

# **Biologisch aktive Heterozyklen**

## **DISSERTATION**

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

vorgelegt von  
Philipp Buchgraber  
aus Kirchberg an der Raab (Österreich)

Mülheim an der Ruhr  
2008



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

Tag der mündlichen Prüfung: 17. Juni 2008

Die vorliegende Arbeit entstand unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. Alois Fürstner am Max-Planck-Institut für Kohlenforschung in Mülheim an der Ruhr in der Zeit von März 2005 bis April 2008.



# Danksagung

Mein herzlichster Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Alois Fürstner für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis, die vielen lehrreichen und unterstützenden Diskussionen sowie das entgegengebrachte Vertrauen und die gewährte wissenschaftliche Freiheit bei der Durchführung der vorliegenden Arbeit.

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

Für die Zusammenarbeit beim Abschluss der Synthese von Berkelsäure möchte ich mich bei Tom Snaddon bedanken.

Andreas Schlecker, Bernhard Fasching, Eike Heilmann und Martin Bindl möchte ich für die sorgfältige und zügige Korrektur des Manuskripts danken.

Dem technischen Personal der Abteilung Helga Krause, Günter Seidel, Daniel Laurich, Karin Radkowski, Sigrid Holle und Saskia Schulthoff gilt mein Dank für ihr unermüdliches Engagement im Arbeitskreis sowie für zahlreiche Hilfestellungen im Laboralltag. Frau Lickfeld danke ich für die große Hilfe bei organisatorischen Angelegenheiten.

Den Mitarbeitern aller Serviceabteilungen danke ich für die zuverlässige Durchführung und Auswertung zahlreicher Analysen. Besonders möchte ich mich bei Dr. Richard Mynott und Conny Wirtz aus der NMR-Abteilung für ihre Expertise und viele wichtige Diskussionen, bei Alfred Deege für die präparativen HPLC-Trennungen und bei Dr. Richard Goddard für die Durchführung der Kristallstrukturanalysen bedanken.

Allen Mitgliedern der Arbeitsgruppe Fürstner danke ich für das angenehme Arbeitsklima, die gute Zusammenarbeit und ihre große Hilfsbereitschaft. Meiner österreichischen Unterstützung, Egmont Kattinig und Bernhard Fasching, und meinem Büronachbarn Manuel Alcarazo danke ich für die gemeinsame Zeit in Mülheim.

Abschließend möchte ich ganz besonders meiner Familie für ihre stetige Unterstützung danken.



# Inhaltsverzeichnis

## Teil I – Titaninduzierte Synthesen kondensierter Aromaten

|        |  |    |
|--------|--|----|
| 1.     | Einleitung.....  | 1  |
| 2.     | Dictyodendrin A–E.....   | 3  |
| 3.     | Synthese von Derivaten von Indol <b>1.9</b> .....  | 5  |
| 4.     | Modellstudien für eine McMurry-Kaskade zum Aufbau von <b>1.1</b> .....                                   | 7  |
| 4.1.   | Einleitung.....  | 7  |
| 4.2.   | Zyklisierung von 2,2'-Biarylketooestern.....   | 10 |
| 4.2.1. | Synthese der Startmaterialien.....   | 10 |
| 4.2.2. | Zyklisierungen.....  | 13 |
| 4.2.3. | Zusammenfassung.....   | 15 |
| 4.3.   | McMurry-Kaskade.....   | 16 |
| 4.3.1. | Pyrrrol-basiertes Modell.....  | 16 |
| 4.3.2. | Indol-basiertes Modell.....  | 18 |
| 4.3.3. | Benzol-basiertes Modell.....   | 22 |
| 4.3.4. | Zusammenfassung.....   | 24 |
| 4.4.   | Zyklisierung von Carbonsäurederivaten – Neue Substrate für titaninduzierte reduktive C–C-Knüpfungen..... | 25 |
| 4.4.1. | Ketooester versus Ketosäuren als Substrate.....  | 25 |
| 4.4.2. | Carbonsäurederivate.....   | 26 |
| 4.4.3. | Diskussion.....  | 28 |
| 5.     | Zusammenfassung.....   | 30 |

## Teil II – Studien zur Totalsynthese von Berkelsäure

|        |   |    |
|--------|---|----|
| 1.     | Einleitung.....   | 35 |
| 2.     | Retrosynthetische Analyse.....  | 38 |
| 3.     | Fragmentsynthesen.....  | 40 |
| 3.1.   | Synthese von Fragment <b>A</b> .....  | 40 |
| 3.2.   | Synthese von Fragment <b>B</b> .....  | 43 |
| 3.3.   | Synthese von Fragment <b>C</b> .....  | 50 |
| 3.3.1. | Kreuzmetathese.....   | 50 |
| 3.3.2. | Additions-Strategie.....  | 50 |
| 4.     | Fragmentverknüpfung und Revision der Stereostruktur.....                            | 51 |
| 4.1.   | Verknüpfung der Fragmente <b>A</b> und <b>B</b> .....                               | 51 |
| 4.2.   | Revision der relativen Stereochemie von Berkelsäure.....                            | 56 |
| 4.3.   | Darstellung des neu vorgeschlagenen Stereoisomers <b>2.63</b> .....                 | 58 |
| 4.4.   | Strukturaufklärung von <b>2.61a–d</b> und <b>2.63</b> und Vergleich der NMR-Daten.. | 59 |

|      |  |    |
|------|--|----|
| 5.   | Modifizierung der Seitenkette und Abschluss der Synthese ..... | 62 |
| 5.1. | Kreuzmetathese.....  | 63 |
| 5.2. | Spaltung und Addition.....                                     | 64 |
| 6.   | Zusammenfassung und Ausblick.....                              | 68 |

## Experimenteller Teil

|        |   |     |
|--------|---|-----|
| 1.     | Allgemeine Bemerkungen.....   | 73  |
| 2.     | Titaninduzierte Synthesen kondensierter Aromaten.....                                       | 75  |
| 2.1.   | Dictyodendrin Derivate.....   | 75  |
| 2.1.1. | Synthese von Anilin <b>1.7</b> .....  | 75  |
| 2.1.2. | Amide <b>1.10a–d</b> .....  | 78  |
| 2.1.3. | Indole <b>1.11a–d</b> .....   | 80  |
| 2.1.4. | Fluorderivate.....  | 83  |
| 2.2.   | Zyklisierung von Ketoestern und Derivaten.....  | 88  |
| 2.2.1. | Synthese der Kreuzkupplungsbausteine.....   | 88  |
| 2.2.2. | Zyklisierungsvorläufer.....   | 101 |
| 2.2.3. | Zyklisierungsprodukte.....  | 111 |
| 2.3.   | McMurry-Kaskade.....  | 120 |
| 2.3.1. | Pyrrol-basiertes Modell.....  | 120 |
| 2.3.2. | Indol-basiertes Modell.....   | 124 |
| 2.3.3. | Benzol-basiertes Modell.....  | 132 |
| 3.     | Studien zur Totalsynthese von Berkelsäure.....  | 138 |
| 3.1.   | Fragment <b>A</b> .....   | 138 |
| 3.2.   | Fragment <b>B</b> .....   | 146 |
| 3.3.   | Fragment <b>C</b> .....   | 153 |
| 3.3.1. | ( <i>R</i> )- und ( <i>S</i> )-2-Formyl-2-methylbuttersäuremethylester ( <b>2.57</b> )..... | 153 |
| 3.3.2. | Kreuzmetathese.....   | 155 |
| 3.4.   | Fragmentverknüpfung und Abschluss der Synthese.....   | 159 |

|                                   |     |
|-----------------------------------|-----|
| <b>Literaturverzeichnis</b> ..... | 173 |
|-----------------------------------|-----|

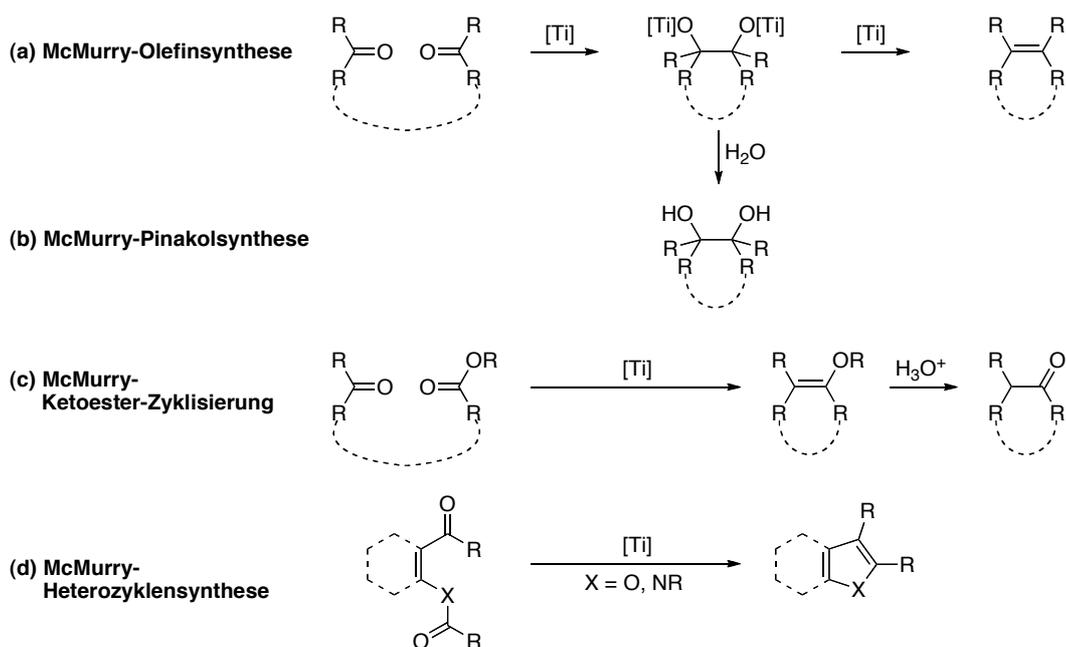
## Anhang

|    |   |     |
|----|---|-----|
| 1. | Vergleich von NMR-Daten ausgewählter Verbindungen.....                | 184 |
| 2. | Inkrement-Berechnung für Verbindung ( <b>22S</b> )- <b>2.72</b> ..... | 187 |
| 3. | Kristallstrukturen.....   | 188 |
| 4. | Abkürzungsverzeichnis.....  | 195 |

# Titaninduzierte Synthesen kondensierter Aromaten

## 1. Einleitung

Anfang der 1970-er Jahre beschrieben die Gruppen von Mukaiyama [1], Tyrlik [2] und McMurry [3] etwa gleichzeitig und unabhängig von einander, dass niedervalentes Titan [Ti], hergestellt aus  $\text{TiCl}_n$  ( $n = 3, 4$ ) und einem geeigneten Reduktionsmittel, mit Aldehyden und Ketonen unter Bildung von Alkenen reagiert (siehe Abb. 1a). Bei niedriger Reaktionstemperatur konnte das intermediär gebildete Pinakol isoliert werden (Abb. 1b). Diese, nach einem ihrer Entdecker, häufig als McMurry-Reaktion benannte reduktive C–C-Verknüpfung hat seither zu vielen Anwendungen in der präparativen organischen Chemie geführt [4].



**Abbildung 1.** Überblick über C–C-Bindungsknüpfungsreaktionen vermittelt durch niedervalentes Titan: Varianten der McMurry-Reaktion.

Eine wichtige Erweiterung der Substratpalette gelang McMurry et al. mit der intramolekularen Kupplung von Ketoestern zu Enolethern, welche bei saurer Aufarbeitung Cyclanone liefern (Abb. 1c) [5]. Im Gegensatz zur klassischen Dimerisierung von Ketonen und Aldehyden, die im Allgemeinen unabhängig vom sterischen Anspruch des Substrats und der gebildeten Ringgröße in guten Ausbeuten verläuft, ist der Erfolg dieser Zyklisierung sehr vom Substrat und den Reaktionsbedingungen abhängig. Banerji et al. [6] und

Fürstner et al. [7] konnten zeigen, dass Oxoester und Oxoamide in hohen Ausbeuten zu Furanen, Benzo[*b*]furanen, Pyrrolen und Indolen reagieren (Abb. 1d).

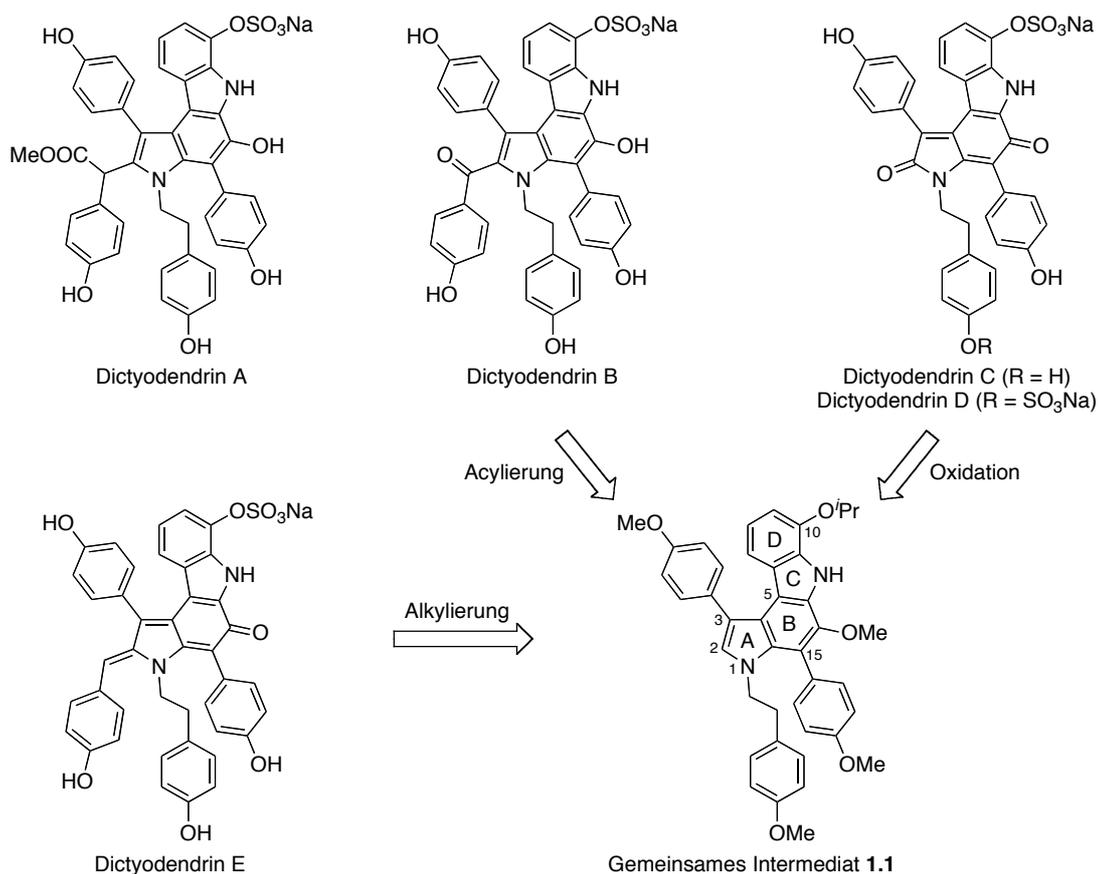
Neben der ursprünglichen von McMurry vorgeschlagen Kombination  $\text{TiCl}_3/\text{LiAlH}_4$  [3] hat sich eine große Anzahl an Vorschriften für die Darstellung von niedervalentem Titan etabliert. Viel Arbeit wurde in die Entwicklung verlässlicher Methoden für die Darstellung von niedervalentem Titan [4, 8] sowie in ein mechanistisches Verständnis dieser heterogenen Reaktion investiert [9]. Für die Oxoester- und Oxoamidkupplungen zur Heterozyklensynthese hat sich vor allem  $\text{TiCl}_3/\text{C}_8\text{K}$  in DME als geeignetes Reagenssystem erwiesen [7]. Dabei zeigte sich, dass die formal einwertige Titanspezies, die bei der Reduktion von  $\text{TiCl}_3$  mit zwei Äquivalenten  $\text{C}_8\text{K}$  entsteht [10], höhere Ausbeuten und besser reproduzierbare Ergebnisse liefert, als die ursprünglich verwendete formale  $\text{Ti}(0)$ -Spezies bei der Reduktion mit drei Äquivalenten  $\text{C}_8\text{K}$  [11]. Eine weitere Entwicklung zur Vereinfachung der Reaktionsführung war die Einführung von Zinkpulver als Reduktionsmittel [11]. Wie von Bogdanović gezeigt, ist Zink nur dann in der Lage  $\text{TiCl}_3$  zu niedervalentem Titan zu reduzieren, wenn dessen Redoxpotential durch Koordination an eine Carbonylverbindung hinreichend abgesenkt wurde [12]. Das daraus entwickelte, oft als „Instant-Methode“ bezeichnete Eintopfverfahren hat sich als einfache und milde Alternative für die Synthese von Heterozyklen erwiesen. Lediglich für säurelabile Substrate, welche mit Lewis-aciden  $\text{Ti}(3+)$  Salzen inkompatibel sind, scheidet diese Methode aus.

Abgesehen von den hier vorgestellten Ketoester- und Ketoamid-Kupplungen gibt es in der Literatur wenige Beispiele für andere Carbonsäurederivate, die mit niedervalentem Titan C–C-Kupplungsreaktionen eingehen. So findet man vereinzelt Beispiele für die Dimerisierung von aromatischen Acylsilanen [13], die intramolekulare Kupplung eines zyklischen Anhydrids mit einem benachbarten Aldehyd [14], die Reaktion von Carbonaten, Urethanen und Harnstoffderivaten [15], und zudem ein modifiziertes McMurry-Protokoll für die Synthese von Benzo[*b*]thiophenen aus Ester-Thioestern [16].

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Weiterentwicklung der titaninduzierten Heterozyklensynthese zu einer Kaskadenreaktion, die den Aufbau aromatischer Polyzyklen erlaubt. Im konkreten Fall sollte diese „McMurry-Kaskade“ zu einem alternativen [19] und effizienten Zugang zum Pyrrolo[2,3-*c*]carbazol-Grundkörper der Dictyodendrine [17] führen, einer Familie mariner Alkaloide mit Telomerase-inhibierender Wirkung.

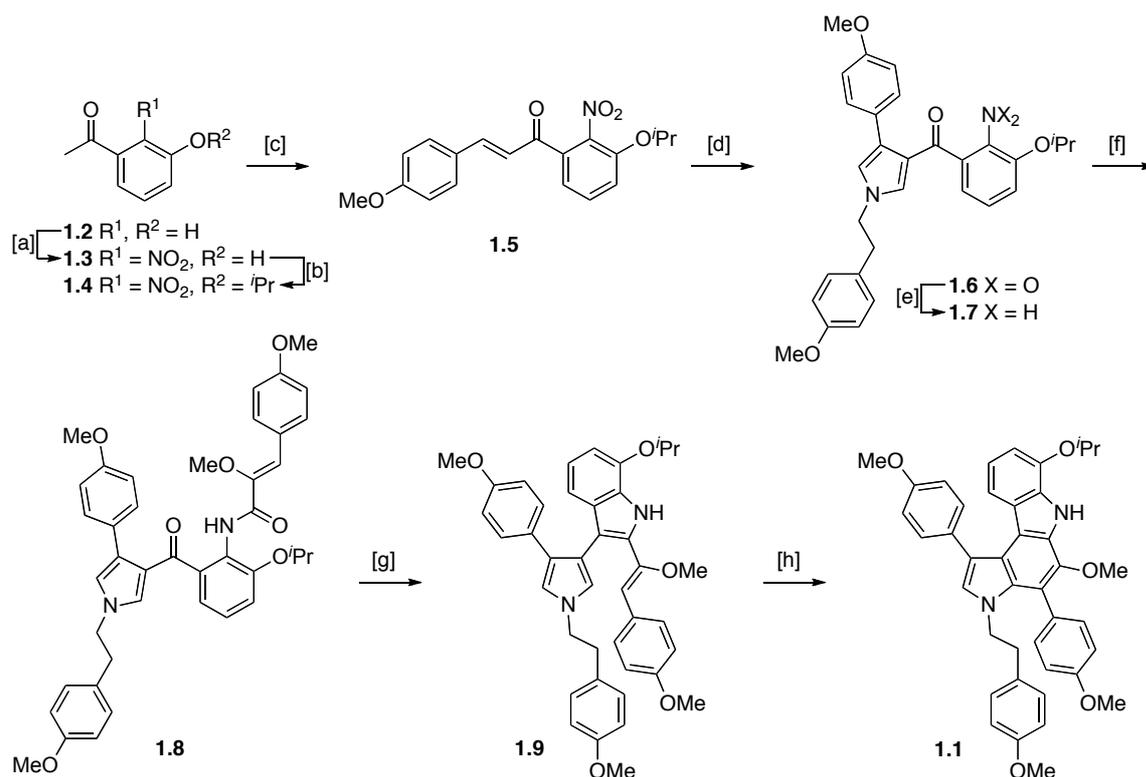
## 2. Dictyodendrin A–E

In jedem Zellteilungszyklus werden die einsträngigen Enden eukariontischer DNA (sogenannte Telomere) verkürzt. Wird eine kritische minimale Länge erreicht, kann sich die Zelle nicht mehr teilen und es kommt zum Zelltod. Dadurch bestimmen Telomere über ihre Länge die Lebensdauer einer Zelle und stellen so als mitotische Uhr einen wichtigen Schutzmechanismus des Organismus dar. Telomerase ist ein Enzym, das telomere DNA synthetisieren kann. Es wird in fast allen Tumoren – jedoch kaum in normalem Gewebe – exprimiert und verantwortet die „Unsterblichkeit“ von Krebszellen. Telomerase-Inhibierung stellt daher ein attraktives Target für die Krebstherapie dar. Es wurde bis heute jedoch kein kleines Molekül mit den Eigenschaften eines ausreichend potenten und selektiven Inhibitors gefunden [18].



**Abbildung 2.** Familie der Dictyodendrine und ihr gemeinsames synthetisches Intermediat 1.1. (Verwendete Nummerierung von 1.1)

In diesem Zusammenhang sind die aus einem Meeresschwamm der Gattung *Dictyodendrilla verongiformis* isolierten und als Dictyodendrin A–E [17] bezeichneten Alkaloide nennenswert. Mit 100 % Telomerase-Inhibierung bei einer Konzentration von  $50 \mu\text{g mL}^{-1}$  stellen sie eine mögliche Leitstruktur für die Krebsforschung dar. Die einzelnen Mitglieder der Familie unterschieden sich hauptsächlich durch ihr Oxidationsmuster sowie den Substituenten an C2 des Pyrrolo[2,3-*c*]carbazolgrundkörpers. Für die biologische Aktivität ist die Sulfatgruppe an C10 entscheidend (siehe Abb. 2).



**Abbildung 3.** Synthese von Anilin **1.7** sowie des tetrazyklischen Grundgerüsts **1.1** nach Ref. [19,20]. Reagenzien und Bedingungen: [a] HNO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 17 %; [b] 2-Brompropan, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, 100 °C, 99 %; [c] *p*-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CHO, NaOMe, MeOH, 70 °C, 74 %; [d] (i) TosMIC, NaH, THF, -30 °C, (ii) *p*-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Br, Rückfluss, 83 %; [e] siehe Text; [f] (*Z*)-2-Methoxy-3-(4-methoxyphenyl)acryloylchlorid, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Et<sub>3</sub>N, DMAP (kat.), 89 %; [g] TiCl<sub>3</sub>/2 C<sub>8</sub>K, DME, Py, Rückfluss, 71–93 %; [h] *h*, MeCN, Pd/C (kat.), C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>NO<sub>2</sub>, 81 %.

In einer ersten Totalsynthese [19] konnten die Dictyodendrine B, C und E ausgehend von einem gemeinsamen Intermediat (**1.1**) [20] hergestellt werden (siehe Abb. 3). Die Synthese des tetrazyklischen Intermediats **1.1** begann mit der Nitrierung kommerziell erhältlichen 3-Hydroxyacetophenons. Nach Schützung als Isopropylether und Kondensation mit *para*-Methoxybenzaldehyd wurde der Pyrrolring von **1.6** durch Reaktion mit Tosylmethylisocyanid [21] in der Gegenwart von NaH aufgebaut und mit 2-(4-Methoxyphenyl)ethylbromid *N*-alkyliert. Die zunächst von Scheiper [20] beschriebene Reduktion von

Nitrobenzol **1.6** mit Wasserstoff und Palladium auf Kohle als Katalysator lieferte Anilin **1.7** in ca. 80 % Ausbeute. Dabei wurde gelegentlich nur unvollständiger Umsatz des Substrats beobachtet. Die Reduktion mit Eisen/HCl [22] erwies sich als einfach handzuhabende Alternative. Anilin **1.7** wurde im Multigramm-Maßstab verlässlich mit 97 % Ausbeute erhalten<sup>1</sup>. Dieses wurde mit (*Z*)-2-Methoxy-3-(4-methoxyphenyl)acryloylchlorid zum Ketoamid **1.8** umgesetzt, das in Gegenwart von niedervalentem Titan (hergestellt aus 1 Äquivalent TiCl<sub>3</sub> und 2 Äquivalenten C<sub>8</sub>K) in siedendem DME das gewünschte Indol **1.9** in Ausbeuten von 71 bis 93 % lieferte. Der Zusatz von Pyridin half die partielle Spaltung des labilen Enolethers zu unterdrücken. Abschließende 6 $\pi$ -Elektrozyklisierung und Aromatisierung lieferte den Dictyodendrin-Grundkörper **1.1** ausgehend von Nitroacetophenon **1.3** in 7 Stufen mit ca. 40 % Gesamtausbeute [19]. Der Abschluss der Totalsynthese von Dictyodendrin B, C und E ist für die vorliegende Arbeit nicht von Bedeutung und wird daher nicht im Detail diskutiert.

### 3. Synthese von Derivaten von Indol 1.9

Im Rahmen der Arbeit von Scheiper [20] wurden an Intermediaten der Synthese von **1.1** biologische Tests durchgeführt. Indol **1.9** zeigte dabei interessante biologische Eigenschaften und gab Anlass, diese näher zu evaluieren. Als besonders erfolgsversprechende Stelle für Strukturvariationen erschien der hydrolyseempfindliche Enolether in der Seitenkette von **1.9**. Durch eine gezielte Variation dieser Seitenkette, die spät in der Synthese eingeführt wird, sollte eine Struktur-Wirkungsbeziehung dieser Verbindungen untersucht werden.

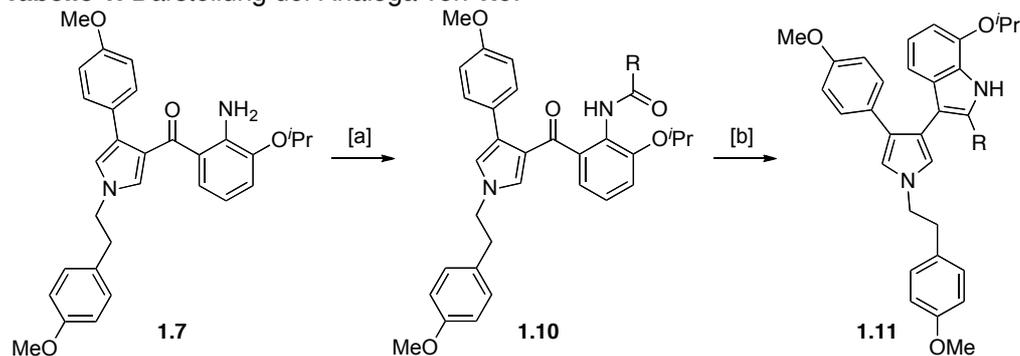
Ausgehend von Anilin **1.7** wurden die Amide **1.10a–e** durch Reaktion mit den entsprechenden Säurechloriden hergestellt (siehe Tabelle 1). Die verwendeten Säurechloride waren entweder kommerziell erhältlich (Eintrag 1 und 2) oder wurden aus den entsprechenden Carbonsäuren durch Reaktion mit Thionylchlorid gewonnen. Die für die Fluorderivate benötigten (*Z*)- und (*E*)-2-Fluor-*para*-Methoxyzimtsäuren<sup>2</sup> wurden durch Horner–Wadsworth–Emmons-Olefinierung aus Anisaldehyd mit (Diethoxyphosphoryl)-2-fluoressigsäure bzw. dessen Ethylester erhalten [23]. Die in der Literatur beschriebenen *E/Z*-Selektivitäten und Ausbeuten konnten dabei jedoch nicht reproduziert werden. Die isomeren Carbonsäuren konnten allerdings durch Kristallisation getrennt und als isomerenreine

<sup>1</sup> Die Reduktion mit Eisen/HCl wurde erstmals in dieser Arbeit durchgeführt. Für Details siehe Experimenteller Teil und [19].

<sup>2</sup> Für Details der Synthese siehe Experimenteller Teil.

Verbindungen eingesetzt werden (Eintrag 5 und 6). Bei der Verwendung von (*E*)-2-Fluor-*para*-methoxyzimtsäurechlorid wurde die Isomerisierung der Doppelbindung beobachtet (Eintrag 6), wobei die Doppelbindungsisomere säulenchromatographisch getrennt werden konnten. Der Grund für diese bei anderen  $\alpha$ -Fluorzimtsäureestern ebenfalls beobachtete Isomerisierung [24] wurde nicht weiter untersucht.

**Tabelle 1.** Darstellung der Analoga von **1.9**.<sup>a</sup>



| Eintrag | Säurechlorid (R)   | Amid                                 | Ausbeute     | Indol        | Ausbeute                 |
|---------|--|--------------------------------------|--------------|--------------|--------------------------|
| 1       | Me   | <b>1.10a</b>                         | 90 %         | <b>1.11a</b> | 77 % (56 %) <sup>b</sup> |
| 2       | PMP  | <b>1.10b</b>                         | 91 %         | <b>1.11b</b> | 89 % (78 %) <sup>b</sup> |
| 3       | PMP                     | <b>1.10c</b>                         | 84 %         | <b>1.11c</b> | 20 % (35 %) <sup>b</sup> |
| 4       | PMP                     | <b>1.10d</b>                         | 81 %         | <b>1.11d</b> | 73 %                     |
| 5       | PMP <br>( <i>Z</i> ) F  | <b>(Z)-1.10e</b>                     | 56 %         | <b>1.11e</b> | 41 % <sup>d</sup>        |
| 6       | PMP <br>( <i>E</i> ) F | <b>(Z)-1.10e</b><br><b>(E)-1.10e</b> | 38 %<br>14 % | -            | -                        |

<sup>a</sup> Bedingungen: [a] RCOCl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Py, -20 °C; [b] 5 Äq. TiCl<sub>3</sub>, 10 Äq. CsK, DME, Rückfluss; <sup>b</sup> Zugabe von 5. Äq. Pyridin vor der Zugabe des Substrats; <sup>c</sup> ROCl: hergestellt aus RCOOH, SOCl<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. <sup>d</sup> Untrennbare Mischung von *Z/E*-Isomeren (*Z/E* = 85:15, bestimmt durch <sup>1</sup>H NMR).

Die für die Synthese von **1.9** optimierten Reaktionsbedingungen für die reduktive Kupplung der Ketoamide lieferten die Indolderivate **1.11a–e** in moderaten bis guten Ausbeuten (siehe Tab. 1). Da keine säurelabilen Gruppen vorhanden waren, konnte auf den Zusatz von Pyridin verzichtet werden. Ein Vergleich der Reaktionsbedingungen mit und ohne Pyridin zeigte geringfügig höhere Ausbeuten bei einer Reaktionsführung ohne Pyridinzusatz (Eintrag 1 und 2), was auf die höhere Reaktivität des Titanreagenzes und die damit verbundenen kürzeren Reaktionszeiten zurückzuführen ist. Bei den verwendeten aliphatischen

Amiden (Eintrag 1 und 3) wurden im Vergleich zu den ungesättigten Amiden (Eintrag 2 bzw. 4) geringere Ausbeuten sowie die Bildung von Nebenprodukten beobachtet. Dieser Reaktivitätsunterschied zwischen ungesättigten und gesättigten Substituenten wurde bereits früher beschrieben [11]. Bei der Zyklisierung des Fluorderivates (**Z**)-**1.10e** wurde wiederum die Isomerisierung der Doppelbindung beobachtet (*Z/E* = 85:15, bestimmt durch <sup>1</sup>H NMR). Die beiden Isomere sind in diesem Fall jedoch säulenchromatographisch nicht trennbar. Die eindeutige Zuordnung der Strukturen ist mittels NMR möglich<sup>3</sup>.

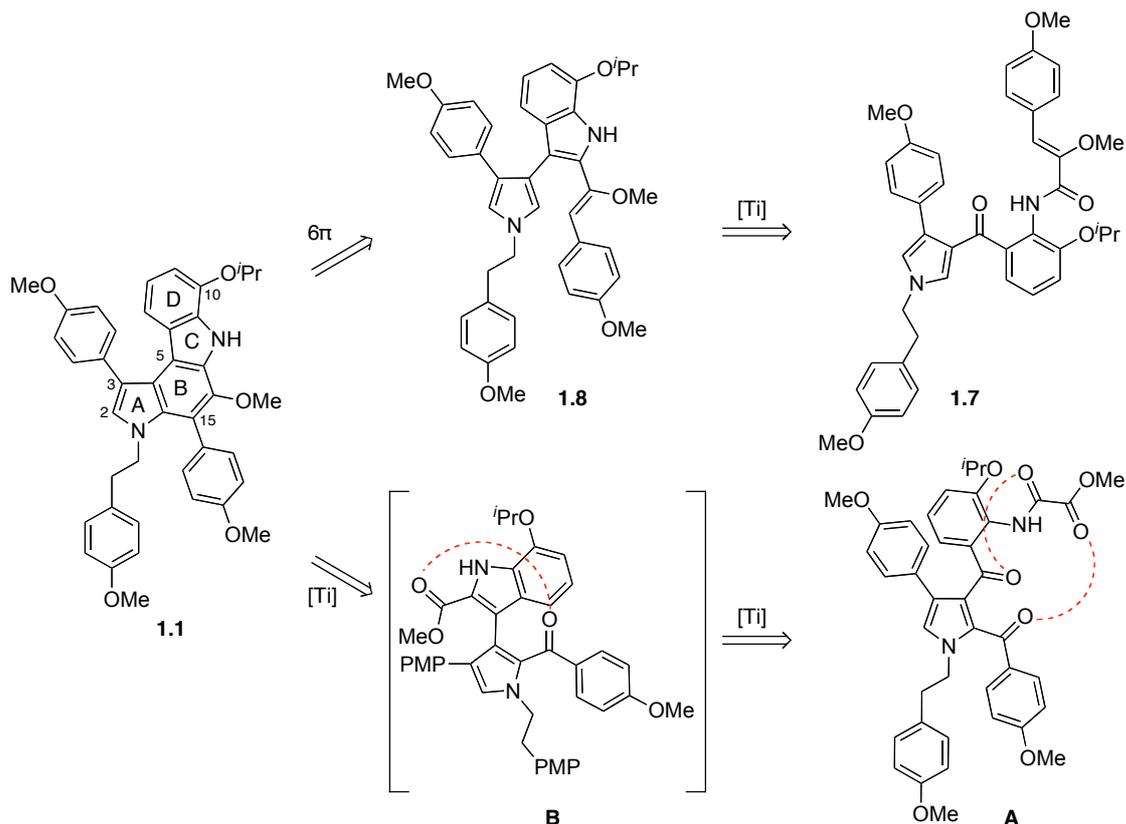
Weitere Versuche zur Optimierung der Reaktionsbedingungen sowie Untersuchungen zur Isomerisierung der Fluorderivate wurden nicht durchgeführt, da für biologische Tests ausreichende Mengen von **1.10a–e** und **1.11a–e** hergestellt wurden. Die Ergebnisse dieser Tests stehen zur Zeit noch aus.

## 4. Modellstudien für eine McMurry-Kaskade zum Aufbau von **1.1**

### 4.1. Einleitung

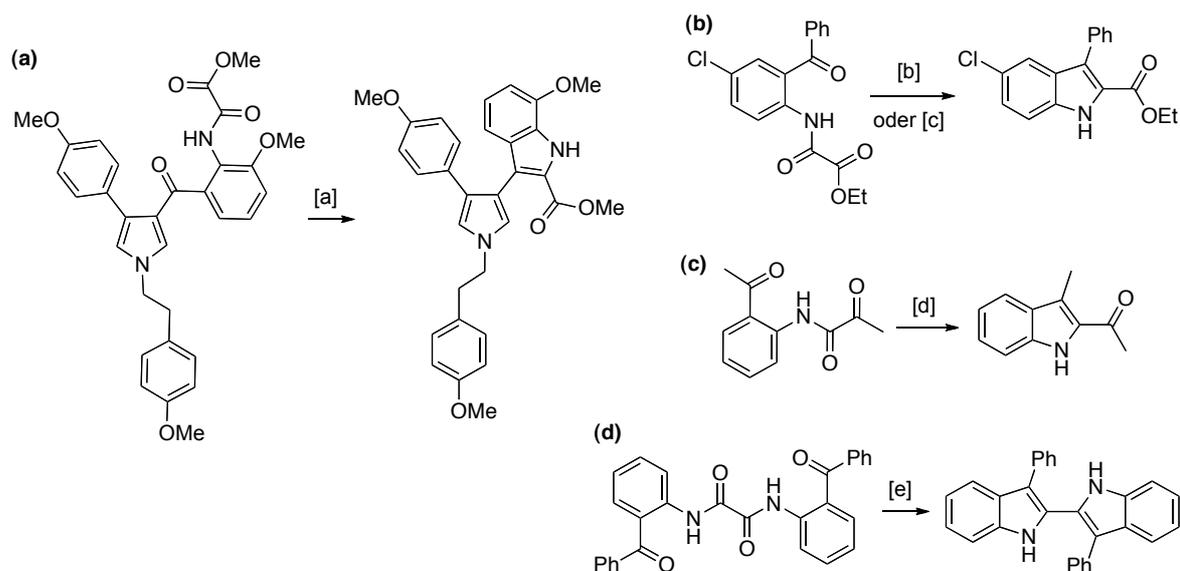
Die zuvor gezeigte Synthese der Dictyodendrine (Abb. 3) [19, 20] basiert auf einem gemeinsamen Intermediat **1.1**, das ausgehend von Nitroacetophenon (**1.3**) in 7 Stufen mit ca. 40 % Gesamtausbeute erhalten wird. Nachteil dieser Sequenz ist ihre Linearität, die die Derivatisierung an anderen als den hier beschriebenen Positionen C14 und C15 umständlich und langwierig gestaltet. Zudem benötigt diese Route zwei Reaktionsschritte, um die Ringe B und C von **1.1** mit ca. 58–75 % Ausbeute über beide Stufen zu schließen. Eine konvergentere Synthese von **1.1** könnte diese Probleme lösen. Dazu sollten beide Ringe in einem Schritt durch eine Kaskade von titaninduzierten reduktiven Carbonylkupplungen geschlossen werden. Ein Vergleich der beiden Retrosynthesen ist in Abb. 4 dargestellt. Ein geeignetes Ketoamid **A** würde zunächst zum intermediär gebildeten Indolcarbonsäureester **B** reagieren, der einen weiteren Ringschluss eingehen könnte (siehe Abb. 4 unten).

<sup>3</sup> siehe Experimenteller Teil.



**Abbildung 4.** Alternative Retrosynthese von **1.1**. *Oben:* zweistufige Sequenz, titaninduzierte Indolsynthese und  $6\pi$ -Elektrozyklisierung und Aromatisierung nach Ref. [19, 20]; *Unten:* geplante einstufige McMurry-Kaskade mit dem intermediär gebildeten 3-(Pyrrol-2-yl)indol-Ketoester **B**.

Eine Kaskade von titaninduzierten Zyklisierungen ist in der Literatur nicht beschrieben. Daher sollte die geplante Transformation zunächst an Modellstudien untersucht werden. Für die primäre Ketoamid-Kupplung zum intermediären Indol **B** gibt es der Literatur vergleichbare Beispiele: Oxalsäureamide wurden bereits erfolgreich zu Indolen umgesetzt (siehe Abb. 5a und b), wobei die Esterfunktionalität unter den Reaktionsbedingungen unberührt blieb [11, 20, 26]. Auch die Ketoamid-Zyklisierung in Gegenwart weiterer Ketone [26] (Abb. 5c) sowie die gleichzeitige Kupplung mehrerer Ketoamide [25] ist beschrieben (Abb. 5d).



**Abbildung 5.** Literaturbekannte Ketoamid-Kupplungen von Polycarbonylverbindungen.

Reagenzien und Bedingungen: [a]  $\text{TiCl}_3/2 \text{ C}_8\text{K}$ , DME bzw. THF, Rückfluss 30 min, 63 %, Ref. [20]; [b]  $\text{TiCl}_3/2 \text{ C}_8\text{K}$ , DME, Rückfluss, 1 h, 93 %; [c]  $\text{TiCl}_3/\text{Zn}$ -Staub, THF, Rückfluss, 87 %, Ref. [11, 26]; [d]  $\text{TiCl}_3/3 \text{ C}_8\text{K}$ , DME bzw. THF, Rückfluss, 30 min, 60 %, Ref. [26]; [e]  $\text{TiCl}_3/2 \text{ C}_8\text{K}$ , DME, Rückfluss, 81 %, Ref. [25].

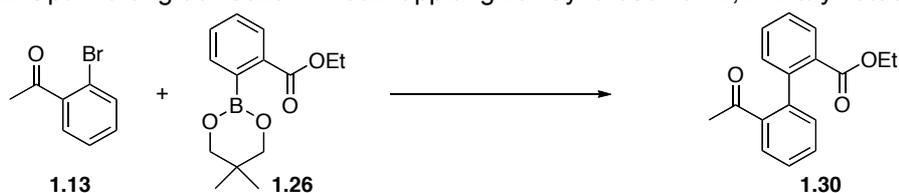
Für die weitere Zyklisierung des gebildeten 3-(Pyrrol-2-yl)indol-Ketoester **B** findet man in der Literatur jedoch kaum Präzedenz. Die Kupplung von Ketoestern zu Enol-ethern ist lange bekannt [5], jedoch wurde die Bildung von Phenolen bzw. Phenolethern noch nicht beschrieben. Ausserdem gilt diese Reaktion als vergleichsweise sensibel in Bezug auf Reaktionsbedingungen und Substratpalette (siehe Einleitung). Für die hohe Selektivität und Robustheit der titaninduzierten Indolsynthesen wird ein starker Templat-effekt durch die Koordination der Carbonylgruppen an Titan sowie die große Nähe der beiden Reaktionspartner verantwortlich gemacht. Im Fall von 2,2'-Biarylketoestern sind diese Effekte vermutlich weniger stark ausgeprägt. Zum einen verursacht die Biarylachse eine zusätzliche Flexibilität, zum anderen sind die Reaktionspartner weiter von einander entfernt und wegen der Minimierung des Dipols voneinander abgewandt. Daher erschien es angebracht, die geplante McMurry-Kaskade in einer Reihe von Modellstudien zu untersuchen und erst danach eine erneute Totalsynthese der Dictyodendrine zu evaluieren. Dazu sollte der zweite, undokumentierte Teilschritt der Kaskade (**B** nach **1.1**) anhand einer Reihe von 2,2'-Biarylketoestern untersucht und erst anschließend die beiden Reaktionen mittels einfacher Modellverbindungen in einer Kaskade vereint werden.

## 4.2. Zyklisierung von 2,2'-Biarylketoestern

### 4.2.1. Synthese der Startmaterialien

Geeignete 2,2'-Biarylketoester wurden durch Suzuki-Kreuzkupplung [27,28] aufgebaut. Die benötigten Kupplungspartner waren zum Teil kommerziell erhältlich bzw. einfach nach literaturbekannten Verfahren herzustellen. Boronsäureester **1.26** war im großen Maßstab in der Arbeitsgruppe vorhanden [29]. Für die Kreuzkupplung wurden zunächst Bedingungen getestet, die bei der Synthese 2,2'-disubstituierter Biaryle in der Gruppe von Fürstner bereits erfolgreich eingesetzt worden waren (Tabelle 2, Eintrag 1) [47a]. Um unter diesen Bedingungen gute Ausbeuten zu erzielen, war jedoch ein großer Überschuss von Boronsäureester **1.26** notwendig. Die Verwendung von NaOMe bzw.  $K_3PO_4$  [30] als Base in Dioxan führte zu vollständigem Umsatz von **1.13** bereits bei geringerem Überschuss an **1.26** (Eintrag 2 und 3). Problematisch blieb jedoch die säulenchromatographische Abtrennung des überschüssigen Boronsäureesters **1.26**. Anschließende Umesterung des verbleibenden Pinakolesters mit Ethanol konnte dieses Trennproblem beheben und ermöglichte die Isolierung von **1.30** in guten Ausbeuten (Eintrag 4). Diese Bedingungen wurden für alle übrigen Suzuki-Reaktionen [31] verwendet und lieferten die gewünschten Produkte ohne weitere Optimierung in guten Ausbeuten (siehe Tabelle 3). Die dafür benötigten Kupplungspartner<sup>4</sup> sind in Abb. 6 zusammengefasst und die dargestellten Produkte in Abb. 7 gezeigt.

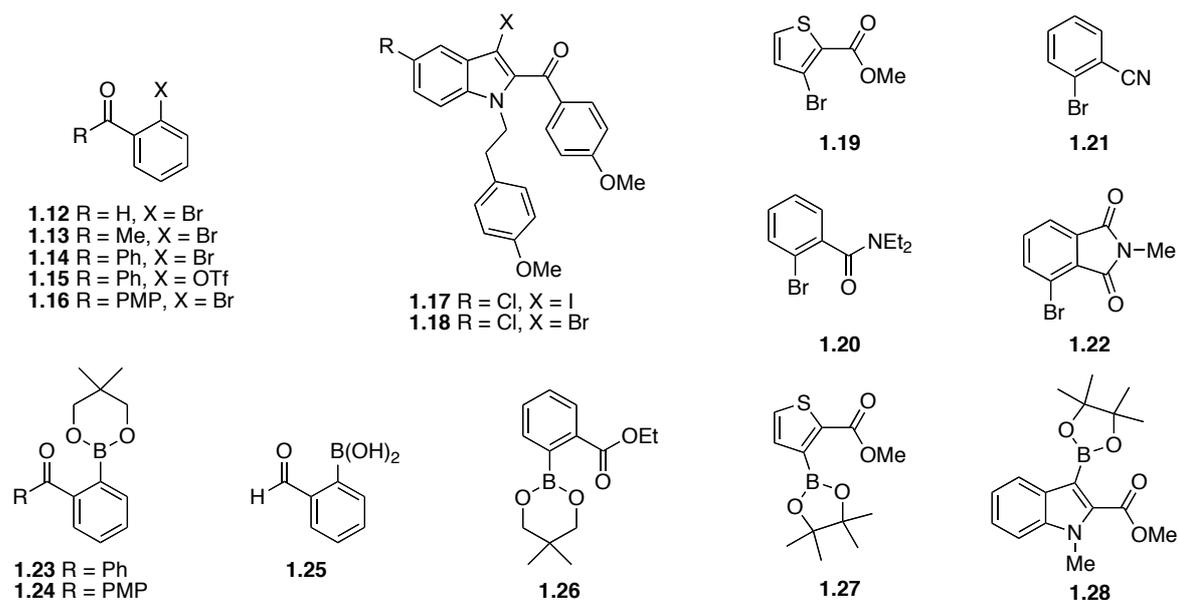
**Tabelle 2.** Optimierung der Suzuki-Kreuzkupplung zur Synthese von 2,2'-Biarylketoestern.



| Eintrag | 1.13:1.26 | Bedingungen  | Ausbeute <sup>a</sup> |
|---------|-----------|--|-----------------------|
| 1       | 1:7.6     | Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (9 mol%), Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , LiCl, DME/H <sub>2</sub> O (4:1), 80 °C | 85 %                  |
| 2       | 1:3.8     | Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (9 mol%), NaOMe, Dioxan, 100 °C   | (100 %)               |
| 3       | 1:1.4     | Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (4 mol%), K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> , Dioxan, 100 °C                           | 57 % (100 %)          |
| 4       | 1:1.5     | Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (4 mol%), K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> , Dioxan, 100 °C <sup>b</sup>              | 87 %                  |

<sup>a</sup> Isolierte Ausbeute, in Klammer: GC-Umsatz; <sup>b</sup> Hydrolyse des Rohprodukts mit NaOH, Ethanol, Rückfluss vor der Aufarbeitung.

<sup>4</sup> Die Synthese der benötigten Kupplungsbausteine ist im Kap. Experimenteller Teil beschrieben.

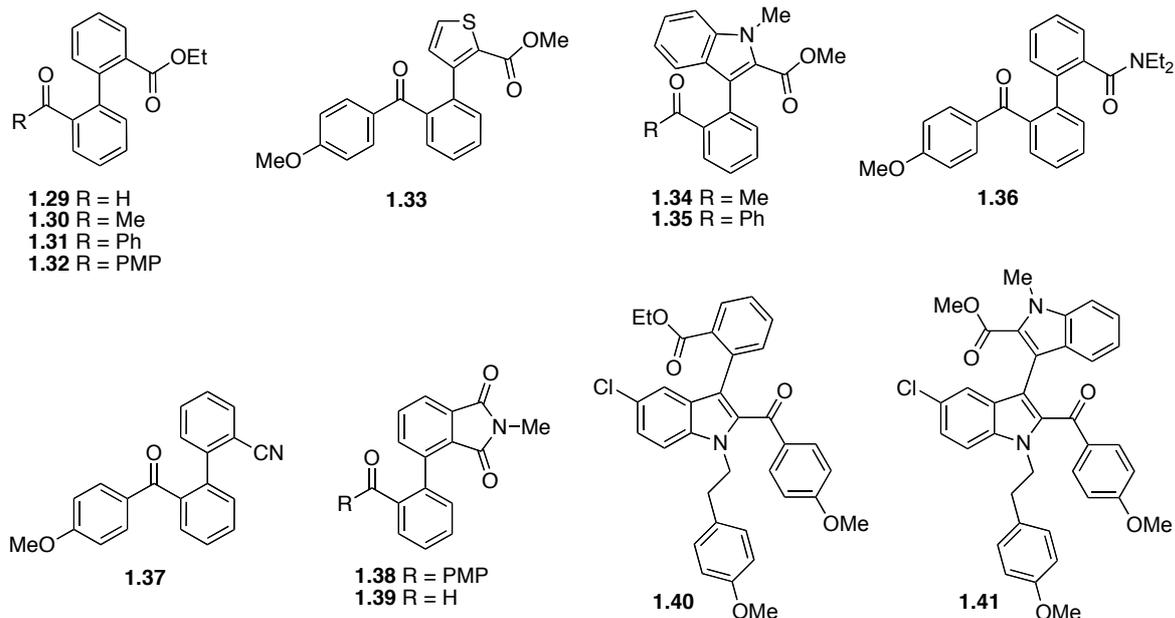


**Abbildung 6.** Verwendete Kreuzkupplungsbausteine. (Die Synthese nicht kommerzieller Verbindungen ist im Kap. Experimenteller Teil beschrieben.)

**Tabelle 3.** Kreuzkupplungsprodukte<sup>a</sup>

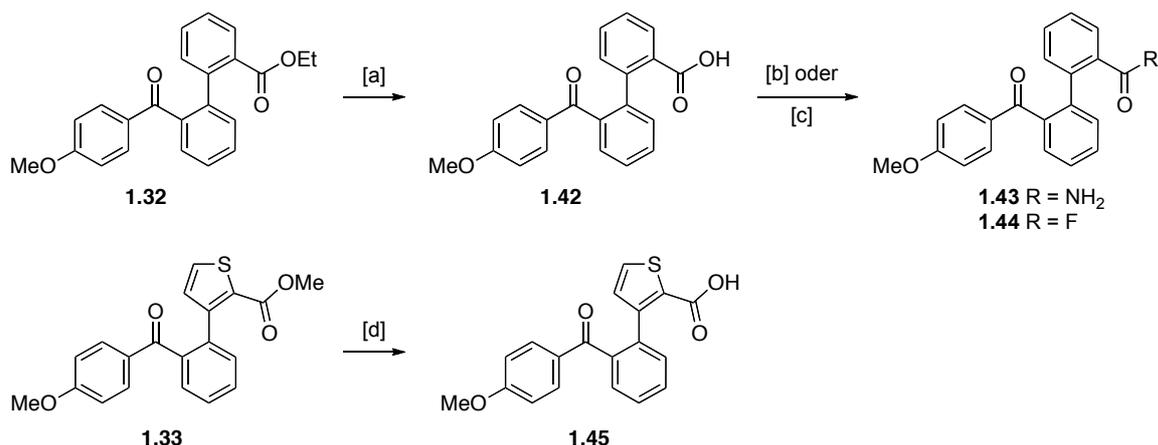
| Eintrag | Kupplungspartner               | R   | Produkt     | Ausbeute |
|---------|--------------------------------|-----|-------------|----------|
| 1       | <b>1.11 + 1.26<sup>b</sup></b> | H   | <b>1.29</b> | 67 %     |
| 2       | <b>1.13 + 1.26<sup>b</sup></b> | Me  | <b>1.30</b> | 87 %     |
| 3       | <b>1.15 + 1.26<sup>b</sup></b> | Ph  | <b>1.31</b> | 94 %     |
| 4       | <b>1.16 + 1.26<sup>b</sup></b> | PMP | <b>1.32</b> | 90 %     |
| 5       | <b>1.19 + 1.24</b>             | -   | <b>1.33</b> | 47 %     |
| 6       | <b>1.16 + 1.27</b>             | -   | <b>1.33</b> | 67 %     |
| 7       | <b>1.13 + 1.28</b>             | Me  | <b>1.34</b> | 78 %     |
| 8       | <b>1.14 + 1.28</b>             | Ph  | <b>1.35</b> | 92 %     |
| 9       | <b>1.20 + 1.24</b>             | PMP | <b>1.36</b> | 70 %     |
| 10      | <b>1.21 + 1.24</b>             | PMP | <b>1.37</b> | 63 %     |
| 11      | <b>1.22 + 1.24</b>             | PMP | <b>1.38</b> | 45 %     |
| 12      | <b>1.22 + 1.25<sup>c</sup></b> | H   | <b>1.39</b> | 31 %     |
| 13      | <b>1.17 + 1.26<sup>b</sup></b> | Cl  | <b>1.40</b> | 35–64 %  |
| 14      | <b>1.17 + 1.28</b>             | -   | <b>1.41</b> | 73 %     |

<sup>a</sup> Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (5 mol%), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, Dioxan, 100 °C; <sup>b</sup> Hydrolyse des Rohprodukts mit NaOH, EtOH, 100 °C vor der Aufarbeitung; <sup>c</sup> Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (5 mol%), CsF, DME, 90 °C.



**Abbildung 7.** Kreuzkupplungsprodukte (für Reaktionsbedingungen und Ausbeuten siehe Tab. 3).

Einige weitere Derivate wurden aus diesen Ketoestern hergestellt: Hydrolyse von **1.32** bzw. **1.33** lieferte die Carbonsäuren **1.42** bzw. **1.45** in quantitativer Ausbeute. Amid **1.43** wurde durch Reaktion von  $\text{NH}_4\text{Cl}$  mit dem in situ hergestellten Säurechlorid von **1.42** und Pyridin als Base erhalten. Säurefluorid **1.44** wurde nach einem Protokoll von Carpino [32] aus Carbonsäure **1.42** durch Reaktion mit Cyanurfluorid und Pyridin in DMF hergestellt (siehe Abb. 8).

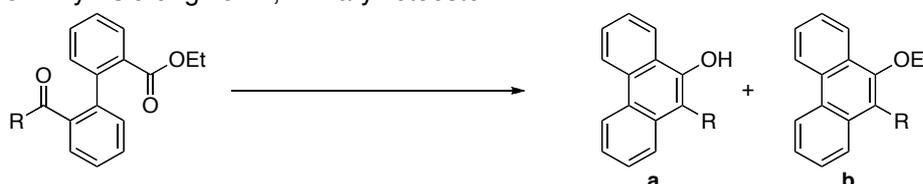


**Abbildung 8.** Darstellung von Carbonsäurederivaten. Reagenzien und Bedingungen: [a] NaOH wässr., Ethanol, Rückfluss, 99 %; [b]  $(\text{COCl})_2$ , DMF (kat.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0 °C, dann  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , RT, 64 %; [c]  $\text{C}_3\text{N}_3\text{F}_3$ , Py,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0 °C dann RT, 93 %; [d] NaOH wässr., Methanol, Rückfluss, 99 %.

## 4.2.2. Zyklisierungen

Für McMurry-Reaktionen sind in der Literatur eine Vielzahl von Bedingungen bekannt (siehe Einleitung), so dass bei der Optimierung auf eine große Anzahl von Titanquellen, Reduktionsmitteln und Lösungsmitteln zurückgegriffen werden kann. Die besten Ergebnisse bei der Heterozyklensynthese werden im Allgemeinen mit dem  $\text{TiCl}_3/2 \text{ C}_8\text{K}$ -System (Methode A) in DME bzw. der experimentell einfacheren „Instant-Methode“ ( $\text{TiCl}_3/2 \text{ Zn}$ , Methode B) erzielt [11]. Daher wurden im Zug der vorliegenden Arbeit vorrangig diese beiden Standardbedingungen angewendet.

**Tabelle 4.** Zyklisierung von 2,2'-Biarylketooestern.



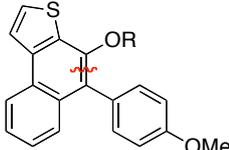
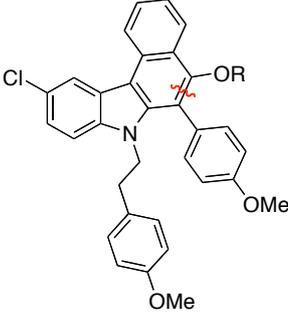
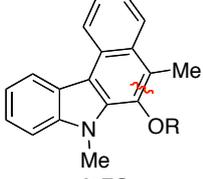
| Eintrag | Substrat (R)    | Bedingungen <sup>a</sup>                                 | Produkt                 | Ausbeute            |                     |
|---------|-----------------|--|-------------------------|---------------------|---------------------|
|         |                 |  |                         | a                   | b                   |
| 1       | <b>1.31</b> Ph  | <b>A:</b> 10 Äq., 0.03 M, 25 min                         | <b>1.48</b>             | 89 %                | -                   |
| 2       | <b>1.31</b> Ph  | <b>A<sup>b</sup>:</b> 15 Äq. + 45 Äq. Py, 0.01 M, 45 min | <b>1.48</b>             | 68 % <sup>e</sup>   | -                   |
| 3       | <b>1.31</b> Ph  | <b>B:</b> 15 Äq., 0.01 M, 1 h                            | <b>1.48<sup>c</sup></b> | 42 %                | 52 %                |
| 4       | <b>1.32</b> PMP | <b>A:</b> 10 Äq., 0.03 M, 3.5 h                          | <b>1.49</b>             | 90 %                | -                   |
| 5       | <b>1.32</b> PMP | <b>A:</b> 15 Äq., 0.01 M, 30 min                         | <b>1.49</b>             | 92 %                | -                   |
| 6       | <b>1.32</b> PMP | <b>A<sup>b</sup>:</b> 15 Äq. + 45 Äq. Py, 0.01 M, 3 h    | <b>1.49</b>             | 68 % <sup>e</sup>   | -                   |
| 7       | <b>1.32</b> PMP | <b>B:</b> 15 Äq., 0.03 M, 50 min                         | <b>1.49<sup>c</sup></b> | 71 %                | 12 %                |
| 8       | <b>1.30</b> Me  | <b>A:</b> 10 Äq., 0.03 M, 2 h                            | <b>1.47</b>             | < 66 % <sup>d</sup> | -                   |
| 9       | <b>1.30</b> Me  | <b>A<sup>b</sup>:</b> 10 Äq. + 10 Äq. Py, 0.03 M, 1 h    | <b>1.47</b>             | -                   | < 40 % <sup>d</sup> |
| 10      | <b>1.29</b> H   | <b>A:</b> 10 Äq., 0.03 M, 2 h                            | <b>1.46</b>             | - <sup>f</sup>      | - <sup>f</sup>      |

<sup>a</sup> Methode A (2-stufiges Verfahren):  $\text{TiCl}_3/\text{C}_8\text{K} = 1:2$  (Äq.  $\text{TiCl}_3$  angegeben), DME, Rückfluss; Methode B („Instant-Methode“):  $\text{TiCl}_3/\text{Zn} = 1:2$  (Äq.  $\text{TiCl}_3$  angegeben), DME, Rückfluss; <sup>b</sup> Zugabe von Pyridin vor der Zyklisierung; <sup>c</sup> Isoliert als Mischung von **a** und **b**; <sup>d</sup> unverreinigt, einzige charakterisierbare Verbindung; <sup>e</sup> unvollständiger Umsatz des Substrats; <sup>f</sup> Zersetzung.

Erste Versuche der Zyklisierung der Benzophenonderivate **1.31** und **1.32** zeigten, dass mit  $\text{TiCl}_3/2 \text{ C}_8\text{K}$  in DME (Methode A) die Kupplungsprodukte in guten Ausbeuten erhalten werden (Einträge 1 und 5). Allerdings war die Verwendung von 10 Äquivalenten  $\text{TiCl}_3$  notwendig, um einen vollständigen Umsatz zu erreichen. Unter diesen Reaktionsbedingungen wurde der gebildete Enolether vollständig gespalten. Die Verwendung eines größeren Überschuss an Reagenz bei stärkerer Verdünnung (0.01 M) ist nicht notwendig (Eintrag 5). Der Zusatz von Pyridin [19] (Eintrag 2 und 6) konnte die Enoletherspaltung nicht unterdrücken, da lediglich langsamerer Umsatz und die Bildung von Nebenprodukten beobachtet wurde. Verglichen mit dem zweistufigen Verfahren (Methode A) lieferte die „Instant-Methode“ (B) ähnlich gute Ergebnisse. Die Enoletherspaltung konnte dabei zum Teil unterdrückt werden (Eintrag 3 und 7). Der Anteil an Etherspaltung lässt sich nicht verallgemeinern und erscheint substrat- und reaktionsabhängig zu sein (siehe auch Tabelle 5). Wie schon früher beobachtet, liefern alkylsubstituierte Carbonylverbindungen verglichen mit arylsubstituierten Derivaten schlechtere Ausbeuten [11]. Bei der Reaktion von Methylketon **1.30** wird dies deutlich (Eintrag 8 und 9): Die Reaktion verläuft unter der Bildung von Nebenprodukten, so dass die gewünschten Produkte lediglich in ca. 40–60 % Ausbeute isoliert und nicht vollständig gereinigt werden konnten. Es gibt Hinweise, dass es unter anderem zur Dimerisierung der Ketone kommt (MS). Aldehyd **1.29** reagierte unter Zersetzung (Eintrag 10).

Die Zyklisierung der Ketoester **1.33–1.35** und **1.40** zeigt, dass auch Heterobiarylketoesester die gewünschte Reaktion eingehen (siehe Tabelle 5). Das Vorhandensein 5-gliedriger Heterozyklen und die damit einhergehende Änderung der Bindungswinkel hat keine Auswirkung auf die Ausbeute, ebenso wenig das Vertauschen der Substituenten am 3-Phenylindol (Eintrag 2 und 3 bzw. 4–6). Der Anteil der Enoletherspaltung variiert von Substrat zu Substrat. Wie zuvor (Tabelle 4, Eintrag 8) reagierte Methylketon **1.34** unter der Bildung von Nebenprodukten (Tabelle 5, Eintrag 7). Das gewünschte Produkt **1.53** konnte nur verunreinigt mit ca. 60 % Ausbeute isoliert werden.

**Tabelle 5.** Zyklisierung weiterer Ketoester.

| Eintrag | Substrat    | Bedingungen <sup>a</sup>                                     | Produkt   | Ausbeute <sup>b</sup> |
|---------|-------------|--|---|-----------------------|
| 1       | <b>1.33</b> | <b>B:</b> 15 Äq., 0.03 M, 90 min                             | <br><b>1.50</b>   | 85 % (H:Me = 1:2.5)   |
| 2       | <b>1.40</b> | <b>A<sup>c</sup>:</b> 15 Äq. + 45 Äq. Py,<br>0.01 M, 110 min | <br><b>1.51</b>   | 79 % (H:Et = 25:1)    |
| 3       | <b>1.40</b> | <b>B:</b> 15 Äq., 0.01 M, 105 min                            | <br><b>1.52</b>  | 87 % (H:Et = 6.3:1)   |
| 4       | <b>1.35</b> | <b>A:</b> 15 Äq., 0.01 M, 60 min                             | <br><b>1.52</b> | 88 % (H:Me = 1.5:1)   |
| 5       | <b>1.35</b> | <b>A<sup>c</sup>:</b> 15 Äq. + 45 Äq. Py,<br>0.01 M, 3 h     | <br><b>1.52</b> | 89 % (H:Me = 5:1)     |
| 6       | <b>1.35</b> | <b>B:</b> 15 Äq., 0.03 M, 45 min                             | <br><b>1.52</b> | 91 % (H:Me = 1.2:1)   |
| 7       | <b>1.34</b> | <b>B:</b> 15 Äq., 0.01 M, 45 min                             | <br><b>1.53</b> | < 60 % <sup>d</sup>   |

<sup>a</sup> Methode **A** (2-stufiges Verfahren): TiCl<sub>3</sub>/C<sub>8</sub>K = 1:2 (Äq. TiCl<sub>3</sub> angegeben), DME, Rückfluss; Methode **B** („Instant-Methode“): TiCl<sub>3</sub>/Zn = 1:2 (Äq. TiCl<sub>3</sub> angegeben), DME, Rückfluss; <sup>b</sup> Angegeben als Mischung Phenol:Enolether; <sup>c</sup> Zugabe von Pyridin vor der Zyklisierung; <sup>d</sup> verunreinigt.

#### 4.2.3. Zusammenfassung

Mit diesen Versuchen konnte gezeigt werden, dass 2,2'-Biarylketoester mit niederwertigem Titan in hohen Ausbeuten zu annelierten Phenolen umgesetzt werden können. Die Verwendung von sowohl TiCl<sub>3</sub>/2 C<sub>8</sub>K als auch von TiCl<sub>3</sub>/2 Zn ergab ähnlich gute Ergebnisse. Allerdings war ein Überschuss von 10 Äquivalenten Reagenz notwendig, um vollständigen Umsatz zu erreichen. Die gebildeten Enolether werden in den meisten Fällen im Verlauf der Reaktion zum freien Phenol gespalten. Die Pufferung der Reaktionslösung mit Pyridin konnte diese Spaltung nicht unterdrücken. Aromatische Ketone können mit hohen Ausbeuten umgesetzt werden, während aliphatische Ketone unter Bildung von

Nebenprodukten reagieren und Aldehyde zur Zersetzung führen. Allgemein hat sich die Reaktion als sehr sensibel bezüglich der Qualität des Lösungsmittels gezeigt. Wurde nicht frisch destilliertes DME verwendet, sanken die Ausbeuten dramatisch, während Indol-synthesen weiterhin problemlos funktionierten<sup>5</sup>.

### 4.3. McMurry-Kaskade

Die Ketoester **1.35** und **1.40** repräsentieren Substrate, die dem zweiten Teilschritt der geplanten McMurry-Kaskade zum Aufbau von **1.1** sehr ähneln (**B** nach **C** in Abb. 9). Beide Substrate lieferten mit ca. 80–90 % Ausbeute die gewünschten Zyklisierungsprodukte, so dass nunmehr gute Präzedenz für beide Teilschritte gegeben ist. Daher sollte ein einfaches Substrat (**A**) zur Untersuchung der eigentlichen Kaskade hergestellt werden. Wichtig erschien dabei lediglich die Verwendung eines Arylketons für den zweiten Teilschritt und ein aromatisches Rückgrad, um die Carbonylgruppen konformativ zu fixieren (siehe Abb. 9).

