

# **Eisen-katalysierte Kreuzkupplungen und Synthese biologisch aktiver Naturstoffe**

Dissertation

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

vorgelegt von  
**Bodo Scheiper**  
aus Münster

Mülheim an der Ruhr  
2005

Die vorliegende Arbeit entstand auf Anregung und unter Leitung von Herrn Prof. Dr. Alois Fürstner am Max-Planck-Institut für Kohlenforschung, Mülheim an der Ruhr, in der Zeit von Juni 2002 bis Februar 2005.

## Danksagung

Mein herzlichster Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Alois Fürstner, für die herausfordernde Aufgabenstellung, die unterstützenden Diskussionen, das permanente Interesse am Fortgang der Forschung sowie das entgegengebrachte Vertrauen und die gewährte wissenschaftliche Freiheit.

Herrn Prof. Dr. P. Eilbracht, Universität Dortmund, danke ich für die Übernahme des Koreferates.

Für das aufmerksame Korrekturlesen dieser Arbeit danke ich Christoph Müller, Melanie Bonnekessel, Peter Hannen und Tobias Simon Kilian Greß.

Frau Helga Krause danke ich für die erfolgreiche Zusammenarbeit auf dem Gebiet der Eisen-katalysierten Kreuzkupplungen und die Durchführung der DNA-Spaltungsversuche.

Ein herzliches Dankeschön geht an das technische Personal, namentlich Günter Seidel, Helga Krause, Karin Radkowski und Sigrid Holle für zahlreiche Hilfestellungen im Laboralltag.

Herrn Dr. Görner danke ich für die interessanten Diskussionen über photochemische Elektrozyclisierungen.

Für die große Hilfe bei der Erledigung von organisatorischen Angelegenheiten danke ich Frau Lickfeld.

Allen Mitarbeitern der Service-Abteilungen danke ich für die Durchführung und Auswertung zahlreicher Analysen. Herrn Dr. Mynott, Frau Conny Wirtz, Frau Gabor und Herrn Ettl waren in der NMR-Abteilung wichtige Ansprechpartner bei der Strukturaufklärung. In der MS-Abteilung wurden viele Proben durch Frau Blumenthal, Herrn Scheppat, Herrn Abraham, Herrn Klein, Herrn Joppek und Herrn Schmöller bearbeitet. Herrn Deege, Frau Hinrichs, Herrn Breitenbruch und Frau Jocks danke ich für die analytischen und präparativen HPLC-Trennungen. Viele der Verbindungen wurden IR-spektroskopisch von Herrn Waßmuth untersucht und ausgewertet. Für die Durchführung von Kristallstrukturanalysen danke ich Herrn Dr. Lehmann und seinen Mitarbeitern.

Ich danke der Stiftung Fonds der chemischen Industrie für die Gewährung eines Kekulé-Stipendiums.

Allen Mitgliedern der Arbeitsgruppe Fürstner danke ich für die gute Zusammenarbeit, das angenehme Arbeitsklima und die heiteren Stunden innerhalb und außerhalb des Labors.

Meinen Eltern danke ich, das sie mir die Ausbildung ermöglicht und mich während des ganzen Studiums unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Kerstin Lemper für ihre Unterstützung, die Aufmunterung am Wochenende und das sie immer für mich da war.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Allgemeine Einleitung</b>	<b>5</b>
<b>2 Eisen-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen</b>	<b>6</b>
2.1 Einleitung	6
2.2 Kreuzkupplungen mit Enoltriflaten	12
2.2.1 Darstellung der Enoltriflate	12
2.2.2 Einsatz verschiedener Nukleophile	16
2.2.3 Alkylierung von Enoltriflaten	18
2.2.4 Arylierung von Enoltriflaten	24
2.3 Kreuzkupplungen mit Enolphosphaten	27
2.3.1 Darstellung der Enolphosphate	27
2.3.2 Alkylierung und Arylierung von Enolphosphaten	29
2.4 Diskussion	30
<b>3 Totalsynthese des Alkaloids (–)-Isooncincotin</b>	<b>31</b>
3.1 Einleitung	31
3.2 Retrosynthetische Betrachtung	33
3.3 Synthese des Alkylbromids <b>113</b>	35
3.4 Synthese des Hydroxyalkylpiperidins <b>127</b>	35
3.5 Kupplung der Fragmente und Abschluss der Synthese	38
3.6 Diskussion	41
<b>4 Studien zur Totalsynthese der Dictyodendrine</b>	<b>42</b>
4.1 Einleitung	42
4.2 Retrosynthetische Betrachtung	50
4.3 Studien zur Synthese der Modellverbindung <b>174</b>	55
4.3.1 Synthese der Säure <b>177</b>	55
4.3.2 Synthese des Amins <b>192</b>	55
4.3.3 Untersuchungen zur Kupplung des Amins <b>192</b> mit der Säure <b>177</b>	58
4.4 Synthese der Modellverbindung <b>206</b>	60
4.4.1 Synthese des Amins <b>199</b>	60
4.4.2 Synthese des Amids <b>201</b>	61
4.4.3 Synthese des Indols <b>206</b>	63
4.5 Zyklisierungsreaktionen mit der Modellverbindung <b>206</b>	67
4.5.1 Zyklisierungsexperimente mit Jodoniumionen	67
4.5.2 Zyklisierungsexperimente mit Übergangsmetallen	72

4.6	Derivatisierung von Dihydropyrrolo[2,3-c]carbazol <b>219</b>	75
4.6.1	Studie zur Oxidation des Pyrrolocarbazols <b>219</b>	75
4.6.2	Studie zur FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung des Pyrrolocarbazols <b>219</b>	75
4.6.3	Entschützung des Pyrrolocarbazols <b>219</b>	77
4.7	Synthese der Modellverbindung <b>233</b> und Zyklisierungsversuche	78
4.8	Synthese von Modellverbindung <b>234</b>	80
4.9	Synthese von Modellverbindung <b>243</b>	82
4.10	Elektrozyklisierung von Modellverbindung <b>243</b>	83
4.11	Synthese von Modellverbindung <b>250</b>	87
4.11.1	Synthese der Säure <b>248</b>	87
4.11.2	Synthese des Indols <b>250</b>	88
4.12	Elektrozyklisierung von Modellverbindung <b>250</b>	88
4.13	Synthese des Grundkörpers von Dictyodendrin C	89
4.14	Studien zur Totalsynthese von Dictyodendrin C ( <b>149</b> )	90
4.14.1	Synthese des Pyrrolocarbazols <b>257</b>	90
4.14.2	Synthese des Sulfatesters <b>261</b>	92
4.14.3	Versuch zur Entschützung von Verbindung <b>261</b>	93
4.15	Derivate von Dictyodendrin C ( <b>149</b> )	94
4.15.1	Synthese des Chinons <b>266</b>	95
4.15.2	Synthese des Triflates <b>267</b>	97
4.15.3	Synthese des Alkohols <b>274</b>	97
4.15.4	Synthese der Polyhydroxyverbindung <b>278</b>	99
4.15.5	Synthese des Umlagerungsproduktes <b>279</b>	100
4.15.6	Synthese des Indols <b>281</b>	101
4.16	Diskussion	102
<b>5</b>	<b>Biochemische Untersuchungen</b>	<b>104</b>
5.1	Untersuchung zur Strangspaltungsaktivität gegenüber Plasmid-DNA	104
5.1.1	Versuche zur DNA-Spaltung mit (–)-Isoconcinotin ( <b>109</b> )	105
5.1.2	Versuche zur DNA-Spaltung mit Dictyodendrin-Derivaten	106
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>109</b>
<b>7</b>	<b>Experimenteller Teil</b>	<b>115</b>
7.1	Allgemeine Hinweise	115
7.2	Analytische Methoden	117
7.3	Eisen-katalysierte Kreuzkupplungen	119
7.3.1	Enoltriflate	119

7.3.2	Alkykuppelungsprodukte der Enoltriflate	128
7.3.3	Arylkuppelungsprodukte der Enoltriflate	144
7.3.4	Enolphosphate	153
7.3.5	Alkykuppelungsprodukte der Enolphosphate	155
7.3.6	Arylkuppelungsprodukte der Enolphosphate	156
7.3.7	Umsetzungen mit $[\text{Fe}(\text{Me})_4][\text{Li}_2(\text{OEt}_2)_2]$	158
7.3.8	Sonstige Verbindungen	158
7.4	Synthese von (-)-Isoocinotin	160
7.5	Studien zur Dictyodendrin-Synthese	170
7.5.1	Darstellung der Säuren	170
7.5.2	Darstellung der Acetophenone	174
7.5.3	Darstellung der Chalkone	176
7.5.4	Darstellung der Pyrrole	178
7.5.5	Darstellung der Amine	181
7.5.6	Darstellung der Amide	184
7.5.7	Darstellung der Indole	192
7.5.8	Darstellung der Pyrrolocarbazole	198
7.5.9	Darstellung der Polyhydroxyverbindungen	202
7.5.10	Sonstige Verbindungen	204
<b>8</b>	<b>Anhang</b>	<b>215</b>
8.1	Abkürzungen	215
8.2	NMR-Spektroskopische Untersuchungen ausgewählter Verbindungen	218
8.2.1	NMR-Strukturbestimmung von Verbindung <b>212</b>	218
8.2.2	7-Hydroxy-1,4-bis(4-hydroxyphenyl)-3-[2-(4-hydroxyphenyl)-ethyl]-pyrrolo-[2,3-c]carbazol-2,5(3 <i>H</i> ,6 <i>H</i> )-dion ( <b>151</b> )	222
8.2.3	5-Iodo-7-methoxy-1,4-bis(4-methoxyphenyl)-3-[2-(4-methoxyphenyl)-ethyl]-3,6-dihydropyrrolo[2,3-c]carbazol ( <b>211</b> )	223
8.2.4	5-Iodo-7-methoxy-3,4-bis(4-methoxyphenyl)-1-[2-(4-methoxyphenyl)-ethyl]-1,6-dihydropyrrolo[3,2-c]carbazol ( <b>212</b> )	224
8.2.5	2,5-Diiodo-7-methoxy-3,4-bis(4-methoxyphenyl)-1-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-1,6-dihydropyrrolo[3,2-c]carbazol ( <b>218</b> )	225
8.2.6	7-Methoxy-1,4-bis(4-methoxyphenyl)-3-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-3,6-dihydro-pyrrolo[2,3-c]carbazol ( <b>219</b> )	226
8.2.7	7-Methoxy-2,4-bis(4-methoxyphenyl)-3-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-3,6-dihydro-pyrrolo[2,3-c]carbazol ( <b>221</b> )	227
8.2.8	5,7-Dimethoxy-1,4-bis(4-methoxyphenyl)-3-[2-(4-methoxyphenyl)-ethyl]-3,6-dihydro-pyrrolo[2,3-c]carbazol ( <b>251</b> )	228

8.2.9	(2-Amino-3-isopropoxyphenyl){4-(4-methoxyphenyl)-1-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]1 <i>H</i> -pyrrol-3-yl}methanon ( <b>254</b> )	229
8.3	Kristallstrukturen	230
8.3.1	(2 <i>E</i> )-3-Chloro-3-(4-methoxyphenyl)-2-propensäure	230
8.3.2	(2 <i>E</i> )-1-(3-Methoxy-2-nitrophenyl)-3-(4-methoxyphenyl)-2-propenon ( <b>197</b> )	231
8.3.3	5-Iodo-7-methoxy-1,4-bis(4-methoxyphenyl)-3-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-3,6-dihydropyrrolo[2,3- <i>c</i> ]carbazol ( <b>211</b> )	232
8.3.4	7-Methoxy-1,4-bis(4-methoxyphenyl)-3-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-3,6-dihydropyrrolo[2,3- <i>c</i> ]carbazol ( <b>219</b> )	233
8.3.5	7-Isopropoxy-2-[(4-methoxyphenyl)ethinyl]-3-{4-(4-methoxyphenyl)-1-[(4-methyl-phenyl)sulfonyl]-1 <i>H</i> -pyrrol-3-yl}-1 <i>H</i> -indol ( <b>233</b> )	234
<b>9</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>235</b>

# 1 Allgemeine Einleitung

Naturstoffe spielen in der menschlichen Gesellschaft seit Jahrtausenden eine wichtige Rolle. Neben der Verwendung natürlicher Gifte oder Halluzinogene ist der Einsatz pflanzlicher Extrakte in der traditionellen Medizin zu nennen.<sup>[1]</sup> Während man früher auf die Isolierung dieser Substanzen aus den natürlichen Quellen angewiesen war, ist man heute Dank der modernen Chemie dazu in der Lage, viele Substanzen auch synthetisch herstellen zu können.<sup>[2]</sup> Hierdurch werden die natürlichen Ressourcen geschont und ein Zugang zu den im Organismus oft nur in geringen Mengen vorhandenen Sekundärmetaboliten geschaffen. Aufgrund der Komplexität vieler Naturstoffe ist man bestrebt neben den bereits verfügbaren Synthesemethoden neue und effizientere zur Darstellung polyfunktioneller Strukturen zu entwickeln. Besonders ökonomisch ist es dabei, die einzelnen Transformationen katalytisch durchzuführen. Ein wichtiger Meilenstein der modernen Chemie war die Entwicklung Übergangsmetall-katalysierter Kreuzkupplungen zur C-C- und C-Heteroatom-Bindungsbildung. Die Grundlagen dazu wurden in den 1970er und 1980er Jahren gelegt.<sup>[3]</sup> Obwohl die meisten Katalysatorsysteme eine hohe Effizienz bei milden Reaktionsbedingungen aufweisen, wird dieser Vorteil durch die Verwendung teurer oder toxischer Metallkatalysatoren teilweise kompensiert.

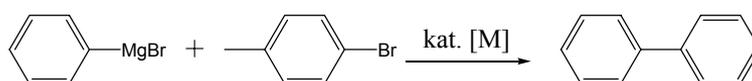
In der vorliegenden Arbeit stand daher sowohl die Entwicklung und Verwendung umweltfreundlicher Katalysatorsysteme im Mittelpunkt als auch die Anwendung neuartiger Synthesemethoden in der Naturstoffchemie. Im ersten Teil der Dissertation wird eine neue, Eisen-katalysierte Kreuzkupplung zwischen Enoltriflaten sowie Enolphosphaten und Grignardreagenzien vorgestellt.<sup>[4]</sup> Der zweite Teil befasst sich mit der ersten asymmetrischen Totalsynthese des Alkaloids (-)-Isooncinotin.<sup>[5]</sup> In dieser Synthese sind alle Schlüsselschritte katalytischer Natur. Im dritten Teil wird eine Route für die erste Totalsynthese der Dictyodendrine vorgestellt. Dabei wurde vor allem auf moderne Synthesemethoden zum Aufbau des heterozyklischen Gerüsts zurückgegriffen. Weiterhin wurden verschiedene Derivate der Dictyodendrine hergestellt, welche eine Ermittlung des Pharmakophors und eine Optimierung der biologischen Eigenschaften ermöglichen sollen.

## 2 Eisen-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen

### 2.1 Einleitung

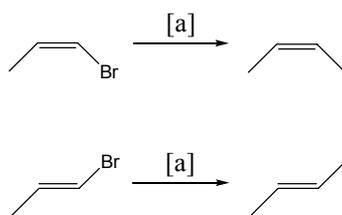
Organomagnesiumverbindungen gehören zu den nützlichsten Organometallreagenzien der präparativen organischen Chemie. Sie wurden im Jahre 1900 von VICTOR GRIGNARD entdeckt<sup>[6, 7]</sup> und haben seitdem eine breite Anwendung im Labormaßstab sowie in industriellen Prozessen gefunden.<sup>[8]</sup> Im Laufe der Zeit wurden die Methoden zur Herstellung der Organomagnesiumhalogenide erweitert und bereits bestehende verfeinert. Gerade in den letzten Jahren ist der 1931 von PRÉVOST erstmals beschriebene Halogen-Magnesium-Austausch<sup>[9]</sup> Gegenstand intensiver Forschung geworden. Mit seiner Hilfe wurde ein Zugang zu hoch funktionalisierten Arylgrignardreagenzien geschaffen, welche die Anwendungsbreite dieser Verbindungen in der organischen Synthese noch erheblich erweitert.<sup>[10]</sup>

KHARASCH entdeckte in den 1940er Jahren eine Möglichkeit zur katalytischen Homokupplung von Organomagnesiumverbindungen.<sup>[11, 12]</sup> Dabei wurden Grignardverbindungen mit Spuren von Eisen-, Kobalt-, Nickel-, Chrom- oder Kupfersalzen und stöchiometrischen Mengen an Alkylhalogeniden umgesetzt. Im Fall der in Schema 1 gezeigten Umsetzung übernimmt *para*-Bromtoluol die Funktion des "Oxidationsmittels", welches im Reaktionsverlauf die katalytisch aktive Metallspezies regeneriert.



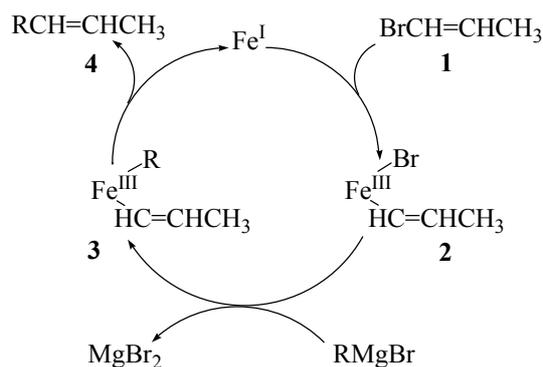
#### Schema 1: Kupplung von KHARASCH.

Im Jahre 1972 wurde zeitgleich von CORRIU<sup>[13]</sup> und KUMADA<sup>[14]</sup> die Nickel-katalysierte Kupplung von Grignardverbindungen mit Aryl- und Alkenylhalogeniden entwickelt. Diese Entdeckung wird oft als die Geburtsstunde der Übergangsmetall-katalysierten Kreuzkupplungen angesehen. Bereits ein Jahr zuvor publizierte KOCHI ähnliche Entdeckungen, welche jedoch in der akademischen Welt keine große Beachtung fanden.<sup>[15-17]</sup> bei der Umsetzung von Alkylgrignardverbindungen mit Vinylbromiden, unter Zusatz katalytischer Mengen an Eisen(II)- und Eisen(III)salzen, wurde das Bromid durch die Alkylgruppe substituiert. Dabei stellte sich heraus, dass Tris(dibenzoylmethido)eisen(III) (Fe(dbm)<sub>3</sub>) der effektivste Prækatalysator für diese Transformation ist.<sup>[18]</sup>



**Schema 2:** Kreuzkupplungen nach KOCHI. [a] MeMgBr, Eisenkatalysator.

KOCHI beobachtete, dass die Kupplung stereospezifisch abläuft und keine Isomerisierung der übertragenen Alkylgruppe stattfindet (Schema 2). Beim Einsatz von Methylmagnesiumhalogeniden bzw. sekundären oder tertiären Organomagnesiumverbindungen als Kuppelungspartner findet eine bevorzugte Reaktion mit dem (*E*)-1-Brompropen statt. Während bei der Methylübertragung hohe Ausbeuten erzielt wurden, beobachtete man bereits bei der Verwendung von Ethylmagnesiumbromid deutlich geringere Ausbeuten. KOCHI erklärte dieses Ergebnis mit Hilfe dreier Nebenreaktionen, die mit der Kreuzkupplung in Konkurrenz stehen: der Bildung von Ethen durch  $\beta$ -Hydrideliminierung von intermediär auftretenden Eisenalkylkomplexen, der Homokupplung der Grignardverbindung und der Disproportionierung des Elektrophils. Er konnte zeigen, dass diese Prozesse von der Temperatur der Reaktionslösung und der Konzentration der Reaktanden abhängen. Weiterhin stellte sich heraus, dass die Umsetzung unabhängig von der Konzentration der Organomagnesiumverbindung, aber etwa 1. Ordnung bezüglich der Konzentration des Alkenylhalogenids und der Konzentration des Katalysators ist.



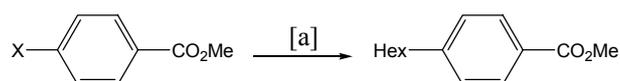
**Schema 3:** Der von KOCHI vorgeschlagene Mechanismus für die Eisen-katalysierte Kreuzkupplung von Vinylbromiden mit Grignardreagenzien.<sup>[19, 20]</sup>

Als möglicher Mechanismus wurde der in Schema 3 dargestellte katalytische Kreislauf vorgeschlagen.<sup>[19, 20]</sup> Das eingesetzte Eisen(III)salz wird durch die Grignardverbindung zu Eisen(I) reduziert. Dieser Prozess läuft auch bei tiefen Temperaturen sehr rasch ab. Die

Elektronenkonfiguration der Eisenspezies ist nun  $d^7$  und damit isoelektronisch zu  $Mn^0$  und  $Co^{2+}$ . Der katalytische Kreislauf beginnt mit der oxidativen Addition des Eisens in Vinylbromid **1**. Die so gebildete Eisen(III)spezies **2** wird von der Organomagnesiumverbindung transmetalliert, wobei der Eisen(III)alkyl-alkenylkomplex **3** entsteht. Dieser eliminiert reduktiv zum Kupplungsprodukt **4** und der anfänglichen Eisen(I)spezies, wodurch sich der katalytische Kreislauf schließt. Auch wenn dieser Mechanismus einige Sachverhalte der Reaktion erläutern kann, ermöglicht er z.B. nicht die Erklärung des oben genannten Geschwindigkeitsunterschiedes der Reaktion von (*E*)- bzw. (*Z*)-1-Brompropen.

Als nachteilig bei dieser Kupplung stellten sich vor allem die moderaten Ausbeuten und der benötigte Überschuss an Alkenylhalogenid (3-5 Äquivalente) heraus. Lange Zeit blieb die Eisen-katalysierte Kreuzkupplung auf Umsetzungen von Organomagnesiumverbindungen mit Alkenylhalogeniden,<sup>[8, 21-32]</sup> Alkenylsulfonen,<sup>[33-36]</sup> Allylphosphaten,<sup>[37, 38]</sup> Säurechloriden<sup>[39-44]</sup> und Thioestern<sup>[45]</sup> begrenzt. Das änderte sich erst durch Arbeiten von CAHIEZ, in denen der positive Einfluss von NMP auf die Reaktion beschrieben wurde.<sup>[21]</sup> Der Zusatz dieses Additivs dehnte das Spektrum an kompatiblen Funktionalitäten im elektrophilen Partner auf Amide, Ester, Ketone und Alkylchloride aus. Die Ausbeuten konnten ebenfalls drastisch erhöht werden. Unter diesen Bedingungen war es auch möglich, Organomanganverbindungen erfolgreich in Eisen-katalysierten Kreuzkupplungen einzusetzen.<sup>[22]</sup> Weitere Flexibilität wurde durch den Einsatz von funktionalisierten Arylmagnesiumreagenzien erreicht.<sup>[10]</sup>

FÜRSTNER und LEITNER beschrieben 2002 erstmals die erfolgreiche Eisen-katalysierte Kreuzkupplung von Arylhalogeniden mit Grignardverbindungen (Schema 4). Als Präkatalysator wurde  $Fe(acac)_3$  eingesetzt.<sup>[5, 46-51]</sup>



$X = Cl, OTf, OTs$

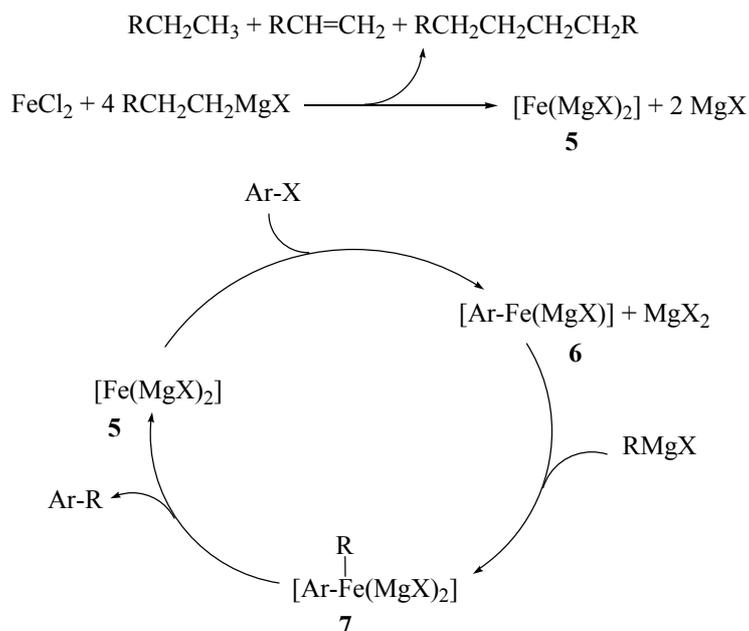
**Schema 4:** Eisenkatalysierte Kreuzkupplung nach FÜRSTNER und LEITNER. [a] *n*-HexMgBr, kat.  $Fe(acac)_3$ , THF/NMP, 0 °C.

Es stellte sich heraus, dass Arylchloride, -tosylate und -triflate die besten Substrate für diese Kreuzkupplung sind während Aryliodide oder -bromide nur unbefriedigende Ergebnisse lieferten. Elektronenarme Arylchloride und -tosylate mit Ester-, Nitril-, Sulfonat-, Sulfonamid- oder Trifluormethylsubstituenten konnten in sehr guten Ausbeuten gekuppelt werden. Bei elektronenreichen und damit unreaktiveren Aromaten, wie z.B. Recinol- oder Dibenzofuranderivaten, musste auf Triflate als Abgangsgruppe ausgewichen werden.

Während die Eisen-katalysierte Kreuzkupplung bei elektronenreichen, fünfgliedrigen Stickstoffheterozyklen weitgehend versagt, konnten die sechsgliedrigen Analoga mit Erfolg umgesetzt werden. Dabei waren vor allem Heterozyklen aus den Verbindungsklassen der Pyridine, Pyrimidine, Triazine, Chinoline, Isochinoline, Carbazole, Purine, Pyridazine, Pyrazine, Chinoxaline, Chinazoline, Uracile, Thiophene und Benzotriazole geeignete Substrate. Es gelang sogar ein *per-O*-acyliertes Nucleosidderivat umzusetzen. Arylgrignardverbindungen ließen sich hingegen nur mit aktivierten, elektronenarmen Heterozyklen kuppeln, während sonst die Homokupplung der Magnesiumverbindungen dominiert. Unter den Reaktionsbedingungen wurden Alkin-, Alken- und geschützte Hydroxyfunktionalitäten im Nucleophil toleriert.

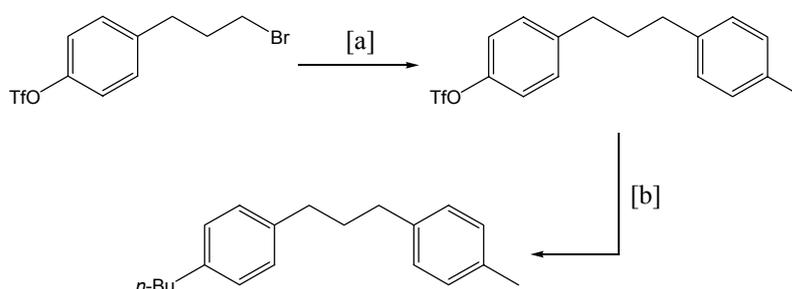
Der von FÜRSTNER vorgeschlagene Mechanismus basiert auf Arbeiten von BOGDANOVIĆ.<sup>[52-54]</sup> Dieser beschrieb, dass die Umsetzung von Organomagnesiumverbindungen mit verschiedenen Metallsalzen wie  $\text{PtCl}_2$ ,  $\text{NiCl}_2$ ,  $\text{FeCl}_2$ ,  $\text{PdCl}_2$ ,  $\text{RhCl}_2$  zu "Anorganischen Grignardreagenzien" führt. Dabei werden die Metallsalze durch die Organomagnesiumverbindungen reduziert und Verbindungen des Typs  $[\text{X}_{n-a}\text{M}(\text{MgX})_2]$  gebildet, in welchen das Magnesium formal in eine oder mehrere Metall-Halogenid-Bindungen inseriert hat. Durch EXAFS-Spektroskopie konnte nachgewiesen werden, dass das Magnesium kovalent an die Übergangsmetalle gebunden ist.<sup>[55]</sup> Diese bimetallischen Phasen/Cluster sind in THF löslich und wurden aufgrund der negativen Polarisierung ihrer Metallzentren als sehr reaktive Nucleophile beschrieben.

Der in Schema 5 dargestellte, vermutete Reaktionsmechanismus beginnt mit der Reduktion des Eisensalzes durch vier Äquivalente der Magnesiumverbindung. Das Eisen wird dabei in einen negativen Oxidationszustand überführt, in welchem es formal die Oxidationsstufe  $-2$  hat. Die Elektronenkonfiguration des formal negativ geladenen Eisenatoms ist damit  $[\text{Ar}] 3d^8 4s^2$ . Vergleichbar ist die mit der Elektronenkonfiguration von  $\text{Ni}^0$   $[\text{Ar}] 3d^8 4s^2$  bzw. von  $\text{Pd}^0$   $[\text{Kr}] 4d^{10}$ , zweier Metalle also, mit denen ca. 90% aller Übergangsmetall-katalysierten Kreuzkupplungen durchgeführt werden. Die bei der Reduktion des Eisensalzes entstehenden Mengen an Alkanen, Alkenen und Dimerisierungsprodukten konnten gaschromatographisch nachgewiesen und quantifiziert werden. Es wird vermutet, dass die  $[\text{Fe}(\text{MgX})_2]$ -Spezies **5** aufgrund ihres hohen nucleophilen Charakters oxidativ in die Arylhalogenidbindung inseriert, wobei sich ein  $\text{Fe}^0$ -Intermediat **6** bildet. Dieses Intermediat wird von einem Grignardreagenz alkyliert und im darauf folgenden Schritt durch reduktive Eliminierung wieder in die katalytisch aktive  $[\text{Fe}(\text{MgX})_2]$ -Spezies **5** überführt, was den katalytischen Kreislauf schließt.



**Schema 5:** Der von FÜRSTNER vorgeschlagene Reaktionsmechanismus zur Eisen-katalysierten Kreuzkupplung.

Ein weiterer Meilenstein auf dem Gebiet der Eisen-katalysierten Kreuzkupplungen wurde fast zeitgleich von NAKAMURA<sup>[56]</sup> und HAYASHI<sup>[57]</sup> im Jahre 2004 beschrieben. Es gelang ihnen, Arylgrignardverbindungen mit Alkylhalogeniden zu verknüpfen, welche  $\beta$ -Wasserstoffatome besitzen. NAKAMURA setzte hierfür  $\text{FeCl}_3$  als Präkatalysator in Gegenwart von TMEDA ein, HAYASHI verwendete  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  in Ether. Während die Bedingungen von NAKAMURA im Allgemeinen bessere Ausbeuten liefern, konnte HAYASHI durch geschickte Variation der Reaktionsbedingungen eine konsekutive Alkylierung mit zwei verschiedenen Grignard-reagenzien durchführen (Schema 6).

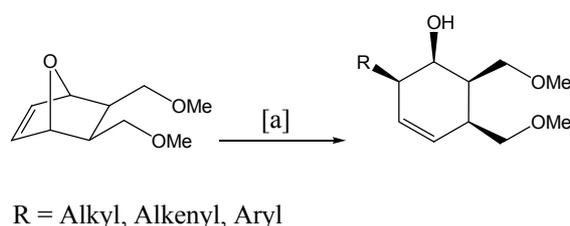


**Schema 6:** Eisen-katalysierte Kreuzkupplung nach HAYASHI. [a]  $\text{MeC}_6\text{H}_4\text{MgBr}$ , kat.  $\text{Fe}(\text{acac})_3$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ , Rückfluss, 69%. [b]  $n\text{-BuMgBr}$ , kat.  $\text{Fe}(\text{acac})_3$ , THF/NMP, 20 °C, 90%.

FÜRSTNER und MARTIN konnten die Aryl-Alkyl-Kreuzkupplung weiter ausbauen.<sup>[58]</sup> Der hierbei verwendete  $\text{Fe}(-2)$ -at-Komplex  $[\text{Li}(\text{tmeda})_2][\text{Fe}(\text{C}_2\text{H}_4)_4]$ <sup>[59]</sup> kann sekundäre Alkylbromide und

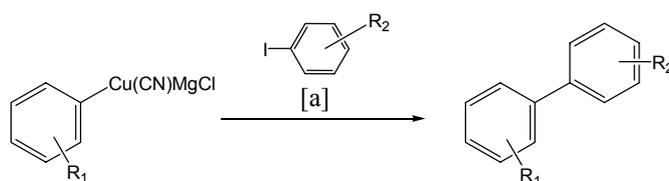
primäre Alkyljodide mit Arylmagnesiumverbindungen verknüpfen. Dabei werden Keton-, Ester-, Isocyanid-, Chlorid-, Nitril-, Ether-, Acetal- und Aminogruppen im elektrophilen Partner toleriert.

Ein weiterer Meilenstein sind die von NAKAMURA beschriebenen Eisen-katalysierten Ringöffnungen von [2.2.1]- und [3.2.1]-Oxabicycloolefinen (Schema 7).<sup>[60]</sup> Mit katalytischen Mengen an  $\text{FeCl}_3$  und stöchiometrischen Mengen an TMEDA konnten Aryl- und Alkylgruppen eingeführt werden. Die 3-Cyclohexenole oder 3-Cycloheptenole wurden in guten Ausbeuten und hoher Regio- und Stereoselektivität erhalten. Es wird dabei angenommen, dass die C-C-Doppelbindung nukleophil von der *exo*-Seite angegriffen wird, was nach  $\beta$ -Ringöffnung zum *all-cis*-Isomer führt.



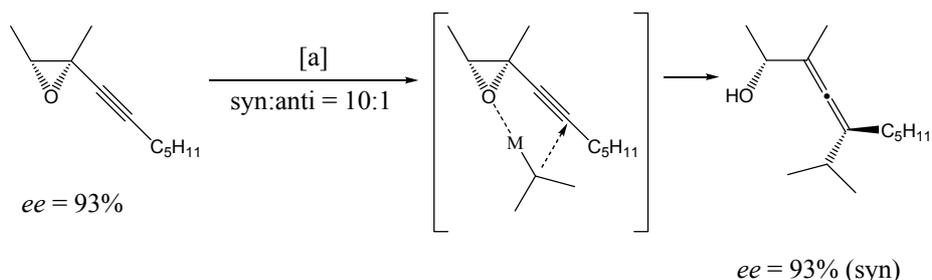
**Schema 7:** Eisen-katalysierte Ringöffnungen nach NAKAMURA. [a]  $\text{RMgX}$ , kat.  $\text{FeCl}_3$ , TMEDA, THF.

KNOCHEL gelang es, *lower-order* Arylcuprate unter Eisenkatalyse mit funktionalisierten Aryljodiden in guten Ausbeuten zu kuppeln (Schema 8).<sup>[61]</sup> Dabei werden Keton-, Amid-, Ester-, Nitril- und sogar Triflatgruppen toleriert.



**Schema 8:** Eisen-katalysierte Biarylsynthese nach KNOCHEL. [a] kat.  $\text{Fe}(\text{acac})_3$ , 25-80 °C.

FÜRSTNER und MÉNDEZ beschrieben eine selektive, Eisen-katalysierte  $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Ringöffnung von Propargylepoxiden mit Grignardverbindungen (Schema 9).<sup>[62, 63]</sup> Bei Verwendung chiraler Propargylepoxide wird die stereochemische Information verlustfrei auf das gebildete Allenol übertragen. Aufgrund einer vermuteten Präkoordination des Nucleophils kommt es zur bevorzugten Bildung des *syn*-Isomers. Dieses Ergebnis ist insofern bemerkenswert, da eine analoge Kupfer-katalysierte Umsetzung bevorzugt das *anti*-Isomer liefert.

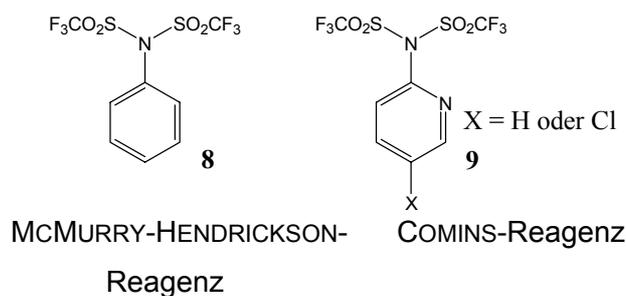


**Schema 9:** Eisen-katalysierte Allenolsynthese nach FÜRSTNER und MÉNDEZ. [a]  $^iPrMgX$ , kat.  $Fe(acac)_3$ , 94%.

## 2.2 Kreuzkupplungen mit Enoltriflaten

### 2.2.1 Darstellung der Enoltriflate

Basierend auf den erfolgreich durchgeführten Eisen-katalysierten Kreuzkupplungen zwischen Vinylhalogeniden und Organomagnesiumverbindungen sollte die Methode auf den Einsatz von Enoltriflaten ausgeweitet werden. Enoltriflate haben den Vorteil, dass sie im Gegensatz zu Vinylhalogeniden leicht aus Carbonylverbindungen zu generieren sind und zudem eine exzellente Abgangsgruppe enthalten. Seit ihrer erstmaligen Beschreibung durch STANG 1969 sind sie in zahlreichen Übergangsmetall-katalysierten Kreuzkupplungen eingesetzt worden.<sup>[64, 65]</sup> Eine direkte Kupplung von Vinyltriflaten mit Organometallverbindungen wird mit Cupraten erzielt, während die hoch reaktiven Lithiumverbindungen nur zu einer Spaltung der Sauerstoff-Schwefel-Bindung führen. Kupplungsreaktionen mit unreaktiveren Organometallverbindungen wie Organozinn, -zink, -bor, -silicium und -aluminium Reagenzien wurden unter zu Hilfenahme von Nickel- und Palladiumkatalysatoren erzielt.<sup>[65]</sup> Vinyltriflate werden für gewöhnlich aus den entsprechenden Carbonylverbindungen hergestellt. Dafür gibt es zwei Standardverfahren. Bei dem ersten wird zunächst das Enolat der Carbonylverbindung hergestellt, welches anschließend von einer Trifluormethansulfonylquelle abgefangen wird. Besonders bewährt haben sich hierbei das MCMURRY-HENDRICKSON-Reagenz<sup>[66, 67]</sup> **8** und das COMINS-Reagenz<sup>[68]</sup> **9** (Abbildung 1).

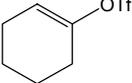
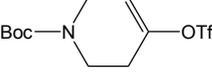
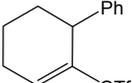
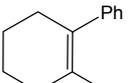
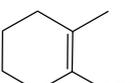
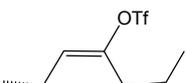
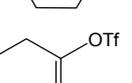
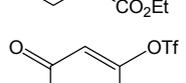
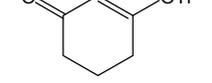
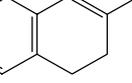
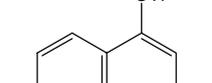
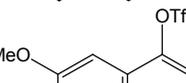
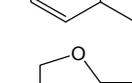


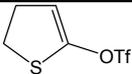
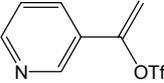
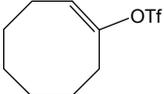
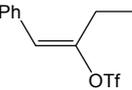
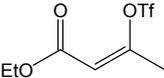
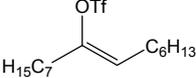
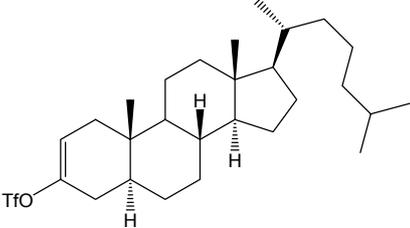
**Abbildung 1:** Triflatisierungsreagenzien.

Während Verbindung **8** zur vollständigen Übertragung der Trifluormethansulfonylgruppe mehrere Stunden bei Raumtemperatur benötigt, ist die Übertragung mit Reagenz **9** meist nach zwei bis vier Stunden bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  vollständig. Dadurch lassen sich auch Enolate selektiv abfangen, die bei höheren Temperaturen isomerisieren würden.

Die zweite, häufig angewendete Standardmethode folgt dem Protokoll von STANG.<sup>[69]</sup> Dabei wird die entsprechende Carbonylverbindung mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid in Gegenwart einer nicht nukleophilen Base versetzt. Diese Methode eignet sich vor allem zur Herstellung von Enoltriflaten aus 1,3-Dicarbonylverbindungen.

Alle in Tabelle 1 aufgeführten Alkenyltriflate wurden mit einer der oben beschriebenen Standardmethoden erzeugt. Wie aus Tabelle 1 ersichtlich, wurden sowohl zyklische als auch azyklische Enoltriflate dargestellt. Bei der Umsetzung von  $\alpha$ -Tetralon unter den von MCMURRY und HENDRICKSON beschriebenen Bedingungen ergab sich trotz erfolgter Bildung des Enoltriflates das Problem der Abtrennung von den Nebenprodukten. Daher musste auf die für diese Art von Enoltriflaten deutlich ineffizientere Methode von STANG zurückgegriffen werden, was die geringe Ausbeute erklärt (Eintrag 12). Die Triflate **24** und **25** bereiteten aufgrund ihrer hohen Reaktivität Probleme. Es ist bekannt, dass Enoltriflate von Lactonen<sup>[65, 70]</sup> und Thiolactonen<sup>[71]</sup> sehr labil sind. Sie werden für gewöhnlich mit LiHMDS und Reagenz **8** in einem THF/HMPA-Gemisch hergestellt. Das HMPA erfüllt dabei vor allem den Zweck, die Polymerisation der gebildeten Triflate zu unterdrücken. In den meisten literaturbekannten Fällen wurde daher diese Art von Alkenyltriflaten nach ihrer Generierung direkt in der nächsten Reaktion umgesetzt. Unter diesen Bedingungen ließen sich die weiter unten beschriebenen, Eisen-katalysierten Kreuzkupplungen jedoch nicht durchführen. Vermutlich unterbindet HMPA die Kreuzkupplung. Daher musste ein Weg gefunden werden, diese Verbindungen zu isolieren.

Nr.	Enoltriflat	Produktnummer	Ausbeute <sup>a</sup>
1		10	81%
2		11	97%
3		12	73%
4		13	97%
5		14	53%
6		15	55%
7		16	97%
8		17	50% <sup>b</sup>
9		18	79%
10		19	65%
11		20	96%
12		21	24%
13		22	97%
14		23	96%
15		24	65%

Nr.	Enoltriflat	Produktnummer	Ausbeute <sup>a</sup>
16		<b>25</b>	65%
17		<b>26</b>	41%
18		<b>27</b>	77% <sup>b</sup>
19		<b>28</b>	48%
20		<b>29</b>	52% <sup>b</sup>
21		<b>30</b>	61% <sup>b</sup>
22		<b>31</b>	88%

**Tabelle 1:** Dargestellte Enoltriflate. <sup>a</sup> Isolierte Ausbeute. <sup>b</sup> In Kooperation mit Frau Krause durchgeführt.

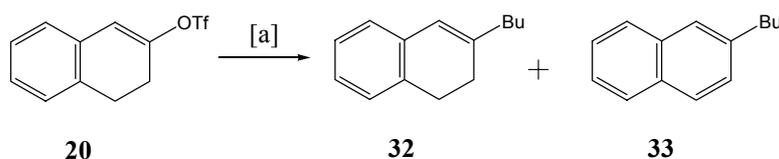
Durch den Einsatz von Reagenz **9**, welches sich durch wässrige Extraktion vollständig entfernen ließ, und Abziehen des Lösungsmittels bei  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ , konnten die gewünschten Triflate **24** und **25** in guten Ausbeuten erhalten werden. Weiterhin wurden so zum ersten Mal lösungsmittelfreie NMR-Spektren dieser Verbindungen erhalten. Beide Verbindungen sind bei Raumtemperatur instabil (ca. 5 min) und lassen sich, eingefroren in Benzol, ca. eine Woche bei  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  lagern.

Das Steroidtriflat **31** musste in zwei Schritten dargestellt werden, da bei der Enolisierung des  $5\alpha$ -Cholestan-3-ons sowohl das  $\Delta 2$ - als auch das  $\Delta 3$ -Isomer gebildet wird. Das Gemisch dieser beiden isomeren Triflate wurde drei Tage lang mit katalytischen Mengen an Trifluormethansulfonsäure versetzt,<sup>[72]</sup> was zu einer vollständigen Isomerisierung zugunsten des  $\Delta 2$ -Isomers führte.

### 2.2.2 Einsatz verschiedener Nukleophile

Zunächst wurden verschiedene metallorganische Reagenzien auf ihre Fähigkeit zur Eisen-katalysierten Kreuzkupplung mit den Enoltriflaten **20** bzw. **21** getestet (Tabelle 2).

Während mit Allyl-, Vinyl- und Phenylalkinyl-Magnesiumhalogeniden keine Kreuzkupplung beobachtet werden konnte (Einträge 1-3), ließen sich der Butyl- bzw. der Methylrest erfolgreich übertragen (Einträge 4 und 5). Ähnliche Beobachtungen wurden auch bei der Eisen-katalysierten Kreuzkupplung verschiedener Organomagnesiumhalogenide mit 4-Chlorbenzoesäuremethylester gemacht.<sup>[46, 47]</sup> Bemerkenswert ist, dass bei den Enoltriflaten auch die Methylgruppe übertragen wird, was bei den Chloraromaten nicht gelang. Weiterhin konnte Methylolithium erfolgreich gekuppelt werden (Eintrag 18), ein Nukleophil das sich bei der Verwendung von Chloraromaten ebenfalls als unreaktiv erwies. Bei der Reaktion mit *n*-Butyllithium bei  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  (Eintrag 18) kam es zwar zur Bildung des gewünschten Kreuzkupplungsproduktes **32**, daneben aber auch zur Bildung von Butylnaphthalin **33** (Schema 10).



**Schema 10:** Eisen-katalysierte Umsetzung von Triflat **20** mit *n*-Butyllithium. [a] *n*-BuLi, 5 mol% Fe(salen)Cl, THF,  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Um die Basizität des Lithiumorganyls zu reduzieren, wurde das Experiment in Pentan bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  durchgeführt (Eintrag 20). Durch das unpolare Lösungsmittel und die niedrigen Temperaturen sollte eine vermehrte Clusterbildung der Lithiumorganyle und damit eine Erniedrigung ihrer Reaktivität erreicht werden.<sup>[73]</sup> Auf diesem Weg konnte Verbindung **32** selektiv gebildet werden. Da sich jedoch die Ausbeute drastisch verringerte, wurde von weiteren Experimenten abgesehen.

Eintrag	Nukleophil	Kupplungsprodukt [%] <sup>a, b</sup>
1	H <sub>2</sub> C=CH-CH <sub>2</sub> MgBr	0
2	H <sub>2</sub> C=CHMgBr	0
3	Ph-C≡C-MgBr	0
4	MeMgCl	83
5	<i>n</i> -BuMgBr	88 <sup>c</sup>
6	[Me <sub>2</sub> Cu]Li	21
7	[ <i>n</i> -BuTi( <i>i</i> OPr) <sub>4</sub> ]Li	0
8	MeTiCl <sub>3</sub>	0
9	Me <sub>3</sub> Al	0
10	Me <sub>2</sub> Zn	0
11	<i>n</i> -BuZnCl	0
12	[ <i>n</i> -Bu ZnMe <sub>2</sub> ]Li	Komplexes Gemisch
13	Me <sub>3</sub> Ce	100
14	<i>n</i> -BuCeCl <sub>2</sub>	51
15	PhCeCl <sub>2</sub>	9
16	(Ph-C≡C-) <sub>3</sub> Ce	0
17	((H <sub>11</sub> C <sub>5</sub> )-C≡C-) <sub>3</sub> Ce	13
18	MeLi	91 <sup>d</sup>
19	<i>n</i> -BuLi	43 <sup>c, d, e, g</sup>
20	<i>n</i> -BuLi	16 <sup>c, d, f</sup>

**Tabelle 2:** Evaluierung verschiedener Nukleophile durch Umsetzung mit Triflat **21**. <sup>a</sup> Alle Reaktionen wurden falls nicht anders erwähnt mit 5 mol% Fe(acac)<sub>3</sub> und 1.5 Äquivalenten an Nukleophil in THF bei -30 °C durchgeführt. <sup>b</sup> GC-Ausbeuten. <sup>c</sup> Triflat **20** wurde verwendet. <sup>d</sup> Isolierte Ausbeuten. <sup>e</sup> Gemisch aus dem Kreuzkupplungsprodukt **32** und β-Butylnaphthalin **33**. <sup>f</sup> 5 mol% Fe(salen)Cl, Pentan, -78 °C. <sup>g</sup> 5 mol% Fe(salen)Cl wurde als Präkatalysator verwendet.

Mit Lithiumdimethylcuprat konnte ebenfalls eine Reaktion beobachtet werden. Die Kupplung findet allerdings auch ohne Zusatz von Eisen statt und konnte nicht durch Fe(acac)<sub>3</sub> beschleunigt werden (Eintrag 6).

Organocerverbindungen sind den Organomagnesiumverbindungen in Bezug auf ihre Basizität recht ähnlich. Daher wurden auch sie als mögliche Kupplungspartner in Betracht gezogen.<sup>[74, 75]</sup> Trimethylcer reagiert zwar mit dem Enoltriflat **21** auch ohne Eisenzusatz, allerdings ist diese Umsetzung sehr langsam. Durch Zugabe von 5 mol% Fe(acac)<sub>3</sub> konnte in kurzer Zeit ein quantitativer Umsatz und damit eine signifikante Reaktionsbeschleunigung

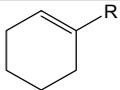
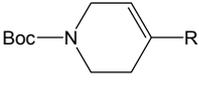
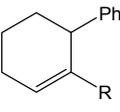
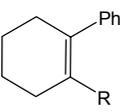
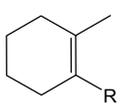
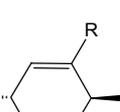
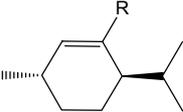
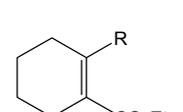
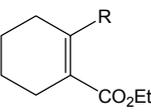
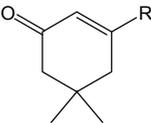
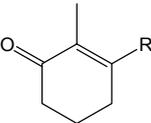
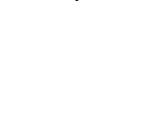
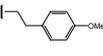
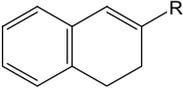
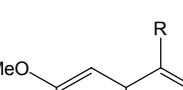
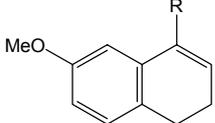
erzielt werden (Eintrag 13). Während Butylcerdichlorid moderate Ausbeuten liefert, kam es bei der Reaktion mit Trialkylcerverbindungen sowie Phenylcerdichlorid zu keinen oder nur sehr geringen Umsätzen (Einträge 14-17). Titan-, Aluminium- und Zinkreagenzien zeigten keine Reaktion (Einträge 7-11). Möglicherweise sind diese Metallorganyle nicht dazu in der Lage, aus dem Eisenpräkatalysator die katalytisch aktive Spezies zu generieren.

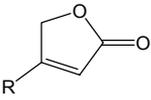
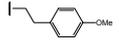
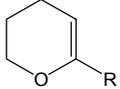
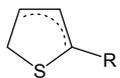
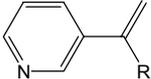
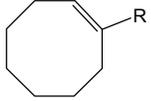
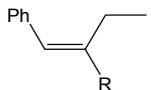
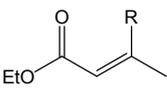
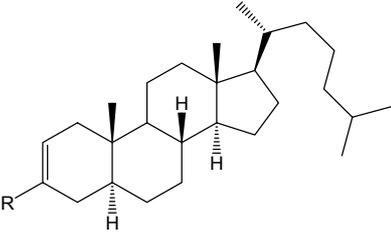
### 2.2.3 Alkylierung von Enoltriflaten

Die Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen und die Anwendungsbreite der Alkylierung wurden mit einer repräsentativen Anzahl von Enoltriflaten untersucht. Die verschiedenen Enoltriflate wurden hierzu bei  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  mit verschiedenen Alkylgrignardreagenzien unter Zusatz von 5 mol%  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  in einem THF/NMP-Lösungsmittelgemisch umgesetzt. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind in Tabelle 3 dargestellt.

Wie aus der Tabelle ersichtlich, wurden verschiedene funktionelle Gruppen sowohl im elektrophilen als auch im nukleophilen Kupplungspartner toleriert. Enoltriflate mit Acetal-, Carbamat-, Ester-, Ether-, Thioether-, Lacton-, Pyridin- und  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketogruppen konnten in guten Ausbeuten umgesetzt werden. Im nukleophilen Partner wurden Ether-, Acetal-, Trimethylsilyl-, und Alkylgruppen toleriert. Daneben eröffnet die Methode einen Zugang zu 4-Alkyl-2(5H)-furanonderivaten (Einträge 21-27), die in vielen Naturstoffen auftreten. Des Weiteren sind 4-Alkyl-2(5H)-furanone effektive Calciumkanalantagonisten, deren entzündungshemmende Aktivität patentiert wurde.<sup>[76]</sup> Die entwickelte  $\text{sp}^2\text{-sp}^3$ -Kupplung wurde auch bereits erfolgreich in einer Totalsynthese eingesetzt. Produkt **64** ist einer der Schlüsselbausteine in der Totalsynthese von Latrunculin B, einem an das Aktin-Zytoskelett bindenden Makrolid marinen Ursprungs.<sup>[77]</sup> Auch für die Funktionalisierung und Derivatisierung von Steroiden ist die Methode nützlich (Einträge 36-38).

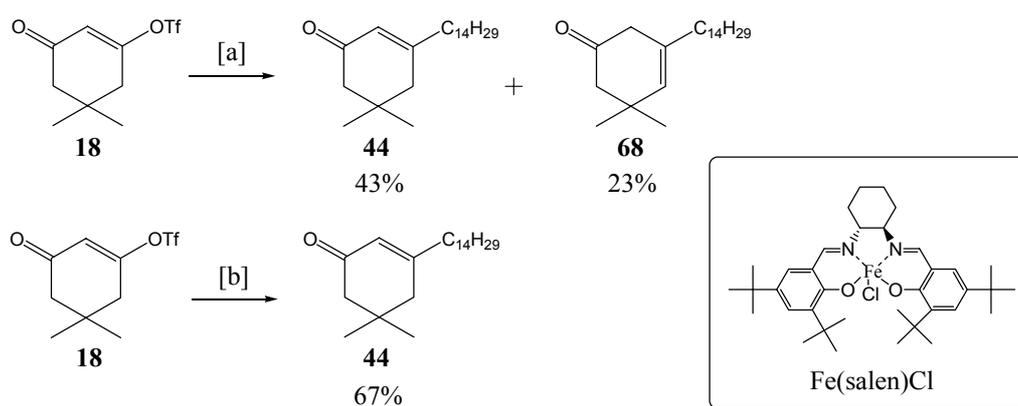
Wie aus den Einträgen 1, 2, 5, 6 und 7 ersichtlich, scheint die Reaktivität abhängig vom sterischen Anspruch der Reaktionspartner zu sein. Während die Kupplung von Butylmagnesiumbromid mit Cyclohexenyltriflat **10** (Eintrag 1) mit guter Ausbeute verlief, sank diese bereits bei der Einführung einer Methylgruppe in *ortho*-Position (Eintrag 7) um ca. 30%. Beim Wechsel zu der sterisch anspruchsvolleren Phenylgruppe konnte kein Umsatz mehr beobachtet werden (Eintrag 6). Dieser drastische Einfluss von Substituenten in *ortho*-Stellung lässt sich auch am Vergleich von Eintrag 15 mit Eintrag 12 erkennen. Beim Menthonderivat in Eintrag 9 konnte nur noch mit stöchiometrischen Mengen an Eisenpräkatalysator ein akzeptabler Umsatz erzielt werden.

Nr.	Produkt	R	Produkt- nummer	Ausbeute <sup>a</sup>
1		<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	<b>34</b>	80%
2		<i>n</i> -C <sub>14</sub> H <sub>29</sub>	<b>35</b>	67%
3		<i>n</i> -C <sub>14</sub> H <sub>29</sub>	<b>36</b>	65%
4		<i>n</i> -C <sub>14</sub> H <sub>29</sub>	<b>37</b>	67%
5		<i>n</i> -C <sub>14</sub> H <sub>29</sub>	<b>38</b>	30% <sup>b</sup>
6		<i>n</i> -C <sub>14</sub> H <sub>29</sub>		0%
7		<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	<b>39</b>	53% <sup>g</sup>
8		<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	<b>40</b>	84% <sup>g</sup>
9		CH <sub>3</sub>	<b>41</b>	88% <sup>c, d</sup>
10		C <sub>8</sub> H <sub>16</sub> -OMOM	<b>42</b>	30%
11		<i>n</i> -C <sub>14</sub> H <sub>29</sub>	<b>43</b>	79% <sup>e, f</sup>
12		<i>n</i> -C <sub>14</sub> H <sub>29</sub>	<b>44</b>	67% <sup>g</sup>
13		CH <sub>3</sub>	<b>45</b>	73% <sup>d</sup>
14		<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	<b>46</b>	45% <sup>d, h</sup>
15		<i>n</i> -C <sub>14</sub> H <sub>29</sub>	<b>47</b>	17% <sup>d, h</sup>
16				0%
17				0%
18		CH <sub>3</sub>	<b>48</b>	89% <sup>d</sup>
19		<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	<b>32</b>	88% <sup>g</sup>
20		<i>n</i> -C <sub>14</sub> H <sub>29</sub>	<b>49</b>	64%

Nr.	Produkt	R	Produkt-Nummer	Ausbeute
21		CH <sub>3</sub>	<b>50</b>	70%
22		<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	<b>51</b>	68% <sup>d</sup>
23		<i>n</i> -C <sub>14</sub> H <sub>29</sub>	<b>52</b>	66% <sup>d</sup>
24		CH <sub>2</sub> Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	<b>53</b>	79% <sup>d</sup>
25			<b>54</b>	67% <sup>d, i</sup>
26			<b>55</b>	84% <sup>d</sup>
27			<b>56</b>	7% <sup>d</sup>
28		<i>n</i> -C <sub>14</sub> H <sub>29</sub>	<b>57</b>	13%
29		<i>n</i> -C <sub>14</sub> H <sub>29</sub>	<b>58</b>	54% <sup>j</sup>
30		<i>n</i> -C <sub>14</sub> H <sub>29</sub>	<b>59</b>	57%
31		<i>n</i> -C <sub>14</sub> H <sub>29</sub>	<b>60</b>	60% <sup>e, f</sup>
32		CH <sub>3</sub>	<b>61</b>	87% <sup>d</sup>
33		<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	<b>62</b>	90%
34		<i>n</i> -C <sub>14</sub> H <sub>29</sub>	<b>63</b>	98% <sup>e, k</sup>
35		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C≡CCH <sub>3</sub>	<b>64</b>	97% <sup>e, l</sup>
36		CH <sub>3</sub>	<b>65</b>	91% <sup>d</sup>
37		<i>n</i> -C <sub>14</sub> H <sub>29</sub>	<b>66</b>	86%
38		C <sub>8</sub> H <sub>16</sub> -OMOM	<b>67</b>	91%

**Tabelle 3:** Alkylierungsprodukte. <sup>a</sup> Isolierte Ausbeute. <sup>b</sup> 2.2 Äquivalente Grignardreagenz. <sup>c</sup> 100 mol% Fe(acac)<sub>3</sub>. <sup>d</sup> ohne NMP. <sup>e</sup> In Kooperation mit Frau Krause durchgeführt. <sup>f</sup> 10 mol% Fe(acac)<sub>3</sub> und 2.4 Äquivalente Grignardreagenz. <sup>g</sup> 5 mol% Fe(salen)Cl. <sup>h</sup> 3 Äquivalente Grignardreagenz. <sup>i</sup> Bei 0 °C. <sup>j</sup> Isomerengemisch. <sup>k</sup> 7 mol% Fe(acac)<sub>3</sub>, 1.8 Äquivalente Grignardreagenz. <sup>l</sup> 10 mol% Fe(acac)<sub>3</sub> in THF ohne NMP.

Wie bereits von LEITNER berichtet,<sup>[78]</sup> konnte auch mit diesen Substraten gelegentlich eine Doppelbindungsumlagerung während der Reaktion beobachtet werden. Diese tritt bei der Verwendung von  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  auf, lässt sich aber durch Verwendung von  $\text{Fe}(\text{salen})\text{Cl}$  weitgehend unterdrücken. Die Umlagerung wird möglicherweise durch *in situ* gebildete Eisenhydride ermöglicht. Dieser Effekt wurde z.B. bei dem Substrat in Eintrag 29 beobachtet, was dazu führte, dass Produkt **58** nur als Isomergemisch isoliert werden konnte. Die effektive Unterdrückung dieser unerwünschten Nebenreaktion durch die Verwendung von  $\text{Fe}(\text{salen})\text{Cl}$  wird in Schema 11 verdeutlicht.



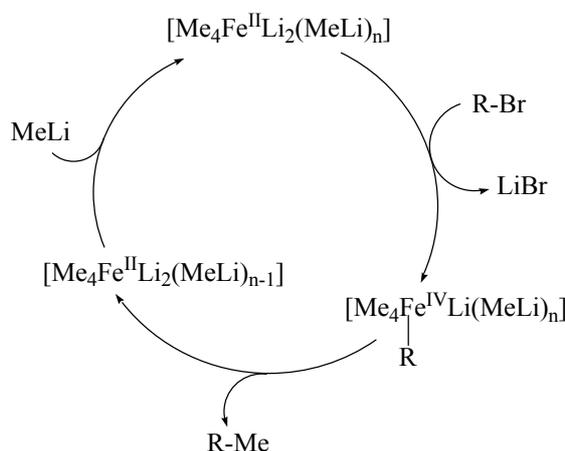
**Schema 11:** Umlagerung der Doppelbindung durch verschiedene Präkatalysatoren. [a]  $\text{Fe}(\text{acac})_3$ ,  $\text{C}_{14}\text{H}_{29}\text{MgCl}$ . [b]  $\text{Fe}(\text{salen})\text{Cl}$ ,  $\text{C}_{14}\text{H}_{29}\text{MgCl}$ .

Im Fall des  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  kam es zur Bildung eines 1:2 Gemisches aus Umlagerungsprodukt **68** und Produkt **44**, bei Verwendung von  $\text{Fe}(\text{salen})\text{Cl}$  als Präkatalysator hingegen ausschließlich zur Bildung des Produktes **44**. Diese Umlagerung wurde nur bei bestimmten Substraten beobachtet. Bei den Verbindungen in den Einträgen 3, 4 und 21-27 konnte eine derartige Isomerisierung nicht beobachtet werden. Weiterhin wird diese Umlagerung durch Einführung eines Substituenten in *ortho*-Stellung vollständig unterdrückt (Eintrag 15).

Eine weitere reaktionsspezifische Eigenschaft scheint die Abhängigkeit der Ausbeute von der Länge der Alkylkette im nukleophilen Partner zu sein. Dieser Trend ist gut an den Einträgen 1, 2, 13,14 sowie 15 zu erkennen. Während in Eintrag 13 die Methylgruppe mit einer Ausbeute von 73% eingeführt werden konnte, sinkt diese auf 45% bzw. 17% bei Übertragung eines Butyl- bzw. Tetradecylrestes (Einträge 14 und 15).

Bemerkenswert ist weiterhin, dass es gelang,  $\text{MeMgBr}$ ,  $(\text{CH}_3)_3\text{SiCH}_2\text{MgBr}$  und  $\text{MeLi}$  als Nukleophile zu verwenden. Alle drei können nicht nach dem oben postulierten Mechanismus reagieren, da sie als  $\text{C}_1$ -Donoren keine Möglichkeit haben, den Eisenpräkatalysator via  $\beta$ -Hydrideliminierung zur vermuteten  $\text{Fe}(\text{MgX})_2$ -Spezies **5** zu reduzieren (Schema 5). Visuell lässt sich dieser Unterschied ebenfalls nachvollziehen. In allen drei Fällen kommt es nicht

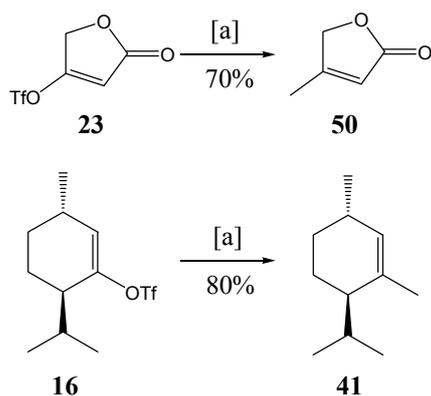
zur Bildung einer schwarzen Lösung, die auf  $[\text{Fe}(\text{MgX})_2]_n$  oder ähnlichen Clustern schließen lässt, sondern zur Bildung einer goldgelben Lösung. Im Falle des  $(\text{CH}_3)_3\text{SiCH}_2\text{MgBr}$  (Eintrag 24) kommt es sogar erst beim Erwärmen auf  $0\text{ }^\circ\text{C}$  zur Produktbildung. Alle diese Fakten lassen darauf schließen, dass bei der Verwendung von Methylendonoren ein anderer Reaktionsmechanismus vorliegen muss.



**Schema 12:** Der von KAUFFMANN vorgeschlagene Reaktionsmechanismus zur Eisen-katalysierten Kreuzkupplung.<sup>[79]</sup>

Im Kontext dazu stehen Untersuchungen von KAUFFMANN aus den 1990er Jahren. Er setzte unterschiedliche Übergangsmetall-at-Komplexe des Typs  $[(\text{Me}_n\text{M})\text{Li}_2]$  ( $\text{M} = \text{Cu}, \text{Co}, \text{Fe}$  etc.) mit verschiedenen organischen Elektrophilen um.<sup>[79-83]</sup> Unter anderem fand auch der At-Komplex  $[\text{Me}_4\text{Fe}]\text{Li}_2$  Verwendung, der *in situ* aus  $\text{FeCl}_3$  und Methyllithium bei tiefen Temperaturen gebildet wurde. Kaufmann postulierte die Bildung sogenannter Super-at-Komplexe von Fe(II) wie  $[\text{Me}_4\text{FeLi}_2 \cdot n\text{LiMe}]$  und  $[\text{Me}_4\text{Fe}(\text{MgBr})_2 \cdot n\text{MeMgBr}]$  als aktive Komponenten. Der von ihm in diesem Zusammenhang postulierte Mechanismus verläuft über die Bildung einer Eisen(IV)-Spezies (Schema 12).

Um diesen Aspekt näher zu untersuchen, wurde der At-Komplex  $[\text{Me}_4\text{Fe}][\text{Li}_2(\text{OEt}_2)_2]$  in analytisch reiner Form hergestellt.<sup>[84, 85]</sup> Es handelt sich dabei um einen orangenen Komplex der thermolabil sowie außerordentlich luft- und feuchtigkeitsempfindlich ist. Gelöst in THF, tritt ebenfalls die oben beschriebene, charakteristische goldgelbe Farbe auf. Der Komplex wurde mit den Enoltriflaten **16** und **23** umgesetzt; in beiden Fällen konnten ähnliche Ausbeuten an **41** und **50** wie unter den oben beschriebenen "*in situ*"-Bedingungen erzielt werden (Schema 13).

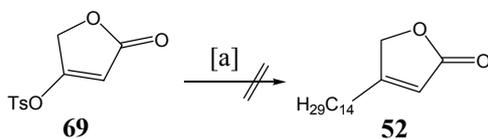


**Schema 13:** Umsetzungen von Enoltriflaten **16** und **23** mit  $[\text{Me}_4\text{Fe}][\text{Li}_2(\text{OEt}_2)_2]$ .

[a]  $[\text{Me}_4\text{Fe}][\text{Li}_2(\text{OEt}_2)_2]$ , THF,  $-30\text{ }^\circ\text{C}$ .

Dieses Ergebnis bestätigt die Annahme, dass im Fall von  $\text{C}_1$ -Donoren ein anderer Mechanismus durchlaufen wird und höchst wahrscheinlich Eisen-at-Komplexe als aktive Spezies involviert sind.<sup>[79, 86-88]</sup>

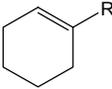
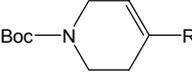
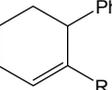
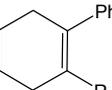
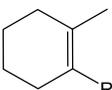
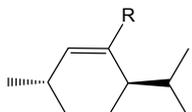
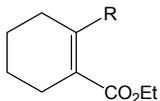
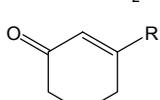
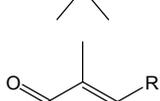
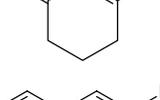
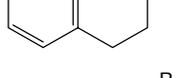
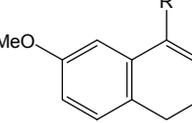
Der Einsatz von Enolphosphaten als Kupplungspartner blieb erfolglos. Bei der Umsetzung von Enoltosylat **69** mit Tetradecylmagnesiumchlorid in einem THF/NMP Gemisch bei  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  oder RT und katalytischen Mengen an  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  wurde die Verbindung **52** nur in Spuren gebildet. Daher wurde auf eingehendere Untersuchungen verzichtet.



**Schema 14:** Eisen-katalysierte Umsetzung mit Enoltosylaten. [a] 5 mol%  $\text{Fe}(\text{acac})_3$ ,  $\text{C}_{14}\text{H}_{29}\text{MgCl}$ , THF/NMP, RT.

### 2.2.4 Arylierung von Enoltriflaten

Das zur Kupplung von Alkylgrignardreagenzien mit Enoltriflaten etablierte Protokoll wurde im Folgenden hinsichtlich seiner Leistungsfähigkeit zur  $sp^2$ - $sp^2$ -Kupplung untersucht. Dafür wurden die Enoltriflate mit einer Auswahl verschiedener Arylgrignardreagenzien gekuppelt (Tabelle 4).

Nr.	Produkt	R	Produktnummer	Ausbeute <sup>a</sup>
1		Ph	<b>70</b>	74%
2		Ph	<b>71</b>	68%
3		Ph	<b>72</b>	47%
4		Ph	<b>73</b>	47%
5		Ph		0%
6		<i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>74</b>	62% <sup>b</sup>
7		Ph	<b>75</b>	20% <sup>b</sup>
8		Ph	<b>76</b>	53% <sup>c, d</sup>
9		<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>77</b>	52% <sup>c, d</sup>
10		Ph	<b>78</b>	10% <sup>b</sup>
11		Ph		0%
12		Ph	<b>79</b>	66%
13		Ph	<b>80</b>	56%

Nr.	Produkt	R	Produktnummer	Ausbeute <sup>a</sup>
14		Ph	<b>81</b>	51% <sup>e</sup>
15		<i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>82</b>	24%
16		Ph	<b>83</b>	46%
7		Ph	<b>84</b>	36%
18		Ph	<b>85</b>	57%
19		Ph	<b>86</b>	61% <sup>d</sup>
20		<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>87</b>	66% <sup>c, d</sup>
21		Ph	<b>88</b>	61%
22		<i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>89</b>	84%
23		Ph	<b>90</b>	83% <sup>d, f</sup>
24		<i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>91</b>	51% <sup>d</sup>
25		<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>92</b>	49% <sup>d</sup>
26		Mesityl		0% <sup>d</sup>
27		C <sub>6</sub> F <sub>5</sub>		0% <sup>d</sup>
28		Ph	<b>93</b>	76%
29		Ph	<b>94</b>	70%
30		<i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>95</b>	65%

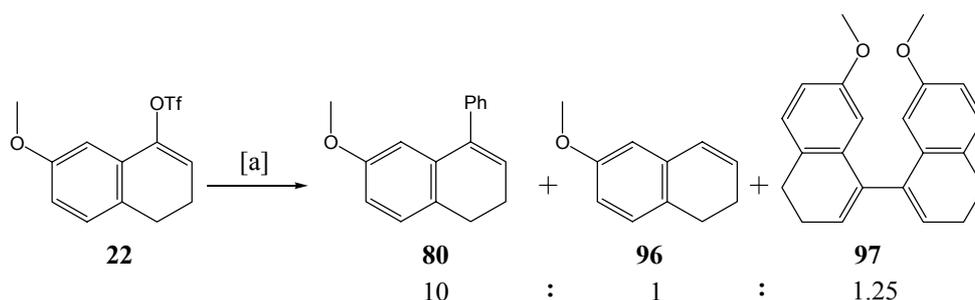
**Tabelle 4:** Arylierungsprodukte. <sup>a</sup> Isolierte Ausbeute. <sup>b</sup> 5 Äquivalente Grignardreagenz. <sup>c</sup> 10 mol% Fe(acac)<sub>3</sub> und 2.4 Äquivalente Grignardreagenz. <sup>d</sup> In Kooperation mit Frau Krause durchgeführt. <sup>e</sup> 125 mol% Fe(acac)<sub>3</sub>. <sup>f</sup> 7 mol% Fe(acac)<sub>3</sub> und 1.8 Äquivalente Grignardreagenz.

Als Standardbedingungen für diese Kupplung wurde die Umsetzung des entsprechenden Enoltriflats mit 2.5 Äquivalenten Grignardreagenz und 5 mol% Fe(acac)<sub>3</sub> in THF bei -30 °C

verwendet. Wie auch bei den Alkykupplungen wird die Reaktionsmischung schwarz, was auch hier auf die Bildung von  $[\text{Fe}(\text{MgX})_2]_n$  oder ähnlichen Clustern schließen lässt. Im Vergleich zur Alkykupplung waren erhöhte Mengen an Grignardreagenz erforderlich, da es in allen Fällen auch zu dessen Homokupplung kam. Dies steht im Einklang mit den Experimenten von KHARASCH, die eingangs beschrieben wurden (Schema 1).<sup>[11, 12]</sup> Das entstandene Biphenyl ließ sich in allen Fällen durch säulenchromatographische Reinigung abtrennen.

Wie bei den Alkylierungen wird auch hier eine Vielzahl funktioneller Gruppen im elektrophilen Kupplungspartner toleriert. Als nukleophiler Kupplungspartner konnte neben der Phenylgruppe auch die *para*-Chlorphenyl- und die elektronenreiche *para*-Methoxyphenylgruppe verwendet werden. Bei der Kupplung mit *para*-Chlorphenylgrignard und den Enoltriflaten ausschließlich zur Bildung der erwarteten Produkte (Einträge 9, 20 und 25). Eine Kupplung zwischen Chloraromat und Grignardreagenz ist nicht zu beobachten, obwohl von LEITNER gezeigt wurde, dass unter diesen Bedingungen eine Kreuzkupplung mit Chloraromaten möglich sein sollte.<sup>[46, 47]</sup> Weder die Pentafluorphenyl- noch die Mesitylgruppe (Einträge 26 und 27) ließen sich übertragen, was mit ihren speziellen elektronischen bzw. sterischen Eigenschaften zu erklären ist.

Die Ausbeuten für die Aryl-Alkenyl-Kupplung sind im Allgemeinen gut bis sehr gut, liegen aber im Vergleich zu den Alkylierungen niedriger. Auch hier ist wieder eine Substratabhängigkeit zu beobachten. Substituenten in *ortho*-Stellung vermindern die Ausbeute oder unterbinden eine Kupplung vollständig (Einträge 1/5/6 und 10/11). Im Falle der Einträge 12 und 13 kam es neben der Produktbildung zu einer Homokupplung des Substrates in signifikanten Mengen und teilweise zur reduktiven Abspaltung der Triflatgruppe (Schema 15).

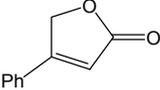


**Schema 15:** Nebenprodukte bei der Eisen-katalysierten Arylierung von Enoltriflaten.

[a]  $\text{Fe}(\text{acac})_3$ ,  $\text{PhMgBr}$ .

Im Gegensatz zur Alkykupplung wurde bei Produkt **78** in Eintrag 10 keine Umlagerung der Doppelbindung beobachtet. Die 4-Aryl-2(5*H*)-furanone (Einträge 14 und 15) konnten nur in

moderaten Ausbeuten erhalten werden. Durch Erhöhung der Präkatalysatorladung auf 125 mol% wurde die Ausbeute allerdings verdoppelt (Tabelle 5).

Nr.	Produkt 81	Katalysatorladung	Ausbeute an Produkt 81 <sup>a</sup>
1		10 mol%	26%
2		50 mol%	37%
3		125 mol%	51%

**Tabelle 5:** Umsetzung von Enoltriflat **23** mit Phenylmagnesiumbromid und variablen Mengen Fe(acac)<sub>3</sub>. <sup>a</sup> Isolierte Ausbeute.

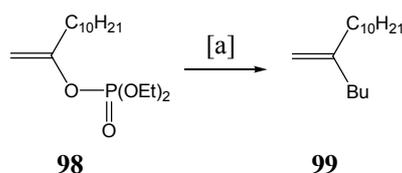
Im Hinblick auf die geringe Toxizität des Eisenpräkatalysators und der hohen Reaktionsgeschwindigkeit stellt die Eisen-katalysierte Kreuzkupplung zwischen Enoltriflaten und Arylgrignardreagenzien eine gute Alternative zu den etablierten Nickel- und Palladium-vermittelten Kreuzkupplungen dar.

## 2.3 Kreuzkupplungen mit Enolphosphaten

### 2.3.1 Darstellung der Enolphosphate

Da Enolphosphate bereits erfolgreich in Übergangsmetall-vermittelten Kreuzkupplungen Anwendung gefunden haben,<sup>[89-95]</sup> sollten diese Elektrophile für die Eisen-katalysierte Alkylierung und Arylierung näher untersucht werden.

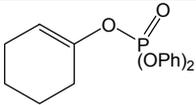
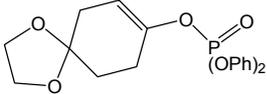
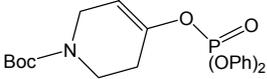
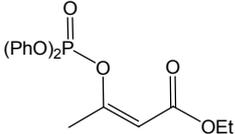
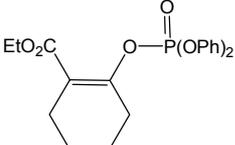
Das einzige in der Literatur bekannte Beispiel einer Eisen-katalysierten Kreuzkupplung zwischen einem Enolphosphat und einer Organomagnesiumverbindung ist von CAHIEZ beschrieben worden.<sup>[21]</sup> Er setzte dabei Enolphosphat **98** mit Butylmagnesiumchlorid unter Zusatz von 6 mol% Fe(acac)<sub>3</sub> in einem THF/NMP-Gemisch um (Schema 16).



**Schema 16:** Kupplung eines Enolphosphates nach CAHIEZ. [a] *n*-BuMgCl, 6 mol% Fe(acac)<sub>3</sub>, THF/NMP, -5 °C → 0 °C, 78%.

Das endständige Alken **99** konnte in 78%iger Ausbeute erhalten werden. Allerdings wurden im Vergleich zu den Eisen-katalysierten Kreuzkupplungen mit Alkenylhalogeniden höhere Katalysatorbeladungen und ein größerer Überschuss an Organomagnesiumreagenz benötigt. Obwohl Enolphosphate im Vergleich zu Alkenylhalogeniden und Enoltriflaten eine geringere Reaktivität haben, sind sie attraktive Kupplungspartner, da sie deutlich kostengünstiger herzustellen sind. Weiterhin weisen sie eine im Vergleich zu den Enoltriflaten erhöhte Stabilität auf.<sup>[94]</sup>

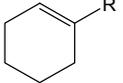
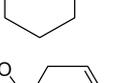
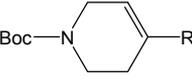
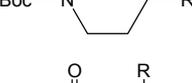
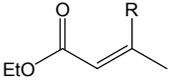
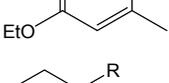
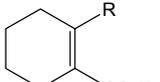
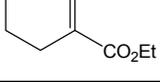
Um einen Überblick über die Verwendbarkeit dieser Elektrophile zu erhalten, wurden die in Tabelle 6 dargestellten Enolphosphate hergestellt. Dazu wurde das entsprechende Keton mit KHMDS in THF/DMPU bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  in das Enolat überführt, welches dann mit Phosphorsäurediphenylesterchlorid abgefangen wurde.

Nr.	Enolphosphat	Produktnummer	Ausbeute <sup>a</sup>
1		<b>100</b>	99%
2		<b>101</b>	72%
3		<b>102</b>	85%
4		<b>103</b>	89% <sup>b</sup>
5		<b>104</b>	67% <sup>b</sup>

**Tabelle 6:** Dargestellte Enolphosphate. <sup>a</sup> Isolierte Ausbeute. <sup>b</sup> In Kooperation mit Frau Krause durchgeführt.

### 2.3.2 Alkylierung und Arylierung von Enolphosphaten

Die Umsetzung der Enolphosphate mit Alkyl- oder Arylgrignardreagenzien erfolgt unter standardisierten Bedingungen. Im Fall der Alkylierungen wurden die Enolphosphate bei  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  mit 2.4 Äquivalenten Grignardreagenz und 5 mol%  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  in einem THF/NMP-Lösungsmittelgemisch umgesetzt. Für die Arylierung wurden die Enolphosphate bei  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  mit 5 Äquivalenten Grignardreagenz und 5 mol%  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  in einem THF/NMP-Lösungsmittelgemisch umgesetzt.

Nr.	Produkt	R	Produktnummer	Ausbeute <sup>a</sup>
1		$n\text{-C}_{14}\text{H}_{29}$	<b>35</b>	65%
2		Ph	<b>70</b>	39%
3		$n\text{-C}_{14}\text{H}_{29}$	<b>36</b>	40%
4		Ph	<b>71</b>	46%
5		$n\text{-C}_{14}\text{H}_{29}$	<b>37</b>	51%
6		Ph	<b>72</b>	55%
7		$n\text{-C}_{14}\text{H}_{29}$	<b>63</b>	69% <sup>b</sup>
8		Ph	<b>90</b>	54% <sup>b</sup>
9		$n\text{-C}_{14}\text{H}_{29}$	<b>43</b>	59% <sup>b</sup>
10		Ph	<b>77</b>	31% <sup>b</sup>

**Tabelle 7:** Alkylierungs- und Arylierungsprodukte bei der Umsetzung mit Enolphosphaten.

<sup>a</sup> Isolierte Ausbeute. <sup>b</sup> In Kooperation mit Frau Krause.

Wie bereits von CAHIEZ gezeigt, mussten im Vergleich zu den Enoltriflaten erhöhte Mengen an Grignardreagenz zugegeben werden, um einen vollständigen Umsatz zu gewährleisten. Unter den angewendeten Reaktionsbedingungen wurden wiederum Ester-, Acetal-, und Carbamatgruppen in elektrophilen Kupplungspartner problemlos toleriert. Wie auch schon bei den Enoltriflaten zu beobachten, ist die Alkylierung deutlich effizienter als die Arylierung. Die Ausbeuten liegen dabei zwischen 40 und 70% und sind im Vergleich zu den Enoltriflaten um ca. 20% niedriger. Für die Arylierung konnten Ausbeuten zwischen 40 und 55% erhalten werden. Auch hier ist der gleiche Trend wie bei der Alkylierung zu beobachten. Im Vergleich zu den reaktiveren Enoltriflaten sind die Ausbeuten um ca. 20% geringer. Einzige Ausnahme bildet das Substrat in Eintrag 6, bei dem die Arylierung eine um 10% höhere Ausbeute ergab.

Zwar sind die Ausbeuten der Kreuzkupplungen mit den Enolphosphaten geringer, aufgrund ihrer höheren Stabilität sind sie jedoch trotzdem attraktive Kupplungspartner für die Eisen-

katalysierte Kreuzkupplung. Vor allem für labile Enoltriflate wie das styrolartige Enoltriflat **26** oder die aus Lactonen und Thiolactonen erzeugten Enoltriflate **24** und **25** sollten die analogen Enolphosphate daher eine gute Alternative darstellen.

## 2.4 Diskussion

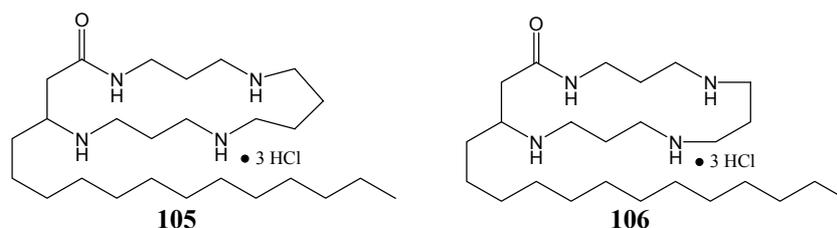
Die Eisen-katalysierte Kreuzkupplung von Enoltriflaten mit Grignardreagenzien ermöglicht einen effizienten Aufbau polysubstituierter Doppelbindungen unter milden Reaktionsbedingungen. Die entwickelte Kreuzkupplung ist kompatibel mit einer Vielzahl funktioneller Gruppen, was deren Einsatz in der Synthese komplexer Moleküle ermöglicht. Die verwendeten Enoltriflate lassen sich aus kommerziell erhältlichen Carbonylverbindungen herstellen und in guten bis sehr guten Ausbeuten mit den nukleophilen Kupplungspartnern umsetzen. Dies konnte anhand von 61 Beispielen belegt werden. Weiterhin gelang es, das Kupplungsprotokoll auf die preiswerteren und stabileren Enolphosphate auszudehnen. Anhand von zehn Beispielen wurde gezeigt, dass sich auch diese Substrate in guten Ausbeuten zu polysubstituierten Alkenen umsetzen lassen. Erste mechanistische Einblicke in den Reaktionsverlauf konnten durch Umsetzungen mit dem At-Komplex  $[\text{Me}_4\text{Fe}][\text{Li}_2(\text{OEt}_2)_2]$  erhalten werden.

## 3 Synthese des Alkaloids (–)-Isooncinotin

### 3.1 Einleitung

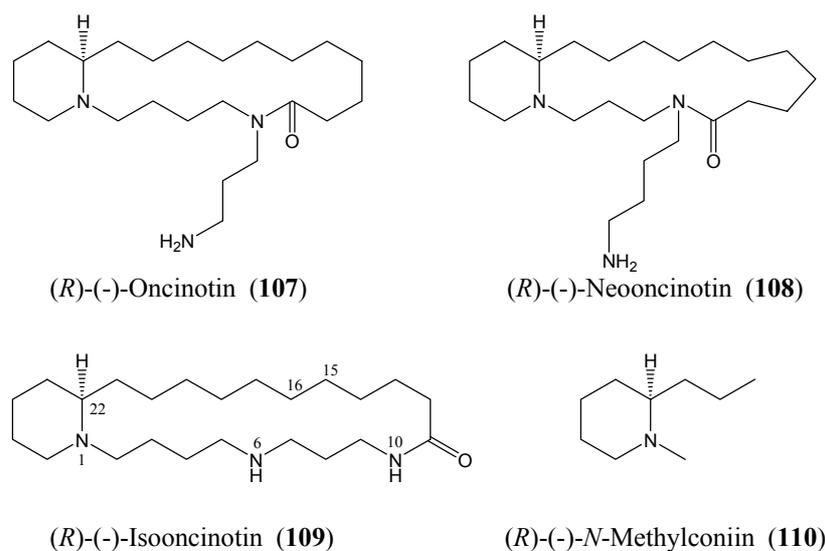
Polyamine wie Spermidin und Spermin kommen in einer Vielzahl von Organismen vor. Natürlich vorkommende Polymethylen-Polyamine (PAs) sowie synthetische Analoga dieser Verbindungen sind in diversen biologischen Abläufen involviert. Bei physiologischem pH-Wert liegen PAs in ihrer polykationischen Form vor und können eine Konjugation mit anderen Biomolekülen eingehen. Eine interessante Eigenschaft der PAs stellt ihre starke Wechselwirkung mit Nukleinsäuren, Proteinen und Phospholipiden dar. Durch die Komplexbildung der DNA und der damit einhergehenden Stabilisierung einer bestimmten Konformation, können PAs Einfluss auf viele biologische Prozesse nehmen. Zu nennen sind hierbei die Transkription, die Zellregulation und die Zellrekombination. Die PAs sind vielversprechende Substanzen, die zur Bekämpfung von Parasiten, Malaria, Diarrhöe und HIV eingesetzt werden können. Ferner ist ihre Fähigkeit bekannt, als Metall-Chelatoren und Gen-Fähren zu fungieren.<sup>[96-99]</sup>

In Tumorzellen wird für gewöhnlich eine erhöhte Konzentration an linearen PAs und eine erhöhte Aktivität von anabolischen Enzymen beobachtet. In der Krebstherapie macht man sich diesen Umstand zu Nutze, indem man die PA-produzierenden Enzyme hemmt. Dadurch wird die Proliferation, d.h. die Gewebeerneuerung durch Sprossung oder Wucherung unterbunden. Makrozyklische Polyamine könnten hingegen als Zytostatika eingesetzt werden. Hierbei wird die Tatsache ausgenutzt, dass in Tumorzellen eine glycolytische Metabolisierung der Glucose vorliegt, während in normalen Zellen hauptsächlich ein oxidativer Stoffwechsel stattfindet. Der Wechsel zum glycolytischen Abbau findet auch bei hohen Sauerstoffkonzentrationen statt. Das Phänomen der "aeroben Glycolyse" (WARBURG-Effekt) wirft eine der zentralen Fragen in der Tumorbiochemie auf. Im Gegensatz zum oxidativen Weg ist die ATP-Produktion bei der Oxidation von Glukose über den anaeroben, glycolytischen Weg sehr ineffektiv. Dies führt zu einer Verminderung von ATP in Tumorzellen. Durch Verbrauch dieser knappen Ressource kann folglich die Tumorzellenproliferation verhindert werden. Makrozyklische Polyamine sind in der Lage, die chemische Hydrolyse von ATP zu anorganischem Phosphat zu katalysieren und damit als ATPase-Mimikris zu agieren. Den Tumorzellen kann so gezielt ATP entzogen werden. Der Erfolg dieses Ansatzes konnte z.B. mit den Budmunchiamin-Derivaten **105** und **106** gezeigt werden, die sich als aktiv gegen zwei menschliche Prostatakrebszelllinien (DuPro und PC-3) erwiesen (Abbildung 2).<sup>[100]</sup>



**Abbildung 2:** Zytotoxische Budmunchiamin-Derivate.

Im Jahre 1968 wurde von HESSE über eine kleine, aber strukturell einzigartige Gruppe von Spermidin-Alkaloiden berichtet (Abbildung 3, Strukturen **107-109**). Diese wurden aus der Stammrinde der in Nigeria beheimateten Apocynaceae *Oncinotis nitida* BENTH isoliert.<sup>[101]</sup> Dabei erwies sich die Trennung der drei Hauptkomponenten (-)-Isooncinotin (**109**), (-)-Oncinotin (**107**) und (-)-Neoocinotin (**108**) als schwierig: sie konnte nur nach einer basischen Isomerisierung erzielt werden, durch die (-)-Neoocinotin (**108**) in (-)-Oncinotin (**107**) überführt wurde.<sup>[102]</sup>



**Abbildung 3:** Spermidinalkaloide **107-109** und Vergleichsalkaloid **110**.

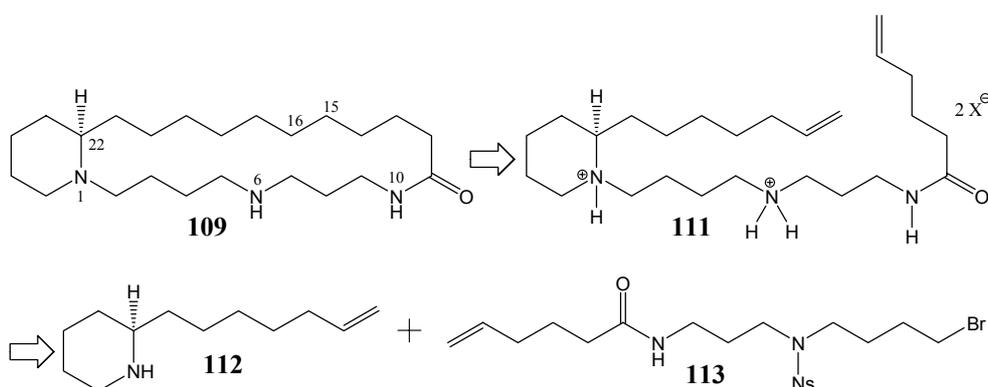
Strukturell ist den drei Polyaminen ein makrozyklischer Lactamring und das Vorhandensein der biogenen Base Spermin gemeinsam.<sup>[98, 103-105]</sup> Die Strukturaufklärung dieser Alkaloide erfolgte 1974 durch HESSE und SCHMID.<sup>[101, 102]</sup> Dabei wurden Informationen über den strukturellen Aufbau aus einer Kombination von chemischen Abbaureaktionen, Massenspektrometrie und Infrarotspektroskopie abgeleitet. Zur Bestimmung der absoluten Konfiguration wurden CD-Spektren von Abbauprodukten aufgezeichnet und mit den bekannten Spektraldaten des im gefleckten Schierlings vorkommenden Toxins (*R*)-(-)-*N*-Methylconiin (**110**) verglichen.<sup>[102, 106]</sup> Hierdurch konnte den drei Alkaloiden die gleiche absolute

Konfiguration (*R*) zugewiesen werden. Obwohl alle drei Verbindungen bereits in der Vergangenheit das Ziel von Totalsynthesen gewesen waren, hatte man nur eine Reihe von racemischen Zugängen finden können.<sup>[99, 107-111]</sup> Einzig das (–)-Oncinotin (**107**) wurde kürzlich in optisch aktiver Form synthetisiert, wobei das stereogene Zentrum über eine diastereoselektive 1,3-dipolare Cycloaddition aufgebaut wurde.<sup>[112, 113]</sup> Die hier vorgestellte, asymmetrische Synthese von (–)-Isooncinotin (**109**) wurde unter den folgenden Gesichtspunkten entwickelt:

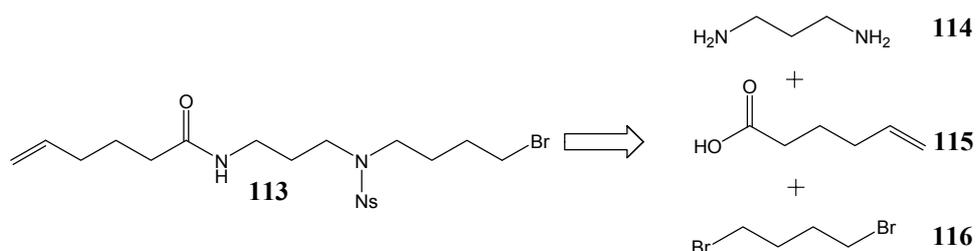
- 1) Die C-C-Bindungsverknüpfungen sollten als Schlüsselschritte katalytisch durchgeführt werden.
- 2) Das Stereozentrum sollte durch asymmetrische Katalyse aufgebaut werden.
- 3) Die Synthese sollte hohe Konvergenz mit Atomökonomie verbinden.

### 3.2 Retrosynthetische Betrachtung

Das Grundgerüst des (–)-Isooncinotins (**109**) soll mit Hilfe dreier katalytischer Schüsselschritte aufgebaut werden. Die Ringschlussolefinmethathese (RCM) eröffnet einen der effizientesten Zugänge zu carbo- und heterozyklischen Ringen variabler Größe<sup>[114-119]</sup> und wurde in Polyamin-Synthesen bereits erfolgreich eingesetzt.<sup>[120-122]</sup> Daher bietet sich für den 22-gliedrigen Markozyklus eine RCM/Hydrierungssequenz an, welche von FÜRSTNER patentiert<sup>[123]</sup> und später von GRUBBS publiziert wurde.<sup>[124]</sup> Um eventuelle Komplikationen durch die Bildung von stabilen Chelatkomplexen<sup>[125-127]</sup> zu vermeiden, ist ein Bindungsbruch zwischen C<sub>15</sub>-C<sub>16</sub> geplant (Schema 17). Damit ist die Carbonylgruppe des Amids hinreichend weit von der Olefinfunktionalität entfernt. Ein störender Einfluss auf die RCM sollte so ausgeschlossen werden.

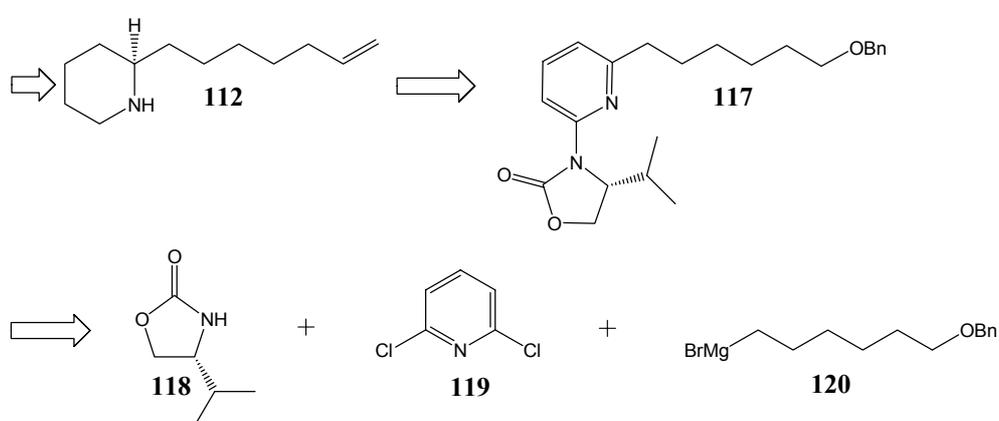


**Schema 17:** Retrosynthese von (–)-Isooncinotin (**109**).



### Schema 18: Retrosynthese von Fragment **113**.

Die Seitenkette **113** sollte leicht aus 6-Hexensäure (**115**) zugänglich sein, welche zunächst mit 1,3-Diaminopropan (**114**) umgesetzt<sup>[128]</sup> und anschließend mit Hilfe der FUKUYAMA-Methode<sup>[129-132]</sup> kettenverlängert werden soll (Schema 18).

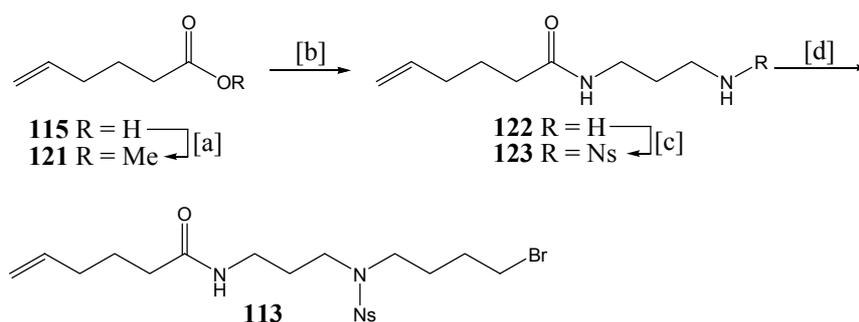


### Schema 19: Retrosynthese von Fragment **112**.

Einen attraktiven Zugang zu dem chiralen Piperidin **112** stellt die asymmetrische Hydrierung eines Pyridins dar, die mit Hilfe der GLORIUS-Piperidinsynthese erfolgen sollte (Schema 19).<sup>[133]</sup> Dabei soll das Pyridinderivat **117** asymmetrisch reduziert und die Schutzgruppe der Alkoholfunktionalität abgespalten werden. Da die Eisen-katalysierte Alkylierung von Aromaten und Heteroaromaten<sup>[46, 47, 49]</sup> eine gute Alternative zu konventionellen Palladium- und Nickel-katalysierten Kreuzkupplungsreaktionen<sup>[3]</sup> darstellt, soll das benötigte Pyridinderivat **117** auf diesem Wege aufgebaut werden. LEITNER konnte bereits in der Synthese des Muscopyridins zeigen,<sup>[49]</sup> dass die Desymmetrisierung eines Pyridins mit zwei elektrophilen Positionen möglich ist.

