

# **Formale Totalsynthese von (-)-Haouamin A sowie Studien zur Makrozyklisierung gespannter Paracyclophane**

DISSERTATION

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

vorgelegt von  
**Jens Ackerstaff**  
Dipl. Chem. der RWTH Aachen  
geboren am 09. September 1978  
in Düsseldorf

Mülheim an der Ruhr  
2007

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Alois Fürstner
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Martin Hiersemann

Tag der mündlichen Prüfung: 9. April 2008

Die vorliegende Arbeit entstand auf Anregung und unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. Alois Fürstner am Max-Planck-Institut für Kohlenforschung in Mülheim an der Ruhr in der Zeit von Dezember 2004 bis November 2007.

*Für Steffi*

# Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Alois Fürstner, für die herausfordernde und interessante Aufgabenstellung, die hervorragenden Arbeitsbedingungen, das stetig entgegengebrachte Vertrauen und Interesse sowie die gewährte wissenschaftliche Freiheit bei der Planung und Durchführung der vorliegenden Arbeit.

Herrn Prof. Dr. Martin Hiersemann an der Universität Dortmund danke ich für die freundliche Übernahme des Koreferats.

Philipp Buchgraber und Eike Heilmann danke ich für das schnelle und sorgfältige Korrekturlesen der Arbeit sowie weitere Anregungen.

*I would like to thank my former labmates Michaël Fenster and Louis Morency for a fantastic working atmosphere, numerous helpful discussions and lots of fun in and outside the lab.*

Christophe Aïssa bin ich für hilfreiche Diskussionen zu Beginn der Arbeit sehr dankbar.

Ich danke allen anderen Doktoranden und Postdocs der Abteilung Fürstner für ein hervorragendes Arbeitsklima und die vielen gemeinsamen Stunden innerhalb und außerhalb des Laboralltags. Mein besonderer Dank gilt Alexander Korte und Eike Heilmann für jede Menge Spass bei literweise Kaffee.

Dem technischen Personal der Abteilung Fürstner, namentlich Günter Seidel, Daniel Laurich, Roswitha Leichtweiss, Helga Krause, Karin Radkowski und Sigrid Holle danke ich für die gute Zusammenarbeit und ständige Hilfsbereitschaft. Frau Lickfeld gilt mein Dank für die stetige Unterstützung in organisatorischen Dingen. Außerdem möchte ich Saskia für die wiederholte Synthese einiger Startmaterialien danken.

Den analytischen Abteilungen des Max-Planck-Instituts für Kohlenforschung sowie Herrn Kolbe möchte ich für die Bearbeitung zahlreicher Analyseproben danken. Mein besonderer Dank gilt dabei Alfred Deege, Heike Hinrichs, Georg Breitenbruch und Katarina Jocks (HPLC) sowie Cornelia Wirtz (NMR) für ihre exzellente Arbeit zur Strukturaufklärung von Haouamin A.

Abschließend danke ich ganz besonders Steffi und meiner Familie für ihre Anteilnahme und die stetige Unterstützung bei allen Erfolgen und Fehlschlägen der vorliegenden Arbeit.

# Abkürzungen

## Reagenzien, Lösungsmittel

AIBN: Azobis(*iso*-butyronitril). BHT: 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylphenol. DBU: 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-en. Dibal-H: Di-*iso*-butylaluminiumhydrid. DME: 1,2-Dimethoxyethan. DMF: *N,N*-Dimethylformamid. DMSO: Dimethylsulfoxid. HMDS: Hexamethyldisilazid [(Me<sub>3</sub>Si)<sub>2</sub>N]<sup>-</sup>. MTBE: Methyl-*tert*-butylether. TBAF: Tetra-*n*-butylammoniumfluorid. TEMPO: 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-*N*-oxid. THF: Tetrahydrofuran. TTMS: Tris(trimethylsilyl)silan.

## Strukturfragmente

Ac: Acetyl. Bn: Benzyl. *n*-Bu: *n*-Butyl. *t*-Bu: *tert*-Butyl. Cbz: Phenylmethoxycarbonyl. cod: 1,5-Cyclooctadienyl. Cp: Cyclopentadienyl. Cy: Cyclohexyl. dppf: 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocenyl. Et: Ethyl. Me: Methyl. Ph: Phenyl. *i*-Pr: *iso*-Propyl. TBS: *tert*-Butyldimethylsilyl. Tf: -SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>. TMS: Trimethylsilyl. Ts: 4-Methylphenylsulfonyl.

## Sonstiges

2x	zweimal, zweifach	HRMS	Hochauflösende Massenspektroskopie
Δ	Hitze-, Wärmeeinwirkung	HV	Hochvakuum (0.001-0.01 mbar)
°C	Temperaturgrade nach CELSIUS	(M)Hz	(Mega)Hertz; 1 Hz = 1 s <sup>-1</sup>
Å	Angström, 1 Å = 10 <sup>-10</sup> m	IR	Infrarotspektroskopie
abs.	absoluiert, d.h. wie angegeben getrocknet und anschließend unter Argon destilliert	<i>in vacuo</i>	im Ölpumpen-Vakuum (ca. 0.01 mbar, soweit nicht anders angegeben)
Alox	Aluminium(III)oxid	kat.	katalytische Mengen, katalytisch
aq.	wässrig(e)	konz.	konzentriert
ber.	berechnet	M	<i>molar</i> , d.h in [mol dm <sup>-3</sup> ]
CD	Zirkulardichroismus	min	Minuten
d	Tage	MS	Massenspektroskopie
DC	Dünnschichtchromatographie	NMR	Kernresonanzspektroskopie
EA	Elementaranalyse	RG	Reaktionsgemisch
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss	RT	Raumtemperatur (ca. 23°C)
EI	Elektronenstoßionisation	RV	Rotationsverdampfer
ESI	Elektrosprayionisation	UK	Umkristallisation
FT	FOURIER-Transformations	<i>v/v</i>	bezogen auf Volumenanteile
GC	Gaschromatographie	<i>w/w</i>	bezogen auf Gewichtsanteile
gef.	gefunden bzw. gemessen	Zers.	Zersetzung
ges.	gesättigte wässrige Lösung von		
h	Stunden		
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation experiment</i>		

# Inhaltsverzeichnis

**Abkürzungen** i

**Inhaltsverzeichnis** ii

## 1 Einleitung (1-13)

- 1.1 Struktur und Eigenschaften der Haouamin-Alkaloide (3)
- 1.2 Synthetische Arbeiten anderer Gruppen (4-8)
  - 1.2.1 Teilsynthesen des Indenyltetrahydropyridingerüsts 4
  - 1.2.2 BARAN's Totalsynthese von Haouamin A 4
  - 1.2.3 WEINREB's racemische Formalsynthese von Haouamin A 7
- 1.3 Überlegungen zur Biosynthese (8-11)
- 1.4 Aufgabenstellung (11)
  - Literatur (12-13)

## 2 Strategie I: Studien zur Radikalkaskade (14-27)

- 2.1 Retrosynthetische Analyse (14)
- 2.2 Erste Syntheseversuche von Fragment A (15-25)
  - 2.2.1 Modellstudien zur Radikalkaskade 16
  - 2.2.2 Synthese und Zyklisierung des optisch aktiven Vorläufers 20
- 2.3 Synthese von Fragment B (25-26)
  - Literatur (26-27)

## 3 Strategie II: Abschluss der Formalsynthese (28-45)

- 3.1 Modifizierte Retrosynthetische Analyse (28-29)
- 3.2 Synthese von Fragment C (29-41)
  - 3.2.1 Synthese von Olefin **98** 29
  - 3.2.2 Aufbau des Dihydropyridinongerüsts 32
  - 3.2.3 HECK-Zyklisierung und Aufbau des quartären Stereozentrums 35
  - 3.2.4 Abschluss der Fragmentsynthese: Kontrolle der Regioselektivität 39
- 3.3 Synthese von Fragment D (41-42)
- 3.4 Fragmentkupplung und Abschluss der Formalsynthese (42-43)
  - Literatur (43-45)

## 4 Studien zur Makrozyklisierung (46-57)

- 4.1 Pyron/Alkin-DIELS-ALDER-Reaktion (46-51)
- 4.2 Furan/Alkin-DIELS-ALDER-Reaktion (51-53)
- 4.3 Versuche zur oxidativen Phenolkupplung (54-56)
  - Literatur (56-57)

## 5 Zusammenfassung und Ausblick (58-64)

## 6 Experimenteller Teil (65-115)

Literatur (114-115)

## 7 Anhang (116-122)

# 1 Einleitung

Die Totalsynthese komplexer Naturstoffe gilt bis heute als größte Herausforderung für jeden synthetisch orientierten Chemiker und dient gleichzeitig noch immer als entscheidender Prüfstein für die Anwendbarkeit neuer Synthesemethoden [1]. Die häufig interessanten biologischen Eigenschaften und eine scheinbar grenzenlose strukturelle Vielfalt machen Naturstoffe zudem zu wichtigen Leitstrukturen bei der Entwicklung neuer Medikamente und dienen als Inspiration für das Studium noch unbekannter Biosynthesewege [2][3].

Als Beginn der Naturstoffsynthese im heutigen Sinne können dabei die Synthese des Malariamittels Chinin (**1**) durch WOODWARD und DOERING (1944) [4] sowie des Schmerzmittels Morphin (**2**) durch GATES und TSCHUDI (1956) [5] gelten (Abb. 1). Seitdem haben zahlreiche Meilensteine der Methodenentwicklung zur effizienten und stereoselektiven Synthese vieler anderer Naturstoffe beigetragen. Durch das von COREY entwickelte Konzept der *retrosynthetischen Analyse* [6] wurde eine rationale Synthesepaltung der Zielmoleküle möglich. So können auch hochkomplexe Molekülstrukturen wie Palytoxin (**3**) (KISHI *et al.*, 1994 [7]) gedanklich zunächst in synthetisch einfacher zugängliche Bausteine zerlegt werden. Nach erfolgreicher Synthese dieser Bausteine wird der Naturstoff dann durch Kupplungsreaktionen aus den Fragmenten aufgebaut.

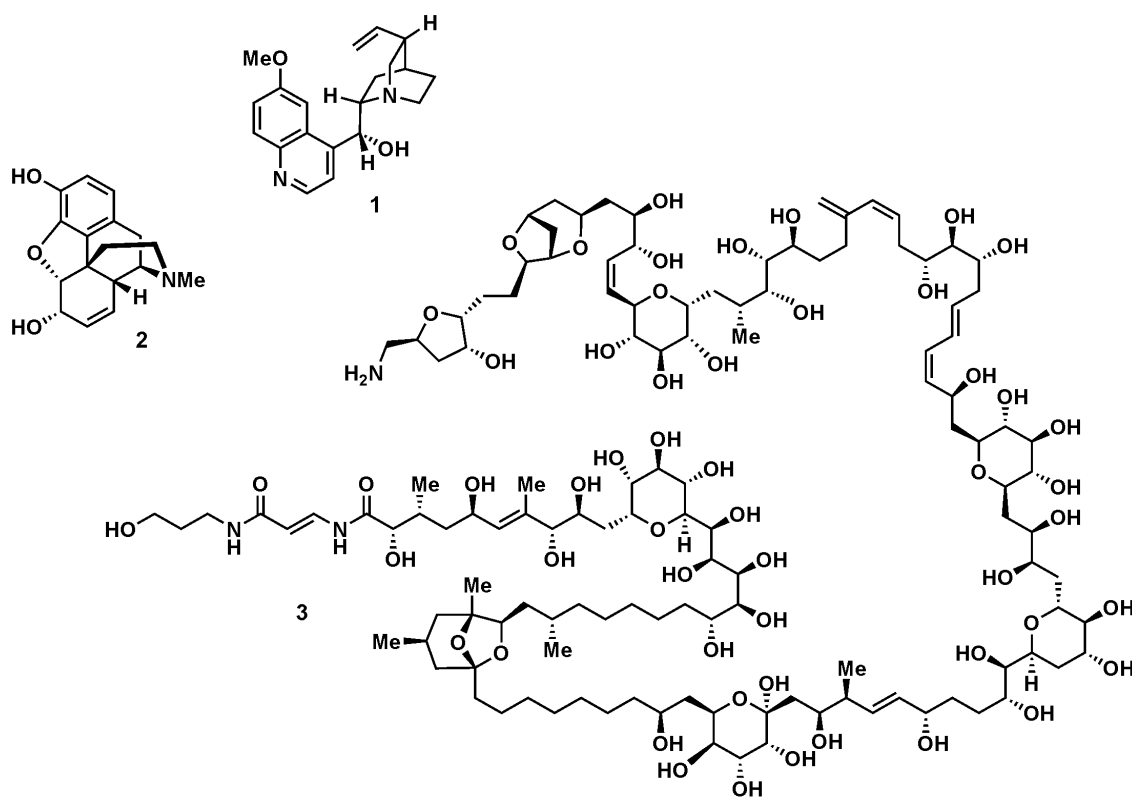


Abb. 1: Strukturformeln ausgewählter Naturstoffe, die bereits erfolgreich synthetisiert wurden.

Mittlerweile scheint bei der Suche nach herausfordernden Zielmolekülen weniger die Größe des Naturstoffs als vielmehr dessen Funktionalisierungsdichte bzw. einzigartige molekulare Architektur entscheidendes Auswahlkriterium zu sein. Als eindrucksvolles Beispiel sei hierbei die bereits erfolgreiche Synthese des pflanzlichen Insektizids Azadirachtin (**4**) durch LEY *et al.* erwähnt [8], während z.B. Vinigrol (**5**) [9] und Palau'amin (**6**) [10] bisher nicht bezwungen wurden (Abb. 2).

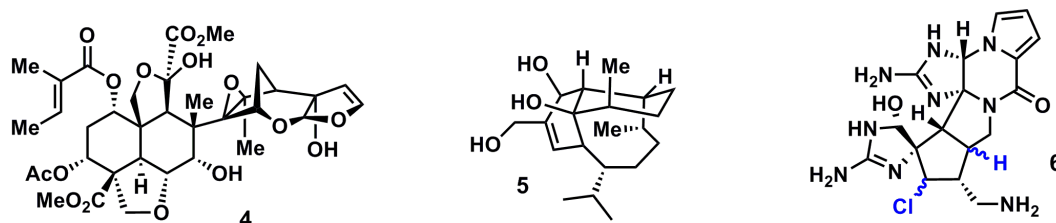


Abb. 2: Strukturen von Azadirachtin, Vinigrol und (soweit aufgeklärt) Palau'amin.

Die zahlreichen Erfolge in der Naturstoffsynthese haben in den letzten Jahren vereinzelt zur Behauptung geführt, mit den bereits etablierten Synthesemethoden, ausreichenden finanziellen Mitteln und einer schier grenzenlosen Zahl an Mitarbeitern sei die Synthese jedes neu isolierten Naturstoffs wenig innovativ und nur eine Frage der Zeit [11]. Tatsächlich sind jedoch viele Probleme bei der stereo-, regio- und vor allem chemoselektiven Knüpfung neuer Bindungen noch ungeklärt. Die Synthese komplexer Naturstoffe für medizinische und industrielle Anwendungen ist deshalb häufig wenig praktikabel, obwohl durch den Einsatz neuartiger Fließreaktoren eine Automatisierung vieler Arbeitsschritte möglich erscheint [12]. Die gezielte Aktivierung einzelner *C-H*-Bindungen [13] und der möglichst vollständige Verzicht auf zusätzliche Schutzgruppen [14] sind jedoch nur zwei langfristige Ziele, die auch bei vielen zukünftigen Naturstoffsynthesen noch auf absehbare Zeit Wunschdenken bleiben werden. Zusätzlich gilt auch heute noch die allgemeine Feststellung WOODWARDS [1]: „*There is no such thing as a general reaction.*“

Während in der Methodenentwicklung eine Substratmodifizierung zur Verbesserung von Ausbeute und Selektivität prinzipiell möglich ist, zwingt die vorab eindeutig festgelegte Struktur vieler Naturstoffe den Synthesechemiker immer wieder zur Modifizierung einer ursprünglich entworfenen Syntheseroute. Durch die sorgfältige Analyse unerwarteter Nebenreaktionen erhält man dabei zusätzliche Kenntnisse über bestehende Reaktivitäten der vorhandenen funktionellen Gruppen sowie deren potentiell biosynthetische Bedeutung in der Natur. Deshalb wird auch in Zukunft die Synthese von Naturstoffen ein fundamentales Werkzeug bei der Suche neuartiger Katalysatoren und Reaktionen darstellen und deren weitere Entwicklung vorantreiben. Denn häufig zeigt sich erst beim Versuch, eine naturbekannte Struktur im Labor zu rekonstruieren, die noch immer gewaltige Diskrepanz zwischen bestimmten Synthesemethoden und der einzigartigen Vielfalt und Effizienz enzymkatalysierter Biosynthesen.



## 1.1 Struktur und Eigenschaften der Haouamin-Alkaloide

ZUBIA *et al.* berichteten 2003 über die Isolierung der marinen Alkaloide Haouamin A (**7**) und B (**8**) (Abb. 3) aus dem Gewebe von Seescheiden (*Ascidiae*) der Gattung *Aplidium haouarianum*<sup>1</sup>, die bei Tauchgängen vor der Küste von *Tarifa* (Spanien) gesammelt worden waren [15]. Erste biologische Untersuchungen beider Alkaloide durch ZUBIA *et al.* zeigten eine moderate ( $IC_{50} = 0.1 \mu\text{g ml}^{-1}$ ), aber hochselektive Zytotoxizität von Haouamin A gegenüber humanen HT-29 Darmkrebszellen, während Haouamin B lediglich schwach zytotoxisch ( $IC_{50} = 5 \mu\text{g ml}^{-1}$ ) auf MS-1-Endothelzellen bei Mäusen wirkte. Aus diesem Grund ist vor allem **7** bei der Entwicklung selektiverer Krebsmedikamente von besonderem Interesse.



*Aplidium elegans*

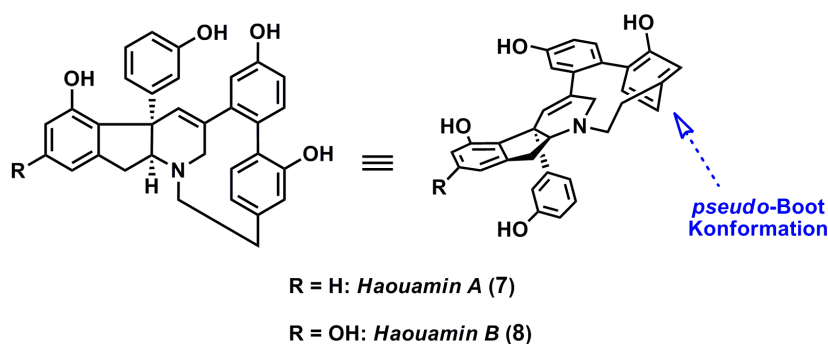


Abb. 3: Seescheide der Gattung *Aplidium elegans*. Strukturen der Haouamin-Alkaloide.

Anhand zahlreicher NMR-Studien und einer Kristallstrukturanalyse von **7** konnte die Struktur von Haouamin A und B schließlich aufgeklärt werden. Als bisher einzigartiges Strukturelement enthalten beide Alkaloide ein **stark gespanntes 3-Aza-[7]-paracyclophangerüst**, dessen hohe Ringspannung zu einer erheblichen Deformation eines der beiden Benzolringe in der Biaryleinheit führt und ihn so in eine *pseudo*-Bootkonformation zwingt. Beide Alkaloide liegen zudem in Lösung als dynamisches Gemisch zweier Isomere vor, was die NMR-Studien bei der Strukturaufklärung zusätzlich erschwerte. Ursprünglich wurde vermutet, bei den Isomeren könne es sich um die beiden Atropisomere der axial chiralen Biaryleinheit handeln. Eine entsprechende Rotation um die Biarylachse erschien aufgrund der starken Ringspannung aber unwahrscheinlich. Alternativ könnte das beobachtete Isomerengemisch in Lösung auch durch eine rasche Inversion des tertiären Stickstoffatoms hervorgerufen werden. In späteren synthetischen Arbeiten wurde diese Vermutung schließlich auch experimentell bestätigt (vgl. Kapitel 1.2.2).

Obwohl die relative Konfiguration des *cis*-konfigurierten Indenyltetrahydropyridingerüsts der Haouamin-Alkaloide durch ZUBIA *et al.* eindeutig festgelegt werden konnte, war eine Bestimmung der Absolutkonfiguration anhand der analytischen Daten zunächst nicht möglich.

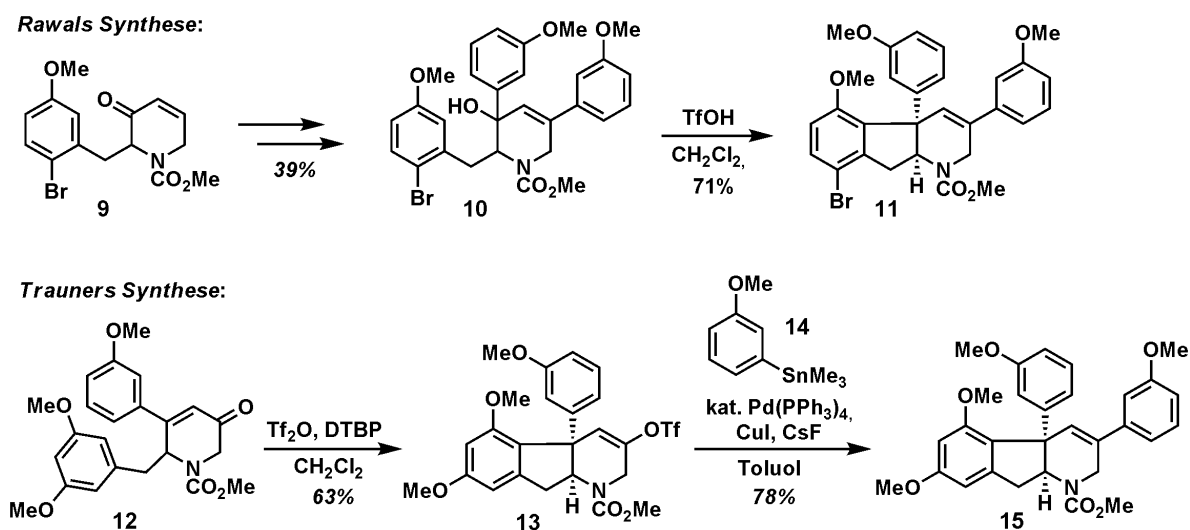
1. Das Foto in Abb. 3 zeigt die verwandte Seescheidenart *Aplidium elegans*.

## 1.2 Synthetische Arbeiten anderer Gruppen

### 1.2.1 Teilsynthesen des Indenyltetrahydropyridingerüsts

Den ersten Beitrag zur Entwicklung einer Totalsynthese von Haouamin A lieferten Ende 2005 RAWAL *et al.*, indem sie erstmals über den Aufbau des Indenotetrahydropyridingerüsts berichteten [16]. Ausgehend vom Enon **9** wurde dabei zunächst der tertiäre Alkohol **10** synthetisiert (*Schema 1*). Dieser konnte unter sauren Bedingungen dehydratisiert werden, wobei das *in situ* gebildete Benzylkation durch einen intramolekularen Angriff des elektronenreichen Bromanisolrings abgefangen wurde. Eine Kontrolle der Regioselektivität dieses Angriffs war jedoch nicht möglich, so dass die konkurrierende *para*-Position als Bromid maskiert werden musste, um ausschließlich das gewünschte Produkt **11** zu erhalten.

Einen ähnlichen Ansatz verfolgten TRAUNER *et al.* bei der Teilsynthese von Haouamin B, wobei das Problem der Regioselektivität aufgrund eines symmetrischen Substitutionsmusters des angreifenden Bismethylethers nicht berücksichtigt werden musste [17]. Ausgehend von Enon **12** gelang so die Zyklisierung zum Triflat **13** in guten Ausbeuten und lieferte, nach Palladium-katalysierter Kreuzkupplung mit Stannan **14**, das Tetrahydropyridin **15**.

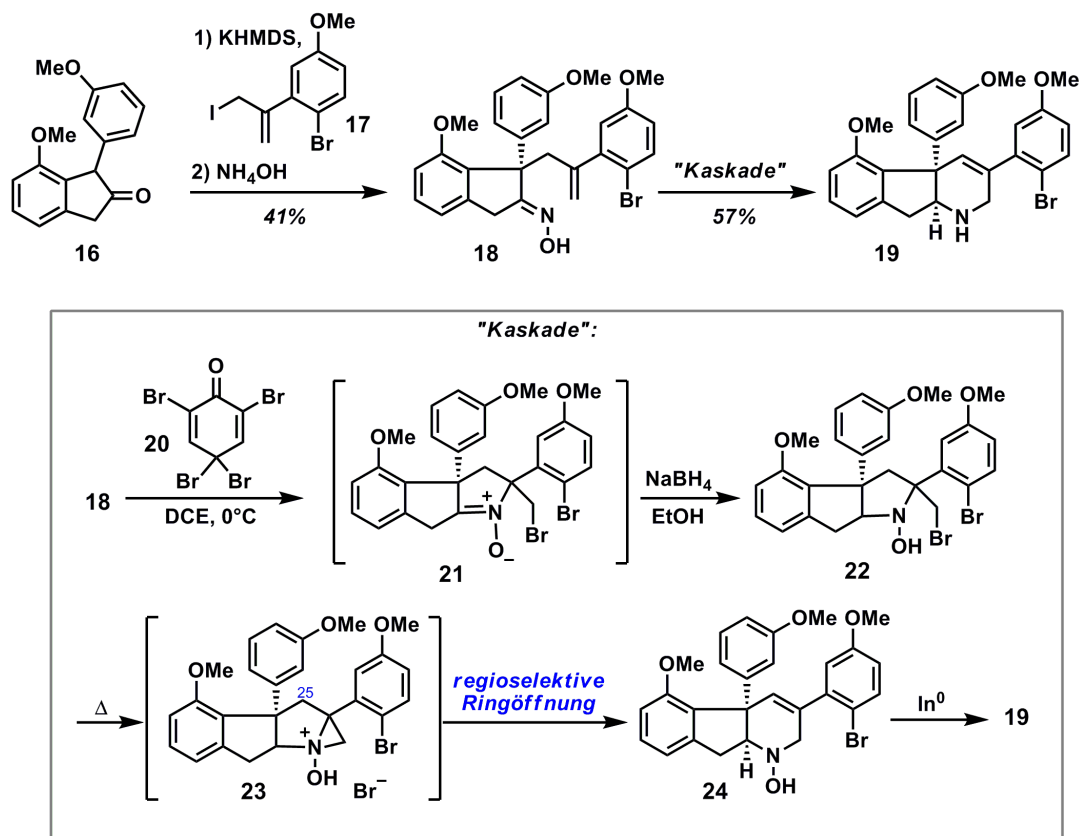


*Schema 1:* Erste Teilsynthesen von Haouamin A (RAWAL *et al.*) und Haouamin B (TRAUNER *et al.*).

DTBP = 2,6-Di-*tert*-butylpyridin.

### 1.2.2 BARANS Totalsynthese von Haouamin A

Im März 2006 berichteten BARAN *et al.* erstmals über eine erfolgreiche racemische Totalsynthese von Haouamin A [18]. Ausgehend von Indanon **16** gelang dabei die Synthese des Schlüsselfragments **18** durch regioselektive Alkylierung mit Iodid **17** und anschließende Oximbildung. Das *cis*-konfigurierte Tetrahydropyridin **19** wurde dann in einer eleganten Kaskadenreaktion mit einer Gesamtausbeute von 57% aus Oxim **18** synthetisiert (*Schema 2*).



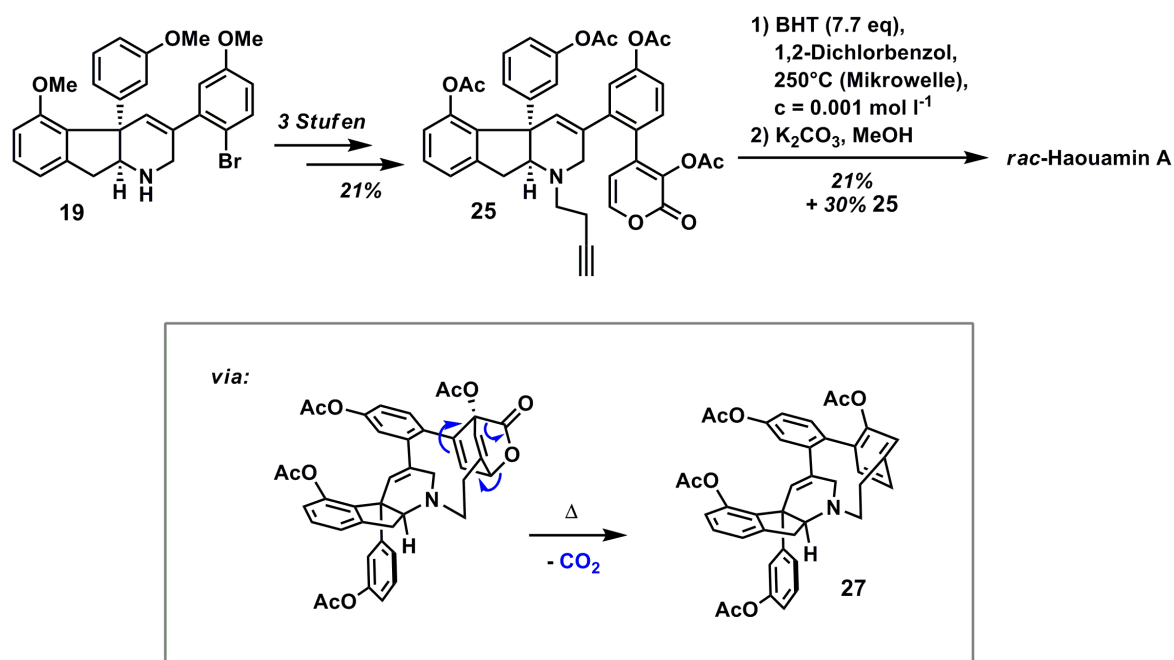
Schema 2: Synthese des Tetrahydropyridins **19** durch BARAN *et al.*

Basierend auf Vorarbeiten von GRIGG *et al.* [19] wurde hierbei das terminale Olefin von **18** zunächst durch Aktivierung mit dem Tetrabromcyclohexadienon **20** zum Nitron **21** zyklisiert, welches in Gegenwart von Natriumborhydrid zum Hydroxypyrrolidin **22** reduziert werden konnte. Beim Erhitzen einer ethanolischen Lösung von **22** bildete sich schließlich das hydroxysubstituierte Tetrahydropyridin **24**, das anschließend mit Indium zum freien Amin **19** reduziert wurde. Für diese Umlagerung wurde ein *in situ* gebildetes Aziridiniumion **23** als reaktive Zwischenstufe postuliert, das sich unter regioselektiver Ringöffnung (*H*-Eliminierung an C.25) ins *N*-Hydroxytetrahydropyridin umlagert.

Die Makrozyklisierung gelang schließlich durch eine intramolekulare Pyron/Alkin-DIELS-ALDER-Reaktion [23] des peracetylierten Vorläufers **25**, bei der das intermediär gebildete Addukt unter irreversibler CO<sub>2</sub>-Abspaltung den gespannten Benzolring des Paracyclophans von Haouamin A generierte (Schema 3). Die Reaktion verlief zudem mit hoher Atropselektivität (10:1) zugunsten des gewünschten Isomers<sup>2</sup>.

2. Damit konnten BARAN *et al.* widerlegen, daß die beiden in Lösung beobachteten Isomere von Haouamin A möglicherweise durch eine Rotation um die Biarylachse entstehen.

Die drastischen Reaktionsbedingungen (250°C in der Mikrowelle für 10 h) der Cycloaddition ergaben zunächst ein komplex zusammengesetztes Rohgemisch, aus dem das gewünschte Produkt **27** nach mehrfacher chromatographischer Reinigung isoliert und anschließend durch Hydrolyse der Acetatgruppen erstmals zum Naturstoff umgesetzt werden konnte.



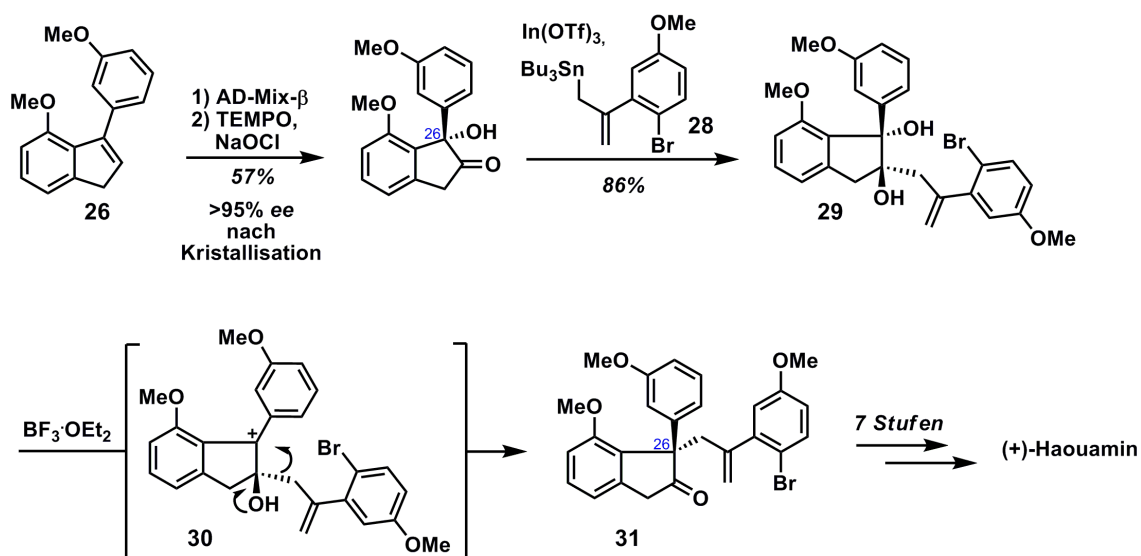
Schema 3: Abschluss der racemischen Totalsynthese von Haouamin A nach BARAN *et al.* rac = racemisch.

Die von BARAN *et al.* entwickelte Syntheseroute des Schlüsselintermediats **19** war nicht stereoselektiv und lieferte Haouamin A schließlich als Racemat. Dennoch markierte diese Arbeit einen wichtigen Meilenstein bei der Entwicklung einer verbesserten und enantioselektiven Synthese von Haouamin A, da erstmalig ein Zugang zum gespannten Azaparcyclophangerüst etabliert werden konnte. So berichteten BARAN *et al.* auch bereits über gescheiterte Versuche, den Makrozyklus durch Übergangsmetall-katalysierte Biarylkupplungen [20], WITKOP-Photozyklisierung [21] oder intramolekulare Alkylierung bzw. Acylierung aufzubauen<sup>3</sup>.

Zeitgleich mit dem Verfassen der hier vorliegenden Arbeit berichteten BARAN *et al.* im November 2007 auch über eine enantioselektive Synthese des bereits zuvor in racemischer Form synthetisierten Ketons **31** und dessen Umsetzung zum nicht natürlichen (+)-Haouamin [24] (Schema 4). Das Stereozentrum an C.26 wurde ausgehend von Inden **26** durch asymmetrische SHARPLESS-Dihydroxylierung aufgebaut [25]. Eine zusätzliche Anreicherung des gewünschten Enantiomers durch Kristallisation war notwendig, um die ursprünglich moderate optische Reinheit von 70% auf 95% *ee* zu erhöhen.

3. Über ähnliche Probleme bei analogen Modellstudien berichteten später auch WIPF *et al.* [22].

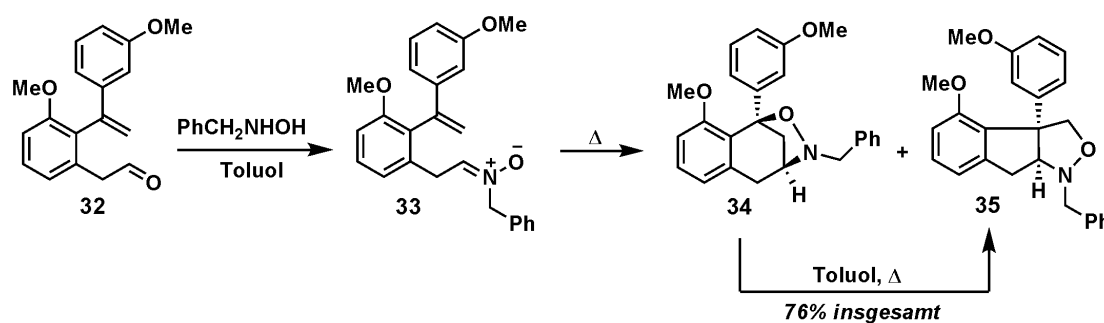
Nach Oxidation des Diols lieferte eine diastereoselektive 1,2-Addition von Allylstannan **28** ans Keton das *trans*-Diol **29**. Die nachfolgende Pinakolumlagerung von **29** verlief unter Transfer der stereochemischen Information (via Kation **30**) und lieferte stereoselektiv das Keton **31**. Die Absolute Konfiguration dieser Verbindung wurde anhand einer Kristallstrukturanalyse eindeutig bestimmt. Keton **31** wurde dann gemäß der literaturbekannten Syntheseroute in (+)-Haouamin A überführt, dessen chiroptische Daten (Drehwert und CD-Spektrum) bis auf das Vorzeichen mit dem Naturstoff übereinstimmten.



Schema 4: Enantioselektive Synthese von (+)-Haouamin A durch BARAN *et al.*

### 1.2.3 WEINREBS racemische Formalsynthese von Haouamin A

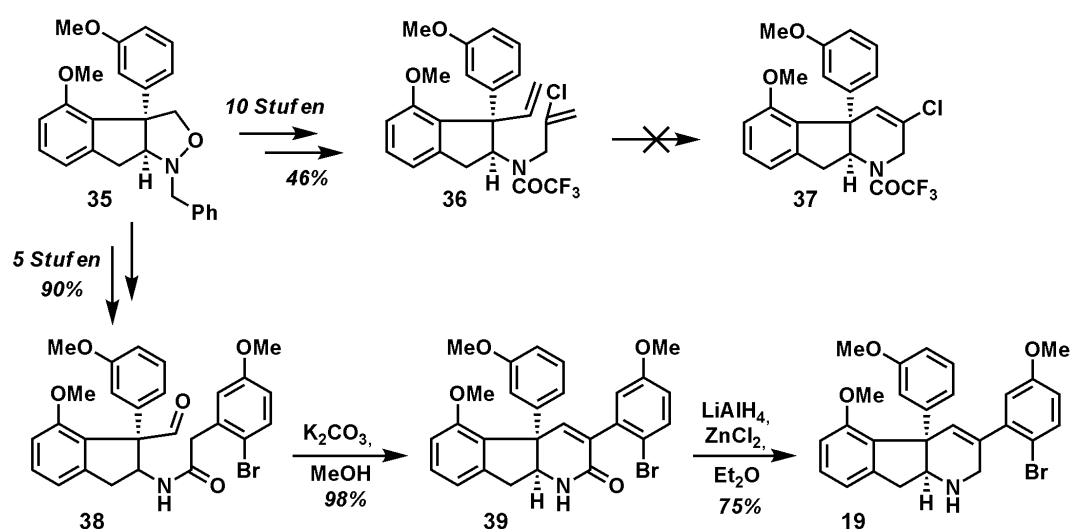
Auf Grundlage von BARANs racemischer Totalsynthese berichteten WEINREB *et al.* bereits wenige Monate später über eine alternative Synthese des bekannten Tetrahydropyridins **19** [26]. Ausgehend von Aldehyd **32** wurde dabei eine intramolekulare 1,3-dipolare Nitron/Olefin-Cycloaddition [27] als Schlüsselschritt zum Aufbau des Indenylrests genutzt (Schema 5).



Schema 5: Aufbau des Indenylgerüsts von Haouamin A durch 1,3-dipolare Cycloaddition gemäß WEINREB *et al.*

Das hierbei *in situ* hergestellte Nitron **33** lieferte zunächst ein Gemisch aus dem gewünschten Oxazolidin **35** und dessen Regioisomer **34**. Durch weiteres Erhitzen konnte **34** jedoch ebenfalls ins Addukt **35** überführt werden, was die Gesamtausbeute der Reaktion auf 76% erhöhte.

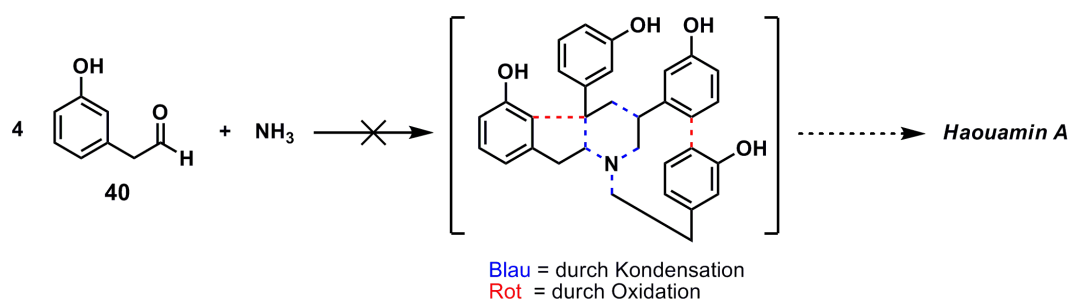
Oxazolidin **35** wurde dann zunächst ins Vinylchlorid **36** überführt, dessen weitere Umsetzung zum Tetrahydropyridin **37** jedoch scheiterte, da keine geeigneten Bedingungen für eine erfolgreiche Ringschlussalkenmetathese gefunden wurden (*Schema 6*). Alternativ synthetisierten WEINREB *et al.* deshalb Aldehyd **38**, der dann in einer intramolekularen Aldolkondensation zum Amid **39** führte. Reduktion der Amidfunktion lieferte schließlich Amin **19**, das bereits von BARAN *et al.* beschrieben worden war und damit formal eine alternative Totalsynthese von Haouamin A abschließt.



Schema 6: Abschluss der Formalsynthese von Haouamin A durch WEINREB *et al.*

### 1.3 Überlegungen zur Biosynthese

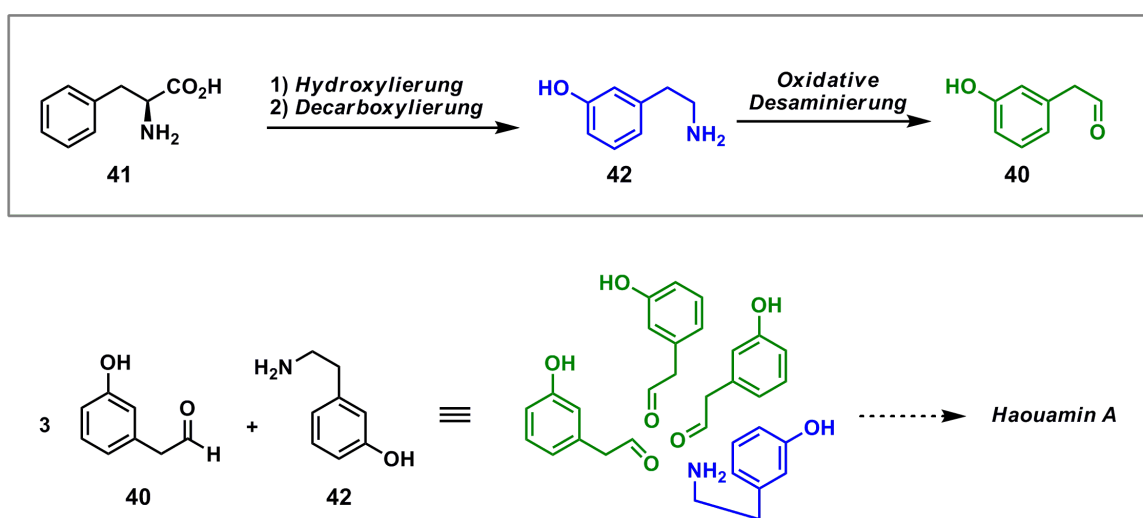
Die einzigartige Struktur der Haouamin-Alkaloide führte bereits früh zu ersten Hypothesen bezüglich ihrer Biosynthese. So wurde von BARAN *et al.* ursprünglich vorgeschlagen, durch eine geeignete Kombination aus Oxidations- und Kondensationsprozessen wäre Haouamin A aus Ammoniak und vier Äquivalenten des Aldehyds **40** zugänglich (*Schema 7*).



Schema 7: Von BARAN *et al.* vorgeschlagener biosynthetischer Zugang von Haouamin A.

Obwohl eine solche Biosynthese mit dem Arsenal bekannter und unbekannter Enzyme in der Natur denkbar erscheint, scheiterten im Labor bisher alle Versuche einer synthetischen Realisierung.

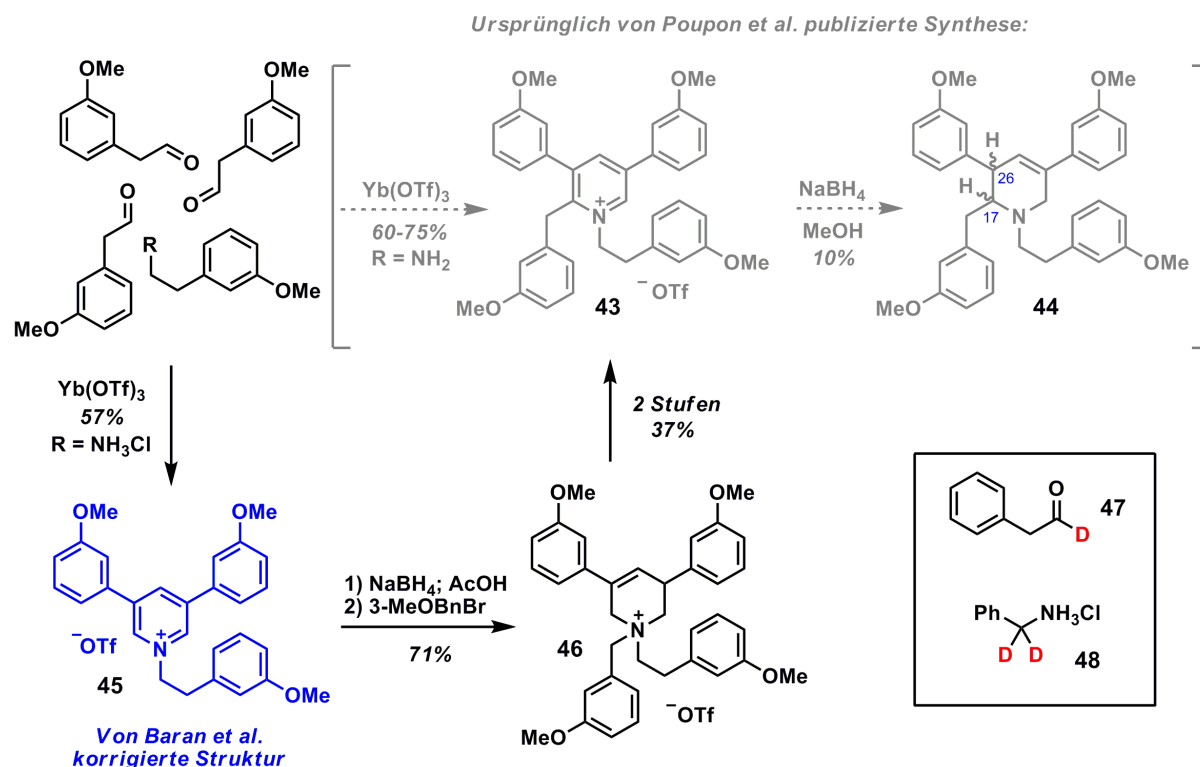
Eine alternative Biosynthese wurde von POUPON *et al.* Anfang 2007 und damit erst nach Erscheinen der ersten Totalsynthese von Haouamin A (vgl. **Kapitel 1.2.2**) vorgeschlagen (*Schema 8*) [28]. Dabei wurde vermutet, Haouamin A könnte aus nur drei Äquivalenten des Aldehyds **40** und einem Äquivalent desamins **42** durch eine Kaskade von Enzymreaktionen aufgebaut werden. Weiterhin wurde spekuliert, dass sowohl Aldehyd **40** als auch Amin **42** in der Natur durch eine enzymatische Sequenz von Hydroxylierung, Decarboxylierung und oxidativer Desaminierung aus L-Phenylalanin (**41**) zugänglich seien.



*Schema 8:* Von POUPON *et al.* vorgeschlagene Biosynthese von Haouamin A.

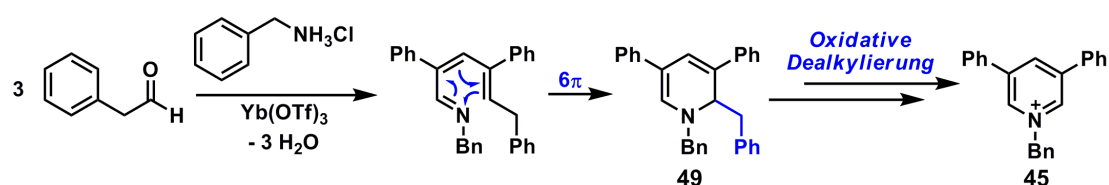
Basierend auf dieser Hypothese wurde angenommen, dass analog zur klassischen CHICHIBABIN-Pyridinsynthese [29] eine 1,2,3,5-substituierte Pyridiniumspezies **43** zugänglich sein müsste (*Schema 9*). Tatsächlich berichteten POUPON *et al.* über eine angeblich erfolgreiche Synthese dieses vierfach substituierte Pyridiniumsalzes. Eine im Anschluss durchgeführte partielle Reduktion des aromatischen Pyridinrings war allerdings nicht in praktikabler Ausbeute möglich und lieferte zudem ein *cis/trans*-Gemisch an der C.17-C.26-Bindung. Eine weitere potentiell biomimetische Umsetzung zu Haouamin A wurde nicht mehr durchgeführt.

Kürzlich konnten BARAN *et al.* aber zeigen, dass die ursprünglich von POUPON *et al.* synthetisierte Verbindung nicht, wie beschrieben, dem Tetramer **43**, sondern dem trimeren Pyridiniumsalz **45** entspricht [24]. Die Struktur dieser Verbindung wurde von BARAN *et al.* durch Kristallstrukturanalyse eindeutig bestimmt. Außerdem konnte **45** durch weitere Umsetzungen (*via* **46**) schließlich in die ursprünglich postulierte tetramere Spezies **43** überführt werden, deren analytische Daten nicht mit den von POUPON *et al.* publizierten Daten übereinstimmen.



Schema 9: Korrektur der ursprünglich von POUPON *et al.* beschriebenen Struktur von **43** durch BARAN *et al.*

In weiteren Studien konnten BARAN *et al.* mit Hilfe der Deuterium-markierten Verbindungen **47** und **48** detailliertere Kenntnisse über einen möglichen Reaktionsmechanismus der Trimerisierung erhalten (Schema 10). Der entscheidende Schritt ist dabei möglicherweise eine Sauerstoff-vermittelte oxidative Dealkylierung des Dihydropyridins **49** unter Abspaltung von Benzaldehyd.

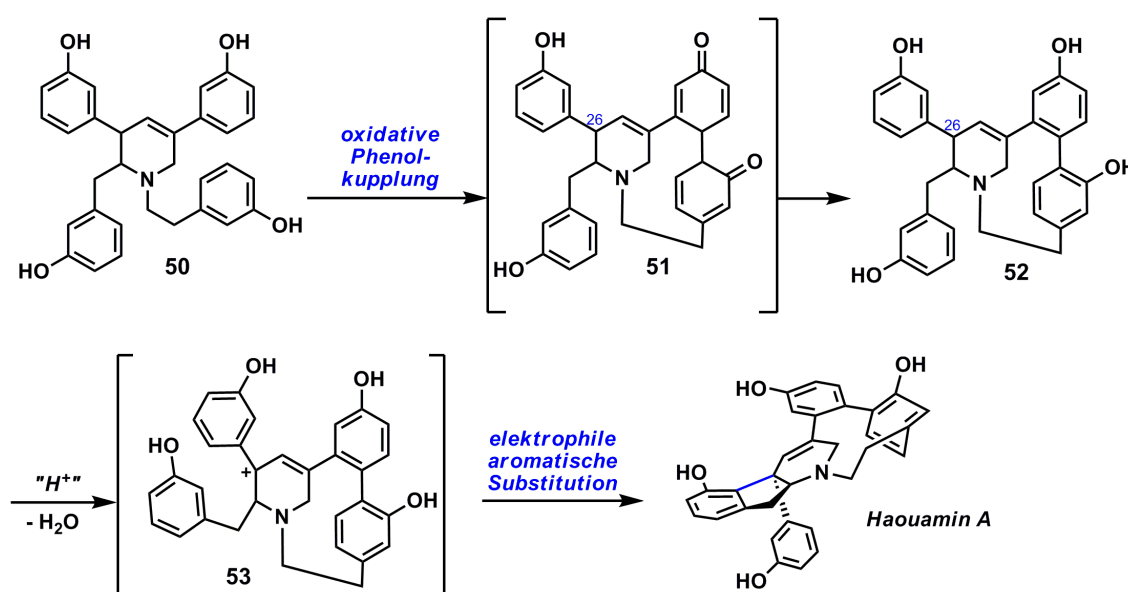


Schema 10: Von BARAN *et al.* postulierter Mechanismus für die Bildung von Pyridiniumspezies **45**.

Ohne diese Kenntnisse war von POUPON *et al.* bereits eine weitere biosynthetische Umsetzung des substituierten Pyridins **43** zum Naturstoff postuliert worden (Schema 11). Basierend auf der Biosynthese spannungsfreier Biaryleinheiten anderer Naturstoffe [30] wurde hierbei eine *ortho/para*-Kupplung von Polyphenol **50** unter oxidativen Bedingungen vorgeschlagen, die zunächst das Bis-dienon **51** liefern würde, welches spontan zum Biarylfragment tautomerisieren könnte.



Obwohl die ersten Schritte der Haouamin-Biosynthese aufgrund der Ergebnisse von BARAN *et al.* noch immer nicht eindeutig geklärt sind, erscheint eine derartige bisphenolische Kupplung zum Aufbau des Azaparcyclophan-Gerüsts durchaus plausibel. Gleichzeitig wäre unter den oxidativen Bedingungen eine Hydroxylierung an C.26 möglich, da es durch seine allylische und benzyliche Position zusätzlich aktiviert ist. Eine anschließende Dehydratisierung würde Benzylkation **53** liefern, welches intramolekular durch eine elektrophile aromatische Substitution zu Haouamin A zyklieren könnte. Eine derartige Umsetzung war durch TRAUNER *et al.* und RAWAL *et al.* an strukturell einfacheren Fragmenten bereits erfolgreich durchgeführt worden (**Kapitel 1.2.1**).



Schema 11: Von POUPON *et al.* postulierter Abschluss der Haouamin-Biosynthese.

## 1.4 Aufgabenstellung

Die Kombination aus biologischer Aktivität und einzigartiger molekularer Architektur machen die Haouamin-Alkaloide zu einem interessanten und herausfordernden Zielmolekül in der organischen Synthesechemie. Aus diesem Grund sollte in der hier vorliegenden Arbeit ein enantioselektiver Zugang zum biologisch aktiveren Haouamin A (**7**) entwickelt werden.

Wie bereits in **Kapitel 1.2** erwähnt, wurden im Verlauf dieser Arbeit mehrere synthetische Vorarbeiten anderer Gruppen publiziert. Die daraus gewonnenen Kenntnisse mussten bei der Entwicklung einer enantioselektiven Totalsynthese von **7** stets mitberücksichtigt werden und sind deshalb an entsprechender Stelle erneut vermerkt.

## Literatur

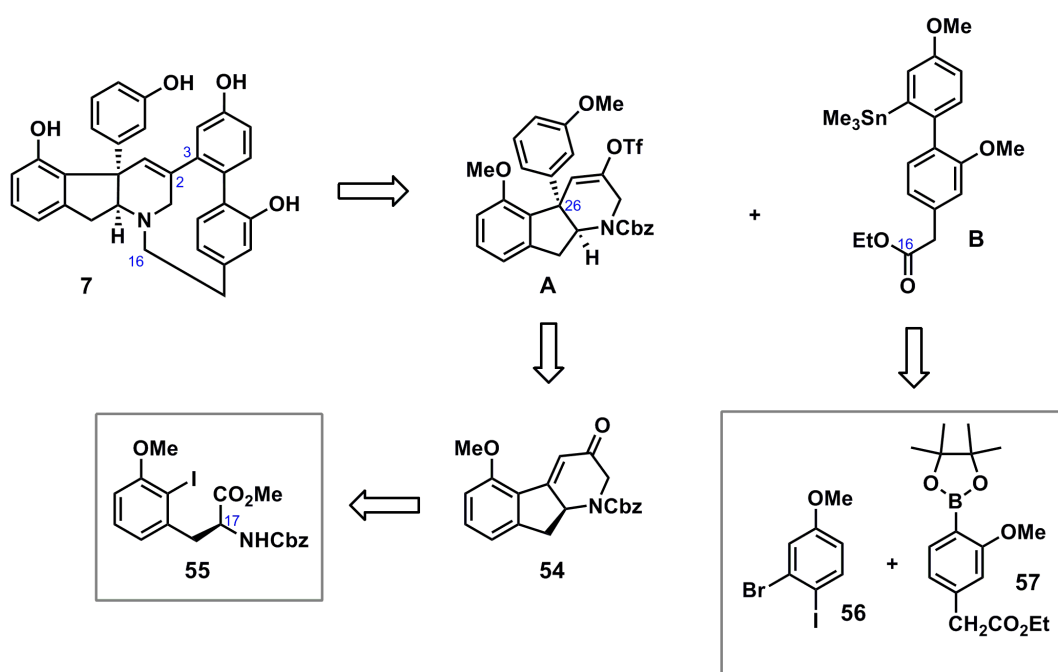
- [1] J. Mulzer, *Nachr. aus der Chem.* **2007**, *55*, 731-738.
- [2] J. Clardy, C. Walsh, *Nature* **2004**, *432*, 829-837.
- [3] M. S. Butler, *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 2141-2153.
- [4] R. B. Woodward, W. E. Doering, *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 849.
- [5] M. Gates, G. Tschudi, *J. Am. Chem.* **1956**, *78*, 1380-1393.
- [6] E. J. Corey, X.-M. Cheng, *The Logic of Chemical Synthesis*, Wiley, New York, **1989**.
- [7] E. M. Suh, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11205-11206.
- [8] a) G. E. Veitch, E. Beckmann, B. J. Burke, A. Boyer, S. L. Maslen, S. V. Ley, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7773-7776; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7629-7632. b) G. E. Veitch, E. Beckmann, B. J. Burke, A. Boyer, C. Ayats, S. V. Ley, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7777-7779; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7633-7635.
- [9] C. M. Gris , G. Tessier, L. Barriault, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1545-1548.
- [10] M. K ck, A. Grube, I. B. Seiple, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 6706-6714; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6586-6594.
- [11] a) K. Sanderson, *Nature* **2007**, *448*, 630-631. b) R. F. Service, *Science* **1999**, *285*, 184-187.
- [12] I. R. Baxendale, J. Deeley, C. M. Griffiths-Jones, S. V. Ley, S. Saaby, G. K. Tranmer, *Chem. Commun.* **2006**, 2566-2568.
- [13] Eine  bersicht bietet: a) K. Godula, D. Sames, *Science* **2006**, *312*, 67-72. b) J. A. Labinger, J. E. Bercaw, *Nature* **2002**, *417*, 507-514. F r ein alktuelles Beispiel selektiver C-H-Oxidation, siehe: M. S. Chen, M. C. White, *Science* **2007**, *318*, 783-787.
- [14] a) P. S. Baran, T. J. Maimone, J. M. Richter, *Nature* **2007**, *446*, 404-408. b) R. W. Hoffmann, *Synthesis* **2006**, *21*, 3531-3541.
- [15] L. Garrido, E. Zub a, M. J. Ortega, J. Salv , *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 293-299.
- [16] N. D. Smith, J. Hayashida, V. H. Rawal, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4309-4312.
- [17] a) M. A. Grundl, A. Kaster, E. D. Beaulieu, D. Trauner, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5429-5432. b) M. A. Grundl, D. Trauner, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 23-25.
- [18] P. S. Baran, N. Z. Burns, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3908-3909.
- [19] H. A. Dondas, R. Grigg, M. Hadjisoteriou, J. Markandu, P. Kennewell, M. Thornton-Pett, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1119-1128.
- [20] J. Hassan, M. S vignon, C. Gozzi, E. Schulz, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359-1470.
- [21] O. Yonemitsu, P. Cerutti, B. Witkop, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3941-3945.
- [22] P. Wipf, M. Furegati, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1901-1904.
- [23] K. Afarinkia, V. Vinader, T. D. Nelson, G. H. Posner, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 9111-9171.
- [24] N. Z. Burns, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 211-215; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 205-208.
- [25] H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483-2547.
- [26] J. H. Jeong, S. M. Weinreb, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2309-2312.
- [27]  bersichtsartikel: a) V. Nair, T. D. Suja, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12247-12275. b) R. C. F. Jones, J. N. Martin in *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products* (Hrsg.: A. Padwa, W. H. Pearson), *Chapter 1*,

- 
- Wiley, New-York, 2002.
- [28] E. Gravel, E. Poupon, R. Hocquemiller, *Chem. Commun.* **2007**, 719-721.
- [29] A. E. Chichibabin, *J. Russ. Phys. Chem. Soc.* **1906**, 37, 1229.
- [30] G. M. Keseru, M. Nogradi in *Studies in Natural Products Chemistry* (Hrsg.: Atta-Ur-Ramhman), *Vol. 20 (part F)*, Elsevier Science B. V., Amsterdam, **1998**, S. 263-322.

## 2 Strategie I: Studien zu einer Radikalkaskade

### 2.1 Retrosynthetische Analyse

Eine erste retrosynthetische Analyse von Haouamin A identifiziert die beiden Fragmente **A** und **B** als geeignete Vorstufen (*Schema 12*). In synthetischer Richtung sollte nach Palladium-katalysierter Kreuzkupplung beider Fragmente (Knüpfung der C.2-C.3-Bindung) ein Ringschluss durch intramolekulare Acylierung und anschließende Defunktionalisierung an C.16 möglich sein. Alternativ könnte der Ester in Fragment **B** bereits zuvor reduziert und entsprechend umfunktionalisiert werden, um dann durch intramolekulare Aminierung zum Aufbau des Azaparacyclophans zu führen.