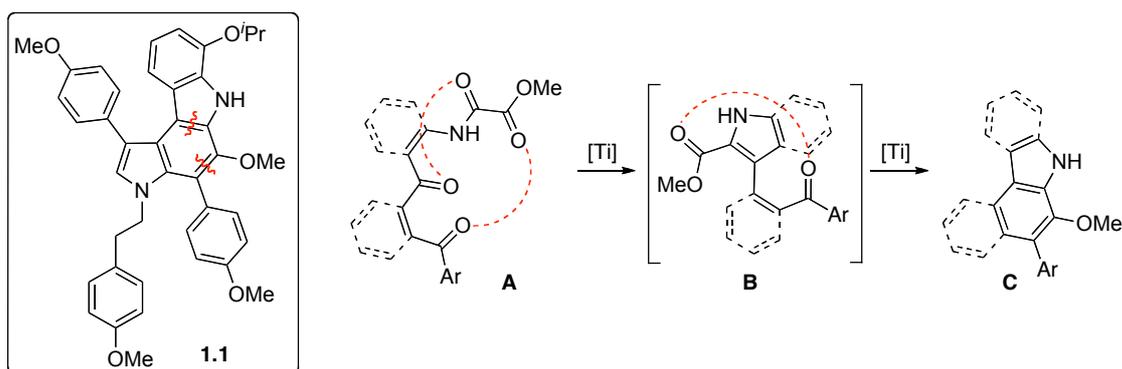


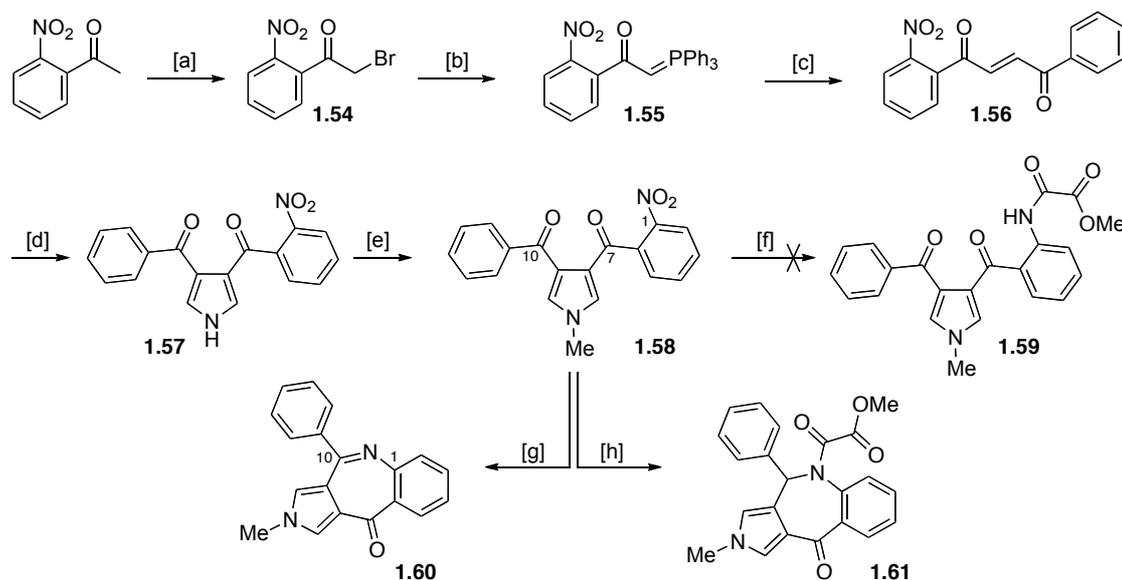
Abbildung 9. Modellsubstrat (**A**) für die McMurry-Kaskade zum Aufbau von **1.1**.

#### 4.3.1. Pyrrol-basiertes Modell

Das zum Zyklisierungsvorläufer **1.8** der Dictyodendrin-Synthese regioisomere Pyrrol **1.59** erscheint als geeignetes, einfach zugängliches Modell (siehe Abb. 10): Zunächst wurde Nitrobenzol **1.58** in wenigen Schritten analog der Synthese von Dictyodendrin [19,20] hergestellt. Dabei wurde eine vergleichsweise geringere und variable Ausbeute bei der Addition von Tosylmethylisocyanid an **1.56** beobachtet. Die Reduktion der Nitroverbindung mit Eisenpulver in HCl/Ethanol [22] lieferte jedoch anstatt des gewünschten Anilins das Azepinon **1.60** in 98 % Ausbeute. Alle Versuche, die Reduktion unter schonenderen, neutralen Bedingungen durchzuführen, waren nicht erfolgreich. Wasserstoff mit Palladium

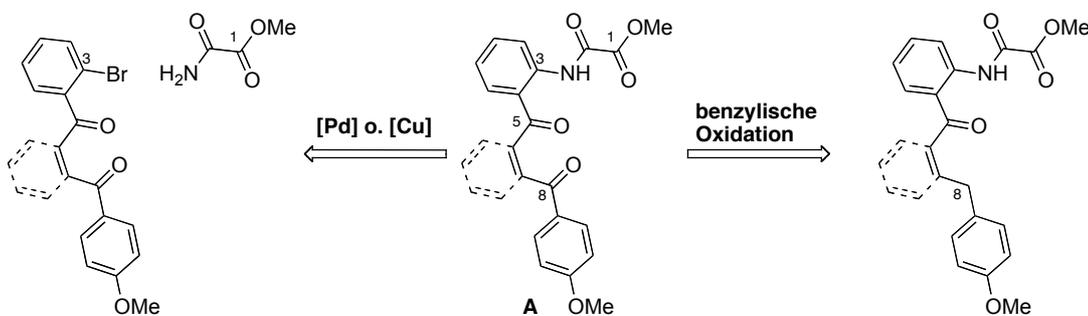
<sup>5</sup> Für eine ausführlichere Diskussion siehe Kap. 4.4.3.

auf Kohle und anschließende Acylierung des Rohprodukts mit Oxalylchloridmonomethylester und Pyridin in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  lieferte lediglich das reduzierte, acylierte Azepin **1.61** gemeinsam mit Spuren des gewünschten Amids **1.59**. Versuche, die Reduktion in Gegenwart von Acetanhydrid durchzuführen, waren ebenso wenig erfolgreich.



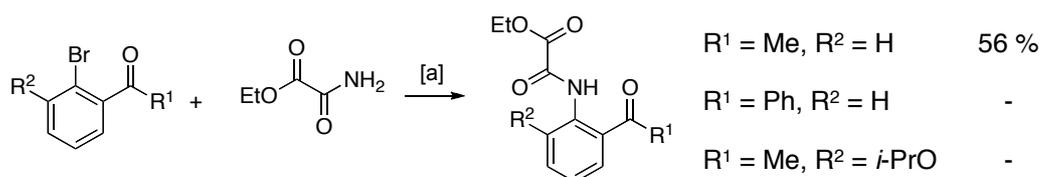
**Abbildung 10.** Syntheseversuch eines Modells für eine McMurry-Kaskade. Reagenzien und Bedingungen: [a]  $\text{Br}_2$ ,  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $0\text{ }^\circ\text{C}$ ; [b] (i)  $\text{PPh}_3$ ,  $\text{C}_6\text{H}_6$ , RT; (ii)  $\text{NaOH}$  wässr.,  $\text{MeOH}$ ,  $50\%$  über 3 Stufen; [c] Phenylglyoxal,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT,  $68\%$ ; [d]  $\text{NaH}$ , TosMIC, THF,  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  auf RT,  $35\text{--}60\%$ ; [e]  $\text{NaH}$ , MeI, DMF,  $70\text{ }^\circ\text{C}$ ,  $98\%$ ; [f] siehe Text; [g] Fe-Pulver,  $\text{HCl}$  wässr. EtOH, Rückfluss,  $98\%$ ; [h] (i)  $\text{H}_2$ , Pd/C (kat.), Ethylacetat; (ii)  $\text{MeO}_2\text{CCOCl}$ , Py,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , **1.61**  $53\%$ , **1.59**  $10\%$ .

Wie diese Versuche zeigen, schließt sich die gleichzeitige Anwesenheit des freienamins an C3 und des Ketons an C8 aus. Daher wurden als Alternativen einerseits eine späte Palladium- [33] oder Kupfer-katalysierte [34] C–N-Verknüpfung eines Arylhalogenids an C3 mit Methyloxamat bzw. alternativ die Oxidation einer benzyliischen Methylengruppe an C8 nach der Einführung des Oxalsäureamids in Betracht gezogen (siehe Abb. 11).



**Abbildung 11.** Möglichkeiten, die Azepinbildung bei der Synthese von **A** zu vermeiden.

Da die Amidierung *ortho*-acylierter Arylhalogenide [35] kaum beschrieben ist, wurde diese Reaktion zunächst anhand einfacher 2-acylierter Brombenzolderivaten und Ethyloxamat untersucht (siehe Abb. 12). Während bei der Verwendung von Ethyloxamat und 2-Bromacetophenon mit Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> und Xantphos als Katalysatorsystem das gewünschte Produkt mit 56 % Ausbeute erhalten wurde, konnten für 2-Brombenzophenon bzw. 2-Brom-3-*iso*-propoxyacetophenon keine geeigneten Reaktionsbedingungen gefunden werden. Diese Route wurde daher verworfen.



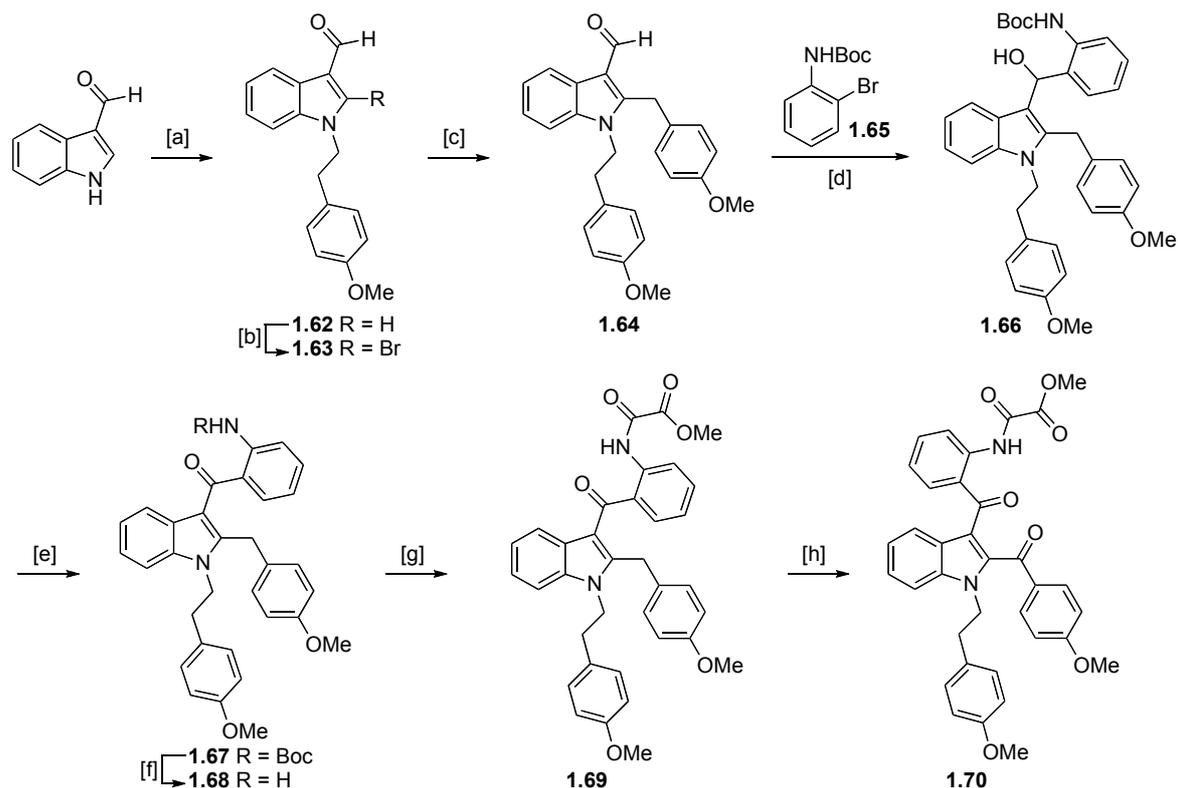
**Abbildung 12.** Modellversuche zur Pd- und Cu-katalysierten C–N-Kupplung.  
Reagenzien und Bedingungen: [a]: Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>/Xantphos, Toluol, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 110 °C.

Für die benzyliche Oxidation zum Keton in Anwesenheit des Oxalsäureamids wurde ein Indol als Grundkörper gewählt. Dies führt zu einem benzoannelierten Derivat von **1.1**, ist damit dem Zielmolekül bereits sehr nahe und bietet verglichen mit Pyrrolen gut beschriebene Möglichkeiten der Funktionsalisierung an C2 und C3 [36].

#### 4.3.2. Indol-basiertes Modell

Indol-2-carbaldehyd wurde zunächst mit 2-(4-Methoxyphenyl)ethylbromid und Natriumhydrid als Base in DMF *N*-alkyliert. Aldehyd **1.62** wurde anschließend mit Lithium-*N*-methylpiperazid nach einer Vorschrift von Comins [37] in das  $\alpha$ -Aminoalkoxid überführt, welches mit *n*-BuLi an C2 lithiert und mit 1,2-Dibromtetrachlorethan bromiert wurde. Dabei wurde die Bildung eines doppelt bromierten Nebenproduktes, sehr wahrscheinlich *ortho* zur Methoxygruppe, beobachtet. Bromid **1.63** konnte jedoch durch säulen-chromatographische Trennung in reiner Form erhalten werden<sup>6</sup>. Für die Einführung des Benzylrestes wurde auf die zuvor für die Synthese von Dictyodendrin E [19b] optimierten Bedingungen der 9-MeO-9-BBN-Variante [38] der Suzuki-Reaktion [27, 39] zurückgegriffen. Dazu wurde *para*-Methoxybenzylmagnesiumchlorid mit 9-MeO-9-BBN (**1.71**) in den reaktiven Borat-Komplex **1.72** überführt (siehe Abb. 14). In Gegenwart von Pd(OAc)<sub>2</sub> und S-Phos [40] als Liganden reagierte dieser Komplex mit Bromid **1.63** zum Kreuzkuppelungsprodukt **1.64** in 83 % Ausbeute.

<sup>6</sup> Eine Optimierung dieser Reaktion, wie z.B. durch die Verwendung von Lithium-*N,N,N'*-trimethylethylen-diamid [37], wurde nicht durchgeführt.

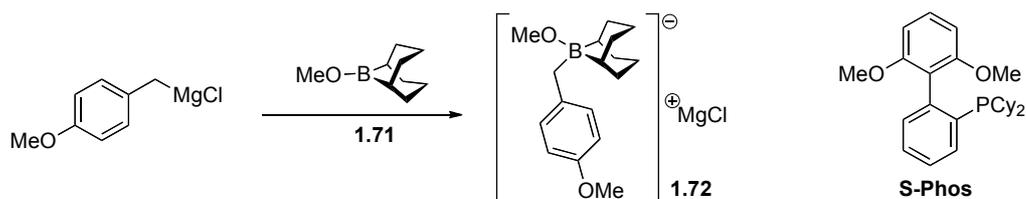


**Abbildung 13.** Synthese des Indol-basiertes Modells. Reagenzien und Bedingungen:

[a]  $p$ -MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Br, NaH, DMF, 0 °C auf RT, 73 %; [b] (i) LNMP, THF, -78 °C, 1 h; (ii) 2 Äq. *n*-BuLi, -78 °C dann -18 °C, 3 h; (iii) BrCl<sub>2</sub>CCl<sub>2</sub>Br, -78 °C, 63 %; [c] **1.72**, Pd(OAc)<sub>2</sub> (5 mol%), S-Phos (10 mol%), DMF/THF, 83 %; [d] (i) **1.65**, MeLi, THF, -78 °C, 15 min; (ii) *t*-BuLi, -78 °C, 1 h; (iii) **1.64**, -78 °C, 94 %; [e] TPAP (5 mol%), NMO, MS 3 Å, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 87 %; [f] HCl in Dioxan, RT, 99 %; [g] MeO<sub>2</sub>CCOCl, Py, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -20 °C, 99 %; [h] PCC, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, Rückfluss, 55 %.

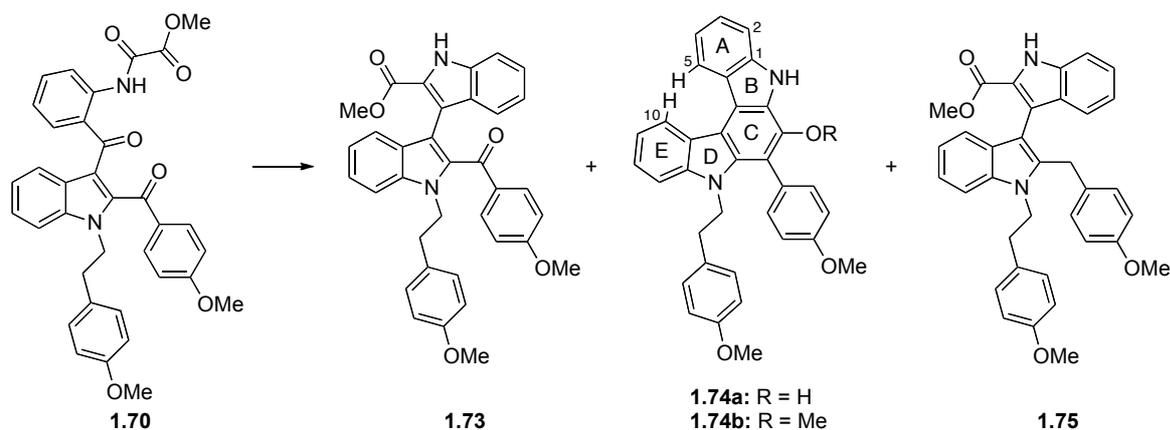
Deprotonierung von *N*-Boc-geschütztem 2-Brom-Anilin (**1.65**) mit MeLi und anschließender Lithium-Halogentausch mit *t*-BuLi [41] liefert ein Dianion, das an Aldehyd **1.64** mit 94 % Ausbeute addiert werden konnte<sup>7</sup>. Oxidation des säureempfindlichen Alkohols **1.66** mit Dess–Martin-Periodinan [42] oder MnO<sub>2</sub> in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gab das gewünschte Keton **1.67** in schlecht reproduzierbaren Ausbeuten. Mit der Verwendung von TPAP/NMO [43, 19b] als Oxidans wurde **1.67** hingegen verlässlich mit 87 % Ausbeute erhalten. Nach Entschützung mit HCl in Dioxan wurde Anilin **1.68** mit Oxalylchloridmonomethylester und Pyridin in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> zum Amid **1.69** umgesetzt. Abschließende benzyliche Oxidation mit Pyridiniumchlorochromat [44] in siedendem Benzol lieferte den Vorläufer einer McMurry-Kaskade (**1.70**).

<sup>7</sup> Ursprüngliche Versuche zur Addition des Anions von **1.65** und *N,N*-Diethylindol-3-carbamid scheiterten an der Reaktivität des Amids. Bei tiefer Temperatur wurde keine Reaktion beobachtet, während bei Temperaturen höher als 0 °C ein komplexes Produktgemisch erhalten wurde.



**Abbildung 14.** Darstellung von Boratkomplex **1.72** für die 9-MeO-9-BBN-Variante der Suzuki-Kreuzkupplung; Struktur von S-Phos.

Diese 8-stufige Sequenz lieferte ausreichende Mengen an **1.70**, um die geplante Kaskade zu testen (Abb. 15). Es wurden die zuvor optimierten Bedingungen in DME bei einer Konzentration von 0.01 M untersucht. Bei der Verwendung von 10 Äquivalenten  $\text{TiCl}_3/2 \text{C}_8\text{K}$  wurde das Substrat binnen weniger Minuten vollständig zum Bisindol **1.73** umgesetzt. Nach 15 bzw. 25 min Reaktionszeit konnte **1.73** in 59 bzw. 68 % Ausbeute isoliert werden. Wurde dieses Intermediat den selben Reaktionsbedingungen unterworfen und für 4 h zum Rückfluss erhitzt, so erfolgte die zweite Zyklisierung, wobei die Entschützung des gebildeten Methylethers beobachtet wurde.

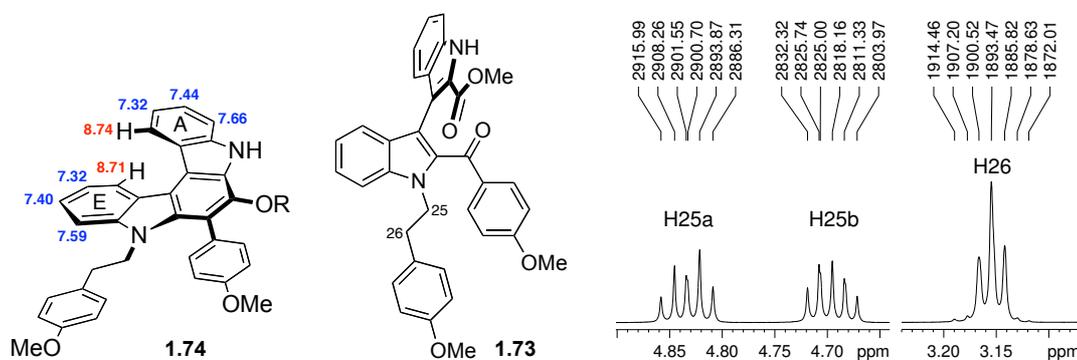


**Abbildung 15.** McMurry-Kaskade. Reagenzien und Bedingungen: [a] siehe Text.

Es stellte sich allerdings heraus, dass die gebildeten Indolcarbazole **1.74a** und **b** in den gängigen Lösungsmitteln<sup>8</sup> (Ethylacetat, Toluol, Methanol, chlorierte Lösungsmittel) kaum löslich sind, was die Abtrennung der Produkte von den anorganischen Nebenprodukten (Graphit, Titansalze) sowie die säulenchromatographische Reinigung schwierig bis unmöglich machte. Nach mehrfacher säulenchromatographischer Reinigung konnte **1.74a** neben Spuren von **1.74b** in ca. 22 % Ausbeute isoliert werden. Durch diese

<sup>8</sup> **1.74a,b** sind einzig in DMSO (NMR) gut löslich, welches für alle Reinigungsoperationen als ungeeignet erscheint.

Probleme bei der Reinigung der Produkte konnte leider keine Aussage über die tatsächliche Ausbeute der Reaktion getroffen werden. Die isolierte Ausbeute von 22 % erscheint jedoch nicht repräsentativ für die Reaktion zu sein<sup>9</sup>.



**Abbildung 16.** Wichtige  $^1\text{H}$  NMR-Daten (ppm) von **1.74**, die die Helixbildung untermauern sowie ein Ausschnitt des ABXY-Spinsystems der  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Ar}$ -Gruppe (C25–C26) der axial chiralen Verbindung **1.73** (Verschiebungen in Hz).

Für die zunächst unerwartet geringe Löslichkeit von **1.74a** und **b** im Vergleich zu Pyrrolocarbazol **1.1** ist der zusätzliche annelierte Benzolring verantwortlich. Dadurch erlangt **1.74** eine helikale Struktur, was sich in den  $^1\text{H}$ -Spektren von **1.74a,b** widerspiegelt: So sind die Protonen an C5 und C10 (8.74 bzw. 8.71 ppm) im Vergleich mit den übrigen Protonen an Ring A und E (7.32–7.66 ppm) deutlich zu höheren Frequenzen verschoben (siehe Abb. 16 links). Das kann über eine, durch den Ringstrom von Ring A bzw. E hervorgerufene Entschirmung dieser Protonen erklärt werden. Ausserdem sind die Methylenprotonen der  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Ar}$ -Seitenkette der Verbindungen **1.74a,b** inäquivalent. Während die Unterschiede der chemischen Verschiebungen der geminalen Protonen der  $\text{CH}_2-\text{CH}_2$ -Gruppe bei Verbindung **1.74** klein sind und dadurch eine genaue Analyse nicht möglich ist, kann das Spektrum der Methylenprotonen (H25 und H26) von **1.73** als ABXY-Spinsystem analysiert werden (Abb. 16 rechts) was durch Simulation mit *gNMR* [52] bestätigt wurde<sup>10</sup>. Diese Inäquivalenz der geminalen Protonen von **1.74** lässt sich nur durch das Vorhandensein eines Chiralitätselements, wie z.B. einer Helix, erklären. Die Helixbildung verursacht offensichtlich eine eingeschränkte Flexibilität des Moleküls, die in der geringen Löslichkeit resultiert.

<sup>9</sup> Wurde zur Aufarbeitung anstelle einer Filtration durch ein Kieselgel-Polster das eingegangene Reaktionsgemisch kontinuierlich mit Toluol bzw. DCE für jeweils 24 h extrahiert, so konnte eine Mischung aus **1.73** und **1.74a,b** in ca. 105 % Rohausbeute erhalten werden. Die NMR-Spektren des Rohprodukts nach dem Extraktionsvorgang zeigten nur die erwarteten Produkte.

<sup>10</sup> Die berechneten Kopplungskonstanten sind im Kap. Experimenteller Teil angegeben.

Die „Instant-Methode“ ( $\text{TiCl}_3/2 \text{ Zn}$ ) hat zuvor bereits oft dem  $\text{TiCl}_3/2 \text{ C}_8\text{K}$ -Verfahren vergleichbare Ergebnisse geliefert. Da dabei kein Graphit verwendet wird, muss keine Adsorption des Produkts durch  $\pi$ -Wechselwirkungen befürchtet werden. Das zuvor beschriebene Reinigungsproblem könnte so vereinfacht werden. Unter diesen Bedingungen (10 Äq.  $\text{TiCl}_3$ , 20 Äq. Zinkpulver in siedendem DME) wurde jedoch das reduzierte, monozyklisierte Indol **1.75** mit lediglich 18 % Ausbeute als einziges Produkt isoliert.

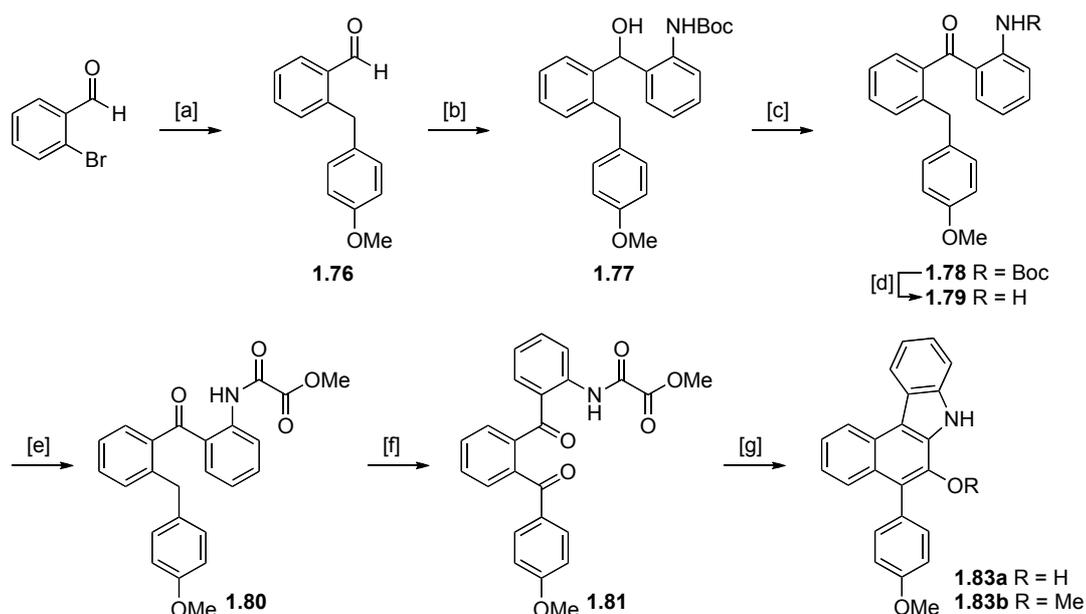
Anders als bei der Verwendung von  $\text{TiCl}_3$  mit  $\text{C}_8\text{K}$  als Reduktionsmittel findet bei der „Instant-Methode“ keine separate Herstellung der niedervalenten Titanspezies statt. Erst durch die Koordination des Substrats an das Lewis-saure  $\text{TiCl}_3$  wird dessen Reduktionspotential derart gesenkt, so dass es von Zink reduziert werden kann [11, 9a]. Bei der Indolsynthese sind beide Reaktionspartner vor der Reduktion zur formalen Ti(I)-Spezies bereits präkoordiniert, wodurch nach der Zugabe des Reduktionsmittels eine rasche Reaktion der beiden benachbarten Reaktionspartner gewährleistet ist. Im Fall der Kaskaden-Reaktion (siehe Abb. 9) gelangt der Ketoester des zweiten Teilschritts erst nach erfolgtem ersten Zyklisierungsschritt in räumliche Nähe, so dass eine rasche Reaktion des Ketoesters nicht möglich ist und lediglich die Reduktion des Ketons (**1.75**) beobachtet wird (siehe auch Kap. 4.4.3).

Die vorliegende Modellstudie zeigt, dass die entwickelte Route zur Synthese des Vorläufers **1.70** einer McMurry-Kaskade aus Indol- und Phenolbildung über eine benzyliche Oxidation verlässlich funktioniert. Die Verwendung eines Indol-Grundkörpers anstatt eines Pyrrols vereinfacht zwar die Synthese des Vorläufers, hat jedoch zur Folge, dass die Zyklisierungsprodukte **1.74a,b** kaum löslich sind. Zwar konnte gezeigt werden, dass die geplante McMurry-Kaskade die gewünschten Produkte **1.74a,b** bei Verwendung des  $\text{TiCl}_3/2 \text{ C}_8\text{K}$ -Systems in DME liefert, allerdings ließ sich wegen der geringen Löslichkeit keine definitive Aussage zur Reaktionsausbeute machen. Daher wurde die Synthese eines weiteren Modells vorgenommen.

#### 4.3.3. Benzol-basiertes Modell

Die zuvor entwickelte Reaktionsfolge konnte in sehr ähnlicher Form zur Synthese von **1.81** verwendet werden. Suzuki-Kreuzkupplung von kommerziell erhältlichem 2-Brombenzaldehyd mit Boratkomplex **1.72** liefert mit nur 1 mol% Katalysator das Kreuz-

kupplungsprodukt **1.76**. Die aus 9-BBN entstandenen Nebenprodukte konnten jedoch nicht vollständig säulenchromatographisch abgetrennt werden. Nach der Addition des Dianions von **1.65** war dies jedoch einfach möglich. Für die Entschützung des Anilins stellte sich die Verwendung von Salzsäure in siedendem Methanol als vorteilhaft heraus. Oxidation der benzylichen CH<sub>2</sub>-Gruppe mit Chrom(VI)oxid in Essigsäure [45] liefert nach wässriger Aufarbeitung den Zyklisierungsvorläufer **1.81**.

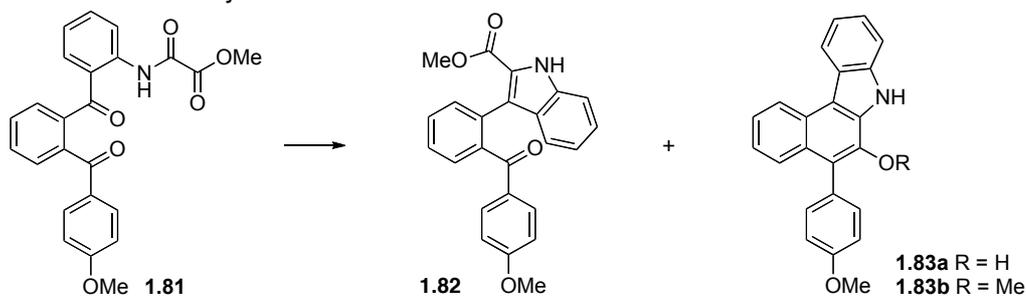


**Abbildung 17.** Benzol-basiertes Modell. Reagenzien und Bedingungen: [a] **1.72**, Pd(OAc)<sub>2</sub> (1 mol%), S-Phos (2 mol%), DMF/THF, 110 °C; [b] (i) **1.65**, MeLi, THF, -78 °C, 15 min; (ii) *t*-BuLi, -78 °C, 1 h; (iii) **1.76**, -78 °C, 63 % über 2 Stufen; [c] TPAP (5 mol%), NMO, MS 3 Å, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 88 %; [d] HCl wässr. (2 M), EtOH, Rückfluss, quant.; [e] MeO<sub>2</sub>CCOCl, Py, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -20 °C, 93 %; [f] CrO<sub>3</sub>, HOAc, RT 93 %; [g] siehe Text.

Damit konnte erneut die McMurry-Kaskade untersucht werden (siehe Tabelle 6). Die Verwendung der „Instant-Methode“ (Eintrag 1) führte allerdings hauptsächlich zur Zersetzung; das gewünschte Produkt konnte nur in Spuren isoliert werden. TiCl<sub>3</sub> in Kombination mit C<sub>8</sub>K (Methode A) führte zur Bildung der doppelt zyklisierten Produkte **1.83a** und **b**. Wie zuvor konnte das einfach zyklisierte Intermediat isoliert werden, wenn die Reaktion nach kurzer Zeit abgebrochen wurde (Eintrag 2). Längere Reaktionszeiten bzw. die Verwendung von 25 Äquivalenten TiCl<sub>3</sub> führten zu vollständigem Umsatz des Intermediats **1.82**, wobei die Zyklisierungsprodukte **1.83a,b** in 45 bzw. 54 % Ausbeute isoliert wurden (Eintrag 3 und 4). Langsame Zugabe des Substrats mittels Spritzenpumpe über 4.3 h zur siedenden Reaktionslösung, um eventuelle intermolekulare Reaktionen zu unterdrücken, brachte keine Verbesserung (Eintrag 5). Das gebildete Intermediat wurde nicht vollständig

umgesetzt und die Massenbilanz der Reaktion nicht verbessert. Insgesamt ist ein sehr starker Einfluss der Lösungsmittelqualität zu beobachten. Wurde nicht frisch destilliertes DME verwendet, so sanken die Ausbeuten, das Primärprodukt **1.82** wurde nicht vollständig umgesetzt, und der Anteil der Methyletherspaltung stieg.

**Tabelle 6.** McMurry-Kaskade von **1.81**.



| Eintrag | Bedingungen <sup>a</sup>   | <b>1.82</b> | <b>1.83 (a:b)</b>   |
|---------|--|-------------|---------------------|
| 1       | <b>B</b> : 20 Äq. TiCl <sub>3</sub> , 0.03 M, 35 min             | -           | < 10 % <sup>b</sup> |
| 2       | <b>A</b> : 15 Äq. TiCl <sub>3</sub> , 0.01 M, 25 min             | 70 %        | 3 % <sup>c</sup>    |
| 3       | <b>A</b> : 25 Äq. TiCl <sub>3</sub> , 0.01 M, 40 min             | -           | 54 % (9:1)          |
| 4       | <b>A</b> : 15 Äq. TiCl <sub>3</sub> , 0.01 M, 1.5 h              | -           | 45 % (2:1)          |
| 5       | <b>A</b> <sup>d</sup> : 15 Äq. TiCl <sub>3</sub> , 0.01 M, 4.8 h | 20 %        | 37 % (7:3)          |

<sup>a</sup> Methode **A** (2-stufiges Verfahren): TiCl<sub>3</sub>/C<sub>8</sub>K = 1:2 (Äq. TiCl<sub>3</sub> angegeben), DME, Rückfluss; Methode **B** („Instant-Methode“): TiCl<sub>3</sub>:Zn = 1:2 (Äq. TiCl<sub>3</sub> angegeben), DME, Rückfluss; <sup>b</sup> Zersetzung, nur Spuren von **1.83b** isoliert; <sup>c</sup> Mischung aus **1.83a** und **b**; <sup>d</sup> Zugabe des Substrats über 4.3 h.

#### 4.3.4. Zusammenfassung

Mit diesen Modellstudien konnte gezeigt werden, dass annelierte Carbazolderivate über eine Kaskade titaninduzierter Carbonylkupplungen zugänglich sind. Die zunächst geringen und schwer reproduzierbaren Ausbeuten des Indol-basierten Modells **1.70** können auf die durch Helixbildung hervorgerufene schlechte Löslichkeit der Produkte **1.74a,b** und die damit verbundenen Probleme bei der Reinigung zurückgeführt werden. Durch Vermeidung dieser Helixbildung bei der Zyklisierung von **1.81** (Benzol-basiertes Modell) wurden mit der TiCl<sub>3</sub>/2 C<sub>8</sub>K-Kombination die doppelt zyklisierten Produkte **1.83a,b** in 45 bzw. 54 % Ausbeute erhalten. Um vollständigen Umsatz des Intermediats **1.82** bei kurzen Reaktionszeiten zu erreichen, war allerdings die Verwendung eines großen Überschusses an Reagenz (15–25 Äquivalente TiCl<sub>3</sub>) notwendig. Bei allen Reaktionen wurde die teilweise Entschützung des gebildeten Methylethers beobachtet. Spuren von Feuchtigkeit führten zu langen

Reaktionszeiten, unvollständigem Umsatz des Intermediats sowie vermehrter Entschützung des Methylethers und zur Bildung von Nebenprodukten. Die präparativ weniger aufwendige „Instant-Methode“ führte in den meisten Fällen zur Zersetzung des Substrats und ist daher für die angestrebte Kaskaden-Reaktion ungeeignet.

Ein Vergleich dieser McMurry-Kaskade, die in einem Schritt einen vergleichbaren Grundkörper wie jenen der Dictyodendrine liefert (ca. 50 % Ausbeute, Tabelle 6), mit der bekannten zweistufigen Synthese von **1.1** (56–75 % Ausbeute über 2 Stufen, Abb. 2) bestätigt, dass beide Wege vergleichbar sind. Die Modellstudien zeigten leider auch, dass die Synthese der Zyklisierungsvorläufer langwierig und ebenfalls linear ist und daher dieser neue Syntheseweg nicht mit der bekannten Synthese von **1.1** [19] konkurrieren kann. Der Versuch einer erneuten Totalsynthese der Dictyodendrine wurde aus diesem Grund nicht unternommen.

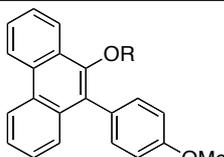
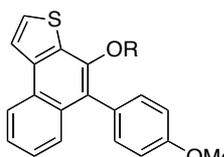
#### **4.4. Zyklisierung von Carbonsäurederivaten – Neue Substrate für titaninduzierte reduktive C–C-Knüpfungen**

In Kap. 4.2 wurde gezeigt, dass sowohl 2,2'-Biaryl-Ketoester als auch Heteroaryl-Ketoester zu annelierten Phenolen gekuppelt werden können. Ebenso sind andere Carbonsäurederivate bereits erfolgreich zur Heterozyklensynthese eingesetzt worden (siehe Einleitung). So stellte sich nun die Frage, ob auch Amide, Carbonsäuren oder andere Carbonsäurederivate mit der hier beschriebenen Synthese substituierter Phenanthrene [46–48] kompatibel sind. Besonders interessant erschien dabei die Zyklisierung von Phthalimidderivaten wie **1.38** und **1.39**, da das gebildete tetrazyklische Lactam den Grundkörper einer größeren Klasse von Naturstoffen [49, 50] bildet.

##### *4.4.1. Ketoester versus Ketosäuren als Substrate*

Die Carbonsäuren **1.42** und **1.45** reagierten wie die entsprechenden Ester **1.32** und **1.33** sowohl mit  $\text{TiCl}_3/2 \text{ C}_8\text{K}$  als auch unter den Bedingungen der „Instant-Methode“ mit vergleichbaren Ausbeuten zu den Phenolen **1.49a** bzw. **1.50a** (siehe Tabelle 7). Dies ist die erste titaninduzierte Kupplung einer Carbonsäure mit einem Keton. Da bisher unter den Reaktionsbedingungen ohnehin die Entschützung der gebildeten Phenolether beobachtet wurde, erscheint die Verwendung von Ketosäuren zur Synthese von 9-Phenanthrenol-Derivaten [48] als sinnvolle Alternative.

**Tabelle 7.** Kupplung von Ketosäuren<sup>a</sup>

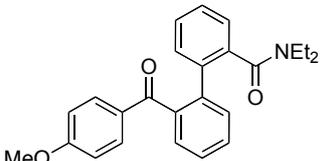
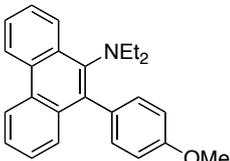
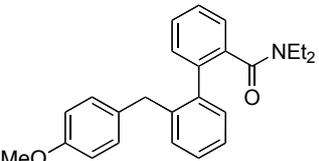
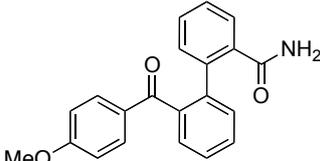
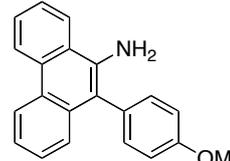
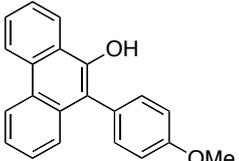
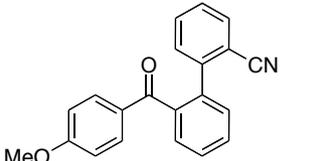
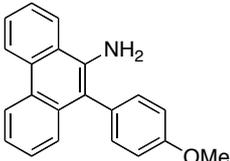
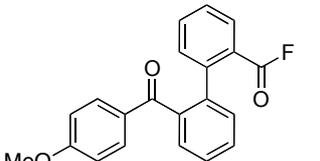
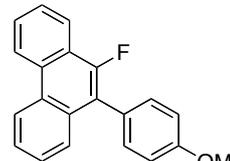
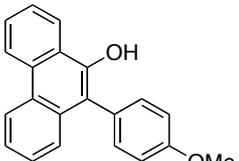
| Eintrag | Startmaterial              | Produkt   | Methode A    | Methode B            |
|---------|----------------------------|---|--------------|----------------------|
| 1       | Ethylester<br><b>1.32</b>  |  | 92 % (R = H) | 83 % (H:Et = 9.4:1)  |
| 2       | Säure<br><b>1.42</b>       | <b>1.49</b>   | 89 % (R = H) | 86 % (R = H)         |
| 3       | Methylester<br><b>1.33</b> |  | -            | 85 % (H: Me = 1:2.5) |
| 5       | Säure<br><b>1.45</b>       | <b>1.50</b>   | -            | 85 % (R = H)         |

<sup>a</sup> Methode **A**: 15 Äq. TiCl<sub>3</sub>, 30 Äq. C<sub>8</sub>K, DME, 0.01 M, Rückfluss; Methode **B**: 15 Äq. TiCl<sub>3</sub>, 30 Äq. Zn, DME, 0.01 M, Rückfluss.

#### 4.4.2. Carbonsäurederivate

Im Falle von Amidien ist das Reaktionsverhalten differenzierter. Zunächst musste die übliche Aufarbeitung modifiziert werden: Die gebildeten Aminophenanthrene stellen gute Liganden für das Lewis-saure Titan dar, so dass nach Filtration des Reaktionsgemisch und säulenchromatographischer Reinigung des Rohprodukts die gewünschten Verbindungen nur in geringen, nicht reproduzierbaren Ausbeuten erhalten wurden. Daher wurde nach Filtration durch ein Celite®-Polster und Waschen mit THF das Filtrat mit ges. Na<sub>4</sub>EDTA-Lösung gerührt, um die verbleibenden Titansalze zu komplexieren [11]. Damit konnten die zyklisierten Produkte in reproduzierbaren Ausbeuten isoliert werden. Im Fall von Diethylamid **1.36** wurde das Zyklisierungsprodukt **1.84** jedoch nur in geringen Ausbeuten (< 10 %) isoliert (Tabelle 8, Eintrag 1). Das Hauptprodukt stellte das reduzierte Startmaterial **1.85** dar. Das primäre Amid **1.43** reagierte mit 58 % Ausbeute zum Anilinderivat **1.86** (Eintrag 2). Als Nebenprodukt wurde in diesem Fall 9-Phenanthrenol **1.49a** beobachtet. Die unterschiedliche Reaktivität der beiden Amide **1.36** und **1.43** wird durch die sterische Hinderung im Fall von **1.36** begründet. Interessanterweise lieferte jedoch Nitril **1.37** unter den selben Reaktionsbedingungen 9-Aminophenanthren **1.86** in 90 % Ausbeute (Eintrag 3). Dies ist das erste Beispiel für eine Partizipation von Nitrilen in titaninduzierten Kupplungsreaktionen [51].

Tabelle 8. Kupplung von Carbonsäurederivaten<sup>a</sup>

| Eintrag | Startmaterial  | Produkt  | Nebenprodukt  |
|---------|--|--|---|
| 1       |  <p><b>1.36</b><br/>Methode B<sup>b</sup></p>   |  <p><b>1.84</b><br/>&lt; 8 %<sup>c</sup></p> |  <p><b>1.85</b><br/>&lt; 50 %<sup>c</sup></p>  |
| 2       |  <p><b>1.43</b><br/>Methode B<sup>b</sup></p>   |  <p><b>1.86</b><br/>58 %</p>                 |  <p><b>1.49a</b><br/>&lt; 12 %<sup>c</sup></p> |
| 3       |  <p><b>1.37</b><br/>Methode B<sup>b</sup></p>  |  <p><b>1.86</b><br/>90 %</p>                |   |
| 4       | Methode A ( <b>1.38</b> , R = PMP)   | 86 % ( <b>1.87</b> )   |   |
| 5       | Methode A ( <b>1.39</b> , R = H)   | - <sup>e</sup>   |   |
| 6       |  <p><b>1.44</b><br/>Methode A<sup>d</sup></p> |  <p><b>1.89</b><br/>-</p>                  |  <p><b>1.49a</b><br/>85 %</p>                |
| 7       | Methode B <sup>d</sup>   | -  | 90 %  |

<sup>a</sup> Methode A: 15 Äq. TiCl<sub>3</sub>, 30 Äq. C<sub>8</sub>K, DME, 0.01 M, Rückfluss; Methode B: 15 Äq. TiCl<sub>3</sub>, 30 Äq. Zn, DME, 0.01 M, Rückfluss; <sup>b</sup> Aufarbeitung mit EDTA; <sup>c</sup> verunreinigt; <sup>d</sup> Substrat durch azeotrope Destillation mit Toluol getrocknet; <sup>e</sup> Zersetzung.

Phthalimid **1.38** reagierte mit 86 % Ausbeute zum tetrazyklischen Lactam **1.87** (Eintrag 4). Die Kristallstruktur von **1.87** ist in Abb. 18 dargestellt. Dieser Tetrazyklus stellt das Grundgerüst der Aristolactame [49] dar. Die Sequenz aus Suzuki-Kreuzkupplung und titaninduzierter Kupplung eines Phthalimids könnte einen schnellen, konvergenten Zugang zu dieser Naturstoff-Familie bieten. Jedoch sind fast alle Aristolactame an der 10-Position des Phenanthrens unsubstituiert. Alle Versuche, Aldehyd **1.39** zu zyklisieren (Eintrag 5), haben lediglich zu Zersetzung des Substrats geführt, so dass eine Synthese der Aristolactame nach dieser Methode nicht möglich erscheint.

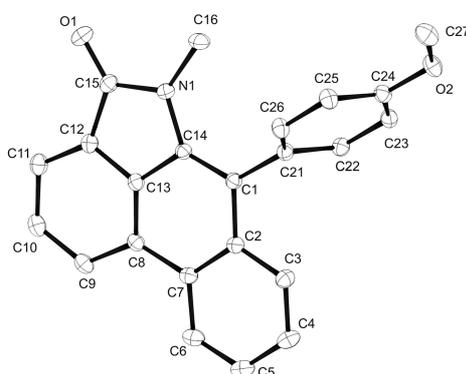


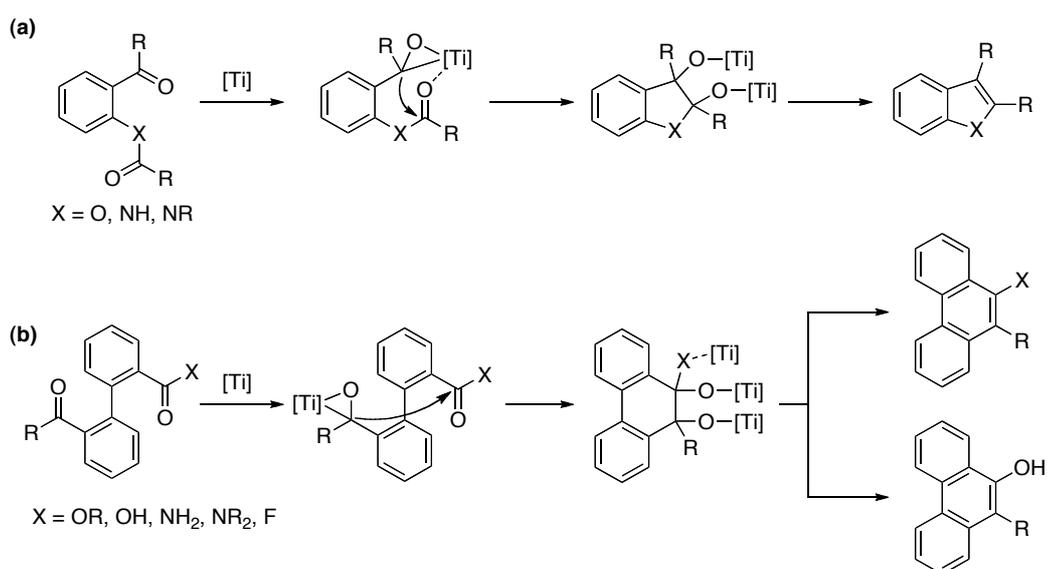
Abbildung 18. Kristallstruktur von **1.87**.

Eine weitere interessante Substratklasse sind Säurehalogenide, die zu 9-halogenierten Phenanthrenderivaten führen würden. Um eine eventuelle Hydrolyse des Säurefluorids unter den Reaktionsbedingungen zu vermeiden, wurde Säurefluorid **1.44** vor der Reaktion durch azeotrope Destillation mit Toluol im Hochvakuum getrocknet. Trotz aller Vorkehrungen konnte jedoch nur 9-Phenanthrol **1.49a** in ca. 90 % Ausbeute isoliert werden (Eintrag 6 und 7).

#### 4.4.3. Diskussion

Die beobachtete Produktverteilung bei der Zyklisierung von Amid **1.43** und Säurefluorid **1.44**, sowie die in allen Versuchen beobachtete Spaltung der gebildeten Arylether lassen sich mit dem mechanistischen Bild der McMurry-Reaktion in Einklang bringen. Im Gegensatz zur Dimerisierung von Ketonen und Aldehyden, die im Allgemeinen nach einer Einelektronenreduktion durch Dimerisierung der gebildeten Ketylradikale reagieren, kommt es bei Ketoester- und Ketoamid-Reaktionen zu keiner Reduktion der Ester- bzw. Amidfunktionalität. Nach zwei aufeinander folgenden Einelektronenreduktionen des

Ketons zum Carbonyldianion greift dieses das benachbarte Elektrophil an (Abb. 19). Im Fall der Reaktion von *ortho*-Acylamiden und -estern sind Nukleophil und Elektrophil in direkter Nachbarschaft, so dass die gewünschte Reaktion sehr schnell erfolgt. Damit lassen sich die in der Literatur beschriebenen Selektivitäten und die Robustheit der titaninduzierten Heterozyklensynthesen erklären (siehe Abb. 19a). Indolsynthesen unter Verwendung der „Instant-Methode“ konnten sogar in polaren Lösungsmitteln wie DMF und Acetonitril durchgeführt werden [11].



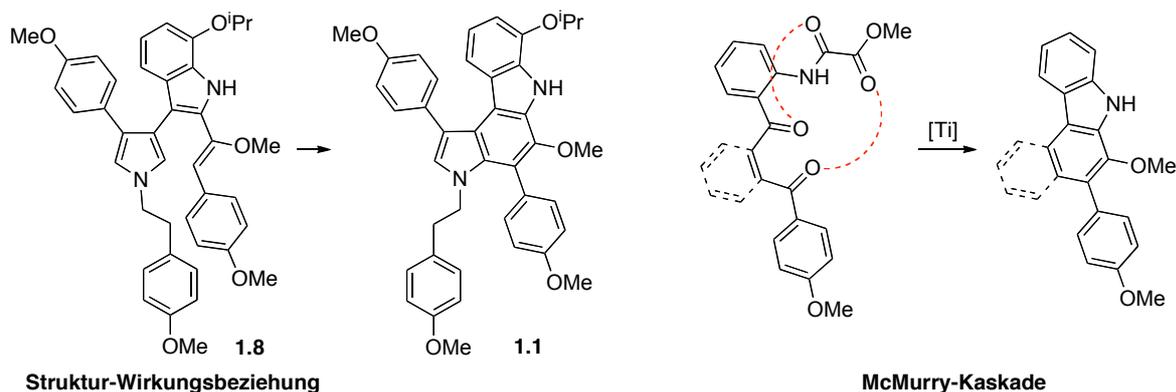
**Abbildung 19.** Mechanistische Überlegungen zur beobachteten Produktverteilung bei der Zyklisierung von 2,2'-Ketoestern und deren Derivaten.

Im Fall der Zyklisierung von 2,2'-Biarylketoestern und deren Derivaten (Abb. 19b) sind die Reaktionspartner nicht in unmittelbarer räumlicher Nähe. Die Biarylachse verleiht zusätzliche Flexibilität: Der Abstand der Reaktionspartner zueinander ist größer, die Reaktionspartner sind nicht, wie bei den *ortho*-substituierten Aromaten, bereits in einer Ebene fixiert und die Dipole der Carbonylgruppen führen zu einer ungünstigen Konformation. Diese zusätzlichen Freiheitsgrade des Systems erklären sowohl die Bildung von Nebenprodukten als auch die Empfindlichkeit gegenüber der Lösungsmittelqualität. Ähnliche Beobachtungen hat schon McMurry in den ersten Arbeiten zur Zyklisierung aliphatischer Ketoester gemacht. Im Vergleich mit der Zyklisierung von Ketonen und Aldehyden, die unabhängig von Ringgröße und Reaktionsbedingungen in guten Ausbeuten reagieren, werden Ketoester als sensible Substrate bezeichnet, die gründlich optimierte Reaktionsbedingungen benötigen und nicht für alle Ringgrößen erfolgreich verlaufen [5, 8c].

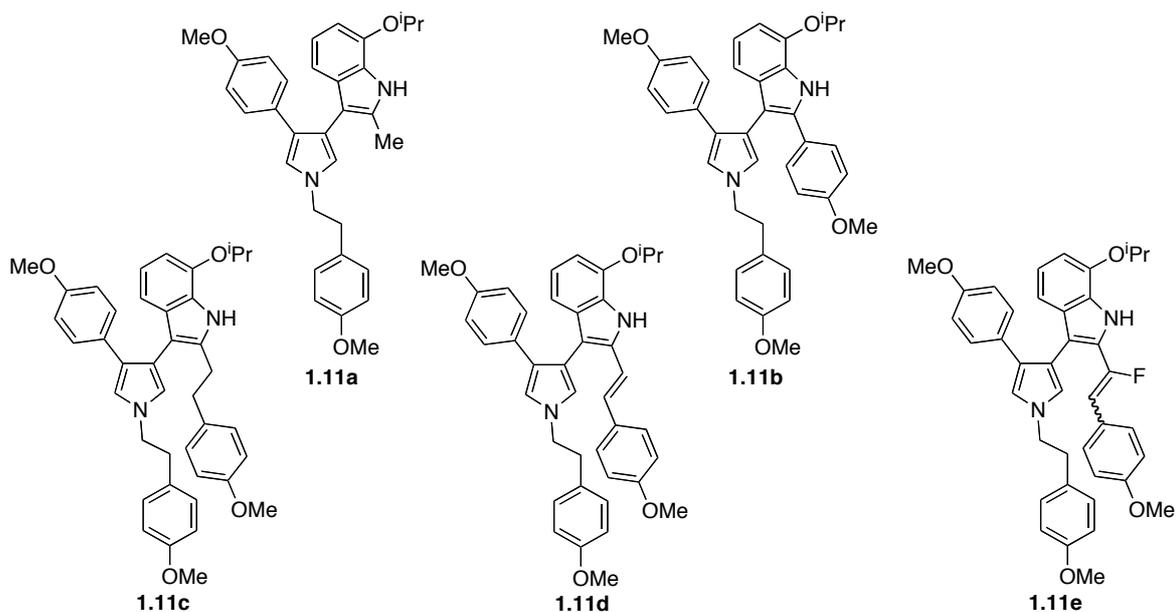
Die beobachtete Spaltung der Enolether bei der Zyklisierung von Ketoestern scheint nicht nach der Zyklisierung zu erfolgen, sondern auf der Stufe des intermediären Pinakolats. Dieses ist zugleich ein Halbacetal, das unter den Lewis-sauren Reaktionsbedingungen gespalten wird. Ein ähnliches Bild bietet sich auch bei der Reaktion von Amid **1.43** bzw. Säurefluorid **1.44**. In beiden Fällen wird teilweise bzw. ausschließlich die Bildung von Phenanthrenol **1.49a** beobachtet, was wiederum durch Konkurrenz bei der Eliminierung des Pinakolats erklärt werden kann.

## 5. Zusammenfassung

Die Dictyodendrine A–E [17] sind potente Telomerase-Inhibitoren und damit eine mögliche Leitstruktur für die Krebsforschung [18]. Für die Dictyodendrine B, C und E wurde bereits eine Totalsynthese, die über ein gemeinsames Pyrrolo[2,3-*c*]carbazol-Intermediat (**1.1**) verläuft, entwickelt [19,20]. Diese Synthese (Abb. 3) gab Anlass, einige interessante Aspekte genauer zu untersuchen. Zum einen wurden von dem in ersten biologischen Tests auffälligen Indol **1.8** Derivate für die Erstellung einer Struktur-Wirkungsbeziehung hergestellt. Zum anderen befasst sich die vorliegende Arbeit mit einer alternativen Synthese von Carbazolderivat **1.1** die über eine Kaskade titaninduzierter Carbonylkuppungen zwei der vier Ringe von **1.1** in einem Schritt aufbaut (siehe Abb. 20).



**Abbildung 20.** Dictyodendrin-Intermediat **1.1**: biologisch interessanter Vorläufer **1.8** und schematische Darstellung der McMurry-Kaskade zum Aufbau von **1.1**.

Abbildung 21. Derivate von Indol **1.8**.

Von dem, in ersten biologischen Test interessant erscheinenden Indol **1.8** wurden fünf Derivate (**1.11a–e**) zur Evaluierung der biologischen Aktivität hergestellt, wobei die den labilen Enolether enthaltende Seitenkette variiert wurde (siehe Abb. 21). Die Ergebnisse dieser Test sind noch ausständig und werden an anderer Stelle diskutiert werden.

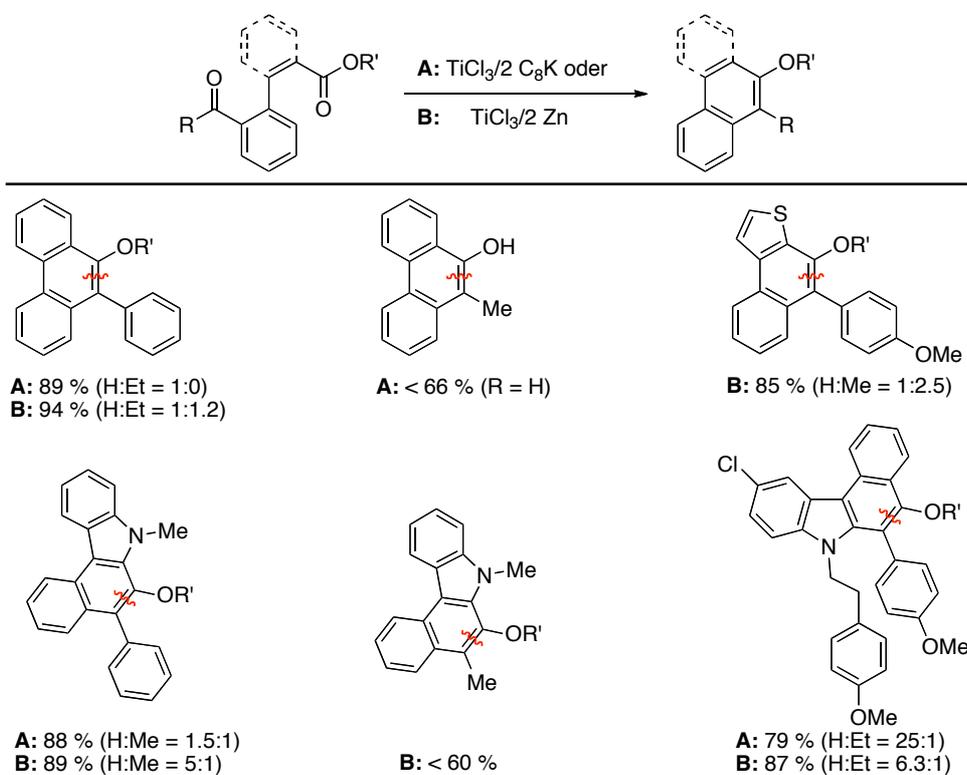


Abbildung 22. Ausgewählte Beispiele für die Zyklisierung von 2,2'-Biarlyketoestern.

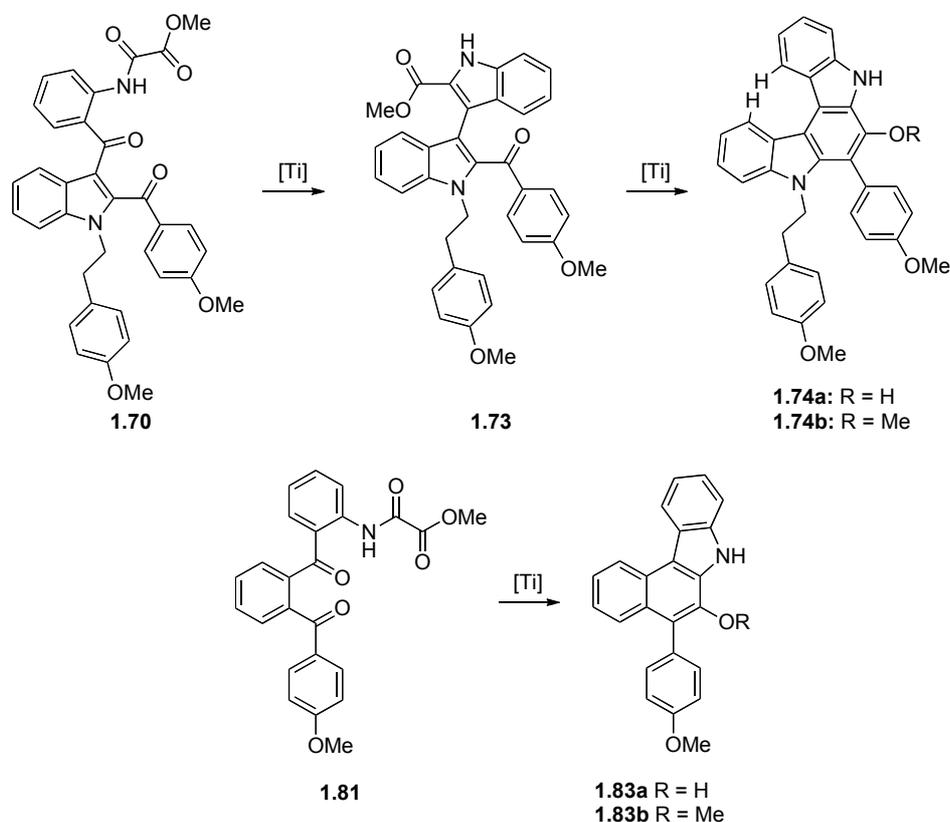
Für die Entwicklung einer McMurry-Kaskade (Abb. 20 rechts) wurde zunächst der zweite, undokumentierte Teilschritt – die titaninduzierte Zyklisierung von 2,2'-Biarylketonestern zu Phenolen – untersucht. Zu diesem Zweck wurde eine Reihe geeigneter Substrate durch Suzuki-Kreuzkupplung dargestellt und mit niedervalentem Titan, nach Standardmethoden umgesetzt (Abb. 22). Alle Substrate reagierten in guten Ausbeuten, wobei jedoch stets die teilweise bis vollständige Spaltung der gebildeten Ether beobachtet wurde. Voraussetzung für saubere Reaktionen war die Verwendung aromatischer Ketone.

**Tabelle 9.** Kupplung von Carbonsäurederivaten.

| Eintrag | Startmaterial          | Produkt | Methode A    | Methode B           |
|---------|------------------------|---------|--------------|---------------------|
| 1       | X = COOEt              |         | 92 % (R = H) | 83 % (H:Et = 9.4:1) |
| 2       | X = COOH               |         | 89 % (R = H) | 86 % (R = H)        |
| 3       | X = COF                |         | 85 % (R = H) | 90 % (R = H)        |
| 4       | X = CONEt <sub>2</sub> |         | -            | <8 % (R = Et)       |
| 5       | X = CONH <sub>2</sub>  |         | -            | 58 % (R = H)        |
| 6       | X = CN                 |         | -            | 90 % (R = H)        |
| 7       | X = Phthalimid         |         | 86 %         | -                   |

Es konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass neben 2,2'-Biarlyketoestern auch Ketosäuren, -Amide, -Nitrile und Phthalimide zyklisieren (Tabelle 9). Im Fall von Diethylamid **1.36** wurde das Produkt jedoch nur in 8 % Ausbeute neben dem reduzierten Startmaterial erhalten, während das primäre Amid **1.43** in 58 % das gewünschte Phenanthren-9-amin **1.86** lieferte. Nitril **1.37** bzw. Phthalimid **1.38** reagierten sauber mit 90 % bzw. 86 % Ausbeute zu den Zyklisierungsprodukten. Diese Versuche stellen die ersten erfolgreichen Umsetzung von Nitrilen bzw. Phthalimiden mit niedervalentem Titan dar. Säurefluorid

**1.44** reagierte mit  $\text{TiCl}_3/2 \text{ C}_8\text{K}$  zu Phenol **1.49a**. Alle Versuche unterstreichen die Annahme, dass die Spaltung der gebildeten Ether während der Reaktion auf der Stufe der intermediär gebildeten Pinakolate erfolgt (siehe Abb. 19).



**Abbildung 23.** McMurry-Kaskade.

Nach der erfolgreichen Zyklisierung von 2,2'-Biarylketooestern zu Phenolen wurde versucht, die Indol- und Phenol-Synthese in einer Kaskadenreaktion zu vereinen (siehe Abb. 20). Ein erstes Modell **1.70** wurde ausgehend von Indol-2-carbaldehyd in 7 Stufen hergestellt. Dieses reagierte mit niedervalentem Titan zum intermediären 2,2'-Bisindol-Ketoester **1.73** (Abb. 23 oben). Der erhaltene Ketoester konnte unter den selben Reaktionsbedingungen zu den doppelt zyklisierten Produkten **1.74a** und **b** umgesetzt werden. Diese wurden jedoch nur in 22 % Ausbeute isoliert, was auf die schlechte Löslichkeit der Produkte **1.74a,b** zurückgeht. Der annelierte Benzolring bewirkte die Bildung einer Helix (siehe Abb. 16). Eine zweite Modellverbindung **1.81** (Abb. 23 unten), welche nicht zur Helixbildung neigt, wurde in ähnlicher Weise hergestellt. In diesem Fall konnten die doppelt zyklisierten Produkte **1.83a,b** in 45 bis 54 % Ausbeute isoliert werden. Die entwickelte Kaskade lieferte in einer Stufe einen den Dictyodendrin ähnlichen Grundkörper in

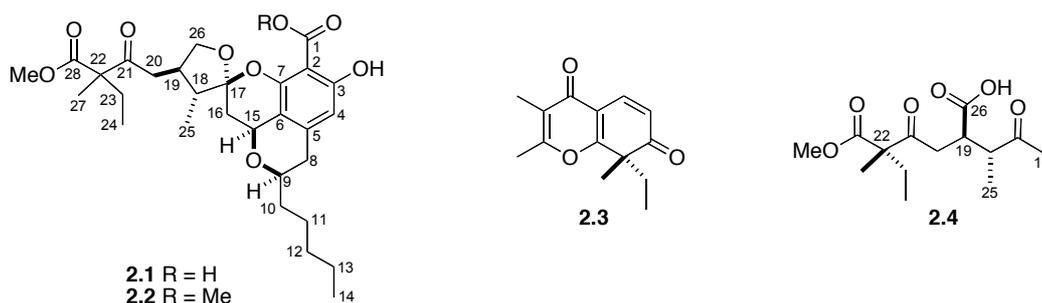
Ausbeuten, die mit der bekannten zweistufigen Synthese [19, 20] vergleichbar sind. Die Darstellung der Zyklisierungsvorläufer (**1.70** und **1.81**) war jedoch langwierig und linear, so dass von der erneuten Synthese von **1.1** abgesehen wurde.

