Schutzgruppenfreie enantioselektive Totalsynthese von Ecklonialacton A und B sowie biologische Tests aktiver Naturstoffe

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)
des Fachbereiches Chemie der Technischen Universität Dortmund

vorgelegt von
Volker Andreas Hickmann
aus Ludwigshafen am Rhein

2011

Meinen Eltern.

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Alois Fürstner
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Mathias Christmann

Tag der mündlichen Prüfung: 10. Januar 2011

Die vorliegende Arbeit entstand unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. Alois Fürstner am Max-Planck-Institut für Kohlenforschung in Mülheim an der Ruhr in der Zeit von Oktober 2007 bis Oktober 2010.

Ein Teil der praktischen Arbeiten wurde in Zusammenarbeit mit Dr. Manuel Alcarazo und Dr. Emilie Moulin durchgeführt.

Ergebnisse dieser Arbeiten wurden bereits publiziert:

Volker Hickmann, Manuel Alcarazo, Alois Fürstner, *Protecting-Group-Free and Catalysis-Based Total Synthesis of the Ecklonialactones*, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11042 - 11044.

Takashi Nagano, Jiří Pospíšil, Guillaume Chollet, Saskia Schulthoff, Volker Hickmann, Emilie Moulin, Jennifer Herrmann, Rolf Müller, Alois Fürstner, *Total Synthesis and Biological Evaluation of the Cytotoxic Resin Glycosides Ipomoeassin A–F and Analogues*, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9697 - 9706.

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung 4

2. Summary 9

3. Einleitung und Aufgabenstellung 14

3.1. Ziele 14

3.2. Kenntnisstand 15

3.2.1. Ecklonialactone und verwandte Verbindungen 15

3.2.2. Postulierte Biosynthese 17

3.2.3. Synthetische Studien zu den Ecklonialactonen 19

4. Retrosynthese 20

5. Synthese von Ecklonialacton A und B 23

5.1. Route 1: Darstellung von **34a** über Menthol-kontrollierte 1,4-Addition 24

5.2. Route 2: Darstellung von **34b** über Rhodium-katalysierte 1,4-Addition 26

5.2.1. Literaturbekannte Liganden 27

5.2.2. Ergebnisse mit BINAP als Ligand 29

5.2.3. Ergebnisse mit chiralen Dienen 33

5.2.4. Ergebnisse mit TADDOL-basierten Liganden 36

5.3. Synthese des Weinrebamides **91** 37

5.4. Totalsynthese von Ecklonialacton B 40

5.5. Synthese von Ecklonialacton A 55

5.5.1. NMR-Experimente zur Umlagerung von Ecklonialacton A 63

5.6. Synthetische Studien zu Hybridalacton 68

5.6.1. Retrosynthese 68

5.6.2. Synthese von *Des*ethyl-hybridalacton 69

5.6.3. Versuche zur Synthese von Hybridalacton 71

6. Bestimmung von Zytotoxizitäten 74

6.1. Durchführung des WST-1 Assays 74

6.2. Detailliertere Messungen der Ipomoeassine 77

7. Experimenteller Teil 80
7.1. Allgemeine Arbeitsmethoden 80
7.1.1. Lösungsmittel und Reagenzien 80
7.1.2. Chromatographie 80
7.1.3. Analytische Messmethoden 81
7.2. Nach Literaturvorschrift hergestellte Reagenzien 83
7.3. Totalsynthese von Ecklonialacton B 84
7.4. Totalsynthese von Ecklonialacton A 113
7.5. Arbeiten zur Synthese von Hybridalacton 128
7.6. Arbeiten zur Rhodium-katalysierten 1,4-Addition 145
7.6.1. Synthese der Hayashi-Liganden 152
7.6.2. Synthese des von (–)-Carvon abgeleiteten Dien-Liganden 155
7.7. Bioassays 160
8. Abkürzungsverzeichnis 161
9. Referenzen 162
10. Danksagung 166
11. Anhang A – Ausgewählte NMR-Spektren 167
12. Anhang B – Kristallographische Daten 174
13. Anhang C – Berechnung von IC_{50}-Werten mit R 181
14. Anhang D – Lebenslauf 182

1. Zusammenfassung

Im Zentrum dieser Dissertation stehen Synthesen von Mitgliedern und Verwandten einer größeren Familie makrozyklischer mariner Oxylipine. Der Schwerpunkt liegt auf einer schutzgruppenfreien und enantioselektiven ersten Totalsynthese der Ecklonialactone A und B. Zusätzlich werden Ergebnisse von NMR-Experimenten zur Umlagerung von Ecklonialacton A zu Eiseniachlorid A und überraschenderweise auch zu einem Chlorderivat eines unbenannten Oxylipins mit einer Cyclopropyl-Substruktur beschrieben. Den Abschluß bilden die Totalsynthese des unnatürlichen *Des*ethyl-hybridalactons sowie orientierende Versuche zur Totalsynthese von Hybridalacton selbst.

Im zweiten Teil der Arbeit werden Befunde von Zytotoxizitätstests mit den Krebszell-linien HeLa und HepG2 beschrieben. Als Testsubstanzen wurden einige der im Arbeitskreis von Prof. Dr. Alois Fürstner totalsynthetisch hergestellten Naturstoffe, insbesondere Ipomoeassine, in Kooperation mit der Gruppe von Prof. Dr. Herbert Waldmann, Max-Planck-Institut für molekulare Physiologie in Dortmund, verwendet.

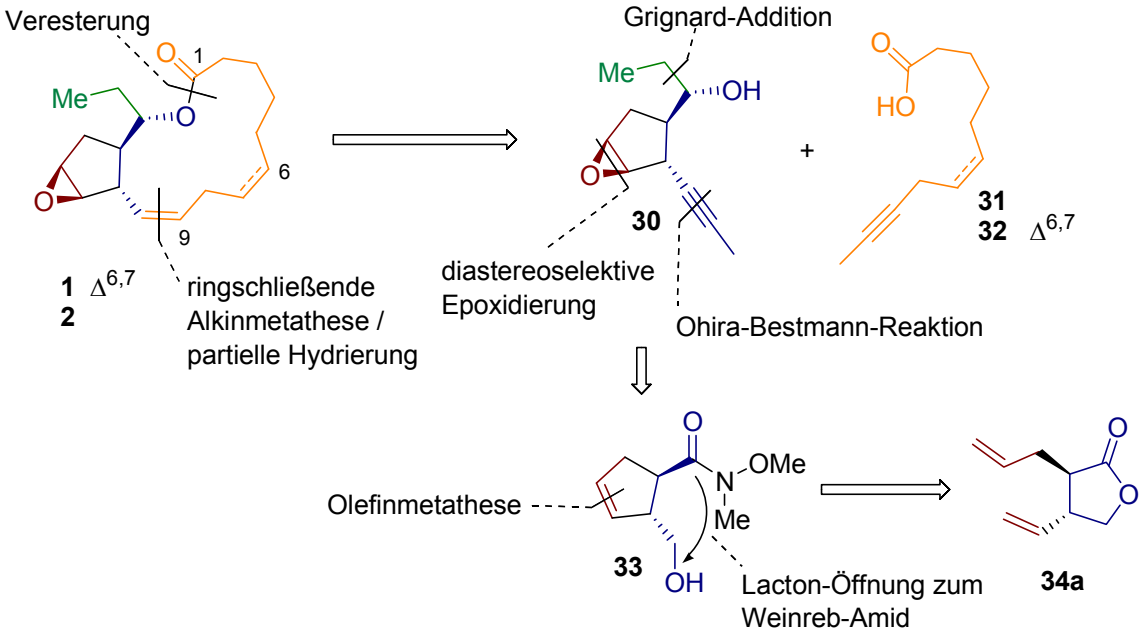
A. Naturstoffsynthesen

Schutzgruppenfreie Totalsynthese von Ecklonialacton A und B

Ecklonialacton A und B sind tricyclische Naturstoffe mit folgenden charakteristischen Strukturelementen:

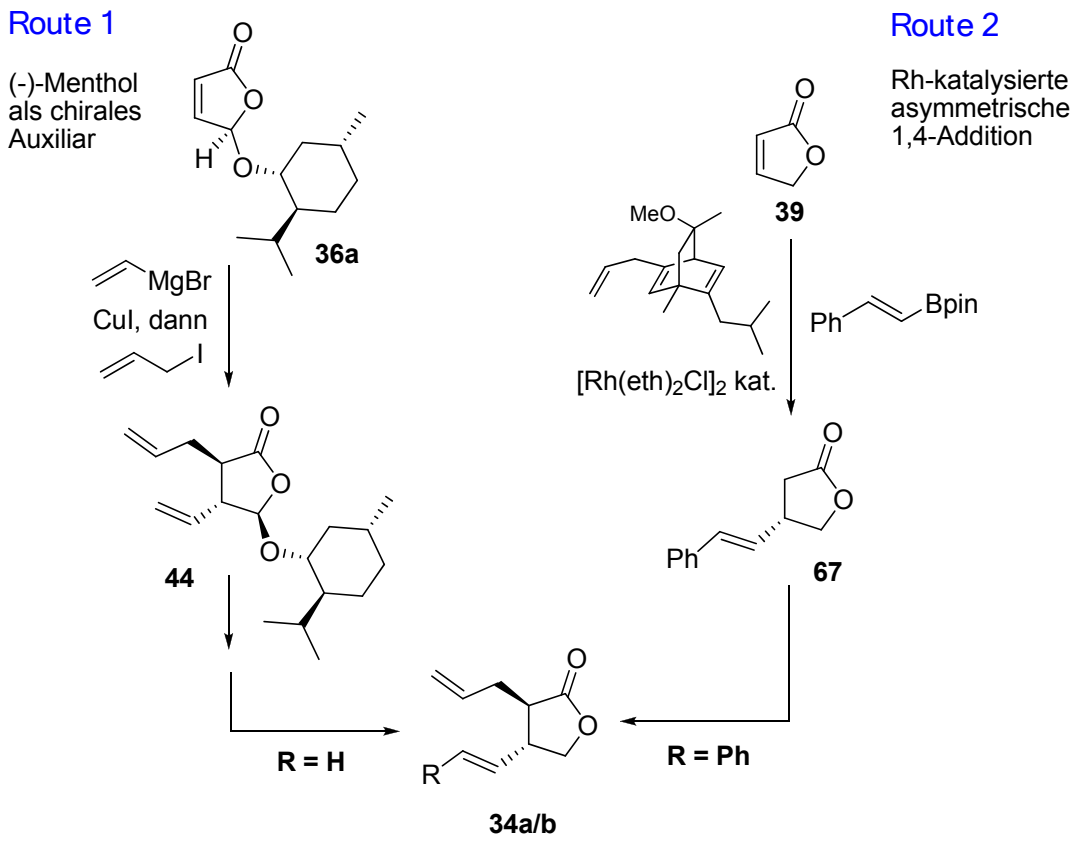
- Ein makrozyklisches, 14-gliedriges Lacton mit zwei *(Z)*-konfigurierten C=C-Doppelbindungen im Ecklonialacton A bzw. einer, ebenfalls *(Z)*-konfigurierten C=C-Doppelbindung im Ecklonialacton B,
- ein zentraler, *trans*-anellierter Fünfring mit einer sehr labilen Epoxy-Gruppe,
- in beiden Naturstoffen fünf aufeinander folgende Chiralitätszentren.

Ausgehend von den gemeinsamen Strukturelementen der Naturstoff-Familie wurde eine modulare Retrosynthese entworfen. Ihr „Schnittmuster“ berücksichtigt die Strukturunterschiede in den farblich hervorgehobenen Fragmenten und erschließt erstmals einen Zugang zu der gesamten Verbindungsklasse (Schema 1).



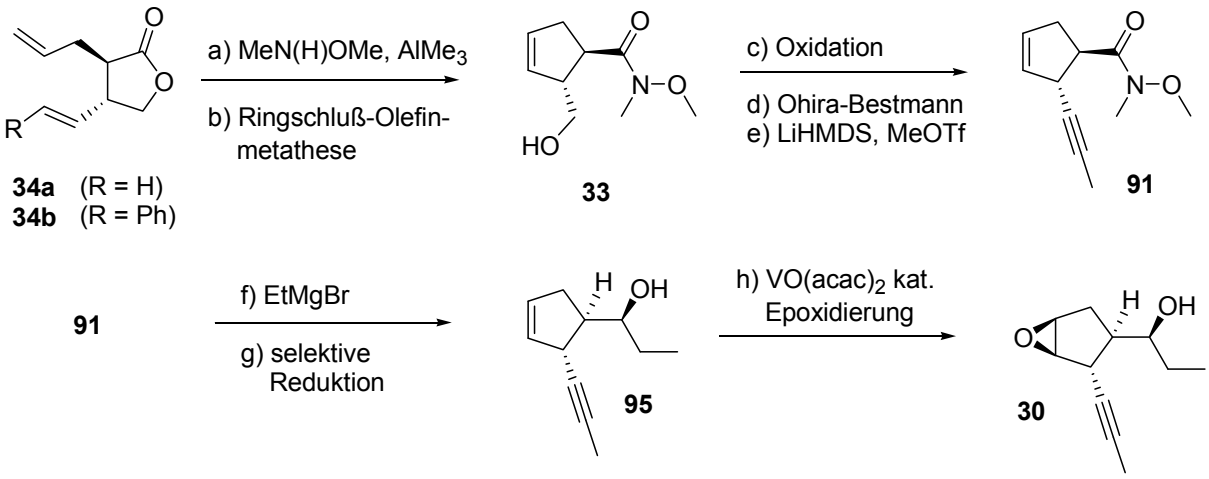
Schema 1: Retrosynthese von Ecklonialacton A (**1**) und B (**2**).

Verbindung **34a** wurde zum einen über die konventionellere Route 1 mit (–)-Menthol als chiralem Auxiliar erhalten. Zum anderen wurde der synthetisch äquivalente Baustein **34b** über die direktere Route 2 durch eine Rhodium-katalysierte, enantioselektive 1,4-Addition hergestellt (Schema 2).



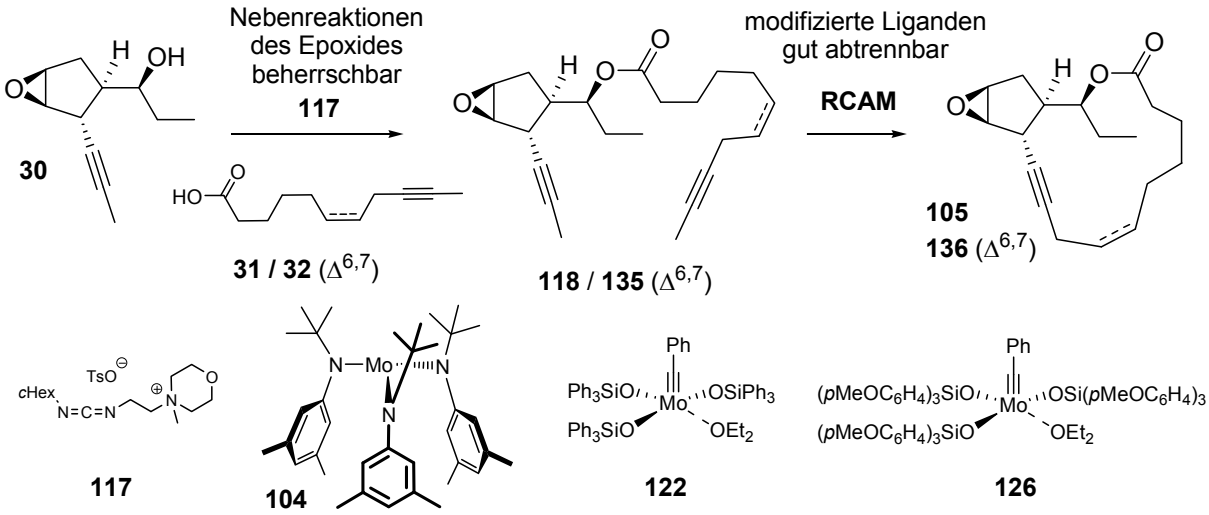
Schema 2: Alternative Syntheserouten zu den Lactonen **34a/b**.

Von Lacton **34a** bzw. **34b** führten 8 weitere Stufen zum gemeinsamen Baustein **30** für die Ecklonialactone A und B (Schema 3).



Schema 3: Überführung der Lactone **34a/b** in den Epoxy-alkohol **30**.

Die Veresterung von Epoxy-alkohol **30** mit den Fettsäuren **31** bzw. **32** zu den Diinen **118** und **135** erwies sich wegen der Labilität der Epoxyfunktion als nicht-trivial. Als Schlüsselschritt für die Makrozyklisierung der Diine diente die bewährte ring-schließende Alkinmetathese (RCAM). Hierbei konnten die im Arbeitskreis entwickelten neuartigen Mo-Silanolat-basierten Alkylidin-Komplexe **122** und **126** erfolgreich eingesetzt werden (Schema 4). Die neuen hochaktiven Alkylidinkomplexe ermöglichten außergewöhnlich milde Reaktionsbedingungen und lieferten die Cyclo-alkine **105** bzw. **136** in Gegenwart von 5 Å Molekularsieb in sehr hoher Ausbeute.



Schema 4: Synthese der Cycloalkine **105** bzw. **136**, aus denen Ecklonialacton A und B durch Hydrierung der Dreifachbindung hervorgehen.

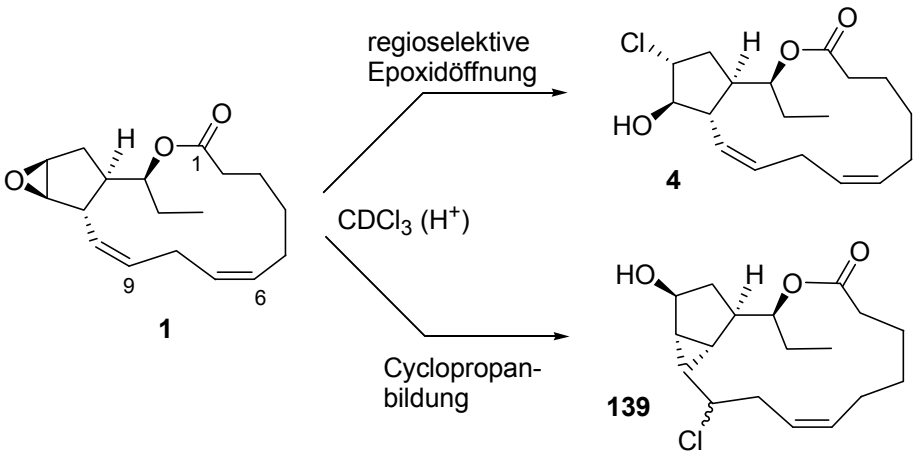
Anschließend wurden Ecklonialacton A und B durch heterogenkatalytische selektive Hydrierung der entsprechenden Cycloalkine (**136** bzw. **105**) erhalten.

Die realisierten Synthesen führen in 17 bzw. 13 Stufen (Route 1 bzw. 2) zu den beiden Naturstoffen. 5 Stufen der Synthesequenz laufen katalytisch ab. Die chirale Information wird zu Anfang der Synthese durch den (–)-Menthyl-Rest bzw. den chiralen Liganden der Rhodium-katalysierten 1,4-Addition eingebracht. Sämtliche weiteren Stufen laufen substratkontrolliert mit sehr hoher Diastereoselektivität ab. Zudem konnte auf Schutzgruppen verzichtet werden.

Die hergestellten Naturstoffe sowie alle wichtigen Intermediate wurden vollständig charakterisiert, insbesondere durch eingehende NMR-Studien.

NMR-Experimente mit Ecklonialacton A

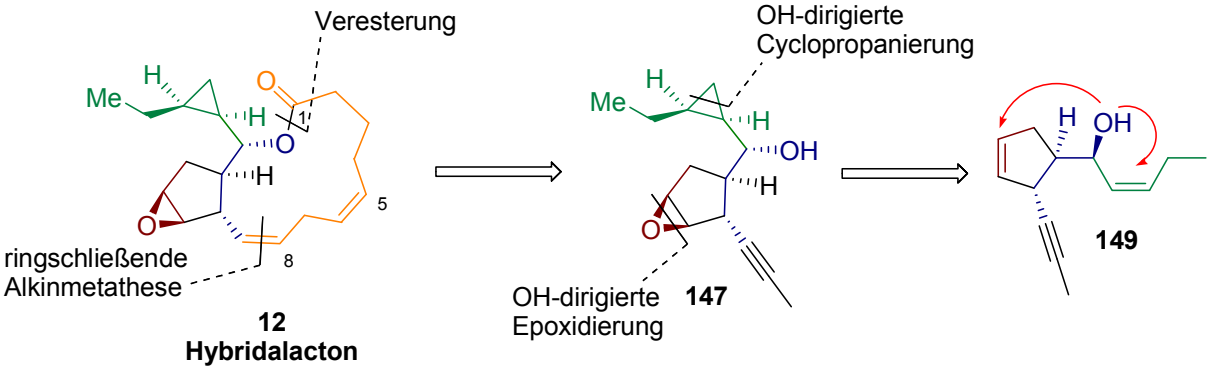
Bei NMR-Messungen wurde auch die regioselektive Epoxidöffnung von Ecklonialacton A beobachtet (Schema 5). Das Epoxid wurde einerseits direkt durch Chlorid zu Eiseniachlorid A geöffnet. Jedoch erfolgte der Angriff am Epoxid andererseits überraschenderweise auch über die 9,10-Doppelbindung und lieferte ein Derivat eines literaturbekannten Naturstoffes im Einklang mit einem postulierten Reaktionspfad.



Schema 5: Umlagerung von Ecklonialacton A (**1**) unter schwach sauren Bedingungen in $CDCl_3$.

Versuche zur Synthese von Hybridalacton

Die Flexibilität der Synthesestragie wurde durch die einfache Herstellung eines Homologen von Hybridalacton („*Des*ethyl-hybridalacton“) gezeigt. Es wurden orientierende Versuche durchgeführt, die Substratkontrolle von Verbindung **149** zur Synthese von Hybridalacton selbst zu nutzen (Schema 6). Insbesondere sollte die Hydroxygruppe in **149** sowohl für die selektive Cyclopropanierung der allylischen Doppelbindung als auch für die Epoxidierung der Doppelbindung im Fünfring als dirigierende Gruppe genutzt werden.

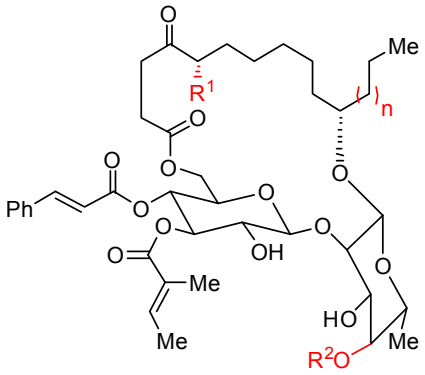


Schema 6: Retrosynthese von Hybridalacton.

B. Biologische Tests von Naturstoffen

Die Zytotoxizität von in unserer Gruppe synthetisch hergestellten Naturstoffen wurde an zwei Krebszelllinien (HeLa und HepG2) untersucht.

Im Falle der Ipomoeassine konnten einfache Struktur–Aktivitäts–Beziehungen abgeleitet werden (Abbildung 1). Insbesondere führt die Kombination aus R^1 = H, OAc; R^2 = Ac und n = 1,3 zu hohen Toxizitäten. Eine freie OH-Gruppe an R^1 ergibt eine deutlich geringere Toxizität.



	R^1	R^2	n	Tox (HeLa)
Ipomoeassin A	H	Ac	1	64 nM
B	H	H	1	2.5 µM
C	OH	Ac	1	1.5 µM
D	OAc	Ac	1	32 nM
E	OAc	H	1	4.3 µM
F	H	Ac	3	36 nM (lit. A2780)

Abbildung 1: Struktur der Ipomoeassine und an HeLa-Zellen gemessene Toxizitäten.

2. Summary

The focus of this doctoral thesis was on the synthesis of members and analogues of a broader family of marine oxylipins. The first and enantioselective protecting-group free total synthesis of Ecklonialactones A and B is described.
Additionally, the results of NMR-investigations on Ecklonialactone A are presented. The epoxide of this natural product was opened regioselectively to give Eisenia-chloride A. More surprisingly, a rearrangement has also lead to a chlorinated, cyclo-propane-containing derivative of an unnamed natural product. Finally, a non-natural derivative of Hybridalactone ("*Des*ethyl-hybridalactone") has been synthesized, and further work towards the synthesis of natural Hybridalactone is also presented.

In the second part of this thesis, the results of cytotoxicity assays using cancer cell lines (HeLa and HepG2 cells) are described. Natural products synthesized in the group of Prof. Dr. Alois Fürstner, especially the Ipomoeassins, were tested in cooperation with the group of Prof. Dr. Herbert Waldmann, Max-Planck-Institute for Molecular Physiology, Dortmund, Germany.

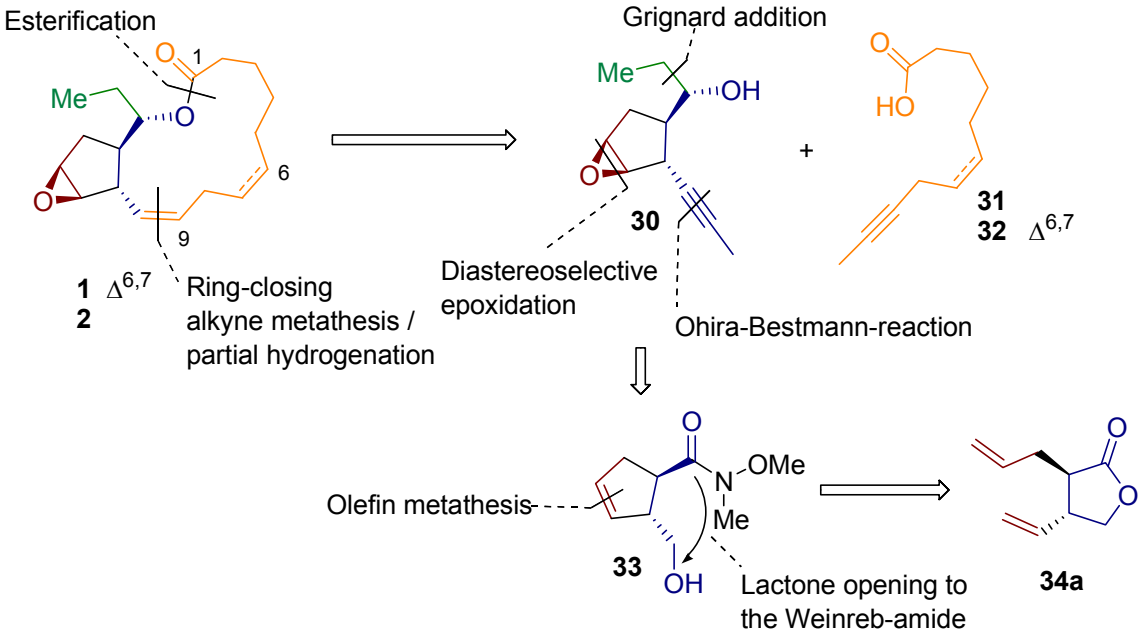
A. Natural product syntheses

Protecting-group-free total synthesis of Ecklonialactones A and B

Ecklonialactones A and B are tricyclic natural products showing the following characteristics:

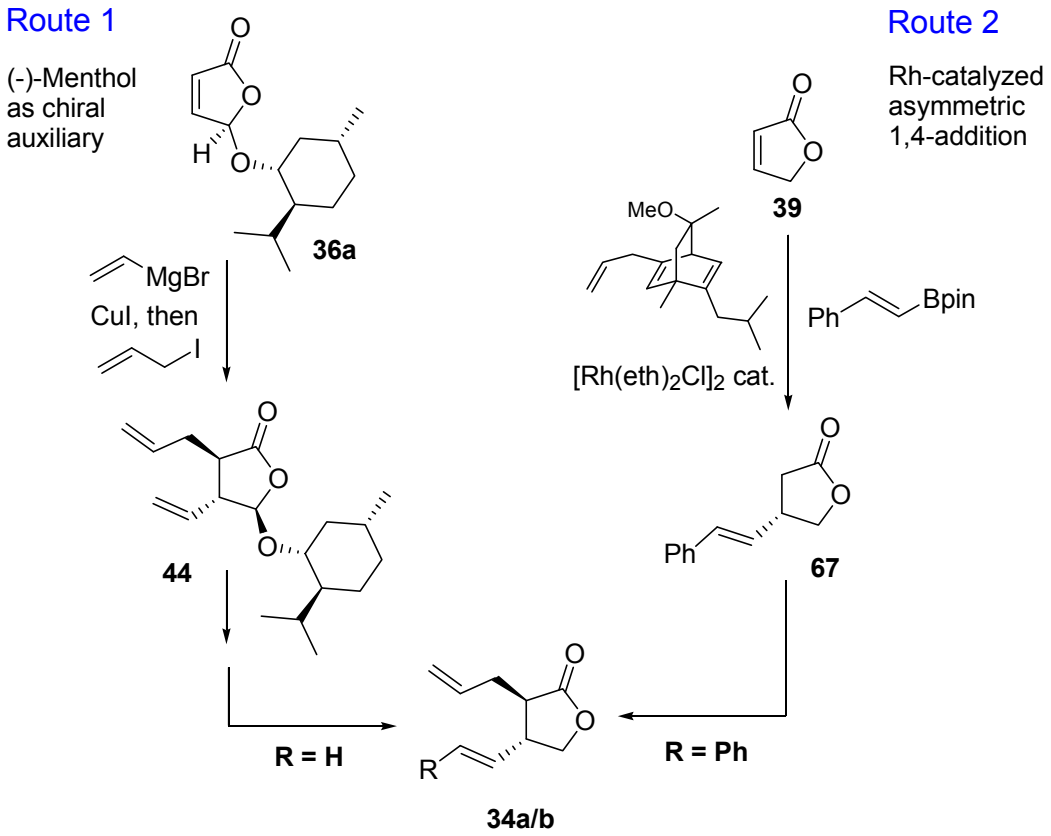
- a macrocyclic, 14-membered lactone, that contains two skipped, (*Z*)-configured double bonds for Ecklonialactone A and one (*Z*)-configured double bond in Ecklonialactone B,
- a central five-membered *trans*-fused ring containing a rather labile epoxide,
- both natural products contain the same set of five contiguous chiral centers.

A modular retrosynthesis has been designed, starting from the common sub-structures of these natural products. The disconnections take the differences in the coloured fragments into account to gain access to the whole family of natural products (Scheme 1).



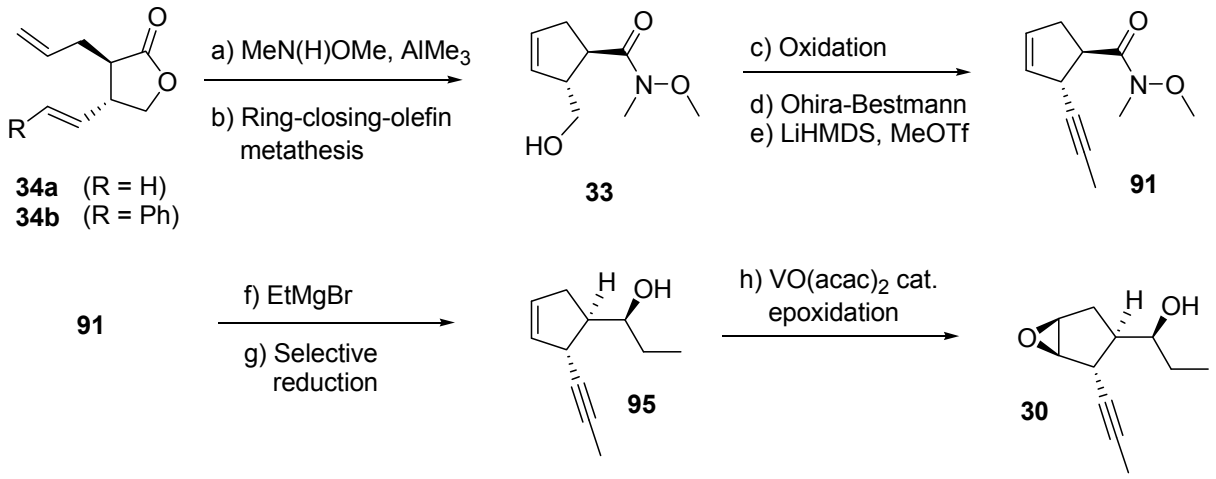
Scheme 1: Retrosynthesis of Ecklonialactones A (**1**) and B (**2**).

Lactone **34a** was synthesized via a "classical" route 1 using (–)-menthol as chiral auxiliary. In parallel, the synthetically equivalent lactone **34b** was obtained via route 2 using a Rh-catalyzed enantioselective conjugate addition (Scheme 2).



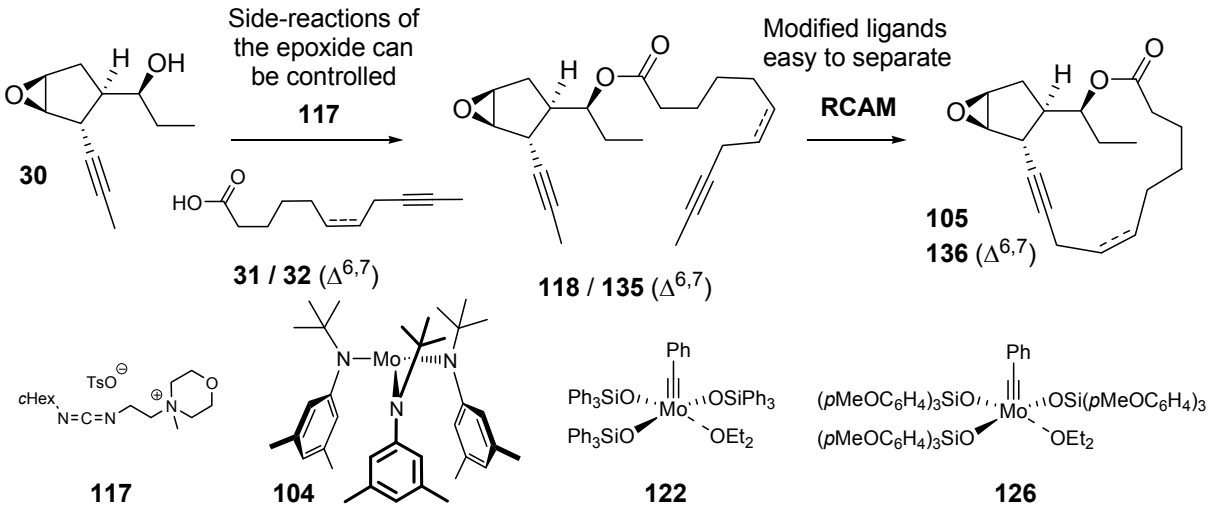
Scheme 2: Alternative synthetic routes to lactones **34a/b**.

8 further steps converted lactones **34a/b** into **30**, a common intermediate for Ecklonialactones A and B (Scheme 3).



Scheme 3: Conversion of lactones **34a/b** into epoxy-alcohol **30**.

Esterification of epoxy-alcohol **30** with fatty acids **31** and **32** to give diynes **118** and **135**, respectively, turned out to be difficult due to the presence of the labile epoxide. As a key step for the macrocyclization of the diynes, the reliable ring-closing alkyne-metathesis was used (RCAM). The newly developed Mo-silanolate-based alkylidyne complexes **122** and **126** (Scheme 4) yielded cycloalkynes **105** and **136** in very high yields under mild reaction conditions in the presence of 5 Å molecular sieves.



Scheme 4: Synthesis of cycloalkynes **105** and **136**. Hydrogenation of these yield Ecklonialactone B or A, respectively.

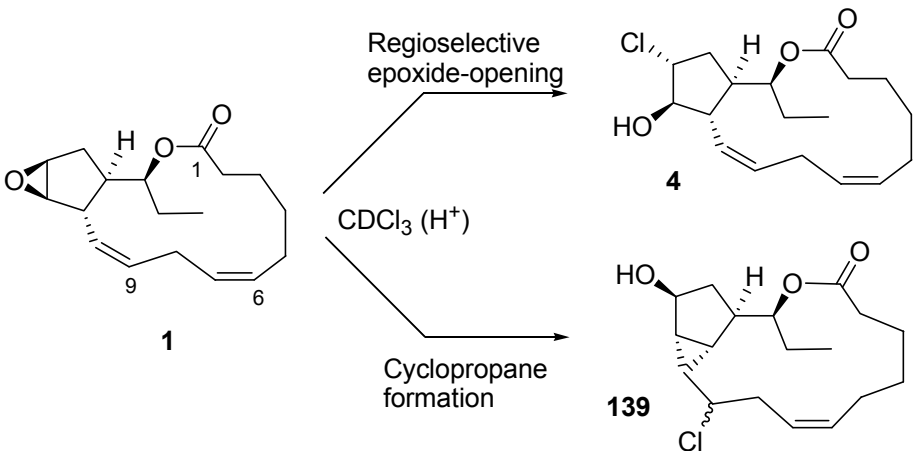
Ecklonialactones A and B were then obtained by selective hydrogenation of the corresponding cycloalkynes **136** and **105**.

The developed syntheses lead to the natural products in 17 or 13 steps (route 1 or 2, respectively). 5 steps of the sequence are catalytic transformations. The chiral information is introduced at the very beginning of the synthesis either by means of (–)-menthol as a chiral auxiliary or by the chiral ligands in the Rh-catalyzed 1,4-addition. All further reactions proceed under substrate-control with very high diastereoselectivities.

The synthetic natural products, as well as all key intermediates were completely characterized, especially by detailed NMR-studies.

NMR-experiments with Ecklonialactone A

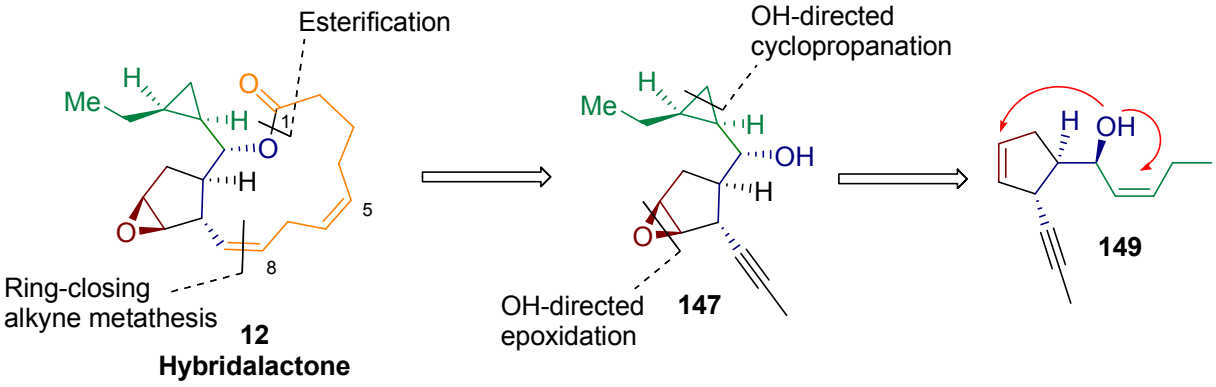
During NMR measurements, the regioselective epoxide opening of Ecklonialactone A was observed (Scheme 5). On the one hand, the epoxide was opened directly by chloride to give Eiseniachloride A. On the other hand, the epoxide was also attacked across the 9,10-double bond to give a derivative of a known natural product in agreement with postulated reactivities.



Scheme 5: Rearrangement of Ecklonialactone A (**1**) under slightly acidic conditions in $CDCl_3$.

Towards the total synthesis of Hybridalactone

The flexibility of the synthetic strategy was proven by the preparation of a non-natural derivative of Hybridalactone ("*Des*ethyl-hybridalactone"). Efforts were made to synthesize natural Hybridalactone by using the secondary alcohol in compound **149** as an anchor (Scheme 6). Cyclopropanation of the allylic double bond followed by epoxidation of the cyclopentene double bond should give intermediate **147**.

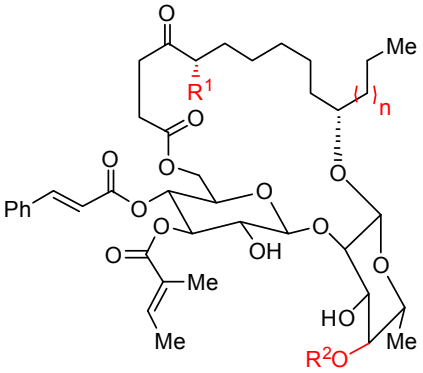


Scheme 6: Retrosynthesis of Hybridalactone.

B. Biological tests of natural products

The cytotoxicity of natural products synthesized in our group was tested using two cancer cell lines (HeLa and HepG2).

As for the Ipomoeassins, simple structure-activity-relationships could be derived (Figure 1). If R^1 = H, OAc; R^2 = Ac and n = 1,3 high toxicities are reached, whereas R^1 = OH results in significantly lower biological activity.



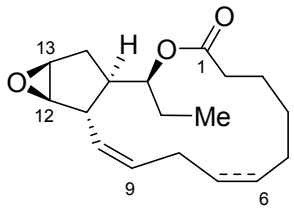
	R^1	R^2	n	Tox (HeLa)
Ipomoeassin A	H	Ac	1	64 nM
B	H	H	1	2.5 µM
C	OH	Ac	1	1.5 µM
D	OAc	Ac	1	32 nM
E	OAc	H	1	4.3 µM
F	H	Ac	3	36 nM (lit. A2780)

Figure 1: Structures of the Ipomoeassins and toxicities against HeLa cells.

3. Einleitung und Aufgabenstellung

3.1. Ziele

Ziel dieser Doktorarbeit war die Entwicklung der ersten Totalsynthese der marinen Naturstoffe Ecklonialacton A und B (**1** und **2**, Abbildung 2).[1]



1 Ecklonialacton A ($\Delta^{6,7}$, $\Delta^{9,10}$)
2 Ecklonialacton B ($\Delta^{9,10}$)

Abbildung 2: Struktur von Ecklonialacton A (**1**, $\Delta^{6,7}$, $\Delta^{9,10}$) und Ecklonialacton B (**2**, $\Delta^{9,10}$).

Die geplante Synthese sollte als Schlüsselschritt für den Aufbau des Makrolactons eine ringschließende Alkinmetathese (RCAM)[2] enthalten. Sie sollte enantioselektiv, schutzgruppenfrei und zudem modular sein, um neben diesen beiden Naturstoffen auch Zugang zu weiteren verwandten Verbindungen zu eröffnen.

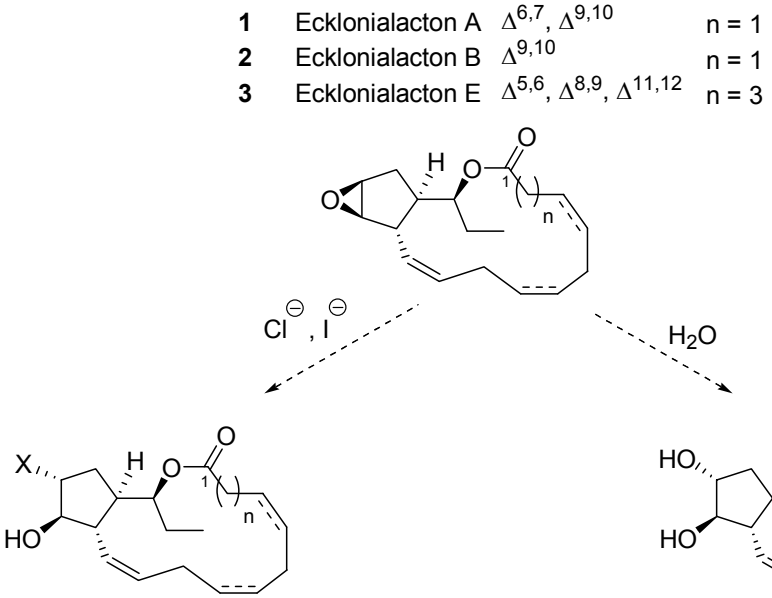
Diese marinen Oxylipine zeigen strukturelle Ähnlichkeiten zu Prostaglandinen, die sowohl in der normalen Physiologie als auch bei krankheitsbedingten Prozessen eine wichtige Rolle spielen.[3][4][5] Obwohl über die biologischen Wirkungen der Ecklonialactone bisher nur wenig bekannt ist,[1] kann aufgrund dieser Ähnlichkeiten über mögliche Wirkungen spekuliert werden. Eine variationsfähige Totalsynthese könnte daher auch hier interessante neue Ergebnisse liefern.

In Kooperation mit der Gruppe von Prof. Dr. Herbert Waldmann am Max-Planck-Institut für molekulare Physiologie in Dortmund sollten biologische Tests aktiver Naturstoffe, die in der Gruppe von Prof. Dr. Alois Fürstner synthetisiert worden sind, durchgeführt werden. Insbesondere sollten hierbei Zytotoxizitäten gegen zwei Krebszelllinien untersucht werden.

3.2. Kenntnisstand

3.2.1. Ecklonialactone und verwandte Verbindungen

Kurata *et al.* isolierten Ecklonialacton A (**1**) und B (**2**) 1989 aus der marinen Braunalge *Ecklonia stolonifera*.[1] Die Aufklärung der absoluten Konfiguration gelang wenig später mittels CD-Spektroskopie.[6] 1993 berichtete die gleiche Gruppe über die Isolierung von Ecklonialacton C bis F (**3**, **9** – **11**) aus derselben Braunalge.[7] Darüber hinaus sind einige weitere Oxylipine bekannt, die unmittelbar mit den Ecklonialactonen verwandt sind.[8] Diese lassen sich in C_{18}- und C_{20}-Verbindungen einteilen (Schema 7).



Schema 7: Ecklonialacton A und B und eng verwandte C_{18} - und C_{20} - Naturstoffe.

Von den Epoxid-enthaltenden Naturstoffen (**1** – **3**) sind jeweils auch Derivate bekannt, bei denen das Epoxid formal durch H_2O bzw. Cl^- oder I^- geöffnet wurde. (**4** – **11**). Hierbei ist bisher nicht geklärt, ob für die beobachtete Selektivität ein Enzym notwendig ist. Jedoch konnten diese Verbindungen häufig gemeinsam aus unterschiedlichen Organismen isoliert werden (Tabelle 1).

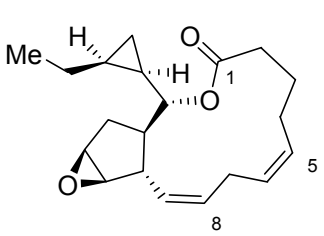
Daneben wurden weitere ungewöhnliche Oxylipine isoliert, die z.T. Rückschlüsse auf den denkbaren Biosyntheseweg erlauben (Schema 8 und Tabelle 1).

Tabelle 1: Übersicht über die Organismen, aus denen die beschriebenen Verbindungen isoliert wurden.

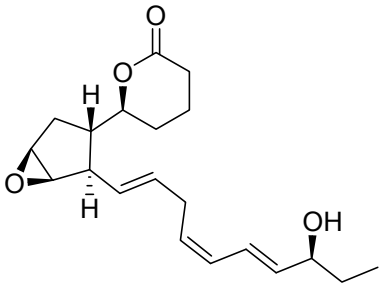
Verbindungen \ Quelle		*Ecklonia stolonifera*	*Eisenia bicyclis*	*Egregia menzeisii*	*Laurencia hybrida*
Ecklonialactone	A (**1**)	+ [1]	+ [8]	+ [9]	
	B (**2**)	+ [1]		+ [9]	
	C (**9**)	+ [7]	+ [8]		
	D (**10**)	+ [7]	+ [8]		
	E (**3**)	+ [7]		+ [9]	
	F (**11**)	+ [7]	+ [8]		
Eiseniachloride	A (**4**)		+ [8]		
	B (**5**)		+ [8]		
	C (**6**)		+ [8]		
Eiseniaiodide	A (**7**)		+ [8]		
	B (**8**)		+ [8]		
Egregiachloride	A (**18**)		+ [8]	+ [9]	
	B (**19**)		+ [8]	+ [9]	
	C (**20**)		+ [8]	+ [9]	
Hybridalacton	**12**				+ [10]
Hybridalacton-Isomer	**25**				+ [10]
Cyclopropyl-oxylipin	**21**		+ [8]		

Aus der Rotalge *Laurencia hybrida* wurde 1981 die Verbindung Hybridalacton (**12**) isoliert (Abbildung 3).[10] Diese C_{20} - Verbindung war der erste bekannte Vertreter einer Klasse von Oxylipinen, die sowohl eine Cyclopropylgruppe als auch ein Lacton enthalten. 1984 haben Corey *et al.* die bisher einzige Synthese von Hybridalacton berichtet.[16][17]

Darüber hinaus sind weitere Oxylipine wie z.B. Agardhilacton (**13**) bekannt[18], die ebenfalls strukturelle Ähnlichkeiten zu den hier vorgestellten Verbindungen zeigen. Für Agardhilacton ist bereits ebenfalls eine Totalsynthese publiziert.[19][20]



12 Hybridalacton

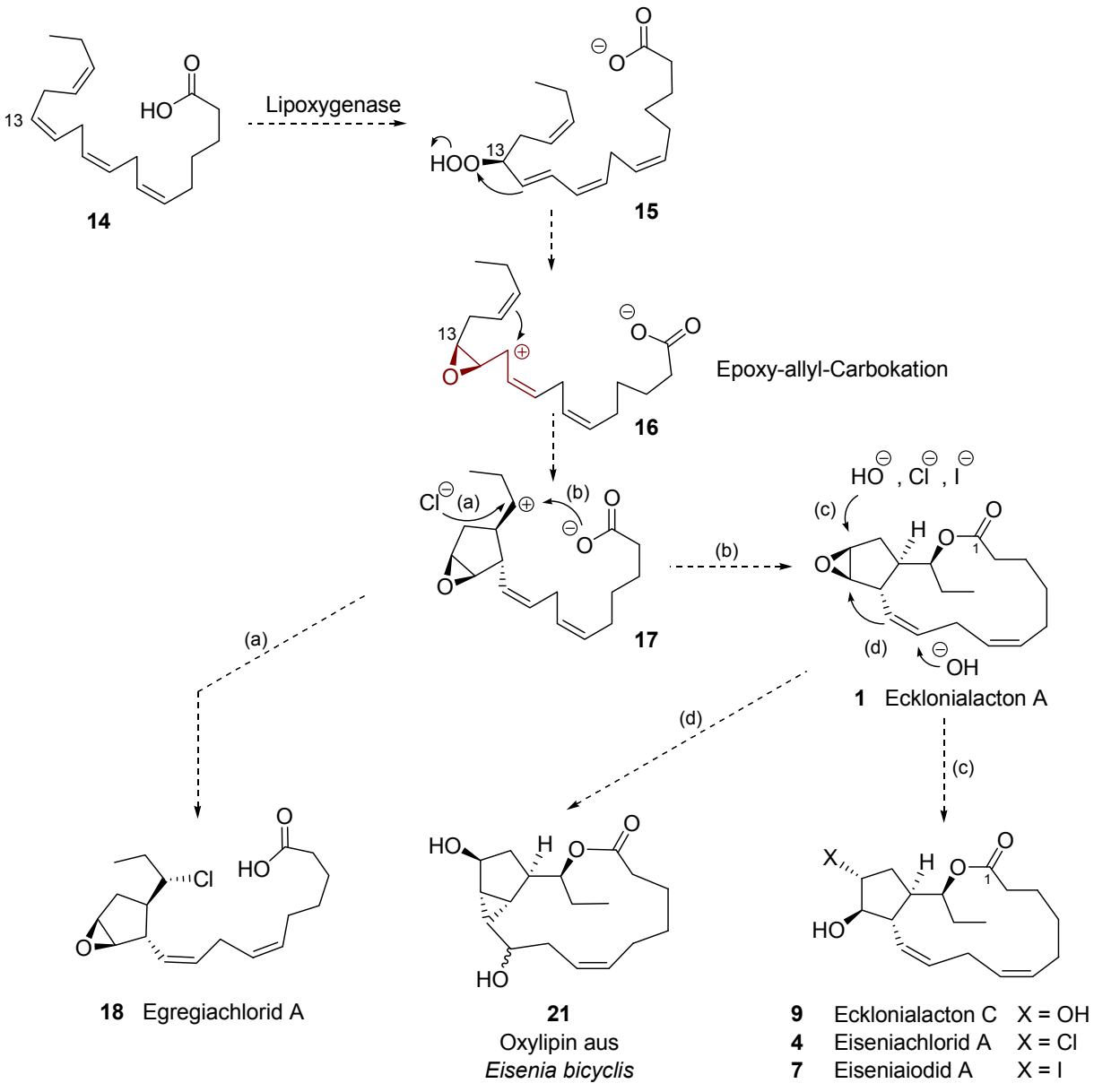


13 Agardhilacton

Abbildung 3: Weitere bekannte Oxylipine, die strukturelle Ähnlichkeiten zu den Ecklonialactonen zeigen.[10][18]

3.2.2. Postulierte Biosynthese

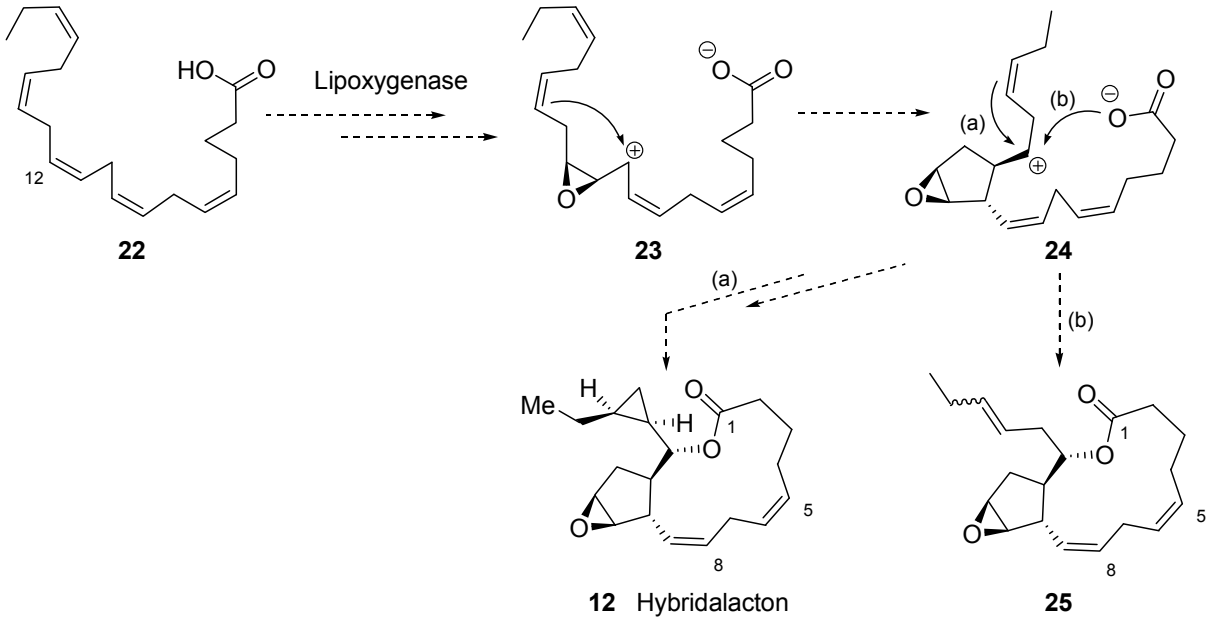
Die postulierte Biosynthese und die vorher diskutierten Zusammenhänge zwischen den Verbindungen werden hier beispielhaft für Ecklonialacton A gezeigt (Schema 8).[8][11] Hydroperoxidation der all-*cis*-Octadecatetraensäure **14** (Stearidonsäure, C_{18}) durch eine Lipoxygenase an Position 13 in einer en-artigen Reaktion könnte Verbindung **15** ergeben. Umlagerung des allylischen Hydroperoxides **15** kann das Epoxy-allyl-Carbokation **16** als Zwischenstufe liefern.[12] Ringschluss zum Cyclopenten-epoxid führte dann zu Carbokation **17**, das auf zwei Wegen zu den beobachteten Naturstoffen abreagieren könnte.



Schema 8: Postulierte Biosynthesewege der vorgestellten Verbindungen (nach [8]).

Direktes Abfangen der Zwischenstufe **17** durch Chlorid ergäbe Egregiachlorid A (**18**). Ringschluss zum Makrolacton lieferte hingegen Ecklonialacton A (**1**). Öffnung des Epoxides durch Hydroxid, Chlorid oder Iodid würde dann weiter zu Ecklonialacton C (**9**) bzw. den aus *Eisenia bicyclis* isolierten Halohydrinen **4** und **7** führen. S_N2'-artiger Angriff von Hydroxid an der Doppelbindung ergäbe unter Öffnung des Epoxides das unbenannte Cyclopropyl-oxylipin **21**.[8]

Einen ähnlichen Biosyntheseweg postulierten Corey *et al.* für Hybridalacton (Schema 9).[16] Hydroperoxidation von Eicosapentaensäure **22** (C_{20}) durch eine Lipoxygenase an Position 12 in einer en-artigen Reaktion und nachfolgende Umlagerung könnte ebenfalls zu einem Epoxy-allyl-Carbokation (**23**) führen. Nach Ringschluss zum Fünfring würde daraus das Carbokation **24** entstehen.

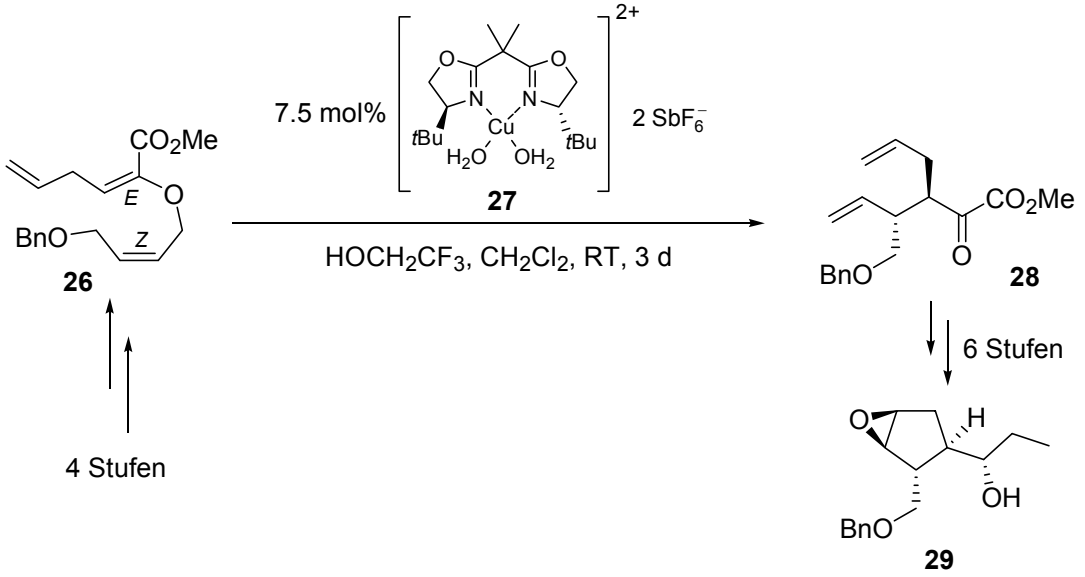


Schema 9: Postulierter Biosyntheseweg von Hybridalacton.[16]

Dieses könnte entweder direkt zum Makrolacton zyklisieren und so die zusammen mit Hybridalacton isolierte Verbindung **25** erklären. Alternativ isomerisiert das Homo-allyl-Carbokation zum Cyclopropylalkyl-Kation. Anschließende Bildung des Makrolactons ergäbe dann Hybridalacton (**12**).[13]

3.2.3. Synthetische Studien zu den Ecklonialactonen

Hiersemann *et al.* haben 2007 eine elegante synthetische Studie zum Fünfringfragment von Ecklonialacton B (**29**) beschrieben (Schema 10).[21] Diese Gruppe beschäftigt sich mit Anwendungen von katalytisch-asymmetrischen Claisen-Umlagerungen in der Naturstoffsynthese.[22][23][24]



Schema 10: Von Hiersemann *et al.* beschriebener Zugang zu Baustein **29**.[21]

Allyl-vinyl-ether (*E*,*Z*)-**26** wurde in 4 Stufen hergestellt. Die chirale Lewis-Säure **27** katalysiert die enantioselektive Claisen-Umlagerung zu Verbindung **28**. Sechs weitere Stufen führen zu Baustein **29**, der alle fünf Chiralitätszentren des Naturstoffes enthält.

Ein Modell des Übergangszustandes dieser Reaktion ist in Abbildung 4 dargestellt. Durch die vom Liganden ausgehende sterische Hinderung wird das Substrat in den unteren linken Quadranten dirigiert.[22] Ein sechs-gliedriger Übergangszustand führt dann zu Produkt **28**.

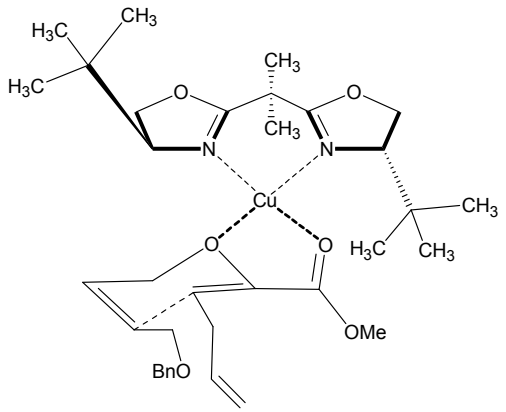
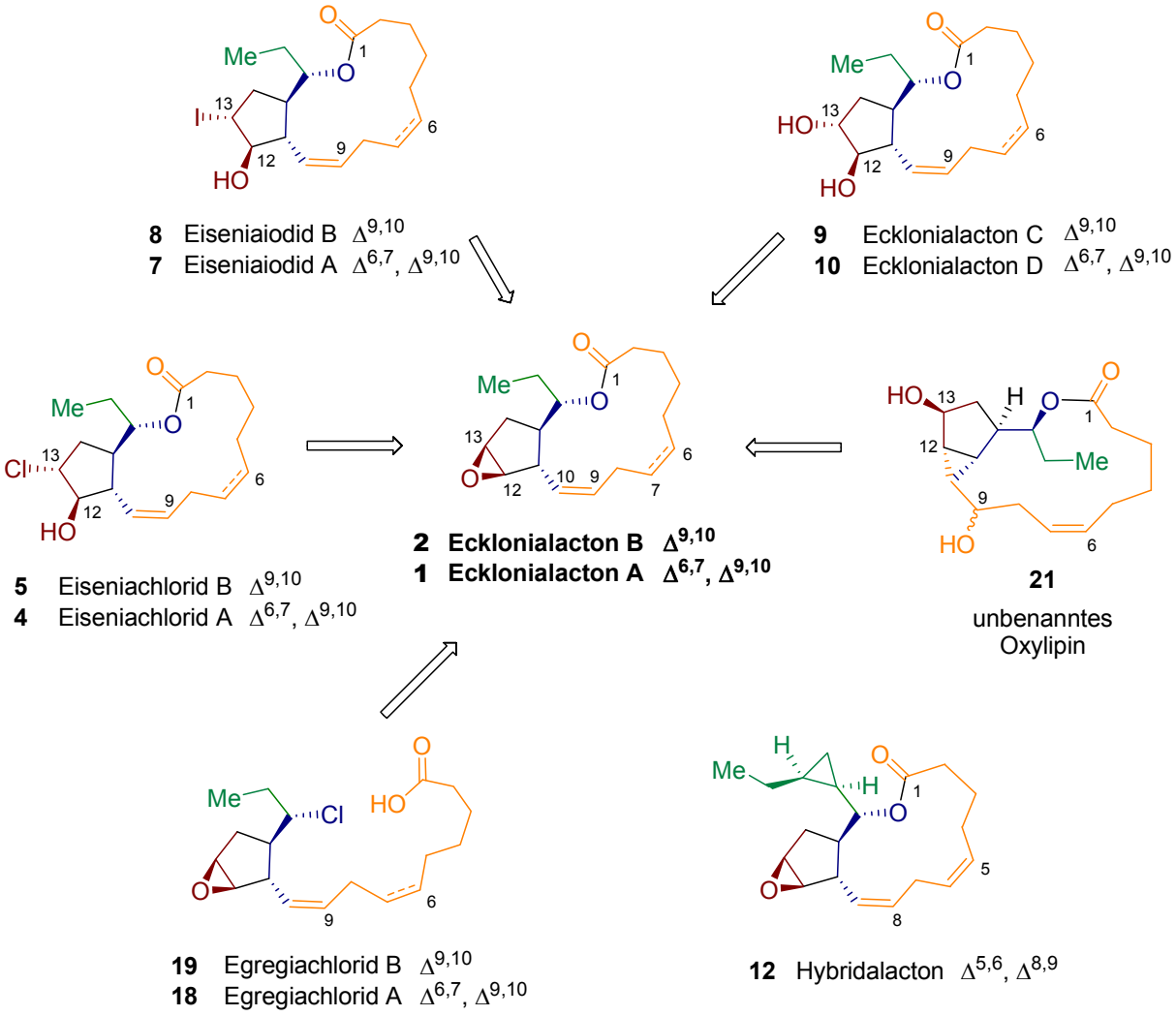


Abbildung 4: Übergangszustand der von **27** katalysierten Claisen-Umlagerung.

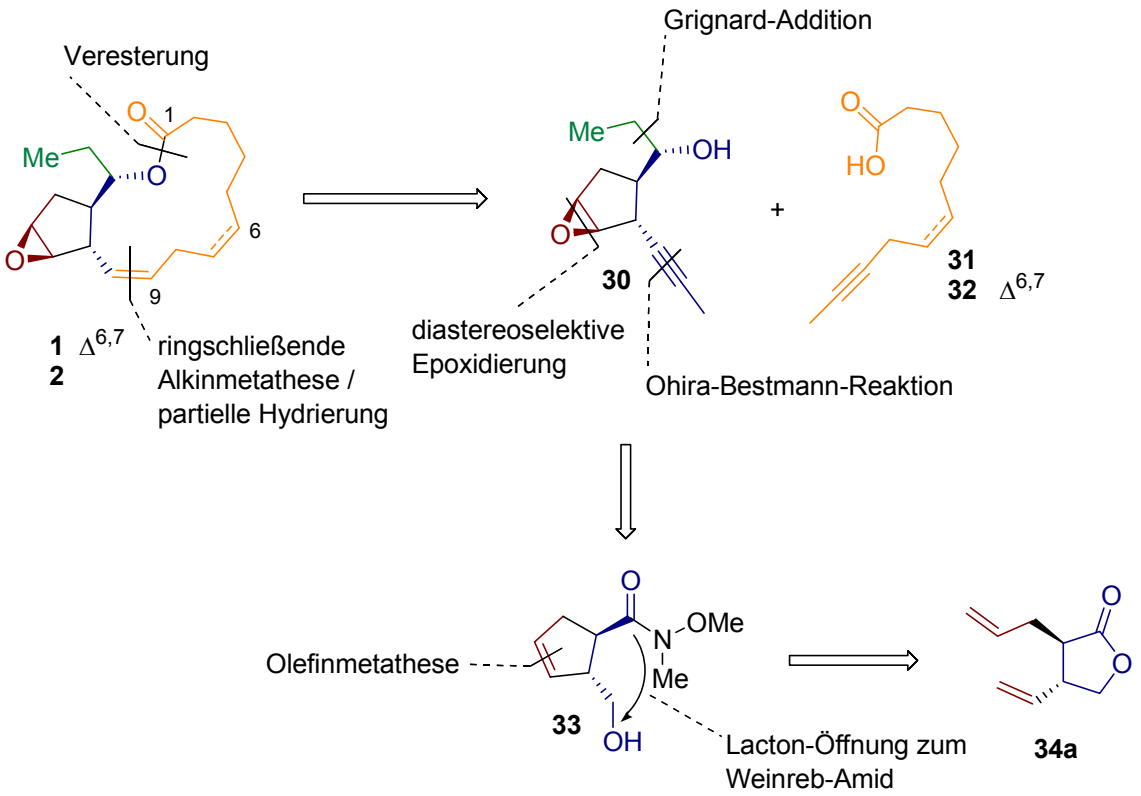
4. Retrosynthese

Ecklonialacton A (**1**) und B (**2**) sind zwei zentrale Naturstoffe innerhalb einer Familie eng verwandter Verbindungen (Schema 11). Es sollte eine Retrosynthese entwickelt werden, die so modular ist, dass sie den Zugang zur ganzen Verbindungsklasse ermöglicht.



Schema 11: Anvisierte Verbindungen, die eng mit den beiden zentralen Naturstoffen verwandt sind. Die Retrosynthese muss die Variationen in den farblich markierten Substrukturen berücksichtigen.

Bei der Planung der Retrosynthese mussten die Variationen in den farblich hervorgehobenen Bereichen berücksichtigt werden. Weiterhin sollte so weit wie möglich auf Schutzgruppen verzichtet werden.



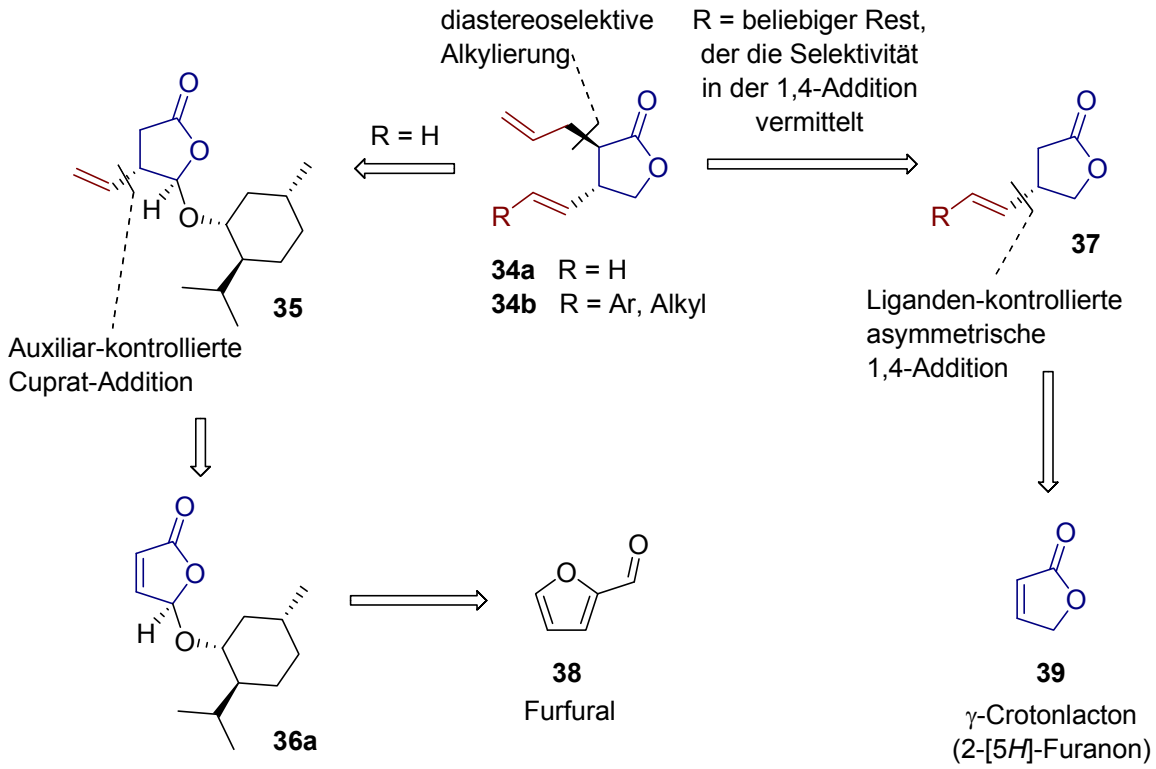
Schema 12: Retrosynthese von Ecklonialacton A (**1**) und B (**2**).

Beide Naturstoffe (**1** und **2**, Schema 12) sind aus einem anellierten 3,5,14-gliedrigen Ringsystem aufgebaut. Sie enthalten fünf aufeinander folgende Chiralitätszentren, von denen sich vier am Fünfring befinden. Zwei der Stereozentren werden durch ein sehr gespanntes Epoxid gebildet. Ecklonialacton A besitzt zwei (*Z*)-konfigurierte Doppelbindungen ($\Delta^{6,7}$ und $\Delta^{9,10}$) im 14-gliedrigen *trans*-anellierten Makrolacton, während Ecklonialacton B nur eine (*Z*)-konfigurierte Doppelbindung enthält ($\Delta^{9,10}$).

Synthetisch sollte der Makrozyklus über eine Veresterung des Cyclopenten-epoxides **30** mit der Fettsäure **31** bzw. **32** sowie eine ringschließende Alkinmetathese als Schlüsselschritt aufgebaut werden.[2] Die Synthesewege zu **1** und **2** verzweigen sich somit erst kurz vor Abschluss der Synthese. Eine Grignard-Addition sollte die Ethyl-gruppe in **30** einbringen. Sollten hier später Variationen erfolgen, wie z.B. für Hybridalacton nötig, würden sich die Synthesewege ebenfalls erst auf dieser späten Stufe trennen. Eine diastereoselektive Epoxidierung sollte das Epoxid einführen. Das Alkin könnte z.B. über eine Corey-Fuchs- bzw. Ohira-Bestmann-Reaktion aus einem Aldehyd erhalten werden,[25] der durch Oxidation aus dem Alkohol **33** hervorgehen kann. Die milderen Reaktionsbedingungen der Ohira-Bestmann-Reaktion lassen diese hier erfolgversprechender erscheinen, um denkbare Nebenreaktionen am

Weinreb-Amid zu vermeiden. Verbindung **33** wiederum sollte durch Öffnung des Lactons **34a** zum Weinreb-Amid und anschließende Olefinmetathese hergestellt werden.

Für die Lactone **34a** bzw. **34b** wurden zwei mögliche Zugänge untersucht: **34a** kann aus dem Hydroxyfuranon-Derivat **35** synthetisiert werden, das einen Menthyl-substituenten als chirales Auxiliar enthält.[26] Alternativ sollte **34b** über eine direkte, katalytisch-asymmetrische 1,4-Addition an γ-Crotonlacton **39** zugänglich sein (Schema 13).