### 3.3 Synthese des Alkylbromids 113

Für die Synthese des Alkylbromids **113** wurde eine optimierte Route, basierend auf den Vorarbeiten von LEITNER, angewendet.<sup>[78]</sup> Die Synthese ging von kommerziell erhältlicher 6-Hexensäure (**115**) aus, welche sauer katalysiert in den Methylester **121** überführt wurde (Schema 20). Aufgrund der hohen Flüchtigkeit von **121** wurde das Rohprodukt direkt mit 1,3-Diaminopropan (**114**) zum Amid **122** umgesetzt. Trotz einer Reaktionszeit von drei Tagen bietet die Methode einen einfachen und verlässlichen Zugang.<sup>[128]</sup>



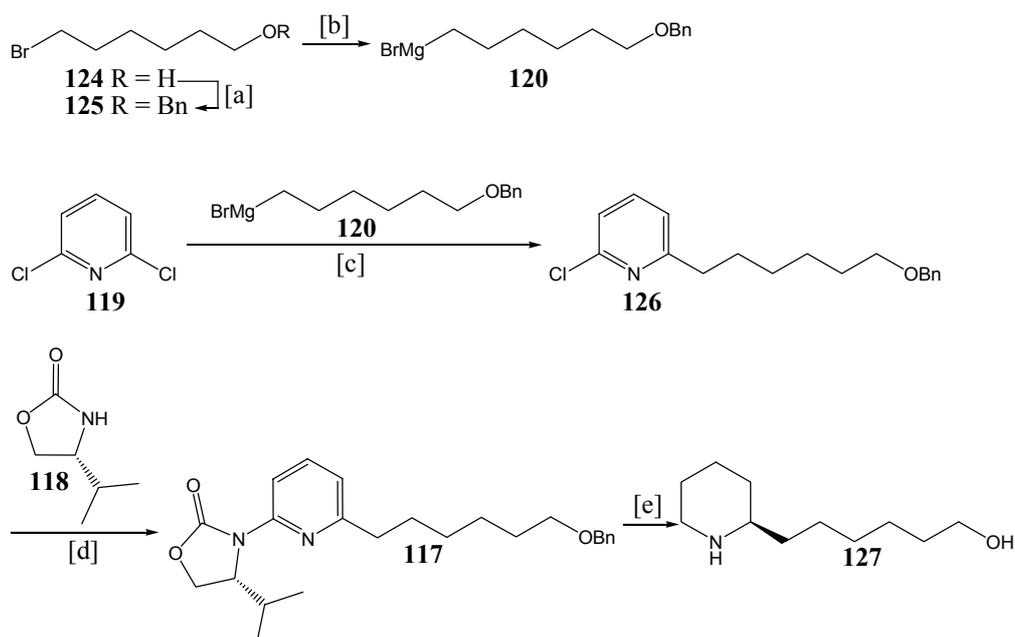
**Schema 20:** Synthese der Seitenkette **113**. [a] Methanol, kat.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  konz., Rückfluss, 1 h, 80%. [b] 1,3-Diaminopropan (**114**), 60 °C, 3 d, 95%. [c] 2-Nitrophenylsulfonylchlorid, Pyridin,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 1 h, 73%. [d]  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 1,4-Dibrombutan (**116**), DMF, 60 °C, 45 min, 86%.

Für die Kettenverlängerung wurde eine von FUKUYAMA entwickelte Methode angewendet.<sup>[129-132]</sup> Dabei werden Amine in die entsprechenden 2-Nitrobenzolsulfonamide überführt, welche eine selektive Monoalkylierung ermöglichen. Das azide Proton des Sulfonamids kann mit einer anorganischen Base (z.B. Kaliumcarbonat) entfernt und das gebildete Salz mit einem Alkylhalogenid *N*-alkyliert werden. Ein weiterer Vorteil dieser Route ist die frühe Einführung einer geeigneten Schutzgruppe, welche sich später leicht abspalten lässt.<sup>[134]</sup> Bei der Nosyl-Schützung von **122** konnte eine Ausbeute von 73% erzielt werden. Die sich anschließende Alkylierung unter Bildung von **123** erfolgte innerhalb von 30 min mit einer Ausbeute von 88%. Die gesamte Synthesesequenz erwies sich als sehr effizient und konnte im Multigramm-Maßstab durchgeführt werden.

### 3.4 Synthese des Hydroxyalkylpiperidins 127

Die Schützung des Alkohols **124** stellte sich zunächst als schwierig heraus, da die im Allgemeinen sehr zuverlässige Umsetzung mit 2,2,2-Trichloracetimid säure-benzylester<sup>[135]</sup> ein nicht zu trennendes Produktgemisch ergab. Auch unter den Bedingungen der

klassischen WILLIAMSON-Ethersynthese konnte das Produkt nicht isoliert werden. Zum Erfolg führte die Deprotonierung des Alkohols **124** mit NaH in Gegenwart des Benzylbromids bei  $-30^{\circ}\text{C}$ .<sup>[136]</sup> Der gewünschte Ether **125** wurde so selektiv in 75%iger Ausbeute erzeugt (Schema 21). Die sich anschließende Bildung des Grignardreagenzes war ebenfalls problematisch. Sowohl der Einsatz frisch gewaschener Magnesiumspäne als auch des sehr reaktiven Rieke-Magnesium blieben ohne Erfolg.<sup>[137]</sup> Erst eine doppelte Aktivierung der Magnesiumspäne mit Trimethylsilylchlorid und Dibrommethan ermöglichte die Synthese der Organomagnesiumverbindung **120**.



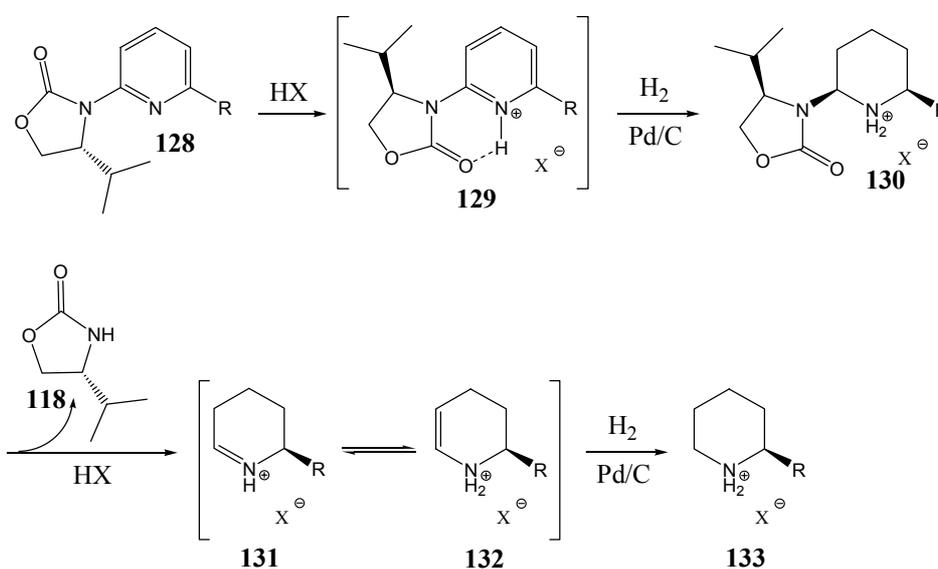
**Schema 21:** Synthese des Aminoalkohols **127**. [a] NaH, Benzylbromid, THF,  $-30^{\circ}\text{C}$ , 12 h, 75%. [b] Mg, THF, Rückfluss, 2 h, 82%. [c] **120**, 5 mol% Fe(acac)<sub>3</sub>, THF/NMP,  $0^{\circ}\text{C}$ , 45 min, 83%. [d] **118**, 14 mol% CuI, *N,N'*-Dimethylethylendiamin, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Toluol,  $140^{\circ}\text{C}$ , 72 h, 90%. [e] 15 mol% Pd(OH)<sub>2</sub>, MeOH, HOAc, H<sub>2</sub> [120 atm (1 atm = 101.3 kPa)],  $35^{\circ}\text{C}$ , 24 h, 78%, ee = 94%.

Auf den in der Totalsynthese von Muscopyridin<sup>[49]</sup> benutzten Baustein Trifluormethansulfonsäure-6-chlorpyridin-2-ylester in der Eisen-katalysierten Alkylierungsreaktion konnte nicht zurückgegriffen werden, da keine selektive Kupplung mit dem Triflat erzielt wurde. Die Reaktion lieferte ein Gemisch aus dem Monoalkylchlorpyridin und dem Monoalkylpyridyltriflat, das sich nicht für die Kupplungsreaktion mit dem chiralen Auxiliar eignet. Ein Ausweichen auf das 2,6-Dichlorpyridin (**119**) löste das Problem und ermöglichte den Zugang zum Monoalkylierungsprodukt **126**. Bei der Kreuzkupplung stellte es sich als essentiell heraus, das Grignardreagenz tropfenweise über einen Zeitraum von 30 min zur Lösung des Substrates und des Eisenpräkatalysators zuzugeben. Eine Erhöhung der

Zugabegeschwindigkeit führte neben der Bildung des gewünschten Monoalkylierungsproduktes **126** auch zum Dialkylierungsprodukt in signifikanter Menge. Unter den optimierten Reaktionsbedingungen konnte Alkylpyridin **126** in einem NMP/THF-Gemisch mit  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  als Präkatalysator bei 0 °C in 83%iger Ausbeute erhalten werden. Die Bildung des Dialkylprodukts (< 1%) erfolgte nur in Spuren.

Für die Cu(I) katalysierte Einführung des chiralen Auxiliars wurde auf eine modifizierte Vorschrift von BUCHWALD zurückgegriffen.<sup>[138]</sup> Als Präkatalysatorquelle diente Kupferjodid, welches mit TMEDA komplexiert wurde. Diese Kombination ermöglichte die Verknüpfung von **126** mit dem chiralen Oxazolidin-2-on **118** in einer Ausbeute von 90%.

Die asymmetrische Pyridinhydrierung von GLORIUS<sup>[133]</sup> füllt eine wichtige Lücke in der Synthese chiraler Piperidine<sup>[139]</sup> und stellt eine praktikable und zuverlässige Methode dar, um substituierte Pyridine in ihre gesättigten Pendanten zu überführen. Weiterhin kommt es bei den angewendeten Reaktionsbedingungen zu einer "spurlosen" Abspaltung des Auxiliars. Essentiell bei dieser Hydrierung ist die Verwendung von Essigsäure als Lösungsmittel. Sie erfüllt dabei drei Funktionen: die Essigsäure aktiviert den Heterozyklus durch die Protonierung des Pyridinderivates für die Hydrierung, schützt den Katalysator vor Vergiftung durch die gebildeten Piperidine, und fixiert die Konformation des Auxiliars.



**Schema 22:** Vermuteter Mechanismus der asymmetrischen Pyridinreduktion nach GLORIUS.<sup>[133]</sup>

Die Selektivität der Reaktion kann mit dem Mechanismus erklärt werden, der in Schema 22 gezeigt ist. Durch die Protonierung kommt es zu einer Richtungsänderung des Dipolmomentes vom Pyridin, was die Konformation **128** ungünstig macht. Es erfolgt eine Drehung um die Stickstoff-Kohlenstoff-Achse zur Vorzugskonformation **129** in der die

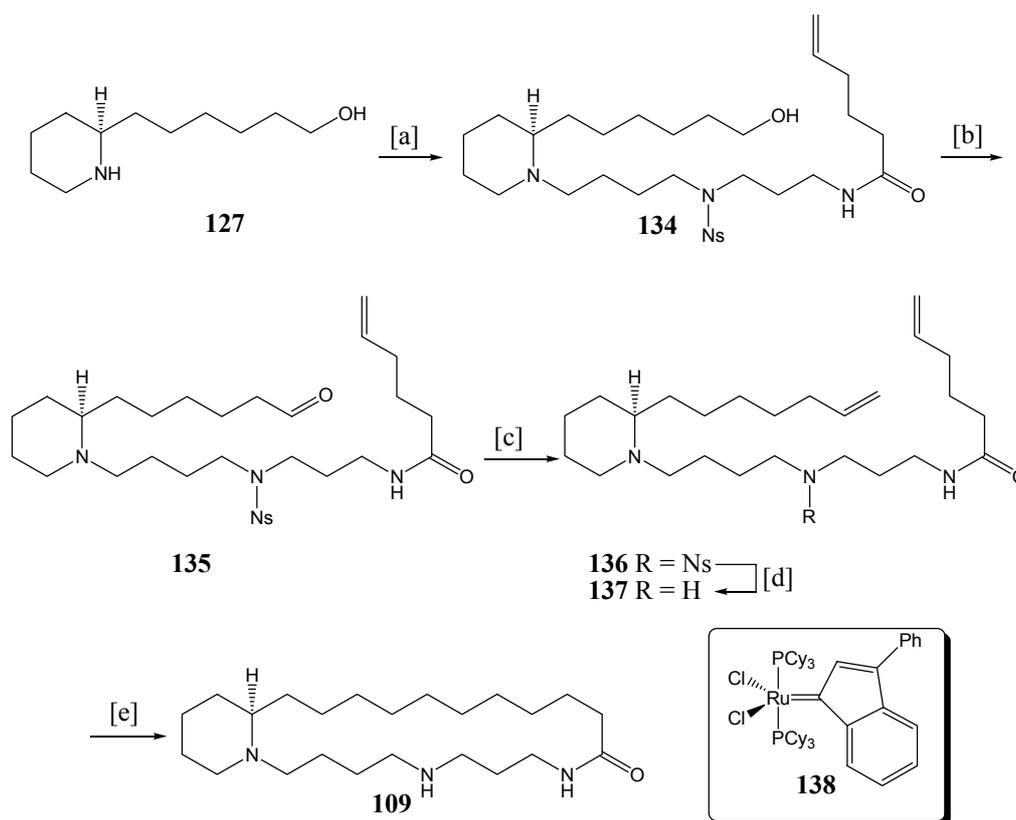
Dipolmomente des Oxazolidin-2-ons **118** und des Pyridins einander entgegengerichtet sind. Zusätzlich zu diesem elektronischen Effekt wird Konformation **129** auch durch die sich ausbildende Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem protonierten Pyridin und der Carbonylgruppe stabilisiert. Hierdurch kommt es zu einer koplanaren Anordnung von Pyridin und Auxiliar. Der <sup>i</sup>Pr-Substituent schirmt dabei eine der diastereotopen  $\pi$ -Flächen des Heterozyklus ab, sodass der Wasserstoff selektiv auf die gegenüberliegende Seite übertragen wird. Die unter den gewählten Bedingungen ebenfalls erfolgende Spaltung des primär entstehenden Amins **130** liefert das optisch aktive Piperidin nach Hydrierung der Iminium- **131** und/oder Enaminiumzwischenstufe **132**. Gleichzeitig kommt es unter den hydrogenolytischen Reaktionsbedingungen zu einer Entschützung der Hydroxygruppe in der Seitenkette des Substrats **117**. Nach Aufarbeitung konnte der Aminoalkohol **127** als HCl-Salz in 78% Ausbeute mit einem ee von 94% erhalten werden. Auxiliar **118** wurde in nahezu quantitativer Ausbeute reisoliert. Die Synthesesequenz ließ sich wiederum im Multigramm-Maßstab durchführen.

### 3.5 Kupplung der Fragmente und Abschluss der Synthese

Die Alkylierung des Aminoalkohols **127** mit Alkylbromid **113** wurde unter FINKELSTEIN-Bedingungen mit Natriumjodid und Kaliumcarbonat in siedendem Ethanol durchgeführt (Schema 23).<sup>[140]</sup> Erstaunlicherweise kam es auch bei einem Überschuss des Alkylierungsmittels zu keiner Quarternisierung des Stickstoffatoms. Dieses Ergebnis könnte mit der Sperrigkeit des Alkylhalogenids erklärt werden.

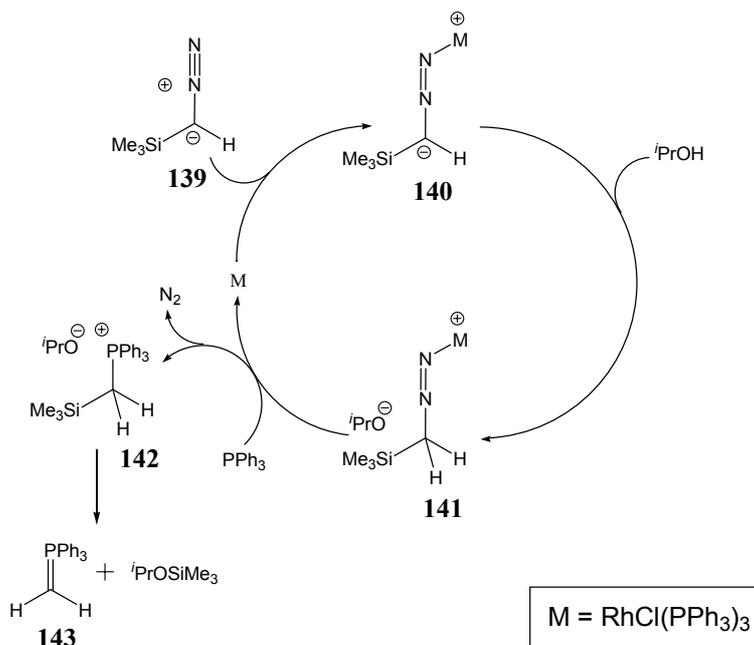
Bei der sich anschließenden Oxidation des Alkohols **134** zum entsprechenden Aldehyd **135** erwies sich die SWERN-Oxidation<sup>[141]</sup> als optimale Methode. Bei der LEY-,<sup>[142]</sup> PARIKH-VON DOERING-,<sup>[143]</sup> PCC-<sup>[144]</sup> oder DESS-MARTIN-Oxidation<sup>[145]</sup> erfolgte entweder keine Produktbildung, bzw. die Ergebnisse ließen sich nur schwer reproduzieren.

Zur Olefinierung des Aldehyds **135** kam zuerst die kürzlich von LEBEL entwickelte, katalytische Variante der WITTIG-Olefinierung zum Einsatz (Schema 24).<sup>[146-149]</sup>



**Schema 23:** Abschluss der Synthese. [a] **113**,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , NaI, Ethanol, Rückfluss, 3 d, 73%. [b] Oxalylchlorid, DMSO,  $\text{NEt}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-60^\circ\text{C}$ , 2 h, 81%. [c]  $\{\text{Ph}_3\text{P-CH}_3\}^+ \text{Br}^-$ ,  $\text{KHMDs}$ , HMPT, THF,  $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 35 min, 82%. [d]  $\text{HSCH}_2\text{COOH}$ , LiOH, DMF, RT, 1 h, 84%. [e] (i)  $\text{HCl/Et}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 15 min, (ii) kat. **138**,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , Rückfluss, 14 h, (iii)  $\text{H}_2$  (50 bar),  $70^\circ\text{C}$ , 12 h, 76%.

Hierbei wird Trimethylsilyldiazomethan (**139**) durch Koordination an den WILKINSON-Komplex (M) für eine Protonierung mit Isopropanol aktiviert. Das Triphenylphosphan greift nun unter Freisetzung von Stickstoff den elektrophilen Kohlenstoff an. Dabei wird die katalytische Spezies regeneriert und das silylierte Phosphoniumsalz **142** gebildet. Dieses wird durch das entstandene Alkoxid ins Methyltriphenylphosphoran **143** überführt, welches anschließend die Carbonylgruppe olefiniert. Eine Anwendung dieser Methode führte im vorliegenden Fall jedoch zu einer Zersetzung des Substrates. Dieses Ergebnis könnte auf eine mögliche Inkompatibilität des Trimethylsilyldiazomethans (**139**) mit der Nitrogruppe der Nosyl-Einheit zurückgeführt werden. Auch eine von NYSTED<sup>[150-152]</sup> beschriebene, sehr milde Methode einer Zink-vermittelten Olefinierung führte zu keiner befriedigenden Reaktion. Erst eine klassische WITTIG-Olefinierung mit HMPT Zusatz unter salzfreien Bedingungen lieferte das Olefin **136** in reproduzierbaren Ausbeuten von 82%. Dabei erwies es sich als unerlässlich, Kalium als Gegenion zu verwenden. Mit Lithiumionen kam es zu deutlich geringeren Ausbeuten.



**Schema 24:** Katalytische Erzeugung von Ylenen nach LEBEL.<sup>[148]</sup>

Die Abspaltung der Nosyl-Gruppe erfolgte problemlos mit Thioglykolsäure und Lithiumhydroxid in DMF. Der hierfür vorgeschlagene Reaktionspfad verläuft über einen MEISENHEIMER-Komplex,<sup>[129]</sup> in welchem die bessere Abgangsgruppe - hier das Sulfonat - abgespalten wird. Unter Schwefeldioxidentwicklung kommt es zur Freisetzung des Amins.

Für die abschließende RCM/Hydrierungssequenz wurden zunächst alle basischen Stickstoffatome in Hydrochloridsalze überführt.<sup>[153]</sup> Dadurch sollte in der RCM eine Koordination der Amine an das Ruthenium verhindert werden, da es sonst zu einer Vergiftung des Katalysators kommen würde. Für die Reaktionssequenz wurde der Indenylidenkatalysator **138** ausgewählt,<sup>[154]</sup> welcher der ersten Katalysatorgeneration angehört. Nach erfolgter Ringschlussmetathese wurde die Reaktionsmischung in einen Stahllautklaven überführt und bei 50 bar und 70 °C acht Stunden gerührt. Dabei wird die Rutheniumalkylidenspezies in ein Metallhydrid überführt, bei dem es sich vermutlich um RuHCl(H<sub>2</sub>)(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub> handelt.<sup>[155-157]</sup>

Dieses ist wie andere Übergangsmetallhydride in der Lage, Olefine zu reduzieren. Die harschen Reaktionsbedingungen müssen angewendet werden, um trotz des geringen Hydrierungspotentials von Rutheniumhydriden eine katalytische Reaktion zu ermöglichen. Das optisch aktive (–)-Isooncinotin (**109**) wurde auf diesem Weg in einer Ausbeute von 76% über drei Stufen erhalten.

### 3.6 Diskussion

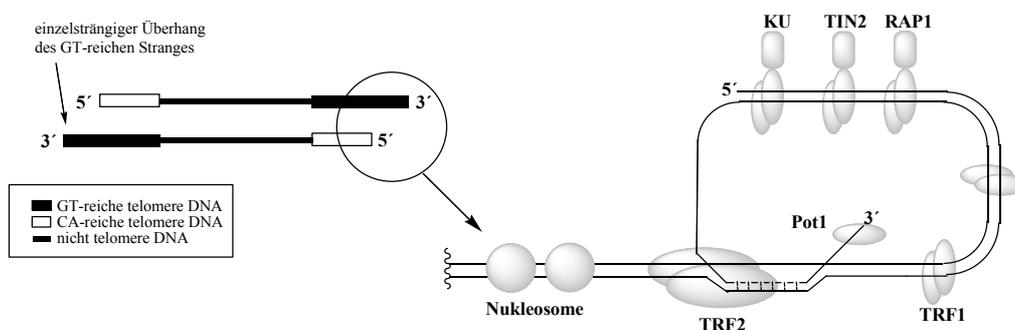
Die entwickelte Route bietet erstmals den Zugang zu enantiomerenreinem, synthetischem (–)-Isooncinotin (**109**).<sup>[6]</sup> Die konvergente Synthese basiert auf preiswerten und kommerziell erhältlichen Startmaterialien. Es wurde eine Gesamtausbeute von 14% über elf Stufen erzielt. Alle Schlüsselschritte sind Übergangsmetall-katalysiert und laufen in guten bis sehr guten Ausbeuten ab. Durch die Wahl der optimalen Reaktionsbedingungen wurde eine Eisen-katalysierte Monoalkylierung ermöglicht, welche den Nutzen dieser umweltfreundlichen und verlässlichen Methode unterstreicht. Die von GLORIUS neuentwickelte asymmetrische Pyridinhydrierung konnte zum ersten Mal erfolgreich in einer Totalsynthese angewendet werden, was ihr Potential unterstreicht. Durch geeignete Wahl der Schutzgruppen erfolgten die Reduktion des Pyridinderivates und die Freisetzung der Hydroxygruppe simultan. Auch der Nutzen der RCM/Hydrierungssequenz für die moderne Naturstoffsynthese konnte gezeigt werden. Mit der so hergestellten Substanz konnten zum ersten Mal NMR-spektroskopische Daten von (–)-Isooncinotin (**109**) erhalten werden. Hierdurch ist eine vollständige Charakterisierung des Naturstoffes möglich geworden.

## 4 Studien zur Totalsynthese der Dictyodendrine

### 4.1 Einleitung

Krebs ist nach den Herz-Kreislauf-Erkrankungen die zweithäufigste Todesursache in Deutschland. Nach einer Schätzung des Robert-Koch-Institutes aus dem Jahre 2002 erkranken derzeit jedes Jahr 350.000 Menschen neu an Krebs. Die häufig zur Bekämpfung von Krebs angewendete Chemotherapie war früher auf hoch zytotoxische Substanzen angewiesen. Nachteilig ist dabei vor allem, dass immer direkt oder indirekt in die Transkription und/oder Replikation von zellulärer DNA sowohl in malignen als auch in gesunden Zellen eingegriffen wurde. Der Therapieerfolg dieser Medikamente war demnach lediglich ein Ergebnis von Sekundäreffekten. Heutzutage versucht man das maligne Gewebe selektiv zu zerstören und damit die Belastung für den Organismus zu verringern. Ein Ansatz, dieses Ziel zu erreichen, ist die selektive Inhibierung bzw. Zerstörung von Enzymen oder Substanzen, die vermehrt oder ausschließlich in malignen Zellen vorkommen.

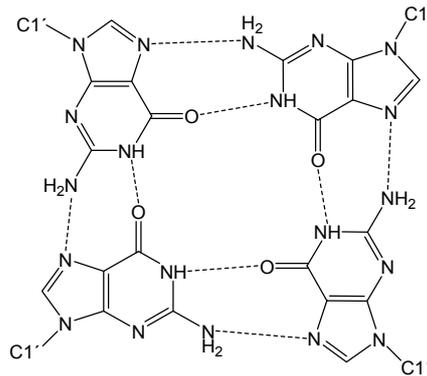
In den letzten Jahren ist in diesem Zusammenhang das Enzym Telomerase in den Fokus der Krebsforschung geraten, welches in mehr als 85% aller Tumoren exprimiert wird, in normalen somatischen Zellen aber kaum aktiv ist.<sup>[158]</sup> Telomerase ist ein Enzym, welches in der Lage ist, die telomeren Abschnitte an den Chromosomenenden zu verlängern.



**Abbildung 4:** Telomere DNA an den Enden eukaryotischer Chromosomen.

Telomere (*telos* (griech.) = das Ende; *meros* (griech.) = der Teil) sind nicht codierte, guaninreiche DNA-Sequenzen, welche die Endabschnitte von eukaryotischen Chromosomen bilden. Je nach Lebensform treten dabei verschiedene Sequenzen auf: *Arabidopsis* (Pflanze) [TTAGGG], *Tetrahymena* (Ciliat) [TTGGGG], *Trypanosoma* (Flagellat) [TTAGGG], *Dictyostelium* (Schleimpilz) [AG<sub>(1-8)</sub>], *Saccharomyces cerevisiae* (Hefe) [TG<sub>(1-3)</sub>], *Homo sapiens* (Säuger) [TTAGGG]. Allgemein können sie mit der Formel G<sub>n</sub>(T/A)<sub>m</sub> (n > 1, m = 1-4) beschrieben werden. Verschiedene Proteine assoziieren mit dem Telomer, wie z.B. TRF1

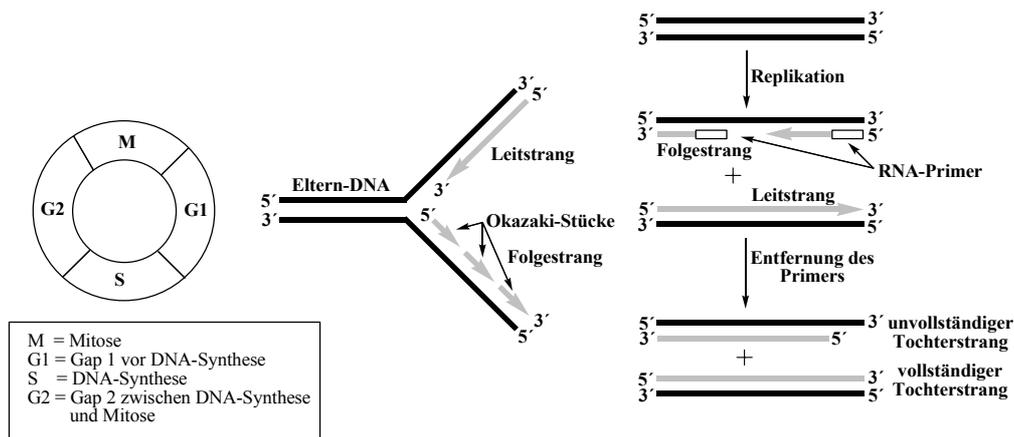
(telomeric-repeat-binding-factor 1), TRF2, KU, Tankyrase, TIN2 und RAP1. Das äußerste 3'-Ende der Telomersequenz bildet ein Einzelstrang, welcher von spezifischen Pot 1-Proteinen (protection of telomeres) ummantelt ist und typischerweise 4000 bis 15000 Nukleobasen lang ist. Der Schutz dieser "klebrigen Enden" (sticky ends) ist nötig, um die Chromosomen vor Rekombination und End-End-Verknüpfungen (Oligomerisierung der Chromosomen) zu schützen. Eine weitere Schutzvorrichtung ist die Schleifenbildung der Telomere (Abbildung 4).



**Abbildung 5:** HOOGSTEEN-Basenpaarung.

Die guaninreichen Polynucleotide aggregieren dabei über HOOGSTEEN-Basenpaarung, welche eine Zurückfaltung der überhängenden Telomerstränge und die Bildung von Haarnadelstrukturen ermöglicht (Abbildung 5). Die so entstehenden Tertiärstrukturen sind als G-Quartett oder Quadruplexe bekannt. Ohne diese Faltung oder die Ummantelung der Telomere würden die überhängenden DNA-Abschnitte als beschädigt erkannt und von endogenen Exonukleasen abgebaut werden.

Die Notwendigkeit der Telomerbildung liegt in dem End-Replikationsproblem der Eukaryoten begründet. Während Prokaryoten dieses Problem durch die Bildung von ringförmiger DNA gelöst haben, sind die Eukaryoten aufgrund der linearen Form ihrer DNA auf Telomere ausgewichen. Der während der Replikation durchlaufene Zellzyklus wird in vier Phasen eingeteilt: die M-Phase (Mitose und Zellteilung, ca. 1 h), G1-Phase (Gap 1, Entscheidung zur DNA-Replikation, ca. 10 h), S-Phase (DNA-Replikation, ca. 6-8 h) und die G2-Phase (Gap 2, Vorbereitung der tetraploiden Zelle auf die Mitose, ca. 2-6 h). Gesteuert wird der ganze Zellzyklus unter anderem von cyclinabhängigen Proteinkinasen (CDK). Im Verlauf der S-Phase wird die DNA von einer Helikase in zwei monomere Einzelstränge gespalten. Eine Primase setzt sodann in definierten Abständen Primer auf den Leitstrang, die als Signal für das Polymerase-III-Holoenzym dienen, an diesen Stellen mit der Replikation der DNA zu starten (Schema 25).

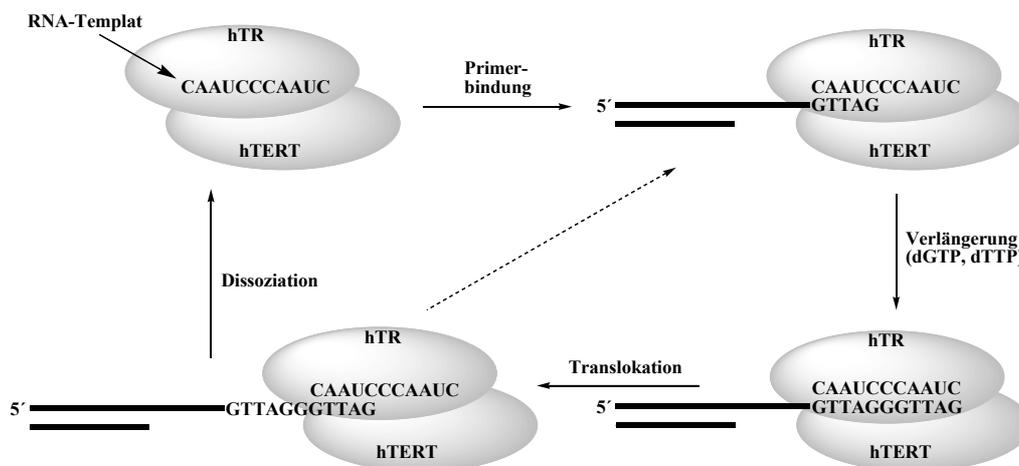


**Schema 25:** Schematische Darstellung der DNA-Replikation und das damit verbundene End-Replikationsproblem.

Da die Polymerasen immer nur in 5'-3'-Richtung synthetisieren können, kommt es auf der parentalen 3'-5'-Matritze zur Bildung von Okazaki-Fragmenten (diskontinuierliche Replikation). Eine Ligase entfernt schließlich die Primer und die Lücken werden zum geschlossenen Folgestrang verknüpft. Da der Primer essentiell für das Polymerase-III-Holoenzym ist, können sowohl stumpfendige (blunt-ended) DNA-Moleküle als auch eukaryotische Chromosomen nicht komplett repliziert werden (End-Replikationsproblem). Um einen Verlust an genetischer Information zu verhindern, entwickelten sich im Laufe der Evolution datenlose Matrizen, die Telomere. Bei den Endstücken der Chromosomen tritt nun das Problem auf, dass für den überhängenden Strang kein Matrizenstrang existiert und selbst bei einem stumpfendigen Chromosom gäbe es aufgrund des Primers Probleme mit der vollständigen Replikation der Enden. Mit jeder Replikationsrunde wird das Telomer also um die Länge des RNA-Primers (50-200 Basenpaare) kleiner. Nach ca. 20-30 Replikationen ist eine kritische Länge (HAYFLICK Limit) erreicht und die Zellen können zu keinem weiteren Wachstum angeregt werden. Allerdings können diese Zellen durch Infektion mit bestimmten Viren oder durch Transformation mit einem Onkogen zur Proliferation gezwungen werden, was zum massiven Zelltod führt, der als "Krise" bezeichnet wird. Die Telomere bilden also eine mitotische Uhr, da sie die Zahl der Zellteilungen durch ihre Länge limitieren und damit in letzter Konsequenz das Alter eines Organismus bestimmen. Durch die limitierte Lebensspanne der Zelle kann der Körper Entartungen der somatischen Zellen eindämmen; das Altern ist folglich ein unverzichtbarer Schutzmechanismus für den Organismus.

Im Kontrast dazu stehen die Krebszellen, deren Telomerlängen konstant sind, was die Zellen praktisch unsterblich macht. Ihre Telomere sind zwar kürzer als die der normalen somatischen Zellen, werden aber nach jeder Replikationsrunde wieder verlängert. Diese Verlängerung übernimmt die Telomerase. Telomerase ist ein Ribonukleinprotein (RNP)

welches aus drei Untereinheiten zusammengesetzt ist: einer katalytischen Untereinheit (hTERT, hTRT), einer RNA-Domäne (hTR)<sup>[159, 160]</sup> und einem weiteren Protein (POT-1). Die katalytische Untereinheit hTERT hat, mit einer charakteristischen Triade von Aspartatresten im aktiven Zentrum, welche zwei divalente Metallionen koordinieren, eine zu viraler Transkriptase homologe Sequenz. Das Enzym hTERT katalysiert die Polymerisation von Desoxynucleotidtriphosphaten (dNTPs) an den Chromosomenenden. Während Telomerase in 80-85% der Tumorzellen aktiv ist, konnte bisher keine nennenswerte Aktivität in normalem somatischem Gewebe festgestellt werden. Telomerase wird aber wahrscheinlich in prämaligen Zellen aktiviert, wenn die Telomere eine kritische Länge erreichen. Weiterhin ist ihre Aktivität vermutlich für das Langzeitwachstum der Tumorzellen nötig. In den 15-20% der Tumorzellen, bei denen keine Telomeraseaktivität beobachtet werden kann, sind ALT (alternative lengthening of telomers)-Mechanismen für die Aufrechterhaltung der Telomerlänge verantwortlich. Um eine somatische Zelle in eine maligne Zelle zu überführen sind prinzipiell drei Schlüsselvorgänge erforderlich: die Aktivierung der Zellproliferation durch Expression des *ras*-Onkogens, die Inaktivierung der Tumorsuppressor-Proteine p53 und RB, sowie die Aktivierung der Telomerase durch Expression von hTERT.

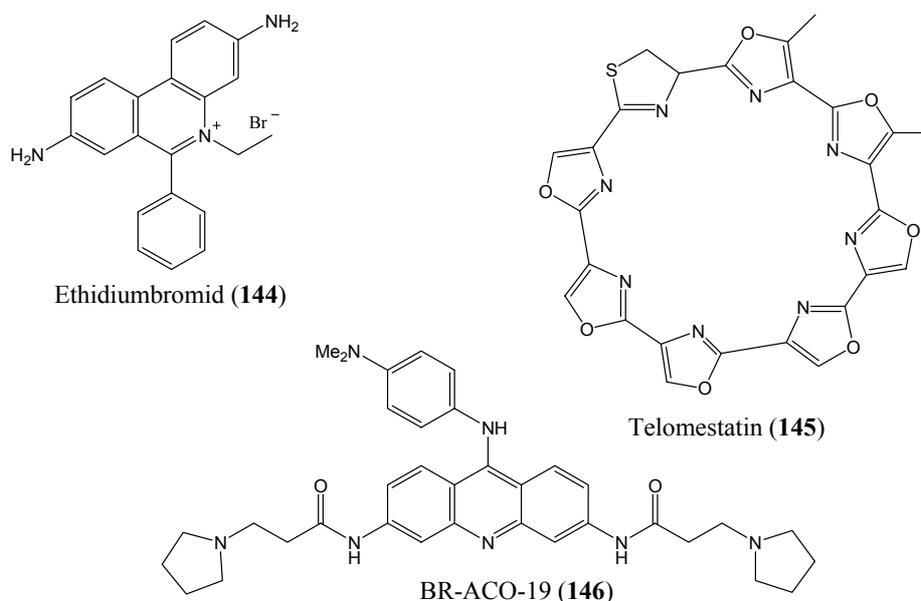


**Schema 26:** Verlängerung der Telomersequenz durch Telomerase.

Die Biosynthese neuer telomerer Sequenzen für eine Eukaryontenzelle ist in Schema 26 dargestellt. In einem ersten Schritt treten die letzten Basen am überhängenden 3'-Ende in Wechselwirkung mit den komplementären Kodons der RNA-Domäne der Telomerase. Nachdem die Primerbindung erfolgt ist, wird durch das Enzym hTERT eine matrizenfreie Synthese vorgenommen, wobei Trinukleosidphosphat-Bausteine verwendet werden. Nachdem der verlängerte Strang durch Translokation freigegeben wurde, kann ein neuer Syntheszyklus durchlaufen werden oder es kommt zur Dissoziation des Enzyms. Die Telomerase übernimmt in diesem Prozess nur die Synthese der repetitiven Telomersequenz.

Die Kontrolle über die Anzahl der gebildeten Telomersequenzen obliegt verschiedenen Proteinen, die auf die Telomerase einwirken können. Der dabei zu Grunde liegende Mechanismus konnte aber noch nicht aufgeklärt werden.<sup>[161, 162]</sup>

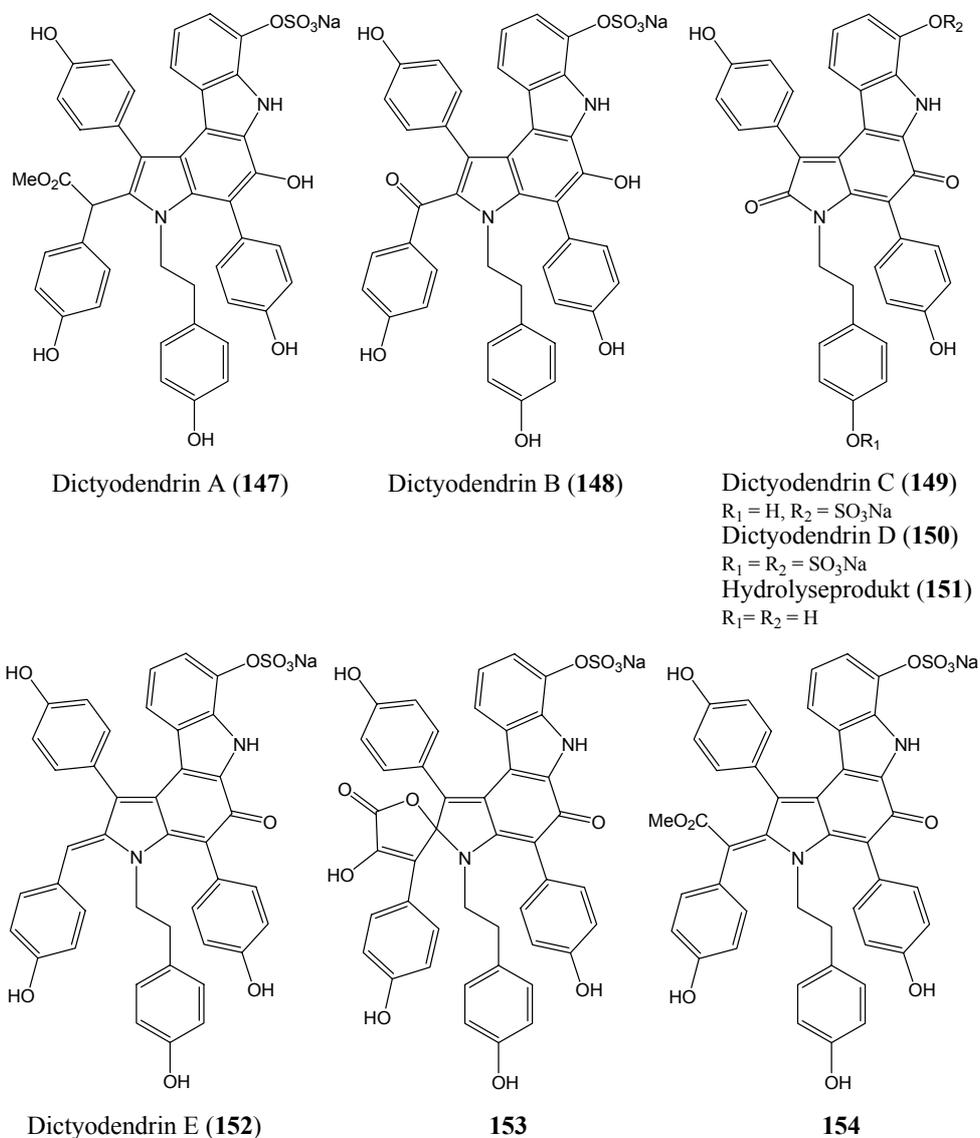
Da eine Telomerase-Aktivität nur in Tumorzellen zu beobachten ist, sollten Inhibitoren der Telomerase vielversprechende Kandidaten für Medikamente gegen eine große Anzahl von verschiedenen Krebsarten sein. Es gibt mehrere prinzipielle Möglichkeiten die Telomerase zu hemmen: die Blockierung des Templates der RNA-Domäne, die Inhibierung der katalytischen Untereinheit hTERT und die Interaktion mit dem DNA-Templat. Die zuletzt genannte Möglichkeit würde sich durch die Verwendung von G-Quadruplex-Liganden realisieren lassen,<sup>[163]</sup> da in den G-Quadruplex-Strukturen das 3'-Ende der DNA vor der Telomerase verborgen ist. Durch die Koordination des Liganden an den G-Komplex wird dieser stabilisiert und die für die Telomerverlängerung nötige Dekomplexierung verhindert. Im Prinzip handelt es sich hierbei also um eine indirekte Inhibierung der Telomerase.



**Abbildung 6:** Strukturen verschiedener Telomerase-Inhibitoren.

Einer der bekanntesten Telomerase-Inhibitoren ist der DNA-Interkalator Ethidiumbromid (**144**), welcher die telomere DNA zu binden vermag. Weitere potente G-Quadruplex-Inhibitoren basieren auf Dibenzophenanthrolinen, pentazyklischen Acridinen und dem mikrobiellen Produkt Telomestatin (**145**),<sup>[164]</sup> welches den stärksten Inhibitor darstellt (Abbildung 6). Quantenmechanische Berechnungen haben gezeigt, dass es wahrscheinlich zu  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen zwischen dem Chromophor und dem Teminus am G-Quartett kommt.<sup>[165]</sup> Dieses Modell konnte weiterhin durch NMR- und Bindungsstudien in Lösung untermauert werden. Es zeigte sich, dass für eine optimale Aktivität und Selektivität der

Inhibitoren sowohl ein ausgedehntes, planares, aromatisches System (oder mehrere kleine miteinander verbundene Ringsysteme) als auch das Vorhandensein geladener Seitenketten essentiell sind.

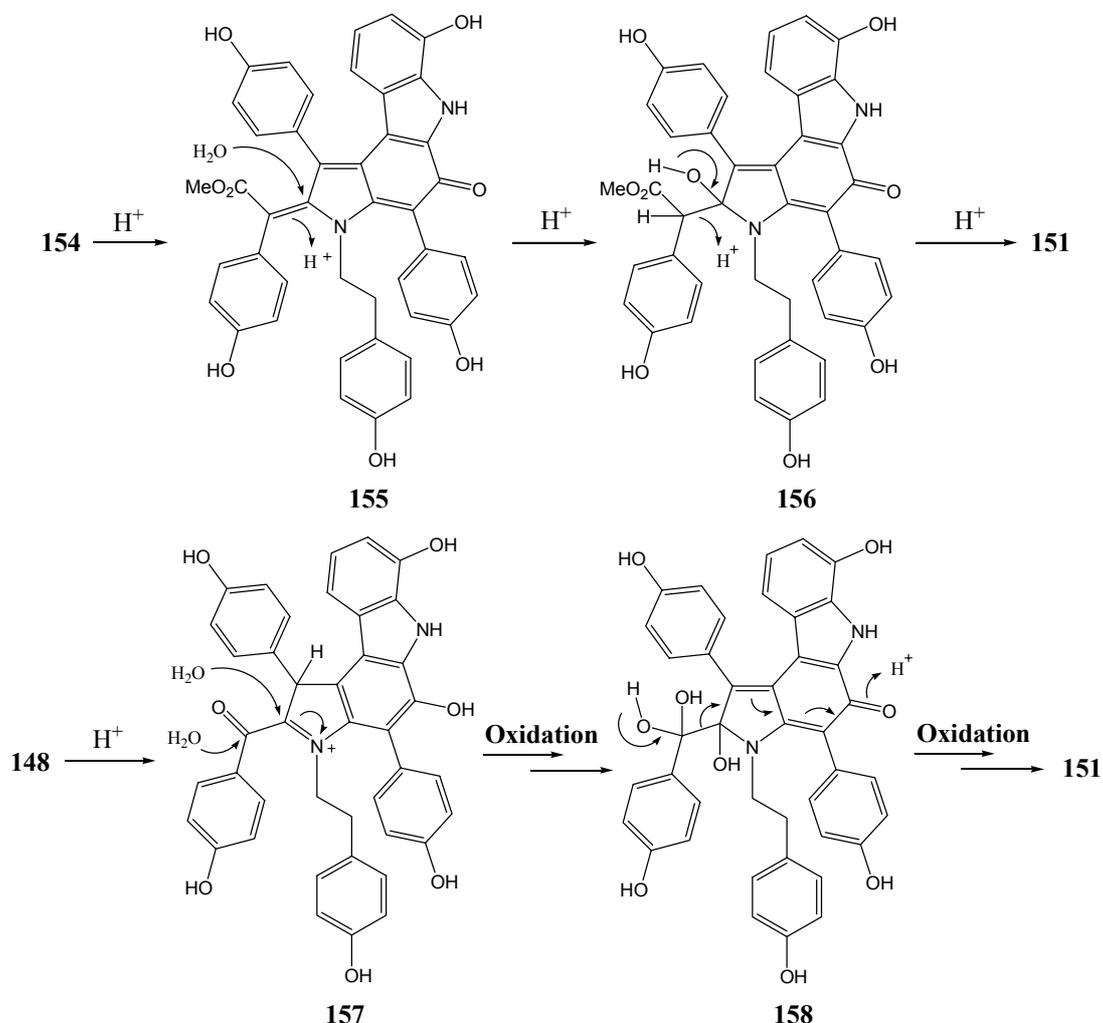


**Abbildung 7:** Die aus *Dictyodendrilla verongiformis* isolierten Alkaloide.

Bei all diesen Verbindungen befindet man sich auf einer Gratwanderung zwischen Telomerase-Inhibition und akuter Zytotoxizität auf Grund der relativen Bindungsaffinitäten von freien G-Quadruplexen gegenüber Duplex-DNA.

Eine neuartige Gruppe von Telomerase inhibierenden Molekülen wurde im Jahre 2003 von FUSETANI beschrieben.<sup>[166]</sup> Sie wurden aus dem marinen Schwamm *Dictyodendrilla verongiformis* isoliert, der südlich vor Japan (Nagashimainsel der Amakusainselgruppe) vorkommt. Die nach dem Schwamm benannten Dictyodendrine A-E wurden zusammen mit den bereits bekannten Verbindungen **153** und **154** isoliert (Abbildung 7). Diese wurden aus

einem Schwamm der gleichen Familie isoliert und sind als potente Aldose-Reduktase-Inhibitoren bekannt.<sup>[167, 168]</sup> Das Enzym Aldose-Reduktase katalysiert im Organismus die Reduktion von Aldosen, wie z.B. Glukose und Galaktose, zu den entsprechenden Polyolen Sorbitol bzw. Galaktitol.

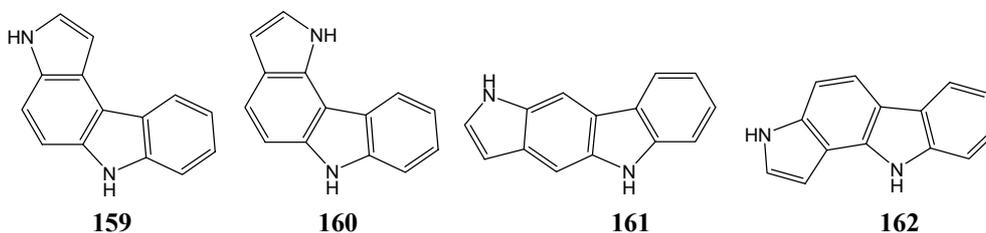


**Schema 27:** Vermuteter Mechanismus der Säure-katalysierten Fragmentierung von **148** und **154** in Pyrrolidinon **151**.

Die Struktur der Dictyodendrine wurde mit Hilfe von FAB-MS und verschiedener NMR-spektroskopischer Techniken (ROESY, HMBC, NOE) aufgeklärt. Weitere Hinweise auf die Struktur lieferten Zersetzungsprodukte der Dictyodendrine. Diese ermöglichten u.a. die Identifizierung des Grundkörpers, welcher schon von den Verbindungen **153** und **154** her bekannt war. Eine der Schlüsselbeobachtungen war dabei die oxidative Umwandlung einer Probe von Dictyodendrin A (**147**) bei 4 °C zu 20% in die bekannte Verbindung **154**. Sowohl Verbindung **154** als auch die Dictyodendrine B (**148**) und E (**152**) lassen sich Säure-

katalysiert in das Pyrrolidinon **151** umwandeln (Schema 27), das ebenfalls das Hydrolyseprodukt der Dictyodendrine C (**149**) und D (**150**) bildet.

Bei den Dictyodendrinen handelt es um Tyramin-basierte Pyrrolocarbazolderivate, welche drei oder vier *para*-Hydroxyphenylgruppen enthalten.<sup>[169]</sup> In allen Derivaten ist weiterhin mindestens eine Sulfatgruppe enthalten. Das in allen Dictyodendrinen vorliegende Pyrrolo[2,3-*c*]carbazol-Skelett **159** hat eine sichelförmige Gestalt. In den letzten Jahrzehnten sind Pyrrolocarbazole in den Fokus der Wissenschaft getreten. Sie zeigen ein mannigfaltiges pharmakologisches Spektrum, welches Aktivitäten gegen Krebs und Diabetes, neurotrophe Eigenschaften und Inhibierung von Proteinkinase C umfasst. Bisher wurde allerdings nur das Pyrrolo[2,3-*c*]carbazol-Skelett **159** in der Natur gefunden. Alle anderen isomeren Pyrrolocarbazole sind dagegen synthetischen Ursprungs.<sup>[170]</sup>



**Abbildung 8:** Verschiedene Pyrrolocarbazol-Skelette.

Zum Aufbau der verschiedenen Pyrrolocarbazol-Skelette wurden neben neueren Methoden wie der intramolekularen Addition von Nitrenen an Carbazole,<sup>[171]</sup> Säure-katalysierten Indol-Pyrrol-Kondensationen<sup>[172, 173]</sup> und der Zyklaromatisierung von Dithioacetaloxindolen mit stabilisierten Anionen von Heteroarylacetonitrilen<sup>[174]</sup> auch ältere Methoden angewendet. Diese umfassen die BORSCHKE Zyklisierung von entsprechenden Indolylylhydrazonen, die FISCHER-Indolsynthese von Aminocarbazolen, thermisch und photochemisch induzierte Elektrozyklisierungen von Hexatriensystemen, DIELS-ALDER-Zykloadditionen von 2- und 3-Vinylindolen, DIELS-ALDER-Zykloadditionen von Indol-2,3-chinodimethan-Äquivalenten und intramolekulare DIELS-ALDER-Reaktionen von entsprechend substituierten Indolen.<sup>[170]</sup>

Biologische Untersuchungen mit Telomerase-positiven HeLa-Zellen zeigten, dass sowohl die Dictyodendrine A-E (**147-150** und **152**), als auch die Verbindungen **153** und **154** die Telomerase-Aktivität bei einer Konzentration von 50 µg/mL zu 100% inhibieren. Interessanterweise zeigte das Hydrolyseprodukt **151** bei einer Konzentration von 50 µg/mL keine Aktivität, was auf eine essentielle Rolle der Sulfatgruppe hindeutet. Die Dictyodendrine sind die bisher einzigen bekannten Metaboliten mariner Organismen, die Telomerase sowohl *in vitro* als auch *in vivo* inhibieren.<sup>[175]</sup> Da die strukturelle Ähnlichkeit der Dictyodendrine zu den Verbindungen **153** und **154** sehr groß ist, lässt sich vermuten, dass es sich bei ihnen ebenfalls um effektive Aldose-Reduktase-Inhibitoren handelt.

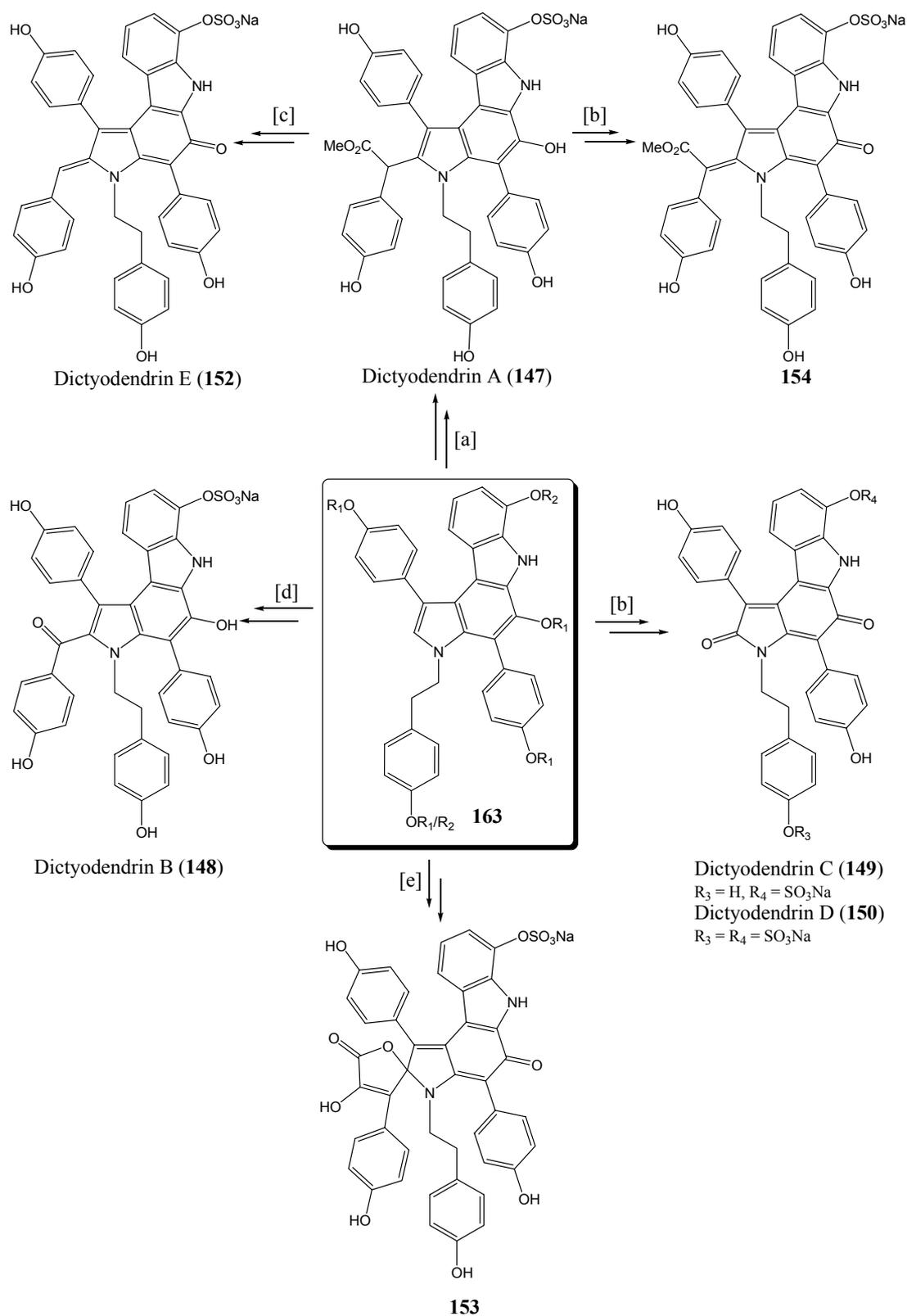
Die Dictyodendrine sind eng verwandt mit dem Purpuron<sup>[176]</sup> aus dem marinen Schwamm *Iotrochota sp.* bzw. den Ningalinen,<sup>[177]</sup> welche aus der Seescheide *Didemnum sp.* isoliert wurden. Ebenso besteht eine biogenetische Verwandtschaft zu den Lamellarinen,<sup>[178]</sup> den Lukinolen,<sup>[179]</sup> Polyciton A,<sup>[180]</sup> Storniamid A<sup>[181]</sup> und den Prunoliden,<sup>[182]</sup> welche entweder aus Manteltieren oder Schwämmen isoliert wurden.

Sowohl die biologischen Eigenschaften als auch die einzigartige Architektur des Skeletts der Dictyodendrine machen sie zu interessanten Kandidaten für eine Naturstoffsynthese. Da die Isolierung der Verbindungen aus der natürlichen Quelle nur geringe Mengen an Material lieferte, sollte ein effizienter synthetischer Zugang entwickelt werden, der folgende Zielsetzungen vereinigt:

1. Für weitere biologische Untersuchungen sollte eine ausreichende Verfügbarkeit der Dictyodendrine sichergestellt werden.
2. Der Zugang sollte sowohl kurz als auch flexibel sein, um die Synthese von verschiedenen Derivaten zu ermöglichen.
3. Moderne Methoden zum Aufbau heterozyklischer Verbindungen sollten zum Einsatz kommen.

## 4.2 Retrosynthetische Betrachtung

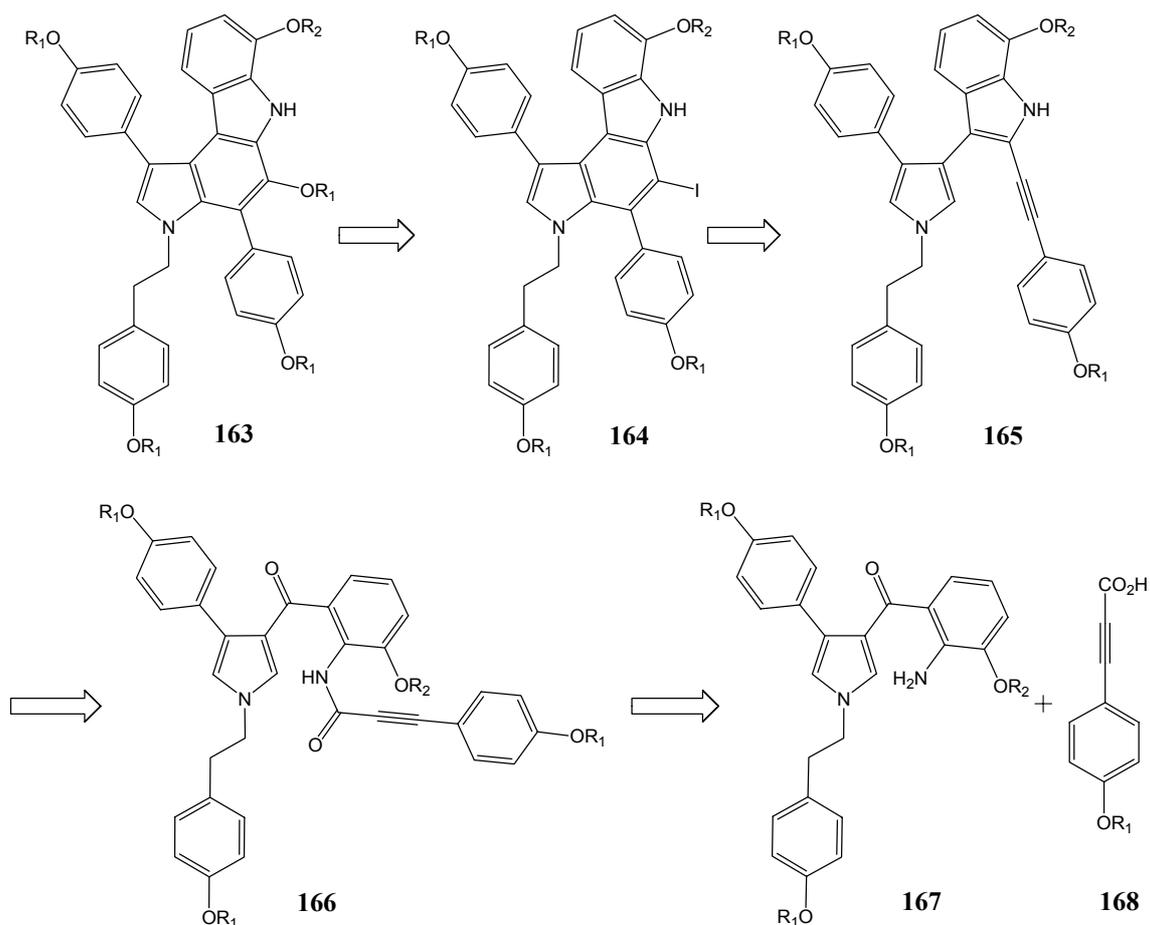
Alle Mitglieder der Dictyodendrin Familie lassen sich retrosynthetisch auf das Schlüsselintermediat **163** zurückführen (Schema 28). Dictyodendrin A (**147**) würde demnach durch Addition eines  $\alpha$ -Diazoester an den Pyrrolring zugänglich sein. Ermöglicht werden könnte dieses durch die Verwendung eines Rhodium- oder Kupfercarbenoids als Syntheseäquivalent, das aus dem entsprechenden  $\alpha$ -Diazoester erhältlich sein sollte. Dass eine solche Strategie realistisch ist, wurde bereits durch PESCHKO und STEGLICH in der Totalsynthese von Ningalin C gezeigt.<sup>[183]</sup> Auch die Addition eines  $\alpha$ -Bromesters unter FRIEDEL-CRAFTS-Bedingungen wäre eine denkbare Alternative. Das Dictyodendrin-Derivat **154** könnte durch Oxidation von Dictyodendrin A (**147**) erhalten werden. Dictyodendrin B (**148**) sollte sich durch FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung des Pyrrolringes mit einem geschützten *para*-Hydroxybenzoesäurechlorid darstellen lassen. Für die Addition von Säurechloriden an Pyrrole unter FRIEDEL-CRAFTS-Bedingungen gibt es bereits eine Reihe von Literaturbeispielen.<sup>[184-186]</sup> Dictyodendrin E (**153**) sollte sich entweder durch oxidativen Abbau aus Dictyodendrin A (**147**) darstellen lassen oder durch oxidative Kondensation eines entsprechenden aromatischen Aldehyds an den Pyrrolring.



**Schema 28:** Mögliche synthetische Zugänge zu den Dictyodendrinen A-E (**147-150** und **152**), sowie zu den Verbindungen **153** und **154** ausgehend vom Schlüsselintermediat **163**. [a] Carbenaddition. [b] Oxidation. [c] Decarboxylierung und Oxidation. [d] Friedel-Crafts-Acylierung. [e] (i) Carbenaddition, (ii) Spirozyklisierung, (iii) Oxidation.

Eine mögliche Syntheseroute zu Spiroverbindung **153** wäre die Addition eines  $\alpha$ -Keto- $\beta$ -diazooesters an den Pyrrolring von **163**, gefolgt von einer Spirolactonisierung und anschließender Oxidation. Aus den oben beschriebenen Abbaureaktionen von FUSETANI ist ersichtlich, dass das Grundgerüst von Dictyodendrin C (**149**) und Dictyodendrin D (**150**) thermodynamisch am stabilsten ist. Man kann dieses chinoide System als vinyloges *para*-Benzochinon betrachten, welches über das freie Elektronenpaar des Stickstoffs zusätzlich mesomeriestabilisiert ist. Daher bieten sich für die Oxidation Methoden an, die sich bei der Transformation donorsubstituierter Phenole in entsprechende *para*-Chinone bewährt haben. Eine solche Methode wäre z.B. die Oxidation mit dem "Fremy'schen Salz" (Kaliumnitrosodisulfonat).<sup>[187]</sup>

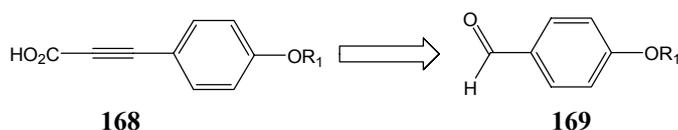
Durch eine gerichtete elektrophile Zyklisierung des Alkins **165**, ließe sich der hexasubstituierte Benzolring im Schlüsselintermediat **163** aufbauen (Schema 29). SWAGER<sup>[188, 189]</sup> und BARLUENGA<sup>[190]</sup> haben gezeigt, dass sich polyzyklische, aromatische Verbindungen durch eine elektrophile Zyklisierung mit Hilfe von Jodoniumionen aufbauen lassen.



**Schema 29:** Retrosynthese des Schlüsselintermediates **163**.

Durch eine Palladium- oder Kupfer-vermittelte BUCHWALD-HARTWIG-Etherbildung könnte Schlüsselverbindung **163** aus Aryljodid **164** zugänglich sein.<sup>[191-194]</sup> Der Indolgrundkörper in dem Alkynylindol **165** soll durch intramolekulare, reduktive Kupplung eines Amids mit einem Keton dargestellt werden. FÜRSTNER konnte in den 1990er Jahren zeigen, dass dieses durch eine Variante der klassischen McMURRY-Reaktion möglich ist.<sup>[195, 196]</sup>

Das für diesen Reaktionsschritt benötigte Ketoamid **166** sollte aus Amin **167** und Säure **168** erhältlich sein. Für die Kupplung der Säure mit dem Amid bieten sich neben den klassischen SCHOTTEN-BAUMANN-Bedingungen,<sup>[197]</sup> auch die moderneren Kupplungsmethoden der Peptidchemie an.<sup>[198]</sup>



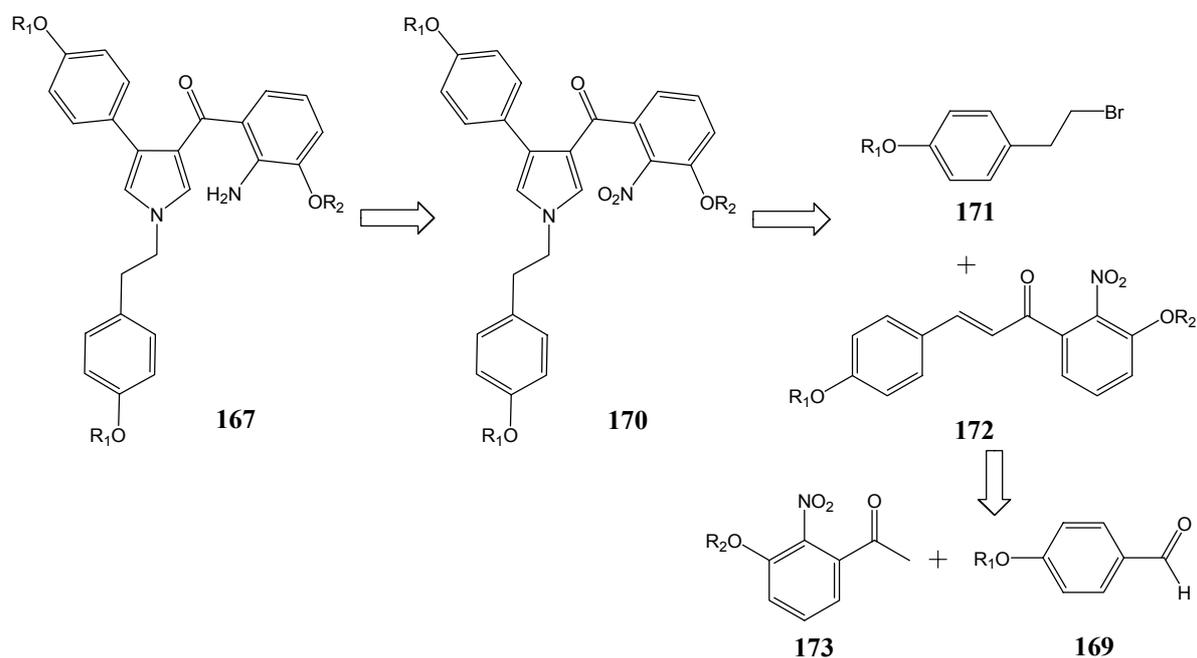
### Schema 30: Retrosynthese der Säure **168**.

Die Säure **168** soll aus dem aromatischen Aldehyd **169** synthetisiert werden (Schema 30). Für diese Transformation bietet sich die bewährte Methode von COREY und FUCHS zur Darstellung von Alkinen an.<sup>[199]</sup>

Das aromatische Amin **167** sollte leicht aus der entsprechenden Nitroverbindung **170** durch Reduktion erhältlich sein (Schema 31). Auch für die Reduktion aromatischer Nitroverbindungen sind zahlreiche Methoden bekannt.<sup>[200]</sup> Da es sich bei Verbindung **170** um ein  $\beta$ -Carbonylpyrrol handelt, würde sich eine VAN LEUSEN-Pyrrolsynthese anbieten. Das Chalkon **172** soll in diesem Schlüsselschritt mit TosMIC (*p*-Toluolsulfonylmethylisocyanid) und Bromid **171** zum Pyrrol **170** umgesetzt werden. VAN LEUSEN konnte in seinen Arbeiten zeigen, dass sich vor allem Chalkone gut für diese Heterozyklensynthese eignen.<sup>[201]</sup> Das Chalkon **172** wiederum soll durch eine Aldolkondensation dargestellt werden.<sup>[202]</sup> Als Reaktanden sind hierfür das funktionalisierte Acetophenon **173** und der aromatische Aldehyd **169** erforderlich, welcher bereits für die Synthese der Säure **168** benötigt wird.

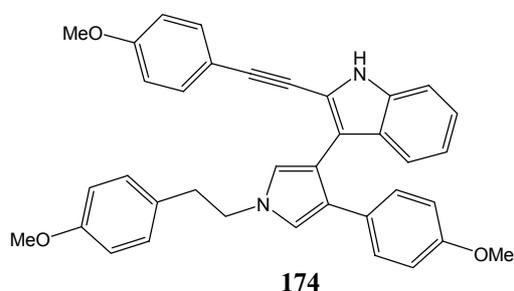
Obwohl die vorgestellte Retrosynthese mit nur zwei verschiedenen Schutzgruppen ( $R_1$  und  $R_2$ ) auskommt, sind die denkbaren Kombinationen möglicher Schutzgruppen auf eine geringe Anzahl limitiert. Dieses liegt zum einen an der Tatsache, dass die Schutzgruppen orthogonal zueinander sein müssen, zum anderen an den vielen verschiedenen Reaktionsbedingungen, welche im Verlauf der Synthese auftreten. Die Schutzgruppen müssen sowohl säure- und basenresistent, sowie inert gegenüber reduzierenden Bedingungen sein. Es bietet sich daher eine Kombination aus Alkylschutzgruppen, mit  $R_1$  = Methyl und  $R_2$  = Isopropyl, an. Beide Gruppen erfüllen die genannten Voraussetzungen und haben sich in der Synthese aromatischer Verbindungen bewährt. Aromatische Isopropylarylether

lassen sich weiterhin selektiv in Gegenwart von Methylarylethern spalten.<sup>[203]</sup> Hierdurch wäre die selektive Einführung der *ortho*-ständigen Sulfatgruppe am Carbazolring gewährleistet.



**Schema 31:** Retrosynthese des aromatischen Amins **167**.

Die angestrebte Synthese sollte anhand der Modellverbindung **174** auf ihre Tauglichkeit geprüft werden (Abbildung 9). Dieses unterscheidet sich vom Retrosynthesefragment **166** durch das Fehlen der *ortho*-Hydroxygruppe am Indolring. An ihr soll sowohl die reduktive Keto-Amid-Zyklisierung als auch die elektrophile Zyklisierung mit dem Jodoniumion untersucht werden. Dieses Modell wurde ausgewählt, da alle für die Synthese benötigten Startmaterialien, mit Ausnahme der Säure **168** und des Alkylbromids **171** kommerziell erhältlich sind.

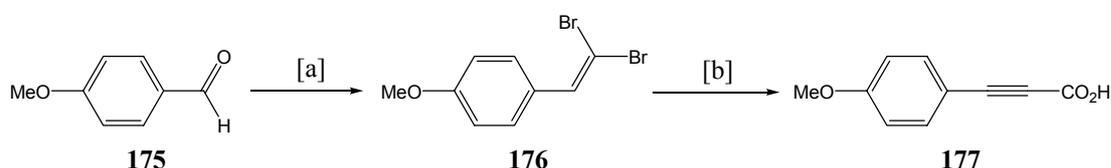


**Abbildung 9:** Modellverbindung **174**.

## 4.3 Studien zur Synthese der Modellverbindung 174

### 4.3.1 Synthese der Säure 177

Die Synthese der Säure **177** ging von kommerziell erhältlichem Anisaldehyd (**175**) aus. Dieser wurde durch den von COREY und FUCHS entwickelten, zweistufigen Prozess in das Alkin **177** überführt (Schema 32).<sup>[199]</sup> Für die Bildung des Dibromvinyl-Zwischenproduktes **176** wurde auf die Zinkvariante des COREY-FUCHS-Protokolls zurückgegriffen. Hierdurch können die Mengen an Triphenylphosphan verringert werden, was die Reinigung des Rohproduktes deutlich erleichtert. Das 2,2-Dibromvinyl-4-methoxybenzol (**176**) wurde in einer Ausbeute von 86% erhalten.



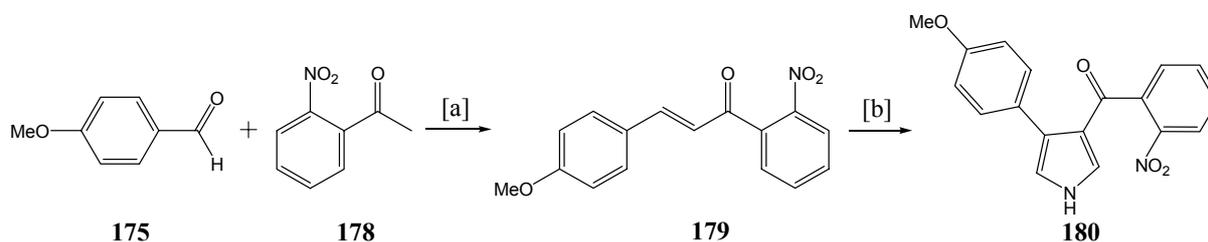
**Schema 32:** Darstellung der Säure **177**. [a] PPh<sub>3</sub>, Zn, CBr<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 4 h 86%. [b] (i) MeLi, THF, -78 °C, 1 h; (ii) CO<sub>2</sub>, RT, 45 min, 89%.

Die in der zweiten Stufe, nach einer 1,2-Carbenumlagerung und erneuter Deprotonierung, gebildete Alkynyllithiumspezies wurde mit CO<sub>2</sub> als Elektrophil abgefangen. In diesem Fall ist es wichtig, den Brom-Lithium-Austausch mit MeLi und nicht mit BuLi durchzuführen. Das im Überschuss eingesetzte Lithiumreagenz bildet beim Einleiten von CO<sub>2</sub> im Fall von MeLi Essigsäure, welche sich leichter entfernen lässt, als die im Fall von BuLi gebildete Valeriansäure. In einer sehr guten Ausbeute von 89% wurde so die benötigte Säure **177** erhalten.

### 4.3.2 Synthese des Amins 192

Die Synthese des Amins **192** ging von kommerziell erhältlichem 2-Nitroacetophenon (**178**) und Anisaldehyd (**175**) aus (Schema 33). Diese wurden im ersten Schritt zum Chalkon **179** kondensiert.<sup>[202]</sup> Neben der hier angewendeten, Basen-katalysierten Chalkonbildung gibt es auch eine Säure-katalysierte Variante.<sup>[204]</sup> Diese lieferte jedoch im vorliegenden Fall ein komplexes Produktgemisch. Abweichend vom Standardprotokoll der Basen-katalysierten Chalkonbildung bei 0 °C musste die Reaktionsmischung zum Rückfluss erhitzt werden, da

die Startmaterialien in kaltem Methanol unlöslich sind. Nach chromatographischer Reinigung konnte das Chalkon **179** in einer moderaten Ausbeute von 54% erhalten werden.

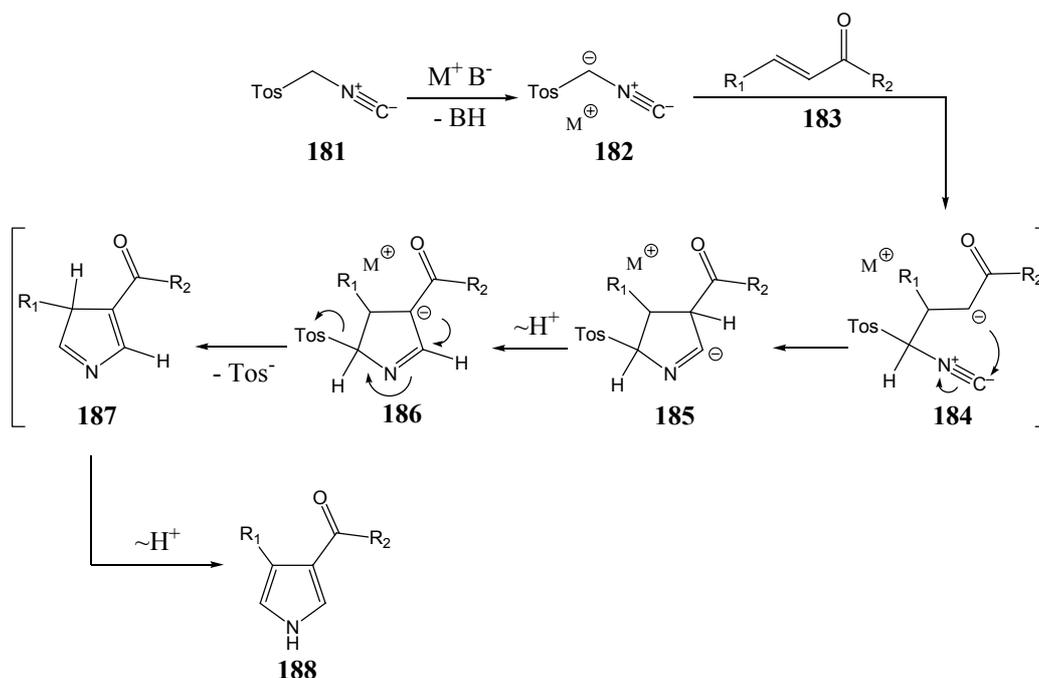


**Schema 33:** Synthese des Pyrrols **180**. [a] NaOMe, MeOH, 70 °C, 2 h, 54%. [b] NaH, TosMIC **181**, THF, –30 °C, 2 h, 97%.

Die Pyrrolsynthese erfolgte nach der von VAN LEUSEN entwickelten Methode.<sup>[201, 205, 206]</sup> Es wurde allerdings auf den Zusatz von DMSO als Co-Solvens verzichtet, da dies zu Produktgemischen führte. Die Senkung der Reaktionstemperatur von 0 °C auf –30 °C resultierte in einer schnellen und sauberen Umsetzung von Chalkon **179** zu Pyrrol **180**. Eine mögliche Erklärung für den selektiveren Umsatz bei tiefen Temperaturen und geändertem Lösungsmittel ist die erhöhte Stabilität des Anions **182**. Die Stabilität von Tosylmethylisocyanat (**181**) (TosMIC) kann je nach Solvens und Base den geforderten Bedingungen angepasst werden.<sup>[207]</sup> So beträgt z.B. die Halbwertszeit von TosMIC **181** in einem MeOH/DME-Gemisch (2:1) mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> als Base bei RT 40 min. Verwendet man NaH als Base, sinkt die Halbwertszeit auf 15 min, beim Austausch gegen <sup>t</sup>BuNH<sub>2</sub> lässt sich die Halbwertszeit auf 65 h erhöhen.

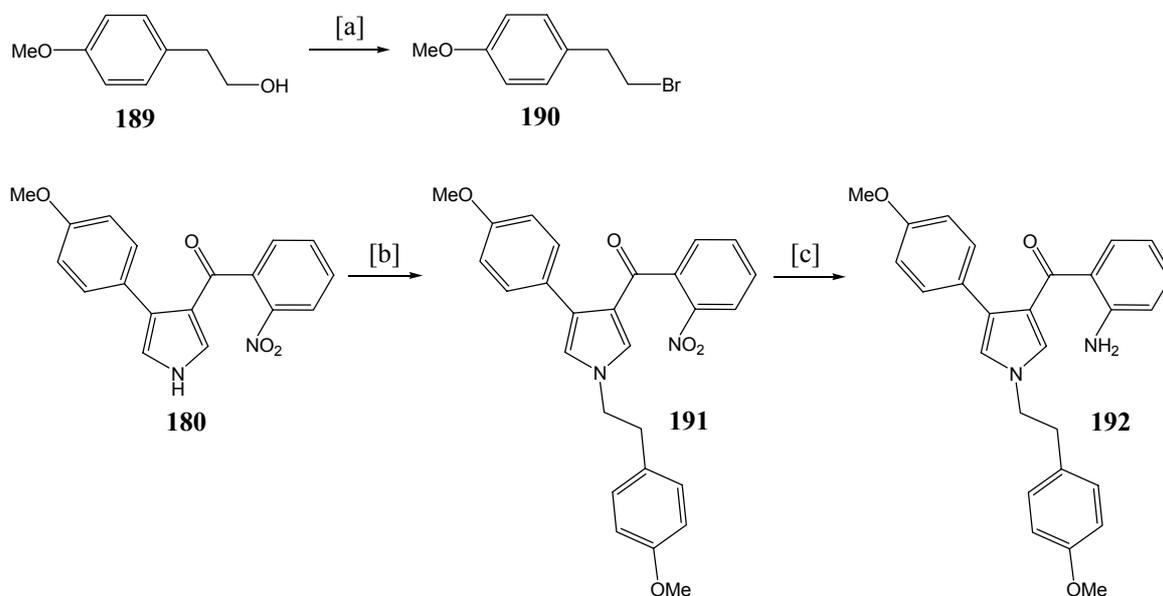
Probleme bereitete die Reinigung des gebildeten Pyrrols **180**, da dieses in den meisten gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln (Diethylether, THF, Dichlormethan, Chloroform, Toluol, Methanol, Essigester, Acetonitril) unlöslich ist. Es ist jedoch schwach löslich in Aceton und gut löslich in DMSO und DMF.

In Schema 10 ist der Mechanismus der VAN LEUSEN Pyrrolsynthese dargestellt. Im ersten Schritt wird TosMIC **181** durch die Base deprotoniert. Das gebildete Anion **182** wird durch Resonanz mit der Isocyanatgruppe stabilisiert. Im darauffolgenden Schritt greift das Anion **182** den Michaelakzeptor **183** im Sinne einer 1,4-Addition an. Ein Angriff des gebildeten Anions **184** an den Kohlenstoff der Isocyanatgruppe führt unter Ringschluss zum Intermediat **185**. Nach einer 1,2-H-Verschiebung wird aus der gebildeten Zwischenstufe **186** Toluolsulfinat abgespalten und das 3-*H*-Pyrrol **187** gebildet. Dieses tautomerisiert zum aromatischen System **188**, welches an der C-2 und C-5 Position unsubstituiert ist.



**Schema 34:** Mechanismus der VAN LEUSEN Pyrrolsynthese.

Ein dem TosMIC **181** analoges Reagenz ist Benzotriazolymethylisocyanat (BetMIC),<sup>[208]</sup> das man ebenfalls für diese Transformation einsetzen könnte, im vorliegenden Fall jedoch nicht untersucht wurde.



**Schema 35:** Synthese des Amins **192**. [a]  $PBr_3$ , Toluol, Rückfluss, 2 h, 95%. [b]  $K_2CO_3$ , **190**, DMF, 110 °C, 2 h, 72%. [c] Pd/C,  $H_2$  (1 atm), EtOAc, RT, 6 h, 88%.

Das zur Alkylierung des Pyrrols **180** benötigte Bromid **190** konnte in sehr guten Ausbeuten aus dem kommerziell erhältlichen Alkohol **189** und  $\text{PBr}_3$  hergestellt werden.<sup>[209]</sup> Die Alkylierung des Pyrrols **180** erwies sich zunächst als schwierig. Mit  $\text{NaH}$  als Base und einem geringen Überschuss an Alkylierungsmittel (1.5 Äquivalente) konnten nur moderate Ausbeuten von 48-55% erzielt werden.<sup>[206]</sup> Ein Wechsel zu  $\text{K}_2\text{CO}_3$  als Base und ein größerer Überschuss an Alkylierungsmittel (5 Äquivalente) ermöglichte schließlich die Synthese der Verbindung **191** in einer Ausbeute von 72% (Schema 35).

Die Reduktion des Nitropyrrols **191** erfolgte unter hydrogenolytischen Bedingungen mit Palladium auf Kohle als Katalysator.<sup>[206]</sup> Dabei muss angemerkt werden, dass die Reduktion gelegentlich nach ca. 5% Umsatz stoppte. Die Zugabe weiterer Mengen an Katalysator führte in allen Fällen zu vollständigem Umsatz. Im schlechtesten Fall war deshalb eine Katalysatormenge von 30 mol% erforderlich. Die Ausbeuten der Hydrierung lagen jeweils um 80%, im besten Fall konnte das Amin **192** in 88 % Ausbeute isoliert werden.

#### 4.3.3 Untersuchungen zur Kupplung des Amins **192** mit der Säure **177**

Beim Versuch, das Amin **192** mit der Säure **177** zum entsprechenden Amid **193** zu koppeln, traten erhebliche Probleme auf (Schema 36). Anfängliche Versuche, die Säure **177** in das Säurechlorid zu überführen, scheiterten. Während es sich bei 3-Phenyl-propionsäurechlorid um eine stabile, destillierbare Verbindung handelt, kam es schon beim Entfernen des Lösungsmittels im Falle des 3-(4-Methoxyphenyl)propionsäurechlorids zur Zersetzung. Beim Versuch das Säurechlorid durch Zusatz von Oxalylchlorid und katalytischen Mengen an DMF zu erzeugen,<sup>[210]</sup> verfärbte sich das Rohprodukt beim Entfernen des Lösungsmittels von gelb nach orange. Von dem isolierten orangen Feststoff konnte eine Kristallstruktur erhalten werden (Abbildung 10).

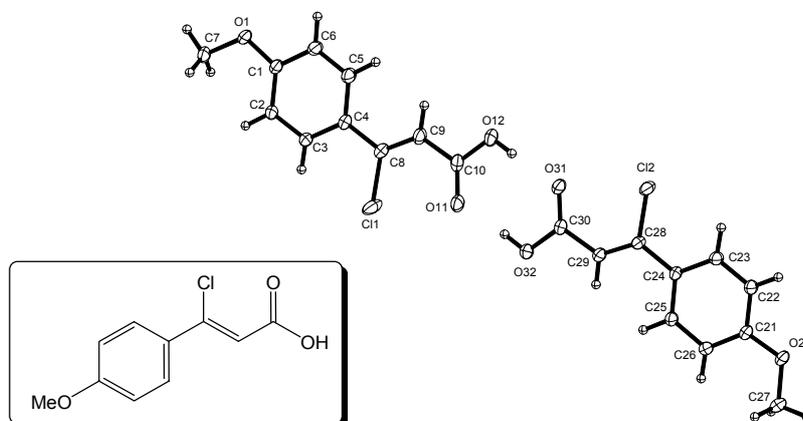
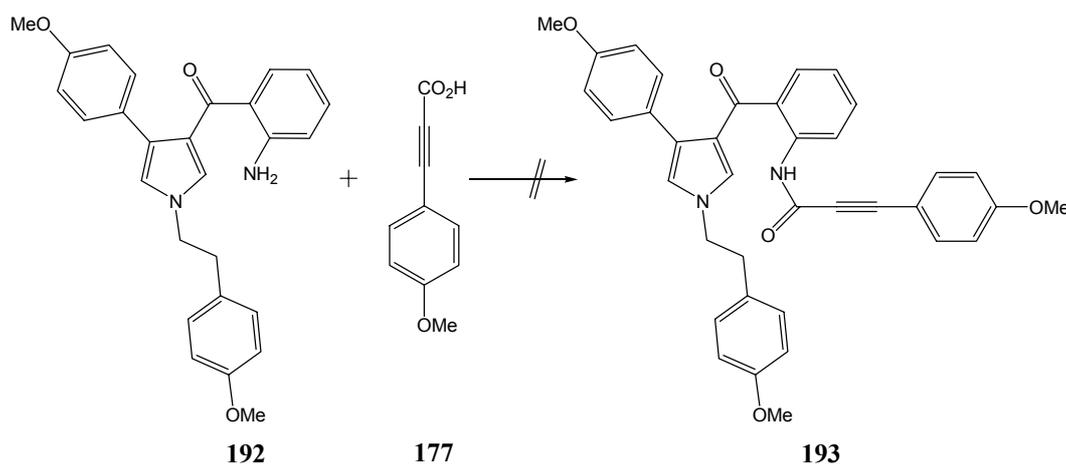


Abbildung 10: Zersetzungsprodukt der Säure **177**.

Wie an der erhaltenen Kristallstruktur ersichtlich, kommt es unter den angewendeten Bedingungen zur Bildung eines  $\beta$ -Chlor-acrylsäurederivates. Ob dieses bereits während der Reaktion geschieht oder erst beim Entfernen des Lösungsmittels, wurde nicht geklärt.

Auch die Aktivierung der Säure durch Bildung gemischter Anhydride, wie nach dem Protokoll von YAMAGUCHI<sup>[211]</sup> mit 2,4,6-Trichlorbenzoesäure oder als gemischtes Anhydrid mit Pentafluorbenzoesäure, führte nicht zum Erfolg.



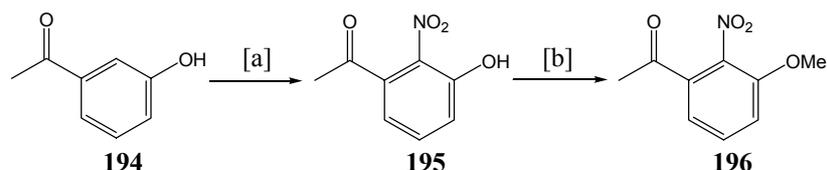
**Schema 36:** Versuchte Verknüpfung des Amins **192** mit der Säure **177** zum Amid **193**.

Um das Problem der Isolierung der instabilen Säurederivate von **177** zu umgehen, wurden verschiedenen Kupplungsmethoden aus der Peptidchemie untersucht. Diese wurden entwickelt, um der Racemisierung der  $\alpha$ -Aminosäuren, welche bei der Überführung in die Säurechloride stattfindet, entgegen zuwirken. Da es sich um sehr milde Methoden handelt, bestand die Hoffnung, dass sich damit im vorliegenden Fall das Problem der Instabilität der aktivierten Säure lösen ließe. Verschiedene in der Literatur beschriebene Reagenz-kombinationen, die sich im Falle von schwierigen Kupplungen als erfolgreich erwiesen haben, wurden angewendet: (a) BOP, Et<sub>3</sub>N, DMF; (b) BOP, <sup>i</sup>Pr<sub>2</sub>EtN, THF; (c) EDC, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (d) EDC, HOBT, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (e) DCC, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (f) CDI, THF und (g) HATU, <sup>i</sup>Pr<sub>2</sub>EtN, DMF.<sup>[198]</sup> Allerdings konnte mit keiner der angegebenen Kombinationen eine Produktbildung beobachtet werden. Eine mögliche Erklärung dafür wäre, dass die Aktivierung der Säure **177** in diesen Fällen nicht ausreicht, um mit dem recht unreaktiven Arylamin **192** zu reagieren. Ein Weg, die Nukleophilie des Amins zu erhöhen, wäre die Einfügung eines elektronenschiebenden Substituenten am aromatischen Ring des Arylamins. Da im Naturstoff eine Sauerstofffunktionalität in *ortho*-Position zur Aminogruppe steht (siehe Amin **167** in Schema 29), bietet es sich an, diese in einen Methylether zu überführen. Damit würde der Schutz der Hydroxygruppe mit einer gleichzeitigen Aktivierung des Arylamins einhergehen.

## 4.4 Synthese der Modellverbindung 206

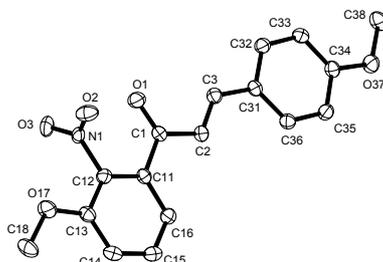
### 4.4.1 Synthese des Amins 199

Das für die Synthese des Amins **199** (Schema 38) benötigte 3-Methoxy-2-nitroacetophenon (**196**) konnte in zwei Schritten aus kommerziell erhältlichen Startmaterialien hergestellt werden (Schema 37).<sup>[212]</sup>



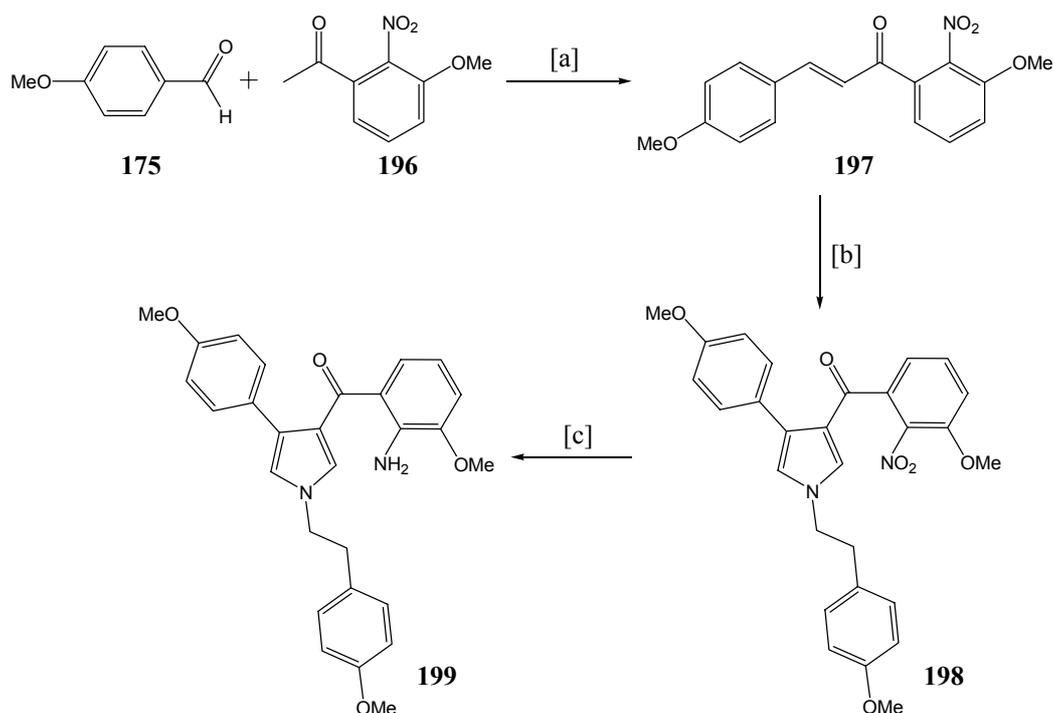
**Schema 37:** Synthese des Acetophenons **196**. [a] HNO<sub>3</sub> konz., H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> konz., -20 °C, 29%. [b] (i) NaOEt, EtOH, 60 °C, 30 min; (ii) (MeO)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>, EtOH, Rückfluss, 30 min, 65%.

Ausgehend vom 3-Hydroxyacetophenon (**194**) wurde das nitrierte Produkt **195** in 29 % Ausbeute erhalten. Bei der elektrophilen aromatischen Substitutionsreaktion wurde ein Gemisch der isomeren Nitroacetophenone gebildet. Aus diesem Isomerengemisch konnte das Produkt **195** durch Kristallisation in analysenreiner Form erhalten werden. Das Nitroacetophenon **195** wurde in einem zweiten Schritt in den Methylarylether **196** überführt. Dessen Kondensation mit Anisaldehyd (**175**) unter basischen Bedingungen ergab das gewünschte Chalkon **197** in guten Ausbeuten. Die Reinigung erwies sich in diesem Fall als sehr einfach, da Chalkon **197** als einzige Komponente in der Reaktionsmischung nicht in Methanol und Wasser löslich ist. Das Produkt fiel in Form farbloser Kristalle an, von denen eine Kristallstruktur erhalten werden konnte (Abbildung 11).