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die titaninduzierte reduktive Kupplung von Ketoestern und -amiden nicht auf die Bildung von fünfgliedrigen Heterozyklen beschränkt ist, sondern dass aus 2,2-Biarylketooestern carbozyklische Aromaten aufgebaut werden können. Die Reaktion erlaubt es, auch andere Carbonsäurederivate umzusetzen. Besonders erwähnenswert sind dabei die Zyklisierung eines Nitrils und eines Phthalimids die in sehr hohen Ausbeuten die gewünschten Phenanthrenderivate lieferten. Überdies konnte diese Ketoester-Zyklisierung mit der bekannten Indolsynthese in einer Kaskade vereinigt werden, die den Aufbau von Carbazolderivaten wie z.B. den Grundkörper der Dictyodendrine erlaubt.

# Studien zur Totalsynthese von Berkelsäure

## 1. Einleitung

Berkeley Pit Lake [71] in Butte (Montana, USA) ist eine über 450 m tiefe, mit Grundwasser gefüllte, ehemalige Kupfermine am Oberlauf des Columbia Rivers. Das sich in der Mine sammelnde Grundwasser des umliegenden Bergbaugesbiets ist reich an Mineralien. Dies führte zu einer Anreicherung von Arsen, Kupfer, Cadmium, Cobalt, Eisen, Mangan, Zink und anderen Schwermetallsalzen sowie einem pH-Wert von 2.5 [72]. Daraus ergibt sich zusammen mit anderen Folgen des Bergbaus ein massives Umweltproblem für die Region. Es wird nun im größten Projekt zur Beseitigung von Umweltschäden der USA (EPA superfund site) versucht, diese einzudämmen. An diese unwirtliche Umgebung haben sich jedoch Mikroorganismen [73], so genannte Extremophile, [74] angepasst und sind eine ungewöhnliche Quelle für biologisch aktive Naturstoffe [75, 76] geworden.

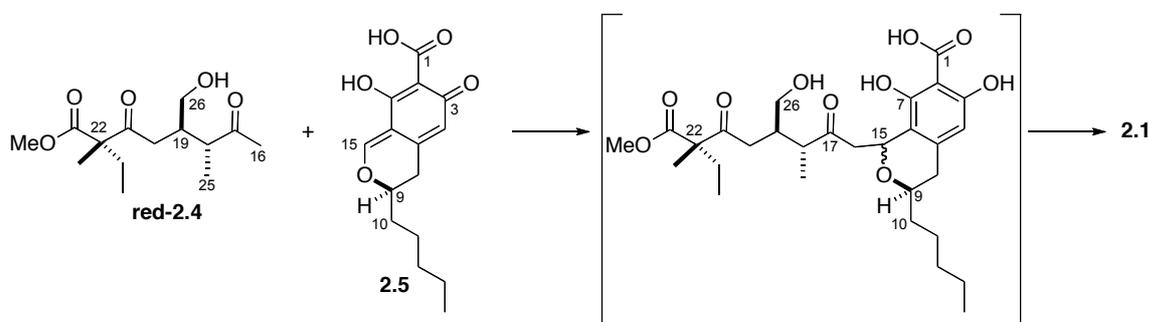


**Abbildung 24.** Vorgeschlagene Struktur von Berkelsäure (**2.1**) sowie Strukturen von Spiciferon A (**2.3**) und Spiciferin (**2.4**).

Berkelsäure (Engl.: berkelic acid, **2.1**) wurde 2006 von Stierle et al. zusammen mit dem bekannten Naturstoff Spiciferon A (**2.3**) aus einer im Oberflächenwasser von Berkeley Pit Lake vorkommenden *Penicillium*-Art isoliert [76]. Die Struktur von **2.1** wurde durch NMR- und massenspektroskopische Analysen von **2.1** sowie des Methylester **2.2** aufgeklärt. Die relative Stereochemie dieses ungewöhnlichen tetrazyklischen Spiroketal wurde durch NOE-Differenzspektroskopie bestimmt. Dabei ist die in der Publikation gewählte Bezeichnung der geminalen Protonen H16eq und H16ax, die für die auf NOE-Experimen-

ten basierende Bestimmung der Konfiguration von C17 entscheidend ist, nicht konsistent<sup>1</sup>, so dass an der vorgeschlagenen Stereostruktur von **2.1** gezweifelt werden musste. Die relative Konfiguration des quaternären Stereozentrums C22 sowie die absolute Stereochemie von **2.1** sind nicht bekannt.

Interessant ist der gemeinsam mit **2.1** isolierte Naturstoff Spiciferon A (**2.3**). Dieser wurde zusammen mit einigen Derivaten (unter anderem **2.4**) aus *Cochliobolus spicifer* isoliert. Die absolute Stereochemie [77] von **2.3** und **2.4** ist durch Kristallstruktur- und Mosher-Analysen von Abbauprodukten bekannt, ebenso deren gemeinsame Biosynthese [78]. Spiciferin (**2.4**) ähnelt sehr stark der C16–C28 Einheit der Berkelsäure (**2.1**) (siehe Abb. 24 und 25).



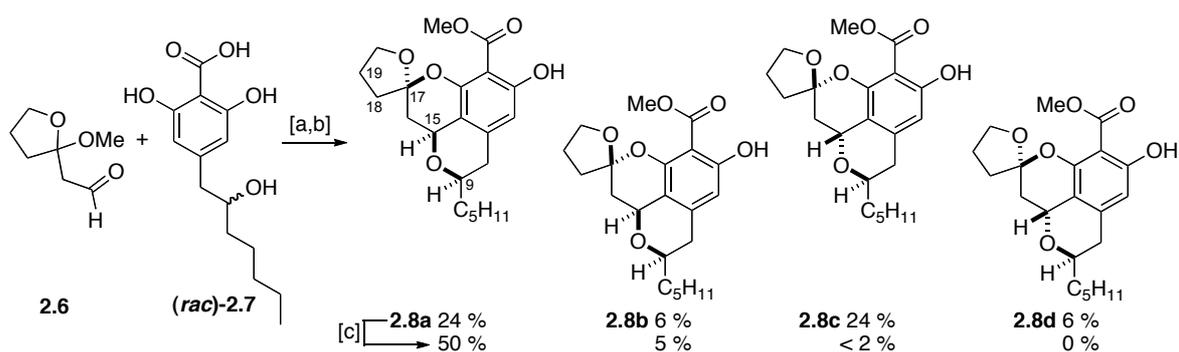
**Abbildung 25.** Formale Synthese von **2.1** durch Addition einer reduzierten Form von **2.4** an Pulvillorsäure (**2.5**) und thermodynamische Acetalbildung, sowie die sich daraus ergebende relative Stereochemie an C22 und absolute Konfiguration von **2.1**.

Auch der aromatische Teil von **2.1** (C1–C15) hat Ähnlichkeiten mit einem bereits bekannten Naturstoff, der Pulvillorsäure (**2.5**) [79]. Man kann sich die Synthese von **2.1** formal als Addition einer an C26 reduzierten Form von **2.4** an **2.5**, gefolgt von einer Acetalisierung unter Gleichgewichtsbedingungen, vorstellen. Schenkt man dieser formalen Synthese Glauben, so stimmen alle durch die Startmaterialien definierten Stereozentren mit der vorgeschlagenen relativen Konfiguration von **2.1** überein. Die gebildeten Stereozentren C15 und C17 wären durch ein thermodynamisches Gleichgewicht bestimmt, was aufgrund des aciden pH-Werts bei der Naturstoffisolierung sowie der im Naturstoff vorhandenen

<sup>1</sup> Die geminalen Protonen an C16 wurden als axial und äquatorial bezeichnet und mit  $\alpha$  und  $\beta$  beschriftet. Diese Bezeichnungen wurden jedoch nicht einheitlich verwendet, so dass in der Publikation zumindest ein Schreibfehler vorliegt. Die Bestimmung der Konfiguration des Spiroketal (C17) erfolgte über NOE-Differenzspektroskopie durch Einstrahlung auf Me25. Dabei wurde ein NOE mit dem als „equatorial H16 $\alpha$ “ bezeichneten Proton beschrieben, das laut Kopplungskonstante mit H15 ( $J = 12.4$  Hz) axial ist. Ein Dreiding-Modell von **2.1** würde darüber hinaus für diese Konfiguration an C17 einen NOE von Me25 mit beiden geminalen Protonen an C16 erwarten lassen.

Carbonsäure als nahe liegend erscheint. Damit wäre sowohl die relative Stereochemie an C22 als auch die absolute Stereochemie von **2.1** definiert.

Ein weiteres Argument für die Bildung eines thermodynamischen Produkts lieferte eine Modellstudie von Snider und Zhou [80], die während dieser Arbeit publiziert wurde. Diese Autoren konnten zeigen, dass eine Mischung der vier möglichen Diastereomere an C15 und C17 (**2.8a–d**), die nach einer säurekatalysierten Kondensation von Aldehyd **2.6** mit (*rac*)-**2.7** und anschließender Veresterung erhalten wurde, in Anwesenheit von TFA in CDCl<sub>3</sub> bevorzugt zu einem Isomer (**2.8a**) equilibriert, dessen Konfiguration der vorgeschlagenen Struktur von Berkelsäure entspricht (Abb. 26). Dies spricht für die Bildung des thermodynamischen stabilsten Acetals, wenn auch die Substituenten an C18 und C19 des Tetrahydrofurans in dieser Modellstudie fehlten (vgl. Abb. 27). Die übliche Argumentation, dass aufgrund einer doppelten anomeren Stabilisierung die *trans*-diaxiale Anordnung der Ringsauerstoffatome die thermodynamisch stabilste Konfiguration von [5,6]-Spiroketalen ergibt [81], ist im Fall von **2.1** schwierig. Der Dihydropyranring des [5,6]-Spiroketals ist durch die beiden annelierten Ringe konformativ fixiert und zum Teil planarisiert, so dass die bevorzugte Sesselkonformation nicht gebildet werden kann. Auch der sterische Einfluss von Substituenten in  $\alpha$ -Position der [5,6]-Spiroketale auf die Stabilität der Produkte ist nicht ohne weiteres vorhersehbar. Die Acidität des Naturstoffs und das stark saure Milieu der Isolierung sind die stärksten Argumente für die thermodynamisch stabilste Konfiguration des Spiroketals in **2.1**.



**Abbildung 26.** Modellstudie zur Synthese von **2.1** von Snider und Zhou; Ref. [80]. Reagenzien und Bedingungen: [a] Dowex 50WX8-400-H<sup>+</sup>, MeOH; [b] CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O; [c] 0.2 % TFA in CDCl<sub>3</sub>.

Berkelsäure erwies sich in biologischen Tests als aktiv gegen Eierstockkrebszellen der Linie OVCAR-3 (GI<sub>50</sub> = 91 nM) sowie als Inhibitor von Matrixmetalloproteinase-3 (MMP-3, GI<sub>50</sub> = 1.87  $\mu$ M) und Caspase-1 (GI<sub>50</sub> = 98  $\mu$ M) [76]. MMPs sind eine Familie

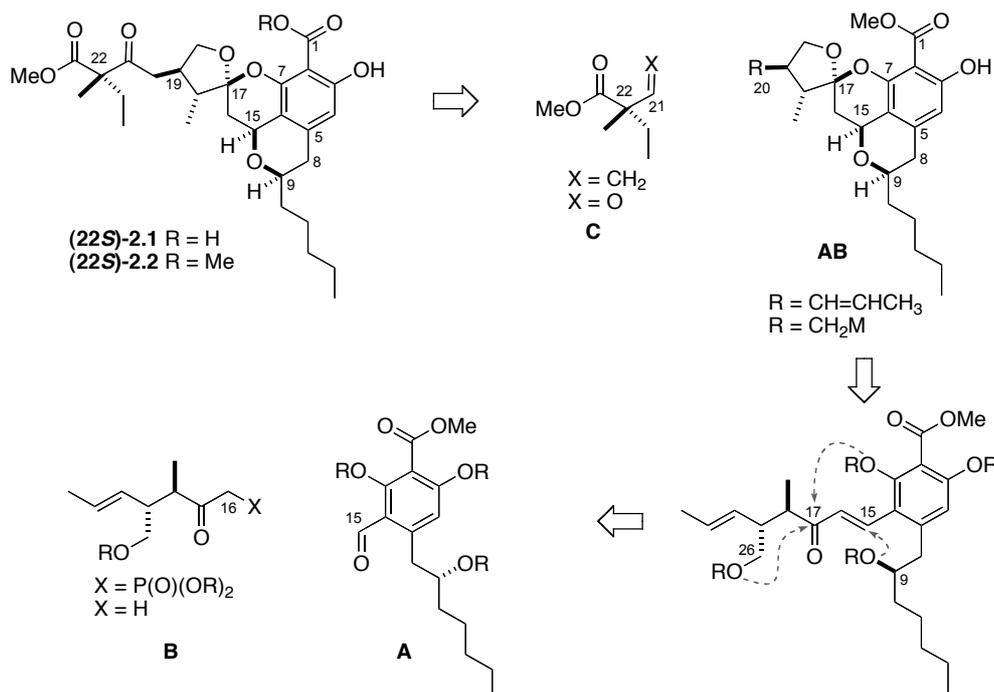
von zumindest 23 Zink-abhängigen Endopeptidasen, die bei der Selbstregulierung der extrazellulären Matrix sowie bei der Tumorbildung eine wichtige Rolle spielen. Sie stellen damit mögliche Targets für die Krebstherapie dar. Bisher wurden jedoch erst MMP-1, -2 und -7 als Targets validiert, während andere (MMP-3, -8, -9) als Antitargets – da Tumorfördernd – identifiziert wurden. Eine selektive Inhibierung einzelner MMPs scheint daher für eine erfolgreiche Krebstherapie entscheiden zu sein [82].

Die einzigartige Architektur von **2.1** sowie die bisher ungeklärte Stereochemie gaben Anlass, ein effizientes und konvergentes Synthesekonzept zu entwickeln. Dieses sollte in gleicher Weise Zugang zu Diastereomeren und dem Enantiomer von **2.1** bieten, um die Stereochemie aufzuklären, und in weitere Folge die einfache Herstellung von Derivaten zur Evaluierung der biologischen Eigenschaften zu ermöglichen.

## 2. Retrosynthetische Analyse

In der Einleitung wurde die formale Verwandtschaft von Berkelsäure (**2.1**) mit den Naturstoffen Spicifernin (**2.4**) und Pulvillorsäure (**2.5**) erläutert (Abb. 25). Nach diesen Überlegungen ergibt sich die (9*R*,15*S*,17*S*,18*R*,19*R*,22*S*)-Konfiguration als wahrscheinlichste Konfiguration von natürlichem **2.1** (dargestellt in Abb. 27). Dieses Enantiomer sowie das (22*R*)-Epimer sollten zunächst in Form der Methylester (**2.2**) hergestellt werden, um durch Vergleich der analytischen Daten die relative Stereochemie an C22 aufzuklären. Von Methylberkelat (**2.2**) sind nur die <sup>1</sup>H NMR-Daten bekannt. Der Einfluss des Methylesters auf die chemischen Verschiebungen der Seitenkette sollte jedoch vernachlässigbar sein, so dass auch ein Vergleich der NMR-Daten mit **2.1** möglich sein sollte. Mit der Spaltung des aromatischen Esters in Gegenwart des sterisch gehinderten aliphatischen Esters sollte die Totalsynthese von Berkelsäure (**2.1**) abgeschlossen werden.

Um einen einfachen und raschen Zugang zu beiden C22-Epimeren zu gewährleisten, erschien es vorteilhaft, die C21–C28 Seitenkette (Fragment **C**) erst am Ende der Synthese einzuführen. Die Verknüpfung der Fragmente **C** und **AB** könnte entweder über Kreuzmetathese gefolgt von Oxidation der Doppelbindung zum Keton oder durch Addition eines C20-Nukleophils an ein elektrophiles Synthon von Fragment **C** erfolgen.



**Abbildung 27.** Postulierte absolute Stereochemie von **2.1** sowie die geplante Retrosynthese.

Das tetrazyklische Grundgerüst **AB** sollte aus einem linearen Vorläufer durch eine spontan verlaufende 1,4-Addition des Alkohols an C9 an das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Keton gefolgt von Spiroacetalisierung gebildet werden. Wie in der Einleitung diskutiert, sollte **AB** dem thermodynamisch stabilsten Produkt entsprechen, so dass eine sauer katalysierte Equilibrierung zur gewünschten Konfiguration an C15 und C17 führen würde. Die lineare Ausgangsverbindung für die Zyklisierung könnte durch Olefinierung des aromatischen Aldehyds **A** mit dem polyketiden Segment **B** gebildet werden.

Daraus ergeben sich drei Fragmente (**A**, **B** und **C**) von ähnlicher Größe und Komplexität, die es erlauben sollten, die unterschiedlichen Diastereomere und Enantiomere von **2.2** in konvergenter Weise aufzubauen. Die letzte geplante Fragmentverknüpfung zwischen **AB** und **C** birgt jedoch sowohl im Fall der Kreuzmetathese als auch der Metallierung von **AB** einige Risiken. Die im Vergleich dazu „sicherere“ Variante der Umkehrung der Fragmentverknüpfung (**B** mit **C** gefolgt von **A**), würde allerdings zu einer längeren linearen Sequenz führen und mehrere Schutzgruppenmanipulationen erfordern, weshalb der in Abb. 27 gezeigte Weg eingeschlagen wurde.

### 3. Fragmentsynthesen

#### 3.1. Synthese von Fragment A

Fragment **A** sollte durch *ortho*-Formylierung eines Phenols [83] von Typ **D** zugänglich sein. Phenol **D** stellt einen synthetischen Vorläufer von Pulvillorsäure (**2.5**) dar. Sowohl die racemische als auch enantioselective Synthese von **2.5** sind beschrieben [79], so dass ein verlässlicher Zugang von **D** ausgehend von einem Resorcinderivat und einem chiralen Epoxid (**R**)-**2.9** gewährleistet sein sollte.

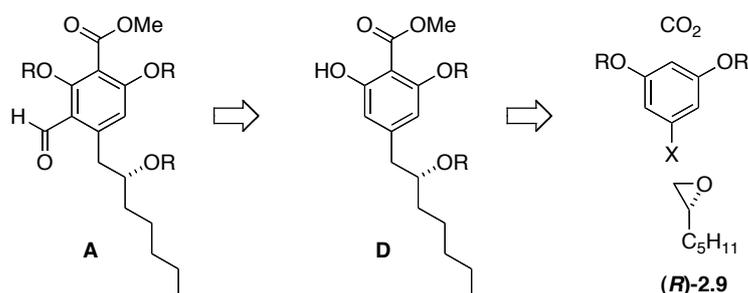


Abbildung 28. Retrosynthese von Fragment **A**.

In einem ersten Versuch wurde das durch kinetische hydrolytische Racemspaltung [84] hergestellte, literaturbekannte [85] Epoxid (**R**)-**2.9** mit einem aus 1-Brom-3,5-dimethoxybenzol (**2.10**) und *t*-BuLi hergestellten Lithiumreagenz geöffnet (Abb. 29). *ortho*-Lithierung [86] mit *n*-BuLi und TMEDA in Et<sub>2</sub>O bei Raumtemperatur lieferte nach Einleiten von CO<sub>2</sub> in die Reaktionslösung den Grundkörper von Fragment **A** in 72 % Ausbeute über zwei Stufen mit einem Enantiomerenüberschuss von 99 %. Alle Versuche, die beiden Methylether von **2.12** oder **2.11** zu spalten, scheiterten jedoch [87]. Über Probleme bei der Entschützung von Dimethoxybenzolderivaten berichteten auch bereits Bullimore et al. [79a] in ihrer Synthese der Pulvillorsäure.

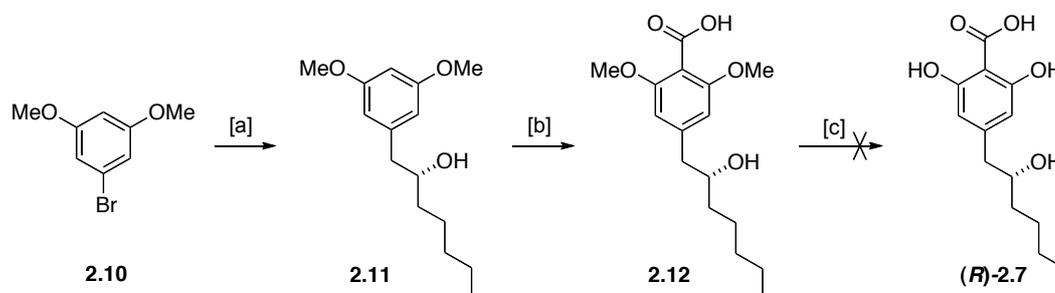
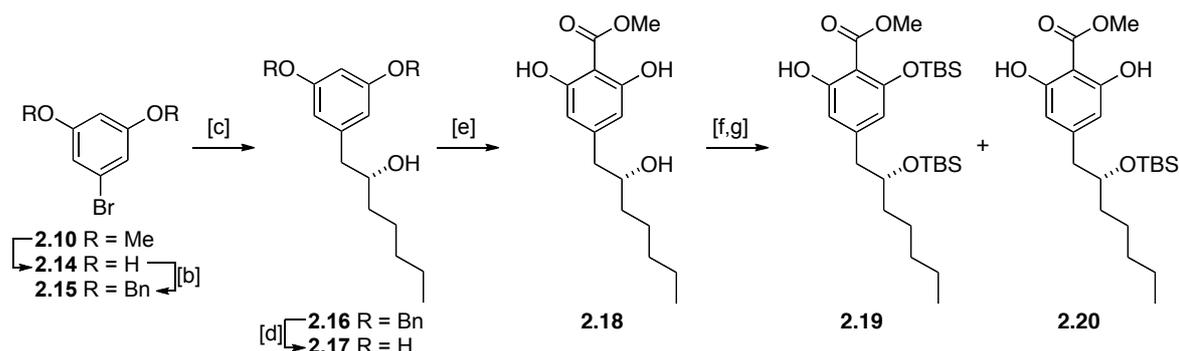


Abbildung 29. Syntheseversuch von Fragment **A**. Reagenzien und Bedingungen: [a] *t*-BuLi, THF, -78 °C 1 h, dann (**R**)-**2.9**, -78 °C auf 0 °C, 76 % (ee = 99 %); [b] (i) *n*-BuLi, TMEDA (1:1), 0 °C, dann RT 2 h, (ii) CO<sub>2(g)</sub>, 0 °C, 95 %; [c] siehe Text.

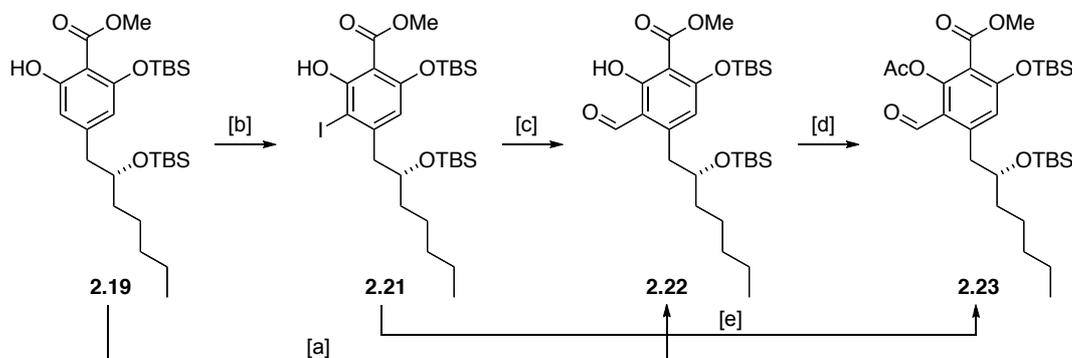
Dadurch erschien die Verwendung von Benzylschutzgruppen notwendig, wie es von Rödel und Gerlach in der Synthese von **2.7** beschrieben wurde [79b]. Zu diesem Zweck wurde 1-Brom-3,5-dimethoxybenzol zunächst mit  $\text{BBr}_3$  [88] in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  entschützt und zum Dibenzylether umgesetzt. Die von Rödel und Gerlach beschriebene Kupfer(I)-katalysierte Öffnung von (*R*)-**2.9** mit dem aus **2.15** hergestellten Grignard-Reagenz lieferte Alkohol **2.16** in 62–77 % Ausbeute mit einem Enantiomernüberschuss größer 99 %. Nach Abspaltung der Benzylether wurde das Resorcinderivat **2.17** mit  $\text{KHCO}_3$  in Glycerin unter  $\text{CO}_2$ -Atmosphäre bei 150 °C carboxyliert. Dabei war die Verwendung trockener Reagenzien wichtig, um hohe Ausbeuten zu erhalten. Das erhaltene Rohprodukt wurde mit  $\text{TMSCHN}_2$  in Methanol verestert und säulenchromatographisch vom Startmaterial getrennt. Die Ausbeute dieser Reaktion variierte mit der Ansatzgröße von 77 % (bei 1.9 g) bis 66 % (bei 4.8 g). Dies ist auf die schwierige Reaktionskontrolle sowie eine nicht linear verlängerte Reaktionszeit zurückzuführen. Das Startmaterial **2.17** konnte allerdings problemlos zurückgewonnen werden, so dass die Massenbilanz der Reaktion immer um 92 % betrug.



**Abbildung 30.** Synthese von Fragment A. Reagenzien und Bedingungen: [a]  $\text{BBr}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , -78 °C auf RT, 97 %; [b]  $\text{BnBr}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , DMF, RT, 93 %; [c] (i) Mg,  $(\text{CH}_2\text{Br})_2$  (kat.), THF, Rückfluss, (ii) (*R*)-**2.9**,  $\text{Cu}(\text{cod})\text{Cl}$  (kat.), -50 °C auf RT, 62–74 % (ee > 99 %); [d]  $\text{H}_2$ , Pd/C (kat.), MeOH, quant.; [e] (i)  $\text{KHCO}_3$ ,  $\text{CO}_2(\text{g})$ , Glycerin, 150 °C, (ii)  $\text{TMSCHN}_2$ , MeOH, 66–77 % (92 % brsm); [f]  $\text{TMSCl}$ , Imidazol,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 96 %; [g]  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1 Äq.), MeOH, 45 °C, 40 min, 72 % **2.19** (27 % **2.20**).

Zur Desymmetrisierung und selektiven Formylierung wurde Ester **2.18** zunächst persilyliert und anschließend mit  $\text{K}_2\text{CO}_3$  in Methanol mono-entschützt. Versuche, Verbindung **2.19** mit lediglich zwei Äquivalenten  $\text{TBSCl}$  direkt herzustellen, verliefen unselektiv. Entschützung mit TBAF (1 Äquivalent) führte zur Abspaltung beider phenolischer TBS-Gruppen binnen Minuten. Bei der Verwendung von  $\text{K}_2\text{CO}_3$  in Methanol war dieser Prozess langsamer. Stoichiometrie, Temperatur und Reaktionszeit mussten jedoch genau kontrolliert werden, um optimale Ausbeuten des mono-entschützten Phenols **2.19** zu erhalten. **2.19** ist säulenchromatographisch von der persilylierten Verbindung nicht trennbar, so dass auf

vollständigen Umsatz des Startmaterials geachtet werden musste, während längere Reaktionszeiten zur Entschützung beider Phenole führten. Unter sorgfältig kontrollierten Bedingungen konnte Phenol **2.19** in ca. 70 % Ausbeute über beide Stufen neben dem doppelt entschützten Phenol **2.20** isoliert werden, welches wiederverwendet werden kann.



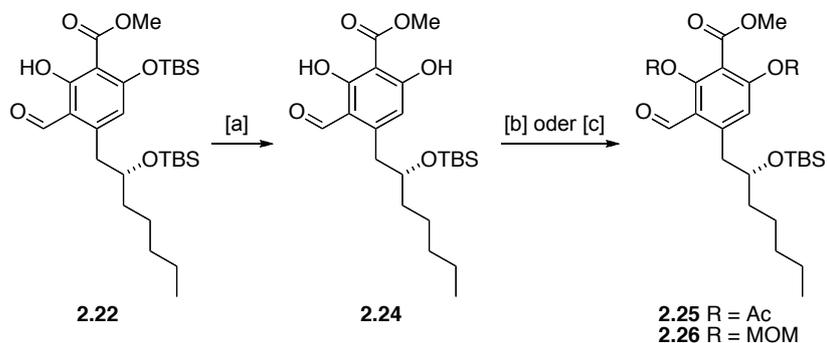
**Abbildung 31.** *ortho*-Formylierung von **2.19**. Reagenzien und Bedingungen: [a] siehe Text; [b] NIS, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 98 %; [c] (i) MeLi, Et<sub>2</sub>O, -78 °C, 10 min, (ii) *t*-BuLi, -105 °C, 20 min, (iii) DMF auf -20 °C, 75–94 %; [d] AcCl, Py, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -30 °C auf RT, 59–70 %; [e] (i) MeLi (1.3 Äq.), Et<sub>2</sub>O, -78 °C, 10 min, (ii) *t*-BuLi (2.4 Äq.), -105 °C, 20 min, (iii) DMF (10 Äq.) -105 °C auf -55 °C, 4 h, (iv) AcCl (10 Äq.), -55 °C auf -30 °C, 1.5 h, 70 %.

Versuche, den Aldehyd von Fragment **A** direkt durch Reaktion des Phenols **2.19** mit Paraformaldehyd in Anwesenheit von MgCl<sub>2</sub> und Et<sub>3</sub>N in THF bzw. Acetonitril [83] einzuführen, scheiterten (siehe Abb. 31). Es wurde neben teilweiser Spaltung der Silylether lediglich Startmaterial zurückgewonnen. Bei der Verwendung von *t*-BuMgCl und Paraformaldehyd in THF wurde nur die Bildung eines CH<sub>2</sub>-verbrückten Dimers von **2.19** in Spuren beobachtet werden. Aus diesem Grund wurde ein zweistufiges Verfahren untersucht. Dazu wurde Phenol **2.19** zunächst mit NIS selektiv *ortho* zum freien Phenol iodiert<sup>2</sup>. Nach Deprotonierung des freien Phenols mit MeLi und Lithium-Halogen austausch mit *t*-BuLi bei tiefer Temperatur ließ sich das gebildete Dianion mit DMF als Elektrophil abfangen. Dadurch konnte Aldehyd **2.22** in Ausbeuten von 72–94 % erhalten werden. Bei dieser Transformation war die Verwendung von Et<sub>2</sub>O als Lösungsmittel und das Trocknen des Startmaterials durch azeotrope Destillation mit Toluol entscheidend. Bei der Verwendung von THF als Lösungsmittel bzw. ohne Trocknung der Ausgangsverbindung wurde die teilweise Abspaltung des aromatischen *O*-TBS-Ethers beobachtet<sup>3</sup>. Außerdem war auf die

<sup>2</sup> Die Regioselektivität der Iodierung wurde durch NMR-Studien an **2.19** und **2.21** bewiesen (siehe Experimenteller Teil).

<sup>3</sup> Wurde das freie Phenol von **2.21** als MOM-Ether geschützt, so wurde nach Lithierung und Abfangen des Elektrophils mit DMF lediglich das dehalogenierte Startmaterial in ca. 70 % Ausbeute erhalten.

langsame Zugabe von *t*-BuLi bei -105 °C zu achten, da in manchen Fällen auch ein *tert*-Butylketon als Nebenprodukt beobachtet wurde.



**Abbildung 32.** Alternative Schutzgruppen für Fragment A. Reagenzien und Bedingungen: [a]  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , MeOH, 45 °C, 1 h, 89 %; [b] für R = Ac: AcCl, Py,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , -30 °C auf RT, 26 %, [c] für R = MOM: MOMCl, NaH, THF, 0 °C auf RT, 82 %.

Für die geplante Kupplung der Fragmente **A** und **B** wurde Phenol **2.22** durch Reaktion mit Acetylchlorid und Pyridin in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  als Acetat geschützt. Dabei wurden variable Ausbeuten von 59–70 % beobachtet die auch nach Optimierung der Reaktionsbedingungen nicht verbessert werden konnten<sup>4</sup>. Die geringen und variablen Ausbeuten dieser Reaktion konnten umgangen werden, wenn das Phenolat der Formylierungsreaktion direkt mit frisch destilliertem Acetylchlorid abgefangen wurde. So konnte in einer Eintopfreaktion der acetylgeschützte Aldehyd **2.23** mit reproduzierbaren 70 % Ausbeute aus Iodid **2.21** gewonnen werden (siehe Abb. 31). Um den Einfluss der phenolischen Schutzgruppen auf die Fragmentkupplung evaluieren zu können, wurden noch Acetyl- und MOM-geschützte Derivate von Aldehyd **2.22** hergestellt (Abb. 32).

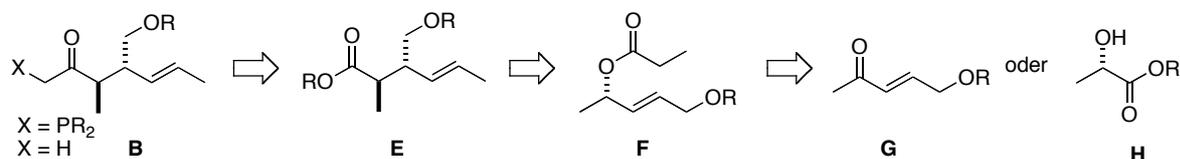
### 3.2. Synthese von Fragment B

Das 1,2-*anti*-Substitutionsmuster von Fragment **B** (Abb. 33) sollte durch eine diastereoselektive Claisen–Ireland-Umlagerung [90] aus einem chiralen allylischen Ester **F** aufgebaut werden<sup>5</sup>. Der dafür notwendige chirale allylische Alkohol sollte entweder aus kommerziell erhältlichem D- bzw. L-Lactat **H** [92] oder durch enantioselektive Reduktion [93, 94] eines  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketons **G** gewonnen werden. Die für die Fragment-

<sup>4</sup> Die Spaltung von Aryl-TBS-Ethern bei der Acylierung von Phenolen ist in der Literatur beschrieben [89].

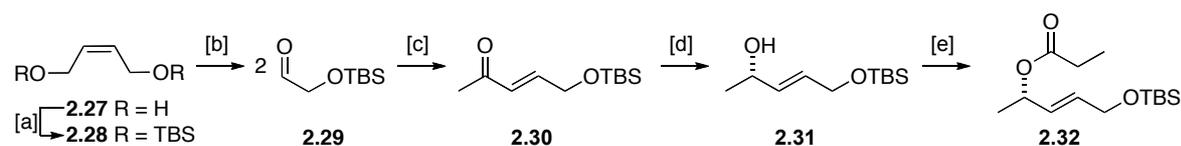
<sup>5</sup> Nach einem Protokoll von Corey [91] wäre eine enantioselektive Claisen–Ireland-Umlagerung auch mit einem achiralen allylischen Ester unter Verwendung eines chiralen Auxilliars möglich. Wegen geringem Umsatz und schlecht reproduzierbarer Ergebnisse bei langen Reaktionszeiten wurde diese Route nicht weiter verfolgt.

verknüpfung benötigten Phosphonsäureester bzw. Methylketone sollten aus einem Carbon-säurederivat **E** leicht zugänglich sein.



**Abbildung 33.** Retrosynthese von Fragment **B**.

Für die Untersuchung der asymmetrischen Reduktion von **G** wurde das literaturbekannte Keton **2.30** in drei Stufen aus (*Z*)-2-Butendiol mit einer Gesamtausbeute von 60 % hergestellt (siehe Abb. 34) [95, 96]. Die enantioselektive Reduktion von Keton **2.30** nach dem Corey–Bakshi–Shibata-Protokoll [93] mit katalytischen Mengen an (*R*)-**2.33** war zuvor beschrieben worden [97], jedoch waren die beobachteten Enantioselektivitäten nicht reproduzierbar (Tabelle 10, Eintrag 1 und 2). Alternativ sollte der chirale allylische Alkohol **2.31** durch asymmetrische Hydrierung von Keton **2.30** mit dem Ruthenium-Komplex **2.34** als Katalysator und  $\text{K}_2\text{CO}_3$  als Base in Isopropanol [98] hergestellt werden. Diese von Noyori [94] entwickelte Methode lieferte bei der Reduktion eines ähnlichen Methylvinylketons sehr gute Ergebnisse [98]. In einem ersten Versuch wurde unter diesen Bedingungen Alkohol **2.31**<sup>6</sup> zwar nur mit 29 % Ausbeute jedoch mit 96 % ee (Eintrag 3) neben unumgesetzten Startmaterial erhalten<sup>7</sup>. Die Optimierung der diastereoselektiven Claisen–Ireland-Umlagerung wurden an racemischen Material durchgeführt (Eintrag 4), so dass die Optimierung der enantioselektiven Reduktion zunächst nicht weiter untersucht wurde. Dafür wurde Alkohol **2.31** mit Propionylchlorid und Pyridin in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  verestert.



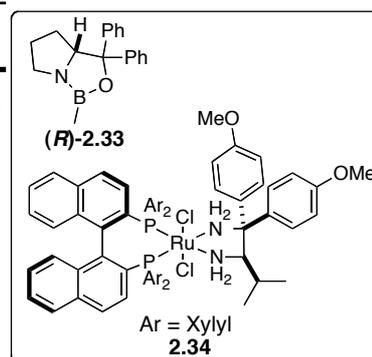
**Abbildung 34.** Synthese von Fragment **B** durch enantioselektive Reduktion von **2.30**. Reagenzien und Bedingungen: [a] TBSCl, Imidazol, DMF, quant.; [b] (i)  $\text{O}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , (ii)  $\text{PPh}_3$ , RT, 2 h, 77 %; [c] Dimethyl-2-oxopropylphosphonat,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  wässr., 78 %; [d] siehe Tabelle; [e] Propionylchlorid, Py,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  auf  $-10\text{ }^\circ\text{C}$ , 93 %.

<sup>6</sup> Durch Mosher-Ester Analyse [99] konnte gezeigt werden, dass in allen Fällen (*S*)-**2.31** gebildet wurde.

<sup>7</sup> Diese Reaktion, sowie die Reduktion eines literaturbekannten Substrats konnte mit der vorhandenen, kommerziell erhältlichen Menge an Katalysator nicht reproduziert werden. Es wurden keine Versuche unternommen, um **2.34** selbst darzustellen und damit die Reduktion erneut zu untersuchen.

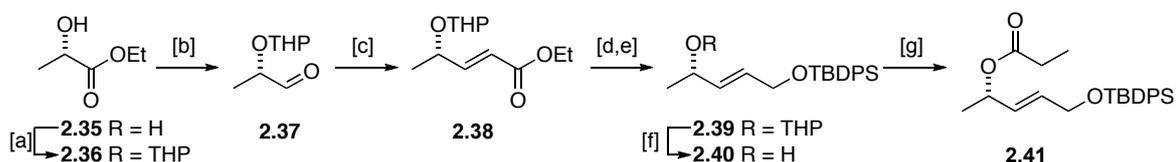
**Tabelle 10.** Reduktion von Keton **2.30**.

| Eintrag | Bedingungen   | Ausbeute | ee                |
|---------|---|----------|-------------------|
| 1       | <b>(R)</b> - <b>2.33</b> 10 mol%,<br>BH <sub>3</sub> SMe <sub>2</sub> , THF, 0 °C   | 86 %     | 50 % <sup>a</sup> |
| 2       | <b>(R)</b> - <b>2.33</b> 10 mol%,<br>Catecholboran, Toluol, -78 °C  | 64 %     | 3 % <sup>a</sup>  |
| 3       | <b>2.34</b> 0.1 mol%, K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 1 mol%, H <sub>2</sub><br>(8 bar), <i>i</i> -PrOH (c = 0.1 M), 28 °C, 24 h | 29 %     | 96 % <sup>b</sup> |
| 4       | NaBH <sub>4</sub> , MeOH, 0 °C  | 93 %     | -                 |



<sup>a</sup> ee durch Mosher-Ester bestimmt (<sup>1</sup>H NMR); <sup>b</sup> ee durch chirale GC von **2.32** bestimmt.

Der Aufbau des TBDPS-geschützten allylischen Alkohols **2.40** erfolgte nach einem literaturbekannten Verfahren in 6 Stufen ausgehend von kommerziell erhältlichem natürlichen (*S*)-Milchsäureethylester [92]. Die gesamte Sequenz erfordert keine Reinigungsoperationen, so dass in kurzer Zeit Multigramm-Mengen von **2.40** in enantiomerenangereicherter Form ausgehend von einem billigen chiralen Startmaterial mit 50 % Gesamtausbeute verfügbar waren. Veresterung mit Propionylchlorid lieferte das Ausgangsmaterial für die Claisen–Ireland-Umlagerung in nahezu quantitativer Ausbeute.

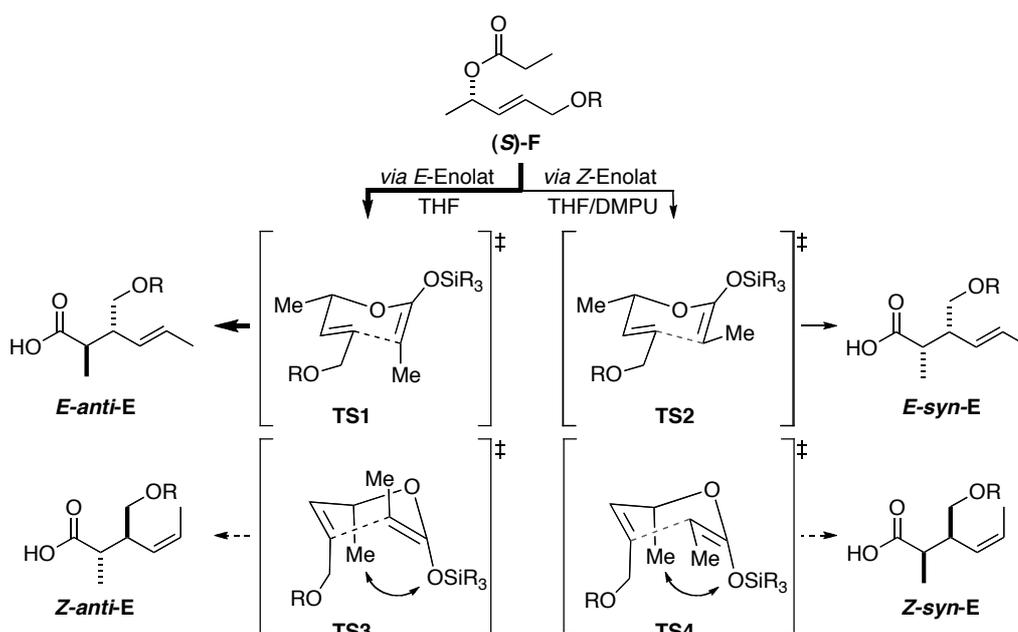


**Abbildung 35.** Reagenzien und Bedingungen: [a] THP, PPTS, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, quant.; [b] DIBAL-H, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C; [c] (EtO)<sub>2</sub>P(O)CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, NaH, THF, -78 °C auf RT; [d] DIBAL-H, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C; [e] TBDPSCl, Imidazol, DMF; [f] PPTS, MeOH, 50 % über 5 Stufen; [g] Propionylchlorid, Py, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -20 °C, 98 % (ee = 98 %).

[3,3]-sigmatrope Umlagerungen, wie jene eines *O*-Allyl-*O*-silylketenacetals [100], verlaufen vorzugsweise über einen sechsgliedrigen, sesselförmigen Übergangszustand [101]. Stereokontrolle bei der Herstellung des Esterenolats<sup>8</sup> [102] erlaubt es somit, die relative Stereochemie der Substituenten zu kontrollieren, während die absolute Konfiguration des chiralen allylischen Alkohols auf die Stereozentren des Produkts übertragen wird. Eine quasi-äquatoriale Anordnung (**TS1** und **TS2**) des allylischen Substituenten ist gegenüber einer quasi-axialen Anordnung (**TS3** und **TS4**) bevorzugt, da so eine 1,3-diaxiale Wechsel-

<sup>8</sup> Zur Übersichtlichkeit wird hier konsequent dem OM-Rest immer eine höhere Priorität bei der Benennung der Enolatgeometrie zugeordnet.

wirkung mit dem *O*-Silylrest vermieden wird (siehe Abb. 36). Für das gewünschte *anti*-Produkt ist die Bildung des *E*-Silylketenacetals notwendig. Dieses wird vorzugsweise durch Deprotonierung in apolaren Lösungsmitteln erhalten, während in polaren Lösungsmitteln (THF/HMPA- bzw. THF/DMPU-Mischungen) bevorzugt *Z*-Enolate gebildet werden, die zu *syn*-Produkten führen [102]. Nach diesem Modell sollte bei der Bildung eines *E*-Enolats aus (*S*)-**F** der (*2R,3R*)-*E-anti*-konfigurierte Ester **E** erhalten werden (über **TS1** in Abb. 36).



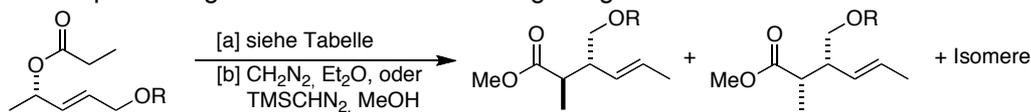
**Abbildung 36.** Übergangszustände der Claisen–Ireland-Umlagerung.

Zur Untersuchung der Claisen–Ireland-Umlagerung wurden die kinetischen Esterenolate bei tiefer Temperatur gebildet, wobei entweder das Substrat zur einer Lösung der Base getropft wurde (Methode A), oder eine Lösung der Base zum Substrat (Methode B). Die Enolate wurden mit TMSCl in die *O*-Silylketenacetale überführt und danach zur Umlagerung auf Raumtemperatur erwärmt. Die erhaltenen labilen TMS-Ester wurden hydrolysiert und die gebildeten Säuren mit  $\text{CH}_2\text{N}_2$  in  $\text{Et}_2\text{O}$  bzw.  $\text{TMSCHN}_2$  in Methanol verestert. Da die säulenchromatographische Trennung der Diastereomere nicht möglich war, wurde das Diastereomerenverhältnis mittels  $^1\text{H}$  NMR des Rohprodukts (für  $\text{R} = \text{TBS}$ ) bzw. HPLC (für  $\text{R} = \text{TBDPS}$ ) bestimmt. Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels GC an chiraler stationärer Phase für  $\text{R} = \text{TBS}$  oder nach Überführung in die Lactone *E-anti*- und *E-syn-2.43* (siehe Abb. 37 oben), die relative Stereochemie der Umlagerungsprodukte

anhand von Vergleichen der  $^{13}\text{C}$ -Verschiebungen der Lactone **2.43** bestimmt (siehe Abb. 38). Die Ergebnisse sind in Tabelle 11 zusammengefasst.

Die Reaktion des TBS-geschützten allylischen Esters **2.32** lieferte bei Enolatbildung mit LDA in THF ein Gemisch aus 4 Diastereomeren, wobei das Hauptprodukt das gewünschte *E-anti*-Isomer war (Eintrag 1). Die Verwendung von LDA in THF/DMPU zur Enolatbildung führte ebenso zu einer Mischung von vier Diastereomeren. Dabei wurde das *E-syn*-Isomers leicht bevorzugt gebildet (Eintrag 2). Wurde KHMDS [103] in Toluol zur Enolatbildung verwendet, so wurde lediglich eine Mischung der beiden *E*-Isomere mit höheren Diastereoselektivitäten zugunsten des *anti*-Produkts beobachtet. Verringerung der verwendeten Menge an Base und TMSCl führte zu einer Diastereoselektivität von 11:1, allerdings sank die Ausbeute auf 55 % (Eintrag 4).

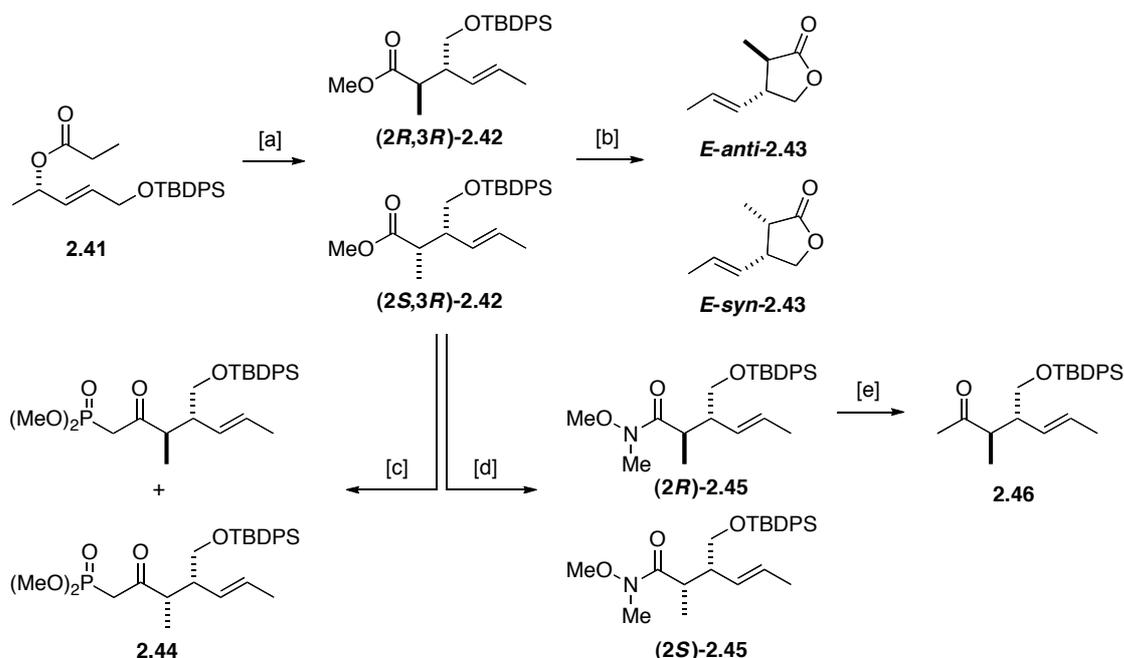
**Tabelle 11.** Optimierung der Claisen–Ireland-Umlagerung.



| Eintrag | R     | Bedingungen <sup>a</sup>   | Ausbeute <sup>b</sup> | dr <sup>c</sup> (ee)         |
|---------|-------|--|-----------------------|------------------------------|
| 1       | TBS   | <b>A:</b> LDA 1.5 Äq., TMSCl 1.4 Äq., THF                            | 75 %                  | 6.7:2.2:1.0:2.1              |
| 2       | TBS   | <b>A:</b> LDA 1.5 Äq., TMSCl 1.4 Äq., THF/DMPU (6:1)                 | 54 %                  | 2.0:2.4:1.0:2.0              |
| 3       | TBS   | <b>A:</b> KHMDS 1.4 Äq., TMSCl 2.0 Äq., Toluol                       | 73 %                  | 7.7:1.0 (95 % <sup>d</sup> ) |
| 4       | TBS   | <b>A:</b> KHMDS 1.1 Äq., TMSCl 1.1 Äq., Toluol                       | 55 %                  | 11:1.0                       |
| 5       | TBDPS | <b>A:</b> LDA 1.0 Äq., TMSCl 1.0 Äq., THF                            | 79 %                  | 7.8:1.0                      |
| 6       | TBDPS | <b>A:</b> LDA 1.0 Äq., TMSCl 0.9 Äq., THF                            | 82 %                  | 7.9:1.0                      |
| 7       | TBDPS | <b>A:</b> LDA 1.0 Äq., TMSCl 1.5 Äq., THF                            | 87 %                  | 7.5:1.0                      |
| 8       | TBDPS | <b>A:</b> KHMDS 1.6 Äq., TMSCl 2.2 Äq., Toluol                       | 69 %                  | 6.9:1.0 (90 % <sup>e</sup> ) |
| 9       | TBDPS | <b>B:</b> KHMDS 1.1 Äq., TMSCl 0.9 Äq., Toluol                       | 55 %                  | 8.2:1.0                      |
| 10      | TBDPS | <b>B:</b> KHMDS 1.5 Äq., -95 °C <sup>f</sup> , TMSCl 2.0 Äq., Toluol | 88 %                  | 6.0:1.0                      |
| 11      | TBDPS | <b>B:</b> KHMDS 1.5 Äq., TMSCl 2.0 Äq., Toluol, 80 °C <sup>g</sup>   | 83 %                  | 9.6:1.0                      |
| 12      | TBDPS | <b>B:</b> KHMDS 1.5 Äq., TMSCl 2.0 Äq., Toluol,                      | 82 %                  | 9.7:1.0 (91 % <sup>e</sup> ) |

<sup>a</sup> Methode **A**: Substrat zur Base bei -78 °C getropft, 30 min, dann TMSCl, 5 min -78 °C auf RT; Methode **B**: Base zum Substrat bei -78 °C getropft, 30 min, dann TMSCl, 5 min -78 °C auf RT; <sup>b</sup> Gesamtausbeute, <sup>c</sup> dr (*anti:syn*) für R = TBS mittels  $^1\text{H}$  NMR bestimmt, für R = TBDPS mittels HPLC bestimmt; <sup>d</sup> ee bestimmt durch chirale GC; <sup>e</sup> ee bestimmt über Lacton **2.43**; <sup>f</sup> Enolatbildung bei -95 °C: inhomogen; <sup>g</sup> nach 30 min bei RT auf 80 °C für 3 h.

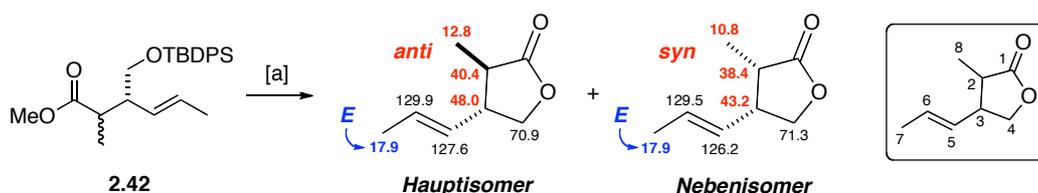
Im Fall des TBDPS-geschützten Substrats wurden auch bei der Enolatbildung mit LDA lediglich zwei Diastereomere ( $dr = 7.8:1.0$ ) beobachtet (Eintrag 5). Das Verhältnis von Base und TMSCl zum Substrat hatten dabei geringe Auswirkung auf Ausbeute und Selektivität der Reaktion. (Eintrag 5–7). Mit KHMDS in Toluol als Base sanken zunächst die Ausbeute und Selektivität (Eintrag 8). Wurde jedoch die Base zu einer Lösung des Substrats bei tiefer Temperatur getropft, so stiegen Ausbeute und Diastereoselektivität auf 82 % und 9.7:1.0 (Eintrag 12). Variationen der Verhältnisse von Base, TMSCl und Substrat (Eintrag 9) sowie der Temperatur der Enolatbildung (Eintrag 10) und Umlagerung (Eintrag 11) verbesserten die Ausbeute und Diastereoselektivität nicht. Die in Eintrag 12 gezeigten Bedingungen ließen sich problemlos auf einen 500 mg Maßstab übertragen (siehe auch Abb. 37).



**Abbildung 37.** Abschluss der Synthese von Fragment **B**. Reagenzien und Bedingungen: [a] (i) KHMDS (1.5 Äq.), Toluol,  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 35 min, dann TMSCl (2.0 Äq.) 5 min, dann RT; (ii) TMSCHN<sub>2</sub>, MeOH, 77 % ( $dr = 10.2:1.0$ ,  $ee = 91\%$ ); [b] TBAF, THF,  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , dann RT; [c]  $(\text{MeO})_2\text{P}(\text{O})\text{Me}$ , THF,  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  auf RT, 80 %. [d]  $\text{Me}(\text{MeO})\text{NH}\cdot\text{HCl}$ ,  $i\text{-PrMgCl}$ , THF,  $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 78 % (**2R**)-**2.45**; [e] MeMgBr, THF,  $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$  auf  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 93 %.

Zur Bestimmung der relativen Stereochemie sowie des Enantiomerenüberschusses der Umlagerungsprodukte **2.42** wurden die Methylester mit TBAF in THF desilyliert und so in die Lactone **anti-2.43** und **syn-2.43** überführt. Der Vergleich der <sup>13</sup>C-Verschiebungen von C2, C3 und C8 des *anti*- und *syn*-Lactons dient als Sonde für die Bestimmung der relativen Stereochemie. Die signifikant höheren Verschiebungen des Hauptprodukts sind ein

eindeutiger Hinweis für dessen *anti*-Konfiguration<sup>9</sup> (siehe Abb. 38). Die Verschiebung der Methylgruppe C7 (17.9 ppm) bestätigt die *E*-Konfiguration der Doppelbindung. Zusammen entspricht dies der für Claisen–Ireland-Umlagerungen über **TS1** erwarteten relativen und absoluten Stereochemie. Eine Kristallstruktur auf einer späteren Stufe der Synthese hat diese Zuordnung bestätigen (siehe Abb. 53).



**Abbildung 38.** Bestimmung der relativen Stereochemie des Umlagerungsprodukts **2.42** über  $^{13}\text{C}$ -Verschiebungen der Lactone **2.43**. Reagenzien und Bedingungen: [a] TBAF, THF, 0 °C, dann RT.

Die Mischung der diastereomeren Ester **2.42** wurde in Phosphonat **2.44** bzw. Methylketon **2.46** überführt. Zur Darstellung des Phosphonats wurde Methylphosphonsäuredimethylester mit LDA in THF deprotoniert und das gebildete Anion an Ester **2.42** addiert<sup>10</sup>. Phosphonat **2.44** wurde als Diastereomeregemisch<sup>11</sup> erhalten und als solches für die Fragmentkupplungsversuche verwendet.

Alternativ wurde Ester **2.42** mit *N,O*-Dimethylhydroxylamin Hydrochlorid und *i*-PrMgCl in THF bei -18 °C in das Weinreb-Amid **2.45** überführt<sup>12</sup>. Die diastereomeren Amide **2.45** waren säulenchromatographisch trennbar, so dass (**2R**)-**2.45** als diastereomerenreine Verbindung mit 78 % Ausbeute erhalten werden konnte. Nach Addition von MeMgBr bei -18 °C konnte daraus Methylketon **2.46** als diastereomerenreines Fragment **B** dargestellt werden.

<sup>9</sup> Die NMR-Daten eines sehr ähnlichen Lactons wurden in der Literatur beschrieben [104c], dessen Synthese über eine ähnliche Umlagerung verläuft. Die gewählte *erythro*- / *threo*-Nomenklatur wurde dabei jedoch vertauscht, so dass diese Daten alleine mit Vorsicht zu betrachten sind. Bei allen Beispielen 2,3-disubstituierter Lactone wird jedoch der selben Trend der  $^{13}\text{C}$ -Verschiebungen beobachtet [104].

<sup>10</sup> Die Verwendung von 3 Äquivalenten Methylphosphonsäuredimethylester war notwendig, um hohe Ausbeuten zu erreichen. Bei der Verwendung von 2 Äquivalenten lagen die Ausbeuten lediglich zwischen 63 und 75 %.

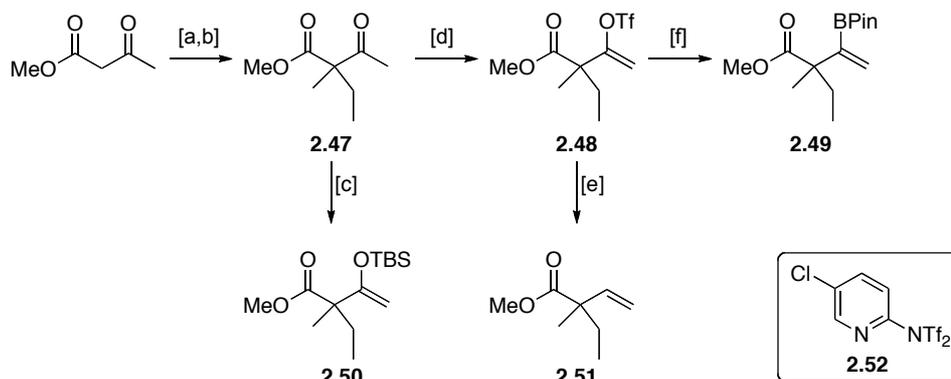
<sup>11</sup> Das Diastereomerenverhältnis konnte nicht bestimmt werden.

<sup>12</sup> Die Verwendung von Me(MeO)NH·HCl mit Me<sub>3</sub>Al in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gab keine Reaktion. Die Umsetzung der bei der Claisen–Ireland-Umlagerung primär gebildeten Carbonsäure mit Me(MeO)NH·HCl und DCC, DMAP, Et<sub>3</sub>N in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> lieferte das gewünschte Produkt mit geringerer Ausbeute im Gemisch mit schwer abtrennbaren Verunreinigungen.

### 3.3. Synthese von Fragment C

#### 3.3.1. Kreuzmetathese

Für eine Kreuzmetathese von Fragment **AB** mit Fragment **C** wurden zunächst verschieden substituierte Olefine in racemischer Form hergestellt.



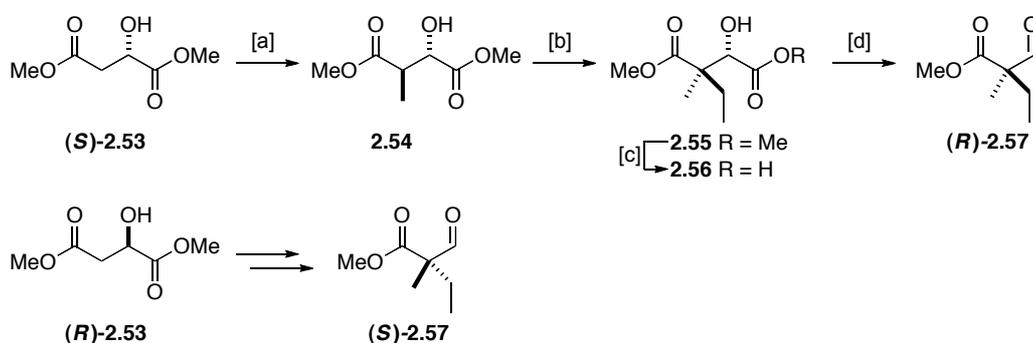
**Abbildung 39.** Synthese von Fragment **C** für die Kreuzmetathese. Reagenzien und Bedingungen: [a] MeI,  $K_2CO_3$ , MeOH, Rückfluss, 31 %; [b] Etl, NaH, THF, 0 °C, dann RT, 46 %; [c] TBSOTf,  $Et_3N$ ,  $CH_2Cl_2$ , 0 °C, dann RT; [d] **2.52**, KHMDS, THF, -78 °C; [e]  $Et_3SiH$ ,  $Pd(PPh_3)_4$ , THF, 60 °C, 38 % über 2 Stufen; [f]  $(PINB)_2$ , KOPh,  $PdCl_2(PPh_3)_2/PPh_3$  (1:2) (kat.), Toluol, 50 °C, 40 % über 2 Stufen.

Acetessigsäuremethylester wurde nacheinander mit Methyljodid [105] und Ethyljodid alkyliert. Keton **2.47** konnte mit TBSOTf und  $Et_3N$  in den TBS-Vinylether **2.50** überführt werden, welcher als Rohprodukt für die Metatheseversuche verwendet wurde. Für die Darstellung des Vinylboronsäureesters **2.49** bzw. des unsubstituierten Olefins **2.51** wurde Methylketon **2.47** mit Comins-Reagenz (**2.52**) [106] und KHMDS zum Enoltriflat **2.48** umgesetzt. Palladium-katalysierte Borylierung mit Bis(pinakolato)diboran [107] lieferte Vinylboran **2.49** in 38 % Ausbeute über 2 Stufen. Palladium-katalysierte Reduktion mit  $Et_3SiH$  [108] als Hydriddonor gab Olefin **2.51** mit 40 % Ausbeute über ebenfalls zwei Stufen [109, 110].

#### 3.3.2. Additions-Strategie

Für die Darstellung des chiralen Aldehyds **2.57** für die zweite Kupplungsstrategie wurde auf ein Methode von Seebach et al. [111] zurückgegriffen, welches es erlaubt, beide Enantiomere von **2.57** durch diastereoselektive Alkylierung von L- und D-Äpfelsäure-dimethylester zu erhalten. Dazu wurde L-Äpfelsäuredimethylester (**(S)**-**2.53**) zunächst mit Methyljodid in der Gegenwart von LDA alkyliert. Anschließend Alkylierung mit Ethyljodid und LDA bei tiefer Temperatur lieferte **2.55** mit 21 % Ausbeute (dr = 95:5, bestimmt

durch  $^1\text{H NMR}$  [112]. Nach selektiver Hydrolyse des  $\alpha$ -Hydroxyesters wurde dieser elektrochemisch oxidativ decarboxyliert. Das Protokoll für die elektrochemische Oxidation musste in Ermangelung eines Galvanostaten modifiziert werden (siehe Experimenteller Teil). Nach anfänglichen Schwierigkeiten konnte Aldehyd (**R**)-**2.57** jedoch mit ca. 55 % Ausbeute isoliert werden. Da die Stereoselektivität der Alkylierung definiert ist ( $dr = 95:5$ ) und bei der oxidativen Decarboxylierung keine Racemisierung auftritt [111], ist dadurch das verbleibende Chiralitätszentrum C22 von Berkelsäure definiert ( $ee = 90\%$ ). Der enantiomere Aldehyd (**S**)-**2.57** konnte ausgehend von D-Äpfelsäuredimethylester ((**R**)-**2.53**) auf gleichem Weg erhalten werden.



**Abbildung 40.** Synthese von (**R**)-**2.57** und (**S**)-**2.57**. Reagenzien und Bedingungen: [a] MeI, LDA,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , 50 %; [b] EtI, LDA,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , 21 % ( $dr\text{ anti:syn} = 95:5$ ); [c] KOH, MeOH/Wasser (9:1), RT, 99 %; [d] Elektrolyse siehe Experimenteller Teil.

