.52, 79.37, 76.26, 76.17, 73.85, 71.79, 46.41, 41.27, 35.91, 29.61, 29.51, 27.80, 26.11 (9C), 19.74, 18.32, 18.29, 18.26, 15.95, 11.01, 3.38, -3.92, -4.01, -4.22 (2C), -4.43, -4.45 ppm.

8.5.3 Schutzgruppenwahl und allylische Umlagerung

Macrocyclus 209. Alkenylsilan **206** (10 mg, 14 μmol) wurde in Tetrahydrofuran (2 mL) gelöst,



die Lösung auf 0 °C abgekühlt und mit TBAF (1 M in Tetrahydrofuran, 110 μL , 110 μmol) versetzt. Das Gemisch wurde für 5 h auf 50 °C erwärmt, auf Raumtemperatur abgekühlt und mit wässriger, gesättigter NaHCO_3 Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit Essigester (5 × 5 mL)

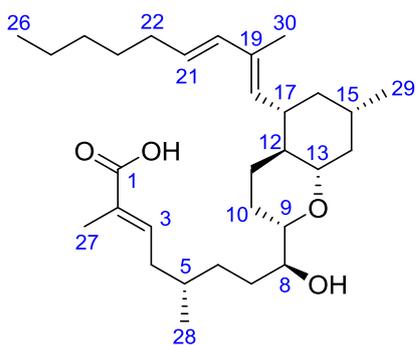
extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels Flash Chromatographie (Hexan/Essigester 10:1) zum Macrocyclus **209** (8 mg, 78%, 3:1 *E/Z* Gemisch mit leichten Verunreinigungen) gereinigt. ^1H NMR (600 MHz, C_6D_6 , nur *E*-Isomer): δ = 6.99 (td, J = 97.8, 1.6 Hz, 1H), 6.16 (ddd, J = 10.1, 8.9, 3.5 Hz, 1H), 6.11 (dq, J = 15.6, 0.9 Hz, 1H), 5.64 (dt, J = 15.5, 7.0 Hz, 1H), 5.59 (ddd, J = 15.3, 7.0, 6.2 Hz, 1H), 5.52 (ddd, J = 15.2, 7.1, 6.0 Hz, 1H), 5.51 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.83 (ddd, J = 9.8, 8.0, 2.5 Hz, 1H), 3.57 (td, J = 7.7, 4.4 Hz, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.03 (ddd, J = 14.2, 10.1, 3.5 Hz, 1H), 2.00 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.97 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 1.92 (m, 1H), 1.84 (m, 3H), 1.78 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.63

(m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.48 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.43 (m, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.37 (m, 1H), 1.37 (m, 1H), 1.30 (m, 2H), 1.23 (m, 2H), 1.20 (m, 2H), 1.13 (ddd, $J = 14.1, 10.0, 3.5$ Hz, 1H), 0.94 (m, 1H), 0.94 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.86 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.76 ppm (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, C_6D_6 , nur *E*-Isomer): $\delta = 167.07, 139.36, 136.67, 134.56, 130.87, 130.87, 130.21, 129.45, 129.43, 107.81, 81.55, 78.83, 69.52, 42.16, 40.49, 36.13, 34.05, 32.22, 32.22, 31.75, 31.43, 31.18, 30.97, 29.51, 29.08, 27.75, 27.54, 22.91, 20.54, 19.94, 14.23, 13.34, 12.79$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2958, 2927, 2857, 1707, 1456, 1378, 1259, 1090, 1017, 965, 796, 756$ cm^{-1} ; MS (EI, 70 eV): m/z (%): 514 (85), 499 (39), 456 (28), 367 (17), 244 (27), 164 (79), 107 (45), 93 (100), 81 (71), 43 (46); HRMS (ESI+): m/z berechnet für $\text{C}_{33}\text{H}_{54}\text{O}_4 + \text{Na}^+$: 537.3914, gefunden: 537.3917.

Tabelle 23 ^1H und ^{13}C NMR Spektren von Macrocyclus **209** in C_6D_6 aufgenommen mit einem Bruker AV 600 Spektrometer. Die Zuordnung der Signale wurde zweifelsfrei bestimmt.

Nummer	δ_{C} [ppm]	Mult.	δ_{H} [ppm]	Mult.	Kuppl. [Hz]	Integ.
1	167.07	s				
2	129.43	s				
3	139.36	d	6.99	td	7.8, 1.6	1H
4	36.13	t	2.00	m		1H
			1.70	m		1H
5	32.22	d	1.37	m		1H
6	31.18	t	1.37	m		1H
			0.94	m		1H
7	30.97	t	1.71	m		1H
			1.43	m		1H
8	81.55	d	3.57	td	7.7, 4.4	1H
9	78.83	d	3.83	ddd	9.8, 8.0, 2.5	1H
10	34.05	t	1.63	m		1H
			1.48	m		1H
11	29.08	t	2.41	m		1H
			2.27	m		1H
12	130.87	d	5.52	ddd	15.2, 7.1, 6.0	1H
13	130.21	d	5.59	ddd	15.3, 7.0, 6.2	1H
14	40.49	t	1.92	m		1H
			1.78	m		1H
15	31.43	d	1.63	m		1H
16	42.16	t	2.03	ddd	14.2, 10.1, 3.5	1H
			1.13	ddd	14.1, 10.0, 3.5	1H
17	69.52	d	6.16	ddd	10.1, 8.9, 3.5	1H
18	129.45	d	5.51	d	9.2	1H
19	136.67	s				
20	134.56	d	6.11	dq	15.6, 0.9	1H
21	130.87	d	5.64	dt	15.5, 7.0	1H
22	32.22	t	2.00	dt		2H
23	29.51	t	1.30	m		2H
24	31.75	t	1.20	m		2H
25	22.91	t	1.23	m		2H
26	14.23	q	0.86	t	7.2	3H
27	12.79	q	1.84	dt		3H
28	20.54	q	0.76	d	6.6	3H
29	19.94	q	0.94	d	6.6	3H
30	13.34	q	1.97	d	1.1	3H
31						
32						
33	107.81	s				
34	27.75	q	1.45	s		3H
35	27.54	q	1.43	s		3H

Bicyclus 210. Macrocyclus **209** (3.7 mg, 6.9 μmol) wurde in Dichlormethan (1 mL) gelöst,



Trifluoressigsäure (2.4 mg, 1.6 μL , 21 μmol) zugegeben und die Lösung für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit mit wässriger, gesättigter NaHCO_3 Lösung (1 mL) versetzt, die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit Diethylether (5×1 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck

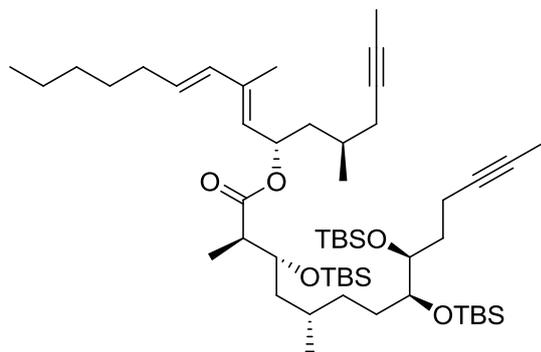
eingengt. Der Rückstand wurde mittels Flash Chromatographie (Hexan/Essigester 2:1) gereinigt und Bicyclus **210** (1.7 mg, 46%) als farbloses Öl erhalten. ^1H NMR (600 MHz, C_6D_6): δ = 7.12 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 5.65 (dt, J = 15.5, 7.1 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.11 (ddd, J = 11.2, 6.4, 2.2 Hz, 1H), 2.87 (ddd, J = 11.0, 9.0, 4.0 Hz, 1H), 2.14 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.97 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.80 (m, 1H), 1.76 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.49 (m, 1H), 1.48 (m, 2H), 1.45 (m, 1H), 1.41 (m, 1H), 1.41 (m, 2H), 1.38 (m, 1H), 1.35 (m, 1H), 1.28 (m, 1H), 1.28 (m, 2H), 1.28 (m, 2H), 1.03 (dt, J = 12.4, 11.3 Hz, 1H), 0.88 (m, 3H), 0.85 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.84 (m, 1H), 0.84 (m, 1H), 0.79 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.72 ppm (dt, J = 13.0, 11.8 Hz, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, C_6D_6): δ = 173.55, 144.21, 135.52, 134.06, 133.75, 128.12, 128.07, 80.95, 80.85, 74.3, 46.1, 41.68, 41, 40.65, 36.51, 33.38, 33.24, 32.9, 31.84, 30.69, 30.5, 29.87, 28.38, 28.37, 22.97, 22.37, 19.56, 14.27, 13.31, 12.34 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2953, 2926, 2858, 1686, 1643, 1456, 1378, 1075, 1031, 963, 802, 752, 666 cm^{-1} ; MS (EI, 70 eV): m/z (%): 474 (38), 456 (10), 335 (13), 289 (100), 271 (17), 191 (11), 151 (13), 95 (22), 81 (9), 55 (22); HRMS (ESI+): m/z berechnet für $\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{O}_4 + \text{Na}^+$: 497.3601, gefunden: 497.3602.

Tabelle 24 ^1H und ^{13}C NMR Spektren des Bicyclus **210** in C_6D_6 aufgenommen mit einem Bruker AV 600 Spektrometer. Die Zuordnung der Signale wurde zweifelsfrei bestimmt.

Nummer	δ_{C} [ppm]	Mult.	δ_{H} [ppm]	Mult.	Kuppl. [Hz]	Integ.
1	173.55	s				
2	128.12	s				
3	144.21	d	7.12	t	7.7	1H
4	36.51	t	1.96	m		1H
			1.82	m		1H
5	33.24	d	1.45	m		1H
6	32.9	t	1.48	m		2H
7	30.69	t	1.48	m		1H
			1.38	m		1H
8	74.30	d	3.45	m		1H
9	80.95	d	3.11	ddd	11.2, 6.4, 2.2	1H
10	28.37	t	1.41	m		1H
			1.28	m		1H
11	28.38	t	1.82	m		1H
			0.84	m		1H
12	46.1	d	0.84	m		1H
13	80.85	d	2.87	ddd	11.0, 9.0, 4.0	1H
14	41.00	t	1.8	m		1H
			1.03	dt	12.4, 11.3	1H
15	30.50	d	1.35	m		1H
16	41.68	t	1.49	m		1H
			0.72	dt	13.0, 11.8	1H
17	40.65	d	1.97	m		1H
18	134.06	d	5.11	d	9.6	1H
19	133.75	s				
20	135.52	d	6.24	d	15.6	1H
21	128.07	d	5.65	dt	15.5, 7.1	1H
22	33.38	t	2.14	q	7.3	2H
23	29.87	t	1.41	m		2H
24	31.84	t	1.28	m		2H
25	22.97	t	1.28	m		2H
26	14.27	q	0.88	t		3H
27	12.34	q	1.81	s		3H
28	19.56	q	0.79	d	6.4	3H
29	22.37	q	0.85	d	6.6	3H
30	13.31	q	1.76	d	1.2	3H

8.5.4 Abschluss der Totalsynthese von Tulearin C

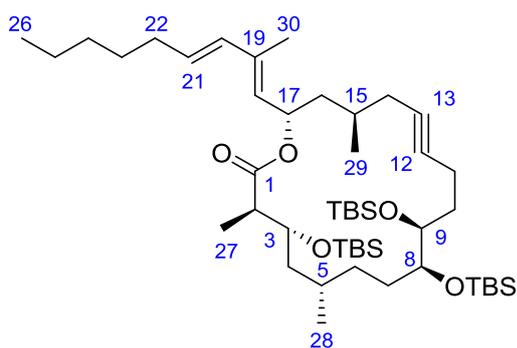
Ester 211. Säure **202** (38 mg, 59 μmol) und Alkohol **170** (16 mg, 59 μmol) wurden in



Dichlormethan (1.5 mL) gelöst und die Lösung auf 0 °C abgekühlt. 4-(Dimethylamino)pyridin (7.6 mg, 62 μmol) und *N*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimidhydrochlorid (EDC·HCl) (34 mg, 180 μmol) wurden hinzugefügt und das Gemisch für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung

wurde in ein eiskaltes Wasserbad (50 mL, mit einem Tropfen konzentrierter Salzsäure) gegeben und anschließend mit einer Mischung aus Hexan/Essigester (4:1) extrahiert (3 \times 15 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels Flash Chromatographie (Hexane/Essigester 20:1) gereinigt und Ester **211** (52 mg, 98%) als klares, viskoses Öl erhalten. $[\alpha]_D^{20} = -21$ ($c = 0.7$, CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): $\delta = 6.10$ (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 6.05 (ddd, $J = 9.0, 9.0, 5.7$ Hz, 1H), 5.64 (ddd, $J = 15.5, 6.9, 6.9$ Hz, 1H), 5.41 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.39 (ddd, $J = 9.3, 4.1, 2.5$ Hz, 1H), 4.02 (ddd, $J = 10.1, 4.3, 2.0$ Hz, 1H), 3.75 (ddd, $J = 9.6, 4.3, 1.9$ Hz, 1H), 2.82 (qd, $J = 7.0, 4.3$ Hz, 1H), 2.36-2.28 (m, 2H), 2.16-1.79 (m, 10H), 1.93 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 1.68-1.16 (m, 12H), 1.60 (t, $J = 2.2$ Hz, 3H), 1.59 (t, $J = 2.2$ Hz, 3H), 1.27 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.10 (d, $J = 7.7$ Hz, 3H), 1.09 (d, $J = 7.7$ Hz, 3H), 1.02 (s, 9H), 1.00 (s, 9H), 0.99 (s, 9H), 0.86 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.20 (s, 3H), 0.19 (s, 3H), 0.17 (s, 6H), 0.16 (s, 3H), 0.13 ppm (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, C_6D_6): $\delta = 172.83, 137.37, 134.49, 131.14, 128.73, 79.41, 77.49, 77.07, 76.20, 76.14, 73.90, 71.51, 69.49, 46.79, 41.72, 40.67, 36.15, 33.24, 31.78, 29.72, 29.67, 29.52, 29.47, 27.95, 26.88, 26.15, 26.12$ (9C), 22.92, 19.69, 19.60, 18.33, 18.27, 15.97, 14.22, 13.36, 10.27, 3.44, 3.37, -3.93, -3.96, -4.19, -4.27, -4.37, -4.44 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2955, 2928, 2857, 1734, 1472, 1463, 1380, 1361, 1256, 1183, 1092, 1053, 1006, 963, 938, 910, 834, 810, 774, 720, 700$ cm^{-1} ; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 829 (<1), 453 (7), 246 (18), 245 (100), 244 (50), 211 (14), 161 (43), 119 (55), 73 (40); HRMS (ESI+): m/z berechnet für $\text{C}_{52}\text{H}_{98}\text{O}_5\text{Si}_3 + \text{Na}^+$: 909.6614, gefunden: 909.6616.