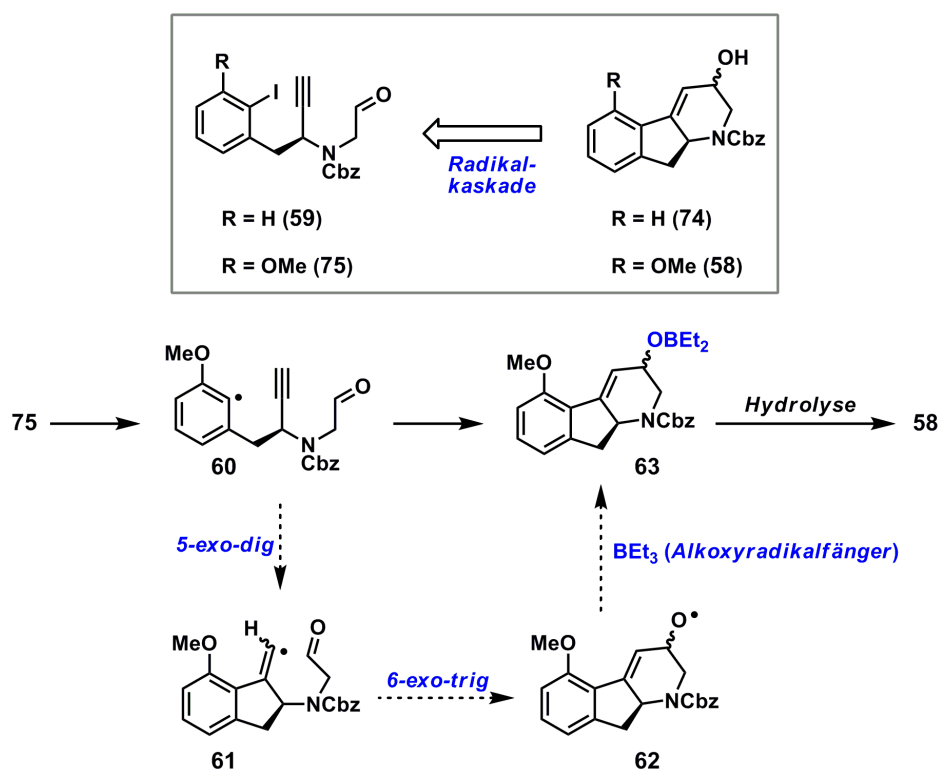


*Schema 12:* Retrosynthetische Analyse von Haouamin A (7).

Als möglicher Vorläufer für das Fragment **A** wurde Enon **54** vorgeschlagen. Das quartäre Kohlenstoffstereozentrum (C.26) von Haouamin A stellt hierbei eine besondere synthetische Herausforderung dar [1] und sollte durch stereoselektive 1,4-Addition an **54** aufgebaut werden. Eine direkte Abfangreaktion des intermediär gebildeten Enolats durch geeignete Triflatquellen würde Fragment **A** in einem Schritt aus Enon **54** zugänglich machen. Die weitere retrosynthetische Analyse von **54** führt zum geschützten Aminosäureester **55**, dessen chirales Stereozentrum (C.17) die spätere 1,4-Addition dirigieren sollte. Das Biarylfragment **B** sollte aus dem funktionalisierten Anisol **56** und Pinakolboronester **57** durch Kreuzkupplung aufgebaut werden.

## 2.2 Erste Syntheseveruche von Fragment A

Das bei der Retrosynthese von Fragment **A** als Schlüsselfragment identifizierte Enon **54** sollte durch Oxidation aus dem entsprechenden Alkohol **58** zugänglich sein (Schema 13). Zum Aufbau des Indenodihydropyridinolgerüsts von **58** wurde in der hier vorliegenden Arbeit zunächst eine *Radikalkaskadenreaktion* untersucht [2], die ausgehend von Aldehyd **75** bzw. Modellverbindung **59** in der dargestellten Reaktionsfolge die entsprechenden Alkohole **58** und **74** liefern sollte.



Schema 13: Postulierte Radikalkaskade zum Aufbau der Alkohole **58** und **74**.

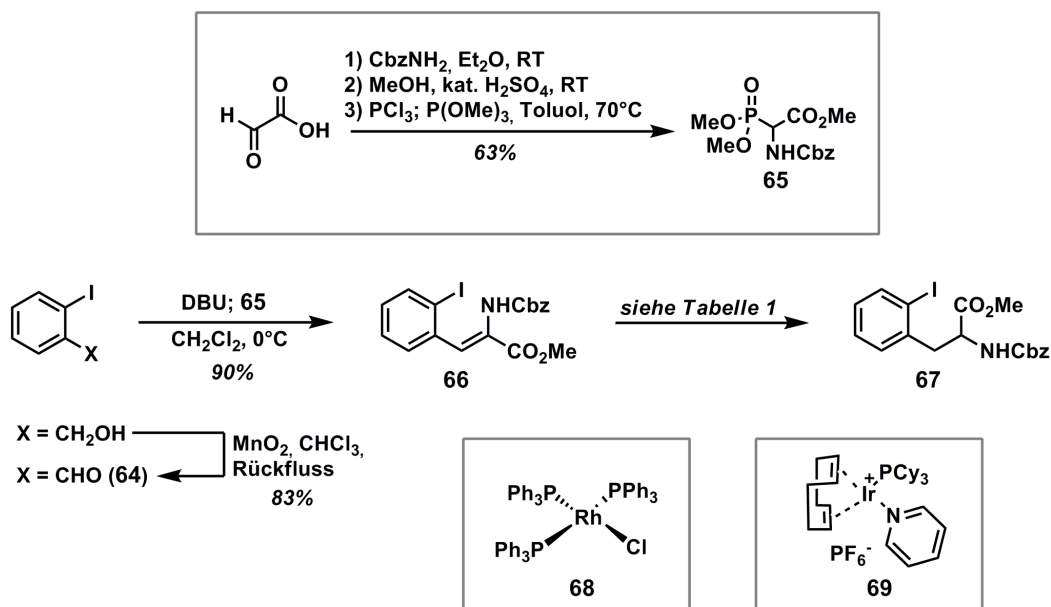
Nach homolytischer Spaltung der *C-I*-Bindung sollte im Falle des Aldehyds **75** das entstandene Arylradikal **60** über eine *5-exo-dig*-Zyklisierung zum Vinylradikal **61** führen [3], welches in einer anschließenden *6-exo-trig*-Zyklisierung zum Alkoxyradikal **62** weiterreagieren kann. Problematisch ist hierbei die mangelnde Triebkraft der Carbonyladdition unter radikalischen Reaktionsbedingungen [4]. Um die thermodynamisch begünstigte Ringöffnung dieser *reversiblen* Reaktionsfolge zu verhindern, sollte die Zugabe eines geeigneten *Radikalfängers* das gebildete Alkoxyradikal **62** abfangen und so dem Gleichgewicht entziehen. In Vorarbeiten von MALACRIA *et al.* [5] und CLIVE *et al.* [6] war gezeigt worden, dass Alkylborane aufgrund der hohen Affinität zu Sauerstoff [7] dafür geeignete Reagenzien darstellen. Das zyklisierte Boranaddukt **63** sollte abschließend zum freien Alkohol **58** hydrolysiert werden. Die Verwendung von Triethylboran bietet zudem den Vorteil, in Gegenwart von Sauerstoff bereits unter sehr milden Bedingungen ( $-78^\circ\text{C}$ ) und gegebenenfalls auch in Gegenwart von Wasser Radikale zu erzeugen [8].

Vor allem bei der Entwicklung stereoselektiver Radikalreaktion konnten so deutliche Verbesserungen erzielt werden [9]. Auf die Verwendung eines weiteren Radikalstarters, der zudem unter Umständen erst thermisch initiiert werden müsste, kann somit verzichtet werden<sup>4</sup>.

### 2.2.1 Modellstudien zur Radikalkaskade

Die Kaskadenreaktion sollte zunächst an der vereinfachten racemischen Modellverbindung **59** untersucht werden, die in nur wenigen Schritten zugänglich sein müsste. Außerdem wurde gehofft, dass daran durchgeführte Optimierungen einzelner Reaktionsschritte aufgrund der hohen strukturellen Ähnlichkeit auf die eigentliche Fragmentsynthese übertragbar wären.

*Synthese der Modellverbindung.* 2-Iodbenzaldehyd<sup>5</sup> (**64**) wurde zunächst durch eine HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaktion [33] mit dem *in situ* hergestellten Ylid von **65** zum Olefin **66** umgesetzt (Schema 14). Die Reaktion verlief mit hoher Stereoselektivität und lieferte das (*Z*)-substituierte Olefin in einer Ausbeute von 90% [10]. Das aus der Literatur [11] bekannte Phosphonat **65** konnte ausgehend von Glyoxalsäure in 3 Stufen und einer Gesamtausbeute von 63% in den erforderlichen Mengen hergestellt werden (>30 g).



Schema 14: Synthese von Aminosäureester **67**.

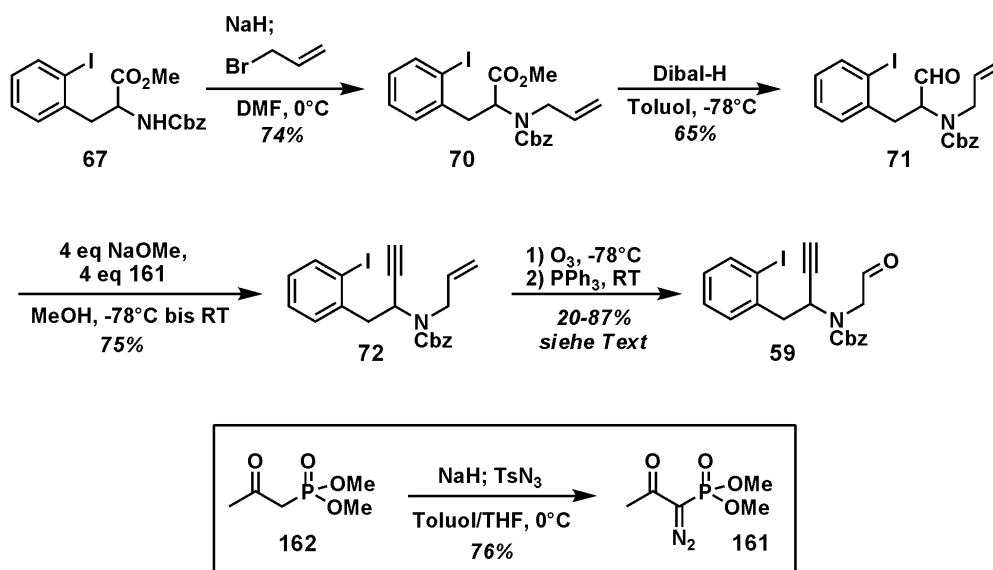
4. So findet z.B. die homolytische Bindungsspaltung von AIBN erst bei Temperaturen von ca. 80°C mit ausreichender Geschwindigkeit, unterhalb von 25°C hingegen überhaupt nicht statt.
5. 2-Iodbenzaldehyd ist kommerziell erhältlich, wurde in dieser Arbeit allerdings meist aus dem erheblich günstigeren 2-Iodbenzylalkohol durch Oxidation mit Braunstein (MnO<sub>2</sub>) hergestellt (siehe Experimentalteil).

Zur Hydrierung des trisubstituierten Olefins **66** wurde zunächst Rhodium als Katalysator untersucht (Tabelle 1, Eintrag 1-3). In Gegenwart von WILKINSONs Hydrierkatalysator **68** [12], selbst bei erhöhtem Druck (20 bar), verlief die Reaktion nur innerhalb mehrerer Wochen vollständig. Der von CRABTREE entwickelte Iridium-Katalysator **69** [13] war erheblich reaktiver und lieferte den Aminosäureester **67** bereits nach 3 Tagen in sehr guten Ausbeuten (Eintrag 4).

Tabelle 1: Hydrierung von **66**.

Eintrag	Katalysator	H <sub>2</sub> -Druck	Solvens	Zeit	Ausbeute	Maßstab
1	10 mol% Rh/C	1 atm	Toluol	5 d	< 5%	1 g
2	<b>68</b>	20 bar	THF	5 d	75%	100 mg
3	<b>68</b>	20 bar	THF	21 d	80%	6 g
4	<b>69</b>	20 bar	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	3 d	90%	3 g

Der gesättigte Aminosäureester **67** wurde anschließend mit Natriumhydrid deprotoniert und mit Allylbromid zum *N*-Allylcarbamat **70** umgesetzt (Schema 15). Reduktion der Estergruppe von **70** mit Dibal-H in Toluol bei -78°C lieferte Aldehyd **71**, der anschließend mittels OHIRA-BESTMANN-Reaktion [14] zum entsprechenden terminalen Alkin **72** umgesetzt werden konnte. Dabei wurde eine modifizierte Vorschrift von NICOLAOU *et al.* verwendet [15], die das Alkin **72** in 75% Ausbeute lieferte. Aufgrund der milden Reaktionsbedingungen erschien diese Methode auch für später verwendete chirale Substrate geeigneter. Das für die Homologisierung benötigte unsubstituierte Diazophosphonat der ursprünglich von COLVIN und GILBERT beschriebenen Reaktion [16] ist instabil, kann aber im Falle der von OHIRA und BESTMANN entwickelten Variante *in situ* aus dem lagerfähigen Diazoketophosphonat **161** hergestellt werden. Dieses Reagenz konnte durch Diazotransfer nach REGITZ aus dem kommerziell erhältlichen Ketophosphonat **162** mit Tosylazid in einer Stufe hergestellt werden [17]. Abschließend wurde das terminale Olefin in **72** durch Ozonolyse oxidativ zum Aldehyd **59** gespalten. Die schlechte Reproduzierbarkeit dieser Reaktion (20-87%) konnte auch durch einen Wechsel des Lösungsmittels (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> statt EtOH) nicht verbessert werden, wurde jedoch im Falle der Modellverbindung nicht weiter untersucht.



Schema 15: Abschluss der Synthese von Modellverbindung **59**.

**Zyklisierung der Modellverbindung.** Im Anschluss konnte nun die Zyklisierung von **59** gemäß der vorgeschlagenen Radikalkaskade untersucht werden (Tabelle 2). Zunächst wurde **59** unter klassischen Bedingungen [18] mit AIBN als Radikalstarter und Tributylzinnhydrid als Radikalüberträger in Toluol zum Rückfluss erhitzt (Eintrag 1). Anstelle des gewünschten Zyklisierungsprodukts **74** wurde unter diesen Bedingungen jedoch das dehalogenierte Alkin **73** als Hauptkomponente erhalten ( $^1\text{H-NMR}$  und MS). Außerdem wurden größere Mengen eines zweiten Nebenproduktes isoliert, das anhand der analytischen Daten ( $^1\text{H-NMR}$  und MS) als decarbonyliertes *N*-Methylcarbammat **76** identifiziert werden konnte. Die langsame Zugabe eines Gemischs aus Radikalstarter und Radikalüberträger zur erhitzten Lösung des Substrats in Benzol führte zu keiner Verbesserung (Eintrag 2). Anschließend wurde Triethylboran als Radikalinitiator getestet. Dabei wurde zunächst eine auf  $-78^\circ\text{C}$  gekühlte Lösung von **59** in Gegenwart von Triethylboran langsam mit Luft versetzt (Spritzenpumpe). Allerdings wurde hierbei auch bei höheren Temperaturen stets nur eine langsame Zersetzung des Substrats beobachtet (Eintrag 3). Bei Zusatz von Tributylzinnhydrid verlief die Reaktion analog (Eintrag 4).

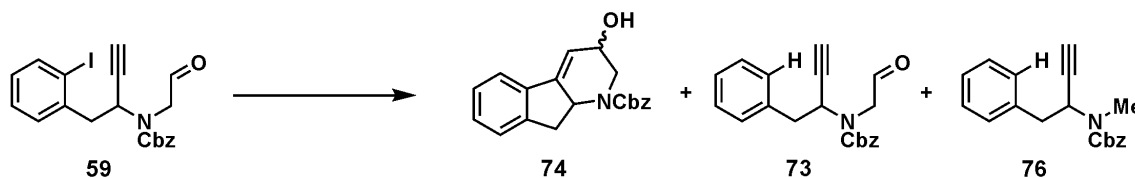
Die Verwendung von Alkylsilanen als Alternative zu den giftigen und häufig schwer abtrennbaren Zinnhydridverbindungen<sup>6</sup> ist in der Literatur bereits beschrieben worden [19]. Tatsächlich konnte unter Verwendung äquimolarer Mengen von Tris(trimethylsilyl)silan (TTMSS) als Hydridquelle und Triethylboran als Radikalstarter (Eintrag 5) das gewünschte Produkt erstmals im Rohgemisch nachgewiesen werden ( $^1\text{H-NMR}$  und DC).

6. Der auffallend große Unterschied beim Reaktionsverlauf der hier untersuchten Reaktion unterstreicht deren Bedeutung als Alternativreagenzien für radikalische Zyklisierungsreaktionen.



Bei Durchführung der Reaktion mit einem deutlichen Überschuss des Alkylborans und kontrollierter Sauerstoffzufuhr (Spritzenpumpe) konnte die Gesamtausbeute der beiden diastereomeren Alkohole weiter gesteigert werden (ca. 25-30%)<sup>7</sup>. Das decarboxylierte Alkin **76** wurde jedoch weiterhin in größeren Mengen als Nebenprodukt isoliert.

Tabelle 2: Versuche zur radikalischen Zyklisierung von Modellverbindung **59**.

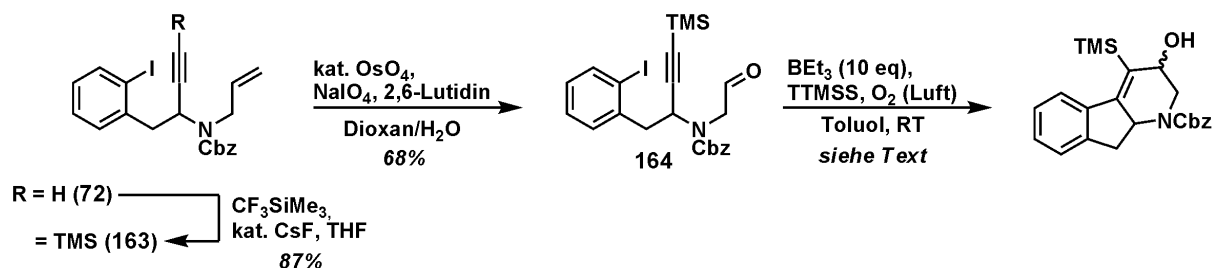


Eintrag	Reagenzien	Reaktionsbedingungen	<b>74</b>	<b>73</b>	<b>76</b>
1	AIBN (0.5 eq), Bu <sub>3</sub> SnH (2.0 eq)	Toluol, 100°C, 18 h	-	+	+
2	AIBN (0.1 eq)/Bu <sub>3</sub> SnH (1.1 eq) <sup>a</sup>	Benzol, 100°C, 24 h <sup>b</sup>	-	-	-
3	BEt <sub>3</sub> (10 eq)	Toluol, -78°C <sup>c</sup> bis 90°C <sup>b</sup>	-	-	-
4	BEt <sub>3</sub> (18 eq), Bu <sub>3</sub> SnH (0.9 eq)	Toluol, -78°C <sup>c</sup> bis 90°C <sup>b</sup>	-	-	-
5	BEt <sub>3</sub> (1.2 eq), TTMSS (1.2 eq)	Toluol, RT, 1 h <sup>d</sup>	+ <sup>e</sup>	-	+ <sup>e</sup>
6	BEt <sub>3</sub> (10 eq), TTMSS (1.1 eq)	Toluol <sup>f</sup> , RT, 1 h <sup>g</sup>	+ <sup>h</sup>	-	+

Anmerkungen. Mittels DC und NMR wurde ermittelt, ob die Verbindungen **74**, **73** und **76** im RG vorhanden waren (+) oder nicht (-). a) Zugabe als Gemisch (Spritzenpumpe). b) DC zeigte nur Startmaterial und Zersetzung. c) Zugabe von Luft (2 ml). d) Im offenen Gefäß an Luft gerührt. e) Nur in Spuren im DC erkennbar. f) [59] = 0.01 M. g) Zugabe von Luft (10 ml) über 4 h (Spritzenpumpe). h) Gemäß DC Hauptkomponente (Diastereomergemisch).

**Einfluss elektronischer Faktoren.** Um den Anteil von **76** in der Kaskadenreaktion zu reduzieren, wurde in einer weiteren Modellstudie der Einfluss von Alkinstituenten auf die Kinetik der Reaktion untersucht. Dabei wurde spekuliert, die veränderte Stabilität eines intermediär gebildeten TMS-substituierten Vinylradikals könnte zu einer produktiveren Gesamtreaktion führen. Im Falle sekundärer Alkyl iodide war ein solcher Effekt von HOFFMANN *et al.* beschrieben worden [20]. Die Synthese des entsprechenden Substrats gelang ausgehend von Alkin **72** in 2 Stufen (*Schema 16*). Eine Umsetzung mit Trifluormethyltrimethylsilan in Gegenwart katalytischer Mengen an Cäsiumfluorid [21] lieferte **163**. Das terminale Alken von **163** wurde anschließend durch eine Eintopfsequenz aus Dihydroxylierung und Periodatspaltung in den Aldehyd **164** überführt [22]. Die radikalische Zyklisierung von **164** unter den zuvor etablierten Reaktionsbedingungen lieferte jedoch eine nahezu identische Produktverteilung. Eine TMS-Substitution des Alkins zeigte somit keinen positiven Einfluss auf den Verlauf der Radikalkaskadenreaktion.

7. Die Ausbeuten beziehen sich auf das Hauptdiastereomer des Alkohols **74**; dieser enthielt auch nach chromatographischer Reinigung des komplex zusammengesetzten Rohgemischs noch kleinere Verunreinigungen bzw. lag im Gemisch mit den entsprechenden Boranaddukten vor.



Schema 16: Synthese und radikalische Zyklisierung der TMS-substituierten Modellverbindung **164**.

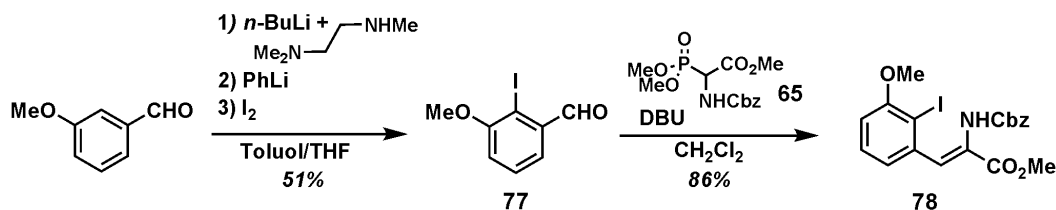
**Fazit.** Insgesamt konnten anhand der Modellverbindung **59** Bedingungen für die Radikalkaskadenreaktion gefunden werden. Eine weitere Optimierung der Reaktion wurde an dieser Stelle nicht durchgeführt und erst im Falle der eigentlichen Fragmentsynthese (**Kapitel 2.2.2**) untersucht. Aus den bisherigen Modellstudien konnten abschließend jedoch bereits wichtige Kenntnisse gewonnen werden:

- Die Reaktion liefert das Zyklisierungsprodukt **74** als Diastereomerenmischung in variabler Ausbeute.
- Nebenreaktionen sind Decarbonylierung und Dehalogenierung des Substrats.
- Die Aufarbeitung muss optimiert werden, um Folgereaktionen des Alkylborans zu verhindern und eventuelle Boranaddukte von Alkohol **74** zu hydrolysieren.

## 2.2.2 Synthese und Zyklisierung des optisch aktiven Vorläufers

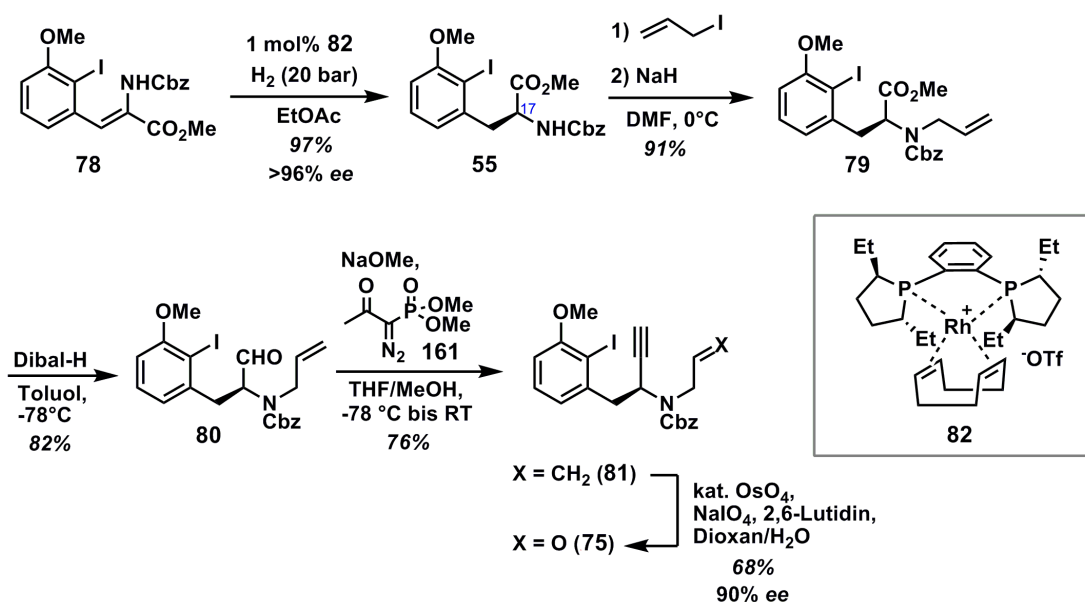
Nach erfolgreicher Zyklisierung der Modellverbindung **59** wurde als nächstes die asymmetrische Synthese des chiralen Aldehyds **75** und dessen Zyklisierung unter radikalischen Bedingungen untersucht.

**Synthese des Aldehyds.** Der hierfür benötigte *ortho*-Iodmethoxybenzaldehyd **77** war bereits von TIETZE *et al.* beschrieben worden [23] (Schema 17). Dabei wird in einer Eintopfreaktion zunächst die Carbonylgruppe von 3-Methoxybenzaldehyd mit dem *in situ* hergestellten *N,N,N'*-Trimethylethylendiamin-Anion maskiert [24] und anschließend der Aromat mit Phenyllithium in *ortho*-Stellung zu den beiden dirigierenden Gruppen lithiiert. Abfangen der Aryllithium-Spezies mit molekularem Iod und wässrig-saure Aufarbeitung liefert schließlich das Iodid **77** in moderater Ausbeute von 51%. Die Reaktion von Aldehyd **77** mit dem aus Phosphonat **65** generierten Ylid lieferte analog zur Synthese der Modellverbindung das entsprechende Olefin **78** in guten Ausbeuten und hoher (*Z*)-Selektivität (>9:1).



Schema 17: Synthese von Aldehyd **77** und anschließende Olefinierung.

Der Aufbau des Stereozentrums C.17 gelang durch asymmetrische Hydrierung des Olefins **78** in Gegenwart des (*S,S*)-Diethylphospholano-Rhodium(I)-Katalysators **82** in sehr guten Ausbeuten und exzellenter Stereoselektivität [25][26] (Schema 18). Die Reaktion verlief innerhalb von 24 h vollständig und konnte in hinreichend großem Maßstab (12 g) mit sehr geringer Katalysatorbeladung (1 mol%) über Nacht im Autoklaven durchgeführt werden.



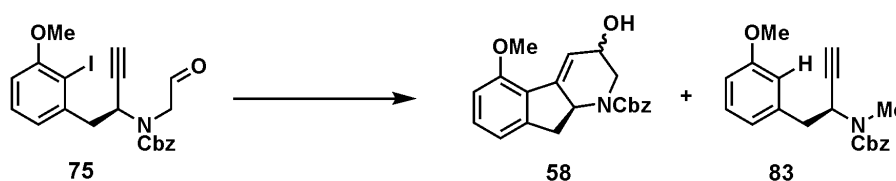
Schema 18: Aufbau des Stereozentrums C.17; Synthese von Aldehyd **75**.

Anschließend wurde der geschützte chirale Aminosäureester **55** in Gegenwart von überschüssigem Allyl-iodid (3 eq) bei 0°C mit Natriumhydrid versetzt und nach vollständigem Umsatz (DC) sofort aufgearbeitet. Für die Modellverbindung **70** waren ursprünglich längere Reaktionszeiten und nur schwach überschüssiges Allylbromid (1.1 eq) verwendet worden. Die Anwendung dieser Vorschrift führte beim Substrat **55** jedoch zu erheblicher Racemisierung. Bei der modifizierten Durchführung konnte das *N*-Allylcarbammat **79** dagegen in sehr guter Ausbeute und ohne Epimerisierung des Stereozentrums erhalten werden. Der Ester **79** wurde analog zur Synthese der Modellverbindung zum Aldehyd **80** reduziert und dieser anschließend zum terminalen Alkin **81** umgesetzt.

Bei Verwendung äquimolarer Mengen an Base und diazotiertem Ketophosphonat **161** konnte auch diese Reaktionsfolge ohne deutliche Epimerisierung an C.17 durchgeführt werden<sup>8</sup>. Die abschließende oxidative Spaltung von **81** zum Aldehyd **75** gelang in moderater Ausbeute unter Anwendung der bereits zuvor verwendeten Eintopfsequenz aus Dihydroxylierung und Periodatspaltung. Diese Reaktion konnte mehrfach mit der angegebenen Ausbeute reproduziert werden und wurde gegenüber einer Ozonolyse bevorzugt, die bereits bei der Synthese von Modellverbindung **59** erheblichen Schwankungen der Ausbeute unterlag.

**Zyklisierung des Aldehyds.** Die radikalische Zyklisierung von **75** wurde zunächst unter den in Kapitel 1.2.1 etablierten Reaktionsbedingungen durchgeführt (Tabelle 3, Eintrag 1). Der gewünschte Alkohol **58** bzw. dessen Boranaddukt wurden dabei in einer Ausbeute von ca. 20% als Diastereomengemisch erhalten.

Tabelle 3: Versuche zur radikalischen Zyklisierung von Aldehyd **75**.



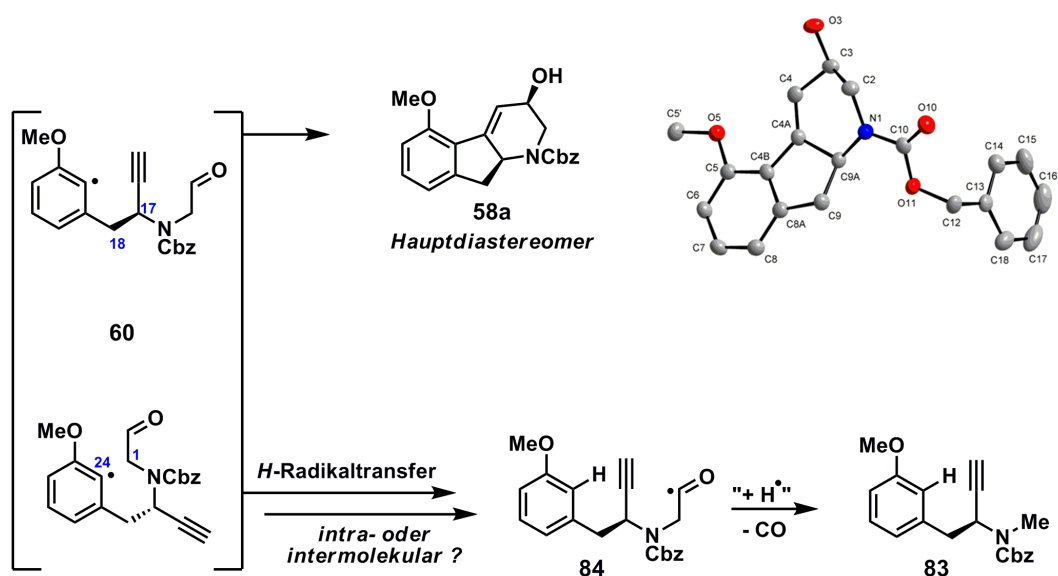
Eintrag	Reagenzien	Reaktionsbedingungen <sup>a</sup>	<b>58</b>	<b>83</b>
1	BEt <sub>3</sub> (10-40 eq), TTMSS (1.1 eq) <sup>b</sup>	Toluol, RT, 2 h <sup>c</sup>	<20%	+
2	BEt <sub>3</sub> (10 eq), Et <sub>3</sub> SiH (1.1 eq) <sup>b</sup>	Toluol, RT	- <sup>d</sup>	-
3	BEt <sub>3</sub> (10 eq), Ph <sub>2</sub> SiH <sub>2</sub> (1.1 eq) <sup>b</sup>	Toluol, RT, 18 h	- <sup>d</sup>	-
4	BEt <sub>3</sub> (10 eq), EPHP <sup>e</sup> (1.0 eq)	Toluol, RT, 3 d	- <sup>d</sup>	-
5	BEt <sub>3</sub> (10 eq), Bu <sub>3</sub> GeH (1.0 eq) <sup>b</sup>	Toluol, RT, 2 h	+	+
6	BEt <sub>3</sub> (10 eq), TTMSS (1.1 eq) <sup>b</sup>	Toluol, RT, 2 h, dann MeOH	- <sup>f</sup>	-
7	BEt <sub>3</sub> (10 eq), TTMSS (1.1 eq) <sup>b</sup>	Toluol, RT, 2 h, dann AcOH	35% <sup>g</sup>	30% <sup>g</sup>
8	BEt <sub>3</sub> (10 eq), TTMSS (1.1 eq) <sup>b</sup>	1,4-Dioxan/H <sub>2</sub> O, RT, 3 h	- <sup>c</sup>	-
9	BEt <sub>3</sub> (10 eq), TTMSS (1.1 eq) <sup>b</sup>	MeCN, RT bzw. 50°C, 3 h	- <sup>c</sup>	-
10	BEt <sub>3</sub> (10 eq), TTMSS (1.1 eq) <sup>b</sup>	THF, RT, 2 h	+	+

**Anmerkungen.** Mittels DC und NMR wurde ermittelt, ob die Verbindungen **58** und **83** im RG vorhanden waren (+) oder nicht (-). In Einzelfällen sind isolierte Ausbeuten angegeben. a) [**75**] = 0.01 M. b) Anschließend langsame Zugabe von Luft (Spritzenpumpe). c) Wässrige Aufarbeitung; anschließend FC. d) Kein Umsatz. e) EPHP = 1-Ethylpiperidinphosphinit. f) Zersetzung. g) Nach Behandlung mit wässriger NaOH/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Lösung und anschließender FC-Reinigung.

Eine Steigerung der Triethylborankonzentration lieferte keine weitere Verbesserung. Substitution von TTMSS durch andere Silane als Hydridendonoren (Einträge 2 und 3) oder alternative phosphor-basierte Radikalstarter [27] (Eintrag 4) führte zu einer deutlich verlangsamten Reaktion und förder-

8. In den meisten Fällen wurden Werte >91% *ee* erreicht.

te konkurrierende Zersetzungsprozesse. Tributylgermaniumhydrid [28] konnte zwar als Alternative zu TTMS verwendet werden (Eintrag 5), brachte jedoch keine Verbesserung der Ausbeute bzw. Selektivität (**58** vs. **83**). Die bisherige Aufarbeitung<sup>9</sup> lieferte zudem stark variierende Ausbeuten an freiem Alkohol **58**. Durch den gezielten Zusatz geeigneter Abfangreagenzien für überschüssiges Triethylboran konnte die Ausbeute jedoch weiter verbessert werden. Während die Zugabe von Methanol (Eintrag 6) zu einer raschen Zersetzung führte, lieferte eine Behandlung des Reaktionsgemischs mit AcOH [29] den gewünschten Alkohol erstmals in reproduzierbaren Ausbeuten von 30-35%. Dabei konnten durch eine Nachbehandlung der Rohprodukte mit wässriger NaOH unter oxidativen Bedingungen noch vorhandene Boranaddukte<sup>10</sup> hydrolysiert und die freien Alkohole anschließend chromatographisch gereinigt werden. Der Einfluss verschiedener Lösungsmittel wurde ebenfalls untersucht (Eintrag 8-10), wobei Toluol und THF die besten Resultate zeigten. Allerdings wurden weiterhin größere Mengen (ca. 30%) des Nebenprodukts **83** isoliert. Das Auftreten dieser bereits in den Modellstudien beobachteten Nebenreaktion kann durch einen - unter Umständen mehrstufigen - Radikaltransfer erklärt werden (*Schema 19*). Das aus **60** intermediär gebildete hochreaktive Acylradikal **84** wird dabei unter irreversibler Decarboxylierung [30] zum *N*-Methyl-carbammat **83** abgebaut. Der postulierte Radikaltransfer könnte sowohl inter- als auch intramolekular erfolgen, da eine entsprechende räumliche Orientierung von C.1 und C.24 z.B. durch Rotation um die C.17-C.18-Bindung zugänglich ist.



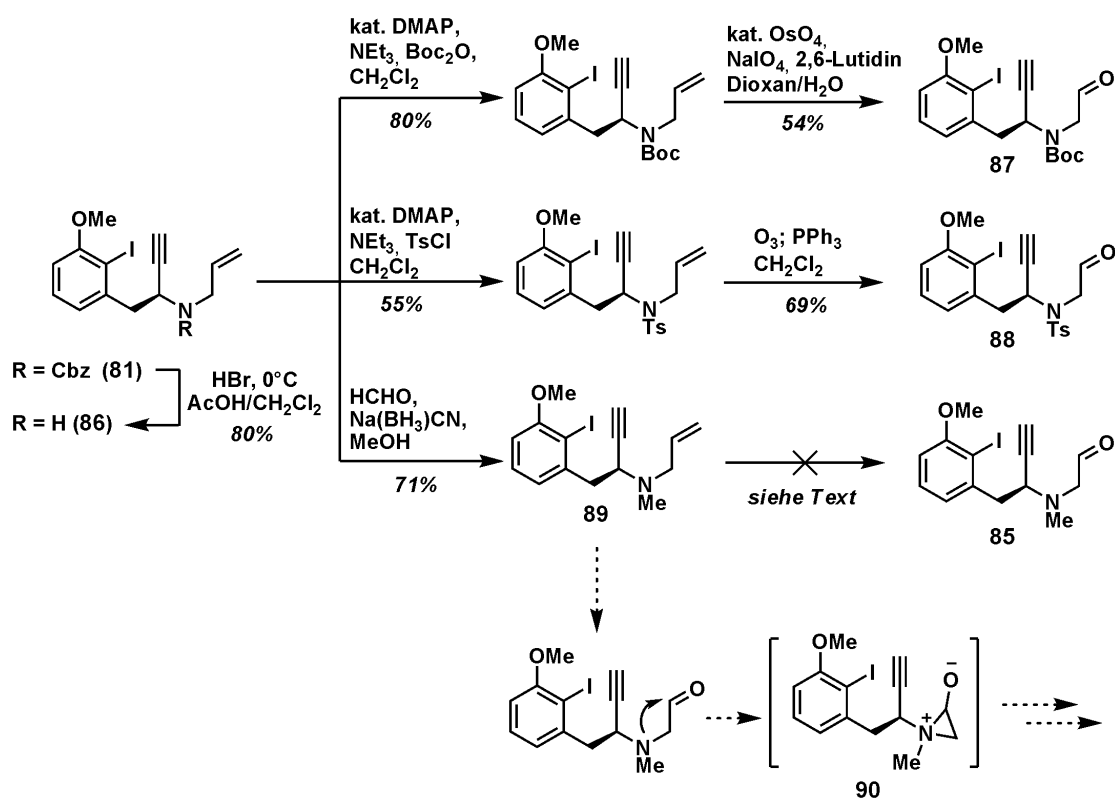
*Schema 19:* Postulierter Mechanismus zur Bildung von Decarboxylierungsprodukt **83**; Struktur von **58a** im Festkörper.

9. Das RG wurde entweder am RV eingengt oder mit ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  versetzt und wässrig aufgearbeitet.

10. Derartige Boranaddukte waren bereits von MALACRIA *et al.* isoliert worden [5] und wurden auch bei allen in Kapitel 2.2.1 durchgeführten Studien im NMR-Spektrum der Rohgemische nachgewiesen. Charakteristisches Signal der Boranaddukte in  $\text{CDCl}_3$ :  $^{11}\text{B-NMR}$ :  $\delta = 34$  ppm.

Die relative Stereochemie des Hauptdiastereomers **58a** konnte nach Kristallisation aus Toluol/Pentan durch Kristallstrukturanalyse (siehe Anhang) aufgeklärt werden: Die *OH*-Funktion und das Indenylgerüst stehen in diesem Fall *syn* zueinander (Schema 19).

**Einfluss der Schutzgruppe.** Da durch Optimierung der Reaktionsbedingungen keine signifikante Verbesserung zugunsten der Zyklisierung erreicht werden konnte, wurde der Einfluss verschiedener Aminschutzgruppen auf den Verlauf der Reaktion untersucht. Zur Synthese der Substrate wurde die Cbz-Gruppe des Alkins **81** unter sauren Bedingungen mit HBr in AcOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> entfernt und das freie Amin **86** anschließend in die entsprechenden Boc-, Tosyl- bzw. Methylsubstituierten Amine überführt (Schema 20). Oxidative Spaltung der entsprechenden *N*-Allylderivate lieferte schließlich den Boc-geschützten Aminoaldehyd **87** sowie das Tosyl-geschützte Derivat **88** in moderater Ausbeute, die nun unter radikalischen Bedingungen zyklisiert werden sollten. Das Methylamin **89** wurde unter analogen Bedingungen vollständig zersetzt, statt **85** zu liefern. Vermutlich führt in diesem Fall die erhöhte Nukleophilie des tertiärenamins zu einem intramolekularen Angriff an die zunächst gebildete Aldehydfunktion. Das so gebildete Aziridiniumion **90** könnte dann durch Folgereaktionen zur Zersetzung von **89** führen.



Schema 20: Synthese der Aminerivate **87**, **88** und **89**.

Die beiden Derivate **87** und **88** wurden anschließend unter den zuvor optimierten Reaktionsbedingungen (Tabelle 3, Eintrag 7) radikalisch zyklisiert. Dabei verlief die Reaktion des Boc-geschützten Amins mit analoger Produktverteilung und einer Gesamtausbeute von 35% für beide Alkoholdiastereomere. Die Zyklisierung des Tosyl-geschützten Amins zeigte hingegen eine deutlich schnellere Zersetzung des Substrats. Das gewünschte Zyklisierungsprodukt konnte im Rohgemisch zwar nachgewiesen werden, die Ausbeute war jedoch gering.

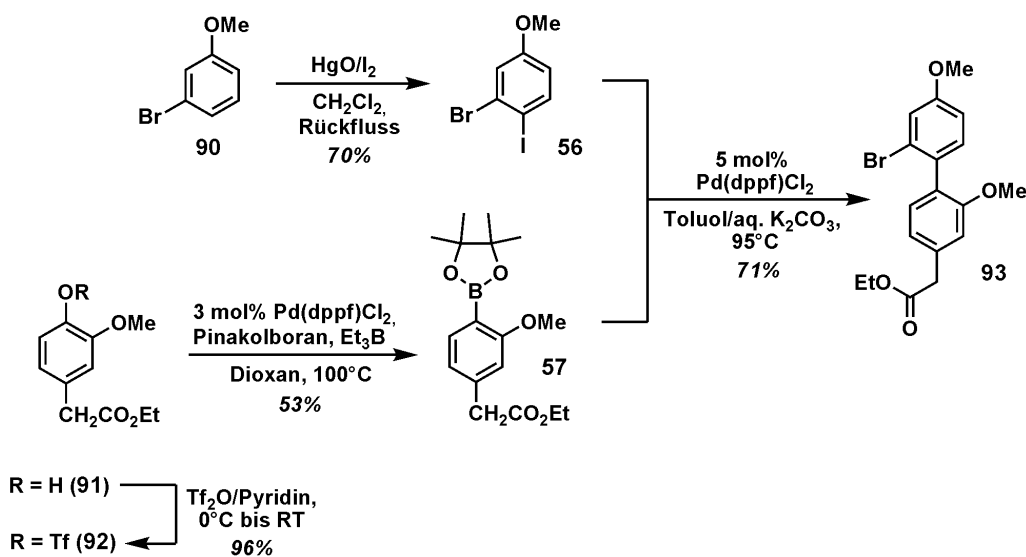
*Fazit.* Die Radikalkaskade des chiralen Aldehyds **75** kann prinzipiell zum Aufbau des Indenodihydropyridinongerüsts von Haouamin A genutzt werden. Die bei Modellstudien erzielte Ausbeute konnte durch eine modifizierte Aufarbeitung weiter gesteigert werden, blieb jedoch mit 35% für die angestrebte Synthesesequenz insgesamt zu gering. Eine weitere Verbesserung der Selektivität zugunsten der Zyklisierung konnte weder durch veränderte Reaktionsbedingungen, noch durch elektronische bzw. sterische Einflüsse auf die Substratstruktur (Alkylsubstitution, Aminschutzgruppe) erreicht werden. Die teilweise komplexe Zusammensetzung der Reaktionsgemische erschwerte zudem eine vollständige Reinigung der entsprechenden Zyklisierungsprodukte und erforderte häufig mehrfache chromatographische Trennungen.

*Deshalb wurde an dieser Stelle entschieden, eine veränderte Synthesestrategie zum Aufbau des Schlüsselfragments A zu entwickeln* (siehe Kapitel 3).

## 2.3 Synthese von Fragment B

Entsprechend der retrosynthetischen Analyse von Kapitel 2.1 sollte eine Kreuzkupplung zwischen Fragment **A** und Fragment **B** den Makrozyklusvorläufer von Haouamin A aufbauen. Das Fragment **B** sollte aus dem entsprechenden Bromid **93** generiert werden, dessen Synthese bereits während der Modellstudien zur Radikalkaskade erfolgreich durchgeführt werden konnte (Schema 21). Dabei wurde 3-Bromanisol (**90**) zunächst in Gegenwart von Quecksilber(I)oxid und Iod regioselektiv zum entsprechenden dihalogenierten Anisol **56** umgesetzt [31].

Der zweite Kupplungspartner **57** konnte in zwei Stufen aus dem kommerziell erhältlichen Phenol **91** hergestellt werden. Dabei wurde **91** ins Triflat **92** überführt und anschließend mit Pinakolboran unter Palladium-Katalyse substituiert. Eine abschließende SUZUKI-Kreuzkupplung [32] von **56** und **57** lieferte unter chemoselektiver Insertion des Palladiumkatalysators in die Anisyl-Iod-Bindung das Biarylprodukt **93** in einer Ausbeute von 71%.

Schema 21: Synthese von Bromid **93**.

## Literatur

- [1] Übersichten: a) *Quaternary Stereocenters* (Hrsg.: J. Christoffers, A. Bako), Wiley-VCH, Weinheim, 2005. b) J. Christoffers, A. Bako, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1473-1482. c) C. J. Douglas, L. E. Overman, *Proc. Nat. Acad. Sci.* **2004**, *101*, 5363-5367. d) J. Christoffers, A. Mann, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4725-4732; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4591-4597. e) E. J. Corey, A. Guzman-Perez, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 402-415; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 388-401.
- [2] Allgemeine Übersichten: a) A.-L. Dhimane, L. Fensterbank, M. Malacria in *Radicals in Organic Synthesis* (Hrsg.: P. Renaud, M. P. Sibi), Vol. 2, Wiley-VCH, Weinheim, 2001, S. 350-382. b) K. C. Nicolaou, D. J. Edmonds, P. G. Bulger, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 7292-7344; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7134-7186. c) *Domino Reactions in Organic Synthesis* (Hrsg.: L. F. Tietze, G. Brasche, K. M. Gericke), Wiley-VCH, Weinheim, 2006, S. 219-279.
- [3] K. Sasaki, Y. Kondo, K. Maruoka, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 425-428; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 411-414.
- [4] B. Giese, *Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon Bonds in Pergamon Organic Series* (Hrsg.: J. E. Baldwin), Vol. 5, Pergamon, Oxford, 1986, S. 109-110.
- [5] a) P. Devin, L. Fensterbank, M. Malacria, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5511-5514. b) P. Devin, L. Fensterbank, M. Malacria, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 833-836.
- [6] D. L. Clive, M. H. D. Postema, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 429-430.
- [7] H. C. Brown, M. M. Midland, *Angew. Chem.* **1972**, *84*, 702-710; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1972**, *11*, 692-700.
- [8] a) K. Miura, Y. Ichinose, K. Nozaki, K. Fugami, K. Oshima, K. Utimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, *62*, 143-147. b) Übersichtsartikel: C. Ollivier, P. Renaud, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3415-3434.

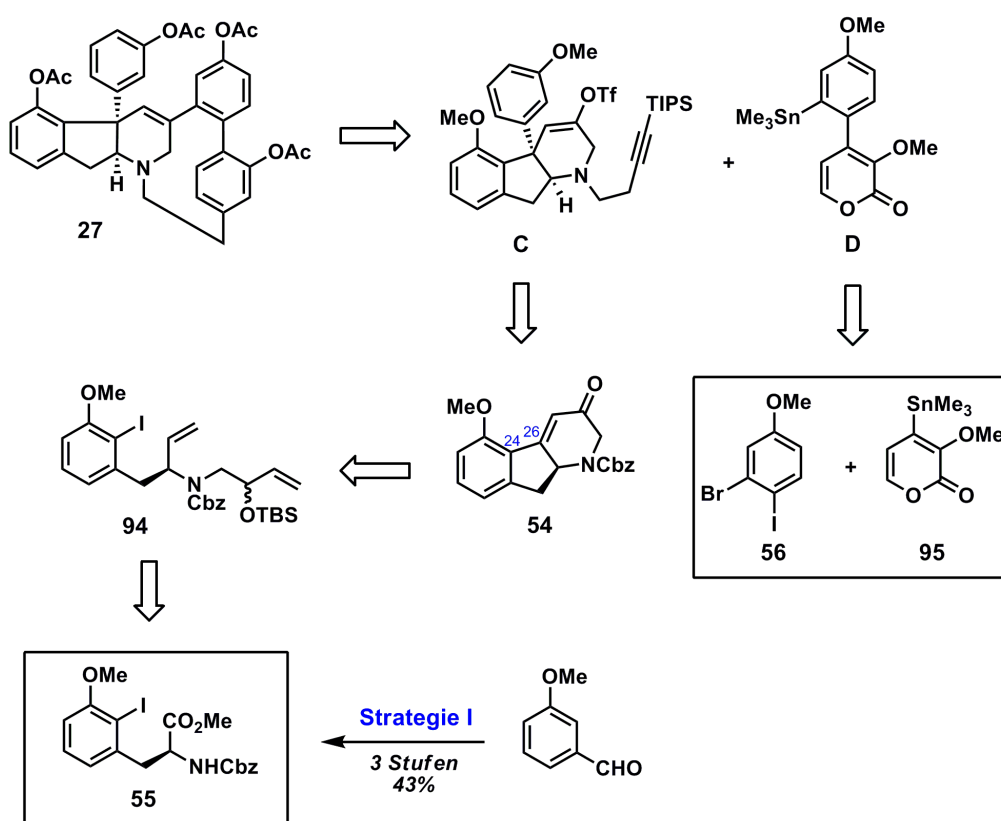


- [9] M. P. Sibi, S. Manyem, J. Zimmerman, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3263-3295.
- [10] Synthese des Bromderivats: W. Wang, M. Cai, C. Xiong, J. Zhang, D. Trivedi, V. J. Hruby, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7365-7374.
- [11] a) E. Teoh, E. M. Campi, W. R. Jackson, A. J. Robinson, *New J. Chem.* **2003**, *27*, 387-394. b) U. Schmidt, A. Lieberknecht, J. Wild, *Synthesis* **1984**, 53-60.
- [12] J. A. Osborn, F. H. Jardine, J. F. Young, G. Wilkinson, *J. Chem. Soc. (A)*, **1966**, 1711-1732.
- [13] R. H. Crabtree, H. Felkin, G. E. Morris, *J. Organomet. Chem.* **1977**, *141*, 205-215.
- [14] a) S. Ohira, *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 561-564. b) S. Müller, B. Liepold, G. J. Roth, H. J. Bestmann, *Synlett.* **1996**, 521-522.
- [15] K. C. Nicolaou, K. C. Fylaktakidou, H. Monenschein, Y. Li, B. Weyershausen, H. J. Mitchell, H.-x. Wei, P. Guntupalli, D. Hepworth, K. Sugita, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15433-15442.
- [16] a) E. W. Colvin, B. J. Hamill, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 151-152. b) J. C. Gilbert, U. Weerasooriya, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4997-4998. c) Synthese des Diazo-phosphonats: D. Seyferth, R. S. Marmor, *Tetrahedron Lett.* **1970**, *28*, 2493-2496.
- [17] P. Callant, L. D'Haenens, M. Vandewalle, *Synth. Commun.* **1984**, *14*, 155-161.
- [18] L. Shen, R. P. Hsung, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 775-778.
- [19] Übersichten: a) *Organosilanes in Radical Chemistry* (Hrsg.: C. Chatgililoglu), Wiley, **2004**. b) C. Chatgililoglu, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1229-1251. c) C. Chatgililoglu, *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 188-194.
- [20] T. J. Woltering, H. Martin, R. Hoffmann, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 7389-7402.
- [21] M. Ishizaki, O. Hoshino, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8813-8819.
- [22] W. Yu, Y. Mei, Y. Kang, Z. Hua, Z. Jin, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3217-3219.
- [23] L. F. Tietze, S. G. Stewart, M. E. Polomska, A. Modi, A. Zeck, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5233-5242.
- [24] D. L. Comins, M. F. Baevsky, H. Hong, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10971-10972.
- [25] Zur Synthese und Charakterisierung des Katalysators siehe: M. J. Burk, J. E. Feaster, W. A. Nugent, R. L. Harlow, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10125-10138.
- [26] Hydrierung ähnlicher Substrate: A. Endo, A. Yanagisawa, M. Abe, S. Tohma, T. Kan, T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6552-6554.
- [27] D. Leca, L. Fensterbank, E. Lacôte, M. Malacria, *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 858-865.
- [28] W. Russell Bowman, S. L. Krintel, M. B. Schilling, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 585-592.
- [29] a) N. Mase, Y. Watanabe, T. Toru, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3899-3904. b) H. C. Brown, K. Murray, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4108-4109.
- [30] a) C. Chatgililoglu, D. Crich, M. Komatsu, I. Ryu, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1991-2070. b) C. M. Jensen, K. B. Lindsay, R. H. Taaning, J. Karaffa, A. M. Hansen, T. Skrydstrup, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6544-6545.
- [31] K. Orito, T. Hatakeyama, M. Takeo, H. Suginome, *Synthesis* **1995**, *10*, 1273-1277.
- [32] N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 866-867.  
Übersichtsartikel: N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483.
- [33] a) L. Horner, H. Hoffmann, H. G. Wippel, *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 61-63. b) W. S. Wadsworth Jr., W. D. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733-1738.

### 3 Strategie II: Abschluss der Formalsynthese

#### 3.1 Modifizierte Retrosynthetische Analyse

Aufgrund der gescheiterten Versuche, die Radikalkaskadenreaktion zum Aufbau des Tetrahydropyridingerüsts von Haouamin A (**Kapitel 2.2.2**) weiter zu verbessern, wurde eine neue retrosynthetische Analyse durchgeführt (*Schema 22*). Die zu diesem Zeitpunkt publizierten Arbeiten von BARAN *et al.* zur Makrozyklisierung (**Kapitel 1.2.2**) konnten dabei ebenfalls berücksichtigt werden. Das gespannte Azaparcyclophangerüst von Haouamin A sollte deshalb zunächst in Analogie zur bekannten racemischen Totalsynthese durch eine intramolekulare Alkin/Pyron-DIELS-ALDER-Reaktion aufgebaut werden. Eine Analyse des bekannten Zyklisierungsprodukts **27** ergab hierbei das alkinsubstituierte Triflat **C** und das anisylsubstituierte Pyron **D** als geeignete Vorstufen. Das komplexere Fragment **C** würde in Analogie zur ersten Synthesestrategie (**Kapitel 2.1**) erneut aus dem Enon **54** aufgebaut werden. Das Indenodihydropyridinongerüst von **54** sollte nun jedoch über mehrere Stufen aus dem Carbamat **94** hergestellt werden.



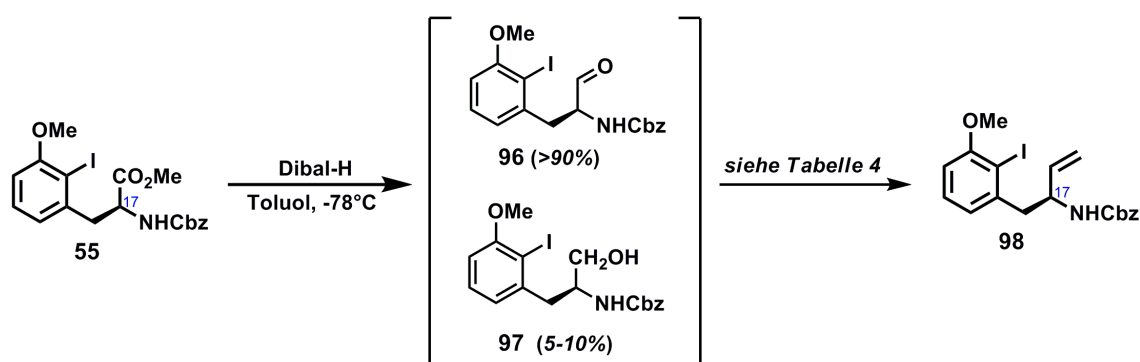
*Schema 22:* Modifizierte Retrosynthese von Haouamin A.

In synthetischer Richtung würde zunächst aus **94** das Dihydropyridingerüst von **54** durch Ringschlussalkenmetathese und anschließende Oxidation aufgebaut. Eine im Anschluss durchgeführte intramolekulare HECK-Reaktion [44] zur Knüpfung der C.24-C.26-Bindung würde dann Enon **54** liefern. Carbamat **94** sollte wiederum in nur wenigen Schritten aus dem bereits hergestellten chiralen Aminosäureester **55** synthetisiert werden. Dadurch wäre die bereits etablierte Route zur Synthese von **55** aus 3-Methoxybenzaldehyd weiter nutzbar und würde noch vorhandenes chirales Startmaterial aus den vorherigen Untersuchungen für die neue Synthesestrategie zur Verfügung stellen.

## 3.2 Synthese von Fragment C

### 3.2.1 Synthese von Olefin **98**

Die Synthese von Fragment **C** begann mit der Reduktion des Esters **55** zum Aldehyd **96** (Schema 23). Da Edukt und Produkt nicht chromatographisch trennbar waren, musste hierbei ein Überschuss an Dibal-H verwendet werden, um einen vollständigen Umsatz zu gewährleisten. Die langsame Zugabe des Reagenz sowie eine genaue Temperaturkontrolle waren dabei essentiell, um eine weitere Reduktion zum Alkohol **97** weitgehend zu unterdrücken.



Schema 23: Reduktion und Olefinierung von Ester **55**.

*Reinigung des Aldehyds.* Das nach Abtrennung der Aluminiumsalze<sup>11</sup> erhaltene Rohprodukt der Reduktion konnte chromatographisch nicht gereinigt werden, da Aldehyd **96** in vielen Lösungsmitteln (EtOAc, Et<sub>2</sub>O, MTBE) nur schlecht löslich war bzw. auf der Chromatographiesäule bei Zugabe von Hexan als Niederschlag ausfiel. Eine Überführung ins wasserlösliche Sulfitaddukt [1], das nach Abtrennung neutralisiert wurde und den freien Aldehyd durch EtOAc-Extraktion in reiner Form lieferte, war nur auf kleinerem Maßstab (100-200 mg) erfolgreich.

11. Aluminiumsalze wurden durch Komplexierung mit K/Na-Tartrat (ROCHELLES Salz) in die wässrige Phase geschleppt und das Aldehyd/Alkoholgemisch durch EtOAc-Extraktion mit der organischen Phase abgetrennt.

Bei größeren Mengen verlief die Adduktbildung trotz Optimierung (Reagenzüberschuss, Temperaturerhöhung, Lösungsmittelwechsel) unvollständig. Da der Aldehyd **96** beim Erwärmen der Reaktionslösung (Reduktion mit Dibal-H in Toluol) auf Raumtemperatur als feiner Niederschlag ausfiel, wurden verschiedene Versuche einer Umkristallisation des Rohprodukts unternommen. Durch Kristallisation aus EtOAc in der Hitze konnte Aldehyd **96** schließlich abgetrennt und als analytisch reines Pulver isoliert werden. Durch erneutes Einengen und Ausfällen aus der verbleibenden Mutterlauge konnten so Gesamtausbeuten an **96** von 60-65% erreicht werden.

*Studien zur Olefinierung.* Der chirale Aldehyd **96** sollte im nächsten Schritt in das terminale Olefin **98** überführt werden (Tabelle 4).

Tabelle 4: Versuche zur Olefinierung von **96**.

Eintrag	Reagenzien	Reaktionsbedingungen	<b>98</b> <sup>g</sup>
1	[Ph <sub>3</sub> PMe] <sup>+</sup> X <sup>-</sup> /NaHMDS <sup>a</sup>	THF, -20°C bis RT, 15 min <sup>b</sup>	<50%
2	[Ph <sub>3</sub> PMe] <sup>+</sup> Br <sup>-</sup> / <i>n</i> -BuLi	THF oder Et <sub>2</sub> O, -78°C bis RT	- <sup>c</sup>
3	Zn/CH <sub>2</sub> I <sub>2</sub> ; dann Ti(O <i>i</i> -Pr) <sub>4</sub>	THF, RT bis 70°C <sup>d</sup>	<10%
4	kat. Pyridin, <i>Tebbe-Reagenz</i> <sup>e</sup>	Toluol/THF, -78°C bis -20°C	<20%
5	(Me <sub>3</sub> Si)CHN <sub>2</sub> , Rh(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> Cl, <i>i</i> -PrOH	THF, RT	<10%
6	1.1 eq [Ph <sub>3</sub> P=CH <sub>2</sub> ] ( <b>99</b> ) <sup>f</sup>	THF, 0°C	42%, 93% <i>ee</i>
7	2-4 eq [Ph <sub>3</sub> P=CH <sub>2</sub> ]	<b>Toluol, 0°C, 1 h</b>	<b>84%, 97% <i>ee</i></b>

**Anmerkungen.** a) X = I, Br. b) Vor Substratzugabe: Reagenzien in THF vorgelegt und Suspension 15 min bis 1 h gerührt. Nach Substratzugabe: 15 min gerührt, dann ges. NH<sub>4</sub>Cl. c) Zersetzung. d) Zuvor Aktivierung mit kat. PbCl<sub>2</sub> analog [43]. e) Cp<sub>2</sub>Ti[Cl,CH<sub>2</sub>]AlCl<sub>2</sub>. f) Synthese: siehe Experimententeil. g) Ausbeute an isoliertem Produkt.

