

**TOTALSYNTHESE  
DES BERKELEYLACTONS A  
UND ZWEIER DERIVATE**

**DISSERTATION**

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

vorgelegt von  
Frank Schmidt  
aus Reutlingen

Tübingen  
2023



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

Tag der mündlichen Qualifikation:

25.10.2023

Dekan:

Prof. Dr. Thilo Stehle

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. Martin E. Maier

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. Thomas Ziegler



## **Teile der vorliegenden Arbeit wurden bereits veröffentlicht:**

### **Publikationen**

„Synthesis of Berkeleylactone A by Ring Closing Alkyne Metathesis”

F. Schmidt, A. V. Ammanath, F. Götz and M. E. Maier, *Eur. J. Org. Chem.* **2023**, 26, e202300615.

### **Bachelorarbeiten**

Im Rahmen dieser Arbeit wurden nachfolgende Bachelorarbeiten fachlich und technisch betreut. Dementsprechend befinden sich Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit (Kapitel 3.3.3) bereits in den aufgeführten Arbeiten.

„Synthese des C9-C15-Fragments des Berkeleylactons A“

Sandra Weronika Papińska, Juni **2021**

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Oktober 2018 bis April 2023 unter Anleitung von Prof. Dr. Martin E. Maier am Institut für organische Chemie der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Eberhard Karls Universität Tübingen angefertigt.

## **Danksagung**

Ich bedanke mich besonders bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Martin E. Maier, der mir das Thema dieser Arbeit anvertraut und mir immer die Möglichkeit gegeben hat, eigene Ideen einzubringen und auszuprobieren. Zudem bedanke ich mich für seine fachkundige Rückmeldung, allzeitige Bereitschaft für Fragen und die angenehme Arbeitsatmosphäre.

Ich bedanke mich bei Prof. Dr. Thomas Ziegler für die Übernahme des Zweitgutachtens.

Bei Maria Munari bedanke ich mich für ihre allzeitige Hilfsbereitschaft und alle im Hintergrund erledigten Aufgaben. Dies war eine große Entlastung für unseren Laboralltag. Ebenfalls bedanke ich mich bei Florian Herrmann für seine praktische Unterstützung im Laboralltag und bei der Synthese. Magdalena Muresan möchte ich danke sagen für die Hilfe bei den vielfältigen bürokratischen Belangen und auch für das eine oder andere Gespräch.

Des Weiteren gilt mein Dank Priska Kolb und Dominik Brzecki für die Messung der Hochfeld-NMRs und ihre damit verbundene Flexibilität. Norbert Grzegorzek bzw. Dr. Dorothee Wistuba und ihrem Team danke ich für die Aufnahme der Massenspektren und die Durchführung anderweitiger Messungen. Ich bedanke mich bei Dr. Markus Ströbele für die Messung und Auswertung der Kristallstruktur. Für die Durchführung der biologischen Messungen bedanke ich mich bei Aparna Viswanathan Ammanath unter der Leitung von Prof. Dr. Friedrich Götz.

Ich möchte an dieser Stelle allen ehemaligen und gegenwärtigen Mitarbeitern für das tolle Arbeitsklima danken. Ganz herzlich bedanke ich mich bei Csaba Szabó, Tamer Kocakaya, Andreas Paul, Fotios Fotakis, Dr. Khoa Linh Pham, Dr. Marc Halang, Dr. Sibylle Riedel, Jessica Jünger und Marvin Wenninger für die freundschaftliche Atmosphäre im Arbeitskreis und die fachlichen und privaten Gespräche und Späße, die den Laboralltag versüßt haben.

Meiner Familie, Csaba Szabó und Prof. Dr. Martin E. Maier danke ich für das Korrekturlesen dieser Arbeit.

Ganz besonderer Dank gilt meiner Frau Johanna, die mich während der einzelnen Anfertigungsphasen dieser Arbeit ertragen und trotzdem unterstützt, geliebt und ermutigt hat. Ich sage auch meinen Eltern, Geschwistern, Schwägern und Freunden dank für die allzeitige Unterstützung und Liebe bei der Anfertigung dieser Arbeit. Ich danke Gott für das Gelingen bei dieser Arbeit und für alles, was ich während der Anfertigung (über mich) lernen durfte.





*Soli Deo Gloria*



# INHALTSVERZEICHNIS

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>XI</b>
<b>1. Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Von der Nutzbarmachung der Sekundärmetaboliten bis zur Totalsynthese.....	1
1.2 Multiresistente Erreger.....	4
1.3 Die Berkeleylactone A-H.....	4
1.4 Zielsetzung.....	7
<b>2. Theoretischer Hintergrund</b> .....	<b>8</b>
2.1 Bisherige Totalsynthesen des Berkeleylactons A.....	8
2.1.1 Totalsynthese nach Dixon und Caletková <i>et al.</i> .....	8
2.1.2 Totalsynthese nach Schobert <i>et al.</i> .....	11
2.2 Schlüsselreaktionen.....	14
2.2.1 Die katalytische asymmetrische Dihydroxylierung (AD).....	14
2.2.2 Die Ringschluss-Alkinmetathese (RCAM).....	17
<b>3. Ergebnisse und Diskussion</b> .....	<b>24</b>
3.1 Erste Synthesestrategie für das Berkeleylacton A.....	24
3.1.1 Versuche zur Synthese des C1-C9-Bausteins.....	25
3.1.1.1 $\alpha$ -Funktionalisierung von $\gamma$ -Lactonen.....	25
3.1.1.1.1 Erste Retrosynthese der 4-Oxocarbonsäure <b>III-1</b> .....	25
3.1.1.1.2 Darstellung des $\gamma$ -Lactons <b>III-11</b> .....	25
3.1.1.1.3 Untersuchungen zur $\alpha$ -Funktionalisierung mit MoOPH und NBS.....	27
3.1.1.2 Versuche zur Synthese über $\alpha$ -Mercapto- $\gamma$ -lactone.....	29
3.1.1.2.1 Zweite Retrosynthese für die 4-Oxocarbonsäure <b>III-1</b> .....	29
3.1.1.2.2 Darstellung von 2-Methyl-2-phenyl-1,3-oxathiolan-5-on.....	30
3.1.1.2.3 Untersuchung der Reaktivität des Oxathiolanons gegenüber Epoxiden.....	32
3.1.1.3 Versuche zur Synthese über ein chirales Campher-Auxiliar.....	34
3.1.1.3.1 Dritte Retrosynthese für die 4-Oxocarbonsäure <b>III-1</b> .....	34
3.1.1.3.2 Darstellung des Campher-Auxiliars.....	34
3.1.1.3.3 Untersuchung der Reaktion des Auxiliars mit Epoxiden.....	36
3.2 Zweite Synthesestrategie für das Berkeleylacton A unter Berücksichtigung der ersten Totalsynthese.....	37
3.2.1 Neue Synthesestrategien für den C1-C9-Baustein.....	38
3.2.1.1 Die Mislow-Evans-Umlagerung.....	38

3.2.1.1.1 Retrosynthese der Carbonsäure <b>III-28</b> .....	38
3.2.1.1.2 Darstellung der Kupplungspartner und erste Kupplungsversuche.....	39
3.2.1.1.3 Ausweitung der Versuche.....	41
3.2.1.1.4 Abschließende Kupplungsversuche.....	44
3.2.1.2 Ringöffnung substituierter 2-Furanone.....	48
3.2.1.2.1 Retrosynthese der Carbonsäure <b>III-28</b> .....	48
3.2.1.2.2 Erste Syntheseveruche.....	48
3.2.1.2.3 Einführung von Brom zum Erhalt der Doppelbindung.....	51
3.2.1.2.4 Versuche zur baseninduzierten Ringöffnung von 2-Bromo-4-alkylbutenoliden .....	53
3.2.1.3 Triphenylphosphan-katalysierte Isomerisierung von Alkinoaten.....	58
3.2.1.3.1 Retrosynthese der Carbonsäure <b>III-74b</b> mit Anpassung der übergeordneten Synthesestrategie.....	59
3.2.1.3.2 Synthese der Carbonsäure <b>III-74b</b> .....	60
3.2.2 Synthesestrategie für den C10-C16-Baustein.....	63
3.2.2.1 Retrosynthese des sekundären Alkohols.....	63
3.2.2.2 Synthese des Alkohols <b>III-27</b> .....	63
3.2.3 Darstellung des Esters <b>III-81</b> und dessen Kreuzkupplungsversuche.....	67
3.3 Dritte Synthesestrategie für das Berkeleylacton A.....	70
3.3.1 Anpassung der Retrosynthese.....	70
3.3.2 Synthese der Carbonsäure <b>III-78c</b> .....	72
3.3.2.1 Erprobung unterschiedlicher Strategien zum Aufbau des Alkinoats <b>III-76b</b> .....	72
3.3.2.2 Fertigstellung der Carbonsäure.....	74
3.3.3 Darstellung des sekundären Alkohols.....	76
3.3.3.1 Alkinylierung von Oxiranen mittels Alkinyllboranen.....	76
3.3.3.2 Die Alkin-Zipper-Reaktion.....	76
3.3.3.3 Isomerisierung des terminalen Alkins zum 2-Alkin.....	78
3.3.4 Synthese des Kerngerüsts.....	79
3.3.4.1 Darstellung des Esters.....	79
3.3.4.2 Bereitstellung der RCAM-Katalysatoren.....	80
3.3.4.3 RCAM des Esters <b>III-85</b> .....	82
3.3.4.4 Fertigstellung des Kerngerüsts <b>I-3a</b> .....	84
3.3.4.5 Erweiterte RCAM-Untersuchungen.....	86
3.3.5 Herstellung von Thiol <b>II-7c</b> .....	91
3.3.6 Fertigstellung des Berkeleylactons A und dessen 2-Epimeren.....	93

---

3.3.6.1 Die Sulfa-Michael-Addition.....	93
3.3.6.2 Hydrierung und Hydrogenolyse des Benzylesters <b>II-27a</b> .....	93
3.3.6.3 Synthese des 2- <i>epi</i> -Berkeleylactons A.....	95
3.3.7 Herstellung der modifizierten Kernstruktur.....	97
3.3.7.1 Versuche zur Reduktion der Dreifachbindung.....	97
3.3.7.2 Fertigstellung des Kerngerüsts.....	99
3.3.8 Modifizierte Synthesestrategie für das Berkeleylacton A.....	103
3.3.9 Synthese von Thiol <b>II-7d</b> .....	104
3.3.9.1 Retrosynthese.....	104
3.3.9.2 Versuche zur Oxidation von <i>tert</i> -Butylacrylat.....	104
3.3.9.3 Kinetische Racematspaltung von <b>III-96</b> .....	106
3.3.9.4 Öffnung des Oxirans mit geeignetem Schwefel-Nucleophil.....	107
3.3.10 Optimierte Synthesestrategie für das Berkeleylacton A und seines Derivats.....	109
3.3.11 Analytik des Berkeleylactons A und seines Derivats.....	111
3.3.11.1 Biologische Aktivität.....	111
3.3.11.2 Mögliche Selbstaggregation zur Erklärung der Peakverbreiterung.....	111
3.3.11.3 Röntgenkristallographische Messung.....	113
<b>4. Zusammenfassung.....</b>	<b>115</b>
4.1 Die Berkeleylactone A-H.....	115
4.2 Die unterschiedlichen Synthesestrategien im Überblick.....	116
4.2.1 Syllabus der ersten Synthesestrategie.....	116
4.2.2 Syllabus der zweiten Synthesestrategie.....	118
4.2.2.1 Die Mislow-Evans-Umlagerung.....	118
4.2.2.2 Ringöffnung substituierter 2-Furanone.....	119
4.2.2.3 Trost-Rychnovsky-Isomerisierung.....	120
4.2.3 Syllabus der dritten Synthesestrategie.....	122
<b>5. Experimental Section.....</b>	<b>127</b>
5.1 General remarks.....	127
5.1.1 Working techniques and chemicals.....	127
5.1.2 Hydrogenation set-up.....	128
5.1.3 Thin-layer chromatography and preparative chromatography.....	128
5.2 Analytical methods and spectroscopy.....	129
5.2.1 NMR spectroscopy.....	129
5.2.2 Mass spectrometry.....	130
5.2.3 Polarimetry.....	130

---

5.2.4 Melting point .....	130
5.2.5 X-ray crystallography.....	130
5.2.6 Chiral GC analysis.....	131
5.3 Experimental procedures.....	132
5.3.1 Synthesis of 2-Methyl-2-phenyl-1,3-oxathiolan-5-one ( <b>III-12</b> ).....	132
5.3.2 Synthesis of 1-((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-7,7-Dimethyl-4'-oxospiro[bicyclo[2.2.1]heptane-2,2'- [1,3]dioxolan]-1-yl)- <i>N,N</i> -diisopropylmethanesulfonamide ( <b>III-23.2</b> ).....	133
5.3.3 Synthesis of <i>tert</i> -Butyl 2-(phenylthio)acetate ( <b>III-41a</b> ) .....	136
5.3.4 Synthesis of Methyl 2-(phenylthio)acetate ( <b>III-41b</b> ) .....	137
5.3.5 Synthesis of 2-(Phenylthio)ethan-1-ol ( <b>III-41c</b> ).....	138
5.3.6 Synthesis of 2-(Phenylthio)ethyl pivalate ( <b>III-41d</b> ) .....	139
5.3.7 Synthesis of <i>tert</i> -Butyldimethyl(2-(phenylthio)ethoxy)silane ( <b>III-41e</b> ).....	140
5.3.8 Synthesis of 2-((Phenylthio)methyl)-1,3-dioxolane ( <b>III-41f</b> ).....	141
5.3.9 Synthesis of <i>tert</i> -Butyl 2-chloro-2-(phenylthio)acetate ( <b>III-37a</b> ) .....	142
5.3.10 Synthesis of <i>tert</i> -Butyl 2-(phenylsulfinyl)acetate ( <b>III-47a</b> ) .....	143
5.3.11 Synthesis of <i>tert</i> -Butyl 2-acetoxy-2-(phenylthio)acetate ( <b>III-37d</b> ) .....	144
5.3.12 Synthesis of Methyl 2-(phenylsulfinyl)acetate ( <b>III-47b</b> ) .....	145
5.3.13 Synthesis of Methyl 2-acetoxy-2-(phenylthio)acetate ( <b>III-37e</b> ).....	146
5.3.14 Synthesis of 2-Chloro-2-(phenylthio)ethyl pivalate ( <b>III-37f</b> ).....	147
5.3.15 Synthesis of <i>tert</i> -Butyl(2-chloro-2-(phenylthio)ethoxy)dimethylsilane ( <b>III-37g</b> ).....	148
5.3.16 Synthesis of 2-(Chloro(phenylthio)methyl)-1,3-dioxolane ( <b>III-37h</b> ).....	149
5.3.17 Synthesis of Hept-6-en-1-yn-3-ol ( <b>III-34a</b> ).....	150
5.3.18 Synthesis of <i>tert</i> -Butyl(hept-6-en-1-yn-3-yloxy)dimethylsilane ( <b>III-34b</b> ) .....	151
5.3.19 Synthesis of 5-(Methoxymethoxy)hept-1-en-6-yne ( <b>III-34c</b> ) .....	152
5.3.20 Synthesis of Furan-2(5 <i>H</i> )-one ( <b>III-51</b> ).....	153
5.3.21 Synthesis of (Furan-2-yloxy)trimethylsilane ( <b>III-52</b> ).....	154
5.3.22 Synthesis of 5-(1-Hydroxypent-4-en-1-yl)furan-2(5 <i>H</i> )-one ( <b>III-53a</b> ) .....	155
5.3.23 Synthesis of 5-(1-(Methoxymethoxy)pent-4-en-1-yl)furan-2(5 <i>H</i> )-one ( <b>III-53b</b> ).....	156
5.3.24 Synthesis of 3-Bromofuran-2(5 <i>H</i> )-one ( <b>III-64</b> ).....	157
5.3.25 Synthesis of ((3-Bromofuran-2-yl)oxy)trimethylsilane ( <b>III-65</b> ) .....	158
5.3.26 Synthesis of 3-Bromo-5-(1-hydroxypent-4-en-1-yl)furan-2(5 <i>H</i> )-one ( <b>III-66a</b> ).....	159
5.3.27 Synthesis of 3-Bromo-5-(1-(( <i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy)pent-4-en-1-yl)furan-2(5 <i>H</i> )- one ( <b>III-66b</b> ).....	160
5.3.28 Synthesis of 3-Bromo-5-(pent-4-en-1-yl)furan-2(5 <i>H</i> )-one ( <b>III-66c</b> ).....	161

5.3.29 Synthesis of 5-(1-(( <i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy)pent-4-en-1-yl)-5-hydroxyfuran-2(5 <i>H</i> )-one ( <b>III-57d</b> ).....	162
5.3.30 Synthesis of ( <i>E</i> )-5-(( <i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy)-4-oxonona-2,8-dienoic acid (( <i>E</i> )- <b>III-28</b> ).....	163
5.3.31 Synthesis of Ethyl nona-2,8-diynoate ( <b>III-76a</b> ).....	164
5.3.32 Synthesis of Ethyl (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-nona-2,4-dien-8-ynoate ( <b>III-77a</b> ).....	165
5.3.33 Synthesis of Ethyl (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> , <i>E</i> )-4,5-dihydroxynon-2-en-8-ynoate ( <b>III-73a</b> ).....	166
5.3.34 Synthesis of ( <i>E</i> )-3-((4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-5-(But-3-en-1-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)acrylic acid ( <b>III-74b</b> ).....	167
5.3.35 Synthesis of ( <i>R</i> )-(+)-Propylene oxide (( <i>R</i> )- <b>II-4</b> ).....	169
5.3.36 Synthesis of ( <i>R</i> )-7-(Triisopropylsilyl)hept-6-yn-2-ol ( <b>III-79a</b> ).....	170
5.3.37 Synthesis of ( <i>R</i> )-hept-6-yn-2-ol ( <b>III-79b</b> ).....	171
5.3.38 Synthesis of ( <i>R,E</i> )-7-Iodohept-6-en-2-ol ( <b>III-27</b> ).....	172
5.3.39 Synthesis of ( <i>R,E</i> )-7-Iodohept-6-en-2-yl ( <i>E</i> )-3-((4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-5-(but-3-en-1-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)acrylate ( <b>III-81</b> ).....	174
5.3.40 Synthesis of Trimethyl(octa-1,7-diyn-1-yl)silane ( <b>III-72e</b> ).....	175
5.3.41 Synthesis of Triisopropyl(octa-1,7-diyn-1-yl)silane ( <b>III-72b</b> ).....	176
5.3.42 Synthesis of Trimethyl(nona-1,7-diyn-1-yl)silane ( <b>III-72f</b> ).....	177
5.3.43 Synthesis of Triisopropyl(nona-1,7-diyn-1-yl)silane ( <b>III-72c</b> ).....	178
5.3.44 Synthesis of 1,7-Nonadiyne ( <b>III-72d</b> ).....	179
5.3.45 Synthesis of Ethyl deca-2,8-diynoate ( <b>III-76b</b> ).....	180
5.3.46 Synthesis of Ethyl (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-deca-2,4-dien-8-ynoate ( <b>III-77b</b> ).....	182
5.3.47 Synthesis of Ethyl (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> , <i>E</i> )-4,5-dihydroxydec-2-en-8-ynoate ( <b>III-73b</b> ).....	183
5.3.48 Synthesis of ( <i>E</i> )-3-((4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-2,2-Dimethyl-5-(pent-3-yn-1-yl)-1,3-dioxolan-4-yl)acrylic acid ( <b>III-78c</b> ).....	184
5.3.49 Synthesis of ( <i>R</i> )-Dec-4-yn-2-ol ( <b>III-83</b> ).....	185
5.3.50 Synthesis of ( <i>R</i> )-Dec-9-yn-2-ol ( <b>III-84</b> ).....	186
5.3.51 Synthesis of ( <i>R</i> )-Dec-8-yn-2-ol ( <b>III-82</b> ).....	187
5.3.52 Synthesis of (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-Deca-2,4-dien-8-ynoic acid ( <b>III-77c</b> ).....	188
5.3.53 Synthesis of ( <i>R</i> )-Dec-8-yn-2-yl (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-deca-2,4-dien-8-ynoate ( <b>III-94</b> ).....	189
5.3.54 Synthesis of ( <i>R</i> )-Dec-8-yn-2-yl (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> , <i>E</i> )-4,5-dihydroxydec-2-en-8-ynoate ( <b>III-92</b> ).....	190
5.3.55 Synthesis of ( <i>R</i> )-dec-8-yn-2-yl ( <i>S,E</i> )-5-hydroxy-4-oxodec-2-en-8-ynoate ( <b>III-93</b> ).....	191
5.3.56 Synthesis of ( <i>R</i> )-Dec-8-yn-2-yl ( <i>E</i> )-3-((4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-2,2-dimethyl-5-(pent-3-yn-1-yl)-1,3-dioxolan-4-yl)acrylate ( <b>III-85</b> ).....	192
5.3.57 Synthesis of ( <i>E</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,16 <i>R</i> )-5,6-(Isopropylidendioxy)-16-methyl-oxacyclohexadec-3-en-9-yne-2-one ( <b>III-75b</b> ).....	194

5.3.58 Synthesis of (6 <i>S</i> ,16 <i>R</i> , <i>E</i> )-6-Hydroxy-16-methyloxacyclohexadec-3-en-9-yne-2,5-dione ( <b>I-3a</b> ).....	196
5.3.59 Synthesis of Potassium ( <i>R</i> )-oxirane-2-carboxylate ( <b>II-12</b> ).....	197
5.3.60 Synthesis of Benzyl ( <i>S</i> )-2-hydroxy-3-(tritylthio)propanoate ( <b>II-26</b> ).....	198
5.3.61 Synthesis of Benzyl ( <i>S</i> )-2-hydroxy-3-mercaptopropanoate ( <b>II-7c</b> ).....	199
5.3.62 Synthesis of Benzyl ( <i>S</i> )-2-hydroxy-3-(((3 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,16 <i>R</i> )-6-hydroxy-16-methyl-2,5-dioxooxacyclohexadec-9-yn-3-yl)thio)propanoate (( <i>R</i> )- <b>II-27a</b> ) .....	200
5.3.63 Synthesis of 2-epi-Berkeleylactone A (2-epi- <b>I-1</b> ) .....	202
5.3.64 Synthesis of (3 <i>E</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>Z</i> ,16 <i>R</i> )-5,6-(Isopropylidendioxy)-16-methyl-oxacyclohexadec-3,9-dien-2-one ( <b>III-75c</b> ) .....	203
5.3.65 Synthesis of (3 <i>E</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>Z</i> ,16 <i>R</i> )-6-Hydroxy-16-methyloxacyclohexadeca-3,9-diene-2,5-dione ( <b>I-3b</b> ) .....	204
5.3.66 Synthesis of Benzyl ( <i>S</i> )-2-hydroxy-3-(((3 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,16 <i>R</i> , <i>Z</i> )-6-hydroxy-16-methyl-2,5-dioxooxacyclohexadec-9-en-3-yl)thio)propanoate ( <b>III-95a</b> ) .....	205
5.3.67 Synthesis of <i>tert</i> -Butyl oxirane-2-carboxylate ( <b>III-96</b> ).....	206
5.3.68 Synthesis of <i>tert</i> -Butyl ( <i>R</i> )-oxirane-2-carboxylate (( <i>R</i> )- <b>III-96</b> ) .....	207
5.3.69 Synthesis of <i>tert</i> -Butyl ( <i>S</i> )-2-hydroxy-3-mercaptopropanoate ( <b>II-7d</b> ) .....	208
5.3.70 Synthesis of <i>tert</i> -Butyl ( <i>S</i> )-2-Hydroxy-3-(((3 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,16 <i>R</i> , <i>Z</i> )-6-hydroxy-16-methyl-2,5-dioxooxacyclohexadec-9-en-3-yl)thio)propanoate ( <b>III-95b</b> ) .....	209
5.3.71 Synthesis of ( <i>S</i> )-2-Hydroxy-3-(((3 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,16 <i>R</i> , <i>Z</i> )-6-hydroxy-16-methyl-2,5-dioxooxacyclohexadec-9-en-3-yl)thio)propanoic acid ((8 <i>Z</i> )- <b>I-1</b> ).....	210
5.3.72 Synthesis of Berkeleylactone A ( <b>I-1</b> ).....	211
<b>6. Literaturverzeichnis.....</b>	<b>213</b>
<b>7. Anhang .....</b>	<b>225</b>
7.1 Chromatogramme der chiralen GC-Analyse .....	225
7.1.1 Bestimmung des ee-Wertes von <b>III-73a</b> .....	225
7.1.2 Bestimmung des ee-Wertes von <b>III-73b</b> .....	226
7.1.3 Bestimmung des ee-Wertes von ( <i>R</i> )- <b>II-4</b> .....	226
7.1.4 Bestimmung des ee-Wertes von ( <i>R</i> )- <b>III-96</b> .....	227
7.2 Kristallstruktur und kristallographische Daten .....	228
7.3 NMR-Spektren.....	230
7.3.1 2-Methyl-2-phenyl-1,3-oxathiolan-5-one ( <b>III-12</b> ).....	230
7.3.2 1-((1 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-7,7-Dimethyl-2-oxobicyclo[2.2.1]heptan-1-yl)- <i>N,N</i> -diisopropylmethanesulfonamide ( <b>III-23</b> ) .....	231
7.3.3 1-((1 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-2,2-dimethoxy-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]heptan-1-yl)- <i>N,N</i> -diisopropylmethanesulfonamide ( <b>III-23.1</b> ).....	232



---

7.3.4 1-((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> )-7,7-Dimethyl-4'-oxospiro[bicyclo[2.2.1]heptane-2,2'-[1,3]dioxolan]-1-yl)- N,N-diisopropylmethanesulfonamide ( <b>III-23.2</b> ).....	233
7.3.5 <i>tert</i> -Butyl 2-(phenylthio)acetate ( <b>III-41a</b> ).....	234
7.3.6 Methyl 2-(phenylthio)acetate ( <b>III-41b</b> ).....	235
7.3.7 2-(Phenylthio)ethan-1-ol ( <b>III-41c</b> ).....	236
7.3.8 2-(Phenylthio)ethyl pivalate ( <b>III-41d</b> ).....	237
7.3.9 <i>tert</i> -Butyldimethyl(2-(phenylthio)ethoxy)silane ( <b>III-41e</b> ).....	238
7.3.10 2-((Phenylthio)methyl)-1,3-dioxolane ( <b>III-41f</b> ).....	239
7.3.11 <i>tert</i> -Butyl 2-chloro-2-(phenylthio)acetate ( <b>III-37a</b> ).....	240
7.3.12 <i>tert</i> -Butyl 2-(phenylsulfinyl)acetate ( <b>III-47a</b> ).....	241
7.3.13 <i>tert</i> -Butyl 2-acetoxy-2-(phenylthio)acetate ( <b>III-37d</b> ).....	242
7.3.14 Methyl 2-(phenylsulfinyl)acetate ( <b>III-47b</b> ).....	243
7.3.15 Methyl 2-acetoxy-2-(phenylthio)acetate ( <b>III-37e</b> ).....	244
7.3.16 2-Chloro-2-(phenylthio)ethyl pivalate ( <b>III-37f</b> ).....	245
7.3.17 <i>tert</i> -Butyl(2-chloro-2-(phenylthio)ethoxy)dimethylsilane ( <b>III-37g</b> ).....	246
7.3.18 2-(Chloro(phenylthio)methyl)-1,3-dioxolane ( <b>III-37h</b> ).....	247
7.3.19 Hept-6-en-1-yn-3-ol ( <b>III-34a</b> ).....	248
7.3.20 <i>tert</i> -Butyl(hept-6-en-1-yn-3-yloxy)dimethylsilane ( <b>III-34b</b> ).....	249
7.3.21 5-(Methoxymethoxy)hept-1-en-6-yne ( <b>III-34c</b> ).....	250
7.3.22 Furan-2(5 <i>H</i> )-one ( <b>III-51</b> ).....	251
7.3.23 (Furan-2-yloxy)trimethylsilane ( <b>III-52</b> ).....	252
7.3.24 5-(1-Hydroxypent-4-en-1-yl)furan-2(5 <i>H</i> )-one ( <b>III-53a</b> ).....	253
7.3.25 5-(1-(Methoxymethoxy)pent-4-en-1-yl)furan-2(5 <i>H</i> )-one ( <b>III-53b</b> ).....	254
7.3.26 3-Bromofuran-2(5 <i>H</i> )-one ( <b>III-64</b> ).....	255
7.3.27 ((3-Bromofuran-2-yl)oxy)trimethylsilane ( <b>III-65</b> ).....	256
7.3.28 3-Bromo-5-(1-hydroxypent-4-en-1-yl)furan-2(5 <i>H</i> )-one ( <b>III-66a</b> ).....	257
7.3.29 3-Bromo-5-(1-(( <i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy)pent-4-en-1-yl)furan-2(5 <i>H</i> )-one ( <b>III-66b</b> ) .....	258
7.3.30 5-Iodopent-1-ene ( <b>III-68</b> ).....	259
7.3.31 3-Bromo-5-(pent-4-en-1-yl)furan-2(5 <i>H</i> )-one ( <b>III-66c</b> ).....	260
7.3.32 5-(1-(( <i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy)pent-4-en-1-yl)-5-hydroxyfuran-2(5 <i>H</i> )-one ( <b>III-57d</b> ) .....	261
7.3.33 ( <i>E</i> )-5-(( <i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy)-4-oxonona-2,8-dienoic acid (( <i>E</i> )- <b>III-28</b> ).....	262
7.3.34 Ethyl nona-2,8-dienoate ( <b>III-76a</b> ).....	263
7.3.35 Ethyl (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-nona-2,4-dien-8-ynoate ( <b>III-77a</b> ).....	264

7.3.36 Ethyl (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> , <i>E</i> )-4,5-dihydroxynon-2-en-8-ynoate ( <b>III-73a</b> ) .....	265
7.3.37 ( <i>E</i> )-3-((4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-5-(But-3-en-1-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)acrylic acid ( <b>III-74b</b> ) .....	266
7.3.38 ( <i>R</i> )-7-(Triisopropylsilyl)hept-6-yn-2-ol ( <b>III-79a</b> ) .....	267
7.3.39 ( <i>R</i> )-hept-6-yn-2-ol ( <b>III-79b</b> ) .....	268
7.3.40 ( <i>R,E</i> )-7-Iodohept-6-en-2-ol ( <b>III-27</b> ).....	269
7.3.41 ( <i>R,E</i> )-7-Iodohept-6-en-2-yl ( <i>E</i> )-3-((4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-5-(but-3-en-1-yl)-2,2-dimethyl-1,3- dioxolan-4-yl)acrylate ( <b>III-81</b> ).....	270
7.3.42 Trimethyl(octa-1,7-diyn-1-yl)silane ( <b>III-72e</b> ) .....	271
7.3.43 Triisopropyl(octa-1,7-diyn-1-yl)silane ( <b>III-72b</b> ) .....	272
7.3.44 Trimethyl(nona-1,7-diyn-1-yl)silane ( <b>III-72f</b> ).....	273
7.3.45 Triisopropyl(nona-1,7-diyn-1-yl)silane ( <b>III-72c</b> ) .....	274
7.3.46 1,7-Nonadiyne ( <b>III-72d</b> ) .....	275
7.3.47 Ethyl deca-2,8-diynoate ( <b>III-76b</b> ).....	276
7.3.48 Ethyl (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-deca-2,4-dien-8-ynoate ( <b>III-77b</b> ) .....	277
7.3.49 Ethyl (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> , <i>E</i> )-4,5-dihydroxydec-2-en-8-ynoate ( <b>III-73b</b> ).....	278
7.3.50 ( <i>E</i> )-3-((4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-2,2-Dimethyl-5-(pent-3-yn-1-yl)-1,3-dioxolan-4-yl)acrylic acid ( <b>III-78c</b> ) .....	279
7.3.51 ( <i>R</i> )-Dec-4-yn-2-ol ( <b>III-83</b> ) .....	280
7.3.52 ( <i>R</i> )-Dec-9-yn-2-ol ( <b>III-84</b> ) .....	281
7.3.53 ( <i>R</i> )-Dec-8-yn-2-ol ( <b>III-82</b> ) .....	282
7.3.54 (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-Deca-2,4-dien-8-ynoic acid ( <b>III-77c</b> ).....	283
7.3.55 ( <i>R</i> )-Dec-8-yn-2-yl (2 <i>E</i> ,4 <i>E</i> )-deca-2,4-dien-8-ynoate ( <b>III-94</b> ) .....	284
7.3.56 ( <i>R</i> )-Dec-8-yn-2-yl (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> , <i>E</i> )-4,5-dihydroxydec-2-en-8-ynoate ( <b>III-92</b> ).....	285
7.3.57 ( <i>R</i> )-dec-8-yn-2-yl ( <i>S,E</i> )-5-hydroxy-4-oxodec-2-en-8-ynoate ( <b>III-93</b> ).....	286
7.3.58 ( <i>R</i> )-Dec-8-yn-2-yl ( <i>E</i> )-3-((4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-2,2-dimethyl-5-(pent-3-yn-1-yl)-1,3-dioxolan-4- yl)acrylate ( <b>III-85</b> ) .....	287
7.3.59 ( <i>E</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,16 <i>R</i> )-5,6-(Isopropylidendioxy)-16-methyl-oxacyclohexadec-3-en-9-yne-2-one ( <b>III-75b</b> ).....	288
7.3.60 (6 <i>S</i> ,16 <i>R</i> , <i>E</i> )-6-Hydroxy-16-methyloxacyclohexadec-3-en-9-yne-2,5-dione ( <b>I-3a</b> ) .....	289
7.3.61 Potassium ( <i>R</i> )-oxirane-2-carboxylate ( <b>II-12</b> ) .....	290
7.3.62 Benzyl ( <i>S</i> )-2-hydroxy-3-(tritylthio)propanoate ( <b>II-26</b> ).....	291
7.3.63 Benzyl ( <i>S</i> )-2-hydroxy-3-mercaptopropanoate ( <b>II-7c</b> ) .....	292
7.3.64 Benzyl ( <i>S</i> )-2-hydroxy-3-(((3 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,16 <i>R</i> )-6-hydroxy-16-methyl-2,5- dioxooxacyclohexadec-9-yn-3-yl)thio)propanoate (( <i>R</i> )- <b>II-27a</b> ) .....	293

---

7.3.65 Benzyl ( <i>S</i> )-2-hydroxy-3-(((3 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,16 <i>R</i> )-6-hydroxy-16-methyl-2,5-dioxooxacyclohexadec-9-yn-3-yl)thio)propanoate (( <i>S</i> )- <b>II-27a</b> ) .....	294
7.3.66 2-epi-Berkeleylactone A (2-epi- <b>I-1</b> ) .....	295
7.3.67 (3 <i>E</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>Z</i> ,16 <i>R</i> )-5,6-(Isopropylidendioxy)-16-methyl-oxacyclohexadec-3,9-dien-2-one ( <b>III-75c</b> ) .....	296
7.3.68 (3 <i>E</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>Z</i> ,16 <i>R</i> )-6-Hydroxy-16-methyloxacyclohexadeca-3,9-diene-2,5-dione ( <b>I-3b</b> )	297
7.3.69 Benzyl ( <i>S</i> )-2-hydroxy-3-(((3 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,16 <i>R</i> , <i>Z</i> )-6-hydroxy-16-methyl-2,5-dioxooxacyclohexadec-9-en-3-yl)thio)propanoate ( <b>III-95a</b> ) .....	298
7.3.70 <i>tert</i> -Butyl oxirane-2-carboxylate ( <b>III-96</b> ) .....	299
7.3.71 <i>tert</i> -Butyl ( <i>S</i> )-2-hydroxy-3-mercaptopropanoate ( <b>II-7d</b> ) .....	300
7.3.72 <i>tert</i> -Butyl ( <i>S</i> )-2-Hydroxy-3-(((3 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,16 <i>R</i> , <i>Z</i> )-6-hydroxy-16-methyl-2,5-dioxooxacyclohexadec-9-en-3-yl)thio)propanoate ( <b>III-95b</b> ) .....	301
7.3.73 ( <i>S</i> )-2-Hydroxy-3-(((3 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,16 <i>R</i> , <i>Z</i> )-6-hydroxy-16-methyl-2,5-dioxooxacyclohexadec-9-en-3-yl)thio)propanoic acid ((8 <i>Z</i> )- <b>I-1</b> ) .....	302
7.3.74 Berkeleylactone A ( <b>I-1</b> ) .....	303



---

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

% v/v	Volumenprozent
% w/w	Gewichtsprozent
(DHQ) <sub>2</sub> PHAL	Dihydrochinin-1,4-phthalazindiyl-diether
(DHQD) <sub>2</sub> PHAL	Dihydrochinidin-1,4-phthalazindiyl-diether
( <i>E</i> )	entgegen (Isomerie)
( <i>R</i> )	rechts (lat. rectus)
( <i>S</i> )	links (lat. sinister)
( <i>Z</i> )	zusammen (Isomerie)
1,3-DAP	1,3-Diaminopropan
4-DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin
Ac	Acetyl-Rest
AD	Asymmetrische Dihydroxylierung
AM	Alkinmetathese
APCI	Chemische Ionisation bei Atmosphärendruck (engl. Atmospheric Pressure Chemical Ionization)
b.p.	Siedepunkt (engl. boiling point)
Bn	Benzyl
Br	breit
brsm	basierend auf dem zurückgewonnenen Edukt (engl. based on recovered starting material)
Bu	Butyl
COSY	Correlated Spectroscopy
d	Dublett
d.r.	Diastereomerenverhältnis (engl. diastereomeric ratio)
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
DCE	1,2-Dichlorethan
DCM	Dichlormethan
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DHP	3,4-Dihydro-2 <i>H</i> -pyran
DHQ-Ac	Dihydrochininacetat
DHQD-Ac	Dihydrochinidinacetat
DIBAL	Diisobutylaluminiumhydrid

DIP	Direct Insertion Probe
DIPA	Diisopropylamin
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMAC	Dimethylacetamid
DMF	Dimethylformamid
DMM	Dimethoxymethan
DMSO	Dimethylsulfoxid
EA	Ethylacetat
EDA	Ethyldiazoacetat
ee	Enantiomerenüberschuss (engl. enantiomeric excess)
eq	Äquivalent (engl. equivalent)
ESI	Elektrospray-Ionisation (engl. Electrospray Ionization)
Et	Ethyl
GC	Gaschromatographie
HFIP	1,1,1,3,3,3-Hexafluoroisopropanol
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HMPT	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (engl. High Performance Liquid Chromatography)
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
Hz	Hertz
<i>i</i>	<i>iso</i>
<i>J</i>	Kopplungskonstante
KAPA	Kalium-3-aminopropylamid
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
KPG-Rührer	Kerngezogenes Präzisions-Glasgerät
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LiHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid
<i>m</i>	<i>meta</i>
M	Multipllett
m.p.	Schmelzpunkt (engl. melting point)
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl

---

MIC	Minimale Hemm-Konzentration (engl. Minimal Inhibitory Concentration)
MOM	Methoxymethyl-Rest
MoOPD	Oxidiperoxy-molybdän-(Pyridin)-(Dimethylpropylenharnstoff)
MoOPH	Oxidiperoxy-molybdän-(Pyridin)-(Hexamethylphosphorsäuretri- amid)
MRE	multiresistente Erreger
MRSA	Methicillin-resistente <i>Staphylococcus aureus</i>
MS	Mass Spectrometry
<i>n</i>	<i>normal</i>
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NBSH	<i>ortho</i> -Nitrobenzolsulfonylhydrazin
NCS	<i>N</i> -Chlorsuccinimid
NIS	<i>N</i> -Iodsuccinimid
NMM	<i>N</i> -Methylmorpholin
NMO	4-Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
NMR	Kernspinresonanzspektroskopie (engl. Nuclear Magnetic Reso- nance)
<i>o</i>	<i>ortho</i>
<i>p</i>	<i>para</i>
PE	Petrolether
Ph	Phenyl-Rest
Phen	1,10-Phenanthrolin
Piv	Pivaloyl-Rest
ppm	parts per million
PPO	Propylenoxid
q	Quartett
quin	Quintett
RCAM	Ringschluss-Alkinmetathese (engl. Ring Closing Alkyne Metathesis)
R <sub>f</sub>	Retentionsfaktor
RT (rt)	Raumtemperatur (engl. room temperature)
s	Singulett
satd.	gesättigt (engl. saturated)
SDS	Natriumdodecylsulfat
sept	Septett

sext	Sextett
S <sub>N</sub> 2	nucleophile Substitution 2. Ordnung
<i>t</i>	<i>tert</i>
t	Triplett
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBHP	<i>tert</i> -Butylhydroperoxid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl-Rest
TCBC	2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyl
TEOA	Triethylorthoacetat
Tf	Trifluormethansulfonyl (Triflyl)
TFA	Trifluoressigsäure
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
TGA	Thioglycolsäure
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyran
TIPS	Triisopropylsilyl-Rest
TLC	Dünnschichtchromatographie (engl. Thin Layer Chromatography)
TMS	Trimethylsilyl-Rest
TOF	Flugzeit (engl. Time-of-Flight)
Trt	Triphenylmethyl (Trityl)
Ts	Tosyl-Rest
δ	chemische Verschiebung



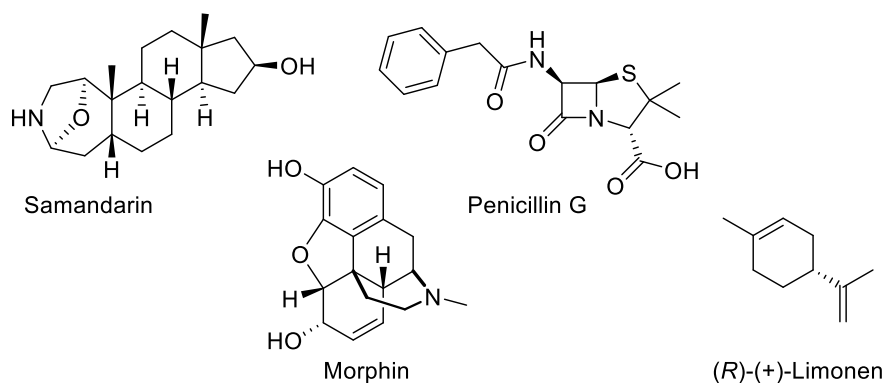
---

---

# 1. EINLEITUNG

## 1.1 Von der Nutzbarmachung der Sekundärmetaboliten bis zur Totalsynthese

Das Alkaloid Samandarin dient dem Feuersalamander in seinem Wehrsekret zur Verteidigung gegen Angreifer und Fressfeinde. Es wirkt als Krampfgift und führt dabei beim Menschen unter anderem zur Atemhemmung.<sup>[1]</sup> Morphin, das aus *Papaver somniferum*, umgangssprachlich auch als Schlafmohn bezeichnet, gewonnen werden kann, dient schon seit Jahrhunderten als schmerzlinderndes Arzneimittel.<sup>[2]</sup> Seine halbsynthetischen Derivate wie Buprenorphin werden heutzutage als Schmerzmittel eingesetzt. (R)-(+)-Limonen, ein Monoterpen, verleiht unter anderem der Orange ihren fruchtigen Duft. Es kommt außerdem noch in einer Vielzahl von Pflanzen vor, wie z.B. in Zitronen, in Kümmel oder Dill. Heutzutage findet es Verwendung als Duftstoff oder als Lösemittel.<sup>[3,4]</sup> 1928 wurde das Penicillin von Alexander Flemming entdeckt, welches zu Beginn des 2. Weltkrieges zur Behandlung und Prävention von Infektionen eingesetzt wurde. Das zu den natürlichen Penicillinen zählende Penicillin G wird heute noch als Antibiotikum eingesetzt.<sup>[5]</sup>



**Abbildung 1** Strukturelle Darstellung einiger ausgewählter Sekundärmetaboliten.

Die exemplarisch aufgezählten Verbindungen zählen zu den Sekundärmetaboliten. Diese werden beispielsweise von Bakterien, Pilzen, Pflanzen oder Tieren gebildet und dienen im Vergleich zu den Primärmetaboliten, wie z.B. Zuckern, Fettsäuren, Vitaminen, Nucleotiden oder Aminosäuren, nicht der Energiegewinnung oder dem Zellaufbau, sondern erfüllen in oder für die jeweiligen Organismen vielfältige biologische Aufgaben.<sup>[6]</sup>

Dabei wechselwirken Sekundärmetaboliten nicht ausschließlich mit dem eigenen Organismus, sondern können zum Teil starke biologische Reaktionen bei anderen Organismen hervorrufen. So führen Tiergifte beim Menschen nicht selten zum Tod. Laut der World Health Organization (WHO) sterben jedes Jahr schätzungsweise bis zu 138.000 Menschen an den Folgen eines

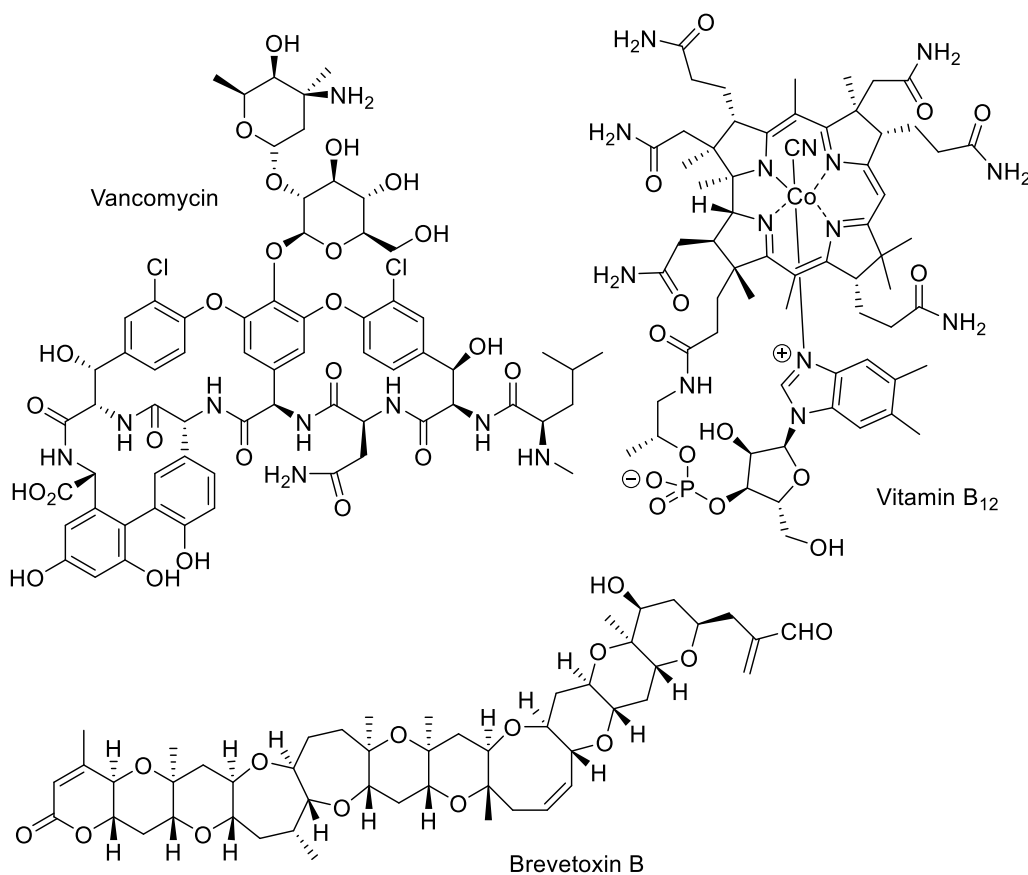
Schlangenbisses.<sup>[7]</sup> Und trotzdem können die vielfältigen, in den Schlangengiften enthaltenen Verbindungen als Leitstrukturen für die Entwicklung neuer Arzneimittel dienen. Schließlich führte die Analyse des Schlangengiftes der Jararaca-Lanzenotter (*Bothrops jararaca*) zur Entwicklung von Captopril, das als erster ACE-Hemmer gegen Hypertonie oral eingenommen werden konnte.<sup>[8]</sup> Während die Kaffeepflanze *Coffea arabica* das Coffein in den Blättern gegen Fraßfeinde anreichert, dienen die Kaffeebohnen und das daraus erhaltene Getränk „Kaffee“ weltweit als Genussmittel und Wachmacher.<sup>[9]</sup> Die auf die Antike zurückgehende Verwendung der Weidenrinde zur Linderung von Fieber und Schmerzen führte schließlich zur Entwicklung der Acetylsalicylsäure, die heute unter dem Markennamen Aspirin<sup>®</sup> vertrieben wird.<sup>[2]</sup> Entsprechend groß ist die Bedeutung und der Nutzen der Naturstoffe für den Menschen. Von besonderem Interesse für den medizinischen Einsatz sind natürlich vorkommende antibiotisch wirkende Verbindungen. Diese oder deren Derivate bergen das Potential für neue Antibiotika. Die von 1981 bis 2010 weltweit zugelassenen Medikamente oder Impfstoffe gegen bakterielle Erkrankungen sind zu 66.1% reine Naturstoffe oder davon inspirierte Derivate.<sup>[10]</sup> Dies veranschaulicht nochmals die nicht zu vernachlässigende Rolle der Naturstoffe für die Arzneimittelforschung.

Mit der fortschreitenden Nutzbarmachung wuchs der Bedarf an den jeweiligen Stoffen. So wurde und wird das Antibiotikum Penicillin G fermentativ in großen Mengen gewonnen. Die Synthesearbeit übernimmt dabei ein Mikroorganismus, der in einem Nährstoffmedium kultiviert wird.<sup>[5]</sup> Je nach Ursprung können die Sekundärmetaboliten, die von biologischem Interesse für die medizinische Behandlung sind, nicht in den notwendigen Mengen aus den natürlichen Quellen isoliert werden. Ebenso reichen die isolierten Mengen häufig nicht für weiterführende Untersuchungen oder gar Studien aus. Aus diesem Grund mussten alternative Zugangswege geschaffen werden.

1828 fand die organische Synthese mit der Herstellung des Harnstoffs ihren Ursprung.<sup>[11]</sup> Die Totalsynthese beschreibt dabei ein Fachgebiet der organischen Chemie, deren Interesse auf der Laborsynthese von Naturstoffen, häufig Sekundärmetaboliten, liegt. Die Kunst und zugleich Wissenschaft, Moleküle des Lebens im Labor nachzubilden, war geboren. Dazu sollten die teilweise komplexen Strukturen aus kleineren kommerziell erwerbbaaren Molekülen durch eine geschickt gewählte Abfolge von chemischen Reaktionen aufgebaut werden. Zudem ermöglichte die Totalsynthese den Zugang zu Derivaten und deren biologischen Eigenschaften. Da die früheren Analysemethoden noch nicht so genau waren wie die heutigen, diente die Totalsynthese vornehmlich dem Zweck, die postulierte Struktur zu bestätigen oder zu korrigieren. Im Verlauf der Zeit und mit der Entwicklung immer gewiefterer Synthesestrategien wurde sie zunehmend auch zur Kunst, deren Wert sich daran bemaß, wie elegant und effizient eine Synthese durchgeführt werden konnte. Obwohl die heutigen Analysemethoden um ein Vielfaches genauer sind als noch vor 50 Jahren,

passieren doch immer wieder Fehler bei der Strukturaufklärung. Aktuelle Beispiele zeigen, dass die Totalsynthese zur Überprüfung der postulierten Struktur noch nicht ausgedient hat.<sup>[12–17]</sup>

Selbstverständlich ging die Synthese eines komplexen Naturstoffes mit einem gewissen Ansehen einher. Aber auch eine gewisse Freude an der schieren Herausforderung und der wissenschaftliche Eifer zur Entwicklung neuer Methoden machten einige Errungenschaften in der Totalsynthese möglich. Beispielsweise konnte 1973 nach fast fünfzehnjähriger Arbeit Vitamin B<sub>12</sub> totalsynthetisch von Woodward und Eschenmoser *et al.* hergestellt werden.<sup>[18]</sup> Knapp 20 Jahre später wurde das Neurotoxin Brevetoxin B von Nicolaou *et al.* totalsynthetisch hergestellt, dessen Neurotoxizität und polyetherische Struktur damals als beispiellos galt.<sup>[19,20]</sup> Abschließend sei noch das Antibiotikum Vancomycin erwähnt, das 1998 von Evans *et al.* synthetisiert wurde. Es konnte 1956 aus dem Bakterium *Streptomyces orientalis* isoliert werden und wird bis heute gegen Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) eingesetzt, bei denen andere Antibiotika nicht mehr wirken.<sup>[21,22]</sup>



**Abbildung 2** Chemische Strukturen des Toxins Brevetoxin B, des Antibiotikums Vancomycin und des Vitamins B<sub>12</sub>.

## 1.2 Multiresistente Erreger

Die größte Herausforderung, die mit der breiten Anwendung von Antibiotika einhergeht, stellt die Resistenzbildung dar. Bakterien und Pilze passen sich durch Mutation, Selektion oder unsachgemäße Anwendung der Präparate an und bilden Resistenzen, sodass die gängigen Antibiotika nicht mehr wirken. Infektionen mit diesen multiresistenten Erregern (MRE) können dementsprechend nur schwer oder gar nicht mehr behandelt werden. Allein in Europa sterben nach Angaben des European Center for Disease Control ca. 25.000 Menschen jährlich an den Folgen einer MRE-Infektion. Dies verursacht Mehrkosten von 1.5 Milliarden Euro und verlängert die Hospitalisierungsdauer um sage und schreibe 2.5 Millionen Tage.<sup>[23]</sup> Glücklicherweise gibt es in solchen Fällen noch die sogenannten Reserveantibiotika wie Tigecyclin, Linezolid oder Daptomycin. Sie werden seltener und nur nach strenger Indikation eingesetzt, um die Resistenzbildung zu verlangsamen. Auf kurz oder lang werden sich aber auch gegen die aktuellen Reserveantibiotika Resistenzen ausbilden – das ist der Lauf der Dinge.

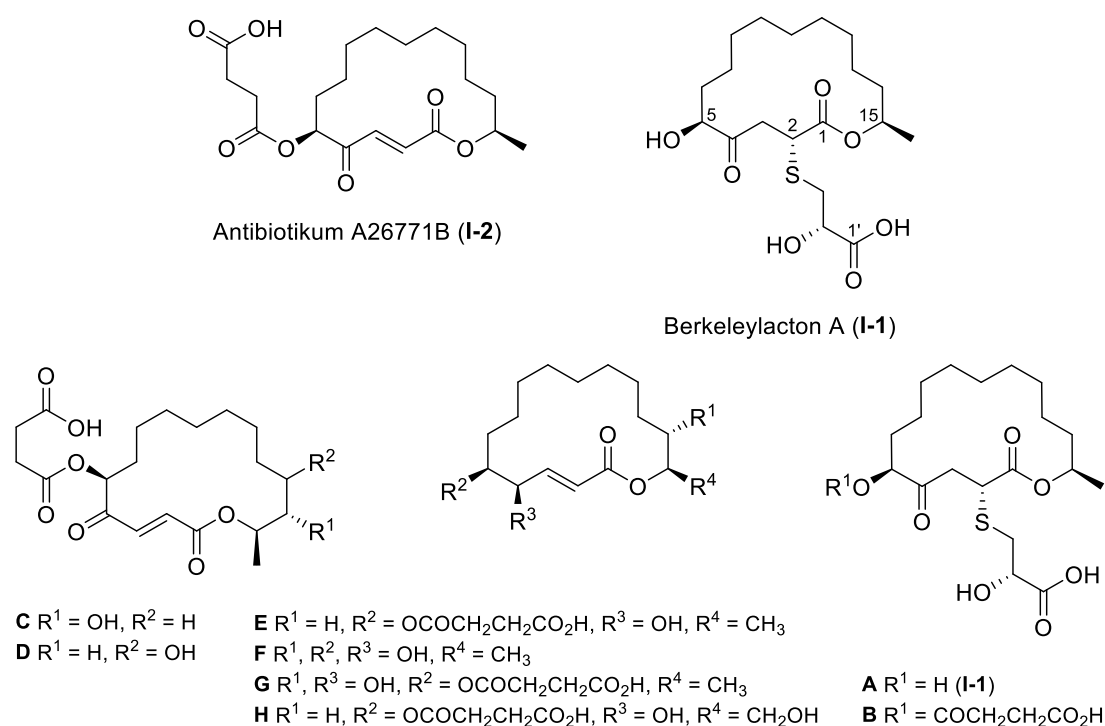
Um mit der Resistenzbildung der Erreger mithalten zu können, müssen wir neue und wirksame Präparate finden und entwickeln. Dazu eignen sich die Isolierung natürlicher Metaboliten von Pflanzen oder Mikroorganismen und die anschließende Untersuchung ihrer biologischen Eigenschaften. Potentielle Kandidaten werden isoliert und ihre chemische Struktur aufgeklärt. Mit den reinen Naturstoffen können weitere Versuche durchgeführt werden.

## 1.3 Die Berkeleylactone A-H

Bis 1982 wurden im Tagebergbau bei Butte, Montana, USA hauptsächlich Kupfer und andere Schwermetalle abgebaut. Danach wurde der Betrieb eingestellt und damit auch die Pumpen, die die Flutung der Grube durch Regen- oder Sickerwasser verhindern sollten. Dementsprechend füllte sich der sogenannte Berkeley Pit stetig mit Wasser. Die dem Wasser und Sauerstoff ausgesetzten Erze reagierten langsam unter Freisetzung von Schwefelsäure, weshalb das Wasser einen pH-Wert von etwa 2.5 besitzt. Damit ist es genauso sauer wie z.B. Coca-Cola oder ähnliche Softdrinks. Problematisch daran erwies sich, dass das schwefelsaure Wasser die in den Erzen enthaltenen Schwermetalle wie Kupfer, Arsen, Cadmium oder Eisen herauszulösen begann. Der Gehalt war sogar so hoch, dass zeitweise Kupfer aus dem Oberflächenwasser gewonnen wurde. Wegen des hohen Schwermetallgehalts ist das Wasser äußerst toxisch, sodass zum Beispiel häufig Zugvögel dem trügerischen Wasser zum Opfer fallen. Im Jahr 2016 starben etwa 3000 Schneegänse, die während eines Sturmes Zuflucht auf dem Grubensee gesucht hatten.<sup>[24]</sup>

Von dem Oberflächenwasser wurden zwei Pilze, *Penicillium fuscum* und *Penicillium camembertii/clavigerum*, isoliert. Diese erzeugten bei axenischer, also einzelner Kultivierung in einem Nährmedium

keine neuen biologisch aktiven Verbindungen. Werden beide Pilze allerdings zusammen kultiviert, so werden neue Verbindungen gebildet, die in den Reinkulturen nicht auftraten. Bei dem Extrakt wurde eine inhibierende Wirkung auf ausgewählte Testenzyme festgestellt. Daraufhin wurden die Einzelbestandteile des Extrakts getrennt und charakterisiert. Es konnten acht neue Verbindungen isoliert werden, die Berkeleylactone A-H, von denen das Berkeleylacton A (**I-1**) die höchste biologische Aktivität aufweist.<sup>[25]</sup> Bei den Verbindungen handelt es sich um 16-gliedrige Makrolide (Lactone), die in ihrem Kerngerüst eine strukturelle Ähnlichkeit zu dem bereits bekannten Antibiotikum A26771B (**I-2**) aufzeigen.<sup>[26]</sup>



**Abbildung 3** Chemische Strukturen der Berkeleylactone A-H im Vergleich zum Antibiotikum A26771B (**I-2**). Die absolute Konfiguration von **I-1** wurde wie folgt bestimmt: (2*R*), (5*S*), (15*R*) und (2'*S*).

Das Berkeleylacton A (**I-1**) erweist sich am aktivsten gegen *Staphylococcus aureus* und seine methicillin-resistenten Stämme (MRSA). Mit einer minimalen Hemm-Konzentration (Minimal Inhibitory Concentration, MIC) von 1-2 µg/mL kann es sogar mit dem Reserveantibiotikum Vancomycin mithalten. Zusätzlich zeigt es eine antimikrobielle Wirkung gegen die grampositiven Bakterien *Bacillus anthracis* und *Streptococcus pyogenes* und gegen die Hefen *Candida albicans* und *Candida glabrata*. Gegenüber gramnegativen Bakterien zeigt es keine Aktivität. Außerdem hemmt es die Bildung von Biofilmen von *Staphylococcus aureus* um ca. 53% bei einer Konzentration von 2 µg/mL und führt bei ausgebildeten *Candida albicans* Biofilmen durch einen dispersen Effekt (Störung bzw. Zerstörung des Biofilms) zu einer Reduktion um ca. 45% bei einer Konzentration von 1.3 µg/mL.<sup>[27]</sup>

## 1. Einleitung

Üblicherweise binden Makrolidantibiotika wie Erythromycin an das bakterielle Ribosom und verhindern dabei die Translation bei der Proteinbiosynthese. Berkeleylacton A (**I-1**) interagiert nicht mit dem Ribosom oder greift auf irgendeine Weise in die Proteinbiosynthese ein. Damit entspricht der Wirkmechanismus nicht dem für Makrolide typischen und ist bislang ungeklärt.<sup>[25]</sup>

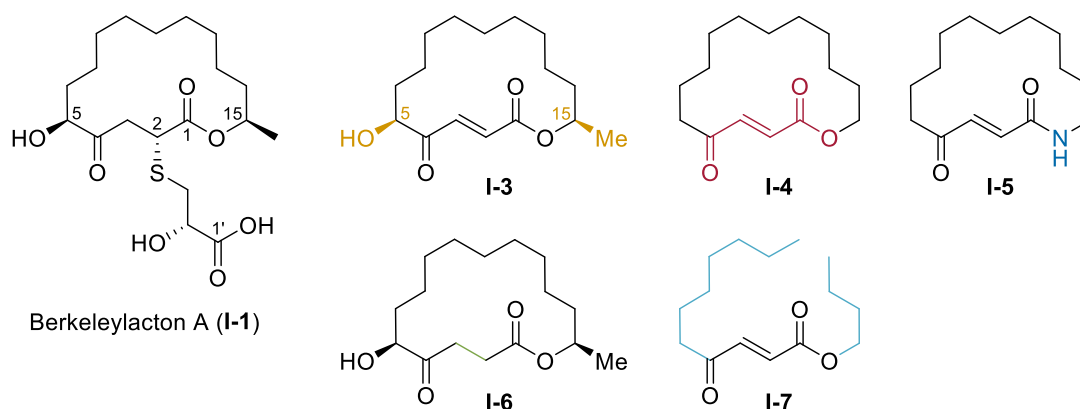


Abbildung 4 Strukturen der unterschiedlichen Derivate, die bei der Struktur-Wirkungsbeziehung untersucht wurden.

Immerhin wurden vor kurzem Untersuchungen von Caletková *et al.* angestellt, die die Struktur-Wirkungsbeziehung aufdecken sollten. Obwohl der Wirkmechanismus noch nicht aufgeklärt werden konnte, haben sie einige interessante Erkenntnisse darüber erlangt, welche Strukturmerkmale für die Wirkung notwendig sind und welche nicht.<sup>[28]</sup>

Tabelle 1 Die antibakterielle Aktivität der Verbindungen im Vergleich, dargestellt anhand ihrer MIC<sub>50</sub>/MIC<sub>90</sub> Werte.

Bakterienstamm	MIC <sub>50</sub> /MIC <sub>90</sub> Wert [ $\mu\text{g}/\text{mL}$ ]					
	<b>I-1</b>	<b>I-3</b>	<b>I-4</b>	<b>I-5</b>	<b>I-6</b>	<b>I-7</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> CCM 3953 <sup>[a]</sup>	0.78/0.78	0.78/1.56	0.78/1.56	0.39/0.78	>100	12.5/25
<i>Staphylococcus aureus</i> L12 MRSA <sup>[b]</sup>	3.13/3.13	3.13/3.13	0.78/0.78	0.39/0.78	>100	50/100

[a] Methicillin-sensitiver Stamm. [b] Methicillin-resistenter Stamm.

Zunächst stellten sie fest, dass die Kernstruktur **I-3** eine sehr ähnliche antibakterielle Aktivität aufweist wie das Berkeleylacton A selbst. Der Schwefelsubstituent besitzt nur einen marginalen Einfluss auf die Aktivität. Dies lässt sich damit begründen, dass die Sulfa-Michael-Addition, durch welche die Schwefelsubstituenten eingeführt werden, reversibel ablaufen kann. Das Berkeleylacton A ist folglich nur der Präkursor der aktiven Spezies. Als nächstes wurde untersucht, welche strukturellen Merkmale vereinfacht oder gar weggelassen werden können. Dabei fanden sie heraus, dass die Stereozentren in Position 5 und 15 verzichtbar waren und nicht mit der beobachteten Aktivität



korrelierten. So weist **I-4** dieselbe oder eine höhere Aktivität als **I-3** und **I-1** auf. Die eigentlich aktive Einheit stellt die 4-Oxocrotonsäure-Funktionalität dar (rot hervorgehoben). Zusätzlich zeigte sich, dass die Einführung eines Amids in den Makrozyklus die Aktivität weiter erhöht (**I-5**). Dieser Effekt ist auf die höhere Stoffwechselstabilität von Amiden gegenüber Estern zurückzuführen. Weitere Versuche offenbarten, dass die Unterbrechung der konjugierten 4-Oxocrotonsäure-Funktionalität (**I-6**) sowie die Öffnung des Makrozyklus (**I-7**) zum Verlust der antibakteriellen Aktivität führen. In Tabelle 1 sind die entsprechenden MIC-Werte der Verbindungen übersichtlich zusammenfasst.

Die Ergebnisse von Caletková *et al.* zeigen sehr eindrücklich, dass das Berkeleylacton A und sein bisher unaufgeklärter Wirkmechanismus ein hohes Potential bei der Wirkstoffentwicklung und -forschung birgt. Besonders die Vereinfachung der Struktur demonstriert sehr schön, dass selbst einfache strukturelle Merkmale ein gutes Wirkprofil aufweisen können.

## 1.4 Zielsetzung

Die starke antibakterielle Aktivität gegen *Staphylococcus aureus*, insbesondere gegen MRSA (MIC = 1-2 µg/mL), und der noch unbekannte Wirkmechanismus machen das Berkeleylacton A zu einem interessanten Kandidaten im Wettlauf gegen multiresistente Erkrankungen. Die ersten Untersuchungen der Struktur-Wirkungsbeziehung verdeutlichen, welches Potential das Berkeleylacton A und seine strukturellen Verwandten für die Entwicklung neuer Antibiotika bergen. Die Aufklärung des vollständigen Mechanismus könnte vielversprechende Resultate für die Synthese von noch besser wirksamen Derivaten erbringen. Aus diesem Grund wäre eine alternative, synthetische Quelle für weitere Untersuchungen von Nutzen. Bisher können bei der Co-Kultivierung beider Pilze aus 4 L Nährlösung gerade einmal 23.3 mg **I-1** isoliert werden.<sup>[25]</sup> Wegen der interessanten biologischen Aktivität und zum Zwecke von weiteren Untersuchungen soll im Rahmen dieser Arbeit eine Totalsynthese für das Berkeleylacton A einwickelt werden.

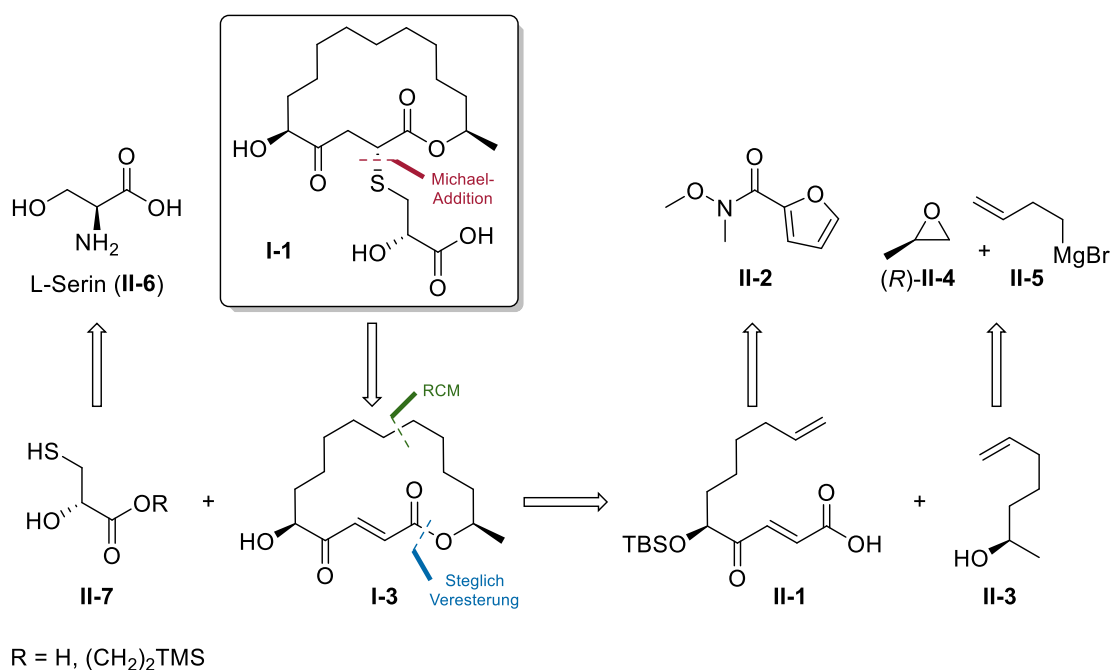
## 2. THEORETISCHER HINTERGRUND

### 2.1 Bisherige Totalsynthesen des Berkeleylactons A

Bis zu dem Abfassungszeitpunkt dieser Arbeit wurden bereits zwei Totalsynthesen des Berkeleylactons A (**I-1**) in der Literatur publiziert, die die Anfertigung der eigenen Synthese maßgeblich beeinflusst haben. Die Ergebnisse der bisherigen Synthesen sollen nachfolgend vorgestellt werden. Bis dato wurde auch eine Synthese des Berkeleylactons F (**Abbildung 3**) beschrieben, auf die an dieser Stelle aber nicht eingegangen werden soll.<sup>[29]</sup>

#### 2.1.1 Totalsynthese nach Dixon und Caletková *et al.*

Die erste Totalsynthese des Berkeleylactons A wurde 2019 von Darren J. Dixon und Olga Caletková *et al.* veröffentlicht.<sup>[30]</sup> Als Inspiration diente hier vermutlich die Formalsynthese des Antibiotikums A26771B (**Abbildung 3**), welche im Jahre 2001 von Chang *et al.* beschrieben wurde.<sup>[31]</sup>

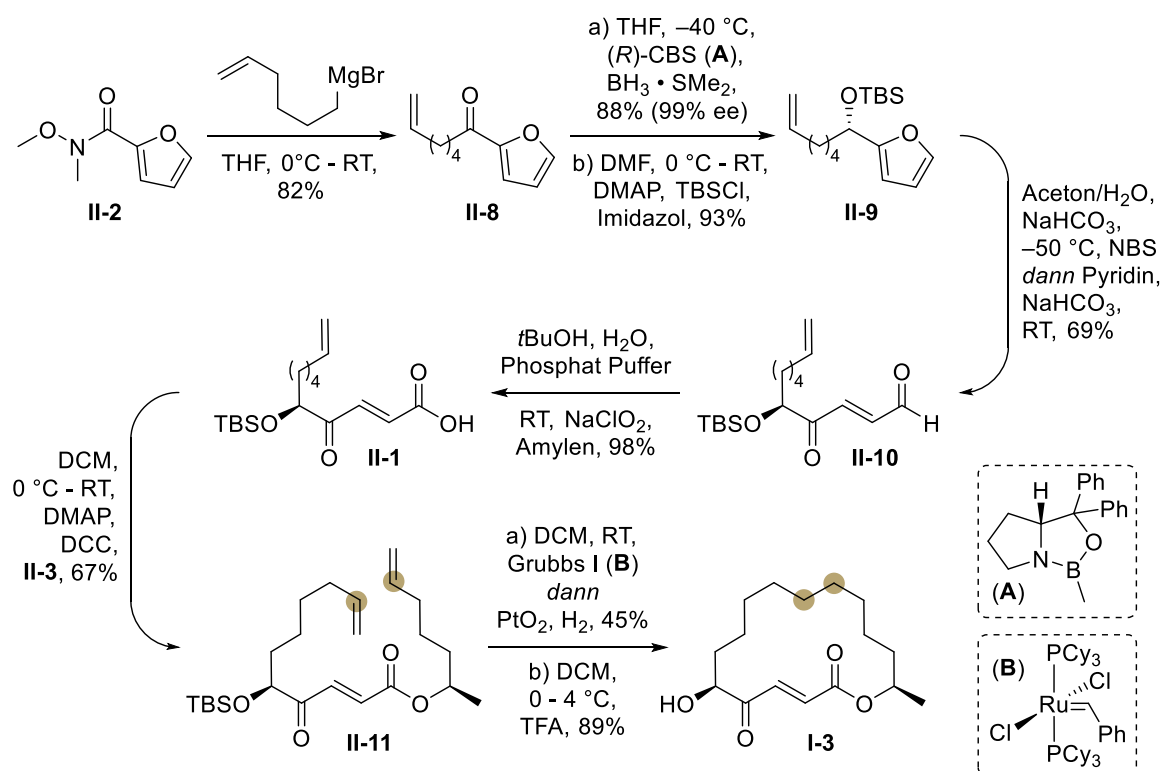


Schema 1 Retrosynthese des Berkeleylactons A (**I-1**) nach Dixon und Caletková *et al.*

**I-1** sollte aus drei Fragmenten aufgebaut werden können. Dieses Vorgehen verkürzt die längste lineare Synthesesequenz und erhöht die Gesamtausbeute. Das erste Fragment, die ungesättigte Carbonsäure **II-1**, sollte aus dem Weinreb-Amid **II-2** zugänglich gemacht werden. Fragment 2 stellt das literaturbekannte (*R*)-Hept-6-en-2-ol (**II-3**) dar, welches durch Ringöffnung von (*R*)-Propylenoxid ((*R*)-PPO, (*R*)-**II-4**) und 3-Butenylmagnesiumbromid (**II-5**) hergestellt werden kann.<sup>[32]</sup> Eine Steglich-Veresterung dieser beiden Fragmente und die anschließende Ringschlussmetathese sollten

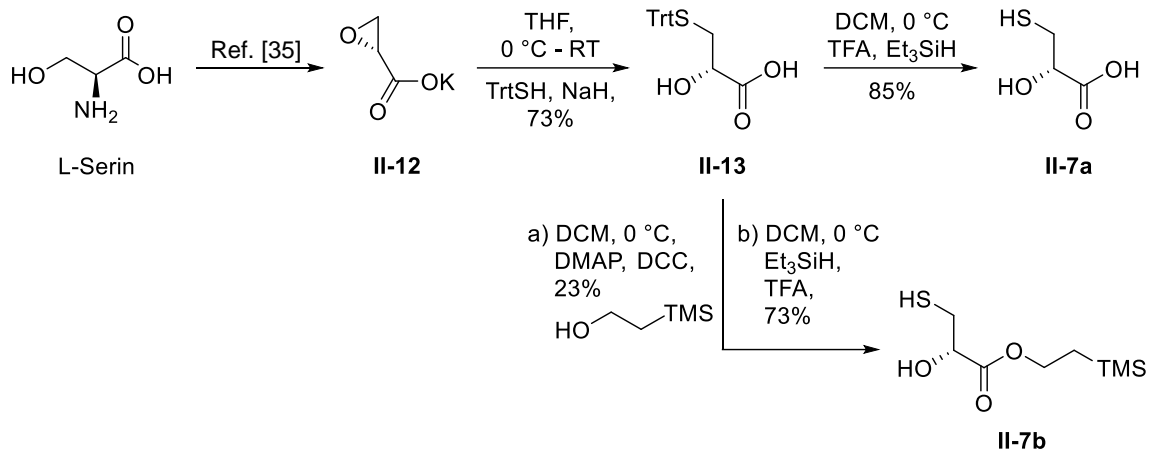
den Makrozyklus **I-3** bereitstellen. Für die Einführung des aus L-Serin gewonnenen Thiols **II-7** planten sie eine diastereoselektive Sulfa-Michael-Addition (**Schema 1**).<sup>[33,34]</sup>

Das Weinreb-Amid **II-2** wurde mit Hex-5-enylmagnesiumbromid zum Keton **II-8** umgesetzt, welches enantioselektiv mit dem Katalysatorsystem aus (*R*)-2-Methyloxazaborolidin und Boran-Dimethylsulfidkomplex zum Alkohol reduziert wurde. Dieser wurde im Folgeschritt als *tert*-Butyldimethylsilyl-Ether **II-9** geschützt. Die oxidative Öffnung des Furanrings (Reaktionsbedingungen der Achmatowicz Oxidation) lieferte Aldehyd **II-10**, welcher anschließend mit Natriumchlorit (Pinick-Oxidation) zur Carbonsäure **II-1** oxidiert wurde. Alkohol **II-3** wurde durch die Öffnung von (*R*)-Propylenoxid ((*R*)-**II-4**) gewonnen. Die Veresterung von **II-1** mit **II-3** nach dem Steglich Protokoll lieferte den Ester **II-11**. Nachdem dieser mit Hilfe des Grubbs-Katalysators der ersten Generation zum Makrozyklus geschlossen wurde, konnte die nichtkonjugierte Doppelbindung erfolgreich hydriert werden. Die Spaltung des Silylethers lieferte die Kernstruktur **I-3** (**Schema 2**).



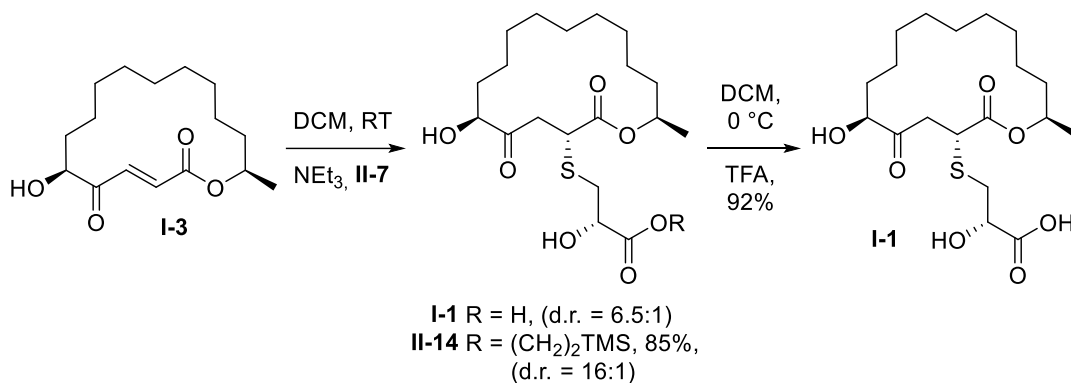
**Schema 2** Synthese des Makrozyklus **I-3** ausgehend vom Weinreb-Amid **II-2** und Alkohol **II-3**. Dieser wurde nach Bäckvall et al.<sup>[32]</sup> durch die Verwendung von enantiomerenreinem (*R*)-Propylenoxid ((*R*)-**II-4**) hergestellt.

Kalium-(*R*)-oxirancarboxylat (**II-12**) wurde aus L-Serin durch Diazotierung und anschließende Epoxidbildung gewonnen.<sup>[35]</sup> Das Epoxid wurde durch *in situ* hergestelltes Natriumtriphenylmethanthiolat geöffnet und die Trityl-Gruppe (Trt) im Folgeschritt wieder sauer entfernt. Auf diese Weise wurde das schutzgruppenfreie Thiol **II-7a** gewonnen (**Schema 3**).



**Scheme 3** Synthese der Thiole **II-7a** und **II-7b** ausgehend von L-Serin.

Mit dem Elektrophil **I-3** und Thiol **II-7a** konnten Dixon und Caletková *et al.* nun die Schlüsselreaktion, die late-stage Sulfa-Michael-Addition, untersuchen. Ihre Ergebnisse deuteten darauf hin, dass die freie Carbonsäurefunktion die Reaktivität, aber auch Diastereoselektivität negativ beeinträchtigt. Zwar begünstigte die Zugabe von Triethylamin eine schnelle Reaktion, verringerte aber gleichzeitig die Diastereoselektivität. Daraufhin sollte ein Thiol hergestellt werden, dessen Carbonsäurefunktion deaktiviert ist. Dazu wurde Carbonsäure **II-13** mit 2-(Trimethylsilyl)-ethanol verestert und die Trityl-Gruppe anschließend mit Trifluoressigsäure und Triethylsilan entfernt.



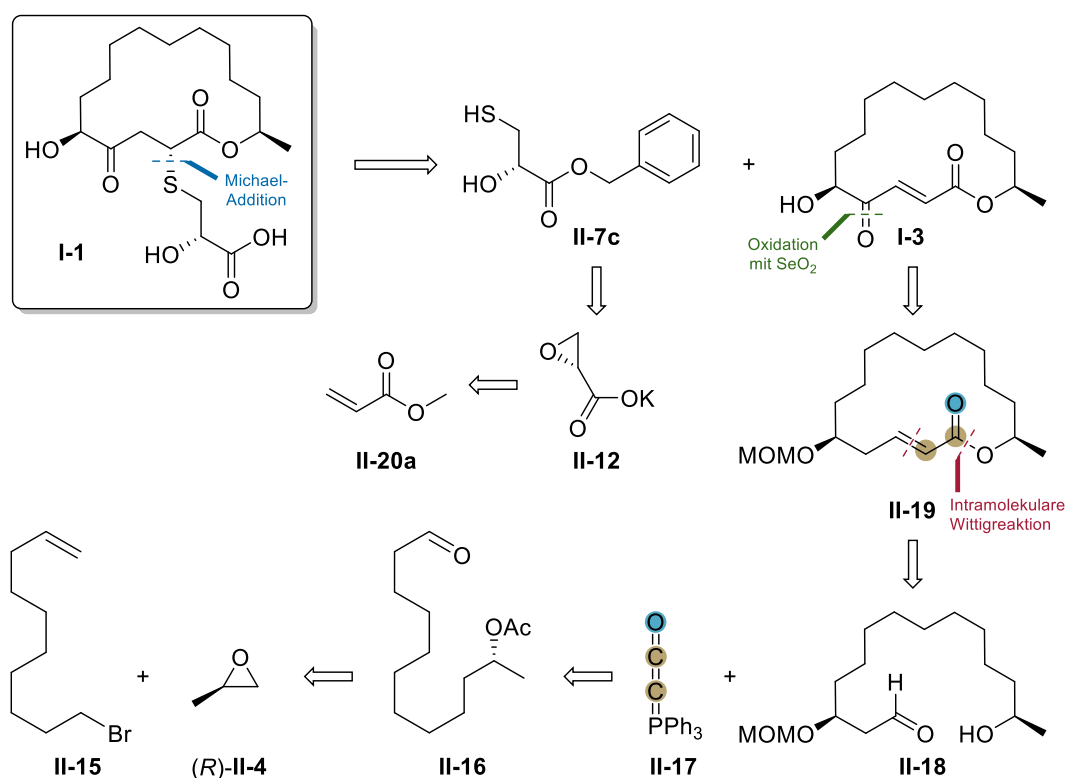
**Scheme 4** Sulfa-Michael-Addition als Schlüsselreaktion zur Einführung des Thiol-Nucleophils **II-7** und die abschließende Fertigstellung von **I-1**. Nur die besten erzielten Diastereomerenverhältnisse wurden angegeben.

Dieser zusätzliche Schritt lieferte das Thiol **II-7b**, das sich in Sachen Reaktivität und Diastereoselektivität tatsächlich besser als **II-7a** eignete. Dadurch konnte das Michael-Addukt **II-14** mit einem maximalen Diastereomerenverhältnis (engl. diastereomeric ratio, d.r.) von 16:1 isoliert werden (**Scheme 4**). Nach der abschließenden Freisetzung der Carbonsäure und Kristallisation wurde das synthetisch hergestellte Berkeleylacton A (**I-1**) über zehn lineare Schritte mit einer Gesamtausbeute von 9.5% gewonnen. Zusätzlich konnte auch das 2-Epimer von **I-1** hergestellt und isoliert werden.

Dieses lässt sich unter Basenkatalyse (Triethylamin) in das natürliche **I-1** umwandeln. Dabei stellt sich nach sieben Tagen ein Gleichgewicht zwischen **I-1** und 2-epi-**I-1** zugunsten des natürlichen Epimers ein (~80:20). Dies demonstriert sehr anschaulich die Reversibilität der Sulfa-Michael-Addition.

## 2.1.2 Totalsynthese nach Schobert *et al.*

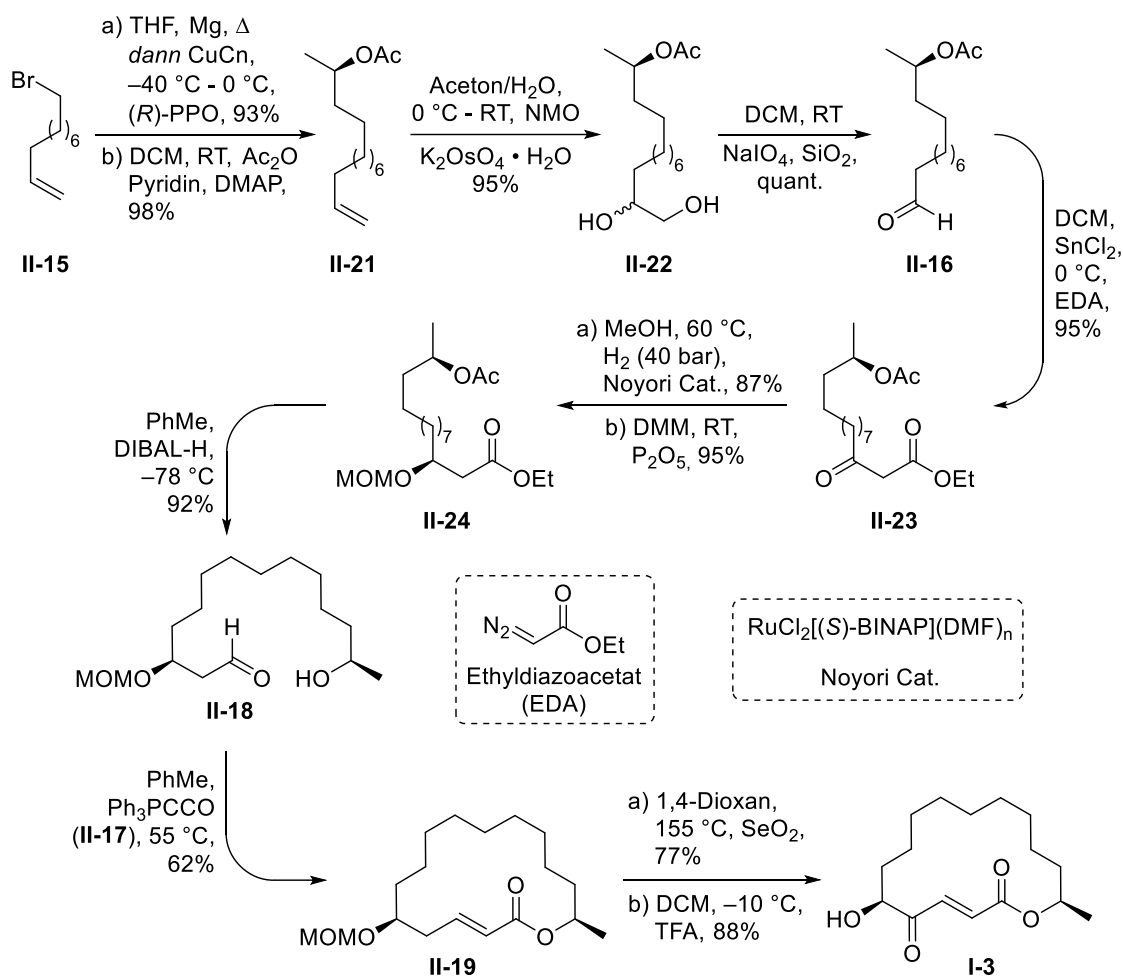
Im Jahr 2021, zwei Jahre nach der ersten Totalsynthese, veröffentlichte die Gruppe um Schobert *et al.* eine weitere Synthese für das Berkeleylacton A. Ihre Synthesestrategie bestand aus einem linearen Aufbau der Kernstruktur **I-3** und der bereits durch Dixon und Caletková *et al.* etablierten Sulfa-Michael-Addition für die Einführung des Schwefelsubstituenten.



Schema 5 Retrosynthese des Berkeleylactons A (**I-1**) nach Schobert *et al.*

Nach der kupferkatalysierten Ringöffnung von (*R*)-PPO ((*R*)-**II-4**) mit dem Grignard des 10-Bromodec-1-en (**II-15**) sollte der Aldehyd **II-16** in einer Roskamp-Reaktion auf die für die Makrolactonisierung notwendige Kettenlänge verlängert werden können. Für den Ringschluss wollten sie auf eine intramolekulare Wittig-Reaktion von Aldehyd **II-18** unter Beteiligung von (Triphenylphosphoranyliden)keten (**II-17**) zurückgreifen, die bereits bei der Synthese des Antibiotikums A26771B (**I-2**) zur Anwendung kam.<sup>[36,37]</sup> Die Oxidation des zyklischen ungesättigten Esters **II-19** durch Selendioxid sollte das  $\gamma$ -Oxoacrylat **I-3** bereitstellen. Das Thiol **II-7c** sollte ausgehend von

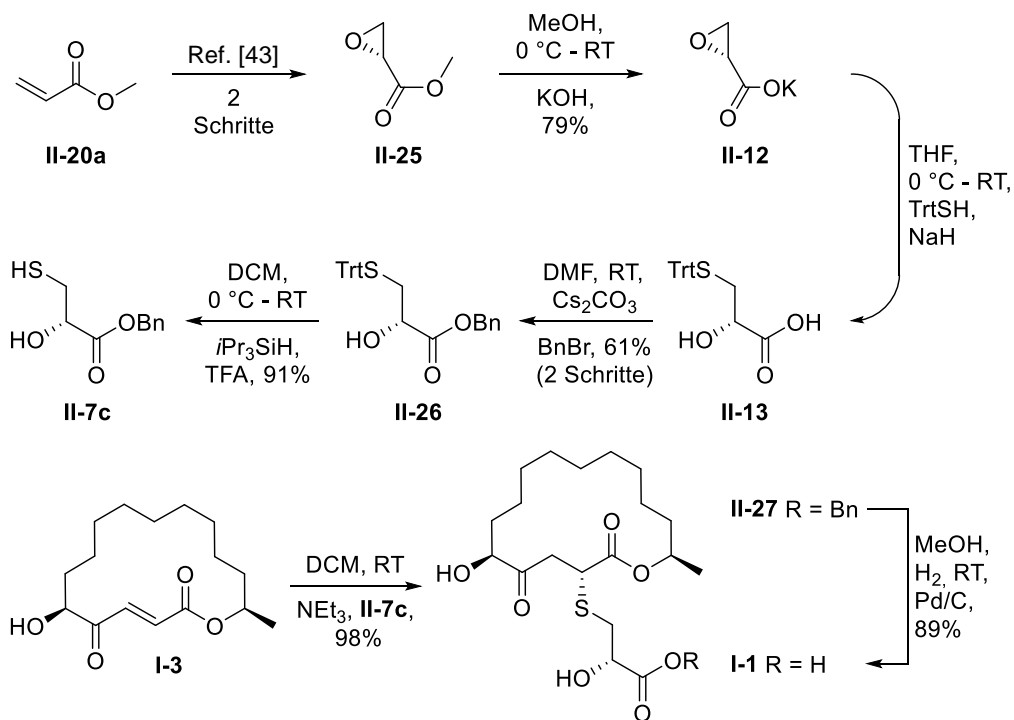
Methylacrylat (**II-20a**) über das Kaliumsalz des (*R*)-Oxirancarboxylats (**II-12**) hergestellt werden (**Schema 5**).



**Schema 6** Lineare Synthesesequenz nach Schobert *et al.* zum Michael-Akzeptor **I-3**.

Alkylbromid **II-15** wurde in ein Cuprat überführt, um damit Epoxid (*R*)-**II-4** zum sekundären Alkohol zu öffnen, welcher daraufhin als Acetat **II-21** geschützt wurde. Die endständige Doppelbindung konnte katalytisch mit Osmiumtetroxid und 4-Methylmorpholin-*N*-oxid (NMO) dihydroxyliert werden. Das erhaltene Diol **II-22** wurde einer Periodat-Spaltung unterworfen, sodass Aldehyd **II-16** in quantitativer Ausbeute gewonnen werden konnte. Eine Roskamp-Reaktion<sup>[38]</sup> mit Ethyldiazoacetat (EDA) ebnete den Weg für die Herstellung des  $\beta$ -Ketoesters **II-23**, der mit Hilfe der asymmetrischen Noyori-Hydrierung<sup>[39]</sup> mit >99% Diastereomerenüberschuss reduziert werden konnte. Der sekundäre Alkohol wurde mit Phosphorpentoxid und Dimethoxymethan (DMM) in den Methoxymethyl-Ether **II-24** (MOM-Ether) überführt. Durch die geschickt gewählte Acetylenschutzgruppe des sekundären Alkohols konnte diese zusammen mit dem Ethylester mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL) reduziert werden. Der gewonnene Hydroxyaldehyd **II-18** wurde in einer intramolekularen Wittig-Reaktion<sup>[40–42]</sup> mit **II-17** zum  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ester **II-19** zyklisiert.

Durch die anschließende allyliche Oxidation mit Selenoxid bei 155 °C und abschließende Entschützung konnte der Michael-Akzeptor **I-3** auf linearem Weg hergestellt werden (**Schema 6**).



**Schema 7** Herstellung des Thiois **II-7c** und Fertigstellung des Berkeleylactons A.

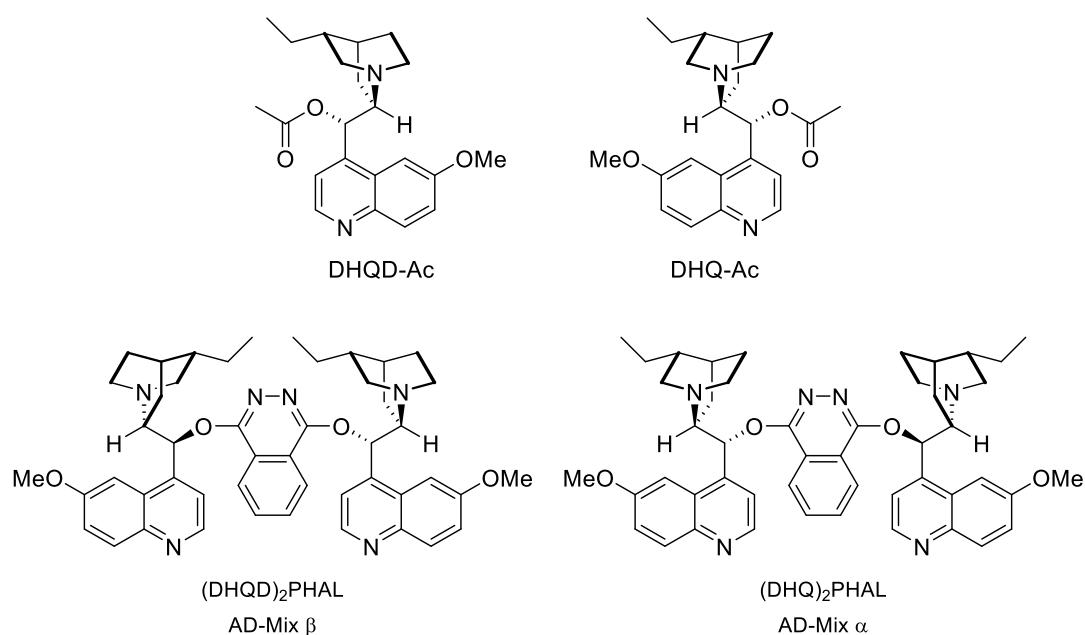
Die Oxidation von Methylacrylat (**II-20a**) und die anschließende kinetische Racematspaltung nach Jacobson *et al.*<sup>[43]</sup> lieferten das optisch reine (*R*)-Methylglycidat (**II-25**), welches zum Kaliumsalz **II-12** verseift wurde. Das Epoxid wurde durch *in situ* hergestelltes Natriumtritylthiolat geöffnet und die  $\alpha$ -Hydroxycarbonsäure **II-13** mit Benzylbromid (BnBr) zu **II-26** verestert. Die Spaltung des Tritylethers mit Trifluoressigsäure (TFA) ergab Thiol **II-7c**, welches mit dem Elektrophil **I-3** unter Basenkatalyse zur Reaktion gebracht wurde. Die Hydrogenolyse des Benzylesters **II-27** mit Palladium und Wasserstoff lieferte das Berkeleylacton A (**I-1**) in dreizehn Schritten mit einer Gesamtausbeute von 23.6% über die längste lineare Sequenz (**Schema 7**).

## 2.2 Schlüsselreaktionen

Für den Erfolg dieser Arbeit waren bestimmte Reaktionen von Bedeutung, ohne die die Synthese nicht möglich gewesen wäre. Sie waren ausschlaggebend für das Gelingen oder Scheitern des gesamten Synthesepfades. Einige sogenannte Schlüsselreaktionen, ihre Anwendungsbereiche und Mechanismen sollen im folgenden Kapitel beleuchtet werden.

### 2.2.1 Die katalytische asymmetrische Dihydroxylierung (AD)

Für die organische Synthese ist die Dihydroxylierung von Olefinen von essentieller Bedeutung. Sie ermöglicht die Umwandlung von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindungen in 1,2-Diole, welche anschließend vielfältig weiter umgesetzt werden können und somit wichtige Bausteine im Aufbau von komplexen organischen Strukturen darstellen. Dabei erwies sich Osmiumtetroxid als geeignetes Reagenz der Wahl für die Synthese von *cis*-Diolen (vgl. **Schema 8 B, II-28**).<sup>[44]</sup>



**Abbildung 5** Darstellung von Dihydroquinidinacetat (DHQD-Ac) und Dihydroquininacetat (DHQ-Ac), welche als erste Liganden erfolgreich für die AD eingesetzt wurden. (DHQD)<sub>2</sub>PHAL und (DHQ)<sub>2</sub>PHAL sind die Weiterentwicklungen der Liganden, die auch heute noch eingesetzt werden.

Wegen seiner Giftigkeit wird Osmiumtetroxid häufig nicht direkt eingesetzt, sondern erst *in situ* durch die Oxidation eines Osmat-Salzes gebildet. Da Osmium zudem auch relativ teuer ist, lag ein großer Fokus darauf, die Reaktionsführung katalytisch zu gestalten. Bereits 1912 wurden von Hofmann Oxidationen mit Chlorat unter Osmiumkatalyse beschrieben<sup>[45]</sup>, doch er wandte diese noch nicht für organische Synthesen an. Knapp 60 Jahre später demonstrierte die Upjohn Company die Überlegenheit der Osmium-katalysierten Oxidation mit *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid als Cooxida-



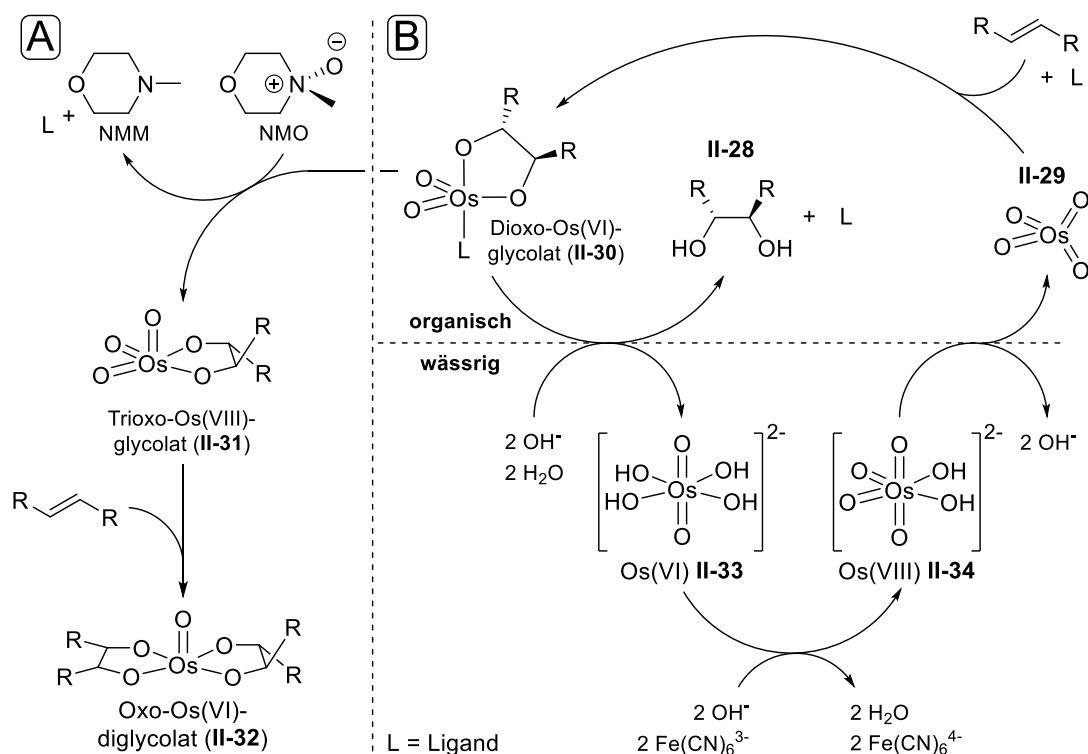
tionsmittel anhand der Synthese einiger einfacher Diole. Allerdings verlief diese Reaktion noch nicht asymmetrisch.<sup>[46]</sup>

Um entsprechend Naturstoffe mit bestimmten Stereozentren herstellen zu können, musste ein geeignetes Ligandensystem für die Dihydroxylierung gefunden werden. In den Anfängen wurden die Oxidationen in Pyridin durchgeführt, welches die Reaktionsgeschwindigkeit erhöhte. Erste Bemühungen mit einem chiralen Pyridin-Derivat blieben hinter den Erwartungen zurück. Erst der Einsatz von Dihydroquininacetat (DHQ-Ac) und Dihydroquinidinacetat (DHQD-Ac) (**Abbildung 5**) erwies sich als wegweisend und führte zu ee-Werten von bis zu 83%, allerdings noch unter Einsatz von stöchiometrischen Mengen an Osmiumtetroxid.<sup>[47]</sup> Ein Meilenstein bestand in der Kombination aus Stereokontrolle und Katalyse, wodurch das Fundament für eine effiziente Reaktionsführung gelegt wurde.<sup>[48]</sup> Der Durchbruch gelang dann 1992, als Sharpless *et al.* anhand einiger exemplarischer Olefine die Überlegenheit der Phthalazin-basierten Liganden demonstrierten, welche ee-Werte von bis zu 99.5% induzierten. Bei den Liganden handelt es sich um die bereits früher als Acetylerster eingesetzten Cinchona-Alkaloide Dihydroquinin (DHQ) und Dihydroquinidin (DHQD), welche über ein Phthalazin-Gerüst verbrückt sind (**Abbildung 5**).<sup>[49]</sup>

Wie oben bereits erwähnt, wird Osmiumtetroxid üblicherweise nicht direkt, sondern als Osmat-Salz eingesetzt. Dabei hat sich Kaliumosmat(VI)-Dihydrat als Katalysatorvorstufe etabliert. Für die Freisetzung des aktiven Katalysators (Osmiumtetroxid) wird ein Cooxidationsmittel zugegeben, das zudem den katalytischen Zyklus aufrecht erhält. Eingesetzt werden können z.B. NMO, *tert*-Butylhydroperoxid (TBHP), Alkalichlorate oder Kaliumhexacyanoferrat(III)<sup>[50]</sup>, welches sich hinsichtlich des Enantiomerenüberschusses als überlegen erwies.<sup>[51]</sup>

Mitverantwortlich für den Erfolg war ebenso die räumliche Trennung der Oxidation des Olefins und der Reoxidation des Osmiums durch den Einsatz eines Zweiphasensystems. Solange das Osmiumtetroxid (**II-29**) in Gegenwart des chiralen Amins (Ligand L) an das Olefin bindet, induziert dieses durch sterische Hinderung die Enantioselectivität. Wird der Osmium(VI)monoglycolester (**II-30**) durch das Cooxidationsmittel (z.B. NMO) zum Trioxo-Osmium(VIII)glycolat (**II-31**) oxidiert, bevor er hydrolysiert wird, kann ein weiteres Olefin ohne Ligandenkontrolle addiert werden (**II-32**), wodurch die Stereoselektivität verloren geht (Sekundärer Zyklus<sup>[52]</sup>). Dies tritt auf, wenn in Einphasensystemen gearbeitet wird. Wird die AD hingegen in Zweiphasensystemen aus z.B. *tert*-Butanol/Wasser durchgeführt, so kommt nur Osmiumtetroxid als Oxidationsmittel in der organischen Phase vor, wodurch die Bildung von **II-31** umgangen wird. Das Dioxo-Osmium(VI)glycolat (**II-30**) wird durch Wasser und Hydroxyd-Ionen hydrolysiert und der Ligand und das Diol an die organische Phase abgegeben, während **II-33** in die wässrige Phase übergeht, in der es durch Eisen(III) zu Osmium(VIII) **II-34** oxidiert wird. Danach kann es unter Abgabe der Hydroxyd-Ionen

wieder als **II-29** in die organische Phase übergehen. Der Katalysezyklus beginnt von Neuem (**Schema 8**).

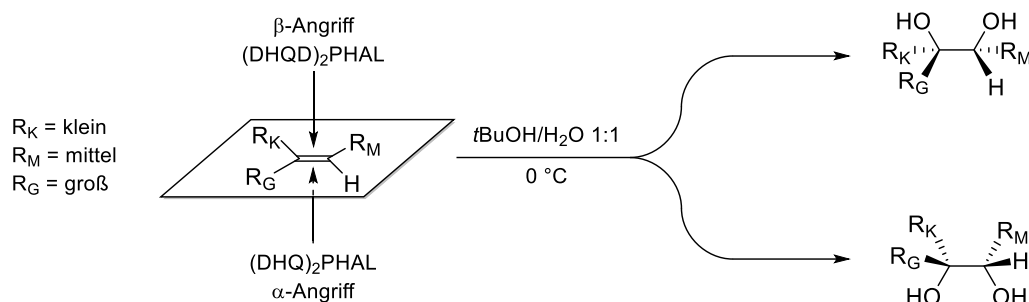


**Schema 8** A) Ausschnitt aus dem Sekundären Zyklus der AD mit NMO als Cooxidationsmittel bei einem Einphasensystem, B) Katalytischer Zyklus der AD mit  $K_3Fe(CN)_6$  als Cooxidationsmittel in einem zweiphasigen System.<sup>[52,53]</sup>

Zusätzlich entdeckten Sharpless *et al.*, dass die Zugabe von Sulfonamiden die Reaktionszeit erheblich verringert. So wird beispielsweise durch die Zugabe von Methansulfonamid die Dihydroxylierung von *trans*-5-Decen unter Anstieg des Umsatzes von 70 auf 97% von drei Tagen auf zehn Stunden verkürzt.<sup>[49]</sup> Dies ist damit zu erklären, dass das Dioxo-Osmium(VI)glycolat (**II-30**) rascher hydrolysiert wird und das Osmium(VIII) (**II-34**) schneller in den katalytischen Zyklus zurückkehren kann. Dies erlaubt zumeist auch eine Reaktionsführung bei 0 °C, woraus eine bessere Stereoselektivität resultiert. Eine Ausnahme stellen die terminalen Olefine dar. Bei ihnen sollte kein Methansulfonamid angewendet werden, da dies die Reaktionsgeschwindigkeit verringert.

Die ausschließliche Verwendung von Feststoffen ermöglichte den Einsatz der sogenannten AD-Mixe. Sie enthalten alle für die Dihydroxylierung notwendigen Reagenzien im richtigen Mischungsverhältnis zueinander und unterscheiden sich nur durch den beigesetzten Liganden, also durch (DHQ)<sub>2</sub>PHAL (AD-Mix  $\alpha$ ) oder (DHQD)<sub>2</sub>PHAL (AD-Mix  $\beta$ ). Zum einen können so sehr leicht die gewünschten Enantiomere hergestellt werden. Zum anderen erleichtern die Mischungen die Dihydroxylierung im kleinen Maßstab, da alle Komponenten auf einmal eingewogen werden. Die gleichbleibende Homogenität der Mischungen gewährleistet selbst bei geringer Entnahme die

korrekte Stöchiometrie bei der Reaktion. Dabei werden pro Millimol Olefin 1.4 g AD-Mix eingesetzt. Diese Menge entspricht 0.4 mol% Osmium. Die AD-Mixe enthalten wegen den weiter oben erwähnten Gründen kein Methansulfonamid.

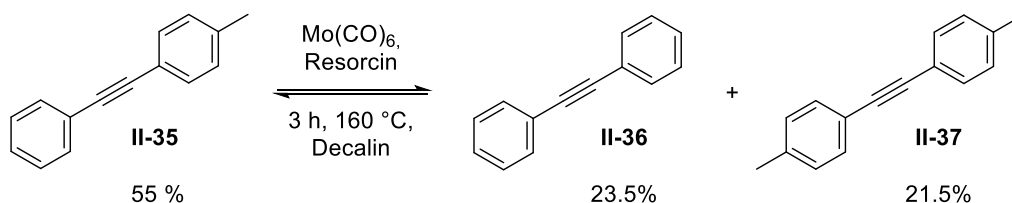


**Schema 9** Gedächtnisstütze zur Vorhersage der Reaktionsseite bei der Dihydroxylierung eines bis zu dreifach substituierten Olefins.<sup>[49]</sup>

Anhand der Größe der Reste R an der Doppelbindung lässt sich eine empirische Vorhersage machen, von welcher Seite die Dihydroxylierung stattfinden wird. Die Verwendung von  $(DHQ)_2PHAL$  (AD-Mix  $\alpha$ ) als Ligand führt zur Reaktion von „unten“, während  $(DHQD)_2PHAL$  (AD-Mix  $\beta$ ) zur Reaktion von „oben“ führt. Dieses Modell erleichtert die Synthese des gewünschten Enantiomers, ohne dass Vorversuche notwendig sind.

## 2.2.2 Die Ringschluss-Alkinmetathese (RCAM)

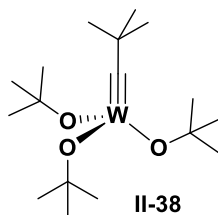
Die Alkinmetathese (AM) fand ihre Anfänge in den späten 60er Jahren, als Panella *et al.* 2-Pentin durch  $WO_3$  auf Kieselgel in 2-Butin und 3-Hexin disproportionierten. Durch das Ausbleiben signifikanter Mengen von Alkanen mit weniger als zehn Kohlenstoffatomen, außer den erwähnten Produkten, schloss die Arbeitsgruppe eine Polymerisationsreaktion mit anschließender Kettenspaltung aus und vermutete, dass es sich um eine reine Reaktion des 2-Pentins mit sich selbst handle.<sup>[54]</sup>



**Schema 10** Die erste homogene Alkinmetathese nach Mortreux und Blanchard. Die isolierten Mengen des jeweiligen Alkins deuten auf ein Äquilibrium der Reaktion hin.

Den harschen Reaktionsbedingungen (200–450 °C) und der begleitenden, teilweisen Polymerisation des Ausgangsmaterials geschuldet, blieb womöglich eine praktische Anwendung nach dieser Veröffentlichung aus. Einige Jahre später gelang Mortreux und Blanchard eine homogene Katalyse

mit einem Gemisch aus Molybdänhexacarbonyl und Resorcin in einem inerten Lösemittel bei 160 °C. Sie konnten zeigen, dass *p*-Tolylphenylacetylen (**II-35**) zu Tolan (**II-36**) und Di-*p*-tolylacetylen (**II-37**) disproportioniert (**Schema 10**).<sup>[55]</sup> Dieses Katalysatorsystem erwies sich als robust genug, um damit Alkinmetathesen in der Naturstoffsynthese durchzuführen. So konnte das System aus Molybdänhexacarbonyl und *p*-Trifluormethylphenol den Ringschluss eines Cyclophans der Turrian-Familie bewerkstelligen.<sup>[56]</sup>

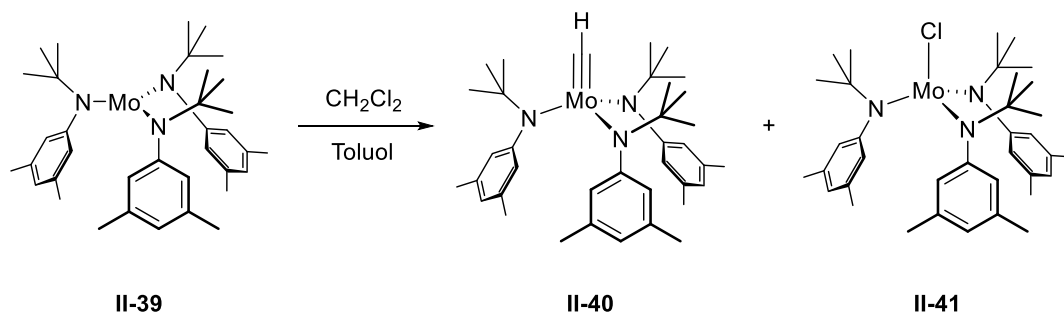


**Abbildung 6** Erster molekular definierter Alkinmetathese-Katalysator mit einer Wolfram-Kohlenstoff-Dreifachbindung.

Der größte Nachteil der Mortreux-Katalysatoren liegt in der mangelhaften Toleranz funktioneller Gruppen. Die beschriebene RCAM der Vorstufe des Cyclophans war nur deshalb möglich, weil es sich um einen aromatischen Ether handelt, der sonst keine weiteren funktionellen Gruppen aufwies. Bei der Synthese eines Prostaglandin-Derivats, das unter anderem Carbonyle enthält, versagte das System, da das Substrat durch die zu harschen Bedingungen zersetzt wird.<sup>[57]</sup> Dieser Umstand ist den hohen Reaktionstemperaturen und der damit einhergehenden gesteigerten Reaktivität der (substituierten) Phenole geschuldet.

Obwohl die aktive Katalysatorspezies bislang unbekannt war, wurde allgemein angenommen, dass es sich um ein Metallalkylid, also ein Metallatom mit dreifach gebundenem Kohlenstoff, handeln muss. 1981 synthetisierten Schrock *et al.* den ersten molekular definierten Alkinmetathese-Katalysator mit einer Wolfram-Kohlenstoff-Dreifachbindung (**II-38, Abbildung 6**).<sup>[60]</sup> Anhand ihrer Ergebnisse schlussfolgerten sie, dass dieses einfache Strukturelement sowie die sterischen und elektronischen Eigenschaften der Liganden am Metallzentrum ausschlaggebend für eine effiziente Alkinmetathese sind. Fürstner und Seidel demonstrierten anhand dieses wohl definierten Schrock-Katalysators seinen Nutzen bei der präparativen Herstellung unterschiedlicher Cycloalkane. Zudem zeigten ihre Experimente, dass eine Vielzahl von funktionellen Gruppen durch den Katalysator toleriert wird, nicht zuletzt wegen der milderen Reaktionsbedingungen (80 °C, Chlorbenzol).<sup>[61,62]</sup> Die erhaltenen Alkine lassen sich sehr gut weiter funktionalisieren. Sie können durch die Reduktion mit dem Lindlar-Katalysator gezielt in die (*Z*)-Alkene überführt werden<sup>[63–65]</sup>, während es bei der Ringschluss-Metathese häufig zu (untrennbaren) *E/Z*-Gemischen kommt.<sup>[66–68]</sup> Damit erschlossen Fürstner und Seidel einen neuartigen Weg für die Synthese von Makrozyklen, der eine neue Etappe der Alkinmetathese in der organischen Synthesechemie einleiten sollte. Zudem

konnten sie im gleichen Zuge zeigen, dass sich die RCAM, gefolgt von einer Semireduktion (z.B. Lindlar Reduktion), hervorragend für die stereoselektive Synthese selbst komplexer Naturstoffe eignete.

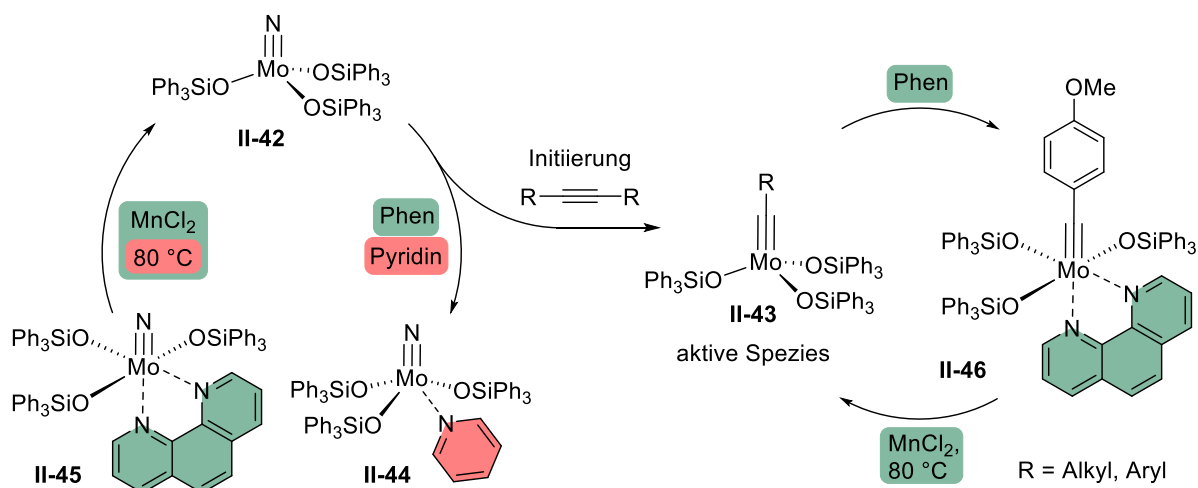


**Schema 11** Aktivierung des Trisamidomolybdän(III) **II-39** durch Dichlormethan zu dem Methylidinkomplex **II-40** und dem Trisamidomolybdyl(IV)chlorid **II-41**.<sup>[58,59]</sup>

Inspiziert durch die Fähigkeit des trigonal planaren Molybdänkomplexes **II-39**, die Dreifachbindung des elementaren Stickstoffs zu spalten<sup>[69]</sup>, untersuchten Fürstner *et al.* die Reaktivität dieser Komplexklasse gegenüber Alkinen. Zunächst erwiesen sich die Komplexe des allgemeinen Typs  $\text{Mo}[\text{N}(\text{tBu})(\text{Ar})]_3$  als nicht metatheseaktiv. Erst durch die Zugabe von Dichlormethan (DCM) wurde eine aktive Molybdänspezies gebildet, die katalytisch aliphatische und aromatische Alkine metathetisiert. Die Analyse der entstehenden Verbindungen ergab den Methylidinkomplex **II-40** und den Chloridkomplex **II-41**, welcher den Präkursor der katalytisch aktiven Spezies darstellt, während der Methylidinkomplex **II-40** nur etwa einen Katalysezyklus durchläuft.<sup>[58,59,70]</sup> Ein Vorteil dieses Zweikomponentensystems im Vergleich zu dem Wolframalkylidin **II-38** bestand darin, dass es polare Gruppen wie schwach basische Amine sowie zweiwertigen Schwefel besser tolerierte, während der stärker Lewis-saure Komplex  $[(\text{tBuO})_3\text{W}\equiv\text{CCMe}_3]$  (**II-38**) vollständig durch solche Gruppen deaktiviert wurde. Diese milden Reaktionsbedingungen sorgten dafür, dass das System **II-39**/DCM Einzug in die Totalsynthese hielt.<sup>[71]</sup> Da Komplex **II-39** und ähnliche Vertreter äußerst sorgfältig gehandhabt werden müssen (höchst hydrolyse- und oxidationsempfindlich sowie reaktiv gegenüber molekularem Stickstoff<sup>[69]</sup>), erfolgten weitere Bestrebungen zur Entwicklung benutzerfreundlicherer Katalysatoren (**Schema 11**).

Obwohl Komplexe des Typs  $\text{Mo}[\text{N}(\text{tBu})(\text{Ar})]_3$  molekularen Stickstoff spalten können und dieser Umstand für eine hohe thermodynamische Triebkraft spricht, kann diese Reaktion auch umgekehrt ablaufen. Wird nämlich ein Metallnitrid des Typs  $[(\text{RO})_3\text{Mo}\equiv\text{N}]$  destabilisiert (schwächere Donorliganden), dann reagiert es in Gegenwart eines Alkins *in situ* zum Metallalkylidin des Typs  $[(\text{RO})_3\text{Mo}\equiv\text{CR}]$ , der eigentlich aktiven Spezies der Alkinmetathese.<sup>[73-75]</sup> Metallnitride können folglich als Präkatalysatoren für die Alkinmetathese eingesetzt werden. Auf der Suche nach einer

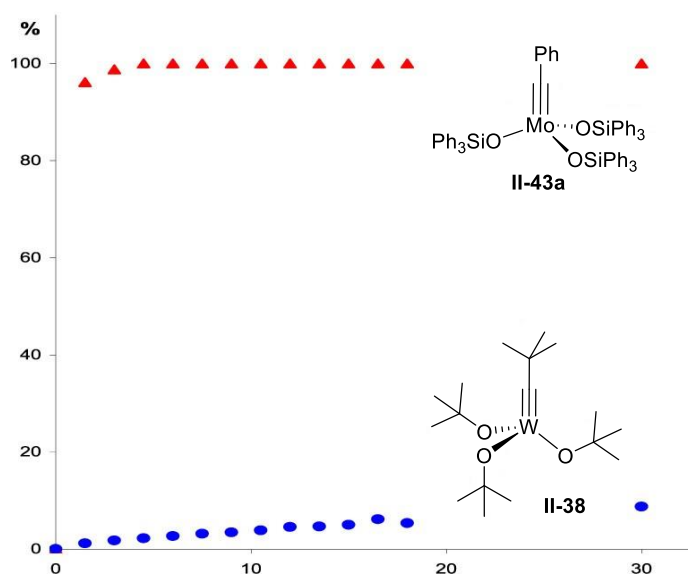
verbesserten Synthese für geeignete Metallnitride wurde von Fürstner und seinen Mitarbeitern eine besser geeignete Ligandenklasse ausfindig gemacht.<sup>[76]</sup> Das so erhaltene Nitrid **II-42** wird nach einer Initiierung mit einem Alkin in die aktive Spezies **II-43** überführt. Bemerkenswert ist, dass **II-42** durch Komplexierung mit einem Stickstoff-Donorliganden erheblich stabilisiert werden kann. So lässt sich das Pyridin-Addukt **II-44** problemlos an der Luft handhaben und muss lediglich unter Argon gelagert werden. Das Phenanthrolin-Addukt **II-45** hingegen ist vollständig luftstabil und zeigt selbst nach mehr als zwei Jahren keine Aktivitätseinbußen.<sup>[76,77]</sup> Während **II-44** durch Erwärmen in Toluol auf 80 °C in **II-42** zurücküberführt werden kann, muss **II-45** zusätzlich mit einem Metallsalz (unter anderem  $\text{MnCl}_2$ ,  $\text{ZnCl}_2$  oder  $\text{CuCl}_2$ ) behandelt werden. Diese binden das Phenanthrolin stärker als das Molybdän(IV)-Atom (**Schema 12**).<sup>[76,77]</sup>



**Schema 12** Bildung der Addukte **II-44**, **II-45** und **II-46** durch Komplexierung mit Pyridin oder 1,10-Phenanthrolin (Phen). Die Stickstoff-Donorliganden werden entweder durch Erwärmen oder durch die zusätzliche Zugabe eines Metallsalzes dissoziiert.<sup>[59]</sup>

Da die Reaktion von **II-42** zum katalytisch aktiven Molybdänalkylid **II-43** nur sehr unvollständig verlief, wurde aus diesem Befund geschlossen, dass letztere Spezies eine beispiellose Metatheseaktivität aufweisen musste. Dementsprechend wurden solche Komplexe gezielt hergestellt. Sie können ebenfalls durch 1,10-Phenanthrolin stabilisiert werden, wodurch sie ohne Probleme an der Luft gehandhabt werden können.<sup>[77,78]</sup> Repräsentativ für einen solchen Komplex steht das Phenanthrolinaddukt **II-46**, dessen aktives Gegenstück wahrscheinlich zu den reaktivsten Katalysatoren bisher gehört und zusätzlich eine beachtliche Gruppentoleranz aufweist.<sup>[78,79]</sup> Beim Vergleich mit dem ersten molekular definierten Wolframalkylid **II-38** zeigen sich die enormen Verbesserungen in Punkto Geschwindigkeit<sup>[72]</sup> und Gruppentoleranz (**Abbildung 7**).<sup>[77,78,80]</sup> Um die Toleranz der Katalysatoren gegenüber protischen Gruppen wie Alkoholen zu erhöhen und um allgemein die Hydrolyseempfindlichkeit durch Wasser zu verringern, wurden mehrzählige Liganden entwickelt, die das Metallzentrum besser koordinieren als dies einzählige vermögen.<sup>[81]</sup> Nach einigen Verbes-

serungen resultierte daraus der Komplexe **II-47**<sub>2</sub>, der allerdings als Dimer (oder höher) vorlag. Beim Erwärmen in Lösung geht er in die monomere Form **II-47** über und metathetisiert eine große Vielfalt an Substraten, einschließlich Alkinolen.<sup>[82,83]</sup> Durch Variation des Alkyldin-Restes konnte die Tendenz zur Agglomerat-Bildung umgangen werden, weshalb Komplex **II-48** als Monomer vorliegt. Der Chelateffekt des dreizähligen Liganden ermöglicht die Kupplung polarer Substrate, wie Alkinolen, Phenolen, Amiden, Carbamaten,  $\beta$ -Ketoestern, Sulfonen usw., und macht sogar eine Reaktionsführung in technischem Toluol bedingt (84 ppm Wasser) möglich (**Abbildung 8**).<sup>[84]</sup>



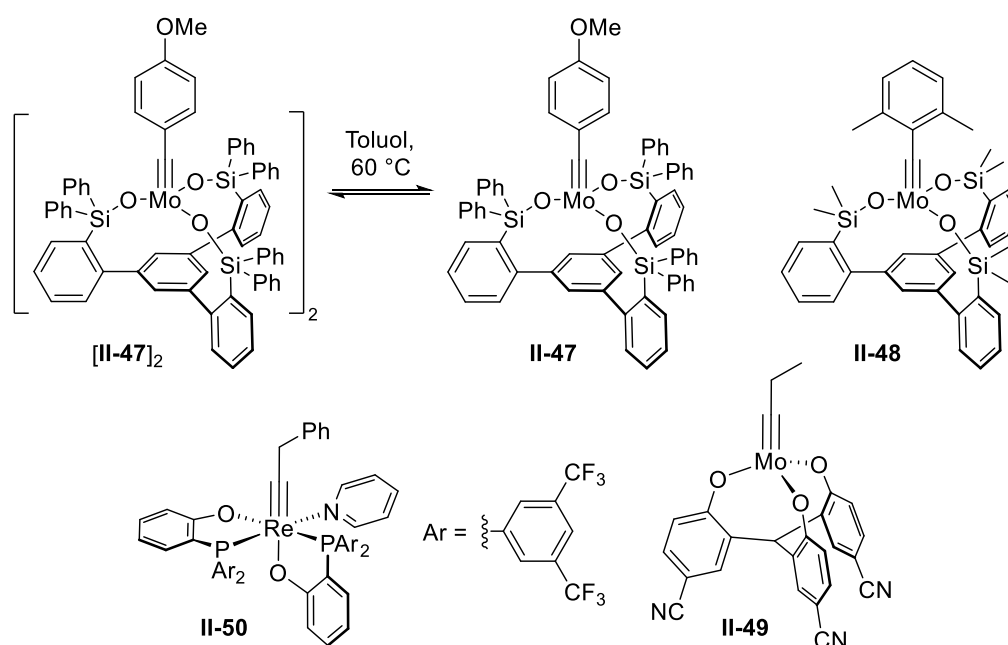
**Abbildung 7** Aktivitätsvergleich der Alkyldine **II-38** und **II-43a** bei der Metathese von Tolan (**II-36**) aus 1-Phenyl-1-propin in Toluol mit Molsieb 5 Å als 2-Butinfänger bei Raumtemperatur.<sup>[72]</sup> Ausbeute in %, Zeit in Minuten.

Ein ebenfalls mehrzähliger Ligand ermöglicht dem Molybdän-Alkyldin **II-49** eine Reaktion unter Luft. Leider ist Tetrachlorkohlenstoff als Lösemittel oder Lösemittelzusatz notwendig.<sup>[85]</sup> Die neuste Entdeckung ist der Rhenium-Komplex **II-50**, der über eine unübliche  $d^2$ -Elektronenkonfiguration verfügt. Die bisher bekannten metatheseaktiven Alkyldin-Komplexe weisen üblicherweise eine  $d^0$ -Konfiguration auf. Der Rhenium-Katalysator verfügt über eine außerordentliche Stabilität gegenüber Luft und Feuchtigkeit und kann dementsprechend auch in nassen oder protischen Lösemitteln eingesetzt werden. Er ist bisher als einziger Katalysator in der Lage, Alkine mit Carbonsäurefunktionen zu kuppeln.<sup>[86]</sup> Die Aktivität beider letztgenannter Katalysatoren bei der Ringschluss-Alkinmetathese wurde bisher kaum oder nicht untersucht (**Abbildung 8**).

Kurze Zeit nach der Entdeckung der Alkinmetathese wurde ein Mechanismus von Katz und McGinnis vorgeschlagen.<sup>[87]</sup> Sie postulierten, dass eine reaktive Metallspezies (**II-51**, Metallalkyldin mit Metall-Kohlenstoff-Dreifachbindung) zunächst mit dem Substrat-Alkin eine formale [2+2]-Cycloaddition unter Bildung eines Metallacyclobutadiens **II-52** eingeht. Neuere Untersuchungen haben gezeigt, dass die Umwandlung von **II-52** in **II-52'** bei Komplexen wie **II-47** und **II-48** mit

## 2. Theoretischer Hintergrund

dem mehrzähligen Silanol-Liganden über eine Pseudorotation verläuft.<sup>[88]</sup> Diese ist besonders dann notwendig, wenn die Reste am Silicium einen großen sterischen Anspruch besitzen (Phenyl-Reste bei **II-47**). Durch die sterische Hinderung können die Metallacyclobutadiene **II-52/II-52'** nicht mehr frei tautomerisieren und müssen den Weg über die trigonal bipyramidalen Intermediate **II-53** und **II-53'** einschlagen. Formal werden dabei die Reste  $R^1$  und  $R^3$  getauscht. Eine Cycloreversion aus der Grenzstruktur **II-52'** führt schließlich zur Freisetzung des ersten Produkts und setzt wieder eine aktive Spezies **II-51'** (mit  $R^3$ ) frei, welche mit einem neuen Substratmolekül in derselben Weise reagiert und damit den katalytischen Zyklus schließt. Zu beachten ist, dass der Rest  $R^1$  nur im allerersten Katalysezyklus auftritt und in allen folgenden durch die Reste  $R^2$  und  $R^3$  des Alkins ersetzt wird (**Schema 13**).



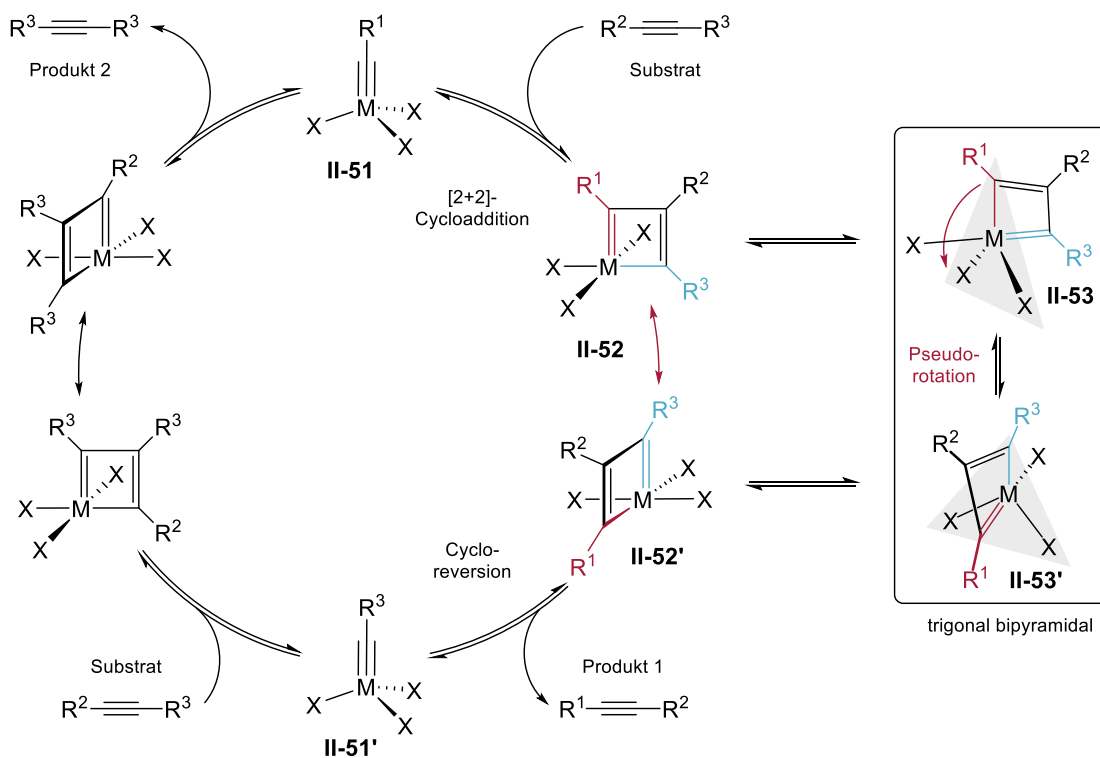
**Abbildung 8** Darstellung unterschiedlicher Alkinmetathese-Katalysatoren, die mit der Zeit entwickelt wurden.

Schrock *et al.* wiesen in den 90er Jahren nach, dass die postulierten Metallacyclobutadiene Zwischenstufen des katalytischen Kreislaufs sind.<sup>[89,90]</sup> Diese lassen sich in Abhängigkeit der Reste und Liganden kristallisieren und mittels Röntgenstrukturanalyse untersuchen.<sup>[91]</sup>

Üblicherweise werden heutzutage interne Alkine mit „Methyl-Kappen“ verwendet, weil dabei 2-Butin als Nebenprodukt anfällt, das mit der Hilfe von Molekularsieb (5 Å) aus dem Gleichgewicht entfernt werden kann.<sup>[77]</sup> Anfänglich wurden die Reaktionen in hochsiedenden Lösemitteln unter Vakuum durchgeführt, um dasselbe Ergebnis zu erzielen.<sup>[61,92]</sup> Endständige Alkine können, müssen aber nicht notwendigerweise, Probleme bereiten, da sie zur Polymerisation tendieren.<sup>[93,94]</sup> Teilweise ist es aber möglich, Alkinmetathesen mit einem endständigen und einem 2-Alkin durchzuführen. Die Reaktion scheint allerdings äußerst substratabhängig zu sein, wodurch ihre Integration in eine



Synthese ziemlich riskant bleibt.<sup>[95–97]</sup> Ebenfalls von großem präparativem Nutzen ist der Umstand, dass sich die Alkinmetathese chemisch orthogonal zur Alkenmetathese verhält. Der Katalysator reagiert nur mit den Alkinen im Substrat und toleriert terminale, innständige oder konjugierte Alkene.<sup>[80,96–98]</sup>



**Schema 13** Der allgemeine Alkinmetathese-Katalysezyklus verläuft über Metallacyclobutadiene als echte Zwischenstufen. Der Zyklus wurde um die bei starren Liganden benötigte Pseudorotation des Metallacyclobutadiens ergänzt.

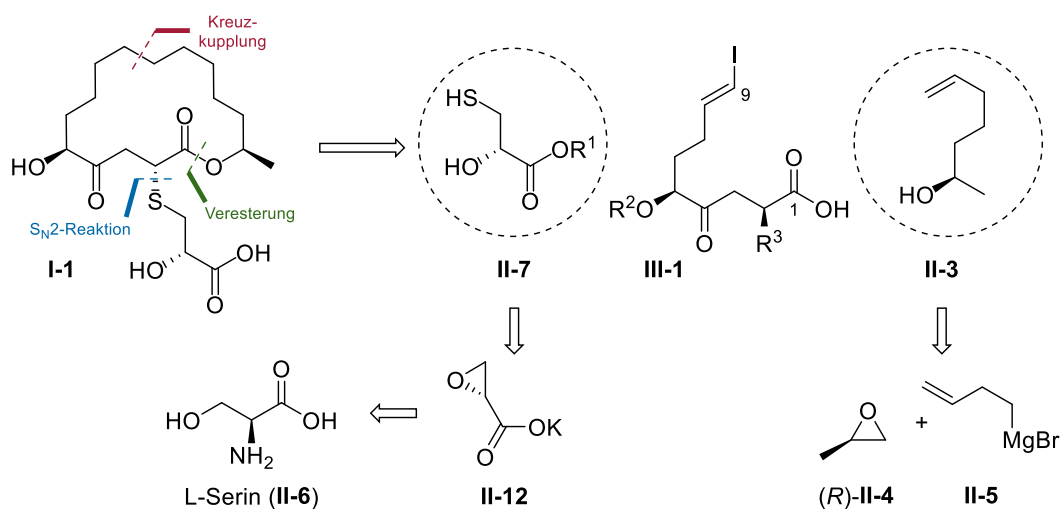
Von Nachteil betrachtet werden kann die hohe Verdünnung ( $\sim 0.002M$ ), die für die RCAM unzugänglich ist, um Dimere zu vermeiden.<sup>[79,84]</sup> Dies macht sich bereits bei verhältnismäßig kleinen Ansätzen ( $\sim 800$  mg) bemerkbar, da je nach Molekulargewicht des Substrats schon über ein Liter Lösemittel notwendig ist.

### 3. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Zu Beginn soll darauf hingewiesen werden, dass zum Zeitpunkt des Beginns dieser Arbeit noch keine Literatursynthese für das Berkeleylacton A (**I-1**) vorlag. Demzufolge sollte eine neue Laborsynthese entwickelt und ausgearbeitet werden. Erste Versuche zur Synthese wurden bereits im Rahmen der Masterarbeit<sup>[99]</sup> unternommen und die Ergebnisse werden nachfolgend zusammengefasst präsentiert, da diese Arbeit nahtlos daran anknüpft.

#### 3.1 Erste Synthesestrategie für das Berkeleylacton A

Das Berkeleylacton A sollte nicht linear, sondern aus drei Fragmenten aufgebaut werden, um die Effizienz der Synthese zu verbessern. Dazu wurde am zyklischen Ester und an der Alkylkette geschnitten. Das Thiol-Fragment sollte ebenfalls separat aufgebaut und zu einem geeigneten Zeitpunkt eingeführt werden. Durch diese Betrachtung ergaben sich die Carbonsäure **III-1**, der literaturbekannte Alkohol **II-3** und Thiol **II-7**.



Schema 14 Erste retrosynthetische Analyse des Berkeleylactons A und der Fragmente **II-3** und **II-7**.

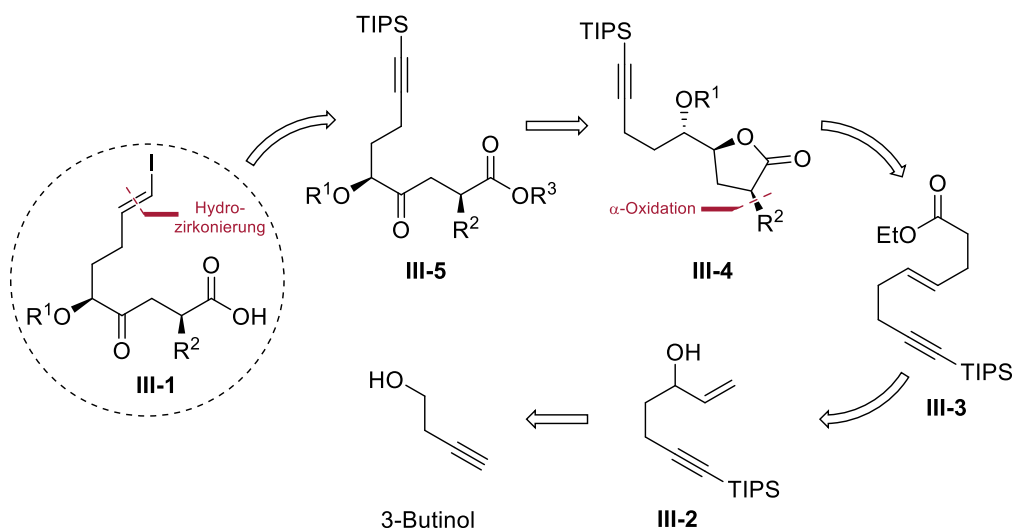
Thiole des Typs **II-7** können aus L-Serin gewonnen werden.<sup>[35]</sup> Dabei kann der Rest R<sup>1</sup> je nach chemischer Anforderung variiert werden. Alkohol **II-3** kann aus (*R*)-Propylenoxid und 3-Butenylmagnesiumbromid (**II-5**) hergestellt werden.<sup>[100]</sup>

### 3.1.1 Versuche zur Synthese des C1-C9-Bausteins

#### 3.1.1.1 $\alpha$ -Funktionalisierung von $\gamma$ -Lactonen

##### 3.1.1.1.1 Erste Retrosynthese der 4-Oxocarbonsäure III-1

Die Carbonsäure **III-1** sollte ausgehend von 3-Butinol hergestellt werden (**Schema 15**). Dazu sollte das Alkin mit einem Triisopropylsilyl-Rest (TIPS) maskiert und die Hydroxyl-Funktion in ein Alkylidid umgewandelt werden. Durch einen Halogen-Metall-Austausch und die anschließende 1,2-Addition an Acrolein sollte Allylalkohol **III-2** zugänglich gemacht werden können. Der  $\gamma$ -ungesättigte Ester **III-3**, der durch eine Claisen-Umlagerung gewonnen werden könnte, sollte einer Sharpless-Dihydroxylierung unterworfen werden. Das sich daraus bildende Lacton würde bei der chemischen Unterscheidung beider Hydroxylgruppen von Vorteil sein. Die Oxidation in  $\alpha$ -Position und die anschließende Öffnung von **III-4** sollte den Weg zur Herstellung des 4-Oxoesters **III-5** ebnen. Für den Abschluss der Synthese von **III-1** müsste das Alkin in ein Vinylidid überführt werden.



**Schema 15** Geplante Synthese des Vinylidids **III-1** ausgehend von 3-Butinol.

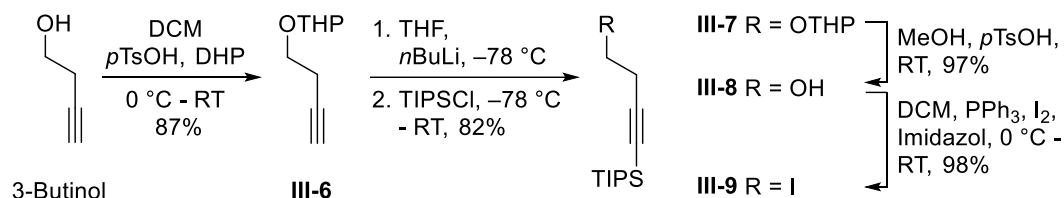
##### 3.1.1.1.2 Darstellung des $\gamma$ -Lactons III-11

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Masterarbeit kurz zusammengefasst, um einen sinnvollen Anschluss an diese Arbeit zu bewerkstelligen. Die ausführliche Diskussion der Ergebnisse lässt sich in meiner Masterarbeit<sup>[99]</sup> nachlesen.

3-Butinol wurde zunächst mit 3,4-Dihydro-2*H*-pyran (DHP) unter Protonenkatalyse zum gemischten Acetal **III-6** umgesetzt. Dieser Schritt ermöglichte die selektive Silylierung des Alkins mit Triisopropylsilylchlorid (TIPSCl), welche das terminale Alkin von einer Partizipation in allen Folgeschritten abhalten sollte. Danach konnte das Tetrahydropyran-Acetal (THP) **III-7** wieder mit Hilfe

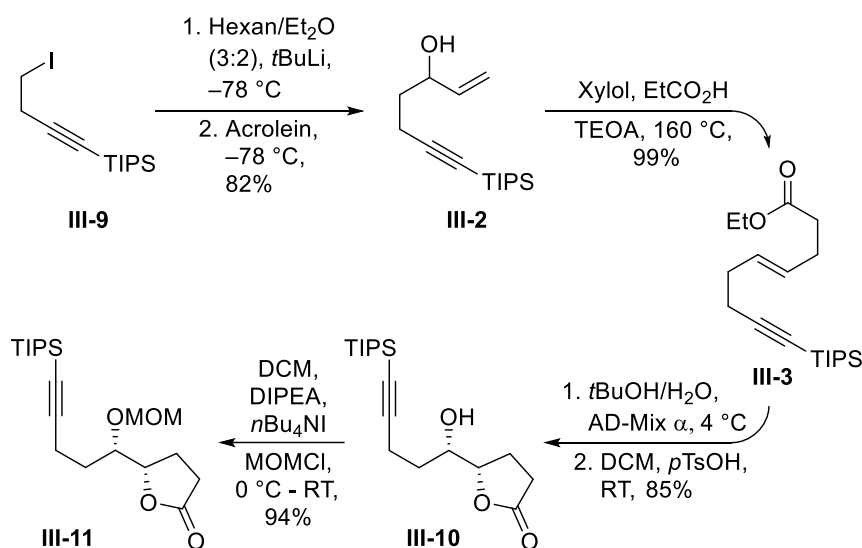
### 3. Ergebnisse und Diskussion

von *para*-Toluolsulfonsäure Monohydrat (*p*TsOH • H<sub>2</sub>O) in Methanol zum primären Alkohol **III-8** gespalten werden. Der freigesetzte Alkohol wiederum wurde durch eine Appel-artige Reaktion in das Alkylidiod **III-9** umgewandelt (**Schema 16**).



**Schema 16** Herstellung des Alkylids **III-9** aus 3-Butinol.

Nach einem Halogen-Metall-Austausch mit *tert*-Butyllithium (*t*BuLi) wurde das *in situ* gebildete Alkylolithium-Intermediat in einer 1,2-Addition an Acrolein addiert. Dabei musste darauf geachtet werden, dass das Acrolein möglichst wasserfrei war. Der so hergestellte Allylalkohol **III-2** konnte nach einiger Optimierungsarbeit in ausgezeichneter Ausbeute in einer Johnson-Claisen Umlagerung zum  $\gamma$ -ungesättigten Ester **III-3** umgelagert werden.

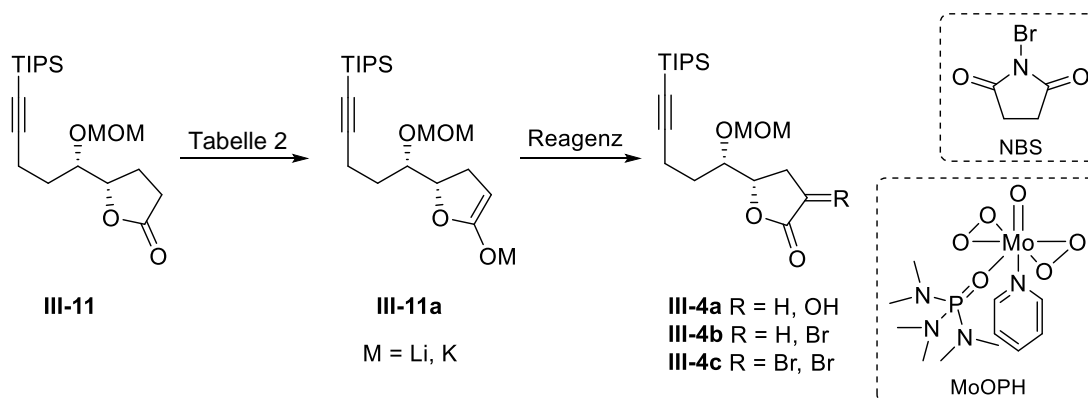


**Schema 17** Während der Masterarbeit ausgearbeitete Synthese für das Lacton **III-11**. TEOA = Triethylorthoacetat, DIPEA = Diisopropylethylamin.

Die anschließende asymmetrische Dihydroxylierung lieferte das gewünschte (*S,S*)-Enantiomer mit einem Enantiomerenüberschuss von 86% (engl. enantiomeric excess, ee). Das gebildete Diol (nicht abgebildet) konnte nur teilweise isoliert werden, da es sich bereits unter den Reaktionsbedingungen der AD zum Lacton **III-10** geschlossen hatte. Um das Diol restlos zum Lacton zu schließen, wurde das Rohprodukt der Dihydroxylierung mit *p*TsOH in Dichlormethan (DCM) behandelt. Am Ende der Masterarbeit konnte die Synthese des MOM-Ethers **III-11** abgeschlossen werden.

### 3.1.1.1.3 Untersuchungen zur $\alpha$ -Funktionalisierung mit MoOPH und NBS

Zu Beginn dieser Arbeit sollte nun weiter an der angedachten Syntheseroute gearbeitet werden. Demnach galt es nun, die  $\alpha$ -Hydroxylierung des Lactons zu untersuchen. Üblicherweise verläuft diese bei Carbonylverbindungen über die *in situ* erzeugten Enolate oder Silylenolether. Diese Zwischenstufen werden anschließend durch einen Sauerstoffüberträger oxidiert.<sup>[101,102]</sup> Zunächst musste ein geeignetes Oxidationsmittel gefunden werden. In der Literatur werden verschiedene Möglichkeiten für die Oxidation der Enolate vorgestellt (*meta*-Chlorperbenzoesäure (*m*-CPBA)<sup>[101,103]</sup>, *N*-Sulfonyloxaziridine<sup>[102,104]</sup>, Sauerstoff<sup>[105]</sup>, Dibenzylperoxodicarbonat<sup>[106]</sup>, Oxodiperoxymolybdän-Pyridin-Hexamethylphosphorsäuretriamid (MoOPH)<sup>[107]</sup>, Oxodiperoxymolybdän-Pyridin-Dimethylpropylenharnstoff (MoOPD)<sup>[108,109]</sup>). Schlussendlich wurde eine Oxidation mit Hilfe von MoOPH angestrebt. Dieses lieferte in den Literaturbeispielen gute Ausbeuten mit akzeptablen Diastereomerenverhältnissen.<sup>[110,111]</sup> Zunächst sollte das als Alternative geltende MoOPD eingesetzt werden, da es ohne das krebserzeugende Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPT) hergestellt wird. Leider scheiterten alle Versuche, es nach Literaturvorschrift herzustellen.<sup>[108]</sup> Immerhin konnte MoOPH gemäß dem modifizierten Prozedere nach Daniewski und Wojciechowska<sup>[112,113]</sup> synthetisiert und als gelber kristalliner Feststoff erhalten werden.



**Schema 18** Versuche zur  $\alpha$ -Funktionalisierung von Lacton **III-11** mit MoOPH oder NBS.

Die  $\alpha$ -Funktionalisierungen wurden in trockenem THF und mit MoOPH bzw. *N*-Bromsuccinimid (NBS) durchgeführt. Das Enolat **III-11a** wurde mit nicht nukleophilen Basen bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  erzeugt und das Reagenz anschließend im Stickstoffgegenstrom zugegeben. Mit Lithiumhexamethyldisilazid (LiHMDS) konnten die besten Ausbeuten erzielt werden, auch wenn diese hinter den Erwartungen zurückblieben (**Tabelle 2**, Eintrag 1 & 2). Leider konnte durch den Einsatz von KHMDS, bei dem das Kalium-Ion schwächer an den Enolat-Sauerstoff bindet und damit die Reaktivität erhöht sein sollte, keine Verbesserung erzielt werden. Selbst durch den Einsatz der stärkeren Base

### 3. Ergebnisse und Diskussion

Lithiumdiisopropylamid (LDA) ließ sich die Ausbeute des  $\alpha$ -Hydroxylactons **III-4a** nicht steigern. Das bei dieser Reaktion entstehende Diastereomergemisch schien keinem ersichtlichen Trend zu folgen und war aus präparativer Sicht nicht zufriedenstellend. Da die Hydroxylierung mit MoOPH Probleme zu bereiten schien, wurde versucht, das Enolat mit NBS abzufangen. Das Resultat war ebenfalls nicht wie erhofft. Neben dem gewünschten Produkt **III-4b**, das nur zu 5% gewonnen werden konnte, wurde ebenfalls das Dibromid **III-4c** isoliert. Die Ausbeute insgesamt betrug trotzdem nur 20%. Es wurde kein Edukt wiedergewonnen.

**Tabelle 2** Reaktionsbedingungen der  $\alpha$ -Funktionalisierung von **III-11** mit MoOPH oder NBS.

#	Base (eq)	Reagenz (eq)	Temperatur	Ausbeute <sup>[a]</sup>	d.r. <sup>[b]</sup>	Produkt
1	LiHMDS (3.0)	MoOPH (1.5)	-78 °C → 0 °C	28% (29%)	2.8:1	<b>III-4a</b>
2	LiHMDS (3.0)	MoOPH (1.5)	-78 °C	42% (53%)	1.9:1	<b>III-4a</b>
3	KHMDS (3.0)	MoOPH (1.5)	-78 °C → -60 °C	23%	3:1	<b>III-4a</b>
4	LDA (2.0)	MoOPH (2.0)	-40 °C	26% (28%)	3.1:1	<b>III-4a</b>
5	LiHMDS (1.5)	NBS (1.3)	-78 °C → -65 °C	20%	-	<b>III-4b/ III-4c</b>

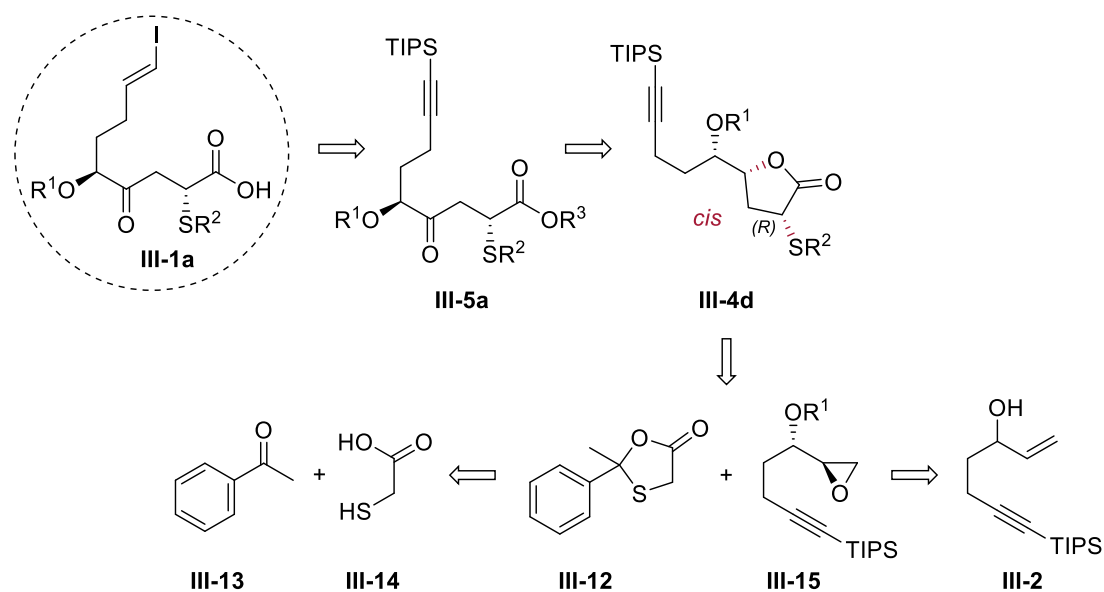
[a] Isolierte Ausbeute. Der Wert in Klammern gibt die Ausbeute basierend auf dem zurückgewonnenen Edukt an. [b] Bestimmt durch die Mengenverhältnisse und Korrektur mittels quantitativer <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie (Kernspin-Resonanz, engl. Nuclear Magnetic Resonance) bei Gemischen.

