

Studien zur Olefinmetathese und deren Anwendung in der Synthese mittlerer Ringe

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)

dem Fachbereich Chemie
der Universität Dortmund vorgelegt von

Christoph Müller

aus Wallau an der Lahn

2006

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

Tag der mündlichen Prüfung:

Die vorliegende Arbeit entstand auf Anregung und unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. A. Fürstner am Max-Planck-Institut für Kohlenforschung in Mülheim an der Ruhr in der Zeit von Oktober 2003 bis September 2006.

Meinen Eltern

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. Alois Fürstner, für die Aufnahme in den Arbeitskreis, die interessante Themenstellung, den großzügig gewährten wissenschaftlichen Freiraum, sein stetig gezeigtes Interesse sowie für die ausgezeichneten Arbeitsbedingungen.

Herrn Prof. Dr. Norbert Krause, Universität Dortmund, danke ich für die freundliche Übernahme des Korreferats.

Bei der Stiftung Stipendien-Fonds des Verbandes der Chemischen Industrie bedanke ich mich herzlich für die Gewährung eines Kekulé-Stipendiums.

Allen Mitgliedern des Arbeitskreises Fürstner danke ich für die gute Zusammenarbeit, die hervorragende Arbeitsatmosphäre und die schönen Stunden innerhalb und außerhalb des Laboralltages.

Philipp Buchgraber und Alexander Korte gilt mein Dank für die zügige und ausführliche Korrektur der vorliegenden Arbeit.

Ich danke herzlich Helga Krause, Günter Seidel, Daniel Laurich, Karin Radkowski sowie Sigrid Holle für die exzellente Organisation des Labors und ihre ständige Hilfsbereitschaft. Günter Seidel und Daniel Laurich danke ich für die Bereitstellung von Startmaterialien für die Synthese des Microcarpalids und dessen Analoga. Dr. Cristina Nevado möchte ich für die freundliche Hilfe bei den theoretischen Berechnungen in der Synthese von Aspercyclid C danken.

Allen Mitarbeitern der analytischen Abteilungen des Max-Planck-Institutes danke ich für die Durchführung und Auswertung zahlreicher Analysen. Insbesondere Herrn Ettl aus der NMR-Abteilung, Herrn Schmöller, Herrn Klein, Herrn Joppek und Frau Blumenthal aus der MS-Abteilung, Herrn Waßmuth aus der IR-Abteilung und Herrn Kolbe aus dem Elementaranalysenlabor sei für die zügige und zuverlässige Bearbeitung meiner Proben gedankt. Herrn Deege, Frau Hinrichs, Herrn Breitenbruch, Frau Jocks und Frau Leichtweiß

danke ich für die analytischen und präparativen HPLC-Trennungen. Für die Durchführung der zahlreichen Kristallstrukturanalysen danke ich Frau Dreier, Herrn Rust und Herrn Lehmann.

Frau Lickfeld gilt mein Dank für die Hilfe in allen organisatorischen Angelegenheiten.

Schließlich möchte ich meinen Eltern für die immerwährende Unterstützung und das mir entgegengebrachte Vertrauen danken. Ihnen möchte ich diese Arbeit widmen.

Inhaltsverzeichnis

1	Allgemeine Einleitung.....	1
1.1	Entwicklung der Olefinmetathese	1
1.2	Anwendungen der Ruthenium-Komplexe in der Olefinmetathese	10
1.2.1	Polymerisationen (ROMP).....	10
1.2.2	Kreuzmetathese	11
1.2.3	Ringschlussmetathese (RCM).....	12
2	Studien zur Olefinmetathese	20
2.1	Untersuchung des elektronischen Einflusses verschiedener <i>N</i> -heterocyclischer Carbenliganden auf die Katalysatoraktivität von Ruthenium-Komplexen der zweiten Generation.....	20
2.1.1	Einleitung	20
2.1.2	Synthese der Ruthenium-Komplexe.....	21
2.1.3	Kinetische Untersuchungen.....	26
2.2	Untersuchungen zur <i>E/Z</i> -Selektivität	29
2.2.1	Einleitung	29
2.2.2	Synthese der Komplexe.....	30
2.2.3	Studien zur <i>E/Z</i> -Selektivität	31
2.3	Fazit.....	32
3	Totalsynthese von Microcarpalid und Analoga	33
3.1	Einleitung	33
3.2	Retrosynthese	39
3.3	Synthese von Microcarpalid und analogen Verbindungen	40
3.4	Biologische Untersuchungen.....	46
3.5	Fazit.....	48
4	Aspercyclid-Synthesen.....	49
4.1	Einleitung	49
4.2	Totalsynthese von Aspercyclid C.....	51
4.2.1	Retrosynthese	51
4.2.2	Synthese von Substraten für die Diaryletherkupplung.....	52
4.2.3	Versuche zur Diaryletherkupplung	54
4.2.4	Modifizierte Synthese des Diarylethers	57
4.2.5	Darstellung von Homoallylalkohol 140	59
4.2.6	Darstellung des Diens 137	61

4.2.7	RCM und Abschluss der Synthese von Aspercyclid C	62
4.3	Studien zur Totalsynthese der Aspercyclide A und B.....	65
4.3.1	Retrosynthese	65
4.3.2	Erste Synthese des Fragmentes 184	66
4.3.3	Alternative Route zur Darstellung des Fragmentes 184	69
4.3.4	Erste Synthese des Diens 201	70
4.3.5	Alternative Darstellung des Diens 201	72
4.3.6	Versuche zur RCM.....	73
4.3.7	Darstellung von Dienen mit verschiedenen Schutzgruppen	77
4.3.8	Untersuchung der hergestellten Diene in der RCM	80
4.4	Fazit.....	85
5	Zusammenfassung und Ausblick	86
6	Experimenteller Teil.....	96
6.1	Allgemeine Bemerkungen.....	96
6.1.1	Arbeitstechniken.....	96
6.1.2	Lösungsmittel	96
6.1.3	Analytische Methoden.....	97
6.2	Synthesen	99
6.2.1	Synthese neuer Rutheniumpräkatalysatoren für die Metathese	99
6.2.2	Synthese von (-)-Microcarpalid und Analoga	112
6.2.3	Synthese der Aspercyclide	123
7	Literatur.....	157
8	Anhang	164
8.1	Kristallstrukturen.....	164
8.1.1	Kristallographische Daten der Verbindung 60	164
8.1.2	Kristallographische Daten der Verbindung 129	166
8.1.3	Kristallographische Daten der Verbindung 130	168
8.1.4	Kristallographische Daten der Verbindung 180	170

Abkürzungsverzeichnis

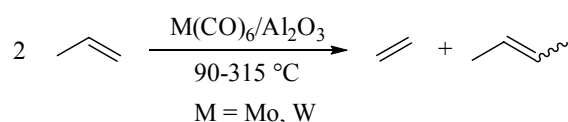
abs.	absolut	<i>J</i>	Kopplungskonstante
Anal.	Analytisch	kat.	katalytisch
Ar	Aryl	LM	Lösungsmittel
ber.	berechnet	M	Molarität
Cp	Cyclopentadienyl	<i>m</i>	meta
Cy	Cyclohexyl	<i>m/z</i>	Verhältnis Masse/Ladung
d	Tag	max.	maximal
d.r.	Verhältnis der Diastereomeren	Me	Methyl
DC	Dünnschichtchromatographie	Mes	Mesityl
DMAP	4-(Dimethylamino)pyridin	MHz	Megahertz
DMF	N,N-Dimethylformamid	min	Minute
DMSO	Dimethylsulfoxid	MS	Massenspektrometrie
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss	MTBE	Methyl- <i>tert</i> -butylether
EI	Elektronenstoß-Ionisation	N	Normalität
eq.	Äquivalente	neg.	negativ
ESI	Elektrospray-Ionisation	NMR	Kernresonanzspektroskopie
Et	Ethyl	<i>o</i>	<i>ortho</i>
EtOAc	Ethylacetat	<i>p</i>	<i>para</i>
FC	Flash-Chromatographie	Ph	Phenyl
GC	Gaschromatographie	pos.	positiv
gef.	gefunden	Pr	Propyl
ges.	gesättigt	PT	1-Phenyl-1H-tetrazol-yl
h	Stunde	quant.	quantitativ
HPLC	Hochleistungsflüssig- chromatographie	RT	Raumtemperatur
HRMS	Hochauflösende- Massenspektrometrie	RV	Rotationsverdampfer
HV	Hochvakuum	SM	Startmaterial
IMes	1,3-Dimesitylimidazol-2-yliden	Tf	Trifluormethylsulfonyl
IMesH ₂	1,3-Dimesityl-4,5-dihydro imidazol-2-yliden	THF	Tetrahydrofuran
IR	Infrarot	UV	Ultraviolett
		vs.	gegen

1 Allgemeine Einleitung

Eine der zentralen Aufgaben der organischen Synthesechemie ist die effiziente Knüpfung neuer C-C-Bindungen. Insbesondere die Olefinmetathese hat sich als verlässliches Instrument für diesen Zweck bewährt. Die enorme Anwendungsbreite dieser Reaktion sowohl in der Polymerchemie als auch zur Synthese komplexer Naturstoffe wurde durch die Verleihung des Nobelpreises für Chemie im Jahre 2005 an YVES CHAUVIN, RICHARD R. SCHROCK und ROBERT H. GRUBBS als den Vorreitern der Metathese gewürdigt.¹⁻³

1.1 Entwicklung der Olefinmetathese

Die Entwicklung der Metathese nahm ihren Anfang in den späten 1950er Jahren, als Industrieforscher bei der Polymerisation cyclischer Olefine mit ZIEGLER-NATTA-Systemen auf unerwartete Resultate stießen. So wurden bei Polymerisationen von Cyclopenten bzw. Norbornen an Stelle der erwarteten gesättigten Polymere hochmolekulare, ungesättigte Verbindungen erhalten.^{4,5} Ähnliche Ergebnisse wurden kurz darauf von NATTA beschrieben, der ebenfalls bei der Polymerisation von Cyclopenten ein ungesättigtes Polymer mit geöffnetem Ring erhielt.⁶ Forscher der Firma PHILLIPS PETROLEUM berichteten zudem über eine ungewöhnliche Disproportionierungsreaktion von Olefinen, bei der durch die Reaktion von Propen in Gegenwart eines Mischkatalysators bestehend aus einem Metallcarbonylkomplex und Aluminiumoxid bei erhöhten Temperaturen Ethen und 2-Buten erhalten wurde (Schema 1).⁷

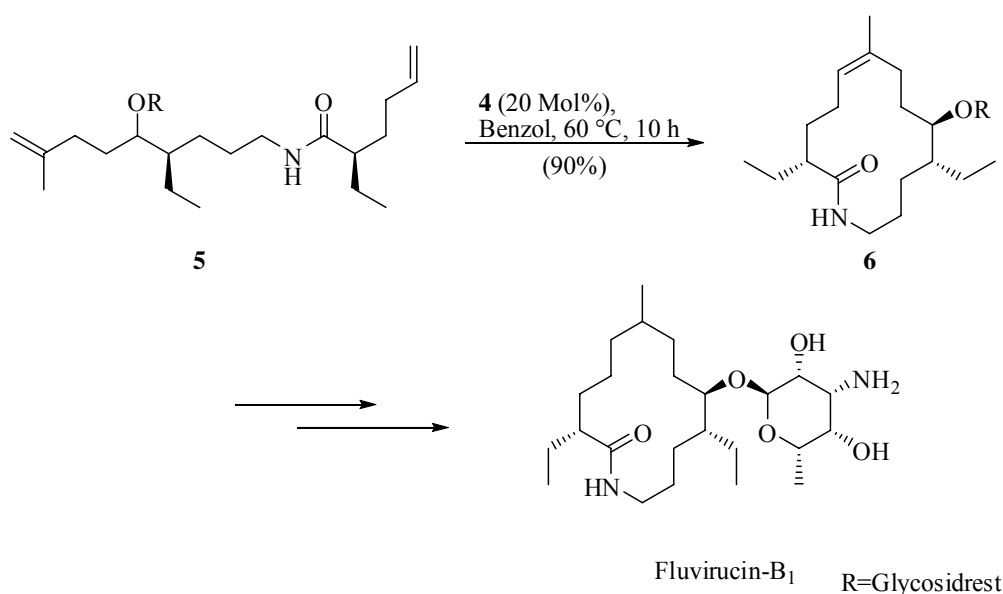


Schema 1: Disproportionierung linearer Olefine.

CALDERON prägte für Reaktionen dieser Art die Bezeichnung Metathese (griech.: μεταθεσις; Meta = Wechsel, Thesis = Position) und schlug als Erklärung zum Ablauf dieser neuen Reaktion einen „Quasicyclobutan-Mechanismus“ vor, in dem die Alkylidengruppen paarweise ausgetauscht werden (Schema 2 oben).⁸

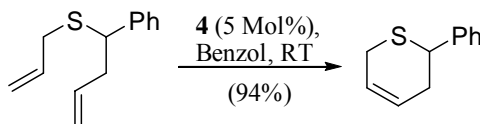
In einer Reihe von Veröffentlichungen wurden verschiedene Präkatalysatoren der Art $[M(=CHCMe_2Ph)(=NAr)(OR_2)]$ ($M = Mo, W$) mit sterisch anspruchsvollen Gruppen Ar und R beschrieben und zur weiteren Aufklärung des Mechanismus der Metathese genutzt.¹⁵⁻¹⁷ Anfang der 1990er Jahre publizierten FU und GRUBBS die Synthese cyclischer Olefine verschiedener Ringgrößen ausgehend von Dienen mittels Ringschlussmetathese (RCM), unter Verwendung des Komplexes **4**.^{18,19}

Die RCM entwickelte sich daraufhin zu einem wichtigen Instrument der organischen Chemie für den Aufbau von Ringsystemen verschiedener Größen. Trotz der Sauerstoff- und Feuchtigkeitsempfindlichkeit der auf Molybdän und Wolfram basierten Katalysatorsysteme und der damit verbundenen erschwerten Handhabbarkeit, wurde die Methode zur Synthese komplexer Naturstoffe angewendet. Ein Beispiel hierfür ist die Fluvirucin-B₁ Synthese von HOVEYDA (Schema 3).²⁰ Dabei wird Dien **5** mit guter Ausbeute unter Verwendung des Molybdänkomplexes **4** in den entsprechenden 14-gliedrigen Ring **6** überführt. Bemerkenswert ist, dass sich in diesem Beispiel eine dreifach substituierte Doppelbindung mit Hilfe der Metathese effizient bilden lässt.



Schema 3: Metathese als Schlüsselschritt in der Fluvirucin-B₁ Synthese.

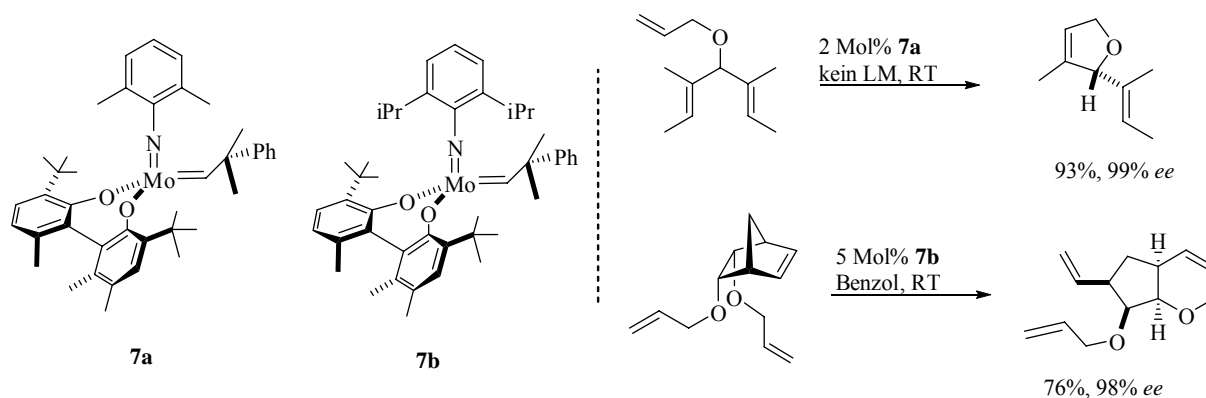
Die SCHROCK-Komplexe ermöglichen es darüber hinaus, Metathesereaktionen an Substraten durchzuführen, die beispielsweise Schwefel- oder Phosphordonoren besitzen (Schema 4). Diese "weichen" Atome werden von den später entwickelten, Ruthenium-basierten Systemen in der Regel nicht toleriert.²¹⁻²⁵



Schema 4: Metathese eines Schwefel-haltigen Substrates.

In Ringöffnungsmetathesepolymerisationen (ROMP) cyclischer Olefine wurden zunächst keine wohldefinierten Katalysatoren eingesetzt.^{26,27} GRUBBS und SCHROCK konnten zeigen, dass sich die neuen, auf Molybdän und Wolfram basierenden Komplexe zur ROMP eignen und dass diese Polymerisationen unter bestimmten Reaktionsbedingungen „lebend“ verlaufen.²⁸ Da die jeweiligen Polymerketten Alkylideneinheiten an den Kettenenden tragen, können die Polymere bei erneuter Zugabe von Monomer das Kettenwachstum fortsetzen. Der besondere Vorteil dieser Methode ist das Erreichen enger Molekulargewichtsverteilungen und die Möglichkeit zur Produktion von Polymerketten definierter Länge. Es wurde gezeigt, dass unterschiedliche Liganden am Metall die Taktizität des Polymers beeinflussen können. Dabei wurde eine größtmögliche Kontrolle mit Hilfe chiraler Binaphtholatliganden erzielt.²⁹⁻³¹ Mit diesen Neuerungen war es nun möglich, die Struktur und die Kettenlänge der herzustellenden Polymere genau zu definieren. Besonders für die technische Anwendung von Polymeren ist die Kontrolle über die durch die Molekülstruktur hervorgerufenen Eigenschaften von enormer Bedeutung.

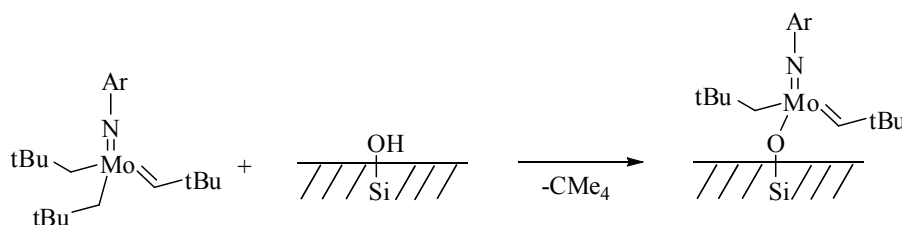
Aufgrund der Tatsache, dass bestimmte sterisch geschützte Biphenolate und Binaphtholate an einem Molybdän-Zentrum zu stabilen Neopentyliden- oder Neophyliden-Molybdän-katalysatoren führen, wurden in den 1990er Jahren enantiomerenreine Komplexe zur asymmetrischen Metathese entwickelt. HOVEYDA und SCHROCK konnten zeigen, dass mit ihren chiralen Katalysatoren asymmetrische Reaktionen mit hohen Ausbeuten und Enantioselektivitäten möglich sind (Schema 5).³²⁻³⁷ Gezeigt sind zwei Beispiele solcher Reaktionen,^{35,36} in denen die beiden strukturverwandten chiralen Komplexe **7a** und **7b** in asymmetrischen Cyclisierungen eingesetzt werden. Die dabei erzielten Enantiomerenüberschüsse sind in beiden Fällen exzellent.



Schema 5: Asymmetrische RCM.

Die asymmetrische Metathese wird mittlerweile auch in der Wirkstoffsynthese angewendet. So konnte zum Beispiel mit ihrer Hilfe die Darstellung eines bislang problematischen Fragments des HIV-Proteaseinhibitors Tipranavir durchgeführt und so die ursprüngliche Synthese stark verkürzt werden.^{38,39,40}

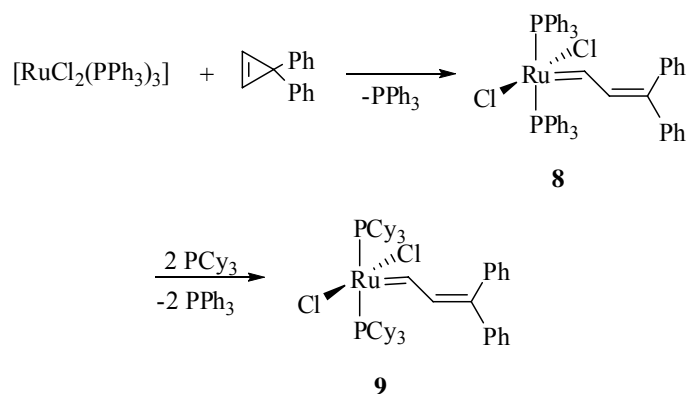
SCHROCK konnte zeigen, dass Dineopentyl-Komplexe durch den Austausch eines Neopentylliganden in definierte, hochreaktive Molybdän- und Wolfram-Metathesekomplexe an Siliziumdioxidoberflächen überführt werden können (Schema 6). Damit wurde der Einsatz von Metathesekatalysatoren dieser Art auch an der Festphase ermöglicht, was zu einer einfacheren Aufarbeitung der Reaktionsgemische führt, da sich der Katalysator nach der Umsetzung leicht entfernen lässt.⁴¹



Schema 6: Präparation eines Festphasenkatalysators.

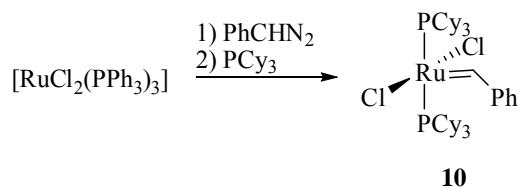
Den bereits oben erwähnten praktischen Nachteilen der auf Molybdän und Wolfram basierenden Katalysatoren für den routinemäßigen Einsatz stand das große Potential der Metathese in der organischen Synthese gegenüber. Diese Tatsache verlangte nach einer Weiterentwicklung der bislang verfügbaren Katalysatorensysteme.

GRUBBS konnte zeigen, dass RuCl_2 einen effizienten Präkatalysator für ROMP-Prozesse darstellt.⁴² Weiterhin wurde beobachtet, dass eine durch Disproportionierung einer Ru^{3+} -Verbindung gebildete Ru^{2+} -Spezies zusammen mit einem gespannten Olefin die ROMP ermöglicht.⁴³ In Folge dieser ersten Untersuchungen wurde der Ruthenium-Carbenkomplex **8** durch eine Ru^{2+} induzierte Umlagerung von Diphenylcyclopropan hergestellt (Schema 7).⁴⁴



Schema 7: Darstellung von Ruthenium Komplexen für die Olefinmetathese.

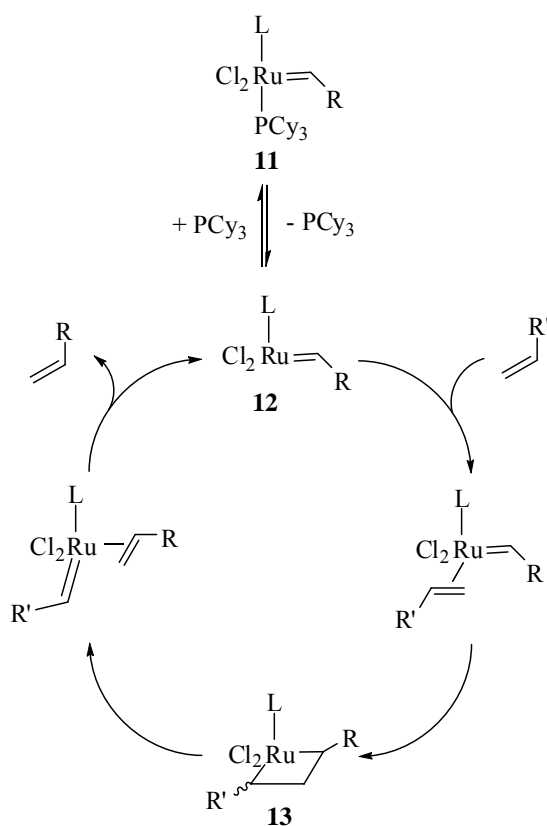
Die Substratvielfalt des Komplexes **8** bezüglich der Metathese beschränkte sich jedoch auf elektronenreiche Olefine. Eine Verbesserung der Reaktivität wurde mit dem Austausch der Triphenylphosphan-Liganden durch basischere Tricyclohexylphosphan-Liganden erreicht.⁴⁵ Der so gebildete Komplex **9** katalysierte sowohl die ROMP nicht gespannter Olefine als auch die RCM acyclischer Alkene. Dabei ist die Stabilität des Komplexes **9** gegenüber Luft und Feuchtigkeit für seine Anwendung von Vorteil. Außerdem toleriert er, verglichen mit den auf Molybdän und Wolfram basierenden Systemen, eine deutlich größere Anzahl funktioneller Gruppen.⁴⁶ Da sich der neue Katalysator in einer Vielzahl von Metathesereaktionen einsetzen ließ, wurde zur besseren Verfügbarkeit eine effizientere Komplex-Synthese entwickelt.^{47,48} Schema 8 zeigt diese verbesserte Synthese des kommerziellen, auch als „GRUBBS Katalysator der ersten Generation“ bezeichneten Komplexes **10**. Dieser wird durch die Reaktion von $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ mit Phenyl Diazomethan und anschließendem Ligandenaustausch mit PCy_3 erhalten. Durch die kommerzielle Verfügbarkeit von Komplex **10** wurde die Anwendung der Metathese in der organischen Synthese deutlich forciert.



Schema 8: Darstellung des GRUBBS-Katalysators **10** der ersten Generation.

Ihre besondere Stabilität gegenüber Luft und Feuchtigkeit verdanken die Ruthenium Komplexe letztlich der von Ruthenium als "spätem" Übergangsmetall bevorzugten Koordination an weiche Lewis-Basen und π -Säuren wie z.B. Olefine. Dies erklärt auch die oben erwähnte Unverträglichkeit "weicher" Atome wie Phosphor oder Schwefel im zu metathetisierenden Substrat.

Untersuchungen zur Ruthenium-katalysierten Metathese sprechen für einen dissoziativen CHAUVIN-Mechanismus (Schema 9).⁴⁹⁻⁵¹ Zunächst bildet sich aus der Katalysatorvorstufe **11** durch Abdissoziieren eines Phosphanliganden der aktive $14e^-$ -Komplex **12**. An diesen koordiniert ein Olefin, was zur anschließenden $[2+2]$ -Cycloaddition unter Bildung eines viergliedrigen Metallacyclus **13** führt. Cycloreversion und Rückbildung der $14e^-$ -Spezies **12** schließen den Katalysezyclus.



Schema 9: Dissoziativer Mechanismus der Metathese mit Ruthenium Komplexen.

Der gezeigte Mechanismus kann zwar prinzipiell den Ablauf der Olefinmetathese erklären, Aussagen über die Herkunft der auftretenden *E/Z*-Selektivitäten lässt er jedoch nicht zu. Genauere experimentelle Untersuchungen zur Struktur des Metallacyclus wurden von PIERS veröffentlicht,⁵² wobei theoretische Betrachtungen von THIEL und von CHEN die dabei beobachtete Vorzugsgeometrie bestätigen (Abbildung 2).^{53,54} Die beiden Chloratome stehen in *trans*-Stellung zueinander, während der viergliedrige Metallacyclus orthogonal zu der die Chloratome verbindenden Achse angeordnet ist.

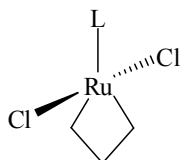


Abbildung 2: Berechnete Vorzugsgeometrie des Metallacyclus.

Der während des Katalysezyklus am Metall verbleibende Ligand L hat eine entscheidende Auswirkung auf die Aktivität des jeweiligen Katalysators. So bewirkt die größere Basizität der Tricyclohexylphosphan-Liganden gegenüber den Triphenylphosphan-Liganden den Reaktivitätsunterschied der oben gezeigten Komplexe **8** und **9**. Als sterisch und elektronisch mit den Phosphanliganden verwandte Systeme können *N*-heterocyclische Carbene (NHC) angesehen werden. Diese stellen jedoch stärkere σ -Donoren dar, wobei ihre π -Akzeptorfähigkeit als gering betrachtet wird.⁵⁵ HERRMANN konnte durch die Substitution der beiden Phosphan-Liganden des Komplexes **10** durch stabile NHCs einen neuen Komplex herstellen, der zwar metatheseaktiv ist, aber nur eine geringe Aktivität aufweist.⁵⁶ Eine deutlich gesteigerte Aktivität konnte dagegen durch den Austausch nur eines Phosphan-Liganden erreicht werden.⁵⁷⁻⁶⁰ Der starke σ -Donoreffekt des am Ruthenium verbleibenden NHC-Liganden stabilisiert dabei die nach Abdissoziation des Phosphan-Liganden auftretenden Intermediate und bewirkt eine höhere Reaktivität der $14e^-$ -Spezies gegenüber π -Säuren.⁵¹ Drei wichtige Vertreter dieser neuen Generation von Komplexen sind in Abbildung 3 gezeigt. Komplex **15** wird als „GRUBBS-Katalysator der zweiten Generation“ bezeichnet.

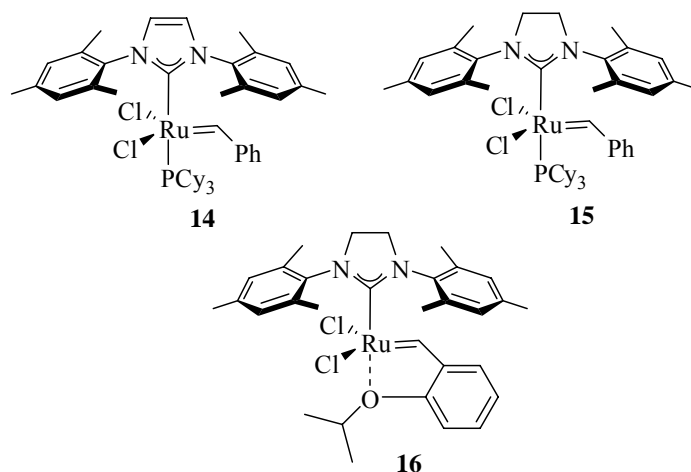
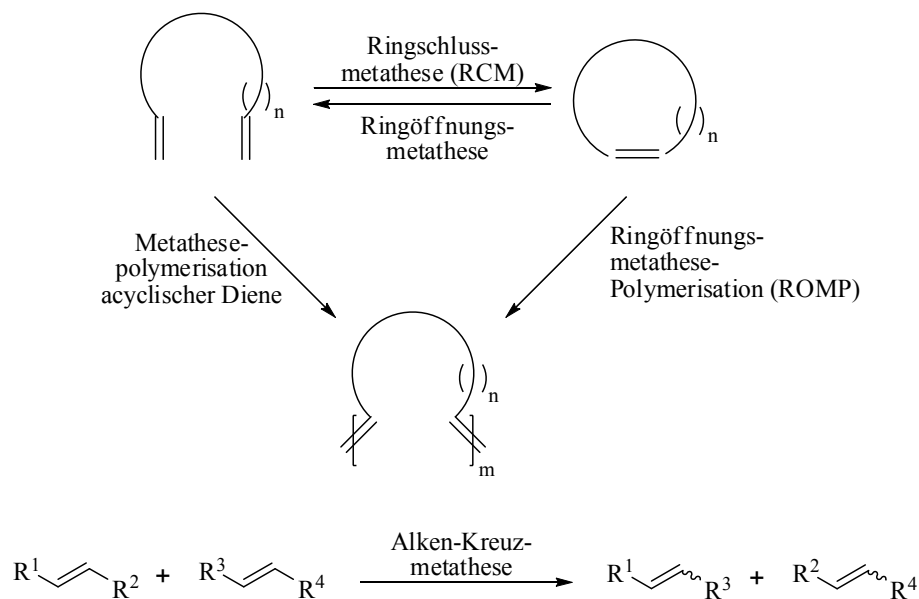


Abbildung 3: Ruthenium Komplexe mit NHC-Liganden.

Durch Vergleichsexperimente fand GRUBBS heraus, dass Komplex **15** eine etwas höhere Aktivität als der Komplex **14** von NOLAN aufweist.⁶¹ Eine zusätzliche Aktivitätssteigerung konnte durch den Austausch des verbliebenen Phosphor-Liganden durch schwächer bindende Liganden wie Pyridin erreicht werden.⁶²⁻⁶⁴ Auch der von HOVEYDA und BLECHERT unabhängig voneinander entwickelte Komplex **16** leitet sich vom Stammsystem **15** ab. In diesem Fall besetzt der Sauerstoff der Isopropylethergruppe eine Koordinationsstelle des Rutheniums.^{65,66} Komplex **16** eignet sich besonders für die Bildung trisubstituierter Alkene und kann darüber hinaus nach der Reaktion weitgehend wiedergewonnen werden.

1.2 Anwendungen der Ruthenium-Komplexe in der Olefinmetathese

Die Olefin-Metathese in all ihren unterschiedlichen Erscheinungsformen (siehe Schema 10) hat die organische Chemie in den vergangenen Jahren nachhaltig beeinflusst. Im Folgenden soll kurz auf die unterschiedlichen Metathesereaktionen eingegangen werden, wobei der Schwerpunkt auf der Anwendung der RCM zur Synthese mittlerer Ringe liegen wird. Außerdem soll das stereochemische Problem der *E/Z*-Selektivität bei der RCM genauer beleuchtet werden.

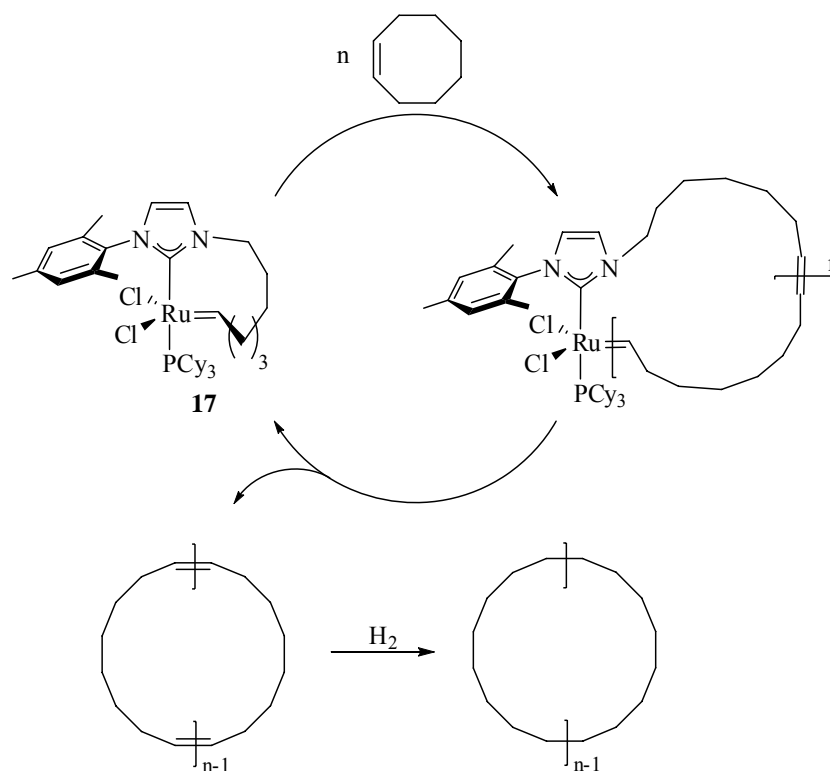


Schema 10: Die wichtigsten Olefin-Metathesereaktionen.

1.2.1 Polymerisationen (ROMP)

Wie bereits oben erwähnt, stellt die ROMP ein wertvolles Werkzeug für die Bildung definierter Polymere dar. Ein aktuelles Beispiel sind cyclische Polymere, die bislang nur recht umständlich über Macrocyclisierungsreaktionen linearer Polymerketten unter Hochverdünnung zugänglich waren.⁶⁷ Aufgrund von Nebenreaktionen ist es jedoch schwierig auf diesem Wege sauberes, hochmolekulares Material zu erhalten.

In dem von FÜRSTNER entwickelten Komplex **17** ist das Carben über eine aliphatische Kette mit dem NHC-Liganden verbunden.⁶⁸ Mit Cycloocten bildet sich durch Insertion ein wachsender Polymercyclus am Komplex, der immer wieder durch „Backbiting“ teilweise abgespalten wird. Unter „Backbiting“ wird die Abspaltung polymerer Einheiten aus einer wachsenden Kette durch Angriff des aktiven Kettenendes auf eine im Rückgrat der Kette befindliche Funktionalität verstanden. Da das Kettenwachstum schneller verläuft als das „Backbiting“, ist es aber möglich, Molekulargewichte von $\overline{M}_n > 100000$ herzustellen.⁶⁹ Nach Hydrierung erhält man auf diese Weise cyclisches Polyethylen (Schema 11).

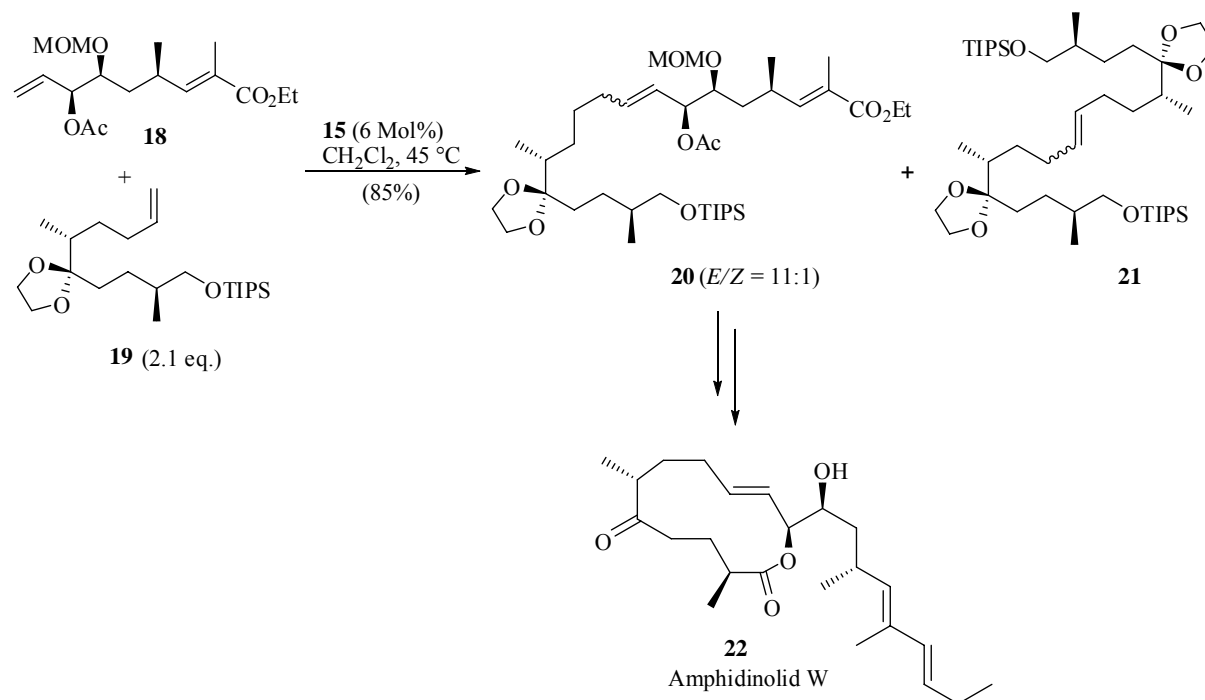


Schema 11: Bildung cyclischer Polymere mittels Olefinmetathese.

1.2.2 Kreuzmetathese

Obwohl die Alken-Kreuzmetathese in wichtigen industriellen Anwendungen zum Einsatz kommt,^{70,71} wurde diese Methode in der Naturstoffsynthese lange Zeit nur selten eingesetzt. Grund hierfür war neben der geringen *E/Z*-Selektivität der Reaktion und der fehlenden Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen vor allem das Auftreten unerwünschter Homodimerisierungsprodukte. Seit Entwicklung der Ruthenium Katalysatoren der zweiten Generation wird auch die Kreuzmetathese zunehmend in der Synthese komplexer Naturstoffe verwendet.

An dieser Stelle soll exemplarisch die Bedeutung einer Fragmentkupplungsreaktion mit Hilfe der Kreuzmetathese für die moderne Synthesechemie verdeutlicht werden. Schema 12 zeigt einen Schlüsselschritt in der von GHOSH und Mitarbeitern durchgeführten Totalsynthese von Amphidinolid W (**22**).⁷² Mit Hilfe des GRUBBS-Katalysators der zweiten Generation **15** wurde das gewünschte Kreuzkupplungsprodukt **20** mit hoher Ausbeute und guter *E/Z*-Selektivität durch Kupplung der beiden terminalen Alkene **18** und **19** gebildet. Ein Überschuss des acetalgeschützten Alkens **19** war jedoch nötig, da dieses Substrat in einer Konkurrenzreaktion auch zum Dimerisierungsprodukt **21** führte.



Schema 12: Anwendung der Kreuzmetathese in der Totalsynthese von Amphidinolid W (**22**).

1.2.3 Ringschlussmetathese (RCM)

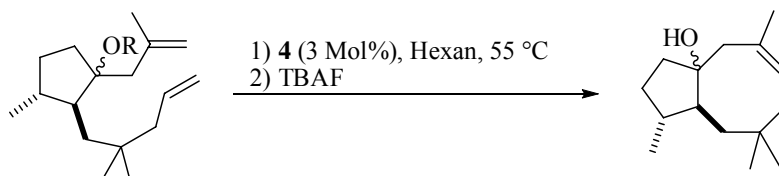
Die Alken-Ringschlussmetathese ist eine der effektivsten Methoden zur Bildung carbo- bzw. heterocyclischer Systeme verschiedener Größen. Ringe der Form (CH₂)_n werden nach ZIEGLER nach der Ringgröße mit n = 3,4 als kleine Ringe, mit n = 5-7 als normale Ringe, mit n = 8-11 als mittlere Ringe und mit n ≥ 12 als große Ringe oder Macrocyclen bezeichnet.⁷³

In den letzten Jahren hat sich die Ringschlussmetathese zu einer der leistungsfähigsten Methoden insbesondere zur Herstellung von Macrocyclen entwickelt. Macrocyclen treten verbreitet in den Strukturen von Tumorthapeutika, Antibiotika und Antimykotika auf. Nicht jede Ringgröße lässt sich dabei gleichermaßen leicht herstellen. Wegen des enthalpischen Einflusses (Spannungsentwicklung in Übergangszustand und Produkt) und des Entropie-Effekts (Wahrscheinlichkeit der Begegnung der Kettenenden) gestaltet sich die Synthese mittlerer Ringe generell am schwierigsten. Die Ringspannung begünstigt zudem reverse Metatheseprozesse, wie die Ringöffnungsmetathese. Die treibende Kraft bei der RCM ist im Wesentlichen das Freisetzen von Ethen.

Besonders unsicher ist die Vorhersagbarkeit der Konfiguration der neu gebildeten Doppelbindung. Derzeit gibt es keine verlässliche Variante der RCM, die es erlaubt, selektiv ausschließlich die *E*- bzw. die *Z*-konfigurierte Doppelbindung zu erzeugen. Daneben müssen die Reaktionsbedingungen für jede RCM-Reaktion optimiert werden, um vor allem die durch intermolekulare Metathese auftretende Polymerbildung zu unterdrücken. Da Metathesereaktionen von einer Vielzahl von Parametern beeinflusst werden, gibt es bisher keine allgemeinen Bedingungen, die zu vorhersagbaren Ergebnissen führen.⁷⁴

Es soll nun anhand einiger Beispiele auf die Anwendung der RCM zur Bildung mittlerer Ringsysteme und das Problem der *E/Z*-Selektivität bei diesen Transformationen eingegangen werden.

Achtgliedrige, carbocyclische Ringe sind in terrestrischen Pflanzen, maritimen Organismen und Pilzen weit verbreitet.⁷⁵ Bewährte Methoden zum Aufbau kleinerer Ringe lassen sich nicht ohne weiteres auf die Synthese cyclooctanoider Strukturen übertragen. Daher stellte die effiziente Synthese dieser Ringe lange Zeit eine große Herausforderung dar. Problematisch beim direkten Aufbau achtgliedriger Ringe aus acyclischen Vorstufen sind neben der hohen Ringspannung die auftretenden transannularen Wechselwirkungen. Die RCM erwies sich als wertvolles Syntheseinstrument für die Bildung dieser schwer zugänglichen Systeme.⁷⁶ Man fand heraus, dass es für eine erfolgreiche Cyclisierung entscheidend ist, konformativ eingeschränkte Substrate zu verwenden, die z.B. bereits einen Ring aufweisen. Daraus entstehen bicyclische Systeme mit annellierten Ringen.^{77,78} Ein Beispiel für die Anwendung dieses Konzeptes ist die von FÜRSTNER beschriebene Synthese von Dactylol und 3a-Epidactylol in nur sechs Synthesestufen.⁷⁹ Schema 13 zeigt den Metatheseschritt und die anschließende Entschützung zum Zielmolekül. Für das Gelingen der Metathese war es notwendig, die Alkoholfunktion mit einer TMS-Gruppe zu schützen (Einträge 1 und 2). Ohne diese Schutzgruppe wurde keine Produktbildung beobachtet (Eintrag 3). Nur der SCHROCK-Komplex **4** lieferte im gezeigten Beispiel den gewünschten achtgliedrigen Ring mit trisubstituiertem Alken in guten Ausbeuten. Der GRUBBS-Katalysator der ersten Generation **10** erwies sich dagegen als ungeeignet.

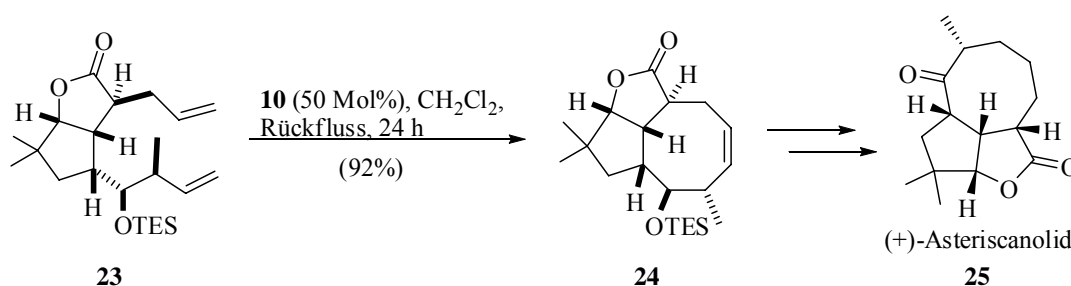


Eintrag	R	OH	Ausbeute (%)
1	SiMe ₃	β	92 ^[a]
2	SiMe ₃	α	85 ^[b]
3	H	α/β	0

[a] Dactylol, [b] Epidactylol.

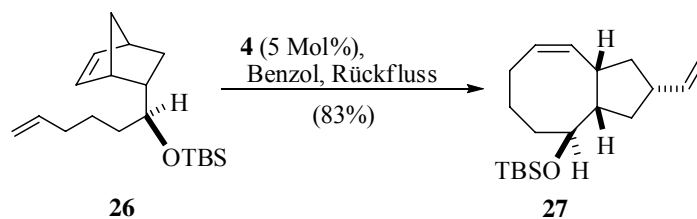
Schema 13: RCM in der Synthese von Dactylol.

Ein weiteres Beispiel für die Anwendung des Konzeptes der konformativen Einschränkung ist in Schema 14 gezeigt. Es handelt sich um die Synthese der vollständig funktionalisierten Vorstufe **24** für die Totalsynthese von (+)-Asteriscanolid (**25**).⁸⁰ Hier fungiert das Oxabicyclo[3.3.0]octan im Gerüst von Dien **23** als Templat und ermöglicht dadurch den Ringschluss.



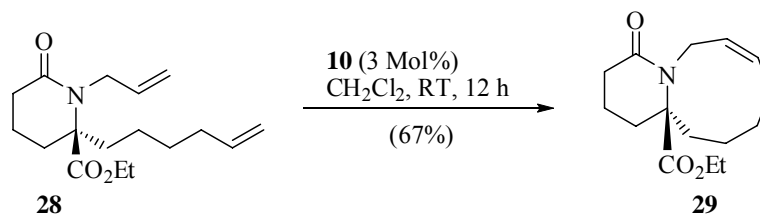
Schema 14: RCM in der Synthese von (+)-Asteriscanolid (**25**).

Als Alternative zur direkten Cyclisierung von 1,9-Dienen wurde von BLECHERT eine Domino-Strategie vorgeschlagen (Schema 15). Dabei wird eine Ringöffnungs-, Ringschluss- und Kreuzmetathese funktionalisierter Norbornene wie **26** kombiniert.⁸¹ Treibende Kraft dieser Umsetzung ist das Freiwerden der Ringspannung des Norbornens. Gezeigt sind in Schema 15 lediglich die Ringöffnungs- und die Ringschlussmetathese zur Bildung des achtegliedrigen Ringes **27**. Im Anschluss kann an der terminalen Doppelbindung eine Kreuzmetathese durchgeführt werden.



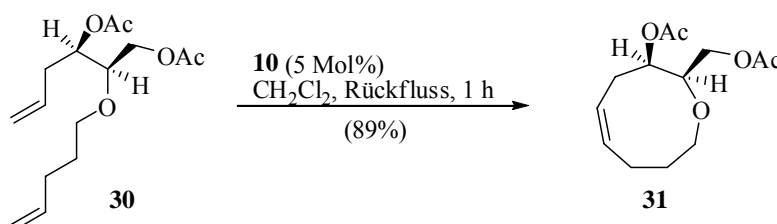
Schema 15: Domino-Strategie nach BLECHERT.

Auch bei der Darstellung neungliedriger Ringe mittels RCM kann das Konzept der konformativen Einschränkung des Diens durch einen bereits vorhandenen Ring genutzt werden. Dieses wird anhand der RCM des Diens **28** zum bicyclischen Lactam **29** in Schema 16 verdeutlicht.⁸²



Schema 16: Neunringbildung mittels RCM unter Ausnutzung der konformativen Einschränkung.

In einigen Fällen gelingt die RCM auch ohne einen zusätzlichen Ring im Substrat. So konnte CRIMMINS zeigen, dass die RCM des Diens **30** in einer Ausbeute von 89% verläuft. Dabei wird vermutlich durch die Substituenten eine *gauche*-Konformation erreicht, welche durch die sich daraus ergebende räumliche Nähe der beiden Doppelbindungen den Ringschluss erleichtern sollte (Schema 17).⁸³ Neben 10% des zurückgewonnenen Diens **30** konnte der gewünschte Cyclus **31** in einer Ausbeute von 89% dargestellt werden. Eine Polymerbildung bzw. das Auftreten von Dimeren wurde nicht berichtet.

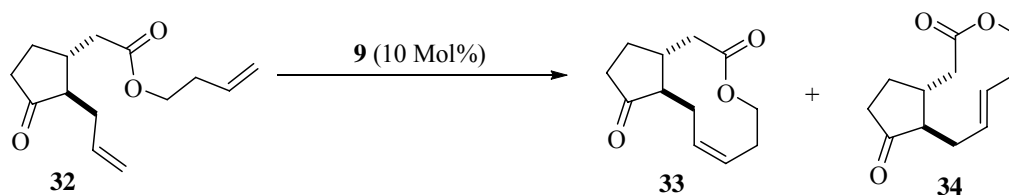


Schema 17: Neunring Bildung ohne zusätzlichen Ring.

Beobachtet man bei der RCM bis zu einer Ringgröße von neun Atomen fast ausschließlich die Bildung *Z*-konfigurierter Doppelbindungen[§], so treten bei größeren Ringsystemen in der Regel *E/Z*-Gemische auf. Bis jetzt gibt es lediglich Ansätze, mit deren Hilfe die Zusammensetzung der Produktmischung zu Gunsten der einen oder der anderen Konfiguration der gebildeten Doppelbindung beeinflusst werden kann.

Die erste Synthese eines zehngliedrigen Naturstoffes mit Hilfe der RCM wurde von FÜRSTNER berichtet (Schema 18).⁸⁴ Hierbei konnte sowohl das Jasmin Ketolacton **33**, als auch das entsprechende *E*-Isomer **34** erhalten werden. Der Katalysator **9** der ersten Generation ergab ausgehend von Dien **32** im Metatheseschritt jeweils ein *E/Z*-Gemisch des Zehnrings. Eine Änderung des Lösungsmittels bewirkte in diesem Fall bereits eine gewisse Verschiebung des Isomeren-Verhältnisses.

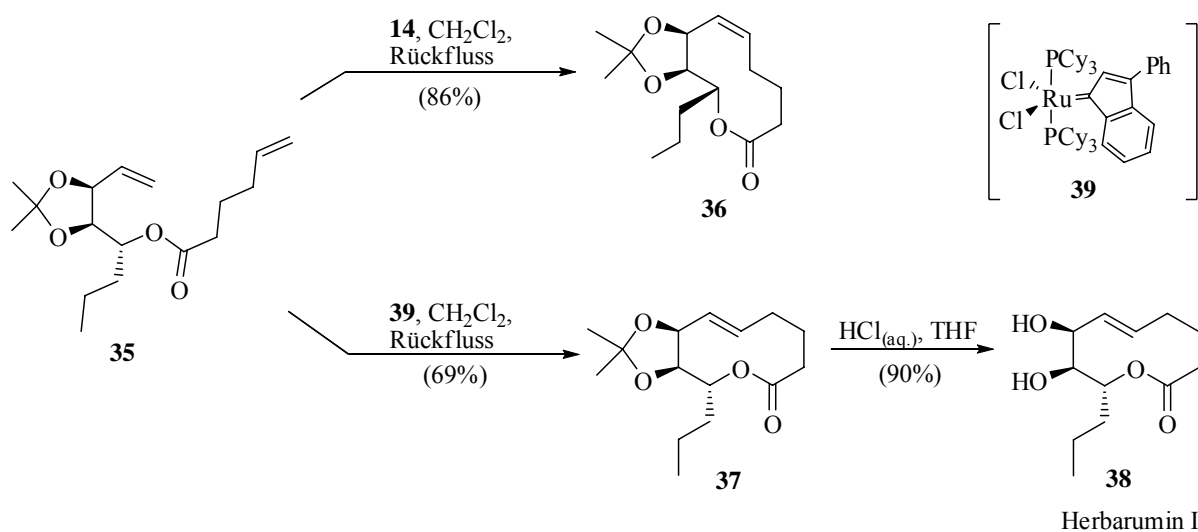
[§]Ausnahme: Bourgeois, D.; Pancrazi, A.; Ricard, L.; Prunet, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 726-728.



Eintrag	LM	T	Z / E	Ausbeute (%)
1	CH ₂ Cl ₂	Rückfluss	1.4 : 1	88
2	Toluol	70 °C	2.5 : 1	86

Schema 18: Synthese von Jasmin Ketolacton **33**.

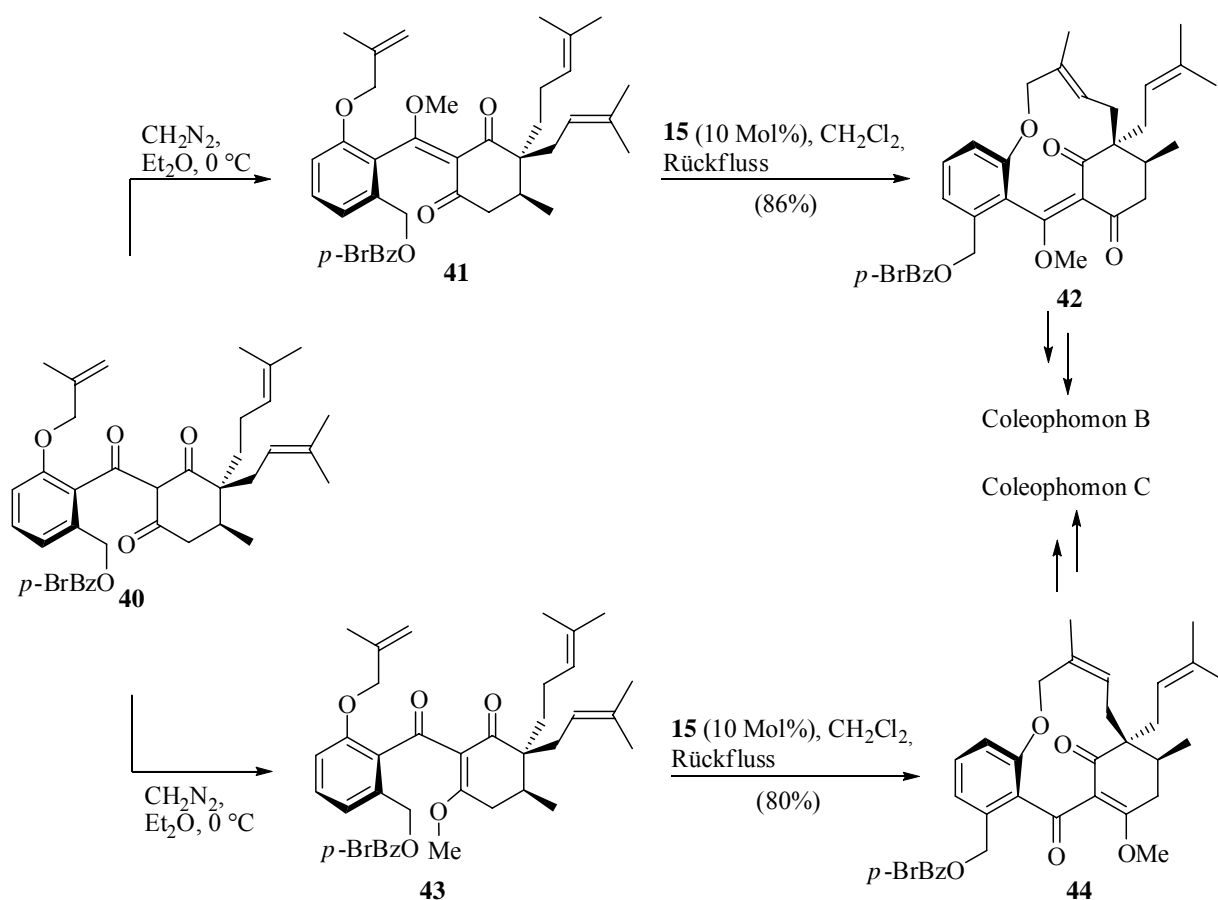
Das einzige bisher bekannte Konzept zur Kontrolle der Doppelbindungsconfiguration wurde erstmals von FÜRSTNER in der Synthese des phytotoxischen Lactons Herbarumin I (**38**) gezeigt.⁸⁵ Aufgrund ihrer Reversibilität verläuft die RCM im Prinzip unter thermodynamischer Kontrolle. Reicht jedoch die Aktivität des Katalysators nicht aus, das einmal gebildete Produkt wieder zu öffnen und ein Gleichgewicht zu induzieren, wird das kinetische Produkt erhalten. Schema 19 zeigt die Vorgehensweise im Falle des Herbarumins I (**38**).



Schema 19: Selektive Bildung der *E*- bzw. *Z*- konfigurierten Doppelbindung.

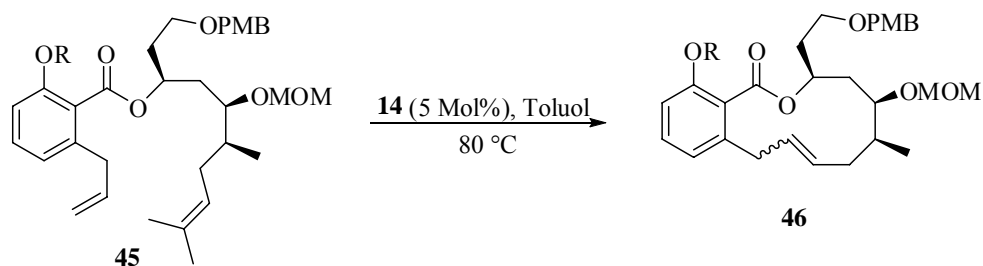
Semiempirische Rechnungen haben ergeben, dass die Energie des *Z*-konfigurierten Lactons **36** um ca. 3.5 kcal·mol⁻¹ niedriger ist als die des *E*-Lactons **37**. Damit sollte unter thermodynamischer Kontrolle das *Z*-Isomer **36** gebildet werden, während unter kinetischer Kontrolle das *E*-Isomer **37** entstehen könnte. Die Verwendung unterschiedlich aktiver Ruthenium Komplexe ermöglicht die Reaktionsführung in der beschriebenen Weise. Der weniger aktive Ruthenium Indenylidenkomplex **39** liefert das *E*-Isomer **37** als kinetisches Produkt, der aktivere NOLAN-Komplex **14** das *Z*-Produkt **36** als das thermodynamische Produkt. Die Kontrolle der RCM mit diesem Konzept setzt voraus, dass der Energieunterschied zwischen beiden Isomeren signifikant ist.

Für die Synthese des 11-gliedrigen Ringsystems der Coleophomone B und C nutzte NICOLAOU ebenfalls die RCM als Schlüsselschritt. Dabei wurde erneut das Prinzip der konformativen Begünstigung des Ringschlusses ausgenutzt (Schema 20).^{86,87} Um die labile Tricarbonyleinheit zu schützen, wurde das zur Metathese ungeeignete Substrat **40** zunächst in einem nicht selektiven Schritt mit Diazomethan umgesetzt. Auf diese Weise wurden die isomeren Enolether **41** und **43** erhalten. Interessanterweise lieferte das Molekül **41** in der RCM ausschließlich das *E*-Isomer **42**, während bei Verwendung des Enolethers **43** ausschließlich das *Z*-Isomer **44** gebildet wurde. Im weiteren Verlauf der Synthese konnte aus dem *E*-Isomeren **42** das Zielmolekül Coleophomon B und aus dem *Z*-Isomeren **44** Coleophomon C hergestellt werden.



Schema 20: RCM zur Bildung der Vorstufen von Coleophomon B und C.

Ein weiteres Beispiel für den Einfluss peripherer Substituenten auf die *E/Z*-Verteilung wurde von FÜRSTNER mit der Synthese von (-)-Salicylhalamid A berichtet.^{88,89} In diesem Fall wurden beide Stereoisomere des Produkts **46** nach der RCM des Diens **45** abhängig von der Phenol-Schutzgruppe in unterschiedlichen Verhältnissen erhalten (Schema 21).



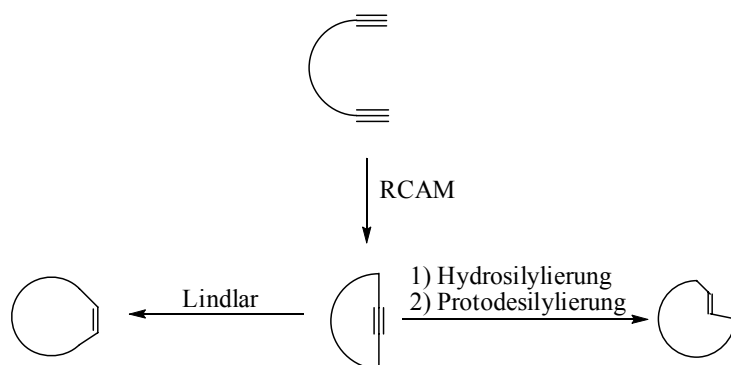
Eintrag	R	Ausbeute (%)	E/Z
1	H	69	0 : 100
2	TBS	91	40 : 60
3	Me	93	66 : 34
4	MOM	91	68 : 32

Schema 21: RCM zum Salicylilalamid-Gerüst in Abhängigkeit peripherer Schutzgruppen.

Das freie Phenol liefert im gezeigten Fall ausschließlich das *Z*-Isomer (Eintrag 1). Nach TBS-Schutzung des Phenols wurde eine geringere Selektivität zu Gunsten des *Z*-Isomers erreicht (Eintrag 2). Mit einer Methyl- bzw. einer MOM-Schutzgruppe wurde dagegen das *E*-Isomer leicht bevorzugt (Einträge 3 und 4). Zum besseren Verständnis dieser Ergebnisse wurden theoretische Berechnungen durchgeführt. Mit diesen konnte gezeigt werden, dass der die Stereoselektivität bestimmende Schritt im Wesentlichen vom eingesetzten Katalysator sowie dem verwendeten Substrat beeinflusst wird.⁹⁰

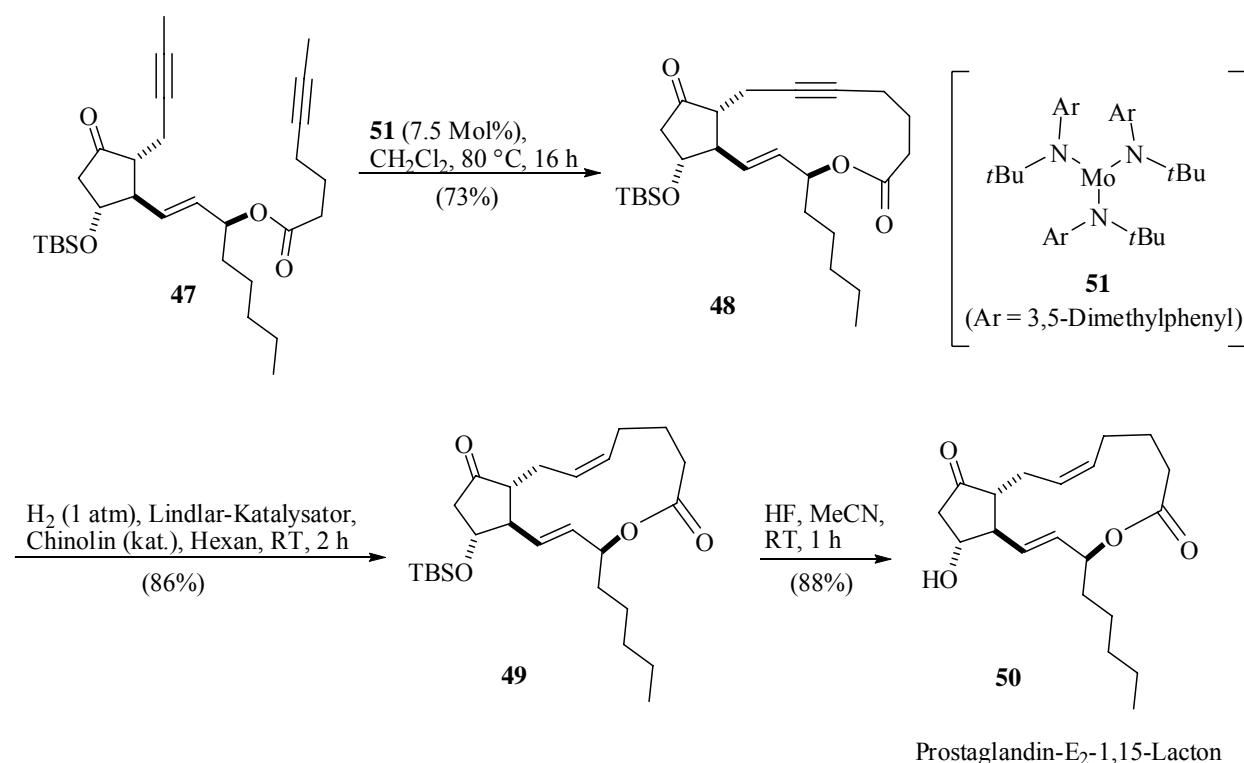
Aus den gezeigten Beispielen ist ersichtlich, dass bereits scheinbar geringfügige Modifikationen im Dien das *E/Z*-Verhältnis des Produktes entscheidend beeinflussen können. In manchen Fällen hat die Variation des Lösungsmittels oder der Temperatur nur einen geringen Effekt auf das *E/Z*-Verhältnis, während sie sich in anderen Beispielen drastisch auswirken kann.⁹¹ Es lässt sich also nur schwierig vorhersagen, welches Stereoisomer als Produkt einer Ringschlussmetathese entstehen wird.

Eine Möglichkeit zur Umgehung dieses Problems wurde von FÜRSTNER vorgeschlagen. Dabei wird anstelle der Alkenmetathese auf die Ringschlussalkinmetathese (RCAM) zurückgegriffen und das entstandene cyclische Alkin mittels Lindlar Reduktion in das entsprechende *Z*-Alken überführt.⁹²⁻⁹⁵ Kürzlich wurden zudem Beispiele veröffentlicht, in denen nach RCAM, *trans*-selektiver Hydrosilylierung und anschließender Protodesilylierung das entsprechende *E*-Alken selektiv erhalten wurde.^{96,97} Schema 22 zeigt das Prinzip dieser Vorgehensweise.



Schema 22: Prinzip der selektiven Darstellung des *E*- oder *Z*- Isomers über die RCAM.

Als Anwendungsbeispiel sei an dieser Stelle die von FÜRSTNER beschriebene Totalsynthese des Prostaglandin- E_2 -1,15-Lactons (**50**) angeführt (Schema 23).^{98,99} Der eingesetzte Präkatalysator bildet sich *in situ* aus dem Molybdäntrisamidokomplex **51** und Dichlormethan.



Schema 23: RCAM und Lindlar-Hydrierung in der Naturstoffsynthese von Prostaglandin- E_2 (**50**).

Im gezeigten Beispiel war es möglich, selektiv und in guten Ausbeuten das gebildete Cycloalkin **48** in das entsprechende *Z*-Cycloalken **49** zu überführen. Trotz dieser attraktiven Möglichkeit der indirekten Bildung des *Z*-Isomeren wäre ein Katalysatorsystem wünschenswert, das selektiv ausgehend vom Dien in einem Schritt zum gleichen Ziel führen würde. Derzeit ist jedoch kein Katalysatorsystem bekannt, das diese Transformation ermöglicht.

2 Studien zur Olefinmetathese

2.1 Untersuchung des elektronischen Einflusses verschiedener *N*-heterocyclischer Carbenliganden auf die Katalysatoraktivität von Ruthenium-Komplexen der zweiten Generation.

2.1.1 Einleitung

Die Eignung von Ruthenium-Carbenkomplexen für die Olefinmetathese wird von den während der Metathese am Metall verbleibenden Liganden bestimmt.¹⁰⁰ So fand GRUBBS, dass sterisch anspruchsvolle und elektronendrückende Phosphane in Verbindung mit kleinen und elektronenziehenden Halogeniden zu aktiven Katalysatoren führen.⁴⁹ Durch die Entwicklung der sehr aktiven Katalysatoren der zweiten Generation unter Verwendung der stark elektronendrückenden NHCs wurde diese Regel bestätigt.

Im ersten Teil dieser Dissertation soll untersucht werden, welchen Einfluss verschiedene Substituenten mit unterschiedlicher elektronischer Beschaffenheit am NHC-Liganden auf die Aktivität entsprechender Komplexe in der Olefinmetathese haben. Dazu sollten neben dem bereits bekannten GRUBBS-Katalysator der zweiten Generation **15** drei neue Ruthenium-Komplexe hergestellt werden (Abbildung 4). Dabei handelt es sich um Strukturen, bei denen in den *para*-Positionen des jeweiligen NHC-Liganden entweder elektronenschiebende Methoxygruppen, elektronenziehende Nitrogruppen bzw. Wasserstoff vorhanden sind. Die Aktivitäten der genannten Komplexe in der Olefinmetathese sollten in einer von GRUBBS etablierten RCM-Reaktion mittels NMR-Untersuchungen analysiert werden.⁶⁴

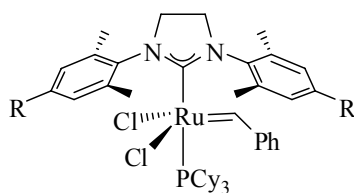
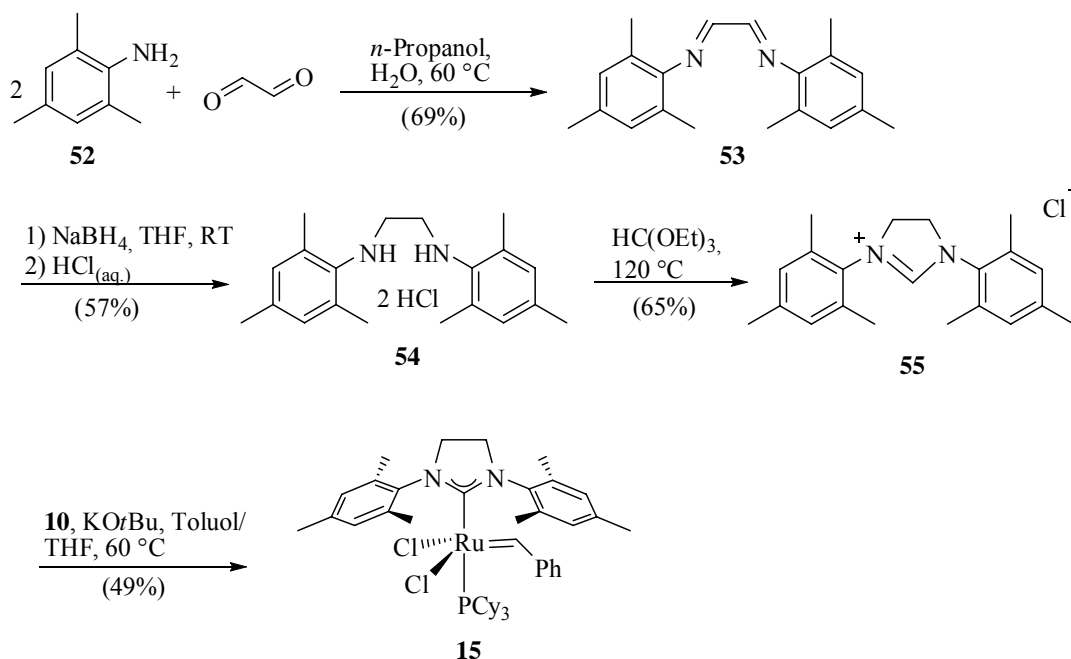


Abbildung 4: Untersuchte Ruthenium-Komplexe mit verschiedenen elektronischen Eigenschaften.