Erste Versuche mit *in situ* hergestelltem Ylid **99** lieferten das Produkt jedoch in nur moderaten Ausbeuten (Eintrag 1-2). Der Einsatz starker Basen (NaHMDS, *n*-BuLi) führte zudem zu erheblichen Nebenreaktionen und zur partiellen Epimerisierung an C.17. Aus diesem Grund wurden anschließend andere Olefinierungsreaktionen untersucht. Zunächst wurde eine von TAKAI *et al.* beschriebene Titan-induzierte Reaktion [2] untersucht, die an einem **96** strukturell ähnlichen Fragment bereits erfolgreich in unserer Arbeitsgruppe angewendet worden war [3]. Die Reaktion verlief mit Aldehyd **96** jedoch äußerst schleppend und wenig selektiv (Eintrag 3). Eine ebenfalls Titan-basierte Olefinierung mit dem von TEBBE *et al.* beschriebenen [4] und kommerziell erhältlichen Reagenz lieferte vergleichbare Ergebnisse (Eintrag 4). Auch die insbesondere für racemisierungsanfällige Substrate entwickelte Rhodium-katalysierte Olefinierung von LEBEL *et al.* [5] führte hauptsächlich zur Zersetzung von **96** (Eintrag 5). In allen drei Fällen ist vermutlich das reaktive Aryliodid von **96** für die schlechte Toleranz gegenüber den eingesetzten Reagenzien verantwortlich. Daher wurden weitere Versuche unternommen, die Olefinierung mit dem Ylid **99** zu optimieren.

Für weitere Untersuchungen wurde **99** deshalb separat hergestellt und gereinigt. Hierbei wurde eine Vorschrift von KÖSTER *et al.* verwendet, bei der das Ylid durch Deprotonierung des entsprechenden Phosphoniumbromids mit Natriumamid in THF synthetisiert und durch Filtration gereinigt wurde (siehe Experimentalteil).

Trotz nun erfolgreicher Olefinierung von Aldehyd **96** wurde zunächst befürchtet, der Einsatz des stark basischen Ylids ( $pK_a$   $[\text{Ph}_3\text{PMe}]^+ = 22.4^{12}$ ) könnte gegebenenfalls zum Verlust der Stereozentren an C.17 führen. Unter Einsatz von reinem **99** verlief die Reaktion jedoch ohne nennenswerte Epimerisierung (Eintrag 6). Eine weitere Steigerung der Ausbeute konnte schließlich durch längeres Rühren bei 0°C, die Verwendung eines deutlichen Ylidüberschusses, sowie durch einen Wechsel des Lösungsmittels erreicht werden (Eintrag 7).

*Olefinierung des Rohprodukts.* Nach Optimierung der Olefinierungsreaktion war die zeitintensive Reinigung des Aldehyd-/Alkoholgemischs der limitierende Faktor für eine rasche Umsetzung von Ester **55** zum Olefin **98**. Dabei erschien eine zweistufige Sequenz aus vollständiger Reduktion von **55** zum Alkohol und anschließender Oxidation aufgrund der ungünstigen Stoffeigenschaften von Aldehyd **96** (Löslichkeit etc.) ebenfalls ungeeignet<sup>13</sup>. Daher wurde zunächst versucht, das Olefin **98** direkt in einer Eintopfreaktion aus Ester **55** zu synthetisieren. Ein derartiges Verfahren war in der Literatur zwar beschrieben worden [6], konnte im Falle von Ester **55** jedoch nicht erfolgreich durchgeführt werden. Stattdessen reagierte der intermediär gebildete Aldehyd-Aluminiumkomplex bei Zugabe von Ylid **99** nahezu vollständig zum reduzierten Alkohol **97**.

Abschließend wurde deshalb die WITTIG-Homologisierung mit dem Rohprodukt der Reduktion untersucht. Um möglichst alle Aluminiumsalze abzutrennen, wurde die organische Reaktionsphase nach Vorbehandlung mit wässriger Na/K-Tartratlösung zusätzlich durch Kieselgel filtriert. Das so erhaltene Rohprodukt fiel als farbloser Feststoff an und enthielt ca. 5-10% des Alkohols **97**. Unter Anwendung der bereits optimierten Vorschrift (Tabelle 4, Eintrag 7) gelang es, das Olefin **98** in einer moderaten Ausbeute von 60% und hoher optischer Reinheit (94% *ee*) zu isolieren. Zahlreiche weitere Experimente lieferten keine Verbesserung der Ausbeute. Einzige Ausnahme war eine verlängerte Reaktionszeit bzw. erhöhte Temperatur, was in beiden Fällen jedoch zu deutlich stärkerer Epimerisierung führte.

---

12. Der Wert wurde einer von EVANS (Harvard University) erstellten Tabelle entnommen:  
[http://www2.lsddiv.harvard.edu/labs/evans/pdf/evans\\_pKa\\_table.pdf](http://www2.lsddiv.harvard.edu/labs/evans/pdf/evans_pKa_table.pdf); 20.10.2007.

13. Tatsächlich konnte der Alkohol **97** z.B. mit DESS-MARTIN Periodinan zum Aldehyd **96** oxidiert werden. Wurde dieser als Rohprodukt weiter zum Olefin **98** umgesetzt, verlief die Reaktion aber ebenfalls verlangsamt bzw. mit partieller Epimerisierung (<70% *ee*).

**Fazit.** Unter optimierten Reaktionsbedingungen konnte das Olefin **98** aus dem Ester **55** somit auf zwei Wegen hergestellt werden:

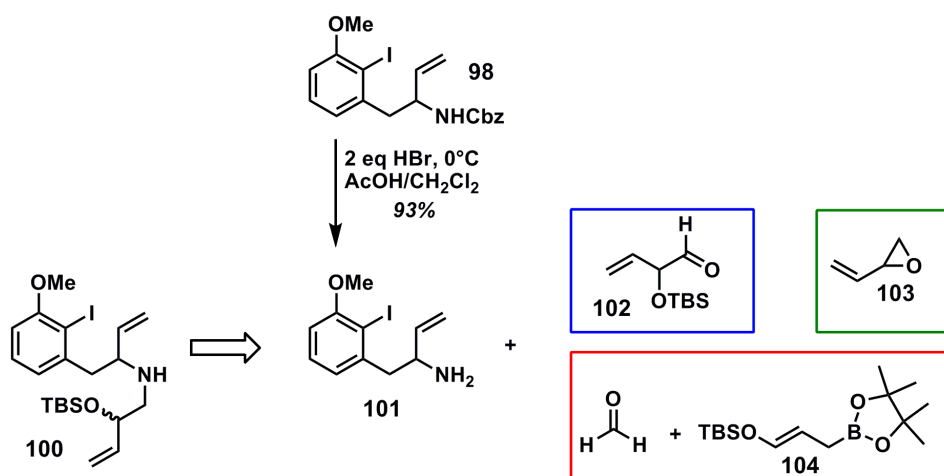
- *Umkristallisation des Aldehyds und anschließende Olefinierung ohne Epimerisierung (>97% ee).*
- *Direkte Olefinierung des Aldehyd-/Alkoholrohgemischs mit leichter Epimerisierung (90-94% ee).*

In beiden Fällen wurden ausgehend von Ester **55** Gesamtausbeuten von 60-65% erzielt. Der Einsatz von gereinigtem Aldehyd ist im Interesse einer besseren Reproduzierbarkeit jedoch vorzuziehen.

### 3.2.2 Aufbau des Dihydropyridinengerüsts

Das Olefin **98** sollte nun entschützt und anschließend zum Metathesevorläufer **100** umgesetzt werden (*Schema 24*). Das freie Amin **101** konnte dabei aus dem Carbamat **98** zunächst analog der ersten Synthesestrategie (**Kapitel 2.2.2**) mit essigsaurer HBr-Lösung in 94% Ausbeute hergestellt werden. Ausgehend von **101** wurden dann drei verschiedene Möglichkeiten zum Aufbau der anderen *N*-Seitenkette untersucht:

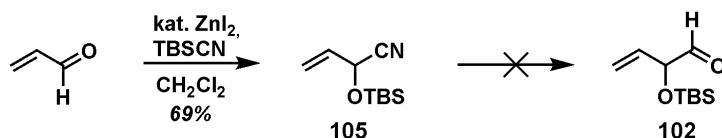
- *Reduktive Aminierung von **101** mit Aldehyd **102**.*
- *Ringöffnung von Epoxid **103** und anschließendes Schützen des sekundären Alkohols.*
- *Allylierung eines aus Formaldehyd und **101** hergestellten Imins mit Boronester **104**.*



*Schema 24:* Strategien zum Aufbau des Metathesevorläufers **100**.

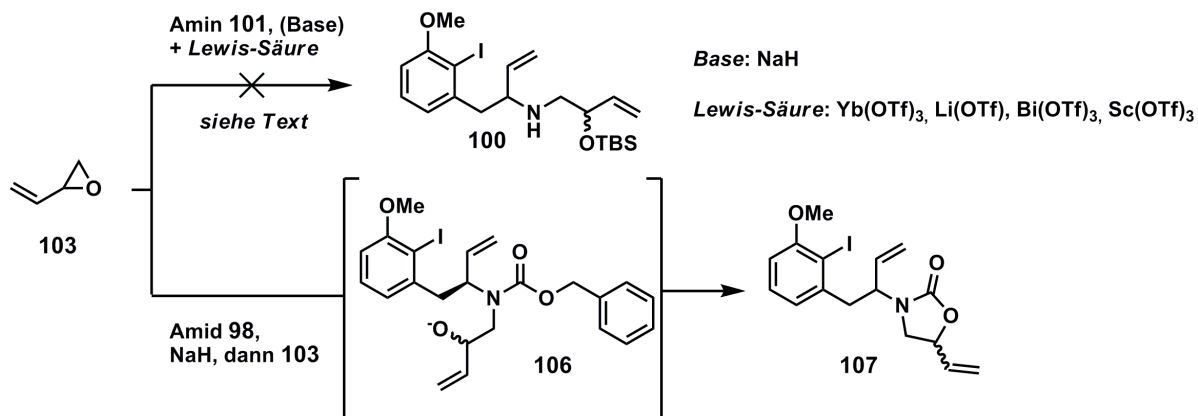
**1. Reduktive Aminierung.** Der Aldehyd **102** war in der Literatur bereits beschrieben worden [7] und sollte in zwei Stufen aus Acrolein synthetisiert werden (*Schema 25*). Die erste Reaktion bestand in einer Zink-katalysierten Addition von TBS-Cyanid an Acrolein und lieferte das Nitril **105** in 69% Ausbeute [8]. Durch Reduktion von **105** und saure Hydrolyse des intermediär gebildeten Imins sollte dann der entsprechende Aldehyd hergestellt werden.

Dies war jedoch auch nach Modifizierung der in [7] beschriebenen Durchführung nicht möglich, da sich **102** bei Aufarbeitung oder Reinigung rasch zersetzte. Weitere Untersuchungen wurden daher nicht mehr durchgeführt.



Schema 25: Erfolgreiche Synthese von Aldehyd **102**.

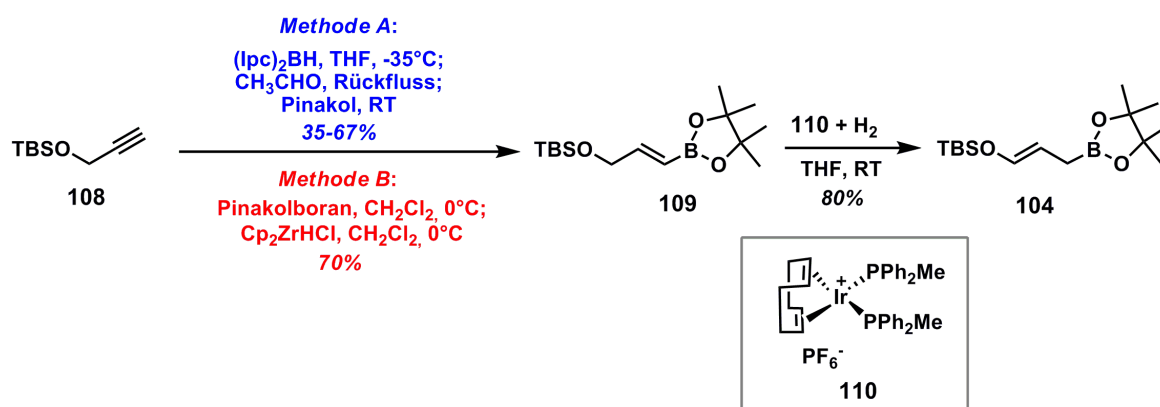
**2. Epoxidöffnung.** Alternativ wurde versucht, den Metathesevorläufer **100** durch Öffnung von Vinyloxiran (**103**) aus dem Amin **101** zu synthetisieren (Schema 26). Alle Versuche einer solchen Epoxidöffnung blieben jedoch erfolglos, da auch bei Zusatz verschiedener LEWIS-Säuren oder vorheriger Deprotonierung von **101** nur Startmaterial bzw. Zersetzungsprodukte erhalten wurden. Beim Versuch, das noch geschützte Amid **98** direkt einzusetzen, wurde in einigen Fällen zwar Umsatz beobachtet, das isolierte Hauptprodukt war jedoch stets Oxazolidinon **107**. Dessen Bildung kann durch einen intramolekularen Angriff des intermediär gebildeten Alkoxids **106** an die Carbonylfunktion der Carbamatgruppe erklärt werden [9]. Der Aufbau von **100** unter Verwendung von Vinyloxiran schien daher ungeeignet.



Schema 26: Erfolgreiche Epoxidöffnung von Amin **101**. Oxazolidinonbildung mit Amid **98**.

**3. Iminbildung und Allylierung.** Basierend auf Arbeiten von BRUMMOND *et al.* [10] wurde anschließend die Synthese von **100** durch Allylierung eines intermediär gebildeten Imins mit Allylboronester **104** angestrebt (Schema 24). Eine analoge Dreikomponentenreaktion verschiedener Amine, Aldehyde und Vinylboronsäuren war ursprünglich von PETASIS *et al.* beschrieben worden [11]. Die Synthese von Boronester **104** war ebenfalls aus der Literatur bekannt [12]. Dabei wurde zunächst aus dem TBS-geschützten Propargylalkohol **108** in einer Eintopfreaktion der zu **104** isomere Vinylboronester **109** in maximal 67% Ausbeute hergestellt (Schema 27).

Die Reaktion war jedoch experimentell sehr aufwendig und nur schlecht reproduzierbar. Die in [12] beschriebene Reinigung von **109** durch Kugelrohrdestillation war zudem nicht ausreichend, sondern erforderte eine zusätzliche chromatographische Trennung. Daher wurde eine alternative Synthese von **109** durchgeführt, bei der die Hydroborierung von Alkin **108** durch SCHWARTZ' Reagenz ( $\text{Cp}_2\text{ZrHCl}$  [13]) katalysiert wurde [14]. In diesem Fall konnte **109** reproduzierbar mit Ausbeuten um 70% hergestellt werden; auch ließen sich die Verunreinigungen im Rohprodukt aufgrund stärkerer Polaritätsunterschiede durch chromatographische Reinigung leicht abtrennen. Der nun im Gramm-Maßstab zugängliche Vinylboronester **109** wurde anschließend zum Silylenoether **104** isomerisiert [15]. Dabei wurde ein Iridium-Katalysator verwendet, der *in situ* aus dem kommerziell erhältlichen Komplex **110** durch  $\text{H}_2$ -Einwirkung auf eine THF-Lösung dieses Präkatalysators frisch hergestellt wurde [16]. Die Isomerisierung von **109** konnte mittels GC-MS verfolgt werden und lieferte unter thermodynamischer Kontrolle stets ein chromatographisch nicht trennbares Gemisch von **109** und **104** (>1:8), das ohne weitere Reinigung eingesetzt wurde.



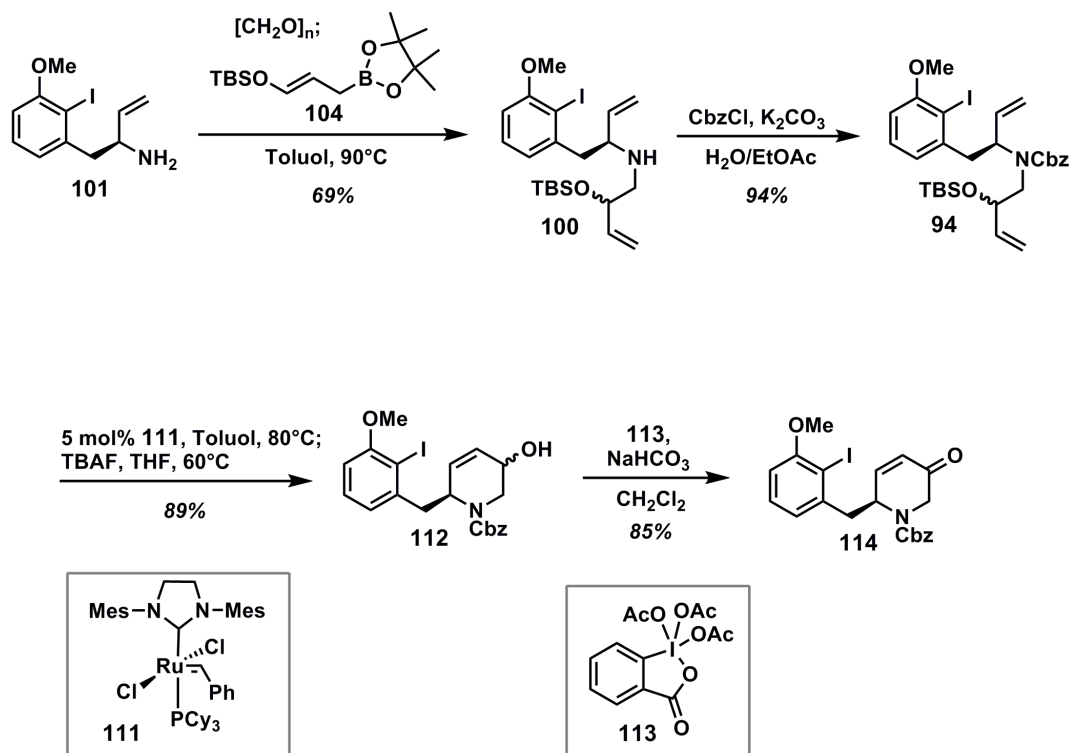
Schema 27: Synthese von Pinakolboronester **104**. Ipc = Isopinocampheylboran.

Ausgehend von Amin **101** und Boronester **104** konnte nun erfolgreich die Umsetzung zu **100** durchgeführt werden (Schema 28). Das freie Amin wurde zunächst durch Erhitzen in Gegenwart von Paraformaldehyd ins entsprechende Imin überführt und dieses anschließend mit dem Boronester umgesetzt. Die optimierte Eintopfreaktion lieferte das Produkt schließlich in respektabler Ausbeute von 69%. Anschließend wurde **100** als Carbamat geschützt und danach unter Einsatz von GRUBBS' Metathesekatalysator der 2. Generation (**111**) zyklisiert [17][18]. Das Diastereomergemisch der beiden silylgeschützten Alkohole wurde direkt mit TBAF behandelt<sup>14</sup> und lieferte die freien Alkohole in einer Gesamtausbeute von 89% über 2 Stufen (ausgehend von **94**). Das Diastereomergemisch beider Alkohole konnte anschließend mit DESS-MARTIN Periodinan (**113**) in Gegenwart von Natriumhydrogencarbonat als Puffer zum gewünschten Enon **114** oxidiert werden [19].

14. Der Katalysator wurde durch eine kurze FC des Rohgemischs zuvor nahezu vollständig abgetrennt.



Auf dieser Stufe war auch eine präparative chirale HPLC-Trennung beider Enantiomere von **114** möglich<sup>15</sup>, so dass zuvor epimerisiertes Material aus den Olefinierungsstudien auf dieser Stufe gereinigt und ebenfalls weiter verwendet werden konnte.



Schema 28: Abschluss der Synthese von Enon **114**.

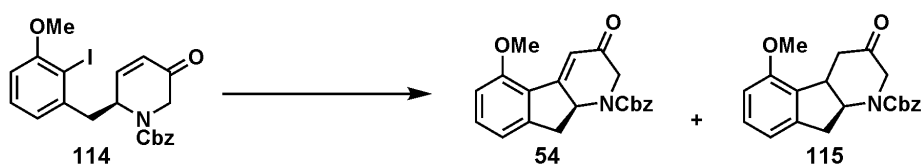
Mit ausreichenden Mengen an optisch reinem Enon **114** (>94% *ee*) konnte nun die weitere Umsetzung zum Fragment **C** untersucht werden.

### 3.2.3 HECK-Zyklisierung und Aufbau des quartären Stereozentrums

Das Enon **114** sollte im nächsten Schritt durch eine intramolekulare HECK-Reaktion zum Indenodihydropyridinon **54** zyklisiert werden (Tabelle 5). Erste Versuche mit Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> bzw. PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> verliefen jedoch enttäuschend (Eintrag 1-2). Das gewünschte Produkt wurde dabei nur in schlechter Ausbeute und als 1:1-Gemisch mit dem reduzierten Enon **115** als Nebenprodukt isoliert. Beim Wechsel zu Pd(OAc)<sub>2</sub> wurde zunächst keine deutliche Verbesserung erzielt (Eintrag 3), obwohl durch Zusatz von Silber(I)salzen die Bildung von **115** weitgehend unterdrückt werden sollte<sup>16</sup> [20]. Tatsächlich lieferte aber der Zusatz von Silber(I)nitrat im Falle des Dichlorokomplexes PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> eine deutlich bessere Selektivität zugunsten der Zyklisierung (Eintrag 4).

15. HPLC-Bedingungen für chirale Trennung: *iso*-Hexan/*i*-PrOH = 70:30, 250 mm *Chiralpak AS* (10 μm), 10 ml min<sup>-1</sup> bei 35 °C, *t* = 27.0 (*major*), 32.9 (*minor*).

Ein Wechsel zu Silber(I)oxid und höheren Temperaturen bei gleichzeitig erhöhter Katalysatorbelastung lieferte schließlich auch mit  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  das gewünschte Produkt (Eintrag 5). In beiden Fällen wurde die Reaktion jedoch schon bei ca. 90% Umsatz aufgearbeitet, da sonst erneut größere Mengen an **115** entstanden. Startmaterial und Produkt der Reaktion waren jedoch chromatographisch nicht trennbar, so dass ein vollständiger Umsatz zwingend notwendig wurde. Durch weitere Optimierung und HPLC-MS-Reaktionskontrolle konnte schließlich reines **54** in Ausbeuten von 75% (Eintrag 6) und mit guter Selektivität (>10:1) synthetisiert werden.

Tabelle 5: HECK-Reaktion von Enon **114**.

Eintrag	Reagenzien	Reaktionsbedingungen	54/115
1	5 mol% $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , $\text{NEt}_3$ (2 eq)	MeCN, 60-80°C, 1.5 h	- <sup>a</sup>
2	10 mol% $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ , $\text{NEt}_3$ (2 eq)	MeCN, 80°C, 3 h	1:1 <sup>g</sup>
3	2.5 mol% $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , 5 mol% $\text{PPh}_3$ $\text{NEt}_3$ (2 eq), $\text{AgNO}_3$ (1 eq)	MeCN, RT bis 50°C, 2 h	- <sup>b</sup>
4	2.5 mol% $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ <sup>d</sup> , $\text{NEt}_3$ (2.0 eq), $\text{AgNO}_3$ (1 eq)	MeCN, 50 bis 80°C, 2 h	>10:1 <sup>e</sup>
5	20 mol% $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , $\text{PPh}_3$ (40 mol%) $\text{NEt}_3$ (2 eq), $\text{Ag}_2\text{O}$ (1 eq)	MeCN, 80°C, 2 h	>8:1 <sup>e</sup>
6	20 mol% $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , $\text{PPh}_3$ (20 mol%) $\text{Ag}_2\text{CO}_3$ (1 eq)	MeCN, 65°C, 20 min <sup>f</sup>	>10:1 75% <sup>h</sup>

**Anmerkungen.** a) Langsame Zersetzung. b) Zersetzung des Katalysators ( $\text{Pd}(0)$ -Spiegel). c) Komplexes Gemisch. d) Nach 1 h bei 50°C weitere 0.5 eq Katalysator zugegeben. e) Noch ca. 10% Startmaterial reisoliert, durch FC nicht abtrennbar. f) Vollständiger Umsatz gemäß HPLC (siehe Experimentalteil). g) Hauptsächlich Zersetzung. h) Ausbeute nach Isolierung.

16. Durch erneute Insertion des Palladium-Hydrid-Addukts der  $\beta$ -H-Eliminierung an die Enon-Doppelbindung liegen bei der Reaktion vermutlich weitere Addukte vor. Eine Protonierung dieser Palladiumspezies durch HI führt dann vermutlich zur Bildung des gesättigten Produkts **115**. Durch Abfangen von HI mit  $\text{Ag}(\text{I})$ -Salzen sollte die Konzentration von  $\text{NEt}_3 \cdot \text{HI}$  und damit auch eine vorzeitige Protonierung minimiert werden.

*Aufbau des quartären Stereozentrums.* Wie bereits in der ersten Synthesestrategie vorgeschlagen (siehe Kapitel 2.1), sollte ausgehend von Enon **54** das quartäre Stereozentrum C.26 durch eine diastereoselektive 1,4-Addition aufgebaut werden. Dabei würde das Stereozentrum C.17 den Angriff des Nucleophils dirigieren und das entsprechende *cis*-konfigurierte Indenotetrahydropyridinon **116** liefern (Tabelle 6). Aufgrund zahlreicher Anwendungen in der Naturstoffsynthese [21] wurde für diese Umsetzung eine Cuprataddition [22] an **54** vorgesehen. Die trotz zahlreicher mechanistischer Studien [23] noch immer schwer vorhersagbaren Eigenschaften von Organokupferverbindungen erforderten jedoch auch im hier vorliegenden Fall eine umfangreiche Optimierung der Reaktionsbedingungen. In Einzelfällen wurden deshalb Modellstudien an den Cyclohexenonderivaten **118** und **119** durchgeführt, um zunächst die Bildung der aktiven Kupferspezies zu optimieren. Nach wenigen Vorversuchen zeigte sich bereits, dass im Falle des komplexen Enons **54** der *stöchiometrische* Einsatz von Organokupferverbindungen zwingend notwendig war<sup>17</sup>. Der Aufbau des sterisch überfrachteten quartären Zentrums C.26 stand beim Einsatz von **54** als Substrat stets in Konkurrenz zu einer kinetisch bevorzugten 1,2-Addition noch vorhandener Magnesium- oder Lithiumorganyle an die Carbonylfunktion (C.2), die dann Alkohol **117** als Nebenprodukt lieferten. Alkohol **117**, der auch durch einfache GRIGNARD-Addition an **54** erhalten werden konnte, entstand dabei stets mit ausgezeichneter Selektivität als nur eines von zwei möglichen Diastereomeren<sup>18</sup>.

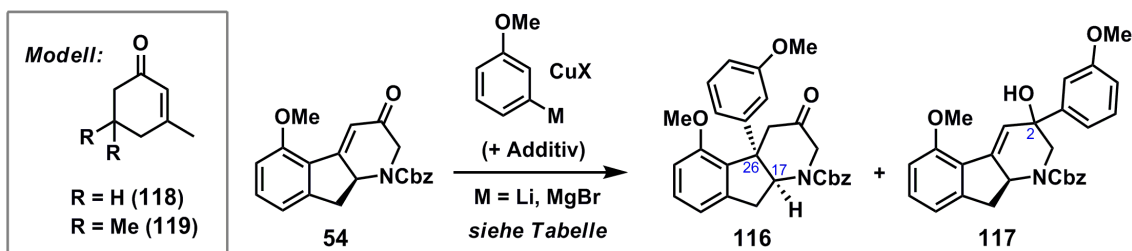
Erste Versuche zur Cupratbildung mit Kupfer(I)cyanid als Kupferquelle und einer *in situ* hergestellten Anisyllithiumspezies verliefen zunächst erfolglos (Eintrag 1). Problematisch war hierbei vor allem die Synthese der Aryllithiumverbindung. Diese Verbindung war bereits beschrieben worden [24] und wurde üblicherweise durch Halogen-Lithium-Austausch von 3-Brom- bzw. 3-Iodanisol mit *n*-BuLi (1 eq) oder *t*-BuLi (2 eq) frisch hergestellt. Ein vollständiger Verbrauch an Lithiumbase und Arylhalogenid konnte zwar erreicht werden, erforderte aber bei jedem Reaktionsansatz eine genaue Umsatzkontrolle<sup>19</sup> und war daher wenig praktikabel. Auch alle Versuche, eine Stammlösung der gewünschten Aryllithiumverbindung herzustellen, verliefen aufgrund der mangelnden Stabilität erfolglos. Das entsprechende 3-Anisylmagnesiumbromid war hingegen kommerziell erhältlich und über mehrere Monate lagerfähig, so dass in weiteren Studien eine entsprechende Cupratbildung durch Ummetallierung dieses Reagenzes mit Kupfer(I)salzen untersucht wurde. Dabei wurde zunächst vermutet, der Zusatz von Lewis-Säuren (BF<sub>3</sub>•OEt<sub>2</sub>) könnte analog zu den lithiumbasierten Organokupferverbindungen [25] auch bei Einsatz von Magnesiumorganylen die 1,4-Addition beschleunigen [26]. Während für Modellverbindung **119** nach Optimierung gute Ausbeuten erzielt wurden (70%), konnten für Enon **54** stets nur Gemische aus 1,2- und 1,4-Addukt mit variabler Zusammensetzung isoliert werden (Eintrag 2).

---

17. Die Modellverbindungen reagierten auch unter katalytischen Bedingungen vorwiegend zum 1,4-Addukt.

18. Die relative Konfiguration von C.2 wurde bisher nicht aufgeklärt.

19. Ein Aliquot der Lösung wurde mit D<sub>2</sub>O versetzt und der EtOAc-Extrakt mittels GC-MS untersucht.

Tabelle 6: Studien zur Cuprataddition an Enon **54**.

Eintrag	Cupratbildung	Additiv	Produkt(e)	Problem
1	CuCN / ArLi (1:2)	-	-	Bildung von ArLi
2	CuCN / ArMgBr	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	<b>116/117</b>	Reproduzierbarkeit
3	CuI bzw. $\text{CuBr} \cdot \text{Me}_2\text{S}$ / ArMgBr 1:1	-	<b>116/117</b>	Cupratreaktivität
4	CuI bzw. $\text{CuBr} \cdot \text{Me}_2\text{S}$ / ArMgBr 2:1	TMSCl	<b>116</b>	20-30% Ausbeute
5	CuI bzw. $\text{CuBr} \cdot \text{Me}_2\text{S}$ / ArMgBr 2:1	-	<b>116</b> (78% <sup>b</sup> )	Reproduzierbarkeit
6	$\text{CuI}^c$ / ArMgBr <sup>d</sup> 2:1	-	<b>116</b> (61% <sup>b</sup> )	-

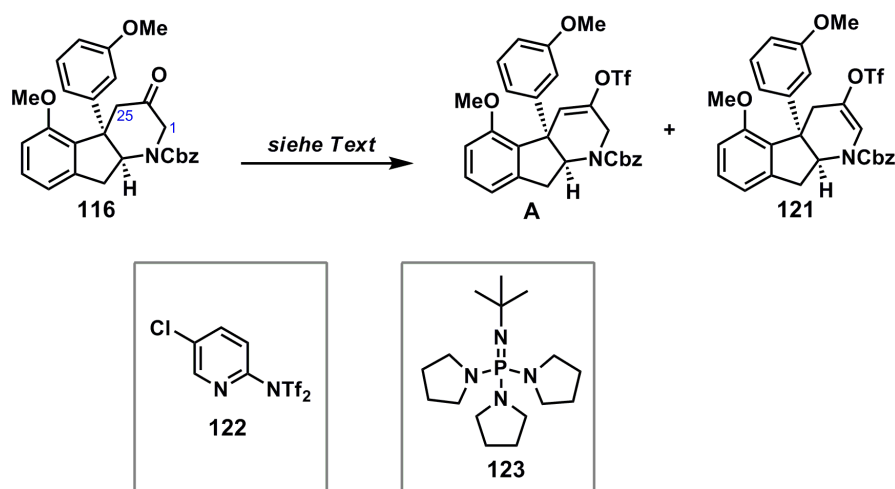
**Anmerkungen.** a) Frisch destilliert. b) Isolierte Ausbeute. c) Zuvor gereinigt (siehe Experimenterteil). d) Frisch hergestellt (siehe Experimenterteil).

Wurde das Cuprat ohne weitere Zusätze mit Enon **54** versetzt, so verlief die Reaktion zudem sehr langsam und lieferte erneut Produktgemische (Eintrag 3) sowie nicht umgesetztes Startmaterial. Eine entscheidende Verbesserung wurde erzielt, wenn analog zu den von GILMAN *et al.* beschriebenen Lithium-Homocupraten [27] auch im Falle der Magnesiumorganyle ein Verhältnis zwischen Kupfersalz und GRIGNARD-Verbindung von 1:2 verwendet wurde (Eintrag 4-5) [28]. Dabei wurden mit Modell **118** zunächst gute Ausbeuten (87%) vor allem dann erzielt, wenn die Reaktion unter Zusatz von Trimethylsilylchlorid erfolgte. Im Falle des Enons **54** konnte der anfangs gebildete Silylenolether nach 1,4-Addition sogar isoliert und durch FC gereinigt werden. Insgesamt war die Reaktion jedoch wenig selektiv, d.h. man erhielt das gewünschte Produkt (Silylenolether, bzw. bei TBAF-Aufarbeitung Keton **116**) nur in schlechter Ausbeute (ca. 20-30%) zusammen mit mehreren Zersetzungsprodukten. Als die Reaktion ohne Trimethylsilylchlorid durchgeführt und weiter optimiert wurde, konnte Produkt **116** jedoch in guter Ausbeute von 78% erhalten werden.

Diese Reaktion wurde mehrfach auf größerem Maßstab (>200 mg Enon) durchgeführt und eröffnete somit einen praktikablen Zugang zum wichtigen Intermediat **116**. Die hochsensible Reaktivität von Organokupferverbindungen zeigte sich jedoch erneut in späteren Studien, als unter Verwendung anderer Chargen des Kupfer(I)bromid-Dimethylsulfidkomplexes sowie des Magnesiumorganyls häufig nur Umsätze von ca. 50% erreicht wurden, die auch unter Verwendung deutlicher Cupratüberschüsse kaum verbessert werden konnten. In weiteren Untersuchungen wurde deshalb ein Alternativprotokoll entwickelt, bei dem eine selbst hergestellte GRIGNARD-Stammlösung und gereinigtes Kupfer(I)iodid verwendet werden (siehe Experimententeil). Unter Anwendung dieser Vorschrift war ein vollständiger Umsatz mit Ausbeuten von 61% gut zu reproduzieren. Daher sollte diese Vorschrift beim Auftreten der oben genannten Probleme bevorzugt verwendet werden.

### 3.2.4 Abschluss der Fragmentsynthese: Kontrolle der Regioselektivität

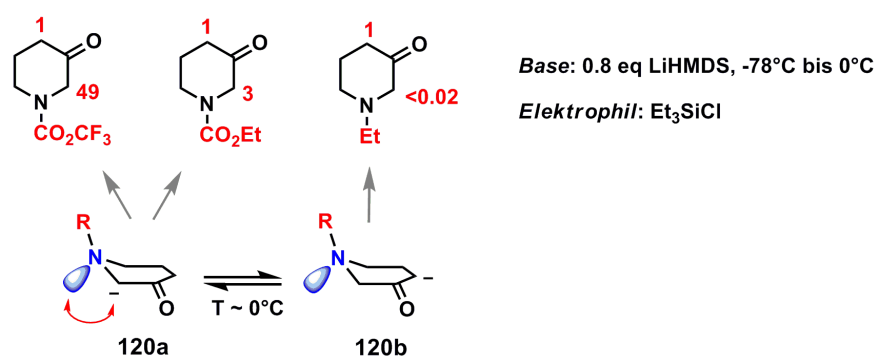
Bei der Retrosynthese von Fragment **C** wurde ursprünglich geplant, das intermediär gebildete Enolat der 1,4-Addition direkt mit geeigneten Elektrophilen abzufangen [29], um regioselektiv das Triflat **A** aufzubauen (Schema 30). Das Enon **54** konnte nach Cuprataddition jedoch lediglich als Silylenolether erhalten werden, während der Zusatz verschiedener Triflatquellen zur Zersetzung führte oder nach wässriger Aufarbeitung das 1,4-Addukt **116** mit intakter Carbonylfunktion lieferte [30]. Daher wurde versucht, durch regioselektive Enolisierung von **116** das gewünschte Triflat zu generieren. Der Einsatz verschiedener Basen ( $\text{NEt}_3$ , NaH, KHMDS, **123**) und Elektrophile ( $\text{Tf}_2\text{O}$ ,  $\text{PhNTf}_2$ , **122**) führte im Falle des als Carbamat geschützten Ketons **116** jedoch stets zu Gemischen der beiden Regioisomere, wobei das unerwünschte Isomer **121** bevorzugt gebildet wurde.



Schema 29: Erste Versuche zur regioselektiven Triflatbildung von Carbamat **116**.

Deshalb wurde vermutet, die elektronenziehende Carbamatgruppe könnte eine Deprotonierung in  $\alpha$ -Position zum Stickstoff thermodynamisch begünstigen und somit **121** als Hauptprodukt liefern. Ein Vergleich mit Arbeiten von GARST *et al.* bestätigte diese Vermutung und zeigte zugleich, dass die Selektivität der Deprotonierung durch *Alkylierung* des Stickstoffs zugunsten der C.25-Position umgekehrt werden könnte [31]. Vermutlich ist hierfür die elektrostatische Abstoßung zwischen dem Enolat-Anion und dem nun nukleophilen freien Elektronenpaar am Stickstoff verantwortlich (*Schema 30*).

Relatives Verhältnis der Enolisierung nach Garst *et al.*:



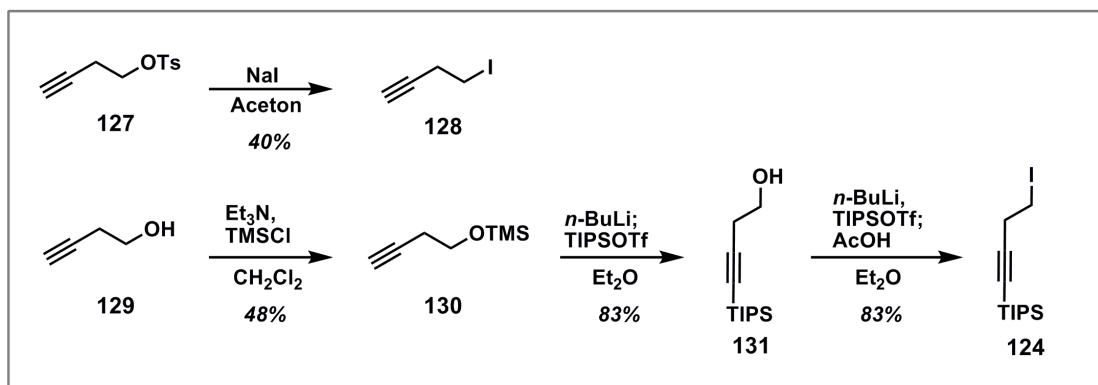
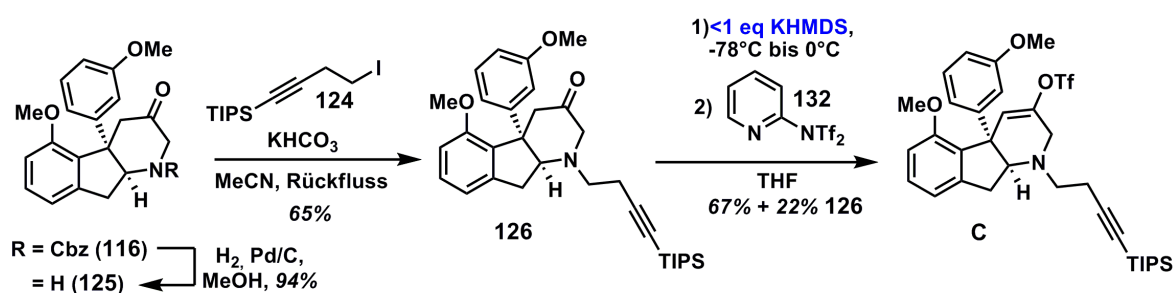
*Schema 30*: Studien zur Enolisierung durch GARST *et al.* Postulierte Umkehr der Regioselektivität bei *N*-Alkylierung.

Basierend auf dieser Hypothese wurde die ursprünglich später angestrebte Einführung einer *N*-Alkylseitenkette im Fragment **C** deshalb zuerst durchgeführt. Dadurch sollte die Gleichgewichtslage zwischen den Carbanionen **120a** und **120b** und damit die Regioselektivität der anschließenden Triflatbildung positiv beeinflusst werden.

Carbamat **116** wurde zunächst unter reduktiven Bedingungen mit Palladium auf Aktivkohle geschützt und das freie Amin **125** anschließend mit dem Iodid **124** alkyliert, welches in nur drei Stufen aus Homopropargylalkohol **129** hergestellt werden konnte (*Schema 31*) [32]. Die Einführung einer Silylschutzgruppe in der Alkinseitenkette war notwendig geworden, nachdem erste Deprotonierungsversuche mit dem freien Alkin (Alkylierung von **125** mit Iodid **128**) nur Zersetzungsprodukte geliefert hatten.

Erfreulicherweise gelang nun die regioselektive Deprotonierung von **126** unter thermodynamischen Bedingungen (Ketonüberschuss) und lieferte nach Zugabe von Pyridin **132** ausschließlich das gewünschte Regioisomer **C**. Dessen Struktur wurde anhand umfangreicher NMR-Untersuchungen eindeutig bestimmt (siehe Anhang).

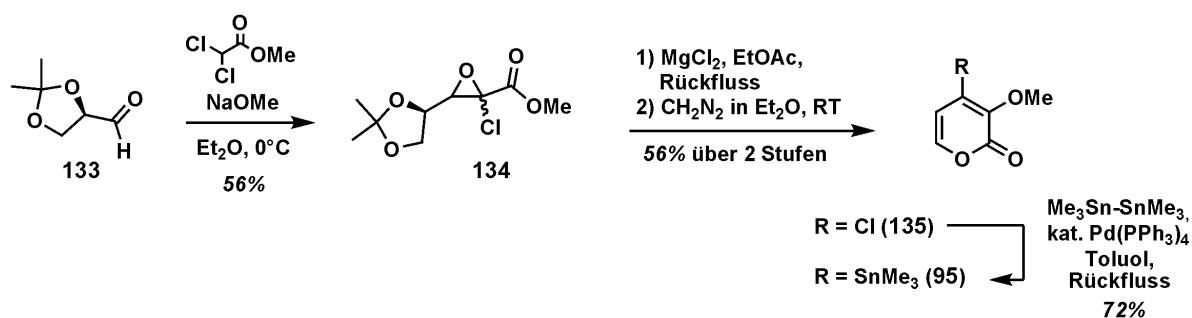
Damit konnte das komplexe Fragment **C** in optisch aktiver Form regio- und stereoselektiv in **14 Stufen** mit einer **Gesamtausbeute von 4.7%** synthetisiert werden.



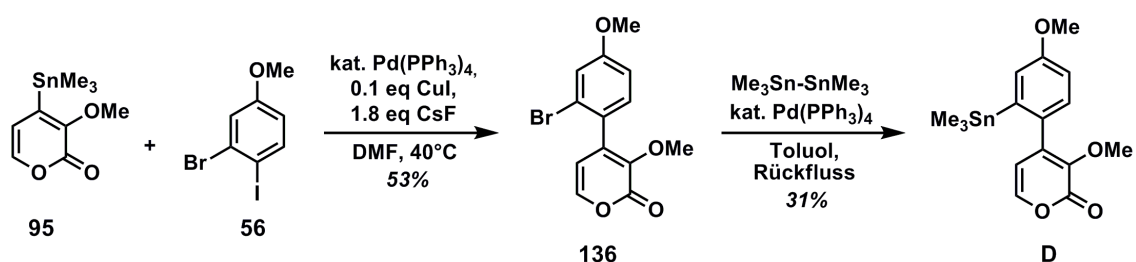
Schema 31: Abschluss der Synthese von Triflat **C**.

### 3.3 Synthese von Fragment **D**

**Pyronsynthese.** Die Synthese von Fragment **D** erforderte zunächst einen Zugang zum stannylierten Pyron **95**. Diese Verbindung war bereits von BARAN *et al.* verwendet worden [33] und sollte daher analog aus einem entsprechenden halogensubstituierten Pyron synthetisiert werden. Die entsprechenden Brom- und Chlorderivate sind bereits in der Literatur beschrieben [34] worden. Ausgehend von Aldehyd **133** wurde durch eine DARZENS-Glycidesterkondensation [35] zunächst das Epoxid **134** als Diastereomerenmisch in 56% Ausbeute hergestellt [36] (Schema 32). Die weitere Umsetzung zum Hydroxypyron erforderte jedoch eine umfangreiche Optimierung der Reaktionsbedingungen. Zunächst scheiterten Versuche, das stark hydrolyseempfindliche Bromhydroxypyron zu isolieren bzw. chromatographisch zu reinigen. Im Falle des Chlorderivats konnte eine deutlich bessere Ausbeute erzielt werden, allerdings war auch in diesem Fall eine chromatographische Reinigung nicht möglich. Durch direkte Behandlung des Rohprodukts mit Diazomethan konnte das Hydroxypyron schließlich in moderater Gesamtausbeute ins Methoxypyron **135** überführt und anschließend gereinigt werden. Danach wurde **135** mit Hexabutyldizinn in Gegenwart von  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  als Katalysator zum Stannan **95** umgesetzt.

Schema 32: Synthese von Stannan **95**.

**Abschluss der Fragmentsynthese.** Das bereits aus der ersten Synthesestrategie zugängliche Bromiodanisol **56** wurde im nächsten Schritt durch eine STILLE-Kreuzkupplung [37] ins pyronsubstituierte Arylbromid **136** überführt (Schema 33). Die Reaktion verlief unter optimierten Bedingungen [38] regioselektiv und lieferte das Monoadditionsprodukt **136** mit intakter Arylbrombindung, die dann im nächsten Schritt analog zu **95** durch einen Stannylrest substituiert werden konnte.

Schema 33: Abschluss der Synthese von Fragment **D**.

Die Ausbeute dieser Reaktion lag in ersten Vorversuchen bei 50-70%, konnte jedoch auf größerem Maßstab nicht mehr erreicht werden<sup>20</sup>. Das Fragment **D** konnte damit in einer Gesamtausbeute von 3.7% über 6 Stufen hergestellt und nun im nächsten Schritt die Kupplung mit Fragment **C** untersucht werden.

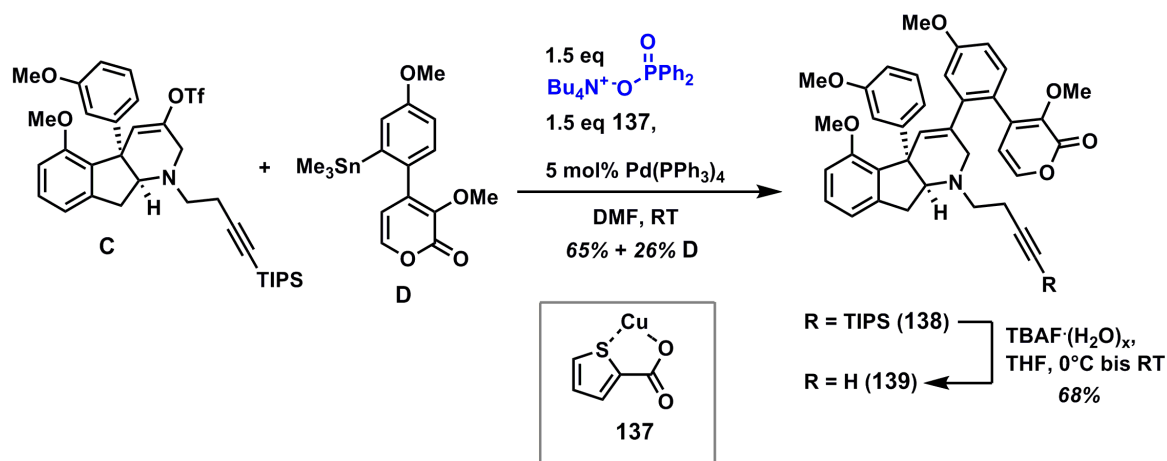
### 3.4 Fragmentkupplung und Abschluss der Formalsynthese

Zunächst wurde versucht, Triflat **C** und Stannan **D** unter Einsatz von  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  als Katalysator zu kuppeln (Schema 34). Dabei entstanden jedoch ausschließlich Zersetzungs- und Homokupplungsprodukte von Stannan **D**. Im Falle derart problematischer STILLE-Kreuzkupplungen war in der Literatur vor allem von LIEBESKIND *et al.* gezeigt worden, dass durch Zusatz geeigneter

20. Vermutlich ist hierfür die geringe Stabilität des Pyrons verantwortlich.



Kupfer(I)salze wie Kupfer(I)thiophen-2-carboxylat (**137**) häufig eine dramatische Reaktionsbeschleunigung erreicht werden kann [39]. Der Zusatz von Kupfer(I)iodid bzw. **137** alleine lieferte jedoch keine signifikante Verbesserung<sup>21</sup>. Allerdings hatten Vorarbeiten in unserer Arbeitsgruppe gezeigt [40], dass eine Kombination aus **137** und dem Phosphinatsalz  $[\text{Ph}_2\text{PO}_2]^- [\text{Bu}_4\text{N}]^+$  zu einer weiteren Verbesserung führen kann<sup>22</sup>. Tatsächlich konnte die Kreuzkupplung von **C** und **D** durch Zusatz beider Additive und nach Optimierung von Lösungsmittel und Temperatur schließlich mit guter Ausbeute erreicht werden.



Schema 34: Abschluss der Formalsynthese. Fragmentkupplung und TIPS-Entschützung.

Das Kupplungsprodukt **138** wurde anschließend mit TBAF zum freien Alkin **139** entschützt, dessen analytische Daten vollständig mit den von BARAN *et al.* publizierten übereinstimmen [33].

Die Totalsynthese von Haouamin A war damit bereits formal abgeschlossen. In nur drei weiteren Stufen würde Alkin **139** gemäß der bereits publizierten Syntheseroute den Naturstoff liefern. Ein erstmals enantioselektiver Zugang zu Haouamin A, wodurch die Absolutkonfiguration des Naturstoffs eindeutig aufgeklärt werden könnte, war somit greifbar nahe.

## Literatur

- [1] Anwendung auf technischem Maßstab: T.-Y. Yue, D. D. McLeod, K. B. Albertson, S. R. Beck, J. Deerberg, J. M. Fortunak, W. A. Nugent, L. A. Radesca, L. Tang, C. D. Xiang, *Org. Proc. Res. Dev.* **2006**, *10*, 262-271.

21. Bei Studien von TRAUNER *et al.* zur Synthese von Haouamin B hatte in einem vereinfachten Fall der Zusatz von Kupfer(I)iodid eine ähnliche Kreuzkupplung ermöglicht [41].

22. Das ebenfalls zugesetzte Phosphinat fungiert hierbei als Abfangreagenz, indem es freigesetztes  $\text{R}_3\text{SnI}$  als schwer lösliches  $[\text{R}_3\text{Sn}][\text{O}_2\text{PPh}_2]$  bindet und damit dem vorgelagerten Gleichgewicht der Transmetallierung entzieht [42].

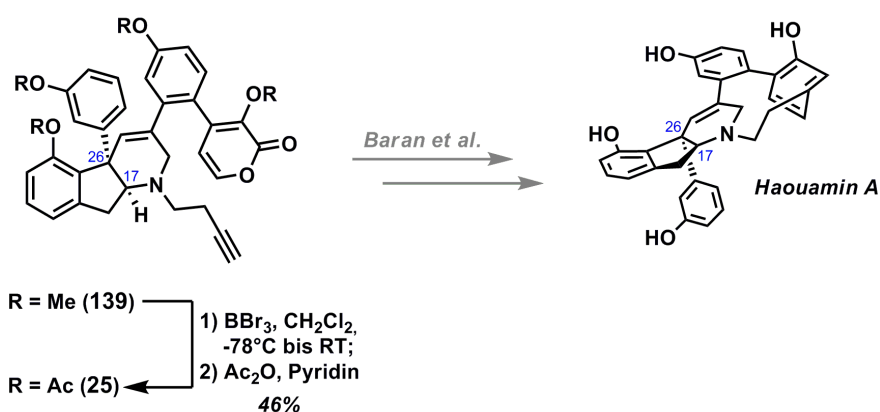
- [2] T. Okazoe, J.-i. Hibino, K. Takai, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5581-5584.
- [3] A. Fürstner, O. Guth, A. Düffels, G. Seidel, M. Liebl, B. Gabor, R. Mynott, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 4811-4820.
- [4] F. N. Tebbe, G. W. Parshall, G. S. Reddy, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3611-3613. Anwendungen in der Totalsynthese: a) L. A. Paquette, L.-Q. Sun, D. Friedrich, P. B. Savage, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8438-8450. b) N. Ikemoto, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2524-2536.
- [5] a) H. Lebel, V. Paquet, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 320-328. b) H. Lebel, V. Paquet, *Organometallics* **2004**, *23*, 1187-1190.
- [6] a) B. J. Albert, A. Sivaramakrishnan, T. Naka, K. Koide, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2792-2793. b) Z.-Y. Wei, E. E. Knaus, *Synthesis*, **1994**, 1463-1466.
- [7] M. Hayashi, T. Yoshiga, K. Nakatani, K. Ono, N. Oguni, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2821-2830.
- [8] M. Golinski, C. P. Brock, D. S. Watt, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 159-164.
- [9] Als Beispiel einer intramolekularen Reaktion, siehe: S. Torssell, P. Somfai, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1643-1646.
- [10] K. M. Brummond, J. Lu, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1347-1349.
- [11] N. A. Petasis, I. Akritopoulou *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 538-586.
- [12] Y. Yamamoto, T. Miyairi, T. Ohmura, N. Miyaura, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 296-298.
- [13] D. B. Carr, J. Schwartz, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3521-3531. Allgemeine Übersicht: E.-i. Negishi, T. Takahashi, *Aldrichimica Acta*, **1985**, *18*, 31-47 und darin zitierte Literatur.
- [14] a) Y. D. Wang, G. Kimball, A. S. Prashad, Y. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8777-8780. b) S. Pereira, M. Srebnik, *Organometallics* **1995**, *14*, 3127-3128.
- [15] T. Moriya, A. Suzuki, N. Miyaura, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1887-1888.
- [16] J. J. Oltvoort, C. A. A. van Boeckel, J. H. de Koning, J. H. van Boom, *Synthesis* **1981**, 305-308.
- [17] Übersichten: a) K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4564-4601; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4490-4527. b) A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3140-3172; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012-3043.
- [18] D. A. Evans, K. R. Campos, J. S. Tedrow, F. E. Michael, M. R. Gagné, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2994-2995.
- [19] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155-4156.
- [20] G. K. Friestad, B. P. Branchaud, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7047-7050.
- [21] Ausgewählte Beispiele: a) J. M. Harris, A. Padwa, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4371-4381. b) K. Hanada, N. Miyazawa, K. Ogasawara, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4515-4517. c) D. Trauner, J. W. Bats, A. Werner, J. Mulzer, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5908-5918. d) J. Castro, A. Moyano, M. A. Pericàs, A. Riera, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3346-3351. e) K. Kawamura, K. Kawai, T. Miyamoto, K. Ooshima, H. Nagase, *Heterocycles* **1998**, *48*, 267-283.
- [22] *Modern Organocopper Chemistry* (Hrsg.: N. Krause), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**.
- [23] a) S. Woodward, *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 393-401. b) E. Nakamura, S. Mori, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3902-3924; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3750-3771. c) J. F. Normant, *Synthesis* **1972**, 63-80.
- [24] a) T. R. Hoye, S. J. Martin, D. R. Peck, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 331-337. b) T. Oshiki,

- T. Imamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 3719-3721.
- [25] B. H. Lipshutz, D. A. Parker, J. A. Kozlowski, S. L. Nguyen, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5959-5962.
- [26] Zur Herstellung derartiger Organokupferverbindungen, siehe: T. Ibuka, T. Taga, H. Habashita, K. Nakai, H. Tamamura, N. Fujii *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1207-1214.
- [27] H. Gilman, R. G. Jones, L. A. Woods, *J. Org. Chem.* **1952**, *17*, 1630-1634.
- [28] a) M. T. Rahman, S. L. Saha, *J. Organomet. Chem.* **1980**, *199*, 9-14. b) M. T. Rahman, A. K. M. M. Hoque, I. Siddique, D. A. N. Chowdhury, S. K. Nahar, S. L. Saha *J. Organomet. Chem.* **1980**, *188*, 293-300.
- [29] Übersicht: R. J. K. Taylor, *Synthesis* **1985**, 364-392.
- [30] Für erfolgreiche Anwendungen, siehe zum Beispiel: J. E. Mc Murry, W. J. Scott, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 979-982.
- [31] a) M. E. Garst, J. N. Bonfiglio, D. A. Grudoski, J. Marks, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2307-2315. b) M. E. Garst, J. N. Bonfiglio, D. A. Grudoski, J. Marks, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 2671-2674.
- [32] a) Synthese des TIPS-Alkohols: T. E. Kedar, M. W. Miller, L. S. Hegedus, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6121-6126. b) Synthese des Iodids: J. Chan, T. F. Jamison, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11514-11515.
- [33] P. S. Baran, N. Z. Burns, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3908-3909.
- [34] a) T. Komiyama, Y. Takaguchi, A. T. Gubaidullin, V. A. Mamedov, I. A. Litvinov, S. Tsuboi, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2541-2547. b) T. Komiyama, Y. Takaguchi, S. Tsuboi, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6299-6301.
- [35] F. W. Bachelor, R. K. Bansal, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 3600-3604.
- [36] A. Takeda, S. Wada, M. Fukii, H. Tanaka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1970**, *43*, 2997-2998.
- [37] a) J. K. Stille, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 504-519; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 508-524. b) Übersichtsartikel: P. Espinet, A. M. Echavarren, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4808-4839; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4704-4734.
- [38] S. P. H. Mee, V. Lee, J. E. Baldwin *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1152-1156; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1132-1136.
- [39] G. D. Allred, L. S. Liebeskind, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2748-2749.
- [40] a) A. Fürstner, C. Nevado, M. Waser, M. Tremblay, C. Chevrier, F. Teplý, C. Aïssa, E. Moulin, O. Müller, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9150-9161. b) A. Fürstner, C. Nevado, M. Tremblay, C. Chevrier, F. Teplý, C. Aïssa, M. Waser, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5969-5974; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5837-5842.
- [41] M. A. Grundl, D. Trauner, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 23-25.
- [42] J. Srogl, G. D. Allred, L. S. Liebeskind, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12376-12377.
- [43] K. Takai, T. Kakiuchi, Y. Kataoka, K. Utimoto, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2668-2670.
- [44] R. F. Heck, J. P. Nolley Jr., *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320-2322.

## 4 Studien zur Makrozyklisierung

### 4.1 Pyron/Alkin-DIELS-ALDER-Reaktion

Ausgehend von Alkin **139** wurde versucht, die Synthese von Haouamin A gemäß der von BARAN *et al.* publizierten Route [1] abzuschließen (Schema 35). Der Polymethylether **139** wurde deshalb unter literaturbekannten Bedingungen im ersten Schritt mit Bortribromid zum instabilen Polyphenol hydrolysiert, das nach einer raschen Aufarbeitung in Gegenwart von Acetanhydrid und Pyridin ins lagerfähige Peracetylderivat **25** überführt werden konnte. Mit Hilfe des so etablierten synthetischen Zugangs zur Verbindung **25** konnte nun die von BARAN *et al.* beschriebene Makrozyklisierung untersucht werden. Die drastischen Reaktionsbedingungen der thermisch initiierten Cycloaddition würden den Makrozyklus in einer Ausbeute von nur 21% liefern<sup>23</sup>. Wie in Kapitel 1.2.2 beschrieben, ist diese Reaktion jedoch bisher der einzige Weg, das gespannte Azaparacyclophangerüst der Haouamin-Alkaloide aufzubauen.



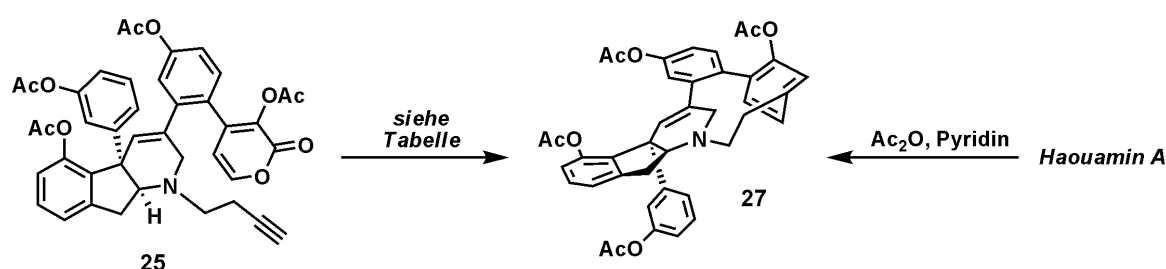
Schema 35: Derivatisierung von Methylether **139**.

**Versuche zur Makrozyklisierung.** Zunächst wurde eine Lösung von **25** in 1,2-Dichlorbenzol unter den literaturbekannten Bedingungen bei 250°C in Gegenwart von BHT als Radikalfänger erhitzt (Tabelle 7, Eintrag 1-2). Eine Umsatzkontrolle der Reaktion war aufgrund zahlreicher Nebenreaktionen zunächst schwierig, konnte jedoch maßgeblich dadurch erleichtert werden, dass natürliches Haouamin A<sup>24</sup> in Gegenwart von Acetanhydrid und Pyridin ins entsprechende Peracetylderivat **27** überführt werden konnte und zu Vergleichszwecken mittels DC, HPLC-MS und <sup>1</sup>H-NMR zur Verfügung stand (siehe Experimententeil und Anhang).

23. In der Publikation von BARAN *et al.* wurde nach 10 h Reaktionszeit noch 30% des eingesetzten Alkins reisoliert, was bezogen auf umgesetztes Startmaterial einer Ausbeute von 51% entspricht.

24. Auf Anfrage wurden uns von Prof. Zubia freundlicherweise 2 mg des extrahierten und gereinigten Naturstoffs zur Verfügung gestellt.

Allerdings wurde in den ersten Versuchen auch bei verkürzter Reaktionszeit (3 h statt 10 h) nur vollständige Zersetzung des Startmaterials beobachtet (Eintrag 1-2). Es wurde vermutet, dass kleinere Verunreinigungen im Lösungsmittel oder des Reaktionsgefäßes eine Zersetzung von **25** beschleunigen könnten. Deshalb wurde die Reaktion auch mit frisch destilliertem Dichlorbenzol (Eintrag 4) und in sorgfältig vorgereinigten Glasgefäßen (Eintrag 3) wiederholt. Allerdings konnte auch mit diesen Vorkehrungen keinerlei Verbesserung erzielt werden. Als nächstes wurde versucht, das Lösungsmittel zu variieren. Dies würde eine mögliche thermisch initiierte Chlorabspaltung des 1,2-Dichlorbenzols und daran anschließende Zersetzungsprozesse verhindern und den Einsatz von BHT als Radikalfänger überflüssig machen. Bei Durchführung der Reaktion in abs. Toluol konnte dabei aufgrund des schlechteren Wärmetransports in der Mikrowelle nur eine Maximaltemperatur von 200°C erreicht werden. Dies führte bei verlängerter Reaktionszeit aber ebenfalls zur Zersetzung von **25** (Eintrag 6). Unter Einsatz eines Metallbads konnte zwar problemlos eine Außentemperatur von 250°C erreicht werden, allerdings führte eine Reaktion im geschlossenen Gefäß unter Einsatz von abs. Decalin oder abs. Toluol ebenfalls zu keiner Verbesserung (Eintrag 7).