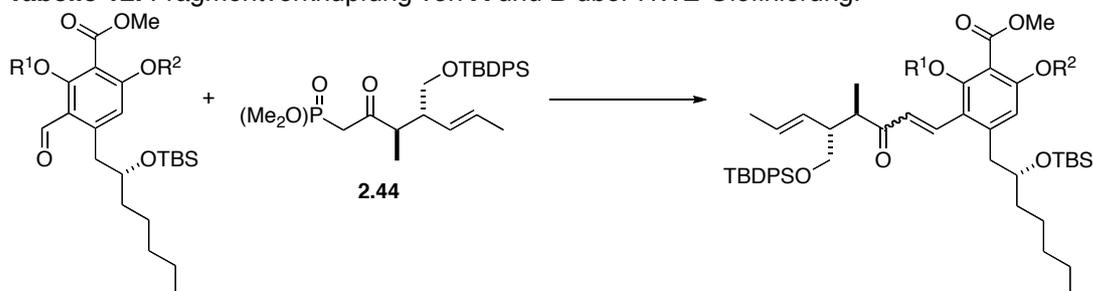
## 4. Fragmentverknüpfung und Revision der Stereostruktur

### 4.1. Verknüpfung der Fragmente A und B

Für die Kupplung der Fragmente **A** und **B** kamen sowohl eine Aldolkondensation als auch eine Horner–Wadsworth–Emmons-Olefinierung (HWE) [113] in Frage. Die HWE-Olefinierung erschien zunächst als die erfolgversprechendere Strategie, da eine Vielzahl milder Reaktionsbedingungen bekannt sind, die bereits erfolgreich in Naturstoffsynthesen angewendet wurden. Die Versuche, unterschiedlich geschützte Fragmente **A** mit Phosphonat **2.44** zur Reaktion zu bringen, scheiterten jedoch (siehe Tabelle 12). Die Reaktion der ungeschützten Aldehyde **2.24** bzw. **2.22** mit Phosphonat **2.44** und einem Überschuss an Base lieferte auch bei längeren Reaktionszeiten und erhöhten Temperaturen keinen Umsatz. Lediglich die Spaltung des Aryl-TBS-Ethers von **2.22** wurde unter diesen Bedingungen beobachtet (Eintrag 1–4). Harayama et al. konnten *O*-acylierte Salicylaldehyde erfolgreich in HWE-Reaktionen einsetzen, während sie bei ungeschützten Salicylaldehyden die

Bildung zyklischer Phosphonsäureester beobachteten [114]. Im Fall der Reaktion von **2.23** bzw. **2.25** wurden ähnliche zyklische Phosphonsäureester als Kupplungsprodukte erhalten, wobei erneut der aromatische TBS-Ether von **2.23** gespalten wurde (Eintrag 5–7).

**Tabelle 12.** Fragmentverknüpfung von **A** und **B** über HWE-Olefinierung.

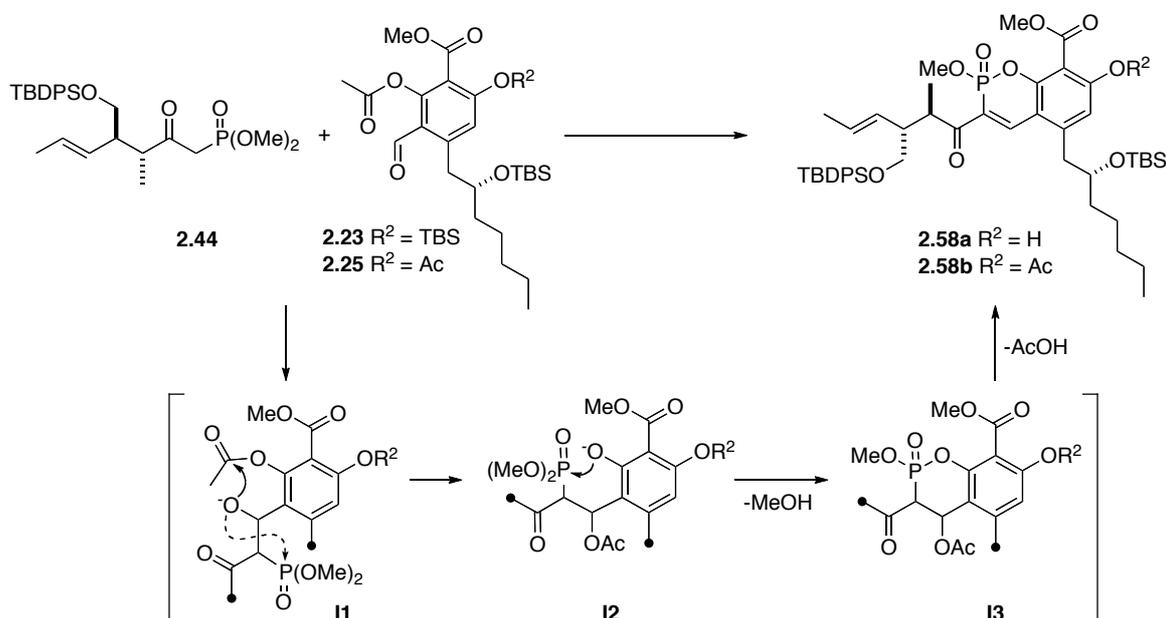


| Eintrag | Fragment A     |                | Bedingungen | Ergebnis  |                            |
|---------|----------------|----------------|-------------|---|----------------------------|
|         | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> |             |   |                            |
| 1       | <b>2.24</b>    | H              | H           | Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , THF, 70 °C, 22 h    | keine Reaktion             |
| 2       | <b>2.24</b>    | H              | H           | K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , Toluol, 115 °C, 22 h | Zersetzung von <b>2.24</b> |
| 3       | <b>2.22</b>    | H              | TBS         | Ba(OH) <sub>2</sub> , THF, 0 °C auf RT, 22 h          | TBS-Entschützung           |
| 4       | <b>2.22</b>    | H              | TBS         | <i>t</i> -BuOK, DMF, 0 °C auf 50 °C, 24 h             | TBS-Entschützung           |
| 5       | <b>2.23</b>    | Ac             | TBS         | LiCl, DBU, CH <sub>3</sub> CN, 0 °C auf RT, 21 h      | <b>2.58a</b> ca. 40 %      |
| 6       | <b>2.23</b>    | Ac             | TBS         | NaHMDS, THF, 0 °C auf RT, 24 h                        | <b>2.58a</b> ca. 25 %      |
| 7       | <b>2.25</b>    | Ac             | Ac          | LiCl, DBU, CH <sub>3</sub> CN, 0 °C auf RT, 21 h      | <b>2.58b</b> Spuren        |
| 8       | <b>2.25</b>    | Ac             | Ac          | NaI, DBU, THF, -78 °C auf RT, 18 h                    | <b>2.58b</b> ca. 55 %      |
| 9       | <b>2.26</b>    | MOM            | MOM         | NaHMDS, THF, 0 °C auf RT, 48 h                        | keine Reaktion             |

Der wahrscheinliche Mechanismus für die Bildung von **2.58**<sup>13</sup> ist in Abb. 41 dargestellt. Aufgrund der sterischen Hinderung des 2,6-disubstituierten Aromaten greift das nach der anfänglichen Addition des Anions von **2.44** gebildete Alkoholat **I1** nicht den Phosphonsäureester an und reagiert unter Eliminierung zum gewünschten  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Keton weiter, sondern es kommt zunächst zum Acyltransfer. Phenolat **I2** kann daraufhin mit dem Phosphonsäureester reagieren. Die anschließende Eliminierung von Essigsäure führt zu **2.58a** bzw. **b**. Für die Synthese von **2.1** musste folglich eine Schutzgruppe gefunden werden, die mit dem gebildeten Alkoholat nicht reagiert um das gewünschte  $\alpha,\beta$ -ungesättigte

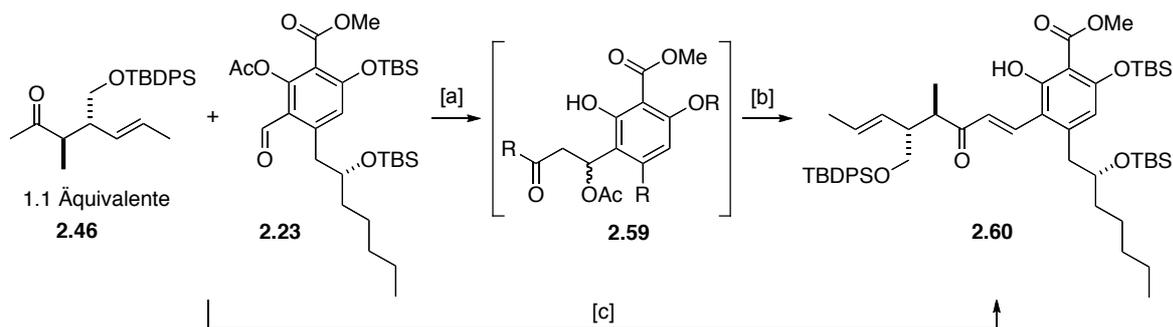
<sup>13</sup> Da es sich bei **2.58** um eine Mischung von Diastereomeren handelt, konnte keine vollständige Charakterisierung durchgeführt werden. NMR und HRMS sprechen jedoch für die in Abb. 41 gezeigte Struktur.

Keton zu erhalten. Der entsprechende MOM-geschützte [115] Aldehyd **2.26** lieferte allerdings unter vergleichbaren Reaktionsbedingungen keinen Umsatz (Eintrag 9).



**Abbildung 41.** Bildung des zyklischen Phosphonsäureesters **2.58**.

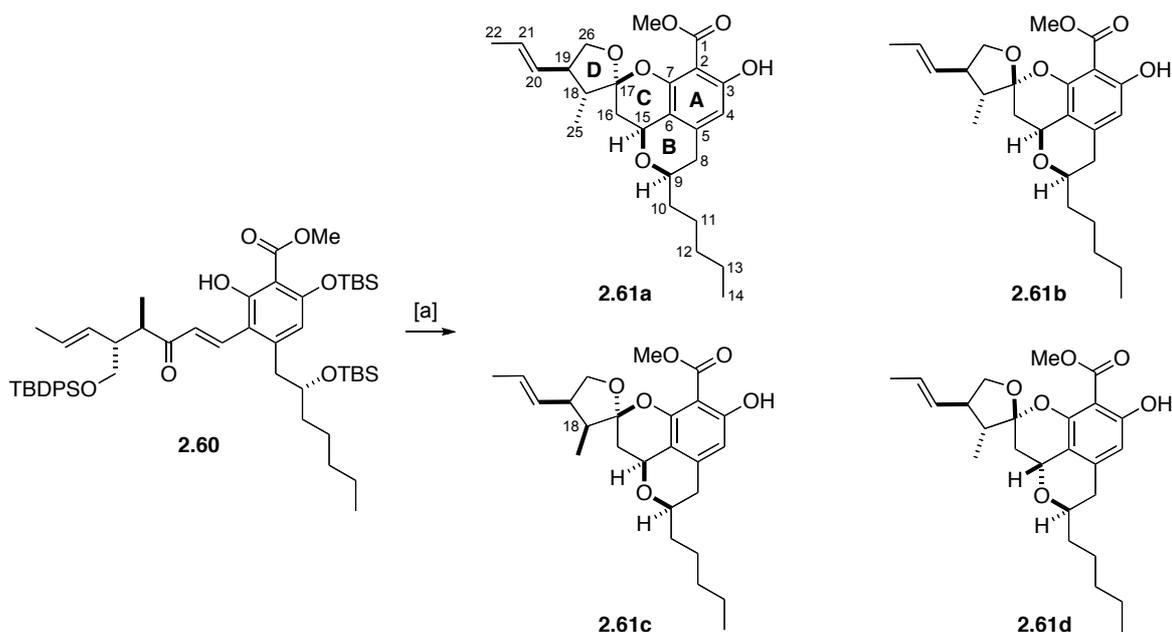
Nach diesen wenig erfolgreichen Kupplungsversuchen war es erfreulich, dass das kinetische Enolat von Methylketon **2.49** mit Aldehyd **2.23** problemlos zu Aldol **2.59** reagierte. Dabei wurde erneut ein vollständiger Acyltransfer beobachtet. Das benzyliche Acetat **2.59** eliminierte in  $\text{CDCl}_3$  zum  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Keton **2.60**. Die Optimierung der Reaktionsbedingungen zeigte, dass Addition und Eliminierung in einem Schritt erfolgen können, wenn die Reaktionsmischung nach erfolgter Addition auf Raumtemperatur erwärmt wurde (siehe Abb. 42). Damit konnte Keton **2.60** in 85 % Ausbeute als diastereomerenreine Verbindung isoliert werden, wobei die beiden Fragmente nur in fast stöchiometrischem Verhältnis bei der Kupplung eingesetzt wurden. Bei Durchführung im 300-mg-Maßstab sank die Ausbeute jedoch auf 63 %, lieferte aber ausreichend Material, um die folgenden Schritte der Totalsynthese zu untersuchen.



**Abbildung 42.** Aldolkondensation von Fragment **A** und **B**. Reagenzien und Bedingungen: [a] LDA (1.1 Äq.), THF,  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  15 min, dann **2.23**, 80 min; [b]  $\text{CDCl}_3$ ; [c] LDA (1.1 Äq.), THF,  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  15 min, dann **2.23**, 20 min  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , dann 1 h RT, 63–85 %.

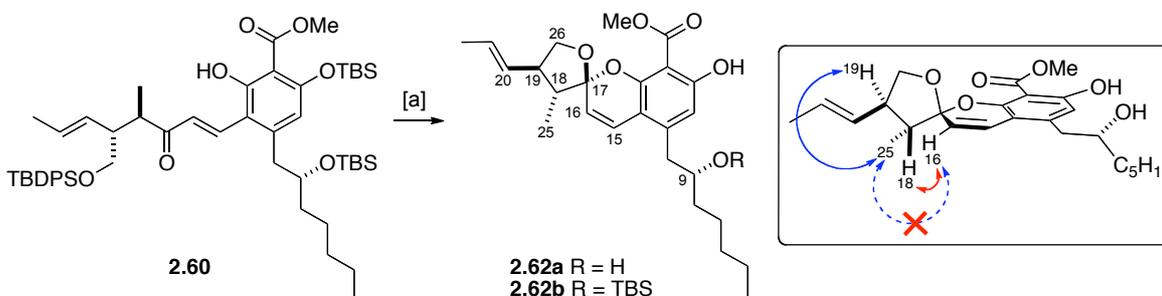
Globale Entschützung aller Silylether des  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Ketons **2.60** gefolgt von säurekatalysierter 1,4-Addition und Acetalbildung sollte das tetrazyklische Grundgerüst von Berkelsäure aufbauen. Wie in der Einleitung ausgeführt, wurde für diese Zyklisierung die bevorzugte Bildung des richtig konfigurierten Spiroketals erwartet. Die Spaltung aller Silylether wurde mit HCl in Methanol erreicht und führte gleichzeitig zur Bildung der tetrazyklischen Spiroketale **2.61**, jedoch als Mischung von vier! Diastereomeren im Verhältnis von ca. 0.9:1.0:0.8:1.3 (bestimmt durch  $^1\text{H NMR}$ ) mit 91 % Gesamtausbeute (siehe Abb. 43). Eines der Diastereomere (**2.61b**) konnte säulenchromatographisch abgetrennt werden. Die übrigen drei Diastereomere wurden durch präparative HPLC getrennt und durch eingehende NMR-Analysen ebenfalls eindeutig charakterisiert (siehe Kap. 4.4). Bei **2.61c** wurde die Isomerisierung des C18-Stereozentrums festgestellt. Die Epimerisierung von Stereozentren in  $\alpha$ -Position von Spiroketalen ist bekannt [81a]. Im Gegensatz zu der von Snider und Zhou [80] beschriebenen Equilibrierung von **2.8** mit TFA in  $\text{CDCl}_3$  (vgl. Abb. 26) scheiterten alle Versuche<sup>14</sup> (PPTS, PTSA, TFA in  $\text{CD}_2\text{Cl}_2/\text{CD}_3\text{OD}$ -Mischungen), die Mischung der vier Diastereomere **2.61a–d** zu einem bevorzugten Produkt zu equilibrieren. Wurde das abgetrennte Diastereomer **2.61b** für längere Zeit in  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  gelagert, so kam es zur langsamen Isomerisierung unter Bildung aller anderen Isomere. Zugabe von PPTS führte zur sofortigen Isomerisierung mit identischer Verteilung der vier Diastereomere. Ebenso isomerisierte die Mischung der verbleibenden drei Diastereomere **2.61a,c,d** in  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  in Gegenwart von PTSA.

<sup>14</sup> Die Versuche zur Isomerisierung wurden im NMR durchgeführt und die Verhältnisse durch Integration der einzelnen  $^1\text{H}$ -Signale von H4 bestimmt.



**Abbildung 43.** Entschützung und Zyklisierung von **2.60**. [a] AcCl, MeOH, 0 °C auf RT, 15.5 h, 91 % (dr = 0.9:1.0:0.8:1.3, bestimmt durch  $^1\text{H}$  NMR).

Nutzt man anstatt von HCl in Methanol HF-Pyridin zur Silyletherspaltung, so wurde in 14 h Reaktionszeit der Alkyl-TBS-Ether nicht vollständig gespalten. Nach wässrig basischer Aufarbeitung wurden Spiroketal **2.62a** und das TBS-geschützte Spiroketal **2.62b** jeweils als diastereomerenreine Verbindungen erhalten. Die Konfiguration des Spiroketals von **2.62a** wurde durch NOESY-Experimente eindeutig bestimmt. Während zwischen H16 und H18 ein NOE beobachtet wird, zeigt Me25 keinen NOE mit H16 (siehe Abb. 44). Damit weisen diese Verbindungen eine Konfiguration auf, die der vorgeschlagenen Konfiguration des Spiroketals von Berkelsäure entgegengesetzt ist. **2.62a** isomerisierte in  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  langsam zu **2.61a-d**. Dieser Prozess konnte durch die Zugabe von Säure (PPTS) beschleunigt werden, wobei aber erneut dieselbe Verteilung aller vier Diastereomere beobachtet wurde.



**Abbildung 44.** Entschützung von **2.60** mit HF-Py. Wichtige NOEs (rot, stark; blau, schwach). Bedingungen: [a] HF-Py, THF/Py, 0 °C auf RT, 14 h, 36 % **2.62a**, 29 % **2.62b**.

## 4.2. Revision der relativen Stereochemie von Berkelsäure

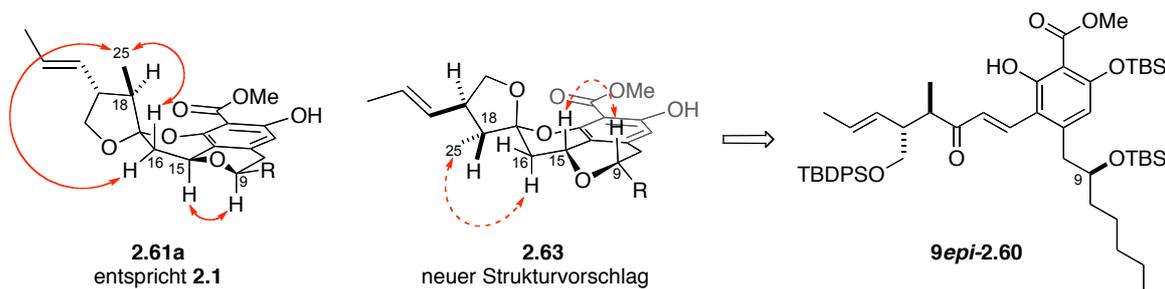
Die Ergebnisse der Isomerisierungsversuche von **2.61** waren unerwartet, denn es wurde die Bildung eines thermodynamischen Produkts unter sauren Bedingungen erwartet, da Berkelsäure aus einer stark sauren Umgebung isoliert wurde und zudem selbst eine Carbonsäure ist. Ausserdem konnten Snider und Zhou [80] (siehe Abb. 26) ein ähnliches tetrazyklisches Spiroketal, welchem allerdings die Substituenten an C18 und C19 fehlen, zum Spiroketal mit der gewünschten Konfiguration equilibrieren.

In der Einleitung wurde bereits ausgeführt, dass die vorgeschlagene Stereostruktur **2.1** angezweifelt werden muss. Die Beschreibung der NOE-Experimente, über die die Konfiguration des Spiroketals (C17) der Berkelsäure von Stierle et al. [76] bestimmt wurde, ist nicht nachvollziehbar und erscheint daher zumindest zweifelhaft. Besonders auffällig war auch, dass ein Dreiding-Modell der vorgeschlagenen Struktur **2.1** NOEs zwischen der Methylgruppe an C18 und *beiden* Protonen an C16 erwarten ließ, jedoch bei Einstrahlung auf diese Methylgruppe von Stierle nur ein NOE mit *einem* der Protonen an C16 beschrieben wurde (Abb. 45). Offensichtlich hat also die Methylgruppe an C18 einen entscheidenden Einfluss auf die thermodynamische Stabilität des tetrazyklischen Spiroketals. Das Dreiding-Modell von **2.1** (entspricht der Konfiguration von **2.61a**) zeigt, dass es in diesem Fall zu einer starken sterischen Wechselwirkung von Me25 mit der Methylenbrücke C16 kommt. Diese ungünstige *synperiplanare* Anordnung zeigt auch die Kristallstruktur von **2.61a** (Abb. 49). Beim Spiroketal mit der Konfiguration **2.61b** ist hingegen die Methylgruppe (Me25) vom Molekül weggerichtet. Diese Konfiguration ist auch die einzige, die beim trizyklischen Spiroketal **2.62** (Abb. 44) beobachtet wird. Da in **2.1** der Sechsring des Spiroketals (Ring C) durch die übrigen Ringe in seiner Konformation fixiert ist, entscheidet offensichtlich die Methylgruppe in  $\alpha$ -Position des Spiroketals über die Produktverteilung. Ohne diese „störende“ Methylgruppe, wie dies bei Snider's Modellstudie der Fall ist, kommt es unter Gleichgewichtsbedingungen zur bevorzugten Bildung des tetrazyklischen Spiroketals mit der Konfiguration von **2.1**.

Die Analyse der NMR-Daten der vier Diastereomere **2.61a–d** zeigt weitere Ungeheimheiten<sup>15</sup>. Diese vier Verbindungen stellen Stereoisomere des Grundkörpers von Berkelsäure dar, die sich von dieser lediglich in der Substitution an C19 sowie im Methylester an C1 unterscheiden. Diese geringen strukturellen Abweichungen erlauben

<sup>15</sup> Für eine detaillierte Diskussion siehe Kap. 4.4.

bereits einen direkten Vergleich der NMR-Daten: Betrachtet man die von Stierle et al. [76] beschriebenen NOEs und ignoriert dabei die von ihnen inkonsistent verwendeten Bezeichnungen der Protonen „H16 $\alpha$ “ und „H16 $\beta$ “, so lässt sich folgendes festhalten: Es wird ein NOE zwischen H15 und H9 beobachtet, der die 1,3-diaxiale Anordnung dieser Protonen an Ring B erklärt. Ebenso wird ein NOE zwischen H19, H26 $\alpha$  und Me25 beobachtet, der die *anti*-Anordnung der Substituenten an C18 und C19 erklärt. „Irradiation of methyl H-25 also resulted in enhancement of H-16 $\alpha$  and H-20...“ ist die Beschreibung des wichtigen NOE-Experiments für die Bestimmung der Konfiguration des Spiroketals. Mit anderen Worten beobachten sie nur mit *einem* der Protonen an C16 eine Verstärkung des NOE-Signals. Bei Verbindung **2.61a**, die der vorgeschlagenen Struktur entspricht werden jedoch NOEs mit *beiden* Protonen an C16 beobachtet (siehe Abb. 45). Vergleicht man die  $^{13}\text{C}$ -Verschiebungen von Me25 aller vier Diastereomere, so liegt jene von **2.61a** bei 14.4 ppm, während die Verschiebungen der übrigen Diastereomere bei 10.6–12.0 ppm liegen. Stierle gibt dieses Signal bei 11.9 ppm an. Die Verschiebungen der übrigen  $^{13}\text{C}$ -Signale von **2.61a** zeigen jedoch nur geringe Abweichungen von den Literaturdaten.



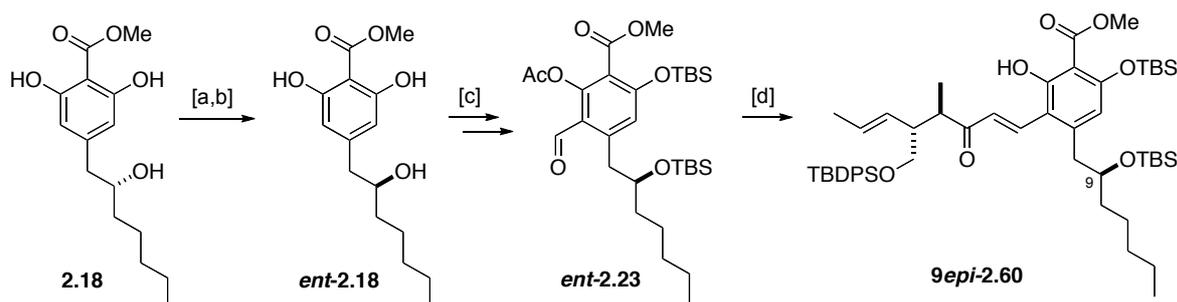
**Abbildung 45.** **2.61a** versus **2.63**: Eine mögliche alternative Konfiguration von Berkelsäure und ihr offenkettiger Vorläufer **9epi-2.60** (durchgezogene Linien, beobachtete NOEs von **2.61a**; gepunktete Linien, erwartete und von Stierle et al. [76] beschriebene NOEs von **2.63**).

Die NMR-Daten keiner der vier charakterisierten Diastereomere **2.61a–d** sind mit den Literaturdaten der Berkelsäure in Deckung zu bringen. Diese experimentellen Beobachtungen lassen an der von Stierle et al. vorgeschlagenen Stereostruktur (**2.1**) große Zweifel aufkommen. Besonders die Methylgruppe an C18 scheint großen Einfluss auf die thermodynamische Stabilität zu haben. Ein weiteres denkbare Diastereomer mit der Konfiguration von **2.62** an C17 sowie unter Erhalt der 1,3-diaxialen Beziehung von H9 und H15 ist **2.63**. In diesem Diastereomer ist die Methylgruppe Me25 von der Methylenbrücke C16 abgewandt *und* die anhand eines Dreiding-Modells von **2.63** erwarteten NOEs würden allen von Stierle et al. berichteten NOEs entsprechen. Isomer **2.63** erscheint daher als plausibler Kandidat für die revidierte Stereostruktur des tetrazyklischen Grundkörpers von

Berkelsäure. Für die Synthese von **2.63** müsste lediglich die Konfiguration an C9 von **2.60** invertiert werden, während die Konfiguration von C15 und C17 durch das Substrat kontrolliert würde (siehe Abb. 45).

### 4.3. Darstellung des neu vorgeschlagenen Stereoisomers 2.63

Für die Synthese von **9epi-2.60** wurde das Enantiomer von Fragment A benötigt. Aus der Synthese von Fragment A waren große Mengen des chiralen Triols **2.18** vorhanden, so dass durch Mitsunobu-Inversion dessen Enantiomer hergestellt wurde. Aufgrund der beiden freien Phenole von **2.18** waren die Standardbedingungen (PPh<sub>3</sub>, DIAD) der Veresterung unselektiv. Die Verwendung von *para*-Nitrobenzoesäure, (*p*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>3</sub>P und DIAD in THF minimierten die Bildung der Nebenprodukte und lieferte den invertierten Alkohol **ent-2.18** nach Abspaltung des *para*-Nitrobenzoesäureesters mit 61 % Ausbeute [116, 117]. Daraus ließ sich auf dem etablierten Weg **ent-2.23** herstellen und mit Methylketon **2.46** zum Zyklisierungsvorläufer **9epi-2.60** in 67 % Ausbeute umsetzen (siehe Abb. 46).

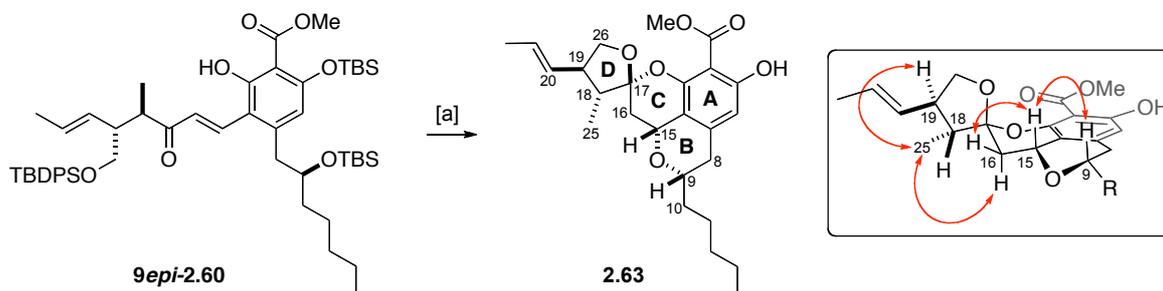


**Abbildung 46.** Darstellung von **9epi-2.60**. Reagenzien und Bedingungen: [a] *p*-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>H, (*p*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>3</sub>P (2.0 Äq.), DIAD (2.0 Äq.), THF, 0 °C auf RT; [b] NaOH, THF/MeOH, RT, 61 % (über 2 Stufen), (ee = 98 %, bestimmt durch HPLC); [c] siehe Abb. 30 und 31; [d] **2.46** (1.1 Äq.), LDA (1.1 Äq.), THF, -78 °C 15 min, dann **ent-2.23**, 15 min -78 °C, dann 70 min RT, 67 %.

Die Entschützung von **9epi-2.60** mit HCl in Methanol ergab in einer fast diastereoselektiven Reaktion in 94 % Ausbeute ein Hauptprodukt (dr = 12.5:1.0, bestimmt durch <sup>1</sup>H NMR)<sup>16</sup>. Die NOESY-Spektren von **2.63** zeigen NOEs zwischen Me25 und H16ax sowie zwischen H15 und H9, während Me25 keinen NOE mit H16eq zeigt (siehe Abb. 47). Unter den zuvor diskutierten Einschränkungen stimmen diese beobachteten NOEs sehr gut mit den von Stierle et al. beschriebenen überein. Vor allem aber die Bildung eines einzigen Diastereomers unter den HCl-sauren Bedingungen der Zyklisierung ist ein starkes chemi-

<sup>16</sup> Die Struktur des zweiten Diastereomers konnte nicht zugeordnet werden.

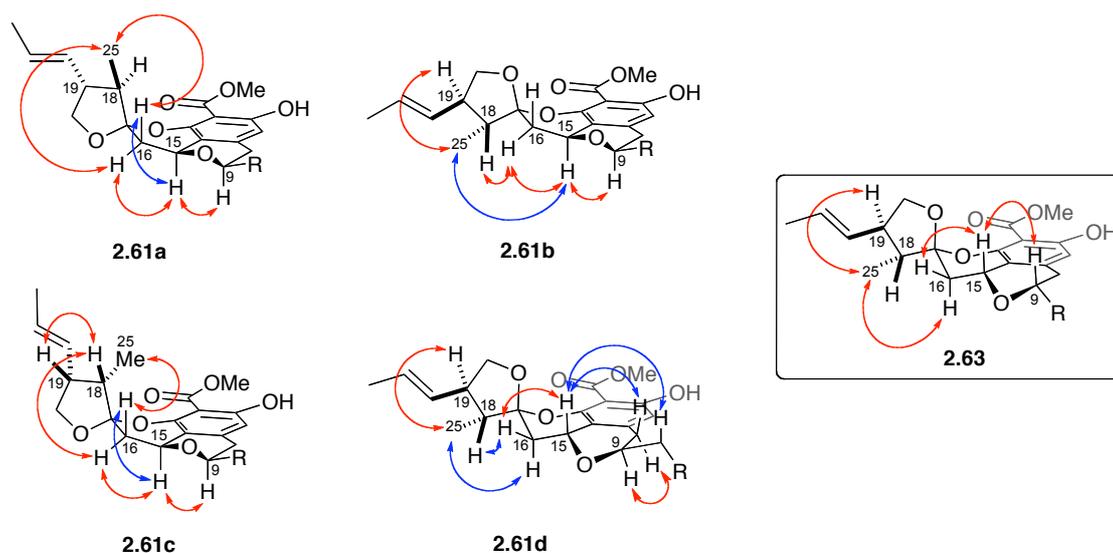
sches Argument, das die vorgeschlagene Revision der relativen Stereochemie des tetrazyklischen Grundgerüsts von Berkelsäure stützt.



**Abbildung 47.** Darstellung von **2.63**; wichtige NOEs. Reagenzien und Bedingungen: [a] AcCl, MeOH, 0 °C auf RT, 24 h, 94 % (dr = 12.5:1.0, bestimmt durch  $^1\text{H}$  NMR in  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ).

#### 4.4. Strukturaufklärung von **2.61a–d** und **2.63** und Vergleich der NMR-Daten

Stierle et al. publizierten NMR-Daten von Berkelsäure in  $\text{CD}_3\text{OD}$  und  $\text{CDCl}_3$ . Da die diastereomeren Spiroketale **2.61a–d** säureempfindlich sind, wurden die NMR-Experimente in  $\text{CD}_3\text{OD}$  durchgeführt. Die fünf hergestellten Diastereomere **2.61a–d** und **2.63** entsprechen dem Grundkörper von Berkelsäure, tragen jedoch einen Methylester anstelle der freien Säure und haben einen vinylischen Substituenten an C19 anstelle der Alkylseitenkette. Trotz dieser strukturellen Abweichungen sollten Vergleiche der  $^{13}\text{C}$ -Daten möglich und stereochemische Informationen daraus ableitbar sein. Der Vergleich der  $^1\text{H}$ - und NOE-Daten wurde aufgrund der Unklarheiten in der Publikation von Stierle et al. als ungeeignet betrachtet.

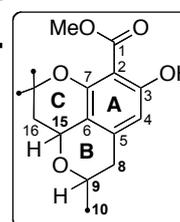


**Abbildung 48.** Wichtige NOEs von **2.61a–d** und **2.63** (rot = stark; blau = schwach).

Die Konfiguration der einzelnen Diastereomere **2.61a–d** und **2.63** wurde durch 1D- und 2D-NOESY-Experimente sowie dem Vergleich ihrer  $^{13}\text{C}$ -Daten eindeutig bestimmt. Eine Kristallstruktur von **2.61a** (siehe Abb. 49) bestätigt die mittels NMR ermittelte Konfiguration. Die wichtigsten NOE-Beziehungen sind in Abb. 48 dargestellt. In drei der vier Diastereomere von **2.61** ist die Methylgruppe an C18 vom Molekül abgewandt. Um dies zu erreichen, ist C18 bei **2.61c** isomerisiert<sup>17</sup>. In nur einem Fall (**2.61d**) stehen H9 und H15 *trans* zueinander. Bei **2.61a**, das der publizierten Konfiguration von Berkelsäure entspricht, wird ein NOE zwischen Me25 und *beiden* Protonen an C16 beobachtet.

**Tabelle 13.** Vergleich der  $^{13}\text{C}$  NMR-Daten von Ring B<sup>a</sup>.

| Position | Lit. ( <b>2.1</b> ) <sup>b</sup> | <b>2.61a</b> | <b>2.61b</b> | <b>2.61c</b> | <b>2.61d</b> | <b>2.63</b> |
|----------|----------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|-------------|
| 8        | 35.4                             | 35.41        | 35.03        | 35.38        | 35.08        | 35.41       |
| 9        | 76.5                             | 76.69        | 76.12        | 76.61        | <u>73.56</u> | 76.57       |
| 10       | 37.4                             | 37.49        | 37.22        | 37.47        | 36.41        | 37.44       |
| 15       | 69.4                             | 69.77        | 69.66        | 69.73        | <u>63.29</u> | 69.58       |

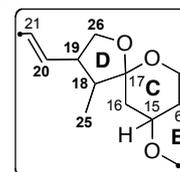


<sup>a</sup> Alle Spektren in  $\text{CD}_3\text{OD}$  bei 150 MHz gemessen. <sup>b</sup> Daten nach Ref. [76], in  $\text{CD}_3\text{OD}$  bei 125 MHz.

Der Vergleich der  $^{13}\text{C}$ -Daten der Diastereomere **2.61a–d** und **2.63** stützt die NOE-Analyse. Dazu wurden die Verschiebungen signifikanter Positionen der einzelnen Ringe untereinander verglichen. In Ring B (Tab. 13) sind die Verschiebungen von C9 und C15 bei **2.61d** auffällig. Diese sind mit 73.6 und 63.3 ppm um ca. 3 bzw. 6 ppm von den übrigen Diastereomeren und den Literaturdaten abweichend, zu niedrigerer Frequenz verschoben. H9 und H15 stehen daher einzig bei **2.61d** *trans* zueinander. Dieser Befund ist im Einklang mit den beobachteten NOEs.

**Tabelle 14.** Vergleich der  $^{13}\text{C}$  NMR-Daten von Ring D<sup>a</sup>.

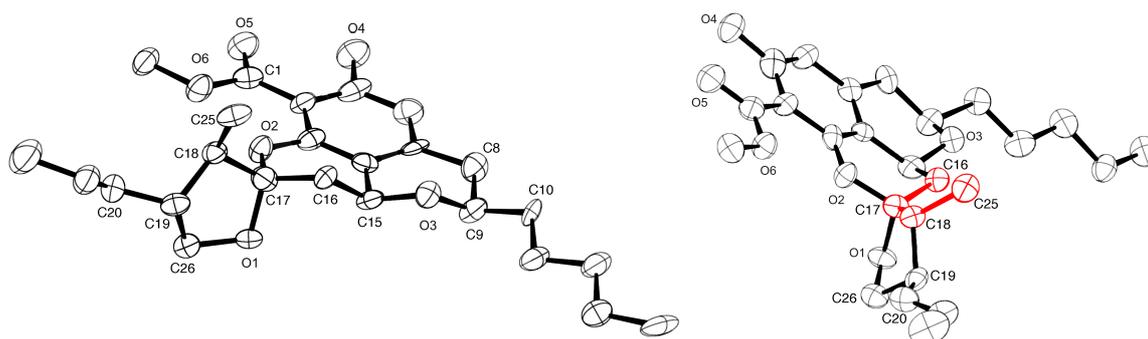
| Position | Lit. ( <b>2.1</b> ) <sup>b</sup> | <b>2.61a</b> | <b>2.61b</b> | <b>2.61c</b>  | <b>2.61d</b> | <b>2.63</b> |
|----------|----------------------------------|--------------|--------------|---------------|--------------|-------------|
| 18       | 49.2                             | 50.98        | 51.99        | <u>47.15</u>  | 50.12        | 50.06       |
| 19       | 40.4                             | 52.38        | 50.29        | <u>46.64</u>  | 49.58        | 49.59       |
| 20       | 42.6                             | 131.38       | 131.65       | <u>132.95</u> | 131.50       | 131.44      |
| 25       | 11.9                             | <u>14.38</u> | 11.98        | <u>10.56</u>  | 11.36        | 11.23       |
| 26       | 74.1                             | 72.43        | 72.94        | 74.06         | 73.14        | 73.12       |



<sup>a</sup> Alle Spektren in  $\text{CD}_3\text{OD}$  bei 150 MHz gemessen; <sup>b</sup> Daten nach Ref. [76], in  $\text{CD}_3\text{OD}$  bei 125 MHz.

<sup>17</sup> Für die Isomerisierung von  $\alpha$ -Stereozentren bei Spiroketalen siehe Ref. [81a].

Die Analyse der NMR-Daten von Ring D ist diffiziler (Tab. 14), weil mehrere Effekte gleichzeitig zum Tragen kommen. Die Daten können nicht direkt mit den Literaturdaten verglichen werden, da die Substitution an C19 unterschiedlich ist. Auffällig sind die Verschiebungen der Methylgruppe Me25 bei **2.61a** und bei **2.61c**. Eine Verschiebung von 14.4 ppm der Methylgruppe an C18 (Me25) wird nur bei **2.61a** beobachtet. Diese wird durch die sterische Wechselwirkung mit der C16-Methylenbrücke erklärt. Die sterisch ungünstige *synperiplanare* Anordnung von Me25 und Ring C zeigt sich auch in der Kristallstruktur von **2.61a** (siehe Abb. 49). Der Torsionswinkel von Me25–C18–C17–C16 beträgt lediglich 13°. Ebenso weichen die Bindungswinkel an C18 vom normalen Tetraeder mit 116° für Me25–C18–C17 ab. Im Fall von **2.61c** weichen die Verschiebungen des D-Rings stark von denen der anderen Diastereomere ab. Diese sind zu höherem Feld verschoben, was ein klarer Hinweis für eine *syn*-Beziehung der Substituten an C18 und C19 ist. Die Ergebnisse sind erneut in Einklang mit den NOE-Experimenten. Die Bestimmung der Konfiguration an C17 basiert rein auf den beobachteten NOEs.



**Abbildung 49.** Kristallstruktur von **2.61a**. Die Darstellung rechts zeigt die ungünstige sterische Wechselwirkung von Me25 mit der Methylenbrücke von Ring B (C16). Torsionswinkel Me25–C18–C17–C16: 13°; Bindungswinkel an C18: Me25–C18–C17, 116°; Me25–C18–H18, 107°.

Die übrigen  $^{13}\text{C}$ -Verschiebungen der einzelnen Diastereomere unterscheiden sich vergleichsweise wenig. Da aber die Daten mehrerer Diastereomere vorhanden und miteinander verglichen wurden, können diese auch den Literaturdaten von Berkelsäure gegenübergestellt werden. Dabei wurde die Auswirkungen der veränderten Substitution an C1 und C19 berücksichtigt. Vergleicht man die  $^{13}\text{C}$ -Daten aller vorhandenen Diastereomere mit den Literaturdaten so können einige der Diastereomere als Kandidaten für die richtige Konfiguration mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden<sup>18</sup>:

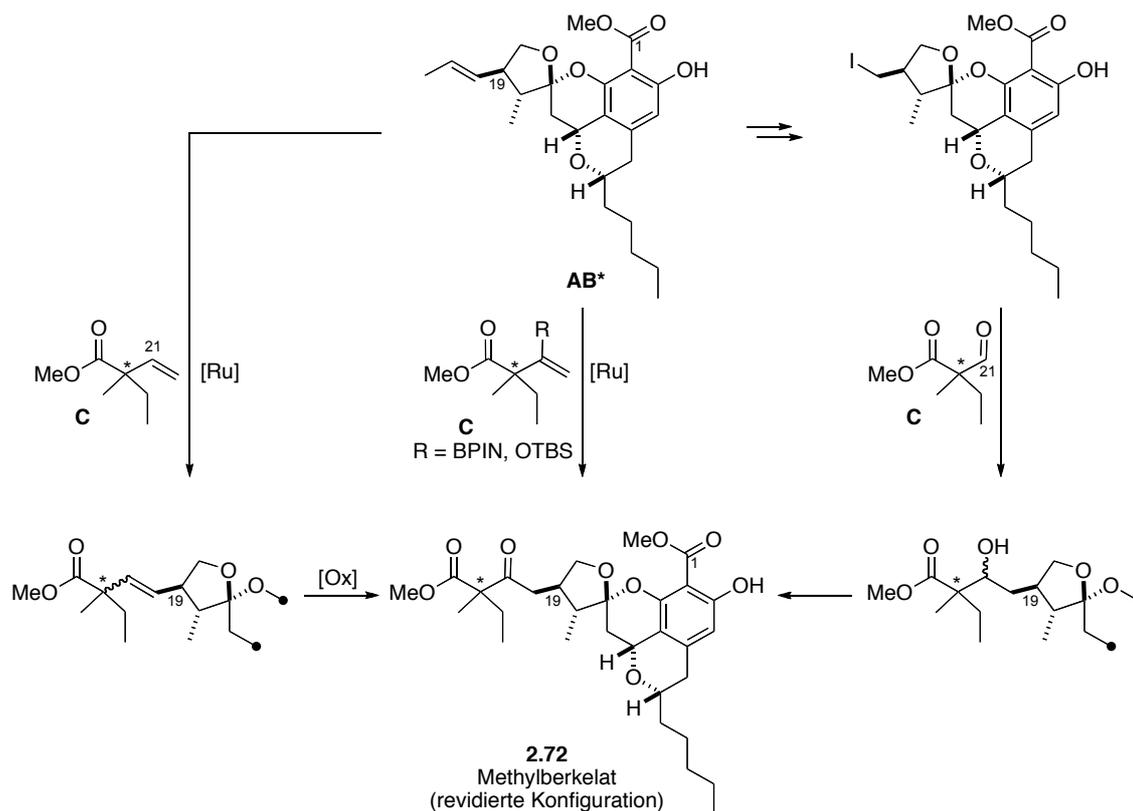
<sup>18</sup> Für eine vollständige tabellarische Darstellung der  $^{13}\text{C}$ -Daten von **2.61a–d** und **2.63** siehe Anhang.

Zunächst kann die *trans*-Konfiguration von H9 und H15 bei **2.61d** aufgrund der Verschiebungen von 73.4 ppm bzw. 63.3 ppm von H9 bzw. H15 ausgeschlossen werden (siehe Tab. 13). Das *cis*-substituierte Tetrahydrofuran des D-Rings von **2.61c** kann ebenso ausgeschlossen werden. Der Vergleich der verbleibenden drei Diastereomere ist schwieriger. Die auffälligsten Unterschiede sind die Abweichung von C16 bei **2.61b** (39.4 ppm statt 34.3–35.8 ppm) sowie von Me25 bei **2.61a** mit 14.4 ppm anstatt von 11.2–12.0 ppm. Die unter Berücksichtigung der Ester-Gruppe an C1 und der veränderten Seitenkette an C19 in Summe geringsten und in keinem Fall auffälligen Abweichungen der  $^{13}\text{C}$ -Verschiebungen weisen auf **2.63** als Isomer mit der besten Übereinstimmung hin. Aufgrund der vorhandenen  $^{13}\text{C}$ -Daten kann davon ausgegangen werden, dass die relative Stereochemie der Berkelsäure nicht mit der von Stierle et al. vorgeschlagen ( $9R^*$ ,  $15S^*$ ,  $17S^*$ ,  $18R^*$ ,  $19R^*$ ) Struktur **2.1** übereinstimmt (entspräche der Konfiguration von **2.61a**). Einzig das Isomer **2.63** mit der ( $9S^*$ ,  $15R^*$ ,  $17R^*$ ,  $18R^*$ ,  $19R^*$ )-Konfiguration erscheint mit den  $^{13}\text{C}$ -Daten von Berkelsäure vereinbar.

## 5. Modifizierung der Seitenkette und Abschluss der Synthese

Sowohl die Analyse der NMR-Daten als auch die chemischen Argumente sprechen für eine Revision der Stereostruktur von Berkelsäure. Der Abschluss der Totalsynthese sollte daher an der Struktur mit der revidierten Konfiguration **2.63** untersucht werden. Um dies zu bewerkstelligen, musste die vinyliche Seitenkette an C19 modifiziert und anschließend der Methylester an C1 gespalten werden. Für die Einführung der C21–C28 Seitenkette (Fragment **C**) standen prinzipiell zwei Wege zur Auswahl (siehe Abb. 50): Einerseits würde eine Kreuzmetathese [118, 119] von Fragment **AB\*** mit einem neopentylischen Olefin von Fragment **C** erlauben das verbleibende Fragment ohne weitere Funktionalisierung von Fragment **AB\*** einzuführen. Jedoch müsste anschließend die C20–C21 Doppelbindung regio- und chemoselektiv zum Keton oxidiert werden. Alternativ kämen auch ein entsprechender Vinylboronsäureester [120] oder ein Silylvinylother als Kreuzmetathesepartner in Frage. Die Metathese von Vinylboronsäureestern und Silylenolthern ist literaturbekannt [121], jedoch sind neopentylische und 1,1-disubstituierte Olefine schlechte Substrate für die Metathese. Die Kreuzmetathese der Fragmente **AB\*** und **C** würde es aber erlauben, das weit fortgeschrittene Fragment **AB\*** ohne weitere Funktionalisierung in maximal zwei Stufen in den Berkelsäure Methylester zu überführen. Da diese kurze Route

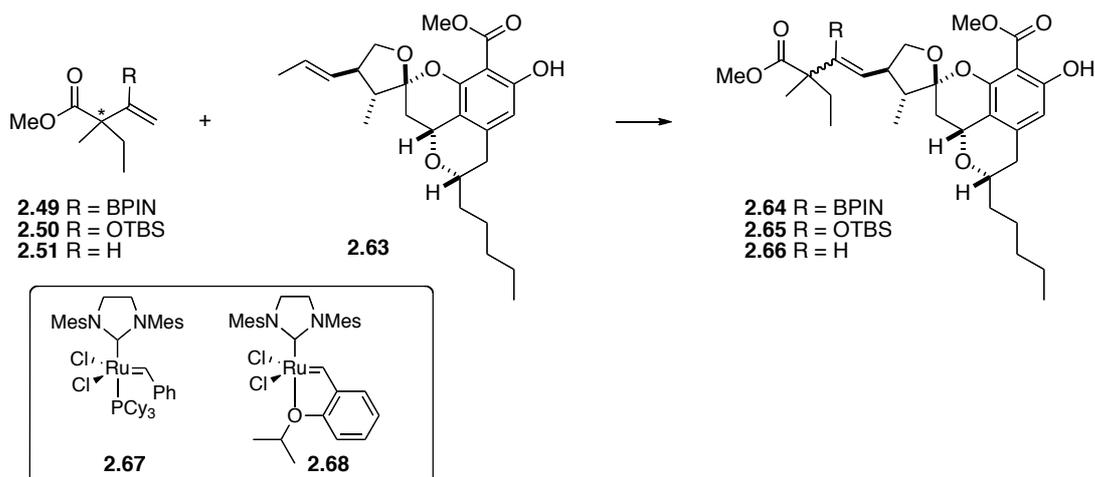
jedoch viele Unsicherheiten mit sich bringt, wurde die Kreuzmetathese von **2.63** mit einer Reihe racemischer Derivate von Fragment **C** untersucht. Als stufenreichere, jedoch sicherere Alternative erschien die oxidative Spaltung des Olefins und die Überführung von Fragment **AB\*** in ein Alkyljodid, welches anschließend metalliert und an den Aldehyd von Fragment **C** addiert werden sollte. Die Oxidation des Alkohols und anschließende Ester-spaltung sollten Berkelsäure ergeben.



**Abbildung 50.** Alternative Kupplungsszenarien für Fragment **AB\*** und **C**.

## 5.1. Kreuzmetathese

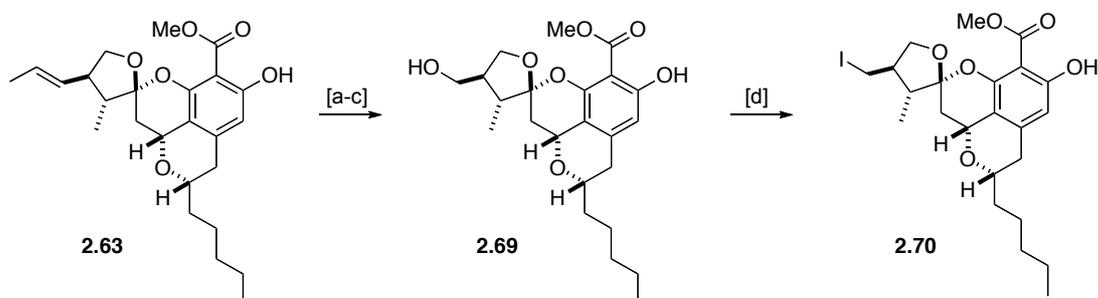
Zur Kreuzmetathese von **2.63** mit Fragment **C** wurden die Olefine **2.49**, **2.50** und **2.51** mit dem Grubbs-Katalysator der zweiten Generation **2.67** [122] oder dem Hoveyda-Katalysator **2.68** [123] in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bzw. Toluol umgesetzt. Die einzigen beobachteten Produkte aller Versuche waren die Inkooperation der Styroleinheit des Katalysators in **2.63** sowie die Dimerisierung von **2.63**. Das gewünschte Kupplungsprodukt konnte in keinem Fall nachgewiesen werden.



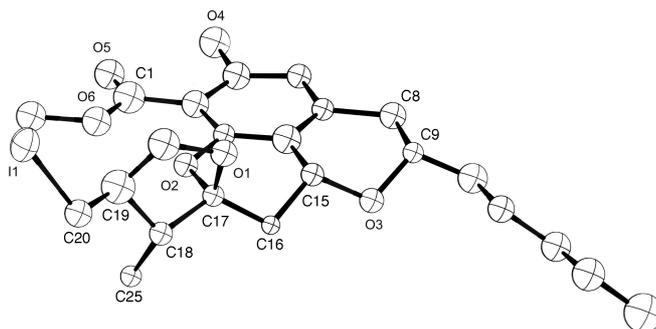
**Abbildung 51.** Kreuzmetathese von **2.63** mit verschiedenen Olefinen von Fragment **C**; verwendete Katalysatoren. Bedingungen siehe Text.

## 5.2. Spaltung und Addition

Da die Kreuzmetathese nicht zur Fragmentkupplung führte, musste auf die alternative Kupplungsstrategie vertraut werden. Die Doppelbindung von **2.63** sollte oxidativ gespalten, der erhaltene Aldehyd zum Alkohol reduziert und in das entsprechende Alkyl-iodid überführt werden. Ozonolyse der Doppelbindung führte jedoch zur vollständigen Zersetzung des Substrats. Dihydroxylierung gefolgt von Periodatspaltung des Diols lieferte nach Reduktion mit  $\text{NaBH}_4$  den primären Alkohol **2.69**. Sowohl das Eintopfprotokoll mit Osmiumtetroxid und Natriumperiodat in Dioxan/Wasser als auch das zweistufige Verfahren mit  $\text{OsO}_4$  und NMO in Aceton zur Dihydroxylierung und  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  zur Diolspaltung lieferten vergleichbare Ergebnisse (55 bzw. 59 % Ausbeute über 2 bzw. 3 Stufen). Alkohol **2.69** konnte mit Iod,  $\text{PPh}_3$  und Imidazol in Iodid **2.70** überführt werden. Eine Um-acetalisierung des primären Alkohols wurde nicht beobachtet, was durch NOESY-Experimente sowie durch eine Kristallstruktur bewiesen wurde, die auch die absolute Konfiguration von **2.70** bestätigt (siehe Abb. 53).

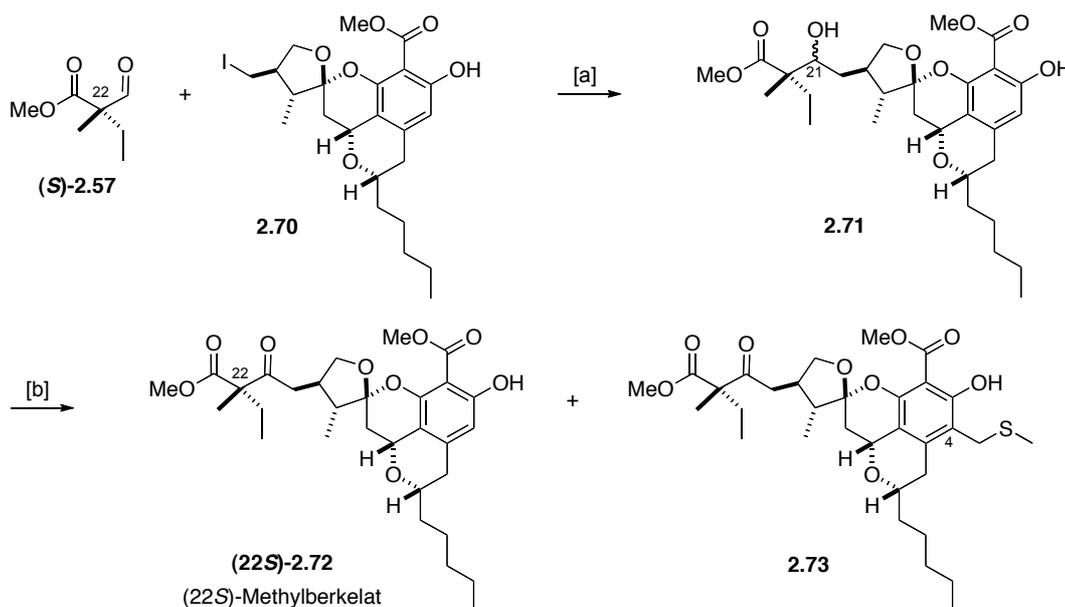


**Abbildung 52.** Darstellung von Iodid **2.70**. Reagenzien und Bedingungen: [a] NMO,  $\text{OsO}_4$  (kat.), Aceton, RT; [b]  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT; [c]  $\text{NaBH}_4$ , MeOH, 0 °C, 59 % (über 3 Stufen); [d]  $\text{I}_2$ ,  $\text{PPh}_3$ , Imidazol,  $\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ , RT, 85 %.



**Abbildung 53.** Kristallstruktur von **2.70**, die die relative und die absolute Konfiguration bestätigt.

Iodid **2.70** konnte nach Deprotonierung des Phenols mit MeLi in Et<sub>2</sub>O bei -105 °C und Lithium-Halogen austausch mit *t*-BuLi an den Aldehyd (**S**)-**2.57** addiert werden. Alkohol (**22S**)-**2.71** wurde als Diastereomerenmischung in 57 % Ausbeute isoliert. Nach der säulenchromatographischen Reinigung war Alkohol (**22S**)-**2.71** mit einem Nebenprodukt, wahrscheinlich dem Additionsprodukt von *t*-BuLi an Aldehyd (**S**)-**2.57**, verunreinigt<sup>19</sup>.



**Abbildung 54.** Darstellung von (22S)-Methylberkelat. Reagenzien und Bedingungen: [a] (i) MeLi, Et<sub>2</sub>O, -105 °C, 3 min, (ii) *t*-BuLi, 5 min, dann (**S**)-**2.57**, 15 min, 78 % (verunreinigt); [b] (i) (COCl)<sub>2</sub>, DMSO, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C, (ii) (**22S**)-**2.71**, -78 °C, 30 min, (iii) Et<sub>3</sub>N, -78 °C auf 0 °C, 69 % ((**22S**)-**2.72**/**2.73** = 1:1, bestimmt durch <sup>1</sup>H NMR).

Zur Oxidation des Alkohols an C21 wurde zunächst Dess–Martin-Periodinan [42] in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eingesetzt. Dabei entstand jedoch das überoxidierte *ortho*-Benzochinon. Mittels Swern-Oxidation konnte dieses Problem teilweise umgangen werden. Bei der Verwendung

<sup>19</sup> Ausbeute unter Berücksichtigung der Verunreinigung angegeben.

eines Überschusses an Oxalylchlorid und DMSO wurde eine säulenchromatographisch untrennbare Mischung von zwei Produkten erhalten (Verhältnis 1:1, bestimmt durch  $^1\text{H}$  NMR). Mittels präparativer HPLC konnten die beiden Produkte jedoch getrennt und so erstmals (22*S*)-Methylberkelat ((**22*S***)-**2.72**) synthetisch hergestellt werden. Die Nebenkomponente konnte als C4-alkyliertes Methylberkelat **2.73** identifiziert werden. Diese Alkylierung von Phenolen mit DMSO, Oxalylchlorid und  $\text{Et}_3\text{N}$  wurde zuvor beschrieben und verläuft über eine [2,3]-sigmatrope Umlagerung des intermediär gebildeten Sulfoniumylids [124].

Von Methylberkelat sind lediglich  $^1\text{H}$  NMR-Daten in  $\text{CDCl}_3$  bekannt, wobei das Signal für H16b nicht beschrieben wurde [76]. Sowohl die chemischen Verschiebungen als auch die Kopplungskonstanten der experimentellen Daten von (**22*S***)-**2.72** stimmen mit den Literaturdaten ausgezeichnet überein (siehe Tab. 15 bzw. Tab. 18 im Anhang). Abgesehen von Signal H16b weicht nur H18 um 0.14 ppm von den Literaturwerten ab.

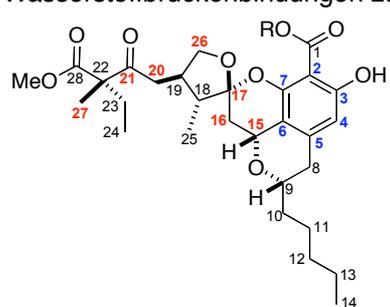
**Tabelle 15.** Vergleich wichtiger  $^1\text{H}$  NMR-Daten von natürlichem und synthetischem ((**22*S***)-**2.72**) Methylberkelat<sup>a</sup> (Nummerierung siehe Tab. 16).

| Position | Literatur <sup>b</sup> |                         | synthetisches ( <b>22<i>S</i></b> )- <b>2.72</b> <sup>c</sup> |                              | $\Delta\delta$ |
|----------|------------------------|-------------------------|---|------------------------------|----------------|
|          | $\delta_{\text{H}}$    | Multiplizität           | $\delta_{\text{H}}$   | Multiplizität                |                |
| 4        | 6.29                   | br s                    | 6.29  | s, 1H                        | 0.00           |
| 8a       | 2.77                   | m                       | 2.74  | ddt, $J = 17.4, 4.0, <1$ Hz  | 0.03           |
| 8b       | 2.56                   | dd, $J = 17.4, 11.2$ Hz | 2.58  | ddt, $J = 17.4, 11.0, <1$ Hz | -0.02          |
| 9        | 3.79                   | m, 1H                   | 3.78  | m                            | 0.01           |
| 10a      | 1.62                   | m                       | 1.62  | m                            | 0.00           |
| 10b      | 1.51                   | m                       | 1.50  | m                            | 0.01           |
| 15       | 4.73                   | dd, $J = 12.3, 5.2$ Hz  | 4.73  | ddt, $J = 12.3, 5.5, <1$ Hz  | 0.00           |
| 16a      | 2.13                   | dd, $J = 12.3, 5.5$ Hz  | 2.13  | dd, $J = 12.1, 5.3$ Hz       | 0.00           |
| 16b      | - <sup>d</sup>         | - <sup>d</sup>          | 1.94  | t, $J = 12.3$ Hz             | -              |
| 18       | 1.83                   | m                       | 1.69  | dq, $J = 10.8, 6.7$ Hz       | 0.14           |
| 19       | 2.74                   | m                       | 2.76  | m                            | -0.02          |
| 25       | 1.02                   | d, $J = 6.6$ Hz         | 1.01  | d, $J = 6.8$ Hz, 3H          | 0.01           |
| 26a      | 4.31                   | t, $J = 8.5$ Hz         | 4.32  | t, $J = 8.6$ Hz              | -0.01          |
| 26b      | 3.44                   | t, $J = 8.5$ Hz         | 3.44  | t, $J = 8.3$ Hz              | 0.00           |
| OH       | 11.40                  | s                       | 11.39   | s                            | 0.01           |
| OMe28    | 3.73                   | s, 3H                   | 3.73  | s, 3H                        | 0.00           |
| OMe1     | 3.93                   | s, 3H                   | 3.93  | s, 3H                        | 0.00           |

<sup>a</sup> Alle Spektren in  $\text{CDCl}_3$  (Ref = 7.24 ppm); <sup>b</sup> Daten aus Ref. [76], Frequenz des Spektrometers ist unbekannt; <sup>c</sup> 600 MHz; <sup>d</sup> Signal nicht beschrieben.

Ein Vergleich der  $^{13}\text{C}$  NMR-Daten von synthetischem Berkelsäure Methylester ((**22S**)-**2.72**) mit den Literaturdaten der freien Berkelsäure in  $\text{CD}_3\text{OD}$  zeigt ebenso weitgehende Übereinstimmung (siehe Tab 19 im Anhang). Dabei muss festgehalten werden, dass die für den Methylester berechneten Inkremente [126] nicht für alle Verschiebungen des Benzolrings gegen Null konvergieren (siehe Tab. 20 im Anhang). Ebenso weichen die Verschiebungen von C15, C16 und C17 um jeweils 0.2 bzw. 0.5 ppm ab (siehe Tab. 16). Diese Abweichungen werden einer zu erwartenden Wasserstoffbrückenbindung des Spiroketal mit der freien Carbonsäure zugeschrieben. Für diese Argumentation spricht, dass in  $\text{CDCl}_3$  die Abweichungen der  $^{13}\text{C}$ -Verschiebungen zwischen synthetischem Methylberkelat ((**22S**)-**2.72**) und den Literaturdaten der freien Berkelsäure größer sind. Entscheidend ist, dass die beobachteten Abweichungen der Verschiebungen aufgrund der vorhandenen NMR-Daten von **2.61a–d** und **2.63** nicht durch eine andere relative Konfiguration des tetrazyklischen Spiroketal erklärt werden können. Damit gilt die Revision der relativen Konfiguration des tetrazyklischen Grundkörpers von Berkelsäure mit der Konfiguration von **2.72** bestätigt. Über die Konfiguration an C22 kann keine Aussage getroffen werden, da zu Vergleichszwecken zunächst das entsprechende Diastereomer ((**22R**)-**2.72**) hergestellt werden muss. Die Arbeiten dazu sind Gegenstand laufender Untersuchungen.

**Tabelle 16.** Vergleich wichtiger  $^{13}\text{C}$ -Verschiebungen von synthetischem ((**22S**)-**2.72**) ( $\text{R} = \text{Me}$ ) mit natürlicher freier Berkelsäure ( $\text{R} = \text{H}$ ). Die Abweichungen werden auf unterschiedliche Wasserstoffbrückenbindungen zurückgeführt.



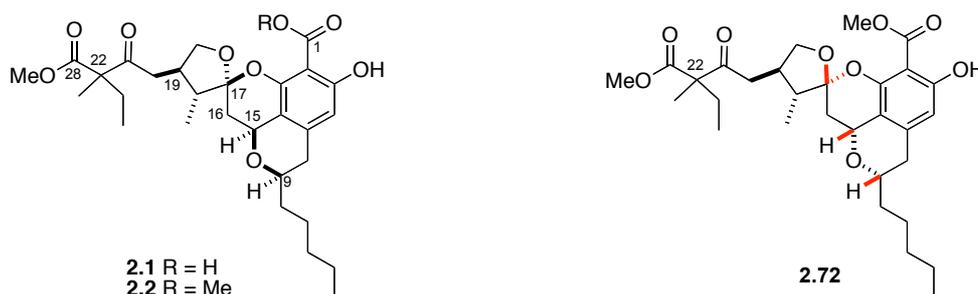
| Pos. | Lit 2.1 <sup>a</sup> |                     | $\Delta\delta_{\text{C}}$ | Lit 2.1 <sup>a</sup> |                     | $\Delta\delta_{\text{C}}$ |             |
|------|----------------------|---------------------|---------------------------|----------------------|---------------------|---------------------------|-------------|
|      | $\delta_{\text{C}}$  | $\delta_{\text{C}}$ |                           | $\delta_{\text{C}}$  | $\delta_{\text{C}}$ |                           |             |
| 8    | 35.4                 | 35.41               | -0.01                     | 17                   | 110.7               | 110.17                    | <b>0.53</b> |
| 9    | 76.5                 | 76.60               | -0.10                     | 18                   | 49.2                | 49.16                     | 0.04        |
| 10   | 37.4                 | 37.43               | -0.03                     | 19                   | 40.4                | 40.32                     | 0.08        |
| 15   | 69.4                 | 69.61               | <b>-0.21</b>              | 25                   | 11.9                | 11.84                     | 0.06        |
| 16   | 35.0                 | 34.84               | <b>0.16</b>               | 26                   | 74.1                | 73.90                     | <b>0.20</b> |

<sup>a</sup> Daten aus Ref. [76], in  $\text{CD}_3\text{OD}$  bei 125 MHz; <sup>b</sup> in  $\text{CD}_3\text{OD}$  bei 150 MHz. (rot:  $\Delta\delta_{\text{C}} > 0.1$  ppm; blau: Diese Werte können nicht direkt verglichen werden; Inkrementberechnung siehe Anhang).

Zum Abschluss der Synthese von Berkelsäure sollte der C1-Methylester von ((**22S**)-**2.72**) selektiv verseift werden. Hierfür wurde aufgrund der sterischen Abschirmung des aliphatischen Methylesters an C18 eine gewisse Selektivität zugunsten der Spaltung des aromatischen Esters an C1 erwartet. Die Verseifung von ((**22S**)-**2.2**) mit Kalilauge in  $\text{CD}_3\text{OD}$  zeigte jedoch keine Selektivität, so dass zur Darstellung synthetischer ((**22S**)-Berkelsäure eine andere Schutzgruppe am aromatischen Ester gewählt werden muss.