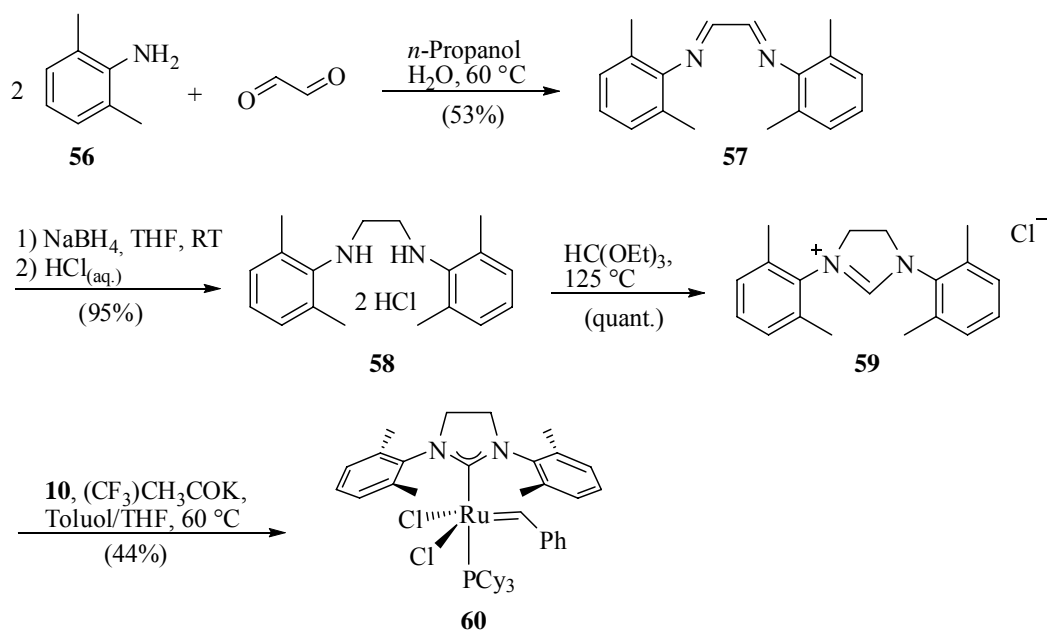
2.1.2 Synthese der Ruthenium-Komplexe

In Schema 24 ist die Synthese des GRUBBS-Komplexes der zweiten Generation gezeigt. Entsprechend einer Synthesevorschrift von GRUBBS wurde zunächst Mesitylamin (**52**) mit Glyoxal in einem Propanol-Wasser Gemisch in das entsprechende Diimin **53** überführt.⁶¹ Anschließend wurde mittels Natriumborhydrid zum Diamin reduziert und mit Salzsäure das entsprechende Hydrochlorid **54** gebildet. Die Darstellung des Imidazoliumchlorids **55** gelang durch Reaktion mit Triethylorthoformiat. Umsetzung mit dem GRUBBS-Katalysator der ersten Generation **10** in einem Toluol/THF-Gemisch in Gegenwart von KO t Bu lieferte schließlich den auch kommerziell erhältlichen Komplex **15** in einer Ausbeute von 49%.



Schema 24: Darstellung des GRUBBS-Katalysators **15** der zweiten Generation.

Analog zur eben beschriebenen Vorgehensweise wurde Ruthenium-Komplex **60** hergestellt (Schema 25). Erneut lieferte die Kondensationsreaktion eines Anilinderivates **56** mit Glyoxal das entsprechende Diiminderivat **57**. Die Reduktion des Diimins **57** zum Diamin bei 0 °C führte nach Behandlung mit Salzsäure in sehr guter Ausbeute zum Diamindihydrochlorid **58**. Nach Bildung des Imidazoliumchlorids **59** ergab die Komplexbildung das erwünschte Produkt **60** in 44% Ausbeute.



Schema 25: Darstellung des neuen Ruthenium-Komplexes **60**.

Durch Umkristallisieren aus Pentan/Diethylether konnten Kristalle des Ruthenium-Komplexes **60** gewonnen werden, die sich zur Kristallstrukturanalyse eigneten (Abbildung 5). Beide am Ruthenium befindlichen Chloratome stehen in *trans*-Stellung zueinander. Die aromatischen Ringe des NHC-Liganden stehen in einem Diederwinkel von 90° zum Imidazolring. Der Aromat der Benzylideneinheit ordnet sich parallel zum NHC-Aromaten an.

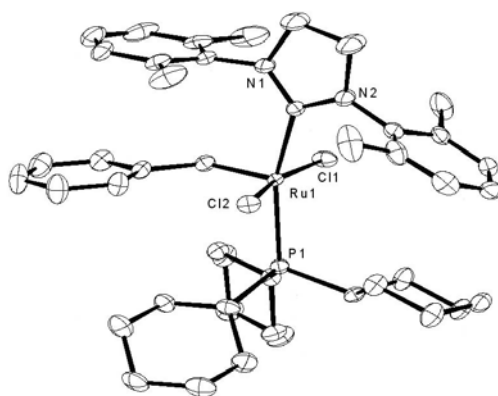
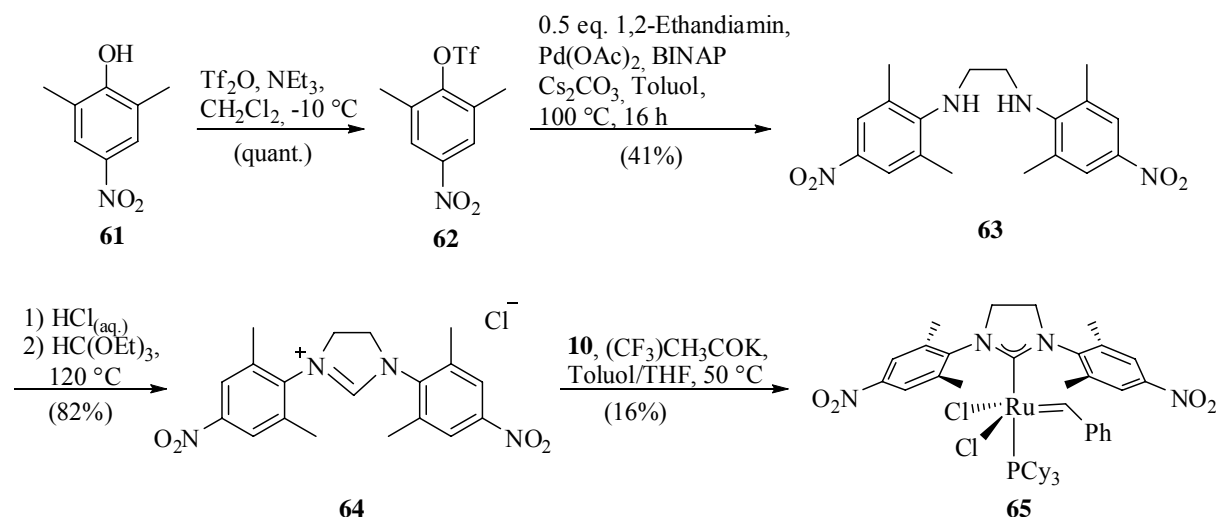


Abbildung 5: Kristallstruktur von Komplex **60**.

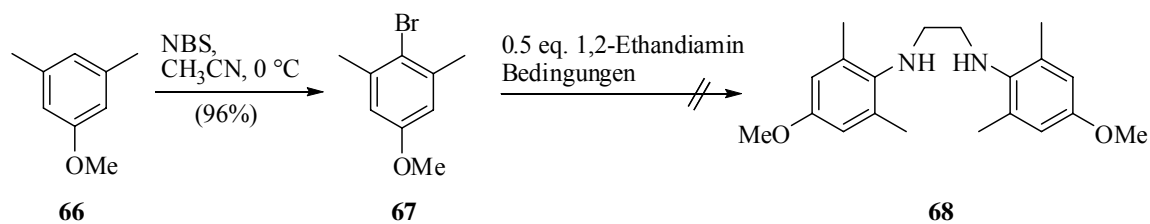
Da das entsprechende *para*-Nitro-Anilinderivat auf analoge Weise nicht zugänglich war, musste zur Herstellung des Komplexes **65** auf einen anderen Syntheseweg zurückgegriffen werden. Dazu wurde zunächst aus 2,6-Dimethyl-4-nitrophenol (**61**) quantitativ das Triflat **62** gebildet (Schema 26). Die Umsetzung von Triflat **62** unter HARTWIG-BUCHWALD-Bedingungen¹⁰¹ mit 1,2-Ethandiamin lieferte nach 16 h bei 100°C das gewünschte Diamin **63**. Die Überführung von Diamin **63** mit Salzsäure ins entsprechende Dihydrochlorid und anschließende Reaktion mit Triethylorthoformiat ergab das Imidazoliumchlorid **64**. Analog zu

den beiden zuvor beschriebenen Beispielen lieferte der Ligandenaustausch am Ruthenium-Komplex das gewünschte Produkt **65** in einer Ausbeute von lediglich 16%. Dieses Ergebnis lässt sich vermutlich auf die durch die elektronenziehenden Nitro-Gruppen hervorgerufene, verringerte σ -Donorfähigkeit des intermediär gebildeten NHCs zurückführen.

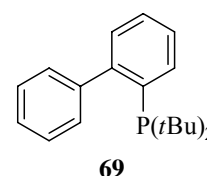


Schema 26: Darstellung des neuen Ruthenium-Komplexes **65** mit elektronenziehenden Gruppen.

Aufgrund der schlechten Zugänglichkeit des 2,6-Dimethyl-4-methoxyanilins (**77**) sollte zur Darstellung des Methoxy-substituierten NHC-Liganden zunächst ebenfalls die zuvor beschriebene Vorgehensweise mittels einer HARTWIG-BUCHWALD-Kupplung untersucht werden. Hierzu wurde 1-Methoxy-3,5-dimethylbenzol (**66**) nach einer Vorschrift von BRÜCKNER in *para*-Stellung zur Methoxyfunktion bromiert.¹⁰² Das so erhaltene Bromid **67** sollte nun mit 1,2-Ethandiamin zur Reaktion gebracht werden. Dazu wurden die in Schema 27 aufgeführten Reaktionsbedingungen untersucht, wobei weder die Verwendung von Cs₂CO₃ anstatt NaOtBu als Base (Eintrag 3), noch die Verwendung des BUCHWALD-Phosphanliganden **69** das gewünschte Produkt **68** lieferte (Eintrag 4). In allen Fällen wurde lediglich das nicht umgesetzte Startmaterial isoliert.

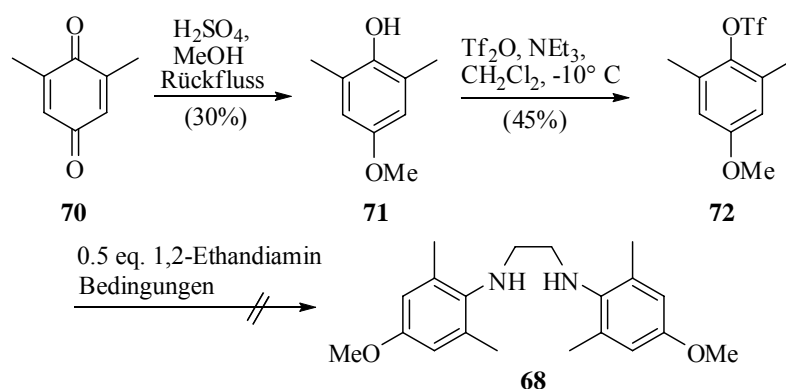


Eintrag	Bedingungen
1	Pd(OAc) ₂ (5 Mol%), BINAP (10 Mol%), NaOrBu, Toluol, 100 °C, 14 h
2	Pd(OAc) ₂ (5 Mol%), BINAP (10 Mol%), NaOrBu, Toluol, 80 °C, 2 d
3	Pd(OAc) ₂ (5 Mol%), BINAP (7.5 Mol%), Cs ₂ CO ₃ , Toluol, 100 °C, 14 h
4	Pd ₂ (dba) ₃ (5 Mol%), 69 (10 Mol%), NaOrBu, DME, 100 °C, 14 h



Schema 27: Versuchte Darstellung der Bisaminoeinheit **68**.

Als Alternative zu Bromid **67** sollte das entsprechende Triflat **72** synthetisiert und zum gewünschten Diamin **68** umgesetzt werden. Dazu wurde zunächst 2,6-Dimethylhydrochinon (**70**) gemäß einer Vorschrift von GREUTER und SCHMID in das *para*-Methoxyphenolderivat **71** überführt (Schema 28).¹⁰³ Diese Reaktion, wie auch die sich anschließende Bildung des Triflates **72**, verlief lediglich in mäßigen Ausbeuten. Die HARTWIG-BUCHWALD Aminierung des Triflates **72** mit 1,2-Ethandiamin führte jedoch wie im Falle des bromierten Aromaten **67** zu keinem Umsatz, so dass ausschließlich das eingesetzte Startmaterial zurückgewonnen werden konnte.

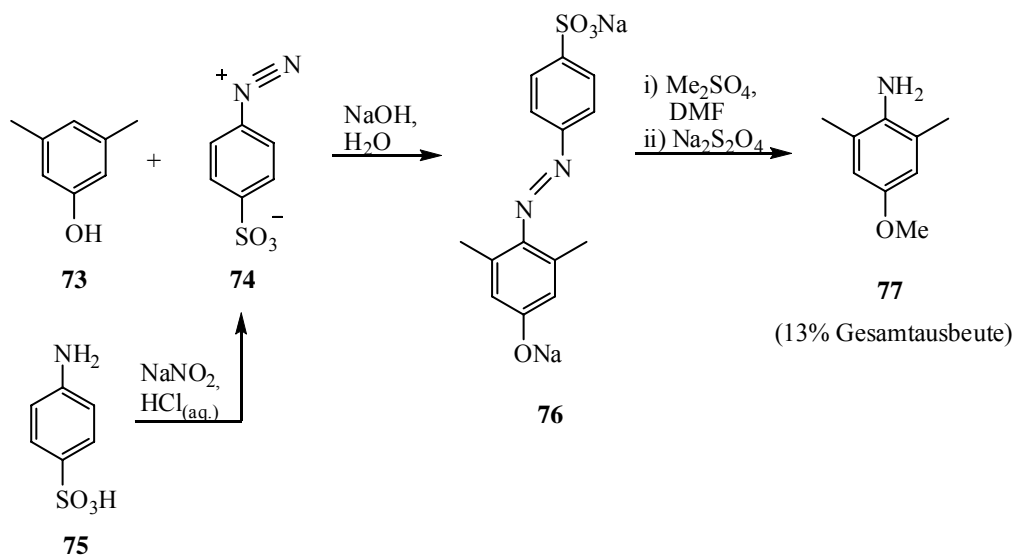


Eintrag	Bedingungen
1	Pd(OAc) ₂ (5 Mol%), BINAP (7.5 Mol%), Cs ₂ CO ₃ , Toluol, 100 °C, 16 h
2	Pd ₂ (dba) ₃ (5 Mol%), 69 (7.5 Mol%), Cs ₂ CO ₃ , DME, 80 °C, 4 d

Schema 28: Versuchte Darstellung der Bisaminoeinheit **68**.

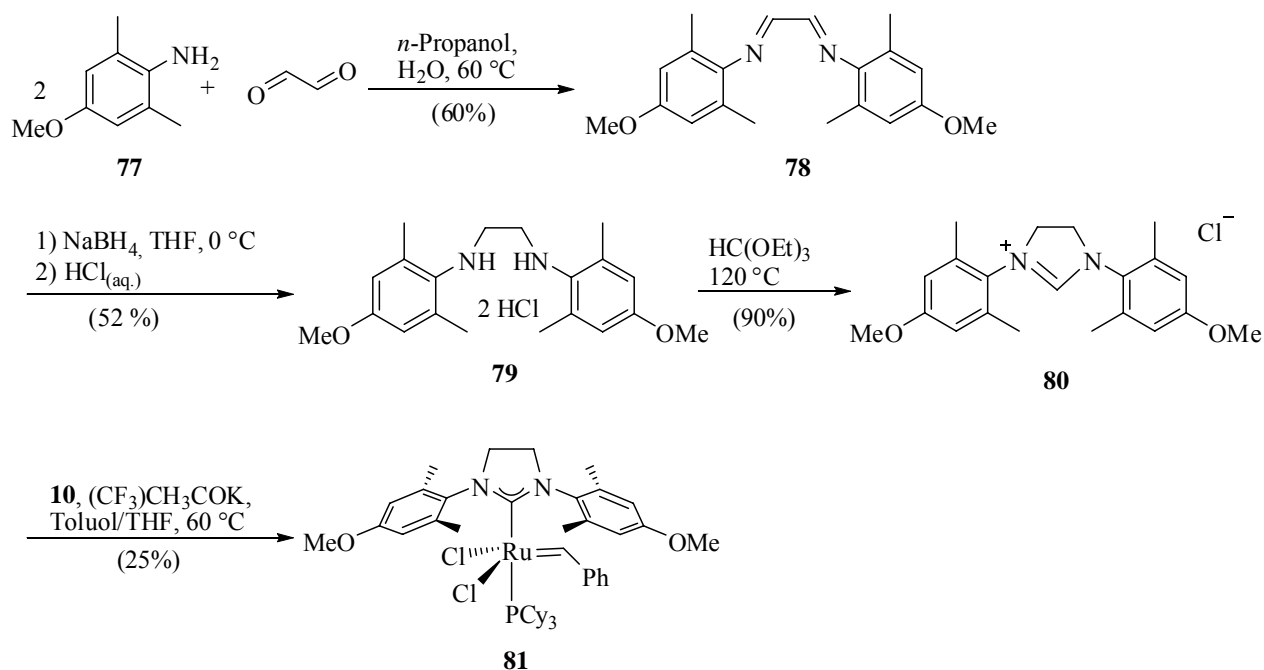
Da das gewünschte Diamin **68** mit Hilfe der HARTWIG-BUCHWALD-Methode nicht erhalten wurde, musste ein anderer Synthesezugang gewählt werden. Wie schon in den zuvor

beschriebenen Darstellungen der zwei neuen Ruthenium-Komplexe **60** und **65**, sollte dazu die Kondensation des Anilinderivates **77** mit Glyoxal genutzt werden. Der literaturbekannte Zugang zum benötigten Anilinderivat **77** liefert das gewünschte Produkt nach einer Vorschrift von WALTER und WOHLERS jedoch lediglich in geringen Ausbeuten (Schema 29).¹⁰⁴ Gemäß dieser Vorschrift wurde dabei das Diazoniumsulfanilat **74** mit 3,5-Dimethylphenol (**73**) umgesetzt.



Schema 29: Darstellung des Anilinderivates **77**.

Anschließend wurde durch Zugabe von Dimethylsulfat und Natriumdithionit zum Dinatriumsalz **76** die gewünschte Methoxyverbindung **77** gebildet. Das Anilinderivat **77** wurde so in einer Gesamtausbeute von nur 13% erhalten. Als weiteres Reaktionsprodukt konnte das von der Methoxyverbindung **77** abgeleitete freie Phenol isoliert werden. Die einfache Reaktionsführung und die gute Verfügbarkeit der Startmaterialien ermöglichten trotzdem die Herstellung ausreichender Mengen des Anilinderivates **77**.

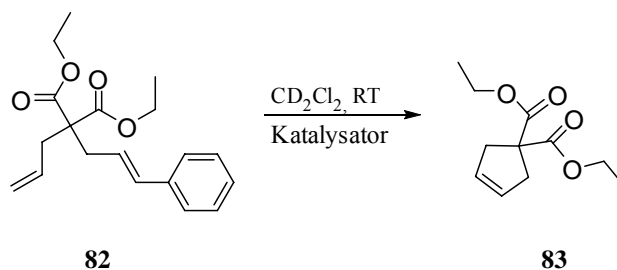


Schema 30: Darstellung eines neuen Ruthenium-Komplexes **81** mit elektronenschiebenden Gruppen.

Die anschließende Umsetzung mit Glyoxal verlief in zufriedenstellenden Ausbeuten und lieferte das Diimin **78**. Reduktion und Umsetzung mit Triethylorthoformiat ergab das Imidazoliumchlorid **80** analog der oben beschriebenen Fälle. Der Ligandenaustausch am Ruthenium-Komplex **10** lieferte schließlich den Komplex **81** in einer Ausbeute von 25% (Schema 30).

2.1.3 Kinetische Untersuchungen

Nachdem die verschiedenen Komplexe hergestellt worden waren, sollte ihre Aktivität anhand einer einfachen, zuvor bereits von GRUBBS beschriebenen Ringschlussmetathese des Diens **82** zum Cyclus **83** evaluiert werden (Schema 31).⁶⁴



Schema 31: Testreaktion zur Untersuchung der Katalysatoraktivität.

Das Modellalken **82** wurde gewählt, weil für dieses Substrat im Cycloreversionsschritt der RCM der eingangs eingesetzte Benzylidenkomplex zurückerhalten wird. Im Gegensatz dazu liefert das einfachere Diethyldiallylmalonat einen entsprechenden Methylidenkomplex, der als

neue Komponente die Reaktionsanalyse verkompliziert. Zudem entsteht kein gasförmiges Ethen als Nebenprodukt, welches im geschlossenen System eines NMR-Röhrchens nicht entweichen kann. Basierend auf früheren kinetischen Untersuchungen nahm GRUBBS an, dass entstehendes Ethen durch Bindung an die aktive Ruthenium-Spezies die relative Aktivität des Katalysatorsystems verringert.⁵¹

Zur Untersuchung der Aktivität der hergestellten Ruthenium-Komplexe wurde die Abnahme des Integrals der allylischen Methylengruppen des Startmaterials bzw. die Zunahme der Integrale dieser Gruppen im Produkt als Funktion der Zeit gemessen. Die Konzentration des Diens betrug jeweils 0.04 M, die Katalysatorbeladung 1.5 Mol%. Nach Aufzeichnung und Integration der entsprechenden NMR Signale wurde der Umsatz des jeweiligen Startmaterials als Funktion der Zeit aufgetragen. In Abbildung 6 sind die gemessenen Umsätze von drei der vier untersuchten Komplexe gezeigt. In diesen Fällen ist die RCM jeweils nach ca. 20 Minuten fast vollständig. Während der GRUBBS-Komplex **15** und der Komplex **60** mit der unsubstituierten *para*-Position am NHC-Liganden einen identischen Reaktionsverlauf haben, reagiert der Methoxysubstituierte Ruthenium-Komplex **81** etwas langsamer.

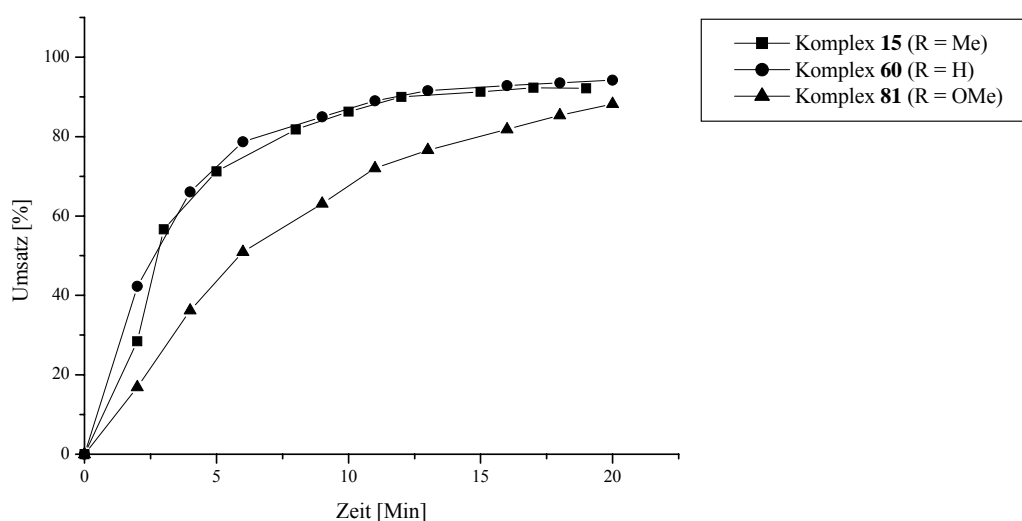


Abbildung 6: Ergebnisse der RCM unter Verwendung der Komplexe **15**, **60**, **81**.

Abbildung 7 zeigt den zeitlichen Verlauf des Umsatzes des nitrosubstituierten Komplexes **65**. Die Reaktion verläuft im Vergleich zu den Reaktionen mit den Komplexen **15**, **60** und **81** signifikant langsamer. So wird nach 20 Minuten ein Umsatz von lediglich 11% erreicht. Erst nach einer Reaktionszeit von mehreren Stunden wird auch mit Komplex **65** ein den vorher betrachteten Komplexen vergleichbarer Umsatz beobachtet.

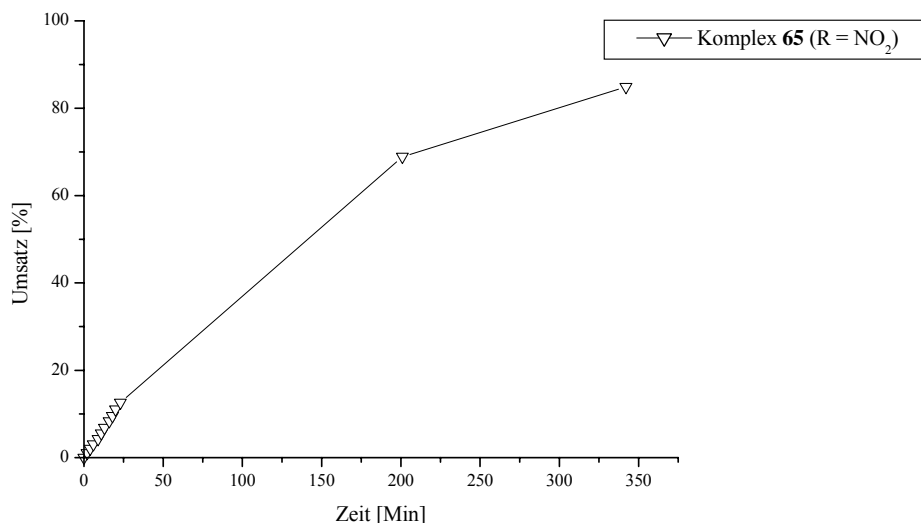


Abbildung 7: Untersuchung der RCM unter Verwendung des Komplexes **65**.

Die aktive Ruthenium-Carbenspezies scheint im Falle des Komplexes **65** durch den elektronenziehenden NHC-Liganden schlechter stabilisiert zu sein, was in einer langsameren RCM resultiert. Der Wasserstoffsubstituent in Komplex **60** hat, wie oben gezeigt, keinen Einfluss auf die Reaktivität im Vergleich zum GRUBBS-Komplex **15**. Der Methoxy-substituierte Ruthenium-Komplex **81** ist diesen beiden Komplexen bezüglich der Aktivität leicht unterlegen. In keinem der untersuchten Fälle konnte die Aktivität des GRUBBS-Komplexes **15** durch Manipulation der elektronischen Eigenschaften des NHC-Liganden übertroffen werden, was dafür spricht dass der in diesem Komplex vorhandene NHC-Ligand optimale elektronische Eigenschaften zur Stabilisierung der auftretenden Intermediate besitzt. Als Erklärung der beobachteten Eigenschaften der verschiedenen Komplexe scheiden Mesomerieeffekte aufgrund der orthogonalen Anordnung der Aromaten am Imidazolring und der damit unmöglichen Orbitalüberlappung beider π -Systeme aus (vgl. Abbildung 5). Die Auswirkungen der untersuchten Substituenten auf die Katalysatoraktivität können mit einem induktiven Effekt erklärt werden. Die Stabilisierung von Diaminocarbenen wird durch einen sogenannten „push-pull“-Effekt erreicht.¹⁰⁵ Darunter versteht man einen +M-Effekt der freien Stickstoff-Elektronenpaare in das unbesetzte p_z -Orbital des Carbens, bei gleichzeitigem -I-Effekt der elektronegativen Stickstoffatome zur Stabilisierung des Carben-Elektronenpaars. Daneben wird eine Wechselwirkung des π -Systems der Aromaten am NHC-Liganden mit der Ru=CH-Einheit diskutiert, welche durch eine koplanare Anordnung bei relativ geringem Abstand des Benzyliden-Kohlenstoffatoms zum Stickstoff-gebundenen, aromatischen Kohlenstoffatom möglich sein sollte. PLENIO vermutet den Transfer elektronischer Infor-

mation vom aromatischen Ring auf das Ruthenium über diesen Weg.¹⁰⁶ Die deutliche Verlangsamung der RCM bei Einsatz des nitrosubstituierten Komplexes **65** ist damit zum einen auf den verstärkten –I-Effekt zurückzuführen, der die σ -Donorfähigkeit des NHC-Liganden und somit die Stabilisierung der aktiven Carbenkonformation verringert, zum anderen auf die Wechselwirkung des π -Systems der NHC-Aromaten mit der Ru=CH-Einheit. Die elektronischen Eigenschaften der anderen betrachteten Substituenten an den NHC-Liganden der Komplexe **15**, **60**, und **81** unterscheiden sich nach den hier gemachten Beobachtungen kaum und bewirken daher keine deutliche Änderung der Katalysatoraktivität.

2.2 Untersuchungen zur *E/Z*-Selektivität

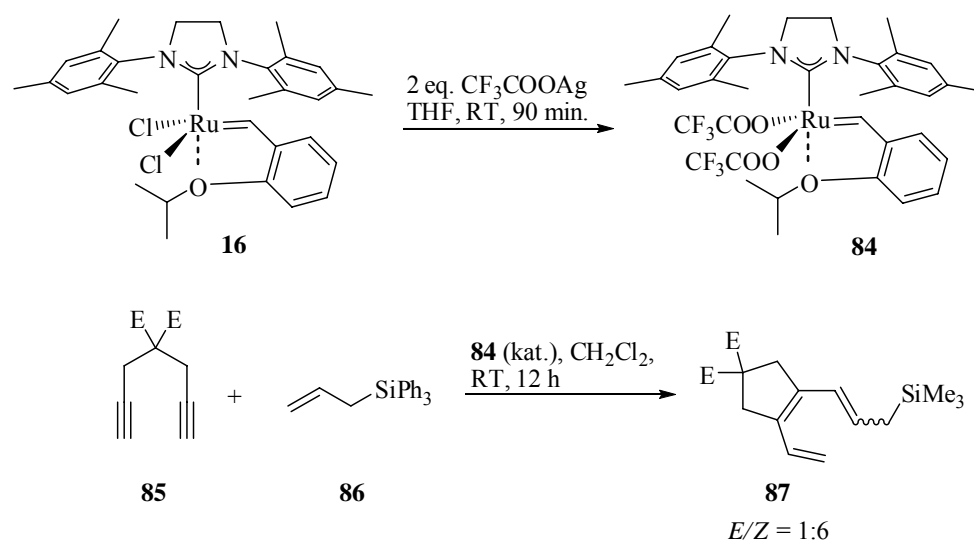
2.2.1 Einleitung

Die fehlende Möglichkeit der *E/Z*-Kontrolle in Metathesereaktionen wurde bereits in der allgemeinen Einleitung angesprochen. Einzig die Nutzung von kinetischer bzw. thermodynamischer Kontrolle unter Einsatz unterschiedlich aktiver Katalysatoren bietet einen Ansatz zur Lösung dieses Problems. Erstrebenswert wäre ein Katalysatorsystem, welches ausschließlich oder bevorzugt das *Z*-Isomer bilden würde.

In früheren Untersuchungen wurden dazu in der Gruppe FÜRSTNER Ruthenium-Komplexe hergestellt, bei denen ausgehend vom GRUBBS Katalysator der zweiten Generation **15** einer oder beide aromatischen Substituenten am NHC-Liganden desymmetrisiert wurden.¹⁰⁷ Zu diesem Zweck wurden sterisch anspruchsvolle Gruppen eingeführt, die während des Katalysezyklus eine Seite des Komplexes abschirmen und somit selektiv das *Z*-konfigurierte Produkt bilden sollten. Alle hergestellten Komplexe dieser Art zeigten jedoch im Experiment wenig Verbesserung gegenüber Komplex **15**. Als Grund hierfür wird vermutet, dass sich die sterische Information am NHC-Liganden in zu großer Entfernung vom Metall befindet und so keinen Einfluss auf den Metallacyclus und damit die Selektivität nehmen kann. Die Änderung der Sterik am NHC-Liganden hatte also bislang keinen Einfluss auf die *E/Z*-Selektivität der untersuchten Metathesereaktionen.

BUCHMEISER und Mitarbeiter berichten über den Einsatz eines neuen Ruthenium-Katalysators **84** in einer Enin-Metathese (Schema 32).¹⁰⁸ Komplex **84** wurde aus dem HOVEYDA-Komplex **16** durch den Austausch der Chloratome durch Trifluoracetat-Liganden erhalten. Interessanterweise erhält man durch Enin-Metathese des Diins **85** und des Olefins **63** das Produkt **87** mit einem *E/Z*-Verhältnis von 1:6. Es sollte daher untersucht werden, ob diese erstaunlich hohe *Z*-Selektivität auch an anderen Substraten beobachtet wird. Hierfür wurden

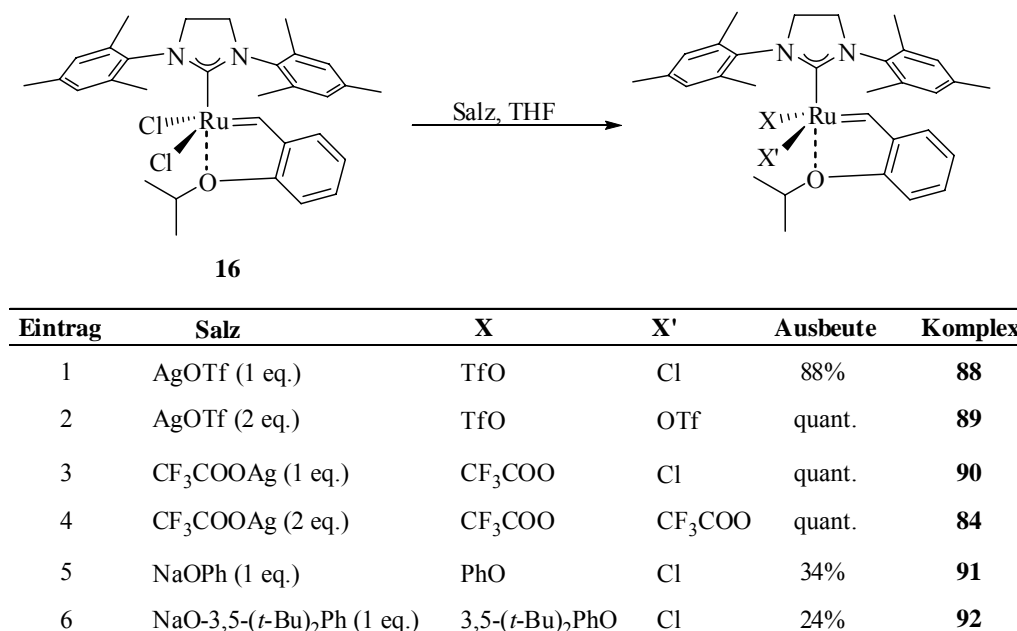
einige weitere Derivate vom HOVEYDA-Typ **16** hergestellt und in Metathesereaktionen auf ihre Selektivität hin untersucht.



Schema 32: Z-Selektive Enin-Metathese nach BUCHMEISER (E = COOEt).

2.2.2 Synthese der Komplexe

In Schema 33 sind die dargestellten Komplexe aufgeführt. Die Synthese der Komplexe wurde jeweils durch den Austausch eines Chloratoms am Ruthenium erreicht. Dazu wurde Komplex **16** mit dem jeweiligen Silber- oder Natriumsalz in THF gerührt.



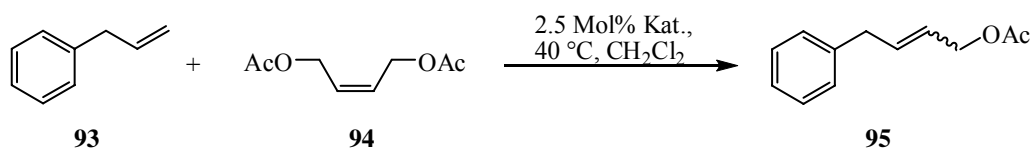
Schema 33: Neue Komplexe vom HOVEYDA-Typ.

Es wurde vermutet, dass eine erhöhte Z-Selektivität aus der asymmetrischen Substitution des Rutheniums resultieren könnte. Um zu überprüfen, ob solche Selektivitäten durch eine sterische Abschirmung einer der beiden Seiten des im Übergangszustand auftretenden

Metallacyclus herrühren könnten (vgl. Abbildung 2), wurden die beiden in Schema 33 gezeigten Phenoxy-Liganden eingesetzt (Einträge 5 und 6). Während der Chloraustausch mit den eingesetzten Silbersalzen in sehr guten Ausbeuten verlief (Einträge 1 bis 4), blieben die Ausbeuten bei Einsatz der Natriumsalze gering.

2.2.3 Studien zur *E/Z*-Selektivität

Um die Selektivität der hergestellten Komplexe zu untersuchen, wurde als Testreaktion die Kreuzmetathese der Olefine **93** und **94** gewählt, wobei das Kreuzkupplungsprodukt **95** als *E/Z*-Mischung erhalten wurde.¹⁰⁹ Die Zusammensetzungen der so erhaltenen Mischungen wurden mittels NMR untersucht. In Schema 34 sind die erhaltenen Ergebnisse zusammengestellt. Die Komplexe **84**, **88** und **89** wurden bereits von BUCHMEISER beschrieben, die Komplexe **90**, **91** und **92** sind neue Verbindungen.



Eintrag	Komplex	X	X'	Ausbeute	<i>E/Z</i>
1	16	Cl	Cl	67%	8 : 1
2	88	TfO	Cl	57%	7 : 1
3	89	TfO	TfO	55%	3 : 1
4	90	CF ₃ COO	Cl	63%	9 : 1
5	84	CF ₃ COO	CF ₃ COO	84%	6 : 1
6	91	PhO	Cl	quant.	6 : 1
7	92	3,5-(<i>t</i> -Bu) ₂ PhO	Cl	84%	9 : 1

Schema 34: Untersuchung der neuen Komplexe in einer Kreuzmetathese im Vergleich mit dem HOVEYDA-Komplex **16**.

Alle eingesetzten Komplexe katalysieren die Kreuzmetathese, wobei die Ausbeuten zwischen 55-84% lagen. Im Falle der Phenoxyliganden (Einträge 6 und 7) war die Ausbeute mit 84% bzw. quantitaiver Ausbeute sogar deutlich höher als mit dem Standardkomplex **16** (Eintrag 1). Die *E/Z*-Selektivität der untersuchten Komplexe war jedoch in fast allen Fällen mit der des HOVEYDA-Komplexes **16** weitgehend identisch. Lediglich der Bis-Triflatkomplex **89** zeigte mit einem *E/Z*-Verhältnis von 3:1 eine leicht erhöhte Präferenz zur Bildung des *Z*-Isomeren (Eintrag 3). Die in der Enin-Metathese der Substrate **85** und **86** aufgetretene *Z*-Selektivität lässt sich also nicht generell auf Metathesereaktionen übertragen. Auch die Substitution je eines Chloratoms durch die Phenoxy-Substituenten ergab keine erhöhte *Z*-Selektivität. Ein

Einfluss solcher Substituenten auf die *E/Z*-Selektivität in Metathesereaktionen lässt sich damit nicht bestätigen. Die von BUCHMEISER berichteten Selektivitäten sind demnach substratabhängig und werden nicht vom eingesetzten Komplex hervorgerufen.

2.3 Fazit

Im ersten Teil der Dissertation wurden verschiedene neue Ruthenium-Komplexe hergestellt und ihre Reaktivität und Selektivität untersucht. Dabei wurden zunächst Komplexe auf Basis des GRUBBS-Katalysators der zweiten Generation **15** hergestellt, die neue NHC-Liganden mit verschiedenen elektronischen Eigenschaften besitzen. In kinetischen Untersuchungen wurde die Aktivität dieser Komplexe mit dem herkömmlichen GRUBBS-Katalysator **15** verglichen. Lediglich elektronenziehende Nitrogruppen am NHC-Liganden bewirkten eine deutliche Verlangsamung der Metathese, während elektronenschiebende Methoxysubstituenten bzw. Wasserstoffatome in *para*-Stellung des NHC-Liganden keine nennenswerte Aktivitätsveränderung hervorriefen.

Danach wurden mögliche sterische Einflüsse auf die *E/Z*-Selektivität von Metathesereaktionen durch den Austausch eines oder beider Chloratome des Ruthenium-Komplexes **16** vom HOVEYDA-Typ untersucht. Eine erhöhte *Z*-Selektivität der Metathese konnte jedoch nicht beobachtet werden. Durch die einfache Erhöhung der Sterik eines der Liganden am Ruthenium ist also keine Selektivitätsverbesserung erreichbar. Um einen *Z*-selektiven Metathesekatalysator herzustellen, muss daher vermutlich eine gänzlich neue Strategie angewendet werden.

3 Totalsynthese von *Microcarpalid* und *Analoga*

3.1 Einleitung

In der eukaryotischen Zelle unterscheidet man drei Klassen von Cytoskelettfilamenten (Mikrotubuli, Intermediärfilamente und Actinfilamente), die jeweils von unterschiedlichen Proteinen bzw. Proteinklassen gebildet werden, spezifische Begleitproteine besitzen, und sich auf jeweils verschiedene Weise an den Aufgaben des Cytoskeletts beteiligen. Ein Bestandteil des Cytoskeletts sind die Mikrotubuli, die sich aus dem Protein Tubulin zusammensetzen und für längere intrazelluläre Transportvorgänge und die Bewegungen bzw. Befestigung der Organellen im Zytosol zuständig sind. Unter dem Begriff Intermediärfilamente fasst man eine Reihe von Proteinfilamenten zusammen, welche alle sehr ähnliche Eigenschaften aufweisen und hauptsächlich der mechanischen Stabilisierung der Zellen dienen. Das Actin-Cytoskelett schließlich ist entscheidend an der Festlegung der Zellform beteiligt und spielt daneben eine wichtige Rolle bei zahlreichen zellulären Prozessen wie Bewegung, Teilung, Adhäsion und intrazellulärem Transport. Bestimmte bakterielle und virale Pathogene (Krankheitserreger wie z.B. HIV) nutzen das Actin-Cytoskelett während ihres Infektionszyklus.¹¹⁰ Actin selbst tritt in zwei Formen in der Zelle auf: als monomeres G-Actin, sowie als polymeres, filamentöses F-Actin. Das Filament besteht aus zwei Ketten polymerisierten G-Actins, welche sich helixartig umeinander winden. In der Zelle überwiegen Actinfilamente, während Monomere ausschließlich als Komplex mit anderen, die Polymerisierung verhindernden regulatorischen Proteinen existieren. Mit Hilfe dieser Proteine werden die Actinstrukturen in der Zelle in einem reversiblen Prozess ständig auf- und wieder abgebaut.^{111,112} Es wurde festgestellt, dass in frühen Stadien einer Tumorentwicklung die Konzentration des löslichen G-Actins gegenüber F-Actin erhöht ist. Daneben findet man eine ebenfalls verringerte Konzentration des regulatorischen Proteins Gelsolin.¹¹³⁻¹¹⁵ Stoffe, die durch Actinbindung die Proliferation der Zelle beeinträchtigen, sollten demnach ein gewisses Anti-Tumor Potential besitzen. Beispiele solcher Verbindungen sind die marinen Makrolide Latrunculin A (**93**) und B (**94**) (Abbildung 8).¹¹⁶

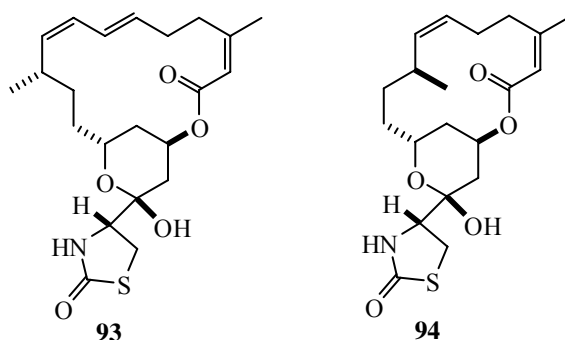


Abbildung 8: Latrunculin A (93) und B (94).

Die Latrunculine bilden einen 1:1 Komplex mit G-Actin und verhindern so dessen Polymerisation. Zusätzlich induzieren sie die Depolymerisation von F-Actin. Untersuchungen über die Actin Bindungsfähigkeit einer ganzen Bibliothek verschiedener Latrunculine und analoger Strukturen wurden von FÜRSTNER durchgeführt.¹¹⁷⁻¹¹⁹

Ein weiterer Actin bindender Naturstoff ist Microcarpalid (95) (Abbildung 9). Dieser Naturstoff wurde aus einer nicht identifizierten, endophytischen Pilzkultur an einem *Ficus microcarpa* L. Gewächs auf Hawaii isoliert.¹²⁰

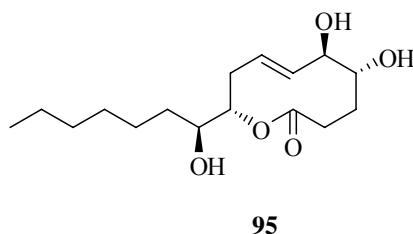
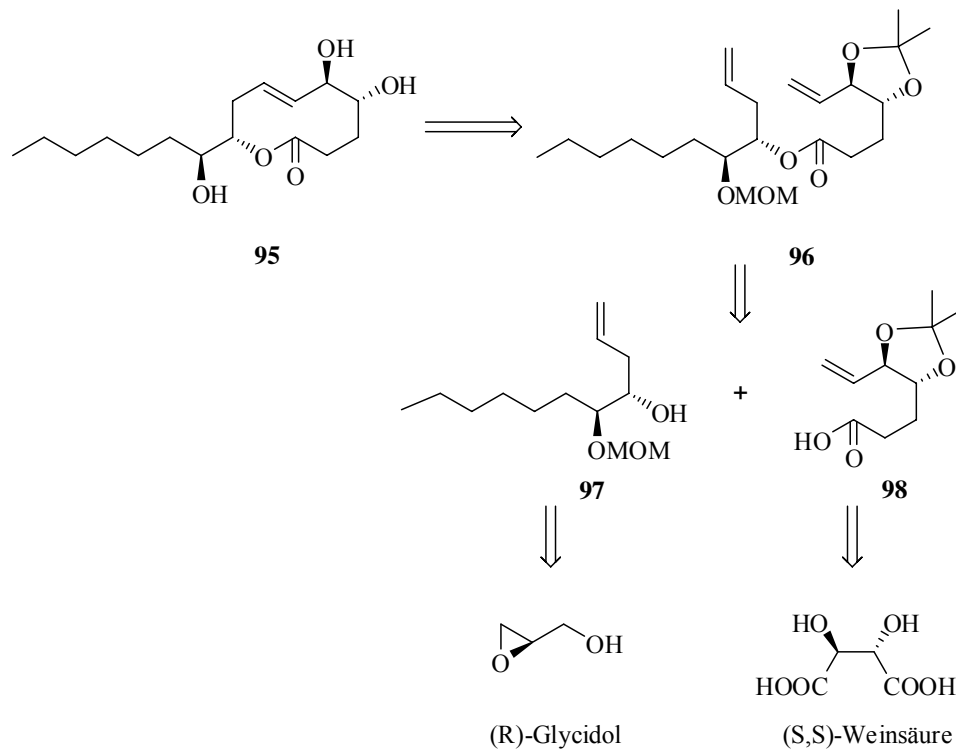


Abbildung 9: Microcarpalid (95).

Microcarpalid (95) ist aktiv gegenüber Actin Microfilamenten. In biochemischen Untersuchungen wurde beobachtet, dass eine Konzentration des Naturstoffes von $\leq 5 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ zum Abbau von 50-75% des Actin Gerüsts in thorakalen aortalen Zellen der Ratte (A-10 Zellen) führt. Daneben weist das Nonenolid eine erstaunlich geringe Cytotoxizität auf. So wurden IC_{50} -Werte für KB- (Nasopharyngealkarzinom; Hautkrebs) und LoVo- (kolorectales Adenokarzinom; Darmkrebs) Krebszellen mit 50 bzw. 90 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ angegeben. Diese Eigenschaften machen Microcarpalid (95) zu einer möglichen Leitstruktur für die Entwicklung neuer Substanzen, die selektiv an das Actin-Skelett binden ohne dabei cytotoxisch zu sein.

In diesem Teil der Dissertation sollten daher neben Microcarpalid (95) eine Reihe von Analoga hergestellt werden. Als Schlüsselschritt zur Bildung des Zehnrings sollte hierbei die RCM genutzt werden.

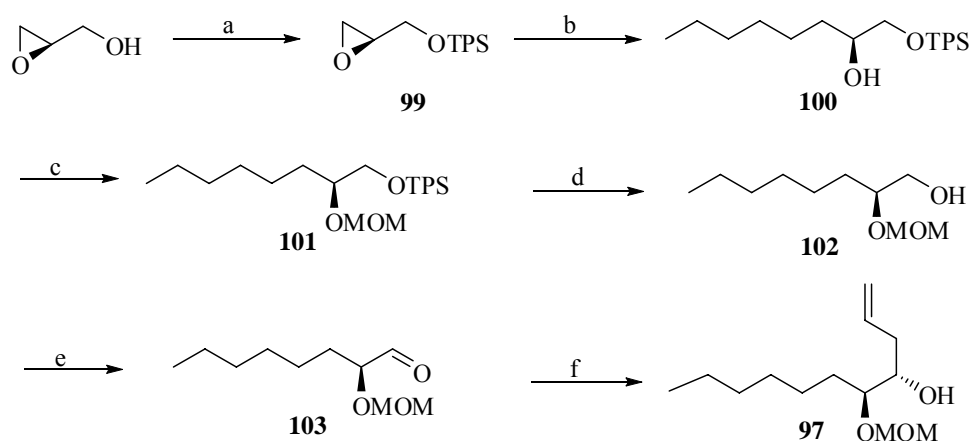
Einige zu diesem Zielmolekül führende Synthesen sind bereits literaturbekannt. Die erste veröffentlichte Synthese von *Microcarpalid* (**95**) stammt von MURGA und Mitarbeitern und nutzt ebenfalls die RCM als Schlüsselschritt.^{121,122} Schema 35 zeigt die retrosynthetische Analyse des Zielmoleküls nach MURGA.



Schema 35: Retrosynthese nach MURGA.

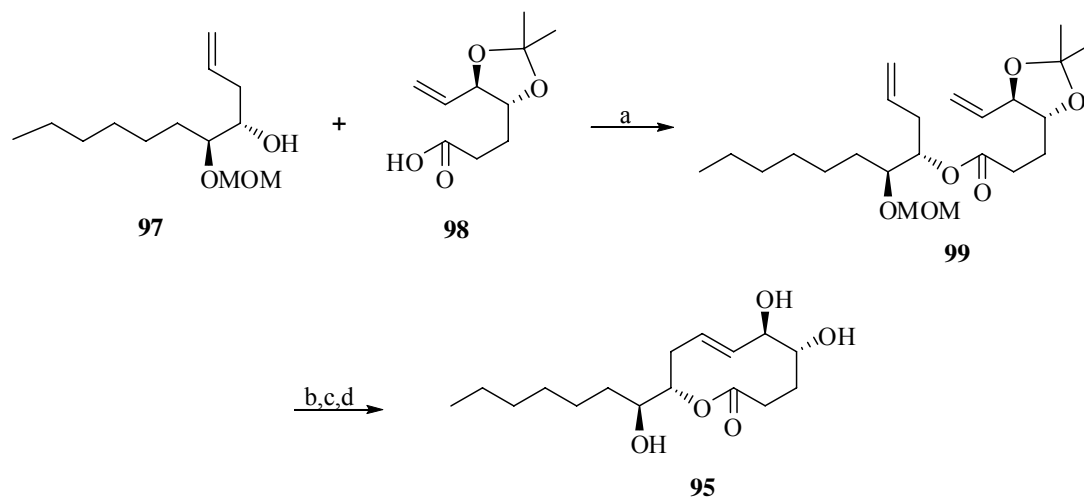
Das zum Ringschluss benötigte Dien **96** wurde mittels Veresterung des homoallylischen Alkohols **97** mit der Säure **98** hergestellt. Die Säure **98** wurde gemäß einer Literaturvorschrift ausgehend von (*S,S*)-Weinsäure erhalten.¹²³

Zur Synthese des homoallylischen Alkohols **97** wurde zunächst die Alkoholfunktion von (*R*)-Glycidol als Triisopropylsilylether (TPS-Ether) geschützt und anschließend die Alkylkette durch Epoxidöffnung mit einem Cuprat eingeführt. Die Umsetzung mit Chlormethoxymethan zur MOM-Schutzung der freien Alkoholgruppe und anschließende Entschützung des TPS-Ethers lieferte den primären Alkohol **102**. Dieser wurde unter SWERN-Bedingungen zum Aldehyd **103** oxidiert. Die darauf folgende Reaktion mit Tributylallylzinn lieferte schließlich nach insgesamt sechs Syntheseschritten den homoallylischen Alkohol **97** (Schema 36).



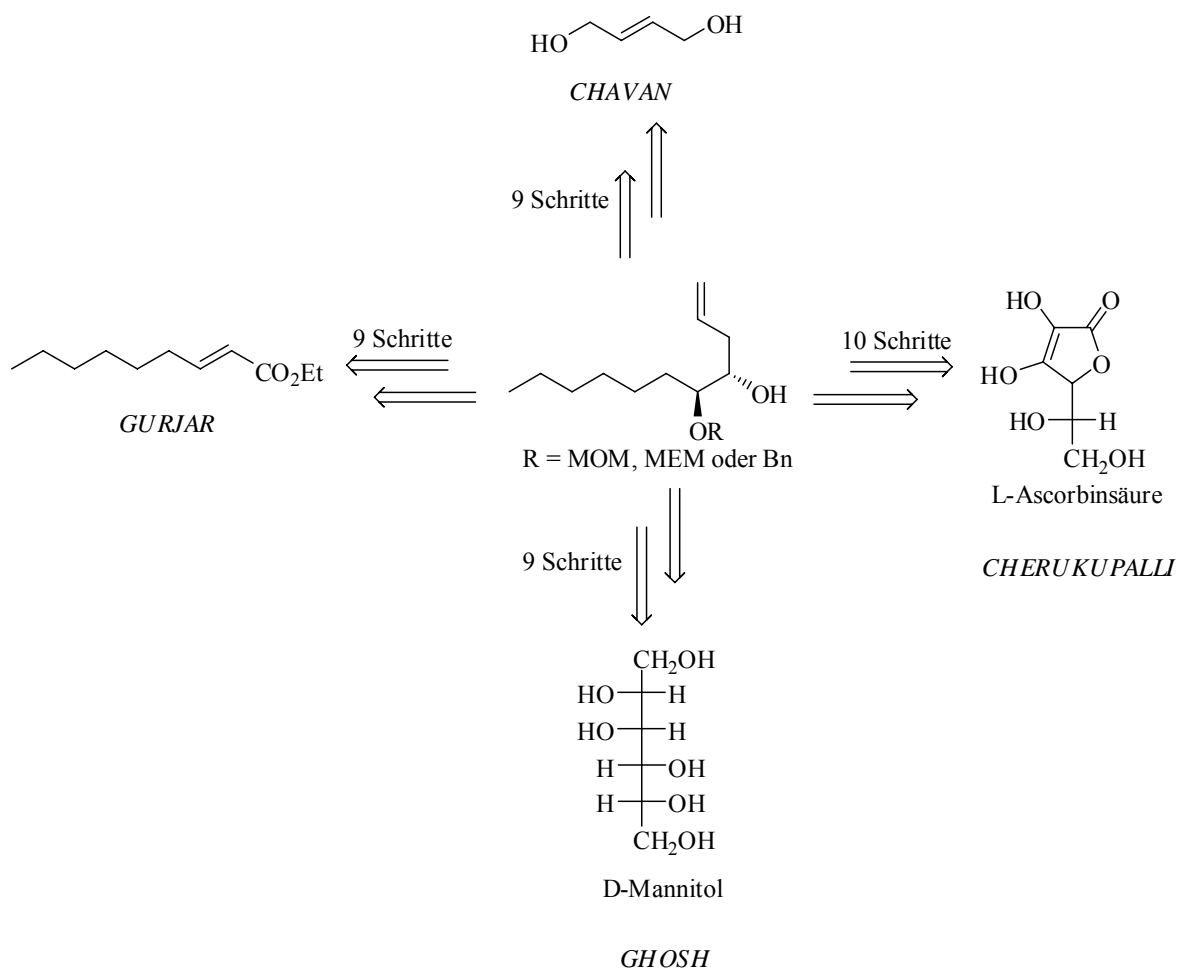
Schema 36: Synthese des homoallylischen Alkohols **97** nach MURGA. (a) TPSCl, NEt₃, DMAP (kat.), CH₂Cl₂, RT, 18 h, 93%; (b) CH₃(CH₂)₄MgBr, CuI, THF, -30 °C, 87%; (c) MOMCl, NEt₃, DMAP (kat.), CH₂Cl₂, RT, 18 h, 87%; (d) TBAF, THF, 5 h, RT, 93%; (e) (COCl)₂, DMSO, CH₂Cl₂, -78 °C dann RT; (f) Bu₃SnCH₂CH=CH₂, MgBr₂·Et₂O, 3 Å MS, CH₂Cl₂, 3 h, -78 °C dann 1.5 h 40 °C, 60%, (über zwei Schritte).

Durch Veresterung, RCM mit dem GRUBBS Katalysator der ersten Generation **10** und dem Entfernen der Schutzgruppen wurde schließlich der Naturstoff Microcarpalid (**95**) erhalten (Schema 37). Bei der RCM wurden beide Doppelbindungsisomere in einem *E/Z*-Verhältnis von 2:1 erhalten. MURGA berichtet zudem über die exklusive Bildung des *Z*-Isomeren bei Verwendung des GRUBBS Katalysators der zweiten Generation **15**.



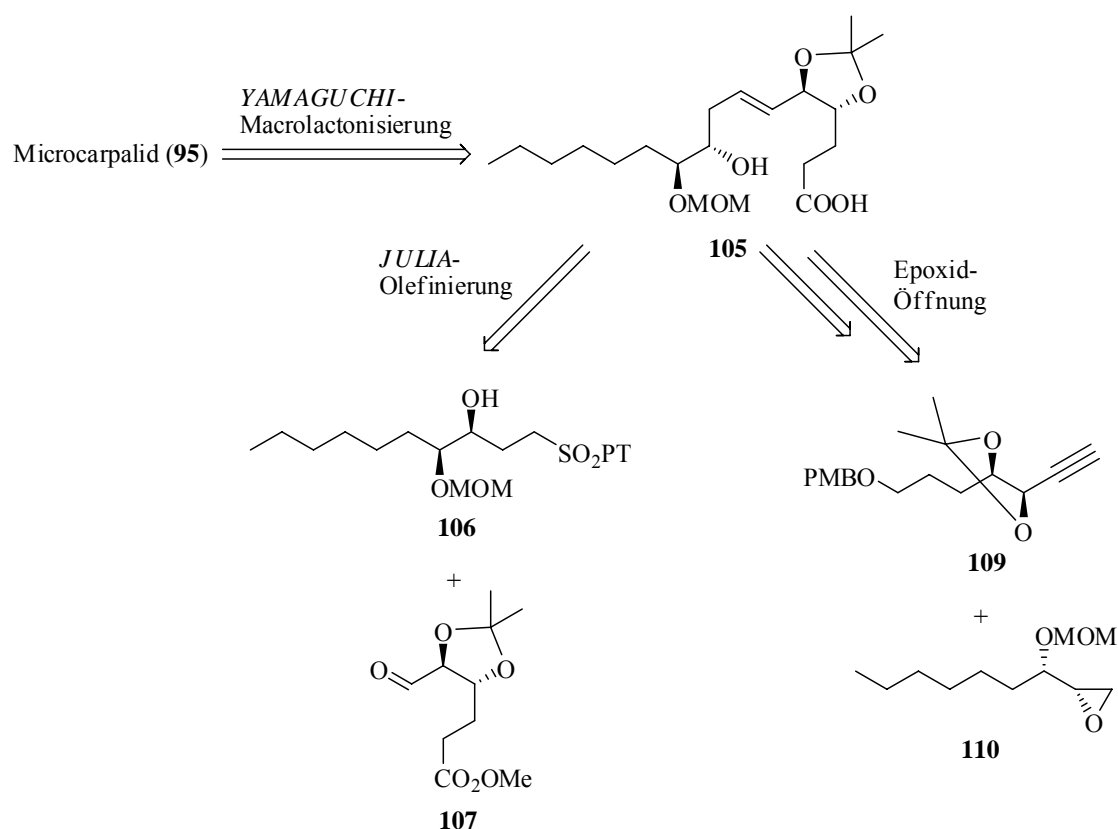
Schema 37: Abschluss der Synthese nach MURGA. (a) DCC, DMAP (kat.), CH₂Cl₂, RT, 18 h, 86%; (b) 20 Mol% **10**, CH₂Cl₂, Rückfluss, 24 h, 67% (*E/Z* = 2:1); (c) SMe₂, BF₃·Et₂O, -10 °C, 30 Min., 71%; (d) (CH₂SH)₂, BF₃, CH₂Cl₂, 0 °C, 66%.

Auch andere Forschungsgruppen benutzten die RCM zum Aufbau des zehngliedrigen Ringes,¹²⁴⁻¹²⁹ benötigten jedoch im Vergleich zur Synthese von MURGA eine zum Teil erheblich größere Anzahl von Syntheseschritten, um zum Zielmolekül zu gelangen. Schema 38 zeigt die Ausgangsverbindungen und die Anzahl benötigter Schritte zur Darstellung des jeweiligen Homoallylkohols als Schlüsselverbindung der Synthese. Keine der bislang bekannten Synthesen kommt dabei mit weniger Syntheseoperationen als im von MURGA eingeschlagenen Weg aus.



Schema 38: Verschiedene Zugänge zu Homoallylkoholen in der Synthese von *Microcarpalid* (**95**).

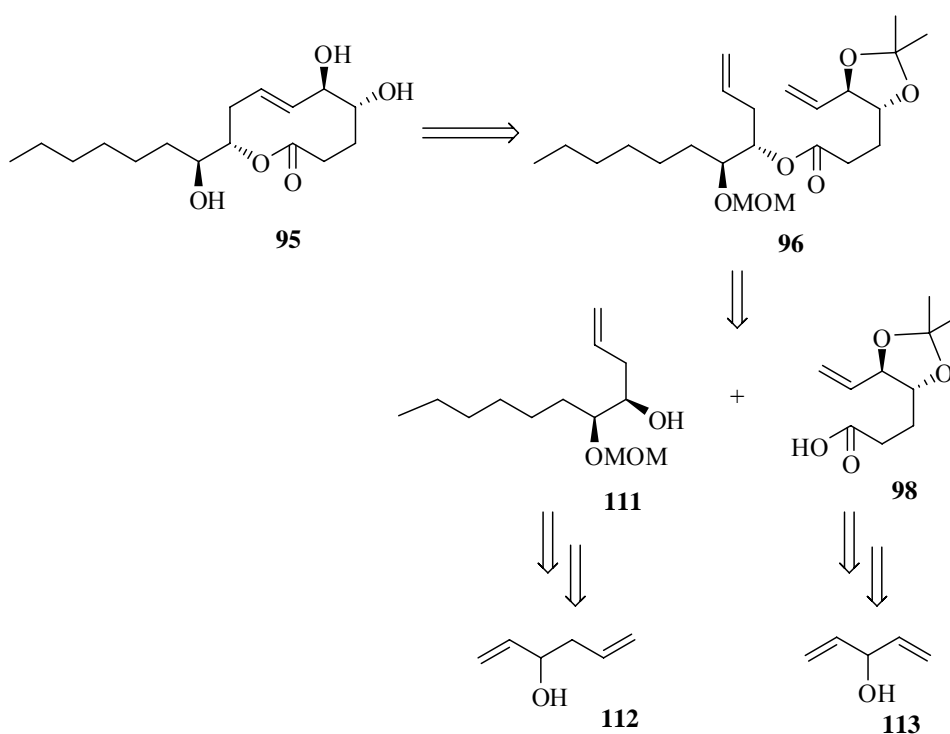
Neben der Möglichkeit der RCM kommen zum Aufbau des Microcarpalid-Gerüsts auch andere retrosynthetische Ansätze in Betracht. So führten die Arbeitsgruppen von ISHIGAMI¹³⁰ und KUMAR¹³¹ jeweils eine Totalsynthese von Microcarpalid (**95**) unter Verwendung einer Macrolactonisierung als Schlüsselschritt durch. In beiden Fällen wird der Ring mittels einer YAMAGUCHI-Makrolactonisierung geschlossen. Während ISHIGAMI die benötigte Secosäure **105** durch JULIA-Olefinierung des Aldehyds **107** mit Sulfon **106** herstellt (Schema 39 linke Seite), nutzt KUMAR wiederum eine Öffnung des Epoxids **110** mit einem aus Alkin **109** gebildeten Cuprat (Schema 39, rechte Seite).



Schema 39: Microcarpalid-Retrosynthese nach KUMAR bzw. ISHIGAMI.

3.2 Retrosynthese

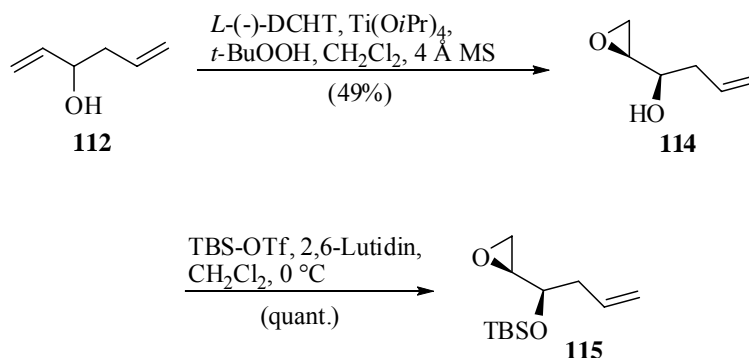
Im Folgenden soll ein neuer, effizienterer Zugang zu Microcarpalid (**95**) beschrieben werden. Wie in der ersten Synthese nach MURGA sollte der Macrocyclus von Microcarpalid (**95**) durch eine diastereoselektive RCM geschlossen werden. Die zum Ringschluss benötigte Dienstruktur **96** sollte durch eine MITSUNOBU-Veresterung aus Alkohol **111** und Carbonsäure **98** unter Inversion des alkoholischen Stereozentrums von Alkohol **111** erhalten werden. Es war geplant, die Säure **98** ausgehend von Divinylcarbinol (**113**) herzustellen, während der zur Veresterung benötigte Alkohol **111** ausgehend von Verbindung **112** zugänglich sein sollte (Schema 40).



Schema 40: Retrosynthese von Microcarpalid (**95**).

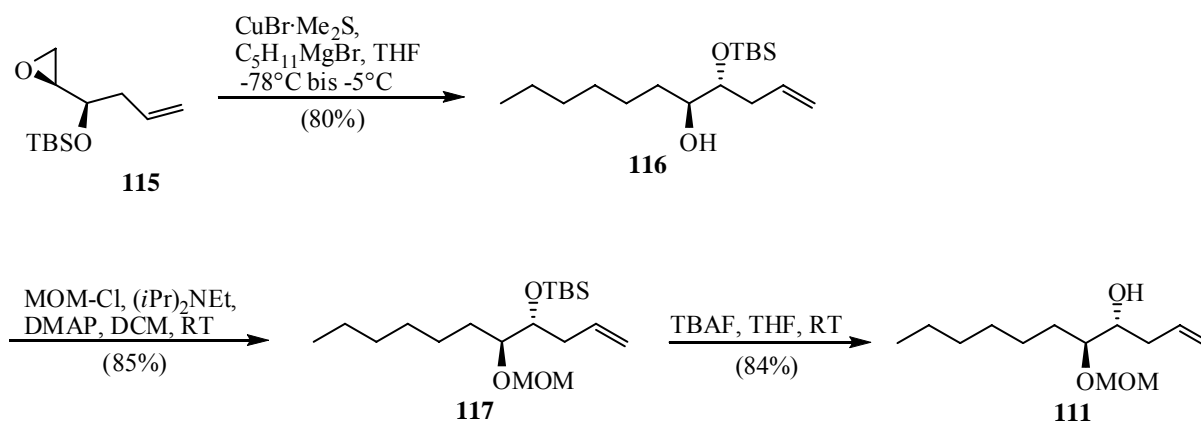
3.3 Synthese von Microcarpalid und analogen Verbindungen

Zur Synthese des Homoallylalkohols **111** wurde zunächst gemäß einer Literaturvorschrift der racemische Allylalkohol **112** mittels SHARPLESS-Epoxidierung in einer kinetischen Racematspaltung zum chiralen Epoxid **114** umgesetzt.^{132,133} Das Produkt konnte auf diesem Wege in großem Maßstab mit hoher optischer Reinheit ($ee \geq 98\%$) hergestellt werden (Schema 41). Anschließend wurde der sekundäre Alkohol **114** mit TBS-Triflat in quantitativer Ausbeute umgesetzt und so der Silylether **115** erhalten.



Schema 41: SHARPLESS-Epoxidierung und TBS-Schutzung.

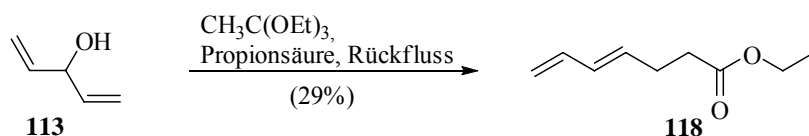
Eine Kupfer-vermittelte Öffnung von Epoxid **115** mit Pentylmagnesiumbromid lieferte den Alkohol **116** in guten Ausbeuten. Die Alkoholfunktion wurde als MOM-Ether geschützt und die TBS-Schutzgruppe danach durch Zugabe von TBAF entfernt. Beide Umsetzungen verliefen jeweils in guten Ausbeuten (Schema 42). Insgesamt wurde Homoallylalkohol **111** somit in nur fünf Syntheseoperationen mit sehr guter Gesamtausbeute aus einem billigen Startmaterial erhalten.



Schema 42: Synthese des Homoallylalkohols **111**.

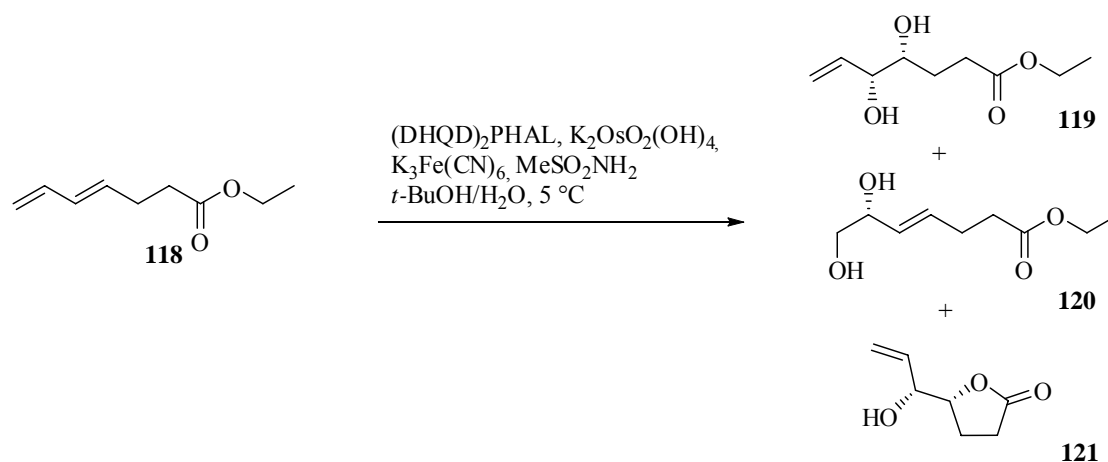
Zur Synthese des Säurefragmentes **98** wurde zunächst gemäß einer Literaturvorschrift Divinylcarbinol (**113**) mit Hilfe einer JOHNSON-CLAISEN-Umlagerung in den Ester **118**

überführt (Schema 43).¹³⁴⁻¹³⁶ Trotz der geringen Ausbeute von 29% ist diese Reaktionsführung aufgrund der billigen Ausgangsmaterialien und der einfachen Isolierung des Produktes die Methode der Wahl, um große Mengen der Verbindung **118** herzustellen.



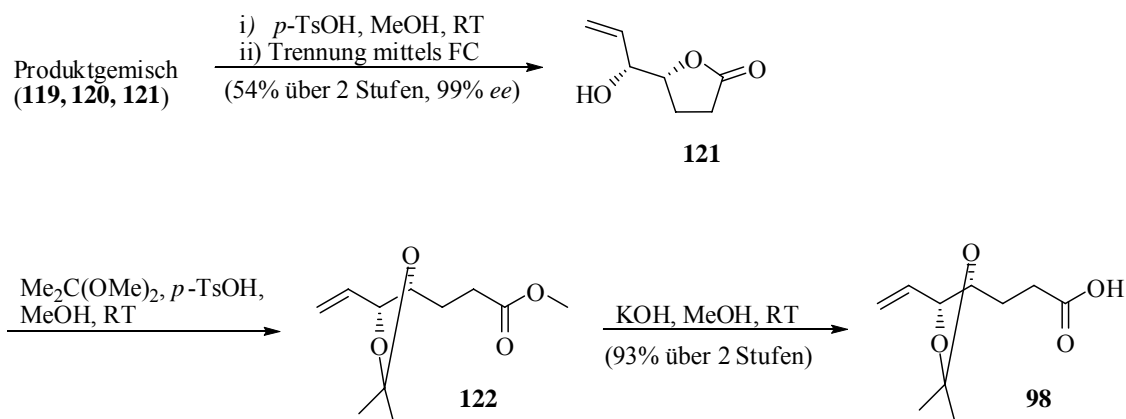
Schema 43: JOHNSON-CLAISEN Umlagerung.

Der so erhaltene Ester **118** sollte anschließend selektiv an der elektronenreicheren, internen Doppelbindung dihydroxyliert werden. Die asymmetrische SHARPLESS-Dihydroxylierung unter Verwendung von AD-mix- β lieferte eine Mischung von drei Produkten **119-121** (Schema 44).¹³⁷



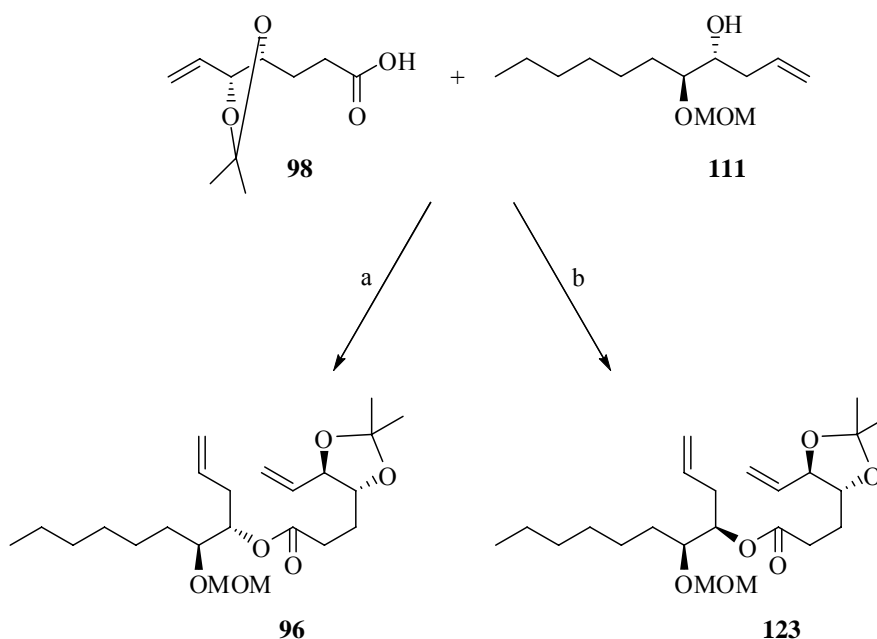
Schema 44: Asymmetrische SHARPLESS-Dihydroxylierung.