Da die Funktionalisierung aus präparativer Sicht zum einen nur geringe Ausbeuten und zum anderen schlechte Diastereomerenverhältnisse lieferte, wurde die Weiterführung dieser Syntheseroute daraufhin eingestellt. Zudem ließen sich die Diastereomere nur unvollständig chromatographisch trennen. Ob das gewünschte (*S*)-Isomer bevorzugt entstanden war, wurde nicht untersucht. Es wurden auch keine weiteren Untersuchungen die Base oder andere Reagenzien betreffend angestellt.

### 3.1.1.2 Versuche zur Synthese über $\alpha$ -Mercapto- $\gamma$ -lactone

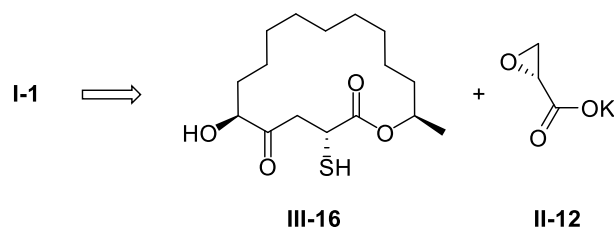
#### 3.1.1.2.1 Zweite Retrosynthese für die 4-Oxocarbonsäure III-1

Um die Probleme bei der  $\alpha$ -Funktionalisierung vollständig zu umgehen, sollte das Thiol schon am Anfang der Syntheseroute eingeführt werden. Das Thiol sollte bis zu seinem Einsatz geschützt vorliegen. Unsere Aufmerksamkeit fiel auf  $\alpha$ -Mercapto- $\gamma$ -lactone, die aus 1,3-Oxathiolan-5-onen hergestellt werden können.<sup>[114,115]</sup> Zunächst sollte das Mercaptoacetyl-Transferreagenz 2-Methyl-2-phenyl-1,3-oxathiolan-5-on (**III-12**) aus Acetophenon (**III-13**) und Thioglycolsäure (TGA, **III-14**) hergestellt werden.<sup>[116]</sup> Nach der Reaktion von **III-12** mit Epoxid **III-15**, das aus Allylkohol **III-2** hergestellt werden können sollte<sup>[117]</sup>, muss das Mercaptolacton **III-4d** hydrolysiert und oxidiert werden. Die abschließenden Schritte verlaufen analog zu denen der vorherigen Route. Die Verseifung des Esters **III-5a** und die Hydrozirkonierung des Alkins mit anschließendem oxidativem Abbau mit Iod sollten Carbonsäure **III-1a** zugänglich machen. Da die Epoxidöffnung laut Literatur *cis*-selektiv verläuft<sup>[115]</sup>, kann die Stereochemie des Thiols **III-4d** durch die des Epoxids bestimmt werden. Dadurch sollte sich das entsprechende (*R*)-Isomer herstellen lassen.



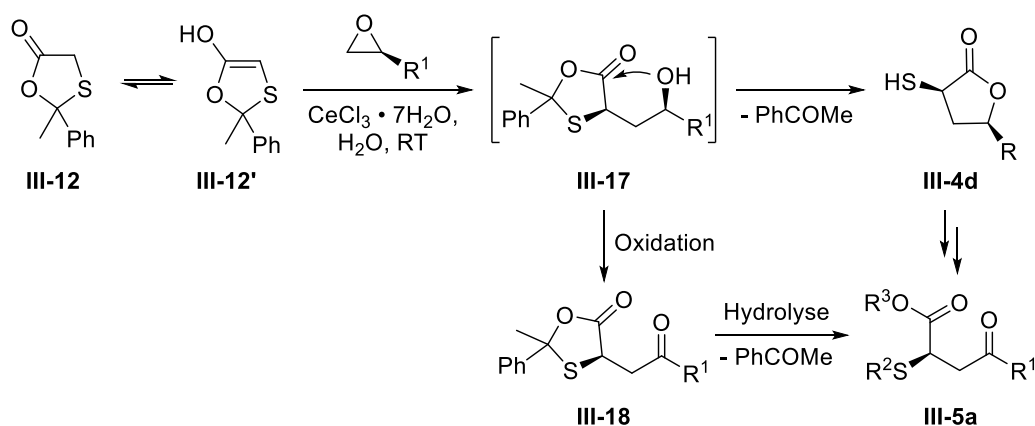
Schema 19 Angepasste Retrosynthese der Carbonsäure **III-1a**.

Die vorverlegte Einführung des Thiols hätte zusätzlich eine kleine Änderung der Retrosynthese von **I-1** zur Folge. Kalium-(*R*)-oxirancarboxylat (**II-12**) könnte direkt durch das Thiol an der Kernstruktur **III-16** geöffnet werden und damit die Synthese des Berkeleylactons A abschließen (**Schema 20**).



**Schema 20** Kleine Anpassung der Retrosynthese von I-1. Das Thiol III-16 sollte analog zur ersten Syntheseroute aus III-1a und II-3 gewonnen werden können.

Die Bildung der  $\alpha$ -Mercapto- $\gamma$ -lactone verläuft den Autoren zufolge zunächst über eine Epoxidöffnung durch das Enol III-12' und einen anschließenden Ringschluss unter Eliminierung von Acetophenon (III-13). Der intermediär gebildete Alkohol III-17 kann bei manchen Substraten isoliert werden. Sollte dies bei unserem Substrat der Fall sein, so könnte III-5a durch Oxidation und anschließende Hydrolyse<sup>[118]</sup> von III-18 hergestellt werden (Schema 21).

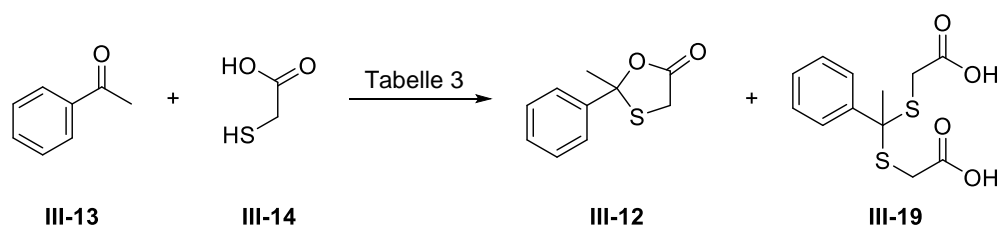


**Schema 21** Vorgeschlagerener Mechanismus für die Bildung von  $\alpha$ -Mercapto- $\gamma$ -lactonen.

### 3.1.1.2.2 Darstellung von 2-Methyl-2-phenyl-1,3-oxathiolan-5-on

Für die geplante Syntheseroute musste zunächst Verbindung III-12 synthetisiert werden. Dazu wurde wie in der Literatur Acetophenon mit TGA unter LiBr-Katalyse zur Reaktion gebracht. Der entstandene Feststoff wurde aus Wasser umkristallisiert, getrocknet und analysiert.<sup>[116]</sup> Die gemessenen Daten stimmten nicht mit denen der Literatur überein. Vielmehr suggerierten die <sup>1</sup>H-NMR Signale das Vorhandensein von zwei Thioglycolsäuren, die sich unter Kondensation von Wasser an das Acetophenon addiert hatten (Thioacetal III-19). Eine Massenanalyse untermauerte diese Annahme zusätzlich. Bei einem weiteren Versuch wurde Acetophenon im Überschuss (10 eq) eingesetzt. Doch auch hier bildete sich selektiv nur die Dicarbonsäure III-19 (Tabelle 3).





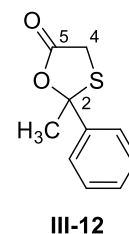
**Tabelle 3** Die Kondensationsreaktion zwischen Acetophenon und Thioglycolsäure führt in Abhängigkeit der Reaktionsbedingungen zu unterschiedlichen Produkten.

#	III-13	III-14	Additive	Temperatur	Ausbeute	Produkte
1	1 eq	1 eq	LiBr	70 °C → RT	-	<b>III-19</b>
2	10 eq	1 eq	LiBr	70 °C → RT	-	<b>III-19</b>
3	2 eq	1 eq	DCM, <i>p</i> TsOH	Reflux	Spuren	<b>III-19</b>
4	2 eq	1 eq	Toluol, <i>p</i> TsOH	Reflux	≥44%	<b>III-12</b>

Nach einiger Literaturrecherche wurde eine alternative Synthese für 1,3-Oxathiolan-5-one gefunden.<sup>[119]</sup> Tietze *et al.* setzten auf eine säurekatalysierte Kondensation unter azeotroper Abscheidung von Wasser. Dementsprechend wurde eine Reaktion in Dichlormethan unter Katalyse von *p*-Toluolsulfonsäure durchgeführt. Dabei wurde wieder bevorzugt das Thioacetal **III-19** gebildet, welches sich als weißer Feststoff aus dem Reaktionsgemisch abschied und durch Filtration gewonnen werden konnte. Im Filtrat konnten Spuren des Produkts nachgewiesen werden. Daraufhin wurde die Reaktion mit Toluol als Lösemittel wiederholt. Dieses Mal bildete sich das gewünschte Produkt **III-12** bevorzugt. Es konnte nach einigen Reinigungsschritten (Trial-and-Error-Methode) mit einer Ausbeute von ≥44% gewonnen werden, wobei durch Optimierungen der Reaktionsbedingungen und der Aufarbeitung die Ausbeute sicherlich gesteigert werden könnte.

**Tabelle 4** Vergleich der <sup>1</sup>H-NMR und <sup>13</sup>C-NMR Daten mit denen der Literatur von 2-Methyl-2-phenyl-1,3-oxathiolan-5-on (**III-12**). Alle Messwerte wurden in DMSO-*d*<sub>6</sub> bestimmt.

Pos.	<sup>1</sup> H-NMR <sup>[a]</sup>	<sup>1</sup> H-NMR	<sup>13</sup> C-NMR <sup>[a]</sup>	<sup>13</sup> C-NMR
2			87.3	90.5
4	3.60, d (16.4) 3.69, d (16.4)	3.89, d (16.9) 4.19, d (16.9)	34.8	32.6
5			173.4	172.5
CH <sub>3</sub>	1.98, s	2.06, s	17.4	30.6
Ph	7.36-7.21, m	7.50-7.57, m 7.44-7.40, m 7.38-7.34, m	136.2 129.7 128.9 127.5	142.8 128.6 128.4 124.3

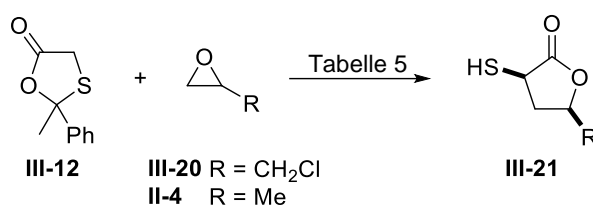


[a] NMR-Daten der Literatur.

Unsere gemessenen spektroskopischen Daten stimmten nicht gänzlich mit den Angaben aus der Literatur überein.<sup>[116]</sup> Außerdem handelte es sich in unserem Fall bei **III-12** entgegen der Angaben der Literatur *nicht* um einen kristallinen Feststoff, sondern um eine Flüssigkeit, die selbst bei  $-30\text{ °C}$  nicht zu kristallisieren anfing. Trotz der von uns gemessenen abweichenden Werte konnte die Verbindung durch die hochauflösende Massenspektrometrie (engl. High Resolution Mass Spectrometry, HRMS) nachgewiesen werden. In Tabelle 4 sind unsere Messwerte und die der Literatur im Vergleich angegeben. Die Nummerierung in der Literatur schien in umgekehrter Richtung gemacht worden zu sein. Die Werte wurden deshalb so zugeordnet, dass eine bestmögliche Übereinstimmung erhalten wird. Trotzdem kann die starke Abweichung der Methylgruppe und auch die falsche Angabe des Aggregatzustandes nicht übersehen werden. Zusätzlich erschwert das Nichtvorhandensein von NMR-Spektren in der Literatur weitere Aussagen.

### 3.1.1.2.3 Untersuchung der Reaktivität des Oxathiolanons gegenüber Epoxiden

Trotz dieser Unstimmigkeiten sollte die Reaktivität des 1,3-Oxathiolan-5-ons **III-12** gegenüber Epoxiden untersucht werden. Dazu wurde eine Kondensation mit Epichlorhydrin ausgewählt, da sie exakt, wie in der Literatur angegeben, durchgeführt werden konnte. Damit wollten wir allgemein überprüfen, ob und wie **III-12** mit Epoxiden reagiert. Dazu wurden Epichlorhydrin (**III-20**),  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  und **III-12** in Wasser gelöst und bei Raumtemperatur gerührt. Es bildeten sich zwei Phasen, da sich Letzteres nicht in Wasser löste. Entsprechend wurde keine Reaktion bei Raumtemperatur beobachtet. Nach dem Heizen auf  $100\text{ °C}$  wurde die Reaktion homogen und eine Umwandlung des Edukts konnte beobachtet werden (Dünnschichtchromatographie, engl. Thin Layer Chromatography, TLC).



**Tabelle 5** Untersuchung der Reaktivität von **III-12** gegenüber Epoxiden bei unterschiedlichen Reaktionsbedingungen.

#	Epoxid	Lösemittel	Additive	Temp.	Ergebnis
1	<b>III-20</b>	H <sub>2</sub> O	CeCl <sub>3</sub> • 7H <sub>2</sub> O	RT → 100 °C	<b>III-14</b> zurückge- wonnen
2	<b>III-20</b>	DCM	CeCl <sub>3</sub> • 7H <sub>2</sub> O, AcOH/Pyridin	55 °C	keine Reaktion
3	<b>II-4</b>	THF	LDA	-78 °C	Zersetzung
4		THF	LDA	-78 °C	Zersetzung
5	<b>II-4</b>	THF	LiHMDS	-78 °C → RT	Zersetzung

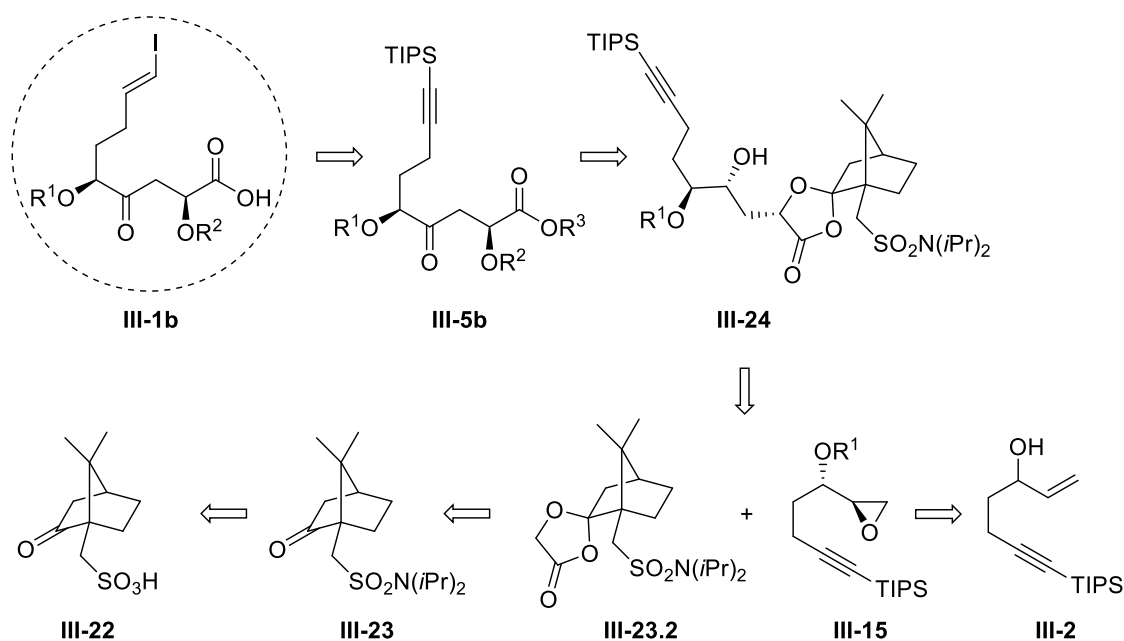
Außer den Hydrolyseprodukten **III-13** und **III-14** konnten keine weiteren Produkte isoliert werden (**Tabelle 5**, Eintrag 1). Die Reaktion wurde mit einem Puffersystem aus Essigsäure und Pyridin in Dichlormethan wiederholt, das Tietze *et al.* für ihre Knoevenagel-Kondensationen verwendeten.<sup>[119]</sup> Unter diesen Bedingungen konnte keine Reaktion beobachtet werden (Eintrag 2). Um eine Enolisierung zu erzwingen, wurde nun LDA als Base in THF eingesetzt.<sup>[120]</sup> Dies führte allerdings zur Zersetzung des Substrates, auch ohne dass ein Epoxid zugegeben wurde. Selbst mit der schwächeren Base LiHMDS konnte nur die Zersetzung des Substrates beobachtet werden (Einträge 3-5).

Die Ergebnisse zeigten ganz klar, das  $\alpha$ -Mercapto- $\gamma$ -lactone der Art **III-21** nicht erfolgreich dargestellt werden konnten. Auch wurde keinerlei Reaktion zu den intermediären Alkoholen **III-17** beobachtet, mit denen diese Syntheseroute hätte fortgeführt werden können. Aus gegebenen Umständen waren wir gezwungen, diese Syntheseroute abubrechen und eine neue zu erarbeiten. Vor dem Hintergrund der abweichenden analytischen Daten und der nicht vorhandenen Reaktivität gegenüber Epoxiden von 2-Methyl-2-phenyl-1,3-oxathiolan-5-on bleibt es fragwürdig, ob Yadav *et al.*<sup>[116]</sup> **III-12** wirklich synthetisiert und dessen Reaktivität untersucht haben.

### 3.1.1.3 Versuche zur Synthese über ein chirales Campher-Auxiliar

#### 3.1.1.3.1 Dritte Retrosynthese für die 4-Oxocarbonsäure III-1

Diese Synthesestrategie wurde durch die vorherige Idee inspiriert und sollte erneut eine Epoxidöffnung durch ein chirales Auxiliar beinhalten. Dadurch würde eine späte  $\alpha$ -Funktionalisierung umgangen werden. Das Schwefel-Fragment sollte wie bei der ersten Strategie erst gegen Ende durch eine  $S_N2$ -Reaktion eingeführt werden.



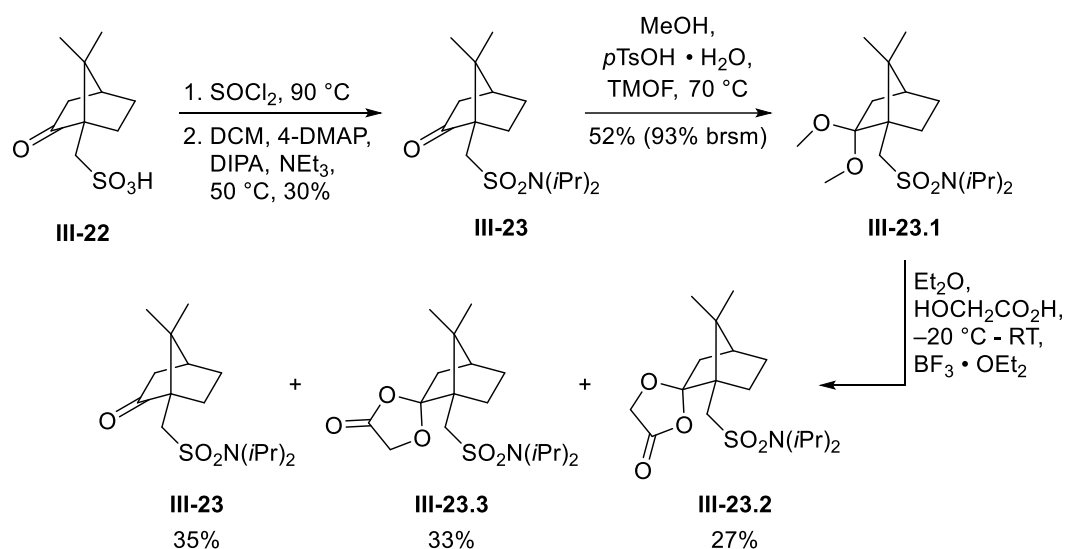
Schema 22 Retrosynthese des C1-C9-Fragments III-1b.

Das bereits vorgestellte Epoxid **III-15** (Kapitel 3.1.1.2.1) sollte durch das Lithium-Enolat des chiralen Campher-Auxiliars **III-23.2** geöffnet werden, welches aus (1*R*)-(-)-Campher-10-sulfonsäure (**III-22**) hergestellt werden kann. Der erhaltene sekundäre Alkohol **III-24** sollte anschließend zum Keton oxidiert und das Auxiliar abgespalten werden. Der daraus gewonnene 4-Oxoester **III-5b** würde die Vorstufe für die Carbonsäure **III-1b** darstellen (Schema 22).

#### 3.1.1.3.2 Darstellung des Campher-Auxiliars

Zuerst sollte das Auxiliar **III-23.2** hergestellt werden. Dazu wurde **III-22** mit Thionylchlorid zum Sulfonsäurechlorid (nicht abgebildet) umgesetzt. Dieses wiederum wurde mit Diisopropylamin (DIPA) zur Reaktion gebracht, sodass das Sulfonamid **III-23** in 30%iger Ausbeute isoliert werden konnte.<sup>[121]</sup> Da das 1,3-Dioxolanon **III-23.2** nur unzureichend aus dem Keton gewonnen werden kann, musste zunächst das Dimethylacetal **III-23.1** synthetisiert werden.<sup>[122]</sup> Diese Reaktion erwies sich als nicht ganz so trivial wie zunächst angenommen. Das Gleichgewicht zwischen Acetal und Keton schien in diesem Fall besonders sensitiv zu sein. Die Reaktion wurde säurekatalysiert

(*p*TsOH • H<sub>2</sub>O) in Methanol durchgeführt. Um das freiwerdende Wasser *in situ* aus dem Reaktionsgleichgewicht zu entfernen, wurde Trimethylorthoformiat zugegeben.<sup>[123]</sup> Dieses zerfällt mit Wasser zu Methanol und Methylformiat. Die Reaktion wurde bei unterschiedlichen Temperaturen und Konzentrationen durchgeführt. Teilweise kam es vor, dass sich das gebildete Acetal **III-23.1** wieder vollständig zum Keton **III-23** zurückbildete. Bei der Verwendung von konzentrierter Schwefelsäure<sup>[124]</sup> als Katalysator trat dieses Phänomen ebenfalls auf. Selbst die kontinuierliche Entfernung (destillativ) des Methylformiats während der Reaktion konnte das Gleichgewicht nicht zu Gunsten des Produkts verschieben. Das beste Ergebnis wurde erzielt, indem die Reaktion nach der Einstellung des Gleichgewichts nicht mehr gestört, also kein Lösemittel oder Additiv nachträglich zugegeben wurde, und durch die Zugabe einer Natriumhydrogencarbonat-Lösung abgebrochen wurde. Damit konnte **III-23.1** in einer Ausbeute von 52% (93% basierend auf dem zurückgewonnenen Edukt, engl. based on recovered starting material, brsm) gewonnen werden (**Schema 23**).

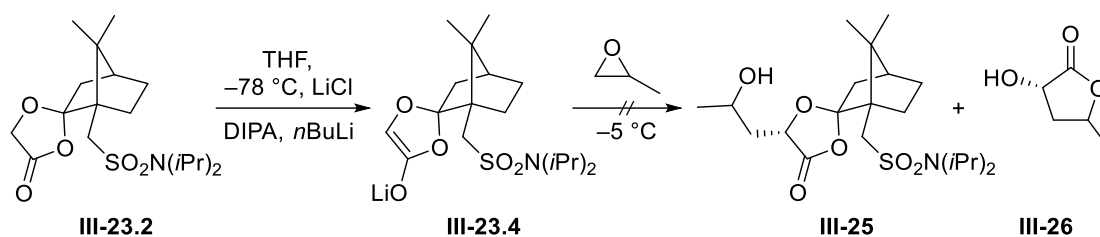


**Schema 23** Herstellung des chiralen Campher-Auxiliars **III-23.2** aus (1*R*)-(-)-Campher-10-sulfonsäure (**III-22**).

Das Acetal **III-23.1** wurde anschließend mit Glycolsäure und Bortrifluorid-Etherat zur Reaktion gebracht.<sup>[125]</sup> Da Glycolsäure hygroskopisch ist, wurde sie azeotrop mit Ethanol vor dem Einsatz in der Reaktion getrocknet. Dazu wurde sie in Ethanol gelöst und dieses wieder im Vakuum entfernt. Das Ganze wurde zweimal wiederholt. Obwohl die Reaktion mit größter Sorgfalt unter Wasserausschluss durchgeführt wurde, konnte jedes Mal das Keton **III-23** als Hydrolyseprodukt während der Reaktion beobachtet werden. Zusätzlich konnte das Isomer **III-23.3** zusammen mit dem Keton isoliert werden. Da beide aber denselben Retentionsfaktor (*R<sub>f</sub>*) besaßen, konnten sie nicht getrennt werden (**Schema 23**).

### 3.1.1.3.3 Untersuchung der Reaktion des Auxiliars mit Epoxiden

Im nächsten Schritt sollte nun die Reaktion mit Epoxiden untersucht werden.<sup>[126–128]</sup> Für Testzwecke wurde das einfache Epoxid Propylenoxid gewählt. Um das Enolat **III-23.4** zu generieren, wurde das 1,3-Dioxolan-4-on **III-23.2** zu einer frisch hergestellten LDA-Lösung in THF zugegeben. Das Lithiumchlorid wurde zuvor bei 110 °C im Ölpumpenvakuum für mindestens 24 Stunden getrocknet. Als Lewis Säure sollte es die Öffnung des Epoxids unterstützen.<sup>[129]</sup> Anschließend wurde Propylenoxid zugegeben. Trotz sorgfältiger Untersuchung der Rohprodukte konnte keine Produktbildung beobachtet werden. Weder das Additionsprodukt **III-25** noch das durch eine Hydrolyse erwartete Lacton **III-26** konnten im Rohprodukt nachgewiesen werden.



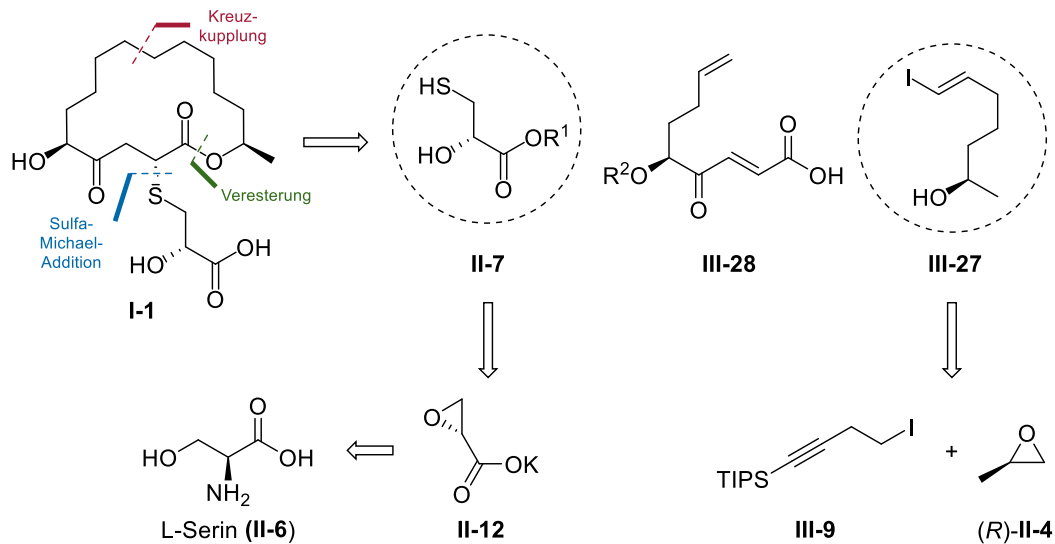
Schema 24 Untersuchung der Reaktion des Campher-Auxiliars mit Epoxiden.

Da die Reaktion bereits an der Epoxidöffnung, einem essentiellen Punkt für die Synthese, scheiterte, entschieden wir uns, die Syntheseroute abzubrechen. Dies geschah unter anderem auch vor dem Hintergrund, dass in der Zwischenzeit die erste Totalsynthese des Berkeleylactons **A** veröffentlicht wurde.<sup>[30]</sup> In dieser präsentierten Dixon und Caletková *et al.* eine beeindruckend kurze Synthese für ihren C1-C10-Baustein. Unsere bisherigen Strategien für unseren C1-C9-Baustein waren im Vergleich dazu zu lang. Außerdem demonstrierten sie mit der Sulfa-Michael-Addition auf sehr elegante Weise, wie Thiole des Typs **II-7** in die Kernstruktur eingeführt werden können.

Dementsprechend überarbeiteten wir unser Konzept, damit es einerseits konkurrenzfähig blieb und sich andererseits die neusten Entwicklungen zu Nutzen machte. Schließlich bedienten sich die bisherigen Totalsynthesen von **I-1** an den Ideen der bisherigen Synthesestrategien für das Antibiotikum A26771B (**I-2**) und implementieren diese in die eigene Synthese. Aus diesem Grund sollte die Michael-Addition für die Einführung von **II-7** in den Syntheseplan übernommen werden. Demnach musste die Retrosynthese für das Berkeleylacton **A** allgemein neu überdacht werden.

## 3.2 Zweite Synthesestrategie für das Berkeleylacton A unter Berücksichtigung der ersten Totalsynthese

In dieser Synthesestrategie sollte das Berkeleylacton A ebenfalls aus drei Teilfragmenten aufgebaut werden. Diese wurden etwas anders zerlegt, um die längste lineare Sequenz zu verkürzen und um die von Dixon und Caletková *et al.*<sup>[30]</sup> erprobte Sulfa-Michael-Addition implementieren zu können.



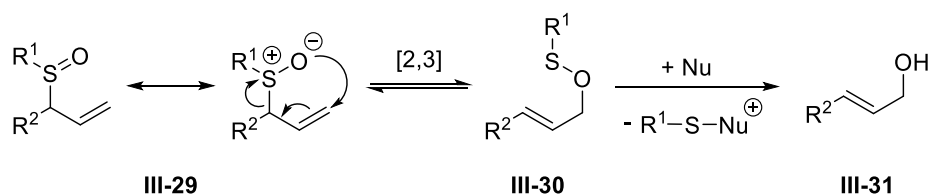
Schema 25 Angepasst Retrosynthese des Berkeleylactons A.

Das Thiol des Typs **II-7** sollte durch eine Diazotierung von L-Serin und Epoxidbildung mit anschließender Öffnung von **II-12** synthetisiert werden. Alkohol **III-27** sollte aus dem zuvor synthetisierten Iodid **III-9** und (R)-Propylenoxid hergestellt werden. Die erste grundlegende Veränderung zur vorherigen Synthesestrategie bestand darin, dass das Vinyl-Iodid nicht mehr am Säurebaustein, sondern am sekundären Alkohol sitzen sollte. Dadurch sollte die Synthese des ohnehin aufwändigsten Bausteins, der Carbonsäure **III-28**, verkürzt werden. Die zweite wichtige Anpassung bestand darin, dass zwischen Keton und Carbonsäure eine konjugierte Doppelbindung für die Michael-Addition implementiert werden sollte. Diese ermöglicht die Einführung des Thiol-Bausteins zu einem späteren Zeitpunkt.

### 3.2.1 Neue Synthesestrategien für den C1-C9-Baustein

#### 3.2.1.1 Die Mislow-Evans-Umlagerung

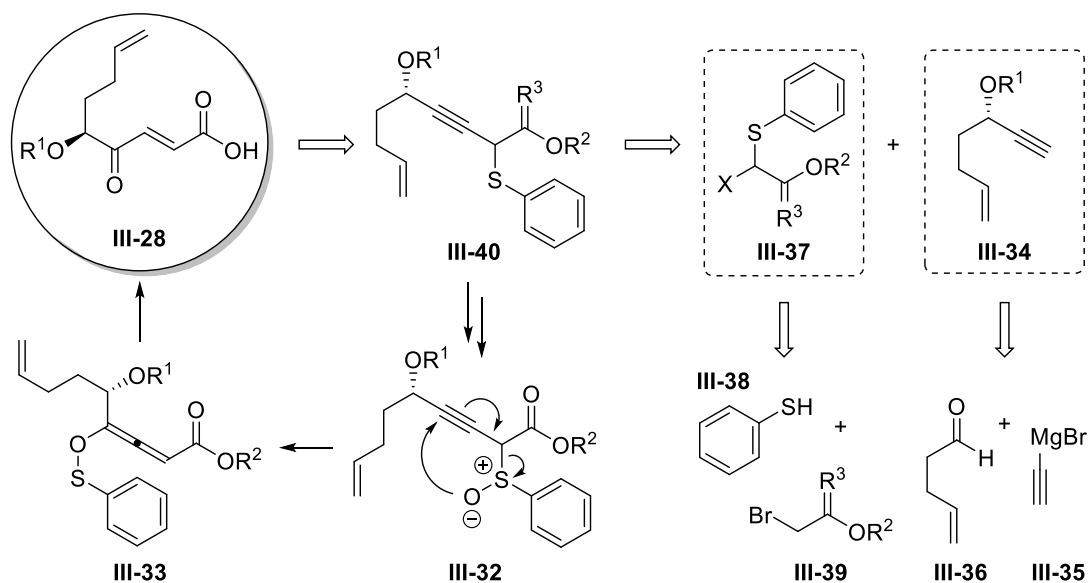
Für den Aufbau der ungesättigten 1,4-Dicarbonyleinheit bedurfte es einer neuen Strategie. Die erste veröffentlichte Totalsynthese nach Dixon und Caletková *et al.* bediente sich an dieser Stelle einer oxidativen Furanöffnung.<sup>[30]</sup> Bei unserer neuen Strategie sollte dies über eine Mislow-Evans-Umlagerung verwirklicht werden<sup>[130–132]</sup>, die beispielsweise bei der Totalsynthese des Prostaglandins A<sub>2</sub><sup>[133]</sup> oder beim Aufbau der A,G-Ringe des Pinnatoxins A<sup>[134]</sup> zur Anwendung kam.



Schema 26 Allgemeiner Mechanismus der Mislow-Evans-Umlagerung.

Bei dieser Reaktion lagert sich ein Allylsulfoxid **III-29** in einer 2,3-sigmatropen Umlagerung zu einem Sulfensäureester **III-30** um, der anschließend durch ein Thiophil wie Trimethylphosphit zum Allylalkohol **III-31** gespalten wird (Schema 26). Wird anstelle von **III-29** ein Propargylsulfoxid **III-32** eingesetzt, so wird ein Allen **III-33** gebildet, das nach der Spaltung des Sulfensäureesters zum Enon tautomerisiert (Schema 27).<sup>[135–137]</sup>

##### 3.2.1.1.1 Retrosynthese der Carbonsäure III-28



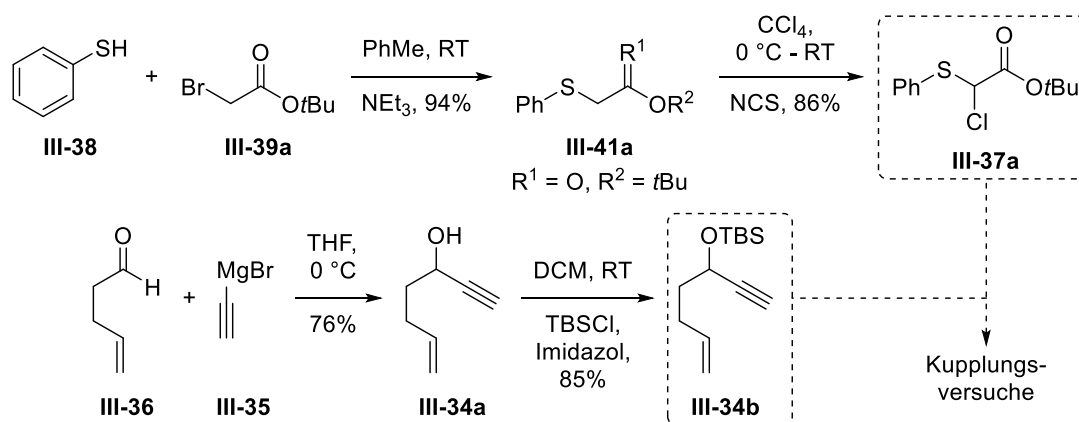
Schema 27 Retrosynthese der Carbonsäure **III-28**, die durch eine Mislow-Evans-Umlagerung hergestellt werden soll.



Propargylalkohol **III-34** sollte durch eine Addition von Ethynylmagnesiumbromid (**III-35**) an 4-Pentalen (**III-36**) gewonnen werden. Das Sulfid **III-37** könnte durch eine  $S_N2$ -Reaktion von Thiophenol (**III-38**) mit einem Alkylbromid des Typs **III-39** hergestellt werden. Im Nachhinein sollte die  $\alpha$ -Position des Sulfids durch eine Abgangsgruppe funktionalisiert werden, um den Propargylalkohol einführen zu können. Durch die Kupplung beider Verbindungen sollte Propargylsulfid **III-40** zugänglich gemacht werden, das nach Oxidation des Schwefels durch eine Mislow-Evans-Umlagerung den Weg für Carbonsäure **III-28** ebnen würde.

### 3.2.1.1.2 Darstellung der Kupplungspartner und erste Kupplungsversuche

Zunächst wurden die Substrate für die Kupplungsversuche synthetisiert. Dazu wurde *tert*-Butylbromoacetat (**III-39a**) mit Thiophenol (**III-38**) unter Zugabe von Triethylamin umgesetzt. Sulfid **III-41a** konnte mit einer sehr guten Ausbeute gewonnen werden.<sup>[138]</sup> Als Abgangsgruppe wurde zunächst Chlorid gewählt. Die Chlorierung des Sulfids erfolgte mit *N*-Chlorsuccinimid (NCS) in Tetrachlorkohlenstoff.<sup>[139]</sup> Tetrachlorkohlenstoff eignet sich deswegen gut für diese Reaktion, weil sich das entstehende Succinimid an der Lösemitteloberfläche in fester Form abscheidet und abfiltriert werden kann.

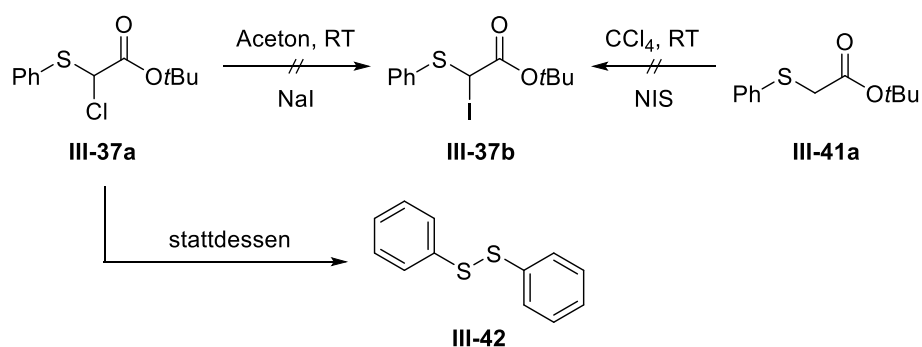


Schema 28 Darstellung des  $\alpha$ -Chlorosulfids **III-37a** und Alkins **III-34b**.

Die Synthese des Propargylalkohols **III-34a** erfolgte zunächst im Rahmen der allgemeinen Reaktionsuntersuchung ohne Stereokontrolle (Proof of Principle). Dafür wurde **III-35** in THF an 4-Pentalen (**III-36**) addiert. Der racemische Propargylalkohol **III-34a** wurde anschließend als TBS-Ether **III-34b** maskiert. Er konnte über zwei Schritte in ausreichenden Mengen für die Kupplungsversuche gewonnen werden (Schema 28).

Für die ersten Kupplungsversuche diente uns eine Vorschrift von Raghavan und Samanta.<sup>[135]</sup> Hier nach wurde das Alkin nach Deprotonierung mit Isopropylmagnesiumchlorid in ein Zinkorganyl überführt und dann mit  $\alpha$ -Chlorosulfid **III-37a** zur Reaktion gebracht. Leider konnte nur eine

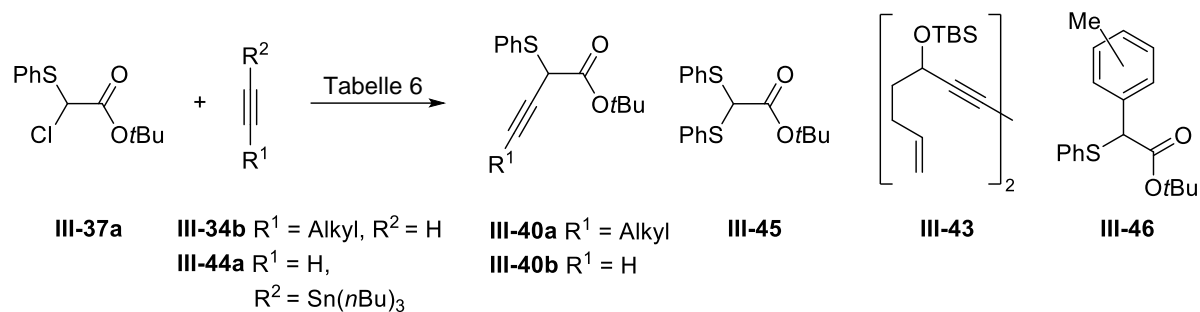
Zersetzung der Substrate beobachtet werden. Ein Teil des eingesetzten **III-34b** sowie geringere Mengen **III-34a** konnten isoliert werden (Tabelle 6, Eintrag 1). Die Verwendung von *n*-Butyllithium als Base erbrachte mit oder ohne Zugabe von Zinkbromid keine Verbesserung. Teilweise konnte der Methylester **III-37c** ( $X = \text{Cl}$ ,  $R^2 = \text{Me}$ ,  $R^3 = \text{O}$ ) isoliert werden, wenn die Reaktionen in der Kälte durch die Zugabe von Methanol abgebrochen wurden (Einträge 2 & 3). Dieser Umstand und der Befund, dass **III-37a** nach chromatographischer Reinigung isoliert werden konnte, verstärkten die Vermutung, dass das Chlorid stabiler in der Verbindung gebunden war als zunächst angenommen. Der Versuch, das Chlorid-Ion mit  $\text{AgSbF}_6$  zu fällen und das Kation mit dem Lithiumacetylen abzufangen, resultierte erneut nur in der Zersetzung der Substrate (Eintrag 4). Weitere Versuche, das Chlorid durch eine bessere Abgangsgruppe wie Iodid auszutauschen, gelangen nicht. Weder in einer Finkelstein-Reaktion noch durch die direkte Iodierung von **III-41a** mit *N*-Iodsuccinimid (NIS) konnte **III-37b** synthetisiert werden. Dies ist wohl der geringen Stabilität der  $\alpha$ -Iodosulfide geschuldet.<sup>[140]</sup> Stattdessen wurden bei ersterem erhebliche Mengen von Diphenyldisulfid (**III-42**) isoliert (Schema 29).



Schema 29 Versuche zur Einführung der Iodid-Abgangsgruppe.

Eine Kupplung unter Sonogashira-Bedingungen<sup>[141]</sup> führte nur zum Glaser-Produkt (**III-43**), aber nicht zum gewünschten Kupplungsprodukt (Eintrag 5). Da wir bisher keinen Erfolg verzeichnen konnten, entschieden wir uns dazu, ein einfacheres Alkin für die Kupplung zu untersuchen.

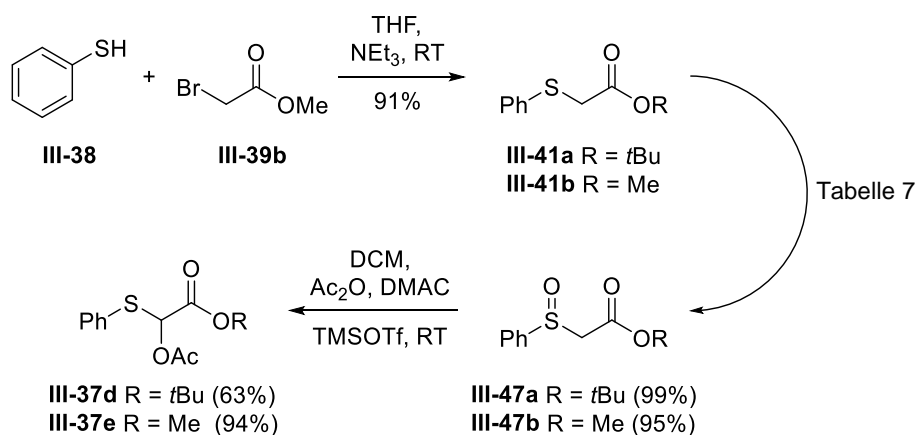
Williams *et al.* verwendeten für die Synthese ihrer  $\beta,\gamma$ -Alkinyglycine Zinnorganyle.<sup>[142]</sup> Dementsprechend untersuchten wir die Kupplung mit Ethinyltri-*n*-butylzinn (**III-44a**,  $R^1 = \text{H}$ ,  $R^2 = \text{Sn}(n\text{Bu})_3$ ) unter Zusatz von Zinkbromid in Tetrachlorkohlenstoff. Leider wurde keine Produktbildung beobachtet. Lediglich das Thioacetal **III-45** konnte isoliert werden (Eintrag 6). Ein Fällungsversuch mit  $\text{AgBF}_4$  in Toluol führte zur Isolierung der Toluoladdukte **III-46**. Eine Wiederholung der Reaktion in 1,2-Dichlorethan (DCE) hatte die Zersetzung der Substrate zur Folge (Einträge 7 & 8).<sup>[143]</sup>

Tabelle 6 Kupplungsversuche von **III-37a** mit **III-34b** und **III-44a**.

#	Alkin	Bedingungen	Ergebnis
1	<b>III-34b</b>	THF, <i>n</i> PrMgCl, ZnBr <sub>2</sub> , -15 °C → RT	<b>III-34a, III-34b</b>
2		THF, <i>n</i> BuLi, ZnBr <sub>2</sub> , -60 °C → RT	Zersetzung
3		THF, <i>n</i> BuLi, -78 °C	<b>III-34b, III-37c</b>
4		Toluol, <i>n</i> BuLi, AgSbF <sub>6</sub> , -78 °C → -30 °C	Polymerisation
5		THF, NEt <sub>3</sub> , CuI, Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> , RT	<b>III-41a, III-43</b>
6	<b>III-44a</b>	CCl <sub>4</sub> , ZnBr <sub>2</sub> , Reflux	Zersetzung, <b>III-45</b>
7		Toluol, AgBF <sub>4</sub> , -30 °C	<b>III-46</b>
8		DCE, AgBF <sub>4</sub> , -35 °C → RT	Zersetzung

### 3.2.1.1.3 Ausweitung der Versuche

Aus uns unbekanntem Gründen war die angestrebte Kupplung bislang nicht realisierbar. Die Reaktionen verliefen größtenteils sehr unselektiv, sodass neben der beobachteten Zersetzung nur noch die erwähnten Nebenprodukte isoliert werden konnten. Aus diesem Grund sollte im nächsten Schritt eine andere Abgangsgruppe bei **III-37** in Betracht gezogen werden. Dementsprechend wandten wir uns den Arbeiten von Nishikawa *et al.* zu, welche das Acetat-Ion als Abgangsgruppe erfolgreich für ihre C-Glykosylierung einsetzten.<sup>[144,145]</sup>

Schema 30 Synthese der  $\alpha$ -Acetoxysulfide **III-37d** und **III-37e**.

### 3. Ergebnisse und Diskussion

Da das Acetat nicht direkt eingeführt werden kann wie das Chlorid, musste ein Umwege eingeschlagen werden. Dazu sollte das Sulfid zum Sulfoxid oxidiert werden, um anschließend eine Pummerer-Umlagerung durchführen zu können. Es wurde weiterhin die Ausgangsverbindung **III-41** verwendet. Zusätzlich zum *tert*-Butylester **III-41a** wurde der Methylester **III-41b** hergestellt. Dafür wurde Thiophenol mit Methylbromoacetat (**III-39b**) in THF umgesetzt. Der Methylester konnte dadurch nach destillativer Reinigung in sehr guter Ausbeute gewonnen werden (**Schema 30**).

**Tabelle 7** Untersuchungen zur selektiven Oxidation von Sulfiden zu Sulfoxiden.

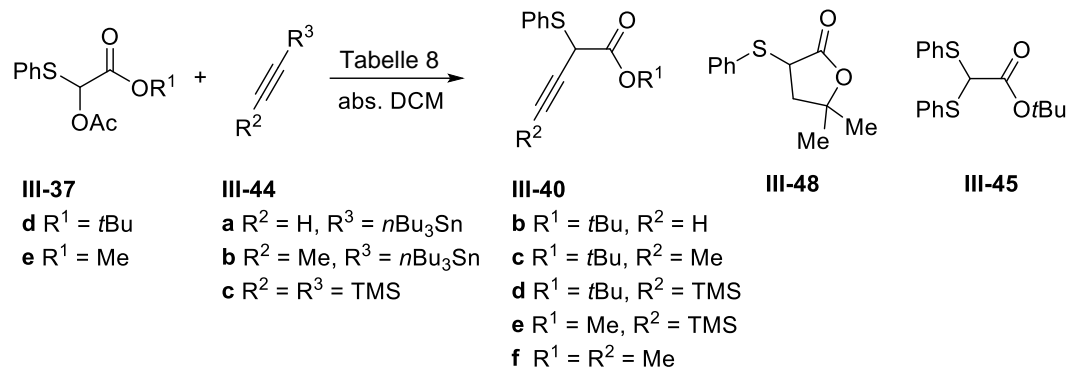
Methode	Oxidationsmittel	Lösemittel	Additive	Ausbeute
A	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (2.1 eq)	<i>i</i> Pr <sub>2</sub> O	Na <sub>2</sub> MoO <sub>4</sub> • 2H <sub>2</sub> O, KHSO <sub>4</sub>	Umsatz: 29%
B	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (1.05 eq)	Aceton/H <sub>2</sub> O (1.5:1)	MoO <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	88% <sup>[a]</sup>
C	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (2 eq)	HFIP	-	99% <sup>[b]</sup>

Alle Reaktionen wurden bei Raumtemperatur durchgeführt, alle Ausbeuten beziehen sich auf **III-41a**. [a] Isolierte Ausbeute nach chromatographischer Aufreinigung. [b] Rohausbeute ohne Aufreinigung.

Zunächst versuchten wir, **III-41a** mit Wasserstoffperoxid und katalytischen Mengen von Natriummolybdat zu oxidieren.<sup>[138]</sup> Prinzipiell funktionierte die Reaktion, lief leider aber sehr langsam ab. Nach 27 h konnte ein Umsatz von 29% beobachtet werden (mittels <sup>1</sup>H-NMR). In einer anderen Vorschrift konnten Sulfide mit Hilfe von Molybdän(VI)dichloriddioxid selektiv zu Sulfoxiden oxidiert werden.<sup>[146]</sup> Auch hier wurde wieder Wasserstoffperoxid als Sauerstoffquelle eingesetzt. Diese Reaktionsbedingungen erwiesen sich als besser geeignet für unsere Substrate. Zu Beginn zeigte das Reaktionsgemisch Inhomogenitäten, welche zumeist nachteilig sind. Doch nach einiger Zeit wurde das Reaktionsgemisch homogener, was wir als Reaktionsfortschritt werteten. Nach etwa drei Stunden war das Sulfid vollständig oxidiert, sodass das Sulfoxid **III-47a** in guter Ausbeute gewonnen werden konnte. Zusätzlich wurde eine weitere Methode ausprobiert. Bei dieser wurde Wasserstoffperoxid in 1,1,1,3,3,3-Hexafluoroisopropanol (HFIP) als Lösemittel eingesetzt.<sup>[147]</sup> Unter diesen Reaktionsbedingungen brauchte es keine weiteren Additive und das Sulfid war innerhalb von zwei Stunden verbraucht. Das Rohprodukt konnte ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt werden. Der Methylester **III-41b** wurde nach Methode B oxidiert (**Tabelle 7**).

Für die Pummerer-Umlagerung wurde eine Methode nach Nagao *et al.* gewählt.<sup>[147]</sup> Diese verwendeten neben Essigsäureanhydrid Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (TMSOTf) und ein Amid wie Dimethylacetamid (DMAC). Durch dieses Lewis-Säure-Base Paar wird die Acylierung des Sulfoxids und damit die Reaktionsgeschwindigkeit enorm beschleunigt. Außerdem verlaufen die Umlagerungen dadurch stereoselektiv, was in unserem Fall aber nicht notwendig ist. Anhand dieses Prozederes konnten die Ester **III-37d** und **III-37e** in guter bis sehr guter Ausbeute gewonnen

werden. Die Reaktionen waren jeweils nach zehn Minuten vollständig abgelaufen. Bei dem *tert*-Butylester **III-37d** fiel die Ausbeute deutlich geringer aus als bei Methyl ester **III-37e**. Dies liegt wahrscheinlich an der geringen Stabilität der *tert*-Butylgruppe gegenüber (Lewis-)Säuren.



**Tabelle 8** Kupplungsversuche der Ester **III-37** mit den Alkinen **III-44**.

#	Ester	Alkin	Lewis-Säure	Temperatur	Ergebnis
1	<b>III-37d</b>	<i>n</i> Bu <sub>3</sub> Sn—≡	TMSOTf	0 °C → RT	<b>III-48</b>
2		<i>n</i> Bu <sub>3</sub> Sn—≡—	TMSOTf	−33 °C → RT	<b>III-48</b> , <b>III-37d</b> , Polymerisation
3		TMS—≡—TMS	BF <sub>3</sub> • OEt <sub>2</sub>	−20 °C → 0 °C	Edukt, <b>III-48</b> , <b>III-45</b>
4	<b>III-37e</b>	TMS—≡—TMS	TMSOTf	0 °C → RT	Zersetzung, <b>III-45</b>
5		<i>n</i> Bu <sub>3</sub> Sn—≡—	TMSOTf	0 °C → RT	Zersetzung

Im nächsten Schritt wurden die neu hergestellten Ester auf ihr Kupplungsverhalten hin untersucht. Dazu wurde die Reaktion mit unterschiedlichen Alkinen durchgeführt, die Nishikawa *et al.* auch bei ihrer C-Glykosylierung einsetzen.<sup>[144,145]</sup>

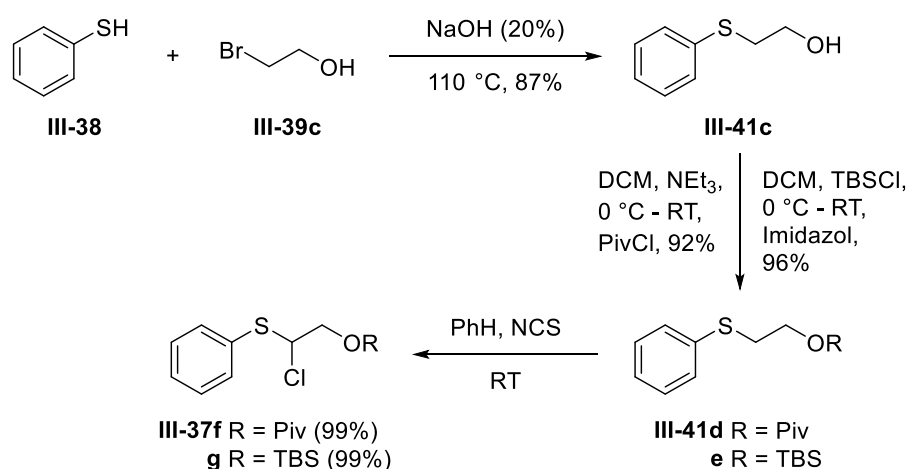
Zuerst wurden die Kupplungsversuche mit *tert*-Butylester **III-37d** durchgeführt. Dazu wurde dieser mit der Lewis-Säure TMSOTf aktiviert. Beim ersten Experiment mit **III-44a** konnte keine Produktbildung festgestellt werden. Dafür konnte Lacton **III-48** isoliert und charakterisiert werden, bei dem eine intramolekulare Reaktion der *tert*-Butylgruppe an der  $\alpha$ -Position zum Ringschluss geführt hatte. Wie genau die C-H-Bindung dabei aktiviert wurde, ist unklar. Es wurden keine Experimente vorgenommen, um dies zu untersuchen. Um eine Reaktion des terminalen Alkins auszuschließen, wurde Tributyl-1-propinylzinn (**III-44b**) eingesetzt. Trotz allem konnte neben **III-48** und geringen Mengen des Edukts nur eine Polymerisation des verbliebenen Substrats beobachtet werden. Neben den Zinnverbindungen wurde auch Bis(trimethylsilyl)acetylen (**III-44c**) getestet.<sup>[148]</sup> Zur Aktivierung des  $\alpha$ -Acetoxy sulfids wurde Bortrifluorid-Etherat eingesetzt. Neben dem Edukt

und dem Lacton **III-48** konnte dieses Mal auch das Thioacetal **III-45** isoliert werden, das schon bei den ersten Kupplungsversuchen auftrat (vgl. **Tabelle 6**).

Da die *tert*-Butylgruppe unerwünschter Weise intramolekular an der Reaktion teilnahm, wurde im nächsten Schritt der Methylester **III-37e** für die Kupplungsversuche untersucht. Mit **III-44c** und TMSOTf konnte erneut nur eine Zersetzung der Substrate festgestellt werden. Zusätzlich wurde wieder das Thioacetal **III-45** gebildet. Etwas anders verlief die Reaktion mit **III-44b**. Dabei konnte bei den Reaktionskontrollen (TLC) die selektive Bildung einer weiteren Verbindung beobachtet werden. Leider konnte diese Verbindung nicht isoliert werden, weil sie während der Aufarbeitung des Reaktionsgemisches zersetzt wurde.

### 3.2.1.1.4 Abschließende Kupplungsversuche

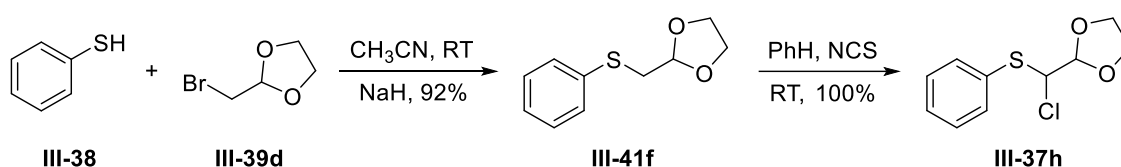
Leider führte die Änderung der Abgangsgruppe (Acetat) nicht zu den gewünschten Produkten. Auch die Variation der Substituenten am Alkin brachte keine Verbesserung. Aus diesem Grund entschieden wir uns, wieder zur ursprünglichen Abgangsgruppe (Chlorid) zurückzukehren. Zusätzlich beschlossen wir, dass die Sulfide **III-37** keine Estergruppen mehr besitzen sollten, da diese enolisiert oder von Nucleophilen angegriffen werden können.



**Schema 31** Synthese der  $\alpha$ -Chlorosulfide **III-37f** und **III-37g**.

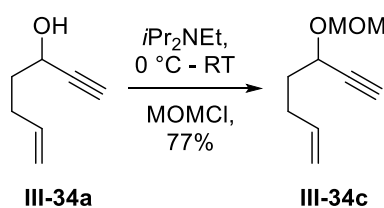
Zum einen sollte ein geschützter Alkohol (**III-37** mit  $R^3 = H$ ) synthetisiert werden. Darüber hinaus verfolgten wir noch die Idee, einen als Acetal geschützten Aldehyden (**III-37** mit  $R^3 = OR^2, H$ ) zu verwenden (siehe. **Schema 27**). Beide sollten sich im späteren Syntheseverlauf gut zur Carbonsäure oxidieren lassen. Dazu wurde 2-Bromethanol (**III-39c**) mit Thiophenol in wässriger Natriumhydroxyd-Lösung zur Reaktion gebracht.<sup>[149]</sup> Der Alkohol **III-41c** konnte nach destillativer Aufreinigung in guter Ausbeute gewonnen werden. Anschließend wurde er mit Pivaloylchlorid (PivCl) bzw. mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid umgesetzt, sodass der Pivalylester **III-41d** bzw. der Silylether

**III-41e** isoliert werden konnte.<sup>[150,151]</sup> Der Alkohol wurde mit zwei unterschiedlichen Schutzgruppen funktionalisiert, falls sich eine der beiden Schutzgruppen als ungeeignet erweisen sollte. Im Anschluss wurde die Chlorierung mit NCS in Benzol durchgeführt.<sup>[135]</sup> Dies ist ein gutes Beispiel dafür, dass Tetrachlorkohlenstoff, welches bei der Synthese der anfänglichen Chloride eingesetzt wurde, teilweise gut ersetzt werden kann. Das Succinimid konnte im Falle beider Schutzgruppen größtenteils abfiltriert und durch Fällung mit Hexan abgetrennt werden. Leider konnte das rohe  $\alpha$ -Chlorosulfid **III-37f** nicht destillativ gereinigt werden. Während des Prozesses schien eine Gasevolution stattzufinden, wahrscheinlich die Eliminierung von Chlorwasserstoff, sodass alle erhaltenen Fraktionen Verunreinigungen enthielten. Daher wurde es nach der Abtrennung des Succinimids roh für die Kupplungsversuche eingesetzt. Für **III-37g** wurden dementsprechend nach der Entfernung des Succinimids keine weiteren Reinigungsschritte unternommen.



Schema 32 Darstellung von **III-37h**.

Für den geschützten Aldehyd wurde Thiophenol mit 2-(Brommethyl)-1,3-dioxolan (**III-39d**) in Acetonitril umgesetzt.<sup>[152,153]</sup> Das Sulfid **III-41f** wurde daraufhin ebenfalls mit NCS in Benzol chloriert.<sup>[135]</sup> Das anfallende Succinimid wurde größtenteils abfiltriert und mit einem Gemisch aus Pentan/Diethylether gefällt und erneut filtriert. Das Rohprodukt enthielt nur geringe Mengen an Succinimid und wurde roh für die Kupplungsversuche eingesetzt.

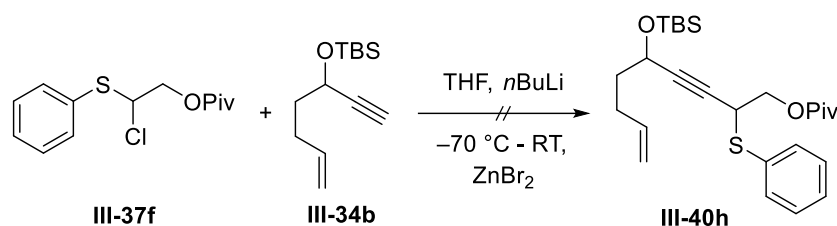


Schema 33 Synthese des MOM-Ethers **III-34c**.

Außerdem wurde Alkohol **III-34a** mit MOMCl funktionalisiert. Dies hatte den Hintergrund, dass Raghaven und Samanta die gleiche Schutzgruppe erfolgreich bei ihren Kupplungen einsetzen.<sup>[135,137]</sup>

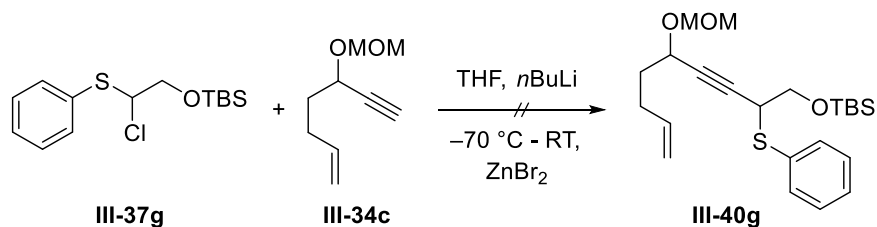
Da nun alle Substrate hergestellt wurden, konnten die Kupplungsversuche beginnen. Zuerst wurde versucht, das neu hergestellte Chlorosulfid **III-37f** mit dem bereits früher synthetisierten Alkin **III-**

**34b** zur Reaktion zu bringen. Durch die Deprotonierung des terminalen Alkins mit *n*BuLi und die Zugabe von Zinkbromid in THF wurde das Zinkacetylid hergestellt. Danach wurde das Chlorid hinzugefügt. Es konnte zwar der Verbrauch des Sulfids festgestellt werden, leider fand erneut eine Zersetzung des Rohproduktes während dem Einengungsprozess am Rotationsverdampfer statt. Dabei verfärbte sich die anfangs klare Lösung und es fiel ein brauner Niederschlag aus. Es konnten selbst durch eine chromatographische Trennung keine reinen Verbindungen gewonnen werden. Eine zusätzliche Analyse durch Gaschromatographie mit Massenspektrometrie (GC-MS) erbrachte keine weiteren Erkenntnisse (**Schema 34**).



**Schema 34** Versuche zur Herstellung des Propargylsulfids **III-40h**.

Da das gewählte Substratpaar im ersten Versuch nicht erfolgreich war, wählten wir für den zweiten Versuch ein neues Substratpaar. Entsprechend versuchten wir, das Chlorosulfid **III-37g** und den MOM-geschützten Propargylalkohol **III-34c** zur Reaktion zu bringen. Das Vorgehen war identisch zum vorherigen Versuch. Das Zinkorganyl wurde *in situ* hergestellt. Anschließend wurde das Chlorid zugetropft. Beim Entfernen des Lösemittels am Rotationsverdampfer fand erneut eine Zersetzung des Rohproduktes statt. Diese äußerte sich durch eine Verfärbung der zuvor farblosen Lösung und durch das Ausflocken fester Bestandteile. Entsprechend konnten keine reinen Verbindungen isoliert werden (**Schema 35**).

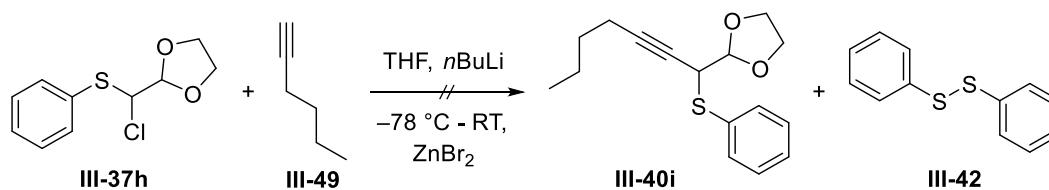


**Schema 35** Versuche zur Herstellung des Propargylsulfids **III-40g**.

Abschließend entschieden wir uns für einen letzten Versuch. Bislang war immer noch unklar, weshalb die C-C-Knüpfung nicht funktionierte. Möglicherweise waren die angestrebten Verbindungen überhaupt nicht stabil, weshalb eine Zersetzung während der Aufarbeitung beobachtet wurde. Um mögliche Beteiligungen oder Nebenreaktionen der Schutzgruppen zu vermeiden, wurde 1-Hexin



(III-49) als Kupplungspartner verwendet. In der Erwartung, dass 1,3-Dioxolane gegenüber Basen stabil sein sollten, wurde das cyclische Acetal III-37h eingesetzt. Die Durchführung erfolgte wie bei den vorherigen Versuchen. Auch hier konnte während der Aufarbeitung eine Zersetzung des Rohproduktes beobachtet werden. Als einzige reine Komponente konnte nur das Disulfid III-42 isoliert werden. Eine zusätzliche GC-MS-Analyse offenbarte, dass tatsächlich Produkt entstanden war. Allerdings verlief diese Reaktion so wenig selektiv, dass sie für präparative Zwecke unbrauchbar war (Schema 36).



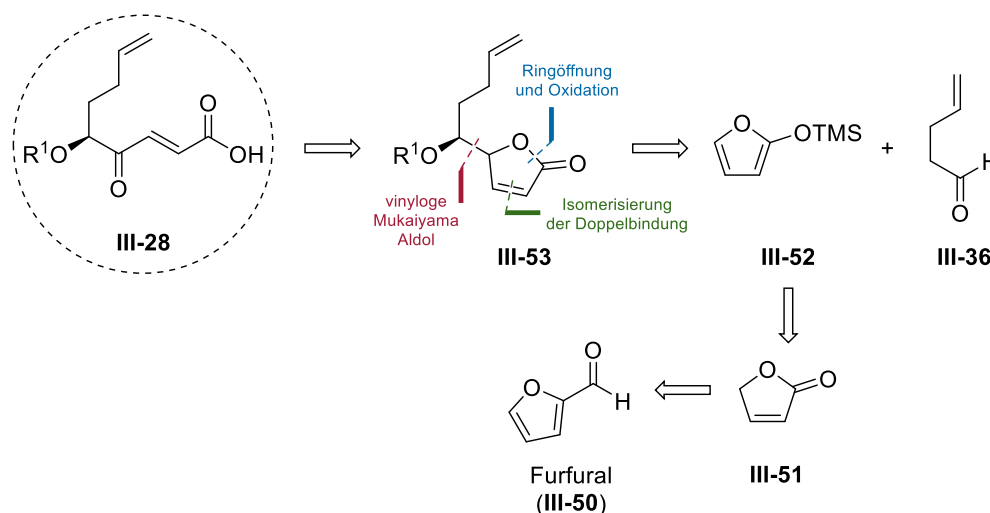
Schema 36 Versuche zur Herstellung des Propargylsulfids III-40i.

Leider konnte die Ausgangsverbindung für die Mislow-Evans-Umlagerung trotz mehrfacher Ansätze und Substratvariationen nicht hergestellt werden. Wir mussten hinnehmen, dass die Reaktion in unserem Fall nicht funktionierte bzw. dass die angestrebten Verbindungen möglicherweise nicht stabil waren und infolgedessen bei der Aufarbeitung zerfielen. Schlussendlich waren wir gezwungen, eine neue Syntheseroute für den C1-C9-Baustein zu verfolgen.

### 3.2.1.2 Ringöffnung substituerter 2-Furanone

#### 3.2.1.2.1 Retrosynthese der Carbonsäure III-28

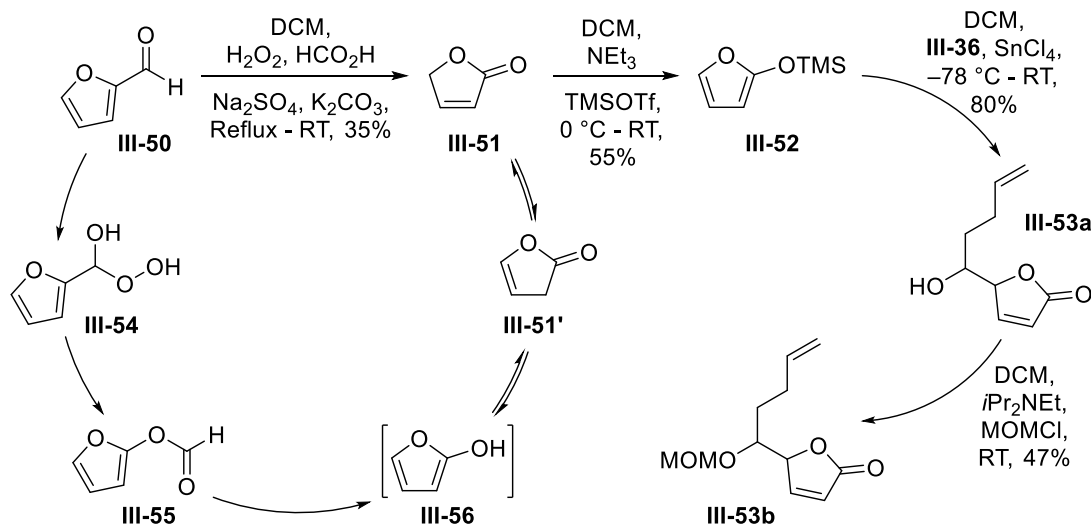
Bei dieser Syntheseroute verfolgten wir den Ansatz, ein in  $\gamma$ -Position substituiertes 2-Furanon zu öffnen und anschließend zu oxidieren. Dadurch sollte die ungesättigte 1,4-Carbonyl-Einheit aufgebaut werden. Ausgehen sollte die Synthese vom kommerziell verfügbaren Furfural (**III-50**), das zu 2(5*H*)-Furanon (**III-51**) oxidiert wird. Dazu sollte ein literaturbekanntes Prozedere angewendet werden. Durch eine baseninduzierte Tautomerisierung sollte der Silylenolether **III-52** hergestellt werden, der im Anschluss in einer vinylogenen Mukaiyama-Aldol-Reaktion an 4-Pentalen (**III-36**) addiert wird. Nach der anschließenden Öffnung und Oxidation von **III-53** sollte die Carbonsäure **III-28** synthetisiert werden können.



Schema 37 Lactonbasierte Retrosynthese für das Teilfragment **III-28**.

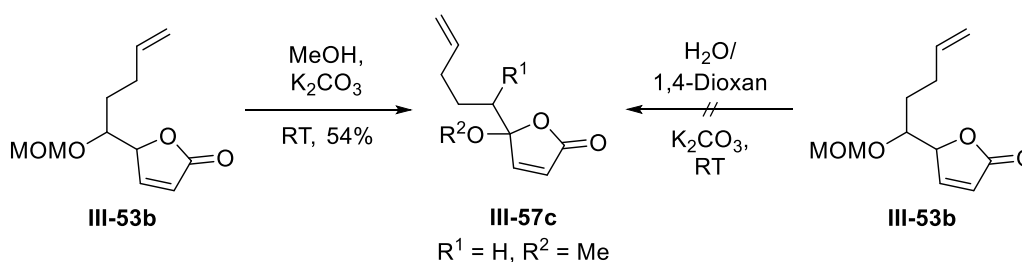
#### 3.2.1.2.2 Erste Syntheserversuche

Das Furfural wurde vor Gebrauch destilliert, weil es nach längerer Lagerung stark dunkelt. Das gereinigte Furfural wurde mit Hilfe von 30%igem Wasserstoffperoxid oxidiert.<sup>[154,155]</sup> Dabei durchläuft die Reaktion mehrere Zwischenstufen.<sup>[156]</sup> Das zunächst gebildete Peroxid-Addukt **III-54** lagert sich in einer Baeyer-Villiger-Oxidation zum Ameisensäure-Ester **III-55** um, der hydrolysiert wird. Das Enol **III-56** tautomerisiert anschließend zum unerwünschten 2(3*H*)-Furanon (**III-51**). Da dieses im Gleichgewicht mit **III-51** steht, kann es im Rohprodukt durch die Zugabe einer Base in letzteres überführt werden. Leider verlief die Reaktion in unserem Fall nie vollständig, sodass das Rohprodukt teilweise annähernd 20% an unverbrauchtem Furfural enthielt, obwohl Wasserstoffperoxid im Überschuss (6.5 eq) eingesetzt wurde. Das überschüssige Furfural konnte durch das Waschen mit einer gesättigten Natriumdisulfit-Lösung (Bisulfit-Reaktion) gut entfernt werden, verringerte allerdings deutlich die Ausbeute. Diese betrug maximal 35% (gereinigtes Produkt).



Schema 38 Mechanismus der Furfural-Oxidation und die Synthese des MOM-Ethers **III-53b**.

Im Anschluss wurde **III-51** mit Hilfe von Triethylamin und TMSOTf silyliert. Der Enolether **III-52** konnte wässrig aufgearbeitet (Puffer-Lösung, pH = 7) und abschließend nach destillativer Reinigung sauber gewonnen werden.<sup>[157]</sup> Der Umweg über den Silylenolether wird in Kauf genommen, damit das Furanon selektiv in  $\gamma$ -Position alkyliert wird, während Lithiumenolate beispielsweise Mischungen aus  $\gamma$ - und  $\alpha$ -Addukten bilden.<sup>[158]</sup> Unter Lewis-Säure Katalyse wurde die Mukaiyama-Aldol-Addition des 2-Trimethylsilyloxyfurans an 4-Pental durchgeführt.<sup>[159]</sup> Der sekundäre Alkohol **III-53a** wurde als Mischung zweier Diastereomere und in guter Ausbeute isoliert und als Methoxymethyl-Ether **III-53b** geschützt. Es wurde ohne stereochemische Kontrolle gearbeitet, um die Erprobung der Reaktionen einfacher zu gestalten (Schema 38).

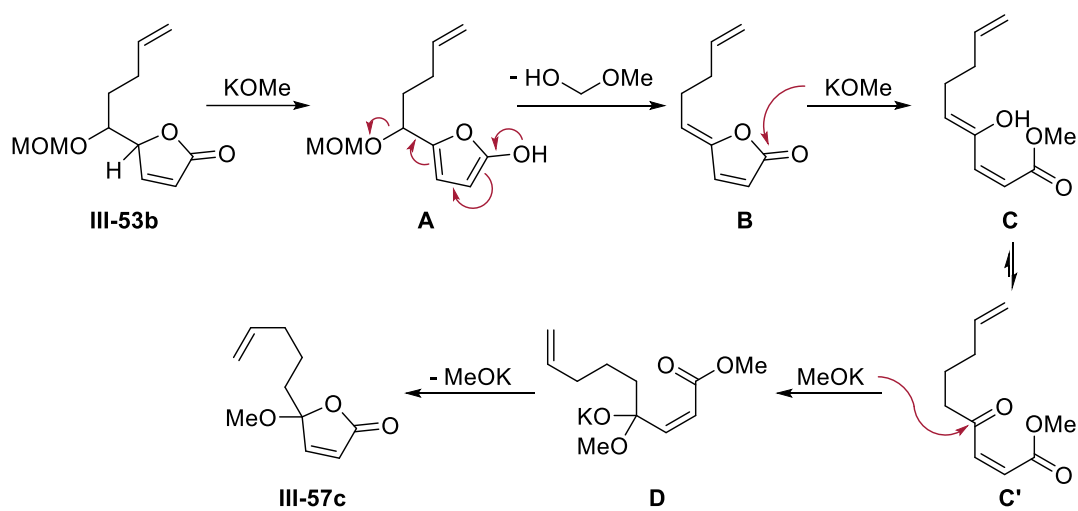


Schema 39 Missglückte Ringöffnung des Lactons **III-53b** mit Kaliumcarbonat in Methanol.

Um die  $\gamma$ -Position des Lactons zum Keton oxidieren zu können, musste es zunächst geöffnet werden. Dies wollten wir durch eine basische Verseifung erreichen. Dazu setzten wir **III-53b** mit Kaliumcarbonat in Methanol um. Entgegen unserer Erwartungen konnten wir nicht die offenkettige Spezies beobachten. Stattdessen isolierten wir Acetal **III-57c**. Diesem fehlte die Hydroxyl-Funktion mitsamt der Schutzgruppe. Außerdem deutete seine Struktur auf die Addition von Methanol hin. Ein Versuch, die Beobachtungen mechanistisch zu erklären, findet sich in Schema 40. Dem-

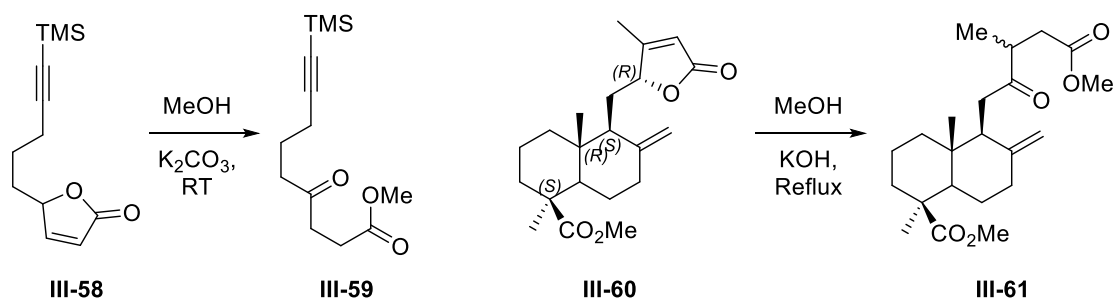
### 3. Ergebnisse und Diskussion

nach könnte das Lacton durch die Base enolisiert worden sein (A), wodurch Methoxymethanol eliminiert würde (B). Ein erneuter Angriff durch Kaliummethanolat am Carbonyl würde das Lacton spalten (C) und ein Enol bilden, welches zum Keton tautomerisiert (C'). Bevor eine Isomerisierung der Doppelbindung stattfinden kann, könnte das Keton erneut durch ein Methanolat-Ion angegriffen werden (D). Die *cis*-ständige Doppelbindung würde die erneute Lactonbildung durch eine eingeschränkte Rotationsmöglichkeit begünstigen, wodurch schließlich das Acetal **III-57c** gebildet würde.



Schema 40 Möglicher Mechanismus für die Bildung des Acetals **III-57c**

S. Riedel beschreibt in ihrer Arbeit ein ähnliches Phänomen.<sup>[160]</sup> Bei dem Versuch, ein silyliertes Alkin **III-58** mit Kaliumcarbonat in Methanol zu entschütten, beobachtete sie stattdessen eine Redoxisomerisierung des Lactons. Dabei geht die Reaktion mit einem Verlust der Doppelbindung unter Ausbildung des Ketons einher. In unserem Fall blieb sie durch die Eliminierung des Methoxymethanols erhalten, wobei die Doppelbindung vermutlich die erneute Lactonisierung forcierte, die bei S. Riedel ausblieb. Tanaka *et al.* verwendeten eine solche baseninduzierte Ringöffnung für die Synthese ihrer Diterpenoide.<sup>[161]</sup> Beide Reaktionen sind jeweils in Schema 41 dargestellt.

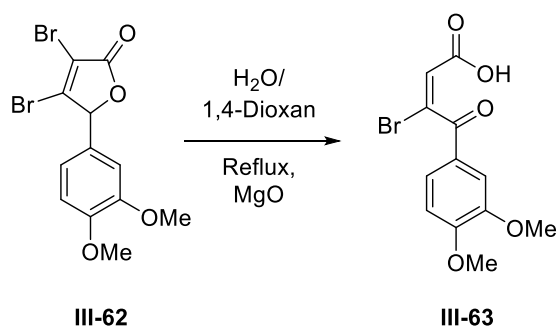


Schema 41 Der Versuch von S. Riedel, die Silylgruppe abzuspalten, führt zu einer Ringöffnung unter Verlust der Doppelbindung (links).<sup>[160]</sup> Für die Synthese angewandte baseninduzierte Ringöffnung von Tanaka *et al.* (rechts).<sup>[161]</sup>

Um zu untersuchen, was passiert, wenn kein Methanol präsent wäre, wurde die Reaktion in Dioxan und Wasser wiederholt (**Schema 39**). Dabei war die Bildung von **III-57c** nicht zu beobachten, sondern nur die Zersetzung des Substrats.

### 3.2.1.2.3 Einführung von Brom zum Erhalt der Doppelbindung

Da für unsere Synthesestrategie die Doppelbindung unbedingt erforderlich und die Eliminierung des Alkohols mitsamt der Schutzgruppe in Form von Methoxymethanol unerwünscht war, suchten wir nach einem anderen Weg, um die Doppelbindung zu erhalten. Bei unseren Recherchen stießen wir auf die Arbeiten von Raviña *et al.* Seine Arbeitsgruppe und er stellten Pyridazin-Derivate aus 2-Furanonen her.<sup>[162]</sup> Um die Doppelbindung bei der baseninduzierten Ringöffnung zu erhalten, führten sie vorab Halogen-Atome als Abgangsgruppen ein, die durch Eliminierung die Doppelbindung wieder herstellten (**Schema 42**).

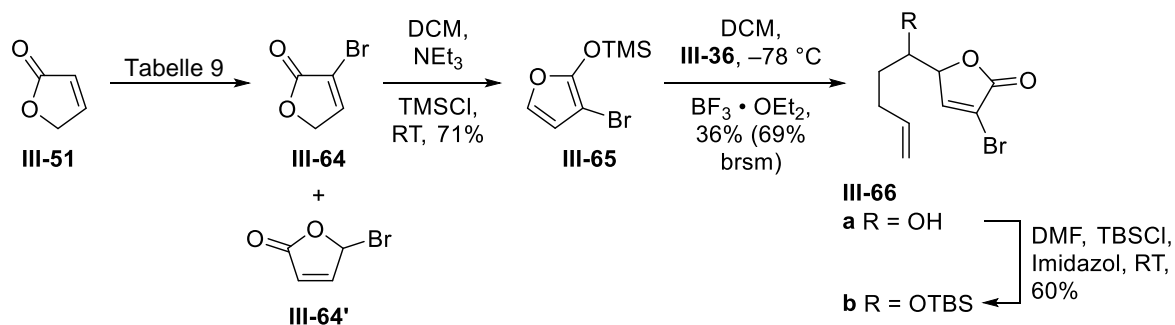


**Schema 42** Ringöffnung des Lactons **III-62** unter Erhalt der Doppelbindung durch die Eliminierung von Bromid als Abgangsgruppe.

Dieses Konzept wollten wir für unsere Syntheseroute adaptieren. Dazu sollte ein Bromatom in **III-51** eingeführt werden, das als „Opfer“-Abgangsgruppe dient. Für die Bromierung waren mehrere Methoden bekannt, sodass mehrere Anleitungen ausprobiert wurden. Das Prozedere nach Arseniyadis und Cossy *et al.*<sup>[163,164]</sup> führte leider nicht zum gesuchten Produkt, stattdessen isolierten wir 5-Bromo-2(5*H*)-furanon (**III-64'**) in einer Ausbeute von 26%. Wahrscheinlich war die  $\alpha,\beta$ -Addition des Broms noch nicht vollständig abgeschlossen, als das Triethylamin zur Eliminierung zugegeben wurde. So fand eine Enolisierung mit anschließender  $\gamma$ -Addition statt. Das Vorgehen nach Spino und Legault *et al.*<sup>[165]</sup> schien vielversprechender zu sein. Allerdings erwies sich die lange Additionsphase von knapp 70 h als zu lang und führte in unserem Fall zur Bildung von Nebenprodukten. Eine wässrige Aufarbeitung mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und der Wechsel des Lösungsmittels zu Dichlormethan bei der Eliminierung<sup>[166]</sup> verschlimmerten die Reaktion wahrscheinlich erheblich als es das längere Rühren tat. Immerhin konnte **III-64** noch mit einer Ausbeute von

### 3. Ergebnisse und Diskussion

31% isoliert werden. Daraufhin wurde das Prozedere von Spino und Legault *et al.*<sup>[165]</sup> mit angepassten Rührzeiten wiederholt. Es zeigte sich, dass die Bromaddition bereits nach 4 h vollständig abgelaufen war (TLC). Die Eliminierung wurde in Benzol durchgeführt und verlief innerhalb von 2 h. Nach Filtration des Reaktionsgemisches über Kieselgel und chromatographischer Reinigung des Rückstandes wurde **III-64** in guter Ausbeute isoliert (**Tabelle 9**).



**Schema 43** Einführung des Bromids als Abgangsgruppe und Vervollständigung der Synthese zum TBS-Ether **III-66b**.

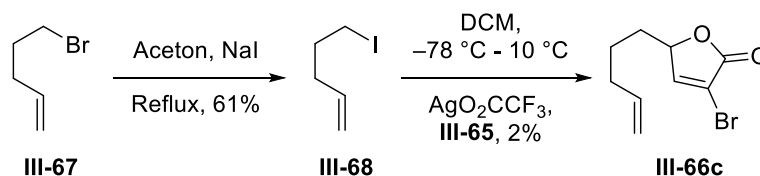
Die Silylierung des 3-Bromo-2(5*H*)-furanons zu **III-65** erwies sich zunächst kniffliger als angenommen. Eine wässrige Aufarbeitung mit Natriumhydrogencarbonat- oder Puffer-Lösung (pH = 7), wie bei 2-Trimethylsiloxy-furan (**III-52**), zur Entfernung der entstehenden Salze führte zum Zerfall des Silylenoethers. Um ihn dennoch sauber zu gewinnen, wurde das Lösemittel (DCM) vorsichtig am Rotationsverdampfer (30 °C) entfernt, da dies teilweise die Salze und auch **III-64** löst. Der Rückstand wurde in Pentan aufgeschlämmt, filtriert und anschließend fraktioniert destilliert. Dadurch war es möglich, **III-65** sauber zu gewinnen.<sup>[167]</sup> Leider war selbst unter Argon-Atmosphäre keine längere Lagerung möglich, da sich die Verbindung zu zersetzen anfang. Deshalb wurde sie schnellstmöglich in der nächsten Reaktion eingesetzt. Sie erwies sich als stabil genug, um NMR-Messungen durchführen zu können.

**Tabelle 9** Erprobung unterschiedlicher Reaktionsparameter für die Bromierung von **III-51**.

#	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
1	Et <sub>2</sub> O, Br <sub>2</sub> (1.2 eq), RT, dann NEt <sub>3</sub> (1.2 eq), 0 °C, wässrige Aufarbeitung	26% <b>III-64'</b>
2	PhH, Br <sub>2</sub> (1.05 eq), RT, wässrige Aufarbeitung, dann DCM, NEt <sub>3</sub> (1.1 eq) 0 °C	31% <b>III-64</b>
3	PhH, Br <sub>2</sub> (1.05 eq), RT, dann Pyridin (3 eq), 0 °C → RT	81% <b>III-64</b>

Der Silylenoether wurde nach Aktivierung mit Bortrifluorid-Etherat mit Aldehyd **III-36** umgesetzt, sodass der sekundäre Alkohol **III-66a** in moderater Ausbeute gewonnen werden konnte.<sup>[167]</sup>

<sup>169]</sup> Die Ausbeute wäre höher gewesen, wenn das Rohprodukt nicht über längere Zeit in Lösung stehen gelassen worden wäre. Dies hatte die Umkehrung der Aldol-Reaktion zur Folge. Abschließend wurde die Hydroxylgruppe mit TBSCl zum Silylether **III-66b** umgesetzt (**Schema 43**).<sup>[170]</sup>



**Schema 44** Synthese des 3-Bromo-4-alkylfuranons **III-66c**.

Um den Einfluss der Hydroxylgruppe bei der baseninduzierten Ringöffnung zu untersuchen, wurde zusätzlich Alkylfuranon **III-66c** ohne Hydroxylgruppe synthetisiert. Dazu wurde kommerziell erwerbliches 5-Bromo-1-penten (**III-67**) einer nucleophilen Substitution mit Natriumiodid in Aceton unterzogen (Finkelstein-Reaktion), um 5-Iodo-1-penten (**III-68**) als roséfarbene Flüssigkeit zu gewinnen.<sup>[171,172]</sup> Dieses wiederum wurde dazu verwendet, um 3-Bromosiloxyfuran **III-65** zu alkylieren.<sup>[173]</sup> Dadurch konnte Alkylfuranon **III-66c** geradeso in ausreichender Menge, wenn auch nicht in guter Ausbeute, hergestellt werden.

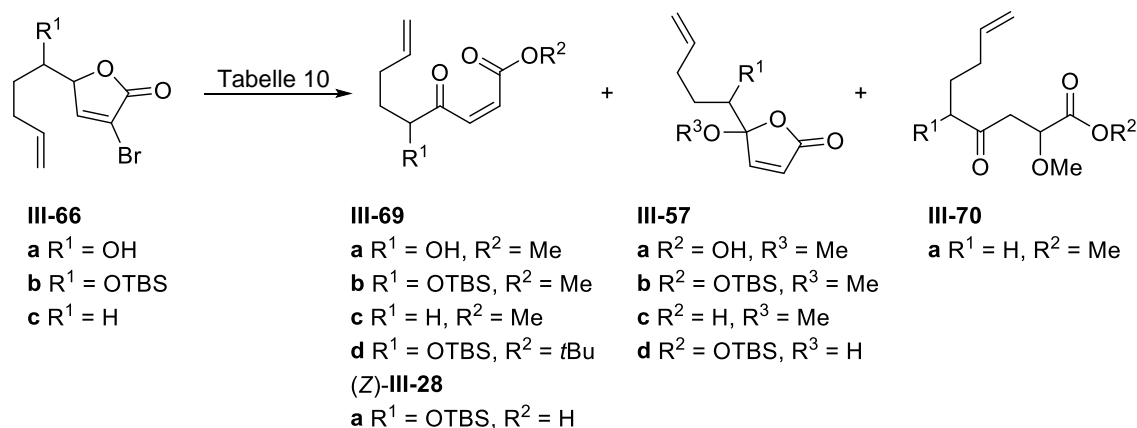
#### 3.2.1.2.4 Versuche zur baseninduzierten Ringöffnung von 2-Bromo-4-alkylbutenoliden

Wir fingen damit an, die bereits bekannten Bedingungen auf die neuen Substrate anzuwenden. Dazu wurden Bromolactone **III-66** in Methanol gelöst und bei Raumtemperatur mit Kaliumcarbonat versetzt. Mit dem freien Alkohol **III-66a** hatten wir keinen Erfolg. Unter diesen Bedingungen fand keine saubere Reaktion statt. Vielmehr war eine Zersetzung zu beobachten, sodass keine reine Verbindung mehr isoliert werden konnte (**Tabelle 10**, Eintrag 1). Mit der reinen Alkylvariante **III-66c** sah das Ganze schon besser aus. Unter den genannten Bedingungen konnten wir wieder das Acetal **III-57c** isolieren. In diesem Zusammenhang war es sogar möglich, eine offenkettige Spezies zu isolieren, deren Struktur dem gewünschten Ester **III-69c** sehr ähnlich war. Die Auswertung der NMR-Daten deutete darauf hin, dass es sich um das Michael-Addukt **III-70a** handelte. Mit dem TBS-Ether **III-66b** verhielt es sich ähnlich. Dieser wurde mit Kaliumcarbonat in Methanol nochmals selektiver in das Acetal **III-57b** überführt (76-93% Ausbeute), während **III-66c** nur zu 8% in das Acetal umgewandelt wurde. (Eintrag 3).

Diese ersten Ergebnisse zeigten uns, dass das Bromid als Abgangsgruppe unter den erprobten Bedingungen funktionierte und die geschützte Hydroxylgruppe vor einer Eliminierung schützen konnte. Leider fand eine erneute Lactonisierung bevorzugt statt, vermutlich wegen der *cis*-Doppelbindung (vgl. **Schema 40**). Dies musste allerdings nicht zwingend ein Problem darstellen, wenn es

### 3. Ergebnisse und Diskussion

gelingen sollte, die 4-Hydroxyl-Butenolide des Typs **III-57** ( $R^3 = H$ ) selektiv herzustellen. Diese stellen Ringtautomere der (*Z*)-4-Oxo-2-alkensäuren **III-69** dar und können entsprechend der Literatur zu den (*E*)-4-Oxo-2-alkensäuren isomerisiert werden.<sup>[174]</sup>



**Tabelle 10** Reaktionsbedingungen der baseninduzierten Ringöffnung der 4-substituierten 2-Bromo-Butenolide **III-66**.

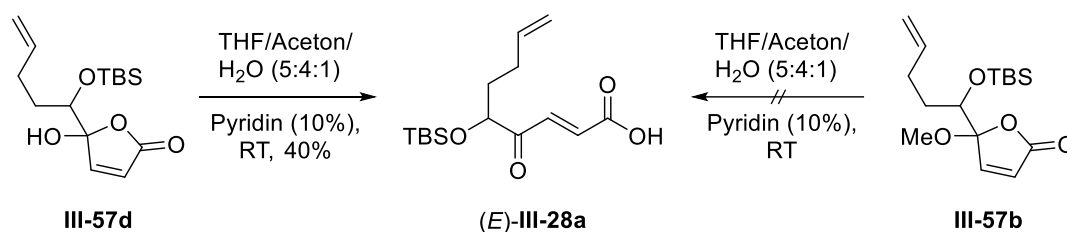
#	Edukt	Reaktionsbedingungen	erwartetes Produkt	Ergebnis
1	<b>III-66a</b>	MeOH, $K_2CO_3$ , RT, dann Dowex <sup>®</sup> 50WX4	<b>III-69a</b>	Zersetzung
2	<b>III-66c</b>	MeOH, $K_2CO_3$ , RT, dann ges. $NH_4Cl$ -Lösung	<b>III-69c</b>	8% <b>III-57c</b> , 15% <b>III-70a</b>
3	<b>III-66b</b>	MeOH, $K_2CO_3$ , RT, dann ges. $NH_4Cl$ -Lösung	<b>III-69b</b> , <b>III-57b</b>	93% <b>III-57b</b> <sup>[a]</sup>
4		MeOH/ $H_2O$ (2:1), $K_2CO_3$ , RT, dann ges. $NH_4Cl$ -Lösung	<b>III-57d</b>	46% <b>III-57b</b> , 14% <b>III-57d</b>
5		1,4-Dioxan/ $H_2O$ (3:1), $K_2CO_3$ , RT, dann 1M HCl	( <i>Z</i> )- <b>III-28a</b> , <b>III-57d</b>	Zersetzung
6		1,4-Dioxan/ $H_2O$ (3:1), KOH, RT, dann ges. $NH_4Cl$ -Lösung	( <i>Z</i> )- <b>III-28a</b> , <b>III-57d</b>	19% <b>III-57d</b>
7		<i>tert</i> -BuOH/DMF (1:2), $K_2CO_3$ , RT, dann ges. $NH_4Cl$ -Lösung	<b>III-69d</b>	Zersetzung
8		MeOH, $K_2CO_3$ , RT, dann 1M $H_2SO_4$	<b>III-57d</b>	<b>III-66b</b> , <b>III-57b</b> , Spuren <b>III-57d</b>

[a] Die Ausbeute entspricht dem Rohprodukt.

Aus diesem Grund fokussierten wir uns bei den nächsten Versuchen darauf, anstelle der 4-Methoxy-Butenolide **III-57** ( $R^3 = Me$ ) die 4-Hydroxyl-Spezies zu erzeugen. Wir begannen damit, **III-66b** mit  $K_2CO_3$  in wässriger methanolischer Lösung umzusetzen.<sup>[175]</sup> Dabei isolierten wir neben dem 4-Methoxy-Butenolid **III-57b** auch geringere Mengen von **III-57d** (Eintrag 4). Leider wurde die Methoxy-Spezies bevorzugt gebildet. Ein erneuter Versuch in 1,4-Dioxan und Wasser mit



$K_2CO_3$  führte leider vorwiegend zur Zersetzung.<sup>[162]</sup> Daneben konnten nur noch Spuren des Edukts wiedergewonnen werden. Wir wiederholten die Reaktion mit Kaliumhydroxyd als Base. Dieses Mal erhielten wir ausschließlich das 4-Hydroxyl-Butenolid **III-57d**, leider in sehr magerer Ausbeute von gerade einmal 19% (Eintrag 5 & 6). Anstelle von Methanol wurde bei einem weiteren Versuch *tert*-Butanol verwendet. Als Base diente erneut  $K_2CO_3$ . Um ein Erstarren des Lösemittels zu verhindern, wurde Dimethylformamid zugesetzt. Bedauerlicherweise konnte keine saubere Verbindung isoliert werden (Eintrag 7). Bei dem Versuch, das *in situ* hergestellte 4-Methoxy-Butenolid **III-57b** mit wässriger 1M Schwefelsäure zu hydrolysieren, isolierten wir neben Spuren von **III-57d** hauptsächlich die Methoxy-Spezies **III-57b** und etwas Ausgangsmaterial **III-66b** (Eintrag 8).<sup>[176]</sup>



**Schema 45** Isomerisierung des 4-Hydroxy-Butenolids **III-57d** zur Carbonsäure (*E*)-**III-28a**.

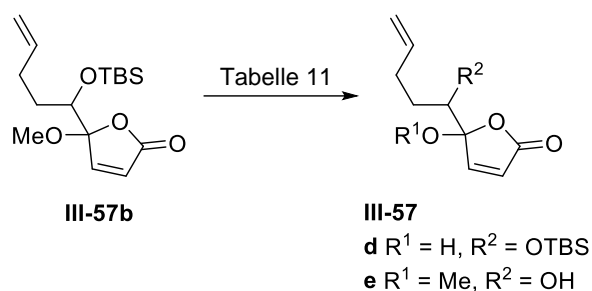
Obwohl 4-Hydroxyl-Butenolid **III-57d** noch nicht selektiv und in guter Ausbeute hergestellt werden konnte, waren wir dennoch gespannt, ob die Öffnung und Isomerisierung zu (*E*)-**III-28a** stattfinden würde. Dementsprechend setzten wir Halbacetal **III-57d** den Reaktionsbedingungen nach Salomon *et al.*<sup>[174]</sup> aus. Die Isomerisierung wird dabei durch Pyridin in einem Lösemittelgemisch aus THF/Aceton/Wasser (5:4:1) katalysiert. Erfreulicherweise konnten wir trotz der geringen Ansatzgröße die 4-Oxo-2-alkensäure (*E*)-**III-28a** isolieren und charakterisieren. Die Kopplungskonstante der isolierten Doppelbindung ( $J = 15.9$  Hz) bestätigte, dass die Doppelbindung in der (*E*)-Konfiguration vorlag, das Lacton entsprechend geöffnet und die Doppelbindung isomerisiert worden sein musste. Dazu war die freie Hydroxylgruppe essentiell. Wurde beispielsweise **III-57b** den Reaktionsbedingungen nach Salomon *et al.*<sup>[174]</sup> unterworfen, so fand keine Reaktion statt. Die Ausbeute betrug nur 40%, was womöglich der geringen Ansatzgröße (5.3 mg) geschuldet war. Weil wir jeweils nur geringe Mengen von **III-57d** zur Verfügung hatten, konnten keine Optimierungsversuche unternommen werden.

Ermutigt durch diesen Erfolg, versuchten wir nun das 4-Hydroxyl-Butenolid **III-57d** aus dem 4-Methoxy-Butenolid **III-57b** herzustellen, da sich ersteres nicht selektiv aus dem 2-Bromolacton **III-66b** herstellen ließ, zweiteres allerdings schon.

Zunächst versuchten wir eine alkalische Hydrolyse mit Lithiumhydroxid in einem Gemisch aus THF und Wasser. Anhand dieser Bedingungen konnten Takeya *et al.* ihr Methoxy-Acetal in ein

### 3. Ergebnisse und Diskussion

Halbacetal überführen.<sup>[177]</sup> Wahrscheinlich verläuft der Mechanismus über eine Verseifung des Lactons mit anschließender Eliminierung von Methanol. In unserem Fall führten die Reaktionsbedingungen zu einer Zersetzung unseres Substrats. Neben etwas Edukt konnte leider keine weitere Verbindung isoliert werden. Ein weiterer Hydrolyseversuch mit Kaliumhydroxid in Methanol führte ebenso wenig zum Erfolg.<sup>[176]</sup> Neben etwas wiedergewonnenem Edukt konnte nur noch die Zersetzung des restlichen Substrats festgestellt werden. Da die basische Hydrolyse bisher erfolglos blieb, versuchten wir eine saure Hydrolyse, wie sie typischerweise bei Acetalen eingesetzt wird. Wir wählten erneut ein THF/Wasser-Gemisch, weil die Verwendung von Methanol möglicherweise nur wieder zur Bildung des Methoxy-Acetals geführt hätte. Als Säure wurde das Monohydrat der *p*-Toluolsulfonsäure eingesetzt. Nachdem sich bei Raumtemperatur keine Reaktion zeigte, wurde das Reaktionsgemisch auf 75 °C erhitzt. Dies hatte erneut die Zersetzung des Großteils des Substrats zur Folge. Beim übrigen Substrat wurde der Verlust der TBS-Gruppe beobachtet, sodass der entschützte Alkohol **III-57e** ( $R^1 = \text{Me}$ ,  $R^2 = \text{OH}$ ) isoliert werden konnte (**Tabelle 11**).



**Tabelle 11** Versuche zur Synthese des Hemiketals **III-57d**.

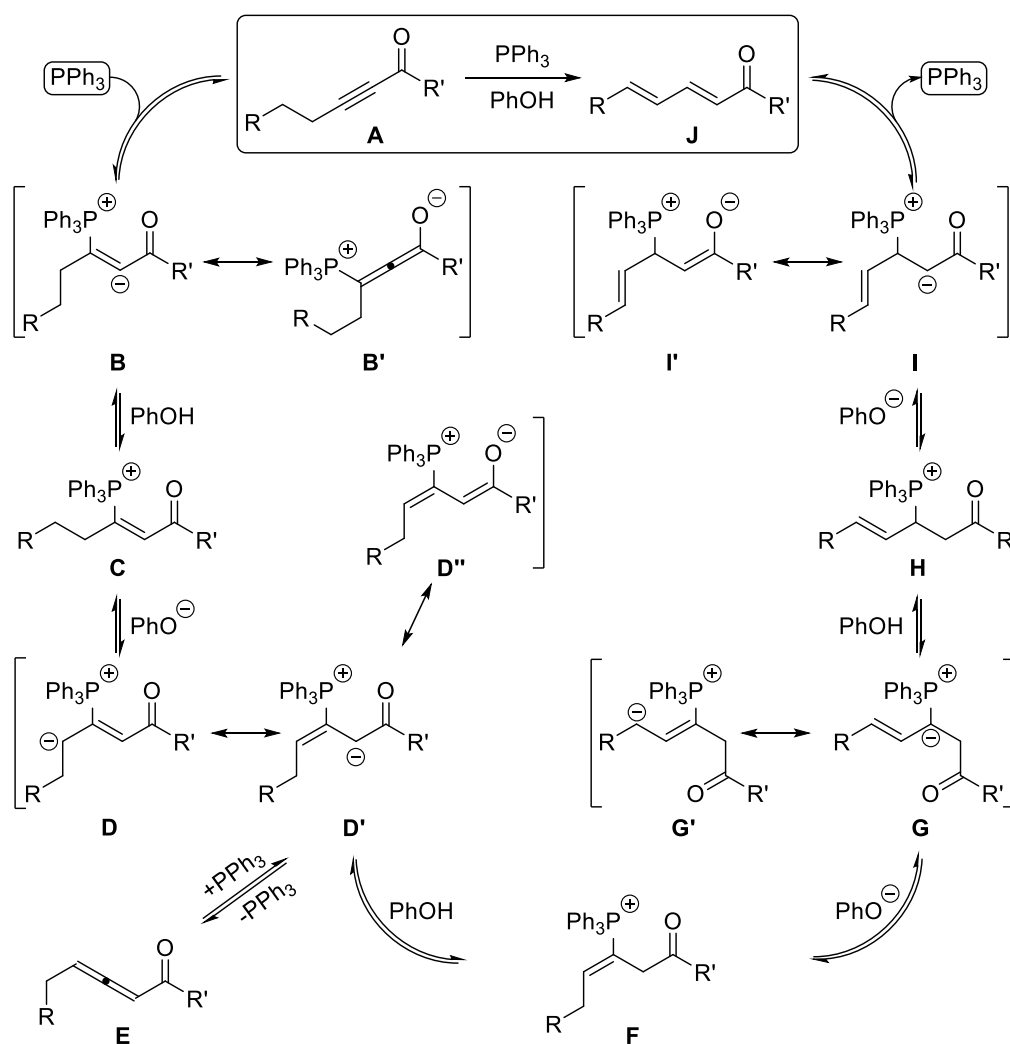
#	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
1	THF/H <sub>2</sub> O (10:1), LiOH • H <sub>2</sub> O, RT, dann AcOH	Zersetzung, <b>III-57b</b>
2	MeOH, KOH, RT, dann 2N H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Zersetzung, <b>III-57b</b>
3	THF/H <sub>2</sub> O (10:1), <i>p</i> TsOH (0.4 eq), RT → 75 °C, dann NEt <sub>3</sub>	Zersetzung, <b>III-57e</b>

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass Carbonsäure (*E*)-**III-28a** mit kleinen Umwegen hergestellt werden konnte. Leider verliefen die dafür benötigten Reaktionen sehr unspezifisch und mit schlechten Ausbeuten sodass eine präparative Synthese sehr ineffizient würde. Dies war besonders deshalb wichtig, weil mit der Carbonsäure noch weitere Folgereaktionen wie die Veresterung und der darauffolgende intramolekulare Ringschluss durchgeführt werden müssen. Außerdem versprochen weitere Optimierungsversuche sehr aufwendig und zeitintensiv zu werden. Demnach hätten noch weitere Lösemittel (-Gemische) und andere Schutzgruppen untersucht werden müssen. Aus

diesen Gründen entschieden wir uns, keine weitere Zeit und Anstrengung in die aktuelle Synthesestrategie zu investieren. Stattdessen konzentrierten wir uns nach diesem kleinen Erfolg auf eine neue Synthesestrategie.

### 3.2.1.3 Triphenylphosphan-katalysierte Isomerisierung von Alkinoaten

Um den  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ester aufzubauen, sollte ein Alkinoat nach dem Protokoll von Trost<sup>[178]</sup> und Rychnovsky<sup>[179]</sup> zum Dienoat isomerisiert werden. Dadurch wäre die Möglichkeit zur Funktionalisierung der Positionen 4 und 5 mittels einer asymmetrischen Sharpless Dihydroxylierung gegeben (**Schema 47**).



**Schema 46** Vorgeschlagener Mechanismus für die Triphenylphosphan-katalysierte Isomerisierung von Verbindungen, welche eine Alkinon-Einheit besitzen. Phenol dient dabei als Co-Katalysator.

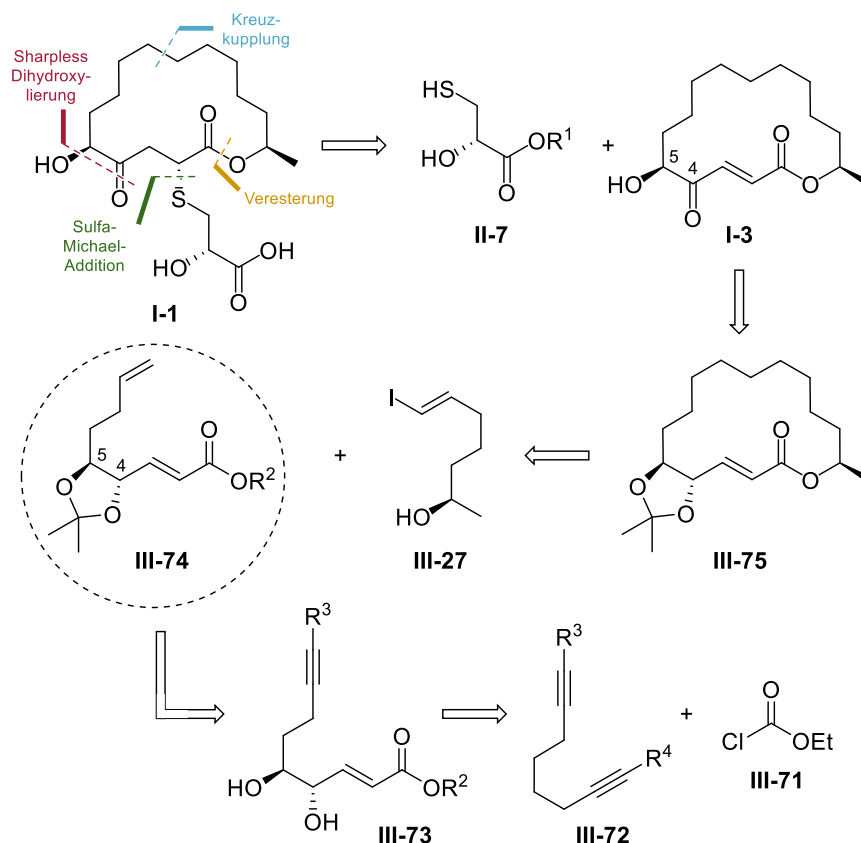
Im Folgenden wird der von Rychnovsky<sup>[179]</sup> und Kazmaier<sup>[180]</sup> vorgeschlagene Mechanismus der Triphenylphosphan-katalysierten Isomerisierung anhand eines exemplarischen Alkinons erläutert. Die Reaktion verläuft über eine Reihe von prototropen Wasserstoffverschiebungen, die durch die Addition des Triphenylphosphans an den Michael-Akzeptor **A** initiiert wird. Das Phenol dient dabei als Co-Katalysator, der den Additionsschritt erleichtert, wohingegen seine konjugierte Base die nachfolgenden Protonentransfer-Reaktionen fördert. Obwohl die Reaktion auch nur mit

katalytischen Mengen von Triphenylphosphan ablaufen würde, werden Triphenylphosphan und Phenol äquimolar eingesetzt, um schnellere Reaktionsgeschwindigkeiten zu erreichen.<sup>[179]</sup>

Das resonanzstabilisierte Anion (**B** & **B'**) kann nach Protonierung (**C**) in  $\gamma$ -Position zum Carbonyl erneut deprotoniert werden (**D**, **D'** & **D''**). Dieses Anion steht unter anderem im Gleichgewicht mit dem Allen **E**. Versuche ergaben, dass ein Allen des Typs **E**, welches den gleichen Reaktionsbedingungen ausgesetzt wird, ebenfalls zum Dien **J** reagiert.<sup>[178]</sup>

Durch einen erneuten Protonentransfer von **D'** über **F**, **G**, **H** zu **I** mit einhergehender Verschiebung der Doppelbindung in die  $\gamma,\delta$ -Position wird aus Anion **I** heraus nach Abspaltung des Triphenylphosphans das Dienon **J** ausgebildet (**Schema 46**).

### 3.2.1.3.1 Retrosynthese der Carbonsäure III-74b mit Anpassung der übergeordneten Synthesestrategie



**Schema 47** Retrosynthese der Carbonsäure **III-74b** ( $R^2 = H$ ) ausgehend von 1,7-Octadiin (**III-72a** mit  $R^3 = R^4 = H$ ).

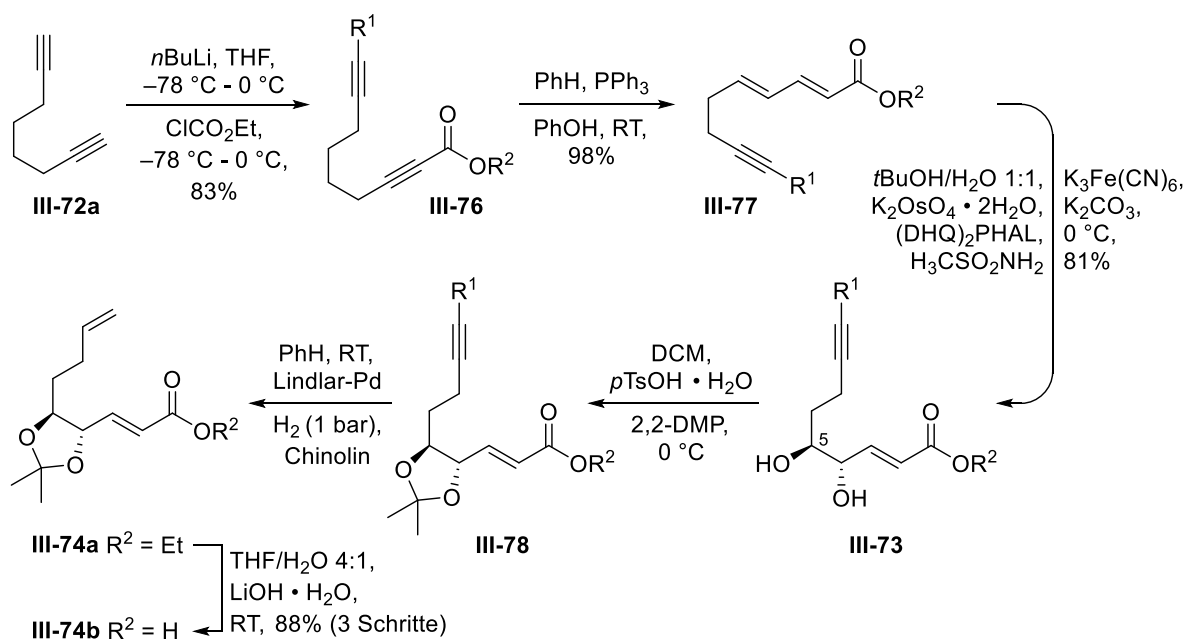
Für den Aufbau der Carbonsäure sollte zunächst Ethylchloroformiat (**III-71**) mit 1,7-Octadiin (**III-72a** mit  $R^3 = R^4 = H$ ) alkyliert werden. Das daraus gewonnene Alkinoat sollte mit Hilfe von Triphenylphosphan und Phenol zum Dienoat isomerisiert werden (Trost-Rychnovsky-Isomerisierung), welches im Anschluss durch das Protokoll von Sharpless regioselektiv in der  $\gamma,\delta$ -Position

dihydroxyliert werden könnte. Die Schützung des Diols **III-73a** ( $R^2 = \text{Et}$ ,  $R^3 = \text{H}$ ) würde die Voraussetzung für die Semireduktion der terminalen Doppelbindung nach Lindlar<sup>[63,64]</sup> und die Verseifung des Esters schaffen. Dadurch könnte die  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonsäure **III-74b** ( $R^2 = \text{H}$ ) synthetisiert werden.

Diese Strategie ging mit einer Anpassung der Synthese der gesättigten Kernstruktur **I-3** einher. Die Veresterung mit Alkohol **III-27** und intramolekulare Kreuzkupplung mit anschließender Reduktion des Diens sollte das 1,3-Dioxolan **III-75** bereitstellen. Dessen Hydrolyse und regioselective Oxidation würden den Makrozyklus **I-3** liefern. Die Sulfa-Michael-Addition sowie die Freisetzung der Carbonsäure würden die Synthese zum Berkeleylacton A (**I-1**) abschließen. Die Synthesestrategien für das Thiol **II-7** und den Alkohol **III-27** blieben von diesen Anpassungen unberührt.

### 3.2.1.3.2 Synthese der Carbonsäure **III-74b**

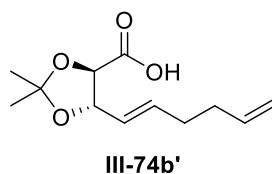
Wir begannen die Synthese mit der Alkylierung des Ethylchloroformiats (**III-71**) durch 1,7-Octadiin (**III-72a**). Um die Acylierung beider terminaler Alkylgruppen zu verringern, setzten wir **III-72a** im Überschuss von 3 Äquivalenten (engl. equivalent, eq) ein. Dadurch sollte die Wahrscheinlichkeit für eine Zweitsubstitution reduziert werden. Der Überschuss des 1,7-Octadiins wurde nach der wässrigen Aufarbeitung der Reaktion destillativ zurückgewonnen. Auf diese Weise konnten etwa 70% des eingesetzten Überschusses wiedergewonnen werden. Die chromatographische Aufreinigung des Rohproduktes lieferte Ester **III-76a** ( $R^1 = \text{H}$ ,  $R^2 = \text{Et}$ ) in sehr guter Ausbeute (**Schema 48**).<sup>[181]</sup>



Schema 48 Synthese der Carbonsäure **III-74b**.

Dieser wurde im Anschluss den Reaktionsbedingungen für die Isomerisierung nach Trost und Rychnovsky unterworfen. Um eine schnellstmögliche Reaktion zu gewährleisten, wurden Triphenylphosphan und Phenol stöchiometrisch zugesetzt. Bei der Reaktion war kein Erhitzen notwendig, sie lief bereitwillig bei Raumtemperatur ab. Bei der Aufarbeitung wurde das Phenol mit wässriger 1N Natriumhydroxid-Lösung herausgewaschen. Es zeigte sich, dass dieser Schritt sorgfältig durchgeführt werden sollte, um Phenol-Verunreinigungen im Produkt zu vermeiden. Zusätzlich sollte Diethylether für die Extraktion der wässrigen Phase verwendet werden. Polarere Lösemittel wie Ethylacetat eigneten sich nicht, da sie Phenol aus der wässrigen wieder in die organische Phase extrahierten. Das Dienoat **III-77a** ( $R^1 = H$ ,  $R^2 = Et$ ) konnte daraufhin in beinahe quantitativer Ausbeute dargestellt werden.<sup>[182]</sup>

Für die asymmetrische Dihydroxylierung wurde das Verfahren nach Sharpless *et al.* gewählt.<sup>[53]</sup> Dieses ermöglichte die Kontrolle der Stereochemie bei der Einführung des sekundären Alkohols am C-5-Kohlenstoff des Naturstoffes. Da es in der Vergangenheit Probleme mit der Reproduzierbarkeit der Reaktionen bei der Verwendung des AD-Mixes gab, wurden alle benötigten Reagenzien separat eingewogen. Dadurch stellt sich sicher, dass alle Reaktanden im richtigen Verhältnis zueinander vorlagen. Das Diol **III-73a** ( $R^1 = H$ ,  $R^2 = Et$ ) konnte in guter Ausbeute als kristalliner Feststoff gewonnen werden.<sup>[183,184]</sup>



**Abbildung 9** Nebenprodukt der asymmetrischen Sharpless-Dihydroxylierung, welches erst drei Schritte später abgetrennt werden konnte.

Im nächsten Schritt wurde das 1,2-Diol formal mit Aceton als Isopropyliden-Acetal **III-78a** ( $R^1 = H$ ,  $R^2 = Et$ ) geschützt. Die Reaktion benötigte nicht unbedingt wie in der Literatur angegeben 10 mol% Katalysator.<sup>[183,184]</sup> Sie erfolgte bereits mit 1 mol% *p*-Toluolsulfonsäure innerhalb von 3.5 h. Durch diese geringe Menge war keine wässrige Aufarbeitung notwendig. Das Rohprodukt konnte nach der Desaktivierung der *p*-Toluolsulfonsäure mit Triethylamin eingeeengt (Rotationsverdampfer) und ohne weitere Aufreinigung für den nächsten Schritt verwendet werden.

Für die Semireduktion des terminalen Alkins wurden die Reaktionsbedingungen nach Lindlar und Dubuis angewandt.<sup>[64]</sup> Dazu wurde das Alkin **III-78a** in Benzol gelöst, mit dem Lindlar-Katalysator (5% Palladium auf Calciumcarbonat, vergiftet mit Blei) und Chinolin versetzt und unter einer Wasserstoff-Atmosphäre (1 bar) magnetisch gerührt. Innerhalb von 2 h war das Alkin verbraucht. Es

wurde keine Überreduktion beobachtet. Nach der Filtration wurde das Rohprodukt ohne weitere Aufreinigung für den nächsten Schritt eingesetzt.

Die abschließende Verseifung des Esters **III-74a** ( $R^2 = Et$ ) mit Lithiumhydroxid in einem THF/Wasser-Gemisch schloss die Syntheseroute für die Carbonsäure **III-74b** ab.<sup>[185]</sup> Neben dem Produkt konnte eine weitere Verbindung in 3%iger Ausbeute isoliert werden. Untersuchungen mittels NMR-Spektroskopie ergaben, dass es sich um ein Regioisomer des Diols handelte, das bereits bei der asymmetrischen Sharpless-Dihydroxylierung entstanden sein muss, aber erst jetzt abgetrennt werden konnte. Die Verbindung ist in Abbildung 9 dargestellt. Das Produkt konnte mit einer Ausbeute von 88% über drei Schritte gewonnen werden.

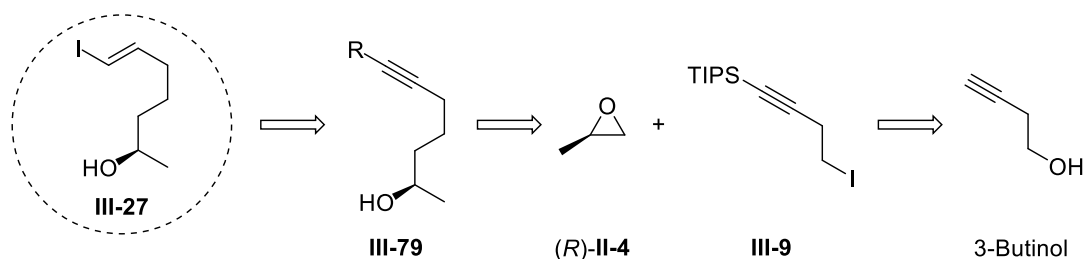
Glücklicherweise konnte nun nach mehreren gescheiterten Anläufen das C1-C9-Fragment des Naturstoffes in einer linearen sechstufigen Synthese ohne große Komplikationen synthetisiert werden. Dies wurde unter anderem durch eine Trost-Rychnovsky-Isomerisierung sowie eine asymmetrische Sharpless-Dihydroxylierung ermöglicht. Der nächste Schritt sah die Synthese des Kuppungspartners, des Alkohols **III-27**, vor.



## 3.2.2 Synthesestrategie für den C10-C16-Baustein

### 3.2.2.1 Retrosynthese des sekundären Alkohols

Die retrosynthetische Betrachtung für Alkohol **III-27** soll an dieser Stelle nochmals aufgefrischt werden. Das Iodid **III-9** wurde bereits im Rahmen meiner Masterarbeit aus 3-Butinol synthetisiert (Kapitel 3.1.1.1.2) und sollte wieder in die Synthese implementiert werden. Dadurch sollte der Arbeitsaufwand für die Synthese etwas verringert werden. Der sekundäre Alkohol **III-79** soll durch eine Epoxidöffnung gebildet werden. Durch die Verwendung eines enantiomerenreinen Epoxids kann gezielt das (*R*)-Enantiomer dargestellt werden, um der Konfiguration im Naturstoff zu entsprechen. Nach der Freisetzung des terminalen Alkins muss dieses für die Fertigstellung von **III-27** in ein Vinyljodid überführt werden.



Schema 49 Retrosynthese des C10-C16-Bausteins.

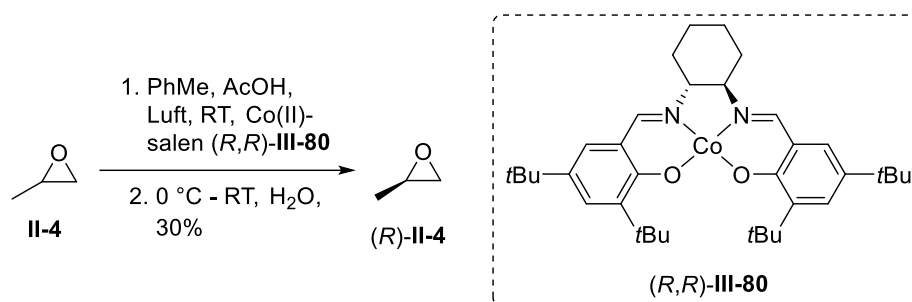
### 3.2.2.2 Synthese des Alkohols **III-27**

Für die ersten Versuche dieser Synthese wurde kommerziell erhältlich Propylenoxid ((*R*)-**II-4**) eingesetzt. Da dieses aber doch relativ teuer war<sup>[186]</sup>, wurde es schlussendlich selbst hergestellt. Für die kinetische Racematspaltung wählten wir eine Anleitung nach Jacobsen *et al.*<sup>[187]</sup>. Zuerst wurde der Cobalt(II)-Salen-Komplex (*R,R*)-**III-80** mit Eisessig und Luftsauerstoff zur katalytisch aktiven Spezies (*R,R*)-**III-80** • OAc oxidiert. Diese wurde daraufhin mit racemischem Propylenoxid und Wasser (0.55 eq) umgesetzt. Dabei wurde das unerwünschte (*S*)-Enantiomer des Propylenoxids zum 1,2-Diol geöffnet, sodass das Diol und verbliebene Epoxid destillativ getrennt werden konnten. Das enantiomerenreine Propylenoxid musste im Anschluss getrocknet werden (über Calciumhydrid), um Wasser zu entfernen. Es wurde in einem Schlenk Kolben unter Stickstoff gelagert. Auf diese Weise konnte (*R*)-**II-4** in 30%iger Ausbeute und mit einem ausgezeichneten ee-Wert von 99.9% (bestimmt durch chirale GC-Analyse) gewonnen werden. Die Reaktion ließ sich leicht auf einen präparativen Maßstab hochskalieren (Schema 50).

Für die Alkylierung wurde Iodid **III-9** bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  in einem Gemisch aus Hexan und Diethylether mit *tert*-Butyllithium behandelt. Der so eingeleitete Lithium-Halogen-Austausch war nach zehn Minuten vollständig abgeschlossen. Der Vorgang konnte mittels Dünnschichtchromatographie ver-

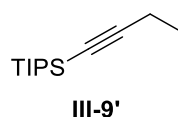
### 3. Ergebnisse und Diskussion

folgt werden, weil das aus dem Lithiumorganyl gebildete Alkan **III-9'**, das unweigerlich bei einer wässrigen Aufarbeitung entstand, einen etwas höheren Retentionsfaktor als das Iodid selbst besaß. Durch die Zugabe von Kupfercyanid wurde aus dem Lithiumorganyl ein Cuprat gebildet, welches sich sauber an das Epoxid addierte. Alkylolithium-Spezies addieren sich unter normalen Umständen nicht sauber an Epoxide ohne weitere Additive wie Lewis-Säuren oder die Zugabe von Hexamethylphosphortriamid<sup>[188]</sup> (**Schema 51**).



**Schema 50** Kinetische Racematspaltung von Propylenoxid mit (*R,R*)-III-80 • OAc.

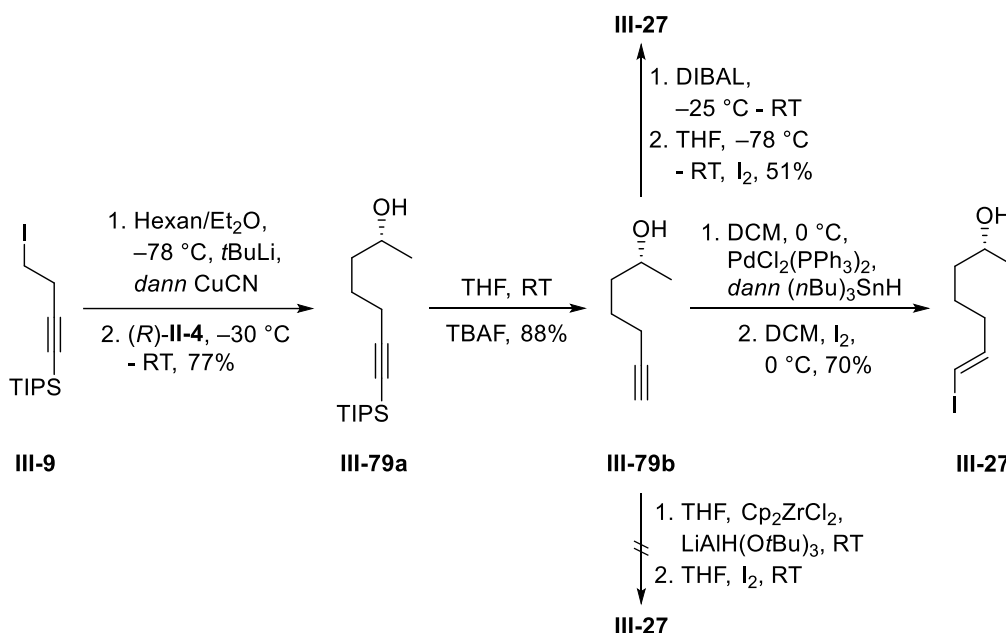
Neben dem sekundären Alkohol **III-79a** wurde auch das Alkan **III-9'** isoliert (17%). Dies liegt daran, dass das kommerziell erworbene Propylenoxid nicht getrocknet wurde und somit erhebliche Mengen an Wasser enthielt, welches das Cuprat irreversibel protonierte und damit zerstörte. Trotzdem konnte Alkohol **III-79a** mit einer Ausbeute von 77% isoliert werden. Bei einem weiteren Versuch zeigte sich, dass katalytische Mengen Kupfercyanid nur bei der Verwendung von Grignard-Verbindungen ausreichend sind<sup>[189]</sup>, nicht aber bei Lithiumorganylen, wie es bei uns der Fall war. Unter diesen Reaktionsbedingungen fiel die Ausbeute trotz der Verwendung von trockenem Propylenoxid auf 40% (**Schema 51**).



**Abbildung 10** Struktur von But-1-in-1-yltriisopropylsilan, das bei der Reaktionskontrolle, aber auch durch eingebrachte Feuchtigkeit in die Reaktion entsteht.

Im nächsten Schritt sollte die Triisopropylsilyl-Gruppe (TIPS-Gruppe) am Alkin entfernt werden. Dies wurde durch die Umsetzung von **III-79a** mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) in THF erreicht.<sup>[190,191]</sup> Die Zugabe von Essigsäure, um die Basizität des Fluorid-Ions zu zügeln, erwies sich als nicht notwendig.<sup>[192]</sup> Die Ausbeuten unterschieden sich nur um 3%, was im synthesebedingten Toleranzbereich lag. Der geringfügig flüchtige Alkohol **III-79b** konnte mit einer sehr guten Ausbeute von 88% isoliert werden.

Um die Synthese von **III-27** abzuschließen, musste nun formal Iodwasserstoff an das terminale Alkin addiert werden. Dazu wandten wir ein Protokoll von Zweifel und Whitney an, das DIBAL zur Hydroaluminierung von Alkinen einsetzt. Die gebildete Vinylaluminium-Spezies wird daraufhin mit einem Halogen versetzt, sodass ein Vinylhalogenid entsteht.<sup>[193]</sup> Alkin **III-79b** wurde demnach bei  $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$  mit DIBAL zur Reaktion gebracht. Der Abbau mit Iod wurde bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  in THF durchgeführt. Nach einer sauren Aufarbeitung und chromatographischen Reinigung konnte das (*E*)-Vinyljodid **III-27** nur in Mischfraktionen mit dem Edukt und mit Hept-6-en-2-ol isoliert werden. Glücklicherweise konnten beide Verunreinigungen durch längeres Evaporieren am Rotationsverdampfer (3.8 mbar,  $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 60 min) entfernt werden. Dennoch verblieb eine unbekannte Verunreinigung im Produkt.



Schema 51 Fertigstellung des Alkohols **III-27** aus dem Alkyliod **III-9**.

Alternativ zu dem Protokoll von Zweifel und Whitney untersuchten wir ein One-Pot-Prozedere, bei welchem das sogenannte Schwartz-Reagenz aus Zirconocendichlorid und Lithium-tri(*tert*-butoxy)-aluminiumhydrid *in situ* gebildet wird. Ein oxidativer Abbau des Zirconiumorganyls mit Iod führt schlussendlich zum (*E*)-Vinyljodid.<sup>[194]</sup> Um den Verlust durch die Hydroxylgruppe zu berücksichtigen, setzten wir ein Äquivalent mehr der Hydrid-Quelle ein. Trotzdem wurde unter diesen Reaktionsbedingungen kein Vinyljodid isoliert.

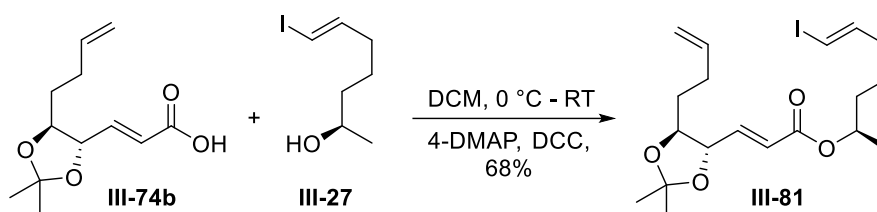
Zum Schluss beabsichtigten wir in einem letzten Versuch, die Synthese des Vinyljodids durch einen Zinn-Halogen-Austausch zu realisieren.<sup>[192]</sup> Die Hydrostannylierung von **III-79b** wurde mit Tributylzinnhydrid und Bis(triphenylphosphan)palladium(II)-dichlorid durchgeführt. Anschließend wurde das Vinylstannan mit elementarem Iod abgebaut. Nach der chromatographischen

Aufreinigung konnte Vinylidid **III-27** in 70%iger Ausbeute isoliert werden. Verunreinigungen durch das Edukt oder Hept-6-en-2-ol waren nicht zu beobachten. Im Endprodukt verblieb leider erneut eine unbekannte Verunreinigung, auch wenn es sich um eine andere als bei dem Protokoll von Zweifel und Whitney handelte.

Zusammenfassend soll festgehalten werden, dass das Vinylidid **III-27** in einer 7-stufigen Synthese, ausgehend von 3-Butinol, dargestellt werden konnte. Die Ausbeuten lagen weitestgehend im guten Bereich. Dadurch konnte eine ausreichende Menge des Alkohols für die Folgereaktionen synthetisiert werden. Im nächsten Kapitel soll der Ester für die Metall-katalysierte Zyklisierung hergestellt und die Zyklisierung selbst untersucht werden.

### 3.2.3 Darstellung des Esters III-81 und dessen Kreuzkupplungsversuche

Für die Veresterung der Carbonsäure **III-74b** mit Alkohol **III-27** wählten wir das Verfahren nach Steglich, weil es unter milden Bedingungen arbeitet.<sup>[195,196]</sup> Die Carbonsäure, der Alkohol und 4-DMAP wurden dazu in Dichlormethan gelöst und *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) wurde langsam zudosiert (gelöst in DCM; Spritzenpumpe über 1.5 h).<sup>[197]</sup> Der Ester **III-81** konnte daraufhin in guter Ausbeute isoliert werden (**Schema 52**). Leider erwies sich der Ester selbst bei einer Lagerung von  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  als nicht stabil und fing an, sich nach einigen Wochen zu zersetzen.



**Schema 52** Veresterung von **III-74b** und **III-27** nach dem Steglich Protokoll.

Für die metallkatalysierte Kreuzkupplung wählten wir eine intramolekulare Heck-Kupplung. Diese hat sich in der Vergangenheit schon häufig bei Ringschlüssen unterschiedlicher Größe etabliert.<sup>[198,199]</sup> Bei unserem ersten Versuch orientierten wir uns an den von Jeffery publizierten Bedingungen für Heck-typische Reaktionen.<sup>[200]</sup> Er zeigt anhand eines exemplarischen Kupplungspaares, dass die Additive aufeinander abgestimmt sein sollten und zusätzlich von dem jeweils eingesetzten Lösemittel abhängen.

**Tabelle 12** Reaktionsbedingungen der intramolekularen Heck-Zyklisierung.

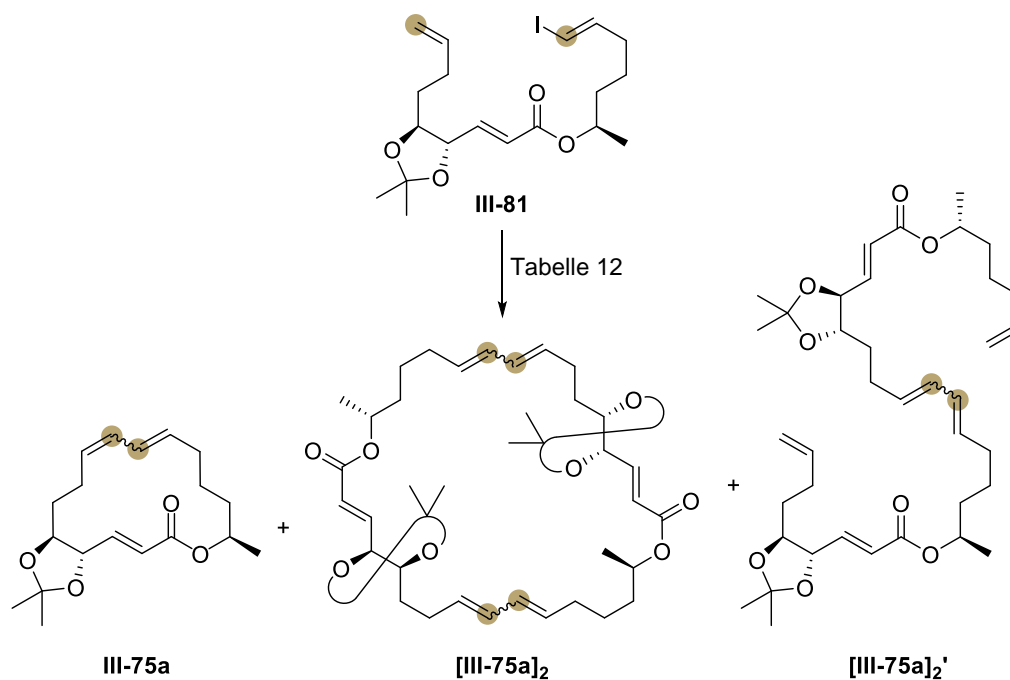
#	Bedingungen	Ergebnis
1	DMF/H <sub>2</sub> O (10:1, 0.005M), Pd(OAc) <sub>2</sub> (5 mol%), K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2.5 eq), <i>n</i> Bu <sub>4</sub> NBr (1.0 eq), PPh <sub>3</sub> (0.1 eq), 60 °C, 17 h	52% ( <b>III-75a</b> , [ <b>III-75a</b> ] <sub>2</sub> )
2	DMF (0.005M), Pd(OAc) <sub>2</sub> (10 mol%), Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2.5 eq), <i>n</i> Bu <sub>4</sub> NBr (1.0 eq), NEt <sub>3</sub> (12 eq), 50 °C, 24 h	16% ( <b>III-75a</b> , [ <b>III-75a</b> ] <sub>2</sub> , [ <b>III-75a</b> ] <sub>2</sub> )
3	DMF (0.005M), Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (10 mol%), Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2.5 eq), 70 °C, 26 h	kein Produkt oder Dimer

Dementsprechend wählten wir die Parameter für den ersten Ringschluss-Versuch (**Tabelle 12**, Eintrag 1). Nach dem Rühren über Nacht bei 60 °C war die Reaktion vollständig abgelaufen. Die chromatographische Aufreinigung ergab eine nicht weiter trennbare Mischung von drei oder mehr Produkten, die mittels NMR-Spektroskopie nicht aufgeschlüsselt werden konnten. Erst die Analyse

### 3. Ergebnisse und Diskussion

mittels HPLC-MS legte offen, dass in der Mischung das gewünschte Produkt **III-75a** und auch das zyklische Dimer **[III-75a]<sub>2</sub>** enthalten waren. Die Masse des azyklischen Dimers **[III-75a]<sub>2</sub>'** wurde nicht beobachtet. Die *E,Z*-Konfigurationen, die das Dien annehmen kann, konnten nicht bestimmt werden, weshalb die Produkte mit Wellenlinie zwischen den beiden Doppelbindungen gezeichnet wurden.

Bei einem weiteren Versuch wechselten wir zu trockenem Dimethylformamid in Kombination mit Cäsiumcarbonat und Triethylamin als Reduktant für das Palladium.<sup>[201,202]</sup> Diese Bedingungen hatten bereits in der Vergangenheit in unserer Arbeitsgruppe zum Erfolg geführt. Jedoch betrug die isolierte Ausbeute nur 16%. Erneut war keine Aussage über die Zusammensetzung der Mischung mittels NMR-Spektroskopie möglich. Anhand der HPLC-MS Analyse konnte festgestellt werden, dass erneut das gewünschte Dien **III-75a**, das zyklische Dimer **[III-75a]<sub>2</sub>** und sogar das azyklische dehalogenierte Dimer **[III-75a]<sub>2</sub>'** entstanden waren (Eintrag 2).



Schema 53 Versuche zur intramolekularen Heck-Zyklisierung des Esters **III-81**.

Wir vermuteten, dass die geringe isolierte Ausbeute der unzureichenden Bildung der aktiven Palladium(0)-Spezies geschuldet war. Aus diesem Grund setzten wir im dritten Versuch Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) ein. Als Base diente erneut Cäsiumcarbonat. Wir konnten dennoch keine Verbesserung beobachten. Die HPLC-MS Analyse ergab, dass überhaupt kein Produkt oder Dimer gebildet worden war. Offenbar führten diese Reaktionsbedingungen zur Zersetzung und waren für unsere Heck-Zyklisierung ungeeignet (Eintrag 3).

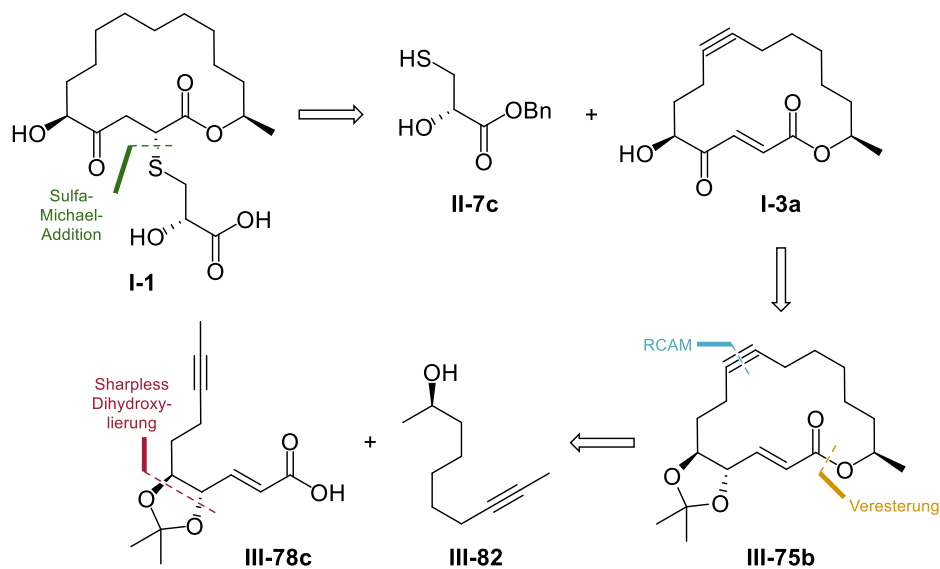
Trotz einiger Anläufe konnte das Makrolacton **III-75a** nicht präparativ hergestellt werden und nur durch Massenspektrometrie nachgewiesen werden. Als problematisch erwiesen sich die komplexen Reaktionsmischungen, die chromatographisch nicht weiter aufgetrennt werden konnten. Zudem betrug die beste isolierte Ausbeute nur 52%, in welcher das Produkt und die Dimere inbegriffen waren. Obwohl diese Syntheseroute schlussendlich an der Zyklisierung scheiterte, konnten wir durch sie zeigen, dass die Alkinisomerisierung in Kombination mit der Sharpless-Dihydroxylierung geeignete Werkzeuge für die Synthese des C1-C9-Bausteins darstellen.

### 3.3 Dritte Synthesestrategie für das Berkeleylacton A

Da die zweite Synthesestrategie an der intramolekularen Heck-Zyklisierung scheiterte, musste für die neue Strategie eine andere metallkatalysierte Zyklisierung etabliert werden. Dixon und Caletková *et al.* demonstrierten, dass der Makrozyklus durch eine Ringschlussmetathese inklusive Reduktion in einer moderaten Ausbeute von 45% geschlossen werden kann (Kapitel 2.1.1).<sup>[30]</sup> Daraufhin ersannen wir, dass womöglich eine Ringschluss-Alkinmetathese (RCAM) für die Bildung des Makrozyklus geeignet sein könnte. Die Arbeitsgruppe um Fürstner konnte durch diese eine Vielzahl von Ringgrößen mit einer beeindruckenden Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen realisieren.<sup>[58,77,79,84]</sup> In der Zwischenzeit erschien zudem eine weitere Totalsynthese für das Berkeleylacton A von Schobert *et al.*<sup>[27]</sup>, aus der zusätzliche Inspirationen in die neue Synthesestrategie einfließen.

Es soll zu Beginn dieses Kapitels daraufhin hingewiesen werden, dass die in den Makrozyklen enthaltenen Dreifachbindungen nicht linear, sondern gewinkelt dargestellt werden, um die Strukturen nicht verzerrt darstellen zu müssen.

#### 3.3.1 Anpassung der Retrosynthese



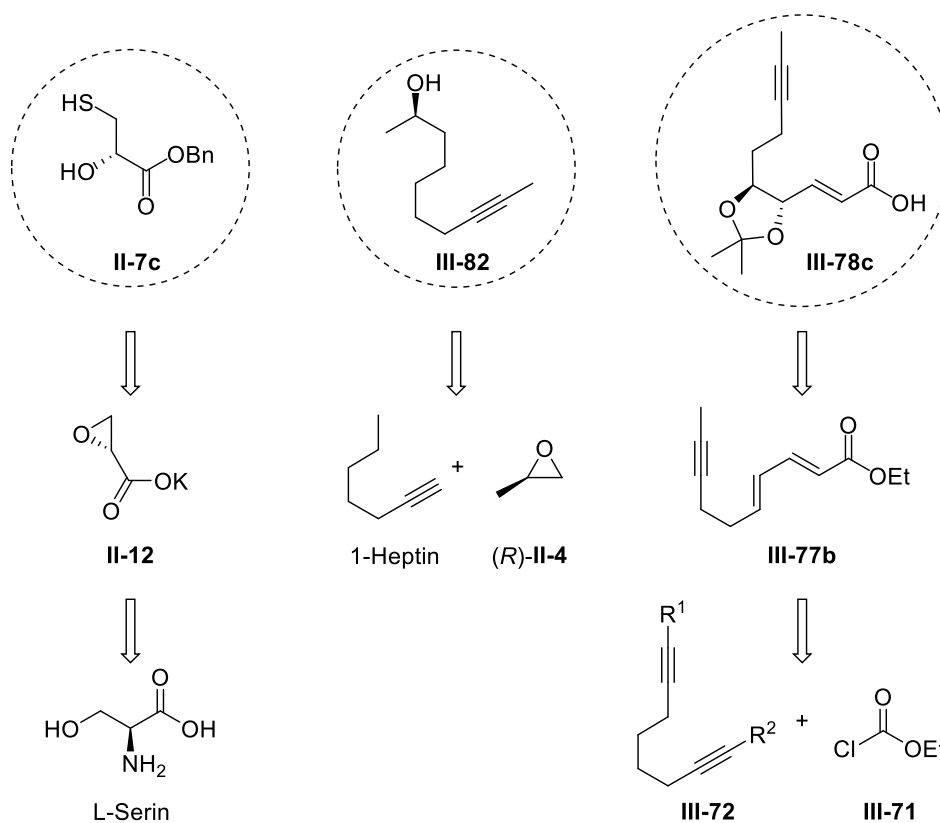
Schema 54 Retrosynthetische Zerlegung von I-1 in drei unabhängige Fragmente.

Der Naturstoff I-1 sollte wie bei den bisherigen Synthesestrategien aus drei Fragmenten aufgebaut werden. Der Ester aus Carbonsäure III-78c und sekundärem Alkohol III-82 sollte in einer RCAM zum ungesättigten Makrozyklus III-75b geschlossen werden. Durch die Oxidation der Diol-Einheit sollte die ungesättigte Kernstruktur I-3a zugänglich gemacht werden, in welche Thiol II-7c



durch eine diastereoselektive Sulfa-Michael-Addition eingeführt werden sollte. Die gemeinsame Hydrierung und Hydrogenolyse der Dreifachbindung und der Benzylgruppe würde die Synthese zum Naturstoff abschließen (**Schema 54**).

Thiol **II-7c** sollte aus der natürlich vorkommenden Aminosäure L-Serin hergestellt werden. Das daraus hergestellte Epoxid **II-12** sollte wie in den bisherigen Totalsynthesen durch ein Thiolat geöffnet werden. Die Veresterung der Carbonsäure und anschließende Spaltung des Thioethers sollte das gewünschte Thiol bereitstellen.



**Schema 55** Retrosynthese der drei Fragmente.

Alkohol **III-82** sollte durch die Öffnung von *(R)*-Propylenoxid durch 1-Heptin synthetisiert werden. Die Dreifachbindung müsste im Anschluss durch eine Isomerisierungssequenz an die richtige Position der Alkylkette verschoben werden.

Die Carbonsäure **III-78c** sollte analog zu **III-78a** hergestellt werden, da sich dieser Syntheseweg bereits bewährt hatte. Zuvor musste 1,7-Octadiin (**III-72a**) in einem vorausgehenden Schritt einfach methyliert werden. Das daraus gewonnene Alkin sollte mit Ethylchloroformiat (**III-71**) acyliert und das Alkinoat zum Dienoat isomerisiert werden (Trost-Rychnovsky-Isomerisierung). Durch die anschließende Dihydroxylierung nach Sharpless in der  $\gamma,\delta$ -Position gefolgt von der Schützung des Diols und Verseifung des Esters sollte die  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonsäure **III-78c** synthetisiert werden können (vgl. Kapitel 3.2.1.3) (**Schema 55**).

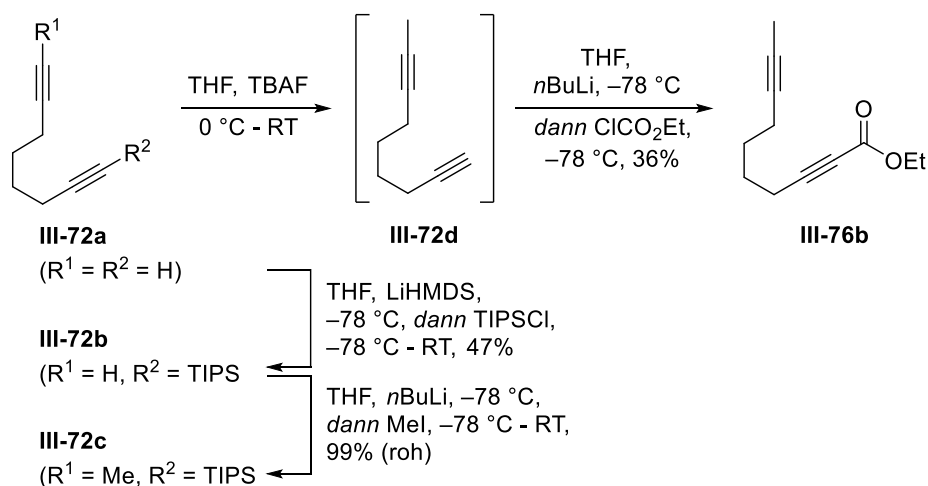
### 3.3.2 Synthese der Carbonsäure III-78c

#### 3.3.2.1 Erprobung unterschiedlicher Strategien zum Aufbau des Alkinoats

##### III-76b

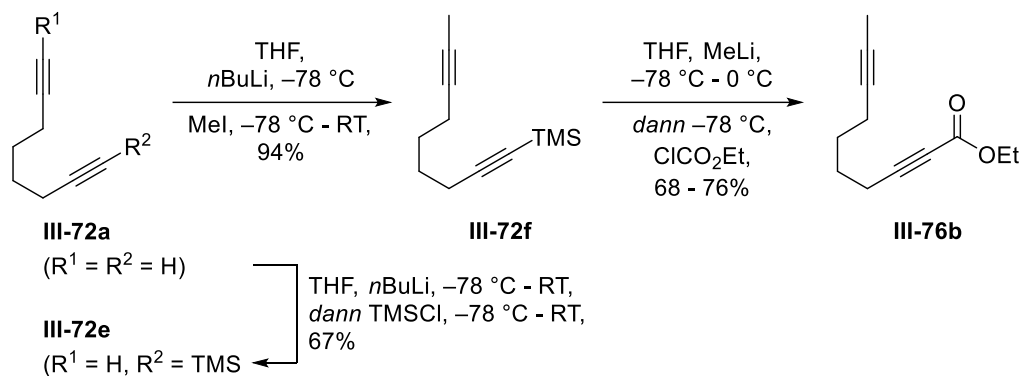
Um eine einfache Methylierung von 1,7-Octadiin (**III-72a**) zu erreichen, verfolgten wir zunächst den Ansatz, eine der Alkinfunktionen durch eine Silylgruppe zu blockieren. Danach sollte die selektive Methylierung des verbliebenen Alkins ohne Probleme möglich sein.

Dementsprechend setzten wir 1,7-Octadiin mit LiHMDS (1.1 Äquivalente) um und fingen das Acetylid-Anion mit TIPSCl ab. Das monosilylierte Alkin **III-72b** ( $R^1 = \text{H}$ ,  $R^2 = \text{TIPS}$ ) konnte chromatographisch gereinigt werden und erwies sich als nicht flüchtig, was die Handhabung erleichterte.<sup>[203]</sup> Nach der darauffolgenden Methylierung mit *n*-Butyllithium und Methyljodid isolierten wir das gewünschte Alkin **III-72c** ( $R^1 = \text{Me}$ ,  $R^2 = \text{TIPS}$ ) in sehr guter Ausbeute.<sup>[204]</sup> Die Silylschutzgruppe wurde im Anschluss durch TBAF gespalten.<sup>[190]</sup> Um Verluste des potentiell flüchtigen 1,7-Nonadiins (**III-72d**) zu minimieren, setzten wir es ohne Aufreinigung ein. Es folgte eine Deprotonierung des terminalen Alkins mit *n*BuLi (2.2 Äquivalente) und die Acylierung mit **III-71**.<sup>[205]</sup> Leider konnte das Alkinoat **III-76b** nur in 36%iger Ausbeute gewonnen werden (**Schema 56**).



Schema 56 Erste Syntheseversuche für Alkinoat **III-76b**.