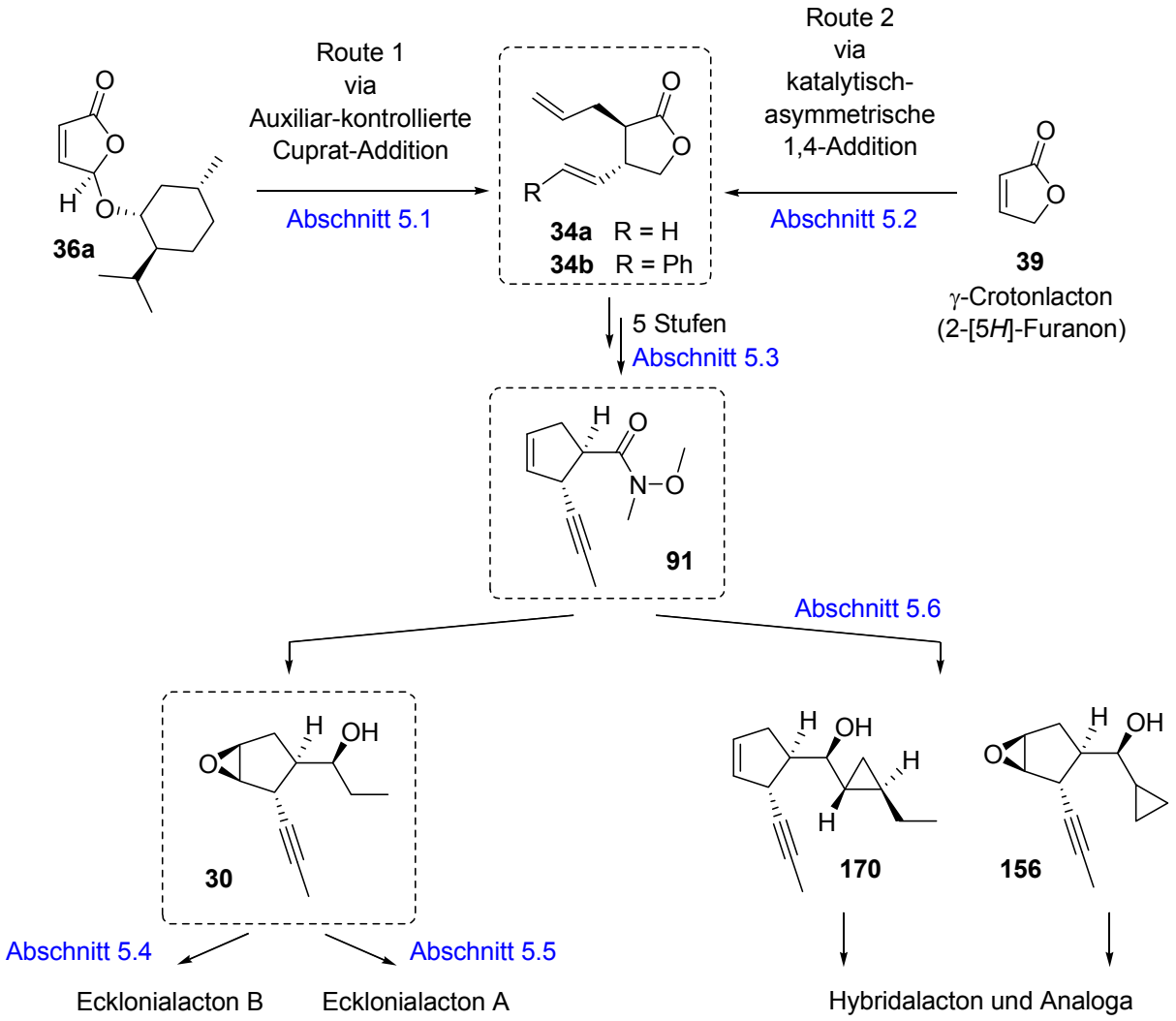


Schema 13: Mögliche alternative Retrosynthesen für die Lactone **34a/b**.

Als Ausgangsmaterial für die Synthese von **1** und **2** würden demnach entweder Furfural oder γ-Crotonlacton dienen. Die chirale Information in der geplanten Synthese würde entweder durch den Menthylrest als chiralem Auxiliar oder durch die Liganden in der katalytisch-asymmetrischen 1,4-Addition eingebracht.

5. Synthese von Ecklonialacton A und B

Zunächst wurde das Allyl-vinyl-butyrolacton **34a** über Route 1 mit (–)-Menthol als chiralem Auxiliar hergestellt. Größere Substanzmengen sind über diesen Weg leicht zugänglich. Anschließend wurde die Synthese auf die „direktere“ Route 2 zu **34b** mit einer Rhodium-katalysierten, enantioselektiven 1,4-Addtion umgestellt (Schema 14).



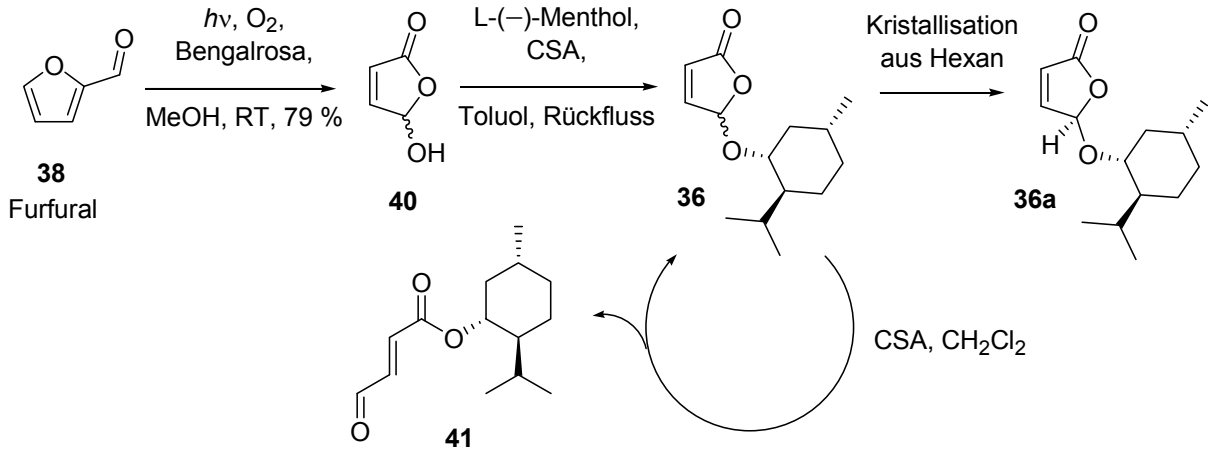
Schema 14: Übersicht über die Syntheserouten, Verzweigungen der Synthesewege und wichtige Zwischenprodukte.

Weinreb-Amid **91** stellt einen Verzweigungspunkt dar: Einbringen der Ethylgruppe führt über Epoxy-alkohol **30** nach Veresterung mit der jeweiligen Fettsäure zu Ecklonialacton A bzw. B. Einführen einer Cyclopropyl- bzw. Butenylgruppe sollte aus **91** zunächst **156** und **170** und schließlich zu Analoga des Hybridalactons und zum Hybridalacton selbst führen.

5.1. Route 1:

Darstellung von **34a** über Menthol-kontrollierte 1,4-Addition

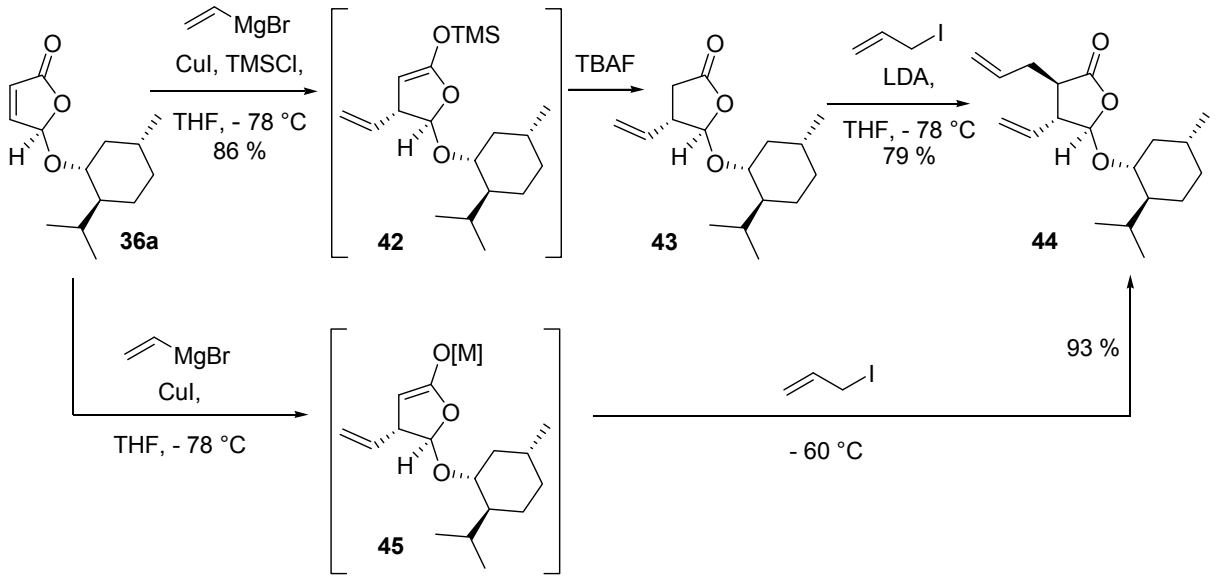
Die nach Literaturvorschrift durch Bengalrosa vermittelte Photooxidation von Furfural ergab Hydroxyfuranon **40** in 79 % Ausbeute.[26] Nach Umsetzen mit L-(–)-Menthol zu **36** lieferte eine fraktionierte Kristallisation das reine Diastereomer **36a** in 35-40 % Ausbeute. Das ungewünschte Diastereomer konnte durch Erhitzen mit Campher-sulfonsäure (CSA) äquilibriert werden und ergab durch erneute Kristallisation weiteres reines Diastereomer **36a**. Der bei weiteren Zyklen zunehmend anfallende isomere Aldehyd-ester **41** konnte mittels Säulenchromatographie ausgeschleust werden (Schema 15).



Schema 15: Photooxidation von Furfural und Einführen von L-(–)-Menthol als chiralem Auxiliar.[26]

Umsetzen von **36a** bei –78 °C mit einer Vinylkupfer-Verbindung, die *in situ* aus CuI (1 eq.) und Vinylmagnesiumbromid (1 eq.) erhalten wurde, lieferte anschließend das Vinyl-acylal **43**. Zunächst wurde dabei, wie in der Literatur beschrieben[27], TMSCl zugesetzt. Der intermediär erhaltene Silylenolether **42** wurde jedoch nicht isoliert, sondern noch in der Kälte durch Zugabe von Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) zu **43** hydrolysiert. Dabei fiel auf, dass mindestens 2.7 eq. TBAF notwendig sind, um vollständigen Umsatz zu erreichen. Dieser Überschuss bereitete bei der Reinigung des Produktes erhebliche Probleme.

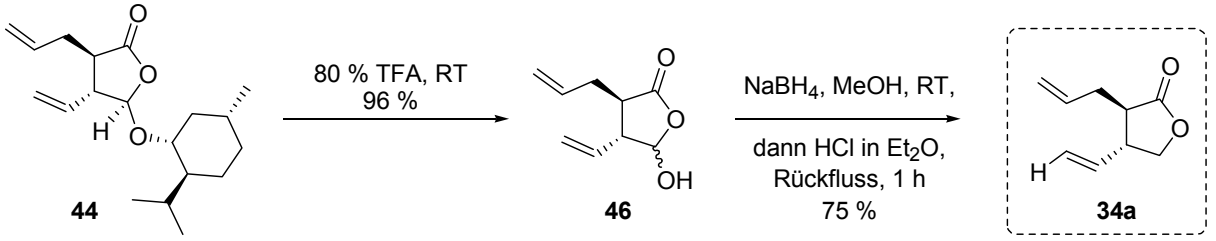
Weitere Versuche zeigten, dass TMSCl hier nicht zur Aktivierung des Lactons notwendig war, sondern dass das intermediäre Enolat **45** direkt mit Allyliodid abgefangen werden konnte (Schema 16). Zusätzlich wurde auf diese Weise eine doppelte α-Alkylierung vermieden.



Schema 16: Diastereoselektive Vinylkupfer-Addition und α–Allylierung.

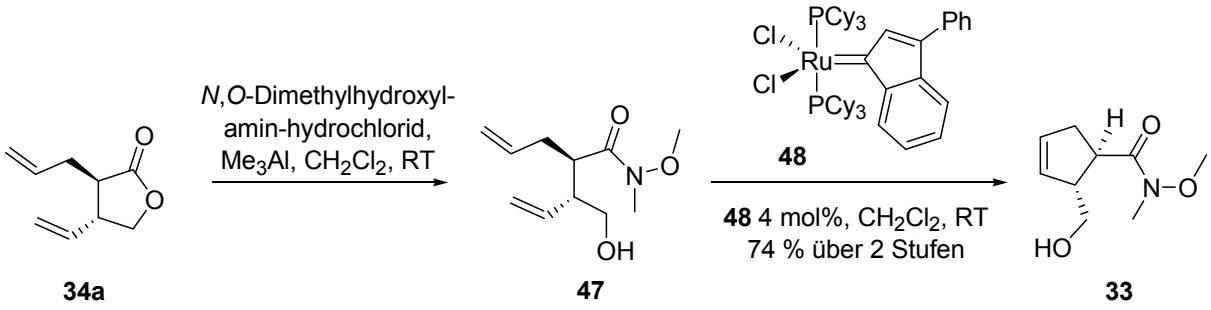
Produkt **44** fiel in der Eintopf-Variante direkt nach wässriger Aufarbeitung in hoher Reinheit und sehr guter Ausbeute an. Dies erwies sich vorteilhaft gegenüber dem Zweistufenverfahren, bei dem Säulenchromatographie nötig ist (93 % anstelle von 68 % Ausbeute über zwei Stufen, vgl. Abbildung 28, exp. Teil).

Nach hydrolytischer Abspaltung des chiralen Auxiliars[28] (**46**, 80 % Trifluoressigsäure, 96 % Ausbeute) und anschließender Reduktion des Halbacylals mit $NaBH_4$[29] wurde Allyl-vinyl-butyrolacton **34a** in 75 % Ausbeute erhalten (Schema 17).



Schema 17: Abspaltung des Auxiliars und Reduktion zu **34a**.

Lacton-Öffnung zum Weinrebamid **47** und Umsetzen mit dem Indenyliden-Komplex **48** als Alkenmetathese-Katalysator[30] lieferte schließlich Alkohol **33** (Schema 18).



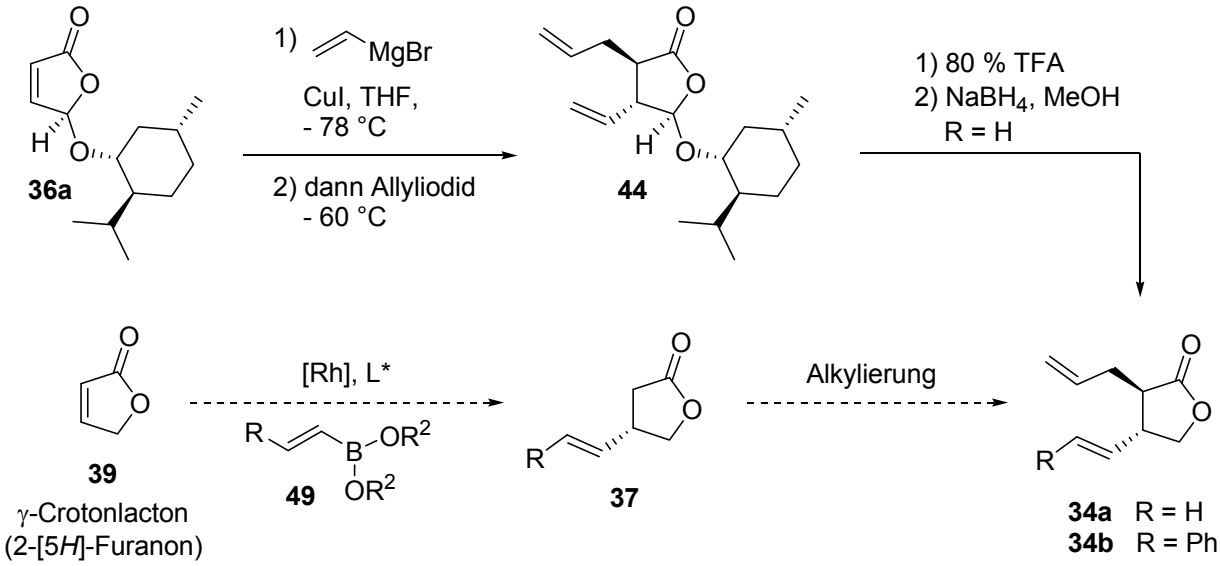
Schema 18: Lactonöffnung von **34a** und Umsetzung zu **33**.

5.2. Route 2:

Darstellung von 34b über Rhodium-katalysierte 1,4-Addition

Die Verwendung von L-(–)-Menthol als chiralem Auxiliar führt zu einer sehr guten Selektivität bei der Addition des Vinylkupferreagenzes (Schema 19). Jedoch muss das Auxiliar, ähnlich wie eine Schutzgruppe, in einer zusätzlichen Stufe eingeführt und nach erfolgter Reaktion in einer weiteren Stufe abgespalten werden. Zur Optimierung der Synthese war es daher wünschenswert, ohne chirales Auxiliar zu arbeiten.[31] Gleichzeitig sollte der bereits etablierte Syntheseweg so weit wie möglich beibehalten werden.

Einen denkbaren asymmetrischen, katalytischen Zugang stellt eine Rhodium-vermittelte 1,4-Addition eines ungesättigten Restes der allgemeinen Struktur **49** dar. Anschließende Alkylierung der α-Position in **37** sollte zu der zuvor verwendeten Verbindung **34a** bzw. einem an der Doppelbindung substituierten Derivat davon (**34b**) führen.



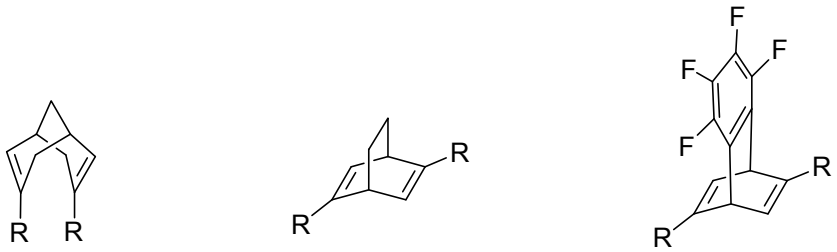
Schema 19: Der anvisierte alternative Zugang zu **34b** über eine katalytische enantioselektive 1,4-Addition an γ-Crotonlacton.

Für die Ausarbeitung dieses asymmetrisch-katalytischen Zugangs zu den Ecklonialactonen sollten keine neuen Liganden für die 1,4-Addition entwickelt, sondern literaturbekannte Systeme genutzt werden.

5.2.1. Literaturbekannte Liganden

Etliche Gruppen haben enantioselektive Rhodium-katalysierte 1,4-Additionen an α,β-ungesättigte Carbonylverbindungen publiziert:[33][34]

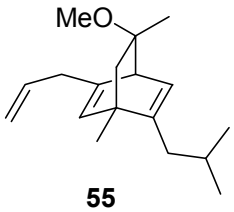
Hayashi *et al.* haben in frühen Arbeiten die Verwendung von BINAP beschrieben.[35] Neuerdings haben sich jedoch chirale Diene als sehr erfolgreich erwiesen (Abbildung 5).[36] Es wurde eine breite Auswahl an chiralen Dienen mit unterschiedlichem Grundgerüst sowie unterschiedlichen Substituenten publiziert (beispielsweise **50** – **54**).[37][38][39] Die Ligand-Synthesen liefern üblicherweise Racemate, die auf der letzten Stufe mittels HPLC an chiraler stationärer Phase in die enantiomeren Diene getrennt werden.



50 R = Ph: (*S*,*S*)-Ph-bnd
51 R = Bn: (*S*,*S*)-Bn-bnd
52 R = Ph: (*R*,*R*)-Ph-bod
53 R = Bn: (*R*,*R*)-Bn-bod
54 R = Bn: (*R*,*R*)-Bn-tfb

Abbildung 5: Auswahl an von Hayashi *et al.* beschriebenen chiralen Dien-Liganden.[37][38][39]

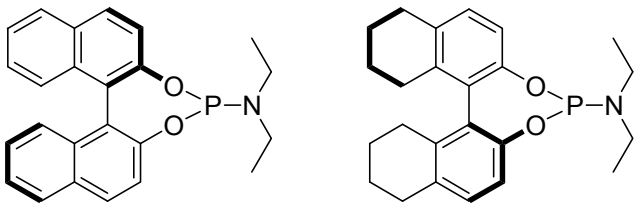
Carreira *et al.* haben eine Gruppe von chiralen Dienen beschrieben, die von kommerziell erhältlichem (–)-Carvon abgeleitet sind (Abbildung 6).[40] Die beobachteten Enantioselektivitäten entsprechen denen, die für eine mögliche Anwendung in der Synthese der Ecklonialactone notwendig sind. So wurde mit **55** sowohl die Addition einer Styrolboronsäure an Cyclopentenon beschrieben, als auch die Addition von Phenylboronsäure an 2-[5*H*]-Furanon.[40]



55

Abbildung 6: Von Carreira *et al.* beschriebener Dien-Ligand, der ausgehend von (–)-Carvon hergestellt werden kann.[40]

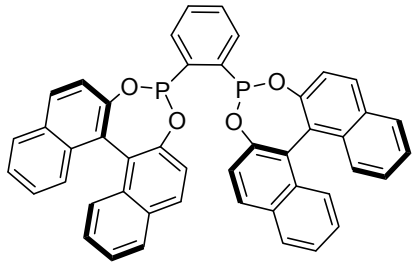
Feringa *et al.* publizierten BINOL-basierte Phosphoramidite, die als Liganden zum Teil sehr gute Enantioselektivitäten lieferten.[41] Zwei dieser Liganden (**56** und **57**) wurden ebenfalls hergestellt und getestet, jedoch konnte nur sehr geringer Umsatz beobachtet werden (Abbildung 7).



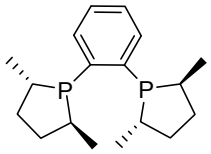
56 (R) **57** (S)

Abbildung 7: Von Feringa *et al.* beschriebene Phosphoramidit-Liganden.[41]

Reetz *et al.* haben einen Bisphosphonit-Liganden (**58**) publiziert, der einen „Zwitter“ aus dem DuPhos-Liganden (**59**) und BINAP darstellt (Abbildung 8).[42] Dieser war in der Arbeitsgruppe noch vorhanden und wurde für einen Test zur Verfügung gestellt. Es konnte jedoch, wie auch mit dem kommerziell erhältlichen DuPhos-Liganden selbst, kein Umsatz zum gewünschten Produkt beobachtet werden.



(*R*,*R*) - "Reetz Ligand"
58



(*S*,*S*)-Me-DuPhos
59

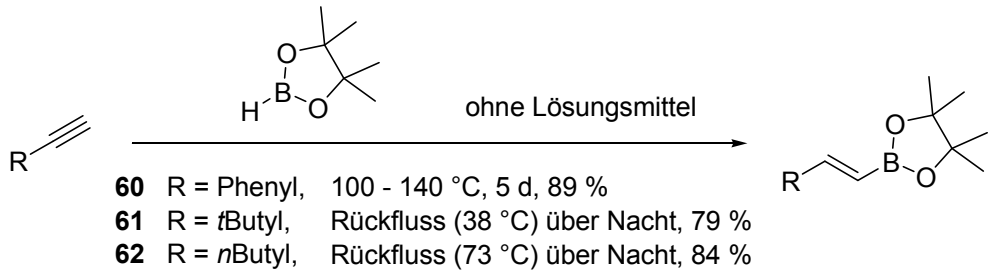
Abbildung 8: Bisphosphonit-Ligand **58** von Reetz *et al.* [42] sowie der kommerzielle DuPhos-Ligand **59.**

Es existieren noch weitere potentielle Katalysatorsysteme. Darunter sind weitere chirale Diene[36][43], sowie Liganden, die über NHC-Phosphin-[44], Alken-Phosphin-[45], bzw. Alken-Phosphinit-[46] sowie Sulfoxid-Strukturelemente[47] an das Rhodium-zentrum koordinieren. Diese Systeme wurden jedoch im Rahmen dieser Arbeit nicht getestet.

5.2.2. Ergebnisse mit BINAP als Ligand

Zunächst wurden einige orientierende Versuche mit dem kommerziell erhältlichen BINAP-Liganden gemacht, um den Einfluss des Substituenten an der Doppelbindung des Boronsäureesters zu untersuchen. Dieser Substituent ist so zu wählen, dass eine gute Enantioselektivität bei der 1,4-Addition erreicht wird. Nach anschließender Alkylierung in der α-Position wird dieser Rest während der Ringschluß-Alken-metathese (RCM) auf der nächsten Stufe abgespalten (vgl. Schema 23). Es wurden *n*-, *t*-Butyl- sowie Phenyl-Substituenten am Alken untersucht.

Hydroborierung entsprechender terminaler Alkine mit Pinacolboran lieferte die nötigen Pinacolboronsäureester (Schema 20). Dabei wurden keine Katalysatoren zugegeben, um in den Hydroborierungsprodukten Rückstände mit unerwünschten katalytischen Eigenschaften auszuschließen.



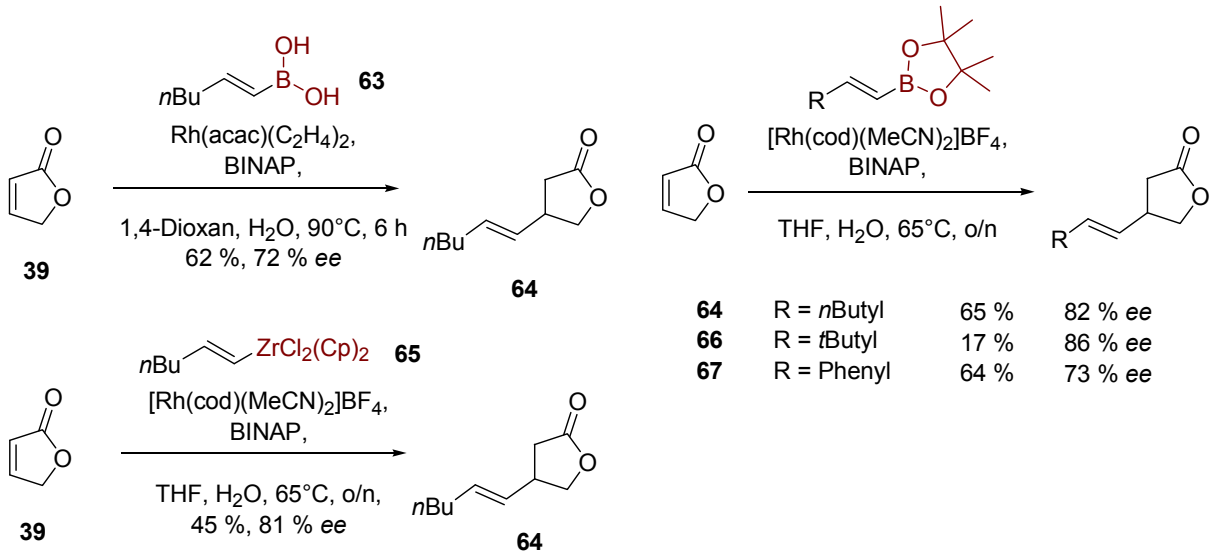
60 R = Phenyl, 100 - 140 °C, 5 d, 89 %
61 R = *t*Butyl, Rückfluss (38 °C) über Nacht, 79 %
62 R = *n*Butyl, Rückfluss (73 °C) über Nacht, 84 %

Schema 20: Herstellung der Pinacolboronsäureester.

Eine erste Produktmenge von **60** wurde mittels Säulenchromatographie über SiO_2 gereinigt und dann mit Erfolg in die 1,4-Addition eingesetzt. Eine zweite, größere Charge wurde per Destillation im Hochvakuum gereinigt (74 °C, $1 \cdot 10^{-3}$ mbar). Nach ^{11}B, ^{1}H, und ^{13}C NMR sowie laut Massenspektrum waren beide Chargen nicht unterscheidbar. Jedoch konnte überraschenderweise mit dem destillierten Produkt zunächst kein Umsatz in der 1,4-Addition beobachtet werden. Es zeigte sich, dass die Reaktivität ohne Verlust an Enantioselektivität wiederhergestellt werden kann, wenn dem Reaktionsansatz eine „katalytische" Menge an SiO_2 zugesetzt wird. Die Rolle des „katalytischen" Kieselgelanteils ist noch nicht geklärt.[48]

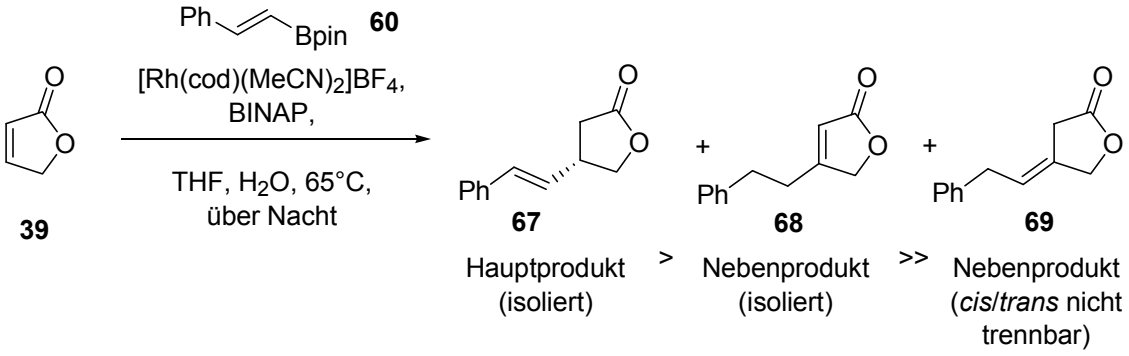
Die zunächst mit 73 – 86 % *ee* erhaltenen Addukte **64**, **66** bzw. **67** zeigten, dass der Einfluss des Substituenten am Alken gering ist (Schema 21). Der *t*-Butylrest am Alken führte nur zu geringer Ausbeute bei leicht gesteigerter Enantioselektivität. Ebenso konnte kein wesentlicher Unterschied in der Addition der freien Boronsäure oder des Pinacolboronsäureesters festgestellt werden. Die Addition des Vinylzirkoniumreagenzes **65** führte in geringerer Ausbeute zum Produkt, das jedoch einen vergleichbar hohen Enantiomerenüberschuss aufwies.

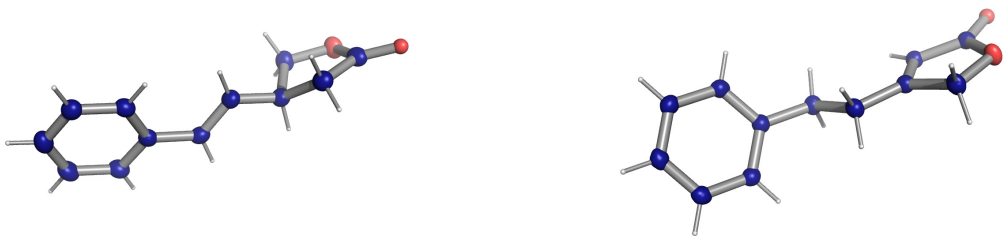
Nach diesen Versuchen wurde vorerst mit BINAP als Ligand weitergearbeitet und als Alkensubstituenten *n*-Butyl und Phenyl ausgewählt.



Schema 21: Orientierende Versuche zur Rh-katalysierten 1,4-Addition: Untersuchung des Einflusses des Alkensubstituenten sowie des Metalls (Boronsäure, Pinacolboronsäureester und Vinylzirconiumspezies **65**).

Das Katalysatorsystem $[Rh(cod)(MeCN)_2]BF_4$ / BINAP erfordert Reaktionstemperaturen von mindestens 60 °C. Dabei isomerisiert jedoch teilweise die Doppelbindung des enstandenen Produktes (Schema 22). Das Hauptprodukt **67** lässt sich aber gut mittels Säulenchromatographie von den beiden Nebenprodukten abtrennen.



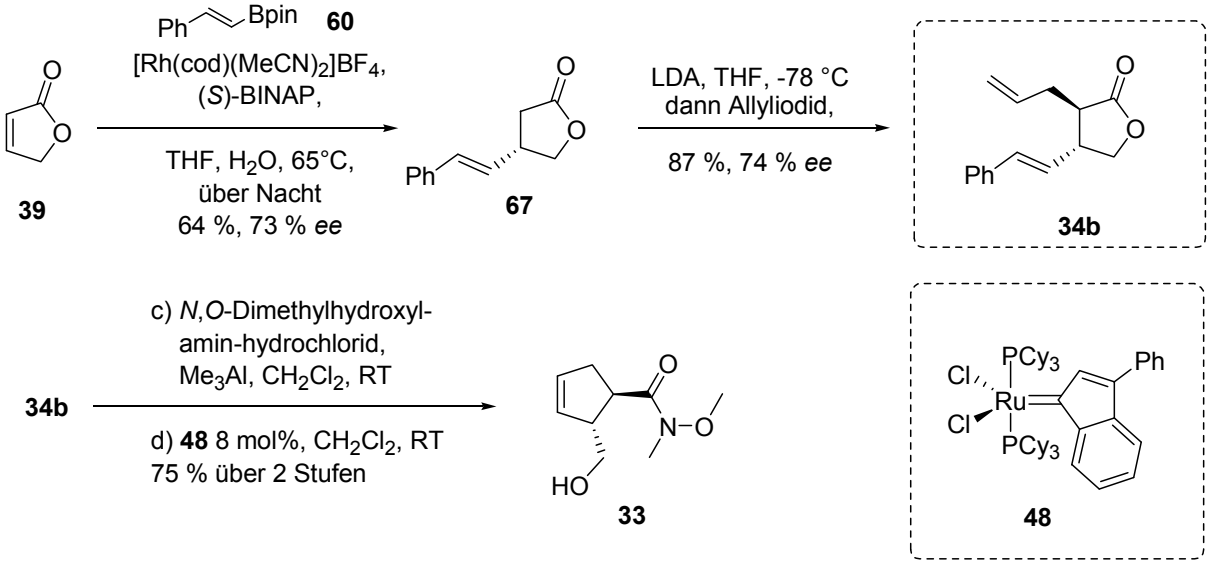


67 **68**

Schema 22: Isomere, die bei höheren Temperaturen in Gegenwart von Rhodium entstanden sind, sowie Strukturen von **67** und **68** im Festkörper (Abbildungen erstellt mit PyMOL[49]).

Das Styryladdukt **67** ist im Gegensatz zum Hexenyladdukt **64** kristallin. Daher konnte sein Enantiomerenüberschuss durch Umkristallisieren auf Werte von 92 - 94 % *ee* gesteigert werden (vgl. Struktur im Festkörper in Schema 22). Weitere Versuche wurden daher nur noch mit dem Styrolboronsäurepinacolester **60** durchgeführt.

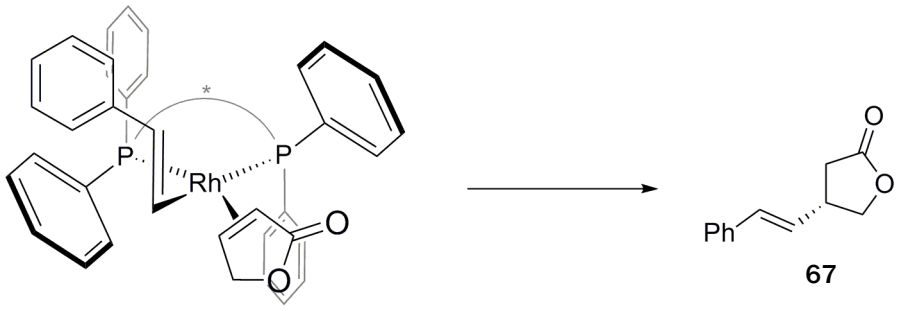
Die Zuordnung des erhaltenen Enantiomers erfolgte zum einen durch Vergleich mit Literaturdaten[50] und zum anderen durch Vergleich mit dem Material aus der „Menthol-Route“ 1 (Schema 23). So wurde ***ent*-67** in der Literatur bereits über einen organo-katalytischen Weg hergestellt; sein Drehwert zeigt das entgegengesetzte Vorzeichen.[50] Allylierung von **67** in der α-Position führt in guter Ausbeute zu Allyl-styryl-butyrolacton **34b**. Wie zuvor führte dieses nach Lacton-Öffnung und Alkenmetathese zu Alkohol **33**. Dabei blieb der Enantiomerenüberschuss konstant.



Schema 23: Synthese von **33** über Route 2.

Verbindung **33**, die über die L-(–)-Menthol-Route 1 und **33,** das über die (*S*)-BINAP-kontrollierte asymmetrische 1,4-Addition (Route 2) erhalten wurde, zeigen die gleiche Retentionszeit in der GC-Analytik an chiraler stationärer Phase.

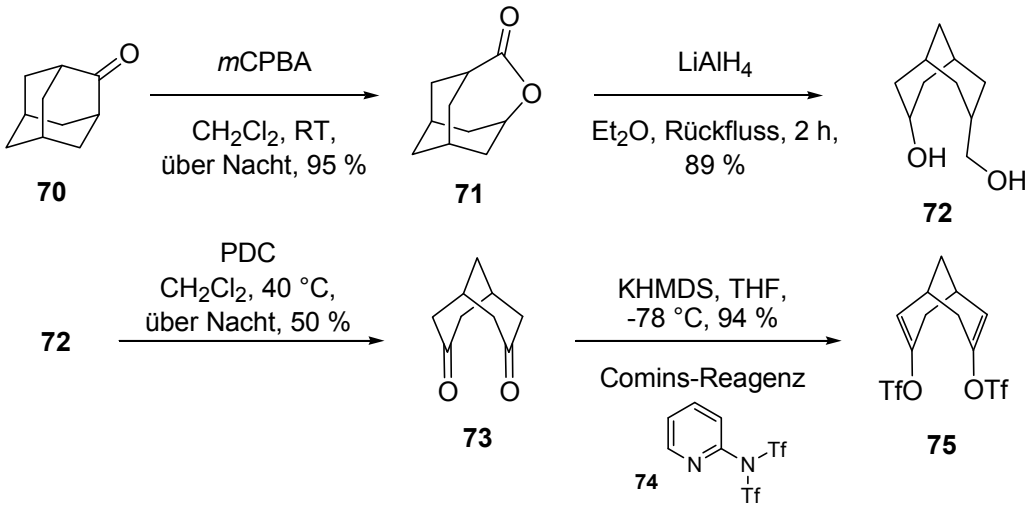
Unter Annahme des von Hayashi *et al.* vorgeschlagenen Übergangszustandes für die (*S*)-BINAP-kontrollierte 1,4-Addition deckt sich die beobachtete Enantio-selektivität mit diesem Modell.[51] Die sterische Hinderung am Rhodium zwingt den zu addierenden Rest R und den Michael-Akzeptor in die gezeigte Anordnung (Schema 24), was zum (*S*)-konfigurierten Produkt führt.



Schema 24: Modell von Hayashi *et al.* für die (*S*)-BINAP-kontrollierte Rhodium-katalysierte 1,4-Addition[45] am Beispiel der Addition von **60** an **39**.

5.2.3. Ergebnisse mit chiralen Dienen

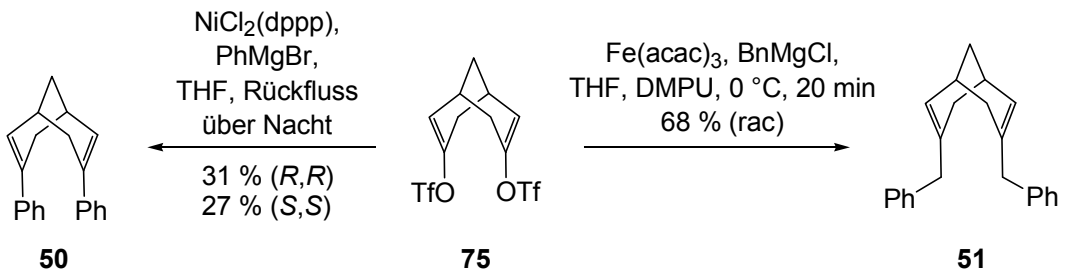
Zur Untersuchung von repräsentativen chiralen Dienen als Liganden wurden zunächst zwei von Hayashi *et al.* beschriebene Liganden hergestellt (Schemata 25 und 26).



Schema 25: Syntheseweg zu rac. Bicyclononadienylbisenoltriflat **75** ausgehend von Adamantanon (**70**).

Baeyer-Villiger-Oxidation von Adamantanon mit *m*CPBA lieferte in sehr guter Ausbeute Lacton **71** (Schema 25). Reduktion mit $LiAlH_4$ führte zu Diol **72**, das mit Pyridiniumdichromat unter Decarboxylierung zum Bicyclononadion **73** oxidiert wurde.[52] Dieses stellt die Ausgangsverbindung für die Ligandsynthese nach Hayashi dar.[37]

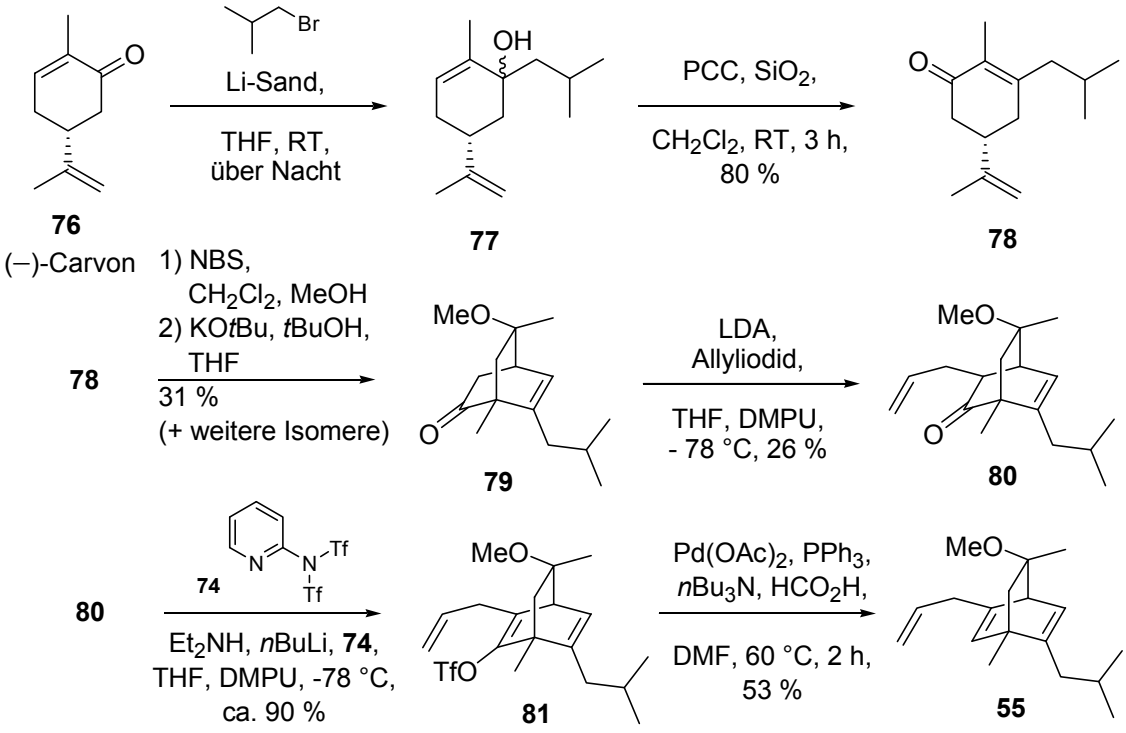
Nachdem Diketon **73** in das Bisenoltriflat **75** überführt wurde, konnte es Eisen- bzw. Nickel-katalysiert mit unterschiedlichen Grignard-Reagenzien gekuppelt werden (Schema 26). Die erhaltenen racemischen Dien-Liganden **50** und **51** wurden mittels präparativer HPLC an chiraler stationärer Phase in die Enantiomeren getrennt.



Schema 26: Kreuzkupplungen des Bisenoltriflats **75** mit Grignardreagenzien unter Eisen- bzw. Nickelkatalyse.

In der Literatur wurden diese Liganden bereits für die Addition eines Styrylrestes an Cyclopentenon erfolgreich eingesetzt. Mit dem hier benötigen 5-gliedrigen-Lacton **39** konnte jedoch keine Reaktion beobachtet werden.

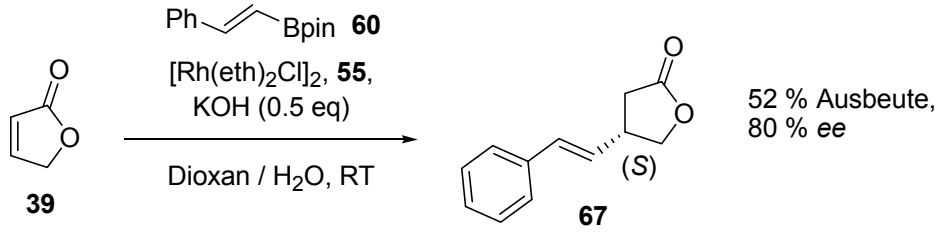
Daher wurde im Folgenden der von Carreira *et al.* beschriebene Bicyclooctadien-Ligand **55** hergestellt. Dieser ist, wie zuvor bereits erwähnt, besonders erfolgversprechend, da sowohl die 1,4-Addition von Phenylboronsäure an 2-[5*H*]-Furanon mit sehr hohem Enantiomerenüberschuss als auch die Addition von Styrylboronsäure an Cyclopentenon mit hohem *ee* beschrieben wurden. Die Ligandsynthese erfolgte in Analogie zur Literatur nach der in Schema 27 beschriebenen Route.[40]



Schema 27: Synthese des von Carreira *et al.* beschriebenen, von (–)-Carvon abgeleiteten Dien-Liganden.[40]

Wie erhofft, konnte 2-[5*H*]-Furanon mit diesem Liganden bei Raumtemperatur zum gewünschten (*S*)-konfigurierten Produkt umgesetzt werden (Schema 28). Durch die im Vergleich zur BINAP-kontrollierten Addition wesentlich niedrigere Temperatur ließ sich außerdem die Isomerisierung der Doppelbindung im Produkt vermeiden.

In der GC-Analytik an chiraler stationärer Phase stimmen die Retentionszeiten des Styryladdukts **67**, das mit (*S*)-BINAP bzw. mit dem Dien-Liganden **55** erhalten wurde, überein.



Schema 28: Mit Ligand **55** beobachtete Reaktivität.

Des Weiteren deckt sich die beobachtete Selektivität mit dem von Hayashi *et al.* entwickelten Modell zur Dien-Ligand-kontrollierten 1,4-Addition (Abbildung 9) unter Annahme dieses postulierten Übergangszustandes.[53][54] Von der Unterseite betrachtet führt der hier verwendete Ligand zu sterischer Hinderung im linken unteren und rechten oberen Quadranten. Der Styrylrest sowie der Michael-Akzeptor müssen daher die gezeigten Positionen einnehmen, was in der Folge zum (*S*)-konfigurierten Produkt führt.

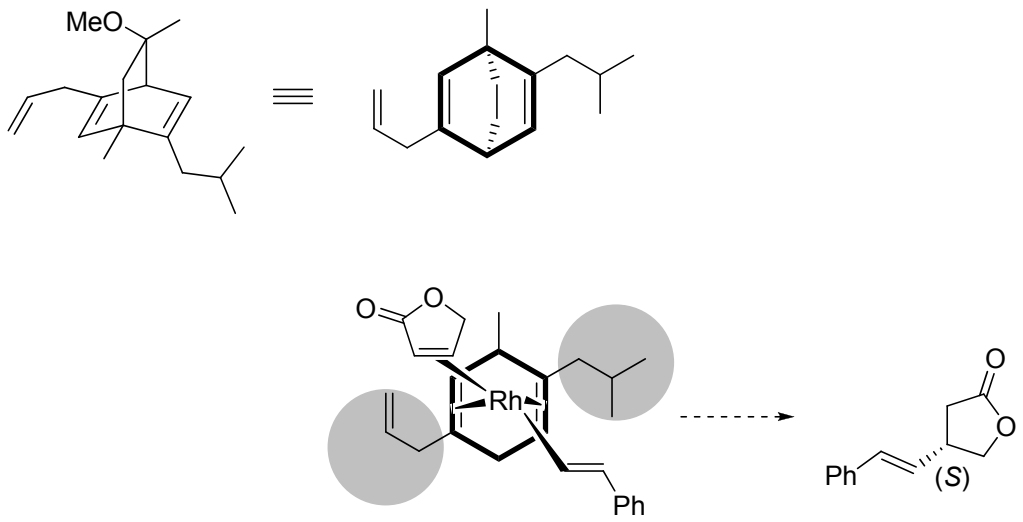
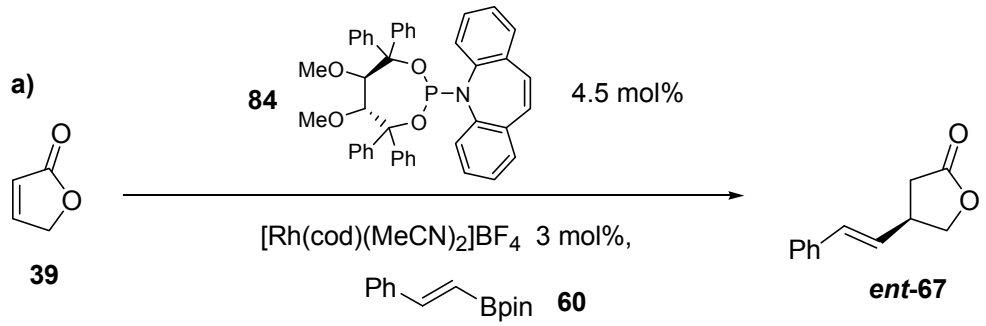
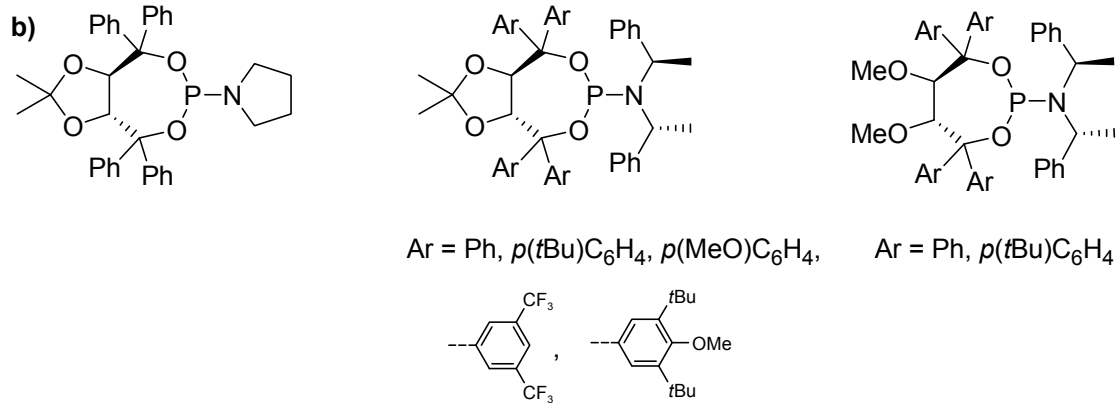


Abbildung 9: Modell nach Hayashi *et al.* zur Dien-kontrollierten 1,4-Addition[53][54] am Beispiel der Addition von **60** an **39**.

5.2.4. Ergebnisse mit TADDOL-basierten Liganden

Aus einem anderen Projekt in unserem Arbeitskreis wurden während der Arbeiten an den Ecklonialactonen neuartige TADDOL-basierte Phosphoramidit-Liganden verfügbar.[55] Ihre Verwendbarkeit in der Rhodium-katalysierten 1,4-Addition wurde ebenfalls untersucht. Die zunächst getesteten Katalysatoren mit monodentaten Liganden zeigten keine Reaktion (Schema 29b). Allerdings führte Ligand **84** zu Styryladdukt ***ent*-67** mit moderatem Enantiomerenüberschuss (Schema 29a). Dieser Ligand kann sowohl über das Phosphoramidit als möglicherweise auch die Azepin-Doppelbindung an das Rhodiumzentrum binden und so als bidentater Ligand wirken.[36][56]



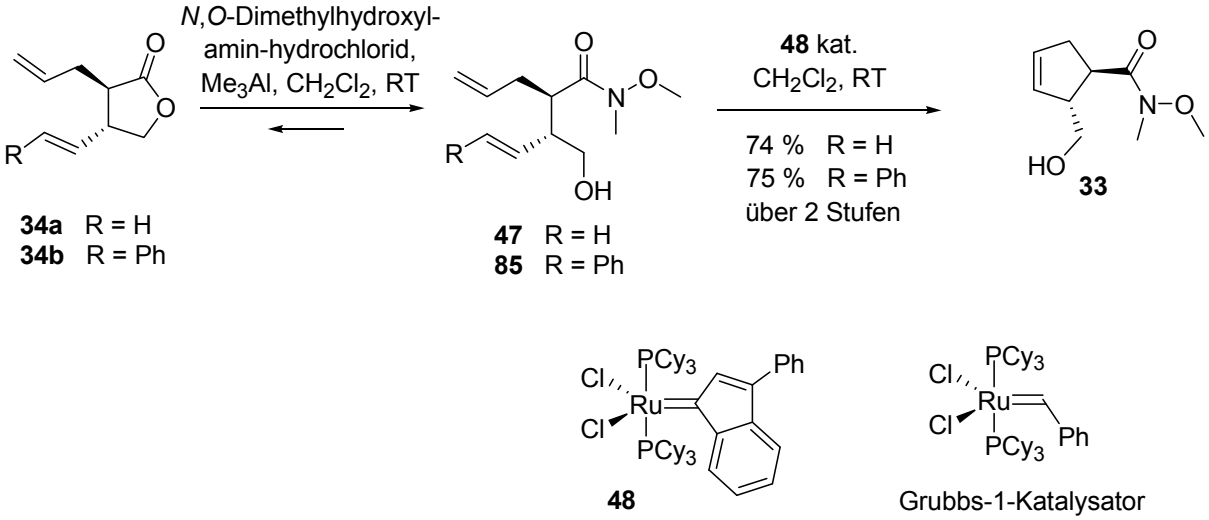


Schema 29: Untersuchte TADDOL-basierte Phosphoramidit-Liganden. a) Ligand **84**, der mit moderatem *ee* zu ***ent*-67** führt. b) Monodentate Liganden, die unter gleichen Reaktionsbedingungen keine Reaktion zeigten.

5.3. Synthese des Weinrebamides **91**

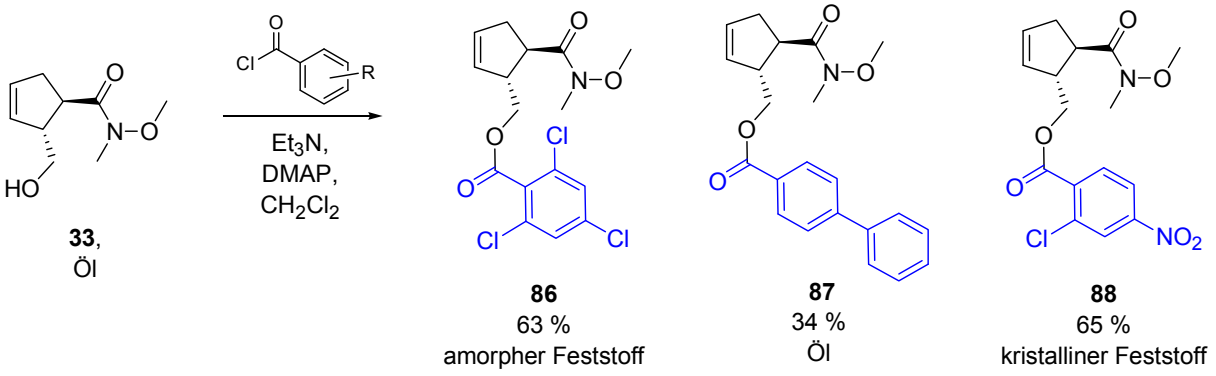
Nachdem sowohl die Auxiliar-kontrollierte Route 1 als auch die katalytisch-asymmetrische Route 2 einen Zugang zu den Lactonen **34a** und **34b** eröffnet hatten, erfolgte nun deren Umsetzung zum nächsten wichtigen Zwischenprodukt **91** (vgl. Schemata 14, 30, 32).

Dazu wurden die Butyrolactonderivate **34a** bzw. **34b** zunächst mit *N*,*O*-Dimethyl-hydroxylamin zu den linearen Weinrebamiden **47** bzw. **85** geöffnet.[57] Bei Verbindung **47** wurde eine sehr rasche Rückreaktion zu Lacton **34a** beobachtet. Beide linearen Weinrebamide wurden daher nach einer kurzen Filtration über Kieselgel schnell weiter mit dem in der Arbeitsgruppe entwickelten Indenyliden-Komplex **48** als Alkenmetathese-Katalysator[30] zum Cyclopenten-Derivat **33** in zufriedenstellender Ausbeute umgesetzt (Schema 30).[19] Der Komplex **48** zeigte in dieser Reaktion eine ähnliche Reaktionsgeschwindigkeit wie der ebenfalls untersuchte Grubbs-1-Katalysator.



Schema 30: Alkenmetathese von **34a/b** zu **33.**

Die Stereochemie von **33** wurde kristallographisch geklärt.[58] Kommerziell erhältliche aromatische Säurechloride wurden dazu mit dem flüssigen Alkohol **33** unter Standardbedingungen verestert, um möglichst ein kristallines Derivat zu erhalten (Ester **88**, Schema 31).



Schema 31: Derivate von **33**, die für Kristallisationen hergestellt wurden.

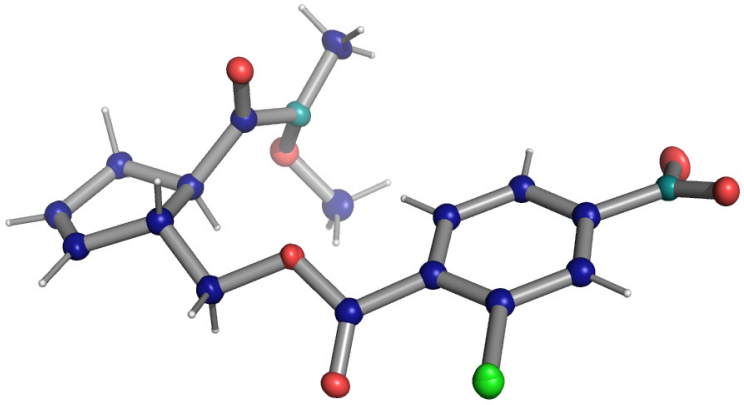
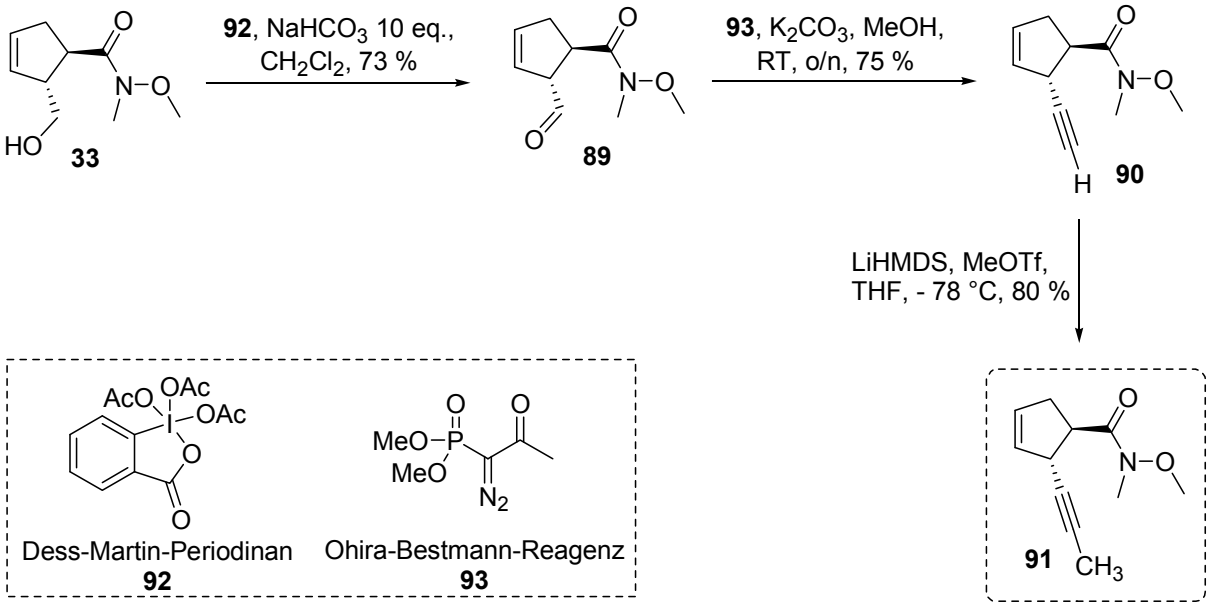


Abbildung 10: Struktur von Ester **88** im Festkörper. Ellipsoide sind für 50 % Aufenthaltswahrscheinlichkeit gezeigt (Abbildung erstellt mit PyMOL[49]).

Die von Ester **88** erhaltene Struktur im Festkörper bestätigt die *trans*-Anordnung der beiden Substituenten am Cyclopentenring (Abbildung 10). Das enthaltene Chlor-Atom ermöglichte durch seinen „Schweratomeffekt“ zusätzlich die Bestimmung der absoluten Konfiguration dieser Verbindung.

In den folgenden Schritten wurde der C_{11}-Alkinsubstituent für die geplante spätere Alkinmetathese eingeführt (Schema 32): Dess-Martin-Oxidation[59] von Alkohol **33** zum Aldehyd **89** (73 % Ausbeute), gefolgt von einer Ohira-Bestmann-Reaktion[60][61] lieferte das terminale Alkin **90** in 75 % Ausbeute. Da terminale Alkine bisher nicht in Alkinmetathesen eingesetzt werden können,[62] wurde Verbindung **90** im nächsten Schritt mit Methyltriflat zu **91** alkyliert (80 % Ausbeute). Bei Deprotonierung von **90** mit LiHMDS (Lithiumhexamethyldisilazid) bei –78 °C wurde keinerlei Nebenreaktion des Weinrebamides beobachtet, insbesondere keine Epimerisierung des Chiralitätszentrums α zur Amidgruppe.

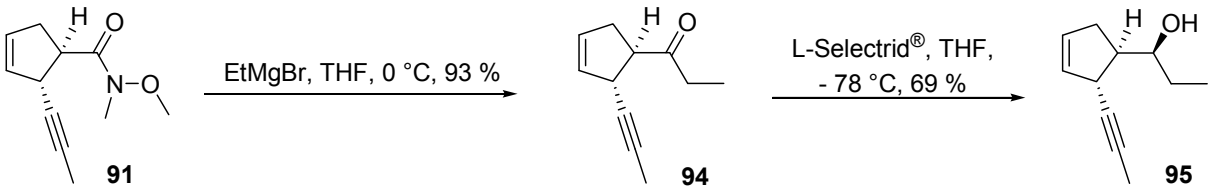


Schema 32: Überführung von Alkohol **33** in das Methylalkin **91** für die spätere Alkinmetathese.

Damit war das wichtige Intermediat **91** erreicht. Hier verzweigen sich die Synthesewege: Substitution des Weinrebamides mit einem Ethylgrignardreagenz führt zu den Ecklonialactonen (siehe folgende Kapitel 5.4 und 5.5), während Einbau einer Butenyl- bzw. Cyclopropylgruppe weiter zu Hybridalacton und dessen Analogon führt (siehe Kapitel 5.6).

5.4. Totalsynthese von Ecklonialacton B

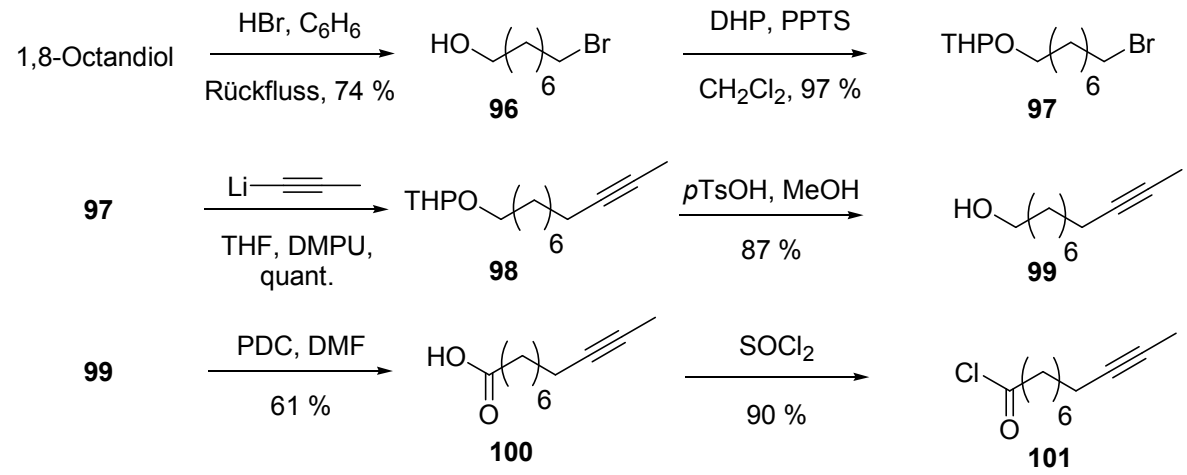
Reaktion des Weinrebamids **91** mit EtMgBr führte die im Naturstoff vorhandene Ethylgruppe ein. Das so erhaltene Ethylketon **94** ließ sich mit L-Selectrid® bei –78 °C völlig diastereoselektiv zum sekundären Alkohol **95** reduzieren (Schema 33). Die absolute Konfiguration des Alkohols wurde auf der nachfolgenden Stufe durch Auswertung der chemischen Verschiebungen der (*R*)- und (*S*)-Mosher-Ester („Mosher-Ester-Analyse“)[63][64] bestätigt (vgl. Abbildung 12).



Schema 33: Diastereoselektive Reduktion des Ethylketons **94**.

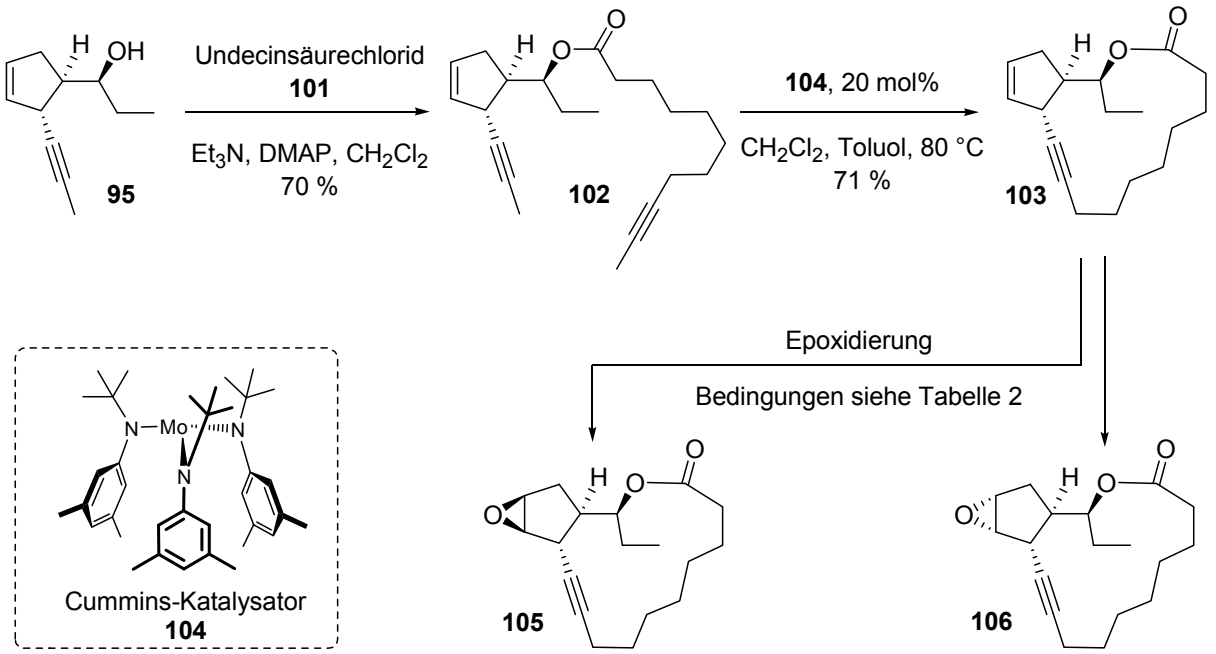
Aufgrund der zu erwartenden Labilität des Epoxides (vgl. die bekannten Epoxid-geöffneten Naturstoffe) wurde zunächst der Makrozyklus via Alkinmetathese aufgebaut und anschließend die Doppelbindung im Fünfring epoxidiert.

Die zur Veresterung mit Alkohol **95** nötige Undecinsäure (**100**) wurde wie in Schema 34 beschrieben hergestellt und mit Thionylchlorid in das Säurechlorid **101** überführt.



Schema 34: Synthese von Undecinsäure **100** und Undecinsäurechlorid **101**.

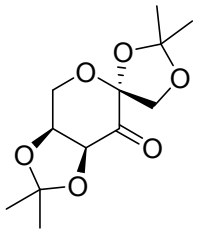
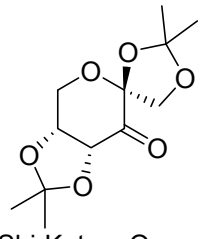
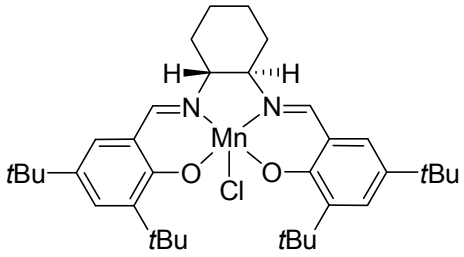
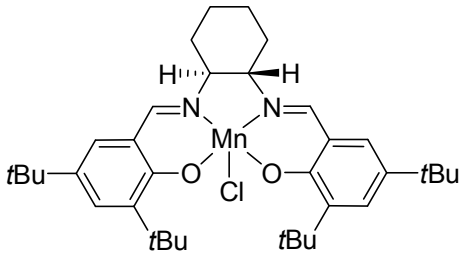
Unter Standardbedingungen wurde Alkohol **95** dann mit Säurechlorid **101** verestert und das Bisalkin **102** in 70 % Ausbeute erhalten. Ringschließende Alkinmetathese mit dem Cummins-Katalysator (**104**)[65][66], nach Aktivierung mit CH_2Cl_2,[67] lieferte Cycloalkin **103** in 71 % Ausbeute (Schema 35).



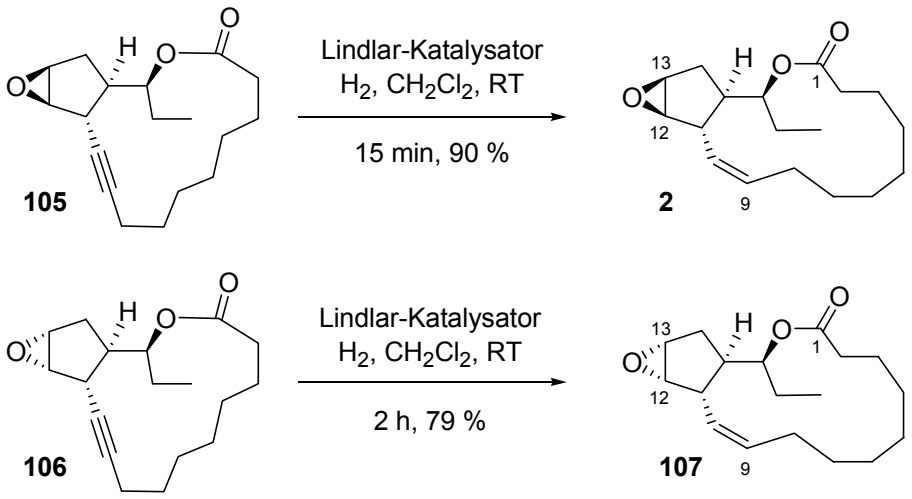
Schema 35: Veresterung von **95** zum Bisalkin **102** und anschließende Ringschluß-Alkinmetathese sowie Epoxidierung.

Die anschließende Epoxidierung von **103** stellte sich jedoch als problematisch heraus: Unter Substratkontrolle wurde das Epoxidierungsreagenz überwiegend auf die Unterseite (α-Seite) der Verbindung dirigiert. Achirale Epoxidierungsreagenzien lieferten daher nur das „falsche“ Epoxid **106** in guter Selektivität (vgl. Tabelle 2). Auch mit den untersuchten chiralen Epoxidierungskatalysatoren konnte die Substratkontrolle nicht überwunden werden.

Tabelle 2: Untersuchte Bedingungen zur Epoxidierung von Cycloalkin **103** (k.R. = keine Reaktion).

#	Bedingungen	β (**105**)	α (**106**)
1	Dimethyldioxiran [68]	1	3
2	Dimethyldioxiran (–80 °C)	0	1
3	$VO(acac)_2$, *t*BuOOH	k. R.	k. R.
4	$Ti(OiPr)_4$, *t*BuOOH	k. R.	k. R.
5	*m*CPBA	1	7
6	CF_3CO_3H	1	7
7	MeCN od. PhCN, H_2O_2 [69]	k. R.	k. R.
9	 (*L*)-Shi-Keton, Oxone® [70]	1	3.8
10	 (*D*)-Shi-Keton, Oxone® [70]	1	1.5
11	 (*R*,*R*)-Jacobsen-Katalysator, $AgSbF_6$, *m*CPBA [71]	1	1.7
12	 (*S*,*S*)-Jacobsen-Katalysator, $AgSbF_6$, *m*CPBA [71]	0	1

Die beiden zunächst im Gemisch erhaltenen diastereomeren Epoxide konnten mittels Säulenchromatographie an Kieselgel getrennt werden. Hydrierung über Lindlar-Katalysator (Schema 36) lieferte schließlich Ecklonialacton B (**2**) und dessen 12,13-Diastereomer (**107**).



Schema 36: Hydrierung von **105** bzw. **106** zu Ecklonialacton B (**2**) bzw. dessen 12,13-Diastereomer (**107**).

Die NMR-Spektren von synthetischem Ecklonialacton B stimmen sehr gut mit den Literaturspektren[1] überein (Tabellen 6 und 7). Ecklonialacton B (**2**) und sein 12,13-Diastereomer (**107**) unterscheiden sich deutlich in ihren NMR-Spektren (siehe Abbildung 11 sowie Spektrenanhang), was eine eindeutige Zuordnung erlaubte.
Der in Abbildung 11 gezeigte Ausschnitt aus dem ^{1}H-NMR-Spektrum weist sechs charakteristische Signale auf. Protonen A und B befinden sich an der *cis*-Doppelbindung und Proton C am Fuß des Esters. Protonen D und E befinden sich am Epoxid. Das sechste Signal gehört zu dem allylischen Proton F.