Macrolacton 212. Diin **211** (52 mg, 59 μmol) wurde in Toluol (26 mL) gelöst und Molsieb



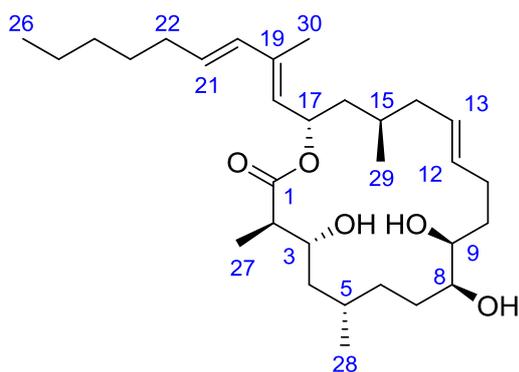
(gepulvert, getrocknet, 5 \AA , 370 mg) zu der Lösung gegeben. Die Suspension wurde für 15 min bei Raumtemperatur gerührt, auf 50 $^{\circ}\text{C}$ erwärmt und Molybdän-Katalysator **152** (4 mg, 3 μmol), gelöst in Toluol (3.3 mL), zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 15 min bei 50 $^{\circ}\text{C}$ gerührt, auf Raumtemperatur abgekühlt, durch

ein Kieselgelpad ($\varnothing = 5$ cm, Höhe 3 cm) filtriert und dieses mit Essigester gewaschen (etwa 50 mL). Das Rohprodukt wurde unter vermindertem Druck eingeeengt und der Rückstand per Flash Chromatographie (Hexan/Essigester 20:1) gereinigt, um das Makrolacton **212** (47 mg, 96%) als klare, farblose, viskose Flüssigkeit zu erhalten. $[\alpha]_D^{20} = 16$ (c 0.4, CH_2Cl_2); ^1H NMR (600 MHz, C_6D_6): $\delta = 6.10$ (dq, $J = 15.6, 0.6$ Hz, 1H), 5.95 (td, $J = 9.2, 5.2$ Hz, 1H), 5.64 (dt, $J = 15.5, 7.0$ Hz, 1H), 5.38 (d, $J = 5.38$ Hz, 1H), 4.19 (dt, $J = 9.5, 3.1$ Hz, 1H), 4.10 (ddd, $J = 7.8, 5.7, 2.2$ Hz, 1H), 3.79 (ddd, $J = 8.2, 4.5, 2.3$ Hz, 1H), 2.63 (qd, $J = 7.1, 3.3$ Hz, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 1.99 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.93 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 1.90 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.74 (tt, $J = 12.6, 8.6$ Hz, 1H), 1.65 (tt, $J = 12.5, 9.2$ Hz, 1H), 1.43 (m, 1H), 1.38 (m, 1H), 1.30 (quin., $J = 1.3$ Hz, 2H), 1.23 (m, 2H), 1.23 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.20 (m, 2H), 1.16 (m, 1H), 1.09 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.05 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.03 (s, 9H), 1.01 (s, 9H), 1.00 (s, 9H), 0.85 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.19 (s, 3H), 0.16 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.10 ppm (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, C_6D_6): $\delta = 172.45, 137.07, 134.45, 131.08, 128.93, 81.26, 79.38, 74.51, 72.76, 71.12, 69.36, 47.07, 42.04, 41.45, 33.79, 33.23, 32.71, 31.74, 30.86, 29.76, 29.48, 29.34, 26.92, 26.17$ (3C), 26.17 (3C), 26.13 (3C), 22.90, 19.19, 18.75, 18.45, 18.41, 18.38, 15.41, 14.23, 13.32, 11.99, -3.75, -3.91, -3.91, -4.01, -4.04, -4.06 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2955, 2928, 2856, 1732, 1472, 1462, 1380, 1360, 1252, 1087, 1050, 1005, 963, 938, 906, 873, 833, 804, 771, 739, 705, 673$ cm^{-1} ; MS (EI, 70 eV) m/z (%): 832 (5), 775 (15), 700 (5), 643 (17), 569 (15), 545 (3), 511 (17), 437 (10), 385 (7), 297 (13), 257 (31), 147 (51), 115 (21), 73 (100); HRMS (ESI+): m/z berechnet für $\text{C}_{48}\text{H}_{92}\text{O}_5\text{Si}_3+\text{Na}^+$: 855.6145, gefunden: 855.6140.

Tabelle 25 ^1H und ^{13}C NMR Spektren des Makrolactons **212** in C_6D_6 aufgenommen mit einem Bruker AV 600 Spektrometer. Die Zuordnung der Signale wurde zweifelsfrei bestimmt, außer jener der OTBS-Gruppen, die eventuell vertauschbar sind.

Nummer	δ_{C} [ppm]	Mult.	δ_{H} [ppm]	Mult.	Koppl. [Hz]	Integ.
1	172.45	s				
2	47.07	d	2.63	qd	7.1, 3.3	1H
3	71.12	d	4.19	dt	9.5, 3.1	1H
3-OTBS	26.13	q	1.00	s		9H
3-OTBS	18.45	s				
3-OTBS	-3.75	q	0.14	s		3H
3-OTBS	-3.91	q	0.19	s		3H
4	42.04	t	1.90	m		1H
4			1.43	m		1H
5	29.34	d	1.88	m		1H
6	33.79	t	1.65	tt	12.5, 9.2	1H
6			1.38	m		1H
7	30.86	t	1.95	m		1H
7			1.74	tt	12.6, 8.6	1H
8	74.51	d	3.79	ddd	8.2, 4.5, 2.3	1H
8-OTBS	26.17	q	1.01	s		9H
8-OTBS	18.41	s				
8-OTBS	-4.04	q	0.10	s		3H
8-OTBS	-4.01	q	0.10	s		3H
9	72.76	d	4.10	ddd	7.8, 5.7, 2.2	1H
9-OTBS	26.17	q	1.03	s		9H
9-OTBS	18.38	s				
9-OTBS	-3.91	q	0.16	s		3H
9-OTBS	-4.06	q	0.12	s		3H
10	32.71	t	1.99	m		1H
10			1.86	m		1H
11	15.41	t	2.40	m		1H
11			2.31	m		1H
12	81.26	s				
13	79.38	s				
14	26.92	t	2.04	m		1H
14			1.97	m		1H
15	29.76	d	1.87	m		1H
16	41.45	t	2.00	m		1H
16			1.16	m		1H
17	69.36	d	5.95	td	9.2, 5.2	1H
18	128.93	d	5.38	d	5.38	1H
19	137.07	s				
20	134.45	d	6.10	dq	15.6, 0.6	1H
21	131.08	d	5.64	dt	15.5, 7.0	1H
22	33.23	t	2.00	m		2H
23	29.48	t	1.30	quin	1.3	2H
24	31.74	t	1.20	m		2H
25	22.90	t	1.23	m		2H
26	14.23	q	0.85	t	7.1	3H
27	11.99	q	1.23	d	7.1	3H
28	18.75	q	1.05	d	6.6	3H
29	19.19	q	1.09	d	6.6	3H
30	13.32	q	1.93	d	1.1	3H

Tulearin C 4. Macrolacton **212** (9.0 mg, 11 μmol) wurde in Dichlormethan (1 mL) gelöst und



die Lösung auf 0 °C abgekühlt. Triethoxysilan (16 μL , 14 mg, 86 μmol) und $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{CH}_3\text{CN})_3\text{PF}_6]$ (0.5 mg, 1 μmol) wurden sukzessive zugegeben und die Lösung bei 0 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde mittels eines vorsichtigen Argonstroms entfernt, bis ein zähes Öl als Rückstand erhalten wurde. Dieser wurde für

30 min gerührt (DC Kontrolle). Nach vollständigem Umsatz wurde mit Hexan (1 mL) verdünnt, das Gemisch durch ein Kieselgelpad ($\varnothing = 1 \text{ cm}$, Höhe = 1 cm) filtriert, und dieses mit Methyl-*tert*-butylether (5 mL) gewaschen. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingengt und der Rückstand am Hochvakuum getrocknet ($1 \times 10^{-3} \text{ mbar}$).

Das so erhaltene Vinylsilan wurde in Methanol (0.9 mL), Wasser (0.1 mL) und Tetrahydrofuran (1 mL) gelöst. AgF (2.7 mg, 22 μmol) wurde bei Raumtemperatur zugegeben, die Suspension im Dunkeln für 2.5 h gerührt und im Anschluss durch ein Kieselgelpad ($\varnothing = 1 \text{ cm}$, Höhe = 1 cm) filtriert, das vorsichtig mit Methyl-*tert*-butylether (5 mL) gewaschen wurde. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingengt, der Rückstand in trockenem Toluol (10 mL) gelöst, die Lösung unter vermindertem Druck eingengt und der Rückstand am Hochvakuum getrocknet ($1 \times 10^{-3} \text{ mbar}$).

Das so erhaltene Rohalken wurde in Tetrahydrofuran (1 mL) gelöst und zu der Lösung von TBAF (1.0 M in Tetrahydrofuran, 110 μL , 110 μmol) zugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 12 h gerührt und dann unter vermindertem Druck eingengt. Reinigung des Rohprodukts durch Flash Chromatographie (Gradient Hexan/Essigester 1:1 zu 0:1) gab Tulearin C 4 (2.3 mg, 43%) als weißen, amorphen Feststoff. Schmelzbereich = 176-178 °C; $[\alpha]_D^{20} = -18$ ($c = 0.2$, CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, C_6D_6): $\delta = 6.14$ (td, $J = 9.4, 4.5 \text{ Hz}$, 1H), 6.11 (d, $J = 15.5 \text{ Hz}$, 1H), 5.66 (dt, $J = 15.5, 7.0 \text{ Hz}$, 1H), 5.41 (d, $J = 9.1 \text{ Hz}$, 1H), 5.34 (m, 1H), 5.31 (m, 1H), 3.58 (t, $J = 10.3 \text{ Hz}$, 1H), 3.49 (br m, 1H), 3.32 (br m, 1H), 2.84 (d, $J = 10.1 \text{ Hz}$, 1H), 2.29 (qd, $J = 7.1, 2.5 \text{ Hz}$, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 2.02 (q, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.92 (d, $J = 1.0 \text{ Hz}$, 3H), 1.89 (dt, $J = 12.4, 3.7 \text{ Hz}$, 1H), 1.81 (ddd, $J = 13.9, 9.6, 4.4 \text{ Hz}$, 1H), 1.70 (dt, $J = 14.0, 7.9 \text{ Hz}$, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.54 (m, 1H), 1.47 (m, 1H), 1.44 (m, 1H), 1.38 (m, 1H), 1.31 (m, 1H), 1.31 (quin., $J = 7.5 \text{ Hz}$, 2H), 1.24 (m, 2H), 1.22 (d, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3H), 1.21 (m, 2H), 1.17 (m, 1H), 1.17 (m, 1H), 0.94 (m, 1H), 0.93 (d,

$J = 6.5$ Hz, 3H), 0.92 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.87 ppm (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, C_6D_6): $\delta = 176.28, 137.62, 134.25, 131.84, 131.58, 129.60, 128.43, 73.23, 71.78, 70.94, 69.36, 45.45, 44.26, 42.58, 40.71, 34.88, 33.24, 32.61, 31.76, 31.59, 29.94, 29.44, 29.26, 28.56, 22.90, 19.12, 18.52, 15.35, 14.23, 13.30$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3594, 2929, 2850, 1709, 1632, 1457, 1378, 1188, 1130, 1046, 970, 839$ cm^{-1} ; MS (EI, 70 eV): m/z (%): 492 (32), 474 (7), 393 (9), 353 (6), 289 (11), 219 (21), 191 (70), 167 (42), 135 (23), 121 (34), 107 (48), 93 (100), 81 (75), 69 (34), 55 (49), 43 (39); HRMS (ESI+): m/z berechnet für $\text{C}_{30}\text{H}_{52}\text{O}_5 + \text{Na}^+$: 515.3707, gefunden: 515.3703.

Tabelle 26: ^1H und ^{13}C NMR Spektren von Tulearin C 4 in C_6D_6 , aufgenommen mit einem Bruker AV 600 Spektrometer. Die Zuordnung der Signale wurde zweifelsfrei bestimmt.

Nummer	δ_{C} [ppm]	Mult.	δ_{H} [ppm]	Mult.	Koppl. [Hz]	Integ.
1	176.28	s				
2	45.45	d	2.29	qd	7.1, 2.5	1H
3	70.94	d	3.58	t	10.3	1H
3-OH			2.84	d	10.1	1H
4	44.26	t	1.59	m		1H
4			0.94	m		1H
5	29.26	d	1.92	m		1H
6	34.88	t	1.31	m		1H
6			1.17	m		1H
7	31.59	t	1.47	m		1H
7			1.38	m		1H
8	73.23	d	3.32	br m		1H
8-OH			1.57	m		1H
9	71.78	d	3.49	br m		1H
9-OH			1.65	m		1H
10	32.61	t	1.63	m		1H
10			1.44	m		1H
11	28.56	t	2.14	m		1H
11			2.06	m		1H
12	131.84	d	5.34	m		1H
13	129.60	d	5.31	m		1H
14	40.71	t	1.89	dt	12.4, 3.7	1H
14			1.70	dt	14.0, 7.9	1H
15	29.94	d	1.54	m		
16	42.58	t	1.81	ddd	13.9, 9.6, 4.4	1H
16			1.17	m		1H
17	69.36	d	6.14	td	9.4, 4.5	1H
18	128.43	d	5.41	d	9.1	1H
19	137.62	s				
20	134.25	d	6.11	d	15.5	1H
21	131.58	d	5.66	dt	15.5, 7.0	1H
22	33.24	t	2.02	q	7.2	2H
23	29.44	t	1.31	quin	7.5	2H
23						
24	31.76	t	1.21	m		2H
25	22.90	t	1.24	m		2H
26	14.23	q	0.87	t	7.1	3H
27	15.35	q	1.22	d	7.1	3H
28	19.12	q	0.92	d	6.5	3H
29	18.52	q	0.93	d	6.5	3H
30	13.30	q	1.92	d	1.0	3H

Tabelle 27 Vergleich der ^{13}C NMR Spektren von isoliertem und synthetischen Tulearin C 4 in $\text{CD}_3(\text{CO})\text{CD}_3$.

Nummer	Isoliertes Tulearin C		Synthetisches Tulearin C		$\Delta\delta$ [ppm]	
	δ_{C} [ppm]	Mult.	δ_{C} [ppm]	Mult.		
1	174.9	s	175.07	s	-0.2	
2	46.4	d	46.42	d	0.0	
3	70.8	d	70.90	d	-0.1	
3-OH						
4	43.8	t	44.02	t	-0.2	
5	28.0	d	30.06	d	-2.1	¹
6	34.9	t	34.91	t	0.0	
7	29.3	t	32.13	t	-2.8	¹
8	72.3	d	73.02	d	-0.7	
8-OH						
9	70.4	d	71.19	d	-0.8	
9-OH						
10	32.1	t	32.88	t	-0.8	
11	27.8	t	28.89	t	-1.1	
12	131.9	d	132.16	d	-0.3	
13	130.5	d	130.44	d	0.1	
14	41.3	t	41.46	t	-0.2	
15	29.7	d	30.42	d	-0.7	¹
16	42.8	t	42.92	t	-0.1	
17	69.6	d	69.58	d	0.0	
18	129.5	d	129.61	d	-0.1	
19	136.6	s	136.74	s	-0.1	
20	134.6	d	134.75	d	-0.2	
21	131.2	d	131.40	d	-0.2	
22	33.6	t	33.46	t	0.1	
23	29.4	t	29.85	t	-0.5	¹
24	31.3	t	32.13	t	-0.8	
25	23.0	t	23.14	t	-0.1	
26	14.1	q	14.26	q	-0.2	
27	14.0	q	14.37	q	-0.4	²
28	18.6	q	18.74	q	-0.1	²
29	18.2	q	18.26	q	-0.1	²
30	12.9	q	13.08	q	-0.2	²

¹Signal unter Lösungsmittelsignal, ²Zuordnung der Originalpublikation^{[10a],[10b]} korrigiert.