**Abbildung 11:** Kristallstruktur des Chalkons **197**.

Um die oben geschilderten Probleme bei der Isolierung des Pyrrols zu vermeiden, wurden die Pyrrolbildung und die sich anschließende Alkylierung als Eintopf-Verfahren durchgeführt. Durch die Verwendung von 5 Äquivalenten an NaH wurde das intermediär gebildete Pyrrol direkt in sein Natriumsalz überführt. Die sich anschließende Alkylierung mit Bromid **190** ergab Verbindung **198** in einer Ausbeute von 90% über beide Stufen. Das Produkt **198** hat einen charakteristischen, lakritzartigen Geruch.



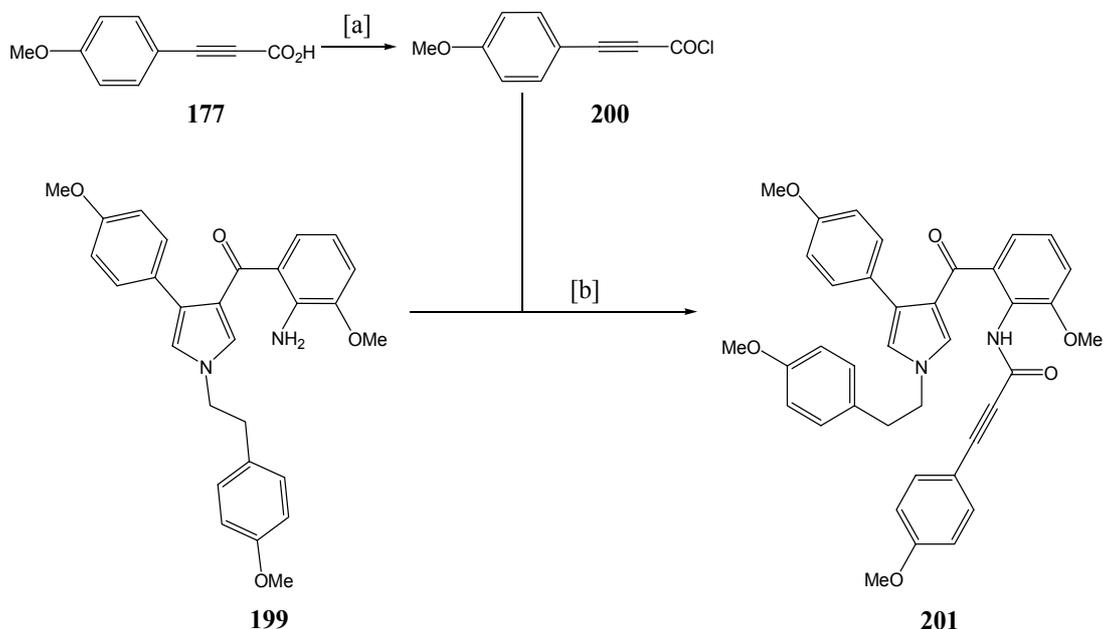
**Schema 38:** Synthese des Amins **199**. [a] NaOMe, MeOH, 70 °C, 2 h, 77%. [b] (i) NaH, TosMIC **181**, THF, -30 °C, 2 h; (ii) **190**, THF, Rückfluss, 2 h, 90%. [c] Pd/C, H<sub>2</sub> (1 atm), EtOAc, RT, 6 h, 84%.

Die Reduktion der Nitrogruppe mit Palladium auf Kohle unter einer Wasserstoffatmosphäre (1 atm) lieferte das Amin **199** in 84% Ausbeute (Schema 14).

#### 4.4.2 Synthese des Amids **201**

Für die Kupplung von Amin **199** mit Säure **177** wurden zuerst die milden Kupplungsreagenzien aus der Peptidchemie getestet. Da die Kombination CDI/DMAP zu keiner Produktbildung führte, wurde zu den reaktiveren Reagenzien BOP, HATU und TOTU übergegangen. Diese sind einige der reaktivsten Reagenzien, die in der Peptidsynthese eingesetzt werden. Während es sich bei BOP um ein Phosphonium-basiertes Reagenz handelt, sind HATU und TOTU Uronium-basierte Reagenzien. Alle drei bilden intermediär

einen Reaktivester mit der Säurekomponente und aktivieren sie so für den Angriff desamins.<sup>[198]</sup> Obwohl verschiedene Reaktionsbedingungen angewendet wurden, kam es in keinem Fall zur gewünschten Amidbildung. Hierfür mögen eine nicht ausreichende Aktivierung der Säure oder eine Instabilität der Reaktivester verantwortlich sein.



**Schema 39:** Synthese des Amids **201**. [a] Chlor-*N,N*,2-trimethylpropenylamin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 2 h. [b] CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -30 °C, 2 h, 70%.

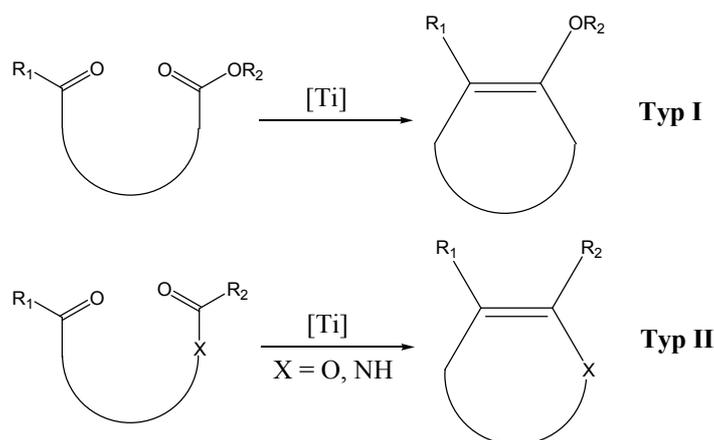
Eine weitere Möglichkeit die Säurekomponente zu aktivieren, ist die Überführung in das Säurefluorid. Im Gegensatz zu den Säurechloriden sind die Säurefluoride deutlich stabiler.<sup>[213]</sup> Sie wurden vor der Entwicklung der oben beschriebenen leistungsfähigen Kupplungsreagenzien häufig in der Peptidsynthese eingesetzt, da die Aminosäurefluoride keiner Racemisierung unterliegen. Eine Überführung der Säure **177** in das entsprechende Säurefluorid mit Diethylaminoschwefeltrifluorid (DAST) gelang,<sup>[214]</sup> aber die anschließende Kupplung mit dem Amin ergab ein komplexes Produktgemisch.

Gelöst werden konnte das Kupplungsproblem schließlich durch eine modifizierte Anwendung des GHOSEZ-Protokolls.<sup>[215, 216]</sup> Es handelt sich dabei um eine sehr milde Methode, um Säuren unter Verwendung von Chlor-*N,N*,2-trimethylpropenylamin in ihre Säurechloride zu überführen. Um die oben geschilderten Probleme bei der Isolierung der Säurechloride zu vermeiden, wurde die Reaktionsmischung direkt mit dem Amin **199** bei -30 °C versetzt. Auf einen Zusatz von Base musste ebenfalls verzichtet werden, da es ansonsten wiederum zur Zersetzung kam. Mit diesem optimierten Protokoll gelang es, das gewünschte Amid **201** in einer Ausbeute von 70% zu synthetisieren (Schema 39).

### 4.4.3 Synthese des Indols 206

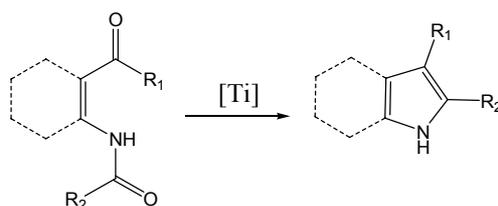
Zum Aufbau des Indolfragmentes wurde die von FÜSTNER entwickelte reduktive Zyklisierung von Ketoamiden angewendet.<sup>[195, 196, 217]</sup> Es handelt sich dabei um eine Erweiterung der klassischen MCMURRY-Reaktion<sup>[218]</sup> auf Oxoamide, durch die es gelingt, unterschiedlich substituierte Indole und Pyrrole aus einfachen Vorstufen zu erhalten. Die reduktive Kupplung von Aldehyden und Ketonen wurde fast gleichzeitig von MUKAIYAMA,<sup>[219]</sup> TYRLIK<sup>[220]</sup> und MCMURRY<sup>[221, 222]</sup> beschrieben und wird heute nach einem ihrer Entdecker benannt. Während man früher davon ausging, dass für diese Kupplung  $Ti^0$  erforderlich ist, weiß man heute, dass auch andere niedervalente Ti-Spezies aktiv und dem  $Ti^0$  überlegen sind. Hinzu kommt, dass mit der Fülle der angewendeten Metallaktivierungsmethoden in den seltensten Fällen wirklich  $Ti^0$  erzeugt wird. Bei den aus Titanhalogeniden erzeugten Spezies handelt es sich um verschiedene, strukturell unterschiedliche Titanreagenzien, die je nach Herstellungsart eine unterschiedliche Aktivität aufweisen.<sup>[223, 224]</sup> Gute und reproduzierbare Umsetzungen wurden mit Titan-Graphit-Reagenzien erzielt.<sup>[225]</sup> CLIVE konnte zeigen, dass die Spezies, die bei der Reduktion von  $TiCl_3$  mit zwei Äquivalenten  $C_8K$  entsteht, dem  $Ti^0$  überlegen ist und auch in solchen Fällen, in denen andere MCMURRY-Prozeduren versagten, erfolgreich die reduktive Kupplung ermöglichte.<sup>[226-228]</sup> Die Verwendung von  $C_8K$  hat dabei mehrere Vorteile gegenüber anderen Reduktionsmitteln wie  $LiAlH_4$ , Mg, Zn/Cu-Paar und Naphthalin/K: bei  $C_8K$  handelt es sich um eine Intercalationsverbindung die im Vergleich zu elementarem Kalium ein gesteigertes Reduktionsvermögen besitzt. Dies ist auf die besondere Struktur des Festkörpers zurückzuführen, in der die Kaliumatome zwischen den Graphitschichten eingebettet sind (Laminat-Struktur). Die 4s-Elektronen der Kaliumatome sind hier im Leitungsband des Graphits delokalisiert. Man kann es als polymeres Analogon von Alkalinaphthalenid betrachten. Die Reduktion des Metallsalzes findet daher an jeder Stelle der ausgedehnten Oberfläche des Graphits statt. Hinzu kommt, dass  $C_8K$  in vielen organischen Lösungsmitteln quillt, was zu einer weiteren Erhöhung der Oberfläche führt. Bei Reduktion von  $TiCl_3$  resultiert dieses multilokale Reduktionsvermögen in einem hohen Verteilungsgrad und exzellenter Reaktivität der entstandenen Titanpartikel. Durch das "Aufziehen" des Titanreagenzes auf einen anorganischen Träger wird weiterhin ein Schutz gegen die vorzeitige Aggregation der Partikel erreicht.<sup>[223, 224]</sup>

Im Falle der intramolekularen Kreuzkupplung zwischen Keton und Ester oder Amid unterscheidet man zwischen zwei Typen von Alkylierungsreaktionen (Schema 40).



**Schema 40:** Intramolekulare Kreuzkupplung. [Ti] = niedervalentes Titan.

Während Typ I- und Typ II-Zyklisierungen für Ester schon lange bekannt sind, handelt es sich bei der Typ II-Zyklisierung mit Amiden um eine Errungenschaft der jüngeren Zeit, da Amide lange Zeit als inert gegenüber niedervalentem Titan galten. Ausgehend von Oxoamiden lassen sich so Pyrrole<sup>[229]</sup> und Indole<sup>[195, 196, 217]</sup> herstellen (Schema 41).



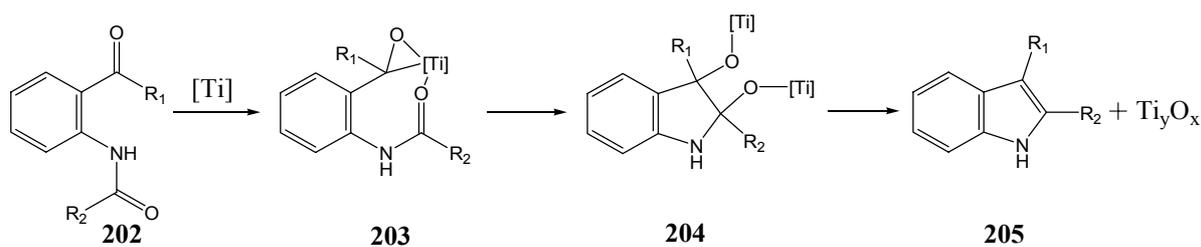
**Schema 41:** Indol- und Pyrrolsynthese mit niedervalentem Titan.

Die Verwendung von Titan auf Graphit erwies sich als kompatibel mit einer Fülle an reduzierbaren und/oder säurelabilen Gruppen. Neben Acetalen, Alkenen, entfernten Amiden und Estern, Arylhalogeniden, Alkylchloriden, Ether-, Cyano-, Trifluormethyl-, *N*-Tosyl- und Cyclopropanylgruppen werden auch freie Carboxylgruppen und verschiedene Heterozyklen (Pyrrol, Pyridin, Thiophen, Furan, Benzofuran etc.) toleriert. Die Titan-vermittelte Indolsynthese ist durch folgende Charakteristika gekennzeichnet:

1. Hohe Flexibilität im Bezug auf das Substitutionsmuster in der 2,3-Position der Indole. Der Substituent R<sup>2</sup> ist dabei besonders leicht zu variieren. Alle Arten von Amiden vom Formamid bis Fettsäureamid einschließlich aromatischer und heteroaromatischer Amide reagieren vergleichbar schnell.
2. Im Gegensatz zu vielen anderen Indolsynthesen ist das Substitutionsmuster eindeutig definiert.
3. Es besteht eine große Kompatibilität mit funktionellen Gruppen.

4. Chirale Zentren werden nicht racemisiert.
5. Die Reaktion ist weitgehend unempfindlich gegenüber sterischer Hinderung. Es wurde abgeschätzt, dass sich Produkte mit einer Spannungsenergie von  $\leq 19 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$  durch die McMurry-Reaktion herstellen lassen.
6. Es wird eine hohe Chemo- und Regioselektivität beobachtet. So werden beispielsweise fünfgliedrige Ringe vor sechsgliedrigen Ringen bevorzugt geschlossen.
7. Die Reaktion ist für Polyzyklisierungsreaktionen, einschließlich Zipperreaktionen<sup>[230]</sup> geeignet.
8. Die normalerweise bei Zyklisierungen übliche hohe Verdünnung ist nicht notwendig.

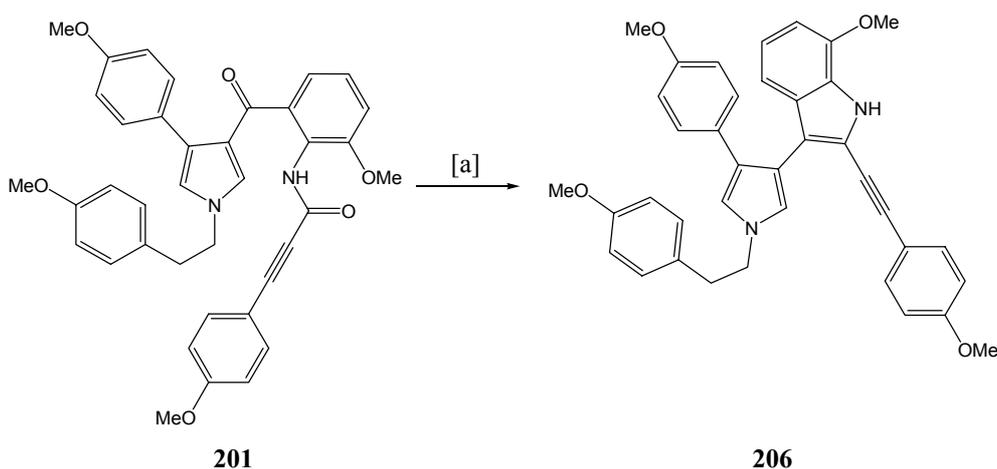
Der Mechanismus der McMurry-Reaktion wurde in den letzten Jahren kontrovers diskutiert. Während es sich bei der reduktiven Kupplung zwischen Ketonen und/oder Aldehyden wahrscheinlich um die Dimerisierung von Ketylradikalen handelt, muss im Falle der Ketoamidzyklisierung ein anderer Reaktionsmechanismus vorliegen, da Amide nicht in der Lage sind, solche Radikalspezies auszubilden. Am wahrscheinlichsten ist der in Schema 42 dargestellte Mechanismus.



**Schema 42:** Vermuteter Mechanismus der reduktiven Kupplung von Ketoamiden durch niedervalentes Titan.

Es wird vermutet, dass die niedervalente Titanspezies aus der Ketogruppe durch zwei konsekutive SET's (Single Electron Transfer) ein Dianion **203** bildet. Dieses greift die räumlich nächste elektrophile Stelle (hier das Amid) nukleophil an. Das Elektrophil wird dabei aufgrund der Komplexbildung zum Titan in Nachbarschaft zur ehemaligen Ketogruppe gehalten. Durch diese Komplexbildung wird auch die bemerkenswerte Regioselektivität der Reaktion begründet. Aus dem entstandenen Pinacolprodukt **204** bildet sich schließlich das Indol **205** durch weitere Reduktion. Bei dem gebildeten anorganischen Reaktionsprodukt handelt es sich vermutlich um nicht definierte Titansuboxide  $\text{Ti}_y\text{O}_x$  und nicht um  $\text{TiO}_2$ .<sup>[196]</sup> Neben diesem zweistufigen Prozess wurde auch ein "Ein-Topf-Verfahren" entwickelt. Bei diesem "Instant"-Verfahren wird das Ketoamid mit  $\text{TiCl}_3$  und Zink in siedendem DME versetzt.<sup>[196]</sup> Wesentlich ist bei dieser Methode, dass das LEWIS-saure Titantrichlorid an die Carbonylgruppen im Substrat komplexiert und die niedervalente Titanspezies so direkt am

Ort der Reaktion gebildet wird. Die einzige Einschränkung dieses Verfahrens ist die Inkompatibilität mit säurelabilen Substraten. Andere Weiterentwicklungen ermöglichen die Verwendung von kommerziellem Titanpulver, welches normalerweise aufgrund von Passivierung nicht verwendet werden kann. Daneben ist der Einsatz katalytischer Mengen an Titan möglich. Im Katalysekreislauf wird das gebildete Titanoxid durch zugesetzte Alkylsilylchloride wieder zur aktiven Titanspezies desoxygeniert bzw. reduziert.<sup>[231]</sup>



**Schema 43:** Reduktive Zyklisierung des Ketoamids **201**. [a]  $\text{TiCl}_3$ ,  $\text{C}_8\text{K}$ , DME, Rückfluss, 30 min, 59%.

Die Anwendung der oben genannten CLIVE-Bedingungen (2 Äq.  $\text{C}_8\text{K}$ , 1 Äq.  $\text{TiCl}_3$ ) auf das Ketoamid **201** erwiesen sich als schwierig. Anfangs lag die Ausbeute an Indol **206** lediglich bei 28%. Durch Optimierung der Bedingungen konnte diese auf 59% gesteigert werden (Schema 43). Die Variation des Lösungsmittels (DME gegen THF) hatte dabei so gut wie keinen Effekt auf den Reaktionsausgang. Eine Erhöhung der anfangs benutzten fünf Äquivalente an Titanreagenz auf acht Äquivalente ermöglichte einen schnelleren Umsatz und höhere Ausbeuten. Neben Graphit wurden auch die anorganischen Trägersysteme  $\text{NaCl}$  und  $\text{Al}_2\text{O}_3$  auf ihre Eignung hin untersucht. Hierdurch sollten  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen zwischen dem Substrat und dem Träger unterbunden werden und damit evtl. Ausbeuteverluste vermindert werden. Während mit dem Träger  $\text{NaCl}$  ähnliche Ausbeuten wie mit  $\text{C}_8\text{K}$  erzielt werden konnten, erfolgte mit  $\text{Al}_2\text{O}_3$  als Trägersystem eine sofortige Zersetzung. Aus diesem Grunde schied ebenfalls die Instant-Methode aus. Auch eine Verminderung der Temperatur konnte die in Konkurrenz ablaufenden Nebenreaktionen nicht unterdrücken. Neben dem Problem der Säurelabilität des Pyrrols, welches durch kurze Reaktionszeiten teilweise gelöst werden kann, ist die Dreifachbindung eine potentielle Schwachstelle im Substrat **201**. Alkine neigen unter Einfluss von niedervalentem Titan zur

Dimerisierung. So entsteht z.B. bei der Reaktion zwischen Tolan und niedervalentem Titan Tetraphenylbutadien in guten Ausbeuten.<sup>[196]</sup>

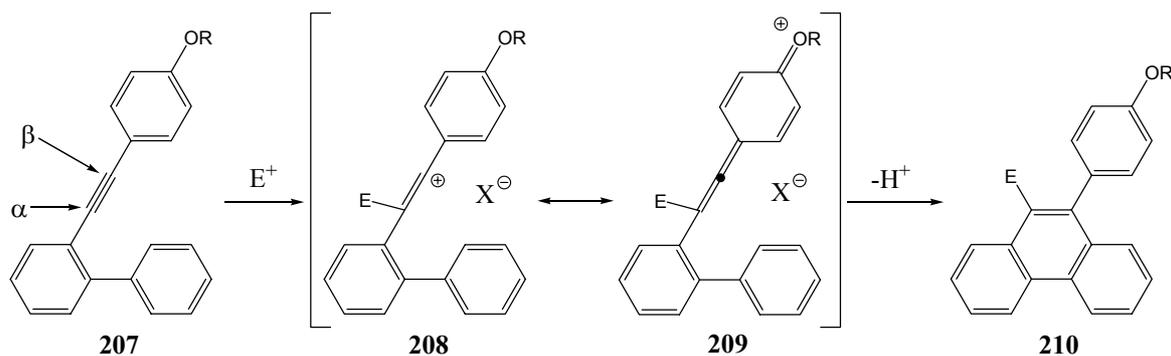
Die für das Substrat **201** günstigsten Bedingungen waren die Verwendung von acht Äquivalenten Titanreagenz in siedendem DME für dreißig Minuten. Damit ließ sich für dieses empfindliche Substrat eine Ausbeute von 59% erzielen. Neben der oben beschriebenen Sensibilität des Substrates **201** und des Produktes **206** gegenüber den angewendeten Reaktionsbedingungen neigte Indol **206** auch in isolierter Form zur Zersetzung. Eine Lagerung bei  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  konnte dies nur kurzfristig verhindern.

## 4.5 Zyklisierungsreaktionen mit der Modellverbindung **206**

### 4.5.1 Zyklisierungsexperimente mit Jodoniumionen

Der Aufbau des hexasubstituierten Phenylringes sollte über eine gerichtete elektrophile Zyklisierung mit Hilfe eines Jodoniumions verlaufen. Um bei der Zyklisierung selektiv einen sechsgliedrigen Ring aufzubauen, muss der 6-*endo*-dig-Ringschluss dem 5-*exo*-dig-Ringschluss bevorzugt sein. SWAGER konnte dieses Problem bei der Synthese von polyaromatischen Verbindungen durch Einführung einer elektronenreichen Gruppe am Alkin lösen.<sup>[188, 189]</sup> Mit *para*-Alkoxyphenyl substituierten Alkinen ließen sich die gewünschten Phenanthren-Einheiten problemlos aufbauen. Wurde die gleiche Reaktion aber mit einem unsubstituierten Phenylalkin durchgeführt, wurde keine Produktbildung beobachtet. Dieses Ergebnis kann man mit der Fähigkeit der *para*-Alkoxyphenylgruppe, positive Ladungen zu stabilisieren, erklären.

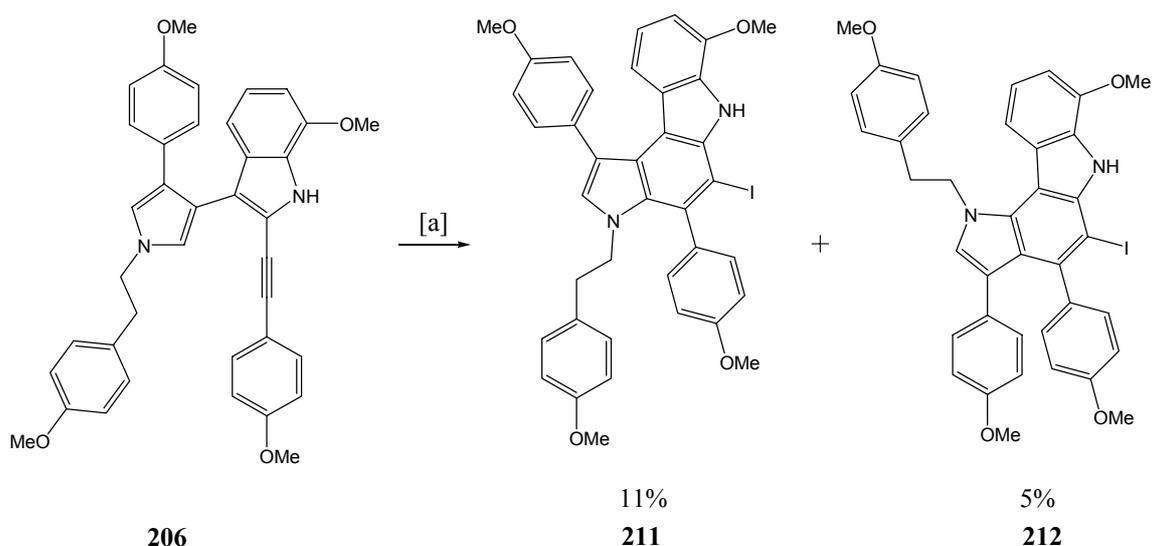
Das nach dem Angriff des Jodoniumions auf die Dreifachbindung entstehende Kation wird am  $\beta$ -Kohlenstoff des Alkins stabilisiert (Schema 44). Vinylkation **208** steht dabei in Resonanz mit der Allen-Spezies **209**. Ein elektrophiler Angriff des benachbarten Phenylringes gefolgt von einer Rearomatisierung durch Eliminierung eines Protons gibt das substituierte Phenanthren **210**. Eine Stabilisierung der positiven Ladung am  $\alpha$ -Kohlenstoff würde hingegen die 5-*exo*-dig-Zyklisierung fördern und so zu substituierten Florenylgerüsten führen.



**Schema 44:** Mechanismus der gerichteten elektrophilen Zyklisierung.

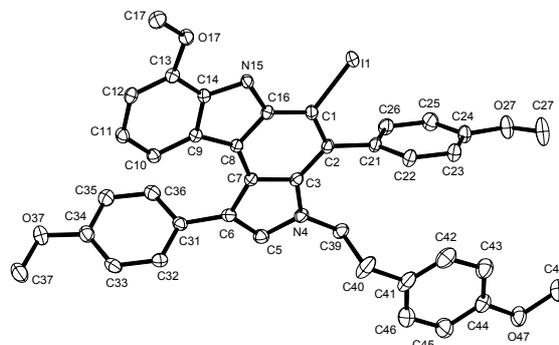
Das von BARLUENGA in die Synthese eingeführte und nach ihm benannte BARLUENGA-Reagenz (Bis(pyridin)jodonium(I) tetrafluorborat)  $[I(Py)_2]BF_4$  wurde als erstes für Zyklisierungsversuche des Modellsubstrats **206** verwendet.<sup>[190]</sup> Es handelt sich bei diesem Reagenz um ein solvatisiertes Jodoniumion. Das Kation wird dabei von zwei Pyridinmolekülen komplexiert. Um das Reagenz zu aktivieren, muss einer der Liganden entfernt werden. Dies geschieht in der Regel mit Hilfe einer starken Säure wie Trifluormethansulfonsäure, welche mit einem der Pyridine ein Ammoniumsalz bildet. Visuell kann dies an der langsamen Rotfärbung der Reaktionslösung beobachtet werden, die durch die Bildung des monokomplexierten Kations hervorgerufen wird.

Bei der Umsetzung von Modellverbindung **206** mit dem BARLUENGA-Reagenz, kam es neben signifikanter Zersetzung des Startmaterials zur Bildung zweier ringgeschlossener Produkte **211** und **212** (Schema 45).



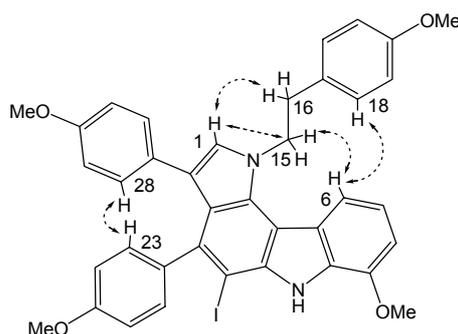
**Schema 45:** Zyklisierung von Modellsubstrat **206** mit dem BARLUENGA-Reagenz. [a]  $[I(Py)_2]BF_4$ , TfOH,  $CH_2Cl_2$ ,  $-40\text{ }^\circ\text{C}$ , 90 min.

Diese konnten nur mit Hilfe von präparativer HPL-Chromatographie getrennt werden. Eine Strukturbestimmung gelang durch NMR-spektroskopische Untersuchungen (für einen ausführlichen Kommentar siehe Anhang) und mittels einer Kristallstrukturanalyse von Verbindung **211** (Abbildung 12).



**Abbildung 12:** Kristallstruktur des Pyrrolocarbazols **211**.

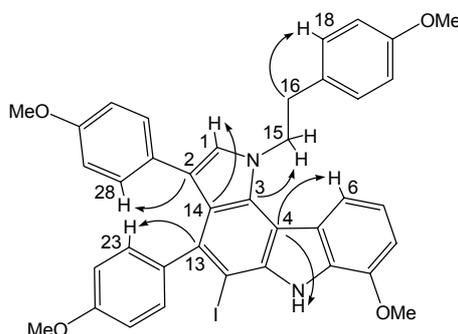
Neben  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , sowie verschiedenen zweidimensionalen NMR-Experimenten lieferten die gemessenen NOE-Effekte und Fernkopplungen Hinweise zur Strukturaufklärung der Verbindungen **211** und **212**. Durch diese Messungen konnten alle Kohlenstoffatome und Wasserstoffatome eindeutig zugeordnet werden. Es stellte sich heraus, dass es bei **212** zu einer "Drehung" des Pyrrolringes gekommen ist. Dies wurde durch NOE-Experimente eindeutig bestätigt (Abbildung 13).



**Abbildung 13:** Erhaltene NOE-Signale von Verbindung **212**.

Dabei waren vor allem die NOE's zwischen H-6 und H-18, H-23 und H-28, H-1 und H-15 bzw. H-16, sowie H-6 und H-15 ausschlaggebend. Die gemessene räumliche Nähe zwischen diesen Wasserstoffatomen kann nur mit der abgebildeten Struktur erklärt werden.

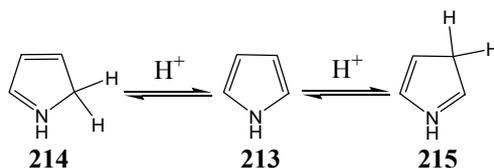
Weitere Hinweise auf die Struktur lieferten die gemessenen  $^nJ_{\text{CH}}$ -Fernkopplungen (Abbildung 14).



**Abbildung 14:** Gemessene  $^nJ_{\text{CH}}$ -Fernkopplungen in Verbindung **212**.

Anhand der gemessenen  $^nJ_{\text{CH}}$ -Fernkopplungen konnten die Konnektivitäten der quaternären Kohlenstoffe aufgeklärt werden. Die gemessenen Kopplungen zwischen C-14 und H-1, C-2 und H-28, sowie C-3 und H-15 ließen sich nur durch die Inversion des Pyrrolringes erklären. Durch die Kopplung von C-4 und H-6 bzw. NH, sowie C-13 und H-23 konnte gezeigt werden das Carbazolgruppe die angegebenen Verknüpfungen aufweist.

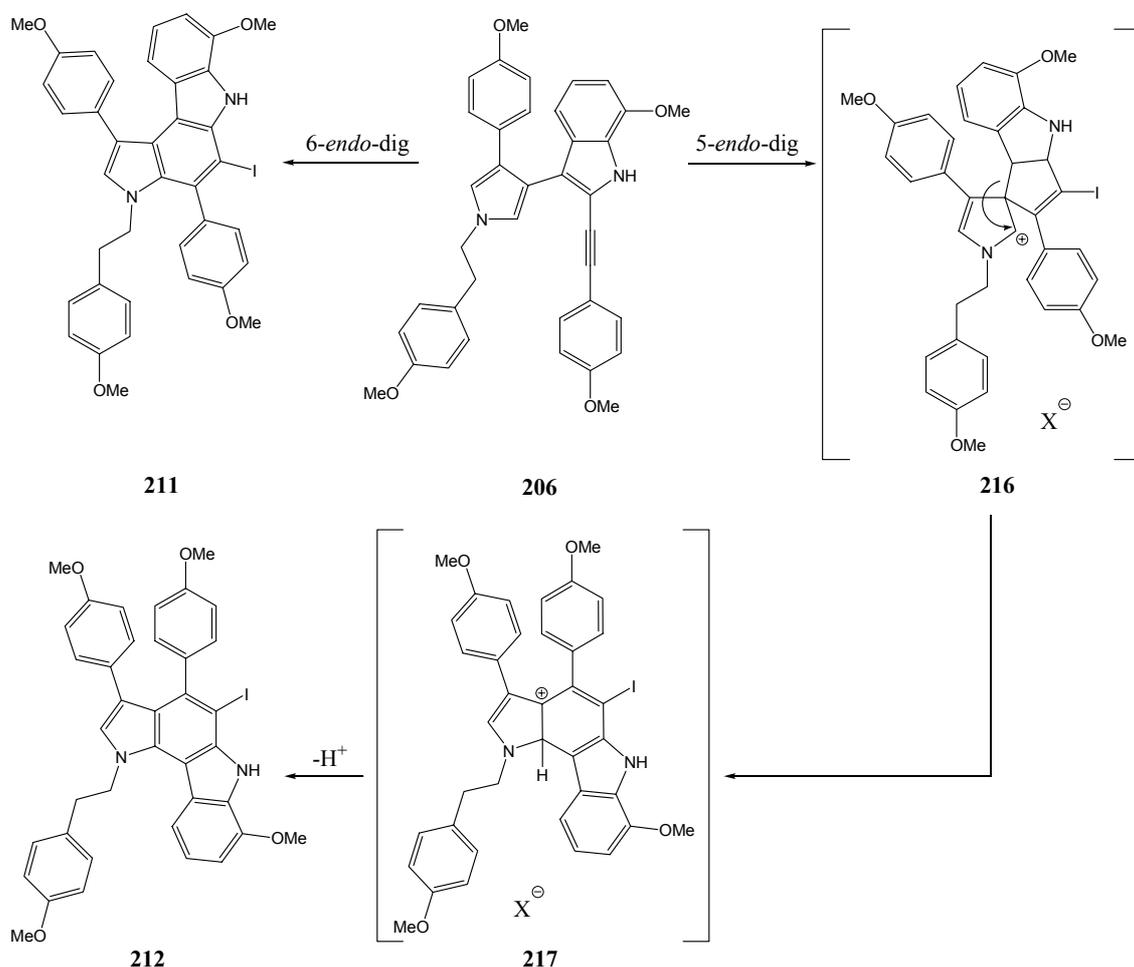
Wie in Schema 45 zu erkennen, wurde sowohl das gewünschte Dihydropyrrolo[2,3-*c*]-carbazol **211**, aber auch das regioisomere Dihydropyrrolo[3,2-*c*]carbazol **212** gebildet. Die Produktverteilung lag bei 2:1 zu Gunsten der Verbindung **211**. Der wahrscheinliche Grund für das Auftreten der beiden Isomere **211** und **212** ist die unterschiedliche Reaktivität der C-2 und der C-3 Position im Pyrrolring. So wird z.B. bei der Protonierung von Pyrrol (**213**) das thermodynamisch stabilere 2*H*-pyrrolium-Kation (**214**) doppelt so schnell gebildet wie das 3*H*-pyrrolium-Kation (**215**) (Schema 46).



**Schema 46:** Pyrrolium-Kationen.

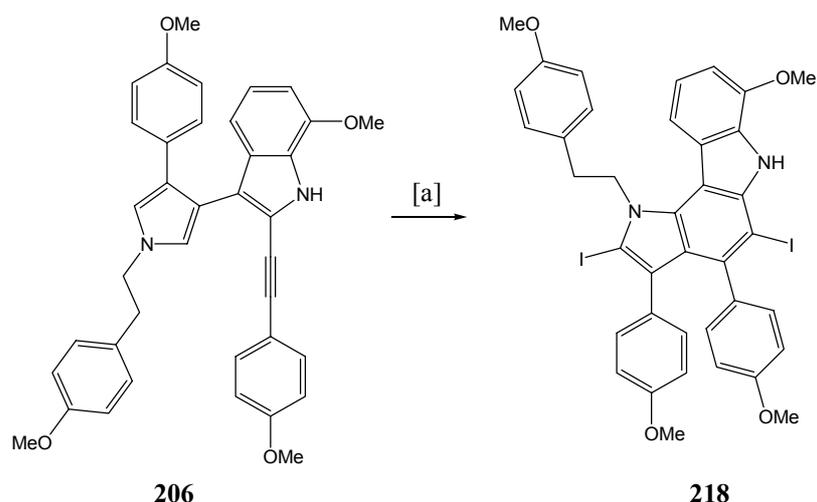
Das Verhältnis zwischen Kation **214** und Kation **215** ist  $\approx 2:1$ . Ein ähnliches Ergebnis ist bei der Nitrierung von Pyrrol (**213**) zu beobachten. Dabei wird fast ausschließlich das 2-Nitropyrrol gebildet. Wird aber *N*-Methylpyrrol eingesetzt, kommt es zur Bildung eines Gemisches von 2-Nitropyrrol und 3-Nitropyrrol im Verhältnis von 3:1. Bei der Verwendung

des noch sperrigeren *N-tert*-Butylpyrrol wird dieses Verhältnis schließlich auf 1:4 zu Gunsten des 3-Nitropyrrols umgekehrt.<sup>[232]</sup>



**Schema 47:** Vermuteter Mechanismus bei der Zyklisierung von Verbindung **206**.

Diese Abhängigkeit des Substitutionsmusters von der sterischen Umgebung am Pyrrolstickstoff könnte eine Erklärung für die Produktverteilung bei der Zyklisierung von Verbindung **206** liefern. Während der größte Teil eine 6-*endo*-dig Zyklisierung durchläuft und damit das Isomer **211** bildet, entsteht das Isomer **212** durch das spirozyklische Intermediat **216**, welches durch eine primär erfolgende 5-*endo*-dig Zyklisierung gebildet wird (Schema 47). Damit das Intermediat **216** rearomatisieren kann, muss eine der Bindungen des neugebildeten fünfgliedrigen Ringes wandern. Eine Migration der Indol-Pyrrol-Bindung lässt das Intermediat **217** entstehen, das nach Eliminierung eines Protons die Verbindung **212** bildet. Da es sich bei Verbindung **212** wahrscheinlich um das thermodynamisch stabilere Isomer handelt, würde dieses die ausschließliche Bildung über den zweiten Reaktionsweg erklären.<sup>[172, 173]</sup>



**Schema 48:** Zyklisierung unter den von SWAGER beschriebenen Bedingungen. [a]  $\text{Hg}(\text{TFA})_2$ ,  $\text{I}_2$ , Pyridin,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-40\text{ }^\circ\text{C}$ , 30 min, 11%.

Eine weitere Quelle für Jodoniumionen hat SWAGER beschrieben.<sup>[188]</sup> Es wird dabei aus elementarem Jod durch Zusatz von Quecksilbertrifluoracetat gebildet und *in statu nascendi* mit Pyridin stabilisiert. Eine Umsetzung von Substrat **206** mit so erzeugten Jodoiumionen lieferte die Dijodverbindung **218** in 11% Ausbeute (Schema 48). Die Bildung dieses Isomers könnte ebenfalls durch den intermediär gebildeten Spirozyklus erklärt werden. Dabei wird erneut ausschließlich das thermodynamisch stabilere Dihydropyrrolo[3,2-*c*]carbazol gebildet. Eine sich anschließende Jodierung durch das im Überschuss eingesetzte Jod liefert die Dijodverbindung **218**. Die Struktur der Verbindung **218** konnte durch NMR-spektroskopische Untersuchungen ermittelt werden (siehe Anhang).

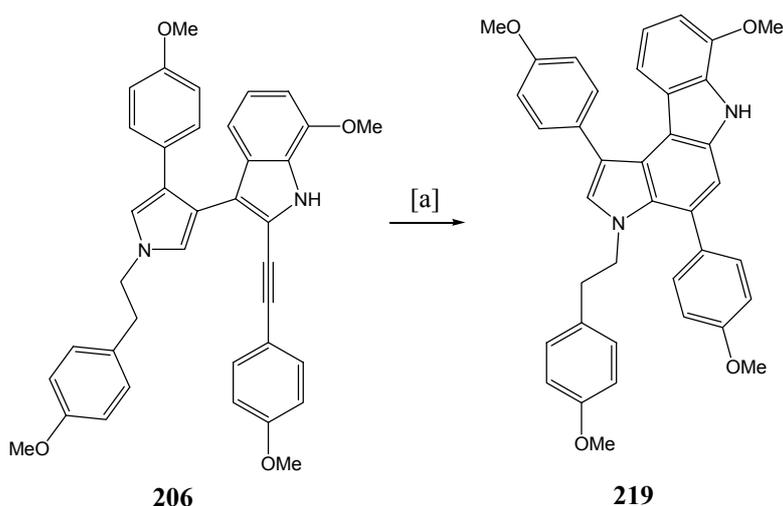
Das von LAROCK verwendete  $\text{ICl}^{[233]}$  zur elektrophilen Zyklisierung führte genauso wie die Kombination  $\text{I}_2/\text{K}_2\text{CO}_3^{[234]}$  zur Zersetzung des Substrates **206**.

#### 4.5.2 Zyklisierungsexperimente mit Übergangsmetallen

Um das Reaktivitätsspektrum des Modellsubstrates **206** weiter zu untersuchen, wurde die Möglichkeit einer Übergangsmetall-katalysierten Zyklusomerisierungsreaktion in Erwägung gezogen. FÜRSTNER konnte bereits zeigen, dass sich sowohl Phenanthrene als auch deren heterozyklischen Analoga durch Übergangsmetallkatalyse synthetisieren lassen.<sup>[235, 236]</sup> Als Substrate wurden dabei alkinylierte Biaryle (siehe Verbindung **207**, Schema 44) verwendet. Die eingesetzten Katalysatoren waren in der Regel  $\text{PtCl}_2$ ,  $\text{AuCl}_3$ ,  $\text{InCl}_3$  oder  $\text{GaCl}_3$ . Es wird vermutet, dass diese "weichen" Lewis-Säuren das  $\pi$ -System des Alkins durch Komplexbildung aktivieren. Ob im weiteren Reaktionsverlauf ein FRIEDEL-CRAFTS ähnlicher Reaktionspfad

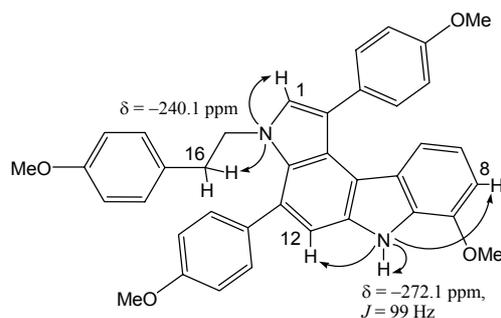
eingeschlagen wird oder Übergangsmetallcarbene als reaktive Intermediate involviert sind, konnte nicht geklärt werden.

Bei der Umsetzung von Substrat **206** mit katalytischen Mengen an  $\text{InCl}_3$  in siedendem Toluol wurde das Dihydropyrrolo[2,3-c]carbazol **219** als einziges Isomer in 40%iger Ausbeute gebildet. Bei der Verwendung von  $\text{PtCl}_2$  und  $\text{AuCl}$  erfolgte ebenfalls der Ringschluss zu **219** in 34%iger bzw. 20%iger Ausbeute. Bei Verwendung von  $\text{AgSbF}_6$  wurde hingegen keine Produktbildung beobachtet. Das von ECHAVARREN für Enin-Zyklisierungen verwendete katalytische System  $\text{AuCl}(\text{PPh}_3)/\text{AgSbF}_6$  lieferte mit 67% Ausbeute hingegen das beste Ergebnis (Schema 49).<sup>[237-240]</sup> Die aktive Spezies ist dabei wahrscheinlich ein Triphenylphosphan-stabilisiertes Gold(I)-Kation. Aufgrund der hohen Reaktivität dieses Katalysators muss die Reaktion bei tieferen Temperaturen ( $0\text{ }^\circ\text{C}$ ) durchgeführt werden. Im Falle des Substrates **206** war die Zyklisierungsreaktion bereits nach zwei Minuten beendet. Als wichtig erwies sich hier die sofortige Aufarbeitung der Reaktionsmischung, da es bei längeren Reaktionszeiten zu einer Zersetzung des Produktes **219** durch den Katalysator kam.



**Schema 49:** Übergangsmetall-katalysierte Zyklusomerisierung von Substrat **206**. [a] 5 mol%  $\text{AuCl}(\text{PPh}_3)$ , 5 mol%  $\text{AgSbF}_6$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , 2 min, 67 %.

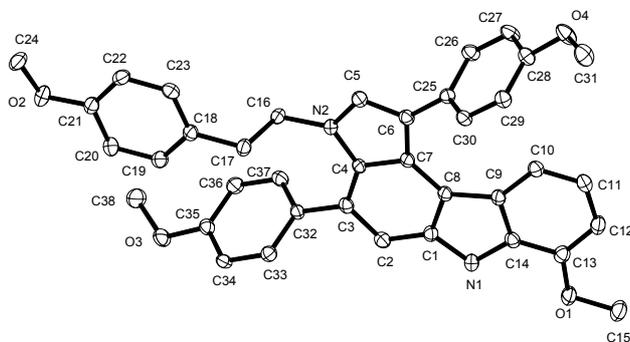
Zur Strukturbestimmung wurden NMR-spektroskopische Untersuchungen durchgeführt. Dabei wurden neben den Standard-NMR-Experimenten ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , COSY, NOESY, HSQC, HMBC, NOE und  $^nJ_{\text{CH}}$ -Fernkopplungen) zur Strukturaufklärung auch  $^nJ_{\text{NH}}$ -Kopplungen (HMBC) gemessen (Abbildung 15). Durch diese Messungen konnten beiden Stickstoffatome spektroskopisch eindeutig unterschieden werden.



**Abbildung 15:**  $^nJ_{\text{NH}}$ -Kopplungen in der  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$ -korrelierten Aufnahme von Verbindung **219**.

Die gemessenen  $^2J_{\text{NH}}$ -Kopplung zwischen dem tertiären Stickstoff ( $\delta = -240.1$  ppm) und H-1, sowie die  $^3J_{\text{NH}}$ -Kopplung mit H-16 ermöglicht eine eindeutige Zuordnung. Das Carbazolstickstoffatom ( $\delta = -272.1$  ppm) wird durch die  $^3J_{\text{NH}}$ -Kopplung mit H-12, der  $^4J_{\text{NH}}$ -Kopplung mit H-8, sowie durch die  $^1J_{\text{NH}}$ -Kopplung des am Stickstoffatom gebundenen Wasserstoffatoms charakterisiert. Dabei wurde eine Kopplungskonstante von 99 Hz für die  $^1J_{\text{NH}}$ -Kopplung ermittelt.

Die Strukturzuordnung von Verbindung **219** wurde weiterhin durch eine Kristallstruktur untermauert (Abbildung 16).



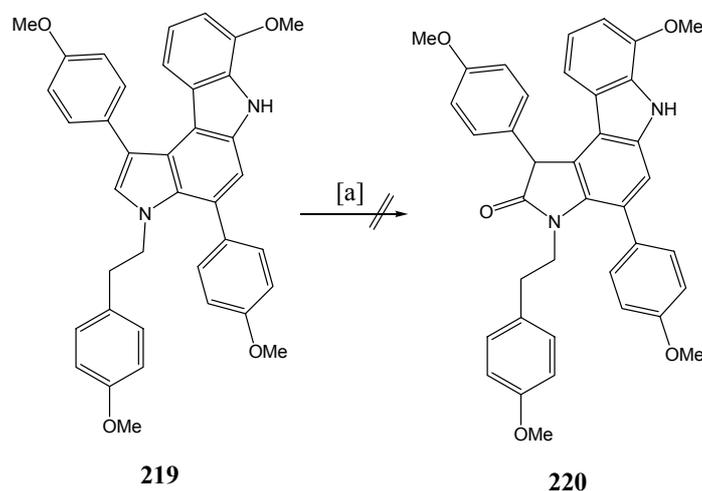
**Abbildung 16:** Kristallstruktur von Verbindung **219**.

Beim Erhitzen des Substrates **206** ohne Katalysator in Toluol konnte auch nach Stunden keine Produktbildung beobachtet werden. Dieses Kontrollexperiment belegt, dass es sich nicht um eine thermodynamische Ringschlussreaktion handelt, sondern durch den Katalysator ein kinetisch bevorzugter Reaktionsweg eingeschlagen werden kann.

## 4.6 Derivatisierung von Dihydropyrrolo[2,3-c]carbazol 219

### 4.6.1 Studie zur Oxidation des Pyrrolocarbazols 219

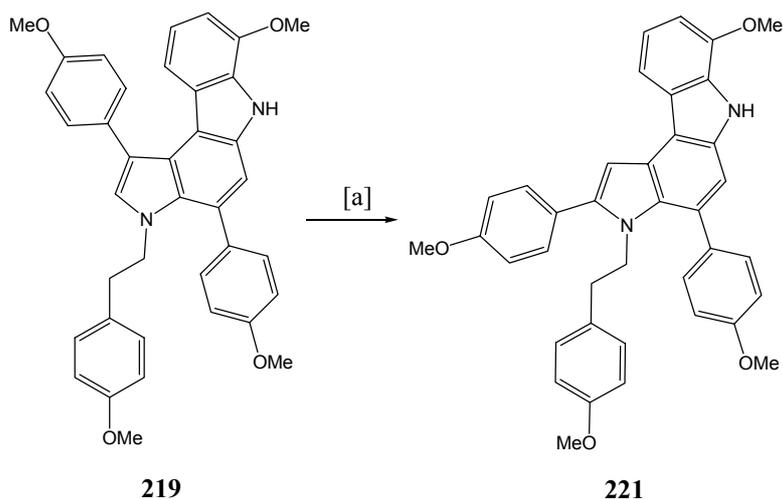
Um einen Zugang zu Dictyodendrin C (**149**) und D (**150**) bzw. dem Hydrolyseprodukt **151** zu ermöglichen, sollte das Pyrrolocarbazol **219** zur Verbindung **220** oxidiert werden. Da die Verbindung **76** strukturell mit den Indolderivaten verwandt ist, wurde eine Standardmethode zur Synthese von Oxindolen aus Indolen angewendet.<sup>[241]</sup> Hierbei wird eine DMSO-Lösung des entsprechenden Indols in konzentrierte Salzsäure getropft. Das dabei aus dem DMSO *in situ* entstehende Oxidationsmittel überführt das Indol in das jeweilige Oxindol. Eine Anwendung dieser Bedingungen auf das Substrat **76** führte jedoch ausschließlich zur Zersetzung (Schema 26).



**Schema 50:** Versuchte Oxidation der Verbindung **219**. [a] DMSO, HCl konz., RT → 60 °C, 1h.

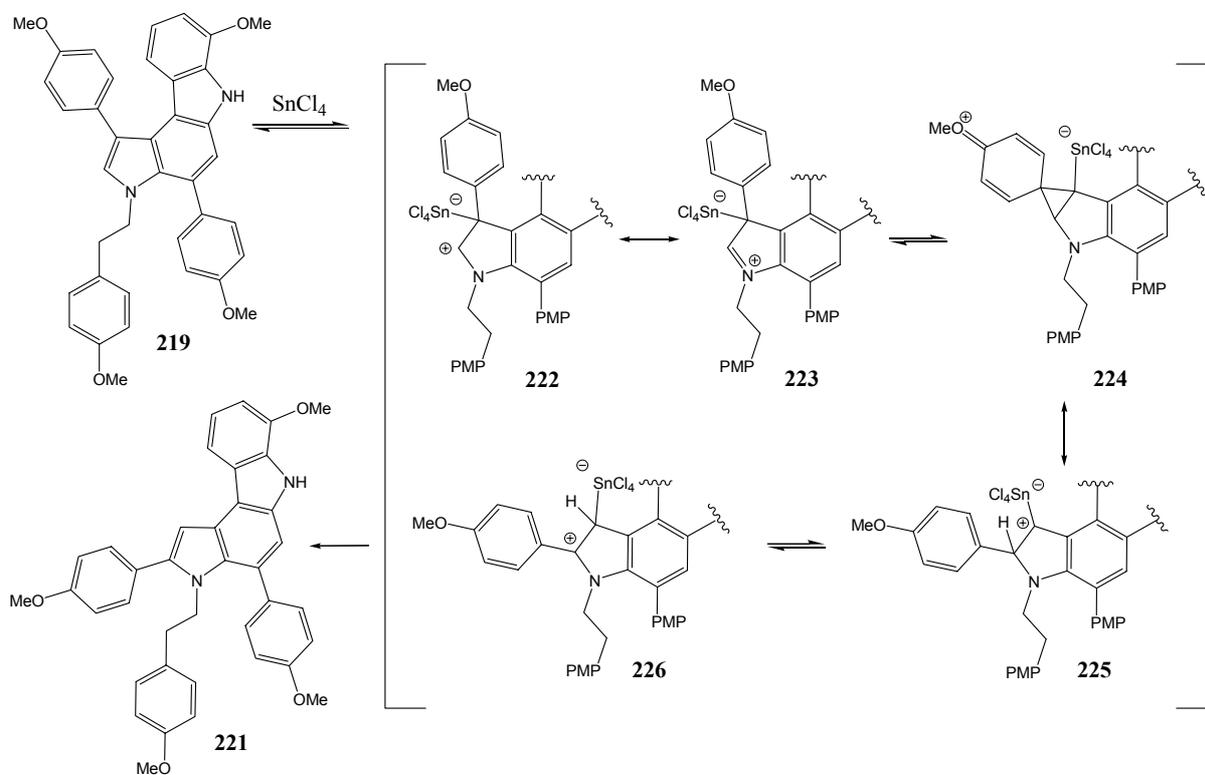
### 4.6.2 Studie zur FRIEDEL-CRAFTS-ACYLIERUNG des Pyrrolocarbazols 219

Wie in der oben beschriebenen Retrosynthese erläutert, soll der Acylsubstituent am Dictyodendrin B (**148**) durch eine Friedel-Crafts-Acylierung eingeführt werden. Zu Testzwecken, sollte das Substrat **219** mit *para*-Methoxyphenylbenzoesäurechlorid acyliert werden. Die Reaktion wurde mit SnCl<sub>4</sub> als Lewis-Säure in siedendem Dichlorethan durchgeführt (Schema 51).



**Schema 51:** Versuchte FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung an Pyrrolocarbazol **219**. [a]  $\text{SnCl}_4$ , *para*-Methoxyphenylbenzoesäurechlorid, Dichlorethan, Rückfluss, 2 h, 64%.

Statt des erwarteten acylierten Produktes wurde die umgelagerte Verbindung **221** in guter Ausbeute erhalten. Die Struktur wurde durch eine eingehende NMR-spektroskopische Analyse ermittelt (siehe Anhang).

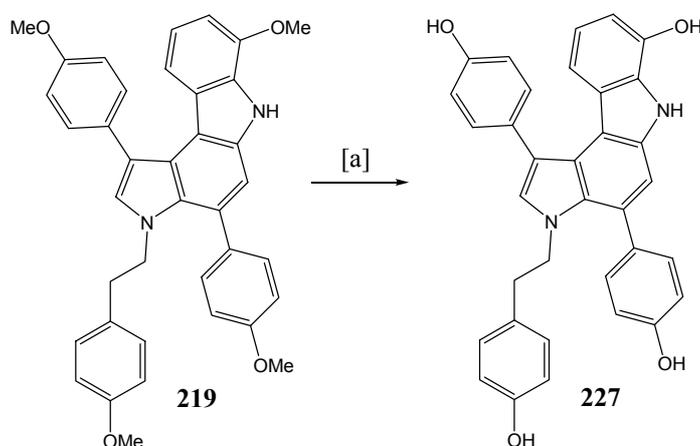


**Schema 52:** Vermuteter Mechanismus der Lewis-Säure vermittelten Umlagerung.

Ein möglicher Mechanismus dieser LEWIS-Säure-katalysierten Umlagerung wird in Schema 52 dargestellt. Durch eine Komplexierung der Lewis-Säure  $\text{SnCl}_4$  an die Doppelbindung des Pyrrols wird der Heterozyklus polarisiert und damit aktiviert. Das sich ausbildende Carbokation **222** steht dabei in Resonanz mit Grenzstruktur **223**. Durch einen elektrophilen Angriff könnte sich das den WHELAND-Komplexen verwandte Phenoniumion **224** ausbilden, was begünstigt wird durch das Vorhandensein eines *para*-ständigen Donorsubstituenten. Das mit dem Donorsubstituent verbundene Kohlenstoffatom trägt dabei am meisten zur Stabilisierung der positiven Ladung bei. Phenoniumion **224** würde hier in Resonanz mit der Spezies **225** stehen. Eine Tautomerisierung von Spezies **225** ergibt das Intermediat **226**. Die Triebkraft für diese Tautomerisierung und damit der Verschiebung des Gleichgewichtes zugunsten von **226** wäre die Ausbildung einer positiven Ladung in benzylicher Position. Diese sollte thermodynamisch stabiler sein als die positive Ladung in  $\beta$ -Stellung in Intermediat **223**. Dekomplexierung des  $\text{SnCl}_4$  ergibt schließlich das umgelagerte Produkt **221**.

#### 4.6.3 Entschützung des Pyrrolocarbazols **219**

Verbindung **219** bietet sich weiterhin dafür an, die für die geplante Totalsynthese der Dictyodendrine essentielle Entschützung der Hydroxygruppen zu untersuchen. Die hier angewendeten Bedingungen ( $\text{BBr}_3$ , Cyclohexan) basieren auf der in den Synthesen von Ningalin C und Purpuron von STEGLICH entwickelten Variante.<sup>[183]</sup> Dabei stellte sich heraus, dass der Zusatz von Cyclohexan essentiell ist, da es sonst zur Bromierung der *para*-Methoxyphenylethyl-Seitenkette durch die gebildete Bromwasserstoff-säure kam. Das Cyclohexan übernimmt dabei die Rolle eines Säurefängers, der hydrobromiert wird



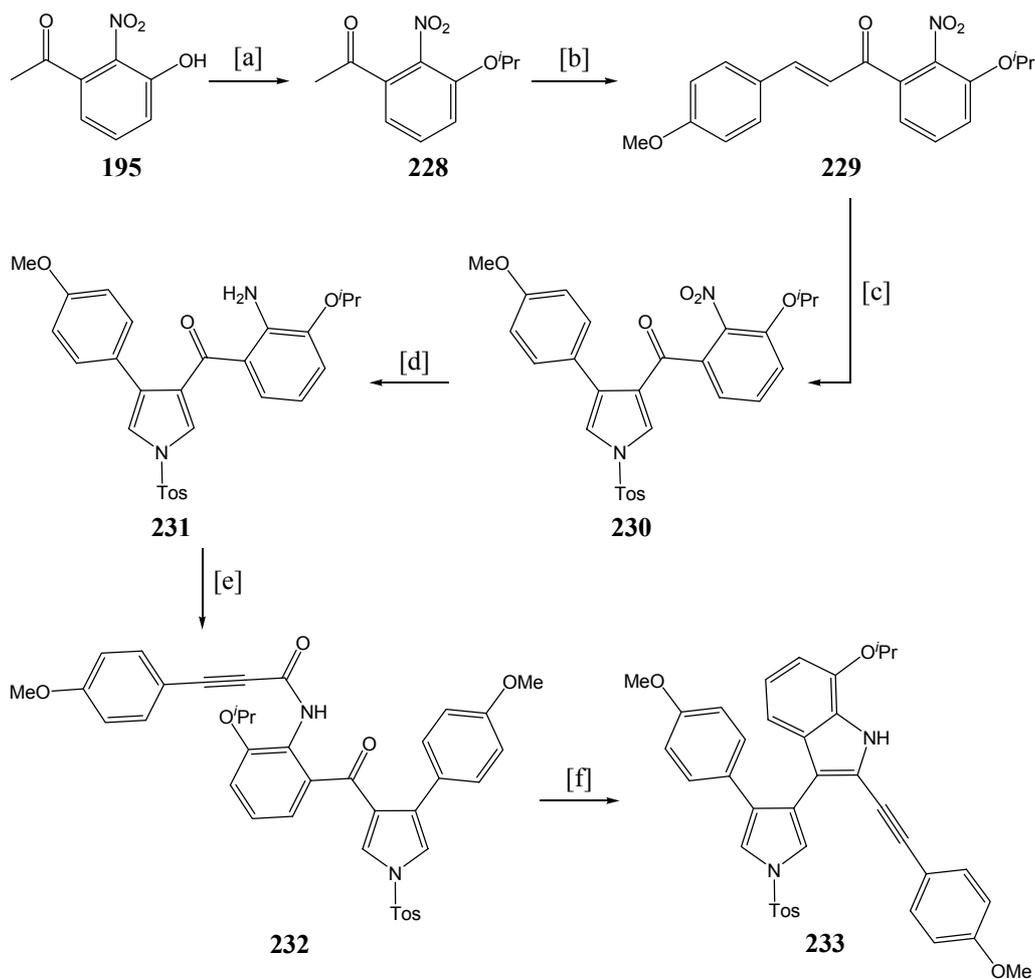
**Schema 53:** Entschützung des Pyrrolocarbazols **219**. [a]  $\text{BBr}_3$ , Cyclohexan,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 12 h, 26%.

Bei Anwendung dieser Bedingungen auf das Substrat **219** konnte die Polyhydroxyverbindung **227** nach präparativer HPL-Chromatographie in einer Ausbeute von 26% erhalten werden (Schema 53). Die niedrige Ausbeute resultiert vor allem aus den Schwierigkeiten, die mit der chromatographischen Trennung verbunden waren. Im Gegensatz zu Startmaterial **219** lässt sich das Produkt **227** nur schwer in einem Methanol/Wasser-Gemisch lösen, was dazu führte, dass es zum teilweisen Ausfallen des Produktes auf der Chromatographiesäule kam.

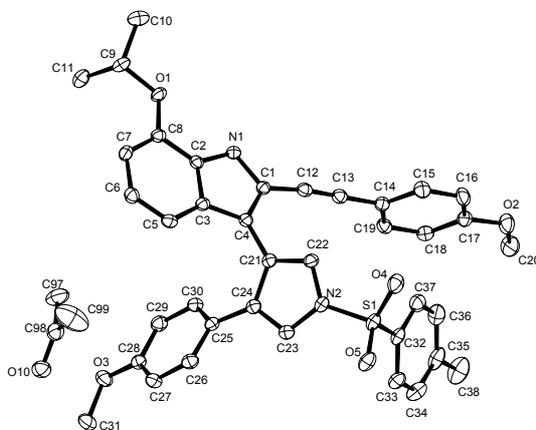
#### 4.7 Synthese der Modellverbindung **233** und Zyklisierungsversuche

Um den Einfluss einer elektronenziehenden Gruppe am Stickstoffatom des Pyrrols auf die Zyklisierung mit Jodoniumionen zu untersuchen, wurde die Modellverbindung **233** synthetisiert. Im Gegensatz zur dem elektronenschiebenden Methoxyphenylethyl-Substituenten in Modellverbindung **206** sollte der N-Toluolsulfonylsubstituent in Verbindung **233** den Pyrrolring stabilisieren. Weiterhin wurde der in 7-Position am Indolring vorhandene Sauerstoff mit einer Isopropylgruppe geschützt, die im späteren Verlauf der Synthese selektiv entschützt werden könnte.

Die Synthese von Verbindung **233** folgt der oben beschriebenen Route. Ausgehend von Alkohol **195** wurde das O-Isopropyl-geschützte Acetophenon **228** nahezu quantitativ erhalten (Schema 54). Kondensation mit Anisaldehyd (**175**) unter basischen Bedingungen lieferte das Chalkon **229**. Der sich anschließende Aufbau des Pyrrolringes und das Abfangen des metallierten Pyrrols mit Tosylchlorid lieferten glatt das tosylgeschützte Pyrrol **230**. Die Reduktion der Nitrogruppe mit Palladium auf Kohle unter Wasserstoffatmosphäre ergab Amin **231**. Eine Kupplung mit dem Säurechlorid **177** unter den oben beschriebenen Bedingungen lieferte das Amid **232**. Dieses wurde unter den optimierten McMurry-Bedingungen zum Indol **233** umgesetzt. Dabei ist anzumerken, dass die reduktive Zyklisierung in diesem Fall deutlich langsamer ablief als beim Methoxyphenylethyl-geschützten Amid **201**. Von dem gelben Feststoff konnte die in Abbildung 17 wiedergegebene Kristallstruktur erhalten werden. Beim Versuch, Verbindung **233** mit dem BARLUENGA-Reagenz zu zyklisieren, kam es zur Bildung eines komplexen Produktgemisches. Auch durch Variation der Reaktionsbedingungen konnten keine einheitlichen Umsetzungen erzielt werden. Die Verwendung von ICl führte ebenfalls zur Zersetzung. Da bei der Verwendung von  $\text{Hg}(\text{TFA})_2/\text{I}_2$  als Jodoniumquelle das Problem einer sich anschließenden Jodierung auftrat, wurden keine weiteren Versuche mit dieser Reagenzienkombination durchgeführt. Damit konnte gezeigt werden, dass eine elektronenziehende Gruppe am Pyrrolring für die Jodyklisierung nicht geeignet ist.



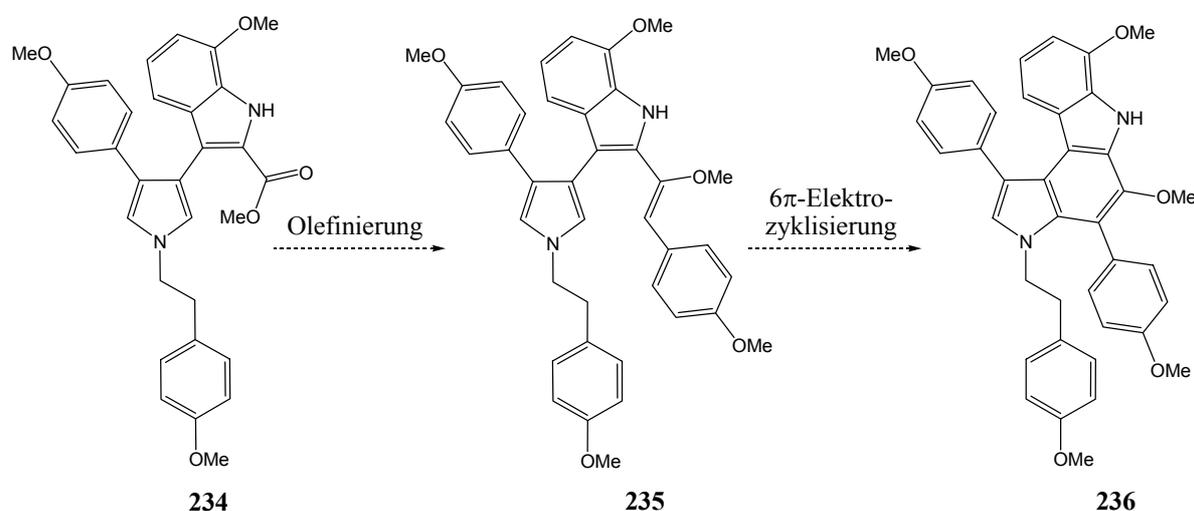
**Schema 54:** Synthese der Modellverbindung **233**. [a] 2-Brompropan,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , DMF,  $100\text{ }^\circ\text{C}$ , 3 h, 99%. [b] Anisaldehyd (**175**), NaOMe, MeOH,  $70\text{ }^\circ\text{C}$ , 2 h, 74%. [c] (i) NaH, TosMIC **181**, THF,  $-30\text{ }^\circ\text{C}$ , 2 h; (ii) *p*-TosCl, THF, Rückfluss, 2 h, 93%. [d] Pd/C,  $\text{H}_2$  (1 atm), EtOAc, RT, 6 h, 94%. [e] **177**,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-30\text{ }^\circ\text{C}$ , 2 h, 65%. [f]  $\text{TiCl}_3$ ,  $\text{C}_8\text{K}$ , DME, Rückfluss, 45 min, 46%.



**Abbildung 17:** Kristallstruktur von Verbindung **233**.

## 4.8 Synthese von Modellverbindung 234

Da das Pyrrolocarbazol-Skelett der Dictyodendrine nicht durch eine Jodzyklisierung aufgebaut werden konnte und sich das durch Übergangsmetall-Katalyse synthetisierte Pyrrolocarbazol **219** nicht weiter funktionalisieren ließ, sollte für den Aufbau des hexasubstituierten Benzolringes ein anderer Weg besprochen werden. Ausgehend von Verbindung **234** wurde die Möglichkeit verfolgt, den Ester durch die von PETASIS<sup>[242, 243]</sup> bzw. TAKAI<sup>[244]</sup> entwickelten Olefinierungsmethoden um einem C7-Baustein zu verlängern. Durch eine anschließende oxidative 6- $\pi$ -Elektrozyklisierung könnte das funktionalisierte Pyrrolocarbazol-Skelett **234** erhalten werden (Schema 55).

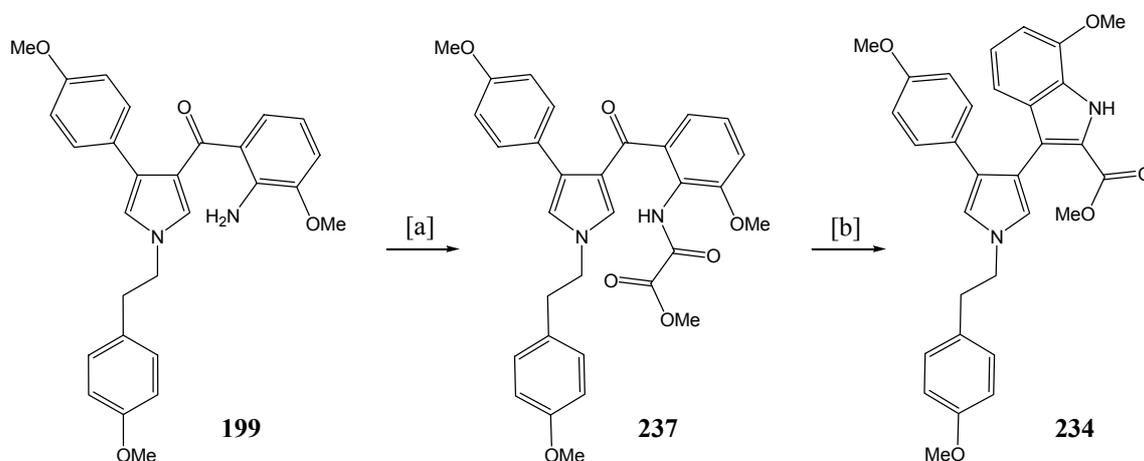


**Schema 55:** Möglicher Aufbau des funktionalisierten Pyrrolocarbazols ausgehend von Indol **234**.

Ausgehend von Amin **199** konnte das Oxalsäureamid **237** in einer exzellenten Ausbeute von 98% erhalten werden. Die sich anschließende reduktive Zyklisierung gab das Indol **234** in einer Ausbeute von 63% (Schema 56).

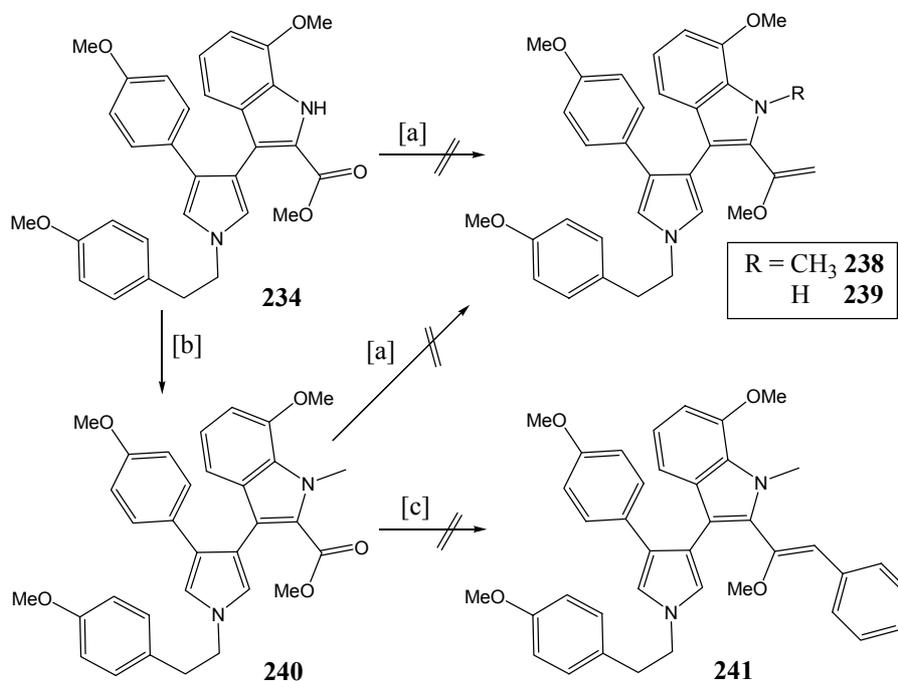
Da die für die Alkenylierung benötigten Dibenzyltitanocene<sup>[245]</sup> deutlich labiler sind als das Dimethyltitanocen (PETASIS-Reagenz), wurde zunächst letzteres für die Olefinierung benutzt. Im Gegensatz zu dem verwandten LEWIS-sauren TEBBE-Reagenz<sup>[246]</sup> ( $\mu$ -Chlorobis(cyclopentadienyl)-(dimethylaluminium)- $\mu$ -methylentitan) und den empfindlicheren Titanacyclobutanen von GRUBBS<sup>[247]</sup> ist das PETASIS-Reagenz nur schwach sauer und recht stabil gegenüber Wasser und Luft. Aufgrund dieser Eigenschaften wurde es bereits erfolgreich für die Olefinierung einer Reihe von empfindlichen Substraten wie Silylestern, Anhydriden, Karbonaten, Imiden und Acylsilanen eingesetzt. Das eigentliche Reagenz ist ein Titancarben (Methylentitanocen), welches bei der Reaktion *in situ* durch Thermolyse gebildet

wird. Dieses reagiert mit der Carbonylkomponente über ein intermediär gebildetes Titanaoxetan zum entsprechenden Olefin.<sup>[248]</sup>



**Schema 56:** Synthese von Indol **234**. [a] Oxalsäuremethylesterchlorid, Pyridin,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 1 h, 98%. [b]  $\text{TiCl}_3$ ,  $\text{C}_8\text{K}$ , DME, Rückfluss, 30 min, 63%.

Der Versuch, Ester **234** in THF oder Toluol mit dem PETASIS-Reagenz umzusetzen, führte jedoch zu keiner Produktbildung (Schema 57).



**Schema 57:** Durchgeführte Olefinierungsversuche mit Ester **234**. [a]  $\text{Cp}_2\text{TiMe}_2$ , Toluol,  $70^\circ\text{C}$ , 16 h. [b] NaH, MeI, THF,  $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 12 h, 75%. [c]  $\text{TiCl}_4$ , TMEDA, Zn,  $\text{PbBr}_2$ ,  $\alpha,\alpha$ -Dibromtoluol.

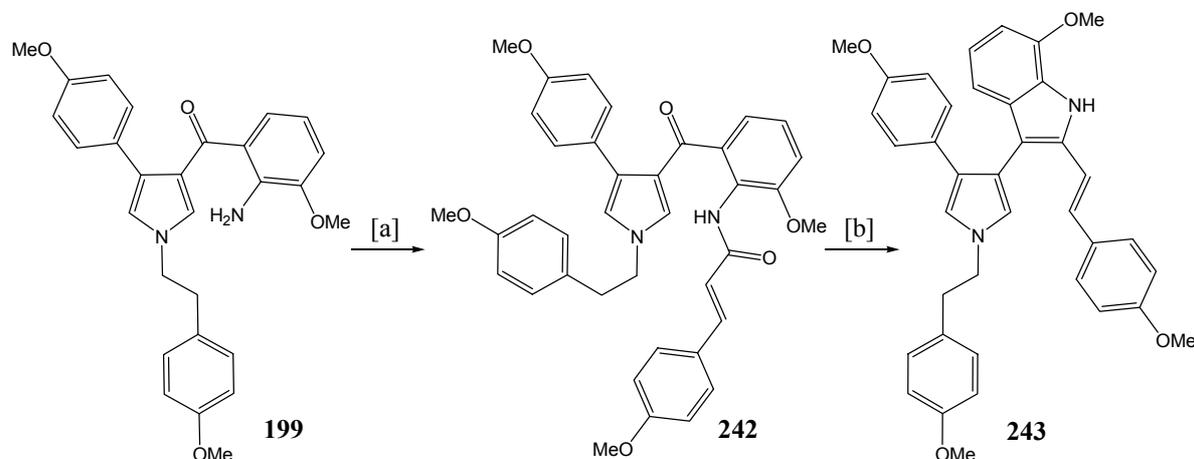
Eine mögliche Erklärung wäre, dass es nach der Deprotonierung des Indol durch das erste Äquivalent Titancarben zu einer Koordinierung des Titans an den Indolstickstoff kommt. Hierdurch wäre die Carbonylgruppe sterisch abgeschirmt, sodass der Angriff eines zweiten Äquivalents an Titancarben erschwert ist.

Um den Einfluss der NH-Gruppe auf den Reaktionsverlauf zu untersuchen, wurde der Indolstickstoff mit einer Methylgruppe geschützt und damit das azide Proton entfernt. Allerdings wurde auch bei Verwendung von Methylindol **240** der Enolether **238** nicht gebildet. Beim Versuch, das Methylindol **240** unter den von TAKAI beschriebenen Bedingungen zu olefinieren,<sup>[244, 249]</sup> konnte ebenfalls keine Produktbildung beobachtet werden.

Da alle Versuche, das Indol **234** zu alkenylieren, scheiterten, sollte der Elektrozylierungsvorläufer **235** über einen anderen Weg aufgebaut werden. Dazu wurde zunächst Substrat **243** synthetisiert.

## 4.9 Synthese von Modellverbindung 243

Nach der Überführung der *para*-Methoxyzimtsäure in das entsprechende Säurechlorid, wurde dieses mit Amin **199** versetzt. Das Amid **242** konnte in einer moderaten Ausbeute isoliert werden.



**Schema 58:** Synthese von Modellverbindung **243**. [a] (i) Chlor-*N,N*,2-trimethylpropenylamin, *para*-Methoxyzimtsäure, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 2 h; (ii) **199**, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -30 °C, 2 h, 42%. [b] TiCl<sub>3</sub>, C<sub>8</sub>K, DME, Rückfluss, 30 min, 83%.

Reduktive Zyklisierung unter Standardbedingungen lieferte das Indol **243** in 83% Ausbeute (Schema 58).

## 4.10 Elektrozyklisierung von Modellverbindung 243

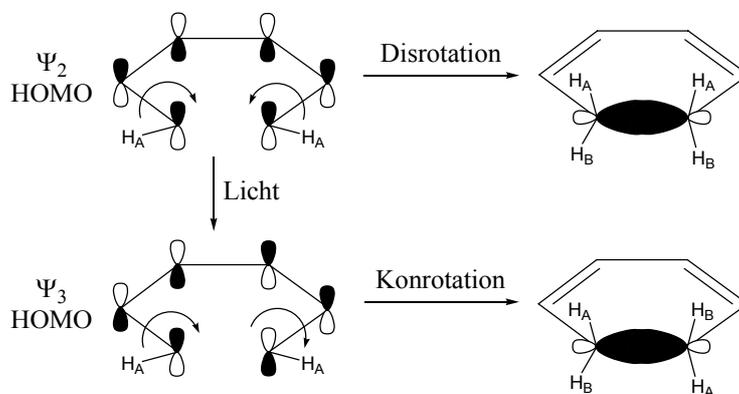
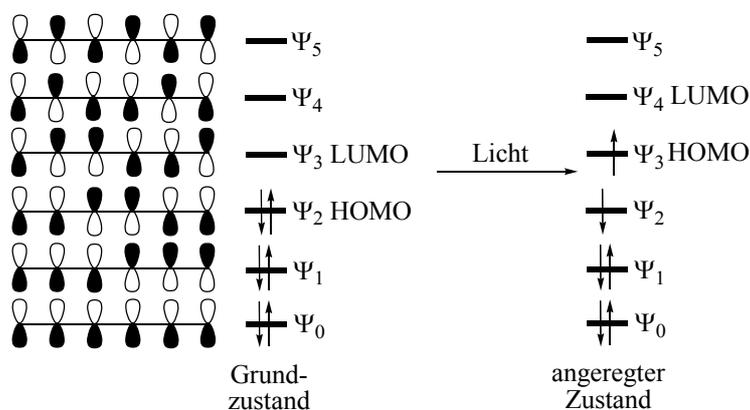
Ausgehend von Hexatrien **243** sollte das ringgeschlossene Produkt **219** durch eine perizyklische Reaktion hergestellt werden. Unter einer perizyklischen Reaktion versteht man eine Reaktion, in deren Verlauf an den Enden eines oder mehrerer konjugierter  $\pi$ -Systeme Bindungen gebrochen oder gebildet werden. Dies geschieht in einem konzertierten Prozess. Die Familie der perizyklischen Reaktionen lässt sich in fünf Gruppen von Reaktionstypen einteilen: elektrozyklische Ringschlüsse und Öffnungen, Zykladditionen und Zyklareversionen, cheletrophe Reaktionen, sigmatrope Reaktionen und Gruppentransferreaktionen (z.B. En-Reaktion). Anhand der WOODWARD-HOFFMANN-Regeln lässt sich klären, ob und unter welchen Bedingungen eine perizyklische Reaktion stattfindet und wie deren Stereochemie verläuft.<sup>[250, 251]</sup> Dabei wird die Symmetrie der Grenzorbitale betrachtet. Nach den WOODWARD-HOFFMANN-Regeln ergänzen sich photochemische und thermische Reaktionen komplementär.<sup>[251]</sup>

Bei einem elektrozyklischen Ringschluss wird eine  $\sigma$ -Bindung zwischen den Enden eines konjugierten  $\pi$ -Systems gebildet. Dieser Prozess kann sowohl thermisch als auch photochemisch stattfinden. Ein Beispiel für einen solchen Ringschluss ist in Schema 59 anhand des 1,3,5-Hexatriens dargestellt. Da in diesem Fall  $6\pi$ -Elektronen in den Prozess involviert sind, spricht man von einer  $6\pi$ -Elektrozyklisierung. Das 1,3,5-Hexatrien befindet sich dabei mit 1,3-Cyclohexadien in einem elektrozyklischen Gleichgewicht. Da das 1,3,5-Hexatrien ein größeres konjugiertes  $\pi$ -System als das 1,3-Cyclohexadien besitzt, ist dieses photochemisch reaktiver. Sowohl unter thermischen als auch unter photochemischen Bedingungen liegt dabei das 1,3-Cyclohexadien energetisch unter dem 1,3,5-Hexatrien. Dieses kommt dadurch zustande, dass keine der Verbindungen gespannt ist, und das 1,3-Cyclohexadien eine  $\sigma$ -Bindung mehr als das 1,3,5-Hexatrien aufweist.

Im Grundzustand ist das  $\Psi_2$ -Molekülorbital (MO) das HOMO (highest occupied molecular orbital) und das  $\Psi_3$ -MO das LUMO (lowest unoccupied molecular orbital) des 1,3,5-Hexatriens. Unter thermischen Bedingungen erfolgt der Ringschluss aus dem Grundzustand heraus. Er ist in diesem Fall disrotatorisch, d.h. die Orbitale drehen sich in entgegengesetzter Richtung aufeinander zu. Beide  $H_A$ -Atome zeigen nach oben (Schema 59). Wenn aber das System bestrahlt wird, werden Lichtquanten von der Verbindung absorbiert. Hierdurch geht das Molekül in den ersten angeregten Zustand über, seine elektronische Konfiguration ändert sich. Während dieser Anregung werden nur die Elektronen reorganisiert, die schwereren Atomkerne behalten ihre Anordnung aus dem Grundzustand bei. Ebenfalls erfolgt der Übergang zwischen dem Grundzustand  $S_0$  und dem ersten angeregten Zustand  $S_1$  geradlinig (FRANCK-CONDON-Prinzip). Wie aus Schema 35 zu erkennen, ist nun das  $\Psi_3$ -MO das HOMO und das  $\Psi_4$ -MO das LUMO des 1,3,5-Hexatriens.

Sowohl das  $\Psi_2$  als auch das  $\Psi_3$ -MO sind mit nur einem Elektron besetzt. Da der Ringschluss immer mit dem HOMO abläuft, verläuft er in diesem Fall konrotatorisch, d.h. die Orbitale drehen sich in gleicher Richtung aufeinander zu. Hierdurch stehen die beiden  $H_A$ -Protonen *trans* zueinander.

Das Hauptproblem bei photochemischen Prozessen besteht darin, dass diese Orbital-symmetriebetrachtungen nur für konzertierte Reaktionen gelten. Nun kommt es bei photochemischen Prozessen aber häufig zu einer Beteiligung von Triplettprozessen (der Triplettzustand entsteht dabei durch ein Intersystem crossing aus dem  $S_1$ -Zustand in den  $T_1$ -Zustand) und sind demzufolge keine konzertierten Prozess mehr.



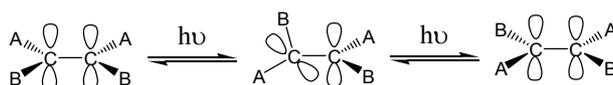
**Schema 59:** Elektrozyklischer Ringschluss von 1,3,5-Hexatrien.

Dieser diradikalische Anteil erschwert eine genaue Vorhersage der Stereochemie. Trotzdem sind photochemische Prozesse aus dreierlei Gründen von Vorteil:

1. Durch den energiereichen angeregten Zustand können auch Reaktionen eingegangen werden, die im Grundzustand stark endotherm sind.
2. Da im angeregten Zustand antibindende Orbitale besetzt sind, können auch Reaktionen erfolgen, die im Grundzustand aus elektronischen Gründen nicht möglich sind.

3. An photochemischen Reaktionen können sowohl Singulett- als auch Triplett-Zustände beteiligt sein, während bei thermischen Reaktionen meist nur Singulett-Zustände durchlaufen werden. Es können also Intermediate gebildet werden, die man unter thermischen Bedingungen nicht erhalten würde.

Eine weitere charakteristische, photochemische Reaktion für Alkene ist die *cis/trans*-Isomerisierung. Normalerweise ist das *trans*-Isomer thermodynamisch stabiler, aber durch die Photolyse entsteht eine Mischung, in der sich das *cis*-Isomer anreichert. Wenn der photostationäre Zustand erreicht ist, ändert sich die Konzentration der Mischung nicht weiter. Die Zusammensetzung des stationären Zustandes hängt dabei von den Absorptionseigenschaften der isomeren Alkene ab. In Schema 60 ist der vermutete Mechanismus dieser Isomerisierung dargestellt. Im angeregten Zustand sind die beiden  $sp^2$ -Kohlenstoffatome um  $90^\circ$  zueinander verdreht. Man spricht deshalb von einer *p*-Geometrie (*p* = perpendicular). Aus dieser Konfiguration heraus kann das Molekül durch Drehung in die *cis*- oder *trans*-Konfiguration übergehen.

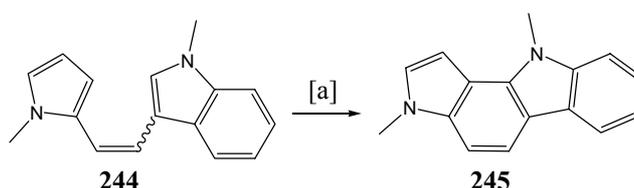


**Schema 60:** Vermuteter Mechanismus der photochemischen *cis/trans*-Isomerie.

Die am häufigsten für Photoreaktionen eingesetzten Lichtquellen sind Quecksilberdampflampen. Diese emittieren Licht von 254, 313 und 366 nm Wellenlänge. Einen Einfluss auf die eingestrahlte Wellenlänge des Lichtes und damit auf die eingestrahlte Energie kann z.B. durch Filter erreicht werden. Wenn der verwendete Photoreaktor aus Borosilikatglas (Duran oder Pyrex) besteht, wird die elektromagnetische Strahlung mit Wellenlängen kleiner 300-310 nm herausgefiltert. Soll die Wellenlänge 254 nm eingesetzt werden, muss Quarzglas verwendet werden, welches bis 200 nm durchlässig ist.

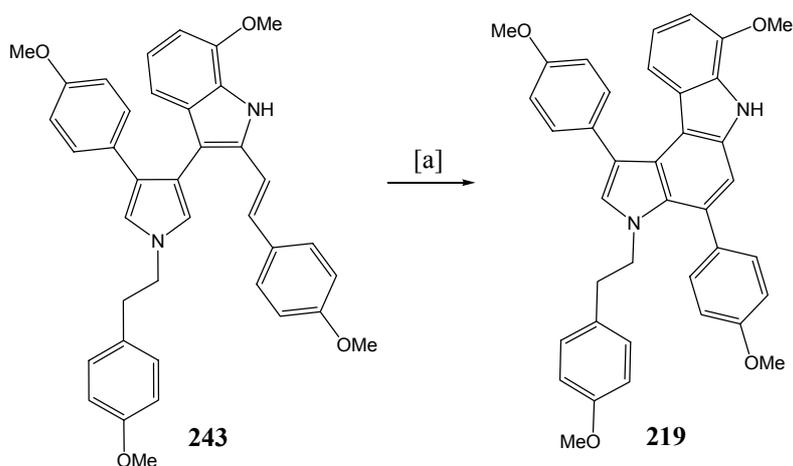
Die  $6\pi$ -Elektrozyklisierung in Kombination mit einer Aromatisierungsreaktion stellt eine der fundamentalen Methoden dar, um Benzolringe und ihre polyzyklischen Derivate aufzubauen. Ist ein Heterozyklus Teil des Hexatriensystems, eröffnet diese Methodik ebenfalls einen effizienten Zugang zu benzo-annellierten Heterozyklen. In der Literatur sind zahlreiche Beispiele dokumentiert, in denen das Carbazol-Skelett bzw. polyzyklische Carbazol-Derivate durch einen elektrozyklischen Ringschluss als Schlüsselschritt synthetisiert wurden.<sup>[252-254]</sup> So berichtete z.B. SNIECKUS 1971 über eine photochemische Synthese von Benzo[*c*]carbazolen und Pyridocarbazolen.<sup>[255]</sup> Diese wurden ausgehend von den entsprechenden 1-(2-Indolyl)-2-arylethylenen durch Bestrahlung mit ultraviolettem Licht hergestellt. CAVA berichtete 1985 über eine effiziente Phototransformation von heterozyklischen Stilbenanaloga zu den

entsprechenden polyzyklischen Heteroaromaten.<sup>[256]</sup> Während die Photoreaktion mit Stilbenen in der Regel recht gute Ausbeuten an Phenanthrenen liefert, sind die Ausbeuten für die Heterozyklenanaloga deutlich geringer. Dieses trifft vor allem auf elektronenreiche Heterozyklen zu, die leicht durch die verwendeten Oxidantien zersetzt werden, welche für den Aromatisierungsschritt benötigt werden. Durch die Anwendung einer milden, katalytischen Dehydrierung<sup>[257]</sup> gelang es CAVA aber dennoch, diverse Polyzyklen in guten Ausbeuten zu erhalten. Neben Furanen und Indolen wurden dabei auch Pyrrole umgesetzt. In Schema 61 ist die Synthese des Pyrrolo[3,2-*a*]carbazols **245** dargestellt, das CAVA auf diesem Wege in sehr guten Ausbeuten erhielt.<sup>[256]</sup> Ein Zusatz an *para*-Nitrobenzoesäure-Triethylammonium-Salz als Wasserstofffänger war dabei essentiell für eine saubere Reaktion, da es ansonsten zu einer Zersetzung des Startmaterials durch Transferhydrierung kam.



**Schema 61:** CAVAs Synthese des Pyrrolocarbazols **245**. [a] Pd/C, Et<sub>3</sub>N, *para*-Nitrobenzoesäure, 450 W Mitteldruck-Hanovia-Lampe, Pyrex-Filter, Acetonitril, Rückfluss, 24 h, 88%.

Aufgrund der Ähnlichkeit zwischen dem Substrat **244** und dem Indol **243** wurden die von CAVA publizierten Bedingungen für den elektrozyklischen Ringschluss verwendet.



**Schema 62:** Photochemische Elektrozyklisierung von Indol **243**. [a] Pd/C, Et<sub>3</sub>N, *para*-Nitrobenzoesäure 250 W, Mitteldruck-Hanovia-Lampe, Acetonitril, 4 °C, 3 h, 50%.

Während im Originalprotokoll der Ringschluss in siedendem Acetonitril erfolgt, wurde die Zyklisierung von Indol **243** bei 4 °C durchgeführt (Schema 62). Die Reaktion wurde in einem Photoreaktor aus Borosilikatglas durchgeführt, was einem Pyrex-Filter entspricht. Das ringgeschlossene Produkt **219** konnte dabei in einer Ausbeute von 50% erhalten werden. Die spektroskopischen Daten des isolierten Produktes stimmten mit denen des bereits durch Übergangsmetall-Katalyse hergestellten Pyrrolocarbazols **219** überein.

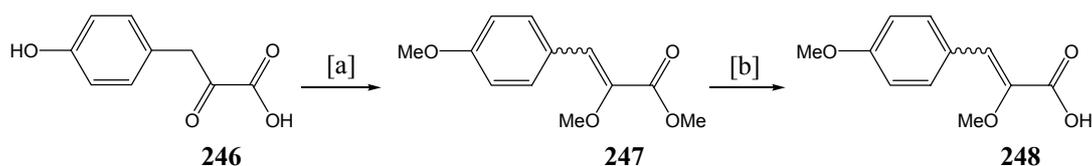
Ein Versuch, die  $6\pi$ -Elektrozyklisierung des Hexatriensystems **243** thermisch (Toluol, 190 °C, geschlossenes Rohr, bzw. Acetonitril, 100 °C, 14 kbar Überdruck) zu erzwingen, führte zu keiner Produktbildung.

## 4.11 Synthese von Modellverbindung 250

Da die Zyklisierung des Indols **243** erfolgreich war, sollte diese Methode nun auf ihr Potential zum Aufbau des hexasubstituierten Benzolringes der Dictyodendrine näher untersucht werden. Als Modellsubstrat wurde Indol **250** ausgewählt, welches sich leicht aus dem Amin **199** und der  $\alpha$ -Methoxy-(*para*-methoxyphenyl)zimtsäure **248** herstellen lassen sollte.

### 4.11.1 Synthese der Säure 248

Die Synthese der Säure **248** ging von kommerziell erhältlicher *para*-Hydroxyphenylbrenztraubensäure (**246**) aus.

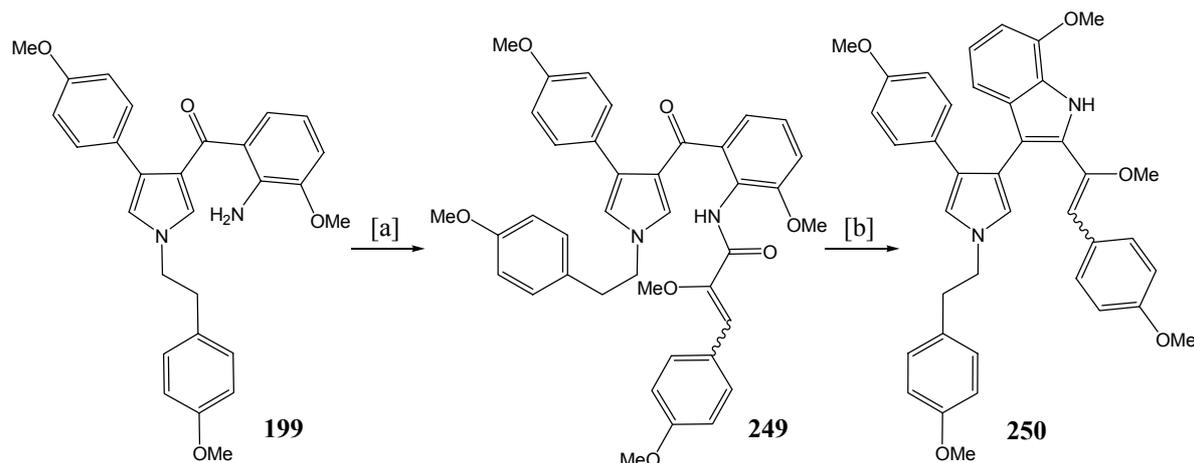


**Schema 63:** Synthese der Säure **248**. [a] (i) NaH, DMF, RT, 2 h; (ii) (MeO)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>, DMF, RT, 2 h, 67%. [b] NaOH, MeOH/H<sub>2</sub>O (2:1), RT, 2 h, 87%.

Diese wurde in DMF mit Natriumhydrid deprotoniert und mit Dimethylsulfat permethyliert. Dabei entstand nur ein Isomer der Verbindung **247**, dessen Konfiguration aber nicht aufgeklärt wurde. Die Verseifung des Esters **247** lieferte Säure **248** in 87% Ausbeute (Schema 63).

### 4.11.2 Synthese des Indols **250**

Die Säure **248** wurde durch das GHOSEZ-Reagenz in das entsprechende Säurechlorid überführt und danach mit dem Amin **199** gekuppelt. Die reduktive Zyklisierung des so erhaltenen Amids **249** lieferte das Indol **250** in einer Ausbeute von 53% (Schema 64). Neben dem Produkt **250** bildete sich auch die durch Entschützung des Enoethers entstehende Carbonylverbindung, welche chromatographisch abgetrennt werden konnte.

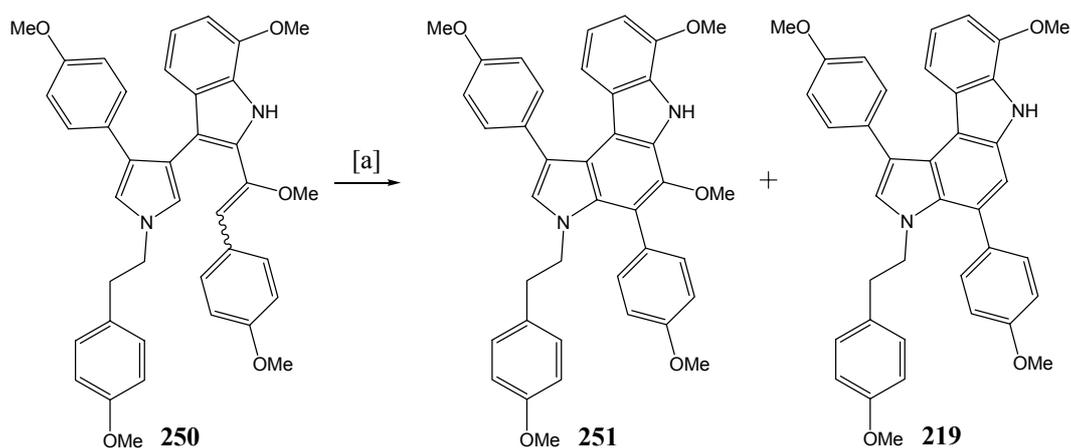


**Schema 64:** Synthese des Indols **250**. [a] (i) Chlor-*N,N*,2-trimethylpropenylamin, **248**, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 2 h; (ii) **199**, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -30 °C, 2 h, 42%. [b] TiCl<sub>3</sub>, C<sub>8</sub>K, DME, Rückfluss, 30 min, 53%.