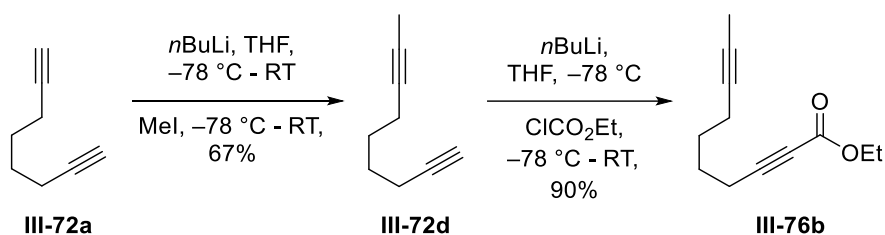
Um die Ausbeute der Anfangsstufen zu erhöhen, sahen wir uns in der Literatur nach weiteren Alternativen um. Das Problem lag wahrscheinlich darin begründet, dass **III-72d** ohne Aufreinigung eingesetzt wurde. Fürstner *et al.* umgingen dieses Problem, indem sie anstelle des Triisopropylsilyl-Restes den Trimethylsilyl-Rest einsetzten. Dieser kann *in situ* mit Methylolithium gespalten und das Acetylid-Anion mit einem Elektrophil abgefangen werden.



**Schema 57** Zweite Synthesestrategie für Alkyne **III-76b**.

Für die Einführung der Trimethylsilyl-Gruppe wandten wir dasselbe Verfahren an wie bei der Synthese von **III-76a**.<sup>[181]</sup> Dabei wurde 1,7-Octadiin im Überschuss (2 Äquivalente) eingesetzt, um die Wahrscheinlichkeit einer Zweitsubstitution zu verringern. Nach der wässrigen Aufarbeitung und dem Entfernen des Lösemittels (250 mbar, 40 °C) konnte der Großteil des überschüssig eingesetzten **III-72a** destillativ zurückgewonnen werden (83% der Theorie). Durch die erneute Destillation des Rückstandes wurde das Silan **III-72e** in guter Ausbeute isoliert.

Die anschließende Methylierung wurde erneut mit *n*BuLi und Methyljodid durchgeführt.<sup>[204]</sup> Das zweifach substituierte Alkin **III-72f** konnte daraufhin in ausgezeichneter Ausbeute gewonnen werden. In der Folgereaktion wurde das Silan mit Methylolithium behandelt (−78 °C - 0 °C). Das so *in situ* erzeugte Acetylid-Anion von **III-72d** wurde daraufhin mit **III-71** umgesetzt.<sup>[204]</sup> Bei zwei Durchläufen konnte eine maximale Ausbeute von 76% für **III-76b** erzielt werden (**Schema 57**).



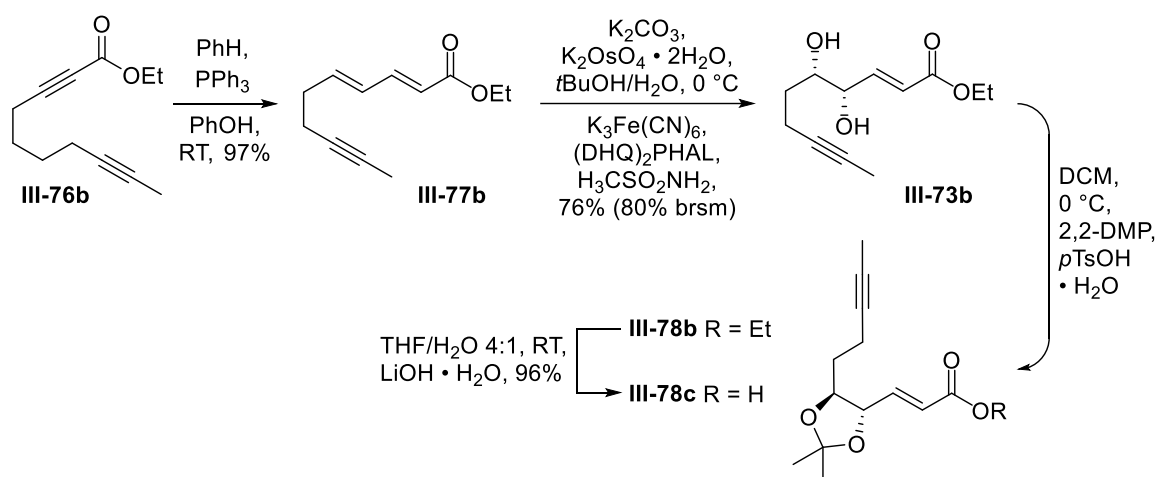
**Schema 58** Die dritte Synthesestrategie für **III-76b** profitiert von der Reingewinnung von **III-72d**.

Um die Synthesesequenz weiter zu verkürzen, wollten wir in einem dritten Ansatz versuchen, 1,7-Octadiin ohne vorherige Silylierung direkt zu methylieren. Dazu setzten wir einen Überschuss an **III-72a** (3 Äquivalente) mit nur einem Äquivalent *n*BuLi um. Dadurch sollte die Wahrscheinlichkeit für eine doppelte Acetylid-Bildung an einem Molekül verringert werden. Das Reaktionsgemisch wurde danach bei 0 °C für 1.5 h äquilibriert und im Anschluss erneut auf −78 °C abgekühlt. Erst dann wurde Methyljodid hinzugefügt. Nach der destillativen Reinigung des Rohproduktes

konnte 1,7-Nonadiin (**III-72d**) rein gewonnen werden. Leider ließ es sich nicht so sauber vom Edukt abtrennen wie beispielsweise **III-72e**.

Das so gewonnene Alkin wurde mit *n*BuLi deprotoniert und dann an Ethylchloroformiat addiert.<sup>[205]</sup> Auf diesem Weg konnte das Alkinoat **III-76b** mit einer Ausbeute von 90% synthetisiert werden, was eine enorme Verbesserung zum ersten Syntheseversuch darstellte.

### 3.3.2.2 Fertigstellung der Carbonsäure

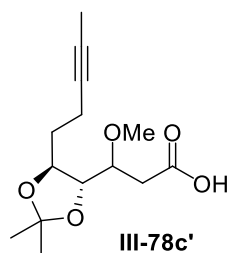


Schema 59 Fertigstellung der Synthese für **III-78c**.

Für die Isomerisierung des Alkinoats **III-76b** wandten wir die bereits zuvor erprobten Reaktionsbedingungen nach Trost und Rychnovsky an.<sup>[178,179]</sup> Dementsprechend führten wir die Reaktion mit stöchiometrischen Mengen Triphenylphosphan und Phenol bei Raumtemperatur durch.<sup>[182]</sup> Das Phenol wurde nach der Reaktion durch das sorgfältige Waschen mit 1N Natriumhydroxyd-Lösung entfernt, um Kontaminationen des Produktes zu vermeiden. Die Extraktion der wässrigen Phase erfolgte wie schon zuvor mit Diethylether, um das Phenol nicht erneut in die organische Phase zu extrahieren. Das Triphenylphosphan konnte chromatographisch durch den Vorlauf mit einem Laufmittelgemisch aus DCM und Petrolether effektiv abgetrennt werden. Alternativ dazu ließ es sich mit Methyljodid in Diethylether als Methyl-triphenylphosphoniumjodid fällen und durch Filtration abtrennen. Dieser Schritt ging in unserem Fall leider mit einer Verminderung der Ausbeute von ~7% einher, weshalb wir bei kleinen Ansätzen die chromatographische Aufreinigung bevorzugten (**Schema 59**).

Anschließend wurde das Dienoat **III-77b** mit Hilfe der asymmetrischen Sharpless-Dihydroxylierung in  $\gamma,\delta$ -Position zum Diol oxidiert.<sup>[183]</sup> Alle für die Reaktion benötigten Reaktanden wurden separat eingewogen und zur Reaktionsmischung hinzugefügt, es wurde kein AD-Mix eingesetzt. Das Diol **III-73b** konnte daraufhin als kristalliner Feststoff erhalten werden. Für die NMR-

Spektroskopie wurde anstelle von Chloroform-*d* Aceton-*d*<sub>6</sub> eingesetzt, da in ersterem ein Kohlenstoffsignal des Produkts unter das Lösemittelsignal fiel.

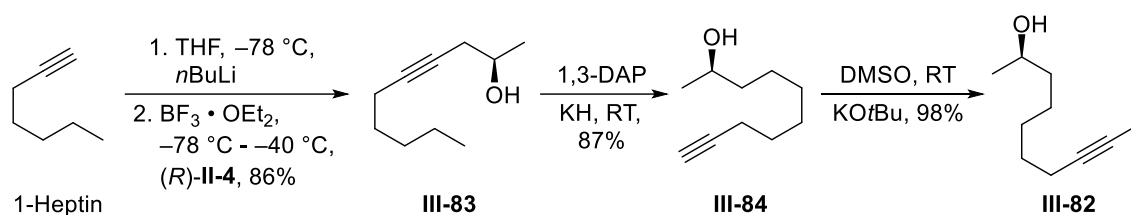


**Abbildung 11** Struktur des Nebenprodukts, das isoliert werden konnte, wenn Methanol als Lösemittelzusatz bei der Verseifung eingesetzt wird.

Die darauffolgende Schützung des 1,2-Diols als 1,3-Dioxolan erfolgte mit 2,2-Dimethoxypropan und 1 mol% *p*-Toluolsulfonsäure in DCM. Nach 1.5 h war die Reaktion vollständig abgelaufen und das Rohprodukt wurde nach dem Entfernen des Lösemittels ohne weitere Aufreinigung für den nächsten Schritt eingesetzt. Eine solche erwies sich als nicht notwendig. Um die Synthese der Carbonsäure abzuschließen, wurde der Ester **III-78b** mit Lithiumhydroxid in einem THF/Wasser-Gemisch verseift. Die Reaktion verläuft dabei über Nacht bei Raumtemperatur. Von der Verwendung von Methanol als Lösemittelzusatz raten wir ab, da wir damit eine Michael-Addition des Methanols an das Enoat beobachten konnten.<sup>[206]</sup> Die Struktur der isolierten Verbindung ist in Abbildung 11 dargestellt. Nach der chromatographischen Reinigung konnten wir die Carbonsäure **III-78c** in sehr guter Ausbeute über zwei Stufen als zähes Öl isolieren.

### 3.3.3 Darstellung des sekundären Alkohols

Um ein bestimmtes Enantiomer eines sekundären Alkohols zu erzeugen, bietet sich die Öffnung eines enantiomerenreinen Epoxids an. In unserem speziellen Fall benötigten wir (*R*)-Propylenoxid ((*R*)-**II-4**), das wir in ausreichenden Mengen durch eine kinetische Racematspaltung herstellen konnten (Kapitel 3.2.2.2). Außerdem benötigten wir einen Propin-Rest am Ende der Alkylkette für die Ringschluss-Alkinmetathese. Zu beachten galt auch, dass bei der RCAM 2-Butin als Nebenprodukt entsteht. Dementsprechend musste der Präkursor um vier Kohlenstoff-Atome länger sein als die Ringgröße des Naturstoffes. Aus diesen Gründen setzten wir 1-Heptin für die Öffnung von (*R*)-**II-4** ein.



Schema 60 Zusammenfassung der Synthese für Alkohol **III-82**.

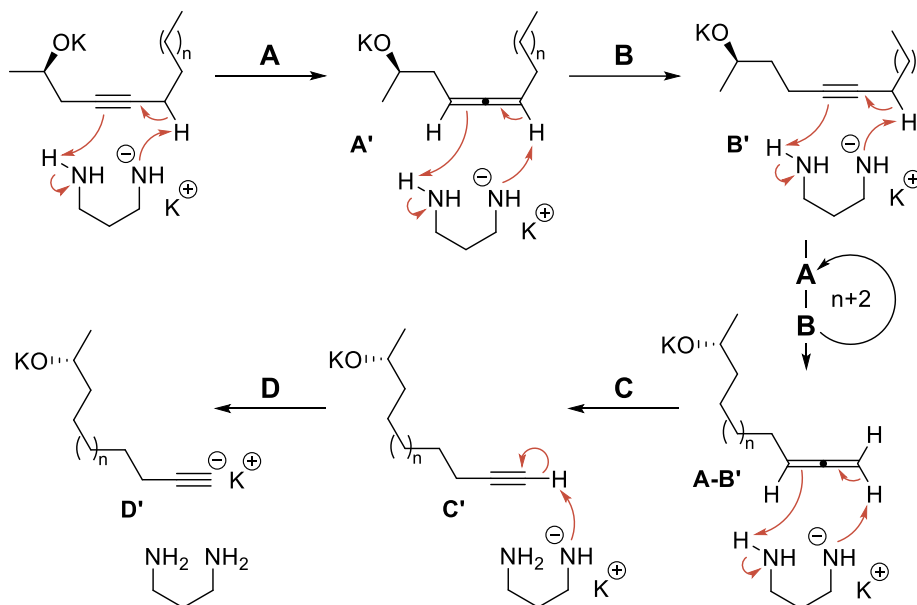
#### 3.3.3.1 Alkinylierung von Oxiranen mittels Alkinyboranen

Nachdem 1-Heptin mit *n*BuLi bei  $-78\text{ °C}$  deprotoniert wurde, erfolgte die Zugabe von trockenem (*R*)-Propylenoxid. Direkt im Anschluss wurde Bortrifluorid-Etherat zur Aktivierung des Epoxids zugegeben, wodurch eine saubere Ringöffnung stattfand.<sup>[207,208]</sup> Das Rohprodukt ließ sich entsprechend der Ansatzgröße entweder chromatographisch oder destillativ reinigen. Alkohol **III-83** konnte in guter Ausbeute gewonnen werden (**Schema 60**). Ferner wurde er für die Bestimmung des *ee*-Wertes von (*R*)-**II-4** herangezogen, da letzteres zu flüchtig für die Messungen war.

#### 3.3.3.2 Die Alkin-Zipper-Reaktion

Im nächsten Schritt musste das interne Alkin an das Ende der Alkylkette verschoben werden. Dafür verwendeten wir die sogenannte Zipper-Reaktion, deren Mechanismus im Folgenden kurz beleuchtet werden soll (**Schema 61**). Zunächst wird *in situ* aus 1,3-Diaminopropan (1,3-DAP) und Kaliumhydrid Kalium-3-aminopropylamid (KAPA) gebildet. Vorhandene Alkohole liegen während der Reaktion als Kaliumsalze vor. KAPA ist stark genug, um die  $\alpha$ -Protonen des Alkins zu abstrahieren. Dadurch wird der Protonentransfer in Gang gesetzt und ein Allen **A'** gebildet (Schritt **A**). Das inständige Allen wird erneut deprotoniert, wodurch sich wieder ein Alkin ausbildet (Schritt **B**). Das Alkin wurde um ein Kohlenstoffatom verschoben. Die Schritte **A** und **B** wiederholen sich so lange, bis das Ende der Alkylkette erreicht ist und aus dem terminalen Allen **A-B'** das terminale Alkin **C'** geformt wird (Schritt **C**). Durch die finale Abstraktion des terminalen H-Atoms wird das

Anion als Kaliumacetylid „gefangen“. Dieser Umstand sorgt für die Verschiebung des Gleichgewichts zu Gunsten des Produktes, obwohl die Verschiebung eines internen Alkins an eine terminale Position einen der Thermodynamik entgegengerichteten Prozess darstellt.<sup>[209]</sup>



Schema 61 Mechanismus der Zipper-Reaktion, dargestellt an einem exemplarischen Alkinol.

Die Reaktion wurde wie folgt durchgeführt. Kaliumhydrid wurde zunächst durch das Waschen mit Pentan vom Paraffinöl befreit und im Ölpumpenvakuum getrocknet. Im Anschluss wurde trockenes 1,3-Diaminopropan zugegeben und die Bildung von KAPA abgewartet. Der Vorgang wurde von einer Wasserstoffentwicklung begleitet und dauerte etwa 3 h an. Während dieser Zeit durchlief die Suspension mehrere Farben und resultierte in einer größtenteils klaren Lösung. Erst dann wurde Alkinol **III-83** langsam zugegeben. Nach der wässrigen Aufarbeitung und der chromatographischen Aufreinigung konnte Alkin **III-84** als ölige Flüssigkeit gewonnen werden (Schema 60).<sup>[209]</sup>

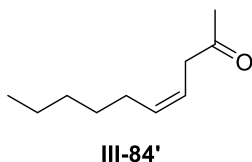


Abbildung 12 Struktur des Nebenproduktes, das bei der Alkin-Zipper-Reaktion in kleinen Mengen auftritt.

Zusätzlich zum Produkt konnte ein Nebenprodukt in kleinen Mengen isoliert werden. Durch die Analyse mittels NMR-Spektroskopie ließ sich die in Abbildung 12 dargestellte Struktur ableiten.

Offenbar wurde die Hydroxylgruppe zum Keton oxidiert, während das Alkin zur *cis*-Doppelbindung reduziert wurde. Zudem sind Spuren des *trans*-Isomers zu erkennen.

#### 3.3.3.3 Isomerisierung des terminalen Alkins zum 2-Alkin

Für die Isomerisierung des 1-Alkins **III-84** in das 2-Alkin **III-82** wandten wir ein Verfahren an, welches auf L. Brandsma zurückgeht.<sup>[210]</sup> Bei diesem wird ein terminales Alkin mit Kalium-*tert*-butanolat in Dimethylsulfoxid (DMSO) behandelt. Dabei bildet sich das thermodynamisch stabilere 2-Alkin.

Auf diese Weise konnte das 1-Alkin **III-84** in das 2-Alkin **III-82** überführt und in ausgezeichneter Ausbeute gewonnen werden (**Schema 60**). Die gelbe Verunreinigung des Produktes konnte durch eine zusätzliche Destillation entfernt werden. Anderweitige Verunreinigungen konnten auf diese Weise nicht abgetrennt werden.

Die Massenspektrometrie betreffend ist anzumerken, dass der Molekülpeak von Alkohol **III-82**, also  $[M+H]^+$ , bei der Ionisierung nicht beobachtet werden konnte. Anstelle ließ sich  $[M-17]^+$  beobachten. Dieses Phänomen kann mit einer  $\alpha$ -Spaltung am zentralen Kohlenstoffatom erklärt werden, bei welcher die Hydroxylgruppe abgespalten wird. Aus diesem Grund wird lediglich  $[M-17]^+$ , also  $[M-OH]^+$ , beobachtet. Dieser Vorgang ist bereits in der Literatur beschrieben worden.<sup>[211]</sup>



### 3.3.4 Synthese des Kerngerüsts

#### 3.3.4.1 Darstellung des Esters

Nun, da die Synthese des sekundären Alkohols **III-82** und der Carbonsäure **III-78c** abgeschlossen war, widmeten wir uns der Herstellung des Esters **III-85**, welcher den Präkursor für die Ringchluss-Alkinmetathese bildete. Zunächst wandten wir das Verfahren von Steglich<sup>[195]</sup> für die Veresterung an, welches bereits bei der Synthese von Ester **III-81** zum Einsatz kam. Dazu lösten wir die Carbonsäure **III-78c**, den Alkohol **III-82** und 4-DMAP in DCM. Bei 0 °C wurde dann eine Lösung von DCC in DCM innerhalb von 5 min zugetropft. Nach der chromatographischen Aufreinigung konnte der Ester **III-85** in guter Ausbeute gewonnen werden.<sup>[212]</sup>

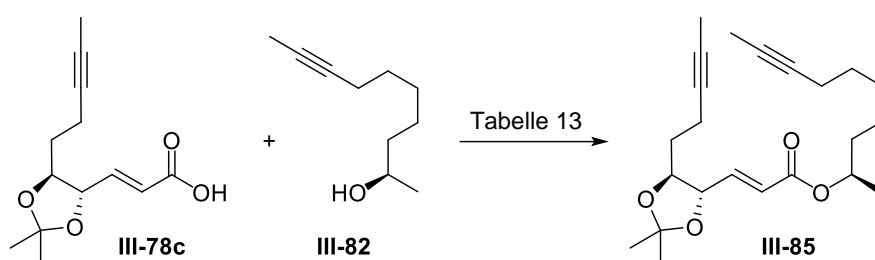


Tabelle 13 Reaktionsbedingungen der Veresterungsansätze.

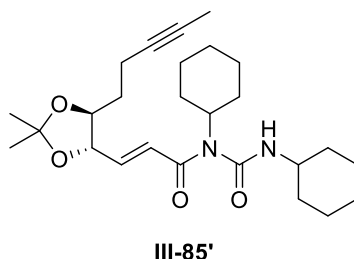
#	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
1	DCM, <b>III-78c</b> (1 eq), <b>III-82</b> (1.5 eq), 0 °C → RT, 4-DMAP (0.1 eq), DCC (1.3 eq)	76%
2	DCM, <b>III-78c</b> (1 eq), <b>III-82</b> (1.5 eq), RT, EDC • HCl (1.5 eq)	2%
3	THF, <b>III-78c</b> (1 eq), RT, TCBC (1.1 eq), NEt <sub>3</sub> (1.2 eq) dann PhMe, RT, 4-DMAP (2 eq), <b>III-82</b> (1.3 eq)	3%

Neben dem Produkt wurde auch ein bekanntes Nebenprodukt der Steglich-Veresterung in signifikanten Mengen isoliert. Dabei handelte es sich um das *N*-Acylharnstoffderivat **III-85'** (Abbildung 13), das durch die Wanderung des Acylrestes an den Stickstoff gebildet wird. Da die Carbonsäure stöchiometrisch eingesetzt wurde, verringert die Bildung des Nebenprodukts die Ausbeute des Esters. Aus diesem Grund untersuchten wir noch weitere Veresterungsmethoden.

Ein alternatives Reagenz zu DCC stellt 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid Hydrochlorid (EDC • HCl) dar. Leider konnte der Ester mit diesem Kupplungsreagenz nur in Spuren isoliert werden.<sup>[213]</sup> Vorrangig fand eine Zersetzung statt, die womöglich dem Einsatz des Hydrochlorids geschuldet war.

Als letztes Verfahren untersuchten wir das Protokoll von Yamaguchi.<sup>[214]</sup> Demzufolge aktivierten wir die Carbonsäure **III-78c** durch die Reaktion mit 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (TCBC) in THF unter Einsatz von Triethylamin. Nach der Entfernung des Lösemittels setzten wir den Aktivester

mit Alkohol **III-82** in Toluol um.<sup>[215]</sup> Allerdings konnte auch hier der Ester nur in Spuren isoliert werden. Wir vermuten, dass die 1,3-Dioxolan-Einheit der Carbonsäure unter diesen Bedingungen zerstört wurde (**Tabelle 13**).

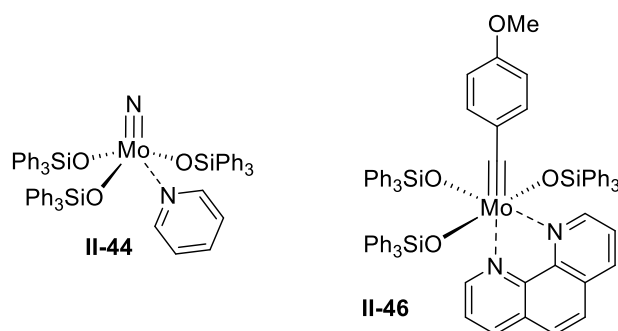


**Abbildung 13** *N*-Acylharnstoffderivat, das als Nebenprodukt der Steglich-Veresterung isoliert werden kann.

Keines der untersuchten Syntheseverfahren schien sich besser zu eignen, geschweige denn dem Protokoll nach Steglich überlegen zu sein, sodass wir bei diesem Protokoll für die präparative Synthese von **III-85** blieben.

Vorweg soll an dieser Stelle noch erwähnt werden, dass bei Ester **III-85**, obwohl er bei  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  gelagert wurde, mit der Zeit eine partielle Zersetzung auftrat. War dies der Fall, so funktionierte die in Kapitel 3.3.4.3 beschriebene RCAM nicht mehr oder nur unvollständig. Der Ester musste in solchen Fällen vor der erneuten Verwendung gereinigt werden.

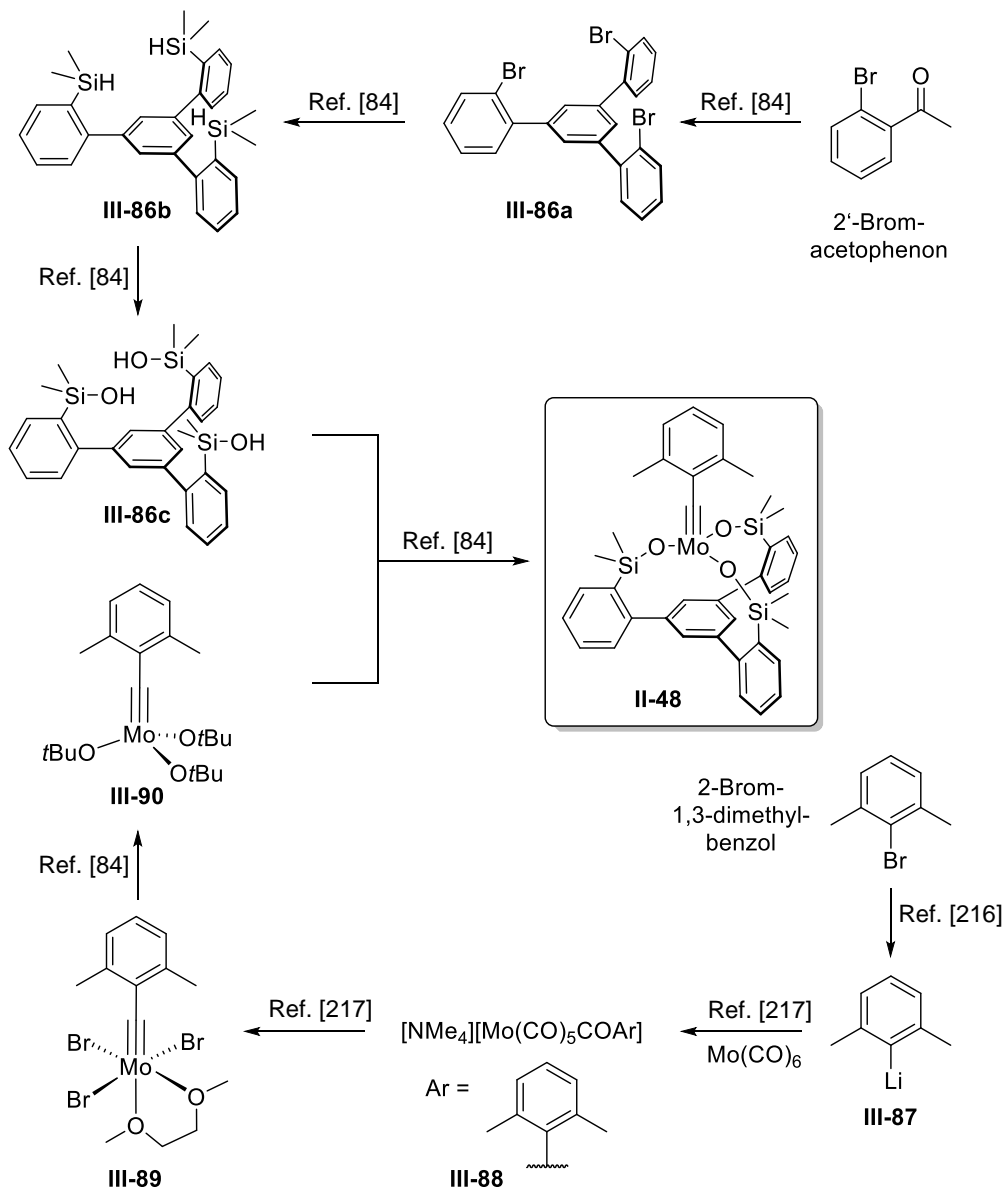
#### 3.3.4.2 Bereitstellung der RCAM-Katalysatoren



**Abbildung 14** Die Präkatalysatoren **II-44** und **II-46**, die durch Hitze und/oder  $\text{MnCl}_2$  in die aktiven Spezies überführt werden. Im Fall von **II-44** ist zuvor noch eine Initiierung notwendig (vgl. **Schema 12**).

Die in dieser Arbeit für die Ringschluss-Alkinmetathese eingesetzten Katalysatoren wurden von A. Fürstner und seinem Team entwickelt. Der Präkatalysator **II-44** wurde kommerziell von Sigma Aldrich erworben. Proben der (Prä)Katalysatoren **II-46** und **II-48** für anfängliche Eignungsuntersuchungen wurden uns freundlicherweise von A. Fürstner zur Verfügung gestellt. Nachdem wir in kleinen Testansätzen die Eignung der Katalysatoren für unsere Synthese validieren konnten, syn-

thetisierten wir den Katalysator **II-48** in größeren Mengen, um die RCAM präparativ durchführen zu können. Dieser bietet im Gegensatz zu **II-46** den Vorteil, dass er keine Voraktivierung benötigt. Die Synthese mit den jeweiligen Literaturstellen ist in Schema 62 zusammengefasst.



Schema 62 Literaturbeschriebene Synthese des Katalysators **II-48**.

Aus 2'-Bromacetophenon wurde das Kondensationsprodukt **III-86a** hergestellt, welches im Anschluss mit *tert*-Butyllithium und Dimethylchlorsilan umgesetzt wurde. Die Synthese des dreizähligen Liganden für den Katalysator endete mit der Oxidation des Silans **III-86b** zum Silanol **III-86c**.<sup>[84]</sup>

Die Synthese des Aryllithiums **III-87** aus 2-Brom-1,3-dimethylbenzol wurde nicht in der Vorschrift von Fürstner *et al.* beschrieben, weshalb wir ein Verfahren nach Pfeffer *et al.* verwendeten.<sup>[216]</sup> Erwähnenswert ist ebenfalls, dass **III-87** nicht in Diethylether löslich ist und somit in beispielsweise

THF zugetropft werden musste. Danach konnte das Ammoniumsalz **III-88** wie in der Vorschrift beschrieben gewonnen werden. Auf eine Umfällung aus DCM wurde verzichtet, da der Komplex in DCM (nicht entgast) zu zerfallen schien. Aus dem Salz wurde Komplex **III-89** hergestellt<sup>[217]</sup>, welcher in einer Ligandenaustausch-Reaktion zu **III-90** führte. Der finale Austausch der *tert*-Butanolat-Liganden mit dem dreizähligen Silanol-Liganden **III-86c** lieferte schließlich den Katalysator **II-48**.

#### 3.3.4.3 RCAM des Esters **III-85**

Im nächsten Schritt sollte die Ringschluss-Alkinmetathese des Esters **III-85** untersucht werden. Dafür kamen die in Kapitel 3.3.4.2 vorgestellten Katalysatoren zum Einsatz. Die Reaktionen wurden nach einem ähnlichen Schema durchgeführt. Das Molekularsieb (5 Å) wurde vor der Verwendung im Ölpumpenvakuum bei 150 °C für 24 h getrocknet und unter Argonatmosphäre gelagert. Die Entnahme und Einwaage in den Reaktionskolben hingegen fand unter Luft statt, weshalb das Molekularsieb vor der Zugabe des Lösemittels nochmals für 30 min ausgeheizt wurde (Ölpumpenvakuum,  $\geq 250$  °C). Erst danach wurde trockenes Toluol zugegeben und der Ester **III-85** darin gelöst. Abschließend erfolgte die Zugabe des gelösten Katalysators. Um die aktive Katalysatorspezies aus Komplex **II-46** freizusetzen, musste dieser mit Manganchlorid bei 80 °C für mindestens 30 min in Toluol aktiviert werden. Alle RCAM-Reaktionen wurden bei 80 °C durchgeführt und der Reaktionsfortschritt mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt.

Zuerst versuchten wir, den Ester **III-85** mit dem Nitridkomplex **II-44** zu schließen.<sup>[76]</sup> Allerdings wurde trotz mehrfacher Versuche jedes Mal das Edukt wiedergewonnen. Selbst die Bildung von Dimeren konnte nicht beobachtet werden, obwohl sie sich hätten bilden müssen, wenn das Substrat selbst nicht geschlossen werden kann (**Tabelle 14**, Eintrag 1). Weitere Nachforschungen legten nahe, dass der kommerziell erworbene Komplex **II-44** bereits zersetzt ankam und damit inaktiv war. Unsere Probe war weiß, während er in der Literatur als gelber Feststoff beschrieben wird.<sup>[218]</sup> Daraufhin untersuchten wir Katalysator **II-48** auf seine Eignung. Dieser schloss bereits bei den ersten Testansätzen zuverlässig den Ester **III-85** zum Makrozyklus **III-75b**.<sup>[84]</sup> Mit steigender Ansatzgröße stieg ebenfalls die Ausbeute von 78% auf bis zu 85% an (Eintrag 2). Der Katalysator musste strikt unter Argon gehandhabt werden, da er ansonsten seine Aktivität verlor. Entsprechend wurden die für eine Reaktion benötigten Mengen in einer Glovebox unter Argon in ein Schraubdeckelglaschen eingewogen und ausgeschleust. Danach wurde der Katalysator im Argongegenstrom in ein Schlenkrohr umgefüllt, in dem er für die Zugabe zur Reaktionsmischung gelöst wurde. Der Katalysator löst sich dabei schnell und vollständig in Toluol. Wenn anstelle von absolutem Toluol leicht nasses Toluol eingesetzt wurde, so sank die Ausbeute auf 57% (Eintrag 3).

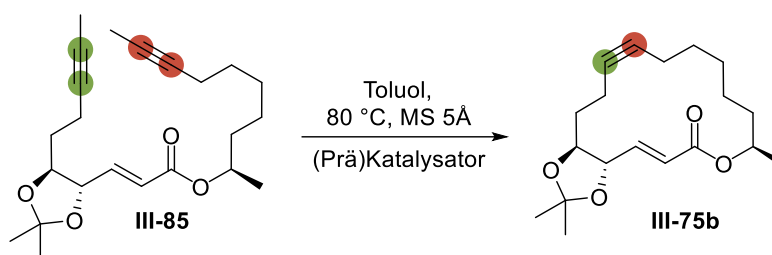


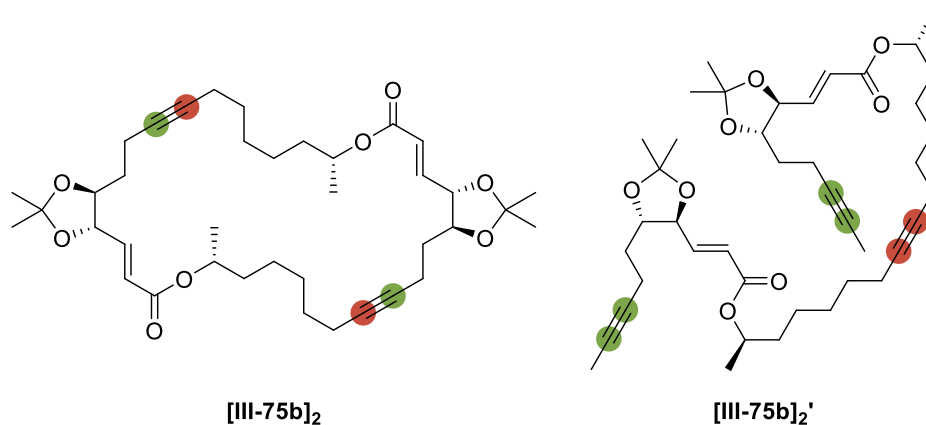
Tabelle 14 Ergebnisse der RCAM mit unterschiedlichen Katalysatoren.

#	Katalysator	Ausbeute	Bemerkung
1	<b>II-44</b>	–	Kat. war wahrscheinlich bereits hydrolysiert und damit inaktiv
2	<b>II-48</b>	78 – 85%	mit steigender Ansatzgröße steigt die Ausbeute
3	<b>II-48</b>	57%	Einsatz von HPLC grade Toluol, 20 mol% Kat.
4	<b>II-46</b>	Spuren	schlechte Aktivierung mit $\text{MnCl}_2$
5	<b>II-46</b>	79 – 88%	optimale Aktivierung mit $\text{MnCl}_2$

Ein Vorteil des Präkatalysators **II-46** ist, dass er problemlos an Luft gehandhabt werden kann. Trotzdem sollte die Lagerung unter Argon erfolgen. Um die aktive Katalysatorspezies **II-43b** ( $\text{R} = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ ) freizusetzen, musste der Komplex mit Manganchlorid behandelt werden. Dieses wurde ohne Vortrocknung eingesetzt und ebenfalls an Luft gehandhabt. Lediglich die Lagerung erfolgte unter Argon, um den Einschluss von Wasser zu verhindern. Für die Aktivierung wurde das Manganchlorid mit dem Rührfisch im Schlenkrohr zerkleinert, weil es sich schlecht in Toluol löst und um damit die Oberfläche für die Reaktion zu erhöhen. Während der Aktivierung nahm die grüne Lösung von Komplex **II-46** eine tiefbraune Farbe an.

Wurde unzerkleinertes Manganchlorid verwendet, so wurde der Makrozyklus **III-75b** infolge einer mangelhaften Katalysatoraktivierung nur in Spuren oder moderaten Ausbeuten gebildet (Eintrag 4). Außerdem fand bei der Aktivierung kein Farbumschlag von grün nach braun statt, weil das 1,10-Phenantrolin nicht durch das Mangan abstrahiert wurde. Bei einer optimalen Aktivierung von **II-46** hingegen konnte der Makrozyklus in Abhängigkeit der Ansatzgröße in Ausbeuten zwischen 79% und 88% synthetisiert werden (Eintrag 5).<sup>[77,79]</sup>

Die Durchführung der Reaktionen bei hohen Verdünnungen (0.002M) wirkte der Bildung von Dimeren entgegen, sodass diese nicht explizit isoliert werden konnten. In Einzelfällen konnte nur das azyklische Dimer **[III-75b]<sub>2</sub>'** mittels Massenspektrometrie nachgewiesen werden, nicht aber das zyklische Dimer **[III-75b]<sub>2</sub>**. Dies könnte daran gelegen haben, dass die Wahrscheinlichkeit für die Begegnung der Enden des langkettigen azyklischen Dimers derart abnahm, dass es nicht oder nur schwer zum Ringschluss hätte kommen können.

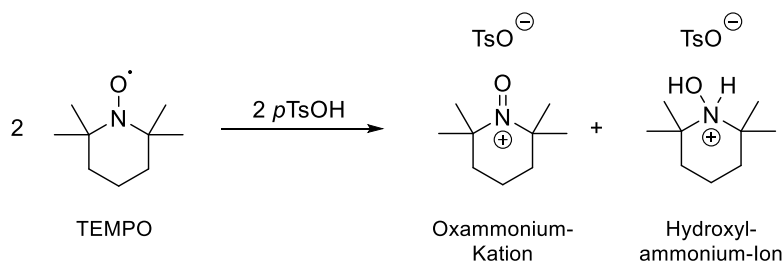


**Abbildung 15** Mögliche Struktur des zyklischen und azyklischen Dimers. Zu beachten ist, dass jeweils nur eine Möglichkeit dargestellt wurde. Prinzipiell kann bei der RCAM jedes 2-Alkin mit jedem reagieren, sodass auch Kombinationen wie rot-rot beim zyklischen oder rot-grün beim azyklischen Dimer in Frage kämen. Die Molekülmassen wären allerdings dieselben.

Die Ringschluss-Alkinmetathese erwies sich in unserem Fall als geeignetes Mittel zur Makrolid-Bildung. Auch wenn die Katalysatoren teilweise noch nicht kommerziell verfügbar sind, so überzeugte diese Methode durch die ausgezeichneten Ausbeuten und die hohe Toleranz funktioneller Gruppen. Bei einem Rückblick auf die bisherigen Totalsynthesen von Dixon und Caletková *et al.*<sup>[30]</sup> oder Schobert *et al.*<sup>[27]</sup> zeigt sich, dass die Ausbeuten gerade bei der Makrozyklisierung litten. Diesen Nachteil konnten wir durch die Wahl einer RCAM umgehen.

### 3.3.4.4 Fertigstellung des Kerngerüsts I-3a

Um den Thiol-Substituenten einführen zu können, musste die 4-Oxocrotonsäure-Einheit aufgebaut werden. Dazu sollte im ersten Teilschritt das 1,3-Dioxolan von **III-75b** gespalten werden. Im zweiten Schritt müsste die allylische Position des freigesetzten Diols selektiv zum Keton oxidiert werden.



**Schema 63** Disproportionierungsreaktion von TEMPO mit *p*TsOH.

Dafür bot sich das System aus *p*TsOH und 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxy (TEMPO) an, welches sich bereits in der Vergangenheit für solche Problemstellungen etablierte.<sup>[79,215,219,220]</sup> Wird TEMPO mit einer starken Säure behandelt, so findet eine Disproportionierung zu einem

Oxammonium-Kation und einem Hydroxylammonium-Salz statt (**Schema 63**). Das Oxammonium-Ion ist dabei die eigentlich aktive Spezies für die Oxidation. Wegen der Disproportionierung sind mindestens zwei Äquivalente notwendig, um die aktive Spezies stöchiometrisch *in situ* zu erzeugen.

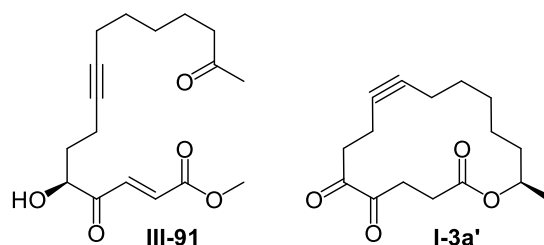


Abbildung 16 Strukturen der isolierten Nebenprodukte.

Zunächst versuchten wir, die Hydrolyse entsprechend der Literatur mit *p*TsOH in Methanol durchzuführen.<sup>[215]</sup> Leider fand selbst nach 48 h Reaktionszeit und einem Äquivalent Säure keine vollständige Spaltung des 1,3-Dioxolans zum Diol statt. Dieselbe Beobachtung machten Wilfried und Taylor bei ihrer Synthesestrategie.<sup>[221]</sup> Außerdem beobachteten wir eine saure Hydrolyse des Makrozyklus durch Methanol. Das Nebenprodukt **III-91** wurde erst nach der Oxidation isoliert und charakterisiert (**Abbildung 16**, links). Die Kernstruktur **I-3a** konnte in moderater Ausbeute isoliert werden (**Tabelle 15**, Eintrag 1).

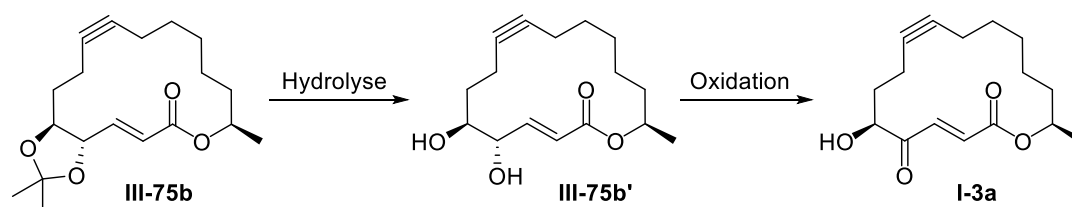


Tabelle 15 Reaktionsbedingungen für die Hydrolyse und Oxidation von III-75b.

#	Hydrolyse	Oxidation	Ausbeute
1	MeOH, RT, <i>p</i> TsOH • H <sub>2</sub> O (1 eq), 48 h	DCM, 0 °C, <i>p</i> TsOH • H <sub>2</sub> O (3.3 eq), TEMPO (3.3 eq), 24 h	39% (42% brsm)
2	CH <sub>3</sub> CN, 0 °C, CuCl <sub>2</sub> • H <sub>2</sub> O (5 eq), 67 h	DCM, 0 °C, <i>p</i> TsOH • H <sub>2</sub> O (4 eq), TEMPO (4 eq), 20 h	16%
3	TFA/CH <sub>3</sub> CN/H <sub>2</sub> O (2:2:1), 0 °C → RT, 1.5 h	DCM, 0 °C, <i>p</i> TsOH • H <sub>2</sub> O (2.05 eq), TEMPO (2.05 eq), 21.5 h	70% (80% brsm) 45% (49% brsm) <sup>[a]</sup>

[a] Ausbeute nach der Umkristallisation.

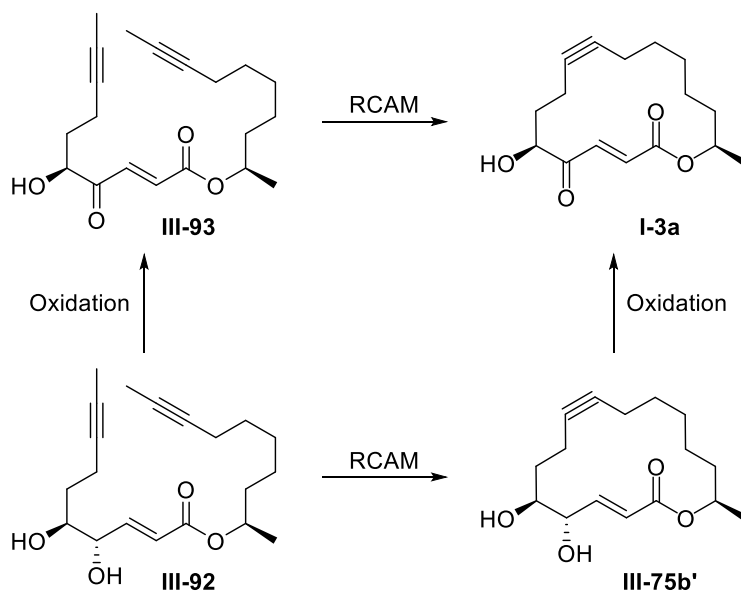
Die Hydrolyse mit Kupferchlorid in Acetonitril verlief sehr langsam und leider auch nicht vollständig.<sup>[222]</sup> Um bei den kleinen Testansätzen eine wässrige Aufarbeitung zu vermeiden (möglicher

Produktverlust), versuchten wir, das Kupferchlorid mittels Filtration über Kieselgel abzutrennen. Dies gelang nicht vollständig. Nach der Oxidation konnte das Produkt nur in 16%iger Ausbeute isoliert werden (Eintrag 2).

Als beste Hydrolyse-Methode erwies sich ein Gemisch aus Trifluoressigsäure, Acetonitril und Wasser.<sup>[220]</sup> Nach 1.5 h war das 1,3-Dioxolan vollständig gespalten. Trotz einer wässrigen Aufarbeitung konnte das Diol **III-75b'** quantitativ gewonnen und ohne Reinigung weiter umgesetzt werden. Die Oxidation mit einem Äquivalent der aktiven Oxammonium-Spezies lieferte das  $\alpha$ -Hydroxy-Keton in einer guten Ausbeute von 70% (Eintrag 3). Leider erwies sich **I-3a** gegenüber Kieselgel als nicht stabil. Das Produkt konnte nicht rein isoliert werden, da während der chromatographischen Reinigung eine Redoxisomerisierung ablief, durch welche das Produkt verunreinigt wurde. Eine Neutralisation des Kieselgels mit Triethylamin hatte eine vollständige Isomerisierung zur Folge, sodass kein Produkt isoliert werden konnte. Die chromatographische Aufreinigung sollte infolgedessen schnellstmöglich und ohne Verzögerungen durchgeführt werden. Bei dem Nebenprodukt handelte es sich um das Diketon **I-3a'** (**Abbildung 16**, rechts). Das Nebenprodukt konnte glücklicherweise durch eine Umkristallisation aus Hexan entfernt werden. Leider ging damit ein hoher Verlust der Ausbeute einher. Produkt **I-3a** wurde in Form von weißen Nadeln isoliert.

Eine Oxidation mit Mangandioxid wurde nicht unternommen, weil sie unter Glykol-Spaltung zum entsprechenden Dialdehyd führte.<sup>[223]</sup>

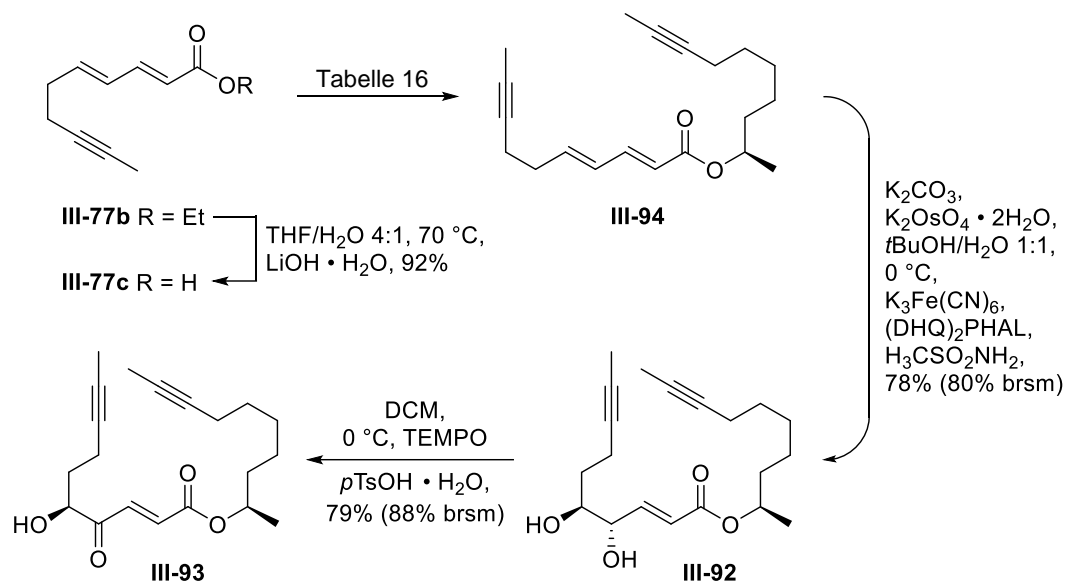
#### 3.3.4.5 Erweiterte RCAM-Untersuchungen



**Schema 64** Theoretisch möglicher Syntheseweg zu **I-3a** mit Hilfe der direkten Ringschluss-Alkinmetathese.



Laut der Literatur ist der Katalysator **II-48** kinetisch stabil gegenüber Wasser und Alkoholen, sodass Substrate mit Hydroxylgruppen eingesetzt werden können.<sup>[84]</sup> Dieser Umstand gab den Anstoß zu der Idee, ob Diol **III-75b'** oder das Kerngerüst **I-3a** nicht auf direktem Wege durch eine RCAM hergestellt werden könnten. Dadurch ließe sich die Schützung und Entschützung des 1,2-Diols vollständig vermeiden und die Synthese um zwei Schritte verkürzen.



Schema 65 Synthese des Diols **III-92** und des  $\alpha$ -Hydroxy-Ketons **III-93**.

Um dieser Idee nachgehen zu können, mussten wir zunächst einmal das Diol **III-92** synthetisieren. Daraus wiederum könnte das offenkettige  $\alpha$ -Hydroxy-Keton **III-93** gewonnen werden. Beide Substrate sollten daraufhin auf ihre Kompatibilität mit Katalysator **II-48** untersucht werden.

Tabelle 16 Reaktionsbedingungen für die Veresterung von Carbonsäure **III-77c** mit Alkohol **III-82**.

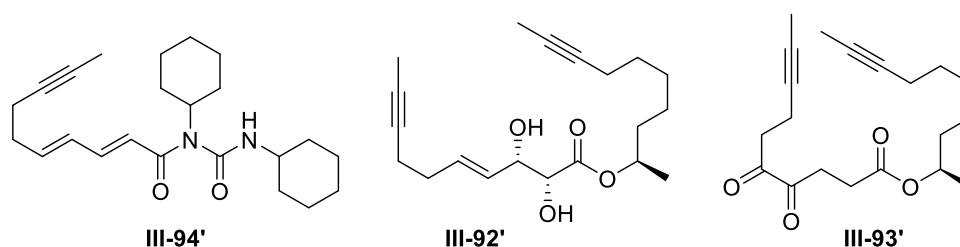
#	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
1	DCM, <b>III-77c</b> (1 eq), <b>III-82</b> (1.5 eq), 4-DMAP (0.2 eq), DCC (1.2 eq, langsame Zugabe), RT, 20 h	53%
2	<b>III-77c</b> (1 eq), <b>III-82</b> (1.5 eq), HClO <sub>4</sub> · SiO <sub>2</sub> , 80 °C, 30 h	Spuren
3	PhH, <b>III-77c</b> (1 eq), <b>III-82</b> (1.3 eq), 4-DMAP (0.66 eq), TCBC (1.5 eq), NEt <sub>3</sub> (1.5 eq), 0 °C → RT, 2 h	94%

Für die Synthese des Diols **III-92** mussten wir ein paar Schritte in der Syntheseroute zurückgehen. Als Ausgangspunkt sollte der Ester **III-77b** dienen. Dieser wurde mit Lithiumhydroxid Monohydrat in einem Gemisch aus THF und Wasser verseift.<sup>[224]</sup> Die Verseifung benötigte im Vergleich zu **III-74b** und **III-78c** eine Temperatur von 70 °C, um über Nacht vollständig abzulaufen. Im Anschluss konnte die Carbonsäure **III-77c** als weißer Feststoff gewonnen werden. Kleine Mengen

wurden chromatographisch gereinigt, während größere Mengen durch Trituration mit Hexan gewaschen wurden. Die Ausbeute verringerte sich im Vergleich zur Chromatographie nur um 2%. Im Vergleich zu den honigartigen Ölen der Carbonsäuren **III-74b** und **III-78c** erleichterte der feste Aggregatzustand das präparative Arbeiten (**Schema 65**).

Für die Veresterung mit Alkohol **III-82** wandten wir erneut das Protokoll von Steglich an.<sup>[195,212]</sup> Leider ließ sich Ester **III-94** nur in moderater Ausbeute herstellen. Verantwortlich dafür war maßgeblich die Bildung des entsprechenden Acylharnstoffderivats **III-94'**, welches in 25%iger Ausbeute isoliert werden konnte (**Tabelle 16**, Eintrag 1).

Eine direkte Alkoholyse mit Alkohol **III-82** unter Säurekatalyse misslang.<sup>[225]</sup> Selbst nach 30 h konnte die Bildung des Esters nur in Spuren beobachtet werden, während eine Zersetzung der Edukte vorherrschend war (Eintrag 2).



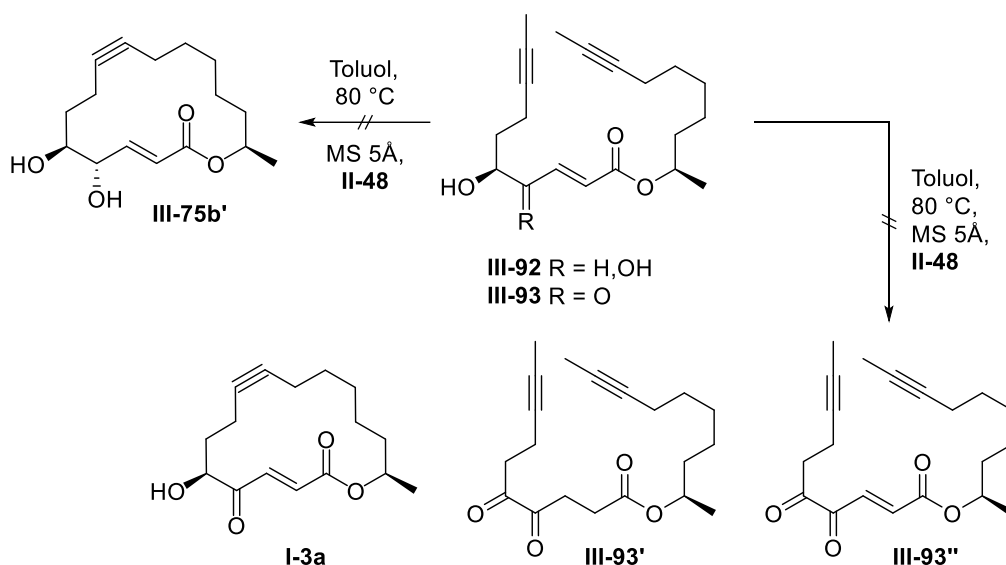
**Abbildung 17** Nebenprodukte, die während der Synthesesequenz beobachtet und/oder isoliert werden konnten.

Bei weiteren Recherchen stießen wir auf ein modifiziertes Protokoll der Yamaguchi-Veresterung, bei welchem die Aktivierung der Carbonsäure sowie die Umsetzung mit dem Alkohol gleichzeitig durchgeführt wurde.<sup>[226]</sup> Trotz anfänglicher Bedenken erwies sich die One-Pot-Durchführung nicht als nachteilig. Das Gegenteil war der Fall, sodass Ester **III-94** in einer ausgezeichneten Ausbeute von 94% hergestellt werden konnte (Eintrag 3).

Der ungesättigte Ester wurde mit Hilfe des Sharpless-Protokolls dihydroxyliert.<sup>[183,184]</sup> Bei großen Ansätzen (~8 g) war das magnetische Rühren der Reaktion dem mechanischen deutlich unterlegen. Die Ausbeute sank dabei um beinahe 10%. Kleinere Verluste bei der Reaktion traten unter anderem durch basische Verseifung des Esters **III-94** auf. Dies war daran zu erkennen, dass Alkohol **III-82** isoliert werden konnte. Außerdem wurde das ungewünschte Regioisomer **III-92'** in Spuren im Reaktionsgemisch festgestellt. Das Diol **III-92** wurde in guter Ausbeute als farbloser kristalliner Feststoff synthetisiert, der ohne Zersetzungserscheinungen gelagert werden konnte.

Um die allylische Hydroxylgruppe des Diols zu oxidieren, griffen wir auf die Reaktionsbedingungen zurück, die sich bei der Synthese von **I-3a** etabliert haben.<sup>[219]</sup> Nach der Oxidation mit TEMPO und *p*TsOH konnten wir das azyklische α-Hydroxy-Keton **III-93** als gelbes Öl synthetisieren.

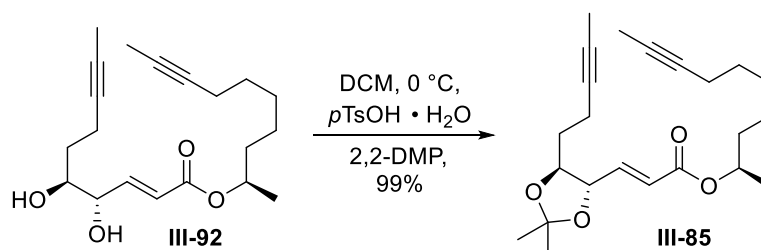
Leider fand auch hier während der chromatographischen Aufreinigung eine partielle Redoxisomerisierung zum azyklischen Diketon **III-93'** statt, welches nicht abgetrennt werden konnte.



Schema 66 Versuche zur direkten Herstellung der Makrozyklen mittels RCAM.

Da beide Substrate hergestellt werden konnten, untersuchten wir nun, ob sie sich mittels RCAM zu den entsprechenden Makrozyklen schließen lassen würden. Für die Ringschlüsse gingen wir wie in Kapitel 3.3.4.3 beschrieben vor. Bei Diol **III-92** konnte neben der Zersetzung des Substrats keine Reaktion beobachtet werden. Ob das Substrat schlichtweg ungeeignet war oder der Katalysator **II-48** eventuell doch hydrolysiert wurde, können wir nur spekulieren.

Die Versuche, das  $\alpha$ -Hydroxy-Keton **III-93** zu schließen, liefen ebenfalls ins Leere. Neben den Zersetzungsprodukten konnte das gesättigte und ungesättigte azyklische Diketon **III-93'** und **III-93''** isoliert werden. Die Bildung des Produktes blieb aus. Dies könnte möglicherweise daran gelegen haben, dass das Substrat selbst relativ empfindlich war (**Schema 66**).



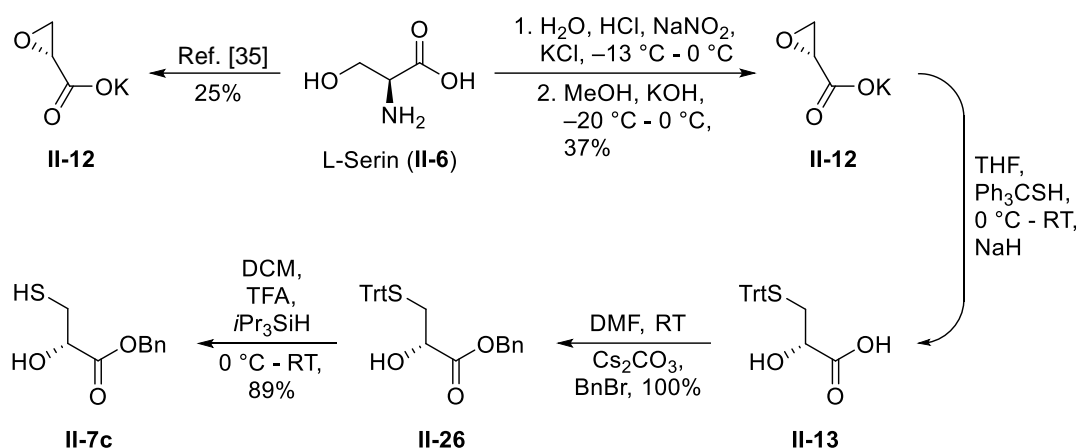
Schema 67 Synthese von Ester **III-85** durch eine Schützung des 1,2-Diols **III-92**.

Obwohl unsere Versuche schlussendlich nicht zum Erfolg führten, eröffneten sie einen neuen und effizienteren Syntheseweg für den Ester **III-85**. Nachfolgend wurde der Ester in nahezu

quantitativer Ausbeute aus dem 1,2-Diol hergestellt. Das Diol **III-92** wurde dementsprechend als Ausgangspunkt gewählt, da es sich gut lagern und handhaben ließ, während es beim 1,3-Dioxolan **III-85** zur partiellen Zersetzung bei der Lagerung kam, welche die nachfolgende Ringschluss-Alkinmetathese gehemmt hätte. Durch dieses Vorgehen konnte das Substrat schnell aus dem 1,2-Diol bereitgestellt werden.

### 3.3.5 Herstellung von Thiol II-7c

Um die Sulfa-Michael-Addition an dem Kerngerüsts **I-3a** durchführen zu können, musste zunächst das Thiol **II-7c** synthetisiert werden. Als Ausgangspunkt für die Synthese wählten wir das Kaliumsalz der (R)-Glycidsäure (**II-12**), welches kostengünstig aus L-Serin hergestellt werden kann.<sup>[35]</sup> Während der erste Teilschritt wie in der Literatur beschrieben funktionierte, scheiterten wir an der Extraktion des Produkt-Kaliumbromid-Gemisches mit Ethanol und Wasser (Aufarbeitung des zweiten Teilschrittes). Bei diesem Reinigungsschritt fiel unsere Gesamtausbeute auf 25% ab.



Schema 68 Synthese des Thiols **II-7c**.

Um das Salz besser vom Produkt abtrennen zu können, wählten wir bei einem weiteren Versuch eine Vorschrift, bei welcher die Diazotierung mit Salzsäure anstelle von Bromwasserstoffsäure durchgeführt wird. Das im zweiten Teilschritt entstehende Kaliumchlorid sollte wegen seiner schlechteren Löslichkeit besser abgetrennt werden können.<sup>[227,228]</sup> Um die Vorteile des ersten Prozederes beizubehalten, kombinierten wir die Vorschriften von Larchevêque<sup>[35]</sup> und Roush<sup>[229]</sup>. Leider setzten wir die Kombination beider Vorschriften nicht optimal um. Im Nachhinein fehlte es wahrscheinlich an Salzsäure, von der zu wenig eingesetzt worden war. Aus diesem Grund verlief der erste Schritt mit einer Ausbeute von nur 32%. Beim zweiten Teilschritt setzten wir auf eine Fällung des Produkts anstelle einer Extraktion.<sup>[230]</sup> Dieser Schritt funktionierte zu unserer Zufriedenheit. Bei genauer Betrachtung fällt auf, dass die Ausbeute des zweiten Schrittes 100% übersteigt. Dies ist auf eine Kontamination mit Kaliumchlorid zurückzuführen. Höchstwahrscheinlich war die zweite Fällung des Produkts mit mehr Diethylether dafür verantwortlich (siehe Kapitel 5.3.59). Da **II-12** im weiteren Vorgehen nicht den produktbestimmenden Faktor darstellte, störte die Kaliumchlorid-Verunreinigung nicht.

Für die weitere Synthese orientierten wir uns an den Vorschriften von Schobert *et al.*<sup>[27]</sup> Demgemäß öffneten wir das Epoxid **II-12** mit Natriumtriphenylmethanthiolat, welches *in situ* aus

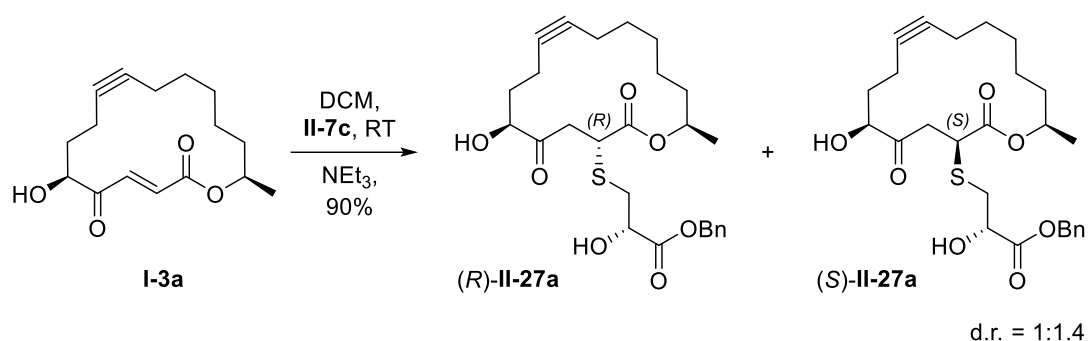
Natriumhydrid und Triphenylmethanthiol hergestellt wurde. Die rohe Hydroxy-Carbonsäure **II-13** wurde daraufhin mit Benzylbromid und Cäsiumcarbonat zum Benzylester **II-26** umgesetzt, der in quantitativer Ausbeute als dicker Sirup gewonnen wurde.<sup>[27]</sup>

Die finale Freisetzung des Thiol-Substituenten durch eine saure Spaltung des Tritylethers lieferte Thiol **II-7c** in sehr guter Ausbeute.<sup>[27]</sup> In Abhängigkeit von der Raumtemperatur lag das Thiol als wachsartiger Feststoff oder als Öl vor.

### 3.3.6 Fertigstellung des Berkeleylactons A und dessen 2-Epimeren

#### 3.3.6.1 Die Sulfa-Michael-Addition

Mit unserem Kerngerüst **I-3a** und dem Thiol **II-7c** konnten wir nun nach langen Vorbereitungen die Sulfa-Michael-Addition in Angriff nehmen. Dazu gingen wir wie in der Literatur vor.<sup>[30]</sup> Der Michael-Akzeptor und das Thiol wurden bei Raumtemperatur in Dichlormethan gelöst und mit einer katalytischen Menge Triethylamin (0.2 eq) versetzt. Die Reaktion wurde für 3.5 h äquilibriert, bevor das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt wurde. Nach der chromatographischen Aufreinigung wurden die Michael-Addukte (*R*)-**II-27a** und (*S*)-**II-27a** in guter Ausbeute isoliert. Leider erhielten wir eine Mischung von Diastereomeren in einem Verhältnis von 1:1.4, wobei das unerwünschte (*S*)-Epimer etwas bevorzugt entstanden war. Die mangelnde Diastereomere Selektivität schrieben wir der Dreifachbindung im Kerngerüst zu. Diese verzerrt den Ring durch einen Bindungswinkel von 180° derart, dass sich kein Diastereomer als thermodynamisch stabiler hervortun kann, wie das bei der gesättigten Verbindung **II-27** der Fall ist.



Schema 69 Michael-Addition mit dem Schwefel-Nukleophil **II-7c**.

Für analytische Zwecke trennten wir beide Diastereomere chromatographisch. Das (*S*)-Epimer konnte dadurch sehr sauber gewonnen werden, während das (*R*)-Epimer noch Spuren des (*S*)-Isomers enthielt. Für die nachfolgende Reaktion wurde das Gemisch aus beiden Diastereomeren eingesetzt. Die Bestimmung der Konfiguration wurde nachträglich durchgeführt. Dafür wurde das sauber isolierte (*S*)-Isomer hydriert und der Benzylester reduktiv gespalten (siehe Kapitel 3.3.6.3). Anhand des Produktes, dessen NMR-Daten bekannt sind, konnte rückwirkend eine Aussage über die Konfiguration des Michael-Addukts getroffen werden.

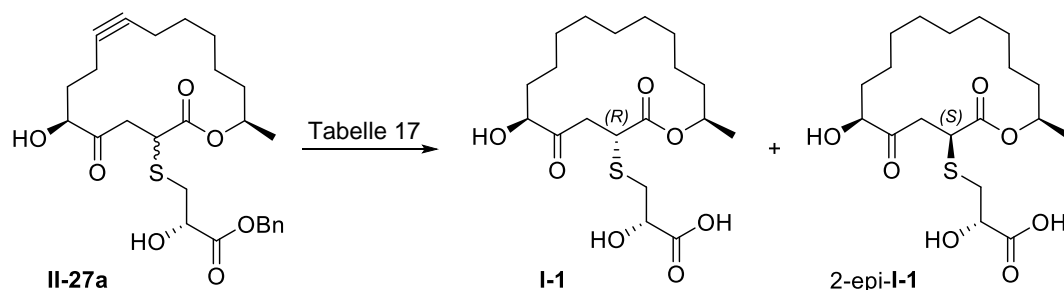
#### 3.3.6.2 Hydrierung und Hydrogenolyse des Benzylesters **II-27a**

Um die Synthese des Berkeleylactons A abzuschließen, musste die Dreifachbindung hydriert und der Benzylester reduktiv gespalten werden. Beides sollte in einem Syntheseschritt bewerkstelligt werden. Theoretisch ein einfach zu erledigender Schritt.

### 3. Ergebnisse und Diskussion

Wir gingen wie Schobert *et al.* beim finalen Schritt ihrer Synthese vor, da unsere Synthesesequenz auf Teilschritte ihrer Totalsynthese baute. Dafür wurde der Benzylester **II-27a** (Gemisch beider Diastereomere) in Methanol gelöst, mit Palladium auf Aktivkohle (Pd/C) versetzt und in einer Wasserstoffatmosphäre (1 bar) gerührt (siehe dazu auch Kapitel 5.1.2). Nach 24 h wurde die Reaktion abgebrochen und das Rohprodukt mittels NMR-Spektroskopie untersucht. Die Spektren deuteten auf die Reduktion des Alkins unter Erhaltung des Benzylesters hin. Die katalytische Aktivität des Palladiums schien nicht für die Hydrogenolyse des Esters auszureichen (**Tabelle 17**, Eintrag 1).

Nach einiger Recherche fanden wir heraus, dass es bei kommerziell erwerblichem Palladium auf Kohle eine große Variabilität bezüglich der Aktivität geben kann. Dies ist auf die Partikelgröße, die homogene Verteilung auf dem Träger (Kohlenstoff) und auf die Oxidationsstufe des Palladiums zurückzuführen. Diese Faktoren wurden in einer Publikation von Oscarson und Chen *et al.* diskutiert.<sup>[231]</sup> Laut ihren Untersuchungen schnitt das Palladium auf Kohle von Strem Chemicals am besten ab. Auf Grundlage ihrer Ergebnisse führten wir unser Experiment erneut mit Pd/C von Strem Chemicals durch. Unerfreulicherweise brachte dies keinerlei Verbesserung. Neben Zersetzungsprodukten wurde ein Teil des Edukts zurückgewonnen (Eintrag 2). Der Wechsel von Methanol zu THF hatte dasselbe Ergebnis zur Folge (Eintrag 3).



**Schema 70** Finaler Schritt zur Fertigstellung des Berkeleylactons A.

Um die Wasserstoffquelle (Druckgasflasche mit Druckminderer, 1 bar) als mögliche Ursache auszuschließen, führten wir eine katalytische Transfer-Hydrierung mit 1,4-Cyclohexadien als Wasserstoffquelle durch.<sup>[232,233]</sup> Als Lösemittel kam Ethanol und als Katalysator das Palladium auf Kohle von Strem Chemicals zum Einsatz. Bedauerlicherweise konnte überhaupt keine Reaktion beobachtet werden (Eintrag 4). Ein Kontrollversuch, bei dem das Pd/C von Strem Chemicals (Wasserstoffdruck 50 bar, Autoklav) daran scheiterte, Mandelsäurebenzylester reaktiv zu spalten, bestätigte unsere Vermutung, dass es nicht Hydrogenolyse-aktiv war.

Die erste erfolgreiche Synthese des Berkeleylactons A konnten wir mit Palladiumhydroxid auf Kohle (Pd(OH)<sub>2</sub>/C, Pearlman's Katalysator<sup>[234]</sup>) bewerkstelligen.<sup>[235]</sup> Neben **I-1** konnte auch das 2-



Epimere von **I-1** isoliert werden. Leider erwies sich die Reaktion als nicht vollständig reproduzierbar. Während „größere“ Ansätze (20 mg) eine Gesamtausbeute um die 65% lieferten, konnte bei kleineren Ansätzen (8 mg) nur die Zersetzung des Substrats festgestellt werden (Eintrag 5). Eine Änderung des Lösemittels hatte eine Verringerung der Ausbeute zur Folge (Eintrag 6).

**Tabelle 17** Reaktionsbedingungen für die gemeinsame Hydrierung und Hydrogenolyse von **II-27a**.

#	Katalysator	Lösemittel	Ausbeute	Kommentar
1	Pd/C	MeOH	0%	Hydrierung der Dreifachbindung; Bn-Gruppe intakt
2	Pd/C <sup>[a]</sup>	MeOH	0%	Edukt zurückgewonnen
3	Pd/C <sup>[a]</sup>	THF	0%	Edukt zurückgewonnen
4	Pd/C <sup>[a]</sup>	EtOH, 1,4-Cyclohexadien	0%	Edukt zurückgewonnen
5	Pd(OH) <sub>2</sub> /C	THF	28% <b>I-1</b> 37% 2- <i>epi</i> - <b>I-1</b>	moderate bis keine Ausbeute <sup>[b]</sup>
6	Pd(OH) <sub>2</sub> /C	THF/EtOAc (1:1)	14% <b>I-1</b> 23% 2- <i>epi</i> - <b>I-1</b>	verringerte Ausbeute

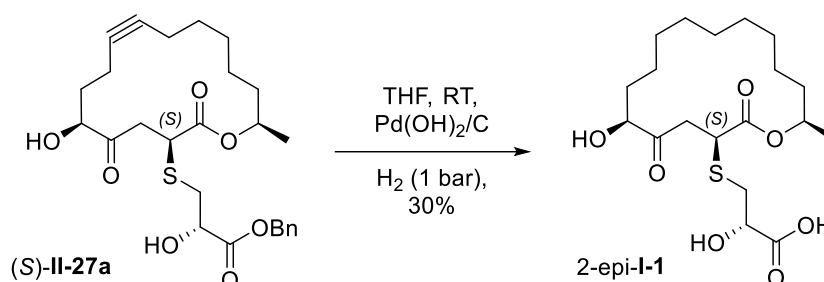
Alle Reaktionen wurden bei Raumtemperatur durchgeführt. [a] Von Strem Chemicals. [b] Abhängig von der Ansatzgröße.

Obwohl die katalytische Hydrierung nur eine moderate Ausbeute lieferte, konnte das Berkeleylacton A zum ersten Mal in dieser Arbeit totalsynthetisch hergestellt und charakterisiert werden. Problematisch erwies sich einerseits die Sulfa-Michael-Addition, welche kaum über eine Stereoselektivität verfügte (d.r. = 1:1.4) und die Ausbeute dadurch drückte. Zum anderen bereitete die Hydrierung inklusive Hydrogenolyse Schwierigkeiten mit der Reproduzierbarkeit. Auch blieben die Ausbeuten für eine einfache Hydrierungsreaktion hinter unseren Erwartungen zurück. Aus diesem Grund entschieden wir uns, die Synthese an den entscheidenden Stellen zu optimieren. Dazu wollten wir bei der Sulfa-Michael-Addition beginnen. Die bisherigen Totalsynthesen verdeutlichten, dass die Addition an die gesättigte Kernstruktur **I-3** viel selektiver verläuft als dies bei **I-3a** mit der Dreifachbindung der Fall ist.<sup>[27,30]</sup> Insofern werden wir uns im nächsten großen Kapitel der Reduktion der Dreifachbindung widmen. Zuvor soll die Bestimmung der Konfiguration der Epimere abgeschlossen werden.

### 3.3.6.3 Synthese des 2-*epi*-Berkeleylactons A

Das sauber isolierte Diastereomer der Michael-Addition wurde anhand der oben gefundenen Reaktionsbedingungen umgesetzt. Der negative Drehwerte gab Grund zur Annahme, dass es sich um das (*S*)-Isomer handelte (Kapitel 5.3.62). Die Hydrierung der Dreifachbindung und reduktive

Spaltung des Benzylesters lieferten schließlich 2-epi-**I-1** in 30%iger Ausbeute. Damit konnte die Konfiguration des eingesetzten Epimers eindeutig als (*S*) bestimmt werden.



Schema 71 Synthese von 2-epi-Berkeleylacton A zur Bestimmung der Konfiguration von (*S*)-II-27a.

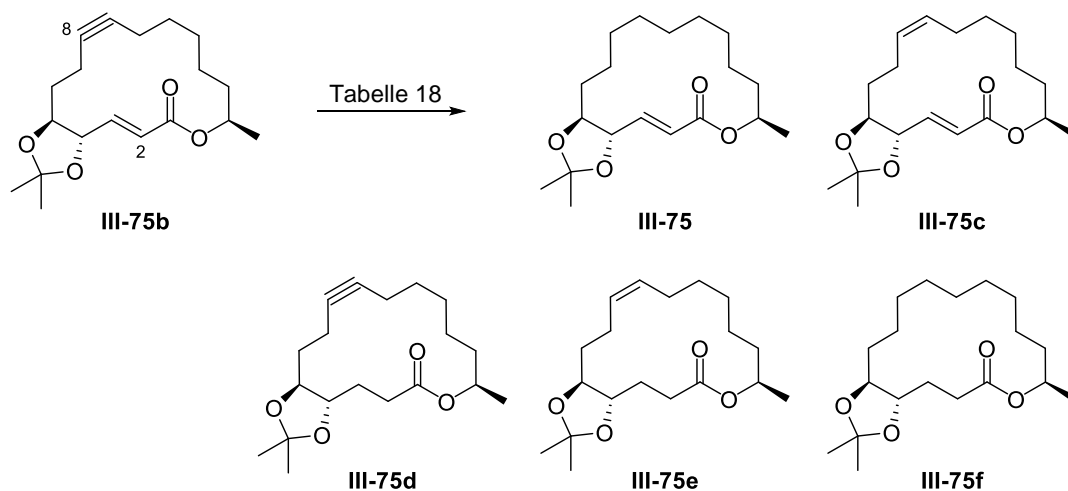
Chloroform-*d* und Acetonitril-*d*<sub>3</sub> eigneten sich nicht für die NMR-Spektroskopie, da 2-epi-**I-1** darin nicht löslich war und ausflockte. Erst die jeweilige Zugabe von Methanol-*d*<sub>4</sub> sorgte für eine homogene Lösung, die gemessen werden konnte. Die NMR-Spektren von Dixon und Caletková *et al.*<sup>[30]</sup> zeigen, dass die NMR-Daten in Chloroform-*d* mit Methanol-*d*<sub>4</sub> erhoben wurden. Weder das Gemisch selbst noch die jeweiligen Volumina werden aufgeführt, weshalb ein direkter Vergleich der Messwerte schwer ist. Aus diesem Grund wurden die NMR-Daten in dieser Arbeit für 2-epi-**I-1** in einem definierten Lösemittelgemisch aus Acetonitril-*d*<sub>3</sub> und Methanol-*d*<sub>4</sub> (7.5:1) angegeben.

Bei der Bestimmung des Drehwerts zeigte sich weiter, dass die Verbindung nicht einmal in reinem Methanol vollständig löslich war. Deshalb wurde der Drehwert in Dichlormethan bestimmt, mit welchem sich keine Löslichkeitsprobleme zeigten.

### 3.3.7 Herstellung der modifizierten Kernstruktur

#### 3.3.7.1 Versuche zur Reduktion der Dreifachbindung

Die Dreifachbindung in **III-75b** sorgte durch eine erhöhte Ringspannung für eine schlechte Selektivität bei der Michael-Addition. Um diese Problematik zu beheben, suchten wir nach möglichen Reaktionsbedingungen, um das Alkin selektiv unter Erhalt der konjugierten (2*E*)-Bindung zu reduzieren.



**Schema 72** Beim Versuch, die Dreifachbindung von **III-75b** zu reduzieren, wurden verschiedene Isomere gebildet.

Unser erster Versuch basierte auf einer Literaturvorschrift, bei der sich das Substrat nur unwesentlich von unserem unterschied.<sup>[215]</sup> Als Katalysator wurde Palladium auf Bariumsulfat eingesetzt (Pd/BaSO<sub>4</sub>, Rosenmund-Katalysator). In der Literatur wurde es häufiger bei derselben Problemstellung eingesetzt.<sup>[236–238]</sup> Es zeigte sich, dass wir eine sehr aktive Charge des Katalysators besaßen, welche in unter 2 h das Alkin und Enon vollständig zu **III-75f** reduzierte (**Tabelle 18**, Eintrag 1). Die Reduktion ging derart schnell von statten, dass eine Verkürzung der Reaktionszeit keine Verbesserung brachte. Die Vergiftung des Palladiums mit Chinolin sorgte dafür, dass die isolierte Doppelbindung erhalten blieb, während die konjugierte reduziert wurde (Eintrag 2 & 3).

Da unser Rosenmund-Katalysator zu reaktiv zu sein schien, gingen wir zum Wilkinson-Katalysator über. Mit ihm reduzierten Liu *et al.* selektiv ein Alkin in Anwesenheit eines Enons.<sup>[239]</sup> In unserem Fall führte sein Einsatz wieder nur zur überreduzierten Spezies **III-75f**. Immerhin konnte das gewünschte Produkt **III-75** in Spuren nachgewiesen werden (Eintrag 4). Deswegen verkürzten wir die Reaktionszeit um etwa die Hälfte. Trotzdem wurde ein Gemisch aus **III-75** und **III-75f** erhalten (Eintrag 5). Wilkinsons Rhodium-Komplex RhCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub> verfügte in unserm Fall nicht über die notwendige Selektivität.

### 3. Ergebnisse und Diskussion

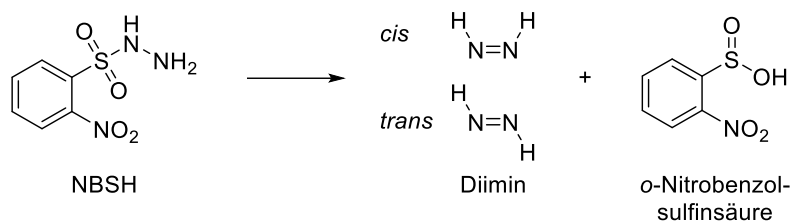
Weitere Recherchen führten uns zu *ortho*-Nitrobenzolsulfonylhydrazin (NBSH), welches *in situ* das Reduktionsmittel Diimin freisetzt. Es wird angenommen, dass das *cis*-Diimin die aktive Spezies ist. Dieses reduziert Dreifach- und Doppelbindungen auch in Anwesenheit von äußerst labilen funktionellen Gruppen, ohne diese zu zerstören.<sup>[240–242]</sup> NBSH wurde nach einer Literaturvorschrift hergestellt und bei  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  unter Stickstoffatmosphäre gelagert.<sup>[243]</sup> Üblicherweise wird eine Base wie Triethylamin beigesetzt, um die entstehende *o*-Nitrobenzolsulfinsäure zu neutralisieren (**Schema 73**). Erstaunlicherweise hatten diese Reaktionsbedingungen<sup>[244,245]</sup> die bevorzugte Reduktion der konjugierten Doppelbindung zur Folge. Erst danach fand die Reduktion der Dreifachbindung statt. Dies erklärt, wieso beide Isomere **III-75d** und **III-75e** isoliert werden konnten (Eintrag 6 & 7).

**Tabelle 18** Reaktionsbedingungen für die Reduktion von **III-75b**.

#	Katalysator	Lösemittel	Reduktionsmittel	Additiv	Zeit	Ergebnis
1	Pd/BaSO <sub>4</sub>	EtOAc	H <sub>2</sub>	-	106 min	nur <b>III-75f</b>
2	Pd/BaSO <sub>4</sub>	EtOAc	H <sub>2</sub>	-	24 min	nur <b>III-75f</b>
3	Pd/BaSO <sub>4</sub>	EtOAc	H <sub>2</sub>	Chinolin (2 eq)	37 min	nur <b>III-75e</b>
4	RhCl(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	PhH	H <sub>2</sub>	-	252 min	<b>III-75f</b> & Spuren <b>III-75</b>
5	RhCl(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	PhH	H <sub>2</sub>	-	110 min	<b>III-75f</b> & <b>III-75</b>
6	-	THF	N <sub>2</sub> H <sub>2</sub>	NEt <sub>3</sub>	30 h	<b>III-75d</b> & <b>III-75e</b>
7	-	NMM	N <sub>2</sub> H <sub>2</sub>	NEt <sub>3</sub>	6 h	<b>III-75d</b> & <b>III-75e</b>
8	Pd/CaCO <sub>3</sub> + Pb	Hexan	H <sub>2</sub>	Chinolin (0.4 eq)	17 h	<b>III-75c</b> & <b>III-75e</b>
9	Pd/CaCO <sub>3</sub> + Pb	Hexan	H <sub>2</sub>	Chinolin (30 eq)	17 h	<b>III-75c</b> (19% Umwandlung)
10	Pd/CaCO <sub>3</sub> + Pb	Hexan	H <sub>2</sub>	Chinolin (0.4 eq)	4 h 52 min	<b>III-75c</b> (93%) & <b>III-75e</b>
11	Pd/CaCO <sub>3</sub> + Pb	1-Hexen	H <sub>2</sub>	Chinolin (0.4 eq)	7 h 37 min	<b>III-75c</b> & <b>III-75e</b>

Alle Reaktionen wurden bei Raumtemperatur durchgeführt.

Da die selektive Reduktion des Alkins nicht glücken wollte, suchten wir nach alternativen Möglichkeiten für unsere Problematik. Dabei arrangierten wir uns mit dem Gedanken, dass eine vollständige Reduktion möglicherweise nicht notwendig und die Reduktion zum (8*Z*)-Alken bereits ausreichen könnte. Die dadurch induzierte Verringerung der Ringspannung im Makrozyklus könnte gegebenenfalls ausreichen, damit die Michael-Addition selektiver verläuft.

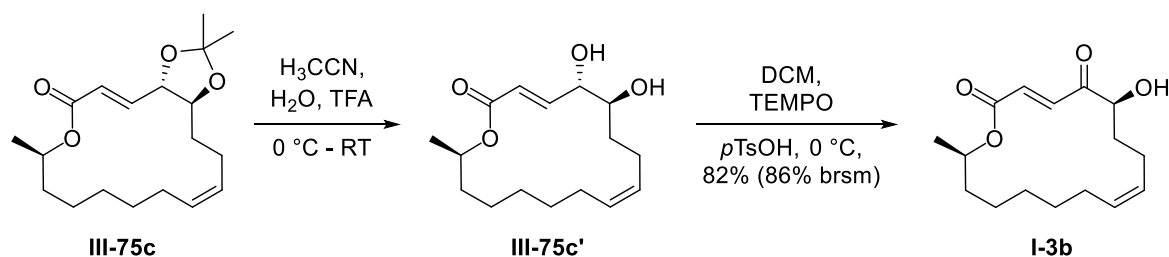


Schema 73 Bildung von Diimin aus NBSH.

Wir legten unser Fokus nun darauf, das Alkin zum *Z*-Alken zu reduzieren. Dazu griffen wir auf den Lindlar Katalysator (Pd/CaCO<sub>3</sub> + Pb) zurück, mit dem bereits in Kapitel 3.2.1.3.2 ein Alkin in Gegenwart einer Doppelbindung reduziert wurde. Obwohl die Aktivität des Katalysators durch die Vergiftung mit Blei und Chinolin herabgesetzt wurde, kam es zur Überreduktion (**III-75e**). Erstaunlicherweise wurde das (*2E*)-Alken erneut favorisiert hydriert (Eintrag 8). Eine Erhöhung der Chinolin-Äquivalente verlangsamte die Reaktion sehr stark, sodass keine Überreduktion beobachtet werden konnte (Eintrag 9). Diese Ergebnisse legten nahe, dass die Reaktion zum richtigen Zeitpunkt abgebrochen werden musste, um eine Überreduktion zu verhindern. Auf diese Weise gelang die Synthese von **III-75c** mit einer Ausbeute von 93% (Eintrag 10).<sup>[79]</sup> Abschließend wurde untersucht, ob die Zugabe eines Opferalkens die Überreduktion verhindern konnte. Dafür wurde 1-Hexen als Lösemittel verwendet.<sup>[246,247]</sup> Trotzdem kam es bei einer verlängerten Reaktionszeit zur unerwünschten Hydrierung des (*2E*)-Alkens (Eintrag 11).

### 3.3.7.2 Fertigstellung des Kerngerüsts

Für die Entschützung und Oxidation des neu hergestellten Alkens **III-75c** wurden die zuvor erprobten Reaktionsbedingungen verwendet (Kapitel 3.3.4.4). Nach der sauren Spaltung der Acetonid-Einheit wurde Diol **III-75c'** mit dem System aus TEMPO und *p*TsOH oxidiert. Die neue Kernstruktur **I-3b** wurde daraufhin nach der chromatographischen Reinigung in 82%iger Ausbeute gewonnen. Die Kontaktzeit der Verbindung mit Kieselgel sollte möglichst kurzgehalten werden, da auch hier eine partielle Redoxisomerisierung auftrat. Allerdings erwies sich **I-3b** weniger anfällig dafür als **I-3a**. Dies könnte mit der reduzierten Ringspannung zusammenhängen.



Schema 74 Synthese der neuen Kernstruktur **I-3b**.

Dementsprechend fielen die Verunreinigungen geringer aus. Wegen der guten Löslichkeit von **I-3b** in Hexan empfahl sich die Umkristallisation wegen dem hohen Ausbeuteverlust nicht für präparative Zwecke. Sie wurde jedoch für analytische Zwecke durchgeführt.

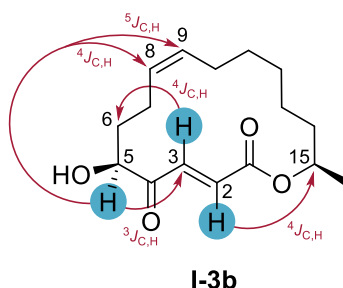


Abbildung 18 HMBC-Korrelationen in **I-3b**.

In der Literatur war keine Zuordnung der 2-H und 3-H Wasserstoffe sowie der C-2 und C-3 Kohlenstoffe zu finden. Da die Kohlenstoff- und Wasserstoffatome der 4-Oxocrotonsäure-Einheit abgeschirmt zu sein schienen, war eine Heteronuclear Multiple Bond Correlation (HMBC) Messung mit 120 Scans notwendig, um die ausschlaggebenden Korrelationen beobachten zu können.

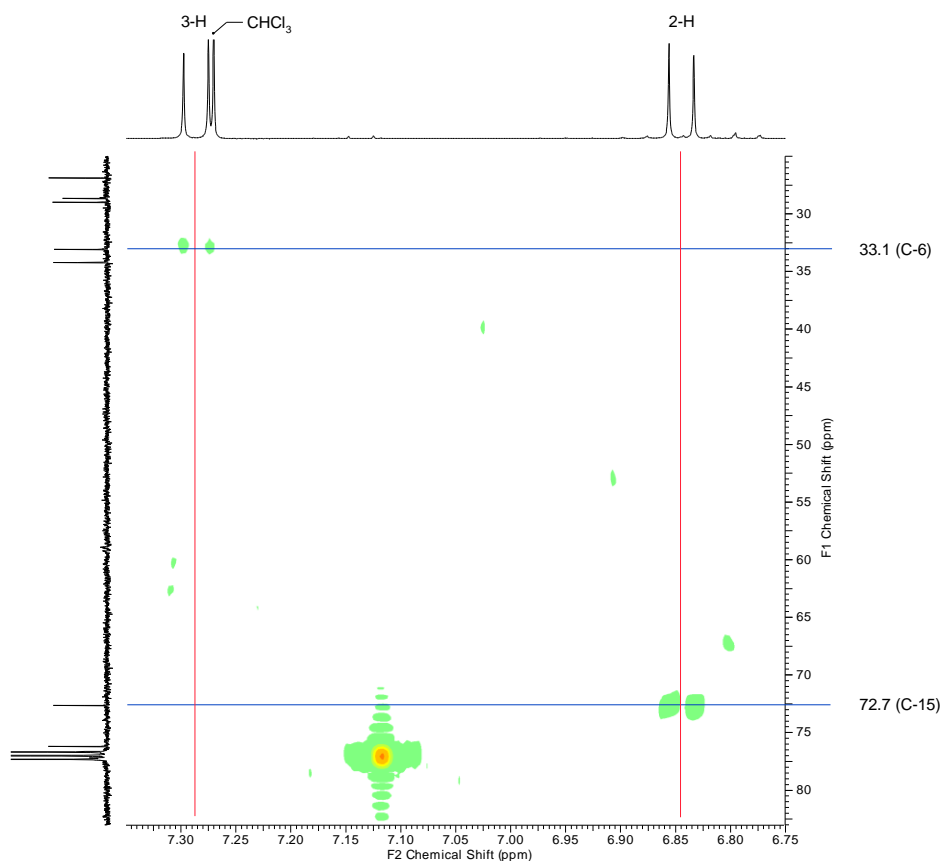
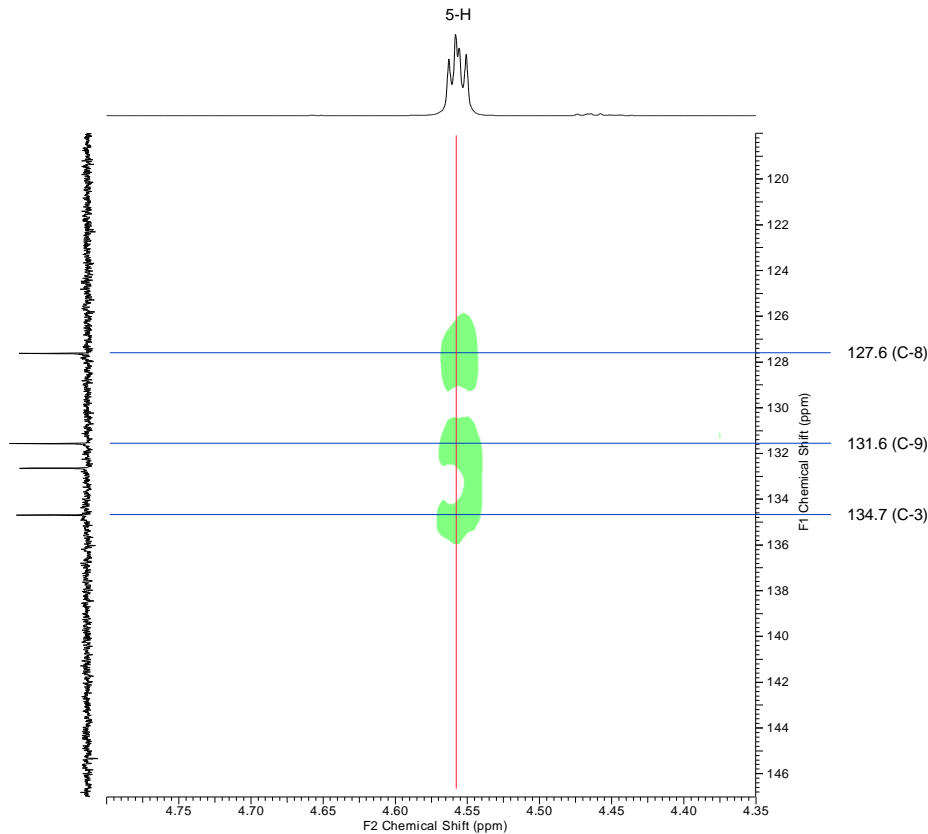


Abbildung 19 HMBC-Spektrum von **I-3b** in  $\text{CDCl}_3$  (6.75 – 7.35 ppm) bei 700 MHz ( $^1\text{H}$ ) und 176 MHz ( $^{13}\text{C}$ ).



**Abbildung 20** HMBC-Spektrum von **1-3b** in  $\text{CDCl}_3$  (4.35 – 4.80 ppm) bei 700 MHz ( $^1\text{H}$ ) und 176 MHz ( $^{13}\text{C}$ ).

Die Zuordnung wurde unter der Annahme durchgeführt, dass die Intensität der Korrelation mit zunehmender Entfernung zum Wasserstoffatom abnimmt. Daraus folgte, dass die beobachteten Korrelationen der kürzesten möglichen Wechselwirkung entsprechend sollten. Das H-Atom bei 6.84 ppm zeigte eine  $^4J_{\text{C,H}}$ -Korrelation zu C-15 (72.7 ppm), während das bei 7.29 ppm zum C-6 korrelierte ( $^4J_{\text{C,H}}$ ) (**Abbildung 19**). Zusätzlich war eine  $^3J_{\text{C,H}}$ -Korrelation des 5-H zum Kohlenstoff bei 134.7 ppm (C-3) zu beobachten, nicht aber zum Kohlenstoff bei 132.6 ppm (C-2) (**Abbildung 20**). Unter den gemachten Annahmen wurde das 2-H dem  $^1\text{H}$ -Signal bei 6.84 ppm, das 3-H dem  $^1\text{H}$ -Signal bei 7.29 ppm, das C-3 dem  $^{13}\text{C}$ -Signal bei 134.7 ppm und das C-2 dem  $^{13}\text{C}$ -Signal bei 132.6 ppm zugeordnet. Die so getroffene Zuordnung hielt einer Überprüfung mittels Heteronuclear Single Quantum Coherence (HSQC) stand (**Abbildung 21**), laut welchem das  $^1\text{H}$ -Signal bei 7.29 ppm (3-H) zum  $^{13}\text{C}$ -Signal bei 134.7 ppm (C-3) und das  $^1\text{H}$ -Signal bei 6.84 ppm (2-H) zum  $^{13}\text{C}$ -Signal bei 132.6 ppm (C-2) korreliert.

Zusätzliche zeigten sich weitere long-range Korrelationen des 5-H ( $^4J_{\text{C,H}}$  und  $^5J_{\text{C,H}}$ ) zu den Kohlenstoffen der isolierten Doppelbindung (C-8 und C-9) (**Abbildung 20**).

Anhand dieser empirischen Zuordnung wurden die Signale aller Verbindungen zugeordnet, die eine 4-Oxocrotonsäure-Einheit besaßen.

### 3. Ergebnisse und Diskussion

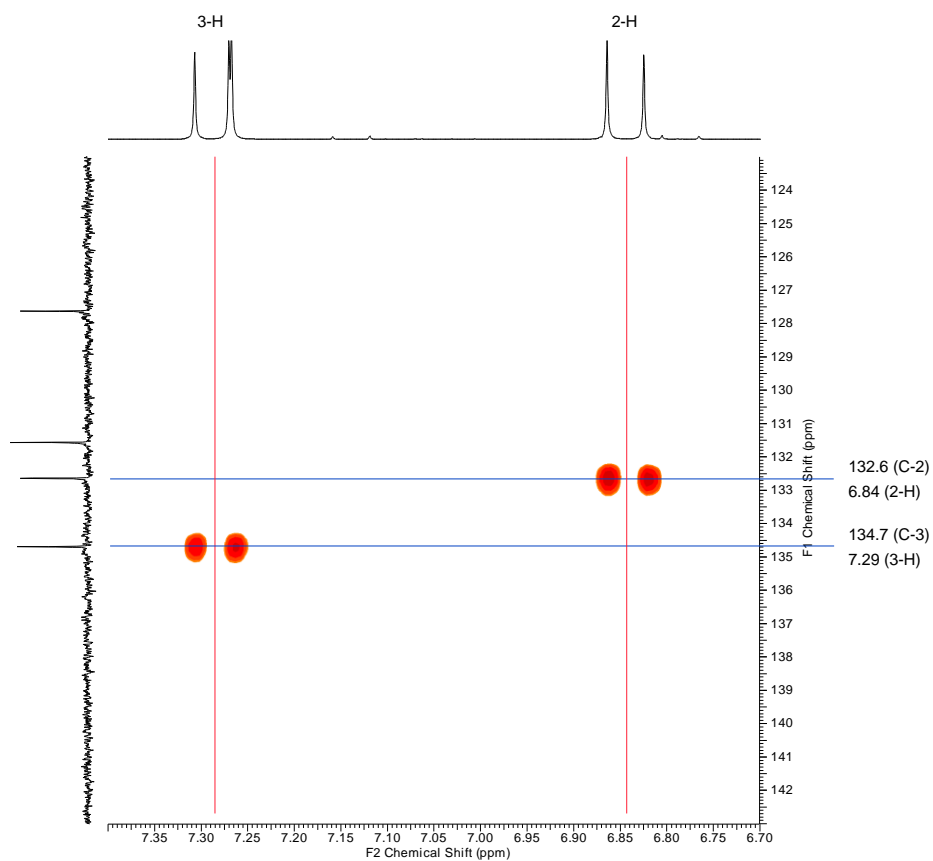
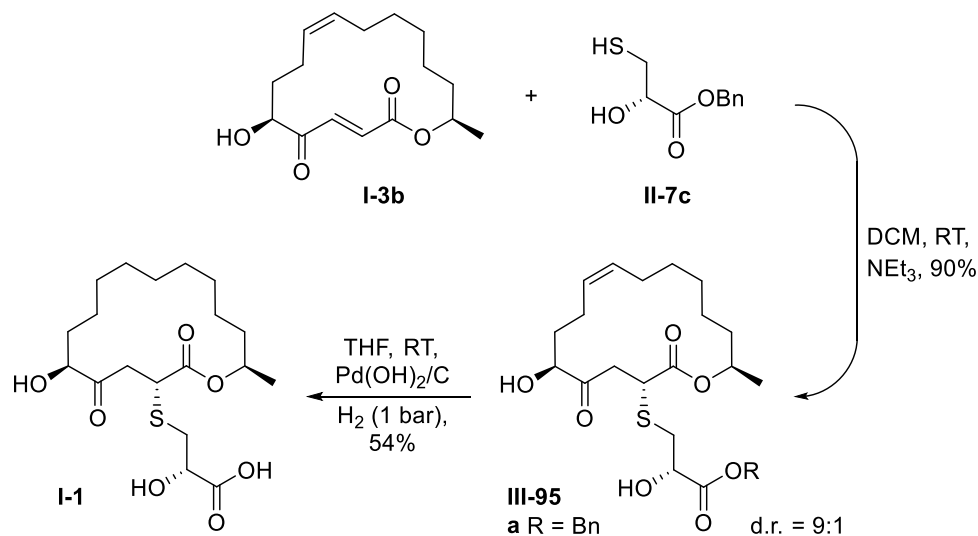


Abbildung 21 HSQC-Spektrum von I-3b in  $\text{CDCl}_3$  (6.70 – 7.40 ppm) bei 400 MHz ( $^1\text{H}$ ) und 101 MHz ( $^{13}\text{C}$ ).



### 3.3.8 Modifizierte Synthesestrategie für das Berkeleylacton A

Das modifizierte Kerngerüst **I-3b** mit der *cis*-Doppelbindung wurde mit Thiol **II-7c** in einer Sulfa-Michael-Addition zur Reaktion gebracht.<sup>[30]</sup> Tatsächlich bewirkte die Reduktion der Dreifachbindung zur Doppelbindung eine deutliche Steigerung der Stereoselektivität der Reaktion. Das Diastereomerenverhältnis wurde zugunsten des (*R*)-Isomers mittels <sup>1</sup>H-NMR Spektroskopie auf d.r. = 9:1 bestimmt. Zusätzlich verlief die Reaktion wie gewohnt mit einer hohen Ausbeute von 90%.



**Schema 75** Synthese von **I-1** mit der modifizierten Kernstruktur **I-3b**.

Nachfolgend wurde der Benzylester **III-95a** mit Pd(OH)<sub>2</sub>/C und Wasserstoff reaktiv gespalten und die verbliebene Doppelbindung hydriert.<sup>[235]</sup> Das Berkeleylacton A konnte daraufhin mit einer Ausbeute von 54% synthetisiert werden.

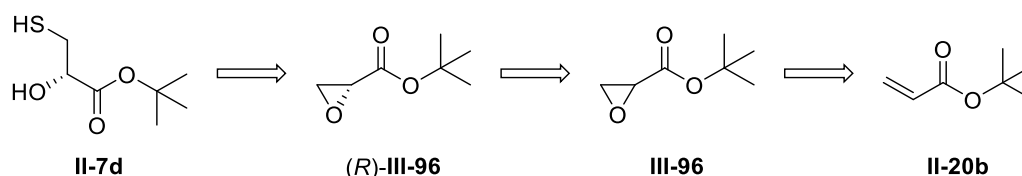
Erst durch die Reduktion der Dreifachbindung konnte ein gutes Diastereomerenverhältnis erhalten werden. Ohne diesen zusätzlichen Schritt hätte sich die Michael-Addition schlecht für eine präparative Synthese geeignet. Allerdings setzte diese Syntheseroute auf die Palladium-katalysierte Hydrogenolyse und Hydrierung des Benzylesters **III-95a**, bei welchem es in Abhängigkeit der Ansatzgröße zu Reproduktionsproblemen kommen konnte (Kapitel 3.3.6.2). Aus diesem Grund wollten wir eine weitere Strategie etablieren, die ohne eine Hydrogenolyse auskommt.

### 3.3.9 Synthese von Thiol II-7d

Um die Palladium-katalysierte Hydrogenolyse zu ersetzen, bedurfte es eines neuen Thiols des Typs **II-7**. Die Totalsynthese nach Dixon und Caletková *et al.* demonstrierte die gute Verträglichkeit des Berkeleylactons A gegenüber Säuren. So konnten sie nach der sauren Spaltung von **II-14** mit TFA das Berkeleylacton A in 92%iger Ausbeute isolieren.<sup>[30]</sup> Anhand dieser Informationen wählten wir eine geeignet zu scheinende Schutzgruppe für unsere Synthese aus.

#### 3.3.9.1 Retrosynthese

Als Ausgangsmaterial für die Synthese wählten wir *tert*-Butylacrylat (**II-20b**). Nach der Oxidation zum Epoxid **III-96** sollte dieses kinetisch gespalten werden, um das reine (*R*)-Isomer zu erhalten. Wir planten, die Synthese des Thiols **II-7d** durch die Öffnung des Oxirans mit einem geeigneten Thiolat abzuschließen.



Schema 76 Retrosynthese für **II-7d**.

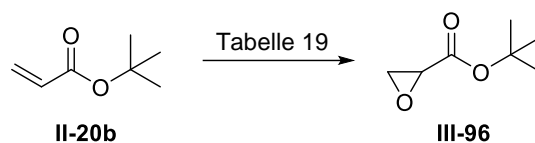
Wir vermieden bei dieser Synthesestrategie einen Thiotritylether (vgl. **II-13**) als Zwischenstufe, da der Tritylrest unter den gleichen Bedingungen gespalten werden kann wie ein *tert*-Butylester. Um etwaige Komplikationen zu umgehen, wählten wir den in Schema 76 präsentierten Weg.

#### 3.3.9.2 Versuche zur Oxidation von *tert*-Butylacrylat

Wegen der unkomplizierten präparativen Durchführung wurde zu Beginn die Oxidation mit *meta*-Chlorperbenzoesäure untersucht. Dazu wurde Acrylat **II-20b** mit *m*CPBA in DCM refluxiert.<sup>[248]</sup> Der Reaktionsfortschritt wurde mittels <sup>1</sup>H-NMR Spektroskopie bestimmt. Nach 91 h wurde die Reaktion bei einem Umsatz von 63% abgebrochen, da eine Verlängerung der Reaktionszeit keinen Mehrwert zu haben schien. Bei der Aufarbeitung hatten wir mit einigen Schwierigkeiten zu kämpfen. Die schlechte Phasentrennung und die großen Mengen *meta*-Chlorbenzoesäure, die als Nebenprodukt anfiel, erschwerten die Aufarbeitung und trugen maßgeblich zum Ausbeuteverluste bei. Das *tert*-Butylglycidat (**III-96**) konnte daraufhin nach einer destillativen Reinigung nur in moderater Ausbeute gewonnen werden (**Tabelle 19**, Eintrag 1).

Da eine Oxidation von Methylacrylat mit wässrigem Natriumhypochlorid durchgeführt werden kann, versuchten wir diese Reaktionsbedingungen auf **II-20b** zu übertragen.<sup>[43]</sup> Bedauerlicherweise

konnte nach 24 h keinerlei Reaktion festgestellt werden. Weder das Erhitzen des Reaktionsgemisches auf 45 °C noch die Zugabe von Natriumdodecylsulfat (SDS) als Phasentransferkatalysator konnten daran etwas ändern (Eintrag 2).



**Tabelle 19** Für die Oxidation von **II-20b** wurden verschiedenste Oxidationsmethoden untersucht.

# Reaktionsbedingungen	Ergebnis
1 DCM, <i>m</i> CPBA (1.2 eq), Reflux, 91 h	27% <sup>[a]</sup> , Umsatz: 63% <sup>[b]</sup>
2 NaOCl (1.2 eq), SDS, 0 °C → Reflux, 24 h	keine Reaktion <sup>[b]</sup>
3 Aceton/Wasser, Oxon (3 eq), ges. NaHCO <sub>3</sub> , RT, 72 h	Umsatz: 12% <sup>[b]</sup>
4 DCM, H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> • Urea (10 eq), TFAA (2.5 eq), Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> (8.75 eq), Reflux, 4 h	Umsatz: ≤6% <sup>[b][c]</sup>
5 MeCN, H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (2 eq), Mn(OAc) <sub>2</sub> • 4 H <sub>2</sub> O (0.03 mol%), TMTACN (0.04 mol%), Natriumascorbat (0.24 mol%), 0 °C → RT, 19 h	Umsatz: 5% <sup>[b][c]</sup>
6 THF, TBHP (1.5 eq, in H <sub>2</sub> O), KO <sup>t</sup> Bu (1.3 eq), 0 °C → RT, 4 h	Umsatz: 20% <sup>[b][c]</sup>
7 THF, H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (1.5 eq), KOH (1.1 eq), 0 °C → RT, 43 h	Umsatz: ≤1% <sup>[b]</sup>
8 THF, TBHP (1.5 eq, in Nonan), <i>n</i> BuLi (1.1 eq), -78 °C → RT, 1.5 h	63% <sup>[a]</sup>

[a] Isolierte Ausbeute. [b] Bestimmt mittels <sup>1</sup>H-NMR. [c] Rohprodukt.

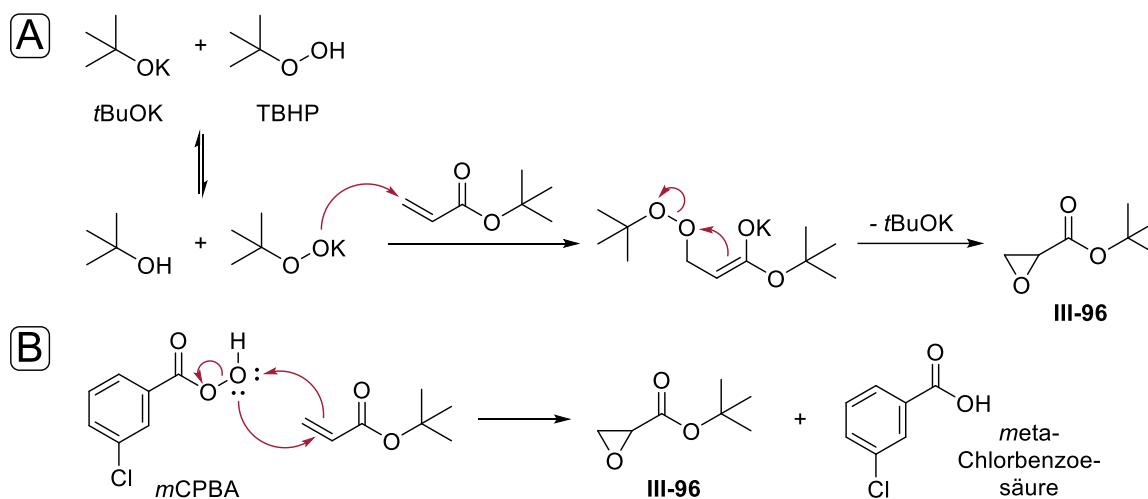
Auch eine Oxidation mit Oxon (2 KHSO<sub>5</sub>, K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, KHSO<sub>4</sub>) misslang und führte lediglich zu einem Umsatz von 12% nach drei Tagen (Eintrag 3).<sup>[249]</sup>

Schließlich gingen wir zu Trifluorperessigsäure über, die *in situ* aus Trifluoressigsäureanhydrid (TFAA) und Carbamidperoxid (Wasserstoffperoxid-Harnstoff-Addukt) hergestellt wurde.<sup>[250]</sup> Nachdem kein Fortschritt mehr festgestellt werden konnte, wurde die Reaktion wässrig aufgearbeitet. Der Umsatz betrug maximal 6% (Eintrag 4).

Bei einem weiteren Versuch wandten wir ein Katalysatorsystem aus Mangan(II)acetat, 1,4,7-Tri-methyl-1,4,7-triazacyclononan (TMTACN) und Ascorbinsäure an, welches Methyl- oder Ethylacrylat effizient mit Wasserstoffperoxid zu den entsprechenden Epoxiden oxidiert.<sup>[251,252]</sup> Da in unserem Fall selbst nach 19 h kaum ein Fortschritt zu verzeichnen war, brachen wir die Reaktion ab (Eintrag 5).

Als weiteres Oxidationsmittel setzten wir wässriges *tert*-Butylhydroperoxid (TBHP) und eine Base (Kalium-*tert*-butanolat) ein. Nach nur 4 h war das Edukt aufgebraucht. Dies führten wir darauf zurück, dass der Epoxidierung ein nucleophiler Mechanismus zu Grunde liegt, wohingegen die

vorherigen Oxidationsmethoden auf einen elektrophilen Mechanismus bauen. Leider verlief die Reaktion nicht sehr sauber, sodass nur eine geringe Ausbeute erzielt werden konnte (Eintrag 6). Wird die Reaktion mit Wasserstoffperoxid und Kaliumhydroxid durchgeführt, so fand kein nennenswerter Umsatz statt (Eintrag 7).



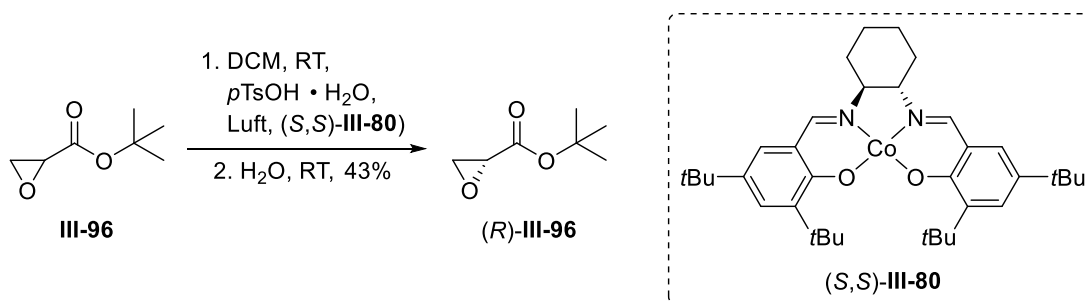
**Schema 77** Während sich das Hydroperoxid-Ion (gebildet aus TBHP und KO*t*Bu) nucleophil an das Enoat addiert (A), greift die Doppelbindung das elektrophile Peroxid nucleophil an (B). Bei elektronenarmen Doppelbindungen findet der untere Mechanismus dementsprechend langsamer statt.

Am besten verlief die Oxidation mit TBHP (in Nonan) unter Wasserausschluss.<sup>[253]</sup> Möglicherweise wird dadurch die Bildung des Diols durch die Öffnung des Epoxids verringert. Auf jeden Fall verlief die Reaktion schnell und lieferte für unser Substrat die beste Ausbeute mit 63%.

Die durchgeführten Experimente zeigten, dass für Methyl- oder Ethylacrylat geeignete Oxidationsmethoden nicht zwingend für *tert*-Butylacrylat funktionieren müssen. Dies lag unter anderem an der schlechteren Löslichkeit in wässrigen Medien. Durch die unterschiedlichen Ansätze konnte insgesamt eine ausreichende Menge von **III-96** gewonnen werden, um zum nächsten Syntheseschritt überzugehen.

#### 3.3.9.3 Kinetische Racematspaltung von III-96

Bei der kinetischen Racematspaltung orientierten wir uns an einer Vorschrift von Jacobsen *et al.*<sup>[43]</sup> Die Reaktionsbedingungen wurden unter Berücksichtigung des korrekten Cobalt(II)-Salen-Komplexes übernommen. Um das (*R*)-Enantiomer zu erhalten, musste bei dieser Reaktion (*S,S*)-**III-80** eingesetzt werden. In Kapitel 3.2.2.2 verhielt es sich gerade umgekehrt. (*R*)-**III-96** wurde auf diese Weise in einer guten Ausbeute von 43% isoliert.



Schema 78 Kinetische Racematspaltung von III-96 mit (S,S)-III-80 • OTs.

### 3.3.9.4 Öffnung des Oxirans mit geeignetem Schwefel-Nucleophil

Um die Synthese des Bausteins **II-7d** abzuschließen, musste das Thiol eingeführt werden. Dies sollte durch eine nucleophile Ringöffnung des Oxirans mit einem geeigneten Thiolat erreicht werden. Weil die Tritylgruppe unter denselben Bedingungen wie ein *t*Butylester gespalten werden kann, schlossen wir Natriumtriphenylmethanthiolat von vornherein aus.

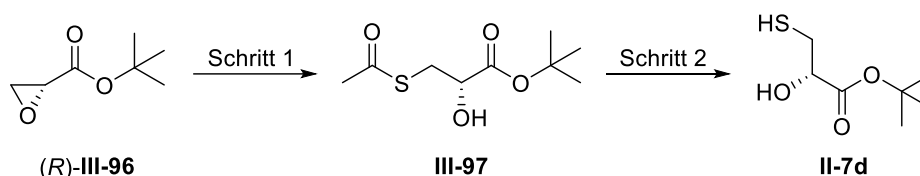


Tabelle 20 Ringöffnung des Epoxids und anschließende Freisetzung des Thiols.

Reaktionsbedingungen			
#	Schritt 1	Schritt 2	Ausbeute
1	H <sub>2</sub> O, Na <sub>2</sub> S · H <sub>2</sub> O (1.4 eq), NaHCO <sub>3</sub> (2.4 eq), 0 °C	-	6%
2	MeOH, AcSH (1.2 eq), NEt <sub>3</sub> (0.1 eq), RT	-	-
3	DMF, AcSH (1.2 eq), NEt <sub>3</sub> (0.1 eq), RT	CH <sub>3</sub> CN, H <sub>2</sub> NNH <sub>2</sub> (kat.), RT	21%
4	DCM, AcSH (1.5 eq), NEt <sub>3</sub> (0.05 eq), RT	MeOH, NaOMe (3 eq), RT	-
5	DCM, AcSH (1.4 eq), NEt <sub>3</sub> (0.2 eq), RT	CH <sub>3</sub> CN, H <sub>2</sub> NNH <sub>2</sub> (kat.), RT	40%

Wie zu erwarten, verlief die Ringöffnung mit Natriumsulfid in Wasser sehr unselektiv, sodass **II-7d** nur mit einer Ausbeute von 6% isoliert werden konnte (Tabelle 20, Eintrag 1).

Die Reaktion mit Thioessigsäure und Triethylamin in Methanol verlief nicht sauber, sodass die weitere Umsetzung nicht mehr durchgeführt wurde (Eintrag 2).<sup>[254]</sup>

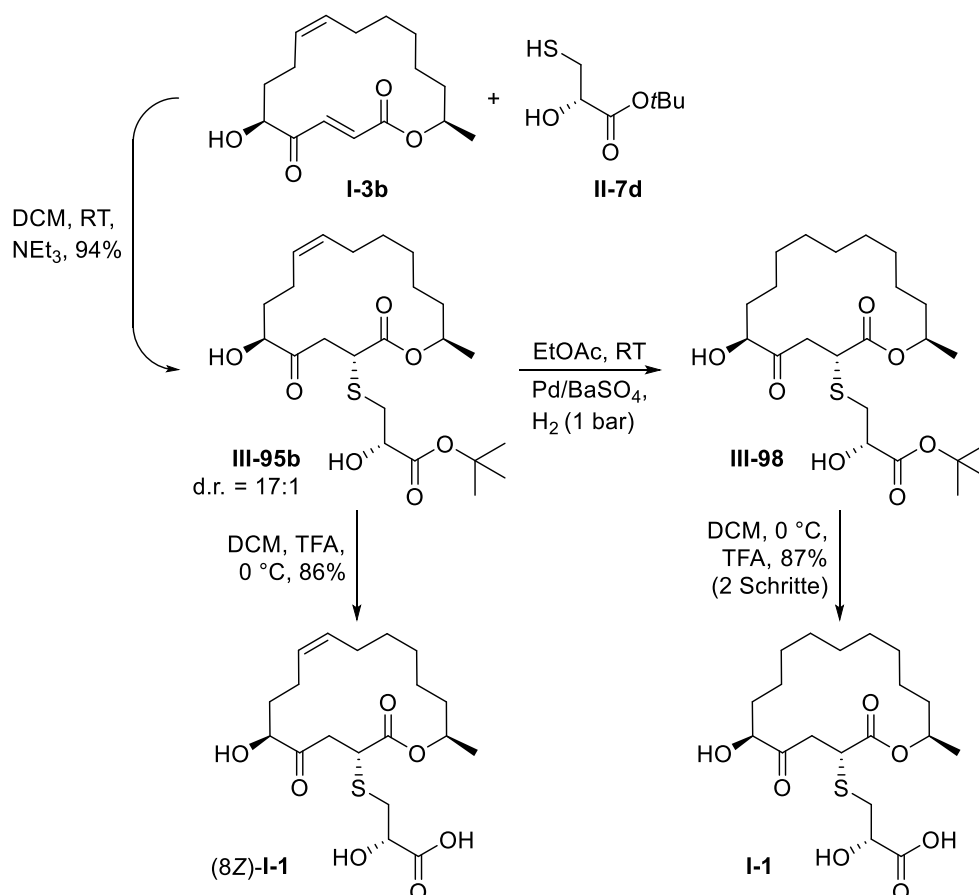
In Dimethylformamid vollzog sich die Öffnung des Epoxids schnell, dafür aber etwas unsauber.<sup>[255]</sup> Hydrazin in Acetonitril erwies sich als geeignetes System zur Spaltung des Thioesters **III-97** (Eintrag 3).<sup>[256]</sup>

Wir fanden, dass DCM besser geeignet war als DMF. Die Reaktion verlief zwar langsamer, dafür aber relativ sauber.<sup>[257]</sup> Allerdings führte die Behandlung des Thioesters **III-97** mit Natriummethanolat zur vollständigen Zersetzung des Substrates (Eintrag 4).

In einem finalen Versuch öffneten wir das Epoxid mit Thioessigsäure in DCM. Die anschließende Deacetylierung mit Hydrazin in Acetonitril lieferte **II-7d** mit einer Ausbeute von 40%.

### 3.3.10 Optimierte Synthesestrategie für das Berkeleylacton A und seines Derivats

Das neu synthetisierte Thiol **II-7d** wurde daraufhin nach den erprobten Bedingungen (Kapitel 3.3.6.1 und 3.3.8) in einer Michael-Addition an das Enon **I-3b** addiert. Die Reaktion verlief wie gewohnt mit einer sehr guten Ausbeute. Glücklicherweise erhöhte sich das Diastereomerenverhältnis auf 17:1 zu Gunsten des gewünschten (*R*)-Epimers **III-95b**.



**Schema 79** Finale Schritte zur Fertigstellung des Berkeleylactons A und seines (8Z)-Derivats.

Die Reduktionsversuche der verbliebenen Doppelbindung mit NBSH in unterschiedlichen Lösemitteln (DCM, THF, CH<sub>3</sub>CN) führten jedes Mal zur Zersetzung des Substrates. Teilweise konnte die Umkehrung der Michael-Addition beobachtet werden, was die Isolierung von **II-7d** ermöglichte. Dies könnte der Zugabe von Triethylamin geschuldet gewesen sein, welches zur Neutralisation der freiwerdenden *ortho*-Nitrobenzolsulfinsäure zugegeben wird. Schlussendlich griffen wir auf den Rosenmund-Katalysator (Pd/BaSO<sub>4</sub>) zurück, der in der Vergangenheit eine hervorragende Hydrieraktivität an den Tag legte (Kapitel 3.3.7.1). Tatsächlich bewerkstelligte dieser die Reduktion

des Alkens in quantitativer Ausbeute. Der *tert*-Butylester **III-98** wurde ohne Aufreinigung weiter umgesetzt.

Der finale Schritt bestand in der Spaltung des *tert*-Butylesters, um das Berkeleylacton A freizusetzen. Zunächst gingen wir entsprechend der Vorschrift von Douglas *et al.* vor, bei welcher TFA in DCM eingesetzt wurde. Zusätzlich wurde Triethylsilan beigelegt.<sup>[258]</sup> Daraufhin konnte **I-1** in einer Ausbeute von 77% isoliert werden. Interessanterweise erhöhte sich die Ausbeute auf 87%, wenn das Triethylsilan weggelassen wurde.<sup>[30]</sup>

Die Verwendung der *tert*-Butylschutzgruppe ermöglichte darüber hinaus die Synthese eines Derivats von **I-1**. Nach der Behandlung des *tert*-Butylesters **III-95b** mit TFA und Triethylsilan erhielten wir (8*Z*)-**I-1** in guter Ausbeute. Bei diesem zeigte sich derselbe Trend, dass die Ausbeute ohne Triethylsilan von 75% auf 86% gesteigert werden konnte.

Rückblickend erwies sich die Semireduktion des Alkins als essentiell für das Gelingen der RCAM-basierten Synthesestrategie. Dieser zusätzliche Schritt, durch welchen die Ringspannung des Makrozyklus verringert werden konnte, ermöglichte erst die verbesserte Stereoselektivität. Hinzu kam die Synthese des neuen Thiols **II-7d**, durch welches der Diastereomerenüberschuss noch weiter erhöht werden konnte und die finale Entschützung reproduzierbar und mit sehr guter Ausbeute verlief.



### 3.3.11 Analytik des Berkeleylactons A und seines Derivats

#### 3.3.11.1 Biologische Aktivität

Das Berkeleylacton A und sein (8Z)-Derivat wurden gegen verschiedene Mikroorganismen getestet. Die MIC-Werte sind in Tabelle 21 zusammengefasst. Wie erwartet, zeigten beide Verbindungen eine starke Aktivität gegen den *S. aureus* Stamm. Gegenüber dem grampositiven Bakterium *Bacillus subtilis* präsentierten sie sich nur mäßig wirksam. Überhaupt kein Einfluss konnte bei Bakterien der Gattung *Enterococcus* beobachtet werden. Bei den getesteten Hefen ergab sich eine abweichende Aktivität. Zusätzliche Untersuchungen ergaben, dass (8Z)-I-1 zelltoxischer war als I-1.

Tabelle 21 MIC-Werte von I-1 und (8Z)-I-1 für verschiedene Pathogene.

Pathogen	MIC [ $\mu\text{g}/\text{mL}$ ]	
	I-1	(8Z)-I-1
<i>Staphylococcus aureus</i> USA300	1	1-2
<i>Bacillus subtilis</i>	16	32-64
<i>Candida albicans</i>	>64	>64
<i>Candida glabrata</i>	4	4
<i>Enterococcus faecalis</i> VRE366	>64	>64
<i>Enterococcus faecium</i> VRE392	>64	>64

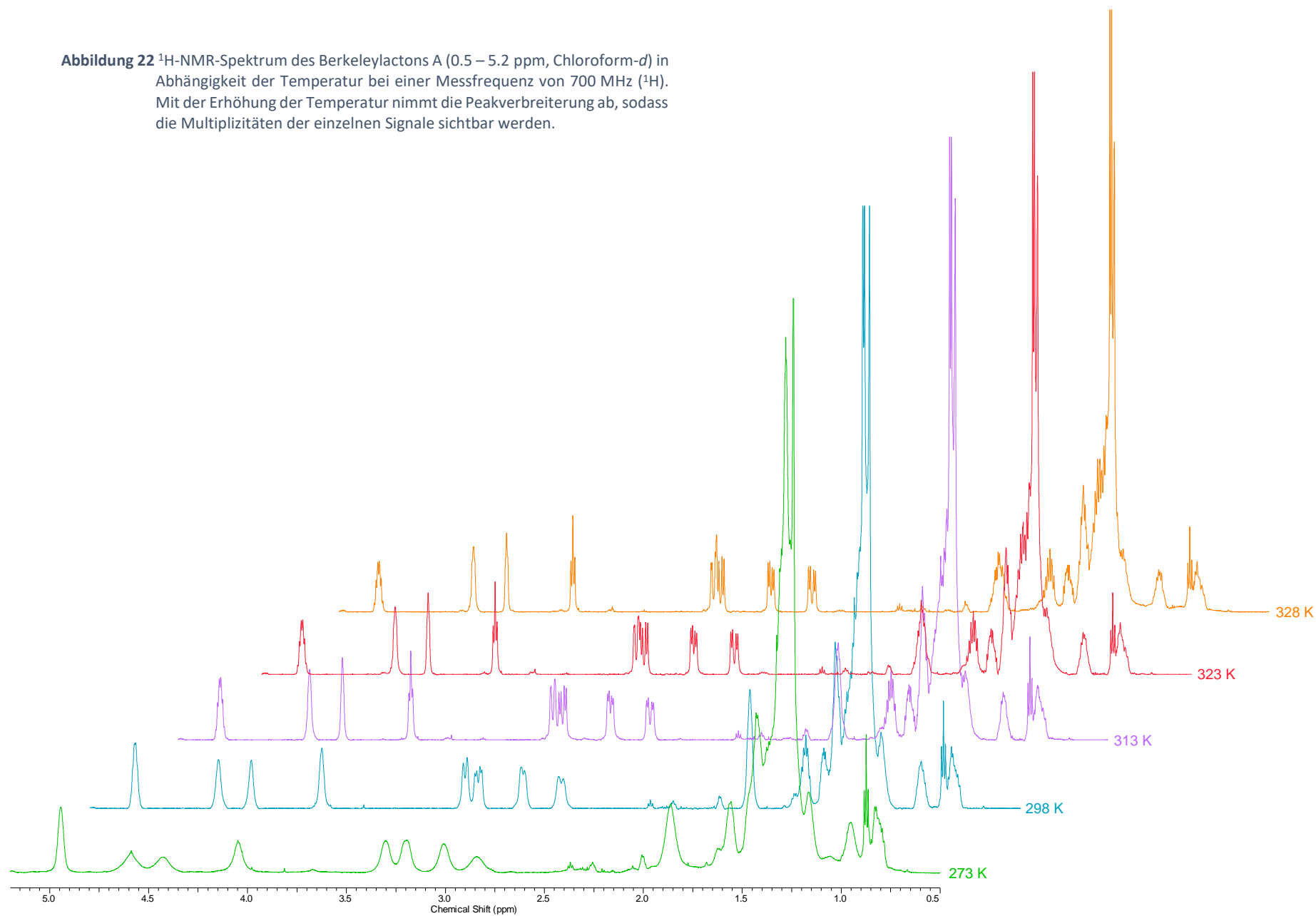
[a] MRSA Stamm [b] pathogener Hefestamm [c] hohe Resistenzen gegen Antimykotika [d] resistent gegen Vancomycin

#### 3.3.11.2 Mögliche Selbstaggregation zur Erklärung der Peakverbreiterung

Während der Messung unterschiedlicher Proben des Berkeleylactons A und seines (8Z)-Derivats fiel uns auf, dass die Peaks der  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren nicht immer gleich gut aufgelöst waren. Teilweise waren sie zu breiten Singulets deformiert. Wir konnten das Phänomen auf keine Ursache zurückführen. Es schien vielmehr sporadisch aufzutreten. Auch konnte die Peakverbreiterung nicht durch eine Filtration oder erneute chromatographische Reinigung aufgehoben werden. Ob sie in anderen Lösemitteln außer Chloroform-*d* auftritt, wurde nicht untersucht.

Häufig werden verbreiterte Signale bei dynamischen Systemen beobachtet, wie z.B. der H-Austausch einer OH-Gruppe. Durch Abkühlen der Probe werden diese Effekte verlangsamt, sodass schärfere Signale erhalten werden. In unserem Fall verstärkte das Abkühlen der Probe die Peakunschärfe enorm. Hingegen führte die Erhöhung der Temperatur zu einem deutlich besseren Ergebnis. Abbildung 22 zeigt ein  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Berkeleylactons A in Chloroform-*d* bei unterschiedlichen Temperaturen. Dabei ist sehr eindrücklich zu sehen, dass die Peaks mit zunehmender Temperatur an Schärfe gewinnen. Trotz dieser Methodik konnten nicht alle Peaks vollständig aufgelöst werden.

**Abbildung 22**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des Berkeleylactons A (0.5 – 5.2 ppm, Chloroform-*d*) in Abhängigkeit der Temperatur bei einer Messfrequenz von 700 MHz ( $^1\text{H}$ ). Mit der Erhöhung der Temperatur nimmt die Peakverbreiterung ab, sodass die Multiplizitäten der einzelnen Signale sichtbar werden.

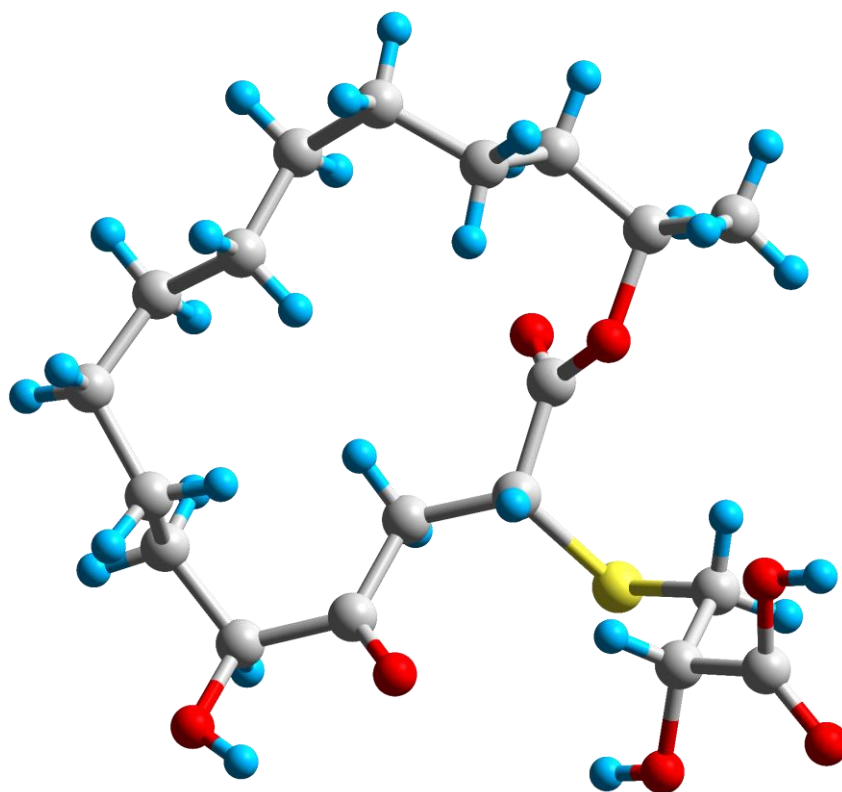


Neben der Temperaturerhöhung konnten wir noch andere Faktoren ausmachen, welche die Auflösung der Peaks verbesserte. Beispielsweise zeigte sich, dass eine Behandlung der Probe mit Ultraschall für 15 min direkt vor der Messung eine Verbesserung erbrachte. Allerdings war der positive Effekt nur bei kleineren Messfrequenzen (400 MHz für  $^1\text{H}$ ) zu beobachten. Bei Frequenzen ab 600 MHz ( $^1\text{H}$ ) brachte die Behandlung mit Ultraschall keinen Mehrwert. Ebenfalls nützlich erwies sich das Verdünnen der Probe. Allerdings wird letzteres nicht bei geringen Probenmengen empfohlen, da die Signalintensität durch die Verdünnung abnimmt. Als letztes sei erwähnt, dass der Wechsel bzw. die Zugabe eines polaren Lösemittels wie Methanol- $d_4$  ebenfalls zur besseren Auflösung der Signale beitragen kann.

Eine mögliche Erklärung für dieses Phänomen ist, dass das Berkeleylacton A durch z.B. Wasserstoffbrückenbindungen Agglomerate bilden kann, die bei zunehmender Temperatur oder Verdünnung vermehrt in die einzelnen Moleküle zerfallen. Weshalb manche Proben stärker und andere gar nicht von der Peakverbreiterung betroffen waren, können wir leider nicht erklären.

### 3.3.11.3 Röntgenkristallographische Messung

Durch eine Kristallisation mittels Dampfdiffusion (Chloroform/Pentan) konnte ein Einkristall des Berkeleylactons A erhalten werden, der mittels Röntgenstrukturanalyse untersucht wurde. Durch die Kristallstruktur konnte die Struktur zusätzlich validiert werden.



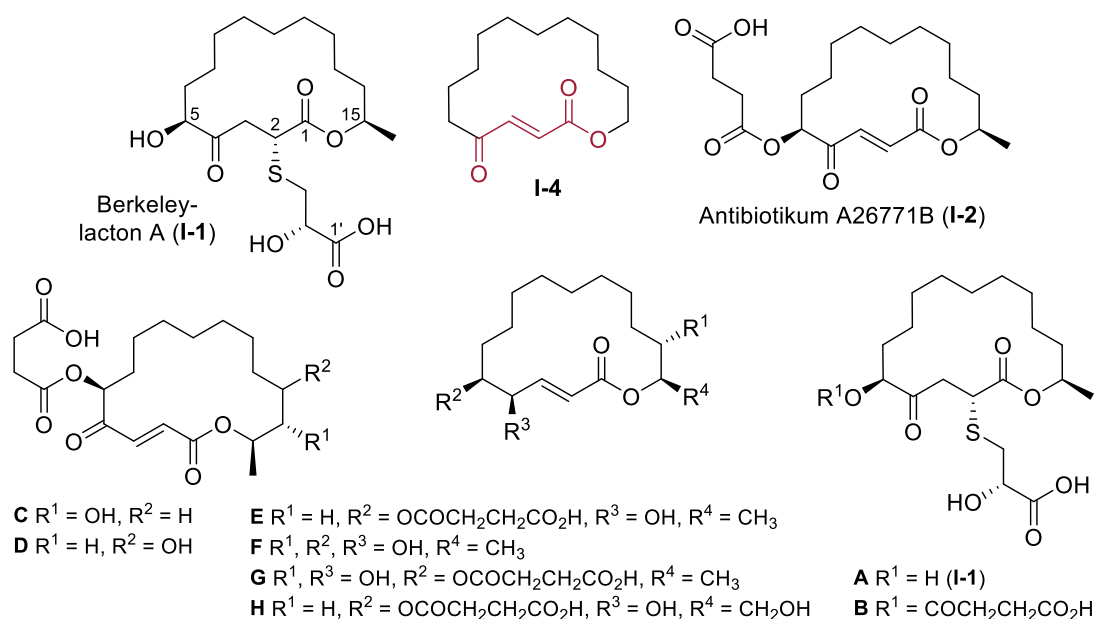
**Abbildung 23** Kristallstruktur des Berkeleylactons A; Kontur: Ball and Stick; blau = Wasserstoffatome, grau = Kohlenstoffatome, rot = Sauerstoffatome, gelb = Schwefelatom.

Leider gelang es nicht, einen geeigneten Einkristall von Verbindung (8*Z*)-**I-1** zu züchten, der hätte vermessen werden können. Für die Kristallisationsversuche wurde ebenfalls das Dampfdiffusionsverfahren eingesetzt. Neben Chloroform/Pentan versuchten wir THF/Cyclohexan und DCM/Petrolether. Weitere Details und Parameter der Kristallstrukturanalyse sind dem Experimententeil (Kapitel 5.2.5) und Anhang (Kapitel 7.2) zu entnehmen.

## 4. ZUSAMMENFASSUNG

### 4.1 Die Berkeleylactone A-H

Die Berkeleylactone A-H gehören zu einer Reihe von 16-gliedrigen Makroliden, die bei der Co-kultivierung der Pilze *Penicillium fuscum* und *Penicillium camembertii/ clavigerum* gebildet wurden, wohingegen bei axenischer Kultivierung keine der beschriebenen Makroliden beobachtet werden konnten. Die Pilze wurden aus dem Oberflächenwasser eines Grubensees isoliert, der sich in einem alten Tagebaubergwerk gebildet hat. Das Wasser ist durch die hohe Schwermetallkonzentration so toxisch, dass ansonsten kein Leben in dem Grubensee möglich ist. Die Makrolide weisen eine strukturelle Ähnlichkeit zum bekannten Antibiotikum A26771B (**I-2**) auf. Das Berkeleylacton A (**I-1**) zeigt die höchste Aktivität gegen *Staphylococcus aureus* und seine methilicin-resistenten Stämme. Die minimale Hemmkonzentration beträgt 1-2 µg/mL. Außerdem ist eine antibakterielle Wirkung auf einige grampositive Bakterien sowie einige Hefen zu vermerken.<sup>[25]</sup> Zusätzlich ist es in der Lage, der Bildung von Biofilmen entgegenzuwirken.<sup>[27]</sup>



**Abbildung 24** Strukturen der Berkeleylactone A-H sowie des Antibiotikums A26771B. Zusätzliche Darstellung des Makrolids **I-4** mit der hervorgehobenen 4-Oxocrotonsäure-Einheit, die für die biologische Wirkung essentiell ist.

Der Wirkmechanismus entspricht nicht dem für Makrolide typischen und ist bisweilen unaufgeklärt. Eine kürzliche Untersuchung der Struktur-Wirkungsbeziehung offenbarte, dass die Struktur des Berkeleylactons A stark vereinfacht werden kann und nur der geschlossene Makrozyklus mit der 4-Oxocrotonsäure-Einheit (**I-4**, rot hervorgehoben) für die biologische Wirkung relevant ist.<sup>[28]</sup> Damit könnte **I-1** einen wegweisenden Beitrag zur Entwicklung neuer Antibiotika leisten. Wegen dieser interessanten biologischen Aktivität und zum Zwecke weiterer Untersuchungen sollte im

Rahmen dieser Arbeit eine konvergente Synthesestrategie für das Berkeleylacton A entwickelt werden.

## 4.2 Die unterschiedlichen Synthesestrategien im Überblick

Mit den unterschiedlichen Synthesestrategien änderten sich entsprechend die Zielstrukturen, da mit jeder neuen Idee gewisse Anpassungen oder Variationen einhergingen. Die verschiedenen Zielmoleküle sind in Abbildung 25 dargestellt.

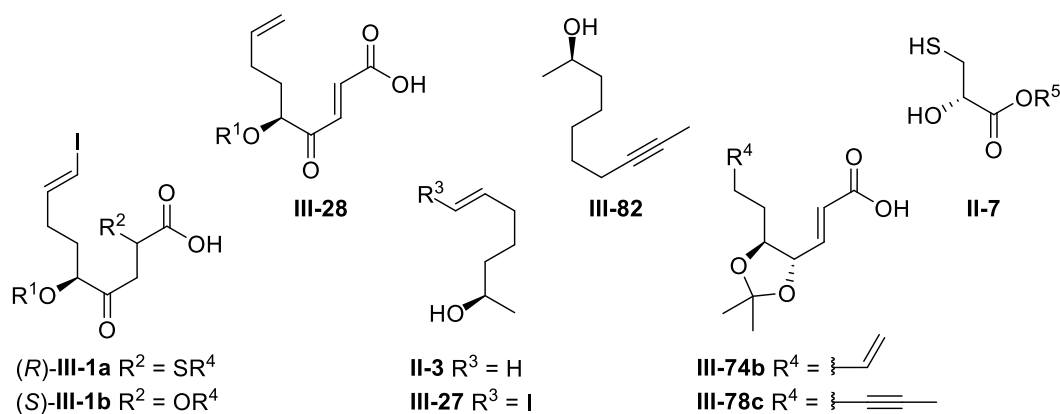


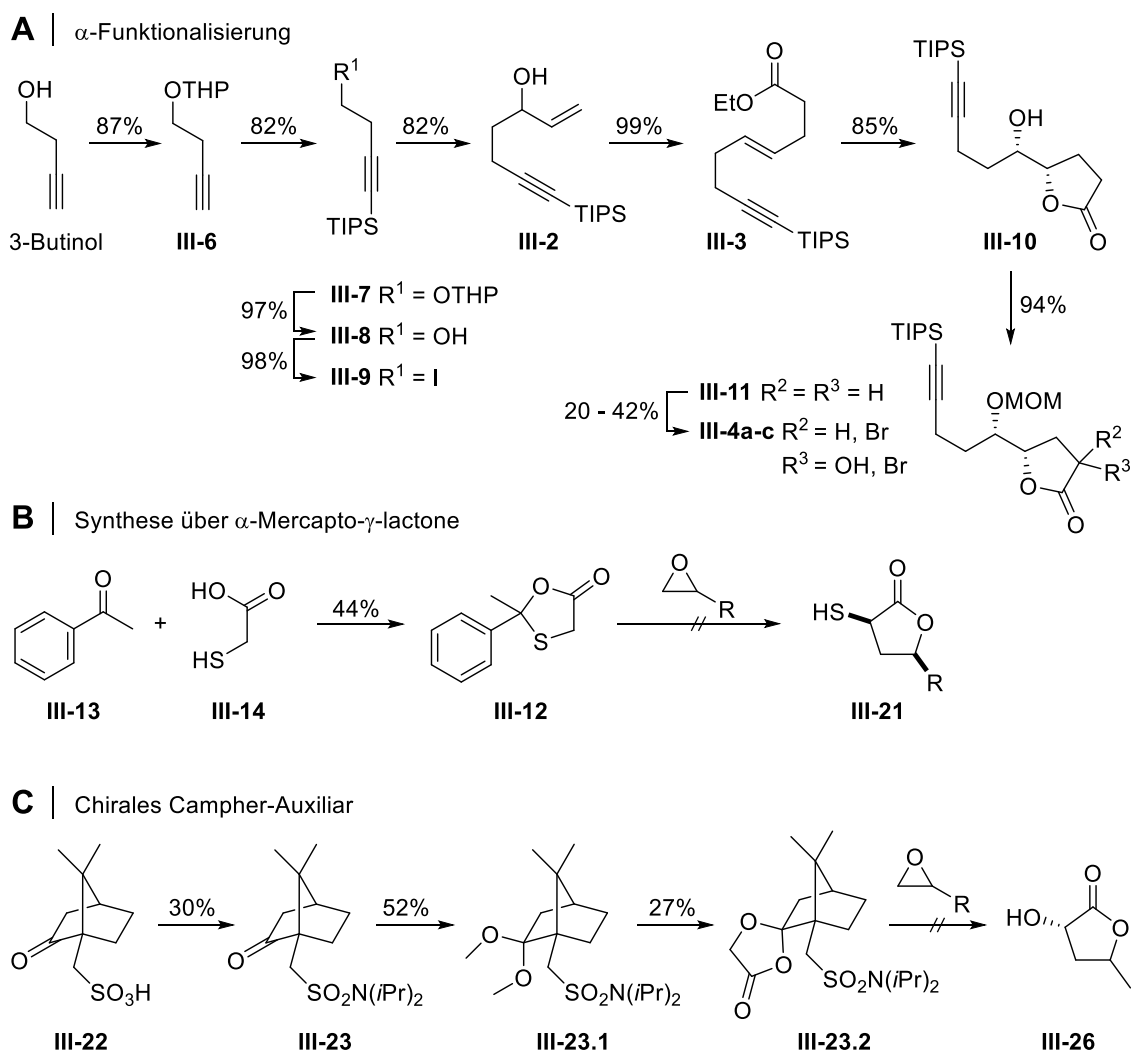
Abbildung 25 Die verschiedenen Zielstrukturen im Überblick.

### 4.2.1 Syllabus der ersten Synthesestrategie

In der ersten Synthesestrategie verfolgten wir die Synthese der Carbonsäuren **III-1** und des Alkohols **II-3**. Die Variationen kamen durch kleine Veränderungen in der jeweiligen Idee zustande.

Zuerst wurde Alkyldiol **III-9** aus 3-Butinol hergestellt. Nach der 1,2-Addition an Acrolein wurde durch eine Johnson-Claisen-Umlagerung der  $\gamma$ -ungesättigte Ester **III-3** synthetisiert. Die Dihydroxylierung nach Sharpless ermöglichte die Lactonisierung zu **III-10**. Die Route wurde nach einigen Versuchen der  $\alpha$ -Funktionalisierung von **III-11** abgebrochen, weil nur mäßige Ausbeuten erzielt und zu allem Überflus keine besonders gute Diastereoselektivität erreicht werden konnte (**Schema 80, A**).

Aus diesem Grund versuchten wir beim zweiten Ansatz, das Thiol zu Beginn der Synthese zu implementieren. Nach einigen Versuchen gelang die Synthese des Mercaptoacetyl-Transferreagenzes **III-12**, sodass die Reaktivität untersucht werden konnte. Bedauerlicherweise beobachteten wir keinerlei Reaktion von **III-12** mit Epoxiden. Weder die Reaktionsbedingungen aus der Literatur noch abgewandelte Bedingungen führten zum Ziel. Aus diesem Grund waren wir schließlich gezwungen, die Syntheseroute abzubrechen und zur nächsten Strategie überzugehen (**Schema 80, B**).



Schema 80 Zusammenfassung der ersten Synthesestrategie.

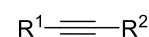
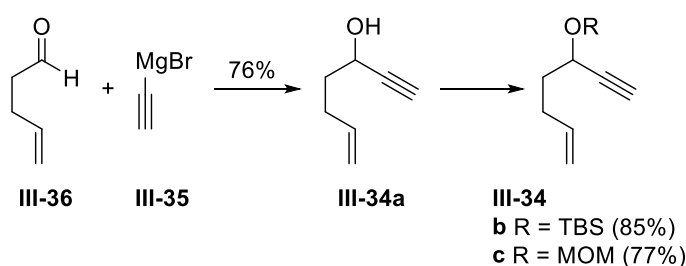
Beim dritten Ansatz untersuchten wir die Reaktion eines chiralen Campher-Auxiliars mit Epoxiden. Durch die frühe Einführung des Stereozentrums in der 2-Position gedachten wir eine späte Funktionalisierung, wie sie bei der ersten Strategie zum Einsatz kam, zu umgehen. Die Synthese des Auxiliars gelang nach einigen Ansätzen ohne weitere Probleme. Dazu wurde (1R)-(-)-Campher-10-sulfonsäure (**III-22**) zum Sulfonamid **III-23** umgesetzt. Nach der Formierung des 1,3-Dioxolan-4-ons mit Glycolsäure wurde das Auxiliar **III-23.2** erhalten. Im entscheidenden Schritt konnte allerdings keine Reaktion mit unserem Test-Epoxid beobachtet werden. Aus diesem Grund brachen wir die Synthesestrategie ab (**Schema 80, C**). Dies geschah unter anderem auch vor dem Hintergrund, dass in der Zwischenzeit die erste Totalsynthese für das Berkeleylacton A veröffentlicht wurde und wir dementsprechend unsere Strategie überarbeiteten. Die Synthese des Alkohols **II-3** wurde nicht durchgeführt, weil die Synthese des Carbonsäure-Bausteins allgemein misslang.

## 4.2.2 Syllabus der zweiten Synthesestrategie

Nach der Überarbeitung der Synthesestrategie verfolgten wir die Darstellung der Carbonsäuren **III-28** und **III-74b** sowie des Alkohols **III-27**. Durch die strukturellen Anpassungen sollte die längste lineare Sequenz verkürzt und die Möglichkeit zur Einführung des Thiol-Substituenten mittels Michael-Addition bewerkstelligt werden.

### 4.2.2.1 Die Mislow-Evans-Umlagerung

#### A | Bereitstellung der Alkin-Bausteine



#### III-44

a  $R^1 = \text{H}, R^2 = n\text{Bu}_3\text{Sn}$

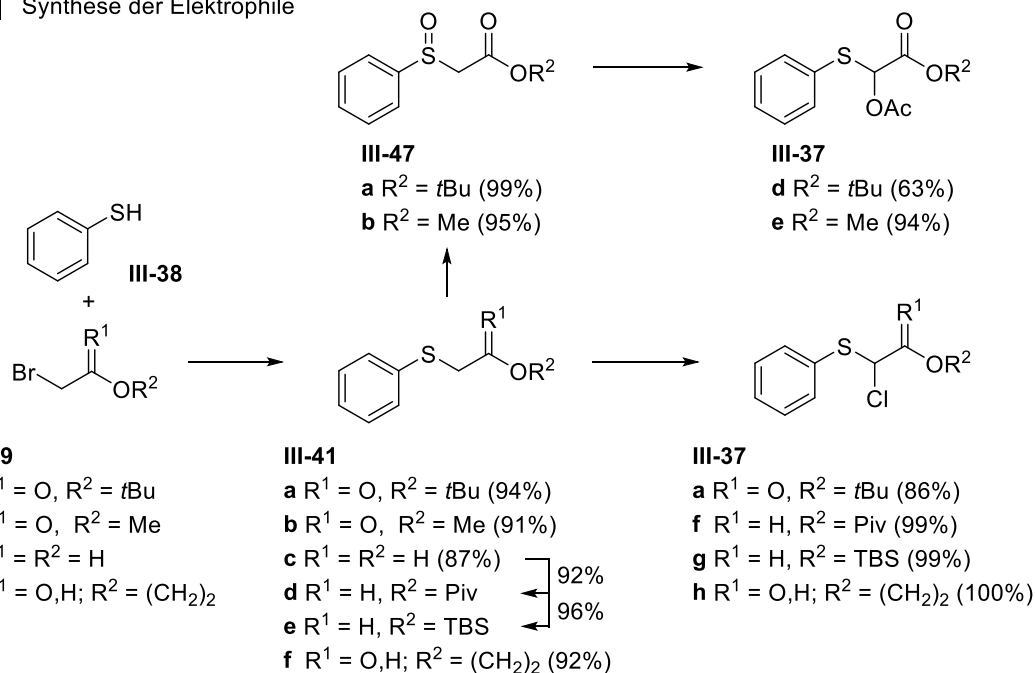
b  $R^1 = \text{Me}, R^2 = n\text{Bu}_3\text{Sn}$

c  $R^1 = R^2 = \text{TMS}$

#### III-49

$R^1 = \text{H}, R^2 = n\text{Bu}$

#### B | Synthese der Elektrophile

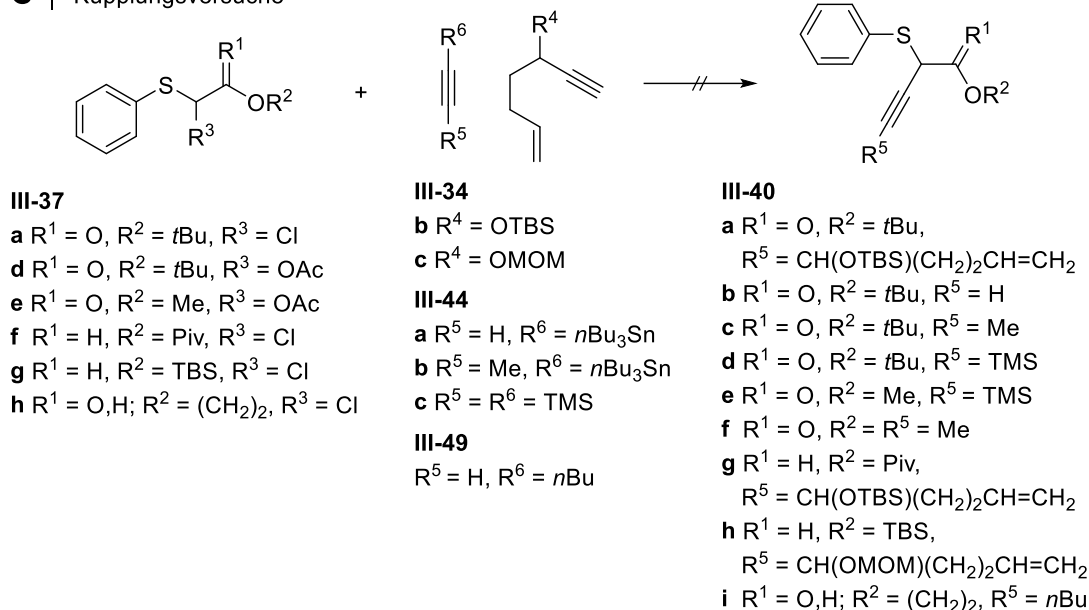


Schema 81 Herstellung der Kupplungspartner.