Tabelle 7: Studien zur Makrozyklisierung von Pyron **25**.

Eintrag	BHT <sup>a</sup>	Solvens <sup>b</sup>	Reaktionsbedingungen	Kommentar
1	7.0 eq	DCB <sup>c</sup>	MW 250°C, 10 h <sup>d</sup>	Zersetzung <sup>e</sup>
2	7.7 eq	DCB <sup>c</sup>	MW 250°C, 3 h <sup>d</sup>	Zersetzung <sup>e</sup>
3	7.7 eq	DCB <sup>c</sup>	MW 250°C, 10 h <sup>d,f</sup>	Zersetzung <sup>e</sup>
4	7.7 eq	DCB <sup>g</sup>	MW 250°C, 10 h <sup>d</sup>	Zersetzung <sup>e</sup>
6	-	abs. Toluol	MW, 200°C, 20 h <sup>d</sup>	Zersetzung <sup>e</sup>
7	-	Decalin/Toluol <sup>h</sup>	Metallbad, 250°C, 4 h	Zersetzung <sup>e</sup>
5	7.7 eq	DCB <sup>i</sup>	MW, 200-250°C <sup>k</sup>	Spuren von <b>27</b>
8	7.7 eq	DCB <sup>i</sup>	MW 250°C, 10 h <sup>d</sup>	<5% an <b>25</b>

**Anmerkungen.** a) BHT = 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylphenol. b) [**25**] = 0.001 M. c) DCB = 1,2-Dichlorbenzol, kommerziell von *Aldrich*. d) Reaktion im geschlossenen Druckgefäß in der Mikrowelle (MW) durchgeführt. e) Präp. DC lieferte kein Startmaterial oder Produkt. f) Reaktionsgefäß zuvor mit wässriger NaOH-Lösung (2 M), H<sub>2</sub>O, Aceton und abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gewaschen, dann im HV getrocknet. g) Unter Argon destilliert. h) Im Verhältnis >50:1 mit abs. Toluol, da **25** sonst nicht löslich war. i) Über CaH<sub>2</sub> getrocknet, dann unter Argon destilliert. k) Entweder 5 h bei 200°C und 1 h bei 250°C oder 15 h bei 200°C.

Eine erstmals produktive Umsetzung gelang schließlich, als weitere Versuche mit frisch getrocknetem und destilliertem Dichlorbenzol bereits nach einigen Stunden bei 200-250°C Spuren des Zyklisierungsprodukts **27** im HPLC-Chromatogramm des Rohgemischs zeigten. In weiteren Versuchen gelang schließlich unter den literaturbekannten Bedingungen eine leicht verbesserte Ausbeute, die jedoch noch immer weit geringer war als von BARAN *et al.* in [1] beschrieben. Weitere Optimierungsversuche brachten keine Verbesserung mehr und die Reaktion war insgesamt nur schwer reproduzierbar, so dass vor dem Hintergrund der aufwendigen Synthese von **25** und der geringen verfügbaren Substanzmengen eine alternative Makrozyklisierung untersucht werden sollte (siehe Kapitel 4.2 ff.). Das äußerst komplex zusammengesetzte Rohgemisch (<5 mg) wurde dennoch einer aufwendigen chromatographischen Reinigung unterzogen, um das Produkt zu isolieren und durch Vergleich mit dem derivatisierten Naturstoff dessen Absolutkonfiguration aufzuklären.

*Chromatographische Reinigung und Bestimmung der Absolutkonfiguration.* Die präparative HPLC-Trennung des Rohgemischs lieferte zunächst nur eine produktthaltige Fraktion (Abb. 4, rot eingefärbt), die im Vergleich zur Referenzprobe jedoch noch mit zwei Nebenprodukten verunreinigt war (Abb. 5). Ein Vergleich chiroptischer Daten (CD-Spektrum) war nicht möglich, weil diese Verunreinigungen überlappende Signallagen im HPLC-Chromatogramm und CD-Spektrum zeigten. Dennoch war das Produkt als „Schulter“-Signal bereits erkennbar und rechtfertigte damit eine zweite chromatographische Reinigung. Außerdem zeigte ein Vergleich der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren dieser Fraktion mit der Referenzprobe (peracetylierter Naturstoff) identische Signallagen in charakteristischen Bereichen (siehe Anhang).

Unter Verwendung einer anderen Chromatographiesäule mit deutlich kleinerer Porengröße (2 µm) konnte das Gemisch der ersten HPLC-Trennung (Gesamtmenge 1 mg) schließlich weiter fraktioniert werden. Die gereinigte, produktthaltige Fraktion (orange, Abb. 6) konnte nun erneut mit der Referenzprobe verglichen werden. Die geringe Substanzmenge (<0.5 mg) erlaubte dabei nur einen Vergleich mittels HPLC/CD-Kopplung. Da nun allerdings keine überlagernden Signale durch Verunreinigungen mehr vorhanden waren, konnten die chiroptischen Daten der synthetischen Probe von Peracetyl-Haouamin A nun eindeutig mit der Referenzprobe des Naturstoffderivats verglichen werden (Abb. 7). In beiden Fällen wurde dabei ein negativer COTTON-Effekt [2] beobachtet, so dass die Absolutkonfiguration der Substanzen identisch ist. Aufgrund der bekannten (*S*)-Konfiguration an C.17 in der synthetischen Probe war damit die enantioselektive Synthese des peracetylierten Naturstoffs erfolgreich abgeschlossen und die Absolutkonfiguration von Haouamin A eindeutig bestimmt worden.

Zeitgleich mit der vorliegenden Arbeit konnte diese Zuordnung auch von Baran *et al.* durch asymmetrische Synthese des nicht natürlich vorkommenden Enantiomers von Haouamin A bestätigt werden [3].

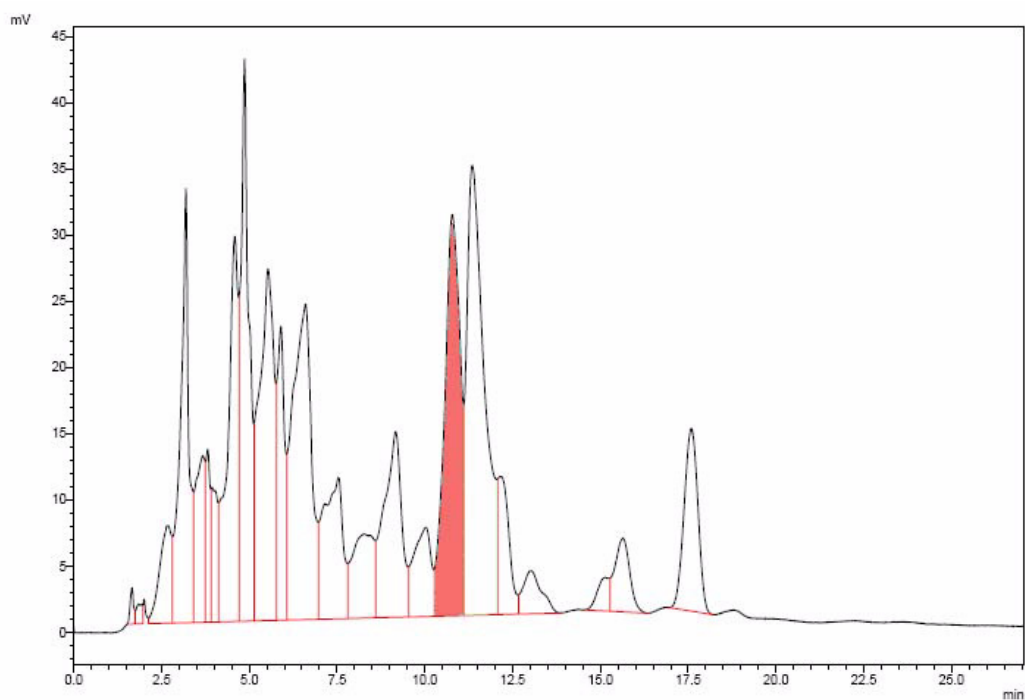


Abb. 4: Chromatogramm der präparativen HPLC-Trennung des Pyron/Alkin-DIELS-ALDER-Rohgemischs. Die abgetrennte produktthaltige Fraktion ist rot eingefärbt. HPLC-Bedingungen: MeCN/H<sub>2</sub>O = 70:30, 150 mm YMC-ODS-A 10  $\mu$ m, 15 ml min<sup>-1</sup> bei 35°C; UV-Detektion bei 220 nm.

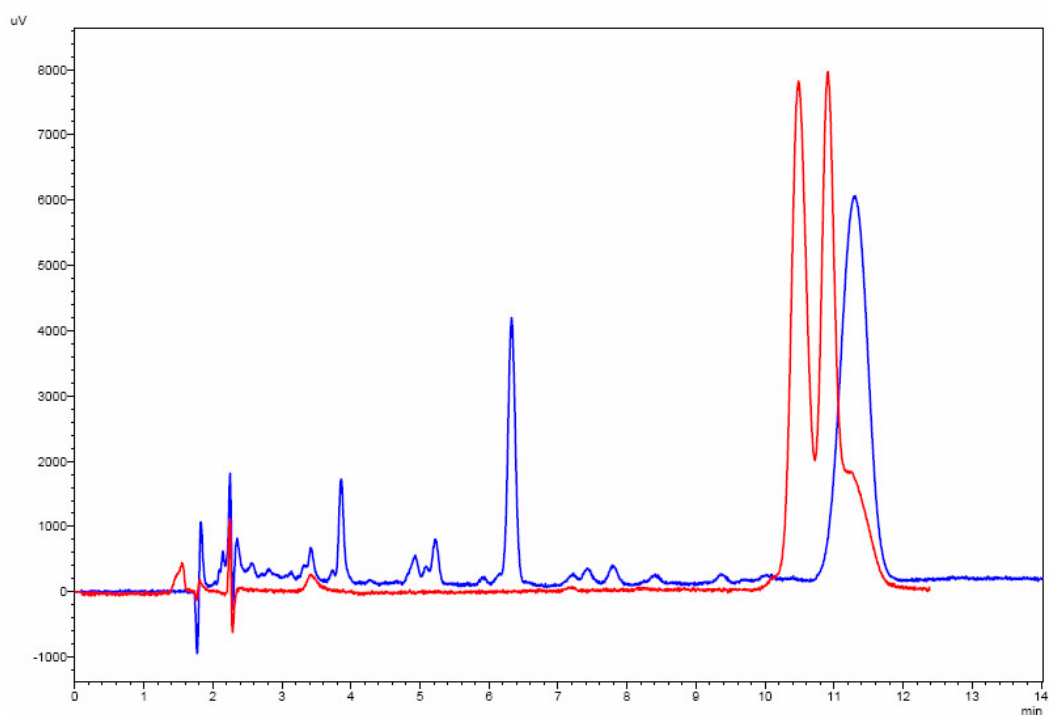


Abb. 5: Chromatogramm der abgetrennten produktthaltigen Fraktion (rot) im Vergleich mit der Referenz (blau). Die Referenzprobe wurde durch Derivatisierung des Naturstoffs erhalten und zeigte nach mehreren Wochen Lagerung bei -20°C bereits erste Zersetzung (Signal bei 6-7 min). HPLC-Bedingungen: MeCN/H<sub>2</sub>O = 70:30, 150 mm YMC-Pack ODS-A, 0,8 ml min<sup>-1</sup> bei 35°C; UV-Detektion bei 220 nm.

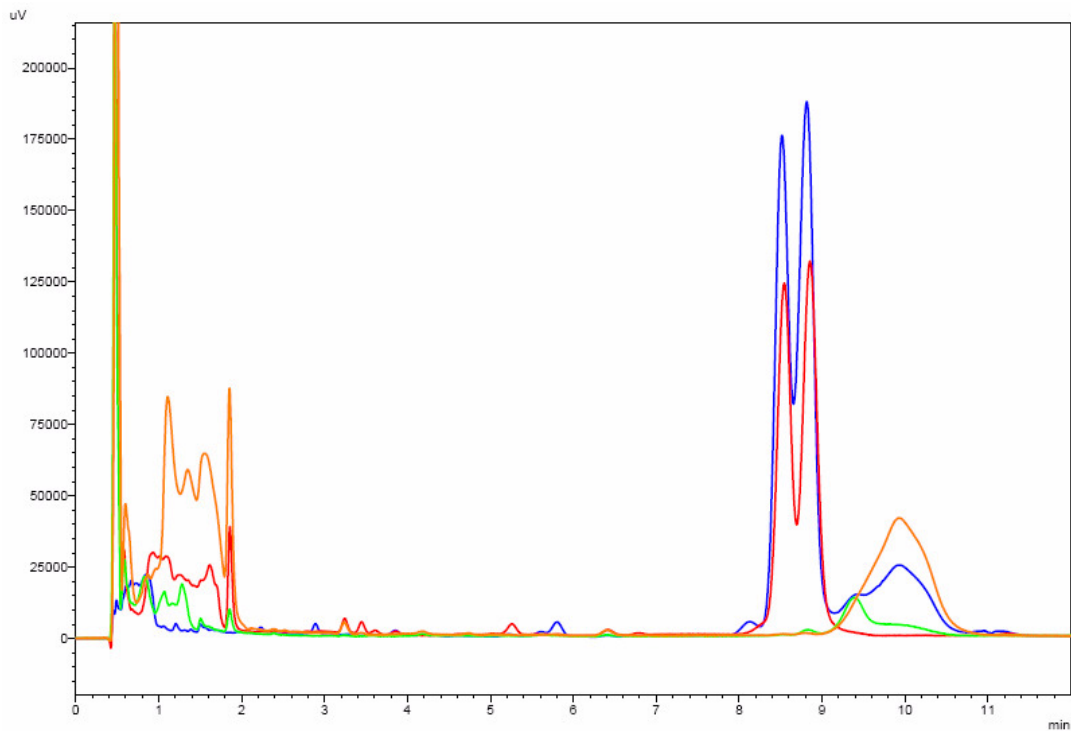


Abb. 6: Überlagerte Darstellung der Chromatogramme aller Einfeldfraktionen (rot, grün, orange) einer zweiten präparativen Trennung der produktthaltigen Fraktion (blau) von Abb. 5. HPLC-Bedingungen: MeCN/H<sub>2</sub>O = 60:40, 100 mm YMC Ultra HT Pro C18 2  $\mu$ m, 1.0 ml min<sup>-1</sup> bei 35°C; UV-Detektion bei 220 nm.

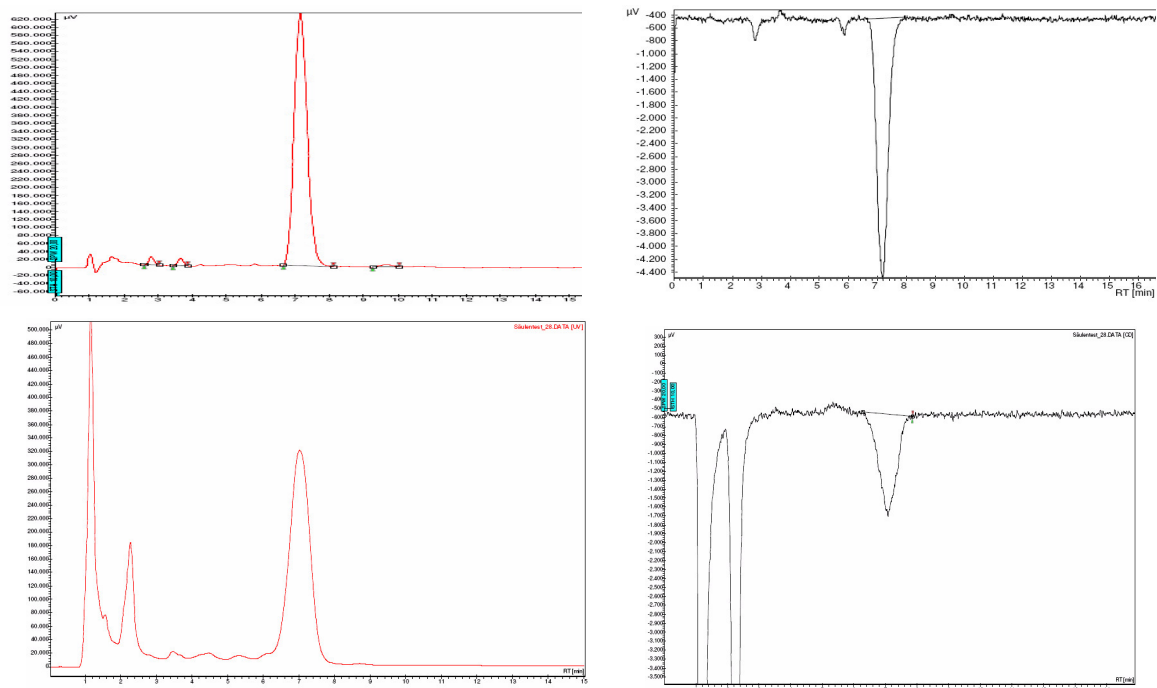


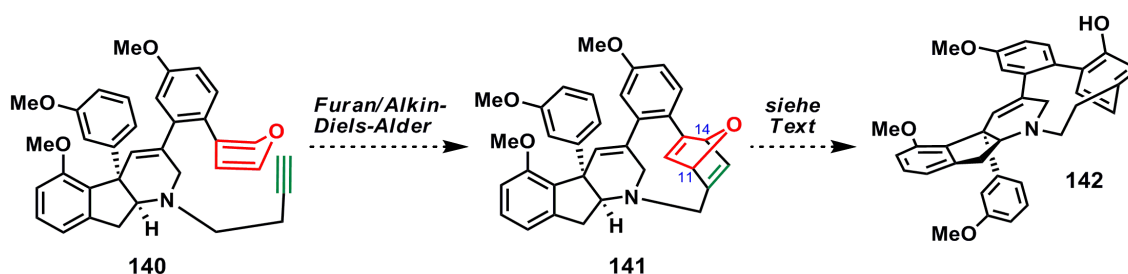
Abb. 7: Vergleich der HPLC-Chromatogramme (rot) und CD-Spektren (schwarz) von synthetischem Peracetyl-Haouamin (unten) mit dem peracetylierten Naturstoff (oben). HPLC-Bedingungen: MeCN/H<sub>2</sub>O = 70:30, Agilent Eclipse Pro C18 1.8  $\mu$ m, 0.5 ml min<sup>-1</sup> bei 20°C; UV-Detektion bei 240 nm.



Weitere analytische Daten konnten aufgrund der geringen Substanzmengen nicht verglichen werden und auch die abschließende Entschützung des synthetischen Peracetyl-Haouamins **27** wurde nicht mehr durchgeführt. Die in unseren Händen nicht reproduzierbare literaturbekannte Makrozyklisierung durch eine Pyron/Alkin-DIELS-ALDER-Reaktion erschien damit wenig praktikabel, um ausreichende Mengen von Haouamin A bzw. weiterer Derivate herzustellen. Aus diesem Grund wurde nun versucht, in weiteren Studien eine effizientere Makrozyklisierung zu entwickeln.

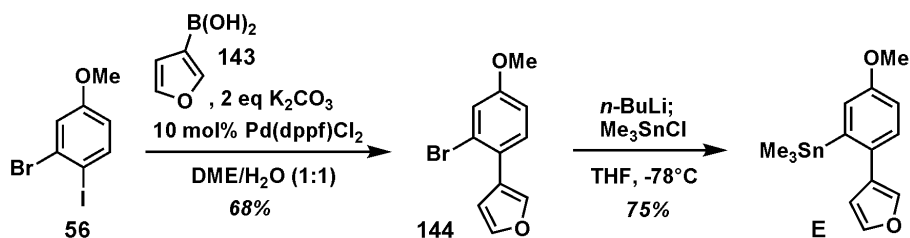
## 4.2 Furan/Alkin-DIELS-ALDER-Reaktion

Aufgrund der schlechten Ausbeute für die literaturbekannte Makrozyklisierung wurde als nächstes versucht, geeigneterer Vorläufer für eine intramolekulare DIELS-ALDER-Reaktion zu finden. Dabei wurde spekuliert, dass eine intramolekulare Furan/Alkin-Cycloaddition zu einer verbesserten Gesamtausbeute führen könnte [4] [5] (Schema 36). Zum einen wäre der entsprechende Vorläufer **140** in nur wenigen Schritten aus bereits hergestellten Vorstufen und kommerziell erhältlichen Reagenzien zugänglich, so dass auf die arbeitsintensivere Synthese eines Pyronfragments verzichtet werden könnte. Zum anderen würde im Falle einer Furan/Alkin-DIELS-ALDER-Reaktion aufgrund der  $sp^3$ -Hybridisierung von C.11 und C.14 zunächst ein weniger stark gespanntes Oxabicycloalken **141** entstehen. Dieses sollte dann in einem separaten zweiten Reaktionsschritt ins Phenol **142** überführt werden, um den deformierten Benzolring des Paracyclophangerüsts aufzubauen. Arbeiten von TAM *et al.* [6] und LAUTENS *et al.* [7] hatten gezeigt, dass einige Rhodium- bzw. Rutheniumkomplexe in die C-O-Bindung einfacher Oxabicycloalkene inserieren und nach Eliminierung und Aufarbeitung die freien Phenole liefern können. Deshalb wurde spekuliert, eine derartige Ringöffnung könnte auch zum Aufbau des Paracyclophangerüsts der Haouamin-Alkaloide genutzt werden. Das Problem der Regioselektivität einer Insertion in die C-O-Bindung (C.11 vs. C.14) war im Falle einfacher Oxa- bzw. Azabicycloalkene bisher zwar nicht gelöst worden, sollte jedoch erst nach erfolgreicher Synthese des Makrozyklus **141** weiter untersucht werden.



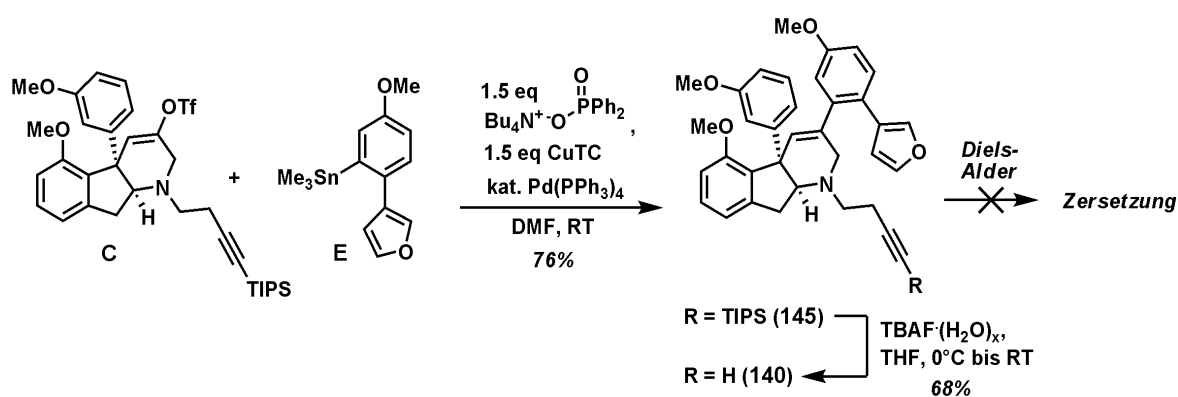
Schema 36: Postulierte Sequenz aus Furan/Alkin-DIELS-ALDER-Zyklisierung und Ringöffnung zum Phenol **142**.

**Synthese der Furaneinheit.** Der furansubstituierte Kupplungspartner **E** konnte ausgehend von Anisol **56** in nur 2 Stufen hergestellt werden (Schema 37). Durch SUZUKI-Kreuzkupplung [8] mit kommerziell erhältlicher 3-Furanboronsäure (**143**) wurde zunächst Bromid **144** hergestellt, welches anschließend ins entsprechende Trimethylstannan überführt werden konnte. Im Gegensatz zur Synthese des entsprechenden Pyronfragments **D** (Kapitel 3.3) musste der Kupplungspartner für das Iodanisol **56** damit nicht erst über mehrere Stufen hergestellt werden. Zusätzlich konnte die Trimethylstannylgruppe von **E** in diesem Fall nach Brom-Lithium-Austausch von **144** aus der *in situ* hergestellten Aryllithiumverbindung durch Zugabe von Trimethylstannylchlorid erhalten werden [9]. Diese Reaktion war praktikabler als eine entsprechende Palladium-katalysierte Stannylierung, die im Falle des basenempfindlicheren Pyronfragments **D** durchgeführt werden musste und nur schlechte Ausbeuten von 31% lieferte.



Schema 37: Synthese von Fragment **E**.

**Fragmentkupplung und Versuche zur Makrozyklisierung.** Die Palladium-katalysierte Kupplung zwischen Fragment **C** und **E** verlief unter den zuvor bereits optimierten Reaktionsbedingungen (vgl. Kapitel 3.4) in guter Ausbeute von 76% und lieferte nach TBAF-Entschützung das freie Alkin **140** für die Furan/Alkin-DIELS-ALDER-Reaktion.

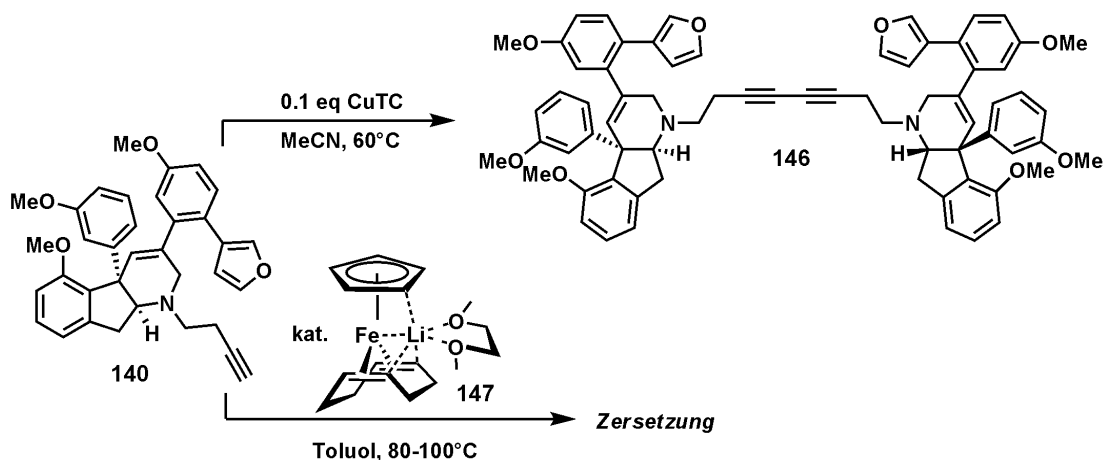


Schema 38: Synthese und erfolglose Zyklisierung des Furan/Alkin-DIELS-ALDER-Vorläufers **140**.

CuTC = Kupfer(I)thiophen-2-carboxylat.

Die anschließende Makrozyklisierung unter thermischen Bedingungen (Toluol, Mikrowelle 200°C) führte jedoch lediglich zur allmählichen Zersetzung des Startmaterials. Möglicherweise ist hierfür eine rasche Retro-DIELS-ALDER-Reaktion verantwortlich, die das *in situ* gebildete Zyklisierungsprodukt unter Ringöffnung wieder ins spannungsfreie Startmaterial überführen kann, da keine irreversible CO<sub>2</sub>-Abspaltung (vgl. Alkin/Pyron-DIELS-ALDER) stattfindet.

Auf eine weitere Aktivierung des terminalen Alkins durch elektronenziehende Gruppen (Ester, Sulfon) wurde verzichtet, da erste Versuche zur Deprotonierung von **140** nur schlechte Ausbeuten lieferten und zudem die aktivierende Gruppe aus dem Zyklisierungsaddukt wieder aufwendig entfernt werden müsste. Stattdessen wurde versucht, die Reaktion durch Zusatz von Metall-Katalysatoren zu beschleunigen. Basierend auf Vorarbeiten in der Arbeitsgruppe [10] wurde hierfür zunächst Kupfer(I)thiophen-2-carboxylat verwendet (Schema 39). Das *in situ* gebildete Kupferacetylid reagierte jedoch auch in hochverdünnter Lösung sehr rasch zu Dimer<sup>25</sup> **146**. Alternativ wurde der ursprünglich für Cycloisomerisierungen entwickelte Eisen(0)-*at*-Komplex **147** [11] getestet, da gemäß dem postulierten Mechanismus eine Präkoordination beider reaktiven Zentren (Alkin, Furan) die anschließende Zyklisierung erleichtern würde. Allerdings zeigten alle durchgeführten Versuche lediglich eine allmähliche Zersetzung von Katalysator und Startmaterial<sup>26</sup>.



Schema 39: Erfolgreiche Versuche einer Metall-katalysierten Cycloaddition von Furan **140**.

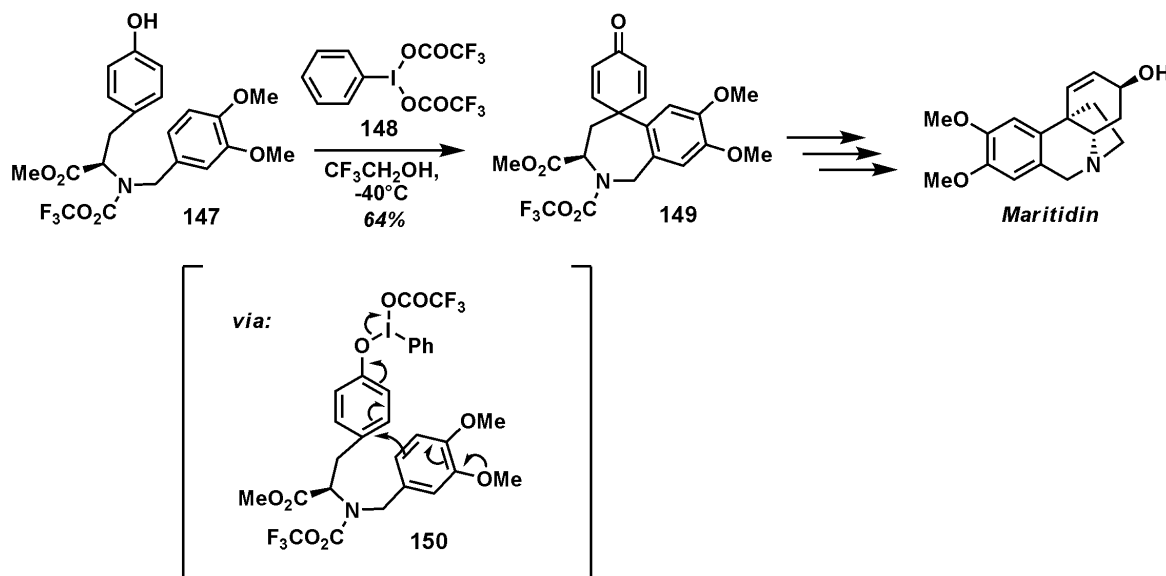
25. Dimer **146** wurde anhand von <sup>1</sup>H-NMR (kein Alkin-CH bei 1.8-2.0 ppm) und MS [(ESI): 1061.5] identifiziert. Die Ausbeute lag bei ca. 80%.

26. Auch die typische Farbänderung (hellgelb -> grün), die im Falle der Enin-Cycloisomerisierung eine Präkoordination reaktiver Zentren und die Bildung aktiver Katalysatorspezies anzeigt, wurde im Falle von Furan **140** nie beobachtet.

### 4.3 Versuche zur oxidativen Phenolkupplung

Parallel zu den Furan/Alkin-DIELS-ALDER-Studien wurde eine weitere Strategie zur Makrozyklisierung untersucht, bei der in Anlehnung an die von POUPON *et al.* postulierte Biosynthese der Haouamin-Alkaloide (vgl. Kapitel 1.3) eine oxidative Kupplung [12] zum Aufbau des gespannten Paracyclophangerüsts genutzt werden sollte.

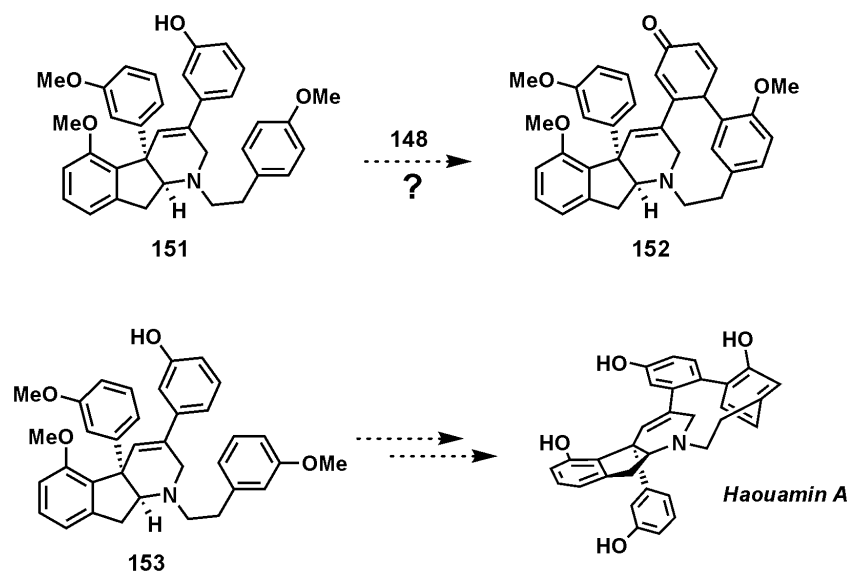
In Arbeiten von KITA *et al.* war gezeigt worden, dass hypervalente Iodreagenzien (z.B. **148**) eine monophenolische Kupplung zweier Arylfragmente induzieren können (*Schema 40*) [13]. So gelang z.B. in einer Totalsynthese von Maritidin der Aufbau des Schlüsselintermediats **149** durch intramolekularen Angriff eines Bismethoxy-substituierten Aromaten (*via* **150**) in *para*-Position zur Phenolgruppe [14].



*Schema 40:* Oxidative intramolekulare Phenolkupplung von **147** gemäß KITA *et al.*

Deshalb wurde spekuliert, eine analoge Makrozyklisierung könne auch zum Aufbau des gespannten Cyclophangerüsts der Haouamin-Alkaloide genutzt werden. Obwohl die Regioselektivität des intramolekularen Angriffs nicht vorhersagbar ist [15], wäre eine solche Transformation vielversprechend.

Amin **151** repräsentiert ein Derivat des eigentlichen Haouamin A-Vorläufers **153**, bei dem nach Bindungsknüpfung und Rearomatisierung die planare Geometrie beider Biaryleinheiten fast vollständig erhalten bliebe<sup>27</sup> (Schema 41). Das daraus *in situ* generierte Cyclohexadienon **152** wäre im Unterschied zu KITAs Intermediat **149** nicht spiroanneliert und könnte spontan zum Phenol tautomerisieren. Anhand von Modellverbindung **151** wurde deshalb explorativ untersucht, ob eine derartige Biarylkupplung unter oxidativen Bedingungen prinzipiell möglich ist.



Schema 41: Vorschlag einer Makrozyklisierung von Phenol **151** durch oxidative Kupplung in Gegenwart von **148**.

**Substratsynthese.** Ausgehend vom bereits synthetisierten Amin **125** wurde zunächst durch Alkylierung mit Iodid **158** (in einer Stufe aus Alkohol **157** zugänglich) das entsprechende tertiäre Amin **154** in einer Ausbeute von 52% erhalten (Schema 42). Anschließend wurde **154**, analog zum Aminoketon **126** (Kapitel 3.2.4), unter thermodynamischen Bedingungen enolisiert und als Triflat abgefangen. Hierbei wurden insgesamt bessere Ausbeuten erzielt, wenn zunächst das Keton **154** vorgelegt und die KHMDS-Lösung anschließend zugetropft wurde. Triflat **155** konnte dann unter den bereits optimierten Reaktionsbedingungen einer STILLE-Kreuzkupplung mit Stannan **160** umgesetzt werden, das in einer Stufe aus dem entsprechenden Bromid **159** hergestellt worden war. Abschließende Entschützung der TBS-Gruppe von **156** mit TBAF lieferte das freie Phenol **151**.

27. Ein Vergleich der dreidimensionalen Produktstruktur zeigt im Falle der *meta*-Verknüpfung des Methoxyaromaten von Modell **151** eine nahezu vollständige Planarisierung dieser Aryleinheit, während die *para*-Verknüpfung des Haouamin-Cyclophangerüsts eine erhebliche Deformation erzwingt.



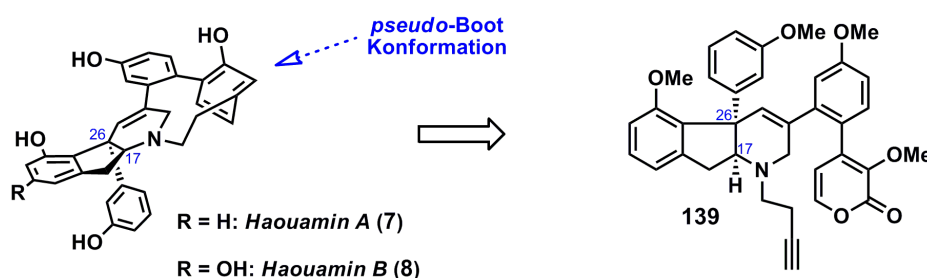
## Literatur

- [1] P. S. Baran, N. Z. Burns, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3908-3909.
- [2] P. Salvadori, C. Bertucci in *The impact of stereochemistry on drug development and use* (Hrsg.: Y. H. Aboul-Enein, I. W. Wainer), *Chapter 17*, Wiley, New York, **1997**, S. 493-520.
- [3] N. Z. Burns, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 211-215; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 205-208.
- [4] Eine Übersicht gibt: C. O. Kappe, S. S. Murphree, A. Padwa, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14179-14233.
- [5] Für die Anwendung in einer intramolekularen Zyklisierung siehe: A. D. Mance, K. Jakopcic, *Mol. Diversity* **2005**, *9*, 229-232.
- [6] K. Villeneuve, W. Tam, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3514-3515.
- [7] a) Y.-h. Cho, V. Zunic, H. Senboku, M. Olsen, M. Lautens, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6837-6846. b) M. Lautens, K. Fagnou, D. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14884-14892.
- [8] a) N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 866-867.  
b) Übersichtsartikel: A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147-168.
- [9] M. A. Zajac, E. Vedejs, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 237-240.
- [10] A. Fürstner, C. C. Stimson, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 9001-9005; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8845-8849.
- [11] A. Fürstner, R. Martin, K. Majima, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12236-12237.
- [12] a) D. A. Whiting in *Comprehensive Organic Synthesis* (Hrsg.: B. Trost, I. Fleming, G. Pattenden), *Vol. 3*, Pergamon, Oxford, **1991**, S. 659-703. b) G. Lessene, K. S. Feldman in *Modern Arene Chemistry* (Hrsg.: D. Astruc), 1. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, S. 479-538.
- [13] a) H. Tohma, Y. Kita in *Topics in Current Chemistry* (Hrsg.: T. Wirth), *Vol. 224*, **2003**, S. 209-248. b) R. M. Moriarty, R. K. Vaid, *Synthesis* **1990**, 431-447.
- [14] Y. Kita, M. Arisawa, M. Gyoten, M. Nakajima, R. Hamada, H. Tohma, T. Takada, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6625-6633.
- [15] A. Pelter, R. S. Ward, *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 273-282.

## 5 Zusammenfassung und Ausblick

Haouamin A (**7**) und B (**8**) (*Schema 44*) sind polyaromatische Alkaloide von einzigartiger molekularer Architektur, die aus dem Gewebe mariner Seescheiden (*Ascidiae*) der Gattung *Aplidium haouarianum* isoliert wurden. Bei ersten biologischen Untersuchungen zeigte Haouamin A eine hochselektive zytotoxische Aktivität gegenüber einer HT-29 Darmkrebszelllinie und ist deshalb von besonderem medizinischen Interesse.

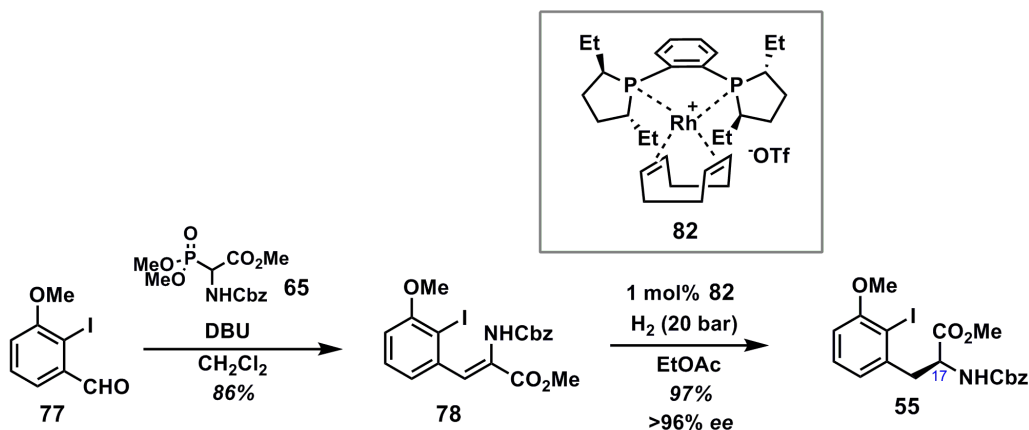
Die synthetisch herausfordernde Struktur der Haouamin-Alkaloide enthält u.a. ein quartäres Kohlenstoffzentrum (C.26) sowie ein stark gespanntes Azaparacyclophangerüst. Die hohe Ringspannung dieses Paracyclophans führt zu einer beträchtlichen Deformation eines der beiden Phenolreste in der Biaryleinheit und zwingt diesen aus der bevorzugt planaren Geometrie in eine *pseudo*-Bootkonformation. In einer ersten racemischen Totalsynthese von Haouamin A gelang BARAN *et al.*, nach zahlreichen gescheiterten Syntheserversuchen, schließlich der Aufbau dieser Biaryleinheit durch eine intramolekulare Pyron/Alkin-DIELS-ALDER-Reaktion aus dem Peracetylderivat des Polymethylethers **139**. Im Rahmen dieser Arbeit wurde deshalb zunächst ein enantioselektiver Zugang zur bekannten Zwischenstufe **139** erarbeitet, um eine asymmetrische Totalsynthese von Haouamin A zu realisieren.



*Schema 44:* Strukturen von Haouamin A und B. Bekannte Zwischenstufe **139**.

Ausgehend vom literaturbekannten Aldehyd **77** und Phosphonat **65** wurde in zwei Stufen durch Olefinierung und asymmetrische Hydrierung mit dem (*S,S*)-Diethylphospholano-Rhodium(I)-katalysator **82** der chirale Aminosäureester **55** im Multigramm-Maßstab hergestellt. Das Chiralitätszentrum an C.17, das im weiteren Verlauf der Synthese den Aufbau des quartären Kohlenstoffstereozentrums C.26 kontrolliert, konnte dabei mit exzellenter Enantioselektivität (>95% *ee*) aufgebaut werden (*Schema 45*).

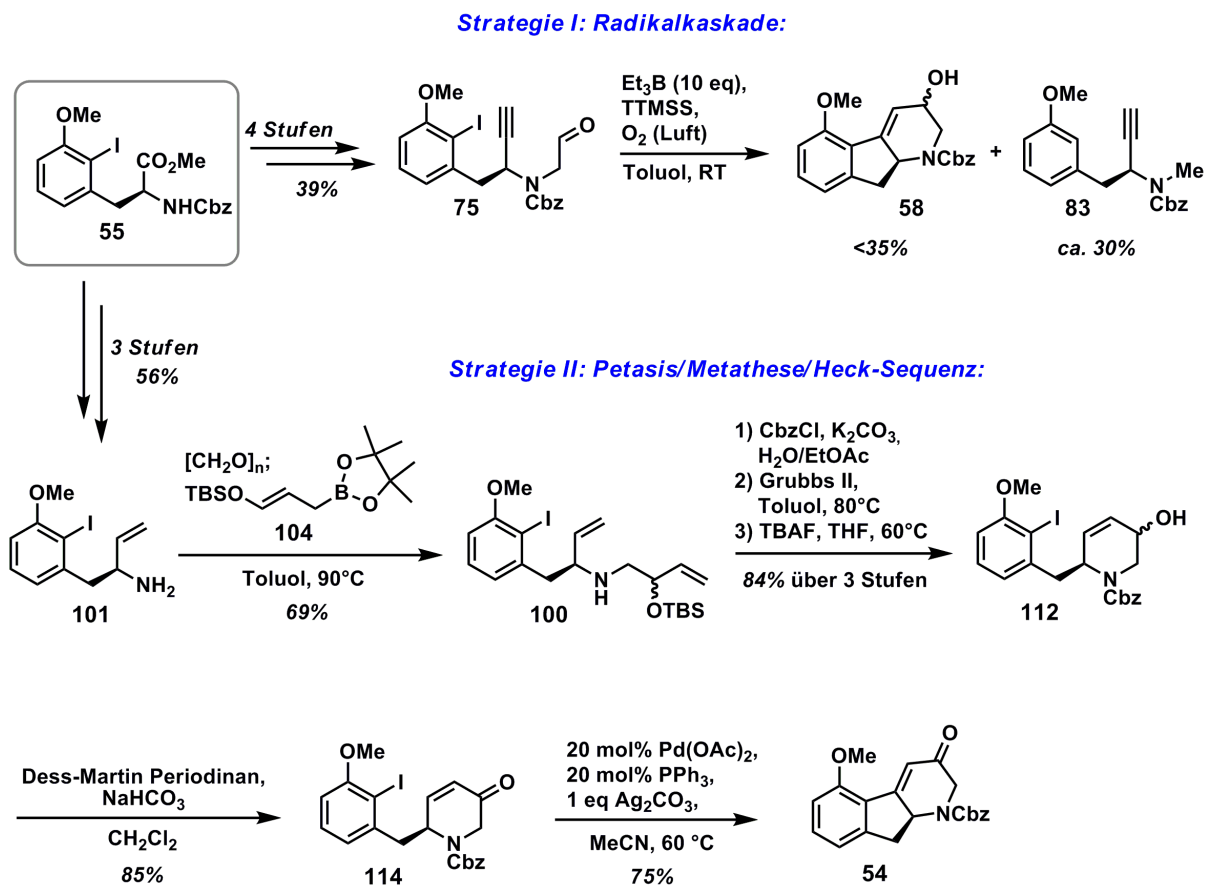




Schema 45: Olefinierung von **77**. Asymmetrische Hydrierung von **78** liefert Aminosäureester **55**.

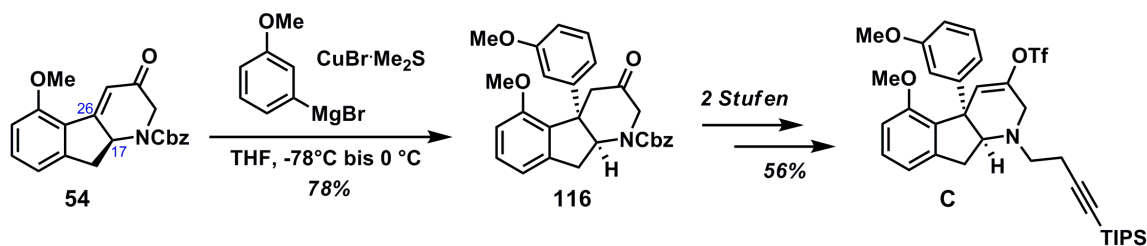
In einer ersten Synthesestrategie (**Kapitel 2**) wurde Carbamat **55** in 4 Stufen und einer Gesamtausbeute von 39% in den Aldehyd **75** überführt, der schließlich in einer neuartigen radikalisch initiierten *Kaskadenreaktion* das trizyklische Indenotetrahydropyridinol **58** als Diastereomerenmisch lieferte (*Schema 46*). Eine detaillierte Untersuchung des Rohgemischs der Radikalkaskade identifizierte das Methylcarbamat **83** als Nebenprodukt (bis zu 30%). Dessen Bildung kann mechanistisch durch eine Decarbonylierung der Aldehydfunktion von **75** erklärt werden, die mit der gewünschten Zyklisierung konkurriert. Durch umfangreiche Strukturvariation wurde versucht, die elektronischen und sterischen Eigenschaften des Radikalvorläufers **75** zu verändern, allerdings konnte die Selektivität der Reaktion dadurch nicht wesentlich verbessert werden.

Die wenig praktikable Ausbeute (ca. 35% an **58**) der Radikalkaskadenreaktion führte schließlich zur Entwicklung einer erheblich effizienteren Alternative (**Kapitel 3**). Dabei wurde ausgehend vom gemeinsamen Vorläufer **55** zunächst das Amin **101** synthetisiert. Dieses konnte anschließend durch PETASIS-Dreikomponentenreaktion ins Imin überführt und *in situ* mit Boronester **104** zum sekundären Amin **100** umgesetzt werden. Nach Schützung der Aminfunktion als Carbamat gelang die Ringschlussalkenmetathese in Gegenwart von GRUBBS' Metathese-Katalysator der zweiten Generation und lieferte nach TBS-Entschützung den Alkohol **112** als Diastereomerenmisch in sehr guter Gesamtausbeute von 84% über 3 Stufen. Nach Oxidation der Alkoholfunktion mit DESS-MARTIN Periodinan wurde das Indenylgerüst von Haouamin A durch eine effiziente intramolekulare HECK-Reaktion von **114** aufgebaut. Das Enon **54** wurde dabei in einer Ausbeute von 75% erhalten.



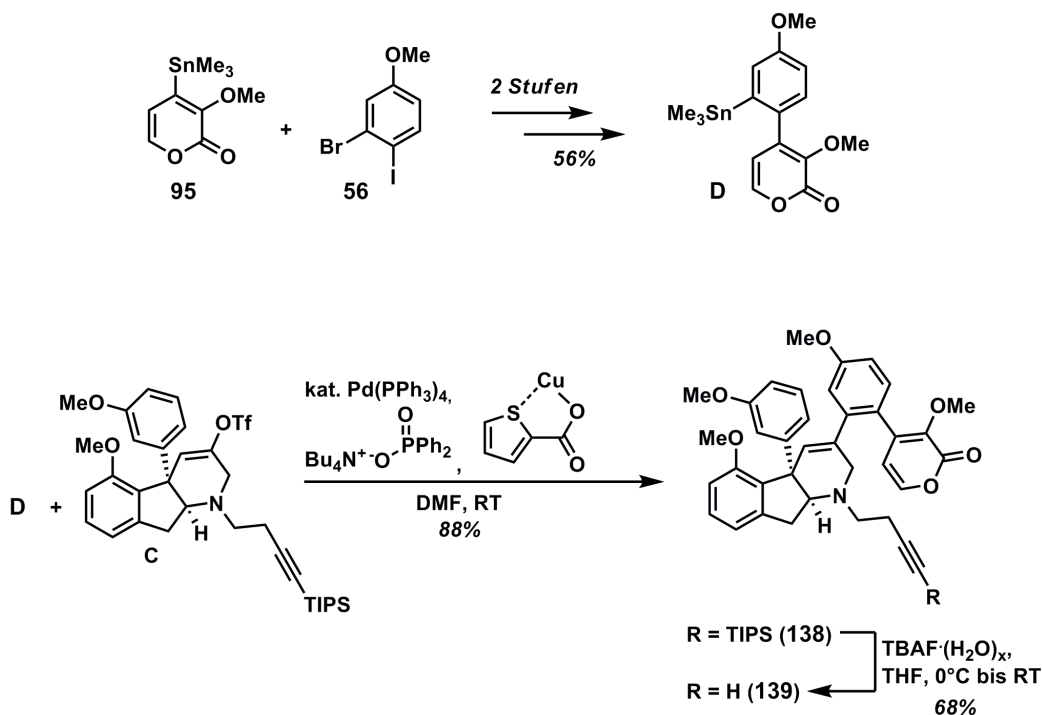
Schema 46: Synthesestrategien zum Aufbau des Indenotetrahydropyridingerüsts.

Bei der anschließenden diastereoselektiven 1,4-Addition kontrollierte das Stereozentrum des chiralen Enons **54** (C.17) den Angriff des Cuprats an C.26 und lieferte, nach umfangreicher Optimierung der Reaktionsbedingungen, das *cis*-konfigurierte Indenopiperidinon **116** in guter Ausbeute (78%) als einziges Stereoisomer (Schema 47). Nach Entschützung und Alkylierung des Carbamats **116** konnten schließlich Bedingungen für eine regioselektive Deprotonierung entwickelt werden, so dass Fragment **C** über 14 Stufen in einer Gesamtausbeute von 4.7% synthetisiert werden konnte.



Schema 47: Diastereoselektive Cuprataddition liefert **116**. Abschluss der Synthese des Fragments **C**.

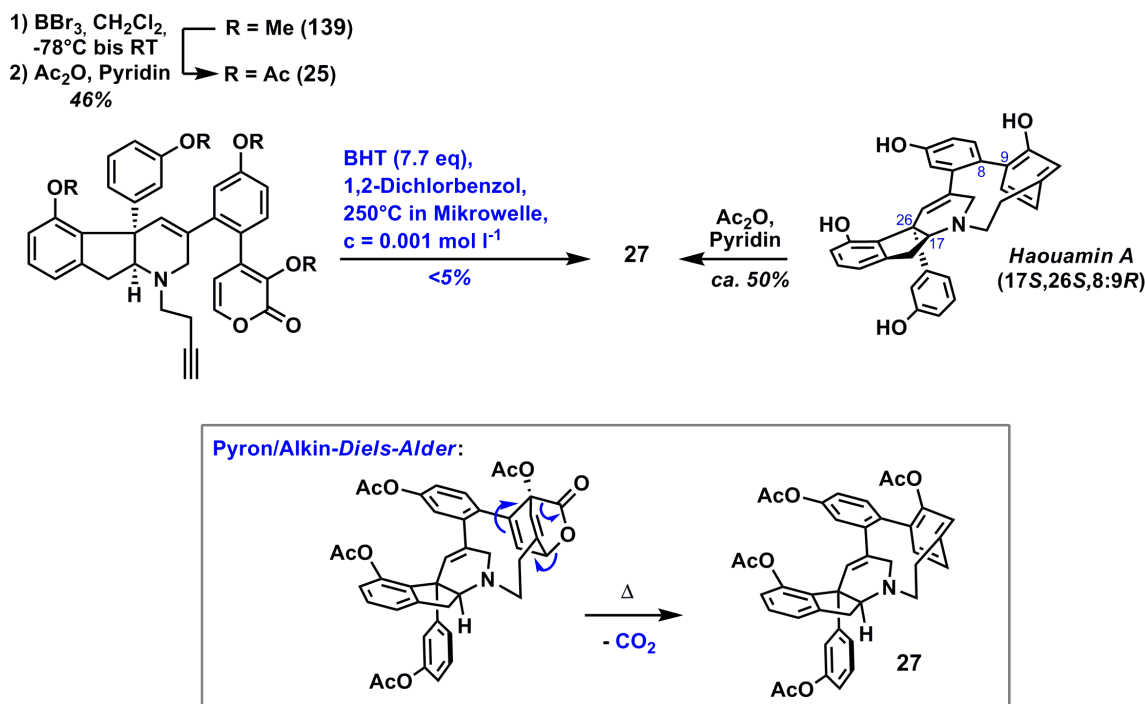
Das zweite Fragment **D** konnte in nur 2 Stufen und einer Ausbeute von 56% aus Iodbromanisol **56** und Stannylpyron **95** erhalten werden (*Schema 48*). Die anschließende STILLE-Fragmentkupplung von **C** und **D** gelang nur unter modifizierten Bedingungen in exzellenter Ausbeute (88%, bezogen auf 26% reisoliertes Startmaterial) und lieferte nach Entschützung des terminalen Alkins schließlich den Polymethylether **139**, der in racemischer Form von BARAN *et al.* bereits in nur 3 weiteren Stufen zu Haouamin A umgesetzt worden war. Damit konnte in dieser Arbeit eine formale enantioselektive Totalsynthese von Haouamin A erfolgreich abgeschlossen werden.



*Schema 48*: Synthese von Fragment **D**. Fragmentkupplung und Abschluss der Formalsynthese.

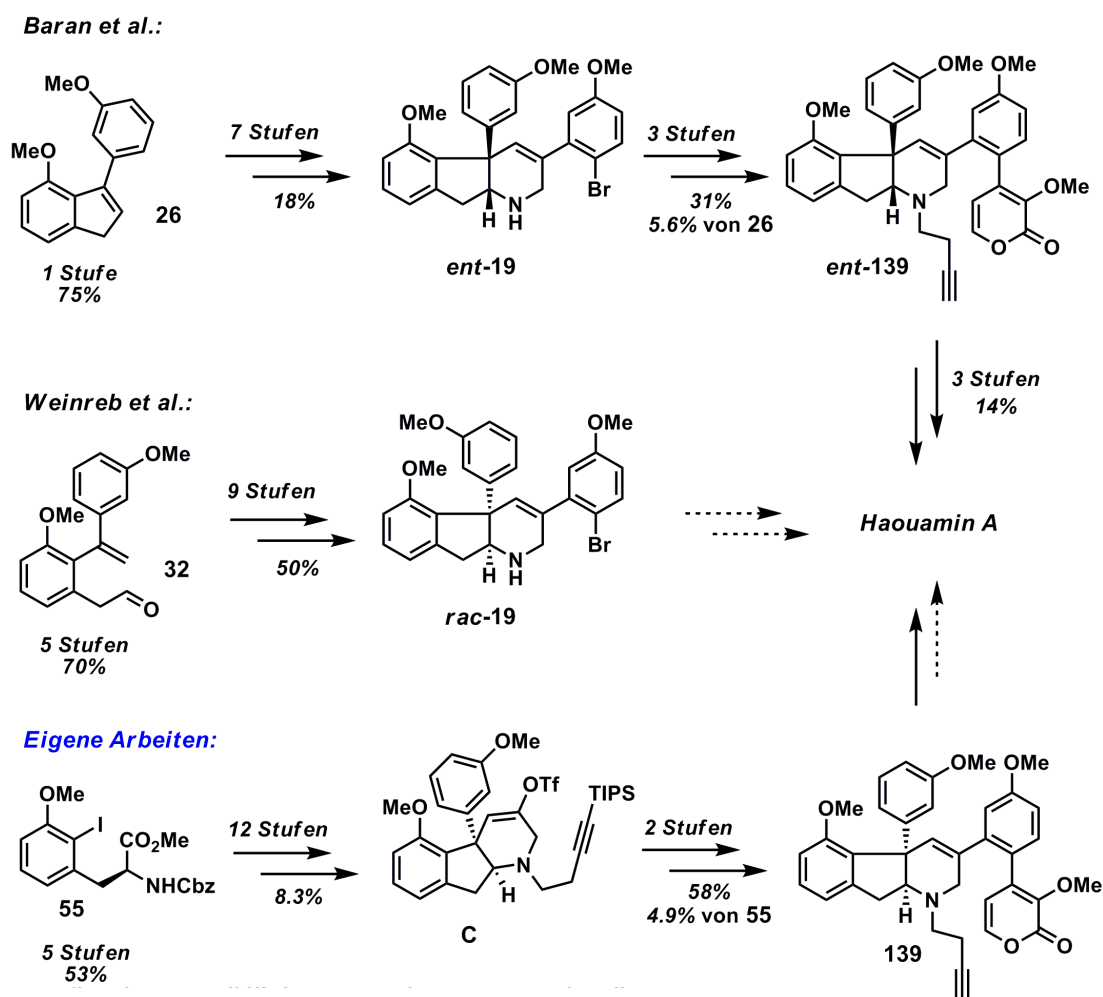
Die weitere literaturbekannte Umsetzung von **139** zu Haouamin A erforderte zunächst eine Überführung des Polymethylethers ins peracetylierte Derivat **25** (*Schema 49*) und konnte auch in dieser Arbeit mit vergleichbarer Ausbeute (46% vs. 67%) reproduziert werden (**Kapitel 4**). Die im Anschluss durchgeführte intramolekulare Pyron/Alkin-DIELS-ALDER-Reaktion von **25** lieferte jedoch auch bei größter Sorgfalt und trotz zahlreicher Vorsichtsmaßnahmen nur Spuren an peracetyliertem Haouamin A (**27**). Die literaturbekannte Ausbeute (21% bzw. 51% bezogen auf reisoliertes Startmaterial) war damit nicht annähernd zu reproduzieren. Dennoch konnte **27** nach aufwendiger chromatographischer Reinigung des komplexen Reaktionsgemischs und Vergleich mit einer authentischen Probe eindeutig identifiziert werden. Die chiroptischen Daten (HPLC/CD-Kopplung) ermöglichten dann die Bestimmung der bisher unbekanntenen Absolutkonfiguration von Haouamin A als  $17S,26S,8:9R$ .

Diese Zuordnung wurde zeitgleich mit der hier vorliegenden Arbeit auch von BARAN *et al.* durch Synthese von unnatürlichem (+)-Haouamin bestätigt. Damit konnte in dieser Arbeit erstmals die enantioselektive Synthese von Peracetyl-Haouamin A mit korrekter Absolutkonfiguration abgeschlossen werden, wenngleich der letzte Schritt in einer erheblich geringeren und daher wenig praktikablen Gesamtausbeute gelang als ursprünglich von BARAN *et al.* beschrieben wurde.



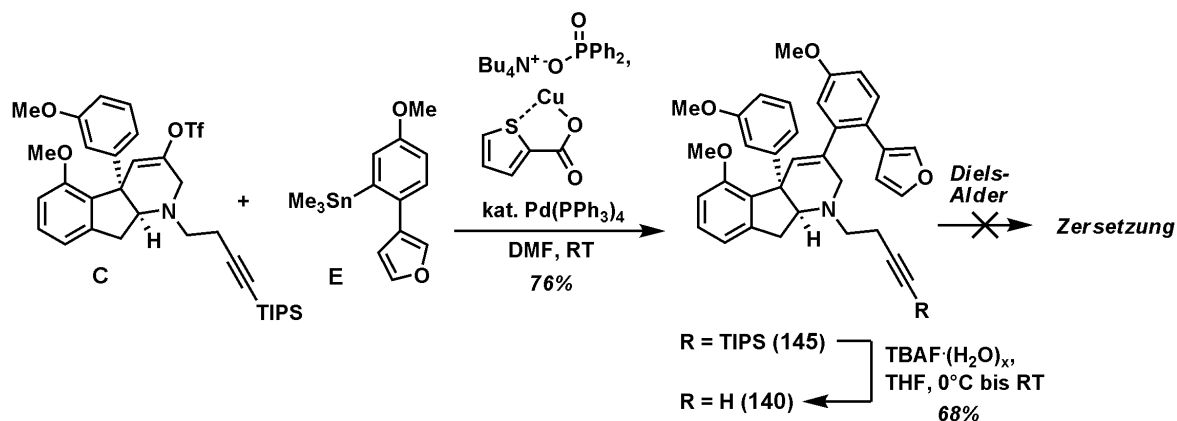
Schema 49: Pyron/Alkin-DIELS-ALDER-Reaktion liefert Makrozyklus von Haouamin A. Derivatisierung des Naturstoffs und Vergleich der chiroptischen Daten mit synthetischem **27** bestätigt die Absolutkonfiguration.