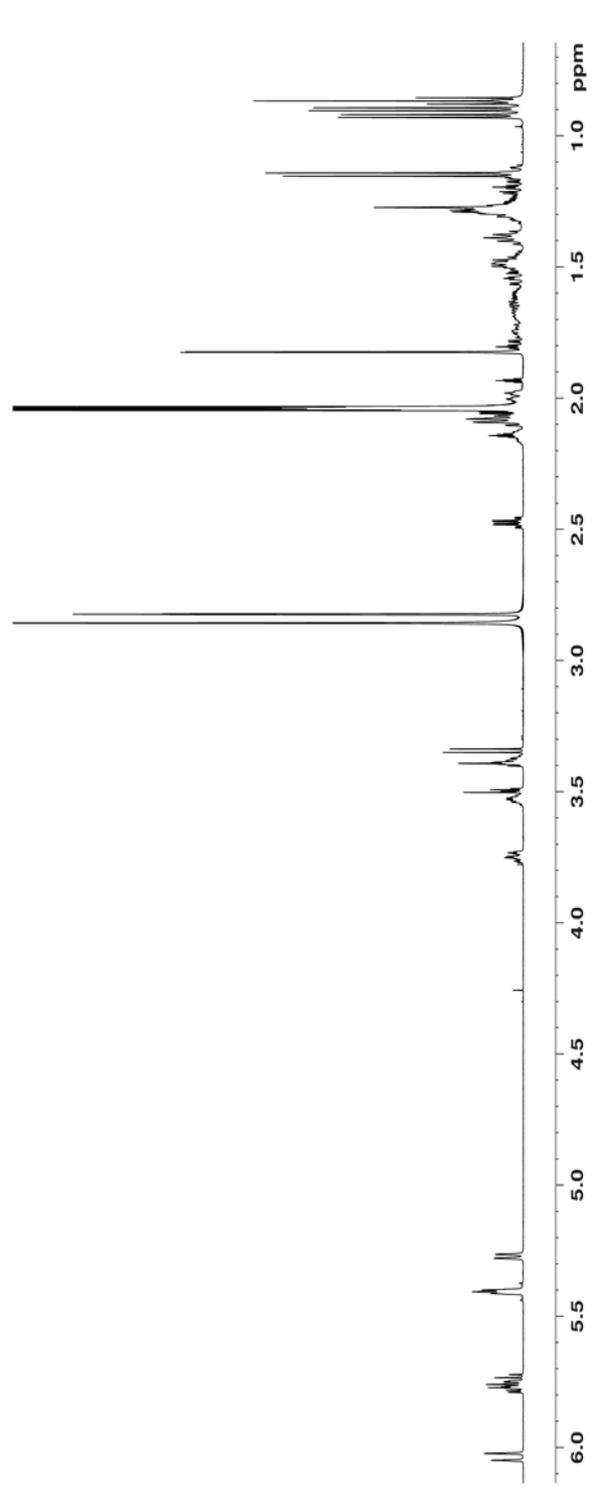
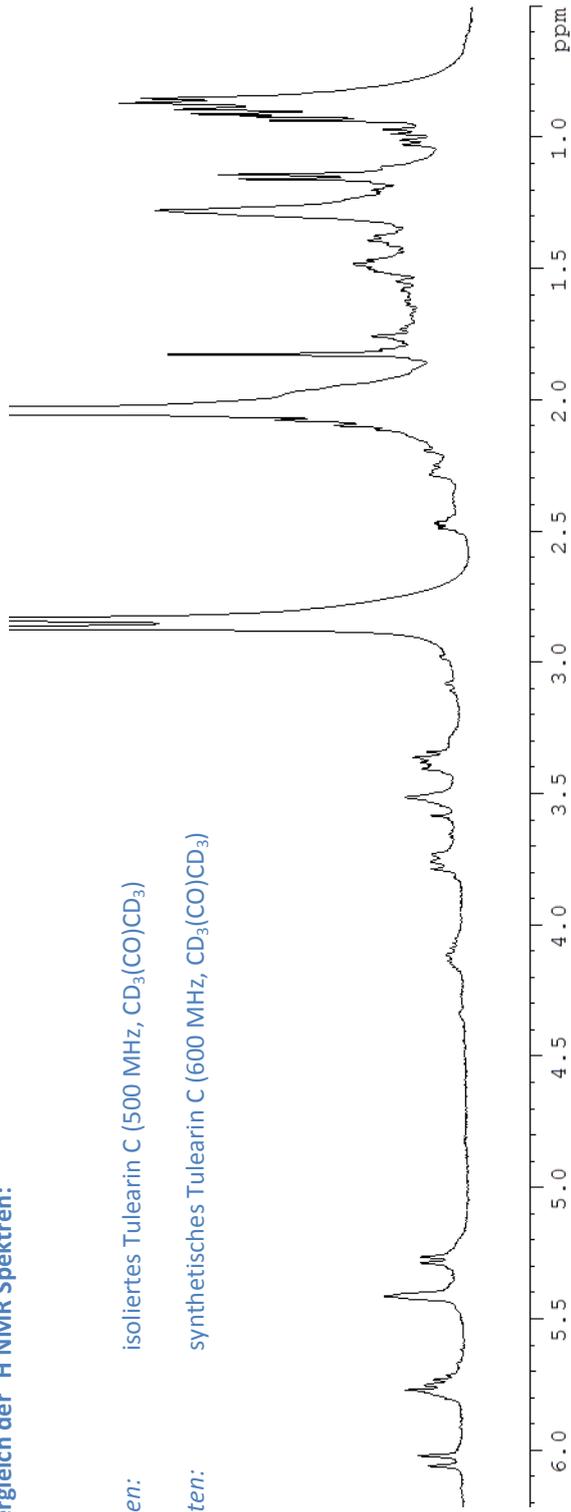
Tabelle 28 Vergleich der ^1H NMR Spektren von isoliertem und synthetischen Tulearin C 4 in $\text{CD}_3(\text{CO})\text{CD}_3$.

Nummer	Isoliertes Tulearin C				Synthetisches Tulearin C				$\Delta\delta$
	δ_{H} [ppm]	Mult.	Kuppl. [Hz]	Int.	δ_{H} [ppm]	Mult.	Kuppl. [Hz]	Int.	
1									
2	2.50	qd	7.6, 2.8	1H	2.48	qd	7.1, 3.0	1H	0.02
3	3.77	m		1H	3.75	dddd	11.4, 8.0, 3.0, 2.2	1H	0.02
3-OH	3.35	d	7.6	1H	3.34	d	8	1H	0.01
4	1.54	td	13.7, 4.4	1H	1.54	ddd	13.7, 11.5, 3.5	1H	0.00
4	1.17	br t	13.7	1H	1.14	m		1H	0.03
5	1.67	m		1H	1.69	m		1H	-0.02
6	1.32	m		1H	1.27	m		1H	0.05
6	1.22	m		1H	1.24	m		1H	-0.02
7	1.23	m		2H	1.49	m		2H	-0.26
8	3.30	td	5.5, 3.9	1H	3.38	m		1H	-0.08
8-OH	n/a				3.40	d	5.7	1H	n/a
9	3.46	m		1H	3.53	m		1H	-0.07
9-OH	3.38	d	7.2	1H	3.50	d	6.1	1H	-0.12
10	1.59	m		2H	1.65	m		1H	-0.06
10					1.47	m		1H	
11	2.13	q	6.0	2H	2.14	m		1H	-0.01
11					2.07	m		1H	
12	5.40	m		1H	5.41	m		1H	-0.01
13	5.44	m		1H	5.41	m		1H	0.03
14	1.99	m		1H	1.99	dt	13.6, 3.5	1H	0.00
14	1.78	m		1H	1.75	m		1H	0.03
15	1.62	m		1H	1.60	m		1H	0.02
16	1.83	td	13.1, 4.4	1H	1.81	ddd	14.1, 10.4, 3.9	1H	0.02
16	1.24	td	13.1, 4.4	1H	1.20	ddd	14.0, 10.6, 3.8	1H	0.04
17	5.80	td	9.1, 4.4	1H	5.77	ddd	10.4, 8.9, 3.8	1H	0.03
18	5.28	d	9.1	1H	5.27	d	8.9	1H	0.01
19									
20	6.04	d	15.5	1H	6.04	d	15.6	1H	0.00
21	5.75	dt	15.5, 6.9	1H	5.75	dt	15.5, 7.0	1H	0.00
22	2.08	q	7.0	2H	2.09	dt	7.4, 7.1	2H	-0.01
23	1.40	quin	7.0	1H	1.39	quin	7.4	2H	0.01
23	1.29	m		1H					
24	1.28	m		2H	1.28	m		2H	0.00
25	1.30	m		2H	1.29	m		2H	0.01
26	0.87	t	7.0	3H	0.87	t	7.1	3H	0.00
27	1.15	d	6.5	3H	1.15	d	7.1	3H	0.00
28	0.90	d	7.1	3H	0.90	d	6.6	3H	0.00
29	0.94	d	6.7	3H	0.93	d	6.5	3H	0.01
30	1.85	s		3H	1.83	d	1.2	3H	0.02

¹Zuordnung der Originalpublikation ^{[10a],[10b]} korrigiert.

Vergleich der ^1H NMR Spektren:

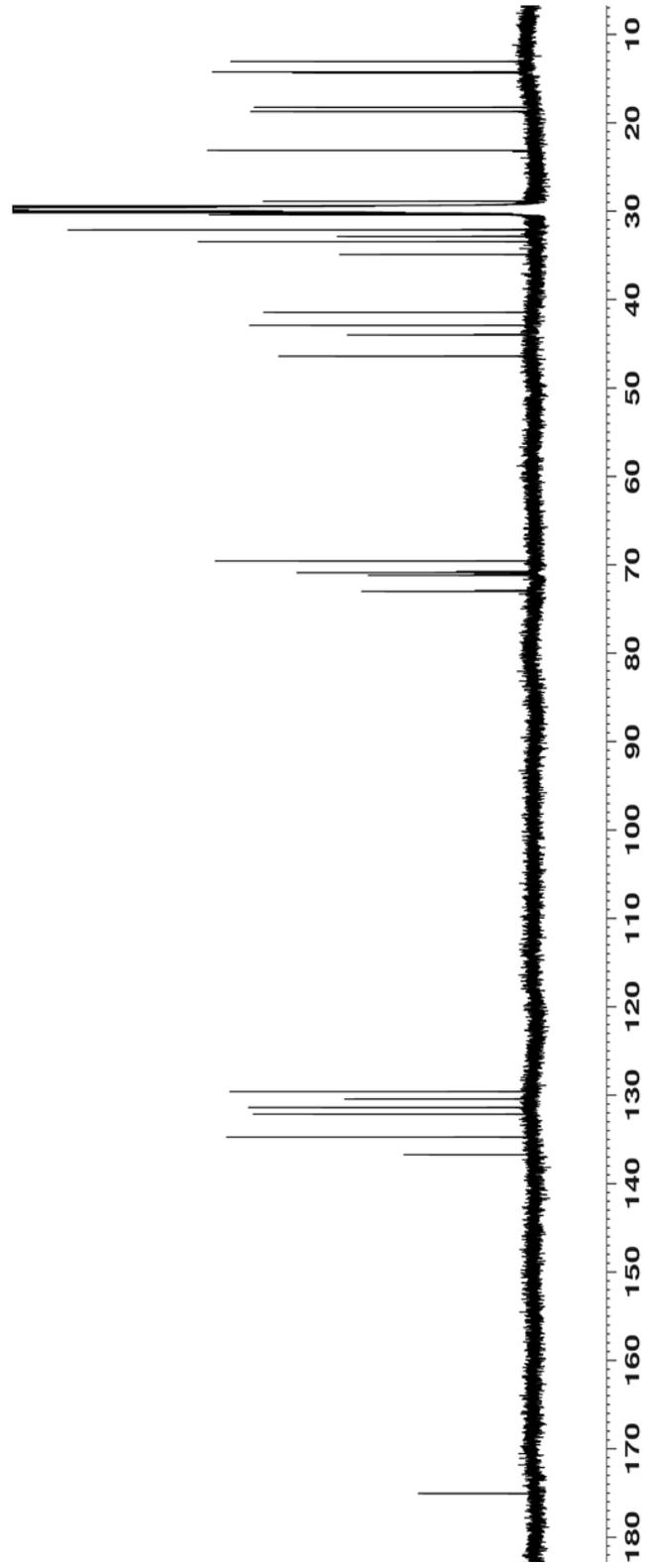
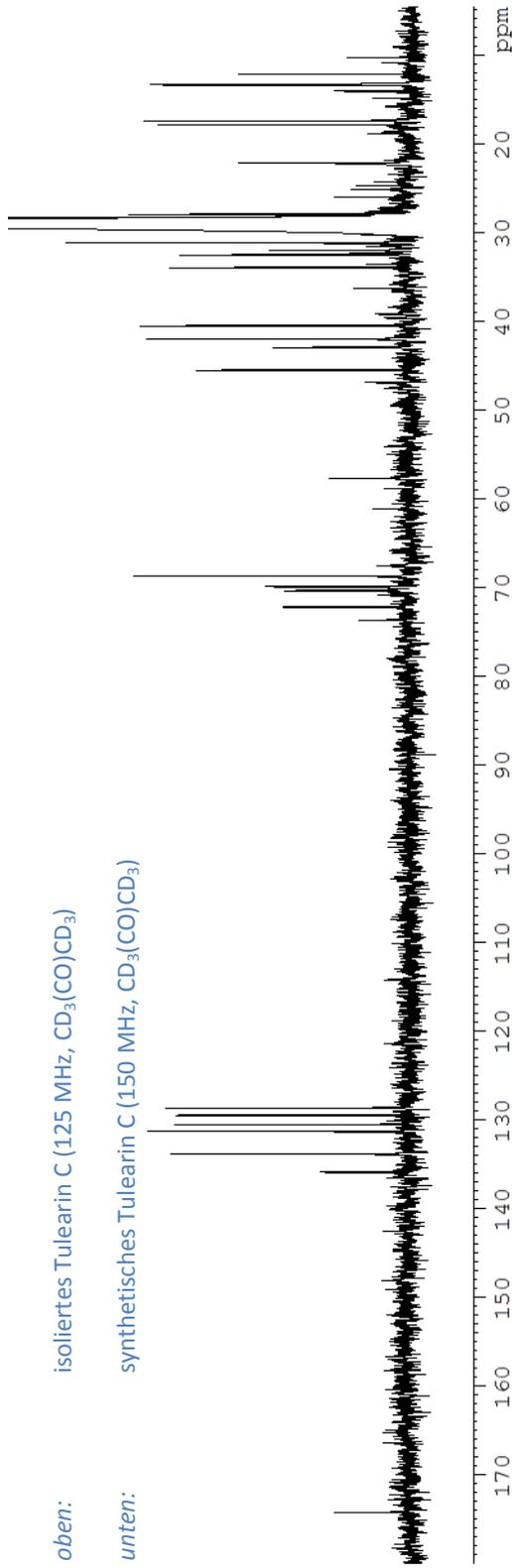
- oben:* isoliertes Tulearin C (500 MHz, $\text{CD}_3(\text{CO})\text{CD}_3$)
unten: synthetisches Tulearin C (600 MHz, $\text{CD}_3(\text{CO})\text{CD}_3$)



Vergleich der ^{13}C NMR Spektren:

oben: isoliertes Tulearin C (125 MHz, $\text{CD}_3(\text{CO})\text{CD}_3$)

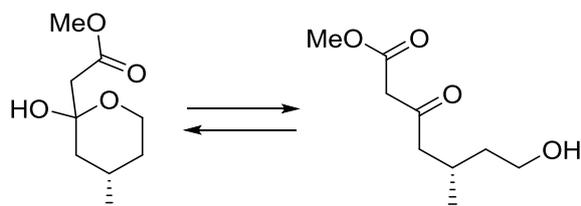
unten: synthetisches Tulearin C (150 MHz, $\text{CD}_3(\text{CO})\text{CD}_3$)



8.6 Studien zur Totalsynthese von Tulearin A

8.6.1 Synthese des Südfragments **220**

Keton **222.** *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan, 6.6 mL, 11 mmol) wurde langsam zu einer Lösung

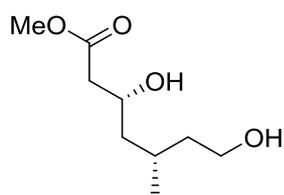


von Diisopropylamin (1.6 mL, 12 mmol) in Tetrahydrofuran (9 mL) bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gegeben und die Reaktionsmischung für 10 min bei dieser Temperatur und 5 min bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$

gerührt. Methylacetat (0.73 mL, 9.2 mmol) wurde tropfenweise bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ zu dieser Lösung gegeben und die Mischung für 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Eine Lösung des Lactons **44** (1.0 g, 8.8 mmol) in Tetrahydrofuran (5 mL) wurde dann zugegeben und weitere 3 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Die Reaktion wurde in der Kälte mit Essigsäure (1.5 mL) versetzt, auf Raumtemperatur erwärmt, mit Diethylether versetzt (10 mL) und auf Kieselgel (etwa 10 g) aufgezogen. Das Pulver wurde auf eine Flash Chromatographiesäule gegeben und diese mit Hexan/Essigester (3:1) eluiert um β -Ketoester **222** (1.43 g, 87%) als farbloses Öl zu erhalten.

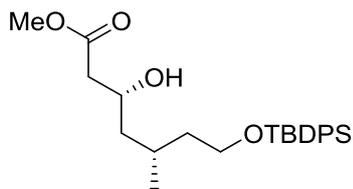
$[\alpha]_D^{20} = +47$ ($c = 1.2$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , Mischung aus Lactol und Keton): $\delta = 4.73$ (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.96 (ddd, $J = 13.0, 11.3, 2.4$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.65 (ddd, $J = 11.3, 4.9, 1.4$ Hz, 1H), 2.59 (q, $J = 15.4$ Hz, 2H), 2.12-1.95 (m, 1H), 1.79 (ddd, $J = 12.9, 3.8, 1.8$ Hz, 1H), 1.54 (dddd, $J = 13.1, 3.7, 3.6, 1.8$ Hz, 1H), 1.28-0.94 (m, 2H), 0.90 ppm (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , Mischung aus Lactol und Keton): $\delta = 172.75, 94.94, 61.19, 51.90, 44.92, 43.30, 33.67, 24.83, 22.08$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3466, 2952, 2929, 2873, 1736, 1718, 1439, 1357, 1212, 1171, 1090, 1044, 1018, 998, 853$ cm^{-1} ; MS (EI, 70eV) m/z (%): 188 (0.05), 170 (6), 155 (7), 143 (7), 119 (100), 115 (37), 101 (78), 69 (59), 55 (72), 42 (67); HRMS (EI) m/z berechnet für $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_4$: 188.1049, gefunden 188.1051.