### 4.12 Elektrozyklisierung von Modellverbindung **250**

Eine Anwendung der gleichen Zyklisierungsbedingungen, wie sie für das Substrat **243** benutzt wurden, ergab für das Indol **250** ein 1:4 Gemisch aus dem gewünschten Produkt **251** (11%) und dem Eliminierungsprodukt **219** (46%). Die große Menge an erhaltenem **219** ist wahrscheinlich auf die katalytische Menge an Palladium auf Kohle (5 mol%) zurückzuführen. Im Gegensatz zu dem Intermediat aus der Zyklisierung von Substrat **243**, welches nur durch Dehydrierung aromatisieren kann, ist das Intermediat von **250** zusätzlich in der Lage durch Eliminierung von Methanol zu aromatisieren. Um diesen konkurrierenden Eliminierungsprozess zu unterdrücken, wurde die Zyklisierung in Gegenwart stöchiometrischer Mengen an Palladium auf Kohle durchgeführt, was zu einer Bildung von Pyrrolocarbazol **251** als einzigem Produkt führte. Dieses wurde dabei in einer Ausbeute von 30% erhalten und die Struktur durch NMR-spektroskopische Untersuchungen bestätigt (siehe Anhang). Bei einer Verringerung der Menge an Dehydrierungskatalysator auf 0.5 Äquivalente konnte schließlich das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 40% erhalten werden (Schema 65). Bedingt

durch die großen Mengen an Katalysator und der damit einhergehenden starken Färbung der Reaktionssuspension durch die Kohle, musste die Belichtungsdauer auf sechs Stunden erhöht werden um einen kompletten Umsatz zu erreichen. Aus diesem Grund wurde  $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymol})]_2$  auf eine Verwendung als Dehydrierungs-Katalysator hin untersucht. Bei einer Verwendung von 30 mol% dieses Katalysators wurde wiederum ein Gemisch aus dem Produkt **251** (20%) und dem Eliminierungsprodukt **219** (21%) erhalten.

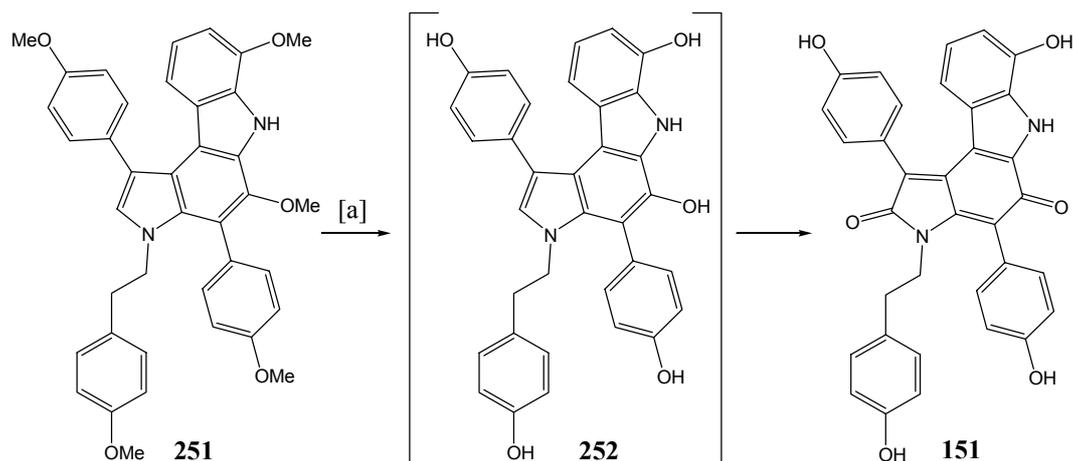


**Schema 65:** Elektrozyklisierung von Indol **250**. [a] Pd/C, Et<sub>3</sub>N, *para*-Nitrobenzoesäure, 250 W Mitteldruck-Hanovia-Lampe, Acetonitril, 4 °C, 6 h, 40%.

Bei Durchführung der Reaktion mit Pd/C in Methanol anstelle von Acetonitril, kam es zu Bildung eines sehr komplexen Produktgemisches. Da sowohl der Wechsel des Lösungsmittels als auch des Dehydrierkatalysators zu keinem besseren Ergebnis führte, wurde das System von CAVA (Pd/C in Acetonitril) mit halbstöchiometrischen Mengen an Katalysator in weiteren Versuchen eingesetzt.

### 4.13 Synthese des Grundkörpers von Dictyodendrin C

Ausgehend von dem geschützten Pyrrolocarbazol **251** sollte das vinyloge *para*-Benzochinon **151** synthetisiert werden. Da sich Verbindung **151** aus allen Dictyodendrin-Vertretern durch saure Hydrolyse bildet, handelt es sich wahrscheinlich um die thermodynamisch stabilste Struktur. Das bei Anwendung der gleichen Bedingungen wie zur Entschützung von Verbindung **219** anfallende Intermediat **252** wurde bei der alkalischen Aufarbeitung unter Luftzutritt direkt zum Produkt **151** oxidiert (Schema 66). Diese rasche Autoxidation zeigt, dass es sich bei dem vinylogen *para*-Benzochinon um eine thermodynamisch sehr stabile Struktureinheit handelt. Möglicherweise wird in der Biosynthese der Dictyodendrine C (**149**) und D (**150**) eine ähnliche Autoxidation durchlaufen.



**Schema 66:** Synthese des Grundkörpers von Dictyodendrin C. [a]  $\text{BBr}_3$ , Cyclohexen,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 12 h, 31%.

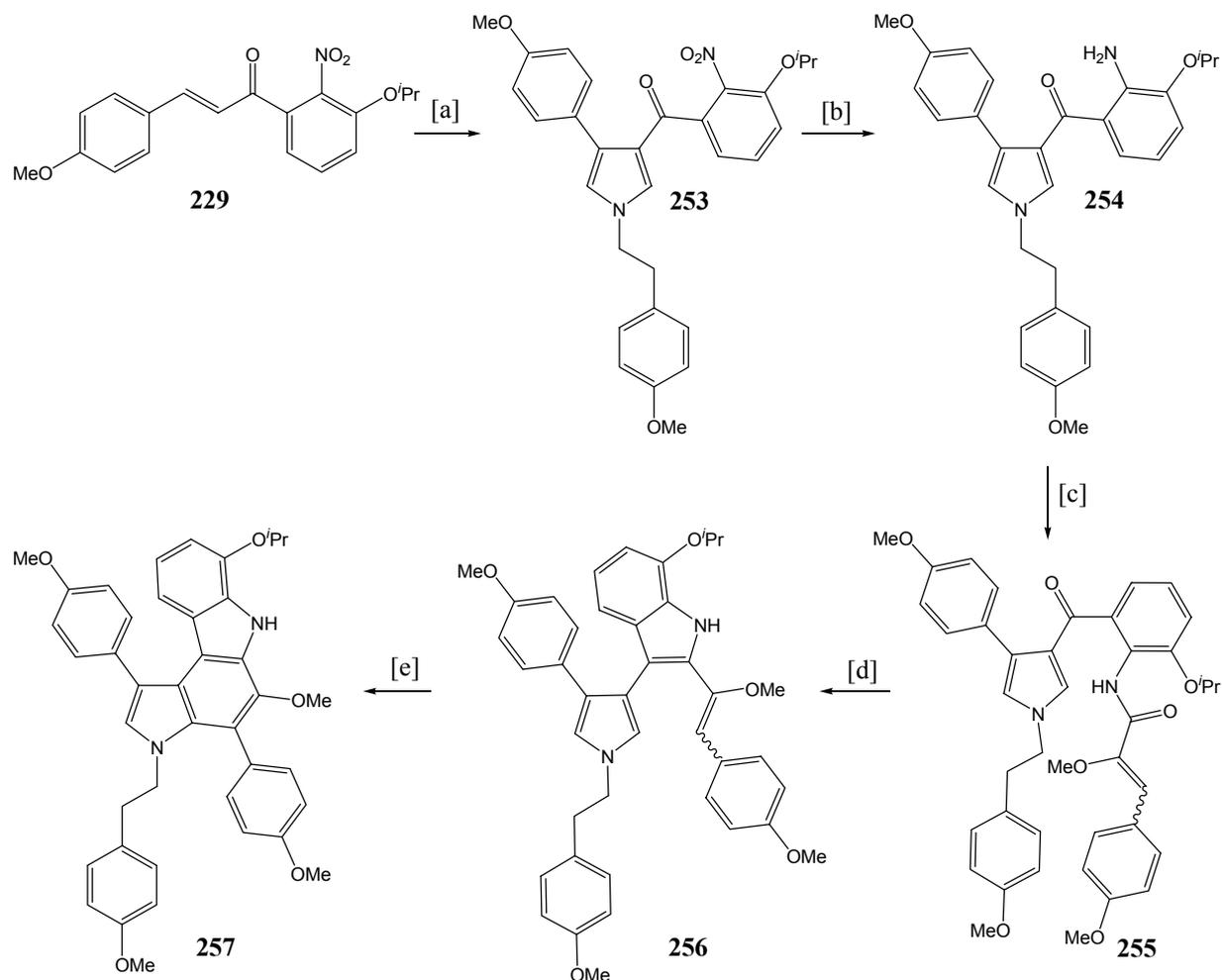
#### 4.14 Studien zur Totalsynthese von Dictyodendrin C (149)

Anhand der erfolgreichen Synthese von Pyrrolidinon **151** konnte gezeigt werden, dass die photochemische Elektrozyklisierung zum Aufbau des hexasubstituierten Benzolrings geeignet ist und sich nach der Entschützung der Phenole das chinoide System durch Autoxidation bildet. Darum sollte diese Vorgehensweise einen synthetischen Zugang zu Dictyodendrin C (**149**) ermöglichen. Die beschrittene Route folgt dabei der bereits für die Synthese von Pyrrolocarbazol **251** erfolgreich angewendeten Sequenz. Im Verlauf der Synthese mussten allerdings einige Schritte optimiert werden, um bessere Ausbeuten zu erhalten.

##### 4.14.1 Synthese des Pyrrolocarbazols **257**

Ausgehend von dem bereits beschriebenen Chalkon **229** wurde das alkylierte Pyrrol **253** in exzellenter Ausbeute erhalten (Schema 67). Die Reduktion der Nitrogruppe mit Palladium auf Kohle und  $\text{H}_2$  (1 atm) lieferte das Amin **254** in 81%iger Ausbeute. Die Struktur von Amin **254** wurde NMR-spektroskopisch verifiziert (siehe Anhang). Zur Darstellung des Amids **255** wurde die Säure **248** ins Säurechlorid überführt, und dieses mit Amin **254** gekuppelt. Dabei wurde nach 15 min ein Überschuss an Pyridin als Säurefänger hinzugefügt, wodurch sich die Ausbeute an Amid **255** auf 93% steigern ließ. Für die anschließende reduktive Zyklisierung wurde ebenfalls ein gepuffertes System verwendet. Nach der Reduktion des  $\text{TiCl}_3$  mit Kalium-Graphit-Laminat wurde ein Äquivalent Pyridin zugegeben, um die LEWIS-saure Titanspezies abzupuffern. Dadurch ließ sich die als Nebenreaktion bei der Zyklisierung

von Amid **249** auftretende Spaltung des Methylenolethers komplett unterdrücken. Das Indol **256** konnte auf diese Weise in einer Ausbeute von 93% isoliert werden.



**Schema 67:** Synthese von Indol **257**. [a] (i) NaH, TosMIC **181**, THF,  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 2 h; (ii) **190**, THF, Rückfluss, 2 h, 83%. [b] Pd/C,  $\text{H}_2$  (1 atm), EtOAc, RT, 6 h, 81%. [c] (i) Chlor-*N,N*,2-trimethylpropenylamin, **248**,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 2 h; (ii) **254**, Pyridin,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 2 h, 93%. [d]  $\text{TiCl}_3$ ,  $\text{C}_8\text{K}$ , Pyridin, DME, Rückfluss, 30 min, 93%. [e] Pd/C, Nitrobenzol, 125 W Mitteldruck-Quecksilberdampfampe (Philips), Acetonitril,  $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 6 h, 75%.

Bei der photochemischen Elektrozyklisierung wurde die zuvor verwendete Additivkombination *para*-Nitrobenzoesäure/Triethylamin durch Nitrobenzol ersetzt, wodurch sich die Produktisolierung deutlich vereinfachen ließ. Weiterhin konnte bei der Zyklisierung ein interessanter Konzentrationseffekt beobachtet werden, der bei den vorhergehenden Versuchen aufgrund der geringen eingesetzten Mengen nicht aufgefallen war.

Wie man aus Tabelle 1 entnehmen kann, steigt die isolierte Ausbeute an Produkt mit zunehmender Konzentration an Katalysator und Startmaterial an.

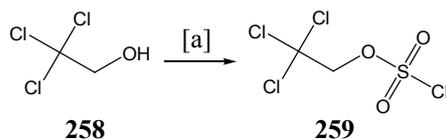
Katalysatorkonzentration in mol·l <sup>-1</sup>	Startmaterialkonzentration in mol·l <sup>-1</sup>	Ausbeute an Produkt <b>257</b> <sup>a</sup>
0.0006	0.0013	28%
0.0008	0.0016	36%
0.0010	0.0021	44%
0.0024	0.0049	75%

**Tabelle 8:** Konzentrationseffekt bei der Elektrozyklisierung von Indol **256**. <sup>a</sup> Isolierte Ausbeute.

Bei der Durchführung der Zyklisierungsreaktion mit einer Konzentration an Startmaterial von 0.0049 mol·L<sup>-1</sup> ließ sich das Pyrrolocarbazol **257** in einer Ausbeute von 75% isolieren.

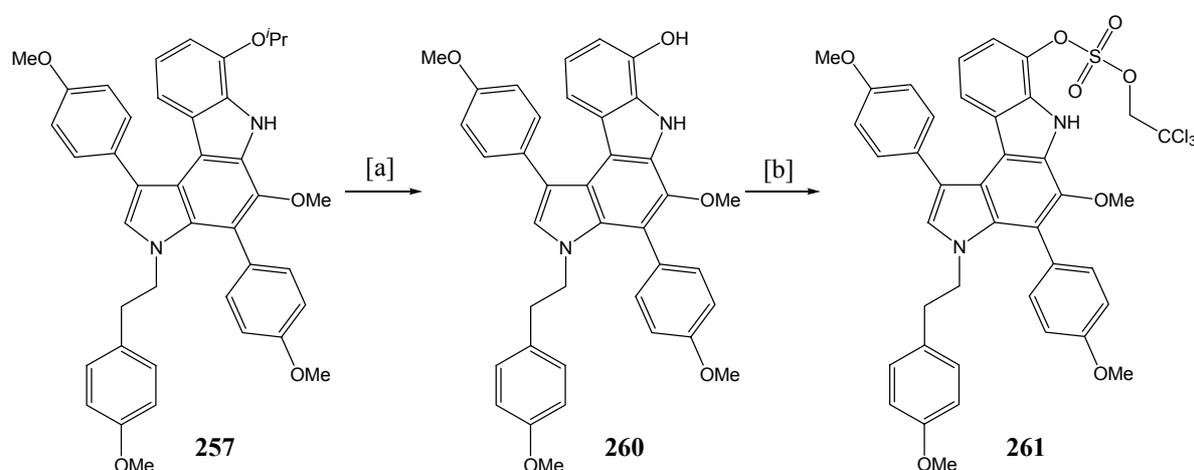
#### 4.14.2 Synthese des Sulfatesters **261**

KICE und ANDERSON zeigten 1966 anhand kinetischer Experimente, dass Natrium-Arylsulfate im Gegensatz zu Natrium-Alkylsulfaten sehr säurelabil sind.<sup>[258]</sup> Es stellte sich dabei heraus, dass für die Hydrolyse zum entsprechenden Phenol bereits katalytische Mengen an Säure ausreichend sind. Aufgrund dieser Labilität sollte die Sulfatgruppe möglichst spät und in geschützter Form in die Synthesesequenz eingeführt werden. Eine Schutzgruppe, die Säure- und Basenstabilität mit einer leichten Abspaltung kombiniert, ist die von TAYLOR für die Darstellung von Arylsulfaten benutzte 2,2,2-Trichlorethylgruppe.<sup>[259]</sup> Sie lässt sich leicht durch Hydrogenolyse mit Pd/C-Ammoniumformiat oder Zn-Ammoniumformiat in Methanol abspalten. Eingeführt wird das geschützte Sulfat in Form des 2,2,2-Trichlorethylsulfonylchlorids (**259**). Dieses Reagenz lässt sich leicht nach einer modifizierten Vorschrift von HEDAYATULLAH darstellen.<sup>[260-262]</sup> Dazu wurde Sulfurylchlorid bei tiefen Temperaturen mit 2,2,2-Trichlorethanol (**258**) und Pyridin versetzt (Schema 68). Nach Destillation wurde das Sulfonylchlorid **259** in einer Ausbeute von 77% erhalten.



**Schema 68:** Synthese vom 2,2,2-Trichlorethanesulfonylchlorid (**259**). [a] SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Pyridin, Diethylether, -78 °C, 3 h, 77%.

Die zur regioselektiven Einführung des Sulfates notwendige Entschützung der Isopropylgruppe erwies sich zunächst als schwierig. Die von BANWELL publizierte Methode<sup>[203]</sup> zur Entschützung mit Aluminiumtrichlorid lieferte nicht reproduzierbare Ergebnisse. Die Ausbeute an isoliertem Produkt schwankte dabei zwischen 0-69%. Auch ein Wechsel des Lösungsmittels und die Durchführung bei verschiedenen Temperaturen konnten die Reproduzierbarkeit der Reaktion nicht verbessern. Erst bei einem Wechsel zu Bortrichlorid<sup>[263]</sup> konnten reproduzierbare Ausbeuten an Alkohol **260** erhalten werden (Schema 49). Bei Durchführung der Reaktion bei 0 °C kam es zu einer selektiven Spaltung des Isopropylethers in Gegenwart der Methoxygruppen. Der Ursprung dieser Selektivität liegt in der im Vergleich zu  $\text{BBr}_3$  geringeren Reaktivität von  $\text{BCl}_3$  in Bezug auf Etherspaltungen.



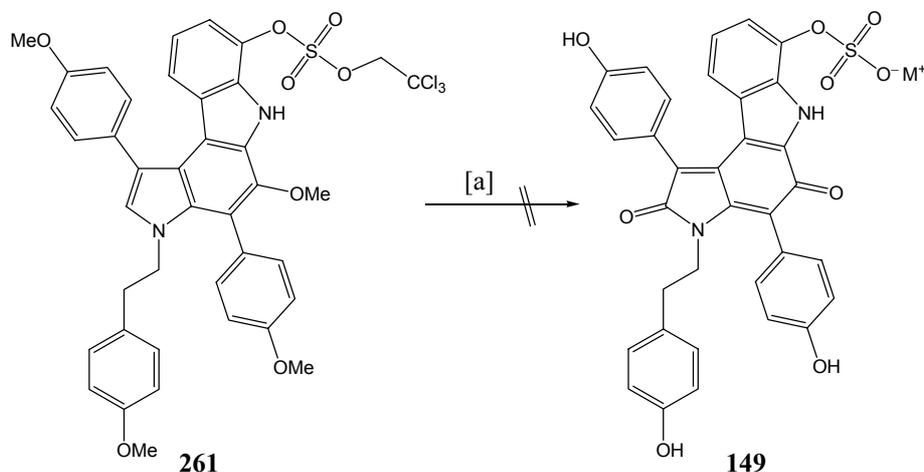
**Schema 69:** Synthese des Sulfatesters **261**. [a]  $\text{BCl}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0 °C, 1 h, 73%. [b] **259**,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DMAP, THF, RT, 12 h, 43% (57% basierend auf reisoliertem Startmaterial).

Die Veresterung des Alkohols **260** mit dem Sulfonylchlorid **259** erfolgte in THF unter basischen Bedingungen. Dabei erwies es sich als unerlässlich, das Sulfonylchlorid **259** langsam zuzugeben, da ansonsten kaum Produkt gebildet wurde. Der Schwefelsäurediester **261** konnte auf diese Weise in einer Ausbeute von 43% (57% basierend auf reisoliertem Startmaterial) erhalten werden.

#### 4.14.3 Versuch zur Entschützung der Verbindung **261**

Um die Methylgruppen zu entfernen und damit die Autoxidation zu ermöglichen wurde Verbindung **261** zuerst mit  $\text{BBr}_3$  umgesetzt. Das erhaltene Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung zur Abspaltung der Trichlorethylgruppe mit Zink und Ammoniumformiat in Methanol versetzt (Schema 70).<sup>[259]</sup> Dabei kam es nicht zur Bildung von Dictodendrin C (**149**), sondern eines Produktes das laut massenspektrometrischen Untersuchungen zwei

Chloratome enthält. Aufgrund der erhaltenen geringen Menge und der fehlenden Wasserstoffsonden um die Sulfatgruppe, konnte die Struktur mit Hilfe der NMR-Spektroskopie nicht ermittelt werden.



**Schema 70:** Versuchte Entschützung der Verbindung **261**. [a] (i) BBr<sub>3</sub>, Cyclohexen, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C → RT, 12 h; (ii) Zn, HCO<sub>2</sub>NH<sub>4</sub>, MeOH, RT, 6 h.

Obwohl es bisher nicht gelang den Schwefelsäurediester **261** zu entschützen, konnte gezeigt werden, dass der eingeschlagene Weg zum Erfolg führen sollte. Eine Optimierung des Entschützungprotokolls und damit einer Vervollständigung der Totalsynthese von Dictyodendrin C (**149**) ist Gegenstand laufender Untersuchungen.

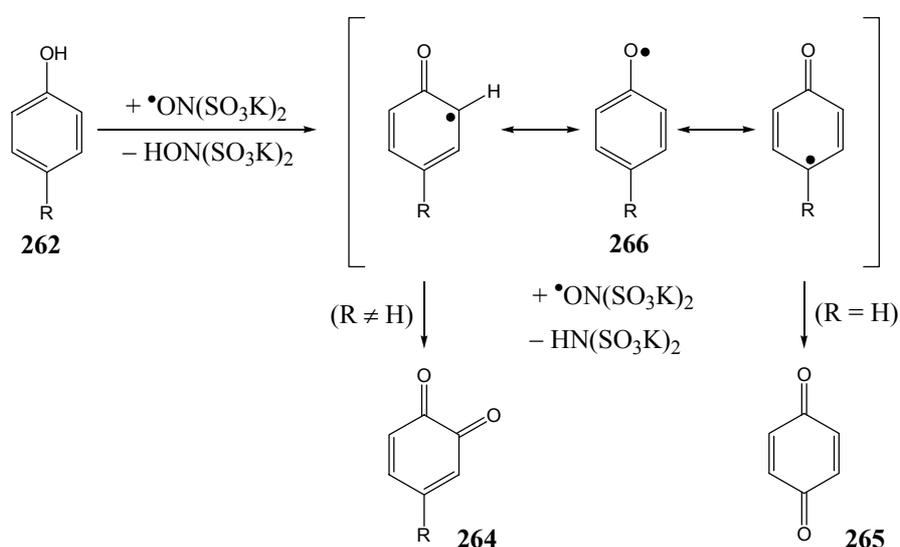
#### 4.15 Derivate von Dictyodendrin C (**149**)

Um einen genaueren Einblick in die biologische Wirkungsweise der Dictyodendrine zu bekommen, sollten verschiedene Derivate des Dictyodendrin C Skeletts hergestellt werden. Neben der Ermittlung des Pharmakophors ermöglicht eine Variation der Struktur auch die Optimierung der biologischen Eigenschaften. Weiterhin sollte die Flexibilität der Syntheseroute untersucht werden. Ausgehend von Alkohol **260** sollte zunächst eine Derivatisierung des Skeletts erfolgen. Neben einer Oxidation zum Chinon sollte die Hydroxygruppe auch in ein Triflat überführt werden. In beiden Fällen würde neben einer Polarisierung des Skeletts auch ein Zugang zur weiteren Funktionalisierung geschaffen. Ebenfalls sollte die *para*-Hydroxyphenylethylgruppe gegen eine Tosylgruppe ausgetauscht werden. Durch diesen Austausch könnte nicht nur der Einfluss von veränderten elektronischen Eigenschaften des Pyrrolocarbazols untersucht werden, sondern auch der Zusammenhang der *N*-Schutzgruppe mit der biologischen Wirksamkeit erhalten werden. Als weitere Modifikationen wurden das Entfernen der Hydroxyfunktion bzw. der Sulfatgruppe,

das selektive Entschützen einiger Hydroxygruppen und eine 1,2-Verschiebung der PMP-Gruppe am Pyrrolring in Betracht gezogen.

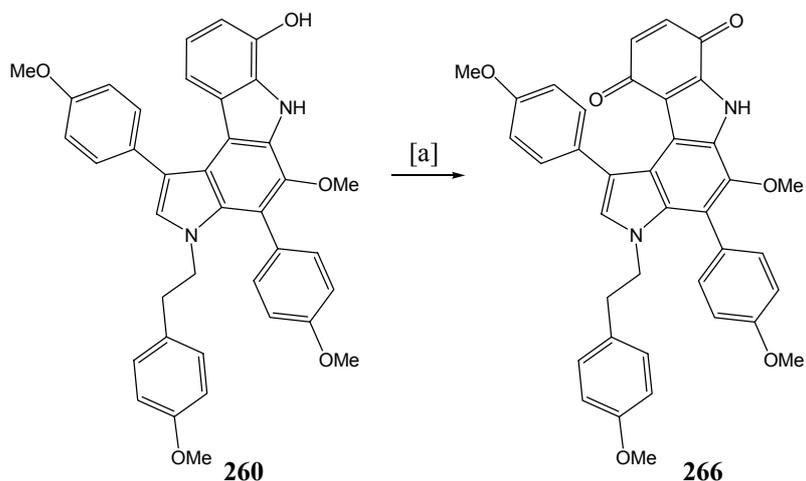
#### 4.15.1 Synthese des Chinons **266**

Um den Alkohol **260** in das Chinon **266** zu überführen, wurde eine FREMY-Oxidation durchgeführt.<sup>[187]</sup> Es handelt sich hierbei um eine milde und selektive Methode, um *para*- bzw. *ortho*-Phenole in die entsprechenden Chinone zu überführen. Als Oxidationsmittel wird dabei das Radikal Kaliumnitrosodisulfonat (FREMY-Salz) verwendet. Dieses überführt zuerst das Phenol **262** durch Wasserstoffabstraktion in ein Phenoxyradikal **263** (Schema 71).



**Schema 71:** Mechanismus der FREMY-Oxidation.

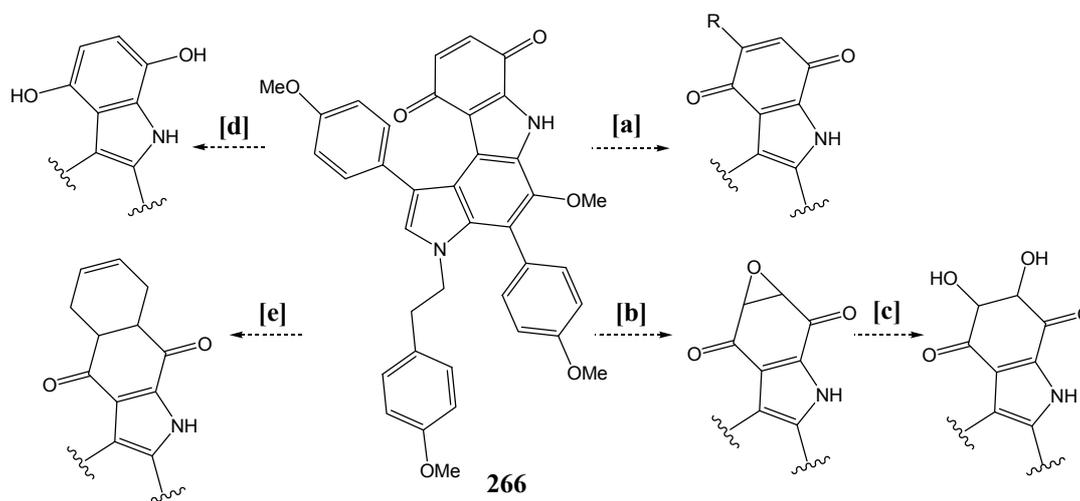
Ein weiteres Äquivalent des FREMY-Radikals addiert nun mit dem Nitrosyl-Sauerstoff an den *ortho*- bzw. *para*-ständigen Kohlenstoff des Phenoxyradikals; anschließende Abspaltung von Imidodisulfonat  $[\text{HN}(\text{SO}_3\text{K})_2]$  bildet das Chinon. Die Regioselektivität wird dabei durch das Substitutionsmuster des Phenols bestimmt. Wenn sich ein Wasserstoffatom in *para*-Stellung zur Hydroxygruppe befindet, wird bevorzugt das *para*-Chinon **265** gebildet, sonst kommt es zur Bildung eines *ortho*-Chinons **264**.



**Schema 72:** FREMY-Oxidation des Alkohols **260**. [a]  $(\text{KSO}_3)_2\text{NO}$ ,  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ,  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ ,  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , 90 min, 77%.

Reaktion des FREMY-Salzes mit dem Alkohol **260** lieferte das Chinon **266** in einer Ausbeute von 77%. Bei dem Produkt handelt es sich um einen violetten Feststoff, der sich in THF, Benzol, Dichlormethan und Chloroform kaum, in Aceton schwer und in DMF sowie DMSO gut lösen ließ.

Das in Verbindung **266** vorhandene Chinonsystem sollte einen effizienten Zugang zu vielfältigen Derivaten liefern. Einige dieser avisierten Folgereaktionen sind in Schema 73 aufgeführt.

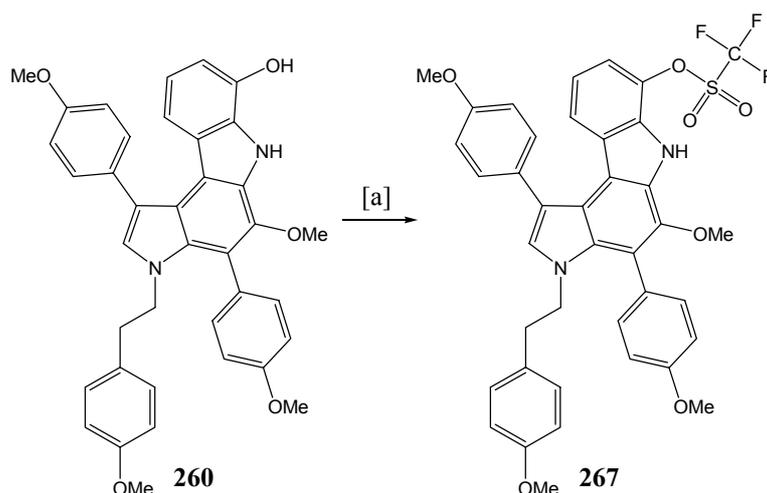


**Schema 73:** Derivatisierungsmöglichkeiten ausgehend von Chinon **266**. [a] konjugierte Addition. [b] Triton B,  $\text{H}_2\text{O}_2$ . [c]  $\text{NaOH}$ . [d] Reduktion. [e] Diels-Alder.

So sollten sich z.B. durch konjugierte Addition an das Chinon, Stickstoff- und Sauerstoffnukleophile einführen lassen (a). Eine Epoxidierung des Chinons mit anschließender Öffnung des Epoxides durch Hydroxidionen würde zu einem Diol führen (b, c). Ebenfalls würde eine Reduktion des Chinons ein 1,4-Diol erzeugen (d). Durch eine Diels-Alder-Reaktion könnte das Skelett um einen Ring erweitert werden (e).

#### 4.15.2 Synthese des Triflates 267

Die Umwandlung des Phenols in ein Phenyltriflat würde eine selektive Funktionalisierung der  $\alpha$ -Position im Carbazolskelett ermöglichen. Neben SUZUKI- und STILLE-Kreuzkupplungen<sup>[3]</sup> würde sich auch die Eisen-katalysierte Kreuzkupplung<sup>[46, 47, 49]</sup> zur Derivatisierung anbieten. Durch diese Kreuzkupplungsmethoden könnten Aryl-, Heteroaryl-, Alkyl-, Alkenyl- und Allylgruppen angefügt werden. Stickstoffgruppen sollten sich durch eine HARTWIG-BUCHWALD-Reaktion einführen lassen.<sup>[3]</sup>



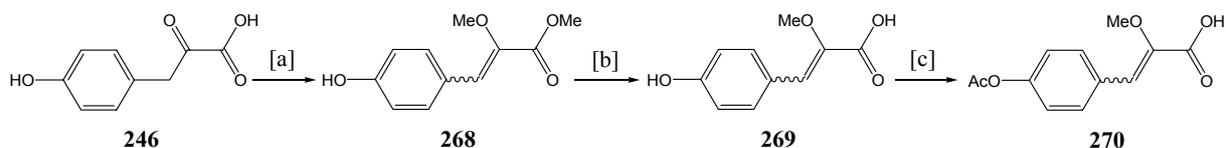
**Schema 74:** Synthese des Triflates **267**. [a]  $\text{Tf}_2\text{O}$ ,  $\text{Pr}_2\text{EtN}$ , DMAP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-30\text{ }^\circ\text{C}$ , 1 h, 72%.

Die Überführung des Phenols **260** in das Triflat **267** wurde unter Standardbedingungen mit  $\text{Tf}_2\text{O}$ , DMAP und HÜNIG-Base durchgeführt (Schema 74). Das Pyrrolocarbazoltriflat **267** konnte in 72% Ausbeute isoliert werden.

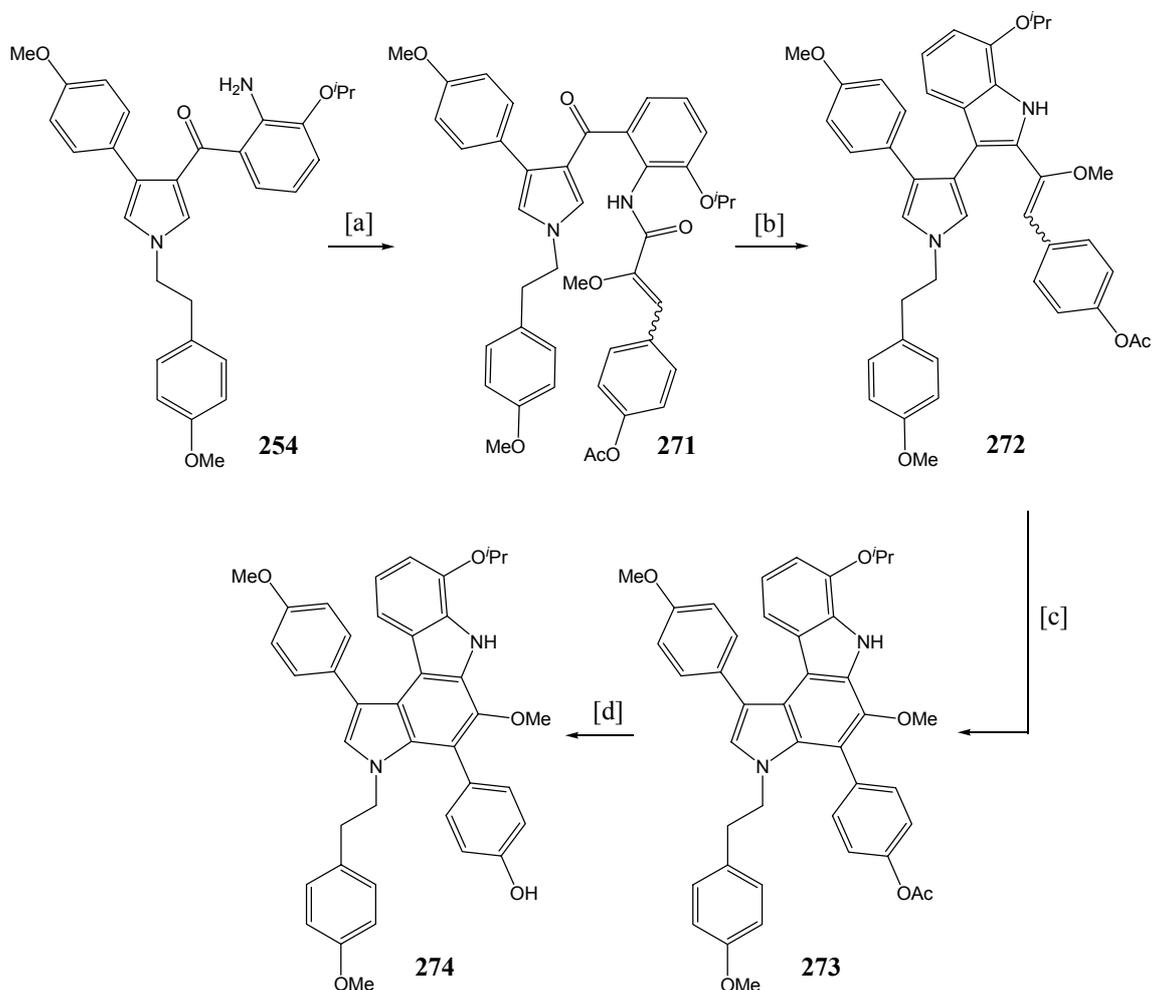
#### 4.15.3 Synthese des Alkohols 274

Anhand des Alkohols **274** sollte der Einfluss peripherer Hydroxygruppen auf die biologische Aktivität, sowie die Verwendbarkeit der Acetylenschutzgruppe in der Synthesesequenz

untersucht werden. Mit ihr würde eine dritte orthogonale Schutzgruppe eingeführt, die es erlaubt die mit dem Skelett verknüpften Phenole zu derivatisieren.



**Schema 75:** Synthese der Säure **270**. [a] (i) NaH, DMF, RT, 2 h; (ii) (MeO)<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>, DMF, RT, 2 h, 62%. [b] NaOH, MeOH/H<sub>2</sub>O (2:1), RT, 2 h, 89%. [c] *p*-TsOH, Ac<sub>2</sub>O, Rückfluss, 2 h, 77%.



**Schema 76:** Synthese des Alkohols **274**. [a] (i) Chlor-*N,N*,2-trimethylpropenylamin, **270**, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 2 h; (ii) **254**, Pyridin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -30 °C, 2 h, 89%. [b] TiCl<sub>3</sub>, C<sub>8</sub>K, Pyridin, DME, Rückfluss, 30 min, 82%. [c] Pd/C, Et<sub>3</sub>N, Nitrobenzol, 125 W Mitteldruck-Quecksilberdampfampe (Philips), Acetonitril, 4 °C, 6 h, 36%. [d] NaOH, Toluol/MeOH, RT, 10 min, quantitativ.

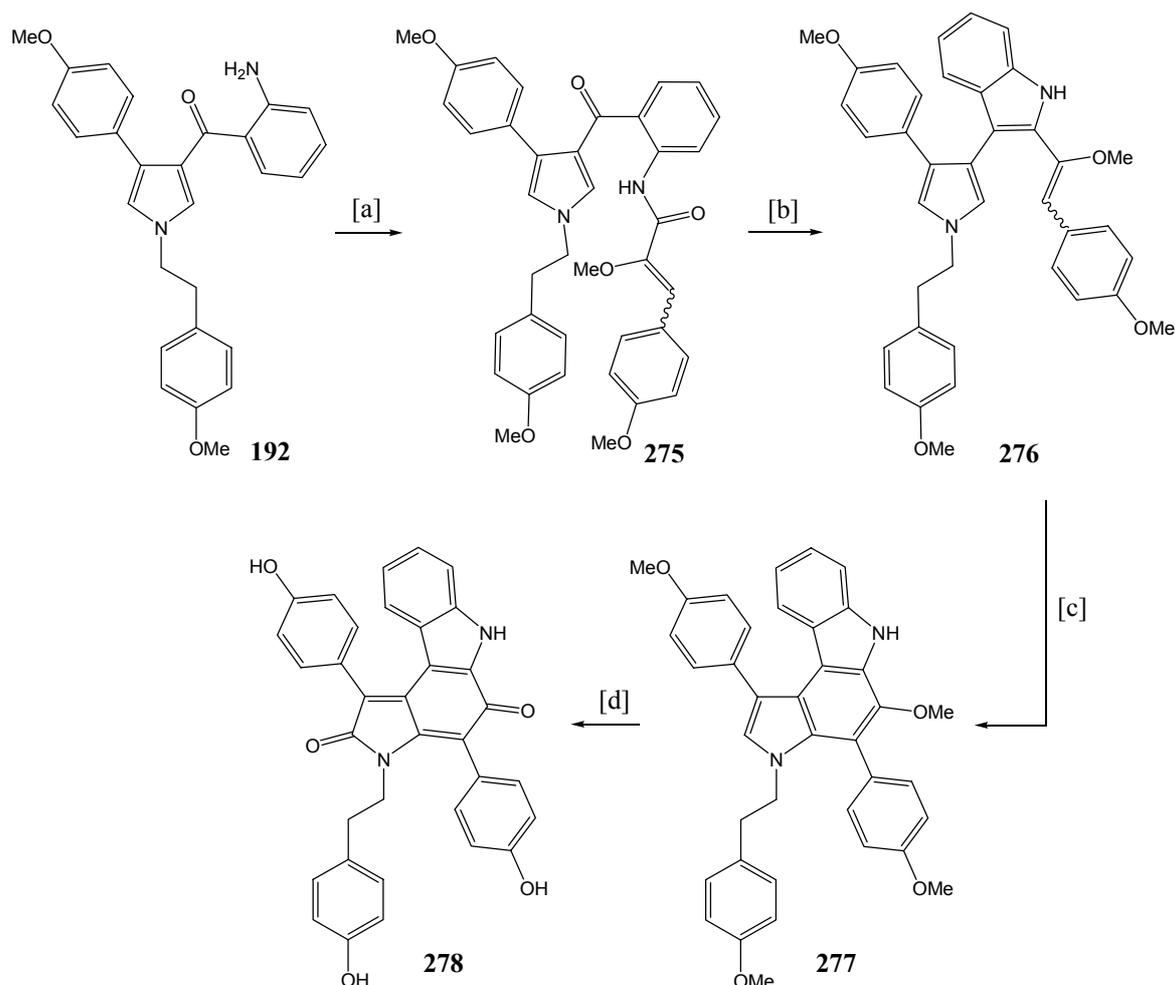
Die für die Synthese des Alkohols **274** notwendige Säure **270** wurde ausgehend von *para*-Hydroxyphenylbrenztraubensäure (**246**) in drei Stufen dargestellt (Schema 75). Deprotonierung von Säure **246** mit 2 Äquivalenten an NaH und anschließende Methylierung mit Dimethylsulfat lieferte das Phenol **268** in einer guten Ausbeute. Dabei entstand wiederum nur ein Isomer, dessen Konfiguration nicht aufgeklärt wurde. Eine Verseifung des Phenols **268** zur Säure **269** gefolgt von einer Acetylierung lieferte die Verbindung **270**.

Nach der Umwandlung der Säure **270** in das entsprechende Säurechlorid wurde dieses mit dem Amin **254** zum Amid **271** unter Pyridin-Zusatz gekuppelt. Die reduktive Zyklisierung erfolgte ebenfalls unter Zusatz eines Äquivalentes Pyridin, unter Bildung von Indol **272**. Die photochemische Elektrozyklisierung verlief lediglich mit 36% Ausbeute. Die Verseifung des so erhaltenen Pyrrolocarbazolacetats **273** musste aufgrund der schlechten Löslichkeit des Eduktes in einem Toluol/Methanol-Gemisch durchgeführt werden (Schema 76).

#### 4.15.4 Synthese der Polyhydroxyverbindung **278**

Durch das Entfernen der polaren *ortho*-ständigen Gruppe am Carbazolring könnte deren Einfluss auf die biologische Aktivität näher untersucht werden.

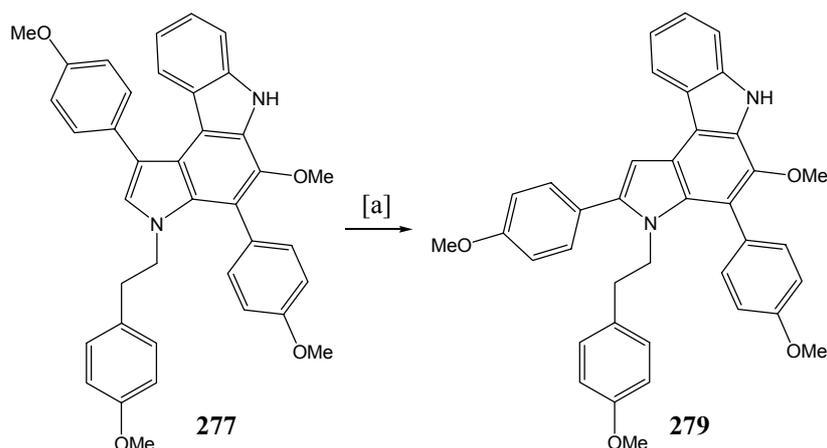
Die Verbindung **278** wurde ausgehend von Amin **192** synthetisiert. Nach der Überführung der Säure **248** ins Säurechlorid und anschließender Kupplung mit dem Amin **192** wurde das Amid **275** in sehr guter Ausbeute erhalten. Bei der sich anschließenden reduktiven Zyklisierung konnte das Indol **276** zusammen mit 21% reisoliertem Startmaterial **275** erhalten werden (Schema 77). Die Ausbeute an Indol **276** betrug 55% (bzw. 69% basierend auf reisoliertem Startmaterial). Das Pyrrolocarbazol **277** konnte durch Elektrozyklisierung von **276** in 53% Ausbeute erhalten werden. Das Produkt **277** ist ein weißes, faseriges Material, welches in den gängigen Lösungsmitteln (Benzol, Aceton, Methanol, THF, Dichlormethan und Chloroform) nicht bzw. schlecht löslich ist. Lediglich DMF und DMSO sind in der Lage Verbindung **277** zu lösen. Die niedrige Ausbeute an Zyklisierungsprodukt ist auf die geringe Löslichkeit und die damit verbunden Schwierigkeiten bei der Reinigung zurückzuführen. Die anschließende Entschützung erfolgte unter den bereits oben beschriebenen Bedingungen mit BBr<sub>3</sub> und einem Zusatz an Cyclohexan. Das Produkt **278** konnte nach Reinigung durch präparative HPL-Chromatographie in einer Ausbeute von 23 % erhalten werden. Bei der chromatographischen Reinigung kam es zur teilweisen Zersetzung des Produktes auf der "reversen Phase" der Chromatographiesäule.



**Schema 77:** Synthese der Polyhydroxyverbindung **278**. [a] (i) Chlor-*N,N*,2-trimethylpropenylamin, **248**, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 2 h; (ii) **192**, Pyridin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, –30 °C, 2 h, 90%. [b] TiCl<sub>3</sub>, C<sub>8</sub>K, Pyridin, DME, Rückfluss, 30 min, 55% (basierend auf reisolierem Startmaterial 69%). [c] Pd/C, Et<sub>3</sub>N, Nitrobenzol, 125 W Mitteldruck-Quecksilberdampfampe (Philips), Acetonitril, 4 °C, 6 h, 53%. [d] BBr<sub>3</sub>, Cyclohexen, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, –78 °C → RT, 12 h, 23%.

#### 4.15.5 Synthese des Umlagerungsproduktes 279

Durch die Herstellung der Verbindung **279** sollten mehrere Aspekte untersucht werden: zum einen galt es zu überprüfen, ob die Umlagerung, welche bei der versuchten FRIEDEL-CRAFTS-Reaktion von Verbindung **219** auftrat, wie vermutet auch ohne einen Zusatz an Säurechlorid abläuft. Weiterhin wäre die Verbindung **279** ein gutes Model, um Hinweise zur Stabilität von Substituenten am  $\alpha$ -Kohlenstoffatom des Pyrrols im Dictyodendrin-Skelett zu erhalten, da es bei den in Schema 1 gezeigten Experimenten von Fusetani stets zu einer Hydrolyse kam.<sup>[166]</sup>



**Schema 78:** Umlagerung des Pyrrolocarbazols **277**. [a]  $\text{SnCl}_4$ , Dichlorethan, Rückfluss, 2 h, 41%.

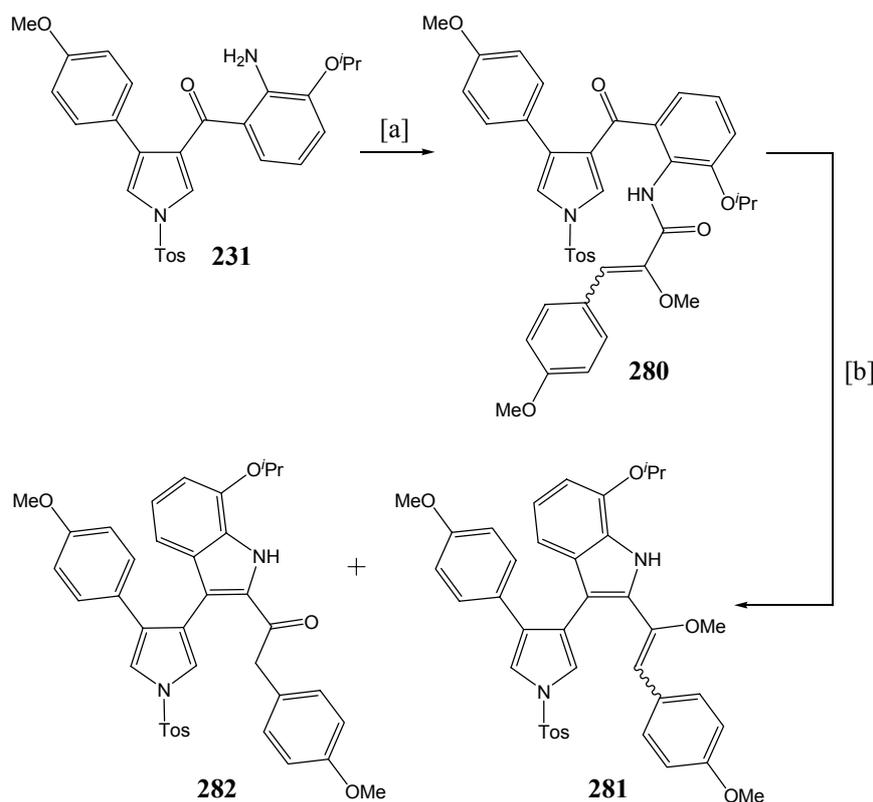
Beim Erhitzen der Verbindung **277** mit  $\text{SnCl}_4$  in Dichlorethan kam es wiederum zu einer 1,2-Verschiebung der PMP-Gruppe am Pyrrol. Das umgelagerte Produkt **279** konnte in einer Ausbeute von 41% erhalten werden (Schema 78). Es ist anzunehmen, dass die tatsächliche Ausbeute deutlich höher ist, da sich vor allem die Extraktion des Produktes aus der zinnhaltigen wässrigen Phase schwierig gestaltete. Ob die Umlagerung auch mit katalytischen Mengen an  $\text{SnCl}_4$  oder anderen Lewis-Säuren durchgeführt werden kann, wurde nicht untersucht.

Bei dem Versuch, die Verbindung **279** mit  $\text{BBr}_3$  zu entschützen, kam es zur Bildung eines komplexen Produktgemisches, dem keinerlei Hinweise auf die gesuchten Hydrolyseprodukte zu entnehmen waren.

#### 4.15.6 Synthese des Indols **281**

Durch die Synthese des Indols **281** sollte der Einfluss elektronenziehender Substituenten am Pyrrolring auf die photochemische Elektrozyklisierung sowie deren Einfluss auf die biologische Aktivität der Produkte untersucht werden.

Das Amid **280** wurde durch Kupplung des Säurechlorides, welches aus Säure **248** zugänglich war, mit Amin **231** dargestellt. Bei der reduktive Zyklisierung kam es hauptsächlich zu einer Entschützung des Enolethers, da die Lewis-saure Lösung nicht mit Pyridin abgepuffert wurde. Das Verhältnis zwischen den Verbindungen **281** und **282** ist etwa 1:3. Aufgrund dieses Ergebnisses wurde auf weitere Zyklisierungsexperimente verzichtet.



**Schema 79:** Synthese des Indols **281**. [a] (i) Chlor-*N,N*,2-trimethylpropenylamin, **248**, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 2 h; (ii) **231**, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, –30 °C, 2 h, 40%. [b] TiCl<sub>3</sub>, C<sub>8</sub>K, DME, Rückfluss, 30 min, 16% Verbindung **281** und 51% von Verbindung **282**.

## 4.16 Diskussion

Das Pyrrolocarbazol-Skelett der Dictyodendrine konnte in einer lediglich achtstufigen Synthesesequenz aufgebaut werden. Es wurde dabei von preiswerten und kommerziell erhältlichen Startmaterialien ausgegangen. Neben der VAN LEUSEN Pyrrolsynthese ist der Indolaufbau durch reduktive Zyklisierung mit niedervalentem Titan einer der Schlüsselschritte dieser Synthese. Durch Optimierung der Reaktionsbedingungen konnte das Indol in sehr guten Ausbeuten erhalten werden, was den Nutzen und die Anwendungsbreite der McMURRY-Reaktion in der organischen Synthese unterstreicht. Die zum Aufbau des zentralen, hexasubstituierten Benzolringes verwendete, photochemische Elektrozyklisierung wurde in dieser Art vorher nicht beschrieben und gestattet die Synthese des Pyrrolocarbazol-Skeletts in sehr guten Ausbeuten. Diese Route ermöglichte einen effizienten Zugang zu dem oxidierten Grundkörper **151** der Dictyodendrine in 16%iger Ausbeute über acht Stufen. Die Flexibilität dieser Route konnte mit der Synthese von zahlreichen Derivaten belegt werden. Neben dem photochemischen Aufbau des zentralen Benzolringes der Dictyodendrine, konnte dieser ebenfalls durch eine Gold-katalysierte Zyklusomerisierung aufgebaut werden.

Beide Methoden ermöglichen eine kurze, atomökonomische und effiziente Synthese von Pyrrolocarbazolen und bilden die Basis für weitere Arbeiten auf diesem Gebiet.

## 5 Biochemische Untersuchungen

### 5.1 Untersuchung zur Strangspaltungsaktivität gegenüber Plasmid-DNA

Die synthetisierten Naturstoffe wurden hinsichtlich ihrer Aktivität zur Strangspaltung von Plasmid-DNA untersucht. Für diese Untersuchungen wurde die doppelsträngige Plasmid-DNA des Bakteriophagen  $\Phi$ X-174 ausgewählt, die 5386 bp aufweist. Sie wurde im Jahre 1977 von SANGER aufgeklärt<sup>[264, 265]</sup> und war die erste Sequenz, die für ein DNA-Molekül ermittelt werden konnte. Bei den Plasmiden handelt es sich um ringförmige DNA-Moleküle, die in Bakterienzellen vorkommen. Sie enthalten Gene, die z.B. für Antibiotikaresistenzen verantwortlich sind. In der Molekularbiologie macht man sich dies zu Nutze, indem man geklonten Bakterien diese Gene einfügt und sie dann auf einem antibiotikahaltigen Nährmedium vermehrt.<sup>[266]</sup>

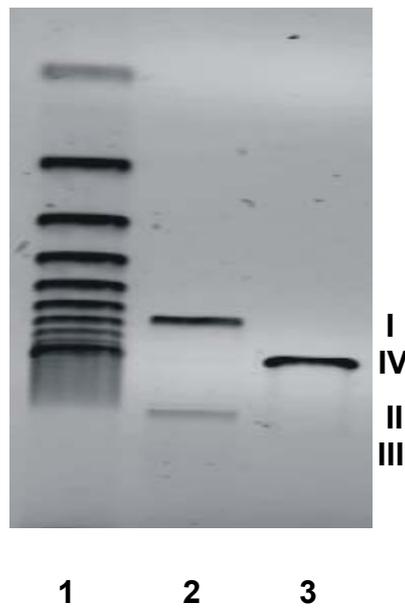
Ein analytisches Standardverfahren zur Untersuchung der DNA ist die Elektrophorese. Sie wird häufig eingesetzt, um geladene Teilchen wie DNA-Bruchstücke oder Proteine zu trennen bzw. zu reinigen. Dazu wird die Probelösung in ein Gel eingebracht, an das ein elektrisches Feld angelegt wird. Die verwendeten Gele bestehen normalerweise aus Agarose oder Polyacrylamid. Sie enthalten ein kompliziertes Porensystem, durch das die Teilchen wandern müssen. Im Falle der negativ geladenen DNA kommt es zu einer Wanderung in Richtung des positiven Pols (Anaphorese). Die Wanderungsgeschwindigkeit hängt dabei vor allem von der Größe und der Ladung der Teilchen ab. Einen weiteren Einfluss hat die Gestalt des Analyten: je kleiner und geladener die DNA-Bruchstücke sind, desto schneller können sie durch das Gel wandern. Dieser elektrokinetische Effekt ermöglicht eine Auftrennung der DNA-Bruchstücke nach Größe und Ladung.

Die Plasmid-DNA des Bakteriophagen  $\Phi$ X-174 kommt in drei verschiedenen Formen vor. Diese führen im Elektropherogramm zu charakteristische Banden (Schema 1, Position 2):

- Supercoiled DNA (Bande I): die ringförmige DNA zeigt zusätzliche Verdrehungen in der Struktur.
- Nicked DNA (Bande II): ein Strang der Doppelhelix ist getrennt.
- Concatemere DNA (Bande III, sehr schwach): kommt durch Oligomerisation der DNA zustande.

Weiterhin kann man in der Position 3 in Abbildung 18 die Bande der linearen DNA (Bande IV) erkennen. Sie wurde durch Spaltung des Plasmidringes mit Hilfe eines Enzyms gewonnen. Die Restriktionsendonuklease Xho I hat dabei den Plasmidring mit einem einzigen Schnitt durchtrennt.

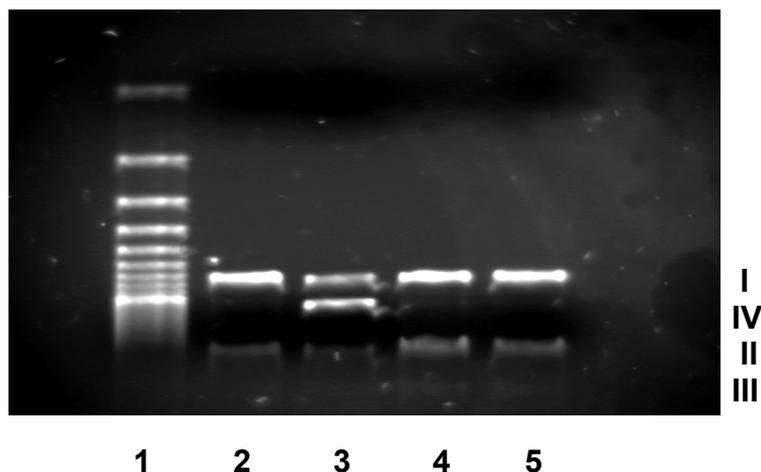
In Position 1 befinden sich die Banden des Molekularmarkers. Mit seiner Hilfe kann die Größe linearer DNA-Bruchstücke ermittelt werden. Die oberste Bande besteht aus einem Bruchstück mit 1000 bp. In absteigender Folge kommen pro Bande jeweils 500 bp hinzu. Vergleicht man nun die Lage der linearen DNA in Position 3 mit der Maßskala des Molekularmarkers, so kann man erkennen, dass diese zwischen 5000 und 5500 bp enthalten muss. Dieses stimmt mit dem erwarteten Wert von 5386 bp gut überein.



**Abbildung 18:** Elektropherogramm. Position (1): Molekularmarker (500 bp), (2): Plasmid-DNA, (3): lineare DNA.

### 5.1.1 Versuche zur DNA-Spaltung mit (–)-Isooncinotin (109)

Da Polymethylen-Polyamine eine starke Wechselwirkung mit Nucleinsäuren eingehen, sollte untersucht werden, ob (–)-Isooncinotin (**109**) in der Gegenwart von Kupfer(II)-Ionen dazu in der Lage ist, die doppelsträngige DNA zu schneiden. Dazu wurde die supercoiled DNA (I) mit zwei unterschiedlichen Konzentrationen an (–)-Isooncinotin (**109**) in Gegenwart von Cu(II)-Ionen bei 37 °C für eine Stunde inkubiert. In Abbildung 19 ist das Elektropherogramm dieser Experimente zu sehen. Wie deutlich zu erkennen ist, kam es weder bei einer Konzentration von 50 µM noch bei 100 µM an (–)-Isooncinotin (**109**) zu einem Zerschneiden der DNA.

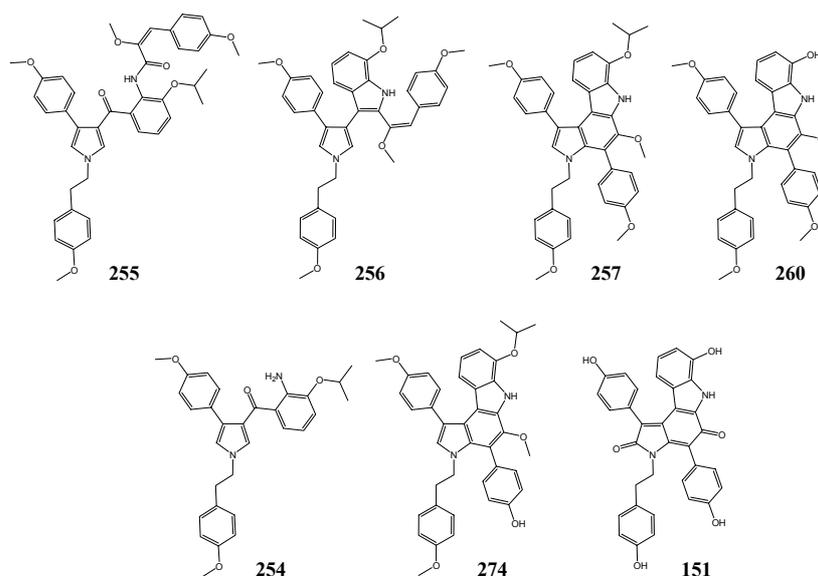


**Abbildung 19:** Elektropherogramm. Versuchte DNA-Spaltung mit (–)-Isooncinotin (**109**) in Gegenwart von Kupferionen. Position (1): Molekularmarker (500 bp), (2): Blindprobe (nur DNA), (3): lineare DNA, (4): DNA + 100 µM-Lsg. **109** + Cu(II), (5): DNA + 50 µM-Lsg. **109** + Cu(II). Reaktionsmischung (20 µL Gesamtvolumen): supercoiled Plasmid-DNA (ca. 300 ng), 10 mM MOPS Puffer (pH 7.4), 75 mM NaCl-Lsg., 50µM oder 100µM Lsg. von (–)-Isooncinotin (**109**) in CH<sub>3</sub>CN und 30 µM Cu(OAc)<sub>2</sub>-Lsg. Inkubationszeit: 1h bei 37 °C.

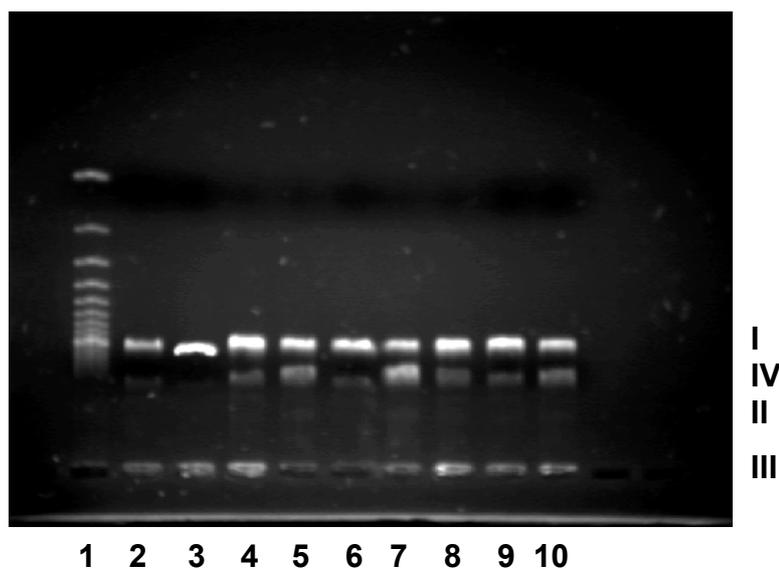
### 5.1.2 Versuche zur DNA-Spaltung mit Dictyodendrin-Derivaten

Seit langem ist bekannt, dass Phenole unter aeroben Bedingungen und in der Gegenwart von Kupfer-Amin-Komplexen zu Catecholen oxidiert werden.<sup>[267-269]</sup> Diese werden durch weitere Oxidation in die entsprechenden Chinone überführt. Das bei dieser Autoxidation entstehende H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> wird durch die Kupferionen in Sauerstoffradikale gespalten. Dabei handelt es sich wahrscheinlich um HO-Radikale, welche schließlich DNA-Schäden verursachen.<sup>[267-273]</sup> Die in Abbildung 20 graphisch dargestellten Dictyodendrin-Derivate und Syntheseintermediate wurden auf ihre Fähigkeit zur DNA-Spaltung untersucht.

Das dargestellte Elektropherogramm in Abbildung 21 zeigt die Ergebnisse der Spaltung von Plasmid-DNA mit den Dictyodendrin-Derivaten in Gegenwart von Kupfer. Die Konzentration der Verbindungen betrug 30 µM und die Inkubationszeit eine Stunde bei 37 °C. Unter diesen Bedingungen wurde die supercoiled DNA (I) nur durch die Verbindungen **256** und **260** (Positionen 5 und 7) teilweise zur nicked DNA (II) gespalten. Am aktivsten erwies sich dabei das Phenol **260** (Position 7), welches die deutlich sichtbare nicked DNA-Bande (II) erkennen lässt.



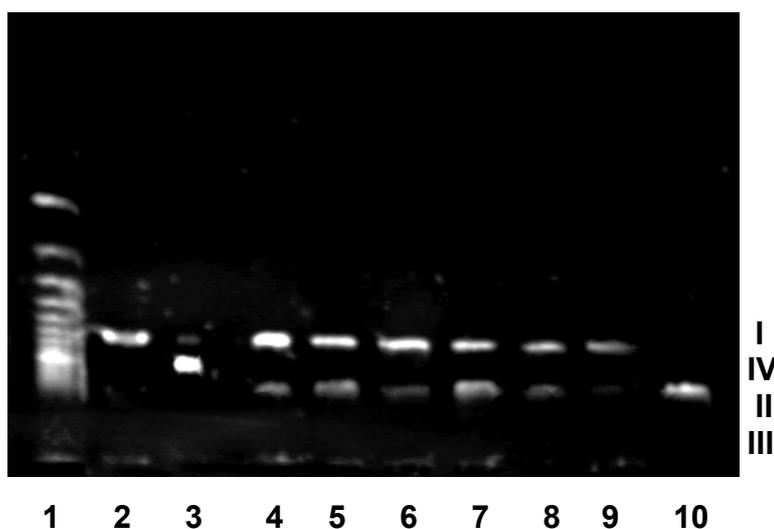
**Abbildung 20:** Untersuchte Verbindungen aus der Dictyodendrin-Reihe.



**Abbildung 21:** Elektropherogramm. Die von Dictyodendrin-Derivaten hervorgerufene DNA-Spaltung in Gegenwart von Kupferionen. Position (1): Molekularmarker (500 bp), (2): Blindprobe (nur DNA), (3): lineare DNA, (4): DNA + **255** + Cu(II), (5): DNA + **256** + Cu(II), (6): DNA + **257** + Cu(II), (7): DNA + **260** + Cu(II), (8): DNA + **254** + Cu(II), (9): DNA + **274** + Cu(II), (10): DNA + **151** + Cu(II). Reaktionsmischung (20  $\mu$ L Gesamtvolumen): supercoiled Plasmid-DNA (ca. 300 ng), 10 mM MOPS Puffer (pH 7.4), 75 mM NaCl-Lsg., 30  $\mu$ M Lsg. von Dictyodendrin-Derivaten in  $\text{CH}_3\text{CN}$  und 30  $\mu$ M  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ -Lsg. Inkubationszeit: 1h bei 37  $^\circ\text{C}$ .

Durch den Austausch des MOPS Puffers gegen *n*-Butylamin konnte die Strangspaltungsaktivität bei einigen Derivaten deutlich erhöht werden (Abbildung 22). Während bei den Verbindungen **256** und **260** (Positionen 5 und 7) wiederum die Bildung von nicked DNA (II) beobachtet werden konnte, hat Verbindung **151** (Position 10) die Plasmid-DNA komplett in die nicked Form überführt. In keinem der Fälle kam es allerdings zur Bildung linearer DNA (IV).

Die erhaltenen Daten decken sich mit den Ergebnissen von HECHT, der in mehreren Arbeiten zeigen konnte, dass einfache 5-Alkylresorcinole dazu in der Lage sind, Plasmid-DNA zu spalten.<sup>[270-272]</sup> Bei den strukturell eng verwandten Turrianen konnte dieser Effekt ebenfalls beobachtet werden.<sup>[274]</sup> Es handelt sich bei den Turrianen um makrozyklische Bisphenole. Untersuchungen an Halitulिन- und Storniamid A-Derivaten, welche neben Phenolgruppen auch eine Pyrroleinheit enthalten, zeigten, dass auch solche Verbindungen Plamid-DNA spalten können.<sup>[275]</sup> Aufgrund der Struktur der untersuchten Verbindungen (**151**, **254-257**, **260** und **274**) kommt es wahrscheinlich auch zur Interkalation in die DNA. Dabei schiebt sich das Molekül zwischen die DNA-Basen, was im Fall der B-Form Helix zu einer Entwindung von 20° führt und den Abstand der Basen um 3.4 Å auf 7 Å verdoppelt.

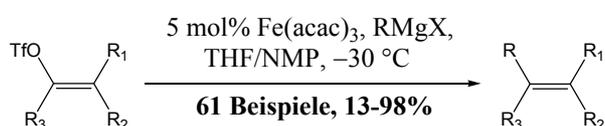


**Abbildung 22:** Elektropherogramm. Die von Dictyodendrin-Derivaten hervorgerufene DNA-Spaltung in Gegenwart von *n*-Butylamin und Kupferionen. Position (1): Molekularmarker (500 bp), (2): Blindprobe (nur DNA), (3): lineare DNA, (4): DNA + **255** + *n*-BuNH<sub>2</sub> + Cu(II), (5): DNA + **256** + *n*-BuNH<sub>2</sub> + Cu(II), (6): DNA + **257** + *n*-BuNH<sub>2</sub> + Cu(II), (7): DNA + **260** + *n*-BuNH<sub>2</sub> + Cu(II), (8): DNA + **254** + *n*-BuNH<sub>2</sub> + Cu(II), (9): DNA + **274** + *n*-BuNH<sub>2</sub> + Cu(II), (10): DNA + **151** + *n*-BuNH<sub>2</sub> + Cu(II). Reaktionsmischung (20 µL Gesamtvolumen): supercoiled Plasmid-DNA (ca. 300 ng), 2 mM *n*-Butylamin, 75 mM NaCl-Lsg., 30µM Lsg. von Dictyodendrin-Derivaten in CH<sub>3</sub>CN und 30 µM Cu(OAc)<sub>2</sub>-Lsg. Inkubationszeit: 1h bei 37 °C.

## 6 Zusammenfassung

C-C-Verknüpfungsreaktionen sind ein wichtiges Werkzeug in der Synthese komplexer Moleküle. Durch die Verwendung von Übergangsmetallen werden nicht nur selektive Reaktionen ermöglicht, sondern auch Reaktionswege beschritten, die vom klassischen, unkatalysierten Standpunkt aus unmöglich erscheinen. Die bei der Übergangsmetall-katalysierten Umsetzung von Grignardverbindungen mit organischen Elektrophilen häufig eingesetzten Nickel- und Palladiumkatalysatoren haben den Nachteil, dass sie entweder toxisch oder teuer sind. Deshalb ist es erforderlich neue Katalysatoren zu finden, die bei gleicher Effektivität preiswert und weniger toxisch sind.

Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit wurden niedervalente Eisenspezies für  $sp^3$ - $sp^2$  und  $sp$ - $sp^2$ -Kreuzkupplungen eingesetzt. Die Basis für diese Methode wurde durch frühe Arbeiten von KOCHI gelegt, der Eisen-katalysierte Umsetzungen von Vinylbromiden und Organomagnesiumverbindungen beschrieb. Dies wurde kürzlich von FÜRSTNER wieder aufgegriffen, der eine Methode zur Arylierung und Alkylierung von Chlorarenen mit  $Fe(acac)_3$  als Präkatalysator entwickelte. Um die Anwendungsbreite dieser C-C-Verknüpfungsreaktion zu erweitern, wurde eine effiziente Methode für die Eisen-katalysierte Kreuzkupplung zwischen Enoltriflaten und Grignardverbindungen entwickelt (Schema 80).

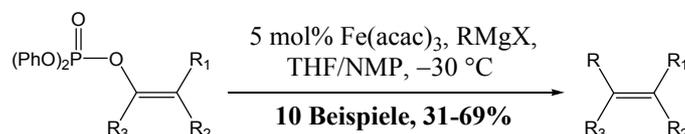


**Schema 80:** Eisen-katalysierte Kreuzkupplung von Enoltriflaten mit Grignardreagenzien.

Die verwendeten Enoltriflate wurden ausgehend von Ketonen,  $\beta$ -Ketoestern, Lactonen, Thiolactonen oder 1,3-Diketonen in guten bis sehr guten Ausbeuten synthetisiert. Neben zyklischen und azyklischen Substraten wurden auch aus Steroiden und Terpenen erzeugte Enoltriflate erfolgreich eingesetzt. Es stellte sich heraus, dass die angewendeten Reaktionsbedingungen eine hohe Toleranz gegenüber einer Vielzahl von funktionellen Gruppen sicherstellen. So werden im elektrophilen Kupplungspartner Funktionalitäten wie z.B. Acetale, Carbamate,  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ketone, Ester, Lactone, Ether, Thioether und Pyridine toleriert. Ebenfalls können funktionalisierte Organomagnesiumverbindungen erfolgreich eingesetzt werden. Ether-, Acetal-, Trimethylsilyl-, Alkynyl-, Chlor-, sowie verschiedene Arylgruppen werden im Nukleophil akzeptiert. Die jeweiligen Kreuzkupplungsprodukte wurden dabei in guten Ausbeuten erhalten. Erstaunlicherweise werden auch Methylolithium

und Methylmagnesiumbromid übertragen, zwei Nucleophile die sich im Falle der Chlorarene als unreaktiv erwiesen.

Neben den Enoltriflaten konnten auch die preiswerteren und stabileren Enolphosphate in vertretbaren Ausbeuten gekuppelt werden (Schema 81).

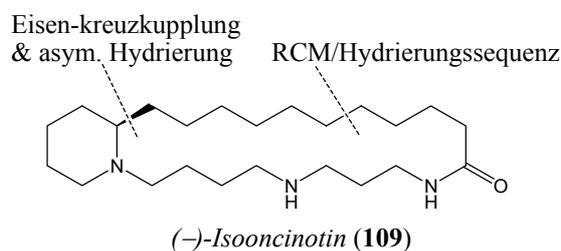


**Schema 81:** Eisen-katalysierte Kreuzkupplung von Enolphosphaten mit Grignardreagenzien.

Die entwickelte Methode ermöglicht neben dem selektiven Aufbau tetrasubstituierter Doppelbindungen auch einen Zugang zu 4-Alkyl-2(5*H*)-furanonen, welche ein wichtiges Strukturelement in verschiedenen Naturstoffen darstellen.

Hervorzuheben ist bei den neu entwickelten Kreuzkupplungen, dass nicht auf teure und umweltgefährdende Metallkatalysatoren zurückgegriffen werden muss. Stattdessen können billige, stabile und ungiftige Eisensalze verwendet werden. Weitere Attraktivität erlangt das Verfahren durch die ligandenfreien und milden Reaktionsbedingungen, was für industrielle Anwendungen große Vorteile bieten sollte.

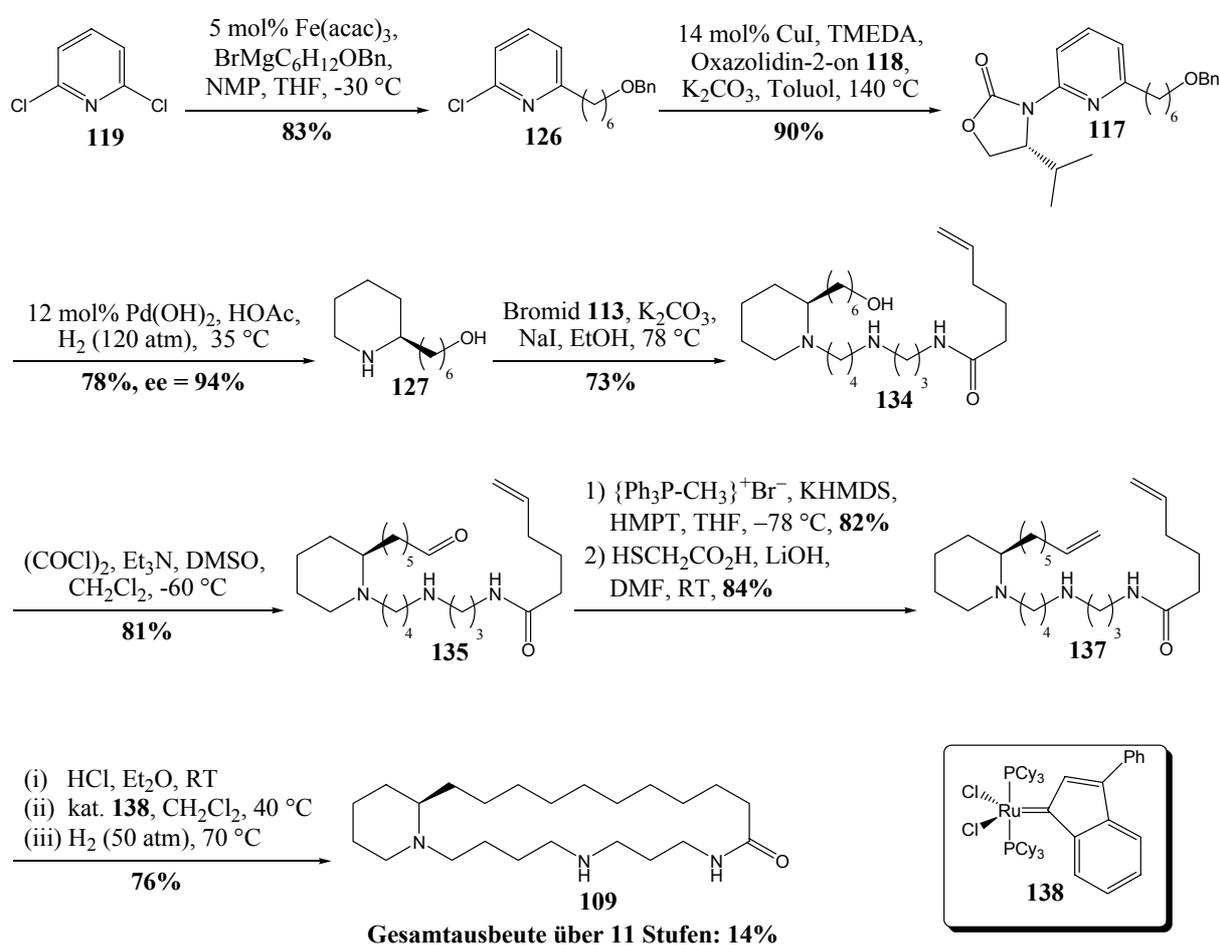
Eine Anwendung fand die Eisen-katalysierte Kreuzkupplung im zweiten Teil der Arbeit mit der ersten asymmetrischen Totalsynthese von (–)-Isooncinotin (**109**). Dieses natürlich vorkommende Alkaloid ist durch einen die biogene Base Spermidin enthaltenden 22-gliedrigen Lactamring charakterisiert (Abbildung 20).



**Abbildung 20:** Schlüsselschritte bei der Synthese von (–)-Isooncinotin (**109**).

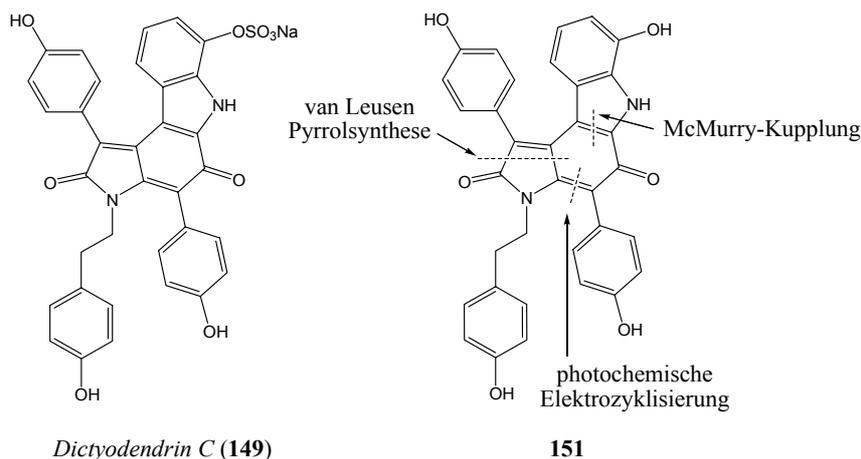
Es wurde eine Syntheseroute entwickelt, in der alle Schlüsselschritte Übergangsmetall-katalysiert sind. Den Auftakt der Synthese bildete eine selektive, Eisen-katalysierte Alkyl-Aryl-Kreuzkupplung, welche eine Desymmetrisierung des 2,6-Dichlorpyridins (**119**) ermöglicht. Durch eine Kupfer-katalysierte Reaktion wurde das chirale Auxiliar in das

Pyridinderivat **126** eingeführt. Das chirale Zentrum des Moleküls wurde in einem darauf folgendem Schritt durch eine neuartige, asymmetrische Hydrierung des Pyridin-Grundkörpers aufgebaut. Durch diese Sequenz wurde erstmals ein dreistufiger und rein katalytischer Zugang zum chiralen Hydroxyalkylpiperidin **127** geschaffen. Nach einer Alkylierung des Piperidins und anschließender Swern-Oxidation der Hydroxygruppe wurde der Aldehyd **135** olefiniert und die Nosylgruppe abgespalten. Den Abschluss der Synthese bildete eine effiziente Ringschlussmetathese/Hydrierungssequenz, welche zu dem gesättigten, makrozyklischen Naturstoff in einer einzigen abschließenden Syntheseoperation führte (Schema 82). Damit wurde erstmals ein Zugang zu enantiomerenreinem (–)-Isooncinotin (**109**) ermöglicht.



**Schema 82:** Synthese von (–)-Isooncinotin (**109**).

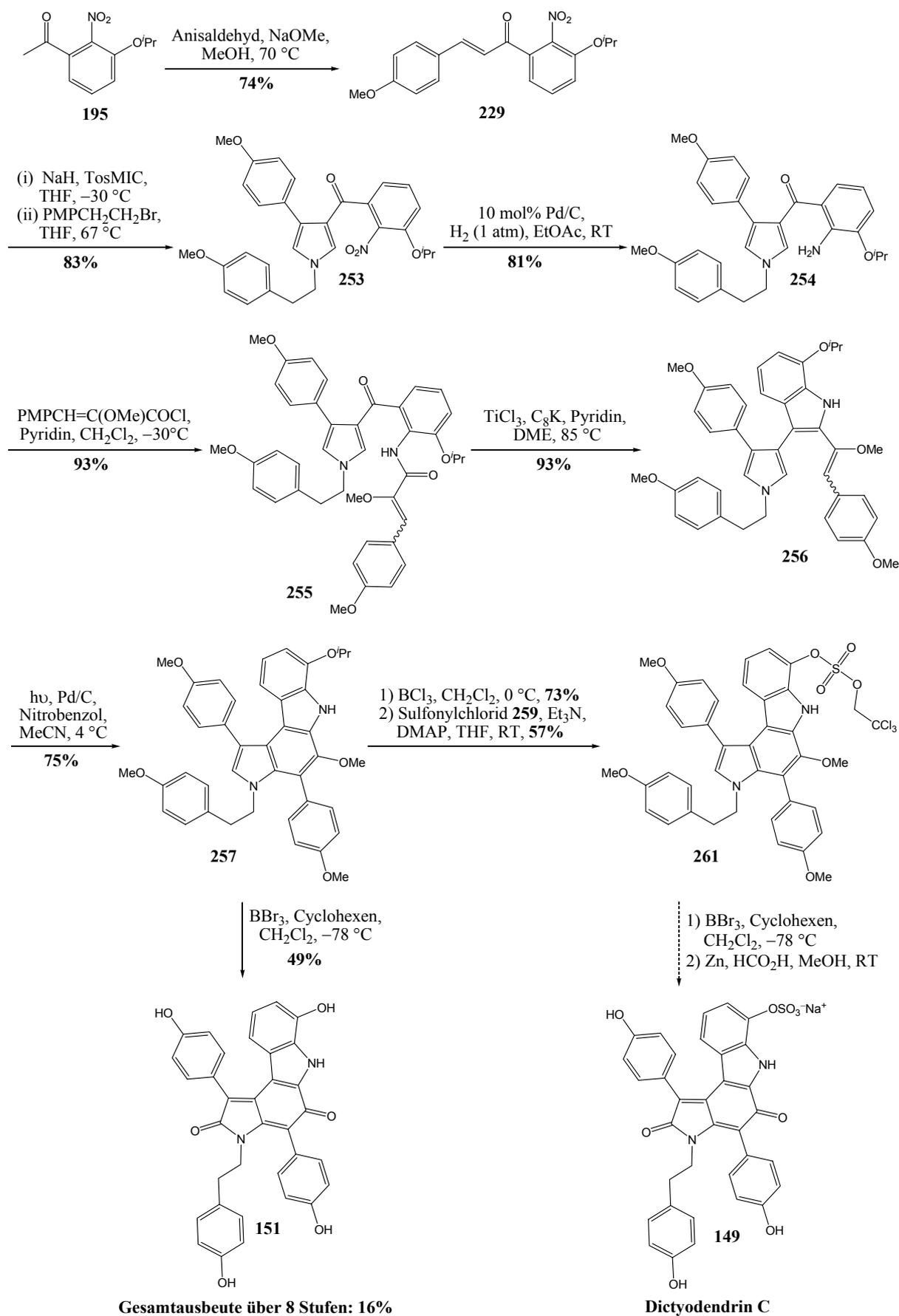
Der dritte und letzte Teil der Arbeit befasst sich mit Studien zur Totalsynthese der Dictyodendrine. Es handelt sich dabei um eine neue Familie natürlich vorkommender Pyrrolocarbazole die im Jahre 2003 von FUSETANI aus dem marinen Schwamm *Dictyodendrilla verongiformis* isoliert wurde.



**Abbildung 21:** Dictyodendrin C (**149**) und retrosynthetische Schnitte beim Grundkörper **151**.

Erste biologische *Screenings* zeigten, dass die Dictyodendrine die Telomerase-Aktivität bei einer Konzentration von 50 µg/mL zu 100% inhibieren. Die Dictyodendrine sind die einzigen bekannten marinen Telomerase-Inhibitoren die sowohl *in vitro* als auch *in vivo* aktiv sind. Bei der Telomerase handelt es sich um ein Ribonukleinprotein (RNP) das in 85% aller Tumore exprimiert wird, in normalen somatischen Zellen aber kaum aktiv ist. Dieses Enzym ist in der Lage, die telomeren Abschnitte an den Chromosomenenden zu verlängern. Die Telomere verkürzen sich in normalen Zellen bei jeder DNA-Replikation und stellen eine mitotische Uhr dar, welche die Lebensspanne eines Organismus bestimmt. Da die Telomerase nur in malignen Zellen exprimiert wird, könnten entsprechende Antagonisten einen neuen Ansatz zur Bekämpfung von Krebs ermöglichen. Neben den pharmakologischen Eigenschaften macht vor allem die einzigartige Architektur des Skeletts die Dictyodendrine zu lohnenden Zielen für die Naturstoffsynthese.

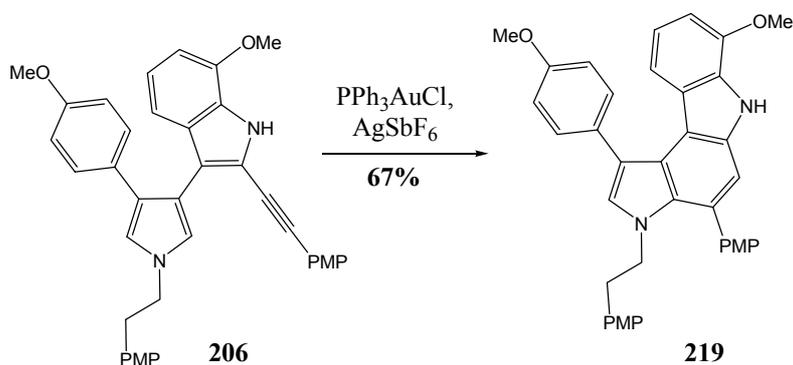
Die Synthese des Grundkörpers von Dictyodendrin C (**149**) ging von dem funktionalisierten Acetophenon **195** aus, welches mit Anisaldehyd zum Chalkon kondensiert wurde. Eine anschließende VAN LEUSEN Pyrrolsynthese ermöglichte den Aufbau des Pyrrols **253**. Nach Reduktion der Nitrogruppe wurde das entstandene Amin **254** mit dem in vier Stufen aus *para*-Hydroxybrenztraubensäure erhältlichen Säurechlorid zum Amid **255** gekuppelt. Dieses wurde unter reduktiven Bedingungen mit niedervalentem Titan zum Indol **256** zyklisiert. Der hexasubstituierte Benzolring des Pyrrolocarbazol-Skelettes konnte durch oxidative, photochemische Elektrozyklisierung des Hexatriens **256** aufgebaut werden. Eine globale Entschützung des Pyrrolocarbazols **257** führte in guten Ausbeuten zu Pyrrolidinon **151**, welches sich durch spontane Autoxidation bildet. Um die im Dictyodendrin C vorhandene Sulfatgruppe einzuführen wurde ausgehend von Verbindung **257** eine selektive Spaltung des Isopropylethers durchgeführt. Der Alkohol wurde sodann mit dem Sulfonylchlorid **259** zum Schwefelsäurediester **261** umgesetzt (Schema 83).



**Schema 83:** Synthese des Grundkörpers von Dictyodendrin C (**149**).

Den formalen Abschluss der Synthese bilden die Spaltung der Methylarylether und die Entschützung des Sulfates. Die beiden abschließenden Schritte sind zurzeit Gegenstand weiterer Untersuchungen.

Die entwickelte Route sollte einen kurzen, flexiblen und effizienten Zugang zu allen Vertretern der Dictyodendrine liefern. Der Grundkörper von Dictyodendrin C konnte in acht Stufen und einer Gesamtausbeute von 16% erhalten werden. Neben einer Reihe weiterer Derivaten konnte auch ein zweiter Zugang zum Pyrrolocarbazol-Skelett entwickelt werden. Hierbei wird der zentrale Benzolring durch eine Gold-katalysierte Zyklusomerisierung in exzellenter Ausbeute aufgebaut (Schema 84).



**Schema 84:** Alternativer Zugang zum Pyrrolocarbazol-Skelett.

Erste von uns durchgeführte biochemische Untersuchungen konnten zeigen, dass die dargestellten Dictyodendrin-Derivate unter oxidativen Bedingungen DNA spalten. Nähergehende Untersuchungen bzgl. der Telomerase-Inhibition und einer Optimierung des biologischen Profils sind im Gange.

Teile der vorliegenden Arbeit sind in mehreren Publikationen zusammengefasst worden.<sup>[4, 5]</sup>

## 7 Experimenteller Teil

### 7.1 Allgemeine Hinweise

#### Allgemeine Arbeitsweise

Feuchtigkeits- und oxidationsempfindliche Reaktionen wurden in ausgeheizten Glasgeräten unter Argonatmosphäre durchgeführt. Mikrowellenexperimente wurden unter Verwendung von speziellen, verschließbaren Glasgefäßen in einem Smith Creator Reaktor durchgeführt (Personal Chemistry, Konstanz). Lösungsmittel und Reagenzien wurden zumeist mit Hilfe von getrockneten, argongespülten Spritzen und Kanülen durch Septen zugegeben.

Feststoffe wurden durch Filtration über Glasfritten gewonnen oder abgetrennt und Flüssigkeiten durch Umkondensieren oder Umdrücken durch Edelstahlkanülen transferiert.

Zur Extraktion verwendete Lösungsmittel wurden zuvor durch Destillation gereinigt. Verwendete wässrige Lösungen von NaCl, NaHCO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NH<sub>4</sub>Cl waren, sofern nicht anders vermerkt, über Bodensatz gesättigt.

#### Lösungsmittel

Die verwendeten Lösungsmittel wurden durch Destillation über den folgenden Reagenzien getrocknet und unter Argon aufbewahrt: Aceton (CaH<sub>2</sub>), Acetonitril (CaH<sub>2</sub>), Benzol (Na), CCl<sub>4</sub> (P<sub>4</sub>O<sub>10</sub>), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (P<sub>4</sub>O<sub>10</sub>), Diethylether (Na/K-Legierung), *N,N'*-Diisopropylamin (CaH<sub>2</sub>), DME (Na/K-Legierung), DMF (Dibutylzinn-dilaureat, Desmodur®), DMSO (CaH<sub>2</sub>), Ethanol (Na), Methanol (Mg), Pyridin (CaH<sub>2</sub>), THF (Mg-Anthracen oder Na/K-Legierung), Toluol (NaAlEt<sub>4</sub> oder Na/K-Legierung), Triethylamin (CaH<sub>2</sub>).

#### Chromatographische Methoden

Die angegebenen R<sub>f</sub>-Werte beziehen sich auf qualitative Dünnschichtchromatographie. Eingesetzt wurden Fertigfolien (Polygram SIL G/UV254 und Polygram Alox N/UV254 der Firma Macherey-Nagel, Düren) und Gemische aus Hexan und Ethylacetat als Laufmittel.

Die Detektion der Analyte wurde auf verschiedene Weise vorgenommen:

- Bestrahlung der DC-Karte mit UV-Strahlung der Wellenlänge 254 bzw. 366 nm bei UV-Löschung (zusätzliche Anfärbung).
- Kaliumpermanganat-Reagenz (3.0 g Kaliumpermanganat, 20.0 g Kaliumcarbonat und 0.3 g Kaliumhydroxid, gelöst in 300 mL dest. Wasser).

- Cer(IV)/Ammoniummolybdat-Reagenz (2.0 g Cer(IV)-sulfat, 50.0 g Ammoniummolybdat und 50 mL konz. Schwefelsäure, gelöst in 450 mL dest. Wasser).
- Vanillin-Reagenz (43.0 g Vanillin und 12.5 mL konz. Schwefelsäure in 1 L Ethanol).
- Molybdatophosphorsäure-Reagenz (40 g Molybdatophosphorsäure in 1 L Ethanol).
- Cer(IV)/MoO<sub>3</sub>H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>-Reagenz (20 g Cer(IV)-sulfat und 25 g MoO<sub>3</sub>H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> in 1 L Schwefelsäure (16%)).
- Eintauchen der DC-Karte in eine Lösung von 50 mg Silbernitrat in 0.5 mL Wasser und 10 mL Ethylenglycolmonophenylether in 100 mL Aceton mit 0.05 mL Wasserstoffperoxid und nachfolgendes Belichten mit ungefiltertem UV-Licht (für halogenierte Kohlenwasserstoffe).
- Eintauchen der DC-Karte in eine Lösung von 2 g Glucose in 10 mL Phosphorsäure (85%) und 40 mL Wasser, aufgefüllt mit 30 mL Ethanol und 30 mL 1-Butanol und nachfolgendes Erwärmen auf 115 °C (für Carbonsäuren).
- Jod-Kammer (Jodkristalle in einer Glaskammer).

### Präparative Chromatographische Trennungen

Säulenchromatographische Reinigungen wurden bei leicht erhöhtem Druck (Flash-Chromatographie) mit Kieselgel (Merck, Typ 9385, 230 - 400 mesh, 60 Å Porendurchmesser), neutralem Alox (Aldrich, Typ 507C, ~ 150 mesh, 58 Å Porendurchmesser) oder Florisil (Aldrich, 60-100 mesh) als stationärer Phase durchgeführt. Die für die Chromatographie verwendeten Lösungsmittel wurden vor Gebrauch destillativ gereinigt. Als mobile Phase wurden Mischungen aus Hexan/Ethylacetat, Pentan/MTBE, Pentan/Diethylether, Dichlormethan/Methanol oder Dichlormethan/Aceton verwendet. Die Zusammensetzung der mobilen Phase ist als Volumenverhältnis der Komponenten angegeben.

Die Reinheit isolierter Verbindungen wurde mittels Dünnschicht-, Gas- und Flüssigkeitschromatographie sowie durch NMR-Spektroskopie kontrolliert.

## 7.2 Analytische Methoden

### GC-MS

Verwendet wurde ein Hewlett Packard HP 6890 Gaschromatograph mit Massendetektor HP 5973 (Kapillarsäule HP-5MS (Crosslinked 5 % PH ME Siloxane);  $l = 30 \text{ m}$ ,  $\varnothing = 0.25 \text{ mm}$ ).

### NMR-Spektroskopie

Die NMR-Spektren wurden an FT-NMR-Geräten der Fa. Bruker aufgenommen: DPX 300 bzw. AMX 300 ( $^1\text{H}$ : 300.1 MHz;  $^{13}\text{C}$ : 75.5 MHz), AMX 400 bzw. AV 400 ( $^1\text{H}$ : 400.1 MHz;  $^{13}\text{C}$ : 100.6 MHz) und DMX 600 ( $^1\text{H}$ : 600.2 MHz;  $^{13}\text{C}$ : 150.9 MHz;  $^{15}\text{N}$ : 60.8 MHz). Die chemischen Verschiebungen ( $\delta$ ) sind in ppm relativ zu Tetramethylsilan (für  $^1\text{H}$  und  $^{13}\text{C}$ ) bzw. Nitromethan (für  $^{15}\text{N}$ ) und die Kopplungskonstanten ( $J$ ) in Hertz (Hz) angegeben.

### Infrarotspektroskopie

Die Infrarotspektren wurden an einem Nicolet FT-7199-Spektrometer aufgenommen. Charakteristische Absorptionsbanden sind in Wellenzahlen ( $\text{cm}^{-1}$ ) angegeben.