Da die Substratkontrolle bei der Epoxidierung von **103** nicht überwunden werden konnte (vgl. Tabelle 2), wurden zunächst zwei alternative Ansätze geprüft (Schema 37). Obwohl $Mo(CO)_6$ als Epoxidierungskatalysator durch Estercarbonylgruppen dirigiert werden kann,[69] konnte keine Reaktion des Lactons in Gegenwart von $Mo(CO)_6$ kat. / H_2O_2 beobachtet werden. Eine berechnete, geometrieoptimierte Struktur zeigte später, dass die Estercarbonylgruppe wahrscheinlich der Doppelbindung abgewandt ist.

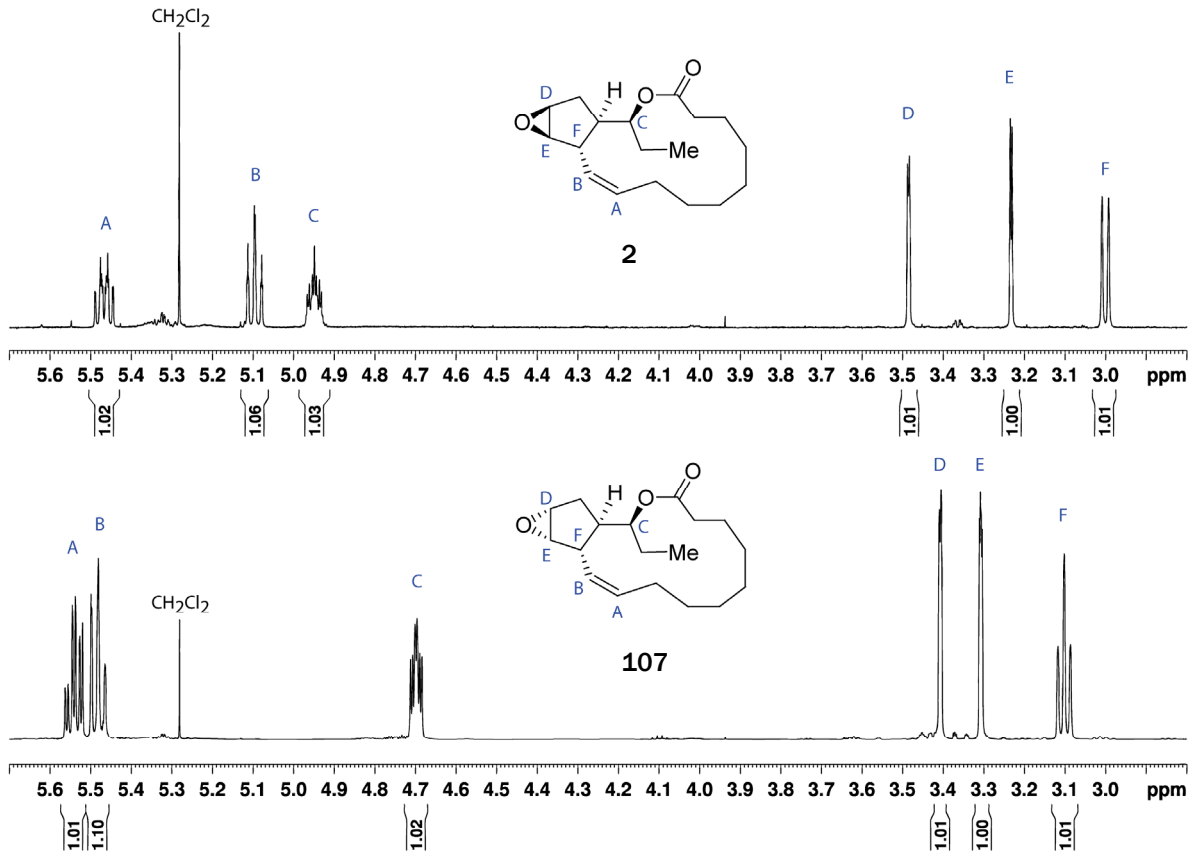
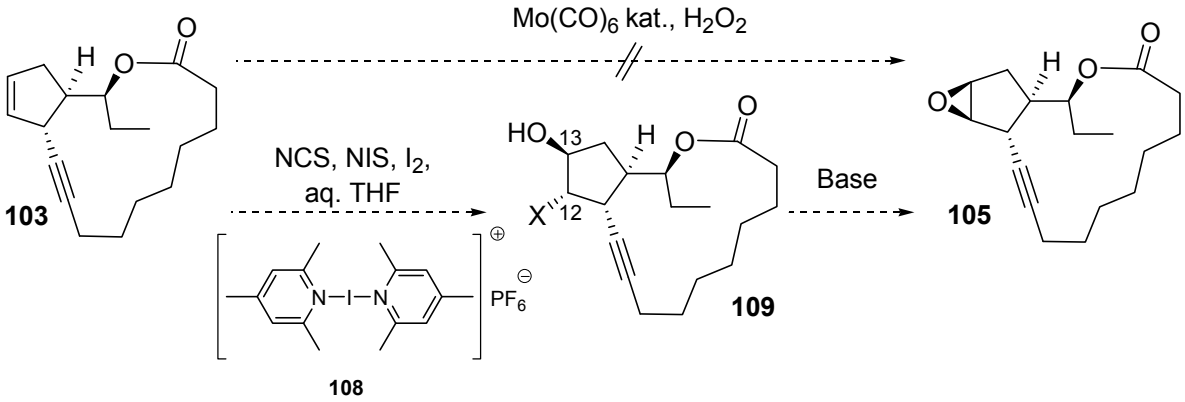


Abbildung 11: Ausschnitt der 600 MHz ^{1}H-NMR-Spektren (in $CDCl_3$) der beiden isomeren Epoxide (**2**, **107**).

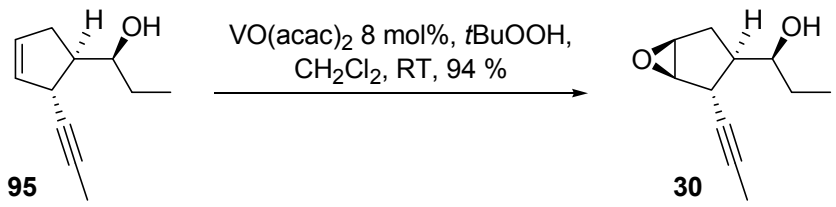
Ein zweistufiger Ansatz über eine Halohydrin-Zwischenstufe (**109**), der die Substratkontrolle ausnutzt, zeigte zwar mit *N*-Iod-Succinimid (NIS) sehr gute Selektivität (GC - Verhältnis 1 : 17 α : β), jedoch ließen sich die Ergebnisse nicht zuverlässig reproduzieren (Schema 37).



Schema 37: Versuche zum Ausnutzen der beobachteten Substratkontrolle zur Epoxidierung der Doppelbindung von Verbindung **103** (NCS *N*-Chlor-Succinimid, NIS *N*-Iod-Succinimid, Barluengas Reagenz **108**).

Um dieses Problem zu umgehen, wurde daher der sekundäre Alkohol in **95** als dirigierende Gruppe genutzt (Schema 38). Durch Umkehrung der Syntheseschritte konnte so das Epoxid zuerst selektiv eingeführt und anschließend der Makrozyklus aufgebaut werden. Durch sorgfältige Optimierung der Reaktionsbedingungen ließen sich die unerwünschten Folgereaktionen der Epoxide beherrschen.

Durch Koordination an die OH-Gruppe wird das Reagenz $VO(acac)_2$ sehr selektiv auf die Doppelbindung eines Allylalkohols dirigiert.[72] Darüber hinaus bleibt der dirigierende Einfluss des Alkohols im Allgemeinen erhalten, wenn die Doppelbindung eine bzw. zwei CH_2-Einheiten entfernt liegt.[73][74] Das gewünschte Epoxid **30** konnte mit $VO(acac)_2$ kat. / *t*BuOOH als einziges Diastereomer in exzellenter Ausbeute synthetisiert werden.



Schema 38: $VO(acac)_2$-vermittelte Epoxidierung von **95**.

Mosher-Ester-Analyse bestätigte die gewünschte (*S*)-Konfiguration des sekundären Expoxy-alkohols.[63][64] Auswertung der NOESY - Korrelationen deuten ebenfalls auf das gewünschte Epoxid hin (Abbildung 12).

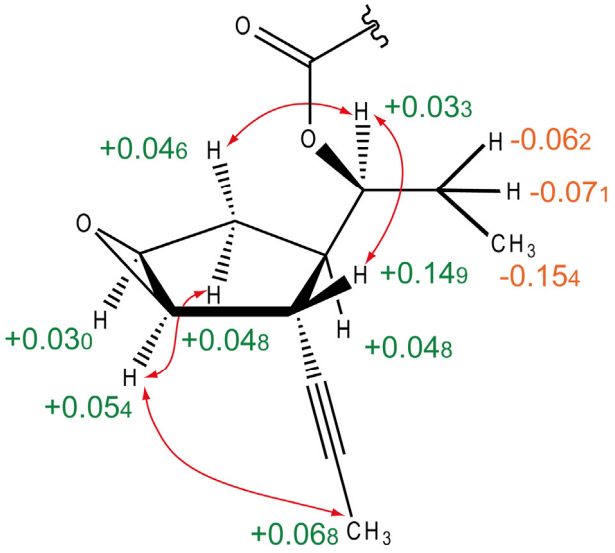
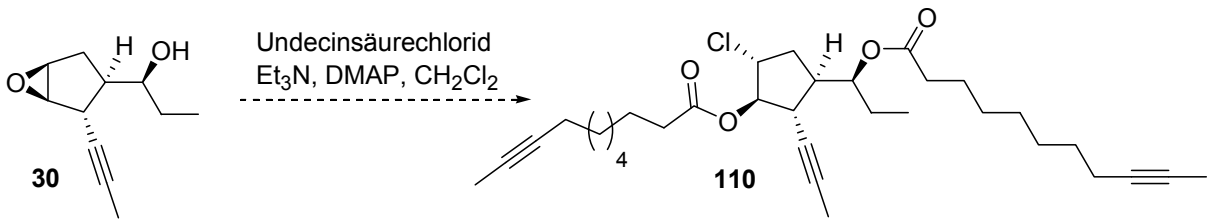


Abbildung 12: Auswertung der Mosher-Ester-Analyse von Verbindung **30**. Beobachtete Differenzen ($\Delta\delta_{(S)-(R)}$) der Signale sind angegeben, sowie ausgewählte, im (*R*)-Ester beobachtete NOESY-Korrelationen.

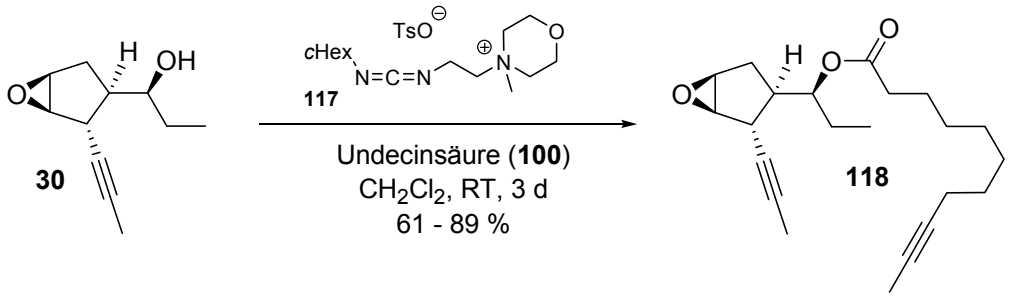
In der nun nachfolgenden Veresterung führte das Epoxid zunächst zu Folgereaktionen. Sofern Chlorid im Reaktionsgemisch vorhanden war, wurde das gewünschte Produkt stets zusammen mit Epoxid-geöffneten Nebenprodukten (u. A. **110**) in stark schwankenden Ausbeuten erhalten (Schema 39).



Schema 39: Beobachtete Öffnung des Epoxides **30** mit doppelter Veresterung.

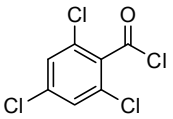
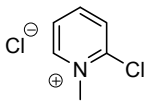
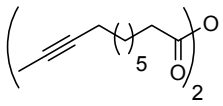
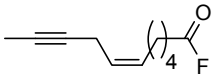
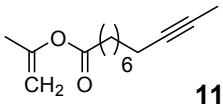
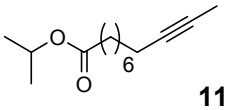
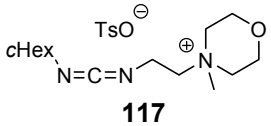
Daraufhin wurden alternative Reaktionsbedingungen geprüft (Tabelle 3). In Gegenwart von Chlorid (Einträge 2 und 3) entstand der gewünschte Ester **118** nur in variabler Ausbeute; unter den Bedingungen in Einträgen 4 und 5 konnte kein Produkt erhalten werden. Bei Deprotonierung des Alkohols **30** zur Reaktion mit Säurefluorid **114** stellte sich **30** als sehr basenempfindlich heraus. Der milde Umesterungs-Katalysator $Y(O)(O\textit{i}Pr)_{13}$ wurde bereits bei allylischen Epoxiden erfolgreich eingesetzt,[75] führte hier jedoch zur Zersetzung von **30**.

Da die Verwendung von DCC (Bedingung 1) als Kupplungsreagenz zunächst die höchste Ausbeute lieferte, wurden weitere Aktivierungsreagenzien untersucht. Insbesondere sollte das Kupplungsreagenz keine nukleophilen Komponenten enthalten und seine Folgeprodukte sollten gut abtrennbar sein. Unter diesen Anforderungen stellte sich Carbodiimid **117**, das häufig in ganz anderem Zusammenhang in der RNA-Analytik verwendet wird,[76] als ideal heraus. Der entstehende Morpholiniumharnstoff fällt aus CH_2Cl_2 aus, ist aber wasserlöslich. Das nicht-nukleophile Tosylat-Gegenion greift das Epoxid nicht an (Schema 40).



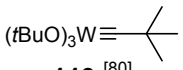
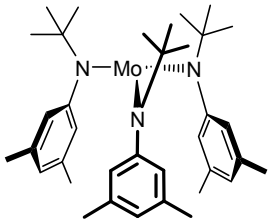
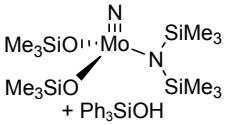
Schema 40: Reaktionsbedingungen für die Veresterung von Epoxy-alkohol **30**.

Tabelle 3: Reaktionsbedingungen für die Veresterung des Epoxy-alkohols **30**.

#	Bedingungen	Ausbeute	Bemerkungen
1	Undecinsäure **100**, DCC, HOBt, DMAP	51 %	Dicyclohexylharnstoff schwer abtrennbar
2	Säurechlorid **101**, Et_3N, DMAP	-	Öffnung des Epoxides durch Chlorid; z.T. Bisester erhalten (**110**)
3	Yamaguchi-Bedingungen[77]  **111**	31 %	Teilweise Öffnung des Epoxides durch Chlorid
4	Mukaiyama-Bedingungen[78]  **112**	-	Zersetzung
5	Anhydrid, Et_3N, DMAP  **113**	-	Epoxid nicht stabil; Nebenprodukte mittels HPLC detektiert
6	Säurefluorid  **114**	-	Startmaterial stark base-empfindlich; nicht eingesetzt
7	$Y(O)(OiPr)_{13}$ [75]  **115**	-	*i*PrO-ester isoliert  **116**
8	Undecinsäure **100**, Carbodiimid **117**[79]  **117**	61 - 89 %	Epoxid unter Reaktionsbedingungen stabil

Für die folgende ringschließende Alkinmetathese (RCAM) wurden die bewährten Katalysatoren getestet (Tabelle 4). Die zunächst verfügbaren Katalysatoren (**119**, **104** und **120**) lieferten nur unbefriedigende Ergebnisse. Möglicherweise führt im Schrock-Katalysator (**119**) das oxophile Wolfram zu Nebenreaktionen am Epoxid.

Tabelle 4: Untersuchte Katalysatoren für die Alkinmetathese.

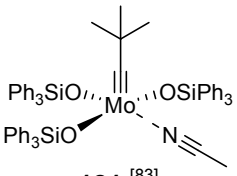
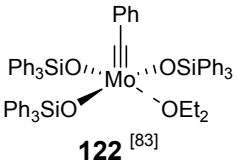
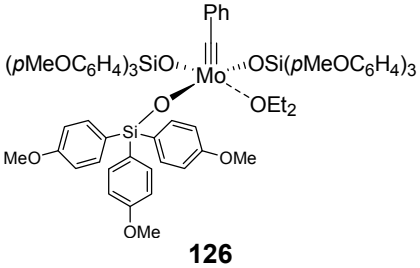
#	Katalysator	Bedingungen	Ausbeute	Bemerkungen
1	 **119** [80]	20 mol% Katalysator, Toluol, 80 °C über Nacht	0 %	Zersetzung
2	 **104** [65][67]	20 - 30 mol% Katalysator, Toluol, CH_2Cl_2, 80 °C, mehrere Stunden bis über Nacht	50 - 89 %	stark variable Ausbeuten
3	 + Ph_3SiOH **120** [81]	20 mol% Katalysator, Toluol, 80 °C, mehrere Stunden bis über Nacht	---	Produkt nur mittels GC detektiert; nicht isoliert

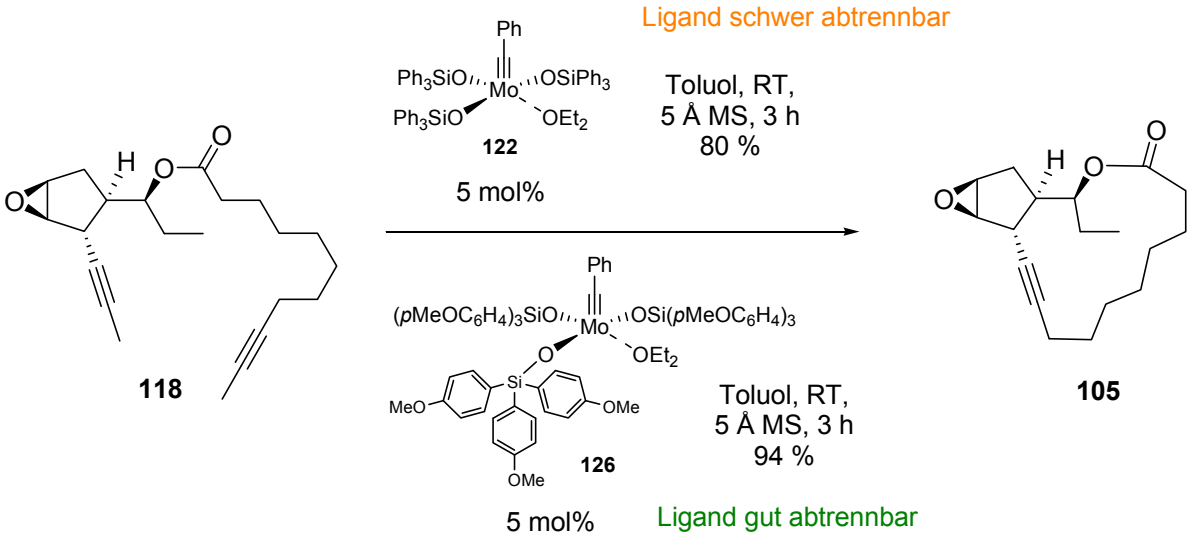
Beim Cummins-Katalysator (**104**) konnten in Reaktionen mit Testsubstraten Nebenprodukte, die aus einer Alkylierung des Liganden am Stickstoff stammen, nachgewiesen werden. Ähnliche Nebenreaktionen sind mit Katalysator **120**, der ein nukleophiles Nitrid enthält, möglich.

Erst die in einem anderen Projekt des Arbeitskreises neu entwickelten Alkylidin-Katalysatoren (**121, 122, 126**)[83] haben dieses Problem vollständig gelöst (Tabelle 5): Insbesondere mit den Katalysatoren **122** und **126** wurden zuverlässig sehr gute Ausbeuten bei gleichzeitig geringer Katalysatorbeladung erzielt.

Da Ph_3SiOH, das bei der Aufarbeitung aus dem Komplex freigesetzt wird, und der Makrozyklus **105** eine sehr ähnliche Polarität aufweisen, war ihre Trennung problematisch. Das Trennproblem wurde dadurch umgangen, dass (pMeOC$_6$H$_4$)$_3$SiO-Liganden verwendet wurden (**126**). Die Katalysatoraktivität wurde dadurch nicht beeinträchtigt, jedoch waren die Polaritäten des (pMeOC$_6$H$_4$)$_3$SiOH und des Makrozyklus **105** jetzt deutlich verschieden. Dadurch ließ sich das Silanol mittels Säulenchromatographie an Kieselgel komplett abtrennen (Schema 41), und es konnten keine Nebenprodukte beobachtet werden, insbesondere kein nukleophiler Angriff des Silanolat-Liganden am Epoxid.

Tabelle 5: Tests mit im Arbeitskreis neu entwickelten, hochaktiven Alkylidin-Alkinmetathese-Katalysatoren.

#	Katalysator	Bedingungen	Ausbeute	Bemerkungen
4	 **121** [83]	25 mol% Katalysator, Toluol, RT, 5 Å MS mehrere Stunden	49 %	
5	 **122** [83]	5 mol% Katalysator, Toluol, RT, 5 Å MS mehrere Stunden	80 %	+ 20 % cyclisches Dimer **127**
6	 **126**	5 mol% Katalysator, Toluol, RT, 5 Å MS mehrere Stunden	94 %	



Schema 41: Erfolgreiche Katalysatoren **122** und **126** in der Alkinmetathese des labilen Epoxides **118**.

Katalysator **122** lieferte das Produkt in 80 % Ausbeute. Die restlichen 20 % entfallen auf das cyclische „Kopf-Schwanz"-Diin **127**, wie aus NMR- und Massenspektren hervorgeht. Die beobachteten COSY- und HSQC-Kopplungen passen nur zu dieser Struktur und schließen die alternative Struktur **128** aus (Abbildung 13). Mit dem neuen Metathesekatalysator **126** wurden sogar 94 % Ausbeute an Cycloalkin **105** erzielt. Ein cyclisches Dimer konnte im Endprodukt nicht mehr nachgewiesen werden.

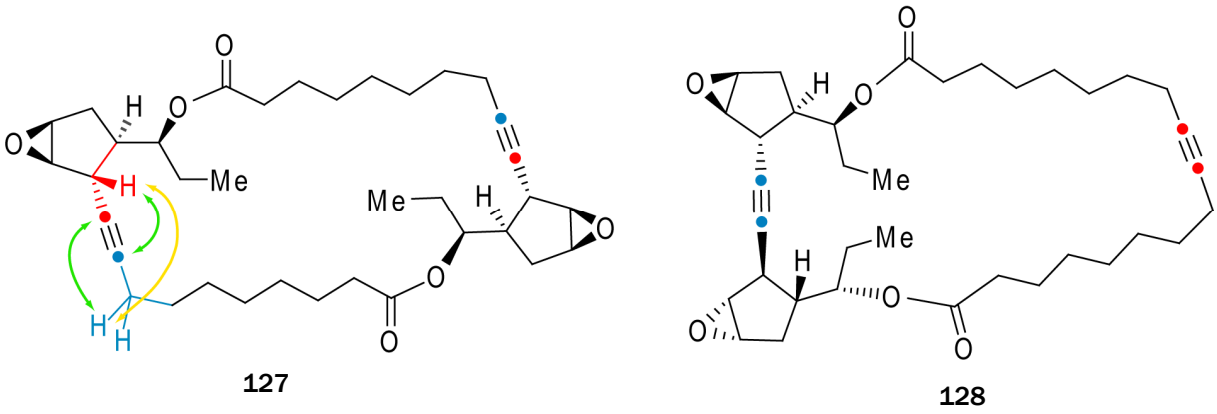
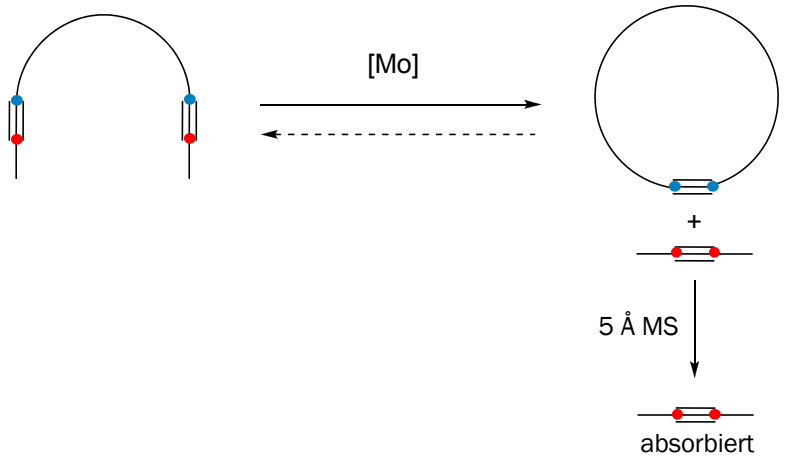


Abbildung 13: Cyclisches Dimer **127**, das bei der ringschließenden Alkinmetathese beobachtet wurde. (COSY-Kopplungen: gelb, HMBC-Kopplungen: grün). Das alternative Dimer **128** konnte dadurch ausgeschlossen werden.

Bei allen Alkinmetathesen, die bei Raumtemperatur abliefen, wurde gepulvertes 5 Å Molekularsieb zugesetzt. Laut Spezifikation können bei diesem Porendurchmesser lineare Kohlenwasserstoffe von C_4H_{10} bis $C_{22}H_{46}$ adsorbiert[84] und somit aus dem Reaktionsgemisch entfernt werden. Da bei Alkinmetathesen üblicherweise methylierte Alkine als Substrate verwendet werden, fällt als Nebenprodukt 2-Butin an (Schema 42).



Schema 42: Schematische Darstellung des Ablaufs einer ringschließenden Alkinmetathese.

Wird das gebildete 2-Butin nicht entfernt, so steht das Alkinmetathese-Produkt im Gleichgewicht mit dem Startmaterial. Es sind bereits unterschiedliche Ansätze beschrieben worden, 2-Butin aus dem Reaktionsgemisch zu entfernen. Meist wird die Reaktion z.B. bei erhöhter Temperatur und/oder leichtem Unterdruck durchgeführt.[82] In Gegenwart von 5 Å Molekularsieb konnte nun das Gleichgewicht sehr effizient auf die Produktseite verschoben werden. Die neuen hochaktiven Alkylidinkatalysatoren wurden durch das Molekularsieb in ihrer Aktivität nicht beeinträchtigt. Auch mit anderen Testsubstraten liefen die Reaktionen z.T. innerhalb weniger Minuten ab und lieferten exzellente Ausbeuten.[83]

Im letzten Schritt der Totalsynthese lieferte Lindlar- bzw. P2-Nickel-Hydrierung[85] von **105** Ecklonialacton B (**2**). Dessen spektroskopische Daten stehen in gutem Einklang mit den publizierten Daten (Tabellen 6 und 7). Ausgewählte Kopplungen sind in Abbildung 14 schematisch dargestellt. Um die zunächst unerwarteten transanularen NOESY-Korrelation zwischen dem Fünfring und dem „hinteren Teil“ des Makrozyklus zu erklären, wurde mit der semiempirischen Methode OM3 ein geometrieoptimiertes Modell berechnet (Abbildung 15),[86] das gut zu den beobachteten Korrelationen passt.

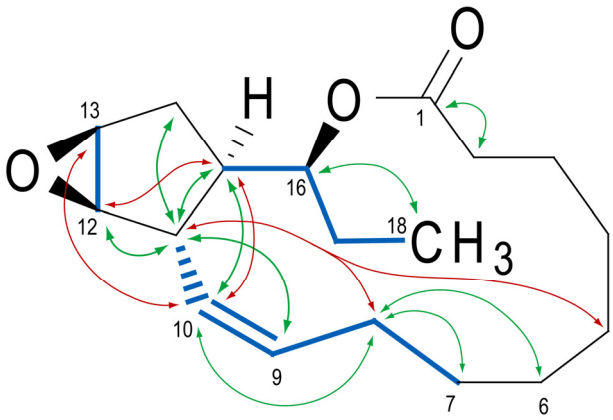


Abbildung 14: Ausgewählte beobachtete Kopplungen (^{1}H, ^{13}C – NMR; blau: COSY-Kopplungen, grüne Pfeile: HMBC-Kopplungen, rote Pfeile: NOESY-Korrelationen).

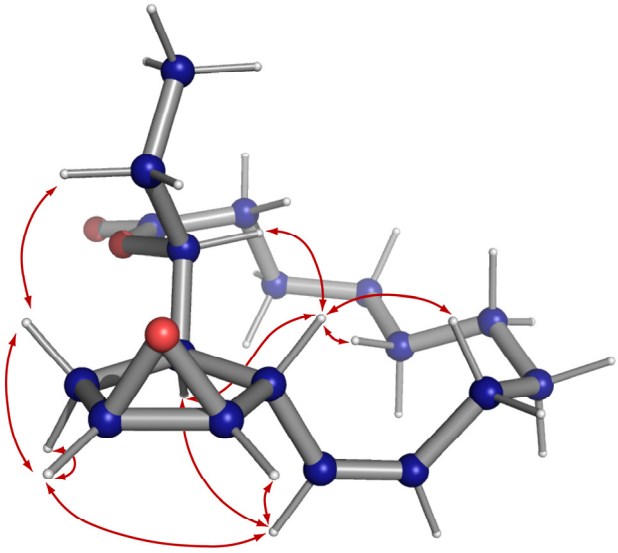


Abbildung 15: Geometrieoptimierte Struktur von Ecklonialacton B. Ausgewählte experimentell beobachtete NOESY-Korrelationen sind als rote Pfeile eingezeichnet (Abbildung erstellt mit PyMOL[49]).

Tabelle 6: Vergleich der gemessenen ^{1}H-NMR-Daten von Ecklonialacton B mit den Literaturdaten.[1] Verschiebungen, die in Klammern angegeben sind, wurden intern kalibrierten 2D-Spektren entnommen.

#	^{1}H Literatur (270 MHz, $CDCl_3$)		#	^{1}H gemessen (600 MHz, $CDCl_3$)		Diff.
H_3-18	0.81	t, *J* = 7.3 Hz	H_3-18	0.80	t, *J* = 7.4 Hz	0.01
H_2-4 H_2-5 H_2-6 H_2-7 H-17	1.2 | | | | 1.5	m	H-5	(1.29)	m	
			H'-5	(1.35)	m	
			H_2-4	(1.35)	m	
			H-17	1.37	dqi, *J* = 14.5, 7.5 Hz	
			H_2-6	(1.38)	m	
			H_2-7	(1.42)	m	
H-3	1.6	m	H-3	(1.55)	m	
H'-17	1.71	m	H'-17	1.70	ddq, *J* = 14.6, 3.1, 7.4 Hz	0.01
H-3 H_2-14 H-15	1.8 | 2.0	m	H'-3	(1.85)	m	
			H-14	(1.87)	m	
			H-15	(1.90)	m	
			H'-14	(1.92)	m	
H_2-8	2.08	m	H_2-8	2.05	m	0.03
H_2-2	2.38	m	H-2	2.35	ddd, *J* = 15.2, 10.3, 3.2 Hz	
			H'-2	2.40	ddd, *J* = 15.2, 6.9, 3.8 Hz	
H-11	3.03	br d, *J* = 9.9 Hz	H-11	3.00	~ d, *J* = 9.7 Hz	0.03
H-12	3.25	br d, *J* = 2.6 Hz	H-12	3.23	d, *J* = 2.6 Hz	0.02
H-13	3.50	br d, *J* = 2.6 Hz	H-13	3.49	d, *J* = 2.6 Hz	0.01
H-16	4.96	m	H-16	4.95	ddd, *J* = 10.3, 7.6, 3.0 Hz	0.01
H-10	5.12	br dd, *J* = 10, 9.9 Hz	H-10	5.10	ddt, *J* = 10.7, 9.6, 1.2 Hz	0.02
H-9	5.47	m	H-9	5.47	dddd, *J* = 10.6, 8.4, 7.0, 1.2 Hz	0.00

Der Vergleich der ^{1}H - und ^{13}C - NMR Spektren zeigt eine sehr gute Übereinstimmung (Tabellen 6 und 7). Die in der Literatur nicht eindeutig zugeordneten Signale für die Kohlenstoffe 4 bis 8 konnten ebenfalls aufgelöst werden.

Der Drehwert von synthetischem Ecklonialacton B aus unterschiedlichen Ansätzen lag reproduzierbar bei $[\alpha]_D^{20} = -19$ (CH_2Cl_2). Er zeigt das gleiche Vorzeichen wie in der Literatur für natürliches Ecklonialacton B beschrieben ($[\alpha]_D = -49$, $CHCl_3$),[1] weicht jedoch im Betrag deutlich ab, obwohl mittels HPLC gereinigte Proben für die

Messung verwendet wurden. Ebenso kann eine Kontamination mit dem unnatürlichen Enantiomer ausgeschlossen werden, da nach GC-Analytik an chiraler stationärer Phase das Zwischenprodukt **33** praktisch enantiomerenrein war. Aufgrund der hohen Labilität, die insbesondere Ecklonialacton A in $CHCl_3$ zeigte, wurde die Messung in CH_2Cl_2 durchgeführt, was zu der beobachteten Abweichung führen könnte. Das Molekulargewicht von synthetischem Ecklonialacton B wurde mittels hochaufgelöster Massenspektrometrie bestimmt und zeigt den erwarteten Massenwert.

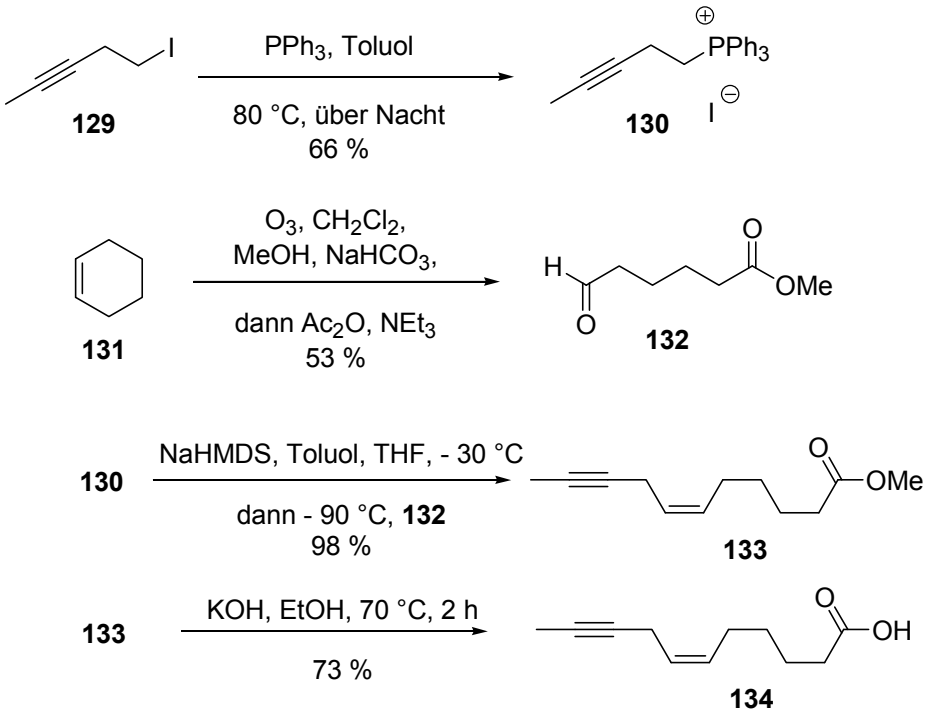
Tabelle 7: Vergleich der gemessenen ^{13}C-NMR Daten mit den Literaturwerten.

#	^{13}C Literatur (67.9 MHz, $CDCl_3$)		^{13}C gemessen (150 MHz, $CDCl_3$)		Differenz
1	173.8	C	174.1	C	-0.3
2	33.5	CH_2	33.5	CH_2	0.0
3	24.1	CH_2	24.2	CH_2	-0.1
4	26.8 (*)	CH_2	26.8	CH_2	0.0
5	25.3 (*)	CH_2	25.2	CH_2	0.1
6	26.2 (*)	CH_2	26.3	CH_2	-0.1
7	26.8 (*)	CH_2	26.8	CH_2	0.0
8	25.3 (*)	CH_2	25.3	CH_2	0.0
9	131.8	CH	131.9	CH	0.1
10	128.2	CH	128.3	CH	-0.1
11	40.0	CH	40.0	CH	0.0
12	61.0	CH	61.1	CH	-0.1
13	57.0	CH	57.2	CH	-0.2
14	28.8	CH_2	28.8	CH_2	0.0
15	46.3	CH	46.4	CH	-0.1
16	78.6	CH	78.7	CH	-0.1
17	25.3	CH_2	25.4	CH_2	-0.1
18	8.7	CH_3	8.8	CH_3	-0.1

(*) waren in der Literatur nicht eindeutig zugeordnet worden.

5.5. Synthese von Ecklonialacton A

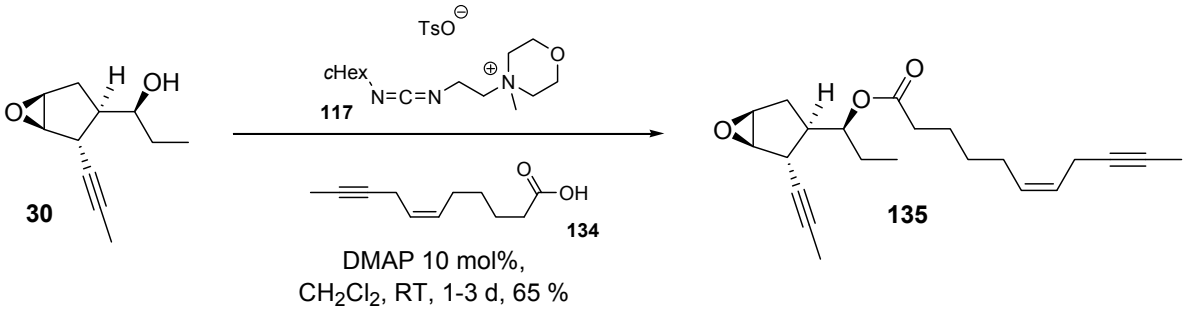
Auf analogem Syntheseweg wurde auch Ecklonialacton A (**1**) synthetisiert. Zunächst wurde die dazu benötigte ungesättigte Fettsäure **134** hergestellt (Schema 43).



Schema 43: Herstellung der für Ecklonialacton A benötigten Fettsäure **134**.

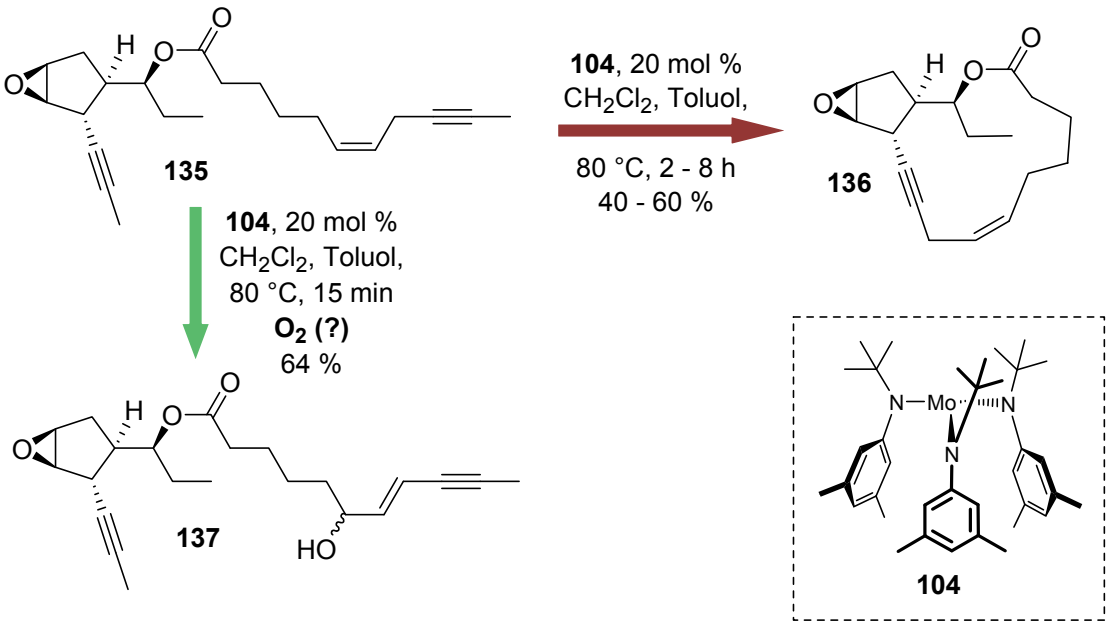
Die zusätzliche *cis*-Doppelbindung sollte mittels *cis*-selektiver Wittig-Reaktion aufgebaut werden. Dazu wurde Iodid **129** mit PPh_3 zum Phosphoniumsalz **130** umgesetzt. Eine modifizierte Ozonolyse von Cyclohexen ergab den C_6-Aldehyd **132** in 53 % Ausbeute.[93] Wittig-Reaktion unter „salzfreien" Bedingungen in der Kälte[32] führte in sehr guter Ausbeute ausschließlich zum *cis*-Fettsäuremethylester **133**, dessen Hydrolyse schließlich die freie Fettsäure **134** lieferte.

Die Veresterung von Alkohol **30** und Fettsäure **134** fand unter den zuvor für Ecklonialacton B optimierten Reaktionsbedingungen statt und lieferte vergleichbare Ausbeuten (Schema 44).



Schema 44: Veresterung des empfindlichen Epoxy-alkohols **30** unter den zuvor optimierten Bedingungen.

Bei der nachfolgenden Alkinmetathese konnte das gewünschte Cycloalkin **136** mit dem Cummins-Katalysator[65][67] (**104**), wie zuvor bei Cycloalkin **105** beobachtet, nur in stark schwankenden Ausbeuten synthetisiert werden. Jedoch fiel eine bisher nicht beschriebene Nebenreaktion auf: In zwei Fällen konnte das Produkt **137** isoliert werden. Es könnte über eine Mo-katalysierte Hydroperoxidation aus Enin **135** in Gegenwart von Spuren O_2 entstanden sein. Es fiel als 1:1-Gemisch der beiden Diastereomeren an (Schema 45).



1:1 Gemisch der Diastereomeren

Schema 45: Bisher nicht beschriebene, ungewöhnliche Oxygenierung von **135** zu **137**, die mit dem Cummins-Katalysator (**104**) beobachtet wurde.

Unter Argon ist die Lösung des aktivierten Cummins - Katalysators dunkelbraun. (Abbildung 16A). Nach Zugabe des Substrats verfärbte sich jedoch in zwei Fällen die Lösung sehr schnell blau - grün, wobei innerhalb von wenigen Minuten das Startmaterial vollständig umgesetzt wurde. Das oxidierte Produkt **137** ist vermutlich auf Spuren von Sauerstoff im Reaktionsansatz zurückzuführen.

Um die interessante und bisher nicht beschriebene Reaktivität des Cummins-Katalysators in Gegenwart von Sauerstoff detaillierter zu untersuchen, wurden mehrere Versuche mit dem Fettsäuremethylester **133** durchgeführt. Unter O_2-Atmosphäre färbte sich die normalerweise dunkelbraune Lösung des aktiven Katalysators dunkelrot (Abbildung 16B). Bei Wechsel auf eine Argon-Atmosphäre änderte sich die Farbe zurück zu dunkelbraun. Dieser Zyklus ist mehrere Male wiederholbar.

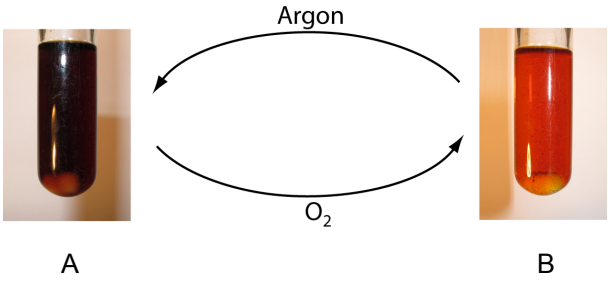
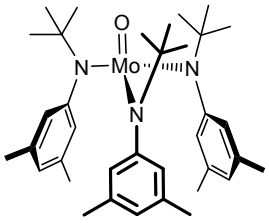


Abbildung 16: Lösung des aktivierten Cummins-Katalysators in Toluol unter Argon (A) und beobachteter, reversibler Farbumschlag unter O_2-Atmosphäre (B).

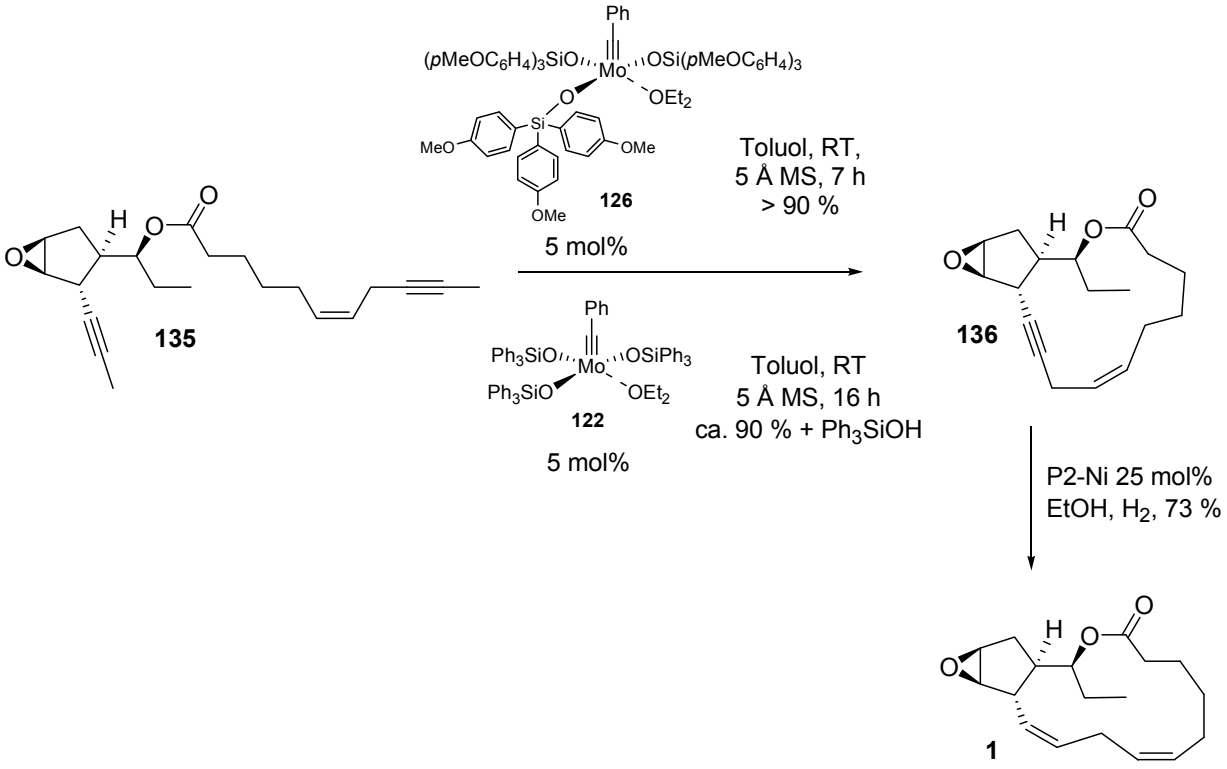
Jedoch konnte bei Zugabe des Fettsäuremethylesters **133** in keinem Fall eine Oxygenierung beobachtet werden.
Laut Literatur bildet das Oxid **138** dunkelbraune Lösungen. (Abb. 17). Es ist nicht durch direkte Reaktion von **104** mit O_2 zugänglich, sondern z.B. durch Reaktion mit Pyridin-*N*-oxid.[94] Vor kurzem wurden jedoch analoge redox-aktive Rhenium-Komplexe publiziert, die O_2 homolytisch spalten können.[95]
Um die beobachtete Oxygenierung von **135** mit dem Cummins-Katalysator abschließend zu klären, sind weitere Versuche notwendig.



138

Abbildung 17: Literaturbekanntes Oxid des Cummins-Katalysators.[94]

Mit den neuartigen Alkylidin-Katalysatoren auf Basis von Mo-Silanolaten konnte Cycloalkin **136** in sehr guter Ausbeute synthetisiert werden (Schema 46). Ph_3SiOH, das während der Aufarbeitung aus dem Komplex freigesetzt wurde, war wie bei der Synthese von Ecklonialacton B nur mittels HPLC vom Cycloalkin **136** abtrennbar. Erneut bewährte sich hier die Verwendung von $(p\text{MeOC}_6\text{H}_4)_3\text{SiO}$-Liganden, da das freigesetzte, sehr polare Silanol mittels Chromatographie an Kieselgel vollständig abgetrennt werden konnte.



Schema 46: Alkinmetathese von **135** mit den neuen Alkylidin-Katalysatoren lieferte **136** in sehr guten Ausbeuten.

Die Lindlar-Hydrierung des Cycloalkins **136** stellte sich als sehr schwer kontrollierbar heraus, da die Reduktion der *cis*-Doppelbindung bereits einsetzte, als das Alkin noch nicht vollständig umgesetzt war. Daher wurde hier der Nickel-Borid-Katalysator P2-Ni verwendet, der üblicherweise interne Doppelbindungen nicht reduziert.[85] Die Hydrierung benötigte bei 25 mol% Katalysatorbeladung eine Stunde und war (bei Verwendung von **122** als Alkinmetathese-Katalysator) auch in Gegenwart leichter Verunreinigungen mit Ph_3SiOH durchführbar.

Die hohe Empfindlichkeit von Ecklonialacton A wurde auch bei der Reinigung mittels HPLC deutlich. In ersten Läufen ließen sich nur 19 % des reinen Naturstoffs isolieren. Gleichzeitig zeigten die Chromatogramme eine große Anzahl an unerwarteten Signalen. Üblicherweise wurde die Reinigung auf Umkehrphase mit Acetonitril / Wasser - Gemischen durchgeführt. Es stellte sich heraus, dass Spuren von Trifluoressigsäure, die trotz intensiven Spülens noch dem Gerät und den Verbindungsstücken anhafteten, für diese niedrige Ausbeute verantwortlich waren. Durch Auswechseln der Schläuche und Verbindungsteile und durch Verwendung von Säulenmaterial, das noch nie zusammen mit TFA verwendet worden war, ließ sich die Ausbeute auf 69 % steigern. Das Chromatogramm zeigte in diesem Fall nur die Signale für Ph_3SiOH, Ecklonialacton A sowie zwei Minderkomponenten (Abbildung 18). Aufgrund der sehr unterschiedlichen UV-Absorptionen von Naturstoff **1** und Ph_3SiOH sind die relativen Mengenverhältnisse hier nicht aussagekräftig.

Das Trennproblem ließ sich auch hier durch Verwendung der polareren (*p*$MeOC_6H_4)_3SiO$-Liganden endgültig lösen.

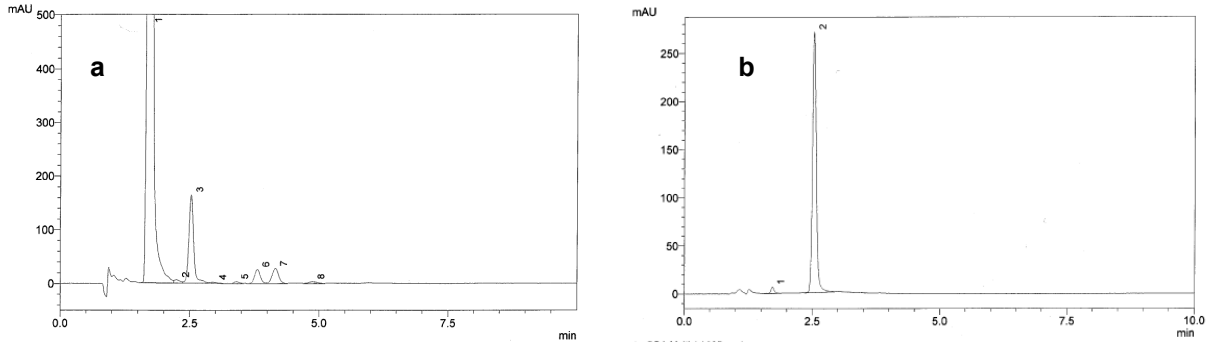


Abbildung 18: HPLC - Chromatogramme der Reinigung von Ecklonialacton A. a) Material nach der P2-Ni Hydrierung. Dieses enthielt Ph_3SiOH (Peak 1), den Naturstoff (Peak 3) sowie zwei Minderkomponenten (Peaks 6 und 7). b) Synthetisches Ecklonialacton A (Peak 2).

Die gemessenen NMR-Spektren von synthetischem Ecklonialacton A stimmen sehr gut mit den Literaturspektren überein (Tabellen 8 und 9). Wie zuvor beim Ecklonialacton B zeigt der Drehwert das gleiche Vorzeichen ($[\alpha]_D^{20}$ = –59, CH_2Cl_2), jedoch einen abweichenden Betrag (Lit.: $[\alpha]_D$ = –88, $CHCl_3$),[1] obwohl ebenfalls HPLC-reiner Naturstoff für die Messung verwendet wurde. Aufgrund der

beobachteten Instabilität von Ecklonialacton A in $CHCl_3$ (siehe folgendes Kapitel) wurde die Messung jedoch in CH_2Cl_2 durchgeführt.

Ausgewählte Kopplungen sind in Abbildung 19 dargestellt. Auch hier wurde für Ecklonialacton A mit der semiempirischen Methode OM3 eine geometrie-optimierte Struktur berechnet (Abbildung 20).[86] Diese erklärt gut die beobachteten trans-anularen NOESY-Korrelationen.

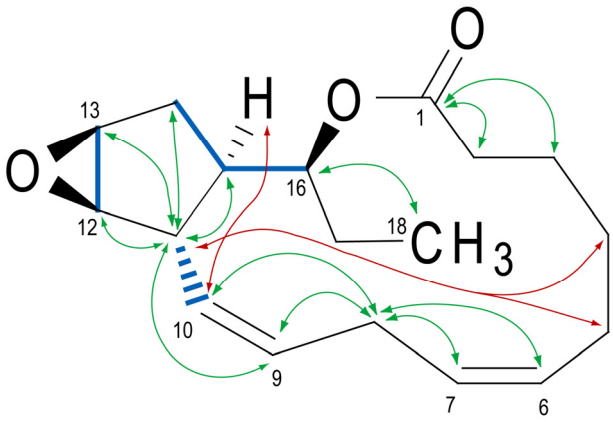


Abbildung 19: Ausgewählte NMR-Kopplungen, die bei Ecklonialacton A beobachtet wurden. Blau: COSY-, grün: HMBC-Kopplungen, rot: NOESY-Korrelationen.

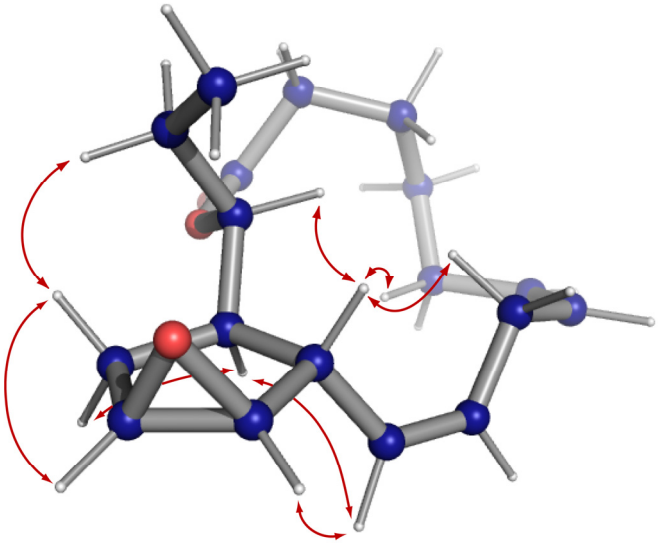


Abbildung 20: Geometrieoptimierte Struktur von Ecklonialacton A. Ausgewählte experimentell beobachtete NOESY-Korrelationen sind als rote Pfeile dargestellt (Abbildung erstellt mit PyMOL[49]).

Tabelle 8: Vergleich der gemessenen ^{13}C-NMR-Daten mit den Literaturwerten.[1]

#	^{13}C Literatur (67.9 MHz, $CDCl_3$)		^{13}C gemessen (150 MHz, $CDCl_3$)		Differenz
1	173.6	C	173.7	C	-0.1
2	33.6	CH_2	33.6	CH_2	0.0
3	24.3	CH_2	24.3	CH_2	0.0
4	28.1	CH_2	28.1	CH_2	0.0
5	26.0	CH_2	26.0	CH_2	0.0
6	129.8	CH	129.5	CH	0.3
7	128.0	CH	128.0	CH	0,0
8	26.3	CH_2	26.3	CH_2	0.0
9	129.5	CH	129.8	CH	-0.3
10	127.5	CH	127.4	CH	0.1
11	40.1	CH	40.0	CH	0.1
12	61.0	CH	61.0	CH	0,0
13	57.2	CH	57.2	CH	0.0
14	28.8	CH_2	28.8	CH_2	0.0
15	46.0	CH	45.9	CH	0.1
16	78.6	CH	78.5	CH	0.1
17	25.3	CH_2	25.2	CH_2	0.1
18	8.7	CH_3	8.7	CH_3	0.0

Während der NMR-Messungen von Ecklonialacton A in $CDCl_3$ fielen Veränderungen auf. Eine genauere Auswertung der Spektren zeigte, dass es sich nicht um eine irreguläre Zersetzung des Naturstoffes handelt. Vielmehr liefen definierte Umlagerungen ab. Die Ergebnisse dieser NMR-Studien werden im folgenden Kapitel beschrieben.

Tabelle 9: Vergleich des gemessenen ^{1}H-NMR-Spektrums von synthetischem Ecklonialacton A zum Literaturspektrum.[1] Verschiebungen, die in Klammern angegeben sind, wurden intern kalibrierten 2D-Spektren entnommen.

#	^{1}H Literatur (270 MHz, $CDCl_3$)		#	^{1}H gemessen (600 MHz, $CDCl_3$)		Diff.
H_3-18	0.81	t, *J* = 7.3 Hz	H_3-18	0.79	t, *J* = 7.4 Hz	0.02
H_2-4 H-17	1.3 | 1.5	m	H-17	1.39	dqi, *J* = 14.6, 7.3 Hz	
			H_2-4	(1.43)	m	
H'-17 H_2-3	1.6 | 1.8	m	H-3	(1.69)	m	
			H'-17	(1.72)	m	
			H'-3	(1.74)	m	
H_2-5 H_2-14 H-15	1.8 | 2.1	m	H-14	(1.87)	m	
			H'-14	(1.93)	m	
			H-15	(1.93)	m	
			H-5	(1.98)	m	
			H'-5	(2.04)	m	
H_2-2	2.40	m	H-2	2.35	ddd, *J* = 15.0, 8.9, 5.1 Hz	
			H'-2	2.41	ddd, *J* = 15.1, 7.3, 5.2 Hz	
H-8	2.65	m	H-8	2.63	ddd, *J* = 15.6 Hz	
H-11	3.09	br d, *J* = 9.5 Hz	H-11	3.06	d, *J* = 9.8 Hz	0.03
H'-8	3.10	m	H'-8	3.08	ddd, *J* = 15.6 Hz	
H-12	3.23	br d, *J* = 2.5 Hz	H-12	3.21	d, *J* = 2.4 Hz	0.02
H-13	3.50	br d, *J* = 2.5 Hz	H-13	3.50	d, *J* = 2.4 Hz	0.00
H-16	4.91	m	H-16	4.89	dddd, *J* = 8.9, 7.3, 3.1, 1.7 Hz	
H-10	5.09	ddd, *J* = 10, 9.5, 1.5 Hz	H-10	5.07	dddd, *J* = 10.6, 9.9, 2.3, 0.9 Hz	0.02
H-6 H-7 H-9	5.3 | 5.5	m	H-7	(5.41)	m	
			H-6	5.48	dtt, *J* = 10.6, 7.6, 1.5 Hz	
			H-9	5.49	tdd, *J* = 10.5, 5.1, 1.2 Hz	

5.5.1. NMR-Experimente zur Umlagerung von Ecklonialacton A

Es wurde bereits in den Publikationen über die Familie der Ecklonialactone darüber spekuliert, wie diese Naturstoffe auseinander hervorgehen (siehe auch Einleitung). Durch NMR-Experimente ließ sich nun belegen, dass Ecklonialacton A regioselektiv am Epoxid zu Eiseniachlorid A geöffnet wird. Weiterhin war überraschenderweise auch die langsamere Umlagerung von Ecklonialacton A zu Verbindung **139**, die strukturell dem unbenannten Oxylipin **21** gleicht, zu beobachten.

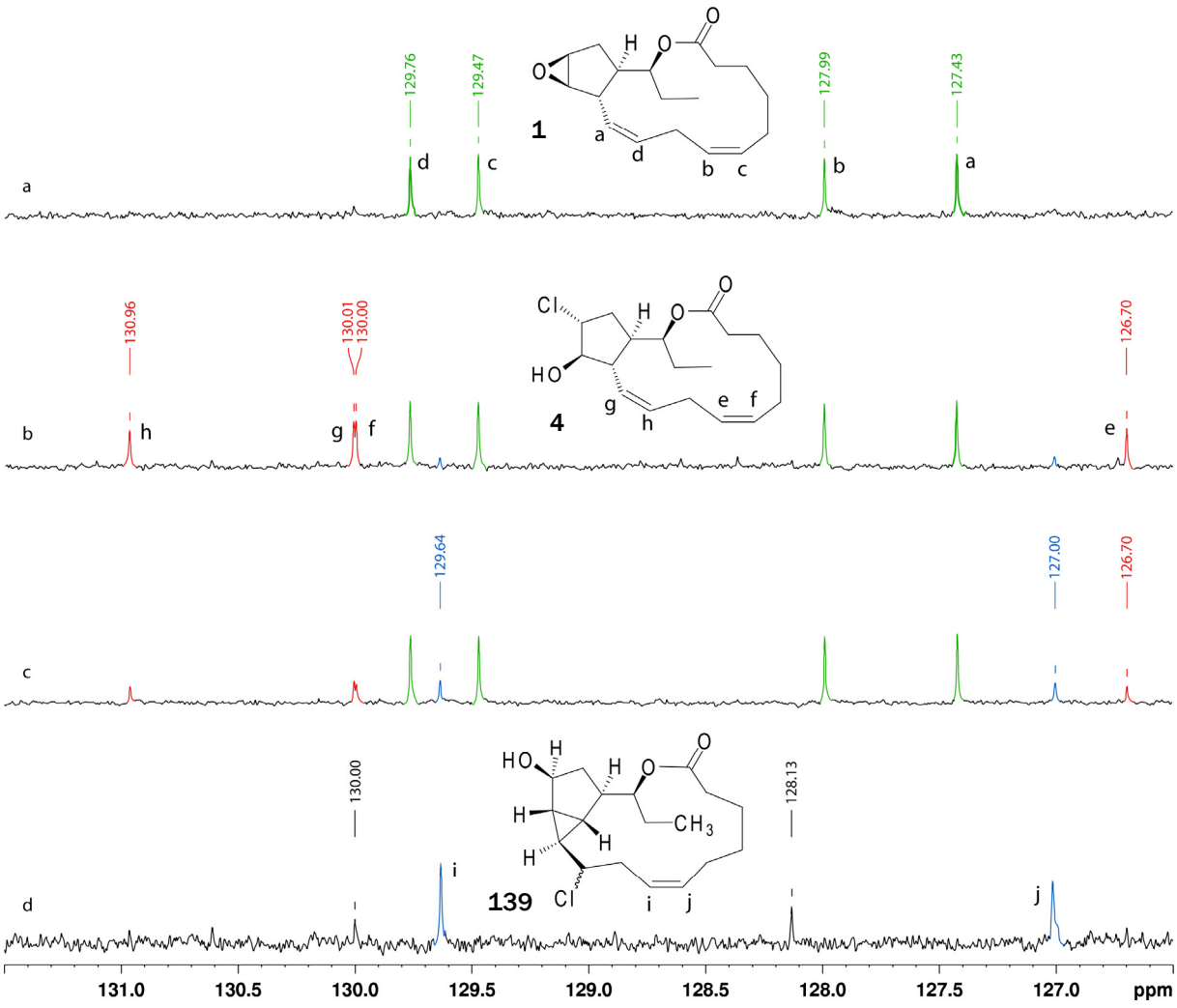
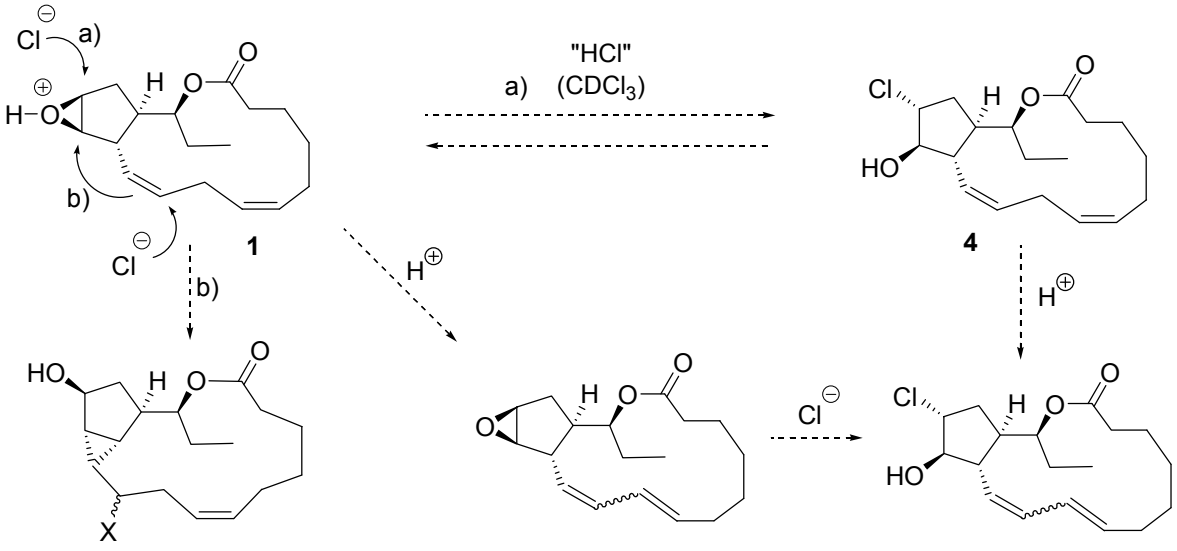


Abbildung 21: Ausschnitt (125.5 - 131.5 ppm) aus den ^{13}C-NMR-Spektren während der Umlagerung von Ecklonialacton A in $CDCl_3$. Von oben nach unten: a) Reinsubstanz Ecklonialacton A, b) Gemisch aus Ecklonialacton A und Eiseniachlorid A mit Spuren des Chlor-oxylipins **139**, c) Gemisch von Ecklonialacton A, Eiseniachlorid A und Chlor-oxylipin **139**, d) Chlor-oxylipin **139** (Hauptkomponente) und zwei Doppelbindungsisomere (nur eines ist im gezeigten Ausschnitt sichtbar).

Das zuerst hergestellte Ecklonialacton B (**2**) zeigte in $CDCl_3$ auch nach längerer Messzeit keine Veränderungen des NMR - Spektrums. Im Gegensatz dazu blieb Ecklonialacton A (**1**) in $CDCl_3$ nur wenige Stunden stabil (Abbildung 21a und 22a), bevor erste Änderungen detektiert wurden (Abbildung 21b-d, 22b-d).

In den ^{13}C- und ^{1}H-NMR Spektren (Abbildung 21b und 22b) deutete sich die Epoxidöffnung zu Eiseniachlorid A (**4**) an. Es war ein einziger neuer Satz von Signalen zu beobachten, deren Verschiebungen sehr gut zum Literaturspektrum von Eiseniachlorid A passen (Tabellen 12 und 13, experimenteller Teil). Durch Vergleich mit den später erhaltenen Spektren konnten auch hier schon Spuren einer Cyclopropan-haltigen Verbindung nachgewiesen werden. Diese stellte sich als eines der Endprodukte der Umlagerung heraus (Abbildung 21c). In Spektrum c sind die Komponenten Ecklonialacton A (**1**), Eiseniachlorid A (**4**) sowie **139** zu sehen. Die Umlagerungen von Ecklonialacton A liefen in $CDCl_3$ bei Raumtemperatur innerhalb weniger Stunden ab und kamen dann zunächst zum Stillstand. Erst nach Einengen und Lösen der Probe in frischem $CDCl_3$, wodurch erneut Säurespuren mit der Probe in Kontakt kamen, schritt die Reaktion fort. Das ^{13}C-NMR-Spektrum zeigte jetzt kein Ecklonialacton A oder Eiseniachlorid A mehr. Stattdessen war **139** die neue Hauptkomponente (Abbildung 21d, 22d). Daneben sind in Spuren vermutlich zwei Epoxid-geöffnete Doppelbindungsisomere vorhanden (**141**).



Schema 47: Wahrscheinlicher Reaktionspfad zu den beobachteten Verbindungen.

Aus den NMR - Lösungen wurden regelmäßig Proben für die Massenspektrometrie entnommen. Die zuletzt beobachtete Hauptkomponente zeigt eine Masse, die der von [Ecklonialacton A + HCl] entspricht.

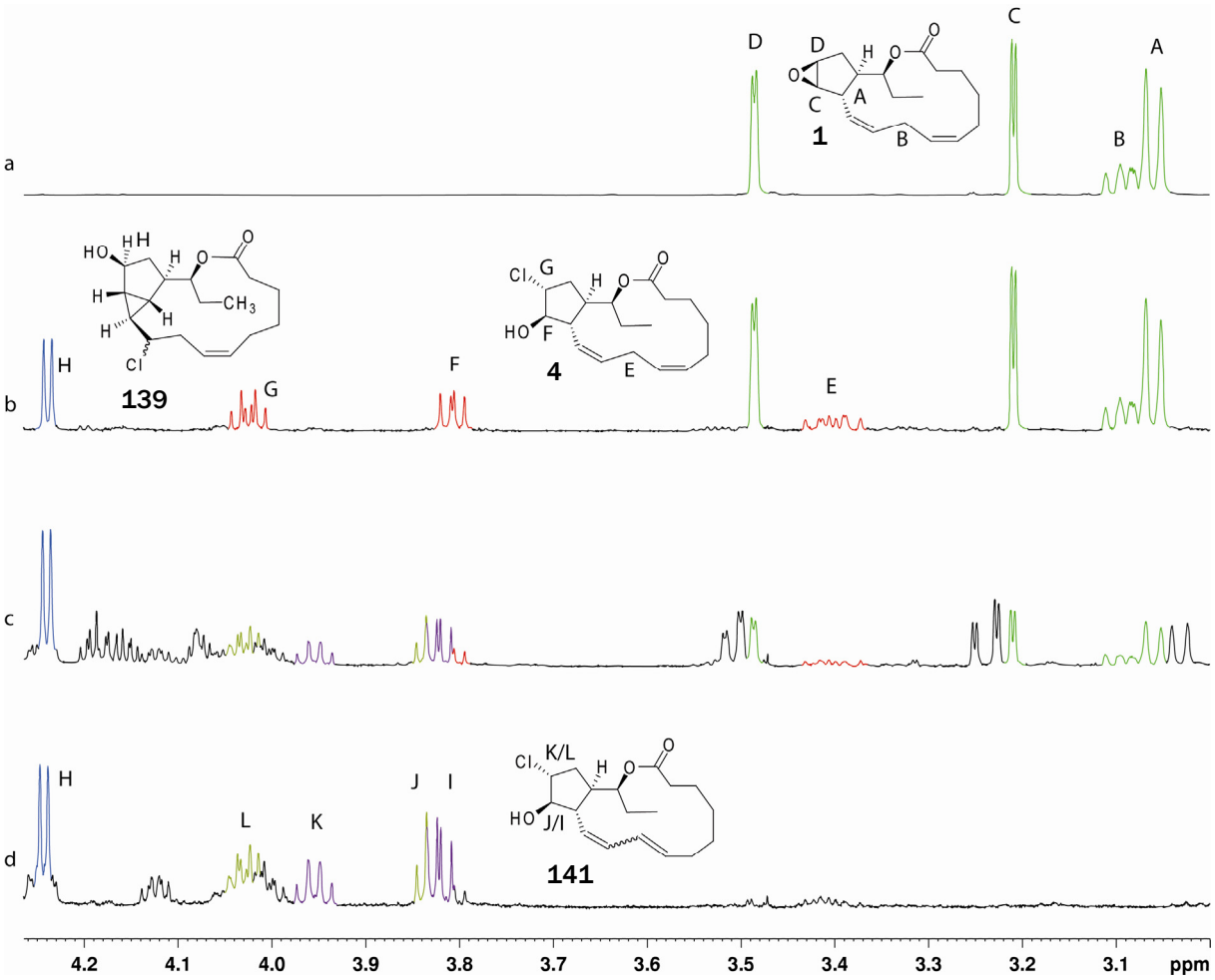


Abbildung 22: Ausschnitt aus dem ^{1}H-NMR-Spektren während der Umlagerung. Von oben nach unten: a) reines Ecklonialacton A, b) Ecklonialacton A, Eiseniachlorid A und **139**, c) Gemisch kurz nach Ansäuern, d) ca. 24 h nach Ansäuern.

Die Beobachtungen bei den NMR-Experimenten machen die in Schema 47 dargestellten Reaktionspfade wahrscheinlich: Einerseits kann das Epoxid direkt durch Chlorid zu Eiseniachlorid A (**4**) geöffnet werden. Isomerisierung der Doppelbindungen im sauren Lösungsmittel könnte zu den zuletzt beobachteten Minderkomponenten mit konjugierten Doppelbindungen führen, die unter diesen Bedingungen stabil zu sein scheinen (**141**). Die beobachteten, isomeren Epoxide (Abbildung 22c, Signale C und D) deuten darauf hin, dass die Doppelbindungsisomerisierung zuerst abläuft (**140**) und anschließend die Epoxide geöffnet werden (Abbildung 22d).