Für den Aufbau der 4-Oxocrotonsäure-Einheit versuchten wir, eine Mislow-Evans-Umlagerung einzusetzen. Dafür mussten zuerst die geeigneten Kupplungspartner hergestellt werden. Die Alkine des Typs **III-44** und **III-49** wurden kommerziell erworben. In Schema 81 ist die Synthese der Bausteine zusammengefasst.



## C | Kupplungsversuche

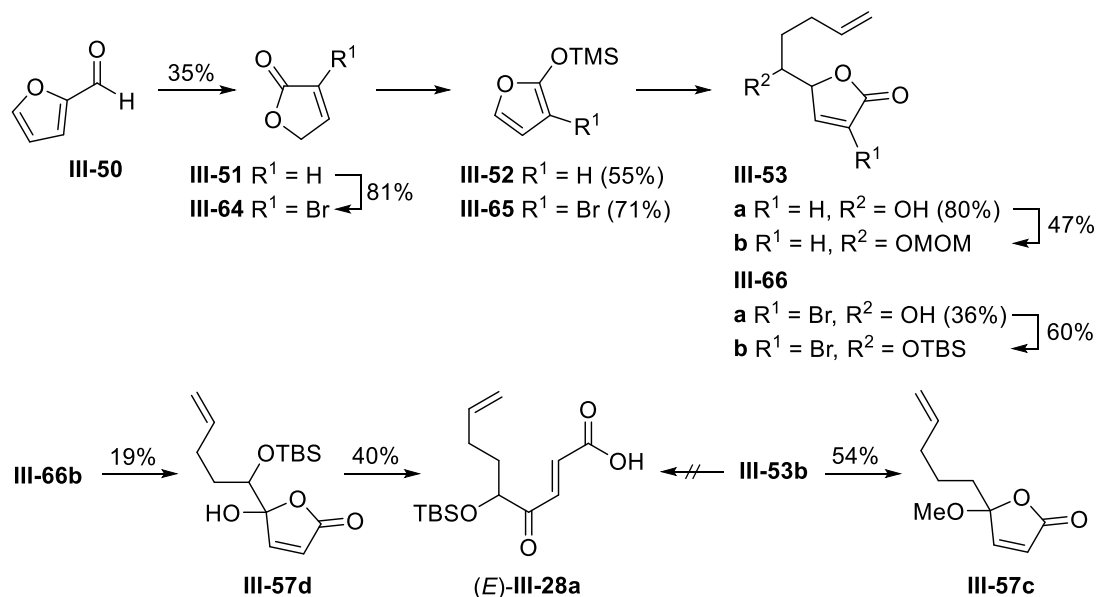


**Schema 82** Zusammenfassung aller Kupplungsversuche. Nur **III-40i** konnte mit Hilfe von GC-MS nachgewiesen werden.

Obwohl mehrere unterschiedliche Substrate mit vielfältigen funktionellen Gruppen eingesetzt wurden, wurde nur in einem Fall das Kupplungsprodukt beobachtet. Allerdings konnte es nur mittels GC-MS-Analyse nachgewiesen werden, wodurch die Reaktion präparativ unbrauchbar blieb. Ebenso hatten die Variation des Alkins sowie der Abgangsgruppe keinen entscheidenden Einfluss auf die Reaktion. Da die Ausgangsverbindung für die Mislow-Evans-Umlagerung nicht hergestellt werden konnte, brachen wir die Route ab.

#### 4.2.2.2 Ringöffnung substituierter 2-Furanone

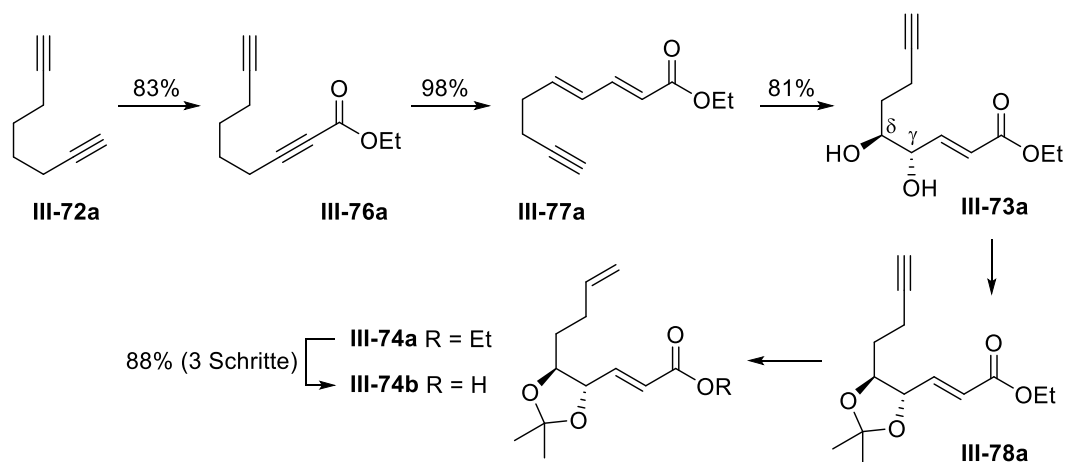
Bei unserem zweiten Ansatz versuchten wir die Synthese von **III-28** mittels einer Lactonöffnung. Im ersten Schritt wurde Furfural (**III-50**) zu 2(5*H*)-Furanon (**III-51**) oxidiert. Nach der Erzeugung des Enolethers **III-52** folgte eine vinyloge Mukaiyama-Aldol-Reaktion, durch welche die substituierten Lactone **III-53** gewonnen werden konnten. Da die Öffnungsversuche von **III-53b** die unerwünschte Eliminierung von Methoxymethanol zur Folge hatten, führten wir ein Bromatom als Abgangsgruppe ein. Mit diesem gelang die Darstellung des Hemiketals **III-57d** unter Erhalt der Doppelbindung. Die Öffnung und Isomerisierung machte die angestrebte Carbonsäure (*E*)-**III-28a** zugänglich. Leider verliefen manche Reaktionen eher schlecht, wodurch nur geringe Ausbeuten der Substrate erzielt werden konnten. Schlussendlich brachen wir die Route ab, weil die angestrebten Optimierungen zur Verbesserung der einzelnen Schritte scheiterten (**Schema 83**).



Schema 83 Erfolgreiche Synthese der 4-Oxocrotonsäure (E)-III-28a.

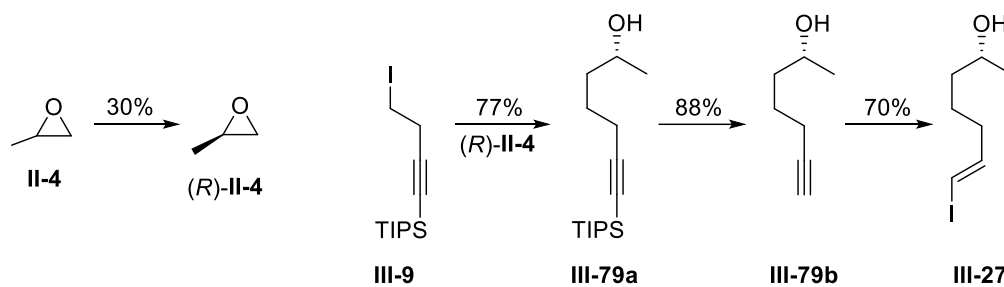
#### 4.2.2.3 Trost-Rychnovsky-Isomerisierung

Für die neue Route legten wir unseren Fokus auf die Synthese von Carbonsäure **III-74b**. Um die gewünschte Funktionalisierung zu erreichen, sollte eine Trost-Rychnovsky-Isomerisierung dem Aufbau einer Dien-Einheit dienen.



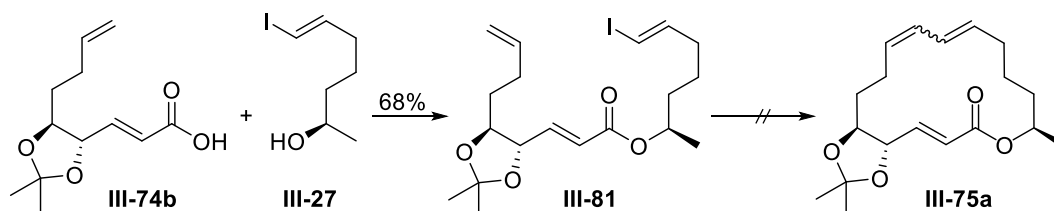
Schema 84 Synthese der Carbonsäure III-74b.

Durch die direkte Umsetzung von 1,7-Octadiin (**III-72a**) mit Ethylchloroformiat konnte das Alkinolat **III-76a** in guter Ausbeute dargestellt werden. Nach der Isomerisierung zum Dienolat **III-77a** führte die Dihydroxylierung der Doppelbindung in  $\gamma,\delta$ -Position zum Diol **III-73a**. Dieses wurde als 1,3-Dioxolan geschützt, das Alkin mit Lindlars Katalysator hydriert und der Ester verseift. Auf diese Weise wurde die Carbonsäure **III-74b** in sehr guter Ausbeute gewonnen (**Schema 84**).



**Scheme 85** Kinetische Racematspaltung von Propylenoxid und Synthese des sekundären Alkohols **III-27**.

Für die Darstellung von Alkohol **III-27** gingen wir vom bereits bekannten Alkyljodid **III-9** aus, welches mit (*R*)-Propylenoxid umgesetzt wurde. (*R*)-**II-4** wurde durch eine kinetische Racematspaltung gewonnen. Nach der Entfernung der Silylschutzgruppe wurde das Alkin **III-79b** in das Vinyljodid **III-27** überführt (**Scheme 85**).

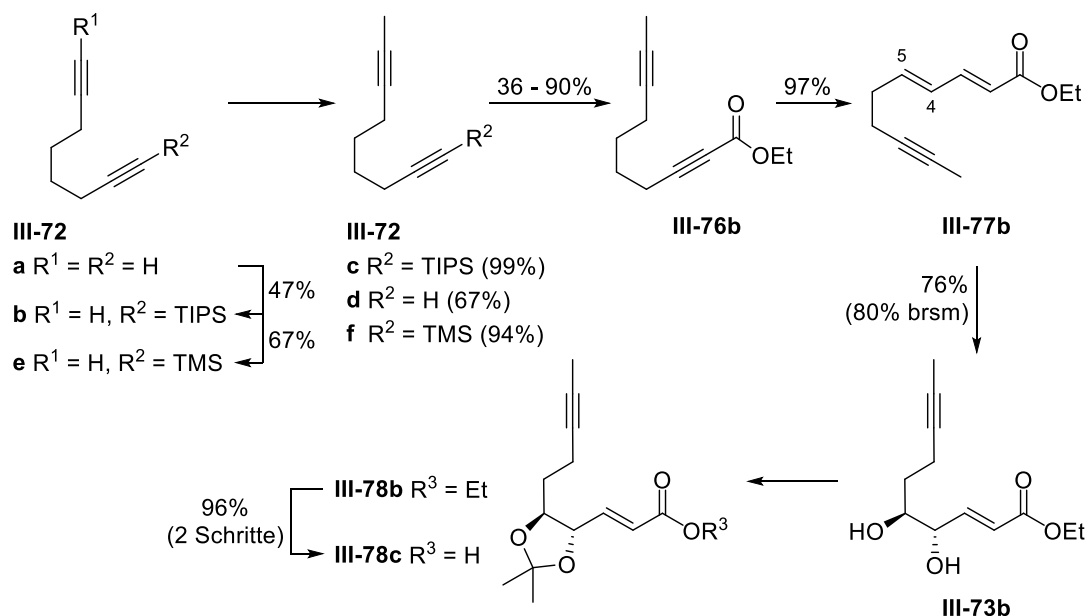


**Scheme 86** Herstellung des Esters **III-81** und dessen gescheiterte intramolekulare Kupplungsversuche.

Die Kondensation von Carbonsäure **III-74b** mit Alkohol **III-27** stellte den Ester **III-81** bereit. Bedauerlicherweise mussten wir bei den Zyklisierungsversuchen feststellen, dass neben dem Monomer **III-75a** auch zyklische und azyklische Dimere entstanden waren. Das Produkt konnte nicht von den Dimeren getrennt werden. Zusätzlich erschwerte das Vorhandensein von (*E*)- und (*Z*)-Isomeren die Analytik (**Scheme 86**). Grundsätzlich erwies sich die Alkin-Isomerisierung in Kombination mit der Dihydroxylierung als geeignetes System zum Aufbau der Carbonsäure, sodass diese Kombination auch in der folgenden Strategie zur Anwendung kommen sollte.

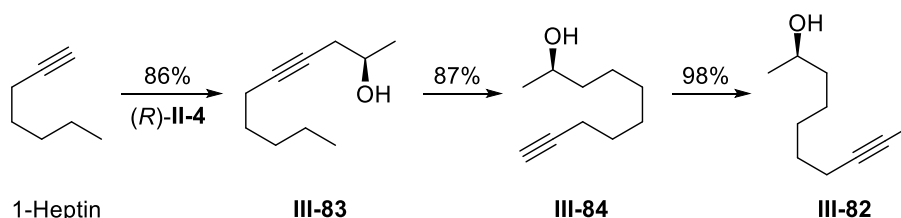
### 4.2.3 Syllabus der dritten Synthesestrategie

Um die Problematik der zweiten Synthesestrategie bei der intramolekularen Zyklisierung zu umgehen, untersuchten wir für diese Strategie eine Ringschluss-Alkinmetathese (RCAM). Dafür mussten unsere Zielstrukturen der neuen Route angepasst werden.



Schema 87 Darstellung der Carbonsäure **III-78c** aus 1,7-Octadiin.

Die Carbonsäure **III-78c** wurde aus 1,7-Octadiin (**III-72a**) hergestellt. Die direkte Methylierung erwies sich dabei am geschicktesten, da mit **III-72d** die höchste Ausbeute für das Alkyne **III-76b** erzielt und eine Stufe eingespart werden konnte. Die anschließende Isomerisierung der Dreifachbindung ermöglichte die selektive Dihydroxylierung der 4- und 5-Position, sodass die Carbonsäure **III-78c** nach der Schützung des 1,2-Diols und der Verseifung des Esters in guter Ausbeute synthetisiert werden konnte (Schema 87).

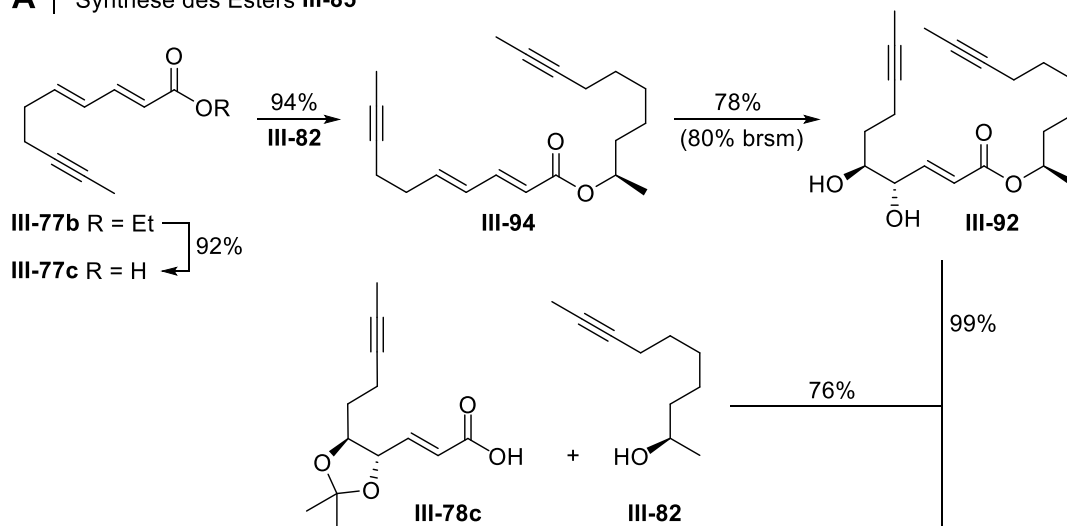


Schema 88 Synthese des Alkohols **III-82**.

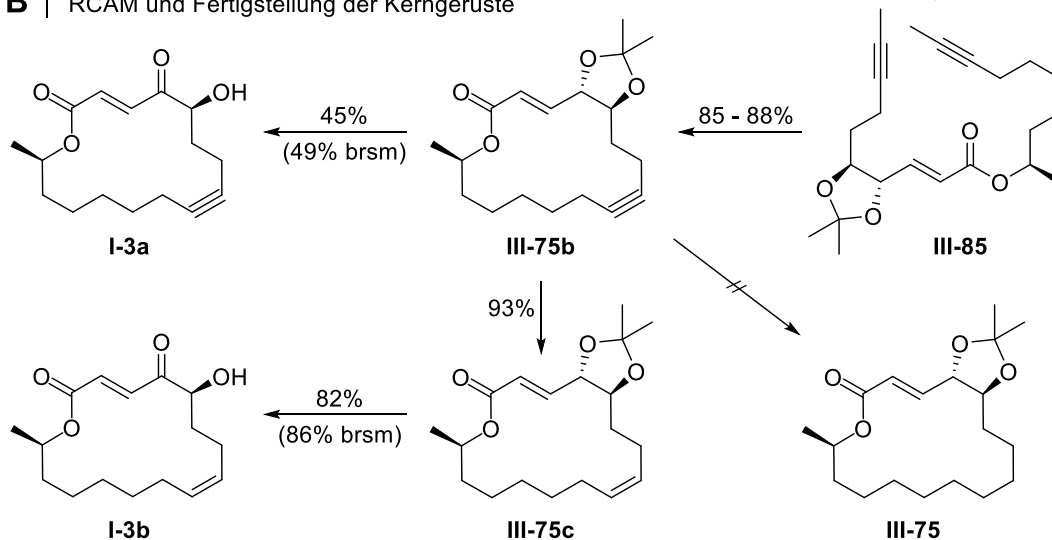
Die Synthese des zweiten Fragments, des Alkohols **III-82**, begann mit der Öffnung von (*R*)-Propylenoxid ((*R*)-**II-4**) durch 1-Heptin. Mit Hilfe der Zipper-Reaktion gelang die Verschiebung des

Alkins ans Ende der Alkylkette. Die abschließende Formierung des thermodynamisch stabileren 2-Alkins durch Kalium-*tert*-butanolat schloss die Synthese des Alkohols ab (**Schema 88**).

**A** | Synthese des Esters **III-85**



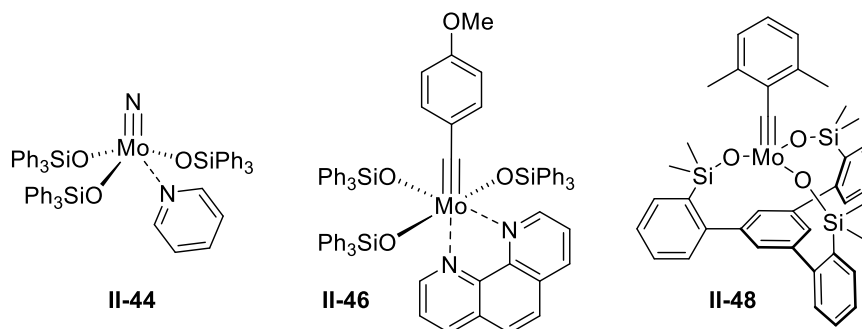
**B** | RCAM und Fertigstellung der Kerngerüste



**Schema 89 A:** Der Ester **III-85** konnte durch zwei unterschiedliche Syntheserouten hergestellt werden. **B:** Herstellung der Kernstrukturen **I-3a** und **I-3b**.

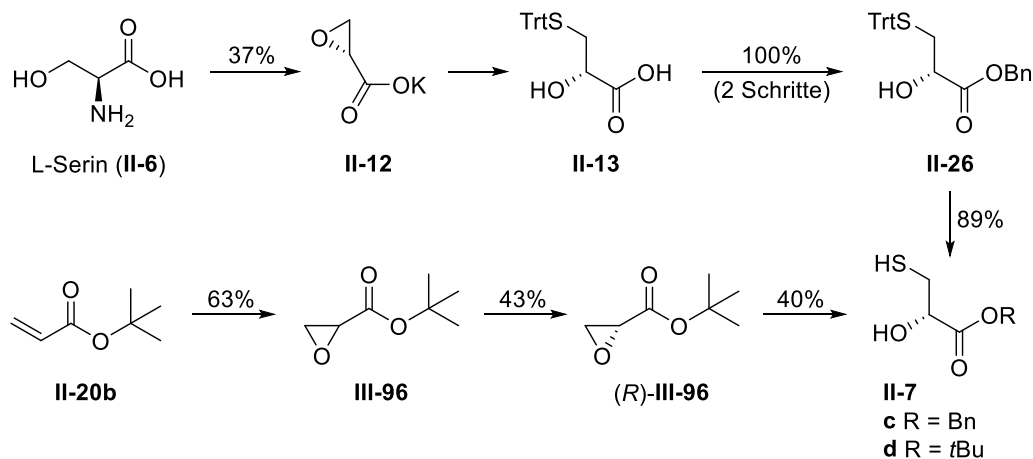
Der Ester **III-85**, der die Vorstufe für die RCAM bildete, wurde auf zweierlei Weisen hergestellt. Einerseits konnte er durch die Veresterung der Carbonsäure **III-78c** mit dem Alkohol **III-82** synthetisiert werden. Bei der zweiten Route fand eine Vertauschung der Syntheseschritte statt. Die Carbonsäure **III-77c**, die durch die Verseifung von **III-77b** gewonnen wurde, lieferte zusammen mit dem Alkohol **III-82** den Ester **III-94**. Die Dihydroxylierung lieferte das Diol **III-92** als Feststoff, der gut gelagert werden konnte und damit als Vorstufe für den Ester **III-85** diente, der hingegen nur bedingt haltbar war. Allgemein profitierte die zweite Route von der Vertauschung. Die

Carbonsäure **III-77c** lag ebenfalls als Feststoff vor, wodurch sie besser gehandhabt werden konnte als die honigartig vorliegende Säure **III-78c**. Zusätzlich verlief die Gewinnung von **III-94** mit ausgezeichneter Ausbeute (**Schema 89, A**).



**Abbildung 26** Verwendete (Prä-)Katalysatoren für die Ringschluss-Alkinmetathese.

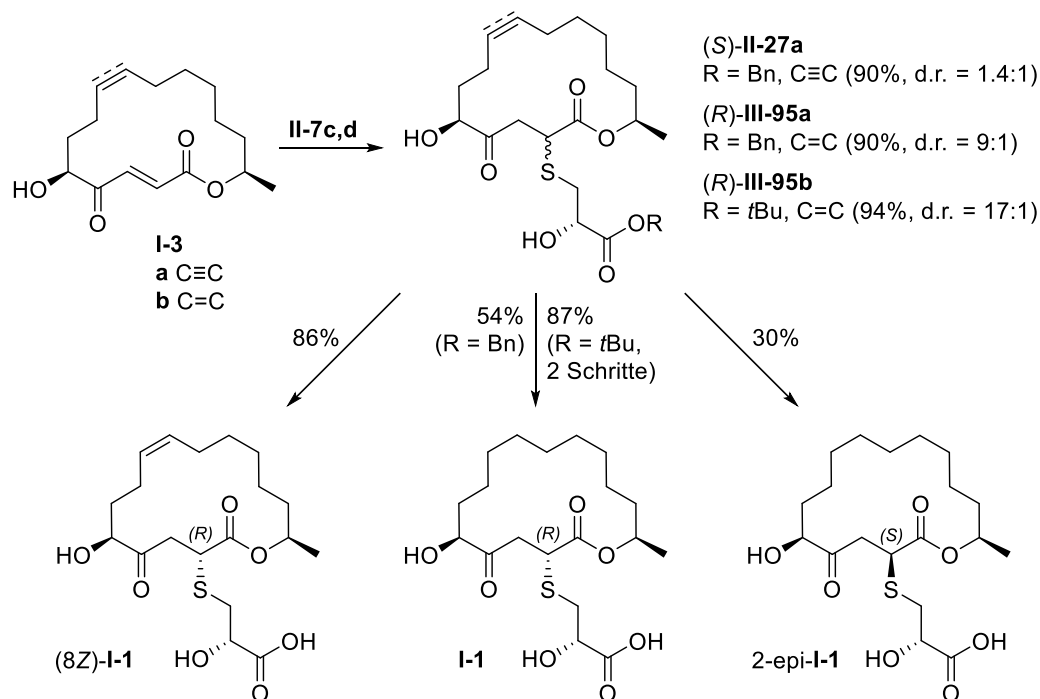
Für die Schlüsselreaktion, die Ringschluss-Alkinmetathese, wurden die (Prä-)Katalysatoren in **Abbildung 26** verwendet. Während uns Proben der Komplexe **II-46** und **II-48** zu Testzwecken zur Verfügung gestellt wurden, wurde der Nitridkomplex **II-44** kommerziell erworben. Nach den Eignungstests wurde Katalysator **II-48** in größeren Mengen synthetisiert.



**Schema 90** Synthese der Thiole.

Nach einigen Optimierungsarbeiten gelang die RCAM mit sehr guten Ausbeuten und zeigte sich damit anderen Ringschlussmethoden überlegen. Die selektive Oxidation der 4-Position ermöglichte die Synthese der Kernstruktur **I-3a**. Im späteren Verlauf erwies sich die Dreifachbindung allerdings als nachteilig, da die Michael-Addition nur mit schlechter Diastereoselektivität (d.r. = 1.4:1) ablief. Da die vollständige Reduktion des Alkins zu **III-75** scheiterte, führten wir die Synthese nach einer Semireduktion fort. Dies führte zur modifizierten Kernstruktur **I-3b** (**Schema 89, B**).

Im Zuge der Synthesestrategie wurden zwei Thiole synthetisiert. **II-7c** wurde aus L-Serin hergestellt. Das daraus gewonnene Glycidat **II-12** wurde mit einem geeigneten Thiolat geöffnet und die Carboxylgruppe mit Benzylbromid verestert. Die Spaltung des Tritylethers lieferte das Thiol **II-7c**. Bei der Synthese von Thiol **II-7d** gingen wir von *tert*-Butylacrylat aus. Nach der Oxidation und kinetischen Racematspaltung konnten wir die Synthese von **II-7d** durch die Öffnung des Epoxids abschließen (**Schema 90**).



**Schema 91** Finale Synthese des Berkeleylactons A und seiner Derivate.

Die Sulfa-Michael-Additionen verliefen zuverlässig mit hohen Ausbeuten. Im Fall von (*S*)-**II-27a** war das beste erreichte Diastereomerenverhältnis 1.4:1. Dieser Umstand war auf die erhöhte Ringspannung in **I-3a** zurückzuführen, die durch die Dreifachbindung induziert wird. Die Epimere konnten chromatographisch getrennt werden. Tatsächlich verbesserte sich das Verhältnis bei der Verwendung von **I-3b** zu Gunsten der gewünschten (*R*)-Isomere. So konnte bei (*R*)-**III-95a** ein Verhältnis von 9:1 und bei (*R*)-**III-95b** sogar von 17:1 gemessen werden.

Um die Konfiguration der Michael-Addukte sicher zu bestimmen, wurden das Alkin und der Benzylester in einem Schritt hydriert. Dadurch war es möglich, das 2-Epimere des Berkeleylactons A (2-epi-**I-1**) zu isolieren. Damit konnte die Konfiguration des verwendeten Epimers als (*S*) bestimmt werden. Neben dem Epimer konnte ein Derivat des Berkeleylactons A hergestellt werden. Wurde das Alken des Michael-Addukts (*R*)-**III-95b** nicht reduziert, so konnte daraus (8*Z*)-**I-1** gewonnen werden (**Schema 91**).

Für die finale Synthese des Berkeleylactons A konnten zwei Wege etabliert werden. Der eine führte über die Reduktion von (R)-**III-95a**. Dabei wurden Alkin und Benzylester in einem Schritt reduziert. Allerdings hatte diese Reaktion mit Reproduktionsproblemen zu kämpfen und die Ausbeute befand sich für eine Hydrierung im unteren Bereich.

Die zweite Route verlief über das Alken (R)-**III-95b**, das im ersten Schritt reduziert wurde. Der finale zweite Schritt bestand in der Spaltung des *tert*-Butylesters. Insgesamt lieferte die zweite Route trotz eines zusätzlichen Schrittes die höhere Ausbeute (**Schema 91**).

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die Entwicklung einer Synthese für das Berkeleylacton A erfolgreich war. Nebenbei konnten zwei Derivate hergestellt werden. Obwohl wegen einiger Komplikationen zusätzliche Syntheseschritte notwendig waren, wurde über die längste lineare Sequenz von 14 Stufen eine Ausbeute von 23.1% erzielt. Würde von 1,7-Nonadiin (**III-72d**) ausgegangen, welches als literaturbekannte Verbindung als Ausgangspunkt dienen darf, so würde die Ausbeute bei 13 linearen Schritten auf 34.4% ansteigen. Damit hätten wir die bisher höchste Gesamtausbeute bei einer Totalsynthese für das Berkeleylacton A erzielt.

Der synthetisch gewonnene Naturstoff zeigte bei den biologischen und analytischen Untersuchungen keine Abweichungen zum natürlich isolierten.



## 5. EXPERIMENTAL SECTION

### 5.1 General remarks

#### 5.1.1 Working techniques and chemicals

The numbering of the carbon framework of the compounds follows the IUPAC recommendations. For macrocycles and their direct precursors, as well as compounds containing the ester or carboxylic acid unit of the macrocycle, the numbering of the carbon framework follows that of the natural product.<sup>[25]</sup>

All commercially available chemicals were sourced from ABCR, Acros, Aldrich, Carbolution, Fisher Scientific, Fluka, Merck, Strem Chemicals or TCI, or were provided by the local chemical supply of the University of Tübingen. These chemicals were used without further purification, unless otherwise specified. Powdered molecular sieve (5 Å) employed for RCAM experiments was dried at 150 °C under oil pump vacuum for 24 h and was stored under argon.<sup>[84]</sup> All solvents used in the reactions were purified and if necessary dried prior to use, as shown below in the chart. They were stored in a Schlenk flask over molecular sieves (3 Å or 4 Å) under an inert gas atmosphere. Distilled petroleum ether (PE) with a boiling range of 40-60 °C was utilized.

**Tabelle 22** Used solvents and their drying agents.<sup>[259]</sup>

solvent	Et <sub>2</sub> O, THF, 1,2-dimethoxyethane,	<i>i</i> Pr <sub>2</sub> NH, <i>n</i> Pr <sub>2</sub> NEt, pyridine, NEt <sub>3</sub> , DCM, <i>n</i> -hexane, <i>n</i> -pentane, propylene oxide, benzene, DMF	DMSO	toluene	1,3-diaminopropane	EtOH	MeOH	CCl <sub>4</sub> , DCE
drying agent(s) and additives	Na-K alloy, benzophenone	CaH <sub>2</sub>	BaO	CaCl <sub>2</sub> , <i>then</i> NaH	toluene, <i>then</i> CaC <sub>2</sub>	Na, diethyl phthalate	Mg turnings	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>

*N*-Chlorosuccinimide was crystallized from acetic acid, *N*-Bromosuccinimide from water prior to use. Furfural was distilled and 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxy (TEMPO) was sublimated (33 °C, 13 mbar) prior to use.

## 5. Experimental Section

All reactions were conducted under air, unless otherwise specified. The inert gas utilized (argon or nitrogen) is indicated in the respective procedure. All glass equipment was dried at 100 °C in a drying cabinet and was filled with inert gas prior to the reaction. Solids were added under an inert gas counterflow, while liquids were added using syringes, cannulas and septa. The experiments were conducted at an ambient temperature of 23 °C to 28 °C. Cryostats from the Haake company were used for low-temperature reactions (−78 °C) and/or long-time experiment. For short cooling periods a cooling bath with acetone and liquid nitrogen (−78 °C) or an ice bath (0 °C) was employed. The rotary evaporator water bath temperature was set at 40 °C unless otherwise stated.

### 5.1.2 Hydrogenation set-up

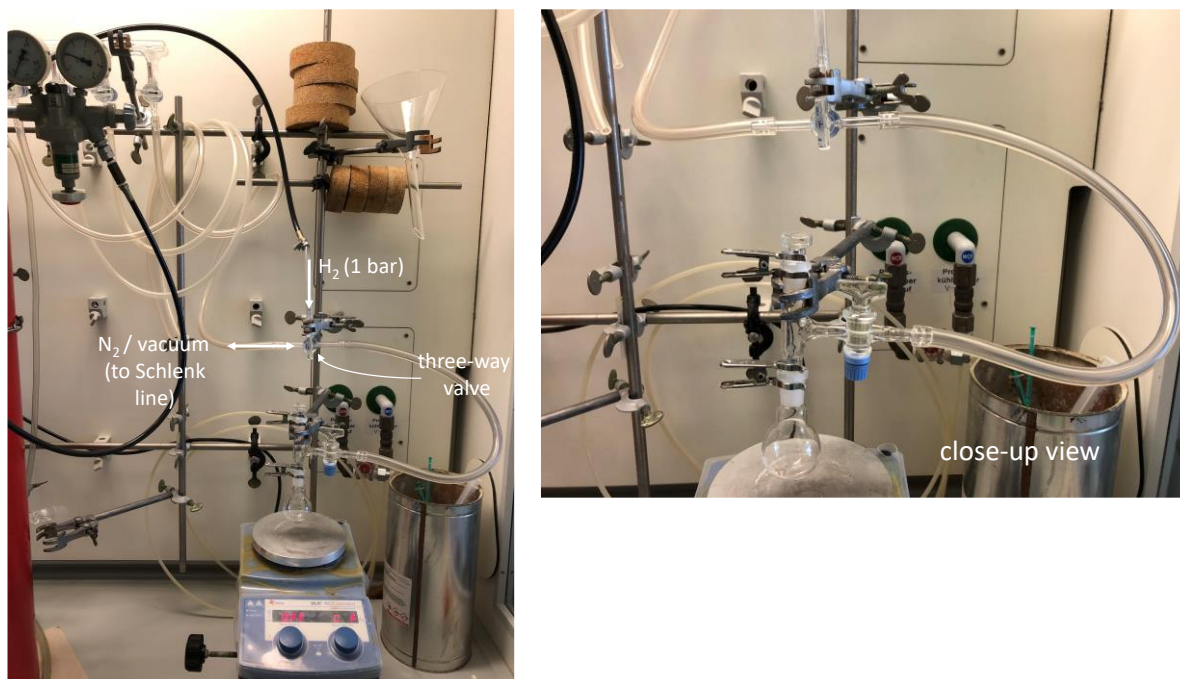


Abbildung 27 Hydrogenation set-up used for the described reactions.

Hydrogenations were conducted using a compressed gas cylinder as the hydrogen source and a pressure regulator, which was set to 1 bar. The reaction mixtures were stirred magnetically, and the glass equipment was secured using metal clamps. Nitrogen was exchanged with hydrogen by applying a gentle vacuum until the solvent started boiling. Then the apparatus was filled with hydrogen. This procedure was repeated six times.

### 5.1.3 Thin-layer chromatography and preparative chromatography

The progress of the reactions was followed by thin-layer chromatography (TLC) using precoated sheets (Polygram SIL G/UV<sub>254</sub>) from the company Macherey-Nagel GmbH & Co KG. The

substances were detected by irradiation with UV light ( $\lambda = 254$  nm) and immersion in different staining reagents with subsequent heating (heat gun). The staining reagents used were prepared as follows:

- *Vanillin*:  
6 g Vanillin, 1 mL H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (96%), 200 mL ethanol
- *Potassium permanganate*:  
2 g KMnO<sub>4</sub>, 10 g Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 200 mL water
- *Hanessian's Stain*:  
5 g MoO<sub>4</sub>(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, 2 g Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, 20 mL H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (96%), 180 mL water

Silica gel with a particle size of 40-63  $\mu$ m was used for flash chromatography from the company Macherey-Nagel GmbH & Co KG. The solvents were eluted with pressurized air (0.3-0.6 bar). All solvents used for the flash chromatography were distilled before use.

## 5.2 Analytical methods and spectroscopy

### 5.2.1 NMR spectroscopy

The spectra were recorded on a Bruker Avance III HD 300 (<sup>1</sup>H NMR: 300 MHz, <sup>13</sup>C NMR: 75 MHz), a Bruker Avance III HD 400 (<sup>1</sup>H NMR: 400 MHz, <sup>13</sup>C NMR: 101 MHz), a Bruker Avance III HDX 600 (<sup>1</sup>H NMR: 600 MHz, <sup>13</sup>C NMR: 151 MHz) and a Bruker Avance III HDX 700 (<sup>1</sup>H NMR: 700 MHz, <sup>13</sup>C NMR: 176 MHz). Chemical shifts  $\delta$  are given in [ppm] relative to tetramethylsilane and the coupling constants  $J$  in [Hz]. In addition to the <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra the correlation experiments H,H-COSY (Correlated Spectroscopy), HSQC (Heteronuclear Single Quantum Coherence), HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Correlation) and DEPT-135 (Distortionless Enhancement by Polarization Transfer) were used for assignment of the signals. The residual <sup>1</sup>H-signals and <sup>13</sup>C-signals of deuterated solvents were used to reference the spectra. The reference values are given below in the chart.

**Tabelle 23** NMR solvents and their reference values.

	CDCl <sub>3</sub>	CD <sub>3</sub> CN	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	C <sub>6</sub> D <sub>6</sub>	D <sub>2</sub> O	acetone- <i>d</i> <sub>6</sub>
<sup>1</sup> H NMR	7.27 ppm	1.94 ppm	2.50 ppm	7.16 ppm	4.75 ppm	2.05 ppm
<sup>13</sup> C NMR	77.00 ppm	1.39 ppm	39.51 ppm	128.39 ppm	-	29.92 ppm

$^{13}\text{C}$  spectra were acquired with broadband, proton decoupling. The ACD NMR processor 12.0 and Bruker's TopSpin 4.1.4 were used for processing and evaluating the spectra. The multiplicity of the signals was specified as follows: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, quin = quintet, sext = sextet, sept = septet, m = multiplet and br = broad. Additionally, combinations of these terms were used, such as dq = doublet of quartets.

### 5.2.2 Mass spectrometry

The high-resolution mass spectrometry (HRMS) analysis was conducted on a Bruker maXis 4G with electrospray ionization (ESI) or atmospheric-pressure chemical ionization (APCI) and a time-of-flight analyzer (TOF). For some nonpolar substances a direct inlet probe (DIP) was necessary. Low-resolution mass spectrometry analysis was performed on a Bruker AmaZon SL (ESI ion trap).

### 5.2.3 Polarimetry

The specific rotation was determined using a Jasco P-1020 polarimeter. The measurements were performed at 20 °C using the sodium D line ( $\lambda = 589$  nm). The cuvette length was 10 cm with a width of 3 mm. The concentration  $c$  is given in g/100 mL solvent.

### 5.2.4 Melting point

Melting points were measured with a Büchi Melting point B-540 apparatus. They are given in [°C] and were not corrected.

### 5.2.5 X-ray crystallography

The crystals were obtained through vapor diffusion crystallization (two-vial system) using  $\text{CHCl}_3$  and pentane. Berkeleylactone A was obtained as colorless crystalline needles.

The x-ray analysis was conducted by Dr. Markus Ströbele from the Institute of Inorganic Chemistry at the University of Tübingen. The structures were drawn with Mercury from CCDC.

A suitable crystal with dimensions  $0.17 \times 0.03 \times 0.02$  mm<sup>3</sup> was selected and mounted on a XtaLAB Synergy, Dualflex, HyPix diffractometer. The crystal was kept at a steady  $T = 150.00(10)$  K during data collection. The structure was solved with the ShelXT solution program<sup>[260]</sup> using dual methods and by using Olex2 1.5-ac5-024<sup>[261]</sup> as the graphical interface. The model was refined with ShelXL (version 2018/3)<sup>[262]</sup> using full matrix least squares minimization on  $F^2$ .

**Crystal Data** for  $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}_7\text{S}$  (**I-1**) ( $M = 404.50$  g/mol): monoclinic,  $P2_1$  (No. 4),  $a = 10.6818(7)$  Å,  $b = 5.2654(3)$  Å,  $c = 18.9826(14)$  Å,  $\beta = 103.271(7)^\circ$ ,  $a = \gamma = 90^\circ$ ,  $V = 1039.14(12)$  Å<sup>3</sup>,  $T = 150.00(10)$  K,  $Z = 2$ ,  $Z' = 1$ ,  $\mu(\text{Cu K}\alpha) = 1.699$ , 33027 reflections measured, 3962 unique ( $R_{\text{int}} =$

0.0689) which were used in all calculations. The final  $wR_2$  was 0.0864 (all data) and  $R_I$  was 0.0312 ( $I \geq 2 \sigma(I)$ ).

### 5.2.6 Chiral GC analysis

The ee-values were determined by chiral GC analysis. The parameters of the measurements are given below in the chart. For **III-73a** and **III-83**, trifluoroacetic anhydride was co-injected for derivatization.

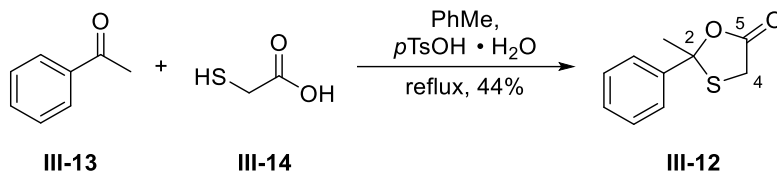
**Tabelle 24** Parameters of the chiral GC analysis for ee determination.

Compound	<b>III-73a</b>	<b>III-78b</b>	<b>III-83</b>	(R)- <b>III-96</b>
Company	Agilent			
Device	HP5890A with FID			
Column	length = 13.5 m Ø = 0.25 mm			length = 25 m Ø = 0.25 mm
Stationary phase	30% 2,3-diacetyl-6- <i>tert</i> -butyldimethylsilyl- $\beta$ -cyclodextrin dissolved in PS-086, film thickness: 0.13 $\mu$ m			ChiraSil- $\beta$ -DEX, film thickness: 0.25 $\mu$ m
$T_{\text{separation}}/$ time	isothermal 105 °C/ 20 min	isothermal 85 °C/ 200 min	isothermal 70 °C/ 43 min	isothermal 54 °C/ 15 min
Injector	250 °C, split			240 °C, split
Carrier gas	H <sub>2</sub> , 75 kPa			

FID = flame ionization detector

## 5.3 Experimental procedures

### 5.3.1 Synthesis of 2-Methyl-2-phenyl-1,3-oxathiolan-5-one (**III-12**)



A solution of acetophenone (40.8 mL, 350 mmol, 2 eq), thioglycolic acid (12.1 mL, 175 mmol, 1 eq) and *p*TsOH · H<sub>2</sub>O (166 mg, 875 μmol, 0.5 mol%) in toluene (75 mL) was refluxed at 150 °C for 22 h, while the ensuing water was removed with a Dean-Stark apparatus. The reddish-brown reaction mixture was cooled to ambient temperature and washed with satd. NaHCO<sub>3</sub> solution (50 mL) und satd. NaCl solution (50 mL). The organic phase was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. Since the product still was contaminated with acetophenone after flash chromatography (PE/Et<sub>2</sub>O 5:1), it was fractionally distilled twice through a Vigreux column (5 cm) at 0.35 mbar to yield **III-12** (14.8 g, 76.2 mmol, 44%) as a colorless liquid.

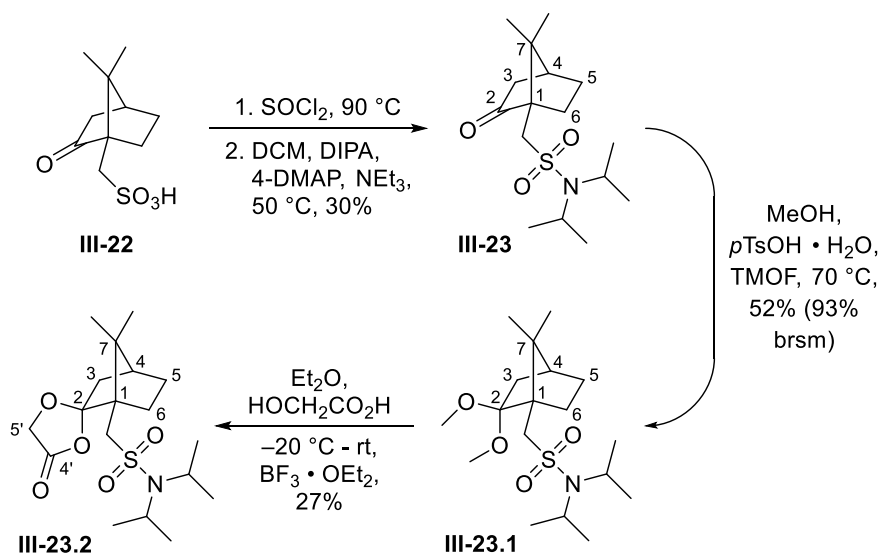
R<sub>f</sub>: 0.58 (PE/EA 10:3; Vanillin), b.p.: 93-94 °C (0.35 mbar)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.52-7.49 (m, 2H, Ar-H<sub>ortho</sub>), 7.41-7.37 (m, 2H, Ar-H<sub>meta</sub>), 7.36-7.32 (m, 1H, Ar-H<sub>para</sub>), 3.78 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 16.6 Hz, 4-H<sub>a</sub>), 3.66 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 16.6 Hz, 4-H<sub>b</sub>), 2.07 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 172.3 (C-5), 142.9 (C<sub>Ar, ipso</sub>), 128.6 (C<sub>Ar, meta</sub>), 128.5 (C<sub>Ar, para</sub>), 124.6 (C<sub>Ar, ortho</sub>), 91.8 (C-2), 33.3 (C-4), 31.5 (CH<sub>3</sub>) ppm.

ESI HRMS C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>SNa<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: calcd. m/z 217.02937, found m/z 217.02921

### 5.3.2 Synthesis of 1-((1*S*,2*R*,4*S*)-7,7-Dimethyl-4'-oxospiro[bicyclo[2.2.1]heptane-2,2'-[1,3]dioxolan]-1-yl)-*N,N*-diisopropylmethanesulfonamide (**III-23.2**)



(1*R*)-(-)-Camphor-10-sulfonic acid (10.0 g, 43.1 mmol, 1 eq) and  $\text{SOCl}_2$  (10.0 mL, 138 mmol, 3.2 eq) were heated for 2 h at 90 °C (gas evolution subsided after ~20 min), cooled to ambient temperature and the solution was added dropwise to iced and stirred hexane (100 mL). The beige crystals formed were filtered off using a glass filter and dried overnight in oil pump vacuum. The crude sulfonyl chloride was dissolved in dry DCM (10 mL) and added dropwise (syringe pump) to a solution of 4-DMAP (527 mg, 4.31 mmol, 0.1 eq),  $\text{NEt}_3$  (6.0 mL, 43.1 mmol, 1 eq) and DIPA (9.1 mL, 64.7 mmol, 1.5 eq) in dry DCM (20 mL) over a period of 1 h under an atmosphere of nitrogen. Then the reaction mixture was heated at 50 °C for 3 h, neutralized with HCl (30 mL, 3*N*) and the aqueous phase was extracted with DCM (3 × 20 mL). The combined organic layers were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (PE/EA 4:1) to yield **III-23** (4.06 g, 12.9 mmol, 30%) as a white solid.

R<sub>f</sub>: 0.47 (PE/EA 4:1; Hanessian's Stain)

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.79 (sept, 2H,  $^3J$  = 6.7 Hz,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.34 (d, 1H,  $^2J$  = 14.4 Hz,  $\text{CHHSO}_2$ ), 2.80 (d, 1H,  $^2J$  = 14.4 Hz,  $\text{CHHSO}_2$ ), 2.65-2.57 (m, 1H, 6- $\text{H}_a$ ), 2.38 (dt, 1H,  $J$  = 4.0, 18.4 Hz, 3- $\text{H}_a$ ), 2.09-2.00 (m, 2H, 4-H, 5- $\text{H}_a$ ), 1.93 (d, 1H,  $^2J$  = 18.4 Hz, 3- $\text{H}_b$ ), 1.66-1.59 (m, 1H, 6- $\text{H}_b$ ), 1.43-1.37 (m, 1H, 5- $\text{H}_b$ ), 1.34 (2 × d apprs. as t, 12H,  $^3J$  = 6.7 Hz,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.18 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.90 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

## 5. Experimental Section

---

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 215.6 (C-2), 58.9 (C-1), 51.3 ( $\text{CH}_2\text{SO}_2$ ), 48.4 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 47.5 (C-7), 42.9 (C-4), 42.6 (C-3), 26.8 (C-5), 25.3 (C-6), 22.6 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 22.1 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 20.2 ( $\text{CH}_3$ ), 19.8 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.

Ketone **III-23** (300 mg, 951  $\mu\text{mol}$ , 1 eq) was dissolved in dry MeOH (0.3 mL) under an atmosphere of nitrogen. Subsequently, trimethyl orthoformate (0.16 mL, 1.43 mmol, 1.5 eq) and *p*TsOH  $\cdot$   $\text{H}_2\text{O}$  (5.4 mg, 28.5  $\mu\text{mol}$ , 2.5 mol%) were added and the solution was heated at 70  $^\circ\text{C}$  for 48 h (PE/EA 4:1). The reaction mixture was quenched with satd.  $\text{NaHCO}_3$  solution (4 mL) and the aqueous phase was extracted with DCM ( $4 \times 4$  mL). The combined organic layers were dried over  $\text{K}_2\text{CO}_3$  and evaporated under reduced pressure. Flash chromatography (PE/EA 6:1) of the crude product afforded acetal **III-23.1** (180 mg, 498  $\mu\text{mol}$ , 52%, 93% brsm) as a white solid. To remove solvent traces, it was dried in oil pump vacuum overnight.

R<sub>f</sub>: 0.65 (PE/EA 4:1; Hanessian's Stain)

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.73 (sept, 2H,  $^3J$  = 6.8 Hz,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.50 (d, 1H,  $^2J$  = 15.5 Hz,  $\text{CHHSO}_2$ ), 3.33 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.16 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.75 (d, 1H,  $^2J$  = 15.5 Hz,  $\text{CHHSO}_2$ ), 2.33 (ddd apprs. as td, 1H,  $J$  = 5.0, 12.6 Hz, 6- $\text{H}_a$ ), 2.20 (ddd, 1H,  $J$  = 3.0, 4.6, 12.8 Hz, 3- $\text{H}_a$ ), 1.95 (ddd, 1H,  $J$  = 3.5, 9.3, 12.6 Hz, 6- $\text{H}_b$ ), 1.89-1.78 (m, 1H, 5- $\text{H}_a$ ), 1.67 (t, 1H,  $^3J$  = 4.6 Hz, 4-H), 1.34 (d, 6H,  $^3J$  = 6.8 Hz,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.33 (d, 6H,  $^3J$  = 6.8 Hz,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.30-1.25 (m, 1H, 5- $\text{H}_b$ ), 1.22 (d, 1H,  $^2J$  = 12.8 Hz, 3- $\text{H}_b$ ), 1.03 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.91 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 108.6 ( $\text{C}(\text{OCH}_3)_2$ ), 53.4 (C-1), 52.2 ( $\text{CH}_2\text{SO}_2$ ), 51.2 (C-7), 49.5 ( $\text{OCH}_3$ ), 48.2 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 47.5 ( $\text{OCH}_3$ ), 43.1 (C-4), 41.3 (C-3), 27.1 (C-5), 24.8 (C-6), 22.5 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 22.3 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 21.5 ( $\text{CH}_3$ ), 20.5 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.

Glycolic acid (231 mg, 3.04 mmol, 1.1 eq) was dried by adding it to a Schlenk flash under an atmosphere of argon and dissolving it in EtOH (5 mL, HPLC grade). Thereafter, the solvent was evaporated under reduced pressure. This procedure was repeated for a second time. To the dried acid, dry Et<sub>2</sub>O (7 mL) was added and the solution was cooled to -20  $^\circ\text{C}$ . Then  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (0.56 mL, 4.43 mmol, 1.6 eq) was added and the mixture turned clear. Finally, acetal **III-23.1** (1.00 g, 2.77 mmol, 1 eq) in dry Et<sub>2</sub>O (5.5 mL) was added slowly to the solution and stirring was continued for 3 h while the reaction mixture was allowed to warm to ambient temperature. The reaction mixture was quenched with  $\text{NEt}_3$  (1.6 mL) and  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL) and the aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O ( $3 \times 20$  mL). The combined organic phases were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and evaporated under reduced pressure. The crude product was subjected to flash chromatography (PE/EA 6:1  $\rightarrow$  4:1) to give **III-23.2** (279 mg, 747  $\mu\text{mol}$ , 27%) as a white solid.



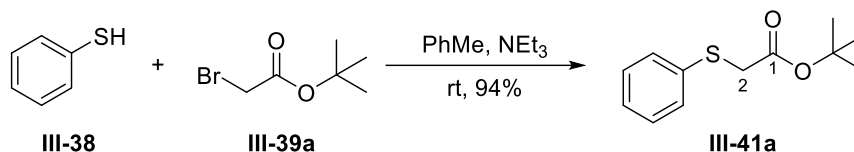
R<sub>f</sub>: 0.32 (PE/EA 4:1; Hanessian's Stain), m.p.: 128-130 °C

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.46 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 14.4 Hz, 5'-H<sub>a</sub>), 4.31 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 14.4 Hz, 5'-H<sub>b</sub>), 3.72 (sept, 2H, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.32 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 13.6 Hz, CHHSO<sub>2</sub>), 2.60 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 13.6 Hz, CHHSO<sub>2</sub>), 2.41-2.29 (m, 2H, 3-H<sub>a</sub>, 6-H<sub>a</sub>), 1.93-1.81 (m, 3H, 4-H, 5-H<sub>a</sub>, 6-H<sub>b</sub>), 1.78 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 13.8 Hz, 3-H<sub>b</sub>), 1.41-1.36 (m, 1H, 5-H<sub>b</sub>), 1.31 (d, 6H, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.31 (d, 6H, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.02 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.90 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 171.0 (C-4'), 119.2 (C-2), 64.7 (C-5'), 54.7 (C-1), 52.5 (CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>), 51.1 (C-7), 48.4 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 45.5 (C-3), 44.1 (C-4), 26.7 (C-5), 26.1 (C-6), 22.4 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 22.3 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 20.6 (CH<sub>3</sub>), 20.2 (CH<sub>3</sub>) ppm.

C-1 and C-7 may be interchanged, respectively. The recorded data are in accordance with those reported in the literature.<sup>[122]</sup>

### 5.3.3 Synthesis of *tert*-Butyl 2-(phenylthio)acetate (**III-41a**)



Thiophenol (8.2 mL, 80.7 mmol, 1 eq) and *tert*-butyl 2-bromoacetate (12.5 mL, 84.7 mmol, 1.05 eq) were dissolved in toluene (100 mL, technical grade) and the solution was tempered with an ambient temperature water bath. NEt<sub>3</sub> (12.3 mL, 88.7 mmol, 1.1 eq) was added portion wise and stirring of the suspension was continued for 18 h. The reaction mixture was washed with water (100 mL) and the aqueous phase was extracted with EtOAc (2 × 100 mL). The combined organic phases were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and evaporated. The fractional distillation of the crude product through a Vigreux column (5 cm) at 0.44 mbar afforded sulfide **III-41a** (17.0 g, 75.8 mmol, 94%) as a colorless liquid.

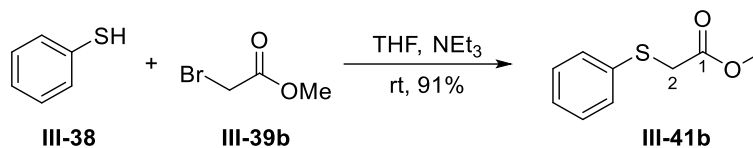
b.p.: 86-88 °C (0.44 mbar)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ = 7.40-7.38 (m, 2H, Ar-H<sub>ortho</sub>), 7.34-7.30 (m, 2H, Ar-H<sub>meta</sub>), 7.25-7.21 (m, 1H, Ar-H<sub>para</sub>), 3.60 (s, 2H, 2-H), 1.37 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ = 169.7 (C-1), 136.5 (C<sub>Ar, ipso</sub>), 130.2 (C<sub>Ar, meta</sub>), 130.1 (C<sub>Ar, ortho</sub>), 127.6 (C<sub>Ar, para</sub>), 82.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 37.8 (C-2), 28.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

The recorded data are in accordance with those reported in the literature.<sup>[263]</sup>

### 5.3.4 Synthesis of Methyl 2-(phenylthio)acetate (**III-41b**)



Thiophenol (11.2 mL, 108.9 mmol, 1 eq) and methyl 2-bromoacetate (10.8 mmol, 114.4 mmol, 1.05 eq) were dissolved in THF (500 mL, HPLC grade) and the solution was tempered with an ambient temperature water bath. During the addition of  $\text{NEt}_3$  (16.6 mL, 119.8 mmol, 1.1 eq) a precipitate was formed. Stirring of the suspension was continued for 24 h then the reaction mixture was quenched with satd.  $\text{NaHCO}_3$  solution (100 mL) and water (100 mL). For an easier phase separation, the volatiles were removed under reduced pressure (rotary evaporator). The aqueous residue was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 250$  mL). The combined organic phases were dried over  $\text{MgSO}_4$  and evaporated. The pure sulfide **III-41b** (18.1 g, 99.5 mmol, 91%) was obtained as a colorless liquid after fractional distillation through a Vigreux column (5 cm) at 1.1 mbar.

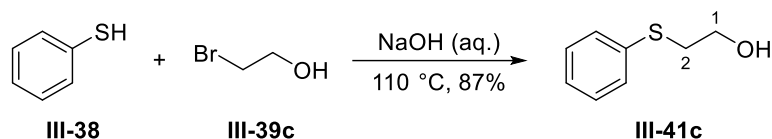
R<sub>f</sub>: 0.30 (PE/EA 10:1; Hanessian's Stain), b.p.: 94 °C (1.1 mbar)

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  = 7.40-7.37 (m, 2H, Ar-H<sub>ortho</sub>), 7.35-7.30 (m, 2H, Ar-H<sub>meta</sub>), 7.27-7.22 (m, 1H, Ar-H<sub>para</sub>), 3.72 (s, 2H, 2-H), 3.65 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  = 171.0 (C-1), 136.3 (C<sub>Ar, ipso</sub>), 130.2 (C<sub>Ar, meta</sub>), 130.1 (C<sub>Ar, ortho</sub>), 127.7 (C<sub>Ar, para</sub>), 53.1 (OCH<sub>3</sub>), 36.5 (C-2) ppm.

ESI HRMS  $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_2\text{SNa}^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : calcd.  $m/z$  205.02937, found  $m/z$  205.02969

The recorded data are in accordance with those reported in the literature.<sup>[264]</sup>

5.3.5 Synthesis of 2-(Phenylthio)ethan-1-ol (**III-41c**)

Thiophenol (10.0 mL, 97.4 mmol, 1 eq) and 2-bromoethanol (7.3 mL, 102.3 mmol, 1.05 eq) were added to a round bottom flask and a solution of NaOH in water (5.84 g NaOH diluted with water to 29.2 g, 146.1 mmol, 1.5 eq) was carefully added. Subsequently, the reaction mixture was heated at 110 °C for 1 h and cooled to ambient temperature. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with  $\text{CHCl}_3$  ( $3 \times 25$  mL). The combined organic phases were dried over  $\text{MgSO}_4$  and evaporated in vacuo. The crude product was fractionally distilled through a Vigreux column (5 cm) at 0.96 mbar to yield pure alcohol **III-41c** (13.1 g, 85.1 mmol, 87%) as a colorless liquid.

R<sub>f</sub>: 0.23 (PE/EA 3:1; Hanessian's Stain), b.p.: 83-85 °C (0.96 mbar)

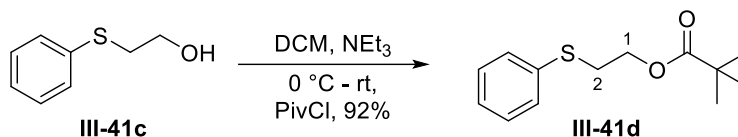
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>CN):  $\delta$  = 7.39 -7.35 (m, 2H, Ar-H<sub>ortho</sub>), 7.33-7.27 (m, 2H, Ar-H<sub>meta</sub>), 7.22-7.17 (m, 1H, Ar-H<sub>para</sub>), 3.65 (td apprs. as q, 2H, <sup>3</sup>J = 6.0, 6.6 Hz, 1-H), 3.06 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 6.6 Hz, 2-H), 2.99 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 6.0 Hz, OH) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>CN):  $\delta$  = 137.4 (C<sub>Ar, ipso</sub>), 130.1 (C<sub>Ar, meta</sub>), 129.7 (C<sub>Ar, ortho</sub>), 126.9 (C<sub>Ar, para</sub>), 61.3 (C-1), 36.6 (C-2) ppm.

ESI HRMS C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>OSNa<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: calcd. m/z 177.03446, found m/z 177.03465

The recorded data are in accordance with those reported in the literature.<sup>[149]</sup>

### 5.3.6 Synthesis of 2-(Phenylthio)ethyl pivalate (**III-41d**)



A solution of alcohol **III-41c** (10.7 g, 69.6 mmol, 1 eq) and NEt<sub>3</sub> (19.4 mL, 139.2 mmol, 2 eq) in dry DCM (900 mL) was cooled to 0 °C under an atmosphere of nitrogen. After the addition of PivCl (9.4 mL, 76.5 mmol, 1.5 eq) the cooling bath was removed and the reaction mixture was stirred for 8 days (TLC, PE/EA 3:1) at ambient temperature, before it was quenched with water (100 mL). The aqueous phase was extracted with DCM (2 × 50 mL) and the combined organic phases were dried over MgSO<sub>4</sub>. The volatiles were removed under reduced pressure and the crude product was purified by fractional distillation through a Vigreux column (5 cm) at 0.5 mbar to give ester **III-41d** (15.3 g, 64.1 mmol, 92%) as a colorless liquid.

R<sub>f</sub>: 0.65 (PE/EA 3:1; Hanessian's Stain), b.p.: 100-103 °C (0.5 mbar)

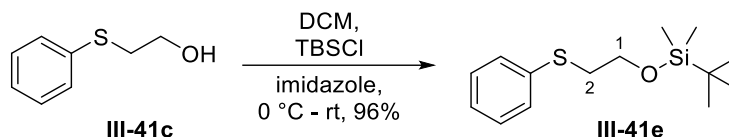
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ = 7.41-7.39 (m, 2H, Ar-H<sub>ortho</sub>), 7.34-7.30 (m, 2H, Ar-H<sub>meta</sub>), 7.24-7.20 (m, 1H, Ar-H<sub>para</sub>), 4.18 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, 1-H), 3.17 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, 2-H), 1.14 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ = 178.9 (C=O), 136.7 (C<sub>Ar, ipso</sub>), 130.14 (C<sub>Ar, meta</sub>), 130.09 (C<sub>Ar, ortho</sub>), 127.3 (C<sub>Ar, para</sub>), 63.5 (C-1), 39.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 32.7 (C-2), 27.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

ESI HRMS C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>SNa<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: calcd. m/z 261.09197, found m/z 261.09211

C<sub>Ar, ortho</sub> and C<sub>Ar, meta</sub> may be interchanged. The recorded data are in accordance with those reported in the literature.<sup>[265,266]</sup>

### 5.3.7 Synthesis of *tert*-Butyldimethyl(2-(phenylthio)ethoxy)silane (III-41e)



Alcohol **III-41c** (1.50 g, 9.7 mmol, 1 eq) and imidazole (993 mg, 14.6 mmol, 1.5 eq) were dissolved in dry DCM (40 mL) and cooled to 0 °C under an atmosphere of nitrogen. After the addition of TBSCl (1.76 g, 11.7 mmol, 1.2 eq) the cooling bath was removed and the reaction mixture was stirred at ambient temperature for 5 h (TLC, PE/EA 5:2). Then the mixture was washed with H<sub>2</sub>O (40 mL) and the aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 × 30 mL). The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and evaporated under reduced pressure. The crude product was subjected to flash chromatography (PE/EA 100:1 → 75:1 → 50:1) to afford **III-41e** (2.51 g, 9.3 mmol, 96%) as a colorless liquid.

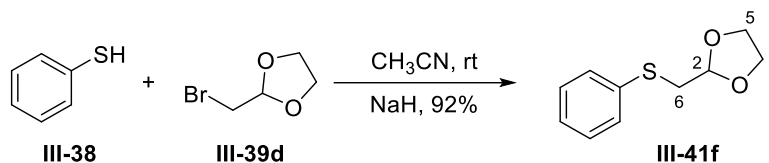
R<sub>f</sub>: 0.41 (PE/EA 50:1; Hanessian's Stain)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ = 7.37-7.34 (m, 2H, Ar-H<sub>ortho</sub>), 7.32-7.28 (m, 2H, Ar-H<sub>meta</sub>), 7.21-7.16 (m, 1H, Ar-H<sub>para</sub>), 3.79 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, 1-H), 3.07 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, 2-H), 0.87 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.03 (s, 6H, CH<sub>3</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ = 137.6 (C<sub>Ar, ipso</sub>), 130.0 (C<sub>Ar, meta</sub>), 129.6 (C<sub>Ar, ortho</sub>), 126.8 (C<sub>Ar, para</sub>), 63.0 (C-1), 36.6 (C-2), 26.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 19.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -5.1 (CH<sub>3</sub>) ppm.

ESI HRMS C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>OSSiNa<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: calcd. m/z 291.12093, found m/z 291.12109

The recorded data are in accordance with those reported in the literature.<sup>[267]</sup>

5.3.8 Synthesis of 2-((Phenylthio)methyl)-1,3-dioxolane (**III-41f**)

To a solution of thiophenol (3.1 mL, 30.0 mmol, 1 eq) in CH<sub>3</sub>CN (150 mL, HPLC grade) NaH (1.26 g, 31.5 mmol, 1.05 eq, 60% in paraffin oil) was added portion wise at ambient temperature. After the evolution of H<sub>2</sub> subsided (~20 min), 2-(bromomethyl)-1,3-dioxolane (**III-39d**) (5.26 g, 31.5 mmol, 1.05 eq) was added dropwise and stirring was continued for 20 h at ambient temperature. The reaction mixture was filtered through a pleated filter paper and rinsed with EtOAc. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (PE/EA 10:1 → 8:1 → 5:1) to yield sulfide **III-41f** (5.42 g, 27.6 mmol, 92%) as a colorless liquid.

R<sub>f</sub>: 0.27 (PE/EA 10:1; KMnO<sub>4</sub>)

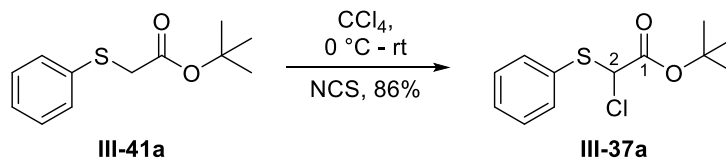
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ = 7.40-7.38 (m, 2H, Ar-H<sub>ortho</sub>), 7.32-7.27 (m, 2H, Ar-H<sub>meta</sub>), 7.22-7.17 (m, 1H, Ar-H<sub>para</sub>), 5.07 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 4.4 Hz, 2-H), 3.99-3.91 (m, 2H, 4-H), 3.87-3.79 (m, 2H, 5-H), 3.15 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 4.4 Hz, 6-H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ = 137.7 (C<sub>Ar, ipso</sub>), 130.0 (C<sub>Ar, meta</sub>), 129.7 (C<sub>Ar, ortho</sub>), 127.0 (C<sub>Ar, para</sub>), 103.7 (C-2), 66.1 (C-4, C-5), 37.9 (C-6) ppm.

ESI HRMS C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>SNa<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: calcd. m/z 219.04502, found m/z 219.04506

4-H and 5-H may be interchanged. The recorded data are in accordance with those reported in the literature.<sup>[268]</sup>

### 5.3.9 Synthesis of *tert*-Butyl 2-chloro-2-(phenylthio)acetate (**III-37a**)



Under an atmosphere of nitrogen *N*-chlorosuccinimide (7.74 g, 58.0 mmol, 1 eq) was added in one portion to a solution of sulfide **III-41a** (13.0 g, 58.0 mmol, 1 eq) in dry  $\text{CCl}_4$  (170 mL) at 0 °C. The cooling bath was removed and the reaction mixture was stirred for 72 h at ambient temperature. The reaction was followed by  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy. Succinimide which was floating on top of the solvent was removed by gravity filtration through a pleated filter paper and rinsed with pentane. All volatiles of the filtrate were removed under reduced pressure and the crude product was fractionally distilled through a Vigreux column (5 cm) at 0.60 mbar to obtain pure  $\alpha$ -chlorosulfide **III-37a** (12.86 g, 49.7 mmol, 86%) as a colorless liquid.

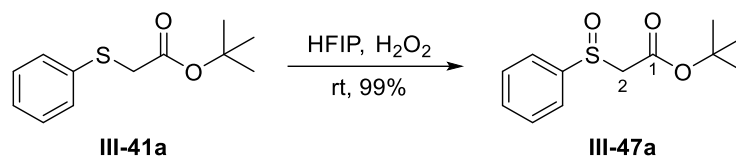
R<sub>f</sub>: 0.64 (PE/EA 10:1; Vanillin), b.p.: 103-111 °C (0.60 mbar), 131 °C (1.0 mmHg)<sup>[263]</sup>

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  = 7.61-7.58 (m, 2H, Ar-H<sub>ortho</sub>), 7.45-7.40 (m, 3H, Ar-H<sub>meta</sub>, Ar-H<sub>para</sub>), 5.68 (s, 1H, 2-H), 1.43 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  = 165.7 (C-1), 134.7 (C<sub>Ar,ortho</sub>), 131.5 (C<sub>Ar,ipso</sub>), 130.5 (C<sub>Ar,para</sub>), 130.4 (C<sub>Ar,meta</sub>), 84.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 66.4 (C-2), 27.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

C<sub>Ar,meta</sub> and C<sub>Ar,para</sub> may be interchanged. The recorded data are in accordance with those reported in the literature.<sup>[263]</sup>



5.3.10 Synthesis of *tert*-Butyl 2-(phenylsulfinyl)acetate (**III-47a**)

Sulfide **III-41a** (1.00 g, 4.46 mmol, 1 eq) was dissolved in 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol (5.5 mL) and the solution was tempered with an ambient temperature water bath. Then H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (0.91 mL, 8.92 mmol, 2 eq, 30% in water) was added in one portion and stirring was continued for 2 h at ambient temperature (TLC, PE/EA 2:1). The reaction mixture was quenched with a Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> solution (5 mL, 10%). After salting out the aqueous phase with NaCl, the aqueous phase was extracted with EtOAc (3 × 10 mL). The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and evaporated under reduced pressure. To remove traces of HFIP, the crude product was dried in oil pump vacuum for 72 h at 40 °C (water bath). Sulfoxide **III-47a** (1.06 g, 4.43 mmol, 99%) was obtained as a colorless oil which crystallized after refrigeration. It was used without further purification.

R<sub>f</sub>: 0.36 (PE/EA 2:1; Vanillin), m.p.: 37-40 °C

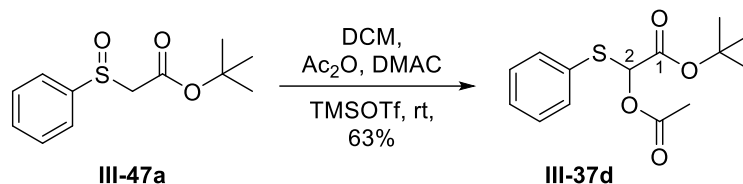
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ = 7.70-7.68 (m, 2H, Ar-H<sub>ortho</sub>), 7.59-7.56 (m, 3H, Ar-H<sub>meta</sub>, Ar-H<sub>para</sub>), 3.71 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 13.8 Hz, 2-H<sub>a</sub>), 3.67 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 13.8 Hz, 2-H<sub>b</sub>), 1.36 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ = 165.2 (C-1), 144.8 (C<sub>Ar, ipso</sub>), 132.5 (C<sub>Ar, para</sub>), 130.4 (C<sub>Ar, meta</sub>), 125.4 (C<sub>Ar, ortho</sub>), 83.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 63.0 (C-2), 28.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

ESI HRMS C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>SNa<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: calcd. m/z 263.07124, found m/z 263.07139

The recorded data are in accordance with those reported in the literature.<sup>[138]</sup>

### 5.3.11 Synthesis of *tert*-Butyl 2-acetoxy-2-(phenylthio)acetate (**III-37d**)



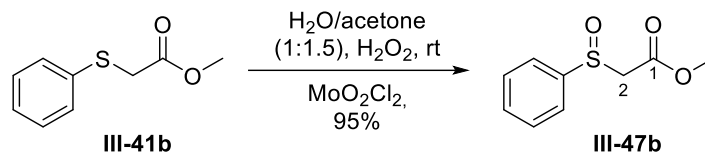
To a solution of *N,N*-dimethylacetamide (1.2 mL, 13.4 mmol, 3 eq) in dry DCM (15 mL) tempered with an ambient temperature water bath, TMSOTf (2.4 mL, 13.4 mmol, 3 eq) was added in one portion. After 5 min the water bath was removed and  $\text{Ac}_2\text{O}$  (0.84 mL, 8.9 mmol, 2 eq) was added in one portion. After 15 min of stirring, crude sulfoxide **III-47a** (1.07 g, 4.45 mmol, 1 eq) in dry DCM (15 mL) was added to the yellow mixture. The reaction mixture was stirred for 10 min (TLC, PE/EA 2:1) before it was quenched with a  $\text{NaHCO}_3$  solution (30 mL, 5%). The aqueous phase was extracted with  $\text{CHCl}_3$  ( $3 \times 30$  mL) and the combined organic layers were dried over  $\text{MgSO}_4$  and evaporated under reduced pressure. Flash chromatography (PE/EA 15:1) of the crude product afforded  $\alpha$ -acetoxysulfide **III-37d** (786 mg, 2.78 mmol, 63%) as a colorless liquid.

$R_f$ : 0.30 (PE/EA 15:1; Vanillin)

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta = 7.58\text{--}7.56$  (m, 2H,  $\text{Ar-H}_{\text{ortho}}$ ),  $7.42\text{--}7.35$  (m, 3H,  $\text{Ar-H}_{\text{meta}}$ ,  $\text{Ar-H}_{\text{para}}$ ),  $5.98$  (s, 1H, 2-H),  $2.12$  (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ),  $1.31$  (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta = 170.8$  ( $\text{H}_3\text{CCO}_2$ ),  $165.8$  (C-1),  $135.1$  ( $\text{C}_{\text{Ar, ortho}}$ ),  $131.3$  ( $\text{C}_{\text{Ar, ipso}}$ ),  $130.1$  ( $\text{C}_{\text{Ar, meta}}$ ,  $\text{C}_{\text{Ar, para}}$ ),  $83.9$  ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ),  $77.9$  (C-2),  $28.0$  ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ),  $21.0$  ( $\text{CH}_3$ ) ppm.

ESI HRMS  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{SNa}^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : calcd.  $m/z$  305.08180, found  $m/z$  305.08170

5.3.12 Synthesis of Methyl 2-(phenylsulfinyl)acetate (**III-47b**)

To a solution of sulfide **III-41b** (5.0 g, 27.4 mmol, 1 eq) in a mixture of H<sub>2</sub>O (28 mL) and acetone (42 mL) MoO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (82 mg, 412 μmol, 1.5 mol%) was added at ambient temperature. Then H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (3.1 mL, 30.2 mmol, 1.1 eq, 30% in water) was added in one portion and the yellow solution was stirred for 4 h (TLC, PE/EA 2:1) in which time the color faded. The reaction mixture was quenched with satd. Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> solution (20 mL) and satd. NaHCO<sub>3</sub> solution (30 mL) as well as EtOAc (50 mL) were added and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 × 50 mL) and the combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and evaporated in vacuo. To remove the precipitated salts the crude product was filtered through a plug of alumina (neutral) and rinsed with EtOAc. The filtrate was evaporated under reduced pressure (rotary evaporator) and was then dried in oil pump vacuum to remove traces of solvent. Sulfoxide **III-47b** (5.17 g, 26.1 mmol, 95%) was obtained as a colorless oil which crystallized after refrigeration.

R<sub>f</sub>: 0.11 (PE/EA 2:1, Vanillin), m.p.: 52-54 °C, 47-49 °C<sup>[269]</sup>

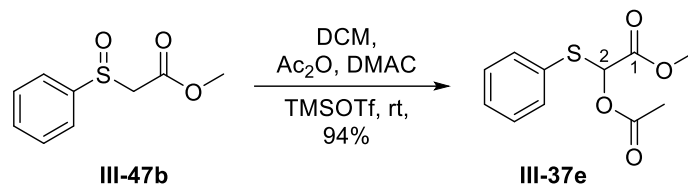
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ = 7.70-7.65 (m, 2H, Ar-H<sub>ortho</sub>), 7.61-7.56 (m, 3H, Ar-H<sub>meta</sub>, Ar-H<sub>para</sub>), 3.78 (br s, 2H, 2-H), 3.65 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ = 166.7 (C-1), 144.7 (C<sub>Ar, ipso</sub>), 132.6 (C<sub>Ar, para</sub>), 130.4 (C<sub>Ar, meta</sub>), 125.1 (C<sub>Ar, ortho</sub>), 62.1 (C-2), 53.2 (OCH<sub>3</sub>) ppm.

ESI HRMS C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>SNa<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: calcd. m/z 221.02429, found m/z 221.02469

The recorded data are in accordance with those reported in the literature.<sup>[269]</sup>

### 5.3.13 Synthesis of Methyl 2-acetoxy-2-(phenylthio)acetate (**III-37e**)



To a solution of *N,N*-dimethylacetamide (2.9 mL, 30.7 mmol, 3 eq) in dry DCM (35 mL) tempered with an ambient temperature water bath TMSOTf (5.6 mL, 30.7 mmol, 3 eq) was added in one portion. After 10 min the water bath was removed and Ac<sub>2</sub>O (1.9 mL, 20.5 mmol, 2 eq) was added in one portion. After 15 min of stirring, crude sulfoxide **III-47b** (2.03 g, 10.2 mmol, 1 eq) in dry DCM (35 mL) was added to the yellow mixture. The reaction mixture was stirred for 10 min (TLC, PE/EA 4:3) before it was quenched with satd. NaHCO<sub>3</sub> solution (35 mL) and H<sub>2</sub>O (35 mL). The aqueous phase was extracted with DCM (3 × 70 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub> and evaporated under reduced pressure. Flash chromatography (PE/EA 5:1) of the crude product afforded α-acetoxysulfide **III-37e** (2.30 g, 9.6 mmol, 94%) as a colorless liquid.

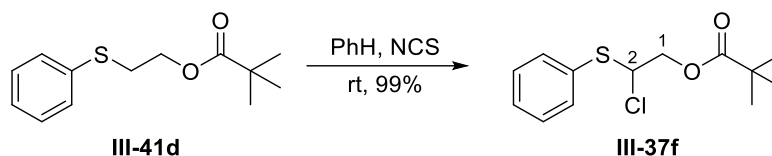
R<sub>f</sub>: 0.28 (PE/EA 5:1; Vanillin)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ = 7.56-7.53 (m, 2H, Ar-H<sub>ortho</sub>), 7.45-7.36 (m, 3H, Ar-H<sub>meta</sub>, Ar-H<sub>para</sub>), 6.17 (s, 1H, 2-H), 3.63 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.11 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ = 170.7 (H<sub>3</sub>CCO<sub>2</sub>), 167.4 (C-1), 135.6 (C<sub>Ar, ortho</sub>), 130.7 (C<sub>Ar, ipso</sub>), 130.6 (C<sub>Ar, para</sub>), 130.3 (C<sub>Ar, meta</sub>), 77.4 (C-2), 53.5 (OCH<sub>3</sub>), 20.9 (CH<sub>3</sub>) ppm.

ESI HRMS C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub>SNa<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: calcd. m/z 263.03485, found m/z 263.03497

C<sub>Ar, meta</sub> and C<sub>Ar, para</sub> may be interchanged. The recorded data are in accordance with those reported in the literature.<sup>[270]</sup>

5.3.14 Synthesis of 2-Chloro-2-(phenylthio)ethyl pivalate (**III-37f**)

To a solution of NCS (734 mg, 5.5 mmol, 1.1 eq) in dry benzene (50 mL) under an atmosphere of nitrogen, sulfide **III-41d** (1.19 g, 5.0 mmol, 1 eq) was added rapidly and the reaction mixture was stirred for 18 h at ambient temperature. The reaction was followed by  $^1\text{H}$  NMR. The reaction mixture was filtered through a pleated filter paper and rinsed with hexane. The filtrate was evaporated under reduced pressure. To remove the remaining succinimide the crude product was filtered through a plug of cotton twice and rinsed with hexane, respectively. After the removal of the volatiles, the crude  $\alpha$ -chlorosulfide **III-37f** (1.35 g, 4.9 mmol, 99%) was obtained as a slightly yellow liquid, which was used without further purification.

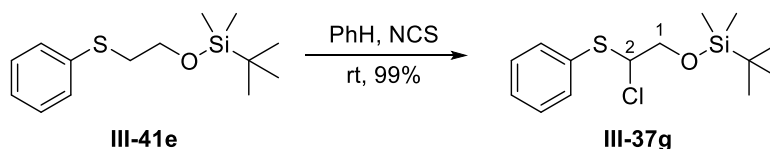
R<sub>f</sub>: 0.57 (PE/EA 10:1; Hanessian's Stain, partial hydrolysis possible), b.p.: decomposition

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  = 7.61-7.56 (m, 2H, Ar-H<sub>ortho</sub>), 7.45-7.41 (m, 3H, Ar-H<sub>meta</sub>, Ar-H<sub>para</sub>), 5.57 (dd apprs. as t, 1H,  $^3J$  = 5.9, 6.2 Hz, 2-H), 4.38 (dd, 1H,  $J$  = 5.9, 11.9 Hz, 1-H<sub>a</sub>), 4.34 (dd, 1H,  $J$  = 6.2, 11.9 Hz, 1-H<sub>b</sub>), 1.22 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  = 178.3 (C=O), 134.5 (C<sub>Ar, ortho</sub>), 131.7 (C<sub>Ar, ipso</sub>), 130.4 (C<sub>Ar, meta</sub>), 130.1 (C<sub>Ar, para</sub>), 67.7 (C-2), 67.0 (C-1), 39.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

C<sub>Ar, meta</sub> and C<sub>Ar, para</sub> may be interchanged.

### 5.3.15 Synthesis of *tert*-Butyl(2-chloro-2-(phenylthio)ethoxy)dime-thylsilane (**III-37g**)



To a solution of NCS (734 mg, 5.5 mmol, 1.1 eq) in dry benzene (50 mL) under an atmosphere of nitrogen sulfide **III-41e** (1.34 g, 5.0 mmol, 1 eq) was added rapidly and the reaction mixture was stirred for 21 h at ambient temperature. The reaction was followed by  $^1\text{H}$  NMR. The reaction mixture was filtered through a pleated filter paper and rinsed with pentane. The filtrate was evaporated under reduced pressure. To remove the remaining succinimide the crude product was filtered through a plug of cotton twice and rinsed with pentane, respectively. After the removal of the volatiles, the crude  $\alpha$ -chlorosulfide **III-37g** (1.50 g, 4.95 mmol, 99%) was obtained as a slightly yellow liquid, which was used without further purification.

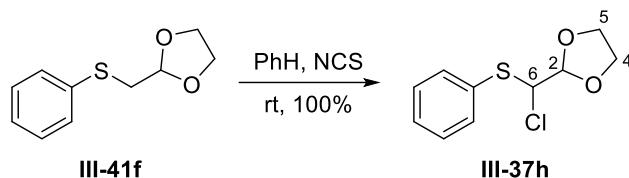
R<sub>f</sub>: 0.36 (PE/EA 50:1; Hanessian's Stain)

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  = 7.57-7.54 (m, 2H, Ar-H<sub>ortho</sub>), 7.43-7.37 (m, 3H, Ar-H<sub>meta</sub>, Ar-H<sub>para</sub>), 5.42 (t, 1H,  $^3J$  = 5.4 Hz, 2-H), 4.01 (dd, 1H,  $J$  = 5.4, 11.3 Hz, 1-H<sub>a</sub>), 3.97 (dd, 1H,  $J$  = 5.4, 11.3 Hz, 1-H<sub>b</sub>), 0.92 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.10 (s, 6H, CH<sub>3</sub>) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  = 133.6 (C<sub>Ar, ortho</sub>), 133.1 (C<sub>Ar, ipso</sub>), 130.3 (C<sub>Ar, meta</sub>), 129.5 (C<sub>Ar, para</sub>), 71.9 (C-2), 68.3 (C-1), 26.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 19.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -5.1 (CH<sub>3</sub>) ppm.

C<sub>Ar, meta</sub> and C<sub>Ar, para</sub> may be interchanged.

### 5.3.16 Synthesis of 2-(Chloro(phenylthio)methyl)-1,3-dioxolane (III-37h)



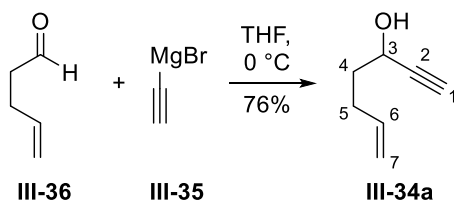
To a solution of NCS (734 mg, 5.5 mmol, 1.1 eq) in dry benzene (50 mL) under an atmosphere of nitrogen, sulfide **III-41f** (981 mg, 5.0 mmol, 1 eq) was added rapidly and the reaction mixture was stirred for 6 h at ambient temperature. The reaction was followed by  $^1\text{H}$  NMR. The reaction mixture was filtered through a pleated filter paper and rinsed with pentane/ $\text{Et}_2\text{O}$  (1:1). The filtrate was evaporated under reduced pressure. To remove the remaining succinimide, the crude product was filtered through a plug of cotton twice and rinsed with pentane/ $\text{Et}_2\text{O}$  (1:1), respectively. After the removal of the volatiles, the crude  $\alpha$ -chlorosulfide **III-37h** (1.15 g, 4.99 mmol, 100%) was obtained as a yellowish liquid, which was used without further purification.

R<sub>f</sub>: 0.29 (PE/EA 10:1; Hanessian's Stain)

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  = 7.57-7.54 (m, 2H, Ar- $\text{H}_{\text{ortho}}$ ), 7.43-7.35 (m, 3H, Ar- $\text{H}_{\text{meta}}$ , Ar- $\text{H}_{\text{para}}$ ), 5.46 (d, 1H,  $^3J$  = 2.8 Hz, 6-H), 5.29 (d, 1H,  $^3J$  = 2.8 Hz, 2-H), 4.13-4.07 (m, 2H, 4-H), 4.01-3.93 (m, 2H, 5-H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  = 133.4 ( $\text{C}_{\text{Ar, ipso}}$ ), 133.1 ( $\text{C}_{\text{Ar, ortho}}$ ), 130.4 ( $\text{C}_{\text{Ar, meta}}$ ), 129.4 ( $\text{C}_{\text{Ar, para}}$ ), 104.7 (C-2), 72.6 (C-6), 67.14, 67.06 (C-4, C-5) ppm.

4-H and 5-H as well as  $\text{C}_{\text{Ar, meta}}$  and  $\text{C}_{\text{Ar, para}}$  may be interchanged.

5.3.17 Synthesis of Hept-6-en-1-yn-3-ol (**III-34a**)

Grignard reagent **III-35** (38.2 mL, 19.1 mmol, 1.2 eq, 0.5M in THF) was cooled to 0 °C under an atmosphere of nitrogen. Then aldehyde **III-36** (1.34 g, 15.9 mmol, 1 eq) in dry THF (18 mL) was added to the Grignard reagent over a period of 1 h (syringe pump). After complete addition the reaction mixture was stirred for further 30 min at 0 °C before it was quenched with satd. NH<sub>4</sub>Cl solution (30 mL) and H<sub>2</sub>O (30 mL). The aqueous phase was extracted with EtOAc (3 × 60 mL) and the combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The crude product was concentrated under reduced pressure (rotary evaporator, 100 mbar, 40 °C) and subjected to flash chromatography (DCM/MeOH 250:1) to furnish pure alcohol **III-34a** (1.34 g, 12.2 mmol, 76%) as a light-yellow liquid.

R<sub>f</sub>: 0.33 (PE/EA 4:1; Vanillin)

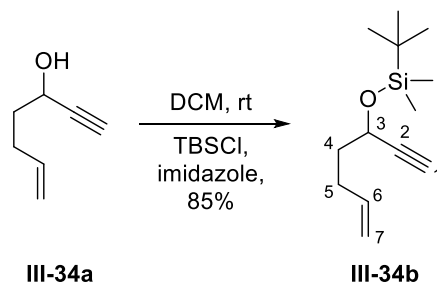
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.84 (ddt, 1H, <sup>3</sup>J = 6.7, 10.3, 17.1 Hz, 6-H), 5.08 (ddt apprs. as dq, 1H, J = 1.7, 17.1 Hz, 7-H<sub>trans</sub>), 5.03-4.99 (m, 1H, 7-H<sub>cis</sub>), 4.41 (td, 1H, J = 2.1, 6.6 Hz, 3-H), 2.49 (d, 1H, <sup>4</sup>J = 2.1 Hz, 1-H), 2.28-2.22 (m, 2H, 5-H), 2.02 (br s, 1H, OH), 1.86-1.79 (m, 2H, 4-H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 137.5 (C-6), 115.4 (C-7), 84.6 (C-2), 73.1 (C-1), 61.7 (C-3), 36.6 (C-4), 29.2 (C-5) ppm.

The recorded data are in accordance with those reported in the literature.<sup>[271]</sup>



### 5.3.18 Synthesis of *tert*-Butyl(hept-6-en-1-yn-3-yloxy)dimethylsilane (III-34b)



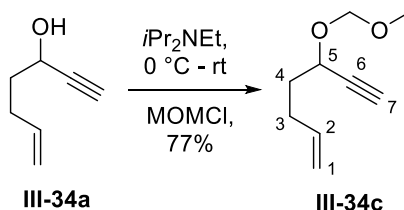
Alkynol **III-34a** (2.56 g, 23.2 mmol, 1 eq) in dry DCM (25 mL) was added to a solution of TBSCl (4.20 g, 27.9 mmol, 1.2 eq) and imidazole (2.53 g, 37.2 mmol, 1.6 eq) in dry DCM (110 mL) under an atmosphere of nitrogen at ambient temperature. Stirring was continued for 36 h (TLC, PE/EA 5:1) then the reaction mixture was quenched with satd.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution (50 mL) and  $\text{H}_2\text{O}$  (50 mL). The aqueous phase was extracted with DCM ( $2 \times 80$  mL) and the combined organic phases were dried over  $\text{MgSO}_4$  and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (PE neat  $\rightarrow$  PE/ $\text{Et}_2\text{O}$  10:1) to give silyl ether **III-34b** (4.41 g, 19.7 mmol, 85%) as a light-yellow liquid.

R<sub>f</sub>: 0.42 (PE/EA 200:1; Vanillin), b.p.: 97-101 °C (5 mbar)

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.83 (ddt, 1H,  $^3J$  = 6.6, 10.3, 17.2 Hz, 6-H), 5.05 (ddt apprs. as dq, 1H,  $J$  = 1.7, 17.2 Hz, 7- $\text{H}_{\text{trans}}$ ), 5.01-4.97 (m, 1H, 7- $\text{H}_{\text{cis}}$ ), 4.37 (td, 1H,  $J$  = 2.1, 6.5 Hz, 3-H), 2.40 (d, 1H,  $^4J$  = 2.1 Hz, 1-H), 2.24-2.18 (m, 2H, 5-H), 1.82-1.75 (m, 2H, 4-H), 0.92 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0.15 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.12 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 137.8 (C-6), 115.0 (C-7), 85.4 (C-2), 72.2 (C-1), 62.1 (C-3), 37.7 (C-4), 29.3 (C-5), 25.8 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 18.2 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), -4.6 ( $\text{CH}_3$ ), -5.1 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.

The recorded data are in accordance with those reported in the literature.<sup>[272]</sup>

5.3.19 Synthesis of 5-(Methoxymethoxy)hept-1-en-6-yne (**III-34c**)

Alkynol **III-34a** (1.27 g, 11.5 mmol, 1 eq) was added to  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (6.9 mL, 40.3 mmol, 3.5 eq) under an atmosphere of nitrogen and the mixture was tempered with an ambient temperature water bath. Then  $\text{MOMCl}$  (1.3 mL, 17.3 mmol, 1.5 eq) was added dropwise to the mixture over a period of 10 min and stirring of the suspension was continued for 5 h (TLC, PE/EA 4:1).  $\text{H}_2\text{O}$  (5 mL) was added to the reaction mixture and it was stirred until both layers turned clear. The aqueous phase was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 10$  mL) and the combined organic layers were dried over  $\text{MgSO}_4$  and evaporated (100 mbar,  $40\text{ }^\circ\text{C}$ ). The crude product was purified by flash chromatography (PE/DCM  $\rightarrow$  7:3  $\rightarrow$  1:1  $\rightarrow$  DCM neat) to obtain MOM ether **III-34c** (1.37 g, 8.9 mmol, 77%) as a colorless oil after evaporation of the volatiles (40 mbar,  $40\text{ }^\circ\text{C}$ ).

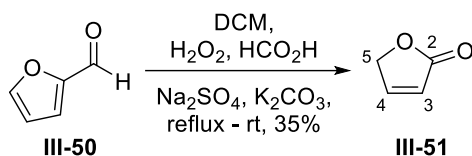
R<sub>f</sub>: 0.39 (PE/DCM 7:3; Vanillin)

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.83 (ddt, 1H,  $^3J$  = 6.6, 10.3, 17.1 Hz, 2-H), 5.07 (ddt apprs. as dq, 1H,  $J$  = 1.5, 17.1 Hz, 1-H<sub>trans</sub>), 5.01-4.99 (m, 1H, 1-H<sub>cis</sub>), 4.94 (d, 1H,  $^2J$  = 6.8 Hz, OCHHO), 4.60 (d, 1H,  $^2J$  = 6.8 Hz, OCHHO), 4.34 (td, 1H,  $J$  = 2.1, 6.6 Hz, 5-H), 3.39 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.43 (d, 1H,  $^4J$  = 2.1 Hz, 7-H), 2.28-2.22 (m, 2H, 3-H), 1.92-1.78 (m, 2H, 4-H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 137.5 (C-2), 115.2 (C-1), 94.1 ( $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 82.3 (C-6), 73.7 (C-7), 64.8 (C-5), 55.7 ( $\text{CH}_3$ ), 34.7 (C-4), 29.3 (C-3) ppm.

ESI HRMS  $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Na}^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : calcd.  $m/z$  177.08860, found  $m/z$  177.08846

### 5.3.20 Synthesis of Furan-2(5*H*)-one (**III-51**)



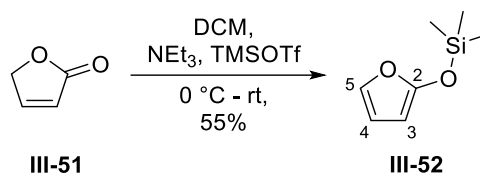
Furfural (92.2 g, 0.96 mol, 1 eq) was dissolved in DCM (500 mL, HPLC grade), then HCO<sub>2</sub>H (88.4 g, 1.92 mol, 2 eq), Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (96.0 g, 0.68 mol, 0.7 eq) and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (33.6 g, 0.24 mol, 0.25 eq) were added to the solution. Vigorous stirring proved to be essential for a higher yield (egg shaped stir bar, 1350 rpm). To initiate the reaction, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (40 mL) was added in one portion to the suspension upon which it started refluxing. The remaining H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (160 mL, Σ 6.54 mol, 6.81 eq, 30% in H<sub>2</sub>O) was added dropwise to the reaction mixture over a period of 105 min (dropping funnel). Stirring was continued for 18 h, then solid K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (105 g, 0.76 mol) and H<sub>2</sub>O (1.15 L) were added to the reaction mixture. The aqueous phase was extracted with DCM (3 × 100 mL) and EtOAc (3 × 200 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub> and evaporated. The crude product was dissolved in DCM (150 mL) and washed with satd. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> solution (50 mL) to remove furfural. The layers were separated and the organic phase was dried over MgSO<sub>4</sub>. NEt<sub>3</sub> (2 mL) was added to the filtrate and the mixture was stirred for 1 h to isomerize furan-2(3*H*)-one to furan-2(5*H*)-one. Then the volatiles were removed under reduced pressure and the crude product was fractionally distilled through a Vigreux column (15 cm) at 10 mbar to give **III-51** (28.3 g, 0.34 mol, 35%) as a yellowish liquid.

R<sub>f</sub>: 0.39 (PE/EA 1:2; KMnO<sub>4</sub>), b.p.: 76-80 °C (10 mbar)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.59 (dt, 1H, <sup>3</sup>J = 1.7, 5.8 Hz, 4-H), 6.19 (dt, 1H, J = 2.2, 5.8 Hz, 3-H), 4.92 (dd, 2H, J = 1.7, 2.2 Hz, 5-H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 173.6 (C-2), 152.9 (C-4), 121.3 (C-3), 72.1 (5) ppm.

The recorded data are in accordance with those reported in the literature.<sup>[154]</sup>

5.3.21 Synthesis of (Furan-2-yloxy)trimethylsilane (**III-52**)

Furan-2(5H)-one (10.0 g, 119 mmol, 1 eq, **III-51**) and NEt<sub>3</sub> (19.8 mL, 143 mmol, 1.2 eq) were dissolved in dry DCM (85 mL) under an atmosphere of nitrogen and the solution was cooled to 0 °C. Then TMSOTf (22.6 mL, 125 mmol, 1.05 eq) was added dropwise to the reaction mixture over a period of 1 h (syringe pump). The reaction mixture was allowed to warm to ambient temperature and stirred overnight. The reaction was followed by <sup>1</sup>H NMR (workup of a small sample). Pentane (250 mL) was added to the reaction mixture and the layers were separated. The organic layer was washed successively with aqueous buffer solution (100 mL, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> and Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, pH 7) and aqueous CuSO<sub>4</sub> solution (75 mL, 0.5M) and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The solvent was removed under reduced pressure (200 mbar, 30 °C) and the residual crude product was fractionally distilled through a Vigreux column (15 cm) at 80 mbar to obtain pure **III-52** (10.2 g, 65.4 mmol, 55%) as a colorless liquid.

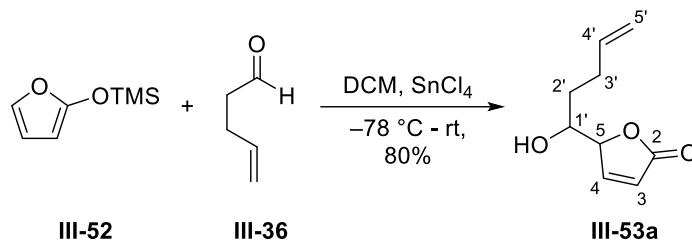
b.p.: 65-69 °C (80 mbar)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.83 (dd, 1H, *J* = 1.1, 2.3 Hz, 5-H), 6.22 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 2.3, 3.2 Hz, 4-H), 5.11 (dd, 1H, *J* = 1.1, 3.2 Hz, 3-H), 0.31 (s, 9H, CH<sub>3</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 156.7 (C-2), 132.4 (C-5), 111.0 (C-4), 83.2 (C-3), -0.3 (CH<sub>3</sub>) ppm.

The recorded data are in accordance with those reported in the literature.<sup>[273]</sup>

### 5.3.22 Synthesis of 5-(1-Hydroxypent-4-en-1-yl)furan-2(5*H*)-one (III-53a)



SnCl<sub>4</sub> (0.3 mL, 297 μmol, 0.05 eq, 1M in DCM) was added to a solution of 2-trimethylsilyloxyfuran (1.07 g, 6.84 mmol, 1.15 eq) and 4-pentenal (0.50 g, 5.94 mmol, 1 eq) in dry DCM (10 mL) at -78 °C under an atmosphere of nitrogen. After stirring at this temperature for 2 h, the reaction mixture was quenched with HCl (3.5 mL, 1M) at -78 °C and then allowed to warm to ambient temperature. The aqueous phase was extracted with DCM (3 × 2 mL) and the combined organic phases were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and evaporated in vacuo. Flash chromatography (PE/EA 3:4) of the crude product provided alcohol **III-53a** (803 mg, 4.77 mmol, 80%, mixture of two diastereomers, d.r. = 2.5:1) as a viscous oil.

R<sub>f</sub>: 0.28 (PE/EA 1:1; Vanillin), d.r. = 2.5:1

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, major isomer): δ = 7.47 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 1.5, 5.7 Hz, 4-H), 6.20 (dd, 1H, J = 2.1, 5.7 Hz, 3-H), 5.90-5.77 (m, 1H, 4'-H), 5.12-5.06 (m, 1H, 5'-H<sub>trans</sub>), 5.05-4.99 (m, 2H, 5'-H<sub>cis</sub>, 5-H), 3.81 (dt, 1H, <sup>3</sup>J = 4.9, 7.9 Hz, 1'-H), 2.38-2.17 (m, 2H, 3'-H), 1.82-1.60 (m, 2H, 2'-H) ppm.

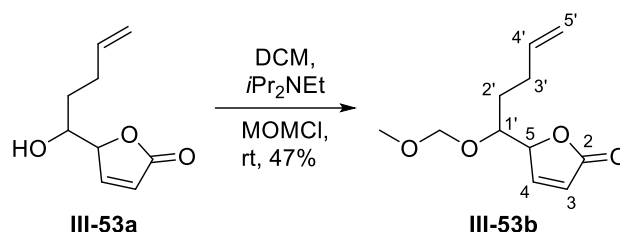
<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, major isomer): δ = 173.2 (C-2), 154.1 (C-4), 137.35 (C-5'), 122.4 (C-3), 115.49 (C-5'), 86.1 (C-5), 70.7 (C-1'), 32.0 (C-2'), 29.50 (C-3') ppm.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, minor isomer): δ = 7.55 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 1.5, 5.8 Hz, 4-H), 6.21-6.19 (m, 1H, 3-H), 5.90-5.77 (m, 1H, 4'-H), 5.12-5.06 (m, 1H, 5'-H<sub>trans</sub>), 5.05-4.99 (m, 1H, 5'-H<sub>cis</sub>), 4.97 (ddd apprs. as dt, 1H, J = 1.8, 4.9 Hz, 5-H), 3.92-3.87 (m, 1H, 1'-H), 2.38-2.17 (m, 2H, 3'-H), 1.82-1.60 (m, 2H, 2'-H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, minor isomer): δ = 173.2 (C-2), 153.9 (C-4), 137.37 (C-5'), 122.6 (C-3), 115.51 (C-5'), 86.1 (C-5), 70.7 (C-1'), 32.0 (C-2'), 29.54 (C-3') ppm.

ESI HRMS C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>Na<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: calcd. m/z 191.06786, found m/z 191.06796

### 5.3.23 Synthesis of 5-(1-(Methoxymethoxy)pent-4-en-1-yl)furan-2(5*H*)-one (**III-53b**)



Alcohol **III-53a** (684 mg, 4.07 mmol, 1 eq) and *i*Pr<sub>2</sub>NEt (2.4 mL, 14.2 mmol, 3.5 eq) were dissolved in dry DCM (2 mL) at ambient temperature under an atmosphere of nitrogen. Then MOMCl (0.62 mL, 8.13 mmol, 2 eq) was added to the reaction mixture and stirring was continued for 72 h. Then the reaction mixture was quenched with satd. NH<sub>4</sub>Cl solution (3 mL) and H<sub>2</sub>O (3 mL). The aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 × 5 mL) and the combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (PE/EA 8:5) to afford MOM ether **III-53b** (402 mg, 1.89 mmol, 47%, mixture of two diastereomers) as a viscous oil.

R<sub>f</sub>: 0.49 (PE/EA 1:1; Vanillin)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, major isomer): δ = 7.50 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 1.6, 5.9 Hz, 4-H), 6.20 (dd, 1H, J = 2.0, 5.9 Hz, 3-H), 5.87-5.73 (m, 1H, 4'-H), 5.18 (ddd apprs. as dt, 1H, <sup>3</sup>J = 1.8, 4.6 Hz, 5-H), 5.10-4.97 (m, 2H, 5'-H), 4.70 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 3.87-3.81 (m, 1H, 1'-H), 3.40 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.33-2.08 (m, 2H, 3'-H), 1.63-1.45 (m, 2H, 2'-H) ppm.

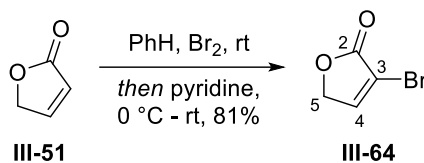
<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, major isomer): δ = 172.7 (C-2), 153.7 (C-4), 137.4 (C-4'), 122.8 (C-3), 115.6 (C-5'), 97.3 (OCH<sub>2</sub>O), 84.1 (C-5), 76.88 (C-1'), 56.00 (CH<sub>3</sub>), 29.51, 29.49 (C-2', C-3') ppm.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, minor isomer): δ = 7.52 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 1.6, 5.8 Hz, 4-H), 6.21 (dd, 1H, J = 2.1, 5.8 Hz, 3-H), 5.87-5.73 (m, 1H, 4'-H), 5.10-4.97 (m, 3H, 5-H, 5'-H), 4.65 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 3.87-3.81 (m, 1H, 1'-H), 3.39 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.33-2.08 (m, 2H, 3'-H), 1.81-1.63 (m, 2H, 2'-H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>, minor isomer): δ = 172.7 (C-2), 153.1 (C-4), 137.3 (C-4'), 122.9 (C-3), 115.7 (C-5'), 97.2 (OCH<sub>2</sub>O), 84.7 (C-5), 76.92 (C-1'), 56.01 (CH<sub>3</sub>), 30.6 (C-2'), 29.5 (C-3') ppm.

ESI HRMS C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>Na<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: calcd. m/z 235.09408, found m/z 235.09436

## 5.3.24 Synthesis of 3-Bromofuran-2(5H)-one (III-64)



To a solution of **III-51** (10.0 g, 119 mmol, 1 eq) in benzene (120 mL, HPLC grade)  $\text{Br}_2$  (6.4 mL, 125 mmol, 1.05 eq) was added dropwise over a period of 20 min and the mixture was stirred for 4.5 h at ambient temperature (TLC, PE/EA 1:2) until all starting material was consumed. Then the reaction mixture was cooled to 0 °C and dry pyridine (28.8 mL, 357 mmol, 3 eq) was added dropwise over a period of 20 min. The color change of the reaction mixture from orange to brown was accompanied by a precipitation of salt. After complete addition, stirring was continued for 10 min, then the cooling bath was removed and the suspension was stirred for additional 2 h (TLC, PE/EA 2:1). The reaction mixture was filtered through silica ( $\varnothing$  9 cm, height 7 cm with a layer of sand on top) which was rinsed with  $\text{Et}_2\text{O}$  (~1.6 L) until the filtrate showed no more color reaction with  $\text{KMnO}_4$ . The combined filtrates were evaporated under reduced pressure (turned deep purple, rotary evaporator) and the remaining pyridine was co-evaporated with heptane. The crude black crystalline solid was coated on silica (30 g with  $\text{EtOAc}$ ) and purified by flash chromatography (PE/EA 2:1) to afford 3-bromofuran-2(5H)-one (15.7 g, 96.6 mmol, 81%) as a cream colored crystalline solid.

R<sub>f</sub>: 0.58 (PE/EA 1:2;  $\text{KMnO}_4$ ), m.p.: 58-60 °C, 57-58 °C<sup>[274]</sup>

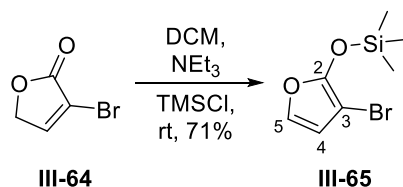
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.64 (t, 1H,  $^3J$  = 1.9 Hz, 4-H), 4.86 (d, 2H,  $^3J$  = 1.9 Hz, 5-H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 168.9 (C-2), 149.3 (C-4), 112.9 (C-3), 71.4 (C-5) ppm.

ESI HRMS  $\text{C}_4\text{H}_3\text{BrO}_2\text{Na}^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : calcd.  $m/z$  184.92086, found  $m/z$  184.92082c6d6

The recorded data are in accordance with those reported in the literature.<sup>[275]</sup>

### 5.3.25 Synthesis of ((3-Bromofuran-2-yl)oxy)trimethylsilane (III-65)



Lactone **III-64** (5.0 g, 30.7 mmol, 1 eq) was dissolved in dry DCM (60 mL) under an atmosphere of nitrogen at ambient temperature and TMSCl (5.1 mL, 39.9 mmol, 1.3 eq) was added in one portion. Subsequently, NEt<sub>3</sub> (11.1 mL, 79.8 mmol, 2.6 eq) was added dropwise over a period of 5 min and the resulting slurry was stirred for 1 h at this temperature. The reaction mixture was concentrated at the rotary evaporator (30 °C), suspended with dry pentane, filtered through a pleated filter paper and rinsed with dry pentane. The filtrate was evaporated and the crude product was purified by fractional distillation through a Vigreux column (5 cm) at 5 mbar. **III-65** (5.1 g, 21.7 mmol, 71%) was obtained as a colorless liquid which darkens upon standing. Since it decomposes in the refrigerator under argon atmosphere, it should be used immediately in the next step.

R<sub>f</sub>: hydrolysis, b.p.: 47-48 °C (5 mbar)

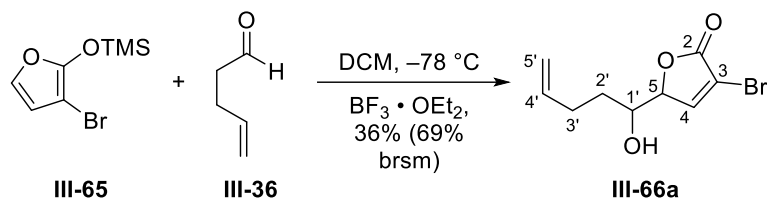
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ = 6.38 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 2.4 Hz, 5-H), 6.03 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 2.4 Hz, 4-H), 0.14 (s, 9H, CH<sub>3</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ = 154.2 (C-2), 133.1 (C-5), 114.7 (C-4), 74.8 (C-3), 0.3 (CH<sub>3</sub>) ppm.

The recorded data are in accordance with those reported in the literature.<sup>[276]</sup>



### 5.3.26 Synthesis of 3-Bromo-5-(1-hydroxypent-4-en-1-yl)furan-2(5*H*)-one (III-66a)



4-Pentenal (1.1 mL, 11.0 mmol, 1.1 eq) was dissolved in dry DCM (60 mL) under an atmosphere of nitrogen and cooled to  $-78^\circ\text{C}$ . Thereupon,  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (2.8 mL, 11.0 mmol, 1.1 eq) and enol ether **III-65** (2.35 g, 10.0 mmol, 1 eq) were added successively and stirring was continued for 2 h at this temperature (TLC, PE/EA 3:4). Then the reaction mixture was quenched with buffer solution (60 mL,  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  and  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , pH 7) at  $-78^\circ\text{C}$ . The aqueous phase was extracted with DCM ( $3 \times 40$  mL) and the combined organic layers were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and evaporated under reduced pressure. Flash chromatography (PE/EA 2:1) of the crude product provided **III-66a** (900 mg, 3.64 mmol, 36%, 69% brsm, mixture of two diastereomers, d.r. = 11:1) as a yellowish oil.

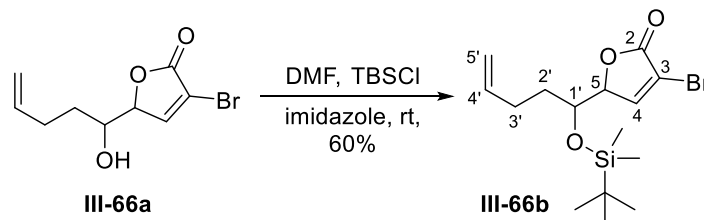
R<sub>f</sub>: 0.34 (PE/EA 2:1;  $\text{KMnO}_4$ ), d.r. = 11:1

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.53 (d, 1H,  $^3J$  = 1.8 Hz, 4-H), 5.81 (ddt, 1H,  $^3J$  = 6.7, 10.3, 17.1 Hz, 4'-H), 5.08 (ddt apprs. as dq, 1H,  $J$  = 1.6, 17.1 Hz, 5'-H<sub>trans</sub>), 5.04-5.01 (m, 1H, 5'-H<sub>cis</sub>), 4.94 (dd, 1H,  $^3J$  = 1.8, 4.4 Hz, 5-H), 3.87-3.81 (m, 1H, 1'-H), 2.40 (d, 1H, OH), 2.35-2.26 (m, 1H, 3'-H<sub>a</sub>), 2.25-2.16 (m, 1H, 3'-H<sub>b</sub>), 1.74-1.62 (m, 2H, 2'-H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 168.4 (C-2), 150.3 (C-4), 137.2 (C-4'), 115.9 (C-5'), 113.8 (C-3), 85.3 (C-5), 70.8 (C-1'), 31.9 (C-2'), 29.5 (C-3') ppm.

ESI HRMS  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{BrO}_3\text{Na}^+$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ]<sup>+</sup>: calcd.  $m/z$  268.97838, found  $m/z$  268.97847

### 5.3.27 Synthesis of 3-Bromo-5-(1-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)pent-4-en-1-yl)furan-2(5*H*)-one (III-66b)



Under an atmosphere of nitrogen, alcohol **III-66a** (460 mg, 1.86 mmol, 1 eq) was dissolved in dry DMF (1 mL) at ambient temperature. Then imidazole (190 mg, 2.79 mmol, 1.5 eq) and TBSCl (337 mg, 2.23 mmol, 1.2 eq) were added successively and the reaction mixture was stirred for 26 h (TLC, PE/EA 1:1, Vanillin) at ambient temperature. After evaporation of the solvent (rotary evaporator), the brown residue was subjected to flash chromatography (PE/EA 10:1) to yield **III-66b** (406 mg, 1.12 mmol, 60%) as a yellowish oil.

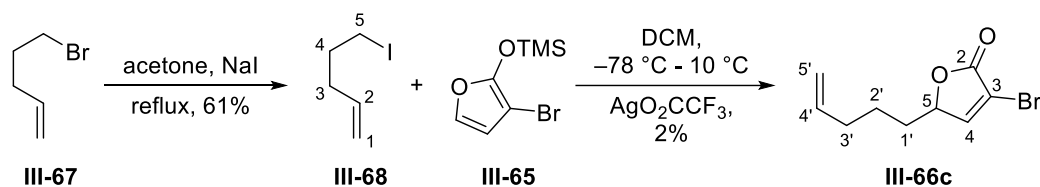
R<sub>f</sub>: 0.53 (PE/EA 5:1; KMnO<sub>4</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.48 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 1.8 Hz, 4-H), 5.77 (ddt, 1H, <sup>3</sup>J = 6.6, 10.3, 17.0 Hz, 4'-H), 5.06-4.99 (m, 2H, 5'-H), 4.94 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 1.8, 4.4 Hz, 5-H), 3.96 (dt, 1H, <sup>3</sup>J = 4.4, 7.8 Hz, 1'-H), 2.24-2.03 (m, 2H, 3'-H), 1.67-1.58 (m, 1H, 2'-H<sub>a</sub>), 1.51-1.42 (m, 1H, 2'-H<sub>b</sub>), 0.89 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.09 (s, 6H, CH<sub>3</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 168.2 (C-2), 150.6 (C-4), 137.4 (C-4'), 115.4 (C-5'), 113.8 (C-3), 84.3 (C-5), 71.0 (C-1'), 31.8 (C-2'), 29.5 (C-3'), 25.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 17.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -4.6 (CH<sub>3</sub>) ppm.

ESI HRMS C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>BrO<sub>3</sub>SiNa<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: calcd. m/z 383.04685, found m/z 383.06549

### 5.3.28 Synthesis of 3-Bromo-5-(pent-4-en-1-yl)furan-2(5*H*)-one (III-66c)



NaI (4.50 g, 30.0 mmol, 2 eq) was added to a solution of bromide **III-67** (1.8 mL, 15.0 mmol, 1 eq) in acetone (50 mL, HPLC grade) and the mixture was heated at 75 °C for 2 h. After removal of the volatiles (300 mbar, 40 °C) the residue was suspended with pentane and filtered. The filtrate was evaporated (see above) and the crude product was purified by flash chromatography (neat pentane) to obtain iodide **III-68** (1.79 g, 9.11 mmol, 61%) as a rose-colored liquid.

R<sub>f</sub>: 0.69 (neat PE; KMnO<sub>4</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.76 (ddt, 1H, <sup>3</sup>J = 6.7, 10.3, 17.1 Hz, 2-H), 5.09 (ddt apprs. as dq, 1H, J = 1.7, 17.1 Hz, 1-H<sub>trans</sub>), 5.03 (ddt, 1H, J = 1.1, 2.0, 10.3 Hz, 1-H<sub>cis</sub>), 3.20 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 5-H), 2.20-2.15 (m, 2H, 3-H), 1.92 (quin, 2H, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 4-H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 136.5 (C-2), 115.9 (C-1), 34.3 (C-3), 32.4 (C-4), 6.3 (C-5) ppm.

The recorded data are in accordance with those reported in the literature.<sup>[277]</sup>

AgO<sub>2</sub>CCF<sub>3</sub> (1.59 g, 7.19 mmol, 1.3 eq) was suspended in dry DCM (14 mL) under argon atmosphere and cooled to -78 °C. Iodide **III-68** (1.48 g, 7.19 mmol, 1.3 eq, 95%) and enol ether **III-65** (1.30 g, 5.53 mmol, 1 eq) were added successively and stirring was continued for 20 min. Then the reaction mixture was stirred for additional 4 h while the cooling bath was allowed to warm to 10 °C (TLC, PE/EA 3:4) before it was filtered through celite (2 cm) and rinsed with DCM (250 mL). The filtrate was evaporated under reduced pressure and the residual oil was subjected to flash chromatography (PE/EA 3:1 → 2:1) to provide **III-66c** (31 mg, 134 μmol, 2%) as a yellow oil.

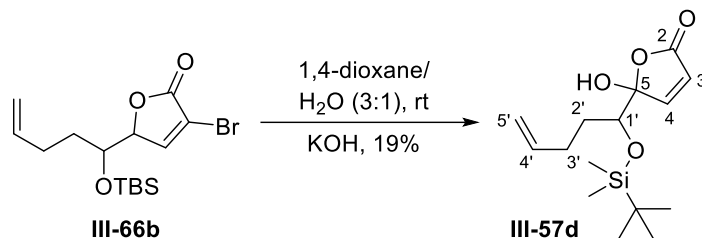
R<sub>f</sub>: 0.43 (PE/EA 3:1; KMnO<sub>4</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.51 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 1.7 Hz, 4-H), 5.76 (ddt, 1H, <sup>3</sup>J = 6.7, 10.3, 17.0 Hz, 4'-H), 5.05-4.97 (m, 3H, 5-H, 5'-H), 2.14-2.09 (m, 2H, 3'-H), 1.86-1.78 (m, 1H, 1'-H<sub>a</sub>), 1.75-1.65 (m, 1H, 1'-H<sub>b</sub>), 1.63-1.47 (m, 2H, 2'-H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 168.3 (C-2), 152.6 (C-4), 137.4 (C-4'), 115.5 (C-5'), 113.2 (C-3), 82.6 (C-5), 33.1 (C-3'), 32.4 (C-1'), 23.9 (C-2') ppm.

ESI HRMS C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>BrO<sub>2</sub>Na<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: calcd. m/z 252.98346, found m/z 252.98338

### 5.3.29 Synthesis of 5-(1-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)pent-4-en-1-yl)-5-hydroxyfuran-2(5*H*)-one (**III-57d**)



KOH (27 mg, 479  $\mu\text{mol}$ , 3 eq) was added to a solution of **III-66b** (57.7 mg, 160  $\mu\text{mol}$ , 1 eq) in a mixture of 1,4-dioxane (3 mL) and H<sub>2</sub>O (1 mL) at ambient temperature. While the reaction mixture was stirred for 30 min (TLC, PE/EA 2:1), the color changed from yellow to orange red. Then it was quenched with satd. NH<sub>4</sub>Cl solution (4 mL) and EtOAc (5 mL) and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with EtOAc (4  $\times$  4 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub> and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (PE/EA 4:1  $\rightarrow$  3:1) to provide hemiacetal **III-57d** (9.0 mg, 30  $\mu\text{mol}$ , 19%) as a colorless oil.

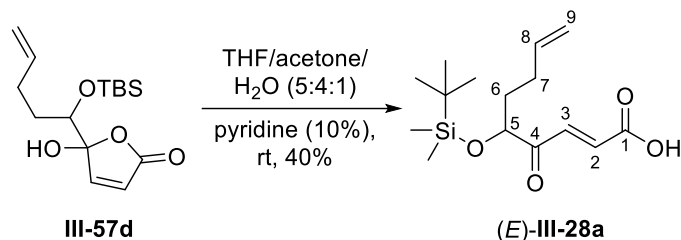
R<sub>f</sub>: 0.43 (PE/EA 3:1; KMnO<sub>4</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.18 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 5.6 Hz, 4-H), 6.21 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 5.6 Hz, 3-H), 5.79 (ddt, 1H, <sup>3</sup>J = 6.3, 10.3, 16.9 Hz, 4'-H), 5.06-5.03 (m, 1H, 5'-H<sub>trans</sub>), 5.02-5.00 (m, 1H, 5'-H<sub>cis</sub>), 4.55 (br s, 1H, OH), 3.80 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 3.4, 7.8 Hz, 1'-H), 2.28-2.23 (m, 1H, 3'-H<sub>a</sub>), 2.14-2.06 (m, 1H, 3'-H<sub>b</sub>), 1.70-1.65 (m, 1H, 2'-H<sub>a</sub>), 1.63-1.58 (m, 1H, 2'-H<sub>b</sub>), 0.96 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.23 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.15 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (176 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 169.7, (C-2), 151.3 (C-4), 137.4 (C-4'), 125.6 (C-3), 115.4 (C-5), 107.9 (C-5), 75.7 (C-1'), 33.1 (C-2'), 29.1 (C-3'), 25.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -4.3 (CH<sub>3</sub>), -4.6 (CH<sub>3</sub>) ppm.

ESI HRMS C<sub>15</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub>SiNa<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: calcd. m/z 321.14926, found m/z 321.14971

### 5.3.30 Synthesis of (*E*)-5-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-4-oxonona-2,8-dienoic acid ((*E*)-III-28)



Hemiacetal **III-57d** (5.3 mg, 17.8  $\mu\text{mol}$ , 1 eq) was dissolved in 0.34 mL stock solution prepared from THF (5 mL), acetone (4 mL), H<sub>2</sub>O (1 mL) and pyridine (4  $\mu\text{L}$ ). The reaction mixture was stirred for 96 h at ambient temperature (TLC, PE/EA 2:1 + 1% v/v HCO<sub>2</sub>H) before the volatiles were removed under reduced pressure. Flash chromatography (PE/EA 5:1 + 1% v/v HCO<sub>2</sub>H) of the crude product provided carboxylic acid (*E*)-**III-28a** (2.1 mg, 7.0  $\mu\text{mol}$ , 40%) as a colorless resin.

R<sub>f</sub>: 0.69 (PE/EA 2:1 + 1% v/v HCO<sub>2</sub>H; Vanillin)

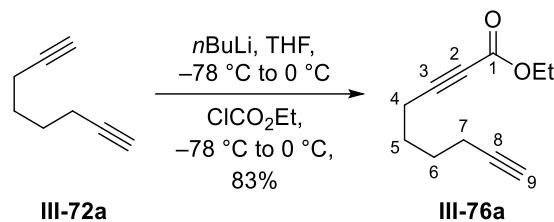
<sup>1</sup>H NMR (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.60 (dd, 1H,  $J$  = 0.8, 15.9 Hz, 3-H), 6.81 (d, 1H,  $^3J$  = 15.9 Hz, 2-H), 5.79 (ddt, 1H,  $^3J$  = 6.6, 10.3, 17.1 Hz, 8-H), 5.05 (ddt apprs. as dq, 1H,  $J$  = 1.6, 17.1 Hz, 9-H<sub>trans</sub>), 5.02-5.00 (m, 1H, 9-H<sub>cis</sub>), 4.21 (dd, 1H,  $^3J$  = 5.2, 7.5 Hz, 5-H), 2.19-2.10 (m, 2H, 7-H), 1.81-1.76 (m, 1H, 6-H<sub>a</sub>), 1.74-1.69 (m, 1H, 6-H<sub>b</sub>), 0.93 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.09 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.04 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (176 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 201.0 (C-4), 169.1 (C-1), 137.3 (C-8), 136.9 (C-3), 130.5 (C-2), 115.6 (C-9), 77.7 (C-5), 33.8 (C-6), 28.8 (C-7), 25.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -4.9 (CH<sub>3</sub>), -5.0 (CH<sub>3</sub>) ppm.

ESI HRMS C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>O<sub>4</sub>Si [M-H]: calcd. m/z 297.15276, found m/z 297.15303

The recorded data are in accordance with those reported in the literature.<sup>[278]</sup>

## 5.3.31 Synthesis of Ethyl nona-2,8-diyneate (III-76a)



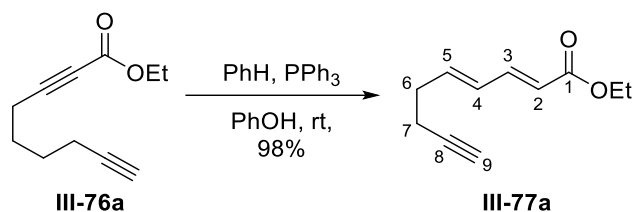
Under nitrogen atmosphere 1,7-octadiyne (25.4 mL, 20.5 g, 194 mmol, 3 eq) was dissolved in dry THF (290 mL) and cooled to  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  (acetone/liq.  $\text{N}_2$ ). Then *n*BuLi (25.8 mL, 64.5 mmol, 1 eq, 2.5M in hexane) was added dropwise over a period of 30 min (syringe pump). The turbid reaction mixture was warmed to  $0\text{ }^\circ\text{C}$  and stirred at this temperature for 1 h. The clear mixture was again cooled to  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  and then ethyl chloroformate (6.14 mL, 7.0 g, 64.5 mmol, 1 eq) was added dropwise over a period of 30 min (syringe pump). The reaction mixture was stirred for 15 min at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  and the cooling bath was removed completely. After 40 min the reaction was quenched by the addition of satd.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution (50 mL) and water (50 mL) and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 80\text{ mL}$ ) and the combined organic phases were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure (250 mbar,  $40\text{ }^\circ\text{C}$ ). The excess of 1,7-octadiyne was recovered by fractionated distillation through a Vigreux column (10 cm) at 65 mbar. The residue was purified by flash chromatography (PE/EA 15:1) to obtain the ester **III-76a** (9.55 g, 53.6 mmol, 83%) as a colorless liquid.

R<sub>f</sub>: 0.46 (PE/EA 10:1;  $\text{KMnO}_4$ )

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.22$  (q, 2H,  $^3J = 7.1\text{ Hz}$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.38 (t, 2H,  $^3J = 6.9\text{ Hz}$ , 4-H), 2.24 (td, 2H,  $J = 2.6, 6.8\text{ Hz}$ , 7-H), 1.96 (t, 1H,  $^4J = 2.6\text{ Hz}$ , 9-H), 1.76-1.61 (m, 4H, 5-H, 6-H), 1.31 (t, 3H,  $^3J = 7.1\text{ Hz}$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 153.8$  (C-1), 88.6 (C-3), 83.6 (C-8), 73.4 (C-2), 68.8 (C-9), 61.8 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 27.3 (C-6), 26.4 (C-5), 18.2 (C-4), 17.8 (C-7), 14.0 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ) ppm.

ESI HRMS  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Na}^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : calcd.  $m/z$  201.08860, found  $m/z$  201.08889

5.3.32 Synthesis of Ethyl (2*E*,4*E*)-nona-2,4-dien-8-ynoate (III-77a)

Alkynoate **III-76a** (8.00 g, 44.9 mmol, 1 eq) was dissolved in benzene (90 mL, HPLC grade) then  $\text{PPh}_3$  (11.77 g, 44.9 mmol, 1 eq) and phenol (4.22 g, 44.9 mmol, 1 eq) were added. The clear reaction mixture turned immediately yellow and was stirred for 24 h at ambient temperature, until all starting material was consumed (TLC, DCM/MeOH 300:1, Vanillin). The reaction mixture was quenched by the addition of NaOH solution (200 mL, 1N) and shaken well to remove the phenol. Subsequently, the aqueous phase was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 200$  mL) and the combined organic phases were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated. The residue was subjected to flash chromatography (DCM/PE 1:1 to separate off the  $\text{PPh}_3$ , then PE/EA 15:1 + 0.1% v/v  $\text{NEt}_3$ ) to obtain dienoate **III-77a** (7.86 g, 44.1 mmol, 98%) as a colorless liquid.

$R_f$ : 0.44 (PE/EA 10:1; Vanillin)

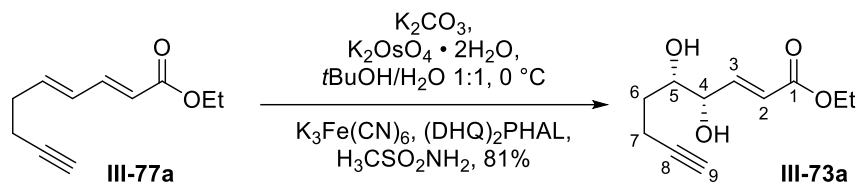
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.27 (dd, 1H,  $^3J$  = 10.5, 15.4 Hz, 3-H), 6.25 (dd, 1H,  $^3J$  = 10.5, 15.3 Hz, 4-H), 6.15 (dt, 1H,  $^3J$  = 6.4, 15.3 Hz, 5-H), 5.83 (d, 1H,  $^3J$  = 15.4 Hz, 2-H), 4.20 (q, 2H,  $^3J$  = 7.1 Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.43-2.38 (m, 2H, 6-H), 2.35-2.31 (m, 2H, 7-H), 1.99 (t, 1H,  $^4J$  = 2.6 Hz, 9-H), 1.29 (t, 3H,  $^3J$  = 7.1 Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 167.1 (C-1), 144.4 (C-3), 141.3 (C-5), 129.5 (C-4), 120.3 (C-2), 83.1 (C-8), 69.2 (C-9), 60.2 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 31.7 (C-6), 18.1 (C-7), 14.3 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ) ppm.

ESI HRMS  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{Na}^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : calcd.  $m/z$  201.08860, found  $m/z$  201.08891

The recorded data are in accordance with those reported in the literature.<sup>[183]</sup>

### 5.3.33 Synthesis of Ethyl (4*S*,5*S*,*E*)-4,5-dihydroxynon-2-en-8-ynoate (III-73a)



(DHQ)<sub>2</sub>PHAL (212 mg, 272.1 μmol, 0.05 eq), K<sub>2</sub>OsO<sub>4</sub> • 2H<sub>2</sub>O (20.1 mg, 54.4 μmol, 0.01 eq), K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub> (5.38 g, 16.33 mmol, 3 eq), H<sub>3</sub>CSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> (518 mg, 5.44 mmol, 1 eq) and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.26 g, 16.33 mmol, 3 eq) were added to a 1:1 mixture of *t*BuOH/H<sub>2</sub>O (54 mL) at ambient temperature. The mixture was stirred until it became largely clear and then cooled to 0 °C (cryostat). After 10 min diene **III-77a** (970 mg, 5.44 mmol, 1 eq) was added to the red suspension and the mixture was stirred at 0 °C for 68 h (TLC, PE/EA 1:1, Vanillin). The reaction was quenched by the addition of solid Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (8.16 g) and H<sub>2</sub>O (20 mL) and the biphasic clear mixture was transferred into a separatory funnel. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with EA (3 × 50 mL). The combined organic phases were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and evaporated to dryness. The crude product was purified by flash chromatography (PE/EA 2:1 → 1:1) and dried overnight in oil pump vacuum to obtain diol **III-73a** (937 mg, 4.41 mmol, 81%) as a white solid.

R<sub>f</sub>: 0.44 (PE/EA 1:1; Vanillin), m.p.: 46-49 °C, ee = 91.5% by chiral GC analysis (2,3-diacetyl-6-*tert*-butyldimethylsilyl-β-cyclodextrin, 105 °C, isothermal, *t*<sub>R</sub>(minor) = 13.72 min, *t*<sub>R</sub>(major) = 12.62 min), [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -37.4 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.96 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 15.6, 5.0 Hz, 3-H), 6.16 (dd, 1H, J = 15.6, 1.7 Hz, 2-H), 4.22 (q, 2H, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.21-4.17 (m, 1H, 4-H), 3.82-3.76 (m, 1H, 5-H), 2.43-2.38 (m, 3H, OH, 7-H), 2.34 (br d, 1H, J = 4.6 Hz, OH), 2.01 (t, 1H, <sup>4</sup>J = 2.7 Hz, 9-H), 1.80-1.74 (m, 2H, 6-H), 1.31 (t, 3H, J = 7.1 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

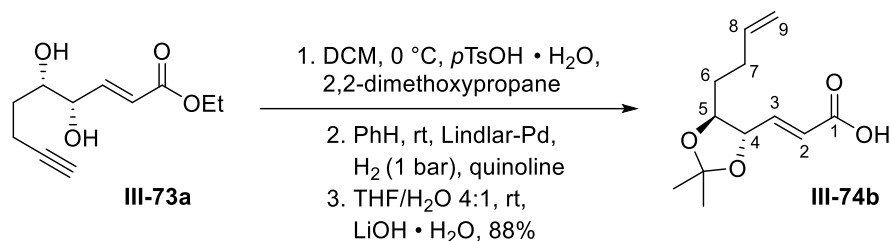
<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 166.4 (C-1), 146.6 (C-3), 122.6 (C-2), 83.6 (C-8), 73.9 (C-4), 72.5 (C-5), 69.2 (C-9), 60.7 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 31.5 (C-6), 14.8 (C-7), 14.2 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

ESI HRMS C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>Na<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: calcd. m/z 235.09408, found m/z 235.09448

The recorded data are in accordance with those reported in the literature.<sup>[183,184]</sup>



### 5.3.34 Synthesis of (*E*)-3-((4*S*,5*S*)-5-(But-3-en-1-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)acrylic acid (**III-74b**)



Under nitrogen atmosphere diol **III-73a** (371 mg, 1.75 mmol, 1 eq) was dissolved in dry DCM (7 mL), cooled to 0 °C and *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (3.3 mg, 17.5 μmol, 1 mol%) and 2,2-dimethoxypropane (2.1 mL, 17.5 mmol, 10 eq) were added. The reaction mixture was stirred for 3.5 h (TLC, PE/EA 1:1, Vanillin) and was quenched by the addition of NEt<sub>3</sub> (0.1 mL). All volatiles were evaporated and the crude product was used without further purification.

The crude acetonide was dissolved in benzene (5 mL, distilled) under nitrogen atmosphere at ambient temperature and Lindlar catalyst (44 mg, 10% w/w, 5% Pd on CaCO<sub>3</sub> poisoned with Pb, Aldrich) and quinoline (21 μL, 175 μmol, 0.1 eq) were added. To replace the nitrogen with hydrogen, a slight vacuum was applied so that the benzene started boiling gently. Then the flask was flushed with hydrogen (1 bar) and this procedure was repeated for six times. The reaction mixture was stirred for 2.5 h (TLC, PE/EA 5:1, Vanillin), filtered through silica and was rinsed with PE/EA (50 mL, 1:1). All volatiles were evaporated and the crude alkene was used without further purification.

At ambient temperature the crude alkene was dissolved in THF/H<sub>2</sub>O (21 mL, 4:1), LiOH · H<sub>2</sub>O (147 mg, 3.50 mmol, 2 eq) was added and the mixture was stirred for 17 h (TLC, PE/EA 1:1 + 1% v/v HCO<sub>2</sub>H, Vanillin). The mixture was quenched by the addition of HCl (2 mL, 2M, pH 3-4) and transferred into a separatory funnel. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with EA (3 × 15 mL) and the combined organic phases were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and evaporated. The crude carboxylic acid was subjected to flash chromatography (PE/EA 4:1 + 1% v/v HCO<sub>2</sub>H) and dried overnight in oil pump vacuum at 45 °C (water bath) to yield carboxylic acid **III-74b** (348 mg, 1.54 mmol, 88% over 3 steps) as a colorless viscous oil.

## 5. Experimental Section

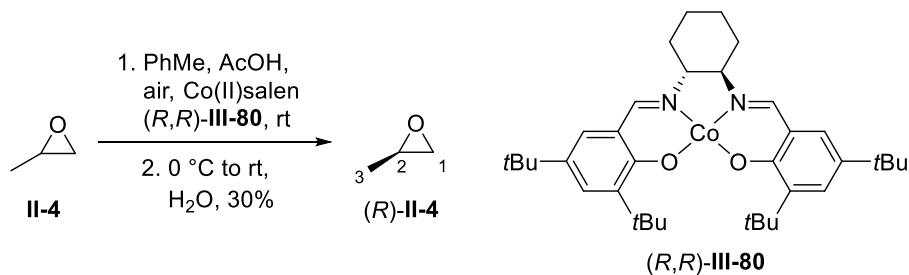
---

R<sub>f</sub>: 0.68 (PE/EA 1:1 + 1% v/v HCO<sub>2</sub>H; Vanillin),  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -10.6$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 10.88 (br s, 1H, CO<sub>2</sub>H), 6.99 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 5.5, 15.5 Hz, 3-H), 6.15 (dd, 1H, J = 1.4, 15.5 Hz, 2-H), 5.82 (ddt, 1H, <sup>3</sup>J = 6.6, 10.3, 17.0 Hz, 8-H), 5.06 (ddt, 1H, J = 1.5, 1.6, 17.0 Hz, 9-H<sub>cis</sub>), 5.00 (ddt, 1H, J = 1.4, 1.5, 10.3 Hz, 9-H<sub>trans</sub>), 4.22 (ddd, 1H, J = 1.4, 5.5, 8.4 Hz, 4-H), 3.81-3.76 (m, 1H, 5-H), 2.31-2.22 (m, 1H, 7-H<sub>a</sub>), 2.20-2.11 (m, 1H, 7-H<sub>b</sub>), 1.75-1.69 (m, 2H, 6-H), 1.46 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.42 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ppm. 1H:

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 171.2 (C-1), 146.8 (C-3), 137.4 (C-8), 121.8 (C-2), 115.3 (C-9), 109.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 79.9 (C-4), 79.8 (C-5), 31.2 (C-6), 29.9 (C-7), 27.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 26.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ppm.

ESI HRMS C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>O<sub>4</sub><sup>-</sup> [M-H]: calcd. m/z 225.11323, found m/z 225.11353

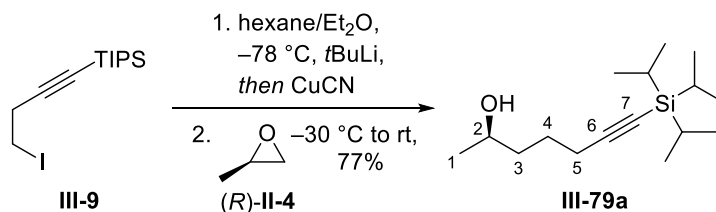
5.3.35 Synthesis of (*R*)-(+)-Propylene oxide ((*R*)-II-4)

(*R*)-Propylene oxide ((*R*)-II-4) was synthesized according to the literature on a preparative scale of 100 g. The catalyst was washed twice with little MeOH after vacuum filtration and was dried to obtain the catalyst in a nearly quantitative yield.<sup>[187]</sup> (*R*)-Propylene oxide (29.57 g, 0.52 mol, 30%) was obtained as a colorless liquid. The ee was determined by chiral GC analysis of alcohol III-83, since propylene oxide was too volatile.

b.p.: 33-36 °C (1 atm), ee = 99.9% by chiral GC analysis (2,3-diacetyl-6-*tert*-butyldimethylsilyl- $\beta$ -cyclodextrin, 70 °C, isothermal,  $t_{\text{R}}(\text{minor}) = 8.14$  min,  $t_{\text{R}}(\text{major}) = 8.38$  min),  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +7.9$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 2.99$  (qdd, 1H,  $^3J = 2.8, 4.1, 5.2$  Hz, 2-H), 2.75 (dd, 1H,  $J = 4.1, 5.0$  Hz, 1-H<sub>a</sub>), 2.43 (dd, 1H,  $J = 2.8, 5.0$  Hz, 1-H<sub>b</sub>), 1.32 (d, 3H,  $^3J = 5.2$  Hz, 3-H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 48.3$  (C-2), 48.0 (C-1), 18.0 (C-3) ppm.

5.3.36 Synthesis of (*R*)-7-(Triisopropylsilyl)hept-6-yn-2-ol (III-79a)

Under argon atmosphere iodide **III-9** (3.00 g, 8.92 mmol, 1 eq) was dissolved in a mixture of dry hexane/Et<sub>2</sub>O (27 mL, 18 mL, 3:2) and was cooled to -78 °C (acetone/liq. N<sub>2</sub>). *t*BuLi (11.0 mL, 18.73 mmol, 2.1 eq, 1.7M in pentane) was added dropwise over a period of 10 min and the turbid reaction mixture was stirred for 30 min. CuCN (799 mg, 8.92 mmol, 1 eq) was added in one portion and the reaction mixture was allowed to warm up to -30 °C. (*R*)-(+)-propylene oxide (0.69 mL, 8.81 mmol, 1.1 eq) was added dropwise and the mixture was stirred for 1 h in which time the mixture's color changed from brown to olive green. Then the cooling bath was completely removed and the reaction mixture was stirred for additional 4 h. Since no further conversion was observable (TLC, PE/EA 4:1), KMnO<sub>4</sub>) the reaction mixture was quenched by the addition of 25% NH<sub>3</sub> solution (25 mL) and satd. NH<sub>4</sub>Cl solution (25 mL), filtered through a pleated filter paper and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 × 40 mL) and the combined organic phases were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated in vacuo. The crude product was subjected to flash chromatography (PE/EA 6:1) to furnish alcohol **III-79a** (1.84 g, 6.85 mmol, 77%) as a colorless oil.

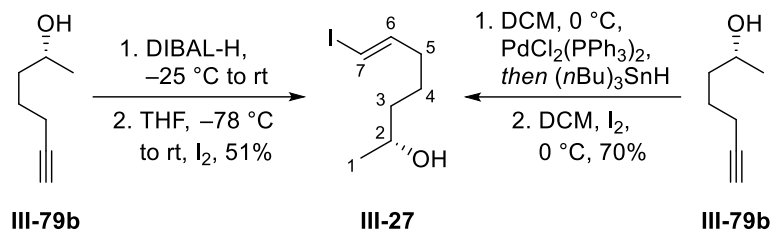
R<sub>f</sub>: 0.24 (PE/EA 6:1; KMnO<sub>4</sub>), [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -5.0 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.89-3.82 (m, 1H, 2-H), 2.32-2.28 (m, 2H, 5-H), 1.70-1.56 (m, 4H, 3-H, 4-H), 1.42 (br s, 1H, OH), 1.21 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.1 Hz, 1-H), 1.09-1.02 (m, 21H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 108.8 (C-6), 80.5 (C-7), 67.6 (C-2), 38.3 (C-3), 25.0 (C-4), 23.6 (C-1), 19.8 (C-5), 18.6 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 11.3 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ppm.

ESI HRMS C<sub>16</sub>H<sub>32</sub>OSiNa<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: calcd. m/z 291.21146, found m/z 291.21194



5.3.38 Synthesis of (*R,E*)-7-Iodohept-6-en-2-ol (III-27)*Method 1: Hydrostannylation*

In a round bottom flask a solution of alkyne **III-79b** (204 mg, 1.82 mmol, 1 eq) in dry DCM (18 mL) was cooled to 0 °C under an atmosphere of nitrogen, treated with PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (128 mg, 182 μmol, 0.1 eq) and stirred for 5 min. Tributyltin hydride (0.72 mL, 2.73 mmol, 1.5 eq) was added dropwise to the yellow suspension. After 15 min the reaction mixture was evaporated in vacuo (rotary evaporator) and the residue was filtered through celite (PE/EA 4:1, 20 mL).

In a round bottom flask the crude stannane was redissolved in dry DCM (15 mL) under nitrogen atmosphere and cooled to 0 °C. A solution of iodine (462 mg, 1.82 mmol, 1 eq) in dry DCM (12 mL) was added dropwise over 5 min. The clear reaction mixture was concentrated (rotary evaporator) and the crude product was subjected to flash chromatography (PE/EA 3:1) to yield vinyl iodide **III-27** (306 mg, 1.27 mmol, 70%) as a yellowish liquid.

*Method 2: Hydroalumination*

Into a 10 mL round bottom flask equipped with a U-shaped tube DIBAL (4.5 mL, 4.46 mmol, 2.5 eq, 1.0M in hexane) was added under argon atmosphere and the mixture was cooled to -25 °C (acetone/ liq. N<sub>2</sub>). Alkyne **III-79b** (200 mg, 1.78 mmol, 1 eq) was added carefully (H<sub>2</sub> evolution) and the mixture was slowly brought to ambient temperature and stirred for additional 16 h. The clear and colorless reaction mixture was evaporated in vacuo (rotary evaporator). The residual thick oil was used immediately in the next step.

The flask was filled with argon and the residue was dissolved in dry THF (2 mL). The solution was cooled to -78 °C and a solution of iodide (543 mg, 2.14 mmol, 1.2 eq) in THF (3 mL) was added dropwise. Subsequently the reaction mixture was allowed to warm to ambient temperature during which it became colorless. After 3.5 h it was quenched carefully by the addition of HCl (7 mL, 1N, H<sub>2</sub> evolution), transferred into a separatory funnel and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with PE/Et<sub>2</sub>O 1:1 (3 × 6 mL) and the combined organic phases were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated. The crude product was subjected to flash chromatography (PE/EA 2:1) and all fractions containing the product were collected. The contaminations (traces

of the starting material and hept-6-en-2-ol) were removed by rotary evaporation (3.8 mbar, 40 °C, 60 min) to furnish iodide **III-27** (218 mg, 908  $\mu\text{mol}$ , 51%) as a colorless oil.

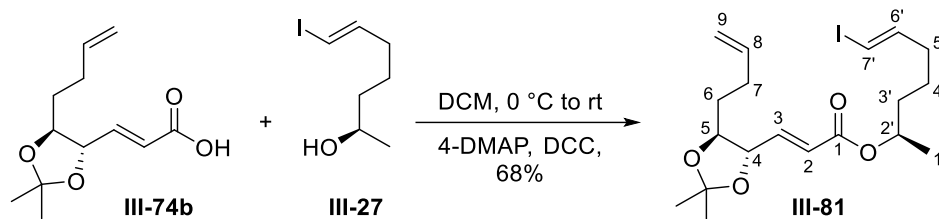
R<sub>f</sub>: 0.39 (PE/EA 2:1; Vanillin),  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -6.8$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta = 6.27$  (dt, 1H, <sup>3</sup>J = 7.2, 14.3 Hz, 6-H), 5.66 (dt, 1H, J = 1.5, 14.3 Hz, 7-H), 3.39-3.33 (m, 1H, 2-H), 1.62-1.57 (m, 2H, 5-H), 1.18-0.99 (m, 4H, 3-H, 4-H), 0.91 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.2 Hz, 1-H), 0.79 (br s, 1H, OH) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta = 146.9$  (C-6), 75.3 (C-7), 67.7 (C-2), 38.9 (C-3), 36.3 (C-5), 25.0 (C-4), 24.1 (C-1) ppm.

DIP-APCI HRMS C<sub>13</sub>H<sub>28</sub>IOSi<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>: calcd. m/z 355.09487, found m/z 355.09485

### 5.3.39 Synthesis of (*R,E*)-7-Iodohept-6-en-2-yl (*E*)-3-((4*S*,5*S*)-5-(but-3-en-1-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)acrylate (**III-81**)



Carboxylic acid **III-74b** (201 mg, 888  $\mu\text{mol}$ , 1 eq), alcohol **III-27** (245 mg, 1.02 mmol, 1.15 eq) and 4-DMAP (326 mg, 2.66 mmol, 3 eq) were dissolved in dry DCM (6 mL) under nitrogen atmosphere and were cooled to 0 °C. DCC (211 mg, 1.02 mmol, 1.15 eq) in dry DCM (1.5 mL) was added slowly over 1.5 h (syringe pump) and the cooling bath was removed. The reaction mixture was stirred for 17.5 h at ambient temperature (TLC, PE/EA 2:1) and then quenched by the addition of H<sub>2</sub>O (5 mL) and satd. NaCl solution (5 mL). The phases were separated, the aqueous phase was extracted once with DCM (10 mL) and the organic phase was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and evaporated. The crude product was purified by flash chromatography (PE/EA 12:1) to obtain ester **III-81** (270 mg, 602  $\mu\text{mol}$ , 68%) as a colorless liquid. Since ester **III-81** decomposes even at –30 °C (freezer), it should be used as fast as possible in the next step.

R<sub>f</sub>: 0.83 (PE/EA 2:1; Vanillin),  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -12.2$  ( $c = 0.46$ , CHCl<sub>3</sub>)

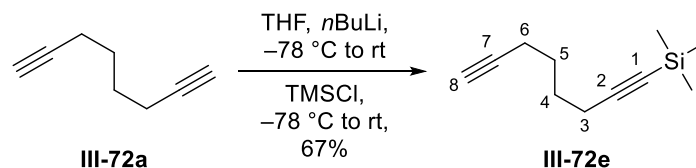
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta = 7.06$  (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 5.3, 15.5 Hz, 3-H), 6.34-6.30 (m, 1H, 2-H), 6.19 (dt, 1H, <sup>3</sup>*J* = 7.2, 14.3 Hz, 6'-H), 5.70-5.60 (m, 2H, 8-H, 7'-H), 5.00-4.92 (m, 3H, 9-H, 2'-H), 3.95 (ddd, 1H, *J* = 1.5, 5.3, 8.4 Hz, 4-H), 3.56 (td, 3.8, 8.4 Hz, 5-H), 2.20-2.11 (m, 1H, 7-H<sub>a</sub>), 2.01-1.91 (m, 1H, 7-H<sub>b</sub>), 1.56-1.51 (m, 2H, 5'-H), 1.47-1.36 (m, 2H, 6-H), 1.35 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.34-1.30 (m, 1H, 3'-H<sub>a</sub>), 1.28 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.16-1.07 (m, 2H, 3'-H<sub>b</sub>, 4'-H<sub>a</sub>), 1.05 (d, 3H, <sup>3</sup>*J* = 6.2 Hz, 1'-H), 1.03-0.96 (m, 1H, 4'-H<sub>b</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta = 165.9$  (C-1), 146.4 (C-6'), 144.9 (C-3), 138.3 (C-8), 123.4 (C-2), 115.5 (C-9), 109.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 80.8 (C-4), 80.5 (C-5), 75.7 (C-7'), 71.1 (C-2'), 36.1 (C-5'), 35.7 (C-3'), 31.9 (C-6), 30.8 (C-7), 27.8 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 27.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 24.7 (C-4'), 20.4 (C-1') ppm.

ESI HRMS C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>IO<sub>4</sub>Na<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: calcd. *m/z* 471.10028, found *m/z* 471.10048



## 5.3.40 Synthesis of Trimethyl(octa-1,7-diyn-1-yl)silane (III-72e)



Under nitrogen atmosphere *n*BuLi (28.0 mL, 70.0 mmol, 1 eq, 2.5M in hexane) was added dropwise to a solution of 1,7-octadiyne (18.4 mL, 140.0 mmol, 2 eq) in dry THF (140 mL) at  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  (acetone/ liq.  $\text{N}_2$ ). After complete addition, the cooling bath was removed and the mixture stirred for 2.5 h to dissolve most of the precipitated salts. The almost clear solution was then cooled back to  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  and TMSCl (8.9 mL, 70.0 mmol, 1 eq) was added dropwise. The cooling bath was removed and the mixture was stirred for additional 3 h after which it was quenched with  $\text{H}_2\text{O}$  (100 mL). The aqueous phase was saturated with NaCl and extracted with pentane ( $3 \times 50\text{ mL}$ ). The combined organic phases were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated (250 mbar,  $40\text{ }^\circ\text{C}$ ). First, the residue was fractionally distilled through a Vigreux column (5 cm) at 60 mbar in order to recover excess 1,7-octadiyne. Subsequently the remaining crude product was again fractionally distilled through a Vigreux column (5 cm) at 5 mbar to obtain pure silylated alkyne **III-72e** (8.38 g, 47.0 mmol, 67%) as a colorless liquid.

R<sub>f</sub>: 0.17 (PE; Vanillin), b.p.:  $68\text{-}70\text{ }^\circ\text{C}$  (5 mbar)

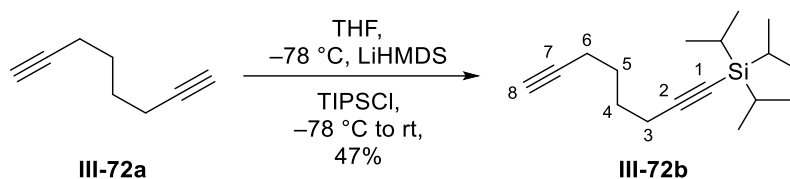
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.28\text{-}2.21$  (m, 4H, 3-H, 6-H), 1.96 (t, 1H,  $^4J = 2.6\text{ Hz}$ , 8-H), 1.67-1.61 (m, 4H, 4-H, 5-H), 0.15 (s, 9H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 106.9$  (C-2), 84.7 (C-1), 84.1 (C-7), 68.4 (C-8), 27.51 (C-4), 27.46 (C-5), 19.4 (C-3), 17.9 (C-6), 0.1 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ) ppm.

DIP-APCI HRMS  $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{Si}^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : calcd.  $m/z$  179.12505, found  $m/z$  179.12472

C-4 and C-5 may be interchanged. The recorded data are in accordance with those reported in the literature.<sup>[204]</sup>

## 5.3.41 Synthesis of Triisopropyl(octa-1,7-diyn-1-yl)silane (III-72b)



The silylation was conducted according to the literature and alkyne **III-72b** (4.63 g, 17.6 mmol, 47%) was obtained as a colorless liquid after flash chromatography.<sup>[203]</sup>

R<sub>f</sub>: 0.39 (PE; Vanillin)

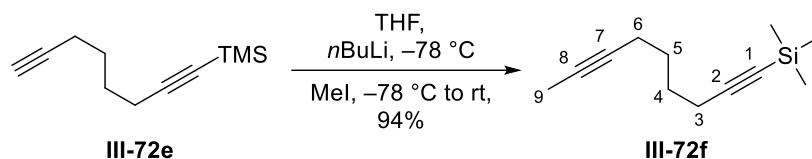
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.32-2.27 (m, 2H, 3-H), 2.26-2.22 (m, 2H, 6-H), 1.95 (t, 1H, <sup>4</sup>J = 2.6 Hz, 8-H), 1.70-1.64 (m, 4H, 4-H, 5-H), 1.09-0.99 (m, 21H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 108.4 (C-2), 84.2 (C-7), 80.5 (C-1), 68.4 (C-8), 27.7 (C-4), 27.3 (C-5), 19.3 (C-3), 18.6 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.9 (C-6), 11.3 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ppm.

DIP-APCI HRMS C<sub>17</sub>H<sub>31</sub>Si<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>: calcd. m/z 263.21895, found m/z 263.21877

C-4 and C-5 may be interchanged. The recorded data are in accordance with those reported in the literature.<sup>[203]</sup>

## 5.3.42 Synthesis of Trimethyl(nona-1,7-diyn-1-yl)silane (III-72f)



Under nitrogen atmosphere alkyne **III-72e** (8.0 g, 44.86 mmol, 1 eq) was dissolved in dry THF (200 mL) and the mixture was cooled to  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  (acetone/liq.  $\text{N}_2$ ).  $n\text{BuLi}$  (19.7 mL, 49.34 mmol, 1.1 eq, 2.5M in hexane) was added dropwise and the mixture was stirred for 15 min at this temperature. Then MeI (5.6 mL, 89.71 mmol, 2 eq) was slowly introduced and the mixture was slowly warmed to ambient temperature over a course of 2 h (TLC, PE neat). The reaction was quenched with saturated  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution (100 mL) and the aqueous phase was extracted with pentane ( $3 \times 100\text{ mL}$ ). The combined organic layers were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated. The residue was purified by fractional distillation through a Vigreux column (5 cm) to give the title compound as a colorless liquid (8.15 g, 42.39 mmol, 94%).