Das Schlüsselfragment **139** konnte in einer vergleichbaren Gesamtausbeute synthetisiert werden wie bei der kürzlich von BARAN *et al.* beschriebenen enantioselektiven Synthese von unnatürlichem (+)-Haouamin A (Schema 50). Im Vergleich zur racemischen Formalsynthese von Haouamin A durch WEINREB *et al.*, bei der lediglich Amin **19** hergestellt wurde, konnte damit eine stereoselektive und effiziente Alternativsynthese des komplexen DIELS-ALDER-Vorläufers **139** entwickelt werden. Die Synthese von **139** aus kommerziell erhältlichen Verbindungen ist im Vergleich zu BARAN *et al.* zwar 8 Stufen länger, doch bietet der späte Aufbau des quartären Stereozentrums und die konvergente STILLE-Kreuzkupplung vom Fragment **C** eine deutlich höhere Flexibilität zur Synthese von Naturstoffanaloga für biologische Untersuchungen. Zusätzlich kann das Stereozentrum C.17 von Haouamin A bereits zu Beginn der Synthese mit exzellenter Stereokontrolle aufgebaut werden, während dies im Falle von BARANs Synthese nicht gelingt und deshalb eine zusätzliche Anreicherung des gewünschten Enantiomers durch fraktionierte Kristallisation erfordert.

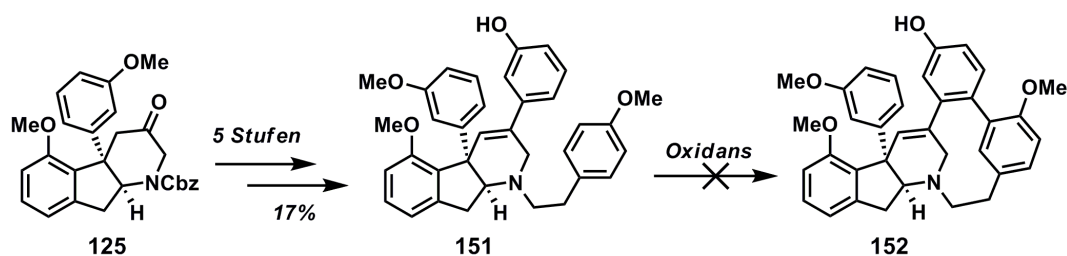


Schema 50: Vergleich der eigenen Synthese mit literaturbekannten Arbeiten.

Aufgrund der massiven Probleme, die von BARAN *et al.* beschriebene Pyron/Alkin-DIELS-ALDER-Zyklisierung zu reproduzieren, wurden im weiteren Verlauf dieser Arbeit alternative Wege zum Aufbau des Azaparcyclophangerüsts von Haouamin A untersucht (Schema 51). Dabei wurde zunächst Fragment **E** synthetisiert und nach Kreuzkupplung mit **C** sowie Entschützung des terminalen Alkins die intramolekulare Furan/Alkin-DIELS-ALDER-Reaktion von **140** getestet. Diese Reaktion verlief sowohl unter thermischen als auch unter verschiedenen Übergangsmetallkatalysierten Bedingungen nicht produktiv und führte in den meisten Fällen zur vollständigen Zersetzung des Startmaterials. Auch Vorversuche mit dem Derivat **151** zur Bildung des Cyclophangerüsts durch oxidative Phenolkupplung waren nicht erfolgreich (Schema 52).



Schema 51: Synthese und erfolgreiche Zyklisierung von Furan **140**.



Schema 52: Synthese und erfolgreiche Zyklisierung von Derivat **151**.

**Fazit.** In der hier vorliegenden Arbeit wurde das Schlüsselfragment **139** der racemischen Totalsynthese von Haouamin A erstmals stereoselektiv und mit korrekter Absolutkonfiguration hergestellt. Dessen weitere Umsetzung zum gespannten Azaparacyclophan des Naturstoffs konnte unter Anwendung der literaturbekannten Vorschrift von BARAN *et al.* nicht effektiv reproduziert werden. Dennoch konnten Spuren von Peracetyl-Haouamin A für einen Vergleich der chiroptischen Daten (CD-Spektrum) isoliert und die Absolutkonfiguration von Haouamin A damit eindeutig bestimmt werden. Alle weiteren Versuche, eine effizientere und praktikable Makrozyklisierung zum Aufbau des gespannten Azaparacyclophangerüsts von Haouamin A zu entwickeln, verliefen bislang erfolglos.

Die Ergebnisse und Untersuchungen der hier vorliegenden Arbeit sind damit Herausforderung und Motivation für weitere kreative Ansätze bei der Planung und Durchführung einer alternativen Totalsynthese der Haouamin-Alkaloide, die möglicherweise auch den biosynthetischen Ursprung dieser faszinierenden Naturstoffe aufklären könnten.

## 6 Experimenteller Teil

### 6.1 Allgemeine Bemerkungen

#### Arbeitstechniken

Soweit nicht anders angegeben, wurden alle Reaktionen in ausgeheizten Glasgefäßen unter Anwendung von Schlenktechnik in einer Argonatmosphäre durchgeführt. Mikrowellenexperimente wurden mit einem Smithcreator<sup>®</sup> der Firma *Personal Chemistry/Biotage* in den mitgelieferten Druckgefäßen durchgeführt. Ozonolysen wurden mit Hilfe eines Ozongenerators der Firma *Argentox* bei 3.5 Volt und 0.2-0.4 bar O<sub>2</sub>-Druck durchgeführt. Alle Reaktionsgemische wurden kontinuierlich gerührt (Magnetrührer) und der Reaktionsverlauf mittels DC bzw. GC-MS verfolgt. Säulenchromatographische Reinigungen (FC: *flash chromatography*) wurden bei leicht erhöhtem Druck sowie gegebenenfalls mit automatisierten Chromatographiesystemen (CombiFlash<sup>®</sup> von *Isco Inc.*) unter Verwendung von Kieselgel (SiO<sub>2</sub> der Firma *Merck*, Typ 9385, 230-400 *mesh*, 60 Å Porendurchmesser) als stationärer Phase durchgeführt. Als weitere Trenn- und Filtriermittel wurden basisches Alox (*ICN Biomedicals*, Typ Alumina B - Super I), Florisil<sup>®</sup> (*Aldrich*, 60-100 *mesh*) und Celite<sup>®</sup> (*Fluka*, 545 *Coarse*) verwendet.

#### Lösungsmittel

Soweit nicht anders angegeben, waren alle Lösungsmittel von technischer Reinheit bzw. wurden durch einfache Destillation gereinigt (EtOAc, Hexan und Pentan). Die zur Synthese eingesetzten abs. Lösungsmittel wurden über folgenden Reagenzien getrocknet, destilliert und unter Argon aufbewahrt: CHCl<sub>3</sub> (P<sub>4</sub>O<sub>10</sub>); CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, MeCN, NEt<sub>3</sub>, EtOAc, Pyridin (CaH<sub>2</sub>); DME (Na); DMF (Dibutylzinndilaureat, Desmodur<sup>®</sup>); EtOH, MeOH (Mg); Et<sub>2</sub>O, THF (Mg-Anthracen); 1,4-Dioxan, Hexan<sup>28</sup>, Toluol (Na/K). H<sub>2</sub>O-freies Aceton wurde von der Firma *Riedel-de Haën* bezogen.

#### Analytik

DC: Für analytische sowie präparative Trennungen bis ca. 5 mg Substanzmenge wurden Fertigfolien der Firma *Macherey-Nagel* (Polygram<sup>®</sup> SIL G/UV<sub>254</sub>) verwendet. Präparative DC-Trennungen größerer Substanzmengen wurde mit Glasfertigplatten von *Merck* (Kieselgel 60 F-254, 20 x 20 cm) durchgeführt. Die Angaben der Laufmittelgemische (z.B. EtOAc/Hexan) beziehen sich auf Volumenanteile. R<sub>f</sub> = Retentionsfaktor.

---

28. Hexan wurde stets als Isomerenmisch variabel der Zusammensetzung eingesetzt.

Detektion erfolgte durch UV-Löschung bei 254 bzw. 366 nm sowie Entwicklung in der Hitze mit folgenden Anfärbereagenzien: (1) wässrige, schwefelsaure Ammoniummolybdat/Cer(IV)ammoniumnitrat-Lösung (*Mostain*). (2) basische Kaliumpermanganatlösung ( $KMnO_4$ ). **Spezifischer Drehwinkel**  $[\alpha]_D$ : Gemessen in Grad an einem *Perkin-Elmer 343* Polarimeter bei einer Wellenlänge von  $\lambda = 589$  nm und temperiert auf 20°C in einer 10 cm Küvette. Konzentration (c) in  $[g\ dl^{-1}]$  und Lösungsmittel sind jeweils angegeben. Der *ee*-Wert der Proben wurde, falls angegeben, mittels HPLC auf chiraler Phase bestimmt. **NMR-Spektroskopie** Soweit nicht anders angegeben, wurde bei 25°C an folgenden FT-NMR-Geräten der Firma *Bruker* gemessen: *DMX 600*, *AV 400*, *AMX 400*, *DPX 300*, *AMX 300*. Chemische Verschiebungen ( $\delta$ ) sind in ppm relativ zu Tetramethylsilan angegeben und wurden für  $^1H$ - und  $^{13}C$ -NMR anhand folgender Lösungsmittelsignale normiert: Aceton- $D_6$  ( $\delta_H = 2.05$ ;  $\delta_C = 30.8$ );  $CDCl_3$  ( $\delta_H = 7.26$ ;  $\delta_C = 77.0$ );  $CD_2Cl_2$  ( $\delta_H = 5.32$ ;  $\delta_C = 54.0$ );  $CD_3CN$  ( $\delta_H = 1.94$ ;  $\delta_C = 1.2$ );  $DMSO-D_6$  ( $\delta_H = 2.50$ ;  $\delta_C = 39.4$ ).  $^{11}B$ - und  $^{31}P$ -NMR-Spektren wurden mit Hilfe externer Standards ( $H_3PO_4$ ,  $BF_3 \cdot OEt_2$ ) auf 0 ppm normiert. Kopplungskonstanten *J* sind in Hz angegeben; Multiplizitäten: *s* - Singulett, *d* - Dublett, *t* - Triplet, *q* - Quartett, *m* - Multiplett, *br* - breit. **IR**: Gemessen in Transmission an einem *Nicolet Magna IR750* oder mittels ATR (*attenuated total reflection*) an einem *Perkin-Elmer Spectrum One* FT-IR-Spektrometer. Feststoffe wurden entweder als Pulver (ATR) oder als KBr-Pressling (in Transmission) gemessen. Alle anderen Verbindungen wurden als Film gemessen. Absorptionsbanden sind als Wellenzahl in  $cm^{-1}$  angeben. *br* = breites Signal. **MS/HRMS**: Gemessen an einem *Finnigan MAT 8200* bzw. *Finnigan MAT 8400* Spektrometer. ESI-Messungen wurden an einem *Bruker ESQ 3000* Spektrometer mit positiver Spannung durchgeführt. Alle Angaben beziehen sich auf atomare Masseneinheiten pro Elementarladung (*m/z*). Intensitäten sind relativ zum Basispeak in Prozent angegeben.  $[M]^+$  = Molekülion. **EA**: Gemessen vom *Mikroanalytischen Laboratorium H. Kolbe* in Mülheim an der Ruhr. **Smp.**: Schmelzpunkte wurden elektrothermal an einem *Büchi B-540* mit Metallheizblock gemessen. **GC-MS**: *Hewlett-Packard HP 6890* bzw. *Agilent 6890* mit  $0.25\text{mm} \times 30\text{m} \times 0.25\mu\text{m}$  Kapillarsäule (HP-5MS, *crosslinked* mit 5%-Phenylmethylsiloxan) und *Agilent 5973 Network* Massendetektor sowie *Hewlett-Packard HP 5890* mit *Finnigan MAT SSQ 7000* Massendetektor. Retentionszeit (*t*) ist in min angegeben. Es wurde bei einer Injektortemperatur von 250°C unter Anwendung folgender Heizprogramme gemessen: (1) Vorheizen auf 70°C für 1 min, danach Aufheizen mit  $20^\circ\text{C}\ \text{min}^{-1}$  bis 280°C, weitere 5 min bei 280 °C (Methode *70\_20*). (2) Vorheizen auf 80°C für 1 min, danach Aufheizen mit  $40^\circ\text{C}\ \text{min}^{-1}$  bis 280°C, weitere 15 min bei 280 °C (Methode *80\_40*). **Kristallstrukturanalyse**: Gemessen wurde auf einem *Bruker AXS X8 Proteum* Diffraktometer mit Drehstromanode ( $0.2 \times 2\text{mm}^2$  Fokus bei einer Wellenlänge von  $\lambda = 1.54178$  Å). Die Elementarzellparameter wurden mit einem *Bruker PROTEUM 2* Programm gesammelt und mit *Bruker SAINT* reduziert. Die Strukturen wurden mit Hilfe der Programmpakete *SHELXS-97* gelöst und mit *SHELXL-97* verfeinert [1]. Die grafische Darstellung erfolgte mit *DIAMOND* [2].



**HPLC:** *Shimadzu LC-10A* bzw. *Shimadzu LC-20A Prominence*. HPLC/CD-Kopplungen wurden an einem *Jasco 2080* HPLC-System mit *Jasco 1595* CD-Detektor durchgeführt. Die Retentionszeit ( $t$ ) ist in min angegeben. Bei Trennungen chiraler Verbindungen: *major* = Hauptenantiomer; *minor* = Nebenenantiomer. Verwendete Chromatographiesäulen und Trennbedingungen sind im Einzelfall angegeben. Die eingesetzten organischen Lösungsmittel wurden von der Firma *Merck* bezogen (LiChrosolv<sup>®</sup>-Produktlinie). Das für die HPLC verwendete *Ultra High Quality Wasser* wurde über eine *USF Elga* Anlage aus destilliertem Wasser erzeugt.

## 6.2 Reagenzien

**DESS-MARTIN Periodinan (113):** Wurde in zwei Stufen aus 1-Iodbenzoesäure hergestellt [8].

**Diazomethan:** Herstellung aus *N*-Methylnitrosoharnstoff (Darstellung gemäß [3]). Eine 40%ige wässrige KOH-Lösung (3.5 ml) wurde mit Et<sub>2</sub>O (10 ml) überschichtet. Anschließend wurde unter Rühren 1 g *N*-Methylnitrosoharnstoff in mehreren Portionen zugegeben (10-15 min). Das RG wurde weiter gerührt, bis sich alles gelöst hatte und anschließend auf -78°C gekühlt. Die klare, gelbe Etherphase wurde kalt über Watte filtriert und nach Zugabe von KOH (*Plättchen*) bei -20°C gelagert. Die so hergestellte Lösung von Diazomethan ist bei Lagerung unterhalb -20°C in einem Kunststoffbehälter mit Schraubdeckel über einige Wochen stabil, sollte allerdings (auch wegen der hohen Giftigkeit bzw. Explosionsgefahr als Reinsubstanz) nur in den erforderlichen Mengen frisch hergestellt werden.

**Kupfer(I)iodid:** Kommerziell erhältliches Kupfer(I)iodid (99.999%) wurde gemäß einer Vorschrift von SCHLOSSER *et al.* [28] gereinigt.

**Kupfer(I)thiophen-2-carboxylat (137):** analog einer Vorschrift von LIEBESKIND *et al.* [5].

**Methyltriphenylphosphoran (99):** Herstellung erfolgte analog [7]. Die gelbe Verbindung ist stark luftempfindlich (Lagerung unter Argon) und bildet bei Kontakt zu Sauerstoff spontan das farblose, inerte Oxid.

**Natriumhydrid:** Die kommerziell erhältliche 60%ige Suspension in Mineralöl wurde mit Hexan gewaschen und am HV getrocknet; anschließend unter Argon gelagert.

**Tosylazid:** Die Herstellung erfolgte aus Natriumazid und *para*-Toluolsulfonsäurechlorid gemäß einer Literaturvorschrift [4].

**Tetrabutylammoniumdiphenylphosphinat** [Ph<sub>2</sub>PO<sub>2</sub>]<sup>-</sup>[Bu<sub>4</sub>N]<sup>+</sup>: Die Verbindung wurde analog einer Vorschrift von LIEBESKIND *et al.* [29] hergestellt und bei RT unter Argon gelagert.

**Triethylboran:** *Vorsicht!* Triethylboran ist in Substanz sehr leicht entzündlich und verbrennt spontan an Luft mit intensiv grüner Flamme. Die Reinsubstanz stand im Arbeitskreis in großen Mengen zur Verfügung. Die hier verwendete Vorratslösung (1.0 M in Hexan) wurde frisch hergestellt und nach einer Lagerung von max. 4 Wochen verworfen. Eine häufig reduzierte Ausbeute bei Verwendung kommerzieller Lösungen über längere Zeiträume ist bereits beschrieben worden [6].

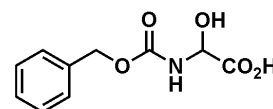
**TBAF-Hydrat**  $\text{TBAF} \cdot (\text{H}_2\text{O})_x$ : Festes TBAF ist stark hygroskopisch und enthält variable Mengen an assoziiertem  $\text{H}_2\text{O}$  ( $x > 3$ ). In der hier vorliegenden Arbeit wurde stets die Molmasse des wasserfreien Salzes (261.47) berücksichtigt und das Reagenz im Überschuss eingesetzt.

## 6.3 Substanzen

### Studien zur Radikalkaskade:

#### $\alpha$ -Hydroxy-*N*-benzyloxycarbonylglycin (**65a**).

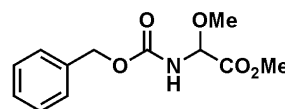
Eine Lösung von Glyoxalsäure-Monohydrat (32.8 g, 0.356 mol) und Benzylcarbammat (29.8 g, 0.197 mol) in abs.  $\text{Et}_2\text{O}$  (250 ml) wurde für 3 Tage bei RT gerührt. Anschließend wurde der entstandene Feststoff abfiltriert, am HV getrocknet und ohne weitere Reinigung eingesetzt. Ausbeute: 43.1 g (0.191 mol, 96%, Lit. [9]: 73%).



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ ):  $\delta = 3.50$  (*br s*, 1H), 5.06 (*s*, 2H), 5.24 (*d*,  $J = 8.8$ , 1H), 6.30 (*br s*, 1H), 7.35-7.37 (*m*, 5H), 8.09 (*d*,  $J = 8.1$ , 1H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ ):  $\delta = 65.5$ , 73.2, 127.7, 127.8, 128.3, 136.8, 155.4, 171.0. **IR** (KBr): 3333, 3038, 2943, 1729, 1701, 1531, 1452, 1271, 1249, 1092, 739. **MS** (EI): Zers. **Smp.**: 196-198°C (Zers.) (Lit.: 196-198°C (Zers.)). Die Daten entsprechen der Literatur [9].

#### $\alpha$ -Methoxy-*N*-benzyloxycarbonylglycinmethylester (**65b**).

Zu einer Lösung von **65a** (43.0 g, 0.191 mol) in MeOH (250 ml) wurde bei 0°C konz. Schwefelsäure (9.0 ml) zugetropft und das RG 48 h bei RT gerührt. Anschließend wurde die Mischung in eisgekühlte  $\text{NaHCO}_3$  (400 ml) gegossen und mit EtOAc extrahiert (3x

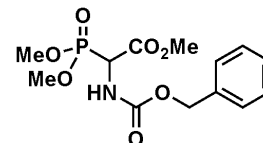


100 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und am RV zu einem farblosen Feststoff eingengt, der am HV getrocknet wurde. Das so erhaltene Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung eingesetzt. Ausbeute: 39.2 g (0.167 mol, 88%, Lit. [9]: 92%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.35$  (*s*, 3H), 3.69 (*s*, 3H), 5.05 (*s*, 2H), 5.25 (*d*,  $J = 9.2$ , 1H), 5.85 (*br s*, 1H), 7.20-7.25 (*m*, 5H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ ):  $\delta = 52.0$ , 54.6, 65.8, 80.3, 127.7, 127.8, 128.3, 136.5, 155.8, 167.8. **IR** (KBr): 3311, 3035, 2973, 2946, 2844, 1753, 1688, 1537, 1455, 1268, 1105, 763, 737. **MS** (EI): 253 (<1)  $[M]^+$ , 221 (4), 194 (8), 150 (8), 115 (20), 107 (17), 91 (100), 79 (3). **Smp.**: 76°C (Zers.) (Lit.: 76-78°C (Zers.)). Die Daten entsprechen der Literatur [9].

**2-Benzoyloxycarbonylamino-2-(dimethoxyphosphinyl)essigsäuremethylester (65).**

Zu einer Lösung von **65b** (25.3 g, 0.100 mol) in abs. Toluol (250 ml) wurde Phosphortrichlorid (9.0 ml, 0.10 mol) gegeben und das RG anschließend bei 70°C für 16 h gerührt. Danach wurde bei 70°C Trimethylphosphit (11.8 ml, 0.100 mol) zugetropft (15 min) und das RG weitere 3 h bei 70°C gerührt. Anschließend wurden

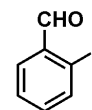


flüchtige Komponenten am RV entfernt, der Rückstand in EtOAc (400 ml) aufgenommen, mit ges. NaHCO<sub>3</sub> (3x 100 ml) sowie ges. NaCl (50 ml) gewaschen, die organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und am RV auf ca. 100 ml eingengt. Danach wurde unter starkem Rühren mit Hexan versetzt, der entstandene Feststoff abfiltriert und am HV getrocknet. Gegebenenfalls wurde aus EtOAc/Hexan umkristallisiert. Ausbeute: 24.8 g (74.9 mmol, 75%, Lit. [10]: 80%).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Rotamerengemisch (ca. 1:1): δ = 3.77-3.84 (*m*, 9H), 4.93 (*dd*, <sup>2</sup>J<sub>(P-H)}</sub> = 22.3, *J* = 9.2, 1H), 5.14 (*m*, 2H), 5.57 (*d*, *J* = 8.5, 1H), 7.36 (*m*, 5H). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 51.3, 52.8, 53.3, 53.9 (*d*, *J*<sub>(P-C)}</sub> = 6.8), 54.1 (*d*, *J*<sub>(P-C)}</sub> = 6.6), 67.6, 128.1, 128.3, 128.5, 135.8, 155.5, 167.1. <sup>31</sup>P-NMR (121 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 18.9. IR (KBr): 3230, 3033, 2963, 1750, 1717, 1532, 1467, 1241, 1062, 1032, 785, 757, 704. MS (EI): 331 (14) [*M*]<sup>+</sup>, 299 (1), 224 (25), 196 (8), 182 (16), 165 (4), 138 (2), 124 (3), 109 (6), 91 (100), 79 (6), 65 (8). Smp.: 78-79°C (Lit.: 80°C). Die Daten entsprechen der Literatur [10].

**2-Iodbenzaldehyd (64).**

Zu einer Lösung von 2-Iodbenzylalkohol (10.3 g, 44.0 mmol) in abs. CHCl<sub>3</sub> (400 ml) wurde Mangan(II)oxid (100 g, 1.15 mol) zugegeben und die Suspension für 3 Tage zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde der Ansatz durch Kieselgel

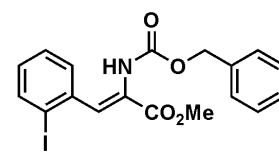


filtriert und das Filtrat am RV eingengt. Das erhaltene gelbe Öl kristallisierte bei 4°C aus und lieferte das Produkt als gelben Feststoff, der unter Lichtausschluss bei 4°C gelagert wurde. Ausbeute: 8.39 g (36.1 mmol, 82%, Lit. [11]: 97%).

DC (EtOAc/Hexan, 1:2): R<sub>f</sub> = 0.62 (UV, KMnO<sub>4</sub>). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.27 (*dt*, *J* = 7.7, 1.8, 1H), 7.46 (*t*, *J* = 7.4, 1H), 7.87 (*dd*, *J* = 7.7, 1.8, 1H), 7.95 (*dd*, *J* = 7.9, 1.0, 1H), 10.07 (*s*, 1H). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 100.6, 128.7, 130.3, 135.2, 135.4, 140.6, 195.6. IR (Film): 3061, 2853, 2744, 1697, 1580, 1561, 1455, 1438, 754. MS (EI): 232 (100) [*M*]<sup>+</sup>, 203 (16), 127 (4), 104 (50), 76 (42), 50 (27). Smp.: 38°C (Lit.: 38-39°C). Die Daten entsprechen der Literatur [11].

**(Z)-2-(Benzyloxycarbonylamino)-3-(2-iodphenyl)acrylsäuremethylester (66).**

Zu einer Lösung von Phosphonat **65** (5.63 g, 17.0 mmol) in abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) wurde DBU (3.06 ml, 20.4 mmol) getropft (5 min) und die leicht gelbe Reaktionslösung weitere 15 min gerührt. Anschließend wurde bei 0°C (4.73 g, 20.4 mmol) 2-Iodbenzaldehyd (**64**) in



mehreren Portionen über 5 min zugegeben, das RG auf RT erwärmt und weitere 30 min gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel am RV entfernt, der Rückstand in EtOAc (50 ml) aufgenommen und mit wässriger HCl-Lösung (1 M, 15 ml) sowie ges. NaCl (15 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und am RV eingengt. Das erhaltene gelbe Öl enthielt noch kleinere Mengen des (*E*)-Isomers sowie weitere Verunreinigungen und wurde mittels FC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/Hexan, 1:4->1:2) gereinigt. Ausbeute: 6.67 g (15.3 mmol, 90%) gelbes, zähes Öl, das nach HV-Trocknung langsam zu einem Feststoff erstarrte.

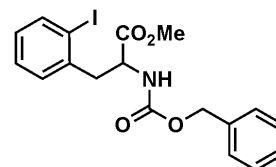
DC (EtOAc/Hexan, 1:2): R<sub>f</sub> = 0.36 (UV, Mostain). GC-MS (70\_20): *t* = 9.7. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.84 (*s*, 3H), 5.03 (*s*, 2H), 6.41 (*br s*, 1H), 6.97 (*td*, *J* = 7.4, 1.7, 1H), 7.22-7.43 (*m*, 8H), 7.87 (*dd*, *J* = 8.1, 1.0, 1H). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 52.9, 67.6, 100.3, 125.8, 128.1, 128.3, 128.3, 128.5, 129.0, 130.1, 132.6, 135.8, 138.2, 139.4, 153.3, 165.2. IR (Film): 3315, 3062, 3032, 2951, 2896, 1717, 1645, 1581, 1557, 1499, 1456, 1436, 1288, 1258, 1226, 1045, 763, 746, 698. MS (EI): 437 (4) [*M*]<sup>+</sup>, 378 (1), 346 (10), 310 (17), 267 (2), 243 (3), 206 (5), 175 (18), 143 (7), 115 (6), 91 (100). HRMS (ESI) ber. für C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>INNaO<sub>4</sub> [*M*+Na]<sup>+</sup>: 490.0022; gef. 490.0019. EA ber. für C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>INO<sub>4</sub> (437.2): C 49.45, H 3.69, N 3.20; gef. C 49.57, H 3.74, N 3.14. Smp.: 64-65°C.

*Ausgewählte Daten des (E)-Isomers:*

DC (EtOAc/Hexan, 1:2): R<sub>f</sub> = 0.40 (UV, Mostain).

**2-(Benzyloxycarbonylamino)-3-(2-iodphenyl)propionsäuremethylester (67).**

Eine Lösung von Ester **66** (2.98 g, 6.82 mmol) und [(cod)(Pyridin)Ir(Cy<sub>3</sub>P)]PF<sub>6</sub> (**69**) (274 mg, 0.340 mmol) in abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) wurde im Autoklaven bei RT unter H<sub>2</sub>-Atmosphäre (20 bar) für 3 Tage gerührt. Anschließend wurde das RG am RV eingengt, der Rückstand in Et<sub>2</sub>O (40 ml) aufgenommen und die Suspension durch Celite<sup>®</sup> filtriert. Das Filtrat wurde am RV eingengt und FC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/Hexan, 1:4) des Rückstands lieferte ein zähes Öl, das bei HV-Trocknung langsam zu einem schwach gelben Feststoff erstarrte. Ausbeute: 2.70 g (6.15 mmol, 90%).



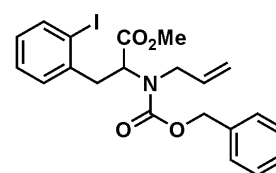
DC (EtOAc/Hexan, 1:2): R<sub>f</sub> = 0.35 (UV, Mostain). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.13 (*dd*, *J* = 13.8, 8.2, 1H), 3.30 (*dd*, *J* = 13.9, 6.0, 1H), 3.71 (*s*, 3H), 4.70 (*q*, *J* = 6.6, 1H), 5.05 (*s*, 2H), 5.31 (*d*, *J* = 7.8, 1H), 6.90 (*t*, *J* = 6.8, 1H), 7.15 (*d*, *J* = 7.2, 1H), 7.20-7.40 (*m*, 6H), 7.70 (*d*,

*J* = 7.8, 1H), 7.87 (*dd*, *J* = 8.1, 1.0, 1H). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 52.9, 67.6, 100.3, 125.8, 128.1, 128.3, 128.3, 128.5, 129.0, 130.1, 132.6, 135.8, 138.2, 139.4, 153.3, 165.2. IR (Film): 3315, 3062, 3032, 2951, 2896, 1717, 1645, 1581, 1557, 1499, 1456, 1436, 1288, 1258, 1226, 1045, 763, 746, 698. MS (EI): 437 (4) [*M*]<sup>+</sup>, 378 (1), 346 (10), 310 (17), 267 (2), 243 (3), 206 (5), 175 (18), 143 (7), 115 (6), 91 (100). HRMS (ESI) ber. für C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>INO<sub>4</sub> [*M*+Na]<sup>+</sup>: 490.0022; gef. 490.0019. EA ber. für C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>INO<sub>4</sub> (437.2): C 49.45, H 3.69, N 3.20; gef. C 49.57, H 3.74, N 3.14. Smp.: 64-65°C.

$J = 7.8, 1\text{H}$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 42.9, 52.4, 54.2, 67.0, 101.0, 128.0, 128.1, 128.3, 128.4, 128.8, 130.3, 136.2, 139.2, 139.7, 155.5, 171.9$ . IR (Film): 3337 (*br*), 3064, 3031, 2951, 1743, 1723, 1526, 1437, 1214, 751, 698. MS (EI): 439 (2)  $[M]^+$ , 380 (2), 348 (1), 336 (6), 312 (6), 288 (10), 268 (3), 217 (10), 161 (33), 91 (100). HRMS (ESI) ber. für  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{INNaO}_4$   $[M+\text{Na}]^+$ : 462.0173; gef. 462.0171. EA ber. für  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{INO}_4$  (439.2): C 49.22, H 4.13, N 3.19; gef. C 49.34, H 4.10, N 3.11. Smp.: 73-74°C.

### Benzyl-1-(methoxycarbonyl)-2-(2-iodophenyl)ethylallylcarbammat (70).

Einer Lösung von Ester **67** (2.56 g, 5.83 mmol) in abs. DMF (15 ml) wurde bei 0°C Natriumhydrid (168 mg, 6.99 mmol) in mehreren Portionen zugefügt (15 min). Nach Abklingen der Gasentwicklung wurde Allylbromid (0.55 ml, 6.4 mmol) zugetropft und das RG für weitere 1.5 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das RG bei 0°C

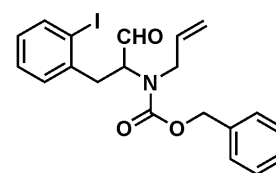


mit ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  versetzt, auf RT erwärmt und am RV eingengt. Der Rückstand wurde in EtOAc (50 ml) aufgenommen, die Lösung mit  $\text{H}_2\text{O}$  (2x 10 ml) sowie ges. NaCl (10 ml) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und am RV eingengt. FC ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/Hexan, 1:4) lieferte **70** als farbloses Öl. Ausbeute: 2.07 g (4.32 mmol, 74%).

DC (EtOAc/Hexan, 1:1):  $R_f = 0.65$  (UV, Mostain).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), Rotamerengemisch (ca. 1:1):  $\delta = 3.28$  (*m*, 3H), 3.44 (*m*, 3H), 3.55 (*s*, 3H), 3.74 (*s*, 3H), 3.80 (*dd*,  $J = 5.6$ , 1H), 3.90 (*dd*,  $J = 5.8$ , 1H), 4.32 (*m*, 2H), 4.95-5.26 (*m*, 8H), 5.30-5.50 (*m*, 2H), 6.90 (*t*,  $J = 7.8$ , 2H), 6.95 (*dd*,  $J = 7.3$ , 2H), 7.15 (*dt*,  $J = 7.4, 7.2$ , 2H), 7.35 (*m*, 10H), 7.78 (*d*,  $J = 7.8$ , 2H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), Rotamerengemisch (ca. 1:1):  $\delta = 39.5, 40.6, 51.6, 51.8, 52.2, 52.4, 58.3, 59.2, 67.2, 67.7, 100.8, 117.9, 118.4, 127.9, 128.0, 128.3, 128.4, 128.5, 128.6, 131.4, 133.2, 133.3, 136.1, 136.7, 139.4, 139.4, 140.1, 140.4, 155.4, 155.5, 170.9$ . IR (Film): 3064, 3032, 2950, 1744, 1704, 1465, 1435, 1415, 1248, 1224, 1013, 753, 699. MS (EI): 479 (3)  $[M]^+$ , 420 (4), 376 (7), 344 (16), 262 (9), 218 (23), 191 (4), 161 (6), 131 (4), 91 (100). HRMS (ESI) ber. für  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{INNaO}_4$   $[M+\text{Na}]^+$ : 502.0486; gef. 502.0483. EA ber. für  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{INO}_4$  (479.3): C 52.62, H 4.63, N 2.92; gef. C 52.74, H 4.68, N 3.04.

### Benzylallyl-2-(2-iodophenyl)-1-formylethylcarbammat (71).

Zu einer Lösung von Ester **70** (3.05 g, 6.36 mmol) in abs. Toluol (120 ml) wurde bei -78°C über 45 min eine Lösung von Dibal-H (13.9 ml, 1.0 M in Hexan, 13.9 mmol) zugetropft (Spritzenpumpe). Nach weiteren 15 min wurde EtOAc (20 ml) zugetropft und das RG anschließend auf RT erwärmt. Anschließend wurde mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (200 ml) sowie ges.

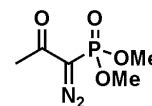


Na/K-Tartrat (ROCHELLEs Salz, 10 ml) verdünnt und solange gerührt, bis Phasentrennung eintrat. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O extrahiert (2x 20 ml). Die vereinten organischen Phasen wurden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und am RV zu einem gelben Öl eingengt. FC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/Hexan, 1:4) des Rückstands lieferte **71** als zähes, schwach gelbes Öl, das bei 4°C langsam zu einem amorphen Feststoff erstarrte. Ausbeute: 1.85 g (4.12 mmol, 65%).

DC (EtOAc/Hexan, 1:1): R<sub>f</sub> = 0.64 (UV, Mostain). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Rotamerengemisch (ca. 1:1): δ = 2.90 (dd, J = 15.6, 7.4, 2H), 3.06 (dd, J = 14.1, 10.6, 1H), 3.30 (dd, J = 14.1, 10.6, 1H), 3.42-3.48 (m, 2H), 3.88-3.96 (m, 2H), 3.98-4.06 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 5.00-5.14 (m, 6H), 5.25 (d, J = 4.3, 1H), 5.28 (d, J = 4.3, 1H), 5.44-5.59 (m, 2H), 6.84 (d, J = 7.5, 1H), 6.90 (dt, J = 1.7, 7.6, 2H), 6.98 (d, J = 7.6, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.34-7.41 (m, 10H), 7.80 (m, 2H), 9.55 (s, 1H), 9.62 (s, 1H). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>), Rotamerengemisch (ca. 1:1): δ = 37.7, 38.8, 51.7, 51.9, 64.9, 65.5, 67.7, 68.0, 100.3, 100.4, 118.5, 119.2, 128.1, 128.2, 128.5, 128.5, 128.6, 128.6, 128.7, 128.8, 131.2, 131.3, 132.7, 132.8, 135.6, 136.3, 139.5, 139.6, 140.0, 140.4, 155.2, 155.8, 198.0. IR (Film): 3064, 3032, 2949, 2817, 1738, 1694, 1645, 1466, 1415, 1247, 991, 928, 751, 698. MS (EI): 449 (<1) [M]<sup>+</sup>, 420 (35), 376 (30), 330 (25), 314 (1), 286 (2), 217 (6), 158 (3), 131 (3), 91 (100). HRMS (ESI) ber. für C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>INNaO<sub>3</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 472.0380; gef. 472.0378. EA ber. für C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>INO<sub>3</sub> (449.3): C 53.47, H 4.49, N 3.12; gef. C 53.57, H 4.47, N 3.06.

### Dimethyl-1-diazo-2-oxopropylphosphonat (**161**).

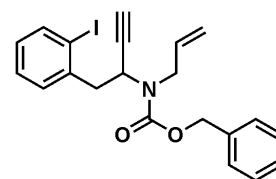
Zu einer Mischung von Natriumhydrid (1.06 g, 44.0 mmol) in abs. Toluol/THF (7:1, 120 ml) wurde bei 0°C Diethyl-(2-oxopropyl)phosphonat (**162**) (6.66 g, 40.1 mmol) zugetropft und das RG 1 h bei 0°C gerührt. Anschließend wurde eine Lösung von Tosylazid (8.68 g, 44.0 mmol) in abs. Toluol (10 ml) zugetropft, das RG auf RT erwärmt, für weitere 1 h gerührt und anschließend durch Celite<sup>®</sup> filtriert. Das Filtrat wurde am RV eingengt und der Rückstand mittels FC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/Hexan, 1:1) gereinigt. Ausbeute: 5.87 g (30.6 mmol, 76%, Lit. [18]: 80%) gelbes Öl.



DC (EtOAc/Hexan, 1:1): R<sub>f</sub> = 0.10 (UV, Mostain). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.27 (s, 3H), 3.85 (d, J = 12.0, 6H). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 27.1, 53.6, 53.6, 189.8, 189.9. <sup>31</sup>P-NMR (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 15.2. IR (Film): 2124, 1659, 1272, 1245, 1025, 836. MS (EI): 192 (22) [M]<sup>+</sup>, 164 (6), 150 (3), 135 (3), 109 (17), 96 (7), 93 (100), 79 (2), 63 (18). Die Daten entsprechen der Literatur [18].

**Benzylallyl-1-(2-iodphenyl)-but-3-in-2-ylcarbammat (72).**

Zu einer Lösung des Phosphonats **161** (835 mg, 4.34 mmol) in abs. THF (15 ml) wurde bei  $-78^{\circ}\text{C}$  über 15 min eine Lösung von Natriummethoxid (234 mg, 4.34 mmol) in abs. MeOH (5 ml) zuge-  
tropft. Anschließend wurde eine Lösung von Aldehyd **71** (976 mg,



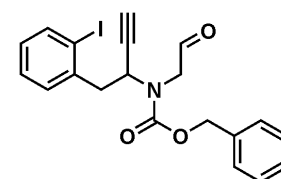
2.17 mmol) in abs. THF (10 ml) zugegeben, das Kältebad entfernt

und das RG auf RT erwärmen gelassen. Anschließend wurde mit  $\text{H}_2\text{O}$  versetzt und mit EtOAc extrahiert (2x 20 ml). Die organischen Phasen wurden mit ges. NaCl gewaschen (10 ml), über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und am RV eingengt. FC ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/Hexan, 1:4) des Rückstands lieferte **72** als farbloses Öl. Ausbeute: 548 mg (1.23 mmol, 67%).

DC (EtOAc/Hexan, 1:1):  $R_f = 0.70$  (UV, Mostain).  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ,  $70^{\circ}\text{C}$ ), Rotamerengemisch (ca. 1:1):  $\delta = 2.59$  (s, 1H), 2.60 (s, 1H), 3.19 (s, 2H), 3.21 (s, 2H), 3.95 (dtt,  $J = 16.2, 6.3, 1.3, 2\text{H}$ ), 3.99 (dtt,  $J = 16.2, 5.3, 1.6, 2\text{H}$ ), 4.98-5.09 (m, 4H), 5.09-5.26 (m, 6H), 5.82-5.96 (m, 2H), 6.95 (dd,  $J = 7.8, 2.6, 1\text{H}$ ), 6.98 (dd,  $J = 8.0, 2.5, 1\text{H}$ ), 7.25-7.40 (m, 14H), 7.83 (m, 1H), 7.85 (d,  $J = 1.1, 1\text{H}$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ,  $70^{\circ}\text{C}$ ):  $\delta = 45.8, 49.0, 50.0, 68.2, 75.2, 82.1, 101.5, 117.4, 129.0, 129.4, 129.5, 130.0, 132.3, 136.0, 138.1, 140.7, 141.0, 156.3$ . IR (Film): 3293, 3064, 2935, 2118, 1701, 1406, 1252, 1013, 750, 697. MS (EI): 445 (<1)  $[M]^+$ , 354 (4), 310 (2), 228 (22), 217 (5), 184 (19), 128 (4), 91 (100). HRMS (ESI) ber. für  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{INNaO}_2$   $[M+\text{Na}]^+$ : 468.0431; gef. 468.0427. EA ber. für  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{INO}_2$  (445.3): C 56.64, H 4.53, N 3.15; gef. C 56.73, H 4.49, N 3.08.

**Benzyl-1-(2-iodphenyl)-but-3-in-2-ylformylmethylcarbammat (59).**

In eine Lösung von Enin **72** (231 mg, 0.52 mmol) in abs. Ethanol (10 ml) wurde bei  $-78^{\circ}\text{C}$  Ozon eingeleitet, bis eine anhaltend blaue Färbung vollständigen Umsatz anzeigte. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit Triphenylphosphin (290 mg, 1.11 mmol) versetzt und über Nacht auf RT erwärmt. Das RG wurde danach am RV eingengt



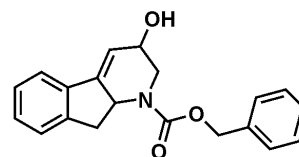
und der Rückstand durch FC ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/Hexan, 1:4) gereinigt. Ausbeute: 196 mg (0.44 mmol, 84%) farbloses Öl.

DC (EtOAc/Hexan, 1:1):  $R_f = 0.60$  (UV, Mostain).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), Rotamerengemisch (ca. 1:1):  $\delta = 2.39$  (d,  $J = 9.8, 2\text{H}$ ), 3.05-3.20 (m, 4H), 3.90-4.20 (m, 4H), 4.92 (d,  $J = 12.0, 1\text{H}$ ), 5.05 (d,  $J = 12.0, 1\text{H}$ ), 5.10 (s, 2H), 5.36 (t,  $J = 6.1, 1\text{H}$ ), 5.50 (t,  $J = 5.9, 1\text{H}$ ), 6.90 (m, 2H), 7.15 (d,  $J = 7.3, 1\text{H}$ ), 7.20-7.40 (m, 13H), 7.72 (d,  $J = 7.8, 1\text{H}$ ), 7.81 (d,  $J = 7.9, 1\text{H}$ ), 9.51 (s, 1H), 9.60 (s, 1H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), Rotamerengemisch (ca. 1:1):  $\delta = 44.5, 45.3, 48.6, 49.0, 53.5, 68.0, 68.3, 75.5, 80.1, 80.2, 100.8, 101.2, 128.1, 128.2, 128.3, 128.4, 128.6, 128.6, 128.9, 128.9, 130.8, 131.0, 135.5, 135.8, 138.7, 138.8, 139.7, 139.7, 155.1,$

155.4, 199.0. IR (Film): 3288, 3062, 3032, 2947, 2820, 2710, 2119, 1736, 1703, 1586, 1563, 1498, 1432, 751, 698. MS (EI): 447 (<1)  $[M]^+$ , 374 (1), 356 (6)  $[M-C_7H_7]^+$ , 312 (2), 276 (1), 230 (8), 217 (6), 186 (18), 156 (1), 128 (6), 91 (100). HRMS (ESI) ber. für  $C_{20}H_{18}INNaO_3$   $[M+Na]^+$ : 470.0224; gef. 470.0228. EA ber. für  $C_{20}H_{18}INO_3$  (447.3): C 53.71, H 4.06, N 3.13; gef. C 53.68, H 3.97, N 3.02.

### Benzyl-3-hydroxy-2,3,9,9a-tetrahydro-1H-indeno[2,1-b]pyridin-1-carboxylat (**74**).

Eine Lösung von Aldehyd **59** (54 mg, 0.12 mmol) in abs. Toluol (10 ml) wurde mit Argon gespült und nach 5 min mit Triethylboran (1.2 ml, 1.0 M in Hexan, 1.2 mmol) und schließlich Tris(trimethylsilyl)silan (41  $\mu$ l, 0.13 mmol) versetzt. Anschließend wurde



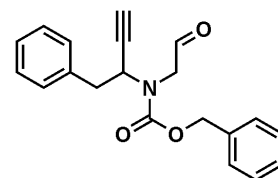
über 4 h Luft in die Reaktionslösung eingeleitet (Spritzenpumpe, total 10 ml) und das RG anschließend am RV eingengt. FC ( $SiO_2$ , EtOAc/Hexan, 1:4) des Rückstands lieferte 10 mg des leicht verunreinigten Hauptdiastereomers **74** als gelbes Öl (ca. 90%ig).

*Analytische Daten des Hauptdiastereomers:* DC (EtOAc/Hexan, 1:1):  $R_f$  = 0.42 (UV, Mostain).  $^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 1.83 (*br s*, 1H), 2.81 (*dd*,  $J$  = 15.2, 8.6, 1H), 3.10-3.30 (*m*, 1H), 3.53 (*dd*,  $J$  = 15.0, 7.5, 1H), 4.18 (*dd*,  $J$  = 11.8, 4.1, 1H), 4.40-4.50 (*m*, 1H), 4.62 (*tt*,  $J$  = 8.1, 2.9, 1H), 5.21 (*m*, 2H), 6.18 (*t*,  $J$  = 2.6, 1H), 7.24-7.44 (*m*, 9H).  $^{13}C$ -NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 38.0, 48.7, 57.9, 65.6, 67.5, 115.8, 120.7, 122.1, 125.5, 127.2, 128.1, 128.2, 128.6, 129.0, 136.4, 137.5, 142.2, 142.3, 156.3. IR (Film): 3417 (*br*), 2953, 1701, 1416, 1352, 1233, 1114, 1071, 837, 754, 698. MS (EI): 321 (6)  $[M]^+$ , 260 (5), 230 (7), 186 (4), 158 (100), 129 (27), 91 (67). HRMS (ESI) ber. für  $C_{20}H_{19}NNaO_3$   $[M+Na]^+$ : 344.1257; gef. 344.1259.

*Ausgewählte analytische Daten des Nebendiastereomers:* DC (EtOAc/Hexan, 1:1):  $R_f$  = 0.32 (UV, Mostain).

*Ausgewählte analytische Daten des Dehalogenierungsprodukts **73**:*

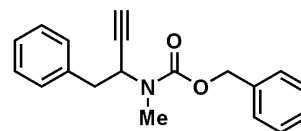
DC (EtOAc/Hexan, 1:1):  $R_f$  = 0.46 (UV, Mostain).  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ), Rotamerengemisch (ca. 1:1):  $\delta$  = 2.40 (*m*, 2H), 2.90-3.04 (*m*, 4H), 3.84-4.14 (*m*, 4H), 5.00-5.25 (*m*, 5H), 5.40 (*m*, 1H), 7.22-7.38 (*m*, 20H), 9.46 (*s*, 1H), 9.53 (*s*, 1H). MS (EI): 321 (<1)  $[M]^+$ , 248 (3), 230 (7), 186 (18), 91 (100). HRMS (ESI) ber. für  $C_{20}H_{19}NNaO_3$   $[M+Na]^+$ : 344.1257; gef. 344.1254.



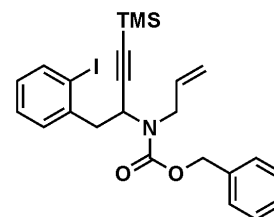


*Ausgewählte analytische Daten des Decarboxylierungsprodukts 76.*

DC (EtOAc/Hexan, 1:1):  $R_f = 0.64$  (UV, Mostain).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.33$  (*m*, 1H), 2.85-3.05 (*m*, 5H), 4.80-5.35 (*m*, 3H), 7.05-7.40 (*m*, 10H). MS (EI): 293 (<1)  $[M]^+$ , 202 (14), 158 (21), 91 (100). HRMS (ESI) ber. für  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NNaO}_2$   $[M+\text{Na}]^+$ : 316.1308; gef. 316.1305.

**Benzylallyl-1-(2-iodphenyl)-4-(trimethylsilyl)but-3-in-2-ylcarbammat (163).**

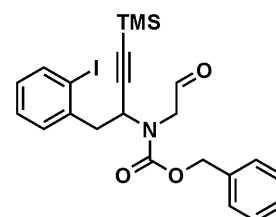
Einer Lösung von Alkin **72** (177 mg, 0.40 mmol) in abs. THF (4 ml) wurden Trifluormethyltrimethylsilan (125  $\mu\text{l}$ , 0.80 mmol) sowie kat. Mengen Cäsiumfluorid (ca. 1 mg) zugefügt. Das RG wurde 10 min bei RT gerührt und anschließend am RV eingengt. FC ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/Hexan, 1:4) des Rückstands lieferte **163** als farbloses Öl. Ausbeute: 180 mg (0.35 mmol, 87%).



DC (EtOAc/Hexan, 1:4):  $R_f = 0.54$  (UV, Mostain).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.00$  (*s*, 9H), 2.99 (*br s*, 2H), 3.99 (*br s*, 2H), 4.80-5.20 (*m*, 5H), 5.78 (*br s*, 1H), 6.76 (*br s*, 1H), 7.00-7.25 (*m*, 7H), 7.64 (*m*, 1H). IR (Film): 3064, 2957, 2177, 1704, 1647, 1587, 1505, 1250, 995, 843, 750, 697, 646. MS (EI): 517 (<1)  $[M]^+$ , 426 (1)  $[M-\text{C}_7\text{H}_7]^+$ , 300 (41), 256 (35), 217 (4), 185 (1), 131 (3), 91 (100). HRMS (ESI) ber. für  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{INNaO}_2\text{Si}$   $[M+\text{Na}]^+$ : 540.0826; gef. 540.0825.

**Benzylformylmethyl-1-(2-iodphenyl)-4-(trimethylsilyl)but-3-in-2-ylcarbammat (164).**

Einer Lösung von Enin **163** (98 mg, 0.19 mmol) in 1,4-Dioxan/ $\text{H}_2\text{O}$  (1:1, 8 ml) wurden nacheinander 2,6-Lutidin (44  $\mu\text{l}$ , 2.5%ig *w/w* in *t*-BuOH) sowie Natriumperodat (163 mg, 0.76 mmol) zugesetzt, das RG mit Argon gespült und anschließend 20 h bei RT gerührt. Danach wurde mit  $\text{H}_2\text{O}$  verdünnt und das RG mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert (3x 10 ml). Die organische Phase wurde über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und am RV eingengt. FC ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/Hexan, 1:7) des Rückstands lieferte **164** als farbloses Öl. Ausbeute: 52 mg (0.10 mmol, 53%).

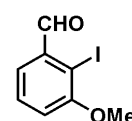


DC (EtOAc/Hexan, 1:2):  $R_f = 0.56$  (UV, Mostain).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), Rotamerenge-misch (ca. 1:1):  $\delta = -0.01$  (*s*, 9H), 0.00 (*s*, 9H), 2.93 (*d*,  $J = 7.5$ , 2H), 2.99 (*d*,  $J = 7.4$ , 2H), 3.76 (*d*,  $J = 18.7$ , 1H), 3.82 (*d*,  $J = 18.6$ , 1H), 3.97 (*d*,  $J = 18.9$ , 1H), 4.08 (*d*,  $J = 18.2$ , 1H), 4.82 (*d*,  $J = 12.0$ , 1H), 4.94 (*d*,  $J = 12.0$ , 1H), 4.95-5.02 (*m*, 2H), 5.20 (*t*,  $J = 7.5$ , 1H), 5.38 (*t*,  $J = 7.4$ , 1H), 6.74-6.83 (*m*, 2H), 7.01 (*d*,  $J = 6.5$ , 1H), 7.08 (*d*,  $J = 7.4$ , 1H), 7.10-7.25 (*m*, 12H),

7.61 (*d*,  $J = 7.8$ , 1H), 7.70 (*d*,  $J = 7.9$ , 1H), 9.42 (*s*, 1H), 9.49 (*s*, 1H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), Rotamerengemisch (ca. 1:1):  $\delta = 0.0, 44.8, 45.7, 49.8, 50.2, 53.7, 53.8, 68.4, 68.7, 93.5, 93.5, 101.4, 101.8, 101.8, 102.0, 128.5, 128.5, 128.7, 128.8, 129.0, 129.0, 129.1, 129.2, 129.3, 131.4, 131.6, 136.0, 136.3, 139.3, 139.4, 140.0, 140.1, 155.5, 155.9, 200.0, 200.1$ . IR (Film): 3063, 3033, 2958, 2816, 1709, 2177, 1736, 1706, 1427, 1250, 1207, 845, 759, 698, 645. MS (EI): 519 (<1)  $[M]^+$ , 428 (2)  $[M-\text{C}_7\text{H}_7]^+$ , 302 (32), 258 (46), 217 (5), 185 (3), 138 (2), 91 (100). HRMS (ESI) ber. für  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{INNaO}_3\text{Si}$   $[M+\text{Na}]^+$ : 542.0619; gef. 542.0612.

### 2-Iod-3-methoxybenzaldehyd (77).

Eine Lösung von *N,N,N'*-Trimethylethylendiamin (8.00 ml, 63.0 mmol) in abs. Toluol (100 ml) wurde bei 0°C tropfenweise mit *n*-BuLi (44.0 ml, 1.43 M in Hexan, 63.0 mmol) versetzt und das RG 15 min bei RT gerührt. Anschließend wurde wieder auf 0°C gekühlt und danach 3-Methoxybenzaldehyd (7.15 ml, 58.8 mmol) in einer Portion zugegeben. Das RG wurde 25 min bei RT gerührt und anschließend bei 0°C Phenyllithium (65.0 ml, 1.80 M in (*n*-Bu) $_2$ O, 118 mmol) über einen Tropftrichter zudosiert (45 min). Das RG wurde auf RT erwärmt, weitere 6 h gerührt und anschließend mit abs. THF (100 ml) verdünnt. Danach wurde bei -78°C unter starkem Rühren eine Lösung von Iod (60.0 g, 235 mmol) in abs. THF (100 ml) zugetropft (30 min), das RG auf RT erwärmt, weitere 12 h gerührt und danach mit EtOAc (150 ml) verdünnt. Der Ansatz wurde mit wässriger HCl-Lösung (2 M, 50 ml), ges.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (2x 50 ml) sowie ges. NaCl (50 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und filtriert. Einengen am RV bei  $T < 35^\circ\text{C}^{\text{a}}$  lieferte ein orange-braunes Öl, das mittels FC ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/Hexan, 1:4) gereinigt wurde und das Produkt als gelben Feststoff lieferte, der ohne weitere Reinigung eingesetzt wurde. UK aus EtOAc/Hexan lieferte das analytisch reine Produkt als nahezu farblosen Feststoff<sup>b</sup>). Ausbeute: 7.81 g (29.8 mmol, 51%, Lit. [12]: 54%).

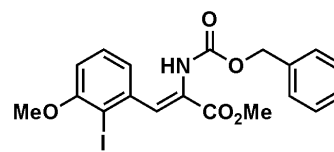


DC (EtOAc/Hexan, 1:1):  $R_f = 0.60$  (UV, Mostain).  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.95$  (*s*, 3H), 7.05 (*dd*,  $J = 8.0, 1.5$ , 1H), 7.38 (*dt*,  $J = 8.0, 0.7$ , 1H), 7.49 (*dd*,  $J = 7.7, 1.5$ , 1H), 10.19 (*s*, 1H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 56.9, 93.9, 116.1, 122.3, 129.5, 136.8, 158.3, 196.4$ . IR (KBr): 3068, 3027, 2944, 2850, 2740, 1686, 1670, 1564, 1464, 1429, 1270, 1014, 788. MS (EI): 262 (100)  $[M]^+$ , 247 (2), 234 (4), 218 (7), 203 (8), 191 (2), 164 (1), 133 (17), 119 (7), 104 (14), 92 (8), 76 (23). HRMS (EI) ber. für  $\text{C}_8\text{H}_7\text{IO}_2$   $[M]^+$ : 261.9491; gef. 261.9491. Smp.: 83-84°C (Lit.: 84°C). Die Daten entsprechen der Literatur [12].

**Anmerkungen.** a) Die Verbindung besitzt eine niedrige Sublimationstemperatur und sollte nicht über längere Zeiträume bei  $T > 35^\circ\text{C}$  am RV bzw. im HV getrocknet werden, um Ausbeuteverluste zu vermeiden. b) Bei Lagerung unter Lichtausschluss und  $T < 4^\circ\text{C}$  ist **77** über mehrere Monate stabil.

**(Z)-2-(Benzyloxycarbonylamino)-3-(2-iod-3-methoxyphenyl)acrylsäuremethylester (78).**

Zu einer Lösung des Phosphonats **65** (5.56 g, 16.8 mmol) in abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 ml) wurde DBU (2.54 ml, 16.7 mmol) zugetropft (5 min), und die leicht gelbe Reaktionslösung weitere 15 min gerührt. Anschließend wurde bei 0°C Aldehyd **77** (4.00 g, 15.3

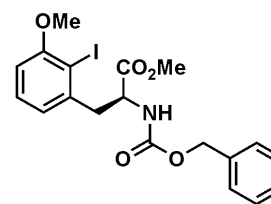


mmol) in mehreren Portionen zugegeben (10 min), das RG auf RT erwärmt und 45 min gerührt. Danach wurde mit EtOAc (50 ml) verdünnt und mit wässriger HCl-Lösung (2 M, 20 ml) sowie ges. NaCl (20 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und am RV eingengt. Das erhaltene gelbe Öl wurde auf Kieselgel adsorbiert und mittels FC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/Hexan, 1:4) gereinigt. Ausbeute: 6.00 g (12.8 mmol, 86%) schwach gelbes, zähes Öl, das nach HV-Trocknung langsam zu einem Feststoff erstarrte.

DC (EtOAc/Hexan, 1:2): R<sub>f</sub> = 0.38 (UV, Mostain). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.84 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 5.03 (s, 2H), 6.38 (br s, 1H), 6.71 (d, J = 8.2, 1H), 7.01 (d, J = 7.7, 1H), 7.21 (t, J = 8.0, 1H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.28-7.35 (m, 5H). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 52.8, 56.4, 67.4, 92.3, 110.4, 121.4, 125.9, 128.1, 128.2, 128.4, 129.0, 132.8, 135.8, 140.0, 153.3, 158.4, 165.2. IR (KBr): 3271, 3063, 3028, 3005, 2952, 2838, 1729, 1692, 1646, 1559, 1508, 1465, 1272, 1257, 1075, 770, 738, 695. MS (EI): 467 (<1) [M]<sup>+</sup>, 376 (3), 340 (43), 300 (2), 265 (3), 236 (6), 205 (16), 173 (12), 130 (3), 91 (100). HRMS (ESI) ber. für C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>INO<sub>5</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 490.0122; gef. 490.0118. EA ber. für C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>INO<sub>5</sub> (467.3): C 48.84, H 3.88, N 3.00; gef. C 48.79, H 3.83, N 2.97. Smp.: 88-89°C.

**(S)-Benzyl-1-(methoxycarbonyl)-2-(2-iod-3-methoxyphenyl)ethylcarbammat (55).**

Zu einer Lösung des Rhodium(I)-Katalysators **82**<sup>a)</sup> ((S,S)-Et-DUPHOS-Rh<sup>®</sup>) (200 mg, 0.28 mmol) in abs. EtOAc (150 ml) wurde **78** (17.1 g, 36.5 mmol) gegeben und die orange-rote Reaktionslösung bei 20 bar H<sub>2</sub>-Atmosphäre für 24 h im Autoklaven gerührt. Einengen des Gemisches am RV lieferte ein rot-braunes Öl, das mit-



tels FC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/Hexan, 1:2) gereinigt wurde. Ausbeute: 16.6 g (35.4 mmol, 97%) farbloses, zähes Öl, das nach HV-Trocknung langsam zu einem Feststoff erstarrte.

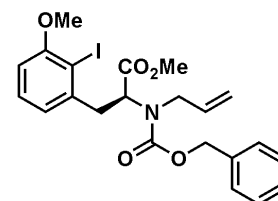
DC (EtOAc/Hexan, 1:1): R<sub>f</sub> = 0.46 (UV, Mostain). GC-MS (70\_20): t = 10.5. [α]<sub>D</sub> = - 5.0 (99% ee, c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>); chirale HPLC: MeCN/H<sub>2</sub>O = 50:50, 150 mm Chiralpak AD-RH, 0.5 ml min<sup>-1</sup> bei 35°C, t = 21.3 (major), 25.0 (minor). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.21 (dd, J = 13.9, 8.4, 1H), 3.37 (dd, J = 13.9, 6.0, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.73 (q, J = 8.2, 1H), 5.06 (s, 2H), 5.35 (d, J = 8.2, 1H), 6.68 (d, J = 8.1, 1H), 6.79 (d, J = 7.4, 1H), 7.19 (t, J = 7.9, 1H), 7.26-7.36 (m, 5H). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 43.0, 52.4, 54.1, 56.4, 66.8, 93.5, 109.4, 122.7, 128.0, 128.0, 128.4, 129.0, 136.2, 141.0, 155.5, 158.2, 172.0. IR (Film): 3339, 3064, 3006, 2951, 2838, 1722, 1567, 1520, 1465, 1264, 1214, 1075, 1015, 776, 739, 698.

**MS** (EI): 469 (3)  $[M]^+$ , 410 (2), 366 (7), 342 (32), 318 (6), 298 (9), 247 (16), 207 (9), 191 (34), 148 (6), 91 (100). **HRMS** (ESI) ber. für  $C_{19}H_{20}INNaO_5$   $[M+Na]^+$ : 492.0278; gef. 492.0277. **EA** ber. für  $C_{19}H_{20}INO_5$  (469.3): C 48.63, H 4.30, N 2.98; gef. C 48.71, H 4.26, N 2.95. **Smp.**: 81-82°C.