Das ^{13}C-NMR-Spektrum zeigte für die beiden Minderkomponenten jeweils die charakteristischen Verschiebungen für ein Chlorhydrin.
Das Epoxid in Ecklonialacton A könnte im zweiten Falle durch die 9,10-Doppelbindung angegriffen werden, wie dies bereits früher postuliert wurde.[7] Abfangen des Carbokations durch Wasser würde dann zum Naturstoff **21** führen. Da im NMR-Experiment Wasser nur in geringer Menge vorhanden war, wurde anstelle der OH-Gruppe ein Chlorid eingeführt (**139**). Diese Verbindung stellte die Hauptkomponente dar, die ebenfalls unter den Bedingungen stabil zu sein scheint.

Die Konnektivitäten in Verbindung **139** entsprechenden denen von Oxylipin **21**. Die NMR-Spektren zeigen im Bereich des Chlorids die zu erwartenden Abweichungen vom Naturstoff-Spektrum. Eine Übersicht über die NMR-Auswertung gibt Abbildung 23; die vollständigen Daten finden sich im experimentellen Teil dieser Arbeit. Die Konfiguration an Kohlenstoff 9, der das Chloratom trägt, konnte nicht eindeutig zugeordnet werden, obwohl die Verbindung als einzelnes Diastereomer anfiel. Die NOESY-Korrelationen deuten zwar stark auf das dargestellte Isomer hin, erlauben jedoch keine endgültige Festlegung aufgrund der ebenfalls beobachteten schwachen NOESY-Korrelationen zu den Cyclopropyl-Protonen an C11 und C12.

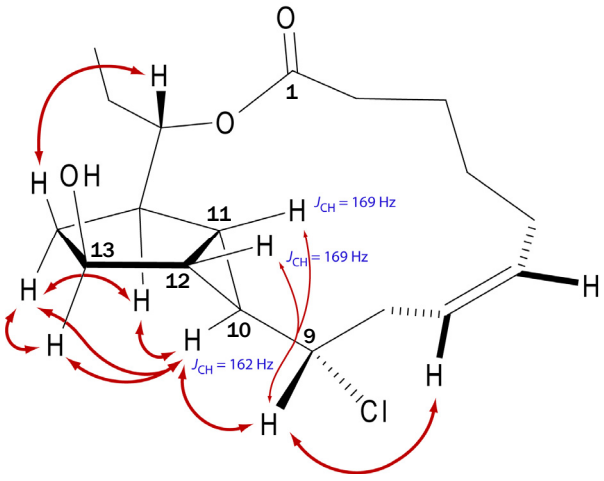
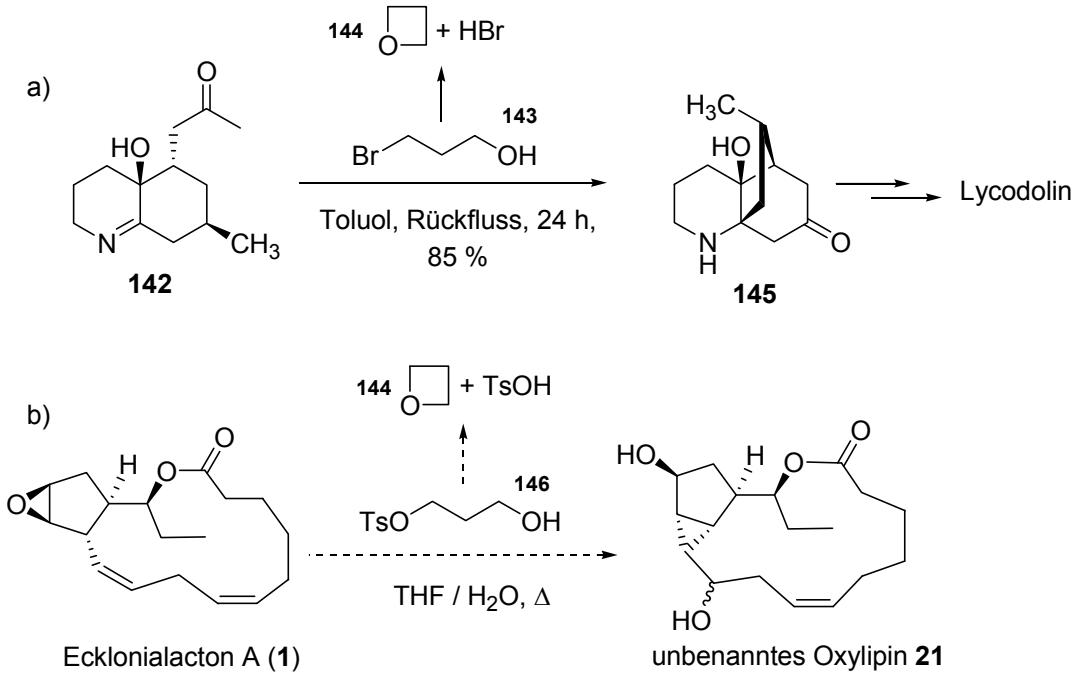


Abbildung 23: Ausgewählte NOESY - Korrelationen im Chlor-oxylipin **139**. Starke NOESY - Korrelationen sind als dicke Pfeile wiedergegeben, schwache als dünne Pfeile. Die großen CH-Kopplungskonstanten an C10-C12 bestätigen die Gegenwart einer Cyclopropyl-Substruktur.

Für den Erfolg dieses NMR-Experiments war möglicherweise Chloroform als sehr langsamer Lieferant von HCl entscheidend. Analoge Versuche in C_6D_6, das mit genau dosierter wässriger Perchlorsäure versetzt war, führten zur vollständigen

Zersetzung von Ecklonialacton A. In D_2O, das 0.5 mg / 1 mL d_4-3-TMS-Propionsäure-natriumsalz als Standard enthielt, zeigte Ecklonialacton A sehr breite Signale, so dass hier die Umlagerung bisher nicht untersucht werden konnte.

Einen denkbaren Weg zur gezielten Umlagerung von Ecklonialacton A in das Cyclopropyl-oxylipin **21** könnte eine kontrollierte, sehr langsame Freisetzung einer Säure eröffnen, ohne gleichzeitig eine nukleophile Spezies zu generieren. Heathcock *et al.* setzten bei der Lycodolin-Synthese 1-Brom-3-propanol (**143**) ein,[89] das bei Erwärmen zu Oxetan (**144**) zyklisiert und dabei HBr freisetzt (Schema 48). Da jedoch nukleophiles Bromid hier vermieden werden sollte, wäre in Analogie ein Tosylat denkbar, da dieses, wie oben beschrieben, während der Veresterung zu keinen Nebenreaktionen am Epoxid geführt hat (vgl. Kupplungsreagenz **117**). Ringschluss von **146** zu Oxetan würde Toluolsulfonsäure freisetzen, die die Umlagerung auslösen könnte. Würde diese Reaktion z.B. in wässrigem THF durchgeführt, stünde ebenfalls ausreichend Wasser zur Verfügung, um ein möglicherweise intermediär gebildetes Carbokation abzufangen, bevor unerwünschte Nebenreaktionen auftreten.



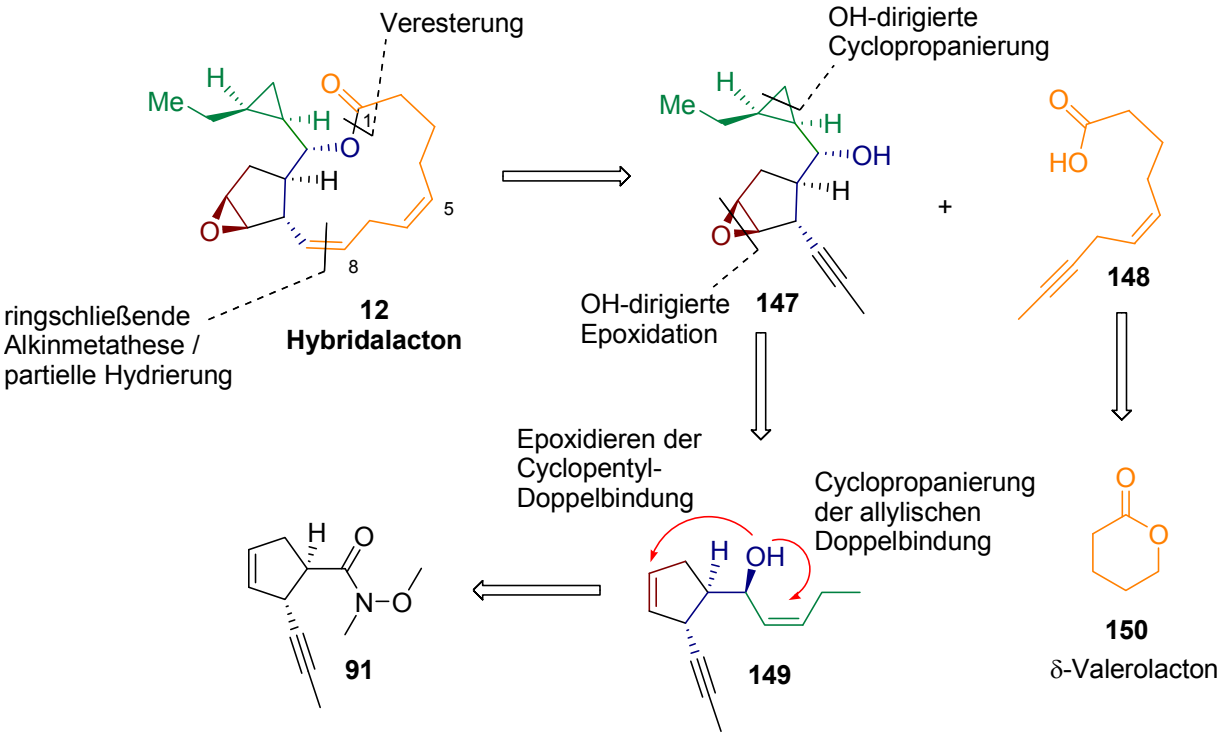
Schema 48: a) Literaturbekanntes System zur sehr langsamen Freisetzung von HBr. b) denkbare analoge Anwendung zur Umlagerung von Ecklonialacton A.

5.6. Synthetische Studien zu Hybridalacton

Das C_{20}-Oxylipin Hybridalacton (**12**) wurde aus der Rotalge *Laurencia hybrida* 1981 isoliert.[14] 1984 wurde die erste und bisher einzige Totalsynthese von Corey *et al.* publiziert (vgl. Einleitung).[17] Unter Verwertung der bisherigen Ergebnisse sollte nun versucht werden, einen neuen Syntheseweg zu entwickeln.

5.6.1. Retrosynthese

Die Retrosynthese von Hybridalacton basiert auf dem bereits erfolgreichen Vorgehen bei Ecklonialactonen A und B. Als Ausgangspunkt sollte wiederum das zentrale Zwischenprodukt **91** dienen (Schema 49).

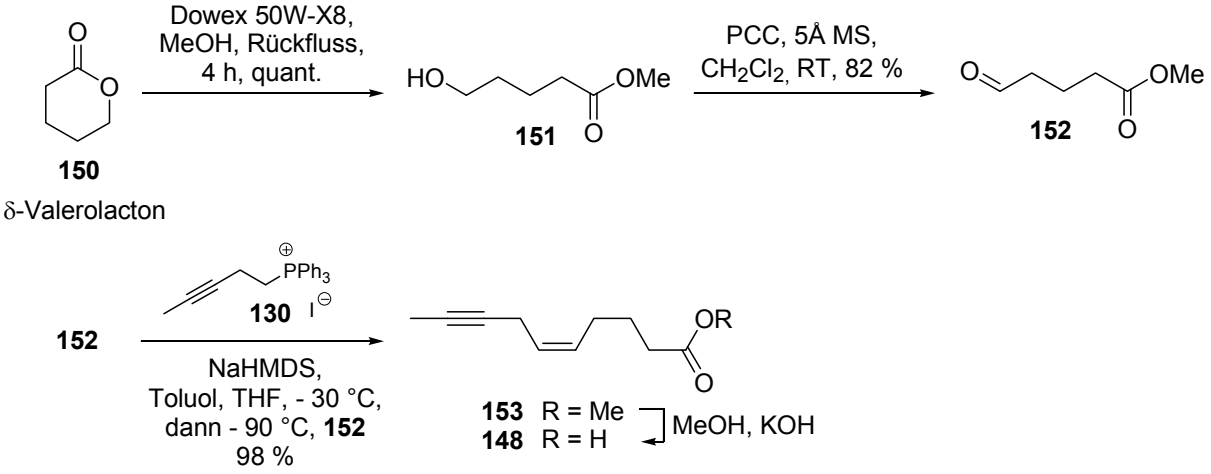


Schema 49: Retrosynthetische Analyse von Hybridalacton.

Insbesondere sollte versucht werden, die Hydroxygruppe in Verbindung **149** als dirigierende Gruppe sowohl für die Cyclopropanierung der allylischen Doppelbindung[87][88] als auch für die nachfolgende Epoxidierung der Cyclopentyl-Doppelbindung zu verwenden. Somit sollte es möglich sein, Hybridalacton ausgehend von dem zuvor hergestellten Weinrebamid **91** zu synthetisieren. Es wurde zunächst ein am Cyclopropylring unsubstituiertes Homologes von Hybridalacton hergestellt.

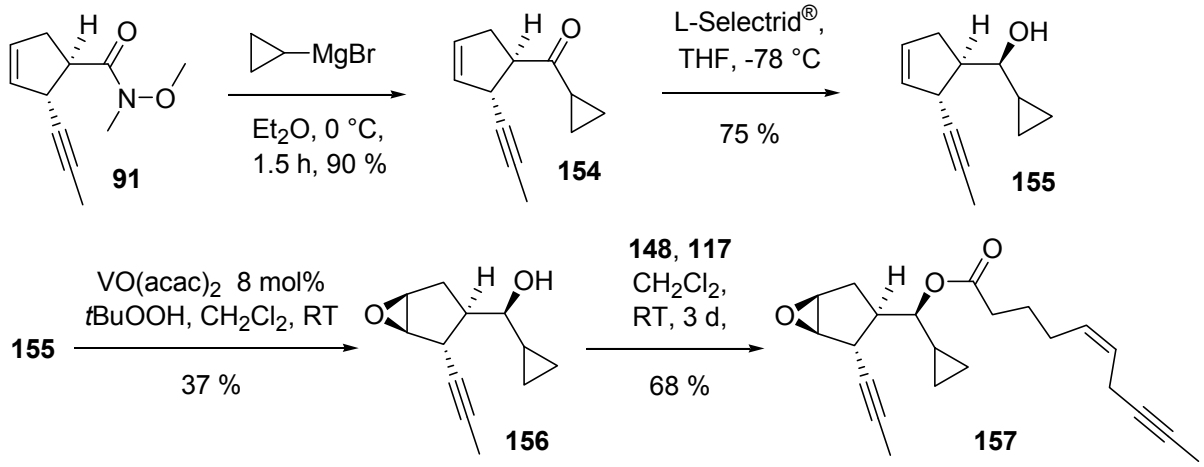
5.6.2. Synthese von *De*sethyl-hybridalacton

Die für den Aufbau des Makrozyklus von Hybridalacton nötige Fettsäure wurde ausgehend von δ-Valerolacton hergestellt (Schema 50). Nach säurekatalysierter Ringöffnung in Methanol wurde der erhaltene Alkohol-ester **151** direkt mit Pyridiniumchlorochromat zum Aldehyd-ester **152** oxidiert. Selektive Wittigreaktion mit dem bereits zuvor eingesetzten Phosphoniumsalz **130** lieferte die *cis*-Doppelbindung und führte zusätzlich das Alkin ein. Basische Hydrolyse des Methylesters **153** ergab schließlich die gewünschte Fettsäure **148**.



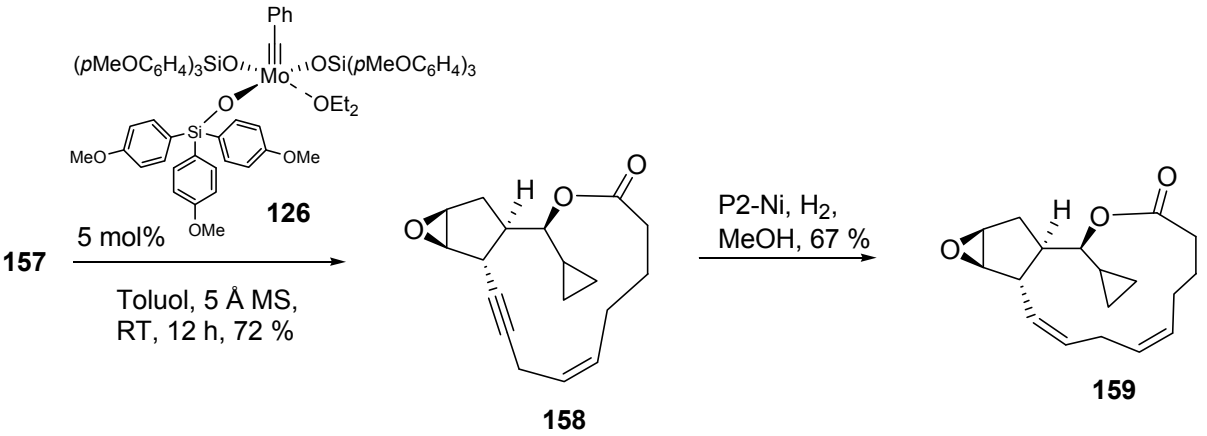
Schema 50: Synthese der Fettsäure **148**.

Analog zur Synthese der Ecklonialactone wurde das Fünfringfragment **156** hergestellt (Schema 51). Addition von Cyclopropylmagnesiumbromid an das Weinrebamid **91** lieferte das Cyclopropylketon **154** in 90 % Ausbeute. Reduktion mit L-Selectrid® lieferte wie zuvor das gewünschte Stereoisomer des Alkohols **155**, was durch Mosher-Ester-Analyse bestätigt wurde (siehe Abbildung 30 im experimentellen Teil). Die durch $VO(acac)_2$ katalysierte Epoxidierung mit *t*BuOOH lieferte das Epoxid **156** in einer nicht optimierten Ausbeute von 37 %. Das erhaltene Material wurde wie zuvor mittels Kupplungsreagenz **117** mit der Fettsäure **148** zum Diin **157** verestert (68 % Ausbeute).



Schema 51: Synthese des Diins **157** für die Alkinmetathese.

Diin **157** wurde mit dem neuartigen Alkylidin-Komplex **126** umgesetzt und so das Cycloalkin **158** in 72 % Ausbeute erhalten. Auch hier war das sehr polare (pMeOC$_6$H$_4$)$_3$SiOH, das bei Aufarbeitung aus dem Mo-Komplex freigesetzt wird, gut abtrennbar (Schema 52). P2-Nickel-katalysierte Hydrierung führte zu dem Hybridalacton-Homologen **159**. Kleinere Verunreinigungen wurden mittels präparativer HPLC abgetrennt, sodass **159** in analytisch reiner Form in 67 % Ausbeute erhalten wurde. Auch hier haben sich die zuvor optimierten, strikt säurefreien HPLC - Bedingungen bewährt.



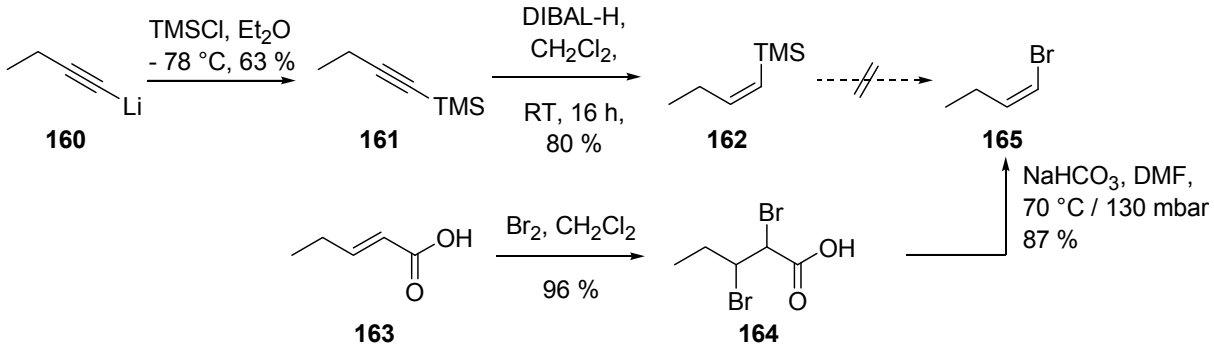
Schema 52: Ringschließende Alkinmetathese und Hydrierung zum Hybridalacton-Homologen **159**.

Ein Vergleich der ^{13}C-NMR-Spektren von Hybridalacton und seinem Homologen zeigte bereits große Ähnlichkeiten. Wie erwartet, weichen nur die Verschiebungen des Cyclopropylrings, der Ester-Carbonylgruppe und des Alkohol-Kohlenstoffes deutlich ab.

5.6.3. Versuche zur Synthese von Hybridalacton

Um schließlich Hybridalacton selbst stereoselektiv und schutzgruppenfrei herzustellen, wurde versucht, den sekundären Alkohol in **149** (Retrosynthese, Schema 49) als dirigierende Gruppe zu nutzen.

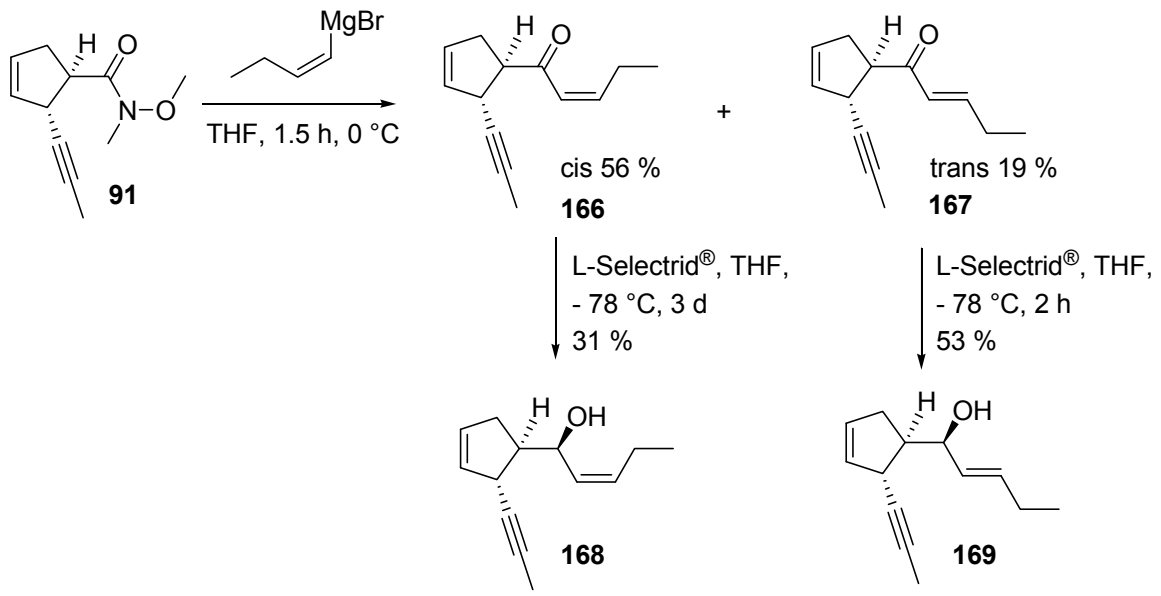
Für die Seitenkette (grün dargestellt, vgl. Schema 49) wird *Z*-Brom-buten **165** benötigt. Der anfangs verfolgte Ansatz über einen TMS-Brom-Austausch in **162** stellte sich wegen der hohen Flüchtigkeit von Ausgangsmaterial **162** wie von Produkt **165** als ungünstig heraus. Dibromierung von *E*-Pentensäure **163** und anschließende Fragmentierung des Dibromides **164** lieferte hingegen das gewünschte Brombuten **165** mit einem *Z*/*E*-Verhältnis von 96:4 (GC, Schema 53).[90] Hierbei wurde die hohe Flüchtigkeit des Produkts zur Reinigung ausgenutzt: Verbindung **165** konnte direkt aus dem Reaktionsgemisch in eine gekühlte Vorlage destilliert werden.



Schema 53: Synthese des *Z*-Brom-butens **165** via Fragmentierung von **164**.

Trotz des hohen (*Z*)-Anteils von **165** fielen die Folgeprodukte **166** und **167** aus der Grignard-Addition nur im Verhältnis *cis*/*trans* ≈ 3:1 an (Schema 54). Das Grignardreagenz wurde durch Magnesium-Insertion gebildet, was eine teilweise Isomerisierung hervorrufen könnte.[91]

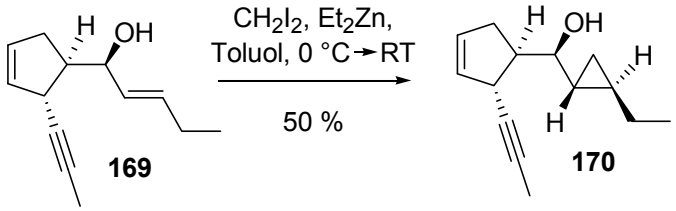
Das ca. 3 : 1 Gemisch der Enone **166** und **167** ließ sich mittels Chromatographie an Kieselgel trennen. In $CDCl_3$ wurde zudem eine schnelle Isomerisierung des *cis*-Enons zum *trans*-Enon beobachtet.



Schema 54: Synthese der Allylalkohole **168** und **169**.

Reduktion beider Enone (**166** und **167**) mit L-Selectrid® führte zu den erwarteten Stereoisomeren der sekundären Alkohole **168** und **169**. Jedoch reagierte *cis*-Enon **166** deutlich langsamer, und Alkohol **168** fiel bisher nur in 31 % Ausbeute an (Schema 54).

Anschließend gelang es für das *trans*-Isomer, die allylische Doppelbindung in Gegenwart des cyclopentylischen Olefins regio- und stereoselektiv unter Steuerung durch den Alkohol in moderater Ausbeute zu **170** zu cyclopropanieren (Schema 55). Mosher-Ester-Analyse der Cyclopropylverbindung **170** zeigte, dass das gewünschte Isomer vorlag (Abbildung 24).



Schema 55: Selektive Cyclopropanierung der allylischen Doppelbindung von **169**.

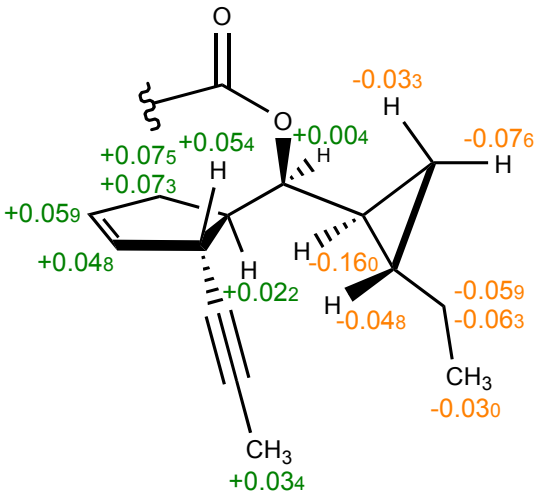


Abbildung 24: Mosher-Ester-Analyse von **170**. Angegeben sind die Differenzen der chemischen Verschiebungen ($\Delta\delta_{(S)-(R)}$).

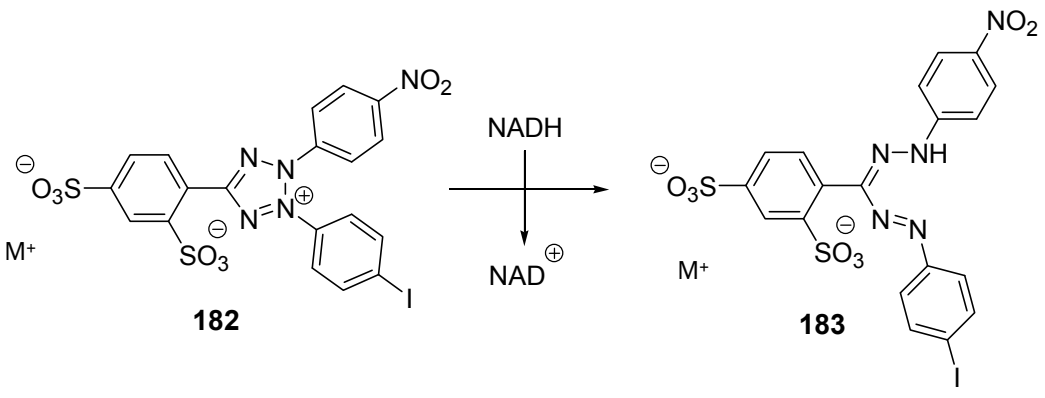
Die analoge Cyclopropanierung von **168** mit anschließender Epoxidation der Cyclopentyl-Doppelbindung sollte das vollständige Fünfringfragment von Hybridalacton liefern. Dies ist Gegenstand aktueller Untersuchungen.

6. Bestimmung von Zytotoxizitäten

Naturstoffe sind nicht nur aufgrund der komplexen Struktur interessante Zielmoleküle in der Totalsynthese, sondern auch wegen ihrer oftmals starken biologischen Wirkungen. So wird häufig die Toxizität gegen Krebszelllinien untersucht. Verbindungen, die hier starke Aktivitäten zeigen, können Leitstrukturen für die Pharmaforschung werden bzw. wichtige Struktur-Wirkungs-Zusammenhänge aufzeigen.
In Kooperation mit dem Arbeitskreis von Prof. Dr. Herbert Waldmann, Max-Planck-Institut für molekulare Physiologie, Dortmund, wurden einige in unserer Arbeitsgruppe synthetisierte Naturstoffe auf Toxizität gegen die beiden Krebszelllinien HeLa und HepG2 untersucht.

6.1. Durchführung des WST-1 Assays

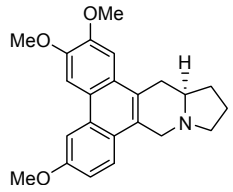
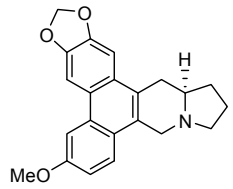
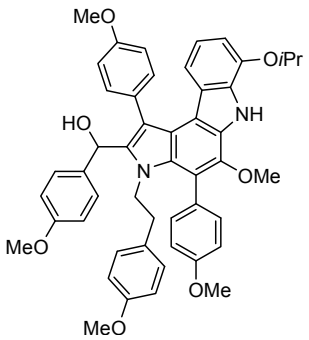
Zur Untersuchung von Toxizitäten gegen Krebszelllinien werden häufig Assays verwendet, bei denen ein Tetrazoliumsalz durch mitochondriale Dehydrogenasen zu einem Formazan reduziert wird, dessen UV-Absorption dann detektiert wird. Für unsere Messungen wurde das „WST-1 Kit“ von Roche eingesetzt.[92] Das intensiv rot gefärbte Produkt **183**, das aus dem WST-1 Farbstoff **182** gebildet wird, ist wasserlöslich. Daher kann die Absorption direkt nach einer ca. 30-minütigen Inkubation mit den Zellen gemessen werden. Bei alternativen Reagenzien, wie z.B. dem ebenfalls häufig verwendeten MTT ist ein zusätzlicher Schritt nötig, um das gebildete wasserunlösliche Formazan wieder zu lösen.[98] Nur Zellen, die einen aktiven Metabolismus haben, reduzieren das Tetrazoliumsalz (Schema 56). Der Unterschied in der Absorption von normal wachsenden Zellen zu Zellen in Kontakt mit der zu untersuchenden Verbindung korreliert daher mit der Zahl lebender Zellen in der Kultur.

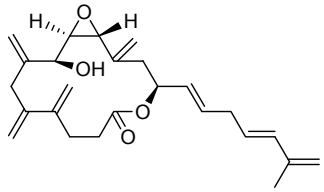
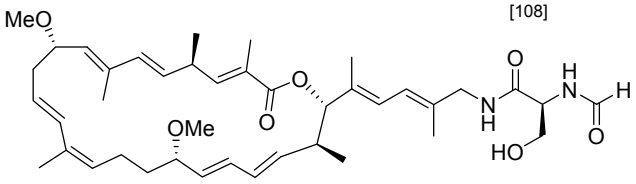
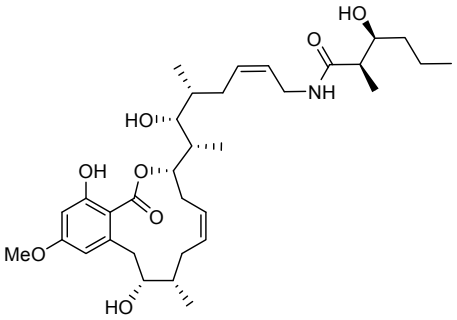


Schema 56: Reduktion des WST-1 Reagenz durch mitochondriale Dehydrogenasen zum Formazan.

Der Assay wurde auf Mikrotiterplatten im 96er Format zunächst mit den in Tabelle 10 gezeigten Verbindungen durchgeführt. Dabei wurden vier Felder pro untersuchter Substanzkonzentration verwendet, sowie jeweils vier Felder für die Positiv- / Negativkontrolle und für die Bestimmung des Hintergrundsignals. Die Negativkontrolle enthielt 10 mM Doxorubicin, das sämtliche Zellen abtötet. Die Positivkontrolle hingegen enthielt nur das Wachstumsmedium. Die Messwerte aus vier Feldern wurden jeweils gemittelt und das Wachstum auf die Positivkontrolle bezogen und in Prozent ausgedrückt. Der IC_{50}-Wert ist diejenige Konzentration, bei der 50 % der Zellen überleben.

Tabelle 10: Untersuchte synthetische Naturstoffe aus dem Arbeitskreis Fürstner.

Verbindung	**Literaturbekannte Toxizitäten (IC_{50})**	**Gemessene Toxizitäten**
(–)-Antofine (**184**)[99] 	16 ± 5 nM (KB-3-1)[100] 14 ± 2 nM (KB-V1)[100] 9.9 nM (HCT 116)[101] 9.6 nM (HC1080)[101] 10.4 nM (A 549)[101] 4.9 ± 0.4 nM (HepG2)[102]	0.5-50 nM (ca 60 %, HeLa) >> 50 nM (HepG2)
(–)-Ficuseptine C (**185**)[99] 	> 500 nM (“inactive”, KB)[103] 371 ± 27 nM (HepG2)[102]	0.4 – 4 µM (HeLa)
Dictyodendrin-Vorstufe[104](**186**) 	n/a	>> 140 µM (HeLa, HepG2)

Amphidinolide V (**187**)[105] 	8.1 µM (3.2 µg·mL^{-1};L1210) 17.6 µM (7 µg·mL^{-1}; KB)[106]	~ 14 µM (HeLa) 14 - 140 µM (HepG2)
Iejimalide B (**188**)[107] 	46 nM (32 ng·mL^{-1}; L1210) 1.4 nM (1 ng·mL^{-1}; L5178Y) [108]	< 5 nM (HepG2) < 5 nM (HeLa)
Cruentaren A (**189**)[109] 	0.5 nM (0.3 ng·mL^{-1};KB-3-1) 1.0 nM (0.6 ng·mL^{-1};KB-V1) 0.2 nM (0.1 ng·mL^{-1};U937) [110] weitere Zelllinien: nM GI[111] fungizid; anti-Hefe[111]	> 20 nM (ca. 68 %, HeLa) (ca. 87 % HepG2) Eigene Messwerte schwer reproduzierbar.

Pro Feld der Mikrotiterplatte wurden 5000 Zellen ausplattiert und zum Anwachsen über Nacht bei 37 °C inkubiert. Anschließend wurde das Nährmedium gegen frisches Medium, das zusätzlich die gewünschte Konzentration der zu untersuchenden Substanz enthielt, ausgetauscht. Nach Inkubation für 3 Tage bei 37 °C wurde die WST-1-Lösung zugegeben und die UV-Absorption in ca. 30 minütigen Intervallen mit einem automatischen „96er Plate reader“ gemessen, bis sie im linearen Messbereich lag. Zwischen den Messungen wurde die Platte erneut bei 37 °C aufbewahrt. Bei einer Verdopplungszeit von ca. 1 Tag enthält die Positivkontrolle bei normalem Wachstum nach 4 Tagen dann ca. 80.000 Zellen. Die geschilderte Sequenz ist schematisch in Abbildung 25 dargestellt.

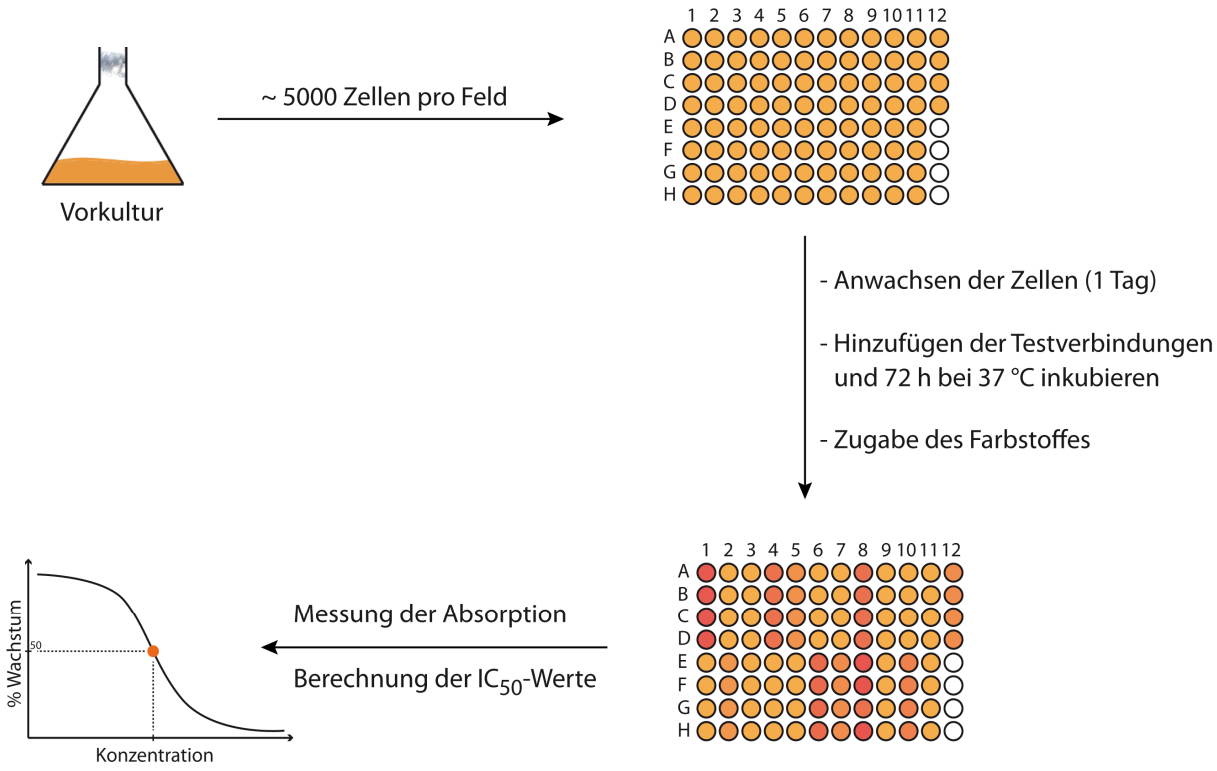
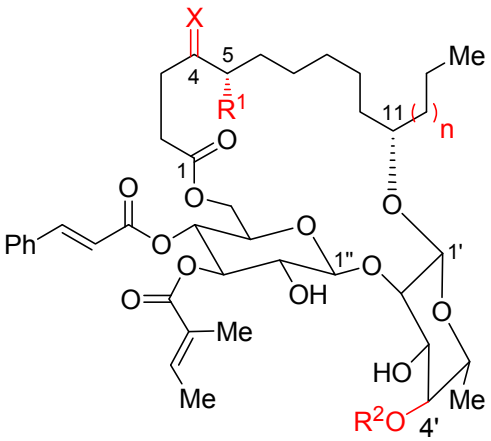


Abbildung 25: Schema zur Durchführung des WST-1 Assays.

6.2. Detailliertere Messungen der Ipomoeassine

Nach den ersten orientierenden Versuchen wurden detailliertere Messungen mit den besonders aktiven Ipomoeassinen durchgeführt. Eingesetzt wurden die im Arbeitskreis synthetisierten Ipomoeassine A – F (**190** – **195**) sowie ein Analogon des Ipomoeassins B (**196**, Abbildung 26).[112]



	R¹	R²	X	n
A (**190**)	H	Ac	O	1
B (**191**)	H	H	O	1
C (**192**)	OH	Ac	O	1
D (**193**)	OAc	Ac	O	1
E (**194**)	OAc	H	O	1
F (**195**)	H	Ac	O	3
H2B (**196**)	H	H	H_2	1

Abbildung 26: Struktur der Ipomoeassine.

Tabelle 11: Vergleich von literaturbekannten Toxizitäten mit gemessenen Werten.[112]

Ipomoeassin	Literaturbekannte Toxizitäten (IC_{50}, A2780)	Gemessene Toxizitäten (IC_{50}, HeLa)
A (**190**)	0.5 µM	64 ± 52 nM
B (**191**)	0.4 µM	2.5 ± 0.8 µM
H2B (**196**)	n/a	7.0 ± 1.4 µM
C (**192**)	2.9 µM	1.5 ± 0.1 µM
D (**193**)	35 nM	32 ± 21 nM
E (**194**)	3.3 µM	4.3 ± 1.4 µM
F (**195**)	36 nM	n/a

Exakte IC_{50}-Werte wurden wie folgt bestimmt: Aus den orientierenden Versuchen war der ungefähre Konzentrationsbereich bekannt, in dem ca. 50 % der Zellen den Kontakt mit der Testverbindung überleben. Es wurden dann Verdünnungsreihen mit bis zu 10 unterschiedlichen Konzentrationen untersucht. Dabei sollten, wie in Abbildung 27 zu sehen, 2 oder 3 Messungen bei hohen Konzentrationen erfolgen, bei denen alle Zellen absterben. Weitere 2 oder 3 Messpunkte sollten bei niedrigen Konzentrationen liegen, bei denen die meisten Zellen überleben. Etwa 4 Messpunkte sollten im Steigungsbereich der typischerweise sigmoidalen Kurve liegen.
Jeder Messpunkt gibt den Mittelwert aus vier Einzelmessungen wieder. Die Kurve wurde mit dem Statistikprogramm „R“ in die Datenpunkte gelegt. Das Statistikprogramm „R“ bietet direkt ein Modul („drc“), mit dessen Hilfe IC_{50}-Werte leicht berechnet werden können.[113] Der verwendete „Quelltext“ für die Berechnung ist im Anhang angefügt.

Die Toxizitätsmessung sowie zusätzliche FACS-Analysen wurden in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Rolf Müller, Universität des Saarlandes, wiederholt. Die dort gemessenen IC_{50}-Werte decken sich sehr gut mit den von uns bestimmten Werten.[112] Bei den Zellzyklus-Analysen der Ipomoeassine mit IC_{50}-Werten < 1 µM wurde zusätzlich eine Häufung der dafür verwendeten L-929-Zellen in der G_1-Phase beobachtet.

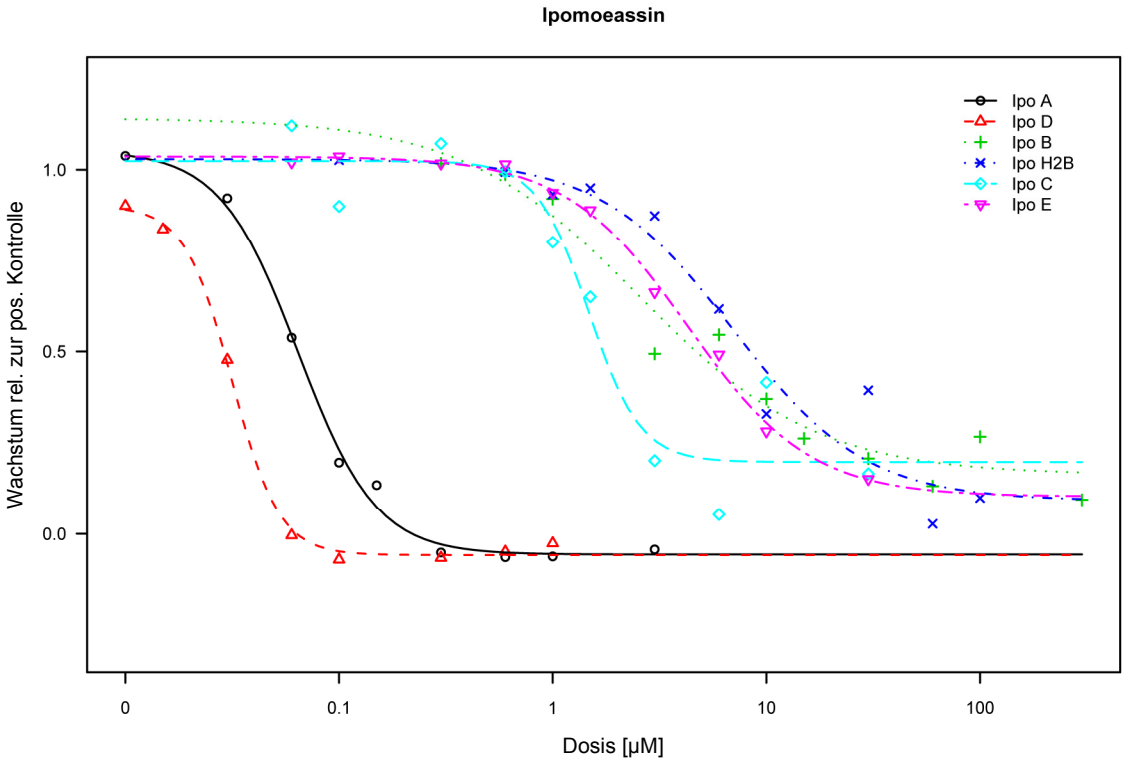


Abbildung 27: Dose-Response – Kurven der verschiedenen Ipomoeassine gegen HeLa-Zellen. Bereits aus dem Verlauf der Kurven für Ipomeassine A und D wird deutlich, dass die wirksamen Konzentrationen deutlich geringer als bei den übrigen Verbindungen sind.

Durch den Vergleich der Strukturen der unterschiedlichen Ipomoeassine und der IC_{50}-Werte ließen sich einfache Struktur-Aktivitätsbeziehungen abgeleiten (vgl. Abbildung 26 und Tabelle 11). So zeigte sich, dass die Ipomoeassine A (**190**) und D (**193**) um ca. zwei Zehnerpotenzen wirksamer sind als die übrigen Mitglieder dieser Naturstoffklasse. Sie weisen IC_{50}-Werte im nanomolaren Bereich auf. Diese hochaktiven Verbindungen tragen als R^2 einen Acetatrest, unterscheiden sich jedoch in R^1 (H oder OAc). Ebenso trägt Ipomoeassin F (**195**) als R^2 einen Acetatrest sowie als R^1 einen Wasserstoff und zeigt ebenfalls sehr hohe biologische Aktivität. Im Vergleich zu Ipomoeassin A und D ist bei Ipomoeassin F allerdings der der aliphatische Rest an C_{11} zwei CH_2-Einheiten länger.

Die Ipomoeassine B, E bzw. C, die an $C_{4'}$ bzw. C_5 eine freie OH-Gruppe tragen, zeigen höhere IC_{50}-Werte, die im mikromolaren Bereich liegen. Ebenso hat das 4-Deoxy-ipomoeassin-B – Analog (**196**) eine geringere Aktivität.

Zusammenfassend wurde bei den Ipomeassinen deutlich, dass die Polarität der Substituenten einen entscheidenen Einfluss auf die biologische Aktivität hat.

7. Experimenteller Teil

7.1. Allgemeine Arbeitsmethoden

Sämtliche Reaktionen, die das Arbeiten unter Schutzgasatmosphäre erfordern, wurden unter Argon in Glasgeräten durchgeführt, die zuvor im Feinvakuum ausgeheizt wurden. Alle Reaktionsansätze wurden mittels Magnetrührer kontinuierlich gerührt und der Reaktionsverlauf mittels DC bzw. GC/MS verfolgt. Ozonolysen wurden mit einem Ozongenerator der Firma Argentox durchgeführt.

7.1.1. Lösungsmittel und Reagenzien

Verwendete Reagenzien wurden, wenn nicht anders vermerkt, in der handelsüblichen Qualität eingesetzt (ABCR, Acros, Aldrich, Alfa Aesar, Fluka, TCI). Lösungsmittel wurden mit den jeweils angegeben Reagenzien getrocknet und unter Argon aufbewahrt: Aceton, Acetonitril, Dichlormethan, Di*iso*propylethylamin, Dimethylsulfoxid, Triethylamin: CaH_2; *N*,*N*-Dimethylformamid: Desmodur®, Dibutylzinndilaurat; Methanol, Ethanol: Mg; Dimethoxyethan, 1,4-Dioxan: Na; Benzol, Pentan, Diethylether: Na/K-Legierung; Toluol: $NaAlEt_4$; Tetrahydrofuran: Mg•Anthracen. Kommerziell erhältliche Natriumhydridsuspension (60%ig in Mineralöl) wurde mit Hexan gewaschen, im Vakuum getrocknet und das erhaltene feste NaH unter Argon gelagert.

7.1.2. Chromatographie

Bei säulenchromatographischen Trennungen wurden Kieselgel (Merck, Typ 9385, 230 - 400 mesh, 60 Å Porendurchmesser) oder Florisil® (Aldrich, ≈ 200 mesh) als stationäre Phase und die in den Vorschriften angegebenen Lösungsmittel bzw. Lösungsmittelgemische als Eluenten verwendet. Die Trennungen wurden entweder als Flash-Chromatographie (FC) oder mit dem automatischen Chromatographiesystem CombiFlash® der Firma Isco Inc. durchgeführt.

7.1.3. Analytische Messmethoden

Dünnschichtchromatographie

Für die Dünnschichtchromatographie wurden Polygram® SIL G/UV254 Fertigfolien der Firma Macherey-Nagel verwendet. Die Detektion erfolgte mittels UV-Lampe (λ = 254, 366 nm) und zusätzlich durch Eintauchen in wässrige, schwefelsaure Cer-(IV)ammoniumnitrat / Ammoniummolybdatlösung oder basische Kaliumpermanganatlösung und Entwicklung in der Hitze.

Kernresonanzspektroskopie

NMR−Spektren wurden mit den Spektrometern *DPX 300* bzw. *AMX 300* (^{1}H: 300.1 MHz, ^{13}C: 75.5 MHz), *AV 400* (^{1}H: 400.1 MHz, ^{13}C: 100.6 MHz), *AV 500* (^{1}H: 500.1 MHz, ^{13}C: 125.8 MHz) oder *AV 600* (^{1}H: 600.2 MHz, ^{13}C: 150.9 MHz) der Firma *Bruker* und dem jeweils angegebenen Lösungsmittel aufgenommen. Alle Messungen wurden, wenn nicht anders angegeben, bei Raumtemperatur durchgeführt, Messungen am *AV 600* bei 290.5 K. Die chemischen Verschiebungen (δ) werden in ppm angegeben und beziehen sich auf TMS als Standard. Als Referenz wurden die entsprechenden Lösungsmittelsignale verwendet: $CDCl_3$: δ_C 77.0 ppm, δ_H 7.26 ppm; CD_2Cl_2: δ_C 53.8 ppm, δ_H 5.32 ppm; C_6D_6: δ_C 128.1 ppm, δ_H 7.15 ppm; $[D]_8$-Toluol: δ_C 137.9 ppm, δ_H 2.09 ppm. Am *AV 600* aufgenommene Spektren sind intern auf folgende Werte kalibriert: $CDCl_3$: δ_C 77.0 ppm, δ_H 7.24 ppm; C_6D_6: δ_C 128.1 ppm, δ_H 7.14 ppm; Die Signalmultiplizitäten werden durch folgende Abkürzungen gekennzeichnet: s: Singulett; d: Dublett; t: Triplett; q: Quartett, qi: Quintett, m: Multiplett, br: breit. Wenn notwendig, wurden für die Zuordnung der NMR - Signale neben ^{13}C, ^{1}H und DEPT-Spektren auch die zweidimensionalen Messtechniken ^{1}H,^{1}H COSY / NOESY, ^{1}H,^{13}C HMBC, ^{1}H,^{13}C HSQC / HMQC verwendet. ^{13}C-NMR−Messungen wurden üblicherweise ^{1}H−Breitband-entkoppelt aufgenommen. $^1J_{CH}$-Kopplungskonstanten wurden aus nicht-entkoppelten ^{13}C-Spektren entnommen (gated); $^1J_{CH}$-Kopplungskonstanten, die in Klammern angegeben werden, wurden nicht-entkoppelten, intern kalibrierten 2D-Spektren entnommen. Ebenso wurden in Klammern angegebene ^{1}H-Verschiebungen intern kalibrierten 2D-Spektren des *AV 600* Spektrometers entnommen. Bei nicht-aufgelösten Multipletts in Spektren, die am *AV 600* aufgenommen wurden, ist das

Zentrum angegeben. Bei nicht trennbaren Diastereomerengemischen werden die beobachteten Signale gemeinsam aufgeführt.

Infrarotspektroskopie

Die fouriertransformierten Infrarotspektren wurden entweder mit einem Nicolet FT7199 (Film, Feststoff) oder einem Perkin−Elmer Spectrum One (ATR)-Spektrometer bei Raumtemperatur als Transmissionsspektren mit Basislinienkorrektur aufgenommen. Die charakteristischen Absorptionsbanden sind in Wellenzahlen (cm^{-1}) angegeben.

Polarimetrie

Drehwerte wurden an einem Perkin Elmer 343 plus Polarimeter bei einer Wellenlänge von $\lambda = 589$ nm in einer 10 cm Küvette bei der angegebenen Temperatur (normalerweise 20 °C) gemessen und sind als spezifischer Drehwert angegeben. Konzentrationen (c) [g/100ml] und verwendete Lösungsmittel sind jeweils angegeben.

Massenspektrometrie

Massenspektren wurden auf Finnigan MAT 8200 (EI, 70 eV), MAT 8400 (EI, 70 eV), MAT 95 (ESI, HRMS) oder Bruker APEX III FT - MS (HRMS, 7 T) Spektrometern aufgenommen. Die Massenangaben beziehen sich auf atomare Masseneinheiten pro Elementarladung (m/z). Die Intensitäten sind relativ zum Basispeak in Prozent angegeben. Wenn nicht anders angegeben, wurden die Messungen im Positivmodus durchgeführt. Für GC/MS - Kopplungen wurden die Geräte Hewlett - Packard HP 6890 bzw. Agilent 6890 mit 0.25 mm x 30 m x 0.25 µm Kapillarsäule (HP - 5MS, *crosslinked* mit 5% - Phenylmethylsiloxan) bzw. Agilent 5973 Network Massendetektor sowie Hewlett - Packard HP 5890 mit Finnigan MAT SSQ 7000 Massendetektor verwendet.

Elementaranalyse

Elementaranalysen wurden vom Mikroanalytischen Labor H. Kolbe, Mülheim an der Ruhr, durchgeführt.

7.2. Nach Literaturvorschrift hergestellte Reagenzien

Ohira-Bestmann-Reagenz[114]

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.82 (d, J_{HP} = 11.9 Hz), 2.24 (s, 3 H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 189.8 (d, J_{CP} = 13 Hz), 60.3, 53.5, (d, J_{CP} = 5 Hz), 27.1 ppm; ^{31}P NMR (161 MHz, $CDCl_3$): δ = 15.1 ppm.

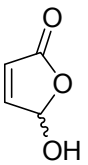
Jacobsen-Epoxidierungs-Katalysator[115]

Die Salen-Liganden wurden von Sigma-Aldrich bezogen ((*R*,*R*)-Ligand CAS 135616-40-9, (*S*,*S*)-Ligand CAS 135616-36-3).

MS (EI): m/z (%) = 634 (13) $[M]^+$, 599 (100), 584 (16), 285 (36); HRMS (ESI^+): ber. für $C_{36}H_{52}N_2O_2C_{11}Mn$ 634.3098, gef. 634.3095 $[M]^+$.

7.3. Totalsynthese von Ecklonialacton B

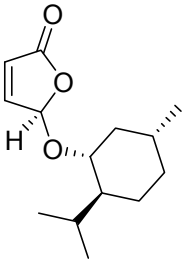
Furfural-Oxidationsprodukt **40**[26][116]



Bengalrosa (2.1 g, 2.1 mmol, 0.02 eq.) wurde bei Raumtemperatur zu einer Lösung von frisch destilliertem Furfural (96.6 g, 1.0 mol, 1.0 eq.) in trockenem Methanol (530 mL) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 48 h bei Raumtemperatur unter ständigem Durchleiten von O_2 gerührt (Wasserkühlung) und dabei mit Weisslichtlampen (insgesamt 480 W Leistungsaufnahme) bestrahlt. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer, Waschen der leicht rosafarbenen Kristalle mit kaltem Chloroform (–78 °C) und Trocknen am Hochvakuum fiel das Produkt in Form leicht rötlicher Kristalle an (79.3 g, 79 %).

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O): δ = 7.50-7.48 (m, 1 H), 6.34-6.32 (m, 1 H), 6.32-6.30 (m, 1 H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, D_2O): δ = 174.3, 154.2, 123.9, 99.9 ppm.

Menthol-Derivat **36a**[26][116]

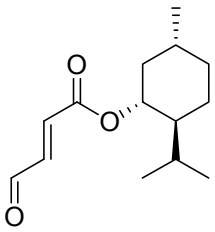


Bei Raumtemperatur wurden L-(–)-Menthol (110.3 g, 0.71 mol, 0.9 eq.) sowie Camphersulfonsäure (CSA, 8.41 g, 36.5 mmol, 0.045 eq.) zu einer Lösung von Halbacylal **40** (79.3 g, 0.79 mol, 1.0 eq.) in trockenem Toluol (400 mL) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde am Wasserabscheider auf 120 °C (Ölbadtemperatur) erhitzt, 3 h bei dieser Temperatur und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde mit gesättigter wässriger $NaHCO_3$-Lösung neutralisiert, die Phasen getrennt und die organische Phase zweimal mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen über Na_2SO_4 wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, das zurückgebliebene gelbe Öl in heißem Hexan (800 mL) aufgenommen und langsam auf Raumtemperatur abgekühlt. Dabei kristallisierte ein Teil des Produktes aus (12.95 g, 14 %).
Die Mutterlauge wurde eingeengt und in CH_2Cl_2 (300 mL) aufgenommen. CSA (4.0 g, 17 mmol) wurde zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht unter Rückfluss gerührt. Dann wurde auf 0 °C gekühlt und mit gesättigter wässriger

$NaHCO_3$-Lösung neutralisiert. Die Phasen wurden getrennt, die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde in Hexan aufgenommen und die Lösung über Nacht im Kühlschrank aufbewahrt. Dabei kristallisierten weitere 19.7 g (21 %) des gewünschten Produktes aus.

$[\alpha]_D^{20}$ = –151 (c = 0.65, CH_2Cl_2; lit. $[\alpha]_D^{20}$ = –136.4; c = 1.0, EtOH)[116]; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.16 (dd, *J* = 5.7, 1.1 Hz, 1 H), 6.20 (dd, *J* = 5.6, 1.3 Hz, 1 H), 6.09-6.01 (m, 1 H), 3.66 (dt, *J* = 10.7, 4.4 Hz, 1 H), 2.17-2.12 (m, 1 H), 2.09 (ddd, *J* = 14.2, 7.2, 2.5 H, 1 H), 1.71-1.63 (m, 2 H), 1.48-1.35 (m, 1 H), 1.29-1.22 (m, 1 H), 1.07-0.84 (m, 3 H), 0.95 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 0.88 (d, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 0.80 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 170.3, 160.9, 124.8, 100.4, 79.1, 47.8, 40.3, 34.2, 31.5, 25.3, 23.1, 22.2, 20.8, 15.8 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 2953, 2930, 2868, 1796, 1762, 1452, 1370, 1347, 1312, 1240, 1174, 1126, 1080, 1011, 987, 961, 922, 845, 825, 787 cm^{-1}; MS (EI): m/z (%) = 238 (< 1) $[M]^+$, 194 (1), 165 (1), 153 (8), 138 (61), 123 (19), 109 (7), 95 (51), 83 (100), 69 (53), 55 (72), 41 (48), 27 (23); HRMS (ESI^+): ber. für $C_{14}H_{22}O_3Na$ 261.1461 $[M+Na]^+$, gef. 261.1459.

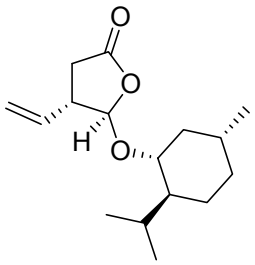
Aldehyd 41



Als Nebenprodukt bei der Herstellung von **36a** als leuchtend gelbes Öl in variablen Anteilen erhalten.

$[\alpha]_D^{20}$ = –80 (c = 1.25, CH_2Cl_2; lit. $[\alpha]_D^{20}$ (Enantiomer) = +67.3; c = 0.44, MeOH)[117]; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 9.76 (dd, *J* = 7.7, 0.7 Hz, 1 H), 6.95 (ddd, *J* = 15.9, 7.6, 0.8 Hz, 1 H), 6.71 (dd, *J* = 15.9, 0.8 Hz, 1 H), 4.82 (dt, *J* = 10.9, 4.3 Hz, 1 H), 2.06-2.01 (m, 1 H), 1.85 (dsept, *J* = 6.9, 2.7 Hz, 1 H), 1.70 (br d; *J* = 11.4 Hz, 2 H), 1.56-1.41 (m, 2 H), 1.13-0.99 (m, 2 H), 0.93-0.85 (m, 1 H), 0.91 (t, *J* = 7.2 Hz, 6 H), 0.76 (t, *J* = 3 Hz, 3 H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 192.6, 164.4, 140.1, 140.0, 75.9, 47.0, 40.7, 34.1, 31.4, 26.4, 23.4, 21.9, 20.7, 16.3 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 2995, 2928, 2870, 1719, 1696, 1456, 1388, 1370, 1302, 1273, 1246, 1174, 1096, 1001, 980, 949, 912, 845, 691 cm^{-1}; MS (EI): m/z (%) = 238 (2) $[M]^+$, 155 (2), 138 (79), 123 (37), 109 (9), 95 (100), 81 (76), 69 (26), 55 (65), 41 (41); HRMS (EI): ber. für $C_{14}H_{22}O_3$ 238.1569 $[M]^+$, gef. 238.1568.

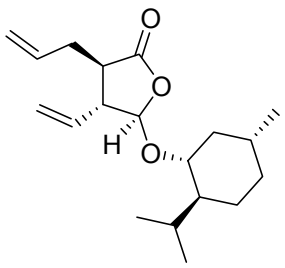
Vinyl-addukt 43



Zu einer –78 °C kalten Suspension von CuI (6.40 g, 33.6 mmol, 1.6 eq.) in THF (200 mL) wurde Vinylmagnesiumbromid (33.6 mL, 1.6 eq., 1 M Lösung in THF) innerhalb von 15 min zugetropft. 30 min nach vollständiger Zugabe wurde TMSCl (3.65 mL, 33.6 mmol, 1.6 eq.) zudosiert und erneut 30 min gerührt. Anschließend wurde eine Lösung von **36a** (5.0 g, 21.0 mmol, 1.0 eq.) in THF (20 mL) innerhalb einer Stunde mittels Spritzenpumpe zugetropft. 30 min nach beendeter Zugabe war der Umsatz vollständig. Die Reaktion wurde durch Zugabe von festem TBAF • 3 H_2O (19.8 g, 63.0 mmol, 3 eq.) gestoppt und das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt. Nach vollständiger Hydrolyse des intermediär gebildeten Silyl-enolethers (Kontrolle mittels DC, Hexan / EtOAc, 4:1) wurde das Reaktionsgemisch in CH_2Cl_2 / H_2O geschüttet und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl - Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt per Säulenchromatographie gereinigt (SiO_2, Hexan / EtOAc, 15:1). **43** wurde als weißer Feststoff erhalten (5.02 g, 90 %).

$[\alpha]_D^{20}$ = –171 (c = 0.48, CH_2Cl_2; lit. $[\alpha]_D^{20}$ (Enantiomer) = +150.1; c = 1.0, $CHCl_3$)[27]; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.68 (ddd, *J* = 17.4, 10.2, 7.3 Hz, 1 H), 5.29 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H), 5.12 (dq, *J* = 2.2, 1.0 Hz, 1 H), 5.07 (dt, *J* = 4.2, 1.1 Hz, 1 H), 3.40 (td, *J* = 10.7, 4.2 Hz, 1 H), 2.88-2.82 (m, 1 H), 2.75 (dd, *J* = 17.4, 8.6 Hz, 1 H), 2.69 (dd, *J* = 17.2, 4.8 Hz, 1 H), 2.02-1.92 (m, 2 H), 1.59-1.51 (m, 2 H), 1.33-1.20 (m, 1 H), 1.16-1.09 (m, 1 H), 0.95-0.84 (m, 1 H), 0.91-0.83 (m, 1 H), 0.82 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H), 0.78 (d, *J* = 7.1 Hz, 3 H), 0.76-0.71 (m, 1 H), 0.67 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 175.2, 134.9, 117.6, 104.4, 77.4, 47.7, 45.5, 39.9, 34.3, 33.4, 31.4, 25.5, 23.1, 22.2, 20.9, 15.6 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 2954, 2922, 1785, 1455, 1418, 1369, 1165, 1151, 1098, 1038, 928, 918, 853, 710 cm^{-1}; MS (EI): m/z (%) = 267 (< 1) $[M]^+$, 220 (1), 183 (< 1), 167 (< 1), 155 (1), 139 (75), 123 (7), 111 (39), 97 (16), 83 (100), 69 (29), 55 (61), 41 (21), 29 (11). HRMS (ESI$^+$): ber. für $C_{16}H_{26}O_3Na$ 289.1774 $[M+Na]^+$, gef. 289.1774; Elem. Anal.: ber. (%) für $C_{16}H_{26}O_3$ (266.38): C 72.14, H 9.84; gef. C 72.10, H 9.76.

Verbindung 44



Vorschrift 1: *n*BuLi (3.7 mL, 5.9 mmol, 1.6 M in Hexan, 1.05 eq.) wurde bei –78 °C zu einer Lösung von Di*iso*-propylamin (0.83 mL, 5.9 mmol, 1.05 eq.) in THF (20 mL) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde für 30 min auf 0 °C aufgewärmt und anschließend erneut auf –78 °C gekühlt, bevor **43** als Feststoff (1.5 g, 5.6 mmol, 1.0 eq.) zugegeben wurde. Nachdem sich alles gelöst hatte, wurde Allyliodid (0.57 mL, 6.2 mmol, 1.1 eq.) zugegeben und das Reaktionsgemisch 20 min bei –78 °C gerührt. Anschließend wurde auf 0 °C erwärmt, das Reaktionsgemisch in CH_2Cl_2 / H_2O (100 mL / 30 mL) geschüttet und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 (50 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (SiO_2, Hexan / EtOAc, 15:1) und als farbloses Öl erhalten (1.37 g, 79 %).

Vorschrift 2 (Eintopf-Variante): CuI (3.71 g, 19.5 mmol, 1.6 eq.) wurde in THF (116 mL) bei –78 °C vorgelegt und Vinylmagnesiumbromid (19.5 mL, 19.5 mmol, 1.6 eq.) innerhalb einer Viertelstunde zugetropft. Nach weiteren 30 min wurde das Menthol-Derivat **36a** (2.9 g, 12 mmol, 1.0 eq.) als Lösung in THF (30 mL) innerhalb einer Stunde zugetropft. Nach beendeter Zugabe war der Umsatz zum Vinyladdukt bereits vollständig. Allyliodid (4.08 g, 24.4 mmol, 2.0 eq.) wurde zugegeben und die Temperatur auf –60 °C erhöht. Das Reaktionsgemisch verfärbte sich dabei zunächst schwarz und innerhalb einiger Minuten wieder hellbraun. Es wurde 30 min bei –60 °C gerührt, dann auf Raumtemperatur erwärmt, mit MTBE / gesättigter wässriger $NaHCO_3$-Lösung extrahiert und die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie gereinigt (SiO_2, Hexan / EtOAc, 10:1). Das Produkt wurde als leicht gelbes Öl erhalten (3.12 g, 86 %).

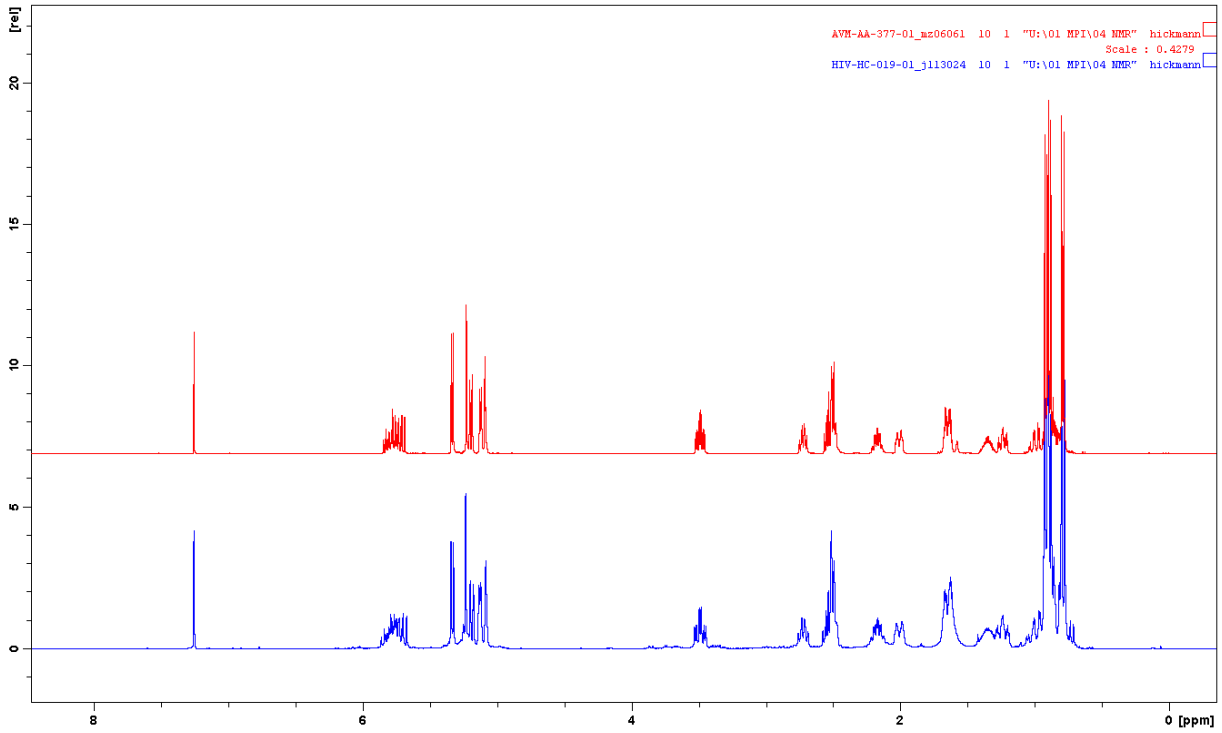
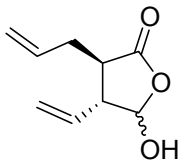


Abbildung 28: Vergleich der ^{1}H-NMR-Spektren. Rot: Produkt **44** aus Vorschrift 1 nach Säulenchromatographie. Blau: **44** aus Vorschrift 2 direkt nach wässriger Aufarbeitung.

$[\alpha]_D^{20}$ = –148 (c = 0.28, CH_2Cl_2); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.85-5.69 (m, 2 H), 5.34 (d, *J* = 5.3 Hz, 1 H), 5.24-5.23 (m, 1 H), 5.20 (dt, *J* = 7.7, 1.1 Hz, 1 H), 5.14-5.12 (m, 1 H), 5.10-5.08 (m, 1 H), 3.49 (td, *J* = 10.7, 4.2 Hz, 1 H), 2.76-2.70 (m, 1 H), 2.57-2.48 (m, 3 H), 2.14 (dsept., *J* = 7.0, 2.7 Hz, 1 H), 2.04-1.99 (m, 1 H), 1.69-1.62 (m, 2 H), 1.42-1.29 (m, 1 H), 1.24 (ddt, *J* = 12.4, 10.5, 3.0 Hz, 1 H), 1.08-0.94 (m, 1 H), 0.92 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H), 0.89 (d, *J* = 7.1 Hz, 3 H), 0.87-0.81 (m, 2 H), 0.79 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 175.8, 134.4, 134.1, 118.7, 118.1, 103.6, 78.6, 50.6, 47.6, 45.6, 40.1, 34.3, 33.3, 31.4, 25.3, 23.0, 22.2, 20.9, 15.6 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 2951, 2921, 2856, 1775, 1453, 1413, 1370, 1317, 1239, 1165, 1102, 988, 915, 677 cm^{-1}; MS (EI): m/z (%) = 307 (<1) $[M+H]^+$, 291 (< 1), 260 (< 1), 221 (1), 168 (6), 151 (6), 139 (40), 122 (14), 109 (10), 94 (100), 83 (68), 79 (57), 69 (22), 55 (36), 41 (27). HRMS (ESI$^+$): ber. für $C_{19}H_{30}O_3Na$ 329.2087 $[M+Na]^+$, gef. 329.2085; Elem. Anal.: ber. (%) für $C_{19}H_{30}O_3$ (306.44): C 74.47, H 9.87; gef. C 74.35, H 9.78.

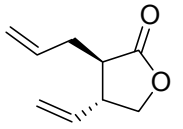
Halbacylal 46



Verbindung **44** (958 mg, 3.13 mmol) wurde in wässriger 80 % Trifluoressigsäure (10 mL) gelöst und die Lösung bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch bei 40 - 50 °C am Membranpumpenvakuum eingeengt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie gereinigt (SiO_2, Hexan / EtOAc, 3:1). Das Epimerengemisch wurde als hellbraunes Öl erhalten (502 mg, 99 %).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.91-5.69 (m, 4 H), 5.71 (d, *J* = 5.1 Hz, 1 H), 5.55 (d, *J* = 5.8 Hz, 1 H), 5.27-5.09 (m, 8 H), 2.93-2.87 (m, 1 H), 2.82-2.73 (m, 2 H), 2.64-2.43 (m, 4 H), 2.39-2.31 (m, 1 H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 177.8, 176.0, 133.9, 133.7, 133.4, 132.9, 119.8, 119.3, 118.8, 118.5, 101.2, 97.5, 51.9, 49.2, 45.6, 41.7, 32.7, 31.2 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3378, 3082, 2984, 1749, 1643, 1437, 1359, 1316, 1167, 1113, 993, 917, 816, 730, 671 cm^{-1}; MS (EI): m/z (%) = 168 (2) $[M]^+$, 150 (7), 139 (1), 127 (2), 122 (7), 105 (2), 99 (18), 94 (51), 79 (100), 70 (35), 66 (24), 53 (18), 41 (23), 27 (17). HRMS (ESI^+): ber. für $C_9H_{12}O_3Na$ 191.0679 $[M+Na]^+$, gef. 191.0679.