R<sub>f</sub>: 0.32 (PE; Vanillin), b.p.:  $91\text{ }^\circ\text{C}$  (7 mbar)

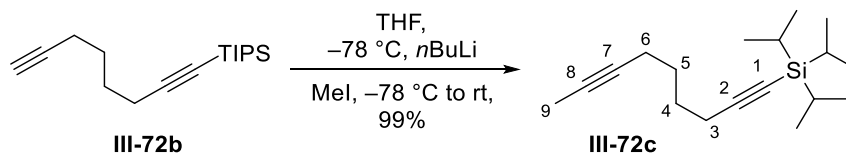
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.26\text{--}2.23$  (m, 2H, 3-H), 2.18–2.13 (m, 2H, 6-H), 1.79 (t, 3H,  $^5J = 2.6\text{ Hz}$ , 9-H), 1.66–1.53 (m, 4H, 4-H, 5-H), 0.15 (s, 9H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 107.2$  (C-2), 84.5 (C-1), 78.8 (C-7), 75.7 (C-8), 28.1 (C-5), 27.7 (C-4), 19.4 (C-3), 18.3 (C-6), 3.5 (C-9), 0.2 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ) ppm.

DIP-APCI HRMS  $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{Si}^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : calcd.  $m/z$  193.14070, found  $m/z$  193.14061

C-4 and C-5 may be interchanged. The recorded data are in accordance with those reported in the literature.<sup>[279]</sup>

## 5.3.43 Synthesis of Triisopropyl(nona-1,7-diyn-1-yl)silane (III-72c)



Under nitrogen atmosphere alkyne **III-72b** (3.30 g, 12.57 mmol, 1 eq) was dissolved in dry THF (60 mL) and the mixture was cooled to  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  (acetone/liq.  $\text{N}_2$ ). *n*BuLi (5.5 mL, 13.83 mmol, 1.1 eq, 2.5M in hexane) was added dropwise and the mixture stirred for 15 min at this temperature. Then MeI (1.6 mL, 25.14 mmol, 2 eq) was slowly introduced and the mixture slowly warmed to ambient temperature over a course of 2.5 h (TLC, PE neat). The reaction was quenched with saturated  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution (30 mL) and  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL) and the aqueous phase was extracted with pentane ( $3 \times 40\text{ mL}$ ). The combined organic layers were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated. The crude diyne (3.45g, 12.49 mmol, 99%) was used without further purification in the next step.

R<sub>f</sub>: 0.32 (PE; Vanillin)

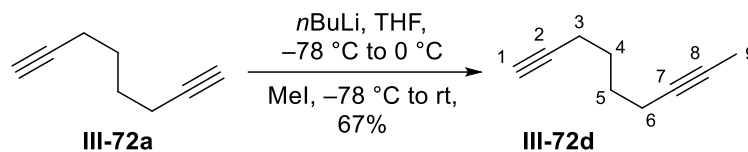
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.29\text{-}2.25$  (m, 2H, 3-H), 2.19-2.14 (m, 2H, 6-H), 1.78 (t, 3H,  $^5J = 2.6\text{ Hz}$ , 9-H), 1.67-1.58 (m, 4H, 4-H, 5-H), 1.09-0.98 (m, 21H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 108.7$  (C-2), 80.3 (C-1), 78.8 (C-7), 75.6 (C-8), 28.0 (C-5), 27.9 (C-4), 19.4 (C-3), 18.6 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 18.2 (C-6), 11.3 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 3.4 (C-9) ppm.

DIP-APCI HRMS  $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{Si}^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : calcd.  $m/z$  277.23460, found  $m/z$  277.23437

C-4 and C-5 may be interchanged. The recorded data are in accordance with those reported in the literature.<sup>[280]</sup>

## 5.3.44 Synthesis of 1,7-Nonadiyne (III-72d)



Under nitrogen atmosphere 1,7-octadiyne (40.3 g, 380 mmol, 3 eq) was dissolved with dry THF (570 mL) and cooled to  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  (acetone/liq.  $\text{N}_2$ ). Then over a period of 30 min  $n\text{BuLi}$  (50.7 mL, 127 mmol, 1 eq, 2.5 M in hexane) was added dropwise via a syringe pump (30 min). After the addition was completed, the turbid reaction mixture was warmed to  $0\text{ }^\circ\text{C}$  and stirred at this temperature for 1.5 h. Subsequently, the now clear mixture was cooled again to  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  and MeI (8.3 mL, 133 mmol, 1.05 eq) was added in one portion. The cooling bath was removed and the reaction mixture was warmed up to ambient temperature. After 18.5 h the reaction mixture was quenched by the addition of satd.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution (100 mL) and most of the THF was removed via rotary evaporation (200 mbar,  $40\text{ }^\circ\text{C}$ ). The residue was treated with 25 mL water and extracted with pentane ( $3 \times 100\text{ mL}$ ). The combined organic layers were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated with a rotary evaporator (200 mbar,  $40\text{ }^\circ\text{C}$ ). At first, the excess of 1,7-octadiyne was recovered by fractional distillation through a Vigreux column (10 cm) at 65 mbar. Afterwards the remaining crude product was again fractionally distilled through a Vigreux column (10 cm) at 30 mbar to obtain diyne **III-72d** (10.13 g, 84.3 mmol, 67%) as a colorless liquid.

b.p.:  $71\text{-}75\text{ }^\circ\text{C}$  (30 mbar)

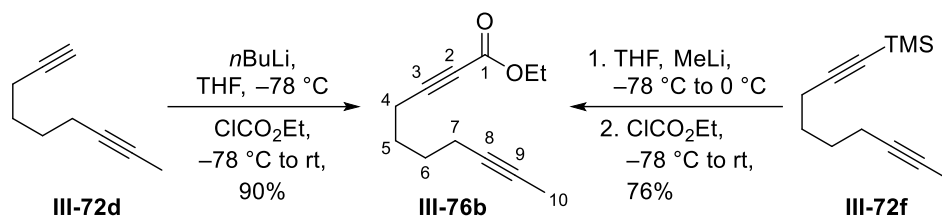
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.23\text{-}2.19$  (m, 2H, 3-H),  $2.18\text{-}2.13$  (m, 2H, 6-H),  $1.95$  (t, 1H,  $^4J = 2.7\text{ Hz}$ , 1-H),  $1.78$  (t, 3H,  $^5J = 2.6\text{ Hz}$ , 9-H),  $1.67\text{-}1.55$  (m, 4H, 4-H, 5-H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 84.3$  (C-2),  $78.7$  (C-7),  $75.8$  (C-8),  $68.3$  (C-1),  $28.0$  (C-5),  $27.5$  (C-4),  $18.2$  (C-6),  $18.0$  (C-3),  $3.4$  (C-9) ppm.

DIP-APCI HRMS  $\text{C}_9\text{H}_{13}^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : calcd.  $m/z$  121.10118, found  $m/z$  121.10124

The recorded data are in accordance with those reported in the literature.<sup>[281]</sup>

## 5.3.45 Synthesis of Ethyl deca-2,8-diynoate (III-76b)

*Method 1:*

Under nitrogen atmosphere alkyne **III-72d** (1.50 g, 12.5 mmol, 1 eq) was dissolved in dry THF (40 mL) and cooled to  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  (acetone/liq.  $\text{N}_2$ ). Then *n*BuLi (5.0 mL, 12.5 mmol, 1 eq, 2.5M in hexane) was added dropwise. After complete addition the reaction mixture was stirred at this temperature for 15 min and then ethyl chloroformate (1.2 mL, 12.5 mmol, 1 eq) was added rapidly. The reaction mixture was slowly warmed to ambient temperature and stirred overnight. After 17 h the reaction was quenched by the addition of satd.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution (50 mL) and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 50\text{ mL}$ ). The combined organic phases were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and evaporated. The yellow crude product was subjected to flash chromatography (PE/EA 20:1) to obtain ester **III-76b** (2.16 g, 11.2 mmol, 90%) as a slightly yellowish liquid.

*Method 2:*

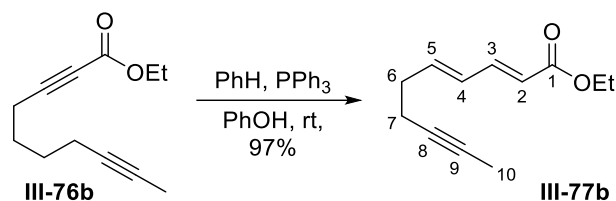
A solution of TMS alkyne **III-72f** (4.00 g, 20.79 mmol, 1 eq) in dry THF (80 mL) at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  under a nitrogen atmosphere was treated with MeLi (26.0 mL, 41.59 mmol, 2 eq, 1.6M in  $\text{Et}_2\text{O}$ ). The reaction mixture was stirred at this temperature for 15 min and then warmed to  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , at which temperature it was stirred for additional 2 h. Subsequently, the reaction mixture was cooled to  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  and  $\text{ClCO}_2\text{Et}$  (5.0 mL, 51.98 mmol, 2.5 eq) was added dropwise over a course of 30 min (syringe pump). After the addition was complete, stirring was continued for 1 h at this temperature before the reaction mixture was warmed to ambient temperature and stirred for 1 h. The reaction mixture was quenched with satd.  $\text{NaHCO}_3$  solution (60 mL) and  $\text{H}_2\text{O}$  (30 mL), then the aqueous phase was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 60\text{ mL}$ ). The combined organic phases were dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (PE/EA 20:1) to yield alkyneate **III-76b** (3.05 g, 15.84 mmol, 76%) as a colorless liquid.

R<sub>f</sub>: 0.27 (PE/EA 20:1; Vanillin)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.22 (q, 2H, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.36 (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, 4-H), 2.16 (tq, 2H, J = 2.5, 6.9 Hz, 7-H), 1.77 (t, 3H, <sup>5</sup>J = 2.5 Hz, 10-H), 1.73-1.65 (m, 2H, 5-H), 1.62-1.55 (m, 2H, 6-H), 1.31 (t, 3H, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 153.8 (C-1), 88.9 (C-3), 78.3 (C-8), 76.1 (C-9), 73.3 (C-2), 61.8 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 27.9 (C-6), 26.6 (C-5), 18.3 (C-4), 18.1 (C-7), 14.0 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.4 (C-10) ppm.

ESI HRMS C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>Na<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: calcd. m/z 215.10425, found m/z 215.10434

5.3.46 Synthesis of Ethyl (2*E*,4*E*)-deca-2,4-dien-8-ynoate (III-77b)

To a solution of alkyne **III-76b** (3.03 g, 15.8 mmol, 1 eq) in benzene (30 mL, HPLC grade) were added PPh<sub>3</sub> (4.13 g, 15.8 mmol, 1 eq) and phenol (1.48 g, 15.8 mmol, 1 eq). The clear reaction mixture turned immediately yellow and was stirred for 47 h at ambient temperature, until all starting material was consumed (TLC, DCM/MeOH 300:1, Vanillin). The reaction mixture was quenched by the addition of NaOH solution (70 mL, 1N) and shaken well to remove the phenol. Subsequently, the aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 × 70 mL) and the combined organic phases were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated. The residue was subjected to flash chromatography (DCM/PE 1:1 to separate off the PPh<sub>3</sub>, then PE/EA 15:1 + 0.1% v/v Et<sub>3</sub>N) to obtain dienoate **III-77b** (2.94 g, 15.3 mmol, 97%) as a slightly yellowish liquid.

R<sub>f</sub>: 0.24 (PE/EA 20:1; Vanillin)

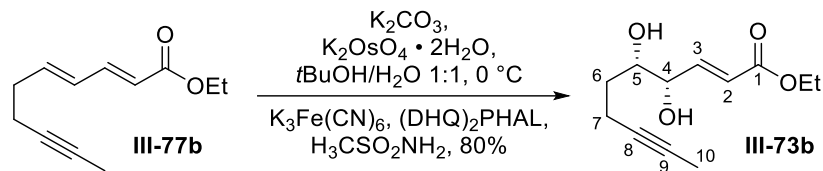
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.27 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 10.0, 15.4 Hz, 3-H), 6.26-6.12 (m, 2H, 4-H, 5-H), 5.82 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 15.4 Hz, 2-H), 4.20 (q, 2H, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.37-2.32 (m, 2H, 6-H), 2.29-2.23 (m, 2H, 7-H), 1.78 (t, 3H, <sup>5</sup>J = 2.5 Hz, 10-H), 1.29 (t, 3H, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 167.2 (C-1), 144.7 (C-3), 142.2 (C-5), 129.2 (C-4), 119.9 (C-2), 77.8 (C-8), 76.5 (C-9), 60.2 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 32.3 (C-6), 18.4 (C-7), 14.3 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.4 (C-10) ppm.

ESI HRMS C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>Na<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: calcd. m/z 215.10425, found m/z 215.10458



### 5.3.47 Synthesis of Ethyl (4*S*,5*S*,*E*)-4,5-dihydroxydec-2-en-8-ynoate (III-73b)



(DHQ)<sub>2</sub>PHAL (405 mg, 520 μmol, 0.05 eq), K<sub>2</sub>OsO<sub>4</sub> • 2H<sub>2</sub>O (38.3 mg, 104 μmol, 0.01 eq), K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub> (10.28 g, 31.21 mmol, 3 eq), H<sub>3</sub>CSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> (989 mg, 10.40 mmol, 1 eq) and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.31 g, 31.21 mmol, 3 eq) were added to a 1:1 mixture of *t*BuOH/H<sub>2</sub>O (104 mL) at ambient temperature. The mixture was stirred until it became largely clear and was then cooled to 0 °C (cryostat). After 10 min the diene **III-77b** (2.00 g, 10.40 mmol, 1 eq) was added to the red suspension and the mixture stirred at 0 °C for 21 h (TLC, PE/EA 1:1, Vanillin). The reaction was quenched by the addition of solid Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (15.6 g) and H<sub>2</sub>O (25 mL) and the biphasic clear mixture was transferred into a separatory funnel. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with DCM (3 × 80 mL). The combined organic phases were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and evaporated to dryness. The crude product was purified by flash chromatography (PE/EA 2:1 → 1:1) to obtain diol **III-73b** (2.35 g, 7.95 mmol, 76%, 80% brsm) as a white solid.

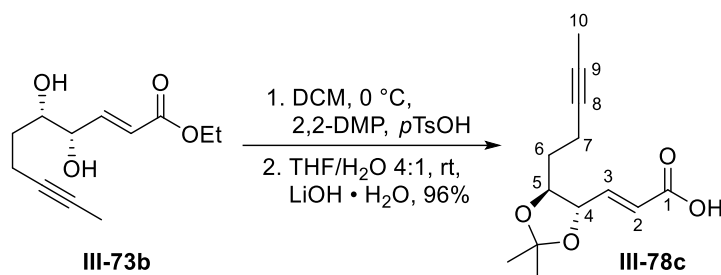
R<sub>f</sub>: 0.48 (PE/EA 1:1; Vanillin), m.p.: 57-60 °C, ee = 94.9% by chiral GC analysis of compound **III-78b** (2,3-diacetyl-6-*tert*-butyldimethylsilyl-β-cyclodextrin, 85 °C, isothermal, *t*<sub>R</sub>(minor) = 169.84 min, *t*<sub>R</sub>(major) = 163.41 min), [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -32.3 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>): δ = 7.02 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 4.5, 15.7 Hz, 3-H), 6.09 (dd, 1H, *J* = 1.8, 15.7 Hz, 2-H), 4.28 (br d, 1H, <sup>3</sup>J = 5.4 Hz, 4-OH), 4.25-4.21 (m, 1H, 4-H), 4.15 (q, 2H, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.93 (br d, 1H, <sup>3</sup>J = 5.5 Hz, 5-OH), 3.72-3.66 (m, 1H, 5-H), 2.34-2.15 (m, 2H, 7-H), 1.74-1.65 (m, 1H, 6-H<sub>a</sub>), 1.71 (t, 3H, <sup>5</sup>J = 2.6 Hz, 10-H), 1.58-1.49 (m, 1H, 6-H<sub>b</sub>), 1.25 (t, 3H, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, acetone-*d*<sub>6</sub>): δ = 166.7 (C-1), 149.3 (C-3), 122.0 (C-2), 79.5 (C-8), 76.1 (C-9), 74.5 (C-4), 73.4 (C-5), 60.7 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 33.1 (C-6), 15.8 (C-7), 14.6 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.3 (C-10) ppm.

ESI HRMS C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>Na<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: calcd. m/z 249.10973, found m/z 249.11009

### 5.3.48 Synthesis of (*E*)-3-((4*S*,5*S*)-2,2-Dimethyl-5-(pent-3-yn-1-yl)-1,3-dioxolan-4-yl)acrylic acid (**III-78c**)



Under nitrogen atmosphere diol **III-73b** (502 mg, 2.22 mmol, 1 eq) was dissolved in dry DCM (11 mL), cooled to 0 °C and *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (4.2 mg, 22.2 μmol, 1 mol%) and 2,2-dimethoxypropane (2.7 mL, 22.16 mmol, 10 eq) were added. The reaction mixture was stirred for 1.5 h (TLC, PE/EA 1:1, Vanillin) and then quenched by the addition of NEt<sub>3</sub> (0.1 mL). All volatiles were evaporated in vacuo and the crude product was used without further purification.

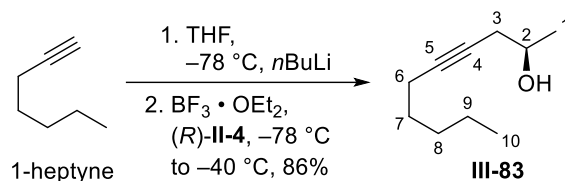
At ambient temperature the crude acetone was dissolved in THF/H<sub>2</sub>O (26 mL, 4:1), LiOH · H<sub>2</sub>O (186 mg, 4.43 mmol, 2 eq) was added and the mixture was stirred for 16 h (TLC, PE/EA 1:1 + 1% v/v HCO<sub>2</sub>H, Vanillin). Most of the THF was evaporated (rotary evaporator) and the aqueous phase was acidified with satd. citric acid solution (1.6 mL) to pH 3-4. The mixture was transferred into a separatory funnel and the aqueous phase was extracted with EA (3 × 10 mL). The combined organic phases were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude carboxylic acid was subjected to flash chromatography (PE/EA 4:1 + 1% v/v HCO<sub>2</sub>H) and dried overnight in oil pump vacuum at 45 °C (water bath) to yield carboxylic acid **III-78c** (509 mg, 2.14 mmol, 96%) as a colorless viscous oil.

R<sub>f</sub>: 0.68 (PE/EA 1:1 + 1% v/v HCO<sub>2</sub>H; Vanillin), [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -14.7 (c = 0.39, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 11.47 (br s, CO<sub>2</sub>H), 7.03 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 5.4, 15.6 Hz, 3-H), 6.16 (dd, 1H, J = 1.5, 15.6 Hz, 2-H), 4.27 (ddd, 1H, J = 1.5, 5.4, 8.3 Hz, 4-H), 3.88 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J = 5.2, 6.9, 8.3 Hz, 5-H), 2.39-2.21 (m, 2H, 7-H), 1.83-1.79 (m, 2H, 6-H), 1.78 (t, 3H, <sup>5</sup>J = 2.5 Hz, 10-H), 1.44 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.43 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 171.3 (C-1), 146.7 (C-3), 121.8 (C-2), 109.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 79.6 (C-4), 79.2 (C-5), 77.8 (C-8), 76.5 (C-9), 31.5 (C-6), 27.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 26.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 15.3 (C-7), 3.4 (C-10) ppm.

ESI HRMS C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>Na<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: calcd. m/z 261.10973, found m/z 261.10985

5.3.49 Synthesis of (*R*)-Dec-4-yn-2-ol (III-83)

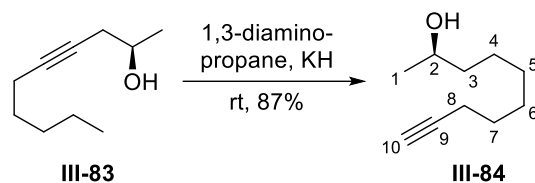
Under nitrogen atmosphere 1-heptyne (1.60 mL, 12.00 mmol, 1.2 eq) was dissolved in dry THF (40 mL) in a Schlenk flask, cooled to  $-78 \text{ }^\circ\text{C}$  (acetone/liq.  $\text{N}_2$ ) and  $n\text{BuLi}$  (4.40 mL, 11.00 mmol, 1.1 eq, 2.5M in hexane) was added dropwise. The mixture was stirred for 1 h at this temperature and then dry (*R*)-propylene oxide (0.70 mL, 10.00 mmol, 1 eq, (*R*)-**II-4**) and subsequently  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (1.40 mL, 11.00 mmol, 1.1 eq) were added rapidly. The reaction was slowly warmed to  $-40 \text{ }^\circ\text{C}$  and stirred at this temperature for additional 100 min. It was quenched by the addition of satd.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution (40 mL) and the volatiles were removed largely (rotary evaporation). The aqueous residue was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 40 \text{ mL}$ ) and the combined organic phases were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated. The crude product was subjected to flash chromatography (PE/EA 4:1) to furnish alcohol **III-83** (1.33 g, 8.60 mmol, 86%) as colorless oil with a pleasant odor.

R<sub>f</sub>: 0.31 (PE/EA 4:1; Vanillin), b.p.:  $64\text{--}66 \text{ }^\circ\text{C}$  (0.88 mbar),  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -14.2$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.94\text{--}3.86$  (m, 1H, 2-H), 2.38 (ddt, 1H,  $J = 2.4, 4.8, 16.4 \text{ Hz}$ , 3-H<sub>a</sub>), 2.27 (ddt, 1H,  $J = 2.4, 6.8, 16.4 \text{ Hz}$ , 3-H<sub>b</sub>), 2.17 (tt, 2H,  $J = 2.4, 7.1 \text{ Hz}$ , 6-H), 2.01 (br s, 1H, 2-OH), 1.54–1.46 (m, 2H, 7-H), 1.40–1.29 (m, 4H, 8-H, 9-H), 1.24 (d, 3H,  $^3J = 6.2 \text{ Hz}$ , 1-H), 0.90 (t, 3H,  $^3J = 7.0 \text{ Hz}$ , 10-H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 83.3$  (C-5), 76.0 (C-4), 66.5 (C-2), 31.1 (C-8), 29.4 (C-3), 28.7 (C-7), 22.17 (C-9), 22.15 (C-1), 18.7 (C-6), 14.0 (C-10) ppm.

ESI HRMS  $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{ONa}^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : calcd.  $m/z$  177.12499, found  $m/z$  177.12520

5.3.50 Synthesis of (*R*)-Dec-9-yn-2-ol (III-84)

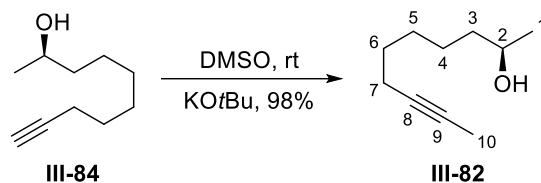
Under nitrogen atmosphere a Schlenk flask was charged with pentane (25 mL, HPLC grade) and KH (13.00 g, 113.5 mmol, 3.5 eq, 35% w/w in paraffin oil) was injected. The syringe was rinsed with the pentane in the reaction flask and the suspension was stirred up. Then the KH was precipitated and the clear supernatant was removed via syringe. Furthermore, the KH was washed with pentane (2 × 25 mL) in the same manner and dried in oil pump vacuum. Dry 1,3-diaminopropane (110 mL) was added in one portion and the suspension was stirred for 2.5 h at ambient temperature. During this time, it turned from yellow over brown to orange with continuous hydrogen evolution. After the evolution came to an end, the reaction flask was tempered with a water bath and alkynol **III-83** (5.00 g, 32.4 mmol, 1 eq) was added to the almost clear solution. The suspension was stirred for additional 1 h at ambient temperature (TLC, PE/EA 4:1, Vanillin), transferred to a 1 L flask, cooled to 0 °C and the reaction mixture was carefully quenched by the addition of HCl (400 mL, 2M). The aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 × 300 mL) and the combined organic phases were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated. The crude alcohol was purified by flash chromatography (PE/EA 4:1 → 3:1) to obtain alcohol **III-84** (4.33 g, 28.1 mmol, 87%) as a slightly yellowish oil.

R<sub>f</sub>: 0.24 (PE/EA 4:1; Vanillin),  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -8.1$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.83-3.76 (m, 1H, 2-H), 2.19 (td, 2H, J = 2.6, 7.0 Hz, 8-H), 1.94 (t, 1H, <sup>4</sup>J = 2.6 Hz, 10-H), 1.57-1.50 (m, 2H, 7-H), 1.48-1.38 (m, 6H, 2-OH, 3-H, 4-H<sub>a</sub>, 6-H), 1.36-1.30 (m, 3H, 4-H<sub>b</sub>, 5-H), 1.19 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.1 Hz, 1-H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 84.7 (C-9), 68.1 (C-2), 68.1 (C-10), 39.2 (C-3), 29.1 (C-5), 28.7 (C-6), 28.4 (C-7), 25.6 (C-4), 23.5 (C-1), 18.3 (C-8) ppm.

DIP-APCI HRMS C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>O<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup>: calcd. m/z 155.14304, found m/z 155.14306

5.3.51 Synthesis of (*R*)-Dec-8-yn-2-ol (III-82)

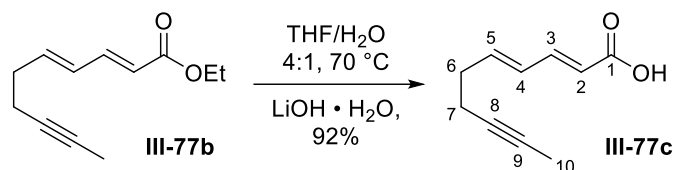
Under nitrogen atmosphere alkyne **III-84** (13.38 g, 86.73 mmol, 1 eq) was dissolved in dry DMSO (300 mL) in a Schlenk flask. To this solution KO<sup>t</sup>Bu (19.46 g, 173.5 mmol, 2 eq) was added in one portion and the reaction mixture was stirred for 4 h at ambient temperature. To determine the conversion of the starting material, a small aliquot was taken from the reaction, worked up (1M HCl, Et<sub>2</sub>O), evaporated and analyzed by <sup>1</sup>H NMR. The reaction mixture was cooled to 0 °C and quenched by the addition of HCl (300 mL, 2N). The aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (4 × 300 mL) and the combined organic phases were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated. The crude red oil was subjected to flash chromatography (PE/EA 3:1) to yield alcohol **III-82** (13.07 g, 84.70 mmol, 98%) as a yellow oil.

R<sub>f</sub>: 0.24 (PE/EA 4:1; Vanillin), b.p.: 69-70 °C (0.86 mbar), [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -8.8 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.83-3.76 (m, 1H, 2-H), 2.13 (tq, 2H, J = 2.4, 7.0 Hz, 7-H), 1.78 (t, 3H, <sup>5</sup>J = 2.4 Hz, 10-H), 1.52-1.31 (m, 9H, 2-OH, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H), 1.19 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.1 Hz, 1-H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 79.2 (C-8), 75.5 (C-9), 68.1 (C-2), 39.2 (C-3), 29.0 (C-6), 28.8 (C-5), 25.3 (C-4), 23.5 (C-1), 18.6 (C-7), 3.5 (C-10) ppm.

DIP-APCI HRMS C<sub>10</sub>H<sub>17</sub><sup>+</sup> [M-OH]<sup>+</sup>: calcd. m/z 137.13248, found m/z 137.13264

5.3.52 Synthesis of (2*E*,4*E*)-Deca-2,4-dien-8-ynoic acid (III-77c)

Ester **III-77b** (3.00 g, 15.60 mmol, 1 eq) was dissolved in THF (150 mL) and H<sub>2</sub>O (37 mL) and LiOH · H<sub>2</sub>O (1.31 g, 31.21 mmol, 2 eq) was added. The suspension was stirred at 70 °C for 18 h and then cooled to ambient temperature (TLC, PE/EA 1:1 + 1% v/v HCO<sub>2</sub>H, Vanillin). The light-yellow turbid mixture was acidified with HCl (16.6 mL, 2N), diluted with H<sub>2</sub>O (60 mL) and CHCl<sub>3</sub> (50 mL) and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with CHCl<sub>3</sub> (3 × 100 mL) and the combined organic phases were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and the solvent was evaporated. The crude, sticky acid was purified by flash chromatography (CHCl<sub>3</sub>/EA 10:1 + 0.5% v/v HCO<sub>2</sub>H) to yield carboxylic acid **III-77c** (2.35 g, 14.31 mmol, 92%) as a white crystalline solid.

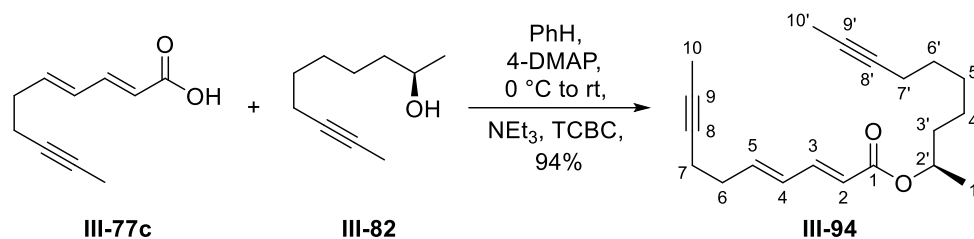
R<sub>f</sub>: 0.29 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 30:1; Vanillin), m.p.: 129-132 °C

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 11.20 (br s, 1H, OH), 7.40-7.33 (m, 1H, 3-H), 6.30-6.19 (m, 2H, 4-H, 5-H), 5.82 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 15.3 Hz, 2-H), 2.39-2.34 (m, 2H, 6-H), 2.30-2.25 (m, 2H, 7-H), 1.78 (t, 3H, <sup>5</sup>J = 2.4 Hz, 10-H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 172.7 (C-1), 147.1 (C-3), 143.8 (C-5), 129.0 (C-4), 119.0 (C-2), 77.7 (C-8), 76.6 (C-9), 32.4 (C-6), 18.3 (C-7), 3.4 (C-10) ppm.

ESI HRMS C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>O<sub>2</sub><sup>-</sup> [M-H]: calcd. m/z 163.07645, found m/z 163.07671

### 5.3.53 Synthesis of (*R*)-Dec-8-yn-2-yl (*2E,4E*)-deca-2,4-dien-8-ynoate (**III-94**)



Carboxylic acid **III-77c** (5.00 g, 30.45 mmol, 1 eq), alcohol **III-82** (6.11 g, 39.58 mmol, 1.3 eq) and 4-(dimethylamino)pyridine (2.46 g, 20.10 mmol, 0.66 eq) were dissolved in dry benzene (400 mL) under nitrogen atmosphere. After  $\text{NEt}_3$  (6.4 mL, 45.67 mmol, 1.5 eq) was added at once to the mixture it was cooled to 0 °C and 2,4,6-trichlorobenzoyl chloride (7.1 mL, 45.67 mmol, 1.5 eq) was added dropwise. The cooling bath was removed and the suspension was stirred for additional 2 h (TLC, PE/EA 2:1, Vanillin). The reaction mixture was filtered and rinsed with  $\text{Et}_2\text{O}$ .  $\text{SiO}_2$  (40 g) was added to the filtrate and the volatiles were removed at the rotary evaporator. Pure ester **III-94** (8.59 g, 28.58 mmol 94%) was obtained after flash chromatography as a slightly yellowish liquid. Since ester **III-94** usually decomposes even at  $-30$  °C (freezer), it should be used as fast as possible for the next step.

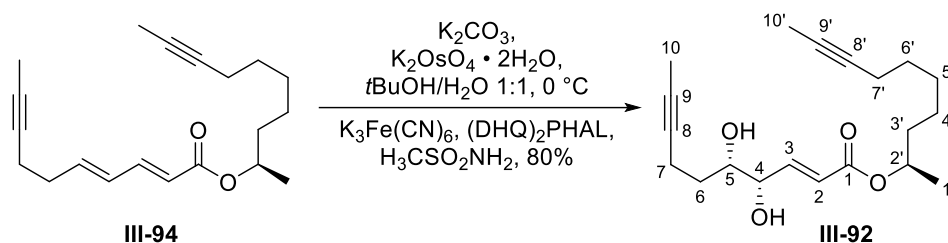
$R_f$ : 0.76 (PE/EA 2:1; Vanillin),  $[\alpha]_D^{20} = -16.9$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.25$  (dd, 1H,  $^3J = 10.5, 15.4$  Hz, 3-H), 6.22 (dd, 1H,  $^3J = 10.5, 15.2$  Hz, 4-H), 6.16 (dt, 1H,  $^3J = 6.5, 15.2$  Hz, 5-H), 5.80 (d, 1H,  $^3J = 15.4$  Hz, 2-H), 4.97 (sext, 1H,  $^3J = 6.2$  Hz, 2'-H), 2.36-2.33 (m, 2H, 6-H), 2.27-2.25 (m, 2H, 7-H), 2.13-2.10 (m, 2H, 7'-H), 1.79-1.77 (m, 6H, 10-H, 10'-H), 1.66-1.60 (m, 1H, 3'-H<sub>a</sub>), 1.55-1.51 (m, 1H, 3'-H<sub>b</sub>), 1.50-1.45 (m, 2H, 6'-H), 1.41-1.29 (m, 4H, 4'-H, 5'-H), 1.24 (d, 3H,  $^3J = 6.2$  Hz, 1'-H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 166.8$  (C-1), 144.4 (C-3), 142.0 (C-5), 129.2 (C-4), 120.5 (C-2), 79.2 (C-8 $^\circ$ ), 77.9 (C-8), 76.5 (C-9), 75.4 (C-9 $^\circ$ ), 70.7 (C-2 $^\circ$ ), 35.9 (C-3 $^\circ$ ), 32.3 (C-6), 28.9 (C-6 $^\circ$ ), 28.7 (C-5 $^\circ$ ), 25.0 (C-4 $^\circ$ ), 20.0 (C-1 $^\circ$ ), 18.6 (C-7 $^\circ$ ), 18.4 (C-7), 3.4 (C-10, C-10 $^\circ$ ) ppm.

ESI HRMS  $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{Na}^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : calcd.  $m/z$  323.19815, found  $m/z$  323.19823

### 5.3.54 Synthesis of (*R*)-Dec-8-yn-2-yl (4*S*,5*S*,*E*)-4,5-dihydroxydec-2-en-8-ynoate (III-92)



(DHQ)<sub>2</sub>PHAL (1.07 g, 1.38 mmol, 5 mol%), K<sub>2</sub>OsO<sub>4</sub> • 2H<sub>2</sub>O (102 mg, 276 μmol, 1 mol%), K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub> (27.23 g, 82.7 mmol, 3 eq), H<sub>3</sub>CSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> (2.62 g, 27.57 mmol, 1 eq) and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (11.43 g, 82.7 mmol, 3 eq) were added to a 1:1 mixture of *t*BuOH/H<sub>2</sub>O (260 mL) at ambient temperature. The mixture was stirred (KPG stirrer) until it became clear and was then cooled to 0 °C (cryostat). After 10 min the dienoate **III-94** (8.28 g, 27.57 mmol, 1 eq) was added to the red slurry and the mixture was stirred at 0 °C for 21 h (TLC, PE/EA 1:1, Vanillin). The reaction was quenched by the addition of Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (41 g) and H<sub>2</sub>O (275 mL) and the biphasic clear mixture was transferred into a separatory funnel. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with EA (3 × 350 mL). The combined organic phases were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and evaporated to dryness. The residue was purified by flash chromatography (PE/EA 2:1 → 3:2) and dried overnight in oil pump vacuum to obtain diol **III-92** (7.20 g, 21.53 mmol, 78%, 80% brsm) as a white crystalline solid.

R<sub>f</sub>: 0.52 (PE/EA 1:1; Vanillin), m.p.: 75-78 °C, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -31.6 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

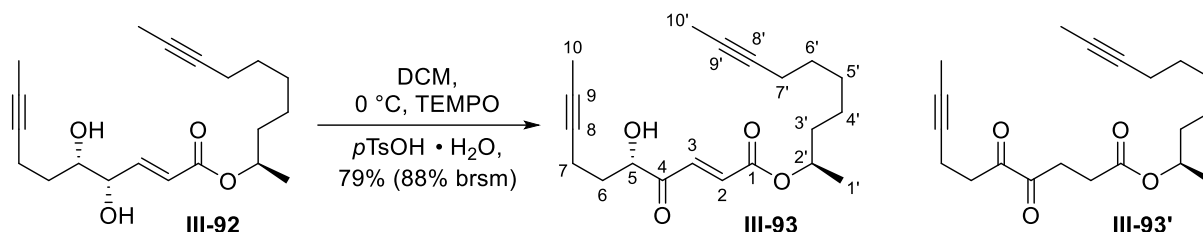
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.94 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 5.0, 15.7 Hz, 3-H), 6.14 (dd, 1H, J = 1.7, 15.7 Hz, 2-H), 4.97 (sext, 1H, <sup>3</sup>J = 6.3 Hz, 2'-H), 4.18 (ddd apprs. as td, 1H, J = 1.7, 5.0 Hz, 4-H), 3.77 (dt, 1H, <sup>3</sup>J = 5.0, 7.8 Hz, 5-H), 2.41-2.31 (m, 2H, 4-OH, 5-OH), 2.33 (tq, 2H, J = 2.4, 6.9 Hz, 7-H), 2.12 (tq, 2H, J = 2.5, 7.0 Hz, 7'-H), 1.79-1.77 (m, 6H, 10-H, 10'-H), 1.74-1.69 (m, 2H, 6-H), 1.67-1.60 (m, 1H, 3'-H<sub>a</sub>), 1.57-1.51 (m, 1H, 3'-H<sub>b</sub>), 1.50-1.44 (m, 2H, 6'-H), 1.43-1.28 (m, 4H, 4'-H, 5'-H), 1.25 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.2 Hz, 1'-H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 165.9 (C-1), 146.3 (C-3), 123.0 (C-2), 79.1 (C-8'), 78.1 (C-8), 76.8 (C-9), 75.5 (C-9'), 74.0 (C-4), 73.0 (C-5), 71.3 (C-2'), 35.8 (C-3'), 31.9 (C-6), 28.8 (C-6'), 28.6 (C-5'), 24.9 (C-4'), 19.9 (C-1'), 18.6 (C-7'), 15.1 (C-7), 3.4 (C-10, C-10') ppm.

ESI HRMS C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub>Na<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: calcd. m/z 357.20363, found m/z 357.20354



### 5.3.55 Synthesis of (*R*)-dec-8-yn-2-yl (*S,E*)-5-hydroxy-4-oxodec-2-en-8-ynoate (**III-93**)



Under nitrogen atmosphere diol **III-92** (201 mg, 601  $\mu$ mol, 1 eq) was dissolved in dry DCM (24 mL) and the solution was cooled to 0 °C. *p*-Toluenesulfonic acid (234 mg, 1.23 mmol, 2.05 eq) and 2,2,6,6-tetramethyl-piperidin-1-oxyl (192 mg, 1.23 mmol, 2.05 eq) were added to the solution at once and the orange reaction was stirred for 24 h at 0 °C (TLC, PE/EA 1:1, Vanillin). To the yellow solution was added silica (1 g) and the volatiles were evaporated (30 °C water bath). The crude product was purified by flash chromatography (PE/EA 6:1  $\rightarrow$  3:2) to obtain enone **III-93** (157 mg, 472  $\mu$ mol, 79%, 88% brsm) as a yellow oil which contains some of the inseparable isomerization product **III-93'**.

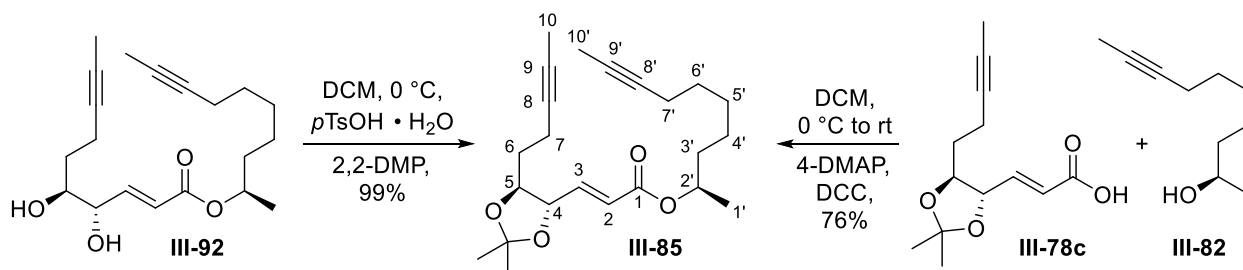
R<sub>f</sub>: 0.78 (PE/EA 1:1; Vanillin),  $[\alpha]_D^{20} = +37.4$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.25 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 15.9 Hz, 3-H), 6.86 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 15.9 Hz, 2-H), 5.08-5.00 (m, 1H, 2'-H), 4.58 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J = 3.7, 5.0, 8.2 Hz, 5-H), 3.43 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 5.0 Hz, 5-OH), 2.40-2.33 (m, 2H, 7-H), 2.14-2.10 (m, 2H, 7'-H), 2.08-2.02 (m, 1H, 6-H<sub>a</sub>), 1.78 (t, 3H, <sup>5</sup>J = 2.5 Hz, 10<sup>2</sup>-H), 1.76 (t, 3H, <sup>5</sup>J = 2.5 Hz, 10-H), 1.74-1.70 (m, 1H, 6-H<sub>b</sub>), 1.69-1.63 (m, 1H, 3'-H<sub>a</sub>), 1.60-1.53 (m, 1H, 3'-H<sub>b</sub>), 1.52-1.44 (m, 2H, 6'-H), 1.42-1.33 (m, 4H, 4'-H, 5'-H), 1.29 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.2 Hz, 1'-H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 200.4 (C-4), 164.6 (C-1), 134.3 (C-3), 133.0 (C-2), 79.0 (C-8'), 77.8 (C-8), 77.6 (C-9), 75.6 (C-9'), 75.1 (C-5), 72.7 (C-2'), 35.7 (C-3'), 33.0 (C-6), 28.8 (C-6'), 28.6 (C-5'), 24.9 (C-4'), 19.8 (C-1'), 18.6 (C-7'), 14.6 (C-7), 3.4 (C-10, C-10') ppm.

ESI HRMS C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>Na<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: calcd. m/z 355.18798, found m/z 355.18847

### 5.3.56 Synthesis of (*R*)-Dec-8-yn-2-yl (*E*)-3-((4*S*,5*S*)-2,2-dimethyl-5-(pent-3-yn-1-yl)-1,3-dioxolan-4-yl)acrylate (**III-85**)



#### Method 1: Protection of diol

Diol **III-92** (66 mg, 197  $\mu\text{mol}$ , 1 eq) and *p*-toluenesulfonic acid (0.3 mg, 1.97  $\mu\text{mol}$ , 1 mol%) were dissolved in dry DCM (2 mL) under nitrogen atmosphere and the solution was cooled to 0 °C. 2,2-Dimethoxypropane (0.24 mL, 1.97 mmol, 10 eq) was added in one portion and the reaction mixture was stirred for 3 h (TLC, PE/EA 1:1, Vanillin). The reaction mixture was quenched by the addition of  $\text{NEt}_3$  (0.1 mL) and the volatiles were removed at the rotary evaporator. The residue was subjected to flash chromatography (PE/EA 15:1) to obtain acetonide **III-85** (73 mg, 195  $\mu\text{mol}$ , 99%) as colorless liquid.

#### Method 2: Esterification

To a solution of carboxylic acid **III-78c** (438 mg, 1.84 mmol, 1 eq) alcohol **III-82** (425 mg, 2.76 mmol, 1.5 eq) and 4-DMAP (22.5 mg, 184  $\mu\text{mol}$ , 0.1 eq) in dry DCM (16 mL) under argon atmosphere at 0 °C a solution of *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide (493 mg, 2.39 mmol, 1.3 eq) in dry DCM (2 mL) was added dropwise over a period of 5 min. After complete addition stirring was continued for 3.5 h at 0 °C and then 15.5 h at ambient temperature (TLC, PE/EA 2:1, Vanillin). The reaction mixture was filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure (rotary evaporator). The crude product was subjected to flash chromatography (PE/EA 12:1) to yield ester **III-85** (525 mg, 1.40 mmol, 76%) as a colorless liquid.

Since ester **III-85** decomposes even at  $-30$  °C (freezer), it should be used as fast as possible for the next step. Decomposed starting material could lead to faster catalyst decomposition in the subsequent RCAM and thus to an incomplete reaction. In this case, the starting material must be purified again.

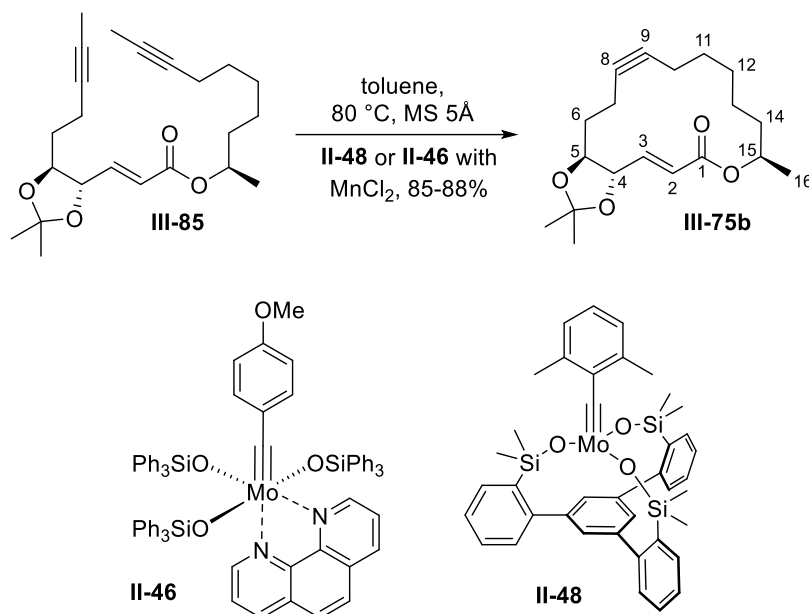
R<sub>f</sub>: 0.74 (PE/EA 2:1; Vanillin),  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -27.2$  ( $c = 1.0$ , CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 6.86$  (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 5.9, 15.7 Hz, 3-H), 6.11 (dd, 1H, *J* = 1.3, 15.7 Hz, 2-H), 5.00-4.95 (m, 1H, 2'-H), 4.21 (ddd, 1H, *J* = 1.3, 5.9, 8.2 Hz, 4-H), 3.85 (td, 1H, <sup>3</sup>*J* = 4.0, 8.2 Hz, 5-H), 2.37-2.31 (m, 1H, 7-H<sub>a</sub>), 2.28-2.22 (m, 1H, 7-H<sub>b</sub>), 2.11 (tq, 2H, *J* = 2.5, 7.0 Hz, 7'-H), 1.83-1.73 (m, 2H, 6-H), 1.78-1.77 (m, 6H, 10-H, 10'-H), 1.66-1.60 (m, 1H, 3'-H<sub>a</sub>), 1.55-1.50 (m, 1H, 3'-H<sub>b</sub>), 1.49-1.44 (m, 2H, 6'-H), 2 × 1.42 (2 × s, 6H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.40-1.28 (m, 4H, 4'-H, 5'-H), 1.24 (d, 3H, <sup>3</sup>*J* = 6.2 Hz, 1'-H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 165.6$  (C-1), 143.4 (C-3), 123.4 (C-2), 109.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 79.9 (C-4), 79.3 (C-5), 79.1 (C-8'), 77.9 (C-8), 76.3 (C-9), 75.5 (C-9'), 71.3 (C-2'), 35.8 (C-3'), 31.5 (C-6), 28.9 (C-6'), 28.6 (C-5'), 27.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 26.7 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 24.9 (C-4'), 19.9 (C-1'), 18.6 (C-7'), 15.4 (C-7), 3.4 (C-10, C-10') ppm.

ESI HRMS C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub>Na<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: calcd. *m/z* 397.23493, found *m/z* 397.23560

### 5.3.57 Synthesis of (*E,5S,6S,16R*)-5,6-(Isopropylidendioxy)-16-methyl-oxacyclohexadec-3-en-9-yne-2-one (**III-75b**)



#### Method 1: Catalyst **II-48**

Pre-dried powdered molecular sieve (7.5 g, 10mg/mL, 5 Å) was heated (heat gun, 250 °C) for 30 min in the oil pump vacuum in a 1 L three neck flask. Afterwards the flask was flushed with argon for three times, and dry toluene (750 mL, 0.002M) and the ester **III-85** (560.0 mg, 1.50 mmol, 1 eq) were added and the suspension was heated to 80 °C. Then catalyst **II-48** (111 mg, 150.0 μmol, 10 mol%) in dry toluene (5 mL) was introduced in one portion and the light brown mixture was stirred at this temperature for 30 min and cooled to ambient temperature (TLC, PE/EA 5:1, Vanillin). It was then filtered through a plug of silica (2 cm) and was rinsed with PE/EA (600 mL, 5:1). The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue purified by flash chromatography (PE/EA 15:1) to yield lactone **III-75b** (406.2 mg, 1.27 mmol, 85%) as a colorless oil.

#### Method 2: Catalyst **II-46**

Pre-dried powdered molecular sieve (3.9 g, 10mg/mL, 5 Å) was heated (heat gun, 250 °C) for 30 min in oil pump vacuum in a 500 ml two neck flask. Afterwards the flask was flushed with argon for three times and dry toluene (390 mL, 0.002M) and the ester **III-85** (290 mg, 774 μmol, 1 eq) were added. The solution was heated to 80 °C.

MnCl<sub>2</sub> (19.5 mg, 155 μmol, 20 mol%) was added to a Schlenk flask under argon atmosphere and crushed with the stir bar as small as possible. Pre-catalyst **II-46** (96 mg, 77 μmol, 10 mol%) and dry toluene (5 mL) were added, the suspension was heated for 60 min at 80 °C and was cooled to

ambient temperature. The color changed from green to brown. No color change indicates a poor catalyst activation and thus a poor yield. Subsequently, the brown suspension that contained the activated catalyst was added (syringe) into the preheated reaction mixture in one portion. The light brown reaction mixture was heated for 35 min at 80 °C and then cooled to ambient temperature (TLC, PE/EA 5:1, Vanillin). It was then filtered through a plug of silica (2 cm) which was rinsed with PE/EA (300 mL, 5:1). The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue purified by flash chromatography (PE/EA 15:1) to yield lactone **III-75b** (218 mg, 678  $\mu$ mol, 88%) as a colorless oil.

Since lactone **III-75b** decomposes even at  $-30$  °C (freezer), it should be used as fast as possible for the next step.

R<sub>f</sub>: 0.44 (PE/EA 5:1; Vanillin),  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +51.8$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

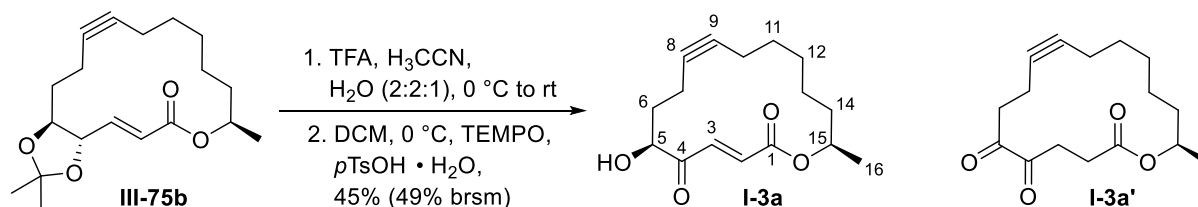
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6.93 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 3.5, 15.6 Hz, 3-H), 6.16 (dd, 1H, J = 1.8, 15.6 Hz, 2-H), 5.06-4.98 (m, 1H, 15-H), 4.24 (ddd, 1H, J = 1.8, 3.5, 8.5 Hz, 4-H), 4.05 (dt, 1H; <sup>3</sup>J = 6.0, 8.5 Hz, 5-H), 2.45-2.37 (m, 1H, 7-H<sub>a</sub>), 2.31-2.23 (m, 1H, 7-H<sub>b</sub>), 2.20-2.15 (m, 2H, 10-H), 2.00 (dddd, 1H, J = 3.7, 6.0, 9.5, 13.3 Hz, 6-H<sub>a</sub>), 1.79-1.66 (m, 2H, 6-H<sub>b</sub>, 14-H<sub>a</sub>), 1.57-1.49 (m, 1H, 14-H<sub>b</sub>), 1.44-1.32 (m, 6H, 11-H, 12-H, 13-H), 1.44 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.42 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.26 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.2 Hz, 16-H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 165.6 (C-1), 144.1 (C-3), 121.3 (C-2), 109.6 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 81.6 (C-9), 79.30 (C-5), 79.25 (C-4), 78.3 (C-8), 72.0 (C-15), 34.9 (C-14), 32.0 (C-6), 28.8 (C-12), 28.2 (C-11), 27.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 26.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25.3 (C-13), 20.3 (C-16), 18.2 (C-10), 15.6 (C-7) ppm.

ESI HRMS C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>Na<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: calcd. m/z 343.18798, found m/z 343.18815

C-4 and C-5 may be interchanged.

### 5.3.58 Synthesis of (6*S*,16*R*,*E*)-6-Hydroxy-16-methyloxacyclohexadec-3-en-9-yne-2,5-dione (**I-3a**)



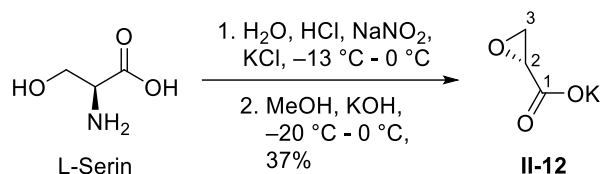
A solution of acetonide **III-75b** (387 mg, 1.21 mmol, 1 eq) in acetonitrile (9.7 mL) and H<sub>2</sub>O (4.8 mL) was cooled to 0 °C and trifluoroacetic acid (9.7 mL) was added in one portion. The cooling bath was removed and the reaction was stirred for additional 1.5 h (TLC, PE/EA 1:1, Vanillin). It was diluted with DCM (100 mL) and quenched with satd. NaHCO<sub>3</sub> solution (150 mL). The phases were separated and the aqueous phase was extracted with DCM (3 × 150 mL). The combined organic phases were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the volatiles were evaporated in vacuo. The crude diol was used without further purification in the next step. Thus, it was dissolved in dry DCM (50 mL) under nitrogen atmosphere and the solution was cooled to 0 °C. *p*TsOH · H<sub>2</sub>O (471 mg, 2.48 mmol, 2.05 eq) and 2,2,6,6-tetramethyl-piperidin-1-oxyl (387 mg, 2.48 mmol, 2.05 eq) were added to the solution at once and the orange reaction was stirred for 21.5 h at 0 °C (TLC, PE/EA 1:1, Vanillin). Silica (2 g) was added to the yellow solution and the volatiles were evaporated (30 °C water bath). The crude product was purified by flash chromatography (PE/EA 6:1 → 1:1) and due to the inseparable diketone byproduct **I-3a'**, it was subsequently recrystallized from hexane to obtain pure enone **I-3a** (150.2 mg, 540 μmol, 45%, 49% brsm) as white crystals.

R<sub>f</sub>: 0.68 (PE/EA 1:1; Vanillin), m.p.: 107-108 °C (hexane), [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +115.7 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.27 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 16.0 Hz, 3-H), 6.84 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 16.0 Hz, 2-H), 5.10-5.03 (m, 1H, 15-H), 4.69 (td, 1H, <sup>3</sup>J = 4.0, 5.5 Hz, 5-H), 3.51 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 5.5 Hz, OH), 2.42-2.38 (m, 2H, 7-H), 2.21-2.18 (m, 2H, 10-H), 2.10-2.02 (m, 1H, 6-H<sub>a</sub>), 1.92-1.78 (m, 2H, 6-H<sub>b</sub>, 14-H<sub>a</sub>), 1.65-1.55 (m, 3H, 12-H<sub>a</sub>, 13-H<sub>a</sub>, 14-H<sub>b</sub>), 1.54-1.45 (m, 2H, 11-H<sub>a</sub>, 12-H<sub>b</sub>), 1.43-1.34 (m, 2H, 11-H<sub>b</sub>, 13-H<sub>b</sub>), 1.32 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.4 Hz, 16-H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 200.8 (C-4), 164.6 (C-1), 134.5 (C-3), 132.6 (C-2), 82.6 (C-9), 79.3 (C-8), 75.1 (C-5), 73.6 (C-15), 33.9 (C-6), 33.4 (C-14), 29.5 (C-12), 28.3 (C-11), 24.3 (C-13), 19.1 (C-16), 18.8 (C-10), 14.9 (C-7) ppm.

ESI HRMS C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>Na<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: calcd. m/z 301.14103, found m/z 301.14138

5.3.59 Synthesis of Potassium (*R*)-oxirane-2-carboxylate (**II-12**)

L-Serine (26.3 g, 250 mmol, 1 eq) and KCl (63.4 g, 850 mmol, 3.4 eq) were dissolved in a mixture of H<sub>2</sub>O (250 mL) and HCl (92 mL, 550 mmol, 2.2 eq, 6M) which was cooled to  $-13\text{ }^\circ\text{C}$  (cryostat). A gentle N<sub>2</sub> stream was bubbled through the solution and NaNO<sub>2</sub> (21.4 g, 310 mmol, 1.24 eq) was added portionwise over a period of 2 h 15 min. The exhaust gas was introduced into a KOH solution. After the last addition, the mixture was warmed to  $0\text{ }^\circ\text{C}$  and the N<sub>2</sub> purge was continued for 1 h. The mixture was stirred for additional 6 h and was purged again with N<sub>2</sub> for 1 h. Thereupon, it was extracted with Et<sub>2</sub>O (6 × 150 mL) and the combined organic phases were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated in vacuo. The crude (*S*)-2-chloro-3-hydroxypropanoic acid (9.95 g, 80 mmol) was used without further purification in the next step.

The crude acid was dissolved in dry MeOH (100 mL) under a nitrogen atmosphere and was cooled to  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  (cryostat). A solution of KOH (10.6 g, 160 mmol, 2 eq, 85% w/w) in dry MeOH (100 mL) was added dropwise to the chloride at  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  over a period of 2 h. The reaction mixture then was warmed to  $0\text{ }^\circ\text{C}$  and stirred for additional 12 h. The reaction mixture was vacuum filtered (glass frit, Por 3) and the solids were washed with cold MeOH (2 × 10 mL). To the stirred filtrate, Et<sub>2</sub>O (800 mL, HPLC grade) was added slowly to precipitate the product. It was collected by vacuum filtration (glass frit, Por 3) and was washed with Et<sub>2</sub>O (2 × 20 mL). To the filtrate was added more Et<sub>2</sub>O (1000 mL, HPLC grade) and the precipitate was collected by vacuum filtration and was washed with Et<sub>2</sub>O (2 × 20 mL). The combined solids were dried in vacuo to obtain **II-12** (11.6 g, 92 mmol, 37%) as a white solid. The product probably contains traces of KCl.

m.p.: decomposition,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +29.6$  ( $c = 1.0$ , H<sub>2</sub>O)

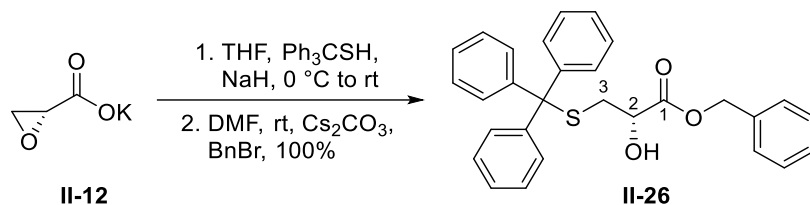
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta = 3.38$  (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 2.8, 4.9 Hz, 2-H), 2.95 (dd, 1H, *J* = 4.9, 5.8 Hz, 3-H<sub>a</sub>), 2.79 (dd, 1H, *J* = 2.8, 5.8 Hz, 3-H<sub>b</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta = 177.4$  (C-1), 50.8 (C-2), 47.3 (C-3) ppm.

ESI HRMS C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>O<sub>3</sub><sup>-</sup> [M-K]: calcd. *m/z* 87.00877, found *m/z* 87.00879

The recorded data are in accordance with those reported in the literature.<sup>[35]</sup>

### 5.3.60 Synthesis of Benzyl (*S*)-2-hydroxy-3-(tritylthio)propanoate (II-26)



Triphenylmethanethiol (5.91 g, 21.40 mmol, 2.14 eq) was dissolved in dry THF (120 mL) under argon atmosphere, cooled to 0 °C and NaH (400 mg, 10.00 mmol, 1 eq, 60% w/w in mineral oil) was added in portions. As soon as the gas evolution stopped, the mixture was treated with potassium (*R*)-glycidate (**II-12**) (1.89 g, 15.00 mmol, 1.5 eq), warmed to ambient temperature and was stirred for 21.5 h. The mixture was diluted with H<sub>2</sub>O (100 mL) and acidified with HCl (27 mL, 1M, pH = ~4). Then the aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (5 × 100 mL) and the combined organic phases were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and evaporated. The crude carboxylic acid was dissolved in dry DMF (80 mL) at ambient temperature and under a nitrogen atmosphere Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.91 g, 12.00 mmol, 1.2 eq) was added. After 30 min, benzyl bromide (4.8 mL, 40.00 mmol, 4 eq) was injected all at once and the suspension was stirred for 17.5 h at ambient temperature (TLC, DCM/MeOH 9:1 + 1% v/v HCO<sub>2</sub>H). The reaction was quenched by the addition of a saturated NH<sub>4</sub>Cl solution (200 mL) and was extracted with EA (4 × 100 mL). The combined organic phases were washed with H<sub>2</sub>O (2 × 100 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and evaporated in vacuo. The orange crude product was subjected to flash chromatography (PE/EA 5:1 → 3:1 → 2:1) to yield benzyl ester **II-26** (4.53 g, 9.97 mmol, 100%) as yellowish viscous syrup. Care should be taken since the compound foams during the evaporating process (rotary evaporator).

R<sub>f</sub>: 0.38 (PE/EA 3:1; Vanillin),  $[\alpha]_D^{20} = -45.2$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ = 7.40-7.21 (m, 20H, Ar-H), 5.11 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 12.5 Hz, OCHHPh), 5.07 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 12.5 Hz, OCHHPh), 3.99 (dt apprs. as q, 1H, <sup>3</sup>J = 6.0 Hz, 2-H), 3.57 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 6.1 Hz, 2-OH), 2.46 (d, 2H, <sup>3</sup>J = 5.9 Hz, 3-H) ppm.

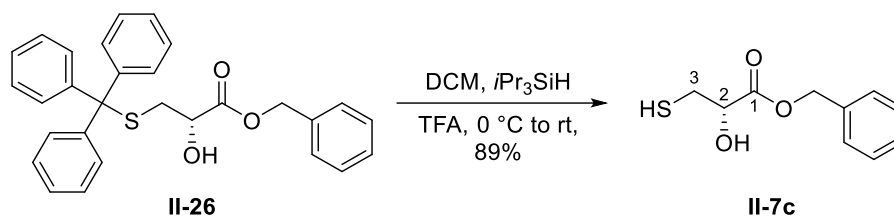
<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ = 173.3 (C-1), 145.7 (C<sub>Ar</sub>), 136.9 (C<sub>Ar</sub>), 130.4 (C<sub>Ar</sub>), 129.6 (C<sub>Ar</sub>), 129.3 (C<sub>Ar</sub>), 129.14 (C<sub>Ar</sub>), 129.06 (C<sub>Ar</sub>), 127.9 (C<sub>Ar</sub>), 70.6 (C-2), 67.6 (OCH<sub>2</sub>Ph), 67.4 (SCPh<sub>3</sub>), 37.1 (C-3) ppm.

ESI HRMS C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>SNa<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: calcd. m/z 477.14949, found m/z 477.15024

The recorded data are in accordance with those reported in the literature.<sup>[27]</sup>



### 5.3.61 Synthesis of Benzyl (*S*)-2-hydroxy-3-mercaptopropanoate (**II-7c**)



Thiol **II-7c** (665 mg, 3.13 mg, 89%) was synthesized according to the literature and was obtained as a white waxy solid which melts at ambient temperature.<sup>[27]</sup>

R<sub>f</sub>: 0.47 (PE/EA 2:1; Vanillin),  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +44.7$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

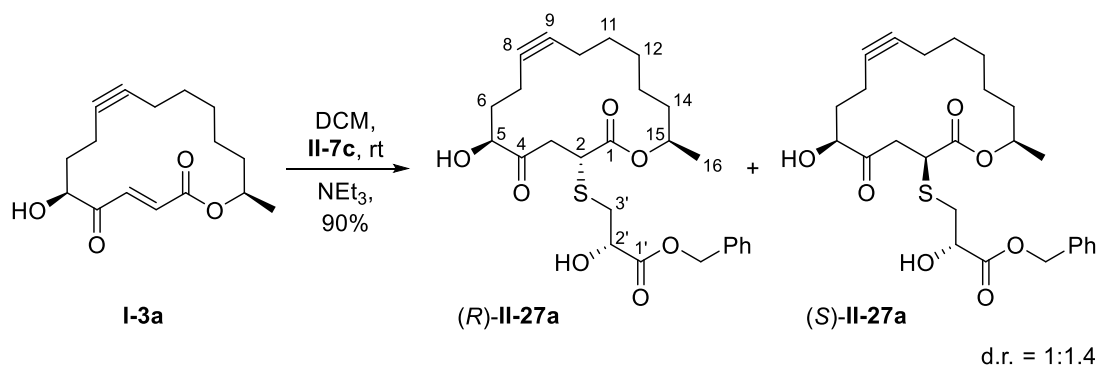
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.42-7.35 (m, 5H, Ar-H), 5.28 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 12.0 Hz, OCHHPh), 5.23 (d, 1H, <sup>2</sup>J = 12.0 Hz, OCHHPh), 4.47 (dd apprs. as t, 1H, <sup>3</sup>J = 4.2 Hz, 2-H), 2.96 (ddd, 1H, J = 3.9, 8.1, 14.1 Hz, 3-H<sub>a</sub>), 2.88 (ddd, 1H, J = 4.4, 9.4, 14.1 Hz, 3-H<sub>b</sub>), 1.57 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 8.1, 9.4 Hz, 3-SH) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 172.6 (C-1), 134.9 (C<sub>Ar</sub>), 128.72 (C<sub>Ar</sub>), 128.69 (C<sub>Ar</sub>), 128.5 (C<sub>Ar</sub>), 70.7 (C-2), 67.8 (OCH<sub>2</sub>Ph), 28.8 (C-3) ppm.

ESI HRMS C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>SNa<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: calcd. m/z 235.03994, found m/z 235.04012

The recorded data are in accordance with those reported in the literature.<sup>[27]</sup>

### 5.3.62 Synthesis of Benzyl (*S*)-2-hydroxy-3-(((3*R*,6*S*,16*R*)-6-hydroxy-16-methyl-2,5-dioxooxacyclohexadec-9-yn-3-yl)thio)propanoate ((*R*)-II-27a)



Michael acceptor **I-3a** (110.5 mg, 397  $\mu\text{mol}$ , 1 eq) and thiol **II-7c** (97 mg, 457  $\mu\text{mol}$ , 1.15 eq) were dissolved in dry DCM (4 mL) under a nitrogen atmosphere at ambient temperature and  $\text{NEt}_3$  (11.0  $\mu\text{L}$ , 79.4  $\mu\text{mol}$ , 0.2 eq) was added. After 3.5 h (TLC, PE/EA 1:1, Vanillin) the reaction mixture was evaporated and the residue was purified by flash chromatography (DCM/EA 10:1  $\rightarrow$  4:1) to give Michael adducts (*R*)-**II-27a** and (*S*)-**II-27a** (174.6 mg, 356  $\mu\text{mol}$ , 90%, mixture of diastereomers) as a colorless viscous syrup. For analytical purposes the mixture was once again subjected to flash chromatography (DCM/EA 5:1  $\rightarrow$  3:1) to separate both diastereomers. (*R*)-**II-27a** could not be isolated completely pure. After evaporation of the solvent by rotary evaporation, traces of solvent were removed by drying the compounds for 24 h in oil pump vacuum.

$R_f$ : ((*S*)-**II-27a**) 0.48 (PE/EA 1:1; Vanillin), ((*R*)-**II-27a**) 0.41 (PE/EA 1:1; Vanillin), d.r. = 1:1.4,

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  ((*S*)-**II-27a**) =  $-25.2$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ),  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  ((*R*)-**II-27a**) =  $+98.5$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , (*S*)-**II-27a**):  $\delta = 7.39\text{--}7.33$  (m, 5H, Ar-H), 5.25 (d, 1H,  $^2J = 12.2$  Hz, OCHHPh), 5.22 (d, 1H,  $^2J = 12.2$  Hz, OCHHPh), 5.01–4.97 (m, 1H, 15-H), 4.52 (dd, 1H,  $^3J = 3.9$ , 5.9 Hz, 2'-H), 4.46 (br d, 1H,  $^3J = 10.1$  Hz, 5-H), 4.00 (dd, 1H,  $^3J = 5.0$ , 11.3 Hz, 2-H), 3.20 (dd, 1H,  $J = 5.9$ , 14.4 Hz, 3'-H<sub>a</sub>), 3.15 (dd, 1H,  $J = 3.9$ , 14.4 Hz, 3'-H<sub>b</sub>), 3.06 (dd, 1H,  $J = 11.3$ , 16.8 Hz, 3-H<sub>a</sub>), 2.60 (dd, 1H,  $J = 5.0$ , 16.8 Hz, 3-H<sub>b</sub>), 2.58–2.53 (m, 1H, 7-H<sub>a</sub>), 2.41–2.38 (m, 1H, 7-H<sub>b</sub>), 2.34–2.25 (m, 2H, 10-H), 1.95–1.90 (m, 1H, 6-H<sub>a</sub>), 1.68–1.58 (m, 3H, 11-H<sub>a</sub>, 12-H<sub>a</sub>, 14-H<sub>a</sub>), 1.57–1.48 (m, 2H, 6-H<sub>b</sub>, 13-H<sub>a</sub>), 1.47–1.37 (m, 3H, 11-H<sub>b</sub>, 12-H<sub>b</sub>, 14-H<sub>b</sub>), 1.30–1.23 (m, 1H, 13-H<sub>b</sub>), 1.20 (d, 3H,  $^3J = 6.4$  Hz, 16-H) ppm.

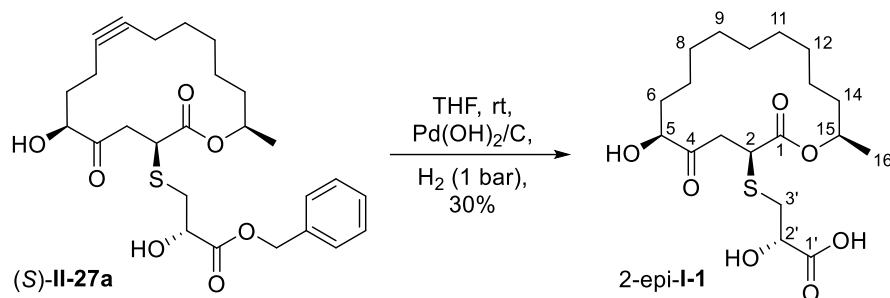
$^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , (*S*)-**II-27a**):  $\delta = 209.4$  (C-4), 172.5 (C-1'), 169.7 (C-1), 134.9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.64 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.62 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.57 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 82.0 (C-9), 79.1 (C-8), 75.6 (C-5), 72.0 (C-15), 70.8 (C-2'), 67.7 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 43.0 (C-2), 39.9 (C-3), 36.9 (C-3'), 35.0 (C-14), 31.9 (C-6), 27.6 (C-12), 27.1 (C-11), 21.8 (C-13), 17.2 (C-16), 17.1 (C-10), 15.8 (C-7) ppm.

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , (*R*)-**II-27a**):  $\delta = 7.39$ -7.34 (m, 5H, Ar-H), 5.26-5.21 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 5.08-5.03 (m, 1H, 15-H), 4.57 (dd, 1H,  $^3J = 3.7, 5.5$  Hz, 2'-H), 4.31 (t, 1H,  $^3J = 5.0$  Hz, 5-H), 4.07 (t, 1H,  $^3J = 7.6$  Hz, 2-H), 3.29 (dd, 1H,  $J = 3.7, 14.5$  Hz, 3'- $\text{H}_a$ ), 3.28 (dd, 1H,  $J = 7.6, 17.5$  Hz, 3- $\text{H}_a$ ), 2.99 (dd, 1H,  $J = 5.5, 14.5$  Hz, 3'- $\text{H}_b$ ), 2.86 (dd, 1H,  $J = 7.6, 17.5$  Hz, 3- $\text{H}_b$ ), 2.39-2.36 (m, 2H, 7-H), 2.15-2.12 (m, 2H, 10-H), 2.09-2.03 (m, 1H, 6- $\text{H}_a$ ), 1.89 (ddt apprs. as dq, 1H,  $J = 5.7, 5.7, 14.3$  Hz, 6- $\text{H}_b$ ), 1.68-1.58 (m, 2H, 14-H), 1.56-1.50 (m, 1H, 13- $\text{H}_a$ ), 1.48-1.42 (m, 3H, 11-H, 12- $\text{H}_a$ ), 1.40-1.30 (m, 2H, 12- $\text{H}_b$ , 13- $\text{H}_b$ ), 1.24 (d, 3H,  $^3J = 6.4$  Hz, 16-H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , (*R*)-**II-27a**):  $\delta = 208.4$  (C-4), 172.5 (C-1'), 171.8 (C-1), 134.9 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.7 ( $2\times\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 128.5 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 82.2 (C-9), 79.0 (C-8), 75.4 (C-5), 72.6 (C-15), 70.9 (C-2'), 67.7 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 41.7 (C-2), 40.5 (C-3), 36.0 (C-3'), 34.1 (C-14), 31.4 (C-6), 28.1 (C-11), 28.1 (C-12), 23.6 (C-13), 19.6 (C-16), 18.2 (C-10), 13.7 (C-7) ppm.

ESI HRMS  $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{O}_7\text{SNa}^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : calcd.  $m/z$  513.19175, found  $m/z$  513.19181

## 5.3.63 Synthesis of 2-epi-Berkeleylactone A (2-epi-I-1)



Benzyl ester (*S*)-**II-27a** (31.2 mg, 63.6  $\mu\text{mol}$ , 1 eq) was dissolved in THF (2 mL, HPLC) under nitrogen atmosphere and Pd(OH)<sub>2</sub>/C (15.6 mg, 0.5 weight eq, 20% w/w in dry basis) was added. The nitrogen atmosphere was replaced with hydrogen (1 bar) and the mixture was stirred at ambient temperature for 1.5 h (TLC, DCM/MeOH 10:1 + 1% v/v HCO<sub>2</sub>H, Vanillin) before it was vacuum filtered through a plug of celite ( $\varnothing$  1.5 cm) and rinsed with ethyl acetate (50 mL). The filtrate was evaporated and the crude product was subjected to flash chromatography to furnish 2-epi-berkeleylactone A (2-epi-**I-1**) (7.6 mg, 18.8  $\mu\text{mol}$ , 30%) as a colorless crystalline solid after drying in oil pump vacuum for 5 h.

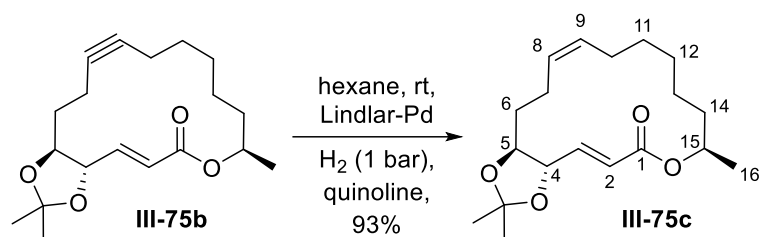
R<sub>f</sub>: 0.42 (DCM/MeOH 10:1 + 1% v/v HCO<sub>2</sub>H; Vanillin),  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -40.6$  ( $c = 0.63$ , DCM)

<sup>1</sup>H-NMR (700 MHz, CD<sub>3</sub>CN/CD<sub>3</sub>OD 7.5:1):  $\delta = 4.85\text{--}4.80$  (m, 1H, 15-H), 4.33 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 4.7, 6.7 Hz, 2'-H), 3.96 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 5.2, 6.2 Hz, 5-H), 3.58 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 4.1, 10.5 Hz, 2-H), 3.15 (dd, 1H, *J* = 4.1, 19.2 Hz, 3-H<sub>a</sub>), 3.08 (dd, 1H, *J* = 10.5, 19.2 Hz, 3-H<sub>b</sub>), 3.01 (dd, 1H, *J* = 4.7, 13.9 Hz, 3'-H<sub>a</sub>), 2.96 (dd, 1H, *J* = 6.7, 13.9 Hz, 3'-H<sub>b</sub>), 1.68-1.63 (m, 1H, 6-H<sub>a</sub>), 1.61-1.56 (m, 1H, 6-H<sub>b</sub>), 1.54-1.48 (m, 1H, 14-H<sub>a</sub>), 1.45-1.42 (m, 1H, 14-H<sub>b</sub>), 1.41-1.19 (m, 14H, 7-H, 8-H, 9-H, 10-H, 11-H, 12-H, 13-H), 1.17 (d, 3H, <sup>3</sup>*J* = 6.2 Hz, 16-H) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (176 MHz, CD<sub>3</sub>CN/CD<sub>3</sub>OD 7.5:1):  $\delta = 213.3$  (C-4), 174.3 (C-1'), 172.3 (C-1), 78.2 (C-5), 74.0 (C-15), 71.9 (C-2'), 44.1 (C-2), 41.6 (C-3), 36.9 (C-3'), 36.5 (C-14), 34.3 (C-6), 28.2 (C-12), 27.5 (C-8), 27.0, 26.7, 25.8 (C-9, C-10, C-11), 24.7 (C-13), 23.3 (C-7), 20.3 (C-16) ppm.

The recorded data are in accordance with those reported in the literature.<sup>[30]</sup>

### 5.3.64 Synthesis of (3*E*,5*S*,6*S*,9*Z*,16*R*)-5,6-(Isopropylidendioxy)-16-methyl-oxacyclohexadec-3,9-dien-2-one (III-75c)



Under nitrogen atmosphere alkyne **III-75b** (256.5 mg, 801  $\mu\text{mol}$ , 1 eq) was dissolved in hexane (40 mL, HPLC grade) then quinoline (38  $\mu\text{L}$ , 320  $\mu\text{mol}$ , 0.4 eq) and Lindlar catalyst (85 mg, 5% Pd on  $\text{CaCO}_3$ , poisoned with Pb, Aldrich) were added at ambient temperature. The nitrogen atmosphere was replaced with hydrogen by applying a slight vacuum until the hexane started boiling. The flask was then filled with hydrogen (1 bar) and this procedure was repeated for five times. The mixture was stirred at ambient temperature and the progress of the hydrogenation was carefully followed by TLC (PE/EA 5:1, Vanillin). A prolonged reaction time led to overreduction and thus to a loss of product. After 4 h and 50 min the reaction was filtered through a plug of celite (1 cm) which was rinsed with PE/EA (80 mL, 1:1). The filtrate was concentrated under reduced pressure and the crude product was purified by flash chromatography (PE/EA 15:1) to obtain alkene **III-75c** (241.0 mg, 747  $\mu\text{mol}$ , 93%) as a white crystalline solid.

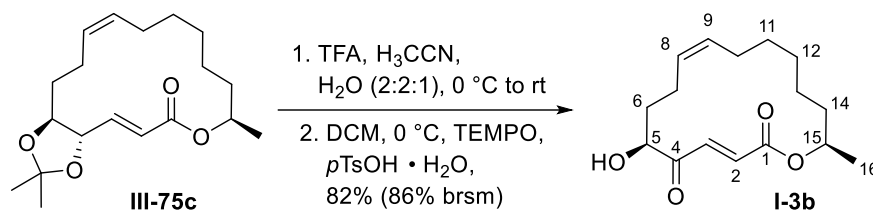
R<sub>f</sub>: 0.58 (PE/EA 5:1; Vanillin), m.p.: 42-44 °C (DCM),  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +3.7$  ( $c = 0.76$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.88$  (dd, 1H,  $^3J = 6.6, 15.7$  Hz, 3-H), 6.14 (dd, 1H,  $J = 1.2, 15.7$  Hz, 2-H), 5.40-5.29 (m, 2H, 8-H, 9-H), 5.10-5.02 (m, 1H, 15-H), 4.17 (ddd, 1H,  $J = 1.2, 6.6, 8.0$  Hz, 4-H), 3.77-3.72 (m, 1H, 5-H), 2.18-2.04 (m, 2H, 7-H), 2.02-1.95 (m, 3H, 6-H<sub>a</sub>, 10-H), 1.74-1.62 (m, 2H, 6-H<sub>b</sub>, 14-H<sub>a</sub>), 1.57-1.49 (m, 1H, 14-H<sub>b</sub>), 1.45-1.42 (m, 1H, 13-H<sub>a</sub>), 1.45 (s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.43 (s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.41-1.31 (m, 5H, 11-H, 12-H, 13-H<sub>b</sub>), 1.27 (d, 3H,  $^3J = 6.4$  Hz, 16-H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 165.5$  (C-1), 144.1 (C-3), 131.3 (C-9), 128.2 (C-8), 123.6 (C-2), 109.1 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 81.1 (C-4), 80.2 (C-5), 71.3 (C-15), 34.5 (C-14), 32.0 (C-6), 28.2 (C-11), 27.5 (C-12), 27.2 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 26.59 (C-10), 26.56 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 23.8 (C-13), 23.2 (C-7), 19.9 (C-16) ppm.

ESI HRMS  $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{Na}^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : calcd.  $m/z$  345.20363, found  $m/z$  345.20373

### 5.3.65 Synthesis of (3*E*,6*S*,9*Z*,16*R*)-6-Hydroxy-16-methyloxacyclohexadeca-3,9-diene-2,5-dione (**I-3b**)



Acetonide **III-75c** (232.6 mg, 721  $\mu$ mol, 1 eq) was dissolved in acetonitrile (5.8 mL) and H<sub>2</sub>O (2.9 mL) and the mixture was cooled to 0 °C. Trifluoroacetic acid (5.8 mL) was added in one portion, the cooling bath was removed and the reaction mixture was stirred for additional 2 h (TLC, PE/EA 1:1, Vanillin). It was diluted with DCM (100 mL) and quenched with satd. NaHCO<sub>3</sub> solution (150 mL). The phases were separated and the aqueous phase was extracted with DCM (3  $\times$  100 mL). The combined organic phases were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and the volatiles were evaporated in vacuo. The crude diol was used without further purification in the next step. Thus, it was dissolved in dry DCM (30 mL) under nitrogen atmosphere and the solution was cooled to 0 °C. Then *p*TsOH · H<sub>2</sub>O (288 mg, 1.51 mmol, 2.1 eq) and 2,2,6,6-tetramethyl-piperidin-1-oxyl (237 mg, 1.51 mmol, 2.1 eq) were added and the orange reaction was stirred for 24 h at 0 °C (TLC, PE/EA 1:1). Silica (1.5 g) was added to the yellow solution and the volatiles were evaporated in vacuo (30 °C water bath). The crude product was purified by flash chromatography (PE/EA 6:1  $\rightarrow$  1:1) to obtain enone **I-3b** (165.6 mg, 591  $\mu$ mol, 82%, 86% brsm) as slightly yellow crystals. Since the product was pure enough and had a higher solubility in hexane than **I-3a**, recrystallisation led to a high loss of yield, and thus was done only to acquire an analytical pure sample.

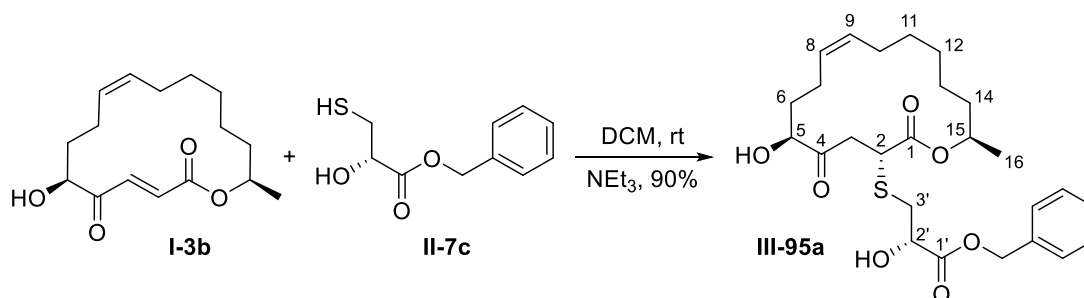
R<sub>f</sub>: 0.68 (PE/EA 1:1; Vanillin), m.p.: 60-61 °C (hexane),  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +59.5$  ( $c = 1.0$ , CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.29$  (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 15.8 Hz, 3-H), 6.84 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 15.8 Hz, 2-H), 5.40-5.32 (m, 2H, 8-H, 9-H), 5.26-5.19 (m, 1H, 15-H), 4.58-4.54 (m, 1H, 5-H), 3.51 (br s, OH), 2.09-1.98 (m, 2H, 6-H<sub>a</sub>, 7-H<sub>a</sub>), 1.97-1.84 (m, 2H, 10-H), 1.82-1.74 (m, 2H, 6-H<sub>b</sub>, 7-H<sub>b</sub>), 1.74-1.69 (m, 1H, 14-H<sub>a</sub>), 1.58-1.51 (m, 1H, 14-H<sub>b</sub>), 1.50-1.42 (m, 1H, 13-H<sub>a</sub>), 1.39-1.19 (m, 5H, 11-H, 12-H, 13-H<sub>b</sub>), 1.31 (d, 3H, <sup>3</sup>*J* = 6.5 Hz, 16-H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 201.2$  (C-4), 165.0 (C-1), 134.7 (C-3), 132.6 (C-2), 131.6 (C-9), 127.6 (C-8), 76.2 (C-5), 72.7 (C-15), 34.2 (C-14), 33.1 (C-6), 29.0 (C-11), 28.7 (C-12), 26.9 (C-10), 24.0 (C-13), 21.1 (C-7), 19.6 (C-16) ppm.

ESI HRMS C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>Na<sup>+</sup> [*M*+Na]<sup>+</sup>: calcd. *m/z* 303.15668, found *m/z* 303.15719

### 5.3.66 Synthesis of Benzyl (*S*)-2-hydroxy-3-(((3*R*,6*S*,16*R*,*Z*)-6-hydroxy-16-methyl-2,5-dioxooxacyclohexadec-9-en-3-yl)thio)propanoate (**III-95a**)



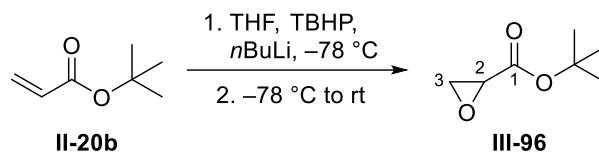
Enone **I-3b** (38.6 mg, 137.7  $\mu\text{mol}$ , 1 eq) and thiol **II-7c** (33.6 mg, 158.3  $\mu\text{mol}$ , 1.15 eq) were dissolved in dry DCM (1.4 mL) under nitrogen atmosphere at ambient temperature and  $\text{NEt}_3$  (3.8  $\mu\text{L}$ , 27.5  $\mu\text{mol}$ , 0.2 eq) was added. After 3 h (TLC, PE/EA 1:1, Vanillin) the reaction mixture was evaporated and the residue subjected to flash chromatography (DCM/EA 10:1  $\rightarrow$  4:1) to give Michael adduct **III-95a** (61.1 mg, 124.0  $\mu\text{mol}$ , 90%) as a colorless viscous oil.

R<sub>f</sub>: 0.46 (PE/EA 1:1; Vanillin), d.r. = 9:1,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +87.8$  (c = 1.0,  $\text{CHCl}_3$ )

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.40-7.34 (m, 5H, Ar-H), 5.42-5.38 (m, 1H, 9-H), 5.37-5.33 (m, 1H, 8-H), 5.25 (d, 1H,  $^2J = 12.2$  Hz, OCHHPH), 5.22 (d, 1H,  $^2J = 12.2$  Hz, OCHHPH), 4.98-4.93 (m, 1H, 15-H), 4.54 (dd, 1H,  $^3J = 3.7, 5.6$  Hz, 2'-H), 4.32 (dd, 1H,  $^3J = 2.6, 5.0$  Hz, 5-H), 4.03 (dd, 1H,  $^3J = 5.6, 8.8$  Hz, 2-H), 3.27 (dd, 1H,  $J = 3.7, 14.3$  Hz, 3'-H<sub>a</sub>), 3.24 (dd, 1H,  $J = 8.8, 18.5$  Hz, 3-H<sub>a</sub>), 3.00 (dd, 1H,  $J = 5.6, 14.3$  Hz, 3'-H<sub>b</sub>), 2.75 (dd, 1H,  $J = 5.6, 18.5$  Hz, 3-H<sub>b</sub>), 2.09-1.97 (m, 3H, 6-H<sub>a</sub>, 7-H<sub>a</sub>, 10-H<sub>a</sub>), 1.90-1.78 (m, 3H, 6-H<sub>b</sub>, 7-H<sub>b</sub>, 10-H<sub>b</sub>), 1.62-1.56 (m, 1H, 14-H<sub>a</sub>), 1.51-1.46 (m, 1H, 14-H<sub>b</sub>), 1.40-1.36 (m, 3H, 11-H<sub>a</sub>, 12-H<sub>a</sub>, 13-H<sub>a</sub>), 1.35-1.29 (m, 3H, 11-H<sub>b</sub>, 12-H<sub>b</sub>, 13-H<sub>b</sub>), 1.25 (d, 3H,  $^3J = 6.2$  Hz, 16-H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 208.4 (C-4), 172.6 (C-1'), 171.7 (C-1), 134.9 (C<sub>Ar</sub>), 130.7 (C-9), 128.7 (2  $\times$  C<sub>Ar</sub>), 128.5 (C-8, C<sub>Ar</sub>), 76.0 (C-5), 72.8 (C-15), 70.6 (C-2'), 67.8 (OCH<sub>2</sub>Ar), 41.1 (C-2), 41.0 (C-3), 35.7 (C-3'), 34.8 (C-14), 33.0 (C-6), 27.6 (C-11), 26.7 (C-12), 25.4 (C-10), 22.9 (C-13), 21.0 (C-7), 20.0 (C-16) ppm.

ESI HRMS  $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{O}_7\text{SNa}^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : calcd.  $m/z$  515.20740, found  $m/z$  515.20783

5.3.67 Synthesis of *tert*-Butyl oxirane-2-carboxylate (III-96)

A solution of *tert*-butyl hydroperoxide (8.2 mL, 45.0 mmol, 1.5 eq, 5.5M in nonane) in dry THF (100 mL) under a nitrogen atmosphere was cooled to -78 °C. *n*BuLi (13.2 mL, 33.0 mmol, 1.1 eq, 2.5M in hexane) was added rapidly and the suspension stirred for 5 min at this temperature before *tert*-butyl acrylate (4.4 mL, 30.0 mmol, 1 eq) was added in one portion. The cooling bath was removed and the clear solution was warmed to ambient temperature over the course of 1 h. After consumption of the starting material (TLC, PE/EA 4:1, KMnO<sub>4</sub>) solid Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (1 g) was added in one portion and the suspension was stirred for 10 min. Afterwards satd. NH<sub>4</sub>Cl-solution (100 mL) and H<sub>2</sub>O (20 mL) were added and the mixture was transferred into a separatory funnel where the phases were separated. The aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 × 50 mL) and the combined organic phases were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated (75 mbar, 40 °C). The crude product was purified by flash chromatography (PE/Et<sub>2</sub>O 5:1) to obtain **III-96** (2.71 g, 18.8 mmol, 63%) as a colorless liquid.

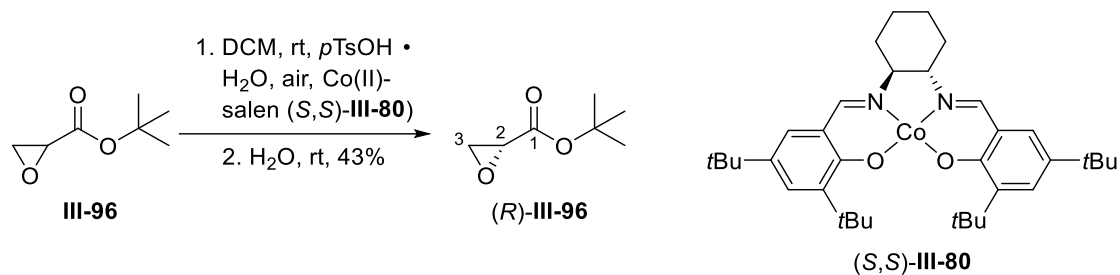
R<sub>f</sub>: 0.56 (PE/EA 4:1; Hanessian's stain), b.p.: 86-87 °C (50 mbar)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.31 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 2.5, 4.0 Hz, 2-H), 2.90 (dd, 1H, J = 2.5, 6.6 Hz, 3-H<sub>a</sub>), 2.87 (dd, 1H, J = 4.0, 6.6 Hz, 3-H<sub>b</sub>), 1.49 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 168.2 (C-1), 82.4 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 47.9 (C-2), 46.0 (C-3), 27.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

ESI HRMS C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>Na<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup>: calcd. m/z 167.06786, found m/z 167.06816



5.3.68 Synthesis of *tert*-Butyl (*R*)-oxirane-2-carboxylate ((*R*)-III-96)

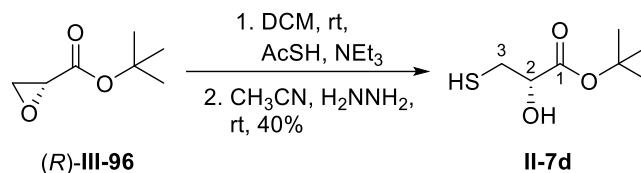
*p*-Toluenesulfonic acid monohydrate (157 mg, 827 μmol, 0.53 mol%) and (*S,S*)-(+)-*N,N'*-bis(3,5-di-*tert*-butylsalicylidene)-1,2-cyclohexanediaminocobalt(II) ((*S,S*)-III-80) (471 mg, 780 μmol, 0.5 mol%) were dissolved in DCM (20 mL) and stirred open to air for 1 h. Then the deep green brown solution was evaporated and the residue was further dried under oil pump vacuum for 30 min. Racemic *tert*-butyl glycidate (III-96) (22.50 g, 156.1 mmol, 1 eq) was added to the dry catalyst and the flask was tempered with an ambient temperature water bath. After most of the catalyst was dissolved, H<sub>2</sub>O (1.97 mL, 109.3 mmol, 0.7 eq) was added at once and the mixture was stirred for 21 h. Subsequently, the flask was equipped with a reflux condenser and the suspension was kept at 85 °C for 1 h, then it was allowed to cool to ambient temperature. The suspension was vacuum filtered and the solid was rinsed with H<sub>2</sub>O (3 × 15 mL). The brown filtrate was extracted with DCM (3 × 60 mL) and the combined organic phases were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated (75 mbar, 40 °C). The residue was fractionally distilled through a Vigreux column (5 cm) to obtain pure epoxide (*R*)-III-96 (9.70 g, 67.3 mmol, 43%) as a colorless oil with an excellent enantiomeric excess. To purify the recovered pre-catalyst, it was washed with MeOH (3 × 5 mL) and dried in vacuo.

b.p.: 80-83 °C (30 mbar), ee = 99.9% by chiral GC analysis (ChiraSil-β-DEX, 54 °C, isothermal, *t*<sub>R</sub>(minor) = 8.68 min, *t*<sub>R</sub>(major) = 9.41 min), [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +27.6 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.32 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 2.6, 4.1 Hz, 2-H), 2.91 (dd, 1H, *J* = 2.6, 6.6 Hz, 3-H<sub>a</sub>), 2.88 (dd, 1H, *J* = 4.1, 6.6 Hz, 3-H<sub>b</sub>), 1.50 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 168.2 (C-1), 82.5 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 47.9 (C-2), 46.0 (C-3), 27.9 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

### 5.3.69 Synthesis of *tert*-Butyl (*S*)-2-hydroxy-3-mercaptopropanoate (II-7d)



(*R*)-*tert*-Butyl glycidate ((*R*)-**III-96**) (1.00 g, 6.94 mmol, 1 eq), dry  $\text{NEt}_3$  (0.19 mL, 1.39 mmol, 0.2 eq) and thioacetic acid (0.69 mL, 9.71 mmol, 1.4 eq) were dissolved in dry DCM (21 mL) under nitrogen atmosphere and were stirred for 23 h at ambient temperature (TLC, PE/EA 4:1, Hanesian's stain). The reaction mixture was diluted with DCM (150 mL) and the organic phase was washed with HCl (70 mL, 1M) and with saturated  $\text{NaHCO}_3$ -solution (70 mL), dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated. The crude thioester was used without further purification (74% conversion based on  $^1\text{H}$  NMR). In a separatory funnel, hydrazine monohydrate solution (10 mL, 64-65%) was shaken with  $\text{CH}_3\text{CN}$  (30 mL) then the upper organic phase was separated. The crude thioester (1.29 g, max. 5.86 mmol, 1 eq) was dissolved in  $\text{CH}_3\text{CN}$  (150 mL, HPLC grade) at ambient temperature and a portion of the above described hydrazine solution in  $\text{CH}_3\text{CN}$  (6.6 mL) was added. The mixture was stirred for 1 h at ambient temperature during which time it became less turbid (TLC, PE/EA 4:1, Vanillin). The volatiles were then evaporated in vacuo and the residue was purified by flash chromatography (PE/EA 6:1  $\rightarrow$  4:1) to give thiol **II-7d** (489 mg, 2.74 mmol, 40%) as a white crystalline solid.

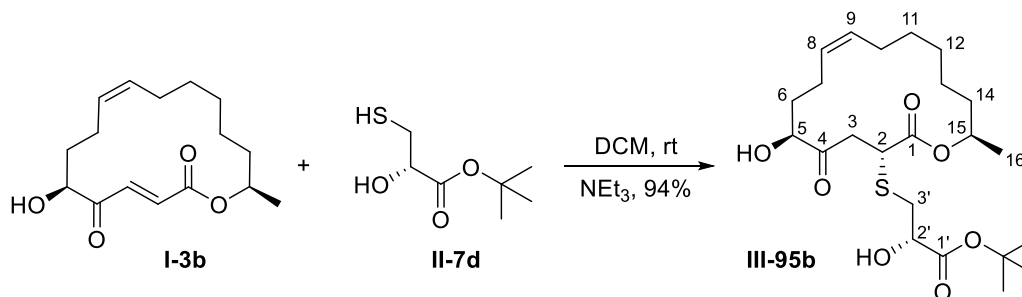
R<sub>f</sub>: 0.42 (PE/EA 4:1; Vanillin), m.p.: 82-84 °C,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +36.5$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.30$  (dd apprs. as t, 1H,  $^3J = 4.0$  Hz, 2-H), 2.94 (ddd, 1H,  $J = 3.8, 7.6, 13.9$  Hz, 3-H<sub>a</sub>), 2.81 (ddd, 1H,  $J = 4.3, 9.8, 13.9$  Hz, 3-H<sub>b</sub>), 1.60 (dd, 1H,  $^3J = 7.6, 9.8$  Hz, 3-SH), 1.51 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 171.9$  (C-1), 83.2 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 70.6 (C-2), 28.9 (C-3), 28.0 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ) ppm.

ESI HRMS  $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_3\text{SNa}^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : calcd.  $m/z$  201.05559, found  $m/z$  201.05584

### 5.3.70 Synthesis of tert-Butyl (*S*)-2-Hydroxy-3-(((3*R*,6*S*,16*R*,*Z*)-6-hydroxy-16-methyl-2,5-dioxocyclohexadec-9-en-3-yl)thio)propanoate (**III-95b**)



Enone **I-3b** (30.1 mg, 107.4  $\mu\text{mol}$ , 1 eq) and thiol **II-7d** (22.0 mg, 123.5  $\mu\text{mol}$ , 1.15 eq) were dissolved in dry DCM (1 mL) under nitrogen atmosphere at ambient temperature and  $\text{NEt}_3$  (3.0  $\mu\text{L}$ , 21.5  $\mu\text{mol}$ , 0.2 eq) was added. After 3.5 h (TLC, PE/EA 1:1, Vanillin) the reaction mixture was evaporated in vacuo and the residue was subjected to flash chromatography (DCM/EA 10:1  $\rightarrow$  4:1) to give Michael adduct **III-95b** (46.2 mg, 100.7  $\mu\text{mol}$ , 94%) as a colorless viscous oil.

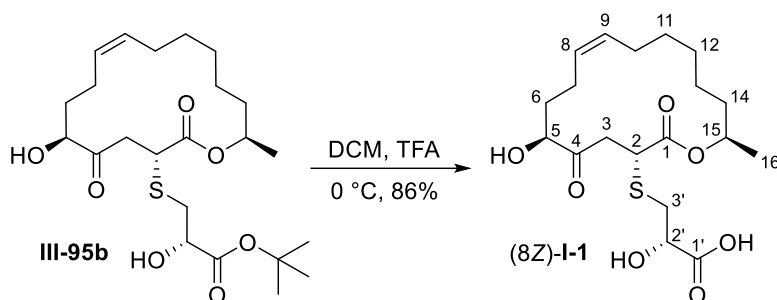
$R_f$ : 0.56 (PE/EA 1:1; Vanillin), d.r. = 17:1,  $[\alpha]_D^{20} = +95.1$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 5.42\text{--}5.38$  (m, 1H, 9-H), 5.37–5.33 (m, 1H, 8-H), 5.00–4.95 (m, 1H, 15-H), 4.37–4.34 (m, 2H, 5-H, 2'-H), 4.03 (dd, 1H,  $^3J = 5.2$ , 9.2 Hz, 2-H), 3.27 (dd, 1H,  $^3J = 9.2$ , 18.6 Hz, 3-H<sub>a</sub>), 3.23 (dd, 1H,  $^3J = 3.6$ , 14.2 Hz, 3'-H<sub>a</sub>), 2.96 (dd, 1H,  $^3J = 5.3$ , 14.2 Hz, 3'-H<sub>b</sub>), 2.80 (dd, 1H,  $^3J = 5.2$ , 18.6 Hz, 3-H<sub>b</sub>), 2.09–1.99 (m, 3H, 6-H<sub>a</sub>, 7-H<sub>a</sub>, 10-H<sub>a</sub>), 1.89–1.83 (m, 3H, 6-H<sub>b</sub>, 7-H<sub>b</sub>, 10-H<sub>b</sub>), 1.64–1.58 (m, 1H, 14-H<sub>a</sub>), 1.51–1.47 (m, 1H, 14-H<sub>b</sub>), 1.50 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.43–1.37 (m, 3H, 11-H<sub>a</sub>, 12-H<sub>a</sub>, 13-H<sub>a</sub>), 1.36–1.31 (m, 3H, 11-H<sub>b</sub>, 12-H<sub>b</sub>, 13-H<sub>b</sub>), 1.29 (d, 3H,  $^3J = 6.2$  Hz, 16-H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 208.4$  (C-4), 172.0 (C-1'), 171.8 (C-1), 130.7 (C-9), 128.5 (C-8), 83.3 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 76.0 (C-5), 72.7 (C-15), 70.6 (C-2'), 41.2 (C-2), 41.1 (C-3), 35.9 (C-3'), 34.8 (C-14), 33.0 (C-6), 28.0 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 27.6 (C-11), 26.7 (C-12), 25.4 (C-10), 22.8 (C-13), 21.1 (C-7), 20.1 (C-16) ppm.

ESI HRMS  $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{O}_7\text{SNa}^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : calcd.  $m/z$  481.22305, found  $m/z$  481.22369

### 5.3.71 Synthesis of (*S*)-2-Hydroxy-3-(((3*R*,6*S*,16*R*,*Z*)-6-hydroxy-16-methyl-2,5-dioxooxacyclohexadec-9-en-3-yl)thio)propanoic acid ((8*Z*)-**I-1**)



*tert*-Butyl ester **III-95b** (14.3 mg, 31.2  $\mu\text{mol}$ , 1 eq) was dissolved in dry DCM (4 mL) under nitrogen atmosphere and the solution was cooled to 0 °C. Trifluoroacetic acid (800  $\mu\text{L}$ , 10.38 mmol, 333 eq) was added in one portion and the reaction was stirred for 5.75 h at 0 °C (TLC, DCM/MeOH 10:1 + 1% v/v HCO<sub>2</sub>H, Vanillin). The solvents were evaporated under reduced pressure (rotary evaporator) and the residue was purified by flash chromatography (DCM/MeOH 20:1 + 1% v/v HCO<sub>2</sub>H) to yield carboxylic acid (**8*Z*)-I-1** (10.8 mg, 26.8  $\mu\text{mol}$ , 86%) as a colorless solid.

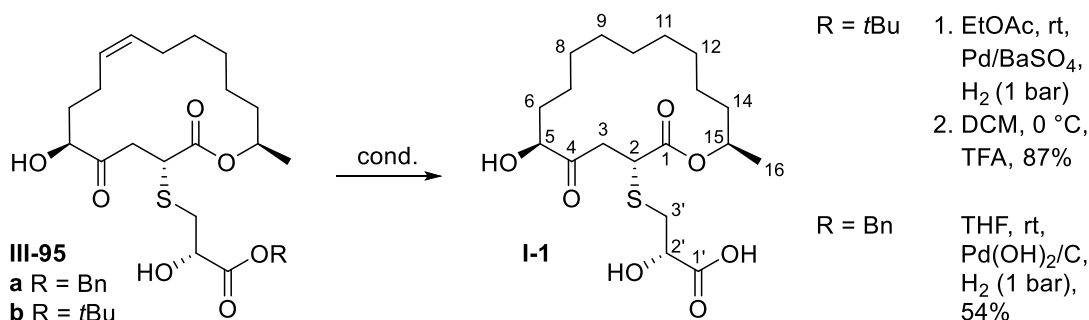
R<sub>f</sub>: 0.46 (DCM/MeOH 10:1 +1% v/v HCO<sub>2</sub>H; Vanillin), m.p.: 122-123 °C,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +99.6$  (c = 0.75, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 5.44-5.39 (m, 1H, 9-H), 5.38-5.34 (m, 1H, 8-H), 4.99-4.94 (m, 1H, 15-H), 4.55 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 3.7, 6.2 Hz, 2'-H), 4.38-4.36 (m, 1H, 5-H), 4.02 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 6.0, 8.3 Hz, 2-H), 3.31 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 3.7, 14.7 Hz, 3'-H<sub>a</sub>), 3.26 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 8.3, 18.7 Hz, 3-H<sub>a</sub>), 3.01 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 6.2, 14.7 Hz, 3'-H<sub>b</sub>), 2.87 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 6.0, 18.7 Hz, 3-H<sub>b</sub>), 2.10-2.00 (m, 3H, 6-H<sub>a</sub>, 7-H<sub>a</sub>, 10-H<sub>a</sub>), 1.91-1.83 (m, 3H, 6-H<sub>b</sub>, 7-H<sub>b</sub>, 10-H<sub>b</sub>), 1.63-1.57 (m, 1H, 14-H<sub>a</sub>), 1.54-1.48 (m, 1H, 14-H<sub>b</sub>), 1.42-1.38 (m, 3H, 11-H<sub>a</sub>, 12-H<sub>a</sub>, 13-H<sub>a</sub>), 1.37-1.32 (m, 3H, 11-H<sub>b</sub>, 12-H<sub>b</sub>, 13-H<sub>b</sub>), 1.30 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.2 Hz, 16-H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 208.4 (C-4), 174.2 (C-1'), 172.4 (C-1), 130.9 (C-9), 128.2 (C-8), 76.1 (C-5), 73.7 (C-15), 70.5 (C-2'), 41.4 (C-2), 41.0 (C-3), 35.8 (C-3'), 34.7 (C-14), 33.0 (C-6), 27.5 (C-11), 26.7 (C-12), 25.3 (C-10), 22.8 (C-13), 21.0 (C-7), 19.9 (C-16) ppm.

ESI HRMS C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>O<sub>7</sub>S<sup>-</sup> [M-H]: calcd. m/z 401.16395, found m/z 401.16371

## 5.3.72 Synthesis of Berkeleylactone A (I-1)

*Method 1:* R = *t*Bu

Olefin **III-95b** (19.3 mg, 42.1  $\mu\text{mol}$ , 1 eq) was dissolved in EA (3 mL, distilled) under nitrogen atmosphere and Pd/BaSO<sub>4</sub> (17.9 mg, 8.4  $\mu\text{mol}$ , 0.2 eq, 5% w/w) was added at ambient temperature. The nitrogen was replaced with hydrogen by applying a slight vacuum until the EA started boiling. Then the flask was flushed with hydrogen (1 bar) and this procedure was repeated for five times. The mixture was stirred for 4 h, filtered through silica and rinsed with a mixture of PE/EA (5 mL, 1:1). The filtrate was evaporated and the crude ester was dissolved in dry DCM (5 mL) under a nitrogen atmosphere. The solution was cooled to 0 °C, thereupon trifluoroacetic acid (1.1 mL, 13.89 mmol, 330 eq) was added in one portion and the reaction mixture was stirred for 5.75 h at 0 °C (TLC, DCM/MeOH 10:1 + 1% v/v HCO<sub>2</sub>H, Vanillin). The solvents were evaporated under reduced pressure (rotary evaporator) and the crude carboxylic acid was subjected to flash chromatography (DCM/MeOH 20:1 + 1% v/v HCO<sub>2</sub>H) to yield berkeleylactone A (**I-1**) (14.8 mg, 36.6  $\mu\text{mol}$ , 87%) as a colorless crystalline solid after drying in oil pump vacuum for 3 h.

*Method 2:* R = Bn

Benzyl ester **III-95a** (32.4 mg, 65.8  $\mu\text{mol}$ , 1 eq) was dissolved in THF (1.5 mL, HPLC) under nitrogen atmosphere and Pd(OH)<sub>2</sub>/C (16.2 mg, 0.5 weight eq, 20% w/w in dry basis) was added. The nitrogen atmosphere was replaced with hydrogen by applying a slight vacuum to the reaction flask until the solvent starts to boil gently. Then the flask was flushed with hydrogen (1 bar) and this procedure was repeated for five times. The mixture was stirred at ambient temperature for 2 h (TLC, DCM/MeOH 10:1 + 1% v/v HCO<sub>2</sub>H, Vanillin) before it was vacuum filtered through a plug of celite and rinsed with ethyl acetate (40 mL). The filtrate was evaporated and the crude product was subjected to flash chromatography to furnish berkeleylactone A (**I-1**) (14.4 mg, 35.6  $\mu\text{mol}$ , 54%) as a colorless crystalline solid after drying in oil pump vacuum for 3 h.

## 5. Experimental Section

---

R<sub>f</sub>: 0.47 (DCM/MeOH 10:1 + 1% v/v HCO<sub>2</sub>H; Vanillin), m.p.: 120-121 °C, lit.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +94.3$  (c = 0.35, MeOH)<sup>[282]</sup>, lit.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +101.0$  (c = 0.105, CHCl<sub>3</sub>)<sup>[30]</sup>, lit.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +94.5$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>)<sup>[27]</sup>,  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +116.4$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.99-4.94 (m, 1H, 15-H), 4.56 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 3.8, 5.9 Hz, 2'-H), 4.41 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 4.1 Hz, 5-H), 4.03 (dd apprs. as t, 1H, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, 2-H), 3.29 (dd, 1H, J = 3.8, 14.6 Hz, 3'-H<sub>a</sub>), 3.23 (dd, 1H, J = 7.8, 18.4 Hz, 3-H<sub>a</sub>), 3.01 (dd, 1H, J = 5.9, 14.6 Hz, 3'-H<sub>b</sub>), 2.83 (dd, 1H, J = 6.4, 18.4 Hz, 3-H<sub>b</sub>), 1.87-1.84 (m, 2H, 6-H), 1.62-1.55 (m, 1H, 14-H<sub>a</sub>), 1.51-1.46 (m, 1H, 14-H<sub>b</sub>), 1.45-1.15 (m, 13H, 7-H<sub>a</sub>, 8-H, 9-H, 10-H, 11-H, 12-H, 13-H), 1.28 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.2 Hz, 16-H), 1.02-0.96 (m, 1H, 7-H<sub>b</sub>) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 208.8 (C-4), 175.1 (C-1'), 172.2 (C-1), 76.2 (C-5), 73.2 (C-15), 70.3 (C-2'), 41.2 (C-2), 40.9 (C-3), 35.6 (C-3'), 34.5 (C-14), 32.2 (C-6), 26.7, 26.62, 26.61 (C-10, C-11, C-12), 26.0 (C-8), 25.3 (C-9), 22.9 (C-13), 20.7 (C-7), 19.8 (C-16) ppm.

ESI HRMS C<sub>19</sub>H<sub>31</sub>O<sub>7</sub>S<sup>-</sup> [M-H]<sup>-</sup>: calcd. m/z 403.17960, found m/z 403.17985

C-10, C-11 and C-12 may be interchanged. The recorded data are in accordance with the literature.<sup>[25,27,30]</sup>

---

## 6. LITERATURVERZEICHNIS

- [1] C. Schöpf, *Experientia* **1961**, *17*, 285–295.
- [2] G. Kreysa, S. Grabley, *DECHEMA e.V.* **2007**.
- [3] H. J. Bouwmeester, J. Gershenzon, M. C. J. M. Konings, R. Croteau, *Plant Physiol.* **1998**, *117*, 901–912.
- [4] A. Mohammad, Inamuddin, *Green Solvents I Prop. Appl. Chem.* **2012**, 1–427.
- [5] V. Pliska, *BioFokus* **2014**, 1–9.
- [6] N. P. Keller, G. Turner, J. W. Bennett, *Nat. Rev. Microbiol.* **2005**, *3*, 937–947.
- [7] Snakebite envenoming, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/snakebite-envenoming>, **02.12.2022**.
- [8] K. Nemeč, M. Schubert-Zsilavec, *Pharm. Unserer Zeit* **2003**, *32*, 11–16.
- [9] P. M. Frischknecht, J. Ulmer-Dufek, T. W. Baumann, *Phytochemistry* **1986**, *25*, 613–616.
- [10] A. K. T. Sahdeo Prasad, *Biochem. Physiol. Open Access* **2014**, *04*, 1–3.
- [11] F. Wöhler, *Ann. der Phys. und Chemie* **1828**, *88*, 253–256.
- [12] K. I. Takao, R. Nemoto, K. Mori, A. Namba, K. Yoshida, A. Ogura, *Chem. - A Eur. J.* **2017**, *23*, 3828–3831.
- [13] J. Chen, J. Li, L. Zhu, X. Peng, Y. Feng, Y. Lu, X. Hu, J. Liang, Q. Zhao, Z. Wang, *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 3402–3405.
- [14] F. Han, G. Liu, X. Zhang, Y. Ding, L. Wang, Y. Wu, Y. Chen, Q. Zhang, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 4976–4980.
- [15] C. Pooch, M. Kalesse, *Chem. - A Eur. J.* **2021**, *27*, 1615–1619.
- [16] L. J. Franov, J. D. Hart, G. A. Pullella, C. J. Sumby, J. H. George, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2022**, *61*, 1–5.
- [17] L. J. Franov, J. D. Hart, G. A. Pullella, C. J. Sumby, J. H. George, *Angew. Chemie* **2022**, *134*, 1–5.
- [18] R. B. Woodward, *Pure Appl. Chem.* **1973**, *33*, 145–178.
- [19] K. C. Nicolaou, E. A. Theodorakis, F. P. J. T. Rutjes, J. Tiebes, M. Sato, E. Untersteller, X.-Y. Xiao, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1171–1172.
- [20] K. C. Nicolaou, F. P. J. T. Rutjes, E. A. Theodorakis, J. Tiebes, M. Sato, E. Untersteller, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1173–1174.
- [21] D. A. Evans, M. R. Wood, B. W. Trotter, T. I. Richardson, J. C. Barrow, J. L. Katz, *Angew. Chemie Int. Ed.* **1998**, *37*, 2700–2704.
- [22] D. A. Evans, M. R. Wood, B. W. Trotter, T. I. Richardson, J. C. Barrow, J. L. Katz, *Angew.*

- Chemie* **1998**, *110*, 2864–2868.
- [23] M. Pletz, C. Eckmann, S. Hagel, H. Heppner, K. Huber, W. Kämmerer, F.-J. Schmitz, M. Wilke, B. Grabein, *Dtsch. Med. Wochenschr.* **2015**, *140*, 975–981.
- [24] C. H. Gammons, T. E. Duaine, *Geol. Mont. — Spec. Top. Mont. Bur. Mines Geol. Spec. Publ.* **122** **2020**, *2*.
- [25] A. A. Stierle, D. B. Stierle, D. Decato, N. D. Priestley, J. B. Alverson, J. Hoody, K. McGrath, D. Klepacki, *J. Nat. Prod.* **2017**, *80*, 1150–1160.
- [26] Y. Kobayashi, H. Okui, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 612–615.
- [27] M. G. Schriefer, H. Schrey, H. Zeng, M. Stadler, R. Schobert, *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 4743–4751.
- [28] T. Malatinský, D. Valachová, L. Pinčková, D. Scherhauser, P. Olejníková, M. Májeková, J. Vargová, B. Gaálová-Radochová, H. Bujdánková, J. Nováčiková, A. J. M. Farley, D. Berkeš, P. Jakubec, A. Kolarovič, O. Caletková, *Org. Biomol. Chem.* **2022**, *20*, 7821–7832.
- [29] M. Sudhakar Reddy, G. Manikanta, P. Radha Krishna, *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 504–506.
- [30] B. Ferko, M. Zeman, M. Formica, S. Veselý, J. Doháňošová, J. Moncol, P. Olejníková, D. Berkeš, P. Jakubec, D. J. Dixon, O. Caletková, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 7159–7165.
- [31] W.-W. Lee, H. J. Shin, S. Chang, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 29–31.
- [32] K. Leijondahl, L. Borén, R. Braun, J.-E. Bäckvall, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1988–1993.
- [33] A. J. M. Farley, C. Sandford, D. J. Dixon, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 15992–15995.
- [34] S. Canova, R. Lépine, A. Thys, A. Baron, D. Roche, *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 4768–4772.
- [35] Y. Petit, M. Larchevêque, *Org. Synth.* **1998**, *75*, 37–39.
- [36] H. J. Bestmann, R. Schobert, *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1985**, *24*, 791–792.
- [37] H. J. Bestmann, R. Schobert, *Angew. Chemie* **1985**, *97*, 784–785.
- [38] C. R. Holmquist, E. J. Roskamp, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3258–3260.
- [39] M. Kitamura, M. Tokunaga, T. Ohkuma, R. Noyori, *Org. Synth.* **1993**, *71*, 1.
- [40] H.-J. Bestmann, R. Schobert, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6587–6590.
- [41] H. J. Bestmann, R. Schobert, *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1983**, *22*, 780–782.
- [42] H. J. Bestmann, R. Schobert, *Angew. Chemie* **1983**, *95*, 810–811.
- [43] C. P. Stevenson, L. P. C. Nielsen, E. N. Jacobsen, *Org. Synth.* **2006**, *83*, 162.
- [44] R. Criegee, *Justus Liebig's Ann. der Chemie* **1936**, *522*, 75–96.
- [45] K. A. Hofmann, *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1912**, *45*, 3329–3336.
- [46] V. VanRheenen, R. C. Kelly, D. Y. Cha, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 1973–1976.
- [47] S. G. Hentges, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4263–4265.
- [48] E. N. Jacobsen, I. Marko, W. S. Mungall, G. Schroeder, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*



- 1988**, 110, 1968–1970.
- [49] K. B. Sharpless, W. Amberg, Y. L. Bennani, G. A. Crispino, J. Hartung, K. S. Jeong, H. L. Kwong, K. Morikawa, Z. M. Wang, D. Xu, X. L. Zhang, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2768–2771.
- [50] M. Minato, K. Yamamoto, J. Tsuji, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 766–768.
- [51] K. Hoi-Lun, C. Sorato, Y. Ogino, C. Hou, K. Barry Sharpless, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2999–3002.
- [52] J. S. M. Wai, I. Marko, J. S. Svendsen, M. G. Finn, E. N. Jacobsen, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 1123–1125.
- [53] H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2483–2547.
- [54] F. Pennella, R. L. Banks, G. C. Bailey, *Chem. Commun.* **1968**, 1548.
- [55] A. Mortreux, M. Blanchard, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1974**, 2, 786–787.
- [56] A. Fürstner, F. Stelzer, A. Rumbo, H. Krause, *Chem. - A Eur. J.* **2002**, 8, 1856–1871.
- [57] A. Fürstner, K. Grela, C. Mathes, C. W. Lehmann, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 11799–11805.
- [58] A. Fürstner, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2013**, 52, 2794–2819.
- [59] A. Fürstner, *Angew. Chemie* **2013**, 125, 2860–2887.
- [60] J. H. Wengrovius, J. Sancho, R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 3932–3934.
- [61] A. Fürstner, G. Seidel, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **1998**, 37, 1734–1736.
- [62] A. Fürstner, G. Seidel, *Angew. Chemie* **1998**, 110, 1758–1760.
- [63] H. Lindlar, *Helv. Chim. Acta* **1952**, 35, 446–450.
- [64] H. Lindlar, R. Dubuis, *Org. Synth.* **1966**, 46, 89–91.
- [65] A. Fürstner, O. Guth, A. Rumbo, G. Seidel, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 11108–11113.
- [66] A. Fürstner, K. Langemann, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3942–3943.
- [67] A. Fürstner, N. Kindler, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7005–7008.
- [68] A. Fürstner, K. Langemann, *Synthesis (Stuttg.)* **1997**, 1997, 792–803.
- [69] C. C. Cummins, *Chem. Commun.* **1998**, 7, 1777–1786.
- [70] A. Fürstner, C. Mathes, C. W. Lehmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 9453–9454.
- [71] A. Fürstner, C. Mathes, C. W. Lehmann, *Chem. - A Eur. J.* **2001**, 7, 5299–5317.
- [72] A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 143, 15538–15555.
- [73] R. L. Gdula, M. J. A. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9614–9615.
- [74] A. M. Geyer, E. S. Wiedner, J. B. Gary, R. L. Gdula, N. C. Kuhlmann, M. J. A. Johnson, B. D. Dunietz, J. W. Kampf, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 8984–8999.
- [75] A. M. Geyer, M. J. Holland, R. L. Gdula, J. E. Goodman, M. J. A. Johnson, J. W. Kampf, *J. Organomet. Chem.* **2012**, 708–709, 1–9.

- [76] M. Bindl, R. Stade, E. K. Heilmann, A. Picot, R. Goddard, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9465–9470.
- [77] J. Heppekausen, R. Stade, R. Goddard, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11045–11057.
- [78] J. Heppekausen, R. Stade, A. Kondoh, G. Seidel, R. Goddard, A. Fürstner, *Chem. - A Eur. J.* **2012**, *18*, 10281–10299.
- [79] P. Persich, J. Lloveria, R. Lhermet, T. Deharo, R. Stade, A. Kondoh, A. Fürstner, *Chem. - A Eur. J.* **2013**, *19*, 13047–13058.
- [80] V. Hickmann, M. Alcarazo, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11042–11044.
- [81] S. Schaubach, K. Gebauer, F. Ungeheuer, L. Hoffmeister, M. K. Ilg, C. Wirtz, A. Fürstner, *Chem. - A Eur. J.* **2016**, *22*, 8494–8507.
- [82] J. Hillenbrand, M. Leutzsch, A. Fürstner, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2019**, *58*, 15690–15696.
- [83] J. Hillenbrand, M. Leutzsch, A. Fürstner, *Angew. Chemie* **2019**, *131*, 15837–15843.
- [84] J. Hillenbrand, M. Leutzsch, E. Yiannakas, C. P. Gordon, C. Wille, N. Nöthling, C. Copéret, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 11279–11294.
- [85] Y. Ge, S. Huang, Y. Hu, L. Zhang, L. He, S. Krajewski, M. Ortiz, Y. Jin, W. Zhang, *Nat. Commun.* **2021**, *12*, 1–10.
- [86] M. Cui, W. Bai, H. H. Y. Sung, I. D. Williams, G. Jia, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 13339–13344.
- [87] T. J. Katz, J. McGinnis, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1592–1594.
- [88] A. Haack, J. Hillenbrand, M. Leutzsch, M. Van Gastel, F. Neese, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 5643–5648.
- [89] S. F. Pedersen, R. R. Schrock, M. R. Churchill, H. J. Wasserman, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6808–6809.
- [90] R. R. Schrock, *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 342–348.
- [91] M. R. Churchill, J. W. Ziller, J. H. Freudenberger, R. R. Schrock, *Organometallics* **1984**, *3*, 1554–1562.
- [92] W. Zhang, S. Kraft, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 329–335.
- [93] L. G. McCullough, M. L. Listemann, R. R. Schrock, M. R. Churchill, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6729–6730.
- [94] A. Bray, A. Mortreux, F. Petit, M. Petit, T. Szymanska-Buzar, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 197–199.
- [95] R. Lhermet, A. Fürstner, *Chem. - A Eur. J.* **2014**, *20*, 13188–13193.
- [96] J. Willwacher, A. Fürstner, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2014**, *53*, 4217–4221.
- [97] J. Willwacher, A. Fürstner, *Angew. Chemie* **2014**, *126*, 4301–4305.

- [98] A. Fürstner, T. Dierkes, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2463–2465.
- [99] F. Schmidt, Untersuchungen zur Synthese des Berkeleylactones A und dessen C1-C9-Fragments, Eberhard Karls Universität Tübingen, **2018**.
- [100] K. Leijondahl, L. Borén, R. Braun, J. E. Bäckvall, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1988–1993.
- [101] G. M. Rubottom, M. A. Vazquez, D. R. Pelegrina, *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 4319–4322.
- [102] F. A. Davis, B. C. Chen, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 919–934.
- [103] G. M. Rubottom, J. M. Gruber, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1599–1602.
- [104] F. A. Davis, A. C. Sheppard, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 954–955.
- [105] E. J. Bailey, D. H. R. Barton, J. Elks, J. F. Templeton, *J. Chem. Soc.* **1962**, *7*, 1578–1591.
- [106] M. P. Gore, J. C. Vederas, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3700–3704.
- [107] E. Vedejs, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5944–5946.
- [108] J. C. Anderson, S. C. Smith, *Synlett* **1990**, *1990*, 107–108.
- [109] J. C. Anderson, S. V. Ley, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3437–3440.
- [110] S. Hanessian, S. P. Sahoo, P. J. Murray, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5631–5634.
- [111] M. J. Taschner, A. S. Aminbhavi, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1029–1032.
- [112] A. R. Daniewski, W. Wojciechowska, *Synth. Commun.* **1986**, *16*, 535–536.
- [113] E. Vedejs, S. Larsen, *Org. Synth.* **1986**, *64*, 127–132.
- [114] R. Patel, V. P. Srivastava, L. D. S. Yadav, *Synlett* **2010**, 1797–1802.
- [115] V. K. Rai, P. Tiku, A. Kumar, *Synth. Commun.* **2012**, *42*, 1489–1499.
- [116] L. D. S. Yadav, S. Yadav, V. K. Rai, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10013–10017.
- [117] J. A. Marshall, J. A. Markwalder, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4811–4814.
- [118] H.-H. Liu, E.-N. Chen, B.-J. Uang, S.-L. Wang, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 257–260.
- [119] L. F. Tietze, T. Pfeiffer, A. Schuffenhauer, *European J. Org. Chem.* **1998**, 2733–2741.
- [120] J. Butera, J. Rini, P. Helquist, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3676–3678.
- [121] B.-J. Uang, B.-Y. Yang, *Camphor-derived Compounds, Method for Manufacturing the same, and Application thereof*, **2012**, US 2012/0077976 A1.
- [122] J.-W. Chang, D.-P. Jang, B.-J. Uang, F.-L. Liao, S.-L. Wang, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 2061–2063.
- [123] K. B. Wiberg, W. C. Cunningham, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 679–684.
- [124] J. J. Lee, G. A. Kraus, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2366–2368.
- [125] M. Pérez, D. I. Pérez, A. Martínez, A. Castro, G. Gómez, Y. Fall, *Chem. Commun.* **2009**, 3252–3254.
- [126] D. Askin, R. P. Volante, K. M. Ryan, R. A. Reamer, I. Shinkai, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4245–4248.
- [127] T.-J. Sturm, A. E. Marolewski, D. S. Rezenka, S. K. Taylor, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2039–2040.

- [128] S. K. Taylor, J. A. Fried, Y. N. Grassl, A. E. Marolewski, E. A. Pelton, T. J. Poel, D. S. Rezanka, M. R. Whittaker, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7304–7307.
- [129] A. G. Myers, L. McKinstry, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2428–2440.
- [130] D. R. Rayner, E. G. Miller, P. Bickart, A. J. Gordon, K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3138–3139.
- [131] D. A. Evans, G. C. Andrews, C. L. Sims, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4956–4957.
- [132] D. A. Evans, G. C. Andrews, *Acc. Chem. Res.* **1974**, *7*, 147–155.
- [133] D. F. Taber, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3513–3514.
- [134] M. J. Pelc, A. Zakarian, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7519–7523.
- [135] S. Raghavan, P. K. Samanta, *Synlett* **2013**, *24*, 1983–1987.
- [136] S. Raghavan, J. S. Patel, *European J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 2981–2997.
- [137] R. Yalla, S. Raghavan, *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 4572–4592.
- [138] L. Zong, C. Wang, A. M. P. Moeljadi, X. Ye, R. Ganguly, Y. Li, H. Hirao, C.-H. Tan, *Nat. Commun.* **2016**, *7*, 13455.
- [139] H. Ishibashi, M. Okada, K. Sato, M. Ikeda, K. Ishiyama, Y. Tamura, *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 90–95.
- [140] T. Aida, D. N. Harpp, T. H. Chan, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3247–3250.
- [141] K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467–4470.
- [142] R. M. Williams, D. J. Aldous, S. C. Aldous, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4657–4663.
- [143] C. Leteux, A. Veyrières, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 2647–2655.
- [144] T. Nishikawa, Y. Koide, S. Kajii, K. Wada, M. Ishikawa, M. Isobe, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 687–700.
- [145] K. Sugino, H. Yoshimura, T. Nishikawa, M. Isobe, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2008**, *72*, 2092–2102.
- [146] K. Jeyakumar, D. K. Chand, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4573–4576.
- [147] Y. Nagao, S. Miyamoto, M. Miyamoto, H. Takeshige, K. Hayashi, S. Sano, M. Shiro, K. Yamaguchi, Y. Sei, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9722–9729.
- [148] M. Isobe, R. Nishizawa, S. Hosokawa, T. Nishikawa, *Chem. Commun.* **1998**, 2665–2676.
- [149] S. Ranganathan, D. Ranganathan, S. . Singh, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2893–2894.
- [150] S. Yamada, T. Sugaki, K. Matsuzaki, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5932–5938.
- [151] S. Raghavan, L. Raju Chowhan, *Indian J. Chem. - Sect. B Org. Med. Chem.* **2018**, *57B*, 327–339.
- [152] L. W. Souza, R. A. Squitieri, C. A. Dimirjian, B. M. Hodur, L. A. Nickerson, C. N. Penrod, J. Cordova, J. C. Fettinger, J. T. Shaw, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2018**, *57*, 15213–15216.
- [153] L. W. Souza, R. A. Squitieri, C. A. Dimirjian, B. M. Hodur, L. A. Nickerson, C. N. Penrod,

- J. Cordova, J. C. Fettinger, J. T. Shaw, *Angew. Chemie* **2018**, *130*, 15433–15436.
- [154] J.-A. H. Näsman, K. G. Pensar, *Synthesis (Stuttg.)* **1985**, *1985*, 786–788.
- [155] A. Publication, *Org. Synth.* **1990**, *68*, 162.
- [156] L. A. Badovskaya, *Chem. Heterocycl. Compd.* **1978**, *14*, 1062–1067.
- [157] D. A. Evans, L. Kværnø, T. B. Dunn, A. Beauchemin, B. Raymer, J. A. Mulder, E. J. Olhava, M. Juhl, K. Kagechika, D. A. Favor, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16295–16309.
- [158] D. W. Brown, M. M. Campbell, A. P. Taylor, X. an Zhang, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 985–988.
- [159] M. Asaoka, N. Yanagida, K. Ishibashi, H. Takei, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4269–4270.
- [160] S. Riedel, Gold-katalysierte Cycloisomerisierung von Eninolen zu substituierten Furanen und deren Anwendung in der Totalsynthese des Naturstoffs Auxofuran, Eberhard Karls Universität Tübingen, **2020**.
- [161] M. Iwamoto, T. Minami, H. Tokuda, H. Ohtsu, R. Tanaka, *Planta Med.* **2003**, *69*, 69–72.
- [162] I. Estevez, E. Raviña, E. Sotelo, *J. Heterocycl. Chem.* **1998**, *35*, 1421–1428.
- [163] J. Fournier, O. Lozano, C. Menozzi, S. Arseniyadis, J. Cossy, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2013**, *52*, 1257–1261.
- [164] J. Fournier, O. Lozano, C. Menozzi, S. Arseniyadis, J. Cossy, *Angew. Chemie* **2013**, *125*, 1295–1299.
- [165] F. Beaumier, M. Dupuis, C. Spino, C. Y. Legault, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5938–5953.
- [166] J. Boukouvalas, J. X. Wang, O. Marion, B. Ndzi, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6670–6673.
- [167] C. S. Lopez, R. Álvarez, B. Vaz, O. N. Faza, Á. R. De Lera, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3654–3659.
- [168] J. Burghart, R. Brückner, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2008**, *47*, 7664–7668.
- [169] J. Burghart, R. Brückner, *Angew. Chemie* **2008**, *120*, 7777–7782.
- [170] E. J. Corey, A. Venkateswarlu, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190–6191.
- [171] K. Heckenbichler, A. Schweiger, L. A. Brandner, A. Binter, M. Toplak, P. Macheroux, K. Gruber, R. Breinbauer, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2018**, *57*, 7240–7244.
- [172] K. Heckenbichler, A. Schweiger, L. A. Brandner, A. Binter, M. Toplak, P. Macheroux, K. Gruber, R. Breinbauer, *Angew. Chemie* **2018**, *130*, 7360–7364.
- [173] C. W. Jefford, A. W. Sledeski, J. Boukouvalas, *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 1362–1370.
- [174] S. P. Annangudi, M. Sun, R. G. Salomon, *Synlett* **2005**, 1468–1470.
- [175] T. W. Fenlon, M. W. Jones, R. M. Adlington, V. Lee, *Synlett* **2018**, *29*, 1020–1023.
- [176] L. Ruiz-Vásquez, M. Reina, M. López-Rodríguez, C. Giménez, R. Cabrera, P. Cuadra, V. Fajardo, A. González-Coloma, *Phytochemistry* **2015**, *117*, 245–253.
- [177] K. Nishimura, Y. Hitotsuyanagi, N. Sugeta, K. I. Sakakura, K. Fujita, H. Fukaya, Y.

- Aoyagi, T. Hasuda, T. Kinoshita, D. H. He, H. Otsuka, Y. Takeda, K. Takeya, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1512–1519.
- [178] B. M. Trost, U. Kazmaier, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7933–7935.
- [179] S. D. Rychnovsky, J. Kim, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2659–2660.
- [180] U. Kazmaier, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1491–1496.
- [181] D. E. Rudisill, J. K. Stille, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5856–5866.
- [182] M. Li, G. A. O'Doherty, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 6087–6090.
- [183] E. M. Phillips, T. Mesganaw, A. Patel, S. Duttwyler, B. Q. Mercado, K. N. Houk, J. A. Ellman, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2015**, *54*, 12044–12048.
- [184] E. M. Phillips, T. Mesganaw, A. Patel, S. Duttwyler, B. Q. Mercado, K. N. Houk, J. A. Ellman, *Angew. Chemie* **2015**, *127*, 12212–12216.
- [185] S. Chatterjee, A. Manna, I. Chakraborty, T. Bhaumik, *Carbohydr. Res.* **2019**, *473*, 5–11.
- [186] (R)-(+)-Propylenoxid 99% | Sigma-Aldrich,  
<https://www.sigmaaldrich.com/DE/de/product/aldrich/540048>, **14.03.2023**.
- [187] S. E. Schaus, B. D. Brandes, J. F. Larrow, M. Tokunaga, K. B. Hansen, A. E. Gould, M. E. Furrow, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1307–1315.
- [188] H. J. Reich, A. W. Sanders, A. T. Fiedler, M. J. Bevan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13386–13387.
- [189] P. Persich, J. Llaveria, R. Lhermet, T. Deharo, R. Stade, A. Kondoh, A. Fürstner, *Chem. - A Eur. J.* **2013**, *19*, 13047–13058.
- [190] B. Vanveller, D. Robinson, T. M. Swager, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2012**, *51*, 1182–1186.
- [191] B. VanVeller, D. Robinson, T. M. Swager, *Angew. Chemie* **2012**, *124*, 1208–1212.
- [192] A. B. Smith, G. R. Ott, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 13095–13096.
- [193] G. Zweifel, C. C. Whitney, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2753–2754.
- [194] Y. Zhao, V. Snieckus, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 390–393.
- [195] B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1978**, *17*, 522–524.
- [196] B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chemie* **1978**, *90*, 556–557.
- [197] A. Dermenci, P. S. Selig, R. A. Domaol, K. A. Spasov, K. S. Anderson, S. J. Miller, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1568–1572.
- [198] S. Bräse, A. de Meijere, in *Handb. Organopalladium Chem. Org. Synth.*, John Wiley & Sons, Inc., New York, USA, **2002**, S. 1223–1254.
- [199] J. T. Link, in *Org. React.*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA, **2004**, S. 157–561.
- [200] T. Jeffery, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10113–10130.
- [201] J. Jägel, M. E. Maier, *Synthesis (Stuttg)*. **2009**, 2881–2892.
- [202] L. Kämmler, M. E. Maier, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 4554–4567.

- [203] F. Romanov-Michailidis, B. D. Ravetz, D. W. Paley, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 5370–5374.
- [204] L. Hoffmeister, T. Fukuda, G. Pototschnig, A. Fürstner, *Chem. - A Eur. J.* **2015**, *21*, 4529–4533.
- [205] S. Yaragorla, R. Muthyala, *Arkivoc* **2010**, *2010*, 178–184.
- [206] D. Si, K. P. Kaliappan, *Synlett* **2012**, *23*, 2822–2826.
- [207] T. Fujiwara, K. Hashimoto, M. Umeda, S. Murayama, Y. Ohno, B. Liu, H. Nambu, T. Yakura, *Tetrahedron* **2018**, *74*, 4578–4591.
- [208] M. Yamaguchi, I. Hirao, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 391–394.
- [209] C. A. Brown, A. Yamashita, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 891–892.
- [210] L. Brandsma, in *Stud. Org. Chem.*, **1988**, S. 231–246.
- [211] N. Fleck, T. Hett, J. Brode, A. Meyer, S. Richert, O. Schiemann, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 3293–3303.
- [212] A. K. Ghosh, C. Liu, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 635–638.
- [213] D. J. Mergott, S. A. Frank, W. R. Roush, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2004**, *101*, 11955–11959.
- [214] J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeiki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989–1993.
- [215] P. Saidhareddy, A. K. Shaw, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 29114–29120.
- [216] J. Dupont, N. Beydoun, M. Pfeffer, *J. Chem. Soc. Dalt. Trans.* **1989**, 1715–1720.
- [217] J. Heppekausen, R. Stade, A. Kondoh, G. Seidel, R. Goddard, A. Fürstner, *Chem. - A Eur. J.* **2012**, *18*, 10281–10299.
- [218] R. M. Stade, Entwicklung und Anwendung neuer Katalysatoren für die Alkinmetathese sowie Studien zu goldkatalysierten Cycloisomerisierungen von Alkinen, Universität Dortmund, **2012**.
- [219] T. J. Hunter, G. A. O'Doherty, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4447–4450.
- [220] J. Gebauer, S. Blechert, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2021–2025.
- [221] C. D. Wilfred, R. J. K. Taylor, *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 2859–2867.
- [222] B. K. Jena, G. S. Reddy, D. K. Mohapatra, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 1863–1871.
- [223] G. Quinkert, F. Küber, W. Knauf, M. Wacker, U. Koch, H. Becker, H. P. Nestler, G. Dürner, G. Zimmermann, J. W. Bats, E. Egert, *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 1853–1923.
- [224] J. D. Goodreid, K. Wong, E. Leung, S. E. McCaw, S. D. Gray-Owen, A. Lough, W. A. Houry, R. A. Batey, *J. Nat. Prod.* **2014**, *77*, 2170–2181.
- [225] A. K. Chakraborti, B. Singh, S. V. Chankeshwara, A. R. Patel, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5967–5974.
- [226] D. Liu, S. A. Kozmin, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3005–3007.

- [227] S. P. Pinho, E. A. Macedo, *J. Chem. Thermodyn.* **2002**, *34*, 337–360.
- [228] S. P. Pinho, E. A. Macedo, *J. Chem. Eng. Data* **2005**, *50*, 29–32.
- [229] W. R. Roush, B. B. Brown, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3380–3387.
- [230] J. Stenlake, N. Dhar, J. Haddow, I. McDonald, R. Maehr, W. Wastila, *Eur. J. Med. Chem.* **1992**, *27*, 463–477.
- [231] C. J. Crawford, Y. Qiao, Y. Liu, D. Huang, W. Yan, P. H. Seeberger, S. Oscarson, S. Chen, *Org. Process Res. Dev.* **2021**, *25*, 1573–1578.
- [232] A. M. Felix, E. P. Heimer, T. J. Lambros, C. Tzougraki, J. Meienhofer, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4194–4196.
- [233] J. S. Bajwa, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2299–2302.
- [234] W. M. Pearlman, *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 1663–1664.
- [235] M. M. Faul, L. L. Winneroski, C. A. Krumrich, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2465–2470.
- [236] T. Nishioka, Y. Iwabuchi, H. Irie, S. Hatakeyama, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5597–5600.
- [237] D. J. Dixon, A. C. Foster, S. V. Ley, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 123–125.
- [238] P. Saidhareddy, S. Ajay, A. K. Shaw, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 4253–4259.
- [239] M. Chen, C. Lo, C. Chin, R. Liu, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6362–6367.
- [240] W. Adam, H. J. Eggelte, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3987–3988.
- [241] C. Luethy, P. Konstantin, K. G. Untch, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 6211–6217.
- [242] K. Mori, M. Ohki, A. Sato, M. Matsui, *Tetrahedron* **1972**, *28*, 3739–3745.
- [243] A. G. Myers, B. Zheng, M. Movassaghi, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7507.
- [244] H.-Y. L. Wang, W. Xin, M. Zhou, T. A. Stueckle, Y. Rojanasakul, G. A. O'Doherty, *ACS Med. Chem. Lett.* **2011**, *2*, 73–78.
- [245] A. Reiss, Studien zur stereoselektiven Totalsynthese von (–)-Leiodermatolid, Eberhard Karls Universität Tübingen, **2016**.
- [246] W. Chaladaj, M. Corbet, A. Fürstner, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2012**, *51*, 6929–6933.
- [247] W. Chaladaj, M. Corbet, A. Fürstner, *Angew. Chemie* **2012**, *124*, 7035–7039.
- [248] W. Ge, I. J. Clifton, J. E. Stok, R. M. Adlington, J. E. Baldwin, P. J. Rutledge, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10096–10102.
- [249] R. Iyengar, K. Schildknecht, M. Morton, J. Aubé, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10645–10652.
- [250] M. S. Cooper, H. Heaney, A. J. Newbold, W. R. Sanderson, *Synlett* **1990**, *1990*, 533–535.
- [251] P. J. Riss, F. Rösch, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 4567–4574.
- [252] A. Berkessel, C. A. Sklorz, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7965–7968.
- [253] O. Meth-Cohn, C. Moore, H. C. Taljaard, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1988**, 2663–2674.
- [254] P. R. Bernstein, E. P. Vacek, E. J. Adams, D. W. Snyder, R. D. Krellf, *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 692–696.



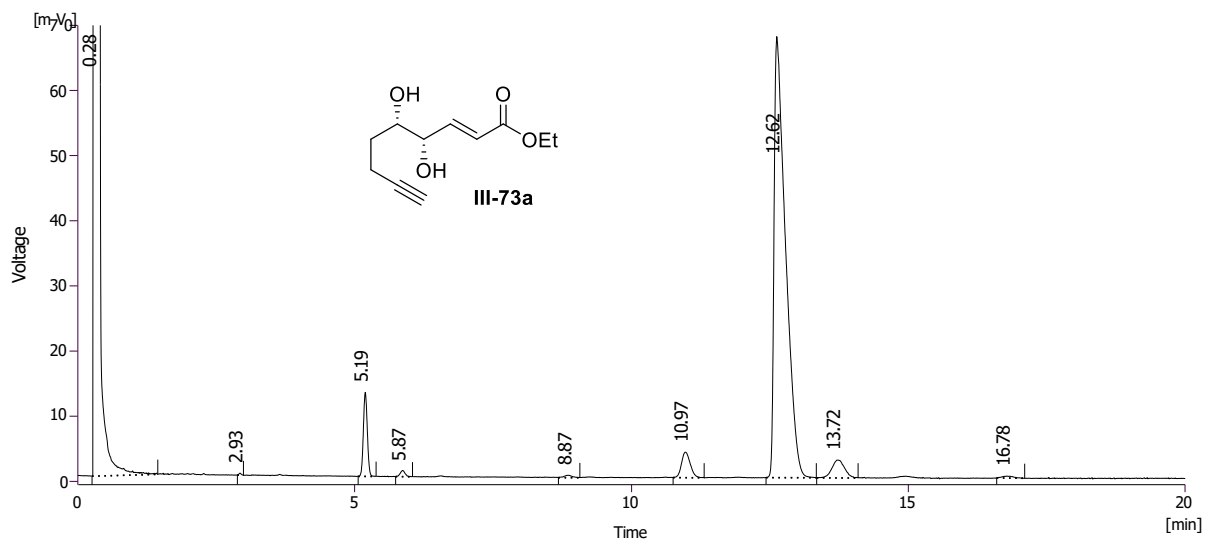
- [255] J. Chen, P. Wang, J. Zhu, Q. Wan, S. J. Danishefsky, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2277–2283.
- [256] F. Kawagishi, T. Toma, T. Inui, S. Yokoshima, T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 13684–13687.
- [257] G. Wang, L. Peng, Y. Zheng, Y. Gao, X. Wu, T. Ren, C. Gao, J. Han, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 5674–5679.
- [258] A. Mehta, R. Jaouhari, T. J. Benson, K. T. Douglas, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5441–5444.
- [259] W. L. F. Armarego, *Purification of Laboratory Chemicals*, Elsevier Inc., **2017**, 8te Auflage.
- [260] G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr. Sect. A Found. Crystallogr.* **2015**, *71*, 3–8.
- [261] O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard, H. Puschmann, *J. Appl. Crystallogr.* **2009**, *42*, 339–341.
- [262] G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr. Sect. C Struct. Chem.* **2015**, *71*, 3–8.
- [263] M. A. Tius, D. J. Drake, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 14651–14660.
- [264] J. K. Johnson, E. M. Skoda, J. Zhou, E. Parrinello, D. Wang, K. O'Malley, B. R. Eyer, M. Kazancioglu, K. Eisermann, P. A. Johnston, J. B. Nelson, Z. Wang, P. Wipf, *ACS Med. Chem. Lett.* **2016**, *7*, 785–790.
- [265] H. Ai, B. N. Leidecker, P. Dam, C. Kubis, J. Rabeah, X. Wu, *Angew. Chemie Int. Ed.* **2022**, *61*, 1–8.
- [266] H. Ai, B. N. Leidecker, P. Dam, C. Kubis, J. Rabeah, X. Wu, *Angew. Chemie* **2022**, *134*, 1–8.
- [267] Y. Z. Yang, Y. Li, G. F. Lv, D. L. He, J. H. Li, *Org. Lett.* **2022**, *24*, 5115–5119.
- [268] J. Maddaluno, O. Gaonac'h, A. Marcual, L. Toupet, C. Giessner-Prettre, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5290–5306.
- [269] S. R. Wilson, L. R. Phillips, Y. Pelister, J. C. Huffman, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 7373–7379.
- [270] D. Zhu, D. Chang, S. Gan, L. Shi, *RSC Adv.* **2016**, *6*, 27983–27987.
- [271] Z. Escobar, M. Johansson, A. Bjartell, R. Hellsten, O. Sterner, *Int. J. Org. Chem.* **2014**, *04*, 225–235.
- [272] C. Mukai, T. Kozaka, Y. Suzuki, I. J. Kim, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2497–2507.
- [273] S. Yamashita, D. Hayashi, A. Nakano, Y. Hayashi, M. Hirama, *J. Antibiot. (Tokyo)*. **2016**, *69*, 31–50.
- [274] M. G. Banwell, M. T. Jones, D. T. J. Loong, D. W. Lupton, D. M. Pinkerton, J. K. Ray, A. C. Willis, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 9252–9262.
- [275] M. Bella, G. Piancatelli, A. Squarcia, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4429–4436.
- [276] K. Wiesner, R. Marini-Bettolo, C. S. J. Tsai, T. Y. R. Tsai, *Heterocycles* **1981**, *15*, 305.
- [277] J. A. Bull, A. B. Charette, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8097–8100.
- [278] K. R. Prasad, A. B. Pawar, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4252–4255.

- [279] B. M. Trost, M. T. Rudd, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4599–4602.
- [280] X. Bai, M. Cettolin, G. Mazzocanti, M. Pierini, U. Piarulli, V. Colombo, A. Dal Corso, L. Pignataro, C. Gennari, *Tetrahedron* **2019**, *75*, 1415–1424.
- [281] D. A. Roşca, K. Radkowski, L. M. Wolf, M. Wagh, R. Goddard, W. Thiel, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 2443–2455.
- [282] A. A. Stierle, D. B. Stierle, D. Decato, N. D. Priestley, J. B. Alverson, J. Hoody, K. Mcgrath, D. Klepacki, *J. Nat. Prod.* **2021**, *84*, 3169.

## 7. ANHANG

### 7.1 Chromatogramme der chiralen GC-Analyse

#### 7.1.1 Bestimmung des ee-Wertes von III-73a



	Reten. Time [min]	Area [mV.s]	Height [mV]	Area [%]	Height [%]	W 05 [min]	Compound Name
7	12.623	970.489	67.715	10.688	5.1	0.23	
8	13.717	42.841	2.717	0.472	0.2	0.25	
	Total	9080.253	1338.309	100.000	100.0		

**Abbildung 28** Chromatogramm der chiralen GC Analyse von Verbindung III-73a. Zusätzlich zu dem Diol wurde Trifluoressigsäureanhydrid injiziert.

## 7.1.2 Bestimmung des ee-Wertes von III-73b

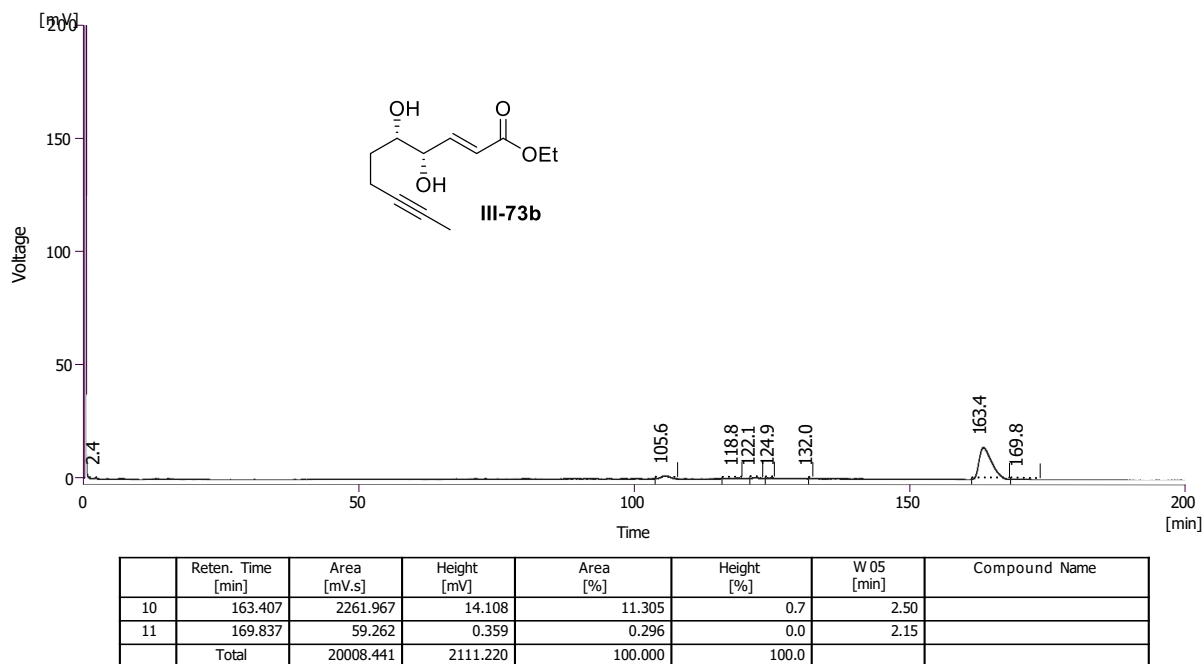


Abbildung 29 Chromatogramm der chiralen GC Analyse. Für die Messung wurde Acetonide III-78b verwendet.

## 7.1.3 Bestimmung des ee-Wertes von (R)-II-4

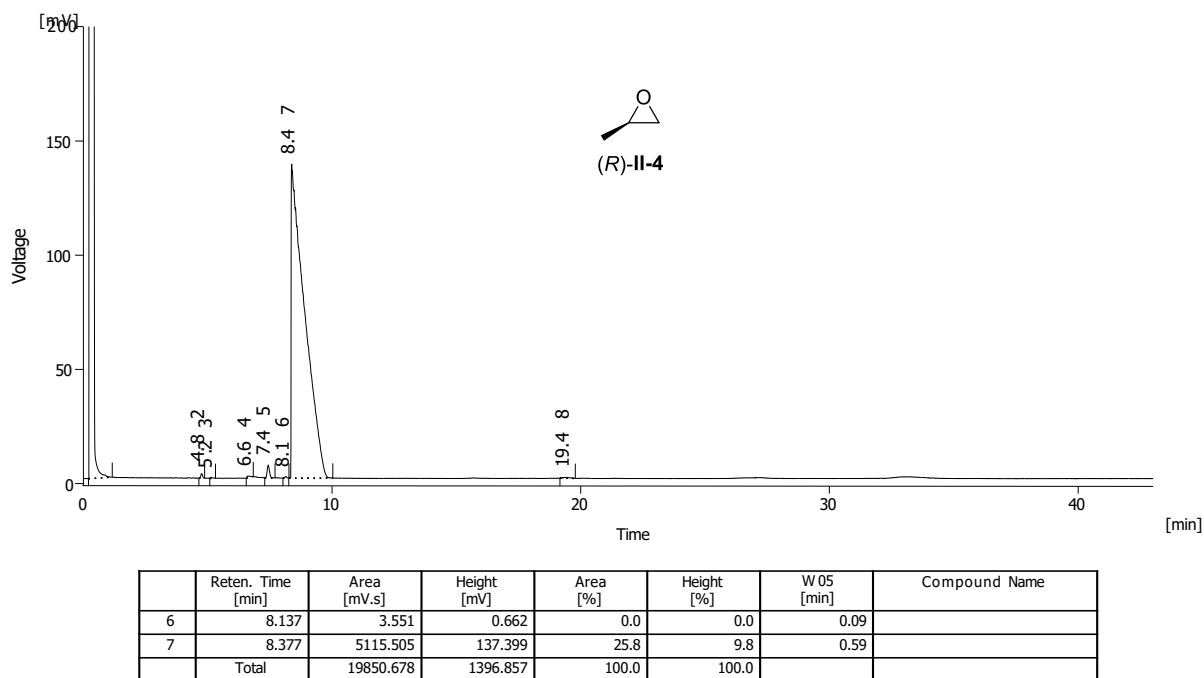


Abbildung 30 Chromatogramm der chiralen GC Analyse. Für die Messung wurde Alkohol III-83 verwendet. Zusätzlich dazu wurde Trifluoressigsäureanhydrid injiziert.