### Massenspektrometrie

Die Aufnahme der EI-Massenspektren erfolgte an einem Finnigan MAT 8200 oder Finnigan MAT 4000 Spektrometer. ESI-Messungen wurden an einem Hewlett Packard HP 5989 B MS-Engine durchgeführt. Hochauflösende Massenspektren wurden an einem Finnigan MAT 95 Spektrometer aufgenommen. GC-MS-Kopplungen wurden an einem Hewlett Packard HP 5890 Spektrometer mit Massendetektor (Finnigan MAT SSQ 7000) durchgeführt. LC-MS-Kopplungen wurden an einem Hewlett Packard HP 1090 HPL-Chromatograph mit Massendetektor gemessen.

### Analytische Gaschromatographie

Zur quantitativen Analyse der Reaktionsmischungen wurde die analytische Gaschromatographie an einem Hewlett Packard HP 5890, Hewlett Packard HP 6890 oder Agilent 6880 (GC-MS) Gaschromatograph eingesetzt. Dazu wurde standardmäßig eine Säule vom Typ HP-5MS (5% Phenylmethylsiloxan,  $30 \text{ m} \times 250 \mu\text{m} \times 0.25 \mu\text{m}$ ) verwendet.

Der quantitativen Auswertung lag die Integration über die Substanzpeaks ohne Berücksichtigung von Responsefaktoren zugrunde.

### **Flüssigkeitschromatographie**

HPLC-Messungen erfolgten an einem Hewlett Packard HP 1090M HPL-Chromatograph mit Diodenarraydetektor.

### **Schmelzpunktbestimmungen**

Schmelzpunkte wurden an einem Schmelzpunktapparat der Fa. Büchi (B-540) bestimmt und sind nicht korrigiert.

### **Elementaranalysen**

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

### **Drehwertbestimmungen**

Drehwerte wurden an einem Digital Polarimeter 343 plus der Firma Perkin-Elmer bei  $\lambda = 589 \text{ nm}$  (Natrium-Linie) in einer 10 cm Küvette bei 20 °C gemessen.

## 7.3 Eisenkatalysierte Kreuzkupplungen

### 7.3.1 Enoltriflate

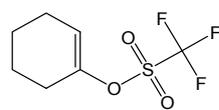
#### Arbeitsvorschrift zur Darstellung von Enoltriflaten (AV1)

Das jeweilige Keton (10 mmol) wurde in THF (10 mL) gelöst und tropfenweise zu einer Lösung von LDA (11 mmol) in THF (15 mL) bei -78 °C zugegeben. Die Lösung wurde zwei Stunden bei dieser Temperatur gerührt. *N*-Phenyltrifluormethansulfonimid (11 mmol) in THF (10 mL) wurde zugegeben, die Reaktionsmischung auf 0 °C erwärmt und bei dieser Temperatur neun Stunden gerührt. Wasser (15 mL) wurde zugesetzt und mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösungsmittel entfernt, und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt.

#### Cyclohexenyl-trifluormethansulfonat (10)<sup>[67]</sup>

Gemäss AV1 wurden Cyclohexanon (200 mg, 2.00 mmol) mit LDA (2.2 mmol) und *N*-Phenyltrifluormethansulfonimid (786 mg, 2.20 mmol) in THF (8 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan:EtOAc = 4:1) wurde die Titelverbindung als farbloses Öl (374 mg, 81%) erhalten.

$R_F = 0.74$  (Hexan:EtOAc = 2:1). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$ /ppm = 5.76 (m, 1H), 2.32 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.58 (m, 2H). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$ /ppm = 149.9, 119.0 (q,  $J_{CF} = 320.1$  Hz), 118.9, 27.9, 24.3, 23.1, 21.4. IR (Film):  $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup> = 2945, 2894, 2868, 1690. MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 230 (23 [M<sup>+</sup>]), 151 (3), 138 (11), 125 (4), 97 (6), 85 (3), 79 (40), 69 (75), 55 (43), 41 (100).

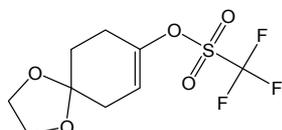


#### 1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-yl-trifluormethansulfonat (11)

Gemäss AV1 wurde 1,4-Dioxaspiro[4.5]decan-8-on (600 mg, 3.80 mmol) mit LDA (4.20 mmol), DMPU (1.40 mL, 11.4 mmol) und *N*-Phenyltrifluormethansulfonimid (1.50 g, 4.20 mmol) in THF (10 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an

Kieselgel (Hexan:EtOAc = 10:1) wurde die Titelverbindung als farbloses Öl (1.06 g, 97%) erhalten.

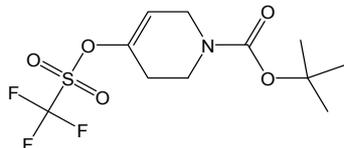
$R_F = 0.22$  (Hexan:EtOAc = 10:1).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta/\text{ppm} = 5.67$  (m, 1H), 3.97 (m, 4H), 2.52 (m, 2H), 2.39 (m, 2H), 1.87 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta/\text{ppm} = 148.7$ , 118.9 (q,  $J_{\text{CF}} = 320.0$  Hz), 116.4, 106.4, 65.1, 34.5, 31.3, 26.8. IR (Film):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 2965$ , 2892, 1691, 1417, 1248, 1209, 1142, 1069, 983, 881, 609. MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 225 (6), 155 (100), 127 (5), 111 (17), 92 (14), 83 (19), 73 (9), 55 (33), 39 (5). HR-MS ber. für  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_5\text{S}$ : 289.0357 (M+H); gef.: 289.0360 (M+H).



### **tert-Butyl-4-[[[(trifluoromethyl)sulfonyl]oxy]-3,6-dihydro-1(2H)-pyridincarboxylat (12)<sup>[30]</sup>**

Gemäss AV1 wurde *tert*-Butyl-4-oxopiperidincarboxylat (600 mg, 3.00 mmol) mit LDA (3.30 mmol), DMPU (1.1 mL, 9 mmol) und *N*-Phenyltrifluormethansulfonimid (1.20 g, 3.30 mmol) in THF (10 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan:EtOAc = 15:1) wurde die Titelverbindung als farbloses Öl (723 mg, 73%) erhalten.

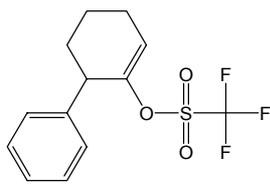
$R_F = 0.55$  (Hexan:EtOAc = 4:1).  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta/\text{ppm} = 5.77$  (m, 1H), 4.02 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), 2.43 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta/\text{ppm} = 154.5$ , 121.0, 116.8, 80.5, 42.2, 28.4. IR (Film):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 2979$ , 1703, 1418, 1368, 1335, 1246, 1211, 1169, 1142, 1065, 875, 826, 612. MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 331 (0.3 [ $\text{M}^+$ ]), 274 (11), 258 (11), 230 (3), 142 (11), 98 (5), 69 (5), 57 (100), 41 (14).



### **6-Phenylcyclohexenyl-trifluoromethansulfonat (13)<sup>[276]</sup>**

Gemäss AV1 wurden 2-Phenylcyclohexanon (1.00 g, 5.70 mmol) mit LDA (6.30 mmol) und *N*-Phenyltrifluormethansulfonimid (2.40 g, 6.80 mmol) in THF (15 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan:EtOAc = 200:1) wurde die Titelverbindung als farbloses Öl (981 mg, 56%) erhalten.

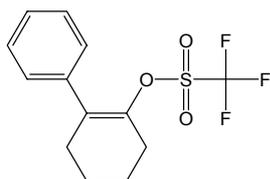
$R_F = 0.18$  (Hexan).  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta/\text{ppm} = 7.40\text{-}7.23$  (m, 5H), 6.06 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 2.40-2.13 (m, 3H), 1.88-1.52 (m, 3H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta/\text{ppm} = 150.2, 141.1, 128.9, 128.3, 127.4, 121.6, 118.8$  (q,  $J_{\text{CF}} = 320.4$  Hz), 44.9, 33.8, 24.8, 19.0. IR (Film):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3065, 3030, 2946, 2865, 1680, 1603, 1494, 1445, 1416, 1246, 1209, 1142, 1081, 1029, 886, 761, 701, 609$ . MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 306 (24 [ $\text{M}^+$ ]), 228 (4), 173 (11), 156 (93), 141 (28), 128 (40), 104 (12), 91 (100), 78 (12), 67 (10), 55 (8), 41 (16).



## 2-Phenylcyclohexenyl-trifluoromethansulfonat (14)<sup>[277]</sup>

Zu einer Suspension von NaH (260 mg, 10.8 mmol) in DMF (10 mL) wurde eine Lösung von 2-Phenylcyclohexanon (1.00 g, 5.70 mmol) bei RT tropfenweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde zwei Stunden gerührt, *N*-Phenyltrifluormethansulfonimid (2.40 g, 6.80 mmol) zugegeben und die Lösung 14 Stunden gerührt. Es wurde mit Diethylether (1:1) verdünnt und die organische Phase mit gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$  Lösung (10 mL), Wasser (10 mL) und gesättigter NaCl Lösung (10 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (Hexan:EtOAc = 200:1) gereinigt. Die Titelverbindung wurde als farbloses Öl (926 mg, 53%) erhalten.

$R_F = 0.20$  (Hexan).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta/\text{ppm} = 7.47\text{-}7.28$  (m, 5H), 2.50 (m, 4H), 1.89 (m, 2H), 1.80 (m, 2H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta/\text{ppm} = 144.5, 137.6, 128.7, 128.5, 128.3, 118.6$  (q,  $J_{\text{CF}} = 319.2$  Hz), 31.8, 28.5, 23.4, 22.5. IR (Film):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3061, 2945, 2867, 1684, 1602, 1493, 1444, 1414, 1245, 1208, 1141, 1079, 1028, 890, 758, 698, 614$ . MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 306 (24 [ $\text{M}^+$ ]), 228 (4), 173 (11), 156 (93), 141 (28), 128 (40), 104 (12), 91 (100), 78 (12), 67 (10), 55 (8), 41 (16).

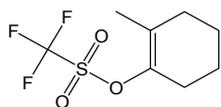


## 2-Methylcyclohexenyl-trifluoromethansulfonat (15)<sup>[278]</sup>

Eine Lösung von  $(i\text{Pr})_2\text{NMgBr}$  (8.60 mmol) in Diethylether (12 mL) wurde bei 0 °C mit HMPTA (3.30 mL, 18.9 mmol) und 2-Methylcyclohexanon (1.00 g, 9.00 mmol) versetzt, auf RT erwärmt und sechs Stunden gerührt. Festes *N*-Phenyltrifluormethansulfonimid (3.00 g, 8.60 mmol) wurde zugegeben und die Lösung 15 Stunden bei RT gerührt. Es wurde mit Wasser (15 mL) versetzt und mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten

organischen Phasen wurden mit HCl (2 x 10 mL, 2M), Wasser (1 x 10 mL), NaOH (2 x 10 mL, 2 M), Wasser (2 x 10 mL) und gesättigter NaCl (1 x 10 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (Pentan) gereinigt. Die Titelverbindung wurde als farbloses Öl (1.15 g, 55%) erhalten.

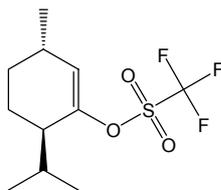
R<sub>F</sub> = 0.22 (Pentan). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ/ppm = 2.33-2.29 (m, 2H), 2.15-2.12 (m, 2H), 1.78-1.72 (m, 5H), 1.65-1.59 (m, 2H). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ/ppm = 143.9, 127.0, 118.9 (q, J<sub>CF</sub> = 319.4 Hz), 31.1, 18.0, 23.7, 22.2, 16.9. IR (Film):  $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup> = 2944, 2867, 1707, 1413, 1208, 1143, 893, 607. MS (EI): m/z (% rel. Int.) = 244 (27 [M<sup>+</sup>]), 111 (4), 95 (10), 83 (55), 79 (10), 69 (31), 55 (100), 41 (35).



### (3R,6R)-6-Isopropyl-3-methylcyclohexenyl-trifluoromethansulfonat (16)<sup>[65]</sup>

Gemäss AV1 wurde (+)-Menthon (1.0 g, 6.5 mmol) mit LDA (7.2 mmol) und *N*-Phenyl-trifluormethansulfonimid (2.6 g, 7.2 mmol) in THF (15 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan) wurde die Titelverbindung als farbloses Öl (1.8 g, 97%) erhalten.

R<sub>F</sub> = 0.24 (Hexan).  $[\alpha]_D^{20} = +56.3$  (c = 1.9, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ/ppm = 5.66 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.82 (m, 2H), 1.43 (m, 1H), 1.13 (m, 1H), 1.03 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.82 (d, J = 6.9 Hz, 3H). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ/ppm = 152.3, 126.5, 119.0 (q, J<sub>CF</sub> = 320.3 Hz), 43.5, 31.1, 30.3, 27.8, 22.9, 21.8, 19.9, 16.5. IR (film):  $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup> = 2964, 2935, 2876, 1675, 1418, 1372, 1247, 1208, 1144, 1082, 895, 608. MS (EI): m/z (% rel. Int.) = 286 (9 [M<sup>+</sup>]), 244 (3), 216 (2), 153 (44), 136 (12), 111 (24), 93 (34), 79 (96), 69 (74), 55 (37), 43 (100).

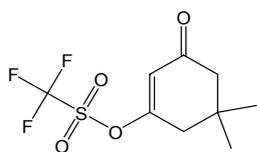


### 5,5-Dimethyl-3-oxocyclohexenyl-trifluoromethansulfonat (18)<sup>[279]</sup>

Zu einer Suspension von KH (408 mg, 10.2 mmol) in DME (20 mL) wurde eine Suspension von Dimedon (1.50 g, 10.7 mmol) in DME (10 mL) bei RT vorsichtig zugegeben. Nach Beendigung der Gasentwicklung wurde 30 min gerührt, die Lösung auf -78 °C abgekühlt und Trifluormethansulfonsäureanhydrid (1.70 mL, 10.0 mmol) zugetropft. Nach zwei Stunden

Rühren wurde das Gemisch auf RT erwärmt und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan (20 mL) aufgenommen und mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub> Lösung (10 mL), Wasser (10 mL) und gesättigter NaCl Lösung (10 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (Dichlormethan) gereinigt. Die Titelverbindung wurde als farbloses Öl (2.16 g, 79%) erhalten.

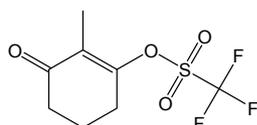
R<sub>F</sub> = 0.64 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ/ppm = 6.04 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H), 2.55 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H), 2.29 (s, 2H), 1.12 (s, 6H). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ/ppm = 197.5, 166.5, 118.7 (q, *J*<sub>CF</sub> = 320.0 Hz), 118.7, 50.9, 42.6, 33.6, 28.0. IR (Film):  $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup> = 2966, 2878, 1690, 1650, 1429, 1354, 1216, 1139, 1055, 908, 821, 609. MS (EI): *m/z* (% rel. Int.) = 272 (31 [M<sup>+</sup>]), 257 (3), 244 (10), 216 (100), 86 (13), 69 (22), 55 (6), 41 (7).



## 2-Methyl-3-oxocyclohexenyl-trifluoromethansulfonat (19)<sup>[280]</sup>

Zu einer Suspension von NaH (779 mg, 15.8 mmol) in DME (20 mL) wurde eine Suspension von 2-Methyl-1,3-cyclohexandion (2.00 g, 15.8 mmol) in DME (10 mL) bei RT vorsichtig zugegeben. Nach Beendigung der Gasentwicklung wurde 30 min gerührt, die Lösung auf -78 °C abgekühlt und Trifluormethansulfonsäureanhydrid (2.70 mL, 15.8 mmol) zugetropft. Nach zwei Stunden Rühren wurde das Gemisch auf RT erwärmt und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan (20 mL) aufgenommen und mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub> Lösung (10 mL), Wasser (10 mL) und gesättigter NaCl Lösung (10 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (Dichlormethan) gereinigt. Die Titelverbindung wurde als gelbliches Öl (2.67 g, 65%) erhalten.

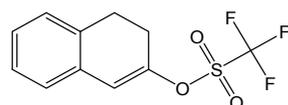
R<sub>F</sub> = 0.63 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ/ppm = 2.77-2.73 (m, 2H), 2.51-2.47 (m, 2H), 2.12-2.08 (m, 2H), 1.86 (t, *J* = 2.1 Hz, 3H). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ/ppm = 197.6, 162.0, 128.0, 118.2 (q, *J*<sub>CF</sub> = 323.0 Hz), 36.5, 28.7, 20.5, 9.0. IR (Film):  $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup> = 2964, 1692, 1670, 1421, 1244, 1214, 1140, 1035, 915. MS (EI): *m/z* (% rel. Int.) = 258 (21 [M<sup>+</sup>]), 230 (34), 166 (11), 138 (2), 125 (100), 109 (12), 108 (3), 100 (17), 97 (10), 81 (4), 80 (6), 79 (9), 77 (3), 72 (25), 69 (42), 55 (50), 54 (3), 53 (9), 52 (3), 51 (2), 43 (6), 42 (13), 39 (12), 27 (18), 26 (2).



**3,4-Dihydro-2-naphthalenyl-trifluoromethansulfonat (20)**<sup>[281]</sup>

Gemäss AV1 wurde 2-Tetralon (1.0 g, 6.8 mmol) mit LDA (7.5 mmol) und *N*-Phenyl-trifluormethansulfonimid (2.7 g, 7.5 mmol) in THF (15 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan:EtOAc = 10:1) wurde die Titelverbindung als farbloses Öl (1.8 g, 96%) erhalten.

$R_F = 0.52$  (Hexan:EtOAc = 10:1).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta/\text{ppm} = 7.20\text{--}7.02$  (m, 4H),



6.46 (s, 1H), 3.03 (t,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 2.66 (dt,  $J = 1.2, 8.3$  Hz, 2H).

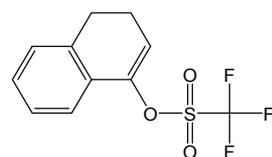
$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta/\text{ppm} = 149.9, 132.9, 131.1, 128.4, 127.5, 127.3, 127.0, 119.1$  (q,  $J_{\text{CF}} = 320.4$  Hz), 118.5, 28.5, 26.5.

IR (Film):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3070, 3023, 2951, 2899, 2841, 1665, 1575, 1421, 1249, 1221, 1141, 1065, 828, 756, 617, 497$ . MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 278 (42 [ $\text{M}^+$ ]), 145 (49), 117 (100), 91 (11), 69 (5), 51 (3), 39 (5).

**3,4-Dihydro-1-naphthalenyl-trifluoromethansulfonat (21)**<sup>[68]</sup>

$\alpha$ -Tetralon (2.00 g, 13.7 mmol) wurde in Dichlormethan (200 mL) gelöst und bei 0 °C mit Pyridin (2.30 mL, 28.8 mmol), DMAP (20.0 mg, 0.20 mmol) und Trifluormethansulfonsäureanhydrid (4.40 mL, 26.0 mmol) versetzt. Nach sechs Stunden wurde Hexan zugesetzt, der gebildete Niederschlag über Celite abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan:EtOAc = 10:1) wurde die Titelverbindung als farbloses Öl (926 mg, 24%) erhalten.

$R_F = 0.45$  (Hexan).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta/\text{ppm} = 7.38\text{--}7.35$  (m, 1H), 7.32-7.27



(m, 2H), 7.23-7.21 (m, 1H), 6.06 (t,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 2.89 (t,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 2.52 (dt,  $J = 4.8, 8.2$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):

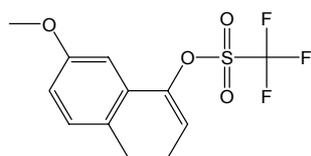
$\delta/\text{ppm} = 146.8, 136.9, 129.6, 129.1, 128.2, 127.2, 121.5, 119.1$  (q,  $J_{\text{CF}} = 320.0$  Hz), 118.6, 27.2, 22.8. IR (Film):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3072, 3027,$

2947, 2894, 2838, 1653, 1602, 1572, 1487, 1420, 1249, 1216, 1142, 764. MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 278 (87 [ $\text{M}^+$ ]), 145 (100), 129 (15), 117 (93), 91 (33), 69 (14), 51 (6), 39 (11).

**7-Methoxy-3,4-dihydronaphthalenyl-trifluoromethansulfonat (22)**

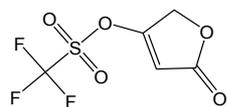
Gemäss AV1 wurde 7-Methoxytetralon (1.0 g, 5.7 mmol) mit LDA (6.3 mmol) und *N*-Phenyltrifluormethansulfonimid (2.4 g, 6.8 mmol) in THF (15 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan:EtOAc = 10:1) wurde die Titelverbindung als farbloses Öl (1.7 g, 97%) erhalten.

$R_F = 0.46$  (Hexan:EtOAc = 10:1).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta/\text{ppm} = 7.12$  (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.88 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 6.81 (dd,  $J = 2.6$  Hz,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.05 (t,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.79 (t,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 2.49 (m, 2H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta/\text{ppm} = 159.0, 146.6, 129.9, 129.1, 128.8, 119.2, 114.6, 107.5, 55.7, 26.3, 23.1$ . IR (Film):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 2945, 2898, 2838, 1653, 1608, 1574, 1495, 1419, 1250, 1212, 1142, 1013, 904, 811, 612$ . MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 308 (100 [ $\text{M}^+$ ]), 175 (41), 160 (18), 147 (44), 131 (11), 115 (26), 91 (18), 77 (8), 51 (5), 41 (2). HR-MS ber. für  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_4\text{S}$ : 308.0330; Gef.: 308.0328.

**5-Oxo-2,5-dihydro-3-furanyl-trifluoromethansulfonat (23)<sup>[282]</sup>**

Tetronsäure (2.0 g, 20 mmol) wurde in Dichlormethan (24 mL) gelöst und bei  $-78$  °C mit HÜNIG-Base (3.5 mL, 20 mmol) und Trifluormethansulfonsäureanhydrid (3.4 mL, 20 mmol) versetzt. Nach 45 min wurde auf RT erwärmt, die organische Phase mit Wasser (6 mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und einrotiert. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan:EtOAc = 1:1) wurde die Titelverbindung als farbloses Öl (4.5 g, 96%) erhalten.

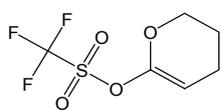
$R_F = 0.71$  (Hexan:EtOAc = 1:1).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta/\text{ppm} = 6.06$  (t,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 4.89 (d,  $J = 1.8$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta/\text{ppm} = 169.2, 167.3, 118.8$  (q,  $J_{\text{CF}} = 321.9$  Hz), 105.0, 68.0. IR (Film):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3143, 2953, 1789, 1760, 1652, 1439, 1248, 1221, 815, 606$ . MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 232 (1 [ $\text{M}^+$ ]), 167 (2), 139 (49), 69 (100), 41 (31).



**3,4-Dihydro-2H-pyran-6-yl-trifluoromethansulfonat (24)**<sup>[70]</sup>

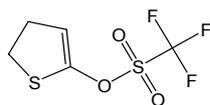
Gemäss AV1 wurde  $\delta$ -Valerolacton (1.00 g, 10.0 mmol) mit LDA (11.0 mmol) und COMINS-Reagenz (3.93 g, 10.0 mmol) in THF (30 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Florisil (Pentan) wurde das Lösungsmittel bei RT zu ca. 80 % entfernt. Das restliche Lösungsmittel wurde bei  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  am HV entfernt. Die Titelverbindung wurde als gelbliches Öl (1.46 g, 65%) erhalten, welche in reiner Form bei RT ca. 5 min und bei  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  ca. zwei Tage stabil ist. Es empfiehlt sich die Verbindung in Benzol zu lösen und bei  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  einzufrieren, wodurch die Haltbarkeit um ca. eine Woche verlängert werden kann.

$R_F = 0.40$  (Hexan:EtOAc = 10:1).  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta/\text{ppm} = 4.74$  (t,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 4.22 (m, 2H), 2.19 (m, 2H), 1.86 (m, 2H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta/\text{ppm} = 150.5$ , 118.9 (q,  $J_{\text{CF}} = 320.0$  Hz), 88.4, 70.1, 21.8, 20.0. IR (Film):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 2944$ , 2893, 2860, 1701, 1424, 1390, 1293, 1250, 1211, 1141, 1116, 903, 832, 624. MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 232 (72 [ $\text{M}^+$ ]), 126 (6), 82 (11), 69 (46), 55 (100), 41 (22).

**4,5-Dihydro-2-thienyl-trifluoromethansulfonat (25)**<sup>[283]</sup>

Gemäss AV1 wurde Dihydro-2(3H)-thiophenon (800 mg, 7.80 mmol) mit LDA (8.6 mmol) und COMINS-Reagenz (3.06 g, 7.80 mmol) in THF (20 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an neutralem Aluminiumoxid (Pentan) wurde das Lösungsmittel bei RT zu ca. 80 % entfernt. Das restliche Lösungsmittel wurde bei  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  am HV entfernt. Die Titelverbindung wurde als farbloses Öl (1.19 g, 65%) erhalten, welche in reiner Form bei RT ca. 5 min und bei  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  ca. zwei Tage stabil ist. Es empfiehlt sich die Verbindung in Benzol zu lösen und bei  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  einzufrieren, wodurch die Haltbarkeit um ca. eine Woche verlängert werden kann.

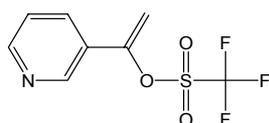
$R_F = 0.44$  (Hexan:EtOAc = 10:1).  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta/\text{ppm} = 4.92$  (t,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 2.57 (t,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 1.88 (dt,  $J = 3.0, 8.4$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta/\text{ppm} = 147.0$ , 119.1 (q,  $J_{\text{CF}} = 320.7$  Hz), 111.7, 33.1, 30.9. IR (Film):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3089$ , 2948, 2849, 1623, 1429, 1215, 1139, 1084, 856, 831, 608. MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 234 (100 [ $\text{M}^+$ ]), 169 (67), 149 (6), 129 (7), 102(16), 85 (22), 73 (25), 69 (67), 45 (59), 41 (74).



**1-(3-Pyridinyl)vinyl-trifluoromethansulfonat (26)**

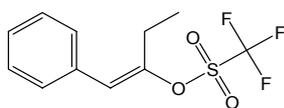
Gemäss AV1 wurden 1-(3-Pyridinyl)ethanon (600 mg, 5.00 mmol) mit LDA (5.50 mmol) und *N*-Phenyltrifluormethansulfonimid (2.14 g, 6.00 mmol) in THF (15 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan:EtOAc:NH<sub>3</sub> = 4:1:0.01) wurde die Titelverbindung als gelbes Öl (515 mg, 41%) erhalten.

$R_F = 0.40$  (Hexan:EtOAc = 2:1). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$ /ppm = 8.81 (m, 1H), 8.65 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 5.74 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 5.51 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$ /ppm = 153.4, 151.5, 147.0, 135.6, 132.9, 123.8, 118.9 (q,  $J_{CF} = 320.0$  Hz), 106.6. IR (Film):  $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup> = 1650, 1587, 1232, 1213, 1141, 1085, 939, 815, 714, 604. MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 253 (100 [M<sup>+</sup>]), 184 (16), 147 (15), 120 (54), 104 (56), 96 (6), 92 (42), 78 (29), 69 (43), 51 (36), 39 (17). HR-MS ber. für C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>S: 253.0020; gef.: 253.0018.

**(*E*)-1-Ethyl-2-phenylethenyl-trifluoromethansulfonat (28)<sup>[284]</sup>**

Gemäss AV1 wurde 1-Phenyl-2-butanon (1.00 g, 6.70 mmol) mit LDA (7.40 mmol) und *N*-Phenyltrifluormethansulfonimid (2.60 g, 7.40 mmol) in THF (15 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan) wurde die Titelverbindung als farbloses Öl (903 mg, 48%) erhalten.

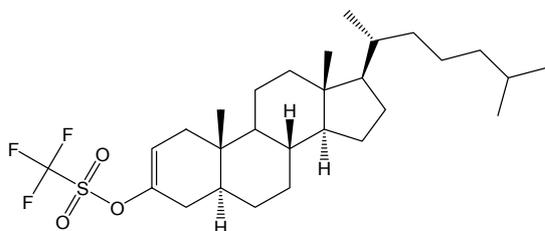
$R_F = 0.46$  (Hexan). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$ /ppm = 7.44-7.27 (m, 5H), 6.65 (m, 1H), 2.63 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.23 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$ /ppm = 154.0, 133.1, 129.1, 129.1, 128.8, 128.7, 122.3, 119.1 (q,  $J_{CF} = 320.0$  Hz), 24.7, 11.3. IR (Film):  $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup> = 3086, 3061, 3030, 2984, 2944, 2885, 1671, 1602, 1578, 1496, 1417, 1211, 1144, 755, 697. MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 280 (26 [M<sup>+</sup>]), 147 (47), 119 (10), 91 (100), 69 (6), 51 (3), 41 (9).

**(5 $\beta$ ,14 $\beta$ )-Cholest-2-en-3-yl-trifluoromethansulfonat (31)<sup>[72]</sup>**

Gemäss AV1 wurde 5 $\alpha$ -Cholestan-3-on (1.0 g, 2.6 mmol) mit LDA (2.8 mmol) und *N*-Phenyltrifluormethansulfonimid (1.0 g, 2.8 mmol) in THF (8 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan) wurde ein weißer Feststoff (1.2 g) erhalten der aus dem  $\Delta^2$ - und  $\Delta^3$ -Isomer besteht. Dieser wurde in Dichlormethan (2.3 ml,

0.1 ml je 1.0 mmol) gelöst, ein Tropfen Trifluormethansulfonsäure zugegeben und die Mischung drei Tage bei RT gerührt. Dichlormethan (10 mL) wurden zugegeben, die Phase wurde mit Wasser (5 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Es wurde das analytisch reine Δ<sup>2</sup>-Isomer als weißer Feststoff (1.2 g, 88%) erhalten.

R<sub>F</sub> = 0.43 (Hexan).  $[\alpha]_D^{20} = +26.0$  (c = 1.1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Smp. = 88.4-89.8 °C (Hexan). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ/ppm = 5.67 (m, 1H), 2.15-1.12 (m, 44H). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ/ppm = 148.2, 117.7, 56.7, 53.7, 42.8, 42.6, 40.3, 39.9, 38.8, 36.5, 36.2, 35.8, 34.8, 32.4, 31.9, 28.6, 28.5, 28.4, 24.5, 24.2, 22.9, 22.7, 21.6, 18.8, 12.1, 11.7. IR (Film):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 2933, 2866, 1697, 1419, 1385, 1366, 1248, 1205, 1143, 1038, 901, 616, 579, 515$ . MS (EI): m/z (% rel. Int.) = 518 (89 [M<sup>+</sup>]), 503 (15), 385 (29), 363 (100), 349 (20), 336 (5), 316 (19), 245 (9), 215 (9), 162 (20), 95 (27), 55 (28).



### 7.3.2 Alkykupplungsprodukte der Enoltriflate

#### Arbeitsvorschrift für die eisenkatalysierte Umsetzung von Enoltriflaten mit Alkylgrignardreagenzien (AV2)

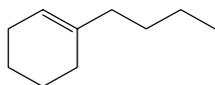
Das Enoltriflat (1.00 mmol), Fe(acac)<sub>3</sub> (0.05 mmol, 5 mol%) und NMP (9.00 mmol) wurden in THF (15 mL) gelöst und die Lösung auf -30 °C abgekühlt. Das entsprechende Alkylgrignardreagenz (1.20 mmol) wurde zugegeben, wobei sich die Farbe der Lösung sofort nach braunschwarz ändert. Nach vollständigem Umsatz (Kontrolle mittels DC oder GC/MS-Kopplung) wurde mit Diethylether (1:1) verdünnt und mit gesättigter NH<sub>4</sub>Cl Lösung (5 mL) hydrolysiert. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes an Kieselgel lieferte das analytisch reine Endprodukt.

#### 1-Butylcyclohexen (34)<sup>[285]</sup>

Gemäss AV2 wurde Cyclohexenyl-trifluoromethansulfonat (**10**) (153 mg, 0.70 mmol) mit Butylmagnesiumchlorid (1.10 mL, 1.10 mmol) in THF (10 mL) in Gegenwart von Fe(acac)<sub>3</sub>

(12.0 mg, 5 mol%) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan:EtOAc = 4:1) wurde die Titelverbindung als farbloses Öl (78.0 mg, 80%) erhalten.

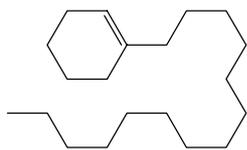
$R_F = 0.68$  (Hexan:EtOAc = 4:1).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta/\text{ppm} = 5.38$  (m, 1H), 1.95 (m, 6H), 1.58 (m, 4H), 1.32 (m, 4H), 0.89 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta/\text{ppm} = 138.1, 120.5, 37.8, 29.9, 28.3, 25.3, 23.1, 22.7, 22.5, 14.0$ . IR (Film):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 2924, 2854, 1668, 1378, 918, 800, 721$ . MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 138 (29 [ $\text{M}^+$ ]), 109 (6), 96 (33), 81 (100), 67 (50), 55 (18), 41 (18).



### 1-Tetradecylcyclohexen (35)

Gemäss AV2 wurde Cyclohexenyl-trifluoromethansulfonat (**10**) (186 mg, 0.80 mmol) mit Tetradecylmagnesiumchlorid (1.00 mL, 1.00 mmol) in THF (10 mL) und NMP (0.70 mL, 7.20 mmol) in Gegenwart von  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  (14.0 mg, 5 mol%) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan) wurde die Titelverbindung als farbloses Öl (149 mg, 67%) erhalten.

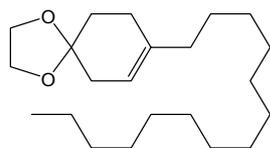
$R_F = 0.70$  (Hexan).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta/\text{ppm} = 5.47$  (m, 1H), 1.98 (m, 4H), 1.89 (m, 2H), 1.52 (m, 6H), 1.32 (m, 22H), 0.91 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta/\text{ppm} = 138.0, 121.0, 38.6, 32.3, 30.6, 30.2, 30.1, 30.1, 30.1, 29.9, 29.8, 28.7, 28.2, 25.7, 23.5, 23.1, 23.1, 14.3$ . IR (Film):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 2923, 2854, 1668, 1377, 800$ . MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 278 (21 [ $\text{M}^+$ ]), 250 (3), 138 (3), 109 (10), 96 (100), 81 (57), 67 (26), 55 (15), 41(13). HR-MS ber. für  $\text{C}_{20}\text{H}_{38}$ : 278.2973 (M); gef.: 278.2972 (M). Anal ber. für  $\text{C}_{20}\text{H}_{38}$ : C 86.25, H 13.75; gef.: C 86.31, H 13.70.



### 8-Tetradecyl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en (36)

Gemäss AV2 wurde 1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-yl-trifluoromethansulfonat (**11**) (154 mg, 0.50 mmol) mit Tetradecylmagnesiumchlorid (0.60 mL, 0.60 mmol) in THF (10 mL) und NMP (0.46 mL, 4.80 mmol) in Gegenwart von  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  (9.00 mg, 5 mol%) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan:EtOAc = 20:1) wurde die Titelverbindung als farbloses Öl (110 mg, 65%) erhalten.

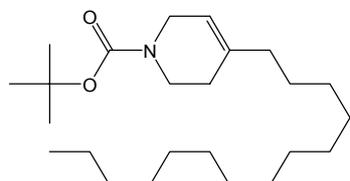
$R_F = 0.33$  (Hexan:EtOAc = 20:1).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta/\text{ppm} = 5.27$  (m, 1H), 3.92 (s, 4H), 2.19 (m, 2H), 2.11 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.71 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 1.38 (m, 2H), 1.27 (m, 22H), 0.88 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta/\text{ppm} = 118.1, 108.4, 64.6, 37.5, 36.0, 32.3, 31.6, 30.1, 30.1, 30.0, 29.9, 29.8, 29.8, 28.2, 27.9, 23.1, 14.3$ . IR (Film):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 2924, 2853, 1671, 1377, 1119, 1060, 947, 861, 722$ . MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 336 (34 [ $\text{M}^+$ ]), 254 (4), 153 (9), 139 (5), 99 (7), 86 (100), 81 (3), 67 (4), 55 (4), 43 (8). HR-MS ber. für  $\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{O}_2$ : 336.3028 (M); gef.: 336.3026 (M).



### ***tert*-Butyl-4-tetradecyl-3,6-dihydro-1(2*H*)-pyridincarboxylat (37)**

Gemäss AV2 wurde *tert*-Butyl-4-[[trifluoromethylsulfonyl]oxy]-3,6-dihydro-1(2*H*)-pyridincarboxylat (**12**) (156 mg, 0.50 mmol) mit Tetradecylmagnesiumchlorid (0.50 mL, 0.50 mmol) in THF (10 mL) und NMP (0.40 mL, 3.60 mmol) in Gegenwart von  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  (8.00 mg, 5 mol%) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan:EtOAc = 20:1) wurde die Titelverbindung als farbloses Öl (128 mg, 67%) erhalten.

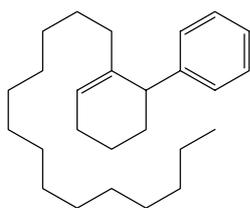
$R_F = 0.38$  (Hexan:EtOAc = 20:1).  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta/\text{ppm} = 5.33$  (m, 1H), 3.84 (m, 2H), 3.47 (t,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 2.04-1.95 (m, 4H), 1.47 (s, 9H), 1.44-1.21 (m, 24H), 0.88 (t,  $J = 6.7$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta/\text{ppm} = 155.0, 136.8, 117.5, 79.3, 43.2, 37.2, 31.9, 29.7, 29.6, 29.6, 29.6, 29.5, 29.3, 29.3, 28.5, 28.3, 27.3, 22.7, 14.2, 14.1$ . IR (Film):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3006, 2924, 2853, 1702, 1365, 1175$ . MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 379 (0.3 [ $\text{M}^+$ ]), 322 (100), 306 (7), 278 (7), 126 (93), 82 (44), 57 (56), 41 (12). HR-MS ber. für  $\text{C}_{24}\text{H}_{45}\text{NO}_2$ : 380.3528 (M+H); gef.: 380.3524 (M+H). Anal ber. für  $\text{C}_{24}\text{H}_{45}\text{NO}_2$ : C 75.93, H 11.95; gef.: C 76.08, H 11.83.



### **(2-Tetradecyl-2-cyclohexenyl)benzol (38)**

Gemäss AV2 wurde 6-Phenylcyclohexenyl-trifluoromethansulfonat (**13**) (199 mg, 0.65 mmol) mit Tetradecylmagnesiumchlorid (1.44 mL, 1.44 mmol) in THF (10 mL) und NMP (0.51 mL, 5.40 mmol) in Gegenwart von  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  (10.0 mg, 5 mol%) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan) wurde die Titelverbindung als gelbliches Öl (70.0 mg, 30%) erhalten.

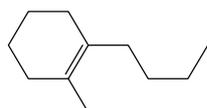
$R_F = 0.59$  (Hexan).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta/\text{ppm} = 7.30\text{--}7.15$  (m, 5H), 5.68 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 2.08 (m, 2H), 1.94 (m, 1H), 1.77 (m, 2H), 1.69–1.43 (m, 3H), 1.37–1.14 (m, 24H), 0.88 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta/\text{ppm} = 145.7, 138.8, 128.5, 128.0, 125.7, 123.4, 44.0, 35.9, 32.9, 31.9, 29.7, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 27.8, 25.5, 22.7, 18.9, 14.1$ . IR (Film):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3060, 2924, 2853, 1664, 1601, 1491, 1453, 1377, 754, 701$ . MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 354 (82 [ $\text{M}^+$ ]), 250 (2), 185 (3), 171 (47), 157 (100), 144 (33), 129 (50), 104 (18), 91 (47), 81 (11), 67 (13), 55 (14), 43 (22). HR-MS ber. für  $\text{C}_{26}\text{H}_{42}$ : 354.3286; gef.: 354.3287. Anal. ber. für  $\text{C}_{26}\text{H}_{42}$ : C 88.06, H 11.94; gef.: C 87.93, H 12.08.



### 1-Butyl-2-methylcyclohexen (39)<sup>[286]</sup>

Gemäss AV2 wurde 2-Methylcyclohexenyl-trifluoromethansulfonat (**15**) (100 mg, 0.40 mmol) mit Butylmagnesiumchlorid (0.60 mL, 0.60 mmol) in THF (10 mL) und NMP (0.35 mL, 3.60 mmol) in Gegenwart von Fe(salen)Cl (13.0 mg, 5 mol%) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan) wurde die Titelverbindung als gelbliches Öl (32.0 mg, 53%) erhalten.

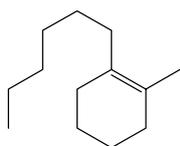
$R_F = 0.66$  (Hexan).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta/\text{ppm} = 1.99\text{--}1.91$  (m, 6H), 1.59–1.55 (m, 7H), 1.36–1.24 (m, 4H), 0.90 (m, 3H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta/\text{ppm} = 130.3, 125.6, 33.2, 31.9, 30.5, 29.6, 23.6, 23.5, 22.8, 19.0, 14.1$ . IR (Film):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 2956, 2924, 2857, 2831, 1457, 1377$ . MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 152 (59 [ $\text{M}^+$ ]), 137 (2), 123 (6), 109 (67), 95 (100), 91 (8), 81 (61), 67 (74), 55 (27), 41 (24), 39 (11), 29 (8).



### 1-Hexyl-2-methylcyclohexen (40)<sup>[287]</sup>

Gemäss AV2 wurde 2-Methylcyclohexenyl-trifluoromethansulfonat (**15**) (200 mg, 0.80 mmol) mit Hexylmagnesiumchlorid (0.40 mL, 0.80 mmol) in THF (10 mL) und NMP (0.70 mL, 7.40 mmol) in Gegenwart von Fe(salen)Cl (26.0 mg, 5 mol%) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Pentan) wurde die Titelverbindung als gelbliches Öl (121 mg, 84%) erhalten.

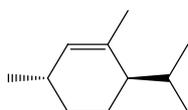
$R_F = 0.86$  (Pentan).  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta/\text{ppm} = 1.98\text{-}1.91$  (m, 6H), 1.59-1.51 (m, 6H), 1.37-1.25 (m, 9H), 0.88 (m, 3H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta/\text{ppm} = 130.4, 125.6, 33.5, 31.9, 31.9, 29.6, 29.5, 28.3, 23.6, 23.5, 22.7, 19.0, 14.1$ . IR (Film):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 2956, 2925, 2856, 1458, 1378, 724$ . MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 180 (51 [ $\text{M}^+$ ]), 109 (78), 95 (100), 81 (61), 67 (60), 55 (22), 41 (22), 29 (9).



### (3*R*,6*R*)-6-Isopropyl-1,3-dimethylcyclohexen (41)

Gemäss AV2 wurde (3*R*,6*R*)-6-Isopropyl-3-methylcyclohexenyl-trifluoromethansulfonat (**16**) (250 mg, 0.87 mmol) mit Methylmagnesiumchlorid (0.80 mL, 2.62 mmol) in THF (10 mL) in Gegenwart von  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  (307 mg, 100 mol%) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan) wurde die Titelverbindung als farbloses Öl (116 mg, 88%) erhalten.

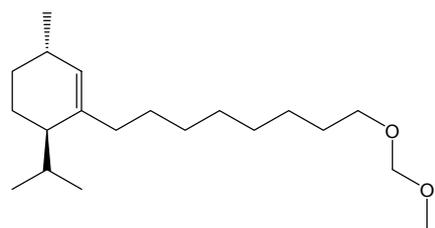
$R_F = 0.63$  (Hexan).  $[\alpha]_D^{20} = +5.2$  ( $c = 2.33, \text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta/\text{ppm} = 5.30\text{-}5.29$  (m, 1H), 2.12-1.96 (m, 3H), 1.79-1.73 (m, 1H), 1.69-1.61 (m, 4H), 1.32-1.22 (m, 1H), 1.04-0.95 (m, 1H), 0.93 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.92 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.68 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta/\text{ppm} = 135.8, 131.2, 44.3, 31.8, 30.9, 27.7, 22.3, 21.9, 21.7, 20.7, 15.6$ . IR (Film):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3025, 2958, 2926, 2868, 2851, 1454, 1385, 842$ . MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 152 (27 [ $\text{M}^+$ ]), 137 (12), 109 (100), 95 (15), 82 (31), 79 (8), 67 (51), 55 (13), 41 (14), 27 (4). HR-MS ber. für  $\text{C}_{11}\text{H}_{20}$ : 152.1565; gef.: 152.1565.



### (3*R*,6*R*)-6-Isopropyl-1-[8-(methoxymethoxy)octyl]-3-methylcyclohexen (42)

Gemäss AV2 wurde (3*R*,6*R*)-6-Isopropyl-3-methylcyclohexenyl-trifluoromethansulfonat (**16**) (200 mg, 0.70 mmol) mit Methoxymethoxyoctylmagnesiumbromid (2.60 mL, 0.80 mmol) in THF (10 mL) und NMP (0.60 mL, 6.30 mmol) in Gegenwart von  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  (12.0 mg, 5 mol%) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan:EtOAc = 10:1) wurde die Titelverbindung als gelbliches Öl (64.0 mg, 30%) erhalten.

$R_F = 0.58$  (Hexan:EtOAc = 10:1).  $[\alpha]_D^{20} = +0.72$  ( $c = 3.2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,



$\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta/\text{ppm} = 5.30$  (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.48 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.08-2.04 (m, 4H), 1.89-1.72 (m, 2H), 1.66-1.55 (m, 3H), 1.36-1.25 (m, 12H), 0.93 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 0.91 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 0.68 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta/\text{ppm} = 140.0$ ,

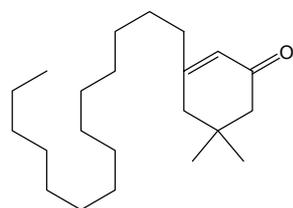
130.7, 96.7, 68.1, 55.2, 42.3, 35.3, 32.1, 31.3, 30.2, 29.9, 29.9, 29.8, 28.4, 27.8, 26.6, 22.6, 22.1, 20.9, 15.9. IR (Film):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 2927, 2855, 1652, 1463, 1385, 1367, 1213, 1149, 1113, 1050, 920$ . MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 310 (0.6 [ $\text{M}^+$ ]), 278 (35), 265 (90), 235 (21), 203 (12), 149 (13), 137 (83), 119 (36), 105 (72), 95 (59), 81 (100), 67 (23), 55 (24), 45 (66). HR-MS ber. für  $\text{C}_{20}\text{H}_{38}\text{O}_2$ : 310.2871; gef.: 310.2870. Anal ber. für  $\text{C}_{20}\text{H}_{38}\text{O}_2$ : C 77.36, H 12.33; gef.: C 77.30, H 12.28.

### Umsetzung von 5,5-Dimethyl-3-oxocyclohexenyl-trifluoromethansulfonat mit Fe(salen)Cl als Präkatalysator

#### 5,5-Dimethyl-3-tetradecyl-2-cyclohexenon (44)

Gemäss AV2 wurde 5,5-Dimethyl-3-oxocyclohexenyl-trifluoromethansulfonat (**18**) (200 mg, 0.70 mmol) mit Tetradecylmagnesiumchlorid (0.84 mL, 0.84 mmol) in THF (10 mL) und NMP (0.60 mL, 6.30 mmol) in Gegenwart von Fe(salen)Cl (22.0 mg, 5 mol%) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan:EtOAc = 30:1) wurde die Titelverbindung als gelbes Öl (151 mg, 67%) erhalten.

$R_F = 0.29$  (Hexan:EtOAc = 10:1).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta/\text{ppm} = 5.81$  (m, 1H), 2.18



(m, 6H), 1.50 (m, 2H), 1.27 (m, 22H), 1.02 (s, 6H), 0.89 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta/\text{ppm} = 199.8, 164.4, 124.9, 51.5, 44.2, 38.4, 33.8, 32.4, 30.1, 30.1, 30.1, 30.1, 30.0, 30.0, 29.8, 29.8, 29.7, 28.4, 27.4, 23.1, 14.3$ . IR (Film):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 2925, 2854, 1672, 1466, 902$ . MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 320 (22 [ $\text{M}^+$ ]), 305

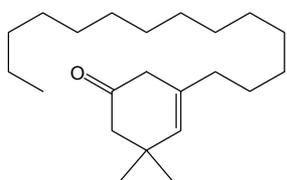
(100), 151 (58), 138 (36), 125 (6), 109 (4), 95 (12), 82 (24), 67 (6), 55 (9), 43 (12). HR-MS ber. für  $\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{O}$ : 320.3079 (M); gef.: 320.3080 (M).

## Umsetzung von 5,5-Dimethyl-3-oxocyclohexenyl-trifluoromethansulfonat mit Fe(acac)<sub>3</sub> als Präkatalysator

### 5,5-Dimethyl-3-tetradecyl-3-cyclohexenon (**68**)

Gemäss AV2 wurde 5,5-Dimethyl-3-oxocyclohexenyl-trifluoromethansulfonat (**18**) (202 mg, 0.70 mmol) mit Tetradecylmagnesiumchlorid (0.84 mL, 0.84 mmol) in THF (10 mL) und NMP (0.60 mL, 6.30 mmol) in Gegenwart von Fe(acac)<sub>3</sub> (12.0 mg, 5 mol%) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan:EtOAc = 30:1) wurde 5,5-Dimethyl-3-tetradecyl-2-cyclohexenon (**44**) als gelbes Öl (96.0 mg, 43%) und die Titelverbindung als farbloses Öl (52.0 mg, 23%) erhalten.

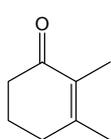
$R_F = 0.40$  (Hexan:EtOAc = 10:1). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ /ppm = 5.42 (m, 1H), 2.73 (m, 2H), 2.32 (s, 2H), 1.98 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 1.39 (m, 2H), 1.26 (m, 22H), 1.04 (s, 6H), 0.88 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ /ppm = 210.7, 133.2, 131.9, 53.4, 42.1, 36.4, 36.1, 31.9, 29.7, 29.7, 29.6, 29.6, 29.4, 29.3, 229.1, 27.3, 22.7, 14.1. IR (Film):  $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup> = 3024, 2955, 2921, 2853, 1721, 1668, 1465, 1364, 1283, 721. MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 320 (22 [M<sup>+</sup>]), 305 (100), 151 (66), 138 (50), 125 (7), 109 (7), 95 (13), 82 (30), 67 (8), 55 (12), 43 (15), 41 (12). HR-MS ber. für C<sub>22</sub>H<sub>40</sub>O: 320.3079 (M); gef.: 320.3078 (M).



### 2,3-Dimethyl-2-cyclohexenon (**45**)<sup>[288]</sup>

Gemäss AV2 wurde 2-Methyl-3-oxocyclohexenyl-trifluoromethansulfonat (**19**) (200 mg, 0.77 mmol) mit Methylmagnesiumchlorid (0.40 mL, 1.16 mmol) in THF (10 mL) in Gegenwart von Fe(acac)<sub>3</sub> (14 mg, 5 mol%) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan:EtOAc = 4:1) wurde die Titelverbindung als farbloses Öl (70.0 mg, 73%) erhalten.

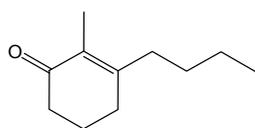
$R_F = 0.57$  (Hexan:EtOAc = 1:1). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ /ppm = 2.41-2.33 (m, 4H), 1.98-1.91 (m, 5H), 1.77-1.76 (m, 3H). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ /ppm = 199.1, 155.4, 130.9, 37.4, 32.6, 22.1, 21.4, 10.6. IR (Film):  $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup> = 2926, 2868, 2828, 1663, 1632, 1456, 1431, 1379, 1303. MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 124 (69 [M<sup>+</sup>]), 123 (2), 96 (100), 79 (5), 77 (5), 68 (33), 67 (57), 66 (3), 52 (4), 51 (6), 50 (3), 43 (2), 41 (17), 40 (7), 39 (21), 29 (4), 27 (16).



**3-Butyl-2-methyl-2-cyclohexenon (46)**<sup>[289]</sup>

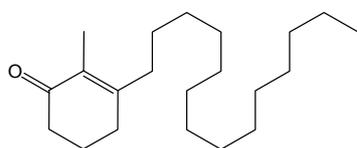
Gemäss AV2 wurde 2-Methyl-3-oxocyclohexenyl-trifluoromethansulfonat (**19**) (200 mg, 0.77 mmol) mit Butylmagnesiumchlorid (1.06 mL, 2.32 mmol) in THF (10 mL) in Gegenwart von Fe(acac)<sub>3</sub> (14.0 mg, 5 mol%) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan:EtOAc = 4:1) wurde die Titelverbindung als gelbes Öl (58.0 mg, 45%) erhalten.

R<sub>F</sub> = 0.47 (Hexan:EtOAc = 4:1). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ/ppm = 2.40-2.31 (m, 4H), 2.27-2.22 (m, 2H), 1.97-1.90 (m, 2H), 1.78-1.76 (m, 3H), 1.48-1.35 (m, 4H), 0.94 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ/ppm = 199.5, 159.3, 130.6, 37.7, 35.0, 30.8, 29.5, 22.8, 22.5, 13.8, 10.5. IR (Film):  $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup> = 2956, 2930, 2871, 1665, 1627, 1457, 1429, 1379, 1355. MS (EI): *m/z* (% rel. Int.) = 166 (44 [M<sup>+</sup>]), 137 (100), 124 (35), 96 (87), 95 (11), 87 (3), 79 (8), 77 (5), 68 (11), 67 (16), 55 (15), 52 (2), 51 (3), 43 (7), 41 (19), 39 (8), 29 (5).

**3-Tetradecyl-2-methyl-2-cyclohexenon (47)**

Gemäss AV2 wurde 2-Methyl-3-oxocyclohexenyl-trifluoromethansulfonat (**19**) (200 mg, 0.77 mmol) mit Tetradecylmagnesiumchlorid (2.32 mL, 2.32 mmol) in THF (10 mL) in Gegenwart von Fe(acac)<sub>3</sub> (14.0 mg, 5 mol%) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan:EtOAc = 10:1) wurde die Titelverbindung als farbloses Öl (40.0 mg, 17%) erhalten.

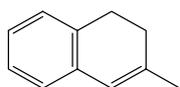
R<sub>F</sub> = 0.32 (Hexan:EtOAc = 10:1). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ/ppm = 2.40-2.31 (m, 4H), 2.26-2.20 (m, 2H), 1.94-1.90 (m, 2H), 1.77-1.76 (m, 3H), 1.45-1.43 (m, 2H), 1.26 (m, 22H), 0.90-0.86 (m, 3H). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ/ppm = 199.6, 159.4, 130.7, 37.4, 35.3, 31.9, 30.9, 29.8, 29.7, 29.6, 29.6, 29.5, 29.5, 29.3, 27.4, 22.7, 22.5, 14.1, 10.6. IR (Film):  $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup> = 2924, 2853, 1668, 1628, 1466, 1378, 721. MS (EI): *m/z* (% rel. Int.) = 306 (21 [M<sup>+</sup>]), 137 (46), 124 (100), 111 (11), 109 (7), 96 (11), 79 (3), 68 (3), 67 (7), 55 (7), 43 (9), 41 (7). HR-MS ber. für C<sub>21</sub>H<sub>38</sub>O: 329.2820 (M+Na); gef.: 329.2819 (M+Na).



**3-Methyl-1,2-dihydronaphthalen (48)<sup>[290]</sup>**

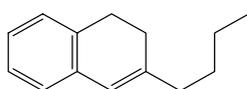
Gemäss AV2 wurde 3,4-Dihydro-2-naphthalenyl-trifluoromethansulfonat (**20**) (200 mg, 0.70 mmol) mit Methylmagnesiumchlorid (0.40 mL, 1.05 mmol) in THF (10 mL) in Gegenwart von Fe(acac)<sub>3</sub> (12.0 mg, 5 mol%) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan:EtOAc = 10:1) wurde die Titelverbindung als farbloses Öl (90.0 mg, 89%) erhalten.

R<sub>F</sub> = 0.66 (Hexan:EtOAc = 10:1). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ/ppm = 7.18-7.03 (m, 3H), 6.94-6.92 (m, 1H), 6.19 (m, 1H), 2.79 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H), 2.24-2.19 (m, 2H), 1.89 (m, 3H). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ/ppm = 138.1, 135.0, 134.0, 127.1, 126.3, 125.9, 125.1, 122.7, 28.9, 28.1, 23.4. IR (Film):  $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup> = 3062, 3014, 2965, 2925, 2881, 2828, 1653, 1601, 1573, 1485, 1437, 1377, 753. MS (EI): *m/z* (% rel. Int.) = 144 (54 [M<sup>+</sup>]), 129 (100), 115 (13), 71 (6), 64 (4).

**3-Butyl-1,2-dihydronaphthalen (32)<sup>[291]</sup>**

Gemäss AV2 wurde 3,4-Dihydro-2-naphthalenyl-trifluoromethansulfonat (**20**) (200 mg, 0.70 mmol) mit Butylmagnesiumchlorid (0.84 mL, 0.84 mmol) in THF (10 mL) und NMP (0.60 mL, 6.50 mmol) in Gegenwart von Fe(salen)Cl (22.0 mg, 5 mol%) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan) wurde die Titelverbindung als gelbliches Öl (115 mg, 88%) erhalten.

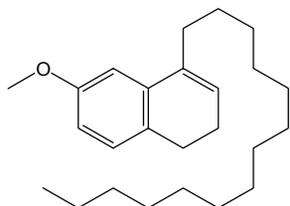
R<sub>F</sub> = 0.46 (Hexan). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ/ppm = 7.12-7.02 (m, 3H), 6.96-6.94 (m, 1H), 6.19 (m, 1H), 2.78 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.76-2.16 (m, 4H), 1.52-1.44 (m, 2H), 1.39-1.62 (m, 2H), 0.93 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ/ppm = 142.4, 135.1, 134.4, 127.1, 126.3, 125.9, 125.3, 122.1, 37.1, 29.8, 28.2, 27.3, 22.4, 14.0. IR (Film):  $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup> = 3062, 3015, 2956, 2928, 2872, 2858, 2829, 1648, 1601, 1486, 1453, 754, 747. MS (EI): *m/z* (% rel. Int.) = 186 (50 [M<sup>+</sup>]), 143 (100), 129 (55), 115 (13), 91 (3).

**6-Methoxy-4-tetradecyl-1,2-dihydronaphthalen (49)**

Gemäss AV2 wurde 7-Methoxy-3,4-dihydronaphthalenyl-trifluoromethansulfonat (**22**) (200 mg, 0.60 mmol) mit Tetradecylmagnesiumchlorid (0.80 mL, 0.80 mmol) in THF (10 mL)

und NMP (0.51 mL, 5.40 mmol) in Gegenwart von  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  (11.0 mg, 5 mol%) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan:EtOAc = 30:1) wurde die Titelverbindung als farbloses, hochviskoses Öl (137 mg, 64%) erhalten.

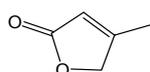
$R_F = 0.67$  (Hexan:EtOAc = 10:1).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta/\text{ppm} = 7.05$  (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.83 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 6.68 (dd,  $J = 2.6, 6.3$  Hz, 1H), 5.86 (t,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.66 (t,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 2.39 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.25 (m, 22H), 0.88 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta/\text{ppm} = 136.5, 129.0, 128.0, 125.3, 110.6, 109.7, 55.3, 32.8, 31.9, 29.7, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 28.5, 27.6, 23.5, 22.7, 14.1$ . IR (Film):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3018, 2956, 2916, 2851, 2812, 1612, 1572, 1489, 1471, 1458, 1428, 1043, 868, 802, 718$ . MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 356 (24 [ $\text{M}^+$ ]), 174 (100), 159 (15), 128 (2), 43 (4). HR-MS ber. für  $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{O}$ : 356.3079; gef.: 356.3082. Anal. ber. für  $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{O}$ : C 84.21, H 11.31; gef.: C 84.20, H 11.32.



#### 4-Methyl-2(5H)-furanon (50)<sup>[292]</sup>

Gemäss AV2 wurde 5-Oxo-2,5-dihydro-3-furanyl-trifluoromethansulfonat (**23**) (200 mg, 0.86 mmol) mit Methylmagnesiumchlorid (0.43 mL, 1.29 mmol) in THF (10 mL) in Gegenwart von  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  (15.0 mg, 5 mol%) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Diethylether) wurde die Titelverbindung als farbloses Öl (59.0 mg, 70%) erhalten.

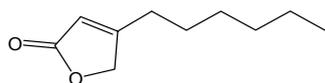
$R_F = 0.29$  (Hexan:EtOAc = 1:1).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta/\text{ppm} = 5.86$ -5.84 (m, 1H), 4.73 (m, 2H), 2.14 (m, 3H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta/\text{ppm} = 174.1, 165.9, 116.3, 73.8, 14.0$ . IR (Film):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3108, 2986, 2928, 2867, 1782, 1750, 1645, 1443, 1310, 1142, 1042$ . MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 98 (12 [ $\text{M}^+$ ]), 69 (94), 41 (100), 39 (83), 27 (12).



#### 4-Hexyl-2(5H)-furanon (51)<sup>[293]</sup>

Gemäss AV2 wurde 5-Oxo-2,5-dihydro-3-furanyl-trifluoromethansulfonat (**23**) (200 mg, 0.86 mmol) mit Hexylmagnesiumchlorid (0.65 mL, 1.29 mmol) in THF (10 mL) in Gegenwart von  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  (15.0 mg, 5 mol%) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan:EtOAc = 4:1) wurde die Titelverbindung als farbloses Öl (99.0 mg, 68%) erhalten.

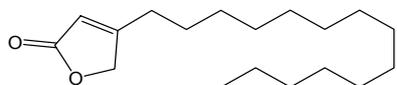
$R_F = 0.74$  (Hexans:EtOAc = 1:1).  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta/\text{ppm} = 5.83\text{-}5.81$  (m, 1H), 4.75 (m, 2H), 2.45-2.40 (m, 2H), 1.62-1.55 (m, 2H), 1.40-1.28 (m, 6H), 0.90 (t,  $J = 6.7$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta/\text{ppm} = 174.0, 170.7, 114.9, 72.9, 31.2, 28.6, 28.3, 26.9, 22.2, 13.8$ . IR (Film):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3104, 2955, 2930, 2859, 1781, 1749, 1639, 1455, 1169, 1140, 1032$ . MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 168 (1 [ $\text{M}^+$ ]), 139 (32), 126 (3), 108 (17), 99 (20), 81 (10), 69 (32), 55 (100), 43 (78), 39 (48), 29 (44).



#### 4-Tetradecyl-2(5H)-furanon (52)

Gemäss AV2 wurde 5-Oxo-2,5-dihydro-3-furanyl-trifluoromethansulfonat (**23**) (200 mg, 0.86 mmol) mit Tetradecylmagnesiumchlorid (1.29 mL, 1.29 mmol) in THF (10 mL) in Gegenwart von  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  (15.0 mg, 5 mol%) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan:EtOAc = 4:1) wurde die Titelverbindung als gelblicher Feststoff mit niedrigem Schmelzpunkt (160 mg, 66%) erhalten.

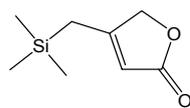
$R_F = 0.71$  (Hexan:EtOAc = 1:1).  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta/\text{ppm} = 5.83$  (m, 1H), 4.74 (m, 2H), 2.41 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.61-1.57 (m, 2H), 1.26 (m, 22H), 0.88 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta/\text{ppm} = 174.1, 170.7, 115.2, 73.0, 31.8, 29.6, 29.6, 29.5, 29.5, 29.4, 29.3, 29.1, 29.1, 28.5, 27.1, 22.6, 14.0$ . IR (Film):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3108, 2920, 2849, 1783, 1746, 1733, 1639, 1469, 721$ . MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 280 (11 [ $\text{M}^+$ ]), 220 (32), 167 (5), 153 (4), 140 (4), 121 (8), 111 (63), 98 (100), 81 (8), 69 (6), 55 (10), 43 (10). HR-MS ber. für  $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_2$ : 280.2402; gef.: 280.2400.



#### 4-[(Trimethylsilyl)methyl]-2(5H)-furanon (53)

Gemäss AV2 wurde 5-Oxo-2,5-dihydro-3-furanyl-trifluoromethansulfonat (**23**) (200 mg, 0.86 mmol) mit (Trimethylsilylmethyl)magnesiumchlorid (2.60 mL, 1.29 mmol) in THF (10 mL) in Gegenwart von  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  (15 mg, 5 mol%) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan:EtOAc = 1:1) wurde die Titelverbindung als weißer Feststoff (116 mg, 79%) erhalten.

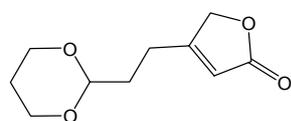
$R_F = 0.20$  (Hexan:EtOAc = 4:1). Smp. = 37-38 °C (CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ /ppm = 5.64 (m, 1H), 4.66 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 0.11 (s, 9H). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ /ppm = 174.5, 169.6, 112.5, 73.8, 21.1, -1.7. IR (KBr):  $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup> = 3103, 2956, 2900, 1779, 1744, 1619, 1440, 1421, 1315, 1251, 1158, 1028, 885, 851. MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 170 (31 [M<sup>+</sup>]), 155 (3), 127 (2), 111 (3), 109 (3), 99 (3), 97 (3), 83 (2), 81 (3), 75 (7), 74 (8), 73 (100), 55 (2), 53 (4), 45 (11), 44 (2), 43 (7), 40 (2), 39 (3). HR-MS ber. für C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>Si: 170.0763 (M); gef.: 170.0760 (M).



#### 4-[2-(1,3-Dioxan-2-yl)ethyl]-2(5H)-furanon (54)

Gemäss AV2 wurde 5-Oxo-2,5-dihydro-3-furanyl-trifluoromethansulfonat (**23**) (200 mg, 0.86 mmol) mit (1,3-Dioxolan-2-ylethyl)magnesiumchlorid (2.60 mL, 1.29 mmol) in THF (10 mL) in Gegenwart von Fe(acac)<sub>3</sub> (15.0 mg, 5 mol%) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan:EtOAc = 1:1) wurde die Titelverbindung als weißer Feststoff (114 mg, 67%) erhalten.

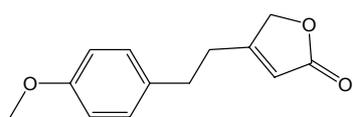
$R_F = 0.22$  (Hexan:EtOAc = 1:1). Smp. = 53-54 °C (EtOAc). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ /ppm = 5.86 (pent,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 4.75 (m, 2H), 4.60 (t,  $J = 4.7$  Hz, 1H), 4.13-4.08 (m, 2H), 3.79-3.73 (m, 2H), 2.56-2.52 (m, 2H), 2.12-2.00 (m, 1H), 1.91-1.86 (m, 2H), 1.39-1.33 (m, 1H). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ /ppm = 174.0, 170.0, 115.4, 100.4, 73.1, 66.9, 32.4, 25.6, 22.8. IR (Film):  $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup> = 2979, 2967, 2938, 2855, 2736, 2655, 1783, 1743, 1631, 1441, 1410, 1150, 1128, 1004. MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 198 (4 [M<sup>+</sup>]), 197 (6), 141 (2), 140 (2), 139 (6), 122 (3), 113 (7), 112 (5), 111 (10), 100 (10), 96 (6), 95 (2), 87 (100), 83 (5), 68 (5), 67 (6), 59 (14), 55 (9), 41 (10), 39 (7), 31 (15), 29 (8), 27 (6). HR-MS ber. für C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>: 221.0789 (M+Na); gef.: 221.0786 (M+Na).



#### 4-[2-(4-Methoxyphenyl)ethyl]-2(5H)-furanon (55)

Gemäss AV2 wurde 5-Oxo-2,5-dihydro-3-furanyl-trifluoromethansulfonat (**23**) (200 mg, 0.86 mmol) mit (4-Methoxyphenylethyl)magnesiumchlorid (2.60 mL, 1.29 mmol) in THF (10 mL) in Gegenwart von Fe(acac)<sub>3</sub> (15.0 mg, 5 mol%) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan:EtOAc = 1:1) wurde die Titelverbindung als weißer Feststoff (158 mg, 84%) erhalten.

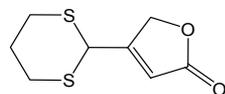
$R_F = 0.40$  (Hexan:EtOAc = 1:1). Smp. = 61-62 °C (EtOAc).  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta/\text{ppm} = 7.11-7.08$  (m, 2H), 6.86-6.83 (m, 2H), 5.84 (pent,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 4.65 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.89-2.84 (m, 2H), 2.73-2.71 (m, 2H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta/\text{ppm} = 173.9, 169.5, 158.3, 131.6, 129.1, 116.0, 114.1, 73.1, 55.3, 32.6, 30.3$ . IR (Film):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3105, 3001, 2933, 1780, 1748, 1637, 1513, 1247, 1177, 1034, 888, 847$ . MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 218 (7 [ $\text{M}^+$ ]), 121 (100), 91 (3), 78 (4), 77 (4), 65 (2), 39 (2). HR-MS ber. für  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_3$ : 241.0840 (M+Na); gef.: 241.0837 (M+Na).



#### 4-(1,3-Dioxan-2-yl)-2(5H)-furanon (56)

Gemäss AV2 wurde 5-Oxo-2,5-dihydro-3-furanyl-trifluoromethansulfonat (**23**) (200 mg, 0.86 mmol) mit (1,3-Dithian-2-yl)magnesiumchlorid (1.72 mmol) in THF (10 mL) in Gegenwart von  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  (15.0 mg, 5 mol%) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan:EtOAc = 1:1) wurde die Titelverbindung als rotes Öl (15.0 mg, 7%) erhalten.

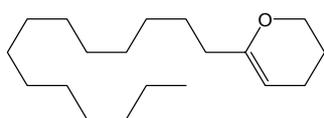
$R_F = 0.43$  (Hexan:EtOAc = 1:1).  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta/\text{ppm} = 5.78$  (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.14-3.06 (m, 2H), 2.87-2.79 (m, 2H), 2.14-2.08 (m, 2H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta/\text{ppm} = 201.8, 190.3, 104.4, 75.8, 40.3, 28.2, 24.8$ . IR (Film):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 2922, 2852, 1778, 1742, 1696, 1582, 1416$ . MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 202 (100 [ $\text{M}^+$ ]), 169 (2), 155 (3), 143 (4), 130 (7), 129 (6), 128 (7), 127 (3), 111 (4), 107 (4), 106 (13), 105 (20), 103 (3), 102 (3), 98 (5), 97 (6), 86 (5), 85 (7), 79 (4), 77 (3), 76 (3), 75 (5), 74 (46), 73 (15), 71 (9), 70 (17), 69 (20), 66 (5), 64 (3), 58 (5), 47 (6), 46 (25), 45 (32), 41 (25), 39 (12), 38 (5), 29 (4). HR-MS ber. für  $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_2\text{S}_2$ : 225.0019 (M+Na); gef.: 225.0017 (M+Na).



#### 6-Tetradecyl-3,4-dihydro-2H-pyran (57)

Gemäss AV2 wurde 3,4-Dihydro-2H-pyran-6-yl-trifluoromethansulfonat (**24**) (200 mg, 0.86 mmol) mit Tetradecylmagnesiumchlorid (1.03 mL, 1.03 mmol) in THF (10 mL) und NMP (0.74 mL, 7.74 mmol) in Gegenwart von  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  (15.0 mg, 5 mol%) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan + 2%  $\text{Et}_3\text{N}$ ) und Entfernen des Lösungsmittels bei  $-30^\circ\text{C}$  wurde die Titelverbindung als farbloses Öl (31.0 mg, 13%) erhalten.

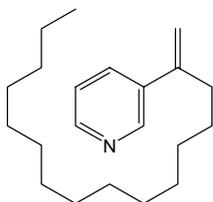
$R_F = 0.55$  (Hexan).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta/\text{ppm} = 4.50$  (t,  $J = 3.7$  Hz, 1H), 3.8 (m, 2H), 2.13 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.41 (m, 2H), 1.30 (s, 22H), 0.91 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta/\text{ppm} = 155.2, 95.0, 66.0, 35.0, 32.3, 30.5, 30.1, 30.1, 30.1, 30.0, 29.8, 29.6, 27.6, 23.1, 22.9, 20.7, 14.3$ . IR (Film):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 2922, 2852, 1716, 1675, 1465, 1377, 1100, 1066$ . MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 280 (7 [ $\text{M}^+$ ]), 237 (1), 167 (2), 154 (2), 140 (3), 125 (2), 111 (31), 98 (100), 83 (4), 55 (15), 43 (10), HR-MS ber. für  $\text{C}_{19}\text{H}_{36}\text{O}$ : 280.276615; gef.: 280.276671.



### 3-(1-Tetradecylvinyl)pyridin (59)

Gemäss AV2 wurde 1-(3-Pyridinyl)vinyl-trifluoromethansulfonat (**26**) (87.0 mg, 0.34 mmol) mit Tetradecylmagnesiumchlorid (0.48 mL, 0.50 mmol) in THF (10 mL) und NMP (0.35 mL, 3.60 mmol) in Gegenwart von  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  (7.00 mg, 5 mol%) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan) wurde die Titelverbindung als gelbliches Öl (58.0 mg, 57%) erhalten.

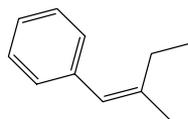
$R_F = 0.58$  (Hexan:EtOAc = 2:1).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta/\text{ppm} = 8.64$  (dd,  $J = 0.8, 2.4$  Hz, 1H), 8.46 (dd,  $J = 1.6, 4.8$  Hz, 1H), 7.69 (ddd,  $J = 1.6, 2.4, 8.0$  Hz, 1H), 7.24 (ddd,  $J = 0.8, 4.8, 8.0$  Hz, 1H), 5.15 (m, 1H), 2.50 (m, 2H), 1.46-1.26 (m, 25H), 0.88 (t,  $J = 7.0$  Hz).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta/\text{ppm} = 148.8, 148.0, 146.5, 137.1, 133.5, 123.4, 113.7, 35.4, 32.3, 30.1, 30.1, 30.0, 30.0, 30.0, 29.8, 29.8, 29.6, 28.5, 23.1, 14.3$ . IR (Film):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3077, 3036, 2916, 2849, 1627, 1585, 1567, 1475, 1463, 1417, 1401, 1377, 914, 831, 727, 716$ . MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 301 (823 [ $\text{M}^+$ ]), 286 (2), 272 (4), 258 (5), 160 (7), 146 (6), 132 (8), 119 (100), 93 (6), 43 (8). HR-MS ber. für  $\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{N}$ : 301.2769; gef.: 301.2772.



### [(1Z)-2-Methylbutenyl]benzol (61)<sup>[294]</sup>

Gemäss AV2 wurde (*E*)-1-Ethyl-2-phenylethenyl-trifluoromethansulfonat (**28**) (140 mg, 0.50 mmol) mit Methylmagnesiumchlorid (0.25 mL, 0.70 mmol) in THF (8 mL) in Gegenwart von  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  (9.00 mg, 5 mol%) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan) wurde die Titelverbindung als farbloser Feststoff (62.0 mg, 87%) erhalten.

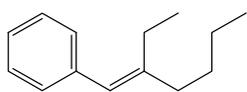
$R_F = 0.48$  (Hexan).  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta/\text{ppm} = 7.32\text{-}7.14$  (m, 5H), 6.25 (m, 1H), 2.24 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.87 (s,  $J = 1.5$  Hz, 3H), 1.09 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta/\text{ppm} = 141.0, 138.6, 128.5, 128.0, 125.8, 124.8, 25.5, 23.5, 12.8$ . IR (Film):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3079, 3056, 3022, 2967, 2935, 2913, 2875, 1650, 1599, 1493, 1441, 733, 698$ . MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 146 (60 [ $\text{M}^+$ ]), 131 (100), 115 (22), 103 (4), 91 (45), 77 (6), 65(7), 51 (5), 39 (5).



### **[(1E)-2-Ethylhexenyl]benzol (62)<sup>[295]</sup>**

Gemäss AV2 wurde (*E*)-1-Ethyl-2-phenylethenyl-trifluoromethansulfonat (**28**) (200 mg, 0.70 mmol) mit Butylmagnesiumchlorid (0.80 mL, 0.80 mmol) in THF (10 mL) und NMP (0.60 mL, 6.40 mmol) in Gegenwart von Fe(salen)Cl (22.0 mg, 5 mol%) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Pentan) wurde die Titelverbindung als farbloses Öl (118 mg, 90%) erhalten.

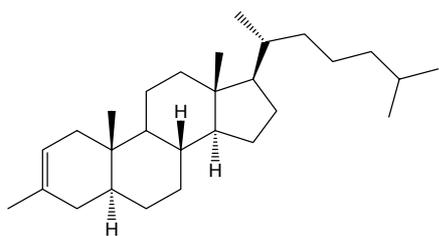
$R_F = 0.56$  (Pentan).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta/\text{ppm} = 7.30\text{-}7.13$  (m, 5H), 6.24 (m, 1H), 2.28-2.22 (m, 2H), 2.19-2.14 (m, 2H), 1.51-1.45 (m, 2H), 1.43-1.34 (m, 2H), 1.06 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 0.94 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta/\text{ppm} = 145.1, 138.7, 128.7, 128.6, 128.0, 125.8, 124.3, 36.5, 30.4, 23.6, 22.6, 14.0, 13.0$ . IR (Film):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3080, 3056, 3023, 2961, 2930, 2873, 2859, 1647, 1599, 1493, 1466, 1377, 744, 698$ . MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 188 (86 [ $\text{M}^+$ ]), 159 (19), 145 (86), 131 (55), 117 (100), 105 (12), 97 (15), 91 (49), 77 (7), 65 (7), 55 (19), 41 (89), 29 (6).



### **(5 $\beta$ ,14 $\beta$ )-3-Methylcholest-2-en (65)<sup>[296]</sup>**

Gemäss AV2 wurde (5 $\beta$ ,14 $\beta$ )-Cholest-2-en-3-yl-trifluoromethansulfonat (**31**) (184 mg, 0.35 mmol) mit Methylmagnesiumchlorid (0.18 mL, 0.53 mmol) in THF (10 mL) in Gegenwart von Fe(acac)<sub>3</sub> (6.00 mg, 5 mol%) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan) wurde die Titelverbindung als farbloser Feststoff (123 mg, 91%) erhalten.

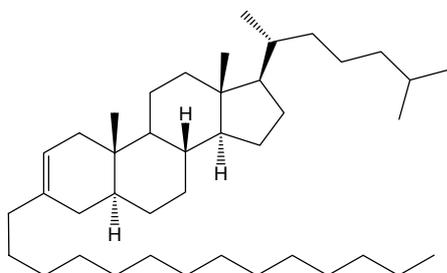
$R_F = 0.64$  (Hexan).  $[\alpha]_D^{20} = +71.2$  ( $c = 2$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). Smp. = 76-77°C ( $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta/\text{ppm} = 5.27\text{-}5.26$  (m, 1H), 1.99-0.63 (m, 47H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta/\text{ppm} = 132.6, 120.0, 56.5, 56.4, 54.1, 42.5, 41.9, 40.1, 40.1, 39.6, 36.2, 35.8, 35.7, 35.3, 34.3, 31.9, 28.8, 28.2, 28.0, 24.3, 23.9, 22.2, 22.8, 22.6, 21.1, 18.7, 12.0, 11.7$ . IR (Film):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 2959, 2931, 2906, 2868, 1674, 1605, 1506, 1467, 1442, 1381, 1374, 733$ . MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 384 (100 [ $\text{M}^+$ ]), 369 (26), 316 (73), 301 (13), 271 (12), 229 (30), 215 (6), 203 (33), 176 (16), 161 (37), 120 (27), 81 (22), 55 (16), 43 (15).



### **(5 $\beta$ ,14 $\beta$ )-3-Tetradecylcholest-2-en (66)<sup>[297]</sup>**

Gemäss AV2 wurde (5 $\beta$ ,14 $\beta$ )-Cholest-2-en-3-yl-trifluoromethansulfonat (**31**) (201 mg, 0.39 mmol) mit Tetradecylmagnesiumchlorid (0.47 mL, 0.47 mmol) in THF (10 mL) und NMP (0.33 mL, 3.50 mmol) in Gegenwart von  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  (7.00 mg, 5 mol%) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan) wurde die Titelverbindung als weißer, wachsartiger Feststoff (191 mg, 86%) erhalten.

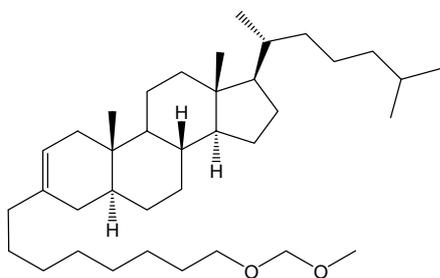
$R_F = 0.77$  (Hexan).  $[\alpha]_D^{20} = +24.4$  ( $c = 1.1$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Smp. = 29-30 °C (Hexan).  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta/\text{ppm} = 5.27$  (m, 1H), 2.00-1.15 (m, 73H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta/\text{ppm} = 137.0, 119.8, 56.9, 56.7, 54.5, 42.9, 42.2, 40.5, 40.5, 39.9, 37.9, 36.6, 36.2, 36.1, 34.8, 33.6, 32.3, 32.3, 30.1, 29.9, 29.8, 29.7, 29.3, 28.6, 28.4, 28.1, 24.6, 24.2, 23.1, 22.9, 22.7, 21.4, 18.9, 14.3, 12.1, 11.8$ . IR (KBr):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3015, 2916, 2851, 1672, 1472, 1444, 802$ . MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 566 (100 [ $\text{M}^+$ ]), 551 (24), 453 (9), 411 (13), 384 (42), 316 (55), 230 (14), 203 (22), 161 (20), 81 (28), 57 (19).



### **(5 $\beta$ ,14 $\beta$ )-3-[8-(Methoxymethoxy)octyl]cholest-2-en (67)**

Gemäss AV2 wurde (5 $\beta$ ,14 $\beta$ )-Cholest-2-en-3-yl-trifluoromethansulfonat (**31**) (200 mg, 0.39 mmol) mit Methoxymethoxyoctylmagnesiumbromid (1.50 mL, 0.47 mmol) in THF (10 mL) und NMP (0.33 mL, 3.50 mmol) in Gegenwart von  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  (7.00 mg, 5 mol%) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan:EtOAc = 10:1) wurde die Titelverbindung als farbloses, hochviskoses Öl (193 mg, 91%) erhalten.

$R_F = 0.58$  (Hexan:EtOAc = 10:1).  $[\alpha]_D^{20} = +60.8$  (c = 0.7, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$ /ppm = 5.27 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.48 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.00-0.97 (m, 42H), 0.93-0.86 (m, 10H), 0.73-0.67 (m, 6H). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$ /ppm = 136.9, 119.9, 96.8, 68.2, 56.9, 56.8, 55.2, 54.5, 42.9, 42.3, 40.6, 40.5, 39.9, 37.9, 36.6, 36.2, 36.1, 34.9, 33.7, 32.3, 30.2, 29.9, 29.8, 29.7, 29.3, 28.6, 28.4, 28.2, 26.6, 24.6, 24.2, 22.9, 22.7, 21.5, 18.9, 12.2, 11.9. IR (Film):  $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup> = 2927, 2869, 2852, 1466, 1444, 1383, 1212, 1148, 1112, 1047, 920. MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 510 (100), 497 (89), 382 (8), 301 (10), 248 (17), 209 (7), 161 (14), 119 (16), 95 (26), 81 (25), 45 (20). HR-MS ber. für C<sub>37</sub>H<sub>66</sub>O<sub>2</sub>: 543.5141 (M+H); gef.: 543.5135 (M+H). Anal ber. für C<sub>37</sub>H<sub>66</sub>O<sub>2</sub>: C 81.85, H 12.25; gef.: C 81.92, H 12.29.



### 7.3.3 Arylkupplungsprodukte der Enoltriflate

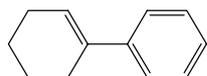
#### Arbeitsvorschrift für die eisenkatalysierte Umsetzung von Enoltriflaten mit Arylgrignardreagenzien (AV3)

Das Enoltriflat (1.00 mmol) und Fe(acac)<sub>3</sub> (0.05 mmol, 5 mol%) wurden in THF (15 mL) gelöst und die Lösung auf -30°C abgekühlt. Das entsprechende Arylgrignardreagenz (2.50 mmol) wurde zugegeben, wobei sich die Lösung sofort braunschwarz verfärbte. Nach vollständigem Umsatz (Kontrolle mittels DC oder GC/MS-Kopplung) wurde mit Diethylether (1:1) verdünnt und mit gesättigter NH<sub>4</sub>Cl Lösung (5 mL) hydrolysiert. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes an Kieselgel lieferte das analytisch reine Endprodukt.

#### Cyclohexenylbenzol (70)<sup>[298]</sup>

Gemäss AV3 wurde Cyclohexenyl-trifluoromethansulfonat (**10**) (282 mg, 1.20 mmol) mit Phenylmagnesiumchlorid (2.00 mL, 2.00 mmol) in THF (10 mL) in Gegenwart von Fe(acac)<sub>3</sub> (21.0 mg, 5 mol%) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Pentan) wurde die Titelverbindung als farbloses Öl (141 mg, 74%) erhalten.

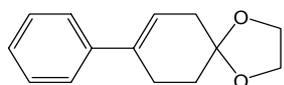
$R_F = 0.50$  (Pentan).  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta/\text{ppm} = 7.42\text{--}7.19$  (m, 5H), 6.15 (m, 1H), 2.43 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.69 (m, 2H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta/\text{ppm} = 143.2, 137.0, 128.5, 126.8, 125.3, 125.1, 27.8, 26.3, 23.5, 22.6$ . IR (Film):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3028, 2928, 1643, 1599, 1576, 1493, 1445, 759, 741, 693$ . MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 158 (100 [ $\text{M}^+$ ]), 143 (48), 129 (64), 115 (38), 104 (11), 91 (19), 77 (11), 67 (6), 51 (8), 39 (5), 27 (3).



### 8-Phenyl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en (71)

Gemäss AV3 wurde 1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-yl-trifluoromethansulfonat (**11**) (151 mg, 0.50 mmol) mit Phenylmagnesiumchlorid (0.60 mL, 0.60 mmol) in THF (10 mL) in Gegenwart von  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  (9.00 mg, 5 mol%) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan:EtOAc = 20:1) wurde die Titelverbindung als farbloses Öl (74.0 mg, 68%) erhalten.

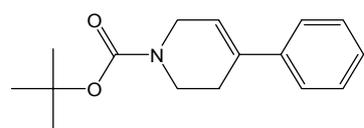
$R_F = 0.19$  (Hexan:EtOAc = 20:1).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta/\text{ppm} = 7.41\text{--}7.38$  (m 2H), 7.33-7.29 (m, 2H), 7.25-7.21 (m, 1H), 5.99 (t,  $J = 1.1$  Hz, 1H), 3.99 (s, 4H), 2.64 (m, 2H), 2.43 (m, 2H), 1.90 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta/\text{ppm} = 142.0, 136.5, 128.6, 127.1, 125.4, 122.1, 107.9, 64.8, 36.5, 31.7, 27.1$ . IR (Film):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3054, 2950, 2928, 1647, 1598, 1577, 1493, 1421, 1117, 1060, 945, 867, 745, 696$ . MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 216 (56 [ $\text{M}^+$ ]), 201 (6), 186 (1), 155 (2), 143 (3), 129 (12), 115 (11), 99 (3), 86 (100), 77 (3), 71 (3), 42 (10). Anal. ber. für  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_2$ : C 77.75, H 7.46; gef.: C 77.59, H 7.54.



### *tert*-Butyl-4-phenyl-3,6-dihydro-1(2*H*)-pyridincarboxylat (**72**)<sup>[299]</sup>

Gemäss AV3 wurde *tert*-Butyl-4-[[trifluoromethyl)sulfonyl]oxy]-3,6-dihydro-1(2*H*)-pyridincarboxylat (**12**) (149 mg, 0.50 mmol) mit Phenylmagnesiumchlorid (0.50 mL, 1.25 mmol) in THF (10 mL) in Gegenwart von  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  (8.00 mg, 5 mol%) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan:EtOAc = 20:1) wurde die Titelverbindung als hochviskoses Öl (61.0 mg, 47%) erhalten.

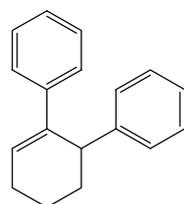
$R_F = 0.27$  (Hexan:EtOAc = 20:1).  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta/\text{ppm} = 7.39\text{--}7.25$  (m, 5H), 6.03 (m, 1H), 4.07 (m, 2H), 3.64 (t,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 2.52 (m, 2H), 1.49 (s, 9H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta/\text{ppm} = 140.7, 128.4, 127.2, 124.9, 79.6, 28.5, 27.4$ . IR (Film):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 2975, 2930, 2864, 1697, 1599, 1578, 1495, 1170, 748, 695$ . MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 259 (1 [ $\text{M}^+$ ]), 202 (48), 158 (19), 129 (13), 115 (14), 91 (12), 57 (100), 41 (21). HR-MS ber. für  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ : 259.1572 (M); gef.: 259.1572 (M).



### (2-Phenyl-2-cyclohexenyl)benzol (73)<sup>[300]</sup>

Gemäss AV3 wurde 6-Phenylcyclohexenyl-trifluoromethansulfonat (**13**) (200 mg, 0.60 mmol) mit Phenylmagnesiumchlorid (1.50 mL, 1.50 mmol) in THF (10 mL) in Gegenwart von  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  (10.0 mg, 5 mol%) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan) wurden die Titelverbindung als hochviskoses Öl (52.0 mg, 37%) und reisoliertes Startmaterial (55.0 mg, 30%) erhalten.

$R_F = 0.28$  (Hexan).  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta/\text{ppm} = 7.32\text{--}7.07$  (m, 10), 6.38 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 2.32 (m, 2H), 2.11 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.57 (m, 2H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (750 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta/\text{ppm} = 145.7, 142.5, 138.3, 128.9, 128.5, 128.4, 128.4, 126.7, 126.3, 126.1, 42.9, 33.1, 26.5, 17.9$ . IR (Film):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3081, 3058, 3024, 2933, 2865, 2829, 1639, 1599, 1492, 1445, 757, 749, 699$ . MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 234 (100 [ $\text{M}^+$ ]), 219 (4), 206 (18), 191 (14), 178 (9), 165 (7), 156 (29), 143 (27), 130 (90), 115 (32), 102 (6), 91 (35), 77 (8), 65 (4), 51 (4), 39 (3).



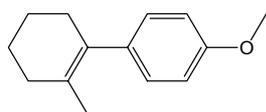
### 1-Methoxy-4-(2-methylcyclohexenyl)benzol (74)<sup>[301]</sup>

Gemäss AV3 wurde 2-Methylcyclohexenyl-trifluoromethansulfonat (**15**) (200 mg, 0.80 mmol) mit 4-Methoxyphenylmagnesiumchlorid (4.00 mL, 2.00 mmol) in THF (10 mL) in Gegenwart von  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  (14.0 mg, 5 mol%) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan) wurde die Titelverbindung als farbloses Öl (100 mg, 62%) erhalten.

$R_F = 0.20$  (Hexan).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta/\text{ppm} = 7.08\text{--}7.04$  (m, 2H), 6.87–6.83 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.22–2.20 (m, 2H), 2.06–2.05 (m, 2H), 1.72–1.65 (m, 4H), 1.55 (m, 3H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta/\text{ppm} = 157.7$ , 136.9, 131.7, 129.4, 128.9, 113.3, 55.2, 32.0, 31.7, 23.6, 23.2, 20.8.

IR (Film):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 2925, 2856, 2831, 1607, 1511, 1457, 1444, 1289, 1242, 1039, 826, 598$ .

MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 202 (100 [ $\text{M}^+$ ]), 187 (39), 173 (37), 159 (43), 144 (11), 121 (20), 91 (8), 77 (7).



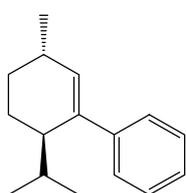
### [(3R,6R)-6-Isopropyl-3-methylcyclohexenyl]benzol (75)<sup>[302]</sup>

Gemäss AV3 wurde (3R,6R)-6-Isopropyl-3-methylcyclohexenyl-trifluoromethansulfonat (**16**) (200 mg, 0.70 mmol) mit Phenylmagnesiumchlorid (3.60 mL, 3.60 mmol) in THF (10 mL) in Gegenwart von  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  (12.0 mg, 5 mol%) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan) wurde die Titelverbindung als farbloses Öl (30.0 mg, 20%) erhalten.

$R_F = 0.58$  (Hexan).  $[\alpha]_D^{20} = +104.3$  (c = 1.3,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta/\text{ppm} = 7.31\text{--}7.17$  (m, 5H), 5.67 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 1.85 (m, 3H), 1.48 (m, 1H), 1.16 (m, 1H), 1.02 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.88 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.58 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta/\text{ppm} = 143.9, 142.1, 135.3, 128.3, 126.9, 126.5, 41.9, 31.7, 31.4, 28.8, 22.3, 21.9, 20.8, 15.7$ .

IR (Film):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3022, 2956, 2928, 2868, 2849, 1640, 1599, 1492, 1384, 1366, 764, 699$ .

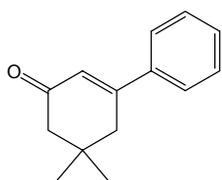
MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 214 (42 [ $\text{M}^+$ ]), 199 (4), 171 (44), 155 (10), 144 (100), 129 (72), 115 (20), 105 (12), 91 (62), 77 (11), 65 (4), 55 (6), 41 (14), 28 (10).



### 5,5-Dimethyl-3-phenyl-2-cyclohexenon (78)<sup>[303]</sup>

Gemäss AV3 wurde 5,5-Dimethyl-3-oxocyclohexenyl-trifluoromethansulfonat (**18**) (201 mg, 0.70 mmol) mit Phenylmagnesiumchlorid (1.80 mL, 1.80 mmol) in THF (10 mL) in Gegenwart von  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  (12.0 mg, 5 mol%) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan:EtOAc = 4:1) wurde die Titelverbindung als gelbes Öl (14.0 mg, 10%) erhalten.

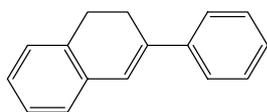
$R_F = 0.60$  (Hexan:EtOAc = 4:1).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta/\text{ppm} = 7.55\text{--}7.52$  (m, 2H), 7.43–7.40 (m, 3H), 6.42 (m, 1H), 2.65 (s, 2H), 2.34 (s, 2H), 1.14 (s, 6H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta/\text{ppm} = 200.1, 157.6, 129.9, 128.7, 126.1, 124.4, 50.9, 42.4, 33.7, 28.4$ . IR (Film):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3059, 3033, 2958, 2893, 1661, 1606, 1574, 1494, 1468, 1446, 1366, 757, 694$ . MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 200 (40 [ $\text{M}^+$ ]), 185 (7), 172 (5), 157 (8), 144 (100), 129 (5), 115 (35), 102 (3), 91 (3), 77 (4), 55 (2), 39 (3), 29 (2).



### 3-Phenyl-1,2-dihydronaphthalen (79)<sup>[304]</sup>

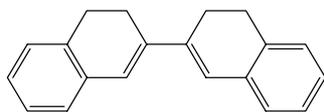
Gemäss AV3 wurde 3,4-Dihydro-2-naphthalenyl-trifluoromethansulfonat (**20**) (200 mg, 0.70 mmol) mit Phenylmagnesiumchlorid (1.80 mL, 1.80 mmol) in THF (10 mL) in Gegenwart von Fe(salen)Cl (22.0 mg, 5 mol%) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan) wurden die Titelverbindung als farbloser Feststoff (96.0 mg, 66%) und das Homokupplungsprodukt des Substrates als farbloser Feststoff (9.00 mg, 10%) erhalten.

$R_F = 0.25$  (Hexan). Smp. = 56–57 °C ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta/\text{ppm} = 7.55\text{--}7.52$  (m, 2H), 7.38–7.34 (m, 2H), 7.29–7.11 (m, 5H), 6.84 (m, 1H), 2.97–2.93 (m, 2H), 2.77–2.73 (m, 2H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta/\text{ppm} = 141.1, 138.7, 134.8, 134.7, 128.4, 127.3, 127.2, 127.0, 126.6, 125.1, 124.4, 28.2, 26.4$ . IR (KBr):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3053, 3027, 2926, 2890, 2831, 1596, 1495, 1450, 751, 690$ . MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 206 (100 [ $\text{M}^+$ ]), 191 (14), 178 (6), 165 (5), 128 (20), 115 (9), 101 (9), 91 (54).



### 3,4,3',4'-Tetrahydro-[2,2']binaphthalenyl<sup>[305]</sup>

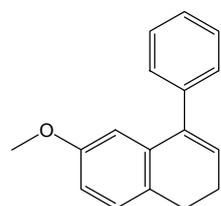
$R_F = 0.20$  (Hexan). Smp. = 146–147 °C ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta/\text{ppm} = 7.18\text{--}7.08$  (m, 8H), 6.72 (m, 2H), 2.92–2.88 (m, 4H), 2.69–2.65 (m, 4H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta/\text{ppm} = 138.3, 135.5, 134.8, 127.1, 126.9, 126.7, 126.5, 123.3, 28.1, 24.4$ . IR (KBr):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3064, 3040, 3015, 2937, 2894, 2850, 2827, 1606, 1487, 1446, 1432, 756$ . MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 258 (100 [M]), 228 (4), 129 (21), 115 (8), 104 (6), 91 (3).



**6-Methoxy-4-phenyl-1,2-dihydronaphthalen (80)**<sup>[306]</sup>

Gemäss AV3 wurde 7-Methoxy-3,4-dihydro-1-naphthalenyl-trifluoromethansulfonat (**22**) (200 mg, 0.60 mmol) mit Phenylmagnesiumchlorid (1.50 mL, 1.50 mmol) in THF (10 mL) in Gegenwart von Fe(acac)<sub>3</sub> (11.0 mg, 5 mol%) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan:EtOAc = 30:1) wurden die Titelverbindung als weißer Feststoff (80.0 mg, 56%) und das Homokupplungsprodukt des Substrates als weißer Feststoff (17.0 mg, 18%) erhalten.

R<sub>F</sub> = 0.45 (Hexan:EtOAc = 30:1). Smp.: 139-140 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

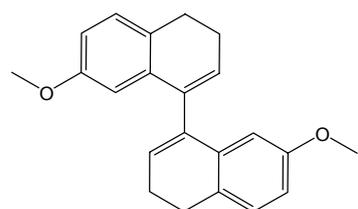


$\delta$ /ppm = 7.38-7.29 (m, 5H), 7.11 (dt,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 6.71 (dd,  $J$  = 2.7, 8.2 Hz, 1H), 6.53 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 1H), 6.10 (t,  $J$  = 4.7 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.78 (m, 2H), 2.38 (m, 2H). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ /ppm = 158.1, 140.6, 136.8, 136.1, 129.8, 128.9, 128.7, 128.3, 128.2, 128.1, 127.1, 112.0, 111.6, 55.3, 27.4, 23.8. IR (Film):  $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup> = 3054, 3021, 2935, 2999,

2883, 2831, 1667, 1603, 1571, 1490, 1464, 1443, 1299, 1274, 1243, 1226, 764, 701. MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 236 (100 [M<sup>+</sup>]), 221 (28), 205 (13), 189 (8), 178 (11), 165 (9), 145 (22), 115 (6), 101 (4), 91 (5), 76 (2).