Da es nicht möglich war, das terminal dihydroxylierte Produkt **120** vom gewünschten Produkt **119** zu trennen, wurde das Gemisch mit katalytischen Mengen *p*-Toluolsulfonsäure in Methanol versetzt. Auf diese Weise wurde Verbindung **119** vollständig in das Lacton **121** umgewandelt, während das Diol **120** nicht reagierte. Lacton **121** konnte anschließend aufgrund des großen Polaritätsunterschieds leicht mittels Säulenchromatographie von Diol **120** abgetrennt und in einer Ausbeute von 54% mit einer hohen optischen Reinheit ($ee = 99\%$) über beide Stufen isoliert werden.^{138,139} Lacton **121** wurde anschließend mit 2,2-Dimethoxypropan in Methanol unter leicht sauren Bedingungen zum Acetal **122** umgesetzt. Die nachfolgende Verseifung des Esters **122** mit methanolischer Kalilauge bei Raumtemperatur ergab die benötigte Säure **98** in einer Ausbeute von 93% über beide Stufen (Schema 45).



Schema 45: Synthese der Acetal geschützten Carbonsäure (**98**).

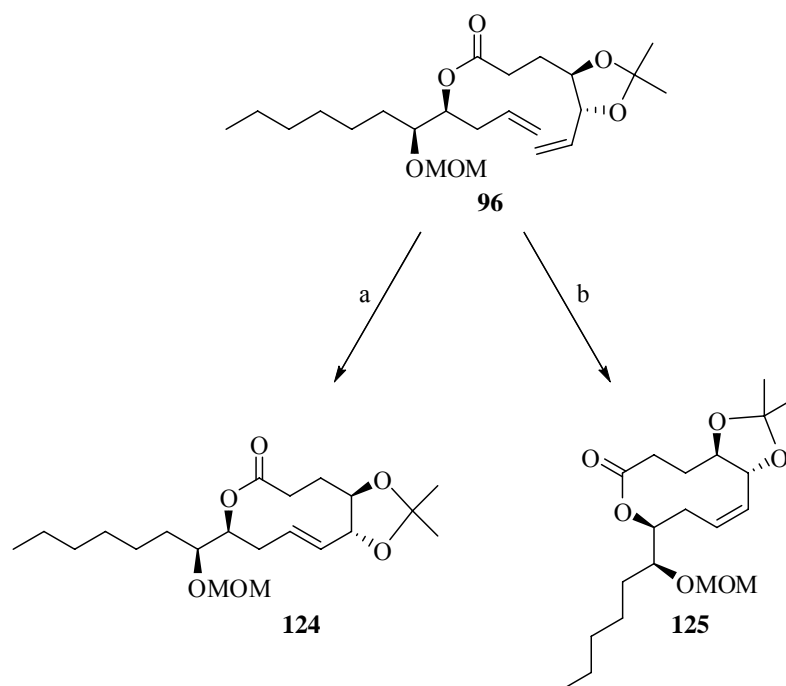
Nach Herstellung der beiden Kupplungspartner **98** und **111** konnte nun das für die RCM benötigte Dien **96** synthetisiert werden. Dazu musste das Stereozentrum des sekundären Alkohols **111** invertiert werden, was durch eine Veresterung unter MITSUNOBU-Bedingungen zum Ester **96** in einer Ausbeute von 60% gelang.¹⁴⁰ Zusätzlich wurde der epimere Ester **123** durch DCC-Kupplung der Säure **98** mit Alkohol **111** unter Retention des Stereozentrums in einer Ausbeute von 84% erhalten (Schema 46). Damit sollte es möglich sein, sowohl Microcarpalid (**95**) als auch ein Epimer des Naturstoffes herzustellen.



Schema 46: Veresterung mittels MITSUNOBU-Inversion bzw. mittels DCC-Aktivierung. (a) DEAD, PPh₃, Toluol, 0 °C, 60%; (b) DCC, DMAP (kat.), CH₂Cl₂, RT, 84%.

Schema 47 zeigt das Ergebnis des Ringschlusses von Dien **96** mittels RCM. In Übereinstimmung mit der Literatur wurde bei Verwendung des GRUBBS-Katalysators der ersten Generation **10** der zehngliedrige Ring in einer Ausbeute von 72% als *E/Z*-Gemisch der Verbindungen **124** und **125** in einem Verhältnis von 2.6:1 erhalten.^{121,125-129} MURGA berichtet

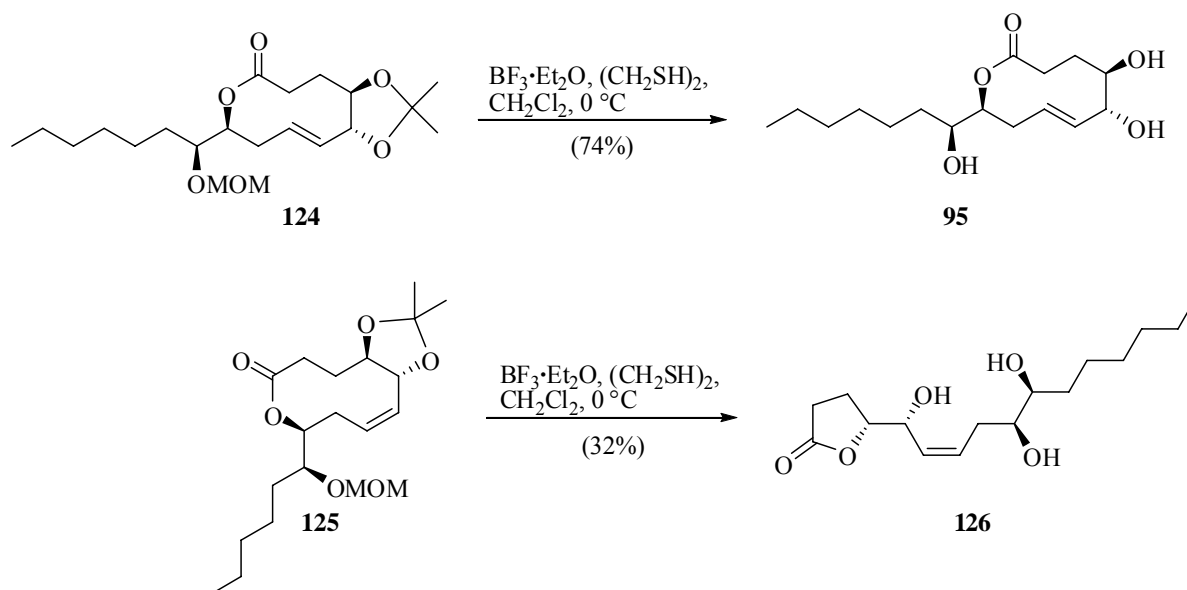
von der exklusiven Bildung des *Z*-Isomeren **125** in einer Ausbeute von 66% bei Verwendung des GRUBBS-Katalysators der zweiten Generation **15** zur RCM von Dien **96**.¹²²



Schema 47: Ringschlussmetathese von Dien **96**. (a) Komplex **10** (20 Mol%), CH₂Cl₂ (0.001 M), Rückfluss, 72% (*E/Z* = 2.6:1); (b) Komplex **15** (20 Mol%), 66% (+Spuren des *E*-Isomers).¹²²

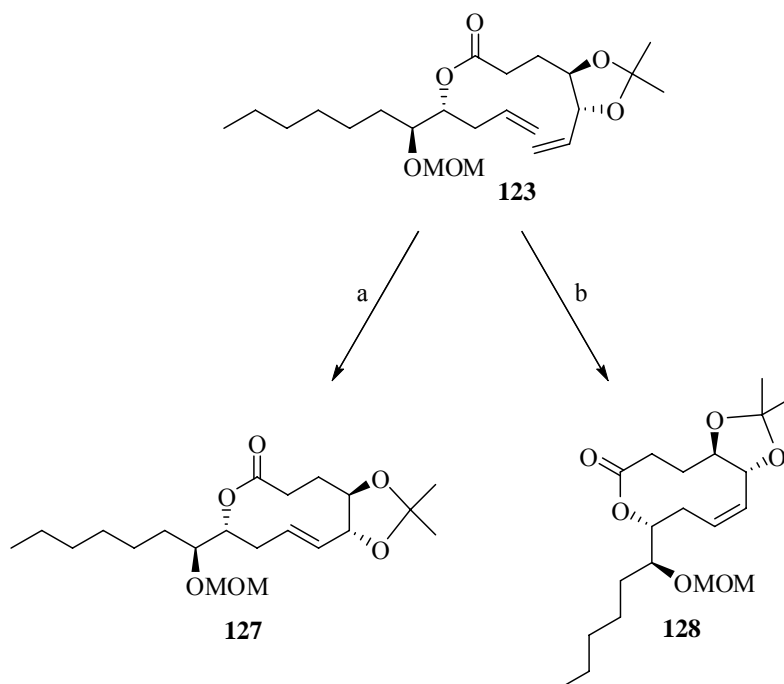
Dieses Ergebnis stellt ein weiteres Beispiel für die von FÜRSTNER vorgeschlagene Kontrolle der *E/Z*-Selektivität durch Wahl des geeigneten Katalysators dar (s.a. Allgemeine Einleitung).^{84,85,141,142} Die Energie beider Doppelbindungsisomere wurde von MURGA sowohl mit Hilfe semiempirischer als auch mit *ab initio* Methoden berechnet. Das *Z*-Isomer **125** ist danach um ca. 2 kcal·mol⁻¹ stabiler als das *E*-Isomer **124**.¹²² Der aktivere Katalysator der zweiten Generation **15** lieferte demnach das thermodynamische Produkt **125**, während der weniger aktive Katalysator der ersten Generation **10** das kinetische Produkt **124** bevorzugt bildete.

Entschützung der isomeren Lactone gemäß Literaturvorschrift ergab im Falle des *E*-Isomeren **124** den Naturstoff *Microcarpalid* (**95**) in 78% Ausbeute (Schema 48).¹³⁰ Das *Z*-Isomer **125** dagegen reagierte unter gleichen Bedingungen in deutlich geringerer Ausbeute von 32% zum Butanolid **126** und nicht zum gewünschten, *Z*-konfigurierten *Microcarpalid*-Analogon. Das Butanolid **126** entsteht durch Umesterung des Zehnrings, was durch die transannulare Nähe der Substituenten am Ring begünstigt wird. Treibende Kraft der Reaktion ist vermutlich die Freisetzung der Ringspannung. Das gleiche Ergebnis erhält man im Falle der Entschützung des Epimers **128** (siehe unten).



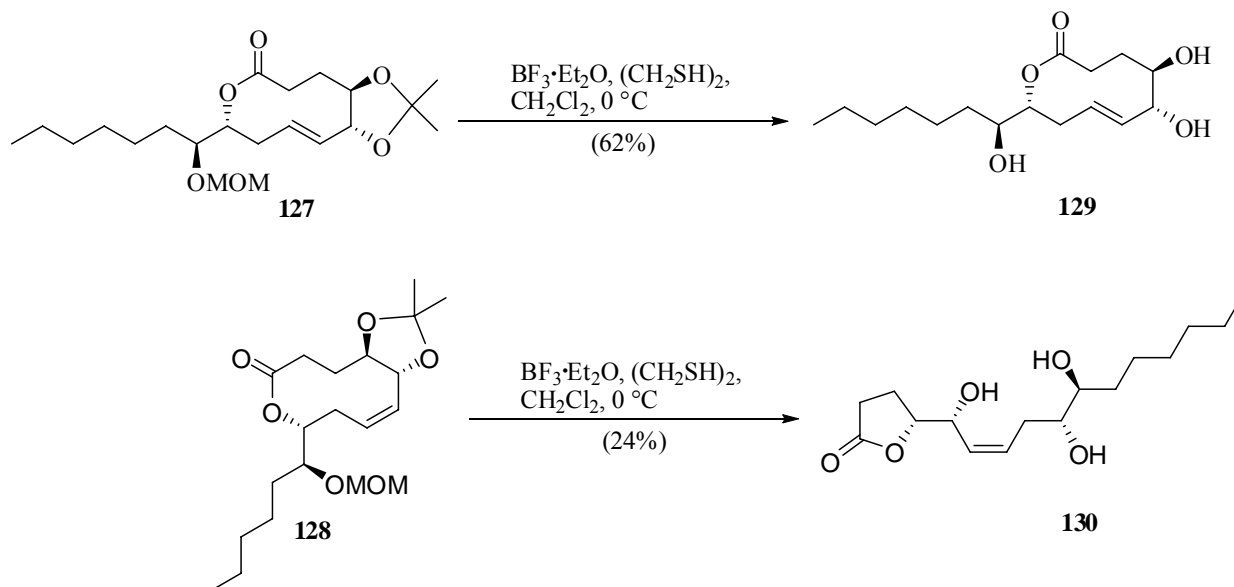
Schema 48: Entschützung der Alkohole **124** und **125** zur Darstellung von Microcarpalid (**95**) und Butanolid **126**.

Die RCM des epimeren Diens **123** lieferte die entsprechenden zehngliedrigen Heterocyclen **127** und **128** (Schema 49). Wie schon bei der Metathese des Diens **96**, konnte auch hier das Konzept von thermodynamischer vs. kinetischer Kontrolle zur selektiven Bildung der Doppelbindungsisomere genutzt werden. Bei Verwendung des GRUBBS-Katalysators der ersten Generation **10** erhielt man ausschließlich das *E*-Isomer **127** in 85% Ausbeute, während der Katalysator der zweiten Generation **15** ein *E/Z*-Gemisch im Verhältnis 1.1:1 mit einer Gesamtausbeute von 94% lieferte.



Schema 49: Ringschlussmetathese von Dien **123**. (a) Komplex **10** (20 Mol%), CH_2Cl_2 (0.001 M), Rückfluss, 85% (nur *E*); (b) Komplex **15** (20 Mol%), 94% (*E/Z* = 1.1:1).

Die Entschützung der so erhaltenen Heterocyclen mit Hilfe von Bortrifluorid-Etherat und 1,2-Ethandithiol lieferte im Falle des *E*-Isomeren **127** 9-*epi*-Microcarpalid **129** in 62% Ausbeute. Das *Z*-Isomer **128** reagierte wiederum in deutlich geringerer Ausbeute von 24% zum Umesterungsprodukt **130** (Schema 50).



Schema 50: Entschützung der Alkohole **127** und **128**.

Beide so erhaltenen Substanzen **129** und **130** sind Feststoffe. Damit war es möglich, Einkristalle beider Verbindungen zu erhalten. Die Kristallstruktur von 9-*epi*-Microcarpalid **129** ist in Abbildung 10 gezeigt, die des Furanons **130** in Abbildung 11.

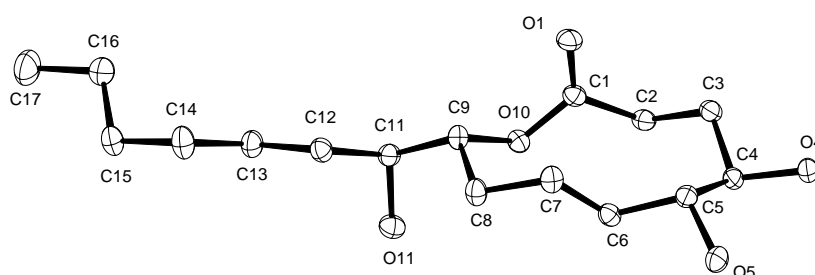


Abbildung 10: Kristallstruktur von 9-*epi*-Microcarpalid **129**.

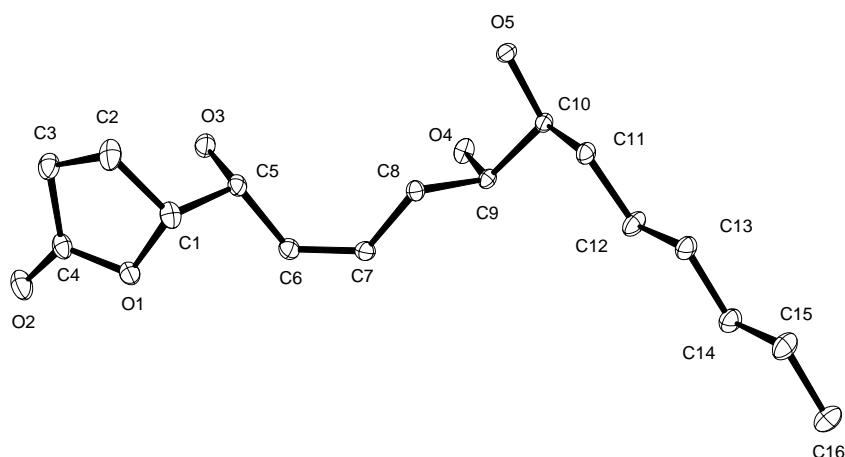


Abbildung 11: Kristallstruktur des Furanons **130**.

3.4 Biologische Untersuchungen

In Kooperation mit dem Max-Planck-Institut für Molekulare Physiologie in Dortmund wurden die Actin-Bindungseigenschaften der synthetisierten Verbindungen untersucht. Dabei wurde eine gut etablierte Methode genutzt, um den Effekt kleiner Moleküle auf das Actin-Cytoskelett zu untersuchen. Dazu wurden NIH/3T3 Fibroblasten mit DMSO-Lösungen verschiedener Konzentrationen der zu untersuchenden Substanzen inkubiert. Die dadurch hervorgerufenen morphologischen Veränderungen wurden durch Anfärben des Actin-Cytoskeletts der Zellen mit Fluoreszenzmarker sichtbar gemacht.¹¹⁷ Zusätzlich wurde die Anzahl der lebenden Zellen nach einer Inkubationszeit von 24 h bestimmt. Dadurch konnte die Toxizität der untersuchten Verbindungen bei einer gegebenen Konzentration bewertet werden. In Übereinstimmung mit den bereits bekannten Ergebnissen für A-10 Zellen,¹²⁰ zeigte eine Inkubation von NIH/3T3 Fibroblasten mit *Microcarpalid* (**95**) bei einer Konzentration von 5 μM eine klar erkennbare Störung der Actin-Microfilamentstruktur (Abbildung 12, Bild 2). *9-epi-Microcarpalid* **129** zeigte eine ähnliche Aktivität wie *Microcarpalid* (**95**) selbst. Überraschenderweise zeigen auch die umgelagerten Substanzen **126** und **130** eine den *Microcarpaliden* vergleichbare Aktivität gegenüber Actin-Microfilament (Abbildung 12, Bild 3). Verglichen mit dem stark Actin bindenden Macroliden Latrunculin A (**93**) sind die hier untersuchten Substanzen aber weniger aktiv, jedoch ist deren Toxizität gegenüber der Zelle deutlich verringert: Sogar nach Inkubation mit einer Lösung des

entsprechenden Substrates der Konzentration 10 μM setzte die gesamte Zellkultur das Zellwachstum und den Stoffwechsel auch nach 24 h fort. Damit zeigt sich, dass sowohl für

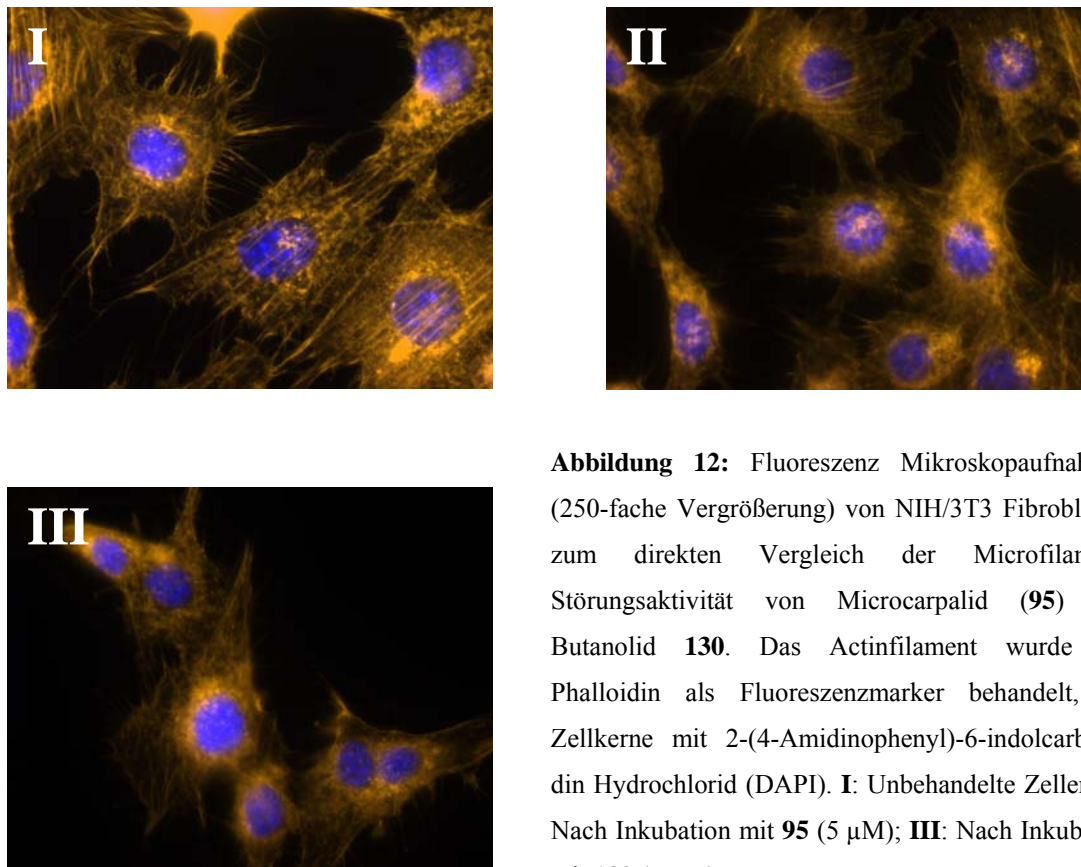


Abbildung 12: Fluoreszenz Mikroskopaufnahmen (250-fache Vergrößerung) von NIH/3T3 Fibroblasten zum direkten Vergleich der Microfilament-Störungsaktivität von **Microcarpalid (95)** und **Butanolid 130**. Das Actinfilament wurde mit Phalloidin als Fluoreszenzmarker behandelt, die Zellkerne mit 2-(4-Amidinophenyl)-6-indolcarbami-din Hydrochlorid (DAPI). **I:** Unbehandelte Zellen; **II:** Nach Inkubation mit **95** (5 μM); **III:** Nach Inkubation mit **130** (5 μM).

Microcarpalid (95) selbst,¹²⁰ als auch für die weiteren hier untersuchten Derivate ein signifikanter Unterschied zwischen der Antimicrofilament-Aktivität und der auftretenden Cytotoxizität besteht. Durch die Untersuchungen wird zudem deutlich, dass eine intakte Zehnringstruktur keine notwendige Voraussetzung für eine biologische Aktivität gegenüber Actin-Microfilamenten ist. Es wäre daher interessant zu untersuchen, ob auch andere Moleküle mit Butanolidstruktur ein ähnliches Verhalten zeigen. Als Beispiele seien die den hier hergestellten Substanzen sehr ähnlichen Sapinofuranone (**131-133**) genannt (Abbildung 13).¹⁴³⁻¹⁴⁶ Diese Moleküle sind wie auch das **Microcarpalid (95)** Sekundärmetaboliten eines phytopathogenen Pilzes, der eine Anzahl von Krankheitssymptomen an Nadelbäumen hervorruft und bereits zu beträchtlichen wirtschaftlichen Schäden besonders in Pinien-Plantagen geführt hat.

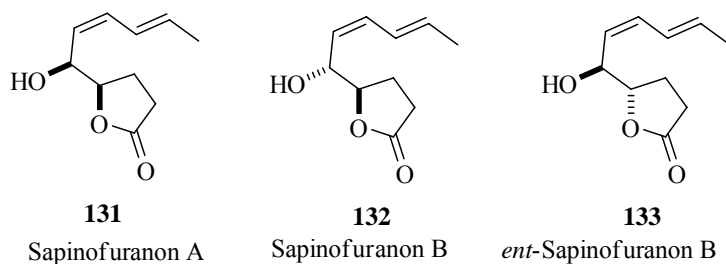


Abbildung 13: Sapinofuranone **131-133**.

3.5 Fazit

Mit einer neuen, flexiblen und zudem bislang kürzesten Synthese wurden neben *Microcarpalid* (**95**) drei Derivate des Naturstoffes hergestellt. In allen Fällen wurde im Schlüsselschritt ein zehngliedriger Heterocyclus mit Hilfe der RCM erfolgreich geschlossen. Dabei konnte einmal mehr das von FÜRSTNER entwickelte Konzept der thermodynamischen vs. kinetischen Kontrolle der *E/Z*-Selektivität zur Anwendung gebracht werden. Im Falle der *E*-konfigurierten Derivate wurde nach Entfernen der Schutzgruppen *Microcarpalid* (**95**) bzw. *9-epi-Microcarpalid* **129** erhalten. Die beiden *Z*-konfigurierten Diensysteme **125** und **128** hingegen lieferten bei Entschützung der Alkohole die umgelagerten Fünfringstrukturen **126** und **130**.

In anschließenden biologischen Untersuchungen zur Actinbindungsfähigkeit zeigten überraschenderweise alle vier untersuchten Derivate eine vergleichbare Fähigkeit zur Störung der Actin-Microfilamentstruktur bei gleichzeitig niedriger Cytotoxizität. Damit wurde das Potential der Zehnringstrukturen der *Microcarpalide* **95** und **129** hinsichtlich ihrer biologischen Aktivität unterstrichen. Zum anderen konnte gezeigt werden, dass auch Fünfringe wie die Moleküle **126** und **130** eine ähnliche Aktivität besitzen.

Aufgrund der leichten Zugänglichkeit der gezeigten Strukturen mittels RCM und der genannten biologischen Eigenschaften dieser Moleküle sollte in Zukunft untersucht werden, ob sich durch Variationen im Molekülaufbau noch bessere Ergebnisse bei der Störung der Actin-Microfilamentstruktur erreichen lassen können.

4 Aspercyclid-Synthesen

4.1 Einleitung

Die spezifische Bindung von Antikörpern (auch Immunglobuline (Ig)) an Antigene unter Ausbildung von Antigen-Antikörper-Komplexen stellt einen wesentlichen Teil der Abwehr von Pathogenen durch das Immunsystem dar. Die Wechselwirkung dieser Komplexe mit den Zellen des Immunsystems resultiert in einer Vielzahl entscheidender Funktionen, wie antikörperabhängige Cytotoxizität oder der Modulation von Antikörper- oder Zellabsonderungen. Diese Wechselwirkungen werden durch die Bindung von Immunglobulin Fc Domänen mit ihren Fc Rezeptoren (FcRs) vermittelt. Einer dieser Fc Rezeptoren ist der hoch affine, Immunglobulin bindende Rezeptor FcεRI. Immunglobulin E wird durch diesen Rezeptor an Blutmastzellen (basophile Granulozyten) gebunden. Durch Wechselwirkung von allergenen Stoffen mit dem IgE-FcεRI-Komplex kann eine Anaphylaxie (d.h. eine allergische Reaktion) ausgelöst werden. Dabei vermittelt das rezeptorgebundene IgE eine Freisetzung von Mediatorsubstanzen wie Histamin und Leukotrienen im Überschuss, die zu Erkrankungen wie z.B. Heuschnupfen oder Asthma führen.

Eine Möglichkeit zur Vermeidung von Allergien ist die Bindung bestimmter Substanzen an IgE. Damit wird die Komplexbildung mit dem FcεRI-Rezeptor verhindert (Anti-IgE-Therapie).¹⁴⁷ Moleküle die selektiv an den FcεRI Rezeptor binden, verhindern ebenfalls die Freisetzung der Mediatorsubstanzen und damit die allergische Reaktion.

Bestimmte makromolekulare Peptide wirken als IgE-Rezeptor Antagonisten,¹⁴⁸ während kleine Moleküle bislang als IgE-Rezeptor Antagonisten unbekannt waren. Forscher der Firma MERCK berichteten vor kurzem über die Isolierung der Aspercyclide A-C (**134-136**) (Abbildung 14).¹⁴⁹ Die Aspercyclide sind fungale Metaboliten, extrahiert aus einer *Aspergillus sp.* Kultur, die aus einer Erdprobe aus Tansania gewonnen wurde. Die Vertreter dieser Naturstofffamilie wirken als IgE-Rezeptor Antagonisten. Obwohl die Aspercyclide A-C in biochemischen Untersuchungen nur mäßig aktiv waren (IC₅₀-Wert für Aspercyclid A (**134**): 200 μM), stellen sie dennoch einen ersten Schritt zur Entwicklung neuer IgE-Rezeptor Antagonisten auf Basis kleiner Moleküle dar.

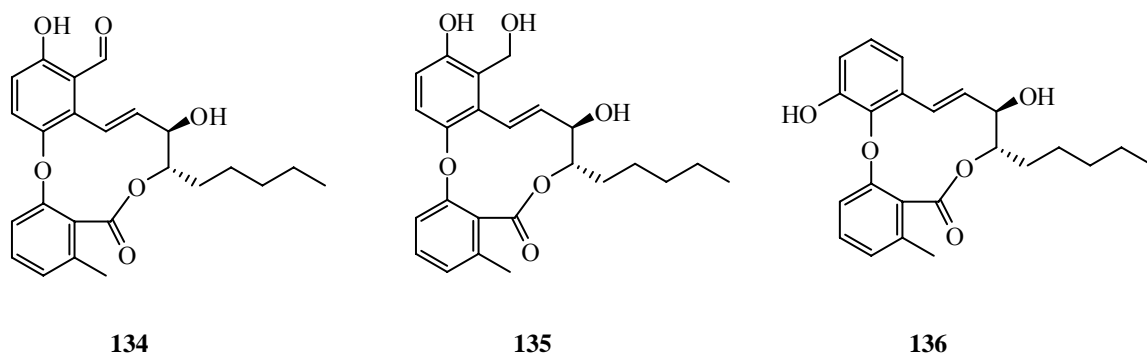


Abbildung 14: Aspercyclide A-C.

Als gemeinsames Strukturmerkmal weisen die drei Moleküle einen 11-gliedrigen, ungesättigten Lactonring auf, der durch einen unterschiedlich substituierten Diarylether flankiert wird. Die drei Moleküle unterscheiden sich jeweils im Substitutionsmuster an einem der beiden aromatischen Ringe. Während Aspercyclid C (**136**) an diesem Ring nur eine phenolische Alkoholfunktion aufweist, besitzen die Aspercyclide A und B (**134** und **135**) zusätzlich einen Aldehyd- bzw. Hydroxymethyl-Substituenten. Das Aspercyclid A (**134**) kann dabei als Oxidationsprodukt von Aspercyclid B (**135**) angesehen werden.

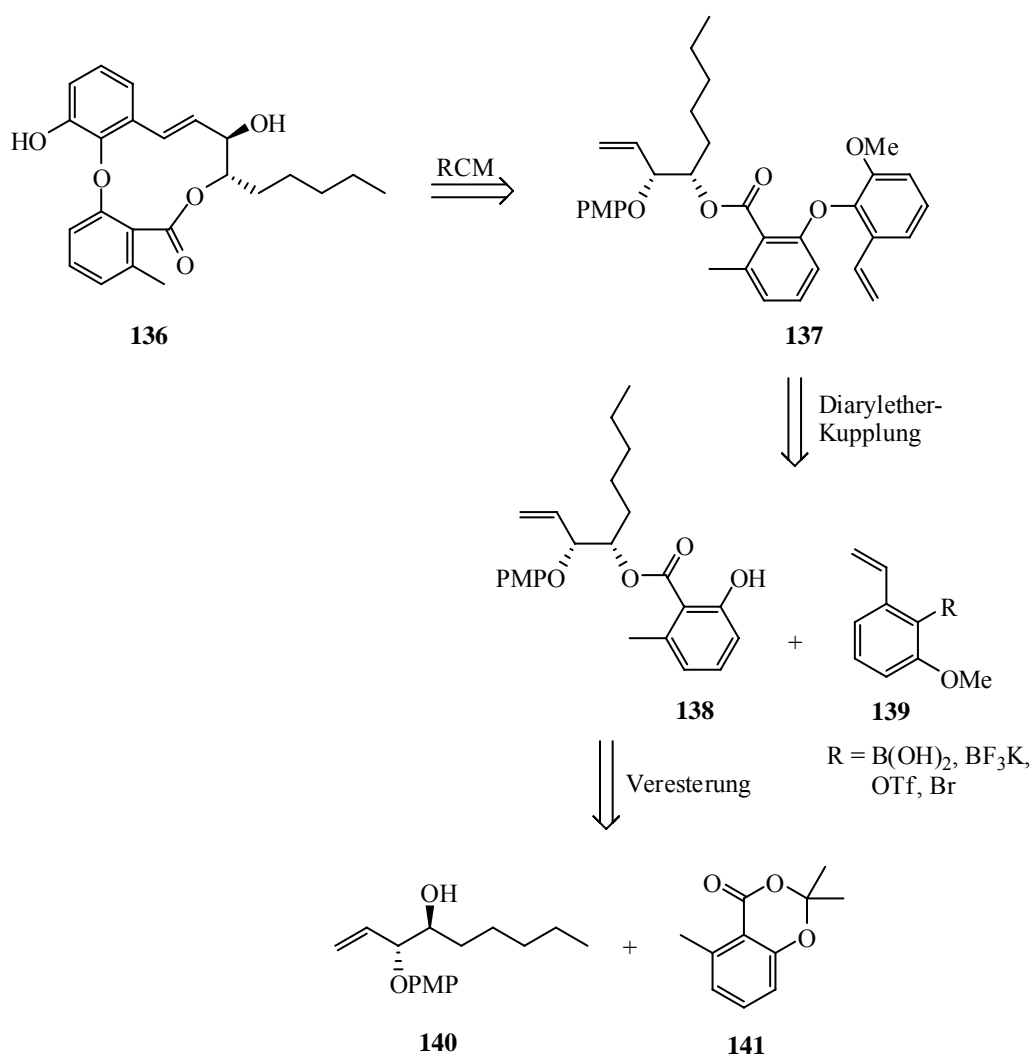
Die Herstellung dieser sehr gespannten Strukturen mit Hilfe der RCM stellt eine besondere Herausforderung dar. Wie bereits in der allgemeinen Einleitung angesprochen wurde, ist die Synthese mittlerer Ringsysteme mit Hilfe der RCM prinzipiell möglich und wurde bereits in einer beträchtlichen Anzahl von Naturstoffsynthesen angewandt. Für die Synthese 11-gliedriger Ringe jedoch gibt es bis heute nur wenige Beispiele, die zumeist eine geringe Ausbeute im Metatheseschritt aufweisen.^{87,91,150-158}

In diesem Teil der Dissertation sollte ein effizienter Zugang zu allen drei Naturstoffen unter Verwendung der RCM als Schlüsselschritt entwickelt werden. Als einfachstes der drei Moleküle wurde zunächst eine Synthese für Aspercyclid C (**136**) erarbeitet, die anschließend auch auf die Synthese der Aspercyclide A und B (**134** und **135**) erweitert werden sollte.

4.2 Totalsynthese von Aspercyclid C

4.2.1 Retrosynthese

In Schema 51 ist die geplante Retrosynthese von Aspercyclid C (**136**) abgebildet. Als Schlüsselschritt zum Aufbau des 11-gliedrigen Ringsystems sollte dabei die RCM des Diens **137** genutzt werden. Dieses sollte mittels einer Diaryletherkupplung aus dem Phenol **138** mit einem geeigneten Kupplungspartner **139** erhalten werden. Zur Darstellung des Esters **138** war geplant, das literaturbekannte¹⁵⁹ und gut zugängliche Fragment **141** mit dem *anti*-konfigurierten Homoallylalkohol **140** umzusetzen, welcher ebenfalls einfach zugänglich sein sollte.



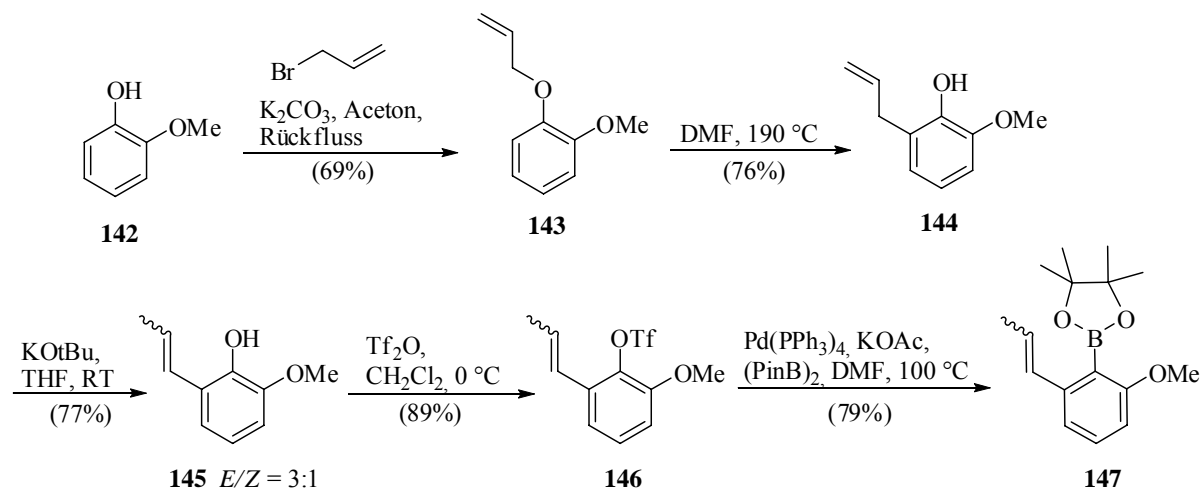
Schema 51: Erste Retrosynthese von Aspercyclid C (**136**).

Eine Unwägbarkeit der Synthese bestand in der Durchführbarkeit der Diaryletherkupplung zwischen Phenol **138** und einem entsprechenden *ortho*-disubstituierten Fragment **139**. Die sterisch anspruchsvollen Substituenten könnten zu einer Beeinträchtigung der Reaktivität führen. Zusätzlich trägt das Phenol **138** eine elektronenziehende Esterfunktionalität in *ortho*-

Position. Zwar sind in der Literatur Beispiele für die Diaryletherkupplung elektronenarmer Phenole bekannt,¹⁶⁰ jedoch ist die Kupplung elektronenreicher Phenole weitaus häufiger anzutreffen.¹⁶¹⁻¹⁶³ Zunächst sollte daher in einer Testreaktion untersucht werden, ob die Kupplung eines Fragmentes **139** mit einem entsprechenden Phenol möglich ist.

4.2.2 Synthese von Substraten für die Diaryletherkupplung

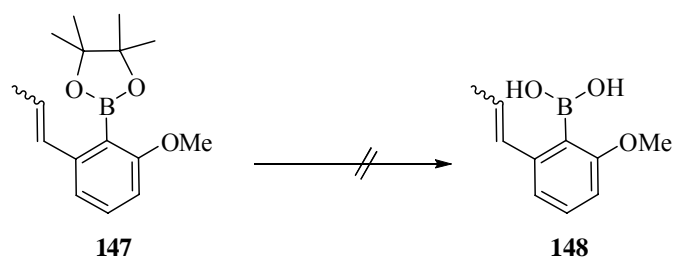
Zur Untersuchung der Diaryletherbildung sollten die verschiedenen Kupplungspartner vom Typ **139** hergestellt werden. Als Ausgangspunkt zur Darstellung der entsprechenden Derivate wurde zunächst Phenol **145** aus *ortho*-Methoxyphenol (**142**) in drei Schritten synthetisiert (Schema 52). Dabei wurde Phenol **142** mit Allylbromid in den Allylether **143** umgewandelt, der anschließend über eine CLAISEN-Umlagerung in DMF bei 190 °C zum Derivat **144** umgesetzt wurde.¹⁶⁴ Die Isomerisierung der allylständigen Doppelbindung unter basischen Bedingungen ergab das literaturbekannte Produkt **145** in guter Ausbeute als Gemisch beider Doppelbindungsisomere in einem *E/Z*-Verhältnis von 3:1.¹⁶⁴



Schema 52: Darstellung des Pinacolboronsäureesters **147**.

Phenol **145** wurde daraufhin unter Standardbedingungen zum entsprechenden Triflat **146** in einer Ausbeute von 89% umgesetzt. Durch Reaktion des Triflates **146** mit Bis-(pinacolato)-diboran (PinB)₂ wurde außerdem der Pinacolboronsäureester **147** in einer Palladium katalysierten Reaktion in einer Ausbeute von 79% erhalten.¹⁶⁵

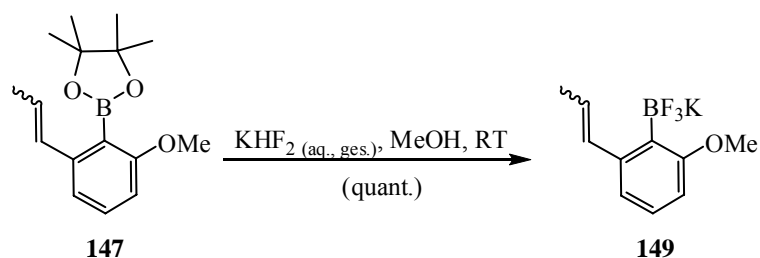
Die Darstellung der Boronsäure **148** aus Ester **147** stellte sich jedoch als unmöglich heraus, da weder die Spaltung mit Hilfe von Periodat noch die Umsetzung mit Diethanolamin unter sauren Bedingungen das gewünschte Produkt lieferte.^{166,167} In beiden Fällen konnte lediglich das eingesetzte Startmaterial wiedergewonnen werden. Dabei war es unerheblich, ob die Reaktion bei RT oder unter Rückfluss durchgeführt wurde (Schema 53).



Eintrag	Bedingungen
1	NaIO ₄ , NH ₄ OAc, H ₂ O, Aceton, RT oder Rückfluss
2	Diethanolamin, HCl _(aq.) (2 N), RT oder Rückfluss

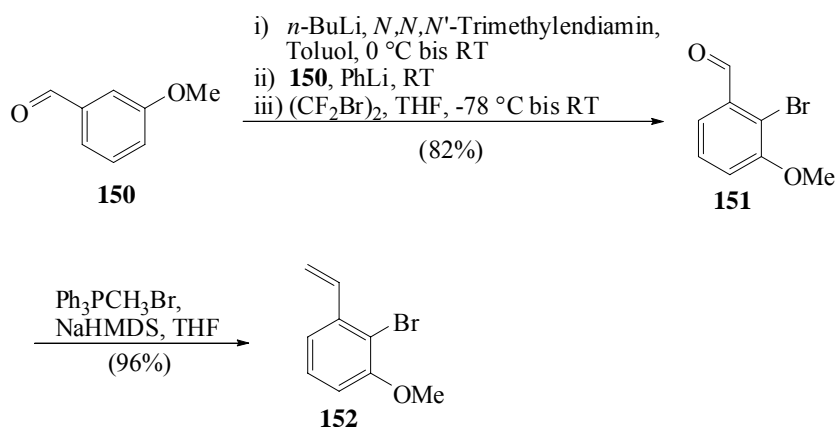
Schema 53: Versuchte Darstellung der Boronsäure **148**.

Im Gegensatz dazu konnte aus Pinacolboronsäureester **147** das entsprechende Kaliumtrifluorboratsalz **149** durch Umsetzen mit einer gesättigten, wässrigen Lösung von KHF₂ in quantitativer Ausbeute gewonnen werden (Schema 54).^{168,169} Auf diese Weise wurde mit Verbindung **149** ein weiteres Testsubstrat zur Diaryletherbildung dargestellt.



Schema 54: Darstellung des Kaliumtrifluorboratsalzes **149**.

Als letzter Kupplungspartner sollte Bromid **152** hergestellt werden. Dieses konnte gemäß einer Literaturvorschrift durch Bromierung von *m*-Anisaldehyd (**150**)¹⁷⁰ zunächst in das Bromid **151** überführt werden. Eine anschließende WITTIG Reaktion lieferte das Bromid **152** in einer Ausbeute von 96 % (Schema 55).¹⁷¹

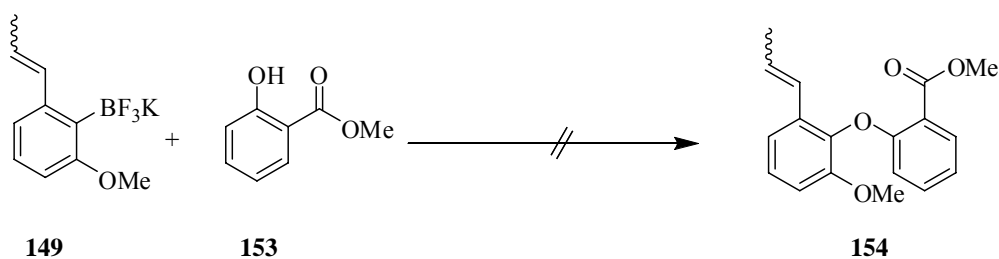


Schema 55: Darstellung des Bromids **152**.

4.2.3 Versuche zur Diaryletherkupplung

Nachdem eine Reihe möglicher Kupplungspartner zur Synthese der Diarylethereinheit hergestellt worden war, sollte die Diaryletherbildung selbst mit Hilfe des kommerziell erhältlichen Phenols **153** als Modellsubstrat untersucht werden (Schema 56). Wie Phenol **138** weist diese Verbindung in *ortho*-Stellung zur OH-Gruppe einen Ester auf und sollte somit eine verlässliche Einschätzung darüber liefern, ob Phenol **138** in einer Diaryletherkupplung eingesetzt werden kann.

In der Literatur werden viele ULLMANN-Kupplungen mit einer freien Boronsäure durchgeführt.¹⁶³ Da im vorliegenden Fall die entsprechende Boronsäure **148** nicht zugänglich war, musste auf diese Variante verzichtet werden. Als Alternative berichtet BATEY über effiziente Diarylether-Synthesen unter der Verwendung von Kaliumtrifluoroboratsalzen.¹⁷² Schema 56 fasst diese Versuche zur Umsetzung von Borat **149** mit dem Testsubstrat **153** zusammen. Gemäß den von BATEY beschriebenen Bedingungen wurde die Reaktion mit Cu(OAc)₂ in verschiedenen Lösungsmitteln bei unterschiedlichen Temperaturen mit einer Reihe verschiedener Basen durchgeführt.¹⁷² Als Besonderheit dieser in der Literatur beschriebenen Bedingungen wurde angemerkt, dass in einigen Fällen die Diaryletherkupplung in einer Sauerstoffatmosphäre bessere Resultate lieferte als unter Argon. Keine der Reaktionsbedingungen ergab jedoch im vorliegenden Fall den gewünschten Diarylether **154**. Stattdessen konnte in allen Fällen in der Reaktionsmischung neben dem eingesetzten Testsubstrat **153** lediglich die *E/Z*-Mischung eines Abbauproduktes von Substrat **149** (1-Methoxy-3-[1-propenyl]benzol) gefunden werden. Das Kaliumtetrafluoroboratsalz **149** ist demnach nicht zur Diaryletherbildung mit Salicylsäureestern wie **138** geeignet.

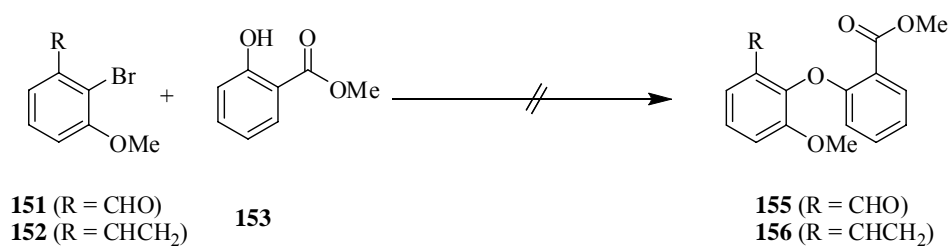


Eintrag	Bedingungen
1	DMAP (1 eq.), Cu(OAc) ₂ (1 eq.), CH ₂ Cl ₂ , Rückfluss
2	DMAP (1 eq.), Cu(OAc) ₂ (1 eq.), O ₂ , CH ₂ Cl ₂ , RT
3	NEt ₃ (10 eq.), Cu(OAc) ₂ (1 eq.), CH ₂ Cl ₂ , RT
4	NEt ₃ (10 eq.), Cu(OAc) ₂ (1 eq.), CH ₂ Cl ₂ , Rückfluss
5	Pyridin (20 Mol%), Cu(OAc) ₂ (10 Mol%), O ₂ , CH ₂ Cl ₂ , RT
6	Pyridin-2-amin (20 Mol%), Cu(OAc) ₂ (10 Mol%), Cs ₂ CO ₃ , O ₂ , CH ₂ Cl ₂ , RT

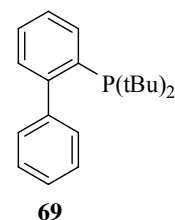
Schema 56: Bedingungen der Testreaktionen zur Diaryletherbildung.

Neben den häufig zur Diarylether-Synthese genutzten Boronsäuren und deren Derivaten werden auch Halogene bzw. Triflate eingesetzt.¹⁶³ Diese können zusätzlich zur klassischen, Kupfer vermittelten Diaryletherbildung in einigen Fällen auch in einer von HARTWIG und BUCHWALD entwickelten Palladium-katalysierten Reaktion gekuppelt werden.¹⁷³⁻¹⁷⁶

Dabei wird das zuvor *in situ* gebildete Natriumphenolat unter Verwendung z.B. des Phosphanliganden **69** mit Pd(OAc)₂ als Präkatalysator mit dem entsprechenden Arylhalogenid zum Diarylether umgesetzt (Schema 57). Als Testverbindung für diese Reaktion wurde neben dem Bromid **152** auch dessen Synthesestufe, Bromid **151** untersucht. In Schema 57 sind die verwendeten Reaktionsbedingungen aufgeführt. Sowohl die HARTWIG-BUCHWALD- als auch die ULLMANN-Kupplung lieferten jedoch für beide untersuchten Substrate nicht den jeweiligen Diarylether **155** oder **156**. Wiederum konnten in beiden Fällen neben dem eingesetzten Testsubstrat **153** nur Abbauprodukte identifiziert werden. Damit erwiesen sich im betrachteten Fall auch Brom-substituierte Verbindungen als nicht für die Diaryletherbildung geeignet.

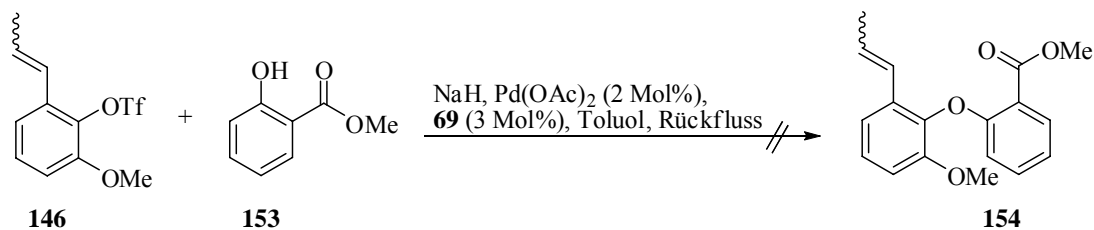


Eintrag	Substrat	Bedingungen
1	R = CHO	NaH, Pd(OAc) ₂ (2 Mol%), 69 (3 Mol%), Toluol, Rückfluss
2		Pyridin, CuBr•Me ₂ S (2 eq.), K ₂ CO ₃ , Rückfluss
3		Pyridin-2-amin (20 Mol%), CuI (10 Mol%), Cs ₂ CO ₃ , Toluol, 50°C
4	R = CHCH ₂	NaH, Pd(OAc) ₂ (2 Mol%), 69 (3 Mol%), Toluol, Rückfluss
5		Pyridin, CuBr•Me ₂ S (2 eq.), NaH, Rückfluss



Schema 57: Bedingungen der Testreaktionen zur Diaryletherbildung.

Schließlich wurde das Triflat **146** als Kupplungspartner verwendet. Für Triflate können ausschließlich die HARTWIG-BUCHWALD Bedingungen zur Diaryletherbildung genutzt werden.¹⁷⁵ Wie in den vorangegangenen Untersuchungen wurde aber auch hier unter Einsatz von Pd(OAc)₂ und Ligand **69** nicht der Diarylether **154** erhalten, sondern wieder nur das Testsubstrat **153** bzw. 1-Methoxy-3-(prop-1-enyl)benzol als Abbauprodukt des Substrates **146** (Schema 58).

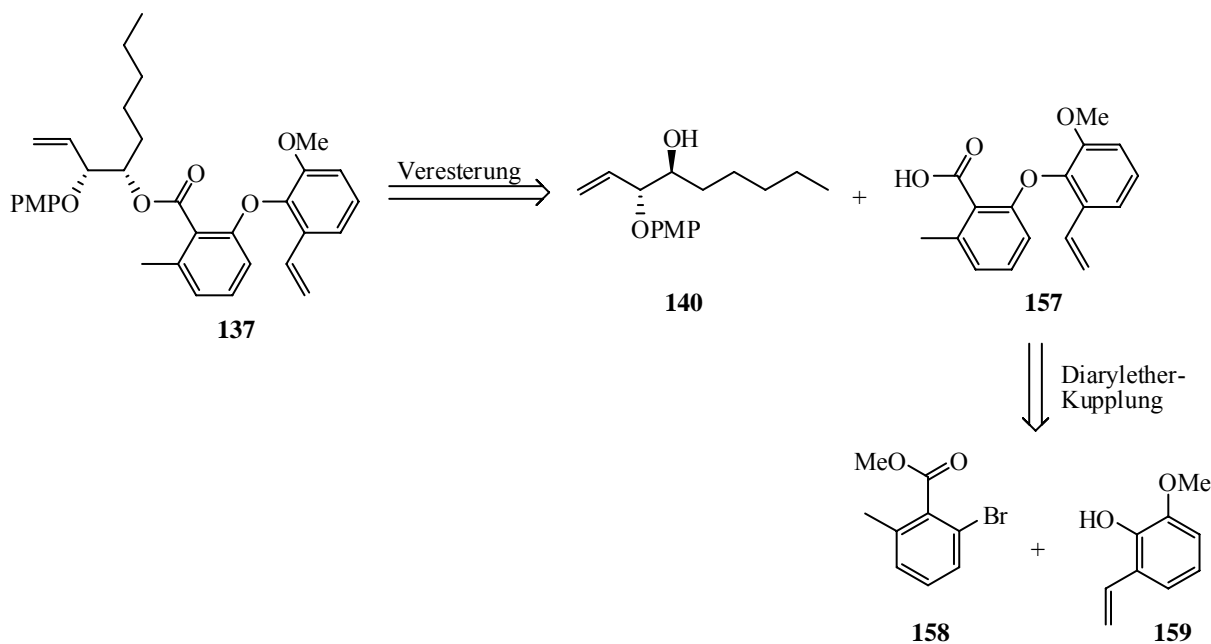


Schema 58: Testreaktion zur Diaryletherbildung.

Durch diese Untersuchungen wurde deutlich, dass es nach heutigem Stand nicht möglich ist, Diarylether darzustellen, wenn das Phenol in *ortho*-Stellung eine elektronenziehende Estergruppe trägt. Als weiterer Grund für das Scheitern der Diaryletherbildung kommt auch die sterische Hinderung der Fragmente vom Typ **139** in Betracht.

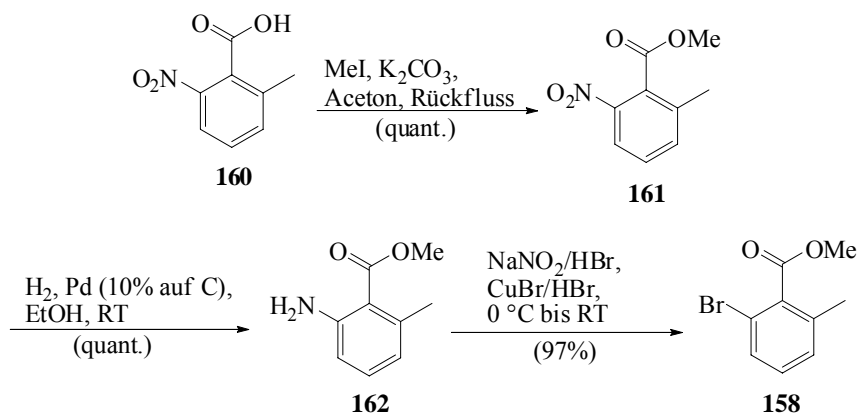
4.2.4 Modifizierte Synthese des Diarylethers

Um den elektronischen Einfluss der Estergruppe auf die Diaryletherbildung zu untersuchen, sollte in einer modifizierten Synthese der in *ortho*-Stellung bromierte Ester **158** hergestellt werden. Als Kupplungsreagenz sollte das elektronenreiche Phenol **159** eingesetzt werden. Weiterhin war geplant, das Dien **137** durch Veresterung der nach der Diarylethersynthese hergestellten Carbonsäure **157** mit Homoallylkohol **140** zu synthetisieren (Schema 59).



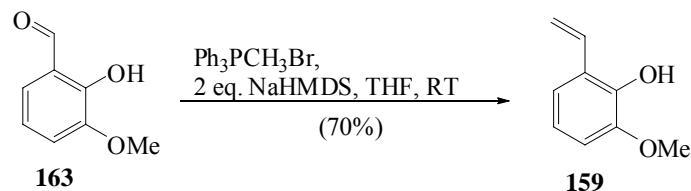
Schema 59: Neuer retrosynthetischer Zugang zu Dien **137**.

Zur Synthese des Arylhalogenids **158** wurde zunächst das kommerzielle Nitro-Benzoessäurederivat **160** mit Methyljodid quantitativ in den Methylester **161** überführt. Die anschließende Hydrierung der Nitrogruppe lieferte das Anilinderivat **162**.¹⁷⁷ Eine SANDMEYER-Reaktion ergab schließlich das gewünschte Bromid **158** in exzellenter Ausbeute (Schema 60).¹⁷⁸



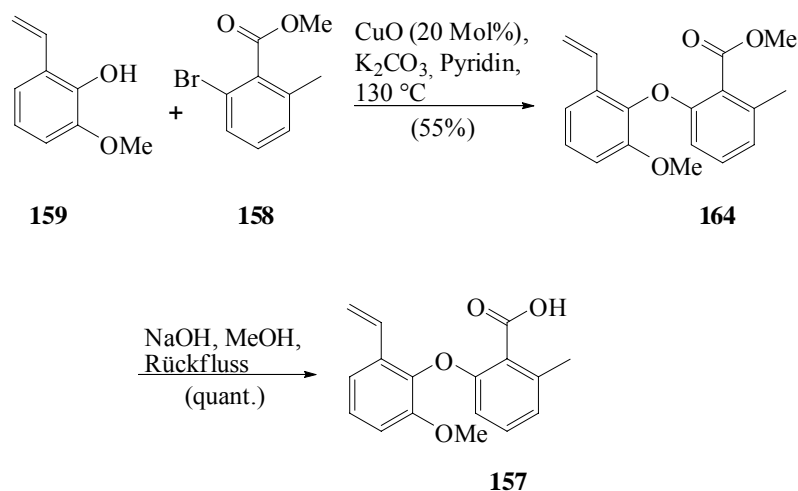
Schema 60: Darstellung des Bromids **158**.

Das Phenolderivat **159** war in nur einem Schritt durch eine WITTIG-Reaktion aus dem kommerziell erhältlichen Aldehyd **163** in einer Ausbeute von 70% zugänglich (Schema 61).¹⁷¹ Dabei mussten zwei Äquivalente NaHMDS eingesetzt werden, da der phenolische Alkohol ebenfalls deprotoniert und so ein Äquivalent Base verbraucht wird.



Schema 61: Bildung des Phenolderivates **159**.

Mit den auf diese Weise hergestellten Kupplungspartnern konnte anschließend die Diaryletherbildung durchgeführt werden. Anders als in den zuvor untersuchten Kupplungen verlief die Reaktion bereits unter Standardbedingungen mit einer Ausbeute von 55%. Dazu wurde mit Pyridin als Lösungsmittel im geschlossenen Rohr bei 130 °C in Gegenwart von CuO gerührt (Schema 62).¹⁷⁹ Phenol **159** und Bromid **158** wurden in äquimolarem Verhältnis eingesetzt und nicht, wie in vielen anderen Kupplungen dieser Art, in einem 2:1 Verhältnis. Berücksichtigt man daneben die Tatsache, dass Diaryletherkupplungen unter ULLMANN-Bedingungen häufig mäßige Ausbeuten liefern, ist das hier erzielte Ergebnis respektabel. Zudem wird das eingesetzte CuO nur in katalytischen Mengen zur Reaktion benötigt. Damit wird deutlich, dass die elektronische Umgebung der beiden für die Diaryletherkupplung benötigten funktionellen Gruppen entscheidend ist. So können das elektronenarme Bromid **158** und das elektronenreiche Phenol **159** verlässlich zum gewünschten Diarylether **164** umgesetzt werden. Die anschließende Verseifung der Esterfunktion in Diarylether **164** unter Standardbedingungen ergab Säure **157** in quantitativer Ausbeute.

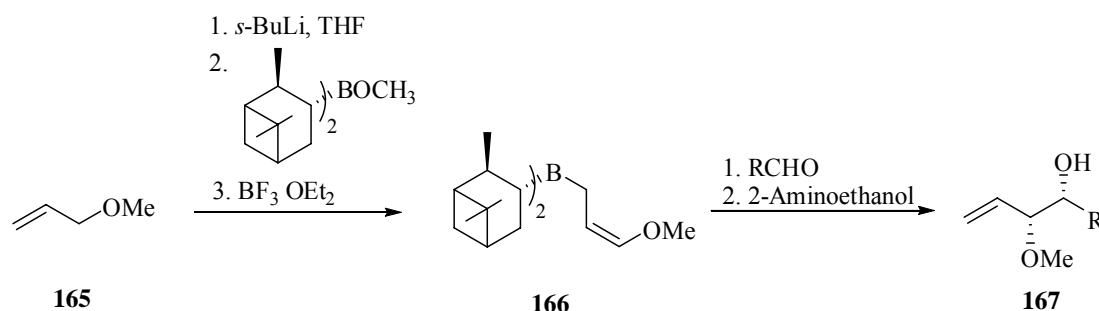


Schema 62: Diaryletherbildung und Verseifung.

4.2.5 Darstellung von Homoallylkohol 140

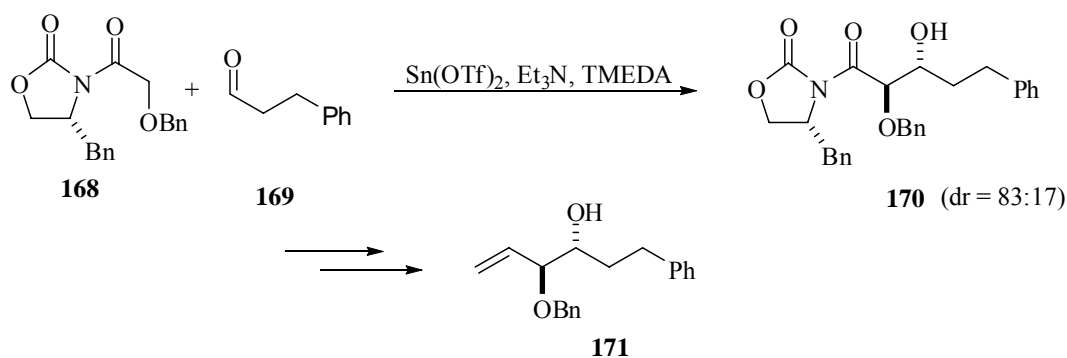
Homoallylkohol **140** besitzt eine *anti*-1,2-Diol Struktur. An dieser Stelle sollen drei mögliche Varianten zur Darstellung solcher Verbindungen kurz vorgestellt werden.

Als erstes sei die von BROWN beschriebene Oxyallylierung eines Aldehyds genannt.¹⁸⁰ Der zu kuppelnde Allylkohol **165** wird dabei zunächst in das chirale Bis-Isopinocampheylboran **166** überführt und anschließend mit einem Aldehyd zum entsprechenden *syn*-1,2-Diol **167** umgesetzt (Schema 63). Im Anschluss an diese Oxyallylierung muss der sekundäre Alkohol über eine S_N2-Substitution invertiert werden, was z.B. durch eine MITSUNOBU-Veresterung erfolgen könnte. Nachteil dieser Variante ist die relativ große Anzahl von Reaktionsschritten.



Schema 63: BROWN-Oxyallylierung von Aldehyden.

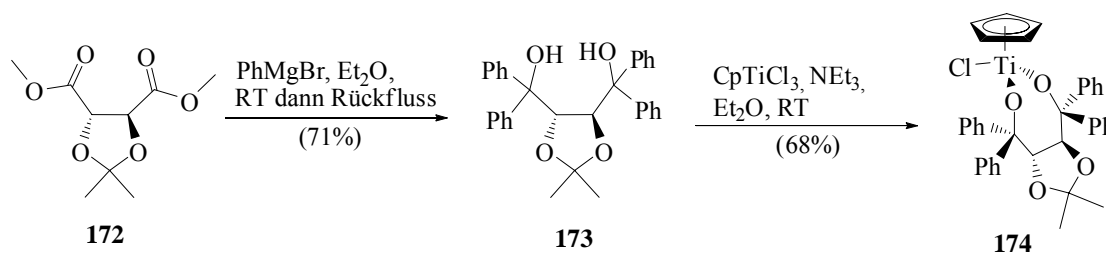
Eine weitere Möglichkeit zum Aufbau der benötigten Stereozentren mit einem chiralen Auxiliar wurde von EVANS beschrieben und ist anhand eines Beispiels in Schema 64 aufgeführt.^{181,182} Dabei wird das EVANS-Auxiliar **168** zunächst in ein Zinn-Enolat umgewandelt, welches anschließend mit Aldehyd **169** reagiert. Das *anti*-Aldolprodukt **170** wurde in diesem Fall in akzeptabler Diastereoselektivität erhalten. Um von diesem Produkt zum Homoallylkohol **171** zu gelangen, müsste zunächst das Auxiliar abgespalten werden. Eine Reduktion zum entsprechenden Aldehyd und anschließende WITTIG-Reaktion könnten im Anschluss zum Homoallylkohol **171** führen. Wie bei der BROWN-Oxyallylierung ist auch bei der Nutzung der EVANS-Aldolreaktion eine große Anzahl von Syntheseoperationen notwendig, um schließlich zum gewünschten *anti*-1,2-Diol zu gelangen.



Schema 64: EVANS-Aldol Reaktion.

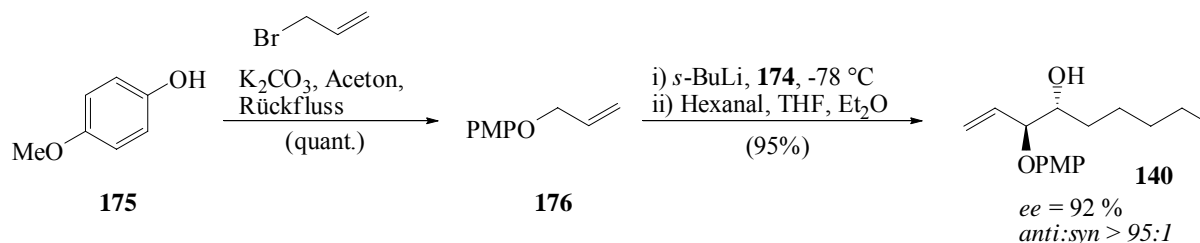
Eine direkte Methode zur Darstellung von *anti*-1,2-Diolen wurde von DUTHALER und HAFNER berichtet.¹⁸³ Dabei werden chirale Cyclopentadienyldialkoxytitan-Komplexe zur *anti*-selektiven Oxyallylierung eingesetzt.¹⁸⁴⁻¹⁸⁶

Obwohl der benötigte Titankomplex **174** kommerziell erhältlich ist, wurde er aus Gründen der Kostenersparnis selbst hergestellt (Schema 65). Zunächst musste dazu (*S,S*)-TADDOL (**173**) als chiraler Ligand aus dem kommerziell erhältlichen Weinsäurederivat **172** durch eine GRIGNARD-Reaktion gemäß einer Vorschrift von SEEBACH hergestellt werden,¹⁸⁷ das anschließend mit Cyclopentadienyltitantrichlorid zum gewünschten Komplex **174** umgesetzt werden konnte. Auf diese Weise erhielt man den Komplex im Multigramm-Maßstab.¹⁸³



Schema 65: Synthese des Titankomplexes **174**.

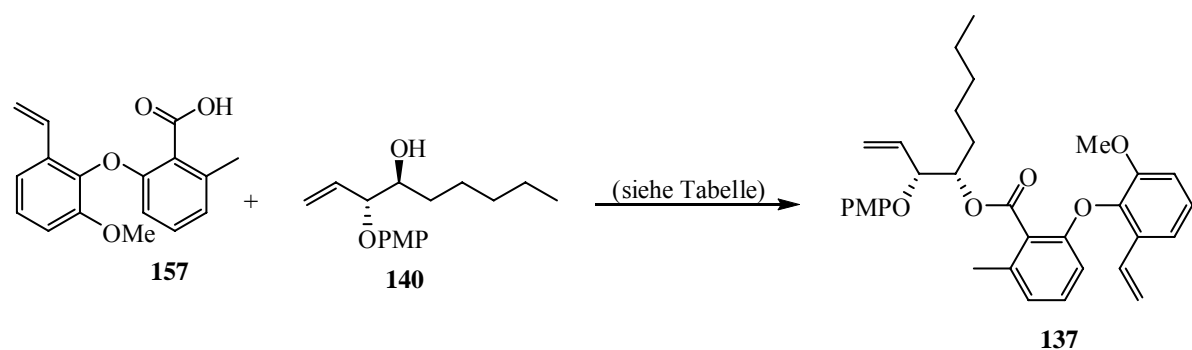
Um die Synthese des Homoallylalkohols **140** durchführen zu können, wurde zunächst der PMP-geschützte Allylalkohol **176** durch Reaktion von *p*-Methoxyphenol (**175**) und Allylbromid in quantitativer Ausbeute hergestellt. Dieser wurde daraufhin bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit *s*-BuLi deprotoniert und die so entstandene Allyllithiumverbindung anschließend mit Ti-Komplex **174** transmetalliert. Das auf diese Weise hergestellte Organotitanreagens addiert im zweiten Schritt den funktionalisierten Allylsubstituenten *anti*-selektiv an Hexanal und führt so zu Homoallylalkohol **140** als einzigem Diastereoisomer mit 92% *ee* und 95% Ausbeute (Schema 66). Damit konnten beide Stereozentren des benötigten Homoallylalkohols **140** in nur einem Schritt aus einfachen Ausgangsmaterialien effizient hergestellt werden.



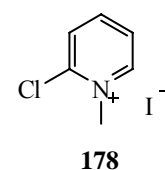
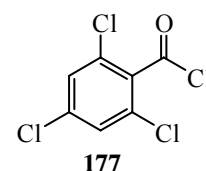
Schema 66: Oxyallylierung nach DUTHALER und HAFNER zur Darstellung von Homoallylalkohol **140**.

4.2.6 Darstellung des Diens 137

Die Darstellung des Diens **137** durch Veresterung des Homoallylalkohols **140** mit Carbonsäure **157** stellte sich zunächst als schwierig heraus und benötigte einige Optimierung. Schema 67 zeigt die verschiedenen untersuchten Reaktionsbedingungen. Die Aktivierung der Säure **157** als Säurechlorid unter Verwendung von Thionylchlorid oder Oxalylchlorid und anschließende Kupplung mit Homoallylalkohol **140** führte zu keinem Umsatz (Einträge 1 und 2). Auch YAMAGUCHI-Bedingungen¹⁸⁸ unter Verwendung von 1,3,5-Trichlorbenzoylchlorid (TBC, **177**) ergaben lediglich Spuren des Esters. Dabei wurde zunächst aus TBC (**177**) und der Carbonsäure **157** ein gemischtes Anhydrid gebildet. Anschließend wurde dieses langsam zu einer siedenden Mischung von Alkohol **140** und DMAP in Toluol gegeben (Eintrag 3). Die damit verwandten YONEMITSU-Bedingungen,¹⁸⁹ bei denen das gemischte Anhydrid in THF bei Raumtemperatur in einer Portion zur Mischung von Alkohol **140** und DMAP in Toluol gegeben wird, ergaben nur Spuren des Esters **137** (Eintrag 4). Die Aktivierung der Säure **157** mit 2-(Ethylimino)methylenamino-*N,N*-dimethylethanaminiumchlorid (EDC)¹⁹⁰ bzw. durch *N*-Methylimidazol und *p*-Toluolsulfonsäurechlorid führte ebenfalls nicht zum gewünschten Produkt (Einträge 5 und 6).¹⁹¹ Einzig die Säureaktivierung mit Hilfe der MUKAIYAMA-Methode lieferte den Ester in guten Ausbeuten.¹⁹² Dabei wurde die Säure zunächst mittels 2-Chlor-1-methyl-pyridiniumiodid (**178**) aktiviert und anschließend mit Alkohol **140** verestert. Diese Reaktionsführung ergab Verbindung **137** in einer Ausbeute von 82%.

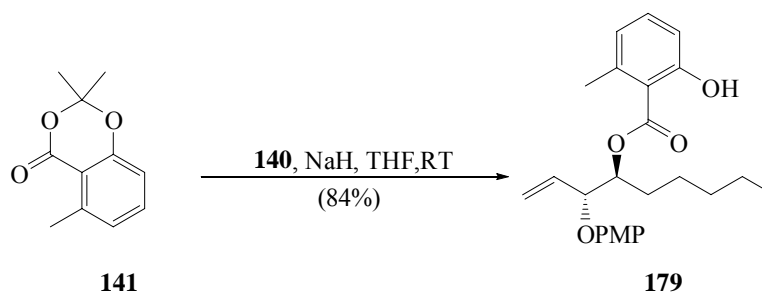


Eintrag	Bedingungen	Ergebnis
1	i) (COCl) ₂ ii) 140 , NEt ₃ , DMAP, CH ₂ Cl ₂ , Rückfluss	SM
2	SOCl ₂ , DMAP, CH ₂ Cl ₂ , Rückfluss	SM
3	177 , NEt ₃ , DMAP, Toluol, Rückfluss	Spuren 137
4	177 , NEt ₃ , DMAP, THF/Toluol, RT (Gemischtes Anhydrid wird in THF vorgeformt.)	Spuren 137
5	EDC, DMAP, CH ₂ Cl ₂ , Rückfluss	SM
6	<i>N</i> -Methylimidazol, TsCl, CH ₃ CN, Rückfluss	SM
7	178 , NEt ₃ , CH ₃ CN, Rückfluss	82%



Schema 67: Untersuchte Bedingungen zur Veresterung der Moleküle **157** und **140**.

Aufgrund der aufgetretenen Probleme bei der Veresterung von Homoallylalkohol **140** mit Carbonsäure **157** wurde als Vergleichsexperiment die Veresterung von Homoallylalkohol **140** mit der bereits in Schema 51 erwähnten Verbindung **141** durchgeführt (Darstellung siehe experimenteller Teil). Interessanterweise verläuft diese Veresterung bereits bei Raumtemperatur mit Natriumhydrid und liefert den Ester **179** in einer Ausbeute von 84% (Schema 68). Es wird daher vermutet, dass der elektronenreiche Diarylether die Acidität und damit die Reaktivität der Carbonsäure **157** vermindert.