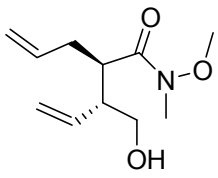
Allyl-vinyl-butyrolacton 34a



Zu einer Lösung von Halbacylal **46** (2.13 g, 12.7 mmol, 1.0 eq.) in MeOH (53 mL) wurde festes $NaBH_4$ (1.21 g, 31.8 mmol, 2.5 eq.) portionsweise zugegeben. Nach 1 h Rühren bei Raumtemperatur wurde weiteres $NaBH_4$ (242 mg, 6.40 mmol, 0.5 eq.) zugegeben und das Gemisch 45 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit HCl in Et_2O (16 mL, 40 mmol, 2.5 M, 3.2 eq.) angesäuert und das Reaktionsgemisch unter Rückfluss erhitzt (Ölbadtemperatur 70 °C). Nach 1 h Rühren unter Rückfluss wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, die Lösung mit gesättigter wässriger $NaHCO_3$-Lösung (75 mL) verdünnt und mit CH_2Cl_2 (200 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel bei geringem Unterdruck am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wurde mittels Säulenchromatographie (SiO_2, Pentan / Et_2O, 8:1) gereinigt und als farbloses Öl erhalten (1.45 g, 75 %).

$[\alpha]_D^{20}$ = –1.2 (c = 0.37, CH_2Cl_2); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.83-5.65 (m, 2 H), 5.21-5.08 (m, 4 H), 4.34 (dd, *J* = 9.1, 8.1 Hz, 1 H), 3.89 (dd, *J* = 9.2, 9.8 Hz, 1 H), 3.02-2.93 (m, 1 H), 2.49-2.41 (m, 3 H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 177.5, 135.1, 133.8, 118.7, 118.4, 70.0, 44.9, 44.6, 32.1 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3081, 2985, 2907, 1771, 1642, 1479, 1437, 1347, 1322, 1235, 1197, 1162, 1096, 1065, 1014, 917, 741, 679 cm^{-1}; MS (EI): m/z (%) = 152 (19) $[M]^+$, 137 (1), 123 (3), 111 (11), 107 (24), 93 (31), 79 (96), 67 (24), 54 (100), 39 (33), 27 (21); HRMS (CI, *i*-Butan): ber. für $C_9H_{13}O_2$ 153.0916 $[M+H]^+$, gef. 153.0914.

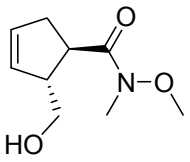
Weinrebamid 47



N,O-Dimethylhydroxylamin-hydrochlorid (1.6 g, 16 mmol, 2.5 eq.) wurde in CH_2Cl_2 (16 mL) suspendiert, bei 0 °C mit Me_3Al (8.2 mL, 16 mmol, 2 M Lösung in Heptan, 2.5 eq.) versetzt und das Reaktionsgemisch 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde erneut auf 0 °C gekühlt und eine Lösung von Butyrolacton-Derivat **34a** (1.0 g, 6.6 mmol, 1.0 eq.) in CH_2Cl_2 (16 mL) zugegeben. Es wurde auf Raumtemperatur aufgewärmt und 2 h gerührt. Dann wurde die Reaktion durch *vorsichtige, tropfenweise Zugabe* von 10 % (v/v) H_2SO_4 gestoppt und weiter gerührt, bis alle festen Bestandteile in Lösung gegangen waren. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Das Produkt wurde über eine kurze Kieselgelsäule gereinigt (Hexan / EtOAc, 1:2) und schnell weiter umgesetzt.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.78-5.64 (m, 2 H), 5.22-5.16 (m, 2 H), 5.07-5.01 (m, 1 H), 4.99-4.96 (m, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 3.60-3.49 (m, 2 H), 3.18 (s, 3 H), 2.53-2.41 (m, 2 H), 2.39-2.26 (m, 2 H) ppm.

Weinrebamid 33



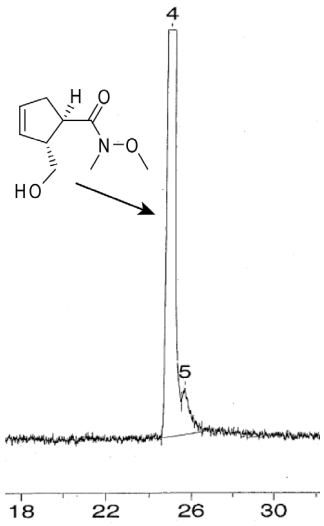
Vorschrift 1 (ausgehend von 34a): Das Weinrebamid **47** (1.3 g, 6.2 mmol, 1.0 eq.) wurde sofort nach Isolierung in CH_2Cl_2 (36 mL) aufgenommen und Indenyliden-Metathese-Katalysator (**48**, 228 mg, 0.25 mmol, 4 mol%) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie getrennt (SiO_2, Hexan / EtOAc, 1:2). Das Produkt fiel als dunkles Öl an (0.85 g, 74 % über zwei Stufen).

Vorschrift 2 (ausgehend von 34b): *N*,*O*-Dimethylhydroxylamin-hydrochlorid (64 mg, 0.66 mmol, 1.7 eq.) wurde in CH_2Cl_2 (2 mL) bei 0 °C vorgelegt und Me_3Al (0.33 mL, 2 M in Heptan, 0.66 mmol, 1.7 eq.) zugetropft. Das Gemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 2 h gerührt, bevor eine Lösung von Verbindung **34b** (60 mg, 0.40 mmol, 1.0 eq.) in CH_2Cl_2 (2 mL) bei 0 °C zugefügt wurde. Nach 2 h bei Raumtemperatur wurde die Reaktion *sehr vorsichtig durch tropfenweise Zugabe* von 10 % H_2SO_4 (v/v) gestoppt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das erhaltene Weinrebamid wurde schnell über eine kurze Kieselgelsäule gereinigt (Hexan / EtOAc, 1:2) und anschließend sofort in CH_2Cl_2 (10 mL) aufgenommen. Es wurde Indenyliden-Metathesekatalysator **48** zugegeben (19 mg, 0.02 mmol, 8 mol%) und das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt mittels Säulenchromatographie (SiO_2, Hexan / EtOAc, 1:2) gereinigt und als dunkles Öl erhalten (36 mg, 75 %).

$[\alpha]_D^{20}$ = –169 (c = 0.7, CH_2Cl_2); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.57-5.53 (m, 1 H), 5.57-5.54 (m, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 3.69-3.65 (m, 1 H), 5.38-3.54 (m, 1 H), 3.28 (br t, *J* = 6.1 Hz, 2 H), 3.20 (s, 3 H), 2.74-2.66 (m, 1 H), 2.59-2.51 (m, 1 H), 2.02 (br s, 1 H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 176.6, 130.9, 129.9, 65.5, 61.3, 52.6, 42.4, 37.1, 32.5 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3417, 3051, 2934, 1636, 1444, 1386, 1324, 1177, 1116, 1074, 1030, 1006, 967, 949, 890, 852, 710 cm^{-1}; MS (EI): m/z (%) = 185 (6) $[M]^+$, 167 (9), 154 (1), 136 (1), 125 (30), 108 (11), 97 (12), 79 (100), 67 (46), 61

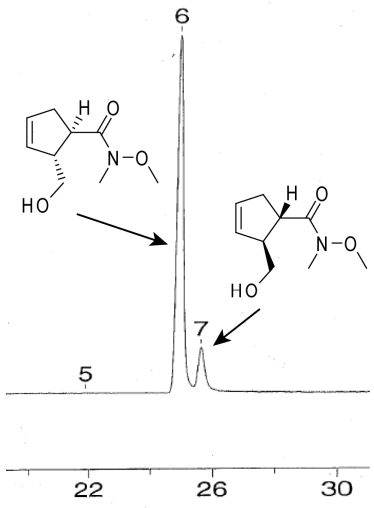
(29), 55 (5), 41 (18), 31 (9); HRMS (ESI$^+$): ber. für $C_9H_{15}NO_3Na$ 208.0944 $[M+Na]^+$, gef. 208.0944. GC: 24.8 m Hydrodex-B-TBDAC-Säule, Ø 0.25 mm, 220/127 iso/350, 0.8 bar H_2, FID Detektor, R_t = 24.9 min, R_t (Enantiomer) = 25.6 min.

Mit L-(–)-Menthol als Auxiliar (ausgehend von **34a**)



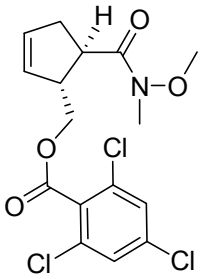
No.	min.	area-%
4	24.90	97.5
5	25.65	2.5

Katalytisch, (*S*)-BINAP-gesteuert (ausgehend von **34b**)



No.	min.	area-%
6	24.91	87.3
7	25.60	12.7

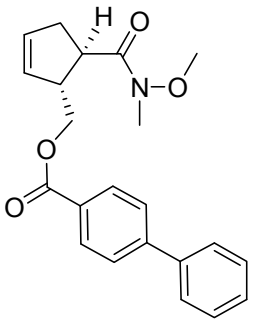
Trichlorbenzoylester **86**



Alkohol **33** (20 mg, 0.11 mmol, 1.0 eq.) wurde in CH_2Cl_2 (1 mL) bei Raumtemperatur vorgelegt und Et_3N (15 µL, 0.11 mmol, 1.0 eq.) zugegeben, gefolgt von Trichlorbenzoylchlorid (17 µL, 0.11 mmol, 1.0 eq.). Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt, anschließend mit CH_2Cl_2 / gesättigter wässriger $NaHCO_3$-Lösung extrahiert, die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wurde mittels Säulenchromatographie (SiO_2, Hexan / EtOAc, 10:1 → 4:1) gereinigt und zunächst als farbloses Öl erhalten, das kurze Zeit später erstarrte (25 mg, 63 %). Jedoch ließen sich keine für die Strukturaufklärung brauchbaren Kristalle züchten.

$[\alpha]_D^{20}$ = –20 (c = 0.71, CH_2Cl_2); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.25 (s, 2 H), 5.64 (dq, *J* = 5.8, 2.3 Hz, 1 H), 5.57 (dq, *J* = 5.9, 2.1 Hz, 1 H), 4.31 (ddd, *J* = 17.3, 10.9, 5.7 Hz, 2 H), 3.58 (s, 3 H), 3.52-3.46 (m, 1 H), 3.25-3.20 (m, 1 H), 3.10 (s, 3 H), 2.65 (ddq, *J* = 16.5, 9.5, 2.4 Hz, 1 H), 2.46 (ddq, *J* = 16.6, 6.6, 2.2 Hz, 1 H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 175.8 (br), 164.1, 136.2, 132.6, 132.2, 130.7, 130.0, 128.0, 77.3, 68.5, 61.3, 48.7, 43.0, 37.1, 32.6 (br) ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3068, 2940, 1737, 1655, 1578, 1547, 1444, 1373, 1268, 1159, 1117, 1057, 1006, 855, 820, 804, 728 cm^{-1}; MS (EI): m/z (%) = 391 (2) $[M]^+$, 331 (7), 303 (1), 207 (53), 179 (5), 167 (22), 144 (3), 107 (27), 79 (100), 39 (4); HRMS (ESI^+): ber. für $C_{16}H_{16}NO_4NaCl_3$ 414.0037 $[M+Na]^+$, gef. 414.0034.

Biphenylester 87

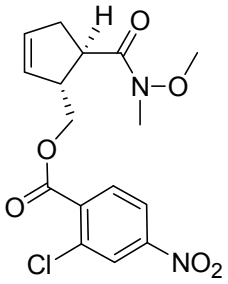


Alkohol **33** (40 mg, 0.22 mmol, 1.0 eq.) wurde in CH_2Cl_2 (1 mL) bei Raumtemperatur vorgelegt und Et_3N (34 µL, 0.24 mmol, 1.1 eq.) zugegeben. Dann wurde Biphenyl-4-carbonsäurechlorid (50 mg, 0.23 mmol, 1.05 eq.) und etwas DMAP zugefügt. Nach Rühren über Nacht wurde die Reaktion durch Zugabe von wässriger $NaHCO_3$-Lösung gestoppt, die Phasen getrennt und die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt mittels Säulenchromatographie (SiO_2, Hexan / EtOAc, 2:1) gereinigt. Es fiel als farbloses Öl an (27 mg, 34 %), das nicht kristallisierte.

$[\alpha]_D^{20}$ = –59 (c = 0.235, CH_2Cl_2); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.09-8.06 (m, 2 H), 7.67-7.60 (m, 4 H), 7.49-7.44 (m, 2 H), 7.42-7.37 (m, 1 H), 5.80 (dq, *J* = 5.6, 2.4 Hz, 1 H), 5.70 (dq, *J* = 5.9, 2.1 Hz, 1 H), 4.40 (dd, *J* = 10.9, 5.6 Hz, 1 H), 4.35 (dd, *J* = 10.7, 6.7 Hz, 1 H), 3.66 (br s, 4 H), 3.39-3.33 (m, 1 H), 3.21 (s, 3 H), 2.78 (ddq, *J* = 16.5, 9.4, 2.3 Hz, 1 H), 2.60 (ddq, *J* = 16.4, 7.0 2.3 Hz, 1 H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 175.9 (br), 166.4, 145.7, 140.0, 130.6, 130.1, 129.9, 128.9, 128.1, 127.2, 127.0, 67.4, 61.3, 49.2, 42.9, 37.1, 32.4 (br) ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3056, 2939, 1712, 1656, 1607, 1448, 1405, 1381, 1265, 1177, 1101, 1007, 858, 746, 697 cm^{-1}; MS (EI): m/z (%) = 365 (4) $[M]^+$, 305 (16), 198 (4), 181 (100), 152 (19), 127

(2), 107 (22), 79 (35), HRMS (ESI^+): ber. für $C_{22}H_{23}NO_4Na$ 388.1519 $[M+Na]^+$, gef. 388.1517.

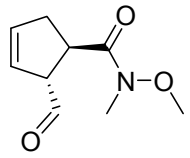
Benzoylester **88**



Alkohol **33** (40 mg, 0.22 mmol, 1.0 eq.) wurde in CH_2Cl_2 (1 mL) bei Raumtemperatur vorgelegt und Et_3N (34 µL, 0.24 mmol, 1.1 eq.) zugegeben. Dann wurden *o*-Chlor-*p*-nitro-benzoylchlorid (50 mg, 0.23 mmol, 1.05 eq.) und etwas DMAP zugefügt. Nach Rühren über Nacht wurde die Reaktion durch Zugabe von wässriger $NaHCO_3$-Lösung gestoppt, die Phasen getrennt und die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt mittels Säulenchromatographie (SiO_2, Hexan / EtOAc, 2:1) gereinigt. Es wurde ein weißer Feststoff erhalten (53 mg, 65 %). Für die Bestimmung der Struktur im Festkörper geeignete Kristalle wurden durch Dampfdiffusion von Pentan in eine Lösung von **88** in Et_2O präpariert.

$[\alpha]_D^{20}$ = –53 (c = 0.01, CH_2Cl_2); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.30 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H), 8.14 (dd, *J* = 8.6, 2.2 Hz, 1 H), 7.94 (d, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 5.77 (dq, *J* = 5.6, 2.3 Hz, 1 H), 5.66 (dq, *J* = 5.9, 2.0 Hz, 1 H), 4.43 (dd, *J* = 10.9, 6.3 Hz, 1 H), 4.40 (dd, *J* = 10.8, 5.8 Hz, 1 H), 3.67 (s, 3 H), 3.66-3.61 (m, 1 H), 3.36-3.30 (m, 1 H), 3.18 (s, 3 H), 2.77 (ddq, *J* = 16.6, 9.5, 2.4 Hz, 1 H), 2.57 (ddq, *J* = 16.6, 7.0, 2.3 Hz, 1 H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 175.7 (br), 164.1, 149.4, 135.9, 134.7, 132.1, 130.9, 129.6, 126.0, 121.4, 68.6, 61.3, 48.8, 42.8, 37.2, 32.5 (br) ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3096, 3000, 2959, 2893, 1734, 1655, 1523, 1354, 1262, 1246, 1108, 1048, 1011, 773, 709 cm^{-1}; MS (EI): m/z (%) = 368 (3) $[M]^+$, 308 (14), 280 (3), 184 (26), 167 (15), 138 (13), 107 (29), 79 (100); HRMS (ESI^+): ber. für $C_{16}H_{17}N_2O_6NaCl$ 391.0667 $[M+Na]^+$, gef. 391.0670.

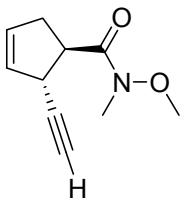
Aldehyd 89



Zu der Lösung von Alkohol **33** (200 mg, 1.08 mmol, 1.0 eq.) in CH_2Cl_2 (12 mL) wurde festes $NaHCO_3$ (908 mg, 10.8 mmol, 10 eq.) gegeben, gefolgt von Dess-Martin-Periodinan (688 mg, 1.61 mmol, 1.5 eq.), und das Reaktionsgemisch (Suspension) wurde bei Raumtemperatur 1.5 h gerührt. Anschließend wurde die Reaktion bei 0 °C durch Zugabe von gesättigter wässriger $Na_2S_2O_3$-Lösung gestoppt und das Reaktionsgemisch so lange weiter gerührt, bis alle festen Bestandteile in Lösung gegangen waren. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde bei geringem Unterdruck am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt schnell mittels Säulenchromatographie gereinigt (SiO_2, Pentan / Et_2O, 1:1). Aldehyd **89** wurde als gelbes Öl erhalten (144 mg, 73 %). *Der Aldehyd ist nur bedingt stabil und wurde deshalb sofort weiter umgesetzt!*

$[\alpha]_D^{20}$ = –190 (c = 0.43, CH_2Cl_2); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.84-5.81-5.84 (m, 1 H), 9.69 (s, 1 H), 5.73-5.70 (m, 1 H), 4.01 (br s, 1 H), 3.81 (q, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 3.72 (br s, 3 H), 3.20 (s, 3 H), 2.78-2.62 (m, 2 H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 199.7, 174.8, 132.7, 124.6, 62.7, 61.3, 38.4, 35.5, 32.5 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 2939, 2718, 1720, 1652, 1443, 1386, 1342, 1316, 1176, 1113, 1003, 964, 948, 843, 704 cm^{-1}; MS (EI): m/z (%) =183 (16) $[M]^+$, 166 (1), 154 (6), 134 (1), 123 (27), 105 (3), 95 (12), 79 (8), 67 (100), 61 (32), 46 (4), 39 (20), 29 (4); HRMS (EI): ber. für $C_9H_{13}NO_3$ 183.0895 $[M]^+$, gef. 183.0893.

Alkinyl-cyclopenten 90

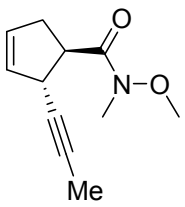


Aldehyd **89** (144 mg, 0.786 mmol, 1.0 eq.) wurde in MeOH (10 mL) bei Raumtemperatur vorgelegt und Ohira-Bestmann-Reagenz (227 mg, 1.18 mmol, 1.5 eq.) sowie festes K_2CO_3 (217 mg, 1.57 mmol, 2.0 eq.) zugegeben. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch in eine Mischung aus CH_2Cl_2 / gesättigter wässriger NaCl-Lösung geschüttet und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2

extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde bei geringem Unterdruck am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt mittels Säulenchromatographie (SiO_2, Pentan / Et_2O, 4:1) gereinigt und als farbloses Öl erhalten (106 mg, 75 %).

$[\alpha]_D^{20}$ = –165 (c = 0.22, CH_2Cl_2); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.71-5.68 (m, 1 H), 5.64-5.61 (m, 1 H), 3.99-3.94 (m, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 3.58 (br q, *J* = 7.4 Hz, 1 H), 3.22 (s, 3 H), 2.77 (ddq, *J* = 16.4, 9.5, 2.3 Hz, 1 H), 2.49 (ddq, *J* = 16.3, 7.4, 2.4 Hz, 1 H), 2.14 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 175.2, 130.1, 129.6, 85.9, 69.3, 61.7, 47.0, 39.5, 36.9, 32.4 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3292, 2939, 1652, 1445, 1423, 1386, 1340, 1311, 1163, 1101, 1008, 975, 937, 814, 767 cm^{-1}; MS (EI): m/z (%) = 179 (5) $[M]^+$, 164 (< 1), 148 (16), 133 (< 1), 119 (25), 106 (2), 91 (100), 77 (2), 65 (29), 61 (8), 51 (5), 39 (12), 27 (2); HRMS (EI): ber. für $C_{10}H_{13}NO_2$ 179.0946 $[M]^+$, gef. 179.0946.

Alkinyl-cyclopenten 91

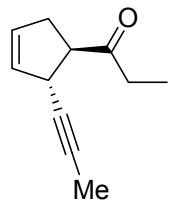


Zu einer Lösung des terminalen Alkins **90** (150 mg, 0.837 mmol, 1.0 eq.) in THF (5 mL) wurde bei –78 °C unter Rühren LiHMDS (177 mg, 1.06 mmol, 1.25 eq.) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei dieser Temperatur weitere 1.5 h gerührt. Dann wurde MeOTf (147 µL, 1.3 mmol, 1.55 eq.) zugegeben und die Mischung 1 h gerührt. Das Kältebad wurde entfernt, zu der noch kalten Reaktionsmischung gesättigte wässrige $NaHCO_3$-Lösung gegeben und auf Raumtemperatur aufgewärmt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wurde mittels Säulenchromatographie (SiO_2, Pentan / Et_2O, 4:1) gereinigt und als farbloses Öl erhalten (130 mg, 80 %).

$[\alpha]_D^{20}$ = –307 (c = 0.4, CH_2Cl_2); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.66-5.63 (m, 1 H), 5.60-5.57 (m, 1 H), 3.91-3.86 (m, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 3.53-3.48 (m, 1 H), 2.21 (s, 3 H), 2.78-2.69 (m, 1 H), 2.49-2.43 (m, 1 H), 1.76 (d, *J* = 2.5 Hz, 3 H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 175.5, 131.0, 128.8, 80.8, 76.8, 61.6, 47.2, 39.9, 36.8, 32.3,

3.5 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 2941, 2919, 1656, 1443, 1416, 1384, 1342, 1310, 1176, 1102, 1005, 945, 809 cm^{-1}; MS (EI): m/z (%) = 193 (7) $[M]^+$, 178 (<1), 162 (23), 147 (1), 133 (30), 121 (3), 105 (100), 91 (2), 79 (41), 65 (6), 58 (6), 51 (10), 39 (11), 27 (9); HRMS (EI): ber. für $C_{11}H_{15}NO_2$ 193.1102 $[M]^+$, gef. 193.1103.

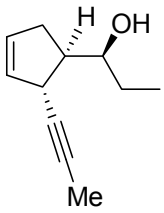
Ethylketon 94



Zu der Lösung von Verbindung **91** (50 mg, 0.26 mmol, 1.0 eq.) in THF (2 mL) wurde EtMgBr (95 µL, 3.0 M in THF, 0.28 mmol, 1.1 eq.) bei 0 °C zugegeben. Nach 30 min wurde weiteres EtMgBr in THF zugetropft (30 µL, 0.1 mmol). Nach weiteren 30 min wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl-Lösung gestoppt, die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit Et_2O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das leicht flüchtige Produkt mittels Säulenchromatographie (SiO_2, Pentan / Et_2O, 7:1) gereinigt und als farbloses Öl erhalten (39 mg, 93 %).

$[\alpha]_D^{20}$ = –394 (c = 0.25, CH_2Cl_2); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.53-5.49 (m, 1 H); 5.43-5.39 (m, 1 H), 3.59-3.52 (m, 1 H), 3.13 (dt, *J* = 9.2, 7.6 Hz, 1 H), 2.57-2.33 (m, 4 H), 1.65 (d, *J* = 2.6 Hz, 3 H), 0.95 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 211.1, 130.6, 128.9, 80.6, 76.9, 57.3, 38.8, 35.4, 34.9, 7.8, 3.6 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3064, 2977, 2920, 2857, 1711, 1446, 1411, 1362, 1205, 1118, 1029, 940, 902, 715 cm^{-1}; MS (EI): m/z (%) = 161 (3) $[M-H]^+$, 147 (7), 133 (100), 119 (5), 105 (72), 91 (19), 79 (45), 65 (8), 57 (61), 51 (13), 39 (15), 29 (47); HRMS (CI, *i*-Butan): ber. für $C_{11}H_{15}O$ 163.1123 $[M+H]^+$, gef. 163.1122.

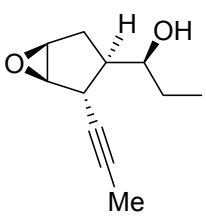
Alkohol **95**



Zu einer Lösung von Ethylketon **94** (97 mg, 0.60 mmol, 1.0 eq.) in THF (10 mL) wurde bei –78 °C L-Selectrid® (660 µL, 0.660 mmol, 1.1 eq., 1.0 M Lösung in THF) tropfenweise zugegeben. Es wurde 2 h gerührt, bevor die Reaktion durch Zugabe von einigen Tropfen gesättigter wässriger NH_4Cl-Lösung zum noch kalten Reaktionsgemisch gestoppt wurde. Es wurde auf Raumtemperatur aufgewärmt, weitere NH_4Cl-Lösung zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt mittels Säulenchromatographie (SiO_2, Pentan / Et_2O, 7:1) gereinigt und als farbloses Öl erhalten (68 mg, 69 %).

$[\alpha]_D^{20}$ = –232 (c = 0.2, CH_2Cl_2); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.71-5.68 (m, 1 H), 5.59-5.56 (m, 1 H), 3.58-3.53 (m, 1 H), 3.43-3.38 (m, 1 H), 2.51-2.44 (m, 1 H), 2.37 (dq, *J* = 8.3, 7.6 Hz, 1 H), 2.12-2.04 (m, 1 H), 1.79 (d, *J* = 2.3 Hz, 3 H), 1.67-1.57 (m, 1 H), 1.52-1.40 (m, 1 H), 0.99 (t, *J* = 7.5 Hz, 3 H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 131.7, 130.2, 81.8, 76.9, 76.8, 52.3, 38.5, 35.4, 28.6, 9.9, 3.6 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3419, 3057, 2961, 2920, 2855, 1458, 1378, 1304, 1123, 1060, 1029, 970, 943, 892, 718, 679 cm^{-1}; MS (EI): m/z (%) = 164 (< 1) $[M]^+$, 146 (28), 135 (27), 131 (14), 117 (100), 104 (19), 91 (64), 79 (24), 65 (10), 59 (9), 51 (9), 39 (13), 31 (10); HRMS (CI, *i*-Butan): ber. für $C_{11}H_{17}O$ 165.1279 $[M+H]^+$, gef. 165.1277.

Epoxy-alkohol **30**

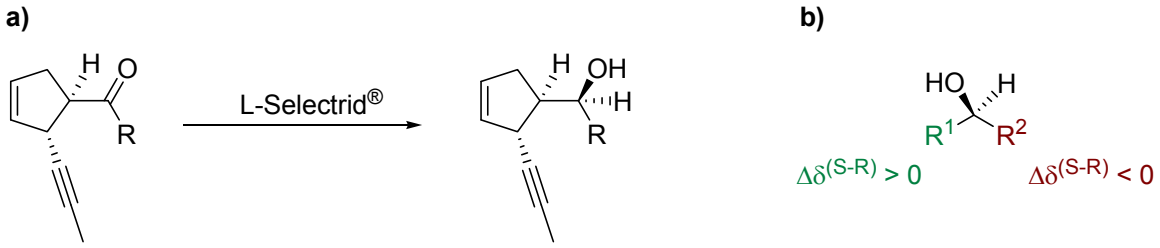


$VO(acac)_2$ (7.8 mg, 30 µmol, 0.08 eq) und *t*BuOOH (133 µL, 0.73 mmol, 2.0 eq., 5.5 M Lösung in Decan) wurden bei Raumtemperatur zu einer Lösung des Alkohols **95** (85 mg, 0.52 mg, 1.0 eq.) in CH_2Cl_2 (10 mL) gegeben. Nach 2 h wurde erneut $VO(acac)_2$ (7.8 mg, 0.03 mmol, 0.08 eq) zugegeben und 1 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in eine gesättigte wässrige $Na_2S_2O_3$-Lösung geschüttet und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 gewaschen, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wurde mittels Säulen-

chromatographie (SiO_2, Pentan / Et_2O, 4:1) gereinigt und als farbloses Öl erhalten (90 mg, 94 %).

$[\alpha]_D^{20}$ = –97 (c = 0.135, CH_2Cl_2); ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.57 (dd, *J* = 4.2 Hz, 1 H), 3.53 (d, *J* = 2.7 Hz, 1 H), 3.38 (d, *J* = 2.7 Hz, O*H*), 3.31 (ddt, *J* = 7.6, 5.5, 3.0 Hz, 1 H), 3.15 (dq, *J* = 4.7 Hz, 1 H), 2.39 (ddt, *J* = 10.7, 3.2, 1.7 Hz, 1 H), 2.31 (ddd, *J* = 14.9, 10.8, 1.6 Hz, 1 H), 1.96 (dd, *J* = 14.9, 1.7 Hz, 1 H), 1.77 (d, *J* = 2.6 Hz, 3 H), 1.46 (dqi, *J* = 13.7, 7.5 Hz, 1 H), 1.41 (ddq, *J* = 13.8, 7.4, 5.6 Hz, 1 H), 0.91 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H) ppm; ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 78.6 (s), 77.9 (s), 75.2 (d, $^1J_{CH}$ = 143 Hz), 61.9 (d, $^1J_{CH}$ = 190 Hz), 59.2 (d, $^1J_{CH}$ = 186 Hz), 49.1 (d, $^1J_{CH}$ = 134 Hz), 32.4 (t, $^1J_{CH}$ = 131 Hz), 31.3 (d, $^1J_{CH}$ = 138 Hz), 29.4 (t, $^1J_{CH}$ = 125 Hz), 10.3 (q, $^1J_{CH}$ = 125 Hz), 3.6 (q, $^1J_{CH}$ = 131 Hz) ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3434, 2961, 2922, 2876, 1439, 1404, 1263, 1104, 1054, 975, 940, 840, 693 cm^{-1}; MS (EI): m/z (%) = 180 (< 1) $[M]^+$, 161 (< 1), 151 (22), 133 (7), 121 (18), 105 (100), 91 (29), 79 (64), 66 (15), 57 (15), 39 (22), 29 (18); HRMS (EI): ber. für $C_{11}H_{16}O_2$ 180.1150 $[M]^+$, gef. 180.1152.

Von den sekundären Alkoholen aus den Reduktionen entsprechender Ketone mit L-Selectrid® wurden Mosher-Ester-Analysen durchgeführt. Diese bestätigen, dass die Reduktion in den drei untersuchten Fällen unabhängig vom Substituenten R stets von der α-Seite abläuft (Schema 57a).



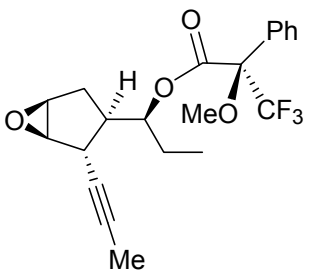
Schema 57: a) Die Konfiguration der durch L-Selectrid®-Reduktion erhaltenen sekundären Alkohole wurde mittels Mosher-Ester-Analysen untersucht. b) Modell zur Auswertung der Mosher-Ester.

Differenzen der chemischen Verschiebungen werden als $\delta_{(S)\text{-Ester}} - \delta_{(R)\text{-Ester}}$ angegeben. Wird das Chiralitätszentrum wie in Schema 57b dargestellt gezeichnet, kommt der Substituent mit positiven Differenzen in der Projektion links, der Substituent mit negativen Differenzen rechts zu liegen.

Die Ester wurden nach folgender allgemeiner Arbeitsvorschrift hergestellt:

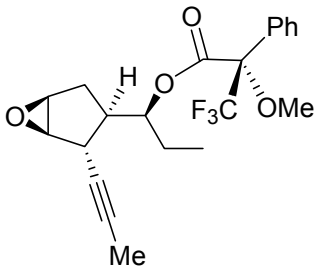
Der sekundäre Alkohol (1.0 eq.) wurde in CH_2Cl_2 (1 mL / 0.1 mmol Edukt) bei Raumtemperatur vorgelegt und mit Pyridin (3 eq.) und (*R*)-, bzw. (*S*)-MTPA-Säurechlorid versetzt (1.5 eq.). Es wurde so lange bei Raumtemperatur gerührt, bis der Umsatz vollständig war (die Reaktionsgeschwindigkeit kann sich zwischen beiden Mosher-Enantiomeren deutlich unterscheiden). Dann wurde mit etwas CH_2Cl_2 verdünnt und mit H_2O gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt mittels Säulenchromatographie gereinigt.

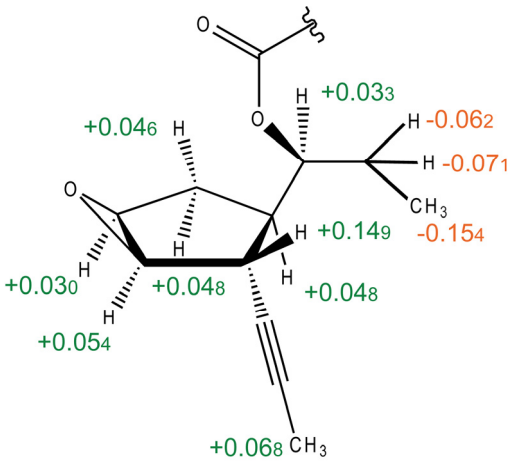
(*R*)-Mosher-Ester von Alkohol 30



^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.56 (m, 2 H), 7.40 (m, 3 H), 4.96 (ddd, *J* = 9.9, 6.2, 3.4 Hz, 1 H), 3.59 (q, *J* = 1.0 Hz, 3 H), 3.48 (m, 1 H), 3.43 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 2.66 (dq, *J* = 4.6 Hz, 1 H), 2.36 (tt, *J* = 9.9, 1.9 Hz, 1 H), 2.03 (ddd, *J* = 15.0, 9.9, 1.4 Hz, 1 H), 1.83 (dd, *J* = 15.0, 2.0 Hz, 1 H), 1.77 (ddq, *J* = 15.1, 3.4, 7.5 Hz, 1 H), 1.57 (ddq, *J* = 15.0, 6.3, 7.5 Hz, 1 H), 1.70 (d, *J* = 2.5 Hz, 3 H), 0.83 (t, *J* = 7.5, 3 H) ppm; ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 166.1, 132.1, 129.5, 128.4, 127.4 (q, J_{CF} = 0.9 Hz), 123.4 (q, J_{CF} = 288.5 Hz), 84.5 (q, J_{CF} = 27.5 Hz), 81.3, 78.5, 77.2, 60.2, 57.8, 55.4 (q, J_{CF} = 1.2 Hz), 46.7, 33.8, 28.7, 24.5, 8.4, 3.5 ppm.

(*S*)-Mosher-Ester von Alkohol 30

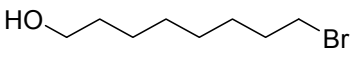




^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.59 (m, 2 H), 7.39 (m, 3 H), 4.99 (ddd, *J* = 10.2, 6.4, 3.4, 1 H), 3.59 (q, *J* = 1.1 Hz, 3 H), 3.51 (m, 1 H), 3.49 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 2.81 (dq, *J* = 4.4 Hz, 1 H), 2.41 (tt, *J* = 9.9, 1.8 Hz, 1 H), 2.08 (ddd, *J* = 15.0, 9.9, 1.3, 1 H), 1.88 (dd, *J* = 15.0, 1.9 Hz, 1 H), 1.77 (d,

J = 2.5 Hz, 3 H), 1.70 (ddq, *J* = 15.0, 3.4, 7.5 Hz, 1 H), 1.50 (ddq, *J* = 15.0, 7.4, 6.7 Hz, 1 H), 0.68 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H) ppm; ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 166.1, 132.3, 129.5, 128.4, 127.3, 123.9 (q, J_{CF} = 288.7 Hz), 84.4 (q, J_{CF} = 27.5 Hz), 81.5, 78.9, 77.3, 60.8, 57.9, 55.6 (q, J_{CF} = 1.3 Hz), 46.8, 34.3, 28.9, 24.4, 8.0, 3.6 ppm.

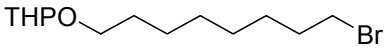
1-Brom-8-octanol 96



HBr (48 %, 43.4 mL, 0.39 mmol, 1.08 eq.) wurde bei Raumtemperatur zu einer Lösung von 1,8-Octandiol (52.78 g, 0.36 mmol, 1.0 eq.) in Benzol (400 mL) gegeben. Anschließend wurde am Wasserabscheider für 6 h unter Rückfluss erhitzt (Ölbad-Temperatur 120 °C), auf Raumtemperatur abgekühlt und über Nacht gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und das Filtrat mit 2 N NaOH gewaschen. Das Lösungsmittel wurde nach Trocknen der organischen Phase über Na_2SO_4 am Rotationsverdampfer entfernt und der ölige Rückstand auf eine kurze Säule (SiO_2) aufgetragen. Es wurde zunächst so lange mit Hexan gespült, bis das entstandene Dibromid (7.41 g, 9 %) vollständig eluiert war. Dann wurde das Produkt mit Hexan / EtOAc (1:2) eluiert und nach Eindampfen als farbloses Öl erhalten (47.50 g, 74 % brsm). Daneben wurden 8.39 g Startmaterial reisoliert.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.63 (t, *J* = 6.6 Hz, 2 H), 3.40 (t, *J* = 6.8 Hz, 2 H), 1.84 (qi, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 1.59-1.52 (m, 2 H), 1.46-1.30 (m, 8 H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 62.9, 33.9, 32.8, 32.7, 29.2, 28.7, 28.1, 25.6 ppm; MS (EI): m/z (%) = 31 (27), 41 (71), 55 (100), 69 (88), 83 (48), 95 (2), 111 (13), 120 (1), 135 (8), 148 (20), 162 (20), 190 (3); HRMS (ESI$^+$): ber. für $C_8H_{18}OBr$ $[M+H]^+$ 209.0541, gef. 209.0539.

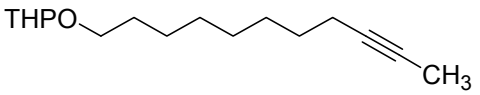
1-Brom-8-octanol-THP-ether **97**



Zu einer Lösung von PPTS (11.40 g, 45.4 mmol, 0.2 eq.) und Dihydropyran (24.9 mL, 272 mmol, 1.2 eq.) in CH_2Cl_2 (100 mL) wurde 1-Brom-8-octanol **96** (47.5 g, 227 mmol, 1.0 eq.) innerhalb von 1.5 h bei Raumtemperatur zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde für 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde das Reaktionsgemisch mit einem Gemisch aus H_2O / MTBE ausgeschüttelt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit MTBE extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wurde als leicht gelbes Öl erhalten (64.55 g, 97 %).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 4.56 (br dd, *J* = 4.3, 3.8 Hz, 1 H), 3.86 (ddd, *J* = 11.2, 7.7, 3.4 Hz, 1 H), 3.71 (dt, *J* = 9.5, 6.9 Hz, 1 H), 3.52-3.46 (m, 1 H), 3.39 (t, *J* = 6.8 Hz, 2 H), 3.37 (dt, *J* = 8.7, 6.1 Hz, 1 H), 1.84 (qi, *J* = 7.1 Hz, 3 H), 1.74-1.68 (m, 1 H), 1.62-1.48 (m, 6 H), 1.46-1.31 (m, 8 H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 98.8, 67.6, 62.3, 33.9, 32.8, 30.8, 29.7, 29.2, 28.7, 28.1, 26.1, 25.5, 19.7 ppm;

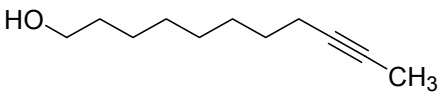
Verbindung **98**



Zu einer Suspension von Propinyllithium (11.2 g, 243 mmol, 1.1 eq.) in THF (200 mL) und DMPU (29.5 mL) wurde bei Raumtemperatur eine Lösung des Startmaterials **97** in THF (100 mL) zugetropft. Es wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, die Reaktion anschließend vorsichtig mit wässriger $NaHCO_3$-Lösung gestoppt und das Reaktionsgemisch mit MTBE extrahiert. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wurde als leicht gelbes Öl erhalten (55 g, 100 %) und direkt weiter umgesetzt.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 4.57 (dd, *J* = 4.3, 2.8 Hz, 1 H), 3.90-3.83 (m, 1 H), 3.72 (dt, *J* = 9.1, 6.7 Hz, 1 H), 3.53-3.46 (m, 1 H), 3.37 (dt, *J* = 9.8, 6.6 Hz, 1 H), 2.11 (tq, *J* = 7.2, 2.4 Hz, 2 H), 1.87-1.32 (m, 16 H), 1.77 (t, *J* = 2.5 Hz, 3 H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 98.8, 79.4, 75.3, 67.7, 62.3, 30.8, 29.7, 29.4, 29.0$_9$, 29.0$_5$, 28.8, 26.2, 25.5, 19.7, 18.7, 3.5 ppm.

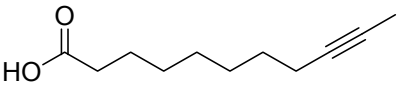
Undecinol 99



Zu einer Lösung des THP-Ethers **98** (25 g, 99 mmol, 1.0 eq.) in MeOH (150 mL) wurde *p*TsOH•H_2O (1.9 g, 10 mmol, 0.1 eq.) zugegeben und der Ansatz bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von wässriger $NaHCO_3$-Lösung gestoppt und das Lösungsmittel zum größten Teil am Rotationsverdampfer entfernt. Der breiige Rückstand wurde in MTBE aufgenommen und mit H_2O gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit MTBE extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wurde als leicht gelbes Öl erhalten (14.7 g, 87 %), das direkt weiter umgesetzt wurde.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.63 (t, *J* = 6.5 Hz, 2 H), 2.10 (tq, *J* = 6.8, 2.3 Hz, 2 H), 1.77 (t, *J* = 2.5 Hz, 3 H), 1.60-1.31 (m, 13 H) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 79.3, 63.0, 32.7, 29.3, 29.1, 29.0, 28.8, 26.9, 25.7, 18.7, 3.4 ppm.

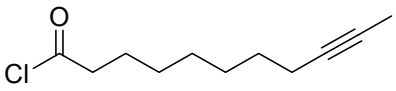
9-Undecinsäure 100



Undecinol **99** (1.0 g, 5.9 mmol, 1.0 eq.) wurde in DMF (30 mL) bei Raumtemperatur vorgelegt und PDC (8.95 g, 23.8 mmol, 4.0 eq.) zugegeben. Es wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit H_2O (300 mL) verdünnt und mit 2 N HCl angesäuert. Die wässrige Phase wurde dreimal mit MTBE (je 150 mL) extrahiert und das Lösungsmittel der vereinigten organischen Phasen am Rotationsverdampfer entfernt. Der erhaltene dunkle Feststoff kann aus Hexan umkristallisiert werden. Entfärben durch Filtration über sehr wenig Kieselgel und Elution mit 2 % MeOH in Hexan lieferte das Produkt in Form weißer Kristalle (658 mg, 61 %).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.34 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 2.11 (tq, *J* = 7.0, 5.2 Hz, 2 H), 1.77 (t, *J* = 2.7 Hz, 3 H), 1.67-1.60 (m, 2 H), 1.50-1.28 (m, 8 H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 179.8, 79.2, 75.4, 34.0, 29.0, 28.9, 28.7, 28.6, 24.6, 18.7, 3.4 ppm; MS (EI): m/z (%) = 182 (<1) $[M]^+$, 164 (1), 153 (1), 135 (2), 122 (8), 107 (4), 95 (22), 81 (27), 68 (100), 55 (26), 41 (24), 27 (9).

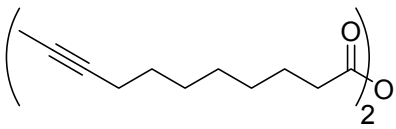
9-Undecinsäurechlorid **101**



Undecinsäure **100** (350 mg, 1.92 mmol) wurde in $SOCl_2$ (8 mL) gelöst und die Lösung 2 h unter Rühren auf 85 °C erhitzt. Anschließend wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und überschüssiges $SOCl_2$ am Membranpumpenvakuum entfernt. Das Produkt wurde am Hochvakuum ($4 \cdot 10^{-3}$ mbar, 63 °C) umkondensiert und als farblose Flüssigkeit erhalten (348 mg, 90 %).

^{1}H NMR (400 MHz, C_6D_6): δ = 2.17-2.14 (m, 2 H), 2.08-2.03 (m, 2 H), 1.59 (t, *J* = 2.5 Hz, 3 H), 1.34 (m, 2 H), 1.20-1.12 (m, 4 H), 0.93-0.78 (m, 4 H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6): δ = 173.8, 79.9, 76.3, 47.5, 29.9, 29.3 (2 C), 28.9, 25.6, 19.7, 3.9 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 2931, 2858, 1795, 1463, 1404, 954, 719, 679 cm^{-1}; MS (EI): m/z (%) = 200 (1) $[M]^+$, 185 (1), 165 (26), 158 (4), 147 (6), 135 (4), 121 (13), 107 (15), 95 (49), 81 (63), 68 (86), 55 (100), 41 (90), 27 (39); HRMS (CI, *i*-Butan): ber. für $C_{11}H_{18}OCl$ 201.1046 $[M+H]^+$, gef. 201.1044.

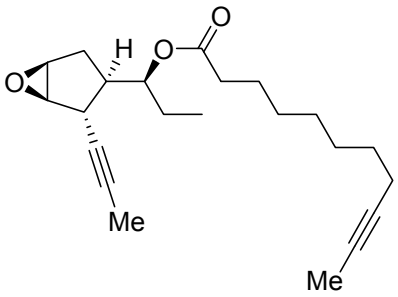
Undecinsäureanhydrid **113**



Undecinsäure **100** (0.12 g, 0.66 mmol, 1.0 eq.) wurde in Et_2O (5 mL) bei 0 °C vorgelegt und langsam mit $SOCl_2$ (24 µL, 0.33 mmol, 0.5 eq.), gefolgt von Pyridin (54 µL, 1.6 mmol, 2.5 eq.) versetzt. Es wurde auf Raumtemperatur erwärmt und das Reaktionsgemisch über Nacht gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und mit Et_2O gewaschen. Nachdem das Filtrat am Vakuum entfernt wurde, blieb das Produkt als farbloses Öl zurück (109 mg, 96 %).

^{1}H NMR (400 MHz, C_6D_6): δ = 2.19-2.04 (m, 8 H), 1.59 (t, *J* = 2.6 Hz, 6 H), 1.48-1.33 (m, 8 H), 1.30-1.18 (m, 4 H), 1.12-1.02 (m, 8 H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6): δ = 169.6, 79.5, 75.7, 35.3, 29.4, 29.0$_2$, 29.0$_0$, 28.9, 24.5, 19.1 ppm; MS (EI): m/z (%) = 346 (<1) $[M]^+$, 331 (2), 303 (3), 231 (5), 203 (7), 181 (2), 165 (13), 147 (38), 123 (58), 95 (52), 81 (100), 67 (58), 55 (64), 41 (37); HRMS (ESI^+): ber. für $C_{22}H_{34}O_3Na$ 369.2400 $[M+Na]^+$, gef. 369.2401.

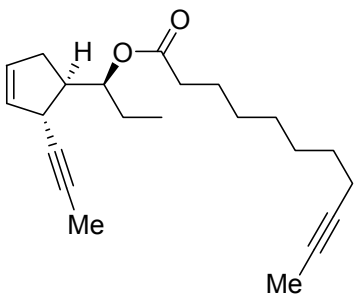
Verbindung 118



Carbodiimid **117** (85 mg, 0.20 mmol, 1.8 eq.) wurde bei Raumtemperatur zu einer Lösung von Undecinsäure **100** (30 mg, 0.17 mmol, 1.5 eq.) in CH_2Cl_2 (1.5 mL) gegeben und die Lösung 1.5 h gerührt (Kontrolle der Aktivierung der Säure mittels DC Hexan / EtOAc, 4:1). Dann wurde eine Lösung des Epoxy-alkohols **30** (20 mg, 0.11 mmol, 1.0 eq.) in CH_2Cl_2 (1.5 mL), gefolgt von DMAP (ca. 1 mg) zugegeben und das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie getrennt (Hexan / EtOAc, 15:1). Das Produkt wurde als farbloses Öl erhalten (23 mg, 61 %).

$[\alpha]_D^{20}$ = –101 (c = 0.78, CH_2Cl_2); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 4.77 (ddd, *J* = 9.2, 7.5, 3.6 Hz, 1 H), 3.49 (t, *J* = 1.9 Hz, 1 H), 3.48 (t, *J* = 2.9 Hz, 1 H), 2.83 (dt, *J* = 5.0, 2.5 Hz, 1 H), 2.39 (tt, *J* = 2.9, 2.5 Hz, 1 H), 2.32 (td, *J* = 7.5, 1.7 Hz, 2 H), 2.14-2.06 (m, 3 H), 1.87 (dd, *J* = 14.8, 2.7 Hz, 1 H), 1.79 (d, *J* = 2.6 Hz, 3 H), 1.78 (t, *J* = 2.6 Hz, 3 H), 1.72-1.61 (m, 3 H), 1.50-1.20 (m, 9 H), 0.83 (t, *J* = 7.5 Hz, 3 H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 173.5, 79.3, 78.4, 78.2, 77.5, 75.4, 61.3, 58.2, 48.6, 34.6, 33.7, 29.3, 29.1, 29.0, 28.8, 28.7, 25.3, 25.1, 18.7, 9.0, 3.6, 3.5 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3017, 2967, 2932, 2857, 1731, 1463, 1441, 1380, 1244, 1179, 1091, 1029, 908, 845, 730 cm^{-1}; MS (EI): m/z (%) = 344 (1) $[M]^+$, 329 (1), 315 (4), 222 (3), 197 (2), 179 (2), 162 (52), 147 (16), 119 (14), 105 (100), 91 (16), 81 (26), 67 (18), 55 (25), 41 (19); HRMS (ESI$^+$): ber. für $C_{22}H_{32}O_3Na$ 367.2244 $[M+Na]^+$, gef. 367.2247.

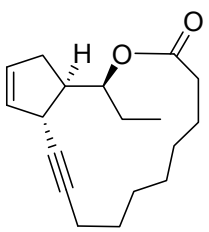
Cyclopenten-ester 102



DMAP (27 mg, 0.23 mmol, 1.9 eq.) und Undecinsäurechlorid **101** (40 mg, 0.20 mmol, 1.6 eq.) wurden bei 0 °C zu einer Lösung von Alkohol **95** (20 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq.) in CH_2Cl_2 (5 mL) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 1 h gerührt. Dann wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger $NaHCO_3$-Lösung gestoppt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit CH_2Cl_2 gewaschen, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wurde mittels Säulenchromatographie (SiO_2, Hexan / EtOAc, 20:1) gereinigt und als farbloses Öl erhalten (27.5 mg, 70 %).

$[\alpha]_D^{20}$ = –94 (c = 0.157, CH_2Cl_2); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.68-5.64 (m, 1 H), 5.57-5.53 (m, 1 H), 4.99-4.94 (m, 1 H), 3.39-3.34 (m, 1 H), 2.56-2.44 (m, 2 H), 2.35-2.31 (m, 2 H), 2.14-2.08 (m, 2 H), 2.07-1.99 (m, 1 H), 1.77-1.70 (m, 6 H), 1.72-1.57 (m, 4 H), 1.50-1.43 (m, 2 H), 1.40-1.30 (m, 6 H), 0.93-0.89 (m, 3 H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 173.8, 131.7, 129.7, 81.6, 79.3, 77.2, 76.0, 75.4, 49.7, 38.5, 35.3, 34.6, 29.1, 29.0, 28.8, 28.7, 26.1, 25.0, 18.7, 9.8, 3.6, 3.4 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 2931, 2856, 1730, 1460, 1380, 1246, 1184, 1124, 1098, 946, 723 cm^{-1}; MS (EI): m/z (%) = 328 (2) $[M]^+$, 299 (1), 285 (1), 256 (1), 206 (5), 191 (5), 164 (4), 146 (91), 131 (38), 117 (100), 105 (24), 91 (16), 81 (11), 67 (9), 55 (13), 41 (1); HRMS (ESI^+): ber. für $C_{22}H_{32}O_2Na$ 351.2295 $[M+Na]^+$, gef. 351.2297.

Cycloalkin 103

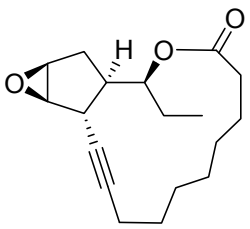


Cummins-Katalysator (**104**, 19 mg, 17 µmol, 0.4 eq.) wurde in Toluol (2 mL) bei Raumtemperatur vorgelegt und mit CH_2Cl_2 (589 µL) für 15 min aktiviert. Dann wurde **102** (15 mg, 46 µmol, 1.0 eq.) als Lösung in Toluol (2 mL) zugegeben, das Reaktionsgemisch im bereits vorgeheizten Ölbad auf 80 °C erhitzt und 20 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach Abkühlen wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt mittels

Säulenchromatographie (Hexan / EtOAc, 30:1) gereinigt und als farbloses Öl erhalten (8.6 mg, 71 %).

$[\alpha]_D^{20}$ = –12 (c = 0.05; CH_2Cl_2); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.66-5.63 (m, 1 H), 5.55-5.52 (m, 1 H), 4.87 (ddd, *J* = 10.6, 7.6, 3.1 Hz, 1 H), 3.35-3.30 (m, 1 H), 2.56-2.42 (m, 2 H), 2.39-2.29 (m, 2 H), 2.24-2.20 (m, 2 H), 2.05-1.97 (m, 1 H), 1.89-1.81 (m, 1 H), 1.72 (ddd, *J* = 14.1, 6.8, 2.9 Hz, 2 H), 1.52-141 (m, 9 H), 0.89 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 174.2, 132.2, 129.2, 83.5, 80.4, 78.9, 50.1, 40.9, 35.8, 32.6, 26.4, 25.7, 25.6, 24.8, 23.8, 22.4, 17.8, 9.0 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 2932, 1730, 1460, 1246, 1183, 1098, 723 cm^{-1}; MS (EI): m/z (%) = 274 (1) $[M]^+$, 259 (1), 245 (4), 231 (2), 209 (2), 187 (6), 173 (5), 159 (8), 146 (53), 131 (40), 117 (100), 105 (23), 91 (46), 79 (16), 67 (12), 55 (17), 41 (19); HRMS (ESI^+): ber. für $C_{18}H_{26}O_2Na_1$ 297.1825 $[M+Na]^+$, gef. 297.1827.

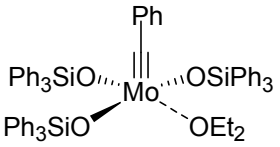
Cycloalkin 105 (Ecklonialacton B-Vorstufe)



Mit Cummins-Katalysator 104:

Verbindung **118** (10 mg, 29 µmol, 1.0 eq.) wurde in Toluol (1 mL) bei Raumtemperatur vorgelegt und eine Lösung des aktivierten Cummins-Katalysators zugegeben (35 mg Katalysator in 3.8 mL Toluol / 1.8 mL CH_2Cl_2 → 10 µmol/mL, eingesetzt 344 µL = 0.1 eq.). Das Gemisch wurde 2 h auf 80 °C erhitzt. Nach Abkühlen wurde über SiO_2 filtriert (Pasteurpipette) und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (SiO_2, Hexan / EtOAc, 15:1) und als farbloses Öl erhalten (7.5 mg, max. 89 %).

Mit Alkylidin-Katalysator (122 oder 126):



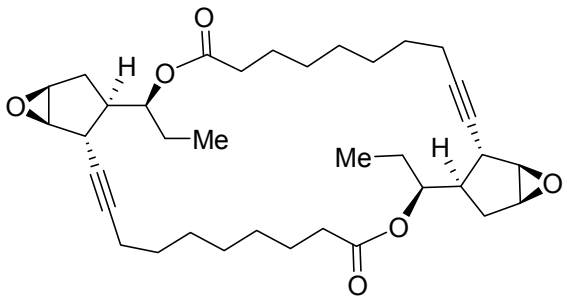
5 Å Molekularsieb wurde bei Raumtemperatur zu einer Lösung von Verbindung **118** (5 mg, 14 µmol, 1.0 eq.) in Toluol (1 mL) gegeben und das Gemisch 20 min gerührt. Parallel wurde der Alkylidin-Katalysator **122** (17.6 mg, 16.2 µmol) in Toluol (1 mL) gelöst und von dieser Lösung 45 µL (0.72 µmol, 0.05 eq.) zum Startmaterial zugegeben. Das Gemisch wurde 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde über wenig Kieselgel filtriert (Pasteur-pipette) und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (SiO_2, Hexan / EtOAc, 15:1) und fiel im Gemisch mit sehr wenig Ph_3SiOH an (ca. 3.4 mg, 80 %). Eine zweite Fraktion enthielt das cyclische Dimer (ca. 1 mg).
Alternativ kann Alkylidin-Katalysator **126** unter identischen Reaktionsbedingungen eingesetzt werden.

Analytik Verbindung 105:

$[\alpha]_D^{20}$ = –52 (c = 0.05, CH_2Cl_2); ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 4.66 (ddd, *J* = 10.9, 7.8, 3.0 Hz, 1 H), 3.51 (dd, *J* = 4.7 Hz, 1 H), 3.48 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 2.89 (tt, *J* = 4.6, 2.1 Hz, 1 H), 2.57 (tt, *J* = 10.8, 4.8 Hz, 1 H), 2.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 2.16 (m, 2 H), 2.09 (ddd, *J* = 14.9, 10.9, 2.2 Hz, 1 H), 1.75 (m, 1 H), 1.71 (dd, *J* = 14.8, 5.1 Hz, 1 H), 1.66 (ddq, *J* = 14.5, 7.4, 3.1 Hz, 1 H), 1.69-1.51 (m, 9 H), 1.41 (dqi, *J* = 14.5, 7.4 Hz, 1 H), 0.82 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H) ppm; ^{1}H NMR (600 MHz, C_6D_6): δ = 4.91 (ddd, *J* = 10.8, 8.1, 3.1 Hz, 1 H), 3.36 (d, *J* = 3.2 Hz, 1 H), 3.16 (dt, *J* = 4.5, 2.1 Hz. 1 H), 3.02 (t, *J* = 2.3 Hz, 1 H), 2.55 (tt, *J* = 10.8, 4.7 Hz, 1 H), 2.22 (td, *J* = 7.1, 1.3 Hz, 2 H), 1.99 (m, 2 H), 1.78 (dqi, *J* = 13.9, 7.0 Hz, 1 H), 1.59 (dqi, *J* = 13.9, 7.1 Hz, 1 H), 1.49 (ddd, *J* = 14.8, 10.8, 2.2 Hz, 1 H), 1.42 (m, 2 H), 1.41 (m, 1 H), 1.39 (m, 1 H), 1.34 (m, 1 H), 1.33 (dd, *J* = 14.6, 4.9 Hz, 1 H), 1.32 (m, 1 H), 1.29 (qi, *J* = 6.4 Hz, 2 H), 1.28 (m, 1 H), 1.17 (dqi, *J* = 15.2, 7.4 Hz, 1 H), 0.74 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 173.8 (s), 83.3 (s), 80.5 (s), 79.6 (d), 62.6 (d), 60.0 (d), 52.1 (d), 36.5 (d), 33.9 (t), 29.9 (t), 26.7 (t), 26.1 (t), 25.6 (t), 25.50 (t), 25.49 (t), 23.9 (t), 18.2 (t), 8.9 (q) ppm; ^{13}C NMR (150 MHz, C_6D_6): δ = 172.9 (s), 83.2 (s), 81.3 (s), 79.6 (d, $^1J_{CH}$ = 149 Hz), 62.4 (d, $^1J_{CH}$ = 188 Hz), 59.5 (d, $^1J_{CH}$ = 184 Hz), 52.7 (d, $^1J_{CH}$ = 134 Hz), 37.0 (d, $^1J_{CH}$ = 134 Hz), 33.9 (t, $^1J_{CH}$ = 128 Hz), 30.0 (t,

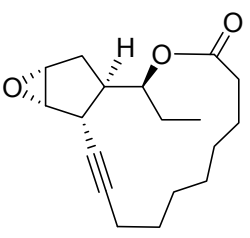
$^1J_{CH}$ = 130 Hz), 27.1 (t, $^1J_{CH}$ = 126 Hz), 26.6 (t, $^1J_{CH}$ = 122 Hz), 25.9 (2 C, t, $^1J_{CH}$ = 124 Hz), 25.8 (t, $^1J_{CH}$ = 126 Hz), 24.3 (t, $^1J_{CH}$ = 127), 18.4 (t, $^1J_{CH}$ = 130 Hz), 9.1 (q, $^1J_{CH}$ = 126 Hz); IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3017, 2962, 2926, 2855, 1726, 1456, 1378, 1266, 1226, 1089, 1031, 842 cm^{-1}; HRMS (ESI$^+$): ber. für $C_{18}H_{26}O_3Na$ 313.1774 $[M+Na]^+$, gef. 313.1751.

Analytik des Dimers 127:



^{1}H NMR (600 MHz, C_6D_6): δ = 5.13 (ddd, *J* = 10.7, 7.4, 3.1 Hz, 2 H), 3.48 (d, *J* = 2.5 Hz, 2 H), 3.17 (q, *J* = 2.2 Hz, 2 H), 3.10 (dd, *J* = 3.7 Hz, 2 H), 2.45 (tt, *J* = 10.3, 2.3 Hz, 2 H), 2.24 (ddd, *J* = 14.9, 8.4, 6.7 Hz, 2 H), 2.19 (ddd, *J* = 14.8, 8.3, 6.6 Hz, 2 H), 2.05 (td, *J* = 7.1, 2.3 Hz, 4 H), 1.67 (ddd, *J* = 14.8, 10.1, 1.6 Hz, 2 H), 1.67 (m, 2 H), 1.58 (m, 2 H), 1.56 (ddq, *J* = 14.6, 3.2, 7.4 Hz, 2 H), 1.49 (dd, *J* = 14.8, 2.3 Hz, 2 H), 1.37 (qi, *J* = 7.3 Hz, 4 H), 1.26 (m, 4 H), 1.23 (dqi, *J* = 14.6, 7.4 Hz, 2 H), 1.18 (qi, *J* = 6.8 Hz, 4 H), 1.14 (qi, *J* = 6.9 Hz, 4 H), 0.77 (t, *J* = 7.4 Hz, 6 H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 172.6 (s), 83.1 (s), 79.8 (s), 78.2 (d, $^1J_{CH}$ = 151 Hz), 61.1 (d, $^1J_{CH}$ = 188 Hz), 58.0 (d, $^1J_{CH}$ = 184 Hz), 49.3 (d, $^1J_{CH}$ = 135 Hz), 34.9$_3$ (d, $^1J_{CH}$ = 138 Hz), 34.9$_1$ (d, $^1J_{CH}$ = 128 Hz), 29.3 (t), 29.2$_1$ (t), 29.1$_6$ (t), 29.0$_6$ (t), 28.8$_9$ (t), 25.6 (t, $^1J_{CH}$ = 128 Hz), 25.5 (t, $^1J_{CH}$ = 126 Hz), 19.1 (t, $^1J_{CH}$ = 130 Hz), 9.0 (q, $^1J_{CH}$ = 126 Hz) ppm; MS (ESI$^+$): 603 $[M+Na]^+$; HRMS (ESI$^+$): ber. für $C_{36}H_{52}O_6Na$ $[M+Na]^+$ 603.3656, gef. 603.3657.

Cycloalkin 106 (12,13-*epi*-Ecklonialacton-B-Vorstufe)

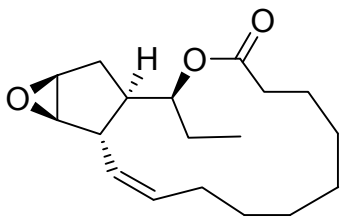


Das cyclische Enin **103** (10 mg, 37 µmol, 1.0 eq.) wurde bei –78 °C in CH_2Cl_2 vorgelegt. Es wurde Dimethyldioxiran (DMDO, 684 µL, ca. 0.8 M Lösung in Aceton, ~ 1.5 eq.) zugegeben. Im Abstand von je einer Stunde wurden jeweils zwei weitere Equivalente DMDO (456 µL, ~ 1.0 eq.) zugegeben. Das Gemisch wurde über Nacht bei –78 °C

gerührt, auf Raumtemperatur erwärmt und nochmals über Nacht gerührt. Dann wurde die Reaktion mit gesättigter wässriger $Na_2S_2O_3$-Lösung gestoppt, die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt mittels Säulenchromatographie (SiO_2, EtOAc / Hexan, 15:1) gereinigt. Es wurden 6 mg des α-Epoxides sowie 2 mg des β-Epoxides erhalten (zusammen 75 %).

$[\alpha]_D^{20}$ = –73 (c = 0.11, CH_2Cl_2); ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 4.71 (ddd, *J* = 10.8, 7.7, 3.1 Hz, 1 H), 3.51 (dd, *J* = 2.5, 1.7 Hz, 1 H), 3.46 (m, 1 H), 2.64 (dq, *J* = 8.4, 1.7 Hz, 1 H), 2.36 (ddd, *J* = 15.5, 9.1, 6.3 Hz, 1 H), 2.30 (ddd, *J* = 15.5, 9.1, 6.4 Hz, 1 H), 2.28 (m, 2 H), 2.20 (dd, *J* = 14.0, 7.9 Hz, 1 H), 2.03 (ddt, *J* = 10.6, 9.5, 8.2 Hz, 1 H), 1.83 (m, 1 H), 1.72 (m, 1 H), 1.62 (ddq, *J* = 14.5, 7.4, 3.2 Hz, 1 H), 1.48-1.44 (m, 8 H), 1.41 (dqi, *J* = 14.6, 7.4 Hz, 1 H), 1.36 (ddd, *J* = 14.1, 9.4, 1.4 Hz, 1 H), 0.83 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H) ppm; ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 174.4 (s), 81.4 (s), 79.4 (s), 78.1 (d, $^1J_{CH}$ = 146 Hz), 60.5 (d, $^1J_{CH}$ = 190 Hz), 56.5 (d, $^1J_{CH}$ = 186 Hz), 43.3 (d, $^1J_{CH}$ = 136 Hz), 36.6 (d, $^1J_{CH}$ = 130 Hz), 31.71 (t, $^1J_{CH}$ = 128 Hz), 31.68 (t, $^1J_{CH}$ = 130 Hz), 26.0 (t, $^1J_{CH}$ = 127 Hz), 25.4 (t, $^1J_{CH}$ = 128 Hz), 25.2 (t), 24.3 (t, $^1J_{CH}$ = 124 Hz), 23.1 (t, $^1J_{CH}$ = 125 Hz), 21.7 (t, $^1J_{CH}$ = 128 Hz), 17.6 (t, $^1J_{CH}$ =130 Hz), 8.8 (q, $^1J_{CH}$ = 126 Hz) ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 2930, 2857, 1727, 1459, 1378, 1260, 1181, 1084, 1018, 854, 799 731, 648 cm^{-1}; HRMS (ESI$^+$): ber. für $C_{18}H_{26}O_3Na$ 313.1774 $[M+Na]^+$, gef. 313.1752.

Ecklonialacton B (2)

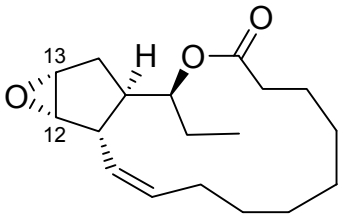


Lindlar-Katalysator (2.8 mg) wurde bei Raumtemperatur zu einer Lösung von Verbindung **105** (2 mg, 7 µmol, 1.0 eq.) in CH_2Cl_2 (4 mL) gegeben. H_2 wurde aus einem Ballon eingeleitet und die Suspension 2.5 h unter H_2-Atmosphäre gerührt. Die Suspension wurde durch Watte filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wurde als farbloses Öl erhalten (1.8 mg, 90 % Rohausbeute). Zusätzliche HPLC-Reinigung (unter noch nicht optimierten Bedingungen) lieferte daraus 0.58 mg reines Ecklonialacton B, 29 %.

$[\alpha]_D^{20}$ = –19 (c = 0.065, CH_2Cl_2); ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.47 (dddd, *J* = 10.6, 8.4, 7.0, 1.2 Hz, 1 H), 5.10 (ddt, *J* = 10.7, 9.6, 1.2 Hz, 1 H), 4.95 (ddd, *J* = 10.3, 7.6, 3.0 Hz, 1 H), 3.49 (d, *J* = 2.6 Hz, 1 H), 3.23 (d, *J* = 2.6 Hz, 1 H), 3.00 (d, *J* = 9.7 Hz, 1 H), 2.40 (ddd, *J* = 15.2, 6.9, 3.8 Hz, 1 H), 2.35 (ddd, *J* = 15.2, 10.3, 3.2 Hz, 1 H), 2.05 (m, 2 H), 1.92 (m, 1 H), 1.90 (m, 1 H), 1.87 (m, 1 H), 1.85 (m, 1 H), 1.70 (ddq, *J* = 14.6, 3.1, 7.4 Hz, 1 H), 1.55 (m, 1 H), 1.42 (m, 2 H), 1.38 (m, 2 H), 1.37 (m, 1 H), 1.35 (m, 3 H), 1.29 (m, 1 H), 0.78 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H) ppm; ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 174.1 (s), 131.9 (d, $^1J_{CH}$ = 153 Hz), 128.3 (d, $^1J_{CH}$ = 153), 78.7 (d, $^1J_{CH}$ = 152 Hz), 61.1 (d, $^1J_{CH}$ = 186 Hz), 57.2 (d, $^1J_{CH}$ = 184 Hz), 46.4 (d, $^1J_{CH}$ = 134 Hz), 40.0 (d, $^1J_{CH}$ = 133 Hz), 33.5 (t, $^1J_{CH}$ = 128 Hz), 28.8 (t, $^1J_{CH}$ = 130 Hz), 26.7$_9$ (t), 26.7$_5$ (t), 26.3 (t), 25.4 (t), 25.3 (t), 25.2 (t), 24.2 (t, $^1J_{CH}$ = 128 Hz), 8.8 (q, $^1J_{CH}$ = 126 Hz) ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 2961, 2931, 2855, 1732, 1456, 1260, 1216, 1175, 1087, 1018, 862, 799 cm^{-1}; HRMS (ESI$^+$): ber. für $C_{18}H_{28}O_3Na$ 315.1931 $[M+Na]^+$, gef. 315.1929. HPLC: 150 mm YMC-ODS-A 5 µm, Ø 20 mm, MeCN / H_2O 90:10, 10 mL/min, 308 K. R_t = 8.0 min (Ecklonialacton B).

Der tabellarische Vergleich der gemessenen NMR-Daten mit den Literaturdaten befindet sich im theoretischen Teil dieser Arbeit (Kapitel 5.4).

12,13-*epi*-Ecklonialacton B (**107**)



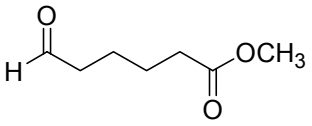
Verbindung **106** (10 mg, 34 µmol, 1.0 eq.) wurde in CH_2Cl_2 (5 mL) bei Raumtemperatur vorgelegt und Lindlar-Katalysator (20 mg) zugegeben. Es wurde H_2 aus einem Ballon eingeleitet und das Gemisch 15 min unter H_2-Atmosphäre gerührt. Die Suspension wurde durch Watte filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wurde als leicht gelbes Öl erhalten (8 mg, 79 %).

$[\alpha]_D^{20}$ = –127 (c = 0.105, CH_2Cl_2); ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.54 (tdd, *J* = 10.8, 4.5, 0.6 Hz, 1 H), 5.48 (ddd, *J* = 11.0, 9.0, 1.1 Hz, 1 H), 4.70 (ddd, *J* = 7.3, 6.4, 3.2 Hz, 1 H), 3.41 (d, *J* = 2.6 Hz, 1 H), 3.31 (dd, *J* = 4.1, 1 H), 3.10 (t, *J* = 9.3 Hz, 1 H), 2.46 (ddd, *J* = 15.0, 8.9, 4.2 Hz, 1 H), 2.40 (ddt, *J* = 14.0, 10.6, 7.9 Hz, 1 H), 2.27 (ddd, *J* = 15.0, 8.0, 4.0 Hz, 1 H), 2.11 (dd, *J* = 13.8, 7.4 Hz, 1 H), 1.92 (dddd,

J = 10.3, 9.3, 7.5, 3.2 Hz, 1 H), 1.89 (m, 1 H), 1.47 (ddd, *J* = 13.8, 10.3, 1.3 Hz, 1 H), 1.66-1.21 (m, 12 H), 0.81 (t, *J* = 7.5, 3 H) ppm; ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 173.6 (s), 131.7 (d, $^1J_{CH}$ = 154 Hz), 129.9 (d, $^1J_{CH}$ = 156 Hz), 76.7 (d, $^1J_{CH}$ = 146 Hz), 61.3 (d, $^1J_{CH}$ = 186 Hz), 55.1 (d, $^1J_{CH}$ = 185 Hz), 39.2 (d, $^1J_{CH}$ = 126 Hz), 38.7 (d, $^1J_{CH}$ = 130 Hz), 33.20 (t, $^1J_{CH}$ = 129 Hz), 32.19 (t, $^1J_{CH}$ = 130 Hz), 27.1 (t, $^1J_{CH}$ = 122 Hz), 26.34 (t), 26.29 (t), 25.8 (t), 25.7 (t, $^1J_{CH}$ = 128 Hz), 25.1 (t, $^1J_{CH}$ = 120 Hz), 24.0 (t, $^1J_{CH}$ = 128 Hz), 9.9 (q, $^1J_{CH}$ = 126 Hz) ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3012, 2927, 2857, 1728, 1457, 1336, 1258, 1181, 1105, 1022, 955, 851, 797, 745, 700 cm^{-1}; HRMS (ESI$^+$): ber. für $C_{18}H_{28}O_3Na$ 315.1931 $[M+Na]^+$, gef. 315.1929.