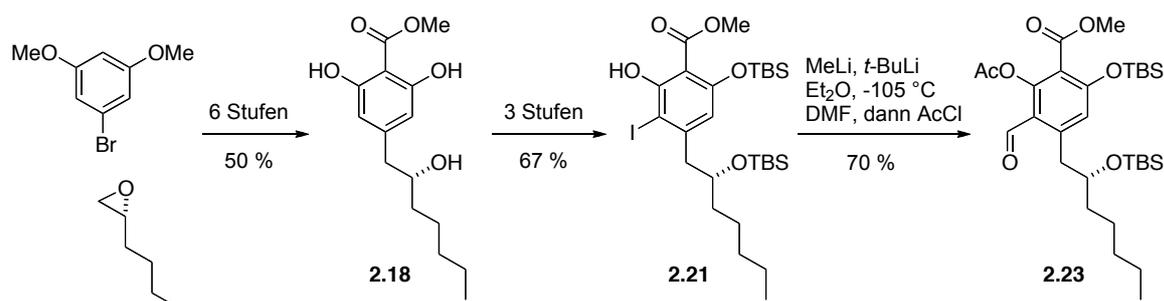
## 6. Zusammenfassung und Ausblick

Berkelsäure (**2.1**) ist ein tetrazyklisches Spiroketal, das aus einer in einem Abwassersee einer Kupfermine vorkommenden *Penicillium* Art isoliert wurde [76]. Die einzigartige Architektur, die unbekannte Konfiguration an C22 sowie die biologischen Eigenschaften von **2.1** begründeten die Entwicklung eines konvergenten Synthesekonzepts für die Herstellung dieses Naturstoffs. Im Rahmen dieser Arbeit wurde die relative Konfiguration des tetrazyklischen Grundkörpers von **2.1** revidiert (siehe Abb. 55).



**Abbildung 55.** Vorgeschlagene (**2.1**) und revidierte (**2.72**) Struktur von Berkelsäure (invertierte Stereozentren sind in Farbe kennzeichnet).

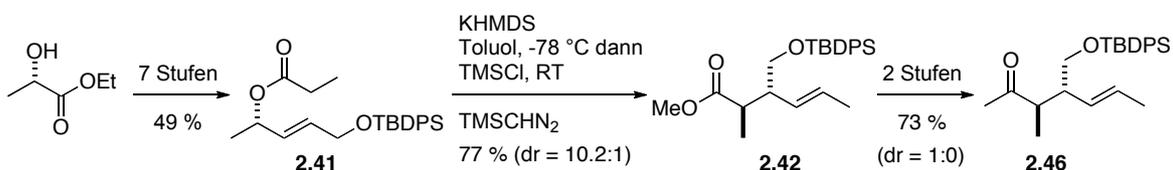
Der Aufbau des C1–C15-Fragments erfolgte ausgehend vom literaturbekannten Benzoessäurederivat **2.18** [79b]. Dieses wurde nach Schutzgruppenmanipulationen *ortho*-selektiv zum freien Phenol iodiert. Nach Lithium-Halogen austausch wurde die metallorganische Spezies mit DMF und Acetylchlorid abgefangen und so der geschützte, kupplungsfähige Aldehyd **2.23** mit guter Gesamtausbeute über vier Stufen erhalten.



**Abbildung 56.** Aufbau des C1–C15 Fragments (**2.23**) aus dem literaturbekannten Triol **2.18**.

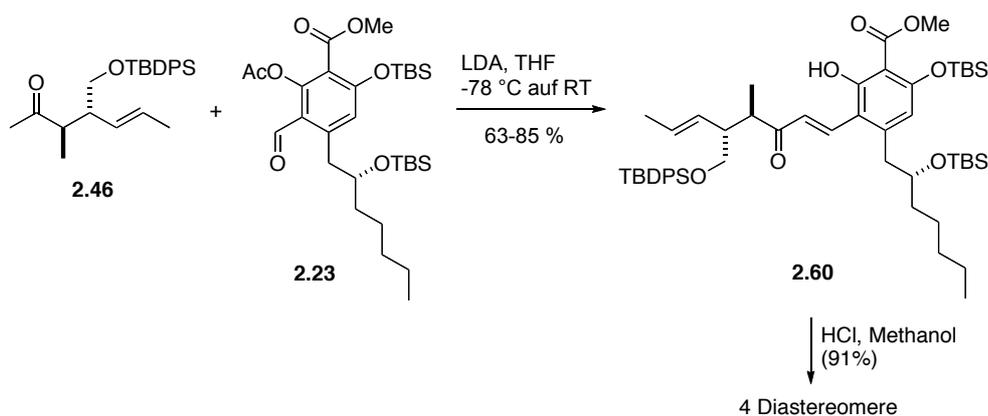
Die Stereozentren des Kupplungspartners (C16–20-Fragment) wurden über eine diastereoselektive Claisen–Ireland-Umlagerung des chiralen allylischen Esters **2.41** aufgebaut. Der dafür benötigte Alkohol wurde in einer literaturbekannten Synthese aus L-Lactat hergestellt [92]. Durch die Bildung des *E*-Silylketenacetals mit KHMDS und TMSCl in

Toluol bei tiefer Temperatur wurde nach Umlagerung und Veresterung des Rohprodukts mit  $\text{TMSCHN}_2$  das 1,2-*anti*-substituierte Produkt mit einer Diastereoselektivität von 10:1 und einem Enantiomerenüberschuss von 96 % erhalten. Dieses wurde in zwei Stufen in das benötigte Methylketon **2.46** überführt.



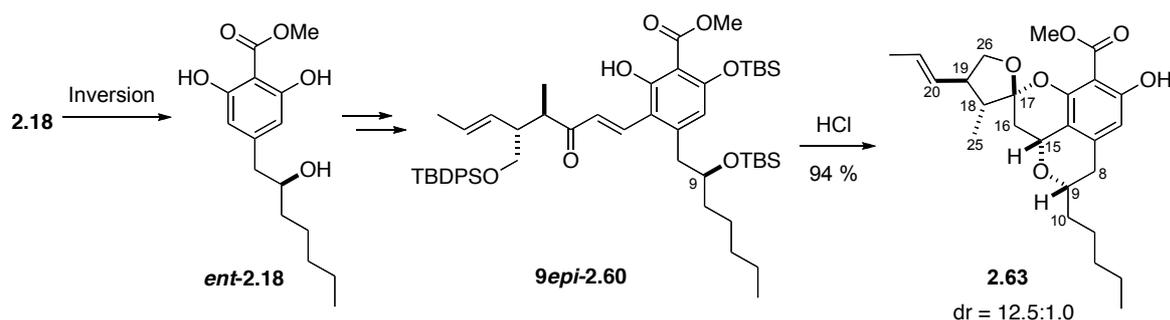
**Abbildung 57.** Aufbau des C16–C20-Fragments (**2.46**) über Claisen–Ireland-Umlagerung.

Die Aldolkondensation von **2.23** mit **2.46** lieferte den offenkettigen Vorläufer des tetrazyklischen Grundkörpers von **2.1**. Globale Desilylierung mit HCl in Methanol gab eine Mischung von vier diastereomeren Spiroketalen, deren thermodynamische Equilibrierung zu nur einem Hauptprodukt nicht gelang (Abb. 58). Die Trennung der vier Diastereomere durch präparative HPLC erlaubte deren NMR-spektroskopische Charakterisierung und zeigte, dass keines dieser Isomere mit den Literaturdaten von **2.1** vereinbar ist. Diese Diskrepanz zwischen den NMR-Daten sowie die Säurelabilität aller Verbindungen stellte die vorgeschlagene Stereostruktur von Berkelsäure in Frage. Aufgrund der vorhandenen Daten wurde eine Revision der Stereochemie des tetrazyklischen Grundkörpers von **2.1** vorgeschlagen und das entsprechende Diastereomer **2.63** durch Inversion des C9 Stereozentrums hergestellt (siehe Abb. 59).



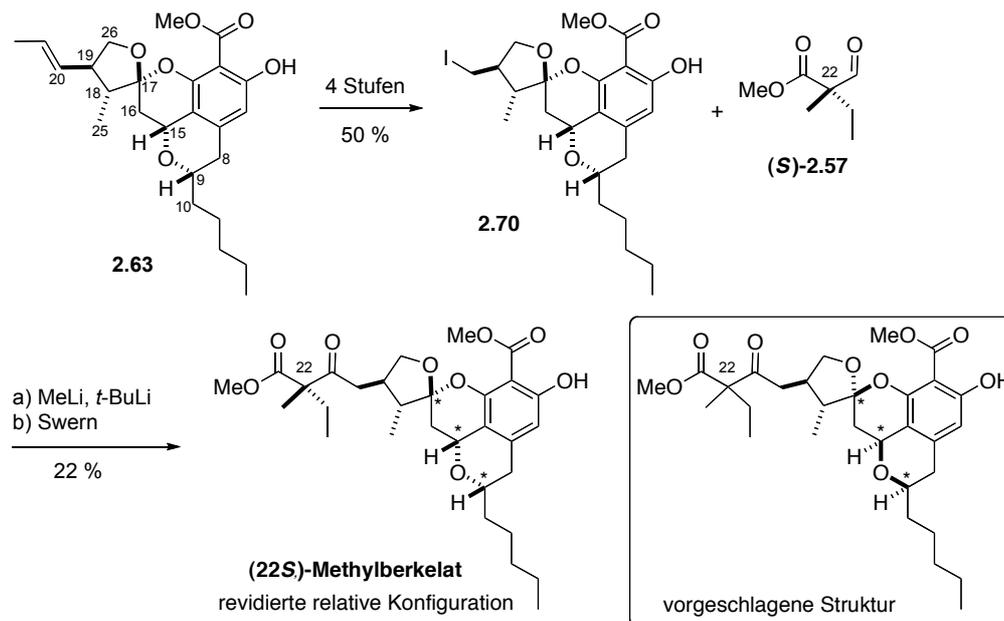
**Abbildung 58.** Fragment-Kupplung und Entschützungs-Zyklisierungskaskade.

Das Enantiomer von **2.23** wurde durch Mitsunobu-Inversion von **2.18** mit DIAD,  $(p\text{-ClC}_6\text{H}_4)_3\text{P}$  und *para*-Nitrobenzoesäure in THF hergestellt. Entschützung des C9-Epipimers von **2.60** lieferte unter analogen Reaktionsbedingungen hauptsächlich ein Diastereomer ( $\text{dr} = 12.5:1$ ). Die  $^{13}\text{C}$ -Verschiebungen dieses Diastereomers stimmten sehr gut mit den Literaturdaten für den Grundkörper von **2.1** überein, was neben der thermodynamischen Stabilität von **2.63** eine Revision der relativen Stereochemie von Berkelsäure nahelegte.



**Abbildung 59.** Darstellung von **2.63**.

Zur Funktionalisierung der C19-Seitenkette wurde die Doppelbindung oxidativ gespalten und der nach Reduktion mit  $\text{NaBH}_4$  erhaltene Alkohol **2.69** in das Iodid **2.70** überführt. Dieses wurde nach Lithium-Halogen austausch bei tiefer Temperatur an den nach einem literaturbekannten Verfahren [111] hergestellten Aldehyd (*S*)-**2.57** addiert. Swern-Oxidation gab (22*S*)-Berkelsäure Methylester (**22S**)-**2.72**. Die NMR-Daten von synthetischem (22*S*)-Berkelsäure Methylester stimmen mit den Literaturdaten von Berkelsäure Methylester sowie der freien Berkelsäure überein. Daher muss die in der Literatur [76] vorgeschlagene Struktur von Berkelsäure revidiert werden (siehe Abb. 60). Um die Konfiguration an C22 und die absolute Stereochemie zu bestätigen, müssen das (22*R*)-Epimer hergestellt und der Methylester an C1 gespalten werden. Diese Arbeiten sind Gegenstand laufender Untersuchungen.



**Abbildung 60.** Abschließende Fragment-Verknüpfung und Synthese von (22*S*)-Methylberkelat mit revidierter relativer Stereochemie.

Somit konnte in dieser Arbeit eine konvergente, enantioselektive Synthese des ungewöhnlichen tetrazyklischen Spiroketal Berkelsäure Methylester entwickelt werden, wobei die in der Literatur vorgeschlagene Stereostruktur revidiert werden musste. Das flexible Synthesekonzept erlaubt es, in einfacher Weise nicht nur dieses neue Isomer herzustellen, sondern sollte auch auf die Synthese von Derivaten anwendbar sein.



# Experimenteller Teil

## 1. Allgemeine Bemerkungen

Oxidations- und feuchtigkeitsempfindliche Reaktionen wurden in sorgfältig ausgeheizten Glasgeräten unter Argonatmosphäre durchgeführt. Flüssigkeiten wurden, soweit angegeben, durch zwei Zyklen von Einfrieren, Evakuieren und Auftauen unter Argonatmosphäre entgast. Die verwendeten Lösungsmittel und Reagenzien wurden über den angegebenen Reagenzien getrocknet, destilliert und unter Argonatmosphäre gelagert: THF, Et<sub>2</sub>O (Mg-Anthracen); CHCl<sub>3</sub> (P<sub>4</sub>O<sub>10</sub>); CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>CN, DMSO, Et<sub>3</sub>N, Pyridin, (CaH<sub>2</sub>); DMF (Desmodur®, Dibutylzinndilaurat); Methanol, Ethanol, (Mg); Toluol, Benzol, Dioxan, DME (Na/K). Für die Dünnschichtchromatographie wurden Polygram® SIL G/UV<sub>254</sub> (Macherey-Nagel) verwendet. Für säulenchromatographische Trennungen wurde Kieselgel Typ 9385, 230-400 mesh, 60 Å Porendurchmesser (Merck) als stationäre Phase verwendet.

NMR-Spektren wurden auf *DPX 300* bzw. *AMX 300* (<sup>1</sup>H: 300.1 MHz, <sup>13</sup>C: 75.5 MHz), *AV 400* (<sup>1</sup>H: 400.1 MHz, <sup>13</sup>C: 100.6 MHz) oder *DMX 600* bzw. *AV 600* (<sup>1</sup>H: 600.2 MHz, <sup>13</sup>C: 150.9 MHz) Spektrometern (Bruker) im angegebenen Lösungsmittel aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen ( $\delta$ ) sind in ppm relativ zu TMS und Kopplungskonstanten ( $J$ ) in Hertz (Hz) angegeben. Als Referenz wurden die entsprechenden Lösungsmittelsignale verwendet (CDCl<sub>3</sub>:  $\delta_{\text{H}}$  7.26 ppm,  $\delta_{\text{C}}$  77.0 ppm; CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:  $\delta_{\text{H}}$  5.32 ppm,  $\delta_{\text{C}}$  53.8 ppm; [D<sub>6</sub>]Aceton:  $\delta_{\text{H}}$  2.05,  $\delta_{\text{C}}$  29.8 ppm; [D<sub>6</sub>]DMSO:  $\delta_{\text{H}}$  2.49,  $\delta_{\text{C}}$  39.5 ppm; CD<sub>3</sub>OD:  $\delta_{\text{H}}$  3.30 ppm,  $\delta_{\text{C}}$  49.0 ppm). Andere Kerne wurden extern auf die angegebene Standards referenziert. Die Signalmultiplizitäten sind durch folgende Abkürzungen beschrieben: s: Singulett; d: Dublett; t: Triplett; q: Quartet, pent: Quintett, sept: Septett, m: Multiplett, br: breit. Die Protonenspektren von *para*-disubstituierten Phenylgruppen sind *AA'XX'*-Spinsysteme. Die Aufspaltung größter Intensität wird als Kopplungskonstante  $^3J_{(\text{AX})}$  angegeben unter der Annahme, dass  $^5J_{(\text{AX})}$  0 ist. Sofern eine Zuordnung der Signale angegeben ist, ist diese eindeutig, wobei die hierfür willkürlich gewählte Nummerierung in den Abbildungen angegeben ist. Die Zuordnung basiert auf folgenden 1D- und 2D-Experimenten unter Verwendung von Pulssequenzen aus der jeweils aktuellen Bruker Standardpulsprogramm-bibliothek: DEPT, COSY; HSQC optimiert für  $^1J_{(\text{CH})} = 145$  Hz; HMBC für Korrelationen über  $^nJ_{(\text{CH})}$ ; 1D- und 2-D-NOESY-DPGFSE. IR-Spektren wurden in Transmission auf einem *Magna IR750* (Nicolet) oder mittels ATR (*attenuated total reflection*) an einem

*Spectrum One* (Perkin-Elmer) Spektrometer gemessen. Charakteristische Absorptionsbanden sind in Wellenzahlen ( $\text{cm}^{-1}$ ) angegeben (br: breites Signal). EI-Massenspektren wurden auf einem *MAT 8200* (70 eV) (Finnigan), ESI-Massenspektren auf einem *ESQ 3000* (Bruker) aufgenommen. Exakte Massenbestimmung (HRMS) wurde an einem *MAT 95* (Finnigan) (EI), bzw. *APEX III FT-ICR-MS* (7 T Magnet) (Bruker) (ESI) durchgeführt. Schmelzpunkte wurden mit einem *B-540* Schmelzpunktapparat (Büchi) gemessen und sind korrigiert. Drehwerte ( $[\alpha]$ ) wurden mit einem *Digital Polarimeter 343 plus* (Perkin-Elmer) in destillierten Lösungsmitteln aufgenommen. Elementaranalysen wurden vom Mikroanalytischen Labor H. Kolbe, Mülheim a. d. Ruhr durchgeführt. Kristallstrukturen wurden auf einem *X8 Proteum* Diffraktometer (Bruker AXS) gemessen und von Dr. R. Goddard gelöst.

Kommerziell erhältliche Reagenzien wurden, wenn nicht anders angegeben, ohne weitere Reinigung eingesetzt. Die Konzentration von Organolithium- und -magnesiumreagenzien wurde durch Säure-Base-Titration bestimmt, wobei die anorganische Basizität als vernachlässigbar angenommen wurde. Amine (Diisopropylamin, 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin, *N*-Methylpiperazin) wurden durch Destillation über  $\text{CaH}_2$  getrocknet. Säurechloride (Acetylchlorid, Propionylchlorid) wurden durch Destillation über  $\text{K}_2\text{CO}_3$  getrocknet. Salze ( $\text{K}_3\text{PO}_4$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , KOAc) wurden im Hochvakuum bei  $120\text{ }^\circ\text{C}$  getrocknet,  $\text{KHCO}_3$  bei  $60\text{ }^\circ\text{C}$ . Zinkpulver und Magnesiumspäne wurden durch Waschen mit Salzsäure (2 M) aktiviert, mit Wasser und  $\text{Et}_2\text{O}$  gewaschen, im Hochvakuum getrocknet und unter Argonatmosphäre gelagert.  $\text{AlCl}_3$  wurde durch Sublimation gereinigt.

**Kaliumgraphit ( $\text{C}_8\text{K}$ )** wurde nach einer Vorschrift von Fürstner et al. [53] hergestellt und unter Argon gelagert: Graphit (10.2 g, 0.847 mol) wurde bei  $150\text{ }^\circ\text{C}$  im Vakuum für 2 h getrocknet. Anschließend wurde Kalium (4.15 g, 0,106 mol) portionsweise bei  $150\text{ }^\circ\text{C}$  zugegeben und für 30 min gerührt, bis ein bronzefarbenes Pulver erhalten wurde.  *$\text{C}_8\text{K}$  brennt an der Luft und reagiert mit  $\text{TiCl}_3$  stark exotherm!*

***para*-Methoxybenzylmagnesiumchlorid** wurde durch Reaktion von *para*-Methoxybenzylchlorid (8.62 g, 55.1 mmol) mit Magnesium (1.49 g, 63.9 mmol) in siedendem THF (60 mL) hergestellt und bei  $4\text{ }^\circ\text{C}$  gelagert.

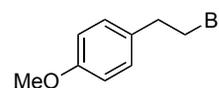
2-(5,5-Dimethyl-1,3,2-dioxaborinan-2-yl)benzoesäureethylester (**1.26**) wurde von D. Laurich hergestellt [29]. **1.39** wurde von Dr. M. M. Domostoj hergestellt. (**S**)- und (**R**)-**2.57** wurden von Dr. T. Snaddon hergestellt.

## 2. Titaninduzierte Synthesen kondensierter Aromaten

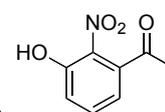
### 2.1. Dictyodendrin Derivate

#### 2.1.1. Synthese von Anilin 1.7

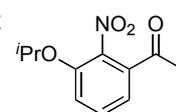
**2-(4-Methoxyphenyl)ethylbromid** wurde nach einer Literaturvorschrift hergestellt [20]: Eine Lösung von 2-(4-Methoxyphenyl)ethanol (10.1 g, 66.4 mmol) in Toluol (32 mL) wurde mit PBr<sub>3</sub> (2.1 mL, 22 mmol) versetzt und für 1 h auf Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde bei 0 °C vorsichtig eine Mischung aus ges. NaHCO<sub>3</sub>- und ges. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung (1:1, 40 mL) zugetropft und die organische Phase mehrmals mit dieser Lösung gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtriert und eingengt. Das Produkt wurde als schwach gelbes Öl (11.0 g, 77 %) erhalten und ohne weitere Reinigung umgesetzt. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.16 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.89 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.56 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.13 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 158.4, 130.9, 129.5, 113.9, 55.1, 38.5, 33.3; Die experimentellen Daten stimmen mit den bereits publizierten überein [19a].



**3-Hydroxy-2-nitroacetophenon (1.2)** wurde nach einer Literaturvorschrift hergestellt [20]: 3-Hydroxyacetophenon (80.2 g, 36 mmol) wurde unter Eiskühlung in Schwefelsäure (95 Gew%, 235 mL) gelöst, und die Lösung auf -20 °C gekühlt. Eine Mischung aus Salpetersäure (36 Gew%, 42 mL) und Schwefelsäure (95 Gew%, 32 mL) wurde über 10 min zugetropft (*Vorsticht: stark exotherme Reaktion!*). Nach weiteren 20 min bei -20 °C wurde die zähflüssige Mischung langsam unter kräftigem Rühren auf Eiswasser (1.5 L) gegossen. Der gebildete Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus Ethanol umkristallisiert (2x). Acetophenon **1.2** wurde als brauner Feststoff erhalten (17.2 g, 16 %). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 10.5 (s, 1H; OH), 7.59 (dd, *J* = 8.5, 7.3 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J* = 8.5, 1.3 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 7.3, 1.3 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H). Die experimentellen Daten stimmen mit den bereits publizierten überein [20].



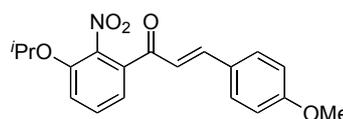
**3-Isopropoxy-2-nitroacetophenon (1.2)** wurde nach einer Literaturvorschrift hergestellt [20]: Eine Suspension von Phenol **1.2** (7.50 g, 41.4 mmol), 2-Bromopropan (6.13 g, 49.8 mmol) und K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20.0 g, 145 mmol) in DMF (100 mL) wurde für 3 h auf 100 °C erhitzt. Anschließend wurde bei Raumtemperatur Wasser (300 mL) zugesetzt und mit *tert*-Butylmethylether (3x 100 mL) extrahiert. Die verei-



nigten organischen Phasen wurden mit Wasser (5x 100 mL) und Natronlauge (2 M, 100 mL) gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtriert und eingengt. **1.2** wurde als braunes Öl erhalten und ohne weitere Reinigung umgesetzt (8.41 g, 91 %). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.52-7.45 (m, 1H), 7.34 (dd, *J* = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 8.7, 0.8 Hz, 1H), 4.63 (sept, *J* = 6.1 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.33 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H). Die experimentellen Daten stimmen mit den bereits publizierten überein [19a].

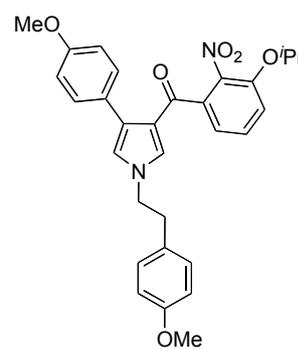
**(E)-1-(3-Isopropoxy-2-nitrophenyl)-3-(4-methoxyphenyl)prop-2-en-1-on (1.5)** wurde

nach einer Literaturvorschrift hergestellt [20]: Eine Lösung von Keton **1.2** (8.41 g, 37.7 mmol) und Anisaldehyd (9.2 mL, 76 mmol) in MeOH (12 mL) wurde zu einer Lösung von NaOMe (1.01 g, 18.7 mmol) in Methanol (20 mL) getropft und die Mischung für 4 h auf 70 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde der erhaltene Niederschlag abfiltriert, mit Wasser (300 mL) und Methanol (100 mL) gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Chalkon **1.5** wurde als grünlicher Feststoff isoliert (8.19 g, 64 %). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.57 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.67 (sept, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 1.38 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H). Die experimentellen Daten stimmen mit den bereits publizierten überein [19a].



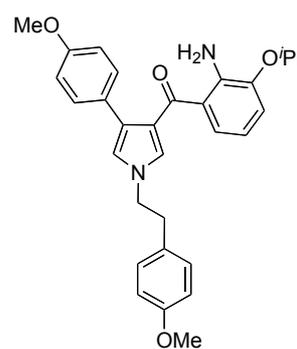
**Pyrrol 1.6** wurde nach einer Literaturvorschrift hergestellt [20]:

Eine Lösung von Chalkon **1.91** (8.19 g, 24.0 mmol) und Tosylmethylisocyanid (9.37 g, 48.0 mmol) in THF (80 mL) wurde zu einer Suspension von NaH (3.57 g, 149 mmol) in THF (150 mL) bei -25 °C über 20 min getropft. Die Reaktionsmischung wurde 1 h bei -20 °C und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde 2-(4-Methoxyphenyl)ethylbromid (8.90 g, 41.4 mmol) zugegeben und das Gemisch für 2 h auf Rückfluss erhitzt. Danach wurde bei Raumtemperatur Wasser (100 mL) zugegeben und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung (3x 100 mL) gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtriert und eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (Hexan/Ethylacetat 2.5:1→1:1) wurde Pyrrol **1.6** als schwach gelber Schaum erhalten (5.90 g, 48 %). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.34 (d, *J* =



9.0 Hz, 2H), 7.27 (dd,  $J = 8.5, 7.7$  Hz, 1H), 7.06 (dd,  $J = 8.7, 1.1$  Hz, 1H), 6.98 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.90 (dd,  $J = 7.5, 1.1$  Hz, 1H), 6.87-6.78 (m, 5H), 6.57 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 4.62 (sept,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 4.04 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.00 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.35 (d,  $J = 6.0$  Hz, 6H). Die experimentellen Daten stimmen mit den bereits publizierten überein [19a].

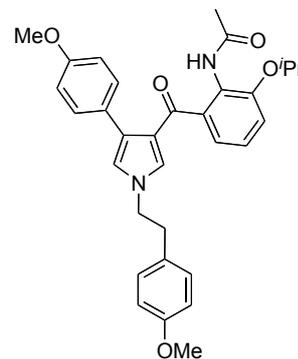
**Anilin 1.7:** Eine Lösung von Pyrrol **1.6** (2.02 g, 3.73 mmol) in Ethylacetat (6.0 mL) wurde zu einer Suspension von Eisenpulver (2.29 g, 41.2 mmol) in Ethanol (30 mL) und Salzsäure (0.60 M, 8.0 mL, 4.8 mmol) gegeben und für 2 h auf Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde durch ein Kieselgel-Polster filtriert, welches mit Ethylacetat (100 mL) gewaschen wurde. Das Filtrat wurde eingengt, der Rückstand in Ethylacetat (60 mL) aufgenommen, mit



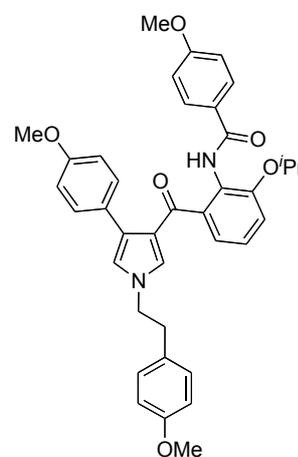
ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gewaschen (3x 30 mL), getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtriert und eingengt. Anilin **1.7** wurde als gelber Schaum isoliert und ohne weitere Reinigung umgesetzt (1.76 g, 97 %).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.30$  (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.14 (dd,  $J = 8.1, 1.3$  Hz, 1H), 7.01 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.90-6.80 (m, 5H), 6.75 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 6.66 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 6.44 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.03 (br s, 2H), 4.53 (sept,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 4.06 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.01 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.37 (d,  $J = 6.1$  Hz, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 193.3, 158.6, 158.1, 145.0, 141.8, 129.8, 129.7, 129.3, 128.3, 127.6, 126.8, 125.4, 122.2, 120.9, 120.0, 115.6, 114.2, 113.6, 113.6, 71.1, 55.3, 55.2, 51.8, 37.2, 22.3$ ; IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3488, 3359, 3118, 3974, 2933, 2834, 1612, 1542, 1513, 1503, 1246, 1220, 1034, 832, 781$   $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 484 (67) [ $M^+$ ], 441 (9), 363 (100), 321 (42), 307 (10), 292 (9), 186 (15), 135 (24), 121 (13), 105 (6). Die experimentellen Daten stimmen mit den bereits publizierten überein [19a].

### 2.1.2. Amide **1.10a–d**

**Amid **1.10a**:** Eine Lösung von Acetylchlorid (110  $\mu$ L, 1.55 mmol) und Pyridin (0.30 mL, 3.7 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) wurde bei  $-20$  °C mit Anilin **1.7** (500 mg, 1.03 mmol) versetzt und für 45 min gerührt. Anschließend wurde ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung zugegeben, auf Raumtemperatur erwärmt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit Salzsäure (2 M, 2x) gewaschen und die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert (2x). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wenig ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtriert und eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (Hexan/Ethylacetat, 1:1) wurde Amid **1.10a** als farbloser Schaum erhalten (478 mg, 90 %).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.75 (br s, 1H; NH), 7.38 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.12-7.03 (m, 1H), 7.03-6.90 (m, 4H), 6.89-6.80 (m, 5H), 6.60 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H), 4.53 (sept,  $J$  = 6.1 Hz, 1H), 4.01 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.98 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.33 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 190.4, 168.4 (br), 158.5, 158.3, 152.2, 137.6 (br), 131.6, 129.7, 129.6, 129.6, 127.1, 127.0, 125.5 (br), 125.3, 121.7, 121.1, 121.0, 115.9, 114.1, 113.3, 71.1, 55.2, 55.1, 51.8, 36.8, 23.2 (br), 22.0; IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3260 (br), 3121, 2975, 2934, 2835, 1683, 1635, 1613, 1513, 1503, 1464, 1384, 1246, 1033, 832, 778  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 526 (100) [ $M^+$ ], 467 (37), 441 (8), 405 (7), 363 (31), 321 (26), 307 (19), 292 (8), 186 (16), 135 (23), 121 (17), 105 (6); HRMS (ESI $^+$ ) ber. für  $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{NaO}_5$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 549.2360, gef.: 549.2365.

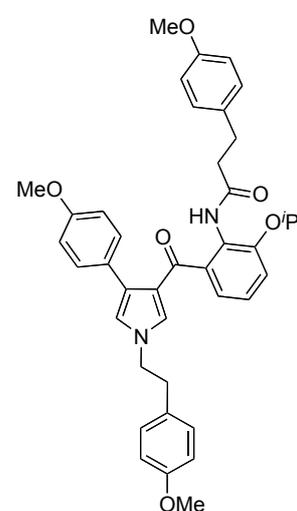


**Amid **1.10b**** wurde analog zu **1.10a** aus Anilin **1.7** (500 mg, 1.03 mmol), Anisoylchlorid (282 mg, 1.65 mmol) und Pyridin (0.25 mL, 3.1 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) hergestellt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (Hexan/Ethylacetat, 1:2 $\rightarrow$ 2:1) wurde Amid **1.10b** (581 mg, 91 %) als farbloser Schaum isoliert.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.55 (br s, 1H, NH), 7.78 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2 H), 7.34 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2 H), 7.09 (dd,  $J$  = 8.3, 7.3 Hz, 1H), 7.04-6.95 (m, 4H), 6.94 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 6.88 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 6.82 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 6.81 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 6.55 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 4.53 (sept,  $J$  = 6.1 Hz, 1H), 4.00 (t,  $J$  = 7.1 Hz,



2H), 3.82 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.96 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.31 (d,  $J = 6.1$  Hz, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )<sup>1</sup>:  $\delta = 190.8, 165.0, 162.2, 158.6, 158.2, 152.0, 136.6, 131.3, 129.7, 129.6, 129.4, 127.3, 127.2, 127.0, 126.4, 125.0, 122.4, 121.3, 120.9, 116.5, 114.1, 113.6, 113.4, 71.4, 55.4, 55.2, 55.2, 51.8, 36.9, 22.1$ ; IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3422, 3122, 2974, 2933, 2835, 1677, 1640, 1607, 1513, 1249, 1032, 834, \text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 618 (44) [ $M^+$ ], 497 (12), 467 (26), 307 (5), 135 (100), 107 (6), 77 (6); HRMS (ESI<sup>+</sup>) ber. für  $\text{C}_{38}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{NaO}_6$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 641.2622, gef.: 641.2614; Elementaranalyse ber. (%) für  $\text{C}_{38}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_5$  (618.7): C 73.77, H 6.19, N 4.53; gef.: C 73.58, H 6.16, N 4.45.

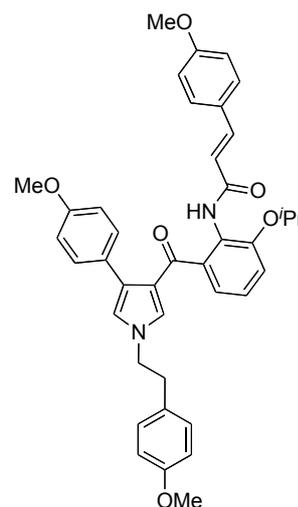
**Amid 1.10c** wurde analog zu **1.10d** ausgehend von 3-(*para*-Methoxyphenyl)propionsäure (83.6 mg, 0.464 mmol), Thionylchlorid (68  $\mu\text{L}$ , 0.93 mmol), DMF (2.5  $\mu\text{L}$ , 0.032 mmol), sowie Anilin **1.7** (150 mg, 0.309 mmol) und Pyridin (0.21 mL, 2.6 mol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3.0 mL) hergestellt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstands (Hexan/Ethylacetat, 1.5:1) lieferte Amid **1.10c** (167 mg, 84 %) als farblosen Schaum.  $^1\text{H}$  NMR (300 Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.72$  (br s, 1H; NH), 7.38 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.13-6.80 (m, 12H), 6.76 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.60 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 4.52 (sept,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 4.03 (dd,  $J = 7.3, 7.0$  Hz, 2H), 3.80 (s, 3H),



3.80 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.00 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.92-2.81 (m, 2H), 2.56-2.45 (m, 2H), 1.31 (d,  $J = 6.0$  Hz, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 190.4, 170.4$  (br), 158.6, 158.3, 157.9, 152.1, 137.5 (br), 133.1, 131.5, 129.8, 129.7, 129.6, 129.2, 127.2, 127.1, 125.5 (br), 125.3, 121.8, 121.2, 121.0, 115.8, 114.1, 113.8, 113.4, 71.1, 55.2, 55.2, 55.2, 51.8, 38.6 (br), 36.9, 30.7, 22.1; IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3251, 3121, 3030, 2974, 2933, 2834, 1683, 1632, 1612, 1579, 1549, 1513, 1464, 1384, 1300, 1246, 1178, 1034, 921, 828, 779 \text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 646 (100) [ $M^+$ ], 587 (6), 484 (12), 467 (16), 441 (7), 363 (48), 339 (32), 321 (31), 292 (11), 280 (8), 186 (16), 178 (19), 162 (15), 135 (31), 121 (78), 105 (9); HRMS (ESI<sup>+</sup>) ber. für  $\text{C}_{40}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{NaO}_6$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 669.2935, gef.: 669.2936; Elementaranalyse ber. (%) für  $\text{C}_{40}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_6$  (646.8): C 74.28, H 6.55, N 4.33; gef.: C 74.17, H 6.63, N 4.24.

<sup>1</sup> Ein aromatisches Signal wurde wegen Überlagerung nicht beobachtet.

**Amid 1.10d:** Eine Lösung von *para*-Methoxyzimtsäure (275 mg, 1.55 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) wurde mit Thionylchlorid (0.23 mL, 3.1 mmol) und DMF (8.5 μL, 0.11 mmol) versetzt und für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde eingeeengt und der Rückstand im Hochvakuum für 2 h getrocknet. Der Rückstand wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst (10 mL), und bei -20 °C mit mit Pyridin (0.66 mL, 8.2 mmol) und Anilin **1.7** (500 g, 1.03 mmol) versetzt, nach 30 min auf Raumtemperatur erwärmt und für 30 min gerührt. Das Gemisch wurde mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung versetzt und eingeeengt. Der Rückstand wurde in Ethylacetat aufgenommen, mit Salzsäure (2 M), ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und ges. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtriert und eingeeengt. Kristallisation aus Toluol/Hexan lieferte Amid **1.10d** (542 mg, 81 %) als hellgelbes Pulver. Smp. 164-165 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.11 (br s, 1H; NH), 7.55 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.09 (dd, *J* = 8.0, 7.8 Hz, 1H), 7.02-6.95 (m, 4H), 6.92 (d, *J* = 2.5, 1H), 6.89-6.78 (m, 6H), 6.57 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.54 (sept, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.02 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.98 (t, 7.1 Hz, 2H), 1.33 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 190.5, 164.3, 160.8, 158.5, 158.3, 152.1, 141.0, 137.0, 131.5, 129.7, 129.7, 129.7, 129.4, 127.7, 127.3, 127.1, 125.7, 125.3, 122.0, 121.2, 121.0, 118.6, 116.2, 114.1, 114.1, 113.4, 71.3, 55.3, 55.2, 55.2, 51.8, 36.9, 22.1; IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3251, 3119, 2974, 2933, 2835, 1675, 1629, 1603, 1577, 1513, 1464, 1248, 1174, 1112, 1033, 921, 827, 778 cm<sup>-1</sup>; MS (EI): *m/z* (%): 644 (61) [*M*<sup>+</sup>], 484 (18), 467 (31), 363 (47), 334 (12), 321 (10), 176 (9), 161 (100), 135 (22), 121 (9), 105 (5); HRMS (ESI<sup>+</sup>) ber. für C<sub>40</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>6</sub> [*M*<sup>+</sup> + Na]: 667.2779, gef.: 667.2776.



### 2.1.3. Indole **1.11a-d**

**Methode A:** DME (*c* = 0.03 M) wurde bei 0 °C vorsichtig zu einer Mischung von TiCl<sub>3</sub> (5 Äq.) und C<sub>8</sub>K (10 Äq.) gegeben und die Suspension für 2 h auf Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde Pyridin (5 Äq.) zugegeben und die Suspension für 15 min auf Rückfluss erhitzt bevor eine Lösung des Substrats zugegeben wurde. Nach vollständigem Umsatz des Substrats wurde bei Raumtemperatur durch ein Kieselgel/Celite<sup>®</sup>-Polster filtriert und die-

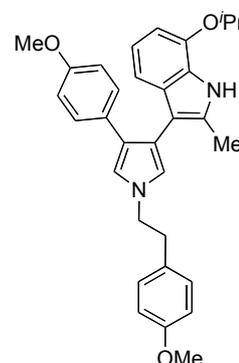
ser mit einer Mischung aus Toluol/Ethylacetat (1:1) gewaschen. Das Filtrat wurde eingengt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

**Methode B:** wie Methode A jedoch ohne Zugabe von Pyridin.

**Indol 1.11a:** Nach Methode B: Amid **1.10a** (156 mg, 0.297 mmol),  $\text{TiCl}_3$  (229 mg, 1.49 mmol),  $\text{C}_8\text{K}$  (408 mg, 3.02 mmol) in DME (10 mL); Reaktionszeit: 50 min; Eluent: Hexan/Ethylacetat, 6:1; Indol **1.11a** wurde als farbloser Schaum isoliert (113 mg, 77 %).

Nach Methode A: Amid **1.10a** (157 mg, 0.298 mmol),  $\text{TiCl}_3$  (229 mg, 1.49 mmol),  $\text{C}_8\text{K}$  (406 mg, 3.00 mmol), Pyridin (115  $\mu\text{L}$ , 1.42 mmol) in DME (10.0 mL); Reaktionszeit: 4.5 h; Indol **1.11a** wurde als farbloser Schaum isoliert (83.0 mg, 56 %).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):

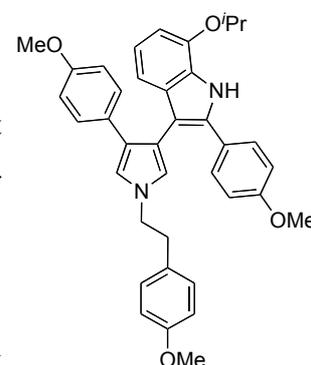
$\delta = 8.12$  (br s, 1H; NH), 7.12 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.09 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.88-6.83 (m, 4H), 6.82 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.69 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.61-6.55 (m, 2H), 4.72 (sept,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 4.13 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.09 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.42 (d,  $J = 6.1$  Hz, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 158.9, 157.8, 143.8, 131.8, 131.2, 131.1, 130.1, 130.1, 128.2, 127.0, 124.3, 121.8, 119.8, 118.7, 114.7, 114.3, 113.9, 112.3, 108.9, 103.9, 70.6, 55.6, 55.5, 51.9, 37.7, 22.5, 12.4$ ; IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3386, 3032, 2973, 2932, 2834, 1611, 1576, 1545, 1513, 1501, 1462, 1245, 1033, 833, 781$   $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 494 (100) [ $M^+$ ], 452 (12), 373 (6), 331 (27), 135 (5); HRMS (ESI $^+$ ) ber. für  $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{NaO}_3$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 517.2462, gef.: 517.2454.



**Indol 1.11b:** Nach Methode B: Amid **1.10b** (185 mg, 0.299 mmol),  $\text{TiCl}_3$  (228 mg, 1.48 mmol),  $\text{C}_8\text{K}$  (407 mg, 3.01 mmol) in DME (10.0 mL); Reaktionszeit: 35 min; Eluent Hexan/Ethylacetat, 4:1 $\rightarrow$ 1:1; Indol **1.11b** wurde als hellgelber Schaum isoliert (156 mg, 89 %).

Nach Methode A: Amid **1.10b** (186 mg, 0.300 mmol),  $\text{TiCl}_3$  (231 mg, 1.50 mmol),  $\text{C}_8\text{K}$  (407 mg, 3.01 mmol), Pyridin (120  $\mu\text{L}$ , 1.48 mmol) in DME (10.0 mL); Reaktionszeit: 2.5 h;

Indol **1.11b** wurde als hellgelber Schaum isoliert (133 mg, 78 %).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 8.41$  (br s, 1H; NH), 7.41 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.09-7.01 (m, 4H), 6.93-6.76 (m, 7H), 6.67-6.62 (m, 1H), 6.58 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.50 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 4.76 (sept,

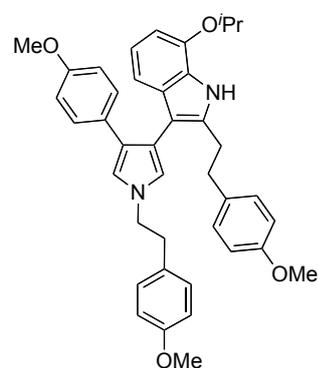


$J = 6.1$  Hz, 1H), 4.11 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.04 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 1.45 (d,  $J = 6.1$  Hz, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 159.2, 158.8, 157.7, 144.3, 134.3, 132.7, 131.1, 130.1, 129.7, 128.6, 128.0, 127.4, 126.3, 124.7, 122.1, 120.3, 118.8, 114.7, 114.2, 114.1, 113.7, 112.8, 108.9, 104.7, 70.8, 55.6, 55.5, 55.4, 52.0, 37.7, 22.5$ ; IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3422$  (br), 3033, 2973, 2933, 2834, 1612, 1577, 1534, 1512, 1493, 1452, 1441, 1248, 1178, 1115, 1034, 832, 784  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 586 (100) [ $M^+$ ], 544 (8), 423 (14), 135 (5); HRMS (ESI $^+$ ) ber. für  $\text{C}_{38}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{NaO}_4$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 609.2724, gef.: 609.2717.

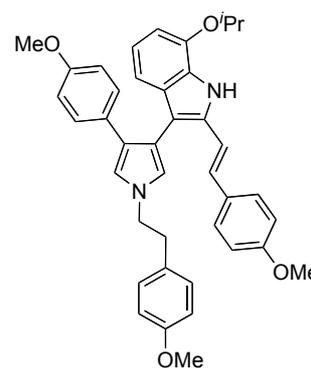
**Indol 1.11c:** Nach Methode B: Amid **1.10c** (130 mg, 0.200 mmol),  $\text{TiCl}_3$  (150 mg, 0.970 mmol),  $\text{C}_8\text{K}$  (269 mg, 2.00 mmol) in DME (6.6 mL); Reaktionszeit: 50 min; Eluent: Hexan/Ethylacetat, 6:1 $\rightarrow$ 1:1; Indol **1.11c** wurde als hellgelber Schaum isoliert (24.1 mg, 20 %).

Nach Methode A: Amid **1.10c** (128 mg, 0.199 mmol),  $\text{TiCl}_3$  (153 mg, 0.992 mmol),  $\text{C}_8\text{K}$  (272 mg, 2.02 mmol), Pyridin (81  $\mu\text{L}$ , 1.00 mmol) in DME (6.6 mL); Reaktionszeit: 2 h. Indol

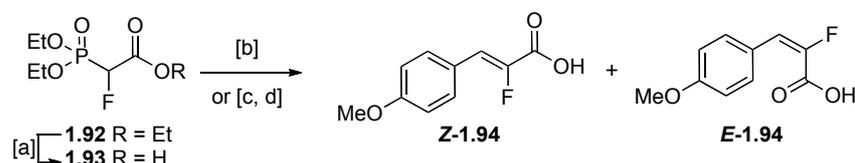
**1.11c** wurde als rosa Schaum isoliert (42.7 mg, 35 %).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 7.96$  (br s, 1H; NH), 7.09 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.06 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.93 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.87-6.74 (m, 7H), 6.68 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.60-6.54 (m, 1H), 6.39 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 4.68 (sept,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 4.10 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.06 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.80-2.72 (m, 2H), 2.68-2.60 (m, 2H), 1.39 (d,  $J = 6.1$  Hz, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 158.9, 158.8, 157.9, 143.9, 135.5, 134.0, 131.2, 131.1, 130.1, 130.0, 129.7, 128.3, 127.0, 124.4, 122.0, 119.8, 118.6, 114.5, 114.3, 114.1, 113.9, 112.5, 109.1, 104.2, 70.7, 55.5, 55.5, 55.5, 51.9, 37.7, 34.7, 29.1, 22.5$ ; IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3443$  (br), 3031, 2973, 2932, 2834, 1611, 1576, 1545, 1512, 1454, 1246, 1177, 1115, 1034, 832, 782  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 614 (100) [ $M^+$ ], 493 (82), 451 (26), 329 (11), 135 (26), 121 (16), 105 (5); HRMS (ESI $^+$ ) ber. für  $\text{C}_{40}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{NaO}_4$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 637.3037, gef.: 637.3034.



**Indol 1.11d:** Nach Methode B: **1.10d** (125 mg, 0.193 mmol),  $\text{TiCl}_3$  (149 mg, 0.966 mmol),  $\text{C}_8\text{K}$  (274 mg, 2.03 mmol) in DME (6.6 mL); Reaktionszeit 30 min; Eluent: Hexan/Ethylacetat, 5:1; Indol **1.11d** wurde als hellgelber Schaum isoliert (86.1 mg, 73 %).  $^1\text{H}$  MR (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 8.40$  (br s, 1H; NH), 7.22 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.17 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.10 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.88-6.81 (m, 8H), 6.76 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1H), 6.70-6.61 (m, 4H), 4.76 (sept,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 4.16 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.11 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.46 (d,  $J = 6.1$  Hz, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 159.6, 158.9, 158.0, 144.1, 133.0, 131.2, 131.0, 130.6, 130.1, 129.7, 128.6, 128.3, 127.7, 125.4, 124.4, 122.5, 120.2, 119.2, 117.3, 114.4, 114.3, 114.1, 113.9, 113.1, 113.0, 105.5, 70.8, 55.6, 55.6, 55.5, 52.0, 37.7, 22.5$ ; IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3431$  (br), 3032, 2973, 2931, 2834, 1605, 1576, 1545, 1513, 1462, 1248, 1175, 1114, 1032, 957, 929, 832, 784  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 612 (100) [ $M^+$ ], 449 (5), 135 (8), 121 (9); HRMS (ESI $^+$ ) ber. für  $\text{C}_{40}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{NaO}_4$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 635.2880, gef.: 635.2881.

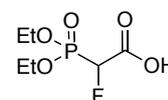


#### 2.1.4. Fluorderivate



Reagenzien und Bedingungen: [a]  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , Rückfluss, 68 %; für  $R = \text{H}$ : [b]  $n\text{-BuLi}$ , THF,  $-65$  °C, dann Anisaldehyd, RT; Kristallisation; für  $R = \text{Et}$ : [c]  $n\text{-BuLi}$ , THF,  $-78$  °C, dann Anisaldehyd, RT, 64 % ( $E:Z = 97:3$ ); [d]  $\text{NaOH}$  wässr., Methanol, 51 % (**E-1.94**).

**2-(Diethoxyphosphoryl)-2-fluoressigsäure (1.93)** wurde nach einer Literaturvorschrift hergestellt [23a]: Eine Mischung von 2-(Diethoxyphosphoryl)-2-fluoressigsäureethylester (1.00 g, 4.13 mmol) und  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (857 mg,

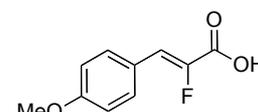


6.20 mmol) in Wasser (6.1 mL) wurde für 15 min auf Rückfluss erhitzt, anschließend bei Raumtemperatur mit Salzsäure (2 M, 5.5 mL) angesäuert und mit Ethylacetat (5x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung (10 mL) gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtriert und eingeeengt. Das erhaltene grünliche Öl (604 mg, 68 %) wurde ohne weitere Reinigung umgesetzt.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.61$  (br s, 1H), 5.26 (dd,  $^2J_{\text{HF}} = 47.0$  Hz,  $^2J_{\text{CP}} = 13.6$  Hz, 1H), 4.42-4.21 (m, 4H), 1.46-1.32 (m, 6H). Die analytischen Daten stimmen mit den bereits publizierten überein [23a].

**2-Fluor-3-(4-methoxyphenyl)acrylsäure (1.94)** wurde nach Bedingungen von [23a] hergestellt: *n*-BuLi (1.7 M in Hexan, 3.6 mL, 6.1 mmol) wurde zu einer Lösung von **1.93** (604 mg, 2.82 mmol) in THF (15 mL) bei -65 °C getropft und das Gemisch für 30 min gerührt. Eine Lösung von Anisaldehyd (433 mg, 3.18 mmol) in THF (5 mL) wurde zutropft und die Reaktionsmischung für 2.5 h bei -65 °C sowie 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde Wasser zugesetzt und die organische Phase mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (2x 5 mL) gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit Salzsäure auf pH = 1 angesäuert und der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert und getrocknet. Durch Umkristallisieren aus CHCl<sub>3</sub> wurde (**Z**)-**1.94** (140 mg, 25 %, beiger Feststoff) sowie (**E**)-**1.94** (17.4 mg, 3 %, farblose Kristalle) erhalten.

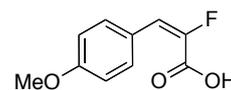
**(Z)-2-Fluor-3-(4-methoxyphenyl)acrylsäure ((Z)-1.94):** Smp.

200-205 °C (Zersetzung); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, [D<sub>6</sub>]Aceton): δ = 7.69 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.02 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.98 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>(HF)</sub> = 36 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, [D<sub>6</sub>]Aceton): δ = 162.4 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>(CF)</sub> = 34 Hz), 161.8 (d, <sup>6</sup>*J*<sub>(CF)</sub> = 4 Hz), 146.8 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>(CF)</sub> = 256 Hz), 132.8 (d, <sup>4</sup>*J*<sub>(CF)</sub> = 8 Hz), 124.7 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>(CF)</sub> = 4 Hz), 118.0 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>(CF)</sub> = 5 Hz), 115.2, 55.7; <sup>19</sup>F NMR (282 MHz, [D<sub>6</sub>]Aceton): δ = -129.0 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>(HF)</sub> = 37 Hz); IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3200-1800 (br), 1683, 1651, 1602, 1568, 1509, 1435, 1251, 1212, 1175, 1120, 1103, 1020, 891, 877, 834 cm<sup>-1</sup>; MS (EI): *m/z* (%): 196 (100) [*M*<sup>+</sup>], 181 (7), 176 (22), 107 (8), 77 (7); HRMS (EI) ber. für C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>FO<sub>3</sub> [*M*<sup>+</sup>]: 196.0536, gef.: 196.0538. Die analytischen Daten stimmen mit den bereits publizierten überein [23a].



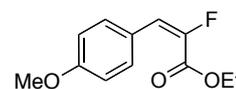
**(E)-2-Fluor-3-(4-methoxyphenyl)acrylsäure ((E)-1.94):** Smp. 110-

116 °C (Zersetzung); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.55 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.98 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>(HF)</sub> = 24 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 165.3 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>(CF)</sub> = 37 Hz), 160.6 (d, <sup>6</sup>*J*<sub>(CF)</sub> = 1 Hz), 144.5 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>(CF)</sub> = 248 Hz), 132.1 (d, <sup>4</sup>*J*<sub>(CF)</sub> = 3 Hz), 124.7 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>(CF)</sub> = 27 Hz), 122.5 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>(CF)</sub> = 9 Hz), 113.8, 55.3; <sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CFCl<sub>3</sub>): δ = -119.7 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>(HF)</sub> = 23 Hz); IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3500-2000 (br), 1699, 1630, 1603, 1512, 1445, 1307, 1245, 1222, 1181, 1138, 1027, 838 cm<sup>-1</sup>; MS (EI): *m/z* (%): 196 (100) [*M*<sup>+</sup>], 181 (8), 176 (39), 161 (13), 107 (10), 77 (9); HRMS (EI) ber. für C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>FO<sub>3</sub> [*M*<sup>+</sup>]: 196.0536, gef.: 196.0534.

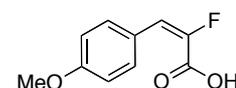


Alternativ konnte (**E**)-**1.94** durch Olefinierung von Anisaldehyd mit 2-(Diethoxyphosphoryl)2-fluoroessigsäureethylester und anschließender Verseifung gewonnen werden [23b]: **(E)-2-Fluor-3-(4-methoxyphenyl)acrylsäureethylester (1.95):** *n*-Buli (1.7 M in Hexan,

2.2 mL, 3.7 mmol) wurde zu einer Lösung von 2-(Diethoxyphosphoryl)-2-fluorethylsäureethylester (729 mg, 3.01 mmol) in THF (26 mL) bei Raumtemperatur getropft, das Gemisch für 15 min gerührt und anschließend auf -78 °C gekühlt. Eine Lösung von Anisaldehyd (434 mg, 3.19 mmol) in THF (4 mL) wurde über 4 min zugetropft und die Reaktionsmischung für 2.5 h bei -78 °C sowie 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde Salzsäure (2 M, 25 mL) zugesetzt und die Lösung mit *tert*-Butylmethylether (3x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaHCO<sub>3</sub>- und ges. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtriert und eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (Hexan/Ethylacetat, 8:1) wurde Ethylester **1.95** als Gemisch von Doppelbindungsisomeren (*E*:*Z* Verhältnis<sup>2</sup>: 97:3 bestimmt durch <sup>1</sup>H NMR) erhalten (431 mg, 64 %, farbloses Öl). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.51 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.85 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>(HF)</sub> = 24 Hz, 1H), 4.28 (q, *J* = 7 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 160.7 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>(CF)</sub> = 35 Hz), 160.1, 145.8 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>(CF)</sub> = 252 Hz), 131.6 (d, <sup>4</sup>*J*<sub>(CF)</sub> = 3 Hz), 123.0 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>(CF)</sub> = 9 Hz), 122.9 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>(CF)</sub> = 27 Hz), 113.5, 61.5, 55.2, 14.0; <sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CFCl<sub>3</sub>): δ = -119.3 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>(HF)</sub> = 24 Hz); (**Z**)-Isomer charakteristische Signale: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.60 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H); <sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>, CFCl<sub>3</sub>): δ = -128.8 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>(HF)</sub> = 36 Hz); IR (film):  $\tilde{\nu}$  = 2982, 2908, 2839, 1728, 1643, 1607, 1576, 1512, 1465, 1377, 1258, 1226, 1179, 1130, 1031, 828 cm<sup>-1</sup>; MS (EI): *m/z* (%): 224 (100) [*M*<sup>+</sup>], 196 (44), 176 (27), 152 (20), 132 (21) 107 (13); HRMS (ESI<sup>+</sup>) ber. für C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>FNao<sub>3</sub> [*M*<sup>+</sup> + Na]: 247.0741, gef.: 247.0742.



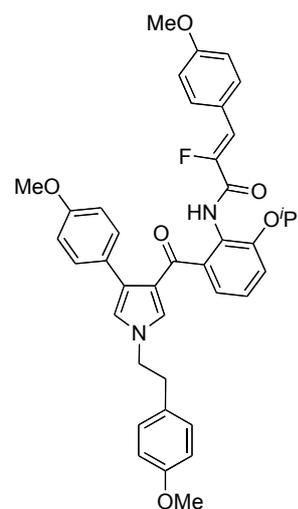
(**E**)-2-Fluor-3-(4-methoxyphenyl)acrylsäure ((**E**)-1.94): 2-Fluor-3-(4-methoxyphenyl)acrylsäureethylester (329 mg, 1.47 mmol, *E*:*Z* = 97:3) wurde in einer Mischung aus Methanol (6.0 mL) und Natronlauge (2 M, 2.0 mL) für 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung eingengt, in wenig Wasser aufgenommen und mit Salzsäure (12 M) auf pH = 1 angesäuert. Der gebildete weisse Niederschlag wurde abfiltriert und getrocknet. Nach Umkristallisieren aus CHCl<sub>3</sub> wurde (**E**)-1.94 als farblose Blättchen erhalten (146 mg, 51 %).



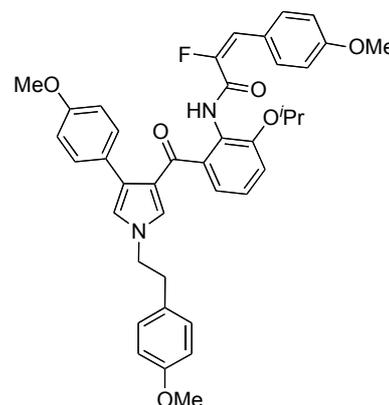
<sup>2</sup> *E*- und *Z*-Isomer können eindeutig über <sup>3</sup>*J*<sub>(HF)</sub> sowie die <sup>19</sup>F-Verschiebung im Vergleich mit literaturbekanntem 2-Fluorzimtsäurederivaten zugewiesen werden. *Z*-Isomer vgl. [66]. *E*-Isomer vgl. [67].

**Amid (Z)-1.9e:** Hergestellt analog zu **1.9d**: aus Säure **(Z)-1.94**

(70.3 mg, 0.358 mmol), Thionylchlorid (106  $\mu\text{L}$ , 1.45 mmol), DMF (12  $\mu\text{L}$ , 0.15 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3.5 mL), sowie Anilin **1.7** (134 mg, 0.276 mmol) und Pyridin (175  $\mu\text{L}$ , 2.2 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.7 mL). Säulenchromatographische Reinigung des Rückstands (Hexan/Ethylacetat, 3:1 $\rightarrow$ 1:1) lieferte Amid **(Z)-1.9e** als hellgelben Schaum (104 mg, 56 %).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $[\text{D}_6]\text{Aceton}$ ):  $\delta$  = 8.76 (br d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H; *NH*), 7.61 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 7.40 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 7.23-7.12 (m, 2H), 7.09 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.00 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 6.99-6.93 (m, 3H), 6.83 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 6.79 (d,  $^3J_{\text{HF}}$  = 39.5 Hz, 1H), 6.80-6.75 (m, 3H), 4.65 (sept,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 4.15 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.03 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 1.33 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $[\text{D}_6]\text{Aceton}$ )<sup>3</sup>:  $\delta$  = 189.7, 161.4 (d,  $^6J_{\text{CF}}$  = 4 Hz), 159.5, 159.1 158.8 (d,  $^2J_{\text{CF}}$  = 29 Hz), 153.1, 150.5 (d,  $^1J_{\text{CF}}$  = 273 Hz), 139.4, 132.5 (d,  $^4J_{\text{CF}}$  = 8 Hz), 132.1, 131.2 130.7, 128.8, 127.2, 127.0, 125.2, 124.9 (d,  $^3J_{\text{CF}}$  = 3.5 Hz), 122.2 (d,  $^2J_{\text{CF}}$  = 8 Hz), 121.9, 116.5, 115.1, 114.7, 113.8, 113.7, (d,  $^5J_{\text{CF}}$  = 5 Hz) 72.0, 55.7, 55.5, 55.4, 52.2, 37.5, 23.3;  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $[\text{D}_6]\text{Aceton}$ ,  $\text{CFCl}_3$ ):  $\delta$  = -131.3 (d,  $^3J_{\text{HF}}$  = 40 Hz); IR (film):  $\tilde{\nu}$  = 3416, 2977, 2934, 2836, 1692, 1655, 1606, 1514, 1465, 1384, 1300, 1283, 1251, 1177, 1033, 831  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 662 (100) [ $M^+$ ], 541 (26), 499 (8), 467 (8), 334 (7), 307 (22), 186 (15), 179 (34), 151 (8), 135 (23), 121 (16), 105 (5); HRMS (ESI<sup>+</sup>) ber. für  $\text{C}_{40}\text{H}_{40}\text{FN}_2\text{O}_6$  [ $M^+ + \text{H}$ ]: 663.2865, gef.: 663.2863.

**Amid (E)-1.9e** wurde analog zu **1.9d** aus Säure **(E)-1.94**

(104 mg, 0.530 mmol), Thionylchlorid (240  $\mu\text{L}$ , 3.29 mmol), DMF (10  $\mu\text{L}$ , 0.13 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.5 mL), sowie Anilin **1.7** (171 mg, 0.353 mmol) und Pyridin (700  $\mu\text{L}$ , 8.7 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3.5 mL) hergestellt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstands (Hexan/Ethylacetat, 3:1 $\rightarrow$ 1:1) lieferte Amid **(E)-1.9e** (33.0 mg, 14 %, hellgelber Schaum) sowie Amid **(Z)-1.9e** (98.1 mg, 38 %). **(E)-1.9e**:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.40 (br d,  $J$  = 4 Hz, 1H; *NH*), 7.65 (d,

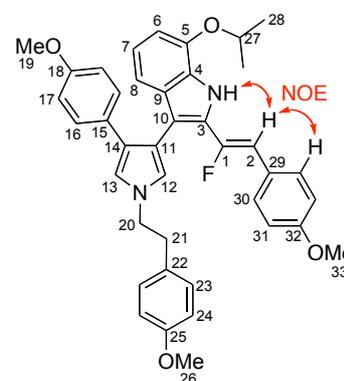


<sup>3</sup> Zwei aromatische Signale fehlen aufgrund von Überlagerung.  $J_{\text{CF}}$  wurden durch Vergleich mit ähnlichen Verbindungen zugeordnet.

$J = 8.6$  Hz, 2H), 7.37 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.13 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.03-6.97 (m, 2H), 6.95 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.88 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.81 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 6.80 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.74 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 6.61 (d,  $^3J_{\text{HF}} = 27.7$  Hz, 1H), 6.55 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 4.54 (sept,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 3.96 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.93 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.33 (d,  $J = 6.1$  Hz, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )<sup>4</sup>:  $\delta = 189.9$ , 159.9 (d,  $^6J_{\text{CF}} = 1$  Hz), 158.5, 158.2, 157.9 (d,  $^2J_{\text{CF}} = 32$  Hz), 151.7, 148.1 (d,  $^1J_{\text{CF}} = 255$  Hz), 132.2 (d,  $^4J_{\text{CF}} = 3$  Hz), 131.3, 129.7, 129.7, 129.6, 127.2, 126.8, 126.0, 123.9, 123.1 (d,  $^3J_{\text{CF}} = 11$  Hz), 121.9, 121.2, 120.9, 119.3 (d,  $^2J_{\text{CF}} = 28$  Hz), 115.9, 114.1, 113.4, 113.3, 71.5, 55.2 (2C), 55.1, 51.8, 36.9, 22.0;  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CFCl}_3$ ):  $\delta = -118.2$  (d,  $^3J_{\text{HF}} = 28$  Hz); IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3413$  (br), 2976, 2934, 2836, 1691, 1643, 1607, 1513, 1465, 1383, 1248, 1178, 1033, 831  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 662 (100) [ $M^+$ ], 541 (22), 499 (8), 467 (8), 334 (7), 307 (22), 186 (19), 179 (43), 151 (12), 135 (36), 121 (28), 105 (9); HRMS (ESI<sup>+</sup>) ber. für  $\text{C}_{40}\text{H}_{40}\text{FN}_2\text{O}_4$  [ $M^+ + \text{H}$ ]: 663.2865, gef.: 663.2873.

**Indol 1.11e:** Nach Methode B: Amid **1.9e** (72.3 mg, 0.109 mmol),  $\text{TiCl}_3$  (81.7 mg, 0.530 mmol),  $\text{C}_8\text{K}$  (146 mg, 1.08 mmol) in DME (4.0 mL); Reaktionszeit: 2.5 h; Eluent: Hexan/Ethylacetat, 8:1→1:1. Indol **1.11e** (28.6 mg, 41 %, hellgelber Schaum) wurde als Mischung von *Z*- und *E*-Isomeren isoliert (*Z*:*E* = 85:15 bestimmt durch  $^1\text{H}$  NMR). **Hauptisomer (Z):**  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 8.69$  (br s, 1H;

*NH*), 7.31 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H; H30), 7.11 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H; H16), 7.07 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H; H23), 7.00-6.93 (m, 2H; H7, H8), 6.92 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H; H13), 6.84 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H; H31), 6.79 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H; H24), 6.72-6.66 (m, 1H; H6), 6.64 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H; H17), 6.61 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H; H12), 6.06 (d,  $^3J_{\text{HF}} = 43.7$  Hz, 1H; H1), 4.78 (sept,  $J = 6.1$  Hz, 1H; H27), 4.17 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H; H20), 3.79 (s, 3H; H33), 3.74 (s,



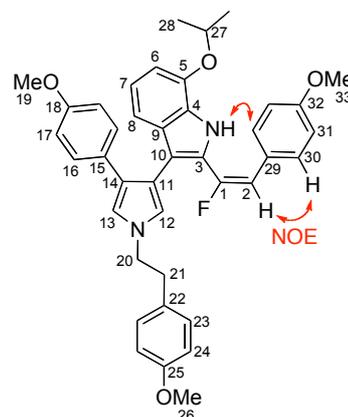
3H; H26), 3.67 (s, 3H; H19), 3.09 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H; H21), 1.46 (d,  $J = 6.1$  Hz, 6H; H28);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 159.1$  (d,  $^6J_{\text{CF}} = 3$  Hz; C32), 158.8 (C25), 157.9 (C18), 150.2 (d,  $^1J_{\text{CF}} = 250$  Hz; C2), 144.4 (C5), 132.1 ( $^4J_{\text{CF}} = 3$  Hz; C9), 130.9 (C22), 130.4 (d,  $^4J_{\text{CF}} = 8$  Hz; C30), 130.1 (C23), 129.4 (C15), 127.8 (C16), 127.1 (d,  $^2J_{\text{CF}} = 27$  Hz; C3), 127.0 (C4), 126.7 (d,  $^3J_{\text{CF}} = 2$  Hz; C29), 124.7 (C14), 122.2 (C12), 120.8 (C7), 118.9

<sup>4</sup> Ein aromatisches Signale fehlt aufgrund von Überlagerung.  $J_{\text{CF}}$  wurden durch Vergleich mit ähnlichen Verbindungen zugeordnet.