Diol **223.** Ein Autoklav wurde mit RuCl_3 (45 mg, 0.22 μmol) und (*R*)-SYNPHOS (139 mg, 0.22 μmol) befüllt und durch drei Vakuum/Argon Zyklen unter Inertgas gesetzt. Methanol (41 mL) und β -Ketoester **222** (2.05 g, 10.9 mmol) wurden zugegeben und der Autoklav unter Wasserstoffdruck (10 bar) gesetzt. Die Lösung wurde unter Wasserstoffatmosphäre (10 bar) für 24 h bei $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ kräftig gerührt. Danach wurde der



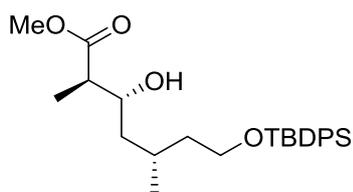
Autoklav abgekühlt, vorsichtig belüftet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mittels Flash Chromatographie (Gradient Hexan/Essigester 1:1 zu 3:7) gereinigt, um β -Hydroxyester **223** (1.63 g, 79%) als farbloses Öl zu erhalten. $[\alpha]_D^{20} = -6.6$ ($c = 1.1$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.12\text{-}4.00$ (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.62-3.53 (m, 2H), 3.40 (br s, 1H), 2.59 (br s, 1H), 2.43-2.37 (m, 2H), 1.90-1.70 (m, 1H), 1.52 (ddd, $J = 14.0, 10.1, 4.1$ Hz, 1H), 1.43, (q, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.07 (ddd, $J = 13.8, 9.5, 3.1$ Hz, 1H), 0.88 ppm (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 173.27, 65.94, 60.20, 51.71, 43.26, 42.02, 40.14, 25.70, 19.67$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3355, 2954, 2929, 1733, 1438, 1280, 1166, 1053, 1007, 963, 859$ cm^{-1} ; MS (EI, 70eV) m/z (%): 191 (0.3), 154 (1), 142 (9), 130 (4), 116 (7), 103 (100), 99 (35), 74 (21), 71 (40), 43 (96); HRMS (ESI) m/z berechnet für $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_4 + \text{Na}^+$: 213.1095, gefunden 213.1097.

Alkohol 226. 4-(Dimethylamino)pyridin (52 mg, 0.43 mmol), Triethylamin (1.37 mL, 9.85 mmol) und *tert*-Butyl(chlor)diphenylsilan (2.44 mL, 9.43 mmol) wurden zu einer Lösung des β -Hydroxyesters **223** (1.63 g, 8.27 mmol) in Dichlormethan (44 mL) gegeben und die resultierende Mischung für 16 h bei Raumtemperatur gerührt.



Die Reaktion wurde mit Wasser (50 mL) versetzt, die Phasen getrennt, und die wässrige Phase mit Methyl-*tert*-butylether (3×100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wurde mittels Flash Chromatographie (Hexan/Essigester 9:1) gereinigt und TBDPS Ether **226** (3.38 g, 92%) als farbloses Öl erhalten. $[\alpha]_D^{20} = -5.0$ ($c = 1.1$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.73\text{-}7.67$ (m, 4H), 7.50-7.37 (m, 6H), 4.19-4.07 (m, 1H), 3.80-3.65 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.85 (br s, 1H), 2.51 (dd, $J = 16.4, 3.7$ Hz, 1H), 2.42 (dd, $J = 16.4, 8.5$ Hz, 1H), 1.97-1.82 (m, 1H), 1.70-1.39 (m, 3H), 1.17 (ddd, $J = 13.8, 9.1, 3.9$ Hz, 1H), 1.08 (s, 9H), 0.91 ppm (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 173.33, 135.53$ (4C), 133.91 (2C), 129.49 (2C), 127.55 (4C), 65.73, 61.94, 51.66, 43.83, 41.67, 39.98, 26.82 (3C), 25.99, 19.30, 19.12 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3503, 2955, 2930, 2857, 1734, 1428, 1169, 1110, 1088, 997, 823$ cm^{-1} ; MS (EI, 70eV) m/z (%): 397 (2), 353 (3), 297 (17), 293 (96), 251 (38), 199 (100), 183 (19), 123 (18), 95 (39), 81 (15); HRMS (ESI) m/z berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{Si} + \text{Na}^+$: 451.2275, gefunden: 451.2274.

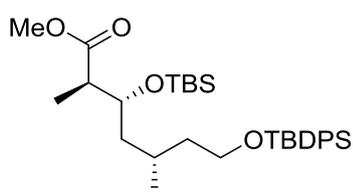
Alkohol 227. *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan, 2.1 mL, 3.3 mmol) wurde tropfenweise zu



einer Lösung Diisopropylamin (0.47 mL, 3.3 mmol) in Tetrahydrofuran (3.3 mL) bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gegeben. Die Lösung wurde für 30 min bei Raumtemperatur gerührt und dann auf $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. Eine Lösung des Alkohols **226** (475 mg,

1.11 mmol) in Tetrahydrofuran (1 mL) wurde tropfenweise zugegeben. Die Mischung wurde über 30 min auf $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt. Dann wurde eine Lösung Methyljodid (0.17 mL, 2.8 mmol) in 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon (DMPU) (0.5 mL, 4 mmol) langsam zugegeben. Die Reaktion wurde über 30 min auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt und dann bei dieser Temperatur mit Wasser (20 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit Essigester ($3 \times 20\text{ mL}$) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wurde mittels Flash Chromatographie (Hexan/Essigester 9:1) gereinigt und Alkohol **227** (335 mg, 68%, *dr* 86:14) als farbloses Öl erhalten. $[\alpha]_D^{20} = +0.7$ ($c = 1.0$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.70\text{--}7.64$ (m, 4H), $7.45\text{--}7.34$ (m, 6H), $3.78\text{--}3.65$ (m, 3H), 3.70 (s, 3H), $2.54\text{--}2.43$ (m, 1H), 2.37 (dd, $J = 24.6, 6.0$ Hz, 1H), $1.97\text{--}1.80$ (m, 1H), $1.68\text{--}1.38$ (m, 3H), $1.28\text{--}1.15$ (m, 1H) 1.19 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.04 (s, 9H), 0.87 ppm (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 176.39, 135.57$ (4C), 134.01 (2C), 129.51 (2C), 127.58 (4C), $71.17, 62.01, 51.66, 45.85, 42.17, 40.37, 26.86$ (3C), $26.10, 19.17, 19.15, 14.27$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3469, 2954, 2932, 2857, 1734, 1722, 1472, 1461, 1428, 1389, 1259, 1195, 1172, 1111, 823, 738. 702\text{ cm}^{-1}$; MS (EI, 70eV) m/z (%): 411 (1), 385 (1), 367 (3), 353 (6), 307 (100), 297 (12), 275 (8), 251 (18), 229 (9), 199 (88), 135 (13), 109 (55), 99 (17), 81 (11); HRMS (ESI) m/z berechnet für $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{Si} + \text{Na}^+$: 465.2432, gefunden: 465.2430.

Geschütztes Diol 229. 2,6-Lutidin (0.77 mL, 6.6 mmol) und *tert*-Butyldimethylsilyl

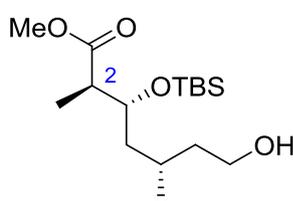


trifluoromethanesulfonat (0.73 mL, 3.3 mmol) wurden zu einer Lösung des Alkohols **227** (730 mg, 1.65 mmol, 85:15 Diastereomerenmischung) in Dichlormethan (24 mL) bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gegeben. Die Lösung wurde für 3 h bei Raumtemperatur

gerührt, mit Methanol (2.4 mL) versetzt und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels Flash Chromatographie (Hexan/Essigester 97:3) gereinigt und TBS Ether **229** (897 mg, 97%, *dr* 86:14) als farbloses Öl erhalten. $[\alpha]_D^{20} = +7.4$ ($c = 0.8$, CHCl_3);

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.68-7.64 (m, 4H), 7.44-7.33 (m, 6H), 4.26- 4.00 (m, 1H), 3.73-3.61 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.67 (qd, J = 7.1, 5.2 Hz, 1H), 1.84- 1.16 (m, 5H), 1.10 (d, J = 7.10 Hz, 3H), 1.04 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.86-0.83 (m, 3H), 0.06 ppm (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 174.43, 135.24 (4C), 133.75 (2C), 129.16 (2C), 127.24 (4C), 70.63, 61.70, 51.11, 45.66, 40.45, 40.33, 26.54 (3C), 25.50 (3C), 25.37, 18.84, 18.79, 17.68, 10.20, -4.72, -4.95 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2955, 2930, 2858, 1742, 1472, 1428, 1388, 1361, 1254, 1195, 1111, 1051, 836, 775, 701 cm^{-1} ; MS (EI, 70eV) m/z (%): 541 (2), 499 (100), 469 (5), 411 (7), 313 (6), 271 (8), 199 (15), 135 (18), 89 (19), 73 (29); HRMS (ESI) m/z berechnet für $\text{C}_{32}\text{H}_{52}\text{O}_4\text{Si}_2+\text{Na}^+$: 579.3302, gefunden: 579.3302.

Primärer Alkohol 230. Der TBDPS-Ether **229** (1.39 g, 2.50 mmol) wurde in Dimethylformamid

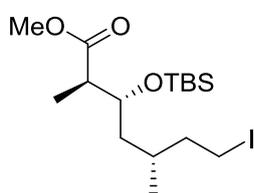


(47 mL) gelöst, die Lösung auf 0 °C abgekühlt, dann sukzessive Essigsäure (180 mg, 0.17 mL, 3.0 mmol) und TBAF (1.0 M Lösung in Tetrahydrofuran, 3.0 mL, 3.0 mmol) zugegeben und das Gemisch für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde im

Anschluss mit Wasser (3 mL) versetzt, die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit Methyl-*tert*-butylether (3 × 3 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels Flash Chromatographie (Hexan/Essigester 9:1) gereinigt und Alkohol **230** (630 mg, 80%) als farbloses Öl erhalten. Die Abtrennung des Isomers in C2 Position (aus der Fräter-Seebach Alkylierung) erfolgte mittels präparativer HPLC: Nucleodur 250 × 40mm, 230 bar, 75 mL/min, Acetonitril/Wasser 70:30. Ausbeute des Alkohols **230** nach präparativer Trennung (380 mg, 60%, Gesamtausbeute über Reaktion und HPLC 48%). Analytische HPLC Messung auf Zorbax Eclipse C18, 1-8 μm , 50 mm, 3.0 mm, 0.5 mL/min, Acetonitril/Wasser 70:30, 115 bar. $[\alpha]_D^{20}$ = +3.2 (c = 1.0, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 4.13-4.07 (m, 1H), 3.78- 3.59 (m, 5H), 2.73-2.63 (m, 1H), 1.77- 1.64 (m, 1H), 1.58-1.38 (m, 3H), 1.25 (br s, 1H), 1.11 (d, J = 7.7 Hz, 3H), 1.02 (ddd, J = 13.3, 10.5, 2.7 Hz, 1H), 0.89 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.06 ppm (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 174.68, 70.83, 61.02, 51.49, 45.95, 40.79, 40.24, 25.79 (3C), 25.70, 19.48, 18.00, 10.27, -4.50, -4.58 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3424, 2953, 2930, 2857, 1740, 1462, 1435, 1380, 1253, 1198, 1175, 1090, 1054, 911, 836, 775 cm^{-1} ; MS (EI, 70eV) m/z (%): 261 (11), 243 (16), 211 (9), 199 (9), 169 (27), 155 (19),

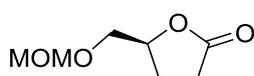
137 (26), 109 (100), 99 (78), 89 (47), 75 (51), 57 (29), 43 (23), 31 (26); HRMS (ESI) m/z berechnet für $C_{16}H_{34}O_4Si+Na^+$: 341.2119, gefunden: 341.2114.

Iodid 231. Triphenylphosphin (115 mg, 440 μ mol), Iod (112 mg, 440 μ mol) und Imidazol (45 mg, 0.66 mmol) wurden zu einer Lösung des Alkohols **230** (70 mg, 220 μ mol) in Dichlormethan (2.0 mL) bei 0 °C gegeben. Die Mischung wurde für 1 h bei Raumtemperatur gerührt und mit Wasser (4 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit



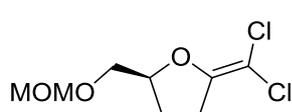
Dichlormethan (3 \times 4 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels Flash Chromatographie (Pentan/Methyl-*tert*-butylether 9:1) gereinigt und Alkyljodid **231** (90 mg, 96%) als hellgelbes Öl erhalten. $[\alpha]_D^{20} = -6.5$ ($c = 1$, $CHCl_3$); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 4.10$ (ddd, $J = 9.1, 4.8, 2.2$ Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.26-3.10 (m, 2H), 2.69 (qd, $J = 8.9, 5.2$ Hz, 1H), 1.90-1.60 (m, 3H), 1.53-1.45 (m, 1H), 1.11 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.06-0.96 (m, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.86 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.07 ppm (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 174.60, 70.49, 51.51, 45.96, 41.82, 39.53, 30.05, 25.84$ (3C), 18.24, 18.00, 10.16, 4.68, -4.43, -4.56 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2952, 2929, 2856, 1740, 1462, 1434, 1381, 1361, 1252, 1197, 1176, 1090, 1055, 1005, 912, 836, 807, 774, 729$ cm^{-1} ; MS (EI, 70eV) m/z (%): 143 (3), 371 (100), 341 (25), 315 (12), 231 (5), 185 (10), 173 (9), 145 (6), 109 (25), 99(20), 89 (92), 73 (35), 59 (11); HRMS (ESI) m/z berechnet für $C_{16}H_{33}O_3I+Na^+$: 451.1136, gefunden: 451.1134.

Lacton 64. (S)-(+)-Dihydro-5-(hydroxymethyl)-2(3H)-furanon (0.50 g, 4.3 mmol) wurde in Dichlormethan gelöst (40 mL). *N,N*-Diisopropylethylamin (1.7 g, 2.3 mL, 13 mmol) und (Chlormethyl)methylether (0.7 g, 0.7 mL, 9 mmol) wurden bei Raumtemperatur zugegeben und die Lösung für 12 h am Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde mit wässriger, gesättigter NH_4Cl Lösung (40 mL) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Methyl-*tert*-butylether (3 \times 40 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels Flash Chromatographie (Methyl-*tert*-butylether) gereinigt und Lacton **64** (649 mg, 94%) als farbloses Öl erhalten. $[\alpha]_D^{20} = -28$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 4.72$ -4.61 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.75 (dd, $J = 11.1, 3.3$ Hz, 1H), 3.63 (dd, $J = 11.1, 4.4$ Hz, 1H), 3.36 (s,



3H), 2.62 (ddd, $J = 17.7, 10.0, 6.4$ Hz, 1H), 2.50 (ddd, $J = 17.2, 10.0, 7.2$ Hz, 1H), 2.31 (dddd, $J = 12.9, 10.0, 7.8, 6.4$ Hz, 1H), 2.12 ppm (dddd, $J = 13.0, 10.0, 7.2, 6.1$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 177.11, 96.60, 78.65, 68.98, 55.39, 28.34, 23.97$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2945, 1768, 1461, 1348, 1145, 1114, 1032, 942, 914, 803$ cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z (%): 130 (18), 100 (28), 85 (75), 45 (100); HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_4 + \text{Na}^+$: 183.0628, gefunden 183.0627.

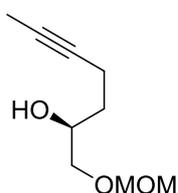
Dichloralken 65. Lacton **64** (1.50 g, 9.4 mmol) wurde in Tetrahydrofuran (200 mL) gelöst und



Triphenylphosphin (9.8 g, 37 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde erhitzt und Kohlenstofftetrachlorid (35 g, 22 mL, 220 mmol) über 4 h in die siedende Lösung getropft.

Nach Abschluss der Zugabe wurde die Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt, mit Wasser (200 mL) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3×200 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden mit wässriger, gesättigter NaHCO_3 Lösung (200 mL) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Die Lösung wurde unter vermindertem Druck auf etwa 50 mL eingeeengt, unter starkem Rühren mit Pentan (200 mL) versetzt, der Niederschlag filtriert, und das Filtrat unter vermindertem Druck wieder auf etwa 50 mL konzentriert. Dieser Zyklus wurde dreimal wiederholt bis keine Niederschlagsbildung bei Pentanzugabe mehr beobachtet wurde. Das Rohprodukt wurde mittels Flash Chromatographie (Gradient Pentan/Methyl-*tert*-butylether 9:1 zu 8:2) gereinigt und Dichloralken **65** (1.84 g, 87%) als farbloses Öl erhalten. $[\alpha]_D^{20} = -10$ ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$); ^1H NMR (400 MHz, C_6D_6): $\delta = 4.34$ (s, 2H), 4.03 (m, 1H), 3.26 (dd, $J = 11.0, 3.9$ Hz, 1H), 3.17 (dd, $J = 11.1, 5.0$ Hz, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.35-2.25 (m, 1H), 2.07 (ddd, $J = 16.7, 8.5, 8.5$ Hz, 1H), 1.30 ppm (ddd, $J = 7.9, 7.6, 7.6$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6): $\delta = 154.60, 96.51, 93.75, 83.63, 68.64, 54.90, 29.48, 26.58$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2938, 2889, 1666, 1457, 1439, 1214, 1146, 1114, 1033, 980, 903, 827, 739$ cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z (%): 228 (5), 226 (7), 140 (2), 138 (3), 89 (1), 87 (3), 71 (5), 45 (100); HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{O}_3 + \text{Na}^+$: 249.0056, gefunden 249.0057.