7.4. Totalsynthese von Ecklonialacton A

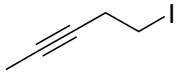
6-Oxo-methylhexanoat **132** [93]



Ozon (ca. 40-50 g/m^3, 7 V, 0.5 bar O_2-Druck) wurde bei –78 °C durch ein Gemisch aus Cyclohexen (6.1 g, 74 mmol, 1.0 eq.), $NaHCO_3$ (2.0 g, 24 mmol, 0.32 eq.), CH_2Cl_2 (250 mL) und MeOH (50 mL) geleitet. Nach Blaufärbung der Lösung wurde mit Argon gespült, bis das Reaktionsgemisch wieder farblos wurde. Anschließend wurde auf Raumtemperatur erwärmt, die Lösung filtriert und der Durchlauf auf ca. 50 mL eingeengt. Das erhaltene Öl wurde in CH_2Cl_2 aufgenommen (225 mL), auf 0 °C gekühlt, mit NEt_3 (16.0 mL, 115 mmol) und Ac_2O (21.5 mL, 227 mmol) versetzt und über Nacht gerührt, wobei auf Raumtemperatur erwärmt wurde. Dann wurde das Reaktionsgemisch mit je 150 mL 0.1 M HCl, 10 % NaOH und H_2O ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt (Peroxid-Test negativ, KI Merck Teststäbchen). Destillation (89 °C, 7 mbar) ergab das Produkt als farbloses Öl (5.7 g, 53 %).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 9.74 (t, *J* = 1.6 Hz, 1 H), 3.64 (s, 3 H), 2.46-2.41 (m, 2 H), 2.34-2.29 (m, 2 H), 1.68-1.59 (m, 4 H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 202.0, 173.6, 51.5, 43.4, 33.6, 24.3, 21.4 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 2951, 2871, 2723, 1719, 1436, 1365, 1196, 1155, 1093, 1009, 988, 881, 849, 754 cm^{-1}; MS (EI): m/z (%) = 144 (1) $[M-H]^+$, 126 (1), 116 (28), 113 (54), 101 (48), 95 (8), 87 (95), 84 (21), 74 (59), 70 (14), 67 (45), 59 (100), 55 (68), 43 (59), 39 (20), 29 (54), 27 (28); HRMS (CI, *i*-Butan): ber. für $C_7H_{13}O_3$ 145.0865 $[M+H]^+$, gef. 145.0863.

5-Iod-pent-2-in **129**

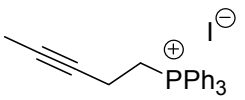


2-Pentinol (1.5 g, 18 mmol, 1.0 eq.), PPh_3 (7.0 g, 27 mmol, 1.5 eq.), Imidazol (1.8 g, 27 mmol, 1.5 eq.) sowie Iod (6.8 g, 27 mmol, 1.5 eq.) wurden in MeCN (22 mL) und Et_2O (68 mL) bei Raumtemperatur gelöst. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h gerührt und dann die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger $NaHCO_3$-Lösung gestoppt. Die

Phasen wurden getrennt, die organische Phase mit $Na_2S_2O_3$ gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel bei geringem Unterdruck am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde in Pentan aufgenommen und über eine kurze Kieselgelsäule filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das leicht flüchtige Produkt als farbloses Öl erhalten und direkt weiter umgesetzt.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.19 (t, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 2.71 (tq, *J* = 7.5, 2.5 Hz, 2 H), 1.77 (t, *J* = 2.5 Hz, 3 Hz) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 77.9, 77.8, 24.1, 3.5, 2.6 ppm.

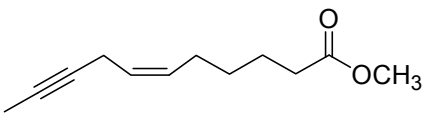
Pent-2-inyl-phosphonium-iodid **130**



PPh_3 (4.67 g, 17.8 mmol, 1.0 eq.) wurde bei Raumtemperatur zu einer Lösung von 5-Iodpent-2-in **129** (3.45 g, 17.8 mmol, 1.0 eq.) in Toluol (15 mL) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei 80 °C gerührt. Nach Abkühlen wurde der ausgefallene Feststoff abfiltriert und mit Toluol gewaschen. Das Produkt wurde am Hochvakuum getrocknet und als weißer Feststoff erhalten (4.05 g, 50 %).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.29-7.75 (m, 15 H), 3.84 (dt, *J* = 13.1, 7.2 Hz, 2 H), 3.33 (s, 3 H), 1.52 (t, *J* = 2.3 Hz, 2 H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.02 (d, J_{CP} = 3 Hz), 133.7 (d, J_{CP} = 10 Hz), 130.2 (d, J_{CP} = 12 Hz), 118.1 (d, J_{CP} = 86.9 Hz), 79.6, 76.3 (d, J_{CP} = 14 Hz), 20.1 (d, J_{CP} = 51 Hz), 12.3 (d, J_{CP} = 4 Hz), 2.9 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3017, 2903, 1585, 1434, 1384, 1341, 1136, 1110, 995, 843, 733, 719, 685 cm^{-1}; MS (ESI$^+$): 329.2 [456-I]$^+$; HRMS (ESI$^+$): ber. für $C_{23}H_{22}P$ 329.1454 [M-I]$^+$, gef. 329.1452.

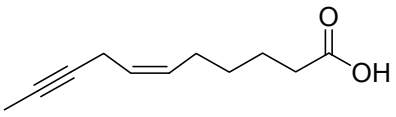
Undecen-in-säure-methylester 133



NaHMDS (210 mg, 1.15 mmol, 1.05 eq.) wurde bei –30 °C als Lösung in THF (2 mL) zu einer Lösung von Pent-2-inyl-phosphonium-iodid **130** (500 mg, 1.09 mmol, 1.0 eq.) in THF (13 mL) und Toluol (3 mL) getropft. Es wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 1 h gerührt. Dabei bildet sich eine klare gelbe Lösung. Diese wurde auf < –90 °C gekühlt und eine Lösung des Aldehyds **132** (183 mg, 1.20 mmol, 1.1 eq.) in THF (1 mL) zugetropft. Es wurde langsam über Nacht aufgetaut. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl-Lösung (4 mL + 1 mL H_2O) gestoppt, das Reaktionsgemisch dreimal mit Et_2O (je 8 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde in Pentan aufgenommen und über eine kurze Kieselgelsäule filtriert (Pentan / Et_2O, 1:1). Das Produkt wurde nach Abziehen des Lösungsmittels als farbloses Öl erhalten (228 mg, 98 %).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.45-5.36 (m, 2 H), 3.63 (s, 3 H), 2.87-2.84 (m, 2 H), 2.31 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 2.07-2.02 (m, 2 H), 1.76 (t, *J* = 2.6 Hz, 3 H), 1.67-1.59 (m, 2 H), 1.42-1.35 (m, 2 H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 174.0, 130.6, 125.3, 75.3, 51.4, 33.9, 28.8, 26.7, 24.5, 17.1, 3.5 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3019, 2922, 2869, 1734, 1435, 1361, 1198, 1171, 1149, 1095, 1019, 826, 798, 693 cm^{-1}; MS (EI): m/z (%) = 194 (1) $[M]^+$, 179 (2), 163 (40), 147 (13), 134 (12), 120 (100), 105 (56), 91 (90), 74 (41), 66 (37), 59 (32), 41 (47), 27 (25); HRMS (EI): ber. für $C_{12}H_{18}O_2$ 194.1307 $[M]^+$, gef. 194.1307.

Undecen-in-säure 134

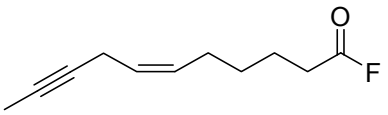


KOH (100 mg, 1.78 mmol, 1.5 eq.) wurde zu einer Lösung von Methylester **133** (228 mg, 1.18 mmol, 1.0 eq.) in EtOH (2 mL) bei Raumtemperatur gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 1.5 h auf Rückfluss erhitzt, abkühlen gelassen und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde in 5 mL H_2O aufgenommen, mit HCl angesäuert und dreimal mit Pentan extrahiert. Das Lösungsmittel der vereinigten organischen

Phasen wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das erhaltene ölige Produkt im Hochvakuum getrocknet (155 mg, 73 %).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.45-1.38 (m, 2 H), 1.69-1.61 (m, 2 H), 1.77 (t, *J* = 2.5 Hz, 3 H), 2.09-2.04 (m, 2 H), 2.36 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H), 2.88-2.85 (m, 2 H), 5.47-5.38 (m, 2 H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 180.0, 130.5, 125.4, 75.4, 33.9, 28.7, 26.6, 24.2, 17.1, 3.5 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3019, 2921, 2861, 1706, 1413, 1289, 1233, 909, 799, 732 cm^{-1}; MS (EI): m/z (%) = 180 (4) $[M]^+$, 163 (2), 151 (16), 140 (17), 133 (3), 120 (38), 107 (41), 93 (100), 79 (83), 66 (47), 53 (27), 41 (43), 27 (27); HRMS (EI): ber. für $C_{11}H_{16}O_2$ 180.1150 $[M]^+$, gef. 180.1149.

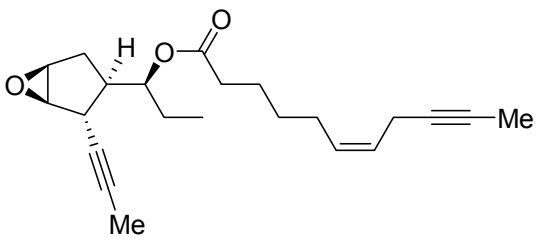
Undecen-in-säurefluorid 114



Undecen-in-säure **134** (30 mg, 17 µmol, 1.0 eq.) wurde in CH_2Cl_2 (1 mL) bei Raumtemperatur vorgelegt und Pyridin (15 µL) sowie Cyanurfluorid (183 mg, 1.35 mmol, 8.0 eq.) zugegeben. Es wurde 2 h unter Rühren auf 40 °C erwärmt. Nach Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch auf Eiswasser (2.5 mL) geschüttet, die Phasen getrennt und die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt als farbloses Öl erhalten (27 mg, 89 %).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 5.37-5.50 (m, 2 H), 2.85-2.88 (m, 2 H), 2.51 (t, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 2.09 (q, *J* = 7.0 Hz, 2 H), 1.77 (t, *J* = 2.5 Hz, 3 H), 1.66-1.73 (m, 2 H), 1.42-1.50 (m, 2 H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): 163.4 (d, J_{CF} = 360 Hz), 130.1, 125.7, 77.2, 75.5, 35.3, 32.0 (d, J_{CF} = 50 Hz), 27.4 (d, J_{CF} = 127 Hz), 23.4, 17.1, 3.5; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3020, 2923, 2862, 1835, 1582, 1438, 141, 1366, 1320, 1267, 1162, 1111, 1082, 1005, 966, 867 cm^{-1}.

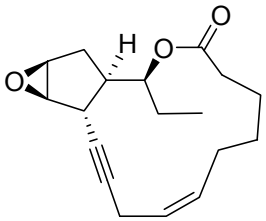
Verbindung 135



Carbodiimid **117** (30 mg, 70 µmol, 1.8 eq.) wurde bei Raumtemperatur zu einer Lösung von Säure **134** (11 mg, 58 µmol, 1.5 eq.) in 0.5 mL CH_2Cl_2 gegeben. Das Gemisch wurde 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend eine Lösung von Epoxy-alkohol **30** (7.0 mg, 39 µmol, 1.0 eq.) in CH_2Cl_2 (0.5 mL), gefolgt von etwas DMAP, zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, anschließend das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (SiO_2, Hexan / EtOAc, 15:1) gereinigt. Das Produkt wurde als farbloses Öl erhalten (8.6 mg, 65 %).

$[\alpha]_D^{20}$ = –86 (CH_2Cl_2, c = 0.43); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.47-5.39 (m, 2 H), 4.76 (ddd, *J* = 9.2, 7.4, 3.5 Hz, 1 H), 3.50-3.47 (m, 2 H), 2.88 (dq, *J* = 4.9, 2.5 Hz, 2 H), 2.83 (dq, *J* = 2.4, 2.1 Hz, 1 H), 2.40-2.31 (m, 3 H), 2.40-2.11 (m, 3 H), 1.85 (dd, *J* = 14.9, 2.5 Hz, 1 H), 1.80 (d, *J* = 2.5 Hz, 3 H), 1.78 (t, *J* = 2.5 Hz, 3 H), 1.73-1.62 (m, 3 H), 1.49-1.38 (m, 3 H), 0.83 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 173.3, 130.7, 125.3, 78.4, 78.2, 77.6, 77.4, 75.3, 61.3, 58.2, 48.5, 34.5, 33.7, 29.3, 28.9, 26.8, 25.3, 24.7, 17.1, 8.9, 3.6, 3.5 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3020, 2967, 2921, 2859, 1729, 1456, 1441, 1380, 1256, 1173, 1144, 1090, 1030, 953, 928 cm^{-1}; MS (EI): m/z (%) = 342 (1) $[M]^+$, 313 (1), 289 (1), 274 (<1), 255 (<1), 235 (3), 197 (<1), 179 (1), 163 (15), 105 (100), 91 (21), 79 (18), 55 (9), 41 (12); HRMS (ESI$^+$): ber. für $C_{22}H_{30}O_3Na$ 365.2078 $[M+Na]^+$, gef. 365.2090.

Verbindung 136



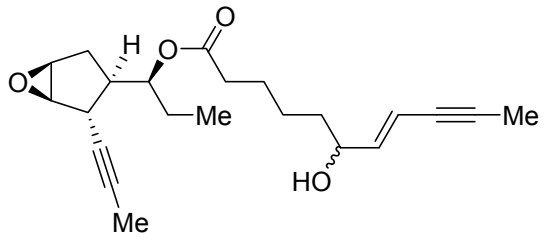
Vorschrift 1: Cummins-Katalysator (**104**, 13 mg) wurde bei Raumtemperatur in Toluol (1.9 mL) gelöst und mit CH_2Cl_2 (0.7 mL) aktiviert. Parallel dazu wurde Verbindung **135** (7.0 mg, 20 µmol, 1.0 eq.) in Toluol (1 mL) gelöst und die Lösung des aktivierten Katalysators (0.5 mL, 0.2 eq.) zugegeben. Es wurde 2 h auf 80 °C erhitzt. Nach Abkühlen wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt mittels Säulenchromatographie gereinigt (SiO_2, Hexan / EtOAc, 20:1) und als farbloses Öl isoliert (5 mg, max. 86 %).

Vorschrift 2: Der Alkylidin-Katalysator **122** (7.2 mg, 6.6 µmol) wurde in Toluol gelöst (1 mL). Parallel dazu wurde Diin **135** (3.9 mg, 11.4 µmol) in Toluol (1 mL) gelöst und 5Å MS zugegeben. Nach 20 min wurden 86 µL der Katalysator-Lösung zugegeben und die Mischung 7 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde über etwas Kieselgel abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wurde mittels Säulenchromatographie (SiO_2, Hexan / EtOAc, 15:1) gereinigt und als farbloses Öl erhalten, das leicht mit Ph_3SiOH verunreinigt war (3.5 mg, > 90 %). Alternativ kann Alkylidin-Katalysator **126** unter identischen Reaktions-bedingungen eingesetzt werden.

$[\alpha]_D^{20}$ = –84 (CH_2Cl_2, c = 0.05); ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.56 (dt, *J* = 10.6, 7.0 Hz, 1 H), 5.51 (ddd, *J* = 10.6, 8.3, 6.8 Hz, 1 H), 4.75 (ddd, *J* = 10.7, 8.4, 2.9, 1 H), 3.50 (t, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 3.46 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 2.92 (ddd, *J* = 17.2, 6.8, 2.0 Hz, 1 H), 2.83 (dt, *J* = 5.4, 2.0 Hz, 1 H), 2.75 (ddd, *J* = 17.1, 7.1, 2.6 Hz, 1 H), 2.54 (tt, *J* = 10.6, 5.8 Hz, 1 H), 2.41 (dt, *J* = 15.2, 7.2 Hz, 1 H), 2.27 (dt, *J* = 15.2, 7.4 Hz, 2 H), 2.21 (ddt, *J* = 12.9, 8.3, 7.7 Hz, 1 H), 2.07 (ddd, *J* = 14.8, 10.6, 2.4 Hz, 1 H), 1.99 (dq, *J* = 13.0, 6.8 Hz, 2 H), 1.71 (m, 1 H), 1.66 (dd, *J* = 14.8, 6.0, 1 H), 1.61 (ddq, *J* = 14.4, 7.4, 2.8 Hz, 1 H), 1.48 (qi, *J* = 7.4 Hz, 1 H), 1.37 (ddq, *J* = 14.4, 8.4, 7.4 Hz, 1 H), 0.82 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H) ppm; ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 173.2 (s), 133.0 (d, $^1J_{CH}$ = 154 Hz), 123.8 (d, $^1J_{CH}$ = 161 Hz), 81.4 (s), 79.6 (s), 78.9 (d, $^1J_{CH}$ = 148 Hz), 62.8 (d, $^1J_{CH}$ = 189 Hz), 59.8 (d, $^1J_{CH}$ = 185 Hz), 53.11 (d, $^1J_{CH}$ = 134 Hz), 36.7 (d, $^1J_{CH}$ = 136 Hz), 34.3 (t, $^1J_{CH}$ = 128 Hz), 30.2 (t, $^1J_{CH}$ = 130 Hz), 27.5 (t, $^1J_{CH}$ = 127 Hz), 27.4 (t, $^1J_{CH}$ = 126 Hz), 25.7 (t), 24.9 (t, $^1J_{CH}$ = 128 Hz), 16.4 (t, $^1J_{CH}$ = 131 Hz), 9.0 (q, $^1J_{CH}$ = 126 Hz) ppm; IR (film):

$\tilde{\nu}$ = 3021, 2962, 2930, 2855, 1726, 1459, 1441, 1380, 1350, 1330, 1266, 1251, 1228, 1211, 1185, 1165, 1153, 1091, 1059, 1032, 1011, 942, 842, 799 cm^{-1}; MS (EI): m/z (%) = 288 (2) $[M]^+$, 270 (2), 259 (10), 241 (10), 213 (11), 201 (20), 187 (32), 157 (31), 143 (100), 129 (73), 115 (40), 103 (18), 91 (76), 79 (35), 65 (22), 55 (30), 41 (36); HRMS (ESI^+): ber. für $C_{18}H_{24}O_3Na$ 311.1617 $[M+Na]^+$, gef. 311.1618.

Verbindung 137

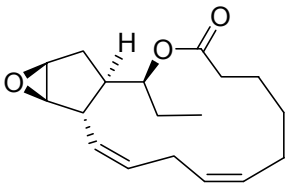


Cummins-Katalysator (**104**, 20 mg, 32 µmol) wurde in 2 mL Toluol gelöst und mit CH_2Cl_2 (1 mL) bei Raumtemperatur für 20 min aktiviert. Parallel dazu wurde das Startmaterial **135** (3.0 mg, 8.8 µmol, 1.0 eq.) in einem zweiten Kolben in Toluol (1 mL) bei Raumtemperatur vorgelegt. 164 µL der Lösung des aktivierten Katalysators wurden zugegeben und das Reaktionsgemisch im bereits vorgeheizten Ölbad auf 80 °C erwärmt. Nach ca. 15 min wurde vollständiger Umsatz zu einer unerwartet polaren Verbindung beobachtet. Es wurde abgekühlt und über wenig SiO_2 (Pasteurpipette) filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt mittels Säulenchromatographie (SiO_2, Hexan / EtOAc, 4:1) gereinigt und als farbloses Öl erhalten (2.1 mg, 65 %). Analytik des mittels Säulenchromatographie nicht trennbaren Diastereomerengemisches:

^{1}H NMR (600 MHz, CD_2Cl_2): δ = 6.01 (ddtq, *J* = 15.9, 6.2, 1.5 Hz, 2 H), 5.64 (ddq, *J* = 15.8, 2.3, 1.4 Hz, 1 H), 4.68 (ddd, *J* = 9.7, 7.4, 3.4 Hz, 1 H), 4.11 (m, 1 H), 3.48 (dd, *J* = 4.1 Hz, 1 H), 3.44 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 2.78 (dq, *J* = 2.3, 2.6 Hz, 1 H), 2.323 (m, 2 H), 2.321 (m, 1 H), 2.06 (ddd, *J* = 15.0, 10.0, 1.7 Hz, 2 H), 1.92 (d, *J* = 2.3 Hz, 3 H), 1.82 (dd, *J* = 15.0, 2.4 Hz, 2 H), 1.78 (d, *J* = 2.6 Hz, 3 H), 1.66 (ddq, *J* = 14.6, 7.4, 3.4 Hz, 2 H), 1.640 (s, 1 H, O*H*), 1.637 (m, 2 H), 1.42 (m, 2 H), 1.520 (m, 2 H), 1.518 (m, 2 H), 1.408 (dqi, *J* = 14.8, 7.3, 2 H), 1.36 (m, 2 H), 0.81 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H) ppm; ^{13}C NMR (150 MHz, CD_2Cl_2): δ = 173.5 (s), 144.7$_4$ (d, $^1J_{CH}$ = 156 Hz), 144.7$_3$ (d, $^1J_{CH}$ = 156 Hz), 110.4 (d, $^1J_{CH}$ = 162 Hz), 86.7 (s), 78.6 (s), 78.3 (s), 72.9$_2$ (d, $^1J_{CH}$ = 152 Hz), 72.9$_1$ (d, $^1J_{CH}$ = 152 Hz), 77.7 (s), 72.2$_4$ (d, $^1J_{CH}$ = 146 Hz), 72.2$_0$ (d, $^1J_{CH}$ = 146 Hz), 61.4$_3$ (d, $^1J_{CH}$ = 189 Hz), 61.4$_2$ (d,

$^1J_{CH}$ = 189 Hz), 61.4$_3$ (d, $^1J_{CH}$ = 186 Hz), 61.4$_2$ (d, $^1J_{CH}$ = 186 Hz), 58.4$_1$ (d), 58.4$_0$ (d), 48.6$_1$ (d), 48.5$_9$ (d), 36.9$_8$ (t), 36.9$_7$ (t), 34.6$_9$ (t), 34.6$_7$ (t), 34.0 (d), 29.4$_6$ (t), 29.4$_5$ (t), 25.6 (t), 25.1$_9$ (t), 25.1$_7$ (t), 9.0 (q), 4.3 (q), 3.6 (q) ppm; MS (EI): m/z (%) = 358 $[M]^+$; HRMS (ESI$^+$): ber. für $C_{22}H_{30}O_4Na$ $[M+Na]^+$ 381.2036, gef. 381.2036.

Ecklonialacton A 1

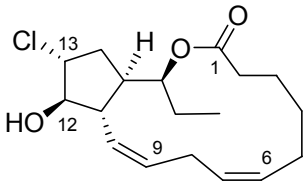


$NaBH_4$ (9.6 mg, 0.25 mmol, 0.75 eq.) und Ethylendiamin (17 µL, 0.25 mmol, 0.75 eq.) wurden bei Raumtemperatur zu einer Lösung von $Ni(OAc)_2$ (84 mg, 0.34 mmol, 1.0 eq.) in EtOH (10 mL) gegeben. Es wurde H_2 aus einem Ballon in die schwarze Suspension eingeleitet und 15 min unter H_2-Atmosphäre gerührt. Parallel dazu wurde das cyclische Alkin **136** (8.0 mg, 17 µmol, 1.0 eq., im ca. 1:1 Gemisch mit Ph_3SiOH) in EtOH (2 mL) bei Raumtemperatur vorgelegt. Es wurden 200 µL (ca. 7 µmol) der Nickel-Suspension zugegeben, erneut H_2 aus einem Ballon eingeleitet und das Gemisch anschließend 2 h unter H_2-Atmosphäre gerührt. Dann wurde das Reaktionsgemisch über Watte / SiO_2 in einer Pasteurpipette filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Enthaltenes Ph_3SiOH wurde mittels HPLC abgetrennt und Ecklonialacton A als weißer Feststoff erhalten (2.5 mg, 69 % bezogen auf 100%iges Startmaterial).

$[\alpha]_D^{20}$ = –59 (CH_2Cl_2, c = 0.025); ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.49 (tdd, *J* = 10.5, 5.1, 1.2 Hz, 1 H), 5.48 (dtt, *J* = 10.6, 7.6, 1.5 Hz, 1 H), 5.41 (m, 1 H), 5.07 (dddd, *J* = 10.6, 9.9, 2.3, 0.9 Hz, 1 H), 4.89 (dddd, *J* = 8.9, 7.3, 3.1, 1.7 Hz, 1 H), 3.50 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 3.21 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 3.08 (ddd, *J* = 15.6 Hz, 1 H), 3.06 (d, *J* = 9.8 Hz, 1 H), 2.63 (ddd, *J* = 15.6 Hz, 1 H), 2.41 (ddd, *J* = 15.1, 7.3, 5.2 Hz, 1 H), 2.35 (ddd, *J* = 15.0, 8.9, 5.1 Hz, 1 H), 2.04-1.87 (m, 5 H), 1.74-1.69 (m, 3 H), 1.43 (m, 2 H), 1.39 (dqi, *J* = 14.6, 7.3 Hz, 1 H), 0.79 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H) ppm; ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 173.7 (C), 129.8 (CH), 129.5 (CH), 128.0 (CH), 127.4 (CH), 78.5 (CH), 61.0 (CH), 57.2 (CH), 45.9 (CH), 40.0 (CH), 33.6 (CH_2), 28.8 (CH_2), 28.1 (CH_2), 26.3 (CH_2), 26.0 (CH_2), 25.2 (CH_2), 24.3 (CH_2), 8.7 (CH_3) ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3007, 2962, 2931, 2855, 1726, 1456, 1441, 1398, 1380, 1342, 1254, 1218, 1145, 1105, 1087, 1051, 1019, 971, 953, 930, 912, 842, 804, 749, 741, 718, 695 cm^{-1}; MS (ESI$^+$): 313 $[M+Na]^+$, 329 $[M+K]^+$, 603 $[2M+Na]^+$; HRMS (ESI$^+$): ber. für $C_{18}H_{26}O_3Na$

313.1774 $[M+Na]^+$, gef. 313.1771. HPLC: 150 mm YMC-ODS-A 5 µm, Ø 20 mm, MeCN / H_2O 80:20, 15 mL/min, 308 K. R_t = 4.3 min (Ph_3SiOH), 6.7 min (Ecklonialacton A).

Der tabellarische Vergleich der gemessenen NMR-Daten mit den Literaturdaten befindet sich im theoretischen Teil dieser Arbeit (Kapitel 5.5). Im NMR-Experiment (vgl. Abschnitt 5.5.1) zur Umlagerung von Ecklonialacton A wurden Eiseniachlorid A (**4**) sowie Verbindung **139** beobachtet. Der tabellarische Vergleich der NMR-Daten dieser Verbindungen ist im Folgenden angegeben.



Eiseniachlorid A (**4**)

Tabelle 12: Vergleich des gemessenen ^{13}C-NMR-Spektrums von Eiseniachlorid A mit den Literaturdaten.[8]

#	^{13}C Literatur (125 MHz, $CDCl_3$)	^{13}C gemessen (150 MHz, $CDCl_3$)		Differenz
1	173.8	173.78	s	0.0
2	32.8	32.80	t	0.0
3	24.5	24.62	t	-0.2
4	27.7	27.65	t	0.1
5	25.6	25.58	t	0.0
6	126.9	129.99	d	-3.1 (*)
7	130.0	126.80	d	3.2 (*)
8	26.7	26.73	t	0.0
9	130.9	130.96	d	-0.1
10	130.2	130.00	d	0.2
11	45.4	45.17	d [129.3]	0.2
12	85.5	85.36	d [147.9]	0.1
13	62.7	62.60	d [155.3]	0.1
14	36.5	36.43	t	0.1
15	41.8	41.50	d [129.3]	-0.3
16	77.4	77.37	d [146.4]	0.0
17	25.6	25.49	t	0.1
18	9.9	9.94	q [126.4]	0.0

(*) lt. NMR-Abteilung vermutlich Fehlzuordnung in der Literatur

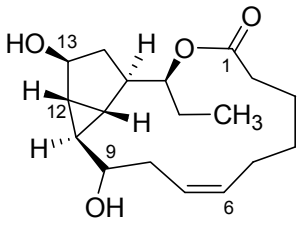
[ ] $^1J_{CH}$ - Kopplung aus 2D – Spektrum

Tabelle 13: Vergleich des gemessenen ^{1}H-NMR-Spektrums von Eiseniachlorid A mit den Literaturdaten.[8]

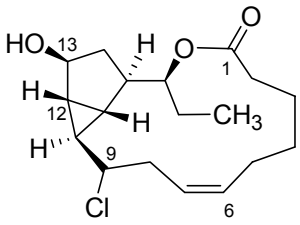
^{1}H Literatur (500 MHz, $CDCl_3$)			**^{1}H gemessen (600 MHz, $CDCl_3$)**			**Diff.**
H_3-18	0.82	t	H_3-18	0.81	t, *J* = 7.4 Hz	0.01
H-3	1.25	m	H-3	(1.71)	m	
H-4 H_2-17	1.58$^{(*)}$	m	H-4 H_2-17	(1.22) (1.57)	m m	
H'-4	1.75$^{(*)}$	m	H'-4	(1.57)	m	
H'-3 H-5	1.80	m	H'-3 H-5	(1.77) (1.79)	m m	 0.01
H-14	2.05	ddd	H-14	(2.04)	m	0.01
H'-14	2.13	ddd	H'-14	(2.10)	m	0.03
H-15	2.32	m	H-15	(2.31)	m	
H-2	2.35	m	H-2	(2.31)	m	
H'-5	2.45	m	H'-5	(2.40)	m	
H-8	2.48	m	H-8	(2.47)	m	
H'-2	2.50	m	H'-2	(2.47)	m	
H-11	2.97	ddd	H-11	2.96	q, *J* = 9.3 Hz	0.01
H'-8	3.41	m	H'-8	3.40	ddd, *J* = 15.5, 11.0, 8.9 Hz	0.01
H-12	3.83	dd	H-12	3.81	dd, *J* = 8.4, 6.3 Hz	0.02
H-13	4.04	ddd	H-13	4.03	dt, *J* = 8.9, 6.4	0.01
H-16	4.73	dt	H-16	4.70	ddd, *J* = 7.3, 6.5, 3.7 Hz	0.03
H-10	5.35	dd	H-10	5.34	td, *J* = 10.2, 2.6 Hz	0.01
H-6	5.40	m	H-6	(5.38)	m	
H-7	5.45	m	H-7	(5.40)	m	
H-9	5.58	dt	H-9	5.57	tdd, *J* = 10.8, 3.7, 0.9 Hz	0.01

$^{(*)}$ lt. NMR-Abteilung vermutlich Fehlzuordnung in der Literatur

(…) Verschiebung aus intern geeichtem 2D - Spektrum entnommen.



21

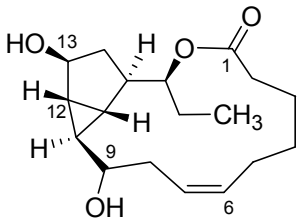


Chlor-Oxylipin 139

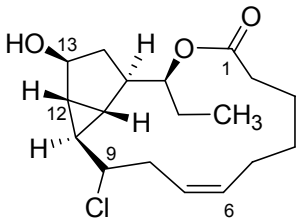
Tabelle 14: Vergleich der ^{13}C-NMR-Spektren von natürlichem Oxylipin **21**[8] mit dem im NMR-Experiment erhaltenen **139**.

#	^{13}C Literatur (125 MHz, $CDCl_3$)	^{13}C gemessen (150 MHz, $CDCl_3$)		Differenz
1	174.3	174.36	s	-0.1
2	34.5	34.43	t	0.1
3	24.0	23.69	t	0.3
4	27.4	27.16	t	0.2
5	26.1	25.94	t	0.2
6	130.3	129.64	d	0.7
7	126.6	127.01	d	-0.4
8	32.2	32.53	t	-0.3
9	68.3	60.83	d [152.1]	7.5
10	26.1	26.52	d [161.9]	-0.4
11	24.4	27.66	d [168.6]	-3.3
12	27.2	29.45	d [168.5]	-2.3
13	74.8	74.66	d [151.2]	0.1
14	37.1	36.67	t	0.4
15	43.8	43.63	d [134.1]	0.2
16	78.2	77.80	d [149.9]	0.4
17	26.6	26.80	t	-0.2
18	9.6	9.68	q [126.1]	-0.1

[ ] $^1J_{CH}$ - Kopplung aus 2D - Spektrum



21



Chlor-Oxylipin 139

Tabelle 15: Vergleich der ^{1}H-NMR-Spektren von natürlichem Oxylipin **21**[8] mit dem im NMR-Experiment erhaltenen **139**.

^{1}H Literatur (500 MHz, $CDCl_3$)			**^{1}H gemessen (600 MHz, $CDCl_3$)**			**Diff.**
H-10	0.79	dt, *J* = 4.7, 3.6 Hz	H-10	0.93	dt, *J* = 5.6, 3.5 Hz	-0.14
H_3-18	0.86	t, *J* = 7.3 Hz	H_3-18	0.85	t, *J* = 7.4 Hz	0.01
H-17	1.48	m	H-17	(1.48)	m	
H-14	1.50	m	H-14	(1.47)	m	
H-11	1.53	dd, *J* = 6.0, 3.6 Hz	H-11	(1.71)	m	
H-12 H_2-4	1.60	m	H-12	(1.70)	m	
			H-4	(1.57)	m	
			H'-4	(1.46)	m	
H'-14	1.64	dd, *J* = 7.8, 5.0 Hz	H'-14	(1.57)	m	
H-3	1.72	ddd, *J* = 14.7, 7.8, 3.7 Hz	H-3	(1.74)	m	
H'-17	1.73	ddq, *J* = 14.2, 7.3, 3.2 Hz	H'-17	(1.69)	m	
H'-3	1.80	m	H'-3	(1.78)	m	
H-5	1.95	ddd, *J* = 13.5, 8.2, 8.2 Hz	H-5	(1.94)	m	
H-15	2.05	m	H-15	(2.08)	m	
H'-5	2.08	m	H'-5	(2.11)	m	
H_2-8	2.15	m	H-8	(2.41)	m	
			H'-8	(2.36)	m	
H-2	2.33	dd, *J* = 14.4, 10.1, 4.1 Hz	H-2	(2.31)	m	
H'-2	2.58	ddd, *J* = 14.4, 7.8, 3.7 Hz	H'-2	2.56	ddd, *J* = 14.5, 7.6, 3.7 Hz	0.02
H-9	4.18	ddd, *J* = 8.2, 4.8, 4.7 Hz	H-9	4.66	ddd, *J* = 9.3, 5.6, 3.0 Hz	-0.48
H-13	4.22	d, *J* = 5.0 Hz	H-13	4.24	d, *J* = 5.2 Hz	-0.02
H-16	4.85	ddd, *J* = 9.9, 8.5, 3.2 Hz	H-16	4.80	ddd, *J* = 9.8, 8.2, 3.4 Hz	0.05
H-7	5.32	dt, *J* = 10.5, 6.8 Hz	H-7	(5.34)	m	
H-6	5.55	m	H-6	(5.49)	m	

(…) Verschiebung aus intern geeichtem 2D - Spektrum entnommen.

Aus der NMR-Lösung wurden Proben für die Massenspektrometrie entnommen. Diese zeigten zunächst zwei Hauptkomponenten ([313], [349], Abbildung 29a), sowie wenig [331]. Am Ende des Experiments war eine einzige Hauptkomponente [349] zu sehen (Abbildung 29b).

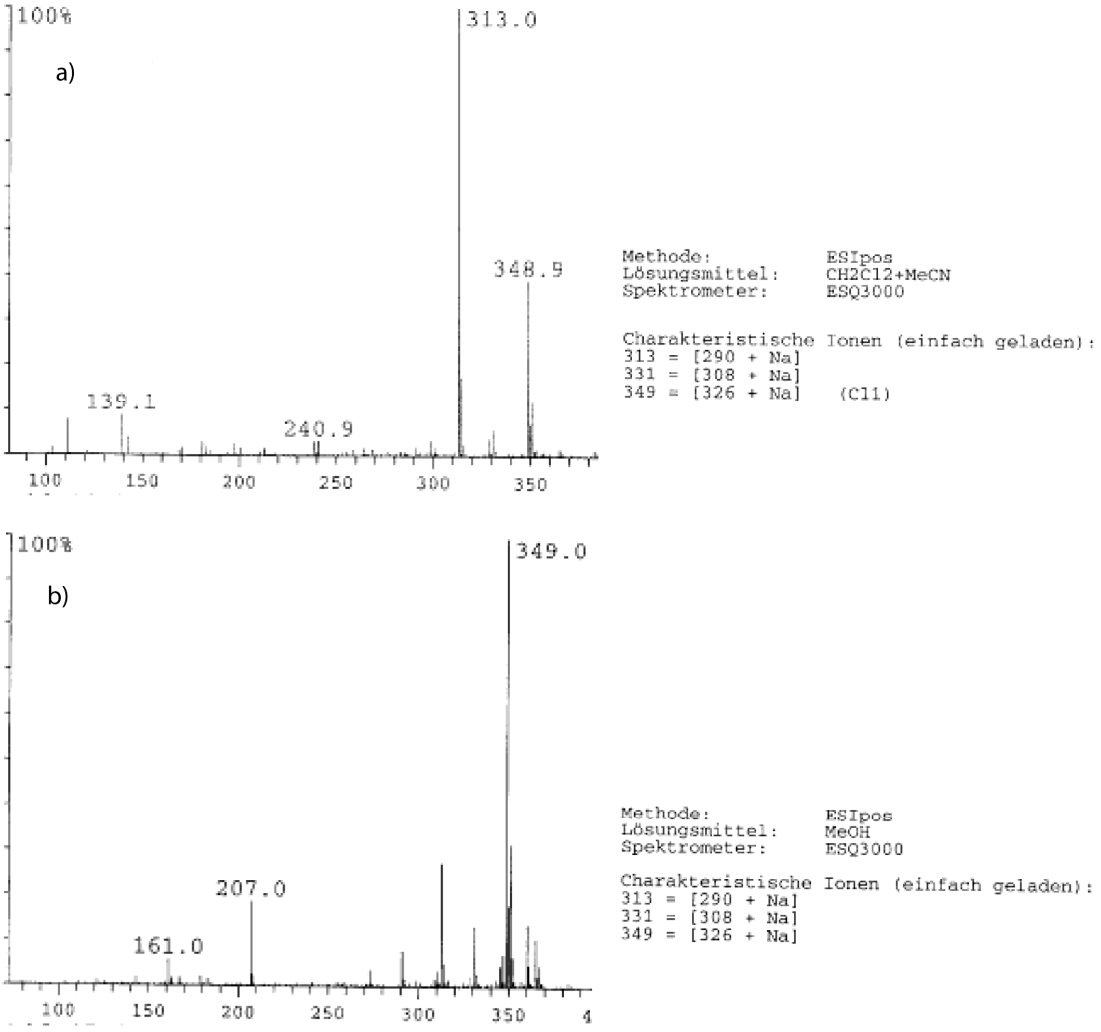
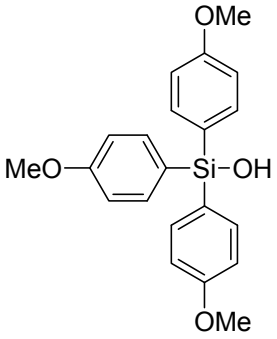


Abbildung 29: ESI-Massenspektren während des NMR-Experimentes.

Von den Hauptkomponenten wurden hochaufgelöste Massenspektren gemessen:

ber. für $C_{18}H_{26}O_3Na$ 313.1774 $[290+Na]^+$, gef. 313.1774 (≡ Ecklonialacton A)
ber. für $C_{18}H_{28}O_4Na$ 331.1879 $[308+Na]^+$, gef. 331.1880 (≡ Ecklonialacton A + H_2O)
ber. für. $C_{18}H_{27}O_3NaCl$ 349.1541 $[326+Na]^+$, gef. 349.1544 (≡ Ecklonialacton A + HCl)

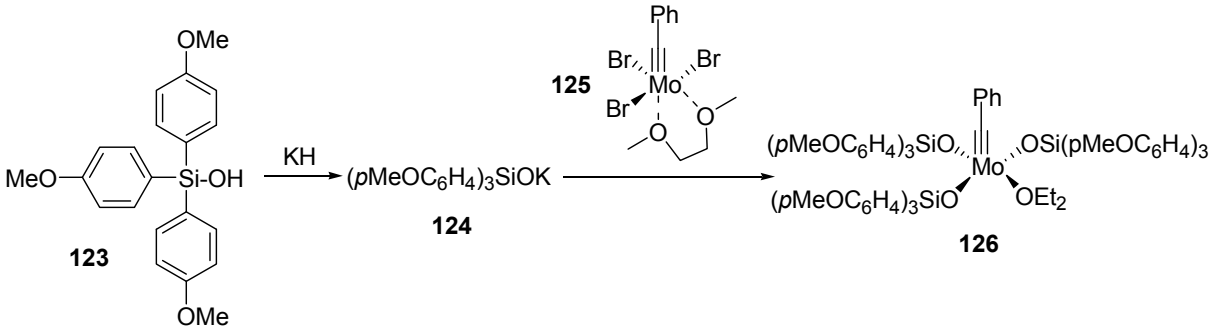
Tris-(*p*-methoxy-phenyl)-silanol 123



*n*BuLi (63 mL, 100 mmol, 3 eq., 1.6 M in Heptan) wurde bei –78 °C zu einer Lösung von 4-Bromanisol (12.5 mL, 100 mmol, 3.0 eq.) in THF (330 mL) getropft. Nach 1 h bei –78 °C wurde $SiCl_4$ (3.83 mL, 33 mmol, 1.0 eq.) schnell zugegeben. Es wurde weitere 2 h bei –78 °C gerührt, das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Dann wurde eine Lösung von $(NH_4)_2CO_3$ (3.2 g) in Wasser (10 mL) zugegeben und 15 min gerührt. Die Phasen wurden getrennt, die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wurde mittels Säulenchromatographie (SiO_2, Hexan / EtOAc, 4:1) gereinigt und als farbloses Öl erhalten (8.2 g, 68 %).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.56-7.52 (m, 6 H), 6.94-6.90 (m, 6 H), 3.82 (s, 9 H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 161.1, 136.5, 126.8, 113.6, 55.0 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3388, 3017, 2959, 2836, 1735, 1591, 1563, 1501, 1460, 1397, 1275, 1243, 1178, 1112, 1026, 811, 795 cm^{-1}; MS (EI): m/z (%) = 366 (86), 259 (100), 214 (24), 145 (12); HRMS (ESI$^+$): ber. für $C_{21}H_{22}O_4NaSi$ 389.1179 $[M+Na]^+$, gef. 389.1177.

Alkylidin-Alkinmetathesekatalysator 126

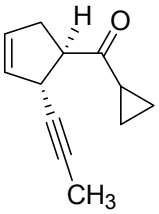


KH (154 mg, 3.85 mmol, 1.1 eq.) wurde bei Raumtemperatur portionsweise zu einer Lösung von Silanol **123** (1.28 g, 3.5 mmol, 1.0 eq.) in Toluol (18 mL) gegeben. Nach 1 h wurde weiteres KH (30 mg) zugegeben und über Nacht gerührt. Dann wurde das Reaktionsgemisch über trockenes Celite® filtriert, der Durchlauf eingeengt und der

Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Das Kaliumsilanolat **124** wurde als gelblicher Schaum erhalten. Davon wurden bei Raumtemperatur 950 mg (2.4 mmol, 4.0 eq.) zu einer Lösung des Bromides **125** (300 mg, 0.59 mmol, 1.0 eq.) in Toluol (12 mL) gegeben. Nach 2 h wurde das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand zweimal mit Et_2O gewaschen. Der Metathesekatalysator fiel als dunkelbrauner Feststoff an. Nachdem die Aktivität an einem Testsubstrat gezeigt war, wurde der Katalysator ohne weitere Reinigung eingesetzt.

7.5. Arbeiten zur Synthese von Hybridalacton

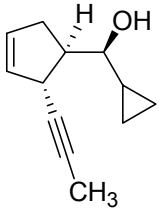
Cyclopropyl-keton **154**



Magnesiumspäne (530 mg, 22 mmol, 1.3 eq.) wurden mit etwas Iod aktiviert, dann in THF (35 mL) suspendiert, und es wurde langsam Cyclopropylbromid (2.0 g, 17 mmol, 1.0 eq.) zugegeben. Nachdem sich das Grignardreagenz gebildet hatte, wurde das überschüssige Magnesium durch Dekantieren abgetrennt. In einem zweiten Kolben wurde Verbindung **91** (108 mg, 0.56 mmol, 1.0 eq.) in Et_2O (2 mL) bei 0 °C vorgelegt. Die Grignardlösung wurde zugetropft (~ 0.28 M in THF, 2 mL, 0.56 mmol, 1.0 eq.) und das Reaktionsgemisch eine Stunde bei 0 °C gerührt. Dann wurde nochmals 0.5 mL (0.14 mmol) Grignardreagenz zugegeben. Nach 30 min war das Startmaterial vollständig umgesetzt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von wässriger gesättigter $NaHCO_3$-Lösung gestoppt, das Reaktionsgemisch mit Et_2O extrahiert, die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wurde mittels Säulenchromatographie (SiO_2, Pentan / Et_2O, 7:1) gereinigt und als farbloses Öl isoliert (88 mg, 90 %).

$[\alpha]_D^{20}$ = –156 (CH_2Cl_2, c = 1.35); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.67 (dq, *J* = 5.5, 2.4 Hz, 1 H), 5.57 (dq, *J* = 5.6, 2.2 Hz, 1 H), 3.83-3.78 (m, 1 H), 3.41 (dt, *J* = 9.6, 6.9 Hz, 1 H), 2.73 (ddq, *J* = 16.7, 9.5, 2.4 Hz, 1 H), 2.64 (ddq, *J* = 16.7, 7.1, 2.4 Hz, 1 H), 2.07 (tt, *J* = 7.8, 4.6 Hz, 1 H), 1.80 (d, *J* = 2.3 Hz, 3 H), 1.08-1.04 (m, 2 H), 0.94-0.89 (m, 2 H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 210.4, 130.6, 129.1, 80.8, 76.8, 58.0, 38.5, 34.7, 19.6, 11.1, 11.0, 3.6 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3062, 3009, 2919, 2857, 1694, 1444, 1385, 1200, 1112, 1087, 1049, 937, 816, 713 cm^{-1}; MS (EI): m/z (%) = 174 (7) $[M]^+$, 159 (18), 146 (6), 131 (19), 117 (11), 105 (21), 91 (11), 77 (20), 69 (100), 51 (8), 41 (35), 39 (16); HRMS (EI): ber. für $C_{12}H_{14}O$ 174.1045 $[M]^+$, gef. 174.1046.

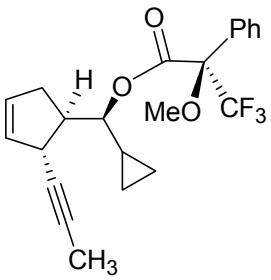
Cyclopropyl-alkohol 155



L-Selectrid® (510 µL, 0.51 mmol, 1.1 eq., 1 M in THF) wurde bei –78 °C sehr langsam zu einer Lösung von Keton **154** (80 mg, 0.46 mmol, 1.0 eq.) in THF (8 mL) zugegeben. Nach einer Stunde wurde weiteres L-Selectrid® (230 µL, 0.5 eq.) zugetropft. Nach 30 min war der Umsatz vollständig. Zu der noch kalten Reaktionslösung wurde gesättigte wässrige NH_4Cl - Lösung gegeben und das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmt. Es wurde mit Et_2O extrahiert, die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wurde mittels Säulenchromatographie (SiO_2, Pentan / Et_2O, 7:1) gereinigt und als farbloses Öl erhalten (61 mg, 75 %).

$[\alpha]_D^{20}$ = –124 (CH_2Cl_2, c = 0.785); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.73 (dddd, *J* = 5.5, 2.6, 2.5 Hz, 1 H), 5.61 (dddd, *J* = 3.9, 1.8 Hz, 1 H), 3.51-3.46 (m, 1 H), 2.96 (dd, *J* = 8.5, 6.4 Hz, 1 H), 2.59-2.49 (m, 2 H), 2.30-2.20 (m, 1 H), 1.80 (d, *J* = 2.3 Hz, 3 H), 1.01 (dtt, *J* = 8.3, 8.2, 5.0 Hz, 1 H), 0.60-0.48 (m, 2 H), 0.32-0.30 (m, 2 H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 131.6, 130.3, 81.8, 79.3, 77.2, 53.0, 38.5, 35.0, 16.5, 3.7, 3.4, 2.0 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3418, 3064, 3004, 2918, 2856, 1620, 1429, 1348, 1303, 1264, 1086, 1026, 944, 824, 720 cm^{-1}; MS (ESI$^+$): 199 $[M+Na]^+$.

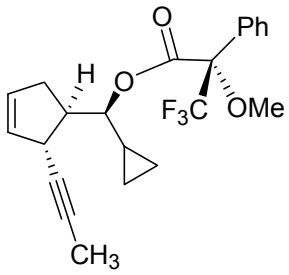
(*R*)-Mosher-Ester des Cyclopropylalkohols 155



vgl. Arbeitsvorschrift Seite 100.

^{1}H NMR (600 MHz, C_6D_6): δ = 7.77 (d, *J* = 7.7 Hz, 2 H), 7.08 (m, 2 H), 7.03 (m, 1 H), 5.55 (dq, *J* = 5.7, 2.2 Hz, 1 H), 5.35 (dq, *J* = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 4.60 (dd, *J* = 9.9, 4.9 Hz, 1 H), 3.61 (m, 1 H), 3.50 (s, 3 H), 2.78 (ddt, *J* = 9.2, 4.9, 7.7 Hz, 1 H), 2.21 (dddt, *J* = 16.6, 9.2, 2.0, 2.5 Hz, 1 H), 1.97 (ddq, *J* = 16.6, 7.7, 2.4 Hz, 1 H), 1.45 (d, *J* = 2.5 Hz, 3 H), 1.00 (m, 1 H), 0.43 (m, 1 H), 0.29 (m, 1 H), 0.28 (m, 1 H), 0.10 (m, 1 H) ppm; ^{13}C NMR (150 MHz, C_6D_6): δ = 166.5, 133.2, 131.7, 129.6, 129.5, 128.5, 127.8, 124.3 (J_{CF} = 288.4 Hz), 85.0 (J_{CF} = 27.3 Hz), 83.2, 81.5, 76.7, 55.4 (J_{CF} = 1.2 Hz), 50.5, 38.4, 35.0, 14.1, 4.3, 4.0, 3.4 ppm.

(*S*)-Mosher-Ester des Cyclopropylalkohols 155



^{1}H NMR (600 MHz, C_6D_6): δ = 7.77 (d, J = 7.7 Hz, 2 H), 7.10 (m, 2 H), 7.05 (m, 1 H), 5.59 (dq, J = 5.7, 2.2 Hz, 1 H), 5.41 (dq, J = 5.7, 2.3 Hz, 1 H), 4.61 (dd, J = 9.7, 5.0 Hz, 1 H), 3.66 (m, 1 H), 3.46 (s, 3 H), 2.81 (ddt, J = 9.3, 5.0, 7.4 Hz, 1 H), 2.30 (dddt, J = 16.8, 9.4, 2.0, 2.5 Hz, 1 H), 2.05 (ddq, J = 16.8, 7.4, 2.4 Hz, 1 H), 1.49 (d, J = 2.5 Hz, 3 H), 0.88 (m, 1 H), 0.42 (m, 1 H), 0.23 (m, 2 H), 0.05 (m, 1 H) ppm; ^{13}C NMR (150 MHz, C_6D_6): δ = 166.5, 133.1, 131.9, 129.6 (2 C), 128.5, 128.0 (J_{CF} = 0.6 Hz), 124.3 (J_{CF} = 288.4 Hz), 85.3 (J_{CF} = 27.4 Hz), 83.3, 81.5, 76.9, 55.4 (J_{CF} = 1.1 Hz), 50.4, 38.6, 35.3, 14.0, 3.92, 3.88, 3.4 ppm.

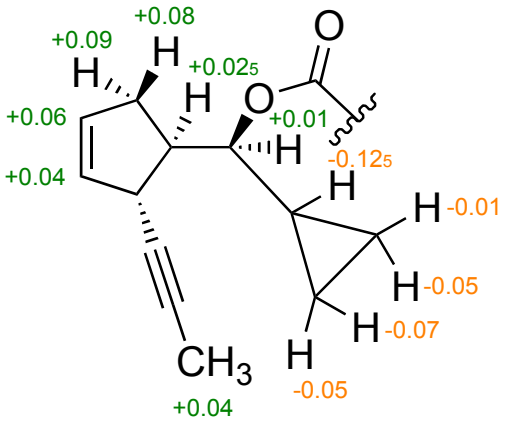
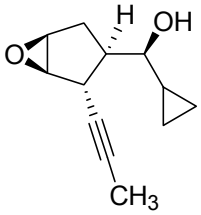


Abbildung 30: Auswertung der beobachteten Differenzen ($\Delta\delta_{(S)-(R)}$) der chemischen Verschiebungen in den (*R*)- und (*S*)-Mosher-Estern von Verbindung **155**.

Epoxy-alkohol 156



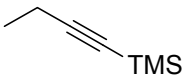
$VO(acac)_2$ (6.6 mg, 25 µmol, 0.08 eq.) und *t*BuOOH (112 µL, 0.62 mmol, 2.0 eq., 5.5 M in Decan) wurden bei Raumtemperatur zu einer Lösung von Alkohol **155** (55 mg, 0.31 mmol, 1.0 eq.) in CH_2Cl_2 (6 mL) gegeben und das Reaktionsgemisch 1.5 h gerührt. Da nur wenig Umsatz zu sehen war, wurden erneut 0.08 eq. $VO(acac)_2$ und 1.0 eq. *t*BuOOH zugegeben. Nach 1 h war der Umsatz vollständig. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter wässriger $Na_2S_2O_3$ gestoppt, die abgetrennte organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am

Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wurde mittels Säulenchromatographie (SiO_2, Et_2O / Pentan, 4:1) gereinigt und als farbloses Öl erhalten (22 mg, 37 %).

$[\alpha]_D^{20}$ = –80 (c = 0.26, CH_2Cl_2); ^{1}H NMR (600 MHz, C_6D_6): δ = 3.48 (dq, ΣJ = 4.6*, 1 H), 3.36 (d, *J* = 2.7 Hz, 1 H), 3.04 (dt, *J* = 2.6, n.a.*, 1 H), 2.84 (s, O*H*), 2.83 (m, 1 H), 2.45 (m, 1 H), 1.81$_1$ (ddd, *J* = 15.0, 10.8, 1.8 Hz, 1 H), 1.79$_6$ (ddd, *J* = 15.0, 1.3, -0.5 Hz*, 1 H), 1.48 (d, *J* = 2.6 Hz, 1 H), 0.65 (m, 3 H), 0.30 (m, 2 H), 0.27 (m, 1 H), 0.19 (m, 1 H) ppm; ^{13}C NMR (150 MHz, C_6D_6): δ = 79.0 (s), 78.3 (s), 77.3 (d, $^1J_{CH}$ = 144 Hz), 61.4 (d, $^1J_{CH}$ = 189 Hz), 58.5 (d, $^1J_{CH}$ = 185 Hz), 51.4 (d, $^1J_{CH}$ = 134 Hz), 32.9 (d, $^1J_{CH}$ = 138 Hz), 31.1 (t, $^1J_{CH}$ = 130 Hz), 17.2 (d, $^1J_{CH}$ = 158 Hz), 3.4 (q, $^1J_{CH}$ = 131 Hz), 2.7 (t, $^1J_{CH}$ = 162 Hz), 2.4 (t, $^1J_{CH}$ = 162 Hz) ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3422, 3002, 2921, 2855, 1439, 1405, 1362, 1262, 1233, 1196, 1024, 984, 944, 914, 842, 693 cm^{-1}; MS (EI): m/z (%) = 192 (< 1) $[M]^+$, 175 (1), 159 (2), 145 (2), 131 (4), 121 (25), 104 (73), 91 (48), 79 (80), 71 (93), 53 (24), 43 (100); HRMS (CI, *i*-Butan): ber. für $C_{12}H_{17}O_2$ 193.1229 $[M+H]^+$, gef. 193.1229.

*) lt. NMR-Abteilung

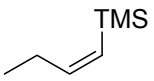
Trimethylsilyl-1-butin **161**



Butinyl-lithium (2.9 g, 49 mmol, 1.0 eq.) wurde in Et_2O bei –78 °C suspendiert und TMSCl (5.9 mL, 46 mmol, 0.95 eq.) zugegeben. Nach Rühren bei –78 °C für 30 min wurde auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Dann wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger $NaHCO_3$-Lösung gestoppt, die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel bei geringem Unterdruck am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wurde als farbloses Öl erhalten (3.92 g, 63 %).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.23 (q, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 1.14 (t, *J* = 7.5 Hz, 3 H), 0.15 (s, 9 H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 109.0, 83.5, 13.8, 13.5, 0.2 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 2961, 2177, 1314, 1249, 1075, 1042, 905, 837, 758 cm^{-1}; HRMS (EI): ber. für $C_7H_{14}Si$ 126.0845 $[M]^+$, gef. 126.0866.

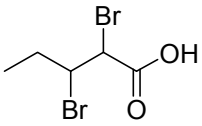
(*Z*)-1-(Trimethylsilyl)-buten **162**



Zu einer Lösung von Trimethylsilyl-1-butin **161** (1.0 g, 7.9 mmol, 1.0 eq.) in CH_2Cl_2 (16.5 mL) wurde bei 0 °C DIBAL-H (9.5 mL, 9.5 mmol, 1.0 M Lösung in CH_2Cl_2) gegeben. Nach einer Stunde wurde auf Raumtemperatur erwärmt und das Reaktionsgemisch über Nacht gerührt. Dann wurde die Reaktion durch langsame Zugabe von 2 N NaOH bei 0 °C gestoppt und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel bei geringem Unterdruck am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde mittels Kugelrohrdestillation gereinigt. Das Produkt wurde als farblose Flüssigkeit erhalten (810 mg, 80 %).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 6.29 (dt, *J* = 13.9, 7.3 Hz, 1 H), 5.45 (dt, *J* = 13.9, 1.3 Hz, 1 H), 2.13 (dq, *J* = 7.4, 7.5, 1.2 Hz, 2 H), 0.99 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 Hz), 0.11 (s, 9 H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 150.7, 128.2, 26.8, 14.2, 0.2 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 2963, 1607, 1462, 1248, 1068, 885, 832, 760, 689, 669 cm^{-1}; HRMS (EI): ber. für $C_7H_{16}Si$ 128.1021 $[M]^+$, gef. 128.1021.

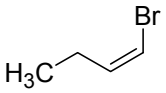
2,3-Dibrompentansäure **164**



Brom (5.3 mL, 103 mmol, 1.03 eq.) wurde bei 0 °C zu einer Lösung von 2-*trans*-Pentensäure (10 g, 100 mmol, 1.0 eq.) in CH_2Cl_2 (200 mL) zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 3 h gerührt. Dann wurden am Hochvakuum alle flüchtigen Bestandteile entfernt. Das als weißer Feststoff erhaltene Rohprodukt ist bereits rein (24.6 g, 96 %).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 10.61 (br s, 1 H), 4.45 (d, *J* = 11.1 Hz, 1 H), 4.36 (ddd, *J* = 11.1, 8.2, 2.7 Hz, 1 H), 2.31 (ddq, *J* = 14.6, 7.4, 2.6 Hz, 1 H), 1.90 (ddq, *J* = 15.2, 7.4, 7.3 Hz, 1 H), 1.11 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 173.4, 53.3, 46.8, 28.3, 10.5 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3019, 2919, 1704, 1434, 1291, 1238, 1154, 909, 744, 694 cm^{-1}; HRMS (CI, *i*-Butan): ber. für $C_5H_9O_2Br_2$ 258.8969 $[M+H]^+$, gef. 258.8966.

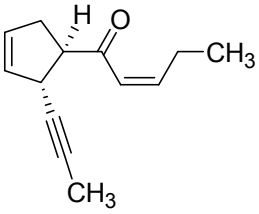
(*Z*)-Butenylbromid **165**



Dibrompentansäure **164** (18 g, 70 mmol, 1.0 eq.) in DMF (15 mL) wurde bei 70 °C / 130 mbar zu einer Suspension von $NaHCO_3$ (10 g, 118 mmol, 1.7 eq.) in DMF (30 mL) innerhalb einer Stunde zugetropft. Das entstehende, sehr flüchtige Butenylbromid **165** destillierte dabei direkt über eine Etherbrücke in einen mit Trockeneis gekühlten Kolben. Nachdem keine Reaktion mehr beobachtet werden konnte, wurde die Apparatur mit Argon belüftet und auf Raumtemperatur erwärmt. Das destillierte Produkt wurde mit *wenig* Wasser (ca. 150 µL pro 1 mL Produkt) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Es wurde als farblose Flüssigkeit erhalten (8.2 g, 87 %).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 6.13-6.06 (m, 2 H), 2.25-2.17 (m, 2 H), 1.02 (t, *J* = 7.6 Hz, 3 H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 136.4, 107.0, 23.2, 12.6 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 2970, 2936, 1686, 1623, 1460, 1333, 1284, 1071, 886 cm^{-1}; GC Retentionszeit (Standard-Methode „40_10“: Agilent HP5-MS-Säule, 5 % Phenyl-methylpolysiloxan, Länge 30 m, Ø 320 µm, Filmdicke 0.25 µm, 1.35 bar Säulenvordruck, Heliumfluss 1.5 mL/min, 40 °C → 270 °C, 10 °C/min): *cis*-Isomer 3.45 min (> 96 %), *trans*-Isomer: 3.67 min (< 4 %).

cis-Enon **166**

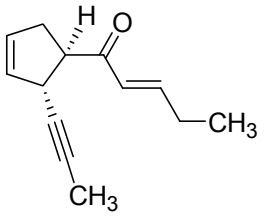


Magnesiumspäne (450 mg) wurden mit etwas Iod aktiviert, in THF (20 mL) suspendiert und langsam mit (*Z*)-Butenylbromid **165** (1 mL) versetzt, wobei sich das Grignardreagenz unter leichter Erwärmung bildete. In einem zweiten Kolben wurde Weinrebamid **91** (192 mg, 1 mmol, 1.0 eq.) in THF (8 mL) bei 0 °C vorgelegt und das Butenylgrignardreagenz (~ 0.3 M, 3.7 mL, 1.1 mmol, 1.1 eq.) zugetropft. Es wurde 1.5 h bei 0 °C gerührt, bevor die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger $NaHCO_3$-Lösung gestoppt wurde. Die Phasen wurden getrennt, die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel vorsichtig am Rotationsverdampfer entfernt. Das Enon wurde als *cis* / *trans* – Gemisch erhalten, welches mittels Säulenchromatographie (SiO_2, Pentan / Et_2O, 10:1) getrennt werden konnte. Beide Produkte fielen als farblose Öle an (*cis* 105 mg, 56 %; *trans* 35 mg, 19 %). In $CDCl_3$ isomerisiert das *cis*-Enon, vermutlich

katalysiert durch Spuren HCl, innerhalb weniger Stunden vollständig zur *trans*-Verbindung.

$[\alpha]_D^{20}$ = –366 (c = 0.1, CH_2Cl_2); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 6.25 (dt, *J* = 11.4, 1.3 Hz, 1 H), 6.16 (dt, *J* = 11.4, 6.8 Hz, 1 H), 5.66 (dq, *J* = 4.5, 2.6 Hz, 1 H), 5.57 (dq, *J* = 5.5, 2.2 Hz, 1 H), 3.79-3.73 (m, 1 H), 3.30 (dt, *J* = 9.4, 6.9 Hz, 1 H), 2.68 (ddq, *J* = 19.0, 9.3, 2.3 Hz, 1 H), 2.65 (m, 2 H), 2.57 (ddq, *J* = 17.0, 6.9, 2.3 Hz, 1 H), 1.80 (d, *J* = 2.5 Hz, 3 H), 1.04 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H) ppm; ^{1}H NMR (400 MHz, C_6D_6): δ = 6.02 (dt, *J* = 11.3, 1.7 Hz, 1 H), 5.75 (dt, *J* = 11.4, 7.5 Hz, 1 H), 5.54 (dq, *J* = 5.6, 2.3 Hz, 1 H), 5.36 (dq, *J* = 5.5, 2.5 Hz, 1 H), 4.03 (dqi, *J* = 9.5, 2.4 Hz, 1 H), 3.29 (dt, *J* = 9.6, 6.9 Hz, 1 H), 2.66 (dqi, *J* = 7.5, 1.7 Hz, 2 H), 2.52 (ddq, *J* = 16.7, 7.1, 2.4 Hz, 1 H), 2.37 (ddq, *J* = 16.7, 9.8, 2.3 Hz, 1 H), 1.51 (d, *J* = 2.3 Hz, 3 H), 0.84 (t, *J* = 7.6 Hz, 3 H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6): δ = 199.3, 150.8, 131.2, 129.0, 125.8, 81.5, 76.8, 58.8, 39.0, 34.9, 23.4, 13.7, 3.5 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3063, 3018, 2966, 2919, 2855, 1689, 1614, 1460, 1445, 1417, 1322, 1270, 1204, 1099, 1048, 1004, 943, 833, 811, 710 cm^{-1}; MS (EI): m/z (%) = 188 (13) $[M]^+$, 173 (21), 159 (27), 145 (17), 131 (47), 117 (13), 105 (21), 91 (16), 83 (100), 77 (20), 65 (6), 55 (29), 39 (12), 29 (11); HRMS (EI): ber. für $C_{13}H_{16}O$ 188.1201 $[M]^+$, gef. 188.1202.

trans-Enon 167

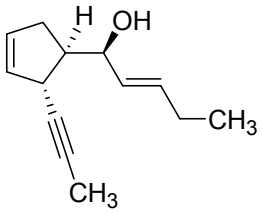


Das *trans*-Isomer wurde als Nebenprodukt bei der Grignard-Addition (s.o.) erhalten und konnte vollständig mittels Säulenchromatographie (SiO_2, Et_2O / Pentan, 10:1) abgetrennt werden.

$[\alpha]_D^{20}$ = –279 (c = 0.12, CH_2Cl_2); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.01 (dt, *J* = 15.9, 6.4 Hz, 1 H), 6.22 (dt, *J* = 15.9, 1.6 Hz, 1 H), 5.67 (dq, *J* = 5.6, 2.4 Hz, 1 H), 5.58 (dq, *J* = 5.5, 2.2 Hz, 1 H), 3.80-3.75 (m, 1 H), 3.51 (dt, *J* = 9.5, 6.8 Hz, 1 H), 2.69 (ddq, *J* = 16.6, 9.6, 2.3 Hz, 1 H), 2.58 (ddq, *J* = 16.6, 6.9, 2.3 Hz, 1 H), 2.28 (qdd, *J* = 6.1, 7.5, 1.5 Hz, 2 H), 1.80 (d, *J* = 2.3 Hz, 3 H), 1.10 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 200.0, 150.0, 130.6, 129.0, 128.4, 80.8, 77.2, 54.8, 39.0, 35.5, 25.7, 12.3, 3.6 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3062, 2968, 2919, 2854, 1694, 1666, 1626, 1444, 1358, 1336, 1281, 1222, 1186, 1117, 1017, 977, 944, 759, 719 cm^{-1}; MS (EI): m/z (%) = 188 (15) $[M]^+$, 173 (14), 159 (20), 144

(8), 131 (25), 117 (8), 105 (14), 91 (11), 83 (100), 77 (16), 65 (5), 55 (33), 39 (11), 29 (11); HRMS (EI): ber. für $C_{13}H_{16}O$ 188.1201 $[M]^+$, gef. 188.1203.

trans-Allyl-Alkohol **169**

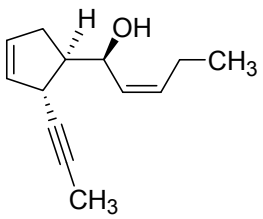


L-Selectrid® (146 µL, 0.15 mmol, 1.1 eq, 1 M Lösung in THF) wurde bei –78 °C zu einer Lösung von *trans*-Enon **167** (25 mg, 0.13 mmol, 1.0 eq.) in THF (3 mL) zugetropft. Nach 1 h Rühren war der Umsatz vollständig. Das Kältebad wurde entfernt und zu der noch kalten Lösung gesättigte wässrige $NaHCO_3$-Lösung gegeben. Nach dem Auftauen wurden die Phasen getrennt, die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wurde mittels Säulenchromatographie (SiO_2, Pentan / Et_2O, 4:1) gereinigt und als farbloses Öl erhalten (13 mg, 53 %).

$[\alpha]_D^{20}$ = –132 (c = 0.65, CH_2Cl_2); ^{1}H NMR (400 MHz, C_6D_6): δ = 5.68 (dq, *J* = 5.7, 2.1 Hz, 1 H), 5.57-5.50 (m, 2 H), 5.44 (ddt, *J* = 15.4, 6.7, 1.2 Hz, 1 H), 3.91 (td, *J* = 6.8, 3.1 Hz, 1 H), 3.61 (dqi, *J* = 9.2, 2.3 Hz, 1 H), 2.60 (dq, *J* = 8.8, 6.8 Hz, 1 H), 2.36 (ddq, *J* = 16.5, 9.0, 2.4 Hz, 1 H), 2.07 (ddq, *J* = 16.7, 6.9, 2.3 Hz, 1 H), 1.92-1.85 (m, 2 H), 1.55 (d, *J* = 2.5 Hz, 3 H), 1.29 (d, *J* = 3.5 Hz, 1 H), 0.88 (t, *J* = 7.5 Hz, 3 H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6): δ = 133.9, 131.9, 131.1, 130.1, 82.4, 76.5, 75.7, 52.7, 38.9, 35.0, 25.5, 13.7, 3.5 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3394, 3054, 2962, 2918, 2855, 1445, 1378, 1349, 1302, 1261, 1104, 1067, 1052, 1015, 966, 938, 822, 718, 684 cm^{-1}; MS (EI): m/z (%) = 190 (<1) $[M]^+$, 172 (41), 157 (57), 143 (100), 128 (44), 115 (19), 104 (93), 91 (57), 85 (46), 77 (39), 67 (22), 57 (39), 51 (14), 41 (48), 29 (32); HRMS (CI, *i*-Butan): ber. für $C_{13}H_{19}O$ 191.1436 $[M+H]^+$, gef. 191.1436.

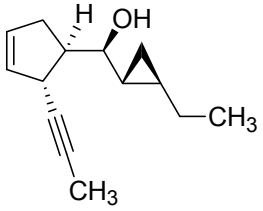
cis-Allyl-Alkohol **168**

Herstellung analog *trans*-Allyl-alkohol **169**.



$[\alpha]_D^{20}$ = –175 (c = 0.05, CH_2Cl_2); ^{1}H NMR (400 MHz, C_6D_6): δ = 5.68 (dq, *J* = 5.6, 2.1 Hz, 1 H), 5.51 (dq, *J* = 5.5, 2.5 Hz, 1 H), 5.37-2.29 (m, 2 H), 4.33-4.28 (m, 1 H), 3.65-3.59 (m, 1 H), 2.64-2.54 (m, 1 H), 2.36 (ddq, *J* = 16.5, 8.9, 2.3 Hz, 1 H), 2.01 (ddq, *J* = 16.5, 6.8, 2.3 Hz, 1 H), 1.96-1.83 (m, 2 H), 1.54 (d, *J* = 2.4 Hz, 3 H), 1.24 (br s, 1 H), 0.81 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6): δ = 134.7, 134.6, 132.2, 131.2, 82.5, 76.8, 70.3, 53.2, 39.3, 35.1, 21.7, 14.7, 3.8 ppm; MS (EI): m/z (%) = 189 (<1), 172 (11), 157 (26), 143 (40), 128 (24), 115 (12), 104 (100), 91 (43), 85 (25), 77 (25), 67 (14), 57 (22), 41 (25), 19 (16); HRMS (CI, *i*-Butan): ber. für $C_{13}H_{19}O$ 191.1436 $[M+H]^+$, gef. 191.1437.

Verbindung 170

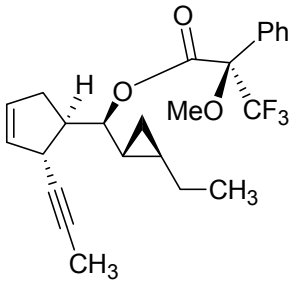


Et_2Zn (58 µL, 1.0 eq., 1 M in Heptan) wurde bei Raumtemperatur zu einer Lösung von *trans*-Allyl-alkohol **169** (11 mg, 58 µmol, 1.0 eq.) in Toluol (5 mL) gegeben und das Reaktionsgemisch 5 min gerührt. Dann wurde auf 0 °C gekühlt und CH_2I_2 zugetropft (10 µL, 64 µmol, 2.2 eq.). Es wurde 1 h bei 0 °C gerührt, dann auf Raumtemperatur kommen gelassen und weitere 3 h gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl-Lösung gestoppt, die Phasen getrennt und die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt mittels Säulenchromatographie (SiO_2, Pentan / Et_2O, 4:1) gereinigt. Farbloses Öl (5.9 mg, 50 %).

$[\alpha]_D^{20}$ = –80 (c = 0.13, CH_2Cl_2); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.74 (ddt, *J* = 5.6, 2.4, 2.0 Hz, 1 H), 5.57 (dq, *J* = 5.6, 2.4 Hz, 1 H), 3.78 (m, 1 H), 2.72 (dd, *J* = 8.5, 2.4 Hz, 1 H), 2.67 (ddt, *J* = 8.9, 5.3, 7.6 Hz, 1 H), 2.37 (dddt, *J* = 16.4, 9.0, 1.9, 2.5 Hz, 1 H), 2.22 (ddq, *J* = 16.4, 7.7, 2.6 Hz, 1 H), 1.54 (d, *J* = 2.5 Hz, 3 H), 1.31 (br s, O*H*), 1.18 (dqi, *J* = 14.0, 7.0 Hz, 1 H), 1.12 (dqi, *J* = 14.0, 7.0 Hz, 1 H), 0.94 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H),

0.74 (tt, *J* = 8.3, 4.7 Hz, 1 H), 0.42 (m, 1 H), 0.23 (dt, *J* = 8.5, 4.7 Hz, 1 H), 0.08 (dt, *J* = 8.2, 4.7 Hz, 1 H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 132.1 (d, $^1J_{CH}$ = 165.7 Hz), 130.2 (d, $^1J_{CH}$ = 162.4 Hz), 83.0 (s), 77.7 (d, $^1J_{CH}$ = 141.2 Hz), 76.3 (s), 52.9 (d, $^1J_{CH}$ = 131.5), 37.9 (d, $^1J_{CH}$ = 132.9), 35.5 (t, $^1J_{CH}$ = 130.0 Hz), 26.9 (t, $^1J_{CH}$ = 124.8 Hz), 24.5 (d, $^1J_{CH}$ = 158.2 Hz), 19.2 (d, $^1J_{CH}$ = 156.3 Hz), 13.7 (d, $^1J_{CH}$ = 124.8 Hz), 9.5 (t, $^1J_{CH}$ = 159.2 Hz), 3.51 (q, $^1J_{CH}$ = 130.7 Hz) ppm; MS (EI): m/z (%) = 203 (<1) $[M-H]^+$, 186 (2), 171 (10), 157 (19), 143 (22), 129 (32), 117 (78), 104 (74), 91 (46), 77 (31), 65 (12), 57 (100), 41 (32), 29 (19).