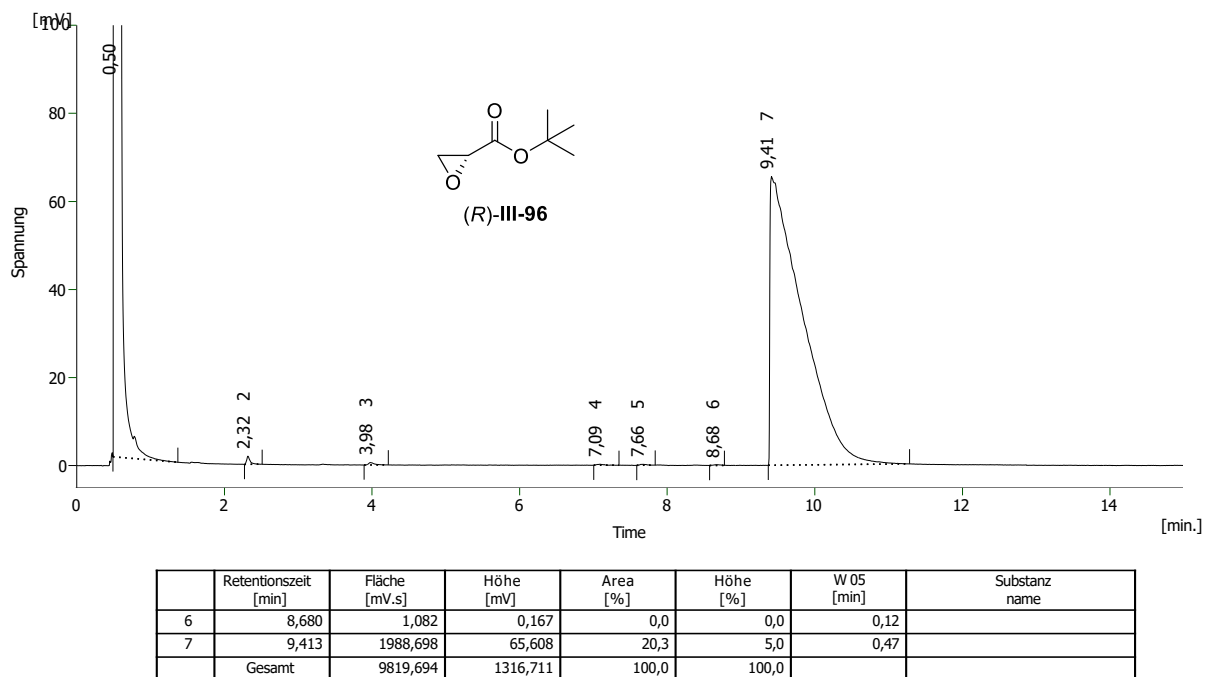
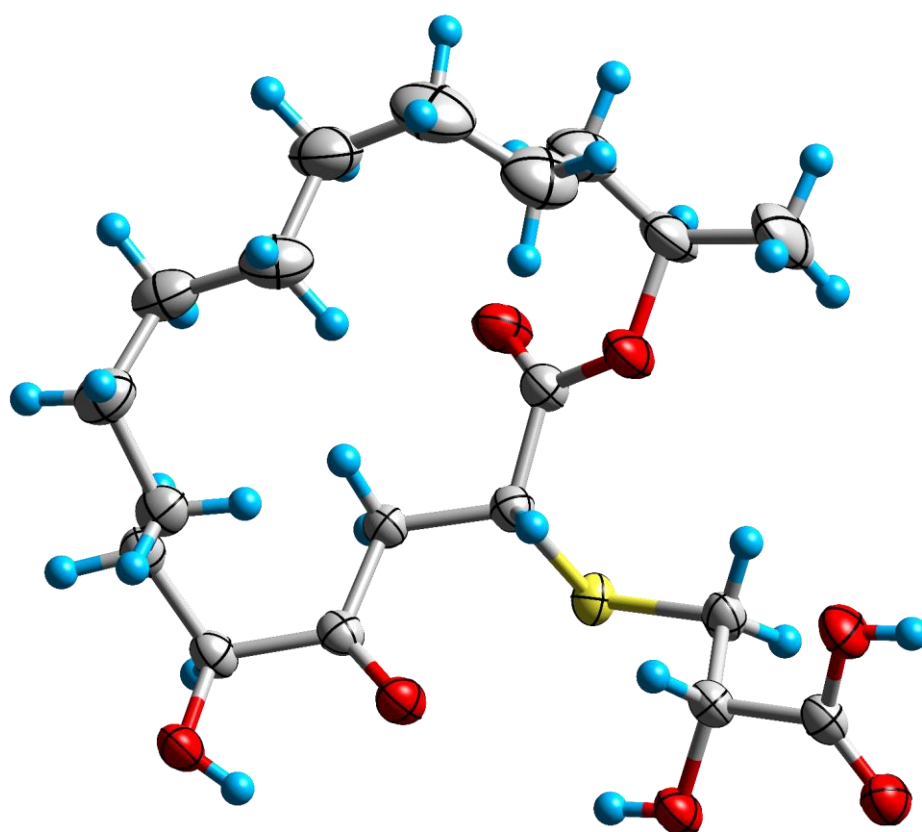
7.1.4 Bestimmung des ee-Wertes von (*R*)-III-96

Abbildung 31 Chromatogramm der chiralen GC Analyse.

## 7.2 Kristallstruktur und kristallographische Daten

**Tabelle 25** Kristallographische Parameter des Berkeleylactons A (I-1).

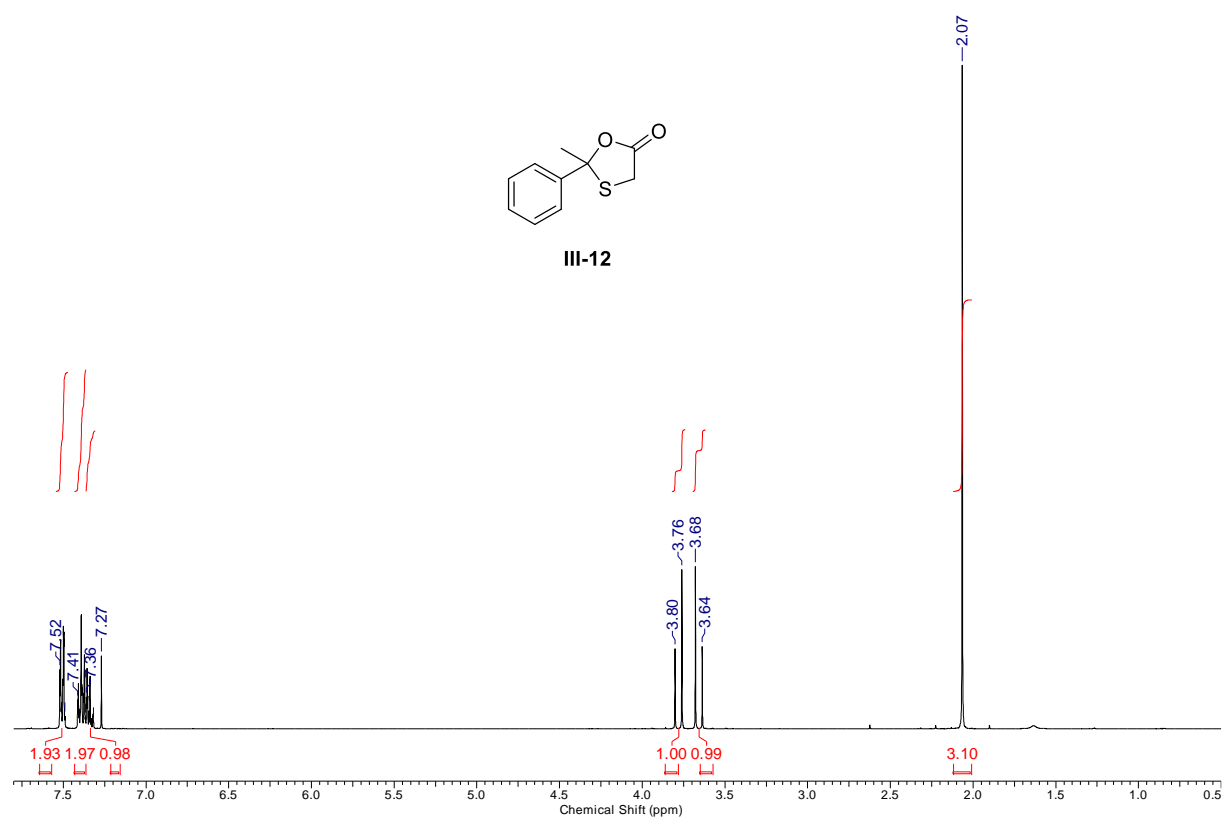
Verbindung	I-1
Formula	C <sub>19</sub> H <sub>32</sub> O <sub>7</sub> S
CCDC	2213713
$D_{calc.}/\text{g cm}^{-3}$	1.293
$\mu/\text{mm}^{-1}$	1.699
Formula Weight	404.50
Colour/ shape	clear colourless/ needle-shaped
Size/mm <sup>3</sup>	0.17×0.03×0.02
T/K	150.00(10)
Crystal System	monoclinic
Flack Parameter	0.002(18)
Hooft Parameter	-0.004(7)
Space Group	$P2_1$
$a/\text{Å}$	10.6818(7)
$b/\text{Å}$	5.2654(3)
$c/\text{Å}$	18.9826(14)
$\alpha/^\circ$	90
$\beta/^\circ$	103.271(7)
$\gamma/^\circ$	90
$V/\text{Å}^3$	1039.14(12)
Z	2
Z'	1
Wavelength/Å	1.54184
Radiation type	Cu K $\alpha$
$\Theta_{min}/^\circ$	2.391
$\Theta_{max}/^\circ$	70.019
Measured Refl's.	33027
Indep't Refl's	3962
Refl's $I \geq 2 \sigma(I)$	3741
$R_{int}$	0.0689
Parameters	249
Restraints	1
Largest Peak	0.282
Deepest Hole	-0.156
GooF	1.042
$wR_2$ (all data)	0.0864
$wR_2$	0.0849
$R_1$ (all data)	0.0335
$R_1$	0.0312



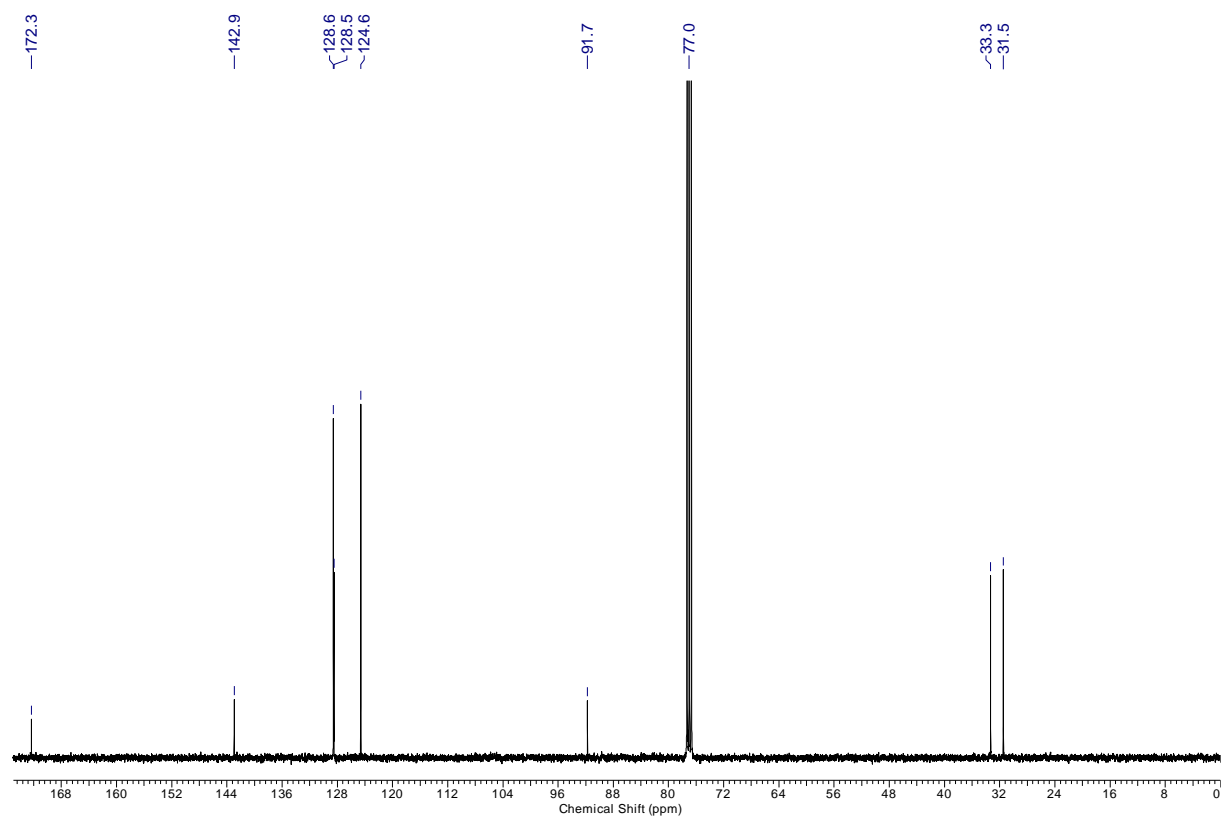
**Abbildung 32** Kristallstruktur des Berkeleylactons A; Kontur: ellipsoid; Propabilitätslevel: 50%; blau = Wasserstoffatome, grau = Kohlenstoffatome, rot = Sauerstoffatome, gelb = Schwefelatome.

## 7.3 NMR-Spektren

### 7.3.1 2-Methyl-2-phenyl-1,3-oxathiolan-5-one (III-12)



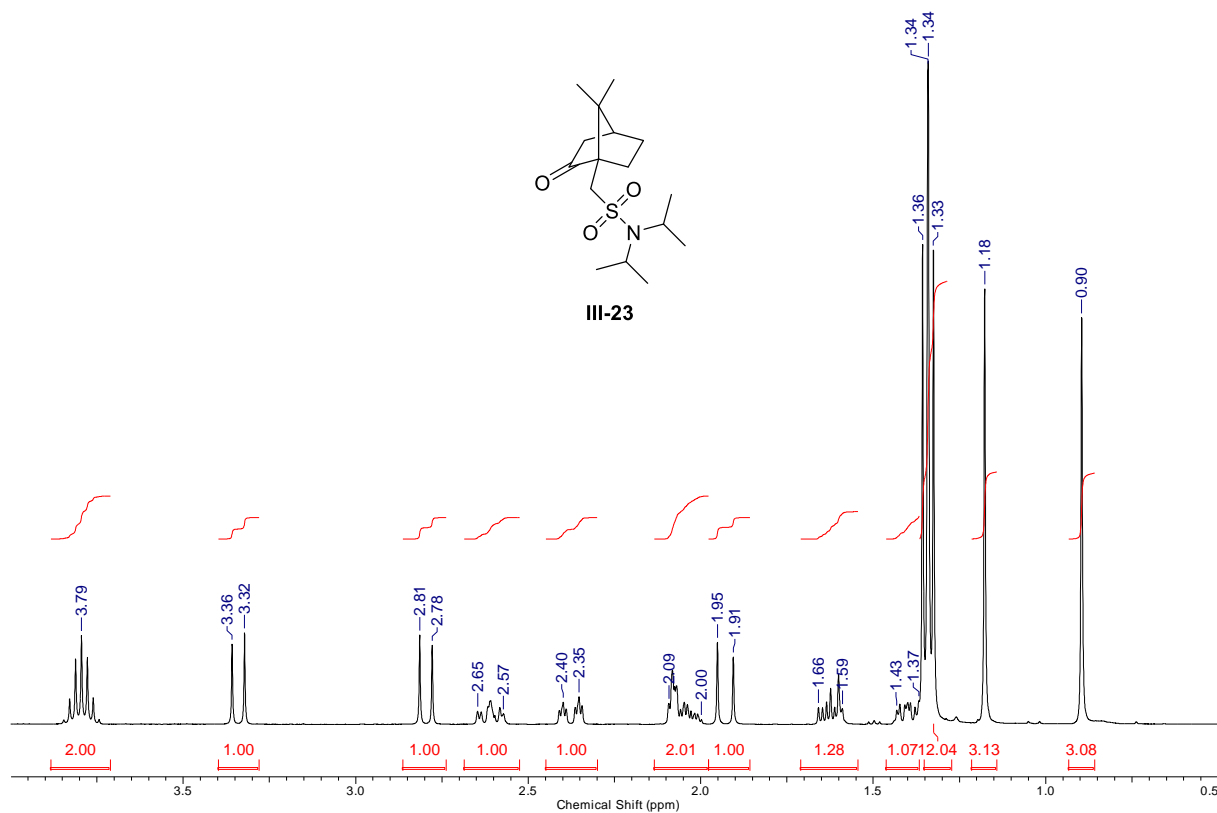
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



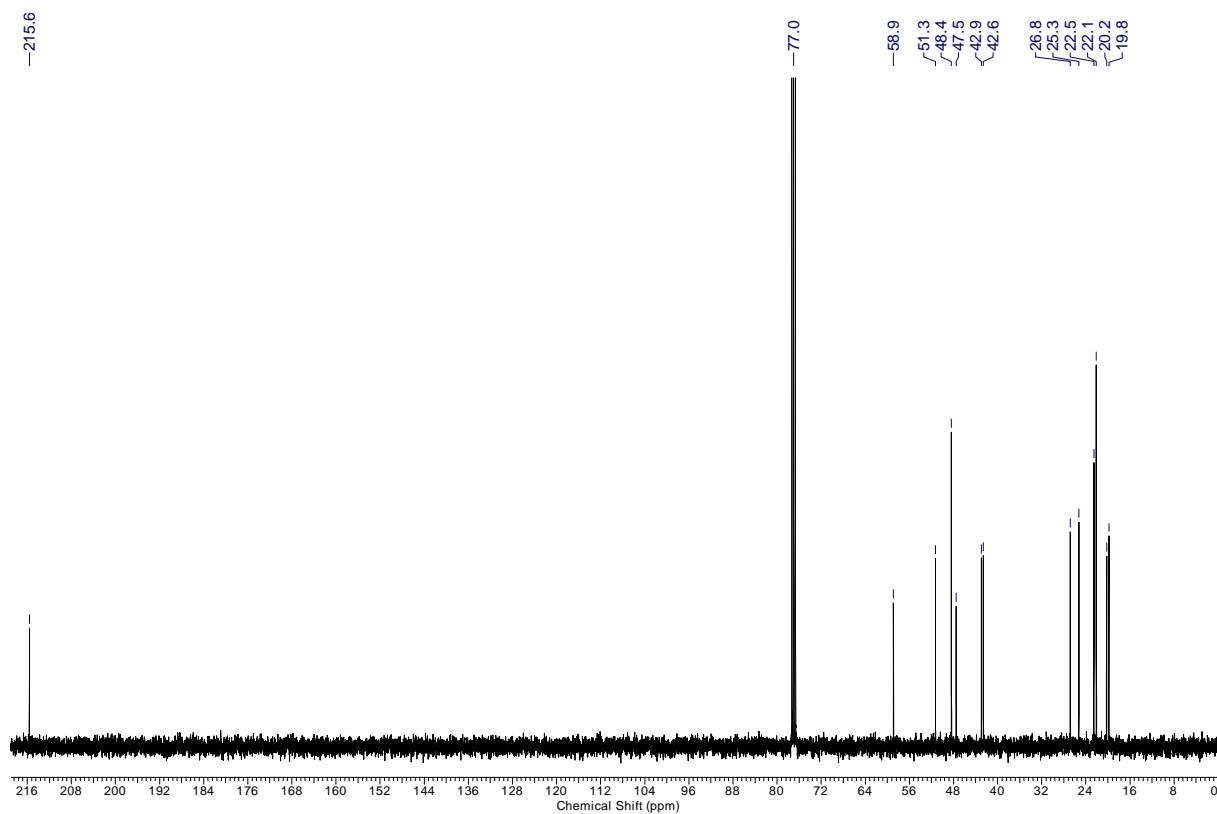
$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )



### 7.3.2 1-((1*S*,4*S*)-7,7-Dimethyl-2-oxobicyclo[2.2.1]heptan-1-yl)-*N,N*-diisopropylmethanesulfonamide (III-23)

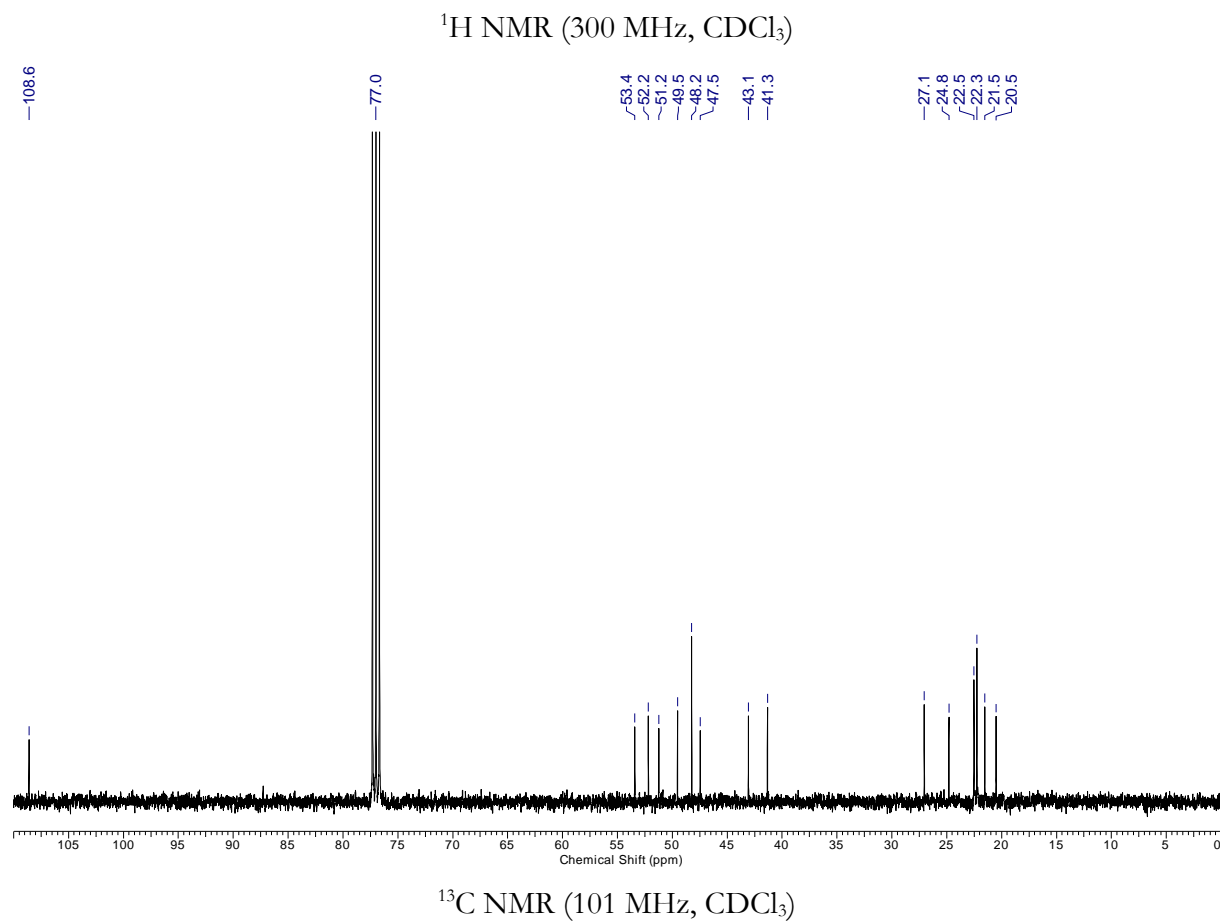
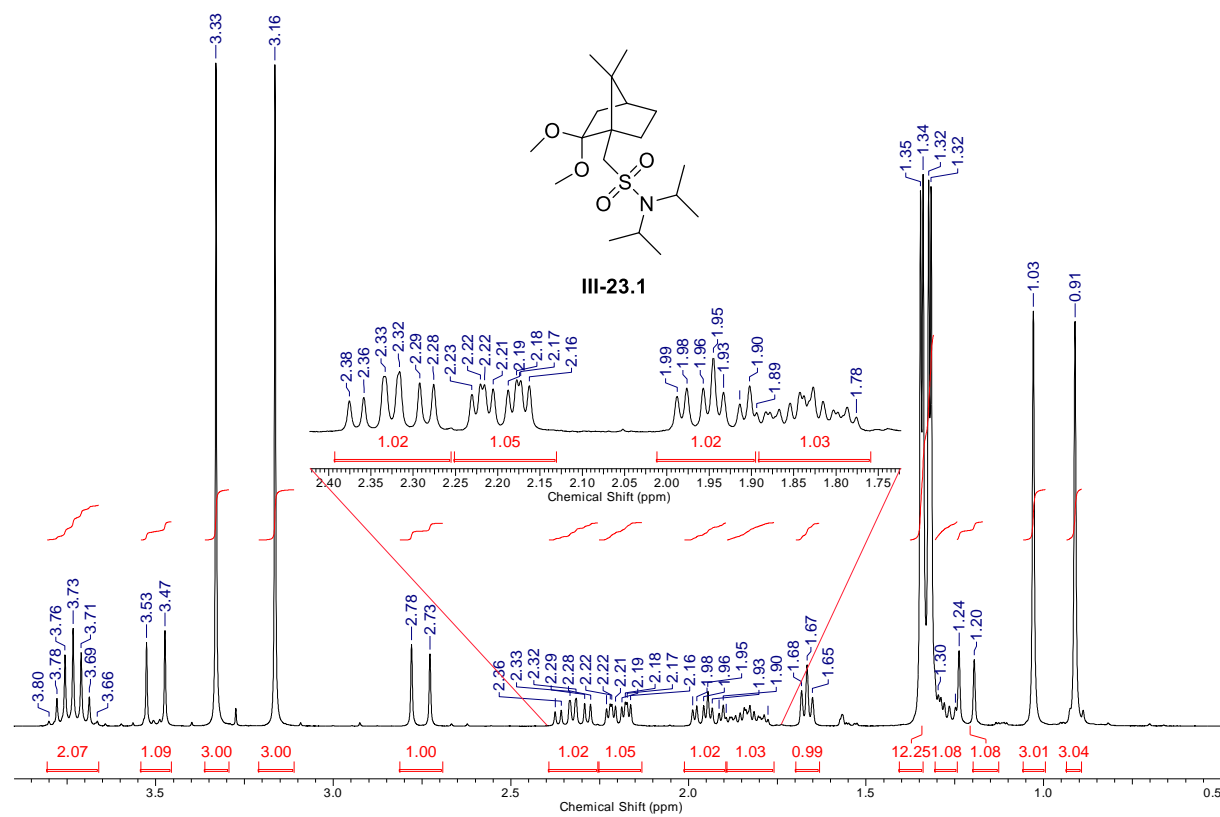


<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

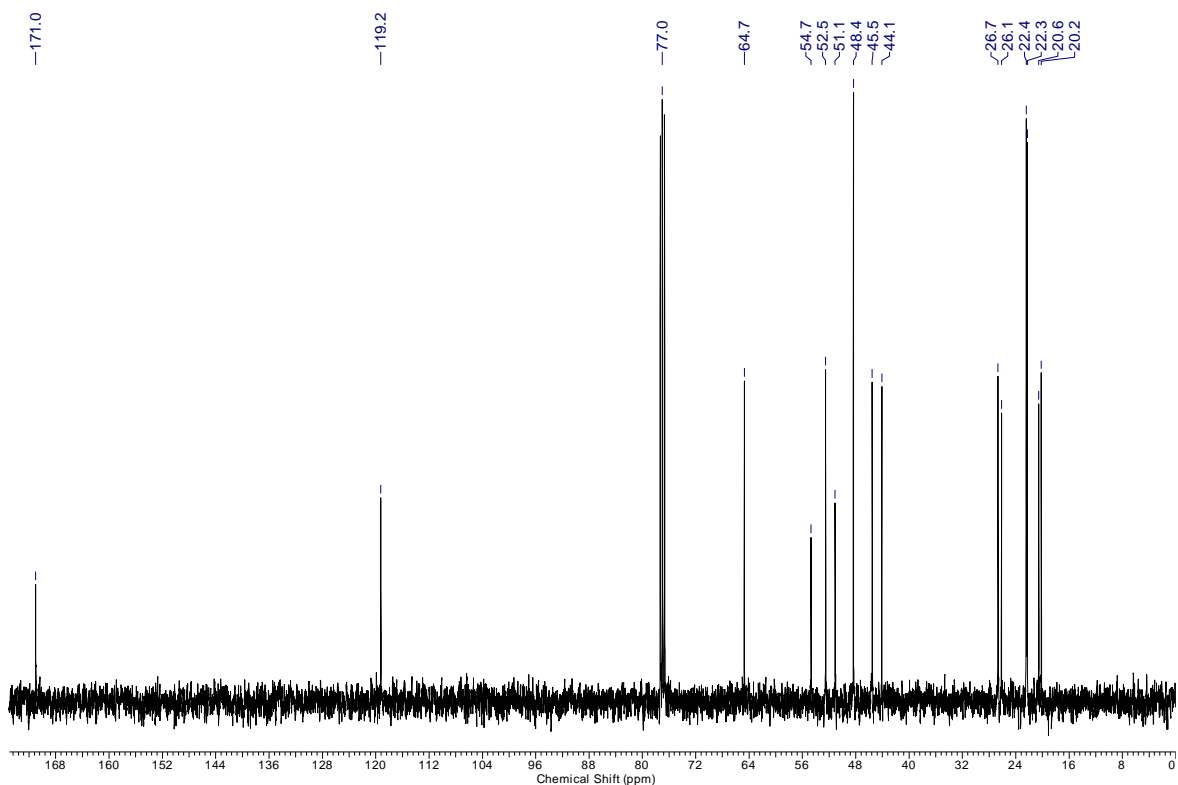
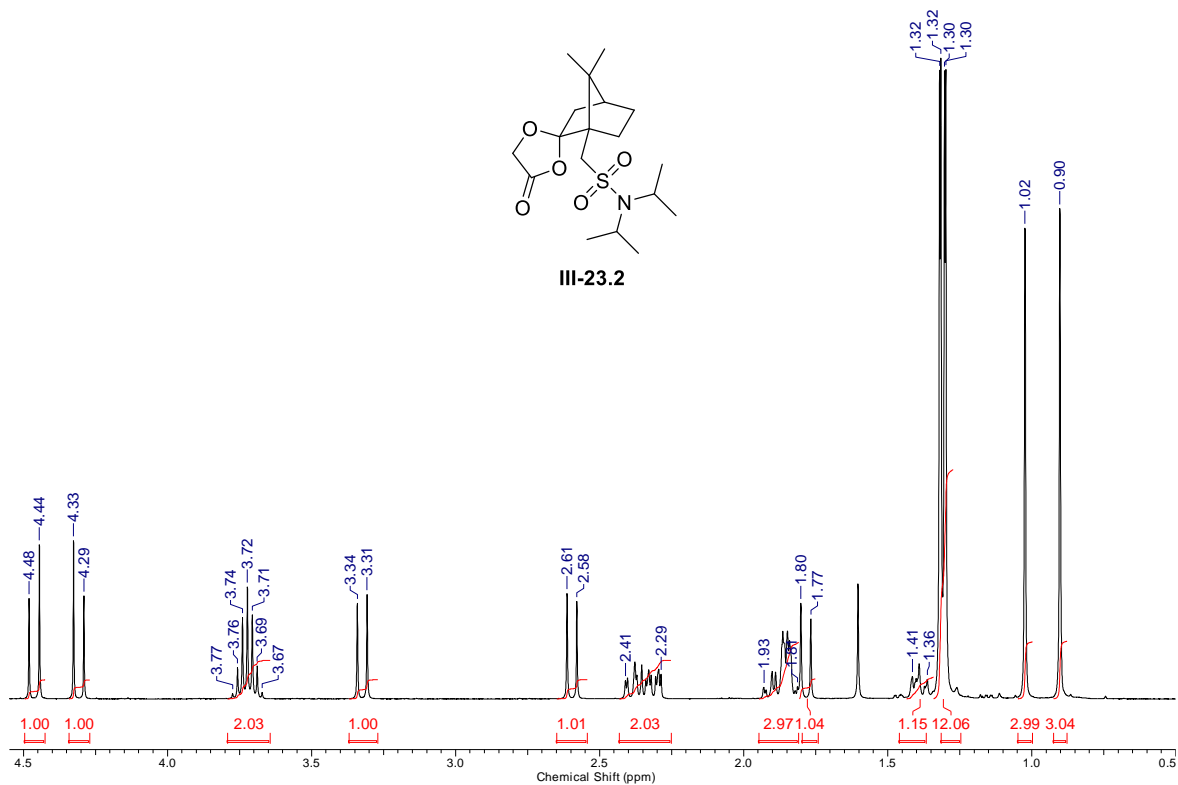
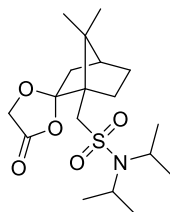


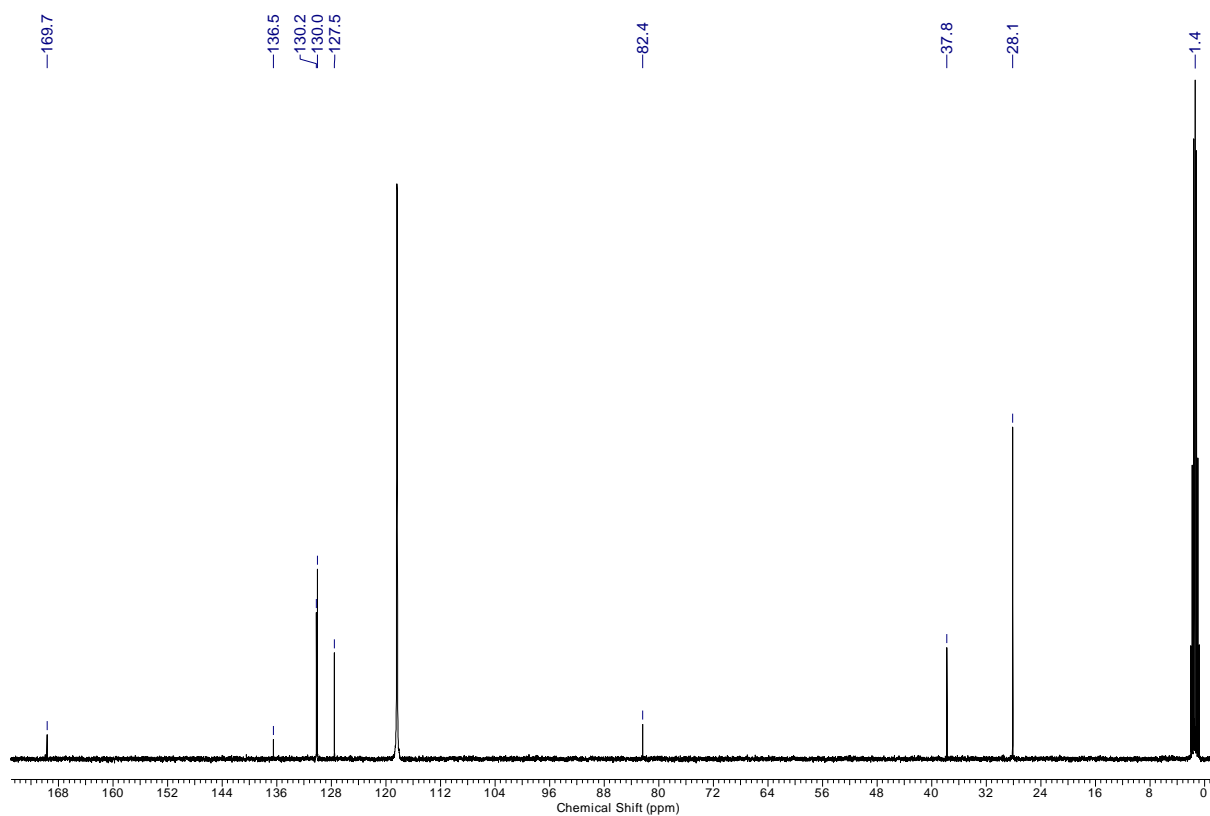
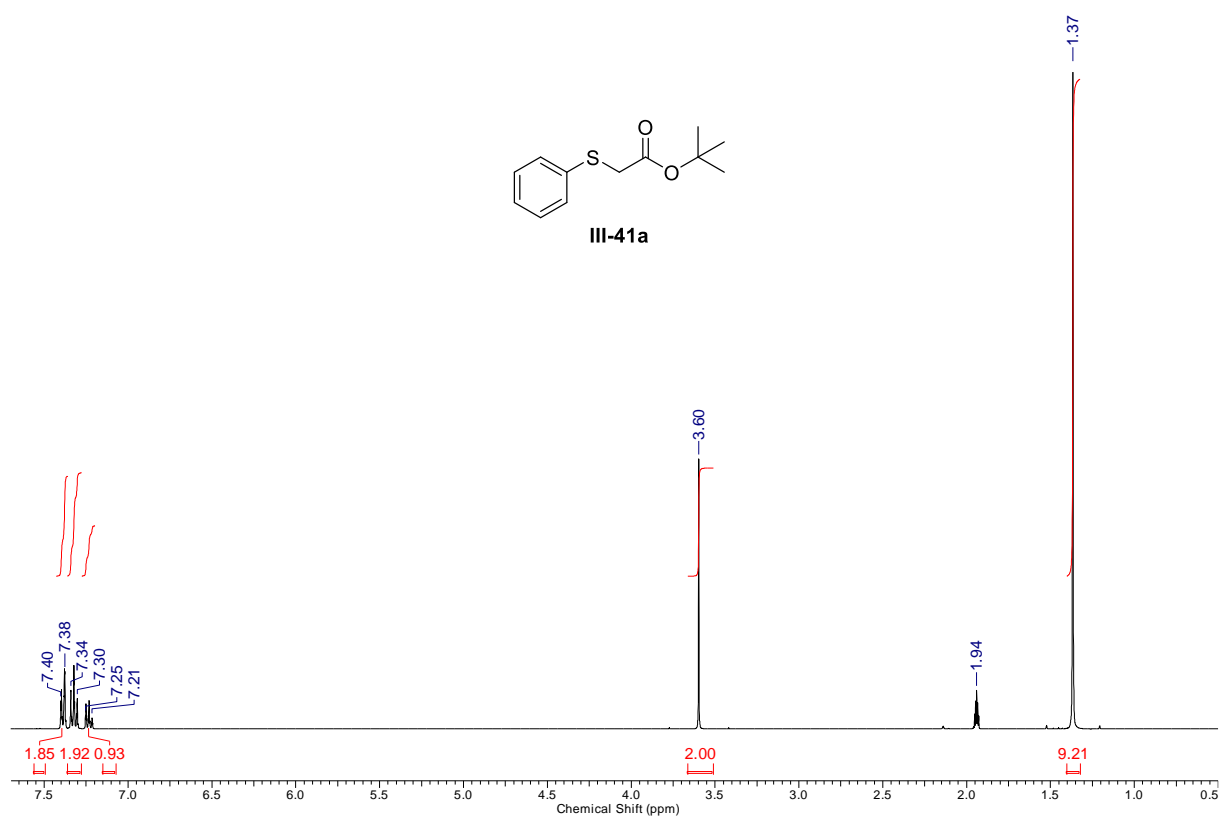
<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

### 7.3.3 1-((1*S*,4*S*)-2,2-dimethoxy-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]heptan-1-yl)-*N,N*-diisopropylmethanesulfonamide (III-23.1)

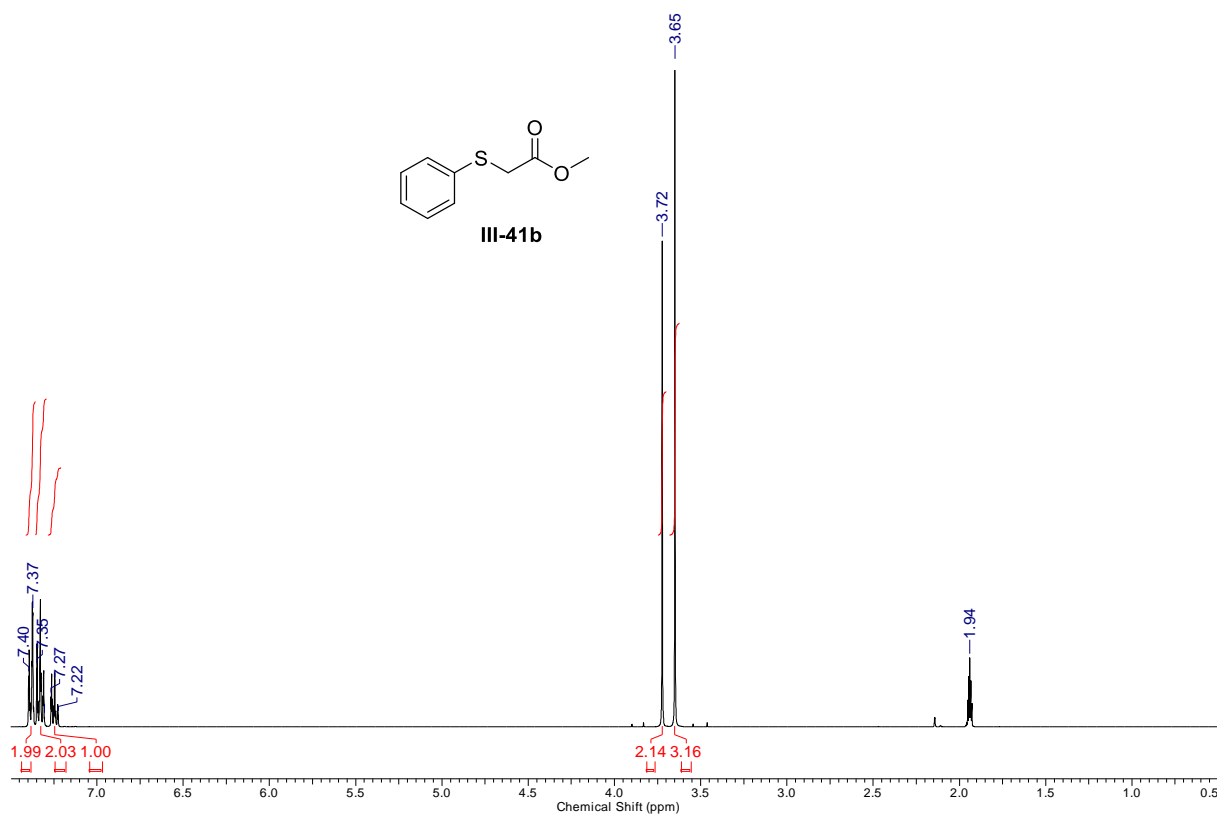
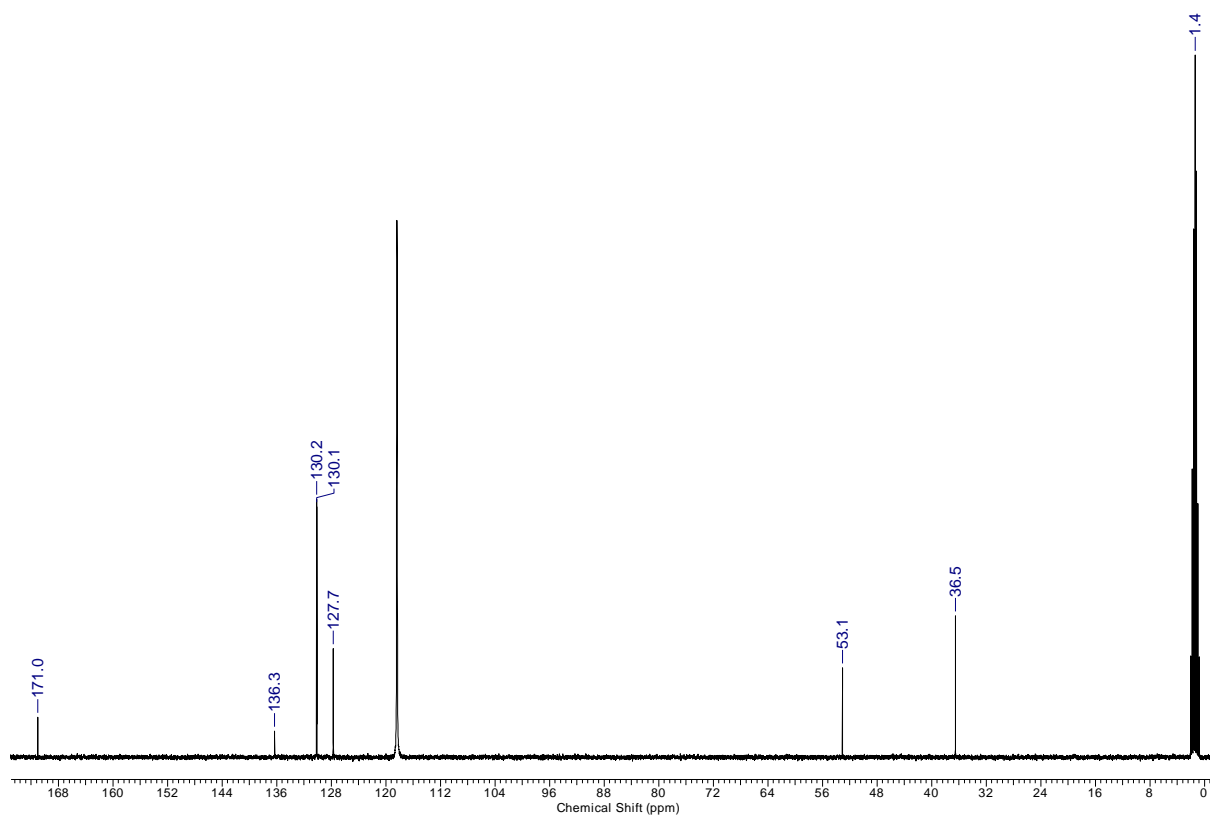


7.3.4 1-((1*S*,2*R*,4*S*)-7,7-Dimethyl-4'-oxospiro[bicyclo[2.2.1]heptane-2,2'-[1,3]dioxolan]-1-yl)-*N,N*-diisopropylmethanesulfonamide  
(III-23.2)

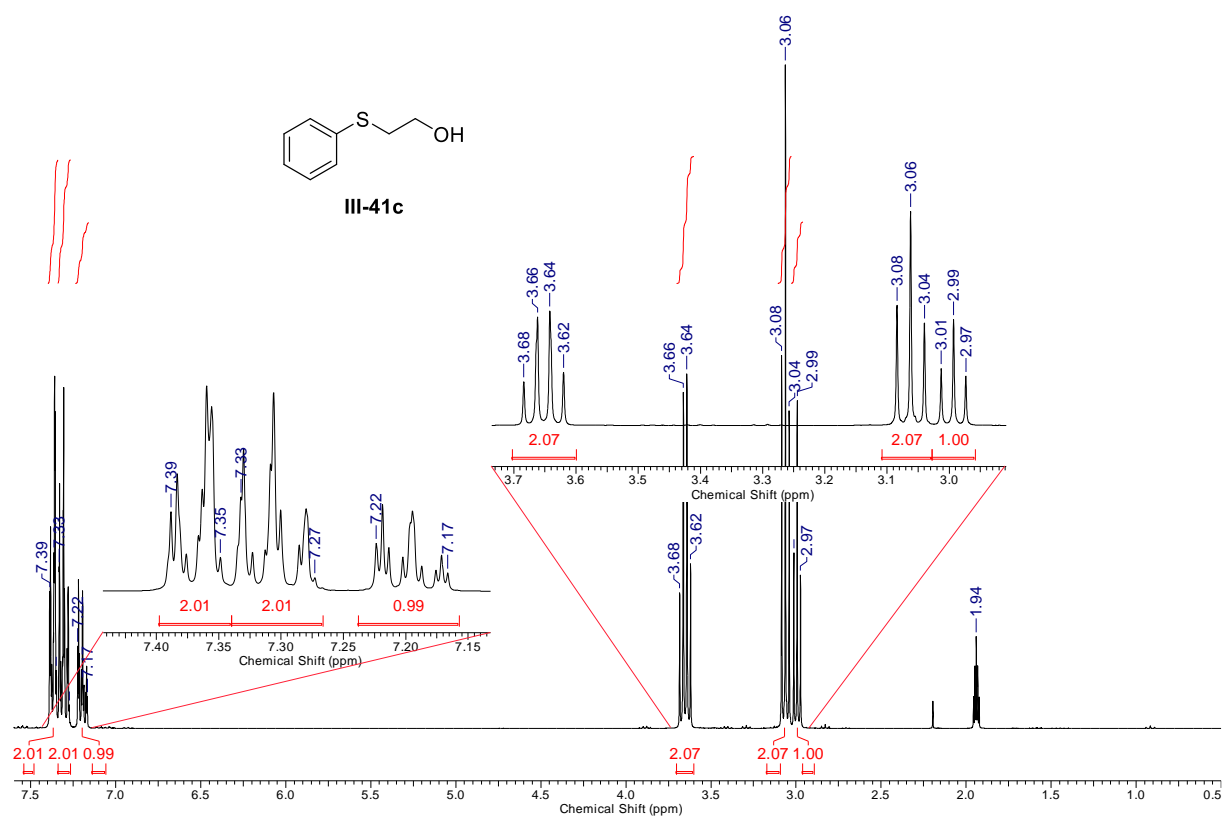
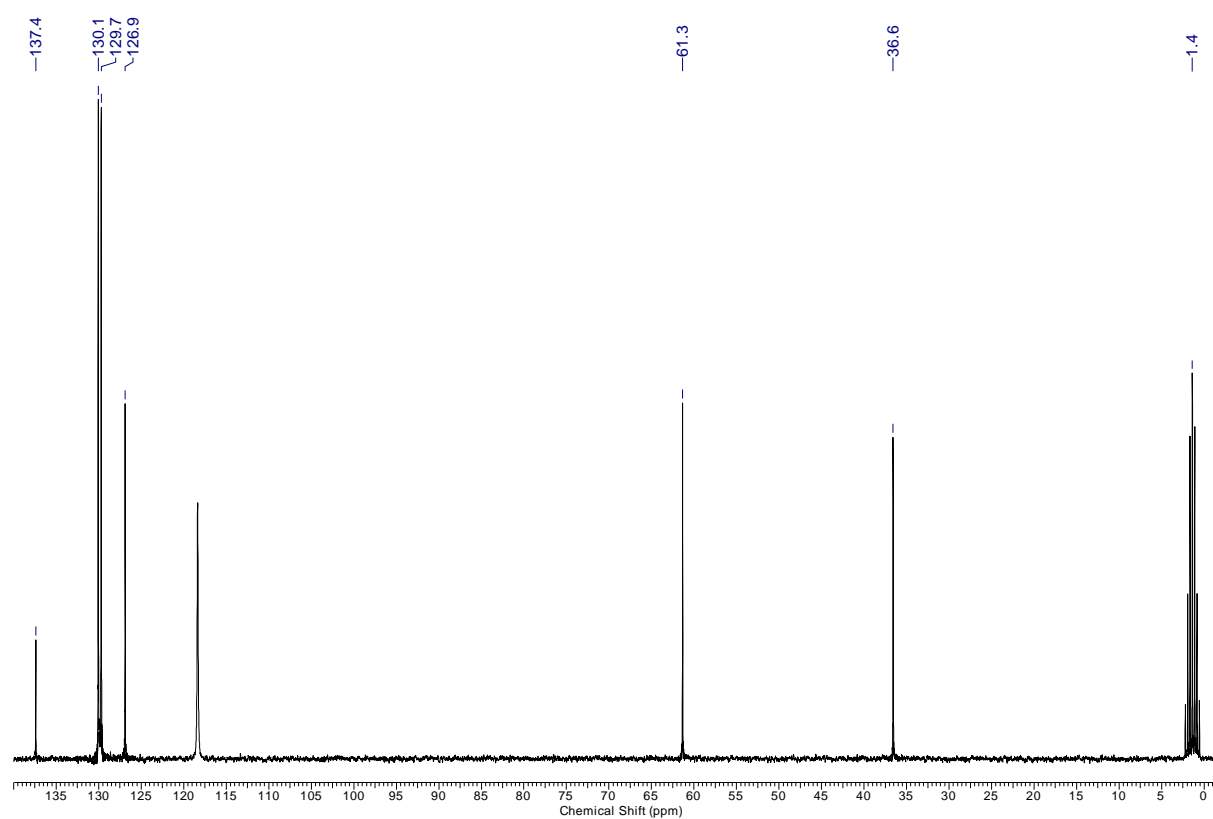


7.3.5 *tert*-Butyl 2-(phenylthio)acetate (III-41a)

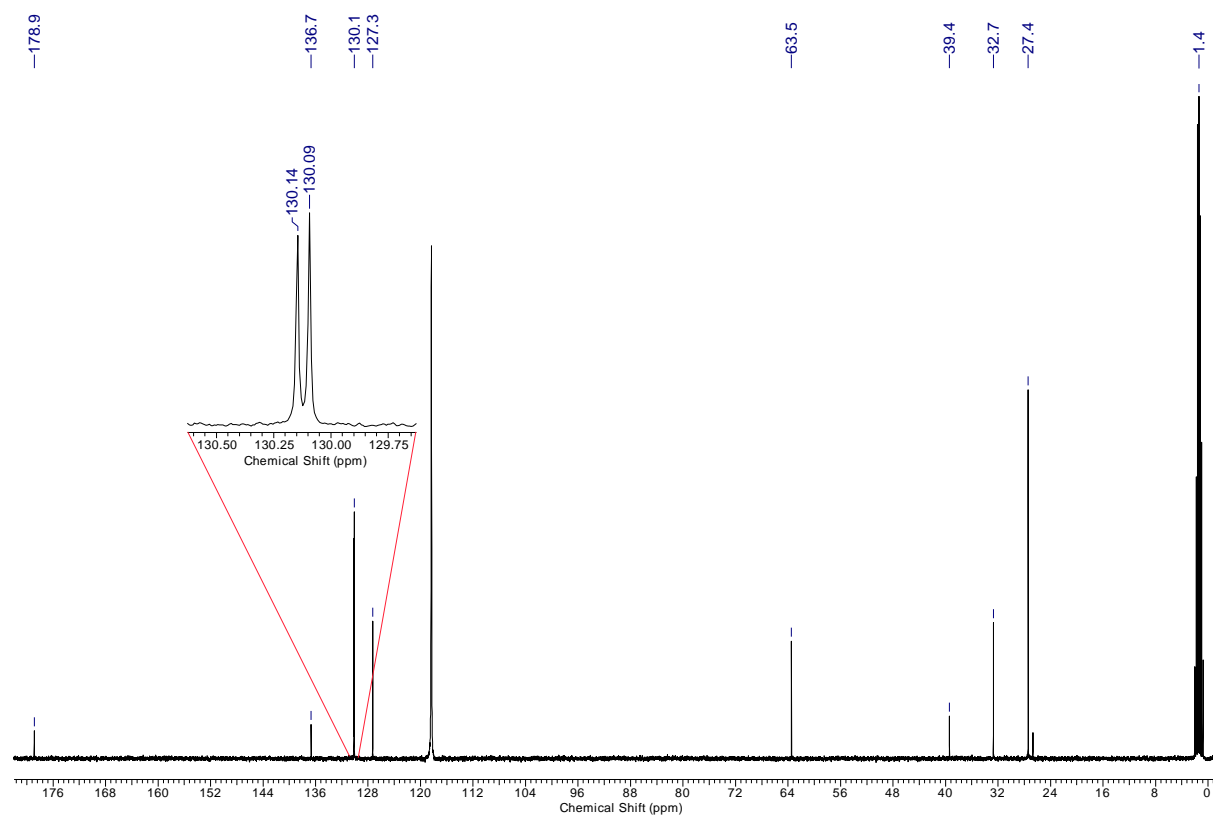
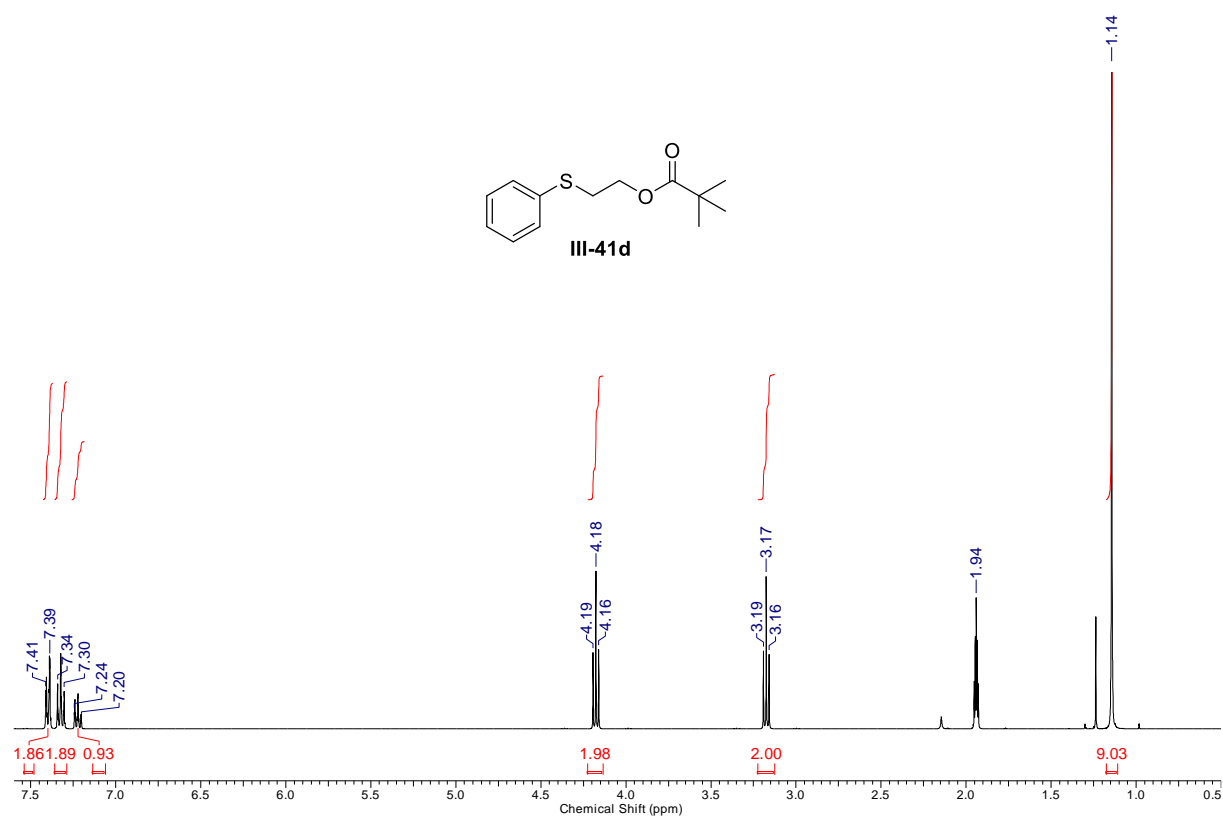
## 7.3.6 Methyl 2-(phenylthio)acetate (III-41b)

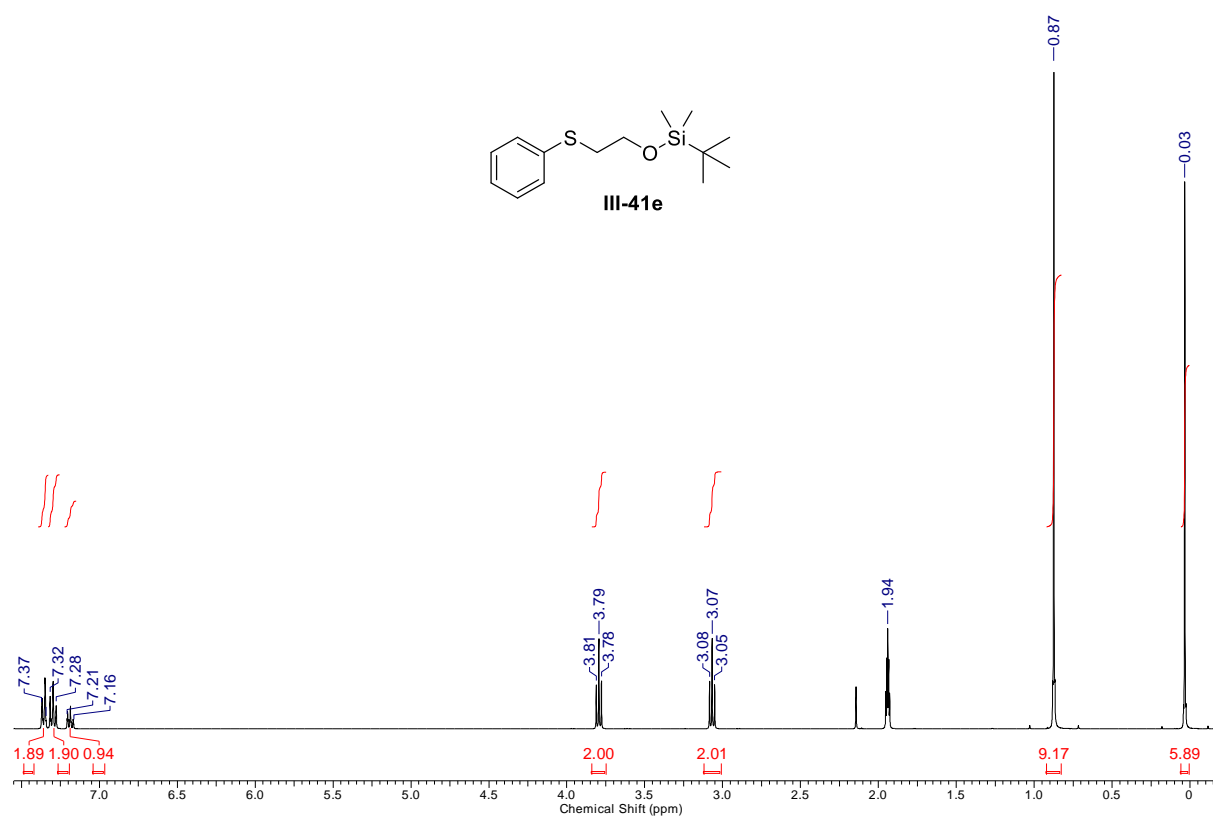
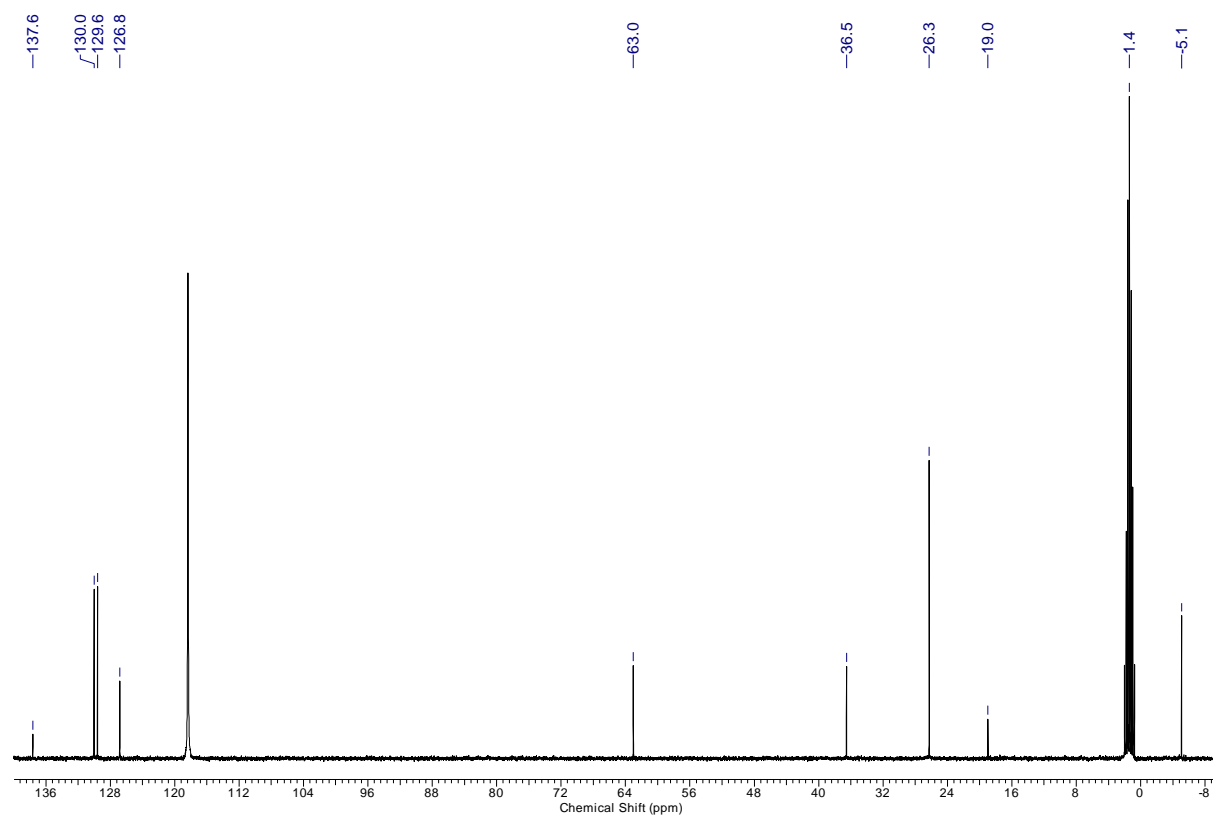
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN)<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CD<sub>3</sub>CN)

## 7.3.7 2-(Phenylthio)ethan-1-ol (III-41c)

 $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ) $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )

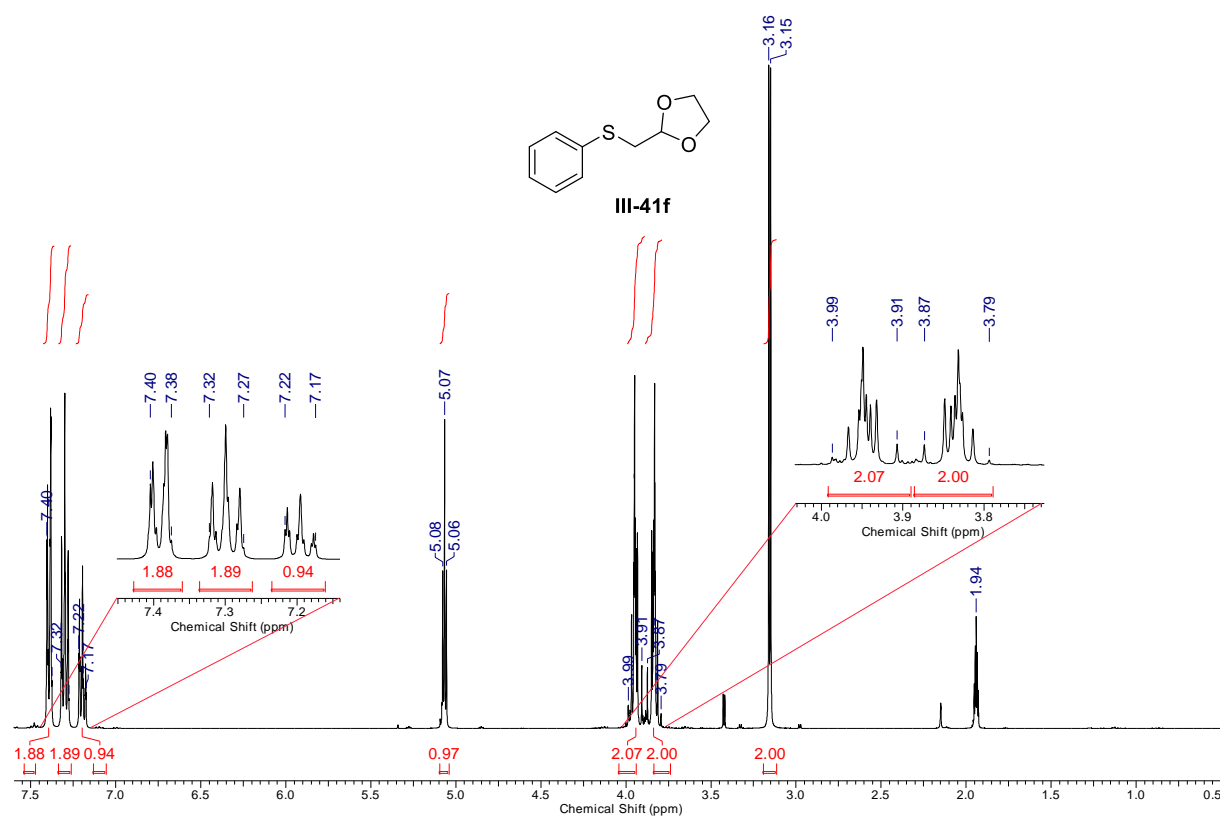
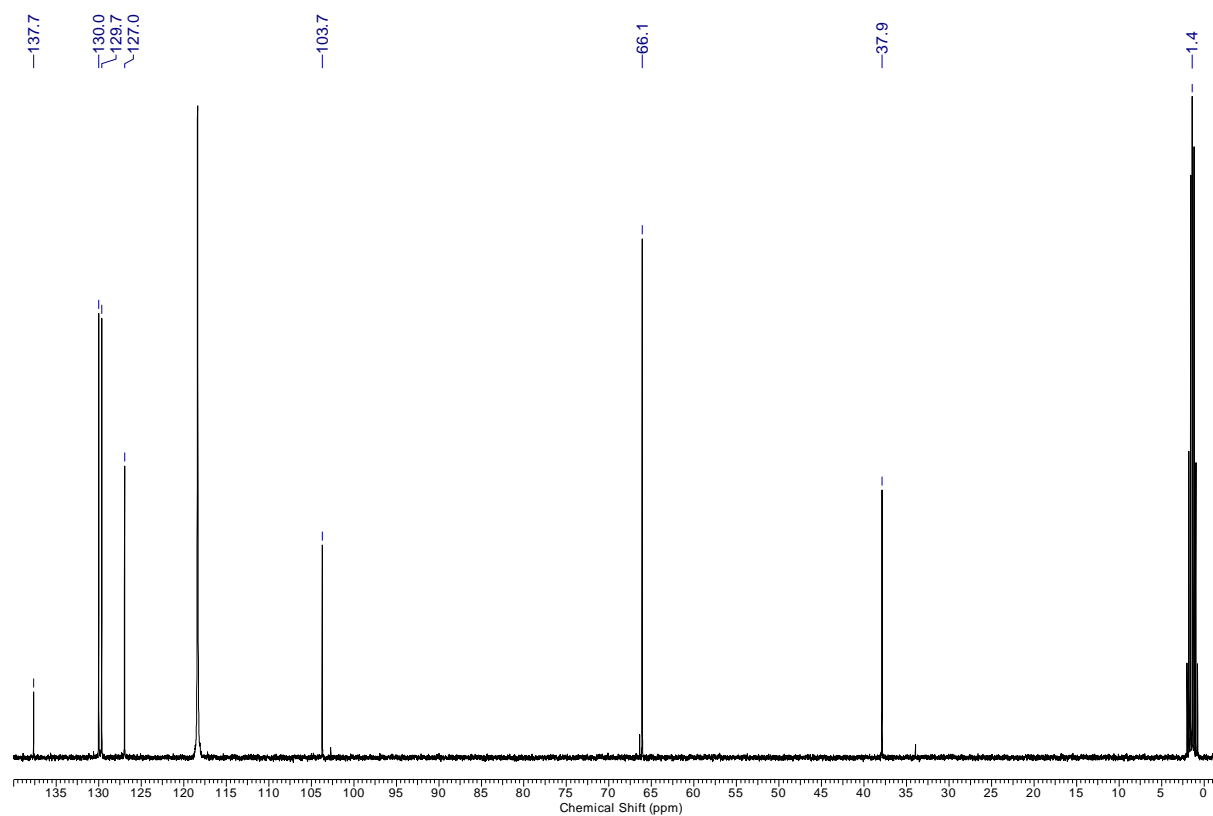
## 7.3.8 2-(Phenylthio)ethyl pivalate (III-41d)

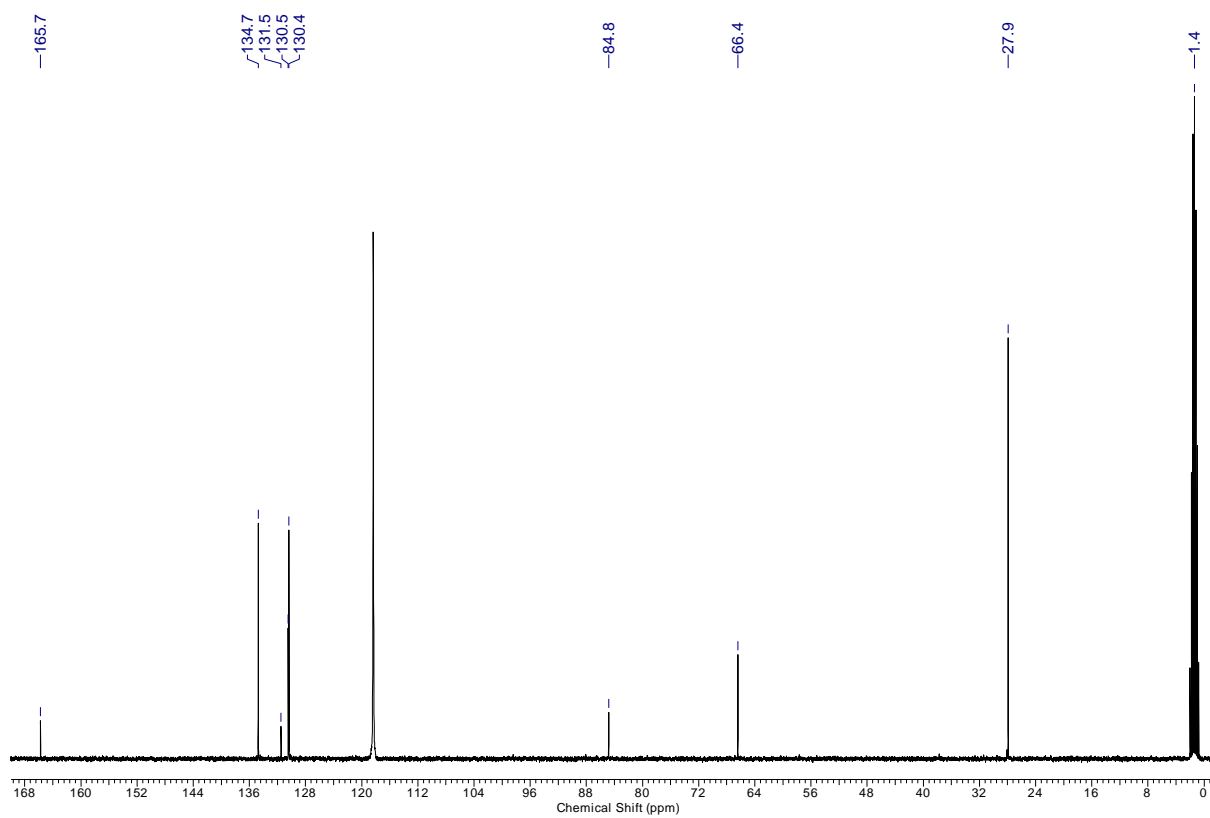
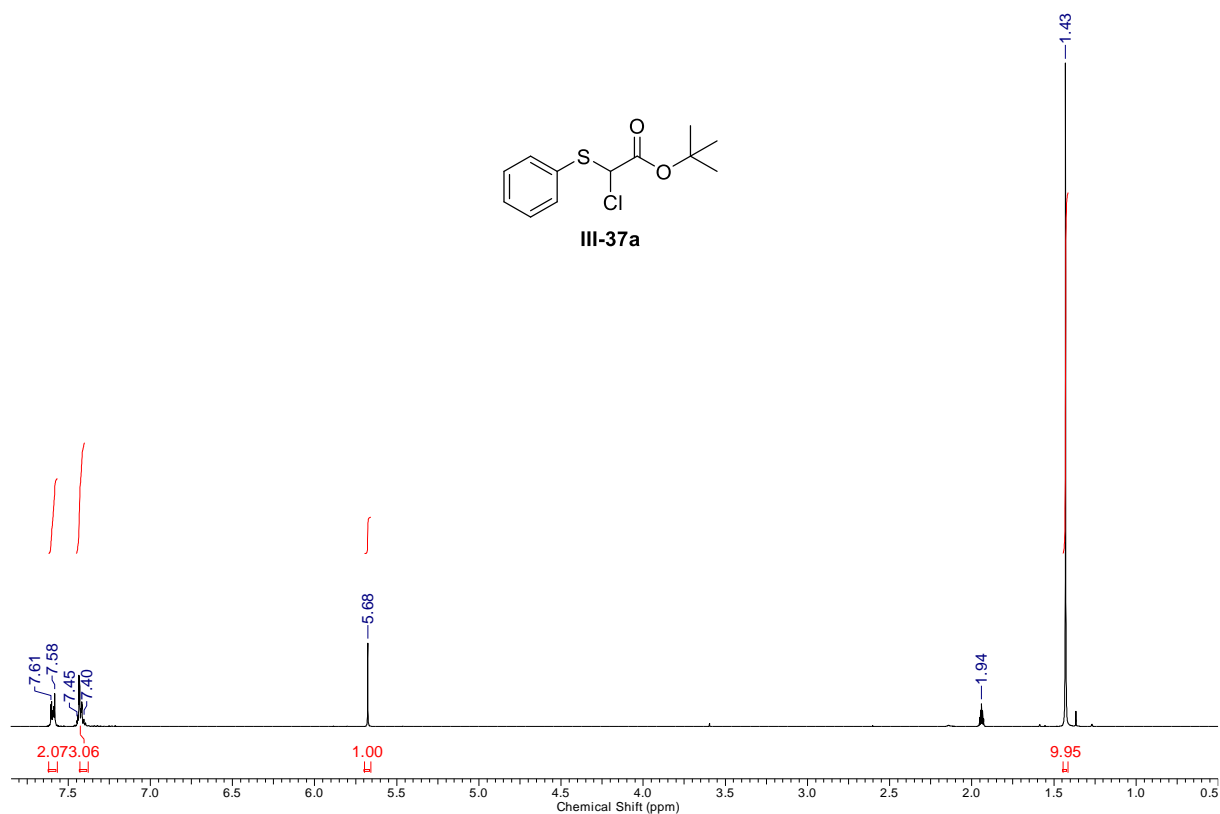
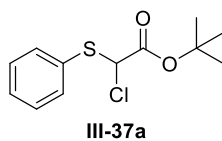


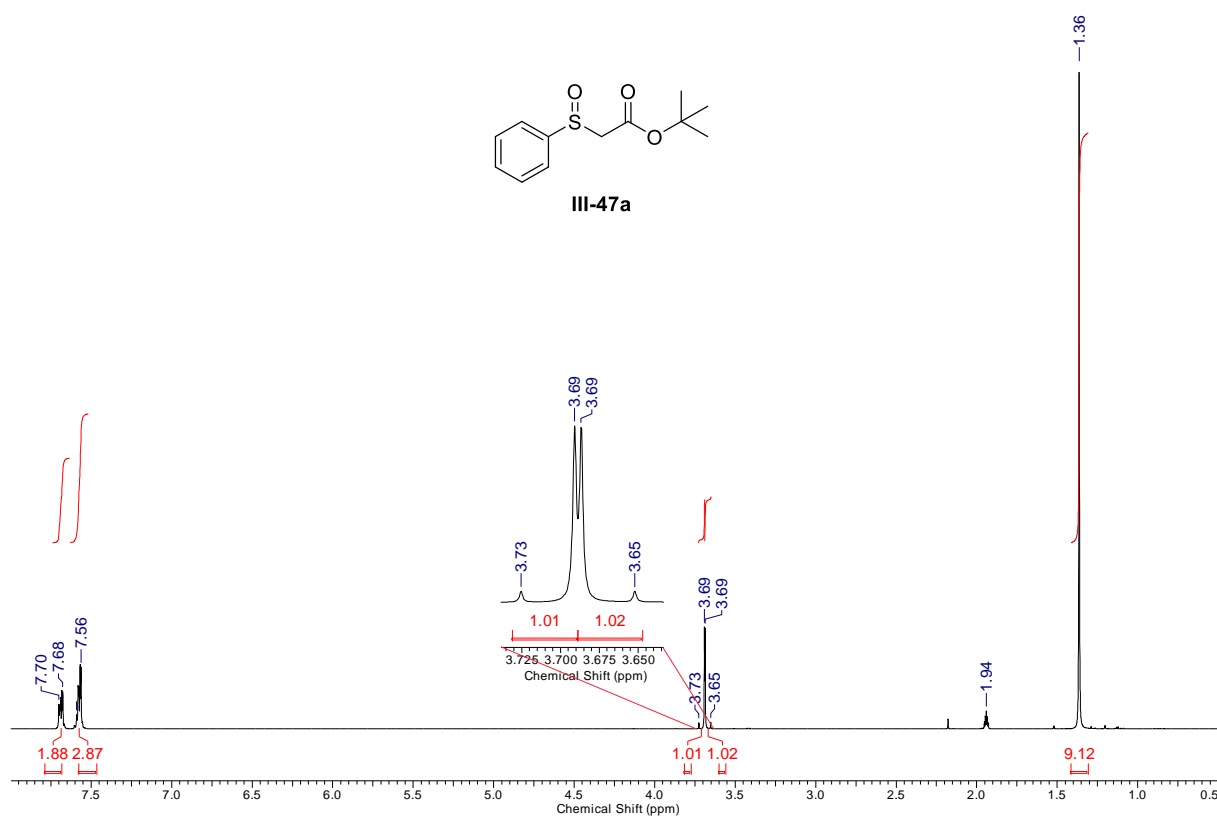
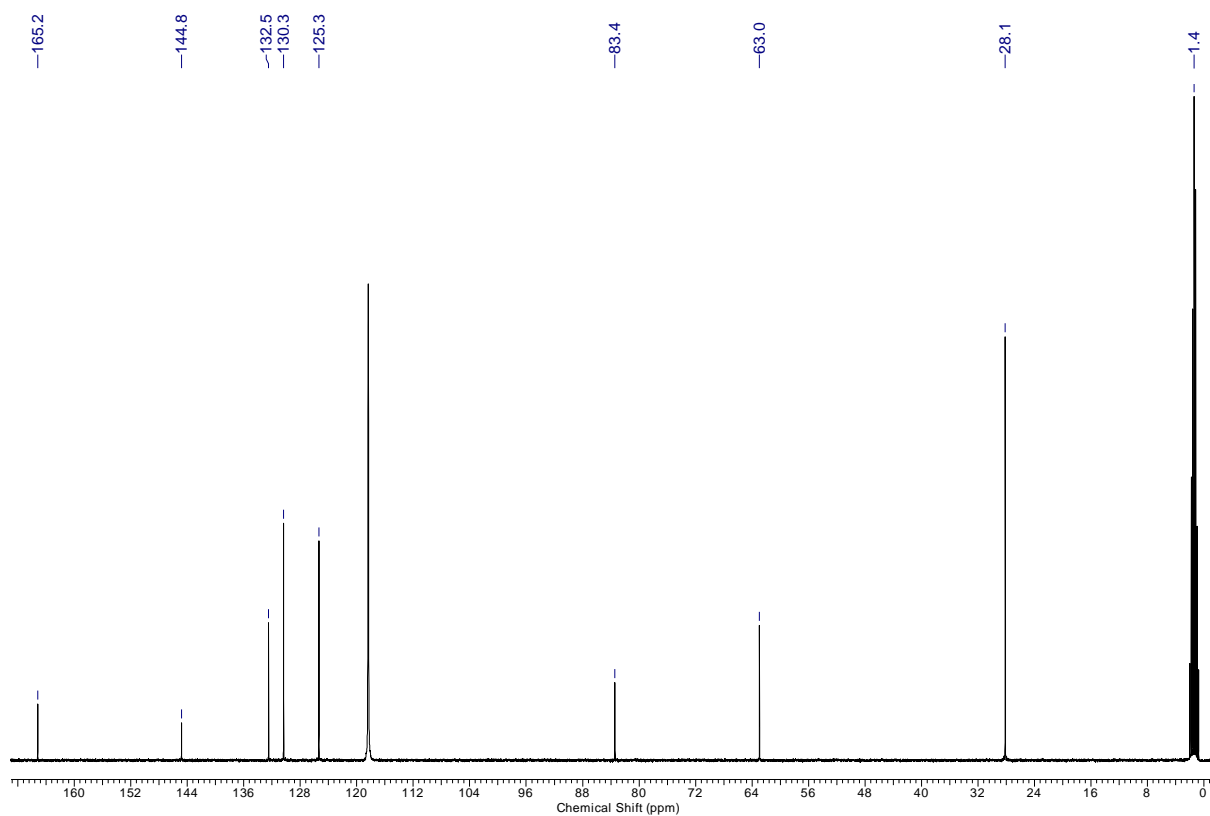
7.3.9 *tert*-Butyldimethyl(2-(phenylthio)ethoxy)silane (III-41e) $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ) $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )

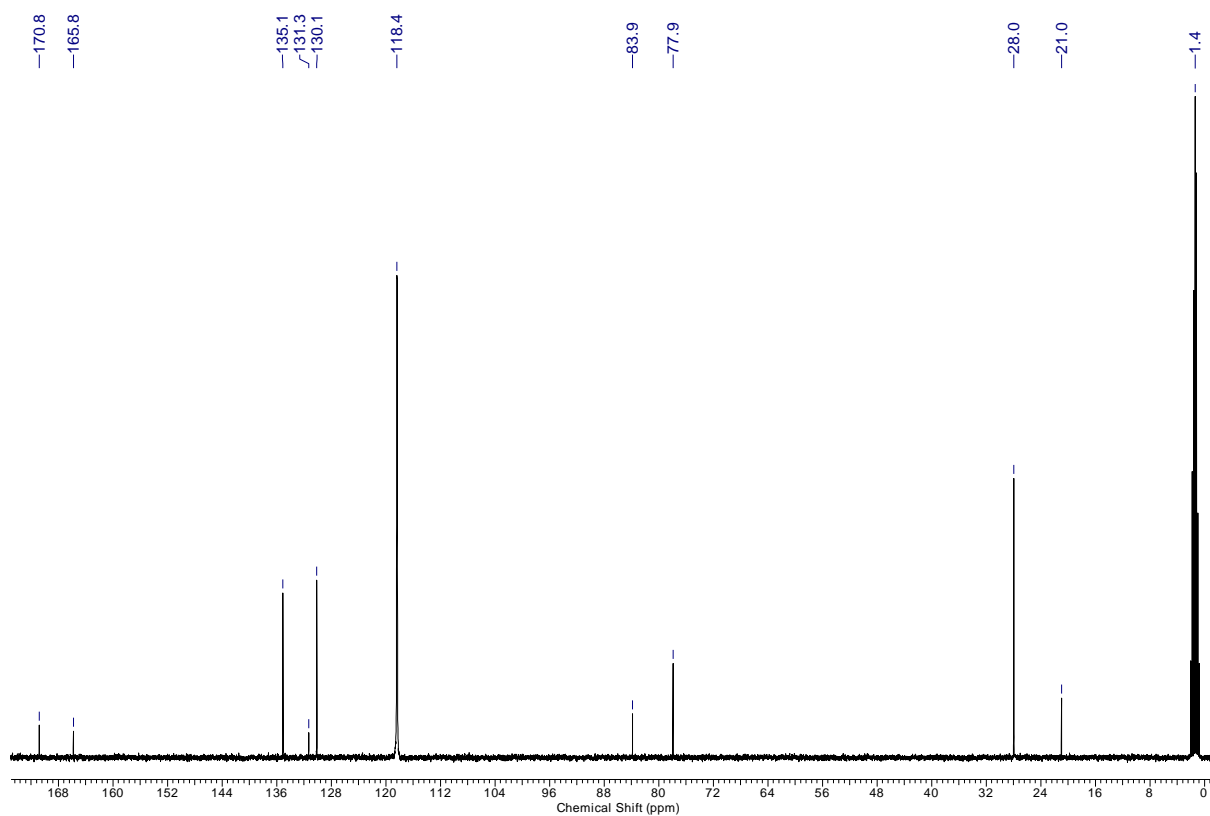
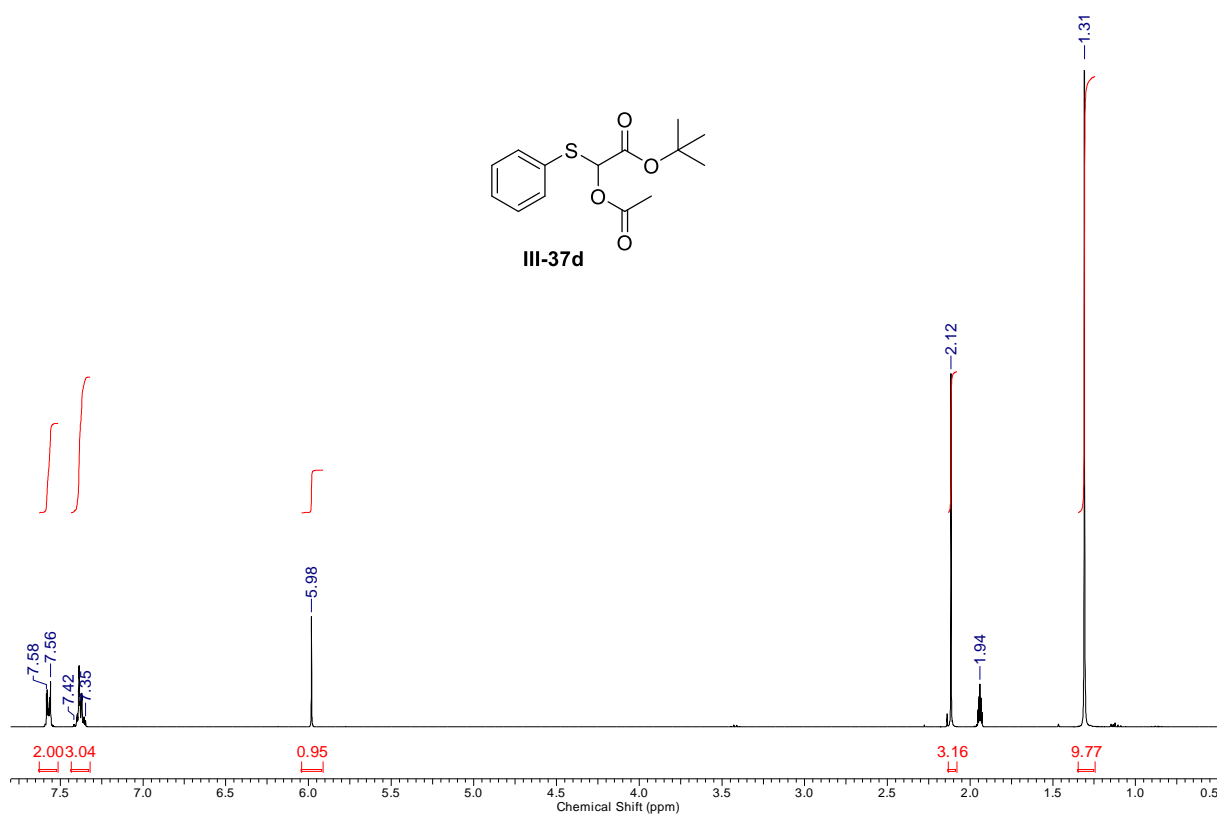
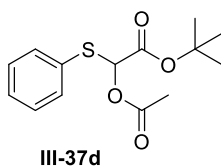


## 7.3.10 2-((Phenylthio)methyl)-1,3-dioxolane (III-41f)

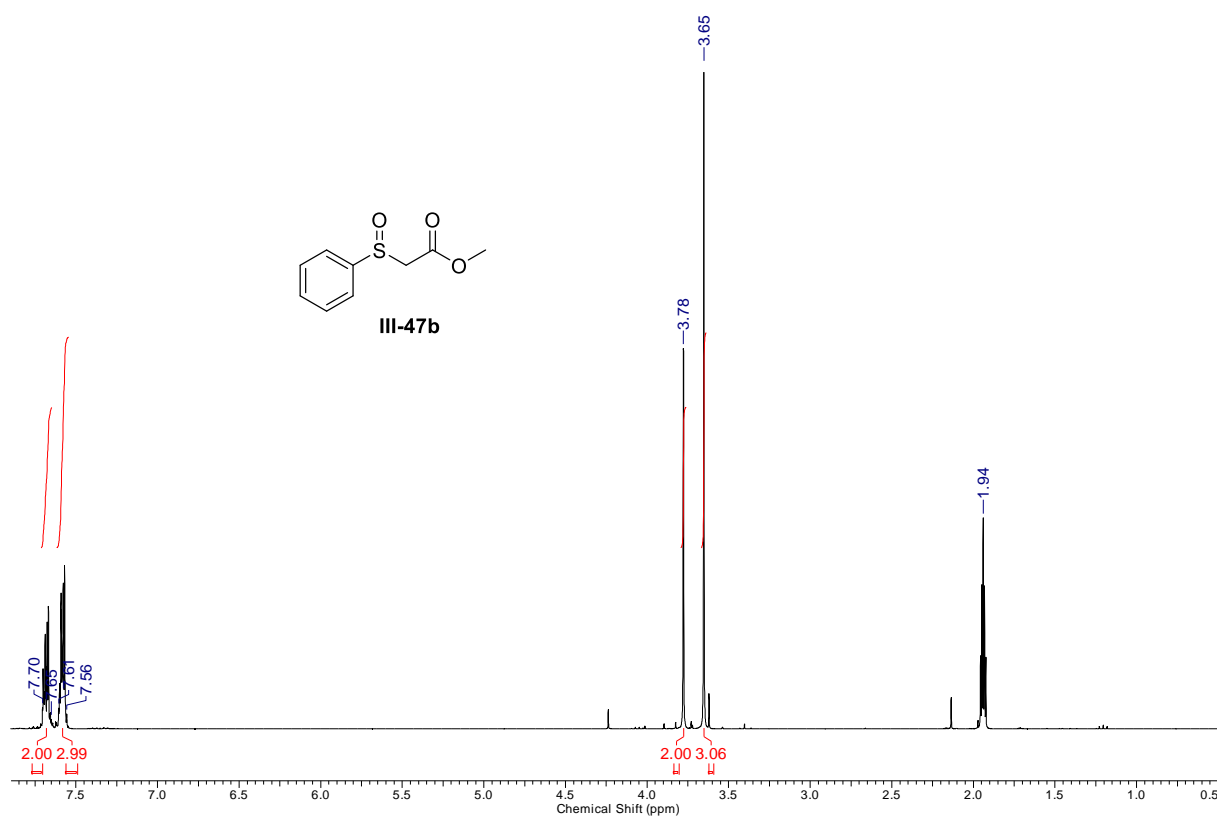
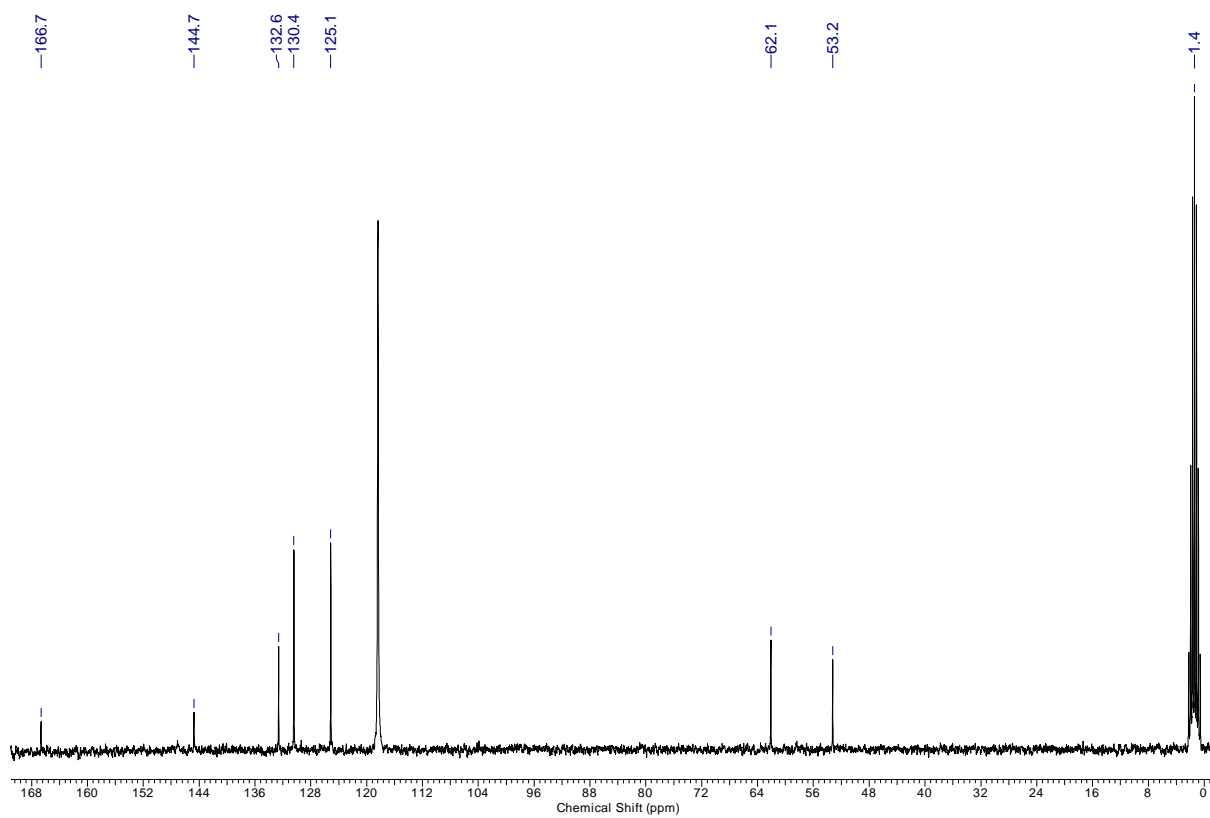
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN)<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CD<sub>3</sub>CN)

7.3.11 *tert*-Butyl 2-chloro-2-(phenylthio)acetate (III-37a)

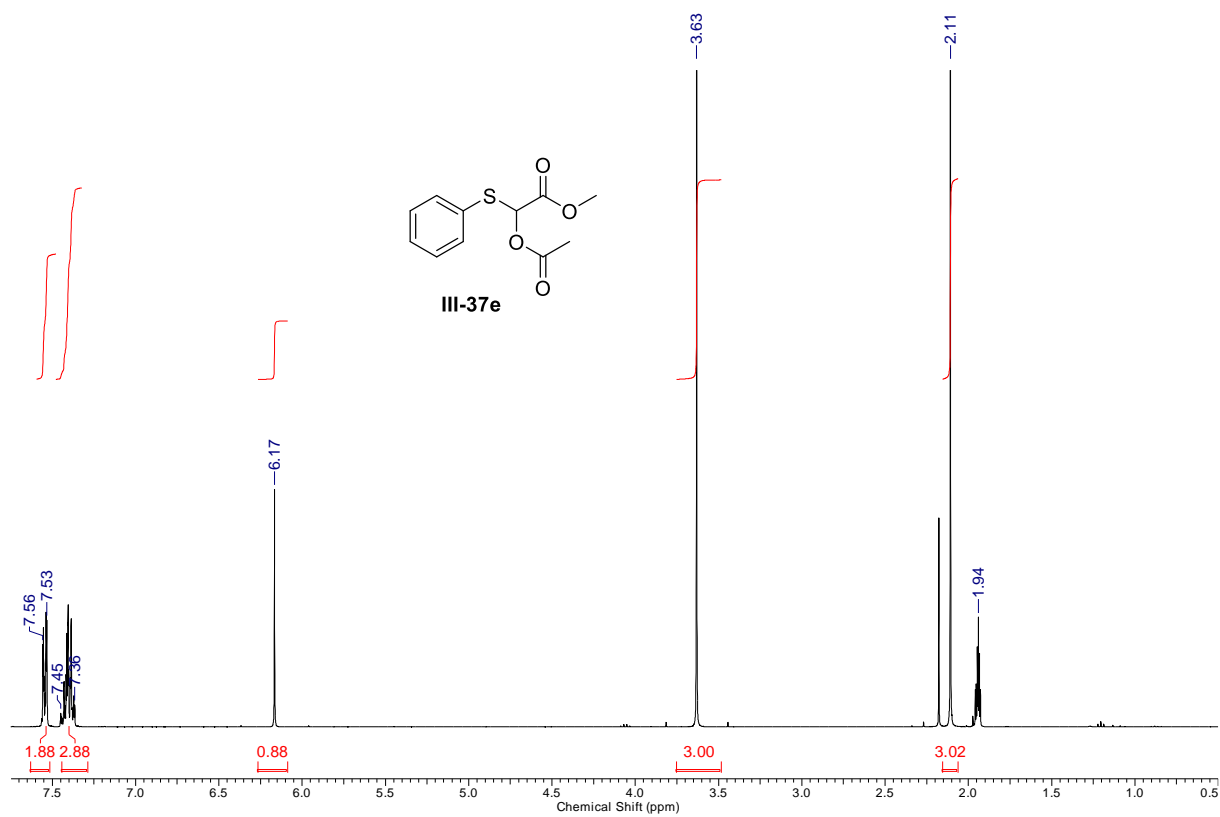
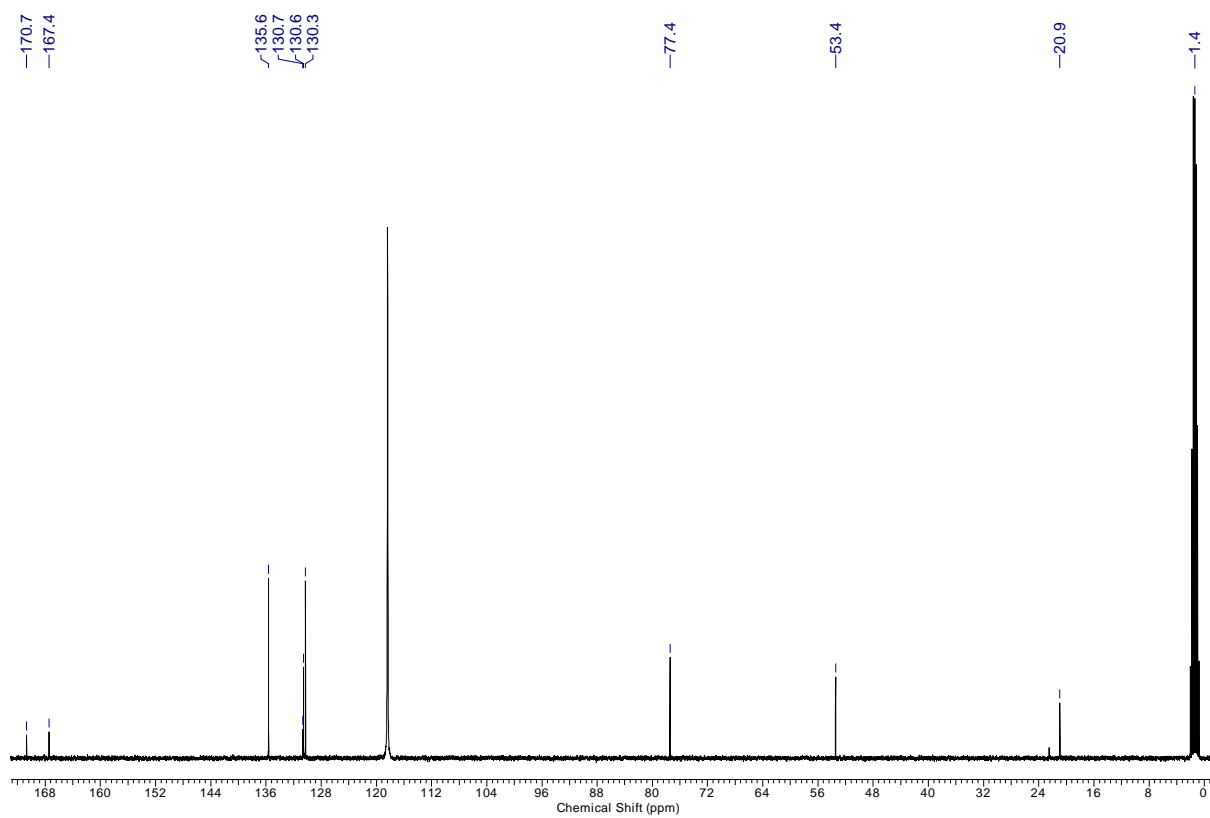
7.3.12 *tert*-Butyl 2-(phenylsulfinyl)acetate (III-47a)<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN)<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CD<sub>3</sub>CN)

7.3.13 *tert*-Butyl 2-acetoxy-2-(phenylthio)acetate (III-37d)

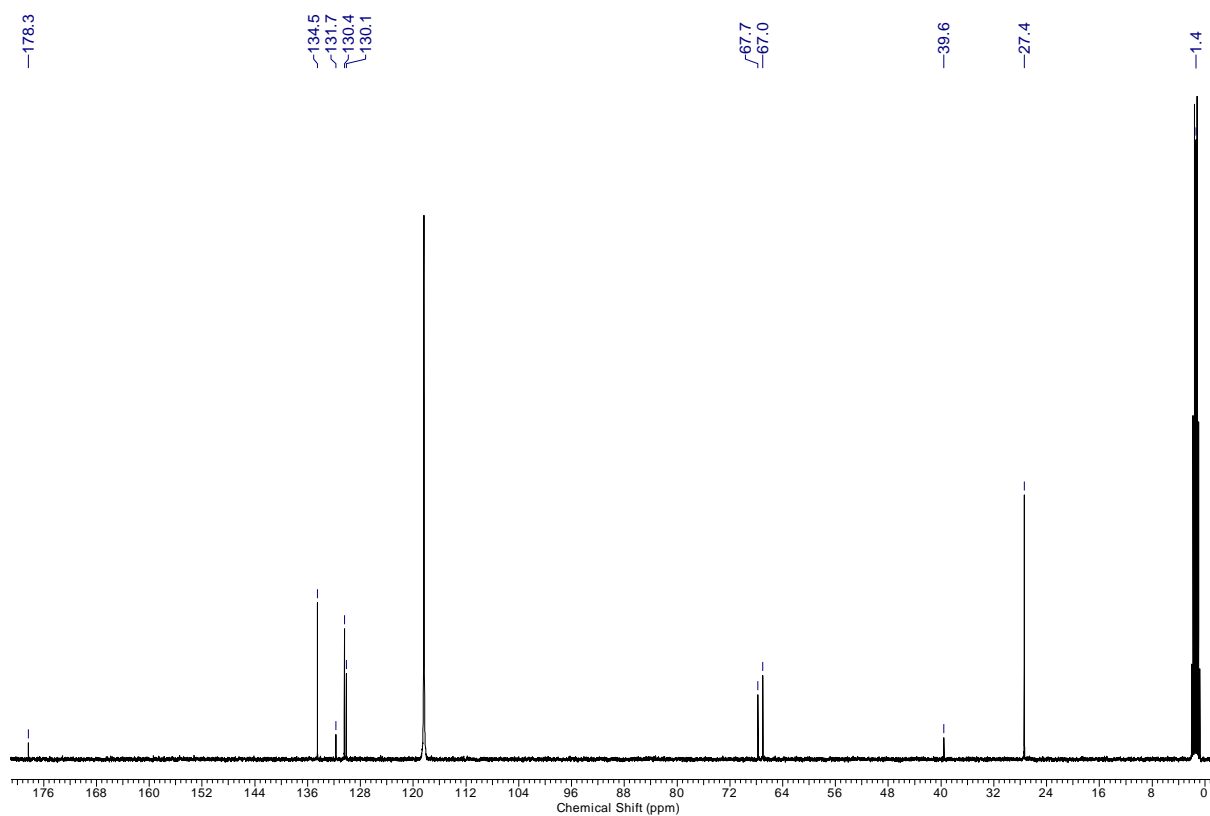
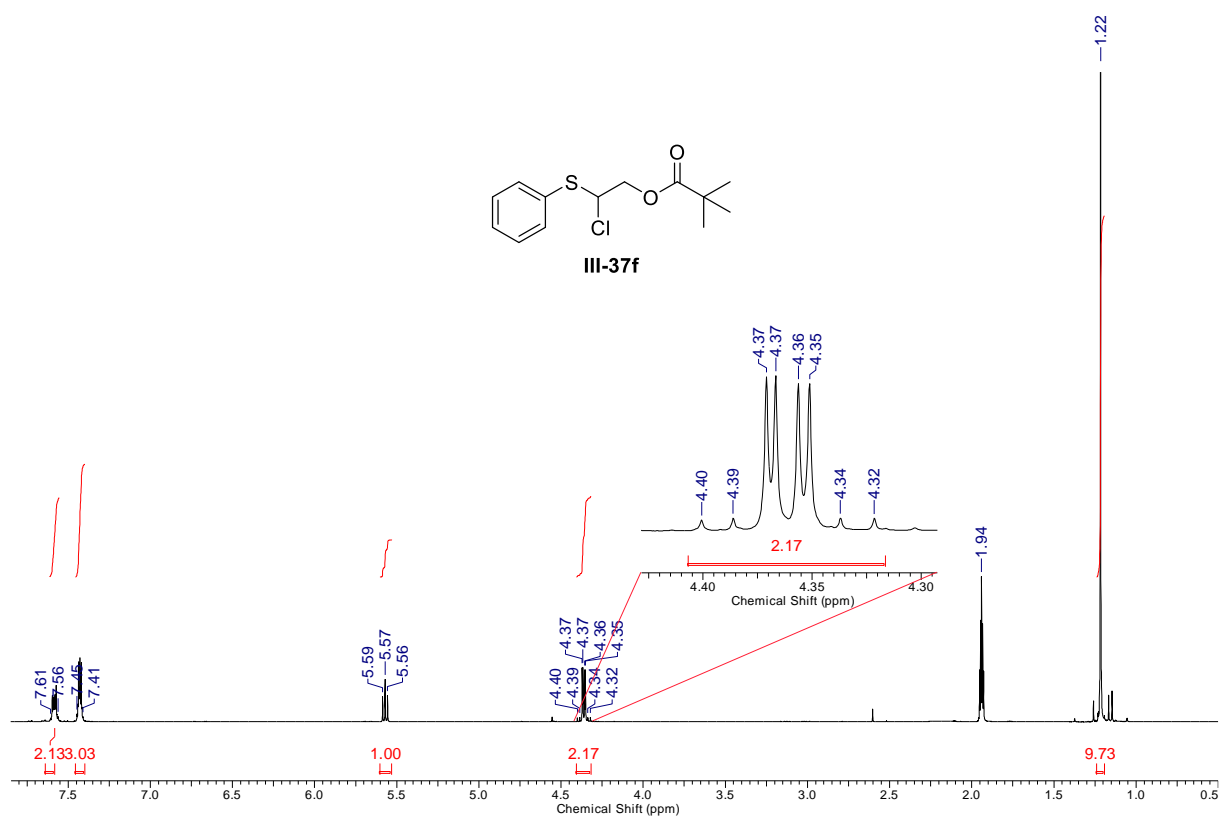
## 7.3.14 Methyl 2-(phenylsulfinyl)acetate (III-47b)

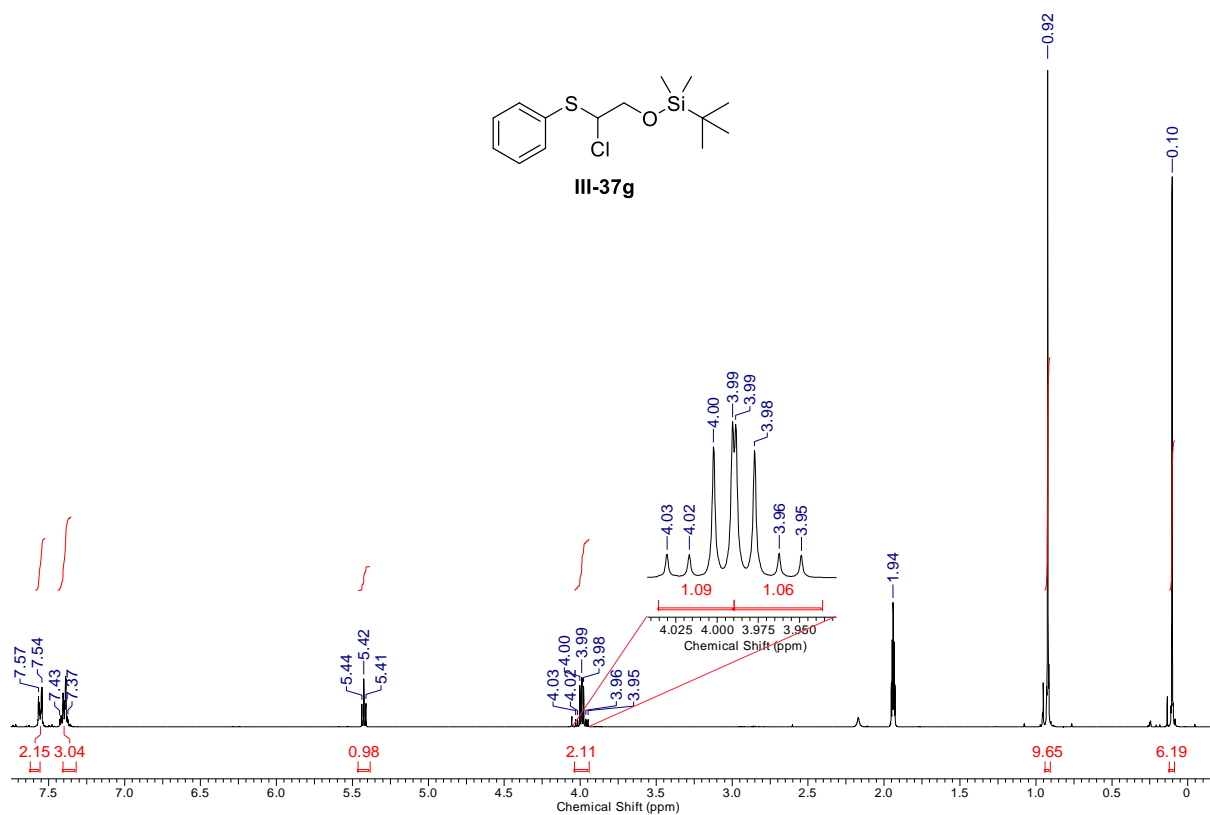
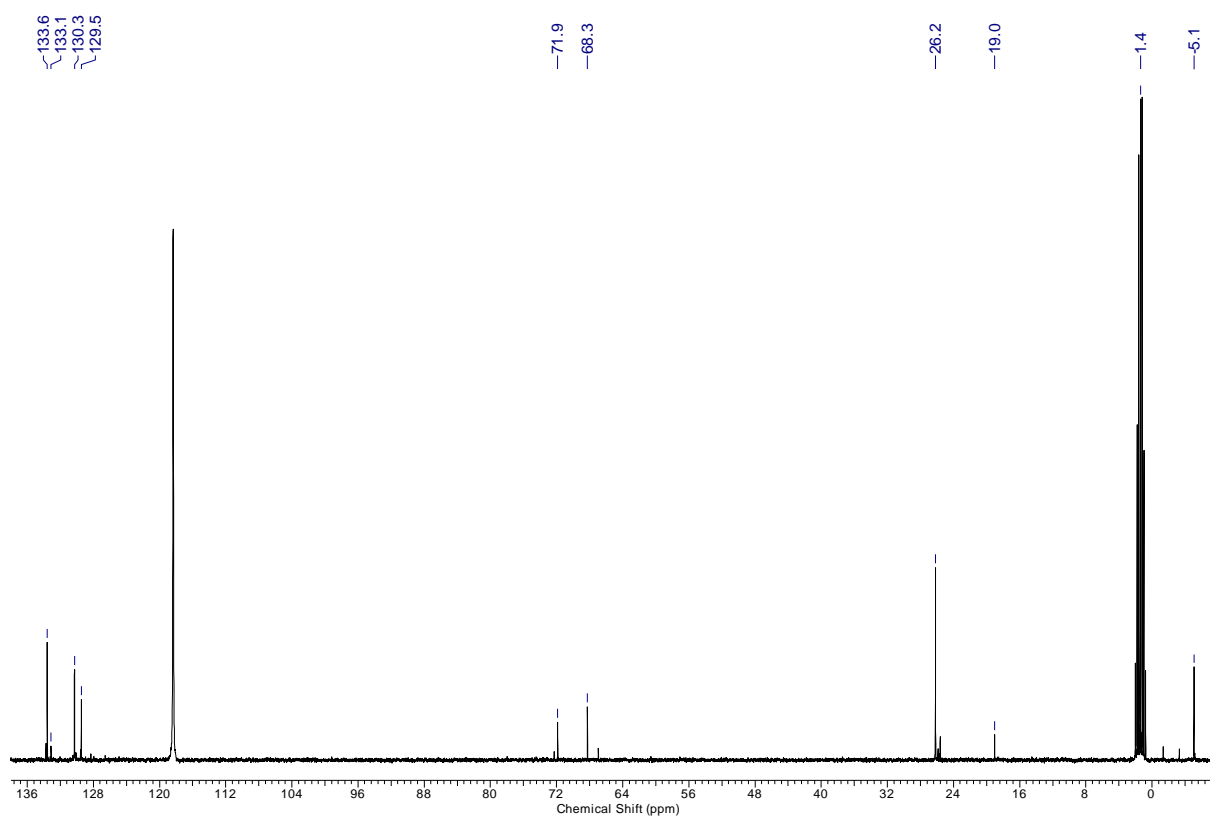
 $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ) $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )

## 7.3.15 Methyl 2-acetoxy-2-(phenylthio)acetate (III-37e)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN)<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CD<sub>3</sub>CN)

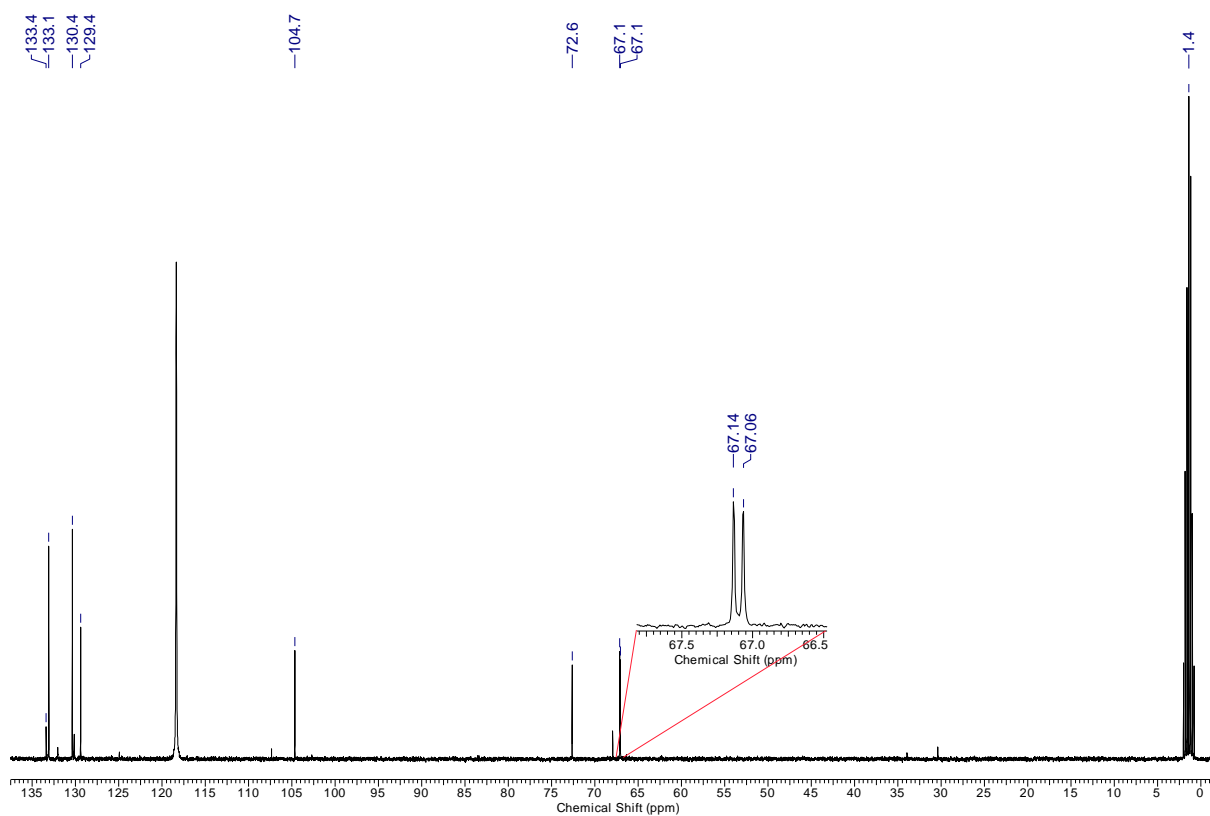
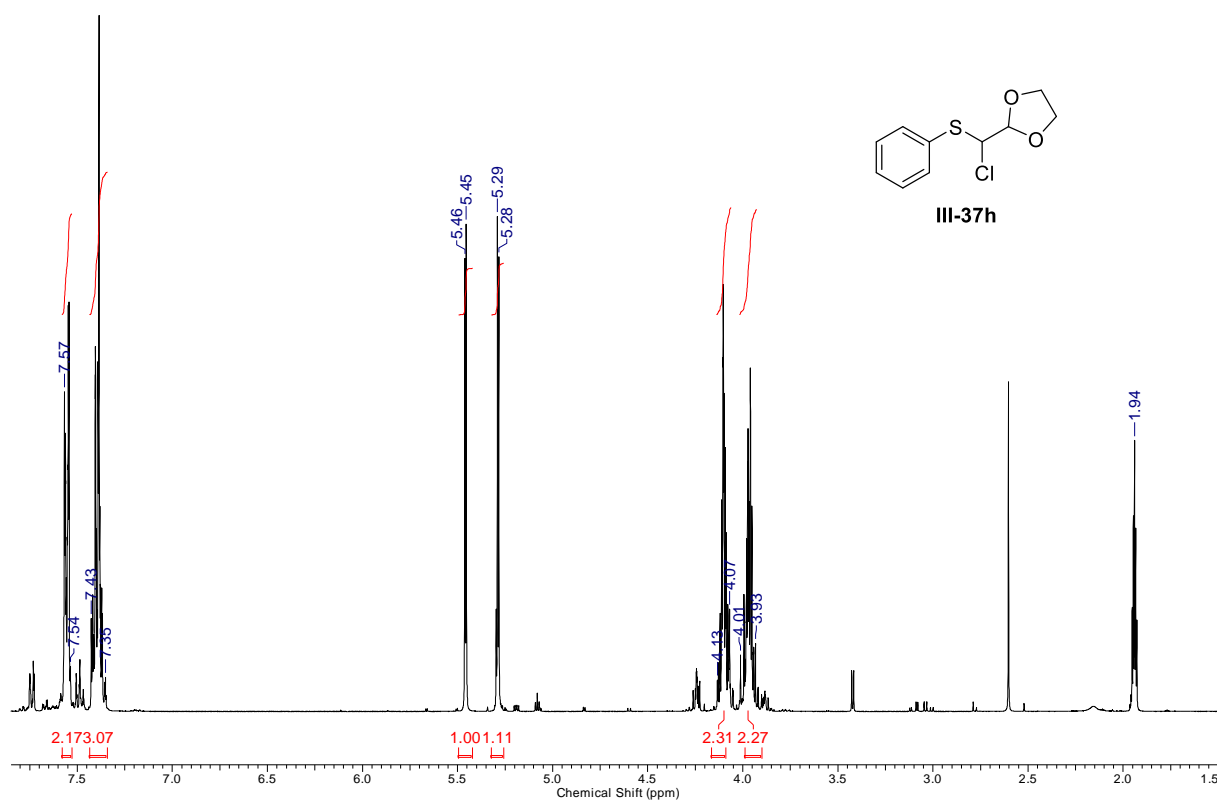
## 7.3.16 2-Chloro-2-(phenylthio)ethyl pivalate (III-37f)



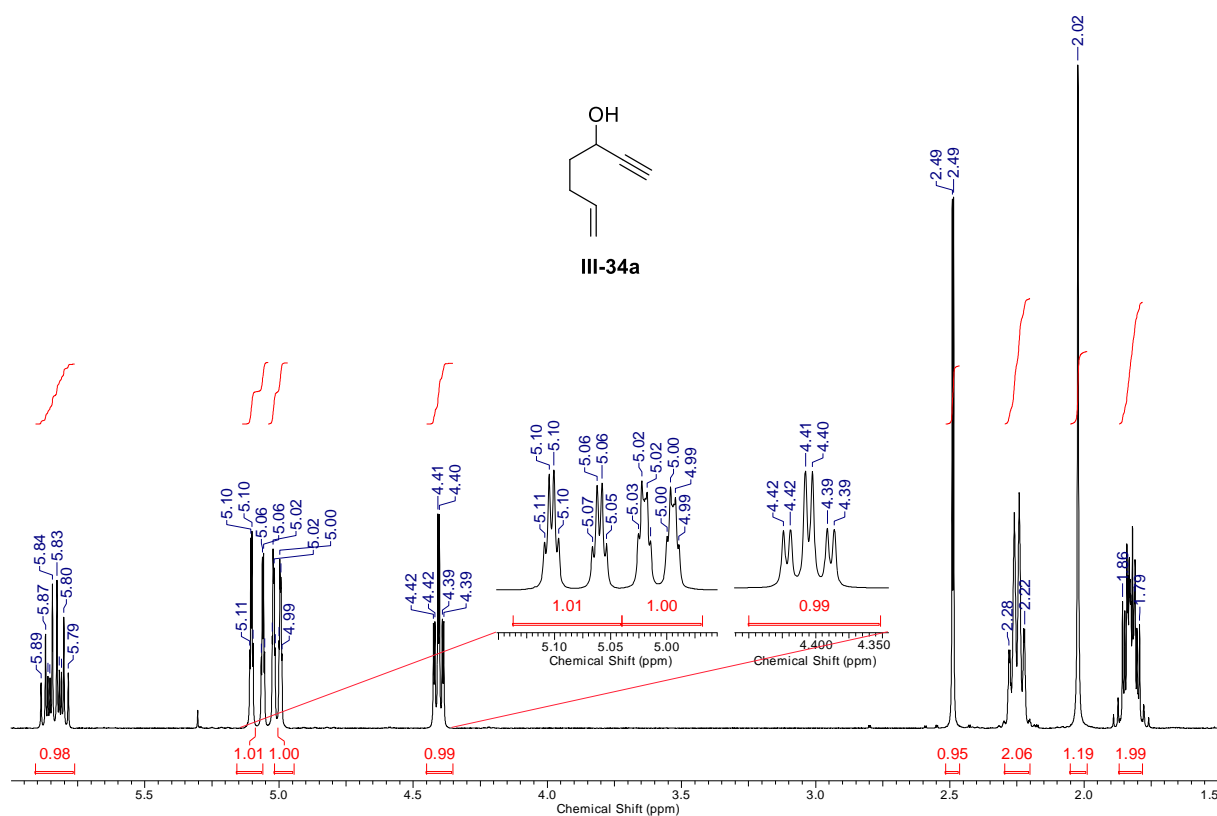
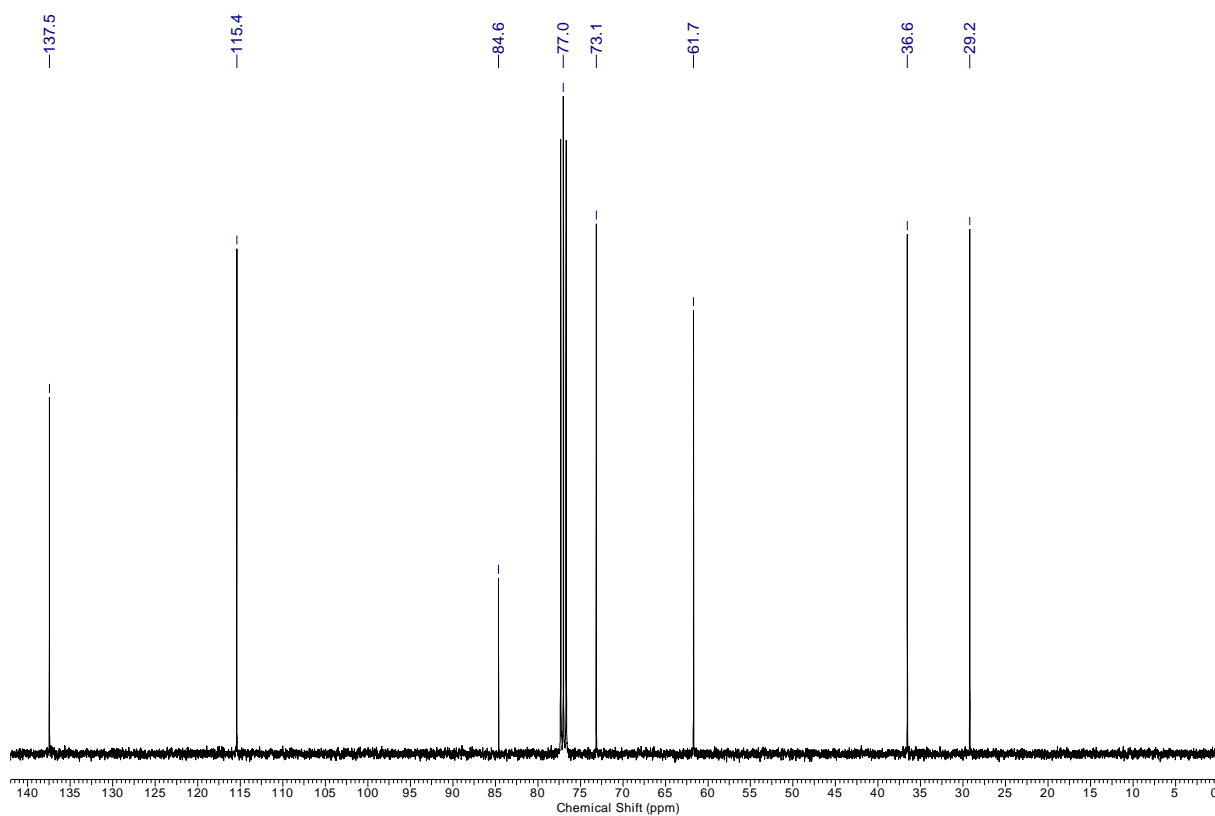
7.3.17 *tert*-Butyl(2-chloro-2-(phenylthio)ethoxy)dimethylsilane (III-37g)<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN)<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CD<sub>3</sub>CN)

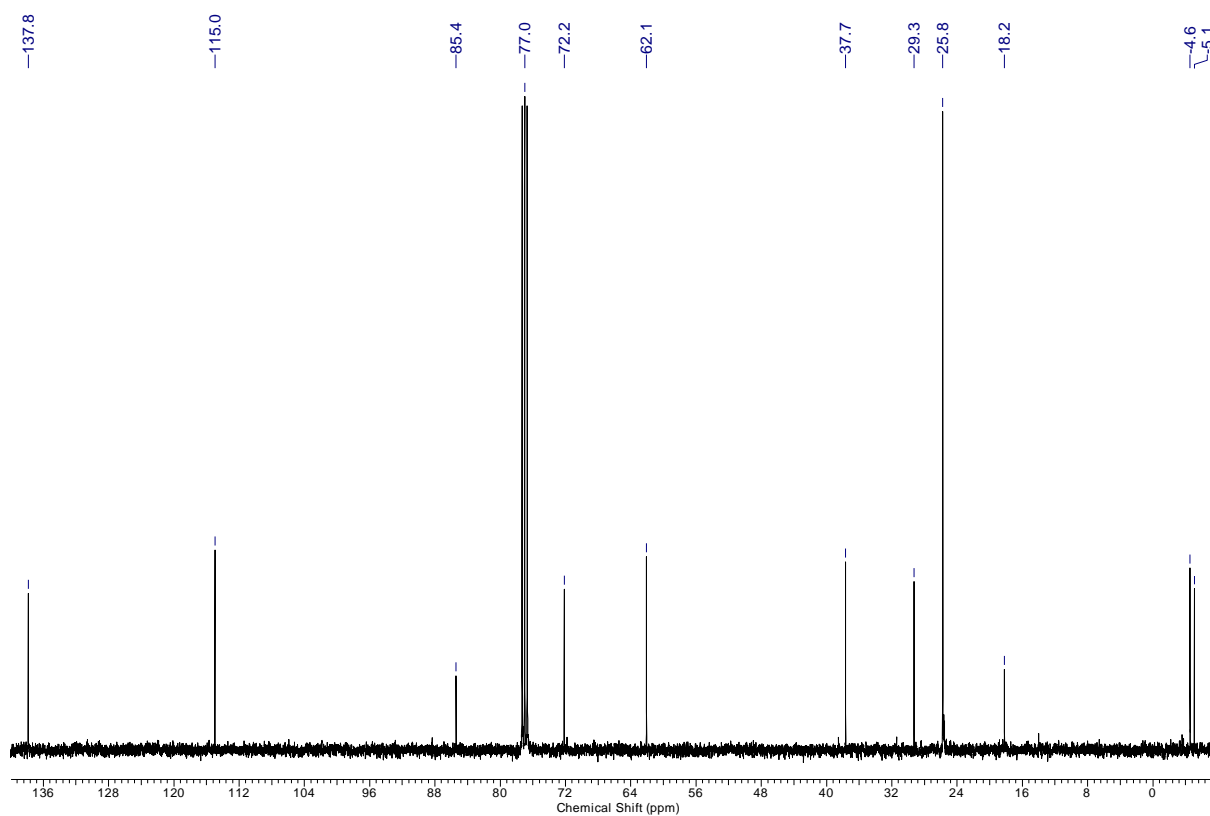
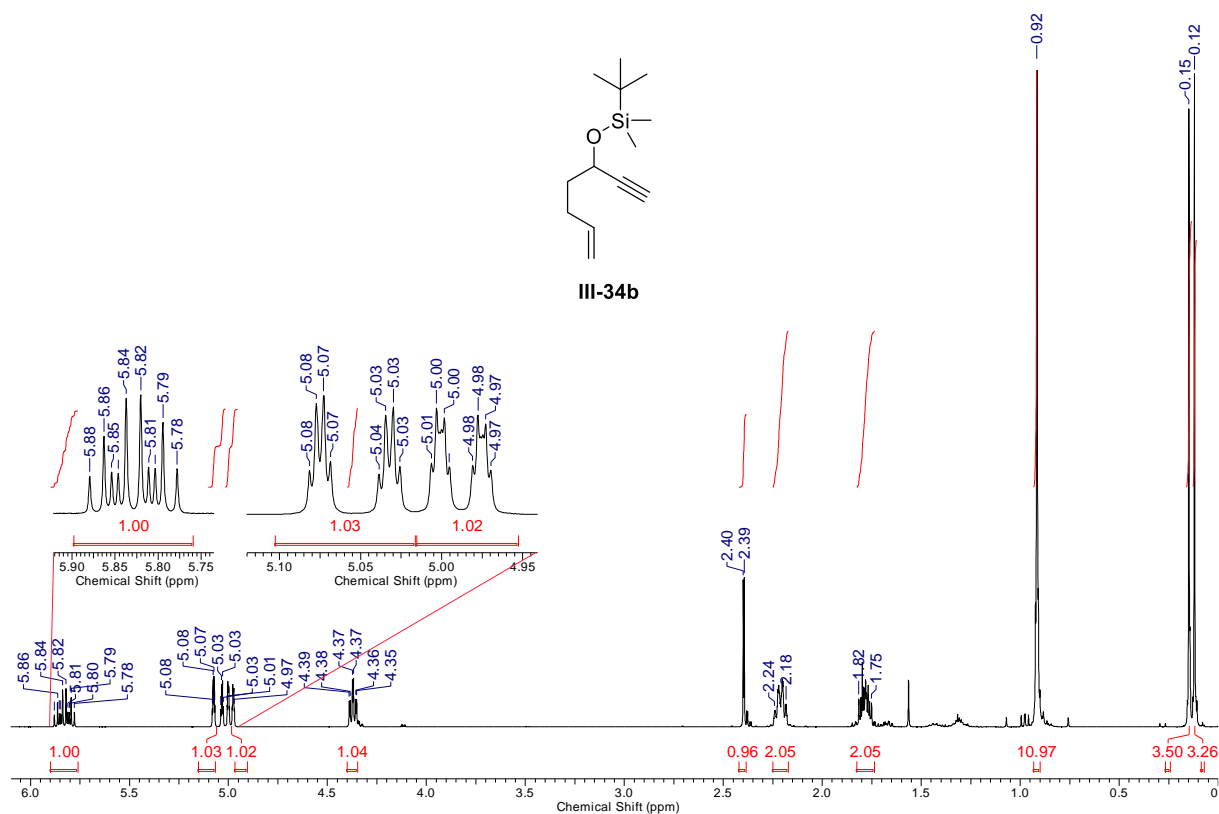


## 7.3.18 2-(Chloro(phenylthio)methyl)-1,3-dioxolane (III-37h)

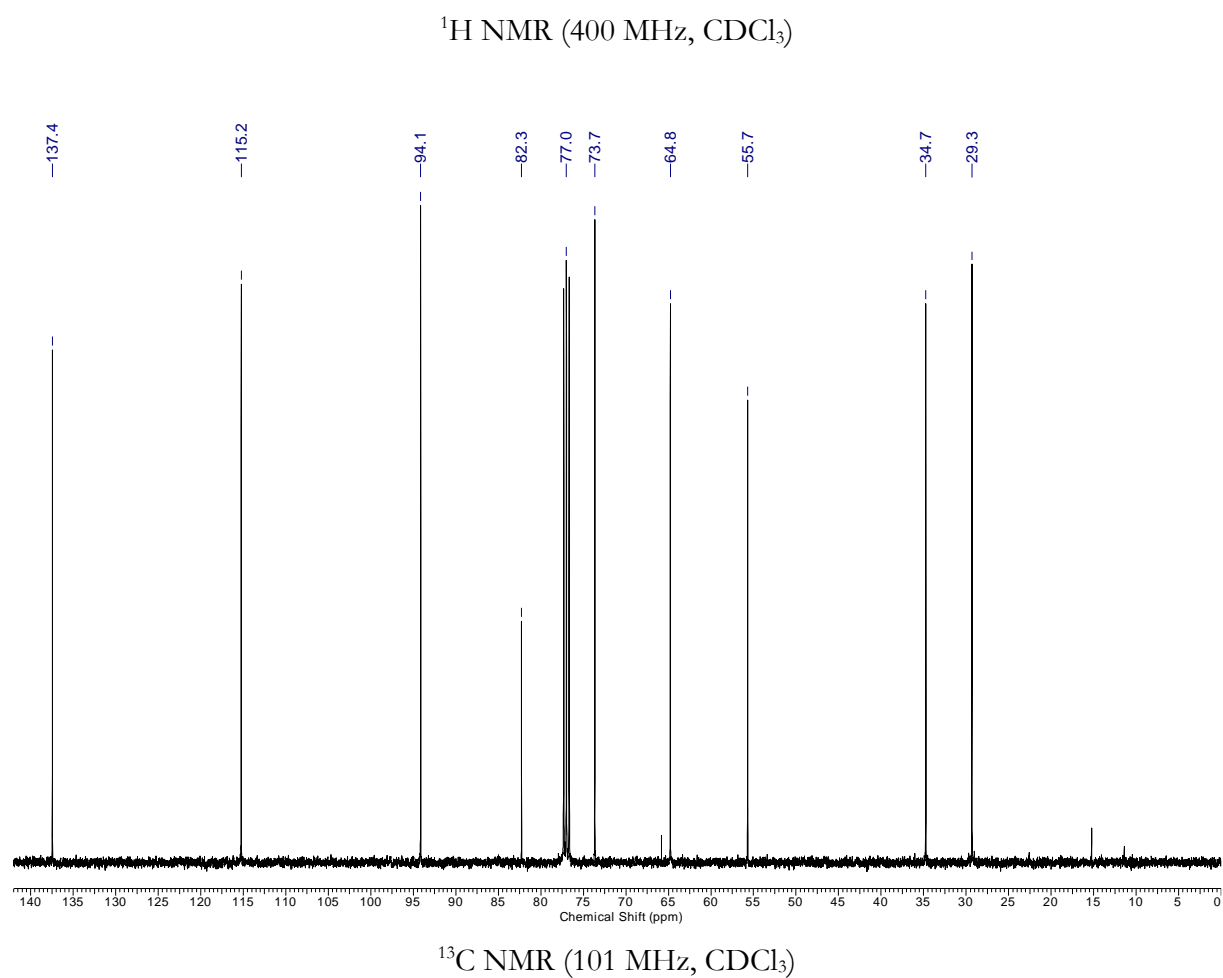
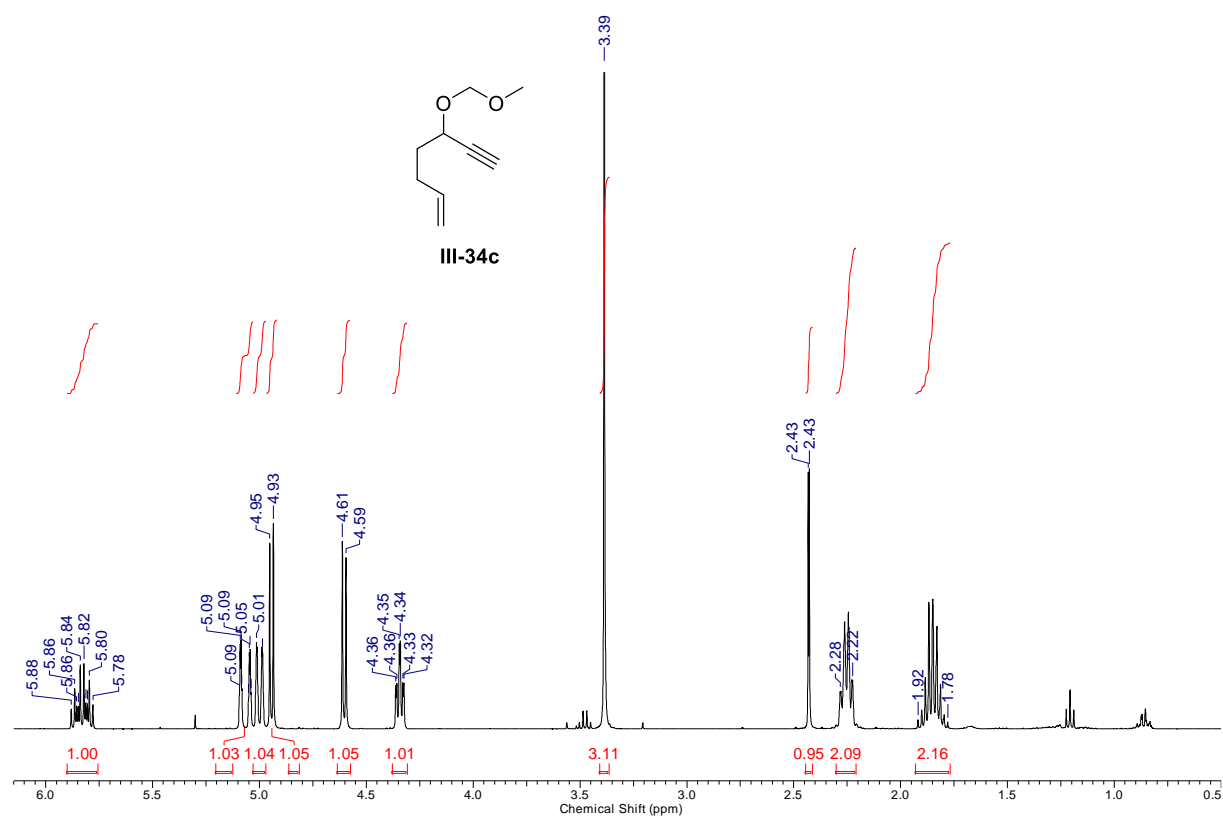


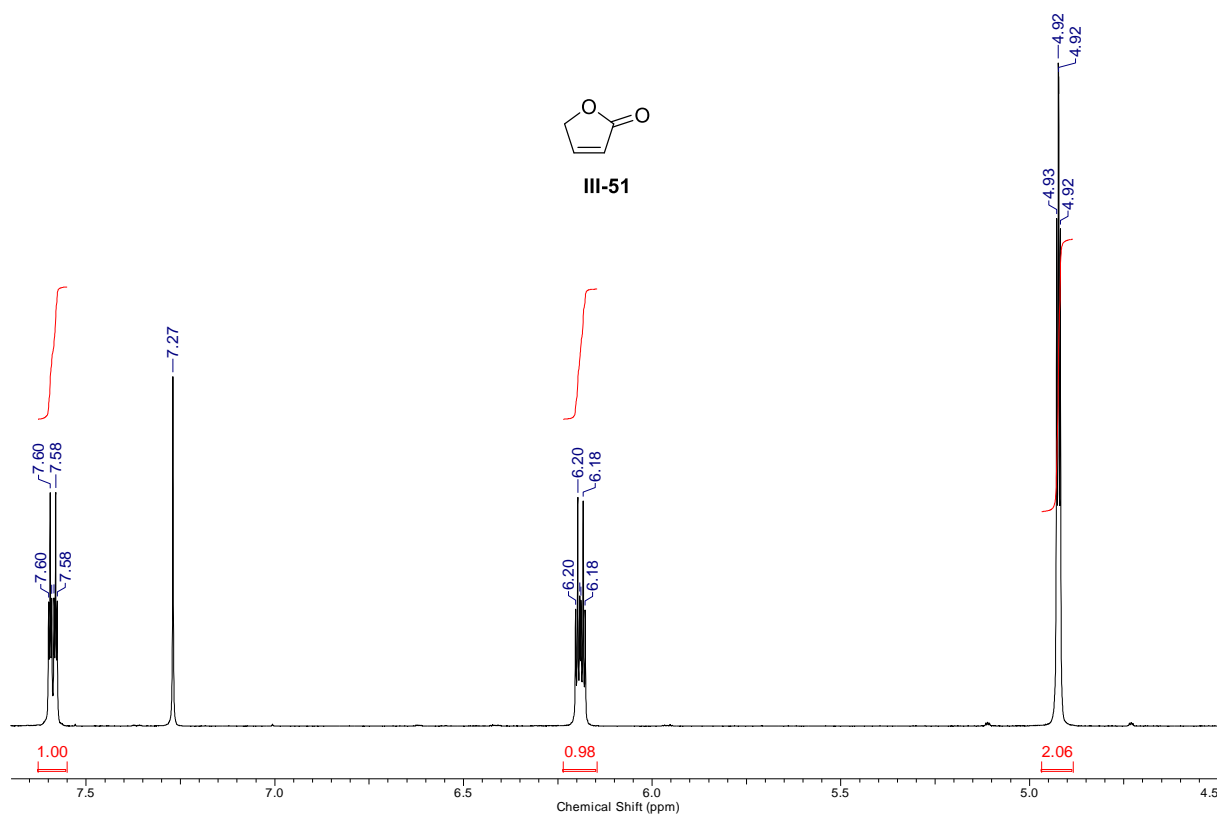
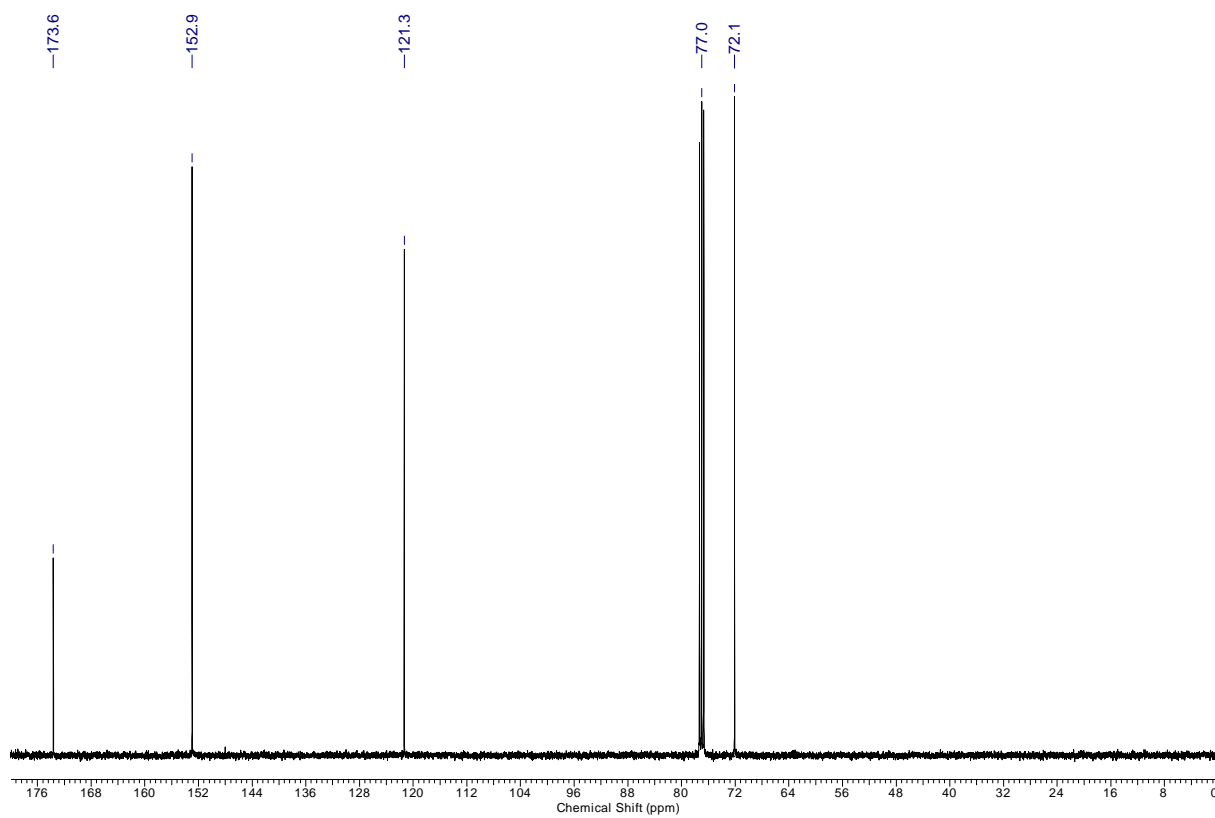
## 7.3.19 Hept-6-en-1-yn-3-ol (III-34a)

 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

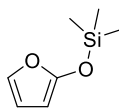
7.3.20 *tert*-Butyl(hept-6-en-1-yn-3-yloxy)dimethylsilane (III-34b)

## 7.3.21 5-(Methoxymethoxy)hept-1-en-6-yne (III-34c)

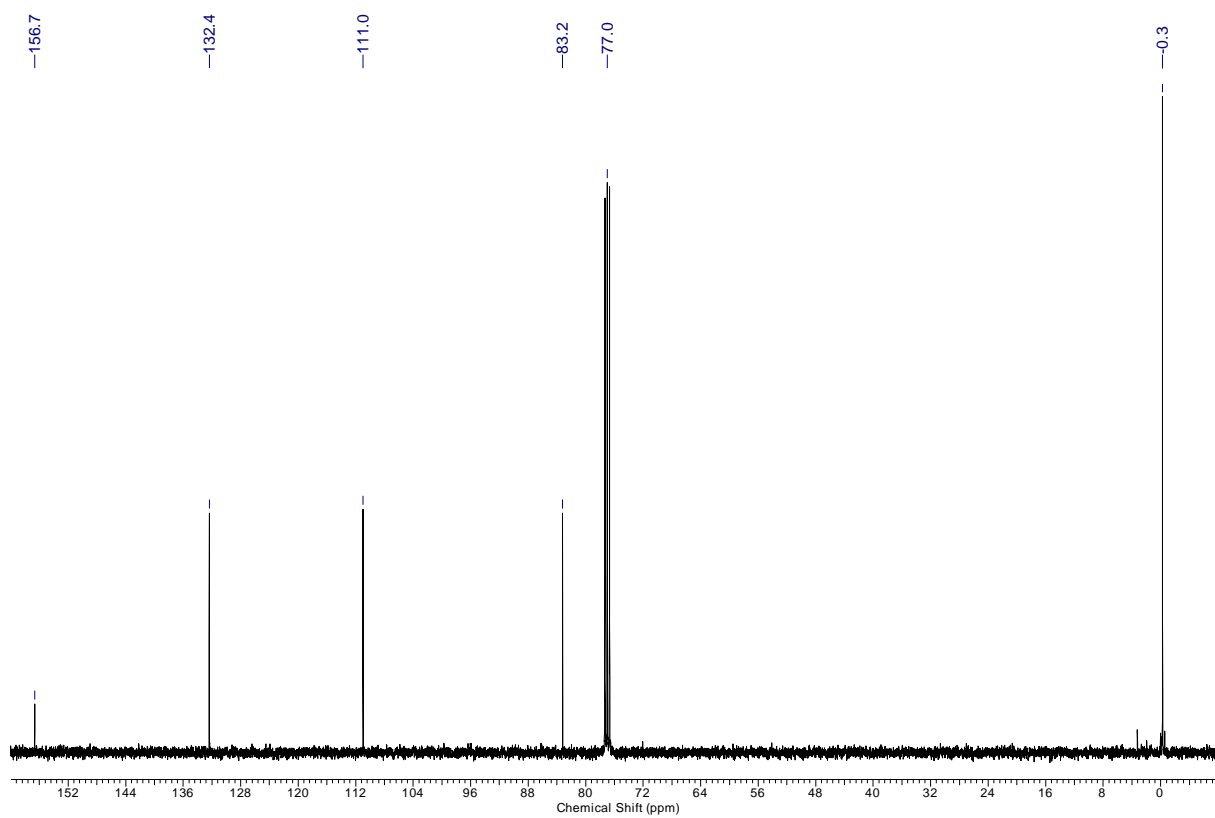
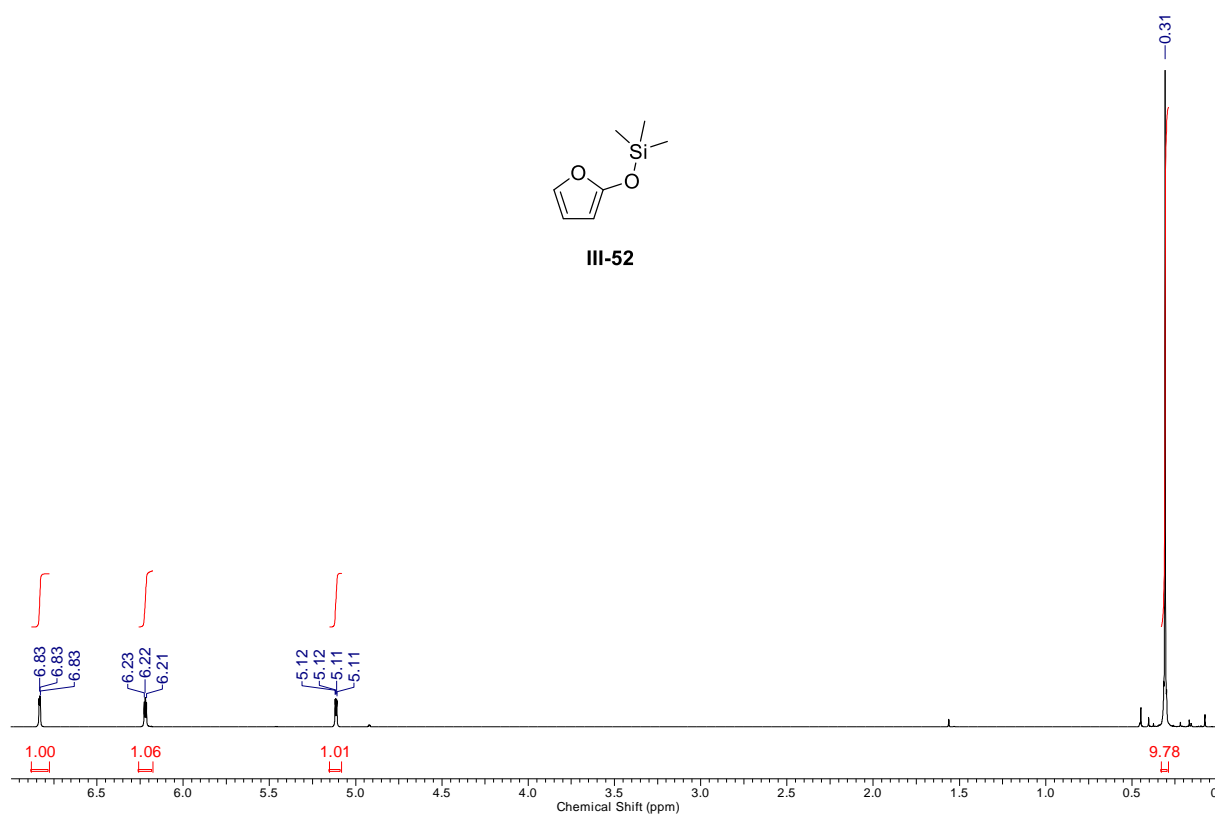