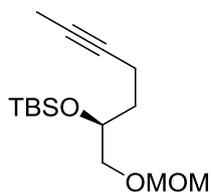
Alkohol 66. Dichloralken **65** (1.90 g, 8.37 mmol) wurde in Diethylether (60 mL) gelöst und die



Lösung auf 0°C abgekühlt. $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (148 mg, 0.418 mmol), 1,2-Diaminobenzol (226 mg, 2.09 mmol) und Methyllithium (1.60 M

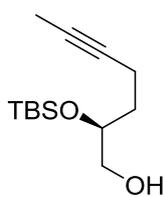
Lösung in Diethylether, 26 mL, 42 mmol) wurden sukzessive zugegeben. Das Kühlbad wurde entfernt und die Lösung für 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Kühlen auf 0 °C wurde langsam mit Wasser (100 mL) versetzt, die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit Methyl-*tert*-butylether (3 × 100 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wurde mittels Flash Chromatographie (Gradient Pentan/Methyl-*tert*-butylether 1:1 zu 0:1) gereinigt und Alkohol **66** (1.20 g, 83%) als dunkles Öl erhalten. $[\alpha]_D^{20} = +12$ ($c = 1.1$, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.65$ (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.89 (dddd, $J = 7.3, 7.3, 5.6, 3.1$ Hz, 1H), 3.60 (dd, $J = 10.4, 3.1$ Hz, 1H), 3.41 (dd, $J = 10.3, 7.3$ Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.69 (br s, 1H), 2.31- 2.24 (m, 2H), 1.75 (t, $J = 2.6$ Hz, 3H), 1.70-1.55 ppm (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 96.97, 78.38, 76.05, 72.77, 69.48, 55.34, 32.27, 15.05, 3.38$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3443, 2921, 1441, 1212, 1149, 1107, 1034, 917$ cm⁻¹; MS (70 eV) m/z (%): 141 (5), 122 (4), 109 (10), 97 (32), 81 (14), 45 (100); HRMS (CI): m/z berechnet für C₉H₁₆O₃+H⁺: 173.1178, gefunden 173.1179.

Alkin 232. Alkohol **66** (1.10 g, 6.39 mmol) wurde in Dichlormethan (40 mL) gelöst. 2,6-Lutidin (1.4 g, 1.5 mL, 13 mmol) wurde hinzugefügt und die Lösung auf 0 °C abgekühlt. *tert*-Butyldimethylsilyltrifluoromethanesulfonat (2.0 g, 1.7 mL, 7.7 mmol) wurde zugegeben und das Gemisch für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit Methanol (2 mL) versetzt und die



Lösung unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels Flash Chromatographie (Pentan/Methyl-*tert*-butylether 9:1) gereinigt und Alkin **232** (1.65 g, 90%) als farbloses Öl erhalten. $[\alpha]_D^{20} = -27$ ($c = 1.1$, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.62$ (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 3.92 (dddd, $J = 7.8, 5.4, 5.4, 4.5$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J = 5.40$ Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.21 (m, 2H), 1.77 (t, $J = 2.6$ Hz, 3H), 1.77-1.64 (m, 1H), 1.63-1.56 (m, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.08 ppm (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 96.71, 78.86, 75.73, 71.90, 70.09, 55.20, 33.81, 25.87$ (3C), 18.14, 14.77, 3.42, -4.42, -4.85 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2928, 2857, 1472, 1252, 1151, 1111, 1043, 919, 833, 774$ cm⁻¹; MS (70 eV) m/z (%): 211 (14), 197 (24), 145 (9), 123 (13), 93 (10), 89 (38), 73 (42), 59 (15), 45 (100); HRMS (ESIpos): m/z berechnet für C₁₅H₃₀O₃Si+Na⁺: 309.1856, gefunden 309.1854.

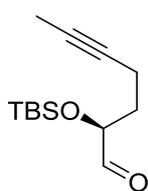
Primärer Alkohol 233. Alkin **232** (810 mg, 2.83 mmol) wurde in Dichlormethan (15 mL)



gelöst und die Lösung auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. Dimethylborbromid (0.5 M in Dichlormethan, 8.5 mL, 4.2 mmol) wurde langsam zugegeben. Nach 1.5 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurde die Lösung via Kanüle in eine stark gerührte Mischung aus Tetrahydrofuran (10 mL) und wässriger, gesättigter NaHCO_3 Lösung (15 mL)

transferiert und das Gemisch für 5 min gerührt. Methyl-*tert*-butylether (20 mL) wurde zugegeben, die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit Methyl-*tert*-butylether (3×15 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wurde mittels Flash Chromatographie (Gradient Pentan/Methyl-*tert*-butylether 99:1 zu 8:2) gereinigt und Alkohol **233** (610 mg, 90%) als farbloses Öl erhalten. $[\alpha]_D^{20} = -15$ ($c = 1.0$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.94\text{--}3.86$ (m, 1H), 3.60 (dd, $J = 11.2, 3.9$ Hz, 1H), 3.47 (dd, $J = 11.2, 4.7$ Hz, 1H), 2.17 (tq, $J = 7.3, 2.5$ Hz, 2H), 1.77 (t, $J = 2.6$ Hz, 3H), 1.76-1.60 (m, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.10 ppm (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 78.59, 76.00, 71.50, 66.12, 32.95, 25.83$ (3C), 18.08, 14.82, 3.38, -4.56, -4.62 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3436, 2929, 2857, 1472, 1361, 1252, 1111, 1044, 938, 833, 774, 665\text{ cm}^{-1}$; MS (70 eV) m/z (%): 211 (12), 185 (13), 167 (4), 101 (4), 93 (33), 75 (100), 59 (9), 41 (8); HRMS (ESIpos): m/z berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Si} + \text{Na}^+$: 265.1594, gefunden 265.1593.

Aldehyd 234. Methode A: Dess-Martin Periodinan (1.57 g, 3.71 mmol) wurde zu einer Lösung des Alkohols **233** (300 mg, 1.24 mmol) in Dichlormethan (12 mL) gegeben.

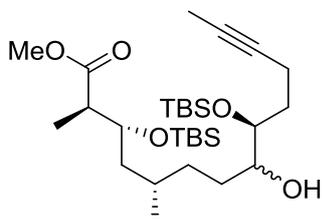


Das Gemisch wurde gerührt bis vollständiger Umsatz erreicht wurde (etwa 5 h) und dann mit wässriger, gesättigter NaHCO_3 Lösung (10 mL) versetzt. Die

Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit Methyl-*tert*-butylether (3×10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels Flash Chromatographie (Gradient Pentan/Methyl-*tert*-butylether 99:1 zu 9:1) gereinigt und Aldehyd **234** (267 mg, 90%) als farbloses Öl erhalten. Methode B: Alkohol **233** (50 mg, 0.31 mmol) wurde in einer Mischung Dimethylsulfoxid/Dichlormethan (2:1, 2 mL) gelöst und die Lösung auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. Triethylamin (104 mg, 1.44 mL, 1.03 mmol) und Sulfurtrioxid Pyridin Komplex (164 mg, 1.03 mmol) wurden zugegeben und das Gemisch für 3 h bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Dann wurde mit wässriger, gesättigter NH_4Cl Lösung (10 mL) und Methyl-*tert*-

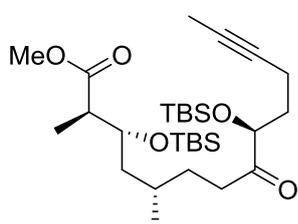
butylether (10 mL) versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit Methyl-*tert*-butylether (3 × 10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels Flash Chromatographie (Gradient Pentan/Methyl-*tert*-butylether 99:1 zu 9:1) gereinigt und Aldehyd **234** (46 mg, 93%) als farbloses Öl erhalten. $[\alpha]_D^{20} = -34$ ($c = 1.0$, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, C₆D₆): $\delta = 9.41$ (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 3.98 (ddd, $J = 8.2, 4.3, 1.1$ Hz, 1H), 2.21-2.14 (m, 2H), 1.72-1.50 (m, 2H), 1.51 (t, $J = 2.6$ Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.01 (s, 3H), -0.01 ppm (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆): $\delta = 202.16, 78.29, 77.09, 76.71, 32.08, 25.90$ (3C), 18.34, 14.65, 3.22, -4.52, -5.06 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2954, 2929, 2858, 1736, 1472, 1361, 1253, 1114, 1005, 969, 835, 776, 669$ cm⁻¹; MS (70 eV) m/z (%): 211 (60), 197 (16), 183 (85), 155 (9), 129 (51), 89 (13), 73 (100), 59 (21), 45 (20); HRMS (ESIpos): m/z berechnet für C₁₃H₂₄O₂Si+Na⁺: 263.1438, gefunden 263.1435.

Alkohol 258. Chrom(II)chlorid (34 mg, 0.28 mmol) und Cobalt(II)phthalocyanin (8 mg, 0.01 mol) wurden in entgastem Dimethylformamid (0.1 mL)



suspendiert. Aldehyd **231** (44 mg, 0.18 mmol), gelöst in entgastem Dimethylformamid (0.4 mL), und Iodid **231** (60 mg, 0.14 mmol) wurden zur Suspension hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde für 10 h bei Raumtemperatur gerührt, durch ein Kieselgurpad ($\varnothing = 1$ cm, Höhe 4 cm) filtriert und dieses mit Methyl-*tert*-butylether (10 mL) gewaschen. Dem Filtrat wurde Wasser (10 mL) zugegeben, die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit Methyl-*tert*-butylether (3 × 10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Reinigung des Rohprodukts mittels Flash Chromatographie (Pentan/Methyl-*tert*-butylether 8:2) gab den Alkohol **258** (41 mg, 54%) als Diastereomergemisch.

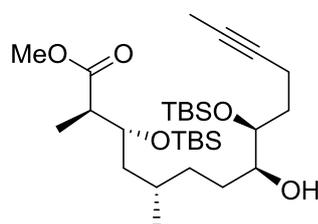
Keton 242. Dess-Martin-Periodan (57 mg, 0.14 mmol) wurde zu einer Lösung des Alkohols **258** (37 mg, 68 μ mol) in Dichlormethan (1 mL) bei 0 °C gegeben. Die



Reaktionsmischung wurde für 1 h bei Raumtemperatur gerührt, mit wässriger, gesättigter NaHCO₃ Lösung (5 mL) versetzt, die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit Dichlormethan (3 × 5 mL)

extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Das Rohprodukt wurde mittels Flash Chromatographie (Pentan/Methyl-*tert*-butylether 9:1) gereinigt und Keton **242** (33 mg, 90%) als farbloses Öl erhalten. $[\alpha]_D^{20} = -14$ ($c = 0.2$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.16\text{--}4.04$ (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.67 (qd, $J = 7.0, 5.0$ Hz, 1H), 2.58–2.49 (m, 2H), 2.30–2.15 (m, 2H), 1.80–1.70 (m, 2H), 1.75 (t, $J = 2.5$ Hz, 3H), 1.60–1.30 (m, 4H), 1.10 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.03–0.82 (m, 4H), 0.92 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.06 (s, 6H), 0.05 ppm (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 213.56, 174.61, 78.02, 77.19, 76.44, 70.79, 51.44, 45.98, 39.90, 35.27, 34.21, 31.09, 28.70, 25.80$ (3C), 25.75 (3C), 19.24, 18.09, 18.01, 14.60, 10.30, 3.42, -4.52, -4.57, -4.90, -5.02 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2953, 2929, 2857, 1738, 1472, 1462, 1435, 1361, 1252, 1197, 1096, 1053, 1023, 1005, 939, 908, 834, 804, 773, 732, 672, 663$ cm^{-1} ; MS (ESIpos) m/z (%): 841 (4), 661 (3), 564 (100); HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{29}\text{H}_{56}\text{O}_5\text{Si}_2+\text{Na}^+$: 563.3559, gefunden 563.3555.

Alcohol 260. Keton **242** (27 mg, 50 μmol) wurde in Tetrahydrofuran (0.5 mL) gelöst und die

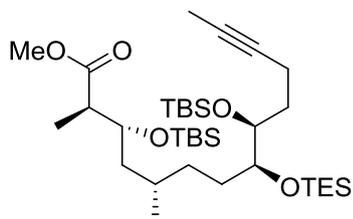


Lösung auf -78 °C abgekühlt. L-Selectrid (1.0 M in Tetrahydrofuran, 100 μL , 100 μmol) wurde vorsichtig, tropfenweise unter starkem Rühren zugegeben. Die Lösung wurde 2 h bei -78 °C gerührt und bei dieser Temperatur mit gesättigter, wässriger NH_4Cl Lösung (3 mL) versetzt. Nach Erwärmen auf

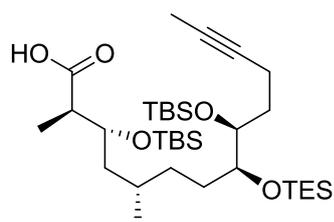
Raumtemperatur wurden die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit Methyl-*tert*-butylether (3×5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde mittels Flash Chromatographie (Pentan/Methyl-*tert*-butylether 8:2) gereinigt und Alkohol **260** (18 mg, 66%) als diasteremerenreines, farbloses Öl erhalten. $[\alpha]_D^{20} = -11$ ($c = 1.0$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.13\text{--}4.05$ (m, 1H), 3.71–3.63 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.43–3.32 (m, 1H), 2.67 (qd, $J = 7.1, 5.2$ Hz, 1H), 2.30–2.08 (m, 2H), 2.01 (br s, 1H), 1.79 (qdd, $J = 7.0, 6.9, 6.9$ Hz, 1H), 1.77 (t, $J = 2.5$ Hz, 3H), 1.70–1.15 (m, 7H), 1.11 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.99 (ddd, $J = 13.6, 10.3, 2.8$ Hz, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.87 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.06 ppm (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 174.72, 78.60, 75.96, 73.89, 73.00, 70.96, 51.42, 46.04, 40.37, 34.33, 32.86, 31.58, 28.93, 25.91$ (3C), 25.82 (3C), 19.29, 18.12, 18.01, 14.73, 10.43, 3.40, -4.20, -4.47, -4.55, -4.58 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2952, 2929,$

2857, 1736, 1472, 1462, 1385, 1361, 1252, 1198, 1055, 1023, 1005, 938, 909, 834, 804, 773, 733, 673, 663 cm^{-1} ; MS (ESIpos) m/z (%): 663 (4), 581 (13), 565 (100); HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{29}\text{H}_{58}\text{O}_5\text{Si}_2+\text{Na}^+$: 565.3715, gefunden 565.3719.

Ester 261. Alkohol **260** (16 mg, 29 μmol) wurde in Dichlormethan (1 mL) gelöst und die Lösung auf 0 °C abgekühlt. 2,6-Lutidin (16 mg, 17 μL , 150 μmol) und Triethylsilyltrifluoromethanesulfonat (19 mg, 17 μL , 74 μmol) wurden sukzessive zugegeben und die Reaktion für 1.5 h bei 0 °C gerührt. Dann wurde mit Wasser (5 mL) versetzt, die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit Dichlormethan (3×5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde mittels Flash Chromatographie (Pentan/Methyl-*tert*-butylether 95:5) gereinigt und Ester **261** (18 mg, 93%) als klares, farbloses Öl erhalten. $[\alpha]_D^{20} = -16$ ($c = 0.2$, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.12\text{-}4.02$ (m, 1H), 3.72 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.53 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 2.66 (ddd, $J = 13.8, 7.0, 6.8$ Hz, 1H), 2.32-2.20 (m, 1H), 2.16-2.04 (m, 1H), 1.93-1.77 (m, 1H), 1.76 (t, $J = 2.6$ Hz, 3H), 1.68-1.15 (m, 6H), 1.14-1.04 (m, 1H), 1.10 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.00-0.95 (m, 1H), 0.97 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.85 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.60 (q, $J = 7.9$ Hz, 6H), 0.09-0.04 ppm (m, 12H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 174.77, 79.19, 75.70, 75.67, 73.69, 71.02, 51.43, 46.03, 40.58, 35.51, 29.17$ (2C), 27.55, 25.82 (3C), 25.81 (3C), 19.33, 18.00 (2C), 15.52, 10.40, 6.92 (3C), 5.12 (3C), 3.38, -4.26, -4.49, -4.57, -4.71 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2953, 2927, 2855, 1743, 1462, 1379, 1255, 1196, 1090, 1053, 1006, 912, 835, 806, 773, 742$ cm^{-1} ; MS (ESIpos) m/z (%): 965 (4), 737 (19), 679 (100), 625 (13); HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{35}\text{H}_{72}\text{O}_5\text{Si}_3+\text{Na}^+$: 679.4580, gefunden 679.4586.