**Anmerkungen.** a) **82** ist kommerziell erhältlich von *Strem Chemicals*. Katalog-Nummer: 45-0151. CAS-Nummer: 142184-30-3.

**(S)-Benzyl-1-(methoxycarbonyl)-2-(2-iod-3-methoxyphenyl)ethylallylcarbammat (79).**

Zu einer Lösung von **55** (2.56 g, 5.44 mmol) in abs. DMF (20 ml) wurde bei 0°C Allyliodid (1.49 ml, 16.3 mmol) getropft (5 min). Anschließend wurde Natriumhydrid (150 mg, 6.25 mmol) über 1.5 h in mehreren Portionen<sup>a)</sup> zugegeben. Nach vollständigem Umsatz wurde das RG sofort mit ges.  $NH_4Cl$  gequench, auf RT erwärmt und am RV eingengt. Der Rückstand wurde in EtOAc (100 ml) aufgenommen, die Lösung mit  $H_2O$  (2x 20 ml) sowie ges. NaCl (20 ml) gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet, filtriert und am RV eingengt. FC ( $SiO_2$ , EtOAc/Hexan, 1:4) lieferte **79** als farbloses Öl. Ausbeute: 2.53 g (4.97 mmol, 91%).

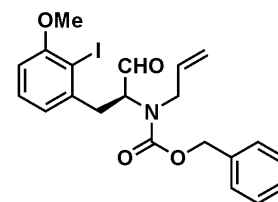


**DC** (EtOAc/Hexan, 1:1):  $R_f$  = 0.64 (UV, Mostain). **GC-MS** (80\_40):  $t$  = 11.5.  $[\alpha]_D = -175.4$  (98% ee,  $c$  = 1.0,  $CHCl_3$ ); chirale HPLC: Heptan/*i*-PrOH = 85:15, 250 mm Chiralcel OD-H, 0.5 ml  $min^{-1}$  bei 25°C,  $t$  = 15.1 (minor), 21.5 (major).  **$^1H$ -NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ ), Rotamerengemisch (ca. 1:1):  $\delta$  = 3.18-3.26 (m, 2H), 3.34 (dd,  $J$  = 13.9, 11.0, 1H), 3.51 (m, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.80 (dd,  $J$  = 15.7, 5.8, 1H), 3.86 (s, 6H), 3.90 (dd,  $J$  = 15.2, 5.8, 1H), 4.34-4.39 (m, 2H), 4.91-5.07 (m, 4H), 5.09 (d,  $J$  = 12.5, 1H), 5.16 (s, 2H), 5.23 (d,  $J$  = 12.5, 1H), 5.32-5.48 (m, 2H), 6.58 (d,  $J$  = 7.5, 1H), 6.63 (d,  $J$  = 7.6, 1H), 6.67 (d,  $J$  = 8.2, 2H), 7.07 (t,  $J$  = 7.8, 1H), 7.13 (t,  $J$  = 7.9, 1H), 7.31-7.37 (m, 10H).  **$^{13}C$ -NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ ), Rotamerengemisch (ca. 1:1):  $\delta$  = 39.8, 40.9, 51.6, 51.8, 52.2, 52.3, 56.5, 58.3, 59.2, 67.2, 67.6, 93.0, 109.1, 109.2, 117.7, 118.2, 123.9, 127.9, 128.0, 128.2, 128.4, 128.5, 128.5, 128.9, 129.0, 133.2, 133.3, 136.1, 136.7, 142.0, 142.3, 155.4, 155.5, 158.1, 158.1, 171.0. **IR** (Film): 3067, 3031, 3006, 2950, 2838, 1743, 1703, 1588, 1567, 1465, 1428, 1264, 1013, 927, 772, 699. **MS** (EI): 509 (1)  $[M]^+$ , 450 (3), 406 (8), 382 (26), 374 (12), 338 (2), 318 (4), 262 (2), 247 (8), 218 (19), 191 (14), 131 (4), 91 (100). **HRMS** (ESI) ber. für  $C_{22}H_{24}INNaO_5$   $[M+Na]^+$ : 532.0591; gef. 532.0592.

**Anmerkungen.** a) Die Zugabe von Natriumhydrid erfolgte kontinuierlich alle 15 min und der Umsatz wurde mittels DC verfolgt.

**(S)-Benzyl-allyl-1-formyl-2-(2-iod-3-methoxyphenyl)ethylcarbammat (80).**

Zu einer Lösung von **79** (2.50 g, 4.91 mmol) in abs. Toluol (30 ml) wurde bei  $-78^{\circ}\text{C}$  über 25 min (Spritzenpumpe) eine Lösung von Dibal-H (9.8 ml, 1.0 M in Hexan, 9.8 mmol) zugetropft. Nach weiteren 15 min wurde das RG langsam mit EtOAc (5 ml) versetzt (5 min) und auf RT erwärmt. Anschließend wurde mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (190 ml) sowie ges. Na/K-Tartrat (ROCHELLES Salz, 10 ml) ver-

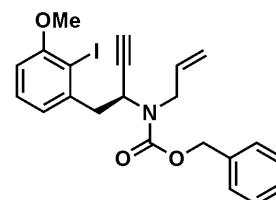


dünnt und solange gerührt, bis zwei klare Phasen entstanden waren. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wäßrige Phase mit  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert (2x 50 ml). Die vereinten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und am RV eingengt. FC ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/Hexan, 1:4) des Rückstands lieferte **80** als farbloses Öl. Ausbeute: 1.92 g (4.00 mmol, 82%).

DC (EtOAc/Hexan, 1:1):  $R_f = 0.63$  (UV, Mostain).  $[\alpha]_D = -189.6$  ( $c = 1.2$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), Rotamerengemisch (ca. 1:1):  $\delta = 2.86$  (dd,  $J = 15.7, 7.2$ , 2H), 3.12 (dd,  $J = 13.9, 10.7$ , 1H), 3.36 (dd,  $J = 13.9, 10.6$ , 1H), 3.54 (dd,  $J = 13.9, 4.3$ , 2H), 3.70 (s, 6H), 3.94-4.01 (m, 2H), 4.06-4.14 (m, 2H), 4.98-5.09 (m, 4H), 5.11 (dd,  $J = 12.3, 8.3$ , 2H), 5.26 (dd,  $J = 12.2, 4.3$ , 2H), 5.46-5.60 (m, 2H), 6.48 (d,  $J = 7.5$ , 1H), 6.62 (d,  $J = 7.5$ , 1H), 6.68 (dd,  $J = 7.2, 1.0$ , 2H), 7.10 (t,  $J = 7.9$ , 1H), 7.13 (t,  $J = 7.9$ , 1H), 7.35-7.39 (m, 10H), 9.55 (s, 1H), 9.62 (s, 1H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), Rotamerengemisch (ca. 1:1):  $\delta = 38.0, 39.0, 51.6, 51.9, 56.5, 64.7, 65.4, 67.5, 67.9, 92.5, 92.6, 109.1, 109.2, 118.3, 119.1, 123.6, 123.7, 128.1, 128.2, 128.4, 128.4, 128.6, 128.6, 129.1, 129.2, 132.7, 132.8, 135.5, 136.2, 141.8, 142.3, 155.2, 155.7, 158.1, 158.1, 198.1, 198.2$ . IR (Film): 3065, 3032, 3007, 2938, 2836, 2718, 1736, 1693, 1646, 1587, 1567, 1465, 1427, 1256, 991, 927, 768, 699. MS (EI): 479 (<1)  $[M]^+$ , 450 (50), 406 (43), 360 (16), 316 (2), 278 (2), 247 (7), 188 (4), 160 (3), 131 (2), 105 (3), 91 (100). HRMS (ESI) ber. für  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{INNaO}_4$   $[M+\text{Na}]^+$ : 502.0486; gef. 502.0490.

**(S)-Benzyl-allyl-1-(2-iod-3-methoxyphenyl)but-3-in-2-yl-carbammat (81).**

Zu einer Lösung von Phosphonat **161** (2.56 g, 13.4 mmol) in abs. THF/MeOH (4:1, 50 ml) wurde bei  $-78^{\circ}\text{C}$  Natriummethoxid (721 mg, 13.4 mmol) über 5 min in mehreren Portionen zugefügt. Das RG wurde weitere 20 min gerührt und anschließend eine Lösung von Aldehyd **80** (1.28 g, 2.67 mmol) in abs. THF (12 ml) zugetropft. Das RG wurde über 30 min auf RT erwärmt<sup>a)</sup> und sofort<sup>b)</sup> mit ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  versetzt. Danach wurde mit EtOAc (100 ml) und  $\text{H}_2\text{O}$  (20 ml) verdünnt und die organische Phase mit  $\text{H}_2\text{O}$  (2x 30 ml) sowie ges. NaCl (30 ml) gewaschen. Anschließend wurde über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und am RV eingengt. FC ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/Hexan, 1:4) des Rückstands lieferte **81** als farbloses Öl. Ausbeute: 960 mg (2.02 mmol, 76%).

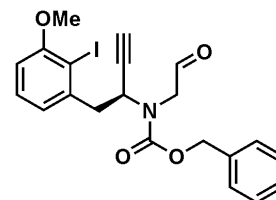


DC (EtOAc/Hexan, 1:1):  $R_f = 0.64$  (UV, Mostain). GC-MS (80\_40):  $t = 10.3$ .  $[\alpha]_D = -64.0$  (90% *ee*,  $c = 1.1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); chirale HPLC: Heptan/*i*-PrOH = 90:10, 250 mm Chiralpak AD,  $0.5 \text{ ml min}^{-1}$  bei  $25^\circ\text{C}$ ,  $t = 20.6$  (*major*),  $22.5$  (*minor*).  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ ,  $100^\circ\text{C}$ ), Rotamerengemisch (ca. 1:1):  $\delta = 3.12$  (*s*, 1H),  $3.13$  (*s*, 1H),  $3.21$  (*br s*, 2H),  $3.24$  (*br s*, 2H),  $3.83$  (*s*, 6H),  $3.87$  (*dt*,  $J = 6.2, 1.3$ , 1H),  $3.92$  (*dt*,  $J = 6.2, 1.3$ , 2H),  $3.98$  (*dt*,  $J = 5.3, 1.6$ , 2H),  $4.03$  (*dt*,  $J = 5.3, 1.6$ , 1H),  $5.00$  (*d*,  $J = 12.6$ , 2H),  $5.08$  (*d*,  $J = 12.5$ , 2H),  $5.10$  (*dq*,  $J = 10.3, 1.5$ , 2H),  $5.15$  (*dd*,  $J = 7.6, 2.5$ , 2H),  $5.20$  (*dq*,  $J = 17.2, 1.6$ , 2H),  $5.79$ - $5.92$  (*m*, 2H),  $6.83$ - $6.89$  (*m*, 4H),  $7.23$  (*t*,  $J = 7.9$ , 2H),  $7.27$ - $7.39$  (*m*, 10H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ ,  $100^\circ\text{C}$ ), Rotamerengemisch (ca. 1:1):  $\delta = 44.1, 46.7, 48.0, 56.1, 66.1, 75.1, 80.6, 92.9, 109.8, 115.9, 122.7, 126.9, 127.1, 127.6, 128.2, 134.1, 136.0, 140.5, 154.0, 157.6$ . IR (Film): 3290, 3066, 3031, 3007, 2938, 2837, 2117, 1700, 1647, 1588, 1567, 1498, 1465, 1427, 1406, 1294, 1263, 1014, 921, 767, 698, 672. MS (EI): 475 (<1)  $[M]^+$ , 384 (6), 340 (4), 304 (4), 247 (9), 228 (16), 213 (6), 184 (24), 158 (3), 105 (4), 91 (100). HRMS (ESI) ber. für  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{INO}_3$   $[M+H]^+$ : 476.0717; gef. 476.0718.

**Anmerkungen.** a) Die Umsatzkontrolle erfolgte bereits bei  $0^\circ\text{C}$  mittels GC-MS nach Aufarbeitung eines Aliquots mit ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  und EtOAc-Extraktion. b) Längeres Rühren des RG bei RT führte zu merklicher Epimerisierung; unter Anwendung obiger Vorschrift konnten jedoch stets Werte von 89-92% *ee* erzielt werden.

#### (S)-Benzyl-1-(2-iod-3-methoxyphenyl)-but-3-in-2-yl-(2-oxoethyl)carbammat (75).

Eine Lösung von Alken **81** (110 mg, 0.231 mmol) in 1,4-Dioxan/ $\text{H}_2\text{O}$  (3:1, 12 ml) wurde 5 min mit Argon gespült. Anschließend wurden 2,6-Lutidin (54  $\mu\text{l}$ , 0.46 mmol), Osmiumtetroxid (2.5%ig *w/w* in *t*-BuOH, 49  $\mu\text{l}$ , 4.0  $\mu\text{mol}$ ) und Natriumperiodat (197 mg, 0.921 mmol) zugegeben und die entstandene Suspension für 48 h bei RT gerührt. Danach wurde mit  $\text{H}_2\text{O}$  (5 ml) und  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30



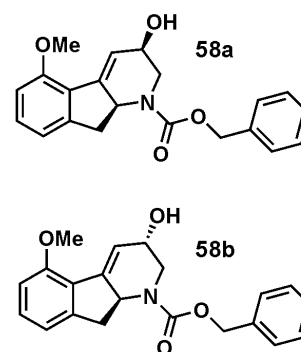
ml) verdünnt, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase erneut mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert (2x 10 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und am RV eingengt. FC ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/Hexan, 1:4) des Rückstands lieferte **75** als farbloses Öl. Ausbeute: 75.0 mg (0.157 mmol, 68%).

DC (EtOAc/Hexan, 1:1):  $R_f = 0.55$  (UV, Mostain).  $[\alpha]_D = -35.0$  ( $c = 0.7$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), Rotamerengemisch (ca. 1:1):  $\delta = 2.37$  (*d*,  $J = 2.2$ , 1H),  $2.40$  (*d*,  $J = 2.2$ , 1H),  $3.15$  (*m*, 2H),  $3.21$  (*m*, 2H),  $3.83$  (*s*, 3H),  $3.86$  (*s*, 3H),  $3.93$  (*d*,  $J = 18.8$ , 1H),  $3.98$  (*d*,  $J = 18.8$ , 1H),  $4.08$  (*d*,  $J = 18.7$ , 1H),  $4.17$  (*d*,  $J = 18.1$ , 1H),  $4.91$  (*d*,  $J = 12.0$ , 1H),  $5.04$  (*d*,  $J = 12.1$ , 1H),  $5.09$  (*s*, 2H),  $5.39$  (*dt*,  $J = 1.8, 7.4$ , 1H),  $5.53$  (*dt*,  $J = 1.8, 7.4$ , 1H),  $6.68$  (*dd*,  $J = 14.7, 8.1$ , 2H),  $6.78$  (*dd*,  $J = 7.4$ , 1H),  $6.89$  (*d*,  $J = 7.4$ , 1H),  $7.17$  (*q*,  $J = 8.0$ , 2H),  $7.22$ - $7.27$  (*m*, 4H),  $7.29$ - $7.36$  (*m*, 6H),  $9.51$  (*s*, 1H),  $9.60$  (*s*, 1H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), Rotamerenge-

misch (ca. 1:1):  $\delta$  = 44.6, 45.4, 48.4, 48.9, 53.4, 53.5, 56.4, 56.4, 67.9, 68.1, 75.3, 80.1, 80.2, 93.2, 93.6, 109.4, 123.2, 123.4, 127.9, 128.2, 128.2, 128.3, 128.4, 128.5, 128.8, 128.8, 135.4, 135.7, 140.5, 140.6, 154.9, 155.4, 158.1, 199.1. **IR** (Film): 3283, 3064, 3032, 3007, 2939, 2836, 2717, 2119, 1735, 1702, 1568, 1466, 1427, 1264, 766, 698. **MS** (EI): 477 (2)  $[M]^+$ , 386 (12), 342 (16), 306 (4), 247 (13), 186 (28), 158 (4), 115 (4), 91 (100). **HRMS** (ESI) ber. für  $C_{21}H_{20}INNaO_4$   $[M+Na]^+$ : 500.0329; gef. 500.0327.

### Benzyl-3-hydroxy-5-methoxy-2,3,9,9a-tetrahydro-1H-indeno[2,1-b]pyridin-1-carboxylat (**58**)

Eine Lösung von Aldehyd **75** (98 mg, 0.21 mmol) in abs. Toluol (20 ml) wurde mit Argon gespült und nach 5 min mit Triethylboran (1.0 M in Hexan, 4.2 ml, 4.2 mmol) und schließlich Tris(trimethylsilyl)silan (71  $\mu$ l, 0.23 mmol) versetzt. Anschließend wurde über 2 h Luft in die Reaktionslösung eingeleitet (Spritzenpumpe, total 12 ml) und das RG danach tropfenweise mit AcOH versetzt. Anschließend wurde mit EtOAc (50 ml) verdünnt, die Lösung mit ges.  $NaHCO_3$  (3x 10 ml),  $H_2O$  (10 ml) sowie ges. NaCl (10 ml) gewaschen, über  $Na_2SO_4$



getrocknet, filtriert und am RV eingengt. FC ( $SiO_2$ , EtOAc/Hexan, 1:4) des Rückstands lieferte die diastereomeren Boranaddukte als farblose Öle. Gesamtausbeute: 30 mg. *Umsetzung zum freien Alkohol*: Die Boranaddukte wurden in Toluol (2 ml) aufgenommen, mit einem Gemisch von wässriger  $H_2O_2$ -Lösung (30%ig *v/v*) und wässriger NaOH-Lösung (2 M) (je 1 ml, 1:1) versetzt (*Gasentwicklung!*) und die Lösung 1 h bei RT gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit ges. NaCl (2 ml) gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet, filtriert und am RV eingengt. Beide Diastereomere wurden separat isoliert. Ausbeute: 21 mg (0.060 mmol) **58a** als schwach gelber Feststoff, 5.0 mg (0.014 mmol) **58b** als farbloses Öl; gesamt 26 mg (0.074 mmol, 35%). UK von **58a** aus Toluol/Pentan lieferte geeignete Kristalle für eine Kristallstrukturanalyse (siehe Anhang).

*Analytische Daten von 58a*: DC (EtOAc/Hexan, 1:1):  $R_f$  = 0.40 (UV, Mostain).  $[\alpha]_D = +70.3$  ( $c = 0.4$ ,  $CH_2Cl_2$ ).  $^1H$ -NMR (300 MHz, DMSO- $D_6$ , 60°C):  $\delta$  = 2.67 (*dd*,  $J = 8.9, 2.7$ , 1H), 2.72 (*d*,  $J = 8.8$ , 1H), 3.16 (*s*, 1H), 3.37 (*dd*,  $J = 15.3, 7.7$ , 1H), 3.85 (*s*, 3H), 4.10 (*dd*,  $J = 12.3, 4.2$ , 1H), 4.21-4.30 (*m*, 1H), 4.49-4.58 (*m*, 1H), 5.16 (*dd*,  $J = 4.9, 1.8$ , 2H), 6.43 (*t*,  $J = 2.5$ , 1H), 6.87 (*dd*,  $J = 8.3, 4.3$ , 2H), 7.20 (*dd*,  $J = 8.3, 8.2$ , 1H), 7.30-7.38 (*m*, 1H), 7.38-7.42 (*m*, 4H).  $^{13}C$ -NMR (75 MHz, DMSO- $D_6$ , 60°C):  $\delta$  = 37.3, 47.7, 54.9, 56.4, 64.0, 66.1, 109.2, 117.1, 124.7, 127.2, 127.4, 128.0, 129.1, 136.5, 137.0, 142.9, 154.8, 155.3. **IR** (Film): 3419 (*br*), 2958, 2838, 1700, 1584, 1484, 1417, 1266, 1080, 769, 736, 699. **MS** (EI): 351 (6)  $[M]^+$ , 260 (1), 216 (3), 198 (3), 188 (100), 159 (12), 115 (4), 91 (29). **HRMS** (ESI) ber. für  $C_{21}H_{21}NNaO_4$   $[M+Na]^+$ : 374.1363; gef. 374.1363. **Smp.**: 144-145°C.

*Analytische Daten von 58b*: DC (EtOAc/Hexan, 1:1):  $R_f = 0.35$  (UV, Mostain).  $[\alpha]_D = +20.0$  ( $c = 0.6$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ,  $70^\circ\text{C}$ ):  $\delta = 2.77$  (*dd*,  $J = 15.3, 8.6$ , 2H), 3.19 (*dd*,  $J = 13.1, 2.3$ , 1H), 3.46 (*dd*,  $J = 15.5, 7.7$ , 1H), 3.90 (*s*, 3H), 4.05 (*dd*,  $J = 13.1, 3.0$ , 1H), 4.32-4.37 (*m*, 1H), 4.72-4.79 (*m*, 1H), 5.21 (*m*, 2H), 6.65 (*dd*,  $J = 6.8, 3.2$ , 1H), 6.83-6.89 (*m*, 2H), 7.24 (*t*,  $J = 8.0$ , 1H), 7.33-7.46 (*m*, 5H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (150 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta = 38.6$  (*br*), 48.7, 55.9, 57.8, 63.6, 67.5, 110.1, 121.8, 126.2, 128.6, 128.8, 129.4, 131.1, 138.4, 143.1, 144.7, 157.3. IR (Film): 3413 (*br*), 3064, 3032, 2954, 2924, 1700, 1605, 1585, 1484, 1455, 1267, 1085, 770, 738, 699. MS (EI): 351 (4)  $[M]^+$ , 333 (3), 260 (5), 216 (8), 188 (100), 159 (13), 115 (6), 91 (60). HRMS (ESI) ber. für  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NNaO}_4$   $[M+\text{Na}]^+$ : 374.1363; gef. 374.1367.

*Ausgewählte analytische Daten des Decarboxylierungsprodukts 83*:

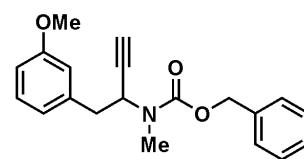
DC (EtOAc/Hexan, 1:1):  $R_f = 0.58$  (UV, Mostain).  $^1\text{H-NMR}$

(300 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ,  $70^\circ\text{C}$ ):  $\delta = 2.62$  (*d*,  $J = 2.4$ , 1H), 2.92 (*s*, 3H),

2.99 (*dd*,  $J = 8.3, 4.6$ , 2H), 3.76 (*s*, 3H), 5.03 (*m*, 2H), 5.20 (*m*,

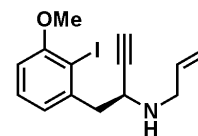
1H), 6.80 (*m*, 2H), 7.15-7.40 (*m*, 7H). MS (EI): 323 (2)  $[M]^+$ ,

232 (8), 202 (9), 188 (14), 158 (22), 121 (12), 91 (100). HRMS (ESI) ber. für  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NNaO}_3$   $[M+\text{Na}]^+$ : 346.1414; gef. 346.1417.



### *N*-Allyl-1-(2-iod-3-methoxyphenyl)but-3-in-2-amin (**86**).

Zu einer Lösung von Carbamat **81** (139 mg, 0.29 mmol) in abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurde HBr (0.6 ml, 30%ig *w/w* in AcOH) bei  $0^\circ\text{C}$  getropft. Das RG wurde 4 h bei  $0^\circ\text{C}$  gerührt, anschließend in eisgekühltes  $\text{H}_2\text{O}$  (20 ml) gegossen und mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (20 ml) verdünnt. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und die organische Phase erneut mit  $\text{H}_2\text{O}$  extrahiert (2x 10 ml).



Die gesamte wässrige Phase wurde mit ges.  $\text{NaHCO}_3$  neutralisiert (*Gasentwicklung!*) und anschließend mit  $\text{Et}_2\text{O}^{\text{a}}$  extrahiert (3x 30 ml). Die Etherextrakte wurden mit ges. NaCl gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und am RV eingengt. Man erhielt **86** als schwach braunes Öl<sup>b</sup>, das ohne weitere Reinigung eingesetzt wurde. Ausbeute: 80 mg (0.23 mmol, 80%).

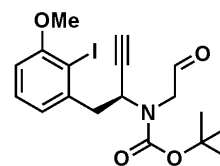
DC (EtOAc/Hexan, 1:1):  $R_f = 0.52$  (UV, Mostain).  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.57$  (*br s*, 1H), 2.28 (*d*,  $J = 2.2$ , 1H), 3.09 (*dd*,  $J = 13.4, 8.1$ , 1H), 3.20 (*dd*,  $J = 13.4, 6.6$ , 1H), 3.32 (*ddt*,  $J = 14.0, 6.4, 1.4$ , 1H), 3.52 (*ddt*,  $J = 14.0, 5.5, 1.6$ , 1H), 3.78-3.84 (*m*, 1H), 3.88 (*s*, 3H), 5.09 (*dq*,  $J = 10.2, 1.7$ , 1H), 5.19 (*dq*,  $J = 17.2, 1.7$ , 1H), 5.81-5.95 (*m*, 1H), 6.70 (*dd*,  $J = 8.2, 1.3$ , 1H), 6.96 (*dd*,  $J = 7.6, 1.4$ , 1H), 7.23 (*t*,  $J = 7.7$ , 1H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 47.0, 49.2, 49.8, 56.5, 72.4, 84.3, 93.4, 109.2, 116.3, 123.7, 128.7, 136.2, 142.3, 158.2$ . IR (Film): 3291, 2934, 2835, 1642, 1588, 1567, 1465, 1426, 1295, 1264, 994, 921, 778, 642. MS (EI): 341 (<1)  $[M]^+$ , 247 (2), 214 (8), 173 (1), 158 (2), 94 (100), 77 (4), 41 (24). HRMS (ESI) ber. für  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{INNaO}$   $[M+\text{Na}]^+$ : 364.0169; gef. 364.0171.



**Anmerkungen.** a) Zur Extraktion des freienamins wurde in weiteren Studien  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  als geeigneteres, weil stärker polares Lösungsmittel verwendet (z.B. zur Synthese von **101**) und sollte auch in diesem Fall verwendet werden; vgl. auch [13]. b) **86** dunkelt an der Luft rasch an und wurde deshalb stets nur als schwach braunes Öl erhalten; dies hat allerdings keinen Einfluss auf die Reaktivität oder Reinheit der Verbindung. Auf eine Drehwertbestimmung musste aufgrund der schlechten Lichtdurchlässigkeit der Probe jedoch verzichtet werden. *Stabilitätstest:*  $^1\text{H-NMR}$  einer bei RT an Luft für mehrere Wochen gelagerten Probe zeigte keine Zersetzungsprodukte.

**tert-Butyl-1-(2-iod-3-methoxyphenyl)but-3-in-2-yl-(2-oxoethyl)carbammat (**87**).**

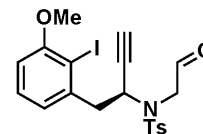
Eine Lösung von Amin **86** (30 mg, 0.09 mmol) in abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 ml) wurde bei  $0^\circ\text{C}$  mit  $\text{NEt}_3$  (25  $\mu\text{l}$ , 0.18 mmol), Di-*tert*-Butyldicarbonat (39 mg, 0.18 mmol) und kat. Mengen 4-Dimethylaminopyridin versetzt und weitere 2.5 h bei  $0^\circ\text{C}$  gerührt. Anschließend wurde  $\text{H}_2\text{O}$  zugegeben und mit  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert (3x 10 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit  $\text{H}_2\text{O}$  (2x 10 ml) sowie ges. NaCl (10 ml) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und am RV eingengt. FC ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/Hexan, 1:4) des Rückstands lieferte 40 mg (*quantitativ*) des Boc-geschützten Amins als farbloses Öl. DC (EtOAc/Hexan, 1:1):  $R_f = 0.66$  (UV, Mostain). Eine Lösung dieses Amins (65 mg, 0.15 mmol) in 1,4-Dioxan/ $\text{H}_2\text{O}$  (3:1, 2 ml) wurde 5 min mit Argon gespült und anschließend mit 2,6-Lutidin (30  $\mu\text{l}$ , 0.30 mmol), Osmiumtetroxid (30  $\mu\text{l}$ , 2.5%ig *w/w* in *t*-BuOH) und Natriumperodat (128 mg, 0.60 mmol) versetzt. Die entstandene Suspension wurde 6 h bei RT gerührt, mit  $\text{H}_2\text{O}$  (5 ml) verdünnt und mit EtOAc extrahiert (3x 10 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und am RV eingengt. FC ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/Hexan, 1:4) des Rückstands lieferte **87** als farbloses Öl. Ausbeute: 36 mg (0.08 mmol, 54%).



DC (EtOAc/Hexan, 1:1):  $R_f = 0.60$  (UV, Mostain).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), Rotamerengemisch (ca. 1:1):  $\delta = 1.23$  (s, 9H), 1.36 (s, 9H), 2.36 (m, 1H), 2.43 (d,  $J = 2.2$ , 1H), 3.05 (dd,  $J = 13.8, 9.5$ , 1H), 3.16 (dd,  $J = 13.6, 7.5$ , 1H), 3.20-3.28 (m, 2H), 3.89 (m, 8H), 4.07 (br s, 1H), 4.12 (m, 1H), 5.33 (m, 1H), 5.51 (m, 1H), 6.68-6.80 (m, 3H), 6.92 (d,  $J = 7.5$ , 1H), 7.22 (t,  $J = 7.9$ , 2H), 9.50 (s, 1H), 9.57 (s, 1H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), Rotamerengemisch (ca. 1:1):  $\delta = 11.1, 14.1, 14.2, 21.0, 23.1, 23.3, 28.0, 28.0, 29.1, 30.1, 41.9, 44.8, 45.7, 48.0, 48.1, 52.8, 53.6, 56.5, 56.6, 60.4, 65.3, 74.6, 74.8, 80.7, 81.3, 81.5, 93.5, 93.8, 109.3, 109.5, 123.1, 123.5, 128.8, 129.0, 140.9, 154.0, 154.5, 158.2, 199.9$ . IR (Film): 3278 (br), 2974, 1736, 1690, 1567, 1262, 1161, 767. MS (EI): 443 (<1)  $[M]^+$ , 387 (8), 343 (13), 314 (8), 284 (7), 248 (24), 216 (18), 196 (12), 158 (16), 96 (100), 57 (99). HRMS (ESI) ber. für  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{INNaO}_4$   $[M+\text{Na}]^+$ : 466.0486; gef. 466.0486.

**(S)-N-(1-(2-iod-3-methoxyphenyl)-but-3-in-2-yl)-4-methyl-N-(2-oxoethyl)phenylsulfonamid (88).**

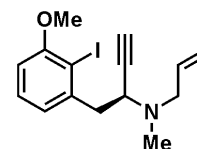
Eine Lösung von Amin **86** (52 mg, 0.15 mmol) in abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) wurde bei 0°C mit NEt<sub>3</sub> (42 µl, 0.30 mmol) und *para*-Toluolsulfonsäurechlorid (27 mg, 0.17 mmol) versetzt. Anschließend wurde auf RT erwärmt und nach 30 min (kein Umsatz gemäß DC) kat. Mengen 4-Dimethylaminopyridin zugefügt. Das RG wurde 24 h bei RT gerührt und anschließend mit H<sub>2</sub>O verdünnt. Danach wurde mit Et<sub>2</sub>O extrahiert (3x 10 ml) und die vereinigten organischen Phasen mit H<sub>2</sub>O sowie ges. NaCl (je 10 ml) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und am RV eingengt. FC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/Hexan, 1:4) des Rückstands lieferte 40 mg (0.08 mmol, 55%) des Tosyl-geschützten Amins als farbloses Öl. DC (EtOAc/Hexan, 1:2): R<sub>f</sub> = 0.46 (UV, Mostain). Dieses wurde in abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml) aufgenommen und in die Lösung anschließend bei -78°C solange Ozon engeleitet, bis eine schwach blaue Färbung vollständigen Umsatz anzeigte. Überschüssiges Ozon wurde mit Argon ausgetrieben, das RG anschließend mit Triphenylphosphin (35 mg, 0.14 mmol) versetzt und weitere 2 h bei RT gerührt. Danach wurde am RV eingengt und FC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/Hexan, 1:4) des Rückstands lieferte 30 mg (0.06 mmol, 69%) **88** als farbloses Öl.



DC (EtOAc/Hexan, 1:1): R<sub>f</sub> = 0.48 (UV, Mostain). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.18 (*d*, *J* = 2.3, 1H), 2.41 (*s*, 3H), 3.08 (*dd*, *J* = 13.5, 8.7, 1H), 3.23 (*dd*, *J* = 13.5, 7.2, 1H), 3.88 (*m*, 5H), 5.18 (*m*, 1H), 6.71 (*m*, 1H), 6.85 (*m*, 1H), 7.22 (*t*, *J* = 8.0, 1H), 7.26 (*d*, *J* = 7.8, 2H), 7.67 (*m*, 2H), 9.72 (*m*, 1H). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 21.6, 45.6, 50.2, 53.4, 56.5, 75.7, 78.8, 93.4, 109.6, 123.5, 127.9, 128.9, 129.7, 134.9, 139.9, 144.2, 158.3, 199.2. MS (EI): 497 (<1) [M]<sup>+</sup>, 342 (14), 250 (100), 215 (10), 186 (15), 155 (85), 91 (65). HRMS (ESI) ber. für C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>INNaO<sub>4</sub>S [M+Na]<sup>+</sup>: 520.0050; gef. 520.0047.

**N-Allyl-1-(2-iod-3-methoxyphenyl)-N-methylbut-3-in-2-amin (89).**

Eine Lösung von Amin **86** (55 mg, 0.16 mmol) in abs. MeCN (4 ml) wurde mit einer wässrigen Formaldehyd-Lösung (0.14 ml, 35%ig *w/w*, 0.80 mmol) und Natriumcyanoborhydrid (50 mg, 0.80 mmol) versetzt. Das RG wurde für weitere 23 h bei RT gerührt<sup>a)</sup> und anschließend mit H<sub>2</sub>O verdünnt. Danach wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert (3x 10 ml) und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl (10 ml) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und am RV eingengt. FC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/Hexan, 1:4) des Rückstands lieferte **89** als farbloses Öl. Ausbeute: 41 mg (0.11 mmol, 71%).

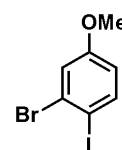


DC (EtOAc/Hexan, 1:1): R<sub>f</sub> = 0.64 (UV, Mostain). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.25 (*d*, *J* = 2.2, 1H), 2.33 (*s*, 3H), 3.02-3.10 (*m*, 2H), 3.13-3.24 (*m*, 2H), 3.87 (*m*, 4H), 5.10-5.14 (*m*, 1H), 5.17-5.23 (*m*, 1H), 5.83 (*m*, 1H), 6.69 (*dd*, *J* = 8.2, 1.2, 1H), 6.94 (*dd*, *J* = 7.6, 1.3, 1H),

7.22 (*t*, *J* = 8.0, 1H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 37.6, 44.6, 54.9, 56.5, 58.2, 74.2, 80.1, 93.4, 109.0, 117.6, 123.7, 128.5, 135.8, 142.7, 158.0. **IR** (Film): 3291, 3074, 2939, 2836, 2792, 1643, 1589, 1567, 1465, 1426, 1297, 1264, 996, 922, 772, 640. **MS** (EI): 355 (<1) [*M*]<sup>+</sup>, 247 (1), 228 (5), 108 (100), 41 (11). **HRMS** (ESI) ber. für  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{INO}$  [*M*+*H*]<sup>+</sup>: 356.0506; gef. 356.0509.

**Anmerkungen.** a) Die Umsatzkontrolle erfolgte mittels DC nach Verdünnung eines Aliquots mit  $\text{H}_2\text{O}$  und Extraktion mit EtOAc.

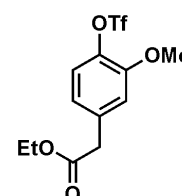
**3-Brom-4-iodanisol (56).** Darstellung analog einer allgemeinen Methode von ORITO *et al.* [14]: Quecksilber(II)oxid (3.25 g, 15.0 mmol), 3-Bromanisol (1.90 ml, 15.0 mmol) und Iod (3.81 g, 15.0 mmol) wurden in abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (90 ml) suspendiert und für 41 h bei RT gerührt. Anschließend wurden erneut Quecksilber(II)oxid (3.25 g, 15.0 mmol) und Iod (3.81 g, 15.0 mmol) zugegeben und das RG weitere 24 h gerührt. Der Ansatz wurde filtriert und das Filtrat mit ges.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (3x 50 ml) sowie  $\text{H}_2\text{O}$  (1x 50 ml) gewaschen. Die organische Phase wurde über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und am RV zu einem gelben Öl eingengt. FC ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/Hexan, 1:4) lieferte Verbindung **56** als schwach gelbes Öl, die gemäß NMR noch Spuren anderer Isomere enthielt, aber ohne weitere Reinigung eingesetzt wurde. Ausbeute: 3.30 g (10.5 mmol, 70%).



DC (EtOAc/Hexan, 1:10):  $R_f$  = 0.31 (UV). **GC-MS** (70\_20): *t* = 8.8.  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 3.78 (*s*, 3H), 6.60 (*dd*, *J* = 8.8, 2.9, 1H), 7.19 (*d*, *J* = 2.9, 1H), 7.69 (*d*, *J* = 8.8, 1H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 55.6, 89.5, 115.3, 118.4, 129.9, 140.2, 160.1. **IR** (film): 3083, 3004, 2960, 2935, 2833, 1580, 1557, 1468, 1388, 1371, 1287, 1262, 1226, 1182, 1093, 1036, 1000, 860, 843, 801, 680. **MS** (EI): 312 (100) [*M*]<sup>+</sup>, 297 (16), 269 (9), 170 (14), 75 (9), 63 (37). **HRMS** (EI) ber. für  $\text{C}_7\text{H}_6\text{BrIO}$  [*M*]<sup>+</sup>: 311.8647; gef. 311.8645. **EA** ber. für  $\text{C}_7\text{H}_6\text{BrIO}$  (312.9): C 26.87, H 1.93; gef. C 26.96, H 2.10.

### Trifluormethyl-4-((ethoxycarbonyl)methyl)-2-methoxybenzolsulfonat (92).

Zu einer stark gerührten Lösung von 4-Hydroxy-3-methoxyphenylethylsäureethylester (2.78 g, 13.2 mmol) in abs. Pyridin (15 ml) wurde bei 0°C Trifluormethansulfonsäureanhydrid (2.45 ml, 14.5 mmol) getropft und das RG anschließend auf RT erwärmt. Nach 3 h wurde das RG in  $\text{H}_2\text{O}$  (100 ml) gegossen und mit  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert (2x 50 ml). Die organische Phase wurde nacheinander mit  $\text{H}_2\text{O}$  (20 ml), wässriger HCl-Lösung (2 M, 2x 20 ml),  $\text{H}_2\text{O}$  (20 ml) und ges. NaCl (20 ml) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und am RV zu einem

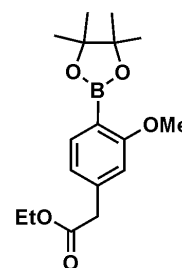


gelb-orangenem Öl eingengt, welches bei HV-Trocknung zu einem schwach gelben Feststoff kristallisierte. Ausbeute: 4.45 g (12.4 mmol, 96%).

DC (EtOAc/Hexan, 1:2):  $R_f = 0.43$  (UV,  $\text{KMnO}_4$ ).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.27$  (*t*,  $J = 7.1$ , 3H), 3.61 (*s*, 2H), 3.91 (*s*, 3H), 4.19 (*q*,  $J = 7.1$ , 2H), 6.88 (*dd*,  $J = 8.3, 2.0$ , 1H), 6.99 (*d*,  $J = 1.9$ , 1H), 7.15 (*d*,  $J = 8.3$ , 1H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 14.1, 41.1, 56.2, 61.1, 114.2, 118.7$  (*q*,  $J_{\text{C-F}} = 320$ ), 121.7, 122.3, 135.7, 137.8, 151.3, 170.7. IR (KBr): 3130, 3073, 2985, 2944, 1732, 1609, 1510, 1425, 1206, 1138, 1030, 876, 628. MS (EI): 342 (34) [ $M$ ]<sup>+</sup>, 269 (21), 209 (100), 137 (99), 107 (19). HRMS (ESI) ber. für  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NaO}_6\text{S}$  [ $M+\text{Na}$ ]<sup>+</sup>: 365.0277; gef. 365.0278. Smp.: 55-56°C.

#### Ethyl-2-(3-methoxy-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,2,3-dioxaborolan-2-yl)phenyl)acetat (**57**).

Zu einer Suspension von  $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$  (33.0 mg, 0.045 mmol) in abs. 1,4-Dioxan (5 ml) wurden nacheinander Triflat **92** (513 mg, 1.50 mmol), abs.  $\text{NEt}_3$  (0.60 ml, 4.50 mmol) und Pinakolboran (0.33 ml, 2.25 mmol) gegeben. Die nun rötlich gefärbte, klare Lösung wurde 4.5 h bei 100°C gerührt<sup>a)</sup> und anschließend bei RT mit MTBE (50 ml) verdünnt. Anschließend wurde mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen (3x 10 ml) und die organische Phase am RV zu einem schwarz-braunen Öl eingengt. Dieses wurde in EtOAc aufgenommen, die Lösung über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und am RV eingengt. FC ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/Hexan, 1:4) lieferte **57** als farbloses Öl. Ausbeute: 256 mg (0.800 mmol, 53%).

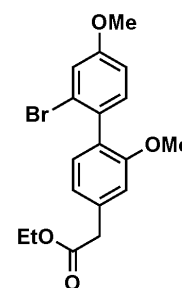


DC (EtOAc/Hexan, 1:1):  $R_f = 0.50$  (UV,  $\text{KMnO}_4$ ).  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.23$  (*t*,  $J = 7.1$ , 3H), 1.34 (*s*, 12H), 3.59 (*s*, 2H), 3.83 (*s*, 3H), 4.13 (*q*,  $J = 7.1$ , 2H), 6.79 (*s*, 1H), 6.86 (*d*,  $J = 7.5$ , 1H), 7.63 (*d*,  $J = 7.5$ , 1H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 13.9, 25.6, 41.6, 55.6, 60.6, 83.2, 111.2, 120.9, 136.7, 138.5, 164.1, 171.0$ .  $^{11}\text{B-NMR}$  (128 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 31.6$ . IR (Film): 2979, 2935, 1737, 1611, 1566, 1506, 1464, 1414, 1353, 1274, 1146, 860. MS (EI): 320 (100) [ $M$ ]<sup>+</sup>, 305 (20), 289 (9), 262 (6), 247 (49), 234 (8), 220 (52), 204 (16), 191 (11), 177 (27), 147 (24), 131 (6), 118 (18), 104 (13), 91 (9). HRMS (ESI) ber. für  $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{BNaO}_5$  [ $M+\text{Na}$ ]<sup>+</sup>: 343.1687; gef. 343.1686.

**Anmerkungen.** a) Die Umsatzkontrolle erfolgte durch GC-MS (Methode 70\_20).  $t = 10.4$ .

**Ethyl-2-(2'-brom-2,4'-dimethoxybiphenyl-4-yl)acetat (93).**

Pinakolboronester **57** (240 mg, 0.750 mmol) und Bromiodanisol **56** (188 mg, 0.601 mmol) wurden in einer Mischung von Toluol und wässriger  $K_2CO_3$ -Lösung (1 M) (1:1, 8 ml) gelöst. Die Lösung wurde für 10 min mit Argon gespült bevor  $Pd(dppf)_2Cl_2(CH_2Cl_2)$  (22 mg, 30  $\mu$ mol) zugefügt wurde. Das RG wurde 1 h bei 95°C gerührt<sup>a)</sup> und anschließend bei RT mit  $H_2O$  verdünnt. Danach wurde mit EtOAc extrahiert (3x 10 ml), die organische Phase mit  $H_2O$  (2x 10 ml) und ges. NaCl (10 ml) gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet, filtriert und am RV eingengt. FC ( $SiO_2$ , EtOAc/Hexan, 1:4) des Rückstands lieferte **93** als farbloses Öl. Ausbeute: 161 mg (0.425 mmol, 71%).

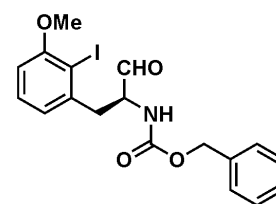


DC (EtOAc/Hexan, 1:1):  $R_f = 0.58$  (UV, Mostain).  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 1.30$  (*t*,  $J = 7.1$ , 3H), 3.67 (*s*, 2H), 3.79 (*s*, 3H), 3.83 (*s*, 3H), 4.20 (*q*,  $J = 7.1$ , 2H), 6.89-6.95 (*m*, 3H), 7.11 (*d*,  $J = 7.5$ , 1H), 7.19 (*d*,  $J = 8.5$ , 1H), 7.22 (*d*,  $J = 2.6$ , 1H).  $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 14.2$ , 41.5, 55.4, 55.6, 60.9, 111.9, 113.2, 117.7, 121.1, 124.3, 128.6, 131.2, 131.6, 131.9, 135.1, 156.7, 159.1, 171.4. IR (Film): 2979, 2960, 2837, 1734, 1602, 1485, 1280, 1162, 1036, 850. MS (EI): 378 (100)  $[M]^+$ , 305 (64), 284 (38), 225 (18), 211 (42), 196 (10), 168 (12), 139 (11). HRMS (ESI) ber. für  $C_{18}H_{19}BrNaO_4$   $[M+Na]^+$ : 401.0359; gef. 401.0363.

*Anmerkungen.* a) Die Umsatzkontrolle erfolgte durch GC-MS (Methode 70\_20):  $t = 12.3$ .

**Abschluss der Formalsynthese:****(S)-Benzyl-1-(2-iod-3-methoxyphenyl)-3-oxopropan-2-ylcarbammat (96).**

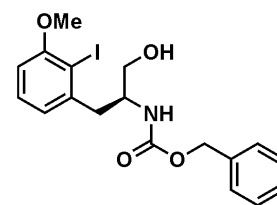
Zu einer Lösung von Ester **55** (4.80 g, 10.2 mmol) in abs. Toluol (50 ml) wurde bei  $-78^\circ C^a)$  über einen Zeitraum von 2.5 h (Spritzenpumpe) eine Lösung von Dibal-H (21 ml, 1.0 M in Hexan, 21 mmol) zugetropft. Nach weiteren 15 min wurde abs. EtOAc (20 ml) über 30 min zugetropft (Spritzenpumpe) und das RG anschließend innerhalb von 1.5 h auf RT erwärmt. Danach wurde mit EtOAc (150 ml) und ges. Na/K-Tartrat (ROCHELLEs Salz, 20 ml) verdünnt und solange gerührt, bis zwei Phasen entstanden waren. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert (2x 30 ml). Die vereinten organischen Phasen wurden über  $Na_2SO_4$  getrocknet, filtriert und am RV zu einem farblosen Feststoff eingengt. Das erhaltene Rohprodukt enthielt noch kleinere Mengen des Alkohols **97** (5-10% gemäß  $^1H$ -NMR), wurde jedoch ohne weitere Aufarbeitung direkt für die nächste Stufe eingesetzt<sup>b)</sup>. Ausbeute: 4.48 g (entspricht 9.18 mmol Aldehyd, 90%). Zur weiteren Reinigung kann **96** aus EtOAc umkristallisiert werden.



DC (EtOAc/Hexan, 1:1):  $R_f = 0.43$  (UV, Mostain).  $[\alpha]_D = -32.7$  ( $c = 0.7$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.23$  (*dd*,  $J = 14.0, 8.4$ , 1H), 3.41 (*dd*,  $J = 14.0, 6.0$ , 1H), 3.87 (*s*, 3H), 4.53 (*q*,  $J = 6.8$ , 1H), 5.08 (*s*, 2H), 5.39 (*d*,  $J = 6.3$ , 1H), 6.69 (*d*,  $J = 8.1$ , 1H), 6.81 (*d*,  $J = 7.4$ , 1H), 7.19 (*t*,  $J = 7.9$ , 1H), 7.30-7.38 (*m*, 5H), 9.68 (*s*, 1H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 40.3, 56.5, 60.4, 67.1, 93.4, 109.4, 123.1, 128.1, 128.2, 128.5, 129.2, 136.1, 140.8, 155.9, 158.4, 198.4$ . IR (KBr): 3314, 3060, 2965, 2940, 2894, 2838, 2750, 1729, 1673, 1533, 1464, 1276, 1265, 737, 696. MS (EI): 439 (2)  $[M]^+$ , 410 (16), 366 (19), 320 (5), 312 (3), 247 (8), 91 (100). HRMS (ESI) ber. für  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{INNaO}_4$   $[M+\text{Na}]^+$ : 462.0173; gef. 462.0173. EA ber. für  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{INO}_4$  (439.2): C 49.22, H 4.13, N 3.19; gef. C 49.30, H 4.21, N 3.08. Smp.: 136-137°C.

*Analytische Daten des Alkohols 97.*

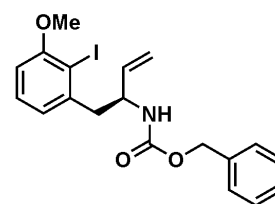
DC (EtOAc/Hexan, 1:1):  $R_f = 0.26$  (UV, Mostain).  $[\alpha]_D = -47.0$  ( $c = 1.2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ , 70°C):  $\delta = 2.87$  (*m*, 1H), 2.92 (*dd*,  $J = 13.9, 9.3$ , 1H), 3.09 (*dd*,  $J = 13.9, 5.2$ , 1H), 3.54-3.68 (*m*, 2H), 3.85 (*s*, 3H), 3.96-4.08 (*m*, 1H), 4.90-5.02 (*m*, 2H), 5.44 (*br s*, 1H), 6.79 (*dd*,  $J = 8.2, 1.4$ , 1H), 6.92 (*dd*,  $J = 7.6, 1.4$ , 1H), 7.23 (*dd*,  $J = 7.9, 7.8$ , 1H), 7.27-7.37 (*m*, 5H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ , 70°C):  $\delta = 43.5, 54.8, 57.5, 65.2, 66.9, 94.1, 110.7, 124.4, 128.6, 128.8, 129.5, 130.1, 138.6, 144.7, 157.2, 159.6$ . IR (KBr): 3332 (*br*), 3064, 3032, 2935, 2874, 1696, 1540, 1464, 1425, 1262, 1078, 1054, 1013. MS (EI): 441 (<1)  $[M]^+$ , 410 (4)  $[M-\text{CH}_3\text{O}]^+$ , 366 (8), 314 (14), 270 (8), 247 (10), 206 (6), 194 (25), 150 (23), 121 (4), 91 (100). HRMS (ESI) ber. für  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{INNaO}_4$   $[M+\text{Na}]^+$ : 464.0329; gef. 464.0333. EA ber. für  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{INO}_4$  (441.3): C 48.99, H 4.57, N 3.17; gef. C 48.71, H 4.54, N 3.08. Smp.: 92°C.



*Anmerkungen.* a) Bei Durchführung der Reaktion ist eine genaue Temperaturkontrolle essentiell, um den Anteil am vollständig reduzierten Alkohol **97** möglichst gering zu halten. Unter Anwendung obiger Vorschrift konnte der Aldehyd stets mit einer Selektivität >90% erhalten werden. b) Zur vollständigen Charakterisierung wurden Aldehyd und Alkohol durch FC ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/Hexan, 1:2) getrennt.

**(S)-Benzyl-1-(2-iodo-3-methoxyphenyl)but-3-en-2-yl-carbamate (98).**

a) *Synthese aus umkristallisiertem Aldehyd:* Einer Lösung von Phosphoran **99** (700 mg, 2.53 mmol) in abs. Toluol (60 ml) wurde bei 0°C der Aldehyd **96** (379 mg, 0.863 mmol) in einer Portion zugegeben. Das RG wurde 1 h bei 0°C gerührt und anschließend mit ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  versetzt. Bei RT wurde das RG mit EtOAc (100 ml) sowie  $\text{H}_2\text{O}$  (30 ml) verdünnt, die organische Phase abgetrennt, mit ges. NaCl (20 ml) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und am RV eingengt. Der



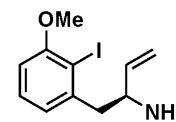
Rückstand wurde auf Kieselgel adsorbiert und anschließend durch FC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/Hexan, 1:4) gereinigt. Ausbeute: 315 mg (0.720 mmol, 84%) farbloser Feststoff.

*b) Synthese mit Aldehyd-/Alkoholrogemisch:* Einer Lösung von Phosphoran **99** (667 mg, 2.41 mmol) in abs. Toluol (60 ml) wurde bei 0°C das Aldehyd-/Alkoholgemisch (530 mg, enthält 5% Alkohol, ca. 1.10 mmol) in einer Portion zugefügt. Das RG wurde 1 h bei 0°C gerührt und anschließend mit ges. NH<sub>4</sub>Cl versetzt. Bei RT wurde das RG mit EtOAc (100 ml) sowie H<sub>2</sub>O (30 ml) verdünnt, die organische Phase abgetrennt, mit ges. NaCl (20 ml) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und am RV eingengt. Der Rückstand wurde auf Kieselgel adsorbiert und anschließend durch FC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/Hexan, 1:4) gereinigt. Ausbeute: 320 mg (0.73 mmol, 60%) farbloser Feststoff.

DC (EtOAc/Hexan, 1:1): R<sub>f</sub> = 0.64 (UV, Mostain). [α]<sub>D</sub> = -16.7 (97% ee, c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>); chirale HPLC: Heptan/*i*-PrOH = 80:20, 250 mm Chiralpak AD, 0.5 ml min<sup>-1</sup> bei 25 °C, t = 17.7 (minor), 21.9 (major). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ = 2.89 (dd, J = 13.6, 9.8, 1H), 3.07 (dd, J = 13.8, 5.2, 1H), 3.83 (s, 3H), 4.50 (m, 1H), 4.95 (m, 2H), 5.09 (dt, J = 10.4, 1.4, 1H), 5.18 (dt, J = 17.2, 1.5, 1H), 5.76 (d, J = 7.6, 1H), 5.87 (ddd, J = 17.1, 10.4, 5.7, 1H), 6.78 (dd, J = 8.2, 1.1, 1H), 6.88 (dd, J = 7.6, 1.0, 1H), 7.23 (t, J = 8.0, 1H), 7.24-7.36 (m, 5H). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ = 46.4, 54.3, 57.1, 66.5, 93.5, 110.2, 115.0, 124.3, 128.3, 128.6, 129.3, 129.8, 138.3, 139.5, 143.7, 156.5, 159.1. IR (KBr): 3308, 3073, 2964, 2836, 1697, 1643, 1550, 1465, 1265, 990, 919, 777, 755, 696. MS (EI): 346 (1) [M-C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>]<sup>+</sup>, 310 (2) [M-I]<sup>+</sup>, 266 (10), 247 (9), 190 (12), 146 (19), 91 (100). HRMS (ESI) ber. für C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>INO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 438.0561; gef. 438.0561. EA ber. für C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>INO<sub>3</sub> (437.3): C 52.19, H 4.61, N 3.20; gef. C 52.05, H 4.61, N 3.15. Smp.: 87-88°C.

#### (S)-1-(2-Iod-3-methoxyphenyl)-but-3-en-2-amin (**101**).

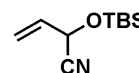
Zu einer Lösung von Carbat **98** (2.74 g, 6.27 mmol) in abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml) wurde bei 0°C eine Lösung von HBr (2.4 ml, 33%ig w/w in AcOH) zugetropft, das RG auf RT erwärmt und 3 h gerührt. Anschließend wurde das RG unter starkem Rühren in Eiswasser (100 ml) gegossen und mit Et<sub>2</sub>O verdünnt (50 ml). Die wässrige Phase wurde abgetrennt und die organische Phase erneut mit H<sub>2</sub>O extrahiert (2x 20 ml). Die vereinigte wässrige Phase wurde mit ges. NaHCO<sub>3</sub> neutralisiert (*Gasentwicklung!*) und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert (3x 30 ml). Die vereinigten CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Extrakte wurden mit ges. NaCl (20 ml) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und am RV eingengt. Man erhielt Amin **101** als schwach braunes Öl, das ohne weitere Reinigung eingesetzt wurde. Ausbeute: 1.79 g (5.90 mmol, 94%).



DC (EtOAc/Hexan, 1:1):  $R_f = 0.05$  (UV, Mostain).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.80$  (*br s*, 2H), 2.83 (*dd*,  $J = 13.3, 8.3$ , 1H), 3.02 (*dd*,  $J = 13.3, 5.6$ , 1H), 3.73 (*m*, 1H), 3.87 (*s*, 3H), 5.05 (*dt*,  $J = 10.3, 1.2$ , 1H), 5.16 (*dt*,  $J = 17.2, 1.2$ , 1H), 5.93 (*ddd*,  $J = 17.0, 10.3, 6.3$ , 1H), 6.68 (*dd*,  $J = 8.1, 1.0$ , 1H), 6.84 (*dd*,  $J = 7.5, 1.1$ , 1H), 7.21 (*t*,  $J = 7.8$ , 1H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 48.7, 53.9, 56.5, 93.4, 108.9, 114.0, 123.4, 128.7, 141.5, 143.4, 158.2$ . IR (Film): 3367, 3072, 3003, 2937, 2835, 1641, 1566, 1464, 1425, 1295, 1263, 1069, 1012, 994, 919, 776. MS (EI): 304 (<1) [ $M$ ] $^+$ , 247 (2), 176 (13), 105 (3), 90 (3), 77 (4), 56 (100). HRMS (ESI) ber. für  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{INO}$  [ $M+\text{H}$ ] $^+$ : 304.0193; gef. 304.0195.

### 2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)but-3-en-nitril (**105**).

Einer Lösung von frisch destilliertem Acrolein (0.45 ml, 6.73 mmol) in abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (7 ml) wurde *tert*-Butyldimethylsilylcyanid (1.00 g, 7.08 mmol) und schließlich im HV getrocknetes Zinkiodid (64 mg, 0.20 mmol) zugefügt. Nach 45 min wurde das RG auf Kieselgel aufgetragen und das Produkt mit EtOAc/Hexan (1:4) eluiert. Das so erhaltene Rohprodukt fiel als farblose Flüssigkeit an und wurde ohne weitere Reinigung eingesetzt. Ausbeute: 0.91 g (4.61 mmol, 69%).

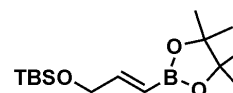


DC (EtOAc/Hexan, 1:2):  $R_f = 0.66$  (UV, Mostain).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.16$  (*s*, 3H), 0.19 (*s*, 3H), 0.93 (*m*, 9H), 4.96 (*dt*,  $J = 5.0, 1.6$ , 1H), 5.35 (*m*, 1H), 5.55 (*m*, 1H), 5.88 (*ddd*,  $J = 16.9, 10.2, 5.0$ , 1H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -5.2, -5.1, 18.1, 25.5, 62.7, 118.5, 132.8$ . IR (Film): 3093, 2957, 2932, 2887, 2860, 1669, 1647, 1473, 1257, 1098, 1035, 983, 939, 840, 782. MS (EI): 197 (4) [ $M$ ] $^+$ , 182 (1), 140 (100), 113 (9), 99 (3), 84 (36), 73 (8), 57 (6). Die Daten entsprechen der Literatur [22].

### (*E*)-*tert*-Butyldimethyl(3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)allyloxy)silan (**109**).

a) Die Darstellung erfolgte analog einer Vorschrift von SREBNIK *et al.* [17] für das analoge Trimethylsilylderivat:

Zu einer Lösung von 3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-1-propin (2.00 ml, 9.86 mmol) in abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8 ml) wurde bei 0°C Pinakolboran (1.50 ml, 10.4 mmol) zugetropft. Nach 5 min wurde die gesamte Lösung mittels Kanüle zu einer ebenfalls auf 0°C gekühlten,



gerührten Suspension von  $\text{Cp}_2\text{ZrH}(\text{Cl})$  (136 mg, 0.493 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf RT gebracht und die nun homogene Reaktionslösung für 24 h bei RT gerührt. Anschließend wurde der Ansatz durch Zugabe von  $\text{H}_2\text{O}$  aufgearbeitet (*starke Schaumentwicklung!*) und mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (100 ml) verdünnt. Die organische Phase wurde mit  $\text{H}_2\text{O}$  und ges. NaCl (je 20 ml)



gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und am RV eingengt. FC ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/Hexan, 1:100) des Rückstands lieferte **109** als farbloses Öl<sup>a)</sup>. Ausbeute: 2.06 g (6.91 mmol, 70%).

b) Alternativ konnte die Verbindung gemäß einer modifizierter Vorschrift von MIYAURA *et al.* [15]<sup>b)</sup> hergestellt werden:

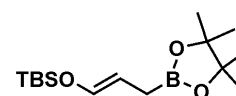
Zu einer Lösung vom Boran-Dimethylsulfidkomplex (3.04 ml, 32.0 mmol) in abs. THF (10 ml) wurde über 30 min (Spritzenpumpe) (-)- $\alpha$ -Pinen (11.2 ml, 72.0 mmol) zugetropft. Anschließend wurde das RG für 1 h bei 0°C und weitere 2 h bei RT gerührt. Die erhaltene farblose Suspension wurde auf -35°C gekühlt und anschließend 3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-1-propin (6.08 ml, 30.0 mmol) über 10 min (Spritzenpumpe) zugetropft. Nach weiteren 1.5 h bei -35°C wurde das RG über 1 h auf RT erwärmt und 3.5 h gerührt. Danach wurde das RG bei 0°C mit Acetaldehyd (28.0 ml, 501 mmol) versetzt und über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Alle flüchtigen Komponenten wurden bei RT *in vacuo* (8 mbar) entfernt und der Rückstand mit einer Lösung von 2,3-Dimethyl-2,3-butandiol (3.55 g, 30.0 mmol) in abs. THF (12 ml) versetzt. Nach 3 h bei RT wurden alle flüchtigen Komponenten im HV abgezogen und der Rückstand mittels FC ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/Hexan, 1:20) gereinigt. Ausbeute: 6.00 g (20.1 mmol, 67%, Lit. [15]: 53%) farbloses Öl<sup>a)</sup>.

DC (EtOAc/Hexan, 1:15):  $R_f = 0.34$  (UV, Mostain). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.04$  (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 1.25 (s, 12H), 4.23 (dd,  $J = 3.5, 2.1$ , 2H), 5.74 (dt,  $J = 17.9, 2.1$ , 1H), 6.65 (dt,  $J = 17.9, 3.5$ , 1H). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -5.4, 18.4, 24.7, 25.9, 64.5, 83.1, 152.1$ . <sup>11</sup>B-NMR (128 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 30.8. IR (Film): 2979, 2930, 2896, 2857, 1645, 1472, 1340, 1320, 1257, 1146, 1109, 974, 838, 777. MS (EI): 298 (1) [ $M$ ]<sup>+</sup>, 283 (7), 241 (42), 199 (1), 183 (2), 159 (4), 141 (100), 117 (5), 101 (28), 83 (39).