**7,7'-Dimethoxy-3,4,3',4'-tetrahydro-[1,1']binaphthalenyl (97)**<sup>[307]</sup>

R<sub>F</sub> = 0.33 (Hexan:EtOAc = 30:1). Smp. = 142-143 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):



$\delta$ /ppm = 7.08 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 6.63 (dd,  $J$  = 2.7, 8.2 Hz, 2H), 6.44 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 2H), 6.11 (t,  $J$  = 4.6 Hz, 2H), 3.60 (s, 6H), 2.81 (m, 4H), 2.37 (m, 4H). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):

$\delta$ /ppm = 158.5, 138.5, 136.1, 129.2, 128.6, 128.3, 112.0, 111.3, 55.3, 27.7, 24.1. IR (Film):  $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup> = 3031, 2987, 2933, 2888,

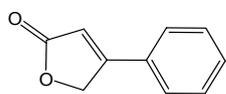
2820, 1609, 1567, 1490, 1465, 1452, 1417, 1276, 1235, 1046, 872, 812, 687. MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 318 (100 [M<sup>+</sup>]), 287 (59), 259 (7), 215 (5), 189 (3), 159 (18), 144 (9), 121 (9).

**4-Phenyl-2(5H)-furanon (81)**<sup>[308]</sup>

Gemäss AV3 wurde 5-Oxo-2,5-dihydro-3-furanyl-trifluoromethansulfonat (**23**) (50.0 mg, 0.22 mmol) mit Phenylmagnesiumchlorid (0.99 mL, 0.99 mmol) in THF (10 mL) in Gegenwart von Fe(acac)<sub>3</sub> (98.0 mg, 125 mol%) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung

an Kieselgel (Hexan) wurde die Titelverbindung als gelblicher Feststoff (18.0 mg, 51%) erhalten.

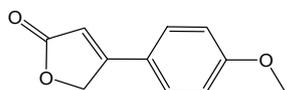
$R_F = 0.16$  (Hexan:EtOAc = 4:1). Smp.: 87-88 °C (EtOAc)  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta/\text{ppm} = 7.55\text{-}7.26$  (m, 5H), 6.39 (t,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 5.23 (d,  $J = 1.8$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta/\text{ppm} = 173.8, 163.9, 131.8, 129.7, 129.3, 126.4, 113.1, 71.0$ . IR (Film):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3112, 3060, 2956, 2931, 2870, 1790, 1744, 1733, 1622, 1496, 1451, 770, 686$ . MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 160 (70 [ $\text{M}^+$ ]), 131 (100), 103 (40), 77 (12), 63 (39), 51 (7).



#### 4-(4-Methoxyphenyl)-2(5H)-furanon (**82**)<sup>[308]</sup>

Gemäss AV3 wurde 5-Oxo-2,5-dihydro-3-furanyl-trifluoromethansulfonat (**23**) (200 mg, 0.86 mmol) mit 4-Methoxyphenylmagnesiumchlorid (2.60 mL, 2.60 mmol) in THF (10 mL) in Gegenwart von  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  (15.0 mg, 5 mol%) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan:EtOAc = 4:1) wurde die Titelverbindung als weißer Feststoff (39.0 mg, 24%) erhalten.

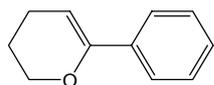
$R_F = 0.45$  (Hexan:EtOAc = 1:1). Smp.: 119-120 °C (EtOAc)  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta/\text{ppm} = 7.47\text{-}7.44$  (m, 2H), 6.99-6.96 (m, 2H), 6.23 (t,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 5.18 (d,  $J = 1.8$  Hz, 2H) 3.87 (s, 3H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta/\text{ppm} = 174.2, 163.5, 162.3, 128.1, 122.2, 114.6, 110.5, 70.9, 55.4$ . IR (Film):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3113, 3031, 2973, 2931, 2838, 1793, 1737, 1622, 1607, 1573, 1514, 1446, 1427, 1265, 1164, 814$ . MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 190 (100 [ $\text{M}^+$ ]), 161 (68), 132 (30), 117 (10), 103 (3), 89 (10), 77 (4), 63 (4).



#### 6-Phenyl-3,4-dihydro-2H-pyran (**83**)<sup>[309]</sup>

Gemäss AV3 wurde 3,4-Dihydro-2H-pyran-6-yl-trifluoromethansulfonat (**24**) (200 mg, 0.86 mmol) mit Phenylmagnesiumchlorid (2.15 mL, 2.15 mmol) in THF (10 mL) in Gegenwart von  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  (15.0 mg, 5 mol%) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Florisil (Pentan) und Entfernen des Lösungsmittels bei  $-30^\circ\text{C}$  wurde die Titelverbindung als farbloses Öl (64.0 mg, 46%) erhalten.

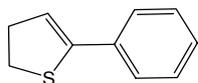
$R_F = 0.27$  (Hexan).  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{C}_7\text{D}_8$ ):  $\delta/\text{ppm} = 7.64\text{--}7.59$  (m, 2H), 7.18–6.98 (m, 3H), 5.19 (t,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 3.87 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.52 (m, 2H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{C}_7\text{D}_8$ ):  $\delta/\text{ppm} = 152.3, 136.8, 127.6, 125.4, 125.1, 96.9, 66.3, 22.7, 21.1$ . IR (Film):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3059, 3026, 2949, 2929, 2873, 2844, 1650, 1600, 1577, 1494, 1447, 1281, 1087, 1073, 752, 692$ . MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 160 (100 [ $\text{M}^+$ ]), 145 (7), 131 (16), 115 (10), 105 (93), 91 (6), 77 (40), 63 (3), 51 (14), 39 (4), 27 (6).



### 5-Phenyl-2,3-dihydrothiophen (84)

Gemäss AV3 wurde 4,5-Dihydro-2-thienyl-trifluoromethansulfonat (**25**) (200 mg, 0.86 mmol) mit Phenylmagnesiumchlorid (2.30 mL, 2.30 mmol) in THF (10 mL) in Gegenwart von  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  (15.0 mg, 5 mol%) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Florisil (Pentan) und Entfernen des Lösungsmittels bei  $-30$  °C wurde die Titelverbindung als farbloses Öl (52.0 mg, 36%) erhalten.

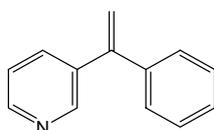
$R_F = 0.57$  (Hexan:EtOAc = 10:1).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta/\text{ppm} = 7.48\text{--}7.43$  (m, 2H), 7.37–7.25 (m, 3H), 6.02 (t,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 3.36 (t,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 2.97 (dt,  $J = 3.1, 8.5$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta/\text{ppm} = 134.8, 128.7, 128.4, 126.8, 118.3, 37.1, 33.0$ . IR (Film):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3057, 3030, 2931, 2852, 1674, 1596, 1491, 1446, 739, 697$ .



### 3-(1-Phenylvinyl)pyridin (85)<sup>[310]</sup>

Gemäss AV3 wurde 1-(3-Pyridinyl)vinyl-trifluoromethansulfonat (**26**) (70.0 mg, 0.28 mmol) mit Phenylmagnesiumchlorid (0.75 mL, 0.75 mmol) in THF (7 mL) in Gegenwart von  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  (5.00 mg, 5 mol%) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan:EtOAc = 10:1) wurde die Titelverbindung als farbloses Öl (29.0 mg, 57%) erhalten.

$R_F = 0.38$  (Hexan:EtOAc = 2:1).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta/\text{ppm} = 8.59$  (dd,  $J = 0.9, 2.3$  Hz, 1H), 8.53 (dd,  $J = 1.7, 4.8$  Hz, 1H), 7.61 (ddd,  $J = 1.7, 2.3, 7.9$  Hz, 1H), 7.39–7.31 (m, 5H), 7.27 (ddd,  $J = 0.9, 4.8, 7.9$  Hz, 1H), 5.58 (d,  $J = 0.9$  Hz, 1H), 5.51 (d,  $J = 0.9$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta/\text{ppm} = 149.6, 149.3, 140.8, 137.4, 135.7, 128.8, 128.5, 128.4, 123.4, 115.9$ . IR (Film):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3082, 3055, 3029, 2960, 2929, 2871, 1697, 1611, 1585, 1566, 1494, 1474, 1445$ .

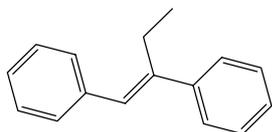


1413, 903, 816, 777, 703. MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 181 (85 [ $M^+$ ]), 180 (100), 166 (20), 152 (18), 139 (3), 122 (7), 106 (5), 90 (6), 76 (9), 63 (4), 51 (9), 43 (4).

### [(*E*)-2-Phenylbutenyl]benzol (**88**)<sup>[311]</sup>

Gemäss AV3 wurde (*E*)-1-Ethyl-2-phenylethenyl-trifluoromethansulfonat (**28**) (200 mg, 0.70 mmol) mit Phenylmagnesiumchlorid (1.80 mL, 1.80 mmol) in THF (10 mL) in Gegenwart von Fe(salen)Cl (22.0 mg, 5 mol%) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Pentan) wurde die Titelverbindung als farbloser Feststoff (89.0 mg, 61%) erhalten.

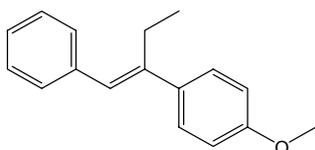
$R_F$  = 0.30 (Pentan). Smp. = 47-48 °C (Pentan).  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta/\text{ppm}$  = 7.61-7.23 (m, 10H), 6.69 (m, 1H), 2.74 (q,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 1.06 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta/\text{ppm}$  = 142.7, 138.3, 128.7, 128.3, 128.2, 127.6, 127.2, 126.6, 126.5, 23.3, 13.5. IR (Film):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$  = 3079, 3056, 3021, 2964, 2931, 2873, 1622, 1598, 1495, 1444, 1375, 760, 696. MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 208 (100 [ $M^+$ ]), 193 (46), 179 (46), 165 (10), 152 (6), 130 (16), 115 (61), 91 (25), 77 (7), 65 (5), 51 (6).



### [(*E*)-1-Ethyl-2-phenylethenyl]-4-methoxybenzol (**89**)<sup>[312]</sup>

Gemäss AV3 wurde (*E*)-1-Ethyl-2-phenylethenyl-trifluoromethansulfonat (**28**) (200 mg, 0.70 mmol) mit 4-Methoxyphenylmagnesiumchlorid (1.80 mL, 1.80 mmol) in THF (10 mL) in Gegenwart von Fe(salen)Cl (22.0 mg, 5 mol%) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Pentan) wurde die Titelverbindung als farbloser Feststoff (145 mg, 84%) erhalten.

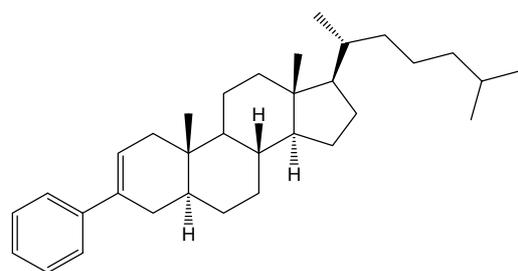
$R_F$  = 0.13 (Hexan). Smp. = 56-57 °C (Hexan).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta/\text{ppm}$  = 7.43-7.21 (m, 7H), 6.94-6.90 (m, 2H), 6.64 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.71 (q,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 1.07 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta/\text{ppm}$  = 158.9, 143.8, 138.5, 135.0, 128.7, 128.2, 127.7, 126.3, 126.3, 113.7, 55.3, 23.2, 13.6. IR (Film):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$  = 3078, 3054, 3021, 2998, 2962, 2933, 2873, 2834, 1606, 1511, 1465, 1442, 1249, 824, 754, 706. MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 238 (100 [ $M^+$ ]), 223 (16), 209 (17), 194 (6), 178 (8), 165 (13), 147 (16), 129 (8), 115 (20), 91 (11).



**(5 $\beta$ ,14 $\beta$ )-3-Phenylcholest-2-en (93)<sup>[313]</sup>**

Gemäss AV3 wurde (5 $\beta$ ,14 $\beta$ )-Cholest-2-en-3-yl-trifluoromethansulfonat (**31**) (205 mg, 0.40 mmol) mit Phenylmagnesiumchlorid (1.00 mL, 1.00 mmol) in THF (10 mL) in Gegenwart von Fe(acac)<sub>3</sub> (7.00 mg, 5 mol%) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan) wurde die Titelverbindung als weißer Feststoff (135 mg, 76%) erhalten.

R<sub>F</sub> = 0.48 (Hexan).  $[\alpha]_D^{20} = +74.5$  (c = 1.1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Smp. = 152-153 °C (Pentan). <sup>1</sup>H-NMR



(300 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$ /ppm = 7.4-7.16 (m, 5H), 6.07 (m, 1H), 2.30-1.15 (m, 44H). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$ /ppm = 142.4, 135.3, 128.5, 126.8, 125.1, 123.8, 56.9, 56.7, 54.3, 42.9, 42.3, 41.0, 40.5, 39.9, 36.6, 36.2, 36.1, 34.7, 32.7, 32.6, 32.2, 29.3, 28.6, 28.4, 24.6, 24.2, 22.9, 22.7, 21.5, 18.9, 12.1.

IR (KBr):  $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup> = 3053, 3028, 2960, 2929, 2908, 2866, 2846, 1647, 1597, 1494, 1467, 1444, 751, 693. MS (EI): m/z (% rel. Int.) = 446 (100 [M<sup>+</sup>]), 431 (12), 333 (10), 316 (28), 301 (8), 203 (22), 161 (16), 130 (14), 95 (14), 81 (13), 43 (11).

### 7.3.4 Enolphosphate

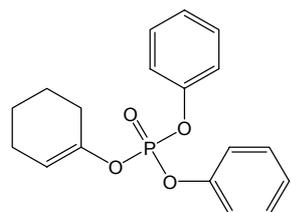
#### Arbeitsvorschrift zur Darstellung von Enolphosphaten (AV4)

Das jeweilige Keton (10 mmol) wurde in THF (10 mL) gelöst und tropfenweise zu einer Lösung von KHMDS (11 mmol) und DMPU (11 mmol) in THF bei -78 °C (15 mL) gegeben. Die Lösung wurde zwei Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Eine Lösung von Phosphorsäurediphenylesterchlorid (30 mmol) in THF (10 mL) wurde zugegeben und die Reaktionsmischung innerhalb von 14 Stunden auf 0 °C erwärmt. Es wurde gesättigte NH<sub>4</sub>Cl Lösung (15 mL) zugesetzt und mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes an Kieselgel lieferte das analytisch reine Endprodukt.

**Cyclohexenyl-diphenyl-phosphat (100)**<sup>[314]</sup>

Gemäss AV4 wurde Cyclohexanon (196 mg, 2.00 mmol) mit KHMDS (7.20 mL, 3.60 mmol), DMPU (0.73 mL, 6.00 mmol) und Phosphorsäurediphenylesterchlorid (1.24 mL, 6.00 mmol) in THF (10 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan:EtOAc = 4:1) wurde die Titelverbindung als gelbes Öl (655 mg, 99%) erhalten.

$R_F = 0.33$  (Hexan:EtOAc = 4:1).  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta/\text{ppm} = 7.41\text{-}7.20$  (m, 10H), 5.58 (m, 1H), 2.21 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.59 (m, 2H).



$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta/\text{ppm} = 151.1, 148.4, 130.2, 125.8,$

120.4, 112.3, 27.9, 23.9, 23.0, 21.8.  $^{31}\text{P-NMR}$  (162 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):

$\delta/\text{ppm} = -16.9$ . IR (Film):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3066, 3044, 2935, 2861, 2843,$

1733, 1684, 1591, 1489, 1298, 952, 776, 689. MS (EI):  $m/z$

(% rel. Int.) = 330 (98 [ $\text{M}^+$ ]), 251 (100), 233 (3), 215 (4), 175 (9), 156 (58), 141 (23), 128 (23), 115(7), 94 (34), 77(39), 65 (16), 53(9), 41(14).

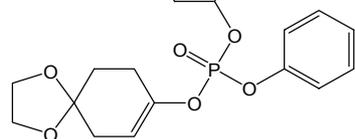
**1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-yl-diphenyl-phosphat (101)**

Gemäss AV4 wurden 1,4-Dioxaspiro[4.5]decan-8-on (600 mg, 3.80 mmol) mit KHMDS (13.7 mL, 6.80 mmol), DMPU (1.40 mL, 11.4 mmol) und Phosphorsäurediphenylesterchlorid (2.40 mL, 11.4 mmol) in THF (10 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan:EtOAc = 1:1) wurde die Titelverbindung als gelbes Öl (985 mg, 72%) erhalten.

$R_F = 0.46$  (Hexan:EtOAc = 1:1).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta/\text{ppm} = 7.40\text{-}7.35$  (m, 4H),

7.27-7.19 (m, 6H), 5.47 (m, 1H), 3.97 (m, 4H), 2.42 (m, 2H),

2.32 (m, 2H), 1.84 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,



$\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta/\text{ppm} = 151.1, 147.4, 130.1, 125.9, 120.5, 109.7,$

107.1, 64.9, 34.2, 31.3, 26.9.  $^{31}\text{P-NMR}$  (162 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):

$\delta/\text{ppm} = -16.9$ . IR (Film):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3070, 2959, 2936, 2884,$

1688, 1590, 1489, 1295, 956, 774, 689. MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 388 (45 [ $\text{M}^+$ ]), 251 (5),

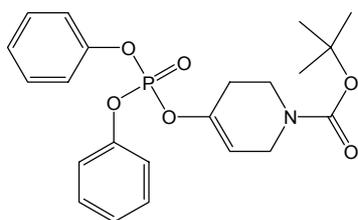
138 (15), 94 (5), 86 (100), 77 (7), 55 (6), 42 (6). Anal. ber. für  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{O}_6\text{P}$ : C 61.85, H 5.45;

gef.: C 61.80, H 5.52.

***tert*-Butyl-4-[(diphenoxyphosphoryl)oxy]-3,6-dihydro-1(2*H*)-pyridincarboxylat (102)**

Gemäss AV4 wurden *tert*-Butyl-4-oxopiperidincarboxylat (600 mg, 3.00 mmol) mit LDA (3.30 mmol), DMPU (1.10 mL, 9.00 mmol) und Phosphorsäurediphenylesterchlorid (1.90 mL, 9.00 mmol) in THF (10 mL) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan:EtOAc = 1:1) wurde die Titelverbindung als farbloses Öl (1.10 g, 85%) erhalten.

$R_F = 0.63$  (Hexan:EtOAc = 1:1).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta/\text{ppm} = 7.41\text{--}7.37$  (m, 4H), 7.26–7.22 (m, 6H), 5.57 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 3.56 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 2.32–2.30 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta/\text{ppm} = 154.7, 150.9, 130.2, 126.0, 120.5, 80.1, 28.4$ .  $^{31}\text{P-NMR}$  (162 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta/\text{ppm} = -16.6$ . IR (Film):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3071, 2976, 1699, 1591, 1489, 1366, 1301, 1285, 1188, 960, 947, 770, 689$ . MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 374 (100), 358 (8), 330 (11), 251 (54), 215 (2), 175 (3), 158 (11), 125 (5), 94 (11), 81 (44), 57 (67), 41 (10). Anal. ber. für  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{NO}_6\text{P}$ : C 61.25, H 6.07; gef.: C 61.34, H 6.15.



### 7.3.5 Alkylkupplungsprodukte der Enolphosphate

#### Arbeitsvorschrift für die eisenkatalysierte Umsetzung von Enolphosphaten mit Alkylgrignardreagenzien (AV5)

Das Enolphosphat (1.00 mmol),  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  (0.05 mmol, 5 mol%) und NMP (9.00 mmol) wurden in THF (15 mL) gelöst und die Lösung auf  $-30$  °C abgekühlt. Das entsprechende Alkylgrignardreagenz (2.40 mmol) wurde zugegeben, wobei sich die Farbe der Lösung sofort braunschwarz färbte. Nach vollständigem Umsatz (Kontrolle mittels DC oder GC/MS-Kopplung) wurde mit Diethylether (1:1) verdünnt und mit gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$  Lösung (5 mL) hydrolysiert. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes an Kieselgel lieferte das analytisch reine Endprodukt.

### 1-Tetradecylcyclohexen (35)

Gemäss AV5 wurde Cyclohexenyldiphenylphosphat (**100**) (48.0 mg, 0.15 mmol) mit Tetradecylmagnesiumchlorid (0.36 mL, 0.36 mmol) in THF (5 mL) und NMP (0.13 mL, 1.35 mmol) in Gegenwart von Fe(acac)<sub>3</sub> (2.60 mg, 5 mol%) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan) wurde die Titelverbindung als farbloses Öl (27.0 mg, 65%) erhalten. Für die analytischen Daten, siehe oben.

### 8-Tetradecyl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en (36)

Gemäss AV5 wurde 1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-yl-diphenylphosphat (**101**) (154 mg, 0.40 mmol) mit Tetradecylmagnesiumchlorid (1.00 mL, 1.00 mmol) in THF (5 mL) und NMP (0.30 mL, 3.60 mmol) in Gegenwart von Fe(acac)<sub>3</sub> (7.00 mg, 5 mol%) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan:EtOAc = 20:1) wurde die Titelverbindung als farbloses Öl (54.0 mg, 40%) erhalten. Für die analytischen Daten, siehe oben.

### tert-Butyl-4-tetradecyl-3,6-dihydro-1(2H)-pyridincarboxylat (37)

Gemäss AV5 wurde tert-Butyl-4-[(diphenoxyphosphoryl)oxy]-3,6-dihydro-1(2H)-pyridincarboxylat (**102**) (152 mg, 0.35 mmol) mit Tetradecylmagnesiumchlorid (0.88 mL, 0.88 mmol) in THF (5 mL) und NMP (0.30 mL, 3.17 mmol) in Gegenwart von Fe(acac)<sub>3</sub> (6.00 mg, 5 mol%) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan:EtOAc = 20:1) wurde die Titelverbindung als farbloses Öl (68.0 mg, 51%) erhalten. Für die analytischen Daten, siehe oben.

## 7.3.6 Arylkupplungsprodukte der Enolphosphate

### Arbeitsvorschrift für die eisenkatalysierte Umsetzung von Enolphosphaten mit Arylgrignardreagenzien (AV6)

Das Enolphosphat (1.00 mmol) und Fe(acac)<sub>3</sub> (0.05 mmol, 5 mol%) wurden in THF (15 mL) gelöst und die Lösung auf -30 °C abgekühlt. Das entsprechende Arylgrignardreagenz (5.00 mmol) wurde zugegeben, wobei sich die Lösung sofort braunschwarz färbte. Nach

vollständigem Umsatz (Kontrolle mittels DC oder GC/MS-Kopplung) wurde mit Diethylether (1:1) verdünnt und mit gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$  Lösung (5 mL) hydrolysiert. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether (3 x 10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes an Kieselgel lieferte das analytisch reine Endprodukt.

### **Cyclohexenylbenzol (70)**

Gemäss AV6 wurde Cyclohexenyldiphenylphosphat (**100**) (95.0 mg, 0.29 mmol) mit Phenylmagnesiumchlorid (1.45 mL, 1.45 mmol) in THF (6 mL) in Gegenwart von  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  (5.00 mg, 5 mol%) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan) wurde die Titelverbindung als farbloses Öl (18.0 mg, 39%) erhalten. Für die analytischen Daten, siehe oben.

### **8-Phenyl-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-7-en (71)**

Gemäss AV6 wurde 1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-yl-diphenylphosphat (**101**) (153 mg, 0.40 mmol) mit Phenylmagnesiumchlorid (0.80 mL, 2.00 mmol) in THF (10 mL) in Gegenwart von  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  (7.00 mg, 5 mol%) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan:EtOAc = 20:1) wurde die Titelverbindung als farbloses Öl (40.0 mg, 46%) erhalten. Für die analytischen Daten, siehe oben.

### **tert-Butyl-4-phenyl-3,6-dihydro-1(2H)-pyridincarboxylat (72)**

Gemäss AV6 wurde 1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-7-en-8-yl-diphenyl-phosphat (**102**) (152 mg, 0.35 mmol) mit Phenylmagnesiumchlorid (1.76 mL, 1.76 mmol) in THF (10 mL) in Gegenwart von  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  (6.00 mg, 5 mol%) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan:EtOAc = 20:1) wurde die Titelverbindung als hochviskoses Öl (50.0 mg, 55%) erhalten. Für die analytischen Daten, siehe oben.

### 7.3.7 Umsetzungen mit $[\text{Fe}(\text{Me})_4][\text{Li}_2(\text{OEt}_2)_2]$

#### Umsetzung von $[\text{Fe}(\text{Me})_4][\text{Li}_2(\text{OEt}_2)_2]$ mit 5-Oxo-2,5-dihydro-3-furanyl-trifluoromethansulfonat (**23**)

$[\text{Fe}(\text{Me})_4][\text{Li}_2(\text{OEt}_2)_2]$  (175 mg, 0.63 mmol) wurde in THF (4 mL) gelöst und die so entstandene goldgelbe Lösung auf  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  abgekühlt. Eine Lösung von 5-Oxo-2,5-dihydro-3-furanyl-trifluoromethansulfonat (**23**) (146 mg, 0.63 mmol) in THF (1 mL) wurde zugegeben, wobei ein Farbwechsel der Reaktionslösung nach schwarz erfolgte. Aufarbeitung analog AV2 und säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Diethylether:Pentan = 1:1) lieferte 4-Methyl-2(5*H*)-furanon (**50**) als farbloses Öl (43.0 mg, 70%). Für die analytischen Daten, siehe oben.

#### Umsetzung von $[\text{Fe}(\text{Me})_4][\text{Li}_2(\text{OEt}_2)_2]$ mit (3*R*,6*R*)-6-Isopropyl-3-methylcyclohexenyl-trifluoromethansulfonat (**16**)

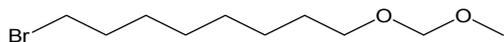
$[\text{Fe}(\text{Me})_4][\text{Li}_2(\text{OEt}_2)_2]$  (135 mg, 0.49 mmol) wurde in THF (4 mL) gelöst und die so entstandene goldgelbe Lösung auf  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  abgekühlt. Eine Lösung von (3*R*,6*R*)-6-Isopropyl-3-methylcyclohexenyl-trifluoromethansulfonat (**16**) (139 mg, 0.49 mmol) in THF (1 mL) wurde zugegeben, wobei ein Farbwechsel der Reaktionslösung nach orangerot erfolgte. Aufarbeitung analog AV2 und säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Pentan) lieferte (3*R*,6*R*)-6-Isopropyl-1,3-dimethylcyclohexen (**41**) als farbloses Öl (60.0 mg, 80%). Für die analytischen Daten, siehe oben.

### 7.3.8 Sonstige Verbindungen

#### 1-Bromo-8-(methoxymethoxy)octan<sup>[315]</sup>

Methylal (40.0 mL, 456 mmol) und Phosphorpentoxid (2.80 g, 20.0 mmol) wurden in Dichlormethan (20 mL) gemischt und bei RT mit einer Lösung von 1-Bromooctan-8-ol (1.20 g, 5.70 mmol) in Dichlormethan (5 mL) versetzt. Nach acht Stunden wurde die flüssige Phase abdekantiert, mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$  Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Hexan:EtOAc = 30:1) wurde die Titelverbindung als farbloses Öl (843 mg, 83%) erhalten.

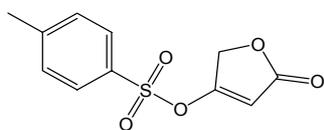
$R_F = 0.34$  (Hexan:EtOAc = 10:1).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta/\text{ppm} = 4.62$  (s, 2H), 3.52 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 3.40 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 1.89-1.82 (m, 2H), 1.61-1.57 (m, 2H), 1.45-1.32 (m, 8H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta/\text{ppm} = 96.4, 67.8, 55.1, 33.9, 32.8, 29.7, 29.2, 28.7, 28.1, 26.1$ . IR (Film):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 2931, 2856, 1465, 1440, 1215, 1145, 1112, 1048, 919, 645, 563$ . MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 202 (5), 190 (5), 162 (4), 148 (4), 135 (2), 123 (7), 109 (12), 69 (21), 55 (16), 45 (100), 41 (15), 29 (7).



### 5-Oxo-2,5-dihydro-3-furanyl-4-methylbenzolsulfonat (69)<sup>[316]</sup>

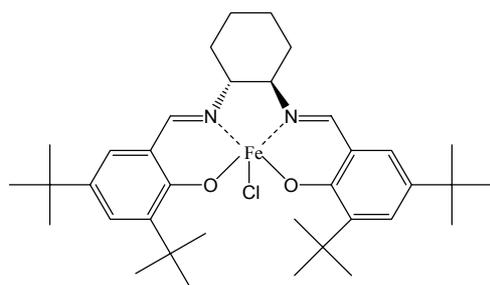
Einer Lösung von Tetronsäure (1.00 g, 10.0 mmol) und Toluolsulfonylchlorid (2.00 g, 10.5 mmol) in Dichlormethan wurde mit Triethylamin (1.67 mL, 12.0 mmol) versetzt und 12 Stunden bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (Hexan:EtOAc = 4:1  $\rightarrow$  1:1) gereinigt. Die Titelverbindung wurde als weißer Feststoff (2.43 g, 96%) erhalten.

$R_F = 0.53$  (Hexan:EtOAc = 1:1). Smp. = 96-95 °C (Hexan:EtOAc = 4:1).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta/\text{ppm} = 7.89-7.86$  (m, 2H), 7.45-7.26 (m, 2H), 5.80 (t,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 4.67 (d,  $J = 1.7$  Hz, 2H), 2.50 (s, 3H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta/\text{ppm} = 170.9, 168.2, 147.4, 130.9, 130.5, 128.6, 100.8, 67.9, 21.8$ . IR (Film):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3144, 3100, 2976, 1782, 1758, 1635, 1595, 1494, 1446, 1391, 1306, 1173, 695, 567$ . MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 254 (1 [ $\text{M}^+$ ]), 155 (49), 91 (100), 69 (17), 65 (30), 51 (59), 39 (12).



### Fe(salen)Cl

Zu einer Suspension von NaH (350 mg, 14.6 mmol) in THF (20 mL) wurde bei 0 °C eine Lösung von (*R,R*)-(-)-*N,N'*-Bis(3,5-di-*tert*-butylsalicyliden)-1,2-cyclohexandiamin (4.00 g, 7.30 mmol) in THF (20 mL) gegeben, die Lösung zwei Stunden zum Rückfluss erhitzt und auf RT abgekühlt.  $\text{FeCl}_3$  (1.71 g, 10.2 mmol) wurde zugegeben und für weitere vier Stunden auf Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung auf RT wurde die organische Phase mit gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$  Lösung (2 x 20 mL) und gesättigter NaCl Lösung (20 mL) gewaschen, die vereinigten organischen Phasen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Die Titelverbindung wurde als weinroter Feststoff (4.61 g, 99%) erhalten.



IR (Film):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$  = 2955, 2906, 2866, 1610, 1553, 1536, 1462, 1433, 1389, 1361, 1345, 1311, 1253, 1174. MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 638 (15 [M<sup>+</sup>]), 637 (41), 636 (42), 635 (100), 620 (25), 600 (15), 584 (43), 569 (16), 277 (20). Anal. ber. für C<sub>36</sub>H<sub>54</sub>ClFeN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: C 67.76, H 8.53; gef.: C 67.88, H 8.58.

### [Fe(Me)<sub>4</sub>][Li<sub>2</sub>(OEt)<sub>2</sub>]

Eine Lösung von wasserfreiem FeCl<sub>3</sub> (2.00 g, 12.3 mmol) in Diethylether (40 mL) wurde bei –78 °C tropfenweise zu einer Lösung von MeLi (38.4 mL, 61.5 mmol, 1.6 M Lösung in Diethylether) in Diethylether (40 mL) gegeben. Die dunkelbraune Lösung wurde 12 Stunden bei –78 °C und 10 Stunden bei –30 °C gerührt. Dabei änderte sich die Farbe der Reaktionslösung von dunkelbraun nach orange und ein weißer Niederschlag (LiCl) bildete sich. Die Reaktionslösung wurde auf 0 °C erwärmt, das LiCl abfiltriert und dann das Lösungsmittel bei –78 °C in Hochvakuum entfernt. Die Titelverbindung wurde als luft- und feuchtigkeitsempfindlicher, dunkelroter Komplex erhalten.

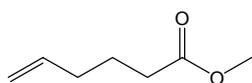
## 7.4 Synthese von (–)-Isooncinotin

### *N*-(3-Aminopropyl)-5-hexenamid (122)

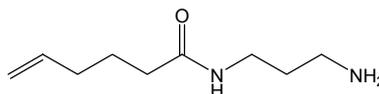
Eine Lösung von 5-Hexensäure (**115**) (5.15 g, 45.1 mmol) und konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0.10 mL) in MeOH (60 mL) wurde für 90 min zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung auf RT wurde das Reaktionsgemisch vorsichtig mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub> Lösung (50 mL) versetzt und mehrfach mit Pentan (5 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und ca. 90% des Lösungsmittels abdestilliert. Die so erhaltene farblose Flüssigkeit wurde mit 1,3-Diaminopropan (**114**) (100 mL) versetzt und das Gemisch 3 Tage auf 60°C erhitzt. Der Überschuss an 1,3-Diaminopropan wurde im Vakuum entfernt und die Titelverbindung analysenrein als hellgelber Sirup (6.83 g, 89% über beide Stufen) erhalten.

**5-Hexensäuremethylester (121)**

$R_F = 0.66$  (Hexan:EtOAc = 4:1).  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta/\text{ppm} = 5.78$  (ddt,  $J = 6.7, 10.3, 17.1$  Hz, 1H), 5.01 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.32 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.75 (m, 2H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta/\text{ppm} = 174.0, 137.6, 115.3, 51.4, 33.3, 33.0, 24.0$ . IR (Film):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3079, 2978, 2952, 2847, 1741, 1642, 1437, 1366, 1315, 1249, 1225, 1196, 1171, 994, 914$ . MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 128 (4 [ $\text{M}^+$ ]), 113 (4), 97 (25), 96 (19), 87 (6), 74 (100), 71 (3), 69 (25), 68 (56), 67 (10), 59 (17), 43 (53), 41 (46), 39 (23), 31 (3).

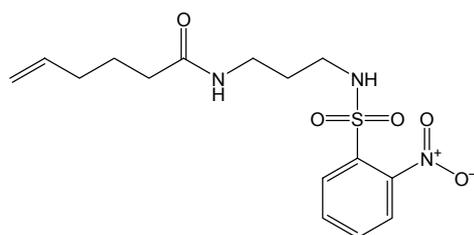
***N*-(3-Aminopropyl)-5-hexenamid (122)**

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta/\text{ppm} = 6.47$  (s, 1H), 5.79 (ddt,  $J = 6.7, 10.3, 17.1$  Hz, 1H), 5.00 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 2.79 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 2.17 (m, 2H), 2.09 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.38 (s, 2H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta/\text{ppm} = 172.8, 137.9, 115.1, 40.1, 37.8, 36.0, 33.1, 32.3, 24.8$ . IR (Film):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3292, 3075, 2931, 2865, 1642, 1554, 1438, 1361, 1309, 1259, 993, 912$ . MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 153 (2), 152 (2), 141 (14), 140 (9), 138 (3), 129 (3), 127 (9), 123 (3), 122 (3), 116 (17), 100 (7), 99 (18), 98 (55), 97 (10), 96 (2), 87 (43), 80 (2), 73 (30), 72 (15), 69 (14), 67 (3), 57 (40), 56 (32), 54 (4), 46 (3), 45 (9), 44 (100), 41 (48), 39 (14), 30 (93), 29 (7). HR-MS (EI) ber. für  $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$ : 170.1419; gef.: 170.1418.

***N*-(3-[(2-Nitrophenyl)sulfonyl]amino)propyl)-5-hexenamid (123)**

Eine Lösung von *N*-(3-Aminopropyl)-5-hexenamid (**122**) (1.58 g, 9.28 mmol), Pyridin (3.00 mL, 37.1 mmol) und 2-Nitrobenzolsulfonylchlorid (2.06 g, 9.28 mmol) in Dichlormethan (20 mL) wurde für eine Stunde bei RT gerührt. Die Lösung wurde mit Dichlormethan (20 mL) verdünnt und mit HCl (10 mL, 2M) und gesättigter  $\text{NaHCO}_3$  Lösung (2 x 20 mL) gewaschen. Nach Trocknung über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der verbliebene Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 30:1$ ) gereinigt. Die Titelverbindung wurde als orangegelber, hochviskoser Sirup (2.41 g, 73%) erhalten.

$R_F = 0.34$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 10:1$ ).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta/\text{ppm} = 8.11$  (m, 1H), 7.83



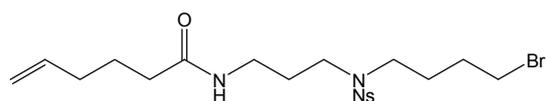
(m, 1H), 7.73 (m, 2H), 6.15 (t,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 6.05 (m, 1H), 5.76 (ddt,  $J = 6.7, 10.3, 17.0$  Hz, 1H), 4.99 (m, 2H), 3.34 (dd,  $J = 6.3, 12.5$  Hz, 2H), 3.14 (dd,  $J = 6.4, 12.7$  Hz, 2H), 2.18 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.71 (m, 4H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta/\text{ppm} = 173.8, 148.0, 137.8, 133.9, 133.5, 132.7, 130.6, 125.1, 115.2,$

40.7, 36.0, 35.8, 33.1, 30.0, 24.7. IR (Film):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3394, 3300, 3094, 2935, 2870, 1641, 1593, 1542, 1440, 1417, 1365, 1340, 1165, 1025, 995, 915, 783$ . MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 355 (4 [ $\text{M}^+$ ]), 338 (3), 326 (3), 301 (7), 260 (9), 186 (29), 170 (7), 169 (30), 156 (4), 153 (2), 152 (3), 147 (2), 141 (4), 140 (10), 115 (12), 114 (15), 107 (7), 102 (4), 99 (4), 97 (9), 94 (2), 92 (4), 87 (16), 84 (4), 77 (7), 76 (5), 72 (8), 71 (3), 69 (22), 68 (3), 67 (6), 60 (4), 56 (100), 51 (6), 50 (3), 44 (26), 43 (5), 41 (30), 39 (7), 30 (20). HR-MS (EI) ber. für  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ : 356.1280 ( $\text{M}+\text{H}$ ); gef.: 356.1283 ( $\text{M}+\text{H}$ ). Anal. ber. für  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ : C 50.69, H 5.96, N 11.82; gef.: C 50.57, H 5.98, N 11.75.

### ***N*-(3-((4-Bromobutyl)[(2-nitrophenyl)sulfonyl]amino)propyl)-5-hexenamid (113)**

Zu einer Suspension von  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (9.34 g, 67.6 mmol) und 1,4-Dibrombutan (**116**) (5.04 mL, 42.2 mmol) in DMF (50 mL) wurde eine Lösung von *N*-(3-((2-Nitrophenyl)sulfonyl)amino)propyl)-5-hexenamid (**123**) (2.50 g, 7.00 mmol) in DMF (10 mL) gegeben. Das Gemisch wurde 45 min bei 60 °C gerührt, anschließend das DMF im Vakuum entfernt, der Rückstand in Dichlormethan (30 mL) gelöst und mit gesättigter NaCl Lösung (15 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und der verbliebene Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (EtOAc) gereinigt. Die Titelverbindung wurde als gelber, hochviskoser Sirup (2.92 g, 85%) erhalten.

$R_F = 0.50$  (EtOAc).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta/\text{ppm} = 7.92$  (m, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.64



(m, 1H), 6.21 (m, 1H), 5.79 (ddt,  $J = 6.7, 10.3$  Hz, 17.1 Hz, 1H), 4.98 (m, 2H), 3.35 (m, 6H), 3.23 (dd,  $J = 6.3, 12.7$  Hz, 2H), 2.14 (m, 2H), 2.05

(m, 2H), 1.73 (m, 8H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta/\text{ppm} = 173.0, 148.3, 138.4, 134.1, 133.1, 132.3, 130.4, 124.5, 115.1, 47.3, 45.7, 36.4, 36.0, 33.5, 33.4, 29.8, 28.6, 27.0, 25.1$ . IR (Film):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3427, 3300, 3075, 2934, 2874, 1643, 1544, 1459, 1439, 1373, 1345, 1300, 1256, 1161, 993, 915, 852, 777, 744, 584$ . MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 356 (3), 305 (43), 303 (44), 272 (5), 251 (7), 249 (7), 192 (98), 190 (100), 186 (32), 170 (26), 166 (6), 164

(7), 154 (28), 137 (12), 135 (13), 126 (3), 110 (3), 100 (10), 99 (3), 97 (7), 92 (3), 87 (4), 84 (10), 56 (13), 55 (24), 51 (5), 44 (17), 43 (6), 24 (5), 39 (4), 30 (16), 29 (3). HR-MS (EI) ber. für  $C_{19}H_{28}BrN_3O_5S$ : 490.1011 (M+H); gef.: 490.1015 (M+H). Anal. ber. für  $C_{19}H_{28}BrN_3O_5S$ : C 46.53, H 5.75, N 8.57; gef.: C 46.62, H 5.68, N 8.51.

### **[[6-Bromohexyl)oxy]methyl]benzol (125)**

Zu einer Suspension von NaH (1.33 g, 55.2 mmol) in THF (50 mL) wurde bei  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  Benzylbromid (7.20 mL, 60.7 mmol) und 6-Bromhexanol (**124**) (10.0 g, 55.2 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde über 14 Stunden auf RT erwärmt, das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt mit EtOAc (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit  $H_2O$  (2 x 20 mL) und gesättigter NaCl Lösung (20 mL) gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet und eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (Hexan:EtOAc = 100:1  $\rightarrow$  50:1) lieferte die Titelverbindung als farbloses Öl (11.1 g, 75%).

$R_F$  = 0.32 (Hexan:EtOAc = 30:1).  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ /ppm = 7.24-7.35 (m, 5H), 4.50 (s, 2H), 3.47 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 2H), 3.39 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 2H), 1.86 (tt,  $J$  = 6.8, 7.6 Hz, 2H), 1.63 (tt,  $J$  = 6.6, 6.8 Hz, 2H), 1.43 (m, 4H).  $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ /ppm = 138.6, 128.3, 127.6, 127.5, 72.9, 70.1, 33.8, 32.7, 29.5, 27.9, 25.4. IR (Film):  $\tilde{\nu}/cm^{-1}$  = 3063, 3029, 3005, 2935, 2857, 2792, 1604, 1495, 1454, 1362, 1104, 735, 697, 645, 562. MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 163 (2), 161 (2), 108 (7), 107 (6), 104 (2), 92 (82), 91 (100), 89 (2), 83 (3), 81 (5), 79 (5), 65 (7), 55 (4), 43 (2), 41 (5), 39 (2).

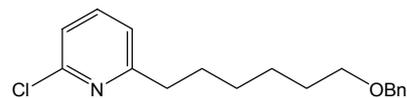
### **2-[6-(Benzyloxy)hexyl]-6-chlorpyridin (126)**

[[6-Bromohexyl)oxy]methyl]benzol (**125**) (3.00 g, 11.1 mmol) wurde zu Magnesiumspänen (323 mg, 13.3 mmol) und einer Spatelspitze Jod in siedendem THF (40 mL) gegeben. Die Mischung wurde für zwei Stunden zum Rückfluss erhitzt, auf RT abgekühlt, filtriert und titriert (82% Ausbeute gemäss Titration).

2,6-Dichlorpyridin (**119**) (876 mg, 5.92 mmol),  $Fe(acac)_3$  (105 mg, 0.30 mmol, 5 mol%) und NMP (5.10 mL, 53.3 mmol) wurden in THF (30 mL) gelöst und das Gemisch auf  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  abgekühlt. Die Lösung von 2-[6-(Benzyloxy)hexyl]magnesiumbromid (**120**) (6.51 mmol) wurde innerhalb von 30 min tropfenweise zu der gerührten Lösung zugegeben. Nach

beendeter Zugabe wurde 15 min bei RT gerührt und mit gesättigter NH<sub>4</sub>Cl Lösung (10 mL) hydrolysiert. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3 x 10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (Hexan:EtOAc = 30:1) lieferte die Titelverbindung als farbloses Öl (1.48 g, 83%).

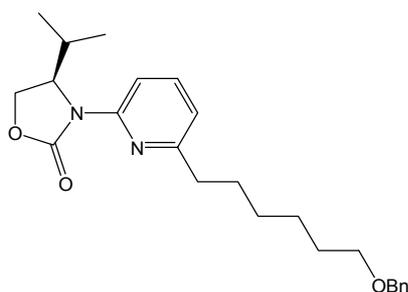
R<sub>F</sub> = 0.56 (Hexan:EtOAc = 4:1). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ/ppm = 7.53 (dd, *J* = 7.6, 7.8 Hz, 1H), 7.25-7.35 (m, 5H), 7.13 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.46 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.75 (m, 2H), 1.67 (m, 4H), 1.39 (m, 4H). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ/ppm = 163.6, 150.7, 138.8, 138.7, 128.3, 127.6, 127.4, 121.3, 121.0, 72.8, 70.3, 37.9, 29.6, 29.6, 29.1, 26.0. IR (Film):  $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup> = 3086, 3063, 3030, 2932, 2856, 2792, 1585, 1559, 1495, 1453, 1438, 1408, 1362, 1167, 1137, 1099, 1028, 987, 790, 736, 697. MS (EI): *m/z* (% rel. Int.) = 268 (10), 216 (2), 214 (18), 212 (55), 199 (18), 197 (54), 196 (8), 194 (3), 184 (3), 169 (2), 153 (2), 152 (5), 151 (2), 142 (27), 140 (82), 129 (21), 127 (65), 117 (4), 107 (2), 104 (5), 99 (2), 92 (15), 91 (100), 89 (3), 65 (13), 41 (5), 39 (4). HR-MS (EI) ber. für C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>ClNO: 304.1468 (M+H); gef.: 304.1465 (M+H).



#### **(4R)-3-{6-[6-(Benzyloxy)hexyl]-2-pyridinyl}-4-isopropyl-1,3-oxazolidin-2-on (117)**

In einem Druckschlenkkolben wurden (*R*)-4-Isopropylloxazolidin-2-on (**118**) (0.65 g, 5.00 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.99 g, 9.60 mmol), CuI (137 mg, 0.72 mmol), Toluol (5.5 ml), *N,N'*-Dimethylethylendiamin (152  $\mu$ l, 1.43 mmol) und 2-[6-(Benzyloxy)hexyl]-6-chloropyridin (**126**) (1.45 g, 4.80 mmol) für 72 Stunden auf 140°C erhitzt. Das Gemisch wurde auf RT abgekühlt, unlösliche Bestandteile abfiltriert und der Filterkuchen mit EtOAc (100 ml) nachgewaschen. Das Lösungsmittel des Filtrates wurde entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (Hexan:EtOAc = 5:1) lieferte die Titelverbindung als farblosen Feststoff (1.71 g, 90%)

$R_F = 0.81$  (Hexan:EtOAc = 1:1).  $[\alpha]_D^{20} = -28.8$  (c = 1.3,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):



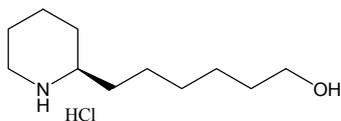
$\delta/\text{ppm} = 7.94$  (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.59 (dd,  $J = 8.3, 7.5$  Hz, 1H), 7.36-7.25 (m, 5H), 6.85 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 4.91 (dt,  $J = 3.7, 8.8$  Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.36 (t,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 4.27 (dd,  $J = 3.8, 8.9$  Hz, 1H), 3.46 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 2.74-2.65 (m, 2H), 2.53-2.45 (m, 1H), 1.75-1.58 (m, 4H), 1.45-1.32 (m, 4H), 0.93 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.84 (d,  $J =$

7.0 Hz).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta/\text{ppm} = 160.3, 155.5, 149.8, 138.6, 138.1, 128.3, 127.6, 127.5, 118.0, 111.2, 72.8, 70.4, 62.9, 58.9, 37.6, 29.7, 29.0, 29.0, 27.8, 26.1, 17.9, 14.4$ . IR (Film):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3087, 3063, 3029, 2933, 2856, 1759, 1590, 1579, 1454, 1397, 1372, 1318, 1209, 1116, 1060, 978, 796, 738, 698$ . MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 396 ( $\text{M}^+$ , 19), 353 (5), 305 (25), 290 (63), 283 (10), 261 (7), 247 (30), 233 (79), 220 (37), 193 (6), 178 (12), 165 (12), 152 (8), 147 (5), 132 (7), 121 (10), 108 (18), 91 (100), 69 (8). HR-MS (EI) ber. für  $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3$ : 396.2412 (M); gef.: 396.2410 (M).

### 6-[(2R)-Piperidiny]-1-hexanol Hydrochlorid (127)

Ein Gemisch von feuchtem 20%  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  (400 mg), (4R)-3-{6-[6-(Benzyloxy)hexyl]-2-pyridinyl}-4-isopropyl-1,3-oxazolidin-2-on (**117**) (1.61 g, 4.03 mmol), MeOH (15 ml) und Essigsäure (15 ml) wurde in einem Stahlautoklaven unter Wasserstoffatmosphäre (120 bar) 24 Stunden bei 35°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde über ein Celite-Polster abfiltriert und gründlich mit MeOH (30 mL) gewaschen. Salzsäure (666  $\mu\text{l}$ , 8.00 mmol) wurde zugegeben und das Lösungsmittel entfernt, bis keine Essigsäure mehr vorhanden war. (R)-4-Isopropylloxazolidin-2-on (**118**) (475 mg, 91%) wurde aus dem verbliebenen Rückstand durch wiederholtes Waschen mit MTBE und Hexan (jeweils 3 x 10 mL) entfernt. Der verbliebene farblose Rückstand (880 mg) wurde in MeOH (3.1 mL) und Salzsäure (3.1 mL) gelöst und die Mischung 13 Stunden bei RT gerührt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wurde die Titelverbindung als weißer Feststoff (697 mg, 78%) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = -3.3$  (c = 1.02, MeOH).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta/\text{ppm} = 3.47$  (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H),



3.29-3.22 (m, 1H), 3.02-2.87 (m, 2H), 1.95-1.91 (m, 1H), 1.83-1.77 (m, 2H), 1.66-1.32 (m, 13H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta/\text{ppm} = 63.1, 58.5, 46.3, 35.1, 33.7, 30.5, 30.0, 26.9, 26.3, 23.8,$

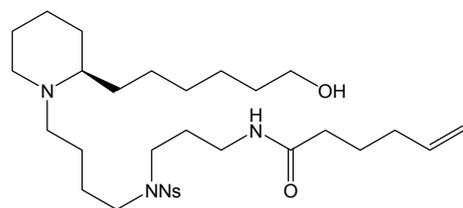
23.4. IR (Film):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3443, 3187, 2939, 2851, 2816, 2569, 2523, 2408, 1589, 1461, 1311, 1074, 1056, 921, 731$ . MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 184 (1), 84 (100), 56 (6). HR-MS (EI) ber. für  $\text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{ClNO}$ : 186.1857 ( $\text{M}^+ - \text{Cl}$ ); gef.: 186.1859 ( $\text{M}^+ - \text{Cl}$ ). GC des entsprechenden

*N*-trifluoracetamid-Derivates: IVADEX 1, 25 m, 140 °C iso, 0.6 bar H<sub>2</sub>, t<sub>R</sub> = 21.3 min (*S*), t<sub>R</sub> = 22.1 min (*R*): 94% ee (*R*).

***N*-3-{4-[(2*R*)-2-(6-Hydroxyhexyl)piperidiny]butyl}[(2-nitrophenyl)sulfonyl]-amino}propyl)-5-hexenamid (134)**

Eine Lösung von 6-[(2*R*)-Piperidiny]-1-hexanol Hydrochlorid (**127**) (300 mg, 1.35 mmol), *N*-3-{4-(4-Bromobutyl)[(2-nitrophenyl)sulfonyl]amino}propyl)-5-hexenamid (**113**) (663 mg, 1.35 mmol), NaI (202 mg, 6.75 mmol) and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (373 mg, 2.70 mmol) in Ethanol (20 mL) wurde für drei Tage zum Rückfluss erhitzt. Weiteres Bromid (132 mg, 0.27 mmol) wurde zugegeben und 24 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde entfernt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen, die Lösung über ein Celite-Polster filtriert und das Filtrat über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach der Lösungsmittelentfernung wurde der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>3</sub> = 30:1:0.5) gereinigt. Die Titelverbindung wurde als dunkelgelbes Öl (584 mg, 73%) erhalten.

R<sub>F</sub> = 0.36 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>3</sub> = 10:1:0.5).  $[\alpha]_D^{20} = -18.2$  (c = 1.11, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H-NMR



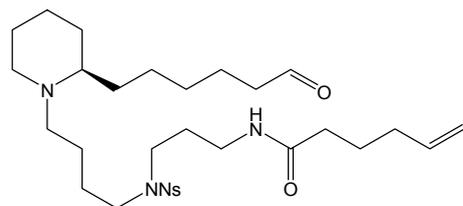
(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ/ppm = 7.96 (m, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.63 (m, 1H), 6.16 (m, 1H), 5.80 (ddt, *J* = 6.6, 10.3, 17.1 Hz, 1H), 5.01 (m, 2H), 3.63 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.33 (m, 6H), 2.75 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.13 (m, 6H), 1.95 (s, 1H), 1.76 (m, 4H), 1.21-1.65 (m,

20H). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ/ppm = 173.2, 148.1, 137.9, 133.6, 133.1, 131.7, 130.4, 124.1, 115.2, 62.7, 60.1, 52.5, 51.6, 47.9, 45.1, 35.9, 35.8, 33.1, 32.7, 30.8, 30.0, 29.8, 27.9, 26.4, 25.7, 25.7, 25.2, 24.7, 23.4, 22.9. IR (Film):  $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup> = 3415, 3294, 3075, 2932, 2859, 1647, 1545, 1460, 1440, 1373, 1347, 1261, 1162, 1125, 1059, 913, 852, 777, 745, 584. MS (EI): *m/z* (% rel. Int.) = 495 (10), 493 (100), 463 (4), 408 (5), 397 (2), 306 (2), 238 (2), 223 (3), 198 (11), 186 (2), 167 (2), 154 (7), 128 (2), 110 (12), 97 (8), 84 (20), 69 (5), 67 (2), 56 (5), 44 (6), 41 (6), 30 (5). HR-MS (EI) ber. für C<sub>30</sub>H<sub>50</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S: 595.3529 (M+H); gef.: 595.3523 (M+H). Anal. ber. für C<sub>30</sub>H<sub>50</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S: C 60.58, H 8.47; gef.: C 60.68, H 8.56.

***N*-[3-[(2-Nitrophenyl)sulfonyl]{4-[(2*R*)-2-(6-oxohexyl)piperidiny]butyl}amino)propyl]-5-hexenamid (135)**

Zu einer Lösung von Oxalylchlorid (0.09 mL, 0.99 mmol) in Dichlormethan (8 mL) bei  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$  wurden nacheinander DMSO (0.13 mL, 1.77 mmol) und eine Lösung des Alkohols **134** (390 mg, 0.66 mmol) in Dichlormethan (4 mL) gegeben.  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.50 mL, 3.56 mmol) wurde nach 15 min zugegeben und die Lösung bei  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$  für 40 min und bei RT eine Stunde gerührt. Mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$  Lösung (5 mL) wurde hydrolysiert und die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert (3 x 10 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden erst mit  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL) und dann mit gesättigter  $\text{NaCl}$  Lösung (10 mL) gewaschen und anschließend über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Nach der Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}+\text{NEt}_3 = 30:1+0.1\%$ ). Die Titelverbindung wurde als gelbes, hochviskoses Öl (316 mg, 81%) erhalten.

$R_F = 0.38$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_3 = 10:1:0.5$ ).  $[\alpha]_D^{20} = -18.9$  ( $c = 1.03$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $^1\text{H-NMR}$



(300 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta/\text{ppm} = 9.73$  (t,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.68 (m, 3H), 6.00 (m, 1H), 5.81 (ddt,  $J = 6.6, 10.3, 17.1$  Hz, 1H), 5.00 (m, 2H), 3.29 (m, 6H), 2.74 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.40 (dt,  $J = 1.8, 7.3$  Hz, 1H), 2.17 (m, 7H), 1.19-1.80 (m, 23H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,

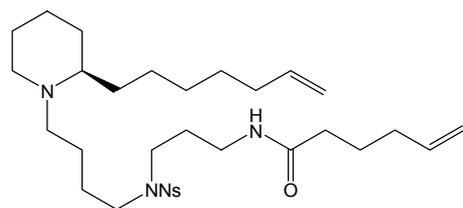
$\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta/\text{ppm} = 203.1, 172.9, 148.5, 138.6, 134.0, 133.5, 132.2, 130.5, 124.5, 115.1, 60.5, 52.8, 51.6, 48.2, 45.6, 44.2, 36.3, 36.2, 33.5, 30.7, 30.2, 29.9, 28.5, 26.6, 25.8, 25.6, 25.1, 23.6, 23.6, 22.4$ . IR (Film):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 2931, 2860, 1721, 1646, 1542, 1439, 1371, 1345, 1254, 1161, 1124, 995, 911, 851, 776, 774$ . MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 495 (10), 493 (100), 463 (5), 406 (6), 308 (3), 248 (2), 223 (4), 196 (8), 186 (2), 154 (7), 138 (2), 126 (2), 110 (7), 100 (2), 98 (10), 97 (4), 84 (12), 69 (3), 56 (5), 44 (4), 41 (4), 30 (3). HR-MS (EI) ber. für  $\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$ : 593.3372 (M+H); gef.: 593.3367 (M+H). Anal. ber. für  $\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$ : C 60.78, H 8.16; gef.: C 60.52, H 8.07.

***N*-[3-[[4-[(2*R*)-2-(6-Heptenyl)piperidiny]butyl][(2-nitrophenyl)sulfonyl]amino)propyl]-5-hexenamid (136)**

Eine Suspension von Methyltriphenylphosphoniumbromid (629 mg, 1.76 mmol) und HMPA (0.61 mL, 3.52 mmol) in THF (5 mL) wurde auf  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  abgekühlt und mit einer Lösung von Kalium-bis(trimethylsilyl)amid (3.50 mL einer 0.5 M Lösung in Toluol, 1.76 mmol) versetzt. Nach 20 min wurde die hellgelbe Lösung zu einer Lösung des Aldehyds **135** (260 mg,

0.44 mmol) in THF (5 mL) bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  tropfenweise zugegeben. Es wurde 5 min bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , dann 30 min bei RT gerührt. Es wurde mit Wasser hydrolysiert, die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert (3 x 10 mL), und die vereinigten organischen Phasen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes an Kieselgel ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 30:1 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_3 = 30:1:0.5$ ) lieferte die Titelverbindung als dunkelorange, hochviskosen Sirup (212 mg, 82%).

$R_F = 0.60$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_3 = 10:1:0.5$ ).  $[\alpha]_D^{20} = -14.3$  ( $c = 1.04$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $^1\text{H-NMR}$



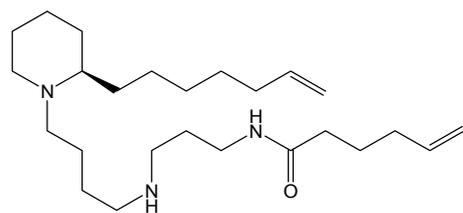
(300 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta/\text{ppm} = 7.94$  (m, 1H), 7.67 (m, 3H), 6.08 (m, 1H), 5.81 (m, 2H), 4.98 (m, 4H), 3.30 (m, 6H), 2.80 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.19 (m, 8H), 1.26-1.80 (m, 23H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta/\text{ppm} = 173.0$ , 148.5, 139.6, 138.6, 134.0, 133.4, 132.2, 130.6, 124.5,

115.1, 114.3, 60.9, 52.5, 51.5, 45.7, 36.3, 36.2, 34.1, 33.6, 30.6, 29.8, 29.6, 29.3, 28.5, 26.6, 26.0, 25.2, 23.3, 23.2. IR (Film):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3279$ , 3073, 2929, 2858, 1641, 1542, 1438, 1371, 1344, 1255, 1160, 1123, 1059, 993, 909, 851, 774, 742. MS (EI):  $m/z$  (% rel. int.) = 495 (10), 493 (100), 463 (4), 404 (6), 223 (2), 194 (6), 154 (4), 138 (2), 110 (5), 97 (3), 84 (7), 55 (2). HR-MS (EI) ber. für  $\text{C}_{31}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ : 591.3580 (M+H); Gef.: 591.3571 (M+H). Anal. ber. für  $\text{C}_{31}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ : C 63.02, H 8.53; gef.: C 62.82, H 8.40.

### **N-[3-({4-[(2R)-2-(6-Heptenyl)piperidinyl]butyl}amino)propyl]-5-hexenamid (137)**

Zu einer Lösung von Dien **136** (162 mg, 0.27 mmol) in DMF (6 mL) wurden Mercaptoessigsäure (0.08 mL, 1.10 mmol) und LiOH (99.0 mg, 4.11 mmol) gegeben. Das Gemisch wurde eine Stunde bei RT gerührt, anschließend mit Wasser (6 mL) verdünnt und mit Dichlormethan (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$  Lösung (2 x 10 mL), Wasser (10 mL) und gesättigter  $\text{NaCl}$  Lösung (10 mL) gewaschen und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Nach der Entfernung des Lösungsmittel wurde der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_3 = 30:1:0.5 \rightarrow 5:1:0.5$ ) gereinigt. Die Titelverbindung wurde als oranges Öl (93.0 mg, 84%) erhalten.

$R_F = 0.40$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_3 = 10:1:0.5$ ).  $[\alpha]_D^{20} = -32.9$  ( $c = 1.045$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $^1\text{H-NMR}$



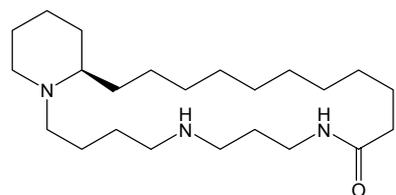
(300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta/\text{ppm} = 6.80$  (m, 1H), 5.80 (m, 2H), 4.98 (m, 4H), 3.35 (m, 2H), 2.83 (m, 1H), 2.66 (m, 5H), 2.01-2.39 (m, 9H), 1.20-1.78 (m, 23H).  $^{13}\text{C-NMR}$

(75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta/\text{ppm} = 172.7$ , 139.1, 138.0, 115.2, 114.2, 60.2, 53.3, 51.8, 49.9, 48.4, 38.9, 36.1, 33.7, 33.2, 31.0, 30.2, 29.6, 28.9, 28.7, 28.3, 25.7, 25.5, 24.8, 23.8, 23.5. IR (Film):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3276$ , 3075, 2930, 2856, 2796, 1642, 1549, 1442, 1370, 1260, 1125, 1049, 992, 909. MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 405 (4 [ $\text{M}^+$ ]), 308 (100), 279 (3), 251 (4), 236 (2), 234 (2), 226 (9), 225 (42), 223 (11), 195 (6), 194 (20), 183 (13), 181 (5), 180 (17), 155 (6), 154 (26), 138 (9), 110 (8), 97 (5), 84 (26), 72 (3), 67 (2), 57 (2), 56 (6), 55 (9), 44 (10), 43 (2), 41 (10), 30 (9). HR-MS (EI) ber. für  $\text{C}_{25}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}$ : 406.3797 (M+H); Gef.: 406.3791 (M+H).

**(20aR)-Docosahydro-1H-pyrido[1,2-j][1,5,10]triazacyclodocosin-10(11H)-on [(–)-(R)-Isooncinotin] (109)**

Eine Lösung von *N*-[3-({4-[(2*R*)-2-(6-Heptenyl)piperidinyl]butyl}amino)propyl]-5-hexenamid (**137**) (58.0 mg, 0.14 mmol) in Dichlormethan (3 mL) wurde mit Salzsäure (3.00 mL einer 2M Lösung in Diethylether) versetzt und bei RT für 15 min gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand im Hochvakuum für 30 min getrocknet. Das Hydrochlorid wurde in Dichlormethan (4 mL) gelöst und zusammen mit einer Lösung von Katalysator **138** (6.00 mg) in Dichlormethan (4 mL) zu einer siedenden Lösung von Katalysator **138** (8.00 mg) in Dichlormethan (80 mL) innerhalb von zwei Stunden zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 14 Stunden zum Rückfluss erhitzt, nach dem Erkalten die Hälfte des Lösungsmittels abdestilliert und der Rückstand in einen Stahlautoklaven überführt. Es wurde für 12 Stunden unter einer Wasserstoffatmosphäre (50 bar) bei 70°C gerührt. Die organische Phase wurde mit gesättigter  $\text{NaHCO}_3$  Lösung (10 mL) extrahiert und über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Nach der Entfernung des Lösungsmittel wurde der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 10:1 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_3 = 10:1:0.5 \rightarrow 4:1:0.5$ ) gereinigt. Die Titelverbindung wurde als gelbes Öl (41.0 mg, 76%) erhalten.

$R_F = 0.33$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}:\text{NH}_3 = 10:1:0.5$ ).  $[\alpha]_D^{20} = -32$  ( $c = 0.067$ , MeOH),  $[\alpha]_D^{20} = -13.6$



( $c = 1.00$ , MeOH).  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta/\text{ppm} = 7.60$  (m, 1H), 3.38 (m, 2H), 2.60-2.89 (m, 5H), 2.37 (m, 1H), 2.16 (m, 4H), 1.26-1.64 (m, 32H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta/\text{ppm} = 173.0, 59.9, 53.4, 52.4, 50.3, 49.4, 39.8, 36.9, 30.8,$

30.5, 29.7, 28.9, 28.7, 28.5, 28.4, 28.0, 27.6, 25.7, 24.0, 23.7, 23.3. IR (Film):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3274, 3067, 2927, 2854, 2802, 1645, 1548, 1461, 1442, 1370, 1263, 1123, 1049, 924, 833, 752, 732$ . MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 379 (48 [ $\text{M}^+$ ]), 378 (11), 377 (2), 338 (6), 336 (17), 323 (7), 322 (13), 307 (7), 297 (9), 293 (6), 283 (8), 281 (16), 280 (7), 268 (5), 266 (7), 255 (100), 253 (10), 227 (7), 226 (6), 225 (4), 208 (4), 183 (11), 181 (9), 171 (6), 168 (5), 155 (7), 142 (4), 140 (11), 137 (8), 136 (4), 129 (6), 125 (46), 124 (56), 109 (4), 98 (96), 97 (26), 96 (22), 67 (7), 56 (20), 55 (31), 44 (24), 43 (14), 41 (19), 30 (21). HR-MS (EI) ber. für  $\text{C}_{23}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}$ : 380.3640 ( $\text{M}+\text{H}$ ); gef.: 380.3631 ( $\text{M}+\text{H}$ ). Anal. ber. für  $\text{C}_{23}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}$ : C 72.77, H 11.95; gef.: C 72.83, H 12.06.

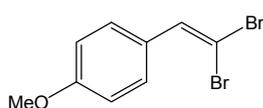
## 7.5 Studien zur Dictyodendrin-Synthese

### 7.5.1 Darstellung der Säuren

#### 1-(2,2-Dibromvinyl)-4-methoxybenzol (176)<sup>[317]</sup>

Zu einer Suspension von Zink (974 mg, 14.9 mmol) und Triphenylphosphan (3.91 g, 14.9 mmol) in Dichlormethan (10 mL) wurde bei 0 °C eine Lösung von Tetrabromkohlenstoff (4.94 g, 14.9 mmol) in Dichlormethan (15 mL) gegeben. Bei dieser Temperatur wurde eine Stunde gerührt, dann Anisaldehyd (**175**) (1.00 g, 7.30 mmol) zugegeben und das Gemisch drei Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde über Celite filtriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde mit Chloroform (15 mL) und Hexan (10 mL) versetzt. Von dem entstandenen zweiphasigen Gemisch wurde die Hexanphase abgetrennt. Die verbleibende Phase wurde mit Hexan (5 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten Hexanphasen wurden über Celite filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Hexan:EtOAc = 30:1) gereinigt. Die Titelverbindung wurde als hellgelber Feststoff (1.83 g, 86%) erhalten.

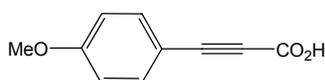
Smp. = 36-37 °C (EtOAc).  $R_f$  = 0.54 (Hexan:EtOAc = 1:1).  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta/\text{ppm}$  = 7.51 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 6.89 (m, 2H), 3.82 (s, 3H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta/\text{ppm}$  = 159.7, 136.3, 129.9, 127.8, 113.8, 87.3, 55.3. IR (Film):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$  = 3004, 2957, 2932, 2906, 2835, 1606, 1572, 1509, 1461, 1440, 1250, 1178, 1033, 870, 822, 803. MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 292 (100), 290 (49 [ $\text{M}^+$ ]), 168 (7), 132 (50), 117 (16), 89 (27), 63 (13), 50 (4), 39 (4).



### 3-(4-Methoxyphenyl)-2-propinsäure (177)<sup>[318]</sup>

Zu einer Lösung von 1-(2,2-Dibromvinyl)-4-methoxybenzol (**176**) (1.80 g, 6.18 mmol) in Diethylether (10 mL) wurde eine Lösung von MeLi (7.73 mL, 12.4 mmol, 1.6 M in Diethylether) bei -78 °C zugetropft. Nach einer Stunde bei dieser Temperatur wurde für 45 min  $\text{CO}_2$  durch die Lösung geleitet. Die organische Phase wurde mit wässriger NaOH (3 x 10 mL, 2 M) extrahiert. Nachdem die vereinigten wässrigen Phasen mit Salzsäure angesäuert worden waren, wurde mit Essigester (3 x 10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Die Titelverbindung wurde als gelblicher Feststoff (973 mg, 89%) erhalten.

Smp. = 139-140 °C (EtOAc).  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta/\text{ppm}$  = 7.12 (m, 2H), 6.63 (m, 2H), 3.50 (s, 3H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta/\text{ppm}$  = 163.1, 157.0, 135.8, 115.5, 112.5, 87.7, 81.2, 55.9. IR (Film):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$  = 2969, 2838, 2698, 2595, 2199, 1674, 1601, 1511, 1454, 1439, 1418, 1363, 1298, 1256, 1170, 1024, 835. MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 176 (100 [ $\text{M}^+$ ]), 159 (24), 148 (7), 132 (37), 117 (14), 105 (5), 89 (15), 63 (7), 44 (8).

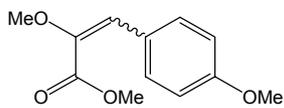


### Methyl-2-methoxy-3-(4-methoxyphenyl)-2-propenoat (247)<sup>[319]</sup>

Zu einer Suspension von NaH (1.60 g, 66.6 mmol) in DMF (15 mL) wurde bei 0 °C eine Lösung von 4-Hydroxyphenylbrenztraubensäure (**246**) (2.00 g, 11.1 mmol) in DMF (10 mL) langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde zwei Stunden bei RT gerührt. Bei 0 °C wurde Dimethylsulfat (8.35 mL, 88.8 mmol) langsam zugetropft und das Gemisch zwei Stunden bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde unter Eiskühlung mit Wasser (20 mL) hydrolysiert, die wässrige Phase mit Essigester (3 x 20 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (2 x 20 mL) gewaschen. Nach Trocknung der organischen Phasen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und Entfernung des Lösungsmittels wurde der verbliebene Rückstand

säulenchromatographisch an Kieselgel (Hexan:EtOAc = 4:1) gereinigt. Die Titelverbindung wurde als gelbliches Öl (1.66 g, 67%) erhalten.

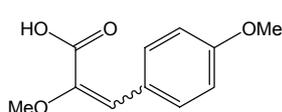
$R_f = 0.66$  (Hexan:EtOAc = 1:1).  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta/\text{ppm} = 7.72$  (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.91 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.75 (s, 3H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta/\text{ppm} = 165.2$ , 160.6, 144.3, 132.1, 126.5, 124.0, 114.3, 59.3, 55.6, 52.2. IR (Film):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3001$ , 2952, 2910, 2841, 1717, 1634, 1605, 1571, 1511, 1437, 1354, 1315, 1301, 1252, 1175, 1102, 1030, 834, 552, 521. MS (EI):  $m/z$  (% rel. int.) = 222 (100 [ $\text{M}^+$ ]), 179 (52), 151 (53), 120 (18), 91 (14), 77 (16), 59 (9), 51 (11). HR-MS (EI) ber. für  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3$ : 222.0892 (M); gef.: 222.0894 (M).



### 2-Methoxy-3-(4-methoxyphenyl)-2-propensäure (**248**)<sup>[320]</sup>

Methyl-2-methoxy-3-(4-methoxyphenyl)-2-propenoat (**247**) (246 mg, 1.19 mmol) wurde in Methanol (2.4 mL) gelöst und mit einer wässrigen Lösung von NaOH (1.2 mL, 2 M) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde zwei Stunden bei RT gerührt, mit Salzsäure angesäuert und mit Dichlormethan (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand im HV getrocknet. Die Titelverbindung wurde als weißer Feststoff (216 mg, 87%) erhalten.

Smp. = 168-169 °C ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta/\text{ppm} = 7.70$  (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.91 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 3.02 (s, 3H), 3.72 (s, 3H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta/\text{ppm} = 167.8$ , 161.8, 145.3, 132.8, 127.4, 125.2, 115.1, 59.3, 55.7. IR (Film):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3000$ , 2975, 2938, 2837, 2515, 1684, 1603, 1569, 1509, 1443, 1425, 1249, 1175, 929, 822. MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 208 (100 [ $\text{M}^+$ ]), 165 (36), 148 (18), 137 (20), 121 (14), 91 (11), 77 (18), 63 (6), 51 (11). HR-MS (EI) ber. für  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_4$ : 208.0735 (M); gef.: 208.0733 (M).

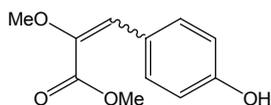


### Methyl-3-(4-hydroxyphenyl)-2-methoxy-2-propenoat (**268**)<sup>[321]</sup>

Zu einer Suspension von NaH (1.33 g, 55.5 mmol) in DMF (15 mL) wurde bei 0 °C eine Lösung von 4-Hydroxyphenylbrenztraubensäure (**246**) (5.00 g, 27.8 mmol) in DMF (15 mL) langsam zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde zwei Stunden bei RT gerührt. Bei 0 °C wurde Dimethylsulfat (13.00 mL, 138.8 mmol) langsam zugetropft und weitere zwei Stunden

bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wurde unter Eiskühlung mit H<sub>2</sub>O (20 mL) hydrolysiert, die wässrige Phase mit Essigester (3 x 20 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (2 x 20 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und das Lösungsmittel entfernt. Der verbliebene Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Hexan:EtOAc = 4:1) gereinigt. Die Titelverbindung wurde als rötliches Öl (3.58 g, 62%) erhalten.

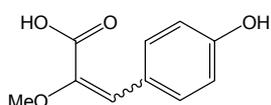
R<sub>f</sub> = 0.48 (Hexan:EtOAc = 2:1). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ/ppm = 7.67 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.87 (m, 2H), 5.84 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.75 (s, 3H). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ/ppm = 191.9, 165.9, 157.4, 144.1, 132.4, 126.3, 124.8, 116.0, 59.4, 52.5. IR (Film):  $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup> = 3383, 3003, 2953, 2846, 1715, 1693, 1605, 1584, 1512, 1439, 1269, 1206, 1172, 1023, 836, 519. MS (EI): m/z (% rel. Int.) = 208 (100 [M<sup>+</sup>]), 165 (36), 137 (54), 121 (10), 106 (22), 77 (18), 59 (10), 51 (12), 39 (7). HR-MS (EI) ber. für C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub>: 208.0735 (M); gef.: 208.0738 (M).



### 3-(4-Hydroxyphenyl)-2-methoxy-2-propensäure (269)<sup>[321]</sup>

Methyl-3-(4-hydroxyphenyl)-2-methoxy-2-propenoat (**268**) (2.64 g, 12.7 mmol) wurde in Methanol (50 mL) gelöst und eine wässrige Lösung von NaOH (25 mL, 2 M) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde zwei Stunden bei RT gerührt, mit Salzsäure angesäuert und mit Dichlormethan (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand im HV getrocknet. Die Titelverbindung wurde als brauner Feststoff (2.21 g, 89%) erhalten.

Smp. = 151-152 °C (EtOAc). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ/ppm = 7.62 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.78 (m, 2H), 3.71 (s, 3H). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ/ppm = 168.0, 159.8, 144.7, 133.0, 126.2, 125.8, 116.5, 59.2. IR (Film):  $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup> = 3361, 3055, 2999, 2955, 2850, 2617, 2514, 1680, 1626, 1601, 1513, 1435, 1277, 1205, 1167, 839. MS (EI): m/z (% rel. Int.) = 194 (100 [M<sup>+</sup>]), 179 (7), 162 (8), 151 (37), 134 (20), 123 (31), 107 (20), 95 (16), 77 (29), 63 (6), 51 (16), 39 (10). HR-MS (EI) ber. für C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub>: 194.0579 (M); gef.: 194.0578 (M).

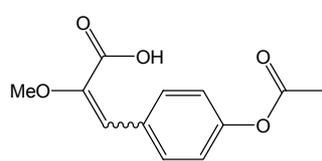


### 3-[4-(Acetyloxy)phenyl]-2-methoxy-2-propensäure (270)

3-(4-Hydroxyphenyl)-2-methoxy-2-propensäure (**269**) (318 mg, 1.60 mmol) und *p*-Toluolsulfonsäure (14.0 mg, 5 mol%) wurde in Essigsäureanhydrid (3 mL) zwei Stunden zum

Rückfluss erhitzt. Das überschüssige Acetanhydrid wurde im Vakuum entfernt. Der verbliebene Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Hexan:EtOAc = 2:1) gereinigt. Die Titelverbindung wurde als weißer Feststoff (291 mg, 77%) erhalten.

Smp. = 162-163 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). R<sub>f</sub> = 0.74 (Hexan:EtOAc = 1:1). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):



$\delta$ /ppm = 7.80 (m, 2H), 7.14-7.12 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.31 (s, 3H). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ /ppm = 169.2, 169.2, 151.3,

144.6, 131.6, 130.8, 125.2, 121.8, 59.4, 21.1. IR (Film):  $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup> = 2948, 2850, 2802, 2497, 1760, 1681, 1625, 1602, 1506, 1436,

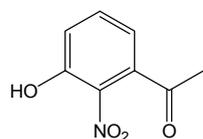
1422, 1295, 1215, 1197, 1167, 844. MS (EI): m/z (% rel. Int.) = 236 (16 [M<sup>+</sup>]), 194 (100), 179 (5), 162 (5), 151 (22), 134 (10), 123 (11), 107 (9), 77 (12), 51 (7), 43 (22). HR-MS (EI) ber. für C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>O<sub>5</sub>: 236.0684 (M); gef.: 236.0686 (M).

## 7.5.2 Darstellung der Acetophenone

### 3-Hydroxy-2-nitrophenylethanon (**195**)<sup>[212]</sup>

3-Hydroxy-acetophenon (**194**) (10.0 g, 73.4 mmol) wurde unter Eiskühlung in konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (30 mL) gelöst. Die Lösung wurde auf -20 °C abgekühlt und innerhalb von 15 min mit einer Mischung von konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (4 mL) und konz. HNO<sub>3</sub> (5 mL) unter kräftigem Rühren versetzt. Nach beendeter Zugabe wurde 10 min gerührt und die Mischung dann auf Eis (200 g) gegossen. Nach 30 min wurde der gelbe Feststoff abfiltriert und zweimal aus Ethanol umkristallisiert. Die Titelverbindung wurde als beiger Feststoff (3.81 g, 29 %) erhalten.

Smp. = 134-135 °C (EtOH). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ /ppm = 10.5 (s, 1H), 7.60 (dd, *J* =



8.5, 7.4 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J* = 8.5, 1.3 Hz, 1H), 6.84 (dd, *J* = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ /ppm = 199.4, 155.1, 140.6,

137.0, 121.1, 118.1, 30.3. IR (Film):  $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup> = 3093, 1666, 1582, 1530,

1472, 1376, 1290, 798. MS (EI): m/z (% rel. Int.) = 181 (48 [M<sup>+</sup>]), 166 (100),

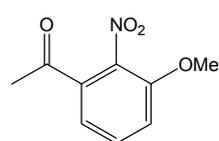
139 (13), 92 (36), 77 (8), 66 (24), 43 (97), 39 (35).

### 1-(3-Methoxy-2-nitrophenyl)ethanon (**196**)

Natrium (0.38 g, 16.6 mmol) wurde in Ethanol (8 mL) gelöst und die gebildete Lösung von NaOEt zu einer Lösung von 3-Hydroxy-2-nitrophenylethanon (**195**) (1.50 g, 8.28 mmol) in

Ethanol (10 mL) gegeben. Es wurde 30 min bei 60 °C gerührt bevor Dimethylsulfat (1.57 mL, 16.6 mmol) zugesetzt und für weitere 30 min zum Rückfluss erhitzt wurde. Nach Erkalten der Reaktionsmischung wurde das Gemisch in Wasser (20 mL) gegossen und die wässrige Phase mit Essigester (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wässriger NaOH (3 x 10 mL, 2 M), Wasser (10 mL) und gesättigter NaCl Lösung (20 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Die Titelverbindung wurde als weißer Feststoff (1.05 g, 65%) erhalten.

Smp. = 126-127 °C (EtOAc). R<sub>f</sub> = 0.33 (Hexan:EtOAc = 1:1). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):



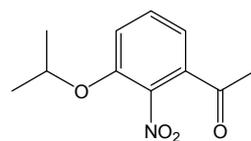
$\delta$ /ppm = 7.53 (dd,  $J$  = 8.4, 7.8 Hz, 1H), 7.37 (dd,  $J$  = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.25 (dd,  $J$  = 8.4, 1.1 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H) 2.58 (s, 3H). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ /ppm = 195.5, 151.4, 131.6, 131.1, 120.7, 116.7, 56.8, 28.0.

IR (Film):  $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup> = 3093, 3078, 2992, 2905, 2851, 1689, 1579, 1539, 1480, 1453, 1436, 1378, 1291, 787. MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 195 (33 [M<sup>+</sup>]), 180 (82), 153 (41), 119 (11), 106 (39), 95 (14), 76 (76), 63 (17), 53 (40), 43 (100), 39 (12).

### 3-Isopropoxy-2-nitrophenylethanon (228)

Eine Lösung von 3-Hydroxy-2-nitrophenylethanon (**195**) (1.00 g, 5.52 mmol), 2-Brompropan (0.64 mL, 6.79 mmol) und K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.67 g, 19.3 mmol) in DMF (12 mL) wurde drei Stunden auf 100 °C erhitzt. Die Farbe der Lösung wechselte dabei von rot nach gelb. Wasser (80 mL) wurde zugegeben und die wässrige Phase mit MTBE (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit H<sub>2</sub>O (5 x 20 mL) und wässriger NaOH (1 x 20 mL, 2 M) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Die Titelverbindung wurde als braunes Öl (1.22 g, 99%) erhalten, welches nach einiger Zeit fest wird und bei Handwärme schmilzt.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ /ppm = 7.49 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 4.65 (sep,  $J$  = 6.1 Hz, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.35 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 6H). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ /ppm = 195.5, 150.0, 131.5, 130.8, 120.7, 119.4, 73.2, 27.9,



21.7. IR (Film):  $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup> = 3090, 2982, 2935, 1697, 1579, 1544, 1446, 1375, 1286, 1106, 949, 851, 790. MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 223

(8 [M<sup>+</sup>]), 181 (30), 166 (100), 139 (9), 92 (8), 77 (3), 66 (8), 51 (3), 43 (63), 39 (11). HR-MS (EI) ber. für C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>: 223.0844 (M); gef.: 223.0846 (M).

### 7.5.3 Darstellung der Chalkone

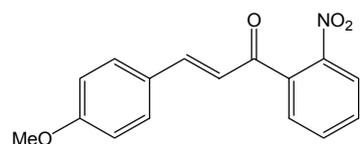
#### Arbeitsvorschrift zur Darstellung von Chalkonen (AV7)

Natrium (10 mmol) wurde in Methanol (5 mL) gelöst und die gebildete Lösung von NaOMe zu einer Lösung von Anisaldehyd (20-40 mmol) und dem entsprechenden Acetophenon (20 mmol) in Methanol (5 mL) gegeben. Es wurde für zwei Stunden auf 70 °C erhitzt, das Gemisch auf RT abgekühlt und das Lösungsmittel zu ~80% entfernt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und mehrfach mit Wasser gewaschen. Weiteres Waschen mit Methanol oder Säulenchromatographie lieferte die analysenreinen Endprodukte.

#### (2E)-3-(4-Methoxyphenyl)-1-(2-nitrophenyl)-2-propenon (179)

Gemäss AV7 wurden (2-Nitrophenyl)ethanon (**178**) (12.13 g, 73.45 mmol) und Anisaldehyd (**175**) (10.00 g, 73.45 mmol) mit Natriummethanolat (36.73 mmol) in Methanol (30 mL) umgesetzt. Der Feststoff wurde mit Wasser gewaschen und säulenchromatographisch an Kieselgel (Hexan:EtOAc = 4:1) gereinigt. Die Titelverbindung wurde als hellbeiger Feststoff (11.20 g, 54%) erhalten.

Smp. = 99-100 °C (EtOAc).  $R_f$  = 0.14 (Hexan:EtOAc = 4:1).  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):



$\delta/\text{ppm}$  = 8.17 (dd,  $J$  = 1.2, 8.2 Hz, 1H), 7.75 (ddd,  $J$  = 1.2, 7.5, 8.2 Hz, 1H), 7.64 (ddd,  $J$  = 1.5, 7.5, 8.2 Hz, 1H), 7.50 (dd,  $J$  = 1.5, 7.5 Hz, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.21 (d,  $J$  = 16.2 Hz, 1H), 6.90 (m, 2H), 6.89 (d,  $J$  = 16.2 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H).  $^{13}\text{C-NMR}$

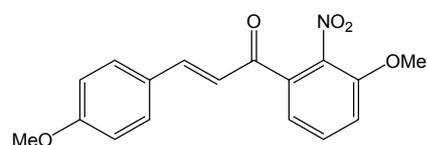
(75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta/\text{ppm}$  = 192.9, 162.1, 146.8, 146.3, 136.6, 133.9, 130.4, 130.4, 128.9, 126.7, 124.5, 124.0, 114.5, 55.4. IR (KBr):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$  = 3072, 3032, 2970, 2932, 2842, 1653, 1602, 1570, 1526, 1511, 1477, 1448, 1422, 1346, 1310, 1265, 1248, 1174, 830. MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 283 (22 [ $\text{M}^+$ ]), 165 (13), 149 (53), 136 (49), 121 (100), 104 (32), 89 (14), 77 (24), 63 (9), 51 (10), 39 (5).

#### (2E)-1-(3-Methoxy-2-nitrophenyl)-3-(4-methoxyphenyl)-2-propenon (197)

Gemäss AV7 wurden 1-(3-Methoxy-2-nitrophenyl)ethanon (**196**) (2.70 g, 14.2 mmol) und Anisaldehyd (**175**) (2.50 mL, 21.2 mmol) mit Natriummethanolat (7.0 mmol) in Methanol

(10 mL) umgesetzt. Der Feststoff wurde mit Wasser und Methanol gewaschen und im HV getrocknet. Die Titelverbindung wurde als gelber Feststoff (3.42 g, 77%) erhalten.

Smp. = 151-152 °C (MeOH). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ/ppm = 7.57-7.50 (m, 4H), 7.28-



7.26 (m 2H), 7.01-6.90 (m, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.85 (s, 3H).

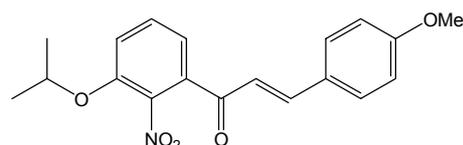
<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ/ppm = 189.6, 162.2, 151.5, 147.1, 134.3, 131.5, 130.6, 126.8, 121.5, 120.4, 115.4, 114.5, 56.8, 55.4. IR (Film):  $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup> = 3007, 2939, 2841,

1663, 1642, 1587, 1571, 1539, 1511, 1475, 1454, 1436, 1306, 1292, 1258, 1173, 1026, 852, 830, 794. MS (EI): m/z (% rel. Int.) = 313 (17 [M<sup>+</sup>]), 177 (14), 161 (10), 135 (35), 121 (100), 90 (11), 76 (18), 65 (8). HR-MS (EI) ber. für C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>NNaO<sub>5</sub>: 336.0847 (M+Na); gef.: 336.0850 (M+Na).

### (2E)-1-(3-Isopropoxy-2-nitrophenyl)-3-(4-methoxyphenyl)-2-propenon (229)

Gemäss AV7 wurden 3-Isopropoxy-2-nitrophenylethanon (228) (5.70 g, 25.6 mmol) und Anisaldehyd (175) (6.20 mL, 51.1 mmol) mit Natriummethanolat (12.8 mmol) in Methanol (20 mL) umgesetzt. Der Feststoff wurde mit Wasser und Methanol gewaschen und im HV getrocknet. Die Titelverbindung wurde als weißer Feststoff (6.41 g, 74%) erhalten.

Smp. = 111-112 °C (MeOH). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ/ppm = 7.57 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H),



7.54-7.47 (m, 3H), 7.26-7.20 (m, 2H), 6.99 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 6.91 (m, 2H), 4.67 (sep, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 1.37 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H). <sup>13</sup>C-NMR

(100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ/ppm = 189.6, 162.2, 150.1, 147.0,

134.3, 131.1, 130.6, 126.9, 121.4, 120.2, 118.1, 114.5, 73.1, 55.4, 21.8. IR (Film):  $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup> = 2980, 2935, 2839, 1664, 1642, 1589, 1572, 1541, 1512, 1466, 1444, 1424, 1374, 1259, 1174, 1029, 977, 830, 799. MS (EI): m/z (% rel. Int.) = 341 (14 [M<sup>+</sup>]), 188 (23), 176 (8), 163 (55), 149 (38), 135 (38), 121 (100), 107 (17), 90 (9), 77 (11), 63 (3), 43 (18). HR-MS (EI) ber. für C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>NNaO<sub>5</sub>: 364.1160 (M+Na); gef.: 364.1157 (M+Na).

## 7.5.4 Darstellung der Pyrrole

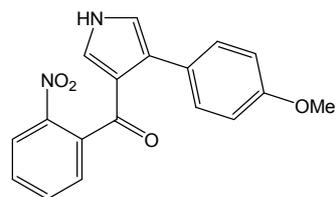
### Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Pyrrole (AV8)

Zu einer Suspension von NaH (60 mmol) in THF (60 mL) bei  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  wurde eine Lösung des entsprechenden Chalkons (10 mmol) und TosMIC **181** (20 mmol) in THF (40 mL) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde eine Stunde bei  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  und zwei Stunden bei RT gerührt. Nach vollständigem Umsatz (Kontrolle mittels DC) wurde 2-Bromethyl-4-methoxybenzol (40 mmol) zugegeben und das Gemisch zwei Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde Wasser (30 mL) zugesetzt und mit Essigester (2 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl Lösung (40 mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan:EtOAc) lieferte die analysenreinen Endprodukte.

### [4-(4-Methoxyphenyl)-1H-pyrrol-3-yl](2-nitrophenyl)methanon (**180**)

Gemäss AV8 wurden (2E)-3-(4-Methoxyphenyl)-1-(2-nitrophenyl)-2-propenon (**179**) (3.00 g, 10.6 mmol), NaH (1.53 g, 63.5 mmol) und TosMIC **181** (4.14 g, 21.2 mmol) in THF (100 mL) umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Aceton) lieferte die Titelverbindung als gelblichen Feststoff (3.32 g, 97%).

Smp. =  $241\text{--}242\text{ }^{\circ}\text{C}$  (Aceton).  $R_f = 0.26$  (Hexan:EtOAc = 1:1).  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ):



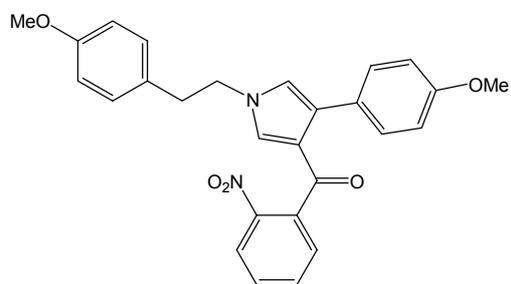
$\delta/\text{ppm} = 11.63$  (s, 1H), 8.09 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.00 (m, 2H), 6.85 (m, 2H), 3.74 (s, 3H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta/\text{ppm} = 186.9, 157.8,$

146.8, 137.1, 133.9, 130.4, 129.6, 129.1, 127.1, 124.9, 124.2, 120.6, 119.9, 113.1, 55.0. IR (Film):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3193, 3095, 3070, 3032, 3003, 2959, 2929, 2903, 2837, 1692, 1621, 1526, 1459, 1442, 1417, 1385, 1249, 1177, 1038, 899, 839, 785, 734$ . MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 322 (100 [ $\text{M}^+$ ]), 200 (9), 160 (7), 132 (4), 102 (6). HR-MS (EI) ber. für  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{NaO}_4$ : 345.0851 (M+Na); Gef.: 345.0847 (M+Na).

**{4-(4-Methoxyphenyl)-1-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-1*H*-pyrrol-3-yl}(2-nitrophenyl)methanon (191)**

Eine Suspension von [4-(4-Methoxyphenyl)-1*H*-pyrrol-3-yl](2-nitrophenyl)methanon (**180**) (1.00 g, 3.10 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.14 g, 15.5 mmol) und 2-Bromethyl-4-methoxybenzol (**190**) (3.30 g, 15.5 mmol) in DMF (8 mL) wurde zwei Stunden auf 110 °C erhitzt. Bei RT wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in Essigester (40 mL) aufgenommen. Die organische Phase wurde mit Wasser (2 x 20 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan:EtOAc = 1:1) lieferte die Titelverbindung als gelben Feststoff (1.01 g, 72%).

Smp. = 59-60 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). R<sub>f</sub> = 0.41 (Hexan:EtOAc = 1:1). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):



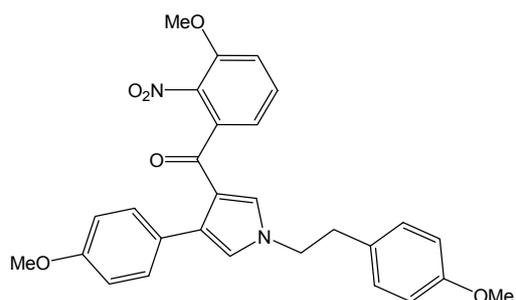
$\delta$ /ppm = 7.94 (dd,  $J$  = 1.2, 8.1 Hz, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.30 (dd,  $J$  = 1.5, 7.4 Hz, 1H), 6.90 (m, 2H), 6.79 (m, 4H), 6.54 (s, 2H), 3.94 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 2H), 3.76 (s, 6H), 2.90 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 2H). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ /ppm = 187.2, 158.4, 158.3, 146.7, 137.5, 133.1, 129.9, 129.9,

129.6, 129.5, 129.3, 129.0, 126.6, 126.5, 123.9, 121.8, 121.1, 113.9, 113.2, 55.1, 55.1, 51.8, 36.6. IR (Film):  $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup> = 3120, 3063, 3032, 2999, 2935, 2835, 1649, 1611, 1574, 1551, 1527, 1514, 1503, 1463, 1441, 1383, 1347, 1247, 1179, 1035, 833. MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 456 (100 [M<sup>+</sup>]), 335 (5), 322 (16), 305 (5), 234 (10), 188 (4), 160 (10), 135 (34), 121 (47), 105 (6), 77 (5). HR-MS (EI) ber. für C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 456.1685 (M); Gef.: 456.1685 (M).

**(3-Methoxy-2-nitrophenyl){4-(4-methoxyphenyl)-1-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]1*H*-pyrrol-3-yl}methanon (198)**

Gemäss AV8 wurden (2*E*)-1-(3-Methoxy-2-nitrophenyl)-3-(4-methoxyphenyl)-2-propenon (**197**) (1.42 g, 4.50 mmol), NaH (0.65 g, 27.1 mmol), TosMIC **181** (1.76 g, 9.00 mmol) und 2-Bromethyl-4-methoxybenzol (**190**) (3.87 g, 18.0 mmol) in THF (30 mL) umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan:EtOAc = 3:1 → 1:1) lieferte die Titelverbindung als gelblichen Feststoff (1.98 g, 90%).

Smp. = 61-62 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). R<sub>f</sub> = 0.32 (Hexan:EtOAc = 1:1). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.36-



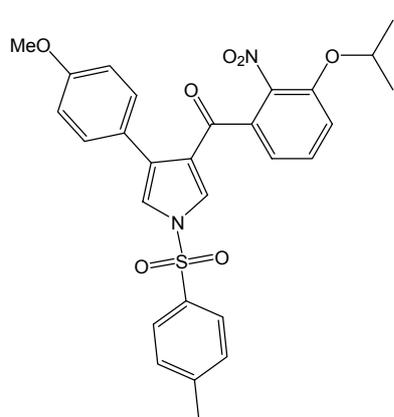
7.26 (m, 3H), 7.04 (m, 1H), 6.93 (m, 2H), 6.88 (m, 1H), 6.81-6.77 (m, 4H), 6.73 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.96 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.92 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ/ppm = 186.1, 158.3, 158.2, 151.0, 139.3, 136.0, 131.0, 130.9, 129.7, 129.6, 129.4, 126.8, 126.5, 121.6,

121.0, 120.3, 114.4, 113.9, 113.1, 56.5, 55.0, 51.7, 36.6. IR (KBr):  $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup> = 3122, 3001, 2940, 2837, 1644, 1610, 1577, 1536, 1514, 1503, 1473, 1453, 1382, 1289, 1247, 1179, 1035, 834, 790. MS (EI): *m/z* (% rel. Int.) = 486 (100 [M<sup>+</sup>]), 335 (9), 322 (20), 264 (11), 189 (8), 160 (13), 121 (57), 105 (12), 77 (9). HR-MS (EI) ber. für C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>6</sub>: 509.1688 (M+Na); gef.: 509.1684 (M+Na).

### (3-Isopropoxy-2-nitrophenyl){4-(4-methoxyphenyl)-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}methanon (230)

Gemäss AV8 wurden (2*E*)-3-Isopropoxy-2-nitrophenyl-3-(4-methoxyphenyl)-2-propenon (**229**) (500 mg, 1.47 mmol), NaH (211 mg, 8.80 mmol), TosMIC **181** (287 mg, 2.94 mmol) und Toluolsulfonsäurechlorid (1.40 g, 7.35 mmol) in THF (20 mL) umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan:EtOAc = 1:4 → 1:1) lieferte die Titelverbindung als weißen Feststoff (733 mg, 93%).