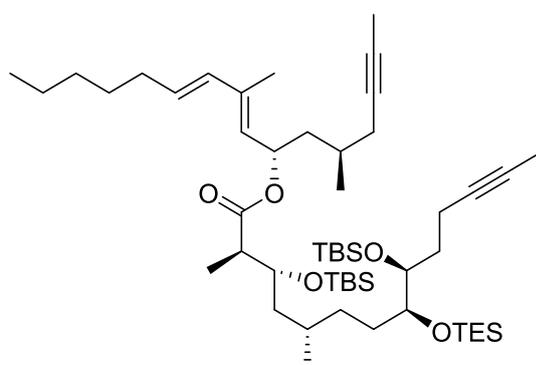
Säure 220. Ester **261** (16 mg, 24 μmol) wurde in Methanol/Tetrahydrofuran/Wasser (4:4:2, insgesamt 1 mL) gelöst und die Lösung auf 0 °C abgekühlt. LiOH (5.8 mg, 0.24 mmol) wurde zugegeben und die Lösung für 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde mit wässriger, gesättigter NH_4Cl Lösung (5 mL) und Methyl-*tert*-butylether (5 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit Methyl-*tert*-butylether (3×5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden



über Na_2SO_4 getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Das Rohprodukt wurde mittels Flash Chromatographie (Gradient Pentan/Methyl-*tert*-butylether 9:1 zu 8:2) gereinigt und Säure **220** (10 mg, 64%) als klares, viskoses Öl erhalten. $[\alpha]_D^{20} = -3$ ($c = 0.2$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.92$ (td, $J = 6.3, 3.0$ Hz, 1H), 3.74 (ddd, $J = 10.2, 4.4, 2.0$ Hz, 1H), 3.52 (ddd, $J = 9.3, 4.4, 1.8$ Hz, 1H), 2.68 (qd, $J = 7.2, 3.0$ Hz, 1H), 2.30-2.14 (m, 2H), 1.85-1.70 (m, 1H), 1.76 (t, $J = 2.5$ Hz, 3H), 1.70-1.05 (m, 8H), 1.25 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.00-0.85 (m, 3H), 0.97 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H), 0.92 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.60 (q, $J = 7.7$ Hz, 6H), 0.13 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.05 ppm (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 176.00, 79.08, 75.78, 75.65, 73.59, 72.56, 44.74, 42.13, 33.82, 29.37, 29.16, 26.71, 25.81$ (3C), 25.75 (3C), 19.92, 17.99, 17.95, 15.49, 14.09, 6.94 (3C), 5.14 (3C), 3.38, -4.31 (2C), -4.69, -4.72 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3727, 3629, 2951, 1711, 1541, 1472, 1257, 1090, 835, 773, 720, 698$ cm^{-1} ; MS (ESIpos) m/z (%): 681 (11), 665 (100), 565 (12); HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{34}\text{H}_{70}\text{O}_5\text{Si}_3 + \text{Na}^+$: 665.4423, gefunden 665.4429.

8.6.2 Studien zum Abschluss der Totalsynthese von Tulaerin A

Ester 262. Säure **220** (6.5 mg, 10 μmol) und Alkohol **170** (2.9 mg, 11 μmol) wurden in

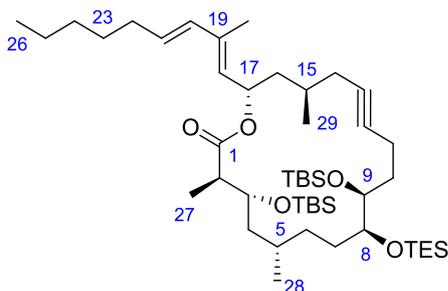


Dichlormethan (0.5 mL) gelöst und die Lösung auf 0 °C abgekühlt. Dimethylaminopyridin (1.4 mg, 11 μmol) und *N*-(3-dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimidhydrochlorid (5.8 mg, 30 μmol) wurden zugegeben und die Lösung für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde mit wässriger, gesättigter NH_4Cl Lösung (5 mL)

versetzt, die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit Methyl-*tert*-butylether (3×5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Das Rohprodukt wurde mittels Flash Chromatographie (Pentan/Methyl-*tert*-butylether 95:5) gereinigt und Ester **262** (7.8 mg, 86%) als klares, farbloses Öl erhalten. $[\alpha]_D^{20} = +4$ ($c = 0.5$, C_6H_6); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): $\delta = 6.10$ (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 6.05 (td, $J = 8.7, 5.5$ Hz, 1H), 5.64 (dt, $J = 15.4, 7.0$ Hz, 1H), 5.42 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.40 (ddd, $J = 9.4, 4.0, 2.4$ Hz, 1H), 4.02 (ddd, $J = 10.0, 4.3, 2.0$ Hz, 1H), 3.78 (ddd, $J = 9.4, 4.3, 2.0$ Hz, 1H), 2.83 (qd, $J = 7.0, 4.3$ Hz, 1H), 2.40-2.22 (m, 2H), 2.17-1.74 (m, 10H), 1.93 (d,

$J = 1.0$ Hz, 3H), 1.73-1.17 (m, 11H), 1.60 (t, $J = 2.5$ Hz, 3H), 1.59 (t, $J = 2.5$ Hz, 3H), 1.27 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.16-0.95 (m, 7H), 1.08 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H), 1.00 (s, 9H), 0.99 (s, 9H), 0.87 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.71 (q, $J = 7.8$ Hz, 6H), 0.19 (s, 3H), 0.18 (s, 3H), 0.16 (s, 3H), 0.13 ppm (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6): $\delta = 172.84, 137.36, 134.48, 131.14, 79.40, 77.49, 77.08, 76.15, 76.11, 74.12, 71.48, 69.45, 46.79, 41.69, 40.59, 36.12, 33.25, 31.78, 29.70, 29.67, 29.57, 29.52, 28.17, 26.86, 26.14$ (3C), 26.11 (3C), 22.93, 19.67, 19.64, 18.33, 18.28, 15.99, 14.24, 13.36, 10.26, 7.28 (3C), 5.63 (3C), 3.46, 3.37, 1.39, -3.96, -4.28, -4.41, -4.43 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2955, 2928, 2857, 1733, 1462, 1411, 1379, 1361, 1257, 1183, 1089, 1043, 1006, 963, 938, 909, 858, 835, 804, 773, 757, 725, 672, 664$ cm^{-1} ; MS (70 eV) m/z (%): 493 (1), 453 (3), 431 (3), 387 (2), 299 (2), 275 (3), 245 (100), 244 (44), 161 (36), 119 (41), 73 (21); HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{52}\text{H}_{98}\text{O}_5\text{Si}_3+\text{Na}^+$: 909.6614, gefunden 909.6608.

Makrocyclus 263. Ester **262** (10.6 mg, 11.9 μmol), Toluol (6 mL) und Molsieb (gepulvert,



getrocknet, 5 Å, circa 100 mg) wurden in einen Kolben gegeben und die Suspension für 15 min auf 50 °C erwärmt. Ein Lösung des Katalysators **264** (0.6 mg, 0.6 μmol) in Toluol (1 mL) wurde zugegeben und das Gemisch für 15 min bei 50 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Suspension durch

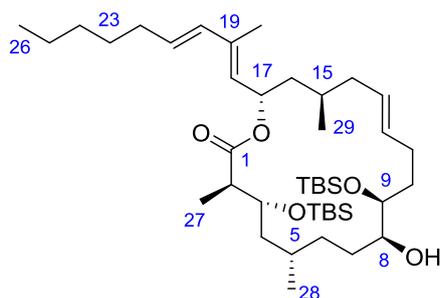
Kieselgur filtriert ($\varnothing = 1$ cm, Höhe 2 cm), dieses mit Methyl-*tert*-butylether gewaschen (10 mL) und das Filtrat unter vermindertem Druck eingengt. Das Rohprodukt wurde mittels Flash Chromatographie (Hexan/Methyl-*tert*-butylether 95:5) gereinigt und der Makrocyclus **263** (8.7 mg, 87%) als farbloses Öl erhalten. $[\alpha]_D^{20} = +5$ ($c = 0.3$, CH_2Cl_2); ^1H NMR (600 MHz, C_6D_6): $\delta = 6.10$ (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 5.97 (td, $J = 9.2, 5.2$ Hz, 1H), 5.64 (dt, $J = 15.5, 6.9$ Hz, 1H), 5.38 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.24 (dt, $J = 9.7, 3.2$ Hz, 1H), 4.07 (td, $J = 6.4, 3.5$ Hz, 1H), 3.81 (dt, $J = 7.4, 3.7$ Hz, 1H), 2.66 (qd, $J = 7.1, 3.5$ Hz, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 2.01 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.98 (m, 1H), 1.93 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.92 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.42 (m, 1H), 1.40 (m, 1H), 1.30 (quin, $J = 1.3$ Hz, 2H), 1.25 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.23 (m, 2H), 1.20 (m, 2H), 1.17 (m, 1H), 1.08 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.08 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.04 (t, $J = 8.0$ Hz, 9H), 1.03 (s, 9H), 1.00 (s, 9H), 0.85 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.67 (m, 6H), 0.21 (s, 3H), 0.18 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.10 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, C_6D_6): $\delta = 172.49, 137.09, 134.47, 131.08, 128.94, 81.52, 79.31,$

74.80, 73.34, 71.05, 69.42, 47.07, 41.75, 41.55, 33.47, 33.21, 33.00, 31.74, 31.14, 29.80, 29.47, 29.41, 27.00, 26.25 (3C), 26.16 (3C), 22.88, 19.22, 18.71, 18.46, 18.44, 15.46, 14.19, 13.32, 11.73, 7.29 (3C), 5.76 (3C), -3.66, -3.97, -4.01, -4.15 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2956, 2928, 2856, 1732, 1462, 1379, 1257, 1186, 1089, 1050, 1017, 963, 938, 908, 834, 802, 773, 756 cm^{-1} ; MS (ESIpos) m/z (%): 971.5 (3), 855.8 (100), 471.7 (3); HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{48}\text{H}_{92}\text{O}_5\text{Si}_3+\text{Na}^+$: 855.6145, gefunden 855.6143.

Tabelle 29 ^1H und ^{13}C NMR Spektren von Makrocyclus **263** in C_6D_6 , aufgenommen mit einem Bruker AV 600 Spektrometer. Die Zuordnung der Signale wurde zweifelsfrei bestimmt.

Nummer	δ_{C} [ppm]	Mult.	δ_{H} [ppm]	Mult.	Kuppl. [Hz]	Integ.
1	172.49	s				
2	47.07	d	2.66	qd	7.1, 3.5	1H
3	71.05	d	4.24	dt	9.7, 3.2	1H
3-OTBS	26.16	q	1.00	s		9H
3-OTBS	18.44	s				
3-OTBS	-4.01	q	0.13	s		3H
3-OTBS	-4.15	q	0.10	s		3H
4	41.75	t	1.91	m		1H
4			1.42	m		1H
5	29.41	d	1.88	m		1H
6	33.47	t	1.71	m		1H
6			1.40	m		1H
7	31.14	t	1.92	m		1H
7			1.74	m		1H
8	74.80	d	3.81	dt	7.4, 3.7	1H
8-OTES	7.29	q	1.04	t	8.0	9H
8-OTES	5.76	t	0.67	m		6H
9	73.34	d	4.07	td	6.4, 3.5	1H
9-OTBS	26.25	q	1.03	s		9H
9-OTBS	18.46	s				
9-OTBS	-3.66	q	0.21	s		3H
9-OTBS	-3.97	q	0.18	s		3H
10	33.00	t	1.98	m		1H
10			1.84	m		1H
11	15.46	t	2.43	m		1H
11			2.35	m		1H
12	81.52	s				
13	79.31	s				
14	27.00	t	2.01	m		2H
15	29.80	d	1.86	m		1H
16	41.55	t	2.02	m		1H
16			1.17	m		1H
17	69.42	d	5.97	td	9.2, 5.2	1H
18	128.94	d	5.38	d	9.2	1H
19	137.09	s				
20	134.47	d	6.10	d	15.6	1H
21	131.08	d	5.64	dt	15.5, 6.9	1H
22	33.21	t	2.00	m		2H
23	29.47	t	1.30	quin	1.3	2H
24	31.74	t	1.20	m		2H
25	22.88	t	1.23	m		2H
26	14.19	q	0.85	t	7.1	3H
27	11.73	q	1.25	d	7.1	3H
28	18.71	q	1.08	d	6.7	3H
29	19.22	q	1.08	d	6.5	3H
30	13.32	q	1.93	d	1.2	3H

Alkohol 265. Macrolacton **263** (4.3 mg, 5 μmol) wurde in Dichlormethan (1 mL) gelöst und



die Lösung auf 0 °C abgekühlt. Triethoxysilan (8 μL , 7 mg, 41 μmol) und $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{CH}_3\text{CN})_3]\text{PF}_6$ (0.3 mg, 1 μmol) wurden sukzessive zugegeben und das Gemisch bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde mittels eines vorsichtigen Argonstroms entfernt, bis ein zähes, dunkles Öl als Rückstand erhalten wurde. Dieser

wurde für 30 min gerührt (DC Kontrolle). Nach vollständigem Umsatz wurde mit Dichlormethan (1 mL) verdünnt, durch ein Kieselgelpad ($\varnothing = 1$ cm, Höhe = 1 cm) filtriert und mit Methyl-*tert*-butylether (5 mL) gewaschen. Das Rohprodukt wurde unter vermindertem Druck eingengt und am Hochvakuum getrocknet (1×10^{-3} mbar). Das so erhaltene Vinylsilan wurde in Methanol (0.4 mL), Wasser (0.1 mL) und Tetrahydrofuran (0.4 mL) gelöst. AgF (2.7 mg, 22 μmol) wurde bei Raumtemperatur zugegeben, die Suspension im Dunkeln für 4 h gerührt und im Anschluss durch ein Kieselgelpad ($\varnothing = 1$ cm, Höhe = 1 cm) filtriert. Dieses wurde vorsichtig mit Methyl-*tert*-butylether (5 mL) gewaschen und unter vermindertem Druck eingengt. Reinigung des Rohprodukts mittels Flash Chromatographie (Gradient Pentan/Methyl-*tert*-butylether 95:5 zu 8:2) gab den Alkohol **265** (1.1 mg, 30%) als farbloses Öl. $[\alpha]_D^{20} = -22$ ($c = 0.1$, CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, C_6D_6): $\delta = 6.27$ (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 5.95 (ddd, $J = 10.9, 8.9, 3.6$ Hz, 1H), 5.66 (dt, $J = 15.5, 6.9$ Hz, 1H), 5.43 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.35 (ddd, $J = 15.6, 9.1, 5.5$ Hz, 1H), 5.27 (ddd, $J = 15.6, 7.8, 5.5$ Hz, 1H), 3.98 (dt, $J = 10.1, 2.4$ Hz, 1H), 3.81 (ddd, $J = 9.2, 3.8, 2.5$ Hz, 1H), 3.63 (dddd, $J = 8.8, 7.1, 5.8, 2.4$ Hz, 1H), 2.50 (qd, $J = 7.1, 3.5$ Hz, 1H), 2.36 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 2.11 (m, 2H), 2.02 (qd, $J = 7.3, 1.2$ Hz, 2H), 1.96 (m, 1H), 1.95 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.92 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.65 (dt, $J = 13.3, 9.1$ Hz, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.44 (m, 1H), 1.32 (m, 2H), 1.31 (m, 1H), 1.23 (m, 2H), 1.21 (m, 2H), 1.18 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.14 (ddd, $J = 14.0, 11.0, 3.7$ Hz, 1H), 1.04 (s, 9H), 0.99 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.93 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.86 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.11 ppm (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, C_6D_6): $\delta = 172.36, 136.38, 134.55, 131.20, 130.84, 130.55, 129.45, 72.89, 72.01, 71.38, 69.34, 46.98, 44.06, 42.64, 41.37, 34.55, 33.22, 32.66, 32.43, 31.75, 29.62, 29.56, 29.51, 29.02, 26.28$ (3C), 26.04 (3C), 22.90, 18.70, 18.58, 18.23, 18.11, 14.20, 13.74, 13.26, -3.81, -3.84, -3.97, -4.32 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2956, 2929, 2857, 1733, 1463, 1379,$

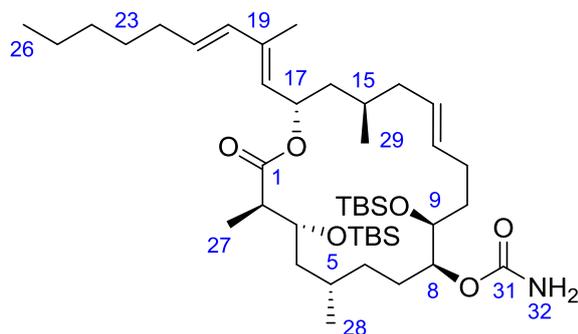
1253, 1060, 963, 836, 774, 719 cm^{-1} ; MS (ESIpos) m/z (%): 743 (100), 441 (8); HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{42}\text{H}_{80}\text{O}_5\text{Si}_2+\text{Na}^+$: 743.5437, gefunden 743.5447.