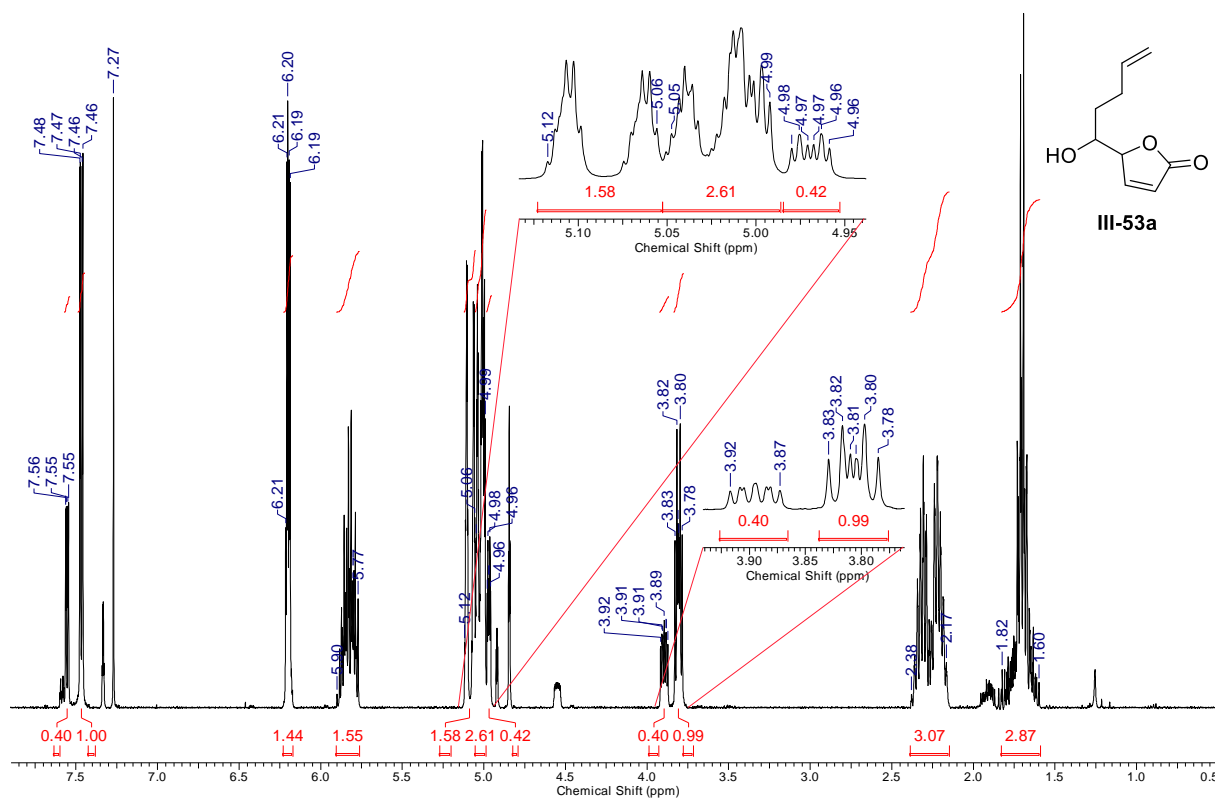
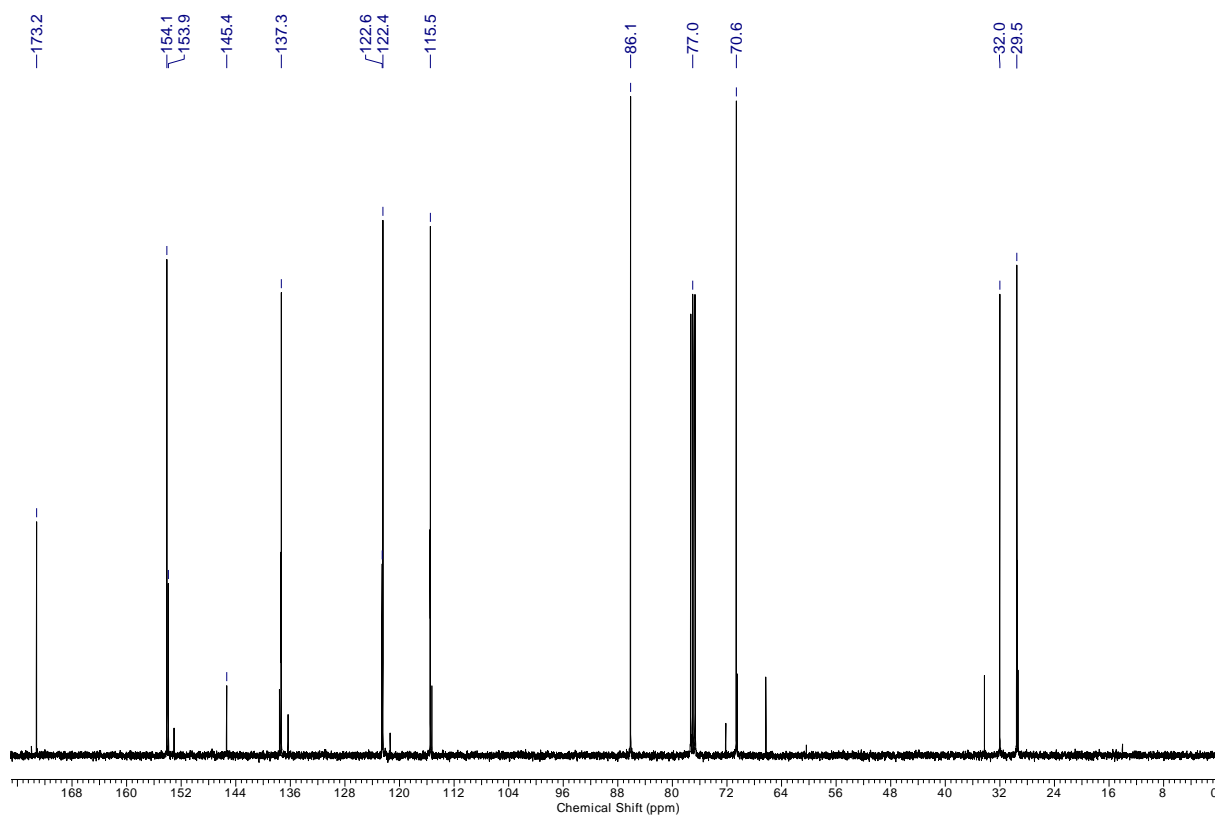
7.3.22 Furan-2(5*H*)-one (III-51) $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

## 7.3.23 (Furan-2-yloxy)trimethylsilane (III-52)

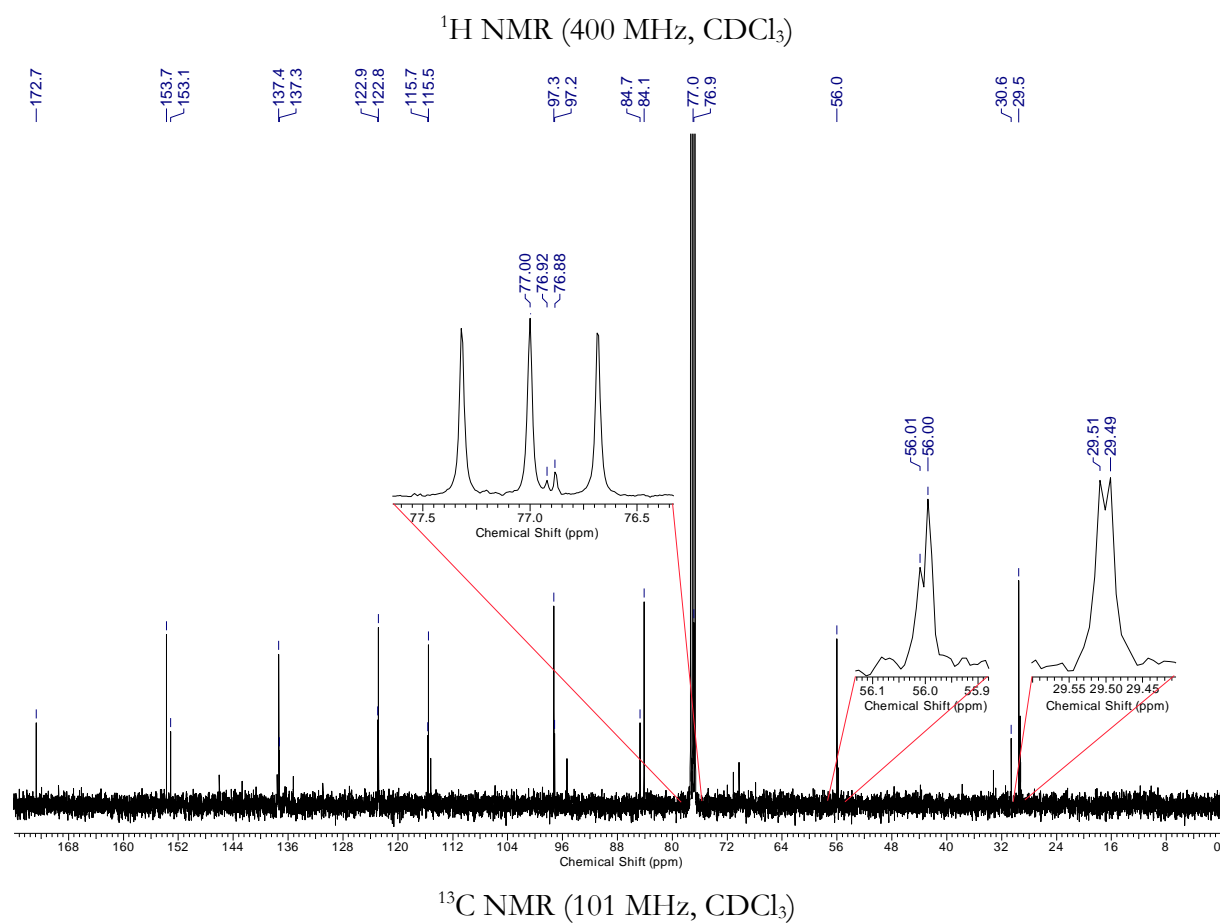
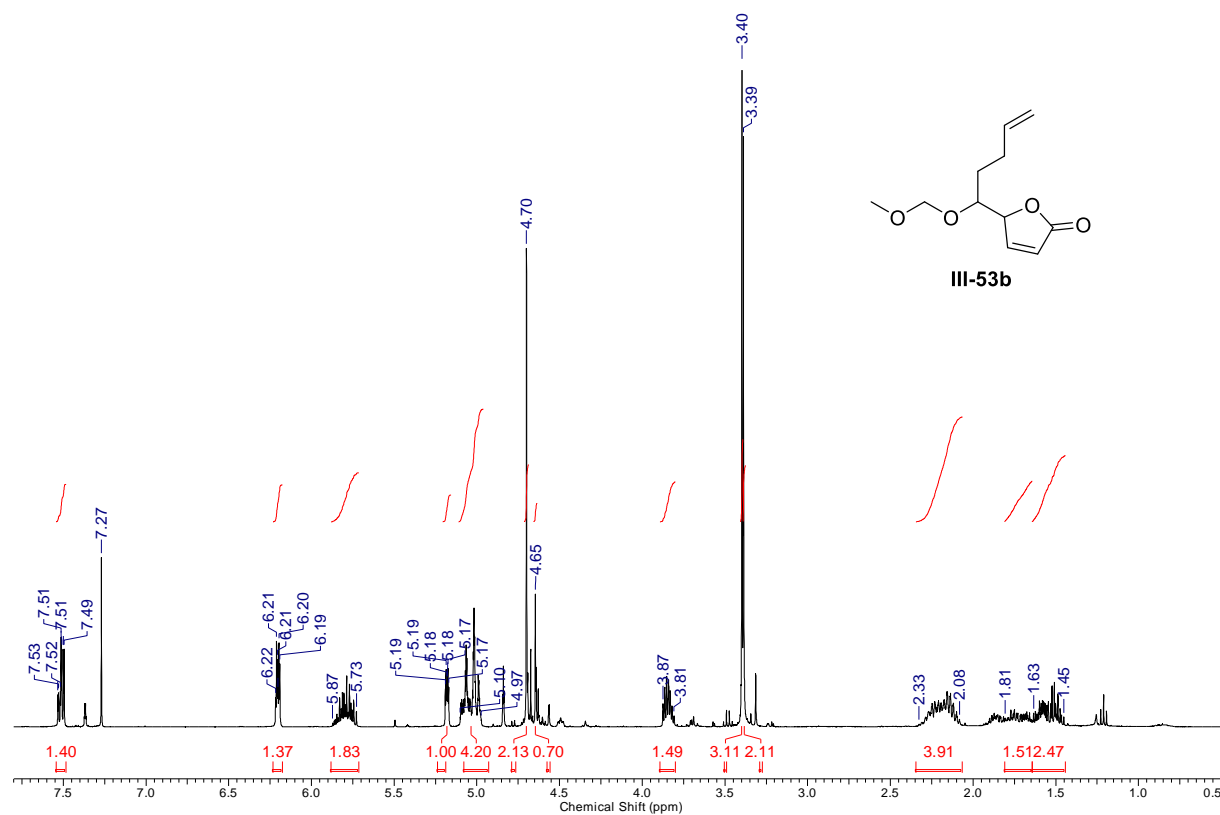


III-52

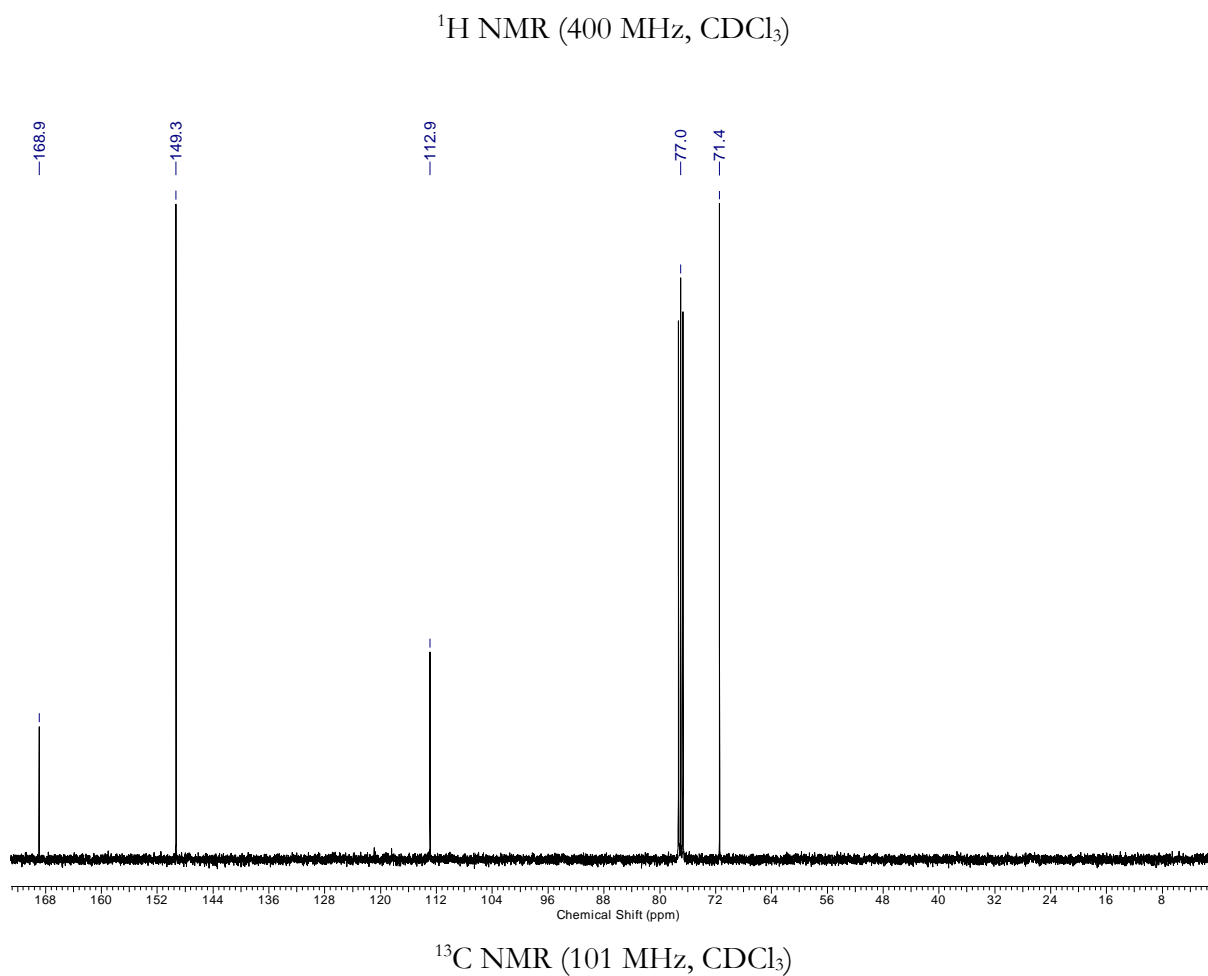
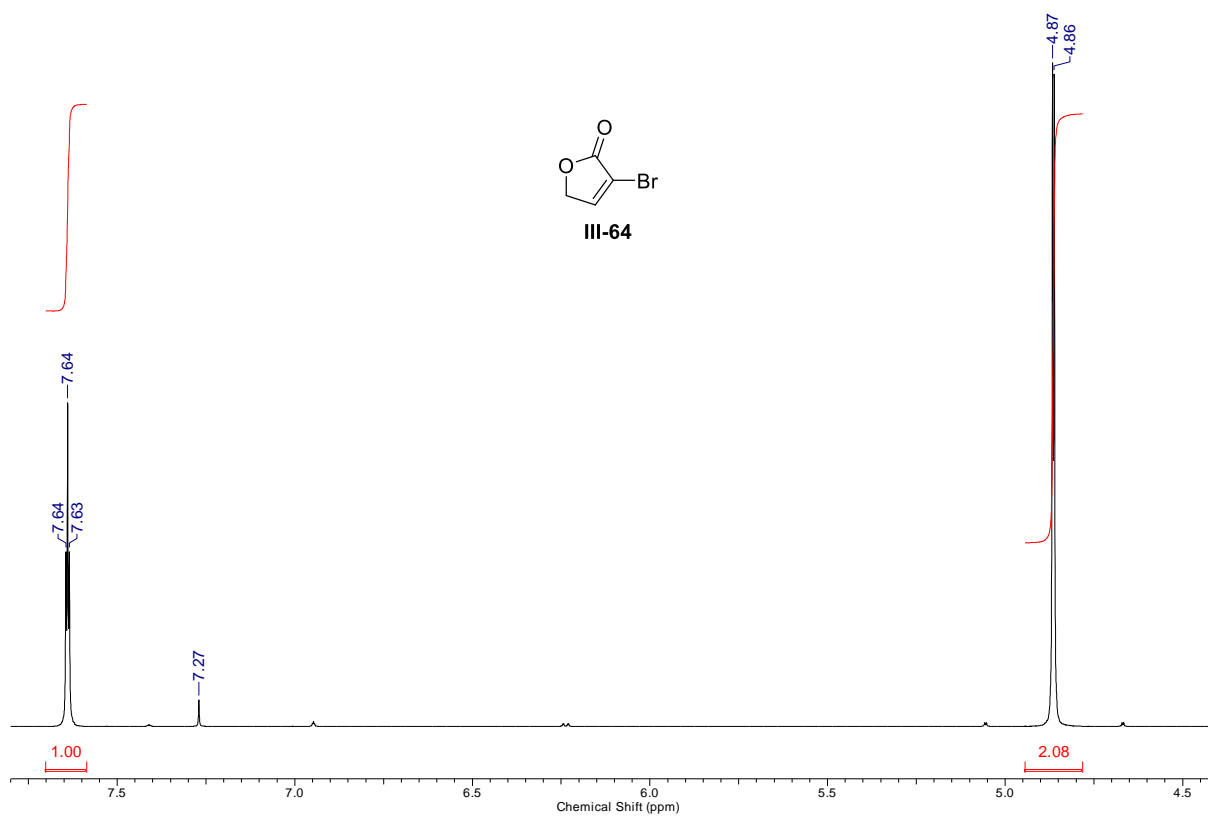


7.3.24 5-(1-Hydroxypent-4-en-1-yl)furan-2(5*H*)-one (III-53a)<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

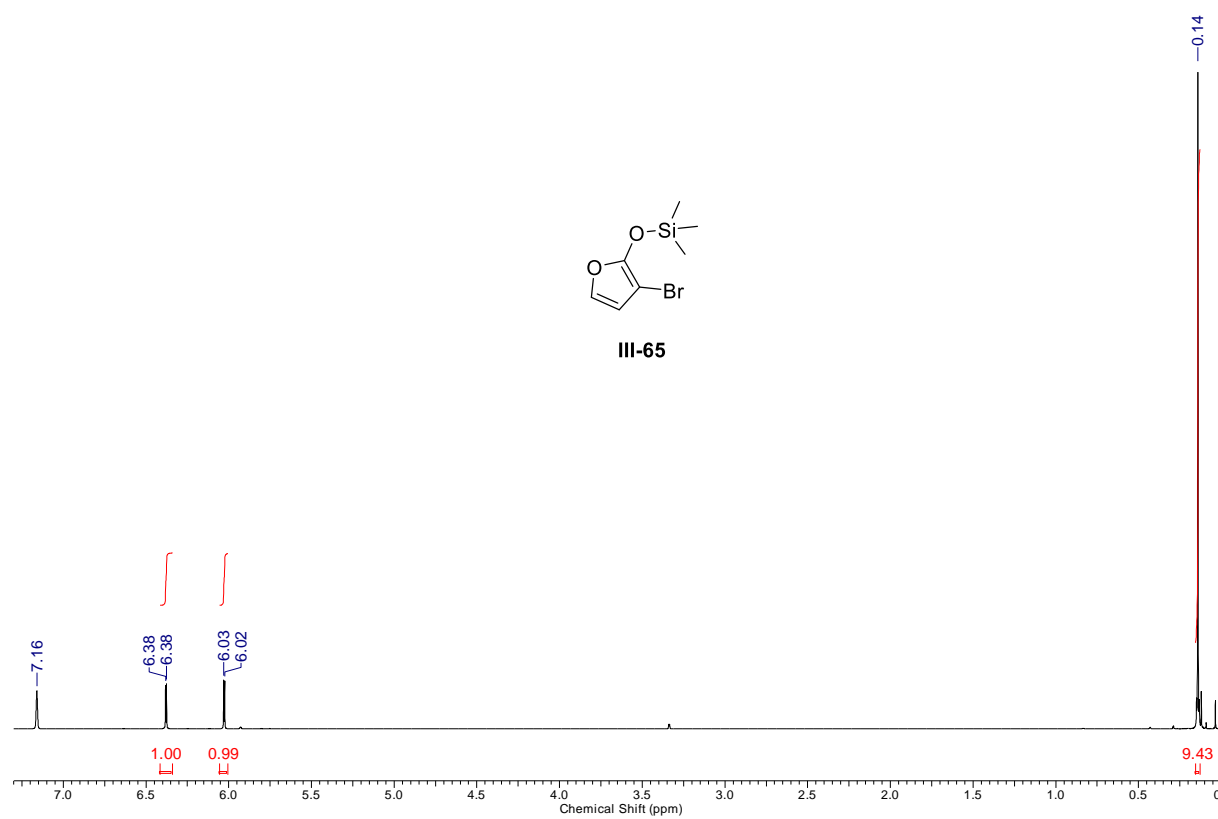
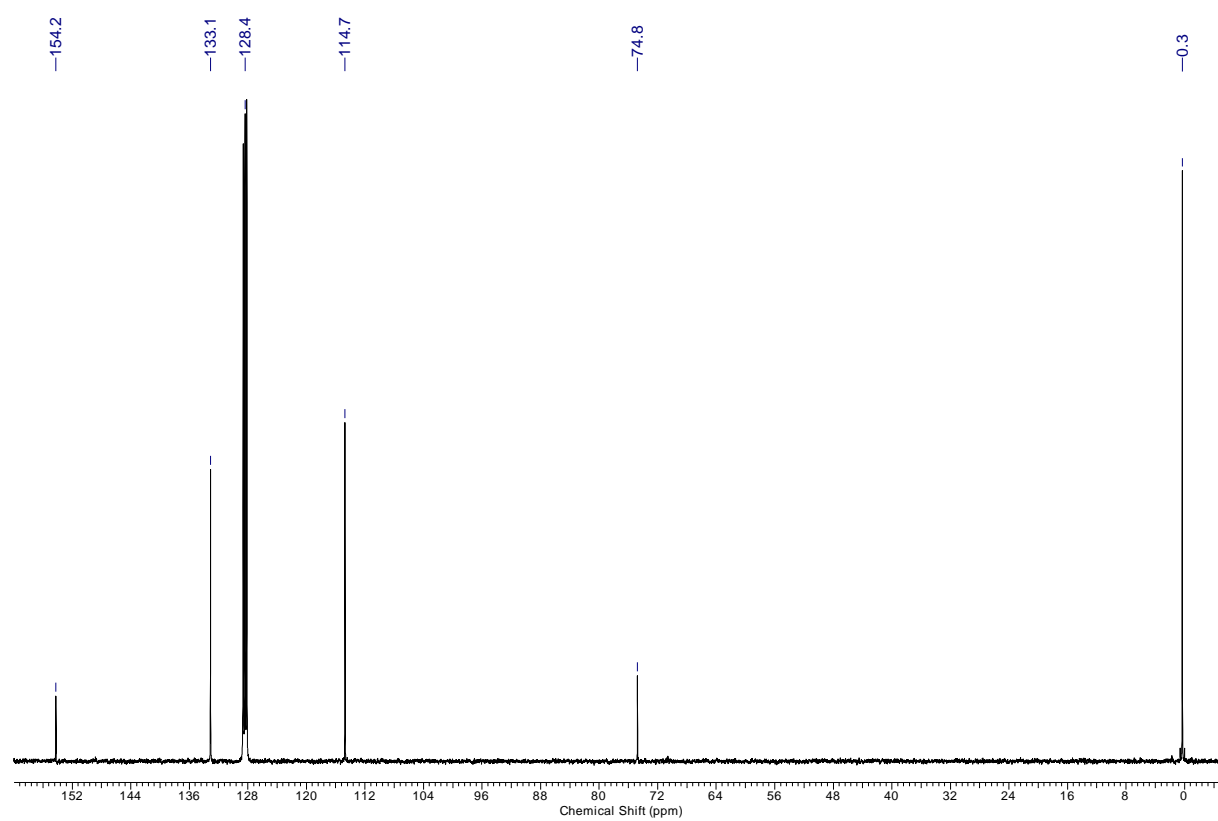
## 7.3.25 5-(1-(Methoxymethoxy)pent-4-en-1-yl)furan-2(5H)-one (III-53b)



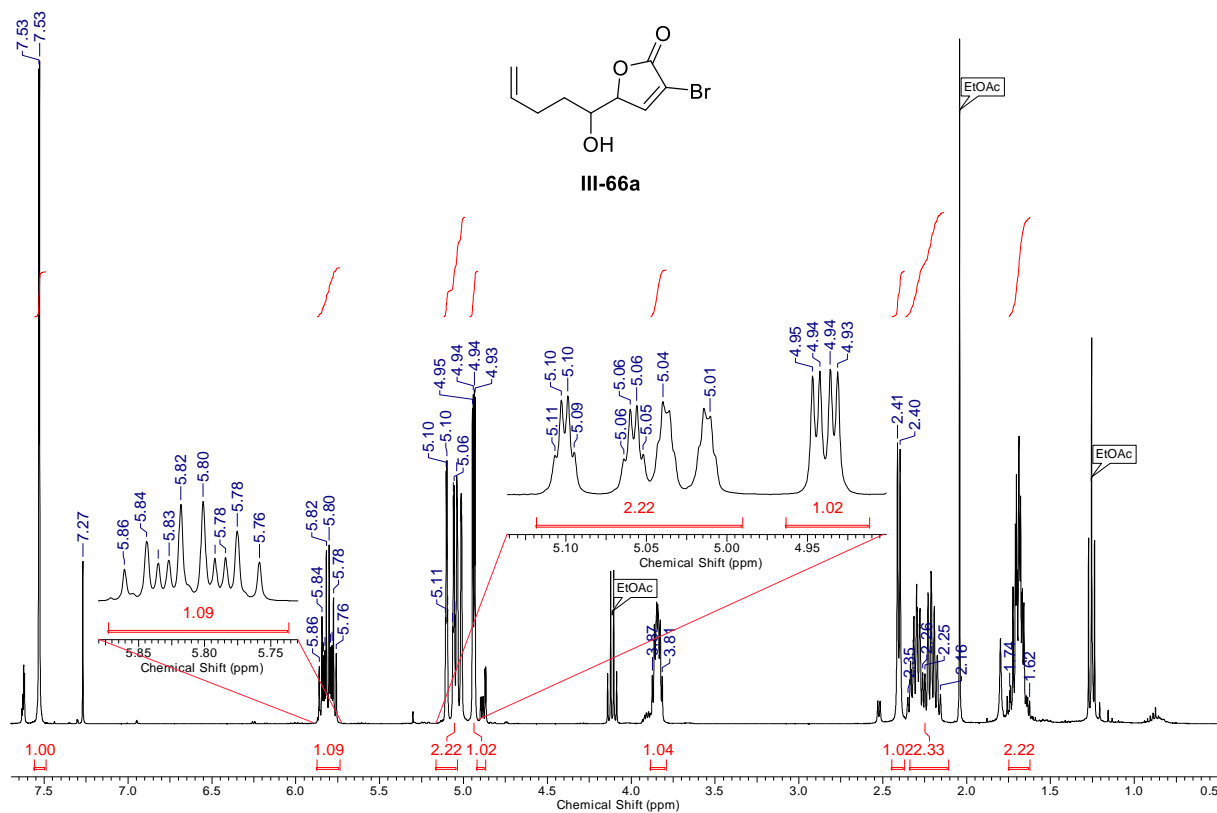


7.3.26 3-Bromofuran-2(5*H*)-one (III-64)

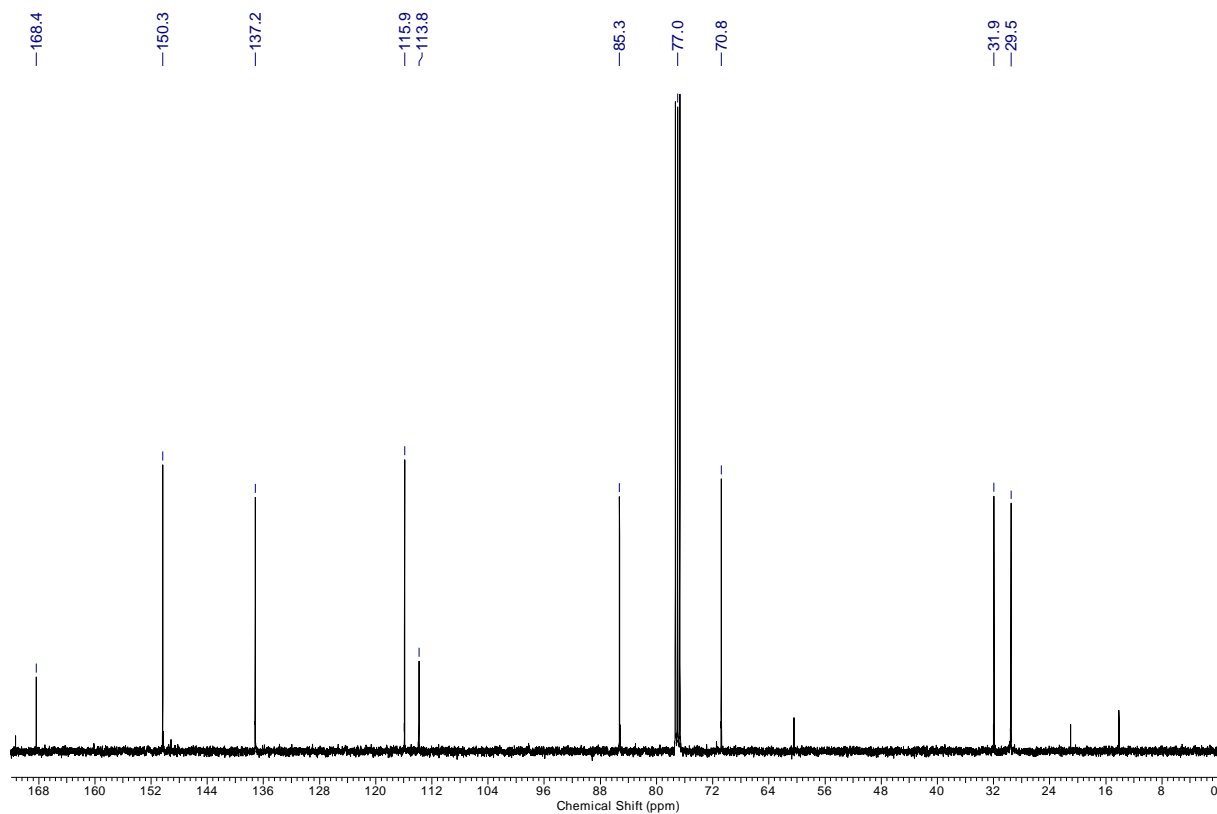
## 7.3.27 ((3-Bromofuran-2-yl)oxy)trimethylsilane (III-65)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)

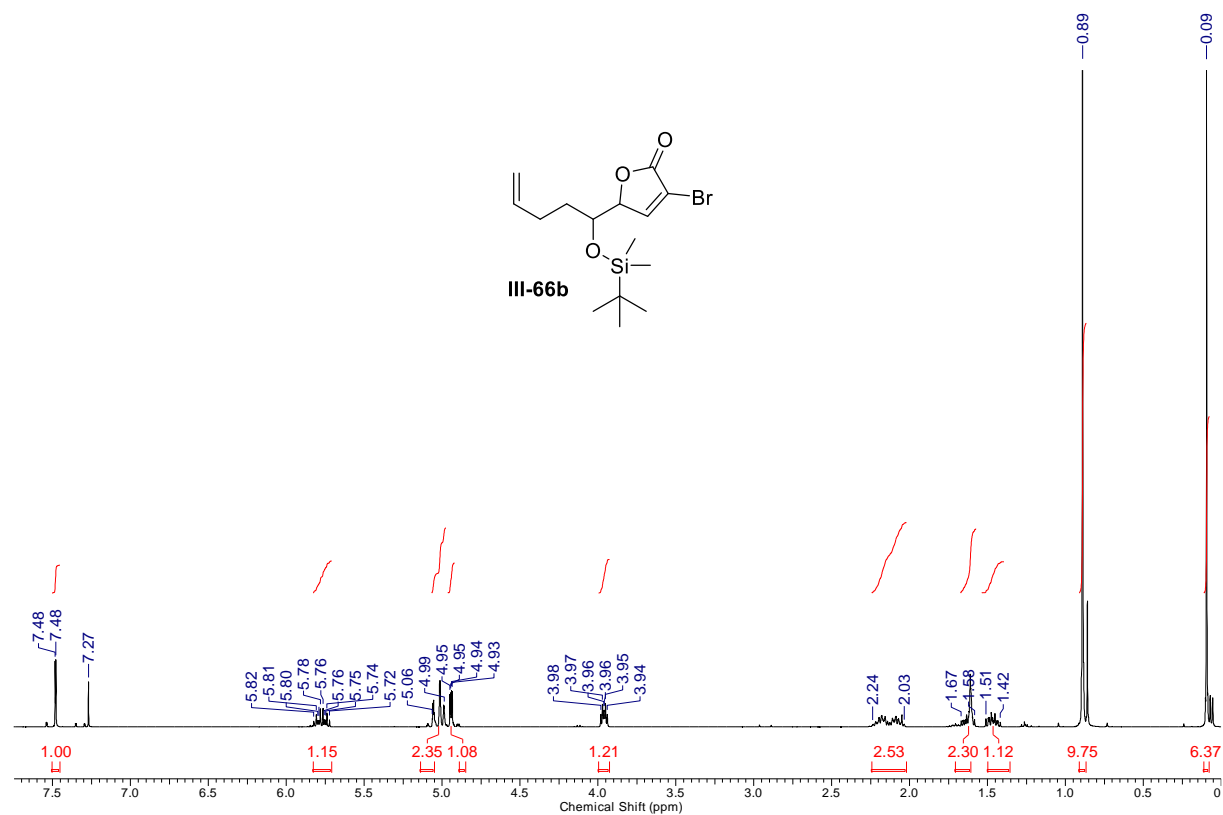
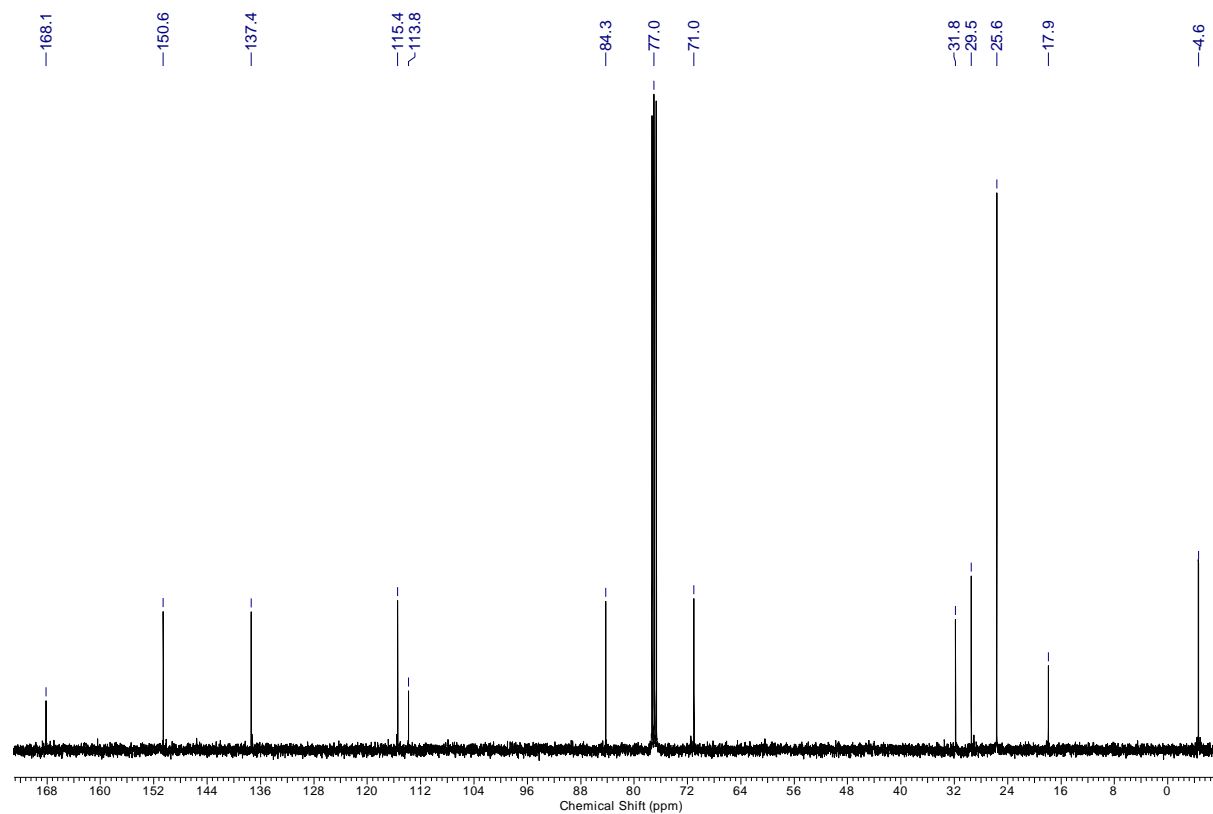
### 7.3.28 3-Bromo-5-(1-hydroxypent-4-en-1-yl)furan-2(5*H*)-one (III-66a)



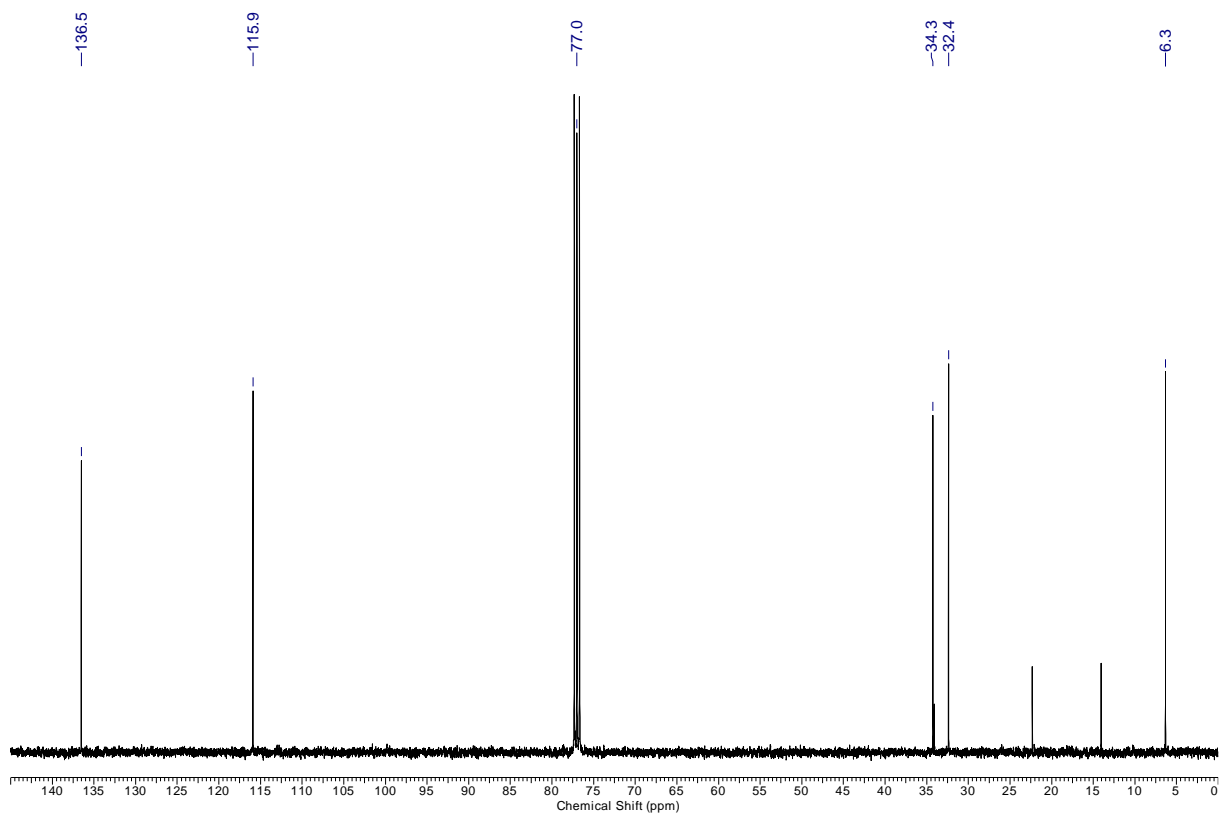
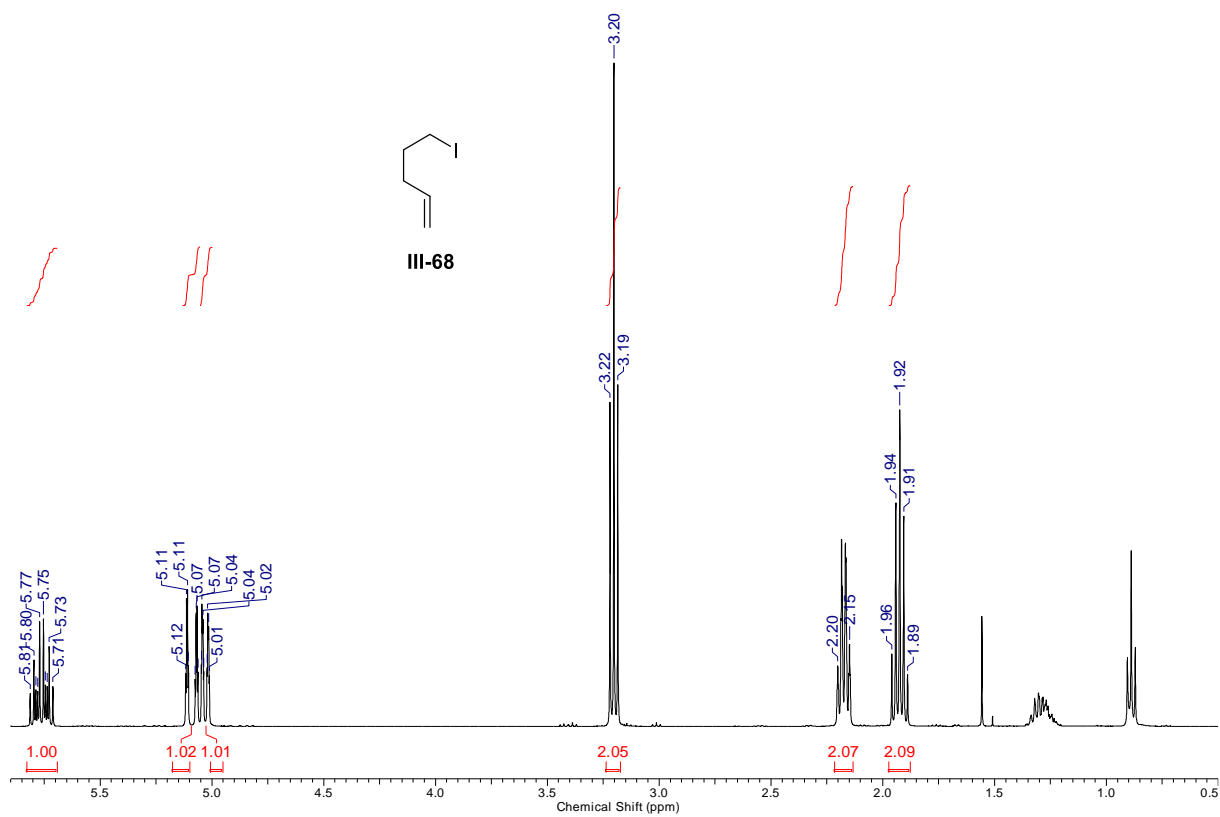
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



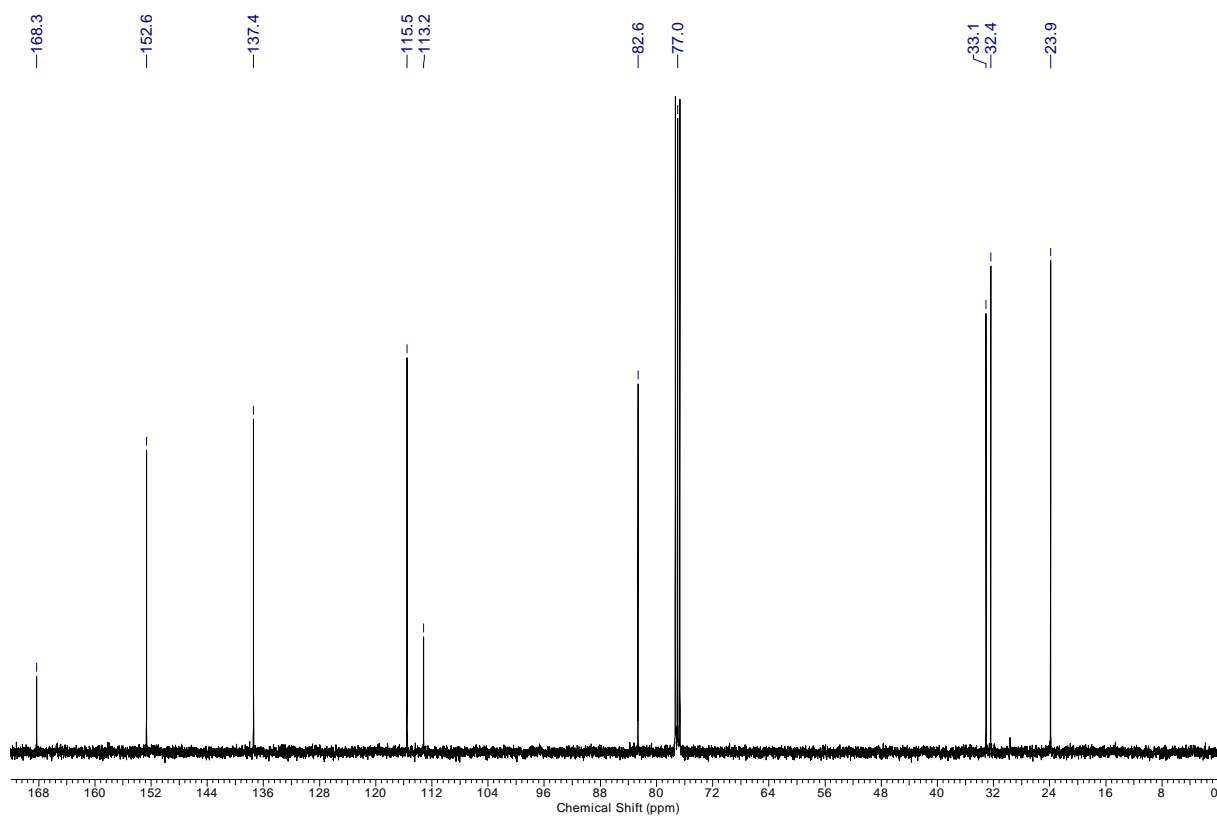
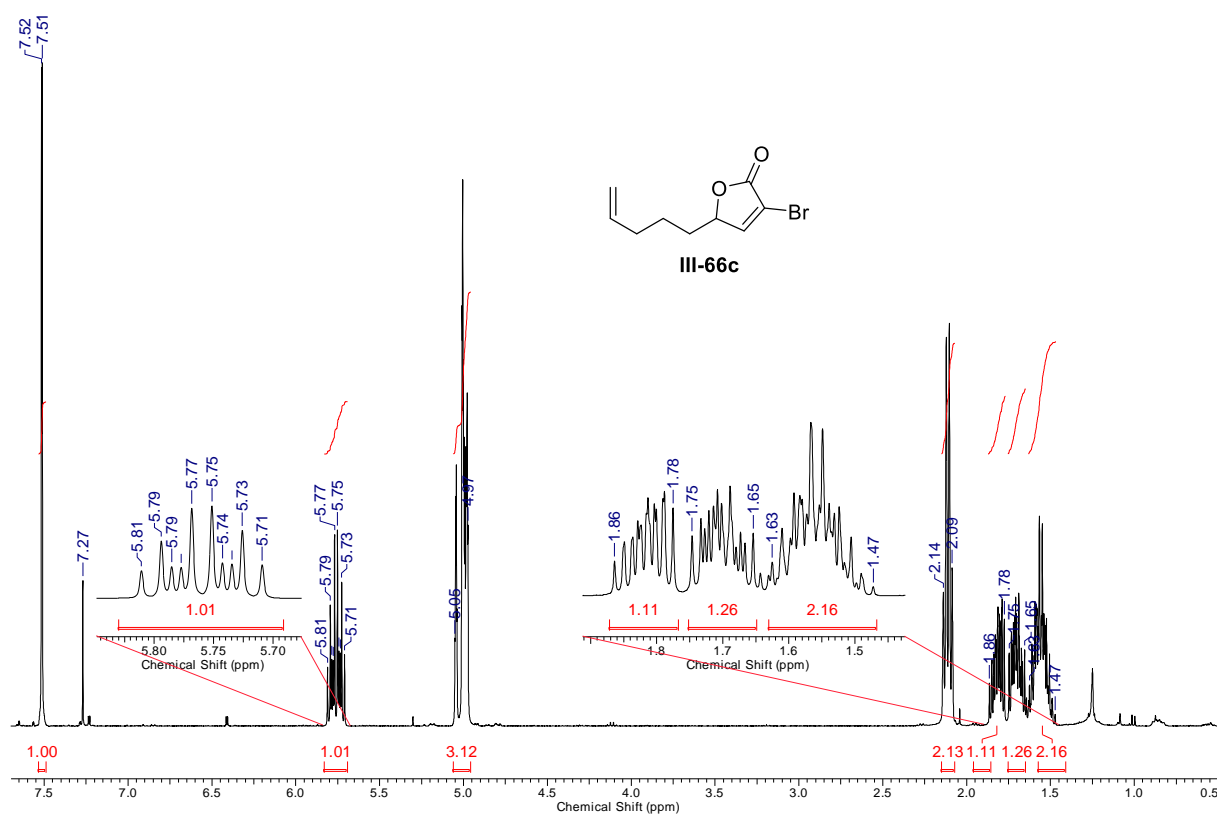
<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

7.3.29 3-Bromo-5-(1-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)pent-4-en-1-yl)furan-2(5*H*)-one (III-66b)<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

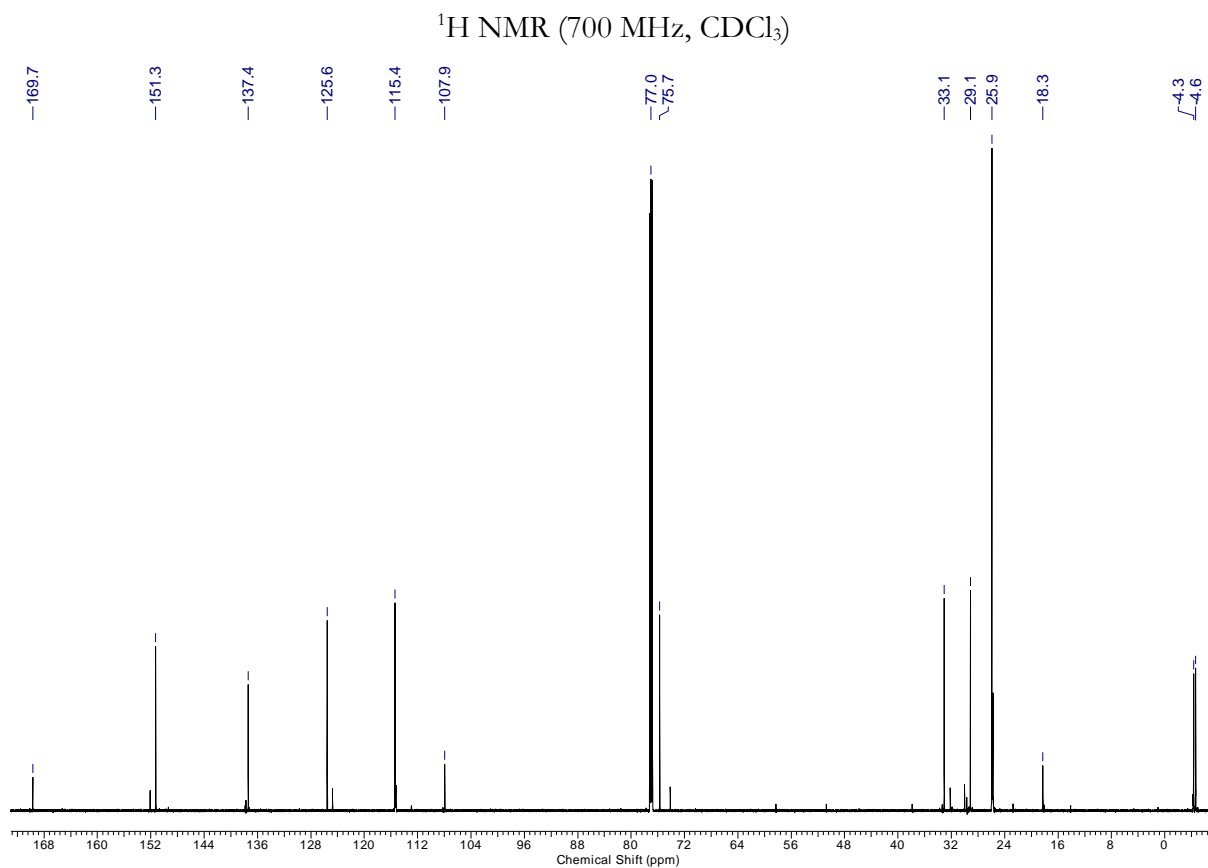
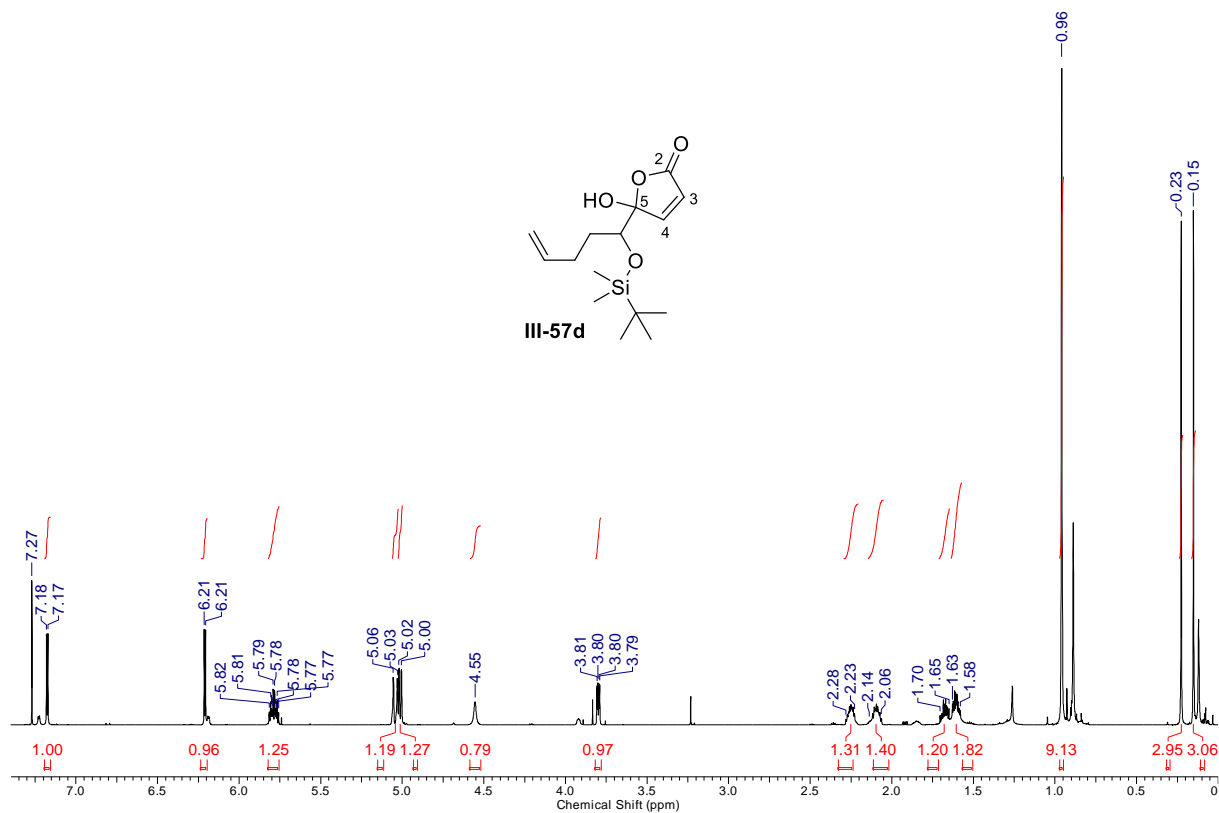
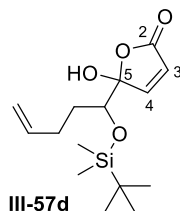
## 7.3.30 5-Iodopent-1-ene (III-68)



## 7.3.31 3-Bromo-5-(pent-4-en-1-yl)furan-2(5H)-one (III-66c)

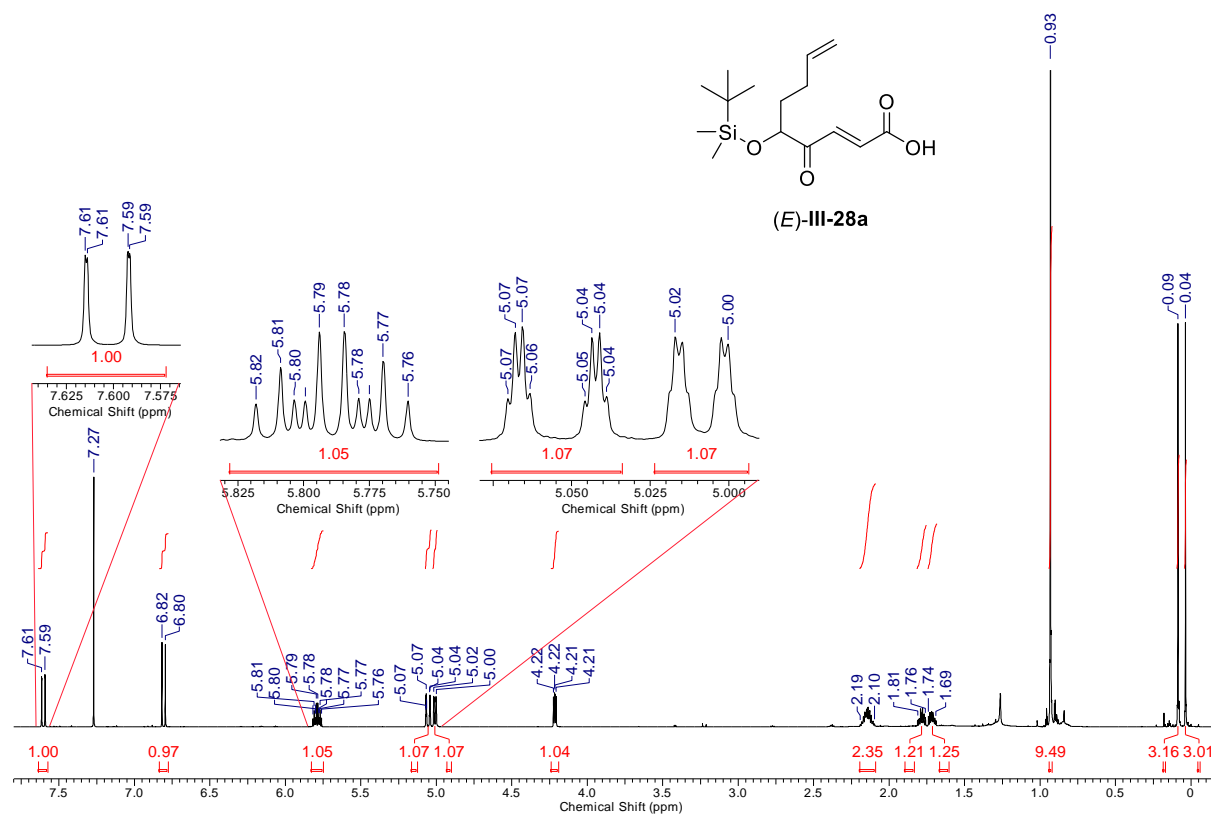


### 7.3.32 5-(1-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)pent-4-en-1-yl)-5-hydroxyfuran-2(5*H*)-one (III-57d)

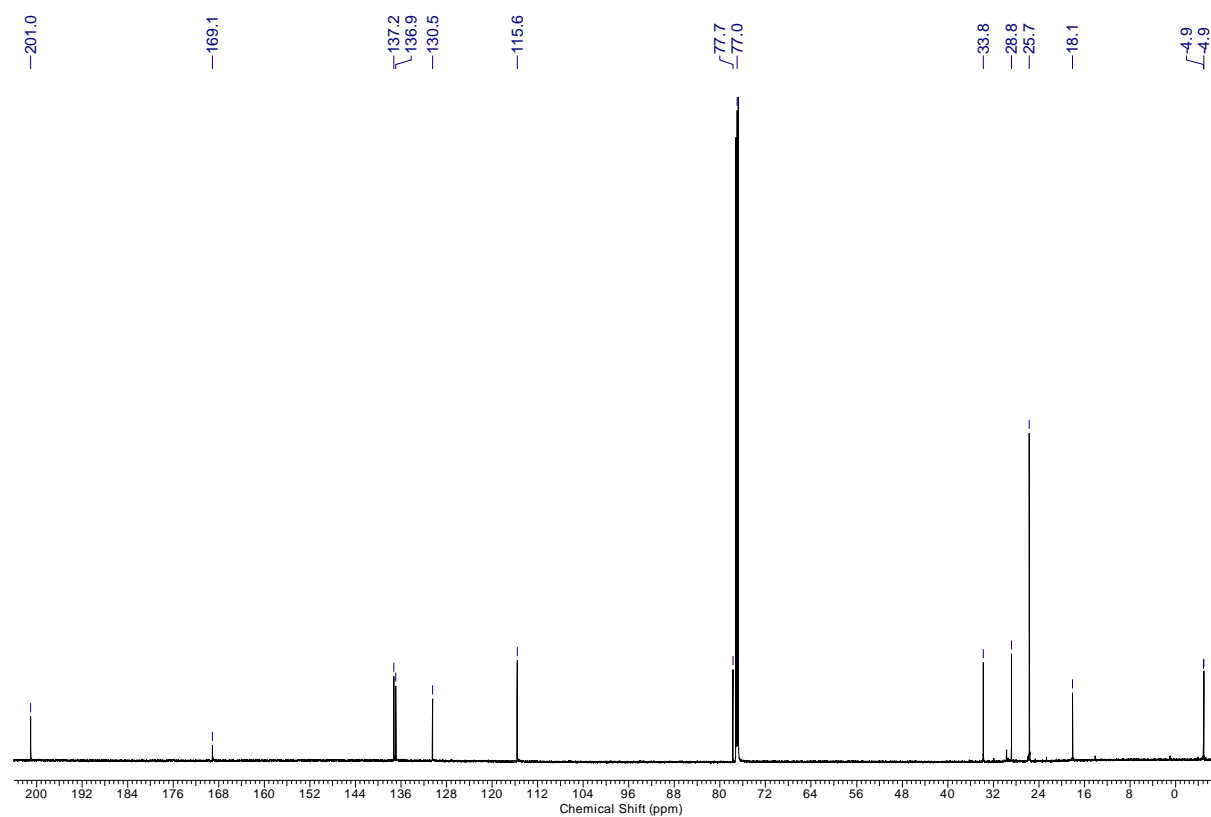


$^{13}\text{C NMR}$  (176 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

### 7.3.33 (*E*)-5-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)-4-oxonona-2,8-dienoic acid (*E*)-III-28)



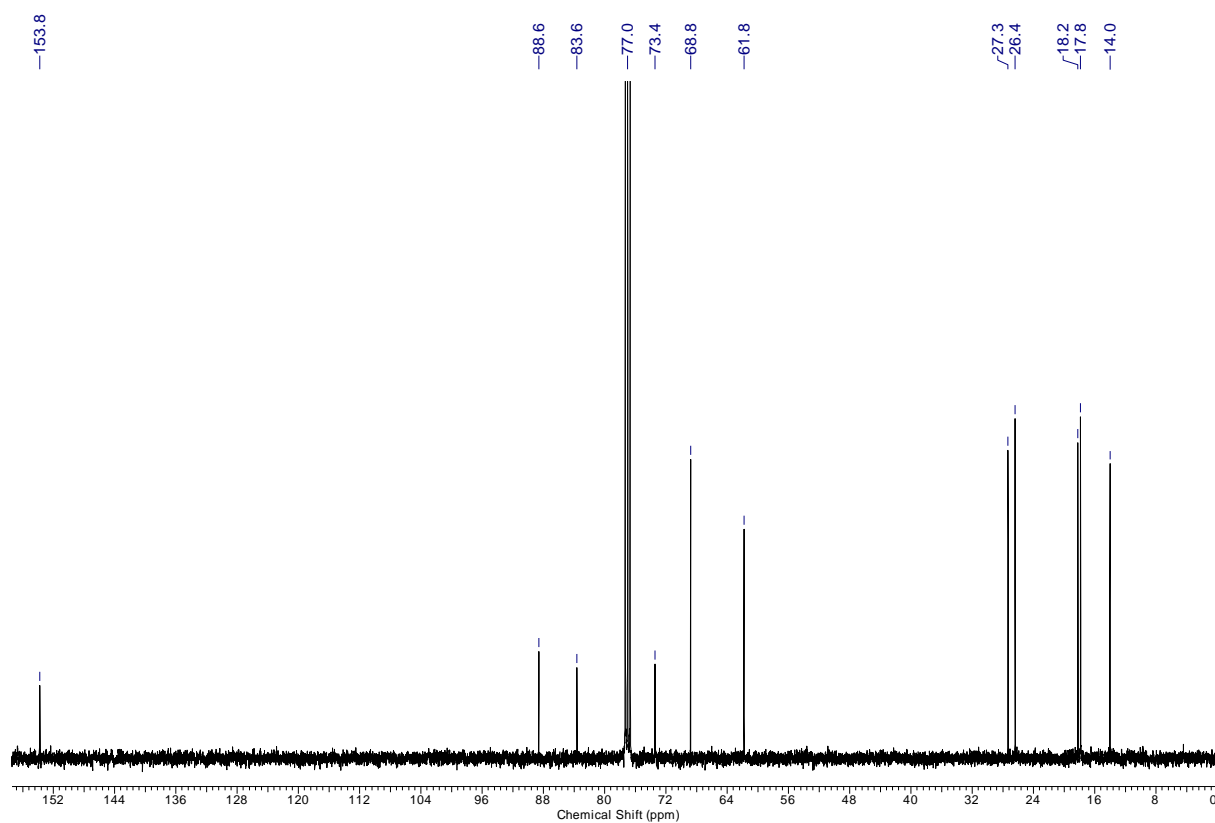
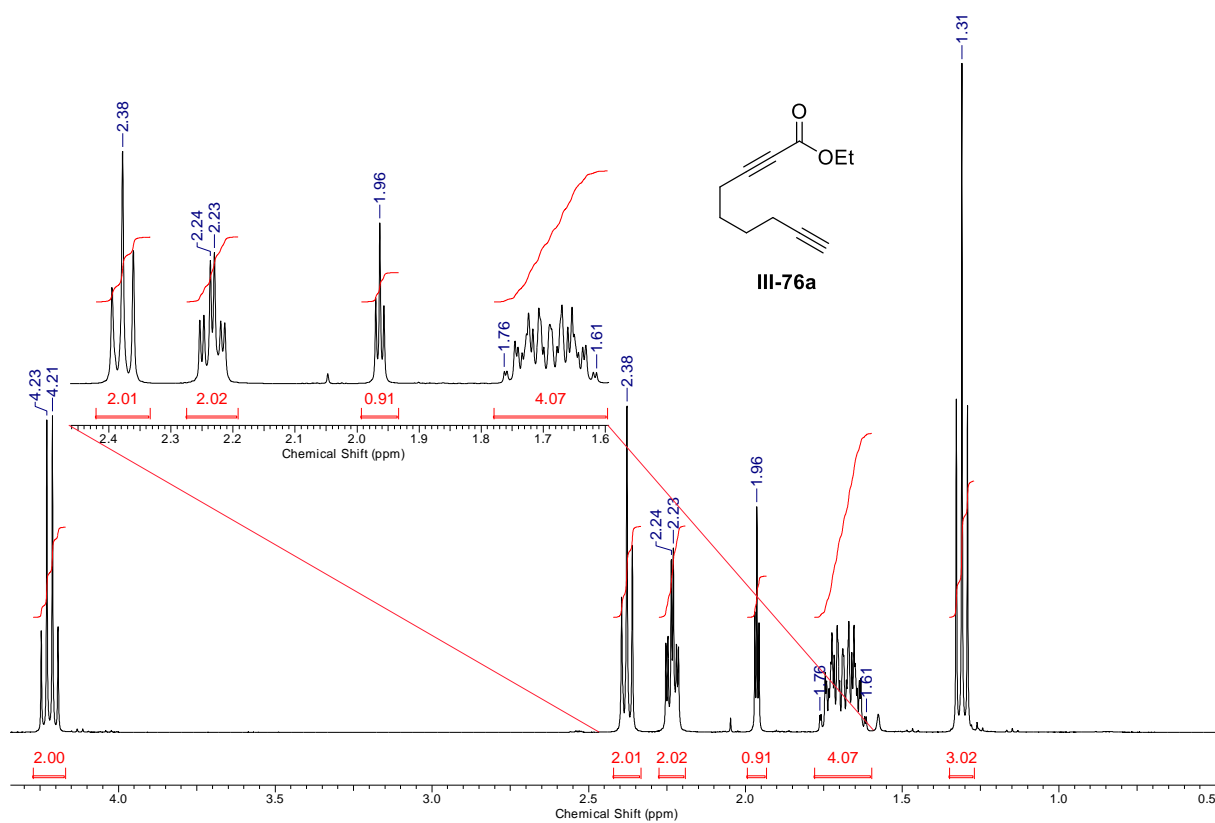
<sup>1</sup>H NMR (700 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

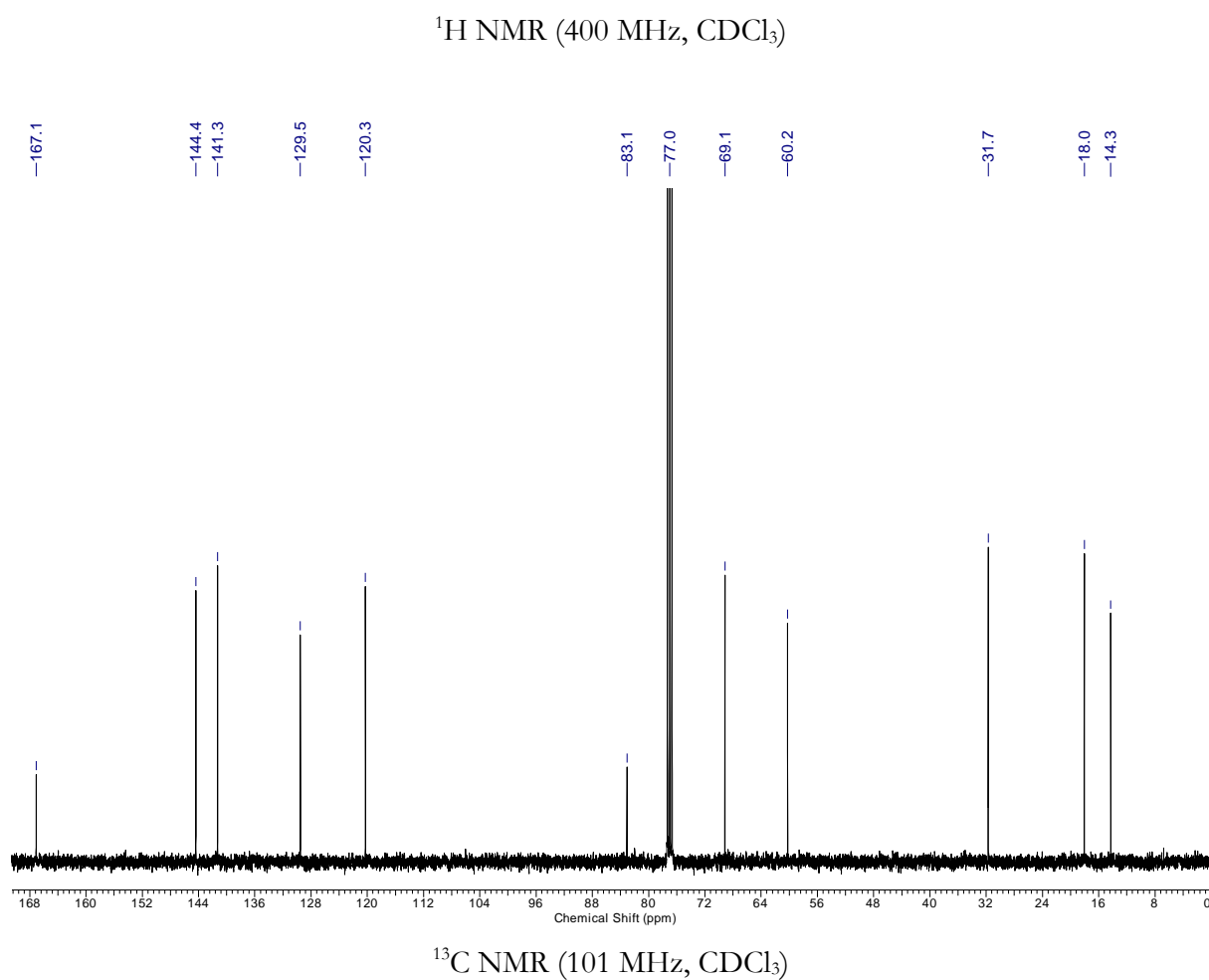
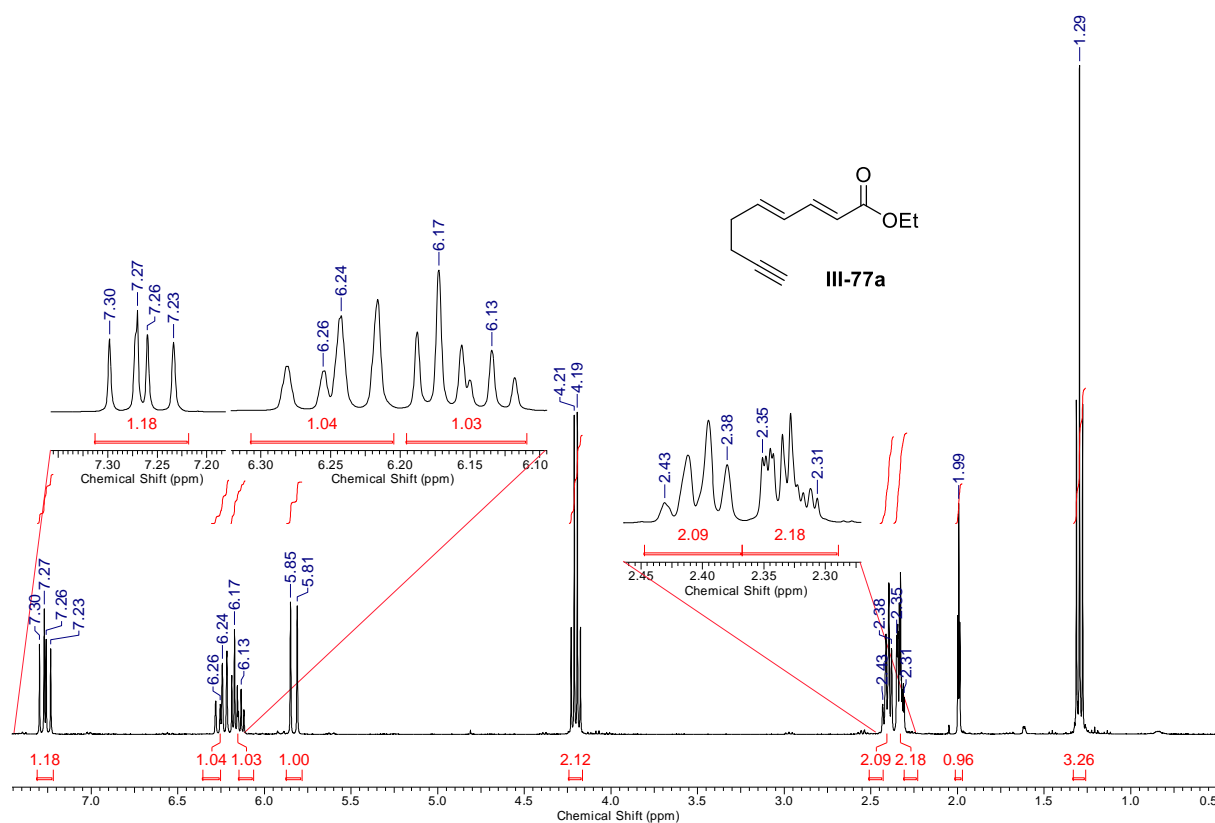


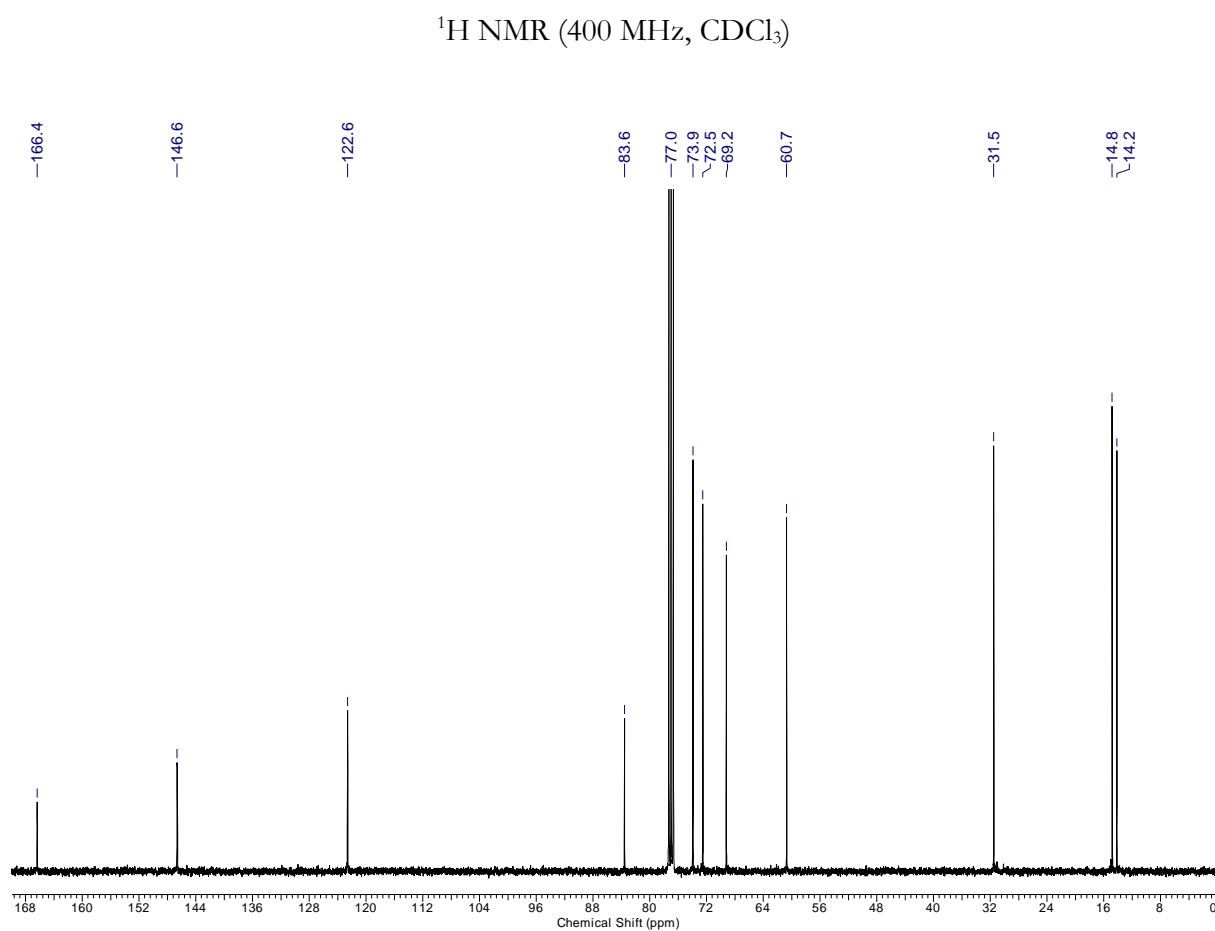
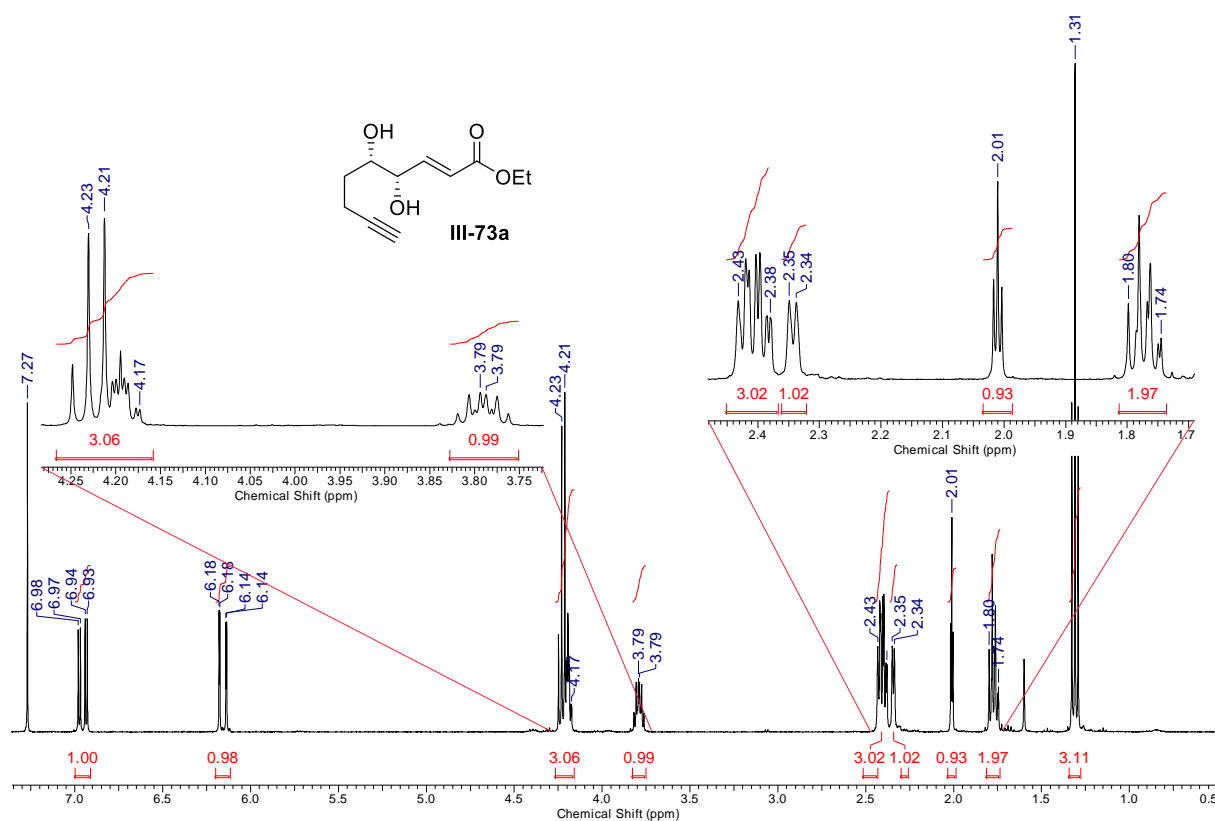
<sup>13</sup>C NMR (176 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

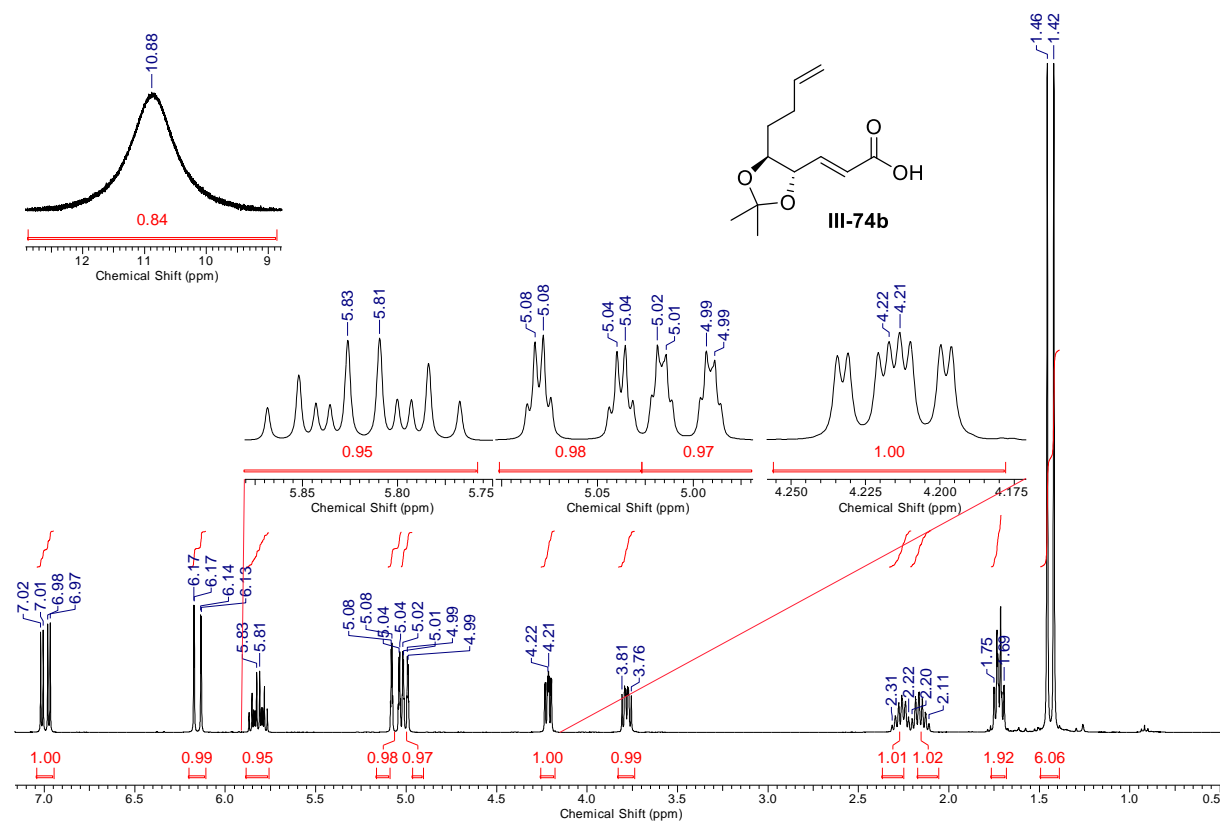
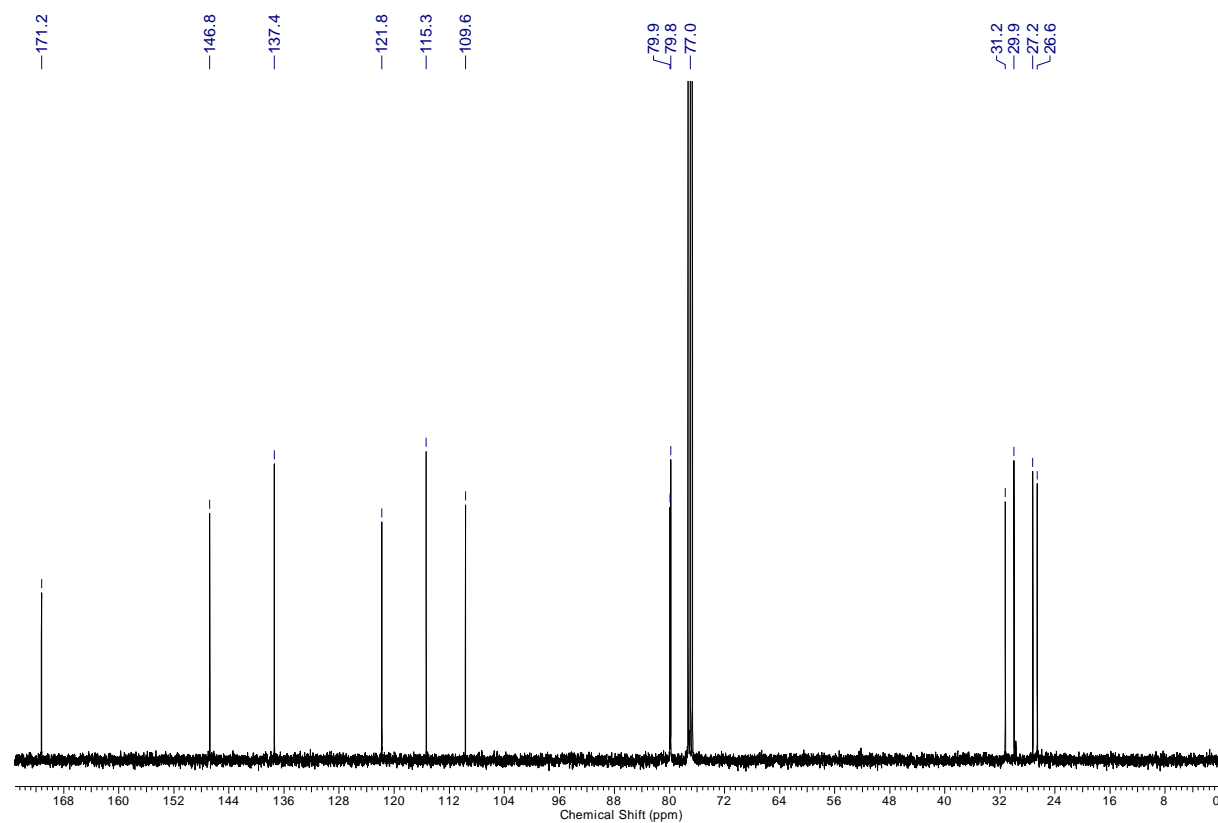


## 7.3.34 Ethyl nona-2,8-diynoate (III-76a)

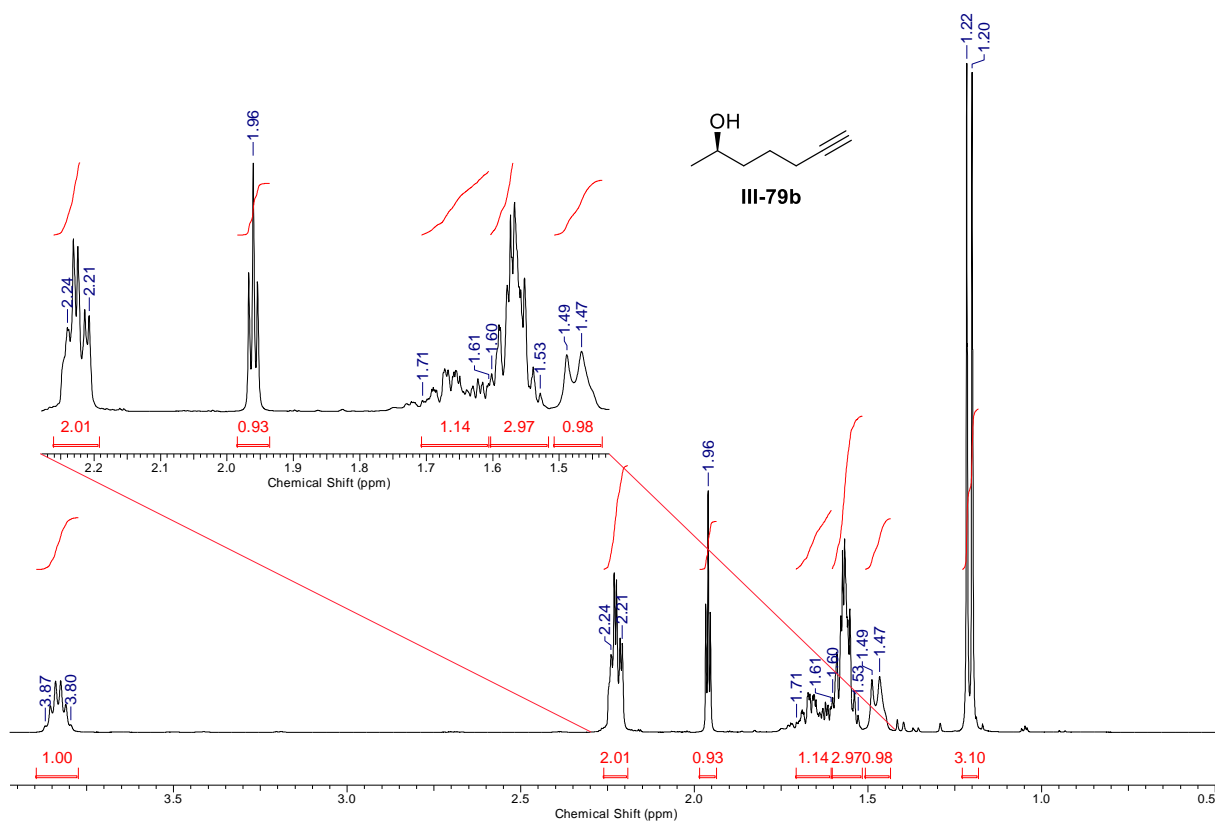
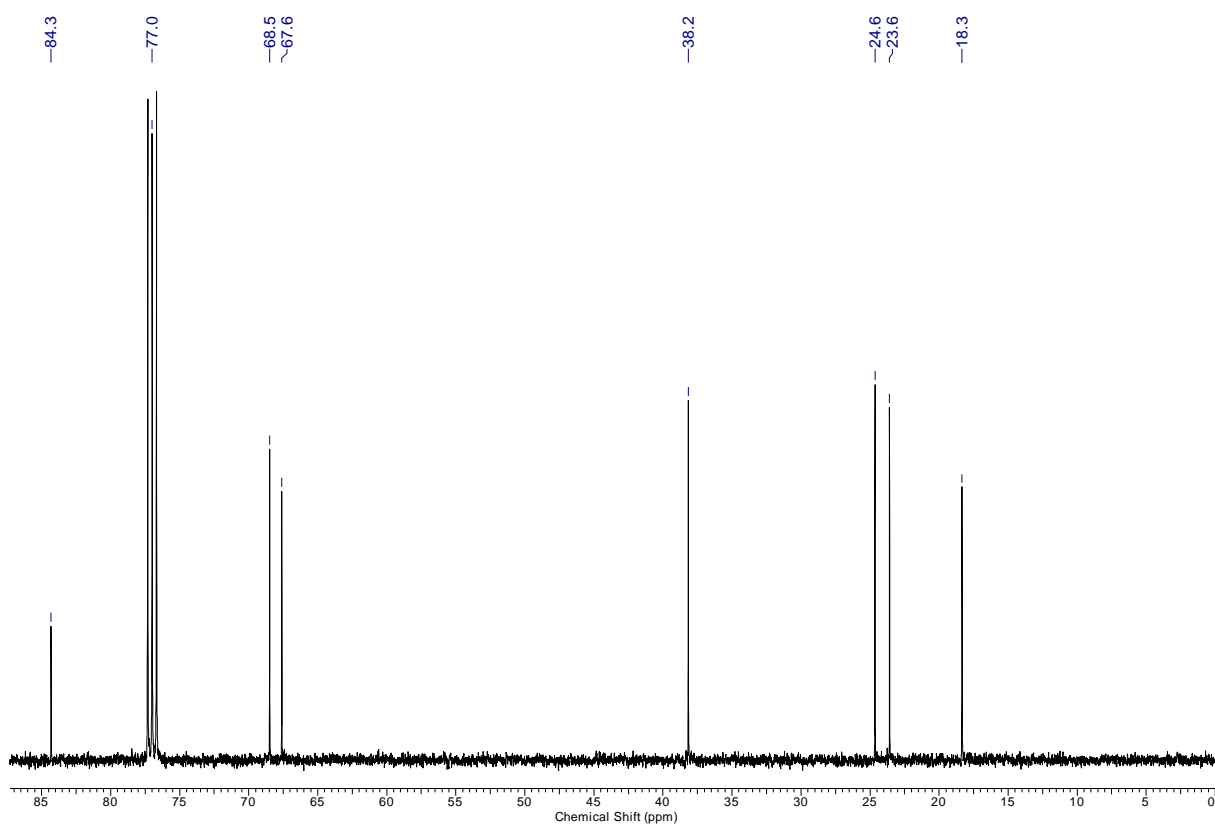


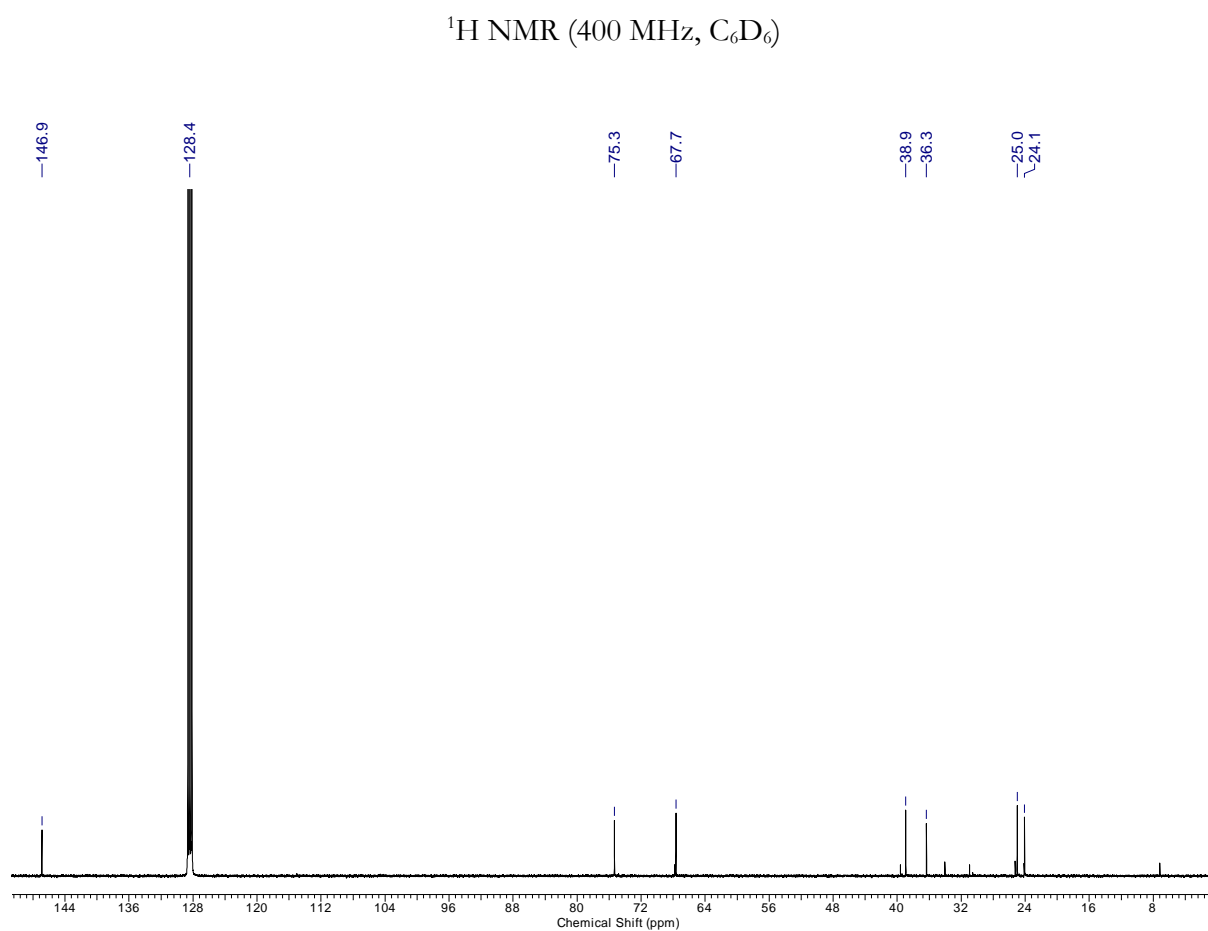
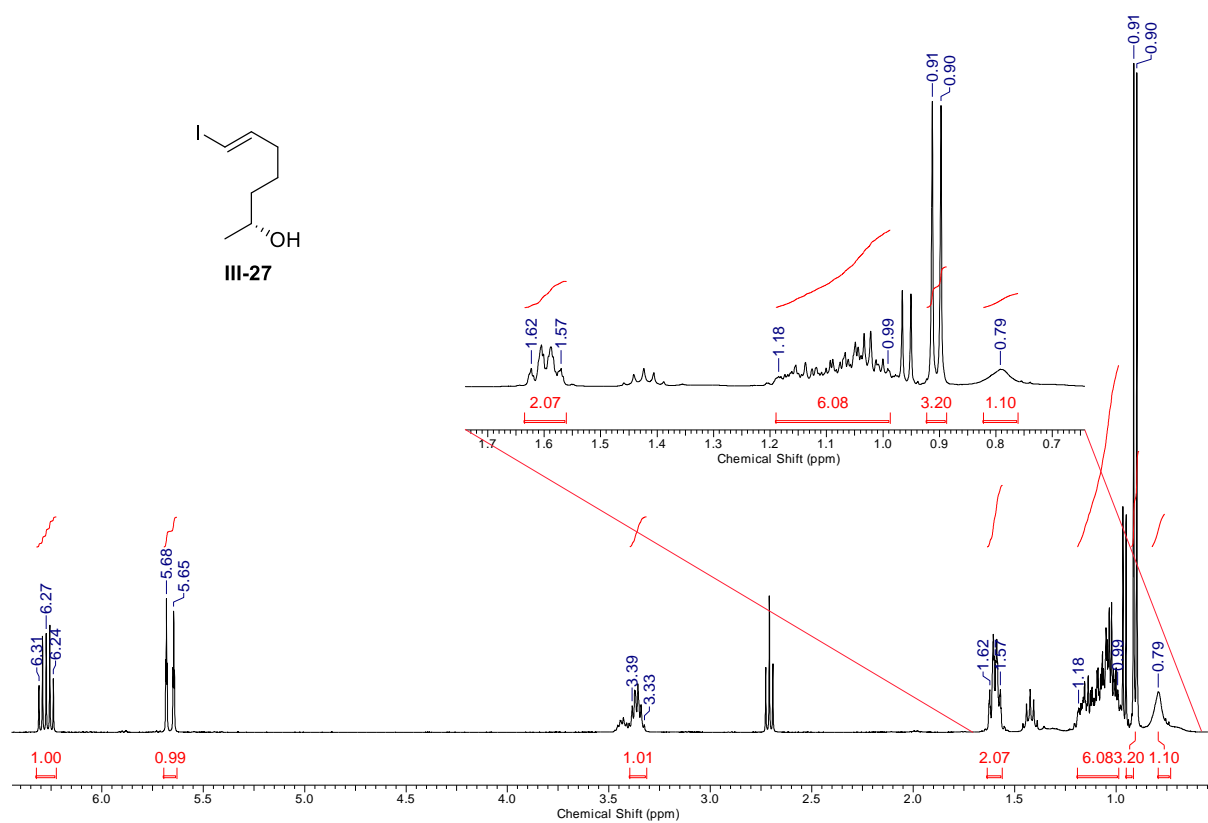
7.3.35 Ethyl (2*E*,4*E*)-nona-2,4-dien-8-ynoate (III-77a)

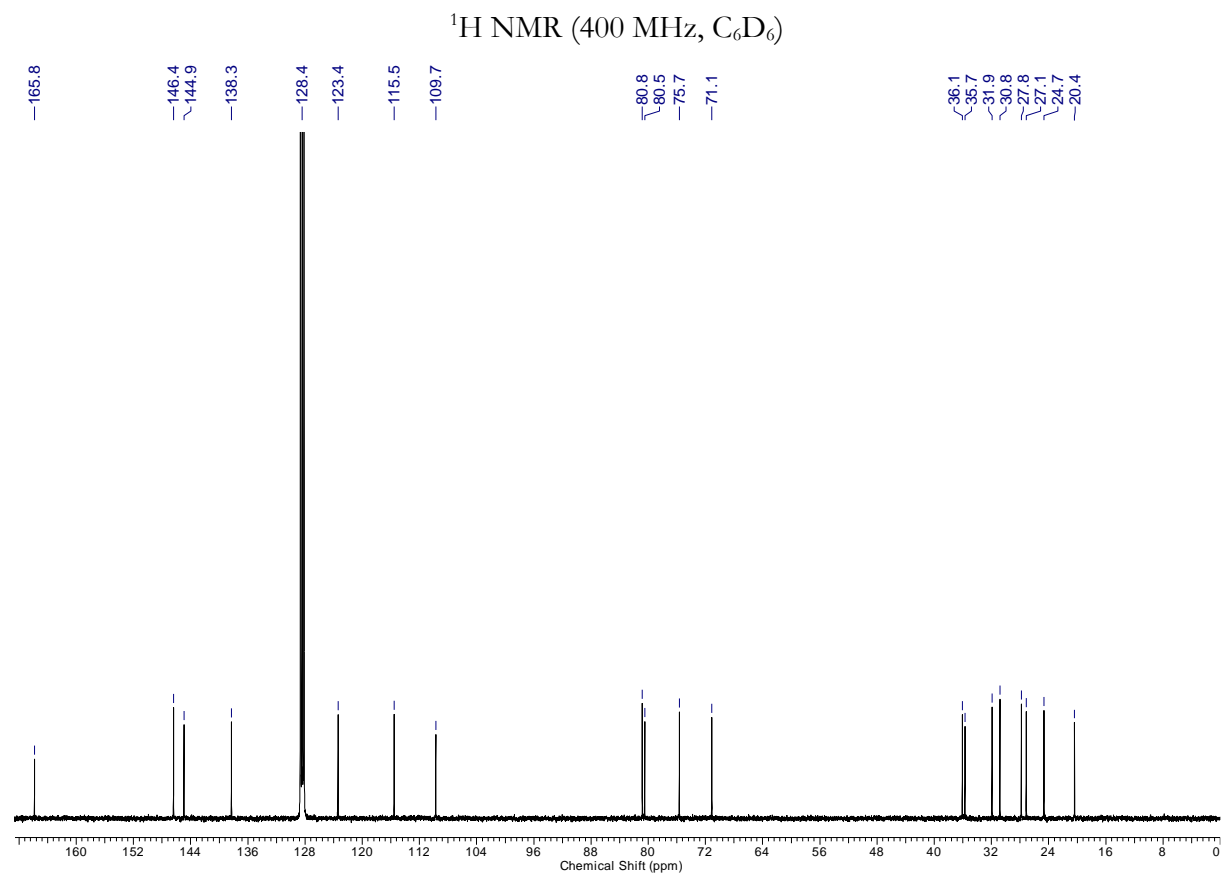
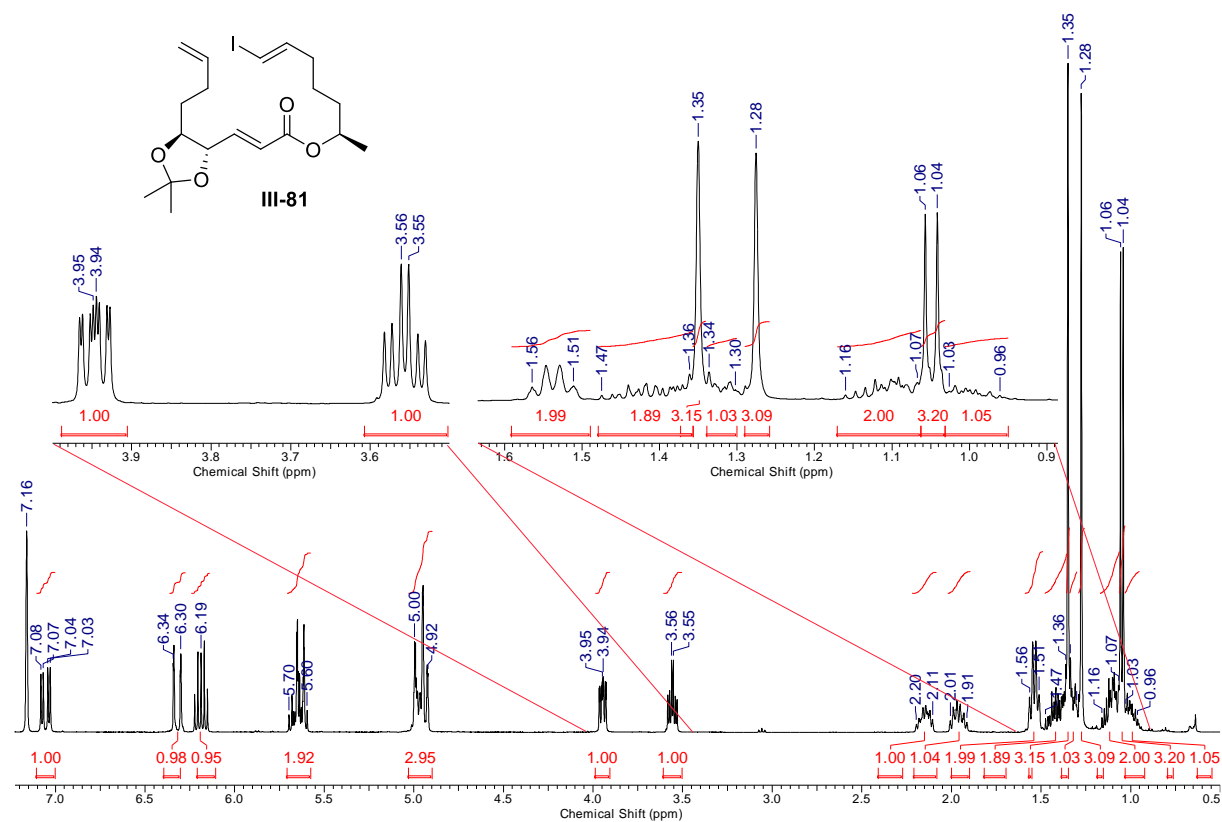
7.3.36 Ethyl (4*S*,5*S*,*E*)-4,5-dihydroxynon-2-en-8-ynoate (III-73a)

7.3.37 (*E*)-3-((4*S*,5*S*)-5-(But-3-en-1-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)acrylic acid (III-74b)<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



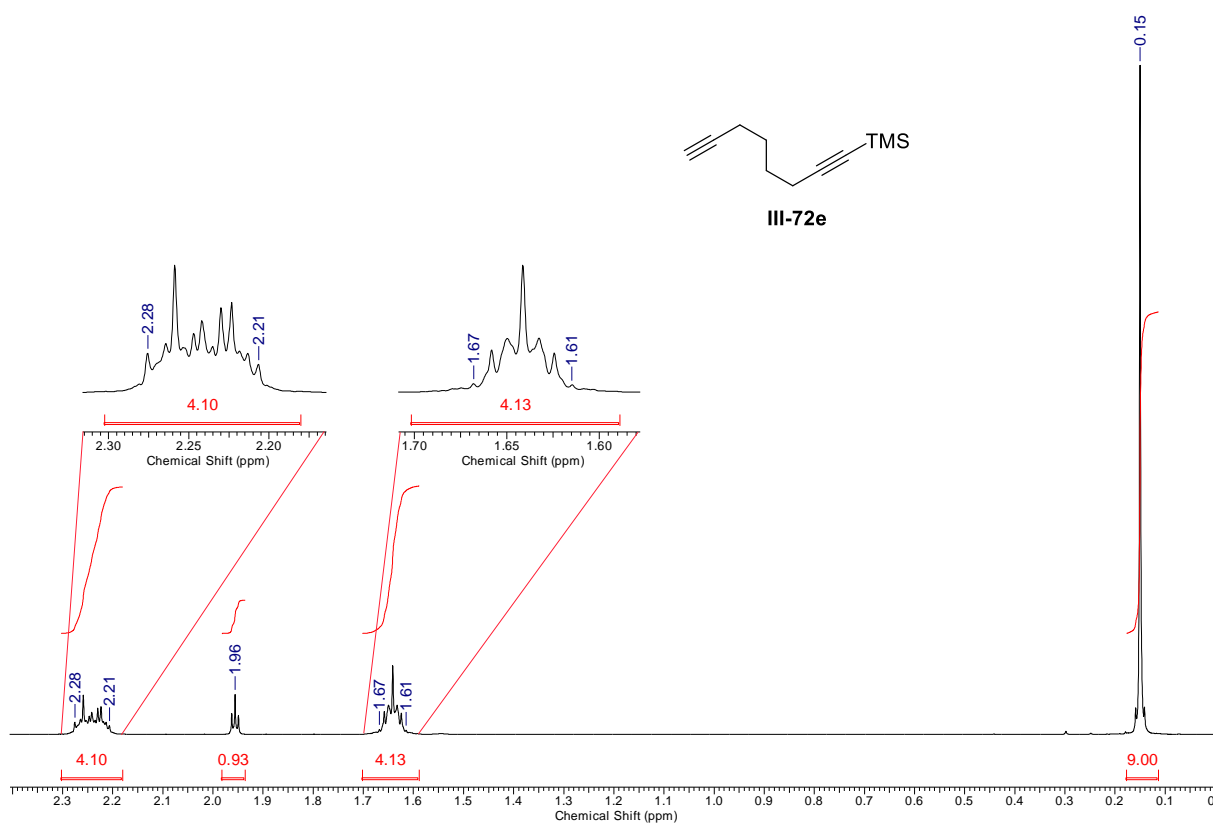
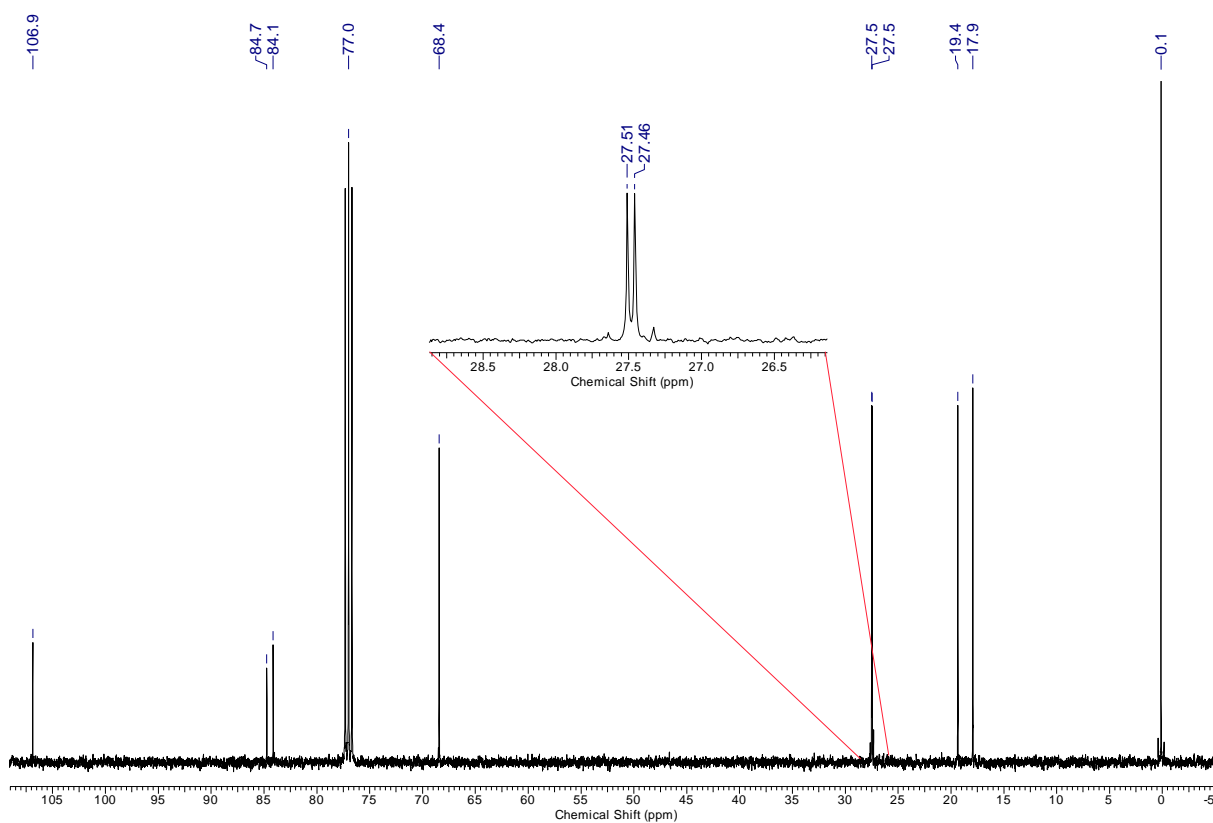
7.3.39 (*R*)-hept-6-yn-2-ol (III-79b)<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

7.3.40 (*R,E*)-7-Iodohept-6-en-2-ol (III-27)**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)**

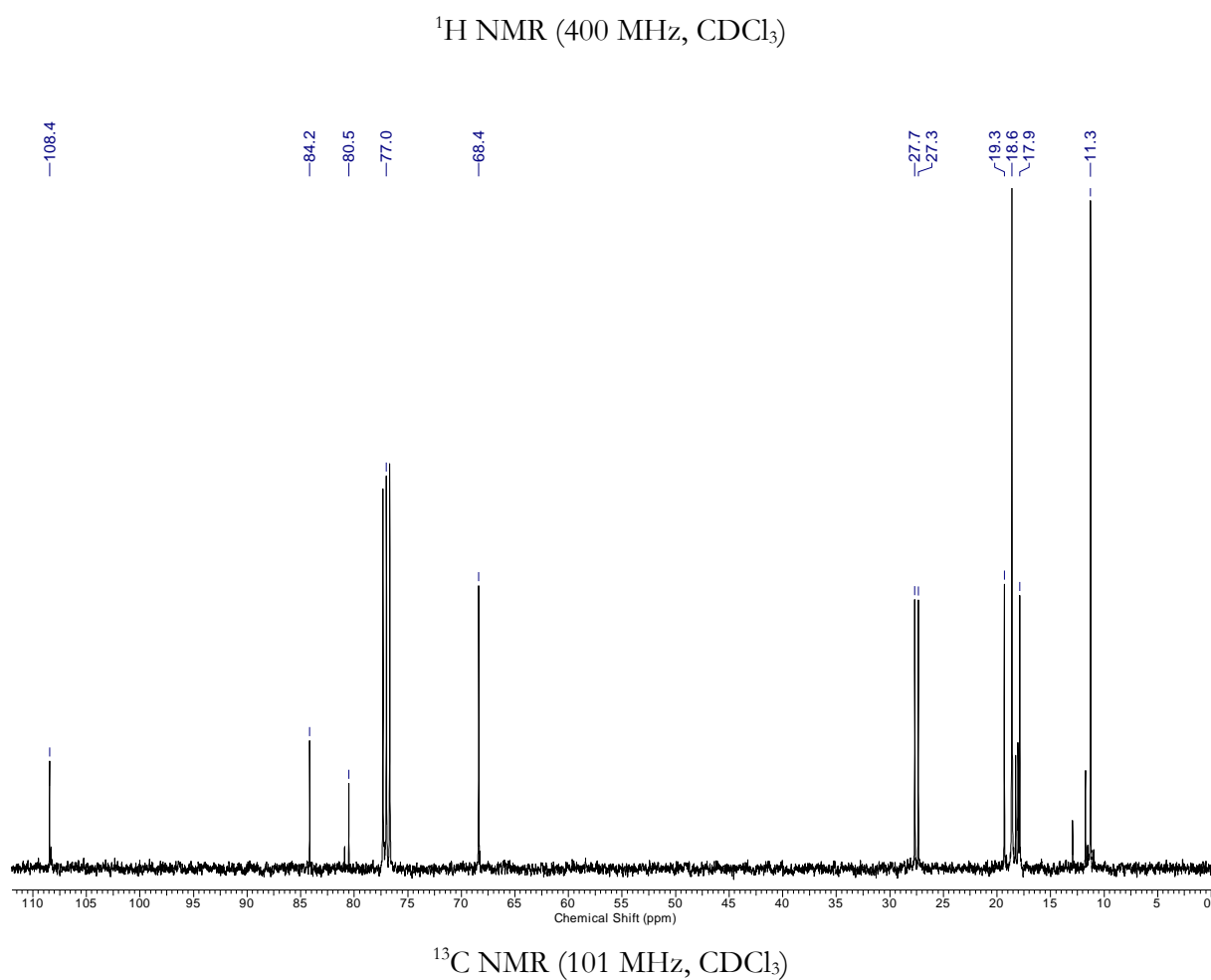
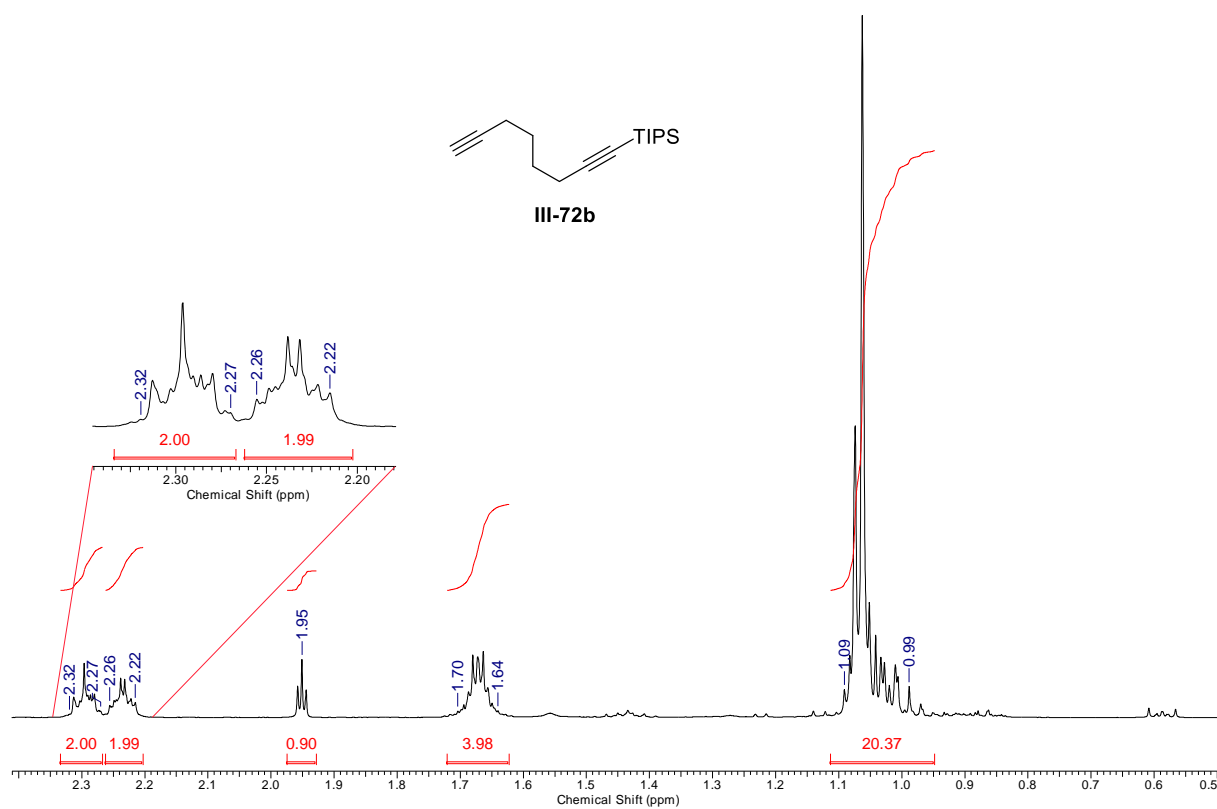
**7.3.41 (*R,E*)-7-Iodohept-6-en-2-yl (*E*)-3-((4*S*,5*S*)-5-(but-3-en-1-yl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)acrylate (III-81)**



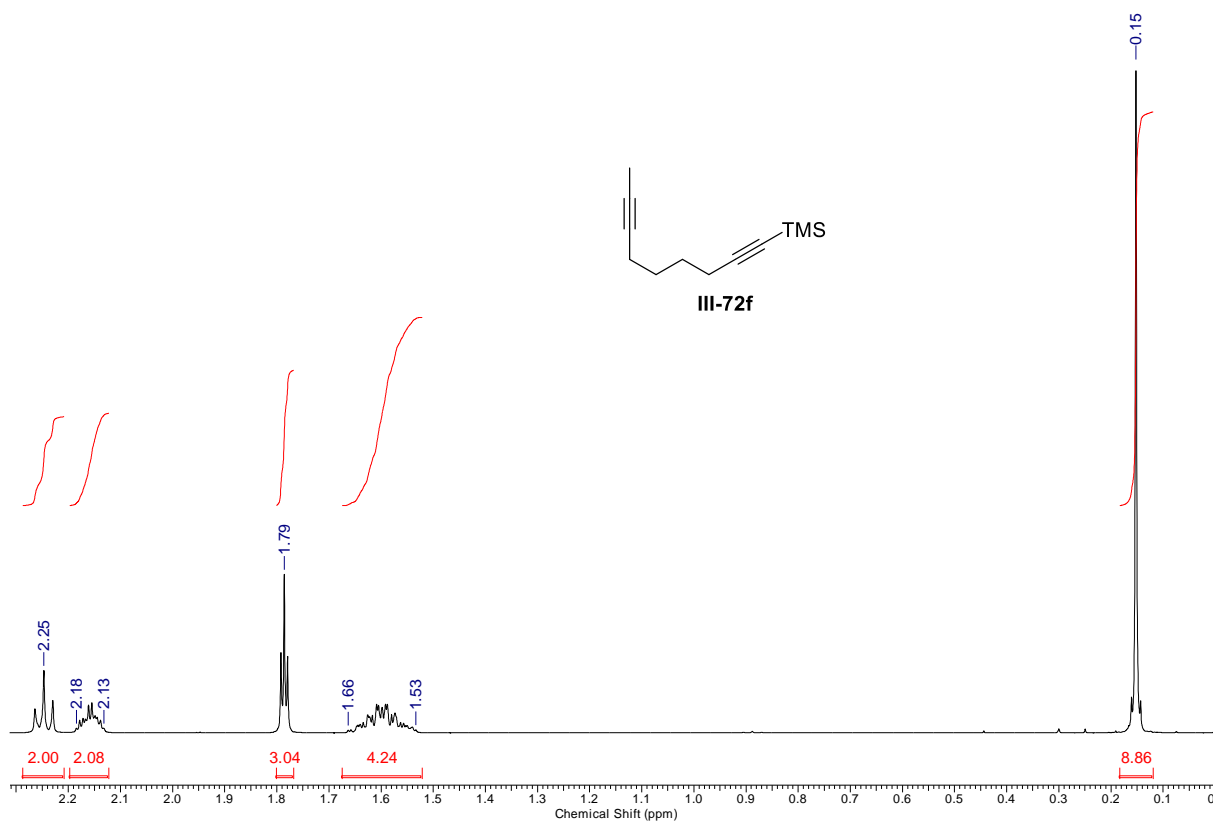
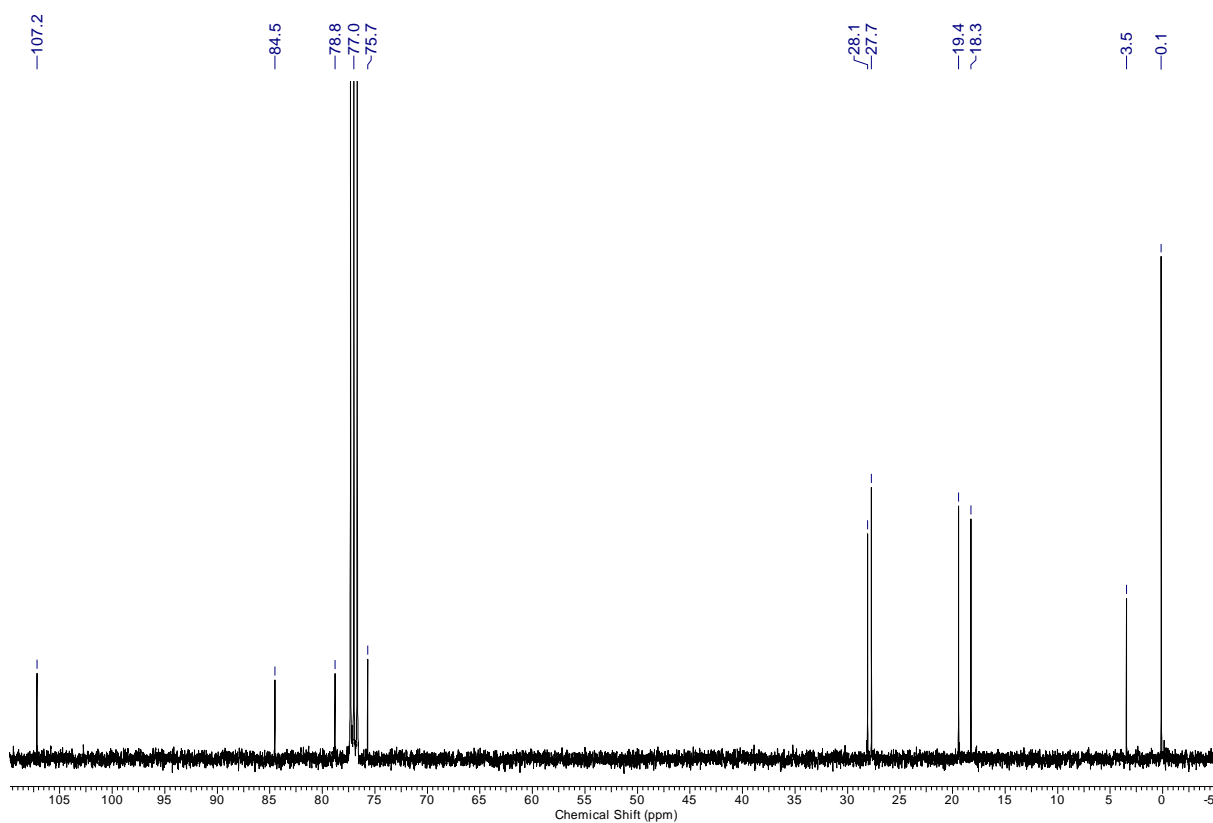
## 7.3.42 Trimethyl(octa-1,7-diyn-1-yl)silane (III-72e)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

## 7.3.43 Triisopropyl(octa-1,7-diyn-1-yl)silane (III-72b)

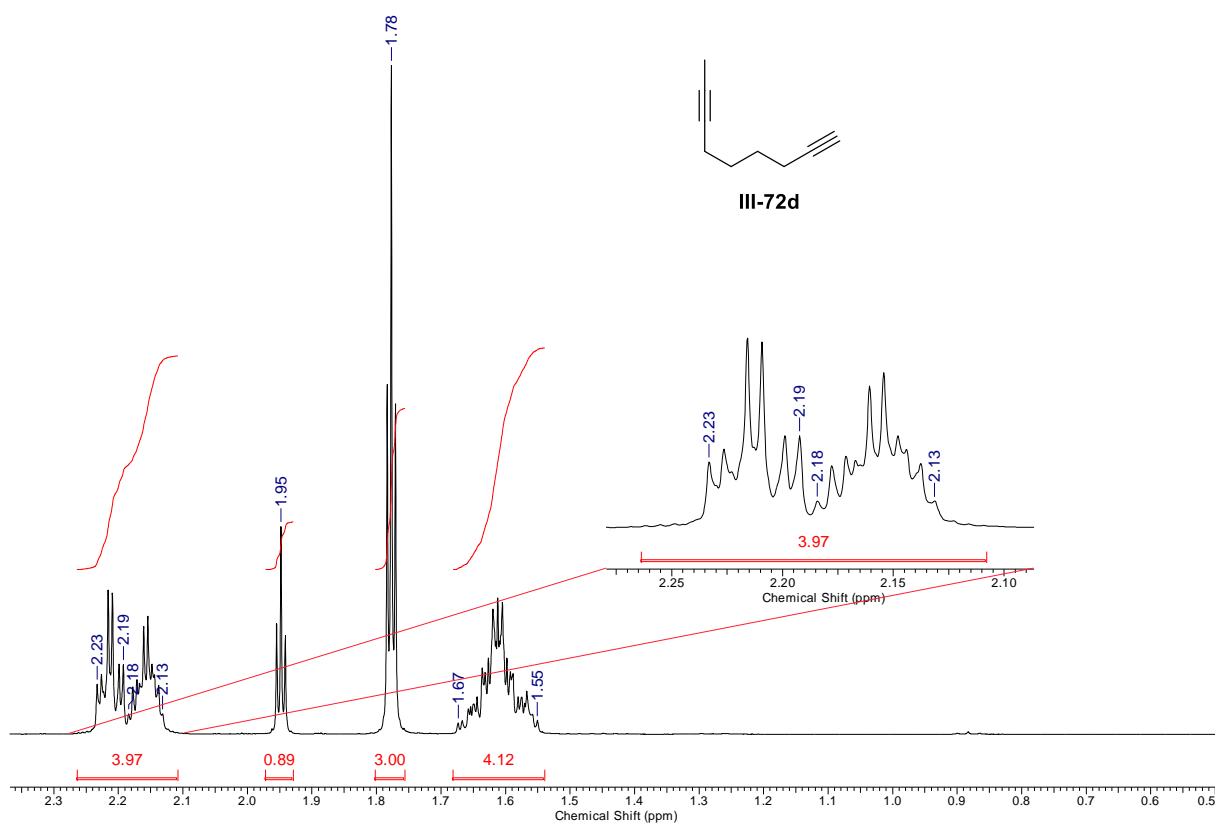
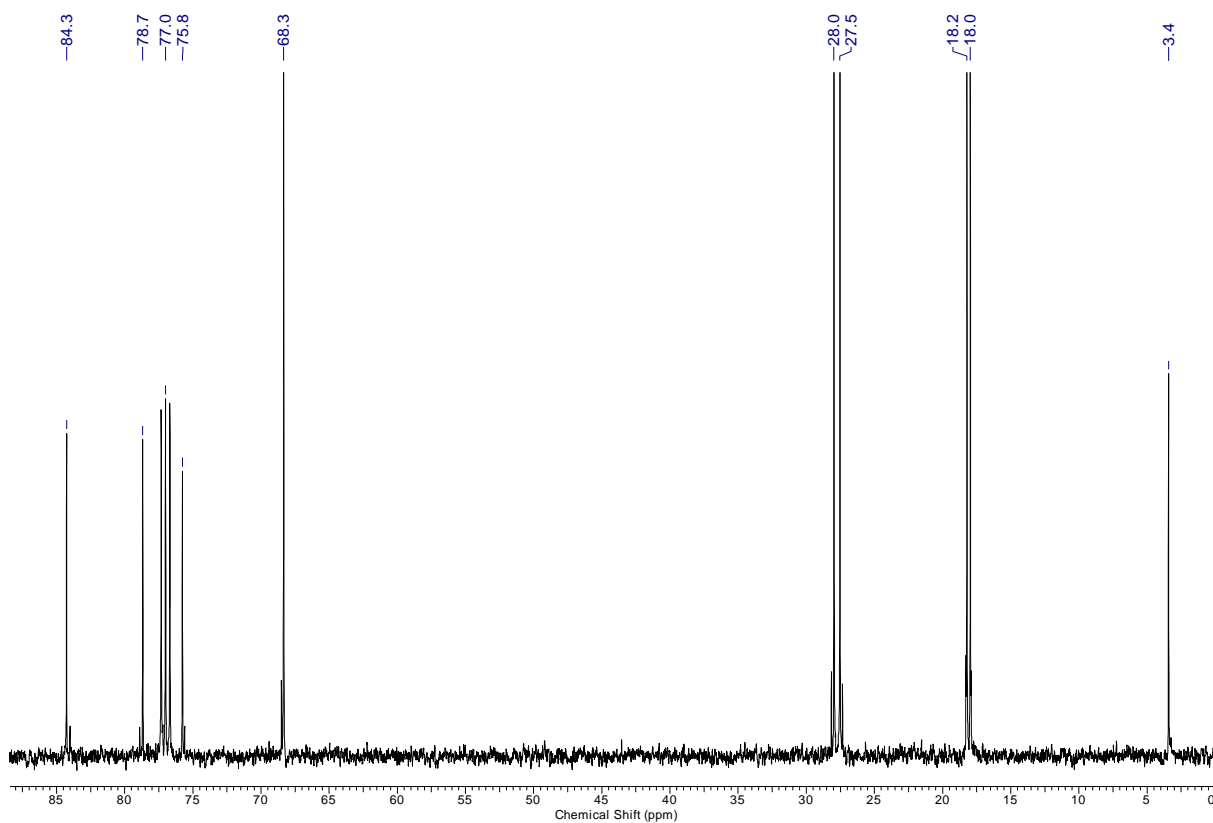


## 7.3.44 Trimethyl(nona-1,7-diyn-1-yl)silane (III-72f)

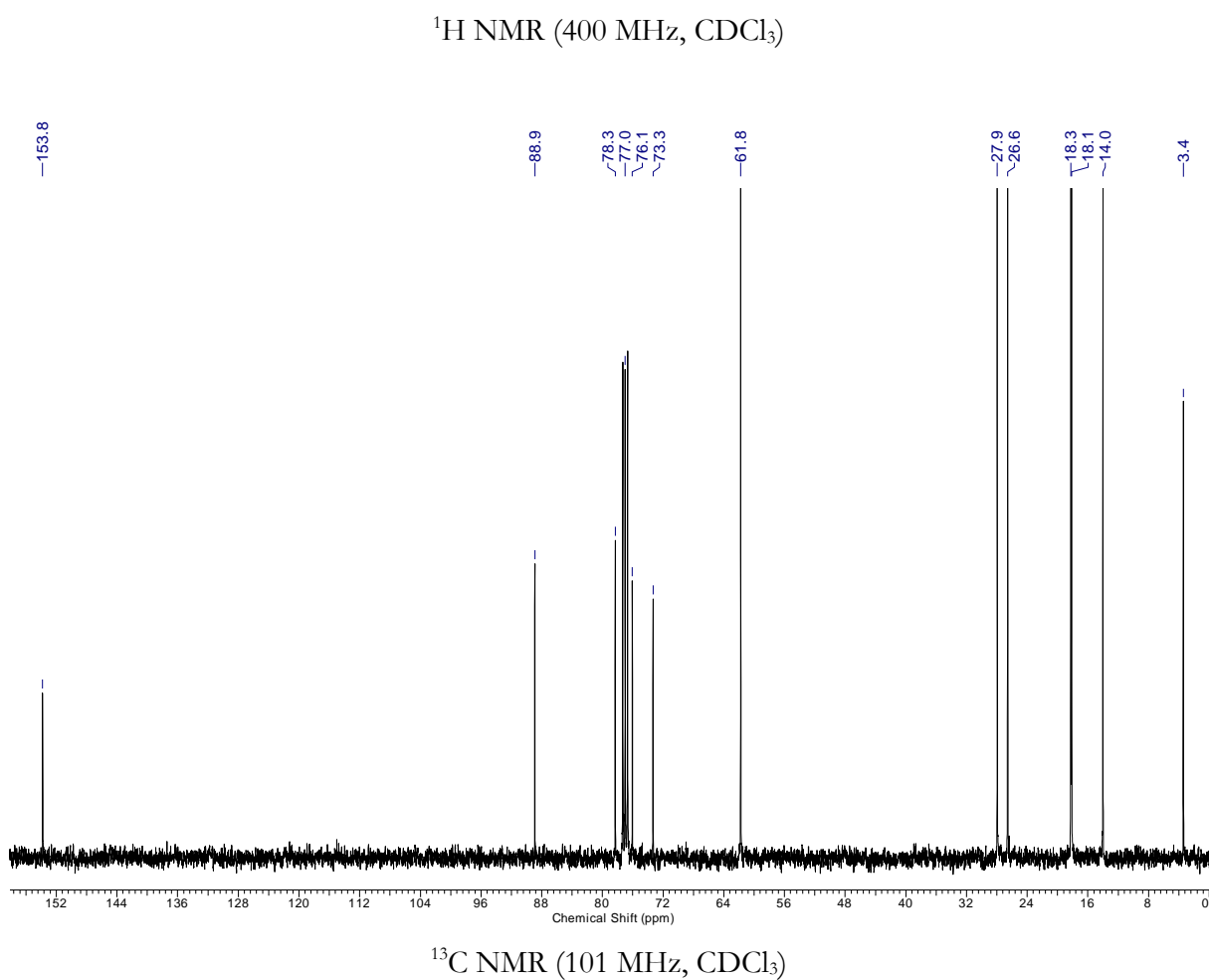
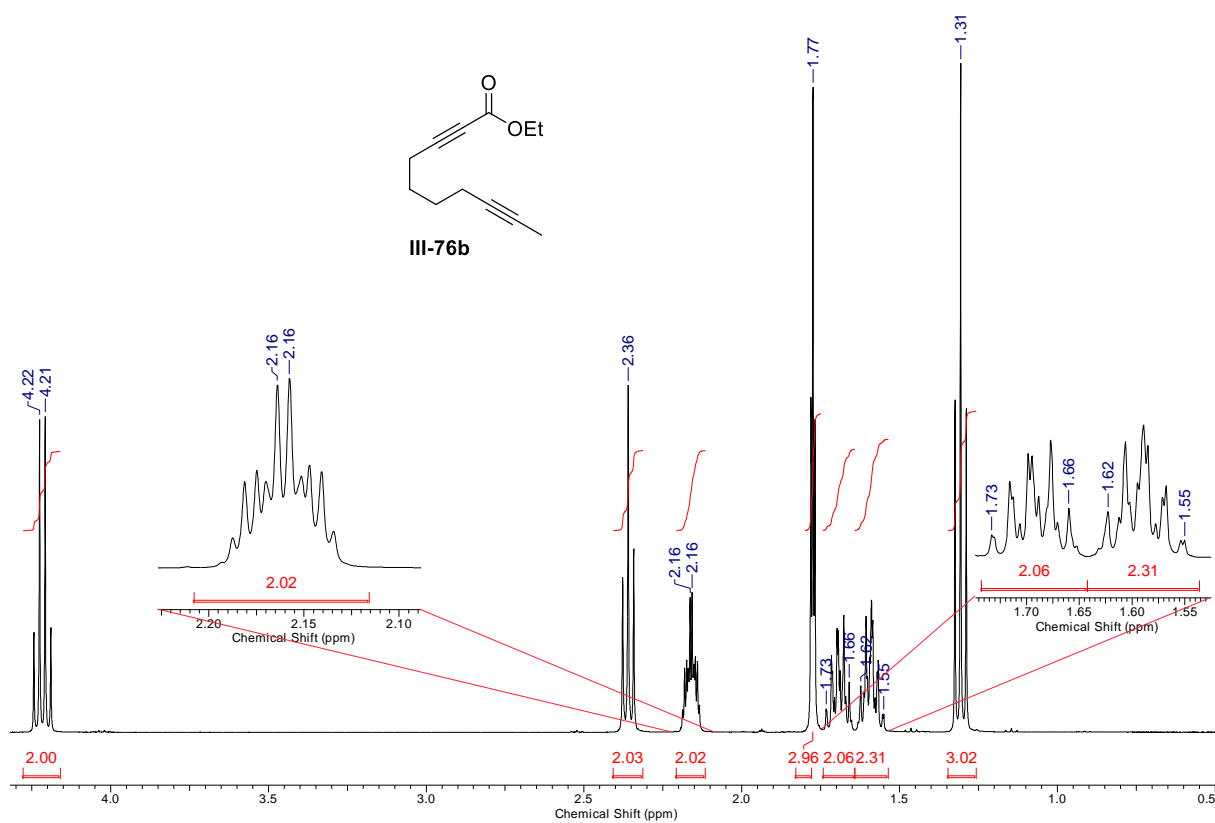
 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

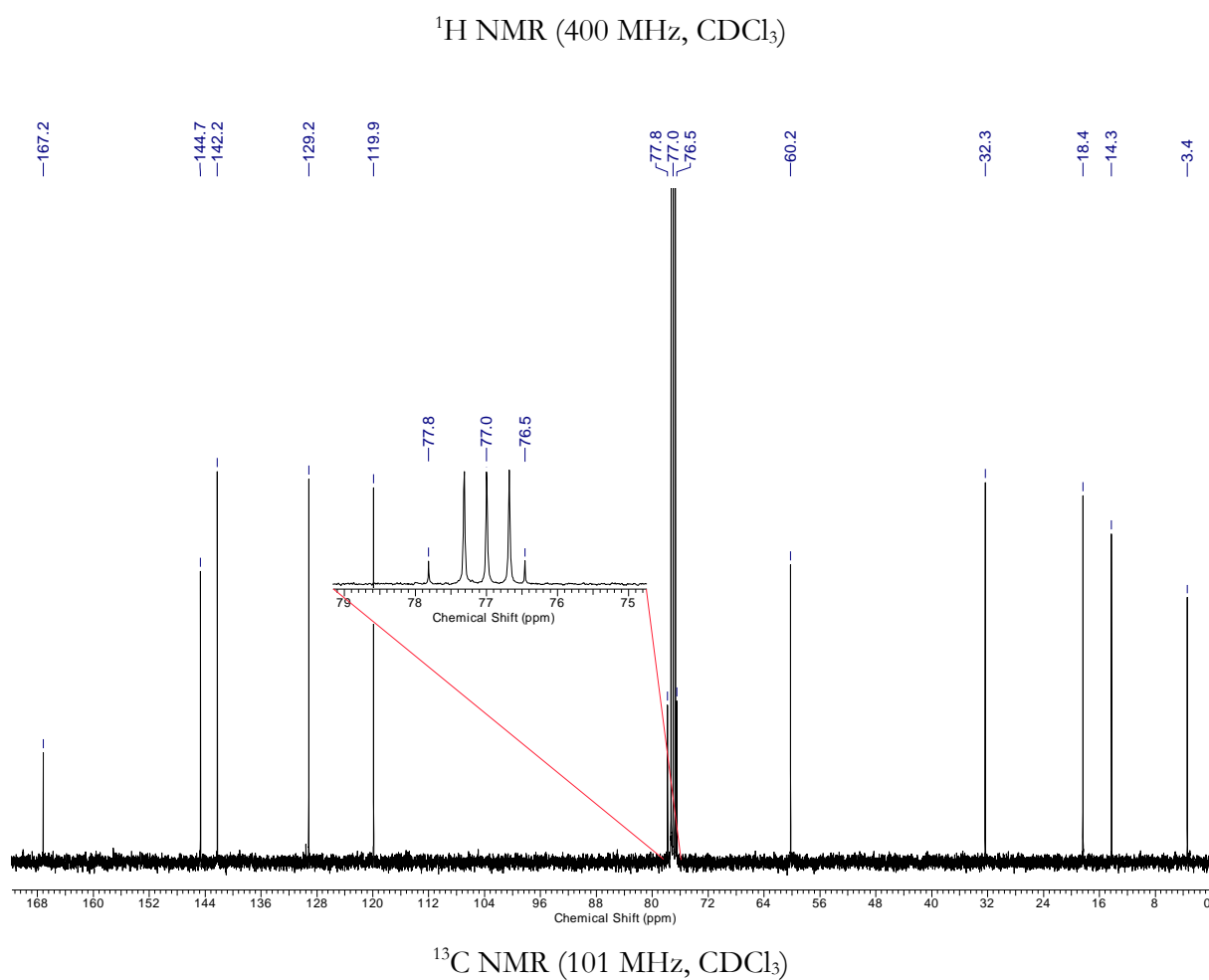
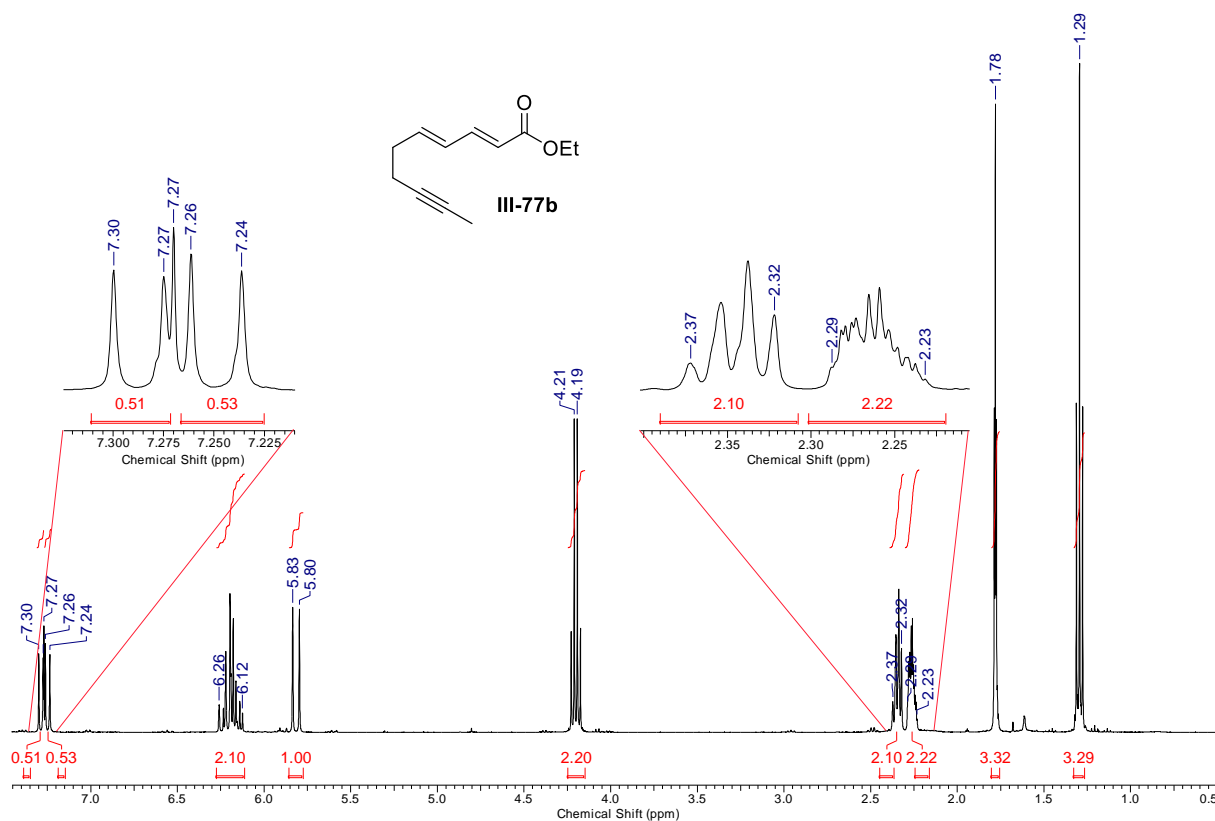