Smp. = 82-83 °C (EtOAc). R<sub>f</sub> = 0.44 (Hexan:EtOAc = 1:1). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):



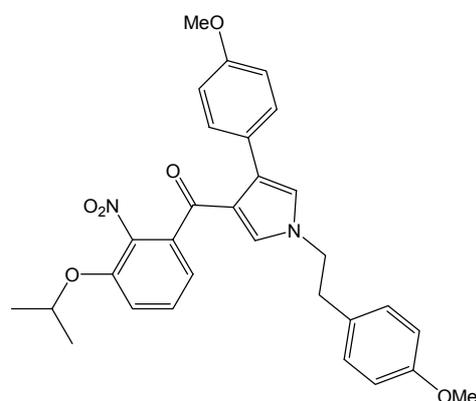
δ/ppm = 7.81 (m, 2H), 7.53 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.39-7.26 (m, 5H), 7.15 (m, 1H), 7.10 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J* = 1.0, 7.6 Hz, 1H), 6.81 (m, 2H), 4.66 (sep, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.37 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ/ppm = 186.7, 159.1, 150.0, 146.2, 134.7, 134.7, 131.2, 130.4, 129.9, 128.2, 127.4, 124.9, 124.5, 121.1, 119.2, 118.2, 113.6, 73.2, 55.2, 21.8, 21.7. IR (Film):  $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup> = 3130, 2980, 2936, 2838, 1664, 1600, 1538, 1512, 1492, 1468, 1443, 1375, 1285, 1249, 1175, 1081, 916, 864,

844, 733, 671, 588, 539. MS (EI): *m/z* (% rel. int.) = 534 (100 [M<sup>+</sup>]), 320 (7), 292 (11), 249 (8), 199 (6), 155 (12), 91 (26), 43 (14). HR-MS (EI) ber. für C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>7</sub>S: 557.1358 (M+Na); gef.: 557.1362 (M+Na).

**(3-Isopropoxy-2-nitrophenyl){4-(4-methoxyphenyl)-1-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]1H-pyrrol-3-yl}methanon (253)**

Gemäss AV8 wurden (2*E*)-3-Isopropoxy-2-nitrophenyl-3-(4-methoxyphenyl)-2-propenon (**229**) (5.00 g, 14.7 mmol), NaH (2.11 g, 88.0 mmol), TosMIC **181** (5.70 g, 29.3 mmol) und 2-Bromethyl-4-methoxybenzol (**190**) (15.8 g, 73.3 mmol) in THF (100 mL) umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan:EtOAc = 3:1 → 1:1) lieferte die Titelverbindung als hellgelben Feststoff (6.27 g, 83%).

Smp. = 68-69 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). R<sub>f</sub> = 0.50 (Hexan:EtOAc = 1:1). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):



$\delta$ /ppm = 7.33 (m, 2H), 7.25 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.97 (m, 2H), 6.88 (dd, *J* = 1.0, 7.6 Hz, 1H), 6.84-6.78 (m, 5H), 6.56 (m, 1H), 4.61 (sep, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.01 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.98 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.34 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ /ppm = 186.4, 158.6, 158.4, 149.7, 141.0, 136.1, 130.7, 130.5, 129.9, 129.7, 129.5, 127.1, 126.7, 121.5, 121.2, 120.7, 117.3, 114.1,

113.3, 73.0, 55.2, 55.2, 52.0, 36.8, 21.8. IR (Film):  $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup> = 3124, 2979, 2935, 2836, 1643, 1611, 1537, 1514, 1465, 1443, 1383, 1288, 1247, 1179, 1034, 833. MS (EI): *m/z* (% rel. Int.) = 514 (100 [M<sup>+</sup>]), 322 (23), 160 (10), 135 (48), 121 (41), 105 (9), 77 (4), 43 (6). HR-MS (EI) ber. für C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>6</sub>: 537.2001 (M+Na); gef.: 537.1997 (M+Na).

## 7.5.5 Darstellung der Amine

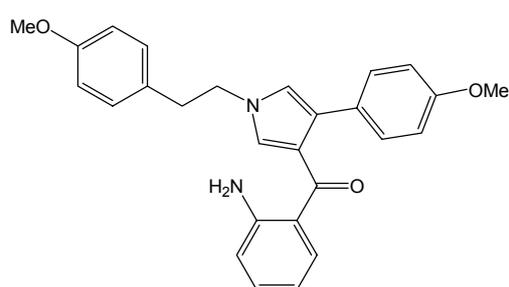
### Arbeitsvorschrift zur Reduktion der Nitroaromaten (AV9)

Der entsprechende Nitroaromat (10 mmol) wurde zu einer Suspension von 10% Pd/C (1.0-3.0 mmol) in Essigester (30 mL) gegeben. Der Kolben wurde jeweils dreimal evakuiert und dann mit Wasserstoff geflutet. In der hergestellten Wasserstoffatmosphäre wurde so lange gerührt bis ein vollständiger Umsatz (Kontrolle mittels DC) erfolgt war. Die Reaktionsmischung wurde über Celite filtriert und das Filtrat vom Lösungsmittel befreit. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (Hexan:EtOAc) lieferte die analysenreinen Endprodukte.

**(2-Aminophenyl){4-(4-Methoxyphenyl)-1-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-1*H*-pyrrol-3-yl}-methanon (192)**

Gemäss AV9 wurden {4-(4-Methoxyphenyl)-1-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-1*H*-pyrrol-3-yl}(2-nitrophenyl)methanon (**191**) (1.01 g, 2.22 mmol) mit 10% Pd/C (0.30 g, 0.28 mmol) in Essigester (8 mL) umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan:EtOAc = 3:1) lieferte die Titelverbindung als gelben Feststoff (832 mg, 88%).

Smp. = 54-55 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). R<sub>f</sub> = 0.46 (Hexan:EtOAc = 1:1). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):



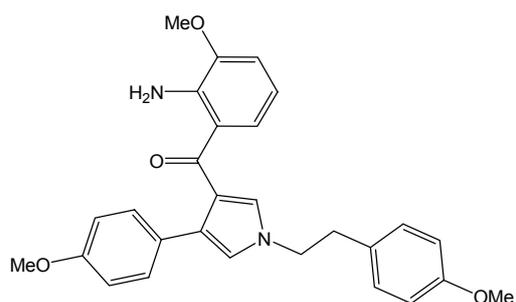
$\delta$ /ppm = 7.47 (dd,  $J$  = 1.5, 7.9 Hz, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.16 (ddd,  $J$  = 1.6, 7.3, 8.4 Hz, 1H), 6.98 (m, 2H), 6.85-6.81 (m, 4H), 6.69 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 6.64 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 6.60 (m, 1H), 6.50 (m, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.01 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.97 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 2H). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz,

CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ /ppm = 193.3, 158.5, 158.1, 149.6, 133.5, 132.9, 129.7, 129.6, 129.2, 128.4, 127.4, 126.7, 121.9, 121.1, 120.1, 116.4, 115.3, 114.0, 113.5, 55.2, 55.1, 51.7, 37.0. IR (Film):  $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup> = 3469, 3351, 3121, 3032, 3000, 2935, 2910, 2835, 2246, 1613, 1579, 1547, 1513, 1463, 1451, 1387, 1247, 1179, 1035, 901, 834, 731. MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 426 (48 [M<sup>+</sup>]), 305 (100), 288 (11), 212 (5), 186 (6), 158 (7), 120 (18), 92 (9), 65 (5). HR-MS (EI) ber. für C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 427.2021 (M+H); gef.: 427.2019 (M+H).

**(2-Amino-3-methoxyphenyl){4-(4-methoxyphenyl)-1-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]1*H*-pyrrol-3-yl}methanon (199)**

Gemäss AV9 wurden (3-Methoxy-2-nitrophenyl){4-(4-methoxyphenyl)-1-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]1*H*-pyrrol-3-yl}methanon (**198**) (5.20 g, 10.7 mmol) mit 10% Pd/C (2.27 g, 2.14 mmol) in Essigester (30 mL) umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan:EtOAc = 2:1) lieferte die Titelverbindung als gelben Feststoff (4.12 g, 84%).

Smp. = 56-57 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). R<sub>f</sub> = 0.50 (Hexan:EtOAc = 1:1). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.29



(m, 2H), 7.12 (dd, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 6.92 (m, 2H), 6.83-6.75 (m, 5H), 6.60 (dd, *J* = 10.2, 2.3 Hz, 2H), 6.43 (dd, *J* = 8.0, 7.9 Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 3.92 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.89 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H).

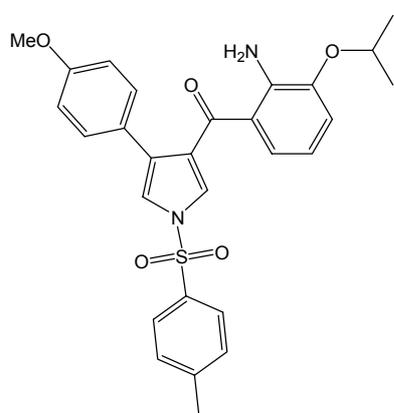
<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ/ppm = 193.0, 158.2, 157.8, 146.7, 140.4, 129.5, 129.4, 129.0, 128.2,

127.3, 126.3, 125.0, 121.7, 120.2, 119.8, 113.7, 113.5, 113.3, 112.1, 55.4, 54.9, 54.9, 51.3, 36.7. IR (Film):  $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup> = 3484, 3358, 3120, 3033, 3000, 2935, 2835, 1613, 1582, 1543, 1513, 1453, 1440, 1246, 1224, 1178, 1036, 833, 776, 745. MS (EI): *m/z* (% rel. Int.) = 456 (53 [M<sup>+</sup>]), 335 (100), 307 (14), 212 (5), 186 (9), 162 (8), 121 (19), 91 (4). HR-MS (EI) ber. für C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 457.2127 (M+H); gef.: 457.2126 (M+H).

### (2-Amino-3-isopropoxyphenyl){4-(4-methoxyphenyl)-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}methanon (231)

Gemäss AV9 wurden (3-Isopropoxy-2-nitrophenyl){4-(4-methoxyphenyl)-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}methanon (**230**) (711 mg, 1.33 mmol) mit 10% Pd/C (287 mg, 0.27 mmol) in Essigester (8 mL) umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan:EtOAc = 3:1) lieferte die Titelverbindung als gelben Feststoff (630 mg, 94%).

Smp. = 92-93 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). R<sub>f</sub> = 0.35 (Hexan:EtOAc = 2:1). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):



δ/ppm = 7.80 (m, 2H), 7.37 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.32 (m 2H), 7.26-7.20 (m, 4H), 6.86 (m, 1H), 6.80 (m, 2H), 6.49 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 4.55 (sep, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.36 (m, 8H). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

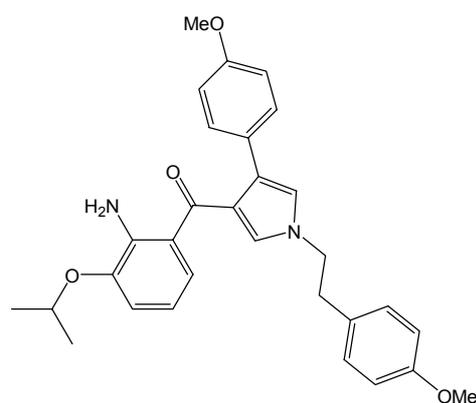
δ/ppm = 192.9, 158.9, 145.7, 145.1, 142.6, 135.4, 130.2, 129.7, 129.2, 127.2, 125.4, 125.2, 124.4, 119.0, 117.9, 116.1, 114.1, 113.8, 71.0, 55.2, 22.1, 21.7. IR (Film):  $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup> = 3492, 3354, 3130, 3066, 2977, 2934, 2836, 1613, 1540, 1520, 1492, 1467, 1445, 1374, 1274, 1248, 1218,

1173, 1069, 1039, 915, 834, 743, 672, 591, 539. MS (EI): *m/z* (% rel. Int.) = 504 (63 [M<sup>+</sup>]), 349 (32), 334 (15), 307 (100), 199 (11), 172 (8), 145 (5), 91 (14), 43 (8). HR-MS (EI) ber. für C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S: 505.1797 (M+H); gef.: 505.1797 (M+H).

**(2-Amino-3-isopropoxyphenyl){4-(4-methoxyphenyl)-1-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]1H-pyrrol-3-yl}methanon (254)**

Gemäss AV9 wurden (3-Isopropoxy-2-nitrophenyl){4-(4-methoxyphenyl)-1-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]1H-pyrrol-3-yl}methanon (**253**) (3.09 g, 6.01 mmol) mit 10% Pd/C (1.92 g, 1.80 mmol) in Essigester (20 mL) umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan:EtOAc = 3:1) lieferte die Titelverbindung als gelben Feststoff (2.37 g, 81%).

Smp. = 54-55 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). R<sub>f</sub> = 0.34 (Hexan:EtOAc = 2:1). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):



$\delta$ /ppm = 7.29 (m, 2H), 7.13 (dd,  $J$  = 1.2, 8.1 Hz, 1H), 6.98 (m, 2H), 6.86-6.81 (m, 5H), 6.72 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 6.64 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 6.43 (m, 1H), 6.02 (s, 2H), 4.51 (sep,  $J$  = 6.1 Hz, 1H), 4.03 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.98 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 1.35 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 6H). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ /ppm = 193.3, 158.5, 158.0, 144.9, 141.7, 129.7, 129.6, 129.2, 128.4, 127.5, 126.7, 125.3, 122.0, 120.8, 120.0, 115.5, 114.0, 113.6, 113.5, 70.9, 55.2, 55.1,

51.7, 37.0, 22.1. IR (Film):  $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup> = 3488, 3358, 3119, 3034, 2975, 2933, 2834, 1612, 1541, 1513, 1454, 1385, 1246, 1220, 1036, 833. MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 484 (69 [M<sup>+</sup>]), 441 (10), 363 (100), 321 (42), 186 (15), 135 (23). HR-MS (EI) ber. für C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 485.2440 (M+H); gef.: 485.2441 (M+H).

## 7.5.6 Darstellung der Amide

### Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Amide (AV10)

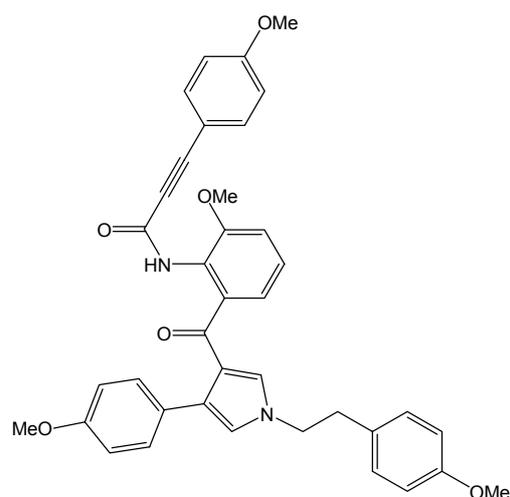
Die entsprechende Säure (1.5 mmol) wurde in Dichlormethan (15 mL) gelöst und bei RT mit Chlor-*N,N*,2-trimethylpropenylamin (3.0 mmol) versetzt. Nach zweistündigem Rühren bei RT wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand zwei Stunden im HV getrocknet. Der Rückstand wurde in Dichlormethan (15 mL) aufgenommen und bei -30 °C das Amin (1.0 mmol) zugegeben. Nach 15 min wurde Pyridin (1.0 mL) zugesetzt, nach 10 min auf RT erwärmt und eine Stunde gerührt. Wasser (10 mL) wurde zugegeben, die wässrige Phase mit Essigester (3 x 10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand

säulenchromatographisch an Kieselgel (Hexan:EtOAc) gereinigt. Die Amide wurden als analysenreine Verbindungen erhalten.

***N*-[2-Methoxy-6-({4-(4-methoxyphenyl)-1-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]1*H*-pyrrol-3-yl}carbonyl)phenyl]-3-(4-methoxyphenyl)-2-propinamid (201)**

Gemäss AV10 wurden (2-Amino-3-methoxyphenyl){4-(4-methoxyphenyl)-1-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]1*H*-pyrrol-3-yl}methanon (**199**) (880 mg, 1.93 mmol), 3-(4-Methoxyphenyl)-2-propinsäure (**177**) (689 mg, 3.90 mmol) und Chlor-*N,N*,2-trimethylpropenylamin (1.03 mL, 7.80 mmol) in Dichlormethan (8 mL) umgesetzt. Auf eine Isolierung des Säurechlorides musste verzichtet werden, da sich das Säurechlorid in reiner Form schnell zersetzt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan:EtOAc = 1:1) lieferte die Titelverbindung als beigen Feststoff (829 mg, 70%).

Smp. = 115-116 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). R<sub>f</sub> = 0.21 (Hexan:EtOAc = 1:1). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):



8.40 (s, 1H), 7.44-7.36 (m, 4H), 7.16 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.04-6.95 (m, 4H), 6.85-6.95 (m, 7H), 6.58 (m, 1H), 4.00 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.78 (s, 9H), 2.95 (m, 2H). (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ/ppm = 190.1, 160.9, 158.5, 158.3, 154.2, 134.3, 131.8, 129.6, 129.5, 127.0, 127.0, 126.3, 123.4, 121.9, 121.2, 121.0, 114.0, 113.4, 112.1, 82.7, 56.1, 55.2, 55.1, 51.8, 36.8, 19.1. IR (Film):  $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup> = 3006, 2936, 2837, 2206, 1768, 1713, 1645, 1604, 1580, 1512, 1464, 1441, 1286, 1249, 1168, 1033, 834,

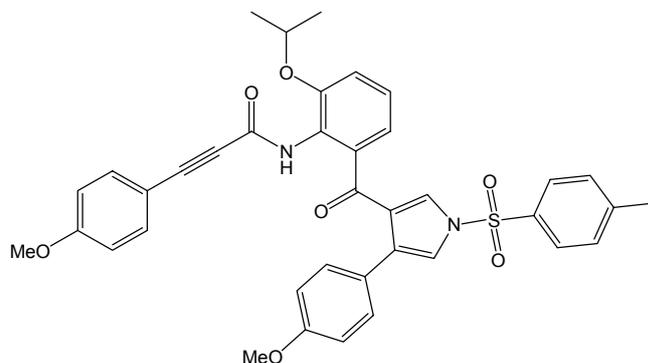
752. MS (EI): *m/z* (% rel. Int.) = 614 (100 [M<sup>+</sup>]), 582 (11), 482 (88), 453 (39), 361 (24), 334 (36), 306 (10), 238 (6), 176 (28), 159 (58), 135 (52), 121 (29). HR-MS (EI) ber. für C<sub>38</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>6</sub>: 637.2314 (M+Na); gef.: 637.2302 (M+Na).

***N*-[2-Isopropoxy-6-({4-(4-methoxyphenyl)-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1*H*-pyrrol-3-yl}carbonyl)phenyl]-3-(4-methoxyphenyl)-2-propinamid (232)**

Gemäss AV10 wurden (2-Amino-3-isopropoxyphenyl){4-(4-methoxyphenyl)-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1*H*-pyrrol-3-yl}methanon (**231**) (200 mg, 0.40 mmol), 3-(4-Methoxyphenyl)-2-propinsäure (**177**) (105 mg, 0.59 mmol) und Chlor-*N,N*,2-trimethylpropenylamin (0.16 mL,

1.18 mmol) in Dichlormethan (8 mL) umgesetzt. Auf eine Isolierung des Säurechlorides musste verzichtet werden, da sich das Säurechlorid in reiner Form schnell zersetzt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan:EtOAc = 4:1 → 2:1) lieferte die Titelverbindung als weißen Feststoff (173 mg, 65%).

Smp. = 101-102 °C (EtOAc).  $R_f$  = 0.34 (Hexan:EtOAc = 1:1).  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):



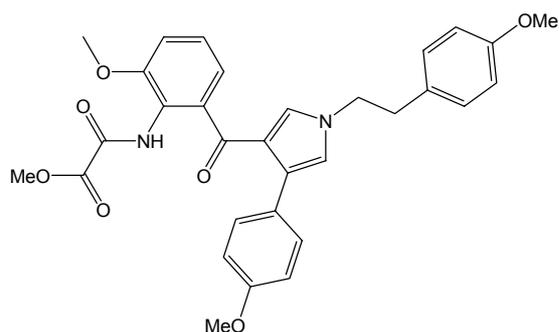
$\delta/\text{ppm}$  = 8.60 (s, 1H), 7.99 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.25 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 7.11 (m, 2H), 6.97 (m, 1H), 6.81 (dd,  $J$  = 7.9, 8.1 Hz, 1H), 6.73-6.58 (m, 5H), 6.44 (m, 2H), 4.08 (sep,  $J$  = 6.1 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 1.77 (m, 3H), 1.03 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 6H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta/\text{ppm}$  =

189.7, 161.2, 159.5, 151.7, 145.5, 135.6, 134.6, 131.0, 130.7, 130.4, 129.0, 127.3, 126.6, 126.1, 125.7, 124.9, 121.9, 119.1, 116.2, 114.3, 113.7, 112.4, 83.7, 71.3, 54.8, 54.7. IR (Film):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$  = 3383, 3134, 3054, 2978, 2936, 2838, 2206, 1663, 1604, 1580, 1511, 1494, 1466, 1375, 1280, 1250, 1172, 1075, 835, 812, 672, 589, 539. MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 662 (16 [ $\text{M}^+$ ]), 507 (17), 465 (9), 354 (16), 306 (6), 199 (9), 159 (100), 132 (5), 91 (6). HR-MS (EI) ber. für  $\text{C}_{38}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{NaO}_7\text{S}$ : 685.1984 ( $\text{M}+\text{Na}$ ); gef.: 685.1983 ( $\text{M}+\text{Na}$ ).

### Methyl-[2-methoxy-6-({4-(4-methoxyphenyl)-1-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-1H-pyrrol-3-yl}carbonyl)anilino](oxo)acetat (237)

Gemäss AV10 wurden (2-Amino-3-methoxyphenyl){4-(4-methoxyphenyl)-1-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]1H-pyrrol-3-yl}methanon (**199**) (400 mg, 0.88 mmol), Oxalsäuremethylesterchlorid (0.17 ml, 1.84 mmol) und Pyridin (0.12 mL) in Dichlormethan (5 mL) umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan:EtOAc = 1:1) lieferte die Titelverbindung als gelben Feststoff (470 mg, 98%).

Smp. = 84-85 °C (CHCl<sub>3</sub>). R<sub>f</sub> = 0.13 (Hexan:EtOAc = 1:1). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):



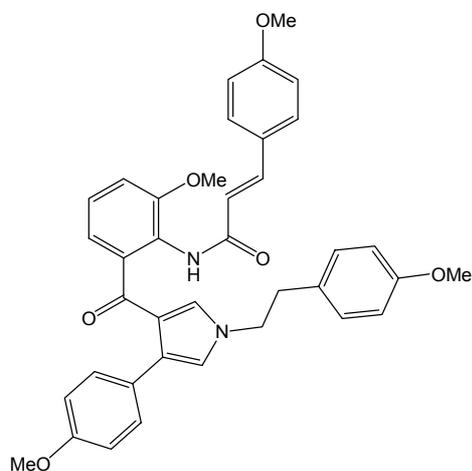
$\delta$ /ppm = 9.25 (s, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 7.02-6.96 (m, 4H), 6.85-6.81 (m, 5H), 6.59 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 4.01 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.98 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 2H). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ /ppm = 189.7, 160.6, 158.6,

158.3, 153.9, 153.6, 137.0, 131.3, 129.7, 129.7, 129.6, 127.2, 127.0, 126.6, 122.4, 122.2, 121.0, 121.0, 114.1, 113.9, 113.7, 113.4, 56.1, 55.2, 53.5, 51.9, 36.9. IR (film):  $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup> = 33.82, 3004, 2951, 2837, 1718, 1641, 1613, 1513, 1464, 1439, 1258, 1247, 1178, 1035, 833, 781. MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 542 (100 [M<sup>+</sup>]), 483 (21), 421 (12), 334 (5), 176 (83), 121 (12). HR-MS (EI) ber. für C<sub>31</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>7</sub>: 565.1950 (M+Na); gef.: 565.1953 (M+Na).

**(2E)-N-[2-Methoxy-6-({4-(4-methoxyphenyl)-1-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-1H-pyrrol-3-yl}carbonyl)phenyl]-3-(4-methoxyphenyl)-2-propenamid (242)**

Gemäss AV10 wurden (2-Amino-3-methoxyphenyl){4-(4-methoxyphenyl)-1-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]1H-pyrrol-3-yl}methanon (**199**) (500 mg, 1.10 mmol), *p*-Methoxyzimtsäure (390 mg, 2.20 mmol) und Chlor-*N,N*,2-trimethylpropenylamin (0.60 mL, 4.40 mmol) in Dichlormethan (15 mL) umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan:EtOAc = 2:1 → 1:2) lieferte die Titelverbindung als hellgelben Feststoff (287 mg, 42%).

Smp. = 78-79 °C (Benzol). R<sub>f</sub> = 0.22 (Hexan:EtOAc = 2:1). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):



$\delta$ /ppm = 8.43 (s, 1H), 7.54 (d,  $J$  = 15.6 Hz, 1H), 7.40-7.33 (m, 4H), 7.13-7.08 (m, 1H), 6.99-6.94 (m, 4H), 6.85-6.79 (m, 7H), 6.55 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 6.41 (d,  $J$  = 15.6 Hz, 1H), 3.96 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (s, 6H), 3.74 (s, 3H), 2.93 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 2H). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ /ppm = 190.5, 164.3, 160.6, 158.4, 158.1, 153.9, 140.9, 136.5, 131.8, 129.6, 129.5, 129.3, 127.5, 127.0, 126.9, 125.4, 124.7, 121.9, 121.0, 120.9, 118.4, 114.0, 113.9, 113.6, 113.2, 56.0, 55.1, 55.0, 55.0, 51.7, 36.7. IR (Film):  $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup> = 3238, 3004, 2936,

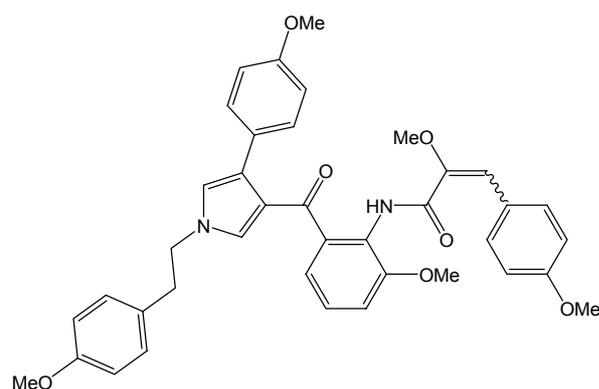
2835, 1673, 1628, 1603, 1513, 1464, 1440, 1286, 1247, 1174, 1034, 828, 777. MS (EI):  $m/z$

(% rel. Int.) = 616 (66 [M<sup>+</sup>]), 455 (17), 439 (26), 335 (60), 306 (14), 161 (100), 133 (31), 121 (13), 77 (6). HR-MS (EI) ber. für C<sub>38</sub>H<sub>37</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: 617.2651 (M+H); Gef.: 617.2657 (M+H).

### 2-Methoxy-*N*-[2-methoxy-6-({4-(4-methoxyphenyl)-1-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-1*H*-pyrrol-3-yl}carbonyl)phenyl]-3-(4-methoxyphenyl)-2-propenamid (249)

Gemäss AV10 wurden (2-Amino-3-methoxyphenyl){4-(4-methoxyphenyl)-1-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-1*H*-pyrrol-3-yl}methanon (**199**) (500 mg, 1.10 mmol), 2-Methoxy-3-(4-methoxyphenyl)-2-propensäure (**248**) (456 mg, 2.20 mmol) und Chlor-*N,N*,2-trimethylpropenylamin (0.60 mL, 4.40 mmol) in Dichlormethan (15 mL) umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan:EtOAc = 2:1 → 1:1) lieferte die Titelverbindung als hellgelben Feststoff (298 mg, 42%).

Smp. = 78-79 °C (Benzol). R<sub>f</sub> = 0.17 (Hexan:EtOAc = 1:1). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):



$\delta$ /ppm = 9.12 (s, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.99 (dd, *J* = 7.9, 8.0 Hz, 1H), 6.91-6.86 (m, 3H), 6.72 (s, 4H), 6.64-6.60 (m, 3H), 6.25 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.35 (s, 6H), 3.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.48 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta$ /ppm = 190.2, 162.3, 160.1, 159.0,

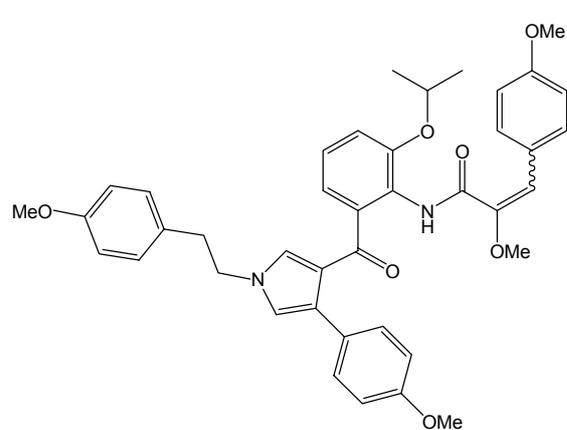
158.9, 154.7, 148.3, 139.0, 131.8, 131.7, 130.6, 130.1, 130.0, 128.2, 127.5, 126.7, 125.8, 125.2, 122.1, 122.0, 121.2, 120.5, 114.3, 114.2, 113.7, 113.3, 59.1, 55.7, 54.8, 54.7, 54.7, 51.4, 36.9. IR (Film):  $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup> = 3402, 3001, 2937, 2836, 1681, 1637, 1604, 1511, 1462, 1441, 1247, 1174, 1033, 833. MS (EI): *m/z* (% rel. Int.) = 646 (100 [M<sup>+</sup>]), 602 (13), 441 (10), 439 (15), 334 (36), 308 (14), 191 (7), 176 (37), 148 (99), 135 (37), 121 (25), 105 (7). HR-MS (EI) ber. für C<sub>39</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>7</sub>: 669.2576 (M+Na); gef.: 669.2575 (M+Na).

### 2-*N*-[2-Isopropoxy-6-({4-(4-methoxyphenyl)-1-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-1*H*-pyrrol-3-yl}carbonyl)phenyl]-2-methoxy-3-(4-methoxyphenyl)-2-propenamid (255)

Gemäss AV10 wurden (2-Amino-3-isopropoxyphenyl){4-(4-methoxyphenyl)-1-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-1*H*-pyrrol-3-yl}methanon (**254**) (466 mg, 0.96 mmol), 2-Methoxy-3-(4-methoxyphenyl)-2-propensäure (**248**) (300 mg, 1.44 mmol), Chlor-*N,N*,2-trimethyl-

propenylamin (0.38 mL, 2.88 mmol) und Pyridin (1.00 mL) in Dichlormethan (15 mL) umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan:EtOAc = 2:1) lieferte die Titelverbindung als cremefarbenen Feststoff (605 mg, 93%).

Smp. = 69-70 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). R<sub>f</sub> = 0.24 (Hexan:EtOAc = 2:1). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):



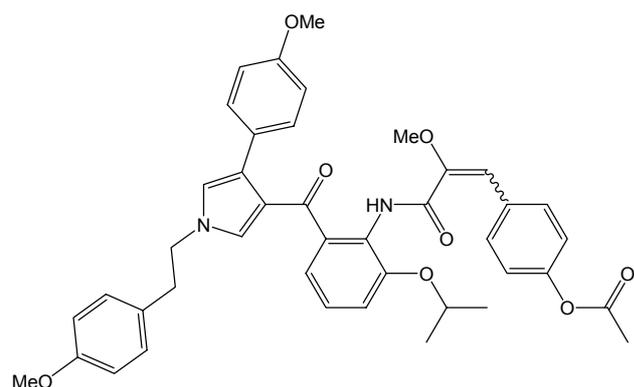
$\delta$ /ppm = 8.61 (s, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 7.00-6.94 (m, 6H), 6.88-6.78 (m, 6H), 6.54 (m, 1H), 4.55 (sep,  $J$  = 6.1 Hz, 1H), 4.00 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.77 (s, 6H), 3.66 (s, 3H), 2.98 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 1.34 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 6H). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ /ppm = 190.0, 162.1, 159.7, 158.5, 158.1, 151.4, 147.4, 137.6, 131.4, 131.0, 129.8, 129.7, 127.4, 126.8, 126.2, 125.3, 124.5,

121.8, 121.3, 120.8, 120.2, 115.2, 114.0, 114.0, 113.2, 71.1, 59.2, 55.2, 51.8, 36.9, 22.1. IR (KBr):  $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup> = 3406, 3122, 2974, 2935, 2836, 1683, 1638, 1604, 1512, 1465, 1442, 1247, 1147, 1032, 851, 833, 785. MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 674 (51 [M<sup>+</sup>]), 630 (8), 469 (12), 334 (40), 308 (16), 162 (17), 148 (100), 121 (22), 120 (18), 105 (8). HR-MS (EI) ber. für C<sub>41</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>7</sub>: 697.2889 (M+Na); gef.: 697.2886 (M+Na).

#### 4-{3-[2-Isopropoxy-6-({4-(4-methoxyphenyl)-1-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-1H-pyrrol-3-yl}carbonyl)anilino]-2-methoxy-3-oxo-1-propenyl}phenyl acetat (271)

Gemäss AV10 wurden (2-Amino-3-isopropoxyphenyl){4-(4-methoxyphenyl)-1-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]1H-pyrrol-3-yl}methanon (**254**) (245 mg, 0.51 mmol), 3-[4-(Acetyloxy)-phenyl]-2-methoxy-2-propensäure (**270**) (180 mg, 0.76 mmol), Chlor-*N,N*,2-trimethyl-propenylamin (0.20 mL, 1.53 mmol) und Pyridin (1 mL) in Dichlormethan (8 mL) umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan:EtOAc = 2:1 → 1:1) lieferte die Titelverbindung als beigen Feststoff (318 mg, 89%).

Smp. = 72-73 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). R<sub>f</sub> = 0.13 (Hexan:EtOAc = 2:1). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):



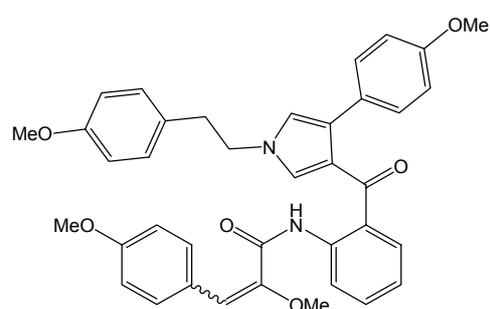
$\delta$ /ppm = 8.64 (s, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.11-7.04 (m, 3H), 6.98-6.94 (m, 6H), 6.82- 6.78 (m, 4H), 6.54 (m, 1H), 4.54 (sep,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 3.98 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 3.75 (s, 6H), 3.66 (s, 3H), 2.95 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.33 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 6H). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ /ppm = 189.9, 169.1, 161.6,

158.3, 158.0, 151.3, 150.3, 148.9, 137.4, 131.0, 130.9, 130.8, 129.6, 129.5, 127.2, 126.7, 125.4, 124.2, 121.6, 121.5, 121.0, 120.8, 119.0, 115.1, 113.9, 113.1, 71.0, 59.3, 55.0, 55.0, 51.6, 36.7, 22.0, 20.9. IR (Film):  $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup> = 3403, 3121, 3057, 2976, 2936, 2836, 1762, 1684, 1641, 1612, 1512, 1504, 1466, 1443, 1247, 1197, 1167, 1034, 833. MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 702 (100 [M<sup>+</sup>]), 658 (11), 581 (10), 469 (24), 441 (5), 363 (8), 334 (55), 308 (24), 292 (7), 162 (23), 134 (57), 106 (8), 43 (14). HR-MS (EI) ber. für C<sub>42</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>8</sub>: 725.2838 (M+Na); gef.: 725.2842 (M+Na).

### 2-Methoxy-3-(4-methoxyphenyl)-N-[2-((4-(4-methoxyphenyl)-1-[2-(4-methoxyphenyl)-ethyl]-1H-pyrrol-3-yl)carbonyl)phenyl]-2-propenamid (275)

Gemäss AV10 wurden (2-Aminophenyl){4-(4-methoxyphenyl)-1-[2-(4-methoxyphenyl)-ethyl]-1H-pyrrol-3-yl}methanon (**192**) (235 mg, 0.55 mmol), 2-Methoxy-3-(4-methoxyphenyl)-2-propensäure (**248**) (172 mg, 0.83 mmol), Chlor-*N,N*,2-trimethylpropenylamin (0.22 mL, 1.66 mmol) und Pyridin (1.00 mL) in Dichlormethan (8 mL) umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan:EtOAc = 2:1) lieferte die Titelverbindung als hellgelben Feststoff (306 mg, 90%).

Smp. = 75-76 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). R<sub>f</sub> = 0.16 (Hexan:EtOAc = 2:1). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):



$\delta$ /ppm = 11.65 (s, 1H), 8.68 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.49-7.41 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.97-6.79 (m, 9H), 6.72 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 6.64 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 4.00 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.74 (s, 6H), 3.68 (s, 3H), 2.94 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 2H). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ /ppm = 192.9, 162.8, 159.7, 158.3, 158.0, 147.3, 138.7, 132.4,

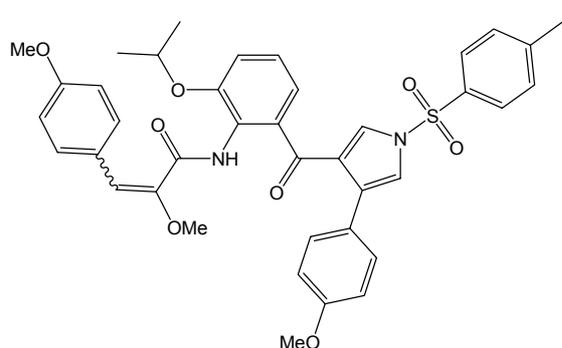
132.3, 131.3, 129.8, 129.5, 129.4, 129.3, 127.0, 126.9, 126.6, 125.8, 122.0, 121.5, 120.7,

120.6, 113.9, 113.2, 59.3, 55.0, 51.6, 36.6. IR (KBr):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3120, 3034, 2999, 2936, 2836, 1677, 1619, 1603, 1577, 1511, 1440, 1382, 1300, 1248, 1174, 1033, 832, 764$ . MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 616 (100 [ $M^+$ ]), 572 (5), 425 (5), 334 (16), 308 (32), 276 (6), 191 (14), 163 (5), 148 (53), 120 (18), 105 (5). HR-MS (EI) ber. für  $C_{38}H_{36}N_2NaO_6$ : 639.2471 ( $M+Na$ ); gef.: 639.2463 ( $M+Na$ ).

### 2-*N*-[2-Isopropoxy-6-({4-(4-methoxyphenyl)-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1*H*-pyrrol-3-yl}carbonyl)phenyl]-2-methoxy-3-(4-methoxyphenyl)-2-propenamid (**280**)

Gemäss AV10 wurden (2-Amino-3-isopropoxyphenyl)-{4-(4-methoxyphenyl)-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1*H*-pyrrol-3-yl}methanon (**231**) (175 mg, 0.35 mmol), 2-Methoxy-3-(4-methoxyphenyl)-2-propensäure (**248**) (109 mg, 0.52 mmol) und Chlor-*N,N*,2-trimethylpropenylamin (0.14 mL, 1.05 mmol) in Dichlormethan (8 mL) umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan:EtOAc = 2:1) lieferte die Titelverbindung als weißen Feststoff (97.0 mg, 40%).

Smp. = 84-85 °C (EtOAc).  $R_f = 0.46$  (Hexan:EtOAc = 1:1).  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $C_6D_6$ ):



$\delta/\text{ppm} = 8.96$  (s, 1H), 8.05 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.56 (m, 4H), 7.44 (m, 2H), 7.24 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.12 (m, 1H), 6.82 (dd,  $J = 7.9, 8.1$  Hz, 1H), 6.75 (m, 2H), 6.68 (m, 5H), 4.06 (sep,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.01 (d,  $J = 6.1$  Hz, 6H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $C_6D_6$ ):  $\delta/\text{ppm} = 188.8, 162.0, 160.3, 159.4, 150.6, 147.8, 145.2,$

136.1, 135.8, 131.8, 130.9, 130.7, 130.2, 127.3, 127.0, 126.4, 126.0, 125.6, 125.2, 122.2, 121.0, 118.8, 115.8, 114.3, 113.7, 71.5, 59.2, 54.7, 54.7, 21.9, 21.1. IR (Film):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3400, 3130, 2976, 2936, 2838, 1682, 1664, 1635, 1604, 1512, 1495, 1466, 1442, 1375, 1250, 1173, 1074, 1032, 836, 673, 590, 539$ . MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 694 (57 [ $M^+$ ]), 650 (7), 539 (6), 487 (4), 354 (17), 307 (8), 191 (15), 148 (100), 120 (10), 91 (7). HR-MS (EI) ber. für  $C_{39}H_{39}N_2O_8S$ : 695.2427 ( $M+H$ ); gef.: 695.2428 ( $M+H$ ).

## 7.5.7 Darstellung der Indole

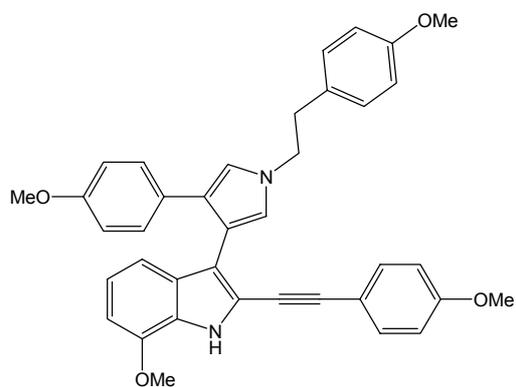
### Arbeitsvorschrift für die reduktive Darstellung der Indole aus Ketoamiden (AV11)

Eine Suspension von  $\text{TiCl}_3$  (8.0 mmol) und  $\text{C}_8\text{K}$  (16 mmol) wurde in DME (100 mL) zwei Stunden zum Rückfluss erhitzt. Pyridin (8.0 mmol) wurde zugegeben und das Gemisch für 15 min zum Rückfluss erhitzt. Das entsprechende Ketoamid (1.0 mmol) wurde in DME (8 mL) zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde bis zum vollständigen Umsatz unter Rückfluss erhitzt. Bei Raumtemperatur wurde über Celite, Kieselgel und Seesand abfiltriert. Der Filterkuchen wurde mit einem Toluol-Essigester-Gemisch (3 x 40 mL, 1:1) gewaschen. Nach der Entfernung des Lösungsmittels wurde der verbliebene Rückstand an Kieselgel (Hexan:EtOAc) gereinigt. Die Indole wurden als analysenreine Verbindungen erhalten.

### 7-Methoxy-2-[(4-methoxyphenyl)ethynyl]-3-{4-(4-methoxyphenyl)-1-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-1H-pyrrol-3-yl}-1H-indol (206)

Gemäss AV11 wurden  $\text{TiCl}_3$  (301 mg, 1.95 mmol),  $\text{C}_8\text{K}$  (527 mg, 3.90 mmol) und *N*-[2-Methoxy-6-({4-(4-methoxyphenyl)-1-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-1H-pyrrol-3-yl}carbonyl)-phenyl]-3-(4-methoxyphenyl)-2-propinamid (**201**) (150 mg, 0.24 mmol) in DME (35 mL) umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes an Florisil (Hexan:EtOAc = 4:1) lieferte die Titelverbindung als beigen Feststoff (83.0 mg, 59%).

$R_f = 0.54$  (Hexan:EtOAc = 1:1).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ): 8.11 (s, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.36



(m, 2H), 7.33 (m, 1H), 6.98 (dd,  $J = 7.9, 7.9$  Hz, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.80 (m, 2H), 6.75-6.70 (m, 4H), 6.64-6.62 (m, 3H), 6.42 (m, 1H), 3.57 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.67 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H). (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta/\text{ppm} = 160.0, 159.0, 158.1, 146.0, 133.3, 130.8, 130.3, 130.0, 129.7, 128.9, 127.4, 125.0, 122.0, 120.6, 119.1, 118.7, 116.9, 116.1, 114.7, 114.6, 114.3, 114.3, 114.1, 103.5, 94.0, 82.4, 54.9, 54.8,$

54.7, 54.6, 51.5, 37.4. IR (Film):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3342, 3000, 2957, 2934, 2836, 2206, 1606, 1578, 1546, 1512, 1462, 1441, 1289, 1248, 1177, 1095, 1031, 832, 785$ . MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 582 (100 [ $\text{M}^+$ ]), 461 (17), 448 (15), 446 (10). HR-MS (EI) ber. für  $\text{C}_{38}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4$ : 582.2518 (M); gef.: 582.2523 (M).

### 7-Isopropoxy-2-[(4-methoxyphenyl)ethynyl]-3-[4-(4-methoxyphenyl)-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl]-1H-indol (233)

Gemäss AV11 wurden  $\text{TiCl}_3$  (193 mg, 1.25 mmol),  $\text{C}_8\text{K}$  (338 mg, 2.50 mmol) und *N*-[2-Isopropoxy-6-({4-(4-methoxyphenyl)-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}carbonyl)-phenyl]-3-(4-methoxyphenyl)-2-propinamid (**232**) (163 mg, 0.25 mmol) in DME (25 mL) umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (Hexan:EtOAc = 4:1) lieferte die Titelverbindung als gelben Feststoff (72.0 mg, 46%).

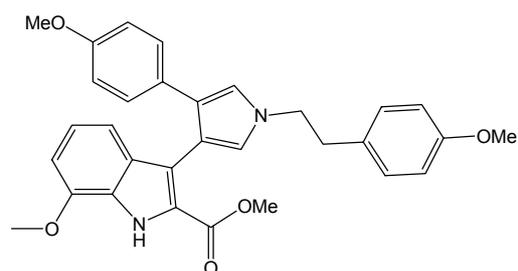
Smp. = 167-168 °C (Aceton).  $R_f$  = 0.48 (Hexan:EtOAc = 1:1).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -Aceton):

$\delta/\text{ppm}$  = 10.64 (s, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.26 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 6.94 (m, 2H), 6.77-6.60 (m, 5H), 4.72 (sep,  $J$  = 6.1 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.36 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 6H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $d_6$ -Aceton):  $\delta/\text{ppm}$  = 160.9, 159.6, 146.3, 144.9, 137.1, 133.7, 131.0, 130.4, 129.4, 129.2, 129.0, 128.9, 127.9, 127.7, 121.5, 121.4, 121.2, 118.6, 118.3, 115.7, 115.0, 114.9, 114.5, 113.3, 106.4, 94.4, 81.4, 71.0, 55.7, 55.4, 22.5, 21.5. IR (Film):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$  = 3389, 3137, 3066, 2975, 2932, 2837, 1605, 1506, 1371, 1249, 1172, 1065, 1040, 833, 674, 588, 539. MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 630 (100 [ $\text{M}^+$ ]), 475 (18), 433 (24), 418 (7), 389 (5). HR-MS (EI) ber. für  $\text{C}_{38}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{NaO}_5\text{S}$ : 653.2086 (M+Na); gef.: 653.2090 (M+Na).

### Methyl-7-methoxy-3-[4-(4-methoxyphenyl)-1-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-1H-pyrrol-3-yl]-1H-indole-2-carboxylat (234)

Gemäss AV11 wurden  $\text{TiCl}_3$  (386 mg, 2.50 mmol),  $\text{C}_8\text{K}$  (676 mg, 5.00 mmol) und Methyl-[2-methoxy-6-({4-(4-methoxyphenyl)-1-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-1H-pyrrol-3-yl}carbonyl)-anilino](oxo)acetat (**237**) (270 mg, 0.50 mmol) in DME (50 mL) umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (Hexan:EtOAc = 2:1) lieferte die Titelverbindung als gelbes Öl (162 mg, 63%).

$R_f = 0.50$  (Hexan:EtOAc = 1:1).  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta/\text{ppm} = 9.23$  (s, 1H), 7.42



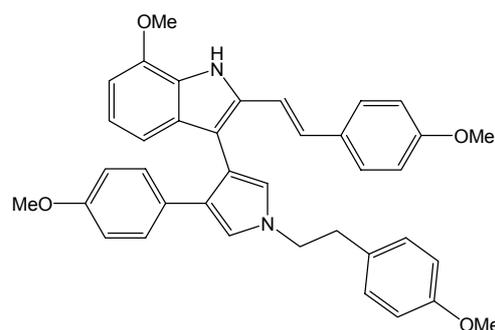
(m, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.01 (dd,  $J = 7.8, 8.0$  Hz, 1H), 6.83-6.76 (m, 4H), 6.65-6.61 (m, 4H), 6.43 (m, 1H), 3.56 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.66 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta/\text{ppm} = 162.5, 159.0, 158.0, 146.7, 130.9, 130.8, 130.2,$

130.2, 130.0, 127.8, 125.5, 123.8, 122.4, 121.0, 119.2, 118.6, 115.5, 114.3, 114.0, 113.8, 104.7, 54.8, 54.8, 54.6, 51.4, 51.0, 37.4. IR (Film):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3325, 3034, 2999, 2933, 2835, 1693, 1611, 1577, 1548, 1513, 1461, 1443, 1246, 1179, 1033, 835, 781$ . MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 510 (100 [ $\text{M}^+$ ]), 478 (6), 389 (19), 357 (30), 314 (7), 271 (5), 121 (9). HR-MS (EI) ber. für  $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{NaO}_5$ : 533.2052 (M+Na); gef: 533.2048 (M+Na).

### 7-Methoxy-2-[(E)-1-methoxy-2-(4-methoxyphenyl)ethenyl]-3-{4-(4-methoxyphenyl)-1-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-1H-pyrrol-3-yl}-1H-indol (243)

Gemäss AV11 wurden  $\text{TiCl}_3$  (350 mg, 2.27 mmol),  $\text{C}_8\text{K}$  (613 mg, 4.54 mmol) und (2E)-N-[2-Methoxy-6-({4-(4-methoxyphenyl)-1-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-1H-pyrrol-3-yl}carbonyl)-phenyl]-3-(4-methoxyphenyl)-2-propenamid (**242**) (280 mg, 0.45 mmol) in DME (50 mL) umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (Hexan:EtOAc = 4:1) lieferte die Titelverbindung als gelben Feststoff (221 mg, 83%).

Smp. = 82-83 °C (Benzol).  $R_f = 0.63$  (Hexan:EtOAc = 1:1).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):



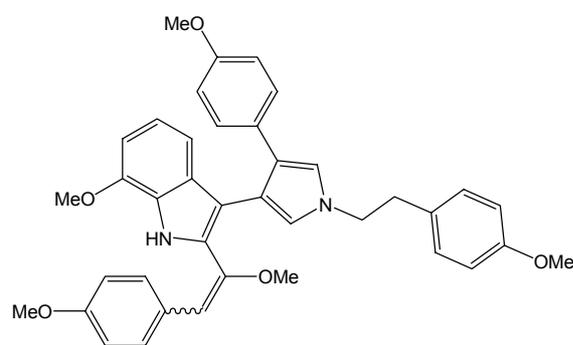
$\delta/\text{ppm} = 8.47$  (s, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.41 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.21 (d,  $J = 16.6$  Hz, 1H), 7.09 (m, 2H), 7.05 (dd,  $J = 7.8, 7.8$  Hz, 1H), 6.82-6.72 (m, 6H), 6.69-6.66 (m, 3H), 6.57 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.53 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 6.37 (d,  $J = 16.6$  Hz, 1H), 3.59 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.67 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta/\text{ppm} = 159.5, 159.0, 158.1, 146.0, 133.4, 131.7, 130.9, 130.8, 130.0, 129.9, 128.7, 127.9, 127.6, 125.6, 125.0, 122.6, 120.4, 119.0, 117.4, 114.6, 114.3, 114.3, 114.2, 113.7, 103.5, 55.0, 54.8, 54.6, 51.4, 37.4$ . IR (Film):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3435, 3363, 3033, 2998, 2934, 2909, 2835, 1605, 1578, 1545, 1512, 1462, 1441, 1318, 1248, 1175, 1032, 834, 734$ . MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 584 (100 [ $\text{M}^+$ ]), 463 (6), 121 (12). HR-MS (EI) ber. für  $\text{C}_{38}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{NaO}_4$ : 607.2572 (M+Na); gef.: 607.2578 (M+Na).

### 7-Methoxy-2-[1-methoxy-2-(4-methoxyphenyl)ethenyl]-3-{4-(4-methoxyphenyl)-1-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-1H-pyrrol-3-yl]-1H-indol (250)

Gemäss AV11 wurden  $\text{TiCl}_3$  (323 mg, 2.10 mmol),  $\text{C}_8\text{K}$  (567 mg, 4.20 mmol) und 2-Methoxy-*N*-[2-methoxy-6-({4-(4-methoxyphenyl)-1-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-1H-pyrrol-3-yl}-carbonyl)phenyl]-3-(4-methoxyphenyl)-2-propenamid (**249**) (271 mg, 0.42 mmol) in DME (40 mL) umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (Hexan:EtOAc = 2:1) lieferte die Titelverbindung als hellgelben Feststoff (137 mg, 53%).

Smp. = 69-70 °C ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $R_f$  = 0.63 (Hexan:EtOAc = 1:1).  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):



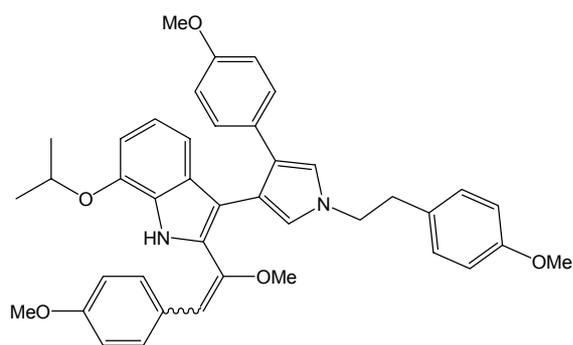
$\delta/\text{ppm}$  = 8.56 (s, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.52 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.18-7.13 (m, 1H), 6.82-6.74 (m, 6H), 6.30 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 6.57-6.51 (m, 4H), 6.33 (s, 1H), 3.57 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.64 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 2H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta/\text{ppm}$  = 159.0, 158.8, 158.1, 147.5, 146.4, 132.6, 131.1,

130.8, 130.4, 130.0, 129.5, 129.3, 128.7, 126.3, 125.3, 121.8, 120.6, 118.9, 115.0, 114.9, 114.3, 114.1, 113.9, 113.8, 113.7, 111.1, 57.9, 54.8, 54.7, 54.6, 54.6, 51.4, 37.5. IR (Film):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$  = 3345, 3033, 2998, 2933, 2835, 1608, 1577, 1547, 1511, 1462, 1441, 1426, 1302, 1247, 1176, 1033, 832, 785, 735. MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 614 (46 [ $\text{M}^+$ ]), 599 (100), 479 (4), 448 (4), 135 (33), 121 (14). HR-MS (EI) ber. für  $\text{C}_{39}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_5$ : 615.2859 (M+H); gef.: 615.2858 (M+H).

### 7-Isopropoxy-2-[1-methoxy-2-(4-methoxyphenyl)ethenyl]-3-{4-(4-methoxyphenyl)-1-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-1H-pyrrol-3-yl]-1H-indol (256)

Gemäss AV11 wurden  $\text{TiCl}_3$  (509 mg, 3.30 mmol),  $\text{C}_8\text{K}$  (892 mg, 6.60 mmol), Pyridin (0.27 mL, 3.30 mmol) und 2-*N*-[2-Isopropoxy-6-({4-(4-methoxyphenyl)-1-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-1H-pyrrol-3-yl}carbonyl)phenyl]-2-methoxy-3-(4-methoxyphenyl)-2-propenamid (**255**) (278 mg, 0.41 mmol) in DME (50 mL) umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (Hexan:EtOAc: $\text{NH}_3$  = 2:1:0.01) lieferte die Titelverbindung als hellgelben Feststoff (246 mg, 93%).

Smp. = 71-72 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). R<sub>f</sub> = 0.48 (Hexan:EtOAc = 2:1). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):



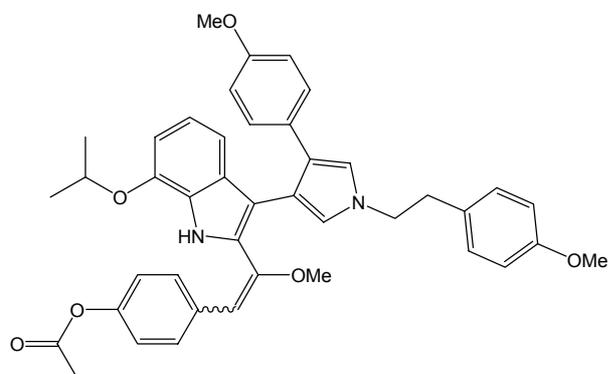
$\delta$ /ppm = 8.55 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.08-7.02 (m, 4H), 6.97-6.90 (m, 2H), 6.82-6.76 (m, 5H), 6.67-6.57 (m, 4H), 5.93 (m, 1H), 4.75 (sep,  $J$  = 6.1 Hz, 1H), 4.15 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.08 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 1.44 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 6H). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ /ppm = 158.8, 158.6, 157.9, 147.3, 144.4, 132.1, 131.1,

130.9, 130.2, 130.1, 129.8, 128.8, 128.3, 126.9, 124.6, 121.9, 120.4, 118.9, 114.5, 114.2, 113.9, 113.7, 112.7, 105.0, 70.8, 58.5, 55.5, 55.4, 52.0, 37.7, 22.5. IR (KBr):  $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup> = 3480, 3429, 2974, 2933, 2834, 1609, 1575, 1547, 1511, 1463, 1454, 1441, 1248, 1177, 1034, 832, 784. MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 642 (44 [M<sup>+</sup>]), 627 (100), 135 (36), 121 (11), 43 (2). HR-MS (EI) ber. für C<sub>41</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>5</sub>: 665.2991 (M+Na); gef.: 665.2987 (M+Na).

#### 4-[2-(7-Isopropoxy-3-{4-(4-methoxyphenyl)-1-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-1H-pyrrol-3-yl}-1H-indol-2-yl)-2-methoxyethenyl]phenyl acetat (272)

Gemäss AV11 wurden TiCl<sub>3</sub> (216 mg, 1.40 mmol), C<sub>8</sub>K (378 mg, 2.80 mmol), Pyridin (0.11 mL, 1.40 mmol) und 4-{3-[2-Isopropoxy-6-({4-(4-methoxyphenyl)-1-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-1H-pyrrol-3-yl}carbonyl)anilino]-2-methoxy-3-oxo-1-propenyl}phenyl-acetat (**271**) (100 mg, 0.14 mmol) in DME (20 mL) umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (Hexan:EtOAc = 4:1) lieferte die Titelverbindung als hellgelben Feststoff (77.0 mg, 82%).

Smp. = 82-83 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). R<sub>f</sub> = 0.40 (Hexan:EtOAc = 2:1). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):



$\delta$ /ppm = 8.61 (s, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.10-6.95 (m, 8H), 6.83-6.79 (m, 3H), 6.71-6.61 (m, 4H), 5.96 (s, 1H), 4.77 (sep,  $J$  = 6.1 Hz, 1H), 4.17 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.09 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.46 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 6H). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$ /ppm = 169.8,

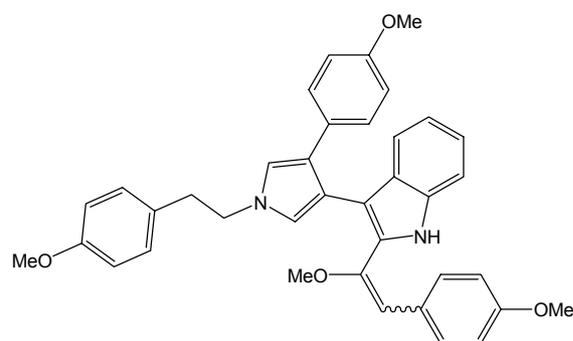
158.8, 157.9, 149.4, 149.1, 144.4, 134.0, 131.9, 131.0, 130.3, 130.1, 129.8, 128.4, 127.1, 124.6, 121.9, 121.7, 120.5, 119.0, 114.3, 114.2, 113.8, 113.7, 112.9, 111.3, 105.1, 70.8, 58.6, 55.5, 55.4, 51.9, 37.7, 22.5, 21.3.

IR (Film):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3481, 3356, 3033, 2975, 2933, 2834, 1759, 1612, 1576, 1547, 1512, 1503, 1454, 1442, 1369, 1247, 1215, 1194, 1165, 1115, 1035, 832$ . MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 670 (36 [ $M^+$ ]), 655 (100), 135 (35), 105 (4). HR-MS (EI) ber. für  $C_{42}H_{43}N_2O_6$ : 671.3121 (M+H); gef.: 671.3121 (M+H).

### 2-[1-methoxy-2-(4-methoxyphenyl)ethenyl]-3-{4-(4-methoxyphenyl)-1-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-1H-pyrrol-3-yl]-1H-indol (276)

Gemäss AV11 wurden  $TiCl_3$  (596 mg, 3.87 mmol),  $C_8K$  (1.05 g, 7.74 mmol), Pyridin (0.31 mL, 3.87 mmol) und 2-Methoxy-3-(4-methoxyphenyl)-*N*-[2-({4-(4-methoxyphenyl)-1-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-1H-pyrrol-3-yl}carbonyl)phenyl]-2-propenamid (**275**) (298 mg, 0.48 mmol) in DME (50 mL) umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (Hexan:EtOAc = 2:1) lieferte die Titelverbindung als hellgelben Feststoff (154 mg, 55%) neben reisolierem Startmaterial (61.0 mg, 21 %).

Smp. = 81-82 °C ( $CH_2Cl_2$ ).  $R_f = 0.35$  (Hexan:EtOAc = 2:1).  $^1H$ -NMR (300 MHz,  $CD_2Cl_2$ ):



$\delta/\text{ppm} = 8.57$  (s, 1H), 7.49-7.38 (m, 4H), 7.23 (m, 1H), 7.13-7.10 (m, 5H), 6.90-6.83 (m, 5H), 6.70-6.63 (m, 3H), 6.07 (s, 1H), 4.22 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.12 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H).  $^{13}C$ -NMR (75 MHz,  $CD_2Cl_2$ ):  $\delta/\text{ppm} = 158.8, 158.7, 157.9, 147.1, 135.4, 131.3, 131.1, 130.8, 130.2, 130.1, 129.8, 128.8, 128.3, 124.7, 122.7,$

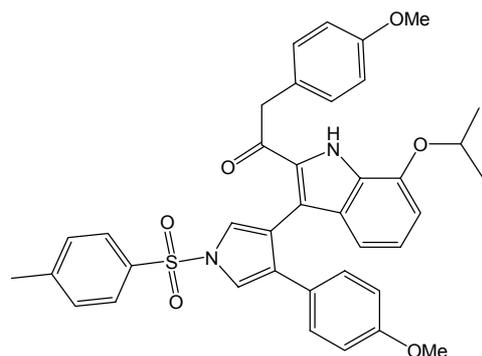
122.0, 120.3, 120.0, 119.0, 114.9, 114.2, 114.2, 114.0, 113.7, 111.0, 110.1, 58.5, 55.5, 55.5, 55.4, 51.9, 37.7. IR (KBr):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3032, 3000, 2930, 2835, 1607, 1547, 1511, 1462, 1440, 1301, 1246, 1176, 1033, 832, 747$ . MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 584 (42 [ $M^+$ ]), 569 (100), 135 (33), 121 (8). HR-MS (EI) ber. für  $C_{38}H_{36}N_2NaO_4$ : 607.2572 (M+Na); gef.: 607.2571 (M+Na).

### 1-(7-Isopropoxy-3-{4-(4-methoxyphenyl)-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}-1H-indol-2-yl)-2-(4-methoxyphenyl)ethanon (282)

Gemäss AV11 wurden  $TiCl_3$  (102 mg, 0.66 mmol),  $C_8K$  (176 mg, 1.30 mmol), und 2-*N*-[2-Isopropoxy-6-({4-(4-methoxyphenyl)-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-pyrrol-3-yl}carbonyl)-

phenyl]-2-methoxy-3-(4-methoxyphenyl)-2-propenamid (**280**) (92.0 mg, 0.13 mmol) in DME (10 mL) umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (Hexan:EtOAc = 2:1) lieferte die Titelverbindung als hellgelben Feststoff (43.0 mg, 51%) sowie 7-Isopropoxy-2-[methoxy-2-(4-methoxyphenyl)ethenyl]3-{4-(4-methoxyphenyl)-1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1*H*-pyrrol-3-yl]-1*H*-indol (**281**) (14.0 mg, 16 %).

$R_f = 0.43$  (Hexan:EtOAc = 2:1).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta/\text{ppm} = 9.30$  (s, 1H), 7.83



(m, 2H), 7.47 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.29 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.26 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 6.99 (m, 2H), 6.95 (dd,  $J = 8.1, 7.5$  Hz, 1H), 6.83 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 6.74 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.71-6.64 (m, 6H), 4.73 (sep,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.56 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.41 (m, 6H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta/\text{ppm} = 191.3, 159.3, 158.9, 146.0, 145.1, 136.3, 132.7, 130.9, 130.8, 130.5, 130.5, 128.7, 127.2,$

126.8, 125.9, 122.1, 121.8, 120.8, 118.4, 115.3, 114.3, 114.0, 113.9, 107.5, 71.0, 55.5, 55.5, 45.2, 22.3, 22.2, 21.7. IR (Film):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 2935, 1646, 1612, 1577, 1549, 1510, 1425, 1371, 1339, 1302, 1246, 1170, 1111, 1092, 1061, 1033, 925, 834, 788, 735, 703$ . MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 648 (60 [ $\text{M}^+$ ]), 527 (34), 493 (100), 451 (22), 372 (37), 330 (47), 259 (11), 121 (40), 91 (14), 43 (10). HR-MS (EI) ber. für  $\text{C}_{38}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{NaO}_6\text{S}$ : 671.2183 (M+Na); gef.: 671.2186 (M+Na).

## 7.5.8 Darstellung der Pyrrolocarbazole

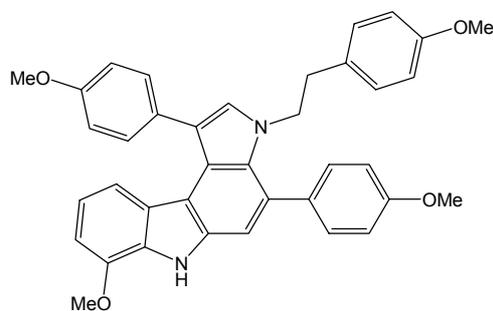
### Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Pyrrolocarbazole (AV12)

Zu einer Lösung des entsprechenden Indols (0.34 mmol) und dem jeweiligen Nitroaromat (1.00 mmol) in Acetonitril (70 mL) wurde 10% Pd/C (0.17 mmol) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 30 min mit Argon gespült und danach zwei bis drei Stunden (Kontrolle mittels DC) bei 4 °C belichtet (125 W, Philips, Hg-Lampe). Nach einer Filtration über Celite und Kieselgel wurde das Filtrat eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Hexan:EtOAc) gereinigt und lieferte die analysenreinen Endverbindungen.

### 7-Methoxy-1,4-bis(4-methoxyphenyl)-3-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-3,6-dihydro-pyrrolo[2,3-c]carbazol (219)

Gemäss AV12 wurden 7-Methoxy-2-[(*E*)-1-methoxy-2-(4-methoxyphenyl)ethenyl]-3-{4-(4-methoxyphenyl)-1-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-1*H*-pyrrol-3-yl}-1*H*-indol (**243**) (10 mg, 0.017 mmol), Nitrobenzoesäure (2.8 mg, 0.02 mmol), Triethylamin (0.003 mL, 0.021 mmol) und 10% Pd/C (1.7 mg, 0.02 mmol) in Acetonitril (50 mL) umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan:EtOAc = 4:1) lieferte die Titelverbindung als gelblichen Feststoff (5 mg, 50%).

Smp. = 120-121 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). R<sub>f</sub> = 0.36 (Hexan:EtOAc = 2:1). <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, d<sub>6</sub>-Aceton):



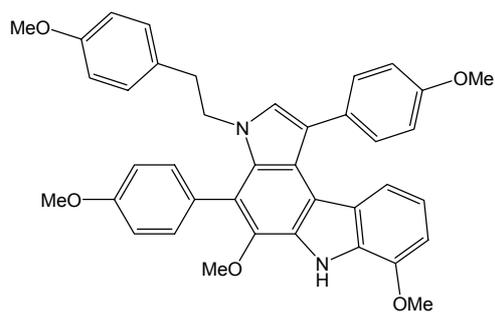
$\delta$ /ppm = 10.27 (s, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.07 (m, 2H), 7.02 (m, 2H), 6.76 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.69 (m, 2H), 6.65 (m, 2H), 6.65 (m, 1H), 6.32 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.99 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.58 (m, 2H). <sup>13</sup>C-NMR (150 MHz, d<sub>6</sub>-Aceton):

$\delta$ /ppm = 160.3, 159.8, 159.2, 146.4, 136.2, 134.5, 132.7, 131.9, 131.3, 131.2, 130.7, 130.5, 130.2, 129.5, 126.8, 124.9, 123.9, 118.6, 118.1, 117.9, 114.8, 114.4, 114.3, 114.1, 110.6, 104.6, 55.7, 55.7, 55.7, 55.4, 51.1, 37.4. IR (KBr):  $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup> = 2997, 2959, 2917, 1849, 1610, 1574, 1547, 1513, 1503, 1462, 1441, 1417, 1246, 1175, 1032, 837. MS (EI): *m/z* (% rel. Int.) = 582 (100 [M<sup>+</sup>]), 461 (73), 446 (11), 430 (23), 121 (7). HR-MS (EI) ber. für C<sub>38</sub>H<sub>35</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 583.2596 (M+H); gef.: 583.2591 (M+H).

### 5,7-Dimethoxy-1,4-bis(4-methoxyphenyl)-3-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-3,6-dihydro-pyrrolo[2,3-c]carbazol (251)

Gemäss AV12 wurden 7-Methoxy-2-[(*E*)-1-methoxy-2-(4-methoxyphenyl)ethenyl]-3-{4-(4-methoxyphenyl)-1-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-1*H*-pyrrol-3-yl}-1*H*-indol (**250**) (10 mg, 0.016 mmol), Nitrobenzoesäure (2.6 mg, 0.02 mmol), Triethylamin (0.003 mL, 0.019 mmol) und 10% Pd/C (8.5 mg, 0.01 mmol) in Acetonitril (45 mL) umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan:EtOAc = 4:1) lieferte die Titelverbindung als weißen Feststoff (4 mg, 40%).

Smp. = 99-100 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). R<sub>f</sub> = 0.42 (Hexan:EtOAc = 2:1). <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, d<sub>8</sub>-THF):



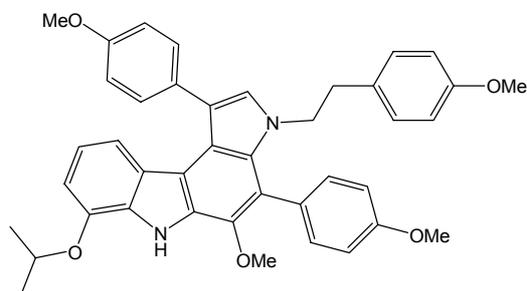
$\delta$ /ppm = 10.10 (s, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.08 (m, 2H), 6.97 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.71 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 6.68 (m, 2H), 6.65 (m, 2H), 6.60 (dd,  $J$  = 7.9, 8.1 Hz, 1H), 6.31 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.82 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.59 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 2H). <sup>13</sup>C-NMR (150 MHz, d<sub>8</sub>-THF):

$\delta$ /ppm = 160.4, 159.9, 159.4, 146.6, 141.7, 133.3, 132.6, 131.6, 131.4, 130.8, 130.4, 130.3, 129.8, 129.5, 129.2, 125.8, 120.4, 118.5, 118.5, 118.2, 118.0, 116.3, 114.2, 114.2, 113.9, 104.4, 61.1, 55.5, 55.5, 55.5, 55.2, 50.9, 37.7. IR (Film):  $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup> = 3353, 2932, 2835, 1609, 1575, 1547, 1513, 1461, 1285, 1244, 1173, 1031, 841. MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 612 (100 [M<sup>+</sup>]), 491 (25), 476 (13), 460 (31), 306 (6), 135 (19), 121 (4). HR-MS (EI) ber. für C<sub>39</sub>H<sub>37</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 613.2702 (M+H); gef.: 613.2697 (M+H).

### 7-Isopropoxy-5-methoxy-1,4-bis(4-methoxyphenyl)-3-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-3,6-dihydropyrrolo[2,3-c]carbazol (257)

Gemäss AV12 wurden 7-Isopropoxy-2-[(*E*)-1-methoxy-2-(4-methoxyphenyl)ethenyl]-3-[4-(4-methoxyphenyl)-1-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-1*H*-pyrrol-3-yl]-1*H*-indol (**256**) (221 mg, 0.34 mmol), Nitrobenzol (1 mL) und 10% Pd/C (183 mg, 0.17 mmol) in Acetonitril (70 mL) umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan:EtOAc = 6:1) lieferte die Titelverbindung als orangenen Feststoff (163 mg, 75%).

Smp. = 103-104 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). R<sub>f</sub> = 0.49 (Hexan:EtOAc = 2:1). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):



$\delta$ /ppm = 8.54 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.09 (m, 2H), 7.01 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.80-6.65 (m, 5H), 6.23 (m, 1H), 4.76 (sep,  $J$  = 6.1 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.84 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.63 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 1.45 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 6H).

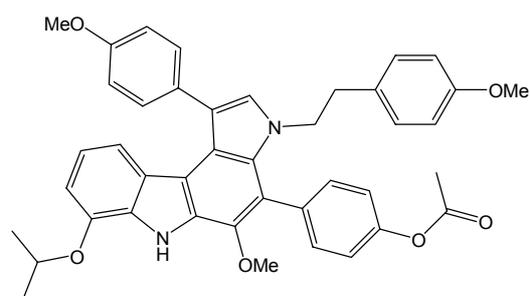
<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ /ppm = 159.9, 159.4, 158.7, 144.0, 140.9, 132.7, 132.3, 131.0, 130.9, 130.6, 130.0, 129.4, 129.2, 128.1, 125.2, 119.7, 119.0, 118.4, 117.3, 117.3, 115.5, 114.0, 114.0, 113.7, 107.2, 71.1, 61.7, 55.8, 55.5, 50.5, 37.3, 22.5. IR (KBr):  $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup> = 3033, 2932, 2835, 1610, 1573, 1513, 1462, 1440, 1406, 1246, 1173, 1073, 837. MS (EI):  $m/z$

(% rel. Int.) = 640 (100 [M<sup>+</sup>]), 625 (8), 519 (8), 476 (18), 417 (4), 135 (22). HR-MS (EI) ber. für C<sub>41</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>5</sub>: 663.2834 (M+Na); gef.: 663.2835 (M+Na).

#### 4-{7-Isopropoxy-5-methoxy-1-(4-methoxyphenyl)-3-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-3,6-dihydropyrrolo[2,3-c]carbazol-4-yl}phenyl acetat (273)

Gemäss AV12 wurden 4-[(*E*)-2-(7-Isopropoxy-3-{4-(4-methoxyphenyl)-1-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-1*H*-pyrrol-3-yl}-1*H*-indol-2-yl)-2-methoxyethenyl]phenyl acetat (**272**) (45 mg, 0.07 mmol), Nitrobenzol (0.014 mL, 0.134 mmol) und 10% Pd/C (36 mg, 0.03 mmol) in Acetonitril (50 mL) umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan:EtOAc = 6:1) lieferte die Titelverbindung als gelben Feststoff (16 mg, 36%).

Smp. = 84-85 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). R<sub>f</sub> = 0.35 (Hexan:EtOAc = 2:1). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):



δ/ppm = 8.56 (s, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.02 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.81-6.66 (m, 6H), 6.23 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.77 (sep, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.85 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.64 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.45 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H).

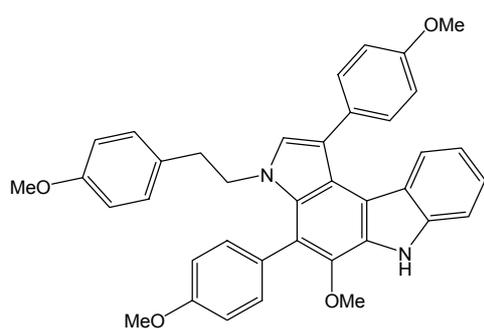
<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ/ppm = 169.5,

159.4, 158.7, 151.0, 144.0, 140.8, 133.7, 132.7, 132.3, 131.1, 130.7, 130.5, 130.1, 129.3, 129.2, 129.0, 125.1, 121.8, 119.9, 119.1, 117.7, 117.4, 117.4, 115.9, 114.1, 113.7, 107.3, 71.1, 61.7, 55.8, 55.5, 50.6, 37.3, 22.5, 21.4. IR (Film):  $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup> = 3425, 3033, 2976, 2932, 2830, 1759, 1610, 1572, 1550, 1512, 1503, 1462, 1443, 1409, 1246, 1172, 1040, 835. MS (EI): *m/z* (%rel. Int.) = 668 (100 [M<sup>+</sup>]), 638 (9), 547 (5), 504 (15), 488 (18), 447 (12), 135 (27). HR-MS (EI) ber. für C<sub>42</sub>H<sub>41</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: 669.2964 (M+H); gef.: 669.2967 (M+H).

#### 5-Methoxy-1,4-bis(4-methoxyphenyl)-3-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-3,6-dihydropyrrolo[2,3-c]carbazol (277)

Gemäss AV12 wurden 2-[(*E*)-1-methoxy-2-(4-methoxyphenyl)ethenyl]-3-{4-(4-methoxyphenyl)-1-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-1*H*-pyrrol-3-yl}-1*H*-indol (**276**) (134 mg, 0.23 mmol), Nitrobenzol (1 mL) und 10% Pd/C (122 mg, 0.12 mmol) in Acetonitril (70 mL) umgesetzt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) lieferte die Titelverbindung als weissen, fasrigen Feststoff (71 mg, 53%).

Smp. = 228-229 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). R<sub>f</sub> = 0.37 (Hexan:EtOAc = 2:1). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO):



$\delta$ /ppm = 11.26 (s, 1H), 7.51-7.44 (m, 3H), 7.35 (m, 2H), 7.22-7.16 (m, 2H), 7.07-7.02 (m, 4H), 6.72-6.67 (m, 5H), 6.55 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.74 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 2.57 (m, 2H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$ /ppm = 158.7, 158.2, 157.6, 139.9, 139.2, 131.8, 131.5, 129.9, 129.8, 129.5, 128.9, 128.7, 128.0, 127.3, 123.5, 123.3,

122.5, 118.4, 117.6, 117.3, 115.9, 113.4, 113.3, 113.2, 113.6, 110.6, 60.8, 55.1, 55.1, 54.8, 49.0, 36.3. IR (KBr):  $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup> = 3031, 2996, 2919, 2849, 1610, 1549, 1513, 1459, 1441, 1286, 1244, 1174, 1030, 837. MS (EI): m/z (% rel. Int.) = 582 (100 [M<sup>+</sup>]), 567 (7), 461 (27), 446 (15), 430 (36), 415 (8), 291 (5), 237 (3), 135 (24), 105 (5). HR-MS (EI) ber. für C<sub>38</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>4</sub>: 605.2416 (M+Na); gef.: 605.2417 (M+Na).

## 7.5.9 Darstellung der Polyhydroxyverbindungen

### Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Polyhydroxyverbindungen (AV13)

Eine Lösung des Pyrrolocarbazols (0.01 mmol) und Cyclohexen (0.20 mmol) in Dichlormethan (3 mL) wurde auf -78°C gekühlt. Unter Rühren wurde mit Bortribromid (0.10 mmol, 1 M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) versetzt und die Mischung innerhalb von 8 Stunden auf RT erwärmt. KHSO<sub>4</sub> (2 mL, 10%ig) wurde unter Eiskühlung zugesetzt und nach kurzem Rühren wurde mit Natriumhydroxidlösung (1 mL, 20 %ig) versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt und mit Wasser gewaschen (2 x 5 mL). Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit Salzsäure (2 mL, konz.) angesäuert, mit MTBE (3 x 10 mL) extrahiert und mit gesättigter NaCl Lösung (10 mL) gewaschen. Nach Trocknung über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Entfernung des Lösungsmittels erfolgte die Reinigung mittels präparativer HPL-Chromatographie an reverser Phase. Die Verbindungen wurden analysenrein erhalten

### 7-Hydroxy-1,4-bis(4-hydroxyphenyl)-3-[2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]pyrrolo[2,3-c]-carbazol-2,5(3H,6H)-dion (151)

Gemäss AV13 wurden 7-Isopropoxy-5-methoxy-1,4-bis(4-methoxyphenyl)-3-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-3,6-dihydropyrrolo[2,3-c]carbazol (**257**) (20 mg, 0.031 mmol), Cyclohexen (0.063 mL, 0.620 mmol) und Bortribromid (0.31 mL, 0.31 mmol, 1 M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) in

Dichlormethan (8 mL) umgesetzt. Präparative HPL-Chromatographie an reverser Phase (Nucleodur 100-16-C18/A) (Methanol/Wasser) lieferte die Titelverbindung als grünbraunen Feststoff (8.5 mg, 49%).

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, d<sub>6</sub>-Aceton): δ/ppm = 7.40 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 6.98 (m, 2H), 6.96 (m, 2H), 6.68 (m, 2H), 6.66 (dd, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 6.63 (t, *J* = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 6.62 (m, 2H), 5.95 (dd, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 3.45 (m, 2H), 2.43 (m, 2H). <sup>13</sup>C-NMR (150 MHz, d<sub>6</sub>-Aceton): δ/ppm = 179.4, 171.8, 159.5, 158.5, 156.7, 149.6, 145.5, 134.8, 133.7, 133.3, 133.1, 130.6, 129.8, 129.8, 129.3, 126.2, 124.4, 123.9, 122.8, 118.1, 116.2, 115.9, 115.8, 115.6, 113.4, 110.2, 43.7, 34.6. IR (Film):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$  = 3312, 2925, 1687, 1582, 1511, 1436, 1392, 1357, 1217, 1168, 1106, 1080, 827, 780. MS (ESI): *m/z* = 557 ([M+H]). HR-MS (EI) ber. für C<sub>34</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>6</sub>: 579.15321 (M+Na); Gef.: 579.15271 (M+Na).

#### 1,4-Bis(4-hydroxyphenyl)-3-[2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]-3,6-dihydropyrrolo[2,3-c]-carbazol-7-ol (227)

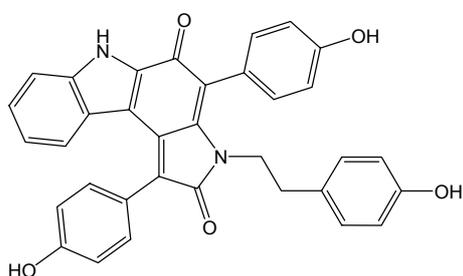
Gemäss AV13 wurden 7-Methoxy-1,4-bis(4-methoxyphenyl)-3-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-3,6-dihydropyrrolo[2,3-c]carbazol (**219**) (25 mg, 0.043 mmol), Cyclohexen (0.9 mL, 0.086 mmol) und Bortribromid (0.43 mL, 0.43 mmol, 1 M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) in Dichlormethan (3 mL) umgesetzt. Präparative HPL-Chromatographie an reverser Phase (Multospher 120 RP-18-AQ) (Methanol/Wasser) lieferte die Titelverbindung als braunen Feststoff (5.8 mg, 26%).

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, d<sub>6</sub>-Aceton): δ/ppm = 10.10 (s, 1H), 8.4 (s, 2H), 8.1 (s, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.03 (m, 2H), 6.93 (m, 2H), 6.67 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.62 (m, 4H), 6.54 (dd, *J* = 8.1, 7.6 Hz, 1H), 6.32 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.03 (m, 2H), 2.58 (m, 2H). <sup>13</sup>C-NMR (150 MHz, d<sub>6</sub>-Aceton): δ/ppm = 157.9, 157.3, 156.6, 143.2, 136.3, 133.6, 132.8, 131.9, 130.6, 130.4, 130.3, 130.2, 130.1, 129.5, 127.0, 125.6, 124.1, 118.6, 118.2, 117.3, 115.8, 115.8, 115.4, 114.9, 110.5, 108.7, 51.2, 37.5. IR (Film):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$  = 3325, 2923, 1682, 1610, 1577, 1538, 1514, 1440, 1352, 1222, 1166, 1099, 832. HR-MS (EI) ber. für C<sub>34</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>4</sub>: 549.1789 (M+Na); gef.: 549.1784 (M+Na).

### 1,4-Bis(4-Hydroxyphenyl)-3-[2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]pyrrolo[2,3-c]carbazol-2,5(3H,6H)-dion (278)

Gemäss AV13 wurden 5-Methoxy-1,4-bis(4-methoxyphenyl)-3-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-3,6-dihydropyrrolo[2,3-c]carbazol (**277**) (20 mg, 0.034 mmol), Cyclohexen (0.07 mL, 0.68 mmol) und Bortribromid (0.340 mL, 0.343 mmol, 1 M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) in Dichlormethan (3 mL) umgesetzt. Präparative HPL-Chromatographie an reverser Phase (Multospher 120 RP-18-AQ) (Methanol/Wasser) lieferte die Titelverbindung als dunkelgelben Feststoff (4.2 mg, 23%).

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, d<sub>6</sub>-Aceton): δ/ppm = 11.30 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.55 (dm, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.23 (dd, *J* = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 6.99 (m, 2H), 6.98 (m, 2H), 6.83 (dd, *J* = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 6.68 (m, 2H), 6.63 (m, 2H), 6.46 (dm, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.46 (m, 2H), 2.43 (m, 2H). <sup>13</sup>C-NMR (150 MHz, d<sub>6</sub>-Aceton): δ/ppm = 179.5, 171.7, 159.6, 158.5, 156.6, 149.6, 139.2, 134.8, 133.7, 133.3, 130.6, 129.8, 129.6, 126.2, 124.9, 124.3, 124.2, 123.9, 121.9, 118.1, 116.0, 115.8, 115.6, 114.0, 112.8, 43.7, 34.6. IR (Film):  $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup> = 3268, 2923, 2852, 1690, 1596, 1509, 1437, 1393, 1356, 1224, 1169, 832, 747. HR-MS (EI) ber. für C<sub>34</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>5</sub>: 563.1581 (M+Na); gef.: 563.1577 (M+Na).

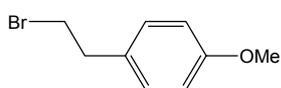


## 7.5.10 Sonstige Verbindungen

### 2-Bromethyl-4-methoxybenzol (190)<sup>[322]</sup>

2-(2-Methoxyphenyl)-ethanol (**189**) (18.15 g, 119.3 mmol) wurde mit Phosphortribromid (3.740 mL, 39.80 mmol) in Toluol (60 mL) für zwei Stunden zum Rückfluss erhitzt. Bei RT wurde mit gesättigter Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>/NaHCO<sub>3</sub> (1:1) Lösung (3 x 20 mL) gewaschen, die organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Die Titelverbindung wurde als farbloses Öl (24.34 g, 95%) erhalten.

R<sub>f</sub> = 0.62 (Hexan:EtOAc = 4:1). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ/ppm = 7.11 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.51 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.08 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ/ppm = 158.5, 130.9, 129.6, 113.9, 55.2, 38.5, 33.3. IR (Film):  $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup> = 3031, 3002, 2957, 2935, 2908, 2834,



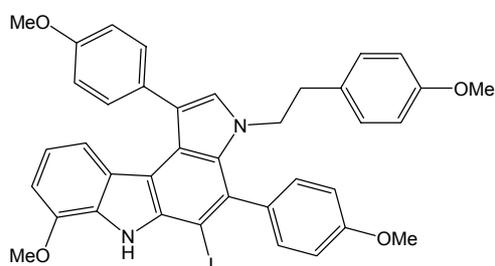
1611, 1584, 1513, 1464, 1441, 1302, 1247, 1179, 1035, 821. MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 216 (16), 214 (17 [ $M^+$ ]), 135 (19), 121 (100), 91 (7), 77 (6), 65 (4), 51 (3), 39 (3).

### Umsetzung von 7-Methoxy-2-[(4-methoxyphenyl)ethynyl]-3-[4-(4-methoxyphenyl)-1-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-1*H*-pyrrol-3-yl]-1*H*-indol (**206**) mit I(Py<sub>2</sub>)BF<sub>4</sub>

Zu einer Lösung von I(Py<sub>2</sub>)BF<sub>4</sub> (36.00 mg, 0.096 mmol) in Dichlormethan (3.5 mL) wurde Trifluormethansulfonsäure (0.008 mL, 0.088 mmol) gegeben und 15 min bei RT unter Lichtausschluss gerührt. Bei -40 °C wurde 7-Methoxy-2-[(4-methoxyphenyl)ethynyl]-3-[4-(4-methoxyphenyl)-1-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-1*H*-pyrrol-3-yl]-1*H*-indol (**206**) (48 mg, 0.08 mmol) in Dichlormethan (2.5 mL) zugesetzt. Es wurde von -40 °C auf -30 °C innerhalb von 30 min erwärmt, dann von -30 °C auf RT innerhalb von 90 min. Es wurden gesättigte Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> Lösung (5 mL) und Dichlormethan (5 mL) zugesetzt. Die organische Phase wurde mit gesättigter Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> Lösung (5 mL) und Wasser (2 x 5 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan:EtOAc = 4:1) lieferte ein Gemisch von zwei Verbindungen (12 mg, 21%). Diese konnten durch HPL-Chromatographie getrennt werden. 5-Iodo-7-methoxy-1,4-bis(4-methoxyphenyl)-3-[2-(4-methoxyphenyl)-ethyl]-3,6-dihydropyrrolo[2,3-*c*]-carbazol (**211**) wurde als weißer Feststoff (6 mg, 11%) und 5-Iodo-7-methoxy-3,4-bis(4-methoxyphenyl)-1-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-1,6-dihydropyrrolo[3,2-*c*]carbazol (**212**) als weißer Feststoff (3 mg, 5%) erhalten.

### 5-Iodo-7-methoxy-1,4-bis(4-methoxyphenyl)-3-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-3,6-dihydropyrrolo[2,3-*c*]carbazol (**211**)

$R_f$  = 0.49 (Hexan:EtOAc = 2:1). <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, d<sub>6</sub>-Aceton):  $\delta$ /ppm = 9.01 (s, 1H), 7.40



(m, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.17 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.04 (m, 2H), 6.84 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 6.82 (m, 2H), 6.75 (m, 2H), 6.71 (dd,  $J$  = 7.8, 8.2 Hz, 1H), 6.24 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.77 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.70 (m, 2H).

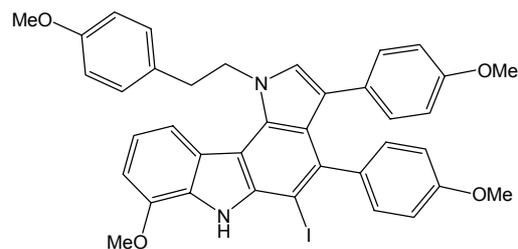
<sup>13</sup>C-NMR (150 MHz, d<sub>6</sub>-Aceton):  $\delta$ /ppm = 160.8,

160.0, 159.3, 146.4, 138.7, 137.0, 136.0, 132.8, 132.8, 131.2, 131.0, 130.7, 130.6, 130.1, 129.7, 125.8, 123.7, 119.8, 118.4, 117.5, 114.8, 114.7, 114.4, 114.2, 105.4, 81.4, 55.9, 55.8, 55.7, 55.4, 50.6, 37.8. IR (Film):  $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup> = 2962, 1571, 1511, 1454, 1401, 1357, 1316, 1258, 1241, 1170, 1014, 797, 729, 657. MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 708 (100 [ $M^+$ ]), 587 (19), 460

(28), 445 (6), 300 (5), 254 (10), 135 (8). HR-MS (EI) ber. für  $C_{38}H_{33}IN_2NaO_4$ : 731.1382 (M+Na); gef.: 731.1386 (M+Na).

**5-Iodo-7-methoxy-3,4-bis(4-methoxyphenyl)-1-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-1,6-dihydropyrrolo[3,2-c]carbazol (212)**

$R_f = 0.49$  (Hexan:EtOAc = 2:1).  $^1H$ -NMR (600 MHz,  $d_6$ -Aceton):  $\delta/ppm = 9.22$  (s, 1H), 8.03



(d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.24 (dd,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.09 (m, 2H), 7.07 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.87 (m, 2H), 6.85 (m, 2H), 6.63 (m, 2H), 6.56 (m, 2H), 6.46 (m, 2H), 5.05 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.28 (d,  $J =$

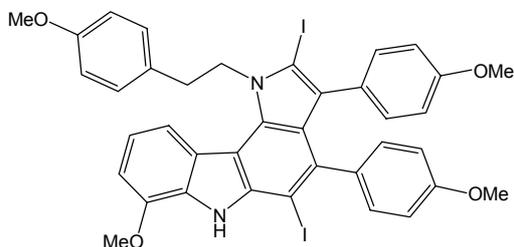
7.5 Hz, 2H).  $^{13}C$ -NMR (150 MHz,  $d_6$ -Aceton):  $\delta/ppm = 159.8, 159.5, 158.2, 147.1, 139.0, 138.8, 135.5, 132.7, 132.1, 131.5, 131.0, 130.8, 129.5, 129.4, 128.1, 123.9, 123.2, 121.2, 119.9, 116.4, 114.7, 113.3, 113.2, 108.2, 105.7, 77.9, 56.1, 55.5, 55.4, 55.4, 52.4, 37.8$ . IR (Film):  $\tilde{\nu}/cm^{-1} = 2950, 2925, 2832, 1607, 1565, 1511, 1462, 1454, 1400, 1364, 1318, 1284, 1243, 1173, 1103, 1062, 1033, 827, 804, 778, 721$ . MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 708 (100 [ $M^+$ ]), 587 (19), 460 (28), 445 (6), 300 (5), 254 (10), 135 (8). HR-MS (EI) ber. für  $C_{38}H_{33}IN_2NaO_4$ : 731.1382 (M+Na); gef.: 731.1386 (M+Na).

**Umsetzung von 7-Methoxy-2-[(4-methoxyphenyl)ethynyl]-3-[4-(4-methoxyphenyl)-1-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-1H-pyrrol-3-yl]-1H-indol (206) mit  $Hg(TFA)_2$  und Jod**

Jod (52 mg, 0.2 mmol) wurde mit einer Lösung von  $Hg(TFA)_2$  (16 mg, 0.04 mmol) in Dichlormethan (2 mL) und anschließend mit Pyridin (0.003 mL, 0.040 mmol) versetzt. Bei 0 °C wurde die Lösung unter Lichtausschluss 15 min gerührt und bei -40 °C wurde langsam eine Lösung von 7-Methoxy-2-[(4-methoxyphenyl)ethynyl]-3-[4-(4-methoxyphenyl)-1-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-1H-pyrrol-3-yl]-1H-indol (**206**) (20 mg, 0.03 mmol) in Dichlormethan (2 mL) zugegeben. Bei dieser Temperatur wurde 30 min gerührt und anschließend mit gesättigter  $Na_2S_2O_3$  Lösung (5 mL) hydrolysiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter  $Na_2S_2O_3$  Lösung (5 mL) und Wasser (2 x 5 mL) gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Präparative HPL-Chromatographie lieferte 2,5-Diiodo-7-methoxy-3,4-bis(4-methoxyphenyl)-1-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-1,6-dihydropyrrolo[3,2-c]carbazol als weißen Feststoff (3 mg, 11%)

**2,5-Diiodo-7-methoxy-3,4-bis(4-methoxyphenyl)-1-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-1,6-dihydropyrrolo[3,2-c]carbazol (218)**

$R_f = 0.49$  (Hexan:EtOAc = 2:1).  $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $d_8$ -THF):  $\delta/\text{ppm} = 9.17$  (s, 1H), 8.01 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.19 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.02 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 6.85 (m, 2H), 6.76 (m, 2H), 6.64 (m, 2H), 6.49 (m, 2H), 6.49 (m, 2H), 5.17 (m, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.16 (m, 2H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (150 MHz,  $d_8$ -THF):  $\delta/\text{ppm} = 159.8, 159.7, 158.9, 147.2, 138.9, 138.4, 135.4, 134.3, 133.0, 132.5, 130.8, 130.6, 130.4, 129.8, 127.5, 124.4, 123.7, 121.0, 116.5, 114.7, 113.5, 113.3, 108.0, 105.5, 88.2, 78.9, 55.9, 55.4, 55.2, 55.2, 53.0, 37.3$ . IR (Film):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3443, 2961, 2834, 1603, 1572, 1551, 1511, 1462, 1411, 1384, 1356, 1319, 1287, 1240, 1173, 1078, 1066, 1025, 798, 727$ .



**Umsetzung von 7-Methoxy-2-[(4-methoxyphenyl)ethynyl]-3-{4-(4-methoxyphenyl)-1-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-1H-pyrrol-3-yl}-1H-indol (206) mit  $\text{AuCl}(\text{PPh}_3)$  und  $\text{AgSbF}_6$**

Eine Lösung von  $\text{AuCl}(\text{PPh}_3)$  (0.70 mg, 5 mol%) und  $\text{AgSbF}_6$  (0.50 mg, 5 mol%) in Dichlormethan (8 mL) wurde bei 0 °C 10 min gerührt. 7-Methoxy-2-[(4-methoxyphenyl)ethynyl]-3-{4-(4-methoxyphenyl)-1-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-1H-pyrrol-3-yl}-1H-indol (**206**) (18.0 mg, 0.03 mmol) wurde als Lösung in Dichlormethan (1 mL) zugetropft. Nach zwei Minuten wurde die Reaktionslösung über Kieselgel filtriert und das Filtrat eingengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Hexan:EtOAc = 5:1) gereinigt was 7-Methoxy-1,4-bis(4-methoxyphenyl)-3-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-3,6-dihydropyrrolo-[2,3-c]carbazol (**219**) als gelblichen Feststoff (12 mg, 67%) lieferte. Für die analytischen Daten, siehe oben.

**Umsetzung von 7-Methoxy-2-[(4-methoxyphenyl)ethynyl]-3-{4-(4-methoxyphenyl)-1-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-1H-pyrrol-3-yl}-1H-indol (206) mit  $\text{InCl}_3$**

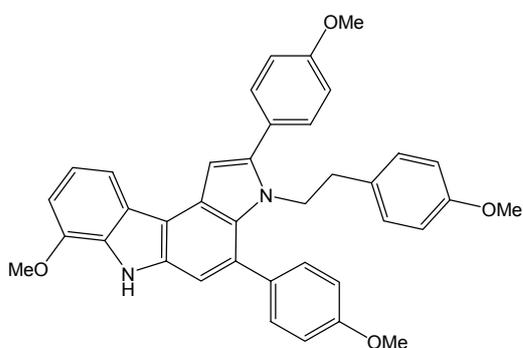
Eine Lösung von  $\text{InCl}_3$  (0.5 mg, 5 mol%) und 7-Methoxy-2-[(4-methoxyphenyl)ethynyl]-3-{4-(4-methoxyphenyl)-1-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-1H-pyrrol-3-yl}-1H-indol (**206**) (25 mg, 0.04 mmol) in Toluol (2 mL) wurden für acht Stunden zum Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wurde über ein Kieselgel-Polster filtriert und das Filtrat eingengt. Der

Rückstand wurde säulenchromatographisch an Kieselgel (Hexan:EtOAc = 5:1) gereinigt was 7-Methoxy-1,4-bis(4-methoxyphenyl)-3-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-3,6-dihydropyrrolo[2,3-c]carbazol (**219**) als gelblichen Feststoff (10 mg, 40%) lieferte. Für die analytischen Daten, siehe oben.