Tabelle 30 ^1H und ^{13}C NMR Spektren des Alkohols **265** in C_6D_6 , aufgenommen mit einem Bruker AV 600 Spektrometer.

Nummer	δ_{C} [ppm]	Mult.	δ_{H} [ppm]	Mult.	Kuppl. [Hz]	Integ.	
1	172.36	s					
2	46.98	d	2.50	qd	7.1, 3.5	1H	
3	72.01	d	3.98	dt	10.1, 2.4	1H	
3-OTBS	26.28	q	1.04	s		9H	
3-OTBS	18.58	s					
3-OTBS	-3.81	q	0.12	s		3H	1
3-OTBS	-3.84	q	0.12	s		3H	1
4	44.06	t	1.82	m		1H	
4			1.26	m		1H	
5	29.56	d	1.73	m		1H	
6	34.55	t	1.44	m		1H	
6			1.31	m		1H	
7	32.66	t	1.77	m		1H	
7			1.56	m		1H	
8	71.38	d	3.63	dddd	8.8, 7.1, 5.8, 2.4	1H	
8-OH			2.36	d	8.7	1H	
9	72.89	d	3.81	ddd	9.2, 3.8, 2.5	1H	
9-OTBS	26.04	q	0.94	s		9H	
9-OTBS	18.23	s					
9-OTBS	-3.97	q	0.11	s		3H	1
9-OTBS	-4.32	q	0.12	s		3H	1
10	32.43	t	1.96	m		1H	
10			1.50	m		1H	
11	29.02	t	2.11	m		2H	
12	131.20	d	5.27	ddd	15.6, 7.8, 5.5	1H	
13	130.55	d	5.35	ddd	15.6, 9.1, 5.5	1H	
14	41.37	t	1.92	m		1H	
			1.65	dt	13.3, 9.1	1H	
15	29.62	d	1.74	m		1H	
16	42.64	t	1.84	m		1H	
16			1.14	ddd	14.0, 11.0, 3.7	1H	
17	69.34	d	5.95	ddd	10.9, 8.9, 3.6	1H	
18	129.45	d	5.43	d	8.9	1H	
19	136.38	s					
20	134.55	d	6.27	d	15.6	1H	
21	130.84	d	5.66	dt	15.5, 6.9	1H	
22	33.22	t	2.02	qd	7.3, 1.2	2H	
23	29.51	t	1.32	m		2H	
24	31.75	t	1.21	m		2H	
25	22.90	t	1.23	m		2H	
26	14.20	q	0.86	t	7.1	3H	
27	13.74	q	1.18	d	7.1	3H	
28	18.70	q	0.93	d	6.3	3H	
29	18.11	q	0.99	d	6.5	3H	
30	13.26	q	1.95	d	1.2	3H	

¹Zuordnung der Signale vertauschbar.

Carbamat 266. Alkohol **265** (1.7 mg, 2.4 μmol) wurde in Dichlormethan (0.4 mL) gelöst, die



Lösung auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt, Trichloroacetylisocyanat (0.6 mg, 0.4 μL , 3.3 μmol) zugegeben und das Gemisch für 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wurde mit Methanol (0.2 mL) und festem NaHCO_3 (2.0 mg, 24 μmol) versetzt und für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die

Suspension wurde mit Dichlormethan (2 mL) und Wasser (2 mL) versetzt, die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit Dichlormethan ($3 \times 1\text{ mL}$) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingengt. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (Florisil, Hexan/Essigester 9:1) gereinigt und das Carbamat **266** (0.8 mg, 45%) als farbloses, klares Öl erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = -16$ ($c = 0.05$, CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, C_6D_6): $\delta = 6.12$ (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 6.01 (td, $J = 9.4$, 4.4 Hz, 1H), 5.65 (dt, $J = 15.5$, 6.9 Hz, 1H), 5.56 (dt, $J = 15.3$, 7.0 Hz, 1H), 5.44 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 5.37 (ddd, $J = 15.3$, 8.1, 5.3 Hz, 1H), 5.09 (td, $J = 6.2$, 3.8 Hz, 1H), 4.13 (dt, $J = 9.7$, 3.1 Hz, 1H), 3.96 (ddd, $J = 8.1$, 4.9, 3.8 Hz, 1H), 3.67 (br s, 2H), 2.61 (dq, $J = 3.2$, 7.1 Hz, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.01 (qd, $J = 7.3$, 1.0 Hz, 2H), 1.95 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 1.89 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.52 (m, 1H), 1.34 (m, 1H), 1.31 (m, 2H), 1.30 (m, 1H), 1.23 (m, 2H), 1.22 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.20 (m, 2H), 1.17 (m, 1H), 1.04 (s, 9H), 1.00 (s, 9H), 0.99 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.86 (td, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.19 (s, 3H), 0.16 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.09 ppm (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, C_6D_6): $\delta = 172.63$, 156.44, 136.70, 134.52, 131.66, 130.98, 129.84, 129.23, 75.43, 71.94, 71.24, 69.43, 46.94, 42.16, 41.98, 40.84, 33.53, 33.21, 32.67, 31.74, 29.69, 29.49, 29.35, 28.61, 28.45, 26.19 (3C), 26.17 (3C), 22.89, 18.80, 18.57, 18.46, 18.39, 14.19, 13.29, 12.25, -4.00, -4.04, -4.09, -4.18 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2956$, 2924, 2853, 1728, 1633, 1468, 1379, 1258, 1087, 1021, 835, 799, 774 cm^{-1} ; MS (ESIpos) m/z (%): 787 (100); 701 (6); 538 (4); HRMS (ESI): m/z berechnet für $\text{C}_{43}\text{H}_{81}\text{NO}_6\text{Si}_2 + \text{Na}^+$: 786.5495, gefunden 786.5502.

Tabelle 31 ^1H und ^{13}C NMR Spektren des Carbamats **266** in C_6D_6 , aufgenommen mit einem Bruker AV 600 Spektrometer. Die Zuordnung der Signale wurde zweifelsfrei bestimmt.

Nummer	δ_{C} [ppm]	Mult.	δ_{H} [ppm]	Mult.	Kuppl. [Hz]	Integ.
1	172.63	s				
2	46.94	d	2.61	dq	3.2, 7.1	1H
3	71.24	d	4.13	dt	9.7, 3.1	1H
3-OTBS	26.19	q	1.00	s		9H
3-OTBS	18.46	s				
3-OTBS	-4.04	q	0.09	s		3H
3-OTBS	-4.09	q	0.11	s		3H
4	41.98	t	1.80	m		1H
4			1.30	m		1H
5	29.35	d	1.77	m		1H
6	33.53	t	1.52	m		1H
6			1.34	m		1H
7	28.61	t	1.81	m		1H
7			1.77	m		1H
8	75.43	d	5.09	td	6.2, 3.8	1H
9	71.94	d	3.96	ddd	8.1, 4.9, 3.8	1H
9-OTBS	26.17	q	1.04	s		9H
9-OTBS	18.39	s				
9-OTBS	-4.00	q	0.16	s		3H
9-OTBS	-4.18	q	0.19	s		3H
10	32.67	t	1.84	m		1H
10			1.62	m		1H
11	28.45	t	2.34	m		1H
11			2.19	m		1H
12	131.66	d	5.37	ddd	15.3, 8.1, 5.3	1H
13	129.84	d	5.56	dt	15.3, 7.0	1H
14	40.84	t	1.89	m		1H
14			1.77	m		1H
15	29.69	d	1.72	m		1H
16	42.16	t	1.88	m		1H
16			1.17	m		1H
17	69.43	d	6.01	td	9.4, 4.4	1H
18	129.23	d	5.44	d	9.1	1H
19	136.70	s				
20	134.52	d	6.12	d	15.6	1H
21	130.98	d	5.65	dt	15.5, 6.9	1H
22	33.21	t	2.01	qd	7.3, 1.0	2H
23	29.49	t	1.31	m		2H
24	31.74	t	1.20	m		2H
25	22.89	t	1.23	m		2H
26	14.19	q	0.86	td	7.1	3H
27	12.25	q	1.22	d	7.1	3H
28	18.57	q	0.96	d	6.7	3H
29	18.80	q	0.99	d	6.4	3H
30	13.29	q	1.95	d	1.1	3H
31	156.44	s				
32			3.67	br s		2H

9. Anhang

Tabelle 32 Vollständige Auflistung der getesteten Metallsalze in der alkylierenden Eliminierung des Dichloralens **49** zum Alkin **51**.

Eintrag	Katalysator	Katalysator-beladung	Additiv	Additiv-beladung	Ausbeute ¹	Reaktions-dauer (h)
1	-	-			93% ²	48
2	-	-	1,2-Diaminobenzol	50%	21%	18
3	(unter Rückfluss)	-			n.b.	8
4	CeCl ₃ ·THF	10%			88%	20
5	Co(acac) ₂	10%			30%	4
6	Cp ₂ ZrCl ₂	10%			64%	30
7	Cr(acac) ₃	10%			83%	18
8	Cu(acac) ₂	10%			89% ²	4
9	Fe(acac) ₃	10%			25% ²	1
10	Fe(OMes) ₂ Phen	10%			25%	3
11	FeCl ₂ (dppp)tBu ₄	10%			24%	1
12	FeCl ₂	2%			24% ²	3
13	FeCl ₂	5%			26%	2
14	FeCl ₂	10%			22%	1
15	FeCl ₂	30%			22%	1
16	Fe(acac) ₃	1%	1,2-Diaminobenzol	20%	48%	24
17	Fe(acac) ₃	5%	1,2-Diaminobenzol	25%	65% ²	2
18	Fe(acac) ₃	10%	1,2-Diaminobenzol	12%	51%	1
19	Fe(acac) ₃	10%	1,2-Diaminobenzol	20%	47%	1
20	Fe(acac) ₃	10%	1,2-Diaminobenzol	50%	70%	3
21	Fe(acac) ₃	10%	1,2-Diaminocyclohexan	20%	30%	1
22	Fe(acac) ₃	10%	1,3-Propandiamin	20%	50%	1
23	Fe(acac) ₃	10%	1,8-Diaminonaphthalin	20%	31%	1
24	Fe(acac) ₃	10%	2,2'-Bipyridin	12%	35%	1
25	Fe(acac) ₃	10%	2-Aminoethanol	22%	24%	1
26	Fe(acac) ₃	10%	Anilin	20%	33%	10
27	Fe(acac) ₃	10%	Ethylenediamin	12%	24%	8
28	Fe(acac) ₃	10%	Ethylenediamin	36%	38%	8
29	Fe(acac) ₃	10%	Ethylenediamin	50%	38%	8
30	Fe(acac) ₃	10%	Piperidin	12%	37%	1
31	Fe(acac) ₃	10%	TMEDA	12%	31%	1
32	LiCl	10%			n.b.	40
33	Mn(acac) ₂	10%			73%	48
34	MnCl ₂	10%			70%	48
35	MoCl ₃	10%			38%	36
36	Ni(acac) ₂	10%			n.b.	2
37	Ni(PPh ₃) ₄	3%			n.b.	8
38	NiCl ₂ (dppp)	10%			n.b.	2
39	Pb(acac) ₂	10%			64%	24
40	Pt(acac) ₂	10%			80%	24
41	V(acac) ₃	10%			70%	24
42	Zr(acac) ₄	10%			71%	24

¹ Ausbeute mit GC/MS und Biphenyl als internem Standard bestimmt; ² isolierte Ausbeute.

9.1 Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celsius	<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss
[α]	spezifischer Drehwert	EI	Elektronenstoß-Ionisation
2D	zweidimensional	<i>ent</i>	Enantiomer
Å	Angström	ESI	Elektronenspray-Ionisation
Ac	Acetyl	<i>et al.</i>	und andere
acac	Acetylaceton	eV	Elektronenvolt
Äquiv.	Äquivalente	Et	Ethyl
aq.	wässrig	g	Gramm
Bn	Benzyl	GC	Gaschromatographie
br	breit	gef.	gefunden
<i>c</i>	Konzentration	Gew.-%	Gewichtsprozent
CI	chemische Ionisation	h	Stunde
COD	Cyclooctadien	HMDS	1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazan
CSA	Camphersulfonsäure	HMPA	Hexamethyl- phosphorsäuretriamid
Cy	Cyclohexyl	HPLC	Hochdruck- flüssigkeitschromatographie
d	duplet/Tag(e)	HRMS	Hochauflösende Massenspektrometrie
dr	Diastereomerenverhältnis	IC ₅₀	mittlere inhibitorische Konzentration
dba	Dibenzylidenaceton	IR	Infrarotspektroskopie
DHQ ₂	2,5-Diphenyl-4,6-bis(9- <i>O</i> - dihydrochinyll)	<i>J</i>	skalare Kopplungskonstante
Dibal-H	Di- <i>iso</i> -butylaluminiumhydrid	K	Kelvin
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin	kat.	katalytisch
DMA	<i>N,N</i> -Dimethylacetamid	kJ	Kilojoule
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid	k.R.	keine Reaktion
DMP	Dess-Martin Periodan	LDA	Lithiumdiisopropylamid
DMPU	Dimethylpropylenharnstoff	<i>m</i>	meta
DMSO	Dimethylsulfoxid	M	molar
Dppf	1,1'-Bis(diphenyl- phosphino)ferrocen	m	Multipllett
EDC	<i>N</i> -(3-Dimethylaminopropyl)- <i>N'</i> - ethylcarbodiimid		

<i>m/z</i>	Verhältnis von Masse zu Ladung	q	Quartett
Me	Methyl	qi	Quintett
mg	Milligramm	quant.	quantitativ
MHz	Megahertz	R	organischer Rest
min	Minute	Ref.	Referenz
mL	Milliliter	RT	Raumtemperatur
mmol	Millimol	s	Singulett
MPa	Megapascal	SAR	Struktur-Aktivitäts-Beziehung
MS	Massenspektrometrie/ Molekularsieb	t	Triplet
MTBE	Methyl- <i>tert</i> -butylether	TASF	Tri(dimethylamino)- sulfoniumdifluortrimethylsilicat
n.b.	nicht bestimmt	TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid	TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
<i>n</i> Bu	<i>n</i> -Butyl	TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
NIS	<i>N</i> -Chlorsuccinimid	<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -Butyl
ng	Nanogramm	TEMPO	2,2,6,6- Tetramethylpiperidinyloxy
nm	Nanometer	<i>tert, t</i>	tertiär
NMO	4-Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid	TES	Triethylsilyl
NMP	<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidon	Tf	Trifluormethansulfonyl
NMR	Kernresonanzspektroskopie	THF	Tetrahydrofuran
∅	Durchmesser	TIPS	Triisopropylsilyl
<i>o</i>	<i>ortho</i>	TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethylethylen- 1,2-diamin
<i>p</i>	<i>para</i>	TMS	Trimethylsilyl
Ph	Phenyl	<i>t_R</i>	Retentionszeit
PMB	<i>p</i> -Methoxybenzyl	v/v	bezogen auf Volumenanteile
PMP	<i>p</i> -Methoxyphenyl	vgl.	vergleiche
ppm	<i>parts per million</i>		
PPTS	Pyridinium- <i>p</i> -toluolsulfonat		
PTSA	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure		
PyBOP	Benzotriazol-1-yl-oxy- tripyrrolidinophosphoniumhexa- fluorophosphat		

9.2 Literaturverzeichnis

- [1] F. Wöhler, *Annalen der Physik* **1828**, *88*, 253-256.
- [2] R. B. Woodward, *Pure Appl. Chem.* **1973**, *33*, 145-178.
- [3] a) R. W. Armstrong, J. M. Beau, S. H. Cheon, W. J. Christ, H. Fujioka, W. H. Ham, L. D. Hawkins, H. Jin, S. H. Kang, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7530-7533; b) E. M. Suh, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11205-11206.
- [4] R. B. Woodward, R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 395-397.
- [5] R. W. Hoffmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 123-130.
- [6] T. D. Aicher, K. R. Buszek, F. G. Fang, C. J. Forsyth, S. H. Jung, Y. Kishi, M. C. Matelich, P. M. Scola, D. M. Spero, S. K. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3162-3164.
- [7] Y. Okude, S. Hirano, T. Hiyama, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3179-3181.
- [8] H. Ledford, *Nature* **2010**, *468*, 608-609.
- [9] T. F. Molinski, D. S. Dalisay, S. L. Lievens, J. P. Saludes, *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2009**, *8*, 69-85.
- [10] a) A. Bishara, A. Rudi, M. Akinin, D. Neumann, N. Ben-Califa, Y. Kashman, *Org. Lett.* **2007**, *10*, 153-156; b) A. Bishara, A. Rudi, I. Goldberg, M. Akinin, Y. Kashman, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3820-3822.
- [11] C. Fehr, J. Galindo, O. Etter, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *2004*, 1953-1957.
- [12] F. Pennella, R. L. Banks, G. C. Bailey, *Chem. Commun.* **1968**, 1548-1549.
- [13] A. Mortreux, M. Blanchard, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1974**, 786-787.
- [14] a) S. F. Pedersen, R. R. Schrock, M. R. Churchill, H. J. Wasserman, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6808-6809; b) R. R. Schrock, *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 342-348; c) J. H. Wengrovius, J. Sancho, R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3932-3934; d) M. L. Listemann, R. R. Schrock, *Organometallics* **1985**, *4*, 74-83; e) L. G. McCullough, R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4067-4068; f) L. G. McCullough, R. R. Schrock, J. C. Dewan, J. C. Murdzek, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5987-5998; g) R. R. Schrock, D. N. Clark, J. Sancho, J. H. Wengrovius, S. M. Rocklage, S. F. Pedersen, *Organometallics* **1982**, *1*, 1645-1651; h) Z. J. Tonzetich, Y. C. Lam, P. Müller, R. R. Schrock, *Organometallics* **2007**, *26*, 475-477.