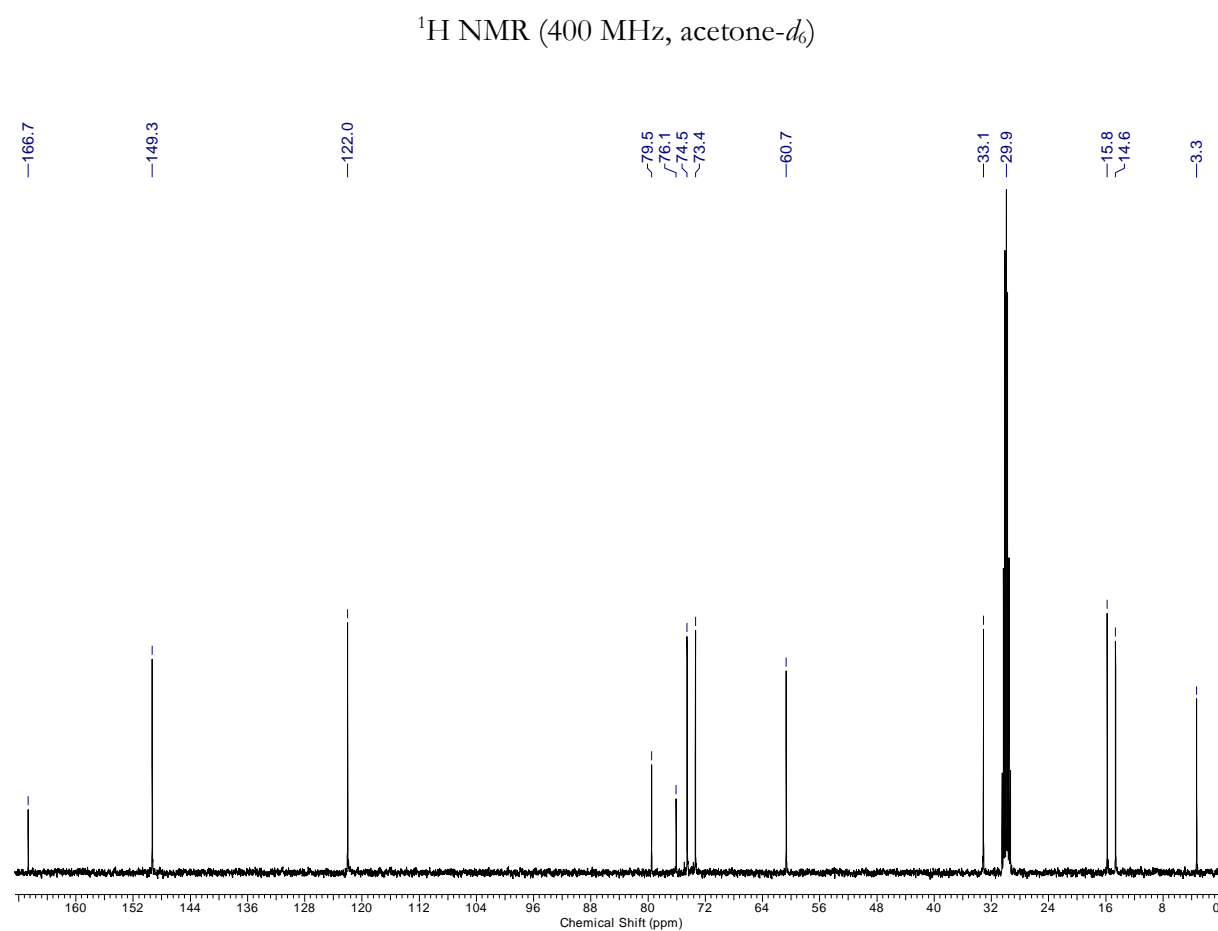
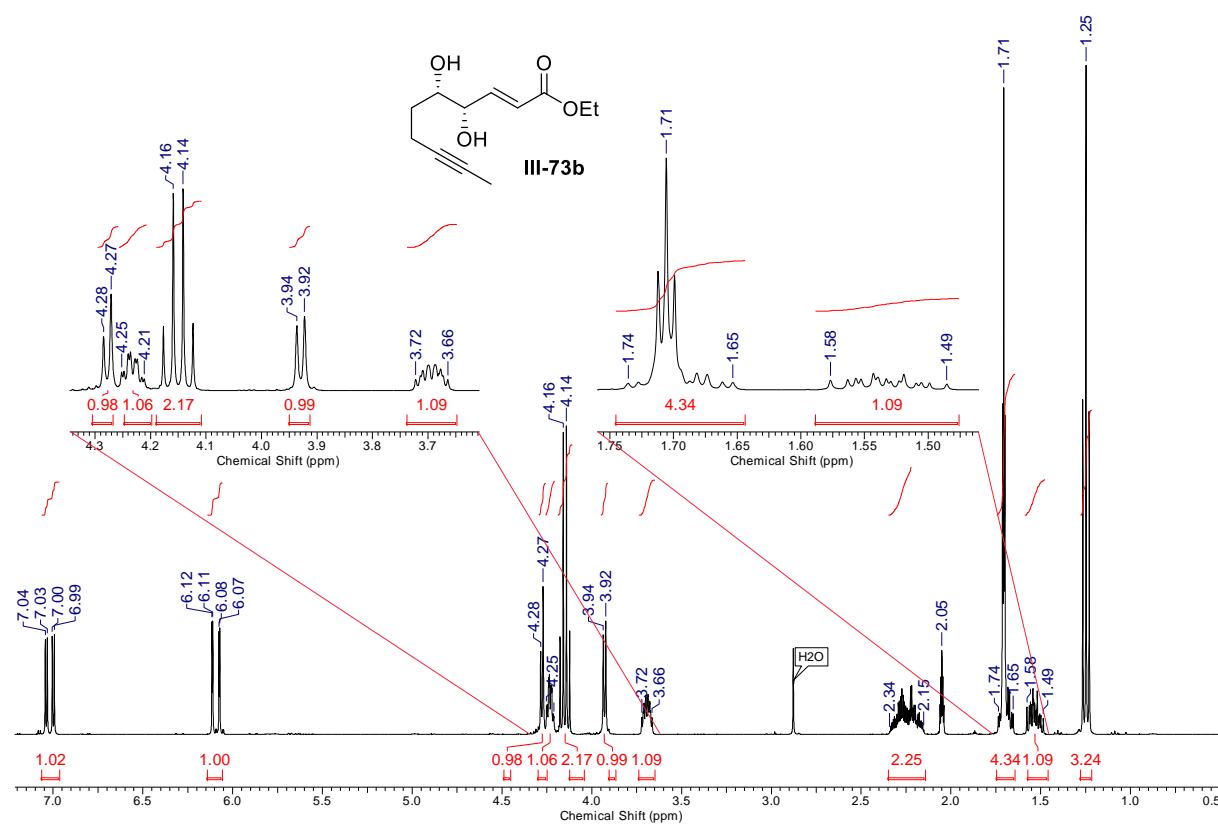
## 7.3.46 1,7-Nonadiyne (III-72d)

 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

## 7.3.47 Ethyl deca-2,8-dienoate (III-76b)

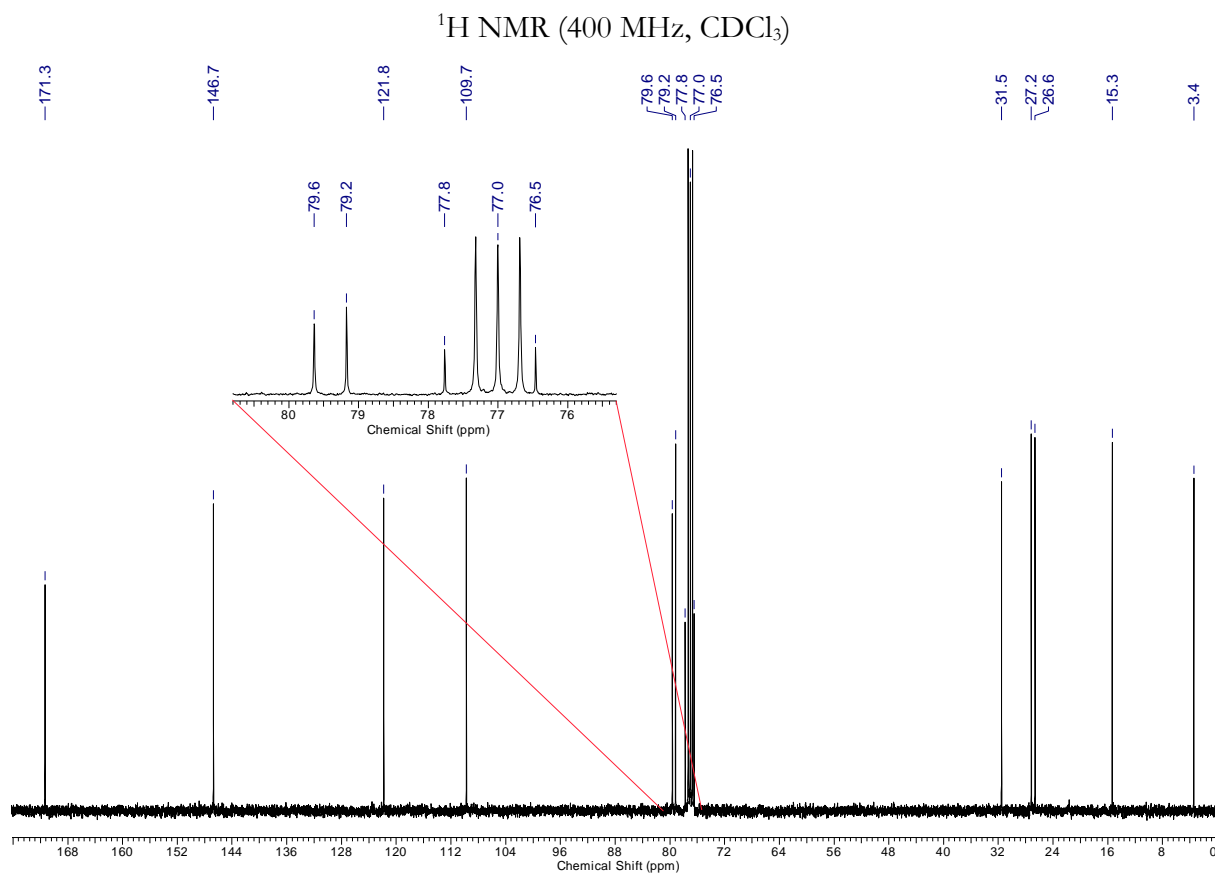
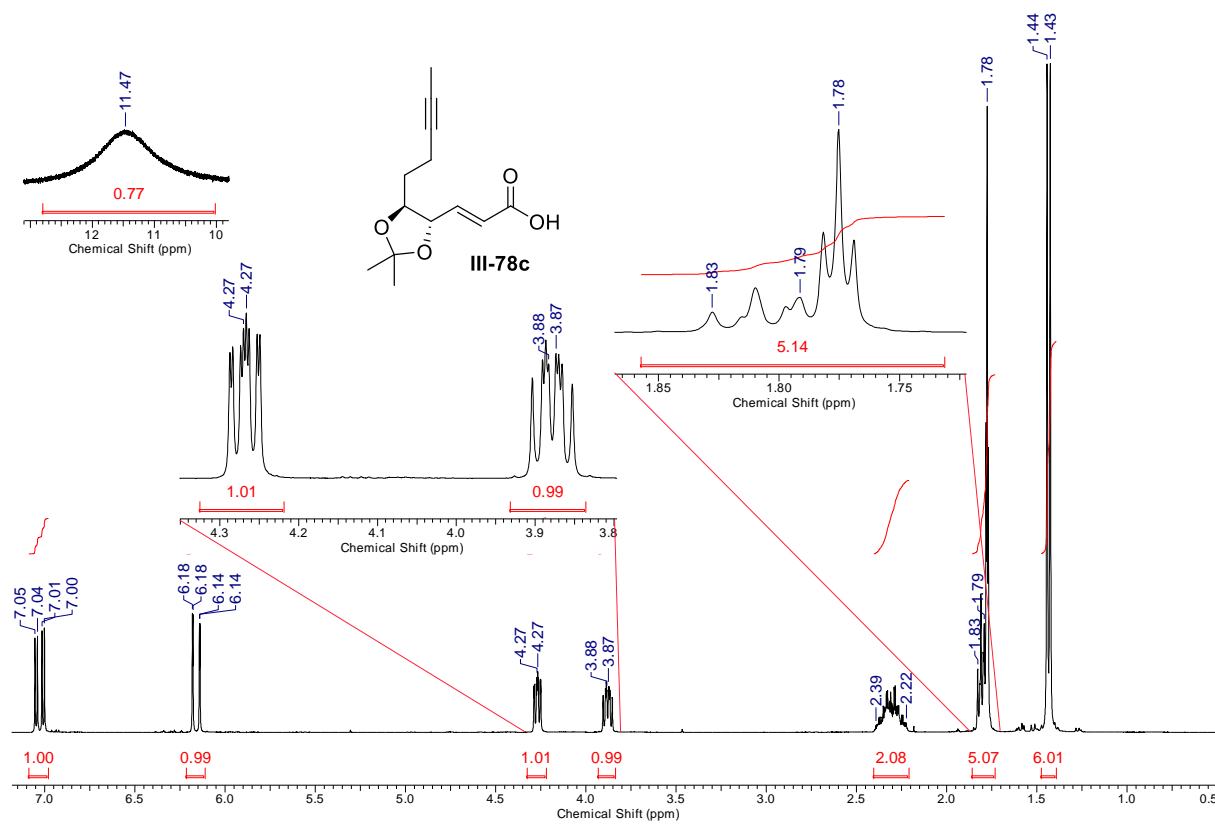


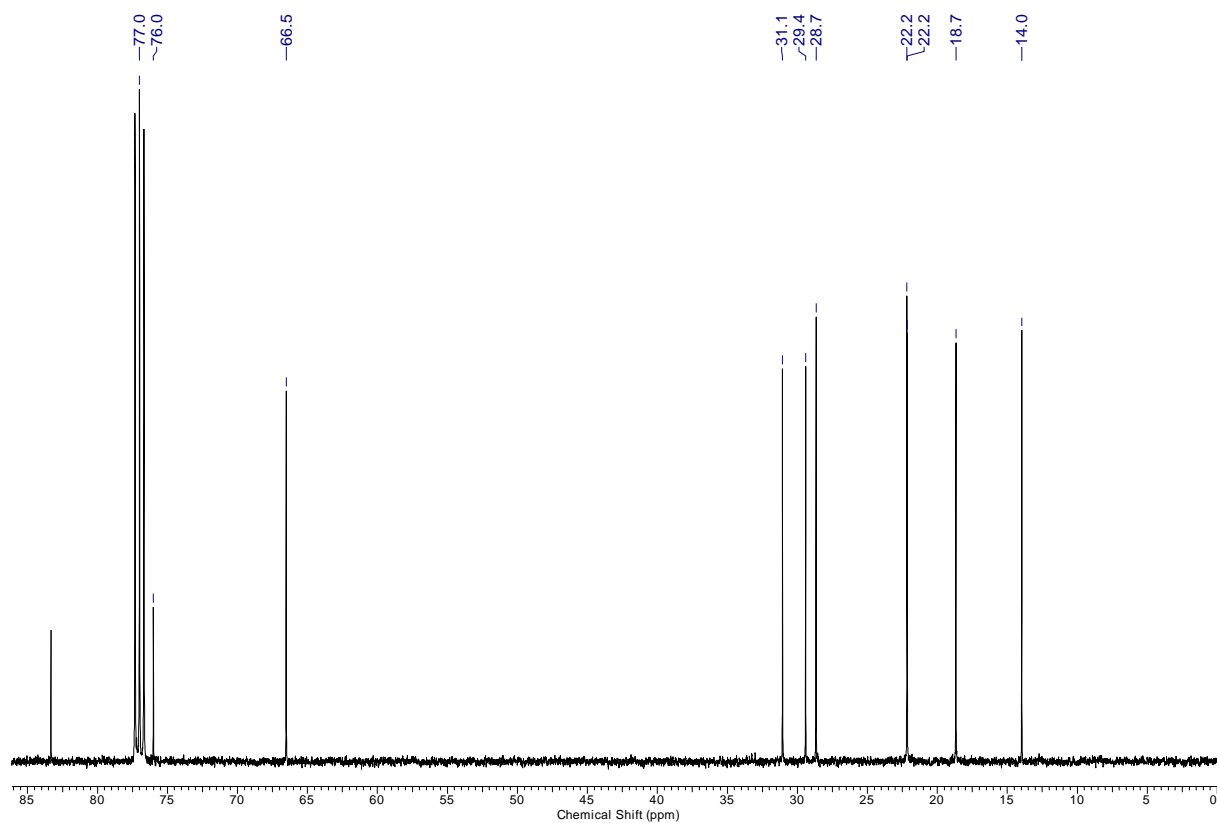
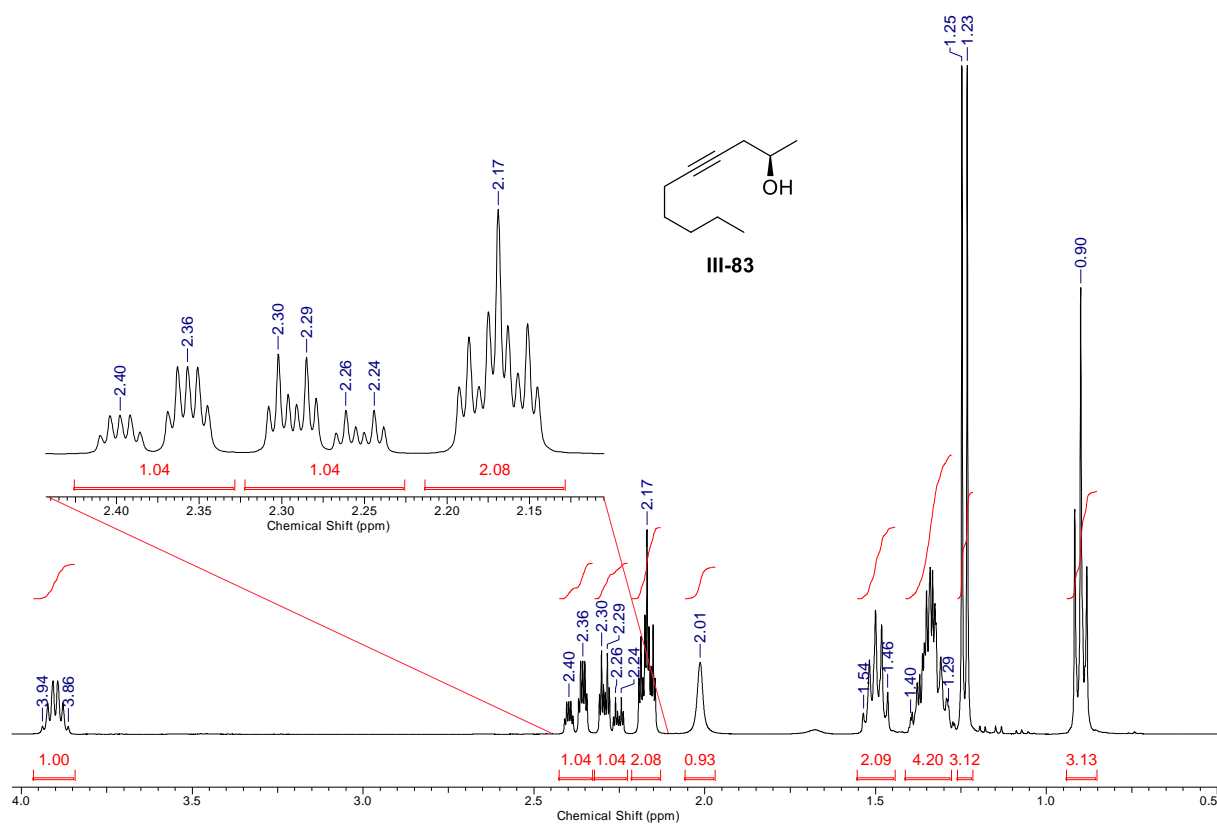
7.3.48 Ethyl (2*E*,4*E*)-deca-2,4-dien-8-ynoate (III-77b)

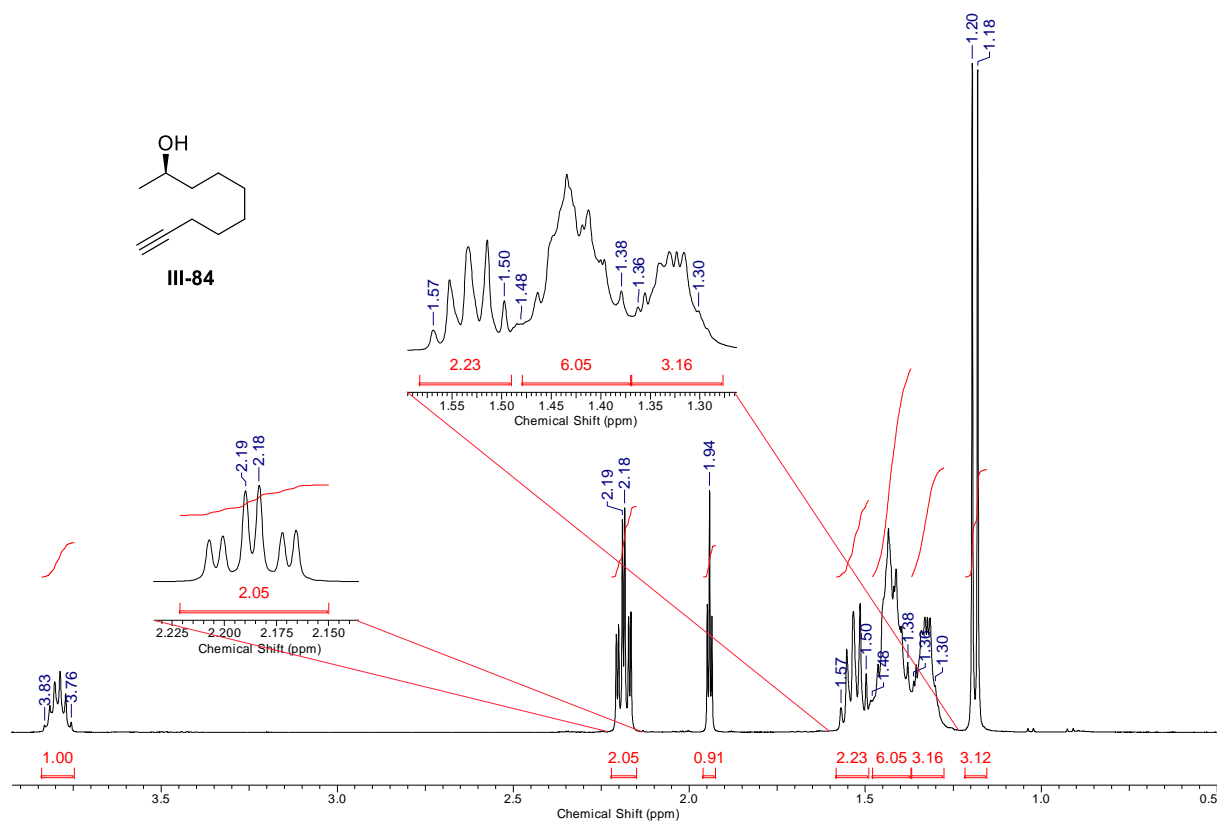
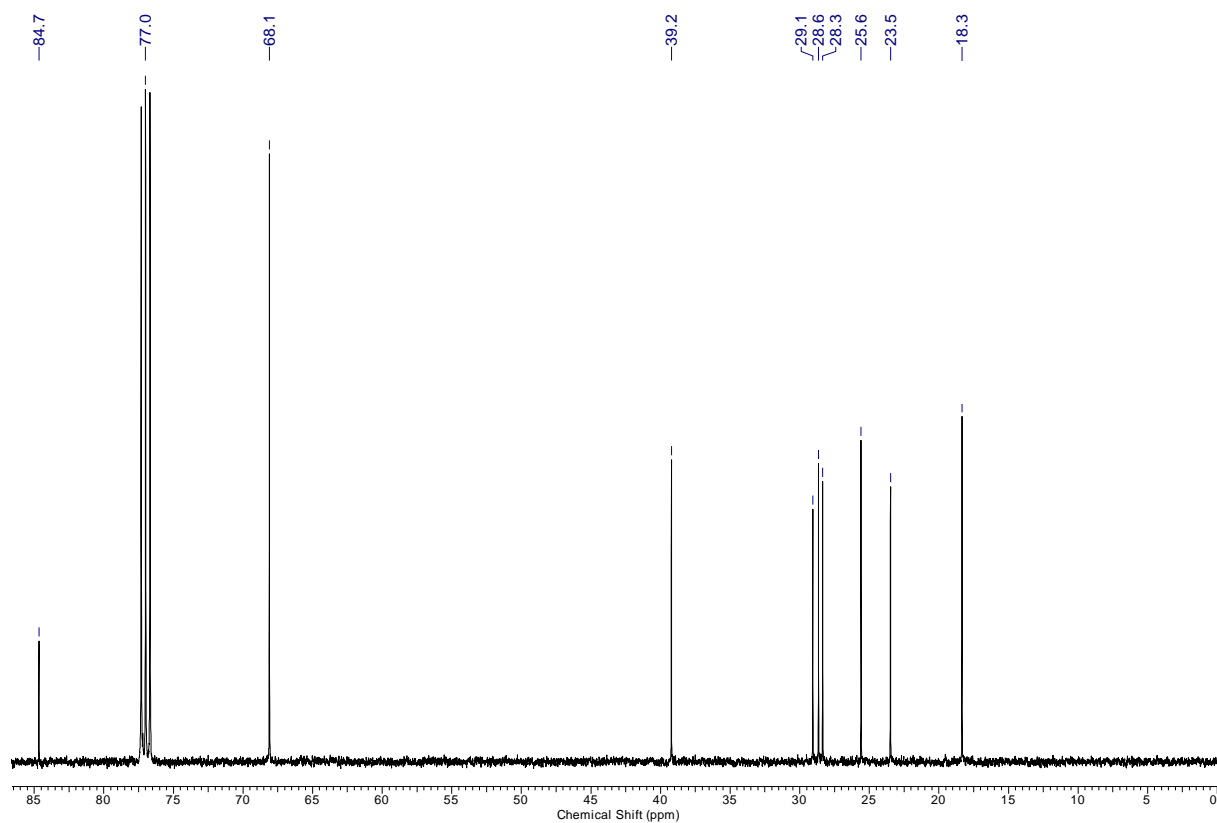
7.3.49 Ethyl (4*S*,5*S*,*E*)-4,5-dihydroxydec-2-en-8-ynoate (III-73b)

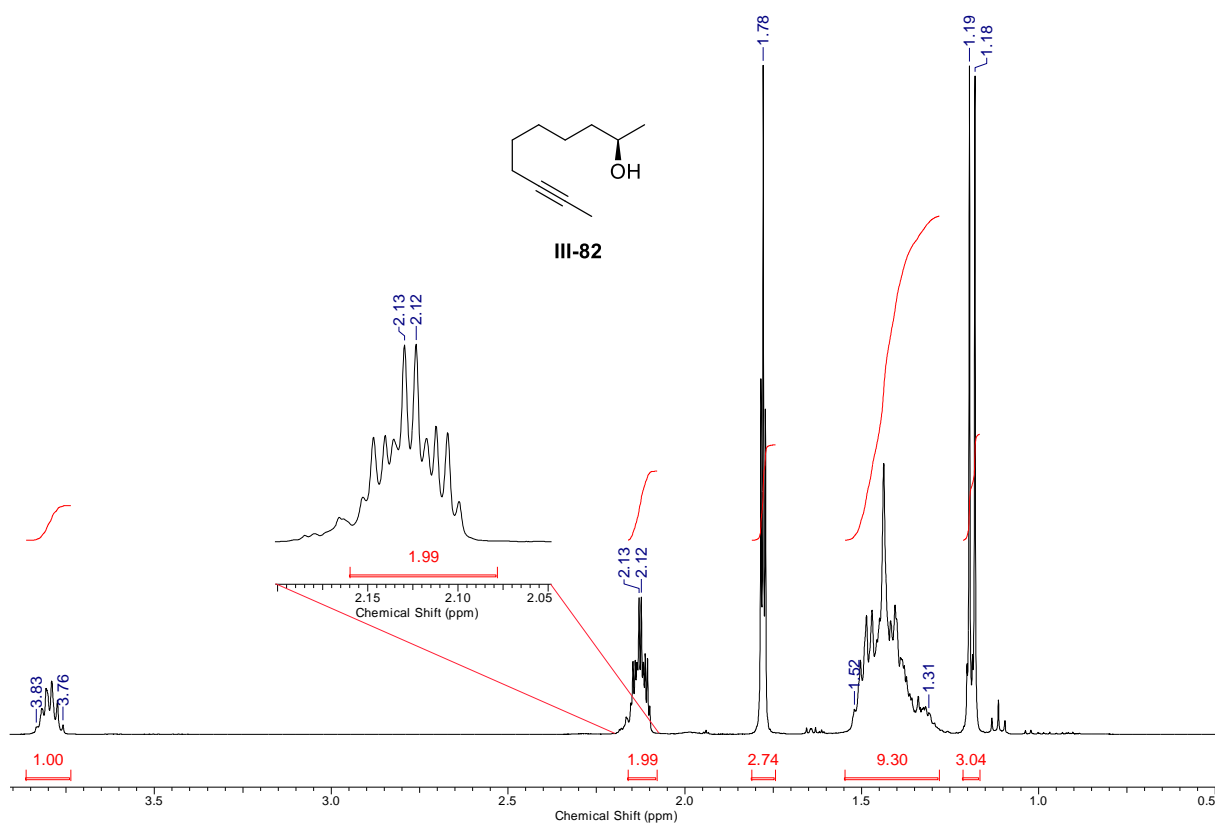
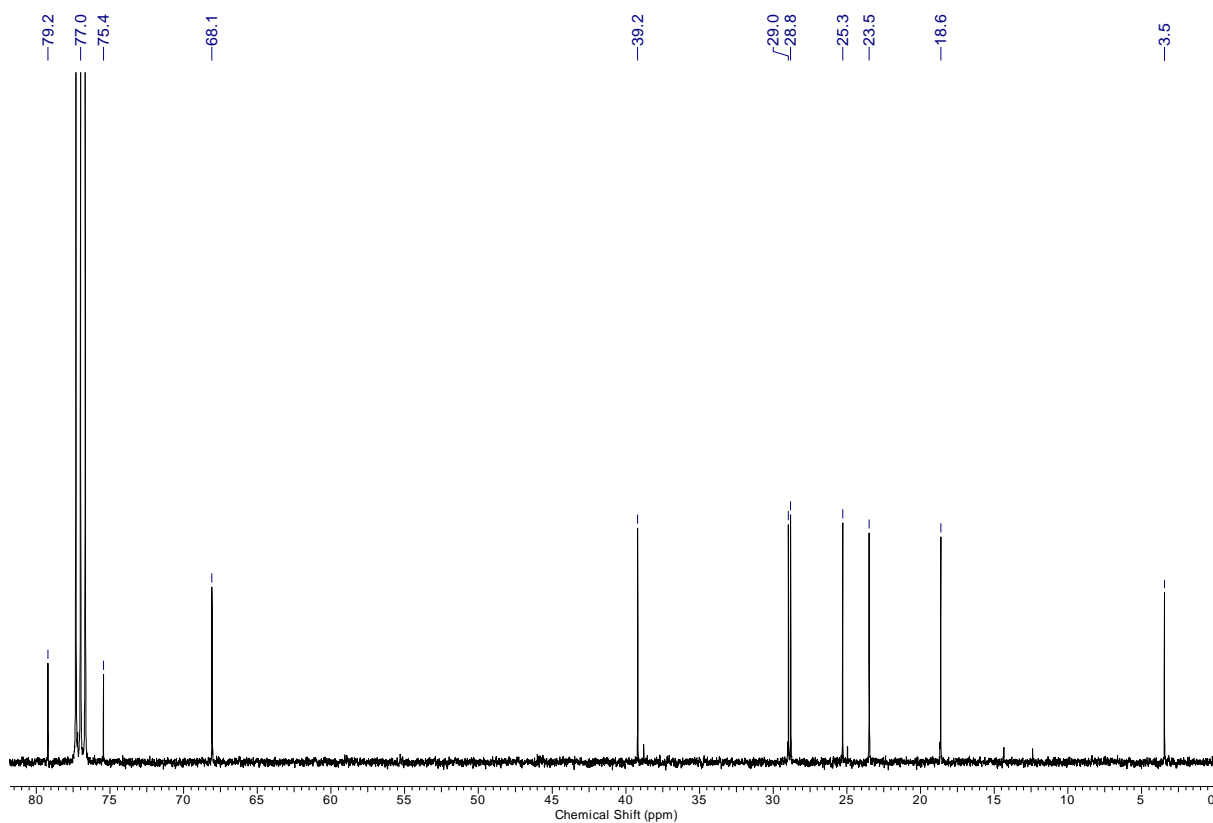


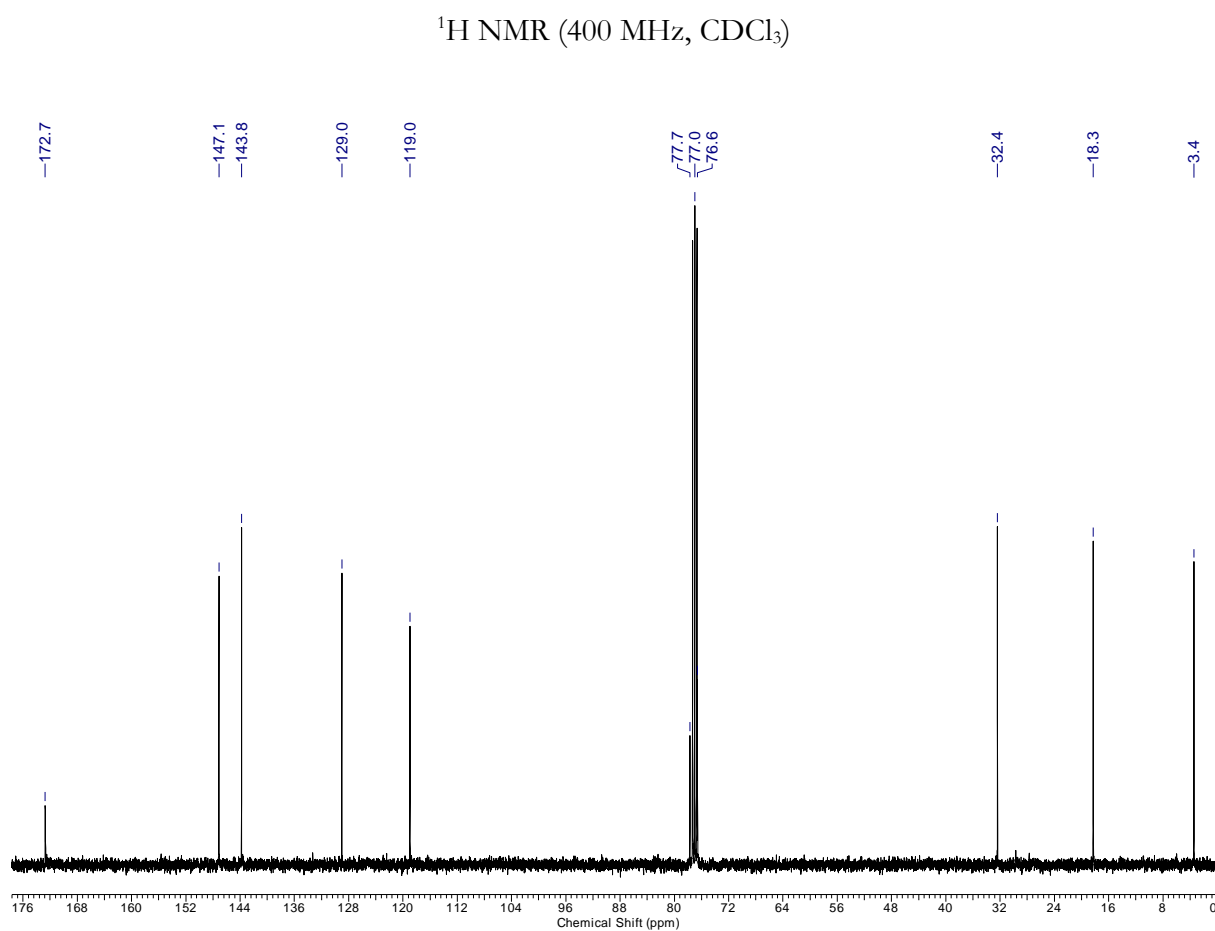
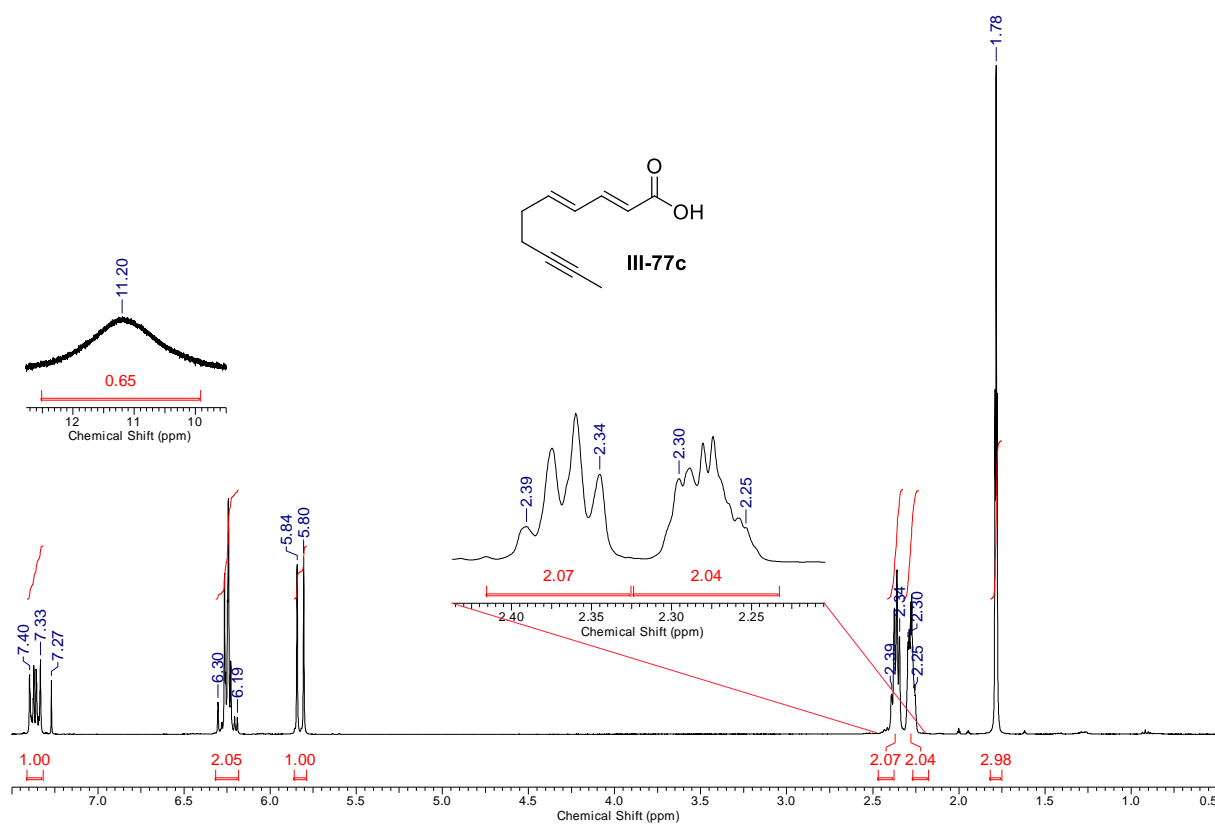
### 7.3.50 (*E*)-3-((4*S*,5*S*)-2,2-Dimethyl-5-(pent-3-yn-1-yl)-1,3-dioxolan-4-yl)acrylic acid (III-78c)

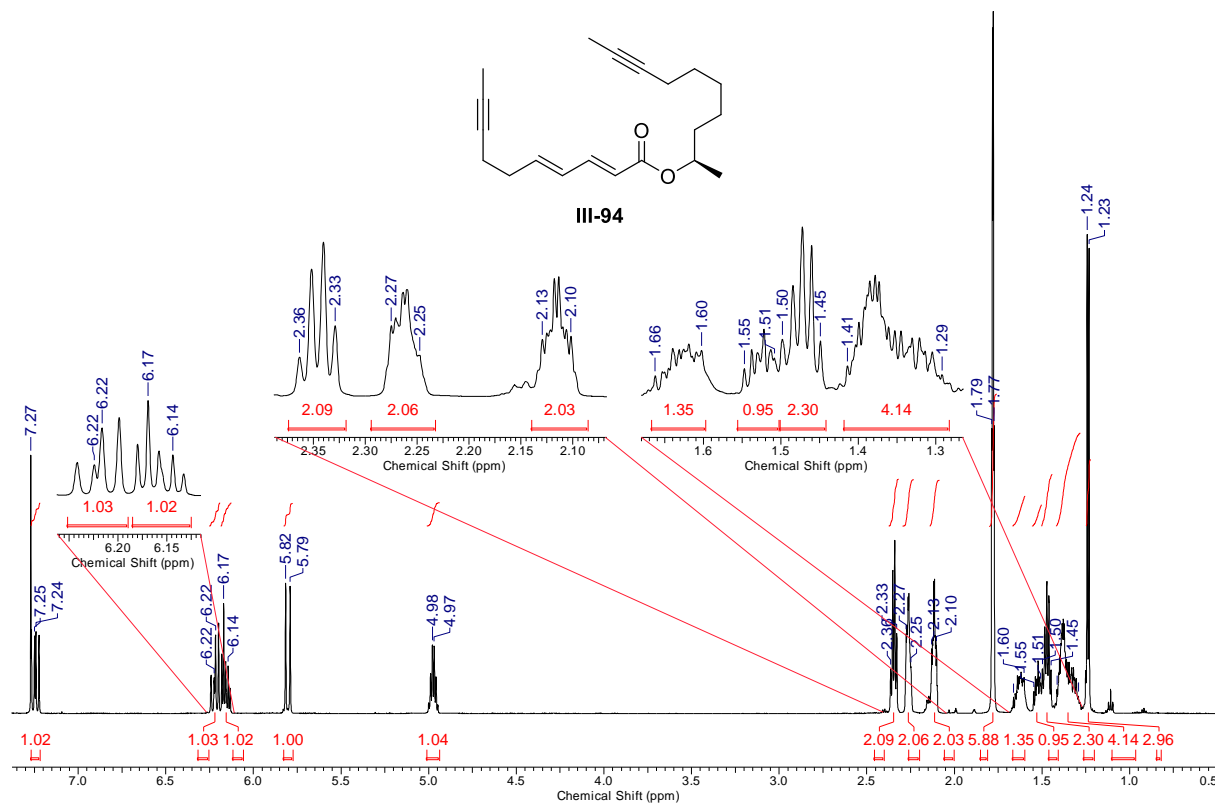
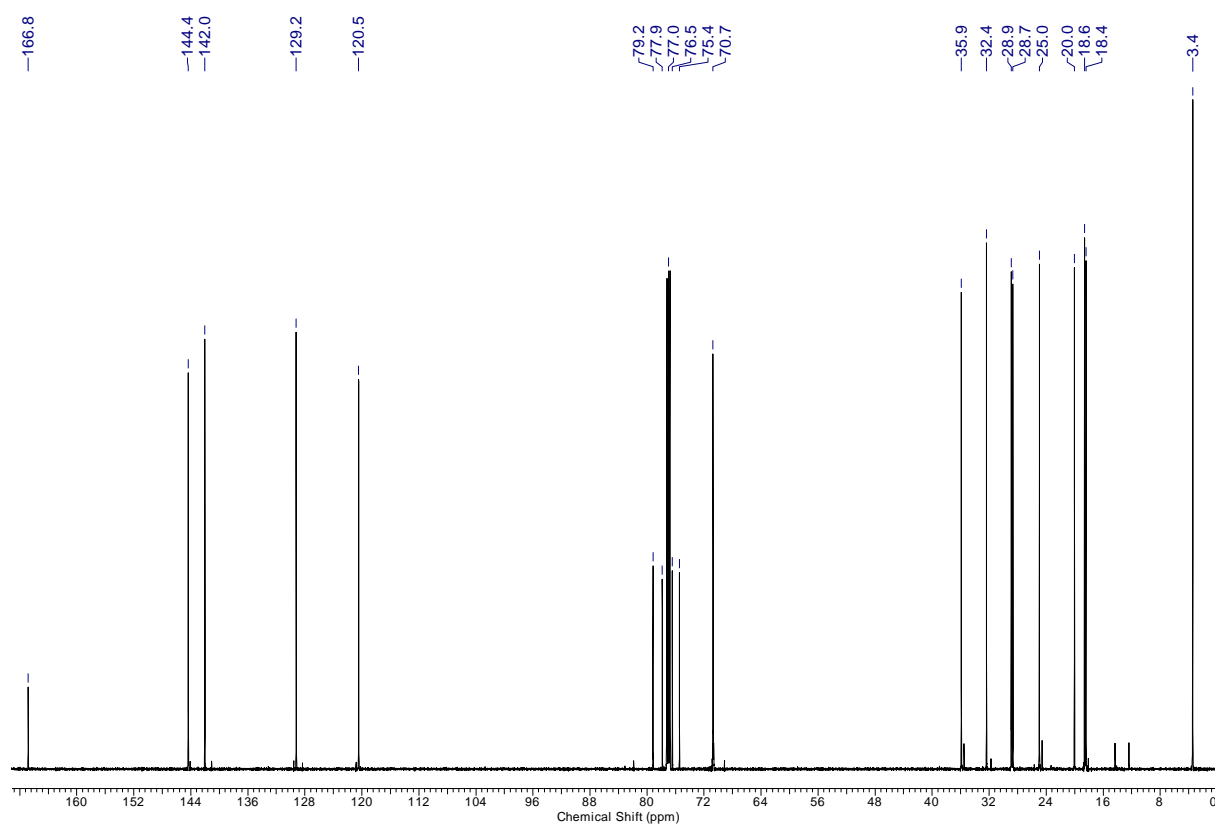


7.3.51 (*R*)-Dec-4-yn-2-ol (III-83)

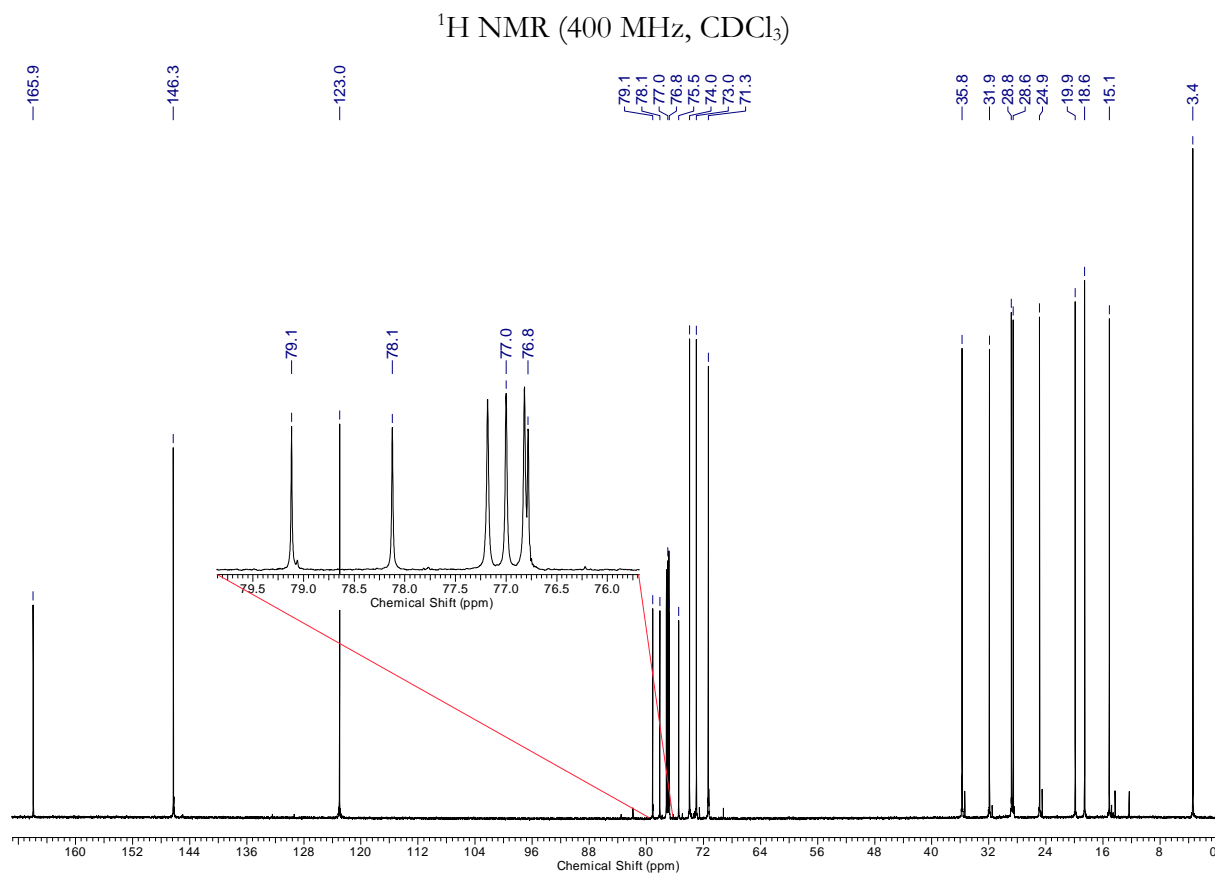
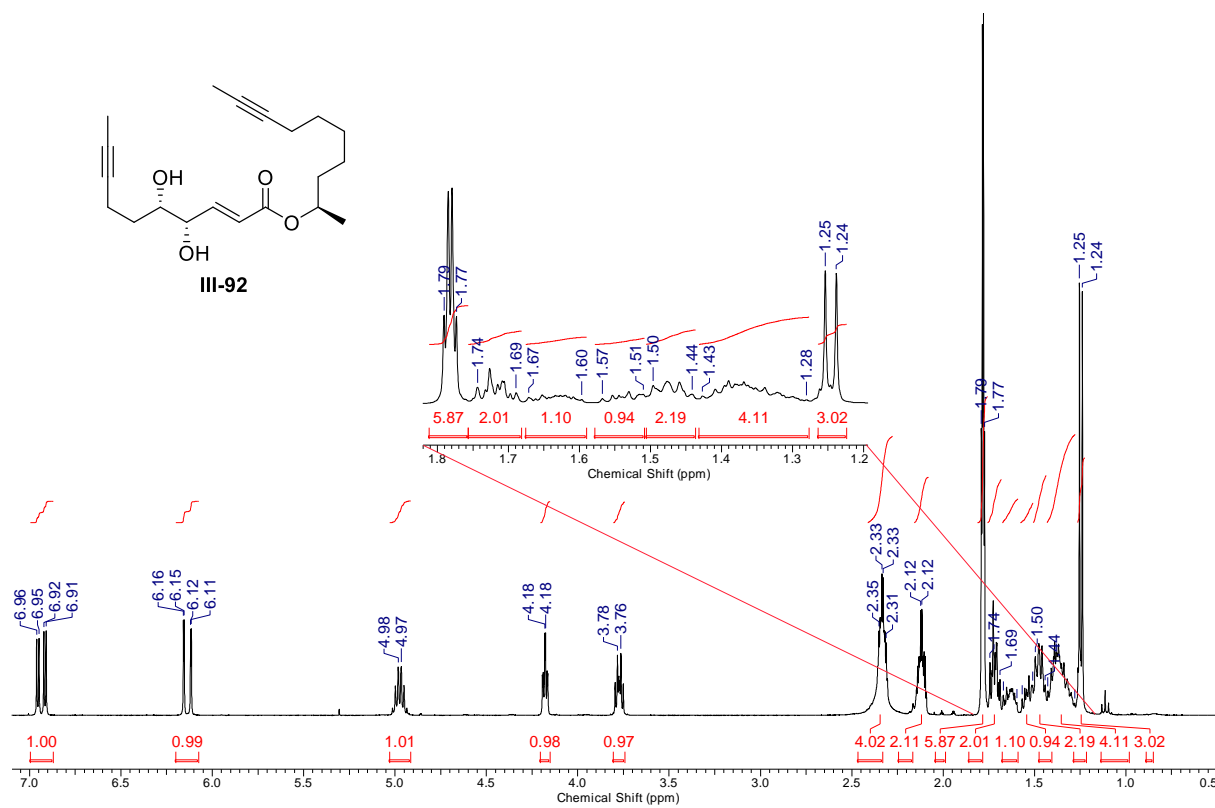
7.3.52 (*R*)-Dec-9-yn-2-ol (III-84) $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

7.3.53 (*R*)-Dec-8-yn-2-ol (III-82) $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

7.3.54 (2*E*,4*E*)-Deca-2,4-dien-8-ynoic acid (III-77c)

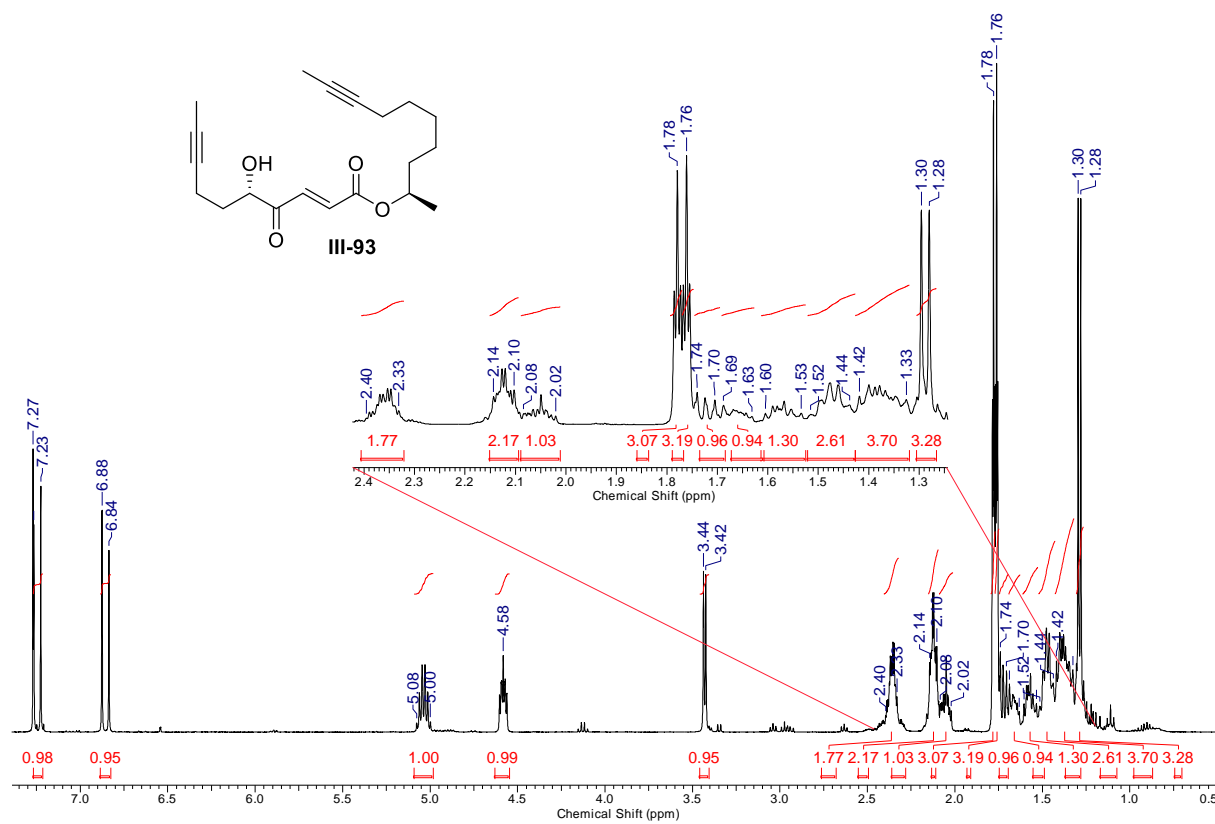
7.3.55 (*R*)-Dec-8-yn-2-yl (2*E*,4*E*)-deca-2,4-dien-8-ynoate (III-94) $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

7.3.56 (*R*)-Dec-8-yn-2-yl (4*S*,5*S*,*E*)-4,5-dihydroxydec-2-en-8-ynoate  
(III-92)

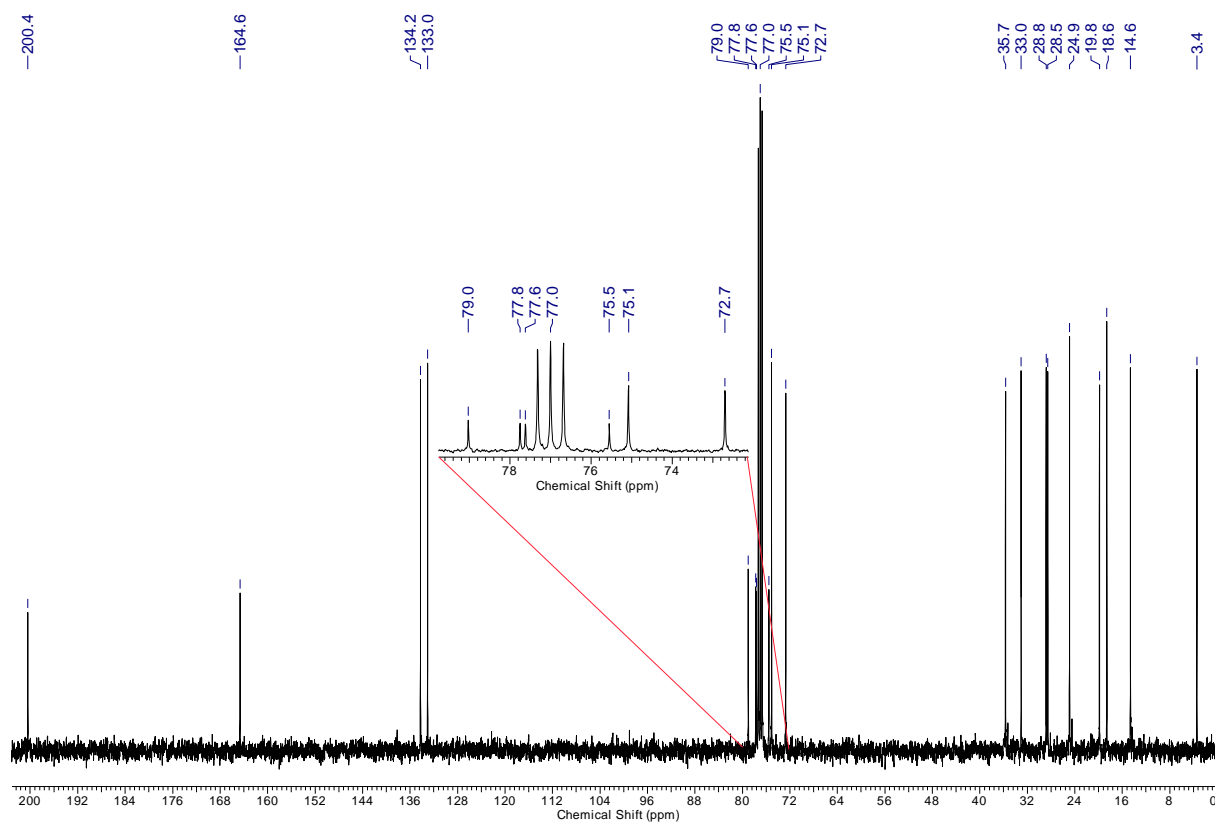


<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

### 7.3.57 (*R*)-dec-8-yn-2-yl (*S,E*)-5-hydroxy-4-oxodec-2-en-8-ynoate (III-93)



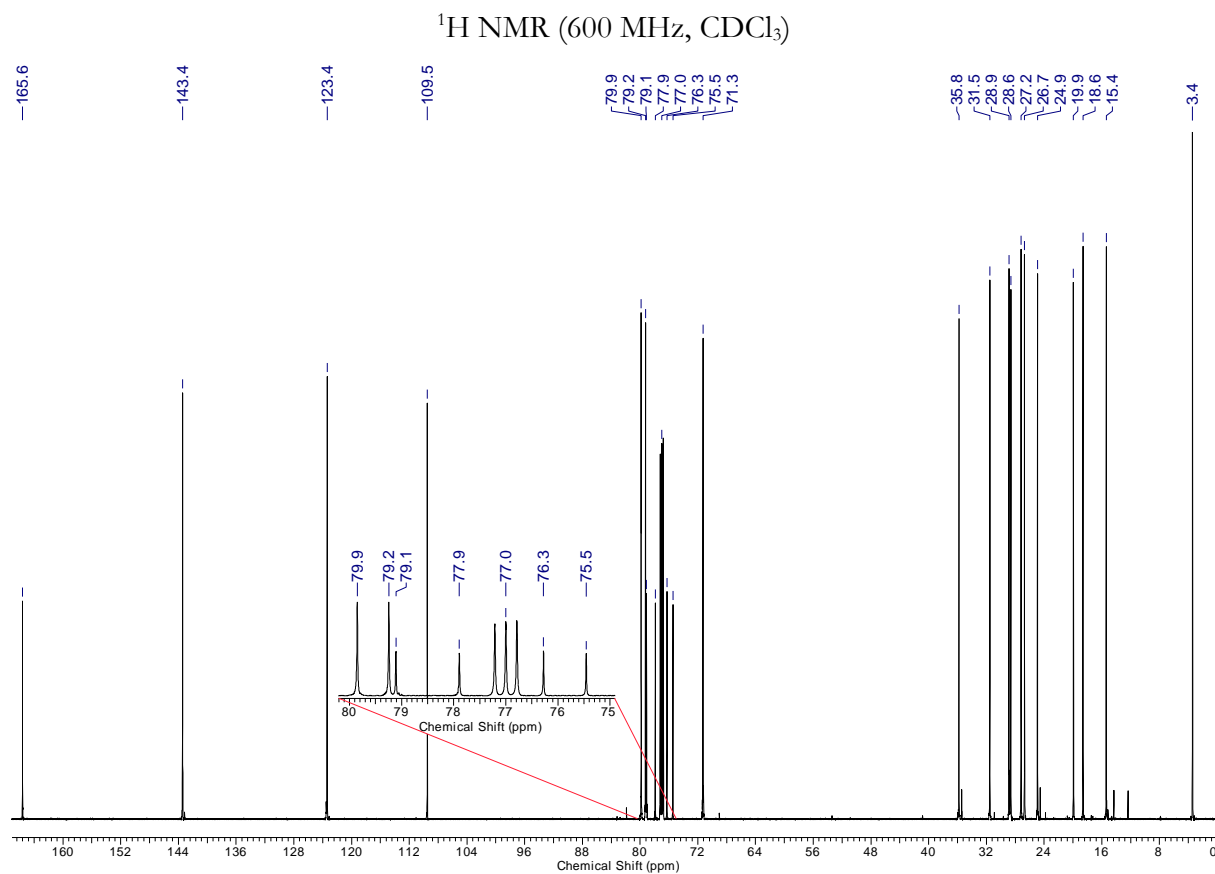
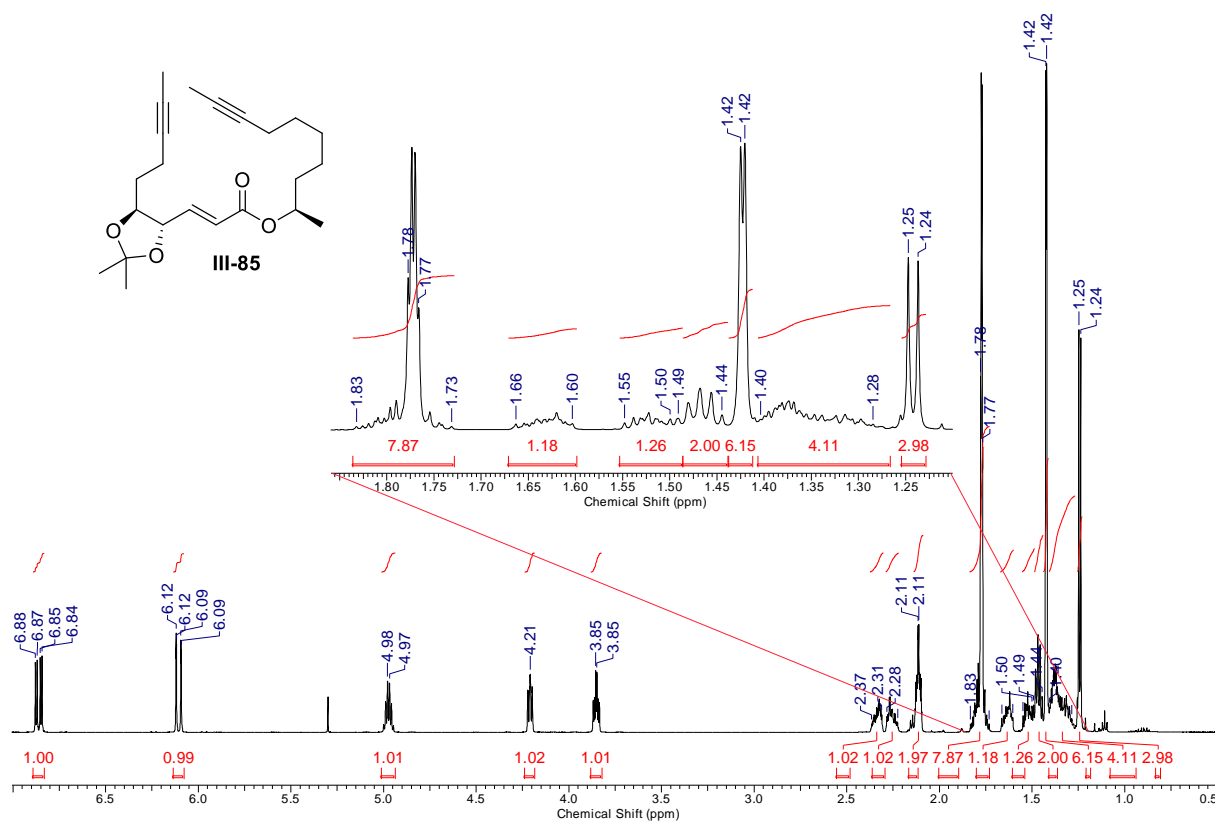
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



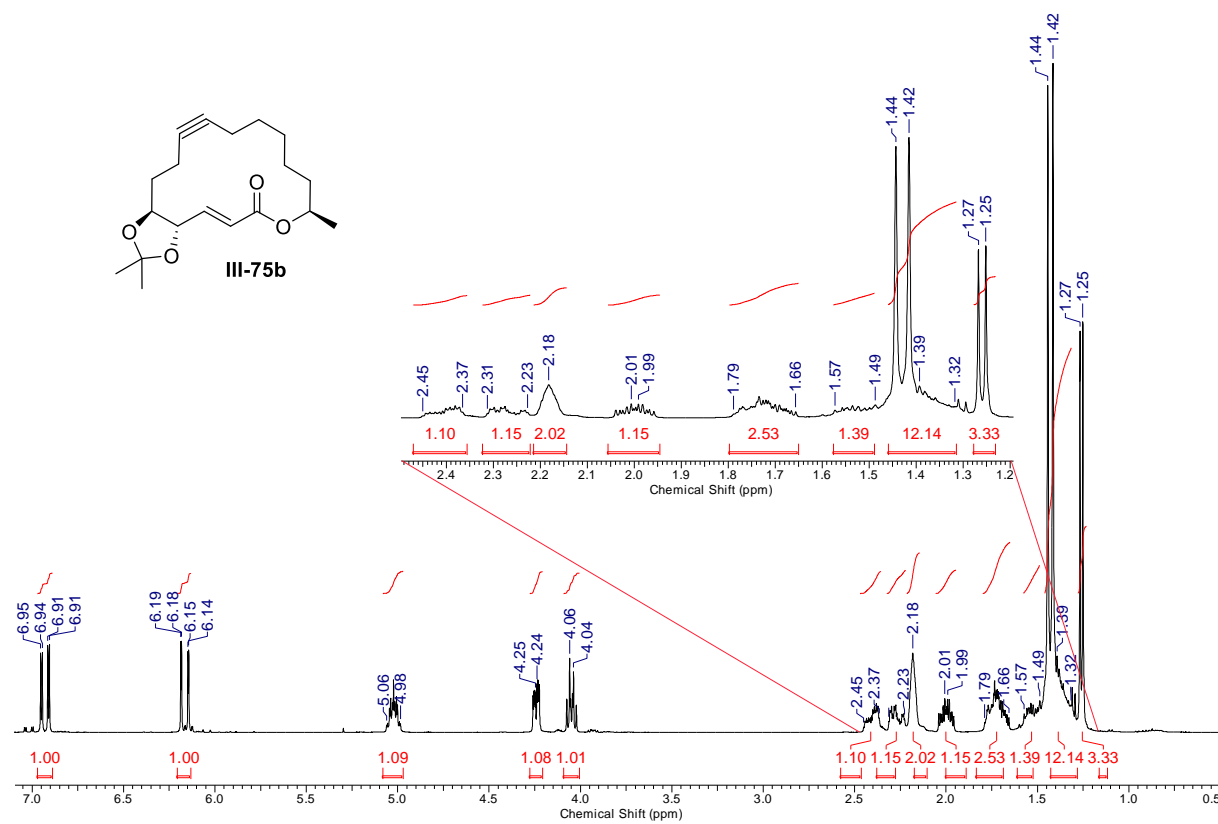
<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)



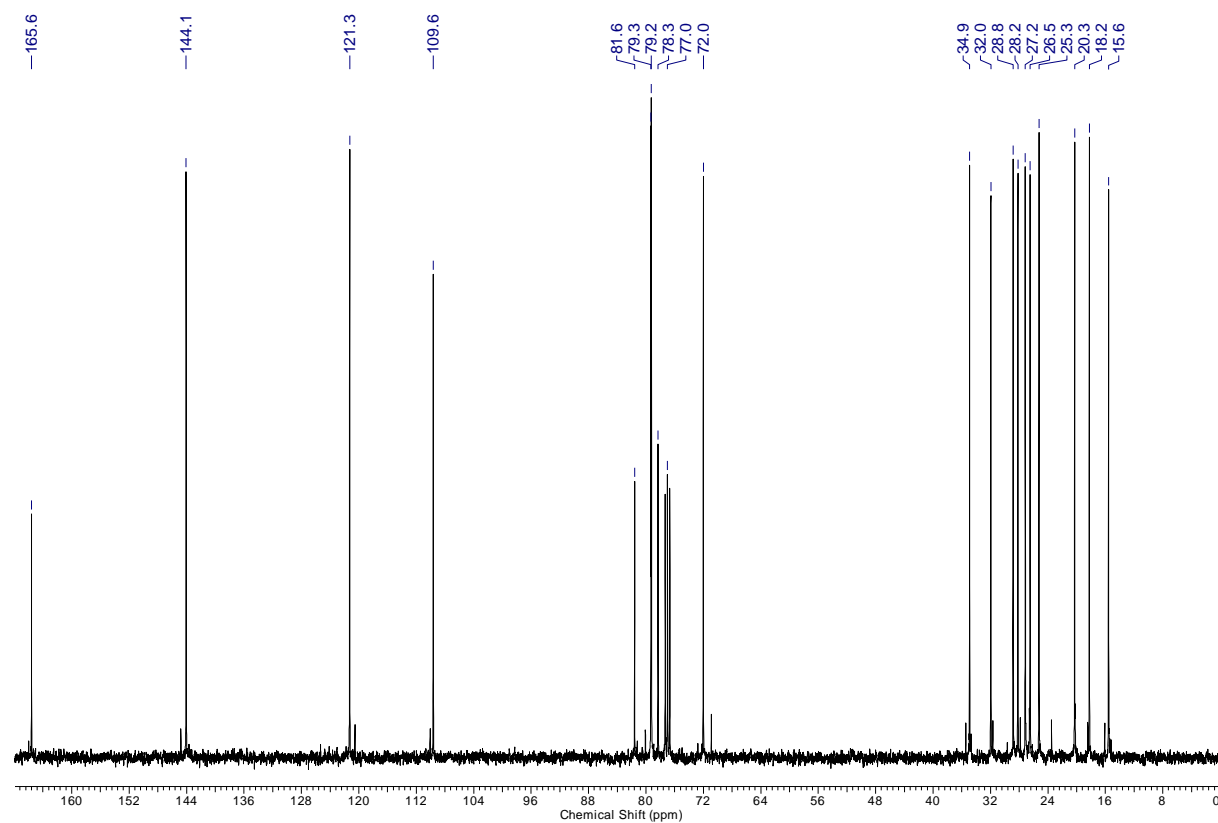
7.3.58 (*R*)-Dec-8-yn-2-yl (*E*)-3-((4*S*,5*S*)-2,2-dimethyl-5-(pent-3-yn-1-yl)-1,3-dioxolan-4-yl)acrylate (III-85)



### 7.3.59 (*E,5S,6S,16R*)-5,6-(Isopropylidendioxy)-16-methyl-oxacyclohexadec-3-en-9-yne-2-one (III-75b)

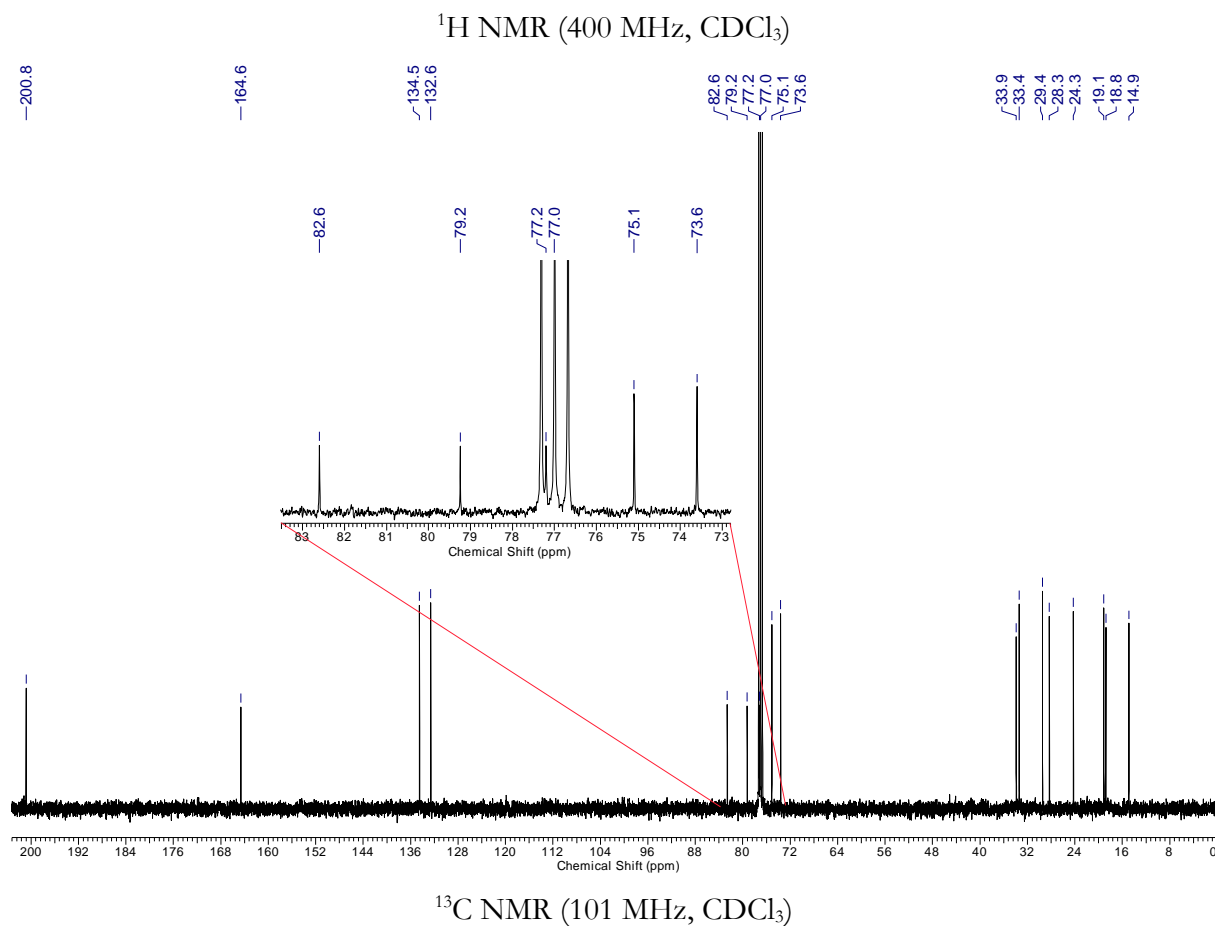
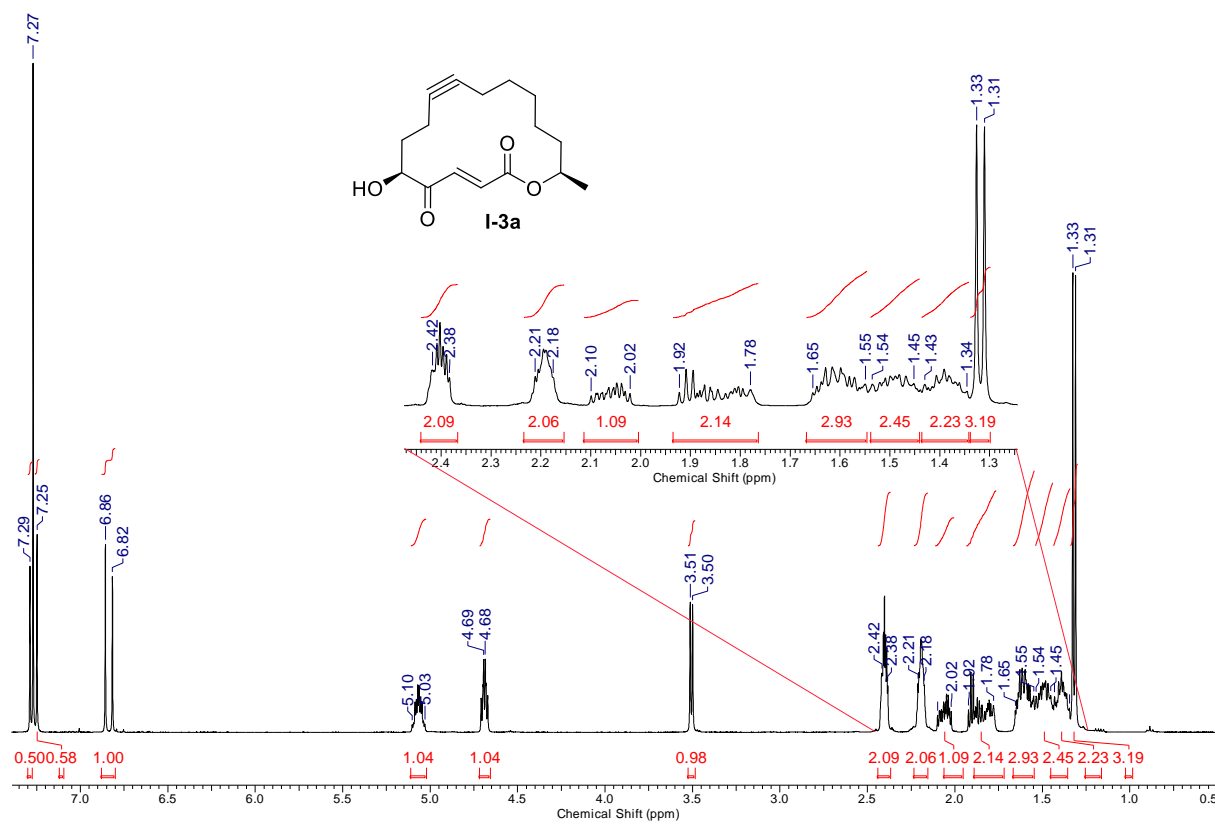


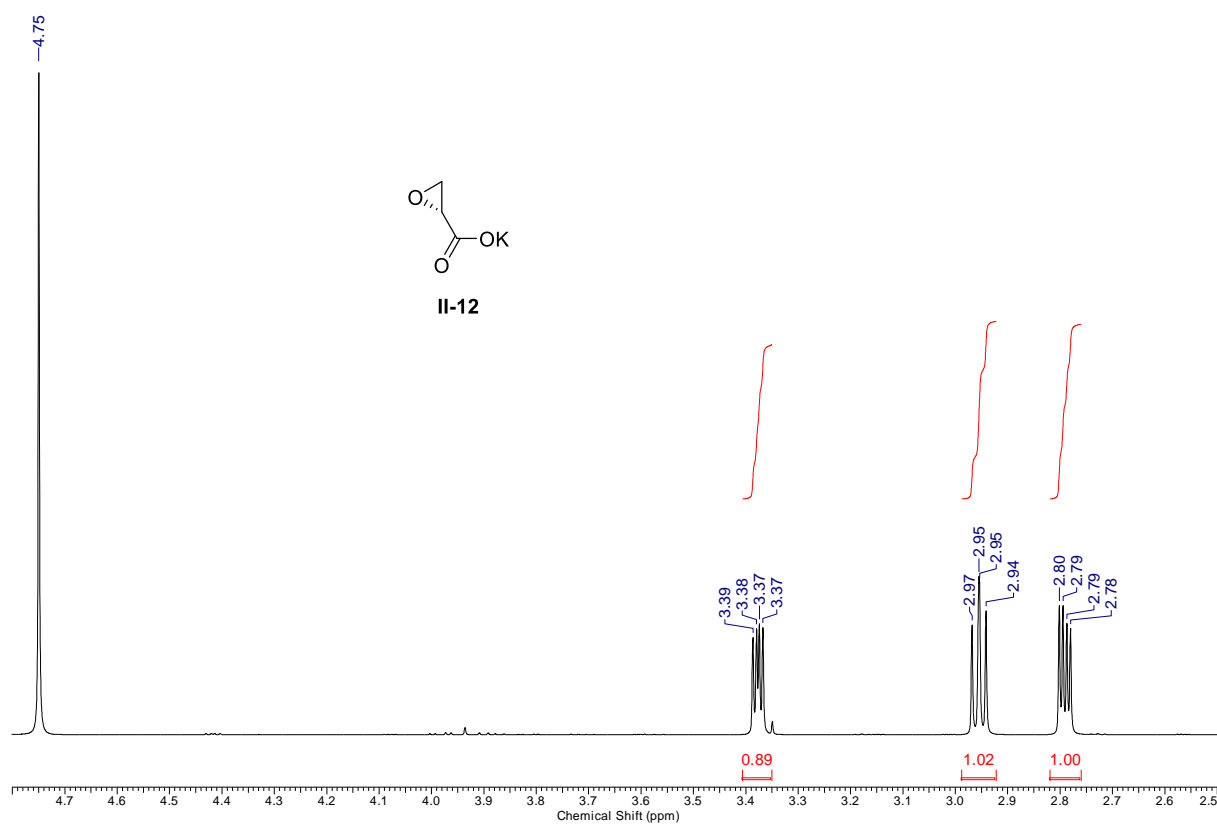
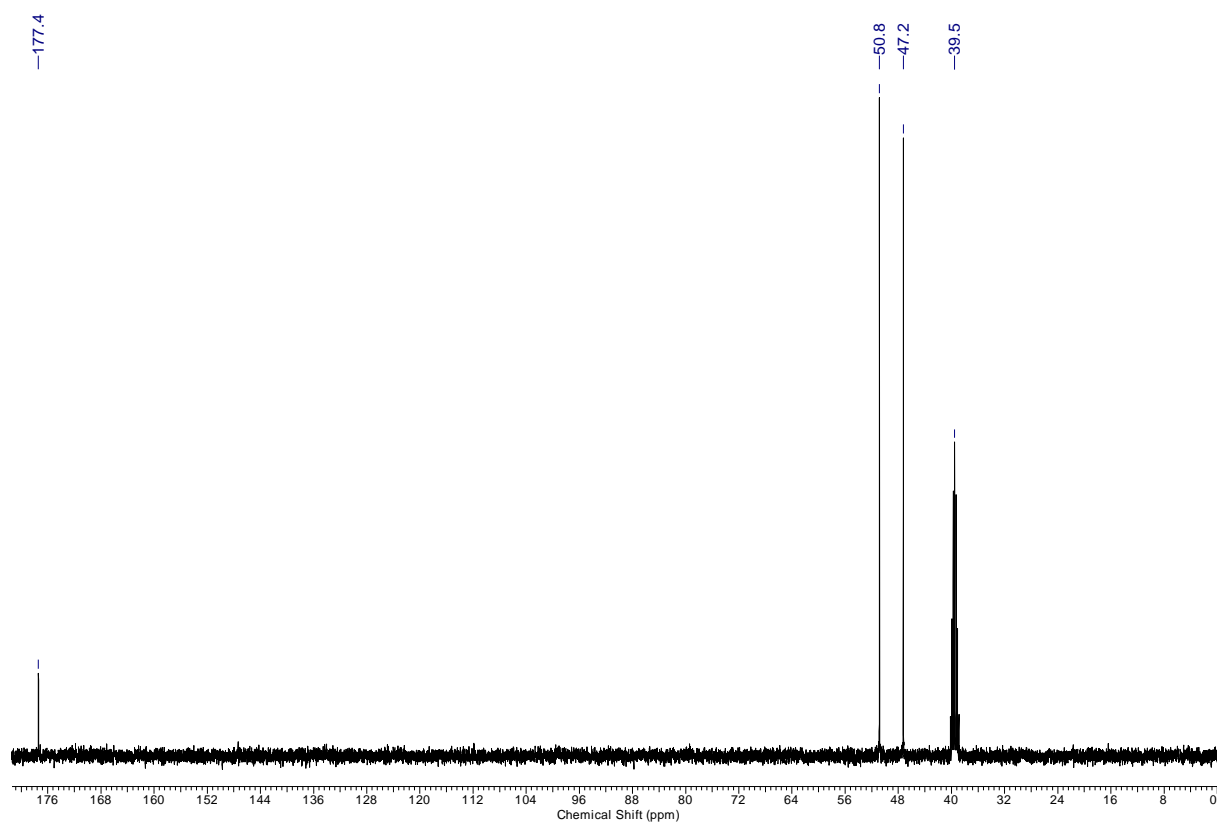
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

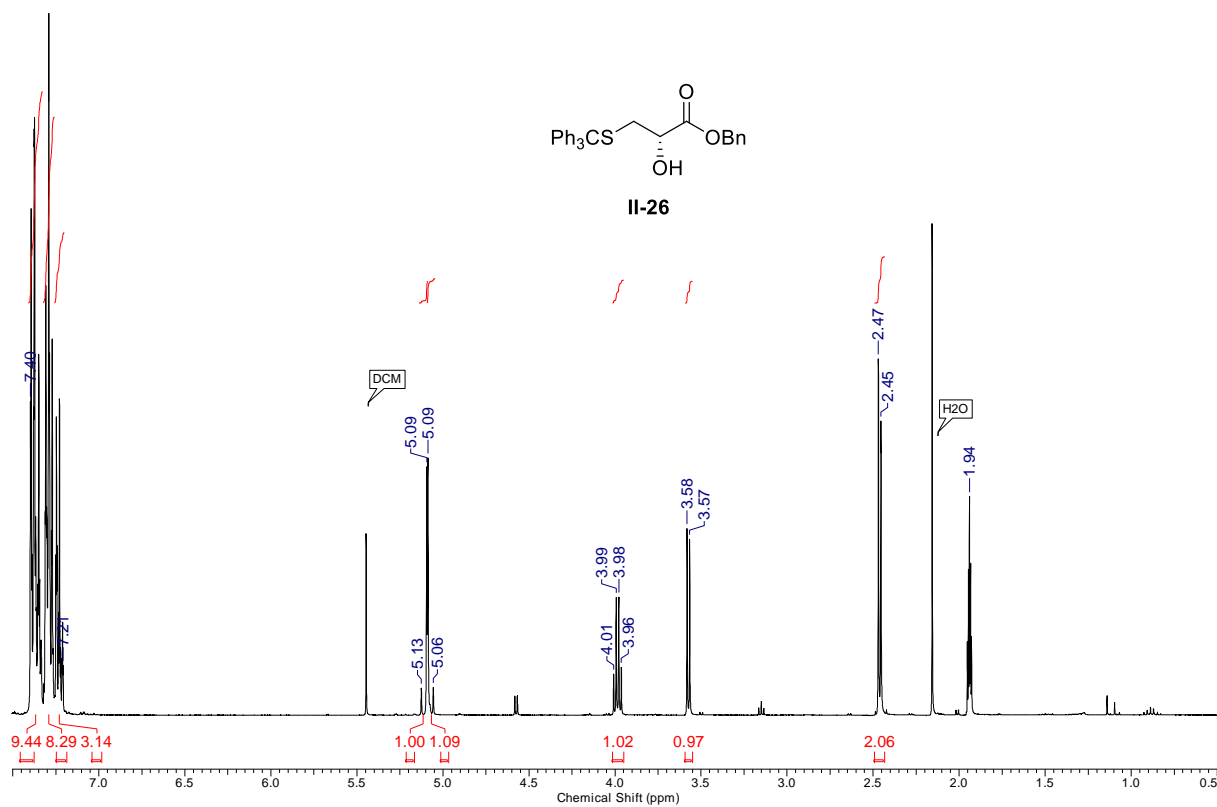
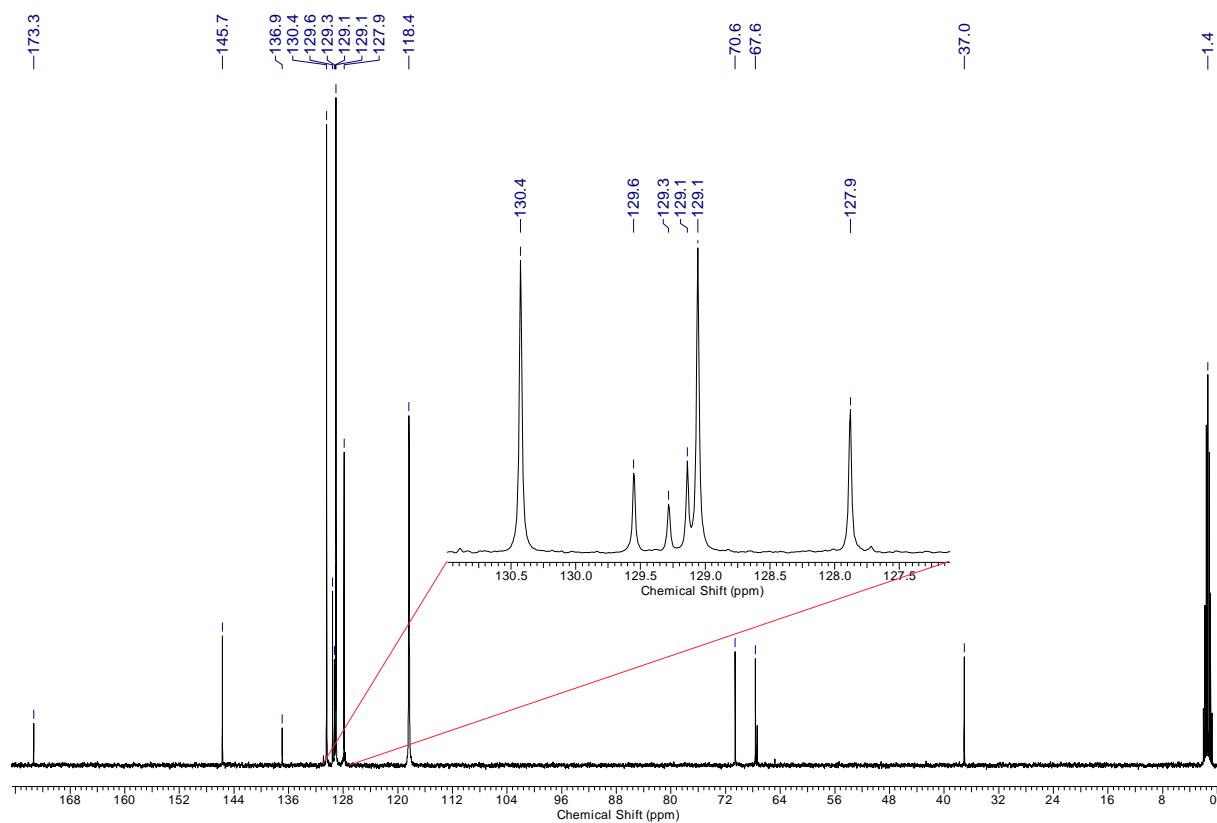


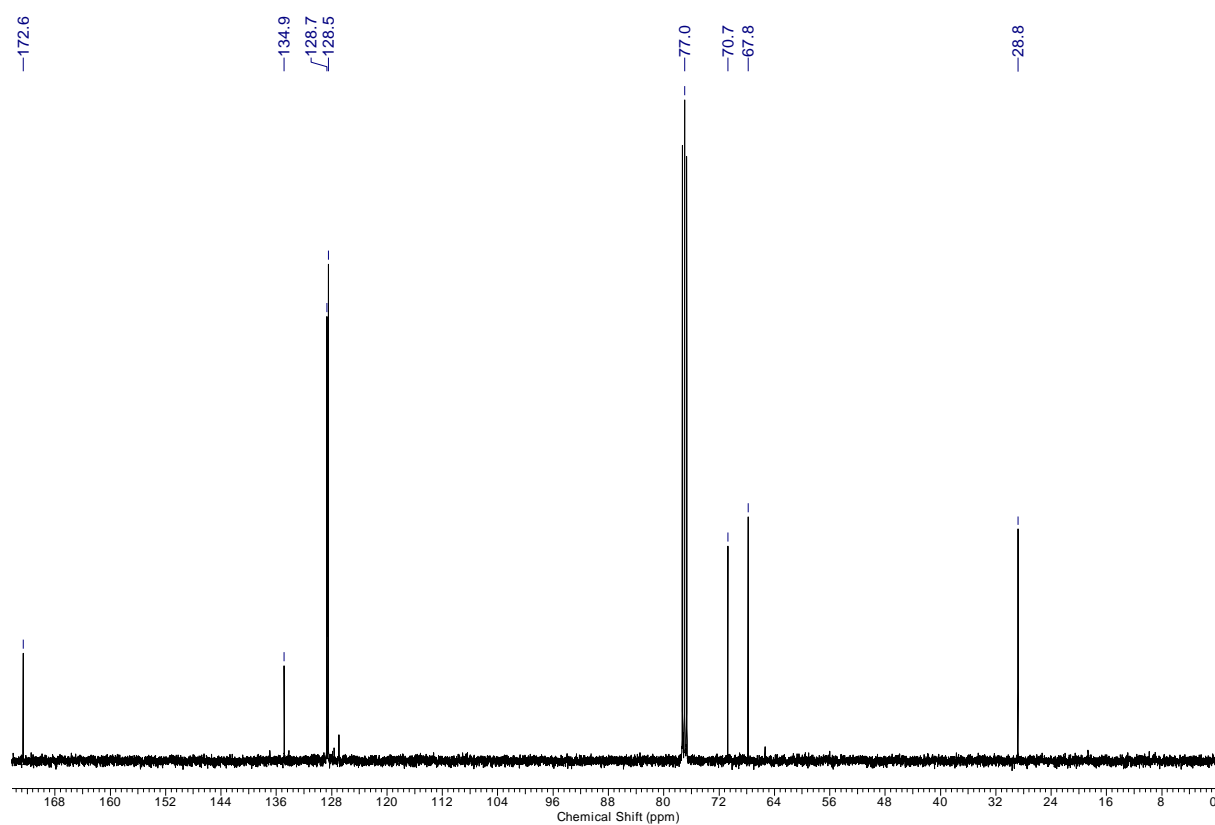
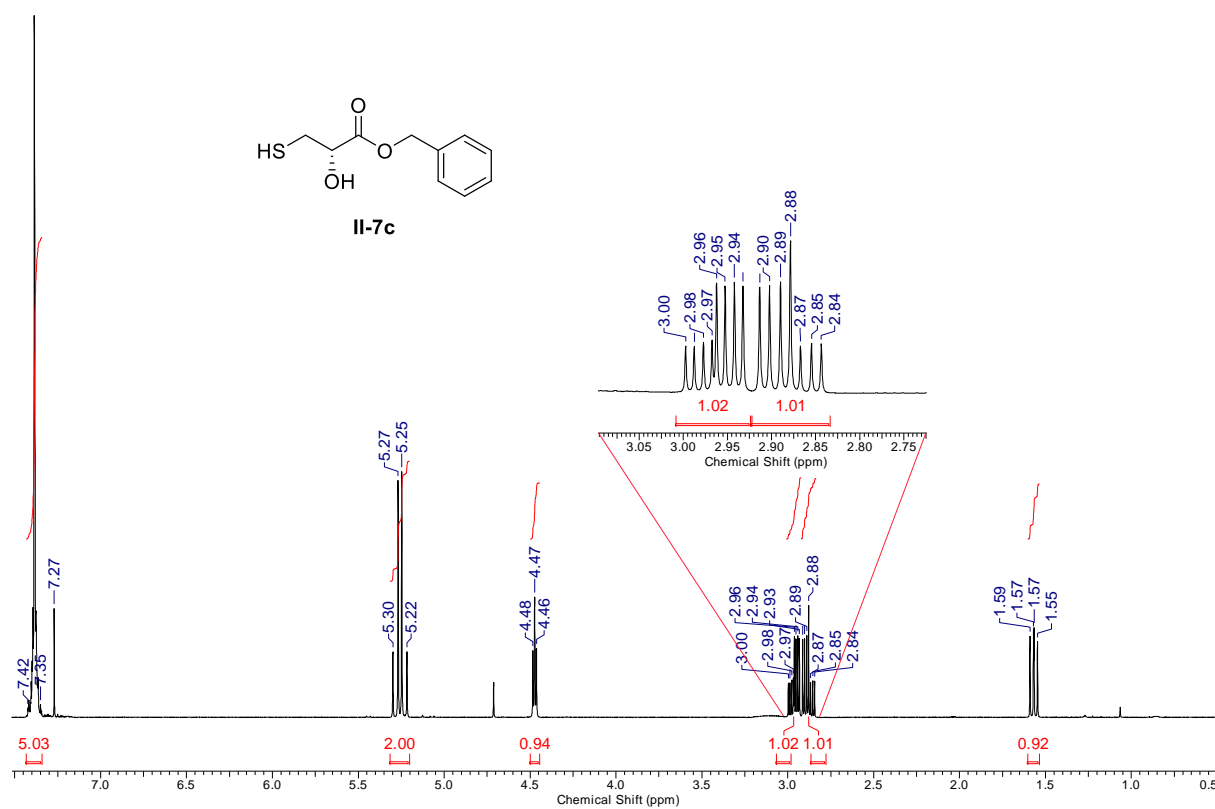
<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

### 7.3.60 (6*S*,16*R*,*E*)-6-Hydroxy-16-methyloxyclohexadec-3-en-9-yne-2,5-dione (I-3a)

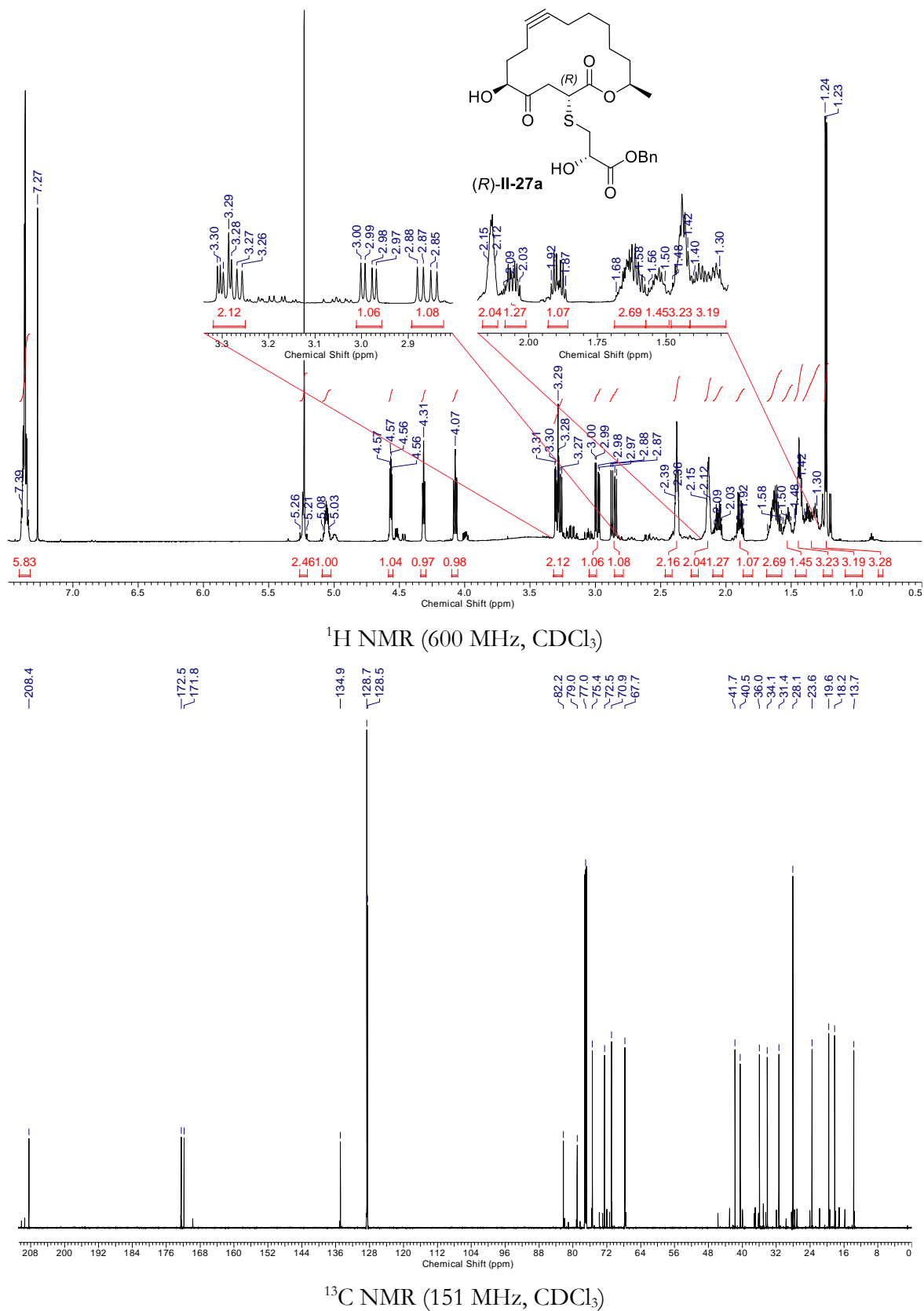


7.3.61 Potassium (*R*)-oxirane-2-carboxylate (II-12)<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O)<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)

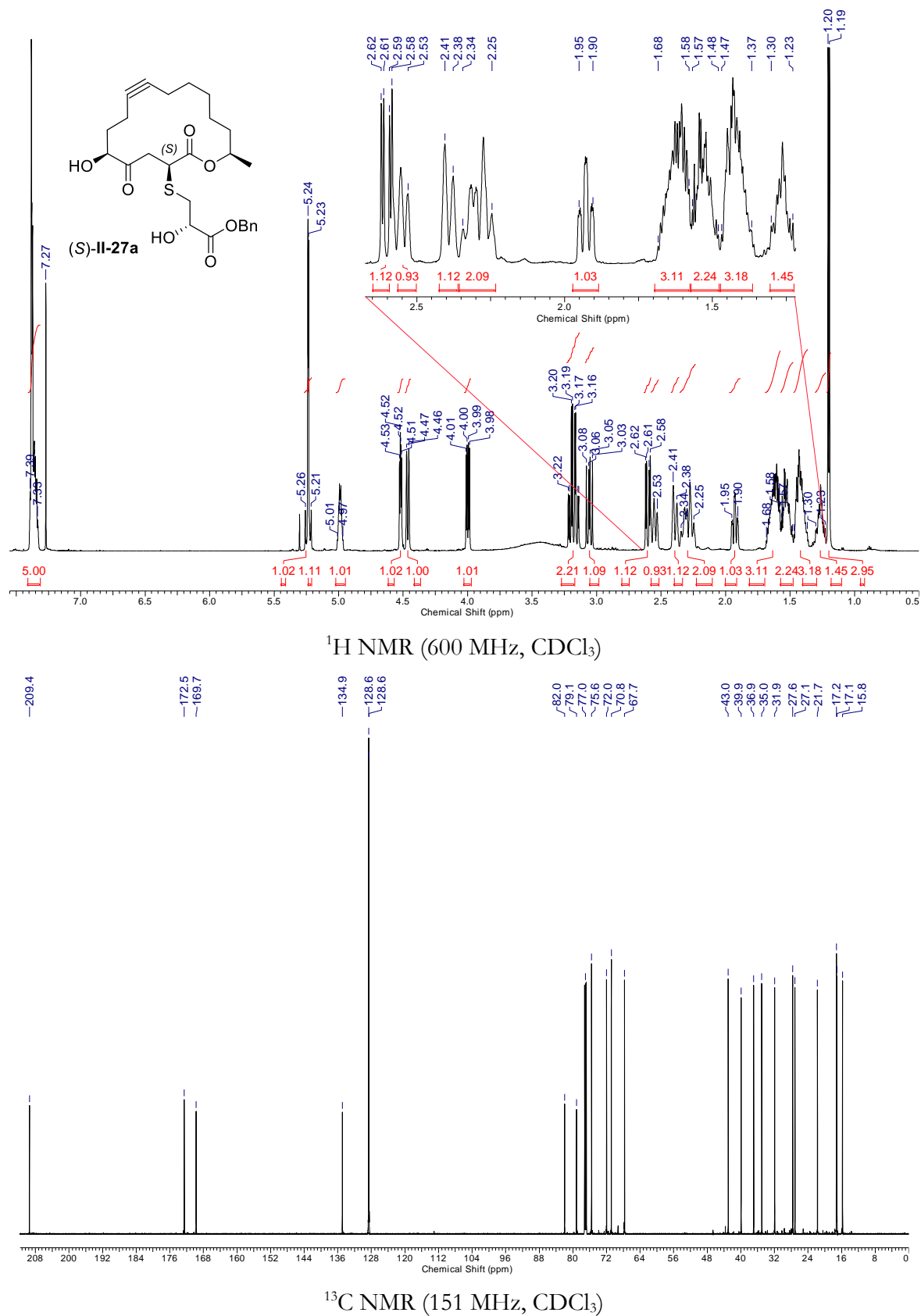
7.3.62 Benzyl (*S*)-2-hydroxy-3-(tritylthio)propanoate (II-26)<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN)<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CD<sub>3</sub>CN)

7.3.63 Benzyl (*S*)-2-hydroxy-3-mercaptopropanoate (II-7c)

7.3.64 Benzyl (*S*)-2-hydroxy-3-(((3*R*,6*S*,16*R*)-6-hydroxy-16-methyl-2,5-dioxocyclohexadec-9-yn-3-yl)thio)propanoate ((*R*)-II-27a)

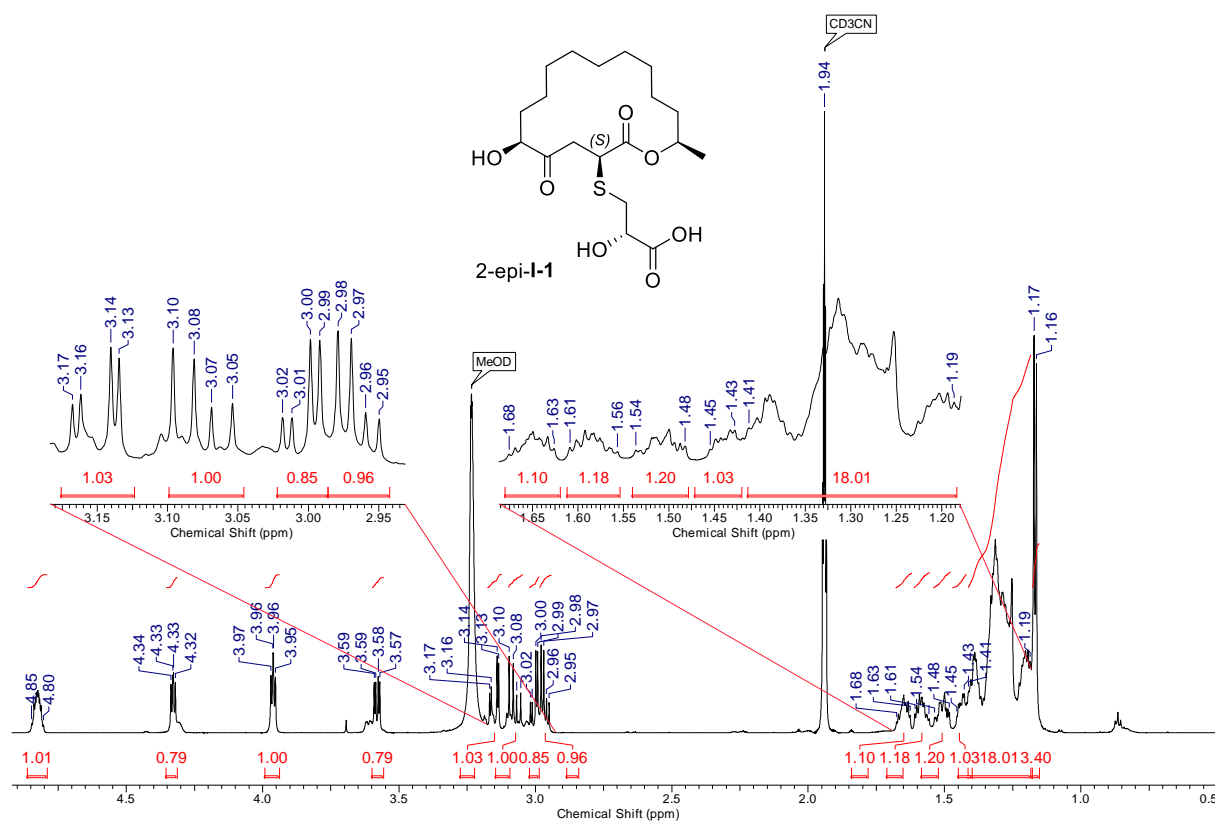
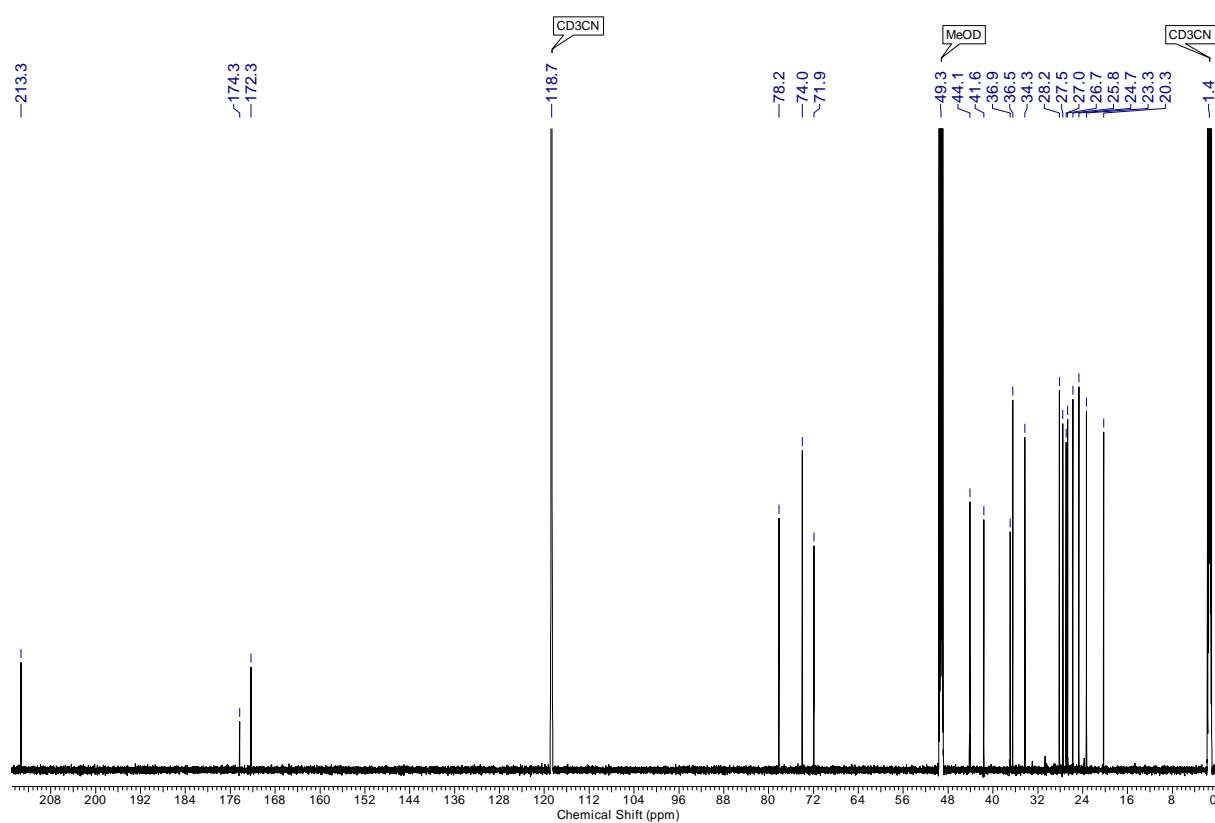


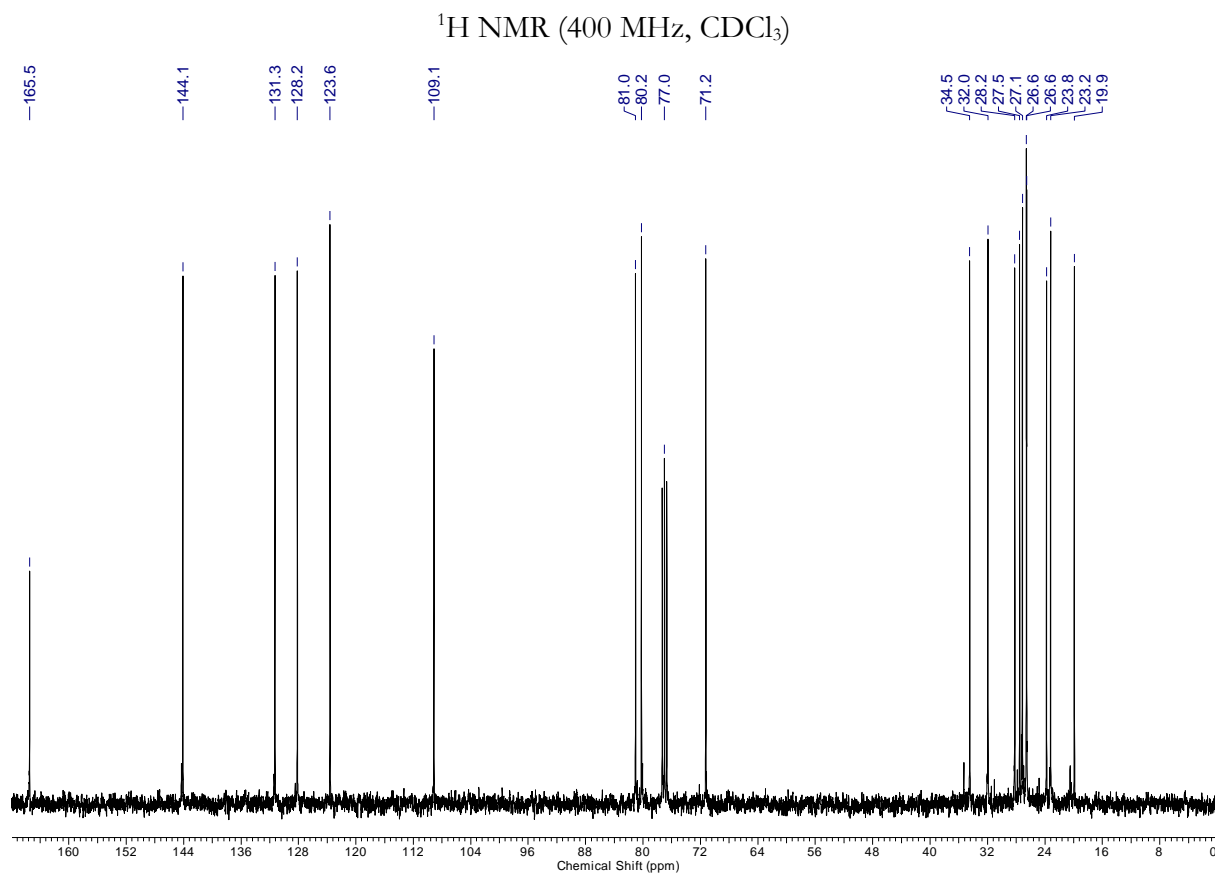
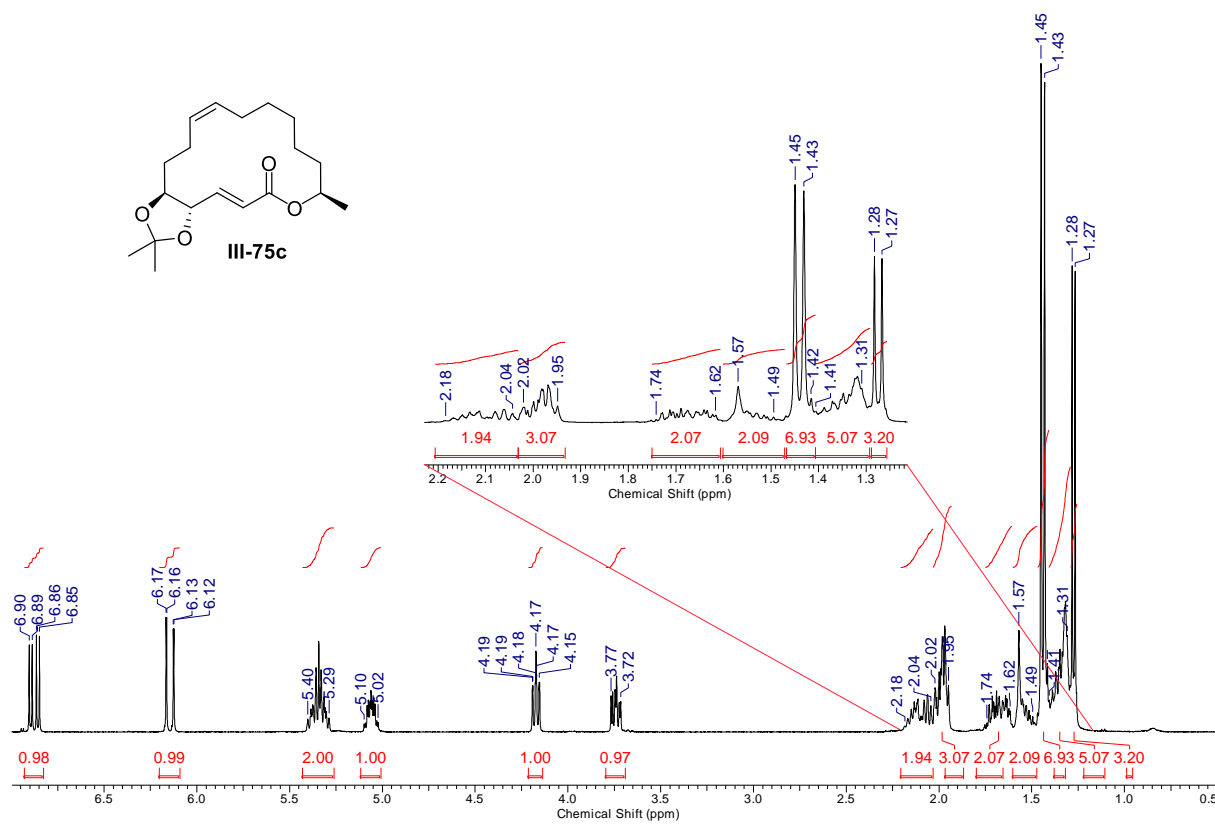
### 7.3.65 Benzyl (*S*)-2-hydroxy-3-(((3*S*,6*S*,16*R*)-6-hydroxy-16-methyl-2,5-dioxocyclohexadec-9-yn-3-yl)thio)propanoate ((*S*)-II-27a)



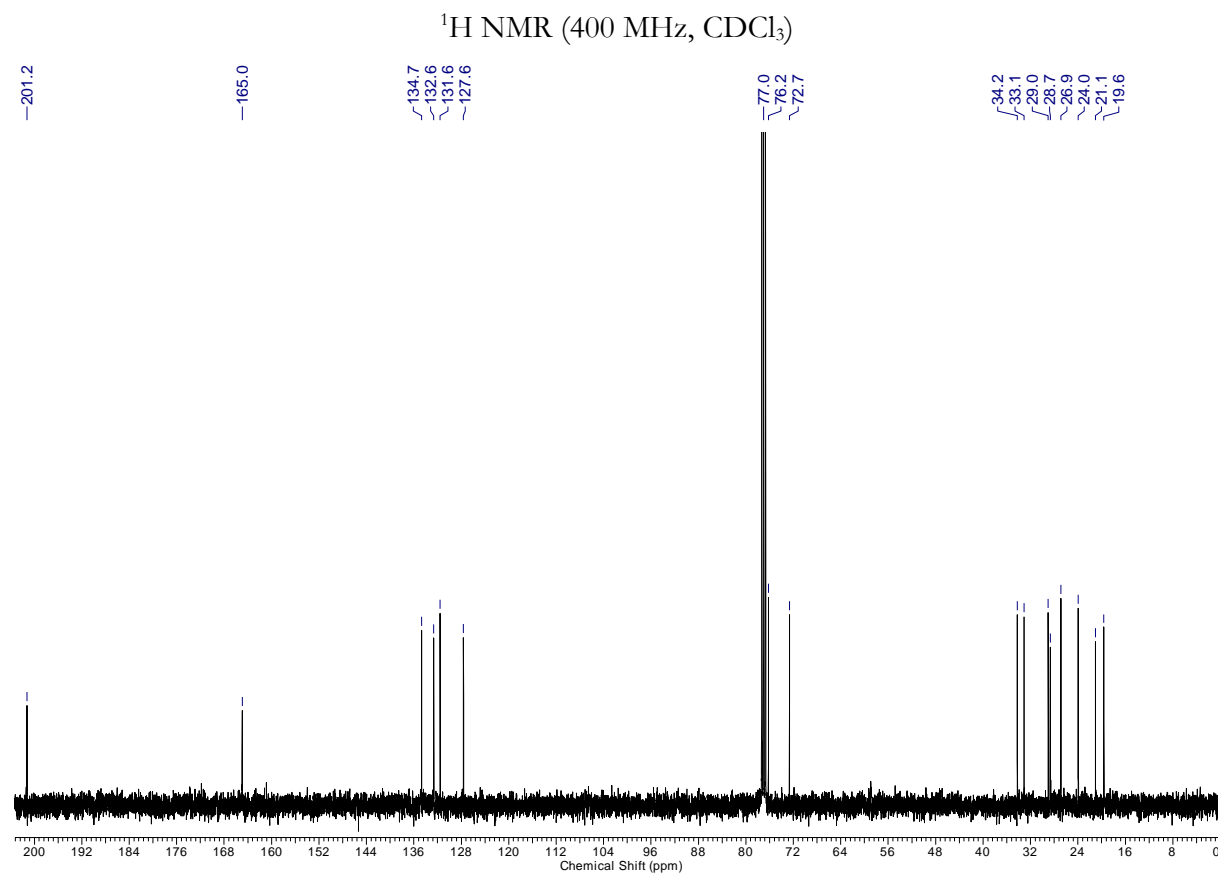
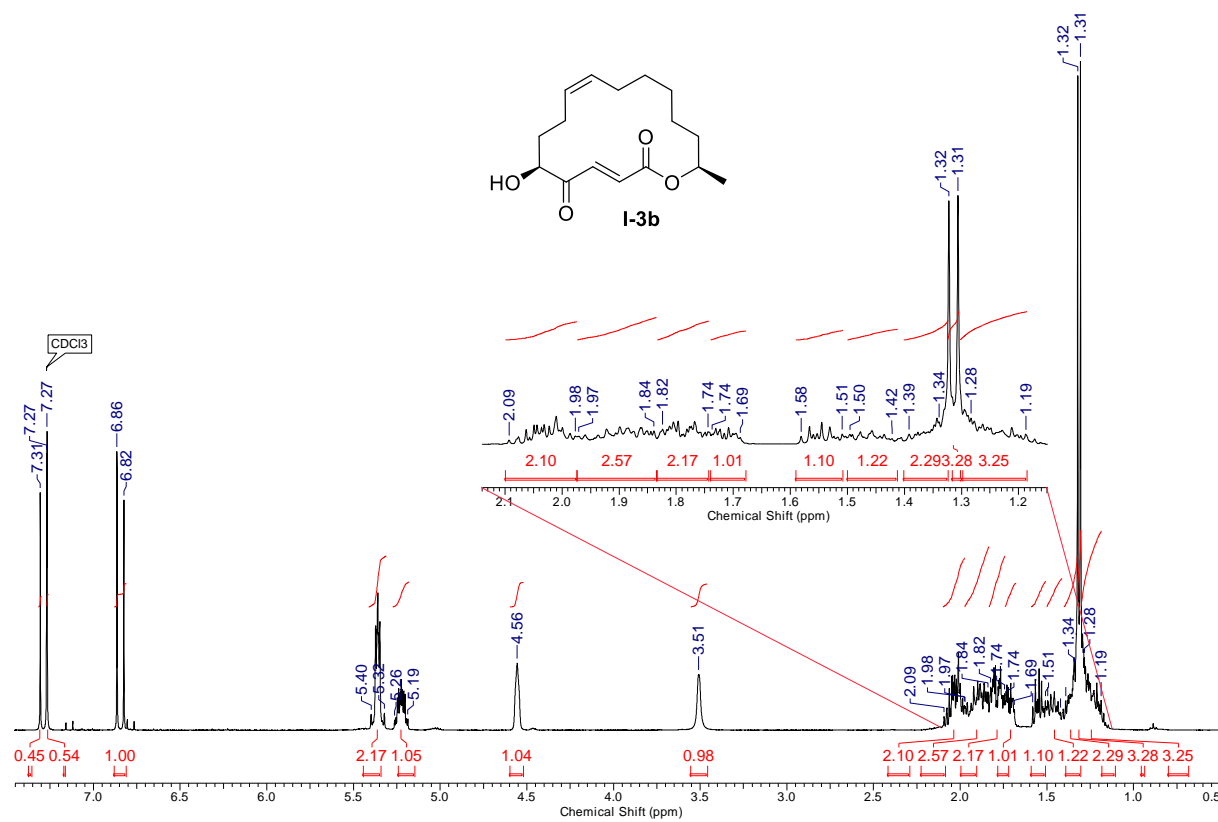


## 7.3.66 2-epi-Berkeleylactone A (2-epi-I-1)

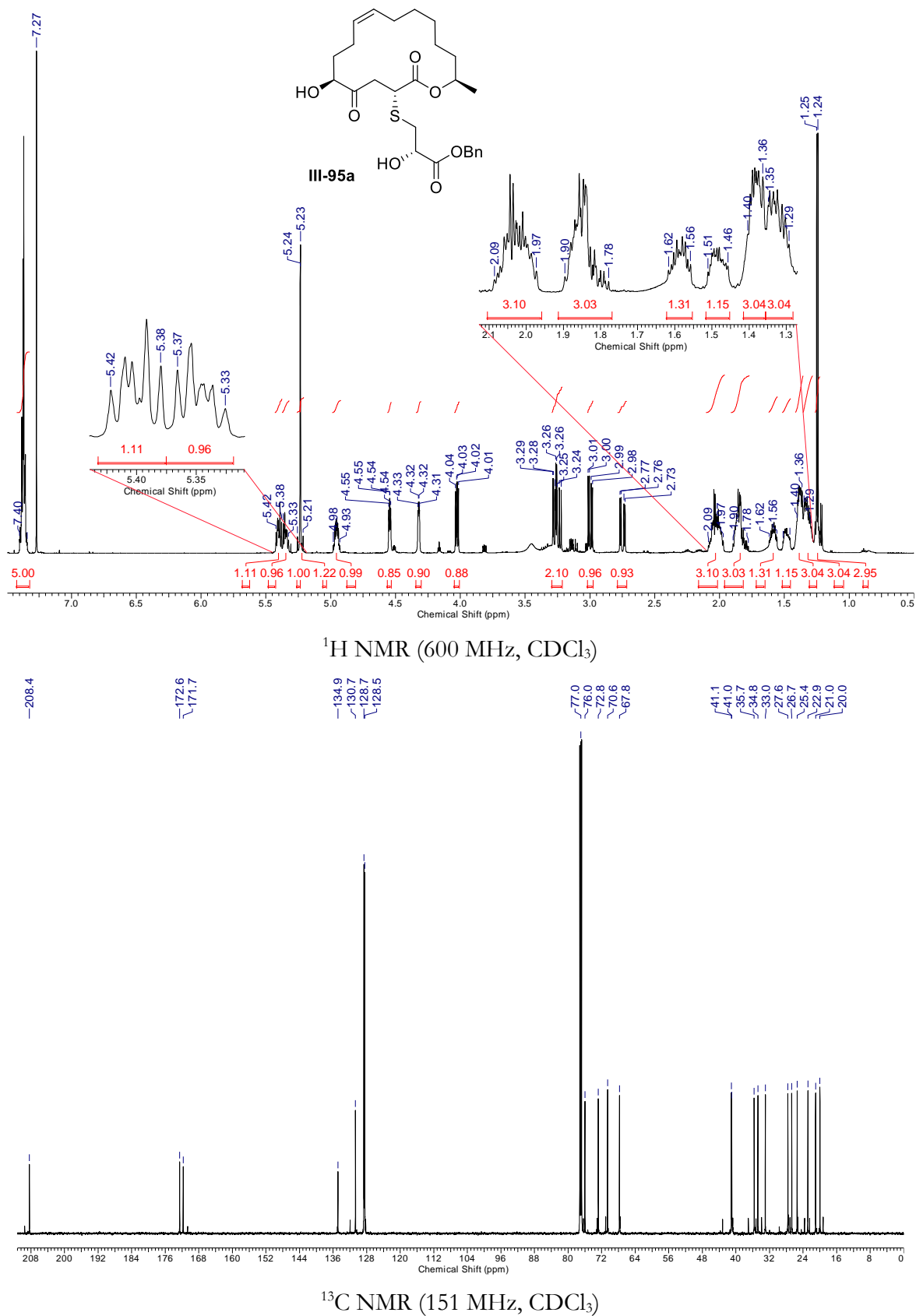
<sup>1</sup>H-NMR (700 MHz, CD<sub>3</sub>CN/CD<sub>3</sub>OD 7.5:1)<sup>13</sup>C-NMR (176 MHz, CD<sub>3</sub>CN/CD<sub>3</sub>OD 7.5:1)

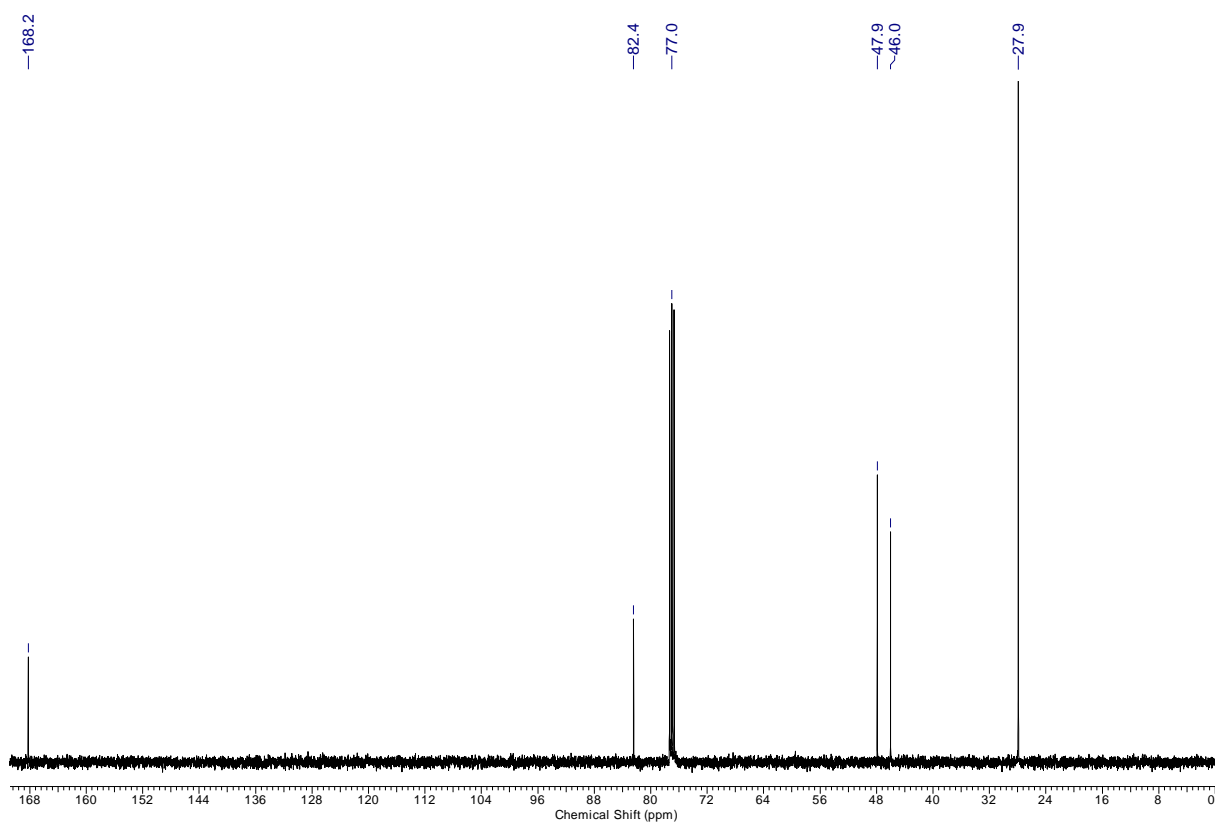
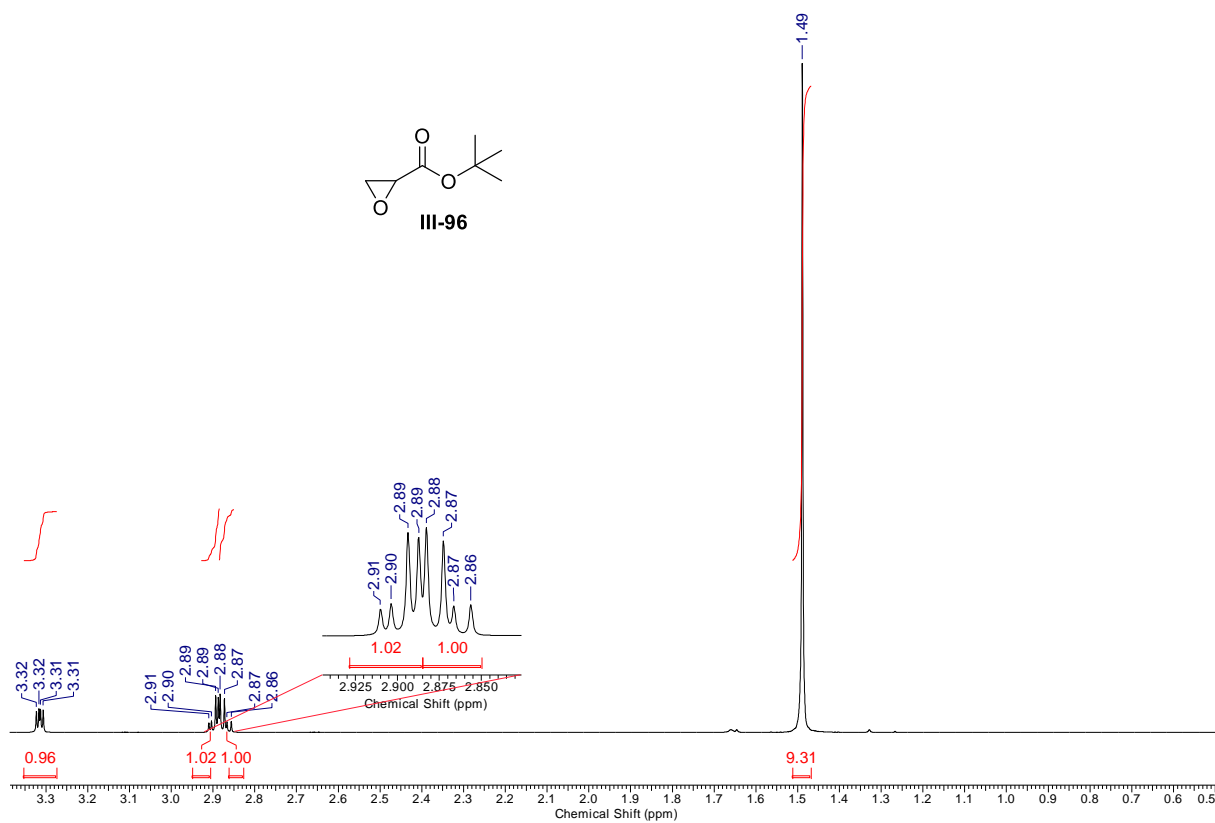
**7.3.67 (3*E*,5*S*,6*S*,9*Z*,16*R*)-5,6-(Isopropylidendioxy)-16-methyl-oxacyclohexadec-3,9-dien-2-one (III-75c)**

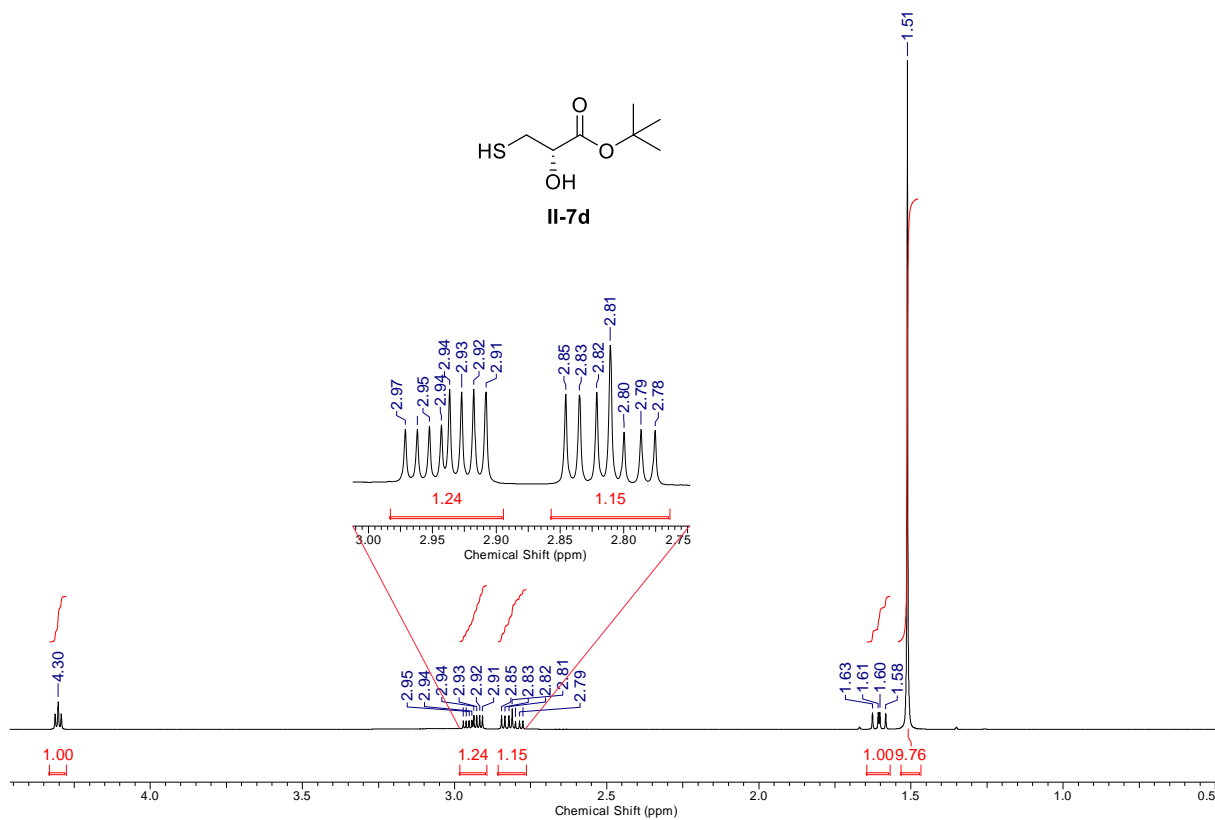
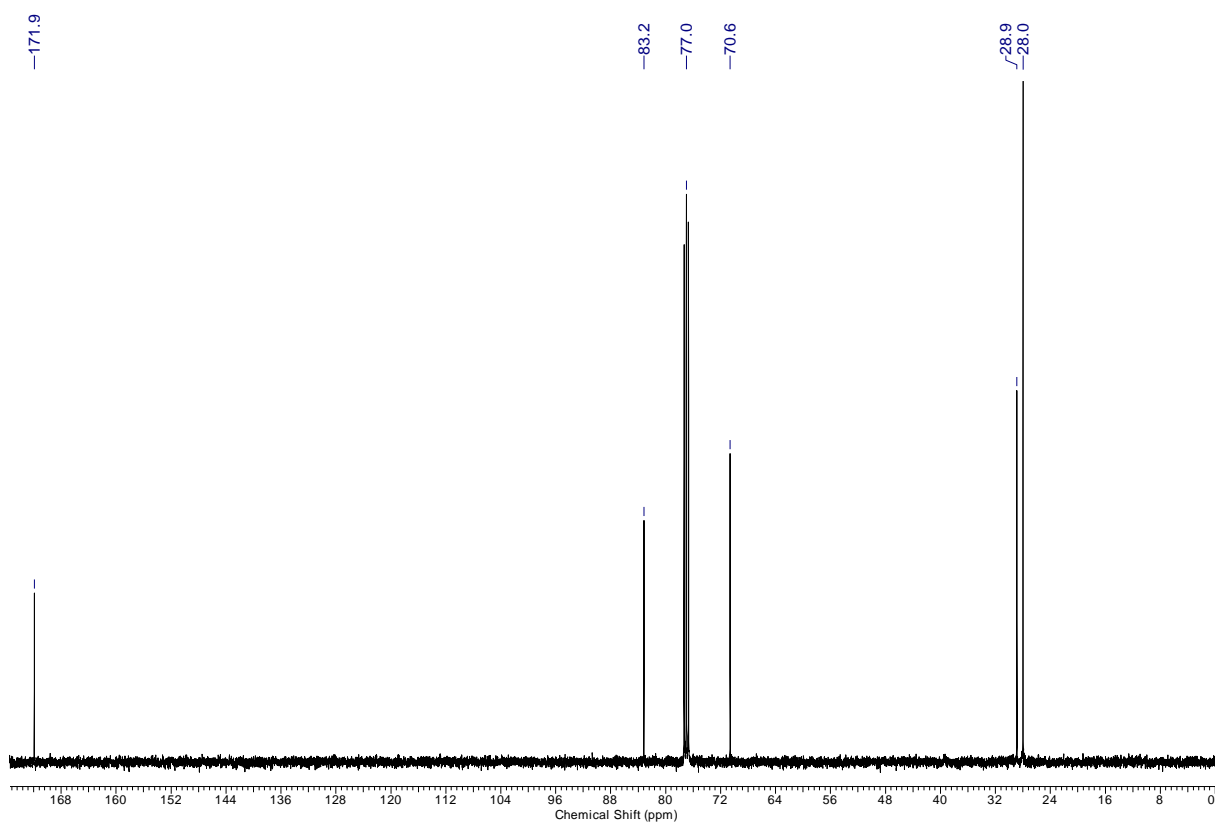
### 7.3.68 (3*E*,6*S*,9*Z*,16*R*)-6-Hydroxy-16-methoxycyclohexadeca-3,9-diene-2,5-dione (I-3b)



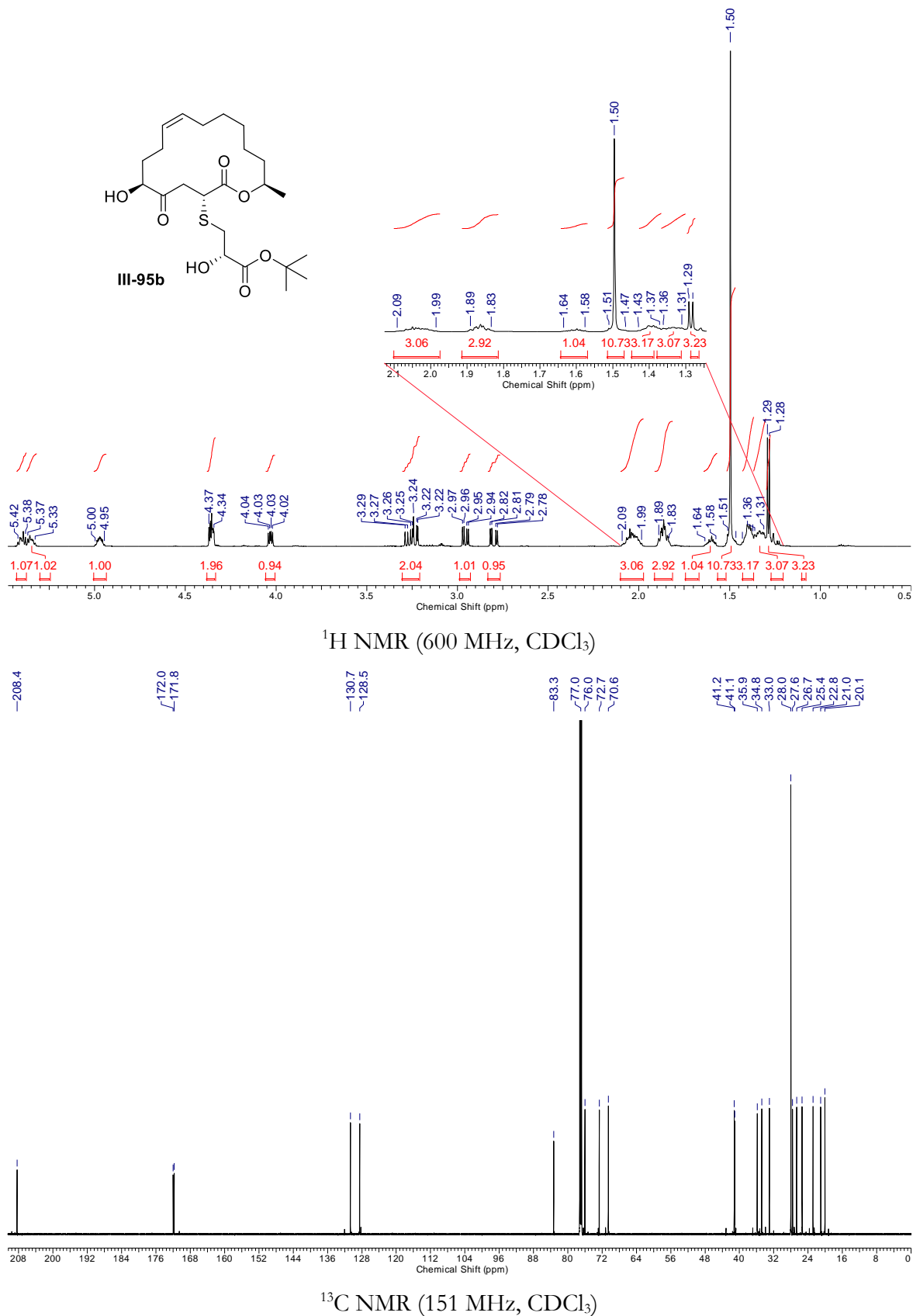
### 7.3.69 Benzyl (*S*)-2-hydroxy-3-(((3*R*,6*S*,16*R*,*Z*)-6-hydroxy-16-methyl-2,5-dioxooxacyclohexadec-9-en-3-yl)thio)propanoate (III-95a)



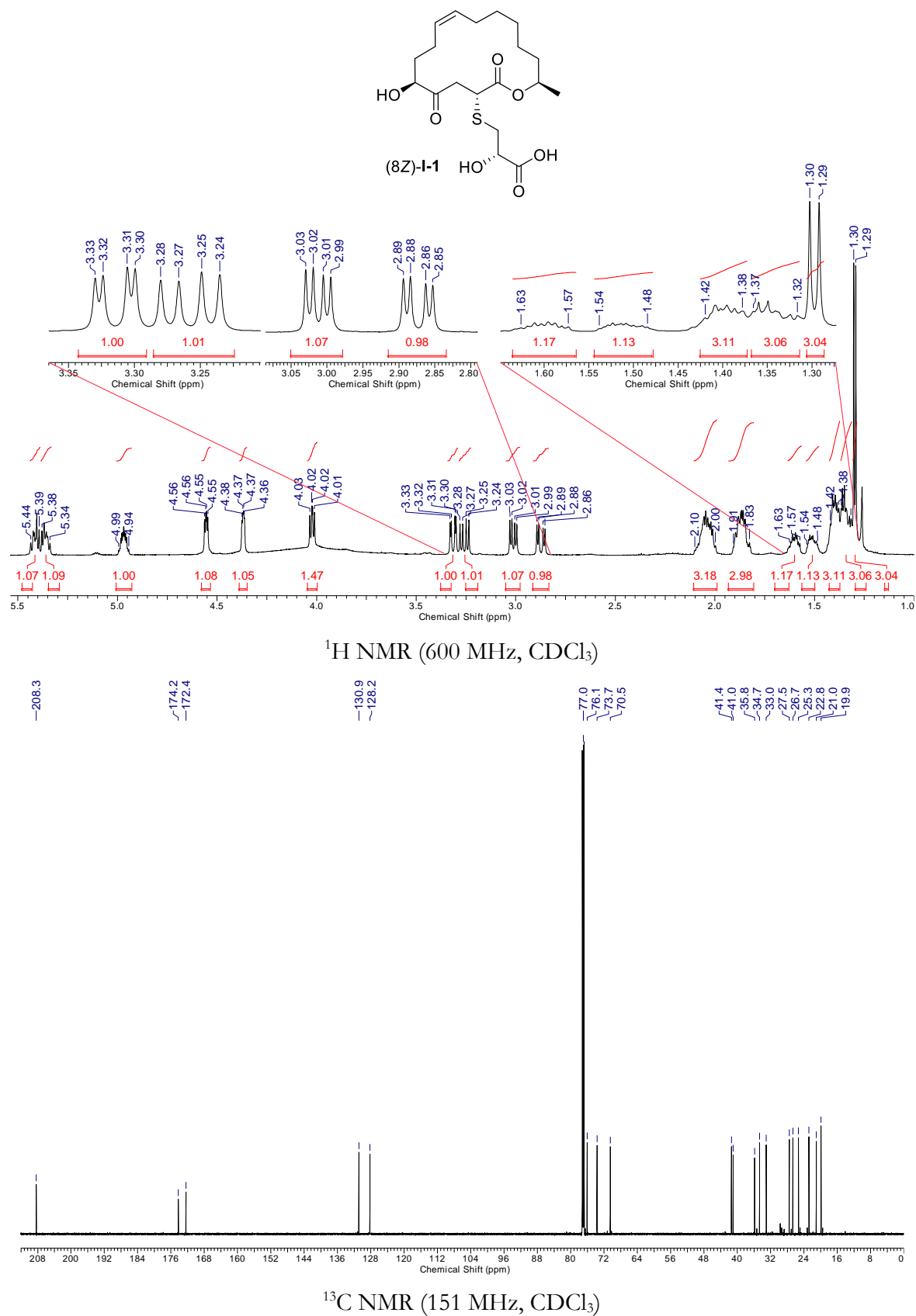
7.3.70 *tert*-Butyl oxirane-2-carboxylate (III-96) $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

7.3.71 *tert*-Butyl (*S*)-2-hydroxy-3-mercaptopropanoate (II-7d)<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

7.3.72 *tert*-Butyl (*S*)-2-Hydroxy-3-(((3*R*,6*S*,16*R*,*Z*)-6-hydroxy-16-methyl-2,5-dioxocyclohexadec-9-en-3-yl)thio)propanoate (III-95b)

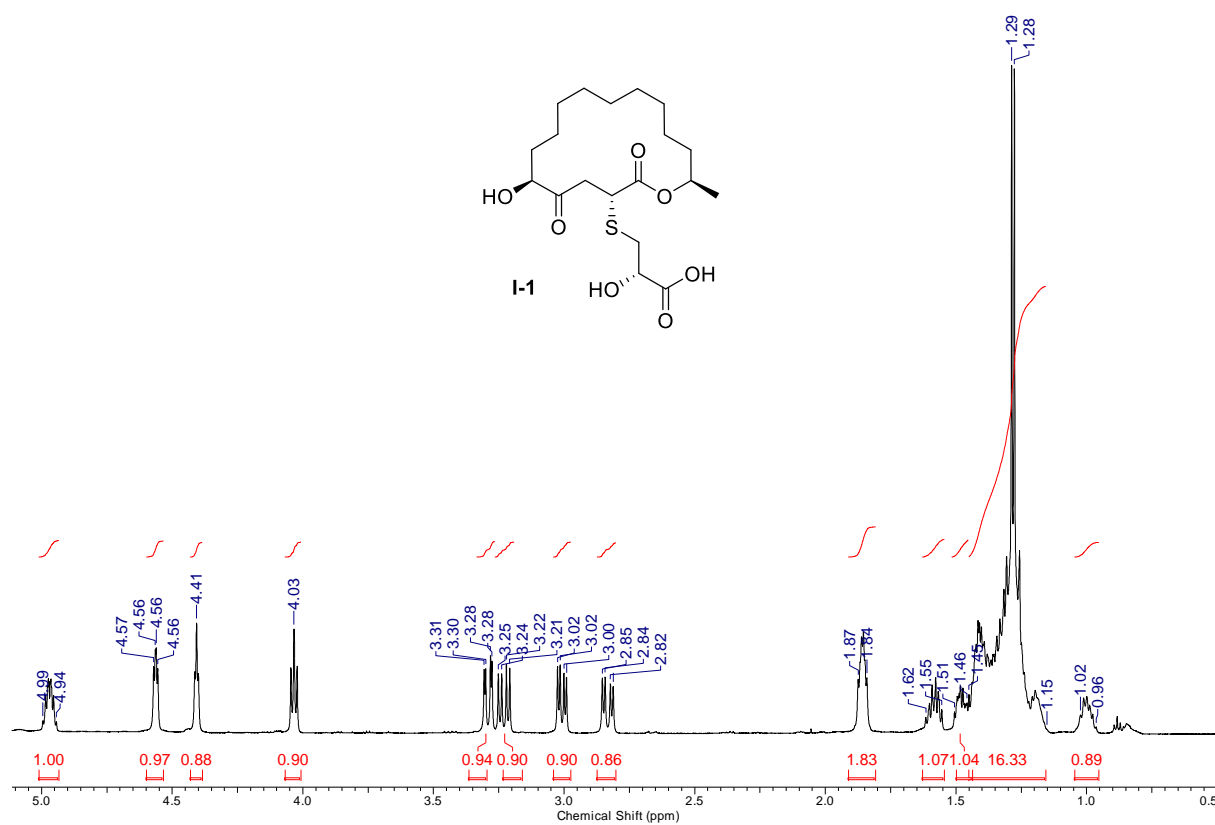
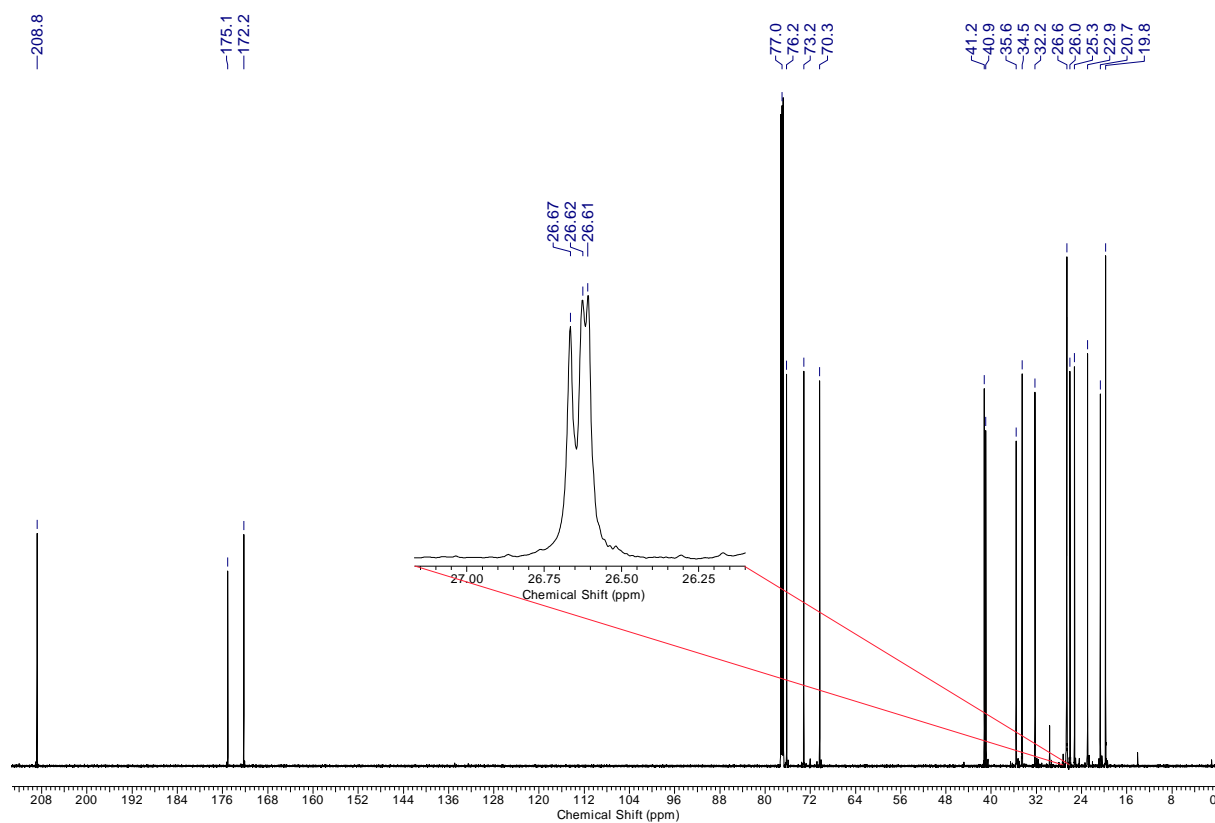


**7.3.73 (S)-2-Hydroxy-3-(((3R,6S,16R,Z)-6-hydroxy-16-methyl-2,5-dioxoxacyclohexadec-9-en-3-yl)thio)propanoic acid ((8Z)-I-1)**





## 7.3.74 Berkeleylactone A (I-1)

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)