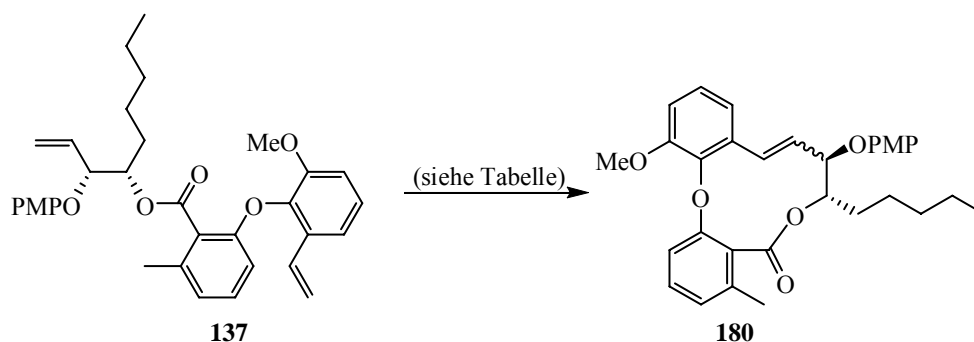


Schema 68: Darstellung des Esters **179** mittels Veresterung.

4.2.7 RCM und Abschluss der Synthese von Aspercyclid C

Nach erfolgter Bildung des Diens **137** konnte dessen RCM als eigentlicher Schlüsselschritt der Synthese untersucht werden. Semiempirische Berechnungen[§] zeigten, dass das *E*-Isomer des Metatheseproduktes **180** um weniger als 1.8 kcal mol⁻¹ stabiler ist als das *Z*-Isomer. Dieser geringe Energieunterschied beider Doppelbindungsisomere macht eine thermodynamische Kontrolle der Stereoselektivität während der RCM unwahrscheinlich, da er für eine deutliche Bevorzugung eines Isomeren nicht ausreichen dürfte. Schema 69 zeigt die untersuchten Reaktionsbedingungen für die RCM. Es stellte sich heraus, dass der NOLAN-Ruthenium-Komplex **14** zur höchsten Ausbeute für den Ringschluss führte. Bei einer Katalysatorbeladung von 20 Mol% und einer Substratkonzentration von 2 mM wurde nach 4 Stunden unter Rückfluss der 11-gliedrige Ring **180** in einem *E/Z*-Verhältnis von 5:1 in einer Ausbeute von 69% gebildet. Das *E*-Isomer konnte mittels Säulenchromatographie zum größten Teil vom *Z*-Isomer abgetrennt werden. Um reines *Z*-Isomer zu erhalten, musste das verbleibende Isomerengemisch jedoch mit Hilfe der präparativen HPLC gereinigt werden. Der GRUBBS-Katalysator **10** der ersten Generation lieferte ausschließlich das *E*-Isomer, womit dieses auch als kinetisch bevorzugt angesehen werden kann. Jedoch blieb die Reaktion in diesem Fall auch nach einer schrittweisen Erhöhung der Katalysatorbeladung auf 50 Mol% unvollständig. Es ergab sich hierbei eine Ausbeute von 50%.

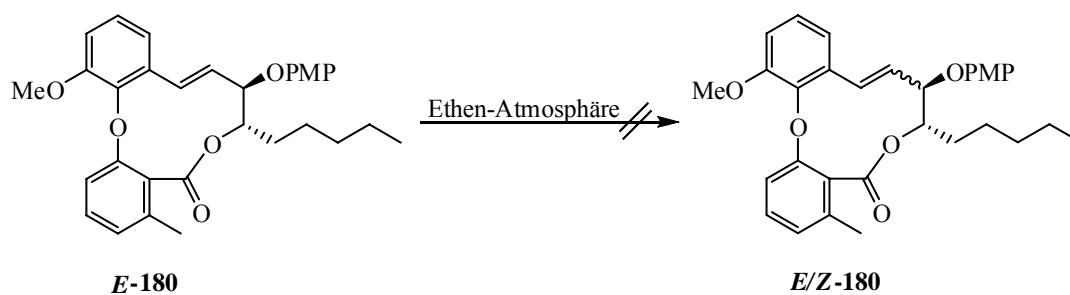
[§] Berechnungen (Spartan 02, Wavefunction Inc.): Konformationsanalysen mittels MMFF Kraftfeldberechnungen, Single-point Energien für das energieärmste Konformer des jeweiligen Stereoisomeren mittels (HF-3-21G*).



Eintrag	Komplex	Lösungsmittel	T	t	E/Z	Ausbeute (%)
1	14 (20 Mol%)	Toluol	Rückfluss	4 h	5:1	69
2	10 (50 Mol%) in 5 Portionen	Toluol	80 °C	5 d	nur E	50

Schema 69: Ringschlussmetathese des Diens **137**.

Aufgrund der Tatsache, dass mit Komplex **10** ausschließlich das *E*-Isomer erhalten wurde, sollte untersucht werden, ob der reaktivere NOLAN-Komplex **14** mit reinem *E*-Isomer in einer Ethen-Atmosphäre zu einer Isomerisierung und damit zur Bildung eines *E/Z*-Gemisches führt. Eine Isomerisierung konnte jedoch trotz hoher Katalysatorbeladung nicht beobachtet werden (Schema 70). Dieses Ergebnis legt den Schluss nahe, dass im vorliegenden Fall eine Art „kinetische Barriere“ gegen die Isomerisierung vorliegt.¹⁸⁴



Eintrag	Komplex	Lösungsmittel	T	t	E/Z
1	14 (50 Mol%) in 7 Portionen	Toluol	80 °C	14 h	nur <i>E</i>
2	14 (40 Mol%) in 4 Portionen	Toluol	Rückfluss	4 d	nur <i>E</i>

Schema 70: Versuch zur Isomerisierung von Cyclus **180**.

Von Metatheseprodukt *E*-**180** konnten Kristalle gewonnen werden, die sich zur Kristallstrukturanalyse eigneten (Abbildung 15). Dabei ist erkennbar, dass die beiden Benzolringe der Diarylethereinheit um 70.1° gegeneinander verdreht sind. Diese räumliche Anordnung wird vermutlich eingenommen, um die Ringspannung im 11-Ring zu minimieren.

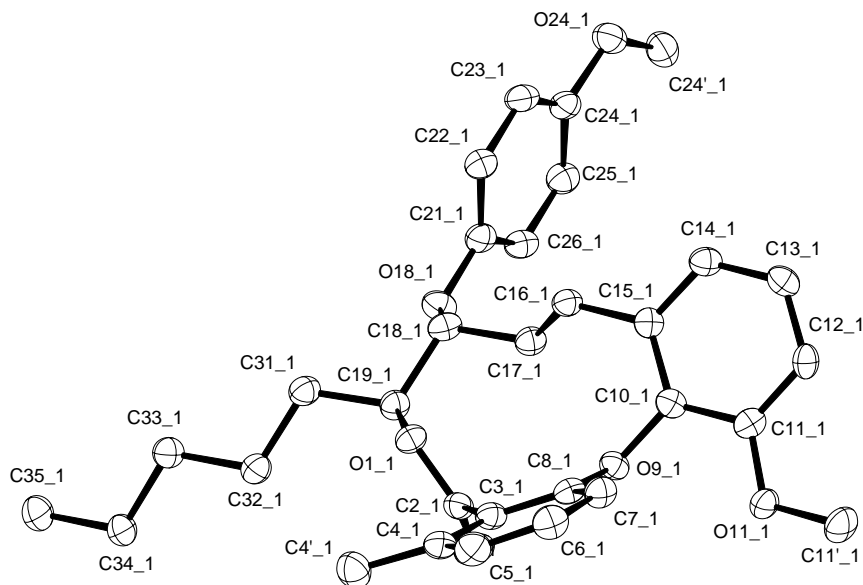
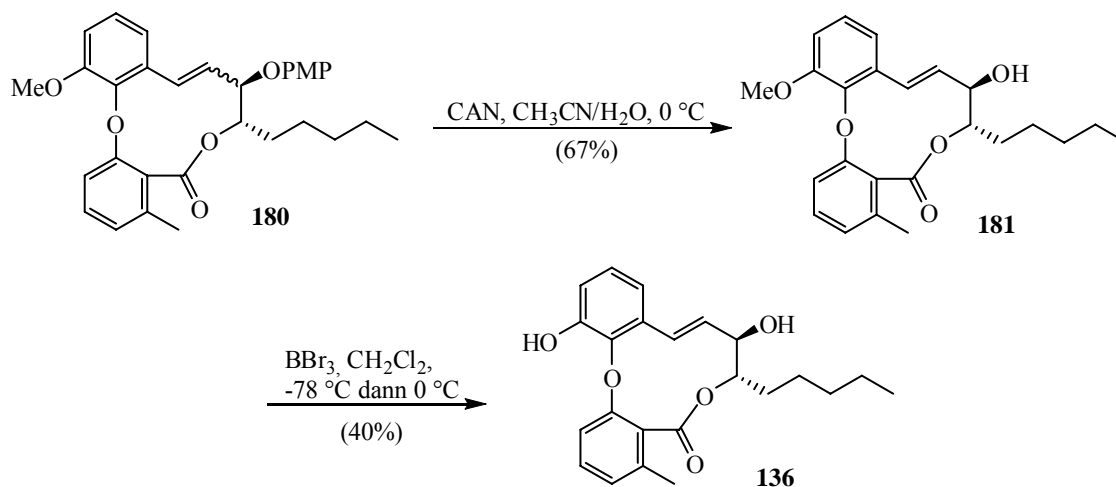


Abbildung 15: Kristallstruktur des geschützten Aspercyclids C (*E*-180).

Zum Abschluss der Synthese von Aspercyclid C (**136**) mussten lediglich die beiden Schutzgruppen entfernt werden (Schema 71). Zunächst wurde der PMP-Ether mit CAN bei 0 °C in einer Ausbeute von 67% abgespalten.^{193,194} Zuletzt wurde der Methylether **181** mit Bortribromid-Etherat in einer Ausbeute von 40% gespalten, womit die erste Totalsynthese des Naturstoffes Aspercyclid C (**136**) abgeschlossen werden konnte. Die gemessenen spektroskopischen und analytischen Daten des Produktes **136** entsprachen bis auf die Größe des Drehwertes den zuvor publizierten Werten. Der hier beobachtete Drehwert lag mit $[\alpha]_D^{20} = +229.7^\circ$ (c 0.39, MeOH) deutlich höher als der in der Literatur beschriebene von $[\alpha]_D^{20} = +122.5^\circ$ (c 0.4, MeOH).¹⁴⁹

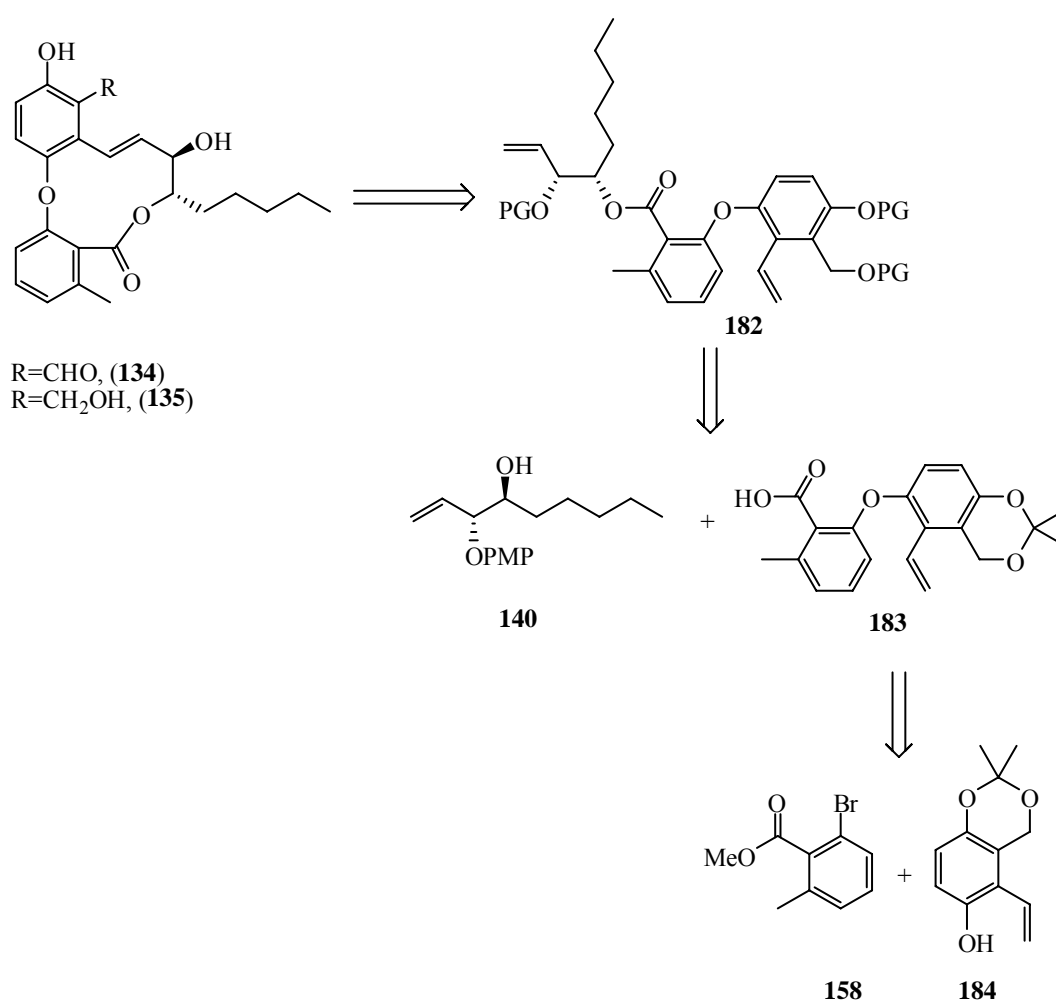


Schema 71: Abschluss der Synthese von Aspercyclid C (**136**).

4.3 Studien zur Totalsynthese der Aspercyclide A und B

4.3.1 Retrosynthese

Nach der erfolgreichen Synthese von Aspercyclid C (**136**) sollten die beiden anderen Aspercyclide A und B (**134** und **135**) ebenfalls mittels RCM als Schlüsselschritt hergestellt werden. Wie aus Schema 72 ersichtlich ist, war geplant mit dem Homoallylalkohol **140** und dem Arylbromid **158** zwei Bausteine der bereits diskutierten Synthese von Aspercyclid C (**136**) zu verwenden. Es war beabsichtigt das Dien **182** durch eine Veresterung von Homoallylalkohol **140** und der Carbonsäure des Diarylethers **183** darzustellen, welcher aus Phenolderivat **184** und dem Bromid **158** zugänglich sein könnte.



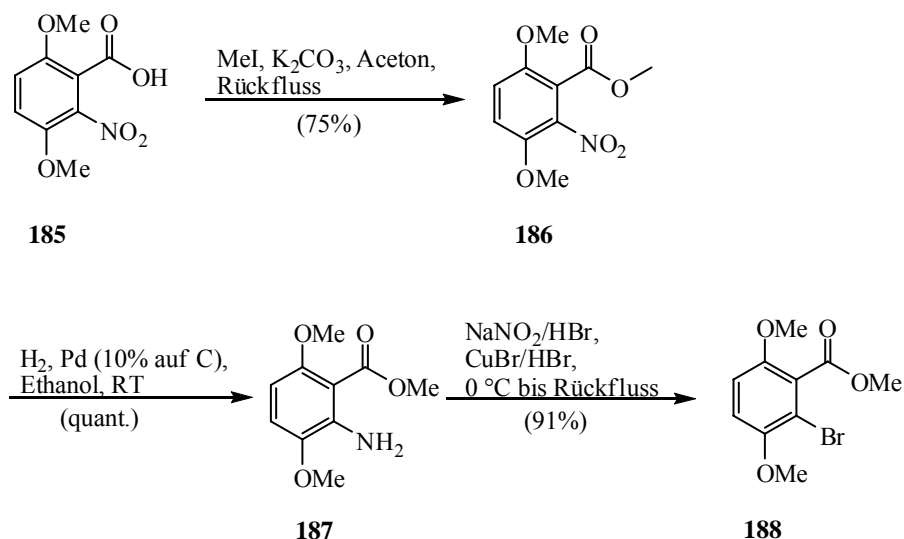
Schema 72: Retrosynthese der Aspercyclide A und B (**134** und **135**).

Lediglich das Phenolderivat **184** war als noch fehlendes Fragment neu herzustellen. Im Folgenden soll daher zunächst die Synthese dieser Verbindung erläutert werden.

4.3.2 Erste Synthese des Fragmentes 184

Zur Darstellung des Fragmentes **184** wurde zunächst von der kommerziell erhältlichen Nitroverbindung **185** ausgegangen, die bereits das benötigte Substitutionsmuster am Aromaten aufweist. Um die vinylische Doppelbindung einzuführen, sollte analog einer Literaturvorschrift die Nitrogruppe zunächst in das Bromid **188** überführt werden. Im Anschluss daran sollte die Vinylfunktion entweder mit Hilfe von Tributylvinylzinn durch eine Pd-katalysierte STILLE-Reaktion^{195,196} oder in einer Pd-katalysierten HECK-Reaktion mit Ethen eingeführt werden.¹⁹⁷⁻¹⁹⁹ Vorteile des zweiten Weges wären die Vermeidung toxischer zinnorganischer Verbindungen sowie die weitaus geringeren Kosten der benötigten Reagenzien. Zur Unterscheidbarkeit der beiden Methylether sollte nach deren Überführung in den freien Alkohol selektiv das in Fragment **184** befindliche Acetal eingeführt werden.

Die Nitroverbindung **185** wurde zunächst unter Standardbedingungen mit Methyljodid in den entsprechenden Methylester **186** überführt. Danach reduzierte man das so erhaltene Produkt **186** mit Wasserstoff unter Pd-Katalyse quantitativ zum Anilinderivat **187**.¹⁷⁷ Eine SANDMEYER-Reaktion lieferte im Anschluss analog einer Vorschrift von CLIVE den literaturbekannten, bromierten Aromaten **188** (Schema 73).²⁰⁰

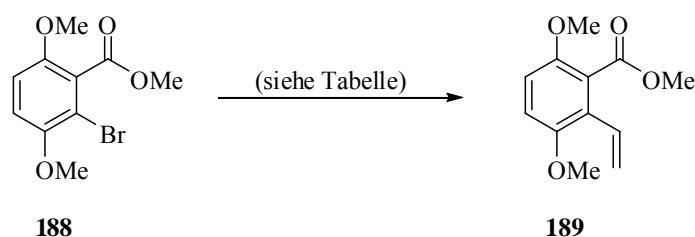


Schema 73: Synthese des Bromids **188**.

Mit dem so erhaltenen Bromid **188** sollte nun, wie oben beschrieben, die Anwendbarkeit der STILLE- bzw. HECK-Reaktion untersucht werden. Wie in Schema 74 gezeigt, liefert die STILLE-Reaktion unter Verwendung von Tributylvinylzinn nach einer Vorschrift von WIPF das benötigte Styrolerivat **189** in einer Ausbeute von 82% (Eintrag 1).²⁰¹

Zur Untersuchung verschiedener Reaktionsbedingungen der HECK-Reaktion wurde bei erhöhten Temperaturen und einem Ethendruck von 70 bar in Gegenwart eines

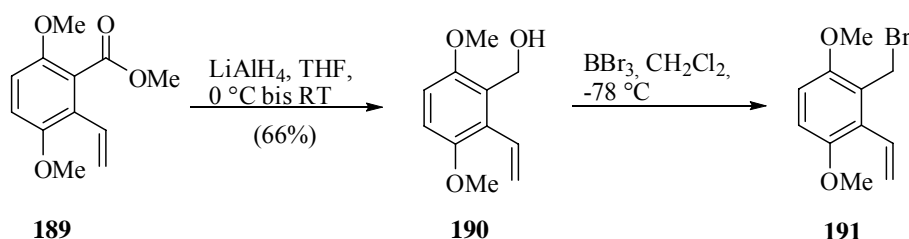
Katalysatorsystems gerührt. Obwohl mittels GC-Analyse Produktbildung nachgewiesen werden konnte, wurden auch bei Katalysatorbeladungen von 20 Mol% keine befriedigenden Ausbeuten erzielt. Der beste Umsatz von lediglich 17% Produkt wurde mit Pd(PPh₃)₂Cl₂/LiCl erhalten (Eintrag 4). Ein alternatives Katalysatorsystem unter Verwendung von Pd₂(dba)₃/P(*t*Bu)₃ führte zu keiner Produktbildung (Eintrag 5). Für die Darstellung des Styrolderivates **189** aus Arylbromid **188** kann die HECK-Reaktion demnach nicht eingesetzt werden.



Eintrag	Katalysator	Reagens	Lösungsmittel	T	t	Ausbeute
1	Pd(PPh ₃) ₄ , (10 Mol%)	Tributylvinyl- zinn (1.1 eq)	Toluol	110 °C	2d	82%
2	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ (10 Mol%)/ LiCl	Ethen (70 bar)	DMF	90 °C	2d	(12% GC)
3	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ (10 Mol%)/ LiCl	Ethen (70 bar)	DMF	110 °C	5d	(12% GC)
4	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ (20 Mol%)/ LiCl	Ethen (70 bar)	DMF	110 °C	5d	(17% GC)
5	Pd ₂ dba ₃ / P(<i>t</i> Bu) ₃ (10 Mol%)	Ethen (70 bar)	MeCN	110 °C	1d	-

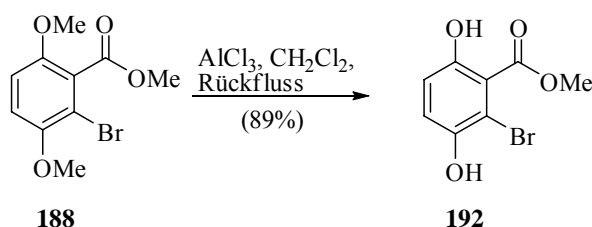
Schema 74: Untersuchte Bedingungen der Stille- und der HECK-Reaktion zur Darstellung des Styrolderivates **189**.

Im Anschluss wurde Styrolderivat **189** mit Hilfe von Lithiumaluminiumhydrid zum primären Alkohol **190** reduziert. Die beiden darin vorhandenen Methylethergruppen sollten im folgenden Schritt gespalten werden, um die entsprechende, global entschützte Verbindung zu erhalten. Bei Verwendung von Bortribromid wurde jedoch bereits bei -78 °C anstatt des gewünschten Bisphenols lediglich das bromierte Substitutionsprodukt **191** gebildet (Schema 75).



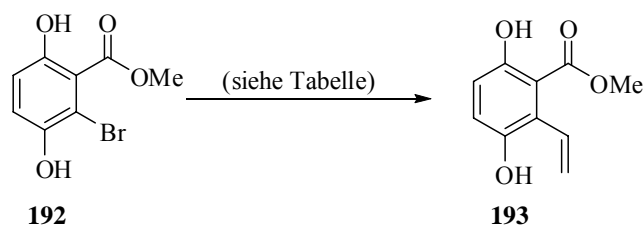
Schema 75: Versuchte Entschützung der Methylether in Verbindung **190**.

Daher musste die Reaktionsabfolge abgeändert werden. Zunächst wurden die beiden Methylether in Verbindung **188** mit AlCl_3 erfolgreich gespalten und der bromierte Aromat **192** erhalten (Schema 76), der anschließend in einer STILLE-Reaktion umgesetzt wurde. Unter den gleichen Bedingungen wie zuvor konnte das Vinylderivat **193** in einer Ausbeute von 71% hergestellt werden. (Schema 77).²⁰²



Schema 76: Entschützung der Methylether in Molekül **188**.

Anschließend wurde versucht, wie beim zuvor beschriebenen Syntheseweg, die HECK-Reaktion anzuwenden. Unter den gleichen Bedingungen, die bei der Reaktion des Arylbromids **188** zu den besten Ergebnissen geführt hatten, wurde für die Umsetzung des Bromids **192** zum Styrollderivat **193** ein Umsatz von maximal 55% erreicht (Schema 77). Da das Startmaterial **192** die gleiche Polarität wie das gebildete Styrollderivat **193** aufweist, konnte eine Reinigung mittels Säulenchromatographie nicht durchgeführt werden. Der Umsatz konnte daher nur mittels NMR-Analyse bestimmt werden. Da reines Produkt nur über die STILLE-Reaktion zugänglich war, wurde diese Reaktion für die weiteren Untersuchungen der Synthese von Aspercyclid A und B (**134** und **135**) genutzt.

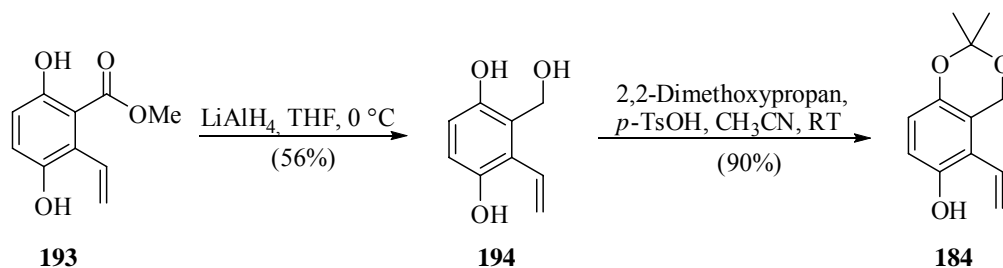


Eintrag	Katalysator	Reagens	Lösungsmittel	T	t	Ausbeute
1	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, (10 Mol%)	Tributylvinyl- zinn (1.1 eq)	Toluol	110 °C	2d	71%
2	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (20 Mol%)/LiCl	Ethen (70 bar)	DMF	110 °C	5d	(55% NMR)

Schema 77: Darstellung des Styrolderivates **193** mittels HECK- bzw. STILLE-Reaktion.

Ester **193** konnte anschließend in einer Ausbeute von 56% mit Lithiumaluminiumhydrid zum primären Alkohol **194** reduziert werden. Die darauf folgende Umsetzung mit 2,2-Dimethoxypropan ergab in Anwesenheit katalytischer Mengen an Säure die acetalgeschützte Verbindung **184** in sehr guter Ausbeute. Damit konnte das noch fehlende Fragment **184** zur

Synthese der beiden Aspercyclide A und B (**134** und **135**) in insgesamt sieben Syntheseoperationen erfolgreich hergestellt werden (Schema 78).

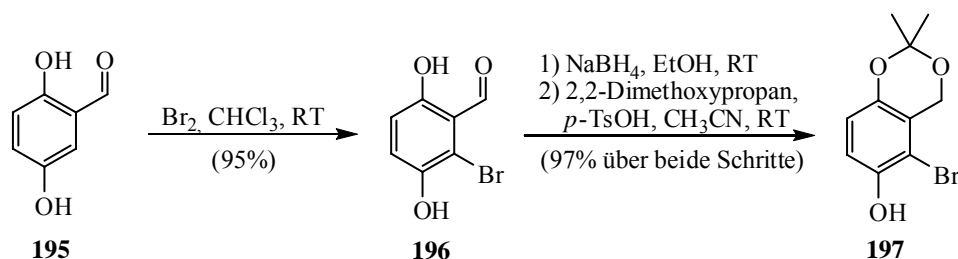


Schema 78: Darstellung des Acetals **184**.

Obwohl die Verbindung **184** über den gezeigten Weg mit Hilfe einfacher Umsetzungen zugänglich ist, wirkt sich die relativ hohe Anzahl an Stufen nachteilig aus. Daneben muss zur Einführung der Vinylfunktion das toxische Tributylvinylzinn verwendet werden. Daher sollte nach einer kürzeren Syntheseroute gesucht werden.

4.3.3 Alternative Route zur Darstellung des Fragmentes **184**

Nach einer Vorschrift von PORCO wurde Aldehyd **195** mit Brom in Chloroform umgesetzt.²⁰³ Dabei erhielt man ausschließlich die in *ortho*-Position zur Aldehydfunktion bromierte, literaturbekannte Verbindung **196** in einer Ausbeute von 95%. Anschließend wurde mit Natriumborhydrid bei RT zum primären Alkohol reduziert. Nach Filtration und Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in Acetonitril aufgenommen und mit 2,2-Dimethoxypropan zum Acetal **197** umgesetzt. Die Gesamtausbeute über beide Schritte betrug dabei 97% (Schema 79).

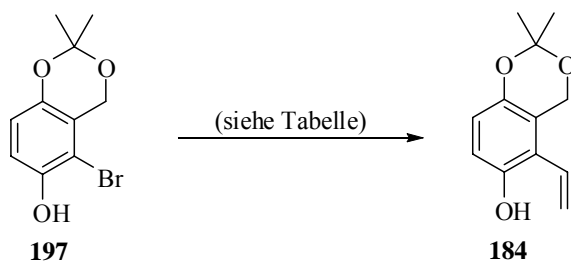


Schema 79: Darstellung des Acetals **197**.

Zur Überführung des Bromids **197** in das gewünschte Fragment **184** sollte wieder untersucht werden, ob neben der STILLE- auch die HECK-Reaktion anwendbar ist. Wie schon in den zuvor beschriebenen Fällen lieferte die STILLE-Reaktion das vinylierte Produkt **184** in einer Ausbeute von 73% (Schema 80). Die Abtrennung des als Nebenprodukt entstandenen Tributylzinnbromids gestaltete sich in diesem Fall zunächst als schwierig, konnte jedoch durch Ausnutzen des unterschiedlichen Löslichkeitsverhaltens der Zinnverbindung und des

Produktes **184** nach der wässrigen Aufarbeitung erreicht werden. Dazu wurde eine Acetonitrillösung des Rohproduktes mit Hexan ausgeschüttelt, wobei das Tributylzinnbromid in die Hexanphase extrahiert wurde.

Für die HECK-Reaktion wurden die bereits oben verwendeten Reaktionsbedingungen benutzt. Ähnlich wie im Falle der Reaktion des Arylbromids **192** konnte die Bildung des Produktes **184** mit einem Umsatz von ca. 50% beobachtet werden, blieb jedoch unvollständig (Schema 80). Zudem war es nicht möglich, das erhaltene Gemisch aus Produkt **184** und Startmaterial **197** mittels Säulenchromatographie zu reinigen, da auch bei dieser Reaktion die Polaritäten beider Substanzen nahezu identisch waren. Obwohl also die HECK-Reaktion das gewünschte Produkt **184** lieferte, war es aus technischen Gründen nicht möglich, das Acetal **184** für die Synthese der Aspercyclide A und B (**134** und **135**) auf diesem Wege herzustellen.

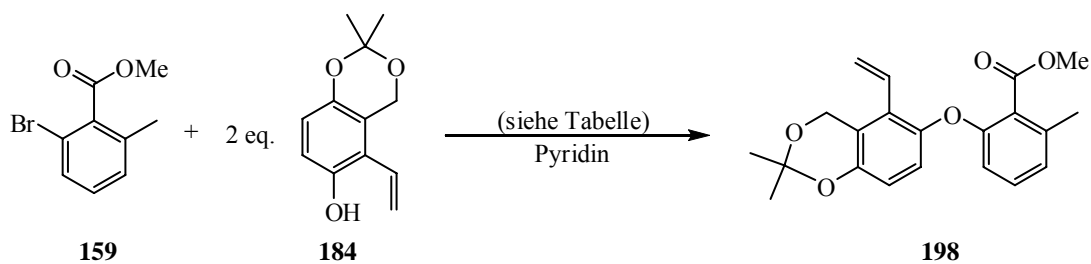


Eintrag	Katalysator	Reagens	Lösungsmittel	T	t	Ausbeute
1	Pd(PPh ₃) ₄ , (10 Mol%)	Tributylvinyl- zinn (1.2 eq)	Toluol	110 °C	3d	73%
2	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ (20 Mol%)/LiCl	Ethen (70 bar)	DMF	110 °C	2d	(50% NMR)

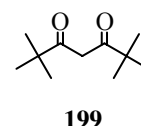
Schema 80: Darstellung des Acetals **184**.

4.3.4 Erste Synthese des Diens **201**

Nachdem alle benötigten Fragmente für die Synthese der Aspercyclide A und B (**134** und **135**) vorlagen, sollte analog zur Synthese von Aspercyclid C (**136**) zunächst der Diarylether **198** gebildet werden. Die Verwendung der zuvor genutzten Reaktionsbedingungen ergab bei der Reaktion von Bromid **159** mit Styrolderivat **184** jedoch lediglich eine Ausbeute von 35% (Eintrag 1, Schema 81).¹⁷⁹ Mit einer Reaktionsführung in Anlehnung an eine Vorschrift von SONG konnte hingegen die Bildung des Diarylethers **198** in einer verbesserten Ausbeute von 58% erreicht werden (Eintrag 2).¹⁶⁰ Dazu musste man jedoch zwei Äquivalente des Fragmentes **184** einsetzen. Ferner wurde Cs₂CO₃ als Base und 2,2,6,6-Tetramethylheptan-3,5-dion (**199**) als Ligand für das benutzte Kupfersalz verwendet.

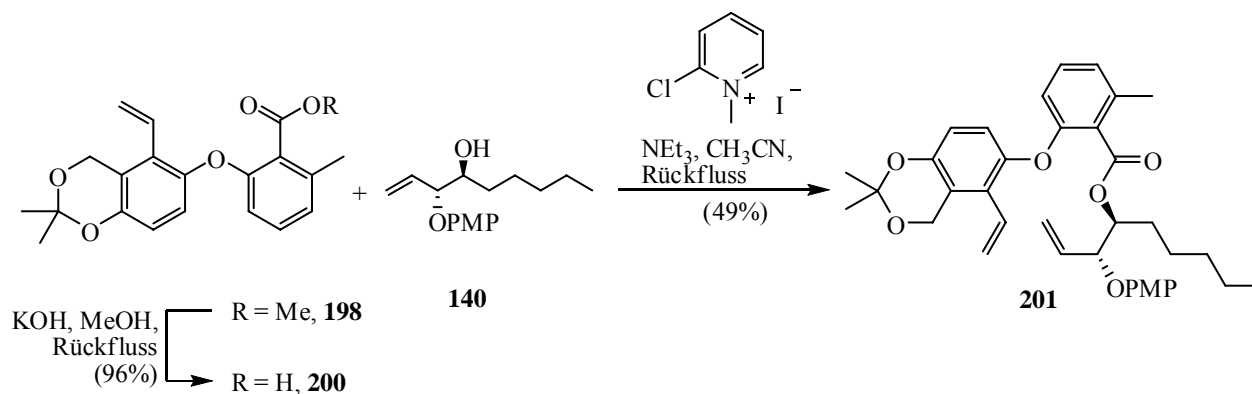


Eintrag	Cu-Salz	Base	T	Zusatz	Ausbeute
1	CuO	K ₂ CO ₃	130	-	35%
2	CuCl	Cs ₂ CO ₃	100	199	58%

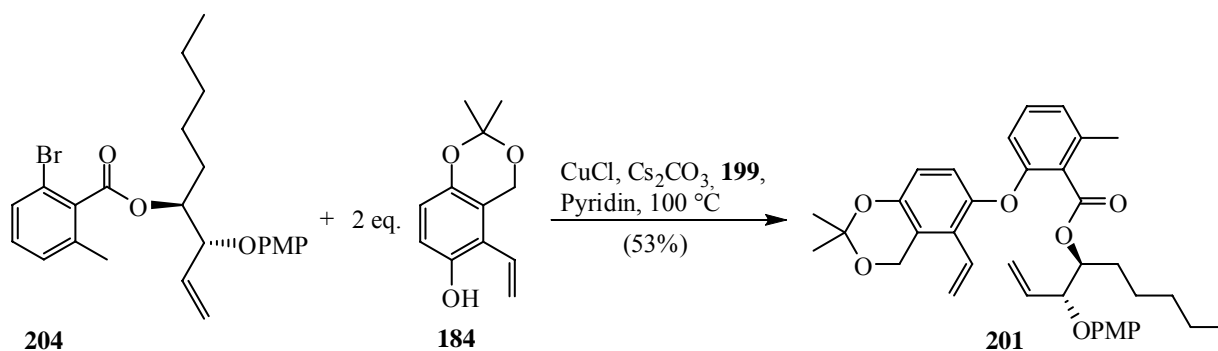


Schema 81: Darstellung des Diarylethers **198**.

Der so erhaltene Diarylether **198** wurde anschließend unter Standardbedingungen in 96% Ausbeute zur Säure **200** verseift. Wie schon bei der Synthese von Aspercyclid C (**136**), wurde auch im Falle der Veresterung der beiden Substrate **200** und **140** das beste Ergebnis durch Verwendung der MUKAIYAMA-Methode erhalten (Schema 82),¹⁹² wobei allerdings maximal eine Ausbeute von 49% des gewünschten Diens **201** erhalten wurde. Diese deutlich geringere Ausbeute muss mit der Acetalfunktion in Molekül **200** erklärt werden. Ob dieses Verhalten an einer geringeren Acidität der Carbonsäure liegt, welche durch die Donoreigenschaften des in *para*-Stellung befindlichen Substituenten hervorgerufen werden könnte, wurde nicht weiter untersucht.



Schema 82: Darstellung des Esters **201**.



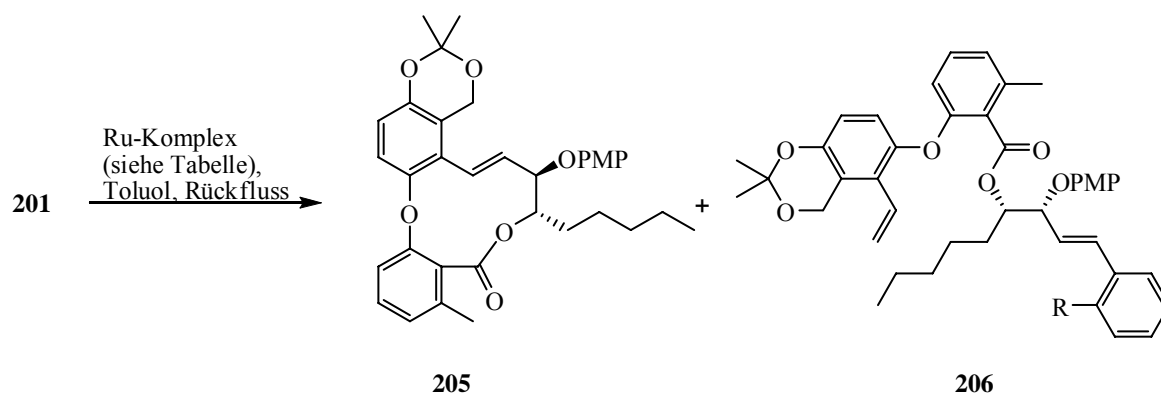
Schema 84: Darstellung des Diens **201**.

4.3.6 Versuche zur RCM

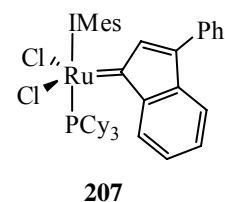
Nach erfolgreicher Darstellung des Diens **201** war geplant die Synthese der Aspercyclide A und B (**134** und **135**) analog der des Aspercyclids C (**136**) durch RCM mit dem Komplex **14** und anschließender Entschützung der Alkoholfunktionen zu beenden. Die bei der zuvor beschriebenen Synthese von Cyclus **180** verwendeten Reaktionsbedingungen lieferten aber nicht das erhoffte Ergebnis. Ein vollständiger Umsatz des Diens **201** konnte nur durch Zugabe von 100 Mol% des Ruthenium-Komplexes **14** erreicht werden (Schema 85). Das dabei erhaltene Produkt war jedoch nicht der gewünschte Cyclus **205**, sondern das Kreuzmetatheseprodukt **206** des Diens **201** mit der Alkyldieneinheit des Katalysators (Eintrag 1). Die HPLC-Analyse zeigte neben Verbindung **206** (R = H) auch das gewünschte Produkt **205** in geringen Mengen. Dieses Ergebnis legt die Vermutung nahe, dass die terminale Alkenfunktion am Acetal-geschützten Aromaten sterisch und/oder elektronisch bezüglich der RCM benachteiligt ist. Auch die Verwendung des HOVEYDA-Komplexes **16** führte zu einem ähnlichen Ergebnis. Erneut wurde erst bei Einsatz von 100 Mol% des Präkatalysators ein vollständiger Umsatz beobachtet und als Hauptprodukt mittels HPLC das Kreuzmetatheseprodukt **206** (R = OiPr) identifiziert (Eintrag 2).

In beiden Fällen war also die Bildung des Kreuzmetatheseproduktes gegenüber dem cyclischen System **205** bevorzugt. Es musste ein Weg gefunden werden, um die Kreuzmetathese zu benachteiligen und so die Produktverteilung zu Gunsten des Cyclus **205** zu beeinflussen. Das sollte durch einen Kreuzmetathesepartner erreicht werden, der bereits eine geminal substituierte, terminale Doppelbindung aufweist, da dieser zu einem trisubstituierten Alken führen müsste. Der dafür benötigte Ruthenium-Indenylidenkomplex der zweiten Generation **207** lieferte tatsächlich ausschließlich den beabsichtigten Heterocyclus **205**. Die HPLC-Analyse zeigte in diesem Fall keine Bildung des

Kreuzkupplungsproduktes **206**. Es mussten jedoch auch hierbei 100 Mol% des Ruthenium-Komplexes **207** verwendet werden, um einen vollständigen Umsatz zu erzielen (Eintrag 3).

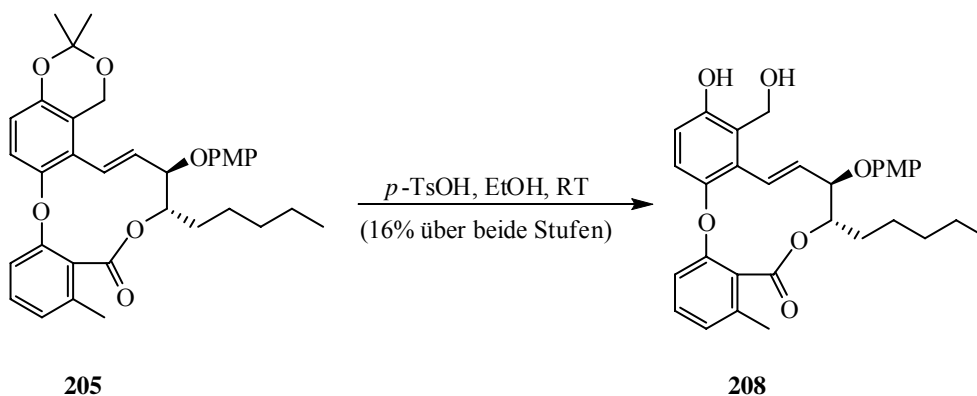


Eintrag	Komplex	Mol%	Ergebnis (HPLC)
1	14	100	206 (72%), R = H, 205 (4%)
2	16	100	206 (33%), R = OiPr, 205 (14%)
3	207	100	205 (43%)



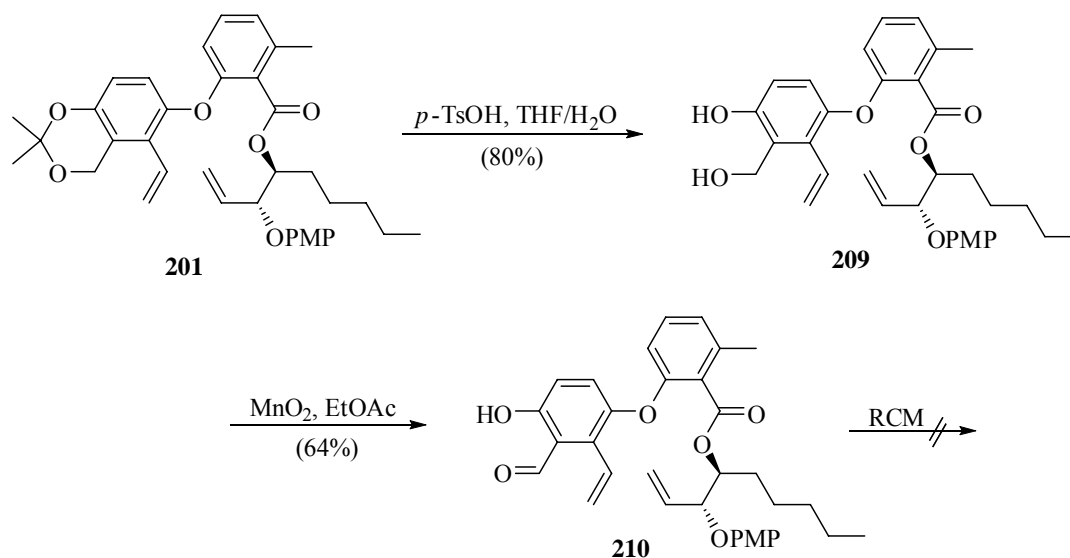
Schema 85: Ringschlussmetathese des Diens **201**.

Um Verbindung **205** von den Ruthenium-Verunreinigungen mittels Säulenchromatographie abzutrennen, mussten zunächst die Alkoholgruppen entschützt werden. Nach saurer Spaltung des Acetals mit katalytischen Mengen von *p*-Toluolsulfonsäure wurde Verbindung **208** in einer Gesamtausbeute von lediglich 16% erhalten (Schema 86). Die Behandlung des Heterocyclus **205** mit CAN zur Entfernung des PMP-Ethers resultierte selbst bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ in der Zersetzung der Verbindung.^{193,194} Die geringe Gesamtausbeute lässt darauf schließen, dass neben der Cyclisierung die Polymerisation des Diens **201** als Nebenreaktion stattfindet. Neben dem Cyclisierungsprodukt **205** konnten keine Nebenprodukte isoliert werden.



Schema 86: Entschützung des Acetals **205**.

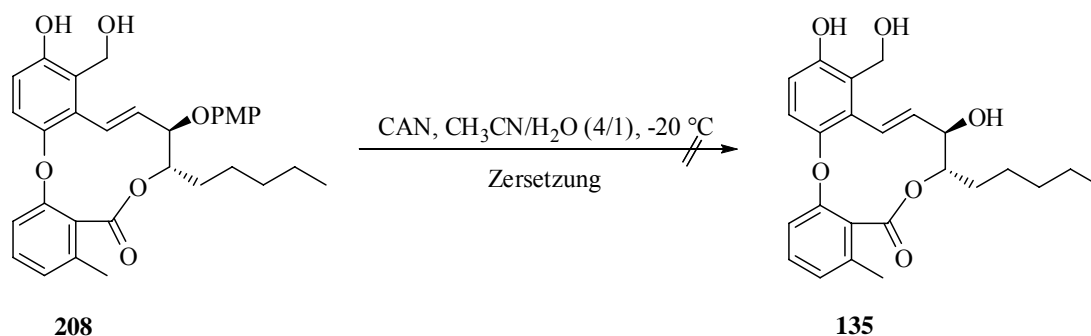
Das unterschiedliche Verhalten der beiden Diene **201** und **137** in der RCM ist vermutlich durch den Acetalsubstituenten in *ortho*-Position zum terminalen Alken in Verbindung **201** begründet. Um diesen Einfluß weiter zu untersuchen, wurde das entschützte Dien **210** hergestellt. Dazu wurde Verbindung **201** unter sauren Bedingungen in guter Ausbeute in das entsprechende Diol **209** überführt. Anschließend wurde der primäre Alkohol **209** mit MnO₂ nach einer Vorschrift von NICOLAOU oxidiert und lieferte so den Aldehyd **210** in einer Ausbeute von 64% (Schema 87).⁸⁷



Schema 87: Darstellung des Diens **210**.

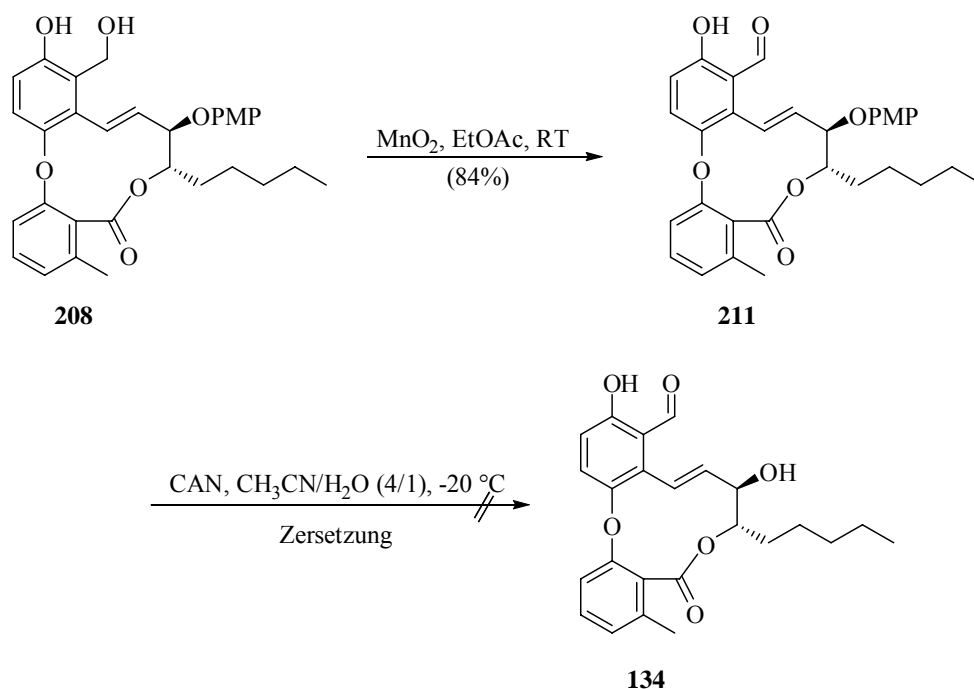
Für die RCM des Diens **210** wurden jedoch erneut 100 Mol% des Ruthenium-Indenylidenkomplexes **207** benötigt, um einen vollständigen Umsatz zu erreichen. Das terminale Alken am Aromaten scheint im vorliegenden Fall durch Substituenten in beiden *ortho*-Positionen für die Metathese vor allem sterisch benachteiligt zu sein. Interessanterweise verläuft die RCM mit Dien **137**, welches lediglich einen *ortho*-Substituenten neben dem betreffenden terminalen Alken am Aromaten aufweist, in zufriedenstellenden Ausbeuten. Ein elektronischer Einfluss der benachbarten Gruppen auf den Ablauf der RCM konnte durch eine vergleichende Untersuchung des Diens **210**, welches einen elektronenziehenden Aldehyd-Substituenten an Stelle des elektronenschiebenden Acetal-Substituenten trägt, ausgeschlossen werden.

Zum Abschluss der Synthese von Aspercyclid B (**135**) sollte nun noch der PMP-Ether von Cyclus **208** abgespalten werden. Wie schon bei der versuchten PMP-Entschützung des Metatheseproduktes **205** wurde jedoch bereits bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ unter Verwendung von CAN als Reagens die Zersetzung des Substrates **208** beobachtet (Schema 88).^{193,194} Vermutlich wird neben dem PMP-Ether auch der elektronenreiche, mit einer Alkoholgruppe in *para*-Stellung zum Diarylether substituierte Aromat in Molekül **208** bei dieser Reaktion angegriffen.



Schema 88: Versuchte Darstellung von Aspercyclid B (**135**).

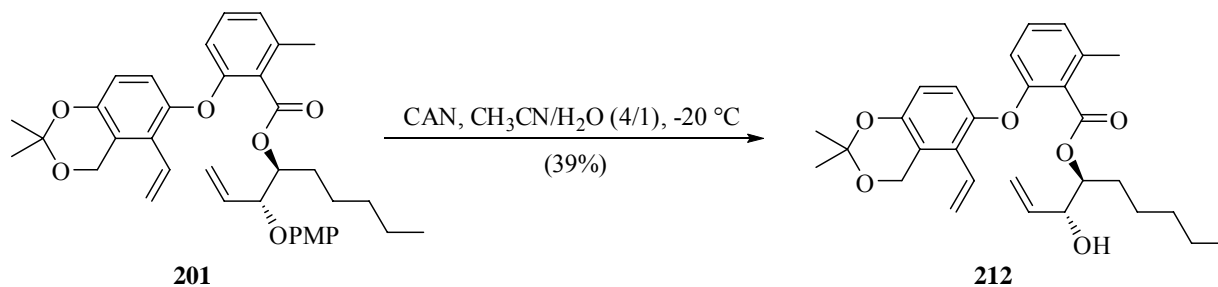
Es sollte nun untersucht werden, ob die Oxidation des primären Alkohols **208** zum Aldehyd **211** die Entschützung des PMP-Ethers mit CAN im nächsten Schritt ermöglicht. Dafür wurde der primäre Alkohol **208** mit Hilfe von MnO_2 in guter Ausbeute zum Aldehyd **211** umgesetzt. Die Entschützung mit CAN ergab jedoch auch in diesem Fall nicht das gewünschte Aspercyclid A (**134**), sondern führte bereits bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ erneut zur Zersetzung des Substrats (Schema 89).



Schema 89: Versuchte Darstellung von Aspercyclid A (**134**).

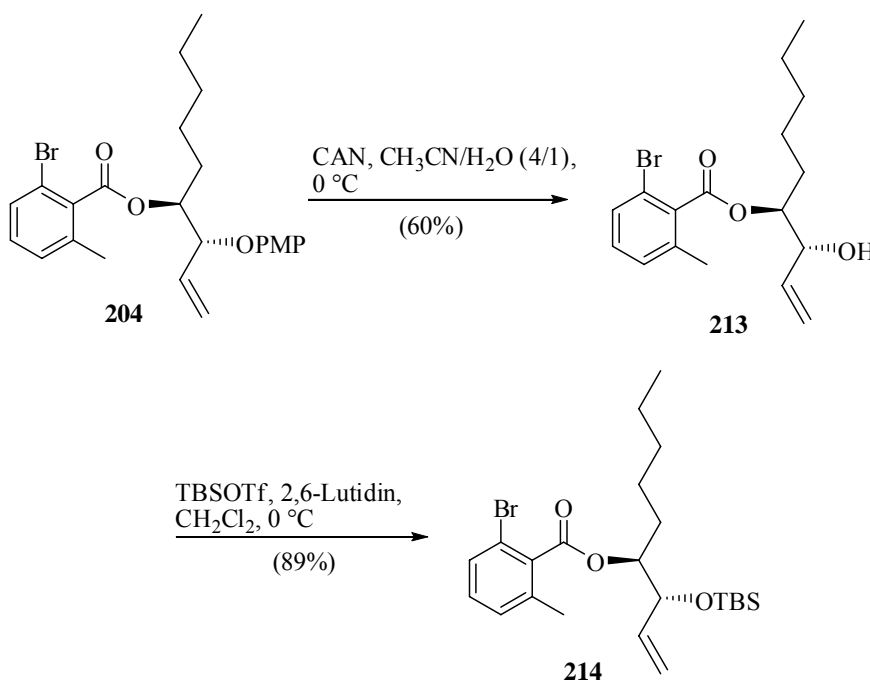
4.3.7 Darstellung von Dienen mit verschiedenen Schutzgruppen

Um das Problem der PMP-Entschützung im letzten Syntheseschritt zu umgehen, sollten alternative Schutzgruppen für den Allylalkohol verwendet werden. Dazu wurde der entschützte Allylalkohol **212** durch PMP-Etherspaltung der offenen Dienstruktur **201** mit CAN bei $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ hergestellt, wenn auch mit einer maximalen Ausbeute von 39% (Schema 90).



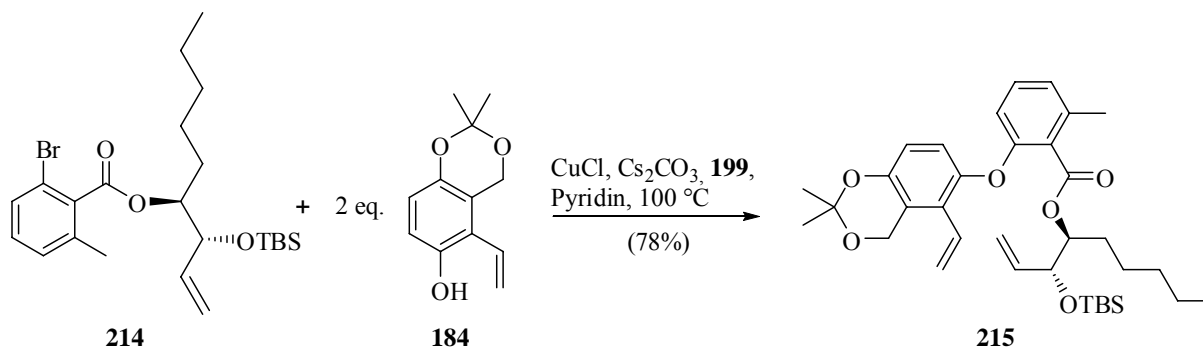
Schema 90: Entschützung des PMP-Ethers **201**.

Der Ester **204** konnte dagegen bereits unter Standardbedingungen bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ in einer Ausbeute von 60% mit CAN in den entschützten Allylalkohol **213** überführt werden (Schema 91).^{193,194} Zur anschließenden Diaryletherbildung musste der Alkohol jedoch erneut geschützt werden. Als Schutzgruppe wurde dafür ein leicht spaltbarer TBS-Ether gewählt.²⁰⁵ Unter Verwendung von TBS-Triflat konnte die gewünschte Verbindung **214** in einer Ausbeute von 89% hergestellt werden.



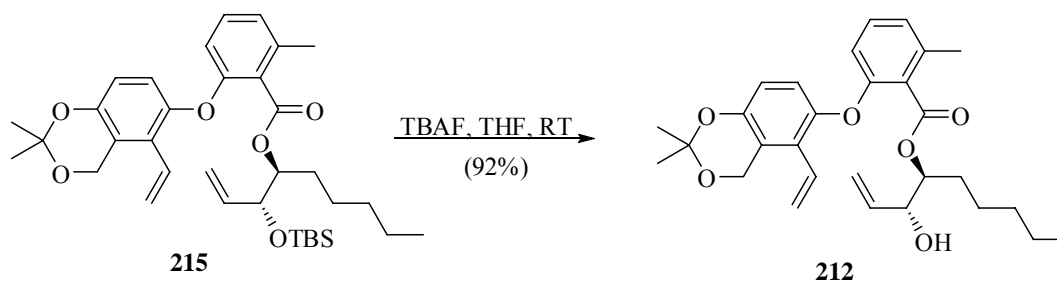
Schema 91: Darstellung des TBS-Ethers **214**.

Zur Diaryletherbildung wurden die zuvor optimierten Bedingungen genutzt.¹⁶⁰ Der Diarylether **215** konnte so durch Kupplung von Bromid **214** mit Phenol **184** in einer für die Bildung von Diarylethern ausgezeichneten Ausbeute von 78% erhalten werden (Schema 92). Der TBS-Ether in Molekül **214** führt also verglichen mit der Reaktion des PMP-Derivates **204** zu einer deutlich gesteigerten Ausbeute.



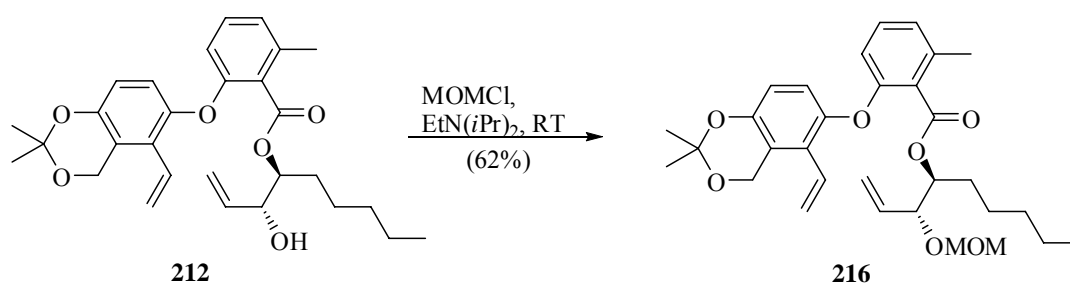
Schema 92: Darstellung des Diens **215**.

Zur Darstellung weiterer Dien-Derivate für die geplante Metathese wurde zunächst der TBS-Ether mit TBAF in einer Ausbeute von 92% in den freien Allylalkohol **212** überführt (Schema 93). Somit ermöglicht die Entschützung des PMP-Ethers vor der Diaryletherbildung und die Verwendung einer TBS-Schutzgruppe einen deutlich effizienteren Zugang zum benötigten Dien **212**.



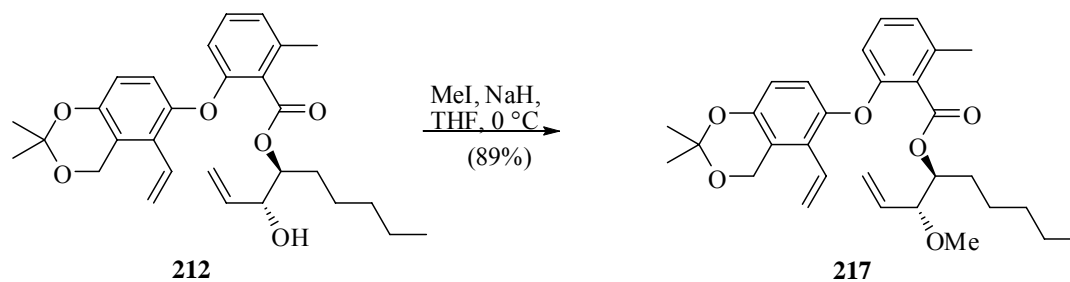
Schema 93: Darstellung des Diens **212**.

Neben dem TBS-Ether **215** sollten noch weitere Diene mit unterschiedlichen Schutzgruppen in der RCM eingesetzt werden. Die verwendeten Schutzgruppen sollten sterisch möglichst anspruchslos und unter milden Bedingungen wieder zu entfernen sein. Die Umsetzung des Allylalkohols **212** mit MOM-Chlorid lieferte in einer Ausbeute von 62% den MOM-geschützten Alkohol **216** (Schema 94).



Schema 94: Darstellung des MOM-geschützten Alkohols **216**.

Zusätzlich wurde der Methylether **217** durch die Umsetzung von Verbindung **212** mit Methyljodid in einer Ausbeute von 89% erhalten (Schema 95).



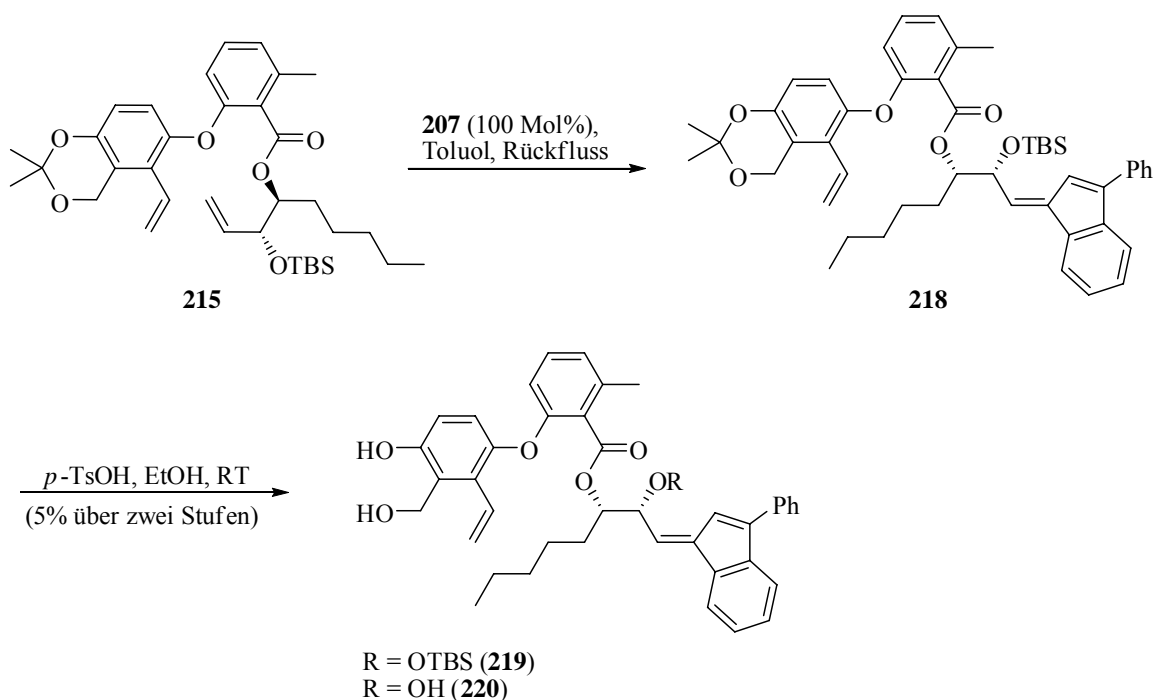
Schema 95: Darstellung des Methoxyderivates **217**.

Insgesamt konnten damit vier neue Diene hergestellt werden, die jeweils an Stelle des PMP-Ethers in Dien **201** einen TBS-, MOM- oder Methylether, bzw. die freie Alkoholfunktion aufweisen.

4.3.8 Untersuchung der hergestellten Diene in der RCM

Die hergestellten Diene sollten nun auf ihre Eignung in der RCM zur Bildung der entsprechenden 11-gliedrigen Systeme untersucht werden.

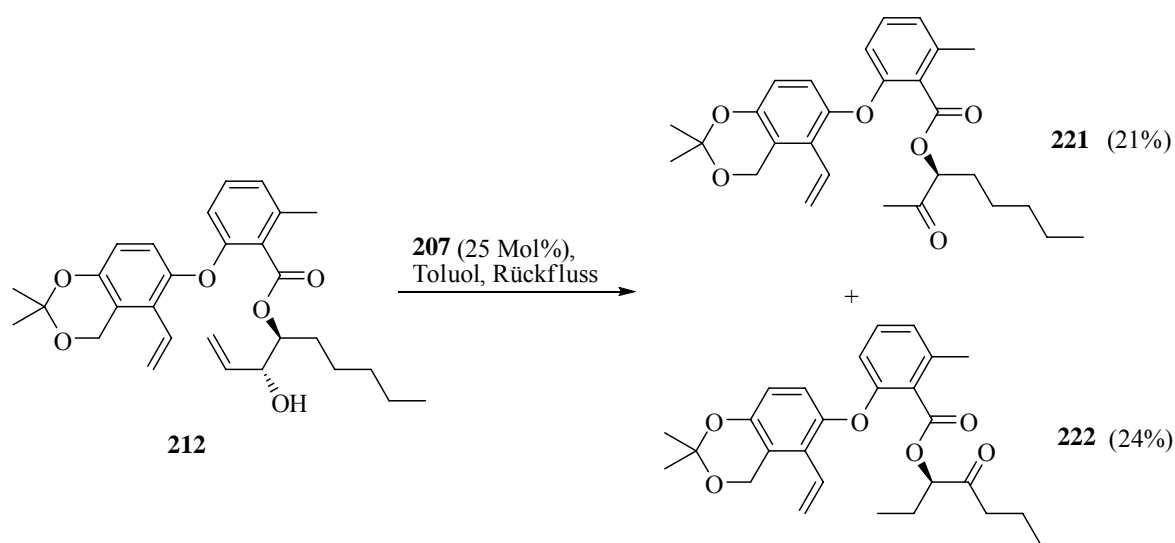
Als erstes Substrat wurde der TBS-Ether **215** eingesetzt (Schema 96). Wieder mussten 100 Mol% des Ruthenium-Indenylidenkomplexes **207** verwendet werden, um einen vollständigen Umsatz zu erreichen. Anders als im Falle des PMP-geschützten Substrates **201** wurde hier jedoch ausschließlich das Kreuzmetatheseprodukt **218** erhalten. Der sterisch anspruchsvolle TBS-Ether des Diens **215** verhindert den Ringschluss vollständig. Zur Isolierung eines Ruthenium-freien Produktes musste auch in diesem Fall zunächst die Acetalfunktion mit *p*-Toluolsulfonsäure unter Bildung des Diols **219** gespalten werden. Neben Diol **219** wurde auch die TBS-entschützte Verbindung **220** in sehr geringer Ausbeute erhalten. Da trotz vollständigem Umsatz keine weiteren Produkte isoliert werden konnten, muss davon ausgegangen werden, dass die Polymerisation des Diens **215** als Konkurrenzreaktion bevorzugt wird.



Schema 96: Untersuchung zur RCM des Diens **215**.

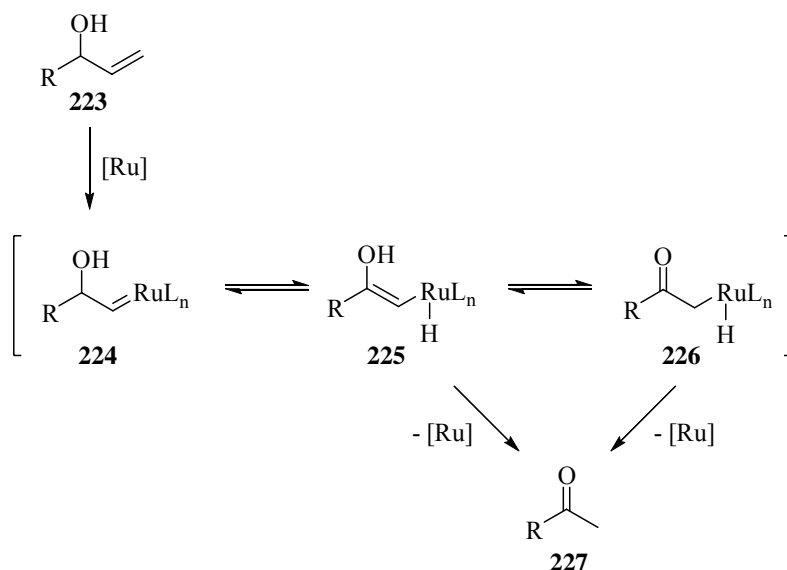
Es sollte daher untersucht werden, ob das Dien **212** mit der freien Allylalkoholfunktion in einer RCM den gewünschten 11-gliedrigen Ring liefern kann. Der große Vorteil dabei wäre, dass nach einer erfolgreichen RCM nur noch das Acetal entfernt werden müsste, um zu Aspercyclid B (**135**) zu gelangen. Erneut wurde der Ruthenium-Indenylidenkomplex **207** als Präkatalysator verwendet. In diesem Fall wurde bereits mit 25 Mol% des Komplexes ein vollständiger Umsatz beobachtet (Schema 97). Bei den beiden isolierten Produkten **221** und

222 handelte es sich jedoch weder um den angestrebten Cyclus, noch um Kreuzmetatheseprodukte. Stattdessen weisen beide Moleküle neben einer Ketofunktion jeweils nur eine terminale Doppelbindung auf.



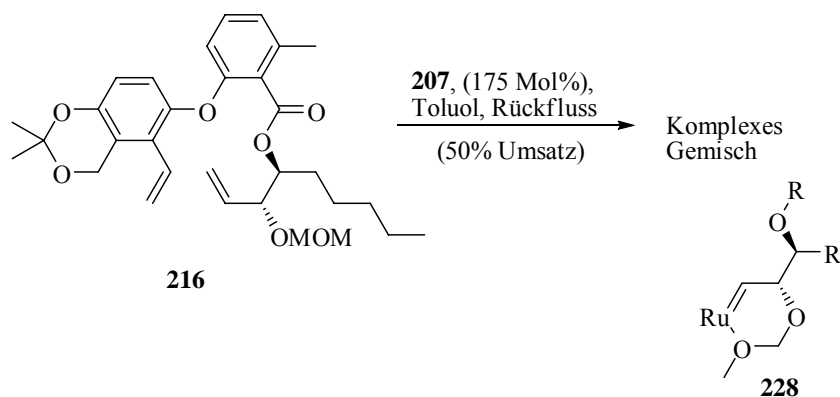
Schema 97: Untersuchung zur RCM des Diens **212**.

Im Falle des Produktes **221** ist es zum Abbau der Allylstruktur gekommen, bei Molekül **222** hat eine Umesterung, begleitet von einer Redoxreaktion stattgefunden. Eine derartige Abbaureaktion von Allylalkoholen wurde bereits von HOYE beschrieben.²⁰⁶ Dabei wird vermutet, dass ein zunächst gebildetes Ruthenium-Carben **224** zur entsprechenden Enoyl-Rutheniumverbindung **225** tautomerisiert. Entweder nach Bildung der Oxoalkyl-Rutheniumverbindung **226** oder bereits vorher kann es zur reduktiven Eliminierung und damit zur Ausbildung des entsprechenden Methylketons **227** kommen (Schema 98). Diese Art von Reaktion wurde bisher jedoch ausschließlich für Ruthenium-Komplexe der ersten Generation beschrieben. Die freie Alkoholfunktion in Dien **213** ist also ebenfalls für den beabsichtigten Ringschluss ungeeignet.



Schema 98: Vorgeschlagener Mechanismus der Fragmentierung von Allylalkoholen nach HOYE.

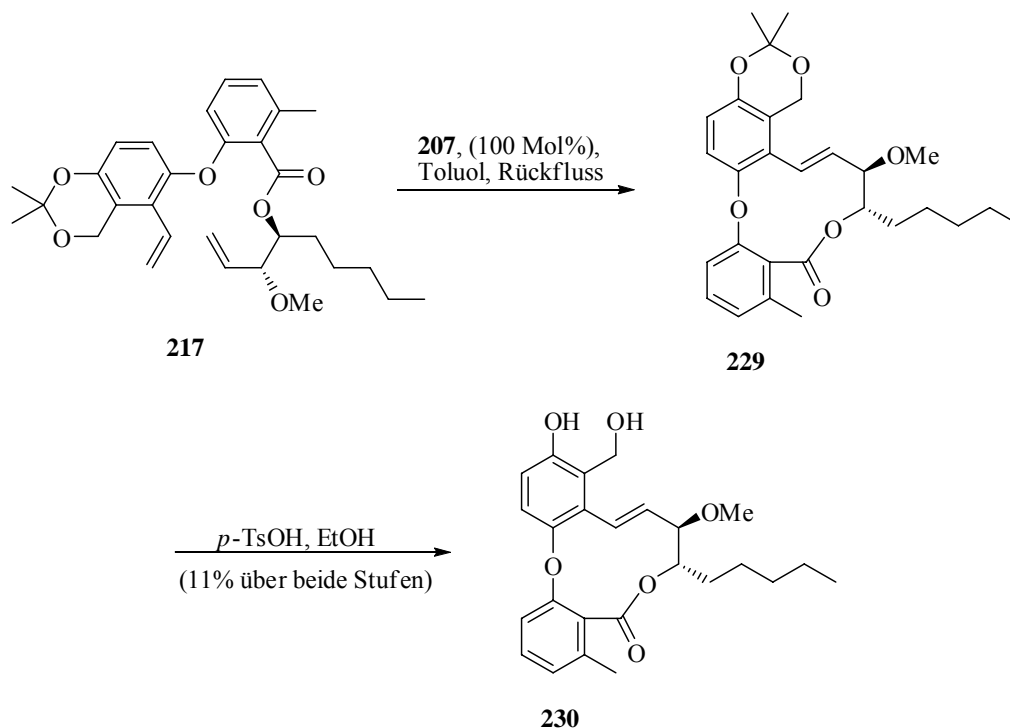
Als sterisch weniger anspruchsvolle Schutzgruppe als der TBS-Ether wurde nun die MOM-geschützte Verbindung **216** auf ihre Eignung in der RCM untersucht (Schema 99). Obwohl der Ruthenium-Indenylidenkomplex **207** mit einer Beladung von 175 Mol% eingesetzt wurde, betrug der Umsatz nur ca. 50% (DC). Außerdem konnte kein reines Produkt aus dem Reaktionsgemisch isoliert werden. Vermutlich koordiniert der Sauerstoff des MOM-Ethers an das Ruthenium unter Bildung des Komplexes **228** und verhindert damit den Katalysezyklus. Damit musste auch eine MOM-Schätzung des sekundären Alkohols als Möglichkeit zur Verbesserung des Ergebnisses verworfen werden.