- [15] J. Heppekausen, R. Stade, R. Goddard, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11045-11057.
- [16] a) A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2794-2819; b) J. Heppekausen, R. Stade, A. Kondoh, G. Seidel, R. Goddard, A. Fürstner, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 10281-10299.
- [17] M. Bindl, R. Stade, E. K. Heilmann, A. Picot, R. Goddard, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9468-9470.
- [18] A. Fürstner, P. W. Davies, *Chem. Commun.* **2005**, 2307-2320.
- [19] a) R. Lhermet, *Progress Report* **2013**, Max-Planck-Institut für Kohlenforschung, Mülheim an der Ruhr; b) P. Persich, J. Llaveria, R. Lhermet, T. de Haro, R. Stade, A. Kondoh, A. Fürstner, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 13047-13058.
- [20] B. Haberlag, M. Freytag, C. G. Daniliuc, P. G. Jones, M. Tamm, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 13019-13022.
- [21] P. Persich, *Doktorarbeit* **2013**, TU Dortmund, Deutschland.
- [22] C. A. Brown, A. Yamashita, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 891-892.
- [23] A. Fürstner, M. Bonnekessel, J. T. Blank, K. Radkowski, G. Seidel, F. Lacombe, B. Gabor, R. Mynott, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8762-8783.
- [24] M. Lakhrissi, Y. Chapleur, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5752-5757.
- [25] M. Lakhrissi, Y. Chapleur, *Synlett* **1991**, *1991*, 583-585.
- [26] J. S. Yadav, V. Prahlad, M. C. Chander, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 137-138.
- [27] A. Bandzouzi, Y. Chapleur, *Carbohydr. Res.* **1987**, *171*, 13-24.
- [28] R. M. Black, G. B. Gill, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, 410-418.
- [29] R. Mariz, *Final Report* **2010**, Max-Planck-Institut für Kohlenforschung, Mülheim an der Ruhr.
- [30] a) T. L. Brown, M. T. Rogers, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1859-1861; b) R. K. Haynes, S. C. Vonwiller, M. R. Luderer in *N,N,N',N'-Tetramethylethylenediamine*, John Wiley & Sons, Ltd, Hoboken, **2001**; c) H. J. Reich, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 7130-7178.
- [31] D. Seyferth, R. S. Marmor, *J. Organomet. Chem.* **1973**, *59*, 237-245.
- [32] Y. Lakhrissi, C. Taillefumier, F. Chrétien, Y. Chapleur, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7265-7268.
- [33] M. Fuchs, *Progress Report* **2013**, Max-Planck-Institut für Kohlenforschung, Mülheim an der Ruhr.

- [34] Y. Chapleur, F. Chretien in *Sugars as chiral starting materials in enantiospecific synthesis*, CRC Press LLC, Boca Raton, **2006**, pp. 489-573.
- [35] a) M. Duraisamy, H. M. Walborsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5035-5037; b) G. Köbrich, F. Ansari, *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 2011-2020; c) M. Topolski, M. Duraisamy, J. Rachon, J. Gawronski, K. Gawronska, V. Goedken, H. M. Walborsky, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 546-555.
- [36] A. Abou, F. Foubelo, M. Yus, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6625-6634.
- [37] a) I. Fleming, R. S. Roberts, S. C. Smith, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 1209-1214; b) E. Negishi, D. R. Swanson, C. J. Rousset, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5406-5409.
- [38] X. Hongfa, TRAFFIC East Asia, <http://www.geo.de/GEO/natur/oekologie/artenschutz-artensterben-fuer-die-medizin-69941.html?t=img&p=69912>, abgerufen am 69923.69907.62013.
- [39] International Union for Conservation of Nature 2013; IUCN Red List of Threatened Species. Version 2013.2011. www.iucnredlist.org abgerufen am 2018.2007.2013.
- [40] Moschus moschiferus, Abbildung von Frank Spangenberg, November 2005, Berlin.
- [41] Toashish Agarwal, Sankalp Labs, <http://sankalplabs.wordpress.com/about/>, abgerufen am 23.07.2013.
- [42] H. Walbaum, *J. Prak. Chem.* **1906**, *73*, 488-493.
- [43] a) L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta* **1926**, *9*, 715-729; b) G. Ohloff, *Riechstoffe und Geruchsinn: die molekulare Welt der Düfte*, Springer, Berlin, **1990**.
- [44] Geschäftsbericht 2008, Firmenich SA, Genf, Schweiz.
- [45] G. Ohloff, J. Becker, K. H. Schulte-Elte, *Helv. Chim. Acta* **1967**, *50*, 705-708.
- [46] O. Knopff, J. Kuhne, C. Fehr, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1307-1310.
- [47] C. Fehr, A. K. Buzas, O. Knopff, J.-Y. de Saint Laumer, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2487-2495.
- [48] S. Fujimoto, K. Yoshikawa, M. Itoh, T. Kitahara, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2002**, *66*, 1389-1392.
- [49] In der Originalpublikation wurde ein *E/Z* Verhältnis von 2:7 veröffentlicht, nach Referenz muss die Zuordnung aber in 7:2 korrigiert werden.
- [50] J. S. Yadav, C. Venugopal, *Synlett* **2007**, *2007*, 2262-2266.
- [51] L. K. P. Lam, R. A. H. F. Hui, J. B. Jones, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2047-2050.
- [52] L. Poppe, L. Novák, P. Kolonits, Á. Bata, C. Szántay, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 1477-1487.

- [53] E. Banaszak, L.-W. Xu, J.-F. Bardeau, A.-S. Castanet, J. Mortier, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3961-3966.
- [54] a) B. Scheiper, M. Bonnekessel, H. Krause, A. Fürstner, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3943-3949; b) A. Fürstner, D. De Souza, L. Turet, M. D. B. Fenster, L. Parra-Rapado, C. Wirtz, R. Mynott, C. W. Lehmann, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 115-134; c) B. D. Sherry, A. Fürstner, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1500-1511; d) A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1364-1367.
- [55] S. Fujimoto, K. Yoshikawa, M. Itoh, T. Kitahara, *Biosci., Biotechnol., Biochem.* **2002**, *66*, 1389-1392.
- [56] C. A. Brown, V. K. Ahuja, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2226-2230.
- [57] V. Hickmann, A. Kondoh, B. Gabor, M. Alcarazo, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13471-13480.
- [58] <http://www.flmnh.ufl.edu/reefs/guamimg/porifera/index.html>, abgerufen am 11.11.2013.
- [59] C. Lozzio, B. Lozzio, *Blood* **1975**, *45*, 321-334.
- [60] N. Komatsu, H. Nakauchi, A. Miwa, T. Ishihara, M. Eguchi, M. Moroi, M. Okada, Y. Sato, H. Wada, Y. Yawata, T. Suda, Y. Miura, *Cancer Research* **1991**, *51*, 341-348.
- [61] T. Mosmann, *J. Immunol. Meth.* **1983**, *65*, 55-63.
- [62] N. Ben-Califa, A. Bishara, Y. Kashman, D. Neumann, *Inv. New Drugs* **2012**, *30*, 98-104.
- [63] L. Zur, A. Bishara, M. Akin, D. Neumann, N. Ben-Califa, Y. Kashman, *Mar. Drugs* **2013**, *11*, 4487-4509.
- [64] A. L. Mandel, V. r. Bellosta, D. P. Curran, J. Cossy, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3282-3285.
- [65] J. S. Yadav, M. Venkatesh, N. Swapnil, A. R. Prasad, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2336-2339.
- [66] a) A. Fürstner, K. Radkowski, *Chem. Commun.* **2002**, 2182-2183; b) B. M. Trost, Z. T. Ball, *Synthesis* **2005**, *2005*, 853-887.
- [67] T. Furuyama, M. Yonehara, S. Arimoto, M. Kobayashi, Y. Matsumoto, M. Uchiyama, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10348-10356.
- [68] E.-i. Negishi, M. Kitora, C. Xu, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8957-8960.
- [69] F. Kleinbeck, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 578-581.
- [70] D. E. Frantz, R. Fässler, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1806-1807.

- [71] R. Fässler, C. S. Tomooka, D. E. Frantz, E. M. Carreira, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5843-5845.
- [72] H. Makabe, M. Okajima, H. Konno, T. Kamo, M. Hirota, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2003**, *67*, 2658-2660.
- [73] a) J. A. Marshall, B. S. DeHoff, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 863-872; b) D. Zhang, J. M. Ready, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15050-15051.
- [74] K. C. Nicolaou, A. L. Nold, R. R. Milburn, C. S. Schindler, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6527-6532.
- [75] Z. Huang, E.-i. Negishi, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3675-3678.
- [76] K. Takai, K. Nitta, K. Utimoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7408-7410.
- [77] a) E. J. Corey, P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 3769-3772; b) L. Leseurre, *Final Report 2010*, Max-Planck-Institut für Kohlenforschung, Mülheim an der Ruhr.
- [78] a) W. S. Knowles, *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 106-112; b) B. D. Vineyard, W. S. Knowles, M. J. Sabacky, G. L. Bachman, D. J. Weinkauff, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5946-5952.
- [79] J. Madec, X. Pfister, P. Phansavath, V. Ratovelomanana-Vidal, J. P. Genêt, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2563-2568.
- [80] T. R. Hoye, C. S. Jeffrey, F. Shao, *Nat. Protocols* **2007**, *2*, 2451-2458.
- [81] a) G. Fráter, U. Müller, W. Günther, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1269-1277; b) D. Seebach, J. Aebi, D. Wasmuth, *Org. Synth.* **1985**, *63*, 109-119; c) A. M. Szpilman, D. M. Cereghetti, N. R. Wurtz, J. M. Manthorpe, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4335-4338.
- [82] a) P. Knochel, R. D. Singer, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2117-2188; b) Y. Tamaru, H. Ochiai, T. Nakamura, K. Tsubaki, Z.-i. Yoshida, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5559-5562; c) Y. Tamaru, H. Ochiai, T. Nakamura, Z. Yoshida, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 955-958.
- [83] K. Micoine, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14064-14066.
- [84] A. Fürstner, M. Bindl, L. Jean, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 9275-9278.
- [85] R. H. Grubbs, *Handbook of Metathesis, Vol. 1-3*, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**.
- [86] a) G. Fráter, *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 2825-2828; b) D. Seebach, J. Aebi, D. Wasmuth, *Org. Synth.* **1990**, *7*, 153-163.
- [87] a) S. Chandrasekhar, C. Rambabu, S. J. Prakash, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1213-1215; b) J. S. Yadav, P. M. K. Reddy, P. V. Reddy, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1037-1039.

- [88] J. M. Roe, E. J. Thomas, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 359-368.
- [89] K. A. Scheidt, H. Chen, B. C. Follows, S. R. Chemler, D. S. Coffey, W. R. Roush, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6436-6437.
- [90] R. Munakata, H. Katakai, T. Ueki, J. Kurosaka, K.-i. Takao, K.-i. Tadano, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14722-14723.
- [91] T. Hu, N. Takenaka, J. S. Panek, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12806-12815.
- [92] D. A. Evans, J. T. Starr, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1787-1790.
- [93] a) Y. Guindon, C. Yoakim, H. E. Morton, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3912-3920; b) Y. Quindon, H. E. Morton, C. Yoakim, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3969-3972; c) A. B. Smith, G. K. Friestad, J. Barbosa, E. Bertounesque, K. G. Hull, M. Iwashima, Y. Qiu, B. A. Salvatore, P. G. Spoor, J. J. W. Duan, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10468-10477.
- [94] a) D.-S. Kim, C.-G. Dong, J. T. Kim, H. Guo, J. Huang, P. S. Tiseni, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15636-15641; b) G. R. Stanton, C. N. Johnson, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4399-4408; c) Z. Zhang, J. Huang, B. Ma, Y. Kishi, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3073-3076.
- [95] a) H. Tokuyama, S. Yokoshima, T. Yamashita, T. Fukuyama, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3189-3192; b) H. Ueda, H. Satoh, K. Matsumoto, K. Sugimoto, T. Fukuyama, H. Tokuyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7600-7603.
- [96] a) M. Amat, R. Griera, R. Fabregat, E. Molins, J. Bosch, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3348-3351; b) Y. Tamaru, H. Ochiai, F. Sanda, Z.-i. Yoshida, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5529-5532.
- [97] a) L. Brewitz, J. Llaveria, A. Yada, A. Fürstner, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 4532-4537; b) A. Metzger, S. Bernhardt, G. Manolikakes, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4665-4668; c) M. C. P. Yeh, P. Knochel, L. E. Santa, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3887-3890.
- [98] S. El Fangour, L. Balas, J.-C. Rossi, A. Fedenyuk, N. Gretskeya, M. Bobrov, V. Bezuglov, C. J. Hillard, T. Durand, *Biorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 1977-1980.
- [99] a) P. Brown, S. H. Calvert, P. C. A. Chapman, S. C. Cosham, A. J. Eglington, R. L. Elliot, M. A. Harris, J. D. Hinks, J. Lowther, D. J. Merrikin, M. J. Pearson, R. J. Ponsford, J. V. Syms, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 881-891; b) M. Onaka, Y. Matsuoka, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1981**, *10*, 531-534.
- [100] A. C. Wotal, D. J. Weix, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1476-1479.

- [101] K. Takai, K. Nitta, O. Fujimura, K. Utimoto, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4732-4734.
- [102] a) J. Concellón, P. L. Bernad, R. Alvarez, A. Rodríguez, B. Baragaña, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2863-2864; b) T. Takahashi, S.-i. Kusaka, T. Doi, T. Sunazuka, S. Ōmura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5230-5234.
- [103] J. Cossy, S. Arseniyadis, C. Meyer, *Metathesis in Natural Product Synthesis: Strategies, Substrates and Catalysts*, Wiley-VCH, Weinheim, Deutschland, **2010**.
- [104] K. Micoine, P. Persich, J. Llaveria, M.-H. Lam, A. Maderna, F. Loganzo, A. Fürstner, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 7370-7383.
- [105] D. L. Boger, S. Ichikawa, W. Zhong, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4161-4167.
- [106] J. H. Jung, Y. W. Kim, M. A. Kim, S. Y. Choi, Y. K. Chung, T.-R. Kim, S. Shin, E. Lee, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3225-3228.
- [107] J. R. Stille, R. H. Grubbs, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 434-444.
- [108] P. J. Scheuer, S. G. Cohen, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 4933-4938.
- [109] J. E. Baldwin, R. M. Adlington, V. W. W. Sham, R. Marquez, P. G. Bulger, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2353-2363.
- [110] I. Paterson, M. Tudge, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6833-6849.
- [111] M. A. Huffman, J. H. Smitrovich, J. D. Rosen, G. N. Boice, C. Qu, T. D. Nelson, J. M. McNamara, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4409-4413.
- [112] C. J. Forsyth, C. Wang, *Biorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 3043-3046.
- [113] K. Kai, J. Takeuchi, T. Kataoka, M. Yokoyama, N. Watanabe, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6760-6769.
- [114] A. Krasovskiy, P. Knochel, *Synthesis* **2006**, 890-891.