### Umsetzung von 7-Methoxy-1,4-bis(4-methoxyphenyl)-3-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-3,6-dihydropyrrolo[2,3-c]carbazol (**219**) mit *p*-Methoxybenzoylchlorid und SnCl<sub>4</sub>

Eine Lösung von 7-Methoxy-1,4-bis(4-methoxyphenyl)-3-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-3,6-dihydropyrrolo[2,3-c]carbazol (**219**) (11 mg, 0.02 mmol), *p*-Methoxybenzoylchlorid (3 mg, 0.02 mmol) und SnCl<sub>4</sub> (0.002 ml, 0.021 mmol) in Dichlorethan (1.5 mL) wurde zwei Stunden bei 80 °C gerührt. Nachdem die Reaktionslösung auf RT abgekühlt war, wurden gesättigte NaHCO<sub>3</sub> Lösung (5 mL) und Dichlormethan (5 mL) zugesetzt. Die organische Phase wurde mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub> Lösung (5 mL) und H<sub>2</sub>O (5 mL) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (Hexan:EtOAc = 4:1) lieferte 7-Methoxy-2,4-bis(4-methoxyphenyl)-3-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-3,6-dihydropyrrolo[2,3-c]carbazol (**221**) als weißen Feststoff (7 mg, 64%).

R<sub>f</sub> = 0.36 (Hexan:EtOAc = 2:1). <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, d<sub>6</sub>-Aceton): δ/ppm = 10.28 (s, 1H), 7.91



(d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.11 (m, 2H), 7.06 (m, 2H), 6.94 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.56 (m, 2H), 6.29 (m, 2H), 4.02 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.19 (m, 2H).

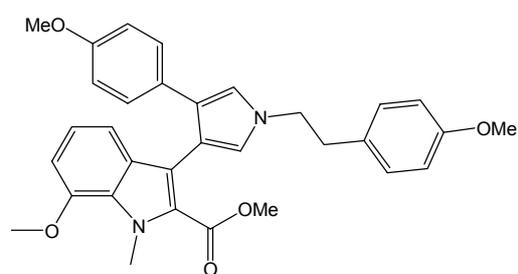
<sup>13</sup>C-NMR (150 MHz, d<sub>6</sub>-Aceton): δ/ppm = 160.5, 160.2, 159.1, 146.9, 144.2, 135.9, 134.8, 131.8, 131.7, 131.1, 131.0, 130.6, 130.1, 127.2, 126.9,

125.5, 124.6, 119.9, 114.7, 114.6, 114.5, 114.4, 114.3, 110.1, 105.3, 102.7, 55.8, 58.8, 55.7, 55.3, 48.2, 36.0. IR (Film):  $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup> = 2950, 2925, 2899, 2832, 1609, 1577, 1512, 1457, 1439, 1421, 1281, 1244, 1175, 1083, 1030, 834, 793, 753, 734. MS (EI): *m/z* (% rel. Int.) = 582 (96 [M<sup>+</sup>]), 461 (100), 430 (22), 121 (6). HR-MS (EI) ber. für C<sub>38</sub>H<sub>35</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 583.2596 (M+H); gef.: 583.2591 (M+H).

**Methyl-7-methoxy-3-{4-(4-methoxyphenyl)-1-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-1H-pyrrol-3-yl}-1-methyl-1H-indole-2-carboxylat (240)**

Zu einer Suspension von NaH (12.0 mg, 0.51 mmol) in THF (8 mL) wurde Methyl-7-methoxy-3-{4-(4-methoxyphenyl)-1-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-1H-pyrrol-3-yl}-1H-indole-2-carboxylat (**234**) (218 mg, 0.43 mmol) gegeben und das Gemisch bei 0 °C eine Stunde gerührt. Methyljodid (0.27 mL, 4.30 mmol) wurde zugegeben und das Gemisch 14 Stunden bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand zwischen Wasser (8 mL) und Dichlormethan (8 mL) separiert. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan (3 x 8 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (Hexan:EtOAc = 4:1) lieferte die Titelverbindung als gelben Feststoff (170 mg, 75%).

Smp. = 70-71 °C (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). R<sub>f</sub> = 0.40 (Hexan:EtOAc = 2:1). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):



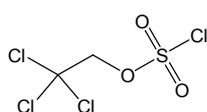
$\delta$ /ppm = 7.48 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.04 (dd,  $J$  = 7.8, 7.9 Hz, 1H), 6.82-6.77 (m, 4H), 6.66 (m, 2H), 6.62 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 6.56 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H), 6.47 (m, 1H), 4.31 (s, 3H), 3.57 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.65 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 2H). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):

$\delta$ /ppm = 163.2, 159.0, 158.1, 148.4, 130.8, 130.6, 130.0, 129.9, 129.6, 127.2, 125.4, 122.1, 120.6, 119.0, 118.3, 115.6, 114.8, 114.3, 114.1, 105.6, 55.1, 54.8, 54.6, 51.4, 51.0, 37.5, 35.0. IR (Film):  $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup> = 3034, 2997, 2949, 2835, 1704, 1611, 1573, 1548, 1512, 1492, 1458, 1439, 1409, 1245, 1224, 1177, 1035, 837, 787, 765. MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 524 (100 [M<sup>+</sup>]), 403 (11), 371 (14), 121 (5). HR-MS (EI) ber. für C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>5</sub>: 547.2208 (M+Na); gef.: 547.2213 (M+Na).

**2,2,2-Trichlorethansulfonylchlorid (259)**

Sulfurylchlorid (5.40 mL, 66.9 mmol) wurde in Diethylether (40 mL) bei -78°C vorgelegt. Eine Lösung von 2,2,2-Trichlorethanol (**258**) (10.0 g, 66.9 mmol) und Pyridin (5.40 mL, 66.9 mmol) in Diethylether (10 mL) wurde zugetropft. Die Lösung wurde für drei Stunden gerührt, auf RT erwärmt und das Pyridiniumhydrochlorid abfiltriert. Bortrichlorid (1 mL, 1 M in Heptan) wurde zugesetzt, es wurde für 20 min gerührt und dann das Lösungsmittel entfernt. Eine Destillation des Rohproduktes (70°C, 8 mBar, Lit.: 86°C,<sup>[262]</sup> 15 mm Hg) lieferte die Titelverbindung als farblose Flüssigkeit (12.7 g, 77%).

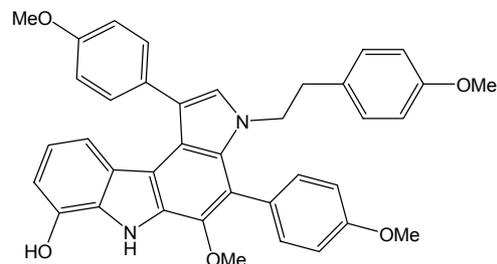
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta/\text{ppm} = 4.92$  (s, 2H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 91.3, 81.2. IR (Film):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3021, 2963, 1420, 1376, 1193, 1088, 1045, 993, 875, 780, 729, 597$ . MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 213 (35), 129 (100), 119 (43), 117 (44), 99 (23), 77 (12), 61 (12), 49 (14), 29 (12).



### 5-Methoxy-1,4-bis(4-methoxyphenyl)-3-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-3,6-dihydropyrrolo[2,3-c]carbazol-7-ol (**260**)

Eine Lösung von 7-Isopropoxy-5-methoxy-1,4-bis(4-methoxyphenyl)-3-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-3,6-dihydropyrrolo[2,3-c]carbazol (**257**) (83.0 mg, 0.13 mmol) in Dichlormethan (8 mL) wurde bei 0 °C mit  $\text{BCl}_3$  (0.52 mL, 0.52 mmol, 1 M in Heptan) versetzt. Dabei erfolgte eine Farbänderung der Lösung von hellgelb nach blutrot. Nach einer Stunde bei dieser Temperatur wurde mit Wasser hydrolysiert. Die wässrige Phase wurde mit Essigester (2 x 10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan:EtOAc = 4:1  $\rightarrow$  2:1) lieferte die Titelverbindung als beigen Feststoff (57 mg, 73%)

Smp. = 242-243 °C ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $R_f = 0.19$  (Hexan:EtOAc = 2:1).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -Aceton):



$\delta/\text{ppm} = 9.83$  (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.13 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.02 (m, 2H), 6.74-6.71 (m, 5H), 6.57 (m, 1H), 6.27 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.64 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H).

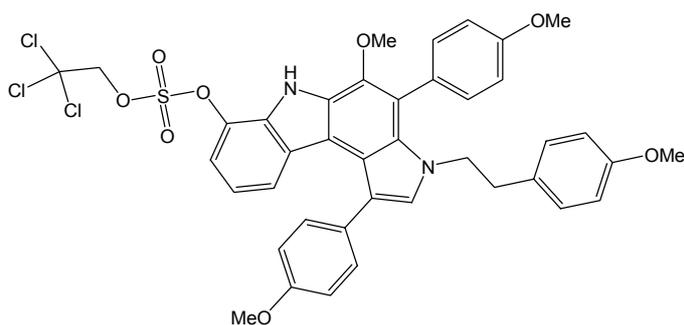
$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $d_6$ -Aceton):  $\delta/\text{ppm} = 161.4,$

160.9, 160.3, 144.4, 142.6, 134.2, 133.7, 132.4, 132.3, 131.6, 131.3, 131.1, 130.8, 130.7, 129.9, 127.3, 120.2, 119.9, 118.8, 118.2, 117.2, 115.4, 115.4, 115.1, 110.4, 97.6, 62.5, 56.7, 56.4, 51.7, 38.6. IR (film):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3384, 2999, 2927, 2833, 1610, 1579, 1547, 1512, 1460, 1441, 1244, 1172, 1034, 832, 789$ . MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 598 (100 [ $\text{M}^+$ ]), 583 (8), 477 (28), 446 (37), 431 (9), 135 (32), 121 (10), 77 (3). HR-MS (EI) ber. für  $\text{C}_{38}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{NaO}_5$ : 621.2365 (M+Na); gef.: 621.2359 (M+Na).

**5-Methoxy-1,4-bis(4-methoxyphenyl)-3-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-3,6-dihydro-pyrrolo[2,3-c]carbazol-7-yl-2,2,2-trichloroethyl-sulfat (261)**

Zu einer Lösung von 5-Methoxy-1,4-bis(4-methoxyphenyl)-3-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-3,6-dihydropyrrolo-[2,3-c]carbazol-7-ol (**260**) (24 mg, 0.04 mmol), Triethylamin (0.007 mL, 0.048 mmol) und DMAP (5 mg, 0.04) in THF (1 mL) wurde eine Lösung von 2,2,2-Trichlorethansulfonylchlorid (**259**) (12 mg, 0.048 mmol) in THF (0.5 mL) tropfenweise addiert. Nach 12 h wurde mit Essigester (10 mL) verdünnt und Wasser (5 mL) zugegeben. Die organische Phase wurde mit Salzsäure (5 mL, 0.5 M), Wasser (5 mL) und Salzsäure (5 mL, 0.5 M) gewaschen. Es wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (Hexan:EtOAc = 2:1) lieferte die Titelverbindung als gelben Feststoff (14 mg, 43%) sowie 5-Methoxy-1,4-bis(4-methoxyphenyl)-3-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-3,6-dihydropyrrolo-[2,3-c]carbazol-7-ol (**260**) (6 mg, 25%).

R<sub>f</sub> = 0.44 (Hexan:EtOAc = 2:1). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-Aceton): δ/ppm = 11.03 (s, 1H), 7.56



(m, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.15 (m, 3H), 7.05 (m, 2H), 6.81 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 6.74 (s, 4H), 6.63 (m, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.88 (t, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 2.65 (t, 2H). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, d<sub>6</sub>-Aceton): δ/ppm = 161.5,

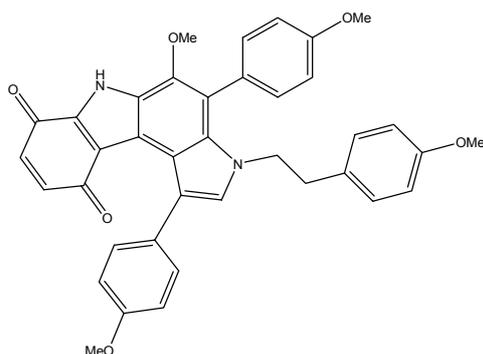
161.1, 160.3, 142.4, 137.0, 134.1, 133.8, 132.9, 132.2, 132.0, 131.6, 131.2, 131.1, 129.3, 129.2, 125.6, 121.4, 121.0, 119.6, 118.6, 117.1, 115.5, 115.4, 115.3, 82.5, 62.7, 56.8, 56.4, 51.7, 38.6. IR (Film):  $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup> = 3418, 2934, 2836, 1709, 1609, 1570, 1548, 1513, 1460, 1442, 1413, 1243, 1193, 1172, 1032, 887, 861, 837, 811, 793. MS (EI): *m/z* (% rel. Int.) = 810 (100), 808 (88 [M<sup>+</sup>]), 689 (9), 597 (32), 476 (18), 461 (43), 446 (24), 417 (13), 135 (63), 121 (20), 113 (17), 96 (20), 77 (31), 64 (54), 48 (34). HR-MS (EI) ber. für C<sub>40</sub>H<sub>35</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>8</sub>S: 831.10774 (M+Na); gef.: 831.10872 (M+Na).

**5-Methoxy-1,4-bis(4-methoxyphenyl)-3-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-3,6-dihydro-pyrrolo[2,3-c]carbazol-7,10-dion (266)**

Zu einer Lösung von 5-Methoxy-1,4-bis(4-methoxyphenyl)-3-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-3,6-dihydropyrrolo-[2,3-c]carbazol-7-ol (**260**) (7 mg, 0.017 mmol) in Acetonitril (1.5 mL) wurde eine Lösung vom FREMY-Salz (18 mg, 0.067 mmol) und KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (9 mg, 0.067 mmol) in

Wasser (1.5 mL) bei 0°C zugegeben. Es wurde auf RT erwärmt und 90 min gerührt. Dann wurde mit Essigester (3 x 2 mL) extrahiert, die organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:Aceton = 10:1) lieferte die Titelverbindung als violetten Feststoff (8 mg, 77%).

R<sub>f</sub> = 0.46 (Hexan:EtOAc = 1:1). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ/ppm = 12.8 (s, 1H), 7.45



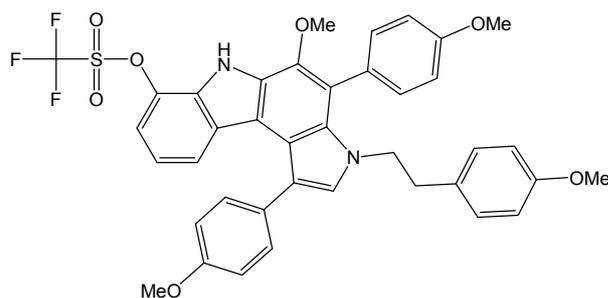
(m, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.11 (m, 2H), 7.06 (m, 2H), 6.73 (s, 4H), 6.05 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 5.35 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.67 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.57 (m, 2H). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ/ppm = 182.5, 168.7, 159.0, 158.7, 157.7, 140.8, 140.0, 131.4, 131.3, 130.8, 130.5, 129.6, 129.6, 129.5, 128.9, 128.7, 126.1, 121.6, 120.7, 120.5, 117.5, 117.2,

116.8, 114.4, 113.6, 113.3, 61.4, 55.2, 55.1, 54.9, 49.0, 36.2. IR (Film):  $\tilde{\nu}$ /cm<sup>-1</sup> = 3315, 2923, 2853, 1717, 1669, 1616, 1512, 1464, 1374, 1356, 1283, 1245, 1172, 1022, 832, 807, 784, 794, 767. HR-MS (EI) ber. für C<sub>38</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>6</sub>: 635.21581 (M+Na); gef.: 635.21661 (M+Na).

### 5-Methoxy-1,4-bis(4-methoxyphenyl)-3-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-3,6-dihydropyrrolo-[2,3-c]carbazol-7-yl-trifluormethansulfonat (267)

Eine Lösung von 5-Methoxy-1,4-bis(4-methoxyphenyl)-3-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-3,6-dihydropyrrolo-[2,3-c]carbazol-7-ol (**260**) (10 mg, 0.017 mmol), HÜNIGS Base (0.003 mL, 0.019 mmol), Trifluormethansulfonsäureanhydrid (0.003 mL, 0.018 mmol) und DMAP (0.2 mg, 10 mol %) in Dichlormethan (2 mL) wurde für 30 min bei -30°C gerührt. Dann wurde auf RT erwärmt und eine weitere Stunde gerührt. Wasser (5 mL) und Dichlormethan (5 mL) wurden zugegeben, die organische Phase abgetrennt und mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub> Lösung (5 mL) und verdünnter Salzsäure (5 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (Hexan:EtOAc = 2:1) lieferte die Titelverbindung als gelben Feststoff (9 mg, 72%).

$R_f = 0.45$  (Hexan:EtOAc = 1:1).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $d_6$ -Aceton):  $\delta/\text{ppm} = 10.89$  (s, 1H), 7.56



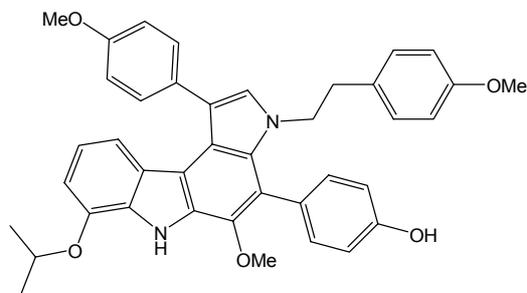
(m, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.31 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.07 (m, 2H), 6.83 (dd,  $J = 8.1, 8.1$  Hz, 1H), 6.74 (m, 4H), 6.66 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.89 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.66 (m, 2H).  $^{13}\text{C-NMR}$

(100 MHz,  $d_6$ -Aceton):  $\delta/\text{ppm} = 161.6, 161.2, 160.3, 134.1, 133.9, 132.7, 132.4, 132.2, 132.0, 131.6, 131.4, 129.7, 129.3, 126.3, 121.7, 121.0, 119.7, 118.6, 117.1, 116.2, 115.6, 115.4, 115.3, 62.6, 56.8, 56.5, 51.7, 38.6$ . IR (Film):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 2934, 1607, 1542, 1512, 1441, 1427, 1359, 1286, 1243, 1210, 1171, 1139, 1030, 892, 811, 787$ . MS (ESI):  $m/z = 753$  ([M+Na]). HR-MS (EI) ber. für  $\text{C}_{39}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_2\text{NaO}_7\text{S}$ : 753.18583 (M+Na); gef.: 753.18652 (M+Na).

#### 4-{7-Isopropoxy-5-methoxy-1-(4-methoxyphenyl)-3-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-3,6-dihydropyrrolo[2,3-c]carbazol-4-yl}phenol (274)

4-{7-Isopropoxy-5-methoxy-1-(4-methoxyphenyl)-3-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-3,6-dihydropyrrolo[2,3-c]carbazol-4-yl}phenyl acetat (**273**) (13.0 mg, 0.02 mmol) wurde in einem Toluol-Methanol-Gemisch (2 mL, 1:1) gelöst und bei RT mit wässriger NaOH (0.01 mL, 0.02 mmol, 2 M) versetzt. Nach zehn Minuten wurde Wasser (5 mL) zugegeben und die wässrige Phase mit MTBE (2 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Hexan:EtOAc = 4:1  $\rightarrow$  2:1) lieferte die Titelverbindung als weißen Feststoff (12 mg, 100%).

Smp. = 114-115 °C ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $R_f = 0.25$  (Hexan:EtOAc = 2:1).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):



$\delta/\text{ppm} = 8.54$  (s, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.03-7.00 (m, 4H), 6.89 (s, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.74-6.71 (m, 3H), 6.68-6.66 (m, 2H), 6.22 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.71 (sep,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.85 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.63 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.44 (d,  $J = 6.1$  Hz, 6H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):

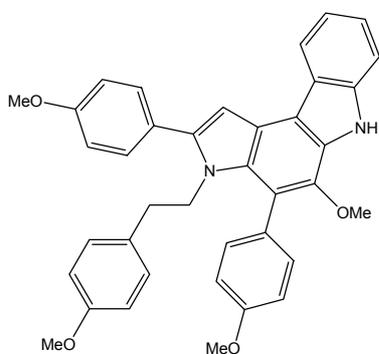
$\delta/\text{ppm} = 159.4, 158.7, 156.0, 144.0, 140.8, 132.9, 132.3, 131.0, 130.9, 130.6, 130.0, 129.4, 129.2, 128.3, 125.2, 119.8, 119.0, 118.3, 117.3, 117.2, 115.5, 115.4, 114.0, 113.7, 107.2,$

71.2, 61.6, 55.8, 55.6, 50.5, 37.3, 22.5. IR (Film):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3421, 3035, 2974, 2932, 2834, 1611, 1573, 1548, 1512, 1504, 1462, 1440, 1406, 1246, 1171, 1038, 837$ . MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 626 (100 [ $M^+$ ]), 611 (9), 505 (10), 474 (8), 462 (22), 447 (19), 432 (12), 403 (5), 135 (25), 105 (5). HR-MS (EI) ber. für  $C_{40}H_{39}N_2O_5$ : 627.2859 (M+H); gef.: 627.2858 (M+H).

### 5-Methoxy-2,4-bis(4-methoxyphenyl)-3-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-3,6-dihydropyrrolo[2,3-c]carbazol (279)

Eine Lösung von 5-Methoxy-1,4-bis(4-methoxyphenyl)-3-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-3,6-dihydropyrrolo[2,3-c]carbazol (**277**) (17 mg, 0.03 mmol) und  $\text{SnCl}_4$  (0.004 mL, 0.035 mmol) in Dichlorethan (2.4 mL) wurde für zwei Stunden auf  $80^\circ\text{C}$  erhitzt. Nachdem die Lösung auf RT abgekühlt war, wurde gesättigte  $\text{NaHCO}_3$  Lösung (5 mL) und  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) zugegeben. Die wässrige Phase wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes an Kieselgel (Hexan:EtOAc = 2:1) lieferte die Titelverbindung als gelben Feststoff (7 mg, 41 %).

$R_f = 0.38$  (Hexan:EtOAc = 2:1).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta/\text{ppm} = 8.38$  (s, 1H), 8.24 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.59-7.56 (m, 3H), 7.45-7.39 (m, 3H), 7.29 (m, 1H), 7.08 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.99 (m, 2H), 6.56 (m, 2H), 6.31 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (m, 2H), 3.69 (m, 3H), 3.84 (m, 3H), 2.24 (m, 2H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta/\text{ppm} = 159.9, 159.8, 158.5, 143.5, 140.3, 139.6, 132.7, 131.3, 130.9, 129.7, 129.2, 128.2, 126.4, 124.8, 124.6, 121.5, 120.0, 119.7, 119.1, 114.2, 114.0, 113.8, 111.2, 101.8, 61.4, 55.8, 55.5, 47.3, 35.9$ . IR (Film):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 2961, 2930, 1610, 1512, 1456, 1245, 1173, 1027, 834, 745$ . MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 582 (100 [ $M^+$ ]), 567 (16), 461 (33), 446 (17.5), 430 (32.5), 415 (9), 135 (34). HR-MS (EI) ber. für  $C_{38}H_{34}N_2NaO_4$ : 605.24163 (M+Na); gef.: 605.24184 (M+Na).



## 8 Anhang

### 8.1 Abkürzungen

$\alpha$	Drehwert
Ac	Acetyl
acac	Acetylacetonat
Anal.	Analytisch
Ar	Aryl
atm	Atmosphäre
ATP	Adenosintri-phosphat
AV	Arbeitsvorschrift
ber.	Berechnet
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
Bn	Benzyl
BOP	(Benzotriazol-1-yloxy)-tris-(dimethylamino)-phosphonium-hexafluorophosphat
Bu	Butyl
bzw.	beziehungsweise
Cl	Chemische Ionisation
CD	Cirkulardichroismus
CDI	1,1'-Carbonyl-diimidazol
Cp	Cyclopentadienyl
Cy	Cyclohexyl
$\delta$	Chemische Verschiebung
d	duplett
d	Tag(e)
DAST	Diethylamino-schwefeltrifluorid
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
dGTP	Desoxyguanosintri-phosphat
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DME	1,2-Dimethoxyethan
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMPU	1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1 <i>H</i> )-pyrimidinon
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonukleinsäure
dTTP	Desoxythymintri-phosphat

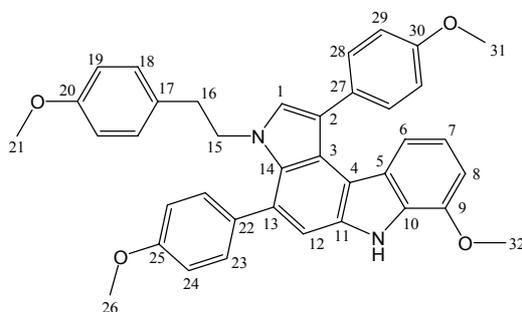
ee	Enantiomerenüberschuss (enantiomeric excess)
EI	Elektronenstoß-Ionisation
ESI	Elektrospray-Ionisation
Et	Ethyl
EtOAc	Ethylacetat
EXAFS	Extended X-ray Absorption Fine Structure
GC	Gaschromatographie
gef.	gefunden
h	Stunde(n)
HATU	O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-hexafluorophosphat
Hex	Hexyl
HIV	menschliches Immunschwäche Virus (human immunodeficiency virus)
HMPT	Hexamethylenphosphorsäuretriamid
HOBt	1-Hydroxy-benzotriazol
HOMO	highest occupied molecular orbital
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
HR-MS	Hochauflösende Massenspektrometrie
HV	Hochvakuum
Hz	Hertz
IR	Infrarot
<i>J</i>	Kopplungskonstante
kat.	katalytisch
KHMDS	Bis-(trimethylsilyl)-kaliumamid
konz.	konzentriert
LDA	Lithium-diisopropylamin
LiHMDS	Bis-(trimethylsilyl)-lithiumamid
LUMO	lowest unoccupied molecular orbital
m	Multipllett
M	Molar
Me	Methyl
MHz	Megahertz
min	Minute(n)
MO	Molekülorbital
MOM	Methoxymethyl
MS	Massenspektrometrie
MTBE	Methyl- <i>tert</i> -butylether
m/z	Verhältnis Masse/Ladung

<i>n</i>	normal
NMP	<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidinon
NMR	Kernspinresonanz (nuclear magnetic resonance)
NOE	Kern-Overhauser-Effekt (nuclear Overhauser effect)
Ns	2-Nitrophenylsulfonyl
<i>p</i>	para
PA	polymethylen-Polyamine
PCC	Pyridinium-chlorochromat
Ph	Phenyl
PMP	<i>para</i> -Methoxyphenyl
ppm	parts per million
<i>i</i> Pr	<i>iso</i> -Propyl
Py	Pyridin
q	Quartett
R	organischer Rest
R <sub>f</sub>	ratio of fronts
RCM	Ringschlussmetathese (ring closing metathesis)
rel. Int.	relative Intensität
RNA	Ribonukleinsäure
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
salen	( <i>R,R</i> )-(-)- <i>N,N'</i> -Bis-(3,5-di- <i>tert</i> -butylsalicyliden)-1,2-diaminohexan
sep	Septett
SET	single electron transfer
Sdp.	Siedepunkt
Smp.	Schmelzpunkt
t	Triplett
TFA	Trifluoressigsäure
Tf	Trifluormethylsulfonyl
THF	Tetrahydrofuran
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethylethyldiamin
TosMIC	<i>para</i> -Toluolsulfonylmethylisocyanid
TOTU	O-[Cyano(ethoxycarbonyl)methylenamino]- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-tetrafluoroborat
<i>p</i> -Ts	<i>para</i> -Toluolsulfonyl
UV	Ultraviolett
z.B.	zum Beispiel

## 8.2 NMR-Spektroskopische Untersuchungen ausgewählter Verbindungen

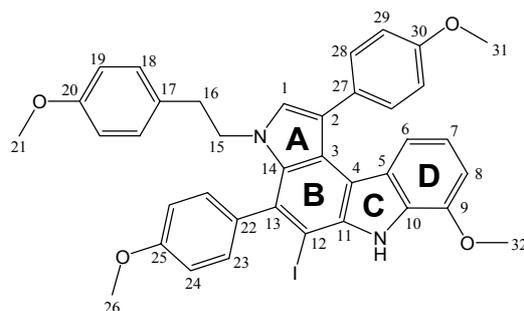
### 8.2.1 NMR-Strukturbestimmung von Verbindung 212

1. Die für Verbindung **219** vorgeschlagene Struktur konnte durch NMR-spektroskopische Untersuchungen bestätigt werden. Alle Kohlenstoffatome und Wasserstoffatome konnten eindeutig zugeordnet werden. Die beiden Stickstoffatome konnten leicht im HMBC-Spektrum unterschieden werden. Es wurde nicht nur das Pyrrolstickstoffsignal ( $\delta = -240.1$  ppm) beobachtet werden, sondern auch das Carbazolstickstoffsignal ( $\delta = -272.1$  ppm;  $^1J_{\text{NH}} = 99\text{Hz}$ ).



**Abbildung 23:** Struktur von Verbindung **219**.

2. Danach wurde eine weitere Verbindung der Serie (Verbindung **212**) analysiert, welche die gleiche Grundstruktur haben sollte. Im Unterschied zu **219** sollten jedoch C-1 oder C-12 jodsubstituiert sein. Das Signal im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum bei 77,9 ppm (s) ist damit vereinbar, dass das Jod an C-12 und nicht an C-1 gebunden ist. [Abschätzungen: Jod an C-1,  $\delta(\text{C-1})$  bei ca. 90 – 100 ppm; Jod an C-12,  $\delta(\text{C-12})$  ca. 78 ppm]
- Nach einer ersten Betrachtung waren die NMR-Spektren der neuen Verbindung mit der erwarteten Struktur vereinbar. Die  $^{13}\text{C}$ -Signale fallen in die erwarteten Bereiche und die Anzahl der Signale im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum sowie deren Multiplizitäten sind mit diesem Strukturvorschlag konsistent. Ebenfalls stimmen die Anzahl der Protonensignale und die Strukturen der Multipletts mit der vorgeschlagenen Struktur überein.



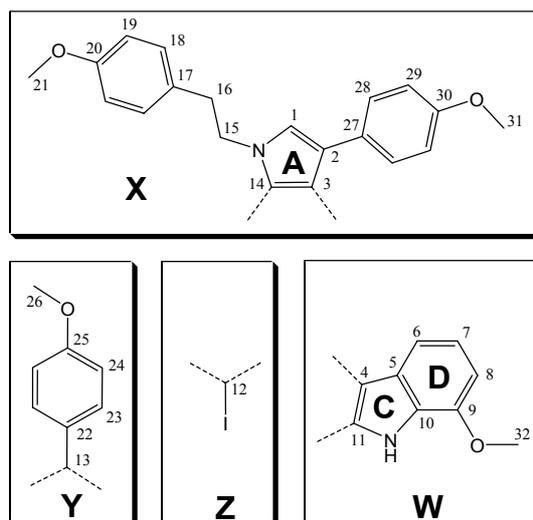
**Abbildung 24:** Anfangs vermutete Struktur von Verbindung **212**.

3. Da H-12 durch Jod ersetzt wurde, fehlten die weitreichenden Kopplungen mit diesem Proton, die in den NMR-Spektren von **219** beobachtet werden. Dieses hatte zur Folge, dass die Schlüsselinformationen über die Konnektivitäten der Struktur im Bereich der Ringe A, B, C nicht vorhanden waren. Allerdings gab es zu diesem Zeitpunkt keinen Grund, die Struktur anzuzweifeln.
4. Die  $^{13}\text{C}$ -chemischen Verschiebungen von substituierten Aromaten lassen sich in der Regel aus Inkrementen gut abschätzen. Deshalb wurden auf der Basis der  $^{13}\text{C}$ -Spektren von **219** die chemischen Verschiebungen in Ring B abgeschätzt. Folgende Inkremente wurden dabei verwendet.<sup>[323]</sup>

ipso	-32.3
ortho	9.9
meta	2.6
para	-0.4

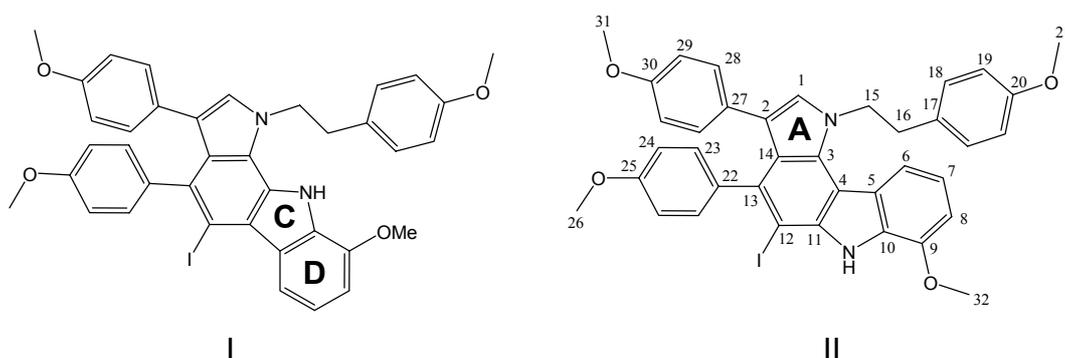
Diese Inkremente gelten allerdings für Phenylgruppen. Bei polycyclischen Aromaten fallen die abgeschätzten Änderungen durch Substitution in der Regel kleiner als in Phenylgruppen aus, die Abschätzung sollte aber dennoch die Trends wiedergeben. Die erwarteten Lagen stimmten mit den beobachteten jedoch so schlecht überein, dass jetzt die Struktur in Frage gestellt werden musste.

5. Die Ähnlichkeit der Spektren von **212** und **219** ließ vermuten, dass beide Strukturen nahe verwandt sein sollten. Die Fragmente W, X, Y konnten identifiziert und deren  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -Konnektivitäten eindeutig durch COSY, HSQC und (soweit vorhanden) HMBC bestimmt werden.



**Abbildung 25:** Eindeutig zugeordnete Fragmente von Verbindung **212**.

6. Da nur 3 mg von **212** vorhanden waren, war eine vollständige Bestimmung der  $^{13}\text{C}$ - $^{13}\text{C}$ -Konnektivitäten mittels INADEQUATE oder INEPT-INADEQUATE nicht möglich.
7. Alternative Strukturen wurden gesucht, in denen die bereits identifizierten Fragmente auf sinnvolle Weise miteinander verknüpft sind. Dies sind die Verbindungen I und II bei denen es entweder im Fall von Verbindung I zu einer  $180^\circ$  Drehung der Ringe C und D (Fragment W) oder im Fall von Verbindung II zu einer Drehung von Ring A (Fragment X) kam.



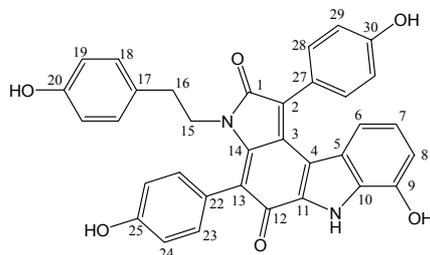
**Abbildung 26:** Alternative Strukturen von **212**.

8. Die  $^{13}\text{C}$ -chemischen Verschiebungen alleine reichen nicht aus, um zuverlässig zwischen I und II zu unterscheiden.
9. Die Auswertung des NOESY-Spektrums zeigt eindeutig, dass die Protonen H-6 und H-15, H-16, H-18 im Raum benachbart sein müssen, wie auch die Protonen H-23 und

- H-28. Zwischen NH und H-23 wurde kein NOE-Kreuzpeak beobachtet. Diese NOE-Daten sind entscheidend für die neu abgeleitete Struktur (II).
10. Sämtliche NMR-Daten (alle Konnektivitäten abgeleitet aus COSY, HSQC und HMBC;  $^{13}\text{C}$ -chemischen Verschiebungen; Signallagen und Aufspaltungsmuster der Protonensignale, sowie die  $^{15}\text{N}$ -chemischen Verschiebungen) sind mit dem neuen Strukturvorschlag (II) vereinbar.

### 8.2.2 7-Hydroxy-1,4-bis(4-hydroxyphenyl)-3-[2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]pyrrolo-[2,3-c]-carbazol-2,5(3H,6H)-dion (151)

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $d_6$ -Aceton),  $^{13}\text{C-NMR}$  (150 MHz,  $d_6$ -Aceton).

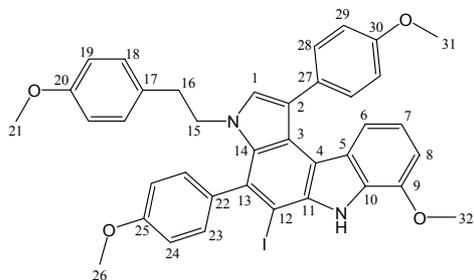


Position	$\delta\text{C}$ [ppm]	$\delta\text{H}$ [ppm]
1	171.8	
2	129.3	
3	134.8 <sup>a</sup>	
4	113.4	
5	126.2	
6	116.2	5.95 (dd, $J = 7.8, 1.1$ Hz, 1H)
7	122.8	6.63 (t, $J = 7.8, 7.8$ Hz, 1H)
8	110.2	6.66 (dd, $J = 7.8, 1.1$ Hz, 1H)
9	145.5	
10	129.8	
11	133.1 <sup>a</sup>	
12	179.4	
13	118.1	
14	149.6	
15	43.7	3.45 (m, 2H)
16	34.6	2.43 (m, 2H)
17	129.8	
18	130.6	6.68 (m, 2H)
19	115.8	6.62 (m, 2H)
20	156.7	
22	124.4	
23	133.7	7.32 (m, 2H)
24	115.6	6.98 (m, 2H)
25	158.5	
27	123.9	
28	133.3	7.40 (m, 2H)
29	115.9	6.96 (m, 2H)
30	159.5	

<sup>a</sup> Austauschbar

### 8.2.3 5-Iodo-7-methoxy-1,4-bis(4-methoxyphenyl)-3-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-3,6-dihydropyrrolo[2,3-c]carbazol (211)

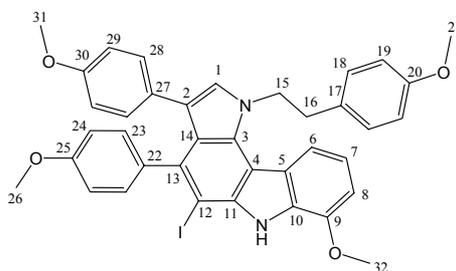
$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $d_6$ -Aceton),  $^{13}\text{C-NMR}$  (150 MHz,  $d_6$ -Aceton).



Position	$\delta\text{C}$ [ppm]	$\delta\text{H}$ [ppm]
1	131.0	7.14 (s, 1H)
2	117.5	
3	123.7	
4	114.8	
5	125.8	
6	118.4	6.24 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H)
7	119.8	6.71 (dd, $J = 7.8, 8.2$ Hz, 1H)
8	105.4	6.84 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H)
9	146.4	
10	129.7	
11	138.7	
12	81.4	
13	130.1	
14	130.6	
15	50.6	3.77 (m, 2H)
16	37.8	2.70 (m, 2H)
17	131.2	
18	130.6	6.82 (m, 2H)
19	114.4	6.75 (m, 2H)
20	159.3	
21	55.4	3.73 (s, 3H)
22	136.0	
23	132.8	7.40 (m, 2H)
24	114.7	7.17 (m, 2H)
25	160.8	
26	55.8	3.94 (s, 3H)
27	130.7	
28	132.8	7.38 (m, 2H)
29	114.2	7.04 (m, 2H)
30	160.0	
31	55.7	3.91 (s, 3H)
32	55.9	3.99 (s, 3H)
NH		9.01 (s 1H)

### 8.2.4 5-Iodo-7-methoxy-3,4-bis(4-methoxyphenyl)-1-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-1,6-dihydropyrrolo[3,2-c]carbazol (212)

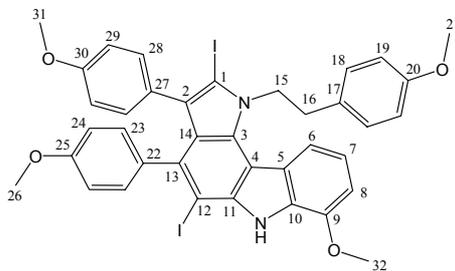
$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $d_6$ -Aceton),  $^{13}\text{C-NMR}$  (150 MHz,  $d_6$ -Aceton).



Position	$\delta\text{C}$ [ppm]	$\delta\text{H}$ [ppm]
1	128.1	6.90 (s, 1H)
2	119.9	
3	123.2	
4	108.2	
5	123.9	
6	116.4	8.03 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H)
7	121.2	7.24 (dd, $J = 8.1$ Hz, 1H)
8	105.7	7.07 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H)
9	147.1	
10	129.5	
11	138.8	
12	77.9	
13	139.0	
14	132.1	
15	52.4	5.05 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H)
16	37.8	3.28 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H)
17	131.0	
18	130.8	7.09 (m, 2H)
19	114.7	6.85 (m, 2H)
20	159.5	
21	55.5	3.77 (s, 3H)
22	135.5	
23	132.7	6.87 (m, 2H)
24	113.3	6.56 (m, 2H)
25	159.8	
26	55.4	3.74 (s, 3H)
27	129.4	
28	131.5	6.63 (m, 2H)
29	113.2	6.46 (m, 2H)
30	158.2	
31	55.4	3.71 (s, 3H)
32	56.1	4.09 (s, 3H)
NH		9.22 (s, 1H)

### 8.2.5 2,5-Diiodo-7-methoxy-3,4-bis(4-methoxyphenyl)-1-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-1,6-dihydropyrrolo[3,2-c]carbazol (218)

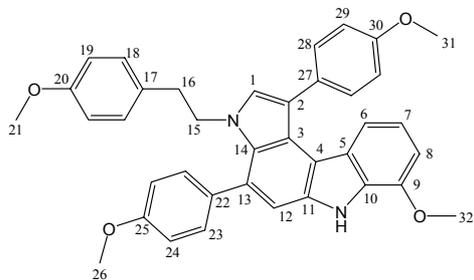
$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $d_8\text{-THF}$ ),  $^{13}\text{C-NMR}$  (150 MHz,  $d_8\text{-THF}$ )



Position	$\delta\text{C}$ [ppm]	$\delta\text{H}$ [ppm]
1	88.2	
2	127.5	
3	134.3	
4	108.0	
5	123.7	
6	116.5	8.01 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H)
7	121.0	7.19 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H)
8	105.5	7.02 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H)
9	147.2	
10	129.8	
11	138.9	
12	78.9	
13	138.4	
14	124.4	
15	53.0	5.17 (m, 2H)
16	37.3	3.16 (m, 2H)
17	130.4	
18	130.8	7.17 (m, 2H)
19	114.7	6.85 (m, 2H)
20	159.8	
21	55.4	3.77 (s, 3H)
22	135.4	
23	132.5	6.76 (m, 2H)
24	113.3	6.488 (m, 2H)
25	159.7	
26	55.2	3.71 (s, 3H)
27	130.6	
28	133.0	6.64 (m, 2H)
29	113.5	6.491 (m, 2H)
30	158.9	
31	55.2	3.72 (s, 3H)
32	55.9	4.08 (s, 3H)
NH		9.17 (s, 1H)

### 8.2.6 7-Methoxy-1,4-bis(4-methoxyphenyl)-3-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-3,6-dihydro-pyrrolo[2,3-c]carbazol (219)

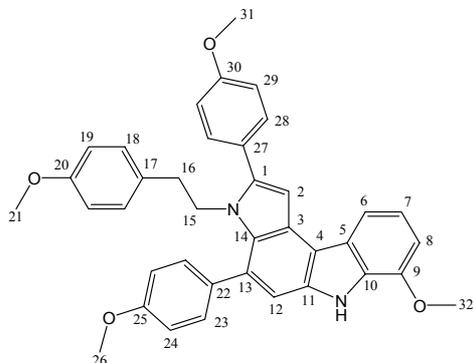
$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $d_6$ -Aceton),  $^{13}\text{C-NMR}$  (150 MHz,  $d_6$ -Aceton).



Position	$\delta\text{C}$ [ppm]	$\delta\text{H}$ [ppm]
1	130.2	7.11 (s, 1H)
2	117.9	
3	123.9	
4	114.8	
5	124.9	
6	118.1	6.32 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H)
7	118.6	6.647 (m, 1H)
8	104.6	6.76 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H)
9	146.4	
10	130.7	
11	136.2	
12	110.6	7.31 (s, 1H)
13	126.8	
14	129.5	
15	51.1	3.99 (m, 2H)
16	37.4	2.58 (m, 2H)
17	131.2	
18	130.5	6.653 (m, 2H)
19	114.3	6.69 (m, 2H)
20	159.2	
21	55.4	3.70 (s, 3H)
22	134.5	
23	131.9	7.51 (m, 2H)
24	114.4	7.07 (m, 2H)
25	160.3	
26	55.7	3.88 (s, 3H)
27	131.3	
28	132.7	7.39 (m, 2H)
29	114.1	7.02 (m, 2H)
30	159.8	
31	55.7	3.89 (s, 3H)
32	55.7	3.95 (s, 3H)
NH		10.27 (s, 1H)

### 8.2.7 7-Methoxy-2,4-bis(4-methoxyphenyl)-3-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-3,6-dihydro-pyrrolo[2,3-c]carbazol (221)

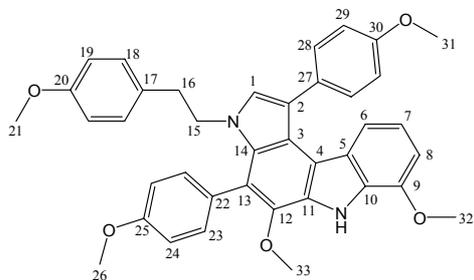
$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $d_6$ -Aceton),  $^{13}\text{C-NMR}$  (150 MHz,  $d_6$ -Aceton).



Position	$\delta\text{C}$ [ppm]	$\delta\text{H}$ [ppm]
1	144.2	
2	102.7	7.14 (m, 1H)
3	124.6	
4	114.4	
5	125.5	
6	114.6	7.91 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H)
7	119.9	7.15 (m, 1H)
8	105.3	6.94 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H)
9	146.9	
10	130.6	
11	135.9	
12	110.1	7.29 (s, 1H)
13	127.2	
14	131.0	
15	48.2	4.02 (m, 2H)
16	36.0	2.19 (m, 2H)
17	131.1	
18	130.1	6.29 (m, 2H)
19	114.3	6.56 (m, 2H)
20	159.1	
21	55.3	3.66 (s, 3H)
22	134.8	
23	131.8	7.62 (m, 2H)
24	114.5	7.11 (m 2H)
25	160.2	
26	55.8	3.90 (s, 3H)
27	126.9	
28	131.7	7.48 (m, 2H)
29	114.7	7.06 (m, 2H)
30	160.5	
31	55.7	3.87 (s, 3H)
32	55.8	4.02 (m, 3H)
NH		10.28 (s, 1H)

### 8.2.8 5,7-Dimethoxy-1,4-bis(4-methoxyphenyl)-3-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-3,6-dihydro-pyrrolo[2,3-c]carbazol (251)

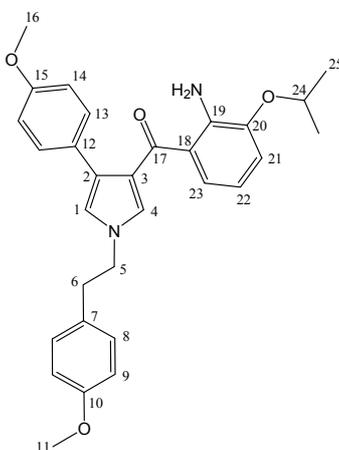
$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $d_8\text{-THF}$ ),  $^{13}\text{C-NMR}$  (150 MHz,  $d_8\text{-THF}$ ).



Position	$\delta\text{C}$ [ppm]	$\delta\text{H}$ [ppm]
1	129.5	6.91 (s, 1H)
2	118.0	
3	120.4	
4	116.3	
5	125.8	
6	118.2	6.31 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H)
7	118.5	6.60 (dd, $J = 7.5, 8.1$ Hz, 1H)
8	104.4	6.71 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H)
9	146.6	
10	130.8	
11	130.3	
12	141.7	
13	118.5	
14	129.8	
15	50.9	3.82 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H)
16	37.7	2.59 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H)
17	131.4	
18	130.4	6.68 (m, 2H)
19	114.2	6.65 (m, 2H)
20	159.4	
21	55.2	3.69 (s, 3H)
22	129.2	
23	133.3	7.51 (m, 2H)
24	114.2	7.08 (m, 2H)
25	160.4	
26	55.5	3.89 (s, 3H)
27	131.6	
28	132.6	7.37 (m, 2H)
29	113.9	6.97 (m, 2H)
30	159.9	
31	55.5	3.86 (s, 3H)
32	55.5	3.95 (s, 3H)
33	61.1	3.59 (s, 3H)
NH		10.10 (s, 1H)

### 8.2.9 (2-Amino-3-isopropoxyphenyl){4-(4-methoxyphenyl)-1-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]1*H*-pyrrol-3-yl}methanon (254)

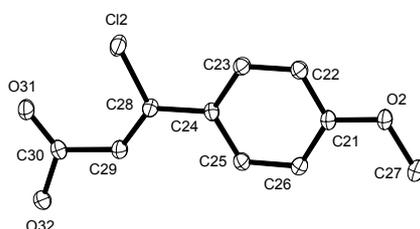
$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ),  $^{13}\text{C-NMR}$  (150 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ).



Position	$\delta\text{C}$ [ppm]	$\delta\text{H}$ [ppm]
1	120.5	6.68 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H)
2	126.7	
3	122.4	
4	128.6	6.72 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H)
5	52.1	4.08 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H)
6	37.3	3.02 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H)
7	130.4	
8	130.1	7.04 (m, 2H)
9	114.4	6,860 (m, 2H)
10	159.0	
11	55.5	3.794 (s, 3H)
12	128.2	
13	129.6	7.27 (m, 2H)
14	113.7	6.83 (m, 2H)
15	158.5	
16	55.5	3.792 (s, 3H)
17	193.5	
18	121.2	
19	142.1	
20	145.4	
21	116.0	6.866 (m, 1H)
22	114.0	6.46 (m, 1H)
23	125.7	7.13 (dd, $J = 1.2, 8.1$ Hz, 1H)
24	71.5	4.55 (sep, $J = 6.1$ Hz, 1H)
25	22.3	1.36 (d, $J = 6.1$ Hz, 6H)
$\text{NH}_2$		6.01 (s, 2H),

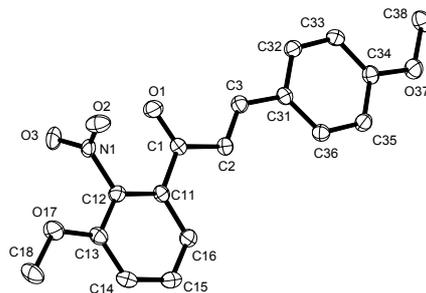
## 8.3 Kristallstrukturen

### 8.3.1 (2E)-3-Chloro-3-(4-methoxyphenyl)-2-propensäure



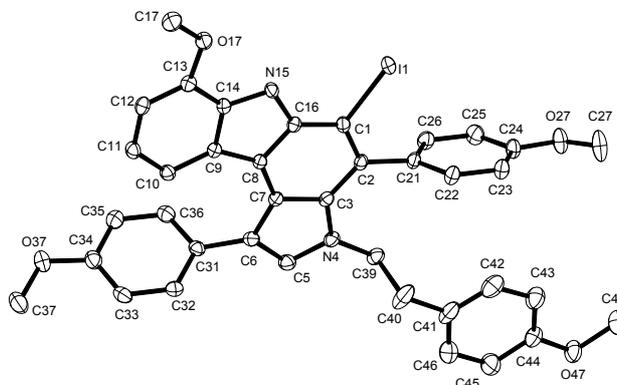
Formel	$C_{10}H_9ClO_3$	
Farbe	Farblos	
Molmasse	$212.62 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$	
Temperatur	100 K	
Wellenlänge	$0.71073 \text{ \AA}$	
Kristallsystem	Monoklin	
Raumgruppe	$P2_1/c$ , (no. 14)	
Gitterkonstanten	$a = 19.2551(4) \text{ \AA}$ $b = 5.77020(10) \text{ \AA}$ $c = 17.5324(4) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$ $\beta = 106.0250(10)^\circ$ $\gamma = 90^\circ$
Volumen	$1872.26(7) \text{ \AA}^3$	
Z	8	
Dichte (errechnet)	$1.509 \text{ Mg} \cdot \text{m}^{-3}$	
Absorptionskoeffizient	$0.383 \text{ mm}^{-1}$	
F(000)	880 e	
Kristallgrösse	$0.10 \times 0.06 \times 0.03 \text{ mm}^3$	
$\Theta$ -Grenzen für Datensammlung	$2.92$ to $31.44^\circ$ .	
Index Bereich	$-28 \leq h \leq 28$ , $-8 \leq k \leq 8$ , $-25 \leq l \leq 25$	
Aufgenommene Reflexe	50286	
Unabhängige Reflexe	6195 [ $R_{\text{int}} = 0.0555$ ]	
Reflexe mit $I > 2\sigma(I)$	4796	
Vollständigkeit zu $\Theta = 31.44^\circ$	99.8 %	
Absorptionskorrektur	Gaussian	
Max. und min. Durchlässigkeit	1.00 and 0.99	
Verfeinerungsmethode	Vollmatrix, kleinste Fehlerquadrate auf $F^2$	
Daten/Einschränkungen/Parameter	6195 / 0 / 325	
Goodness-of-fit on $F^2$	0.996	
Abschließende R Indizes [ $I > 2\sigma(I)$ ]	$R_1 = 0.0426$	$wR^2 = 0.1038$
R Indizes (alle Daten)	$R_1 = 0.0622$	$wR^2 = 0.1151$
Restelektronendichte	$0.946$ und $-0.936 \text{ e} \cdot \text{\AA}^{-3}$	

## 8.3.2 (2E)-1-(3-Methoxy-2-nitrophenyl)-3-(4-methoxyphenyl)-2-propenon (197)



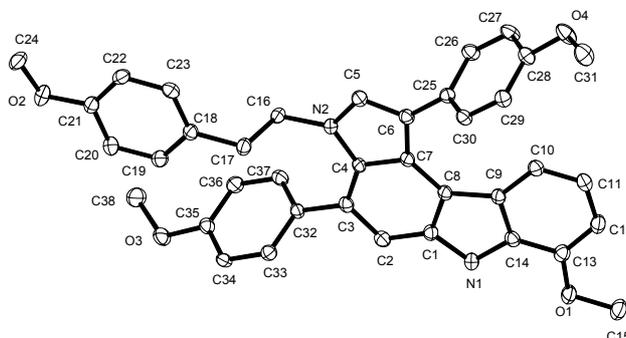
Formel	$C_{17}H_{15}NO_5$	
Farbe	Farblos	
Molmasse	$313.30 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$	
Temperatur	100 K	
Wellenlänge	$0.71073 \text{ \AA}$	
Kristallsystem	Monoklin	
Raumgruppe	$P 2_1/c$ , (no. 14)	
Gitterkonstanten	$a = 12.9409(5) \text{ \AA}$ $b = 11.7231(4) \text{ \AA}$ $c = 9.8822(3) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$ $\beta = 101.664(2)^\circ$ $\gamma = 90^\circ$
Volumen	$1468.24(9) \text{ \AA}^3$	
Z	4	
Dichte (errechnet)	$1.417 \text{ Mg} \cdot \text{m}^{-3}$	
Absorptionskoeffizient	$0.105 \text{ mm}^{-1}$	
F(000)	656 e	
Kristallgrösse	$0.08 \times 0.06 \times 0.05 \text{ mm}^3$	
$\Theta$ -Grenzen für Datensammlung	$2.94$ to $28.27^\circ$ .	
Index Bereich	$-17 \leq h \leq 17$ , $-15 \leq k \leq 15$ , $-13 \leq l \leq 13$	
Aufgenommene Reflexe	19198	
Unabhängige Reflexe	3629 [ $R_{\text{int}} = 0.0358$ ]	
Reflexe mit $I > 2\sigma(I)$	2993	
Vollständigkeit zu $\Theta = 27.75^\circ$	99.9 %	
Absorptionskorrektur	Keine	
Verfeinerungsmethode	Vollmatrix, kleinste Fehlerquadrate auf $F^2$	
Daten/Einschränkungen/Parameter	3629 / 0 / 238	
Goodness-of-fit on $F^2$	0.766	
Abschließende R Indizes [ $I > 2\sigma(I)$ ]	$R_1 = 0.0440$	$wR^2 = 0.1089$
R Indizes (alle Daten)	$R_1 = 0.0555$	$wR^2 = 0.1196$
Restelektronendichte	$0.324$ und $-0.195 \text{ e} \cdot \text{\AA}^{-3}$	

### 8.3.3 5-Iodo-7-methoxy-1,4-bis(4-methoxyphenyl)-3-[2-(4-methoxyphenyl)-ethyl]-3,6-dihydropyrrolo[2,3-c]carbazol (211)



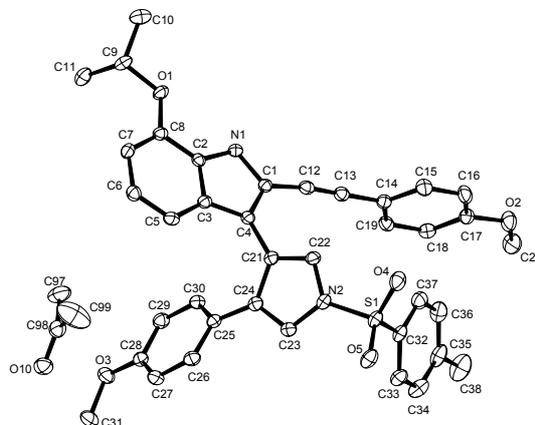
Formel	$C_{38}H_{33}Cl_{0.03}IN_2O_4$	
Farbe	Farblos	
Molmasse	709.45 $g \cdot mol^{-1}$	
Temperatur	100 K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	Monoklin	
Raumgruppe	$P2_1/c$ , (no. 14)	
Gitterkonstanten	$a = 10.09510(10)$ Å	$\alpha = 90^\circ$ .
	$b = 23.1367(3)$ Å	$\beta = 92.9810(10)^\circ$ .
	$c = 13.7023(2)$ Å	$\gamma = 90^\circ$ .
Volumen	$3196.08(7)$ Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Dichte (errechnet)	$1.474$ Mg $\cdot m^{-3}$	
Absorptionskoeffizient	$1.048$ mm <sup>-1</sup>	
F(000)	1442 e	
Kristallgröße	$0.07 \times 0.05 \times 0.02$ mm <sup>3</sup>	
$\Theta$ -Grenzen für Datensammlung	$2.98$ to $30.97^\circ$ .	
Index Bereich	$-14 \leq h \leq 14, -33 \leq k \leq 33, -19 \leq l \leq 19$	
Aufgenommene Reflexe	86412	
Unabhängige Reflexe	10167 [ $R_{int} = 0.0584$ ]	
Reflexe mit $I > 2\sigma(I)$	8026	
Vollständigkeit zu $\Theta = 27.75^\circ$	99.9 %	
Absorptionskorrektur	Semi-empirisch	
Max. und min. Durchlässigkeit	1 and 1	
Verfeinerungsmethode	Vollmatrix, kleinste Fehlerquadrate auf $F^2$	
Daten/Einschränkungen/Parameter	10167 / 0 / 415	
Goodness-of-fit on $F^2$	1.048	
Abschließende R Indizes [ $I > 2\sigma(I)$ ]	$R_1 = 0.0390$	$wR^2 = 0.0811$
R Indizes (alle Daten)	$R_1 = 0.0578$	$wR^2 = 0.0883$
Restelektronendichte	$1.995$ und $-1.004$ e $\cdot \text{Å}^{-3}$	

### 8.3.4 7-Methoxy-1,4-bis(4-methoxyphenyl)-3-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-3,6-dihydropyrrolo[2,3-c]carbazol (219)



Formel	2(C <sub>38</sub> H <sub>34</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> ) · C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub>	
Farbe	Farblos	
Molmasse	1253.45 g · mol <sup>-1</sup>	
Temperatur	100 K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	Monoklin	
Raumgruppe	P2 <sub>1</sub> /n, (no. 14)	
Gitterkonstanten	a = 19.1139(2) Å	α = 90°.
	b = 16.5476(2) Å	β = 96.5220(10)°.
	c = 20.7068(3) Å	γ = 90°.
Volumen	6506.95(14) Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Dichte (errechnet)	1.279 Mg · m <sup>-3</sup>	
Absorptionskoeffizient	0.084 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	2656 e	
Kristallgröße	0.24 x 0.21 x 0.04 mm <sup>3</sup>	
Θ-Grenzen für Datensammlung	3.01 to 30.97°.	
Index Bereich	-27 ≤ h ≤ 27, -23 ≤ k ≤ 23, -29 ≤ l ≤ 29	
Aufgenommene Reflexe	94787	
Unabhängige Reflexe	20639 [R <sub>int</sub> = 0.0980]	
Reflexe mit I > 2σ(I)	12819	
Vollständigkeit zu Θ = 30.97°	99.7 %	
Absorptionskorrektur	Semi-empirisch	
Verfeinerungsmethode	Vollmatrix, kleinste Fehlerquadrate auf F <sup>2</sup>	
Daten/Einschränkungen/Parameter	20639 / 0 / 857	
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	0.997	
Abschließende R Indizes [I > 2σ(I)]	R <sub>1</sub> = 0.0796	wR <sup>2</sup> = 0.1542
R Indizes (alle Daten)	R <sub>1</sub> = 0.1388	wR <sup>2</sup> = 0.1796
Restelektronendichte	0.573 und -0.416 e · Å <sup>-3</sup>	

### 8.3.5 7-Isopropoxy-2-[(4-methoxyphenyl)ethynyl]-3-{4-(4-methoxyphenyl)-1-[(4-methyl-phenyl)sulfonyl]-1*H*-pyrrol-3-yl}-1*H*-indol (233)



Formel	$C_{41}H_{40}N_2O_6S$	
Farbe	Farblos	
Molmasse	$688.81 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$	
Temperatur	100 K	
Wellenlänge	$0.71073 \text{ \AA}$	
Kristallsystem	Monoklin	
Raumgruppe	$P 2_1/n$ , (no. 14)	
Gitterkonstanten	$a = 11.1072(2) \text{ \AA}$ $b = 17.5603(4) \text{ \AA}$ $c = 19.2623(4) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$ $\beta = 106.3960(10)^\circ$ $\gamma = 90^\circ$
Volumen	$3604.24(13) \text{ \AA}^3$	
Z	4	
Dichte (errechnet)	$1.269 \text{ Mg} \cdot \text{m}^{-3}$	
Absorptionskoeffizient	$0.140 \text{ mm}^{-1}$	
F(000)	1456 e	
Kristallgrösse	$0.19 \times 0.09 \times 0.05 \text{ mm}^3$	
$\Theta$ -Grenzen für Datensammlung	$3.01$ to $24.67^\circ$ .	
Index Bereich	$-13 \leq h \leq 13$ , $-20 \leq k \leq 20$ , $-22 \leq l \leq 22$	
Aufgenommene Reflexe	38702	
Unabhängige Reflexe	6108 [ $R_{\text{int}} = 0.0623$ ]	
Reflexe mit $I > 2\sigma(I)$	5083	
Vollständigkeit zu $\Theta = 24.67^\circ$	99.7 %	
Absorptionskorrektur	Gaussian	
Max. und min. Durchlässigkeit	0.99 and 0.98	
Verfeinerungsmethode	Vollmatrix, kleinste Fehlerquadrate auf $F^2$	
Daten/Einschränkungen/Parameter	6108 / 0 / 458	
Goodness-of-fit on $F^2$	1.076	
Abschließende R Indizes [ $I > 2\sigma(I)$ ]	$R_1 = 0.0365$	$wR^2 = 0.0911$
R Indizes (alle Daten)	$R_1 = 0.0489$	$wR^2 = 0.1048$
Restelektronendichte	$0.225$ und $-0.493 \text{ e} \cdot \text{\AA}^{-3}$	

## 9 Literaturverzeichnis

- [1] M. S. Butler, *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 2141-2153.
- [2] K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssinger, P. S. Baran, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 44-122.
- [3] F. Diederich, P. J. Stang, *Metal-catalyzed Cross-coupling Reaktionen*, Wiley-VCH, Weinheim, **1998**.
- [4] B. Scheiper, M. Bonnekessel, H. Krause, A. Fürstner, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3943-3949.
- [5] B. Scheiper, F. Glorius, A. Leitner, A. Fürstner, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, *101*, 11960-11965.
- [6] V. Grignard, *C. R. Acad. Sc. Paris, Serie C* **1900**, *130*, 1322.
- [7] V. Grignard, *Ann. Chim.* **1901**, *24*, 433.
- [8] H. Shinokubo, K. Oshima, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2081-2091.
- [9] C. Prévost, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1931**, *49*, 1372-1381.
- [10] P. Knochel, W. Dohle, N. Gommermann, F. F. Kneisel, F. Kopp, T. Korn, I. Sapountzis, V. A. Vu, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 4302-4320.
- [11] M. S. Kharasch, E. K. Fields, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 2316-2320.
- [12] M. S. Kharasch, W. Nudenberg, S. Archer, *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, *65*, 495-498.
- [13] J. P. Corriu, J. P. Masse, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 144.
- [14] K. Tamao, K. Sumitani, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374.
- [15] M. Tamura, J. Kochi, *Synthesis* **1971**, 303-305.
- [16] M. Tamura, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1487-1489.
- [17] J. K. Kochi, *Acc. Chem. Res.* **1974**, *7*, 351-360.
- [18] S. M. Neumann, J. K. Kochi, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 599-606.
- [19] R. S. Smith, J. K. Kochi, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 502-509.
- [20] J. K. Kochi, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 11-19.
- [21] G. Cahiez, H. Avedissian, *Synthesis* **1998**, 1199-1205.
- [22] G. Cahiez, S. Marquais, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 53-60.
- [23] W. Dohle, F. Kopp, G. Cahiez, P. Knochel, *Synlett* **2001**, 1901-1904.
- [24] G. A. Molander, B. J. Rahn, D. C. Shubert, S. E. Bonde, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5449-5452.
- [25] A. Fürstner, H. Brunner, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7009-7012.
- [26] M. A. Fakhfakh, X. Franck, R. Hocquemiller, B. Figadère, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *624*, 131-135.
- [27] N. Ostergaard, B. T. Pedersen, N. Skjaerbaek, P. Vedso, M. Begtrup, *Synlett* **2002**, 1889-1891.
- [28] P. Y. Hayes, W. Kitching, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9718-9719.
- [29] U. H. Brinker, L. Koenig, *Chem. Ber.* **1983**, *116*, 882-893.
- [30] D. J. Wustrow, L. D. Wise, *Synthesis* **1991**, 993-995.
- [31] M. Seck, X. Franck, R. Hocquemiller, B. Figadère, J. F. Peyrat, O. Provot, J. D. Brion, M. Alami, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1881-1884.
- [32] M. Dos Santos, F. A. Xavier, R. Hocquemiller, B. Figadère, J. F. Peyrat, O. Provot, J. D. Brion, M. Alami, *Synlett* **2004**, 2697-2700.
- [33] J. L. Fabre, M. Julia, J. N. Verpeaux, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2469-2472.
- [34] E. Alvarez, T. Cuvigny, C. Herve du Penhoat, M. Julia, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 111-118.
- [35] E. Alvarez, T. Cuvigny, C. Herve du Penhoat, M. Julia, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 119-126.

- [36] J. L. Fabre, M. Julia, J. N. Verpeaux, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1985**, 772-778.
- [37] A. Yanagisawa, N. Nomura, H. Yamamoto, *Synlett* **1991**, 513-514.
- [38] A. Yanagisawa, N. Nomura, H. Yamamoto, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6017-6028.
- [39] V. Fiandanese, G. Marchese, V. Martina, L. Ronzini, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4805-4808.
- [40] M. M. Dell'Anna, P. Mastroilli, C. F. Nobile, G. Marchese, M. R. Taurino, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2000**, *161*, 239-243.
- [41] C. Cardellicchio, V. Fiandanese, G. Marchese, L. Ronzini, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2053-2056.
- [42] W. C. Percival, R. B. Wagner, N. C. Cook, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 3731-3734.
- [43] C. K. Reddy, P. Knochel, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1996**, *35*, 1700-1701.
- [44] K. Ritter, M. Hanack, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1285-1288.
- [45] C. Cardellicchio, V. Fiandanese, G. Marchese, L. Ronzini, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3595-3598.
- [46] A. Fürstner, A. Leitner, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 609-612.
- [47] A. Fürstner, A. Leitner, M. Méndez, H. Krause, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13856-13863.
- [48] G. Seidel, D. Laurich, A. Fürstner, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3950-3952.
- [49] A. Fürstner, A. Leitner, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 308-311.
- [50] A. Fürstner, R. Martin, *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 624-629.
- [51] C. Bolm, J. Legros, J. Le Paih, L. Zani, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6217-6254.
- [52] B. Bogdanovic, M. Schwickardi, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 4610-4612.
- [53] L. E. Aleandri, B. Bogdanovic, P. Bons, C. Duerr, A. Gaidies, T. Hartwig, S. C. Hockett, M. Lagarden, U. Wilczok, R. A. Brand, *Chem. Mater.* **1995**, *7*, 1153-1170.
- [54] L. E. Aleandri, B. Bogdanovic, *Active Metals* **1996**, 299-338.
- [55] L. E. Aleandri, B. Bogdanovic, C. Durr, S. C. Hockett, D. J. Jones, U. Kolb, M. Lagarden, J. Roziere, U. Wilczok, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1710-1718.
- [56] M. Nakamura, K. Matsuo, S. Ito, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3686-3687.
- [57] T. Nagano, T. Hayashi, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1297-1299.
- [58] R. Martin, A. Fürstner, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 3955-3957.
- [59] K. Jonas, L. Schieferstein, C. Krüger, Y. H. Tsay, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1979**, *18*, 550-551.
- [60] M. Nakamura, K. Matsuo, T. Inoue, E. Nakamura, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1373-1375.
- [61] I. Sapountzis, L. Wenwei, C. C. Kofink, C. Despotopoulou, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1682-1685.
- [62] A. Fürstner, M. Méndez, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 5355-5357.
- [63] O. Lepage, E. Kattinig, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15970-15971.
- [64] P. J. Stang, R. Summerville, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 4600-4601.
- [65] K. Ritter, *Synthesis* **1993**, 735-762.
- [66] J. B. Hendrickson, R. Bergeron, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4607-4610.
- [67] J. E. McMurry, W. J. Scott, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 979-982.
- [68] D. L. Comins, A. Dehghani, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6299-6302.
- [69] P. J. Stang, M. Hanack, L. R. Subramanian, *Synthesis* **1982**, 85-126.
- [70] K. Tsushima, K. Araki, A. Murai, *Chem. Lett.* **1989**, 1313-1316.
- [71] I. A. Oneil, K. M. Hamilton, J. A. Miller, R. J. Young, *Synlett* **1995**, 151-152.
- [72] S. Cacchi, E. Morera, G. Ortar, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2271-2274.
- [73] H. Yamamoto, K. Oshima, *Main Group Metals in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- [74] H. B. Kagan, J. L. Namy, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 6573-6614.
- [75] H. J. Liu, K. S. Shia, X. Shang, B. Y. Zhu, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3803-3830.

- [76] Y. Oomura, T. Shiraishi, J. Takeoka, in *Jpn. Kokai Tokkyo Koho*, (Nippon Zoki Pharmaceutical Co, Japan). Jp, **1995**, p. 5 pp.
- [77] A. Fürstner, D. De Souza, L. Parra-Rapado, J. T. Jensen, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 5358-5360.
- [78] A. Leitner, Dissertation, Universität Dortmund **2003**.
- [79] T. Kauffmann, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1996**, *35*, 386-403.
- [80] T. Kauffmann, B. Laarmann, D. Menges, G. Neiteler, *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 163-169.
- [81] T. Kauffmann, C. Neiteler, G. Neiteler, *Chem. Ber.* **1994**, *127*, 659-665.
- [82] T. Kauffmann, K. U. Voss, G. Neiteler, *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 1453-1459.
- [83] T. Kauffmann, H. Nienaber, *Synthesis* **1995**, 207-211.
- [84] H. J. Spiegl, G. Groh, H. J. Berthold, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1973**, *398*, 225-230.
- [85] K. Jacob, E. Pietzner, S. Vastag, K. H. Thiele, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1977**, *432*, 187-192.
- [86] E. J. Corey, G. H. Posner, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 315-318.
- [87] B. Sarry, S. Noll, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1972**, *394*, 141-151.
- [88] T. A. Bazhenova, R. M. Lobkovskaya, R. P. Shibaeva, A. K. Shilova, M. Gruselle, G. Leny, E. Deschamps, *J. Organomet. Chem.* **1983**, *244*, 375-382.
- [89] J. A. Miller, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7111-7114.
- [90] T. Hayashi, T. Fujiwa, Y. Okamoto, Y. Katsuro, M. Kumada, *Synthesis* **1981**, 1001-1003.
- [91] M. Sato, K. Takai, K. Oshima, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1609-1612.
- [92] K. Takai, K. Oshima, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2531-2534.
- [93] K. Takai, M. Sato, K. Oshima, H. Nozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57*, 108-115.
- [94] K. C. Nicolaou, G. Q. Shi, J. L. Gunzner, P. Gärtner, Z. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5467-5468.
- [95] L. Blaszcak, J. Winkler, S. Okuhn, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 4405-4408.
- [96] M. R. Burns, C. L. Carlson, S. M. Vanderwerf, J. R. Ziemer, R. S. Weeks, F. Cai, H. K. Webb, G. F. Graminski, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3632-3644.
- [97] D. R. Morris, L. J. Marton, *Polyamines in Biology and Medicine*, M. Decker, New York, **1981**.
- [98] G. Karigiannis, D. Papaioannou, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1841-1863.
- [99] V. Kuksa, R. Buchan, P. K. T. Lin, *Synthesis* **2000**, 1189-1207.
- [100] B. Frydman, S. Bhattacharya, A. Sarkar, K. Drandarov, S. Chesnov, A. Guggisberg, K. Popaj, S. Sergejev, A. Yurdakul, M. Hesse, H. S. Basu, L. J. Marton, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1051-1059.
- [101] M. M. Badawi, A. Guggisberg, P. van den Broeck, M. Hesse, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **1968**, *51*, 1813-1817.
- [102] A. Guggisberg, M. M. Badawi, M. Hesse, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **1974**, *57*, 414-434.
- [103] A. Guggisberg, M. Hesse, in *The Alkaloids, Vol. 22*, New York, **1983**, pp. 86-188.
- [104] A. Guggisberg, M. Hesse, in *The Alkaloids, Vol. 50*, New York, **1998**, pp. 219-256.
- [105] M. M. Badawi, K. Bernauer, P. van den Broek, D. Gröger, A. Guggisberg, S. Johne, I. Kompis, F. Schneider, H.-J. Veith, M. Hesse, H. Schmid, *Pure Appl. Chem.* **1973**, *33*, 81-108.
- [106] K. Schultz, P. Kuehne, U. Hausermann, M. Hesse, *Chirality* **1997**, *9*, 523-528.
- [107] A. Guggisberg, P. van den Broek, M. Hesse, H. Schmid, F. Schneider, K. Bernauer, *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 3013-3025.
- [108] F. Schneider, K. Bernauer, A. Guggisberg, P. van den Broek, M. Hesse, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **1974**, *57*, 434-440.
- [109] S. Bienz, A. Guggisberg, R. Walchli, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 1708-1718.

- [110] D. R. Hou, H. Y. Cheng, E. C. Wang, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6094-6099.
- [111] M. K. H. Doll, A. Guggisberg, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 1379-1386.
- [112] H. Ina, M. Ito, C. Kibayashi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1015-1016.
- [113] H. Ina, M. Ito, C. Kibayashi, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1023-1029.
- [114] A. Deiters, S. F. Martin, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2199-2238.
- [115] M. A. Walters, in *Progress in Heterocyclic Chemistry, Vol. 15*, **2003**, pp. 1-36.
- [116] T. M. Trnka, R. H. Grubbs, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18-29.
- [117] B. Schmidt, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1865-1880.
- [118] M. Schuster, S. Blechert, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, *36*, 2037-2056.
- [119] A. Fürstner, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3013-3043.
- [120] A. Fürstner, *Synlett* **1999**, 1523-1533.
- [121] A. Fürstner, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 3582-3603.
- [122] A. Fürstner, A. Rumbo, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2608-2611.
- [123] A. Fürstner, K. Langemann, N. Kindler, Studiengesellschaft Kohle mbH, USA Patent 5,936,100, **1999**.
- [124] J. Louie, C. W. Bielawski, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11312-11313.
- [125] A. Fürstner, K. Langemann, *Synthesis* **1997**, 792-803.
- [126] A. Fürstner, O. R. Thiel, C. W. Lehmann, *Organometallics* **2002**, *21*, 331-335.
- [127] G. C. Fu, S. T. Nguyen, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9856-9857.
- [128] S. Duclos, H. Stoeckli-Evans, T. R. Ward, *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 3148-3161.
- [129] T. Fukuyama, C. K. Jow, M. Cheung, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6373-6374.
- [130] T. Fukuyama, M. Cheung, C. K. Jow, Y. Hidai, T. Kan, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5831-5834.
- [131] T. Kan, A. Fujiwara, H. Kobayashi, T. Fukuyama, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6267-6276.
- [132] T. Kan, T. Fukuyama, *Chem. Commun.* **2004**, 353-359.
- [133] F. Glorius, N. Spielkamp, S. Holle, R. Goddard, C. W. Lehmann, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 2850-2852.
- [134] I. Shin, K. Park, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 869-872.
- [135] P. Eckenberg, U. Groth, T. Huhn, N. Richter, C. Schmeck, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1619-1624.
- [136] S. S. Jew, H. O. Kim, B. S. Jeong, H. G. Park, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1187-1192.
- [137] R. D. Rieke, M. S. Sell, W. R. Klein, T. Chen, J. D. Brown, M. V. Hanson, *Active Metals. Preparation, Characterization, Applications*, (Hrsg. A. Fürstner), VCH, Weinheim, **1996**.
- [138] A. Klapars, X. H. Huang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7421-7428.
- [139] M. G. P. Buffat, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1701-1729.
- [140] P. J. Perry, M. A. Read, R. T. Davies, S. M. Gowan, A. P. Reszka, A. A. Wood, L. R. Kelland, S. Neidle, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2679-2684.
- [141] K. Omura, D. Swern, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651-1660.
- [142] W. P. Griffith, S. V. Ley, G. P. Whitcombe, A. D. White, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1625-1627.
- [143] J. R. Parikh, W. v. E. Doering, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5505-5507.
- [144] E. J. Corey, J. W. Suggs, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 2647-2650.
- [145] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155-4156.
- [146] H. Lebel, D. Guay, V. Paquet, K. Huard, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3047-3050.
- [147] H. Lebel, V. Paquet, *Organometallics* **2004**, *23*, 1187-1190.
- [148] H. Lebel, V. Paquet, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 320-328.
- [149] H. Lebel, V. Paquet, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11152-11153.
- [150] S. Matsubara, M. Sugihara, K. Utimoto, *Synlett* **1998**, 313-315.

- [151] W. Tochtermann, S. Bruhn, M. Meints, C. Wolff, E. M. Peters, K. Peters, H. G. v. Schnering, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 1623-1630.
- [152] L. N. Nysted, USA Patent 3,865,848, **1975**.
- [153] A. Fürstner, J. Grabowski, C. W. Lehmann, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8275-8280.
- [154] A. Fürstner, O. Guth, A. Duffels, G. Seidel, M. Liebl, B. Gabor, R. Mynott, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 4811-4820.
- [155] T. E. Wilhelm, T. R. Belderrain, S. N. Brown, R. H. Grubbs, *Organometallics* **1997**, *16*, 3867-3869.
- [156] M. Olivan, K. G. Caulton, *Inorg. Chem.* **1999**, *38*, 566-570.
- [157] S. D. Drouin, G. P. A. Yap, D. E. Fogg, *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 5412-5414.
- [158] N. W. Kim, M. A. Piatyszek, K. R. Prowse, C. B. Harley, M. D. West, P. L. C. Ho, G. M. Coviello, W. E. Wright, S. L. Weinrich, J. W. Shay, *Science* **1994**, *266*, 2011-2015.
- [159] J. Lingner, T. R. Hughes, A. Shevchenko, M. Mann, V. Lundblad, T. R. Cech, *Science* **1997**, *276*, 561-567.
- [160] J. L. Feng, W. D. Funk, S. S. Wang, S. L. Weinrich, A. A. Avilion, C. P. Chiu, R. R. Adams, E. Chang, R. C. Allsopp, J. H. Yu, S. Y. Le, M. D. West, C. B. Harley, W. H. Andrews, C. W. Greider, B. Villeponteau, *Science* **1995**, *269*, 1236-1241.
- [161] S. Neidle, G. Parkinson, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2002**, *1*, 383-393.
- [162] T. R. Cech, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 34-43.
- [163] S. M. Gowan, J. R. Harrison, L. Patterson, M. Valenti, M. A. Read, S. Neidle, L. R. Kelland, *Mol. Pharmacol.* **2002**, *61*, 1154-1162.
- [164] K. Shin-ya, K. Wierzba, K. Matsuo, T. Ohtani, Y. Yamada, K. Furihata, Y. Hayakawa, H. Seto, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1262-1263.
- [165] M. A. Read, A. A. Wood, J. R. Harrison, S. M. Gowan, L. R. Kelland, H. S. Dosanjh, S. Neidle, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 4538-4546.
- [166] K. Warabi, S. Matsunaga, R. W. M. van Soest, N. Fusetani, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2765-2770.
- [167] A. Sato, T. Morishita, T. Shiraki, S. Yoshioka, H. Horikoshi, H. Kuwano, H. Hanzawa, T. Hata, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7632-7634.
- [168] J. A. de la Fuente, S. Manzanaro, *Nat. Prod. Rep.* **2003**, *20*, 243-251.
- [169] M. Somei, F. Yamada, *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 73-103.
- [170] H. J. Knölker, K. R. Reddy, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 4303-4427.
- [171] L. Rodriguez-Salvador, E. Zaballos-Garcia, E. Gonzalez-Rosende, M. L. Testa, J. Sepulveda-Arques, R. A. Jones, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4511-4514.
- [172] L. Chunchatprasert, K. R. N. Rao, P. V. R. Shannon, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 1779-1783.
- [173] L. Chunchatprasert, P. V. R. Shannon, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 1765-1772.
- [174] M. V. B. Rao, U. K. S. Kumar, H. Ila, H. Junjappa, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 11563-11578.
- [175] D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1216-1238.
- [176] G. W. Chan, T. Francis, D. R. Thureen, P. H. Offen, N. J. Pierce, J. W. Westley, R. K. Johnson, D. J. Faulkner, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2544-2546.
- [177] H. Kang, P. R. Jensen, W. Fenical, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1543-1546.
- [178] C. P. Ridley, M. V. R. Reddy, G. Rocha, F. D. Bushman, D. J. Faulkner, *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 3285-3290.
- [179] W. Y. Yoshida, K. K. Lee, A. R. Carroll, P. J. Scheuer, *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 1721-1725.
- [180] A. Rudi, I. Goldberg, Z. Stein, F. Frolow, Y. Benayahu, M. Schleyer, Y. Kashman, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 999-1003.

- [181] J. A. Palermo, M. F. R. Brasco, A. M. Seldes, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 2727-2734.
- [182] A. R. Carroll, P. C. Healy, R. J. Quinn, C. J. Tranter, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2680-2682.
- [183] C. Peschko, W. Steglich, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9477-9481.
- [184] M. Kakushima, P. Hamel, R. Frenette, J. Rokach, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3214-3219.
- [185] J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, G. Kondaji, R. S. Rao, S. P. Kumar, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8133-8135.
- [186] A. Fürstner, H. Weintritt, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2817-2825.
- [187] H. Zimmer, D. C. Lankin, S. W. Horgan, *Chem. Rev.* **1971**, *71*, 229-246.
- [188] M. B. Goldfinger, K. B. Crawford, T. M. Swager, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4578-4593.
- [189] M. B. Goldfinger, K. B. Crawford, T. M. Swager, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1676-1686.
- [190] J. Barluenga, J. M. Gonzalez, P. J. Campos, G. Asensio, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1988**, *27*, 1546-1547.
- [191] N. Kataoka, Q. Shelby, J. P. Stambuli, J. F. Hartwig, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5553-5566.
- [192] M. Wolter, G. Nordmann, G. E. Job, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 973-976.
- [193] M. Palucki, J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3395-3396.
- [194] S. Kuwabe, K. E. Torraca, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12202-12206.
- [195] A. Fürstner, A. Ernst, H. Krause, A. Ptock, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7329-7344.
- [196] A. Fürstner, A. Hupperts, A. Ptock, E. Janssen, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5215-5229.
- [197] N. O. V. Sonntag, *Chem. Rev.* **1953**, *52*, 237-416.
- [198] S. Y. Han, Y. A. Kim, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2447-2467.
- [199] E. J. Corey, P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 3769-3772.
- [200] N. Ono, *The Nitro Group in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2001**.
- [201] A. M. van Leusen, H. Siderius, B. E. Hoogenboom, D. van Leusen, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 5337-5340.
- [202] S. Wattanasin, W. S. Murphy, *Synthesis* **1980**, 647-650.
- [203] M. G. Banwell, B. L. Flynn, S. G. Stewart, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9139-9144.
- [204] W. Davey, D. J. Tivey, *J. Chem. Soc.* **1958**, 1230-1236.
- [205] D. Hoppe, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1974**, *13*, 789-804.
- [206] M. Kato, K. Komoda, A. Namera, Y. Sakai, S. Okada, A. Yamada, K. Yokoyama, E. Migita, Y. Minobe, T. Tani, *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, *45*, 1767-1776.
- [207] A. M. van Leusen, J. Wildeman, O. H. Oldenzien, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1153-1159.
- [208] A. R. Katritzky, D. Cheng, R. P. Musgrave, *Heterocycles* **1997**, *44*, 67-70.
- [209] P. A. Weibel, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **1973**, *56*, 2460-2479.
- [210] V. Lellek, H. J. Hansen, *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 3548-3580.
- [211] J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989-1993.
- [212] A. Butenandt, G. Hallmann, R. Beckmann, *Chem. Ber.* **1957**, *90*, 1120-1124.
- [213] G. A. Olah, S. J. Kuhn, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 225-227.
- [214] M. Hudlicky, *Org. React.* **1988**, *35*, 513-637.
- [215] A. Devos, J. Remion, A. M. Frisquehesbain, A. Colens, L. Ghosez, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 1180-1181.
- [216] B. Haveaux, A. Dekoker, M. Rens, A. R. Sidani, J. Toye, L. Ghosez, *Org. Synth.* **1980**, *59*, 26.
- [217] A. Fürstner, D. N. Jumbam, H. Weidmann, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6695-6696.
- [218] A. Fürstner, *Active Metals*, VCH, Weinheim, **1995**.
- [219] T. Mukaiyama, T. Sato, J. Hanna, *Chem. Lett.* **1973**, 1041-1044.
- [220] S. Tyrlik, Wolochow.I, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1973**, 2147-2148.

- [221] J. E. McMurry, M. P. Fleming, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 4708-4709.
- [222] J. E. McMurry, *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 405-411.
- [223] A. Fürstner, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1993**, *32*, 164-189.
- [224] A. Fürstner, B. Bogdanovic, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1996**, *35*, 2442-2469.
- [225] A. Fürstner, H. Weidmann, *Synthesis* **1987**, 1071-1075.
- [226] D. L. J. Clive, K. S. K. Murthy, C. Zhang, W. D. Hayward, S. Daigneault, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 509-511.
- [227] D. L. J. Clive, K. S. K. Murthy, A. G. H. Wee, J. S. Prasad, G. V. J. Dasilva, M. Majewski, P. C. Anderson, C. F. Evans, R. D. Haugen, L. D. Heerze, J. R. Barrie, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3018-3028.
- [228] D. L. J. Clive, C. Z. Zhang, K. S. K. Murthy, W. D. Hayward, S. Daigneault, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6447-6458.
- [229] A. Fürstner, H. Weintritt, A. Hupperts, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6637-6641.
- [230] A. Fürstner, A. Ptock, H. Weintritt, R. Goddard, C. Kruger, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1995**, *34*, 678-681.
- [231] A. Fürstner, A. Hupperts, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4468-4475.
- [232] J. A. Joule, K. Mills, *Heterocyclic Chemistry*, Blackwell, Oxford, **2000**.
- [233] T. L. Yao, M. A. Campo, R. C. Larock, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2677-2680.
- [234] M. Amjad, D. W. Knight, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 539-541.
- [235] A. Fürstner, V. Mamane, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6264-6267.
- [236] V. Mamane, P. Hannen, A. Fürstner, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4556-4575.
- [237] C. Nieto-Oberhuber, M. P. Munoz, E. Bunuel, C. Nevado, D. J. Cardenas, A. M. Echavarren, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 2402-2406.
- [238] M. Preisnerberger, A. Schier, H. Schmidbaur, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1999**, 1645-1650.
- [239] K. A. Porter, A. Schier, H. Schmidbaur, *Organometallics* **2003**, *22*, 4922-4927.
- [240] M. T. Reetz, K. Sommer, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3485-3496.
- [241] K. Szabo-Pusztay, L. Szabo, *Synthesis* **1979**, 276-277.
- [242] N. A. Petasis, Y. H. Hu, *Curr. Org. Chem.* **1997**, *1*, 249-286.
- [243] S. H. Pine, in *Org. React., Vol. 43*, New York, **1993**, pp. 1-91.
- [244] T. Okazoe, K. Takai, K. Oshima, K. Utimoto, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4410-4412.
- [245] N. A. Petasis, E. I. Bzowej, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1327-1330.
- [246] F. N. Tebbe, G. W. Parshall, G. S. Reddy, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3611-3613.
- [247] T. R. Howard, J. B. Lee, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6876-6878.
- [248] D. L. Hughes, J. F. Payack, D. W. Cai, T. R. Verhoeven, P. J. Reider, *Organometallics* **1996**, *15*, 663-667.
- [249] S. K. Meegalla, R. Rodrigo, *Synthesis* **1989**, 942-944.
- [250] R. B. Woodward, R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 395-397.
- [251] R. B. Woodward, R. Hoffmann, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1969**, *8*, 781-853.
- [252] M. D'Auria, *Heterocycles* **1996**, *43*, 1305-1334.
- [253] M. D'Auria, *Heterocycles* **1996**, *43*, 1529-1558.
- [254] T. Kawasaki, M. Sakamoto, *J. Indian Chem. Soc.* **1994**, *71*, 443-457.
- [255] O. De Silva, V. Snieckus, *Synthesis* **1971**, 254-255.
- [256] V. H. Rawal, R. J. Jones, M. P. Cava, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2423-2426.
- [257] P. P. Fu, R. G. Harvey, *Chem. Rev.* **1978**, *78*, 317-361.
- [258] J. L. Kice, J. M. Anderson, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 5242-5245.
- [259] Y. Liu, I. F. F. Lien, S. Ruttgaizer, P. Dove, S. D. Taylor, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 209-212.
- [260] M. Hedayatulla, J. C. Leveque, L. Denivelle, *C. R. Acad. Sc. Paris, Serie C* **1971**, *273*, 1444-1447.
- [261] M. Hedayatulla, J. C. Leveque, L. Denivelle, *C. R. Acad. Sc. Paris, Serie C* **1972**, *274*, 1937-1940.

- [262] J. Charalambous, M. J. Frazer, W. Gerrard, *J. Chem. Soc.* **1964**, 5480-5482.
- [263] J. M. Fu, B. P. Zhao, M. J. Sharp, V. Snieckus, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1683-1685.
- [264] F. Sanger, G. M. Air, B. G. Barrell, N. L. Brown, A. R. Coulson, J. C. Fiddes, C. A. Hutchison, P. M. Slocombe, M. Smith, *Nature* **1977**, *265*, 687-695.
- [265] F. Sanger, A. R. Coulson, T. Friedmann, G. M. Air, B. G. Barrell, N. L. Brown, J. C. Fiddes, C. A. Hutchison, P. M. Slocombe, M. Smith, *J. Mol. Biol.* **1978**, *125*, 225-246.
- [266] K. Hardy, *Bacterial Plasmids*, Van Nostrand Reinhold, 2. Auflage, Wokingham, **1986**.
- [267] W. Brackman, E. Havinga, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1955**, *74*, 1100-1106.
- [268] W. Brackman, E. Havinga, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1955**, *74*, 1107-1118.
- [269] W. Brackman, E. Havinga, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1955**, *74*, 937-955.
- [270] R. T. Scannell, J. R. Barr, V. S. Murty, K. S. Reddy, S. M. Hecht, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3650-3651.
- [271] U. S. Singh, R. T. Scannell, H. Y. An, B. J. Carter, S. M. Hecht, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12691-12699.
- [272] W. Lytollis, R. T. Scannell, H. Y. An, V. S. Murty, K. S. Reddy, J. R. Barr, S. M. Hecht, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12683-12690.
- [273] S. E. Wolkenberg, D. L. Boger, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2477-2495.
- [274] A. Fürstner, F. Stelzer, A. Rumbo, H. Krause, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1856-1871.
- [275] A. Fürstner, H. Krause, O. R. Thiel, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6373-6380.
- [276] M. G. Saulnier, J. F. Kadow, M. M. Tun, D. R. Langley, D. M. Vyas, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8320-8321.
- [277] R. C. Larock, T. Qingping, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2002-2009.
- [278] G. T. Crisp, W. J. Scott, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7500-7506.
- [279] A. Garcia Martinez, R. Martinez Alvarez, M. Madueno Casado, L. R. Subramanian, M. Hanack, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 275-279.
- [280] Y. Yamano, M. Mimuro, M. Ito, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 2713-2724.
- [281] H. Karnekawa, H. Senboku, M. Tokuda, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1591-1594.
- [282] R. Grigg, P. Kennewell, V. Savic, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 5489-5494.
- [283] I. A. O'Neil, K. M. Hamilton, J. A. Miller, R. J. Young, *Synlett* **1995**, 151-152.
- [284] K. M. Brummond, K. D. Gesenberg, J. L. Kent, A. D. Kerekes, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8613-8616.
- [285] Z. X. Wang, Y. Tu, M. Frohn, J. R. Zhang, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11224-11235.
- [286] P. G. Gassmann, J. J. Valcho, G. S. Proehl, C. F. Cooper, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6519-6526.
- [287] T. Cohen, M. D. Doubleday, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4784-4786.
- [288] C. E. Harding, S. L. King, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 883-886.
- [289] E. Doris, L. Dechoux, C. Mioskowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12700-12704.
- [290] A. Padwa, T. Caruso, S. Nahm, A. Rodriguez, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2865-2871.
- [291] M. Adamczyk, D. S. Watt, D. A. Netzel, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4226-4237.
- [292] M. Bella, G. Piancatelli, M. C. Pigro, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12387-12398.
- [293] T. Joh, H. Nagata, S. Takahashi, *Chem. Lett.* **1992**, 1305-1308.
- [294] D. R. Arnold, S. A. Mines, *Can. J. Chem.* **1989**, *67*, 689-698.
- [295] Z. Xi, R. Hara, T. Takahashi, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4444-4448.
- [296] W. Holtmeier, P. Welzel, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 3423-3426.
- [297] J. Malthete, J. Billard, J. Jacques, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **1977**, *41*, 15-20.
- [298] R. Bernardi, T. Caronna, D. Coggiola, F. Ganazzoli, S. Morrocchi, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1045-1050.
- [299] M. G. Bursavich, C. W. West, D. H. Rich, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2317-2320.
- [300] E. W. Garbisch, *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 4243-4249.

- [301] H. N. Khastagir, B. K. Bhattacharyya, *J. Indian Chem. Soc.* **1949**, *26*, 296-300.
- [302] M. S. Passafaro, B. A. Keay, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 429-432.
- [303] T. Okano, Y. Satou, M. Tamura, J. Kiji, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, *70*, 1879-1885.
- [304] J. J. M. Lamberts, T. J. H. M. Cuppen, W. H. Laarhoven, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1985**, 1819-1827.
- [305] J. Höhn, J. Pickardt, P. Weyerstahl, *Chem. Ber.* **1983**, *116*, 798-807.
- [306] W. M. Bandaranayake, N. V. Riggs, *Aust. J. Chem.* **1981**, *34*, 115-129.
- [307] D. G. Thomas, A. H. Nathan, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 331-334.
- [308] T. Taniguchi, H. Nagata, R. M. Kanada, K. Kadota, M. Takeuchi, K. Ogasawara, *Heterocycles* **2000**, *52*, 67-71.
- [309] P. C. Montevecchi, M. L. Navacchia, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8035-8037.
- [310] R. Schubert, H. F. Grützmacher, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5323-5328.
- [311] T. Stüdemann, M. Ibrahim-Quali, P. Knochel, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1299-1316.
- [312] G. Drefahl, K. Ponsold, *Chem. Ber.* **1960**, *93*, 519-523.
- [313] F. D'Onofrio, A. Scettri, *Synthesis* **1985**, 1159-1161.
- [314] T. Calogeropoulou, G. B. Hammond, D. F. Wiemer, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4185-4190.
- [315] J. Wu, Q. Zhu, L. Wang, R. Fathi, Z. Yang, *J. Org. Chem.* **2003**, *66*, 670-673.
- [316] S. Rodriguez, F. Camps, G. Fabrias, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8052-8058.
- [317] D. H. Huh, J. S. Jeong, H. B. Lee, H. Ryu, Y. G. Kim, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9925-9932.
- [318] A. L. Braga, J. V. Comasseto, N. Petragnani, *Synthesis* **1984**, 240-243.
- [319] H. Kotsuki, I. Saito, T. Matsuura, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 469-472.
- [320] T. Hashino, A. Kawamata, S. Azuma, G. Imokawa, K. Yamaki, Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP07,053,451, **1995**.
- [321] G. Albers-Schönberg, B. H. Arison, J. L. Smith, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 2911-2914.
- [322] M. Hori, H. Ozeki, T. Iwamura, H. Shimizu, T. Kataoka, N. Iwata, *Heterocycles* **1990**, *31*, 23-26.
- [323] E. Pretsch, T. Clerc, J. Seibl, W. Simon, *Tabellen zur Strukturaufklärung organischer Verbindungen mit spektroskopischen Methoden*, Springer-Verlag, Berlin, **1976**.