**Anmerkungen.** a) **109** ist schwach hydrolyseempfindlich und sollte über längere Zeiträume bei -20°C unter Argon gelagert werden. b) Die NMR-Daten weichen teilweise von den publizierten Daten in [15] ab. Auch konnte die Verbindung nicht, wie in [15] angegeben, durch Kugelrohrdestillation von allen vorhandenen Verunreinigungen getrennt werden; eine Trennung mittels FC lieferte das Produkt dagegen in analytisch reiner Form und wird zur Reinigung empfohlen; alternativ kann die Verbindung auch über Kieselgel filtriert und das Rohprodukt nach Einengen am HV durch fraktionierte Destillation (105-110°C bei 0.4 mbar) entsprechend [16] gereinigt werden.

#### (*E*)-*tert*-Butyldimethyl(3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)prop-1-enyloxy)silan (**104**).

In eine Lösung von  $[(\text{cod})\text{Ir}(\text{Ph}_2\text{PMe})_2]\text{PF}_6$  (**110**) (100 mg, 0.118 mmol) in abs. THF (40 ml) wurde  $\text{H}_2$  eingeleitet, bis die Lösung beinahe farblos war. Überschüssiges  $\text{H}_2$  wurde durch Einleiten von



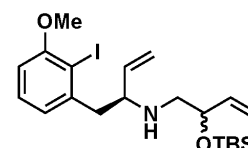
Argon in die Lösung (15-20 Sekunden) ausgetrieben und anschließend eine Lösung von **109** (3.00 g, 10.1 mmol) in abs. THF (5 mL) zugefügt. Das RG wurde für 4 h bei geschlossener Apparatur gerührt und anschließend am RV eingengt. Der Rückstand wurde mit Hexan gewaschen

(3x 10 ml) und die abdekantierten Extrakte am RV eingengt. Kugelrohrdestillation (0.01 mbar, 125-150°C) des Rückstands lieferte **104** als farbloses Öl. Ausbeute: 2.40 g (8.05 mmol, 80%, Lit. [15]: 83%).

DC (EtOAc/Hexan, 1:15):  $R_f = 0.35$  (UV, Mostain).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.10$  (s, 6H), 0.89 (s, 9H), 1.23 (s, 12H), 1.45 (d,  $J = 7.6$ , 2H), 5.01 (dt,  $J = 11.9, 7.6$ , 1H), 6.20 (dt,  $J = 11.9, 1.5$ , 1H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -5.2, 18.3, 24.8, 25.7, 83.1, 106.3, 140.1$ .  $^{11}\text{B-NMR}$  (128 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 34.0. IR (Film): 3035, 2978, 2887, 2858, 1660, 1472, 1362, 1325, 1254, 1132, 968, 839, 782, 672. MS (EI): 298 (6)  $[M]^+$ , 283 (5), 241 (35), 240 (11), 199 (2), 183 (6), 157 (2), 141 (100), 127 (3), 99 (32), 83 (38), 73 (34). Die Daten entsprechen der Literatur mit Ausnahme der  $^{13}\text{C}$ -Daten; das Signal bei  $\delta = 18.3$  wurde in [15] nicht angegeben.

### 2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-*N*-((*S*)-1-(2-iod-3-methoxyphenyl)-but-3-en-2-yl)but-3-en-1-amin (**100**).

Eine Mischung von Paraformaldehyd (92 mg, 3.1 mmol) und Amin **101** (930 mg, 3.07 mmol) in abs. Toluol (15 ml) wurde in einem geschlossenen Gefäß bei 90°C gerührt, bis sich alles gelöst hatte (20 min) und danach wieder auf RT gekühlt. Anschließend wurde Boron-ester **104** (1.37 g, 4.60 mmol) zugegeben und das RG erneut



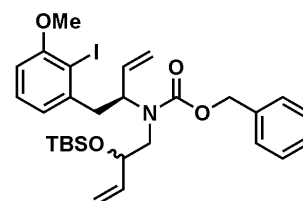
für 1 h bei 90°C im geschlossenen Gefäß gerührt. Danach wurde bei RT mit EtOAc (50 ml) verdünnt, das RG mit  $\text{H}_2\text{O}$  sowie ges. NaCl (je 1x 20 ml) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und am RV eingengt. FC ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/Hexan, 1:10) des Rückstands lieferte **100** als Diastereomerengemisch. Ausbeute: 1.03 g (2.11 mmol, 69%) farbloses Öl.

DC (EtOAc/Hexan, 1:1):  $R_f = 0.62$  (UV, Mostain).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), Diastereomerengemisch (ca. 3:1, *Hauptdiastereomer mit \* gekennzeichnet, falls eindeutige Zuordnung möglich*):  $\delta = 0.01$  (m, 12H), 0.83 (s, 9H)\*, 0.83 (s, 9H), 1.62 (br s, 2H), 2.47 (dd,  $J = 11.9, 7.9$ , 1H)\*, 2.51 (dd,  $J = 11.7, 4.8$ , 1H), 2.64 (dd,  $J = 11.9, 4.3$ , 1H)\*, 2.71 (dd,  $J = 11.7, 6.2$ , 1H), 2.89-3.00 (m, 4H), 3.39-3.48 (m, 2H), 3.87 (s, 6H), 4.16-4.23 (m, 2H), 5.00-5.20 (m, 8H), 5.66-5.82 (m, 4H), 6.65-6.68 (m, 2H), 6.80-6.86 (m, 2H), 7.18 (t,  $J = 7.7$ , 1H)\*, 7.18 (t,  $J = 7.7$ , 1H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), Diastereomerengemisch (ca. 3:1, *Hauptdiastereomer mit \* gekennzeichnet, falls eindeutige Zuordnung möglich*):  $\delta = -4.9, -4.7^*, -4.3, -4.2^*, 18.1, 25.9, 25.9^*, 47.1, 47.2^*, 53.8, 54.0^*, 56.5, 61.4^*, 61.4, 73.1, 73.6^*, 93.4^*, 95.6, 108.8, 108.9^*, 115.0, 115.1^*, 116.1, 116.4^*, 123.6^*, 123.7, 128.6, 128.7^*, 139.9^*, 140.0, 140.4, 140.4^*, 143.2^*, 143.5, 158.2, 158.3^*$ . IR (Film): 3320, 3075, 3004, 2954, 2928, 2893, 2855, 1642, 1567, 1464, 1262, 1077, 993, 922, 836, 777. MS (EI): 487 (2)  $[M]^+$ , 472 (3), 430 (9), 360 (3), 316 (100), 287 (3), 261 (11), 240 (87), 211 (7), 189 (28), 160 (59). HRMS (ESI) ber. für  $\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{INO}_2\text{Si}$   $[M+H]^+$ : 488.1476; gef.

488.1474. EA ber. für  $C_{21}H_{34}INO_2Si$  (487.5): C 51.74, H 7.03, N 2.87; gef. C 51.80, H 7.08, N 2.77.

**(S)-Benzyl-2-(tert-butyldimethylsilyloxy)but-3-enyl(1-(2-iod-3-methoxyphenyl)but-3-en-2-yl)carbammat (94).**

Zu einer stark gerührten Lösung von Amin **100** (2.13 g, 4.37 mmol) in EtOAc/H<sub>2</sub>O (1:1, 20 ml) wurden bei 0°C K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.21 g, 8.73 mmol) und schließlich Chlorameisensäurebenzylester (0.70 ml, 4.92 mmol) gegeben. Das RG wurde anschließend auf RT erwärmt und weitere 30 min gerührt, bevor mit wässriger KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>-Lösung (1 M) gequenchet wurde. Danach wurde mit EtOAc extrahiert

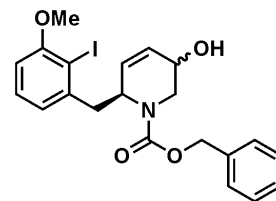


(3x 20 ml), die vereinten organischen Phasen mit ges. NaHCO<sub>3</sub> (10 ml) sowie ges. NaCl (10 ml) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und am RV eingengt. FC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/Hexan, 1:4) des Rückstands lieferte **94** als farbloses Öl. Ausbeute: 2.54 g (4.08 mmol, 94%).

DC (EtOAc/Hexan, 1:4): R<sub>f</sub> = 0.49 (UV, Mostain). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>, 100°C), Diastereomerengemisch (ca. 3:1, *Hauptdiastereomer mit \* gekennzeichnet, falls eindeutige Zuordnung möglich*): δ = -0.02 (s, 3H)\*, -0.02 (s, 3H)\*, -0.01 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), 0.85 (s, 18H), 2.90-2.98 (m, 2H), 3.08-3.30 (m, 6H), 3.82 (s, 3H)\*, 3.83 (s, 3H), 4.22-4.38 (m, 2H), 4.44-4.54 (m, 2H), 4.98-5.18 (m, 12H), 5.63-5.72 (m, 2H), 6.14 (ddd, J = 10.7, 6.5, 4.0, 2H), 6.70-6.75 (m, 2H), 6.81-6.86 (m, 2H), 7.18 (t, J = 7.7, 1H)\*, 7.19 (t, J = 7.7, 1H), 7.30-7.39 (m, 10H). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>, 100°C), Diastereomerengemisch (ca. 3:1, *Hauptdiastereomer mit \* gekennzeichnet, falls eindeutige Zuordnung möglich*): δ = -5.4\*, -5.3\*, -5.2, -5.2, 17.1, 25.1, 42.3\*, 42.4, 52.7, 56.1, 60.4\*, 60.5, 65.7\*, 65.8, 71.1\*, 71.3, 92.8\*, 92.8, 109.4, 114.3\*, 114.6, 115.2\*, 115.4, 122.5, 122.6\*, 127.1\*, 127.1, 127.1\*, 127.2, 127.6\*, 127.6, 128.2\*, 128.2, 136.1\*, 136.1, 136.5, 136.9, 138.7, 142.0, 154.6\*, 154.7, 157.6. IR (Film): 3073, 3032, 2955, 2929, 2894, 2856, 1700, 1642, 1587, 1567, 1497, 1465, 1426, 1410, 1362, 1296, 1263, 1072, 993, 925, 837, 776, 698. MS (EI): 621 (1) [M]<sup>+</sup>, 564 (14), 450 (5), 374 (24), 358 (6), 330 (30), 323 (18), 247 (2), 232 (14), 171 (6), 160 (26), 91 (100). HRMS (ESI) ber. für C<sub>29</sub>H<sub>40</sub>INNaO<sub>4</sub>Si [M+Na]<sup>+</sup>: 644.1664; gef. 644.1658. EA ber. für C<sub>29</sub>H<sub>40</sub>INO<sub>4</sub>Si (621.6): C 56.03, H 6.49, N 2.25; gef. C 56.11, H 6.42, N 2.27.

**(S)-Benzyl-5-hydroxy-2-(2-iod-3-methoxybenzyl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (112).**

Eine Lösung von **94** (2.31 g, 3.72 mmol) in abs. Toluol (150 ml) wurde für 15 min mit Argon gespült und anschließend mit GRUBBS' Katalysator **111**<sup>a)</sup> (157 mg, 0.185 mmol) versetzt. Die rotbraune Lösung wurde 6 h bei 80°C gerührt und danach am RV eingengt. Der Rückstand wurde in EtOAc gelöst und auf ein Kieselgel-Polster aufgetragen, die TBS-geschützten zyklisierten



Alkohole mit EtOAc/Hexan (1:4) eluiert und am RV eingengt<sup>b)</sup>. Der Rückstand wurde in abs. THF (10 ml) gelöst, anschließend mit TBAF (4.09 ml, 1.0 M in THF, 4.09 mmol) versetzt und 2 h bei RT gerührt. Danach wurde das RG am RV eingengt und der Rückstand mittels FC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/Hexan, 1:2->1:1) gereinigt. Gesamtausbeute: 1.59 g (3.32 mmol, 89%) farbloser Schaum. Für analytische Zwecke wurden jeweils reine Fraktionen beider Diastereomere einmalig separat gesammelt und am RV eingengt.

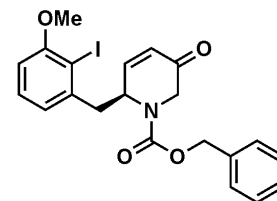
Analytische Daten von **112a** (*Hauptdiastereomer*): DC (EtOAc/Hexan, 1:1): R<sub>f</sub> = 0.16 (UV, Mostain). [α]<sub>D</sub> = + 40.1 (c = 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>CN, 70°C): δ = 2.50 (*br s*, 1H), 2.99 (*dd*, J = 13.5, 8.6, 1H), 3.11 (*dd*, J = 13.5, 5.5, 1H), 3.22 (*dd*, J = 14.2, 2.7, 1H), 3.83 (*s*, 3H), 4.00 (*m*, 1H), 4.20 (*d*, J = 14.2, 1H), 4.70 (*br s*, 1H), 4.88 (*m*, 1H), 5.00 (*d*, J = 12.5, 1H), 5.84 (*dd*, J = 10.1, 4.0, 1H), 5.94 (*ddt*, J = 10.1, 5.2, 1.4, 1H), 6.76 (*dd*, J = 8.2, 1.3, 1H), 6.81 (*d*, J = 7.5, 1H), 7.20 (*m*, 1H), 7.24-7.38 (*m*, 5H). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>CN, 70°C): δ = 43.6, 46.0, 53.3, 57.4, 63.4, 67.7, 94.1, 110.7, 124.5, 128.2, 128.8, 129.4, 130.0, 131.9, 144.2, 156.7, 159.6. IR (Film): 3399, 3034, 2924, 1697, 1566, 1465, 1428, 1263, 1221, 1123, 1069, 744, 698. MS (EI): 352 (5) [*M-I*]<sup>+</sup>, 308 (6) [*M-I-CO*]<sub>2</sub>, 247 (9), 232 (49), 188 (42), 91 (100). HRMS (ESI) ber. für C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>INNaO<sub>4</sub> [*M+Na*]<sup>+</sup>: 502.0486; gef. 502.0490.

Analytische Daten von **112b** (*Nebendiastereomer*): DC (EtOAc/Hexan, 1:1): R<sub>f</sub> = 0.27 (UV, Mostain). [α]<sub>D</sub> = - 19.7 (c = 1.4, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>CN, 70°C): δ = 2.01 (*br s*, 1H), 2.78 (*dd*, J = 12.5, 9.6, 1H), 3.04 (*dd*, J = 13.5, 8.6, 2H), 3.14 (*dd*, J = 13.5, 5.5, 1H), 3.83 (*s*, 3H), 4.15 (*m*, 1H), 4.25 (*dd*, J = 12.4, 6.0, 1H), 4.68 (*m*, 1H), 4.97 (*d*, J = 12.1, 1H), 5.70 (*ddd*, J = 10.3, 3.6, 1.8, 1H), 5.78-5.82 (*m*, 1H), 6.77 (*dd*, J = 8.2, 1.3, 1H), 6.83 (*d*, J = 7.5, 1H), 7.20 (*m*, 3H), 7.29-7.36 (*m*, 3H). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>CN, 70°C): δ = 44.4, 45.1, 53.5, 57.5, 64.3, 67.8, 94.0, 110.8, 124.5, 128.8, 128.9, 129.5, 130.0, 132.9, 144.4, 156.0, 159.6. IR (Film): 3387, 2924, 2852, 1696, 1465, 1427, 1265, 1071. MS (EI): 352 (5) [*M-I*]<sup>+</sup>, 308 (6) [*M-I-CO*]<sub>2</sub><sup>+</sup>, 247 (9), 232 (50), 188 (42), 91 (100). HRMS (ESI) ber. für C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>INNaO<sub>4</sub> [*M+Na*]<sup>+</sup>: 502.0486; gef. 502.0485.

**Anmerkung.** a) **111** ist kommerziell erhältlich bei *Sigma-Aldrich*. CAS-Nummer: 246047-72-3. b) Die zyklisierten TBS-geschützten Alkohole wurden direkt weiter umgesetzt. DC (EtOAc/Hexan, 1:4): R<sub>f</sub> = 0.52 und 0.48 (UV, Mostain).

**(S)-Benzyl-2-(2-iod-3-methoxybenzyl)-5-oxo-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (114).**

Eine Lösung von Alkohol **112** (1.70 g, 2.80 mmol) in abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 ml) wurde mit NaHCO<sub>3</sub> (1.49 g, 17.73 mmol) versetzt und anschließend DESS-MARTIN Periodinan (**113**) (1.65 g, 3.90 mmol) zugefügt. Das RG wurde 4 h bei RT gerührt, danach mit ges. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (20 ml) versetzt und weitere 10 min gerührt. Anschließend wurde mit EtOAc (100 ml) verdünnt, die Lösung mit ges.

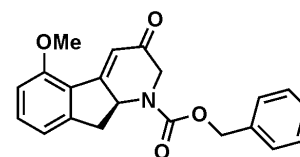


NaHCO<sub>3</sub> sowie ges. NaCl (je 2x 30 ml) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und am RV eingengt. FC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/Hexan, 1:4) des Rückstands lieferte **114** als farblosen Feststoff. Ausbeute: 1.44 g (3.02 mmol, 85%).

DC (EtOAc/Hexan, 1:1): R<sub>f</sub> = 0.44 (UV, Mostain). [α]<sub>D</sub> = - 21.5 (c = 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>CN, 70°C): δ = 3.15 (dd, J = 13.7, 8.5, 1H), 3.30 (dd, J = 13.7, 5.3, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.88 (d, J = 18.5, 1H), 4.51 (d, J = 18.4, 1H), 4.79 (br s, 1H), 5.00 (d, J = 12.4, 1H), 5.22 (m, 1H), 6.08 (dd, J = 10.4, 1.6, 1H), 6.79 (dd, J = 8.2, 1.3, 1H), 6.85 (dd, J = 7.6, 1.3, 1H), 7.08 (dd, J = 10.4, 5.1, 1H), 7.18-7.25 (m, 3H), 7.30-7.37 (m, 3H). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>CN, 70°C): δ = 43.1, 50.0, 53.7, 57.5, 68.3, 94.0, 111.1, 124.4, 127.8, 129.0, 129.0, 129.5, 130.3, 137.8, 143.1, 151.1, 155.7, 159.8, 193.6. IR (KBr): 3062, 3039, 3006, 2963, 2937, 2837, 1696, 1630, 1586, 1566, 1468, 1432, 1266, 1217, 773, 747, 698. MS (EI): 477 (<1) [M]<sup>+</sup>, 350 (3) [M-I]<sup>+</sup>, 329 (2), 306 (21), 247 (12), 186 (15), 91 (100). HRMS (ESI) ber. für C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>INNaO<sub>4</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 500.0329; gef. 500.0328. EA ber. für C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>INO<sub>4</sub> (477.3): C 52.84, H 4.22, N 2.93; gef. C 52.72, H 4.20, N 2.83. Smp.: 131-132°C.

**(S)-Benzyl-5-methoxy-3-oxo-2,3,9,9a-tetrahydro-1H-indeno[2,1-b]pyridin-1-carboxylat (54).**

Eine Mischung von Enon **114** (280 mg, 0.587 mmol), Triphenylphosphin (31 mg, 0.12 mmol), Palladium(II)acetat (26 mg, 0.12 mmol) und Silber(I)carbonat (162 mg, 0.587 mmol) in abs. MeCN (10 ml) wurde bei 65°C für 20 min im geschlossenen Gefäß gerührt, wobei sich die Mischung schwarz verfärbte<sup>a</sup>).



Anschließend wurde das RG durch Celite<sup>®</sup> filtriert, dieses mit EtOAc nachgewaschen, und das Filtrat am RV eingengt. FC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/Hexan, 1:4) des Rückstands lieferte **54** als schwach braunen Feststoff. Ausbeute: 155 mg (0.44 mmol, 75%).

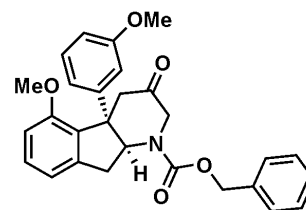
DC (EtOAc/Hexan, 1:2): R<sub>f</sub> = 0.31 (UV, Mostain). [α]<sub>D</sub> = + 50.8 (>96% ee, c = 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); chirale HPLC: MeCN/H<sub>2</sub>O = 60:40, 150 mm Chiralpak AD-RH, 0.5 ml min<sup>-1</sup> bei 25 °C, t = 27.4 (major), 32.1 (minor). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ = 3.21 (dd, J = 16.1, 7.6, 1H), 3.84 (dd, J = 16.0, 7.6, 1H), 3.87 (dd, J = 18.4, 1.4, 1H), 3.92 (s, 3H), 4.44 (d, J = 18.4, 1H), 4.62 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 6.77 (d, J = 2.5, 1H), 6.82 (d, J = 8.3, 1H), 6.96 (d, J = 7.5, 1H), 7.33-7.43 (m, 6H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 39.9, 53.0, 56.0, 58.7, 67.9, 109.8, 117.9, 119.7, 124.2, 128.5, 128.7, 129.1, 134.3, 137.1, 148.3, 156.9, 158.8, 162.7, 193.5$ . IR (KBr): 1710, 1654, 1625, 1602, 1590, 1492, 1408, 1312, 1286, 1082, 780, 750. MS (EI): 349 (7) [ $M$ ] $^+$ , 258 (9), 214 (7), 186 (100), 171 (5), 143 (8), 115 (11), 91 (33). HRMS (ESI) ber. für  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NNaO}_4$  [ $M+\text{Na}$ ] $^+$ : 372.1206; gef. 372.1210. EA ber. für  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}_4$  (349.4): C 72.19, H 5.48, N 4.01; gef. C 72.25, H 5.42, N 3.94. Smp.: 139-140°C (Zers.).

**Anmerkungen.** a) Die Reaktionskontrolle erfolgte mittels HPLC-MS nach Filtration eines Aliquots über basisches Alox und Elution mit MeCN. HPLC: MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$  = 70:30, 125 mm Purospher RP-18e, 0.5 ml min $^{-1}$  bei 35 °C,  $t = 11.2$ .

**(4a*S*,9a*S*)-Benzyl-5-methoxy-4a-(3-methoxyphenyl)-3-oxo-2,3,4,4a,9a-hexahydro-1*H*-indeno[2,1-*b*]pyridin-1-carboxylat (**116**).**

a) *Methode A:* Zu einer Suspension vom Kupfer(I)bromid-Dimethylsulfidkomplex (132 mg, 0.642 mmol) in abs. THF (3.0 ml) wurde bei -78°C eine Lösung von 3-Methoxyphenylmagnesiumbromid (1.1 ml, 1.2 M in THF, 1.3 mmol) zugetropft. Das RG wurde über 1 h auf 0°C erwärmt, wobei die ursprüngliche Suspension bei ca. -40°C zunächst zu einer homogenen Lösung

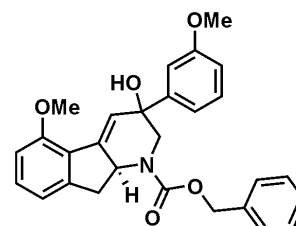


DC (EtOAc/Hexan, 1:2):  $R_f = 0.36$  (UV, Mostain).  $[\alpha]_D = -33.0$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ,  $70^\circ\text{C}$ ):  $\delta = 2.94$  (*d*,  $J = 17.7$ , 1H), 3.10 (*d*,  $J = 19.3$ , 1H), 3.40 (*d*,  $J = 2.5$ , 2H), 3.41-3.51 (*m*, 1H), 3.68 (*s*, 3H), 3.72 (*s*, 3H), 4.40 (*dd*,  $J = 19.3$ , 1.1, 1H), 5.08 (*m*, 1H), 5.19 (*m*, 2H), 6.62 (*m*, 1H), 6.67 (*ddd*,  $J = 7.8$ , 1.9, 0.9, 1H), 6.81 (*ddd*,  $J = 8.2$ , 2.5, 0.9, 1H), 6.84 (*d*,  $J = 8.5$ , 1H), 6.92 (*m*, 1H), 7.22 (*t*,  $J = 8.1$ , 1H), 7.29-7.39 (*m*, 6H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ,  $70^\circ\text{C}$ ):  $\delta = 38.5$ , 46.2, 51.0, 56.1, 56.2, 58.2, 65.6, 68.5, 111.5, 112.9, 113.6, 119.4, 128.8, 129.1, 129.6, 130.8, 131.7, 132.3, 138.2, 145.2, 147.7, 156.4, 158.0, 161.3, 208.5. IR (Film): 3064, 3031, 2938, 2836, 1735, 1701, 1591, 1480, 1423, 1267, 1191, 1080, 772, 737, 699. MS (EI): 457 (39)  $[M]^+$ , 366 (29), 348 (28), 338 (15), 322 (36), 304 (7), 294 (26), 265 (41), 214 (8), 121 (10), 91 (100). HRMS (ESI) ber. für  $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{NNaO}_5$   $[M+\text{Na}]^+$ : 480.1781; gef. 480.1786. EA ber. für  $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{NO}_5$  (457.5): C 73.51, H 5.95, N 3.06; gef. C 73.38, H 6.08, N 3.02. Smp.:  $43\text{-}45^\circ\text{C}$ .

**Anmerkungen.** a) Hergestellt aus 3-Bromanisol gemäß [23]; Magnesiumreste wurden abfiltriert und die Lösung bei  $4^\circ\text{C}$  gelagert.

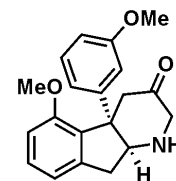
#### Analytische Daten des Alkohols 117.

DC (EtOAc/Hexan, 1:2):  $R_f = 0.29$  (UV, Mostain).  $[\alpha]_D = +62.8$  ( $c = 0.60$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta = 2.81$  (*dd*,  $J = 15.1$ , 8.7, 1H), 3.27 (*d*,  $J = 12.3$ , 1H), 3.42 (*dd*,  $J = 15.1$ , 7.7, 1H), 3.73 (*br s*, 1H), 3.74 (*s*, 3H), 3.89 (*s*, 3H), 4.18 (*d*,  $J = 12.2$ , 1H), 4.63 (*ddd*,  $J = 8.6$ , 7.8, 3.2, 1H), 4.99-5.06 (*m*, 2H), 6.61 (*d*,  $J = 2.9$ , 1H), 6.84 (*ddd*,  $J = 8.2$ , 2.6, 0.9, 1H), 6.88 (*dd*,  $J = 14.0$ , 7.5, 2H), 7.01-7.04 (*m*, 1H), 7.05 (*m*, 1H), 7.16 (*br s*, 2H), 7.24 (*m*, 2H), 7.28-7.33 (*m*, 3H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta = 38.1$ , 54.6, 55.8, 55.9, 58.6, 67.4, 73.6, 110.2, 112.5, 113.7, 118.5, 119.2, 126.0, 128.1, 128.5, 128.6, 129.3, 130.1, 130.9, 138.1, 140.3, 145.0, 146.3, 156.5, 157.2, 160.6. IR (Film): 3400 (*br*), 3064, 3031, 3003, 2938, 2837, 1700, 1601, 1584, 1484, 1419, 1285, 1267, 1248, 738, 699. MS (EI): 457 (3)  $[M]^+$ , 439 (21), 394 (6), 304 (45), 294 (100), 289 (9), 263 (19), 159 (4), 135 (16), 91 (54). HRMS (ESI) ber. für  $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{NNaO}_5$   $[M+\text{Na}]^+$ : 480.1781; gef. 480.1782.



**(4a*S*,9a*S*)-5-Methoxy-4a-(3-methoxyphenyl)-4,4a,9,9a-tetrahydro-1*H*-indeno[2,1-*b*]pyridin-3(2*H*)-on (125).**

Einer Lösung von **116** (104 mg, 0.227 mmol) in abs. MeOH (2 ml) wurde Palladium (30 mg, 10% *w/w* auf Aktivkohle) zugefügt und das RG unter einer H<sub>2</sub>-Atmosphäre (Ballon) für 20 min bei RT gerührt. Anschließend wurde der Ansatz durch Celite<sup>®</sup> filtriert und das Filtrat am RV eingengt. FC-Reinigung des Rückstands (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/Hexan, 1:1->1:0) lieferte **125**

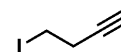


als schwach gelbes Öl, das direkt weiter umgesetzt wurde. Ausbeute: 70 mg (0.22 mmol, 94%).

DC (EtOAc/Hexan, 1:1): R<sub>f</sub> = 0.10 (UV, Mostain). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ = 2.44 (*br s*, 1H), 2.81 (*d*, *J* = 17.1, 1H), 3.16 (*d*, *J* = 2.3, 2H), 3.19 (*d*, *J* = 14.9, 1H), 3.38-3.44 (*m*, 1H), 3.43 (*d*, *J* = 14.8, 1H), 3.51 (*dd*, *J* = 7.8, 1.3, 1H), 3.63 (*s*, 3H), 3.69 (*s*, 3H), 6.52 (*m*, 1H), 6.54 (*ddd*, *J* = 7.8, 1.8, 0.9, 1H), 6.74 (*ddd*, *J* = 8.2, 2.5, 0.8, 1H), 6.80 (*d*, *J* = 8.1, 1H), 6.92 (*dd*, *J* = 7.5, 0.8, 1H), 7.16 (*t*, *J* = 8.1, 1H), 7.28 (*t*, *J* = 7.8, 1H). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ = 39.6, 47.0, 54.4, 55.6, 55.7, 58.2, 67.9, 110.4, 111.5, 113.1, 117.7, 119.0, 130.4, 130.5, 134.9, 145.1, 149.6, 157.5, 160.6, 215.4. IR (Film): 3329, 3000, 2937, 2836, 1721, 1600, 1479, 1434, 1290, 1264, 1085, 1050, 772, 700. MS (EI): 323 (100) [M]<sup>+</sup>, 295 (21), 266 (72), 252 (44), 235 (26), 174 (36), 165 (9), 145 (13), 121 (14), 115 (10). HRMS (ESI) ber. für C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NNaO<sub>3</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 346.1414; gef. 346.1418.

**4-Iod-but-1-in (128).**

Eine Lösung von 3-Butinyl-*para*-toluolsulfonat (**127**) (1.98 ml, 8.92 mmol) und Natriumiodid (2.00 g, 13.4 mmol) in abs. Aceton (5 ml) wurde 30 h bei RT gerührt. Anschließend wurde die Suspension auf 0°C gekühlt, filtriert und das Fil-

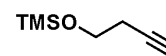


trat am RV eingengt. Fraktionierte Destillation des Rückstands (60-65°C bei 60 mbar) lieferte **128** als farbloses, flüchtiges Öl. Ausbeute: 635 mg (3.53 mmol, 40%, Lit. [19]: 64%).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.15 (*t*, *J* = 2.6, 1H), 2.76 (*dt*, *J* = 2.6, 7.3, 2H), 3.22 (*t*, *J* = 7.3, 2H). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.8, 23.6, 70.2, 82.6. IR (Film): 3293, 2965, 2119, 644. GC-MS (EI): 180 [M]<sup>+</sup>. Die Daten entsprechen, soweit bekannt, der Literatur [19].

**1-(Trimethylsilyl)but-3-in (130).**

Zu einer Lösung von 3-Butin-1-ol (**129**) (3.2 ml, 43 mmol) und abs. NEt<sub>3</sub> (6.5 ml, 47 mmol) in abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (70 ml) wurde bei 0°C frisch destilliertes Trimethylsilylchlorid (5.7 ml, 45 mmol) zugetropft. Die schwer rührbare



Suspension wurde auf RT erwärmt und weitere 1 h gerührt. Anschließend wurde mit ges. NaHCO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O sowie ges. NaCl (je 10 ml) gewaschen, die Lösung über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, fil-



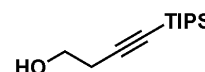
triert und am RV (24°C, >200 mbar) auf ca. 1/4 des Volumens eingengt. Fraktionierte Destillation (125-130°C bei 1 atm) lieferte das Produkt als farbloses Öl. Ausbeute: 2.95 g (20.7 mmol, 48%, Lit. [20]: 85%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.11 (*s*, 9H), 1.95 (*t*,  $J$  = 2.7, 1H), 2.39 (*dt*,  $J$  = 7.1, 2.7, 2H), 3.69 (*t*,  $J$  = 7.1, 2H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -0.5, 22.7, 61.1, 69.3, 81.3. Die Daten entsprechen der Literatur [20].

#### 4-(Tri-*iso*-propylsilyl)but-3-in-1-ol (**131**).

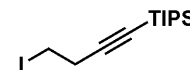
Zu einer Lösung von 1-(Trimethylsilyl)-but-3-in (**130**) (2.80 g, 19.7 mmol) in abs.  $\text{Et}_2\text{O}$  (50 ml) wurde bei -40°C über einen Zeitraum von 40 min *n*-BuLi (12.3 ml, 1.60 M in Hexan, 19.7 mmol) zugetropft und nach weiteren 30 min Trifluormethansulfonsäuretri-*iso*-propylsilylester (5.82 ml, 21.7 mmol) zugegeben. Das RG wurde anschließend auf RT erwärmt und 7 h gerührt. Danach wurde die Mischung mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen, die wässrige Phase erneut mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (20 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit wässriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung sowie ges. NaCl (je 10 ml) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und am RV eingengt. Der Rückstand wurde in THF/ $\text{H}_2\text{O}$  (30 ml, 2:1) aufgenommen, mit AcOH (5 ml) versetzt und über Nacht gerührt. Das RG wurde anschließend mit ges.  $\text{NH}_3$  neutralisiert und mit  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert (3x 20 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  sowie ges. NaCl (je 10 ml) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und am RV eingengt. FC ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/Hexan, 1:5) lieferte **131** als farbloses Öl. Ausbeute: 3.70 g (16.3 mmol, 83%, Lit. [20]: 91%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.04 (*m*, 21H), 2.12 (*m*, 1H), 2.50 (*t*,  $J$  = 6.4, 2H), 3.70 (*m*, 2H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 11.2, 18.5, 24.3, 61.1, 82.8, 104.9. Die Daten entsprechen der Literatur [20].



#### 1-Iod-4-(Tri-*iso*-propylsilyl)but-3-in (**124**).

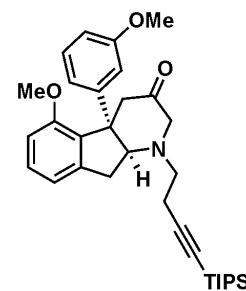
Zu einer Lösung von Triphenylphosphin (6.08 g, 23.2 mmol) in abs.  $\text{Et}_2\text{O}/\text{MeCN}$  (3:1, 150 ml) wurde Iod (5.88 g, 23.2 mmol) zugegeben und die entstandene Suspension 30 min gerührt. Anschließend wurden Imidazol (1.58 g, 23.2 mmol) und nach weiteren 5 min Alkohol **131** (3.50 g, 15.5 mmol) zugefügt. Das RG wurde für 1 h gerührt und anschließend am RV eingengt. Der Rückstand wurde mit Hexan extrahiert (4x 50 ml) und die abdekantierten Extrakte durch Kieselgel filtriert. Nachwaschen mit Hexan und Einengen des Filtrats lieferte **124** als farbloses Öl. Ausbeute: 4.30 g (12.8 mmol, 83%, Lit. [21]: 72%).



DC (Hexan):  $R_f = 0.60$  (UV, Mostain).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.07$  (*m*, 21H), 2.82 (*t*,  $J = 7.3$ , 2H), 3.23 (*t*,  $J = 7.3$ , 2H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.7$ , 11.2, 18.6, 25.1, 82.8, 106.6. Die Daten entsprechen der Literatur [21].

**(4a*S*,9a*S*)-5-Methoxy-4a-(3-methoxyphenyl)-1-(4-(tri-*iso*-propylsilyl)but-3-ynyl)-4,4a,9,9a-tetrahydro-1*H*-indeno[2,1-*b*]pyridin-3(2*H*)-on (126).**

Eine Mischung von Amin **125** (87 mg, 0.27 mmol),  $\text{KHCO}_3$  (81 mg, 0.81 mmol) und Iodid **124** (272 mg, 0.81 mmol) in abs. MeCN (2 ml) wurde im geschlossenen Druckgefäß (YOUNG-*Hahn*) für 72 h erhitzt (Ölbad 90°C). Anschließend wurde das Gemisch mit  $\text{H}_2\text{O}$  (1 ml) verdünnt und mit EtOAc extrahiert (3x 5 ml). Die organische Phase wurde mit ges. NaCl (5 ml) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und am RV eingengt. FC ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/Hexan, 1:8) des Rückstands lieferte **126** als farbloses Öl. Ausbeute: 101 mg (0.19 mmol, 70%).

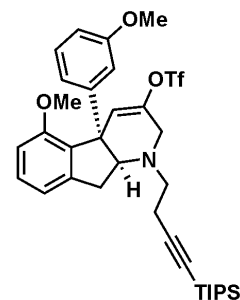


DC (EtOAc/Hexan, 1:1):  $R_f = 0.66$  (UV, Mostain).  $[\alpha]_D = +9.2$  ( $c = 0.61$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 1.07$  (*m*, 21H), 2.46 (*t*,  $J = 6.9$ , 2H), 2.81 (*t*,  $J = 7.0$ , 2H), 2.88 (*d*,  $J = 18.7$ , 1H), 3.10 (*d*,  $J = 18.3$ , 1H), 3.17 (*d*,  $J = 5.3$ , 2H), 3.28 (*d*,  $J = 13.8$ , 1H), 3.58 (*d*,  $J = 13.8$ , 1H), 3.66 (*s*, 3H), 3.73 (*s*, 3H), 3.86 (*t*,  $J = 5.3$ , 1H), 6.63 (*t*,  $J = 2.1$ , 1H), 6.70-6.76 (*m*, 3H), 6.89 (*m*, 1H), 7.20 (*t*,  $J = 8.1$ , 1H), 7.26 (*t*,  $J = 7.7$ , 1H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 12.0$ , 19.0, 19.9, 32.8, 45.4, 53.2, 55.6, 55.8, 57.2, 57.4, 71.6, 81.7, 107.6, 110.2, 111.2, 113.0, 117.2, 118.8, 129.8, 130.3, 133.6, 144.4, 149.4, 157.1, 160.3, 211.4. IR (Film): 2941, 2864, 2171, 1729, 1591, 1480, 1464, 1265, 1084, 883, 773, 677. MS (EI): 531 (<1)  $[M]^+$ , 488 (1), 336 (100), 289 (9), 279 (9), 121 (7). HRMS (ESI) ber. für  $\text{C}_{33}\text{H}_{45}\text{NNaO}_3\text{Si}$   $[M+\text{Na}]^+$ : 554.3061; gef. 554.3056. EA ber. für  $\text{C}_{33}\text{H}_{45}\text{NO}_3\text{Si}$  (531.8): C 74.53, H 8.53, N 2.63; gef. C 74.38, H 8.41, N 2.51.

(4a*S*,9a*S*)-5-Methoxy-4a-(3-methoxyphenyl)-1-(4-(tri-*iso*-propylsilyl)but-3-ynyl)-2,4a,9,9a-tetrahydro-1*H*-indeno[2,1-*b*]pyridin-3-yl-trifluormethansulfonat (**C**).

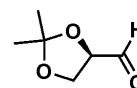
Zu einer Lösung von KHMDS (30 mg, 0.15 mmol) in abs. THF (5 ml) wurde bei -78°C eine Lösung von Keton **126** (100 mg, 0.19 mmol) in abs. THF (2 ml) zugetropft und das RG anschließend für weitere 15 min bei -78°C sowie 15 min bei 0°C gerührt. Danach wurde festes 2-[*N,N*-Bis(trifluormethansulfonyl)amino]pyridin (68 mg, 0.19 mmol) zugegeben und das RG 10 min bei 0°C gerührt. Anschließend wurde mit ges. NH<sub>4</sub>Cl versetzt, das RG bei RT mit H<sub>2</sub>O (5 ml) verdünnt und mit EtOAc extrahiert (3x 5 ml). Die organische Phase wurde mit ges. NaCl (5 ml) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und am RV eingengt. FC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/Hexan, 1:4) des Rückstands lieferte 84 mg **C** als farbloses Öl (0.13 mmol, 67%) neben 22 mg an reisolierem Keton **126** (40 μmol, 22%). Gesamtausbeute: 87%. In Einzelfällen wurden noch verliebene Verunreinigungen im Startmaterial durch erneute FC (SiO<sub>2</sub>, MTBE/Hexan, CombiFlash<sup>®</sup>) abgetrennt.

DC (EtOAc/Hexan, 1:1): R<sub>f</sub> = 0.66 (UV, Mostain). [α]<sub>D</sub> = + 18.6 (>95% *ee*, c = 0.59, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ = 1.03 (*m*, 21H), 2.31 (*ddd*, *J* = 7.7, 6.8, 2.1, 2H), 2.68-2.76 (*m*, 1H), 2.78-2.86 (*m*, 1H), 2.94 (*dd*, *J* = 15.8, 7.9, 1H), 3.03 (*dd*, *J* = 15.7, 8.8, 1H), 3.51 (*d*, *J* = 1.4, 2H), 3.55 (*s*, 3H), 3.72 (*t*, *J* = 8.4, 1H), 3.74 (*s*, 3H), 6.13 (*m*, 1H), 6.71-6.78 (*m*, 4H), 6.89 (*dd*, *J* = 7.5, 0.5, 1H), 7.17 (*dd*, *J* = 8.8, 7.7, 1H), 7.26 (*dd*, *J* = 7.7, 7.6, 1H). <sup>13</sup>C-NMR (150 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ = 11.8, 18.9, 20.2, 29.2, 48.1, 55.0, 55.6, 57.1, 71.8, 81.9, 107.3, 110.3, 112.0, 113.4, 118.3, 119.1 (*q*, *J*<sub>C-F</sub> = 321), 119.6, 120.5, 129.2, 130.2, 131.4, 143.3, 146.5, 147.6, 156.8, 159.9. IR (Film): 3068, 2942, 2865, 2172, 1686, 1600, 1481, 1465, 1422, 1265, 1247, 1213, 1143, 883, 678. MS (EI): 663 (<1) [*M*]<sup>+</sup>, 620 (3), 530 (2), 468 (100), 307 (5), 265 (35), 250 (5), 238 (8), 196 (3). HRMS (ESI) ber. für C<sub>34</sub>H<sub>44</sub>F<sub>3</sub>NNaO<sub>5</sub>SSi [*M*+Na]<sup>+</sup>: 686.2554; gef. 686.2552. EA ber. für C<sub>34</sub>H<sub>44</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>5</sub>SSi (663.9): C 61.51, H 6.68, N 2.11; gef. C 61.38, H 6.62, N 2.04.



2,3-*O*-(*iso*-Propyliden)-*D*-glyceraldehyd (**133**).

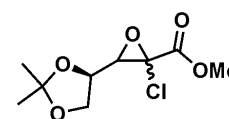
Zu einer Lösung von 1,2;5,6-Di-*iso*-propyliden-*D*-mannitol (9.55 g, 36.4 mmol) in abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 ml) wurde langsam ges. NaHCO<sub>3</sub> (3.5 ml) getropft, wobei die Temperatur unter 25°C gehalten wurde (Wasserbad). Anschließend wurde über 15 min Natriumperodat (15.3 g, 71.5 mmol) in mehreren Portionen zugegeben, wobei die Temperatur unter 25°C gehalten wurde. Danach wurden die entstandenen Salze abfiltriert, umgehend mit ges. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> reduziert und verworfen. Das Filtrat wurde dagegen am RV bei Atmosphärendruck eingengt (Wasserbad, 50°C) und der Rückstand fraktioniert destilliert (65-72°C bei 40 mbar). Ausbeute: 6,44 g (49.5 mmol, 39%, Lit. [24]: 67%).



DC (EtOAc/Hexan, 1:1):  $R_f = 0.20$  (UV, Mostain).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.42$  (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 4.10 (dd,  $J = 8.8, 4.7$ , 1H), 4.17 (dd,  $J = 8.8, 7.5$ , 1H), 4.36-4.40 (m, 1H), 9.72 (d,  $J = 1.8$ , 1H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 25.0, 26.1, 65.4, 79.7, 111.1, 201.6$ . IR (Film): 3452, 2989, 2822, 2727, 1736, 1375, 1256, 1220, 1073, 842. GC-MS (EI): 115 (21)  $[M-\text{CH}_3]^+$ , 101 (45), 85 (9), 73 (4), 61 (10), 59 (11), 43 (100). HRMS (CI) ber. für  $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_3$   $[M+\text{H}]^+$ : 131.0708; gef. 131.0709. Die Daten entsprechen der Literatur [24].

**Methyl-2-chlor-3-((R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)oxiran-2-carboxylat (134)**. Die Verbindung wurde nach der allgemeinen Methode von TAKEDA *et al.* [25] hergestellt:

Eine Lösung von Aldehyd **133** (6.30 g, 48.4 mmol) und Methylchloracetat (5.0 ml, 48 mmol) in abs.  $\text{Et}_2\text{O}$  (150 ml) wurde bei  $0^\circ\text{C}$  portionsweise mit Natriummethoxid (3.89 g, 72.0 mmol) versetzt und das RG anschließend 3 h bei RT gerührt. Danach wurde die Mischung mit

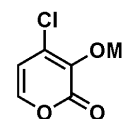


$\text{H}_2\text{O}$  verdünnt, die organische Phase mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen (3x 50 ml), über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und am RV eingengt. FC ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/Hexan, 1:2) des Rückstands lieferte **134** als farbloses Öl. Ausbeute: 6.41 g (27.1 mmol, 56%).

DC (EtOAc/Hexan, 1:1):  $R_f = 0.60$  (Mostain).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), Diastereomerenmisch (ca. 2:1, *Hauptdiastereomer mit \* gekennzeichnet, falls eindeutige Zuordnung möglich*):  $\delta = 1.32$  (s, 6H), 1.41 (s, 3H)\*, 1.43 (s, 3H), 3.45 (d,  $J = 7.0$ , 1H), 3.45 (d,  $J = 7.4$ , 1H)\*, 3.80 (s, 3H)\*, 3.81 (s, 3H), 3.85 (dd,  $J = 8.7, 5.8$ , 1H)\*, 4.04 (dd,  $J = 8.8, 4.5$ , 1H), 4.09-4.19 (m, 3H), 4.20 (dd,  $J = 8.7, 6.8$ , 1H)\*.  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), Diastereomerenmisch (ca. 2:1, *Hauptdiastereomer mit \* gekennzeichnet, falls eindeutige Zuordnung möglich*):  $\delta = 25.0, 25.0^*, 26.4^*, 26.5, 54.0, 54.0^*, 62.2, 63.2^*, 65.7^*, 66.9, 72.3^*, 72.5, 74.2, 75.0^*, 110.5, 110.5^*, 164.4^*, 164.7$ . IR (Film): 2989, 1760, 1374, 1279, 1254, 1155, 1071, 845, 511. MS (EI): 235 (<1)  $[M]^+$ , 221 (29)  $[M-\text{CH}_3]^+$ , 147 (2), 101 (3), 72 (7), 59 (9), 43 (100). HRMS (ESI) ber. für  $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{ClNaO}_5$   $[M+\text{Na}]^+$ : 259.0344; gef. 259.0347.

**4-Chlor-3-methoxy-2H-pyran-1-on (135)**. Die Synthese des entsprechenden Hydroxypyranons wurde in [26] beschrieben.

Einer Lösung von Epoxid **134** (500 mg, 2.11 mmol) in abs. EtOAc (6 ml) wurde Magnesiumchlorid (804 mg, 8.44 mmol) zugefügt und das RG unter starkem Rühren über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde bei RT mit  $\text{H}_2\text{O}$  (10 ml) verdünnt und das RG mit EtOAc extrahiert (3x 15 ml). Die organische



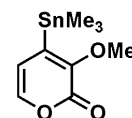
Phase wurde über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und am RV zu einem schwach braunen Feststoff eingengt. Dieser wurde in  $\text{Et}_2\text{O}$  (5 ml) gelöst und anschließend mit etherischer Diazomethanlö-

sung versetzt, bis vollständiger Umsatz gemäß DC erreicht war. Überschüssiges Diazomethan wurde durch Zugabe von Kieselgel zersetzt, das RG filtriert und am RV eingengt. FC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/Hexan, 1:4) des Rückstands lieferte **135** als schwach gelben Feststoff. Ausbeute: 190 mg (1.18 mmol, 56%).

DC (EtOAc/Hexan, 1:2): R<sub>f</sub> = 0.32 (UV, Mostain). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.96 (s, 3H), 6.25 (d, J = 5.5, 1H), 7.22 (d, J = 5.5, 1H). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 60.0, 109.1, 135.0, 141.8, 144.8, 158.2. IR (KBr): 2993, 2952, 1733, 1625, 1437, 1290, 1069, 1052, 778, 766. MS (EI): 160 (55) [M]<sup>+</sup>, 142 (2), 131 (43), 117 (100), 89 (17), 61 (68), 53 (35). HRMS (EI) ber. für C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>ClO<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup>: 159.9927; gef. 159.9928. EA ber. für C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>ClO<sub>3</sub> (160.6): C 44.88, H 3.14; gef. C 44.69, H 3.19. Smp.: 68-69°C.

**3-Methoxy-4-(trimethylstannyl)-2H-pyran-2-on (95)**; Die Synthese von **95** wurde von BARAN *et al.* bereits ausgehend von 4-Brom-3-methoxy-2H-pyran-1-on in [27] beschrieben.

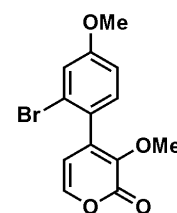
Eine Mischung aus Pyranon **135** (380 mg, 2.37 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (273 mg, 0.24 mmol) und Hexamethyldizinn (0.50 ml, 2.49 mmol) in abs. Toluol (12 ml) wurde mit Argon gespült (5 min) und anschließend im geschlossenen Gefäß für 2 h bei 120°C gerührt. Danach wurde der Ansatz durch Kaliumfluorid/Kieselgel (10% w/w) filtriert und mit EtOAc nachgewaschen. Das Filtrat wurde am RV eingengt und der Rückstand durch FC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/Hexan, 1:8) gereinigt. Ausbeute: 495 mg (1.71 mmol, 72%) schwach gelbes Öl.



DC (EtOAc/Hexan, 1:2): R<sub>f</sub> = 0.50 (UV, Mostain). GC-MS (70\_20): t = 7.4. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.31 (s, 9H), 3.89 (s, 3H), 6.13 (d, J = 4.8, 1H), 7.24 (d, J = 4.8, 1H). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -9.1, 59.6, 110.7, 143.9, 144.5, 149.9, 157.2. IR (Film): 3091, 2983, 2917, 1715, 1604, 1272, 778, 534. MS (EI): 290 (12) [M]<sup>+</sup>, 275 (100), 260 (9), 245 (22), 232 (16), 202 (10), 165 (11), 135 (14). HRMS (ESI) ber. für C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>NaO<sub>3</sub>Sn [M+Na]<sup>+</sup>: 312.9856; gef. 312.9856. Die Daten entsprechen der Literatur [27].

#### **4-(2-Brom-4-methoxyphenyl)-3-methoxy-2H-pyran-2-on (136).**

Stannan **95** (220 mg, 0.76 mmol), Anisol **56** (238 mg, 0.76 mmol), Kupfer(I)iodid (13 mg, 68 μmol), Cäsiumfluorid (210 mg, 1.38 mmol) und Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (40 mg, 35 μmol) wurden in abs. DMF (1 ml) suspendiert und die Suspension für 3 h bei 40°C gerührt. Anschließend wurde mit H<sub>2</sub>O versetzt und der Ansatz mit EtOAc extrahiert (5x 5 ml). Die organischen Phasen wurden mit H<sub>2</sub>O (3x 5 ml) und ges. NaCl (1x 5 ml) gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>



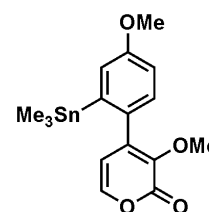
getrocknet, filtriert und am RV eingengt. FC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/Hexan, 1:8->1:4) des Rückstands lieferte **136** als schwach gelben Feststoff. Ausbeute: 125 mg (0.40 mmol, 53%).

DC (EtOAc/Hexan, 1:2): R<sub>f</sub> = 0.35 (UV, Mostain). GC-MS (70\_20): t = 10.9. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.78 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.12 (d, J = 5.3, 1H), 6.92 (dd, J = 8.6, 2.5, 1H), 7.17 (d, J = 8.6, 1H), 7.21 (d, J = 2.5, 1H), 7.28 (d, J = 5.3, 1H). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 55.6, 59.9, 109.7, 113.6, 118.3, 122.1, 127.3, 130.9, 139.1, 142.3, 144.3, 159.9, 160.4. IR (Film): 3106, 2941, 2838, 1717, 1635, 1601, 1496, 1437, 1326, 1290, 1231, 1032, 1020, 851, 791. MS (EI): 310 (97) [M]<sup>+</sup>, 282 (12), 267 (31), 253 (12), 239 (32), 231 (100) [M-Br]<sup>+</sup>, 211 (42), 203 (29), 132 (84). HRMS (ESI) ber. für C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>BrNaO<sub>4</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 332.9733; gef. 332.9735. Smp.: 84-86°C. EA ber. für C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>BrO<sub>4</sub> (311.1): C 50.18, H 3.56; gef. C 50.30, H 3.48.

### 3-Methoxy-4-(4-methoxy-2-(trimethylstannyl)phenyl)-2H-pyran-2-on (D).

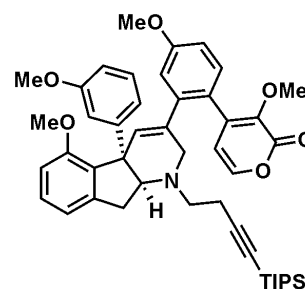
Eine Mischung von Bromid **136** (300 mg, 0.96 mmol), Hexamethyldizinn (0.20 ml, 1.0 mmol) und Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (33 mg, 29 μmol) in abs. Toluol (4 ml) wurde im geschlossenen Gefäß bei 120 °C gerührt. Über einen Zeitraum von 4 h (Umsatzkontrolle durch GC-MS) wurde erneut Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (4 Portionen, insgesamt 710 mg, 0.61 mmol) zugegeben, bis vollständiger Umsatz erreicht war. Anschließend wurde das RG bei RT durch Celite<sup>®</sup> filtriert und danach am RV eingengt. Der Rückstand wurde auf Kieselgel adsorbiert und anschließend durch FC (SiO<sub>2</sub>, CombiFlash<sup>®</sup>) gereinigt. Ausbeute: 117 mg (0.30 mmol, 31%) schwach gelbes Öl.

DC (EtOAc/Hexan, 1:2): R<sub>f</sub> = 0.40 (UV, Mostain). GC-MS (70\_20): t = 11.3. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ = 0.19 (s, 9H), 3.64 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.14 (d, J = 5.3, 1H), 6.91 (dd, J = 8.5, 2.7, 1H), 7.12 (d, J = 2.7, 1H), 7.24 (d, J = 8.6, 1H), 7.31 (d, J = 5.2, 1H). <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ = -7.4, 55.8, 60.0, 110.6, 113.6, 123.1, 130.0, 134.4, 141.9, 143.3, 144.9, 145.6, 159.6, 160.3. IR (Film): 2977, 2936, 2836, 1721, 1633, 1586, 1565, 1284, 1230, 792, 772, 529. MS (EI): 396 (2) [M]<sup>+</sup>, 381 (100) [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 377 (43), 338 (18), 308 (8), 251 (8). HRMS (ESI) ber. für C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>NaO<sub>4</sub>Sn [M+Na]<sup>+</sup>: 419.0275; gef. 419.0278.



**Pyron 138.**

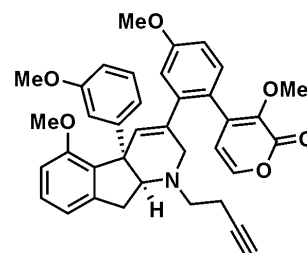
In einem Schlenkgefäß wurde festes Tetrabutylammonium-diphenylphosphinat (85 mg, 0.19 mmol) im HV aufgeschmolzen und wieder auf RT gekühlt (2x). Anschließend wurden Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (7 mg, 6 μmol) sowie Kupfer(I)thiophen-2-carboxylat (35 mg, 0.19 mmol) zugefügt und in abs. DMF (0.5 ml) suspendiert. Zur so hergestellten Mischung wurde eine Lösung von Triflat **C** (82 mg, 0.12 mmol) in abs. DMF (0.5 ml) zugefügt und schließlich eine Lösung von Stannan **D** (49 mg, 0.12 mmol) in abs. DMF (0.5 ml) über 15 min zugetropft, wobei sich die Reaktionslösung dunkelbraun färbte. Nach weiteren 15 min wurde H<sub>2</sub>O (2 ml) zugegeben, das Gemisch mit EtOAc (10 ml) verdünnt und durch Celite<sup>®</sup> filtriert. Das Filtrat wurde mit H<sub>2</sub>O (2x 5 ml) sowie ges. NaCl (2x 5 ml) gewaschen, die organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und am RV eingengt. FC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/Hexan, 1:8->1:6) und anschließende präparative DC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/Hexan, 1:2) des Rückstands lieferte 60 mg **138** als farblosen Schaum sowie 21 mg an reisolierem Triflat **C**. Ausbeute: 80 μmol, 65% (86% bezogen auf reisoliertes Startmaterial).



**DC** (EtOAc/Hexan, 1:2):  $R_f = 0.47$  (UV, Mostain).  $[\alpha]_D = -51.2$  ( $c = 1.14$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.03$  (*m*, 21H), 2.35 (*t*,  $J = 7.5$ , 2H), 2.71-2.98 (*m*, 4H), 3.38 (*dd*,  $J = 15.0, 1.9$ , 1H), 3.43 (*s*, 3H), 3.64 (*d*,  $J = 15.5$ , 1H), 3.65 (*s*, 3H), 3.73 (*s*, 3H), 3.76 (*m*, 1H), 3.87 (*s*, 3H), 5.60 (*d*,  $J = 5.2$ , 1H), 5.77 (*br s*, 1H), 6.54 (*d*,  $J = 5.2$ , 1H), 6.66 (*d*,  $J = 8.0$ , 1H), 6.68-6.76 (*m*, 3H), 6.82 (*d*,  $J = 7.4$ , 1H), 6.86 (*dd*,  $J = 8.6, 2.6$ , 1H), 6.99 (*d*,  $J = 2.6$ , 1H), 7.12 (*t*,  $J = 8.1$ , 1H), 7.19 (*d*,  $J = 8.5$ , 1H), 7.24 (*t*,  $J = 8.0$ , 1H). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 11.3, 18.6, 19.7, 28.0, 49.8, 54.8, 55.0, 55.1, 55.4, 56.7, 59.2, 70.3, 81.2, 107.1, 108.9, 109.7, 110.2, 112.6, 113.5, 114.1, 117.6, 119.4, 125.5, 128.3, 129.2, 129.9, 131.3, 131.3, 133.6, 140.8, 141.2, 141.3, 142.5, 143.9, 148.8, 155.9, 159.0, 159.7, 159.9$ . **IR** (KBr): 2942, 2864, 2836, 2170, 1718, 1603, 1480, 1464, 1384, 1289, 1264, 883, 678. **MS** (EI): 745 (2) [*M*]<sup>+</sup>, 714 (4), 550 (100). **HRMS** (ESI) ber. für C<sub>46</sub>H<sub>55</sub>NNaO<sub>6</sub>Si [*M*+Na]<sup>+</sup>: 768.3691; gef. 768.3690. **Smp.**: 70-75°C.

**Alkin 139.**

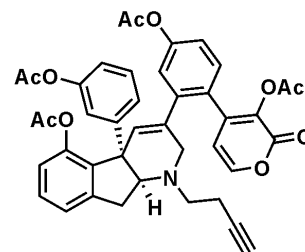
Zu einer Lösung von **138** (23 mg, 31  $\mu\text{mol}$ ) in abs. THF (1.0 ml) wurde bei 0°C festes TBAF-Hydrat (12 mg, 46  $\mu\text{mol}$ ) zugegeben und das RG 20 min bei RT gerührt. Danach wurde das RG mit ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  versetzt und mit EtOAc extrahiert (3x 5 ml). Die organischen Phasen wurden mit  $\text{H}_2\text{O}$  sowie ges. NaCl (je 1x 5 ml) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und am RV eingengt. FC ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/Hexan, 1:2) des Rückstands lieferte **139** als farblosen Schaum. Ausbeute: 12 mg (20  $\mu\text{mol}$ , 68%).



DC (EtOAc/Hexan, 1:1):  $R_f = 0.49$  (UV, Mostain).  $[\alpha]_D = -75.2$  ( $c = 1.15$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.89$  (*t*,  $J = 2.7$ , 1H), 2.26-2.30 (*m*, 2H), 2.72-2.80 (*m*, 2H), 2.83 (*dd*,  $J = 15.5, 8.2$ , 1H), 2.94 (*dd*,  $J = 15.5, 9.3$ , 1H), 3.36 (*dd*,  $J = 16.9, 2.1$ , 1H), 3.44 (*s*, 3H), 3.64 (*m*, 1H), 3.66 (*s*, 3H), 3.73 (*s*, 3H), 3.74 (*m*, 1H), 3.88 (*s*, 3H), 5.61 (*d*,  $J = 5.2$ , 1H), 5.79 (*m*, 1H), 6.54 (*d*,  $J = 5.2$ , 1H), 6.66 (*d*,  $J = 8.2$ , 1H), 6.69-6.71 (*m*, 1H), 6.74-6.77 (*m*, 2H), 6.83 (*d*,  $J = 7.5$ , 1H), 6.87 (*dd*,  $J = 8.5, 2.6$ , 1H), 7.00 (*d*,  $J = 2.6$ , 1H), 7.13 (*t*,  $J = 8.2$ , 1H), 7.20 (*d*,  $J = 8.5$ , 1H), 7.24 (*t*,  $J = 8.1$ , 1H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 18.1, 28.0, 49.7, 54.2, 54.8, 55.1, 55.4, 56.7, 59.2, 69.1, 70.3, 82.6, 108.9, 109.7, 110.2, 112.5, 113.5, 114.1, 117.5, 119.4, 125.4, 128.3, 129.2, 129.9, 131.1, 131.4, 133.5, 140.8, 141.2, 141.2, 142.5, 144.0, 148.7, 155.9, 159.0, 159.7, 159.9$ . IR (Film): 3284, 2937, 2835, 1712, 1634, 1602, 1479, 1320, 1289, 1264, 1210, 778. MS (EI): 589 (11) [ $M$ ] $^+$ , 558 (25), 550 (100), 252 (13), 53 (2). HRMS (ESI) ber. für  $\text{C}_{37}\text{H}_{35}\text{NNaO}_6$  [ $M+\text{Na}$ ] $^+$ : 612.2357; gef. 612.2350. EA ber. für  $\text{C}_{37}\text{H}_{35}\text{NO}_6$  (589.7): C 75.36, H 5.98, N 2.38; gef. C 75.30, H 6.07, N 2.33. Smp.: 70-75°C (Lit. 66-70°C). Die Daten entsprechen der Literatur [27].