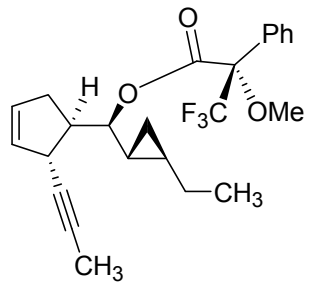
(*R*)-Mosher-Ester von Alkohol 170



vgl. Arbeitsvorschrift Seite 100.

^{1}H NMR (600 MHz, C_6D_6): δ = 7.79 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 7.09 (m, 2 H), 7.04 (m, 1 H), 5.54 (dq, *J* = 5.7, 2.2 Hz, 1 H), 5.35 (dq, *J* = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 4.66 (dd, *J* = 10.4, 4.3 Hz, 1 H), 3.66 (m, 1 H), 3.52 (m, 3 H), 2.79 (ddt, *J* = 9.3, 4.2, 7.6 Hz, 1 H), 2.25 (dddt, *J* = 16.6, 9.4, 1.9, 2.5 Hz, 1 H), 1.99 (ddq, *J* = 16.7, 7.7, 2.4 Hz, 1 H), 1.46 (d, *J* = 2.4 Hz, 3 H), 1.11 (dqi, *J* = 14.1, 7.1 Hz, 1 H), 1.03 (dqi, *J* = 14.0, 7.1 Hz, 1 H), 0.95 (m. 1 H), 0.88 (t, *J* = 7.4 Hz, 3 H), 0.63 (dt, *J* = 8.6, 4.7 Hz, 1 H), 0.44 (m, 1 H), 0.17 (ddd, *J* = 8.1, > 4.9, < 4.9 Hz, 1 H) ppm; ^{13}C NMR (150 MHz, C_6D_6): δ = 166.5, 133.3, 131.7, 129.52, 129.50, 128.48, 127.8, 124.3 (J_{CF} = 288.3 Hz), 85.0 (J_{CF} = 27.3 Hz), 82.8, 81.9, 76.8, 55.4 (J_{CF} = 1.1 Hz), 50.3, 38.0, 35.3, 26.5, 21.5, 20.1, 13.3, 11.0, 3.4 ppm.

(*S*)-Mosher-Ester von Alkohol 170



^{1}H NMR (600 MHz, C_6D_6): δ = 7.78 (d, *J* = 7.7 Hz, 2 H), 7.11 (m, 2 H), 7.05 (m, 1 H), 5.59 (dq, *J* = 5.7, 2.2 Hz, 1 H), 5.41 (dq, *J* = 5.7, 2.4 Hz, 1 H), 4.67 (dd, *J* = 10.0, 4.4 Hz, 1 H), 3.71 (m, 1 H), 3.47 (m, 3 H), 2.81 (ddt, *J* = 9.4, 7.4, 4.4 Hz, 1 H), 2.33 (dddt, *J* = 16.9, 9.5, 2.0, 2.5 Hz, 1 H), 2.07 (ddq, *J* = 16.8, 7.4, 2.4 Hz, 1 H), 1.49 (d, *J* = 2.5 Hz, 3 H), 1.06 (dqi, *J* = 14.0, 7.1 Hz, 1 H), 0.97 (dqi *J* = 14.0, 7.1 Hz, 1 H), 0.85 (t, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 0.79 (m, 3 H), 0.59 (dt, *J* = 8.6, 4.7 Hz, 1 H), 0.39 (m, 1 H),

0.10 (ddd, J = 8.1, > 4.9, < 4.9 Hz, 1 H) ppm; ^{13}C NMR (150 MHz, C_6D_6): δ = 166.6, 133.1, 131.9, 128.58, 129.55, 128.45, 128.0, 124.3 (J_{CF} = 288.4 Hz), 85.3 (J_{CF} = 27.2 Hz), 82.9, 81.9, 76.9, 55.4 (J_{CF} = 1.1 Hz), 50.2, 38.3, 35.6, 21.5, 19.8, 13.3, 10.9, 3.4 ppm.

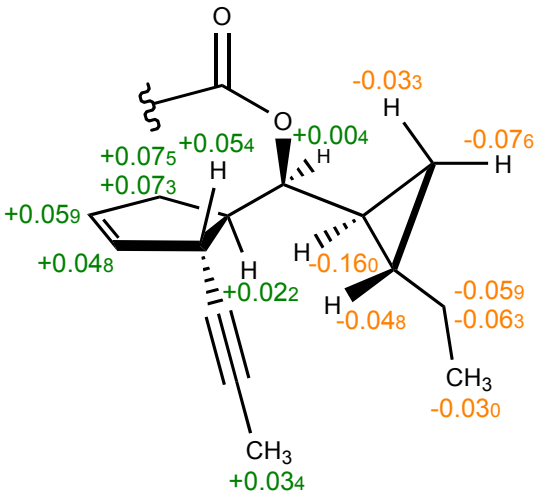
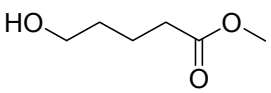


Abbildung 31: Mosher-Ester-Analyse von Verbindung **170**. Angegeben sind die Differenzen der chemischen Verschiebungen ($\Delta\delta_{(S)-(R)}$).

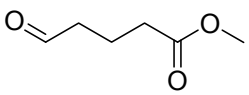
5-Hydroxy-pentansäuremethylester **151**



Dowex 50W-X8 Resin (100 mg) wurde zu der Lösung von δ-Valerolacton (7.0 g, 70 mmol, 1.0 eq.) in MeOH (365 mL) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 4 h unter Rückfluss und anschließend bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Dann wurde der saure Ionentauscher abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wurde als farblose Flüssigkeit erhalten (8 g, 100 %).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.67 (s, 3 H), 3.65 (t, J = 6.3 Hz, 2 H), 2.36 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.76-1.68 (m, 2 H), 1.63-1.56 (m, 2 H) ppm; HRMS (CI, *i*-Butan) ber. für $C_6H_{13}O_3$ 133.0865 $[M+H]^+$, gef. 133.0865.

5-Oxo-pentansäuremethylester **152**

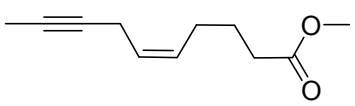


Gepulvertes 5 Å Molekularsieb (100 mg) sowie PCC (6.5 g, 30 mmol, 2 eq.) wurden bei Raumtemperatur zu der Lösung von Alkohol **151** (2 g, 15 mmol, 1.0 eq.) gegeben, und das

Reaktionsgemisch wurde über Nacht gerührt. Anschließend wurde mit Et_2O (42 mL) verdünnt, wobei viel schwarzer Feststoff ausfiel. Dieser wurde über etwas Kieselgel abfiltiert und mit Et_2O gewaschen. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt als farblose Flüssigkeit erhalten (1.6 g, 82 %).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 9.76 (t, *J* = 1.3 Hz, 1 H), 3.66 (s, 3 H), 2.52 (dt, *J* = 7.2, 1.3 Hz, 2 H), 2.36 (t, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 1.94 (qi, *J* = 7.2 Hz, 2 H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 201.5, 173.3, 51.6, 42.8, 32.9, 17.3 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 2951, 1729, 1706, 1436, 1418, 1370, 1317, 1201, 1150, 1059, 1016, 993, 900, 864, 844, 799, 783, 703 cm^{-1}; MS (EI): m/z (%) = 131 (<1) $[M]^+$, 111 (<1), 102 (17), 99 (43), 87 (9), 74 (100), 71 (33), 59 (47), 55 (46), 43 (97), 39 (24), 39 (27); HRMS (CI, *i*-Butan): ber. für $C_6H_{11}O_3$ 131.0708 $[M+H]^+$, gef. 131.0708.

Dec-5-(*Z*)-en-8-in-säuremethylester 153

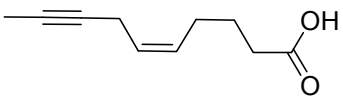


NaHMDS (1.08 g, 5.9 mmol, 1.05 eq.) wurde bei –30 °C zu der Suspension von Phosphoniumiodid **130** (2.6 g, 5.6 mmol, 1.0 eq.) in THF (67 mL) und Toluol (15 mL) gegeben. Es wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 30 min gerührt, bevor das Reaktionsgemisch auf < –90 °C gekühlt wurde. Verbindung **152** (800 mg, 6.2 mmol, 1.1 eq.) wurde in wenig THF gelöst und zu der klaren gelben Lösung gegeben. Nach Auftauen des Ansatzes über Nacht wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl-Lösung (4 mL + 1 mL H_2O) gestoppt. Es wurde dreimal gegen Et_2O (je 8 mL) ausgeschüttelt, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde in Pentan aufgenommen und über eine kurze Kieselgelsäule filtriert (Pentan / Et_2O, 1:1). Das Produkt wurde als farbloses Öl erhalten (561 mg, 56 %).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.50-5.37 (m, 2 H), 3.66 (s, 3 H), 2.88-2.85 (m, 2 H), 2.32 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H), 2.08 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 1.77 (t, *J* = 2.7 Hz, 3 H), 1.70 (qi, *J* = 7.4 Hz, 2 H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 174.0, 129.9, 126.0, 77.2, 75.4, 51.5, 33.4, 26.4, 24.5, 17.1, 3.5 ppm; MS (EI): m/z (%) = 180 (1) $[M]^+$, 165 (2),

149 (24), 140 (9), 120 (24), 106 (72), 91 (100), 77 (49), 66 (22), 53 (22), 39 (30), 27 (23); HRMS (EI): ber. für $C_{11}H_{16}O_2$ 180.1150 $[M]^+$, gef. 180.1150.

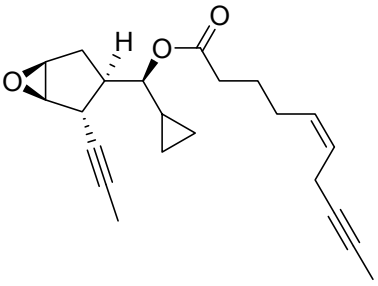
Dec-5-(*Z*)-en-8-in-säure **148**



Methylester **153** (287 mg, 1.59 mmol, 1.0 eq.) wurde in MeOH (4 mL) bei Raumtemperatur vorgelegt, KOH (134 mg, 2.39 mmol, 1.5 eq.) zugefügt und das Reaktionsgemisch für 2 h unter Rückfluss erhitzt. Dann wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, mit Wasser verdünnt, mit HCl angesäuert und mit Pentan extrahiert. Die Pentanphase wurde am Rotationsverdampfer eingeengt und das Produkt im Hochvakuum getrocknet (227 mg, 86 %).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.52-5.37 (m, 2 H), 2.89-2.85 (m, 2 H), 2.37 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 2.12 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 1.77 (t, *J* = 2.6 Hz, 3 H), 1.72 (qi, *J* = 7.4 Hz, 2 H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 179.4, 129.7, 126.2, 77.2, 75.5, 33.2, 26.3, 24.2, 17.1, 3.5 ppm; MS (EI): m/z (%) = 166 (1) $[M]^+$, 147 (1), 137 (6), 126 (15), 106 (66), 91 (100), 77 (63), 66 (38), 53 (24), 45 (13), 39 (35), 27 (29); HRMS (EI): ber. für $C_{10}H_{14}O_2$ 166.0994 $[M]^+$, gef. 166.0994.

Ester **157**

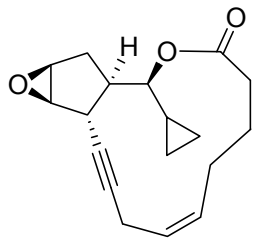


Carbonsäure **148** (13 mg, 78 µmol, 1.5 eq.) wurde in CH_2Cl_2 (1 mL) bei Raumtemperatur mit Carbodiimid **117** (33 mg, 78 µmol, 1.5 eq.) aktiviert. Nach 30 min wurde eine Lösung von Epoxy-alkohol **156** (10 mg, 52 µmol, 1.0 eq.) in CH_2Cl_2 (0.5 mL) zugegeben, gefolgt von etwas DMAP. Es wurde 3 d bei Raumtemperatur gerührt, dann alle festen Bestandteile über wenig Kieselgel (Pasteurpipette) abfiltriert, der Rückstand am Rotationsverdampfer eingeengt und das Produkt mittels Säulenchromatographie (SiO_2, Hexan / EtOAc, 15:1) gereinigt. Ester **157** wurde als farbloses Öl erhalten (12 mg, 68 %).

$[\alpha]_D^{20}$ = –83 (c = 0.31, CH_2Cl_2); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.54 (dddt, *J* = 7.1, 10.4, 7.1, 1.6 Hz, 1 H), 5.23 (dddt, *J* = 10.8, 7.2, 7.2, 1.7 Hz, 1 H), 4.60 (t, *J* = 9.3 Hz,

1 H), 3.40 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 3.11-3.09 (m, 2 H), 2.89-2.84 (m, 2 H), 2.55 (tt, *J* = 9.7, 1.8 Hz, 1 H), 2.16 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 2.10 (dd, *J* = 14.9, 2.0 Hz, 1 H), 1.89 (dd, *J* = 14.7, 7.3 Hz, 2 H), 1.77 (ddd, *J* = 14.8, 9.8, 1.4 Hz, 1 H), 1.62 (dd, *J* = 14.6, 7.3 Hz, 2 H), 1.54 (t, *J* = 2.7 Hz, 3 H), 1.48 (d, *J* = 2.5 Hz, 3 H), 0.69-0.60 (m, 1 H), 0.56-0.50 (m, 1 H), 0.36-0.21 (m, 3 H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 172.9, 130.2, 126.5, 81.6, 78.8, 78.6, 77.9, 75.6, 60.8, 57.6, 50.5, 34.6, 34.1, 29.4, 26.7, 25.1, 17.6, 15.4, 5.3, 3.4, 2.5 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3018, 2920, 2858, 1725, 1439, 1405, 1370, 1288, 1259, 1240, 1193, 1154, 1085, 1051, 1027, 991, 968, 929, 842, 800, 693 cm^{-1}; MS (EI): m/z (%) = 340 (<1) $[M]^+$, 294 (1), 175 (9), 149 (8), 105 (100), 91 (19), 79 (18), 55 (12), 41 (10); HRMS (ESI^+): ber. für $C_{22}H_{28}O_3Na$ 363.1931 $[M+Na]^+$, gef. 363.1933.

Cycloalkin 158

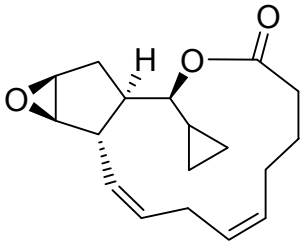


Ester **157** (5 mg, 15 µmol, 1.0 eq.) wurde in Toluol bei Raumtemperatur vorgelegt und 5 Å Molekularsieb zugegeben. Nach 20 min wurde Alkylidin-Alkinmetathese-Katalysator **126** (1 mg, 5 mol%) zugegeben und das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde das Reaktionsgemisch über etwas SiO_2 filtriert (Pasteurpipette) und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (SiO_2, Hexan / EtOAc, 15:1) gereinigt und Cycloalkin **140** als farbloses Öl (3 mg, 72 %) isoliert.

$[\alpha]_D^{20}$ = –16 (c = 0.175, CH_2Cl_2); ^{1}H NMR (600 MHz, C_6D_6): δ = 5.29 (dddt, *J* = 10.8, 6.5, 5.5, 1.5 Hz, 1 H), 5.20 (dddt, *J* = 10.8, 8.3, 6.9, 1.3 Hz, 1 H), 3.95 (dd, Σ *J* = 19.9 Hz, 1 H), 3.39 (dd, *J* = 2.6, n.a. Hz, 1 H), 3.16 (ddd, *J* = 7.5, 3.0, 1.9 Hz, 1 H), 3.03 (t, *J* = 2.6 Hz, 1 H), 2.98 (tdd, *J* = 10.4, Σ 15.9 Hz, 1 H), 2.70 (ddd, *J* = 18.6, 6.5, 3.1 Hz, 1 H), 2.64 (ddd, *J* = 18.6, 5.4, 1.6 Hz, 1 H), 2.63 (m, 1 H), 2.30 (m, 1 H), 2.29 (ddd, *J* = 16.3, 9.4, 2.4 Hz, 1 H), 2.23 (ddd, *J* = 16.3, 8.8, 2.4 Hz, 1 H), 1.74 (m, 1 H), 1.59 (ddd, *J* = 14.6, 10.3, 2.7 Hz, 1 H), 1.55 (m, 1 H), 1.54 (dd, *J* = 14.7, 8.4 Hz, 1 H), 0.78 (m, 1 H), 0.19 (m, 2 H), 0.18 (m, 1 H), - 0.07 (m, 1 H) ppm; ^{13}C NMR (150 MHz, C_6D_6): δ = 172.4 (s), 133.9 (d, $^1J_{CH}$ = 153 Hz), 123.8 (d, $^1J_{CH}$ = 159 Hz), 83.9 (d, $^1J_{CH}$ = 148 Hz), 80.96 (s), 80.93 (s), 63.5 (d,

$^1J_{CH}$ = 188 Hz), 59.6 (d, 183 Hz), 56.2 (d, $^1J_{CH}$ = 133 Hz), 38.1 (d, $^1J_{CH}$ = 135 Hz), 32.6 (t, $^1J_{CH}$ = 128 Hz), 30.9 (t, $^1J_{CH}$ = 131 Hz), 26.3 (t, $^1J_{CH}$ = 127 Hz), 24.1 (t, $^1J_{CH}$ = 129 Hz), 17.6 (t, $^1J_{CH}$ = 130 Hz), 14.9 (d, $^1J_{CH}$ = 162 Hz), 5.3 (dd, $^1J_{CH}$ = 161, 163 Hz), 2.2 (dd, $^1J_{CH}$ = 161, 162 Hz) ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3083, 3012, 2926, 2855, 1724, 1436, 1373, 1244, 1206, 1155, 1100, 1024, 988, 943, 837, 718, 698 cm^{-1}; MS (EI): m/z (%) = 286 (< 1) $[M]^+$, 257 (2), 216 (13), 198 (14), 157 (32), 143 (91), 129 (79), 115 (47), 103 (26), 91 (100), 77 (59), 65 (41), 55 (61), 41 (77); HRMS (ESI^+): ber. für $C_{18}H_{22}O_3Na$ 309.1461 $[M+Na]^+$, gef. 309.1460.

*De*sethyl-hybridalacton **159**

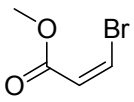


$NaBH_4$ (9.6 mg, 0.25 mmol, 0.75 eq.) und Ethylendiamin (17 µL, 0.25 mmol, 0.75 eq) wurden zu einer Lösung von $Ni(OAc)_2$ (84 mg, 0.34 mmol, 1.0 eq.) in MeOH (10 mL) gegeben. H_2 wurde aus einem Ballon in die schwarze Suspension eingeleitet und das Gemisch 15 min gerührt. Cycloalkin **158** (3.0 mg, 10.5 µmol, 1.0 eq.) wurde in MeOH (2 mL) gelöst, 60 µL der P2-Ni Suspension zugefügt und das Reaktionsgemisch 3 h unter H_2-Atmosphäre gerührt. Dann wurde die schwarze Suspension mit Et_2O verdünnt, über wenig SiO_2 filtriert (Pasteurpipette) und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wurde als farbloses Öl erhalten (2.5 mg, 83 % Rohausbeute). Zusätzliche HPLC-Reinigung lieferte reines **159** (2 mg, 67 %).

$[\alpha]_D^{20}$ = –23 (c = 0.1, CH_2Cl_2); ^{1}H NMR (600 MHz, C_6D_6): δ = 5.38 (m, 1 H), 5.36 (dddd, *J* = 11.2, 10.8, 4.5, 0.9 Hz, 1 H), 5.10 (tddd, *J* = 10.9, 4.0, 2.4, 0.9 Hz, 1 H), 4.88 (tdd, *J* = 10.8, 2.3, 0.7 Hz, 1 H), 4.76 (dd, *J* = 10.5, 9.2 Hz, 1 H), 3.26 (dt, *J* = 14.8, 11.2 Hz, 1 H), 3.11 (d, *J* = 10.7 Hz, 1 H), 3.11 (dd, Σ *J* = 3.7 Hz, 1 H), 3.03 (d, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 2.44 (m, 1 H), 2.30 (ddd, *J* = 15.7, 11.3, 2.6 Hz, 1 H), 2.15 (dd, *J* = 15.0, 1.7 Hz, 1 H), 2.09 (m, 1 H), 2.09 (m, 1 H), 1.94 (tt, *J* = 10.3, n.a. Hz, 1 H), 1.88 (m, 1 H), 1.82 (m, 1 H), 1.49 (ddd, *J* = 15.0, 10.0, 1.4 Hz, 1 H), 1.23 (m, 1 H), 0.55 (m, 1 H), 0.54 (m, 1 H), 0.41 (m, 1 H), 0.35 (m, 1 H), 0.23 (m, 1 H) ppm; ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.50 (td, *J* = 11.0, 4.5 Hz, 1 H), 5.46 (td, *J* = 10.9, 4.0 Hz, 1 H), 5.24 (tdd, *J* = 10.9, Σ 5.6 Hz, 1 H), 5.05 (td, *J* = 10.6, 1.9 Hz, 1 H), 4.36

(dd, Σ *J* = 19.6 Hz, 1 H), 3.50 (dd, *J* = n.a., 1 H), 3.34 (dt, *J* = 14.7, 11.1 Hz, 1 H), 3.17 (d, *J* =2.5 Hz, 1 H), 2.93 (d, *J* = 10.7 Hz, 1 H), 2.25 (ddd, *J* = 15.7, 7.1, 2.8 Hz, 1 H), 2.38-2.30 (m, 2 H), 2.35 (d, *J* = 14.6 Hz, 1 H), 2.34 (ddd, *J* = 15.7, 11.3, 2.6 Hz, 1 H), 2.04 (t, *J* = 10.2 Hz, 1 H), 1.99 (ddd, *J* = 14.6, 10.1, 1.2 Hz, 1 H), 1.99-1.90 (m, 2 H), 1.47 (m, 1 H), 0.73 (m, 1 H), 0.63 (m, 1 H), 0.45 (m, 1 H), 0.34 (m, 2 H) ppm; ^{13}C NMR (150 MHz, C_6D_6): δ = 172.5 (s), 128.9 (d, $^1J_{CH}$ = 153 Hz), 128.6 (d, $^1J_{CH}$ = 153 Hz), 128.4 (d, $^1J_{CH}$ = 153 Hz), 127.6 (d, $^1J_{CH}$ = 153 Hz), 82.6 (d, $^1J_{CH}$ = 151 Hz), 61.0 (d, $^1J_{CH}$ = 185 Hz), 57.9 (d, $^1J_{CH}$ = 183 Hz), 49.3 (d, $^1J_{CH}$ = 132 Hz), 42.1 (d, $^1J_{CH}$ = 132 Hz), 32.7 (t, $^1J_{CH}$ = 128 Hz), 29.0 (dd, $^1J_{CH}$ = 132, 126 Hz), 26.5 (t, $^1J_{CH}$ = 126 Hz), 26.0 (t, $^1J_{CH}$ = 127 Hz), 24.1 (t, $^1J_{CH}$ = 129 Hz), 15.4 (d, $^1J_{CH}$ = 158 Hz), 5.6 (t, $^1J_{CH}$ = 161 Hz), 2.2 (t, $^1J_{CH}$ = 161 Hz) ppm; ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 173.1 (C), 129.1 (CH), 128.5 (CH), 127.2 (CH), 127.1 (CH), 82.4 (CH), 61.3 (CH), 58.4 (CH), 48.9 (CH), 41.6 (CH), 32.6 (CH_2), 28.9 (CH_2), 26.4 (CH_2), 23.9 (CH_2), 25.7 (CH_2), 14.9 (CH), 5.34 (CH_2), 1.72 (CH_2) ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3017, 2956, 2931, 2911, 2855, 1716, 1443, 1421, 1400, 1375, 1213, 1163, 1026, 933, 842, 703 cm^{-1}; HRMS (ESI$^+$): ber. für $C_{18}H_{24}O_3Na$ 311.1618 $[M+Na]^+$, gef. 311.1618. HPLC: 150 mm YMC-ODS-A 5 µm, Ø 20 mm, MeCN / H_2O 80:20, 10 mL/min, 308 K. R_t = 8.0.

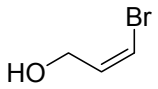
cis-3-Brom-acrylsäuremethylester **175**



Propiolsäuremethylester (7.8 g, 93 mmol, 1.0 eq.) wurde in Eisessig (94 mL) bei Raumtemperatur vorgelegt und LiBr (9 g, 102 mmol, 1.1 eq.) zugegeben. Es wurde 3 h bei 70 °C gerührt. Nach Abkühlen wurde mit 2 N NaOH vorsichtig neutralisiert, Et_2O zugegeben und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde zweimal mit gesättigter wässriger $NaHCO_3$-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt als farbloses Öl erhalten (10.2 g, 66 %).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.00 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 6.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 3.77 (s, 3 H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 164.7, 124.6, 121.9, 52.1 ppm; HRMS (EI): ber. für $C_4H_5BrO_2$ 163.9473 $[M]^+$, gef. 163.9472.

cis-3-Brompropenol **176**

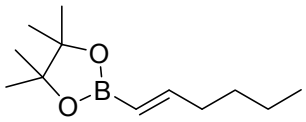


Eine Lösung von *cis*-3-Brom-acrylsäuremethylester **175** (1 g, 6 mmol, 1.0 eq.) in Et_2O (5 mL) wurde zu einer Suspension von $LiAlH_4$ (250 mg) in Et_2O (5 mL) getropft (heftige Reaktion). Nach 1.5 h bei Raumtemperatur wurde die Reaktion vorsichtig durch Zugabe von H_2O gestoppt, das Reaktionsgemisch zwischen Et_2O / gesättigter wässriger $NaHCO_3$ Lösung verteilt und die abgetrennte organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt mittels Säulenchromatographie (SiO_2, Pentan / Et_2O, 4:1) gereinigt. Farbloses Öl (441 mg, 53 %).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 6.36 (dt, *J* = 7.2, 5.8 Hz, 1 H), 6.27 (dt, *J* = 7.2, 1.4 Hz, 1 H), 4.32 (dd, *J* = 5.8, 1.4 Hz, 2 H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 133.9, 108.9, 60.9 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3306 (br), 2870, 1622, 1435, 1289, 1043, 1009, 957, 657 cm^{-1}; HRMS (CI, *i*-Butan): ber. für C_3H_6OBr 136.9602 $[M+H]^+$, gef. 136.9601.

7.6. Arbeiten zur Rhodium-katalysierten 1,4-Addition

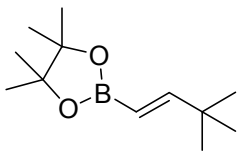
Hexenyl-pinacolboronsäureester **62**



1-Hexin (5.8 mL, 51 mmol, 1.5 eq.) wurde mit Pinacolboran (3.84 mL, 34 mmol, 1.0 eq.) versetzt, das Reaktionsgemisch einen Tag unter Rückfluss erhitzt, anschließend auf Raumtemperatur erwärmt und das überschüssige Hexin an der Membranpumpe entfernt. Es wurde ein farbloses Öl erhalten, das direkt weiter eingesetzt wurde (4.67 g, 84 %).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 6.63 (dt, *J* = 18.0, 6.4 Hz, 1 H), 5.42 (dt, *J* = 18.0, 1.5 Hz, 1 H), 2.18-2.12 (m, 2 H), 1.43-1.28 (m, 4 H), 1.26 (s, 12 H), 0.88 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 154.8, 83.0, 35.5, 30.4, 24.8, 24.6, 22.3, 13.9 ppm; ^{11}B NMR (128 MHz, $CDCl_3$): δ = 30.7 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 2978, 2929, 2873, 1638, 1456, 1360, 1316, 1142, 970, 849, 674 cm^{-1}; MS (EI): m/z (%) = 210 (28) $[M]^+$, 195 (59), 181 (6), 168 (11), 153 (100), 139 (7), 124 (56), 111 (59), 95 (20), 83 (19), 68 (17), 55 (14), 41 (28), 29 (8); HRMS (EI): $C_{12}H_{23}O_2B$ 210.1791 $[M]^+$, gef. 210.1793.

Neopentenyl-pinacolboronsäureester **61**

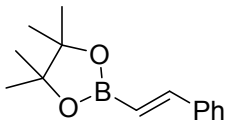


Neohexin (2 mL, 16.2 mmol, 1.0 eq.) wurde mit Pinacolboran (2.35 mL, 16.2 mmol, 1.0 eq.) versetzt und das Gemisch auf 38 °C erwärmt (Rückfluss). Nach einem Tag Rühren bei dieser Temperatur wurden alle flüchtigen Bestandteile bei Raumtemperatur am Hochvakuum entfernt. Das Produkt wurde als weißer Feststoff erhalten (2.7 g, 79 %).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 6.64 (d, *J* = 18.5 Hz, 1 H), 5.35 (d, *J* = 18.2 Hz, 1 H), 1.27 (s, 12 H), 1.01 (s, 9 H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 164.4, 83.0, 77.2, 35.0, 28.8, 24.8 ppm; ^{11}B NMR (128 MHz, $CDCl_3$): δ = 31.0 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 2965, 2865, 1630, 1458, 1385, 1362, 1342, 1317, 1261, 1226, 1213, 1142, 1107, 1024, 998, 968, 912, 897 cm^{-1}; MS (EI): m/z (%) = 210 (54) $[M]^+$, 195 (45), 181 (1), 167 (6),

153 (100), 139 (6), 124 (6), 111 (40), 101 (47), 95 (21), 84 (54), 69 (25), 57 (15), 41 (35), 29 (7); HRMS (EI): ber. für $C_{12}H_{23}O_2B$ 210.1791 $[M]^+$, gef. 210.1791.

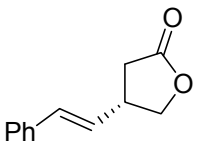
Styrylboronsäure-pinacolester **60**



Phenylacetylen (12.8 mL, 122 mmol, 1.0 eq.) wurde mit Pinacolboran (16 mL, 110 mmol, 0.9 eq.) versetzt und das Reaktionsgemisch 5 Tage bei 100 - 140 °C gerührt. Nach Abkühlen wurde das Produkt durch Destillation (74 °C, $1 \cdot 10^{-3}$ mbar) als farbloses Öl erhalten, das im Kühlschrank kristallisierte (22.6 g, 89 %).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.48-7.50 (m, 2 H), 7.40 (d, *J* = 18.4 Hz, 1 H), 7.36-7.27 (m, 3 H), 6.18 (d, *J* = 18.4 Hz, 1 H), 1.32 (s, 12 H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 149.5, 137.4, 128.9, 128.5, 127.0, 83.3, 24.8 ppm; ^{11}B NMR (128 MHz, $CDCl_3$): δ = 31.0 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3022, 2977, 2931, 1620, 1575, 1494, 1448, 1385, 1347, 1319, 1269, 1208, 1163, 1140, 1107, 1072, 996, 968, 849, 746, 690 cm^{-1}; MS (EI): m/z (%) = 230 (89) $[M]^+$, 215 (31), 202 (1), 187 (10), 172 (10), 157 (11), 144 (100), 130 (91), 118 (14), 105 (22), 85 (8), 77 (13), 71 (2), 59 (6), 43 (16), 29 (3); HRMS (EI): ber. für $C_{14}H_{19}O_2B$ 230.1478 $[M]^+$, gef. 230.1480.

1,4-Addition nach Hayashi zu 4-Styryl-[5*H*]-furan-2-on **67**

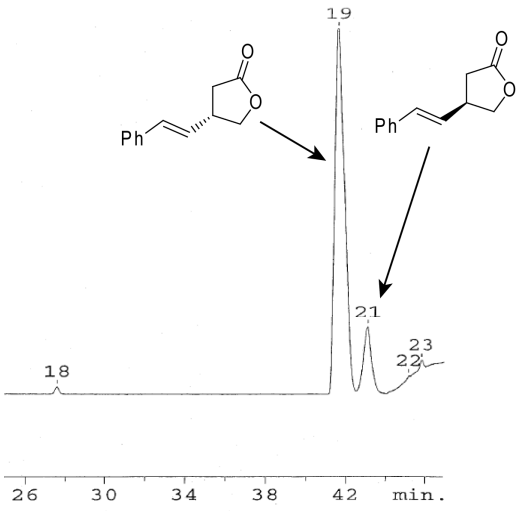


$Rh[(cod)(MeCN)_2]BF_4$ (24 mg, 63 µmol, 0.05 eq.) wurde in THF (6 mL) bei Raumtemperatur vorgelegt und (*S*)-BINAP (46 mg, 74 µmol, 0.06 eq.) zugegeben. Nach 15 min wurden 2[5*H*]-Furanon **39** (100 mg, 1.19 mmol, 1.0 eq.), Styrylboronsäure-pinacolester **60** (335 mg, 1.46 mmol, 1,2 eq.) sowie H_2O (100 µL) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei 65 °C über Nacht gerührt, dann weitgehend eingeengt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (SiO_2, Pentan / Et_2O, 1:1) gereinigt. Das Produkt wurde als weißer Feststoff erhalten (133 mg, 60 %) mit 72 - 85 % ee.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.37-7.24 (m, 5 H) , 6.53 (d, *J* = 15.9 Hz, 1 H), 6.11 (dd, *J* = 15.7, 8.1 Hz, 1 H), 4.51 (dd, *J* = 8.8, 7.8 Hz, 1 H), 4.10 (dd, *J* = 9.0, 8.2 Hz, 1 H), 3.46-3.35 (m, 1 H), 2.76 (dd, *J* = 17.4, 8.3 Hz, 1 H), 2.48 (dd, *J* = 17.4, 9.1 Hz, 1 H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 176.4, 136.1, 132.7, 128.7, 128.0, 126.9, 126.3, 72.5, 39.5, 34.7 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 1773, 1760, 1493, 1478, 1450, 1417, 1356, 1273, 1221, 1178, 1163, 1042, 1004, 976, 889, 838 cm^{-1}; MS (EI): m/z (%) = 188 (50) $[M]^+$, 141 (1), 130 (100), 115 (27), 104 (6), 91 (7), 77 (6), 71 (3), 64 (12), 51 (9), 39 (5), 27 (2); HRMS (EI): ber. für $C_{12}H_{12}O_2$ 188.0837 $[M]^+$, gef. 188.0838. (GC: 25 m Hydrodex-B Säule, ø 0.25 mm, 230/200 50 min iso 8/min 230 5 min iso/350; 0.5 bar H_2, FID detector, R_t = 41.4 min, R_t (Enantiomer) = 42.9 min).

(*S*)-BINAP als Ligand,

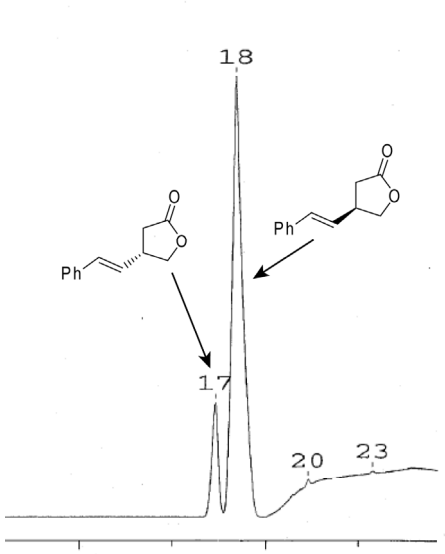
$[\alpha]_D^{20}$ = + 19 (c = 0.105, CH_2Cl_2)



Gr.	No.-no.	min. -min.	area-%
	19	41.41	85.9
1	20- 21	42.98- 43.05	14.1

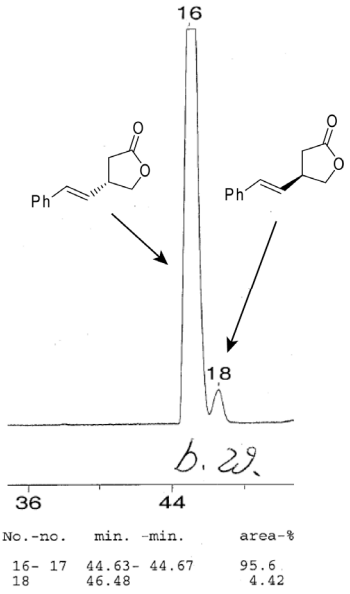
(*R*)-BINAP als Ligand,

$[\alpha]_D^{20}$ = - 22 (c = 0.5, CH_2Cl_2)

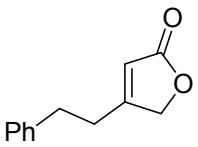


No.	min.	area-%
17	41.75	13.5
18	42.47	86.5

Nach Umkristallisation (Et_2O / Pentan):



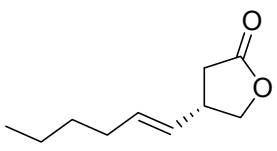
Doppelbindungsisomeres 68



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.34-7.17 (m, 5 H), 5.87-5.85 (m, 1 H), 4.67 (d, *J* = 2.0 Hz, 2 H), 2.93 (t, *J* = 7.7 Hz, 2 H), 2.75 (t, *J* = 7.7 Hz, 2 H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 173.6, 168.9, 139.3, 128.4, 127.8, 126.4, 115.7, 72.8, 33.1, 29.8 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 1783, 1732, 1635, 1601, 1497, 1456, 1446, 1415, 1386, 1351, 1313, 1172, 1129, 1080, 1038, 1017, 997, 959, 941, 891, 845, 755, 715 cm^{-1}; MS (EI): m/z (%) = 188 (23) $[M]^+$, 170 (<1), 159 (1), 143 (2), 128 (3), 115 (1), 97 (22), 91 (100), 77 (3), 65 (10), 51 (4), 39 (6), 27 (2); HRMS (EI): ber. für $C_{12}H_{12}O_2$ 188.0373 $[M]^+$, gef. 188.0388.

3-(*trans*-Hexenyl)-butyrolacton 64

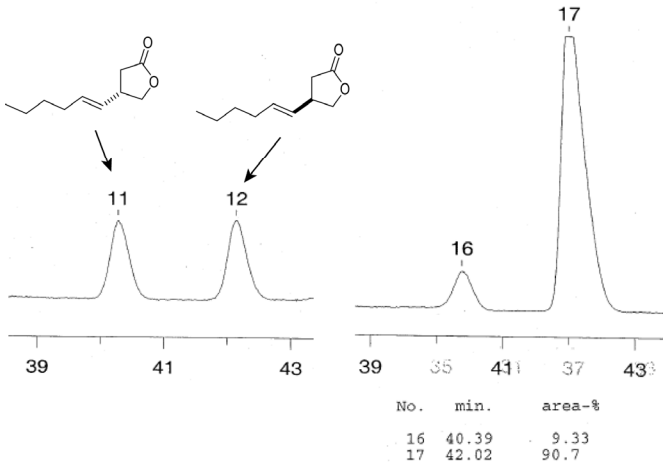
Hergestellt analog Verbindung **67**.



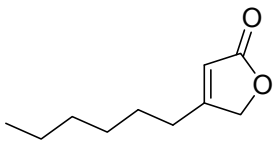
$[\alpha]_D^{20}$ = - 10 (c = 0.1; CH_2Cl_2) mit (*R*)-BINAP als Ligand; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.56 (ddt, *J* = 15.2, 6.8, 0.9 Hz, 1 H), 5.34 (ddt, *J* = 15.3, 7.8, 1.3 Hz, 1 H), 4.39 (dd, *J* = 8.8, 7.8 Hz, 1 H), 3.95 (t, *J* = 8.6 Hz, 1 H), 3.16 (sext,

J = 8.2 Hz, 1 H), 2.63 (dd, *J* = 17.4, 8.4 Hz, 1 H), 2.33 (dd, *J* = 17.3, 9.2 Hz, 1 H), 2.04-1.98 (m, 2 H), 1.37-1. 24 (m, 4 H), 0.88 (t, *J* = 7.1 Hz, 3 H) ppm; ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 176.8, 134.0, 127.2, 72.8, 39.1, 34.7, 32.0, 31.2, 22.1, 13.9 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 2958, 2928, 2859, 1779, 1466, 1420, 1377, 1164, 1046, 1022, 1008, 836 cm^{-1}; MS (EI): m/z (%) = 168 (6) $[M]^+$, 150 (< 1), 139 (1), 127 (24), 110 (78), 95 (16), 81 (58), 67 (64), 54 (100), 41 (58), 39 (26), 27 (21); HRMS (EI): ber. für $C_{10}H_{16}O_2$ 168.1150 $[M]^+$, gef. 168.1152. GC: 25 m Hydrodex-B-TBDAC-Säule, Ø 0.25 mm, 220/160 iso/350, 0.5 bar H_2, FID Detektor, R_t = 40.4 min, R_t (Enantiomer) = 42.0 min.

(*R*)-BINAP-kontrollierte Addition:



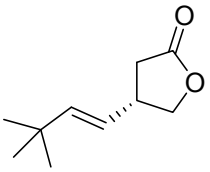
Als Nebenprodukt wurde das Doppelbindungsisomer isoliert:



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.84-5.82 (1 H), 4.74-4.72 (m, 2 H), 2.42-2.38 (m, 2 H), 1.62-1.54 (m, 2 H), 1.39-1.24 (m, 6 H), 0.91-0.78 (m, 3 H); ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 174.2, 170.4, 115.3, 73.0, 31.4, 28.8, 28.6, 27.2, 22.4, 14.0 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 2951, 2929, 2859, 1778, 1742, 1637, 1448, 1421, 1379, 1325, 1261, 1168, 1132, 1112, 1029, 976, 884, 845, 726, 704 cm^{-1}; MS (EI): m/z (%) = 168 (5) $[M]^+$, 150 (1), 139 (45), 126 (8), 108 (61), 99 (67), 81 (11), 69 (43), 55 (100), 43 (63), 39 (27), 29 (29); HRMS (EI): ber. für $C_{10}H_{16}O_2$ 168.1150 $[M]^+$, gef. 168.1149.

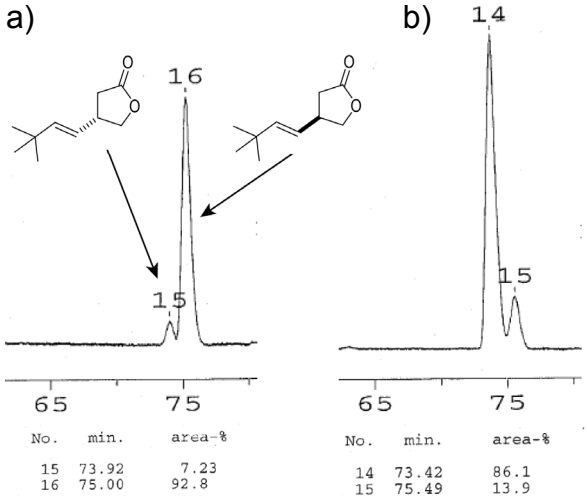
Verbindung **66**

Hergestellt analog Verbindung **67**.

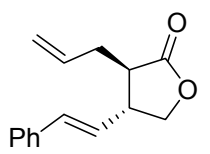


$[\alpha]_D^{20}$ = - 8 (c = 0.15, CH_2Cl_2) mit (*R*)-Binap als Ligand; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.62 (dd, *J* = 15.7, 1.0 Hz, 1 H), 5.23 (dd, *J* = 15.7, 7.8 Hz, 1 H), 4.41 (dd, *J* = 9.0, 7.7 Hz, 1 H), 3.96 (dd, *J* = 8.9, 8.3 Hz, 1 H), 3.21-3.10 (m, 1 H), 2.64 (dd, *J* = 17.3, 8.5 Hz, 1 H), 2.33 (dd, *J* = 17.2, 9.3, 1 H), 1.02 (s, 9 H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 176.8, 144.9, 122.1, 73.0, 53.4, 39.2, 34.9, 29.4 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 2958, 2905, 1777, 1475, 1422, 1364, 1165, 1016, 974, 837 cm^{-1}; MS (EI): m/z (%) = 168 (44) $[M]^+$, 153 (35), 137 (3), 123 (5), 110 (54), 95 (100), 83 (26), 69 (20), 55 (14), 41 (18), 27 (7); HRMS (EI): ber. für $C_{10}H_{16}O_2$ 168.1150 $[M]^+$, gef. 168.1149. GC: 25 m Hydrodex-B Säule, Ø 0.25 mm, 220/143 80 min iso 125 18/min 220/320, 0.5 bar H_2, FID Detektor, R_t = 73.9 min, R_t (Enantiomer) = 75.0 min.

(*R*)-BINAP (a) und (*S*)-BINAP-kontrollierte Addition (b):



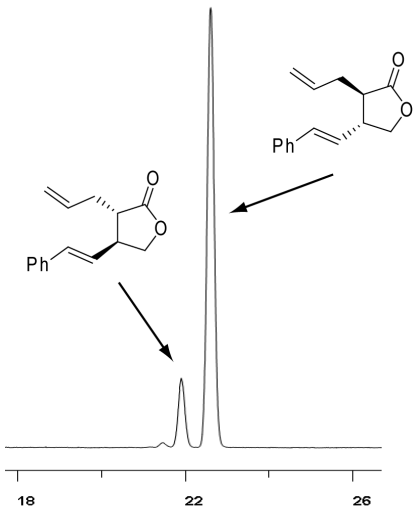
Verbindung **34b**



iPr_2NH (49 µL, 0.35 mmol, 1.1 eq.) wurde in THF (8 mL) bei –78 °C vorgelegt, *n*BuLi (200 µL, 0.32 eq., 1.0 eq., 1.6 M in Heptan) zugegeben und auf 0 °C erwärmt. Nach 30 min bei 0 °C wurde erneut auf –78 °C gekühlt und eine Lösung von Verbindung **67** (60 mg, 0.32 mmol, 1.0 eq.) in THF (6 mL) zugetropft. Nach 30 min

wurde Allyliodid (35 µL, 0.38 mmol, 1.2 eq.) zugegeben und das Reaktionsgemisch weitere 45 min gerührt. Zu der noch kalten Reaktionslösung wurde gesättigte wässrige $NaHCO_3$-Lösung gegeben und auftauen gelassen. Es wurde mit Et_2O extrahiert, die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel vorsichtig am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wurde mittels Säulenchromatographie (SiO_2, Pentan / Et_2O, 10:1) gereinigt und als farbloses Öl erhalten (63 mg, 87 %).

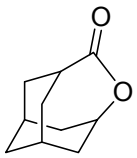
$[\alpha]_D^{20}$ = +56 (c = 0.05, CH_2Cl_2); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.38-7.25 (m, 5 H), 6.52 (d, *J* = 15.7 Hz, 1 H), 6.03 (dd, *J* = 15.9, 8.6 Hz, 1 H), 5.87-5.77 (m, 1 H), 5.19-5.12 (m, 2 H), 4.42 (dd, *J* = 9.1, 8.1 Hz, 1 H), 3.99 (dd, *J* = 9.9, 9.1 Hz, 1 H), 3.21-3.11 (m, 1 H), 2.58-2.47 (m, 3 H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 177.5, 136.1, 133.9, 133.8, 128.7, 128.1, 126.3, 126.2, 118.5, 70.2, 45.1, 44.6, 32.1 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3078, 3027, 2984, 2907, 1769, 1641, 1495, 1352, 1160, 1013, 966, 748 cm^{-1}; MS (EI): m/z (%) = 228 (56) $[M]^+$, 186 (85), 170 (28), 155 (28), 141 (99), 129 (100), 115 (54), 104 (57), 91 (62), 79 (42), 66 (14), 51 (15), 39 (23); HRMS (EI): ber. für $C_{15}H_{16}O_2$ $[M]^+$ 228.1150, gef. 228.1152. GC: 15 m RTX-1 Säule, Ø 0.25 mm, 220/80 6/min 320,x min iso/350, 0.6 bar H_2, FID Detektor, R_t = 21.9 min, R_t (Enantiomer) = 22.6 min.



No.	min.	area-%
14	21.91	13.1
15	22.61	86.9

7.6.1. Synthese der Hayashi-Liganden

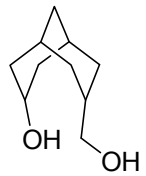
2-Adamantanoat **71**[52]



2-Adamantanon (5.0 g, 33 mmol, 1.0 eq.) wurde in CH_2Cl_2 (85 mL) bei Raumtemperatur vorgelegt und portionsweise mit *m*CPBA (5.8 g, 33 mmol, 1.0 eq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die entstandene Suspension wurde filtriert, der Durchlauf mit 1 N NaOH (170 mL) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt als weißer Feststoff isoliert (5.28 g, 95 %). Das Rohprodukt ist als Ausgangsmaterial für die nächste Stufe bereits ausreichend rein. Falls notwendig, kann es jedoch mittels Säulenchromatographie (SiO_2, Hexan / EtOAc, 4:1) gereinigt werden.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 4.49-4.44 (m, 1 H), 3.05 (tt, *J* = 5.8, 2.0 Hz, 1 H), 2.11-2.06 (m, 2 H), 2.01-1.97 (m, 4 H), 1.96-1.93 (m, 1 H), 1.89 (br s, 1 H), 1.85-1.77 (m, 2 H), 1.74-1.71 (m, 2 H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 179.8, 74.0, 42.1, 36.6, 34.6, 31.8, 26.7 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 2914, 2852, 1709, 1441, 1392, 1358, 1264, 1168, 1106, 1081, 1033, 975, 903, 825, 786, 748 cm^{-1}; MS (EI): m/z (%) = 166 (5) $[M]^+$, 150 (19), 132 (1), 122 (20), 117 (3), 107 (4), 93 (15), 80 (100), 67 (13), 53 (11), 41 (20), 27 (9); HRMS (EI): ber. für $C_{10}H_{14}O_2$ 166.0994 $[M]^+$, gef. 166.0992.

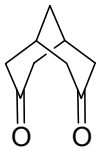
7-(Hydroxymethyl)-bicyclo[3.3.1]nonan-3-ol **72**[52]



$LiAlH_4$ (1.20 g, 32 mmol, 1.0 eq.) wurde in 100 mL Et_2O bei Raumtemperatur suspendiert und eine Lösung des Lactons **71** (5.28 g, 32 mmol, 1.0 eq.) in 100 mL Et_2O zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen wurde die Reaktion vorsichtig mit gesättigter wässriger $NaHCO_3$-Lösung gestoppt und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wurde als weißer Feststoff erhalten (4.8 g, 89 %).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 4.20-4.17 (m, 1 H), 3.48 (d, *J* = 4.0 Hz, 2 H), 2.12 (br s, 2 H), 1.97-1.68 (m, 10 H), 1.16 (dt, *J* = 13.0, 2.7 Hz, 1 H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 68.1, 67.7, 40.3, 31.8, 29.3, 28.2, 23.9 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3286, 2905, 1461, 1409, 1372, 1265, 1117, 1079, 1029, 958, 788 cm^{-1}; MS (EI): m/z (%) = 170 (1) $[M]^+$, 152 (17), 134 (44), 121 (56), 105 (12), 93 (77), 79 (100), 67 (47), 55 (29), 41 (41), 31 (16); HRMS (EI): ber. für $C_{10}H_{18}O_2$ 170.1307 $[M]^+$, gef. 170.1305.

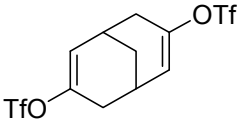
Bicyclo[3.3.1]nonadion 73[52]



PDC (66.2 g, 17.6 mmol, 1.0 eq.) wurde portionsweise bei Raumtemperatur zu einer Lösung von Diol **72** (3.0 g 17.6 mmol, 1.0 eq.) in CH_2Cl_2 (160 mL) gegeben. Es wurde auf 40 °C erwärmt und bei dieser Temperatur über Nacht gerührt. Anschließend wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, über Florisil® filtriert und mit Et_2O nachgewaschen. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt mittels Säulenchromatographie (SiO_2, Hexan / EtOAc, 4:1 → 1:1) gereinigt. Es wurde als weißer Feststoff (1.3 g, 50 %) erhalten.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.84 (br s, 2 H), 2.56 (dd, *J* = 15.2, 5.2 Hz, 4 H), 2.36 (d, *J* = 15.4 Hz, 4 H), 2.19-2.16 (m, 2 H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 208.4, 47.7, 32.6, 31.4 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 2931, 2857, 1696, 1422, 1337, 1250, 1102, 1093, 978, 792 cm^{-1}; MS (EI): m/z (%) = 152 (100), 137 (4), 124 (22), 110 (16), 95 (80), 82 (27), 67 (48), 55 (22), 41 (53), 27 (15); HRMS (EI): ber. für $C_9H_{12}O_2$ 152.0837 $[M]^+$, gef. 152.0836.

Verbindung 75[35]

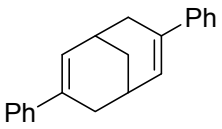


2-Aminopyridintriflimid (1.76 g, 4.9 mmol, 2.4 eq.) wurde bei –78 °C zu einer Lösung von Diketon **73** (310 mg, 2 mmol, 1.0 eq.) in THF (6 mL) gegeben. Nachdem alles in Lösung gegangen war, wurde eine Lösung von KHMDS in Toluol (9.4 mL, 4.6 mmol, 2.3 eq., 0.5 M) zugetropft. Nach 1 h (vollständiger Umsatz) wurde in der Kälte wenig gesättigte wässrige $NaHCO_3$-Lösung zugegeben und auf

Raumtemperatur erwärmt. Es wurde mit 10 % NaOH extrahiert, die abgetrennnte organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wurde mittels Säulenchromatographie (SiO_2, Hexan / EtOAc, 20:1) gereinigt und als farbloses Öl erhalten, das nach ^{1}H-NMR noch leicht mit dem Aminopyridinsulfonamid-Nebenprodukt verunreinigt ist (783 mg, 94 %).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.84 (br d, J = 6.1 Hz, 2 H), 2.89 (br s, 2 H), 2.71-2.65 (m, 2 H), 2.23 (d, J = 17.4 Hz, 2 H), 1.77 (t, J = 2.8 Hz, 2 H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 149.2, 120.8, 118.5 (q, J_{CF} = 320 Hz), 32.6, 28.1, 26.6 ppm; MS (EI): m/z (%) = 416 (15) $[M]^+$, 291 (3), 283 (14), 255 (100), 227 (11), 163 (13), 133 (27), 105 (84), 91 (76), 79 (54), 69 (84), 53 (20), 41 (50); HRMS (ESI^+): ber. für $C_{11}H_{10}F_6NaO_6S_2$ 438.9715 $[M+Na]^+$, gef. 438.9719;

Diphenyl-bicyclononadien 50[35]

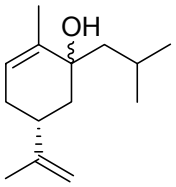


$NiCl_2$(dppp) (4 mg, 7.4 µmol, 0.02 eq.) wurde bei Raumtemperatur zu einer Lösung von Verbindung **75** (151 mg, 0.36 mmol, 1.0 eq) in THF (1.5 mL) gegeben und PhMgBr (1 M Lösung in THF, 2.2 mL, 6 eq.) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Lösungs-mittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie gereinigt (SiO_2, Hexan / EtOAc, 50:1, Rohausbeute 58 %). Die Enantiomeren wurde mittels präparativer chiraler HPLC (*iso*-Hexan / 2-Propanol 99.75 : 0.25, Chiralcel OD) getrennt.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.38-7.35 (m, 4 H), 7.31-7.26 (m, 4 H), 7.22-7.18 (m, 4 H), 6.21 (dd, J = 5.9, 1.9 Hz, 1 H), 2.86 (br s, 2 H), 2.73-2.67 (m, 2 H), 2.41 (d, J = 17.2 Hz, 2 H), 1.84 (t, J = 2.9 Hz, 2 H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 142.1, 134.9, 128.6, 128.2, 126.7, 125.1, 33.1, 29.1, 28.2 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 3077, 3028, 2922, 2909, 2888, 1595, 1573, 1491, 1443, 1347, 1161, 1072, 856, 755, 690 cm^{-1}; MS (EI): m/z (%) = 272 (100) $[M]^+$, 257 (3), 244 (5), 231 (10), 218 (8), 206 (38), 181 (7), 155 (90), 142 (55), 128 (16), 115 (18), 91 (18), 77 (17), 65 (3), 51 (3), 39 (2); HRMS (EI): ber. für $C_{21}H_{20}$ 272.1564 $[M]^+$, gef. 272.1564.

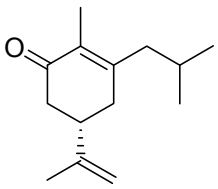
7.6.2. Synthese des von (–)-Carvon abgeleiteten Dien-Liganden

Isopropyl-alkohol **77**[40]



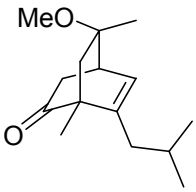
Lithium-Sand (106 mg, 15.3 mmol, 1.2 eq.) wurde bei Raumtemperatur zu einer Lösung von (–)-Carvon (2.0 mL, 12.7 mmol, 1.0 eq.) in THF (95 mL) gegeben. Dann wurde langsam Isobutylbromid (2.1 g, 15.3 mmol, 1.2 eq.) zugetropft und bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Anschließend wurde auf 0 °C abgekühlt und die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl-Lösung gestoppt. Die Phasen wurden getrennt, die wässrige Phase mit Et_2O extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das erhaltene Rohprodukt direkt weiter umgesetzt.

Isopropyl-keton **78**[40]



Verbindung **77** (2.0 g) wurde in CH_2Cl_2 (35 mL) bei Raumtemperatur vorgelegt und Kieselgel (5.4 g) zugegeben. Dann wurde eine Lösung von PCC (5.4 g) in CH_2Cl_2 (35 mL) zugetropft. Anschließend wurde 3 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor die Suspension über Kieselgel filtriert wurde. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt direkt weiter umgesetzt.

Bicyclisches Keton **79**[40]

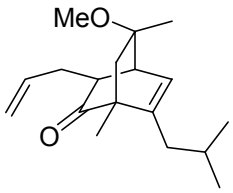


NBS (1.41 g, 8.3 mmol, 1.25 eq.) wurde portionsweise bei –10 °C zu einer Lösung von Verbindung **78** (1.36 g, 6.6 mmol, 1.0 eq., ber. für 100%iges Edukt) in CH_2Cl_2 (7 mL) / MeOH (4.5 mL) gegeben. Es wurde auf Raumtemperatur erwärmt und das Reaktionsgemisch über Nacht gerührt. Dann wurde der Ansatz mit CH_2Cl_2 verdünnt, mit 1 N NaOH gewaschen, die abgetrennte organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wurde mittels Säulenchromatographie (SiO_2, Hexan / EtOAc, 6:1) gereinigt (ergab 1.82 g) und direkt in THF aufgenommen (9 mL). Diese Lösung

wurde zu einer Lösung von KO*t*Bu (990 mg) in *t*BuOH (10 mL) gegeben. Nach Rühren bei Raumtemperatur über Nacht wurde mit Et_2O verdünnt, mit 0.5 N HCl und gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen, die abgetrennte organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wurde mittels Säulenchromatographie (SiO_2, Hexan / EtOAc, 5:1) gereinigt und als farbloses Öl erhalten (482 mg, 31 %).

$[\alpha]_D^{20}$ = +330 (c = 0.1; CH_2Cl_2), Lit.: $[\alpha]_D^{28}$ = +320.76 (c = 1.37; $CHCl_3$)[40]; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 6.07 (br d, *J* = 7.1 Hz, 1 H), 3.18 (s, 3 H), 2.85 (ddd, *J* = 6.9, 3.2, 2.1 Hz, 1 H), 2.54 (dd, *J* = 17.9, 2.0 Hz, 1 H), 1.93-1.81 (m, 3 H), 1.73 (d, *J* = 13.6 Hz, 1 H), 1.64 (sept., *J* = 6.7 Hz, 1 H), 1.26 (s, 3 H), 1.13 (s, 3 H), 0.87 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H), 0.83 (d, *J* = 6.4 Hz, 3 H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 213.1, 142.6, 129.9, 78.1, 52.8, 49.6, 46.8, 40.8, 40.3, 34.9, 26.8, 24.9, 22.7, 22.4, 14.9 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 2953, 2869, 1719, 1462, 1368, 1195, 1143, 1082, 1068, 1020, 913, 850, 803 cm^{-1}; MS (EI): m/z (%) = 236 (15) $[M]^+$, 193 (2), 179 (10), 164 (48), 149 (15), 133 (18), 119 (100), 107 (30), 91 (31), 77 (23), 73 (62), 57 (51), 43 (44), 29 (16); HRMS (ESI^+): ber. für $C_{15}H_{24}NaO_2$ 259.1669 $[M+Na]^+$, gef. 259.1670.

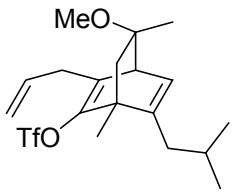
Verbindung 80[40]



iPr_2NH (176 µL, 1.26 mmol, 1.5 eq.) wurde in THF / DMPU (4 mL / 2 mL) bei 0 °C vorgelegt und *n*BuLi (0.75 mL, 1.2 mmol, 1.6 M in Hexan) zugegeben. Nach 1 h Rühren wurde auf –78 °C gekühlt und eine Lösung von Keton **79** (210 mg, 0.89 mmol, 1.0 eq) in THF / DMPU (0.7 mL / 0.3 mL) zugetropft. Nach 1 h Rühren wurde Allyliodid (203 µL, 2.3 mmol, 2.5 eq.) zugegeben. Nach einer weiteren Stunde bei –78 °C wurde auf Raumtemperatur erwärmt und die Reaktion durch Zugabe von wässriger $NaHCO_3$-Lösung gestoppt. Die Phasen wurden getrennt, die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wurde mittels Säulenchromatographie (SiO_2, Hexan / EtOAc, 15:1) gereinigt und als farbloses Öl erhalten (64 mg, 26 %).

$[\alpha]_D^{20}$ = +182 (c = 0.15, CH_2Cl_2), Lit.: $[\alpha]_D^{29}$ = +189 (c = 0.93; $CHCl_3$)[40]; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.99 (br d, *J* = 6.82 Hz, 1 H), 5.84-5.73 (m, 1 H), 5.06-5.03 (m, 1 H), 5.02-5.01 (m, 1 H), 3.15 (s, 3 H), 2.08 (dd, *J* = 6.8, 1.5 Hz, 1 H), 2.65-2.58 (m, 1 H), 2.53 (ddd, *J* = 10.6, 3.8, 1.5 Hz, 1 H), 1.87 (ddd, *J* = 6.8, 2.8, 1.5 Hz, 2 H), 1.76 (d, *J* = 13.8 Hz, 2 H), 1.67 (dt, *J* = 13.3, 6.6 Hz, 1 H), 1.48 (d, *J* = 13.6 Hz, 1 H), 1.24 (s, 3 H), 1.14 (s, 3 H), 0.88 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H), 0.86 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 212.9, 141.4, 136.8, 128.6, 116.3, 78.3, 53.0, 49.4, 46.7, 43.5, 42.4, 40.0, 36.1, 26.9, 24.9, 22.8, 22.5, 15.0 ppm; IR (film): $\tilde{\nu}$ = 2954, 2935, 1714, 1640, 1463, 1368, 1332, 1277, 1141, 1071, 994, 911, 805, 759 cm^{-1}; MS (EI): m/z (%) = 276 (9) $[M]^+$, 261 (1), 235 (14), 217 (4), 204 (41), 179 (14), 161 (58), 147 (29), 133 (9), 119 (24), 114 (100), 107 (27), 91 (16), 82 (9), 73 (18), 57 (42), 41 (21); HRMS (ESI$^+$): ber. für $C_{18}H_{28}O_2Na$ 299.1982 $[M+Na]^+$, gef. 299.1982.

Verbindung 81[40]

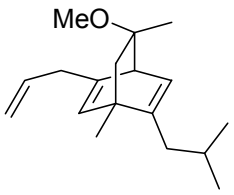


Et_2NH (96 µL, 1.8 mmol, 1.9 eq.) wurde bei 0 °C in THF / DMPU (10:1, 1.5 mL) vorgelegt und *n*BuLi (0.59 mL, 0.94 mmol, 1.4 eq., 1.6 M in Hexan) zugegeben. Nach 10 min wurde das Reaktionsgemisch auf –78 °C gekühlt und eine Lösung von Keton **80** (64 mg, 0.23 mmol, 1.0 eq.) in THF / DMPU (10:1, 1.5 mL) zugetropft. Nach einer Stunde wurde 2-Aminopyridintriflimid (329 mg, 0.92 mmol, 1.4 eq.) zugegeben und eine weitere Stunde bei –78 °C gerührt. Dann wurde auf Raumtemperatur erwärmt und die Reaktion durch Zugabe von wässriger NH_4Cl-Lösung gestoppt. Es wurde mit Et_2O extrahiert, die Phasen getrennt und die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt mittels Säulenchromatographie (SiO_2, Hexan / EtOAc, 15:1) gereinigt und als farbloses Öl erhalten, das leicht mit Sulfonamid verunreinigt war.

$[\alpha]_D^{20}$ = –46 (c = 0.15, CH_2Cl_2), Lit.: $[\alpha]_D^{34}$ = –46.2 (c = 0.5; $CHCl_3$)[40]; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.84 (dd, *J* = 6.4, 1.5 Hz, 1 H), 5.72 (4d, *J* = 17.1, 10.7, 7.1, 4.3 Hz, 1 H), 5.08 (ddt, *J* = 10.2, 1.8, 1.0 Hz, 1 H), 5.03 (ddt, *J* = 17.2, 1.8, 1.2 Hz, 1 H), 3.36 (d, *J* = 6.4 Hz, 1 H), 3.27 (tdd, *J* = 15.8, 4.7, 1.9 Hz, 1 H), 3.16 (s, 3 H),

2.73 (br dd, *J* = 15.7, 7.6, 1 H), 1.97 (ddd, *J* = 15.4, 6.7, 1.6 Hz, 1 H), 1.88 (ddd, *J* = 15.4, 6.9, 1.6 Hz, 1 H), 1.78 (d, *J* = 12.4 Hz, 1 H), 1.73 (sept., *J* = 6.6 Hz, 1 H), 1.41 (s, 3 H), 1.23 (s, 3 H), 0.89 (d, *J* = 6.4 Hz, 3 H), 0.86 (d, *J* = 6.4 Hz, 3 H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 149.4, 148.4, 134.4, 134.0, 127.0, 118.6 (q, J_{CF} = 320 Hz), 117.1, 82.9, 50.8, 50.3, 49.7, 46.9, 39.2, 34.0, 26.2, 24.7, 22.8, 22.6, 15.5 ppm; MS (EI): m/z (%) = 408 (<1) $[M]^+$, 393 (<1), 376 (1), 336 (10), 293 (17), 253 (1), 203 (9), 187 (2), 147 (14), 91 (5), 72 (100), 57 (11),43 (6); HRMS (ESI^+): ber. für $C_{19}H_{27}O_4F_3SNa$ 431.1474 $[M+Na]^+$, gef. 431.1479.

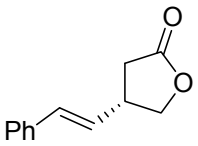
„Carreira-Ligand“ **55**[40]



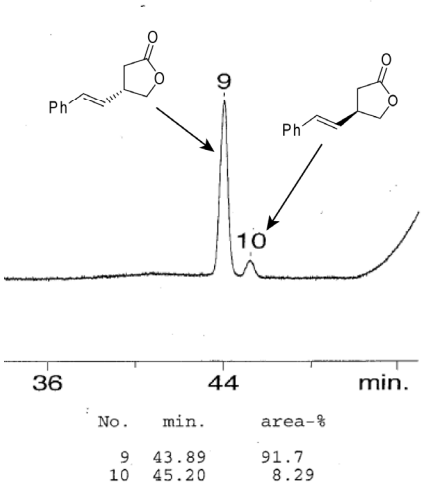
Bei Raumtemperatur wurden PPh_3 (17 mg), *n*Bu_3N (230 µL), $Pd(OAc)_2$ und HCO_2H (25 µL) zu einer Lösung von Enoltriflat **81** (131 mg, 0.32 mmol, 1.0 eq.) in DMF (4 mL) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde auf 60 °C erhitzt und 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach Abkühlen wurde mit Et_2O verdünnt und mit 2 N HCl ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung nachgewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt wurde mittels Säulenchromatographie (SiO_2, Et_2O / Pentan, 20:1) gereinigt und als farbloses Öl erhalten (44 mg, 53 %).

$[\alpha]_D^{20}$ = –42 (c = 0.1, CH_2Cl_2), Lit.: $[\alpha]_D^{33}$ = –83.2 (c = 0.93; $CHCl_3$)[40]; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 5.85-5.57 (m, 2 H), 5.66 (q, *J* = 1.7 Hz, 1 H), 5.04-5.01 (m, 1 H), 4.99 (t, *J* = 1.4 Hz, 1 H), 3.27 (dd, *J* = 6.3, 2.0 Hz, 1 H), 3.18 (s, 3 H), 2.99 (ddq, *J* = 16.2, 5.8, 1.5 Hz, 1 H), 2.89-2.82 (m, 1 H), 1.92 (dd, *J* = 6.8, 1.5 Hz, 2 H), 1.71 (sept., *J* = 6.6 Hz, 1 H), 1.38 (d, *J* = 12.1 Hz, 1 H), 1.34 (s, 3 H), 1.24 (s, 3 H), 1.18 (d, *J* = 11.6 Hz, 1 H), 0.87 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H), 0.85 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 150.0, 146.0, 136.3, 132.3, 127.0, 115.7, 83.6, 50.8, 50.2, 50.1, 44.9, 39.6, 39.0, 26.6, 24.9, 22.9, 22.8, 20.2; IR (film): 2954, 1460, 1365, 1324, 1119, 1069, 995, 909, 846, 799, 743, 696 cm^{-1}; MS (EI): m/z (%) = 260 (<1) $[M]^+$, 245 (1), 229 (1), 201 (1), 188 (46), 173 (1), 145 (100), 131 (12), 117 (4), 105 (5), 91 (4), 72 (4), 57 (1), 41 (3), 29 (1); HRMS (ESI^+): ber. für $C_{18}H_{28}ONa$ 283.2032 $[M+Na]^+$, gef. 283.2029.

Verbindung 67 (Vorschrift 2)



Ligand **55** (1.5 mg, 5.7 µmol, 2.2 eq.) und KOH (1.5 M in H_2O, 57 µL) wurden bei Raumtemperatur zu einer Lösung von $[Rh(C_2H_4)_2Cl]_2$ (1 mg, 2.6 µmol, 1.5 mol%) in Dioxan (1 mL) gegeben. Nach 15 min wurde Styrolboronsäure-pinacolester **60** (79 mg, 0.34 mmol, 2 eq.) zugegeben, gefolgt von 2[5*H*]-Furanon (14 mg, 0.17 mmol, 1.0 eq.). Es wurde 3 d bei Raumtemperatur gerührt, dann weitgehend eingeengt und der Rückstand mittels Säulenchromatographie (SiO_2, Pentan / Et_2O, 1:1) gereinigt. Das Produkt wurde zunächst als farbloses Öl erhalten, das später kristallisierte (52 %, 83 % ee). Analytik und HPLC-Bedingungen siehe Seiten 147 und 148.



7.7. Bioassays

Die Zellen wurden auf Mikrotiterplatten im 96er Format in einer Konzentration von $5 \cdot 10^3$ Zellen pro Näpfchen in DMEM Medium ausplattiert. Nach Inkubation bei 37 °C / 5 % CO_2 für 18-20 Stunden wurde das Medium gegen frisches Medium ausgetauscht, das die erforderliche Konzentration der zu testenden Verbindung enthielt. Als Stammlösungen wurden 10 mM Lösungen der zu testenden Verbindungen in DMSO eingesetzt. Nach Inkubation für 3 Tage bei 37 °C / 5 % CO_2 wurde 10 µL WST-1 Lösung (Roche) zugegeben und die Platte erneut für mindestens 30 min bei 37 °C inkubiert. Die Absorption wurde bei 450 nm mit einem automatischen *Plate-reader* (Tecan) gemessen. Falls nötig, wurde die Platte so lange bei 37 °C inkubiert, bis die Absorption im linearen Messbereich zu liegen kam. Jede Messung wurde viermal wiederholt. Die Zellviabilität wird als Quotient aus dem Mittelwert dieser vier Messungen und dem Mittelwert der Positivkontrolle angegeben und in Prozent ausgedrückt.

8. Abkürzungsverzeichnis

Ac	Acetylrest
Ac_2O	Acetanhydrid
acac	Acetylacetonat (als Ligand)
AcOH	Essigsäure
Bn	Benzylrest
bnd	Bicyclononadien
bod	Bicyclooctadien
cod	Cycloocta-1,5-dien
CSA	Camphersulfonsäure
DIBAL-H	Di*iso*butylaluminiumhydrid
DMAP	*N*,*N*-Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
DMPU	1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetra-hydro-2(1*H*)-pyrimidinon
DMSO	Dimethylsulfoxid
Et	Ethylrest
Et_2NH	Diethylamin
Et_2O	Diethylether
Et_3N	Triethylamin
eth	Ethylen (als Komplexligand)
EtOAc	Ethylacetat
KHMDS	Kalium-hexamethyl-disilazan
KO*t*Bu	Kalium-*t*-butanolat
LDA	Lithium-di*iso*propylamid
LiHMDS	Lithium-hexamethyldisilazan
LM	Lösungsmittel
*m*CPBA	*m*-Chlor-perbenzoesäure
Me	Methylrest
MeCN	Acetonitril
MeOH	Methanol
MS	Molekularsieb
MTBE	Methyl-*t*-butyl-ether
NAD^+	Nicotin-adenin-dinukleotid
NADH	Nicotin-adenin-dinukleotid (reduzierte Form)
nBu_3N	Tri-*n*-butylamin
*n*BuLi	*n*-Butyl-lithium
PCC	Pyridiniumchlorochromat
PDC	Pyridiniumdichromat
Ph	Phenylrest
pin	Pinacolrest
PPh_3	Triphenylphosphin
*p*TsOH	*p*-Toluolsulfonsäure
RT	Raumtemperatur
TBAF	Tetra-*n*-butylammonium-fluorid
*t*BuOOH	*t*-Butylhydroperoxyd
Tf	Trifluormethylsulfonylrest
tfb	Tetrafluorbarrelen
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyranylrest
TMS	Trimethylsilylrest
TMSCl	Trimethylsilylchlorid

9. Referenzen

[1] K. Kurata, K. Taniguchi, K. Shiraishi, N. Hayama, I. Tanaka, M. Suzuki, *Chem. Lett.* **1989**, 267-270.