(C13), 114.2 (C24, C31), 113.8 (C17), 113.5 (C11), 112.7 (C8), 110.7 (d,  $^3J_{\text{CF}} = 4$  Hz; C10), 107.1 (d,  $^2J_{\text{CF}} = 7$  Hz; C1), 105.2 (C6), 70.7 (C27), 55.5 (C33), 55.5 (C26), 55.3 (C19), 52.0 (C20), 37.7 (C21), 22.4 (C28);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $[\text{D}_6]\text{Aceton}$ ,  $\text{CFCl}_3$ ):  $\delta = -116.8$  (d,  $^3J_{\text{HF}} = 43.8$  Hz); MS (EI):  $m/z$  (%): 630 (100)  $[M^+]$ , 509 (4), 467 (5), 135 (8); HRMS (ESI $^+$ ) ber. für  $\text{C}_{40}\text{H}_{39}\text{FN}_2\text{NaO}_4$   $[M^+ + \text{Na}]$ : 653.2786, gef.: 653.2792.

**Nebenisomer (E)** charakteristische Signale:  $^1\text{H}$  NMR

(600 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 8.29$  (br s, 1H; NH), 7.09 (m, 2H; H16), 7.07 (m, 2H; H23), 6.99 (m, 2H; H30), 6.90 (m, 2H, H7, H8), 6.84 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H; H31), 6.90 (m, 2H; H7, H8), 6.84 (m, 2H; H24), 6.70 (m, 2H; H31), 6.69 (m, 2H; H17), 6.67 (m, 1H; H6), 6.65 (m, 1H; H13), 6.51 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H; H12), 6.23 (d,  $^3J_{\text{HF}} = 19.8$  Hz, 1H, H1), 4.68 (sept,  $J = 6.1$  Hz, 1H; H27), 4.02 (dd,  $J = 6.9, 8.1$  Hz, 2H; H20), 3.78 (s, 3H; H26), 3.73 (s, 3H; H33), 3.69 (s, 3H; H19), 3.00 (dd,  $J = 6.9,$

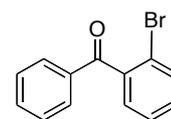


8.1 Hz, 2H; H21), 1.37 (d,  $J = 6.1$  Hz, 6H; H28);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 159.3$  (d,  $^6J_{\text{CF}} < 1$  Hz; C32), 158.8 (C25), 157.8 (C18), 151.0 (d,  $^1J_{\text{CF}} = 240$  Hz; C2), 144.5 (C5), 131.0 (C22), 130.1 (C23), 129.9 (d,  $^4J_{\text{CF}} = 3$  Hz; C30), 129.9 (C9), 129.7 (C15), 128.4 (C16), 128.3 (C4), 125.7 (d,  $^3J_{\text{CF}} = 14$  Hz; C29), 124.7 (d,  $^2J_{\text{CF}} = 33$  Hz; C3), 124.3 (C14), 121.8 (d,  $^5J_{\text{CF}} = 1$  Hz; C12), 120.5 (C7), 118.8 (C13), 114.6 (d,  $^3J_{\text{CF}} = 3$  Hz; C10), 114.2 (C24), 113.9 (C31), 113.7 (C8, C17), 113.7 (d,  $^4J_{\text{CF}} = 5$  Hz, C11), 111.4 (d,  $^2J_{\text{CF}} = 31$  Hz; C1), 106.0 (C6), 71.1 (C27), 55.5 (C33), 55.5 (C26), 55.4 (C19), 51.8 (C20), 37.6 (C21), 22.4 (C28);  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $[\text{D}_6]\text{Aceton}$ ,  $\text{CFCl}_3$ ):  $\delta = -92.4$  (d,  $^3J_{\text{HF}} = 19$  Hz).

## 2.2. Zyklisierung von Ketoestern und Derivaten

### 2.2.1. Synthese der Kreuzkupplungsbausteine

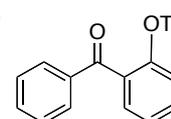
**2-Brombenzophenon (1.14)** wurde nach einer Literaturvorschrift hergestellt [55]: *ortho*-Brombenzoylchlorid (5.22 g, 23.8 mmol) wurde bei  $0^\circ\text{C}$  zu einer Suspension von  $\text{AlCl}_3$  (3.54 g, 26.6 mmol) in Benzol getropft und



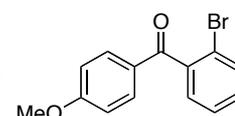
die Mischung für 2 h auf Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde die Mischung auf Eiswasser (100 mL) gegossen und mit *tert*-Butylmethylether (200 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit Salzsäure (2 M, 2x 100 mL), ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (100 mL) und ges.

NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtriert und eingengt. 2-Brombenzophenon wurde als weisser kristalliner Feststoff erhalten und ohne weitere Reinigung umgesetzt (1.05 g, 86 %). Smp. 39-40 °C (Lit. [55] 40-41 °C);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.85\text{-}7.83$  (m, 2H), 7.68-7.58 (m, 2H), 7.51-7.32 (m, 5H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 195.9, 140.7, 136.1, 133.7, 133.2, 131.1, 130.2, 129.0, 128.6, 127.2, 119.5$ ; IR (Film):  $\tilde{\nu} = 3059, 3028, 1671, 1595, 1467, 1449, 1431, 1315, 1288, 1251, 1154, 1025, 928\text{ cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 260 (28) [ $M^+$ ], 183 (23), 152 (9), 105 (100), 77 (39); HRMS (EI) ber. für  $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{BrO}$  [ $M^+$ ]: 259.9837; gef.: 259.9833.

**2-Benzoylphenyltrifluormethanesulfonat (1.15):** Eine Lösung von  $\text{Tf}_2\text{O}$  (1.00 mL, 5.96 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (7.0 mL) wurde zu einer Lösung von *ortho*-Hydroxybenzophenon (990 mg, 5.00 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (18 mL) und Pyridin (0.65 mL, 8.04 mmol) bei 0 °C getropft und das Gemisch für 3.5 h gerührt. Anschließend wurde mit Salzsäure (2 M, 3x 15 mL) und ges. NaCl-Lösung gewaschen, die organische Phase getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtriert und eingengt. Das erhaltene gelbe Öl wurde ohne weitere Reinigung umgesetzt (1.47 g, 89 %).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.84\text{-}7.78$  (m, 2H), 7.66-7.56 (m, 3H), 7.53-7.40 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 192.6, 146.8, 136.5, 133.8, 132.6, 132.5, 131.2, 130.1, 128.6, 128.0, 122.4, 118.4$  (q,  $^1J_{\text{CF}} = 321\text{ Hz}$ ); IR (Film):  $\tilde{\nu} = 3067, 3932, 1671, 1607, 1598, 1482, 1448, 1425, 1317, 1294, 1274, 1248, 1213, 1140, 1091, 940, 884, 783, 705, 605\text{ cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 330 (41) [ $M^+$ ], 253 (13), 197 (20), 141 (8), 120 (9), 105 (100), 77 (33); HRMS (ESI<sup>+</sup>) ber. für  $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_3\text{NaO}_4\text{S}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 353.0066; gef.: 353.0066. Die analytischen Daten stimmen mit den bereits publizierten überein [54].

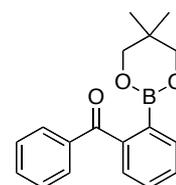


**2-Brom-4'-methoxybenzophenon (1.16)** wurde nach einer Literaturvorschrift hergestellt [56]: *ortho*-Brombenzoylchlorid (5.3 mL, 41 mmol) wurde zu einer Suspension von Aluminiumchlorid (5.79 g 43 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 mL) bei 0 °C getropft. Nach 10 min wurde Anisol (5.4 mL, 50 mmol) zugetropft und die Mischung für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Gemisch mit *tert*-Butylmethylether (400 mL) verdünnt und die organische Phase mit Salzsäure (2 M, 2x 100 mL), ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (3x 100 mL), und ges. NaCl-Lösung (2x 100 mL) gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtriert und eingengt. Nach Umkristallisation des Rückstands aus Methanol (20 mL) wurde Bromid **1.16** als farbloser Feststoff erhalten



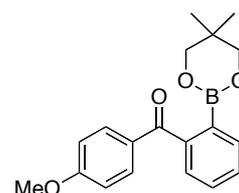
(12.0 g, > 99%). Smp. 98-99 °C (Lit. [56] 94-96 °C);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.79$  (d,  $J = 9.1$  Hz, 2H), 7.67-7.61 (m, 1H), 7.45-7.32 (m, 1H), 7.36-7.31 (m, 2H), 6.94 (d,  $J = 9.1$  Hz, 2H), 3.88 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 194.4$ , 164.1, 141.1, 133.1, 132.6, 130.8, 129.2, 128.8, 127.1, 119.4, 113.9, 55.5; IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3076$ , 3055, 2972, 2917, 2841, 1656, 1598, 1573, 1511, 1464, 1429, 1308, 1294, 1252, 1151, 1021, 927, 863, 824, 761, 735, 608  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 290 (21) [ $M^+$ ], 135 (100), 77 (11); HRMS (ESI $^+$ ) ber. für  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{BrNaO}_2$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 312.9835; gef.: 312.9836.

**Verbindung 1.23** wurde analog zu **1.24** aus Bromid **1.14** (416 mg, 1.59 mmol), 5,5,5'-Tetramethyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborinan (435 mg, 1.93 mmol), Kaliumacetat (461 mg, 4.69 mmol) und  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (65.3 mg, 80.0  $\mu\text{mol}$ ) in DMSO (6.3 mL) hergestellt. Reaktionszeit: 3 h;



Säulenchromatographische Reinigung des Rückstands (Hexan/Ethylacetat, 20:1 $\rightarrow$ 4:1) lieferte Boronsäureester **1.23** als gelbes Öl (385 mg, 82 %).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.80$ -7.72 (m, 3H), 7.56-7.40 (m, 6H), 3.55 (s, 4H), 0.86 (s, 6H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )<sup>5</sup>:  $\delta = 199.1$ , 143.6, 138.4, 133.1, 132.2, 130.1, 129.7, 129.2, 128.6, 128.2, 72.2, 31.6, 21.7; IR (Film):  $\tilde{\nu} = 3058$ , 2961, 2933, 2890, 1669, 1596, 1580, 1562, 1478, 1448, 1418, 1377, 1337, 1314, 1288, 1260, 1247, 1135, 1094, 928, 709, 648  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 294 (87) [ $M^+$ ], 237 (15), 225 (12), 209 (100), 181 (33), 165 (25), 131 (14), 105 (18), 77 (24), 69 (11), 41 (12); HRMS (ESI $^+$ ) ber. für  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{BNaO}_3$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 317.1319; gef.: 317.1318.

**Verbindung 1.24** wurde nach Bedingungen von [69] hergestellt: Eine Mischung von Bromid **1.16** (1.63 g, 5.59 mmol), 5,5,5'-Tetramethyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborinan (1.52 g, 6.71 mmol), Kaliumacetat (1.63 g, 16.6 mmol) und  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (227 mg, 0.278 mmol) in DMSO (22 mL) wurde bei 80 °C für 3 h gerührt<sup>6</sup>. Anschließend wurde die



Reaktionsmischung bei Raumtemperatur durch ein Celite<sup>®</sup>-Polster filtriert und dieses mit Ethylacetat (75 mL) gewaschen. Das Filtrat wurde mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtriert, und eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (Hexan/Ethylacetat, 20:1 $\rightarrow$ 3:1) wurde Boronsäureester **1.24** als

<sup>5</sup> Aufgrund der B-C-Kopplung wird C2 am Aromaten nicht beobachtet.

<sup>6</sup> Reaktionskontrolle durch GC-MS.

gelbes Öl isoliert (1.34 g, 75 %).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.79\text{--}7.72$  (m, 3H), 7.51–7.40 (m, 3H), 6.91 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.56 (s, 4H), 0.88 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )<sup>7</sup>:  $\delta = 197.8, 163.0, 144.2, 133.2, 132.0, 131.3, 129.7, 129.1, 128.1, 113.4, 72.2, 55.4, 31.6, 21.8$ ; IR (Film):  $\tilde{\nu} = 2960, 2931, 2890, 2840, 1659, 1595, 1508, 1476, 1417, 1303, 1288, 1251, 1176, 1150, 1132, 1094, 1028, 930, 845$   $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 324 (87) [ $M^+$ ], 293 (100), 239 (70), 211 (10), 195 (30), 135 (41), 107 (7), 77 (14), 41 (11); HRMS (ESI<sup>+</sup>) ber. für  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{BNaO}_4$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 347.1425; gef.: 347.1424.

**2-Brombenzoesäurediethylamid (1.20):** *ortho*-Brombenzoylchlorid (500  $\mu\text{L}$ , 3.87 mmol) wurde zu einer Mischung von Diethylamin (2.0 mL) und  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.0 mL) bei  $-40$  °C getropft und das Gemisch für 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene Suspension wurde mit Ethylacetat (20 mL) verdünnt und mit Wasser (10 mL), Salzsäure (2 M, 2x 10 mL), ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (2x 10 mL) und ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtriert und eingengt. Das erhaltene farblose Öl erstarrte mit der Zeit und wurde ohne weitere Reinigung verwendet (983 mg, 99 %). Smp. 45–47 °C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.59\text{--}7.54$  (m, 1H), 7.34 (td,  $J = 7.5, 1.0$  Hz, 1H), 7.28–7.19 (m, 2H), 3.90–3.74 (m, 1H), 3.44–3.26 (m, 1H), 3.22–3.06 (m, 2H), 1.28 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.07 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )<sup>8</sup>:  $\delta = 168.4, 138.9, 132.8, 129.9, 127.5, 119.3, 42.7, 38.9, 13.9, 12.5$ ; IR (Film):  $\tilde{\nu} = 3055, 2974, 2934, 2874, 1637, 1590, 1480, 1457, 1429, 1292, 1104, 768$   $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 254 (38) [ $M^+$ ], 183 (100), 176 (40), 155 (22); HRMS (ESI<sup>+</sup>) ber. für  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{BrNNaO}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 278.0151; gef.: 278.0151.

**3-Bromthiophen-2-carbonsäuremethylester (1.19):** Eine Lösung von 3-Bromthiophen-2-carbonsäure (1.11 g, 5.35 mmol) in Methanol (10 mL) wurde mit Schwefelsäure (18 M, 0.45 mL, 8.1 mmol) versetzt und die Reaktionsmischung für 14 h auf Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel auf ein kleines Volumen eingengt, mit *tert*-Butylmethylether verdünnt und die organische Phase mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (2 x) und ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtriert und eingengt. Ester **1.19** wurde als farbloser kristalliner Feststoff isoliert (1.11 g, 94 %) und ohne weitere Reinigung verwendet<sup>9</sup>. Smp. 50–51 °C;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,

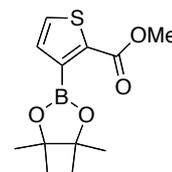
<sup>7</sup> Aufgrund der B–C-Kopplung wird C2 am Aromaten nicht beobachtet.

<sup>8</sup> Ein aromatisches Signale fehlt aufgrund von Überlagerung: wahrscheinlich bei 127.5 ppm.

<sup>9</sup> Ester **1.19** sublimiert im Hochvakuum.

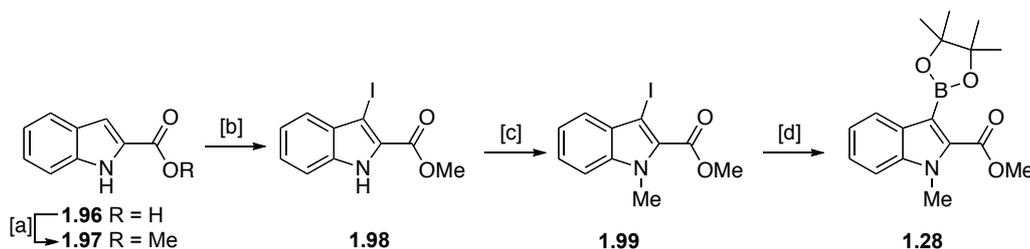
CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.46 (d,  $J$  = 5.3 Hz, 1H), 7.09 (d,  $J$  = 5.3 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 161.2, 133.0, 131.3, 127.3, 117.1, 52.2; IR (KBr):  $\nu$  = 3121, 3088, 2993, 2952, 2836, 1718, 1506, 1438, 1411, 1355, 1245, 1094, 1076, 886, 765, 720 cm<sup>-1</sup>; MS (EI):  $m/z$  (%): 220 (46) [ $M^+$ ], 189 (95), 161 (6), 82 (32); HRMS (EI) ber. für C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>BrO<sub>2</sub>S [ $M^+$ ]: 219.9194; gef.: 219.9191.

**Verbindung 1.27** wurde nach Bedingungen von [70] hergestellt: Et<sub>3</sub>N (1.50 mL, 10.5 mmol) und Pinakolboran (0.79 mL, 5.4 mmol) wurden zu einer Lösung von 3-Bromthiophen-2-carbonsäuremethylester (789 mg, 3.61 mmol) und Pd(P(*t*-Bu)<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (10.4 mg, 20.3  $\mu$ mol) in THF (7.2 mL) gege-



ben und das Gemisch für 2 h bei 40 °C gerührt. Anschließend wurde bei Raumtemperatur vorsichtig ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung zugetropft (*Vorsicht: starke Gasentwicklung!*). Das Gemisch wurde mit Ethylacetat (50 mL) extrahiert und die organische Phase mit ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (2 x) und ges. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtriert und eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (Hexan/Ethylacetat, 3:1) wurde Pinakolester **1.27** als Mischung mit der entsprechenden Boronsäure isoliert und als Mischung verwendet (Pinakolester/Boronsäure, 1:0.4, bestimmt durch <sup>1</sup>H NMR, 705 mg, 82 % als Mischung der Produkte). **Pinakolester:** <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.51 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 7.16 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.39 (s, 12H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 176.2, 163.0, 138.0, 132.0, 131.7, 84.3, 52.1, 24.7; IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3407, 3101, 2979, 2951, 1713, 1535, 1437, 1406, 1379, 1319, 1269, 1142, 1096, 1078, 910, 845, 773 cm<sup>-1</sup>; MS (EI):  $m/z$  (%): 268 (17) [ $M^+$ ], 210 (100), 195 (52), 169 (18), 153 (29), 137 (39), 43 (25); HRMS (ESI<sup>+</sup>) ber. für C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>BNaO<sub>4</sub>S [ $M^+ + Na$ ]: 291.0833; gef.: 291.0832. **Boronsäure:** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.62 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1H), 7.55 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1H), 7.48-7.29 (br s, 2H), 3.95 (s, 3H); MS (EI):  $m/z$  (%): 504 (12) [( $M^+ - H_2O$ )<sub>3</sub>].

**Boronsäureester 1.28** wurde ausgehend von Indol-2-carbonsäuremethylester [57] hergestellt. Reaktionsbedingungen für die Iodierung siehe [58], für die Palladium katalysierte Borylierung siehe [68].

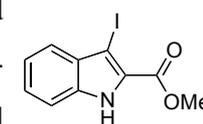


Reagenzien und Bedingungen: [a] MeOH, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, Rückfluss, 95 %; [b] I<sub>2</sub>, KOH, DMF, 0 °C, 88 %; [c] MeI, NaH, DMF, 0 °C auf RT, 74 %; [d] PINBH, PdCl<sub>2</sub>(dppf)·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Et<sub>3</sub>N, Dioxan, 100 °C, 88 %.

**1H-Indol-2-carbonsäuremethylester (1.97):** Eine Lösung von Indol-2-carbonsäure (1.01 g, 6.25 mmol) in Methanol (35 mL) wurde mit Schwefelsäure (18 M, 0.56 mL, 10 mmol) versetzt und das Gemisch für 23 h auf Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde die Mischung eingengt, mit *tert*-Butylmethylether (50 mL) verdünnt und die organische Phase nacheinander mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (2x 50 mL) und ges. NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtriert und eingengt. Ester **1.97** wurde als weisses Pulver isoliert und ohne weitere Reinigung umgesetzt (1.05 g, 95 %). Smp. 151-153 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 9.12 (br s, 1H), 7.71 (dd, *J* = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.44 (ddd, *J* = 8.3, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 7.34 (ddd, *J* = 8.3, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 2.1, 1.0 Hz, 1H), 7.17 (ddd, *J* = 8.0, 7.0, 1.0 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 162.5, 136.9, 127.4, 127.1, 125.4, 122.6, 120.8, 111.9, 108.8, 52.0; IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3337, 3121, 3080, 2055, 2952, 1692, 1528, 1440, 1380, 1342, 1312, 1256, 1211, 1142, 774, 747 cm<sup>-1</sup>; MS (EI): *m/z* (%): 175 (68) [*M*<sup>+</sup>], 143 (100), 115 (52), 89 (28); HRMS (EI) ber. für C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub> [*M*<sup>+</sup>]: 175.0633; gef.: 175.0632.

**3-Iod-1H-indol-2-carbonsäuremethylester (1.98):** Kaliumhydroxid

(884 mg, 24.5 mmol) wurde zu einer Lösung von Indol-2-carbonsäure-

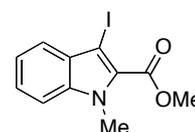


methylester (853 mg, 4.87 mmol) in DMF (4.5 mL) bei 0 °C gegeben und das Gemisch für 10 min gerührt. Eine Lösung von Iod (1.30 g, 5.12 mmol) in DMF (5.2 mL) wurde über 10 min zugetropft und das Gemisch für 1.5 h gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung in eine Mischung aus ges. NH<sub>4</sub>Cl- (50 mL) und ges. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung (50 mL) gegossen und der erhaltene Niederschlag nach einiger Zeit abfil-

tiert, gründlich mit Wasser (10 mL) gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Iodid **1.98** wurde als weisser Feststoff (1.29 g, 88 %) erhalten und ohne Reinigung weiter umgesetzt. Smp. 156-157 °C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 9.45$  (br s, 1H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.43-7.34 (m, 2H), 7.28-7.20 (m, 1H), 4.00 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 161.3, 136.2, 131.4, 127.1, 126.7, 123.6, 121.7, 112.0, 66.2, 52.1$ ; IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3310, 2949, 2845, 1699, 1691, 1508, 1434, 1334, 1255, 1205, 770, 742\text{ cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 301 (94) [ $M^+$ ], 269 (100), 241 (8), 215 (8), 114 (53), 88 (17), 62 (8); HRMS (ESI $^+$ ) ber. für  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{INNaO}_2$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 323.9492; gef.: 323.9490; Elementaranalyse ber. (%) für  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{INO}_2$  (301.1): C 39.89, H 2.68, N 4.65 ; gef.: C 39.98, H 2.74, N 4.61.

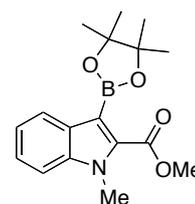
**3-Iod-1-methyl-1H-indol-2-carbonsäuremethylester (1.99):** Indol **1.98**

(500 mg, 1.66 mmol) wurde in kleinen Portionen zu einer Suspension von Natriumhydrid (59.9 mg, 2.50 mmol) in DMF (3.3 mL) bei 0 °C gegeben.



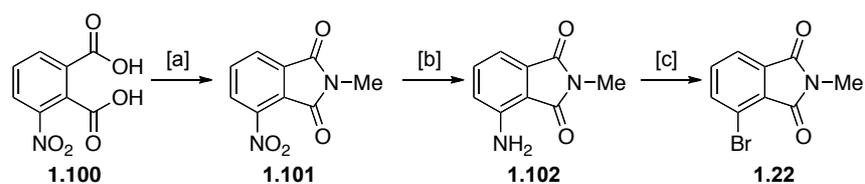
Nach 15 min wurde Methyljodid (210  $\mu\text{L}$ , 3.37 mmol) zugegeben und das Gemisch für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde Wasser (15 mL) zugegeben und der gebildete weisse Niederschlag abfiltriert, gründlich mit Wasser gewaschen und in Ethylacetat aufgenommen. Die Lösung wurde getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtriert und eingengt. Iodid **1.99** wurde nach Umkristallisieren aus  $\text{Et}_2\text{O}$  als beiger Feststoff isoliert (390 mg, 74%). Smp. 74-75 °C;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.57$  (ddd,  $J = 8.1, 1.1, <1$  Hz, 1H), 7.40 (ddd,  $J = 8.3, 6.7, 1.2$  Hz, 1H), 7.34 (ddd,  $J = 8.5, 1.0, 0.9$  Hz, 1H), 7.27-7.20 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.99 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 161.8, 139.0, 130.3, 128.8, 126.1, 124.0, 121.5, 110.4, 66.6, 51.6, 33.0$ ; IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3017, 2949, 2837, 1706, 1501, 1461, 1433, 1371, 1221, 1160, 1105, 744\text{ cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 315 (100) [ $M^+$ ], 284 (17), 256 (6), 215 (7), 158 (10), 129 (13), 114 (9), 89 (15); HRMS (ESI $^+$ ) ber. für  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{INNaO}_2$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 337.9648; gef.: 337.9650; Elementaranalyse ber. (%) für  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{INO}_2$  (315.1): C 41.93, H 3.20, N 4.45; gef.: 41.80, H 3.20; N 4.42.

**Verbindung 1.28:** Eine Lösung von Indol **1.99** (200 mg, 0.635 mmol) in Dioxan (3.2 mL) wurde mit Pinakolboran (140  $\mu\text{L}$ , 0.965 mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  (270  $\mu\text{L}$ , 1.91 mmol) und  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15.8 mg, 0.193 mmol) versetzt und für 8.5 h bei 100 °C gerührt. Anschließend wurde mit Ethylacetat (20 mL) verdünnt und die organische Phase mit Wasser, ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (2x 10 mL) und ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung (2x 10 mL) gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ),



filtriert und eingeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (Hexan/Ethylacetat, 8:1) wurde Boronsäureester **1.28** als farbloser kristalliner Feststoff<sup>10</sup> erhalten (177 mg, 88%). Smp. 91-92 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.87 (dt, *J* = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.40-7.30 (m, 2H), 7.17 (ddd, *J* = 8.0, 6.3, 1.6 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 1.43 (s, 12H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)<sup>11</sup>: δ = 163.1, 139.6, 131.0, 124.7, 123.4, 120.9, 110.1, 83.5, 51.6, 31.7, 25.0; IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3054, 2978, 2945, 1711, 1611, 1528, 1469, 1388, 1300, 1250, 1226, 1144, 1108, 978, 858, 745 cm<sup>-1</sup>; MS (EI): *m/z* (%): 315 (100) [M<sup>+</sup>], 257 (81), 242 (59), 214 (22), 198 (72), 184 (80), 171 (23), 156 (21), 115 (25); HRMS (ESI<sup>+</sup>) ber. für C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>BNNaO<sub>4</sub> [M<sup>+</sup> + Na]: 338.1534; gef.: 338.1531; Elementaranalyse ber. (%) für C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>BNO<sub>4</sub> (315.2): C 64.78, H 7.04, N 4.44; gef.: C 64.71, H 6.95, N 4.35.

**N-Methyl-3-bromphthalimid (1.22)** wurde in Anlehnung an eine Literaturvorschrift hergestellt [59].



Reagenzien und Bedingungen: [a] (i) Ac<sub>2</sub>O, 100 °C, 1 h; (ii) MeNH<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O/Toluol, 12 h, 85 %; [b] H<sub>2</sub>, Pd/C, MeOH, RT, 12 h, 83 %; [c] NaNO<sub>2</sub>, HBr/H<sub>2</sub>O, 0 °C, 35 min dann CuBr, 0 °C auf 85 °C, 77 %.

**N-Methyl-3-nitrophthalimid (1.101):** Eine Lösung von 3-Nitrophthalsäure (2.00 g, 9.47 mmol) in Acetanhydrid (5.0 mL) wurde für 1 h auf 100 °C erhitzt. Der Überschuss an Ac<sub>2</sub>O wurde abdestilliert und der Rückstand im Hochvakuum bei 80 °C getrocknet. Der gebildete gelbe Feststoff wurde in Toluol suspendiert und tropfenweise mit Methylamin (33 % in Wasser, 0.97 mL, 10 mmol) versetzt. Wasser und Methylamin wurden durch azeotrope Destillation in einem Wasserabscheider über 17 h entfernt. Anschließend wurde Toluol abdestilliert und der gebildete Feststoff aus siedendem Ethylacetat/Hexan umkristallisiert. Verbindung **1.101** wurde als gelber Feststoff erhalten (835 mg, 85 % über 2 Stufen). Smp. 111-112 °C (Lit. [59] 115 °C); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.13-8.06 (m, 2H), 7.91 (dd, *J* = 7.6, 8.0 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H);

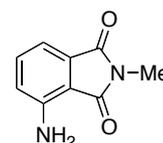
<sup>10</sup> Ester **1.28** sublimiert im Hochvakuum.

<sup>11</sup> Zwei aromatische Signale fehlen.

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 165.8, 163.0, 145.0, 135.3, 134.2, 128.4, 126.9, 123.9, 24.5$ ; IR (Film):  $\tilde{\nu} = 3474, 3095, 2955, 1774, 1707, 1536, 1426, 1368, 1264, 1006, 849, 716 \text{ cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 206 (82) [ $M^+$ ], 178 (39), 148 (16), 116 (16), 104 (24), 103 (61), 75 (100); HRMS (EI) ber. für  $\text{C}_9\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_4$  [ $M^+$ ]: 206.0328; gef.: 206.0330.

***N*-Methyl-3-aminophthalimid (1.102):** Eine Lösung von Nitrobenzol **1.101**

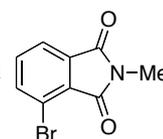
(720 mg, 3.49 mmol) in Methanol (9.0 mL) wurde mit Pd (10 Gew% auf Kohle, 370 mg, 0.349 mmol) versetzt und unter einer Wasserstoffatmosphäre (Ballon) bei Raumtemperatur für 12 h gerührt. Anschließend wurde die Sus-



sension durch ein Celite®-Polster filtriert, welches gründlich mit Methanol/Toluol (1:1) gewaschen wurde. Das Filtrat wurde eingeeengt und der erhaltene gelbe Feststoff ohne weiter Reinigung umgesetzt. (511 mg, 83 %). Smp. 198-199 °C (Lit. [59] 202 °C);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.38$  (dd,  $J = 8.4, 7.2 \text{ Hz}$ , 1H), 7.13 (dd,  $J = 7.2, 0.4 \text{ Hz}$ , 1H), 6.83 (dd,  $J = 8.4, 0.4 \text{ Hz}$ , 1H), 3.11 (s, 3H), 1.5 (br s, 2H; NH);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 170.3, 168.7, 145.1, 135.0, 132.9, 121.0, 112.7, 111.3, 23.5$ ; IR (Film):  $\tilde{\nu} = 3459, 3344, 1748, 1687, 1628, 1593, 1479, 1442, 1375, 1327, 1277, 1240, 1189, 1114, 1028, 993, 903, 849, 820, 785, 747, 680 \text{ cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 176 (100) [ $M^+$ ], 132 (17), 119 (21), 105 (14), 91 (23); HRMS (EI) ber. für  $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$  [ $M^+$ ]: 176.0586; gef.: 176.0584.

***N*-Methyl-3-bromphthalimid (1.22):** Eine Lösung von  $\text{NaNO}_2$  (319 mg,

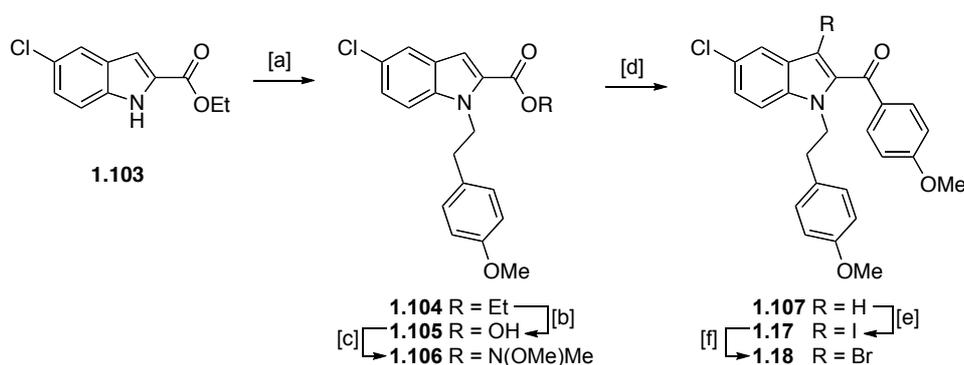
4.62 mmol) in Wasser (0.97 mL) wurde über 10 min zu einer Lösung von Anilin **1.102** (678 mg, 3.49 mmol) in Bromwasserstoffsäure (48 Gew%,



6.5 mL) bei 0 °C getropft. Nach 25 min wurde eine Lösung von CuBr (664 mg, 4.63 mmol) in Bromwasserstoffsäure (48 Gew%, 6.5 mL) zuge tropft. Das Gemisch wurde nach 25 min bei Raumtemperatur für 5 min auf 85 °C erhitzt um vollständigen Umsatz des Substrats zu erreichen. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde mit Wasser (60 mL) verdünnt und mit Ethylacetat (3x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtriert und eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (Hexan/Ethylacetat, 8:1) wurde Bromid **1.22** (709 mg, 77 %) als gelber Feststoff isoliert. Smp. 117-118 °C (Lit. [59] 117 °C);  $^1\text{H}$ NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.81$  (dd,  $J = 4.8, 0.8 \text{ Hz}$ , 1H), 7.79 (dd,  $J = 3.6, 0.4 \text{ Hz}$ , 1H), 7.54 (dd,  $J = 8.0, 7.6 \text{ Hz}$ , 1H), 3.18 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 166.7, 166.4, 138.7, 134.8, 134.4, 129.7, 122.2, 118.4, 24.2$ ; IR (Film):

$\tilde{\nu}$  = 3071, 2942, 1768, 1700, 1600, 1585, 1455, 1435, 1415, 1369, 1260, 1177, 1118, 1000, 857, 821, 779, 735, 699, 665  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 239 (100) [ $M^+$ ], 195 (19), 182 (17), 154 (11), 132 (13), 116 (33), 103 (16), 75 (64); HRMS (ESI<sup>+</sup>) ber. für  $\text{C}_9\text{H}_6\text{BrNNaO}_2$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 261.9474; gef.: 261.9477.

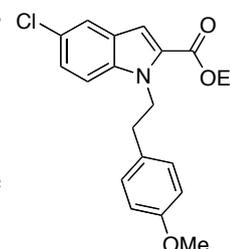
**Indol 1.17** und **1.18** wurden aus 5-Chlor-1*H*-indol-2-carbonsäureethylester durch Addition von *para*-Methoxymagnesiumbromid an Weinreb-Amid **1.106** hergestellt. Für die Iodierung bzw. Bromierung siehe [58].



Reagenzien und Bedingungen: [a] *p*-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Br, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, 80 °C, 74 %; [b] NaOH, H<sub>2</sub>O/EtOH, Rückfluss, quant.; [c] Me(MeO)NH·HCl, DCC, DMAP (5 mol%), Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 81 %; [d] *p*-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>MgBr, THF, 0 °C, 94 %; [e] NIS, DMF, RT, 96 %; [f] NBS, DMF, RT, 94 %.

#### 5-Chlor-1-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-1*H*-indol-2-carbonsäureethyl-

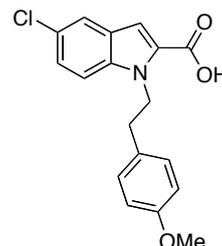
**ester (1.104):** Eine Suspension von 5-Chlor-1*H*-indol-2-carbonsäureethylester (6.04 g, 27.0 mmol), 2-(4-Methoxyphenyl)ethylbromid (5.82 g, 27.0 mmol) und K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (22.0 g, 159 mmol) in DMF (100 mL) wurde bei 80 °C für 12 h gerührt. Nach vollständigem Umsatz von 2-(4-Methoxyphenyl)ethylbromid (Reaktionskontrolle: GC-MS) wurde über 10 h portionsweise weiteres Bromid (4.87 g, 22.6 mmol) zugegeben. Nach weiteren 12 h wurde Wasser (100 mL) zugesetzt und mit Ethylacetat (300 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde mit ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (3x 80 mL) und ges. NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) filtriert und eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (Hexan/Ethylacetat, 12:1) wurde **1.104** als weißer Feststoff isoliert (7.10 g, 74 %). Smp. 82-83 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, [D<sub>6</sub>]Aceton): δ = 7.70 (dd, *J* = 2.0, 0.4 Hz, 1H), 7.53 (dt, *J* = 8.9, <1 Hz, 1H), 7.25 (dd, *J* = 8.0, 2.1 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.79 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.84-4.74 (m, 2H), 4.34 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.74



(s, 3H), 3.02-2.95 (m, 2H), 1.36 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $[\text{D}_6]\text{Aceton}$ ):  $\delta = 162.0, 159.4, 138.1, 131.1, 130.7, 129.7, 127.6, 126.4, 125.6, 122.1, 114.5, 113.2, 110.1, 61.3, 55.4, 47.1, 36.5, 14.5$ ; IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 2829, 1712, 1612, 1584, 1514, 1464, 1247, 1177, 1037, 816, 759$   $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 357 (50) [ $M^+$ ], 236 (100), 208 (57), 178 (7), 134 (6), 121 (45); HRMS (EI) ber. für  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ClNO}_3$  [ $M^+$ ]: 357.1132; gef.: 357.1129.

### 5-Chlor-1-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-1*H*-indol-2-carbonsäure

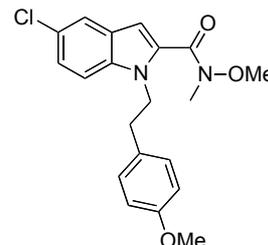
**(1.105)**: Eine Lösung von Ester **1.104** (7.19 g, 20.1 mmol) in Ethanol (200 mL) wurde mit Natronlauge (2 M, 100 mL) versetzt und das Gemisch für 1 h auf Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde Salzsäure (2 M, 100 mL) zugegeben und der gebildete Niederschlag abfiltriert, mit Wasser (100 mL) gewaschen und im Hochvakuum getrocknet.



Carbonsäure **1.105** wurde als weißer Feststoff erhalten und ohne weitere Reinigung verwendet (6.61 g, quant.).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $[\text{D}_6]\text{Aceton}$ ):  $\delta = 7.70$  (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.51 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.30 (d,  $J = 0.7$  Hz, 1H), 7.24 (dd,  $J = 8.9, 2.1$  Hz, 1H), 7.11 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.79 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 4.84-4.74 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.06-2.96 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $[\text{D}_6]\text{Aceton}$ ):  $\delta = 162.8, 159.3, 138.2, 131.2, 130.7, 129.5, 127.6, 126.3, 125.6, 122.1, 114.5, 113.2, 110.6, 55.4, 47.1, 36.6$ .

### 5-Chlor-*N*-methoxy-1-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-*N*-methyl-1*H*-indol-2-carboxamid

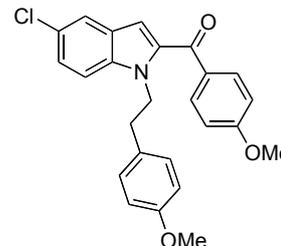
**(1.106)**: Eine Mischung von Säure **1.105** (6.58 g, 19.9 mmol), Me(MeO)NH·HCl (2.14 g, 21.9 mmol), DCC (4.53 g, 21.9 mmol), Et<sub>3</sub>N (3.1 mL, 22 mmol) und DMAP (125 mg, 1.02 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (120 mL) wurde für 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung durch ein Celite®-Polster filtriert, welches mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (70 mL) gewaschen wurde, und das Filtrat ein-



geengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (Hexan/Ethylacetat 3:1→2:1) wurde **1.106** als weißer Feststoff erhalten (6.03 g, 81 %). Smp. 85.1-86.2 °C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $[\text{D}_6]\text{Aceton}$ ):  $\delta = 7.65$  (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.53 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.22 (dd,  $J = 8.9, 2.1$  Hz, 1H), 7.09 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.02 (d,  $J = 0.7$  Hz, 1H), 6.79 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 4.70-4.64 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.04-2.98 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $[\text{D}_6]\text{Aceton}$ ):  $\delta = 162.9, 159.4, 136.8, 131.9, 131.4, 130.7, 128.3, 126.0, 124.5, 121.8, 114.6, 112.8, 106.7, 61.6, 55.4, 47.1, 36.4, 34.0$ ; IR (KBr):

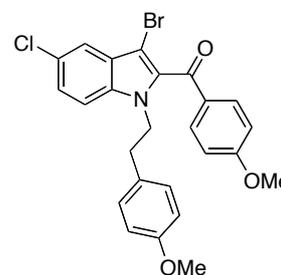
$\tilde{\nu}$  = 2937, 2835, 1626, 1584, 1513, 1459, 1248, 1182, 1038, 974, 811, 726  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 372 (29) [ $M^+$ ], 312 (100), 284 (17), 238 (7), 204 (10), 178 (16), 164 (12), 134 (32), 121 (28), 74 (48); HRMS (ESI<sup>+</sup>): ber. für  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{NaO}_3$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 395.1133; gef.: 395.1129.

**Verbindung 1.107:** Eine Lösung von *p*-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>MgBr (0.4 M in THF, 60 mL, 24 mmol) wurde bei 0 °C über 1.5 h zu einer Lösung von **1.106** (5.98 g, 15.8 mmol) in THF (80 mL) getropft und das Gemisch für 45 min gerührt. Anschließend wurde bei 0 °C ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (100 mL) zugetropft, mit Ethylacetat (3x 75 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-



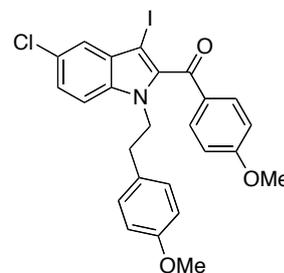
Lösung gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtriert und eingengt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstands (Hexan/Ethylacetat, 9:1) lieferte Verbindung **1.107** als weissen Schaum (6.23 g, 94 %). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.79 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 7.63 (dd,  $J$  = 1.6, 1.0 Hz, 1H), 7.34-7.26 (m, 2H), 6.99 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 6.96 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H), 6.81 (d,  $J$  = 0.4 Hz, 1H), 6.70 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 4.75 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.05 (dd,  $J$  = 7.3, 7.2 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 187.1, 163.2, 158.3, 137.3, 136.0, 132.0, 131.5, 130.2, 129.8, 126.8, 126.1, 125.6, 121.8, 113.8, 113.3, 112.4, 111.6, 55.4, 55.1, 46.3, 35.8; IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 2958, 2836, 1640, 1602, 1513, 1504, 1463, 1450, 1251, 1169, 1028, 838  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 419 (37) [ $M^+$ ], 298 (60), 285 (58), 177 (14), 134 (67), 121 (100), 77 (12); HRMS (ESI<sup>+</sup>): ber. für  $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{ClNO}_3$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 442.1180; gef.: 442.1176; Elementaranalyse ber. (%) für  $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{ClNO}_3$  (419.9): C 71.51, H 5.28, N 3.34; gef.: C 71.48, H 5.33, N 3.30.

**Verbindung 1.18:** Eine Lösung von **1.107** (50.3 mg, 0.120 mmol) in DMF (1.2 mL) wurde mit NBS (22.4 mg, 0.126 mmol) versetzt und die Mischung bei Raumtemperatur für 27 h gerührt. Um vollständigen Umsatz zu erreichen wurde weiteres NBS (21.6 mg, 0.121 mmol) zugegeben und für 1 h gerührt. Anschließend wurde mit Ethylacetat (20 mL) verdünnt, mit ges. NaCl-Lösung (3x 10 mL) gewaschen und die organische Phase getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtriert und eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (Hexan/Ethylacetat, 4:1)



wurde Verbindung **1.18** als weisser Schaum isoliert (45 mg, 77%)<sup>12</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.70 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.60 (dd, *J* = 1.8, 0.6 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J* = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 7.27 (m, 1H), 6.92 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.63 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.53 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.97 (dd, *J* = 7.1, 6.8 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 187.3, 164.1, 158.4, 135.2, 134.6, 132.9, 130.0, 129.6, 129.6, 127.5, 126.9, 125.7, 120.2, 113.9, 113.6, 111.6, 94.3, 55.5, 55.0, 46.6, 35.7; IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3063, 2932, 2835, 1639, 1598, 1571, 1512, 1492, 1463, 1441, 1351, 1254, 1166, 1028, 956, 823, 795, 774; MS (EI): *m/z* (%): 497 (12) [*M*<sup>+</sup>], 376 (11), 363 (22), 255 (7), 134 (41), 121 (100), 91 (8), 77 (11); HRMS (ESI<sup>+</sup>): ber. für C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>BrClNO<sub>3</sub> [*M*<sup>+</sup> + H]: 498.0466; gef.: 498.0463; Elementaranalyse ber. (%) für C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>BrClNO<sub>3</sub> (498.8): C 60.20, H 4.24, N 2.81; gef.: C 59.97, H 4.28, N 2.72.

**Verbindung 1.17:** NIS (124 mg, 0.551 mmol) wurde zu einer Lösung von Indol **1.107** (211 mg, 0.503 mmol) in DMF (1.0 mL) gegeben und die Mischung bei Raumtemperatur für 1 h gerührt. Um vollständigen Umsatz zu erreichen, wurde weiteres NIS (62.4 mg, 0.277 mmol) zugegeben und die Mischung für 1.5 h gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung auf ein Kieselgel-Polster

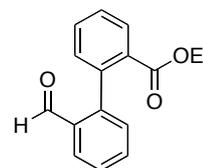


aufgebracht und mit einem Hexan-Ethylacetat-Gradienten (Hexan/Ethylacetat, 1:0→4:1) eluiert. Verbindung **1.17** wurde als weisser Schaum erhalten (262 mg, 96 %). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.69 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.51 (dd, *J* = 1.9, 0.6 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J* = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 7.27-7.21 (m, 1H), 6.92 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.64 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.51 (dd, *J* = 7.3, 7.1 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.97 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 188.4, 164.2, 158.4, 138.2, 135.9, 133.1, 131.0, 129.8, 129.6, 129.5, 127.1, 125.5, 122.4, 113.9, 113.8, 111.6, 62.3, 55.5, 55.0, 46.9, 35.8; IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 2933, 2835, 1640, 1597, 1572, 1512, 1481, 1463, 1440, 1352, 1253, 1166, 1030, 949, 846; MS (EI): *m/z* (%): 545 (44) [*M*<sup>+</sup>], 424 (25), 411 (57), 303 (14), 134 (29), 121 (100), 77 (11); HRMS (ESI<sup>+</sup>): ber. für C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>ClINNaO<sub>3</sub> [*M*<sup>+</sup> + Na]: 568.0147; gef.: 568.0145; Elementaranalyse ber. (%) für C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>ClINO<sub>3</sub> (545.8): C 55.01, H 4.34, N 2.74; gef.: C 55.10, H 4.40, N 2.67.

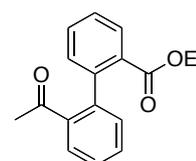
<sup>12</sup> Die Reaktion ist schwierig mittels DC zu verfolgen (Ethylacetat/Toluol, 1:10, UV 366 nm). In größerem Maßstab [Indol **1.07** (210 mg, 0.500 mmol), NBS (93.8 mg, 0.527 mmol), DMF (1.0 mL)] wurde nach 1.5 h Reaktionszeit eine untrennbare Mischung von Bromid **1.18** mit dem Startmaterial (95:5, bestimmt durch <sup>1</sup>H NMR) isoliert. Diese Mischung wurde den selben Reaktionsbedingungen unterworfen und lieferte Bromid **1.18** (194 mg, 78 %) als Reinstoff.

## 2.2.2. Zyklisierungsvorläufer

**2'-Formylbiphenyl-2-carbonsäureethylester (1.29):** Eine Mischung von *ortho*-Brombenzaldehyd (**1.11**) (1.23 g, 6.09 mmol), Boronsäureester **1.26** (2.36 g, 9.00 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (2.55 g, 12.0 mmol) und Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (343 mg, 0.297 mmol) in Dioxan (60 mL) wurde bei 100 °C für 14 h gerührt. Anschließend wurden Natriumhydroxid (404 mg, 10.1 mmol) und Ethanol (10 mL) zugesetzt und das Gemisch für weitere 2 h bei 100 °C bis zur vollständigen Hydrolyse von unumgesetzten **1.26** gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung verdünnt und mit *tert*-Butylmethylether (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung (2x) gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtriert und eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (Hexan/Ethylacetat, 15:1) wurde Ester **1.29** als farbloses Öl (1.04 g, 67 %) isoliert. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 9.80 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.07-7.03 (m, 1H), 8.02-7.99 (m, 1H), 7.62-7.48 (m, 4H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.27-7.23 (m, 1H), 4.10-3.97 (m, 2H), 0.96 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 191.6, 166.9, 145.4, 139.0, 133.9, 133.1, 131.5, 131.2, 131.0, 130.4, 130.1, 128.2, 127.8, 127.1, 60.9, 13.6; IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3062, 2982, 2938, 2903, 2842, 2750, 1718, 1696, 1597, 1473, 1444, 1393, 1366, 1289, 1257, 1196, 1132, 1085, 760 cm<sup>-1</sup>; MS (EI): *m/z* (%): 254 (1) [*M*<sup>+</sup>], 225 (14), 197 (15), 181 (100), 152 (26); HRMS (ESI<sup>+</sup>) ber. für C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>NaO<sub>3</sub> [*M*<sup>+</sup> + Na]: 277.0835; gef.: 277.0836. Die analytischen Daten stimmen mit den bereits publizierten überein [31b].

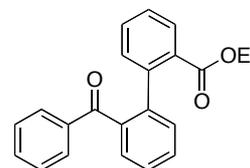


**2'-Acetylbiphenyl-2-carbonsäureethylester (1.30):** Eine Mischung von 2-Bromacetophenon (**1.13**) (1.20 g, 6.01 mmol), Boronsäureester **1.26** (2.39 g, 9.12 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (2.55 g, 12.0 mmol) und Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (347 mg, 0.300 mmol) in Dioxan (60 mL) wurde bei 100 °C für 15.5 h gerührt. Danach wurden Natriumhydroxid (375 mg, 9.38 mmol) und Ethanol (10 mL) zugesetzt und das Gemisch für weitere 2 h bei 100 °C bis zur vollständigen Hydrolyse von **1.26** gerührt. Anschließend wurde das Gemisch mit ges. NH<sub>4</sub>Cl verdünnt und mit *tert*-Butylmethylether (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung (2x) gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtriert, und eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (Hexan/Ethylacetat, 8:1) wurde Ester **1.30** als gelbes Öl (1.40 g, 87 %) isoliert. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.00-7.97 (m, 1H), 7.73-7.70 (m, 1H),



7.55-7.40 (m, 4H), 7.23-7.15 (m, 2H), 4.07 (dd,  $J = 7.2, 1.5$  Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.02 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 201.9, 167.3, 142.4, 141.0, 138.8, 141.5, 130.8, 130.6, 130.2, 130.2, 130.8, 128.1, 127.6, 127.3, 60.8, 29.4, 13.7$ ; IR (Film):  $\tilde{\nu} = 3060, 2982, 2937, 2903, 1719, 1689, 1596, 1570, 1472, 1439, 1365, 1355, 1288, 1251, 1131, 1090, 760$   $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 268 (<1) [ $M^+$ ], 225 (63), 195 (100), 181 (30), 165 (8), 152 (25), 76 (10), 43 (19); HRMS (ESI $^+$ ) ber. für  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NaO}_3$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 291.0992; gef.: 291.0991; Elementaranalyse ber. (%) für  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_3$  (268.3): C 76.10, H, 6.01; gef.: C 75.95, H 6.04. Die analytischen Daten stimmen mit den bereits publizierten überein [31a].

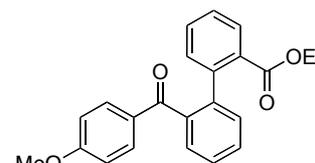
**2'-Benzoylbiphenyl-2-carbonsäureethylester (1.31):** Eine Mischung von Triflat **1.15** (548 mg, 1.66 mmol), Boronsäureester **1.26** (647 mg, 2.47 mmol),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (706 mg, 3.33 mmol) und  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (91.5 mg, 79.2  $\mu\text{mol}$ ) in Dioxan (16.5 mL) wurde bei 100 °C für 16 h gerührt.



Danach wurden Natriumhydroxid (106 mg, 2.65 mmol) und Ethanol (2.8 mL) zugesetzt und das Gemisch für weitere 2 h bei 100 °C bis zur vollständigen Hydrolyse von **1.26** gerührt. Anschließend wurde ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung zugesetzt und das Gemisch mit *tert*-Butylmethylether (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung (2x) gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtriert, und eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (Hexan/Ethylacetat, 8:1) wurde Ester **1.31** als farbloses Öl (516 mg, 94 %) isoliert welches mit der Zeit fest wurde.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.83\text{-}7.79$  (m, 1H), 7.71-7.67 (m, 2H), 7.56-7.50 (m, 2H), 7.47-7.19 (m, 8H), 4.21-3.86 (m, 2H), 1.08 (dd,  $J = 7.0, 7.1$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 197.8, 167.1, 141.2, 141.2, 138.3, 137.7, 132.6, 131.5, 131.1, 130.3, 130.3, 130.2, 130.0, 129.9, 128.9, 127.9, 127.4, 126.8, 60.8, 13.8$ ; IR (Film):  $\tilde{\nu} = 3060, 2981, 2937, 2902, 1719, 1664, 1597, 1579, 1472, 1448, 1366, 1314, 1286, 1257, 1134, 1084, 928, 751, 710, 701$   $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 330 (1) [ $M^+$ ], 257 (100), 225 (44), 197 (28), 152 (9), 105 (19), 77 (21); HRMS (ESI $^+$ ) ber. für  $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{NaO}_3$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 353.1148; gef.: 353.1145. Die analytischen Daten stimmen mit den bereits publizierten überein [54].

**2'-(4-Methoxyphenylcarbonyl)biphenyl-2-carbonsäureethyl-**

**ester (1.32)** wurde analog zu **1.31** aus Bromid **1.16** (1.50 g, 5.15 mmol), Boronsäureester **1.26** (2.07 g, 7.90 mmol),  $K_3PO_4$  (2.20 g, 10.4 mmol) und  $Pd(PPh_3)_4$  (304 mg, 0.263 mmol), in

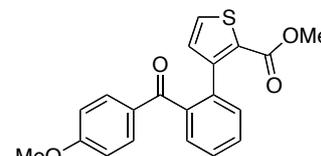


Dioxan (25 mL) hergestellt. Reaktionszeit: 18 h; Säulenchromatographische Reinigung des Rückstands (Hexan/Ethylacetat, 7:1→6:1) lieferte Ester **1.32** als gelbes Öl (1.68 g, 90 %).

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 7.81 (ddd,  $J$  = 7.8, 1.5, 0.5 Hz, 1H), 7.71 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 2H), 7.53-7.40 (m, 3H), 7.36 (td,  $J$  = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.33-7.22 (m, 3H), 6.76 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 2H), 4.19-3.97 (br s, 2H), 3.80 (s, 3H), 1.08 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H);  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 196.4, 167.3, 163.2, 141.2, 140.7, 138.8, 132.5, 131.5, 131.0, 130.5, 130.4, 130.2, 130.1, 129.4, 128.4, 127.3, 126.7, 113.2, 60.7, 55.4, 13.8  $cm^{-1}$ ; IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3060, 2980, 2936, 2903, 2840, 1718, 1656, 1598, 1576, 1509, 1470, 1315, 1289, 1257, 1177, 1151, 1084, 1027, 930, 846, 753  $cm^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 360 (4) [ $M^+$ ], 287 (100), 225 (27), 197 (20), 135 (15); HRMS (ESI $^+$ ) ber. für  $C_{23}H_{20}NaO_4$  [ $M^+$  + Na]: 383.1254; gef.: 383.1256.

**Verbindung 1.33** wurde analog zu **1.36** aus Bromid **1.16**

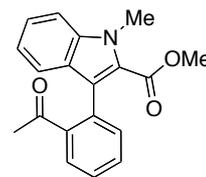
(908 mg, 3.48 mmol), Boronsäureester **1.27** (693 mg, Mischung aus Boronsäureester und Boronsäure: 1:0.4, 2.90 mmol),  $K_3PO_4$  (1.85 g, 8.71 mmol) und  $Pd(PPh_3)_4$  (167 mg, 0.145 mmol) in



Dioxan (15 mL) hergestellt. Reaktionszeit: 17 h; Säulenchromatographische Reinigung des Rückstands (Hexan/Ethylacetat, 6:1→4:1) lieferte Ester **1.33** als gelbes Öl, das mit der Zeit fest wurde (685 mg, 67 %). Smp. 97-98 °C;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 7.67 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 2H), 7.56-7.43 (m, 3H), 7.42-7.37 (m, 1H), 7.32 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 1H), 6.93 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 1H), 6.77 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.69 (s, 3H);  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 196.3, 163.3, 162.1, 146.7, 139.4, 135.1, 132.4, 132.0, 130.5, 130.4, 129.9, 129.5, 128.3, 127.9, 127.6, 113.2, 55.4, 51.8; IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3104, 3060, 3004, 2951, 2839, 1718, 1656, 1598, 1576, 1509, 1436, 1315, 1288, 1258, 1231, 1151, 1080, 931, 847, 782, 760  $cm^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 352 (17) [ $M^+$ ], 293 (74), 217 (100), 135 (37), 77 (14); HRMS (ESI $^+$ ) ber. für  $C_{20}H_{16}NaO_4S$  [ $M^+$  + Na]: 375.0661; gef.: 375.0658; Elementaranalyse ber. (%) für  $C_{20}H_{16}O_4S$  (352.4): C 68.16, H 4.58; gef.: C 68.04, H 4.52.

**Verbindung 1.34:** Eine Mischung von 2-Bromacetophenon (**1.13**)

(205  $\mu\text{L}$ , 1.51 mmol), Boronsäureester **1.28** (314 mg, 0.997 mmol),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (635 mg, 2.99 mmol) und  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (57.7 mg, 49.9  $\mu\text{mol}$ ) in



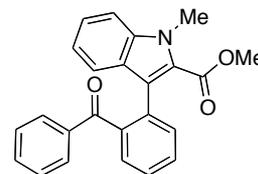
Dioxan (5.0 mL) wurde bei 100  $^\circ\text{C}$  für 13 h gerührt. Anschließend wurde

mit Ethylacetat verdünnt und die organische Phase mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtriert, und eingeeengt. Nach säulenchromatographischer

Reinigung (Hexan/Ethylacetat, 8:1) wurde Ester **1.34** als weisser Feststoff (239 mg, 78 %) isoliert. Smp. 140-142  $^\circ\text{C}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.76-7.60 (m, 1H), 7.53 (td,  $J$  = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.48-7.33 (m, 5H), 7.14 (ddd,  $J$  = 8.1, 6.6, 1.3 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 1.92 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 202.6, 162.5, 141.3, 138.5, 133.4, 131.9, 130.5, 127.9, 127.3, 126.8, 125.6, 125.1, 123.2, 121.3, 121.1, 110.2, 51.5, 32.1, 29.3; IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3058, 2950, 1709, 1597, 1537, 1467, 1439, 1396, 1368, 1355, 1277, 1257, 1198, 1109, 744  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 307 (39) [ $M^+$ ], 264 (6), 248 (100), 233 (13); HRMS (EI) ber. für  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_3$  [ $M^+$ ]: 307.1208; gef.: 307.1209.

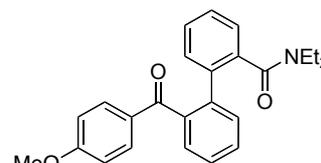
**Verbindung 1.35:** Wurde analog zu **1.34** aus 2-Brombenzophenon

(**1.14**) (379 mg, 1.45 mmol), Boronsäureester **1.28** (300 mg, 0.952 mmol),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (612 mg, 2.88 mmol) und  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (54.2 mg, 46.9  $\mu\text{mol}$ ) in Dioxan (4.8 mL) hergestellt. Reaktionszeit: 7.5 h; Säulenchromatographische Reinigung des Rückstands (Hexan/Ethylacetat, 10:1) lieferte Ester **1.35** als weissen kristallinen Feststoff (323 mg, 92 %). Smp. 118-119  $^\circ\text{C}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.70 (ddd,  $J$  = 7.6, 1.5, 0.5 Hz, 1H), 7.62 (td,  $J$  = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.54-7.46 (m, 2H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.37-7.33 (m, 2H), 7.29 (ddd,  $J$  = 8.5, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 7.21-7.14 (m, 3H), 7.09 (ddd,  $J$  = 8.0, 6.9, 1.1 Hz, 1H), 7.00-6.94 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.66 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 198.4, 162.3, 140.1, 138.1, 137.8, 134.3, 131.6, 131.4, 130.2, 129.0, 128.7, 127.1, 127.1, 126.9, 125.5, 125.2, 122.6, 121.6, 120.8, 109.8, 51.4, 31.7; IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3396, 3291, 3058, 3031, 2953, 1709, 1658, 1599, 1537, 1467, 1440, 1333, 1318, 1287, 1264, 1247, 1200, 1111, 968, 945, 935, 920, 808, 766, 746, 708  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 369 (34) [ $M^+$ ], 310 (100); HRMS (ESI $^+$ ) ber. für  $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{NNaO}_3$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 392.1257; gef.: 392.1254; Elementaranalyse ber. (%) für  $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{NO}_3$  (369.4): C 78.03, H 5.18, N 3.79; gef.: C 77.94, H 5.24, N 3.70.



***N,N*-Diethyl-2'-(4-Methoxyphenylcarbonyl)biphenyl-2-carboxamid (1.36):** Eine

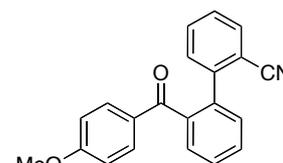
Mischung von Bromid **1.20** (306 mg, 1.20 mmol), Boronsäureester **1.24** (323 mg, 0.996 mmol),  $K_3PO_4$  (655 mg, 3.08 mmol) und  $Pd(PPh_3)_4$  (58.4 mg, 50.0  $\mu$ mol) in Dioxan (5.0 mL) wurde für 15.5 h bei 100 °C gerührt. Anschließend wurde mit *tert*-Bu-



tylmethylether (30 mL) verdünnt und die organische Phase mit Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet ( $Na_2SO_4$ ), filtriert und eingengt. Kristallisation aus Ethylacetat lieferte Amid **1.36** als farblosen kristallinen Feststoff (268 mg, 70 %). Smp. 157-158 °C;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 7.87 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.63 (br d,  $J$  = 7.1 Hz, 1H), 7.49-7.44 (m, 1H), 7.43-7.24 (m, 4H), 7.16 (td,  $J$  = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.06 (br d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 6.93 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.87-2.36 (m, 4H), 0.93 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 0.88 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H);  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 196.2, 170.3, 163.6, 139.3, 139.0, 136.9, 136.7, 132.8, 131.6 (br), 130.7, 130.2, 129.7, 129.0, 128.2, 127.5, 127.0, 126.6, 113.7, 55.5, 42.6, 38.5, 13.7, 12.2; IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3456, 3015, 2981, 2970, 2939, 2882, 1738, 1648, 1613, 1594, 1572, 1457, 1442, 1422, 1375, 1364, 1291, 1252, 1218, 1020, 926, 853  $cm^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 387 (31) [ $M^+$ ], 287 (18), 271 (6), 252 (27), 135 (100), 72 (43); HRMS (ESI $^+$ ) ber. für  $C_{25}H_{25}NNaO_3$  [ $M^+ + Na$ ]: 410.1727; gef.: 410.1726; Elementaranalyse ber. (%) für  $C_{25}H_{25}NO_3$  (387.5): C 77.47, H 6.50, N 3.61; gef.: C 77.38, H 6.42, N 3.56.

**2'-(4-Methoxyphenylcarbonyl)biphenyl-2-carbonitril (1.37)**

wurde analog zu **1.36** aus 2-Brombenzonitril (**1.21**) (283 mg, 1.55 mmol), Boronsäureester **1.24** (335 mg, 1.03 mmol),  $K_3PO_4$

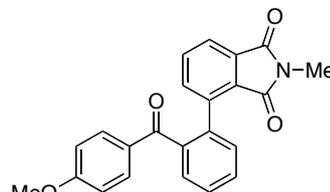


(654 mg, 3.08 mmol) und  $Pd(PPh_3)_4$  (120 mg, 0.104 mmol) in Dioxan (5.0 mL) hergestellt. Reaktionszeit: 14 h; Säulenchromatographische Reinigung des Rückstands (Hexan/Ethylacetat, 10:1 $\rightarrow$ 8:1) lieferte Nitril **1.37** als gelbes Öl, das mit der Zeit fest wird (202 mg, 63 %). Smp. 119-120 °C;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 7.68 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.62 (ddd,  $J$  = 7.4, 7.3, 2.0 Hz, 1H), 7.60-7.51 (m, 3H), 7.51-7.48 (m, 1H), 7.48-7.43 (m, 1H), 7.35-7.32 (m, 1H), 7.29 (td,  $J$  = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 6.82 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H);  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 196.0, 163.5, 144.3, 139.5, 137.4, 132.9, 132.4, 132.1, 131.0, 130.6, 130.3, 130.1, 129.1, 128.4, 127.7, 118.2, 113.5, 112.1, 55.4; IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3061, 2966, 2936, 2840, 2225, 1656, 1597, 1575, 1509, 1468, 1436, 1420, 1291, 1259, 1177, 1151, 1027, 930, 846, 761  $cm^{-1}$ ; MS (EI):

$m/z$  (%): 313 (38) [ $M^+$ ], 177 (6), 151 (7), 135 (100), 107 (6), 92 (9), 77 (12); HRMS (ESI<sup>+</sup>) ber. für  $C_{21}H_{15}NNaO_2$  [ $M^+ + Na$ ]: 336.0995; gef.: 336.0995; Elementaranalyse ber. (%) für  $C_{21}H_{15}NO_2$  (313.3): C, 80.49, H 4.82, N 4.47; gef.: C 80.33, H 4.92, N 4.41.

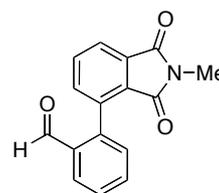
**Verbindung 1.38** wurde analog zu **1.36** aus Bromid **1.22**

(90.3 mg, 0.376 mmol), Boronsäureester **1.24** (184 mg, 0.568 mmol),  $K_3PO_4$  (250 mg, 1.18 mmol) und  $Pd(PPh_3)_4$  (43.8 mg, 37.9  $\mu$ mol) in Dioxan (3.8 mL) hergestellt; Reakti-



onszeit: 20 h; Säulenchromatographische Reinigung des Rückstands (Hexan/Ethylacetat, 5:1) lieferte einen gelben Feststoff der weiter durch Umkristallisieren aus Diethylether gereinigt wurde (62.4 mg, 45 %). Smp. 159.7-160.4 °C;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 7.73-7.66 (m, 3H), 7.62-7.47 (m, 5H), 7.45-7.40 (m, 1H), 6.78 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.04 (s, 3H);  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 196.0, 168.0, 167.8, 160.4, 139.0, 139.0, 136.3, 136.2, 133.1, 132.6, 132.5, 130.8, 130.3, 130.0, 129.2, 128.2, 128.0, 122.2, 113.3, 55.4, 23.7; IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3452, 3016, 2970, 2947, 2841, 1768, 1738, 1706, 1655, 1595, 1575, 1436, 1378, 1253, 1151, 1004, 929, 739  $cm^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 371 (24) [ $M^+$ ], 236 (100), 207 (6), 157 (6), 135 (32), 77 (6); HRMS (ESI<sup>+</sup>) ber. für  $C_{23}H_{17}NNaO_4$  [ $M^+ + Na$ ]: 394.1050; gef.: 394.1051.

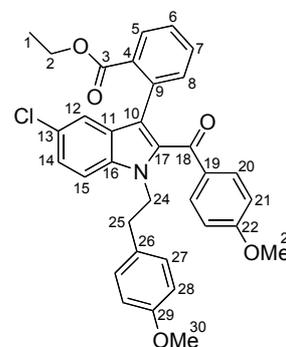
**Verbindung 1.39:** Eine Mischung von Bromid **1.22** (100 mg, 0.416 mmol), 2-Formylphenylboronsäure (**1.25**) (93.7 mg, 0.625 mmol),  $CsF$  (190 mg, 1.25 mmol) in DME (1.4 mL) wurde entgast, mit  $Pd(PPh_3)_4$  (24.1 mg, 20.8  $\mu$ mol) versetzt und für 4 h bei 90 °C gerührt.