**Acetat 25.**

Zu einer Lösung von Alkin **139** (11 mg, 19  $\mu\text{mol}$ ) in abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.2 ml) wurde bei -78°C eine Bortribromid-Lösung (0.19 ml, 1.0 M in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0.19 mmol) getropft, das RG auf RT erwärmt und weitere 1.5 h gerührt. Anschließend wurde der Ansatz mit wässriger  $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{Na}_2\text{HPO}_4$ -Lösung (1 M, pH 7) versetzt und mit EtOAc extrahiert (3x 8 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurde über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und am RV zu einem schwach gelben Feststoff eingengt. Das so erhaltene instabile Phenol wurde unter Argon in einer Mischung von abs. Pyridin und Acetanhydrid (je 0.15 ml) aufgelöst und das Gemisch 2.5 h bei RT gerührt. Danach wurden flüchtige Komponenten *in vacuo* entfernt und der Rückstand mittels FC ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/Hexan, 1:2->1:1) gereinigt. Ausbeute: 6 mg (9  $\mu\text{mol}$ , 47%) farbloser Feststoff.



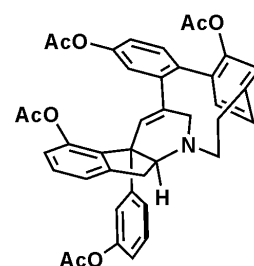


DC (EtOAc/Hexan, 1:1):  $R_f = 0.31$  (UV, Mostain).  $[\alpha]_D = +4.3$  ( $c = 0.35$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 1.49$  (*s*, 3H), 1.89 (*t*,  $J = 2.7$ , 1H), 2.07 (*s*, 3H), 2.24 (*s*, 3H), 2.27 (*dt*,  $J = 7.3, 2.7$ , 2H), 2.32 (*s*, 3H), 2.71 (*dt*,  $J = 12.7, 7.2$ , 1H), 2.79 (*dt*,  $J = 12.6, 7.5$ , 1H), 2.90 (*dd*,  $J = 15.7, 8.1$ , 1H), 2.98 (*dd*,  $J = 15.6, 9.6$ , 1H), 3.39 (*d*,  $J = 15.8$ , 1H), 3.61 (*d*,  $J = 17.0$ , 1H), 3.91 (*t*,  $J = 8.9$ , 1H), 5.79 (*br s*, 1H), 5.85 (*m*, 1H), 6.81 (*m*, 1H), 6.86 (*t*,  $J = 2.0$ , 1H), 6.89 (*d*,  $J = 8.2$ , 1H), 6.94 (*ddd*,  $J = 8.0, 2.3, 1.0$ , 1H), 6.99-7.02 (*m*, 1H), 7.10 (*dd*,  $J = 8.4, 2.3$ , 1H), 7.11-7.14 (*m*, 1H), 7.21-7.23 (*m*, 2H), 7.25 (*t*,  $J = 8.0$ , 1H), 7.29 (*t*,  $J = 7.6$ , 1H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 18.5, 20.2, 20.6, 21.5, 27.9, 50.0, 54.8, 57.0, 69.6, 71.8, 80.5, 82.8, 108.8, 109.9, 120.4, 121.0, 121.7, 122.4, 122.5, 123.4, 125.3, 129.2, 129.3, 129.7, 130.0, 130.6, 141.1, 143.8, 144.4, 147.3, 147.5, 148.7, 151.1, 152.0, 157.9, 158.6, 168.8, 169.7, 170.0$ . IR (ATR): 3282, 2934, 1765, 1735, 1644, 1606, 1370, 1205. MS (EI): 701 (1)  $[M]^+$ , 662 (100), 642 (7), 642 (7), 578 (1), 507 (1), 458 (1), 394 (1), 352 (1), 266 (4), 224 (4), 107 (1), 80 (1), 43 (9). HRMS (ESI) ber. für  $\text{C}_{41}\text{H}_{35}\text{NNaO}_{10}$   $[M+\text{Na}]^+$ : 724.2153; gef. 724.2159.

#### Peracetyl-Haouamin A (27).

Eine Lösung von (-)-Haouamin A (ca. 0.5 mg) in abs. Pyridin/Acetanhydrid (1:1, 0.1 ml) wurde für 2 h bei RT gerührt und flüchtige Komponenten anschließend im HV entfernt. FC ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/Hexan, 1:1) des Rückstands lieferte ein farbloses, zähes Öl (ca. 1 mg).

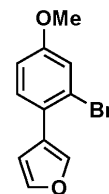
DC (EtOAc/Hexan, 1:1):  $R_f = 0.53$  (UV, Mostain).  $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ), Isomerenmischung (ca. 2:1, *Hauptisomer mit \* gekennzeichnet, falls eindeutige Zuordnung möglich*):  $\delta = 0.36$  (*dd*,  $J = 16.6, 1\text{H}$ )\*, 0.78 (*d*,  $J = 15.4, 1\text{H}$ ), 1.61 (*s*, 3H)\*, 1.78-1.83 (*m*, 1H), 1.81 (*s*, 3H), 1.87 (*s*, 3H), 2.08-2.13 (*m*, 1H), 2.16 (*s*, 3H)\*, 2.21 (*s*, 3H), 2.23 (*s*, 3H)\*, 2.24 (*s*, 3H)\*, 2.29 (*s*, 3H), 2.31-2.35 (*m*, 2H)\*, 2.49 (*dd*,  $J = 15.5, 2.9, 1\text{H}$ ), 2.52-2.58 (*m*, 2H), 2.68 (*dd*,  $J = 12.1, 5.2, 1\text{H}$ ), 2.79 (*dd*,  $J = 11.8, 4.3, 1\text{H}$ )\*, 2.80-2.86 (*m*, 2H), 3.01 (*m*, 1H), 3.07 (*dd*,  $J = 14.3, 6.0, 1\text{H}$ )\*, 3.12 (*dd*,  $J = 16.8, 7.5, 1\text{H}$ ), 3.30 (*m*, 1H), 3.91 (*t*,  $J = 7.9, 1\text{H}$ ), 5.76 (*d*,  $J = 1.5, 1\text{H}$ ), 5.94 (*d*,  $J = 2.7, 1\text{H}$ )\*, 6.26 (*d*,  $J = 2.6, 1\text{H}$ ), 6.66 (*t*,  $J = 2.0, 1\text{H}$ ), 6.78 (*d*,  $J = 2.4, 1\text{H}$ ), 6.87-6.91 (*m*, 3H), 6.95-6.98 (*m*, 3H), 6.99 (*d*,  $J = 7.9, 1\text{H}$ ), 7.03 (*m*, 3H), 7.06 (*d*,  $J = 2.5, 1\text{H}$ ), 7.07-7.10 (*m*, 2H), 7.18 (*td*,  $J = 7.8, 1.4, 1\text{H}$ ), 7.19-7.25 (*m*, 3H), 7.28 (*dd*,  $J = 7.4, 0.9, 1\text{H}$ ), 7.32 (*t*,  $J = 8.1, 1\text{H}$ ), 7.35 (*d*,  $J = 7.9, 1\text{H}$ ), 7.38 (*t*,  $J = 7.9, 1\text{H}$ ), 7.50 (*d*,  $J = 8.1, 1\text{H}$ ), 7.53 (*d*,  $J = 8.2, 1\text{H}$ )\*.



## Studien zur Makrozyklisierung:

### Bromid **144**.

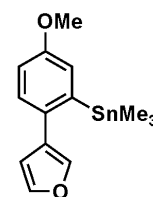
Eine Mischung von Anisol **56** (2.30 g, 7.35 mmol), 3-Furanboronsäure (904 mg, 8.08 mmol) und  $K_2CO_3$  (2.03 g, 14.7 mmol) in abs. DME (20 ml) wurde mit  $H_2O$  (6 ml) versetzt und das RG mit Argon gespült (10 min). Danach wurde die Mischung im geschlossenen Gefäß bei  $95^\circ C$  gerührt, wobei nach 1 h sowie 1.5 h erneut je 50 mg 3-Furanboronsäure zugefügt wurden. Nach insgesamt 2 h wurde der auf RT gebrachte Ansatz durch Celite<sup>®</sup> filtriert, das mit EtOAc nachgewaschen wurde. Das Filtrat wurde mit EtOAc (50 ml) verdünnt und mit  $H_2O$  (2x 10 ml) sowie ges. NaCl (2x 10 ml) gewaschen, die organische Phase über  $Na_2SO_4$  getrocknet, filtriert und am RV eingengt. FC ( $SiO_2$ , EtOAc/Hexan, 1:8→1:6) des Rückstands lieferte das Produkt als schwach gelbes Öl. Ausbeute: 1.27 g (5.02 mmol, 68%).



DC (EtOAc/Hexan, 1:4):  $R_f = 0.50$  (UV).  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CD_2Cl_2$ ):  $\delta = 3.82$  (s, 3H), 6.71 (m, 1H), 6.91 (dd,  $J = 8.6, 2.7$ , 1H), 7.24 (d,  $J = 2.6$ , 1H), 7.33 (d,  $J = 8.6$ , 1H), 7.50 (t,  $J = 1.7$ , 1H), 7.76 (m, 1H).  $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CD_2Cl_2$ ):  $\delta = 56.1, 112.1, 114.2, 119.2, 123.2, 125.3, 126.4, 131.8, 141.1, 142.9, 159.8$ . IR (Film): 3005, 2937, 2836, 1604, 1584, 1508, 1481, 1438, 1282, 1220, 1162, 1027, 1011, 926, 873, 784. MS (EI): 252 (100)  $[M]^+$ , 237 (28)  $[M-CH_3]^+$ , 223 (3), 209 (8), 158 (6), 145 (4), 130 (5), 102 (17). HRMS (EI) ber. für  $C_{11}H_9BrO_2$   $[M]^+$ : 251.9786; gef. 251.9785. EA ber. für  $C_{11}H_9BrO_2$  (253.1): C 52.20, H 3.58; gef. C 51.78, H 3.50.

### Stannan **E**.

Zu einer Lösung von Bromid **144** (163 mg, 0.64 mmol) in abs. THF (5 ml) wurde bei  $-78^\circ C$  eine *n*-BuLi-Lösung (0.40 ml, 1.6 M in Hexan, 0.64 mmol) zugetropft. Nach weiteren 5 min wurde eine Lösung von Trimethylzinnchlorid (0.70 ml, 1.0 M in THF, 0.70 mmol) zugefügt und das RG 10 min bei  $-78^\circ C$  gerührt. Anschließend wurde mit ges.  $NH_4Cl$  versetzt, der Ansatz nach Erwärmen auf RT mit  $H_2O$  (10 ml) verdünnt und mit EtOAc extrahiert (3x 20 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $Na_2SO_4$  getrocknet, filtriert und am RV eingengt. FC ( $SiO_2$ , EtOAc/Hexan, 1:8) des Rückstands lieferte das Produkt als farbloses Öl. Ausbeute: 162 mg (0.48 mmol, 75%).

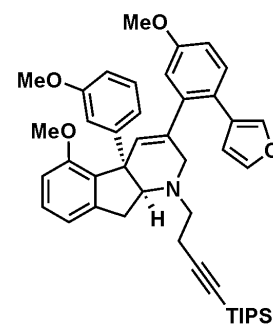


DC (EtOAc/Hexan, 1:2):  $R_f = 0.73$  (UV, Mostain).  $^1H$ -NMR (300 MHz,  $CD_2Cl_2$ ):  $\delta = 0.18$  (s, 9H), 3.84 (s, 3H), 6.48 (m, 1H), 6.90 (dd,  $J = 8.4, 2.8$ , 1H), 7.12 (d,  $J = 2.8$ , 1H), 7.29 (d,  $J = 8.4$ , 1H), 7.42 (m, 1H), 7.48 (t,  $J = 1.7$ , 1H).  $^{13}C$ -NMR (75 MHz,  $CD_2Cl_2$ ):  $\delta = -7.5, 55.7, 112.9, 113.9, 122.5, 129.9, 130.5, 133.4, 139.9, 143.2, 144.7, 159.0$ . IR (Film): 2911, 2834, 1580,

1504, 1464, 1279, 1222, 1158, 1031, 873, 766. MS (EI): 338 (5)  $[M]^+$ , 323 (100)  $[M-CH_3]^+$ , 293 (21), 265 (6), 145 (17), 135 (6). HRMS (CI) ber. für  $C_{14}H_{19}O_2Sn$   $[M+H]^+$ : 339.0406; gef. 339.0411.

#### TIPS-Furan **145**.

In einem Schlenkgefäß wurde Tetrabutylammoniumdiphenylphosphinat (44 mg, 96  $\mu$ mol) im HV aufgeschmolzen und wieder auf RT gekühlt (2x). Anschließend wurden  $Pd(PPh_3)_4$  (4 mg, 3  $\mu$ mol) und Kupfer(I)thiophen-2-carboxylat (18 mg, 94  $\mu$ mol) zugefügt und in abs. DMF (2.0 ml) suspendiert. Zur so hergestellten Mischung wurde eine Lösung von Triflat **C** (42 mg, 63  $\mu$ mol) in abs. DMF (1.0 ml) und schließlich eine Lösung von Stannan **E** (23 mg, 68  $\mu$ mol) in abs. DMF (1.0 ml) zugefügt. Das RG wurde für 30 min bei RT gerührt

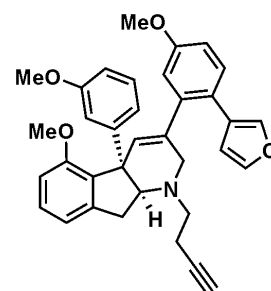


und anschließend mit  $H_2O$  versetzt. Danach wurde der Ansatz mit EtOAc (10 ml) verdünnt und durch Celite<sup>®</sup> filtriert. Das Filtrat wurde mit  $H_2O$  (2x 5 ml) sowie ges. NaCl (2x 5 ml) gewaschen, die organische Phase über  $Na_2SO_4$  getrocknet, filtriert und am RV eingengt. FC ( $SiO_2$ , EtOAc/Hexan, 1:4) des Rückstands lieferte **145** als farbloses Öl. Ausbeute: 33 mg (48  $\mu$ mol, 76%).

DC (EtOAc/Hexan, 1:2):  $R_f = 0.66$  (UV, Mostain).  $[\alpha]_D = +43.0$  ( $c = 2.40$ ,  $CH_2Cl_2$ ).  $^1H$ -NMR (600 MHz,  $CD_2Cl_2$ ):  $\delta = 0.99$  (m, 21H), 2.24 (t,  $J = 7.5$ , 2H), 2.60-2.65 (m, 1H), 2.70-2.75 (m, 1H), 2.86 (dd,  $J = 15.7$ , 8.1, 1H), 2.96 (dd,  $J = 15.8$ , 8.9, 1H), 3.15 (dd,  $J = 16.9$ , 2.0, 1H), 3.31 (dd,  $J = 16.9$ , 1.5, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.75 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 5.98 (s, 1H), 6.27 (m, 1H), 6.69 (d,  $J = 8.1$ , 1H), 6.72-6.74 (m, 1H), 6.81-6.85 (m, 4H), 6.90 (dd,  $J = 7.5$ , 0.7, 1H), 7.17 (t,  $J = 8.0$ , 1H), 7.22-7.26 (m, 3H), 7.27 (m, 1H).  $^{13}C$ -NMR (151 MHz,  $CD_2Cl_2$ ):  $\delta = 11.6$ , 18.7, 19.9, 28.7, 49.9, 55.3, 55.4, 55.7, 57.0, 71.8, 81.2, 107.8, 109.9, 111.0, 111.5, 112.9, 113.6, 115.7, 118.2, 120.0, 123.9, 125.6, 128.0, 128.7, 129.2, 130.7, 133.3, 137.3, 139.8, 142.2, 142.7, 143.5, 149.9, 156.6, 150.1, 159.6. IR (Film): 2941, 2863, 1588, 1478, 1464, 1288, 1262, 1080, 1036, 873, 775, 677. MS (EI): 687 (41)  $[M]^+$ , 644 (2), 558 (1), 492 (100), 426 (2), 358 (1), 322 (1), 252 (10), 211 (6), 121 (3). HRMS (ESI) ber. für  $C_{44}H_{53}NNaO_4Si$   $[M+Na]^+$ : 710.3636; gef. 710.3638.

**Furan 140.**

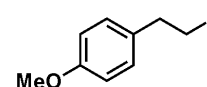
Einer Lösung von Furan **145** (23 mg, 33  $\mu\text{mol}$ ) in abs. THF (1.0 ml) wurde bei 0°C TBAF-Hydrat (13 mg, 50  $\mu\text{mol}$ ) zugefügt und das RG 15 min bei RT gerührt. Danach wurde mit ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  versetzt und mit EtOAc extrahiert (3x 5 ml). Die organische Phase wurde mit  $\text{H}_2\text{O}$  sowie ges. NaCl (je 1x 5 ml) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und am RV eingengt. FC ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/Hexan, 1:6) des Rückstands lieferte **140** als farblosen Schaum. Ausbeute: 12 mg (23  $\mu\text{mol}$ , 70%).



DC (EtOAc/Hexan, 1:2):  $R_f = 0.40$  (UV, Mostain).  $[\alpha]_D = +23.3$  ( $c = 0.58$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 1.88$  (*t*,  $J = 2.7$ , 1H), 2.17 (*m*, 2H), 2.61 (*m*, 1H), 2.70 (*m*, 1H), 2.84 (*dd*,  $J = 15.7, 8.1$ , 1H), 2.97 (*dd*,  $J = 15.7, 9.0$ , 1H), 3.12 (*dd*,  $J = 16.7, 2.1$ , 1H), 3.27 (*dd*,  $J = 16.7, 1.6$ , 1H), 3.49 (*s*, 3H), 3.73 (*m*, 1H), 3.75 (*s*, 3H), 3.82 (*s*, 3H), 6.00 (*s*, 1H), 6.29 (*m*, 1H), 6.70 (*d*,  $J = 8.1$ , 1H), 6.74 (*ddd*,  $J = 8.1, 2.5, 1.0$ , 1H), 6.82-6.85 (*m*, 4H), 6.91 (*dd*,  $J = 7.5, 0.7$ , 1H), 7.17 (*t*,  $J = 8.1$ , 1H), 7.23-7.26 (*m*, 3H), 7.29 (*m*, 1H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 17.8, 28.3, 49.3, 54.3, 54.9, 55.0, 55.3, 56.6, 68.6, 71.2, 82.7, 109.5, 110.6, 111.0, 112.5, 113.3, 115.4, 117.8, 119.6, 123.5, 125.1, 127.8, 128.3, 128.9, 130.3, 132.8, 136.8, 139.4, 141.7, 142.3, 143.0, 149.4, 156.3, 158.7, 159.2$ . IR (Film): 3292, 2936, 2834, 1587, 1509, 1478, 1288, 1262, 1213, 1079, 1034, 873, 776. MS (EI): 531 (100)  $[M]^+$ , 492 (67)  $[M-\text{C}_3\text{H}_3]^+$ , 426 (2), 358 (2), 329 (1), 252 (36), 211 (10), 145 (3), 121 (4), 82 (5). HRMS (ESI) ber. für  $\text{C}_{35}\text{H}_{33}\text{NNaO}_4$   $[M+\text{Na}]^+$ : 554.2302; gef. 554.2304. EA ber. für  $\text{C}_{35}\text{H}_{33}\text{NO}_4$  (531.6): C 79.07, H 6.26, N 2.63; gef. C 78.88, H 6.18, N 2.60. Smp.: 55-59°C.

**1-(2-Iodethyl)-4-methoxybenzol (158).**

Eine Mischung von 4-Methoxyphenethylalkohol (**157**) (1.00 g, 6.57 mmol), Triphenylphosphin (1.90 g, 7.23 mmol) und Imidazol (492 mg, 7.23 mmol) in abs.  $\text{Et}_2\text{O}/\text{MeCN}$  (2:1, 30 ml) wurde bei 0°C mit



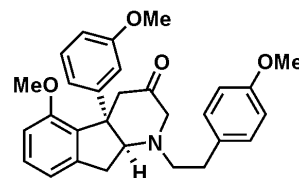
Iod (1.82 g, 7.16 mmol) versetzt und das RG für 30 min bei 0°C gerührt. Danach wurde das RG mit ges.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  versetzt und mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (50 ml) verdünnt. Die organische Phase wurde mit ges. NaCl (10 ml) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und am RV bei RT eingengt. FC ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/Hexan, 1:4) des Rückstands lieferte das Produkt als farbloses, lichtempfindliches Öl. Ausbeute: 1.19 g (4.54 mmol, 69%).

DC (EtOAc/Hexan, 1:2):  $R_f = 0.71$  (UV, Mostain).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.14$  (*t*,  $J = 7.7$ , 2H), 3.34 (*t*,  $J = 8.0$ , 2H), 3.82 (*s*, 3H), 6.89 (*d*,  $J = 8.7$ , 2H), 7.14 (*d*,  $J = 8.7$ , 2H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.4, 39.4, 55.1, 113.8, 129.2, 132.6, 158.3$ . IR (Film): 2954, 2833, 1610, 1583, 1509, 1463, 1440, 1300, 1243, 1174, 1032, 815. MS (EI): 262 (36)  $[M]^+$ ,

135 (100), 121 (21), 105 (15), 91 (11), 77 (9), 65 (6). HRMS (EI) ber. für  $C_9H_{11}IO$   $[M]^+$ : 261.9855; gef. 261.9857.

### Keton **154**.

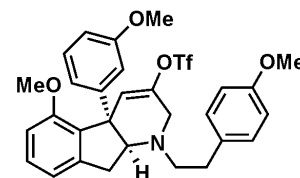
Eine Mischung von Amin **125** (70 mg, 0.22 mmol),  $KHCO_3$  (65 mg, 0.65 mmol) und Iodid **158** (170 mg, 0.65 mmol) in abs. MeCN (2.0 ml) wurde im geschlossenen Druckgefäß (YOUNG-Hahn) für 14 h erhitzt (Ölbad, 100°C). Anschließend wurde mit  $H_2O$  verdünnt und mit EtOAc extrahiert (3x 5 ml). Die organische Phase wurde mit ges. NaCl (5 ml) gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet, filtriert und am RV eingengt. FC ( $SiO_2$ , EtOAc/Hexan, 1:4) des Rückstands lieferte **154** als farbloses Öl. Ausbeute: 52 mg (0.11 mmol, 52%).



DC (EtOAc/Hexan, 1:1):  $R_f = 0.64$  (UV, Mostain).  $[\alpha]_D = -2.5$  ( $c = 1.0$ ,  $CH_2Cl_2$ ).  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CD_2Cl_2$ ):  $\delta = 2.68$ -2.75 (*m*, 2H), 2.75-2.84 (*m*, 2H), 2.90 (*d*,  $J = 18.7$ , 1H), 3.07-3.13 (*m*, 3H), 3.25 (*d*,  $J = 13.8$ , 1H), 3.54 (*d*,  $J = 13.8$ , 1H), 3.66 (*s*, 3H), 3.72 (*s*, 3H), 3.78 (*s*, 3H), 3.81 (*dd*,  $J = 7.4, 3.3$ , 1H), 6.60 (*t*,  $J = 2.2$ , 1H), 6.62-6.65 (*m*, 1H), 6.71-6.75 (*m*, 2H), 6.83 (*m*, 1H), 6.85 (*m*, 1H), 6.88 (*d*,  $J = 7.5, 0.8$ , 1H), 7.11 (*m*, 1H), 7.13 (*m*, 1H), 7.18 (*t*,  $J = 8.0$ , 1H), 7.25 (*t*,  $J = 7.7$ , 1H).  $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CD_2Cl_2$ ):  $\delta = 32.0, 33.5, 45.5, 55.6, 55.7, 55.8, 55.8, 57.0, 57.4, 71.6, 110.1, 111.3, 112.8, 114.2, 117.2, 118.8, 129.7, 130.2, 130.3, 132.8, 133.4, 144.5, 149.4, 157.1, 158.6, 160.2, 211.7$ . IR (Film): 2936, 2834, 1724, 1589, 1511, 1477, 1244, 1086, 1037, 771. MS (EI): 457 (1)  $[M]^+$ , 336 (100), 308 (3), 289 (18), 279 (15), 251 (4), 221 (2), 171 (1), 121 (17). HRMS (ESI) ber. für  $C_{29}H_{32}NO_4$   $[M+H]^+$ : 458.2326; gef. 458.2329. EA ber. für  $C_{29}H_{31}NO_4$  (457.6): C 76.12, H 6.83, N 3.06; gef. C 76.03, H 6.81, N 2.97.

### Triflat **155**.

Zu einer Lösung von Keton **154** (52 mg, 0.11 mmol) in abs. THF (3 ml) wurde bei -78°C eine Lösung von KHMDS (18 mg, 90  $\mu$ mol) in abs. THF (1 ml) zugetropft und das RG anschließend für 10 min bei -78°C sowie 15 min bei 0°C gerührt. Danach wurde festes 2-[*N,N*-Bis(trifluormethansulfonyl)amino]pyridin (37 mg, 0.10 mmol) zugegeben und das RG auf RT erwärmt. Anschließend wurde das RG mit ges.  $NH_4Cl$  versetzt, mit  $H_2O$  verdünnt und mit EtOAc extrahiert (3x 5 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl (5 ml) gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet, filtriert und am RV eingengt. FC ( $SiO_2$ , EtOAc/Hexan, 1:6) des Rückstands lieferte 31 mg **155** als farbloses Öl (53  $\mu$ mol,

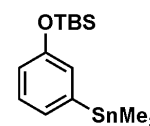


48%) sowie 15 mg an reisolierem Keton **154** (33  $\mu\text{mol}$ , 30%). Gesamtausbeute: 78%. In Einzelfällen wurden noch verbliebene Verunreinigungen im Produkt durch erneute präparative DC ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/Hexan, 1:2) abgetrennt.

DC (EtOAc/Hexan, 1:2):  $R_f = 0.60$  (UV, Mostain).  $[\alpha]_D = +19.5$  ( $c = 1.6$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 2.56\text{-}2.62$  ( $m$ , 2H), 2.70-2.80 ( $m$ , 2H), 2.88 ( $d$ ,  $J = 15.7, 7.9$ , 1H), 3.01 ( $dd$ ,  $J = 15.6, 9.2$ , 1H), 3.43 ( $dd$ ,  $J = 16.5, 1.7$ , 1H), 3.48 ( $dd$ ,  $J = 16.4, 1.3$ , 1H), 3.55 ( $s$ , 3H), 3.74 ( $s$ , 3H), 3.74 ( $s$ , 3H), 3.73-3.78 ( $m$ , 1H), 6.11 ( $m$ , 1H), 6.70-6.80 ( $m$ , 6H), 6.88-6.95 ( $m$ , 3H), 7.19 ( $td$ ,  $J = 7.7, 0.9$ , 1H), 7.26 ( $t$ ,  $J = 7.6$ , 1H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 28.3, 33.3, 48.3, 55.6, 55.6, 57.0, 57.5, 71.4, 110.2, 111.9, 113.5, 114.1, 118.4, 119.6, 120.3, 129.2, 130.1, 130.2, 131.4, 132.5, 143.3, 146.6, 147.8, 156.7, 158.5, 159.9$ . IR (Film): 2938, 2836, 1590, 1512, 1480, 1418, 1246, 1210, 1141, 1078, 1040, 894, 756. MS (EI): 589 (1)  $[M]^+$ , 468 (100), 456 (3), 307 (16), 265 (22), 250 (7), 200 (3), 164 (6), 135 (8), 121 (6). HRMS (ESI) ber. für  $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{NNaO}_6\text{S}$   $[M+\text{Na}]^+$ : 612.1638; gef. 612.1632.

#### *tert*-Butyldimethyl(3-(trimethylstannyl)phenoxy)silan (**160**).

Zu einer Lösung von 1-Brom-3-(*tert*-butyldimethylsiloxy)benzol (**159**) (1.58 g, 5.50 mmol) in abs. THF (6 ml) wurde bei  $-78^\circ\text{C}$  eine *n*-BuLi-Lösung (3.61 ml, 1.6 M in Hexan, 5.78 mmol) zugetropft und das RG 10 min bei  $-78^\circ\text{C}$  gerührt.

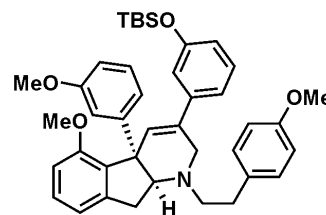


Anschließend wurde eine Lösung von Trimethylzinnchlorid (5.50 ml, 1.0 M in THF, 5.50 mmol) zugefügt und das RG 20 min bei  $-78^\circ\text{C}$  gerührt. Danach wurde mit ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  versetzt und der Ansatz nach Erwärmen auf RT mit EtOAc verdünnt (30 ml). Die organische Phase wurde mit ges. NaCl (10 ml) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und am RV eingeeengt. FC ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/Hexan, 1:20) des Rückstands lieferte das Rohprodukt als farbloses Öl, welches ohne weitere Reinigung eingesetzt wurde. Ausbeute: 1.78 g (ca. 85%ig).

DC (EtOAc/Hexan, 1:10):  $R_f = 0.78$  (UV, Mostain).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 0.23$  ( $s$ , 6H), 0.30 ( $s$ , 9H), 1.02 ( $s$ , 9H), 6.80 ( $ddd$ ,  $J = 8.1, 2.6, 1.1$ , 1H), 7.00 ( $d$ ,  $J = 2.6$ , 1H), 7.09 ( $dt$ ,  $J = 7.0, 1.0$ , 1H), 7.23 ( $dd$ ,  $J = 8.0, 7.1$ , 1H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = -9.3, -4.0, 18.8, 26.2, 120.5, 127.9, 129.2, 129.5, 144.3, 155.9$ . MS (EI): 372 (14)  $[M]^+$ , 357 (100), 327 (7), 315 (4), 285 (4), 255 (3), 209 (2), 165 (12), 150 (4), 135 (7). HRMS (ESI) ber. für  $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{NaOSiSn}$   $[M+\text{Na}]^+$ : 395.0823; gef. 395.0828

**Phenylsilylether 156.**

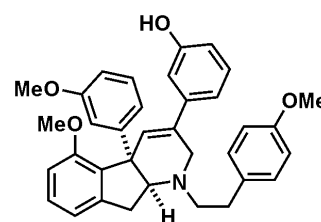
In einem Schlenkgefäß wurde Tetrabutylammoniumdiphenylphosphinat (19 mg, 40  $\mu\text{mol}$ ) im HV aufgeschmolzen und wieder auf RT gebracht (2x). Anschließend wurden  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (1.5 mg, 13  $\mu\text{mol}$ ) sowie Kupfer(I)thiophen-2-carboxylat (8 mg, 42  $\mu\text{mol}$ ) zugefügt und in abs. DMF (1.0 ml) suspendiert. Zur so hergestellten Mischung wurde eine Lösung von Triflat **155** (16 mg, 22  $\mu\text{mol}$ ) in abs. DMF (0.5 ml) und schließlich eine Lösung von Stannan **160** (11 mg, 30  $\mu\text{mol}$ ) in abs. DMF (0.5 ml) gegeben. Das RG wurde für 20 min bei RT gerührt und anschließend mit  $\text{H}_2\text{O}$  versetzt. Danach wurde der Ansatz mit EtOAc (10 ml) verdünnt und durch Celite<sup>®</sup> filtriert. Das Filtrat wurde mit  $\text{H}_2\text{O}$  (2x 5 ml) sowie ges. NaCl (2x 5 ml) gewaschen, die organische Phase über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und am RV eingengt. FC ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/Hexan, 1:6) des Rückstands lieferte **156** als farbloses Öl, das ohne weitere Reinigung eingesetzt wurde. Ausbeute: 10 mg (15  $\mu\text{mol}$ , 57%).



DC (EtOAc/Hexan, 1:2):  $R_f = 0.62$  (UV, Mostain).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 0.19$  (s, 6H), 0.98 (s, 9H), 2.64-2.68 (m, 2H), 2.77-2.82 (m, 2H), 2.84 (dd,  $J = 15.5, 7.8$ , 1H), 3.08 (dd,  $J = 15.6, 9.1$ , 1H), 3.53 (dd,  $J = 16.3, 2.0$ , 1H), 3.58 (s, 3H), 3.65 (dd, 16.2, 1.4, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.81 (t,  $J = 8.3$ , 1H), 6.35 (m, 1H), 6.69-6.77 (m, 6H), 6.81-6.84 (m, 2H), 6.87 (d,  $J = 7.4$ , 1H), 6.90 (t,  $J = 2.0$ , 1H), 6.95-6.98 (m, 2H), 7.02-7.06 (m, 1H), 7.14-7.23 (m, 2H).

**Phenol 151.**

Eine Lösung des Phenylsilylethers **156** (10 mg, 15  $\mu\text{mol}$ ) in abs. THF (1.0 ml) wurde bei  $0^\circ\text{C}$  mit einer TBAF-Lösung (20  $\mu\text{l}$ , 1.0 M in THF, 20  $\mu\text{mol}$ ) versetzt und 10 min gerührt. Anschließend wurde ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  zugefügt und das RG bei RT mit  $\text{H}_2\text{O}$  verdünnt und mit EtOAc extrahiert (3x 5 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden am RV eingengt und der Rückstand durch FC ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/Hexan, 1:2) gereinigt. Ausbeute: 7 mg (13  $\mu\text{mol}$ , 87%) farbloser Feststoff.



DC (EtOAc/Hexan, 1:2):  $R_f = 0.26$  (UV, Mostain).  $[\alpha]_D = +54.9$  (c = 0.50,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 2.66$  (t,  $J = 7.3$ , 2H), 2.75-2.87 (m, 3H), 3.07 (dd,  $J = 15.5, 9.1$ , 1H), 3.51 (dd,  $J = 16.3, 2.0$ , 1H), 3.57 (s, 3H), 3.66 (dd,  $J = 16.3, 1.5$ , 1H), 3.73 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.82 (m, 1H), 4.94 (br s, 1H), 6.35 (m, 1H), 6.70-6.73 (m, 4H), 6.76 (ddd,  $J = 8.1, 2.6, 0.9$ , 1H), 6.81-6.84 (m, 2H), 6.86-6.88 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 6.95-6.98 (m, 2H), 6.99-7.01 (m, 1H), 7.16-7.22 (m, 3H).  $^{13}\text{C-NMR}$  (151 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 27.9, 33.4, 49.4, 55.6, 55.6, 55.7, 57.4,$

58.3, 71.3, 110.1, 111.1, 112.5, 114.1, 114.2, 114.6, 118.1, 118.5, 120.3, 126.0, 128.9, 129.4, 130.0, 130.2, 133.2, 133.4, 134.4, 142.2, 143.8, 149.8, 156.3, 156.9, 158.4, 159.8. IR (Film): 3372 (br), 2935, 2834, 1587, 1511, 1479, 1464, 1288, 1262, 1247, 1179, 1079, 1035, 778. MS (EI): 533 (1)  $[M]^+$ , 412 (100), 383 (1), 337 (1), 276 (2), 253 (2), 206 (1), 183 (1), 121 (3). HRMS (ESI) ber. für  $C_{35}H_{35}NNaO_4$   $[M+Na]^+$ : 556.2452; gef. 556.2458. Smp.: 78-80°C.

## Literatur

- [1] G. M. Sheldrick, Universität Göttingen, 1997.
- [2] K. Brandenburg, M. Berndt, Crystal Impact GbR, Bonn, 1999.
- [3] *Organikum*, 20. Aufl., VCH, Weinheim, 1999, S. 587.
- [4] a) D. S. Breslow, M. F. Sloan, N. R. Newburg, W. B. Renfrow, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 2273-2278. b) T. J. Curphey, *Org. Prep. Proc. Int.* **1981**, 112-115.
- [5] S. Zhang, D. Zhang, L. S. Liebeskind, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2312-2313.
- [6] G. O'Mahony, *Synlett* **2004**, 572-573.
- [7] R. Köster, D. Simic, M. A. Grassberger, *Liebigs Ann. Chem.* **1970**, *739*, 211-219.
- [8] S. D. Meyer, S. L. Schreiber, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7549-7552.
- [9] a) R. M. Williams, D. J. Aldous, S. C. Aldous, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4657-4663. b) U. Zoller, D. Ben-Ishai, *Tetrahedron* **1975**, *31*, 863-866.
- [10] a) E. Teoh, E. M. Campi, W. R. Jackson, A. J. Robinson, *New J. Chem.* **2003**, 387-394. b) U. Schmidt, A. Lieberknecht, J. Wild, *Synthesis* **1984**, 53-60.
- [11] a) S. E. Gibson, N. Guillo, R. J. Middleton, A. Thuilliez, M. J. Tozer, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 447-455. b) E. Campaigne, M. P. Georgiadis, *J. Heterocycl. Chem.* **1969**, *6*, 339-348.
- [12] L. F. Tietze, S. G. Stewart, M. E. Polomska, A. Modi, A. Zeeck, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5233-5242.
- [13] T. Rammeloo, C. V. Stevens, B. Soenen, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1271-1279.
- [14] K. Orito, T. Hatakeyama, M. Takeo, H. Sugimoto, *Synthesis* **1995**, 1273-1277.
- [15] Y. Yamamoto, T. Miyairi, T. Ohmura, N. Miyaura, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 296-298.
- [16] R. W. Hoffmann, S. Dresely, *Synthesis* **1988**, 103-106.
- [17] S. Pereira, M. Srebnik, *Organometallics* **1995**, *14*, 3127-3128.
- [18] P. Callant, L. D'Haenens, M. Vandewalle, *Synth. Commun.* **1984**, *14*, 155-161.
- [19] G. Eglinton, M. C. Whiting, *J. Chem. Soc.* **1950**, 3650-3656.
- [20] T. E. Kedar, M. W. Miller, L. S. Hegedus, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6121-6126.
- [21] J. Chan, T. F. Jamison, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11514-11515.
- [22] M. Hayashi, T. Yoshiga, K. Nakatani, K. Ono, N. Oguni, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2821-2830.
- [23] D. R. Dragoli, M. T. Burdett, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10127-10128.
- [24] C. R. Schmid, J. D. Bryant, M. Dowlatzadah, J. L. Phillips, D. E. Prather, R. D. Schantz, N. L. Sear, C. S. Vianco, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4056-4058.
- [25] A. Takeda, S. Wada, M. Fujii, H. Tanaka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1970**, *43*, 2997-2998.

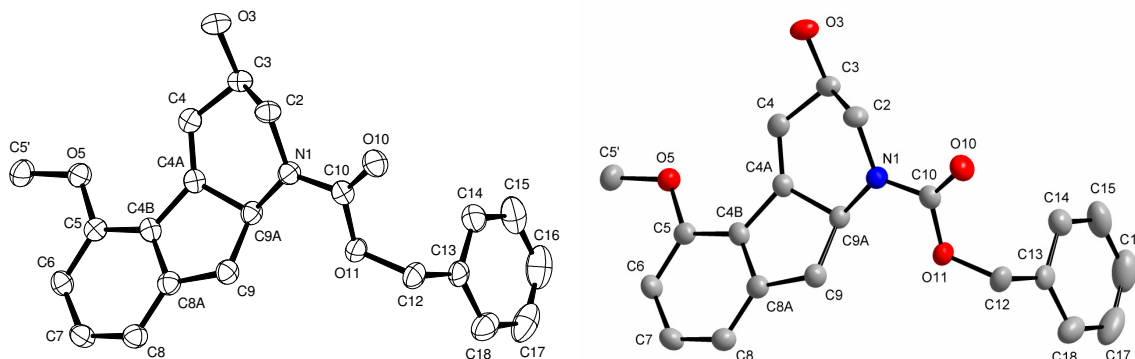


- 
- [26] T. Komiyama, Y. Takaguchi, A. T. Gubaidullin, V. A. Mamedov, I. A. Litvinov, S. Tsuboi, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2541-2547.
- [27] P. S. Baran, N. Z. Burns, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3908-3909.
- [28] *Organometallics in Synthesis - A Manual*, (Ed.) M. Schlosser, *2nd Edition*, John Wiley & Sons Ltd., Chichester, **2002**, S. 669.
- [29] J. Srogl, G. D. Allred, L. S. Liebeskind, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12376-12377.

## 7 Anhang

### Kristallographische Daten

Alkohol 58a.



#### Ausgewählte Daten:

Summenformel:	$C_{21}H_{21}NO_4$
Molekulargewicht:	$351.39 \text{ g mol}^{-1}$
Kristallgröße:	$0.3 \times 0.3 \times 0.3 \text{ mm}^3$
Messtemperatur:	100 K
Kristallsystem:	orthorhombisch
Raumgruppe:	$P2_12_12_1$
Zelle:	$a = 5.11170(10) \text{ \AA}$ $b = 9.8304(2) \text{ \AA}$ $c = 34.9917(8) \text{ \AA}$
Volumen:	$1758.33(6) \text{ \AA}^3$
Z	4
Berechnete Dichte:	$1.327 \text{ Mg m}^{-3}$
Absorptionskoeffizient:	$0.749 \text{ mm}^{-1}$
F(000)	744 e
Reflexe Indexbereich:	$-6 \leq h \leq 6, -11 \leq k \leq 11, -39 \leq l \leq 42$
Messbereich $\theta$ :	$4.67\text{-}68.79^\circ$
Reflexe gemessen:	34417
Absorptionskorrektur:	semi-empirisch ( <i>semi-empirical from equivalents</i> )

Refinement-Method:	<i>full-matrix-least-squares on <math>F^2</math></i>
Data/Restraints/Parameters:	3215 / 0 / 237
Goodness of fit in $F^2$	1.162
$R$ -Indices:	$R_1 = 0.0337$ , $wR^2 = 0.0785$
(Alle Daten)	$R_1 = 0.0340$ , $wR^2 = 0.0787$
Abs. Strukturparameter:	0.2(2)

**Tabelle 8:** Atomkoordinaten (in Å) und isotrope Temperaturfaktoren  $U_{eq}$  (in Å<sup>2</sup>)

Atom	x	y	z	$U_{eq}$
N(1)	-0.7016(3)	-0.3614(1)	-0.1089(1)	0.026(1)
C(2)	-0.7197(3)	-0.3085(2)	-0.0700(1)	0.027(1)
C(3)	-0.9983(3)	-0.3201(2)	-0.0550(1)	0.025(1)
O(3)	-0.9862(2)	-0.2769(1)	-0.0158(1)	0.031(1)
C(4)	-1.0868(3)	-0.4662(2)	-0.0577(1)	0.026(1)
C(4A)	-1.0004(3)	-0.5440(2)	-0.0861(1)	0.023(1)
C(4B)	-1.0200(3)	-0.6911(2)	-0.0930(1)	0.024(1)
C(5)	-1.1870(3)	-0.7892(2)	-0.0770(1)	0.025(1)
O(5)	-1.3649(2)	-0.7432(1)	-0.0508(1)	0.029(1)
C(5')	-1.5261(4)	-0.8432(2)	-0.0327(1)	0.034(1)
C(6)	-1.1681(4)	-0.9236(2)	-0.0891(1)	0.028(1)
C(7)	-0.9756(4)	-0.9597(2)	-0.1155(1)	0.031(1)
C(8)	-0.8027(4)	-0.8649(2)	-0.1303(1)	0.030(1)
C(8A)	-0.8279(3)	-0.7304(2)	-0.1191(1)	0.027(1)
C(9)	-0.6645(3)	-0.6097(2)	-0.1308(1)	0.027(1)
C(9A)	-0.8363(3)	-0.4883(2)	-0.1189(1)	0.025(1)
C(10)	-0.5501(3)	-0.2942(2)	-0.1345(1)	0.026(1)
O(10)	-0.4236(2)	-0.1919(1)	-0.1278(1)	0.034(1)
O(11)	-0.5595(2)	-0.3561(1)	-0.1692(1)	0.030(1)
C(12)	-0.4178(4)	-0.2902(2)	-0.2002(1)	0.034(1)
C(13)	-0.6068(3)	-0.2193(2)	-0.2262(1)	0.029(1)
C(14)	-0.7690(4)	-0.1183(2)	-0.2119(1)	0.037(1)
C(15)	-0.9510(4)	-0.0539(2)	-0.2348(1)	0.050(1)
C(16)	-0.9729(5)	-0.0880(3)	-0.2725(1)	0.054(1)
C(17)	-0.8129(5)	-0.1865(3)	-0.2877(1)	0.054(1)
C(18)	-0.6265(4)	-0.2532(2)	-0.2647(1)	0.042(1)

## NMR-Spektren ausgewählter Verbindungen

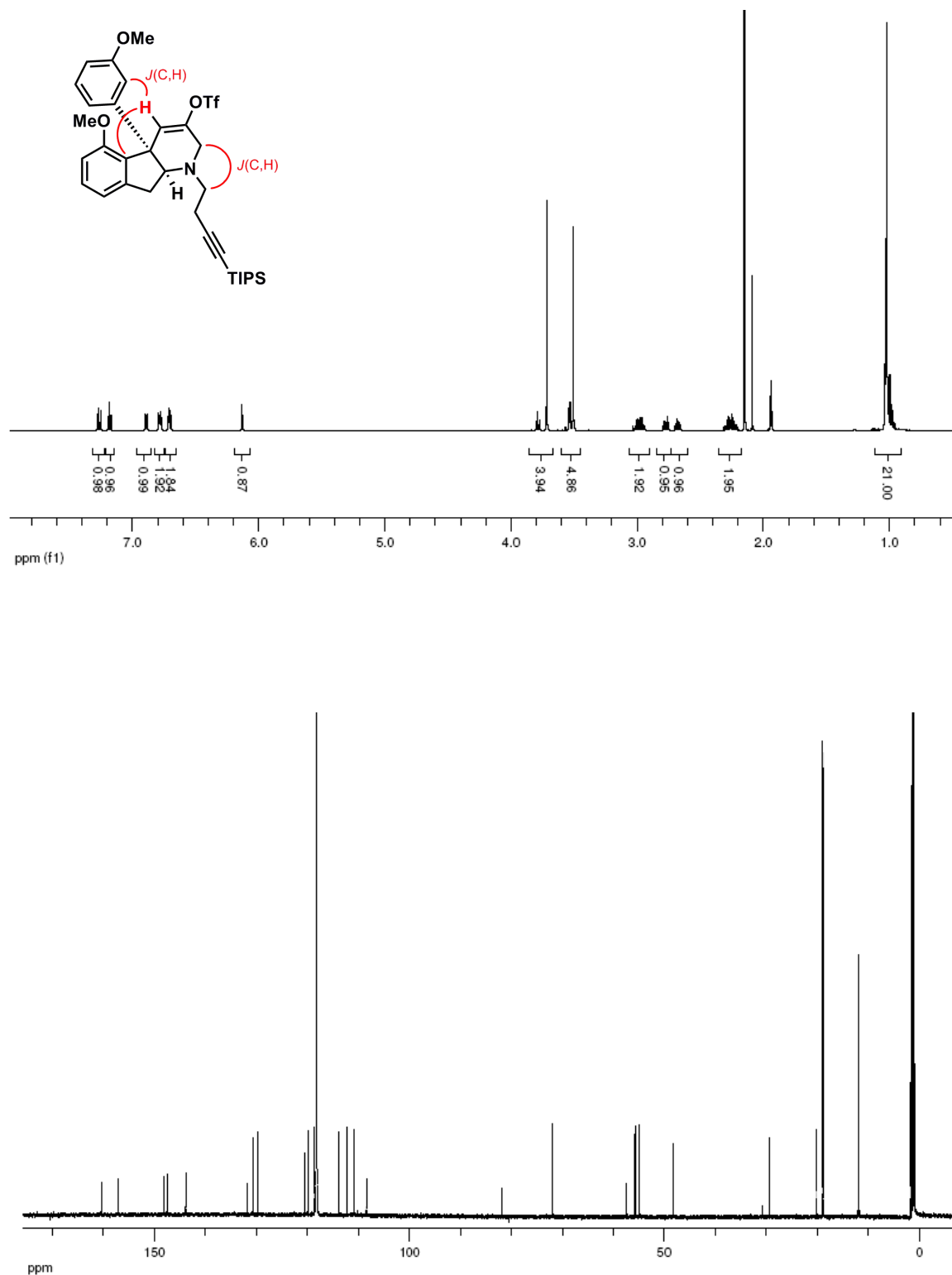
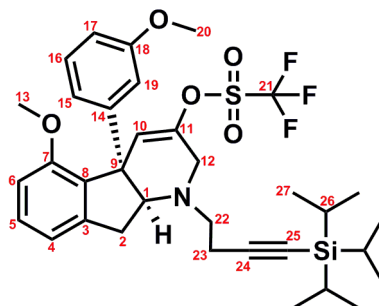
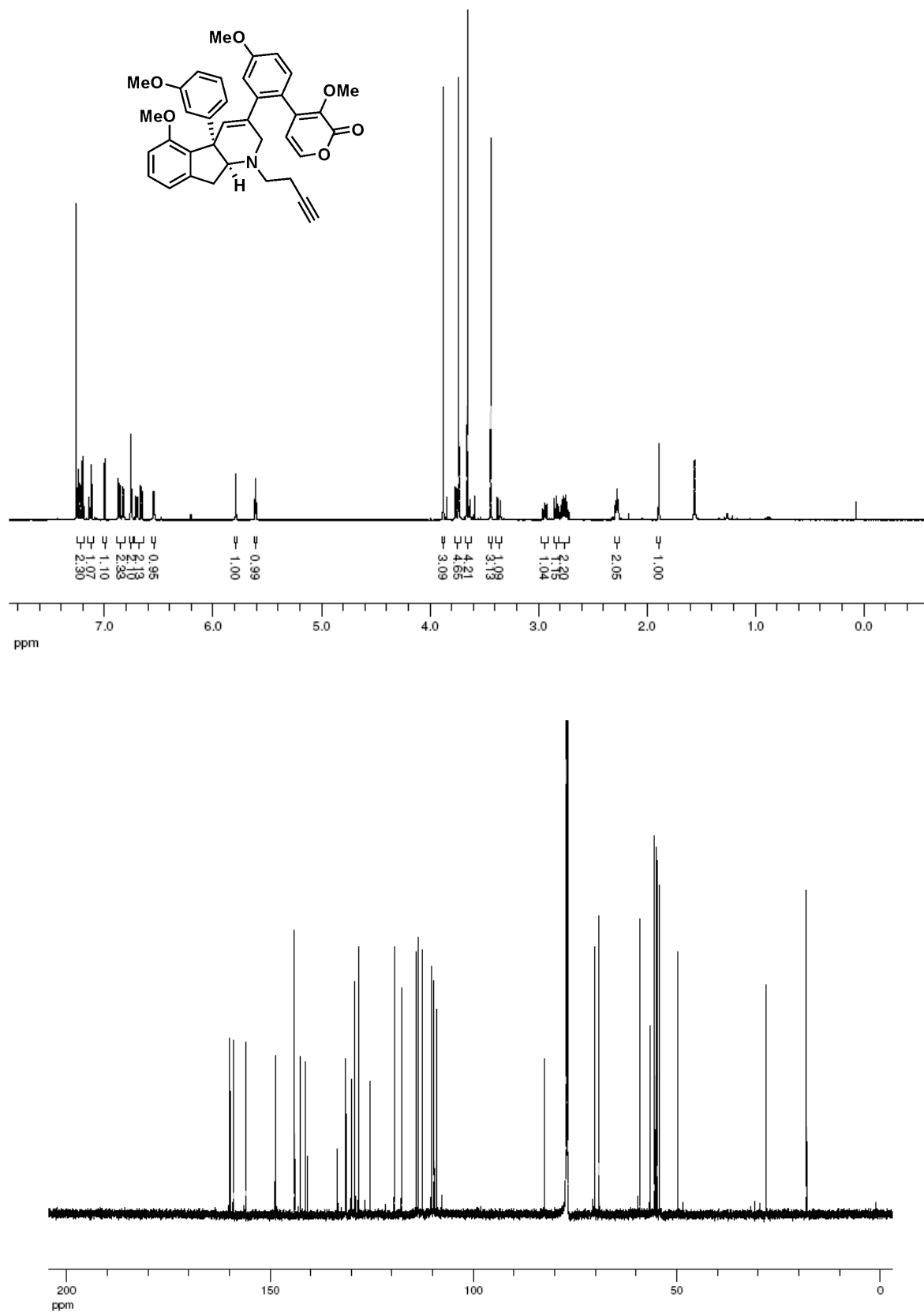
Triflat **C**.

Abb. 8:  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum sowie charakteristische HMBC-Kopplungen (rot) von Triflat **C** in  $\text{CD}_3\text{CN}$ .

Tabelle 9: NMR-Analyse von Triflat **C** in CD<sub>3</sub>CN. Blau markierte Signale sind charakteristisch für das Vinyltriflat.

Position	$\delta$ <sup>1</sup> H-NMR	$\delta$ <sup>13</sup> C-NMR
1	3.75 ( <i>dd</i> , $J = 8.8, 7.9$ )	72.01 ( <i>d</i> )
2	2a: 2.97 ( $J = 15.8, 8.8, 1.0$ ); 2b: 2.92 ( $J = 15.8, 7.9, <1$ )	29.41 ( <i>t</i> )
3	-	143.94 ( <i>s</i> )
4	6.85 ( <i>dq</i> , $J = 7.5, <1$ )	118.78 ( <i>d</i> )
5	7.23 ( <i>dd</i> , $J = 8.2, 7.6$ )	130.80 ( <i>d</i> )
6	6.75 ( <i>d</i> , $J = 8.2$ )	110.85 ( <i>d</i> )
7	-	157.17 ( <i>s</i> )
8	-	131.83 ( <i>s</i> )
9	-	57.43 ( <i>s</i> )
10	6.09 ( <i>t</i> , $J = 1.3$ )	120.55 ( <i>d</i> )
11	-	147.55 ( <i>s</i> )
12	12a: 3.51 ( $J = 16.8, 1.9$ ); 12b: 3.48 ( $J = 16.8, 1.3$ )	48.24 ( <i>t</i> )
13	3.47 ( <i>s</i> )	55.83 ( <i>q</i> )
14	-	148.24 ( <i>s</i> )
15	6.66 ( <i>ddd</i> , $J = 7.7, 1.7, <1$ )	119.98 ( <i>d</i> )
16	7.14 ( <i>ddd</i> , $J = 8.2, 7.7, <1$ )	129.81 ( <i>d</i> )
17	6.74 ( <i>ddd</i> , $J = 8.2, 2.5, <1$ )	112.27 ( <i>d</i> )
18	-	160.36 ( <i>s</i> )
19	6.67 ( <i>dd</i> , $J = 2.5, 1.7$ )	113.84 ( <i>d</i> )
20	3.68 ( <i>s</i> )	55.70 ( <i>q</i> )
21	$\delta$ <sup>19</sup> F-NMR: -74.94	-
22	22a: 2.73 ( $J = 12.9, 7.2, 6.8$ ); 22b: 2.64 ( $J = 12.9, 6.4, 7.2$ )	54.92 ( <i>t</i> )
23	23a: 2.34 ( $J = 17.1, 7.3, 6.4$ ); 23b: 2.19 ( $J = 17.1, 6.8, 7.2$ )	20.17 ( <i>t</i> )
24	-	108.50 ( <i>s</i> )
25	-	81.89 ( <i>s</i> )
26	1.00-0.95 ( <i>m</i> )	12.03 ( <i>d</i> )
27	1.00-0.95 ( <i>m</i> )	18.97 ( <i>q</i> )

Alkin **139**.Abb. 9:  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von Alkin **139** in  $\text{CDCl}_3$ .

## Peracetyl-Haouamin A (27). Vergleich von synthetischer Probe und Naturstoffderivat.

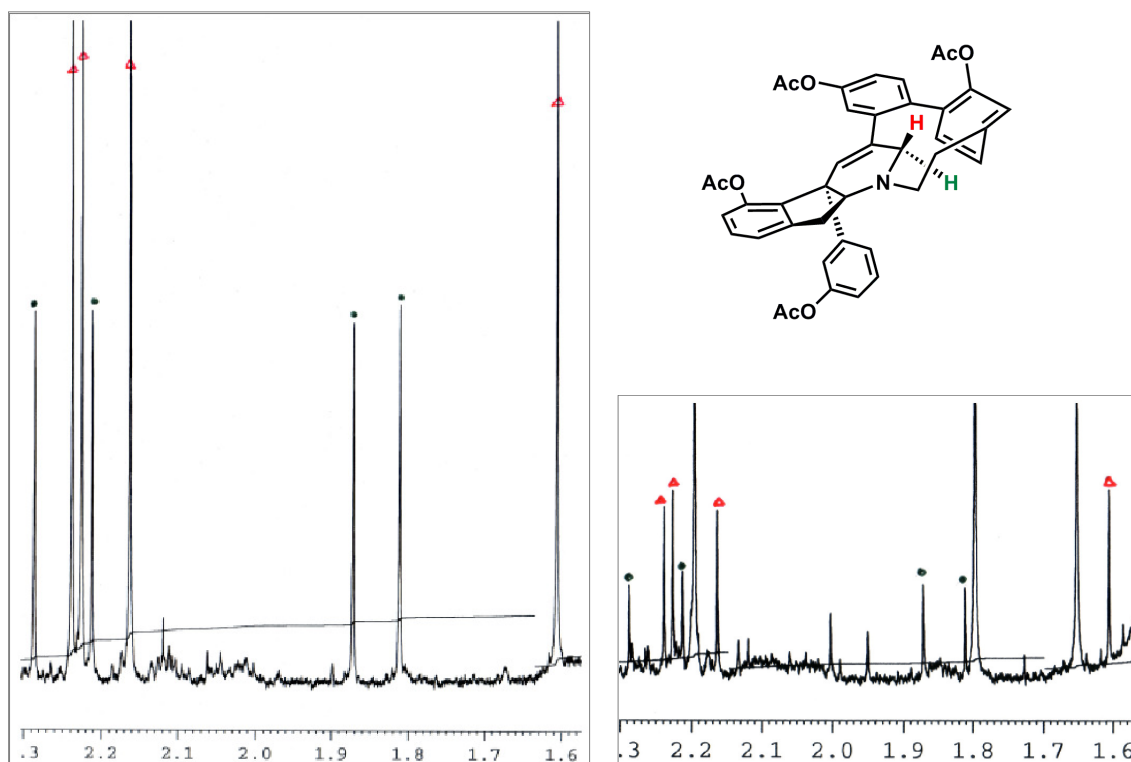


Abb. 10: Ausschnitte aus den  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren (in Aceton- $\text{D}_6$ ) von synthetischem Peracetyl-Haouamin A (rechts, noch verunreinigte Probe nach erster HPLC-Trennung) und dem peracetylierten Naturstoff (links); Beide Spektren zeigen 8 AcO-Signale, von denen je 4 Signale einem Isomer entsprechen (Isomere farblich gekennzeichnet; Isomerenverhältnis ca. 2:1).

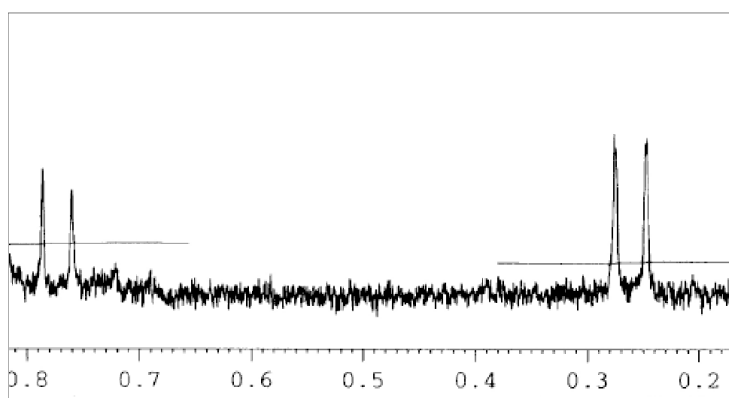


Abb. 11: Ausschnitt aus dem  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (in Aceton- $\text{D}_6$ ) vom peracetylierten Naturstoff; Charakteristische Signale bei 0.25 (Hauptisomer) und 0.78 ppm (Nebenisomer) bestätigt die Strukturverwandschaft (gespanntes Azaparcyclophangerüst) mit Haouamin A.

## Haouamin A (7).

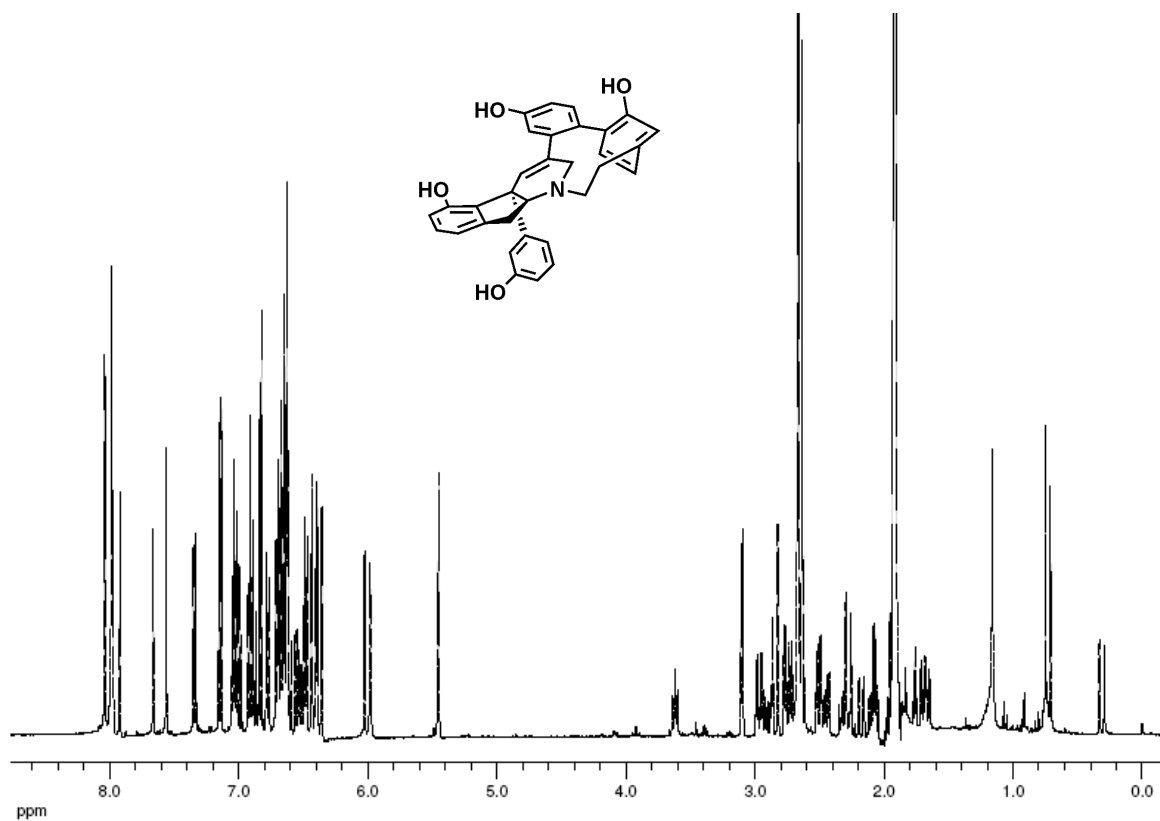


Abb. 12:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Haouamin A (Naturstoffprobe) in  $\text{Aceton-D}_6$ .