Schema 99: Untersuchung der RCM mit Dien **216**.

Zuletzt wurde das den Methylether tragende Dien **217** auf seine Eignung in der RCM untersucht (Schema 100). Bei Einsatz von 100 Mol% des Ruthenium-Indenylidenkomplexes **207** konnte vollständiger Umsatz beobachtet werden. Die anschließende Entschätzung des Acetals **229** unter sauren Bedingungen lieferte Diol **230** allerdings nur in einer Ausbeute von

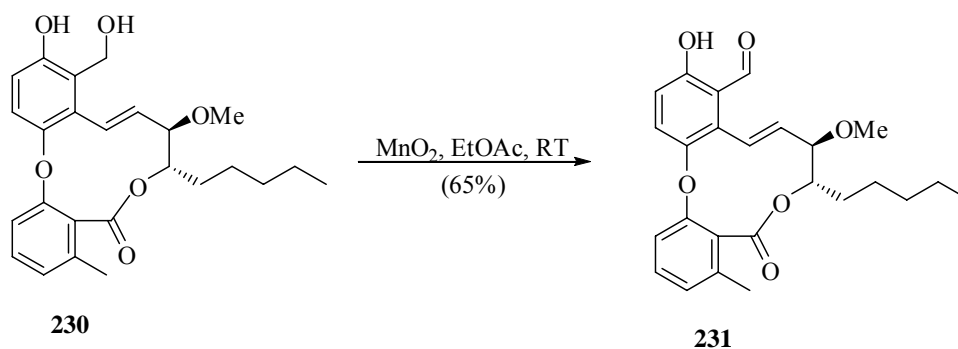
11%. Als Nebenprodukte kommen auch in diesem Fall polymere Verbindungen in Betracht, da säulenchromatographisch keine weiteren Produkte isoliert werden konnten.



Schema 100: RCM des Diens **217**.

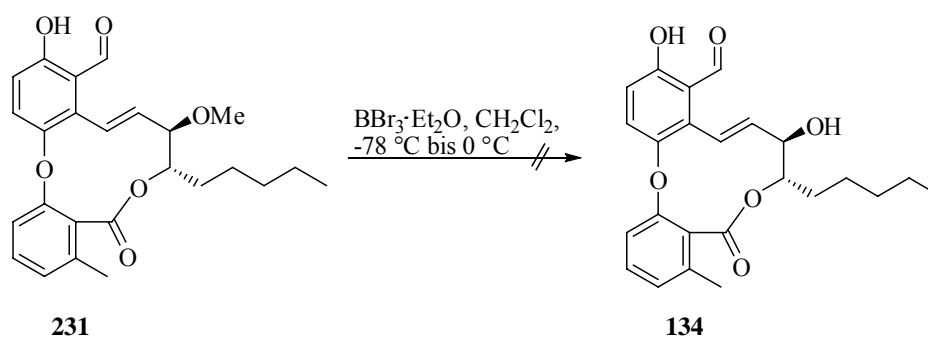
Damit ist neben dem PMP-geschützten Substrat **201** einzig das den Methylether tragende Dien **217** als Substrat in der RCM geeignet. In beiden Fällen konnten aber trotz vollständigem Umsatz und der Zugabe von 100 Mol% des Ruthenium-Katalysators **207** nach dem Ringschluss nur geringe Ausbeuten des beabsichtigten 11-gliedrigen Ringes isoliert werden. Es wird daher angenommen, dass in den untersuchten Fällen polymere Verbindungen als Nebenprodukte gebildet werden.

Um die Synthese der Aspercyclide abzuschließen, sollte der primäre Alkohol in Cyclus **230** vor der Entschützung des Methylethers mit Hilfe von MnO_2 zum Aldehyd **231** oxidiert werden. Dieses gelang in einer Ausbeute von 65% unter den bereits zuvor genutzten Bedingungen (Schema 101).⁸⁷ Daraufhin musste nur noch der Methylether gespalten werden, um zum Aspercyclid A (**134**) zu gelangen.



Schema 101: Oxidation von Alkohol **230** zum Aldehyd **231**.

Die Etherspaltung wurde unter Standardbedingungen durchgeführt (Schema 102).^{207,208} Dazu wurde Cyclus **231** mit BBr_3 -Etherat bei -78 °C gerührt. Da jedoch bei dieser Temperatur keine Reaktion zu beobachten war, wurde langsam auf 0 °C erwärmt. Bei 0 °C konnte ein vollständiger Umsatz beobachtet werden. Nach wässriger Aufarbeitung jedoch konnte das Produkt **134** weder identifiziert noch isoliert werden. Ob die Entschützung selbst nicht funktioniert hat oder ob das Problem in der wässrigen Aufarbeitung begründet ist, konnte im Rahmen dieser Dissertation nicht mehr ermittelt werden.



Schema 102: Versuchte Darstellung von Aspercyclid A (**134**).

4.4 Fazit

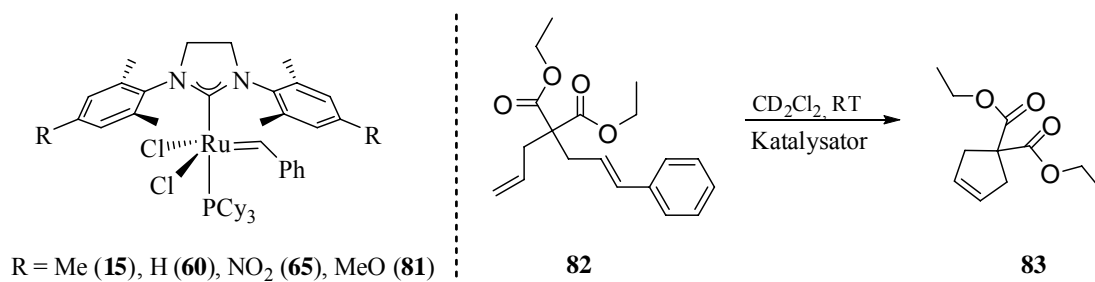
Im Rahmen dieser Dissertation konnte die erste Totalsynthese des Naturstoffes Aspercyclid C (**136**) erfolgreich durchgeführt werden. Die Diaryletherkupplung wurde dabei mit Hilfe einer Kupfer-vermittelten ULLMANN-Reaktion erreicht. Die beiden Stereozentren ließen sich durch eine Oxyallylierung nach DUTHALER und HAFNER in einem Schritt erzeugen, und nach einer MUKAIYAMA-Veresterung ergab die RCM-Reaktion des so gebildeten Diens den gewünschten 11-gliedrigen Ring in einem *E/Z*-Verhältnis von 5:1. Die Anwendung des Prinzips der kinetischen vs. thermodynamischen Kontrolle war nicht möglich.

Unter Verwendung der gleichen Schlüsselschritte wurde zusätzlich die Synthese der Aspercyclide A und B (**134** und **135**) angestrebt. Hierbei traten jedoch im Gegensatz zur Synthese von Aspercyclid C (**136**) erhebliche Probleme bei der RCM auf, die auf eine erhöhte sterische Hinderung des terminalen Alkens am Aromaten zurückgeführt wurden. So erhielt man bei Einsatz sowohl des NOLAN-Komplexes **14** als auch des HOVEYDA-Komplexes **16** vor allem das Kreuzmetatheseprodukt des Diens mit der Alkyldeneinheit des jeweiligen Katalysators. Erst der Indenylidenkomplex **207** der zweiten Generation ermöglichte die Bildung des cyclischen Produktes, wenn auch in geringer Ausbeute und mit Katalysatorbeladungen von 100 Mol%. Da sich die Entschützung der PMP-Gruppe im Anschluss als nicht zielführend herausstellte, wurden weitere Schutzgruppen auf ihre Eignung in der Synthese untersucht, wobei jedoch einzig ein Methylether erfolgreich in der RCM verwendet werden konnte. Wiederum waren 100 Mol% des Komplexes **207** nötig, um das Produkt wenigstens in geringer Ausbeute zu erhalten. Die Entschützung schlug auch in diesem Falle fehl, sodass die Synthese der Aspercyclide A und B (**134** und **135**) nicht erfolgreich abgeschlossen werden konnte.

5 Zusammenfassung und Ausblick

Die Bedeutung der Olefinmetathese hat seit ihrer Entdeckung stetig zugenommen. Mittlerweile hat sich diese Reaktion zu einem sehr wertvollen Werkzeug, vor allem für die organische Synthese und die Polymerchemie entwickelt. In dieser Dissertation wurden zunächst methodische Untersuchungen auf dem Gebiet der Katalysatorentwicklung durchgeführt, und anschließend die RCM für den Aufbau mittelgroßer Ringstrukturen in der Totalsynthese verschiedener Naturstoffe eingesetzt.

Im ersten, methodischen Teil sollte mit Hilfe neuer Ruthenium-Komplexe der elektronische Einfluss verschiedener Substituenten am NHC-Liganden auf die Metatheseaktivität untersucht werden. Dazu wurden die in Schema 103 aufgeführten Komplexe hergestellt und deren Aktivität in der RCM-Reaktion des Diens **82** zum Fünfring **83** mittels NMR-Analyse bestimmt.

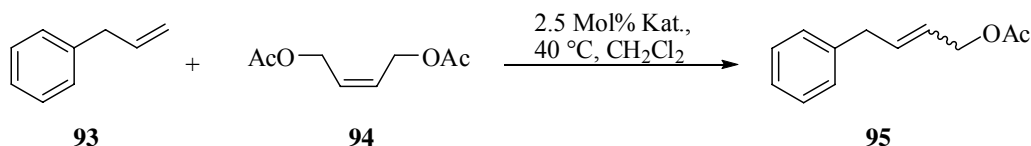


Schema 103: Hergestellte Ruthenium-Komplexe und Testreaktion.

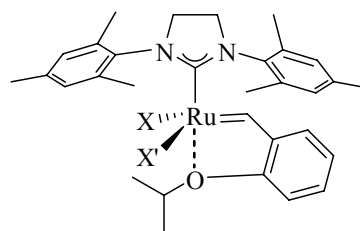
Hierbei wurde festgestellt, dass lediglich der nitrosubstituierte Komplex **65** eine deutlich verringerte Metatheseaktivität aufweist, während die anderen Katalysatoren eine vergleichbare Aktivität zeigen. Erklärt werden kann dieser Unterschied mit einem starken -I-Effekt der Nitrogruppen, welcher die σ -Donoraktivität des Carbens herabsetzt, sowie mit einer Wechselwirkung des π -Systems der Aromaten am NHC-Liganden mit der Ru=CH-Einheit. Dieses hat eine verringerte Stabilisierung der aktiven Carbenkonformation und damit die beobachtete, geringere Metatheseaktivität zur Folge. In keinem der untersuchten Fälle konnte eine Beschleunigung der Reaktion erreicht werden.

Obwohl seit den ersten Anwendungen der Metathese in der organischen Chemie die Anwendungsbreite dieser Reaktion durch die Entwicklung neuer und leistungsfähigerer Katalysatoren verbessert werden konnte, ist es noch immer nicht möglich, die Konfiguration der gebildeten Doppelbindung sicher vorherzusagen. Inspiriert durch eine Arbeit von BUCHMEISER wurde untersucht, ob durch die Substitution eines oder beider Chloratome am

Rutheniumatom des HOVEYDA-Komplexes **16** Einfluss auf das *E/Z*-Verhältnis von Metathesereaktionen genommen werden kann. Zu diesem Zweck wurden verschiedene Komplexe hergestellt und in der Kreuzmetathese von Allylbenzol (**93**) und Diacetat **94** auf ihre Selektivität hin untersucht (Schema 104). Das *E/Z*-Verhältnis des Produktes **95** wurde über NMR-Analyse ermittelt.



Komplex	X	X'	<i>E/Z</i>
16	Cl	Cl	8 : 1
88	TfO	Cl	7 : 1
89	TfO	TfO	3 : 1
90	CF ₃ COO	Cl	9 : 1
84	CF ₃ COO	CF ₃ COO	6 : 1
91	PhO	Cl	6 : 1
92	3,5-(<i>t</i> -Bu) ₂ PhO	Cl	9 : 1



Schema 104: Kreuzmetathesereaktion und hergestellte Komplexe.

In allen Fällen wurde bevorzugt das *E*-Isomer gebildet, wobei die gemessenen Selektivitäten im Wesentlichen der des HOVEYDA-Komplexes **16** entsprachen. Die bevorzugte Bildung des *Z*-Isomers konnte auch durch die Substitution der Halogenatome am Ruthenium mit sterisch anspruchsvollen Gruppen, wie in Komplex **91** und **92** nicht erreicht werden.

Im zweiten Teil der Dissertation wurde die bisher kürzeste Totalsynthese des Naturstoffes Microcarpalid (**95**) sowie dreier Analoga (**126**, **129** und **130**) durchgeführt (Abbildung 16). Microcarpalid (**95**) stellt eine Leitstruktur für die Entwicklung neuer Substanzen dar, die selektiv an das Actin-Skelett eukariotischer Zellen binden, ohne dabei cytotoxisch zu sein. Im Gegensatz zu anderen Arbeitsgruppen, die diesen Naturstoff ebenfalls hergestellt hatten, sollte daher im Anschluss an die Synthese in biologischen Untersuchungen die Actinbindungsfähigkeit sowie die Cytotoxizität der dargestellten Substanzen studiert werden. Dabei wurde eine möglichst effiziente Synthese angestrebt. Zum Aufbau des zehngliedrigen Ringes war eine RCM unter Ausnutzung des Konzeptes der kinetischen vs. thermodynamischen Kontrolle geplant.

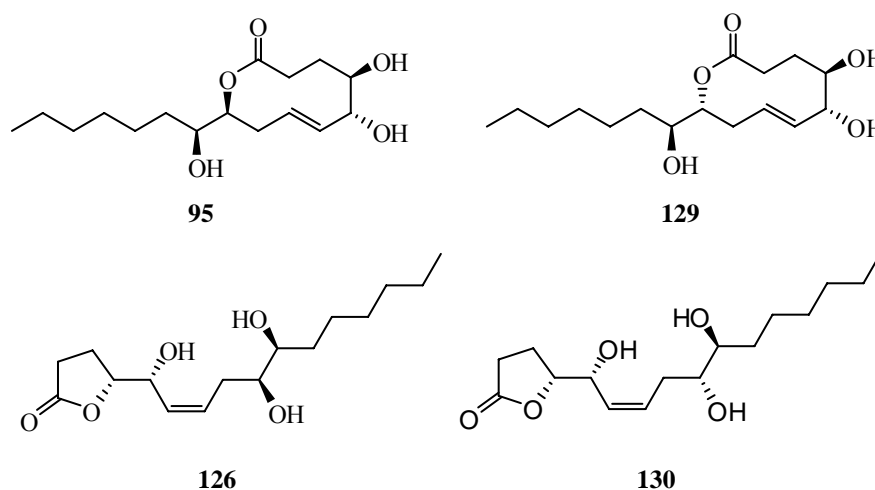
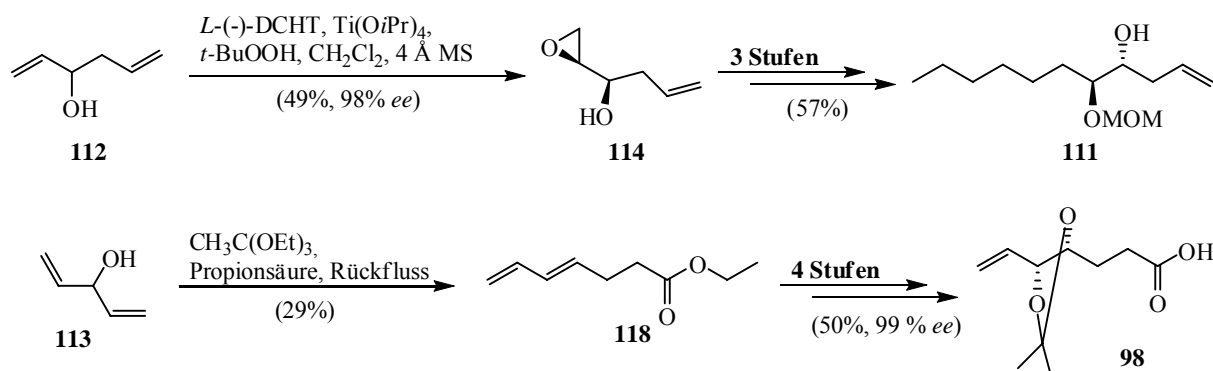


Abbildung 16: Microcarpalid (95) und Analoga (126, 129, 130).

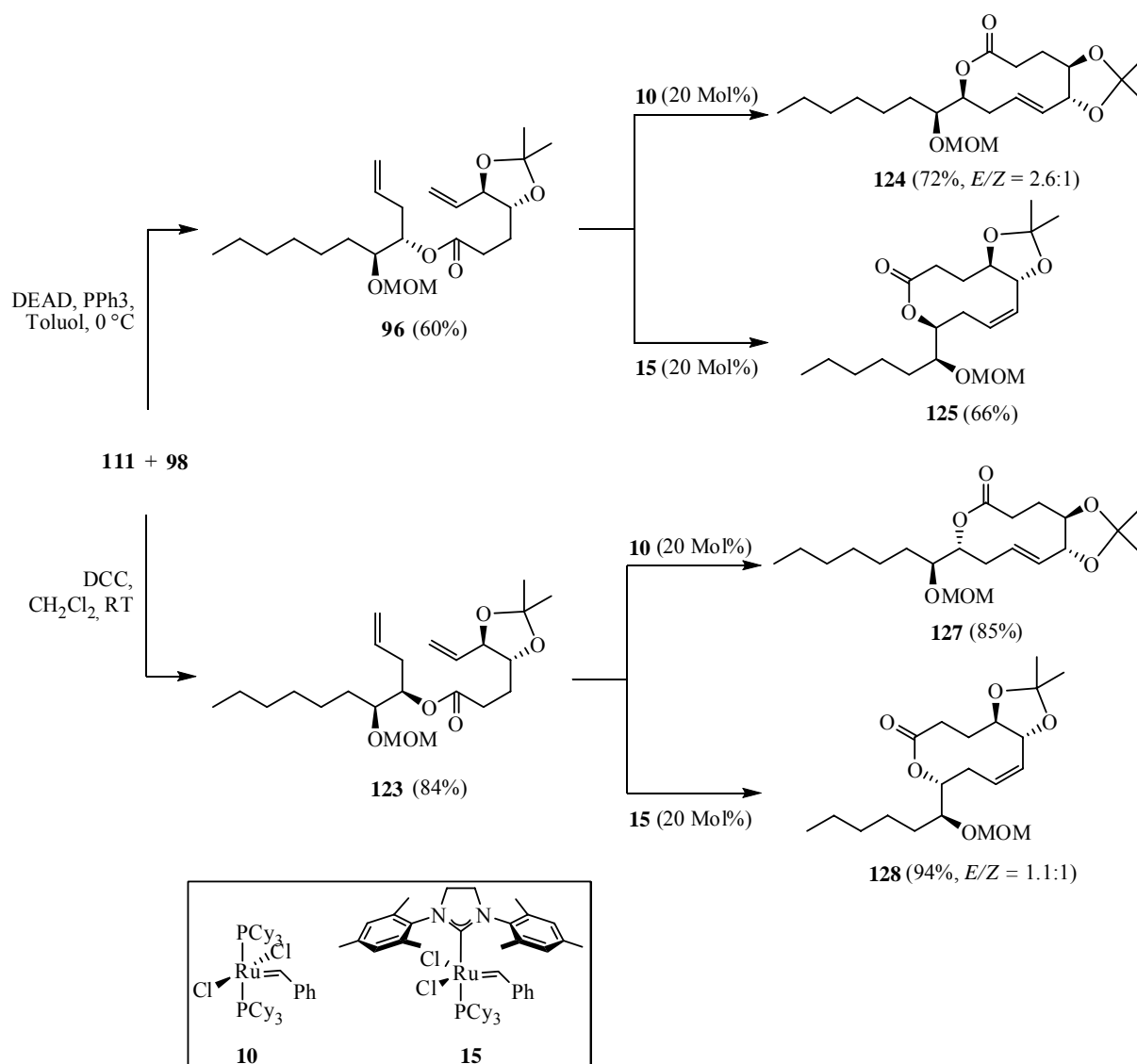
In Schema 105 ist die Herstellung der beiden Fragmente **111** und **98** aufgeführt. Zunächst wurde aus dem racemischen Allylalkohol **112** mittels SHARPLESS-Epoxidierung in einer kinetischen Racematspaltung das chirale Epoxid **114** hergestellt, welches im Folgenden durch eine Kupfer-vermittelte Epoxidöffnung und zwei Schutzgruppenoperationen in den Homoallylalkohol **111** überführt werden konnte. Zur Darstellung der Säure **98** wurde zunächst Divinylcarbinol (**113**) mit Hilfe einer JOHNSON-CLAISEN-Umlagerung in den Ester **118** umgewandelt, der anschließend einer SHARPLESS-Dihydroxylierung unterworfen wurde und nach drei weiteren Schritten die Carbonsäure **98** ergab.



Schema 105: Herstellung der Fragmente **98** und **111**.

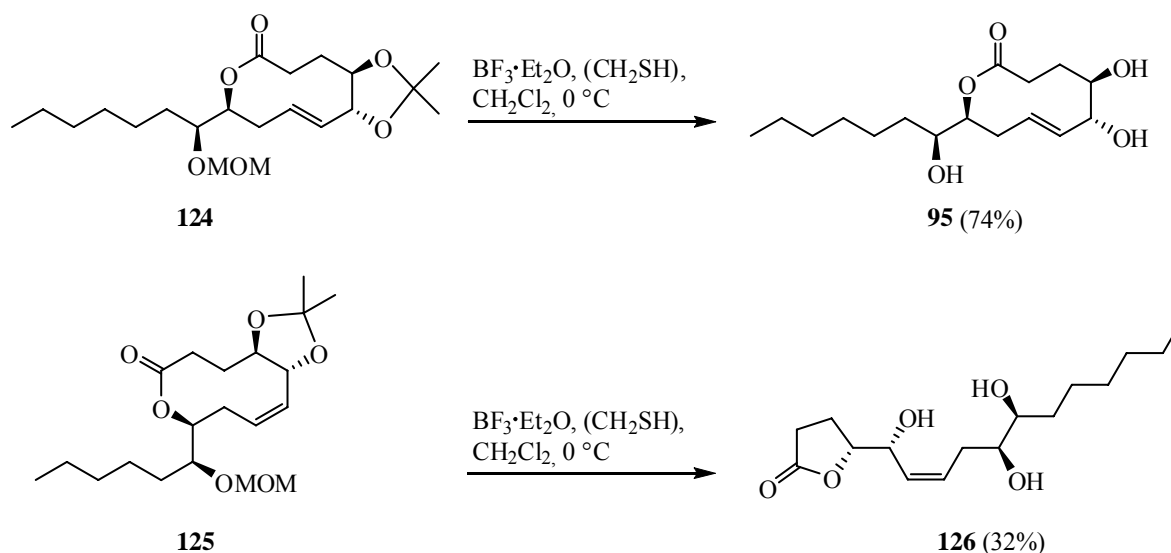
Alkohol **111** und Säure **98** konnten danach durch Veresterung in die beiden Diene **96** und **123** umgesetzt werden. Dabei wurde im Falle des Esters **96** eine MITSUNOBU-Inversion verwendet, während der epimere Ester **123** über eine Veresterung mit DCC zur Aktivierung der Carbonsäure **98** erhalten wurde. Die Bildung des Zehnringses wurde daraufhin unter Ausnutzung des von FÜRSTNER entwickelten Prinzips der kinetischen vs. thermodynamischen Kontrolle der RCM durch die Wahl des jeweils geeigneten Katalysators erreicht. Dadurch war

es in beiden Fällen möglich, selektiv das *E*- bzw. das *Z*-Isomer in jeweils guten Ausbeuten zu erhalten (Schema 106).



Schema 106: Darstellung der Diene **96** und **123** und deren RCM.

Die sich anschließende Entschützung der hergestellten Zehnringsstrukturen ergab ein überraschendes Ergebnis: Während die beiden *E*-Isomere **124** und **127** in guten Ausbeuten in Microcarpalid (**95**) bzw. *epi*-Microcarpalid **129** überführt werden konnten, lieferten die *Z*-Isomere **125** und **128** jeweils die Umesterungsprodukte **126** und **130**. In Schema 107 sind stellvertretend die Reaktionen zur Darstellung von Microcarpalid (**95**) und Butanolid **126** gezeigt.



Schema 107: Entschützung der Alkohole.

Nach Darstellung der neuen Verbindungen wurden diese biologisch untersucht. Dabei wurde festgestellt, dass alle vier Substanzen eine ähnlich stark ausgeprägte Actinbindungsfähigkeit bei gleichzeitig geringer Cytotoxizität aufweisen. Außerdem konnte gezeigt werden, dass für diese biologische Aktivität nicht notwendigerweise eine Zehnringstruktur im betreffenden Molekül erforderlich ist. In Abbildung 17 sind zum Vergleich die Fluoreszenz Mikroskopaufnahmen von NIH/3T3 Fibroblasten gezeigt, die mit Microcarpalid (**95**) bzw. Butanolid **130** inkubiert wurden. In beiden Fällen wurde eine ähnliche Actinbindungsfähigkeit festgestellt.

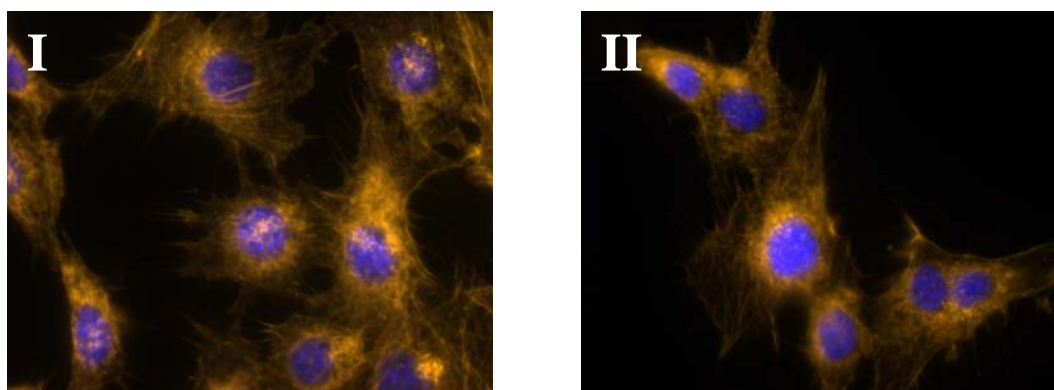


Abbildung 17: Fluoreszenz Mikroskopaufnahmen (250-fache Vergrößerung) von NIH/3T3 Fibroblasten zum direkten Vergleich der Microfilament-Störungsaktivität von Microcarpalid (**95**) und Butanolid **130**. Das Actinfilament wurde mit Phalloidin als Fluoreszenzmarker behandelt, die Zellkerne mit 2-(4-Amidinophenyl)-6-indolcarbamidin Hydrochlorid (DAPI). **I:** Nach Inkubation mit **95** (5 μM); **II:** Nach Inkubation mit **130** (5 μM).

Im letzten Teil der Dissertation sollten die Aspercyclide A-C (**134-136**) hergestellt werden (Abbildung 18). Diese Moleküle zeigen eine für kleine Moleküle bislang unbekannte Wirkung als IgE-Rezeptor Antagonisten, was sie zu neuen Leitstrukturen auf dem Gebiet der Allergieforschung machen könnte. Die Aspercyclide weisen einen gespannten, 11-gliedrigen und ungesättigten Lactonring auf, der durch einen unterschiedlich substituierten Diarylether flankiert wird. Es war geplant, das Ringsystem mit Hilfe der RCM aufzubauen, wodurch die Einsatzmöglichkeiten dieser Reaktion auf dem Gebiet der Synthese gespannter mittlerer Ringe weiter untersucht werden sollte.

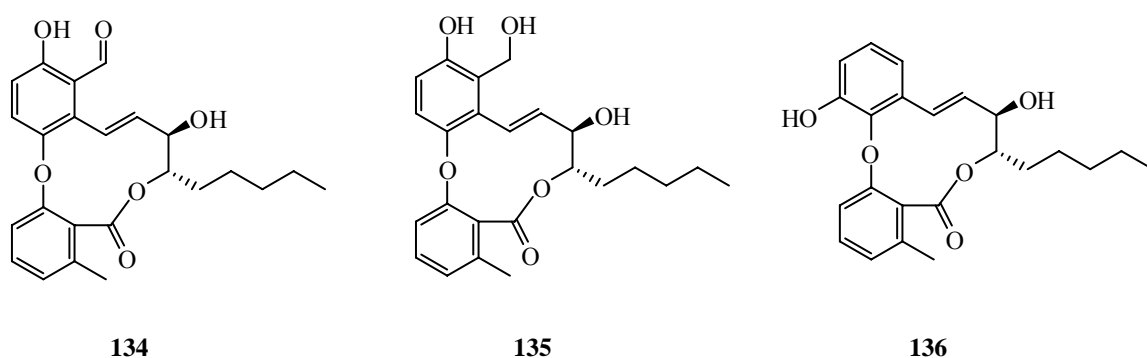
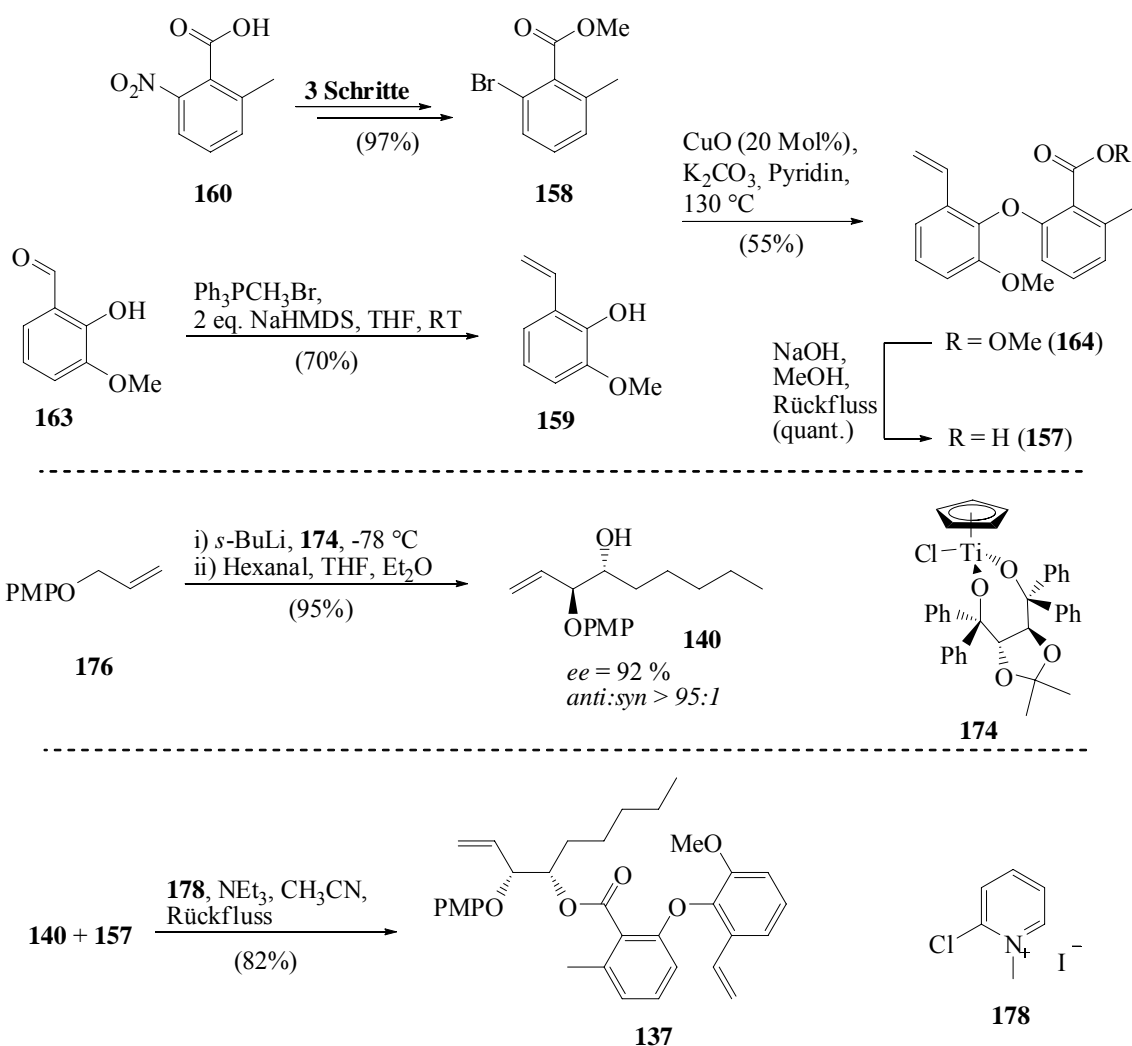


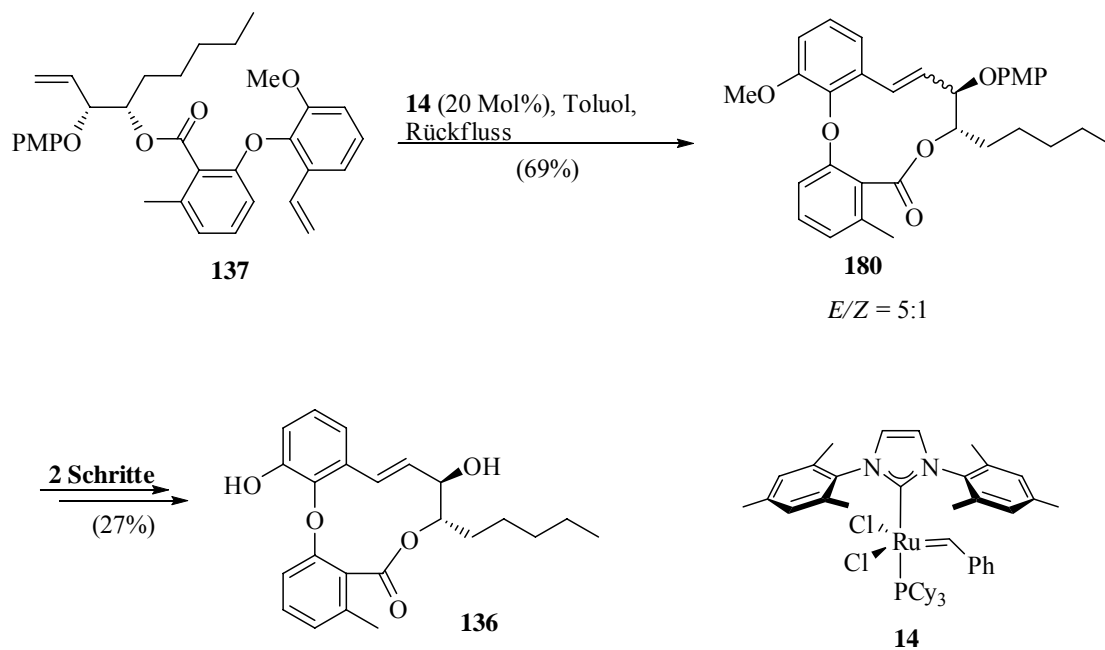
Abbildung 18: Aspercyclide A-C.

Zunächst wurde das Aspercyclid C (**134**) synthetisiert. Dazu stellte man ausgehend von den kommerziell erhältlichen Verbindungen **160** und **163** zunächst die zur ULLMANN-Kupplung benötigten Fragmente **158** und **159** her. Die Darstellung des Diarylethers **164** gelang in einer Ausbeute von 55% mit katalytischen Mengen an Kupferoxid. Die daraus erhältliche Carbonsäure **157** konnte mit dem in einem Schritt über eine Oxyallylierung nach DUTHALER und HAFNER erzeugten Homoallylalkohol **140** zum für die RCM benötigten Dien **137** verestert werden. Das MUKAIYAMA-Protokoll erwies sich dabei als die Methode der Wahl (Schema 108).



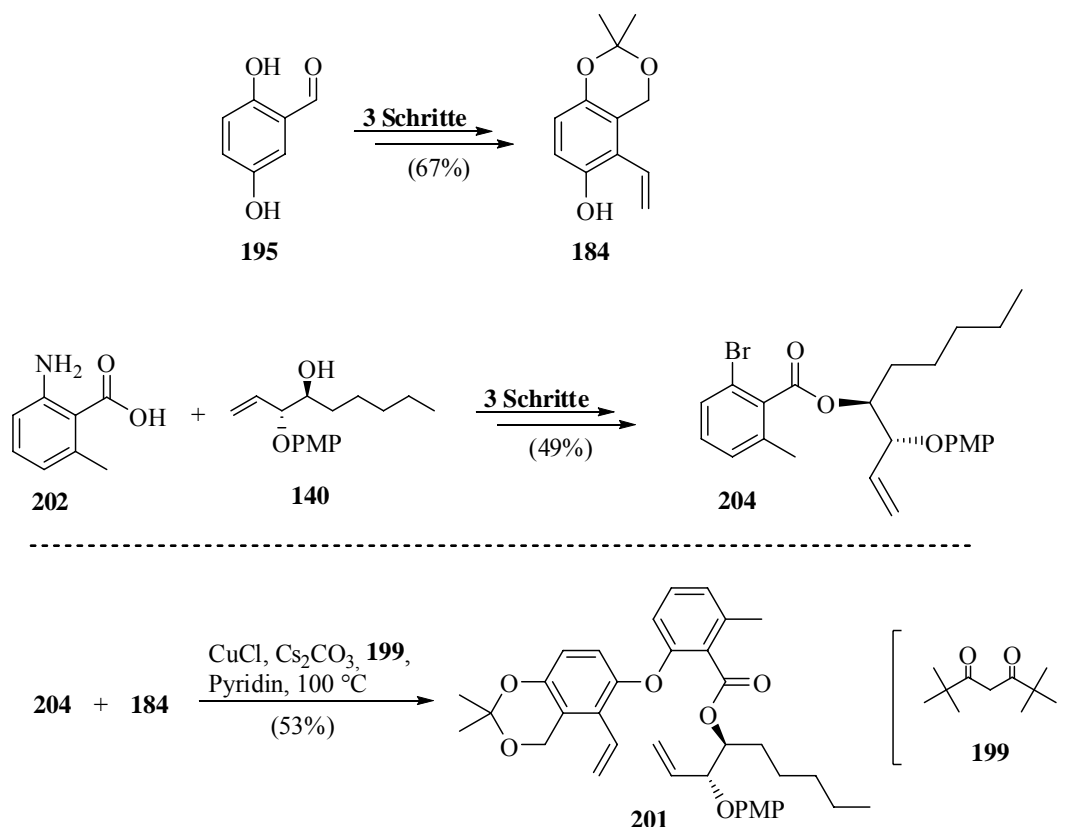
Schema 108: Darstellung des Diens **137**.

Die anschließende RCM wurde mit dem Katalysator **14** durchgeführt und ergab den gewünschten Cyclus in einem *E/Z*-Verhältnis von 5:1. Die Entfernung der Schutzgruppen lieferte schließlich die Zielverbindung Aspercyclid C (**136**) (Schema 109).



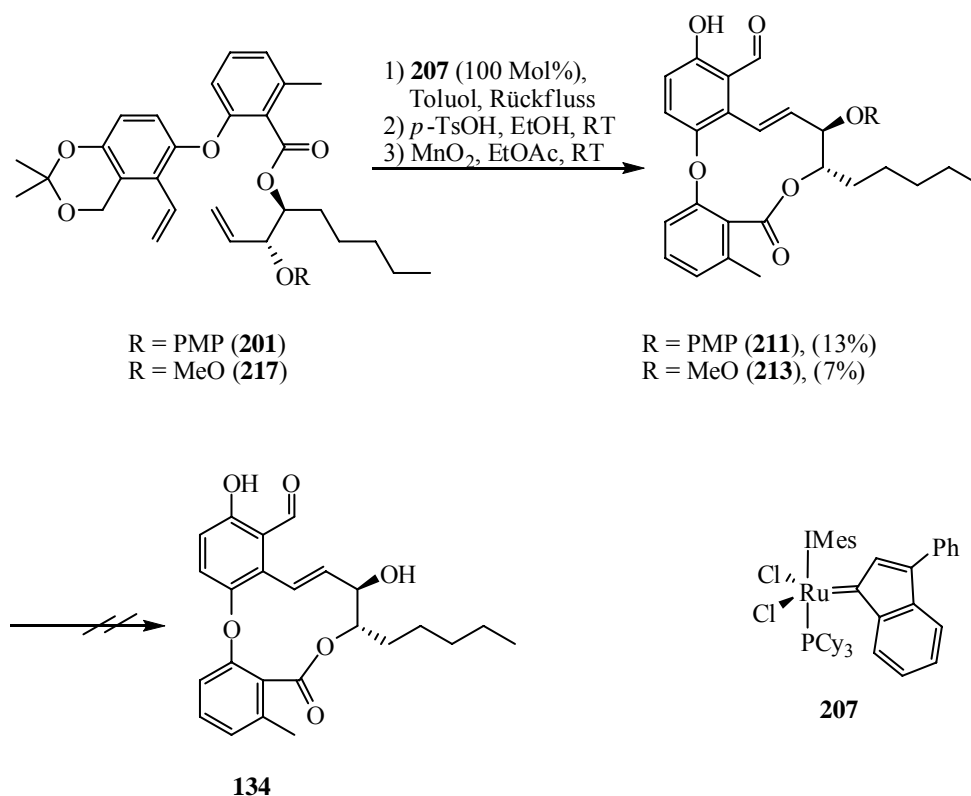
Schema 109: Abschluss der Synthese von Aspercyclid C (**136**).

Zur Darstellung der beiden anderen Vertreter der Aspercyclide (**134** und **135**) musste zunächst Phenol **184** hergestellt werden. Dieses gelang in drei Schritten ausgehend von der kommerziell erhältlichen Verbindung **195** wobei zur Einführung des terminalen Alkens eine STILLE-Kupplung verwendet wurde. Es stellte sich heraus, dass die ULLMANN-Kupplung von Fragment **184** mit der in drei Schritten über eine MUKAIYAMA-Veresterung zugänglichen Verbindung **204** die beste Variante zur Synthese des Diens **201** ist (Schema 110).



Schema 110: Darstellung des Diens **201**.

Im Gegensatz zur Synthese von Aspercyclid C (**136**) wurde mit den üblichen Katalysatoren der zweiten Generation kein zufriedenstellender Ringschluss erreicht. Lediglich der Indenylidenkomplex **207** der zweiten Generation war in der Lage den Ring zu bilden, wenn auch in sehr geringer Ausbeute und mit einer benötigten Katalysatorbeladung von 100 Mol%. Als Grund für diese Schwierigkeiten wird die sterische Hinderung des terminalen Alkens am Aromaten durch die zweifache *ortho*-Substitution vermutet. Da die Entschützung des PMP-Ethers fehlschlug, wurden weitere Schutzgruppen auf ihre Eignung in der Synthese untersucht. Lediglich der Methylether **217** lieferte dabei cyclisches Produkt in geringer Ausbeute, während eine MOM- oder TBS-Schutzgruppe sowie die freie OH-Gruppe nicht zum gewünschten 11-Ring führten. Die Abspaltung des Methylethers nach erfolgtem Ringschluss zur Beendigung der Synthese konnte nicht erreicht werden (Schema 111).



Schema 111: RCM und versuchter Abschluss der Synthese.

In der vorliegenden Doktorarbeit wurden verschiedene Naturstoffe mit mittelgroßen Ringsystemen unter Verwendung der RCM hergestellt. In der Synthese der Microcarpalide und deren Analoga war es möglich die benötigten, zehngliedrigen Ringe unter Ausnutzung des von FÜRSTNER eingeführten Konzeptes der kinetischen vs. thermodynamischen Kontrolle des Isomerenverhältnisses der gebildeten Doppelbindungen mit Hilfe der RCM effizient herzustellen. Im Anschluss daran wurden die dargestellten Verbindungen auf ihre Actinbindungsfähigkeit untersucht. Dabei wurde festgestellt, dass alle untersuchten Moleküle das Actin Gerüst abbauen, wobei gleichzeitig eine nur geringe Cytotoxizität auftrat.

Anschließend konnte der Naturstoff Aspercyclid C (**136**) hergestellt werden. In diesem Falle wurde ein gespannter, 11-gliedriger Ring mit Hilfe der RCM geschlossen. Der Versuch, auch die Aspercyclide A und B (**134** und **135**) herzustellen, scheiterte jedoch. Obwohl durch Variation des Metathesekatalysators der 11-gliedrige Ring geschlossen werden konnte, blieben die Ausbeuten sehr gering. Die schlechte Durchführbarkeit der RCM wurde mit einer zu großen sterischen Hinderung eines der beiden terminalen Alkene begründet. Darüber hinaus war die Entschützung einer Alkoholfunktion, und damit der Abschluss der Synthese nach dem Ringschluss unmöglich. Damit stellt die Synthese der Aspercyclide A und B (**134** und **135**) eine Grenze für die Anwendbarkeit der RCM in der Synthese mittelgroßer Ringsysteme dar.

6 Experimenteller Teil

6.1 Allgemeine Bemerkungen

6.1.1 Arbeitstechniken

Soweit nicht anders angegeben, wurden alle Reaktionen unter Argon-Atmosphäre in ausgeheizten Glasgeräten unter Anwendung der Schlenktechnik durchgeführt.

Säulenchromatographische Trennungen wurden nach dem Flash-Verfahren unter Verwendung von Kieselgel der Firma Merck (Typ 9385, 230 – 400 mesh, 60 Å Porendurchmesser), sowie mit dem automatischen Chromatographiesystem CombiFlash[®] von Isco Inc. durchgeführt.

Für die Dünnschichtchromatographie wurden 40 x 80 mm Fertigfolien der Firma Macherey-Nagel eingesetzt (Polygram[®] SIL G/UV₂₅₄ und Polygram[®] Alox N/UV₂₅₄). Die Detektion erfolgte unter UV-Licht oder durch Anfärben mit wässriger, schwefelsaurer Cerammoniumnitrat/Ammoniummolybdat-Lösung oder basischer Kaliumpermanganat-Lösung und Entwicklung in der Hitze.

6.1.2 Lösungsmittel

Die verwendeten Lösungsmittel wurden durch Destillation über den angegebenen Reagenzien getrocknet und unter Argon aufbewahrt: Aceton, Acetonitril, DMSO, *N,N*-Diisopropylamin, Triethylamin, Dichlormethan, *iso*-Propanol (CaH₂); Ethanol, Methanol (Mg); Hexan, Pentan, Toluol (Na/K-Legierung); Diethylether, THF (Mg-Anthracen oder Na/K-Legierung).

6.1.3 Analytische Methoden

NMR-Spektroskopie

NMR-Spektren wurden an Bruker FT-NMR Geräten aufgenommen: AV 400 (^1H : 400 MHz, ^{13}C : 100 MHz, ^{31}P : 162 MHz) und DPX 300 bzw. AMX 300 (^1H : 300 MHz, ^{13}C : 75 MHz, ^{31}P : 121 MHz). Chemische Verschiebungen (δ) sind in ppm bezogen auf Tetramethylsilan (^1H sowie ^{13}C , interner Standard) bzw. H_3PO_4 (^{31}P , externer Standard) oder dem entsprechenden Lösungsmittelsignal als Referenz angegeben (CDCl_3 : $\delta_{\text{C}} = 77.0$ ppm; CHCl_3 in CDCl_3 : $\delta_{\text{H}} = 7.26$ ppm; CD_2Cl_2 : $\delta_{\text{C}} = 53.5$ ppm; CDHCl_2 in CD_2Cl_2 : $\delta_{\text{H}} = 5.32$ ppm; $\text{DMSO-}d_6$: $\delta_{\text{C}} = 39.4$ ppm; DMSO in $\text{DMSO-}d_6$: $\delta_{\text{H}} = 2.50$ ppm; $\text{MeOD-}d_4$: $\delta_{\text{C}} = 49.1$ ppm; MeOH in $\text{MeOD-}d_4$: $\delta_{\text{H}} = 4.81$ ppm und $\delta_{\text{H}} = 3.31$ ppm; $\text{Aceton-}d_6$: $\delta_{\text{C}} = 30.8$ ppm und 207.1 ppm; Aceton in $\text{Aceton-}d_6$: $\delta_{\text{H}} = 2.05$ ppm). Die Kopplungskonstanten (J) sind in Hertz angegeben. Für die Signalmultiplizitäten gelten folgende Abkürzungen: s = Singulett, d = Dublett, dd = doppeltes Dublett, ddd = doppeltes Doppeldublett, dt = Doppeldes Triplett, ddt = Doppeldes Doppeltriplett, t = Triplett, tdd = Dreifaches Doppeldublett, q = Quartett, sept.=Septett, m = Multiplett, b = breites Signal.

Infrarotspektroskopie

Infrarotspektren wurden an einem Nicolet Magna-IR750 Spektrometer aufgenommen. Charakteristische Absorptionsbanden sind als Wellenzahl $\tilde{\nu}$ (in cm^{-1}) angegeben.

Massenspektrometrie

EI-Massenspektren wurden an einem Finnigan MAT 8200 oder Finnigan MAT 8400 Spektrometer aufgenommen. ESI-Messungen wurden an einem Bruker ESQ3000 Spektrometer durchgeführt. Alle Angaben beziehen sich auf atomare Masseneinheiten pro Elementarladung (m/z). Die Intensitäten sind relativ zum Basispeak in Prozent angegeben. Hochauflösende Massenspektren (HRMS) wurden an einem Finnigan MAT 95 Spektrometer gemessen.

Analytische Flüssigkeitschromatographie

HPLC-Messungen erfolgten an Shimadzu LC-10A Geräten mit Diodenarray- oder UV-Detektoren. LC-MS-Kopplungen wurden an einem Shimadzu-Gerät (LCMS-2010) durchgeführt.

Präparative Flüssigkeitschromatographie des Isomerengemisches der Verbindungen 180

Die präparative HPLC wurde an einem Shimadzu Lc-8A Gerät mit FRC-10A Fraktionssammler durchgeführt. Als stationäre Phase wurde Nucleosil 120-5-C18 in einer 125 mm BIAx-Säule mit 20 mm Innendurchmesser verwendet. Die mobile Phase war ein Methanol/Wasser-Gemisch (85:15).

Elementaranalysen

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

Schmelzpunkte

Schmelzpunkte wurden mit einer Büchi Schmelzpunktapparatur B-540 bestimmt und sind nicht korrigiert.

Drehwertbestimmungen

Drehwerte wurden am Polarimeter Model 343 der Firma Perkin-Elmer bei einer Wellenlänge von $\lambda = 589$ nm in einer 10 cm Küvette bei 20°C gemessen und sind als spezifischer Drehwert $[\alpha]_D^{20}$ angegeben.

Kristallstrukturen

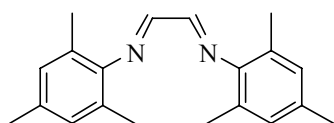
Kristallstrukturen wurden auf einem Nonius Kappa CCD-Diffraktometer mit einer Drehstromanode mit 0.3 mm Fokus gemessen. Die Elementarzellparameter wurden mit DENZO und Scalepack bestimmt. Die Strukturen wurden mit Hilfe der Programmpakete SHELXS-97 gelöst und mit SHELXL-97 verfeinert. Die grafische Darstellung erfolgte mit DIAMOND. Zur Datensammlung diente die „Collect Software“. Die Kristallstrukturanalysen wurden von Frau Dreier, Herrn Rust bzw. Herrn Dr. Lehmann durchgeführt.

6.2 Synthesen

Folgende Verbindungen wurden gemäß Literaturvorschriften hergestellt und werden nicht weiter beschrieben: **82**,²⁰⁹ **114**^{132,133} (hergestellt von Daniel Laurich), **118**¹³⁴⁻¹³⁶ (hergestellt von Günter Seidel), **173**,¹⁸⁷ **174**.¹⁸³

6.2.1 Synthese neuer Rutheniumpräkatalysatoren für die Metathese

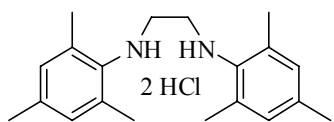
N-[(*E*,*2E*)-2-(Mesitylimino)ethyliden]-2,4,6-trimethylanilin (**53**)



Zu einer Lösung von 2,4,6-Trimethylanilin (**52**) (7.00 mL, 49.9 mmol) in *n*-Propanol (30 mL) wurde ein Gemisch aus Glyoxal (40% in H₂O, 3.61 g, 24.9 mmol), *n*-Propanol (10 mL) und Wasser (5 mL) gegeben und bei RT für 16 h gerührt. Es wurde weitere 4 h bei 60 °C gerührt. Nach Zugabe von Wasser (20 mL) wurde der gelbe Niederschlag abfiltriert und im HV getrocknet. Das Produkt wurde als gelber Feststoff erhalten (5.09 g, 69%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.11 (s, 2 H), 6.92 (s, 4 H), 2.30 (s, 6 H), 2.17 (s, 12 H).

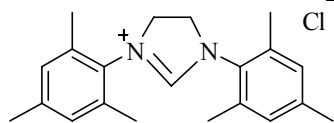
Die analytischen Daten sind im Einklang mit den publizierten Werten.²¹⁰

*N*¹,*N*²-Dimesityl-1,2-ethandiamin Hydrochlorid (**54**)



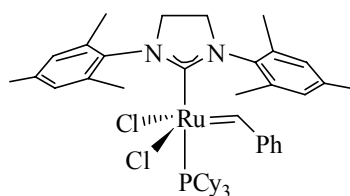
Zu einer Lösung von Diimin **53** (5.00 g, 17.0 mmol) in THF (70 mL) wurde bei 0 °C Natriumborhydrid (2.65 g, 70.0 mmol) in fünf Portionen zugegeben. Es wurde auf RT gebracht und für 16 h gerührt. Anschließend wurde für 2 h zum Rückfluss erhitzt. Bei RT wurde die gelbe Lösung vorsichtig mit Salzsäure (3 M, 50 mL), anschließend mit Wasser (50 mL) versetzt und 1 h gerührt. Filtration des weißen Niederschlages und Trocknen im HV ergab die Titelverbindung (3.56 g, 57%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 6.97 (s, 4 H), 3.66 (s, 4 H), 2.44 (s, 12 H), 2.23 (s, 6 H).

Die analytischen Daten sind im Einklang mit den publizierten Werten.²¹¹

1,3-Dimesitylimidazolidiniumchlorid (55)

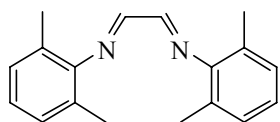
- Hydrochlorid **54** (1.00 g, 2.71 mmol) und Triethylorthoformiat (5.0 ml, 30 mmol) wurden bei 125 °C für 6 h gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde in MTBE (10 mL) eingegossen, der weiße Niederschlag abfiltriert und im HV getrocknet. Die Titelverbindung wurde als weißer Feststoff erhalten (600 mg, 65%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.46 (s, 1 H), 6.88 (s, 4 H), 4.50 (s, 4 H), 2.32 (s, 12 H), 2.23 (s, 6 H).

Die analytischen Daten sind im Einklang mit den publizierten Werten.²¹¹

Cl₂Ru(=CHPh)PCy₃IMesH₂ (15)

1,3-Dimesitylimidazolidiniumchlorid (**55**) (200 mg, 0.41 mmol) wurde für 16 h bei 80 °C im HV getrocknet. Es wurde in THF (5 mL) gelöst und mit KO^tBu (55.0 mg, 0.50 mmol) versetzt. Diese Lösung wurde zu einer Lösung von Cl₂Ru(=CHPh)(PCy₃)₂ (**10**) (0.41 g, 0.49 mmol) in Toluol (10 mL) gegeben und für 3 h bei 50 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Lösungsmittel entfernt und der rote, feste Rückstand mittels FC (*n*-Pentan/Et₂O, Gradient: 7/1 → 5/1) gereinigt. Das Produkt, sichtbar als braune Bande, wurde in einem zuvor ausgeheizten und unter Argon gesetzten Schlenk-Gefäß aufgefangen. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Die Titelverbindung wurde als braun-roter Feststoff erhalten (171 mg, 49%). ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ 19.09 (s, 1 H), 7.39-7.01 (m, 9 H), 3.97 (bs, 4 H), 2.71-0.84 (m, 51 H).

Die analytischen Daten sind im Einklang mit den publizierten Werten.⁶¹

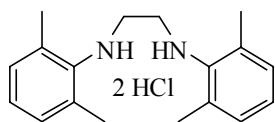
***N*-{(*E*,2*E*)-2-[(2,6-Dimethylphenyl)imino]ethyliden}-2,6-dimethylanilin (57)**

Zu einer Lösung von 2,6-Dimethylanilin (**56**) (5.00 mL, 40.4 mmol) in *n*-Propanol (30 mL) wurde ein Gemisch aus Glyoxal (40% in H₂O, 2.31 mL, 20.2 mmol), *n*-Propanol (10 mL) und Wasser (5 mL) gegeben und bei RT für 16 h gerührt. Nach Zugabe von Wasser (30 mL) wurde der orangefarbene Niederschlag abfiltriert und im HV getrocknet. Das Produkt wurde als gelber Feststoff erhalten (2.82 g, 53%). Smp.: 95-96 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.13 (s, 2 H), 7.11-6.99 (m, 6 H), 2.19 (s, 12 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 163.4 (2 C), 149.8 (2 C), 128.3 (4 C), 126.4 (4 C), 124.8 (2 C), 18.2 (4 C); IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3068, 3021, 2919, 1619, 1593, 1474, 1375, 1186, 1094, 820, 760, 677; MS (EI) *m/z* (% rel. Int.): 264 ([M]⁺, 0.3), 249 (100), 144 (2), 133 (9), 132 (40), 130 (2), 117 (9), 105 (11), 79 (6), 77 (7); HRMS (ESI-

pos) ber. für $C_{18}H_{21}N_2$: 265.1699 $[M+H]^+$, gef.: 265.1696; Anal. ber. für $C_{18}H_{20}N_2$: C 81.78, H 7.63, gef.: C 81.63, H 7.57.

Die analytischen Daten sind im Einklang mit den publizierten Werten.²¹²

*N*¹,*N*²-Bis(2,6-dimethylphenyl)-1,2-ethandiamin Hydrochlorid (58)

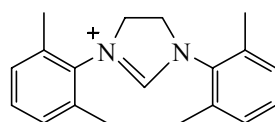


Zu einer Lösung von Diimin (**57**) (1.00 g, 3.80 mmol) in THF (30 mL) wurde bei 0 °C Natriumborhydrid (590 mg, 15.5 mmol) in fünf Portionen zugegeben. Es wurde auf RT gebracht und für 16 h gerührt.

Anschließend wurde für 2 h zum Rückfluss erhitzt. Bei RT wurde die gelbe Lösung vorsichtig mit Salzsäure (3 M, 5 mL) und anschließend mit Wasser (10 mL) versetzt. Filtration des weißen Niederschlages und Trocknen im HV ergab die Titelverbindung (1.28 g, 99%). Smp.: Zersetzung oberhalb 180 °C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.11 (s, 6 H), 3.54 (s, 4 H), 2.50 (bs, 2 H), 2.43 (s, 12 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 145.8 (2 C), 129.5 (4 C), 128.9 (4 C), 122.1 (2 C), 48.8 (2 C), 18.6 (4 C); IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3349, 3038, 2941, 2841, 1592, 1470, 1431, 1347, 1214, 1096, 767; MS (EI) *m/z* (% rel. Int.): 268 ($[M-2HCl]^+$, 17), 134 (100), 120 (5), 105 (13), 91 (4), 77 (7); HRMS (ESI-pos) ber. für $C_{18}H_{25}N_2$: 269.2012 $[M-2HCl+H]^+$, gef.: 269.2013.

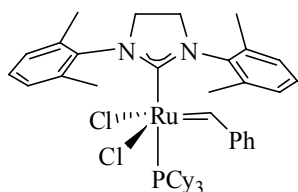
Die analytischen Daten sind im Einklang mit den publizierten Werten.²¹²

1,3-Bis(2,6-dimethylphenyl)imidazolidiniumchlorid (59)

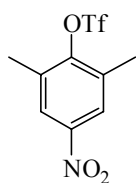


Hydrochlorid **58** (500 mg, 1.46 mmol) und Triethylorthoformiat (4.0 ml, 24 mmol) wurden bei 125 °C für 6 h gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde MTBE (10 mL) zugegeben, der weiße Niederschlag abfiltriert und im HV getrocknet. Die Titelverbindung wurde als weißer Feststoff erhalten (351 mg, 86%). Smp.: >300 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.09 (s, 1 H), 7.38-7.28 (m, 6 H), 4.50 (s, 4 H), 2.41 (s, 12 H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 160.0, 135.7 (4 C), 133.3 (2 C), 129.9 (2 C), 128.9 (4 C), 50.8 (2 C), 17.2 (4 C); IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3633, 2952, 1623, 1586, 1470, 1269, 801; MS (EI) *m/z* (% rel. Int.): 314 ($[M]^+$, 2), 299 (2), 277 (100), 263 (3), 250 (12), 235 (4), 219 (3), 194 (1), 145 (25), 132 (60), 105 (11), 91 (9); HRMS (ESI-pos) ber. für $C_{19}H_{23}N_2$: 279.1856 $[M-Cl+H]^+$, gef.: 279.1851.

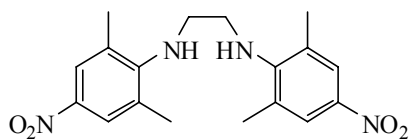
Die analytischen Daten sind im Einklang mit den publizierten Werten.²¹²

Cl₂Ru(=CHPh)PCy₃(*p*-H-IMesH₂) (60)

1,3-Bis(2,6-dimethylphenyl)imidazoliumchlorid (**59**) (154 mg, 0.55 mmol) wurde für 16 h bei 80 °C im HV getrocknet. Es wurde in THF (7 mL) gelöst und mit (CF₃)CH₃COK (145 mg, 0.66 mmol) versetzt. Diese gelbe Lösung wurde zu einer Lösung von Cl₂Ru(=CHPh)(PCy₃)₂ (**10**) (543 mg, 0.66 mmol) in Toluol (13 mL) addiert und das Gemisch für 3 h bei 50 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Lösungsmittel entfernt und der braune, feste Rückstand mittels FC (*n*-Pentan/Et₂O, Gradient: 7/1 → 5/1) gereinigt. Das Produkt wurde, als braune Bande sichtbar, in einem zuvor ausgeheizten und unter Argon gesetzten Schlenk-Gefäß aufgefangen. Das Lösungsmittel wurde entfernt und die Titelverbindung als lila-roter Feststoff erhalten (200 mg, 44%). Einkristalle für die Kristallstrukturbestimmung wurden durch Umkristallisieren aus *n*-Pentan erhalten. ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ 19.14 (s, 1 H), 7.34 (t, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 7.24-7.07 (m, 8 H), 6.58 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 4.05-3.86 (m, 4 H), 2.70-0.86 (m, 45 H); ³¹P NMR (162 MHz, CD₂Cl₂): δ 29.7 (s); IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3011, 2917, 2849, 1476, 1445, 1416, 1272, 1174, 1005, 897, 770, 736; HRMS (ESI-pos) ber. für C₄₄H₆₁Cl₂N₂PRu: 785.3298 [M-Cl]⁺, gef.: 785.3316; Anal. ber. für C₄₄H₆₁Cl₂N₂PRu: C 64.38, H 7.49, N 3.41, gef.: C 64.39, H 7.56, N 3.48.

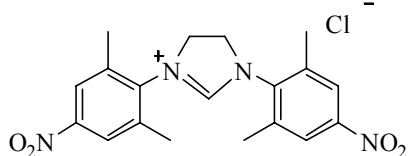
2,6-Dimethyl-4-nitrophenyl Trifluormethansulfonat (62)

Eine Lösung aus 2,6-Dimethyl-4-nitrophenol (**61**) (2.00 g, 12.0 mmol) und NEt₃ (5.0 ml, 36 mmol) in Dichlormethan (80 mL) wurde bei -20 °C tropfenweise mit Trifluormethansäureanhydrid (3.0 ml, 18 mmol) versetzt. Nach 2 h wurde in Dichlormethan (100 mL) eingegossen und je zweimal mit ges. NaHCO_{3(aq)} (je 300 mL), Wasser (200 mL) und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Das Lösungsmittel wurde am RV entfernt und der Rückstand mittels FC (Hexan/EtOAc, 30/1) gereinigt. Die Titelverbindung wurde als brauner Feststoff erhalten (3.54 g, 99%). Smp.: 66-67 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.03 (s, 2 H), 2.50 (s, 6 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 150.31, 146.5, 133.8 (2 C), 124.8 (2 C), 17.5 (2 C); IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3082, 2992, 1533, 1407, 1354, 1247, 1223, 1135, 1037, 864, 629; MS (EI) *m/z* (% rel. Int.): 299 ([M]⁺, 56), 166 (72), 150 (5), 120 (17), 108 (14), 91 (39), 77 (10), 69 (25), 51 (9); HRMS (ESI-pos) ber. für C₉H₈NO₅NaF₃S: 321.9968 [M+Na]⁺, gef.: 321.9970.

***N*¹,*N*²-Bis(2,6-dimethyl-4-nitrophenyl)-1,2-ethandiamin (63)**

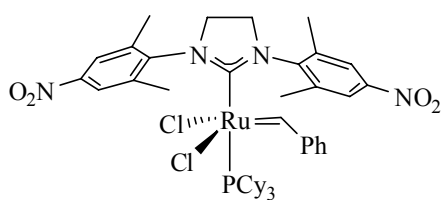
Eine Lösung aus Pd(OAc)₂ (89.0 mg, 0.396 mmol), BINAP (370 mg, 0.59 mmol) und Cs₂CO₃ (3.60 mg, 11.1 mmol) in Toluol (150 mL) wurde für 10 min bei 60 °C gerührt. Nach

Abkühlen auf RT wurden 2,6-Dimethyl-4-nitrophenyl Trifluormethansulfonat (**62**) (4.74 g, 15.8 mmol) und 1,2-Ethandiamin (0.64 mL, 9.50 mmol) zugegeben. Es wurde für 16 h bei 100 °C gerührt, mit MTBE versetzt, durch Celite filtriert und das Lösungsmittel am RV entfernt. Der Rückstand wurde bei 40 °C in möglichst wenig Dichlormethan aufgenommen, bis eine klare, homogene Lösung entstanden war. Diese wurde zu *i*-Hexan (500 mL) getropft und für 15 min auf -75 °C abgekühlt. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert, das Lösungsmittel am RV entfernt und der erhaltene Feststoff im HV getrocknet. Die Titelverbindung wurde als gelber Feststoff erhalten (1.40 g, 41%). Smp.: Zersetzung oberhalb von 180 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.90 (s, 4 H), 3.46 (s, 4 H), 2.33 (s, 12 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 151.8 (2 C), 127.0 (4 C), 125.0 (6 C), 47.8 (2 C), 19.3 (4 C); IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3390, 3057, 3008, 2973, 2925, 2870, 1589, 1539, 1248, 1108, 895, 751; MS (EI) *m/z* (% rel. Int.): 358 ([M]⁺, 17), 180 (95), 179 (84), 163 (100), 150 (2), 133 (53), 130 (5), 121 (3), 117 (7), 106 (2), 103 (5), 91 (6); HRMS (ESI-pos) ber. für C₁₈H₂₂N₄O₄Na: 381.1539 [M+Na]⁺, gef.: 381.1537.

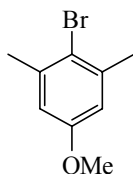
1,3-Bis(2,6-dimethyl-4-nitrophenyl)imidazolidinchlorid (64)

Diamin **63** (1.40 g, 3.91 mmol) wurde in Ethanol (200 mL) gelöst und mit Salzsäure (3 M, 100 mL) bei RT für 2 h gerührt. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert und im HV getrocknet. Das so erhaltene Hydrochlorid (1.0 g,

2.5 mmol) wurde mit Triethylorthoformiat (7.0 ml, 42 mmol) suspendiert und bei 120 °C für 2 h gerührt. Die zunächst hell-gelbe Suspension wurde dabei hell-braun. Es wurde nach Abkühlen auf RT in MTBE (30 mL) eingegossen und der braune Niederschlag abfiltriert. Nach Trocknen der Substanz im HV wurde die Titelverbindung als brauner Feststoff erhalten (817 mg, 82%). Smp.: Zersetzung oberhalb von 269 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.22 (s, 1 H), 8.21 (s, 4 H), 4.58 (s, 4 H), 2.55 (s, 12 H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 160.3 (2 C), 147.6 (2 C), 138.5 (4 C), 123.4 (4 C), 50.7 (2 C), 17.4 (4 C); IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3075, 1678, 1630, 1526, 1474, 1350, 1103, 1063; MS (ESI-pos) *m/z*: 369.2 ([M-Cl+Na]⁺), HRMS (ESI-pos) ber. für C₁₉H₂₁N₄O₄Na: 369.1563 [M-Cl+Na]⁺, gef.: 369.1565.

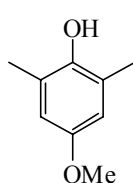
Cl₂Ru(=CHPh)PCy₃(*p*-NO₂-IMesH₂) (65)

Imidazoliumchlorid **64** (194 mg, 0.48 mmol) wurde für 16 h bei 80 °C im HV getrocknet. Danach wurde es in THF (7 mL) gelöst und mit (CF₃)CH₃COK (127 mg, 0.58 mmol) versetzt. Diese Lösung wurde zu einer Lösung von Cl₂Ru(=CHPh)(PCy₃)₂ (**10**) (474 mg, 0.58 mmol) in Toluol (13 mL) gegeben und für 2 h bei 50 °C gerührt, wobei sich die zunächst rote Lösung braun färbt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Lösungsmittel entfernt und der braune, feste Rückstand mittels FC (*n*-Pentan/Et₂O, Gradient: 7/1 → 1/2) gereinigt. Das Produkt, als braune Bande sichtbar, wurde in einem zuvor ausgeheizten und unter Argon gesetzten Schlenk-Gefäß aufgefangen. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Die Titelverbindung wurde als brauner Feststoff erhalten (69 mg, 16%). ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ 19.21 (s, 1 H), 8.19-8.10 (m, 1 H), 7.80-7.78 (m, 1 H), 7.65-7.33 (m, 3 H), 7.20-6.90 (m, 3 H), 6.71-6.53 (m, 1 H), 4.12-3.73 (m, 4 H), 3.02-2.62 (m, 8 H), 2.35-2.10 (m, 5 H), 1.58-0.71 (m, 32 H); ³¹P NMR (162 MHz, CD₂Cl₂): δ 30.70 (s); IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3057, 2928, 2852, 1523, 1478, 1446, 1347, 747, 697; HRMS (ESI-pos) ber. für C₄₄H₅₉Cl₂N₄O₄PRu: 875.3000 [M-Cl]⁺, gef.: 875.3016; Anal. ber. für C₄₄H₅₉Cl₂N₄O₄PRu: C 58.02, H 6.53, N 6.15, gef.: C 57.64, H 6.58, N 6.06.

2-Brom-5-methoxy-1,3-dimethylbenzol (67)

Zu 3,5-Dimethylanisol **66** (4.00 mL, 28.3 mmol) wurde bei 0 °C eine Lösung von N-Bromsuccinimid (4.78 g, 26.9 mmol) in Acetonitril (40 mL) während 10 Min zugetropft und das Gemisch anschließend für 2 h bei RT gerührt. Es wurde mit Wasser (20 mL) versetzt und dreimal mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Die Titelverbindung wurde als farblose Flüssigkeit erhalten (5.86 g, 96%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.65 (s, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 2.39 (s, 6 H).

Die analytischen Daten sind im Einklang mit den publizierten Werten.¹⁰²

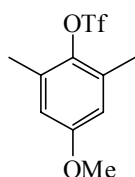
4-Methoxy-2,6-dimethylphenol (71)

2,6-Dimethylhydrochinon **70** (1.00 g, 7.34 mmol) wurde in Methanol (10 mL) gelöst und bei RT tropfenweise mit konz. Schwefelsäure (1 mL) versetzt. Nach erfolgter Zugabe wurde für 16 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde die schwarze Lösung auf Eis (50 g) gegossen und anschließend durch

Aktivkohle abfiltriert. Das Filtrat wurde viermal mit MTBE extrahiert, mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am RV entfernt und der weiße Feststoff am HV getrocknet. Die Titelverbindung wurde als weiße Kristalle erhalten (339 mg, 30%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 6.55 (s, 2 H), 4.22 (bs, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 2.23 (s, 6 H).

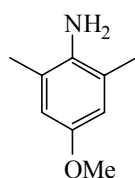
Die analytischen Daten sind im Einklang mit den publizierten Werten.¹⁰³

4-Methoxy-2,6-dimethylphenyl Trifluoromethansulfonat (72)



Eine Lösung aus 4-Methoxy-2,6-dimethylphenol (**71**) (490 mg, 3.22 mmol) in Dichlormethan (20 mL) und Triethylamin (2.68 mL, 19.3 mmol) wurde bei $-10\text{ }^\circ\text{C}$ tropfenweise mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid (0.81 mL, 4.83 mmol) versetzt. Es wurde für 16 h bei $-5\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt, dann mit Dichlormethan verdünnt und über Kieselgel filtriert. Das Filtrat wurde dreimal mit je 100 mL NaHCO_3 (aq., ges.) extrahiert, mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am RV entfernt. Die Titelverbindung wurde als braunes Öl erhalten (411 mg, 45%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 6.62 (s, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 2.35 (s, 6 H).