Anschließend wurde Wasser (5 mL) zugegeben und mit Ethylacetat (3x 3 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet ( $Na_2SO_4$ ), filtriert und eingeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands wurde **1.39** als weisser Feststoff erhalten (34 mg, 31 %). Smp. 217-218 °C;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 9.89 (s, 1H), 8.03 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.91 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 7.77 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.68 (td,  $J$  = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.62 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.57 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.37 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 3.09 (s, 3H);  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 191.0, 167.8, 167.7, 138.8, 136.6, 136.0, 134.1, 133.7, 133.4, 132.6, 130.9, 129.4, 129.2, 129.1, 122.9, 23.8; IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3085, 2862, 2768, 1767, 1704, 1685, 1591,

1436, 1380, 1263, 1201, 1006, 864, 832, 775, 746, 693  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 265 (9) [ $M^+$ ], 237 (100), 209 (9), 193 (12), 180 (14), 152 (26), 76 (14); HRMS (ESI<sup>+</sup>) ber. für  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{NNaO}_3$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 288.0631; gef.: 288.0631.

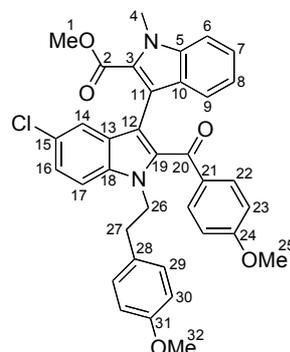
**Verbindung 1.40:** Eine Mischung von Iodid **1.17** (546 mg, 1.00 mmol), Boronsäureester **1.26** (530 mg, 2.02 mmol),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (850 mg, 4.00 mmol) und  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (116 mg, 0.100 mmol) in Dioxan (5.0 mL) wurde für 22 h bei 100 °C gerührt. Anschließend wurde Natriumhydroxid (41.3 mg, 1.03 mmol) und Ethanol (0.83 mL) zugesetzt und für 1 h bei 100 °C bis zur vollständigen Hydrolyse von Boronsäureester **1.26** gerührt. Anschließend wurde



Wasser zugegeben und mit Ethylacetat (3x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung und ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtriert und eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (Hexan/Ethylacetat, 10:1→5:1) wurde Verbindung **1.40** (201 mg, 36 %) als oranger Schaum isoliert.  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.72 (dd,  $J$  = 7.7, 1.5 Hz, 1H; H5), 7.68 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H; H20), 7.36 (dd,  $J$  = 2.0, 0.4 Hz, 1H; H12), 7.31 (dd,  $J$  = 8.8, <1 Hz, 1H; H15), 7.26 (dd,  $J$  = 8.8, 2.0 Hz, 1H; H14), 7.21 (td,  $J$  = 7.5, 1.5 Hz, 1H; H7), 7.17 (td,  $J$  = 7.6, 1.5 Hz, 1H; H6), 7.06-7.04 (m, 1H; H8), 7.01 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H; H27), 6.69 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H; H28), 6.55 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H; H21), 4.70 (ddd,  $J$  = 14.4, 8.3, 6.7 Hz, 1H; H24a), 4.54 (ddd,  $J$  = 14.4, 8.4, 6.3, 1H; H24b), 4.18 (dq,  $J$  = 10.8, 7.1 Hz, 1H; H2a), 4.10 (dq,  $J$  = 10.8, 7.1 Hz, 1H; H2b), 3.72 (s, 3H; H23), 3.68 (s, 3H; H30), 3.08 (ddd,  $J$  = 13.8, 8.2, 6.3 Hz, 1H; H25a), 3.02 (ddd,  $J$  = 13.7, 8.2, 6.8 Hz, 1H; H25b), 1.09 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 2H; H1);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 188.6 (C18), 167.8 (C3), 163.2 (C22), 158.3 (C29), 135.8 (C16), 134.0 (C17), 133.9 (C9), 133.0 (C8), 132.5 (C20), 131.5 (C4), 131.1 (C7), 130.8 (C19), 130.2 (C26), 129.9 (C5), 129.8 (C27), 127.5 (C11), 127.0 (C6), 126.3 (C13), 125.1 (C14), 121.6 (C10), 120.2 (C12), 114.0 (C28), 112.9 (C21), 111.5 (C15), 61.1 (C2), 55.3 (C23), 55.1 (C30), 46.4 (C24), 36.0 (C25), 13.9 (C1);  $^{15}\text{N}$  NMR (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{NO}_2$ ):  $\delta$  = -242.7; IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3062, 2957, 2935, 2837, 1719, 1634, 1598, 1573, 1512, 1475, 1464, 1354, 1286, 1251, 1164, 1110, 1067, 1032, 965, 843, 824, 800, 779, 765, 722  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 567 (37) [ $M^+$ ], 446 (21), 433 (19), 400 (12), 362 (13), 360 (38), 134 (35), 121 (100), 91 (6), 77 (8); HRMS (ESI<sup>+</sup>): ber. für  $\text{C}_{34}\text{H}_{30}\text{ClNNaO}_5$

[ $M^+ + Na$ ]: 590.1705; gef.: 590.1708; Elementaranalyse ber. (%) für  $C_{34}H_{30}ClNO_5$  (568.1): C 71.89, H 5.32, N 2.47; gef.: C 69.48, H 5.42, N 2.40.

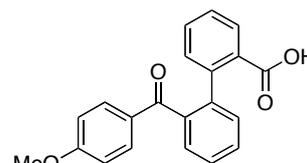
**Verbindung 1.41:** Eine Mischung von Iodid **1.17** (27.6 mg, 50.6  $\mu$ mol), Boronsäureester **1.28** (23.5 mg, 74.6  $\mu$ mol),  $K_3PO_4$  (31.8 mg, 0.150 mmol), und  $Pd(PPh_3)_4$  (3.0 mg, 2.6  $\mu$ mol) in Dioxan (0.50 mL) wurde das Gemisch für 9.5 h bei 100 °C gerührt. Anschließend wurde Wasser zugesetzt und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet ( $Na_2SO_4$ ), filtriert und eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung



des Rückstands (Hexan/Ethyl-acetat, 8:1) wurde Verbindung **1.41** als gelbes Öl isoliert (22.4 mg, 73 %).  $^1H$  NMR (600 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 7.39 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H; H17), 7.36-7.30 (m, 4H; H14, H9, H7, H16), 7.24 (dt,  $J$  = 8.5, <1 Hz, 1H; H6), 7.20 (br d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H; H22), 7.11 (ddd,  $J$  = 8.0, 6.9, 0.8 Hz, 1H; H8), 6.99 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H; H29), 6.67 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H; H30), 6.23 (br d,  $J$  = 9.2 Hz, 2H; H23), 4.78 (dt,  $J$  = 14.4, 7.5 Hz, 1H; H26a), 4.69 (ddd,  $J$  = 14.4, 7.5, 6.3 Hz, 1H; H26b), 3.81 (s, 3H; H4), 3.66 (s, 3H; H32), 3.61 (s, 3H; H1), 3.60 (s, 3H; H25), 3.20-3.07 (m, 2H; H27);  $^{13}C$  NMR (150 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 188.9 (C20), 162.6 (C24), 162.2 (C2), 158.4 (C31), 138.4 (C5), 136.1 (C18), 135.1 (C19), 131.4 (C22), 131.0 (C21), 130.3 (C28), 129.8 (C29), 128.0 (C13), 127.2 (C10), 126.1 (C15), 125.8 (C3), 125.2 (C7), 125.2 (C16), 121.8 (C9), 121.2 (C14), 120.8 (C8), 115.9 (C11), 115.1 (C12), 113.9 (C30), 112.0 (C23), 111.6 (C17), 109.8 (C6), 55.2 (C25), 55.1 (C32), 51.4 (C1), 46.4 (C26), 35.8 (C27), 31.8 (C4);  $^{15}N$  NMR (60 MHz,  $CDCl_3$ ,  $CH_3NO_2$ ):  $\delta$  = -254.8 (N4), -242.7 (N26); IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3057, 3002, 2950, 2837, 1706, 1635, 1599, 1512, 1465, 1439, 1388, 1373, 1353, 1249, 1163, 1109, 1031, 841, 825, 778, 741  $cm^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 606 (54) [ $M^+$ ], 547 (6), 485 (21), 472 (9), 413 (36), 305 (6), 135 (17), 121 (100); HRMS (ESI $^+$ ) ber. für  $C_{36}H_{31}ClN_2NaO_5$  [ $M^+ + Na$ ]: 629.1814; gef.: 629.1809. Elementaranalyse ber. (%) für  $C_{36}H_{31}ClN_2O_5$  (607.1): C 71.22, H 5.15, N 4.61; gef.: C 71.22, H 5.15, N 4.61.

**2'-(4-Methoxyphenylcarbonyl)biphenyl-2-carbonsäure (1.42):**

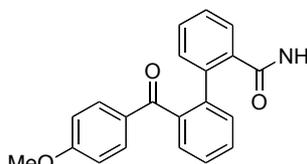
Eine Suspension von Ester **1.32** (538 mg, 1.49 mmol) in Ethanol (6.0 mL) wurde mit Natronlauge (2 M, 3.0 mL) versetzt und für 4 h auf Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Gemisch auf



ein kleines Volumen eingengt, mit *tert*-Butylmethylether (1x 3 mL) gewaschen und die organische Phase verworfen. Die wässrige Phase wurde mit Salzsäure (2 M, 5 mL) angesäuert und mit *tert*-Butylmethylether extrahiert (3 x, 20 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtriert und eingengt. Carbonsäure **1.42** wurde als weissen Schaum isoliert (493 mg, 99 %). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.84 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 7.80-7.76 (m, 1H), 7.56-7.44 (m, 3H), 7.39-7.30 (m, 3H), 7.08-7.04 (m, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 189.4, 170.2, 164.5, 140.4, 139.3, 137.6, 133.4, 132.7, 130.9, 130.8, 130.6, 129.7, 129.2, 129.1, 128.6, 128.0, 127.3, 113.9, 55.6; IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3012, 2970, 2840, 1737, 1724, 1689, 1649, 1593, 1574, 1508, 1366, 1253, 1229, 1217, 1150, 1023, 929, 844, 749 cm<sup>-1</sup>; MS (EI): *m/z* (%): 332 (8) [*M*<sup>+</sup>], 287 (100), 271 (5), 197 (26), 181 (5), 152 (8), 135 (23), 107 (5), 77 (8); HRMS (ESI<sup>+</sup>) ber. für C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>NaO<sub>4</sub> [*M*<sup>+</sup> + Na]: 355.0941; gef.: 355.0941; Elementaranalyse ber. (%) für C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub> (332.3): C 75.89, H 4.85; gef.: C 75.77, H 4.82.

**2'-(4-Methoxyphenylcarbonyl)biphenyl-2-carboxamid (1.43):**

Eine Lösung von Säure **1.42** (150 mg, 0.451 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4.5 mL) wurde bei 0 °C mit Oxalylchlorid (78 μL, 0.90 mmol) und DMF (6.8 μL, 86 μmol) versetzt und für 2 h bei 0 °C

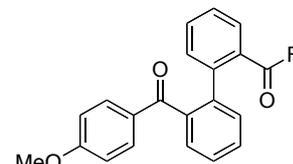


gerührt. Anschließend wurden Et<sub>3</sub>N (460 μL, 3.25 mmol) und NH<sub>4</sub>Cl (122 mg, 2.28 mmol) zugegeben und die Mischung für 4 d bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde eingengt und säulenchromatographisch (Hexan/Ethylacetat, 1:1→Ethylacetat) gereinigt. Amid **1.43** wurde als gelber Schaum isoliert (94.9 mg, 64 %). Smp. 158-163 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.70 (dd, *J* = 7.8, 0.8 Hz, 1H), 7.54-7.31 (m, 6H), 7.23-7.18 (m, 1H), 6.96 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 6.93 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.37-5.19 (br s, 1H), 3.89 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 197.5, 171.5, 164.3, 141.0, 138.2, 136.3, 133.1, 131.0, 130.3, 129.7, 129.5, 128.7, 128.3, 128.0 (2C), 127.9, 126.9, 113.9, 55.6; IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3333 (br), 3184 (br), 3059, 3962, 2931, 2840, 1666, 1646, 1593, 1575, 1509, 1317, 1305, 1293, 1256, 1151, 931, 754, 730; MS (EI): *m/z* (%): 331 (0.2) [*M*<sup>+</sup>], 287 (69) [*M*<sup>+</sup> - CONH<sub>2</sub>], 196 (100), 135 (10); HRMS (ESI<sup>+</sup>) ber. für

$C_{21}H_{17}NNaO_3$  [ $M^+ + Na$ ]: 354.1101; gef.: 354.1103; Elementaranalyse ber. (%) für  $C_{21}H_{17}NO_3$  (331.4): C 76.12, H 5.17, N 4.23; gef.: C 76.04, H 5.11, N 4.05.

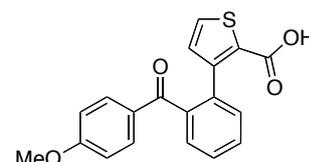
### 2'-(4-Methoxyphenylcarbonyl)biphenyl-2-carbonylfluorid

**(1.44)**: Cyanurfluorid (0.53 mL, 6.2 mmol) wurde zu einer Lösung von Säure **1.42** (407 mg, 1.22 mmol) in  $CH_2Cl_2$  (12 mL) und Pyridin (110  $\mu$ L, 1.36 mmol) bei 0 °C getropft und das Gemisch an-



schließend über 3 h auf Raumtemperatur erwärmt. Wasser wurde zugegeben und die wässrige Phase mit  $CH_2Cl_2$  extrahiert. Die organische Phase wurde mehrmals mit Wasser gewaschen bis diese klar wurde. Die organische Phase wurde getrocknet ( $Na_2SO_4$ ), filtriert und eingengt. Säurefluorid **1.44** wurde als farbloses Öl (382 mg, 93 %) erhalten und direkt umgesetzt.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 7.94 (dd,  $J$  = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.69 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.56-7.43 (m, 4H), 7.41-7.36 (m, 1H), 7.35-7.29 (m, 2H), 6.82 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H);  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 195.9, 163.5, 156.6 (d,  $^1J_{(CF)}$  = 347 Hz), 144.1 (d,  $^3J_{(CF)}$  = 4.4 Hz), 139.6, 138.3, 133.7, 132.5, 132.2 (d,  $J_{(CF)}$  = 2.9 Hz), 131.9 (d,  $J_{(CF)}$  = 1.8 Hz), 130.4, 130.1, 129.9, 128.8, 127.8, 127.6, 123.9 (d,  $^2J_{(CF)}$  = 57.6 Hz), 113.4, 55.4;  $^{19}F$  NMR (282 MHz,  $CDCl_3$ ,  $CFCl_3$ ):  $\delta$  = 30.1; IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3062, 2965, 2936, 2841, 1814, 1654, 1598, 1575, 1509, 1315, 1290, 1258, 1229, 1177, 1152, 1023, 998, 930, 847, 755  $cm^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 334 (30) [ $M^+$ ], 287 (100), 199 (7), 170 (11), 135 (58), 77 (12); HRMS (ESI $^+$ ) ber. für  $C_{21}H_{15}FNaO_3$  [ $M^+ + Na$ ]: 357.0897; gef.: 357.0901.

**Verbindung 1.45**: Eine Suspension von Ester **1.33** (324 mg, 0.919 mmol) in Methanol (4.0 mL) wurde mit Natronlauge (2 M, 2.0 mL) versetzt und für 2 h bei 70 °C gerührt. Anschließend wurde das Gemisch auf ein kleines Volumen eingengt, mit Salz-



säure angesäuert (2 M, 4.0 mL) und mit Ethylacetat (3x, 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet ( $Na_2SO_4$ ), filtriert und eingengt. Säure **1.45** wurde als weisser Schaum erhalten und ohne weitere Reinigung verwendet (307 mg, 99 %).  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 7.67 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.56-7.35 (m, 5H), 6.96 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1H), 6.74 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H);  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 196.2, 166.2, 163.4, 147.8, 139.2, 134.9, 132.5, 132.4, 131.3, 130.6, 130.0, 129.7, 128.5, 127.6, 127.2, 113.3, 55.4; IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3600 (br), 1658, 1598, 1509, 1421, 1293, 1259,

1152, 933, 847, 785, 766  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 338 (39) [ $M^+$ ], 293 (100), 203 (99), 187 (8), 135 (52), 92 (13), 77 (20); HRMS (ESI<sup>+</sup>) ber. für  $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{NaO}_4\text{S}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 361.0505; gef.: 361.0505; Elementaranalyse ber. (%) für  $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{S}$  (338.4): C 67.44, H 4.17; gef.: C 67.32, H 4.22.

### 2.2.3. Zyklisierungsprodukte

**Vorschrift A:** DME wurde vorsichtig zu einer Mischung von  $\text{TiCl}_3$  (15 Äq.) und  $\text{C}_8\text{K}$  (30 Äq.) bei 0 °C gegeben, und die erhaltene Suspension für 2 h auf Rückfluss erhitzt. Dieser Suspension wurde eine Lösung des Substrats in DME (2.0 mL) mittels Kanüle zugetropt und die Mischung auf Rückfluss erhitzt. Nach vollständigem Umsatz des Substrats wurde die Mischung auf Raumtemperatur gekühlt und durch ein Celite®- und Kieselgel-Polster filtriert, welches mit dem angegebenen Lösungsmittel gewaschen wurde. Das Filtrat wurde eingeeengt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt.

**Vorschrift B:** DME (50 % der angegebenen Menge) wurde zu einer Mischung von  $\text{TiCl}_3$  (15 Äq.) und aktiviertem Zink (30 Äq.) gegeben und eine Lösung des Substrats in DME (50 % der angegebenen Menge) zugesetzt. Die Mischung wurde bis zum vollständigem Umsatz des Substrats auf Rückfluss erhitzt, anschließend auf Raumtemperatur gekühlt und durch ein Kieselgelposter filtriert, welches mit dem angegebenen Lösungsmittel gewaschen wurde. Das Filtrat wurde eingeeengt und säulenchromatographisch gereinigt.

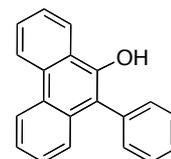
**Tabelle 4.** Zyklisierung von 2,2'-Biarylketoes tern:

**Tabelle 4, Eintrag 1:** Reaktion von Ketoester **1.31** (48.8 mg, 0.148 mmol) mit  $\text{TiCl}_3$  (228 mg, 1.48 mmol, 10 Äq.) und  $\text{C}_8\text{K}$  (388 mg, 2.87 mmol, 20 Äq.) in DME (4.9 mL, 0.03 M) nach Vorschrift A; Reaktionszeit: 25 min; Waschlösung: Ethylacetat (100 mL) und  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 mL); Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat, 10:1) lieferte das entschützte Phenol **1.48a** als einzige isolierbare Verbindung (35.6 mg, 89 %).

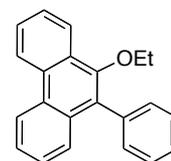
**Tabelle 4, Eintrag 2:** Reaktion von Ketoester **1.31** (49.7 mg, 0.150 mmol) mit  $\text{TiCl}_3$  (351 mg, 2.28 mmol) und  $\text{C}_8\text{K}$  (611 mg, 4.52 mmol) in DME (15.0 mL, 0.01 M) nach Vorschrift A; vor der Zugabe des Substrats wurde Pyridin (0.55 mL, 6.8 mmol, 45 Äq.) zugegeben und die Mischung für 15 min auf Rückfluss erhitzt; Reaktionszeit: 45 min; Waschlösung: Ethylacetat (75 mL) gefolgt von  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (75 mL); Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat, 20:1) lieferte das entschützte Phenol **1.48a** als einzige isolierbare Verbindung (weisser Feststoff, 27.6 mg, 68 %).

**Tabelle 4, Eintrag 3:** Reaktion von Ketoester **1.31** (52.0 mg, 0.157 mmol) mit  $\text{TiCl}_3$  (365 mg, 2.37 mmol) und Zink (309 mg, 4.72 mmol) in DME (15.5 ml, 0.01 M) nach Vorschrift B; Reaktionszeit: 60 min; Waschlösung: Ethylacetat (100 mL) gefolgt von  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 mL); Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat, 1:1) lieferte eine Mischung von Phenol **1.48a** und Ethylether **1.48b** als weissen Feststoff (4:5, 42.3 mg, 94 %). Erneute säulenchromatographische Trennung (Hexan/Ethylacetat, 20:1) lieferte **1.48a** (24.3 mg) als weissen Feststoff und **1.48b**<sup>13</sup> (5.4 mg) als weissen Feststoff.

**10-(4-Phenyl)phenanthren-9-ol (1.48a):** Smp. 137-139 °C (Lit. [61] 144-145 °C);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.74 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.69 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 8.42 (dd,  $J$  = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.77-7.61 (m, 4H), 7.59-7.39 (m, 6H), 5.49 (s, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 146.1, 134.5, 132.5, 131.5, 131.0, 129.8, 128.6, 127.2, 126.8, 126.6, 126.4, 125.4, 125.0, 124.0, 123.1, 122.6, 122.5, 117.3; IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3513, 3074, 3053, 3029, 1624, 1595, 1575, 1497, 1448, 1409, 1293, 1207, 1066, 750, 722, 702  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 270 (100) [ $M^+$ ], 241 (22), 165 (5), 126 (7); HRMS (EI) ber. für  $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{O}$  [ $M^+$ ] 270.1045; gef.: 270.1047; Die analytischen Daten stimmen mit den bereits publizierten überein [61].



**9-Ethoxy-10-phenylphenanthrene (1.48b):**  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.76-8.70 (m, 2H), 8.32 (m, 1H), 7.74-7.64 (m, 2H), 7.63-7.42 (m, 8H), 3.75 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 1.15 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H); MS (EI):  $m/z$  (%): 298 (100) [ $M^+$ ], 270 (82), 241 (72); HRMS (EI) ber. für  $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{O}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 298.1358; gef.: 298.1360.



**Tabelle 4, Eintrag 4:** Reaktion des Ketoesters **1.32** (51.4 mg, 0.143 mmol) mit  $\text{TiCl}_3$  (221 mg, 1.43 mmol, 10 Äq.) und  $\text{C}_8\text{K}$  (386 mg, 2.86 mmol, 20 Äq.) in DME (4.8 ml, 0.03 M) nach Vorschrift A; Reaktionszeit: 3.5 h; Waschlösung: Ethylacetat (100 mL); Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat, 2:1) lieferte das entschützte Phenol **1.49a** als einzige isolierbare Verbindung (38.5 mg, 90 %).

**Tabelle 4, Eintrag 5:** Reaktion des Ketoesters **1.32** (47.2 mg, 0.130 mmol) mit  $\text{TiCl}_3$  (299 mg, 1.94 mmol) und  $\text{C}_8\text{K}$  (530 mg, 3.92 mmol) in DME (13.0 ml, 0.01 M) nach Vorschrift A; Reaktionszeit: 30 min; Waschlösung: Ethylacetat (100 mL); Säulenchromatogra-

<sup>13</sup> Verunreinigt mit ca. 10 % 9,10-Diphenylphenanthrene (aus Suzuki-Homokupplungsprodukt).

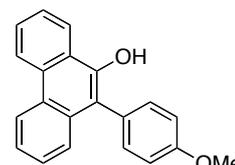
phie (Hexan/Ethylacetat, 4:1) lieferte das entschützte Phenol **1.49a** als einzig isolierbare Verbindung (36.2 mg, 92 %).

**Tabelle 4, Eintrag 6:** Reaktion des Ketoesters **1.32** (47.9 mg, 0.133 mmol) mit  $\text{TiCl}_3$  (306 mg, 1.98 mmol) und  $\text{C}_8\text{K}$  (540 mg, 3.99 mmol) in DME (15 ml, 0.01 M) nach Vorschrift A; vor der Zugabe des Substrats wurde Pyridin (0.49 mL, 6.1 mmol, 45 Äq.) zugegeben und die Mischung für 15 min auf Rückfluss erhitzt; Reaktionszeit: 3 h; Waschlösung: Ethylacetat (100 mL); Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat, 10:1→5:1) lieferte Phenol **1.49a** (27.1 mg, 68 %).

**Tabelle 4, Eintrag 7:** Reaktion des Ketoesters **1.32** (51.7 mg, 0.144 mmol) mit  $\text{TiCl}_3$  (332 mg, 2.15 mmol) und Zink (283 mg, 4.33 mmol) in DME (4.8 ml, 0.03 M) nach Vorschrift B; Reaktionszeit: 50 min; Waschlösung: Ethylacetat (100 mL); Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat, 8:1→Ethylacetat) lieferte Ethylether **1.49b** (3.8 mg, 8 %) sowie Phenol **1.49a** als eine Mischung mit **1.49b** (95:5, 32.5 mg, 75 %).

**10-(4-Methoxyphenyl)phenanthren-9-ol (1.49a):** Smp. 198-199 °C;

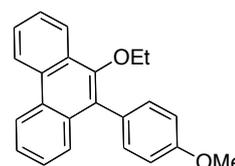
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.75 (m, 1H), 8.68 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 8.42-8.39 (m, 1H), 7.75-7.65 (m, 2H), 7.53-7.43 (m, 3H), 7.41 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.16 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 5.52 (s, 1H), 3.93 (s, 3H);



$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 159.9, 146.4, 132.9, 132.7, 131.0, 127.1, 126.8, 126.6, 126.4, 126.1, 125.4, 125.0, 123.9, 123.0, 122.6, 122.5, 116.9, 115.3, 55.4; IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3480, 3074, 3025, 2966, 2937, 2839, 1605, 1596, 1509, 1494, 1449, 1296, 1246, 1208, 1184, 1072, 1021, 854, 763, 727  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 300 (100) [ $M^+$ ], 285 (7), 271 (8), 257 (9); HRMS (EI) ber. für  $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{O}_2$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 300.1150; gef.: 300.1147; Elementaranalyse ber. (%) für  $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{O}_2$  (300.4): C 83.98, H 5.37; gef.: C 83.88, H 5.31.

**9-Ethoxy-10-(4-Methoxyphenyl)phenanthren (1.49b):** Smp. 154-

154 °C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.76-8.68 (m, 2H), 8.33-8.26 (m, 1H), 7.73-7.62 (m, 3H), 7.58 (ddd,  $J$  = 8.3, 7.0, 1.3 Hz, 1H), 7.47 (ddd,  $J$  = 8.1, 7.0, 1.3 Hz, 1H), 7.41 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.07 (d,  $J$  =



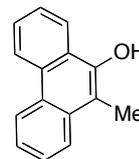
9.0 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.74 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 1.17 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H); IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 2972, 2926, 2875, 2830, 1722, 1607, 1591, 1509, 1489, 1447, 1421, 1318, 1287, 1247, 1073, 1037, 1020, 827, 766  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 328 (100) [ $M^+$ ], 299 (71), 271 (74),

268 (13), 226 (17); HRMS (ESI<sup>+</sup>) ber. für C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>NaO<sub>2</sub> [*M*<sup>+</sup> + Na]: 351.1355; gef.: 351.1357.

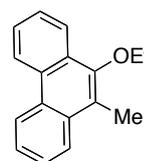
**Tabelle 4, Eintrag 8:** Reaktion des Ketoesters **1.30** (133 mg, 0.496 mmol) mit TiCl<sub>3</sub> (758 mg, 4.92 mmol, 10 Äq.) und C<sub>8</sub>K (1.36 g, 10.0 mmol, 20 Äq.) in DME (17.0 ml, 0.03 M) nach Vorschrift A; Reaktionszeit: 2 h; Waschlösung: Ethylacetat/Toluol (1:1, 50 mL); Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat, 15:1) lieferte das entschützte Phenol **1.47a** als einzige charakterisierbare jedoch verunreinigte Verbindung (68.0 mg, < 66 %).

**Tabelle 4, Eintrag 9:** Reaktion des Ketoesters **1.30** (133 mg, 0.496 mmol) mit TiCl<sub>3</sub> (764 mg, 4.96 mmol, 10 Äq.) und C<sub>8</sub>K (1.36 g, 10.0 mmol, 20 Äq.) in DME (17.0 ml, 0.03 M) nach Vorschrift A; vor der Zugabe des Substrats wurde Pyridin (0.40 mL, 4.9 mmol, 10 Äq.) zugegeben und die Mischung für 15 min auf Rückfluss erhitzt; Reaktionszeit: 1 h; Waschlösung: Ethylacetat/Toluol (1:1, 50 mL); Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat, 6:1) lieferte Ethylether **1.47b** als einzige charakterisierbare jedoch verunreinigte Verbindung (47.8 mg, < 40 %).

**1.47a:** <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.70-8.63 (m, 2H), 8.30-8.22 (m, 1H), 8.00-7.93 (m, 1H), 7.69-7.51 (m, 4H), 5.26 (s, 1H), 2.61 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 146.2, 132.7, 130.2, 129.6, 128.7, 128.5, 126.9, 126.5, 126.4, 124.0, 123.6, 122.9, 122.6, 121.7, 11.2; MS (EI): *m/z* (%): 208 (100) [*M*<sup>+</sup>], 178 (18), 165 (26), 152 (6), 104 (5), 89 (10); HRMS (EI) ber. für C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>O [*M*<sup>+</sup>]: 208.0888; gef.: 208.0891.



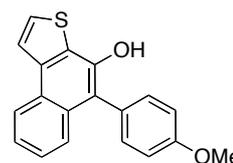
**1.47b:** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, [D<sub>6</sub>]Aceton): δ = 8.81-8.70 (m, 2H), 7.45-7.38 (m, 1H), 8.04-7.96 (m, 1H), 7.68-7.57 (m, 3H), 7.54-7.47 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.45 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 0.96 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, [D<sub>6</sub>]Aceton): δ = 148.0, 135.8, 134.2, 131.1, 127.7, 127.4, 127.1, 127.0, 124.6, 124.4, 123.6, 123.4, 123.2, 112.7, 47.0, 12.3, 11.8.



**Tabelle 5.** Zyklisierung weiterer Ketoester:

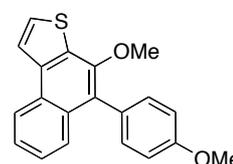
**Tabelle 5, Eintrag 1:** Reaktion von Ketoester **1.33** (50.9 mg, 1.44 mmol) mit TiCl<sub>3</sub> (334 mg, 2.17 mmol) und Zink (284 mg, 4.34 mmol) in DME (4.8 ml, 0.03 M) nach Vorschrift B; Reaktionszeit: 1.5 h; Waschlösung: Ethylacetat (100 mL) gefolgt von CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 mL); Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat, 10:1) lieferte Methylether **1.50b** als weissen Feststoff (27.0 mg, 58 %) und das entschützte Phenol **1.50a** als Mischung mit dem Methylether **1.50b** (9:1, 12.1 mg, 27 %).

**1.50a:** Smp. 202-204 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.33 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.54-7.44 (m, 2H), 7.43-7.36 (m, 3H), 7.15 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.56 (s, 1H), 3.93 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 159.9, 145.5,



137.6, 132.7, 132.5, 128.3, 126.5, 125.7, 125.6 (2C), 125.3, 123.7, 123.7, 122.4, 116.5, 115.2, 55.4; IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3467, 3100, 3068, 3029, 2966, 2937, 2839, 1607, 1555, 1513, 1476, 1450, 1441, 1245, 1211, 1182, 1020, 838, 767, 734 cm<sup>-1</sup>; MS (EI): *m/z* (%): 306 (100) [*M*<sup>+</sup>], 291 (11), 234 (6); HRMS (EI) ber. für C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>S [*M*<sup>+</sup>]: 306.0715; gef.: 306.0712; Elementaranalyse ber. (%) für C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>S (306.4): C 74.48, H 4.61; gef.: 74.36, H 4.53.

**1.50b:** Smp. 163-165 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.34 (dq, *J* = 8.1, <1 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.72-7.68 (m, 1H) 7.61 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.53 (ddd, *J* = 8.1, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 7.45-7.37 (m, 3H), 7.08 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.67 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR



(100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 159.0, 150.0, 137.4, 133.1, 132.9, 132.2, 128.1, 126.9, 126.7, 126.2, 125.8, 125.4, 125.0, 123.6, 122.6, 113.8, 60.6, 55.3; IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3112, 3003, 2961, 2932, 2903, 2834, 1608, 1514, 1339, 1286, 1243, 1180, 1076, 1033, 986, 840, 808, 770, 729, 721 cm<sup>-1</sup>; MS (EI): *m/z* (%): 320 (100) [*M*<sup>+</sup>], 305 (44), 289 (5), 277 (25), 274 (23), 261 (9), 234 (11); HRMS (ESI<sup>+</sup>) ber. für C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>NaO<sub>2</sub>S [*M*<sup>+</sup> + Na]: 343.0763; gef.: 343.0763; Elementaranalyse ber. (%) für C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>S (320.4): C 74.97, H 5.03; gef.: C 74.90; H 5.11.

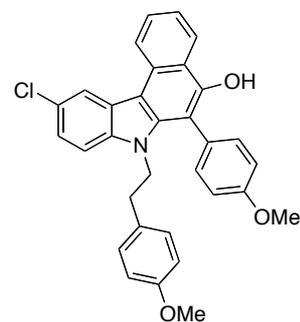
**Tabelle 5, Eintrag 2:** Reaktion von Ketoester **1.40** (40.5 mg, 71.3 μmol) mit TiCl<sub>3</sub> (163 mg, 1.06 mmol, 15 Äq.) und C<sub>8</sub>K (285 mg, 2.11 mmol, 30 Äq.) in DME (7.0 ml, 0.01 M) nach Vorschrift A; Vor Zugabe des Substrats wurde Pyridin (256 μL, 3.17 mmol, 45 Äq.) zugegeben und für 15 min auf Rückfluss erhitzt; Reaktionszeit: 1 h 50 min; Waschlösung: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (170 mL); Säulenchromatographie des Rückstands (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) lieferte das entschützte Phenol **1.51a**, welches mit Spuren des Ethylethers **1.51b** verunreinigt war, als weissen Feststoff (**a:b** = 25: 1, 28.7 mg, 79 %).

**Tabelle 5, Eintrag 3:** Reaktion von Ketoester **1.40** (39.9 mg, 70.2 μmol) mit TiCl<sub>3</sub> (162 mg, 1.05 mmol) und Zn (137 mg, 2.09 mmol) in DME (10.0 ml, 0.01 M) nach Vorschrift B; Reaktionszeit 1 h 45 min; Waschlösung: Ethylacetat (75 mL); Säulenchromato-

graphie (Hexan/Ethylacetat, 4:1) lieferte das entschützte Phenol **1.51a** (weisser Feststoff, 26.7 mg, 75 %) und Ethylether **1.51b** (weisser Feststoff, 4.5 mg, 12 %).

**1.51a:** Smp. 165 °C (Zersetzung); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):

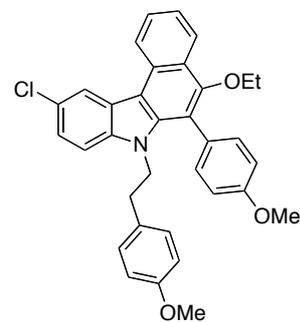
δ = 8.70 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.50 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.40 (dd, *J* = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 7.56 (ddd, *J* = 8.3, 7.1, 1.3 Hz, 1H), 7.51 (ddd, *J* = 8.2, 6.9, 1.0 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.34 (dd, *J* = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.73 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.66 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.46 (s, 1H), 4.00-3.90 (m, 5H), 3.77 (s, 3H), 2.65-2.55 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR



(100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 160.6, 158.3, 149.4, 138.0, 137.2, 132.8, 130.0, 129.7, 129.4, 127.9, 125.6, 124.9, 124.6, 123.7, 123.0, 122.8, 122.6, 120.7, 120.2, 115.6, 113.8, 110.1, 109.1, 108.7, 55.5, 55.3, 45.6, 34.5; IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3515, 3068, 3030, 3003, 2954, 2933, 2835, 1622, 1608, 1576, 1512, 1305, 1247, 1217, 1176, 1150, 1032, 873, 822, 761 cm<sup>-1</sup>; MS (EI): *m/z* (%): 507 (100) [*M*<sup>+</sup>], 386 (61), 351 (91), 135 (7); HRMS (ESI<sup>+</sup>) ber. für C<sub>32</sub>H<sub>26</sub>ClNNaO<sub>3</sub> [*M*<sup>+</sup> + Na]: Elementaranalyse ber. (%) für C<sub>32</sub>H<sub>26</sub>ClNO<sub>3</sub> (508.0): C 75.66, H 5.16, N 2.76; gef.: C 75.56, H 5.20, N 2.71.

**1.51b:** Smp. 148-152 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.76

(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.56 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.79-7.72 (m, 1H), 7.57-7.45 (m, 3H), 7.42-7.32 (m, 2H), 7.09 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.74-6.62 (m, 4H), 4.08-3.99 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.84-3.70 (m, 5H), 2.65-2.53 (m, 2H), 1.14 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3069, 2932, 2835, 1610, 1569, 1512, 1471, 1447, 1348, 1303, 1286, 1246, 1176, 1096, 1078, 1033, 822,



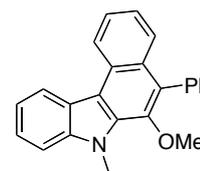
764 cm<sup>-1</sup>; MS (EI): *m/z* (%): 535 (79), [*M*<sup>+</sup>], 414 (8), 385 (100), 350 (13), 135 (29); HRMS (ESI<sup>+</sup>) ber. für C<sub>34</sub>H<sub>30</sub>ClNNaO<sub>3</sub> [*M*<sup>+</sup> + Na]: 558.1806; gef.: 558.1813.

**Tabelle 5, Eintrag 4:** Reaktion von Ketoester **1.35** (50.2 mg, 0.135 mmol) mit TiCl<sub>3</sub> (311 mg, 2.02 mmol) und C<sub>8</sub>K (546 mg, 4.04 mmol) in DME (13.5 ml, 0.01 M) nach Vorschrift A; Reaktionszeit: 1 h; Waschlösung: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL); Säulenchromatographie des Rückstands (Hexan/Ethylacetat, 8:1) lieferte eine Mischung des entschützten Phenols **1.52a** und des Methylethers **1.52b** (1.5:1, 39.2 mg, 88 %) als weissen Feststoff.

**Tabelle 5, Eintrag 5:** Reaktion von Ketoester **1.35** (49.6 mg, 0.134 mmol) mit  $\text{TiCl}_3$  (311 mg, 2.02 mmol) und  $\text{C}_8\text{K}$  (546 mg, 4.04 mmol) in DME (13.5 ml, 0.01 M) nach Vorschrift A; Vor der Zugabe des Substrats wurde Pyridin (0.49 mL, 6.06 mmol, 45 Äq.) zugeetzt und die Mischung für 15 min auf Rückfluss erhitzt. Reaktionszeit: 3 h; Waschlösung:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 mL); Säulenchromatographie des Rückstands ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) lieferte eine Mischung des entschützten Phenols **1.52a** und des Methylethers **1.52b** (5:1, 38.6 mg, 89 %) als weissen Feststoff.

**Tabelle 5, Eintrag 6:** Reaktion von Ketoester **1.35** (50.1 mg, 0.135 mmol) mit  $\text{TiCl}_3$  (311 mg, 2.02 mmol) und Zink (264 mg, 4.04 mmol) in DME (4.5 ml, 0.03 M) nach Vorschrift B; Reaktionszeit: 45 min; Waschlösung: Ethylacetat (50 mL); Säulenchromatographie des Rückstands (Hexan/Ethylacetat, 10:1) lieferte eine Mischung des entschützten Phenols **1.52a** und des Methylethers **1.52b** (1.2:1, 40.7 mg, 91 %) als weissen Feststoff.

**1.52b:** Eine Mischung von Phenol **1.52a** und Methylether **1.52b** (24.9 mg, **1.52a/b**, 0.93:0.07, 77.0  $\mu\text{mol}$ ) wurde in DMF (0.77 mL) gelöst und bei 0 °C mit Natriumhydrid (3.7 mg, 0.154 mmol) deprotoniert. Die Mischung wurde für 15 min gerührt, Methyljodid (9.6  $\mu\text{L}$ , 0.154 mmol)



zugesetzt und für 2 h bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde Wasser zugegeben und das Gemisch mit Ethylacetat (3x, 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtriert und eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (Hexan/Ethylacetat, 10:1→2:1) wurde Methylether **1.52b** als beiger Feststoff isoliert (22.7 mg, 87%). Smp. 216-219 °C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.85 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 8.63 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.71-7.46 (m, 9H), 7.42 (ddd,  $J$  = 8.0, 6.9, 1.0 Hz, 1H), 7.35 (ddd,  $J$  = 8.3, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 4.29 (s, 3H), 3.56 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 144.5, 140.9, 136.6, 132.1, 131.4, 130.0, 129.2, 128.2, 127.7, 127.3, 126.9, 125.6, 124.4, 123.6, 123.0, 123.0, 122.0, 120.1, 117.3, 109.4, 61.5, 31.5; IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3060, 3029, 2957, 2930, 2828, 1610, 1577, 1554, 1519, 1498, 1476, 1379, 1294, 1262, 1080, 1005, 769, 745, 702  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 337 (100) [ $M^+$ ], 322 (17), 307 (12), 294 (29), 278 (13), 153 (7), 139 (5); HRMS (EI) ber. für  $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{NO}$  [ $M^+$ ]: 337.1367; gef.: 337.1465.

**Tabelle 7.** Zyklisierung von Carbonsäuren:

**Tabelle 7, Eintrag 2, Methode A:** Reaktion von Carbonsäure **1.42** (49.6 mg, 0.149 mmol) mit  $\text{TiCl}_3$  (344 mg, 2.23 mmol) und  $\text{C}_8\text{K}$  (606 mg, 4.48 mmol) in DME (15.0 ml, 0.01 M) nach Vorschrift A; Reaktionszeit: 25 min; Waschlösung: Ethylacetat (100 mL); Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat, 2:1) lieferte Phenol **1.49a** als weissen Feststoff (39.8 mg, 89 %).

**Tabelle 7, Eintrag 2, Methode B:** Reaktion von Carbonsäure **1.42** (41.9 mg, 0.126 mmol) mit  $\text{TiCl}_3$  (292 mg, 1.89 mmol) und Zink (248 mg, 3.79 mmol) in DME (4.2 ml, 0.03 M) nach Vorschrift B; Reaktionszeit: 50 min; Waschlösung: Ethylacetat (100 mL); Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat, 4:1→1:1) lieferte **1.49a** als weissen Feststoff (32.7 mg, 86 %).

**Tabelle 7, Eintrag 4, Methode B:** Reaktion von Carbonsäure **1.45** (52.6 mg, 1.55 mmol) mit  $\text{TiCl}_3$  (361 mg, 2.34 mmol) und Zink (304 mg, 4.65 mmol) in DME (5.2 ml, 0.03 M) nach Vorschrift B; Reaktionszeit: 12 min; Waschlösung: Ethylacetat (100 mL); Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat, 4:1) lieferte **1.50a** als weissen Feststoff (40.3 mg, 85 %).

**Tabelle 8.** Zyklisierung von Carbonsäurederivaten

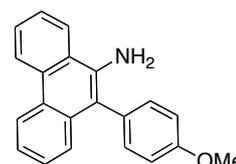
**Tabelle 8, Eintrag 2:** Reaktion von Ketoamid **1.43** (33.9 mg, 0.102 mmol) mit  $\text{TiCl}_3$  (238 mg, 1.54 mmol) und Zink (202 mg, 3.09 mmol) in DME (10.0 ml, 0.01 M) nach Vorschrift B; Reaktionszeit: 30 min; Waschlösung: THF (100 mL). Das Filtrat wurde eingengt, der Rückstand in Ethylacetat (13 mL) suspendiert und mit einer Lösung von  $\text{Na}_4\text{EDTA}$  (1 M in Wasser, 1.6 mL) versetzt und für 1 h kräftig gerührt. Die erhaltene Suspension wurde mit Ethylacetat (2x 20 mL) extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtriert und eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (Hexan/Ethylacetat, 5:1) wurde Anilin **1.86** als weisser kristalliner Feststoff isoliert (17.7 mg, 58 %).

**Tabelle 8, Eintrag 3:** Reaktion von Nitril **1.37** (46.6 mg, 0.149 mmol) mit  $\text{TiCl}_3$  (334 mg, 2.17 mmol) und Zink (288 mg, 4.40 mmol) in DME (15.0 ml, 0.01 M) nach Vorschrift B; Reaktionszeit: 20 min; Waschlösung: THF (100 mL). Das Filtrat wurde eingengt, der Rückstand in Ethylacetat (20 mL) suspendiert und mit einer Lösung von  $\text{Na}_4\text{EDTA}$  (1 M in

Wasser, 20 mL) versetzt und für 20 min kräftig gerührt. Die erhaltene Suspension wurde mit Ethylacetat (2x 20 mL) extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtriert und eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (Hexan/Ethylacetat, 4:1) wurde Anilin **1.86** als weisser kristalliner Feststoff isoliert (40.0 mg, 90 %).

**Verbindung 1.86:** Smp. 175-176 °C (Lit. [62] 179-181 °C);  $^1\text{H}$  NMR

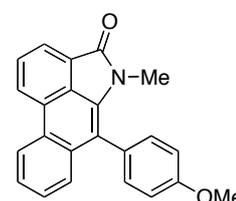
(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.79-8.76 (m, 1H), 8.67-8.63 (m, 1H), 7.98-7.95 (m, 1H), 7.73-7.64 (m, 2H), 7.47-7.38 (m, 2H), 7.36-7.32 (m, 3H), 7.13 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 4.04 (br, 2H; NH), 3.93 (s, 3H);



$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 159.1, 137.0, 133.5, 132.3, 130.6, 129.7, 126.7, 126.5, 126.5, 125.8, 125.2, 125.1, 123.3, 123.1, 122.4, 121.6, 117.8, 114.9, 55.3; IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3441, 3363, 3073, 3004, 2953, 2898, 2833, 1622, 1605, 1588, 1573, 1508, 1493, 1433, 1398, 1283, 1245, 1175, 1103, 1031, 844, 814, 755, 723  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 299 (100) [ $M^+$ ], 284 (15), 254 (10), 239 (7); HRMS (EI) ber. für  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{NO}$  [ $M^+$ ]: 299.1310; gef.: 299.1308; Die analytischen Daten stimmen mit den bereits publizierten Daten überein [48b].

**Tabelle 8, Eintrag 4:** Reaktion von Phthalimid **1.38** (33.7 mg, 90.7  $\mu\text{mol}$ ) mit  $\text{TiCl}_3$  (210 mg, 1.36 mmol) und Zink (178 mg, 2.72 mmol) in DME (9.5 ml, 0.01 M) nach Vorschrift B; Reaktionszeit:

40 min; Waschlösung: Ethylacetat (100 mL); Säulenchromatographische Reinigung des Rückstands (Hexan/Ethylacetat, 4:1) lieferte Verbindung **1.87** als gelben kristallinen Feststoff. (26.5 mg, 86 %). Umkristallisieren aus Ethylacetat lieferte Einkristalle für die Kristallstrukturanalyse (Daten siehe Anhang). Smp. 156-157 °C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.63 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 8.58 (dd,  $J$  = 8.1, 0.8 Hz, 1H), 8.13 (dd,  $J$  = 7.1, 0.5 Hz, 1H), 7.84 (dd,  $J$  = 8.0, 7.2 Hz, 1H), 7.58-7.44 (m, 3H), 7.36 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.07 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.95 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )<sup>14</sup>:  $\delta$  = 168.6, 159.7, 135.7, 134.4, 132.2, 128.7, 127.4, 127.4, 127.1, 126.8, 126.3, 125.9, 125.3, 123.6, 122.8, 119.3, 113.9, 55.4, 28.6; IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 2943, 2834, 1702, 1638, 1624, 1605, 1512, 1475, 1454, 1295, 1247, 1020, 841, 760, 717  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 339 (100) [ $M^+$ ], 294 (5); HRMS (ESI<sup>+</sup>) ber. für  $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{NNaO}_2$



<sup>14</sup> Zwei Signale werden wegen Überlagerung nicht beobachtet.

[ $M+Na^+$ ]: 362.1151, gef.: 362.1151; Elementaranalyse ber. (%) für  $C_{23}H_{17}NO_2$  (339.4): C 81.40, H 5.05, N 4.13; gef.: C 81.34, H 5.10, N 4.06.

### Zyklisierung von Säurefluorid **1.44**

Säurefluorid **1.44** wurde vor der Verwendung durch azeotrope Destillation mit Toluol sowie im Hochvakuum getrocknet.

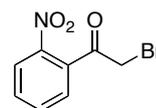
**Tabelle 8, Eintrag 6:** Reaktion von Säurefluorid **1.44** (55.0 mg, 0.165 mmol) mit  $TiCl_3$  (382 mg, 2.48 mmol) und  $C_8K$  (670 mg, 4.96 mmol) in DME (16.0 ml, 0.01 M) nach Vorschrift A; Reaktionszeit: 30 min; Waschlösung: Ethylacetat (125 mL) gefolgt von  $CH_2Cl_2$  (50 mL); Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat, 2:1) lieferte Phenol **1.49a** als einzige isolierbare Verbindung (weisser Feststoff, 42.1 mg, 85 %).

**Tabelle 8, Eintrag 7:** Reaktion von Säurefluorid **1.44** (48.6 mg, 0.145 mmol) mit  $TiCl_3$  (330 mg, 1.89 mmol) und Zink (248 mg, 3.79 mmol) in DME (14.5 ml, 0.01 M) nach Vorschrift B; Reaktionszeit: 30 min; Waschlösung: Ethylacetat (125 mL); Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat, 3:1) lieferte Phenol **1.49a** als einzige isolierbare Verbindung (weisser Feststoff, 39.8 mg, 90 %).

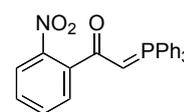
## 2.3. McMurry-Kaskade

### 2.3.1. Pyrrol-basiertes Modell

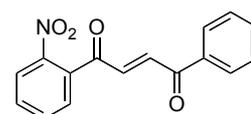
**2-(Bromacetyl)-nitrobenzol (1.54)** wurde nach Bedingungen von [63] hergestellt: Brom (3.1 mL, 67.1 mmol) wurde über 15 min zu einer Lösung von 2-Nitroacetophenon (9.86 g, 59.7 mmol) in  $Et_2O$  (7 mL) bei 0 °C getropft und die Reaktionsmischung für 30 min bei 0 °C sowie 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Mischung eingeeengt, der Rückstand in einer ges.  $NH_4Cl$ -Lösung aufgenommen, und die wässrige Phase mit  $Et_2O$  extrahiert (150 mL). Die organische Phase wurde mehrmals mit ges.  $NaHCO_3$ - sowie ges.  $NaCl$ -Lösung gewaschen, getrocknet ( $Na_2SO_4$ ), filtriert und eingeeengt. Nach Kristallisation aus Methanol wurde Bromid **1.54** als Mischung mit dem Startmaterial sowie doppelt bromierten Produkt als beiger Feststoff isoliert (11.1 g, 76 %; 92:3:5, bestimmt durch  $^1H$  NMR).  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 8.23 (dd,  $J$  = 8.3, <1 Hz, 1H), 7.79 (td,  $J$  = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.68 (ddd,  $J$  = 8.3, 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.51 (dd,  $J$  = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 4.30 (s, 2H); **2,2-(Dibromacetyl)-nitrobenzol** charakteristische Signale:  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 6.30 (s, 1H).



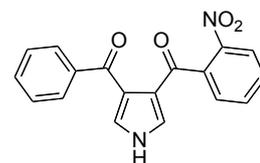
**Verbindung 1.55** wurde nach Bedingungen von [64] hergestellt: Eine Mischung von Bromid **1.54** (11.1 g, 45.4 mmol) und PPh<sub>3</sub> (11.9 g, 45.4 mmol) in Benzol (125 mL) wurde für 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Der gebildete gelbliche Niederschlag wurde abfiltriert, mit kaltem Toluol (30 mL) gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Das erhaltene Phosphoniumbromid (17.2 g) wurde in einer Mischung aus Methanol und Wasser (1:1, 160 mL) gelöst, mit Natronlauge (2 M) auf pH = 10 eingestellt und für 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Der gebildete gelbe Niederschlag wurde abfiltriert, gründlich mit Wasser gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. **1.55** wurde als gelbes Pulver (12.8 g, 66 %) erhalten. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.80-7.68 (m, 8H), 7.63-7.55 (m, 3H), 7.55-7.44 (m, 7H), 7.40-7.33 (m, 1H), 4.07 (br d, <sup>2</sup>J<sub>(HP)}</sub> = 23 Hz, 1H). Die experimentellen Daten stimmen mit den bereits publizierten überein [65].



**(E)-1-(2-Nitrophenyl)-4-phenylbut-2-en-1,4-dion (1.56):** Eine Lösung von **1.55** (9.92 g, 23.3 mmol) und Phenylglyoxal Monohydrat (3.58 g, 23.6 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80 mL) wurde für 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung eingeeengt und der Rückstand säulenchromatographisch (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) gereinigt. **1.56** wurde als gelblicher Feststoff isoliert (4.67 g, 68 %). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.21 (dd, *J* = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 7.95-7.89 (m, 2H), 7.81 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.71 (ddd, *J* = 8.1, 7.5 Hz, 1H), 7.65-7.59 (m, 1H), 7.57-7.46 (m, 4H), 7.28 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 191.8, 190.0, 146.6, 137.6, 136.4, 135.6, 135.4, 134.5, 134.0, 131.4, 128.9, 128.9, 128.7, 124.6; IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3108, 3051, 1656, 1596, 1527, 1347, 1310, 1199, 1022, 792, 725, 691 cm<sup>-1</sup>; MS (EI): *m/z* (%): 235 (5) [*M*<sup>+</sup> - NO<sub>2</sub>], 207 (7), 134 (36), 105 (100), 77 (94), 51 (39); HRMS (ESI<sup>+</sup>) ber. für C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>NNaO<sub>4</sub> [*M*<sup>+</sup> + Na]: 304.0580; gef.: 304.0579.

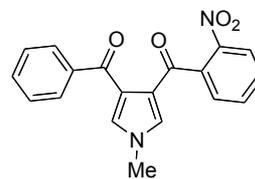


**Verbindung 1.57:** Eine Lösung von **1.56** (958 mg, 3.41 mmol) und Tosylmethylisocyanid (799 mg, 3.09 mmol) in THF (17 mL) wurde über 55 min zu einer Suspension von NaH (123 mg, 5.13 mmol) in THF (17 mL) bei -40 °C getropft. Nach Zugabe wurde das Gemisch für 10 min bei -40 °C und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde ges. NaCl-Lösung zugesetzt und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet



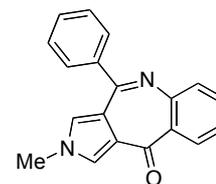
(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtriert und eingeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (Hexan/Ethylacetat, 1:1.2) wurde Pyrrol **1.57** (519 mg, 47 %) als grünlicher Feststoff isoliert. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, [D<sub>6</sub>]Aceton): δ = 11.30 (br s, 1H; NH), 8.04 (dd, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.87-7.82 (m, 2H), 7.77 (td, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.69 (td, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 7.3, 1.5 Hz, 1H), 7.59-7.50 (m, 1H), 7.48-7.40 (m, 2H), 7.39 (dd, *J* = 2.9, 2.0 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 2.8, 2.0 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, [D<sub>6</sub>]Aceton): δ = 191.6, 187.0, 140.0, 137.6, 134.2, 132.9, 131.4 (2C), 130.2, 130.0, 128.9, 128.6, 126.2, 125.2, 125.0, 124.9; IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3246, 1651, 1531, 1449, 1433, 1393, 1347, 1314, 872, cm<sup>-1</sup>; MS (EI): *m/z* (%): 274 (100) [*M*<sup>+</sup> - NO<sub>2</sub>], 243 (6), 197 (18), 186 (15), 105 (40), 77 (34); HRMS (ESI<sup>+</sup>) ber. für C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>4</sub> [*M*<sup>+</sup> + Na]: 343.0689; gef.: 343.0692.

**Verbindung 1.58:** Eine Lösung von **1.57** (430 mg, 1.34 mmol) in DMF (7.0 mL) wurde zu einer Suspension von NaH (65 mg, 2.7 mmol) in DMF (7.0 mL) über 5 min zugetropft. Nach 20 min wurde Methyljodid (0.34 mL, 5.5 mmol) zugegeben und die Mischung für 1 h auf 70 °C erhitzt. Anschließend wurde Wasser zugesetzt, mit Ethylacetat verdünnt und die organische Phase mehrmals mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtriert und eingeengt. **1.58** wurde als bräunlicher Schaum isoliert und ohne weitere Reinigung umgesetzt (439 mg, 98 %). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.96 (dd, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.83-7.77 (m, 2H), 7.62 (td, *J* = 7.5, 1.3, Hz, 1H), 7.55-7.45 (m, 3H), 7.44-7.36 (m, 2H), 7.04 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 191.2, 186.5, 147.0, 138.7, 136.7, 133.4, 132.4, 130.3, 130.0, 129.4, 129.3, 128.9, 128.1, 124.9, 124.3, 124.0, 36.9; IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3120, 3063, 2938, 1650, 1597, 1528, 1475, 1431, 1349, 1285, 1230, 1151, 878, 718 cm<sup>-1</sup>; MS (EI): *m/z* (%): 334 (2) [*M*<sup>+</sup>], 288 (100) [*M*<sup>+</sup> - NO<sub>2</sub>], 200 (49), 105 (33); HRMS (ESI<sup>+</sup>) ber. für C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>4</sub> [*M*<sup>+</sup> + Na]: 357.0846; gef.: 357.0845.

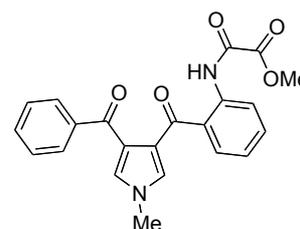


**Reduktion von 1.58:** Eine Lösung von **1.58** (409 mg, 1.22 mmol) in Ethylacetat (1.0 mL) wurde zu einer Suspension von Eisenpulver (0.66 g, 12 mmol) in Ethanol (12 mL) gegeben und die Suspension und auf Rückfluss erhitzt. Salzsäure (0.6 M, 2.8 mL, 1.7 mmol) wurde zugegeben und die Mischung wurde für 30 min auf Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung durch ein Kieselgel-Polster filtriert, welches mit Ethylacetat gewaschen wurde. Das Filtrat wurde mehrmals mit ges. NaHCO<sub>3</sub>- sowie ges. NaCl-Lösung ge-

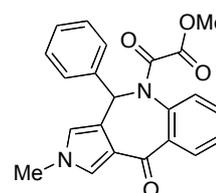
waschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtriert und eingengt. Der erhaltene hellbraune Schaum entspricht Azepin **1.60** (343 mg, 98 %).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.48$  (dd,  $J = 8.1, 1.5$  Hz, 1H), 7.97 (br d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7.84-7.76 (m, 2H), 7.76-7.69 (m, 2H), 7.52-7.41 (m, 4H), 6.94 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 3.83 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR<sup>15</sup> (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 183.7$  (br), 160.7 (br), 134.0 (br), 133.2, 130.9, 130.0, 129.7, 129.4, 128.2, 127.1, 126.9, 119.8 (br), 37.5; IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3125, 3057, 1757, 1625, 1598, 1584, 1570, 1539, 1462, 1447, 1199, 765, 700$   $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 286 (100) [ $M^+$ ], 271 (14), 257 (30); HRMS (ESI<sup>+</sup>) ber. für  $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{NaO}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 309.0998; gef.: 309.1001.



**Reduktion von 1.58 mit Wasserstoff, Palladium/Kohle:** Eine Suspension von **1.58** (32.5 mg, 97.2  $\mu\text{mol}$ ) und Palladium (10 % auf Aktivkohle, 30 mg) in Ethylacetat (1.2 mL) wurde unter einer Wasserstoffatmosphäre (Ballon) für 17 h gerührt. Dabei wurde die Bildung zweier Produkte (DC) beobachtet. Die Reaktionsmischung durch ein Kieselgel-Polster filtriert, welches mit Ethylacetat gewaschen wurde. Das Filtrat wurde eingengt und der Rückstand wurde in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 mL) aufgenommen, mit Pyridin (32  $\mu\text{L}$ , 0.40 mmol) und Oxalylchloridmonomehtylester (18  $\mu\text{L}$ , 0.20 mmol) versetzt, und für 2 h gerührt. Anschließend wurde das Gemisch eingengt und der Rückstand säulenchromatographisch (Hexan/Ethylacetat, 1:1) gereinigt. Amid **1.59** (3.9 mg, 10 %) wurde als oranger Feststoff neben **1.61** (20.2 mg, 53 %) isoliert. **Amid 1.59:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, [ $\text{D}_6$ ]Aceton):  $\delta = 12.12$  (br s, 1H; NH), 8.54 (dd,  $J = 8.3, 1$  Hz, 1H), 7.82 (dd,  $J = 7.8, 1.5$  Hz, 1H), 7.74-7.70 (m, 2H), 7.61-7.31 (m, 6H), 7.14 (td,  $J = 7.6, 1.1$  Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.89 (s, 3H); MS (EI):  $m/z$  (%): 390 (30) [ $M^+$ ], 331 (100), 212 (68), 146 (60), 105 (49); HRMS (ESI<sup>+</sup>) ber. für  $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{NaO}_5$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 413.1108; gef.: 413.1109.



**Azepin 1.61:**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.07$  (dd,  $J = 7.8, 1.5$  Hz, 1H), 7.63 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.31-7.24 (m, 2H), 7.18 (td,  $J = 7.6, 1.8$  Hz, 1H), 7.13-7.02 (m, 5H), 6.73 (dd,  $J = 7.8, 1$  Hz, 1H), 6.63 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.44 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta =$

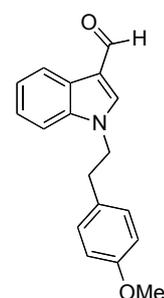


<sup>15</sup> Die Mehrzahl der Signale ist verbreitert, so dass einige Signale nicht beobachtet werden. Die Struktur wurde über MS und dem Fehlen einer NH Bande im IR sowie dem Vergleich mit den Daten von **1.61** identifiziert

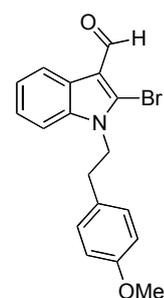
183.9, 162.5, 160.6, 137.9, 136.6, 135.5, 132.3, 131.1, 129.7, 129.4, 128.7, 128.5, 128.2, 127.8, 123.9, 122.6, 121.1, 54.5, 52.3, 37.0; MS (EI):  $m/z$  (%): 374 (73) [ $M^+$ ], 315 (58), 287 (100); HRMS (ESI<sup>+</sup>) ber. für C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>4</sub> [ $M^+$  + H]: 375.1339; gef.: 375.1337.

### 2.3.2. Indol-basiertes Modell

**1-(4-Methoxyphenethyl)-1H-indol-3-carbaldehyd (1.62):** Eine Lösung von 1H-Indol-3-carbaldehyd (3.35 g, 23.0 mmol) in DMF (25 mL) wurde bei 0 °C zu einer Suspension von Natriumhydrid (553 mg, 23.0 mmol) in DMF (25 mL) getropft und das Gemisch für 20 min gerührt. Anschließend wurde über 2 h eine Lösung von 2-(4-Methoxyphenyl)ethylbromid (4.65 g, 21.6 mmol) in DMF (25 mL) zugetropft und die Reaktionsmischung langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 48 h erneut auf 0 °C gekühlt und Natriumhydrid (216 mg, 9.00 mmol) gefolgt von 2-(4-Methoxyphenyl)ethylbromid (1.50 g, 6.99 mmol) zugesetzt und für weitere 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde Wasser (100 mL) zugegeben, mit *tert*-Butylmethylether (300 mL) extrahiert, und die organische Phase mit ges. NaCl-Lösung (2x 100 mL) gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtriert und eingengt. Kristallisation aus *tert*-Butylmethylether lieferte Aldehyd **1.62** als rosa Feststoff (4.68 g, 73 %). Smp. 84-85 °C; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 9.91 (s, 1H), 8.34-8.28 (m, 1H), 7.41-7.30 (m, 4H), 6.92 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 6.80 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 4.37 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.10 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 184.4, 158.7, 138.5, 136.9, 129.6, 129.4, 125.5, 123.9, 122.9, 122.2, 117.9, 114.2, 109.9, 55.2, 49.1, 35.2; IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 2950, 2834, 1652, 1643, 1611, 1508, 1242, 1180, 1057, 858, 821, 773, 748 cm<sup>-1</sup>; MS (EI):  $m/z$  (%): 279 (43) [ $M^+$ ], 158 (31), 130 (5), 121, (100), 77 (8); HRMS (EI) ber. für C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> [ $M^+$ ]: 279.1259; gef.: 279.1262; Elementaranalyse ber. (%) für C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> (279.3): C 77.40, H 6.13, N 5.01; gef.: C 77.25, H 6.18, N 4.95.



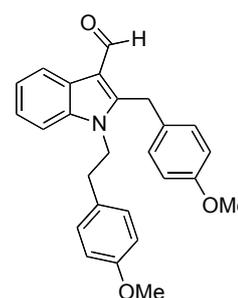
**2-Brom-1-(4-methoxyphenethyl)-1H-indol-3-carbaldehyd (1.63):** *n*-BuLi (1.62 M in Hexan, 3.0 mL, 4.9 mmol) wurde bei -78 °C zu einer Lösung von *N*-Methylpiperazin (0.60 mL, 5.4 mmol) in THF (45 mL) getropft. Nach 15 min wurde Aldehyd **1.62** (1.25 g, 4.49 mmol) zugegeben und die Mischung für 1 h gerührt. Anschließend wurde *n*-BuLi (1.62 M in Hexan, 5.5 mL, 8.9 mmol) bei dieser Temperatur über 75 min zugetropft und für weitere 3 h bei -18 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf -78 °C gekühlt,



BrCl<sub>2</sub>CCl<sub>2</sub>Br (3.01 g, 9.23 mmol) zugesetzt und für weitere 3 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wurde bei -78 °C durch Zugabe von Wasser abgebrochen, das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmt und mit *tert*-Butylmethylether (3x 80 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtriert und eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (Hexan/Ethylacetat, 5:1) wurde Bromid **1.63** als weisser Feststoff (1.02 g, 63 %) erhalten. Smp. 77.1-77.9 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 10.01 (s, 1H), 8.35-8.30 (m, 1H), 7.33-7.28 (m, 3H), 7.00 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.81 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.44 (dd, *J* = 7.6, 7.4 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.04 (dd, *J* = 7.6, 7.4 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 185.5, 158.8, 136.5, 129.8, 129.0, 125.8, 125.4, 124.0, 123.3, 121.3, 115.3, 114.2, 109.7, 55.3, 47.0, 34.8; IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 2953, 2932, 2834, 2806, 2733, 1657, 1612, 1513, 1500, 1461, 1453, 1390, 1380, 1249, 1179, 1040, 827, 746 cm<sup>-1</sup>; MS (EI): *m/z* (%): 357 (12) [*M*<sup>+</sup>], 278 (44), 250 (5), 236 (8), 129 (7), 128 (6), 121 (100), 91 (5), 77 (5); HRMS (ESI<sup>+</sup>) ber. für C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>BrNNaO<sub>2</sub> [*M*<sup>+</sup> + Na]: 380.0257; gef.: 380.0262.

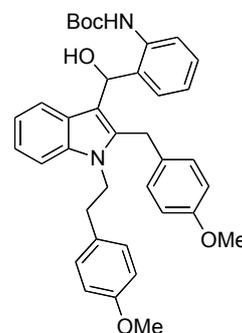
**Verbindung 1.64:** Eine Lösung von *para*-Methoxybenzylmagnesiumchlorid (0.55 M in THF, 6.0 ml, 3.3 mmol) wurde zu einer Lösung von 9-MeO-9-BBN (0.45 ml, 3.3 mmol) in THF (6.0 mL) bei -78 °C getropft und die Mischung nach Zugabe für 30 min bei Raumtemperatur gerührt.