[2] A. Fürstner, P. W. Davies, *Chem. Comm.* **2005**, 2307-2320.

[3] U. N. Das, *Biochtenol. J.* **2006**, *1*, 420-439.

[4] K. C. Nicolaou, J. Y. Ramphal, N. A. Petasis, C. N. Serhan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, *30*, 1100-1116.

[5] U. Jahn, J.-M. Galano, T. Durand, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5894-5955.

[6] J. S. Todd, P. J. Proteau, W. H. Gerwick, *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 171-174.

[7] K. Kurata, K. Taniguchi, K. Shiraishi, M. Suzuki, *Phytochem.* **1993**, *33*, 155-159.

[8] K. Kousaka, N. Ogi, Y. Akazawa, M. Fujieda, Y. Yamamoto, Y. Takada, J. Kimura, *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 1318-1323.

[9] J. S. Todd, P. J. Proteau, W. H. Gerwick, *Tet. Lett.* **1993**, *34*, 7689-7692.

[10] M. D. Higgs, J. L. Mulheirn, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 4259-4262.

[11] W. H. Gerwick, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1807-1823.

[12] W. H. Gerwick, *Lipids* **1996**, *31*, 1215-1231.

[13] L. A. Wessjohann, W. Brandt, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1625-1647.

[14] W. H. Gerwick, D. G. Nagle, P. J. Proteau, *Top. Curr. Chem.* **1993**, *167*, 119-180.

[15] W. H. Gerwick, M. Moghaddam, M. Hamber, *Arch. Biochem. Biophys.* **1991**, *290*, 436-444.

[16] E. J. Corey, B. De, J. W. Ponder, J. M. Berg, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1015-1018.

[17] E. J. Corey, B. De, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 2735-2736.

[18] M. A. Graber, W. H. Gerwick, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4635-4638.

[19] H. Miyaoka, Y. Hara, I. Shinohara, T. Kurokawa, Y. Yamada, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7945-7949.

[20] H. Miyaoka, Y. Hara, I. Shinohara, T. Kurokawa, E. Kawashima, Y. Yamada, *Heterocycles* **2009**, *77*, 1185-1208.

[21] Q. Wang, A. Millet, M. Hiersemann, *Synlett* **2007**, *11*, 1683-1686.

[22] M. Hiersemann, U. Nubbemeyer, *The Claisen Rearrangement: Methods and Applications*. Wiley-VCH, Eds. **2007**

[23] J. Rehbein, S. Leick, M. Hiersemann, *J. Org. Chem.* **2008**, *74*, 1531-1540.

[24] M. Körner, M. Hiersemann, *Synlett* **2006**, *1*, 121-123.

[25] D. Habrant, V. Rauhala, A. M. P. Koskinen, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 2007-2017.

[26] O. M. Moradei, L. A. Paquette, *Org. Synth.* **2003**, *80*, 66-69.

[27] J. Mulzer, D. Riether, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6197-6199.

[28] J. Jauch, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 473-476.

[29] H. Tanio, K. Fukuishi, M. Ushiyama, K. Okada, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 3273-3282.

[30] A. Fürstner, O. Guth, A. Düffels, G. Seidel, M. Liebl, B. Gabor, R. Mynott, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 4811-4820.

[31] T. Gaich, P. Baran, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4657-4673.

[32] A. Pommier, J.-M. Pons, P. J. Kocienski, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7334-7339.

[33] T. Hayashi, K. Yamasaki, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2829-2844.

[34] K. Fagnou, M. Lautens, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 169-196.

[35] Y. Takaya, M. Ogasawara, T. Hayashi, M. Sakai, N. Miyaura *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5579-5580.

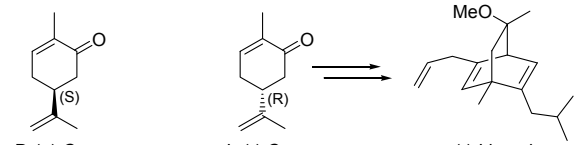
[36] C. Defieber, H. Grützmacher, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **2008**, *47*, 4482-4502.

[37] R. Shintani, Y. Ichikawa, K. Takatsu, F.-X. Chen, T. Hayashi, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 869-873.

[38] Y. Otomaru, K. Otamoto, R. Shintani, T. Hayashi, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2503-2508.

[39] T. Nishimura, J. Wang, M. Nagaosa, K. Okamoto, R. Shintani, F.-Y. Kwong, W.-Y. Yu, A. S. C. Chan, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 464-465.

[40] C. Defieber, J.-F. Paquin, S. Serna, E. M. Carreira, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3873-3876.
In dieser Publikation sind möglicherweise die Strukturen von (–) - und (+) - Carvon verwechselt worden. Für die Dissertation wurden die Strukturen laut CAS verwendet. (–)-Carvon als Startmaterial führte zu dem (–)-Liganden und entspricht den Daten der Publikation.



D-(+)-Carvon CAS: 2244-16-8 L-(-)-Carvon CAS: 6485-40-1 (-)-Ligand

[41] J.-G. Boiteau, A. J. Minnaard, B. L. Feringa, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9481-9484.

[42] M. T. Reetz, D. Moulin, A. Gosberg, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4083-4085.

[43] M. K. Brown, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 172-175.

[44] J.-M. Becht, E. Bappert, G. Helmchen, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1495-1498.

[45] E. Piras, F. Läng, H. Rüegger, D. Stein, M. Wörle, H. Grützmacher, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 5849-5858.

[46] T. Minuth, M. M. K. Boysen, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4212-4125.

[47] J. J. Bürgi, R. Mariz, M. Gatti, E. Drinkel, X. Luan, S. Blumentritt, A. Linden, R. Dorta, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2768-2771.

[48] S. Oi, Y. Honma, Y. Inoue, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 667-669.
In dieser Arbeit wird die Bildung von HBF_4 aus $[Rh(cod)(MeCN)_2]BF_4$ in Gegenwart von Wasser beschrieben sowie die Abfangreaktion von HBF_4 mit $Si(OH)_4$.

[49] The PyMOL Molecular Graphics System, Version 1.3, Schrödinger, LLC, www.pymol.org.

[50] S.-G. Kim, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6148-6151.

[51] Y. Takaya, M. Ogasawara, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5579-5580.

[52] J. A. Zalikowski, K. E. Gilbert, W. T. Borden, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 346-347.

[53] R. Shintani, T. Hayashi, *Aldrichimica Acta* **2009**, *42*, 31-38.

[54] T. Hayashi, K. Ueyama, N. Tokunaga, K. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11508-11509.

[55] H. Teller, S. Flügge, R. Goddard, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1949-1953.

[56] C. Defieber, M. A. Ariger, P. Moriel, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3139-3143.

[57] F. A. Jaipuri, M. F. Jofre, K. A. Schwarz, N. L. Pohl, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4149-4152.

[58] H. D. Flack, G. Bernadinelli, *Chirality* **2008**, *20*, 681-690.

[59] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155-4156.

[60] S. Ohira, *Synth. Comm.* **1989**, *19*, 561-564.

[61] G. J. Roth, B. Liepold, S. G. Müller, H. J. Bestmann, *Synthesis* **2004**, *1*, 59-62.

[62] J. G. McCullough, R. R. Schrock, J. C. Dewan, J. C. Murdzek, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5987-5998.

[63] T. R. Hoye, C. S. Jeffrey, F. Shao, *Nat. Protocols* **2007**, *2*, 2451-2458.

[64] J. M. Seco, E. Quiñoá, R. Riguera, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 17-117.

[65] C. E. Laplaza, C. C. Cummins, *Science* **1995**, *268*, 861-863.

[66] W. Zhang, Y. Lu, J. S. Moore, *Org. Synth.* **2007**, *84*, 163-176.

[67] A. Fürstner, C. Mathes, C. W. Lehmann, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 5299-5317.

[68] R. W. Murray, M. Singh, *Org. Synth.* **1998**, *CV 9*, 288-293.

[69] A. J. Pearson, S.-Y. Hsu, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2505-2511.

[70] Z.-X. Wang, L. Shu, M. Frohn, Y. Tu, Y. Shi, *Org. Synth.* **2003**, *80*, 1 und 9.

[71] J. F. Larrow, E. N. Jacobsen, *Org. Synth.* **2004**, *CV 10*, 96-101.

[72] A. O. Chong, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1587-1590.

[73] A. H. Hoyveda, D. A. Evans, G. C. Fu, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1307-1370.

[74] A. G. J. Ligtenbarg, R. Hage, B. L. Feringa, *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *237*, 89-101.

[75] M.-H. Lin, T. V. R. Babu, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 997-1000.

[76] L. Zhang, J. A. Doudna, *Science* **2002**, *295*, 2084-2088.

[77] O. Lepage, E. Kattnig, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15970-15971.

[78] T. Mukaiyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1979**, *18*, 707-808.

[79] D. R. Williams, J. M. McGill, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3457-3459.

[80] J. H. Wengrovius, J. Sancho, R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3932-3934.

[81] M. Bindl, R. Stade, E. K. Heilmann, A. Picot, R. Goddard, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9468-9470.

[82] E. K. Heilmann, Dissertation, Universität Dortmund, Deutschland, **2008**.

[83] J. Heppekausen, R. Stade, R. Goddard, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11045-11057.

[84] Sigma-Aldrich Technical Bulletin AL-143, www.sigmaaldrich.com, **2010**

[85] D. F. Taber, Z. Zhang, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8093-8095.

[86] M. Scholten, Dissertation, Universität Düsseldorf, Deutschland, **2003**.

[87] W. A. Donaldson, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8589-8627.

[88] H. Lebel, J.-F. Marcoux, C. Molinaro, A. B.Charette, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 977-1050.

[89] C. H. Heathcock, E. F. Kleinman, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 223-224.

[90] A. Bayer, M. E. Maier, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6665-6677.

[91] J. F. Garst, *Acc. Chem. Res.* **1991**, *24*, 95-97.

[92] Apoptosis, Cytotoxicity and Cell Proliferation, 4th Ed., Roche, **2008**.

[93] R. E. Claus, S. L. Schreiber, *Org. Synth.* **1990**, *CV 7*, 168-172.

[94] A. R. Johnson, W. M. Davis, C. C. Cummins, S. Serron, S. P. Nolan, D. G. Musaev, K. Morokuma, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2071-2085.

[95] C. A. Lippert, S. A. Arnstein, C. D. Sherrill, J. D. Soper, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3879-3892.

[96] B. Charette, H. Juteau, H. Lebel, C. Molinaro, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11943-11952.

[97] V. Anh, I. Marek, K. Polborn, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 351-352.

[98] Roche WST-1 Manual, Katalog-Nummer 11 644 807 001.

[99] A. Fürstner, J. W. J. Kennedy, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 7398-7410.

[100] D. Stærk, A. K. Lykkeberg, J. Christensen, B. A. Budnik, F. Abe, J. W. Jaroszewski, *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1299-1302.

[101] Y. Fu, S. K. Lee, H.-Y. Min, T. Lee, J. Lee, M. Chengd, S. Kim, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 97-100.

[102] W. Gao, A. P.-C. Chen, C.-H. Leung, E. A. Gullen, A. Fürstner, Q. Shi, L. Wei, K.-H. Leec, Y.-C. Cheng, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 704-709.

[103] A. Toribio, A. Bonfils, E. Delannay, E. Prost, D. Harakat, E. Henon, B. Richard, M. Litaudon, J.-M. Nuzillard, J.-H. Renault, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3825-3828.

[104] A. Fürstner, M. M. Domostoj, B. Scheiper, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8087-8094.

[105] A. Fürstner, S. Flügge, O. Larionov, Y. Takahashi, T. Kubota, J. Kobayashi, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 4011-4029.

[106] J. Kobayashi, M. Tsuda, *J. Nat. Prod.* **2004**, *21*, 77-93.

[107] A. Fürstner, C. Nevado, M. Waser, M. Tremblay, C. Chevrier, F. Teplý, C. Aïssa, E. Moulin, O. Müller, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9150-9161.

[108] J. Kobayashi, J.-F. Cheng, T. Ohta, H. Nakamura, S. Nozoe, Y. Hirata, Y. Ohizumi, T. Sasaki, *J. Org. Chem*. **1988**, *53*, 6147-6150.

[109] M. Bindl, L. Jean, J. Herrmann, R. Müller, A. Fürstner, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 12310-12319.

[110] B. Kunze, F. Sasse, H. Wieczorek, M. Huss, *FEBS Lett.* **2007**, *581*, 3523-3527.

[111] L.-P. Molleyres, G. Hoefle, H. Reichenbach, B. Kunze, H. Steinmetz, Patent WO03044005A1, **2003**.

[112] T. Nagano, J. Pospíšil, G. Chollet, S. Schulthoff, V. Hickmann, E. Moulin, J. Herrmann, R. Müller, A. Fürstner, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9697-9706.

[113] C. Ritz, J. C. Streibig, *J. Statist. Software* **2005**, *12*.

[114] J. Pietruszka, A. Witt, *Synthesis* **2006**, *24*, 4266-4268.

[115] J. F. Larrow, E. N. Jacobsen, *Org. Synth.* **2004**, *CV 10*, 96-101.

[116] J. C. de Jong, F. van Bolhuis, B. L. Feringa, *Tetrahedron Asymm.* **1991**, *2*, 1247-1262.

[117] D. Gree, Y. Le Floc'h, R. Grée, *Synth. Comm.* **1990**, *20*, 937-941.

10. Danksagung

Herrn Prof. Dr. Alois Fürstner danke ich für die Aufnahme als Doktorand in seine Gruppe, die interessante Themenstellung und seine stete Bereitschaft zu intensiven fachlichen Diskussionen.

Herrn Dr. Manuel Alcarazo danke ich für Vorarbeiten auf dem Themengebiet und für viele nützliche Anregungen.

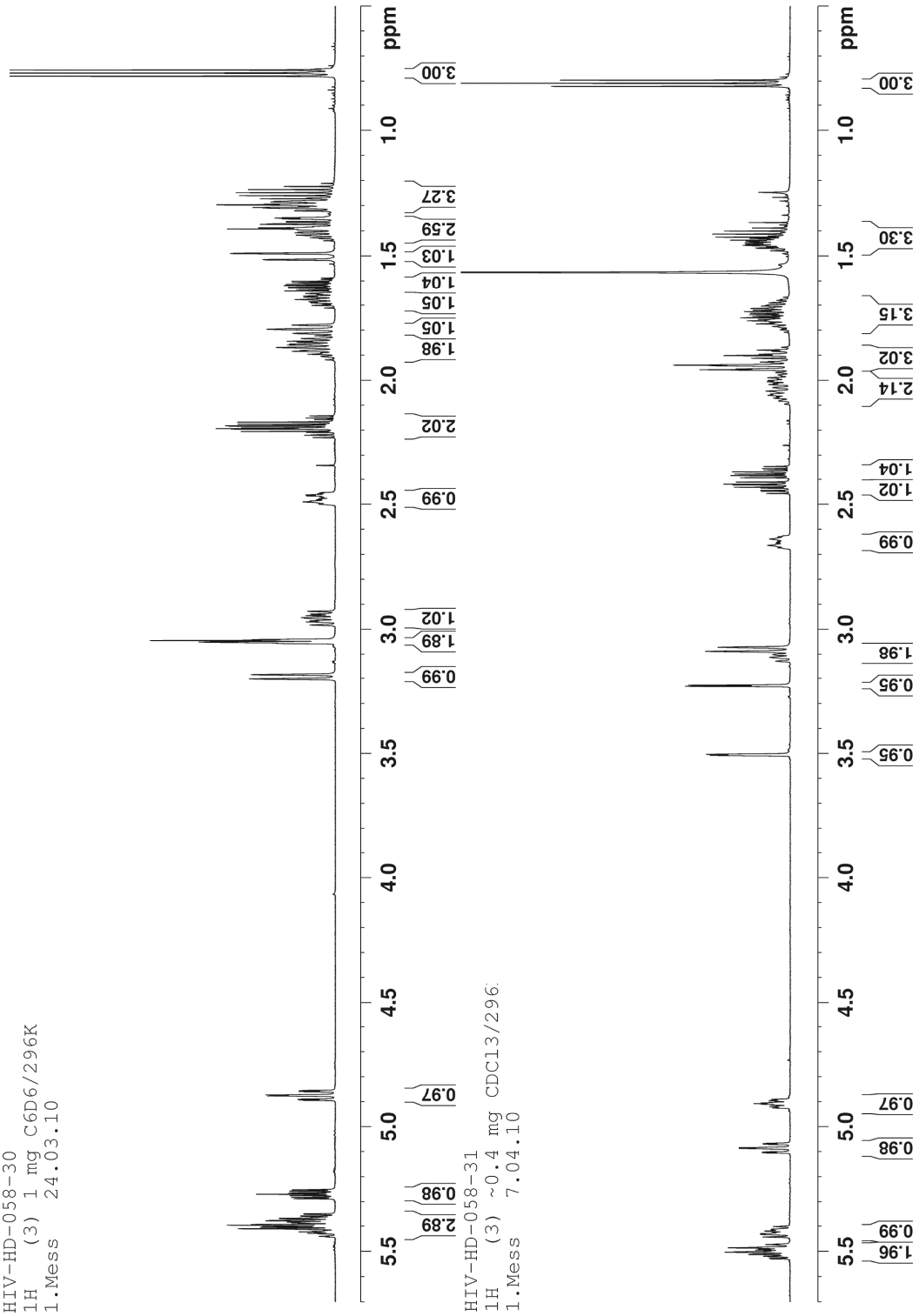
Bei den Mitgliedern der Arbeitsgruppe bedanke ich mich für die anregende Arbeitsatmosphäre. Insbesondere möchte ich Robert Stade und Johannes Heppekausen für die fruchtbare Zusammenarbeit auf dem Gebiet der Alkinmetathese danken. Henrik Teller danke ich für die Bereitstellung der TADDOL-Liganden.

Tobias Benighaus aus dem Arbeitskreis Prof. Thiel danke ich für die hilfreiche Berechnung der Strukturmodelle. Bei Dr. Bernhard Ellinger aus dem Arbeitskreis Prof. Waldmann bedanke ich mich für seine kompetente Unterstützung bei den biologischen Tests.

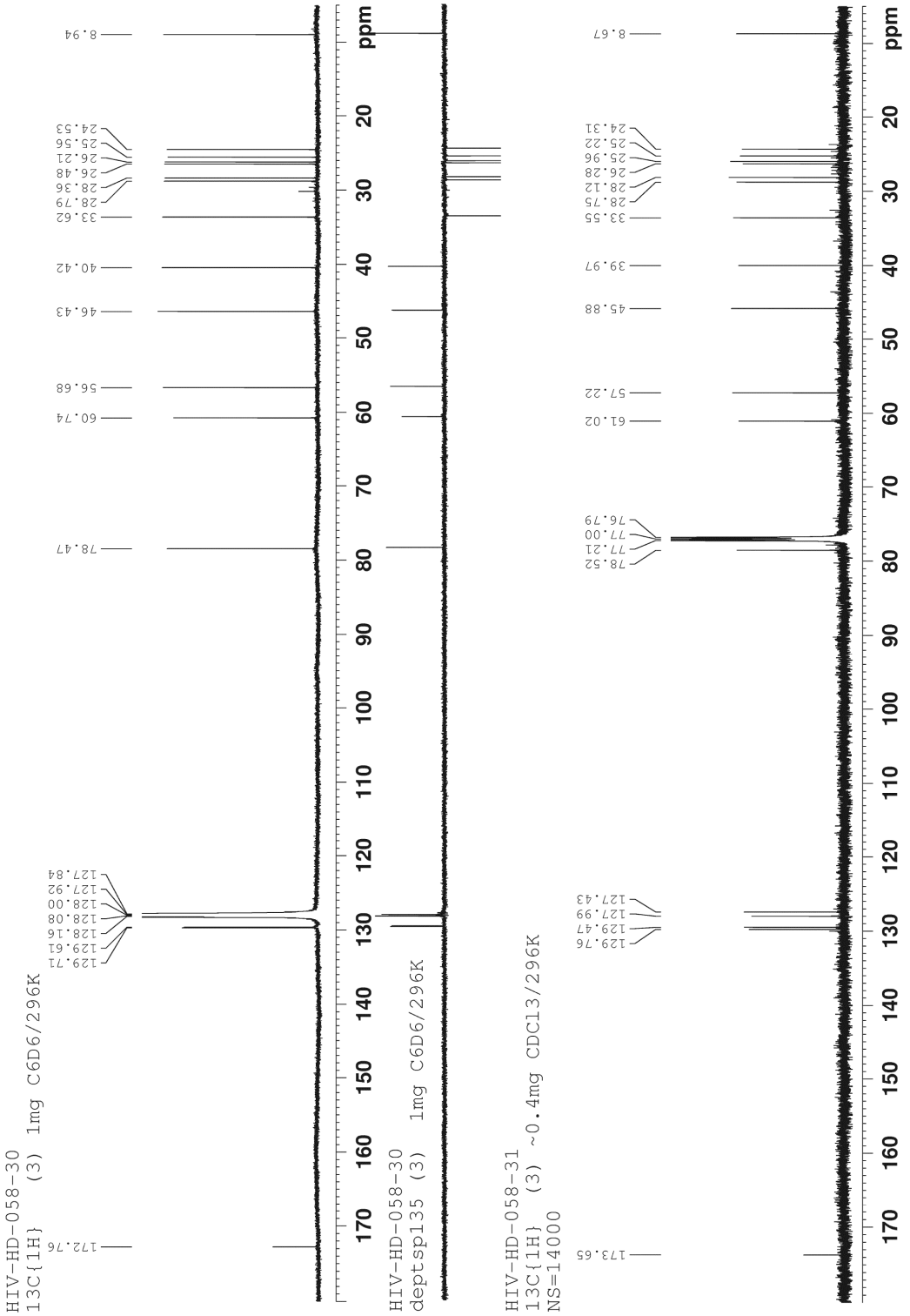
Last but not least gilt mein Dank den beteiligten Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern aller Service-Abteilungen des Instituts für ihre stete und sehr hilfreiche Unterstützung, insbesondere der NMR-Abteilung und den Abteilungen für Massenspektrometrie, Röntgenstrukturanalyse, GC und HPLC.

11. Anhang A – Ausgewählte NMR-Spektren

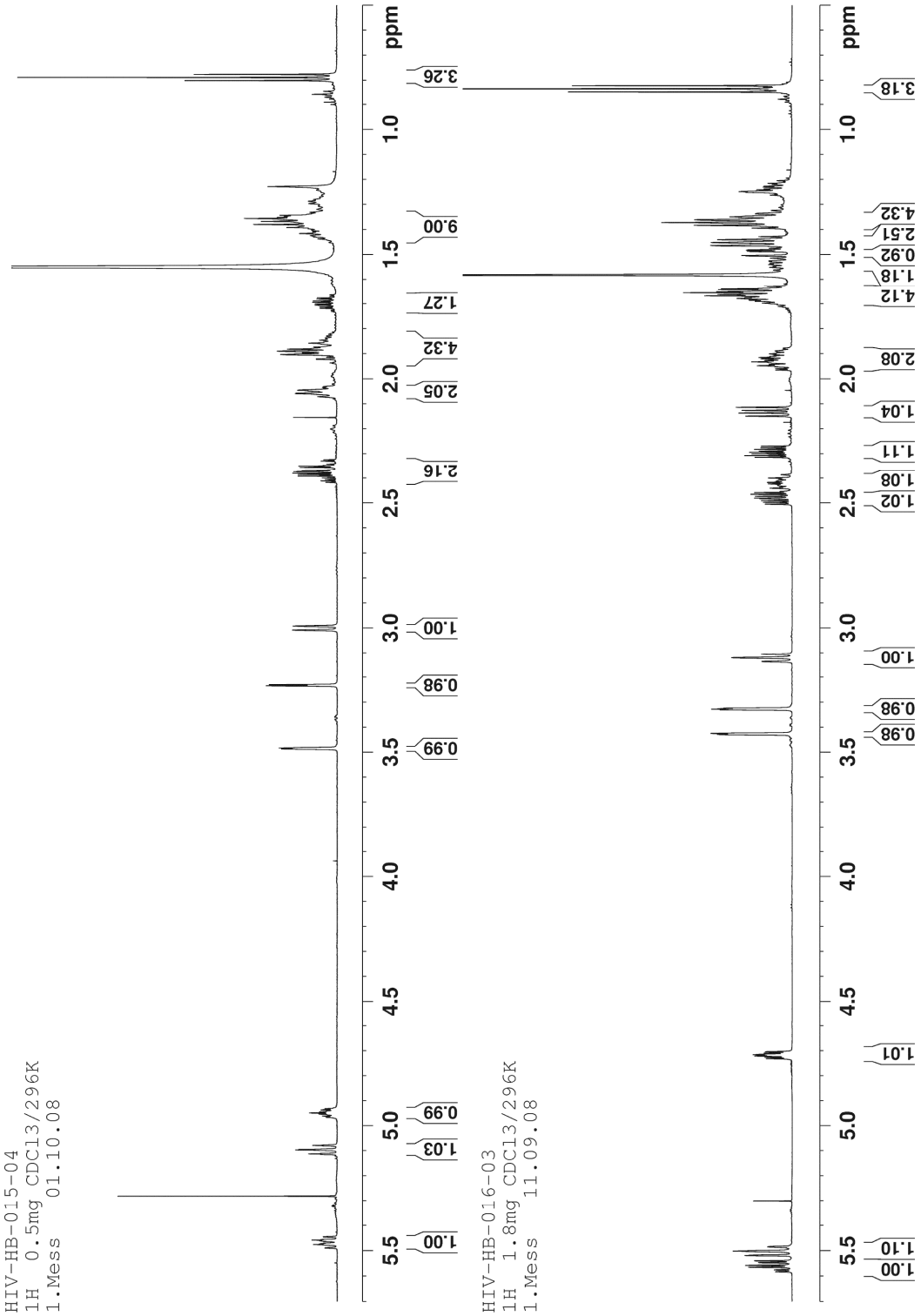
Ecklonialacton A (^{1}H, 600 MHz, C_6D_6 / $CDCl_3$)



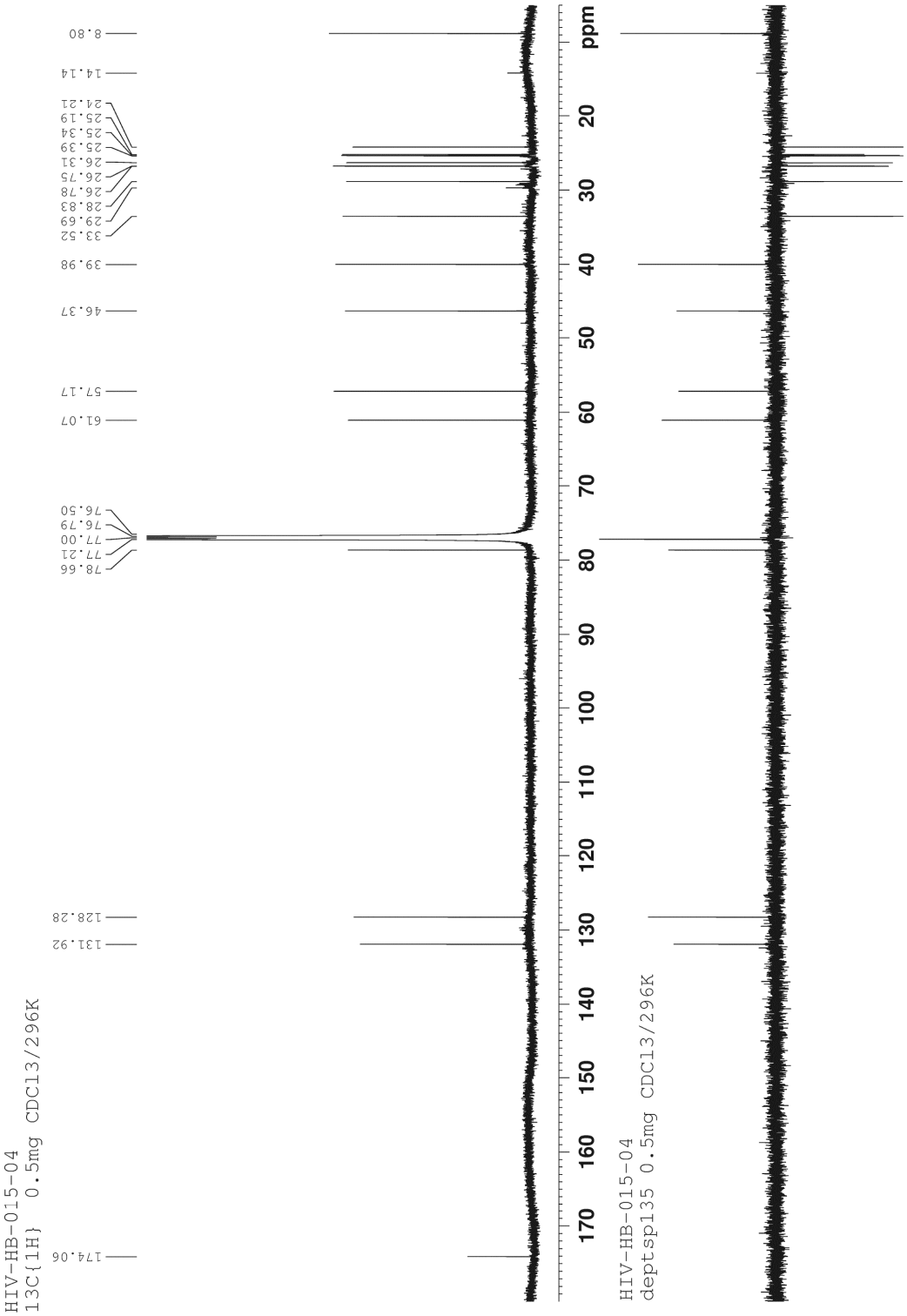
Ecklonialacton A (^{13}C, dept135, 600 MHz, C_6D_6 / $CDCl_3$)



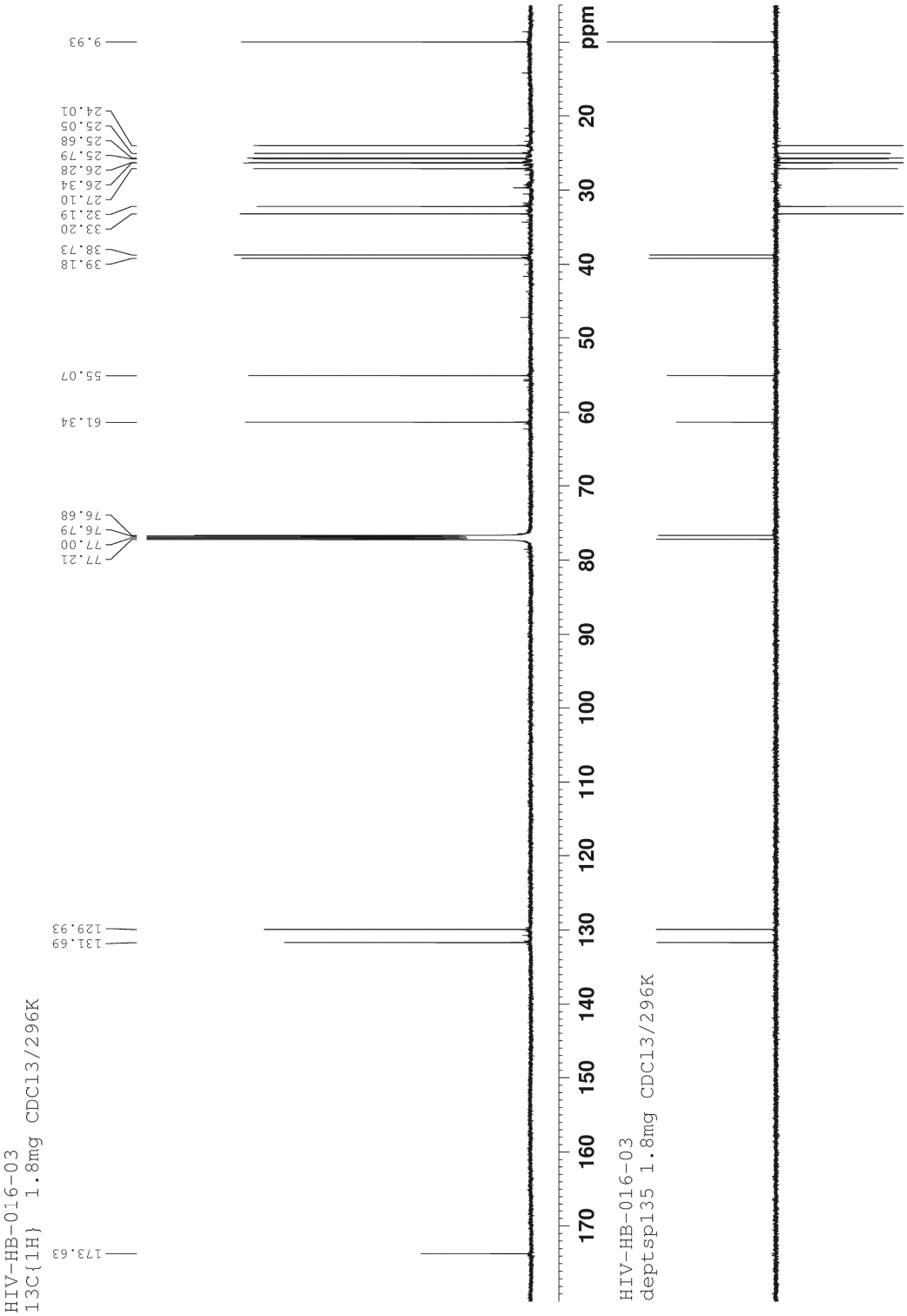
Ecklonialacton B / 12,13-*epi*-Ecklonialacton B (Vergleich ^{1}H, 600 MHz, $CDCl_3$)



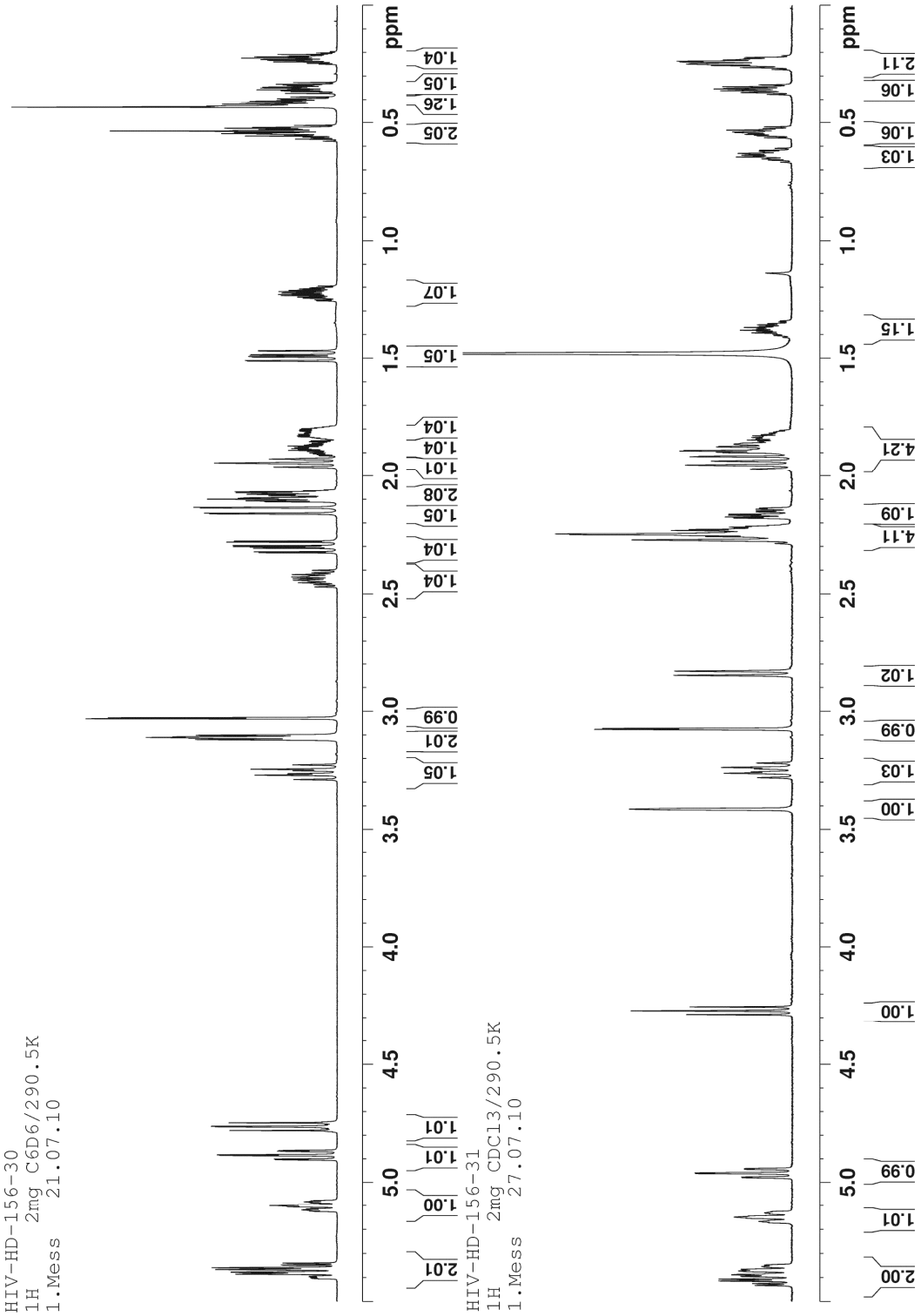
Ecklonialacton B (^{13}C, dept135, 600 MHz, $CDCl_3$)



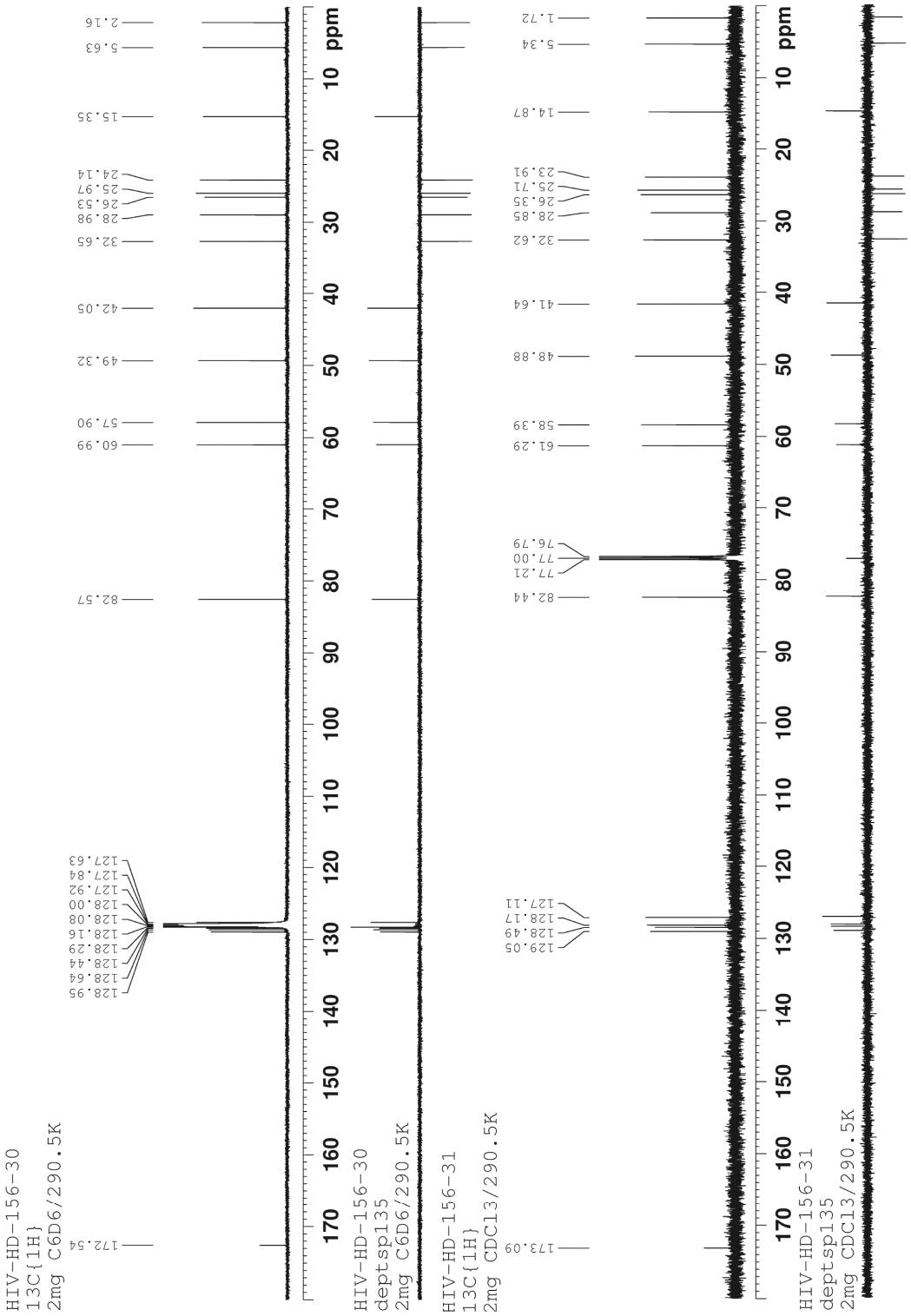
12,13-*epi*-Ecklonialacton B (^{13}C, dept135, 600 MHz, $CDCl_3$)



Hybridalacton Analog (^{1}H, 600 MHz, C_6D_6 / $CDCl_3$)

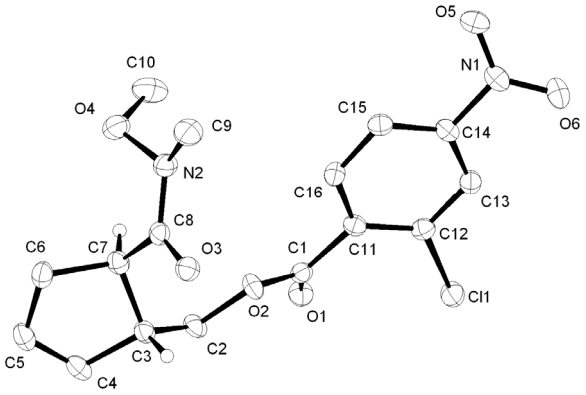


Hybridalacton Analog (^{13}C, dept135, 600 MHz, C_6D_6 / $CDCl_3$)



12. Anhang B – Kristallographische Daten

Verbindung **88**



Identification code	6870	
Empirical formula	$C_{16}H_{17}ClN_2O_6$	
Color	colorless	
Formula weight	368.77 g·mol^{-1}	
Temperature	100 K	
Wavelength	1.54178 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	**C2, (no. 5)**	
Unit cell dimensions	a = 16.4887(6) Å	α = 90°.
	b = 7.1507(3) Å	β = 101.3360(10)°.
	c = 14.5744(6) Å	γ = 90°.
Volume	1684.88(12) Å^3	
Z	4	
Density (calculated)	1.454 Mg · m^{-3}	
Absorption coefficient	2.341 mm^{-1}	
F(000)	768 e	
Crystal size	0.24 x 0.13 x 0.08 mm^3	
θ range for data collection	3.09 to 66.60°.	
Index ranges	-19 ≤ h ≤ 19, -7 ≤ k ≤ 6, -17 ≤ l ≤ 17	
Reflections collected	19135	
Independent reflections	2577 [R_{int} = 0.0415]	
Reflections with I>2σ(I)	2469	
Completeness to θ = 66.60°	96.5 %	
Absorption correction	Gaussian	
Max. and min. transmission	0.83 and 0.60	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2	
Data / restraints / parameters	2577 / 1 / 288	
Goodness-of-fit on F^2	1.083	
Final R indices [I>2σ(I)]	R_1 = 0.0267	wR^2 = 0.0594
R indices (all data)	R_1 = 0.0281	wR^2 = 0.0598
Absolute structure parameter	0.025(12)	
Largest diff. peak and hole	0.154 and -0.191 e · Å^{-3}	

Table 2. Atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters (Å^2).
U_{eq} is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U_{eq}
Cl(1)	0.9232(1)	0.6001(1)	0.5790(1)	0.029(1)
O(1)	0.8931(1)	0.7122(2)	0.3783(1)	0.023(1)
O(2)	0.7987(1)	0.5205(2)	0.2948(1)	0.022(1)
O(3)	0.6501(1)	0.2357(2)	0.1785(1)	0.024(1)
O(4)	0.5535(1)	0.6631(2)	0.1237(1)	0.029(1)
O(5)	0.5618(1)	0.6769(2)	0.6277(1)	0.033(1)
O(6)	0.6633(1)	0.5625(2)	0.7298(1)	0.028(1)
N(1)	0.6324(1)	0.6145(3)	0.6506(1)	0.024(1)
N(2)	0.5756(1)	0.4984(3)	0.1756(1)	0.023(1)
C(1)	0.8319(1)	0.6177(3)	0.3716(1)	0.019(1)
C(2)	0.8395(1)	0.5468(3)	0.2152(1)	0.023(1)
C(3)	0.7899(1)	0.4386(3)	0.1349(1)	0.020(1)
C(4)	0.8211(1)	0.4619(3)	0.0443(1)	0.024(1)
C(5)	0.7604(1)	0.4853(3)	-0.0282(1)	0.025(1)
C(6)	0.6771(1)	0.4824(3)	-0.0012(1)	0.024(1)
C(7)	0.6999(1)	0.5054(3)	0.1069(1)	0.021(1)
C(8)	0.6407(1)	0.3995(3)	0.1555(1)	0.020(1)
C(9)	0.5051(1)	0.3999(4)	0.1997(2)	0.031(1)
C(10)	0.5663(2)	0.8198(4)	0.1862(2)	0.039(1)
C(11)	0.7808(1)	0.6013(3)	0.4459(1)	0.019(1)
C(12)	0.8167(1)	0.6027(3)	0.5411(1)	0.021(1)
C(13)	0.7680(1)	0.6038(3)	0.6085(1)	0.021(1)
C(14)	0.6835(1)	0.6063(3)	0.5786(1)	0.020(1)
C(15)	0.6445(1)	0.6014(4)	0.4853(1)	0.022(1)
C(16)	0.6948(1)	0.5967(3)	0.4195(1)	0.021(1)

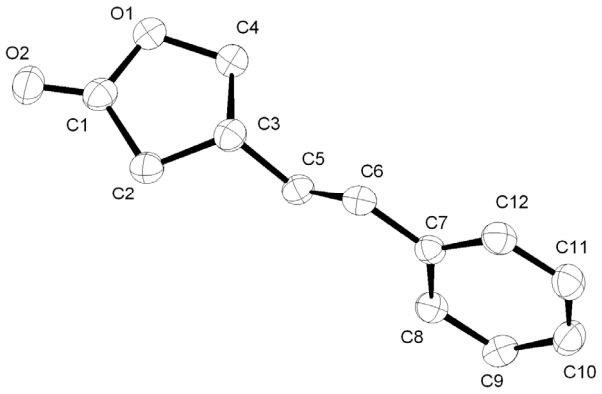
Table 3. Bond lengths [Å] and angles [°].

Cl(1)-C(12)	1.7334(17)	O(1)-C(1)	1.203(2)
O(2)-C(1)	1.339(2)	O(2)-C(2)	1.464(2)
O(3)-C(8)	1.220(3)	O(4)-N(2)	1.408(2)
O(4)-C(10)	1.433(3)	O(5)-N(1)	1.231(2)
O(6)-N(1)	1.225(2)	N(1)-C(14)	1.470(2)
N(2)-C(8)	1.365(3)	N(2)-C(9)	1.459(3)
C(1)-C(11)	1.501(2)	C(2)-C(3)	1.504(3)
C(3)-C(4)	1.518(3)	C(3)-C(7)	1.536(3)
C(4)-C(5)	1.316(3)	C(5)-C(6)	1.501(3)
C(6)-C(7)	1.554(3)	C(7)-C(8)	1.516(3)
C(11)-C(16)	1.395(2)	C(11)-C(12)	1.398(2)
C(12)-C(13)	1.385(2)	C(13)-C(14)	1.377(2)
C(14)-C(15)	1.386(2)	C(15)-C(16)	1.385(2)
C(1)-O(2)-C(2)	114.81(14)	N(2)-O(4)-C(10)	108.81(16)
O(6)-N(1)-O(5)	124.16(15)	O(6)-N(1)-C(14)	118.05(15)
O(5)-N(1)-C(14)	117.78(15)	C(8)-N(2)-O(4)	116.66(15)
C(8)-N(2)-C(9)	119.91(19)	O(4)-N(2)-C(9)	113.54(16)
O(1)-C(1)-O(2)	123.92(15)	O(1)-C(1)-C(11)	124.49(17)
O(2)-C(1)-C(11)	111.53(15)	O(2)-C(2)-C(3)	106.66(15)
C(2)-C(3)-C(4)	113.28(16)	C(2)-C(3)-C(7)	113.34(17)
C(4)-C(3)-C(7)	102.12(15)	C(5)-C(4)-C(3)	112.17(17)
C(4)-C(5)-C(6)	112.26(17)	C(5)-C(6)-C(7)	102.32(16)
C(8)-C(7)-C(3)	113.46(17)	C(8)-C(7)-C(6)	111.78(17)
C(3)-C(7)-C(6)	105.34(15)	O(3)-C(8)-N(2)	120.06(18)
O(3)-C(8)-C(7)	123.30(18)	N(2)-C(8)-C(7)	116.61(19)
C(16)-C(11)-C(12)	118.84(15)	C(16)-C(11)-C(1)	119.17(15)
C(12)-C(11)-C(1)	121.85(15)	C(13)-C(12)-C(11)	120.87(16)
C(13)-C(12)-Cl(1)	117.75(13)	C(11)-C(12)-Cl(1)	121.37(13)
C(14)-C(13)-C(12)	117.86(15)	C(13)-C(14)-C(15)	123.76(15)
C(13)-C(14)-N(1)	117.48(14)	C(15)-C(14)-N(1)	118.77(15)
C(16)-C(15)-C(14)	117.03(16)	C(15)-C(16)-C(11)	121.57(16)

Table 4. Anisotropic displacement parameters (Å^2).
The anisotropic displacement factor exponent takes the form:
$-2\pi^2[h^2a^{*2}U_{11} + ... + 2 h k a^* b^* U_{12}]$.

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
Cl(1)	0.017(1)	0.046(1)	0.021(1)	-0.001(1)	0.001(1)	0.001(1)
O(1)	0.020(1)	0.027(1)	0.024(1)	0.001(1)	0.005(1)	-0.004(1)
O(2)	0.022(1)	0.028(1)	0.016(1)	-0.002(1)	0.007(1)	-0.005(1)
O(3)	0.025(1)	0.022(1)	0.024(1)	0.002(1)	0.007(1)	0.000(1)
O(4)	0.028(1)	0.027(1)	0.032(1)	0.004(1)	0.006(1)	0.006(1)
O(5)	0.025(1)	0.043(1)	0.035(1)	0.001(1)	0.014(1)	0.007(1)
O(6)	0.030(1)	0.035(1)	0.020(1)	-0.002(1)	0.006(1)	-0.009(1)
N(1)	0.025(1)	0.025(1)	0.024(1)	-0.004(1)	0.009(1)	-0.005(1)
N(2)	0.022(1)	0.023(1)	0.025(1)	0.003(1)	0.006(1)	0.001(1)
C(1)	0.018(1)	0.018(1)	0.020(1)	0.002(1)	0.003(1)	0.002(1)
C(2)	0.020(1)	0.028(1)	0.021(1)	0.000(1)	0.010(1)	-0.002(1)
C(3)	0.024(1)	0.020(1)	0.018(1)	0.002(1)	0.007(1)	0.001(1)
C(4)	0.030(1)	0.022(1)	0.025(1)	-0.002(1)	0.015(1)	-0.002(1)
C(5)	0.040(1)	0.019(1)	0.020(1)	0.000(1)	0.012(1)	-0.001(1)
C(6)	0.032(1)	0.021(1)	0.019(1)	0.002(1)	0.002(1)	0.001(1)
C(7)	0.025(1)	0.019(1)	0.020(1)	-0.002(1)	0.005(1)	-0.001(1)
C(8)	0.019(1)	0.025(1)	0.016(1)	-0.001(1)	0.001(1)	-0.001(1)
C(9)	0.023(1)	0.036(2)	0.037(1)	0.006(1)	0.011(1)	-0.001(1)
C(10)	0.040(1)	0.029(2)	0.051(2)	-0.004(1)	0.017(1)	0.007(1)
C(11)	0.021(1)	0.017(1)	0.021(1)	-0.003(1)	0.005(1)	0.000(1)
C(12)	0.019(1)	0.019(1)	0.023(1)	-0.002(1)	0.002(1)	0.000(1)
C(13)	0.025(1)	0.020(1)	0.019(1)	0.000(1)	0.003(1)	0.000(1)
C(14)	0.024(1)	0.016(1)	0.022(1)	-0.001(1)	0.009(1)	-0.002(1)
C(15)	0.018(1)	0.022(1)	0.025(1)	-0.001(1)	0.004(1)	0.000(1)
C(16)	0.022(1)	0.023(1)	0.018(1)	0.002(1)	0.002(1)	0.000(1)

Verbindung **67**



Identification code	6732	
Empirical formula	$C_{12}H_{12}O_2$	
Color	pale yellow	
Formula weight	188.22 g·mol^{-1}	
Temperature	100 K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	**$P2_1$, (no. 4)**	
Unit cell dimensions	a = 5.8749(4) Å	α = 90°.
	b = 7.5475(6) Å	β = 99.699(3)°.
	c = 11.0834(8) Å	γ = 90°.
Volume	484.42(6) Å^3	
Z	2	
Density (calculated)	1.290 Mg · m^{-3}	
Absorption coefficient	0.087 mm^{-1}	
F(000)	200 e	
Crystal size	0.42 x 0.20 x 0.06 mm^3	
θ range for data collection	3.28 to 33.32°.	
Index ranges	-9 ≤ h ≤ 9, -11 ≤ k ≤ 11, -17 ≤ l ≤ 17	
Reflections collected	38516	
Independent reflections	1955 [R_{int} = 0.0799]	
Reflections with I>2σ(I)	1346	
Completeness to θ = 33.32°	98.2 %	
Absorption correction	Gaussian	
Max. and min. transmission	0.99474 and 0.96582	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2	
Data / restraints / parameters	1955 / 1 / 127	
Goodness-of-fit on F^2	1.077	
Final R indices [I>2σ(I)]	R_1 = 0.0542	wR^2 = 0.1310
R indices (all data)	R_1 = 0.0974	wR^2 = 0.1532
Absolute structure parameter	0(10)	
Largest diff. peak and hole	0.234 and -0.280 e · Å^{-3}	

Table 2. Atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters (Å^2).
U_{eq} is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_j tensor.

	x	y	z	U_{eq}
C(1)	-0.1833(4)	0.8289(4)	0.4640(2)	0.033(1)
C(2)	-0.2037(4)	0.7435(3)	0.3403(2)	0.032(1)
C(3)	0.0436(4)	0.7458(3)	0.3143(2)	0.031(1)
C(4)	0.1404(4)	0.9072(4)	0.3882(2)	0.034(1)
C(5)	0.0680(4)	0.7602(3)	0.1833(2)	0.029(1)
C(6)	0.2147(4)	0.6642(3)	0.1317(2)	0.029(1)
C(7)	0.2547(3)	0.6809(3)	0.0048(2)	0.026(1)
C(8)	0.1009(4)	0.7684(3)	-0.0856(2)	0.029(1)
C(9)	0.1495(4)	0.7870(3)	-0.2029(2)	0.033(1)
C(10)	0.3516(4)	0.7197(3)	-0.2327(2)	0.037(1)
C(11)	0.5038(4)	0.6301(3)	-0.1453(2)	0.037(1)
C(12)	0.4553(4)	0.6095(3)	-0.0270(2)	0.033(1)
O(1)	0.0160(3)	0.9192(3)	0.4905(2)	0.036(1)
O(2)	-0.3164(3)	0.8254(3)	0.5358(2)	0.040(1)

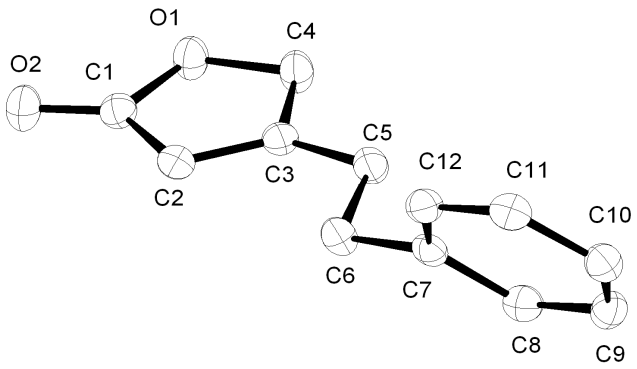
Table 3. Bond lengths [Å] and angles [°].

C(1)-O(2)	1.206(3)	C(1)-O(1)	1.344(3)
C(1)-C(2)	1.501(3)	C(2)-C(3)	1.528(3)
C(3)-C(5)	1.487(3)	C(3)-C(4)	1.524(4)
C(4)-O(1)	1.451(3)	C(5)-C(6)	1.327(3)
C(6)-C(7)	1.469(3)	C(7)-C(12)	1.394(3)
C(7)-C(8)	1.397(3)	C(8)-C(9)	1.384(3)
C(9)-C(10)	1.382(3)	C(10)-C(11)	1.379(4)
C(11)-C(12)	1.396(3)		
O(2)-C(1)-O(1)	120.3(2)	O(2)-C(1)-C(2)	129.2(2)
O(1)-C(1)-C(2)	110.46(19)	C(1)-C(2)-C(3)	103.63(18)
C(5)-C(3)-C(4)	112.2(2)	C(5)-C(3)-C(2)	115.86(18)
C(4)-C(3)-C(2)	100.80(18)	O(1)-C(4)-C(3)	106.19(19)
C(6)-C(5)-C(3)	123.8(2)	C(5)-C(6)-C(7)	125.8(2)
C(12)-C(7)-C(8)	118.24(19)	C(12)-C(7)-C(6)	119.1(2)
C(8)-C(7)-C(6)	122.62(18)	C(9)-C(8)-C(7)	120.7(2)
C(10)-C(9)-C(8)	120.5(2)	C(11)-C(10)-C(9)	119.6(2)
C(10)-C(11)-C(12)	120.2(2)	C(7)-C(12)-C(11)	120.6(2)
C(1)-O(1)-C(4)	109.44(18)		

Table 4. Anisotropic displacement parameters (Å^2).
The anisotropic displacement factor exponent takes the form:
$-2\pi^2[\, h^2a^{*2}U_{11} + ... + 2\, h\, k\, a^*\, b^*\, U_{12}\,]$.

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
C(1)	0.033(1)	0.035(1)	0.028(1)	0.002(1)	0.002(1)	0.006(1)
C(2)	0.031(1)	0.033(1)	0.030(1)	0.001(1)	0.002(1)	0.001(1)
C(3)	0.032(1)	0.030(1)	0.029(1)	0.002(1)	0.005(1)	0.002(1)
C(4)	0.032(1)	0.041(1)	0.031(1)	-0.001(1)	0.006(1)	-0.001(1)
C(5)	0.031(1)	0.029(1)	0.026(1)	0.002(1)	0.003(1)	0.001(1)
C(6)	0.030(1)	0.025(1)	0.030(1)	0.001(1)	0.001(1)	0.000(1)
C(7)	0.026(1)	0.024(1)	0.029(1)	-0.004(1)	0.004(1)	-0.003(1)
C(8)	0.028(1)	0.028(1)	0.032(1)	-0.003(1)	0.004(1)	0.002(1)
C(9)	0.039(1)	0.031(1)	0.028(1)	-0.002(1)	0.003(1)	0.000(1)
C(10)	0.043(1)	0.037(1)	0.032(1)	-0.005(1)	0.012(1)	-0.005(1)
C(11)	0.032(1)	0.037(1)	0.042(1)	-0.007(1)	0.010(1)	0.001(1)
C(12)	0.030(1)	0.032(1)	0.036(1)	-0.003(1)	0.003(1)	0.003(1)
O(1)	0.035(1)	0.043(1)	0.030(1)	-0.005(1)	0.006(1)	-0.003(1)
O(2)	0.037(1)	0.051(1)	0.034(1)	0.003(1)	0.011(1)	0.005(1)

Verbindung **68**



Identification code	6924	
Empirical formula	$C_{12}H_{12}O_2$	
Color	colourless	
Formula weight	188.22 g·mol^{-1}	
Temperature	100 K	
Wavelength	1.54178 Å	
Crystal system	Orthorhombic	
Space group	**$P2_12_12_1$, (no. 19)**	
Unit cell dimensions	a = 6.4598(3) Å	α = 90°.
	b = 7.9795(4) Å	β = 90°.
	c = 18.7839(8) Å	γ = 90°.
Volume	968.23(8) Å^3	
Z	4	
Density (calculated)	1.291 Mg · m^{-3}	
Absorption coefficient	0.700 mm^{-1}	
F(000)	400 e	
Crystal size	0.54 x 0.50 x 0.30 mm^3	
θ range for data collection	4.71 to 63.57°.	
Index ranges	-7 ≤ h ≤ 6, -9 ≤ k ≤ 9, -21 ≤ l ≤ 21	
Reflections collected	21503	
Independent reflections	1593 [R_{int} = 0.0308]	
Reflections with I>2σ(I)	1592	
Completeness to θ = 63.57°	99.7 %	
Absorption correction	Gaussian	
Max. and min. transmission	0.86 and 0.76	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2	
Data / restraints / parameters	1593 / 0 / 127	
Goodness-of-fit on F^2	1.148	
Final R indices [I>2σ(I)]	R_1 = 0.0239	wR^2 = 0.0598
R indices (all data)	R_1 = 0.0239	wR^2 = 0.0598
Absolute structure parameter	0.00(18)	
Largest diff. peak and hole	0.127 and -0.168 e · Å^{-3}	

Table 2. Atomic coordinates and equivalent isotropic displacement parameters (Å^2).
U_{eq} is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U_{eq}
C(1)	0.0755(2)	0.9812(2)	0.5043(1)	0.023(1)
C(2)	0.1767(2)	0.8923(1)	0.5622(1)	0.023(1)
C(3)	0.3776(2)	0.9289(1)	0.5622(1)	0.021(1)
C(4)	0.4203(2)	1.0424(2)	0.5007(1)	0.027(1)
C(5)	0.5433(2)	0.8800(2)	0.6134(1)	0.024(1)
C(6)	0.4721(2)	0.7586(2)	0.6714(1)	0.025(1)
C(7)	0.6379(2)	0.7309(1)	0.7267(1)	0.021(1)
C(8)	0.8181(2)	0.6419(2)	0.7109(1)	0.025(1)
C(9)	0.9758(2)	0.6265(2)	0.7606(1)	0.026(1)
C(10)	0.9567(2)	0.7003(2)	0.8270(1)	0.025(1)
C(11)	0.7763(2)	0.7854(2)	0.8442(1)	0.025(1)
C(12)	0.6184(2)	0.7996(1)	0.7945(1)	0.024(1)
O(1)	0.2223(1)	1.0688(1)	0.4671(1)	0.028(1)
O(2)	-0.1044(1)	0.9887(1)	0.4873(1)	0.030(1)

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [°].

C(1)-O(2)	1.2069(15)	C(1)-O(1)	1.3698(15)
C(1)-C(2)	1.4542(17)	C(2)-C(3)	1.3301(18)
C(3)-C(5)	1.4909(17)	C(3)-C(4)	1.4936(17)
C(4)-O(1)	1.4423(14)	C(5)-C(6)	1.5291(16)
C(6)-C(7)	1.5079(16)	C(7)-C(12)	1.3927(17)
C(7)-C(8)	1.3957(18)	C(8)-C(9)	1.3862(18)
C(9)-C(10)	1.3862(18)	C(10)-C(11)	1.3866(18)
C(11)-C(12)	1.3874(17)		
O(2)-C(1)-O(1)	120.40(11)	O(2)-C(1)-C(2)	130.94(12)
O(1)-C(1)-C(2)	108.64(9)	C(3)-C(2)-C(1)	109.34(11)
C(2)-C(3)-C(5)	130.01(11)	C(2)-C(3)-C(4)	108.29(11)
C(5)-C(3)-C(4)	121.63(10)	O(1)-C(4)-C(3)	105.27(9)
C(3)-C(5)-C(6)	114.16(10)	C(7)-C(6)-C(5)	111.71(10)
C(12)-C(7)-C(8)	118.02(11)	C(12)-C(7)-C(6)	120.54(11)
C(8)-C(7)-C(6)	121.39(10)	C(9)-C(8)-C(7)	121.01(11)
C(10)-C(9)-C(8)	120.20(11)	C(9)-C(10)-C(11)	119.48(11)
C(10)-C(11)-C(12)	120.11(11)	C(11)-C(12)-C(7)	121.12(11)
C(1)-O(1)-C(4)	108.41(9)		

Table 4. Anisotropic displacement parameters (Å^2).
The anisotropic displacement factor exponent takes the form:
$-2\pi^2[\, h^2 a^{*2} U_{11} + ... + 2\, h\, k\, a^*\, b^*\, U_{12}\,]$.

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
C(1)	0.023(1)	0.023(1)	0.024(1)	-0.003(1)	0.001(1)	0.001(1)
C(2)	0.023(1)	0.021(1)	0.024(1)	0.001(1)	0.000(1)	-0.002(1)
C(3)	0.022(1)	0.020(1)	0.022(1)	-0.002(1)	0.001(1)	0.000(1)
C(4)	0.019(1)	0.033(1)	0.030(1)	0.007(1)	-0.002(1)	-0.001(1)
C(5)	0.020(1)	0.025(1)	0.027(1)	0.002(1)	-0.002(1)	-0.003(1)
C(6)	0.022(1)	0.027(1)	0.025(1)	0.002(1)	-0.001(1)	-0.004(1)
C(7)	0.021(1)	0.019(1)	0.024(1)	0.004(1)	0.001(1)	-0.004(1)
C(8)	0.027(1)	0.024(1)	0.023(1)	0.000(1)	0.002(1)	-0.001(1)
C(9)	0.022(1)	0.026(1)	0.030(1)	0.005(1)	0.004(1)	0.002(1)
C(10)	0.024(1)	0.027(1)	0.024(1)	0.006(1)	-0.005(1)	-0.002(1)
C(11)	0.030(1)	0.025(1)	0.021(1)	-0.001(1)	0.001(1)	-0.002(1)
C(12)	0.023(1)	0.022(1)	0.026(1)	0.001(1)	0.004(1)	0.000(1)
O(1)	0.020(1)	0.034(1)	0.029(1)	0.009(1)	-0.001(1)	0.000(1)
O(2)	0.020(1)	0.039(1)	0.032(1)	0.003(1)	-0.003(1)	0.001(1)

13. Anhang C – Berechnung von IC_{50}-Werten mit R

```
library(drc)

# Ipo A / D on plate 1
plate1_blank      = median(c(0.3564, 0.3565, 0.3761, 0.4221))
plate1_posControl = median(c(1.3753, 1.3725, 1.3644, 1.1049)-plate1_blank)
```

Analoge Definitionen für die übrigen Platten

```
legend_text = c("Ipo A", "Ipo D", "Ipo B", "Ipo H2B", "Ipo C", "Ipo E")

wst <- data.frame(
      CURVE = c(
              # Ipo A = curve 1
1,1,1,
```

14. Anhang D – Lebenslauf

Persönliche Daten:

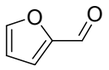
Name: Volker Andreas **Hickmann**

Geburtsdatum: 04.12.1980

Bisherige Ausbildung:

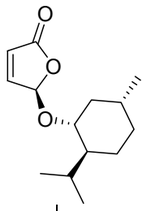
1991 - 2000	Gymnasium im Paul-von-Denis-Schulzentrum, Schifferstadt
06.06.2000	**Abitur mit Leistungskursen Mathematik, Chemie, Englisch**
07/2000 - 04/2001	Wehrdienst als Sanitäter
05/2001 - 09/2005	Nach dreimonatigem Praktikum studentischer Mitarbeiter am Max-Planck-Institut für Biochemie in Martinsried / München bei Prof. Dr. Dieter Oesterhelt
ab 10/2001	Studium der Bioinformatik an der LMU / TU München
15.09.2004	**Bachelor of Science in Bioinformatik** Prof. Dr. Karl-Peter Hopfner
ab 10/2004	Studium der Biochemie an der LMU München mit Hauptfächern Biochemie und organische Chemie und dem Nebenfach Strukturbiologie
18.06.2007	**Master of Science in Biochemie** Prof. Dr. Thomas Carell
10/2007-10/2010	**Doktorand im Arbeitskreis von Prof. Dr. Alois Fürstner** Max-Planck-Institut für Kohlenforschung, Mülheim an der Ruhr
10.01.2011	**Doktorprüfung**

⇓ Route 1



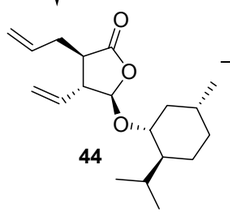
38

· Photooxidation (**40**)
· Acetalisierung mit (-)-Menthol (**36a**)



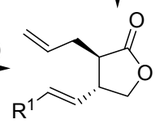
36a

· Diastereoselektive Vinylkupfer-Addition (**43**)
· α-Allylierung (**44**)



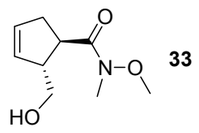
44

· Hydrolyse des Auxiliars (**46**)
· Reduktion (**34a**)
R^1 = H



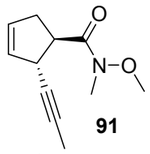
34a (R^1 = H)
34b (R^1 = Ph)

· Lacton-Öffnung zum Weinreb-Amid (**47**, **85**)
· Alken-Metathese (**33**)



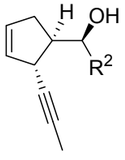
33

· Dess-Martin-Oxidation (**89**)
· Ohira-Bestmann-Reaktion (**90**)
· Methylierung (**91**)

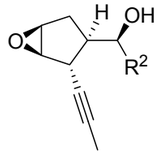


91

· Grignard-Addition (R^2MgBr)
· Reduktion des Ketons



VO(acac)$_2$ kat. Epoxidierung



R^2 = (**95**)

R^2 = (**155**)

R^2 = (**168**, **169**)

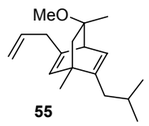
R^2 = (**30**)

R^2 = (**156**)

⇓ Route 2

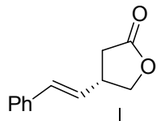
39

Rh-katalysierte asymmetrische 1,4-Addition (**67**)



55

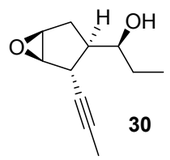
Kotrolliert durch Carreira's Dien-Ligand oder (*S*)-BINAP



67

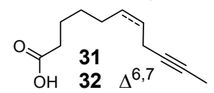
α-Allylierung (**34b**)
R^1 = Ph

Ecklonialacton A und B

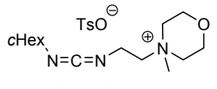


30

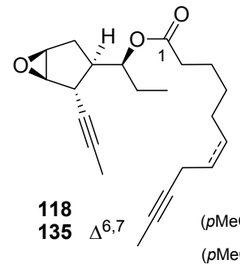
Veresterung



31
32 $\Delta^{6,7}$

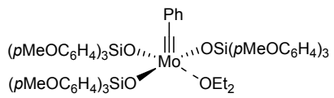


Carbodiimid **117**

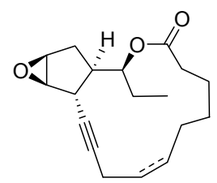


118
135 $\Delta^{6,7}$

Ringschließende Alkin-Metathese

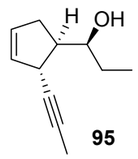


126



105
136 $\Delta^{6,7}$

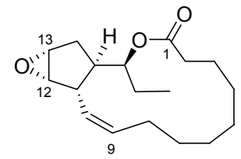
partielle Hydrierung



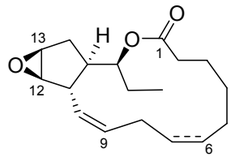
95

· Veresterung (**102**)
· Ringschließende Alkin-Metathese (**103**)

· Epoxidierung (**106**)
· partielle Hydrierung (**107**)

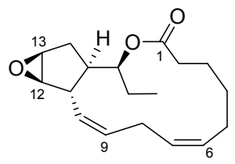


12,13-*epi*-Ecklonialacton B
107



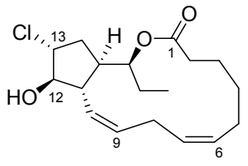
1 Ecklonialacton A ($\Delta^{6,7}$, $\Delta^{9,10}$)
2 Ecklonialacton B ($\Delta^{9,10}$)

NMR-Experiment mit Ecklonialacton A



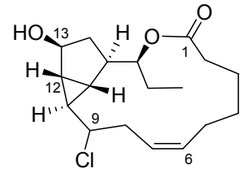
1 Ecklonialacton A

"HCl"
$CDCl_3$



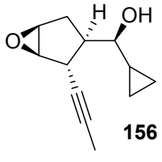
4 Eiseniachlorid A

+



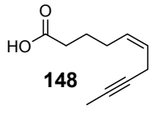
139 Chlor-Oxylipin

Synthetische Studien zu Hybridalacton

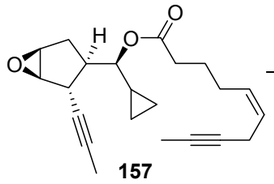


156

Veresterung

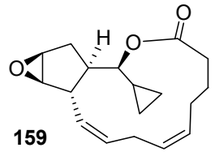


148

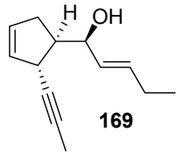


157

· Ringschließende Alkin-Metathese (**158**)
· partielle Hydrierung (**159**)

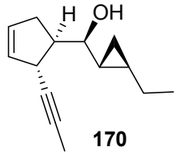


159
*Des*ethyl-hybridalacton



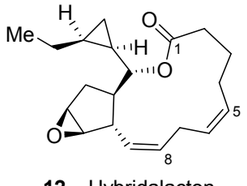
169

Cyclopropanierung



170

(ausgehend von *cis*-Isomer **168**)



12 Hybridalacton