4-Methoxy-2,6-dimethylanilin (77)

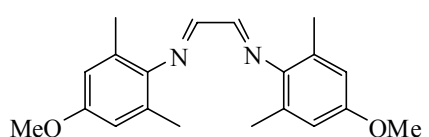


Na_2CO_3 (4.24 g, 40.0 mmol) wurde zu einer Lösung von Sulfanilsäure (**75**) (13.8 g, 80.0 mmol) in Wasser (80 mL) bei $50\text{ }^\circ\text{C}$ gegeben. Bei $15\text{ }^\circ\text{C}$ wurde eine Lösung von NaNO_2 (5.33 g, 86.0 mmol) in Wasser (16 mL) zugegeben. Die entstandene rote Lösung wurde nach 5 min auf eine Mischung aus konz. Salzsäure (17 mL) und Eis (96 g) gegeben und für 15 min gerührt. Diese Mischung wurde zu einer Lösung bestehend aus 3,5-Dimethylphenol (**73**) (9.76 g, 80.0 mmol) und Natronlauge (4.6 M, 96 mL) gegeben und das Gemisch für 1 h bei RT gerührt. Der rote Niederschlag wurde abfiltriert und in einer Lösung von Natronlauge (1 M, 30 mL) und DMF (10 mL) suspendiert. Dimethylsulfat (9.2 g, 72 mmol) wurde vorsichtig zugetropft und die Lösung für 30 min bei RT gerührt. Es wurde auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und mit Wasser (80 mL) versetzt. Der rote Feststoff wurde abfiltriert und in Natronlauge (0.2 M, 80 mL) suspendiert, dann auf $85\text{ }^\circ\text{C}$ erhitzt und bis zur Entfärbung der Lösung mit $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (ca. 30 g) versetzt. Bei $95\text{ }^\circ\text{C}$ wurde für 15 min gerührt. Der braune Niederschlag wurde abfiltriert und das farblose Filtrat viermal mit jeweils 250 mL MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, das Lösungsmittel am RV entfernt und der erhaltene Feststoff im HV getrocknet. Die Titelverbindung wurde als weiß-beige Kristalle erhalten (1.60 g, 13%). ^1H

NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.56 (s, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 2.19 (s, 6 H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 135.7 (2 C), 123.7, 123.7, 113.9 (2 C), 55.7, 18.1 (2 C); IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3372, 2936, 1606, 1490, 1378, 1243, 1150, 1064, 854; MS (EI) m/z (% rel. Int.): 151 ($[\text{M}]^+$, 58), 136 (100), 120 (2), 108 (14), 93 (11), 77 (6), 65 (4), 53 (2); HRMS (EI) ber. für $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}$: 151.0997 $[\text{M}]^+$, gef.: 151.0996.

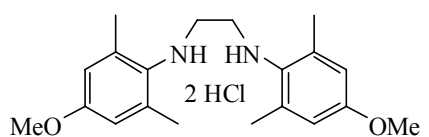
Die analytischen Daten sind im Einklang mit den publizierten Werten.²¹³

4-Methoxy-*N*-{(*E*,*2E*)-2-[(4-methoxy-2,6-dimethylphenyl)imino]ethyliden}-2,6-dimethylanilin (78)

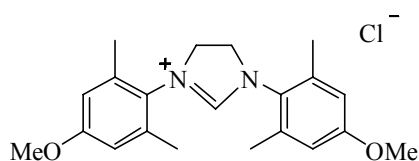


Zu einer Lösung von 4-Methoxy-2,6-dimethylanilin (**77**) (1.55 g, 4.78 mmol) in *n*-Propanol (4 mL) wurde ein Gemisch aus Glyoxal (40% in H_2O , 0.28 mL, 2.39 mmol), *n*-Propanol (3 mL) und Wasser (2.5 mL) gegeben und die Lösung bei 60 °C für 16 h gerührt. Nach Zugabe von Wasser (10 mL) wurde der gelbe Niederschlag abfiltriert und im HV getrocknet. Das Produkt wurde als gelber Feststoff erhalten (605 mg, 78%). Smp.: Zersetzung oberhalb von 160 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.10 (s, 2 H), 6.65 (s, 4 H), 3.80 (s, 6 H), 2.20 (s, 12 H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 163.4 (2 C), 156.7 (2 C), 143.3 (2 C), 128.6 (4 C), 113.6 (4 C), 55.3 (2 C), 18.7 (4 C); IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2960, 2837, 1603, 1473, 1448, 1319, 1199, 1148, 1065, 873, 833; MS (EI) m/z (% rel. Int.): 324 ($[\text{M}]^+$, 4), 310 (21), 309 (100), 162 (9), 148 (24), 103 (2); HRMS (ESI-pos) ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$: 347.1735 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef.: 347.1739.

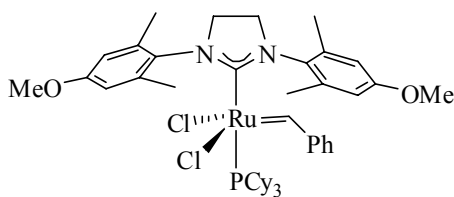
*N*¹,*N*²-Bis(4-methoxy-2,6-dimethylphenyl)-1,2-ethandiamin Hydrochlorid (79)



Eine Lösung von Diimin (**78**) (500 mg, 1.54 mmol) in THF (50 mL) wurde bei -5 °C in 5 Portionen mit Natriumborhydrid (239 mg, 6.32 mmol) versetzt. Bei 0 °C wurde für 16 h gerührt und anschließend vorsichtig mit Salzsäure (3 M, 7.5 mL) versetzt. Der weiße Niederschlag wurde abfiltriert und im HV getrocknet. Die Titelverbindung wurde als weißer Feststoff erhalten (322 mg, 52%). Smp.: Zersetzung oberhalb von 240 °C; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 6.73 (s, 4 H), 3.73 (s, 6 H), 3.56 (s, 4 H), 2.44 (s, 12 H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 157.6 (2 C), 133.2 (4 C), 114.5 (4 C), 95.1 (2 C), 55.1 (2 C), 46.5 (2 C), 18.2 (4 C); IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3439, 2937, 2720, 1601, 1569, 1488, 1330, 1198, 1066; MS (EI) m/z (% rel. Int.): 328 ($[\text{M}-2\text{HCl}]^+$, 2), 164 (100), 150 (7), 136 (3), 121 (2), 91 (3), 79 (2); HRMS (EI) ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_2$: 329.2229 $[\text{M}-2\text{HCl}+\text{H}]^+$, gef.: 329.2231.

1,3-Bis(4-methoxy-2,6-dimethylphenyl)imidazolidiniumchlorid (80)

Eine Suspension von Hydrochlorid (**79**) (285 mg, 0.71 mmol) mit Triethylorthoformiat (5.0 ml, 30 mmol) wurde bei 125 °C für 5 h gerührt. Die Mischung wurde nach Abkühlen auf RT in MTBE (20 mL) eingegossen und der weiße Niederschlag abfiltriert. Nach Trocknen der Substanz im HV wurde die Titelverbindung als weißer Feststoff erhalten (240 mg, 90%). Smp.: Zersetzung oberhalb von 250 °C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.95 (s, 1 H), 6.85 (s, 4 H), 4.41 (s, 4 H), 3.77 (s, 6 H), 2.35 (s, 12 H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ 159.6 (2 C), 137.1 (4 C), 126.1 (2 C), 113.8 (4 C), 55.4 (2 C), 50.9 (2 C), 17.4 (4 C); IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3018, 2960, 2828, 1667, 1621, 1487, 1277, 1197, 1065, 881; MS (ESI-pos): 339 ($[\text{M}-\text{Cl}]^+$); HRMS (ESI-pos) ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}-\text{Cl}]^+$: 339.2073, gef.: 339.2069.

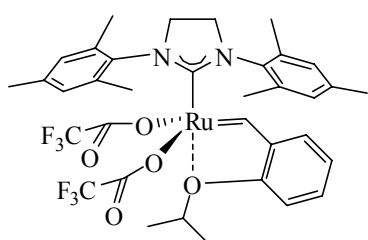
 $\text{Cl}_2\text{Ru}(\text{=CHPh})\text{PCy}_3(p\text{-OMe-IMesH}_2)$ (81**)**

1,3-Bis(4-methoxy-2,6-dimethylphenyl)imidazolidiniumchlorid (**80**) (200 mg, 0.53 mmol) wurde für 16 h bei 80 °C im HV getrocknet. Es wurde in THF (7 mL) gelöst und mit $(\text{CF}_3)\text{CH}_3\text{COK}$ (141 mg, 0.64 mmol) versetzt. Diese gelbe Lösung wurde zu einer Lösung von $\text{Cl}_2\text{Ru}(\text{=CHPh})(\text{PCy}_3)_2$ (**10**) (527 mg, 0.64 mmol) in Toluol (13 mL) gegeben und für 2 h bei 50 °C gerührt, wobei sich die rote Lösung braun färbte. Nach Abkühlen auf RT wurde das Lösungsmittel entfernt und der braune, feste Rückstand mittels FC (*n*-Pentan/ Et_2O , Gradient: 7/1 \rightarrow 3/1) gereinigt. Das Produkt wurde, als braune Bande sichtbar, in einem zuvor ausgeheizten und unter Argon gesetzten Schlenk-Gefäß aufgefangen. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Die Titelverbindung wurde als rot-brauner Feststoff erhalten (117 mg, 25%). ^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): δ 19.13 (s, 1 H), 7.36-7.12 (m, 6 H), 6.71 (s, 3 H), 3.96-3.94 (m, 4 H), 3.80 (s, 3 H), 3.50 (s, 3 H), 2.19-0.88 (m, 45 H); ^{31}P NMR (162 MHz, CD_2Cl_2): δ 30.0 (s); IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3059, 2926, 2849, 1601, 1485, 1445, 1264, 1151, 1069, 852, 740; HRMS (ESI-pos) ber. für $\text{C}_{46}\text{H}_{65}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{PRu}$: 845.3509 $[\text{M}-\text{Cl}]^+$, gef.: 845.3516; Anal. ber. für $\text{C}_{46}\text{H}_{65}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{PRu}$: C 62.71, H 7.44, N 3.18, gef.: C 62.57, H 7.50, N 3.14.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Messung der Katalysatoraktivität

Der zu untersuchende Komplex (2.5 Mol%) wurde unter Argon in ein NMR-Röhrchen eingewogen und mit CD_2Cl_2 versetzt. Zu dieser Lösung wurde die entsprechende Menge Diethyl-2-allyl-2-cinnamylmalonat zugegeben ($c = 0.04 \text{ M}$) und das verschlossene NMR-Röhrchen sofort in das NMR-Gerät zur Messung verbracht. Es wurde während 20 min alle zwei Minuten ein ^1H -NMR-Spektren aufgenommen. Der Reaktionsfortschritt wurde mittels Integration der Signale von Startmaterial bzw. Produkt ermittelt.

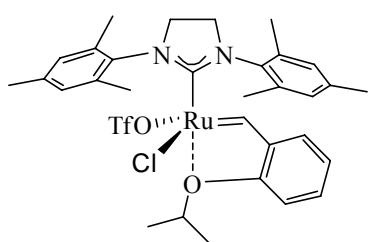
$(\text{CF}_3\text{COO})_2\text{Ru}(=\text{CH}-o\text{-O}-i\text{-PrC}_6\text{H}_4)(\text{IMesH}_2)$ (**84**)



Zu einer Lösung aus $\text{Cl}_2\text{Ru}(=\text{CH}-o\text{-O}-i\text{-PrC}_6\text{H}_4)(\text{IMesH}_2)$ (**16**) (64.7 mg, 0.103 mmol) in THF (3 mL) wurde während 5 min eine Lösung aus Silbertrifluoroacetat (45.5 mg, 0.21 mmol) in THF (1 mL) zugetropft. Es wurde für 3 h bei RT gerührt, der entstandene weiße Niederschlag abfiltriert und das

Lösungsmittel des Filtrates entfernt. Die Titelverbindung wurde als lila Feststoff erhalten (87.0 mg, quant.). ^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): δ 17.47 (s, 1 H), 7.45-6.69 (m, 8 H), 4.64 (sept, $J = 6.2 \text{ Hz}$, 1 H), 4.13 (s, 4 H), 2.46 (s, 6 H), 2.27 (s, 12 H), 0.94 (d, $J = 6.14 \text{ Hz}$, 6 H); IR (Film): $\tilde{\nu} = 1701, 1608, 1484, 1455, 1265, 1187, 1140, 843, 725$; MS (EI) m/z (% rel. Int.): 782 ($[\text{M}]^+$, 16), 668 (100), 626 (6), 554 (12), 511 (75), 481 (6), 329 (97), 301 (58), 145 (7); HRMS (ESI-pos) ber. für $\text{C}_{35}\text{H}_{38}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_5\text{RuNa}$: 805.1614 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef.: 805.1610. Die analytischen Daten sind im Einklang mit den publizierten Werten.¹⁰⁸

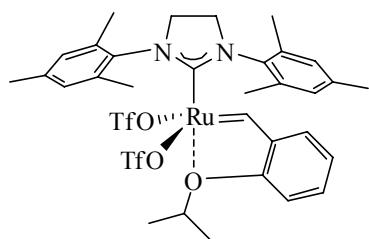
$(\text{CF}_3\text{SO}_3)\text{ClRu}(=\text{CH}-o\text{-O}-i\text{-PrC}_6\text{H}_4)(\text{IMesH}_2)$ (**88**)



Zu einer Lösung aus $\text{Cl}_2\text{Ru}(=\text{CH}-o\text{-O}-i\text{-PrC}_6\text{H}_4)(\text{IMesH}_2)$ (**16**) (61.4 mg, 0.10 mmol) in THF (3 mL) wurde während 5 min eine Lösung aus Silbertriflat (25.1 mg, 0.10 mmol) in THF (1 mL) zugetropft. Es wurde für 5 h bei RT gerührt. Die Suspension wurde über Kieselgel abfiltriert und das

Lösungsmittel des Filtrats am RV entfernt. Die Titelverbindung wurde als grüner Feststoff erhalten (64.2 mg, 88%). ^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): δ 17.56 (s, 1 H), 7.62-7.59 (m, 1 H), 7.24-7.06 (m, 5 H), 7.01-6.97 (m, 1 H), 6.84 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1 H), 4.78 (sept., $J = 6.1 \text{ Hz}$, 1 H), 4.20 (bs, 4 H), 2.59-2.18 (m, 18 H), 1.30 (d, $J = 6.1 \text{ Hz}$, 3 H), 1.08 (d, $J = 6.1 \text{ Hz}$, 3 H); HRMS (ESI-pos) ber. für $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{RuS}$: 705.1560 $[\text{M}-\text{Cl}]^+$, gef.: 705.1561.

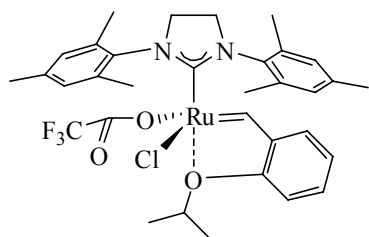
Die analytischen Daten sind im Einklang mit den publizierten Werten.¹⁰⁸

(CF₃SO₃)₂Ru(=CH-*o*-O-*i*-PrC₆H₄)(IMesH₂) (89)

Zu einer Lösung aus Cl₂Ru(=CH-*o*-O-*i*-PrC₆H₄)(IMesH₂) (**16**) (39.0 mg, 0.06 mmol) in THF (3 mL) wurde während 5 min eine Lösung aus Silbertriflat (32.0 mg, 0.12 mmol) in THF (1 mL) zugetropft. Es wurde für 2 h bei RT gerührt. Die Suspension wurde über Kieselgel abfiltriert und das

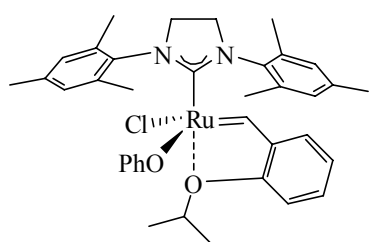
Lösungsmittel des Filtrats am RV entfernt. Die Titelverbindung wurde als brauner Feststoff erhalten (62.0 mg, quant.). ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ 18.61 (s, 1H), 7.66-7.62 (m, 1 H), 7.24-7.19 (m, 5 H), 7.11-7.07 (m, 1 H), 6.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 4.75 (sept., *J* = 6.1 Hz, 1 H), 4.23 (s, 4 H), 2.52 (s, 3 H), 2.46 (s, 3 H), 2.40 (s, 6 H), 2.23 (s, 6 H), 1.16 (d, *J* = 6.1 Hz, 6 H); HRMS (ESI-pos) ber. für C₃₂H₃₈F₃N₂O₄RuS: 705.1560 [M-OTf]⁺, gef.: 705.1568.

Die analytischen Daten sind im Einklang mit den publizierten Werten.¹⁰⁸

(CF₃COO)ClRu(=CH-*o*-O-*i*-PrC₆H₄)(IMesH₂) (90)

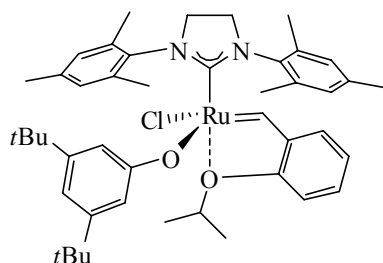
Zu einer Lösung aus Cl₂Ru(=CH-*o*-O-*i*-PrC₆H₄)(IMesH₂) (**16**) (30.6 mg, 0.05 mmol) in THF (3 mL) wurde während 5 min eine Lösung aus Silbertrifluoroacetat (10.8 mg, 0.05 mmol) in THF (1 mL) zugetropft. Es wurde für 2 h bei RT gerührt. Der entstandene weiße Niederschlag wurde abfiltriert und das

Lösungsmittel des Filtrates entfernt. Die Titelverbindung wurde als dunkel-grüner Feststoff erhalten (30.0 mg, quant.). ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ 17.04 (s, 1 H), 7.50-6.76 (m, 8 H), 4.74 (sept, *J* = 6.1 Hz, 1 H), 4.14 (s, 4 H), 2.43 (s, 12 H), 2.27 (s, 6 H), 1.18 (d, *J* = 6.2 Hz, 3 H), 0.96 (d, *J* = 6.2 Hz, 3 H); IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2923, 1699, 1592, 1482, 1385, 1264, 1190, 1139, 842, 725; HRMS (ESI-pos) ber. für C₃₃H₃₈ClF₃N₂O₃RuNa: 704.1580 [M+Na]⁺, gef.: 704.1574; Anal. ber. für C₃₃H₃₈ClF₃N₂O₃Ru: C 56.29, H 5.44, N 3.98, gef.: C 56.08, H 5.64, N 3.86.

(PhO)ClRu(=CH-*o*-O-*i*-PrC₆H₄)(IMesH₂) (91)

Zu einer Lösung aus Cl₂Ru(=CH-*o*-O-*i*-PrC₆H₄)(IMesH₂) (**16**) (44.4 mg, 0.07 mmol) in THF (3 mL) wurde während 5 min eine Lösung aus Natriumphenolat (9.9 mg, 0.09 mmol) in THF (1 mL) zugetropft. Es wurde für 5 h bei 50 °C gerührt. Die Suspension wurde über Kieselgel abfiltriert und das

Lösungsmittel des Filtrats am RV entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels FC (*n*-Pentan/Et₂O, 2/1) gereinigt. Die Titelverbindung wurde als grüner Feststoff erhalten (Ausbeute n.b.). ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ 16.36 (s, 1 H), 7.41-7.37 (m, 1 H), 7.16-6.81 (m, 6 H), 6.62-6.52 (m, 3 H), 6.18-6.15 (m, 1 H), 5.52-5.50 (m, 2 H), 4.29 (sept, *J* = 6.1 Hz, 1 H), 4.13 (bs, 4 H), 2.46 (s, 6 H), 2.44 (s, 6 H), 2.39 (s, 6 H), 1.11 (d, *J* = 6.1 Hz, 3 H), 0.66 (d, *J* = 6.1 Hz, 3 H); IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3064, 2923, 1587, 1479, 1419, 1262, 850, 748, 695; MS (EI) *m/z* (% rel. Int.): 684 ([M]⁺, 21), 648 (9), 605 (13), 555 (6), 512 (12), 441 (23), 405 (100), 374 (7), 305 (70), 287 (13), 201 (3), 158 (8); HRMS (ESI-pos) ber. für C₃₇H₄₃N₂O₂Ru: 649.2385 [M-Cl]⁺, gef.: 649.2387; Anal. ber. für C₃₇H₄₃ClN₂O₂Ru: C 64.94, H 6.33, N 4.09, gef.: C 64.76, H 6.43, N 4.14.

((3,5-*t*-Bu)₂PhO)ClRu(=CH-*o*-O-*i*-PrC₆H₄)(IMesH₂) (92)

Zu einer Lösung aus Cl₂Ru(=CH-*o*-O-*i*-PrC₆H₄)(IMesH₂) (**16**) (18.8 mg, 0.03 mmol) in THF (2 mL) wurde während 5 min eine Lösung aus 3,5-Di-*t*-butyl-natriumphenolat (6.9 mg, 0.03 mmol) in THF (1 mL) zugetropft. Es wurde für 1 h bei 50 °C gerührt, wobei sich die grüne Lösung schwarz-grün

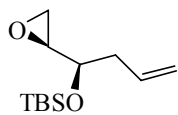
färbte. Das Lösungsmittel wurde entfernt und das Rohprodukt mittels FC (*n*-Pentan/Et₂O, 4/1) gereinigt. Die Titelverbindung wurde als dunkel-grüner Feststoff erhalten (5.7 mg, 24%). ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ 16.07 (s, 1 H), 7.19-7.14 (m, 2 H), 7.04-6.98 (m, 4 H), 6.87-6.56 (m, 3 H), 6.37-6.34 (m, 1 H), 6.20 (s, 1 H), 4.17 (sept, *J* = 6.1 Hz, 1 H), 4.03 (bs, 4 H), 2.37 (s, 6 H), 2.35 (s, 6 H), 2.32 (s, 6 H), 0.98 (d, *J* = 5.9 Hz, 3 H), 0.83 (s, 18 H), 0.33 (d, *J* = 6.1 Hz, 3 H); IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2961, 2923, 2856, 1764, 1577, 1477, 1421, 1309, 1262, 1113, 1026, 850, 746; MS (EI) *m/z* (% rel. Int.): 796 ([M]⁺, 34), 718 (1), 626 (2), 591 (3), 555 (10), 513 (9), 441 (25), 405 (100), 359 (7), 301 (23), 191 (32), 158 (3); HRMS (ESI-pos) ber. für C₄₅H₅₉N₂O₂Ru: 761.3640 [M-Cl]⁺, gef.: 761.3645; Anal. ber. für C₄₅H₅₉N₂O₂ClRu: C 67.86, H 7.47, N 3.52, gef.: C 67.54, H 7.51, N 3.47.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Bestimmung der *E/Z*-Selektivität der Metathese

Eine Vorschrift von GRUBBS folgend,¹⁰⁹ wurden *cis*-2-Buten-1,4-diacetat (80.1 mg, 0.47 mmol) und Allylbenzol (27.5 mg, 0.23 mmol) gleichzeitig zu einer Lösung des zu untersuchenden Komplexes (2.5 Mol%, 0.006 mmol) in Dichlormethan (1.3 mL) gegeben. Nach erfolgter Zugabe wurde für 14 h zum Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde am RV entfernt und der Rückstand mittels FC (Hexan/EtOAc, 30/1) gereinigt. Das *E/Z*-Verhältnis der Produktmischung wurde mittels ¹H-NMR Spektroskopie durch Integration der entsprechenden Signale bestimmt.

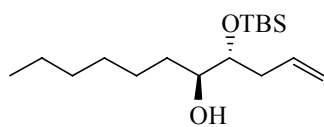
6.2.2 Synthese von (-)-Microcarpalid und Analoga

t-Butyl(dimethyl)((1*R*)-1-[(2*S*)-oxiranyl]-3-butenyl)oxy)silan (**115**)



Zu einer Lösung von (1*R*)-1-[(2*S*)-oxiranyl]-3-buten-1-ol (**114**) (1.04 g, 7.24 mmol) in Dichlormethan (10 mL) bei 0 °C wurde tropfenweise eine Lösung aus 2,6-Lutidin (1.55 g, 14.5 mmol) und TBSOTf (3.06 g, 11.6 mmol) in Dichlormethan (5 mL) gegeben. Nach 5 min wurde mit Wasser versetzt und die wässrige Phase dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels FC (Hexan/EtOAc, 30/1) gereinigt. Die Titelverbindung wurde als farblose Flüssigkeit erhalten (1.64 g, quant.). $[\alpha]_D^{20} = -27.4^\circ$ (c = 1.08, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.87 (tdd, *J* = 17.2, 10.2, 7.2 Hz, 1 H), 5.14-5.07 (m, 2 H), 3.63 (dd, *J* = 11.1, 4.9 Hz, 1 H), 2.91 (dt, *J* = 4.3, 2.7 Hz, 1 H), 2.69 (ddd, *J* = 8.1, 5.4, 3.3 Hz, 2 H), 2.43-2.28 (m, 2 H), 0.88 (s, 9 H), 0.05 (s, 3H), 0.04 (s, 3 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 134.2, 117.4, 71.0, 54.3, 44.9, 40.0, 25.8, 25.8, 25.8, 18.2, -4.5, -4.8; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3078, 2956, 2930, 2858, 1642, 1473, 1253, 1111, 999, 914, 837, 777$; MS (EI) *m/z* (% rel. Int.): 187 (14), 171 (7), 141 (24), 129 (23), 115 (14), 101 (32), 99 (23), 75 (100), 73 (79), 59 (27); Anal. ber. für C₁₂H₂₄O₂Si: C 63.10, H 10.59, gef.: C 63.18, H 10.52.

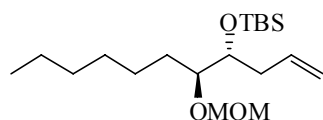
(4*R*,5*S*)-4-[[*t*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-1-undecen-5-ol (**116**)



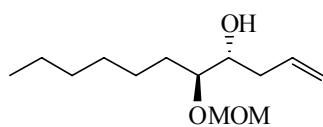
Bei -78 °C wurde eine Lösung aus *n*-Pentylmagnesiumbromid (2 M in Et₂O, 10.8 mL, 21.5 mmol) zu CuBr·Me₂S (4.43 g, 21.5 mmol) gegeben und bei dieser Temperatur für 15 h gerührt. Diese rot-orange Suspension wurde vorsichtig mit einer Lösung von *t*-Butyl(dimethyl)((1*R*)-1-[(2*S*)-oxiranyl]-3-butenyl)oxy)silan (**115**) (1.64 g, 7.18 mmol) in THF (30 mL) versetzt. Es wurde für 30 min bei -20 °C und dann für 19 h bei -5 °C gerührt. Es wurde mit ges. NH₄Cl_(aq.) hydrolysiert, dreimal mit EtOAc extrahiert, die vereinigten org. Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Die Titelverbindung wurde nach Reinigung mittels FC (Hexan/EtOAc, 20/1) als farblose Flüssigkeit erhalten (1.72 g, 80%). $[\alpha]_D^{20} = -0.9^\circ$ (c = 1.13, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.83 (tdd, *J* = 17.2, 10.2, 7.2 Hz, 1 H), 5.10-5.02, (m, 2 H), 3.65 (ddd, *J* = 9.0, 6.4, 4.0 Hz, 1 H), 3.61-3.51 (m, 1 H), 2.35-2.16 (m, 2 H), 2.10 (bs, 1 H), 1.52-

1.47 (m, 1 H), 1.41 (dd, $J = 13.4, 6.7$ Hz, 2 H), 1.35 -1.26 (m, 6 H), 0.92-0.87 (m, 13 H), 0.07 (s, 6 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 135.6, 116.8, 75.1, 74.6, 35.9, 31.9, 31.8, 29.4, 26.1, 25.9 (2 C), 25.8, 22.6, 18.1, 14.1, -4.3, -4.5; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3578, 3462, 3077, 2955, 2929, 2858, 1642, 1471, 1463, 1361, 1256, 1083, 1005, 913, 837, 776, 676$; MS (EI) m/z (% rel. Int.): 285 (1), 259 (8), 243 (84), 225 (5), 199 (5), 185 (70), 145 (41), 129 (13), 95 (32), 75 (100), 67 (18); HRMS (ESI-pos) ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{SiNa}$: 323.2377 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef.: 323.2376; Anal. ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{36}\text{O}_2\text{Si}$: C 76.94, H 12.07, gef.: C 76.78, H 12.15.

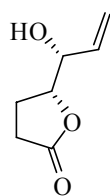
(5*S*,6*R*)-6-Allyl-5-hexyl-8,8,9,9-tetramethyl-2,4,7-trioxa-8-siladecan (117)



Eine Lösung aus (4*R*,5*S*)-4- $\{[t\text{-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}\}$ -1-undecen-5-ol (**116**) (1.72 g, 5.72 mmol), MOMCl (1.38 g, 17.2 mmol), $\text{EtN}(i\text{Pr})_2$ (2.22 g, 17.2 mmol) und DMAP (Spatelspitze) in Dichlormethan (15 mL) wurde bei RT für 18 h gerührt. Es wurde mit Wasser hydrolysiert und die wässrige Phase dreimal mit MTBE extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Nach Reinigung mittels FC (Hexan/EtOAc, 20/1) wurde die Titelverbindung als farblose Flüssigkeit erhalten (1.67 g, 85%). $[\alpha]_D^{20} = -35.3^\circ$ ($c = 1.02$, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5.80 (ddt, $J = 17.3, 8.7, 5.3$ Hz, 1 H), 5.07-4.97 (m, 2 H), 4.75 (d, $J = 6.7$ Hz, 1 H), 4.58 (d, $J = 6.6$ Hz, 1 H), 3.67 (ddd, $J = 8.3, 5.7, 3.3$ Hz, 1 H), 3.49-3.46 (m, 1 H), 3.35 (s, 3 H), 2.36-2.12 (m, 2 H), 1.50-1.40 (m, 3 H), 1.25-1.21 (m, 7 H), 0.85-0.83 (m, 12 H), 0.06 (s, 3 H), 0.04 (s, 3 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 135.8, 116.7, 96.2, 80.2, 74.3, 55.8, 37.6, 31.9, 30.7, 29.4 (2 C), 25.9 (3 C), 22.6, 18.1, 14.1, -4.4, -4.5; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3077, 2955, 2929, 2857, 2822, 1642, 1472, 1464, 1361, 1255, 1152, 1102, 1040, 915, 836, 776$; MS (EI) m/z (% rel. Int.): 303(8), 287 (13), 257 (67), 225 (5), 201 (26), 185 (83), 159 (14), 129 (15), 119 (27), 89 (70), 73 (75), 45 (100); HRMS (ESI-pos) ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{SiNa}$: 367.2639 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef.: 367.2637; Anal. ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{Si}$: C 66.22, H 11.70, gef.: C 66.18, H 11.64.

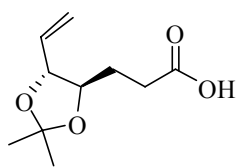
(4R,5S)-5-(Methoxymethoxy)-1-undecen-4-ol (111)

Eine Lösung aus (5S,6R)-6-Allyl-5-hexyl-8,8,9,9-tetramethyl-2,4,7-trioxa-8-siladecan (**117**) (357 mg, 1.04 mmol) und TBAF (1 M in THF, 1.25 mL, 1.25 mmol) in THF (3 mL) wurde für 24 h bei RT gerührt. Nach Hydrolyse mit Wasser wurde dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Nach Reinigung mittels FC (Hexan/EtOAc, 10/1) wurde die Titelverbindung als farblose Flüssigkeit erhalten (202 mg, 84%). $[\alpha]_D^{20} = +21.5^\circ$ (c = 0.98, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.90 (tdd, *J* = 17.2, 10.2, 7.0 Hz, 1 H), 5.16-5.09 (m, 2 H), 4.75 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 4.65 (d, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 3.69-3.65 (m, 1 H), 3.57-3.53 (m, 1 H), 3.43 (s, 3 H), 2.77 (bs, 1 H), 2.27-2.20 (m, 2 H), 1.59-1.43 (m, 3 H), 1.33-1.24 (m, 7 H), 0.89 (t, *J* = 6.8 Hz, 3 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 135.5, 117.2, 97.3, 83.5, 72.4, 55.8, 36.4, 31.8, 30.4, 29.3, 25.8, 22.6, 14.1; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3460, 3076, 2930, 1642, 1212, 1152, 1100, 1037, 916$; MS (EI) *m/z* (% rel. Int.): 199 (0.3), 189 (3), 185 (5), 157 (14), 115 (9), 97 (13), 71 (14), 55 (16), 45 (100); HRMS (ESI-pos) ber. für C₁₃H₂₆O₃Na: 253.1774 [M+Na]⁺, gef.: 253.1773; Anal. ber. für C₁₃H₂₆O₃: C 67.79, H 11.38, gef.: C 67.86, H 11.43.

(5R)-5-[(1R)-1-Hydroxy-2-propenyl]dihydro-2(3H)-furanon (121)

AD-Mix-β (18.2 g) wurde zu einer Mischung von *t*-Butanol/Wasser (1:1, 120 mL) und Methansulfonamid (1.23 g, 13.0 mmol) gegeben, bei 5 °C Ethyl-(4E)-4,6-heptadienoat (**118**) (2.00 g, 13.0 mmol) zugetropft und das Gemisch für 4 h bei dieser Temperatur gerührt. Es wurde mit Na₂SO₃ (19.7 g, 156 mmol) versetzt, für 1 h bei dieser Temperatur, anschließend für 2 h bei RT gerührt und danach mit Wasser hydrolysiert. Die wässrige Phase wurde dreimal mit EtOAc extrahiert, die vereinigten org. Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Das Rohprodukt (2.24 g) wurde in Methanol (15 mL) gelöst, mit *p*-TsOH (100 mg, 0.53 mmol) versetzt und für 15 h bei RT gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels am RV und Reinigung des Rückstands mittels FC (Combi-Flash®, Hexan/EtOAc Gradient) wurde die Titelverbindung als farblose Flüssigkeit erhalten (994 mg, 54%). $[\alpha]_D^{20} = -30.0^\circ$ (c = 1.03, CHCl₃); *ee* = 99%; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 5.90 (ddd, *J* = 16.9, 10.5, 6.2 Hz, 1 H), 5.38 (dd, *J* = 33.1, 13.9 Hz, 2 H), 4.48 (dt, *J* = 7.3, 5.3 Hz, 1 H), 4.19-4.15 (m, 1 H), 2.68-2.48 (m, 2 H), 2.28-2.11 (m, 3 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 177.2, 135.1, 118.3, 82.4, 74.6, 28.4, 23.5.

Die analytischen Daten sind im Einklang mit den publizierten Werten.¹³⁸

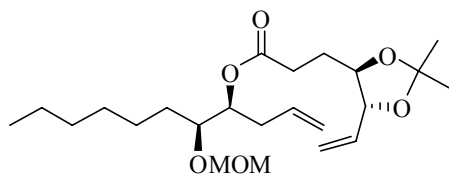
3-[(4*R*,5*R*)-2,2-Dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl]propansäure (98)

Eine Lösung aus (5*R*)-5-[(1*R*)-1-Hydroxy-2-propenyl]dihydro-2(3*H*)-furanon (**121**) (994 mg, 6.99 mmol), 2,2-Dimethoxypropen (8.5 g, 82 mmol) und *p*-TsOH (150 mg, 0.79 mmol) in Methanol (10 mL) wurde für 24 h bei RT gerührt. Es wurde mit Wasser versetzt, die wässrige

Phase dreimal mit EtOAc extrahiert, die vereinigten org. Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Der Methylester **122** wurde als farblose Flüssigkeit erhalten (1.47 g, 98%).

Dieser wurde in Methanol (15 mL) gelöst und mit einer methanolischen KOH-Lösung (25% KOH in Methanol, 5 mL) versetzt. Nach 3 d Rühren bei RT wurde mit Wasser verdünnt und die wässrige Phase einmal mit MTBE extrahiert. Die org. Phase wurde verworfen. Die wässrige Phase wurde anschließend mit Salzsäure (3 M) auf pH 5 gebracht und dreimal mit MTBE extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Die Titelverbindung wurde ohne weitere Reinigung als leicht gelbes Öl erhalten (1.30 g, 93% über beide Stufen). $[\alpha]_D^{20} = +3.4^\circ$ (c = 0.89, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 5.81 (ddd, *J* = 17.5, 10.2, 7.4 Hz, 1 H), 5.38 (dd, *J* = 17.1, 1.0 Hz, 1 H), 5.28 (dd, *J* = 10.3, 0.7 Hz, 1 H), 4.04-3.99 (m, 1 H), 3.71 (dt, *J* = 8.3, 3.7 Hz, 1 H), 2.65-2.43 (m, 2 H), 2.03-1.76 (m, 2 H), 1.41 (s, 6 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 178.7, 134.9, 119.3, 109.0, 82.4, 79.3, 30.4, 27.2, 27.0, 26.5; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3086, 2987, 2935, 2875, 1739, 1712, 1380, 1372, 1242, 1167, 1114, 1069, 989, 934, 873$; MS (EI) *m/z* (% rel. Int.): 200 ([M]⁺, 0.1), 185 (39), 167 (1), 144 (3), 125 (71), 98 (75), 83 (37), 69 (25), 55 (23), 43 (100); HRMS (EI) ber. für C₁₀H₁₆O₄: 199.0977 [M]⁺, gef.: 199.0976.

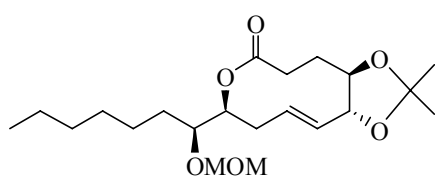
(1S)-1-[(1S)-1-(Methoxymethoxy)heptyl]-3-butenyl-3-[(4R,5R)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl]propanoat (96)



Bei 0 °C wurde zu einer Lösung von Alkohol **111** (41.0 mg, 0.18 mmol) und Säure **98** (35.3 mg, 0.18 mmol) in Toluol (1.5 mL) zunächst PPh₃ (92.0 mg, 0.35 mmol), dann tropfenweise DEAD (61.4 mg, 0.35 mmol) zugegeben und anschließend für 1.5 h bei dieser Temperatur gerührt. Es wurde erneut mit PPh₃ (46.0 mg, 0.18 mmol) und DEAD (30.7 mg, 0.18 mmol) versetzt, für 18 h gerührt, dann mit Wasser hydrolysiert und die wässrige Phase dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Nach Reinigung mittels FC (Hexan/EtOAc, 10/1) wurde die Titelverbindung als farblose Flüssigkeit erhalten (43.6 mg, 60%). $[\alpha]_D^{20} = +4.2^\circ$ (c = 1.02, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 5.86-5.68 (m, 2 H), 5.37 (d, *J* = 16.7 Hz, 1 H), 5.26 (d, *J* = 10.4 Hz, 1 H), 5.13-5.03 (m, 3 H), 4.70 (d, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 4.67 (d, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 4.02-3.97 (m, 1 H), 3.69 (dt, *J* = 8.3, 3.8 Hz, 1 H), 3.58 (dt, *J* = 6.3, 4.3 Hz, 1 H), 3.40 (s, 3 H), 2.59-2.28 (m, 4 H), 2.01-1.75 (m, 2 H), 1.52-1.47 (m, 2 H), 1.41 (s, 3 H), 1.39 (s, 3 H), 1.35-1.27 (m, 8 H), 0.88 (t, *J* = 6.5 Hz, 3 H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 172.6, 135.0, 133.9, 119.2, 117.7, 108.8, 96.6, 82.4, 79.5, 78.0, 73.6, 55.9, 34.7, 31.7, 30.7, 30.5, 29.4, 27.2, 26.9, 26.8, 25.3, 22.6, 14.1; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3080, 2931, 2859, 1737, 1644, 1379, 1370, 1241, 1165, 1103, 1069, 1039, 989, 920, 875$; MS (EI) *m/z* (% rel. Int.): 397 (6), 283 (2), 253 (1), 229 (17), 213 (4), 183 (10), 143 (6), 125 (100), 113 (6), 98 (64), 45 (57); HRMS (ESI-pos) ber. für C₂₃H₄₀O₆Na: 435.2717 [M+Na]⁺, gef.: 435.2714. Die analytischen Daten sind im Einklang mit den publizierten Werten.¹²¹

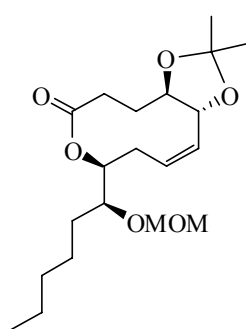
(3aR,8S,11aR)-8-[(1S)-1-(Methoxymethoxy)heptyl]-2,2-dimethyl-3a,4,5,8,9,11a-hexahydro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-e]oxecin-6-on

Eine Lösung von Dien **96** (300 mg, 0.73 mmol) in Dichlormethan (18 mL) wurde mit $\text{Cl}_2\text{Ru}(\text{=CHPh})(\text{PCy}_3)_2$ (**10**) (120 mg, 0.15 mmol) versetzt und für 24 h zum Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde am RV entfernt und der Rückstand mittels FC (Hexan/EtOAc, 10/1) gereinigt. Das *E*-Isomer der Titelverbindung wurde als farbloses Öl erhalten (139 mg, 50%). Das *Z*-Isomer der Titelverbindung wurde als leicht gelbes Öl erhalten (61 mg, 22%).



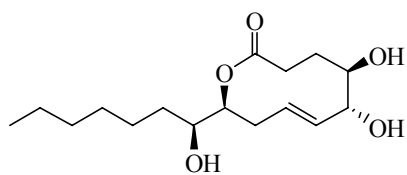
***E*-Isomer (124):** $[\alpha]_D^{20} = -31.2^\circ$ ($c = 0.85$, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5.96-5.72 (m, 1 H), 5.33 (dd, $J = 15.6, 9.2$ Hz, 1 H), 5.11-4.91 (m, 1 H), 4.71 (d, $J = 7.0$ Hz, 1 H), 4.68 (d, $J = 7.0$ Hz, 1 H), 3.93 (t, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 3.67-3.59 (m, 2 H), 3.41 (s, 3 H), 2.69-2.61 (m, 1 H), 2.54 (dt ($J = 13.0, 4.4$ Hz, 1 H), 2.45-2.40 (m, 1 H), 2.37-2.27 (m, 1 H), 2.11-2.05 (m, 1 H), 2.04-1.93 (m, 1 H), 1.57 (bs, 2 H), 1.41 (s, 6 H), 1.29 (bs, 8 H), 0.89 (t, $J = 6.5$ Hz, 3 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 171.7, 130.1, 129.3, 108.8, 96.4, 84.4, 79.8, 79.2, 73.5, 56.0, 34.2, 31.7, 30.8, 30.5, 29.4, 27.1, 26.9, 25.5, 25.3, 22.6, 14.1; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2931, 2859, 1732, 1666, 1447, 1379, 1237, 1166, 1066, 1040, 977, 919$; MS (EI) m/z (% rel. Int.): 384 ($[\text{M}]^+$, 5), 352 (1), 327 (1), 282 (4), 237 (14), 157 (7), 139 (10), 123 (17), 110 (23), 85 (37), 79 (12), 45 (100); HRMS (ESI-pos) ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{O}_6\text{Na}$: 407.2404 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef.: 407.2407.

Die analytischen Daten sind im Einklang mit den publizierten Werten.¹²¹



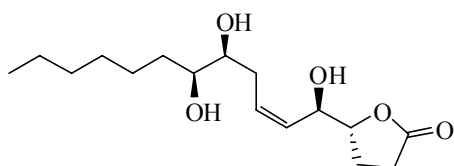
***Z*-Isomer (125):** $[\alpha]_D^{20} = +20.2^\circ$ ($c = 0.89$, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5.75 (dt, $J = 10.4, 7.0$ Hz, 1 H), 5.51 (t, $J = 10.3$ Hz, 1 H), 5.05 (ddd, $J = 11.9, 4.2, 2.0$ Hz, 1 H), 4.69 (s, 2 H), 4.53-4.48 (m, 1 H), 3.69-3.62 (m, 2 H), 3.41 (s, 3 H), 2.71-2.62 (m, 2 H), 2.40-2.06 (m, 4 H), 1.61-1.52 (m, 2 H), 1.43 (s, 3 H), 1.40 (s, 3 H), 1.37-1.22 (m, 8 H), 0.88 (t, $J = 6.7$ Hz, 3 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 170.7, 130.9, 130.3, 107.7, 96.5, 81.4, 78.3, 76.7, 72.9, 55.9, 32.2, 31.7, 30.9, 29.4, 29.3, 28.2, 27.1, 26.9, 25.1, 22.6, 14.1; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3020, 2932, 2858, 1737, 1661, 1379, 1369, 1242, 1179, 1100, 1056, 1031, 919, 885$; MS (EI) m/z (% rel. Int.): 384 ($[\text{M}]^+$, 5), 369 (7), 282 (4), 265 (4), 252 (3), 237 (14), 220 (18), 199 (3), 179 (3), 157 (6), 110 (22), 85 (33), 45 (100); HRMS (ESI-pos) ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{O}_6\text{Na}$: 407.2404 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef.: 407.2405.

Die analytischen Daten sind im Einklang mit den publizierten Werten.¹²¹

(-)-Microcarpalid (95)

Eine Lösung von Cyclus **124** (139 mg, 0.36 mmol) in Dichlormethan (15 mL) wurde bei 0 °C mit $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (51.4 mg, 0.36 mmol) und 1,2-Ethandithiol (136 mg, 1.45 mmol) versetzt. Nach 1.5 h wurde mit ges. $\text{NaHCO}_3(\text{aq.})$ hydrolysiert und die wässrige Phase dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Nach Reinigung des Rückstands mittels FC (Hexan/EtOAc, Gradient: 10/1 \rightarrow EtOAc) wurde die Titelverbindung als farbloses Öl erhalten (81 mg, 74%). $[\alpha]_D^{20} = -27.2^\circ$ ($c = 0.83$, MeOH); (Es wurde die in der Literatur beschriebene Mischung von Konformeren beobachtet.) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3CN): δ 5.70 (dd, $J = 15.8, 1.6$ Hz, 1 H), 5.55-5.47 (m, 1 H), 4.81 (ddd, $J = 11.2, 4.3, 3.6$ Hz, 1 H), 4.11 (bs, 1 H), 3.78 (bs, 1 H), 3.55 (m, 1 H), 3.12 (bs, 1 H), 2.86 (m, 2 H), 2.56-2.34 (m, 1 H), 2.26-2.21 (m, 1 H), 2.08-2.03 (m, 3 H), 1.81-1.69 (m, 1 H), 1.43 (m, 2 H), 1.29 (m, 8 H), 0.89 (t, $J = 6.8$ Hz, 3 H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CD_3CN): δ 176.3, 173.4, 134.4, 133.7, 129.9, 126.6, 79.4, 76.9, 76.4, 73.7, 72.7, 72.3, 36.6, 35.9, 34.1, 33.8, 32.5, 32.2, 32.1, 29.9, 26.4, 26.0, 23.3, 14.3; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3398, 3035, 2928, 1710, 1435, 1225, 1157, 1064, 983$; MS (EI) m/z (% rel. Int.): 282 (1), 230 (1), 198 (3), 180 (38), 141 (7), 129 (20), 95 (23), 84 (73), 70 (100), 55 (48), 43 (49); HRMS (ESI-pos) ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{Na}$: 323.1829 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef.: 323.1828; Anal. ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_5$: C 63.97, H 9.40, gef.: C 63.88, H 9.37.

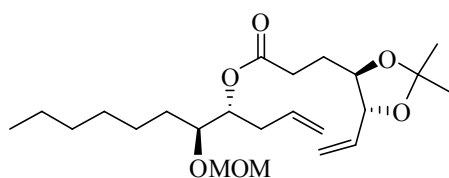
Die analytischen Daten sind im Einklang mit den publizierten Werten.¹²¹

(5R)-5-[(1R,2Z,5S,6S)-1,5,6-Trihydroxy-2-dodecenyl]dihydro-2(3H)-furanon (126)

Eine Lösung von Cyclus **125** (77 mg, 0.2 mmol) in Dichlormethan (9 mL) wurde bei 0 °C mit $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (28 mg, 0.2 mmol) und 1,2-Ethandithiol (75 mg, 0.8 mmol) versetzt. Nach 1.5 h wurde mit ges. $\text{NaHCO}_3(\text{aq.})$ hydrolysiert und die wässrige Phase dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Nach Reinigung mittels FC (Hexan/EtOAc, Gradient: 10/1 \rightarrow EtOAc) wurde die Titelverbindung als farbloses Öl erhalten (19 mg, 32%). $[\alpha]_D^{20} = +61.9^\circ$ ($c = 0.95$, MeOH); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3CN): δ 5.55 (dt, $J = 10.3, 10.0, 7.1$ Hz, 1 H), 5.39 (t, $J = 10.6$ Hz, 1 H), 4.69 (ddd, $J = 11.6, 3.7, 1.7$, 1 H), 4.33 (t, $J = 9.4$ Hz, 1 H), 3.56-3.55 (m, 2 H), 3.30 (bs, 1 H), 3.19 (bs, 1 H), 2.97 (bs, 1 H), 2.69-

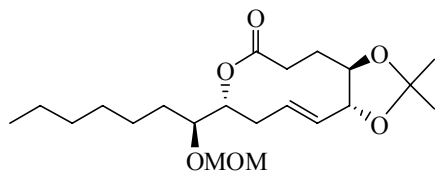
2.60 (m, 1 H), 2.57-2.51 (m, 1 H), 2.18-2.04 (m, 3 H), 1.79-1.72 (m, 1 H), 1.42 (br m, 3 H), 1.29 (bs, 7 H), 0.88 (t, $J = 6.2$ Hz, 3 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3CN): δ 175.1, 133.3, 129.6, 76.1, 75.6, 72.9, 70.3, 34.2, 32.4, 31.0, 30.0, 29.9, 29.6, 26.2, 23.2, 14.3; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3406$, 3011, 2954, 2927, 2856, 1734, 1714, 1663, 1250, 1144, 1056; MS (EI) m/z (% rel. Int.): 300 ($[\text{M}]^+$, 0.5), 282 (2), 264 (0.4), 215 (1), 197 (47), 179 (20), 167 (58), 150 (22), 138 (96), 122 (25), 110 (29), 95 (38), 85 (76), 55 (100), 43 (73); HRMS (ESI-pos) ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{Na}$: 323.1829 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef.: 323.1831; Anal. ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_5$: C 63.97, H 9.40, gef.: C 63.75, H 9.27.

(1R)-1-[(1S)-1-(Methoxymethoxy)heptyl]-3-butenyl 3-[(4R,5R)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl]propanoat (123)



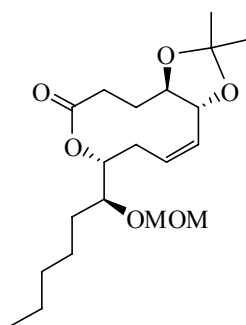
Eine Lösung von Alkohol **111** (69 mg, 0.3 mmol), Säure **98** (90 mg, 0.4 mmol) und DMAP (Spatelspitze) in Dichlormethan (2 mL) wurde mit einer Lösung von DCC (92 mg, 0.5 mmol) in Dichlormethan (1 mL) versetzt und für 18 h bei RT gerührt. Es wurde mit Dichlormethan verdünnt, der weiße Niederschlag abfiltriert und das Lösungsmittel des Filtrates am RV entfernt. Es wurde mit Wasser versetzt und dreimal mit MTBE extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Nach Reinigung des Rückstands mittels FC (Hexan/EtOAc, 10/1) wurde die Titelverbindung als leicht gelbe Flüssigkeit erhalten (104 mg, 84%). $[\alpha]_D^{20} = -17.0^\circ$ ($c = 1.02$, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5.84-5.69 (m, 2 H), 5.38 (dd, $J = 17.1, 1.2$ Hz, 1 H), 5.26 (dd, $J = 10.3, 1.3$ Hz, 1 H), 5.11-5.02 (m, 3 H), 4.72 (d, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 4.60 (d, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 4.00 (dd, $J = 8.2, 7.5$ Hz, 1 H), 3.69 (dt, $J = 8.4, 3.7$ Hz, 1 H), 3.64 (dd, $J = 8.1, 3.2$ Hz, 1 H), 3.39 (s, 3 H), 2.57-2.33 (m, 4 H), 1.99-1.91 (m, 1 H), 1.85-1.76 (m, 1 H), 1.56-1.47 (m, 3 H), 1.41 (s, 3 H), 1.40 (s, 3 H), 1.33-1.29 (br m, 7 H), 0.89 (t, $J = 6.8$ Hz, 3 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 172.6, 135.0, 134.0, 119.2, 117.5, 108.8, 96.0, 82.5, 79.5, 77.8, 74.1, 55.8, 34.2, 31.8, 30.8, 30.6, 29.3, 27.2, 26.9, 26.8, 25.6, 22.6, 14.1; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3080, 2954, 1737, 1644, 1379, 1371, 1241, 1166, 1101, 1069, 1038, 989, 920, 875$; MS (EI) m/z (% rel. Int.): 397 (4), 283 (2), 229 (19), 183 (9), 125 (100), 98 (65), 45 (61); HRMS (ESI-pos) ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{O}_6\text{Na}$: 435.2717 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef.: 435.2717; Anal. ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{O}_6$: C 66.96, H 9.77, gef.: C 66.85, H 9.70.

***E*-(3a*R*,8*R*,11a*R*)-8-[(1*S*)-1-(Methoxymethoxy)heptyl]-2,2-dimethyl-3a,4,5,8,9,11a-hexahydro-6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*e*]oxecin-6-on (127)**



Eine Lösung von Dien **123** (80.0 mg, 0.19 mmol) in Dichlormethan (10 mL) wurde während 1 h zu einer siedenden Lösung von $\text{Cl}_2\text{Ru}(=\text{CHPh})(\text{PCy}_3)_2$ (**10**) (32 mg, 0.04 mmol) in Dichlormethan (190 mL) zugetropft und die Lösung für 24 h zum Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde am RV entfernt und der Rückstand mittels FC (Hexan/EtOAc, 10/1) gereinigt. Die Titelverbindung wurde als farbloses Öl erhalten (63.5 mg, 85%). Das *Z*-Isomer der Titelverbindung wurde nur in Spuren beobachtet. $[\alpha]_D^{20} = +4.8^\circ$ ($c = 0.94$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5.71 (ddd, $J = 15.5, 11.2, 4.4$ Hz, 1 H), 5.31 (dd, $J = 15.3, 9.6$ Hz, 1 H), 5.08 (dt, $J = 11.4, 3.5$ Hz, 1 H), 4.75 (d, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 4.68 (d, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 3.94 (t, $J = 8.9$ Hz, 1 H), 3.70 (dt, $J = 8.0, 3.9$ Hz, 1 H), 3.53 (td, $J = 8.4, 3.2$ Hz, 1 H), 3.41 (s, 3 H), 2.53-2.42 (m, 2 H), 2.26-2.05 (m, 4 H), 1.59-1.46 (m, 3 H), 1.41 (s, 3 H), 1.40 (s, 3 H), 1.29 (br m, 7 H), 0.89 (t, $J = 6.6$ Hz, 3 H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 173.9, 135.1, 129.6, 108.0, 96.4, 82.4, 82.1, 77.8, 75.0, 55.9, 34.5, 32.2, 31.7, 31.2, 29.3, 27.2, 27.0 (2 C), 25.4, 22.6, 14.1; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2932, 1733, 1669, 1378, 1367, 1239, 1212, 1181, 1152, 1066, 1043, 975, 920, 861$; MS (EI) m/z (% rel. Int.): 384 ($[\text{M}]^+$, 6), 369 (8), 382 (4), 365 (3), 237 (16), 220 (22), 157 (7), 139 (13), 110 (28), 85 (37), 45 (100); HRMS (ESI-pos) ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{O}_6\text{Na}$: 407.2404 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef.: 407.2407; Anal. ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{O}_6$: C 65.60, H 9.44, gef.: C 65.48, H 9.38.

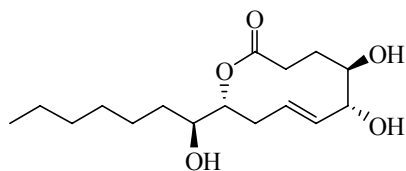
***Z*-(3a*R*,8*R*,11a*R*)-8-[(1*S*)-1-(Methoxymethoxy)heptyl]-2,2-dimethyl-3a,4,5,8,9,11a-hexahydro-6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*e*]oxecin-6-on (128)**



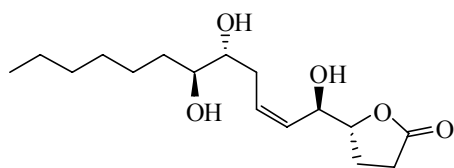
Eine Lösung von Dien **123** (104 mg, 0.25 mmol) in Dichlormethan (6 mL) wurde während 1 h zu einer siedenden Lösung von $\text{Cl}_2\text{Ru}(\text{IMesH}_2)\text{PCy}_3$ (**15**) (43 mg, 0.05 mmol) in Dichlormethan (252 mL) zugetropft und die Lösung für 24 h zum Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde am RV entfernt und der Rückstand mittels FC (Hexan/EtOAc, 10/1) gereinigt. Die Titelverbindung wurde als leicht braunes Öl erhalten (43 mg, 44%). Neben der Titelverbindung wurde auch das *E*-Isomer erhalten (49 mg, 50%; Daten siehe oben). $[\alpha]_D^{20} = +17.1^\circ$ ($c = 1.01$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5.87 (dt, $J = 10.5, 7.3$ Hz, 1 H), 5.57 (t, $J = 10.4$ Hz, 1 H), 4.96 (t, $J = 5.6$ Hz, 1 H), 4.68 (s, 2 H), 4.25-4.21 (m, 1 H), 3.86 (ddd, $J = 8.1, 4.8,$

2.9 Hz, 1 H), 3.65 (dd, $J = 11.2, 6.1$ Hz, 1 H), 3.41 (s, 3 H), 2.76-2.63 (m, 2 H), 2.43-2.34 (m, 2 H), 2.18 (ddt, $J = 14.4, 11.6, 2.6$ Hz, 1 H), 2.07-1.99 (m, 1 H), 1.55-1.49 (m, 2 H), 1.42 (s, 3 H), 1.41 (s, 3 H), 1.38-1.24 (m, 8 H), 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 3 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 171.7, 130.4, 129.2, 107.8, 96.3, 79.6, 76.3, 74.0, 73.4, 55.0, 31.7, 31.5, 29.4 (2 C), 27.2, 27.0, 25.6, 25.4, 24.4, 22.6, 14.1; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3021, 2932, 1734, 1657, 1379, 1370, 1244, 1161, 1096, 1038, 933, 883$; MS (EI) m/z (% rel. Int.): 384 ($[\text{M}]^+$, 9), 369 (12), 339 (2), 309 (3), 282 (8), 265 (7), 237 (27), 220 (39), 193 (5), 157 (10), 110 (40), 85 (47), 55 (18), 45 (100); HRMS (ESI-pos) ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{O}_6\text{Na}$: 407.2404 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef.: 407.2404; Anal. ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{O}_6$: C 65.60, H 9.44, gef.: C 65.46, H 9.38.

***E*-(5*R*,6*R*,10*R*)-5,6-Dihydroxy-10-[(1*S*)-1-hydroxyheptyl]-3,4,5,6,9,10-hexahydro-2*H*-oxecin-2-on (129)**



Eine Lösung von Cyclus **127** (47 mg, 0.12 mmol) in Dichlormethan (6 mL) wurde bei 0 °C mit $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (17 mg, 0.1 mmol) und 1,2-Ethandithiol (46 mg, 0.5 mmol) versetzt. Nach 1.5 h wurde mit ges. $\text{NaHCO}_3(\text{aq.})$ hydrolysiert und die wässrige Phase dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Nach Reinigung des Rückstands mittels FC (Hexan/EtOAc, Gradient: 1/2 \rightarrow EtOAc) wurde die Titelverbindung als weißer Feststoff erhalten (23 mg, 62%). Smp.: 104-105 °C; $[\alpha]_D^{20} = +47.3^\circ$ ($c = 0.51$, MeOH); ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN): δ 5.51 (ddd, $J = 15.5, 10.6, 5.0$ Hz, 1 H), 5.25 (dd, $J = 15.4, 9.7$ Hz, 1 H), 4.77 (ddd, $J = 11.3, 5.3, 3.3$, 1 H), 3.61-3.58 (m, 2 H), 3.57-3.52 (m, 3 H), 2.93 (d, $J = 5.6$ Hz, 1 H), 2.46-2.39 (m, 2 H), 2.12-1.98 (m, 2 H), 1.92-1.82 (m, 2 H), 1.54-1.44 (m, 2 H), 1.35-1.29 (m, 8 H), 0.89 (t, $J = 6.8$ Hz, 3 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3CN): δ 175.9, 134.5, 133.2, 78.3, 77.7, 77.1, 72.7, 35.2, 34.0, 32.7, 32.4, 31.7, 30.0, 26.2, 23.2, 14.3; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3398, 2929, 2857, 1730, 1710, 1666, 1431, 1383, 1239, 1149, 1057, 977$; MS (EI) m/z (% rel. Int.): 301 ($[\text{M}]^+$, 0.1), 282 (0.1), 213 (0.5), 198 (2), 180 (26), 141 (6), 129 (24), 95 (21), 84 (100), 70 (66), 55 (44), 43 (38); HRMS (ESI-pos) ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{Na}$: 323.1829 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef.: 323.1828; Anal. ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_5$: C 63.97, H 9.40, gef.: C 64.11, H 9.49.

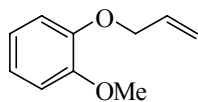
(5R)-5-[(1R,2Z,5R,6S)-1,5,6-Trihydroxy-2-dodeceny]dihydro-2(3H)-furanon (130)

Eine Lösung von Cyclus **128** (38 mg, 0.1 mmol) in Dichlormethan (5 mL) wurde bei 0 °C mit BF₃·Et₂O (14 mg, 0.1 mmol) und 1,2-Ethandithiol (37 mg, 0.4 mmol) versetzt. Nach 1.5 h wurde mit ges.

NaHCO_{3(aq.)} hydrolysiert und die wässrige Phase dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Nach Reinigung des Rückstands mittels FC (Hexan/EtOAc, Gradient: 1/2 → EtOAc) wurde die Titelverbindung als weißer Feststoff erhalten (7 mg, 24%). Einkristalle wurden durch Umkristallisieren aus Dichlormethan erhalten. Smp.: 104-105 °C; $[\alpha]_D^{20} = -54.4^\circ$ (c = 0.31, MeOH); ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN): δ 5.77-5.70 (m, 1 H), 5.62-5.57 (m, 1 H), 4.45-4.39 (m, 2 H), 3.56 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 3.39 (bs, 2 H), 3.03 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 2.78 (d, J = 4.4 Hz, 1 H), 2.48-2.42 (m, 2 H), 2.38-2.18 (m, 2 H), 2.12-1.97 (m, 2 H), 1.57-1.41 (m, 2 H), 1.36-1.18 (m, 8 H), 0.89 (t, J = 6.7 Hz, 3 H); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃CN): δ 178.4, 132.4, 130.5, 83.5, 74.8, 74.4, 69.4, 33.2, 32.5, 31.4, 30.1, 28.9, 26.5, 24.3, 23.3, 14.3; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3400, 2951, 2928, 1763, 1658, 1188, 1036$; MS (EI) m/z (% rel. Int.): 282 (2), 264 (1), 215 (1), 197 (73), 186 (10), 179 (25), 167 (94), 138 (78), 122 (32), 95 (42), 85 (82), 79 (36), 67 (37), 55 (100), 43 (69); HRMS (ESI-pos) ber. für C₁₆H₂₈O₅Na: 323.1829 [M+Na]⁺, gef.: 323.1829; Anal. ber. für C₁₆H₂₈O₅: C 63.97, H 9.40, gef.: C 64.10, H 9.36.

6.2.3 Synthese der Aspercyclide

1-(Allyloxy)-2-methoxybenzol (**143**)



A: Methyljodid (378 mg, 2.66 mmol) wurde zu einer Suspension von 2-(Allyloxy)phenol (333 mg, 2.22 mmol) und K_2CO_3 (398 mg, 2.88 mmol) in Aceton (5 mL) gegeben und die Suspension für 14 h zum Rückfluss erhitzt.

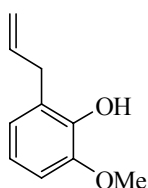
Es wurde mit Wasser versetzt und die wässrige Phase dreimal mit MTBE extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Nach Reinigung des Rückstands mittels FC (Hexan/MTBE-Gradient, max. 10% MTBE) wurde die Titelverbindung als farblose Flüssigkeit erhalten (293 mg, 80%).

B: Eine Suspension aus *o*-Methoxyphenol (**142**) (3.39 g, 27.3 mmol), Allylbromid (3.63 g, 30.0 mmol) und K_2CO_3 (37.7 g, 273 mmol) in Aceton (70 mL) wurde für 18 h zum Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde am RV entfernt und der Rückstand mittels FC (Hexan/MTBE-Gradient, max. 10% MTBE) gereinigt. Die Titelverbindung wurde als farblose Flüssigkeit erhalten (3.10 g, 69%).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.95-6.87 (m, 4 H), 4.14-6.04 (m, 1 H), 5.40 (d, $J = 18.6$ Hz, 1 H), 5.27 (d, $J = 10.5$ Hz, 1 H), 4.62-4.61 (m, 2 H), 3.87 (s, 3 H).

Die analytischen Daten sind im Einklang mit den publizierten Werten.²¹⁴

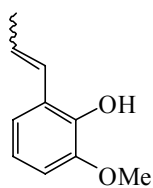
2-Allyl-6-methoxyphenol (**144**)



Im geschlossenen Rohr wurde eine Lösung aus etwa gleichen Volumina von 1-(Allyloxy)-2-methoxybenzol (**143**) (3.01 g, 18.3 mmol) und DMF für 8 h bei 190 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde am RV entfernt und die Titelverbindung nach Reinigung des Rückstands mittels FC (Hexan/MTBE-

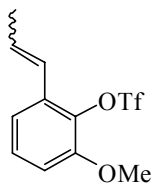
Gradient, max. 10% MTBE) als farblose Flüssigkeit erhalten (2.30 g, 76%). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.82-6.73 (m, 3 H), 6.01 (ddt, $J = 16.8, 10.1, 6.6$ Hz, 1 H), 5.69 (s, 1 H), 5.11-5.02 (m, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 3.41 (d, $J = 6.6$ Hz, 2 H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 146.4, 143.4, 136.6, 125.9, 122.2, 119.4, 115.4, 108.6, 56.0, 33.8; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3522, 3077, 2976, 2841, 1639, 1619, 1478, 1442, 1357, 1270, 1077, 996, 912, 778, 739$; MS (EI) m/z (% rel. Int.): 164 ($[M]^+$, 100), 149 (28), 131 (24), 121 (24), 115 (3), 103 (24), 91 (16), 77 (23), 65 (9), 51 (9); HRMS (EI) ber. für $C_{10}H_{12}O_2$: 164.0837 $[M]^+$, gef.: 164.0836.

Die analytischen Daten sind im Einklang mit den publizierten Werten.²¹⁵

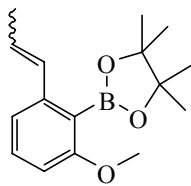
2-Methoxy-6-[(1*E/Z*)-1-propenyl]phenol (145)

Eine Suspension aus 2-Allyl-6-methoxyphenol (**144**) (2.10 g, 12.8 mmol), KO^tBu (5.75 g, 51.2 mmol) und THF (20 mL) wurde bei RT für 24 h gerührt. Es wurde mit Wasser versetzt und dreimal mit MTBE extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, durch Kieselgel filtriert und das Lösungsmittel am RV entfernt. Die Titelverbindung wurde als gelbes Öl ohne weitere Reinigung als *E/Z*-Mischung (2/1) erhalten (1.61 g, 77%). Angegeben sind die Spektren des *E*-Isomers. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.99 (dd, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1 H), 6.90-6.45 (m, 3 H), 6.29 (dq, *J* = 15.9, 6.6 Hz, 1 H), 5.82 (s, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 1.90 (dd, *J* = 6.6 Hz, 3 H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 146.6, 142.5, 126.9, 125.1, 124.2, 119.4, 118.8, 108.7, 56.0, 18.9; ; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3417, 3008, 2960, 1656, 1611, 1476, 1438, 1268, 1066, 973, 763, 726; MS (EI) *m/z* (% rel. Int.): 164 ([M]⁺, 100), 149 (27), 131 (24), 121 (26), 103 (25), 91 (17), 77 (23), 65 (8), 51 (8); HRMS (EI) ber. für C₁₀H₁₂O₂: 164.0837 [M]⁺, gef.: 164.0839.

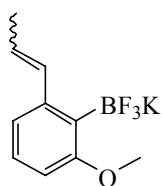
Die analytischen Daten sind im Einklang mit den publizierten Werten.²¹⁶

2-Methoxy-6-[(1*E/Z*)-1-propenyl]phenyltrifluormethansulfonat (146)

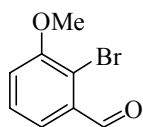
Eine Lösung aus 2-Methoxy-6-[(1*E/Z*)-1-propenyl]phenol (**145**) (216 mg, 1.31 mmol; *E/Z*-Mischung (2/1)) und NEt₃ (390 mg, 3.90 mmol) in Dichlormethan (7 mL) wurde bei 0 °C tropfenweise mit Tf₂O (450 mg, 1.58 mmol) versetzt. Nach 30 min wurde Dichlormethan (3 mL) zugegeben und die organische Phase zuerst mit ges. NaHCO_{3(aq.)}, dann mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Das Lösungsmittel wurde am RV entfernt und die Titelverbindung nach Reinigung des Rückstands mittels (Hexan/MTBE-Gradient, max. 10% MTBE) als farblose Flüssigkeit erhalten (346 mg, 89%). Angegeben sind die Spektren des *E*-Isomers. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.21 (t, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 7.10 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1 H), 6.85 (dd, *J* = 8.1, 1.1 Hz, 1 H), 6.56 (d, *J* = 15.7 Hz, 1 H), 6.30 (dq, *J* = 15.7, 6.6 Hz, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 1.92 (dd, *J* = 6.6, 1.7 Hz, 3 H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 131.3, 131.1, 128.2, 127.9, 123.2, 122.4, 118.4, 111.3, 110.9, 56.1, 10.8; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3417, 2944, 2846, 1657, 1576, 1481, 1419, 1209, 1139, 968, 884, 622, 516; MS (EI) *m/z* (% rel. Int.): 296 ([M]⁺, 52), 163 (100), 148 (9), 135 (67), 120 (11), 105 (34), 91 (26); MS (ESI-pos) ber. für C₁₁H₁₁F₃O₄SNa: 319.0222 [M+Na]⁺, gef.: 319.0225.

2-{2-Methoxy-6-[(1E/Z)-1-propenyl]phenyl}-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan**(147)**

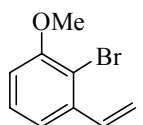
Eine Lösung aus Bis-(pinacolato)-diboran (452 mg, 1.78 mmol), 2-Methoxy-6-[(1E/Z)-1-propenyl]phenyltrifluormethansulfonat (**146**) (351 mg, 1.19 mmol; *E/Z*-Mischung (2/1)), Pd(Ph₃)₄ (139 mg, 0.12 mmol) und KOAc (699 mg, 7.12 mmol) in DMF (15 mL) wurde für 4 d bei 100 °C gerührt. Die grüne Lösung wurde mit Wasser versetzt und dreimal mit MTBE extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, und das Lösungsmittel am RV entfernt. Die Titelverbindung wurde nach Reinigung des Rückstands mittels FC (Hexan/MTBE-Gradient, max. 15% MTBE) als farblose Flüssigkeit erhalten (259 mg, 79%). Angegeben sind die Spektren des *E*-Isomers. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.21 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.79 (d, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 6.65 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 6.49 (dd, *J* = 15.6, 1.6 Hz, 1 H), 6.13 (dq, *J* = 15.6, 6.6 Hz, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 1.84 (dd, *J* = 6.6, 1.7 Hz, 3 H), 1.39 (s, 12 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 162.9, 143.1, 131.5, 130.3, 127.1, 121.2, 117.7, 108.1, 83.8 (2 C), 55.6, 24.8 (4 C), 18.6; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2977, 2835, 1658, 1596, 1567, 1462, 1341, 1305, 1248, 1145, 963, 858, 773; MS (EI) *m/z* (% rel. Int.): 274 ([M]⁺, 52), 259 (10), 232 (4), 217 (5), 201 (10), 174 (100), 158 (65), 143 (7), 129 (10), 115 (33), 105 (4), 83 (11); HRMS (EI) ber. für C₁₆H₂₃BO₃: 274.1740 [M]⁺, gef.: 274.1743.

Kaliumtrifluor{2-methoxy-6-[(1E/Z)-1-propenyl]phenyl}borat (149)

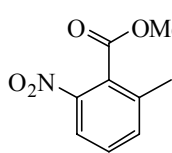
Zu einer Lösung aus 2-{2-Methoxy-6-[(1E/Z)-1-propenyl]phenyl}-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan (**147**) (20.8 mg, 0.08 mmol; *E/Z*-Mischung (2/1)) in Methanol (1.5 mL) wurde ges. KHF_{2(aq.)} (0.2 mL) zugetropft. Es fiel ein weißer Niederschlag aus. Nach 14 h Rühren bei RT wurde das Lösungsmittel am RV entfernt und der weiße Rückstand mit Aceton extrahiert. Nach Ausfällen mit Diethylether wurde die Titelverbindung als weißer Feststoff erhalten (19.3 mg, quant.). Angegeben sind die Spektren des *E*-Isomers. Smp.: Zersetzung oberhalb von 260 °C; ¹H NMR (400 MHz, Aceton-*d*₆): δ 7.24 (d, *J* = 15.7 Hz, 1 H), 6.93-6.84 (m, 1 H), 6.58-6.54 (m, 1 H), 5.70 (dq, *J* = 13.1, 6.5 Hz, 1 H), 3.61 (s, 3 H), 2.64 (s, 1 H), 1.66 (dd, *J* = 6.5, 1.7 Hz, 3 H); ¹³C NMR (100 MHz, Aceton-*d*₆): δ 145.7, 128.2 (2 C), 127.5, 123.1, 120.5, 112.0, 97.6, 57.8, 19.9; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3051, 2960, 2838, 1591, 1562, 1456, 1431, 1239, 956; MS (ESI-neg) *m/z*:: 469 ([2M-K]⁻, 52), 215 ([M-K]⁻); HRMS (ESI-neg) ber. für C₁₀H₁₁BF₃O₄: 215.0861 [M-K]⁻, gef.: 215.0856.

2-Brom-3-methoxybenzaldehyd (151)

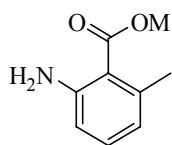
Eine Lösung aus *N,N,N'*-Trimethylethylendiamin (1.69 g, 16.5 mmol) in Toluol (30 mL) wurde bei 0 °C mit *n*-BuLi (1.65 M in Hexan, 9.4 mL, 15.5 mmol) versetzt und für 15 min bei RT gerührt. *m*-Anisaldehyd (**150**) (2.04 g, 1.82 mmol) wurde zugegeben, nach 15 min mit PhLi (1.9 M in THF, 23.7 mL, 16.5 mmol) versetzt und das Gemisch bei RT für 16 h gerührt. Die Lösung wurde auf -78 °C gekühlt, mit THF (30 mL) verdünnt, dann tropfenweise mit 1,2-Dibromtetrafluoroethan (23.4 g, 90 mmol) versetzt, auf RT auftauen gelassen und in Salzsäure (10%, 75 mL) bei 0 °C eingegossen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Toluol extrahiert, die vereinigten org. Phasen über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Der Rückstand wurde mittels FC (Hexan/EtOAc, 10/1) gereinigt und die Titelverbindung als weißer Feststoff erhalten (2.64 g, 82%). Smp.: 68-69 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.42 (s, 1 H), 7.50 (dd, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1 H), 7.36 (t, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 7.12 (dd, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1 H), 3.94 (s, 3 H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 192.2, 156.2, 134.7, 128.3, 121.4, 117.1, 116.9, 56.6; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3073, 2971, 2872, 1689, 1569, 1467, 1274, 1060, 902, 787; MS (EI) *m/z* (% rel. Int.): 214 ([M]⁺, 100), 199 (3), 186 (4), 170 (14), 157 (13), 143 (13), 133 (5), 119 (9), 104 (9), 92 (10), 76 (37), 63 (35); HRMS (EI) ber. für C₈H₇BrO₂: 213.9630 [M]⁺, gef.: 213.9630. Die analytischen Daten sind im Einklang mit den publizierten Werten.¹⁷⁰

2-Brom-1-methoxy-3-vinylbenzol (152)

Eine Lösung aus Methyl(triphenyl)phosphoniumbromid (795 mg, 2.23 mmol) und NaHMDS (1 M in THF, 2.23 mL, 2.23 mmol) in THF (26 mL) wurde für 1 h bei RT gerührt. Es wurde mit einer Lösung von Bromid **150** (319 mg, 1.48 mmol) in THF (12 mL) versetzt und für 1.5 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde am RV entfernt. Nach Reinigung des Rückstands mittels FC (Hexan/MTBE-Gradient, max. 5% MTBE) wurde die Titelverbindung als weiße Kristalle erhalten (303 mg, 96%). Smp.: 49-50 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.23 (t, *J* = 8.1 Hz, 1 H), 7.12-7.09 (m, 2 H), 6.81 (dd, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1 H), 5.69 (dd, *J* = 17.4, 1.1 Hz, 1 H), 5.36 (dd, *J* = 11.0, 1.1 Hz, 1 H), 3.89 (s, 3 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 156.1, 139.2, 136.1, 127.8, 119.0, 116.9, 113.3, 110.8, 56.4; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3071, 2963, 2838, 1619, 1564, 1471, 1401, 1270, 991; MS (EI) *m/z* (% rel. Int.): 212 ([M]⁺, 100), 199 (8), 182 (2), 169 (13), 133 (21), 118 (38), 103 (23), 90 (34), 77 (13), 63 (21); HRMS (EI) ber. für C₉H₉BrO: 211.9837 [M]⁺, gef.: 211.9835.

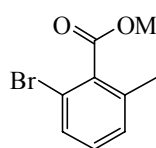
Methyl-2-methyl-6-nitrobenzoat (161)

Eine Mischung von 2-Methyl-6-nitrobenzoesäure (**160**) (800 mg, 4.42 mmol) in Aceton (10 mL), K_2CO_3 (3.05 g, 22.1 mmol) und Methyljodid (1.25 g, 8.84 mmol) wurde für 3 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde durch Kieselgel filtriert und das Lösungsmittel am RV entfernt. Der Rückstand wurde mit MTBE versetzt, mit ges. $NaHCO_{3(aq)}$ und ges. NaCl-Lösung gewaschen, die organische Phase über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Die Titelverbindung wurde als gelb-roter Feststoff erhalten (0.86 g, quant.). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.99 (d, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 7.56-7.44 (m, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H).

Methyl-2-amino-6-methylbenzoat (162)

Methyl-2-methyl-6-nitrobenzoat (**161**) (500 mg, 2.56 mmol) wurde in Ethanol (17 mL) gelöst und mit Pd (10% auf Kohle, 20 mg) versetzt. Die Suspension wurde unter H_2 -Atmosphäre (1 bar) wurde bei RT für 18 h gerührt. Es wurde durch Celite filtriert und das Filtrat eingeeengt. Die Titelverbindung wurde ohne weitere Reinigung als braune Flüssigkeit erhalten (414 mg, quant.). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.07 (t, $J = 7.8$ Hz, 1 H), 6.53-6.51 (m, 2 H), 5.14 (bs, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H).

Die analytischen Daten sind im Einklang mit den publizierten Werten.²¹⁷

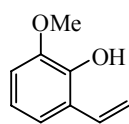
Methyl-2-brom-6-methylbenzoat (158)

Zu einer Lösung von Methyl-2-amino-6-methylbenzoat (**162**) (1.76 g, 10.7 mmol) in HBr (40% in H_2O , 12 mL) bei 0 °C wurde eine Lösung von $NaNO_2$ (1.76 g, 25.6 mmol) in H_2O (6 mL) gegeben, wobei die Temperatur bei 0 °C gehalten wurde. Nach 20 min wurde in eine Suspension von CuBr (2.75 g, 19.2 mmol) und HBr (40% in H_2O , 12 mL) transferiert und für 16 h bei RT gerührt. Es wurde mit MTBE versetzt und die org. Phase mit ges. $NaHCO_{3(aq)}$ und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Die Titelverbindung wurde nach Reinigung des Rückstands mittels FC (Hexan/MTBE-Gradient, max. 10% MTBE) als gelbe Flüssigkeit erhalten (2.37 g, 97%). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.40 (t, $J = 4.5$ Hz, 1 H), 7.15-7.14 (m, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 168.4, 137.0, 135.9, 130.4, 129.9, 128.9, 119.1, 52.5, 19.7; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3062, 2998, 2952, 1736, 1594, 1566, 1450, 1279, 774$; MS (EI) m/z (% rel. Int.): 228 ($[M]^+$, 47), 197 (100), 171 (21), 169 (21), 90 (40), 89 (40); HRMS (EI) ber. für

$C_9H_9BrO_2$: 227.9784 $[M]^+$, gef.: 227.9786; Anal. ber. für $C_9H_9BrO_2$: C 47.19, H 3.96, gef.: C 47.06, H 3.87.

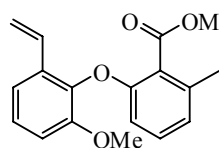
Die analytischen Daten sind im Einklang mit den publizierten Werten.²¹⁸

2-Methoxy-6-vinylphenol (159)



Eine Lösung aus Methyl(triphenyl)phosphonium bromid (4.93 g, 13.8 mmol) in THF (100 mL) wurde mit NaHMDS (1 M in THF, 13.8 mL, 13.8 mmol) versetzt und für 1 h bei RT gerührt. Eine Lösung von *o*-Vanillin (**163**) (1.00 g, 6.57 mmol) in THF (40 mL) wurde zugegeben und für 2 h bei RT gerührt. Es wurde durch Celite filtriert und das Lösungsmittel am RV entfernt. Der Rückstand wurde mit Wasser versetzt und mit Salzsäure (3 M) auf pH 1 gebracht, dreimal mit MTBE extrahiert, die vereinigten org. Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet, durch Kieselgel filtriert und das Lösungsmittel am RV entfernt. Die Titelverbindung wurde nach Reinigung des Rohprodukts mittels FC (Hexan/MTBE-Gradient, max. 20% MTBE) als farblose Flüssigkeit erhalten (695 mg, 70%). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.08-6.97 (m, 2 H), 6.83-6.75 (m, 2 H), 5.88 (s, 1 H), 5.80 (dd, $J = 17.7, 1.5$ Hz, 1 H), 5.30 (dd, $J = 11.2, 1.5$ Hz, 1 H), 3.89 (s, 3 H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 146.7, 143.3, 131.1, 123.9, 119.4, 118.8, 114.8, 106.6, 56.1; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3512, 3086, 3012, 2939, 2905, 1613, 1584, 1477, 1442, 1283, 1261, 1070, 788, 735$; MS (EI) m/z (% rel. Int.): 150 ($[M]^+$, 100), 135 (24), 107 (56), 77 (28); HRMS (EI) ber. für $C_9H_{10}O_2$: 150.0679 $[M]^+$, gef.: 150.0681; Anal. ber. für $C_9H_{10}O_2$: C 71.98, H 6.71, gef.: C 71.78, H 6.77.

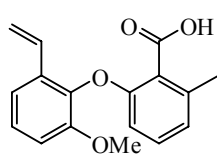
Methyl-2-(2-methoxy-6-vinylphenoxy)-6-methylbenzoat (164)



Eine Mischung aus Methyl-2-brom-6-methylbenzoat (**158**) (0.98 g, 4.27 mmol), 2-Methoxy-6-vinylphenol (**159**) (641 mg, 4.27 mmol), CuO (68.0 mg, 0.85 mmol) und K_2CO_3 (1.20 g, 8.54 mmol) in Pyridin (10 mL) wurde im geschlossenen Rohr bei 130 °C für 24 h gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde in Salzsäure (1.5 M, 50 mL) gegossen und die wässrige Phase dreimal mit MTBE extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet, durch Kieselgel filtriert und das Lösungsmittel am RV entfernt. Die Titelverbindung wurde nach Reinigung des Rückstands mittels FC (Hexan/MTBE-Gradient, max. 15% MTBE) als gelbes Öl erhalten (701 mg, 55%). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.23-7.14 (m, 2 H), 7.05 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 6.91-6.81 (m, 3 H), 6.26 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 5.76 (dd, $J = 17.7, 1.2$ Hz, 1 H), 5.25 (dd, $J = 11.1, 1.2$ Hz, 1 H),

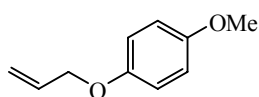
3.95 (s, 3 H), 3.74 (s, 3 H), 2.36 (s, 3 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 168.5, 155.3, 152.8, 140.4, 136.7, 132.5, 130.5, 130.0, 125.7, 123.1, 117.9, 116.1, 112.1, 110.8, 95.6, 56.2, 52.2, 19.4; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3010, 2951, 2838, 1732, 1586, 1461, 1440, 1273, 996, 956, 919, 771, 737; MS (EI) m/z (% rel. Int.): 298 ($[\text{M}]^+$, 100), 267(55), 251 (29), 238 (42), 223 (22), 195 (22); HRMS (ESI-pos) ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{Na}$: 321.1095 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef.: 321.1097; Anal. ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_4$: C 72.47, H 6.08, gef.: C 72.56, H 5.96.

2-(2-Methoxy-6-vinylphenoxy)-6-methylbenzoesäure (157)



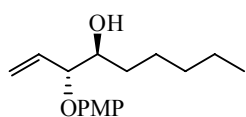
Diarylether **164** (183 mg, 0.61 mmol) wurde in einer Mischung aus Natronlauge (2 M, 5 mL) und Methanol (5 mL) für 48 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde mit Wasser verdünnt und die wässrige Phase einmal mit MTBE extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden verworfen, die wässrige Phase mit Salzsäure (3 M) auf pH 1 gebracht und dreimal mit MTBE extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Die Titelverbindung wurde ohne weitere Reinigung als leicht brauner Feststoff erhalten (173 mg, quant.). Smp.: 106-107 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.29-7.12 (m, 3 H), 6.94-6.87 (m, 3 H), 6.42 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 5.84 (d, J = 17.7 Hz, 1 H), 5.34 (d, J = 11.1 Hz, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 2.55 (s, 3 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 167.4, 156.2, 151.4, 140.8, 140.1, 133.0, 131.2, 130.1, 126.1, 125.3, 121.6, 118.3, 117.1, 112.3, 111.8, 56.2, 20.7; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3073, 2839, 2658, 2564, 1699, 1585, 1461, 1414, 1272, 1068, 994, 919, 779; MS (EI) m/z (% rel. Int.): 284 ($[\text{M}]^+$, 100), 266 (50), 251 (19), 238 (27), 223 (16), 195 (19), 135 (81), 77 (29); HRMS (ESI-pos) ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{Na}$: 307.0940 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef.: 307.0941; Anal. ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_4$: C 71.85, H 5.67, gef.: C 71.66, H 5.61.

1-Allyloxy-4-methoxybenzol (176)



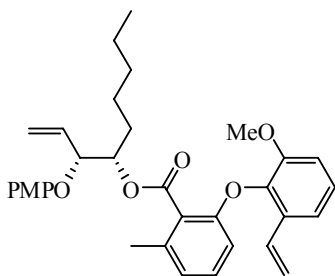
Eine Mischung von *p*-Methoxyphenol (**175**) (5.00 g, 40.3 mmol), Allylbromid (19.5 g, 161 mmol) und K_2CO_3 (45.0 g, 322 mmol) in Aceton (150 mL) wurde für 24 h zum Rückfluss erhitzt. Der Bodensatz wurde abfiltriert und das Lösungsmittel am RV entfernt. Die Titelverbindung wurde ohne weitere Aufarbeitung als farblose Flüssigkeit erhalten (6.61 g, quant.). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.88-6.81 (m, 4 H), 6.11-5.99 (m, 1 H), 5.39 (dd, J = 17.3, 1.5 Hz, 1 H), 5.27 (dd, J = 10.5, 1.4 Hz, 1 H), 4.49 (dt, J = 5.3, 1.5 Hz, 2 H), 3.77 (s, 3 H).

Die analytischen Daten sind im Einklang mit den publizierten Werten.²¹⁹

(3R,4S)-3-(4-Methoxyphenoxy)-1-nonen-4-ol (140)

Zu einer Lösung von 1-Allyloxy-4-methoxybenzol (**176**) (2.42 g, 14.7 mmol) in THF (80 mL) wurde *s*-BuLi (1.3 M in Cyclohexan, 10.5 mL, 14.7 mmol) bei -78 °C zugetropft und das Gemisch für 50 min gerührt. Diese Lösung wurde zu einer Suspension von CpTiCl(*S,S*-Taddol) (**174**) (10.4 g, 17.0 mmol) in Diethylether (66 mL) bei -78 °C gegeben und für 3 h gerührt. Hexanal (1.13 g, 11.3 mmol) in Diethylether (5 mL) wurde zugetropft und das Gemisch für 4 h gerührt. Es wurde durch Zugabe von ges. NH₄F_(aq.) (100 mL) hydrolysiert und die Mischung für 16 h bei RT gerührt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit MTBE extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Die Titelverbindung wurde nach Reinigung des Rückstands mittels FC (Hexan/MTBE-Gradient, max. 20% MTBE) als gelbes Öl erhalten (2.84 g, 95%).

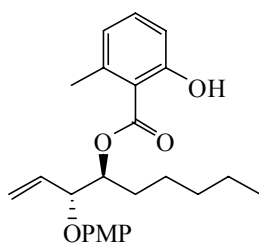
$[\alpha]_D^{20} = -9.1^\circ$ ($c = 1$, CHCl₃); $de > 95\%$; $ee = 91.3\%$; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.88-6.79 (m, 4 H), 5.88 (ddd, $J = 17.4, 10.6, 6.8$ Hz, 1 H), 5.34 (d, $J = 9.6$ Hz, 1 H), 5.32 (d, $J = 17.3$ Hz, 1 H), 4.45-4.43 (m, 1 H), 3.86-3.82 (m, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 1.95 (bs, 1 H), 1.59-1.29 (m, 8 H), 0.90 (t, $J = 6.8$ Hz, 3 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 154.3, 151.9, 134.1, 119.5, 117.6 (2 C), 114.6 (2 C), 83.6, 73.3, 55.7, 32.2, 31.8, 25.5, 22.6, 14.0; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3438, 3063, 2953, 2932, 1643, 1591, 1507, 1227, 1039, 994, 928, 824$; MS (EI) m/z (% rel. Int.): 264 ([M]⁺, 7), 164 (11), 124 (100), 109 (12); HRMS (ESI-pos) ber. für C₁₆H₂₄O₃Na: 287.1623 [M+Na]⁺, gef.: 287.1618; Anal. ber. für C₁₆H₂₄O₃: C 72.69, H 9.15, gef.: C 72.60, H 9.16.

(1S,2R)-2-(4-Methoxyphenoxy)-1-pentyl-3-butenyl-2-(2-methoxy-6-vinylphenoxy)-6-methylbenzoat (137)

Zu einer Lösung von 2-Chlor-1-methylpyridiniumiodid (202 mg, 0.79 mmol) in Acetonitril (2 mL) wurde eine Mischung von Säure **157** (150 mg, 0.53 mmol), Homoallylalkohol **140** (70.0 mg, 0.79 mmol) und NEt₃ (107 mg, 1.06 mmol) in Acetonitril (2 mL) gegeben. Es wurde für 21 h zum Rückfluss erhitzt, anschließend mit Wasser verdünnt und mit Salzsäure (3 M) auf pH 1 gebracht. Die wässrige Phase wurde dreimal mit MTBE extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, und das Lösungsmittel am RV entfernt. Die Titelverbindung wurde nach Reinigung des Rückstands mittels FC (Hexan/MTBE-Gradient,

max. 20% MTBE) als gelbes Öl erhalten (115 mg, 82%). $[\alpha]_D^{20} = -5.1^\circ$ ($c = 1$, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.20-6.67 (m, 10 H), 6.22 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 5.96 (ddd, $J = 17.0, 10.6$ Hz, 6.3 Hz, 1 H), 5.73 (d, $J = 17.7$ Hz, 1 H), 5.41 (dt, $J = 9.6, 3.6$ Hz, 1 H), 5.34 (d, $J = 17.4$ Hz, 1 H), 5.29 (d, $J = 10.6$ Hz, 1 H), 5.20 (d, $J = 11.2$ Hz, 1 H), 4.78 (dd, $J = 6.1, 4.0$ Hz, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 3.67 (s, 3 H), 2.34 (s, 3 H), 1.89-1.18 (m, 8 H), 0.77 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 167.8, 155.3, 153.9, 152.7, 152.1, 140.3, 136.7, 134.3, 132.4, 130.5, 129.8, 125.6, 123.4, 123.1, 119.0, 117.7 (2 C), 117.3, 115.9, 114.3 (2 C), 112.0, 110.5, 81.0, 76.1, 56.0, 55.6, 31.7, 29.3, 25.1, 22.4, 19.4, 13.9; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3069, 2955, 2931, 2860, 1828, 1585, 1506, 1462, 1273, 1227, 1072, 993, 916, 825, 766$; MS (EI) m/z (% rel. Int.): 530 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 6), 407 (71), 267 (100), 123 (3); HRMS (ESI-pos) ber. für $\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{O}_6\text{Na}$: 553.2558 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef.: 553.2561; Anal. ber. für $\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{O}_6$: C 74.69, H 7.22, gef.: C 74.61, H 7.16.

(1S,2R)-2-(4-Methoxyphenoxy)-1-pentyl-3-butenyl 2-hydroxy-6-methylbenzoat (179)

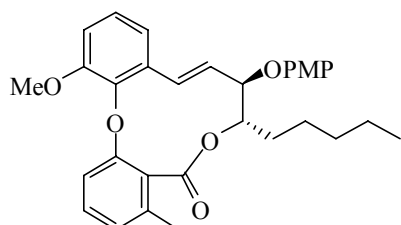


Zu einer Suspension von Homoallylalkohol **140** (135 mg, 0.51 mmol) und NaH (86.2 mg, 3.59 mmol) in THF (2 mL) wurde 2,2,5-Trimethyl-4H-1,3-benzodioxin-4-on (**141**) (108 mg, 0.56 mmol) gegeben und für 3 d bei RT gerührt. Die braune Suspension wurde mit ges. $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$ hydrolysiert und dreimal mit MTBE extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, und das Lösungsmittel am RV entfernt. Die Titelverbindung wurde nach Reinigung des Rückstands mittels FC (Hexan/MTBE-Gradient, max. 8% MTBE) als farblose Flüssigkeit erhalten (165 mg, 84%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 11.22 (s, 1 H), 6.84-6.76 (m, 7 H), 5.92 (ddd, $J = 17.2, 10.6, 6.3$ Hz, 1 H), 5.46-5.34 (m, 3 H), 4.73-4.70 (m, 1 H), 3.74 (s, 3 H), 2.54 (s, 3 H), 1.98-1.76 (m, 2 H), 1.46-1.26 (m, 6 H), 0.87 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 171.2, 154.3, 152.0, 141.5, 135.0, 134.2, 134.1, 125.7, 122.9, 119.6, 117.5 (2 C), 115.7, 114.6 (2 C), 81.1, 76.7, 55.7, 31.6, 29.3, 25.3, 24.2, 22.4, 14.0; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3057, 2956, 1655, 1607, 1507, 1461, 1252, 1212, 1038, 991, 933, 824$; MS (EI) m/z (% rel. Int.): 398 ($[\text{M}]^+$, 4), 275 (54), 135 (100), 124 (15); HRMS (ESI-pos) ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{Na}$: 421.1985 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef.: 421.1983; Anal. ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_5$: C 72.34, H 7.59, gef.: C 72.22, H 7.43.

(7*S*,8*R*)-14-Methoxy-8-(4-methoxyphenoxy)-4-methyl-7-pentyl-7,8-dihydro-5*H*-dibenzo[*b,j*][1,5]dioxacycloundecin-5-on

Eine Lösung aus Dien **137** (152.0 mg, 0.286 mmol) in Toluol (2 mL) wurde zu einer Lösung von $\text{Cl}_2\text{Ru}(=\text{CHPh})(\text{IMes})(\text{PCy}_3)$ (**14**) (48.0 mg, 0.06 mmol) in Toluol (50 mL) gegeben und das Gemisch für 48 h bei 80 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde am RV entfernt und der Rückstand mittels FC (Hexan/EtOAc-Gradient, max. 20% EtOAc) gereinigt. Das *E*-Isomer wurde als weißer Feststoff erhalten (65.1 mg, 45%). Eine zweite Fraktion enthielt neben dem *Z*-Isomer noch *E*-Isomer als Verunreinigung. Diese wurde mittels HPLC gereinigt und ergab das *Z*-Isomer (18.0 mg, 13%) als farbloses Öl (Bedingungen siehe S. 96).

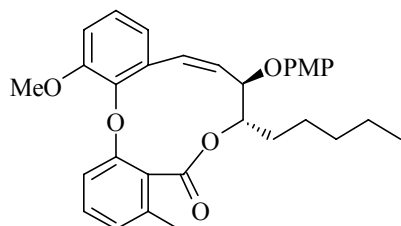
***E*-Isomer (*E*-180):** Smp.: 49-50 °C; $[\alpha]_D^{20} = +75.8^\circ$ ($c = 1$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,



CDCl_3): δ 7.13-7.07 (m, 2 H), 6.93-6.80 (m, 6 H), 6.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 6.61 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 6.35 (d, $J = 16.1$ Hz, 1 H), 5.94 (dd, $J = 16.1, 9.6$ Hz, 1 H), 5.48 (dt, $J = 9.3, 2.1$ Hz, 1 H), 4.41 (m, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 2.12-1.19 (m, 8 H), 0.92 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 167.5, 154.3, 154.0, 153.6, 152.1, 143.0, 135.9, 134.7, 133.5, 129.8, 129.5, 128.5, 126.5, 125.4, 123.8, 121.5, 117.9$ (2 C), 114.5 (2 C), 111.7, 83.6, 75.3, 56.0, 55.7, 32.1, 31.6, 25.3, 22.5, 19.3, 14.0; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3067, 2955, 2930, 2858, 1739, 1584, 1506, 1459, 1225, 1072, 956, 825, 779, 762$; MS (EI) m/z (% rel. Int.): 502 ($[\text{M}]^+$, 5), 402 (1), 379 (23), 241 (100), 225 (13), 139 (45); HRMS (ESI-pos) ber. für $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{O}_6\text{Na}$: 525.2247 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef.: 525.2248; Anal. ber. für $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{O}_6$: C 74.08, H 6.82, gef.: C 74.17, H 6.88.

***Z*-Isomer (*Z*-180):** $[\alpha]_D^{20} = -77.0^\circ$ ($c 1.05$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.20-

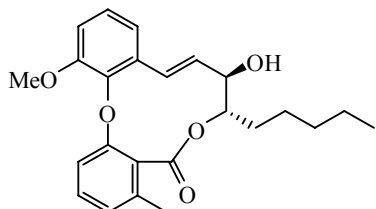


7.15 (m, 2 H), 6.97 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 6.92 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 6.75 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 6.70-6.66 (m, 3 H), 6.62-6.60 (m, 2 H), 6.42 (d, $J = 11.8$ Hz, 1 H), 5.67 (dd, $J = 11.7, 9.8$ Hz, 1 H), 5.23 (t, $J = 7.4$ Hz, 1 H), 4.83 (t, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.73 (s, 3 H), 2.46 (s, 3 H), 1.99-1.28 (m,

8 H), 0.87 (t, $J = 6.9$ Hz, 3 H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta 168.1, 156.4, 154.1, 153.1, 151.6, 142.7, 139.7, 132.9, 131.3, 131.0, 129.1, 125.4$ (2 C), 123.8, 122.0, 117.1 (2 C), 116.4, 114.4 (2 C), 112.1, 77.8, 77.2, 55.9, 55.7, 31.6, 30.4, 25.2, 22.6, 20.3, 14.0; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3066, 2955, 2929, 2858, 1717, 1597, 1506, 1465, 1274, 1227, 1077, 826, 791, 762, 712$; MS (EI) m/z (% rel. Int.): 502 ($[\text{M}]^+$, 7), 402 (1), 379 (32), 241 (100), 225 (23), 139 (63); HRMS

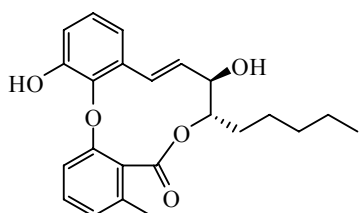
(ESI-pos) ber. für $C_{31}H_{34}O_6Na$: 525.2253 $[M+Na]^+$, gef.: 525.2248; Anal. ber. für $C_{31}H_{34}O_6$: C 74.08, H 6.82; gef.: C 73.89, H 6.74.

(7*S*,8*R*)-8-Hydroxy-14-methoxy-4-methyl-7-pentyl-7,8-dihydro-5*H*-dibenzo[*b,j*][1,5]dioxacycloundecin-5-on (181)



Zu einer Lösung von Cyclus **E-180** (51.2 mg, 0.102 mmol) in einer Acetonitril/Wasser-Mischung (4/1, 2 mL) bei 0 °C wurde eine Mischung von Cerammoniumnitrat (78.0 mg, 0.143 mmol) in einer Acetonitril/Wasser-Mischung (4/1, 8 mL) gegeben und für 60 min gerührt. Die Mischung wurde durch Kieselgel filtriert und die wässrige Phase dreimal mit MTBE extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet, und das Lösungsmittel am RV entfernt. Die Titelverbindung wurde nach Reinigung des Rückstands mittels FC (Hexan/EtOAc-Gradient, max. 30% EtOAc) als weißer Feststoff erhalten (27 mg, 67%). Smp.: 223-224 °C; $[\alpha]_D^{20} = +43.0^\circ$ ($c = 1$, $CHCl_3$); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.12 (t, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 7.09 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 6.93 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 6.84 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 6.75 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H), 6.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 6.29 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H), 6.00 (dd, $J = 15.9, 9.2$ Hz, 1 H), 5.22 (dt, $J = 9.2, 2.4$ Hz, 1 H), 4.06 (t, $J = 9.3$ Hz, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 2.35 (s, 3 H), 2.11-2.05 (m, 1 H), 1.83 (bs, 1 H), 1.74-1.33 (m, 7 H), 0.92 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 167.8, 154.0, 153.7, 143.0, 137.6, 134.7, 133.5, 129.7, 128.0, 126.6, 125.5, 123.8, 121.5, 114.4, 111.6, 77.1, 77.0, 56.0, 31.8, 31.6, 25.3, 22.5, 19.3, 14.0$; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3505, 2954, 2924, 1720, 1584, 1458, 1272, 1083, 968, 783, 767$; MS (EI) m/z (% rel. Int.): 396 ($[M]^+$, 1), 296 (24), 267 (100), 250 (7), 182 (2), 161 (7), 135 (6); HRMS (ESI-pos) ber. für $C_{24}H_{28}O_5Na$: 419.1828 $[M+Na]^+$, gef.: 419.1829; Anal. ber. für $C_{24}H_{28}O_5$: C 72.70, H 7.12, gef.: C 72.58, H 7.04.

Aspercyclid C (136)

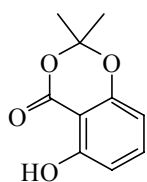


Zu einer Lösung von BBr_3 (1 M in CH_2Cl_2 , 0.46 mL, 0.46 mmol) bei -78 °C wurde eine Lösung von Cyclus **181** (12.1 mg, 0.03 mmol) in Dichlormethan (1 mL) gegeben. Bei dieser Temperatur wurde für 30 min gerührt und anschließend für 9 h bei 0 °C. Bei -78 °C wurde durch Zugabe von ges. $NaHCO_{3(aq)}$ hydrolysiert, auftauen gelassen, für 30 min bei RT gerührt und die wässrige Phase dreimal mit MTBE extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. NaCl-

Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, und das Lösungsmittel am RV entfernt. Aspercyclid C wurde nach Reinigung des Rohprodukts mittels FC (Hexan/EtOAc-Gradient, max. 30% EtOAc) als weißer Feststoff erhalten (5.10 mg, 44%). Smp.: 89-90 °C; $[\alpha]_D^{20} = +229.7^\circ$ ($c = 0.39$, MeOH); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.13$ (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 7.07 (t, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 6.98 (dd, $J = 8.1, 1.6$ Hz, 1 H), 6.90 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 6.68 (bd, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 6.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 6.27 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H), 5.99 (dd, $J = 15.9, 9.5$ Hz, 1 H), 5.22 (dt, $J = 9.3, 2.0$ Hz, 1 H), 4.04 (t, $J = 9.3$ Hz, 1 H), 2.37 (s, 3 H), 2.07 (m, 1 H), 1.72-1.65 (m, 3 H), 1.55 (m, 2 H), 1.37 (m, 4 H), 0.93 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 167.8, 153.7, 150.0, 141.9, 137.5, 135.4, 132.5, 130.3, 128.1, 126.7, 126.0, 125.0, 121.4, 115.5, 114.7, 77.5, 77.0, 31.6, 31.6, 25.3, 22.5, 19.5, 14.0; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3248, 2957, 2924, 2859, 1709, 1588, 1458, 1267, 963, 763$; MS (EI) m/z (% rel. Int.): 382 ($[\text{M}]^+$, 1), 282 (50), 264 (29), 254 (22), 253 (100), 236 (30), 211 (10), 135 (19); HRMS (ESI-pos) ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{Na}$: 405.1675 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef.: 405.1672; Anal. ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_5$: C 72.23, H 6.85, gef.: C 72.18, H 6.73.

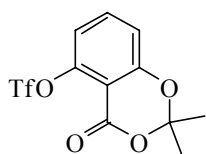
Die analytischen Daten sind im Einklang mit den publizierten Werten.¹²¹ Der Drehwert ist jedoch signifikant größer als der in der Literatur beschriebene Wert von $[\alpha]_D^{20} = +122.5$ ($c = 0.39$ MeOH).

5-Hydroxy-2,2-dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-4-on



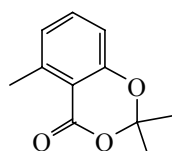
Zu einer Lösung von 2,6-Dihydroxybenzoesäure (2.0 g, 13 mmol), DMAP (79 mg, 0.7 mmol) und Aceton (1.27 mL, 17 mmol) in DME (10 mL) wurde bei RT eine Lösung von Thionylchlorid (2.14 g, 18.0 mmol) in DME (5 mL) während 1 h zugetropft. Es wurde dabei darauf geachtet, dass die Reaktionstemperatur unterhalb 30 °C blieb. Das Gemisch wurde bei RT für 22 h gerührt, das Lösungsmittel anschließend am RV entfernt und der Rückstand mittels FC (Hexan/MTBE-Gradient, max. 10% MTBE) gereinigt. Die Titelverbindung wurde als leicht gelber Feststoff erhalten (1.82 mg, 72%). Smp.: 63-64 °C; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 10.34 (s, 1 H), 7.41 (t, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 6.63 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 6.44 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 1.75 (s, 6 H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 165.4, 161.4, 155.5, 137.9, 110.8, 107.2, 107.1, 99.3, 25.6 (2 C); IR (Film): $\tilde{\nu} = 3202, 1692, 1632, 1473, 1208, 1082, 806$; MS (EI) m/z (% rel. Int.): 194 ($[\text{M}]^+$, 24), 136 (100), 108 (40), 80 (50), 59 (4), 52 (7), 43 (6); HRMS (ESI-pos) ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_4\text{Na}$: 217.0471 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef.: 217.0472.

Die analytischen Daten sind im Einklang mit den publizierten Werten.²²⁰

2,2-Dimethyl-4-oxo-4H-1,3-benzodioxin-5-yltrifluormethansulfonat

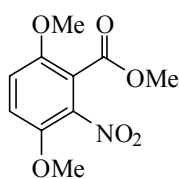
Eine Lösung von 5-Hydroxy-2,2-dimethyl-4H-1,3-benzodioxin-4-on (1.28 g, 6.59 mmol) und NEt_3 (2.00 g, 19.8 mmol) in Dichlormethan (10 mL) wurde bei 0 °C tropfenweise mit Tf_2O (2.23 g, 7.91 mmol) versetzt. Nach 20 min wurde Dichlormethan (5 mL) zugegeben und die organische Phase zuerst mit ges. $\text{NaHCO}_3(\text{aq.})$, dann mit ges. NaCl -Lösung gewaschen. Das Lösungsmittel wurde am RV entfernt und die Titelverbindung nach Reinigung des Rückstands mittels (Hexan/EtOAc-Gradient, max. 30% EtOAc) als weißer Feststoff erhalten (1.72 g, 80%). Smp.: 115-116 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.61 (t, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.06 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.00 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 1.76 (s, 6 H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 157.4, 157.0, 148.8, 136.2, 120.9, 117.8, 116.6, 108.3, 106.9, 25.5 (2 C); IR (Film): $\tilde{\nu} = 3113, 2996, 1747, 1622, 1476, 1440, 1219, 1207, 1142, 1024, 855, 631, 604$; MS (EI) m/z (% rel. Int.): 326 ($[\text{M}]^+$, 13), 268 (100), 176 (24), 138 (19), 107 (51), 69 (17), 43 (16); HRMS (ESI-pos) ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{F}_3\text{O}_6\text{SNa}$: 348.9964 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef.: 348.9965.

Die analytischen Daten sind im Einklang mit den publizierten Werten.²²¹

2,2,5-Trimethyl-4H-1,3-benzodioxin-4-on (141)

MeO-9-BBN-MeLi (0.5 M in THF, 12 mL, 6.0 mmol) wurde zu einer Lösung von $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (146 mg, 0.20 mmol) in THF (50 mL) gegeben. 2,2-Dimethyl-4-oxo-4H-1,3-benzodioxin-5-yltrifluormethansulfonat (1.63 g, 5.00 mmol) wurde addiert und die Lösung für 24 h zum Rückfluss erhitzt. Es wurde durch Kieselgel filtriert und das Lösungsmittel am RV entfernt. Nach Reinigung des Rückstands mittels FC (Hexan/MTBE-Gradient, max. 5% MTBE) wurde die Titelverbindung als weißer Feststoff erhalten (485 mg, 50%). Smp.: 78-79 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.38 (t, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 6.92 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 6.80 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 2.68 (s, 3 H), 1.70 (s, 6 H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 160.6, 157.0, 143.5, 135.0, 125.7, 115.0, 112.4, 105.1, 25.7 (2 C), 21.9; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3074, 2989, 1727, 1606, 1477, 1391, 1377, 1311, 1270, 1054, 922, 795, 692$; MS (EI) m/z (% rel. Int.): 192 ($[\text{M}]^+$, 16), 134 (100), 106 (28), 89 (1), 78 (15), 63 (3); HRMS (ESI-pos) ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{Na}$: 215.0679 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef.: 215.0682.

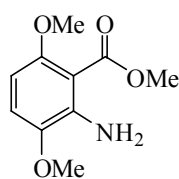
Die analytischen Daten sind im Einklang mit den publizierten Werten.²²²

Methyl-3,6-dimethoxy-2-nitrobenzoat (186)

Eine Mischung von 3,6-Dimethoxy-2-nitrobenzoesäure (**185**) (5.71 g, 25.1 mmol), Methyljodid (10.7 g, 75.4 mmol) und K_2CO_3 (21.0 g, 151 mmol) in Aceton (150 mL) wurde für 12 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde durch Celite filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Der

Rückstand wurde mittels FC (Hexan/EtOAc-Gradient, max. 55% EtOAc) gereinigt. Die Titelverbindung wurde als gelber Feststoff erhalten (4.57 g, 75%). Smp.: 117-118 °C; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.10 (ABq, $J = 9.3$ Hz, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 163.4, 150.7, 145.4, 145.5, 118.3, 116.0, 115.7, 57.3, 57.1, 53.2; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3101, 2952, 2848, 1743, 1580, 1531, 1442, 1365, 1272, 1055, 804$; MS (EI) m/z (% rel. Int.): 241 ($[M]^+$, 100), 224 (10), 210 (40), 194 (25), 180 (14), 165 (20), 150 (15), 137 (29), 121 (13), 107 (9), 92 (6), 76 (24); HRMS (ESI-pos) ber. für $C_{10}H_{11}NO_6Na$: 264.0479 $[M+Na]^+$, gef.: 264.0475.

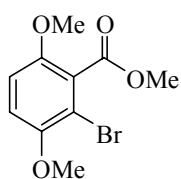
Die analytischen Daten sind im Einklang mit den publizierten Werten.²⁰⁰

Methyl-2-amino-3,6-dimethoxybenzoat (187)

Zu einer Lösung von Methyl-3,6-dimethoxy-2-nitrobenzoat (**186**) (4.57 g, 19.0 mmol) in Ethanol (600 mL) wurde Pd (10% auf Kohle, 150 mg) gegeben und die Suspension unter H_2 -Atmosphäre (1 bar) bei RT für 18 h gerührt. Es wurde durch Celite und Kieselgel filtriert und das Lösungsmittel

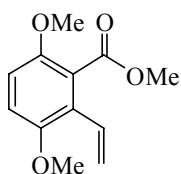
am RV entfernt. Die Titelverbindung wurde als gelbes Öl erhalten (3.95 g, quant.). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.74 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 6.15 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 3.78 (s, 3 H); ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 168.5, 153.9, 141.6, 140.6, 112.7, 104.6, 98.3, 56.4, 56.1, 51.8; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3489, 3379, 2950, 2837, 1727, 1614, 1485, 1437, 1308, 1272, 1079, 798$; MS (EI) m/z (% rel. Int.): 211 ($[M]^+$, 100), 196 (40), 179 (33), 164 (97), 150 (20), 136 (33), 122 (19), 108 (5), 94 (7), 78 (5); HRMS (ESI-pos) ber. für $C_{10}H_{13}NO_4Na$: 234.0737 $[M+Na]^+$, gef.: 234.0734.

Die analytischen Daten sind im Einklang mit den publizierten Werten.²⁰⁰

Methyl-2-brom-3,6-dimethoxybenzoat (188)

Methyl-2-amino-3,6-dimethoxybenzoat (**187**) (100 mg, 0.47 mmol) wurde mit HBr (40% in H₂O, 5.2 mL) gerührt. Es bildete sich eine weiß-braune Suspension, die mit HBr (40% in H₂O, 21 mL) verdünnt wurde. Die Suspension wurde auf 0 °C gebracht und eine Lösung von NaNO₂ (1.01 g, 14.6 mmol) in Wasser (2.6 mL) zugetropft, wobei die Temperatur unterhalb von 5 °C gehalten wurde. Diese Lösung wurde zu einer siedenden Lösung von CuBr (1.26 g, 8.75 mmol) in HBr (40% in H₂O, 1.5 mL) getropft. Es wurde für 10 min zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde mehrmals mit Diethylether extrahiert, bis die organische Phase farblos war. Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Die Titelverbindung wurde als weiß-braune Kristalle erhalten (3.33 g, 91%). Smp.: 95-96 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.86 (ABq, *J* = 9.1 Hz, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 3.85 (s, 3H), 3.79 (s, 3 H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 166.4, 150.8, 150.3, 127.5, 113.1, 110.9, 109.9, 57.0, 56.6, 52.7; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3017, 2949, 1736, 1574, 1483, 1431, 1284, 1262, 1055, 1029, 801; MS (EI) *m/z* (% rel. Int.): 274 ([M]⁺, 100), 259 (35), 243 (79), 228 (9), 215 (9), 200 (5), 185 (10), 157 (11), 137 (20); HRMS (ESI-pos) ber. für C₁₀H₁₁BrO₄Na: 296.9733 [M+Na]⁺, gef.: 296.9731.

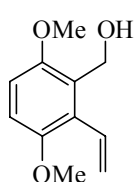
Die analytischen Daten sind im Einklang mit den publizierten Werten.²⁰⁰

Methyl-3,6-dimethoxy-2-vinylbenzoat (189)

Eine Lösung aus Pd(PPh₃)₄ (42.0 mg, 0.04 mmol) und LiCl (39 mg, 0.9 mmol) in Toluol (1.5 mL) wurde für 10 min bei RT gerührt. Danach wurde eine Lösung aus Methyl-2-brom-3,6-dimethoxybenzoat (**188**) (100 mg, 0.36 mmol) und Tributylvinylzinn (127 mg, 0.40 mmol) in Toluol (1.5 mL) zugegeben und das Gemisch bei 90 °C für 15 h und danach für weitere 48 h bei 110 °C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde mit Wasser (10 mL) hydrolysiert. Die wässrige Phase wurde dreimal mit MTBE extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden zweimal mit NH₄Cl_(aq.) und einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Die Titelverbindung wurde nach Reinigung des Rückstands mittels FC (Hexan/EtOAc-Gradient, max. 15% EtOAc) als farbloser Feststoff erhalten (66.0 mg, 82%). Smp.: 61-62 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.86-6.70 (m, 3 H), 5.67 (dd, *J* = 17.8, 1.6 Hz, 1 H), 5.41 (dd, *J* = 11.7, 1.6 Hz, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 168.3, 151.4, 150.1, 130.6, 125.7, 124.1, 119.6,

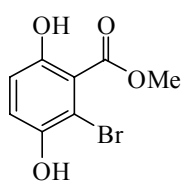
112.2, 110.8, 56.4, 56.1, 52.3; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3092, 3001, 2952, 2837, 1735, 1629, 1588, 1478, 1279, 1064, 991, 925, 805; MS (EI) m/z (% rel. Int.): 222 ($[M]^+$, 100), 207 (9), 191 (49), 175 (52), 161 (13), 105 (12); HRMS (ESI-pos) ber. für $C_{12}H_{14}O_4Na$: 245.0784 $[M+Na]^+$, gef.: 245.0786.

(3,6-Dimethoxy-2-vinylphenyl)methanol (**190**)



Bei 0 °C wurde zu einer Suspension von $LiAlH_4$ (256 mg, 6.75 mmol) in THF (10 mL) eine Lösung aus Methyl-3,6-dimethoxy-2-vinylbenzoat (**189**) (1.00 g, 4.50 mmol) in THF (5 mL) zugetropft, das Gemisch auf RT gebracht und für 18 h gerührt. Es wurde mit Wasser (0.32 mL) hydrolysiert, nach 5 min mit Natronlauge (20%, 0.32 mL) versetzt, und nach weiteren 5 min erneut Wasser (0.6 mL) zugegeben. Der weiße Feststoff wurde abfiltriert und mit MTBE nachgewaschen. Das Filtrat wurde mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Nach Reinigung des Rückstands mittels FC (Hexan/EtOAc-Gradient, max. 40% EtOAc) wurde die Titelverbindung als weißer Feststoff erhalten (577 mg, 66%). Smp.: 64-65 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.82 (dd, J = 18.0, 11.9 Hz, 1 H), 6.78 (s, 2 H), 5.58 (dd, 11.7, 2.0 Hz, 1 H), 5.55 (dd, J = 18.0, 2.0 Hz, 1 H), 4.79 (s, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 2.23 (bs, 1 H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 152.5, 151.5, 130.7, 129.0, 127.9, 121.0, 110.2, 109.4, 58.1, 56.1, 55.9; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3402, 2942, 2834, 1628, 1594, 1476, 1411, 1255, 1003, 939; MS (EI) m/z (% rel. Int.): 194 ($[M]^+$, 100), 179 (26), 165 (19), 151 (10), 131 (15), 121 (10), 103 (8), 91 (23), 77 (16), 65 (10), 51 (9), 39 (9); HRMS (ESI-pos) ber. für $C_{11}H_{14}O_3Na$: 217.0835 $[M+Na]^+$, gef.: 217.0835; Anal. ber. für $C_{11}H_{14}O_3$: C 68.02, H 7.27, gef.: C 68.15, H 7.34.

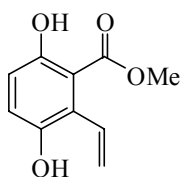
Methyl-2-brom-3,6-dihydroxybenzoat (**192**)



Eine rote Suspension aus frisch im HV sublimiertem $AlCl_3$ (8.04 g, 60.3 mmol) in Dichlormethan (100 mL) wurde mit Methyl-2-brom-3,6-dimethoxybenzoat (**188**) (1.50 g, 5.45 mmol) versetzt und für 2 h zum Rückfluss erhitzt. Bei 0 °C wurde mit Wasser hydrolysiert, die wässrige Phase dreimal mit MTBE extrahiert, die vereinigten org. Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Die Titelverbindung wurde nach Reinigung des Rückstands mittels FC (Hexan/EtOAc, 2/1) als hellbrauner Feststoff erhalten (1.23 g, 92%). Smp.: 109-110 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.51 (bs, 1 H), 7.18 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 6.95 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 5.67 (bs, 1 H), 4.01 (s,

3 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 169.3, 156.8, 146.3, 122.4, 118.7, 112.4, 108.2, 52.5; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3453, 3028, 2963, 2924, 1910, 1733, 1663, 1603, 1442, 1226, 797; MS (EI) m/z (% rel. Int.): 246 ($[\text{M}]^+$, 32), 216 (98), 214 (100), 186 (19), 160 (5), 135 (11), 107 (13), 79 (22), 51 (19); HRMS (ESI-pos) ber. für $\text{C}_8\text{H}_7\text{BrO}_4\text{Na}$: 245.9528 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef.: 245.9531; Anal. ber. für $\text{C}_8\text{H}_7\text{BrO}_4$: C 38.89, H 2.86, gef.: C 39.06, H 2.82.

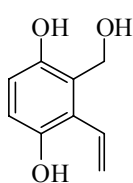
Methyl-3,6-dihydroxy-2-vinylbenzoat (**193**)



Zu einer Lösung aus Methyl-2-brom-3,6-dihydroxybenzoat (**192**) (100 mg, 0.41 mmol) und Tributylvinylzinn (142 mg, 0.45 mmol) in Toluol (7 mL) wurde $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (47.4 mg, 0.04 mmol) gegeben und das Gemisch für 24 h bei 90 °C gerührt. Die gelbe Lösung wurde für weitere 3 d zum Rückfluss erhitzt.

Das Lösungsmittel wurde am RV entfernt und der Rückstand in Acetonitril (4 mL) aufgenommen. Es wurde durch Watte filtriert und das Lösungsmittel am RV entfernt. Der Rückstand wurde mittels FC (Hexan/EtOAc, 4/1) gereinigt. Die Titelverbindung wurde als gelber Feststoff erhalten (56.0 mg, 71%). Smp.: 78-79 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10.72 (s, 1 H), 7.13 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 6.90-6.83 (m, 2 H), 5.67-5.64 (m, 2 H), 5.39 (dd, J = 18.3, 1.6 Hz, 1 H), 3.94 (s, 3 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 171.0, 156.2, 145.2, 134.4, 124.0, 123.4, 118.8, 118.2, 114.7, 52.2; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3375, 3081, 1671, 1621, 1461, 1331, 1219, 1197, 832, 781; MS (EI) m/z (% rel. Int.): 194 ($[\text{M}]^+$, 32), 162 (100), 134 (12), 106 (12), 78 (11), 63 (3), 51 (7), 39 (4); HRMS (EI) ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_4$: 194.0579 $[\text{M}]^+$, gef.: 194.0578; Anal. ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_4$: C 61.85, H 5.19, gef.: C 61.76, H 5.11.

2-(Hydroxymethyl)-3-vinyl-hydrochinon (**194**)

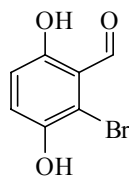


Bei RT wurde zu einer Suspension von LiAlH_4 (22 mg, 0.41 mmol) in THF (1.5 mL) eine Lösung aus Methyl-3,6-dihydroxy-2-vinylbenzoat (**193**) (20 mg, 0.1 mmol) in THF (1 mL) zugetropft und das Gemisch für 2 h gerührt. Bei 0 °C wurde mit Wasser hydrolysiert und mit Salzsäure (3 M) auf pH 5 gebracht. Die wässrige Phase wurde dreimal mit MTBE extrahiert, die vereinigten org. Phasen mit ges.

NaCl -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Die Titelverbindung wurde nach Reinigung des Rückstands mittels FC (Hexan/EtOAc, 2/1) als weißer Feststoff erhalten (5.5 mg, 32%). Smp.: 133-134 °C; ^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOD-}d_4$): δ 6.78 (dd, J = 17.9, 11.7 Hz, 1 H), 6.60-6.55 (m, 2 H), 5.63 (dd, J = 17.9, 2.4, 1 H), 5.45 (dd, J = 11.7, 2.4 Hz, 1 H), 4.70 (s, 2 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 150.6, 149.2, 132.5,

127.4, 126.1, 120.3, 116.5, 115.8, 58.1; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3398, 2930, 2516, 1602, 1467, 1375, 1249, 999; Anal. ber. für C₉H₁₀O₃: C 65.05, H 6.07, gef.: C 65.11, H 6.02.

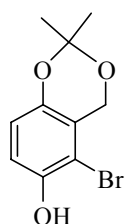
2-Brom-3,6-dihydroxybenzaldehyd (196)



Zu einer Lösung von 2,5-Dihydroxybenzaldehyd (**195**) (5.00 g, 36.2 mmol) in Chloroform (170 mL) wurde eine Lösung von Brom (1.94 mL, 37.7 mmol) in Chloroform (120 mL) während 1.5 h zugetropft. Nach erfolgter Zugabe wurde das Gemisch für 2 h bei RT gerührt. Es wurde sechsmal mit ges. Na₂S₂O_{3(aq.)} (je 100 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Nach Reinigung des Rückstands mittels FC (Hexan/MTBE-Gradient, max. 40% MTBE) wurde die Titelverbindung als gelber Feststoff erhalten (7.45 g, 95%). Smp.: 130-131 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11.6 (s, 1 H), 10.3 (s, 1 H), 7.24 (d, *J* = 9.1 Hz, 1 H), 6.92 (d, *J* = 9.1 Hz, 1 H), 5.36 (s, 1 H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 196.9, 158.3, 145.6, 125.4, 118.6, 116.5, 118.9; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3277, 1633, 1610, 1459, 1289, 1172, 834, 785, 672; MS (EI) *m/z* (% rel. Int.): 216 ([M]⁺, 100), 198 (9), 188 (5), 170 (8), 159 (3), 133 (3), 119 (10), 108 (22), 91 (2), 81 (17), 63 (10), 53 (33); HRMS (EI) ber. für C₇H₅BrO₃: 215.9422 [M]⁺, gef.: 215.9424.

Die analytischen Daten sind im Einklang mit den publizierten Werten.²²³

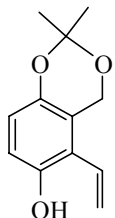
5-Brom-2,2-dimethyl-4*H*-1,3-benzodioxin-6-ol (197)



Bei 0 °C wurde 2-Brom-3,6-dihydroxybenzaldehyd (**196**) (321 mg, 1.48 mmol) portionsweise zu einer Suspension aus NaBH₄ (112 mg, 2.96 mmol) in Ethanol (15 mL) gegeben. Nach 15 min bei dieser Temperatur wurde vorsichtig mit Salzsäure (3 M) auf pH 4 gebracht. Die milchige Lösung wurde durch Celite filtriert, mit MTBE gewaschen und die schwach rosa Lösung am RV eingengt. Der Rückstand wurde mit Acetonitril (4 mL), 2,2-Dimethoxypropan (4.0 mL, 33 mmol) und *p*-TsOH (50 mg, 0.3 mmol) versetzt und bei RT für 2 h gerührt. Es wurde mit Wasser versetzt und die wässrige Phase fünfmal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Die Titelverbindung wurde ohne weitere Reinigung als gelbes Öl erhalten (371 mg, 97%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.89 (d, *J* = 8.9 Hz, 1 H), 6.74 (d, *J* = 8.9 Hz, 1 H), 5.22 (bs, 1 H), 4.72 (s, 2 H), 1.52 (s, 6 H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 146.0, 145.6, 119.1, 117.2, 115.0, 107.1, 99.3, 61.9, 24.4 (2 C); IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3340, 2993, 1588, 1481, 1437, 1258, 1205, 1144, 1073, 963; MS (EI) *m/z* (% rel. Int.): 258 ([M]⁺, 15), 202 (98), 200 (100),

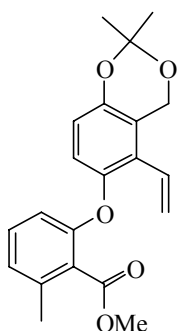
172 (25), 143 (2), 121 (22), 93 (9), 59 (24); HRMS (EI) ber. für $C_{10}H_{11}BrO_3$: 257.9892 $[M]^+$, gef.: 257.9890; Anal. ber. für $C_{10}H_{11}BrO_3$: C 46.36, H 4.28, gef.: C 46.16, H 4.18.

2,2-Dimethyl-5-vinyl-4H-1,3-benzodioxin-6-ol (**184**)



Eine Lösung von Bromid (**197**) (2.0 g, 7.7 mmol) in Toluol (50 mL) wurde mit $Pd(PPh_3)_4$ (892 mg, 0.77 mmol) versetzt. Tributylvinylzinn (2.94 g, 9.26 mmol) wurde zugegeben und das Gemisch für 3 d bei 100 °C gerührt. Es wurde mit Wasser versetzt, die wässrige Phase dreimal mit EtOAc extrahiert, die vereinigten org. Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Der Rückstand wurde in Acetonitril (6 mL) aufgenommen, mit Hexan (50 mL) versetzt und die Hexanphase dreimal mit Acetonitril (je 30 mL) extrahiert. Die vereinigten Acetonitrilphasen wurden am RV eingengt und der Rückstand mittels FC (Hexan/EtOAc-Gradient, max. 25% EtOAc) gereinigt. Die Titelverbindung wurde als gelbes Öl erhalten (1.18 g, 74%). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.76 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 6.66 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 6.51 (dd, $J = 18.0, 11.6$ Hz, 1 H), 5.68 (dd, $J = 11.6, 1.6$ Hz, 1 H), 5.62 (dd, $J = 18.0, 1.6$ Hz, 1 H), 5.25 (bs, 1 H), , 4.77 (s, 2 H), 1.52 (s, 6 H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 146.4, 144.7, 129.7, 121.5, 120.4, 117.7, 117.2, 115.2, 98.6, 60.1, 24.5 (2 C); IR (Film): $\tilde{\nu} = 3396, 2991, 2940, 1630, 1472, 1374, 1258, 1204, 1146, 1063$; MS (EI) m/z (% rel. Int.): 206 ($[M]^+$, 27), 148 (100), 131 (6), 120 (37), 105 (10), 91 (53), 82 (14), 65 (18), 55 (11); HRMS (EI) ber. für $C_{12}H_{14}O_3$: 206.0943 $[M]^+$, gef.: 206.0946; Anal. ber. für $C_{12}H_{14}O_3$: C 69.88, H 6.84, gef.: C 69.80, H 6.78.

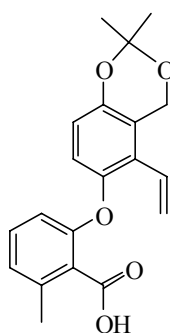
Methyl-2-[(2,2-dimethyl-5-vinyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)oxy]-6-methylbenzoat (**198**)



Eine Mischung aus Phenol **184** (600 mg, 2.91 mmol), Bromid **159** (333 mg, 1.45 mmol), 2,2,6,6-Tetramethyl-3,5-heptandion (**199**) (27 mg, 0.15 mmol), CS_2CO_3 (948 mg, 2.91 mmol) und $CuCl$ (72.0 mg, 0.73 mmol) in Pyridin (7 mL) wurde bei 115 °C für 3 d im geschlossenen Rohr gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde mit Wasser versetzt und die wässrige Phase dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Reinigung des Rückstands mittels FC (Hexan/EtOAc-Gradient, max. 15% EtOAc) ergab die Titelverbindung als farbloses Öl (297 mg, 58%). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.12 (t, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 6.87-6.83 (m, 2 H), 6.72 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H), 6.57-6.46 (m, 2 H), 5.58 (dd, $J = 17.9, 1.4$ Hz, 1 H), 5.47 (dd, $J = 11.8, 1.4$ Hz, 1 H), 4.89 (s, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 2.35 (s, 3 H),

1.56 (s, 6 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 168.3, 155.2, 147.9, 146.7, 137.0, 130.2, 128.4, 127.0, 124.6, 123.8, 121.2, 120.8, 118.3, 117.1, 113.3, 98.8, 60.4, 52.2, 24.6 (2 C), 19.3; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2993, 2950, 1733, 1630, 1461, 1385, 1274, 1254, 971, 873, 827, 779; MS (EI) m/z (% rel. Int.): 354 ($[\text{M}]^+$, 18), 296 (100), 264 (94), 247 (13), 237 (77), 209 (17), 162 (37), 147 (12), 135 (24), 91 (29), 77 (27), 65 (19); HRMS (ESI-pos) ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{Na}$: 377.1359 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef.: 377.1359; Anal. ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_5$: C 71.17, H 6.26, gef.: C 71.08, H 6.16.

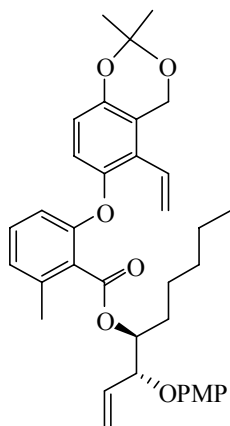
2-[(2,2-Dimethyl-5-vinyl-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl)oxy]-6-methylbenzoesäure (200)



Eine Lösung aus Diarylether **198** (27.8 mg, 0.08 mmol), KOH (25% in MeOH, 6 mL) und Methanol (3 mL) wurde für 1 d zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde mit Wasser und MTBE versetzt. Die org. Phase wurde verworfen, die wässrige Phase mit Salzsäure (3 M) auf pH 5 gebracht. Die wässrige Phase wurde dreimal mit MTBE extrahiert, die vereinigten org. Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Die Titelverbindung wurde ohne weitere

Reinigung als brauner Feststoff erhalten (25.6 mg, 96%). Smp.: 156-157 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.16 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.90 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.74 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.57-6.47 (m, 2 H), 5.56 (dd, J = 18.0, 1.4 Hz, 1 H), 5.47 (dd, J = 11.8, 1.4 Hz, 1 H), 4.88 (s, 2 H), 2.49 (s, 3 H), 1.56 (s, 6 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 170.4, 156.0, 148.3, 146.0, 138.8, 131.0, 128.3, 127.4, 124.5, 122.3, 121.5, 121.1, 118.4, 117.2, 113.2, 98.9, 60.3, 24.6 (2 C), 20.3; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3415, 3086, 1702, 1630, 1587, 1457, 1385, 1284, 1245, 832, 784; MS (EI) m/z (% rel. Int.): 340 ($[\text{M}]^+$, 14), 282 (72), 264 (31), 236 (23), 210 (8), 182 (5), 165 (9), 135 (100), 119 (7), 103 (20), 91 (14), 77 (23); HRMS (ESI-pos) ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{Na}$: 363.1203 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef.: 363.1203; Anal. ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_5$: C 70.57, H 5.92, gef.: C 70.50, H 6.08.

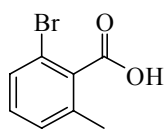
(1*S*,2*R*)-2-(4-Methoxyphenoxy)-1-pentyl-3-butenyl-2-[(2,2-dimethyl-5-vinyl-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl)oxy]-6-methylbenzoat (201)



A: Eine Lösung aus Säure **200** (80.2 mg, 0.24 mmol), Homoallylalkohol **140** (31.0 mg, 0.12 mmol) und NEt_3 (48 mg, 0.5 mmol) in Acetonitril (1.4 mL) wurde mit 2-Chlor-1-methylpyridiniumiodid (91.2 mg, 0.35 mmol) versetzt und das Gemisch für 4 d zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde mit Wasser versetzt und die wässrige Phase dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Reinigung des Rückstands mittels FC (Hexan/MTBE-Gradient, max. 15% MTBE) ergab die Titelverbindung als farbloses Öl (33 mg, 49%).

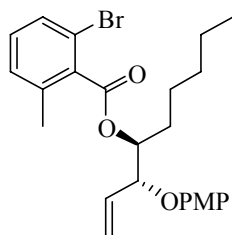
B: Eine Mischung aus Phenol **184** (622 mg, 3.02 mmol), Bromid **204** (696 mg, 1.51 mmol), Tetramethyl-3,5-heptandion (**199**) (28 mg, 0.15 mmol), Cs_2CO_3 (983 mg, 3.02 mmol) und CuCl (75 mg, 0.75 mmol) in Pyridin (8 mL) wurde bei 115 °C für 5 d im geschlossenen Rohr gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde mit ges. $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$ versetzt und die wässrige Phase dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Reinigung des Rückstands mittels FC (Hexan/EtOAc, 15/1) ergab die Titelverbindung als farbloses Öl (457 mg, 53%).

$[\alpha]_D^{20} = +3.1^\circ$ ($c = 1.23$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.09 (t, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 6.83 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 6.79-6.76 (m, 3 H), 6.72-6.66 (m, 3 H), 6.52-6.39 (m, 2 H), 5.90 (ddd, $J = 17.1, 10.6, 6.2$ Hz, 1 H), 5.52 (dd, $J = 18.0, 1.4$ Hz, 1 H), 5.43-5.28 (m, 4 H), 4.87 (s, 2 H), 4.74-4.72 (m, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 2.33 (s, 3 H), 1.87-1.66 (m, 2 H), 1.56 (s, 6 H), 1.53-1.13 (m, 6 H), 0.79 (t, $J = 7.1$ Hz, 3 H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 167.7, 155.3, 154.0, 152.0, 147.9, 146.6, 136.9, 134.2, 130.0, 128.5, 127.1, 125.0, 123.7, 121.1, 121.0, 119.1, 118.1, 117.2 (2 C), 117.1, 114.3 (2 C), 113.0, 98.8, 80.8, 76.2, 60.4, 55.6, 31.6, 29.2, 25.2, 24.7, 24.6, 22.5, 19.3, 14.0; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2955, 1729, 1507, 1461, 1384, 1254, 1146, 1038, 992, 971, 874, 825, 778$; MS (EI) m/z (% rel. Int.): 586 ($[\text{M}]^+$, 14), 528 (65), 513 (3), 463 (12), 405 (53), 323 (3), 265 (100), 237 (17), 209 (8), 173 (15), 123 (15); HRMS (ESI-pos) ber. für $\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{O}_7\text{Na}$: 609.2833 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef.: 609.2825; Anal. ber. für $\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{O}_7$: C 73.70, H 7.22, gef.: C 73.64, H 7.18.

2-Brom-6-methylbenzoesäure (203)

CuBr (947 mg, 6.60 mmol) wurde in HBr (40% in H₂O, 6.6 mL) bei 50 °C gerührt und mit Cu-Pulver (ca. 1 g) versetzt, bis die violette Lösung farblos wurde. Diese Mischung wurde zu einer Lösung aus 2-Amino-6-methylbenzoesäure (**202**) (1.0 g, 6.6 mmol) in Wasser (16 mL) und HBr (40% in H₂O, 2.3 mL) bei 90 °C in Portionen zugegeben. Während 25 min wurde eine Lösung von NaNO₂ (1.37 g, 19.8 mmol) in Wasser (4 mL) zugegeben. Nach erfolgter Zugabe wurde für 1 h bei 90 °C gerührt, für 30 min zum Rückfluss erhitzt und anschließend bei RT für 2 h gerührt. Es wurde auf 100 g Eiswasser gegossen, mit Natronlauge (20%) auf pH 14 gebracht und der grüne Feststoff durch Filtration über Celite von der gelben Lösung getrennt. Das Filtrat wurde mit Salzsäure (3 M) auf pH 1 gebracht, dreimal mit EtOAc extrahiert, die vereinigten org. Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Der Rückstand wurde in EtOAc aufgenommen, durch Kieselgel filtriert und das Lösungsmittel am RV entfernt. Die Titelverbindung wurde ohne weitere Reinigung als weißgelber Feststoff erhalten (956 mg, 67%). Smp.: 97-98 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.67 (bs, 1 H), 7.44 (t, *J* = 4.5 Hz, 1 H), 7.19-7.18 (m, 2 H), 2.45 (s, 3 H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 173.1, 137.0, 134.8, 130.8, 130.1, 129.1, 118.1, 19.9; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3014, 2549, 1699, 1594, 1449, 1294, 919, 772; MS (EI) *m/z* (% rel. Int.): 214 ([M]⁺, 100), 198 (89), 170 (23), 135 (3), 118 (2), 98 (10), 89 (48), 77 (18), 63 (31); HRMS (EI) ber. für C₈H₇BrO₂: 213.9630 [M]⁺, gef.: 213.9628.

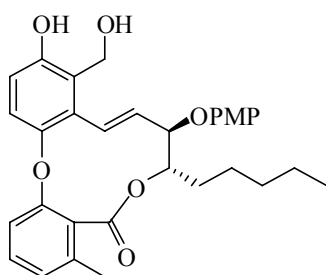
Die gefundenen Daten stimmen mit der Literatur überein.²⁰⁴

(1*S*,2*R*)-2-(4-Methoxyphenoxy)-1-pentyl-3-butenyl 2-brom-6-methylbenzoat (204)

Eine Lösung von 2-Brom-6-methylbenzoesäure (**203**) (800 mg, 3.72 mmol), Homoallylalkohol **140** (528 mg, 1.86 mmol) und NEt₃ (752 mg, 7.44 mmol) in Acetonitril (10 mL) wurde zu einer Lösung von 2-Chlor-1-methylpyridiniumiodid (1.43 mg, 5.58 mmol) in Acetonitril (10 mL) gegeben und das Gemisch für 2 d zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde mit Wasser versetzt und die wässrige Phase dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Reinigung des Rückstands mittels FC (Hexan/EtOAc-Gradient, max. 3% EtOAc) ergab die Titelverbindung als gelbes Öl (624 mg, 73%). [α]_D²⁰ = +1.1° (c = 0.86, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.39-7.33 (m, 1 H), 7.13-7.11 (m, 2 H), 6.86-6.76 (m, 4 H), 5.92 (ddd, *J* = 16.8, 10.6, 6.1 Hz, 1 H), 5.42-

5.33 (m, 3 H), 4.87-4.84 (m, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 2.28 (s, 3 H), 2.02-2.18 (m, 1 H), 1.80-1.68 (m, 1 H), 1.64-1.53 (m, 1 H), 1.51-1.26 (m, 5 H), 0.89 (t, $J = 6.9$ Hz, 3 H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 167.8, 154.1, 152.0, 136.9, 136.1, 133.9, 130.2, 129.9, 128.9, 119.4, 118.9, 117.1 (2 C), 114.4 (2 C), 80.4, 77.0, 55.6, 31.6, 28.6, 25.3, 22.5, 19.7, 14.0; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2955, 1731, 1644, 1500, 1465, 1272, 1227, 1039, 932, 824, 774$; MS (EI) m/z (% rel. Int.): 460 ($[\text{M}]^+$, 3), 337 (47), 199 (97), 169 (7), 124 (11), 90 (9); HRMS (ESI-pos) ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{BrO}_4\text{Na}$: 483.1142 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef.: 483.1140; Anal. ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{BrO}_4$: C 62.48, H 6.34, gef.: C 62.32, H 6.30.

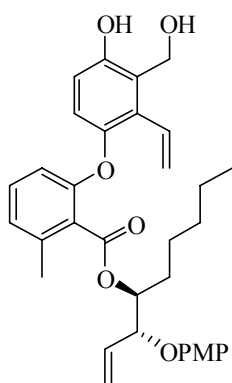
(7*S*,8*R*)-12-Hydroxy-11-(hydroxymethyl)-8-(4-methoxyphenoxy)-4-methyl-7-pentyl-7,8-dihydro-5*H*-dibenzo[*b,j*][1,5]dioxacycloundecin-5-on (208)



Zu einer Lösung von Indenylidenkomplex **207** (114 mg, 0.12 mmol) in entgastem Toluol (490 mL) wurde Dien **201** (275 mg, 0.48 mmol) in entgastem Toluol (10 mL) zugegeben. Es wurde bei 90 °C gerührt. Im Abstand von je 1 d wurde dreimal mit Indenylidenkomplex **207** (jeweils 114 mg, 0.12 mmol) versetzt. Nach insgesamt 5 d wurde nach Abkühlen auf RT das Lösungsmittel am RV entfernt und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen. Es wurde mit POPh_3 (2 g) versetzt und für 18 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde am RV entfernt und der Rückstand mittels FC (Hexan/EtOAc, 10/1) gereinigt. Das erhaltene Produkt wurde in einem THF/Wasser-Gemisch (1.5/1, 5 mL) aufgenommen, mit *p*-TsOH (Spatelspitze) versetzt und bei 70 °C für 24 h gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde mit EtOAc verdünnt, mit ges. $\text{NaHCO}_3(\text{aq.})$ gewaschen und die wässrige Phase dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Reinigung des Rückstands mittels FC (Hexan/EtOAc, 2/1) ergab die Titelverbindung als gelben Feststoff (42 mg, 16%). Smp.: 62-63 °C; $[\alpha]_D^{20} = +77.4^\circ$ ($c = 0.46, \text{CHCl}_3$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.65 (bs, 1 H), 7.21 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 7.12 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 6.88-6.81 (m, 6 H), 6.75 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 6.19 (d, $J = 16.2, 9.3$ Hz, 1 H), 5.79 (dd, $J = 16.2, 9.3$ Hz, 1 H), 5.47-5.42 (m, 1 H), 4.69 (ABq, $J = 13.3$ Hz, 2 H), 4.44 (t, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 2.54 (bs, 1 H), 2.37 (s, 3 H), 2.19-2.10 (m, 1 H), 1.79-1.70 (m, 2 H), 1.41-1.26 (m, 5 H), 0.92 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 167.8, 154.5, 154.4, 153.4, 151.8, 145.5, 136.6, 135.2, 130.2, 129.7, 127.9, 126.4, 124.6, 123.8, 123.7, 118.1 (2 C), 115.9, 114.5 (2 C), 113.0, 83.4, 75.4, 61.3, 55.7, 32.0, 31.6, 25.2, 22.5, 19.3,

14.0; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3440, 2956, 1739, 1602, 1587, 1506, 1457, 1253, 1228, 1075, 1035, 971, 827, 784, 753; MS (EI) m/z (% rel. Int.): 518 ($[M]^+$, 11), 395 (86), 337 (15), 279 (25), 265 (11), 239 (100), 223 (11), 195 (8), 165 (6), 139 (73), 135 (33), 124 (82); HRMS (ESI-pos) ber. für $C_{31}H_{34}O_7Na$: 541.2197 $[M+Na]^+$, gef.: 541.2201; Anal. ber. für $C_{31}H_{34}O_7$: C 71.80, H 6.61, gef.: C 71.64, H 6.54.

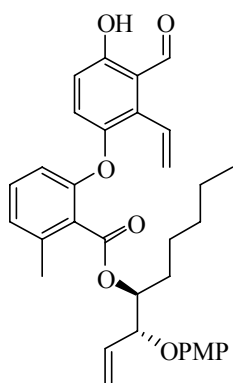
(1*S*,2*R*)-2-(4-Methoxyphenoxy)-1-pentyl-3-butenyl-2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)-2-vinylphenoxy]-6-methylbenzoat (209)



Eine Lösung aus Dien **201** (119 mg, 0.21 mmol) in einem THF/Wasser-Gemisch (1.5:1, 2.5 mL) wurde mit *p*-TsOH (Spatelspitze) versetzt und bei 70 °C für 18 h gerührt. Es wurde mit EtOAc verdünnt, mit ges. $NaHCO_{3(aq)}$ gewaschen und die wässrige Phase dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Reinigung des Rückstands mittels FC (Hexan/EtOAc, 2/1) ergab die Titelverbindung als gelbes Öl (92 mg, 80%). $[\alpha]_D^{20} = -22.9^\circ$ (c = 0.52,

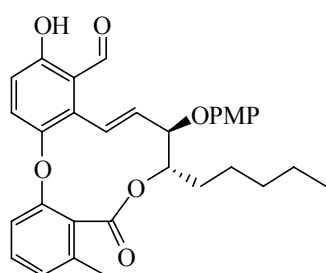
$CHCl_3$); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.00 (s, 1 H), 7.40 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 6.80-6.71 (m, 3 H), 6.68-6.66 (m, 2 H), 6.59-6.57 (m, 2 H), 6.37 (dd, $J = 17.9, 11.5$ Hz, 1 H), 6.28 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 5.89 (ddd, $J = 17.3, 10.7, 5.5$ Hz, 1 H), 5.36-5.28 (m, 4 H), 5.05 (dd, $J = 17.9, 1.6$ Hz, 1 H), 4.91-4.90 (m, 3 H), 3.71 (s, 3 H), 3.02 (t, $J = 5.6$ Hz, 1 H), 2.33 (s, 3 H), 1.97-1.88 (m, 1 H), 1.76-1.68 (m, 1 H), 1.55-1.46 (m, 1 H), 1.42-1.22 (m, 5 H), 0.85 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 168.2, 155.7, 153.9, 152.9, 152.4, 145.6, 136.6, 134.0, 130.7, 129.9, 129.8, 124.5, 123.3, 123.2, 121.6, 118.7, 116.4 (2 C), 116.2, 114.4 (3 C), 112.5, 79.9, 76.4, 61.1, 56.0, 31.5, 27.9, 25.4, 22.5, 19.2, 14.0; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3364, 2956, 1726, 1587, 1506, 1458, 1256, 1228, 1181, 1075, 992, 934, 825, 775; MS (EI) m/z (% rel. Int.): 546 ($[M]^+$, 13), 528 (2), 475 (1), 423 (100), 283 (62), 265 (49), 253 (19), 237 (33), 209 (5), 173 (4), 135 (14), 124 (11); HRMS (ESI-pos) ber. für $C_{33}H_{38}O_7Na$: 569.2510 $[M+Na]^+$, gef.: 569.2508; Anal. ber. für $C_{33}H_{38}O_7$: C 72.51, H 7.01, gef.: C 72.27, H 6.88.

(1*S*,2*R*)-2-(4-Methoxyphenoxy)-1-pentyl-3-butenyl-2-(3-formyl-4-hydroxy-2-vinylphenoxy)-6-methylbenzoat (210)



Eine Lösung aus Dien **209** (92 mg, 0.17 mmol) in EtOAc (3 mL) wurde mit MnO₂ (540 mg, 6.21 mmol) versetzt und die Suspension bei RT für 1 h gerührt. Es wurde durch Celite filtriert und das Lösungsmittel am RV entfernt. Die Titelverbindung wurde ohne weitere Aufarbeitung als gelbes Öl erhalten (59 mg, 64%). $[\alpha]_D^{20} = +6.7^\circ$ (c = 0.65, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11.75 (s, 1 H), 10.12 (s, 1 H), 7.13-7.08 (m, 2 H), 6.88-6.77 (m, 3 H), 6.74-6.71 (m, 2 H), 6.68-6.65 (m, 2 H), 6.36 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 5.88 (ddd, *J* = 17.3, 10.6, 6.0 Hz, 1 H), 5.65 (dd, *J* = 11.4, 1.3 Hz, 1 H), 5.38-5.28 (m, 4 H), 4.78-4.76 (m, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 2.35 (s, 3 H), 1.90-1.80 (m, 1 H), 1.75-1.66 (m, 1 H), 1.53-1.43 (m, 1 H), 1.42-1.17 (m, 5 H), 0.82 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 196.2, 167.5, 159.8, 154.9, 153.9, 151.9, 145.0, 137.2, 135.0, 134.1, 130.3, 130.1, 127.5, 125.6, 125.2, 124.3, 119.1, 117.9, 117.6, 116.9 (2 C), 114.2 (2 C), 113.0, 80.5, 76.4, 55.5, 31.6, 28.7, 25.3, 22.5, 19.3, 13.9; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2956, 1728, 1648, 1605, 1506, 1456, 1228, 1184, 1039, 934, 824, 774$; MS (EI) *m/z* (% rel. Int.): 544 ([M]⁺, 6), 421 (82), 281 (100), 253 (17), 239 (9), 182 (3), 123 (8), 67 (9); HRMS (ESI-pos) ber. für C₃₃H₃₆O₇Na: 567.2353 [M+Na]⁺, gef.: 567.234; Anal. ber. für C₃₃H₃₆O₇: C 72.77, H 6.66, gef.: C 72.65, H 6.61.

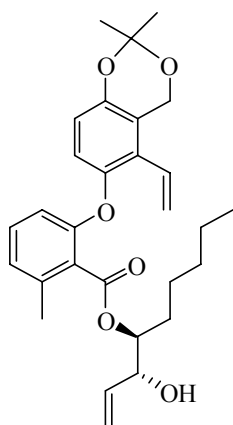
(7*S*,8*R*)-12-Hydroxy-8-(4-methoxyphenoxy)-4-methyl-5-oxo-7-pentyl-7,8-dihydro-5*H*-dibenzo[*b,j*][1,5]dioxacycloundecin-11-carbaldehyd (211)



Eine Lösung von Cyclus **208** (22.9 mg, 0.04 mmol) in EtOAc (1 mL) wurde mit MnO₂ (38 mg, 0.44 mmol) versetzt und bei RT für 2 h gerührt. Es wurde durch Celite filtriert und das Lösungsmittel am RV entfernt. Die Titelverbindung wurde ohne weitere Reinigung als gelb-braunes Öl erhalten (19.1 mg, 84%). $[\alpha]_D^{20} = +118.2^\circ$ (c = 0.87, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11.49 (s, 1 H), 9.89 (s, 1 H), 7.55 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 7.15 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 6.95 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 6.90 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 6.87-6.81 (m, 4 H), 6.70 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 6.49 (d, *J* = 16.2 Hz, 1 H), 5.99 (dd, *J* = 16.2, 9.2 Hz, 1 H), 5.49 (dt, *J* = 2.2, 9.4 Hz, 1 H), 4.51 (t, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 2.39 (s, 3 H), 2.23-2.13 (m, 1 H), 1.82-1.72 (m, 1 H), 1.62-1.55 (m, 2 H), 1.50-1.33 (m, 4 H), 0.93 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 195.3, 167.4, 159.6, 154.8, 154.1, 151.6, 145.0, 139.2, 135.7, 135.1, 133.5, 129.9, 125.3,

124.4, 118.7, 118.0 (2 C), 117.6, 114.7 (2 C), 114.4, 113.0, 83.3, 75.5, 55.8, 32.0, 31.6, 25.2, 22.5, 19.3, 14.0; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3047, 2956, 1739, 1653, 1604, 1506, 1456, 1253, 1226, 1074, 969, 826, 796, 752; MS (EI) m/z (% rel. Int.): 516 ($[M]^+$, 9), 393 (46), 346 (2), 277 (8), 255 (28), 239 (6), 165 (2), 139 (100), 99 (5), 71 (8); HRMS (ESI-pos) ber. für $C_{31}H_{32}O_7Na$: 539.2040 $[M+Na]^+$, gef.: 539.2034; Anal. ber. für $C_{31}H_{32}O_7$: C 72.08, H 6.24, gef.: C 72.20, H 6.21.

(1*S*,2*R*)-2-hydroxy-1-pentyl-3-butenyl-2-[(2,2-dimethyl-5-vinyl-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl)oxy]-6-methylbenzoat (212)

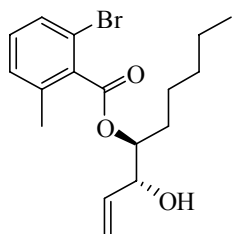


A: Eine Lösung aus TBS-Ether **215** (189 mg, 0.32 mmol) in THF (3 mL) wurde mit TBAF (1 M in THF, 0.38 ml, 0.38 mmol) versetzt und bei RT für 2 h gerührt. Es wurde mit Wasser versetzt und die wässrige Phase dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels FC (Hexan/EtOAc, 15/1) gereinigt. Die Titelverbindung wurde als farbloses Öl erhalten (141 mg, 92%).

B: Eine Lösung aus PMP-Ether **201** (29.1 mg, 0.05 mmol) in Aceton (2 mL) wurde bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ mit Cerammoniumnitrat (56 mg, 0.10 mmol) versetzt und soviel Wasser zugegeben, bis eine homogene Lösung entstand. Nach 2 h wurde erneut Cerammoniumnitrat (56 mg, 0.10 mmol) addiert und nach 10 min mit Wasser und EtOAc versetzt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit EtOAc extrahiert, die vereinigten org. Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels FC (Hexan/EtOAc, 15/1) gereinigt. Die Titelverbindung wurde als farbloses Öl erhalten (9.51 mg, 39%). $[\alpha]_D^{20} = -42.0^\circ$ ($c = 0.38$, $CHCl_3$); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.13 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 6.89-6.72 (m, 4 H), 6.55-6.45 (m, 2 H), 5.87 (ddd, $J = 16.7, 10.5, 6.0$ Hz, 1 H), 5.53 (dd, $J = 18.0, 1.3$ Hz, 1 H), 5.47 (dd, $J = 11.8, 1.3$ Hz, 1 H), 5.35-5.19 (m, 3 H), 4.88 (s, 2 H), 4.36-4.32 (m, 1 H), 2.42-2.34 (m, 4 H), 1.73-1.63 (m, 1 H), 1.60-1.50 (m, 4 H), 1.49-1.16 (m, 8 H), 0.83 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 167.8, 155.3, 148.3, 146.2, 137.2, 136.5, 135.6, 130.3, 128.4, 127.3, 124.6, 124.0, 121.3, 121.0, 118.5, 117.3, 113.1, 98.9, 78.1, 74.2, 60.4, 31.6, 28.8, 25.2, 24.8, 24.6, 22.5, 19.4, 13.9; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3500, 3079, 2955, 2859, 1727, 1648, 1588, 1461, 1385, 1272, 1254, 1075, 929, 829, 779; MS (EI) m/z (% rel. Int.): 480 ($[M]^+$, 11), 422 (28), 323 (22), 282 (64), 265 (100), 238 (24), 223 (8), 173 (7), 135 (75), 103 (8); HRMS (ESI-pos) ber. für $C_{29}H_{36}O_6Na$:

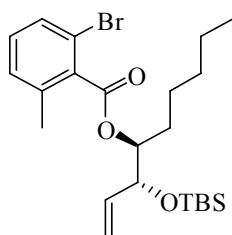
503.2404 $[M+Na]^+$, gef.: 503.2403; Anal. ber. für $C_{29}H_{36}O_6$: C 72.48, H 7.55, gef.: C 72.28, H 7.43.

(1*S*,2*R*)-2-Hydroxy-1-pentyl-3-butenyl 2-brom-6-methylbenzoat (213)



Eine Lösung aus Ester **204** (36.6 mg, 0.10 mmol) in einem Acetonitril/Wasser-Gemisch (4/1, 2 mL) wurde bei 0 °C mit Cerammoniumnitrat (79 mg, 0.14 mmol) versetzt. Nach 20 min wurde ges. NaCl-Lösung zugegeben und dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Reinigung des Rückstands mittels FC (Hexan/EtOAc, 15/1) ergab die Titelverbindung als farbloses Öl (21.9 mg, 60%). $[\alpha]_D^{20} = -33.3^\circ$ ($c = 1.10$, $CHCl_3$); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.41-7.39 (m, 1 H), 7.17-7.15 (m, 2 H), 5.93 (ddd, $J = 17.2, 10.6, 5.8$ Hz, 1 H), 5.41 (dt, $J = 17.3, 1.5$ Hz, 1 H), 5.30-5.23 (m, 2 H), 4.52 (bs, 1 H), 2.21 (bs, 1 H), 2.37 (s, 3 H), 1.83-1.73 (m, 1 H), 1.66-1.58 (m, 1 H), 1.56-1.24 (m, 7 H), 0.89 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 168.0, 136.9, 136.0, 135.4, 130.4, 129.9, 129.1, 118.8, 117.6, 78.8, 73.9, 31.5, 28.3, 25.3, 22.5, 19.8, 14.0; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3484, 3078, 2956, 1730, 1646, 1594, 1450, 1379, 1274, 928, 773$; MS (EI) m/z (% rel. Int.): 354 ($[M]^+$, 0.1), 297 (1), 254 (2), 215 (1), 199 (97), 169 (8), 140 (4), 118 (3), 90 (15), 57 (5), 41 (4); HRMS (CI) ber. für $C_{17}H_{24}BrO_3$: 357.0889 $[M+H]^+$, gef.: 357.0892; Anal. ber. für $C_{17}H_{23}BrO_3$: C 57.47, H 6.53, gef.: C 57.36, H 6.44.

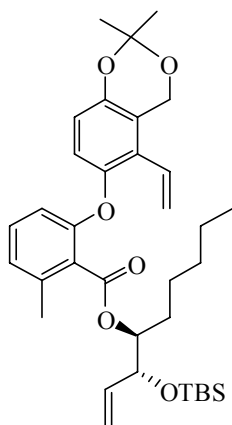
(1*S*,2*R*)-2-[[*t*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-1-pentyl-3-butenyl 2-brom-6-methylbenzoat (214)



Eine Lösung aus Allylalkohol **213** (418 mg, 1.18 mmol) in Dichlormethan (5 mL) wurde bei 0 °C zu einer Lösung aus 2,6-Lutidin (252 mg, 2.35 mmol) und TBSOTf (498 mg, 1.88 mmol) in Dichlormethan (5 mL) gegeben. Nach 1 h wurde mit Wasser und EtOAc versetzt und die wässrige Phase dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet, das Lösungsmittel am RV entfernt und das Rohprodukt mittels FC (Hexan/EtOAc, 15/1) gereinigt. Die Titelverbindung wurde als leicht gelbes Öl erhalten (493 mg, 89%). $[\alpha]_D^{20} = -16.2^\circ$ ($c = 0.95$, $CHCl_3$); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.39-7.37 (m, 1 H), 7.15-7.12 (m, 2 H), 5.89 (ddd, $J = 17.1, 10.4, 6.6$ Hz, 1 H), 5.29-5.18 (m, 3 H), 4.29-4.26 (m, 1 H), 2.38 (s, 3 H), 1.75-1.64 (m, 2 H), 1.58-1.52 (m, 1 H), 1.48-1.42 (m, 1 H), 1.36-1.26 (m, 4 H), 0.89 (s, 12 H), 0.05 (s, 3 H), 0.04 (s,

3 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 167.6, 137.1, 137.0, 136.4, 130.1, 129.9, 128.9, 119.0, 117.1, 78.5, 75.5, 31.8, 29.9, 25.8 (3 C), 25.2, 22.5, 20.1, 18.3, 14.0, -4.4, -5.0; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3484, 3078, 2956, 2859, 1730, 1646, 1594, 1564, 1450, 1379, 1274; MS (EI) m/z (% rel. Int.): 413 (7), 313 (9), 273 (63), 254 (12), 197 (100), 171 (42), 123 (5), 73 (24); HRMS (CI) ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{BrO}_3\text{Si}$: 469.1774 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gef.: 469.1777; Anal. ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{BrO}_3\text{Si}$: C 58.83, H 7.94, gef.: C 58.75, H 7.86.

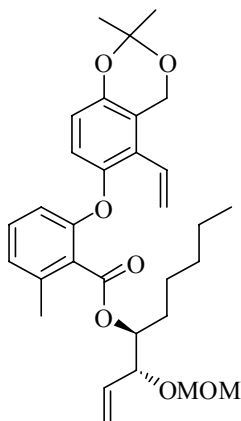
(1*S*,2*R*)-2-[[*t*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-1-pentyl-3-butenyl-2-[(2,2-dimethyl-5-vinyl-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl)oxy]-6-methylbenzoat (215)



Eine Mischung aus Bromid **214** (476 mg, 1.01 mmol), Phenol **184** (418 mg, 2.03 mmol), Tetramethyl-3,5-heptandion (**199**) (19 mg, 0.10 mmol), Cs_2CO_3 (661 mg, 2.03 mmol) und CuCl (50 mg, 0.51 mmol) in Pyridin (10 mL) wurde bei 115 °C für 3 d im geschlossenen Rohr gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde mit ges. $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{aq})}$ versetzt und die wässrige Phase dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Reinigung des Rückstands mittels FC

(Hexan/EtOAc, 20/1) ergab die Titelverbindung als farbloses Öl (471 mg, 78%). $[\alpha]_D^{20} = -13.2^\circ$ ($c = 0.68$, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.10 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 6.85-6.81 (m, 2 H), 6.70 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H), 6.54 (dd, $J = 18.0$ Hz, 1 H), 6.43 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 5.88 (ddd, $J = 17.1, 10.4, 6.5$ Hz, 1 H), 5.56 (dd, $J = 18.0, 1.3$ Hz, 1 H), 5.44 (dd, $J = 11.9, 1.3$ Hz, 1 H), 5.25-5.13 (m, 3 H), 4.90 (s, 2 H), 4.20-4.18 (m, 1 H), 2.38 (s, 3 H), 1.57 (s, 3 H), 1.56 (s, 3 H), 1.47-1.08 (m, 8 H), 0.87 (s, 9 H), 0.76 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H), 0.03 (s, 3 H), 0.01 (s, 3 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 167.4, 155.2, 147.8, 146.9, 137.5, 137.0, 129.9, 128.5, 127.1, 125.4, 123.8, 121.0 (2 C), 118.1, 117.1, 116.8, 113.2, 98.8, 77.7, 75.7, 60.5, 31.8, 30.0, 25.8 (3 C), 25.0, 24.6 (2 C), 22.4, 19.6, 18.2, 13.9, -4.4, -5.0; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2955, 2929, 1730, 1589, 1461, 1384, 1374, 1254, 1073, 971, 926, 836, 777; MS (EI) m/z (% rel. Int.): 594 ($[\text{M}]^+$, 9), 536 (4), 479 (20), 461 (3), 397 (14), 339 (28), 295 (12), 265 (100), 237 (9), 209 (6), 173 (6), 135 (8), 73 (27); HRMS (ESI-pos) ber. für $\text{C}_{35}\text{H}_{50}\text{O}_6\text{SiNa}$: 617.3269 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gef.: 617.3265; Anal. ber. für $\text{C}_{35}\text{H}_{50}\text{O}_6\text{Si}$: C 70.67, H 8.47, gef.: C 70.42, H 8.33.

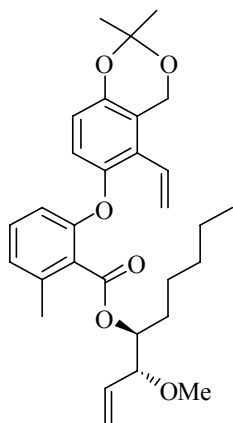
(1*S*,2*R*)-2-(Methoxymethoxy)-1-pentyl-3-butenyl-2-[(2,2-dimethyl-5-vinyl-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl)oxy]-6-methylbenzoat (216)



Eine Lösung aus Dien **212** (50.8 mg, 0.11 mmol), MOMCl (25.5 mg, 0.32 mmol), EtN(*i*Pr)₂ (41 mg, 0.32 mmol) und DMAP (Spatelspitze) in Dichlormethan (3 mL) wurde für 24 h gerührt, mit Wasser und EtOAc versetzt und die wässrige Phase dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels FC (Hexan/EtOAc, 20/1) gereinigt. Die Titelverbindung wurde als farbloses Öl erhalten (34.3 mg, 62%); $[\alpha]_D^{20} =$

-30° ($c = 0.18$, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.10 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H), 6.86-6.81 (m, 2 H), 6.71 (d, $J = 8.9$ Hz, 1 H), 6.54 (dd, $J = 18.0, 11.9$ Hz, 1 H), 6.45-6.42 (m, 1 H), 5.79 (ddd, $J = 17.9, 10.4, 7.6$ Hz, 1 H), 5.56 (dd, $J = 18.0, 1.4$ Hz, 1 H), 5.45 (dd, $J = 11.9, 1.4$ Hz, 1 H), 5.33-5.23 (m, 3 H), 4.89 (s, 2 H), 4.66 (d, $J = 6.7$ Hz, 1 H), 4.57 ($J = 6.7$ Hz, 1 H), 4.18-4.15 (m, 1 H), 3.33 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 1.65-1.59 (m, 2 H), 1.56 (s, 6 H), 1.50-1.12 (m, 6 H), 0.76 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 167.5, 155.2, 147.9, 146.8, 137.1, 134.2, 132.7, 130.0, 128.5, 127.0, 125.2, 123.8, 121.0, 119.6, 118.2, 117.1, 113.2, 98.8, 94.0, 78.4, 75.9, 60.5, 55.6, 31.7, 30.0, 25.0, 24.6 (2 C), 22.4, 19.4, 13.9; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3075, 2954, 1731, 1631, 1588, 1461, 1384, 1254, 1033, 971, 828, 779$; MS (EI) m/z (% rel. Int.): 524 ([M]⁺, 13), 466 (18), 436 (6), 406 (4), 366 (3), 323 (19), 282 (18), 265 (100), 237 (22), 209 (9), 192 (25), 179 (14), 135 (43), 45 (79); HRMS (ESI-pos) ber. für C₃₁H₄₀O₇Na: 547.2666 [M+Na]⁺, gef.: 547.2664; Anal. ber. für C₃₁H₄₀O₇: C 70.97, H 7.68, gef.: C 70.87, H 7.62.

(1*S*,2*R*)-2-Methoxy-1-pentyl-3-butenyl-2-[(2,2-dimethyl-5-vinyl-4*H*-1,3-benzodioxin-6-yl)oxy]-6-methylbenzoat (217)

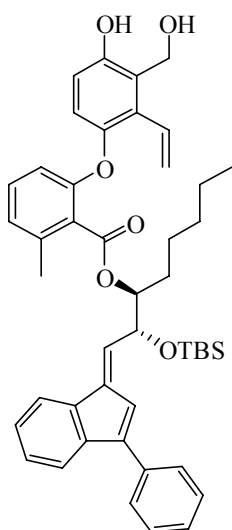


Eine Suspension aus NaH (2.5 mg, 0.1 mmol) in THF (1 mL) wurde bei 0 °C mit Dien **212** (41.7 mg, 0.09 mmol) und Methyljodid (37.0 mg, 0.26 mmol) in THF (1 mL) versetzt. Nach 2 h wurde mit Wasser (1 mL) hydrolysiert. Es wurde EtOAc zugegeben und die wässrige Phase dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Das Rohprodukt wurde mittels FC (Hexan/EtOAc, 10/1) gereinigt. Die Titelverbindung wurde als farbloses Öl erhalten (38.2 mg,

89%); $[\alpha]_D^{20} = -20.0^\circ$ (c = 0.47, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ

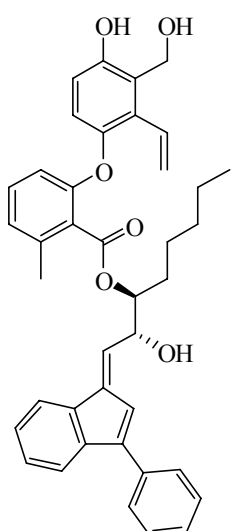
7.10 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 6.85 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 6.84 (d, *J* = 8.9 Hz, 1 H), 6.71 (d, *J* = 8.9 Hz, 1 H), 6.54 (dd, *J* = 18.0, 11.9 Hz, 1 H), 6.43 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 5.75 (ddd, *J* = 17.6, 10.0, 7.5 Hz, 1 H), 5.57 (dd, *J* = 18.0, 1.4 Hz, 1 H), 5.45 (dd, *J* = 11.9, 1.4 Hz, 1 H), 5.31-5.23 (m, 3 H), 4.90 (s, 2 H), 3.75 (dd, *J* = 7.5, 4.0 Hz, 1 H), 3.26 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 1.71-1.58 (m, 2 H), 1.56 (s, 6 H), 1.48-1.40 (m, 1 H), 1.34-1.10 (m, 5 H), 0.78 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 167.6, 155.2, 147.9, 146.8, 136.9, 134.6, 129.9, 128.5, 127.1, 125.3, 123.8, 121.1, 121.0, 119.4, 118.2, 117.1, 113.2, 98.8, 84.0, 76.1, 60.5, 56.7, 31.6, 29.4, 25.1, 24.6 (2 C), 22.4, 19.3, 13.9; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3074, 2055, 1729, 1630, 1589, 1461, 1384, 1254, 1109, 971, 930, 827, 779$; MS (EI) *m/z* (% rel. Int.): 494 ([M]⁺, 18), 436 (33), 323 (23), 282 (26), 265 (100), 237 (15), 209 (8), 155 (98), 135 (26), 123 (10), 71 (31); HRMS (ESI-pos) ber. für C₃₀H₃₈O₆Na: 517.2561 [M+Na]⁺, gef.: 517.2562; Anal. ber. für C₃₀H₃₈O₆: C 72.85, H 7.74, gef.: C 72.78, H 7.63.

(1S)-1-[(1R,2E)-1-{[*t*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-2-(3-phenyl-1*H*-inden-1-yliden)-ethyl]hexyl 2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)-2-vinylphenoxy]-6-methylbenzoat (219**)**



Zu einer Lösung von Dien **215** (284 mg, 0.48 mmol) in entgastem Toluol (477 mL) wurde Indenylidenkomplex **207** (90.0 mg, 0.10 mmol) zugegeben und das Gemisch bei 100 °C gerührt. Im Abstand von je 1 d wurde viermal mit Indenylidenkomplex **207** (jeweils 90.0 mg, 0.10 mmol) versetzt. Nach insgesamt 5 d wurde nach Abkühlen auf RT das Lösungsmittel am RV entfernt, das erhaltene, gelbe Produkt in einem THF/Wasser-Gemisch (1.5/1, 2.5 mL) aufgenommen, mit *p*-TsOH (Spatelspitze) versetzt, und die Lösung bei 70 °C für 24 h gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde mit EtOAc verdünnt und einmal mit ges. NaHCO_{3(aq.)} gewaschen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit EtOAc

extrahiert, die vereinigten org. Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Reinigung des Rückstands mittels FC (Hexan/EtOAc, 4/1) ergab die Titelverbindung als gelbes Öl (9.90 mg, 3%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.61-7.38 (m, 8 H), 7.31-7.22 (m, 1 H), 7.03 (t, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 6.80-6.51 (m, 5 H), 6.33 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 5.44-5.26 (m, 3 H), 5.20-4.90 (m, 3 H), 2.13 (s, 3 H), 1.88 (bs, 1 H), 1.79-1.58 (m, 2 H), 1.52-1.15 (m, 8 H), 0.88 (s, 9 H), 0.77 (t, *J* = 6.7 Hz, 3 H), 0.07 (s, 3 H), -0.01 (s, 3 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 167.6, 155.6, 153.5, 146.4, 146.1, 141.4, 140.6, 137.9, 137.1, 135.5, 130.7, 129.9, 129.6, 129.0, 128.6 (2 C), 128.2, 127.6 (2 C), 127.5, 125.5, 124.7, 123.5, 123.1, 122.3, 121.9, 121.8, 120.2, 119.8, 116.4, 112.7, 78.0, 72.4, 61.0, 31.7, 30.7, 25.8 (3 C), 24.9, 22.5, 19.3, 18.2, 14.0, -4.0, -4.8; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3423, 3065, 2955, 2928, 2857, 1725, 1586, 1459, 1256, 1075, 836, 777, 752, 699; HRMS (ESI-pos) ber. für C₄₆H₅₄O₆SiNa: 753.3582 [M+Na]⁺, gef.: 753.3590; Anal. ber. für

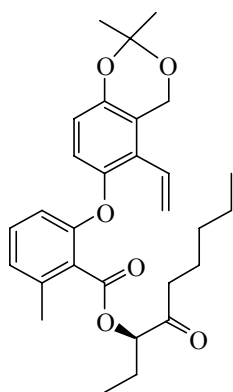


C₄₆H₅₄O₆Si: C 75.58, H 7.45, gef.: C 75.65, H 7.42.

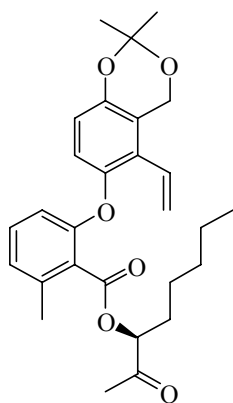
Als zweite Substanz wurde nach der Aufarbeitung der vorhergehenden Reaktion (1S)-1-[(1R,2E)-1-Hydroxy-2-(3-phenyl-1*H*-inden-1-yliden)-ethyl]hexyl 2-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)-2-vinylphenoxy]-6-methylbenzoat (**220**) als gelbes Öl erhalten (5.50 mg, 2%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.72-7.29 (m, 9 H), 7.23-7.12 (m, 1 H), 6.90-6.75 (m, 4 H), 6.62-6.45 (m, 3 H), 5.50-5.43 (m, 2 H), 5.30-5.22 (m, 1 H), 5.04-5.02 (m, 1 H), 4.93 (s, 2 H), 2.70 (bs, 1 H), 2.39 (s, 3 H), 2.21 (bs, 1 H), 1.79-1.61 (m, 2 H), 1.50-1.17 (m, 7 H), 0.82 (t, *J* = 6.8 Hz, 3 H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 167.9, 155.6, 154.0, 147.3, 146.9, 141.8, 141.5,

137.6, 137.4, 135.3, 130.6, 130.4, 129.5, 128.7 (2 C), 128.3, 127.7, 127.6 (2 C), 126.1, 125.6, 124.9, 124.1, 123.5, 122.3, 122.1, 121.4, 120.4, 119.7, 116.7, 113.2, 78.6, 71.5, 61.0, 31.5, 29.4, 25.3, 22.5, 19.4, 13.9; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3417, 3074, 2957, 2928, 2858, 1723, 1604, 1458, 1258, 1075, 873, 753, 699; MS (ESI-pos): 639 ($[M+Na]^+$); HRMS (ESI-pos) ber. für $C_{40}H_{40}O_6Na$: 639.2717 $[M+Na]^+$, gef.: 639.2721; Anal. ber. für $C_{40}H_{40}O_6$: C 77.90, H 6.54, gef.: C 77.65, H 6.40.

(1R)-1-Ethyl-2-oxoheptyl-2-[(2,2-dimethyl-5-vinyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)oxy]-6-methylbenzoat (222)



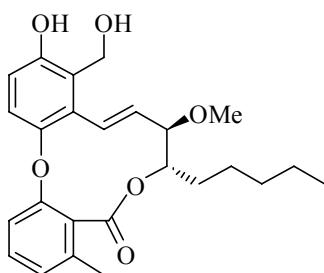
Zu einer Lösung von Dien **212** (14.3 mg, 0.03 mmol) in entgastem Toluol (30 mL) wurde Indenylidenkomplex **207** (7.00 mg, 0.007 mmol) zugegeben und das Gemisch bei 105 °C gerührt. Nach 36 h wurde nach Abkühlen auf RT das Lösungsmittel am RV entfernt. Reinigung des Rückstands mittels FC (Hexan/EtOAc, 15/1) ergab die Titelverbindung als gelbes Öl (3.44 mg, 24%); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.15 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.89 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.83 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 6.72 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 6.54 (dd, J = 18.0, 11.9 Hz, 1 H), 6.47 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 5.54 (dd, J = 18.0, 1.3 Hz, 1 H), 5.45 (dd, J = 11.8, 1.3 Hz, 1 H), 5.26 (dd, 7.8, 4.9 Hz, 1 H), 4.90 (s, 2 H), 2.57 (dq, J = 7.3, 1.5 Hz, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 1.81-1.74 (m, 2 H), 1.56 (s, 6 H), 1.40-1.35 (m, 2 H), 1.28-1.16 (m, 4 H), 1.04 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 0.81 (t, J = 7.0 Hz, 3 H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 208.3, 167.5, 155.4, 148.0, 146.7, 137.7, 130.5, 128.5, 127.0, 124.1, 121.1, 120.7, 118.3, 117.2, 114.4, 113.4, 98.8, 79.3, 60.4, 31.9, 31.4, 30.9, 24.9, 24.7, 24.6, 22.4, 19.4, 13.9, 7.2; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2933, 1723, 1587, 1458, 1384, 1252, 1070, 970, 872, 778; MS (EI) m/z (% rel. Int.): 480 ($[M]^+$, 3), 422 (7), 264 (100), 236 (13), 135 (6), 57 (7); HRMS (ESI-pos) ber. für $C_{29}H_{36}O_6Na$: 503.2404 $[M+Na]^+$, gef.: 503.2405.



Als zweite Substanz wurde nach der Aufarbeitung der vorhergehenden Reaktion (1S)-1-Acetylhexyl 2-[(2,2-dimethyl-5-vinyl-4H-1,3-benzodioxin-6-yl)oxy]-6-methylbenzoat (**221**) als gelbes Öl erhalten (2.91 mg, 21%); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.15 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.89 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 6.84 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 6.72 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 6.53 (dd, J = 18.0, 11.8 Hz, 1 H), 6.46 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 5.54 (dd, J = 18.0, 1.3 Hz, 1 H), 5.45 (dd, J = 11.8, 1.3 Hz, 1 H), 5.22 (dd, J = 7.9, 4.9 Hz, 1 H), 4.90 (s, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 1.82-1.75 (m, 2 H), 1.56 (s, 6 H), 1.44-1.36 (m, 2 H), 1.28-1.17 (m, 4 H), 0.81 (t, J = 6.9 Hz, 3 H); ^{13}C NMR

(75 MHz, CDCl₃): δ 205.7, 167.5, 155.5, 148.1, 146.6, 137.7, 130.5, 128.5, 127.1, 124.0, 123.9, 121.1, 120.8, 118.3, 117.2, 113.3, 98.9, 79.6, 60.4, 31.4, 30.6, 26.3, 24.8, 24.7, 24.6, 22.4, 19.4, 13.9; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2926, 1725, 1586, 1459, 1253, 1073, 971, 872, 779; MS (EI) m/z (% rel. Int.): 466 ([M]⁺, 4), 408 (8), 264 (100), 236 (14), 135 (7), 43 (8); HRMS (ESI-pos) ber. für C₂₈H₃₄O₆Na: 489.2248 [M+Na], gef.: 489.2248.

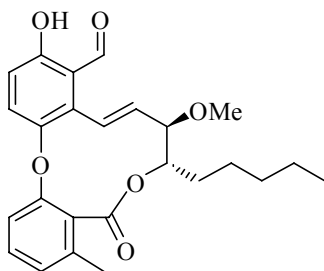
(7*S*,8*R*)-12-Hydroxy-11-(hydroxymethyl)-8-methoxy-4-methyl-7-pentyl-7,8-dihydro-5*H*-dibenzo[*b,j*][1,5]dioxacycloundecin-5-on (230)



Zu einer Lösung von Dien **217** (38.0 mg, 0.08 mmol) in entgastem Toluol (77 mL) wurde Indenylidenkomplex **207** (18.2 mg, 0.02 mmol) zugegeben und das Gemisch bei 110 °C gerührt. Im Abstand von je 1 d wurde viermal mit Indenylidenkomplex **207** (jeweils 18.2 mg, 0.02 mmol) versetzt. Nach insgesamt 5 d wurde nach Abkühlen auf RT mit Ethylvinylether (2 mL) versetzt und für

15 Min gerührt, bevor das Lösungsmittel am RV entfernt wurde. Der Rückstand wurde mittels FC (Hexan/EtOAc, 15/1) gereinigt. Das erhaltene, gelbe Produkt wurde in einem THF/Wasser-Gemisch (1.5/1, 1 mL) aufgenommen, mit *p*-TsOH (Spatelspitze) versetzt, und bei 70 °C für 24 h gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde mit EtOAc verdünnt und die wässrige Phase dreimal mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am RV entfernt. Reinigung des Rückstands mittels FC (Hexan/EtOAc, 4/1) ergab die Titelverbindung als leicht gelbes Öl (3.6 mg, 11%); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.23 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 7.10 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 6.86-6.83 (m, 2 H), 6.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 6.19 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H), 5.78 (dd, *J* = 16.1, 9.5 Hz, 1 H), 5.21 (dt, *J* = 2.2, 9.4 Hz, 1 H), 4.89 (s, 2 H), 3.58 (t, *J* = 9.3 Hz, 1 H), 3.33 (s, 3 H), 2.34 (s, 2 H), 2.09-1.99 (m, 1 H), 1.69-1.14 (m, 10 H), 0.91 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 167.7, 154.4, 153.5, 145.6, 137.5, 135.2, 130.5, 129.6, 127.3, 126.5, 124.9, 123.7, 123.4, 115.9, 112.7, 86.0, 75.6, 61.6, 56.9, 32.0, 31.6, 35.2, 22.5, 19.2, 14.0; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3100, 2929, 1738, 1586, 1456, 1234, 1104, 1078, 970, 830, 781; MS (EI) m/z (% rel. Int.): 426 ([M]⁺, 29), 326 (41), 308 (100), 277 (45), 265 (32), 248 (24), 195 (11), 174 (53), 135 (39); HRMS (ESI-pos) ber. für C₂₅H₃₀O₆Na: 449.1935 [M+Na], gef.: 449.1937.

(7*S*,8*R*)-12-Hydroxy-8-methoxy-4-methyl-5-oxo-7-pentyl-7,8-dihydro-5*H*-dibenzo[*b,j*][1,5]dioxacycloundecin-11-carbaldehyd (231)



Eine Lösung aus Cyclus **230** (3.40 mg, 0.01 mmol) in EtOAc (1 mL) wurde mit MnO₂ (7.0 mg, 0.08 mmol) bei RT für 1 h gerührt. Es wurde durch Celite filtriert und das Lösungsmittel am RV entfernt. Der Rückstand wurde mittels FC (Hexan/EtOAc, 4/1) gereinigt, was die Titelverbindung als farbloses Öl (2.2 mg, 65%) ergab. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11.53 (s, 1 H), 10.61 (s,

1 H), 7.58 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 7.14 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 6.98 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 6.89 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 6.70 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 6.51 (d, *J* = 16.1 Hz, 1 H), 5.98 (dd, *J* = 16.1, 9.4 Hz, 1 H), 5.25 (dt, *J* = 2.5, 9.4 Hz, 1 H), 3.66 (t, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 3.35 (s, 3 H), 2.36 (s, 3 H), 2.10-2.02 (m, 1 H), 1.72-1.62 (m, 1 H), 1.55-1.31 (m, 6 H), 0.92 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 195.3, 167.4, 159.7, 154.1, 145.0, 141.6, 135.6, 135.4, 133.7, 129.7, 126.7, 124.8, 124.3, 118.5, 117.5, 112.7, 85.8, 75.7, 57.2, 32.0, 31.6, 25.2, 22.5, 19.2, 14.0; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2929, 2858, 1737, 1651, 1454, 1236, 1197, 1155, 1102, 1076, 967, 733; MS (EI) *m/z* (% rel. Int.): 424 ([M]⁺, 10), 324 (36), 292 (100), 264 (33), 235 (13), 182 (4), 132 (8), 115 (2), 85 (3), 55 (6); HRMS (ESI-pos) ber. für C₂₅H₂₈O₆Na: 447.1778 [M+Na]⁺, gef.: 447.1775.

7 Literatur

- (1) Chauvin, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3740-3747.
- (2) Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3760-3765.
- (3) Schrock, R. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3748-3759.
- (4) Eleuterio, H. S. U.S. Patent 3,074,918, 1957.
- (5) Truett, W. L.; Johnson, D. R.; Robinson, I. M.; Montague, B. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 2337-2340.
- (6) Natta, G.; Dall'Asta, G.; Donegani, G.; Mazzanti, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1964**, *3*, 723-729.
- (7) Banks, R. L.; Bailey, G. C. *Industrial & Engineering Chemistry Product Research and Development* **1964**, *3*, 170-173.
- (8) Calderon, N.; Chen, H. Y.; Scott, K. W. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 3327-3329.
- (9) Herisson, J. L.; Chauvin, Y. *Makromol. Chem.* **1971**, *141*, 161-176.
- (10) Katz, T. J.; Acton, N. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 4251-4254.
- (11) Katz, T. J.; Lee, S. J.; Acton, N. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 4247-4250.
- (12) Lee, S. J.; McGinnis, J.; Katz, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 7818-7819.
- (13) McGinnis, J.; Katz, T. J.; Hurwitz, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 605-606.
- (14) Schrock, R. R.; Depue, R. T.; Feldman, J.; Schaverien, C. J.; Dewan, J. C.; Liu, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1423-1435.
- (15) Feldman, J.; Murdzek, J. S.; Davis, W. M.; Schrock, R. R. *Organometallics* **1989**, *8*, 2260-2265.
- (16) Schrock, R. R.; Murdzek, J. S.; Bazan, G. C.; Robbins, J.; DiMare, M.; O'Regan, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875-3886.
- (17) Oskam, J. H.; Fox, H. H.; Yap, K. B.; McConville, D. H.; O'Dell, R.; Lichtenstein, B. J.; Schrock, R. R. *J. Organomet. Chem.* **1993**, *459*, 185-198.
- (18) Fu, G. C.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7324-7325.
- (19) Fu, G. C.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5426-5427.
- (20) Xu, Z. M.; Johannes, C. W.; Salman, S. S.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10926-10927.
- (21) Shon, Y. S.; Lee, T. R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1283-1286.
- (22) Armstrong, S. K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 371-388.
- (23) Bujard, M.; Gouverneur, V.; Mioskowski, C. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2119-2123.
- (24) Barrett, A. G. M.; Baugh, S. P. D.; Braddock, D. C.; Flack, K.; Gibson, V. C.; Giles, M. R.; Marshall, E. L.; Procopiou, P. A.; White, A. J. P.; Williams, D. J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7893-7907.
- (25) Armstrong, S. K.; Christie, B. A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9373-9376.
- (26) Ivin, K. J. *Olefin Metathesis*; Academic Press, New York, 1983.
- (27) Ivin, K. J.; Mol, J. C. *Olefin Metathesis and Metathesis Polymerization*; Academic Press, San Diego, 1997.
- (28) Schrock, R. R.; Feldman, J.; Cannizzo, L. F.; Grubbs, R. H. *Macromolecules* **1987**, *20*, 1169-1172.
- (29) Totland, K. M.; Boyd, T. J.; Lavoie, G. G.; Davis, W. M.; Schrock, R. R. *Macromolecules* **1996**, *29*, 6114-6125.
- (30) McConville, D. H.; Wolf, J. R.; Schrock, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4413-4414.
- (31) Odell, R.; Mcconville, D. H.; Hofmeister, G. E.; Schrock, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3414-3423.
- (32) Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4592-4633.
- (33) Alexander, J. B.; La, D. S.; Cefalo, D. R.; Hoveyda, A. H.; Schrock, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4041-4042.

- (34) Alexander, J. B.; Schrock, R. R.; Davis, W. M.; Hultsch, K. C.; Hoveyda, A. H.; Houser, J. H. *Organometallics* **2000**, *19*, 3700-3715.
- (35) La, D. S.; Alexander, J. B.; Cefalo, D. R.; Graf, D. D.; Hoveyda, A. H.; Schrock, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9720-9721.
- (36) Weatherhead, G. S.; Ford, J. G.; Alexanian, E. J.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1828-1829.
- (37) Dolman, S. J.; Sattely, E. S.; Hoveyda, A. H.; Schrock, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6991-6997.
- (38) Fors, K. S.; Gage, J. R.; Heier, R. F.; Kelly, R. C.; Perrault, W. R.; Wicnienski, N. J. *Org. Chem.* **1998**, *63*, 7348-7356.
- (39) Cefalo, D. R.; Kiely, A. F.; Wuchrer, M.; Jamieson, J. Y.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3139-3140.
- (40) Kiely, A. F.; Jernelius, J. A.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2868-2869.
- (41) Blanc, F.; Coperet, C.; Thivolle-Cazat, J.; Basset, J. M.; Lesage, A.; Emsley, L.; Sinha, A.; Schrock, R. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1216-1220.
- (42) Novak, B. M.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 960-961.
- (43) Novak, B. M.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7542-7543.
- (44) Nguyen, S. T.; Johnson, L. K.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3974-3975.
- (45) Nguyen, S. T.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9858-9859.
- (46) Fu, G. C.; Nguyen, S. T.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9856-9857.
- (47) Schwab, P.; France, M. B.; Ziller, J. W.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 2039-2041.
- (48) Schwab, P.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 100-110.
- (49) Dias, E. L.; Nguyen, S. T.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3887-3897.
- (50) Sanford, M. S.; Ulman, M.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 749-750.
- (51) Sanford, M. S.; Love, J. A.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6543-6554.
- (52) Romero, P. E.; Piers, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5032-5033.
- (53) Vyboishchikov, S. E.; Bühl, M.; Thiel, W. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 3962-3975.
- (54) Adlhart, C.; Chen, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3496-3510.
- (55) Herrmann, W. A.; Köcher, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 2163-2187.
- (56) Weskamp, T.; Schattenmann, W. C.; Spiegler, M.; Herrmann, W. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2490-2493.
- (57) Ackermann, L.; Fürstner, A.; Weskamp, T.; Kohl, F. J.; Herrmann, W. A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4787-4790.
- (58) Frenzel, U.; Weskamp, T.; Kohl, F. J.; Schattenmann, W. C.; Nuyken, O.; Herrmann, W. A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *586*, 263-265.
- (59) Huang, J. K.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P.; Petersen, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2674-2678.
- (60) Scholl, M.; Trnka, T. M.; Morgan, J. P.; Grubbs, R. H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2247-2250.
- (61) Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953-956.
- (62) Bielawski, C. W.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2903-2906.
- (63) Trnka, T. M.; Morgan, J. P.; Sanford, M. S.; Wilhelm, T. E.; Scholl, M.; Choi, T. L.; Ding, S.; Day, M. W.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2546-2558.
- (64) Love, J. A.; Sanford, M. S.; Day, M. W.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10103-10109.
- (65) Kingsbury, J. S.; Harrity, J. P. A.; Bonitatebus, P. J.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 791-799.
- (66) Gessler, S.; Randl, S.; Blechert, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9973-9976.

- (67) Lee, W.; Lee, H.; Lee, H. C.; Cho, D.; Chang, T.; Gorbunov, A. A.; Roovers, J. *Macromolecules* **2002**, *35*, 529-538.
- (68) Fürstner, A.; Ackermann, L.; Gabor, B.; Goddard, R.; Lehmann, C. W.; Mynott, R.; Stelzer, F.; Thiel, O. R. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3236-3253.
- (69) Bielawski, C. W.; Benitez, D.; Grubbs, R. H. *Science* **2002**, *297*, 2041-2044.
- (70) Freitas, E. R.; Gum, C. R. *Chem. Eng. Prog.* **1979**, *75*, 73-76.
- (71) Philipps_Petroleum_Company *Hydrocarbon Process* **1967**, *46*, 232.
- (72) Ghosh, A. K.; Gong, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3704-3705.
- (73) Ziegler, K. *Methoden der organischen Chemie*; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, 1955.
- (74) Hong, S. H.; Day, M. W.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7414-7415.
- (75) Oishi, T.; Ohtsuka, Y.; Rahman, A. *Studies in Natural Products Chemistry*, 1989; Vol. 3.
- (76) Rodriguez, J.; Michaut, A. *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5870-5881.
- (77) Miller, S. J.; Kim, S. H.; Chen, Z. R.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2108-2109.
- (78) Bourgeois, D.; Pancrazi, A.; Nolan, S. P.; Prunet, J. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *643*, 247-252.
- (79) Fürstner, A.; Langemann, K. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3942-3943.
- (80) Krafft, M. E.; Cheung, Y. Y.; Kerrigan, S. A.; Abboud, K. A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 839-843.
- (81) Stragies, R.; Blechert, S. *Synlett* **1998**, 169-170.
- (82) Diedrichs, N.; Westermann, B. *Synlett* **1999**, 1127-1129.
- (83) Crimmins, M. T.; Choy, A. L. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7548-7549.
- (84) Fürstner, A.; Müller, T. *Synlett* **1997**, 1010-1012.
- (85) Fürstner, A.; Radkowski, K.; Wirtz, C.; Goddard, R.; Lehmann, C. W.; Mynott, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7061-7069.
- (86) Nicolaou, K. C.; Vassilikogiannakis, G.; Montagnon, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3276-3281.
- (87) Nicolaou, K. C.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G.; Mathison, C. J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8872-8888.
- (88) Fürstner, A.; Thiel, O. R.; Blanda, G. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3731-3734.
- (89) Fürstner, A.; Dierkes, T.; Thiel, O. R.; Blanda, G. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 5286-5298.
- (90) Vyboishchikov, S. E.; Thiel, W. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3921-3935.
- (91) Arisawa, M.; Kato, C.; Kaneko, H.; Nishida, A.; Nakagawa, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 1873-1876.
- (92) Fürstner, A.; Seidel, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1734-1736.
- (93) Fürstner, A.; Guth, O.; Rumbo, A.; Seidel, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11108-11113.
- (94) Fürstner, A.; Mathes, C.; Lehmann, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9453-9454.
- (95) Fürstner, A.; Mathes, C.; Lehmann, C. W. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 5299-5317.
- (96) Fürstner, A.; Radkowski, K. *Chem. Commun.* **2002**, 2182-2183.
- (97) Lacombe, F.; Radkowski, K.; Seidel, G.; Fürstner, A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7315-7324.
- (98) Fürstner, A.; Grela, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1234-1236.
- (99) Fürstner, A.; Grela, K.; Mathes, C.; Lehmann, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11799-11805.
- (100) Straub, B. F. *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2-6.
- (101) Anderson, K. W.; Mendez-Perez, M.; Priego, J.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9563-9573.

- (102) Gorth, F. C.; Rucker, M.; Eckhardt, M.; Brückner, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2605-2611.
- (103) Greuter, H.; Schmid, H. *Helv. Chim. Act.* **1972**, *55*, 2382-2400.
- (104) Walter, W.; Wohlers, K. *Ann. Chem.* **1971**, *752*, 115-135.
- (105) Bourissou, D.; Guerret, O.; Gabbai, F. P.; Bertrand, G. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 39-91.
- (106) Süßner, M. S.; Plenio, H. *Chem. Commun.* **2005**, 5417-5419.
- (107) Davies, P. W.; Fürstner, A. *unveröffentlichte Ergebnisse*.
- (108) Krause, J. O.; Nuyken, O.; Wurst, K.; Buchmeiser, M. R. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 777-784.
- (109) Chatterjee, A. K.; Choi, T. L.; Sanders, D. P.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11360-11370.
- (110) Ploubidou, A.; Way, M. *Curr. Opin. Cell Biol.* **2001**, *13*, 97-105.
- (111) Stossel, T. P. *J. Biol. Chem.* **1989**, *264*, 18261-18264.
- (112) Pollard, T. D.; Blanchoin, L.; Mullins, R. D. *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* **2000**, *29*, 545-576.
- (113) Stourmaras, C.; Stiakaki, E.; Koukouritaki, S. B.; Theodoropoulos, P. A.; Kalmanti, M.; Fostinis, Y.; Gravanis, A. *Biochem. Pharmacol.* **1996**, *52*, 1339-1346.
- (114) Hemstreet, G. P.; Rao, J. Y.; Hurst, R. E.; Bonner, R. B.; Waliszewski, P.; Grossman, H. B.; Liebert, M.; Bane, B. L. *J. Cell. Biochem.* **1996**, 197-204.
- (115) Asch, H. L.; Head, K.; Dong, Y.; Natoli, F.; Winston, J. S.; Connolly, J. L.; Asch, B. B. *Cancer Res.* **1996**, *56*, 4841-4845.
- (116) Spector, I.; Shochet, N. R.; Kashman, Y.; Groweiss, A. *Science* **1983**, *219*, 493-495.
- (117) Fürstner, A.; Kirk, D.; Fenster, M. D. B.; Aissa, C.; De Souza, D.; Müller, O. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2005**, *102*, 8103-8108.
- (118) Fürstner, A.; De Souza, D.; Parra-Rapado, L.; Jensen, J. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5358-5360.
- (119) Fürstner, A.; Turet, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3462-3466.
- (120) Ratnayake, A. S.; Yoshida, W. Y.; Mooberry, S. L.; Hemscheidt, T. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3479-3481.
- (121) Murga, J.; Falomir, E.; Garcia-Fortanet, J.; Carda, M.; Marco, J. A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3447-3449.
- (122) Garcia-Fortanet, J.; Murga, J.; Falomir, E.; Carda, M.; Marco, J. A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9822-9827.
- (123) Batty, D.; Crich, D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, 3193-3204.
- (124) Chavan, S. P.; Praveen, C. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1939-1941.
- (125) Ghosh, S.; Rao, R. V.; Shashidhar, J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5479-5481.
- (126) Sharma, G. V. M.; Cherukupalli, G. R. *Tetrahedron-Asymmetry* **2006**, *17*, 1081-1088.
- (127) Davoli, P.; Fava, R.; Morandi, S.; Spaggiari, A.; Prati, F. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4427-4436.
- (128) Gurjar, M. K.; Nagaprasad, R.; Ramana, C. V. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2873-2875.
- (129) Gurjar, M. K.; Nagaprasad, R.; Ramana, C. V.; Karmakar, S.; Mohapatra, D. K. *Arkivoc* **2005**, 237-257.
- (130) Ishigami, K.; Watanabe, H.; Kitahara, T. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7546-7553.
- (131) Kumar, P.; Naidu, S. V. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4207-4210.
- (132) Crimmins, M. T.; DeBaillie, A. C. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3009-3011.
- (133) Gao, Y.; Hanson, R. M.; Klunder, J. M.; Ko, S. Y.; Masamune, H.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765-5780.
- (134) Roush, W. R.; Gillis, H. R.; Ko, A. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2269-2283.
- (135) Weinreb, S. M.; Khatri, N. A.; Shringarpure, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 5073-5074.

- (136) Hudlicky, T.; Koszyk, J.; Kutchan, T. M.; Sheth, J. P. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5020.
- (137) Kolb, H. C.; Vannieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483-2547.
- (138) Zhu, L.; Mootoo, D. R. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3475-3478.
- (139) Ghosh, A. K.; Gong, G. L. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1085-1093.
- (140) Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1-28.
- (141) Fürstner, A.; Müller, C. *Chem. Commun.* **2005**, 5583-5585.
- (142) Fürstner, A.; Schlede, M. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 657-665.
- (143) Clough, S.; Raggatt, M. E.; Simpson, T. J.; Willis, C. L.; Whiting, A.; Wrigley, S. K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 2475-2481.
- (144) Evidente, A.; Sparapano, L.; Fierro, O.; Bruno, G.; Motta, A. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 253-256.
- (145) Kumar, P.; Naidu, S. V.; Gupta, P. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2843-2846.
- (146) Kutsumura, N.; Yokoyama, T.; Ohgiya, T.; Nishiyama, S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4133-4136.
- (147) Jardieu, P. *Curr. Opin. Immunol.* **1995**, *7*, 779-782.
- (148) Nakamura, G. R.; Reynolds, M. E.; Chen, Y. M.; Starovasnik, M. A.; Lowman, H. B. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2002**, *99*, 1303-1308.
- (149) Singh, S. B.; Jayasuriya, H.; Zink, D. L.; Polishook, J. D.; Dombrowski, A. W.; Zweerink, H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7605-7608.
- (150) Winkler, J. D.; Holland, J. M.; Kaspavec, J.; Axelsen, P. H. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8199-8214.
- (151) Hoye, T. R.; Promo, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1429-1432.
- (152) Kim, Y. J.; Lee, D. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4351-4353.
- (153) Vassilikogiannakis, G.; Margaros, L.; Tofi, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 205-208.
- (154) Görlitzer, K.; Lorenz, A. *Pharmazie* **2004**, *59*, 763-769.
- (155) Cho, S. C.; Dussault, P. H.; Liseć, A. D.; Jensen, E. C.; Nickerson, K. W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 193-196.
- (156) Delgado, M.; Martin, J. D. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4798-4816.
- (157) Denmark, S. E.; Yang, S. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2102-2103.
- (158) Dougherty, J. M.; Jimenez, M.; Hanson, P. R. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6218-6230.
- (159) Fürstner, A.; Seidel, G. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 11165-11176.
- (160) Buck, E.; Song, Z. J.; Tschaen, D.; Dormer, P. G.; Volante, R. P.; Reider, P. J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1623-1626.
- (161) Sawyer, J. S. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5045-5065.
- (162) Kunz, K.; Scholz, U.; Ganzer, D. *Synlett* **2003**, 2428-2439.
- (163) Ley, S. V.; Thomas, A. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5400-5449.
- (164) Van, T. N.; Debenedetti, S.; De Kimpe, N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4199-4201.
- (165) Miyashita, K.; Sakai, T.; Imanishi, T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2683-2686.
- (166) Yu, S.; Saenz, J.; Srirangam, J. K. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1699-1702.
- (167) Jung, M. E.; Lazarova, T. I. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2976-2977.
- (168) Matteson, D. S.; Kim, G. Y. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2153-2155.
- (169) Darses, S.; Genet, J. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4313-4327.
- (170) Meyers, A. I.; Nelson, T. D.; Moorlag, H.; Rawson, D. J.; Meier, A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4459-4473.
- (171) Tietze, L. F.; Stewart, S. G.; Polomska, M. E.; Modi, A.; Zeeck, A. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5233-5242.
- (172) Quach, T. D.; Batey, R. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1381-1384.
- (173) Mann, G.; Hartwig, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8005-8008.
- (174) Widenhofer, R. A.; Zhong, H. A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6787-6795.

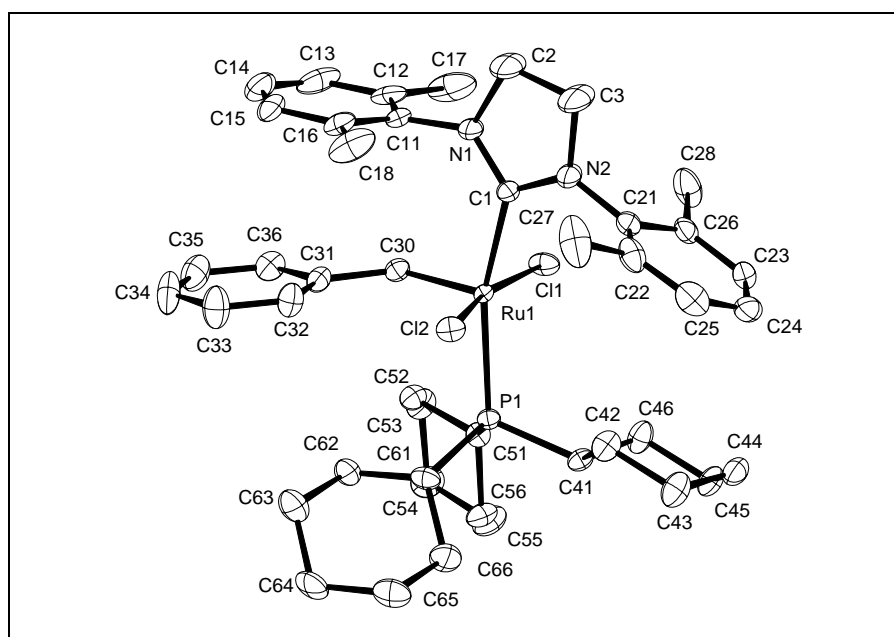
- (175) Aranyos, A.; Old, D. W.; Kiyomori, A.; Wolfe, J. P.; Sadighi, J. P.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4369-4378.
- (176) Mann, G.; Incarvito, C.; Rheingold, A. L.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3224-3225.
- (177) Zhou, Z. L.; Kher, S. M.; Cai, S. X.; Whittemore, E. R.; Espitia, S. A.; Hawkinson, J. E.; Tran, M.; Woodward, R. M.; Weber, E.; Keana, J. F. W. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 1769-1780.
- (178) Chang, J. B.; Guo, X. H.; Cheng, S. X.; Guo, R. Y.; Chen, R. F.; Zhao, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 2131-2136.
- (179) Kulkarni, N. N.; Kulkarni, V. S.; Lele, S. R.; Hosangadi, B. D. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5145-5149.
- (180) Brown, H. C.; Jadhav, P. K.; Bhat, K. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1535-1538.
- (181) Evans, D. A.; Gage, J. R.; Leighton, J. L.; Kim, A. S. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1961-1963.
- (182) Evans, D. A.; Glorius, F.; Burch, J. D. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3331-3333.
- (183) Hafner, A.; Duthaler, R. O.; Marti, R.; Rihs, G.; Rothstret, P.; Schwarzenbach, F. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2321-2336.
- (184) Castoldi, D.; Caggiano, L.; Panigada, L.; Sharon, O.; Costa, A. M.; Gennari, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 588-591.
- (185) Cossy, J.; Willis, C.; Bellosta, V.; Saint-Jalmes, L. *Synthesis-Stuttgart* **2002**, 951-957.
- (186) Fürstner, A.; Langemann, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9130-9136.
- (187) Seebach, D.; Beck, A. K.; Imwinkelried, R.; Roggo, S.; Wonnacott, A. *Helv. Chim. Act.* **1987**, *70*, 954-974.
- (188) Inanaga, J.; Hirata, K.; Saeki, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989-1993.
- (189) Hikota, M.; Tone, H.; Horita, K.; Yonemitsu, O. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4613-4628.
- (190) Hanessian, S.; Ma, J. G.; Wang, W. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10200-10206.
- (191) Wakasugi, K.; Iida, A.; Misaki, T.; Nishii, Y.; Tanabe, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 1209-1214.
- (192) Mukaiyama, T.; Usui, M.; Shimada, E.; Saigo, K. *Chem. Lett.* **1975**, 1045-1048.
- (193) Fukuyama, T.; Laird, A. A.; Hotchkiss, L. M. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6291-6292.
- (194) Petitou, M.; Duchaussoy, P.; Choay, J. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1389-1390.
- (195) Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3636-3638.
- (196) Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4992-4998.
- (197) Heck, R. F.; Nolley, J. P. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320-2322.
- (198) Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5518-5526.
- (199) Fürstner, A.; Thiel, O. R.; Kindler, N.; Bartkowska, B. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7990-7995.
- (200) Clive, D. L. J.; Sannigrahi, M.; Hisaindee, S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 954-961.
- (201) Wipf, P.; Weiner, W. S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5321-5324.
- (202) Kende, A. S.; Rizzi, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1779-1782.
- (203) Li, C. M.; Johnson, R. P.; Porco, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5095-5106.
- (204) Swenton, J. S.; Carpenter, K.; Chen, Y.; Kerns, M. L.; Morrow, G. W. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3308-3316.
- (205) Corey, E. J.; Venkateswarlu, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190-6191.
- (206) Hoye, T. R.; Zhao, H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1123-1125.
- (207) Grieco, P. A.; Nishizawa, M.; Oguri, T.; Burke, S. D.; Marinovic, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5773-5780.
- (208) Demuyneck, M.; Clercq, P. D.; Vandewalle, M. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4863-4866.
- (209) Necas, D.; Tursky, M.; Katora, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10222-10223.

- (210) Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Gray, B. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168-8179.
- (211) Arduengo, A. J.; Krafczyk, R.; Schmutzler, R.; Craig, H. A.; Goerlich, J. R.; Marshall, W. J.; Unverzagt, M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14523-14534.
- (212) Delaude, L.; Szypa, M.; Demonceau, A.; Noels, A. F. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 749-756.
- (213) Sprecher, M.; Kost, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1016-1026.
- (214) Sayyed, I. A.; Thakur, V. V.; Nikalje, M. D.; Dewkar, G. K.; Kotkar, S. P.; Sudalai, A. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2831-2838.
- (215) Capecchi, T.; de Koning, C. B.; Michael, J. P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 2681-2688.
- (216) Baxendale, I. R.; Lee, A. L.; Ley, S. V. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2002**, 1850-1857.
- (217) Boers, R. B.; Randulfe, Y. P.; van der Haas, H. N. S.; van Rossum-Baan, M.; Lugtenburg, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2094-2108.
- (218) Gokhale, A.; Schiess, P. *Helv. Chim. Act.* **1998**, *81*, 251-267.
- (219) Manetsch, R.; Zheng, L.; Reymond, M. T.; Woggon, W. D.; Reymond, J. L. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 2487-2506.
- (220) Hadfield, A.; Schweitzer, H.; Trova, M. P.; Green, K. *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 1025-1028.
- (221) Fürstner, A.; Konetzki, I. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 15071-15078.
- (222) Holloway, G. A.; Hugel, H. M.; Rizzacasa, M. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2200-2204.
- (223) Hu, Y. B.; Li, C. M.; Kulkarni, B. A.; Strobel, G.; Lobkovsky, E.; Torczynski, R. M.; Porco, J. A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1649-1652.

8 Anhang

8.1 Kristallstrukturen

8.1.1 Kristallographische Daten der Verbindung 60

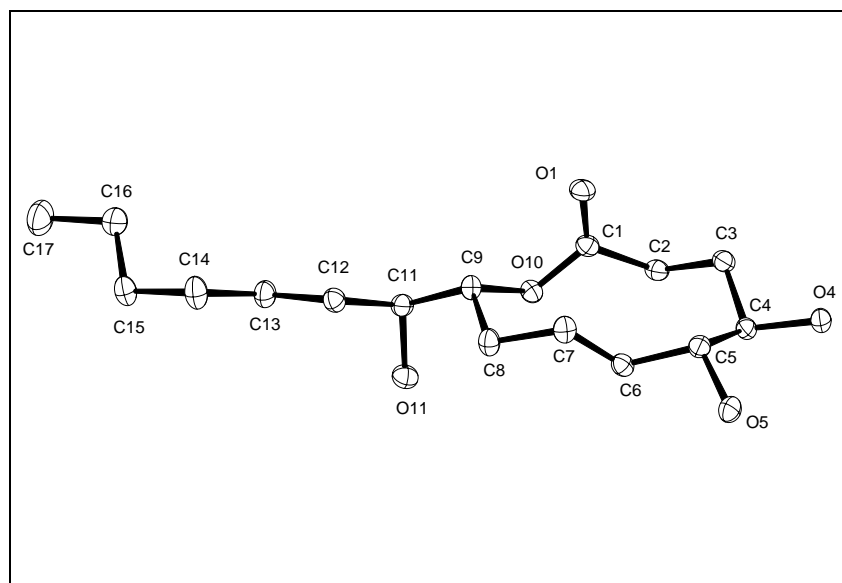


Kristalldaten

Summenformel	$C_{44}H_{61}Cl_2N_2PRu$	
Farbe	orange/braun	
Molmasse	$820.89 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$	
Temperatur	100 K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	Triklin	
Raumgruppe	$P\bar{1}$, (no. 2)	
Gitterkonstanten	$a = 11.6856(4) \text{ Å}$	$\alpha = 87.452(2)^\circ$.
	$b = 12.2815(3) \text{ Å}$	$\beta = 70.1540(10)^\circ$.
	$c = 15.9867(5) \text{ Å}$	$\gamma = 71.487(2)^\circ$.
Volumen	$2041.25(11) \text{ Å}^3$	
Teilchen pro Elementarzelle	2	
Berechnete Dichte	$1.336 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$	

Absorptionskoeffizient	0.587 mm ⁻¹	
F(000)	864 e	
Kristallgröße	0.18 x 0.08 x 0.06 mm ³	
θ-Grenzen für Datensammlung	5.15 bis 30.15°.	
Indexbereich	-16 ≤ h ≤ 16, -17 ≤ k ≤ 17, -22 ≤ l ≤ 22	
Aufgenommene Reflexe	43350	
Unabhängige Reflexe	11912 [R _{int} = 0.0765]	
Reflexe mit I > 2σ(I)	9546	
Vollständigkeit für θ = 27.75°	99.3 %	
Absorptionskorrektur	Semi-empirical from equivalents	
Verfeinerungsmethode	Vollmatrix, kleinste Fehlerquadrate auf F ²	
Daten / Einschränkungen / Parameter	11912 / 0 / 455	
Goodness-of-fit auf F ²	1.052	
R [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0576	w R ² = 0.1252
R-Werte (sämtliche Daten)	R ₁ = 0.0792	w R ² = 0.1355
Größte Differenz Peak und Loch	2.682 und -0.811 e · Å ⁻³	

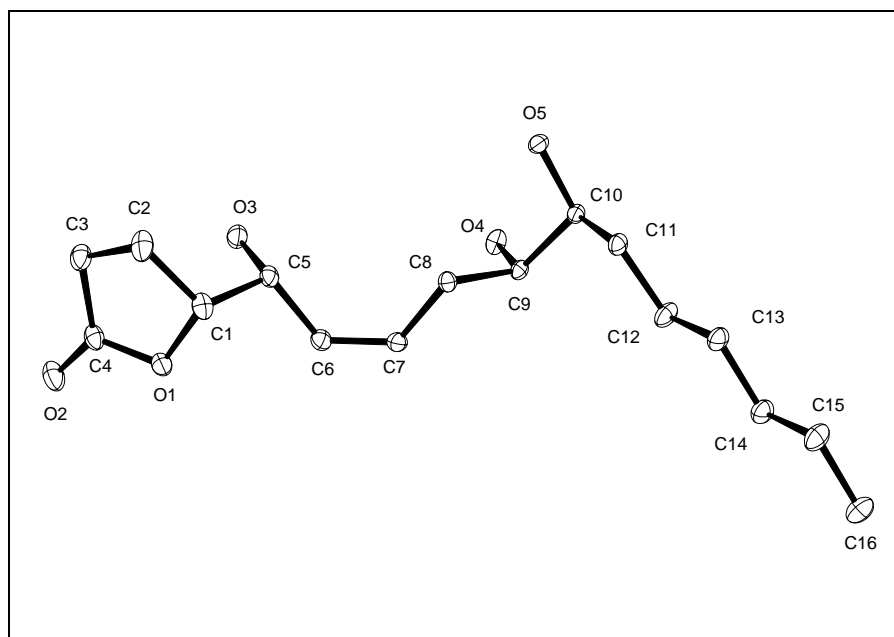
8.1.2 Kristallographische Daten der Verbindung 129

**Kristalldaten**

Summenformel	$C_{16}H_{28}O_5$	
Farbe	farblos	
Molmasse	$300.38 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$	
Temperatur	100 K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	Orthorhombisch	
Raumgruppe	$P2_12_12_1$, (no. 19)	
Gitterkonstanten	$a = 5.2184(6) \text{ Å}$	$\alpha = 90^\circ$.
	$b = 7.4547(7) \text{ Å}$	$\beta = 90^\circ$.
	$c = 42.045(13) \text{ Å}$	$\gamma = 90^\circ$.
Volumen	$1635.6(5) \text{ Å}^3$	
Teilchen pro Elementarzelle	4	
Berechnete Dichte	$1.220 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$	
Absorptionskoeffizient	0.089 mm^{-1}	
F(000)	656 e	
Kristallgröße	$0.36 \times 0.10 \times 0.08 \text{ mm}^3$	

θ -Grenzen für Datensammlung	3.10 bis 31.55°.	
Indexgrenzen	$-7 \leq h \leq 7, -10 \leq k \leq 10, -60 \leq l \leq 61$	
Gemessene Reflexe	15611	
Unabhängige Reflexe	3044 [$R_{\text{int}} = 0.0436$]	
Reflexe mit $I > 2\sigma(I)$	2748	
Vollständigkeit für $\theta = 31.55^\circ$	95.2 %	
Absorptionskorrektur	Semi-empirical from equivalents	
Verfeinerungsmethode	Vollmatrix, kleinste Fehlerquadrate auf F^2	
Daten / Einschränkungen / Parameter	3044 / 0 / 203	
Goodness-of-fit auf F^2	1.062	
R [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0425$	w $R^2 = 0.0906$
R-Werte (sämtliche Daten)	$R_1 = 0.0503$	w $R^2 = 0.0939$
Absolute Struktur Parameter	2.8(10)	
Größte Differenz Peak und Loch	0.349 und $-0.197 \text{ e} \cdot \text{\AA}^{-3}$	

8.1.3 Kristallographische Daten der Verbindung 130

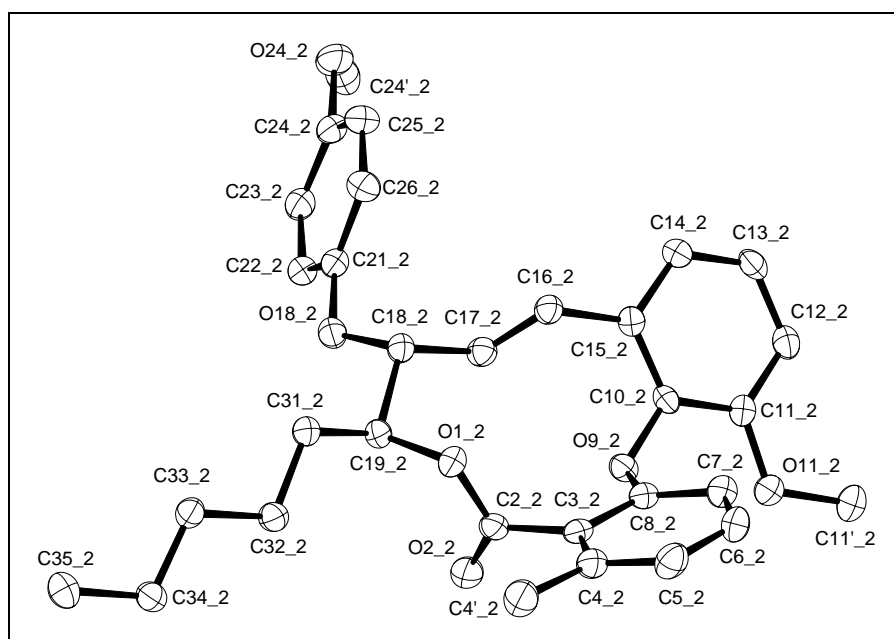


Kristalldaten

Summenformel	$C_{16}H_{28}O_5$	
Farbe	farblos	
Molmasse	$300.38 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$	
Temperatur	100 K	
Wellenlänge	0.71073 \AA	
Kristallsystem	Orthorhombisch	
Raumgruppe	$P2_12_12_1$, (no. 19)	
Gitterkonstanten	$a = 5.13100(10) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$.
	$b = 16.0500(3) \text{ \AA}$	$\beta = 90^\circ$.
	$c = 19.8385(3) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$.
Volumen	$1633.75(5) \text{ \AA}^3$	
Teilchen pro Elementarzelle	4	
Berechnete Dichte	$1.221 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$	
Absorptionskoeffizient	0.089 mm^{-1}	
F(000)	656 e	
Kristallgröße	$0.18 \times 0.06 \times 0.04 \text{ mm}^3$	

θ -Grenzen für Datensammlung	3.27 bis 33.18°.	
Indexgrenzen	$-7 \leq h \leq 7, -24 \leq k \leq 24, -30 \leq l \leq 30$	
Gemessene Reflexe	50586	
Unabhängige Reflexe	6218 [$R_{\text{int}} = 0.0689$]	
Reflexe mit $I > 2\sigma(I)$	5509	
Vollständigkeit für $\theta = 33.18^\circ$	99.7 %	
Absorptionskorrektur	Semi-empirical from equivalents	
Verfeinerungsmethode	Vollmatrix, kleinste Fehlerquadrate auf F^2	
Daten / Einschränkungen / Parameter	6218 / 0 / 302	
Goodness-of-fit auf F^2	1.065	
R [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0470$	w $R^2 = 0.1027$
R-Werte (sämtliche Daten)	$R_1 = 0.0570$	w $R^2 = 0.1074$
Absolute Struktur Parameter	0.6(6)	
Größte Differenz Peak und Loch	0.323 und $-0.269 \text{ e} \cdot \text{\AA}^{-3}$	

8.1.4 Kristallographische Daten der Verbindung 180

**Kristalldaten**

Summenformel	$C_{31}H_{34}O_6$	
Farbe	farblos	
Molmasse	$502.58 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$	
Temperatur	100 K	
Wellenlänge	0.71073 \AA	
Kristallsystem	Monoklin	
Raumgruppe	$P2_1$, (no. 4)	
Gitterkonstanten	$a = 8.2766(3) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$.
	$b = 38.0828(13) \text{ \AA}$	$\beta = 90.227(2)^\circ$.
	$c = 8.3107(3) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$.
Volumen	$2619.48(16) \text{ \AA}^3$	
Teilchen pro Elementarzelle	4	
Berechnete Dichte	$1.274 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$	
Absorptionskoeffizient	0.087 mm^{-1}	
F(000)	1072 e	

Kristallgröße	0.09 x 0.08 x 0.08 mm ³	
θ-Grenzen für Datensammlung	3.25 bis 31.07°.	
Indexgrenzen	-11 ≤ h ≤ 11, -55 ≤ k ≤ 55, -11 ≤ l ≤ 12	
Gemessene Reflexe	35388	
Unabhängige Reflexe	13334 [R _{int} = 0.0544]	
Reflexe mit I > 2σ(I)	11557	
Vollständigkeit für θ = 27.75°	84.7 %	
Absorptionskorrektur	Semi-empirical from equivalents	
Verfeinerungsmethode	Vollmatrix, kleinste Fehlerquadrate auf F ²	
Daten / Einschränkungen / Parameter	13334 / 1 / 676	
Goodness-of-fit auf F ²	1.012	
R [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0427	w R ² = 0.0974
R-Werte (sämtliche Daten)	R ₁ = 0.0554	w R ² = 0.1049
Absolute Struktur Parameter	-0.4(6)	
Größe Differenz Peak und Loch	0.199 und -0.191 e · Å ⁻³	