Die so erhaltene Lösung von Borat **1.72** wurde mit DMF (24 mL) verdünnt und entgast (2x), bevor Bromid **1.63** (1.00 g, 2.79 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (31.4 mg, 0.140 mmol) und S-Phos (115 mg, 0.280 mmol) zugesetzt wurden. Die Mischung wurde bei 105 °C für 3 h gerührt und anschließend durch ein Celite<sup>®</sup>-Polster filtriert und dieser mit Ethylacetat (100 mL) gewaschen. Das Filtrat wurde mit Wasser (50 mL) sowie ges. NaCl-Lösung (2x 50 mL) gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtriert und eingengt. Nach Kristallisation aus Ethylacetat wurde Aldehyd **1.64** als weisser Feststoff erhalten (926 mg, 83 %). Smp. 107.2-107.4 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 10.19 (s, 1H), 8.41-8.37 (m, 1H), 7.37-7.31 (m, 3H), 7.01 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.87-6.79 (m, 6H), 4.15 (dd, *J* = 7.4, 7.2 Hz, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.78 (dd, *J* = 7.4, 7.2 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 184.6, 158.7, 158.6, 149.0, 136.2, 129.7, 129.7, 129.1, 128.6, 125.9, 123.5, 122.9, 121.5, 115.0, 114.4, 114.2, 109.7, 55.3 (2C), 45.7, 34.5, 29.0; IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 2930, 2834, 1649, 1610, 1511, 1464, 1429, 1395, 1244, 1175, 1160, 1039, 810, 747 cm<sup>-1</sup>; MS (EI): *m/z* (%): 399 (100) [*M*<sup>+</sup>], 278 (16), 265



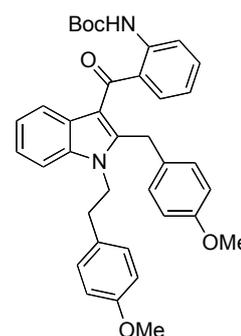
(43), 248 (39), 204 (5), 157 (18), 134 (77), 121 (74), 91 (8), 77 (6). HRMS (ESI<sup>+</sup>) ber. für C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>NNaO<sub>3</sub> [*M*<sup>+</sup> + Na]: 433.1727; gef.: 422.1726; Elementaranalyse ber. für C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub> (399.5): C 78.18, H 6.31, N 3.51; gef.: C 78.06, H 6.75, N 3.39.

**Verbindung 1.66:** MeLi (2.18 M in Et<sub>2</sub>O, 1.6 mL, 3.5 mmol) wurde zu einer Lösung von *N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-2-bromanilin (**1.65**) (939 mg, 3.45 mmol) in THF (13 mL) bei -78 °C getropft und für 15 min gerührt. Anschließend wurde *t*-BuLi (2.33 M in Pentan, 2.9 mL, 6.8 mmol) zugetropft und die Mischung für 1 h bei dieser Temperatur gerührt bevor eine Lösung von Aldehyd **1.64** (977 mg, 2.45 mmol) in THF (11.5 mL) über 10 min zugetropft wurde. Nach 3 h wurde die



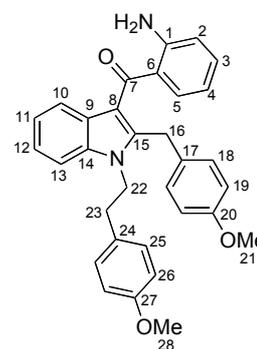
Reaktion durch die Zugabe von Wasser (25 mL) bei -78 °C abgebrochen. Danach wurde die Mischung auf Raumtemperatur erwärmt und mehrmals mit Ethylacetat (3x 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung (5 mL) gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtriert und eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (Hexan/Ethylacetat, 4:1→3:1, 1 % Et<sub>3</sub>N) wurde Anilin **1.66** als rosa Schaum erhalten (1.36 g, 94 %). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ = 7.98 (br s, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.21 (ddd, *J* = 8.2, 7.1, 1.1 Hz, 1H), 7.14-7.11 (m, 1H), 7.06 (ddd, *J* = 8.0, 7.1, 0.9 Hz, 1H), 6.96-6.90 (m, 3H), 6.87 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.77 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.24 (s, 1H), 4.13 (m, 2H), 3.83 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.77 (m, 2H), 2.50 (br s, 1H), 1.49 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ = 158.8, 158.7, 153.4, 137.9, 137.1, 136.7, 131.5, 130.8, 130.5, 130.1, 129.3, 128.4, 128.0, 126.6, 122.7, 121.9, 121.2, 120.4, 120.0, 114.3, 114.2, 112.4, 109.9, 80.2, 68.4, 55.5, 55.5, 45.9, 35.3, 29.7, 28.4; IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3375, 2976, 2932, 2835, 1726, 1611, 1588, 1512, 1466, 1450, 1391, 1367, 1353, 1302, 1247, 1175, 1161, 1035, 823, 743 cm<sup>-1</sup>; MS (EI): *m/z* (%): 592 (7) [*M*<sup>+</sup>], 574 (8), 517 (22), 500 (5), 474 (29), 397 (8), 370 (8), 353 (100), 250 (6), 245 (12), 231 (17), 135 (33), 121 (54); HRMS (ESI<sup>+</sup>) ber. für C<sub>37</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>5</sub> [*M*<sup>+</sup> + Na]: 615.2829; gef.: 615.2828.

**Verbindung 1.67:** NMO (464 mg, 3.96 mmol) wurde durch azeotrope Destillation mit Toluol (8 mL) sowie im Hochvakuum (2 h) getrocknet, anschließend in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (45 mL) gelöst und mit Alkohol **1.66** (1.18 g, 1.99 mmol) sowie MS 3 Å versetzt. Nach 10 min wurde TPAP (35.1 mg, 0.100 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde eingengt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/Ethylacetat,



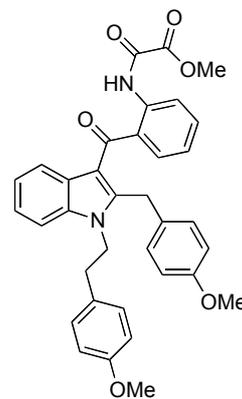
5:1→4:1). Keton **1.67** wurde als weisser Schaum erhalten (1.02 g, 86 %). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 9.92 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.94-6.87 (m, 3H), 6.83 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.80 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.18 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.78 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.52 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 194.5, 158.6, 158.3, 153.1, 145.4, 140.0, 135.6, 133.1, 132.9, 129.8, 129.7, 129.7, 129.1, 127.2, 125.9, 122.5, 121.6, 121.3, 120.9, 119.5, 115.3, 114.1, 114.1, 109.6, 80.3, 55.2, 55.2, 45.6, 34.6, 30.4, 28.3; IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3322, 2977, 2933, 2835, 1727, 1612, 1581, 1512, 1460, 1444, 1423, 1411, 1367, 1302, 1248, 1155, 1115, 1034, 899, 828, 729 cm<sup>-1</sup>; MS (EI): *m/z* (%): 590 (26) [*M*<sup>+</sup>], 516 (12), 490 (15), 474 (33), 381 (5), 370 (100), 340 (15), 236 (25), 146 (18), 135 (15), 121 (65); HRMS (ESI<sup>+</sup>) ber. für C<sub>37</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>5</sub> [*M*<sup>+</sup> + Na]: 613.2673; gef.: 613.2674; Elementaranalyse ber. (%) für C<sub>37</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (590.7): C 75.23, H 6.48, N 4.74; gef.: C 74.53, H 6.68, 4.57.

**Verbindung 1.68:** Eine HCl-Lösung in Dioxan (4 M, 9.5 mL, 38 mmol) wurde zu einer Lösung von Verbindung **1.67** (905 mg, 1.53 mmol) in Dioxan (5.5 mL) getropft und die Mischung für 4.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde bei 0 °C Natronlauge (2 M, 25 mL) zugegeben und ein pH von 10 eingestellt. Die Mischung wurde mit Ethylacetat (4x 50 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtriert und eingengt. Anilin **1.68** wurde als oranger Feststoff erhalten und ohne weitere Reinigung umgesetzt (747 mg, 99 %). Smp. 168.7-170.3 °C; <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ = 7.51 (ddd, *J* = 7.9, 1.6, 0.3 Hz, 1H; H5), 7.38 (dt, *J* = 8.2, 0.7 Hz, 1H; H13), 7.35 (ddd, *J* = 8.0, 1.0, 0.8 Hz, 1H; H10), 7.28 (ddd, *J* = 8.3, 7.1, 1.6 Hz, 1H; H3), 7.22 (ddd, *J* = 8.3, 7.1,



1.2 Hz, 1H; H12), 7.09 (ddd,  $J = 8.1, 7.1, 1.0$  Hz, 1H; H11), 7.06 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H; H18), 6.91 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H; H25), 6.82 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H; H26), 6.80 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H; H19), 6.76 (ddd,  $J = 8.3, 1.0, 0.3$  Hz, 1H; H2), 6.58 (ddd,  $J = 8.0, 7.1, 1.1$  Hz, 1H; H4), 5.83 (br s, 2H; NH<sub>2</sub>), 4.17 (m, 2H; H22), 4.00 (s, 2H; H16), 3.78 (s, 3H; H28), 2.74 (s, 3H; H21), 2.77 (m, 2H; H23); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta = 194.8$  (C7), 159.0 (C27), 158.7 (C20), 150.0 (C1), 144.1 (C15), 136.0 (C14), 134.3 (C5), 133.7 (C3), 130.7 (C17), 130.6 (C24), 130.2 (C25), 129.7 (C18), 127.6 (C9), 122.4 (C12), 122.0 (C6), 121.4 (C10), 121.3 (C11), 117.0 (C2), 116.1 (C4, C8), 114.4 (C19, C26), 110.1 (C13), 55.6 (C21), 55.6 (C28), 45.9 (C22), 35.0 (C23), 30.7 (C16); <sup>15</sup>N NMR (60 MHz, CD<sub>2</sub>C<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>):  $\delta = -320.0$  (NH<sub>2</sub>), -235.5 (N-Indol). IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3470, 3365, 2954, 2934, 2835, 1613, 1511, 1463, 1425, 1246, 1176, 1037, 823, 742$  cm<sup>-1</sup>; MS (EI):  $m/z$  (%): 490 (38) [ $M^+$ ], 370 (100), 248 (10), 236 (8), 135 (6), 121 (39), 92 (5); HRMS (ESI<sup>+</sup>) ber. für C<sub>32</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>3</sub> [ $M^+ + Na$ ]: 513.2149; gef.: 513.2156; Elementaranalyse ber. (%) für C<sub>32</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (490.6): C 78.34, H 6.16, N 5.71; gef.: C 78.30, H 6.19, N 5.51.

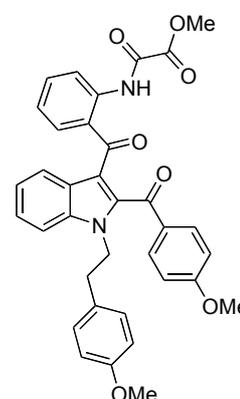
**Verbindung 1.69:** Oxalylchloridmonomethylester (170  $\mu$ L, 1.85 mmol) wurde zu einer Lösung von Anilin **1.68** (747 mg, 1.52 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) und Pyridin (0.62 mL, 7.7 mmol) bei -20 °C getropft und die Reaktionsmischung für 30 min gerührt. Anschließend wurde Wasser (30 mL) zugegeben, die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4x 25 mL) extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtriert und eingengt. Amid **1.69** wurde als orange Schaum erhalten und ohne weitere Reinigung verwendet



(875 mg, 99 %). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta = 11.90$  (br s, 1H), 8.60 (dd,  $J = 8.4, 0.9$ , 1H), 7.67 (dd,  $J = 7.8, 1.5$  Hz, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.41 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.29 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.26 (ddd,  $J = 8.3, 7.2, 1.2$  Hz, 1H), 7.17-7.07 (m, 2H), 6.98 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.92 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.83 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.78 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 4.22 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.82 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta = 194.2, 161.4, 159.0, 158.7, 154.6, 146.7, 137.6, 136.2, 133.4, 133.1, 130.2, 130.1, 130.1, 129.5, 128.1, 127.5, 124.2, 122.9, 122.0, 121.3, 121.3, 115.1, 114.4, 114.4, 110.3, 55.5, 55.5, 54.1, 46.0, 34.9, 30.8$ ; IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3449, 3060, 3036, 3004, 2954, 2836, 1764, 1736, 1712, 1611, 1582, 1512, 1461, 1449, 1412, 1423, 1289, 1248, 1171, 1034, 819, 756$  cm<sup>-1</sup>; MS (EI):  $m/z$  (%): 576 (51) [ $M^+$ ], 474 (14),

370 (100), 248 (10), 236 (42), 206 (25), 146 (34), 135 (10), 121 (47); HRMS (ESI<sup>+</sup>) ber. für C<sub>35</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>6</sub> [ $M^+$  + Na]: 599.2153; gef.: 599.2154; Elementaranalyse ber. (%) für C<sub>35</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> (576.6): C 72.90, H 5.59, N 4.86; gef.: C 73.08, H 5.67, N 4.77.

**Verbindung 1.70:** Indol **1.69** (691 mg, 1.20 mmol) und PCC (1.19 g, 7.95 mmol) wurden in Benzol (12 mL) auf Rückfluss erhitzt. Nach 2.5 h wurde PCC (523 mg, 2.43 mmol) zugesetzt und die Mischung für weitere 2 h auf Rückfluss erhitzt. Zur Aufarbeitung wurde die organische Phase dekantiert, und der braune Rückstand mit Ethylacetat (2x 25 mL) im Ultraschallbad extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Florisil<sup>®</sup> versetzt, eingeeengt und der Rückstand durch ein Kieselgel-Polster filtriert und gründlich gewaschen (Hexan/



Ethylacetat, 2:1→1:5). Nach Umkristallisation aus Ethylacetat wurde Keton **1.70** als beiger Feststoff erhalten (390 mg, 55 %). Smp. 109-110 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ = 11.36 (br s, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.40-7.31 (m, 3H), 7.08 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.03 (ddd, *J* = 7.7, 7.6, 1.0 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.58 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.53 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 4.63 (dd, *J* = 7.2, 7.1 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.07 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ = 194.0, 188.1, 164.1, 161.2, 158.8, 154.0, 140.0, 137.1, 136.4, 133.4, 132.4, 132.3, 131.3, 130.0, 129.7, 129.3, 126.5, 125.5, 123.9, 123.4, 122.5, 120.6, 119.4, 114.2, 113.6, 111.3, 55.6, 55.2, 54.1, 46.6, 35.6; IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3263, 2954, 2836, 1763, 1736, 1712, 1642, 1598, 1581, 1513, 1495, 1450, 1403, 1289, 1255, 1171, 1030, 757 cm<sup>-1</sup>; MS (EI): *m/z* (%): 590 (40) [ $M^+$ ], 486 (31), 469 (7), 456 (63), 397 (58), 365 (52), 321 (26), 264 (8), 146 (30), 135 (26), 121 (100), 91 (6), 77 (8); HRMS (ESI<sup>+</sup>) ber. für C<sub>35</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>7</sub> [ $M^+$  + Na]: 613.1945; gef.: 613.1950; Elementaranalyse ber. (%) für C<sub>35</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> (590.6): C 71.17, H 5.12, N 4.74; gef.: C 71.25, H 5.04, N 4.68.

**Zyklisierung von 1.70 mit TiCl<sub>3</sub>/C<sub>8</sub>K:** DME (11.0 mL) wurde vorsichtig bei 0 °C zu einer Mischung von TiCl<sub>3</sub> (170 mg, 1.10 mmol) und C<sub>8</sub>K (300 mg, 2.22 mmol) gegeben und die erhaltene Suspension für 2 h auf Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde Pyridin (90 μL, 1.11 mmol) zugegeben und das Gemisch für weitere 15 min auf Rückfluss erhitzt. Eine Lösung von Verbindung **1.70** (61.6 mg, 0.110 mmol) in DME (3.0 mL) wurde mittels Kanüle zugetropft und die Mischung für 4 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde durch ein Polster aus Celite<sup>®</sup> und Kieselgel filtriert, welches mit einer Mischung aus Toluol

und Ethylacetat (1:1, 150 mL) gewaschen wurde<sup>16</sup>. Das Filtrat wurde eingengt und der Rückstand säulenchromatographisch mit verschiedenen Lösungsmittelgemischen (Hexan/Ethylacetat, Ethylacetat, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Methanol) gereinigt. Dabei konnten Phenol **1.74a** (12.8 mg, 22 %) sowie Spuren von **1.74b** (0.2 mg) isoliert werden.

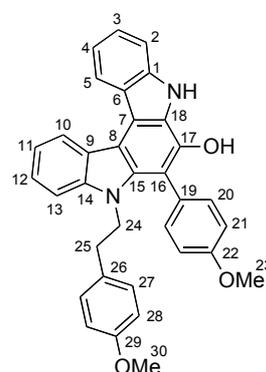
Als alternative Aufarbeitung wurde die Reaktionsmischung eingengt und der erhaltene Rückstand kontinuierlich für 24 h mit siedendem Toluol (25 mL) sowie für weitere 24 h mit DCE (25 mL) extrahiert. Einengen der vereinigten Filtrate lieferte einen braunen Feststoff (47 mg, 107 % Massenbilanz) als eine Mischung von **1.74a**, **1.74b** und **1.73**. Eine weitere Reinigung des Rohprodukts wurde nicht versucht.

**Verbindung 1.74a:** <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, [D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 11.20

(br s, 1H; NH), 8.74 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H; H5), 8.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H; H10), 8.61 (br s, 1H; OH), 7.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H; H2), 7.59 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H; H13), 7.50-7.38 (m, 4H; H3, H12, H20), 7.38-7.28 (m, 2H; H4, H11), 7.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H; H21), 6.83 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H; H27), 6.75 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H; H28:), 3.95-3.88 (m, 2H; H24),

3.86 (s, 3H; H23), 3.70 (s, 3H; H30), 2.50 (m, 2H; H25); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, [D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 159.0 (C22), 157.7 (C29), 140.1 (C17),

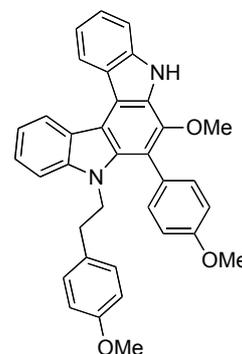
140.0 (C14), 139.5 (C1), 133.6 (C15), 132.6 (C20), 130.0 (C26), 129.5 (C27), 127.2 (C19), 126.5 (C18), 124.4 (C3), 123.1 (C12), 122.7 (C5), 122.6 (C9), 122.3 (C6), 121.4 (C10), 118.8 (C11), 118.3 (C4), 115.3 (C7), 114.1 (C21), 113.5 (C28), 111.6 (C2), 111.3 (C16), 109.8 (C8), 109.4 (C13), 55.2 (C23), 55.0 (C30), 45.4 (C24), 33.3 (C25); MS (EI): *m/z* (%): 512 (72) [*M*<sup>+</sup>], 391 (100), 359 (16), 346 (6); HRMS (ESI<sup>+</sup>) ber. für C<sub>34</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>3</sub> [*M*<sup>+</sup> + Na]: 535.1992; gef.: 535.1997.



**Verbindung 1.74b:** <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, [D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 8.89-8.85

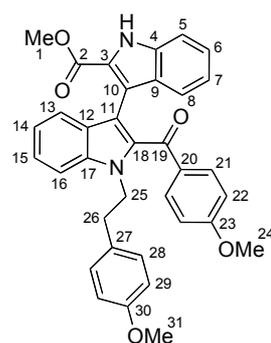
(m, 2H), 8.58 (br s, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.57-7.48 (m, 5H), 7.43-7.37 (m, 2H), 7.12 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.77-6.70 (m, 4H), 4.10-4.03 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.65-2.59

(m, 2H). IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3347, 2924, 2852, 1609, 1512, 1456, 1241, 1176, 1031, 741; MS (EI): *m/z* (%): 526 (74) [*M*<sup>+</sup>], 405 (40), 390 (15), 374 (100); HRMS (ESI<sup>+</sup>) ber. für C<sub>35</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub> [*M*<sup>+</sup> + Na]: 549.2149; gef.: 549.2155.



<sup>16</sup>Weiteres Waschen mit verschiedenen Lösungsmitteln eluierte das Produkt in Spuren; ein Zeichen für die schlechte Löslichkeit von **1.74a,b**.

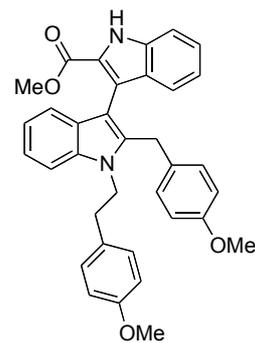
**Verbindung 1.73:** DME (7.0 mL) wurde vorsichtig bei 0 °C zu einer Mischung von  $\text{TiCl}_3$  (129 mg, 0.834 mmol) und  $\text{C}_8\text{K}$  (228 mg, 1.69 mmol) gegeben und die erhaltene Suspension wurde für 2 h auf Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde Pyridin (68  $\mu\text{L}$ , 0.84 mmol) zugegeben und das Gemisch für weitere 15 min auf Rückfluss erhitzt. Eine Lösung von Verbindung **1.70** (49.7 mg, 0.119 mmol) in DME (2.0 mL) wurde über eine Kanüle zugetropft. Nach 15 min wurde die Mischung auf Raumtemperatur abgekühlt und durch ein Polster aus Celite® und Kieselgel filtriert, welches mit einer Mischung aus Toluol und Ethylacetat (1:1, 75 mL) gewaschen wurde. Das eingeeengte Filtrat wurde säulenchromatographisch gereinigt. Ketoester **1.73** wurde als gelber Schaum isoliert (27.7 mg, 59%).<sup>17</sup>  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  = 8.80 (br s, 1H; NH), 7.55 (dt,  $J$  = 8.4, 0.7 Hz, 1H; H16), 7.43-7.37 (m, 3H; H8, H15, H13), 7.31-7.30 (m, 2H; H5, H6), 7.28 (br d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H; H21); 7.14-7.09 (m, 2H; H14, H7), 7.01 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H; H28), 6.68 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H; H29), 6.229 (br d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H; H22), 4.84 und 4.69 (*AB*-Teil eines *ABXY*-Spinsystems<sup>18</sup>:  $J_{(AB)}$  = 14.3 Hz,  $J_{(AX)}$  = 7.7 Hz,  $J_{(AY)}$  = 7.6 Hz,  $J_{(BX)}$  = 7.5 Hz,  $J_{(BY)}$  = 7.6 Hz, 2H; H25a, H25b), 3.70 (s, 3H; H1), 3.65 (s, 3H; H31), 3.60 (s, 3H; H24); 3.15 (*XY*-Teil eines *ABXY*-Spinsystems:  $J_{(XY)}$  = 14.0 Hz, 2H; H26a, H26b);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  = 188.9 (C19), 162.9 (C23), 162.2 (C2), 158.8 (C30), 138.2 (C17), 136.0 (C4), 134.6 (C18), 131.8 (C21), 131.6 (C20), 131.0 (C27), 130.2 (C28), 129.0 (C9), 127.4 (C12), 125.9 (C6), 125.1 (C15), 124.7 (C3), 122.4 (C13), 122.4 (C8), 121.0 (C7), 120.7 (C14), 116.2 (C10), 114.6 (C11), 114.2 (C29), 112.5 (C22), 111.8 (C5), 111.1 (C16), 55.6 (C24), 55.4 (C31), 51.9 (C1), 46.6 (C25), 36.0 (C26); IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3334, 2951, 2836, 1701, 1632, 1598, 1512, 1458, 1442, 1354, 1329, 1250, 1166, 1031, 744  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 558 (83) [ $M^+$ ], 437 (50), 424 (39), 405 (20), 365 (44), 257 (6), 135 (25), 121 (100); HRMS (ESI+) ber. für  $\text{C}_{35}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{NaO}_5$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 581.2047; gef.: 581.2047.



<sup>17</sup> Obwohl die Bildung der mutmaßlich doppelt-zyklisierten Produkte **1.74a,b** am DC (charakteristische Fluoreszenz bei 366 nm) erkennbar war, konnte keines dieser Produkte isoliert werden.

<sup>18</sup> Kopplungskonstanten aus Simulation mit *gNMR* [52].

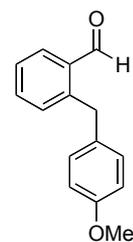
**Zyklisierung von 1.70 mit TiCl<sub>3</sub>/Zn:** Verbindung **1.70** (29.7 mg, 50.3  $\mu$ mol) wurde zu einer Suspension von TiCl<sub>3</sub> (76.9, 0.499 mmol) und aktiviertem Zink (65.8 mg, 1.01 mmol) in DME (5.0 mL) gegeben und die Mischung für 2 h auf Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde auf Raumtemperatur gekühlt und durch ein Celite<sup>®</sup>-Polster filtriert, welches mit Ethylacetat (50 mL) gewaschen wurde. Das Filtrat wurde eingengt, der Rückstand in Ethylacetat (30 mL) suspen-



diert, und die erhaltene Suspension mit Wasser sowie ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtriert und eingengt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstands (Hexan/Ethylacetat, 5:1) lieferte Verbindung **1.75** (10.2 mg) als einziges charakterisierbares Produkt. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta$  = 9.11 (br s, 1H; NH), 7.48 (td,  $J$  = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 7.41-7.38 (m, 2H), 7.36 (ddd,  $J$  = 8.3, 6.9, 1.3 Hz, 1H), 7.27-7.24 (m, 1H), 7.20 (ddd,  $J$  = 8.1, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.11 (ddd,  $J$  = 8.0, 7.0, 0.9 Hz, 1H), 7.03 (ddd,  $J$  = 7.9, 7.0, 0.9 Hz, 1H), 6.95 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 6.90 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H), 6.84 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 6.70 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 4.23-4.17 (m, 1H), 4.17-4.05 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.85-2.74 (m, 2H); MS (EI):  $m/z$  (%): 544 (100) [ $M^+$ ], 423 (21), 391 (82), 243 (15), 121 (51); HRMS (ESI<sup>+</sup>) ber. für C<sub>35</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>4</sub> [ $M^+$  + Na]: 567.2254; gef.: 567.2259.

### 2.3.3. Benzol-basiertes Modell

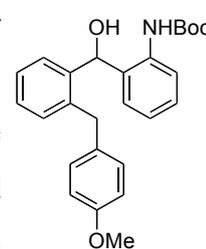
**2-(4-Methoxybenzyl)benzaldehyd (1.76):** Eine Lösung von *para*-Methoxybenzylmagnesiumchlorid (0.55 M in THF, 24.0 ml, 13.2 mmol) wurde über 10 min zu einer Lösung von 9-MeO-9-BBN (1.80 mL, 13.4 mmol) in THF (25 mL) bei -78 °C getropft und die Mischung nach Zugabe für 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene Lösung von Borat **1.72** wurde mit DMF (100 mL) verdünnt und entgast (2x), bevor 2-Brombenzaldehyd (1.50 mL, 12.9 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (29.1 mg, 0.130 mmol) und S-Phos (106 mg, 0.258 mmol) zugegeben wurden. Die erhaltene Mischung wurde bei 110 °C für 5 h gerührt. Die Mischung wurde mit *tert*-Butylmethylether (200 mL) verdünnt, mit Wasser (200 mL) und ges. NaCl-Lösung (3x 100 mL) gewaschen, und die organische Phase getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtriert und eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (Hexan/ Ethylacetat, 20:1) wurde Aldehyd **1.76** als schwach gelbes Öl (2.28 g) erhalten. Dieser ist mit



Nebenprodukten aus 9-MeO-9-BBN verunreinigt (ca 20%) und wurde ohne weitere Reinigung verwendet.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 10.27 (s, 1H), 7.85 (dd,  $J$  = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.52 (td,  $J$  = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.40 (td,  $J$  = 7.5, <1 Hz, 1H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.06 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 6.82 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.77 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 192.4, 158.1, 143.5, 133.9, 133.9, 132.4, 131.9, 131.5, 129.7, 126.9, 114.0, 55.2, 37.1; IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 2932, 2835, 2753, 1696, 1611, 1599, 1511, 1301, 1247, 1178, 1035, 843, 818, 773, 755  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 226 (100) [ $M^+$ ], 209 (95), 195 (35), 181 (12), 178 (13), 165 (45), 152 (23), 121 (11), 118 (37), 90 (31), 77 (12), 51 (7); HRMS (ESI $^+$ ) ber. für  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{NaO}_2$  [ $M^+$  + Na]: 249.0886; gef.: 249.0888;

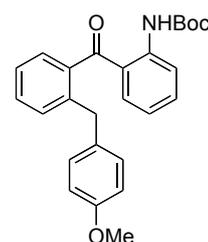
***tert*-Butyl-2-(hydroxy(2-(4-methoxybenzyl)phenyl)methyl)phenylcarbamat (1.77):**

MeLi (1.64 M in  $\text{Et}_2\text{O}$ , 9.0 mL, 14.8 mmol) wurde über 7 min zu einer Lösung von *N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-2-bromanilin (**1.65**) (4.01 g, 14.7 mmol) in THF (75 mL) bei  $-78$  °C getropft. Nach 15 min wurde *t*-BuLi (2.87 M in Pentan, 10.0 mL, 28.7 mmol) über 8 min zugetropft und das Gemisch für 80 min gerührt bevor eine Lösung von Aldehyd **1.76** (2.27 g, 10.0 mmol) in THF (25 mL) über 25 min zugetropft wurde. Nach 20 min wurde Wasser (10 mL) bei  $-78$  °C zugetropft, auf Raumtemperatur erwärmt, mit ges. NaCl-Lösung (100 mL) verdünnt und die wässrige Phase mit *tert*-Butylmethylether (3x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtriert und eingengt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstands (Hexan/Ethylacetat, 12:1→3:1, 1 %  $\text{Et}_3\text{N}$ ) lieferte **1.77** als weissen Schaum (3.41 g, 63 % über 2 Stufen).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.76 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.57 (d,  $J$  = 7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.36-7.24 (m, 4H), 7.14 (dd,  $J$  = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 6.98-6.90 (m, 3H), 6.83 (dd,  $J$  = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 6.77 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 6.77 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 6.06 (br s, 1H), 3.79 (br s, 2H), 3.76 (s, 3H), 1.50 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 158.0, 153.8, 139.7, 138.4, 137.0, 132.5, 132.1, 130.7, 129.6, 128.7, 128.1, 128.0, 126.9, 126.8, 123.9, 122.6, 114.0, 80.5, 70.4, 55.2, 37.8, 28.3; IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3391, 2978, 2933, 2835, 1726, 1704, 1611, 1588, 1512, 1450, 1392, 1368, 1302, 1246, 1159, 1026, 837, 759, 739  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 401 (2) [ $M-\text{H}_2\text{O}^+$ ], 345 (100), 300 (71), 269 (28), 237 (25), 225 (28), 208 (75), 165 (20), 121 (12), 57 (99), 41 (26), 29 (16); HRMS (ESI $^+$ ) ber. für  $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{NNaO}_4$  [ $M^+$  + Na]: 442.1989; gef.: 442.1987.



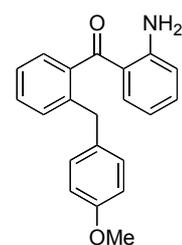
**tert-Butyl-2-(2-(4-methoxybenzyl)benzoyl)phenylcarbamat (1.78):**

NMO (1.42 g, 12.1 mmol) wurde durch azeotrope Destillation mit Toluol (24 mL) sowie im Hochvakuum (2 h) getrocknet und anschließend in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (160 mL) gelöst. Die Lösung wurde mit Alkohol **1.77** (3.39 g, 8.07 mmol) sowie MS 3Å (6.7 g) versetzt. Nach 15 min wurde TPAP



(141 mg, 0.402 mmol) zugegeben und das Gemisch für 3h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde eingeeengt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/Ethylacetat, 10:1). Keton **1.78** wurde als farbloses Öl isoliert, welches mit der Zeit erstarrte (2.96 g, 88 %). Smp. 78.3-80.6 °C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 10.72 (br s, 1H), 8.46 (dd, *J* = 8.6, 1.0 Hz, 1H), 7.48 (ddd, *J* = 7.5, 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.42-7.37 (m, 1H), 7.28-7.23 (m, 2H), 7.20 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.85-6.80 (m, 1H), 6.70 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 1.56 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 202.2, 158.0, 153.1, 142.4, 139.8, 139.7, 135.0, 134.6, 132.2, 130.5, 130.2, 130.0, 127.9, 125.7, 122.1, 120.5, 119.0, 113.8, 80.7, 55.2, 38.2, 28.3; IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3275, 3065, 2978, 2932, 2835, 1730, 1636, 1605, 1581, 1512, 1448, 1392, 1367, 1249, 1150, 832, 753 cm<sup>-1</sup>; MS (EI): *m/z* (%): 417 (21) [*M*<sup>+</sup>], 361 (52), 317 (50), 299 (97), 224 (100), 208 (56), 181 (21), 165 (12), 152 (10), 120 (11), 57 (54), 41 (17); HRMS (ESI<sup>+</sup>) ber. für C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>NNaO<sub>4</sub> [*M*<sup>+</sup> + Na]: 440.1832; gef.: 440.1837; Elementaranalyse ber. (%) für C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub> (417.5): C 74.80, H 6.52, N 3.35; gef.: C 74.65, H 6.41, N 3.28.

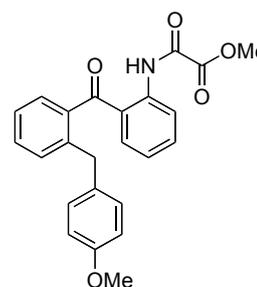
**2-Amino-2'-(4-methoxybenzyl)benzophenon (1.79):** Eine Suspension von **1.78** (2.88 g, 6.91 mmol) wurde in einer Mischung aus Ethanol (30 mL) und Salzsäure (2 M, 30 mL) für 1.5 h auf Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde bei 0 °C Natronlauge (2 M, 35 mL) zugetropft und das Gemisch mit *tert*-Butylmethylether (3x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen



Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtriert und eingeeengt. Das erhaltene gelbe Öl (2.24 g, quant) wurde ohne weitere Reinigung umgesetzt. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.34 (ddd, *J* = 7.6, 7.2, 1.8 Hz, 1H), 7.27-7.22 (m, 3H), 7.20 (dq, *J* = 7.8, 0.5 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.73 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.68 (dd, *J* = 8.3, 0.7 Hz, 1H), 6.48 (ddd, *J* = 8.1, 7.1, 1.1 Hz, 1H), 6.42-6.28 (br s, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.73 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 201.1, 157.9, 151.1, 140.5, 139.1, 134.9, 134.7, 132.5, 130.2, 130.1, 129.2, 127.3, 125.6, 118.5, 116.7, 115.5, 113.7, 55.2, 38.0; IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3472, 3343, 3061, 3024, 2997,

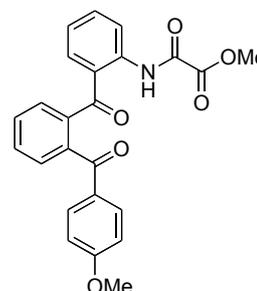
2954, 2929, 2849, 2835, 1724, 1616, 1582, 1547, 1511, 1478, 1450, 1301, 1248, 1035, 934, 840, 754  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 317 (86) [ $M^+$ ], 299 (69), 266 (8), 224 (100), 209 (20), 181 (28), 165 (12), 152 (12), 120 (19), 92 (11), 65 (9); HRMS (ESI<sup>+</sup>) ber. für  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NNaO}_2$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 340.1308; gef.: 340.1305; Elementaranalyse ber. (%) für  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}_2$  (317.4): C 79.47, H 6.03, N 4.41; gef.: C 79.33, H 6.09, N 4.32.

**Verbindung 1.80:** Oxalylchloridmonomethylester (350  $\mu\text{L}$ , 3.80 mmol) wurde bei  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  zu einer Lösung von Anilin **1.79** (996 mg, 3.14 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (31 mL) und Pyridin (1.3 mL, 16.1 mmol) getropft und die Lösung für 30 min gerührt. Anschließend wurde Wasser (60 mL) zugegeben, die wässrige Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x 40 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen



getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtriert und eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (Hexan/Ethylacetat, 2:1) wurde Amid **1.80** (1.18 g, 93 %) als weisser Schaum isoliert.  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )<sup>19</sup>:  $\delta$  = 8.71 (dd,  $J$  = 8.4, 1.0 Hz, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.43 (td,  $J$  = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.31-7.23 (m, 4H), 7.03 (ddd,  $J$  = 7.9, 7.4, 1.1 Hz, 1H), 6.85 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 6.63 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.94 (s, 2H), 3.68 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 202.2, 160.7, 157.9, 154.8, 140.1, 139.1 (2C), 134.9, 134.3, 131.9, 130.7, 130.4, 130.2, 128.2, 125.9, 123.9, 123.6, 120.8, 113.7, 55.1, 53.9, 38.5; IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3232, 3064, 3007, 2954, 2909, 2836, 1765, 1737, 1714, 1642, 1582, 1602, 1523, 1512, 1450, 1437, 1292, 1255, 1163, 1034, 936, 838, 765  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 403 (38) [ $M^+$ ], 385 (100), 325 (36), 316 (26), 300 (38), 236 (10), 224 (11), 208 (75), 197 (14), 194 (10), 181 (15), 165 (17), 152 (13), 146 (14); HRMS (ESI<sup>+</sup>) ber. für  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{NO}_5$  [ $M^+ + \text{H}$ ]: 404.1492; gef.: 404.1491; Elementaranalyse ber. (%) für  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NO}_5$  (403.4): C 71.45, H 5.25, N 3.47; gef.: C 71.35, H 5.36, N 3.39.

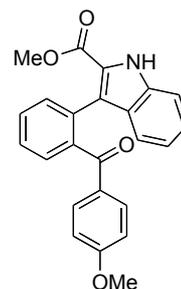
**Verbindung 1.81:** Eine Lösung von Amid **1.80** (499 mg, 1.24 mmol) in Essigsäure (12.4 mL) wurde mit einer Lösung von  $\text{CrO}_3$  (345 mg, 3.45 mmol) in Essigsäure (2.7 mL) und Wasser (1.6 mL) versetzt und für 7 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit Wasser (50 mL) verdünnt und die Lösung mit Ethylacetat (2x 40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lö-



<sup>19</sup> Ein Signal (NH) wird nicht beobachtet.

sung gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtriert, eingengt und der Rückstand säulenchromatographisch (Hexan/Ethylacetat, 1.5:1→0:1) gereinigt. Verbindung **1.81** wurde als weißer Feststoff isoliert (477 mg, 93 %). Smp. 134.9-135.6 °C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 12.0 (br s, 1H), 8.55 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 7.70-7.58 (m, 4H), 7.56-7.49 (m, 3H), 7.36 (dd,  $J$  = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.08-7.03 (m, 1H), 6.81 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.81 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 200.0, 194.7, 163.6, 160.5, 154.4, 140.4, 139.5, 138.2, 134.7, 133.5, 132.2, 130.8, 130.7, 130.3, 129.6, 128.9, 124.9, 123.8, 120.8, 113.7, 55.4, 53.8; IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3456, 3282, 2971, 2864, 1734, 1641, 1598, 1582, 1524, 1451, 1421, 1366, 1301, 1291, 1269, 1257, 1229, 1217, 1150, 1113, 937, 762  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 417 (26) [ $M^+$ ], 358 (61), 250 (100), 135 (20), 77 (6); HRMS (ESI<sup>+</sup>) ber. für  $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{NNaO}_6$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 440.1105; gef.: 440.1104; Elementaranalyse ber. (%) für  $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{NO}_6$  (417.4): C 69.06, H 4.59, N 3.36; gef.: C 68.94, H 4.51, N 3.28.

**Zyklisierung von 1.81 mit  $\text{TiCl}_3/\text{C}_8\text{K}$ :** DME (12.0 mL) wurde bei 0 °C vorsichtig zu einer Mischung von  $\text{TiCl}_3$  (273 mg, 1.77 mmol) und  $\text{C}_8\text{K}$  (483 mg, 3.57 mmol) gegeben und die erhaltene Suspension für 2 h auf Rückfluss erhitzt. Eine Lösung von Verbindung **1.81** (49.7 mg, 0.119 mmol) in DME (2.0 mL) wurde über eine Kanüle zugetropft und die Mischung für 25 min auf Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde durch ein Polster aus Celite<sup>®</sup> und Kieselgel filtriert, welches mit einer Mischung aus Toluol und Ethylacetat (1:1, 75 mL) gewaschen wurde. Das Filtrat wurde eingengt und der Rückstand säulenchromatographisch ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 100:1) gereinigt. **1.82** wurde als gelber Schaum isoliert (32.4 mg, 70 %).<sup>20</sup>  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.79 (br s, 1H), 7.68-7.64 (m, 1H), 7.60 (td,  $J$  = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.55-7.41 (m, 5H), 7.28-7.20 (m, 2H), 7.08 (ddd,  $J$  = 8.1, 6.3, 1.5 Hz, 1H), 6.55 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.69 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 196.5, 162.8, 161.9, 140.4, 135.4, 132.9, 131.7, 131.6, 130.5, 129.9, 129.0, 128.3, 127.4, 125.7, 123.3, 122.4, 121.7, 120.9, 112.7, 111.5, 55.4, 51.3; IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3330, 3059, 2951, 2839, 1700, 1649, 1596, 1575, 1508, 1479, 1452, 1443, 1420, 1330, 1315, 1291, 1246, 1176, 1148, 930, 844, 730  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 385 (58) [ $M^+$ ], 326 (100), 310 (11), 282 (6), 250 (10), 135 (30), 77 (5); HRMS (ESI<sup>+</sup>) ber. für  $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{NNaO}_4$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 408.1206; gef.: 408.1211;

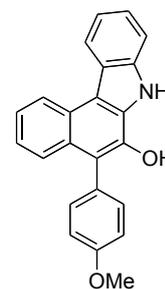


<sup>20</sup> Die laut DC mutmaßlich gebildeten Zyklisierungsprodukte **1.83a** und **1.83b** konnten in dieser Reaktion nicht isoliert werden.

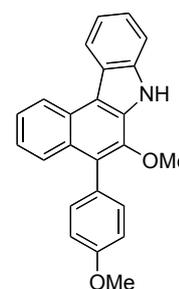
Elementaranalyse ber. (%) für C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub> (385.4): C 74.79, H 4.97, N 3.63; gef.: C 74.62, H 4.87, N 3.73.

**Zyklisierung von 1.81 mit TiCl<sub>3</sub>/C<sub>8</sub>K:** DME (11.7 mL) wurde bei 0 °C vorsichtig zu einer Mischung von TiCl<sub>3</sub> (274 mg, 1.78 mmol) und C<sub>8</sub>K (479 mg, 3.54 mmol) gegeben und die erhaltene Suspension für 2 h auf Rückfluss erhitzt. Eine Lösung von Verbindung **1.81** (49.2 mg, 0.118 mmol) in DME (2.0 mL) wurde über eine Kanüle zugetropft und die Mischung für 75 min auf Rückfluss erhitzt bis DC-Kontrolle den vollständigen Umsatz von Intermediat **1.82** zeigte. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde durch ein Polster aus Celite® und Kieselgel filtriert, welches mit THF (100 mL) gewaschen wurde. Das Filtrat wurde eingeeengt, der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) und eine Mischung aus **1.83a** und **1.83b** (2:1 bestimmt durch <sup>1</sup>H NMR) als weisser Feststoff erhalten (18.4 mg, 45 %). Analytisch reine Proben von **1.83a** und **1.83b** wurden durch weitere säulenchromatographische Trennung (Hexan/Ethylacetat, 6:1→5:1) erhalten (2.9 mg, **1.83a**, 10.3 mg, **1.83b**).

**1.83a:** Smp. 228 °C (Zersetzung); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, [D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 11.60 (br s, 1H), 8.97-8.95 (m, 1H), 8.71 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.56 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.50 (ddd, *J* = 8.1, 6.8, 1.0 Hz, 1H), 7.45-7.39 (m, 2H), 7.35-7.25 (m, 4H), 7.13 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, [D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 158.5, 140.4, 138.6, 132.6, 130.7, 129.7, 128.0, 125.6, 125.6, 125.1, 123.8, 123.6, 123.3, 122.6, 121.4, 119.8, 119.6, 114.7, 114.0, 112.0, 55.1; IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3426, 3059, 3014, 2964, 2935, 2836, 1607, 1535, 1512, 1453, 1326, 1286, 1256, 1243, 1174, 1116, 1026, 828, 761, 748 cm<sup>-1</sup>; MS (EI): *m/z* (%): 339 (100) [*M*<sup>+</sup>], 324 (6), 267 (6); HRMS (ESI<sup>+</sup>) ber. für C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>NNaO<sub>2</sub> [*M*<sup>+</sup> + Na]: 362.1151; gef.: 362.1157; Elementaranalyse ber. (%) für C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> (339.4): C 81.40, H 5.05, 4.13; gef.: 81.31, 5.11, 4.05.

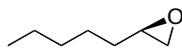


**1.83b:** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.78 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 8.67 (br s, 1H), 8.58 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.66-7.60 (m, 2H), 7.51-7.34 (m, 5H), 7.09 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.64 (s, 3H); IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3374, 3057, 3002, 2958, 2935, 2835, 1607, 1531, 1512, 1455, 1370, 1289, 1244, 1174, 1032, 1003, 834, 766, 750, 743 cm<sup>-1</sup>; MS (EI): *m/z* (%): 353 (100) [*M*<sup>+</sup>], 338 (26), 310 (12), 307 (21), 295 (6), 161 (7); HRMS (ESI<sup>+</sup>) ber. für C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>NNaO<sub>2</sub> [*M*<sup>+</sup> + Na]: 376.1308; gef.: 376.1307.

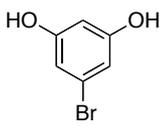


### 3. Studien zur Totalsynthese von Berkelsäure

#### 3.1. Fragment A

**(R)-(+)-2-Pentyloxiran:** *m*-CPBA (> 70 %, 43.3 g, 176 mmol) wurde portionsweise über 30 min zu einer Lösung von 1-Hepten (14.4 g, 147 mmol)  in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (300 mL) bei 0 °C gegeben und die Reaktionsmischung langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 14 h wurde die Mischung durch ein Celite®-Polster filtriert, welches mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (300 mL) gewaschen wurde. Das Filtrat wurden mit ges. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung (2x 150 mL), ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (2x 150 mL) und ges. NaCl-Lösung (150 mL) gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtriert und eingengt. Destillation des Rohprodukts lieferte (*rac*)-2-Pentyloxiran als farblose Flüssigkeit (12.9 g, 76 %).

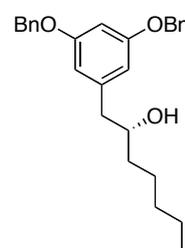
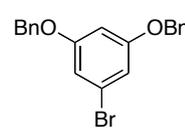
Eine Mischung von (*rac*)-2-Pentyloxiran (9.31 g, 71.4 mmol), (*R,R*)-(-)-*N,N'*-Bis(3,5-di-*tert*-butylsalicyliden)-1,2-cyclohexandiaminocobalt(II) (215 mg, 0.356 mmol) und Essigsäure (82 µL, 1.43 mmol) wurde bei 0 °C mit Wasser (710 µL, 39.4 mmol) versetzt und die Reaktionsmischung bei Raumtemperatur für 13.5 h gerührt. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1 g) wurde zugegeben und das enantiomerenangereicherte (*R*)-(+)-2-Pentyloxiran durch Destillation abgetrennt (4.48 g, 48 %). Der Enantiomerenüberschuss (ee > 99 %) wurde mittels GC im Vergleich mit dem Racemat bestimmt (28 m BGB-177, 0.6 bar H<sub>2</sub>, T<sub>Injektor</sub> = 220 °C, T: 50 °C, 1 °C min<sup>-1</sup>, 220 °C; FID; t<sub>R</sub>(*R*) = 14.00 min, t<sub>R</sub>(*S*) = 14.39 min). Sdp. 35-37 °C bei 10-12 mbar; [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = + 9.9 (c = 1.03 in CHCl<sub>3</sub>), (Lit. [85] [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = + 9.6 (c = 1 in CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2.93-2.85 (m, 1H), 2.72 (dd, *J* = 5.1, 4.0 Hz, 1H), 2.44 (dd, *J* = 5.1, 2.5 Hz, 1H), 1.57-1.21 (m, 8H), 0.94-0.83 (m, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 52.3, 47.0, 32.4, 31.6, 25.6, 22.5, 13.9; IR (Film): ν̄ = 2959, 2926, 2860, 1466, 1259, 916, 829 cm<sup>-1</sup>; MS (EI): *m/z* (%): 113 (<1) [*M*<sup>+</sup> - H], 85 (12), 71 (100); HRMS (CI) ber. für C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>O [*M*<sup>+</sup> + H]: 115.1123; gef.: 115.1122.

**5-Bromresorcin (2.14):** Eine Lösung von BBr<sub>3</sub> (1 M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 200 mL, 200 mmol) wurde in 2 h zu einer Suspension von 1-Brom-3,5-dimethoxybenzol (19.7 g, 90.8 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (90 mL) bei -78 °C getropft. Die  Mischung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und für 2.5 d gerührt. Anschließend wurde langsam bei -78 °C Wasser (400 mL) zugetropft (entstehende HBr wurde durch Einleiten in ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung neutralisiert). Nachdem die Gasentwicklung stoppte, wurde das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmt und mit Ethylacetat (5x

400 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtriert und eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (210 g Kieselgel, Hexan/Ethylacetat, 4:1→1:1) wurde 5-Bromresorcin als farbloses Öl isoliert, welches mit der Zeit erstarrte. (16.7 g, 97 %). Smp. 90-91 °C (Lit. [88] 85-86 °C);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $[\text{D}_6]\text{Aceton}$ ):  $\delta$  = 8.61 (s, 2H), 6.53 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 2H), 6.33 (t,  $J$  = 2.1 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $[\text{D}_6]\text{Aceton}$ ):  $\delta$  = 160.3, 123.0, 111.9, 102.7; IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3596, 3237 (br), 1595, 1470, 1296, 1197, 1148, 989, 826  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 188 (100) [ $M^+$ ], 109 (24), 81 (38), 69 (29); HRMS (EI) ber. für  $\text{C}_6\text{H}_5\text{BrO}_2$  [ $M^+$ ]: 187.9473; gef.: 187.9472. Die analytischen Daten stimmen mit den bereits publizierten überein [88].

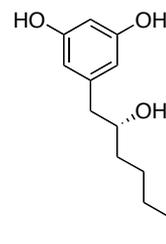
**3,5-Bis(benzyloxy)-1-brombenzol (2.15):** Benzylbromid (6.5 mL, 55 mmol) wurde zu einer Suspension von 5-Bromoresorcinol (4.03 g, 21.3 mmol) und  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (11.8 g, 85.4 mmol) in DMF (44 mL) gegeben und die Mischung bei Raumtemperatur für 4 h gerührt. Anschließend wurde Wasser zugegeben und der erhaltene weisse Niederschlag abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Das Rohprodukt wurde in *tert*-Butylmethylether gelöst, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtriert und eingengt. Reinigung durch Kristallisation aus Ethylacetat/Hexan lieferte das Produkt als weissen Feststoff (7.31 g, 93 %). Smp. 66-67 °C (Lit. [125] 59-61 °C);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.67-7.28 (m, 10H), 6.78 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 2H), 6.55 (t,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 5.01 (s, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 160.4, 130.3, 128.6, 128.2, 122.9, 111.0, 101.4, 70.3; IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3088, 3065, 3035, 2930, 2872, 1602, 1560, 1435, 1380, 1150, 1054  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 368 (6) [ $M^+$ ], 181 (7), 91 (100); HRMS (EI) ber. für  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{BrO}_2$  [ $M^+$ ]: 368.0412; gef.: 368.0415. Die analytischen Daten stimmen mit den bereits publizierten überein [125].

**(R)-(-)-1-[3,5-Bis(benzyloxy)phenyl]heptan-2-ol (2.16):** Eine Lösung von **2.15** (4.59 g, 12.4 mmol) und 1,2-Dibromethan (50  $\mu\text{L}$ ) in THF (82 mL) wurde über 2 h zu einer siedenden Suspension von aktivierten Magnesiumspänen (345 mg, 14.2 mmol) und 1,2-Dibromethan (26  $\mu\text{L}$ ) in THF (20 mL) getropft und die Suspension für weitere 1.5 h auf Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung auf -50 °C gekühlt, (*R*)-(+)-2-Pentyloxiran (1.59 g, 13.9 mmol) gefolgt von  $\text{CuCl}(\text{cod})$  (241 mg, 1.16 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktion wurde durch



die Zugabe von ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung abgebrochen, das Gemisch auf ein kleines Volumen eingengt, und mit *tert*-Butylmethylether (3x 60 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung (2x 60 mL) gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtriert und eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (110 g Kieselgel, Hexan/Ethylacetat, 12:1) wurde Alkohol **2.16** als weisser Feststoff isoliert (3.63 g, 72 %).<sup>1</sup> Der Enantiomerenüberschuss ( $ee > 99\%$ ) wurde mittels HPLC durch Vergleich mit dem Racemat bestimmt (250 mm Chiralcel AD,  $\varnothing$  4.6 mm, *n*-Heptan/2-Propanol = 95:5, 0.8 mL  $\text{min}^{-1}$ , 2.1 MPa, 298 K, UV, 220 nm;  $t_R = 28.80$  min (minor),  $t_R = 35.75$  min (major)). Smp. 65-66 °C (Lit. [79b] 65.8-66.5 °C);  $[\alpha]_D^{20} = -3.8$  ( $c = 1.01$  in EtOH) (Lit. [79b]  $[\alpha]_D^{20} = -3.03$  ( $c = 1.17$  in EtOH));  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.48$ -7.28 (m, 10H), 6.52 (t,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 6.48 (d,  $J = 2.3$  Hz, 2H), 5.03 (s, 4H), 3.84-3.74 (m, 1H), 2.77 (dd,  $J = 13.6, 4.0$  Hz, 1H), 2.57 (dd,  $J = 13.5, 8.5$  Hz, 1H), 1.60-1.20 (m, 8H), 0.91 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 160.1, 141.0, 136.9, 128.6, 128.0, 127.5, 108.6, 100.2, 72.5, 70.0, 44.4, 36.8, 31.8, 25.4, 22.6, 14.1$ ; IR (Film):  $\tilde{\nu} = 3400$  (br), 3066, 3030, 2955, 2927, 2856, 1608, 1593, 1498, 1451, 1376, 1292, 1155, 1045, 820, 736, 711  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 404 (<1) [ $M^+$ ], 181 (5), 91 (100); HRMS (ESI<sup>+</sup>) ber. für  $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{NaO}_3$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 427.2244; gef.: 427.2241. Die analytischen Daten stimmen mit den bereits publizierten überein [79b].

**(R)-(+)-1-(3,5-Dihydroxyphenyl)heptan-2-ol (2.17)**: Eine Lösung von **2.16** (9.03 g, 22.3 mmol) in Essigsäure (4.5 mL) und Methanol (225 mL) wurde mit Palladium (10 Gew% auf Aktivkohle, 450 mg) versetzt und unter einer Wasserstoffatmosphäre (Ballon) für 41 h gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung durch ein Celite®-Polster filtriert welches mit Methanol (250 mL) gewaschen wurde. Die vereinigten Filtrate wurden eingengt und



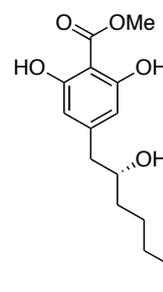
Alkohol **2.17** als weisser Feststoff erhalten (5.03 g, quant.). Smp. 134-135 °C (Lit. [79b] 141.2-142.3 °C);  $[\alpha]_D^{20} = +3.2$  ( $c = 2.20$  in EtOH) (Lit. [79b]  $[\alpha]_D^{20} = +4.3$  ( $c = 2.21$  in EtOH));  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $[\text{D}_6]\text{Aceton}$ ):  $\delta = 8.62$  (br s, 2H; ArOH), 6.22 (d,  $J = 2.3$  Hz, 2H), 6.19 (t,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 3.79-3.67 (m, 1H), 3.46-3.21 (br s, 1H; OH), 2.55 (d,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 1.59-1.16 (m, 8H), 0.87 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $[\text{D}_6]\text{Aceton}$ ):  $\delta = 159.1, 142.7, 108.7, 101.2, 72.7, 45.3, 37.7, 32.7, 26.2, 23.3, 14.3$ ; IR (Film):  $\tilde{\nu} = 3260$  (br), 2952, 2930, 2861, 2516, 2429, 1597, 1485, 1467, 1326, 1162, 1149, 824  $\text{cm}^{-1}$ ; MS

<sup>1</sup> Auf größerem Maßstab (14 g) wurde das Produkt in 62 % Ausbeute (9.09 g) isoliert.

(EI):  $m/z$  (%): 224 (10) [ $M^+$ ], 124 (100); HRMS (ESI<sup>+</sup>) ber. für C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>NaO<sub>3</sub> [ $M^+$  + Na]: 247.1310; gef.: 247.1307. Die analytischen Daten stimmen mit den bereits publizierten überein [79b].

**(R)-(-)-(2,6-Dihydroxy)-4-(2-hydroxyheptyl)benzoesäuremethylester**

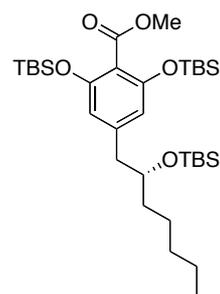
**(2.18):** Resorcin **2.17** (4.82 g, 21.5 mmol) wurde vor der Verwendung im Hochvakuum für 12 h getrocknet und danach mit Glycerin (18.9 g) und KHCO<sub>3</sub> (13.7 g, 137 mmol) in einem 500 mL Schlenk-Gefäß vermisch. Die Apparatur wurde für mehrere Minuten mit CO<sub>2(g)</sub> gespült bevor auf 150 °C (vorgeheiztes Ölbad) erhitzt und für 9 h unter CO<sub>2</sub>-Atmosphäre gerührt wurde<sup>2</sup>. Die Reaktionsmischung wurde auf 0 °C gekühlt und der opake Feststoff mit Ethylacetat (50 mL) und Salzsäure (2 M, 80 mL) überschichtet. Dabei löst sich dieser vollständig. Die wässrige Phase wurde mit Ethylacetat (5x 100 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtriert und eingeeengt. Das erhaltene Rohprodukt (braunes Öl, 8.3 g) wurde in Methanol (70 mL) gelöst und mit TMSCHN<sub>2</sub> (2 M in Et<sub>2</sub>O, 48 mL, 96 mmol) portionsweise über 3 h versetzt. Überschüssiges TMSCHN<sub>2</sub> wurde durch die Zugabe von Essigsäure (1 mL) zerstört, die Mischung eingeeengt und der Rückstand säulenchromatographisch (Hexan/Ethylacetat, 2:1→1:2) gereinigt. Ester **2.18** (4.03 g, 66 %) wurde als gelblicher Feststoff neben verbleibendem Startmaterial (1.49 g, 29 %) isoliert. Der Enantiomerenüberschuss (ee = 99 %) wurde mittels HPLC durch Vergleich mit dem Enantiomer bestimmt (250 mm Chiralpak AD, Ø 4.6 mm, *n*-Heptan/ 2-Propanol = 90:10, 0.5 mL min<sup>-1</sup>, 2.5 MPa, 298 K, UV, 220 nm; (*S*) t<sub>R</sub> = 27.60 min, (*R*) t<sub>R</sub> = 29.88 min). Smp. 62-63 °C; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -18.2 (c = 1.01 in CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 10.0-9.2 (br s, 2H, OH), 6.38 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.91-3.77 (m, 1H), 2.71 (dd, *J* = 13.4, 4.4 Hz, 1H), 2.57 (dd, *J* = 13.4, 8.3 Hz, 1H), 1.56-1.19 (m, 8H+OH), 0.94-0.84 (m, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 169.8, 160.8, 149.0, 109.2, 98.3, 72.1, 52.7, 44.4, 37.0, 31.8, 25.3, 22.6, 14.0; IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3444 (br), 2956, 2930, 2858, 1671, 1641, 1569, 1467, 1436, 1241, 1193, 1096 cm<sup>-1</sup>; MS (EI):  $m/z$  (%): 282 (23) [ $M^+$ ], 182 (100), 150 (85), 121 (10), 55 (18); HRMS (ESI<sup>+</sup>) ber. für C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>NaO<sub>5</sub> [ $M^+$  + Na]: 305.1359; gef.: 305.1358; Elementaranalyse ber (%) für C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub> (282.3): C 63.81, H 7.85; gef.: C 64.05, H 7.76.



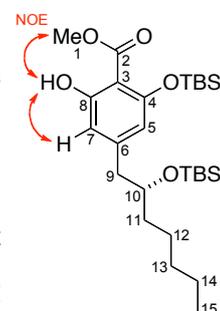
<sup>2</sup> Zu Beginn kommt es zu CO<sub>2</sub>-Entwicklung, welche das Reaktionsgemisch stark aufschäumt. Mit der Zeit wird die Reaktionsmischung eine klare Lösung. Die Rührung muss während der Reaktion gewährleistet werden. Reaktionskontrolle durch DC ist nicht aussagekräftig.

**Verbindung 2.75:** TBSCl (3.75 g, 24.9 mmol) wurde zu einer Lösung von **2.18** (1.76 g, 6.22 mmol) und Imidazol (2.54 g, 37.3 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60 mL) bei 0 °C getropft und die Reaktionsmischung für 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde eingengt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/Ethylacetat, 100:1→80:1). **2.75** wurde als farbloses Öl isoliert (3.72 g, 96 %).  $[\alpha]_D^{20} =$

$-2.7$  ( $c = 0.995$  in CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 6.27$  (s, 2H), 3.84-3.71 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.64 (dd,  $J = 13.4, 5.6$  Hz, 1H), 2.58 (dd,  $J = 13.2, 6.8$  Hz, 1H), 1.45-1.31 (m, 8H), 0.95 (s, 18H), 0.90-0.84 (m, 12H), 0.91 (s, 6H), 0.18 (s, 6H), 0.02 (s, 3H), -0.02 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 167.1, 153.2, 142.0, 117.2, 113.7, 73.6, 51.8, 44.2, 36.3, 31.9, 25.9, 25.5, 25.0, 22.7, 18.2, 18.0, 14.0, -4.3, -4.5, -4.6, -4.7$ ; IR (Film):  $\tilde{\nu} = 2951, 2931, 2859, 1739, 1606, 1571, 1472, 1429, 1255, 1091, 829, 780$  cm<sup>-1</sup>; MS (EI):  $m/z$  (%): 609 (2) [ $M^+ - \text{CH}_3$ ], 593 [ $M^+ - \text{OCH}_3$ ], 567 (100) [ $M^+ - t\text{-Bu}$ ], 215 (6), 73 (29); HRMS (ESI<sup>+</sup>) ber. für C<sub>33</sub>H<sub>64</sub>NaO<sub>5</sub>Si<sub>3</sub> [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 647.3954; gef.: 647.3959; Elementaranalyse ber (%) für C<sub>33</sub>H<sub>64</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>3</sub> (625.1): C 63.40, H 10.32; gef.: C 63.29, H 10.30. Drehwert des Enantiomers (**S**)-**2.75**:  $[\alpha]_D^{20} = +2.1$  ( $c = 1.05$  in CHCl<sub>3</sub>).



**Verbindung 2.19:** Eine Lösung von **2.75** (2.20 g, 3.52 mmol) und K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (491 mg, 3.55 mmol) in Methanol (18 mL) wurde bei 45 °C für 40 min gerührt<sup>3</sup>. Die Reaktionsmischung wurde mit ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung versetzt, auf ein kleines Volumen eingengt und mit *tert*-Butylmethylether (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtriert und eingengt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstands (Hexan/Ethylacetat, 20:1) lieferte Phenol **2.19** (1.30 g, 72 %) als farbloses Öl sowie das doppelt entschützte Produkt **2.20** (376 mg, 27 %, farbloses Öl).  $[\alpha]_D^{20} = -10.9$  ( $c = 1.05$  in CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 11.33$  (s, 1H; OH), 6.43 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H; H7), 6.17 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H; H5), 3.90 (s, 3H; H1), 3.85-3.79 (m, 1H; H10), 2.63 (dd,  $J = 13.1, 6.2$  Hz, 1H; H9a), 2.58 (dd,  $J = 13.1, 6.5$  Hz, 1H; H9b), 1.42-1.17 (m, 8H; H11-H14), 0.99 (s, 9H; TBS4), 0.89-0.85 (m, 12H; TBS10, H15), 0.22 (s, 3H; TBS4), 0.21 (s, 3H; TBS4), 0.00 (s, 3H; TBS10), -0.07 (s, 3H; TBS10); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 171.6$  (C2), 163.0 (C8), 156.6 (C4), 147.5 (C6), 113.1

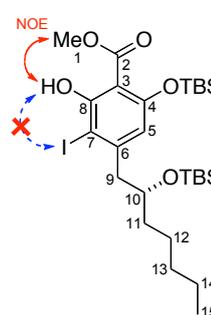


<sup>3</sup> Längere Reaktionszeiten führen zu größeren Anteilen an doppelt entschütztem Produkt **2.20**, wobei das Startmaterial (**2.75**) und **2.19** säulenchromatographisch untrennbar sind.

(C5), 111.4 (C7), 103.8 (C3), 73.3 (C10), 51.8 (C1), 44.4 (C9), 36.8 (C11), 31.9 (C13), 25.9 (TBS10), 25.7 (TBS4), 24.9 (C12), 22.6 (C14), 18.3 (TBS4), 18.1 (TBS10), 14.0 (C15), -4.2 (TBS4), -4.3 (TBS4), -4.7 (TBS10), -4.7 (TBS10); IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 2953, 2930, 2858, 1659, 1620, 1568, 1439, 1426, 1362, 1252, 1204, 1090, 832, 807, 773  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 495 (2) [ $M^+$  -CH<sub>3</sub>], 453 (100) [ $M^+$  - *t*-Bu], 421 (33), 322 (8), 215 (14), 73 (33); HRMS (ESI<sup>+</sup>) ber. für C<sub>27</sub>H<sub>50</sub>NaO<sub>5</sub>Si<sub>2</sub> [ $M^+$  + Na]: 533.3089; gef.: 533.3085; Elementaranalyse ber (%) für C<sub>27</sub>H<sub>50</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>2</sub> (510.9): C 63.48, H 9.87; gef.: C 63.47, H 9.82.

Drehwert des Enantiomers (**S**)-**2.19**:  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  = + 10.5 ( $c$  = 1.10 in CHCl<sub>3</sub>);

**Iodid<sup>4</sup> 2.21**: NIS (847 mg, 3.76 mmol) wurde zu einer Lösung von Phenol **2.19** (1.28 g, 2.51 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 mL) bei 0 °C gegeben und die Reaktionsmischung für 14 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde ges. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung (15 mL) zugesetzt mit *tert*-Butylmethylether (3x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtriert und eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (Hexan/Ethylacetat,

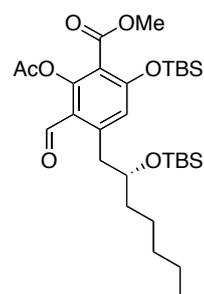


100:1→30:1) wurde Iodid **2.21** (1.54 g, 98 %) als farbloses Öl isoliert.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  = - 24.7 ( $c$  = 1.00 in CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 12.45 (s, 1H; OH), 6.35 (s, 1H; H5), 4.08-4.02 (m, 1H; H10), 3.92 (s, 3H; H1), 2.88 (dd,  $J$  = 13.0, 5.8 Hz, 1H; H9a), 2.84 (dd,  $J$  = 13.0, 7.3 Hz, 1H; H9b), 1.50-1.20 (m, 8H; H11-H14), 1.00 (s, 9H; TBS4), 0.88 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H; H15), 0.86 (s, 9H; TBS10), 0.23 (s, 3H; TBS4), 0.20 (s, 3H; TBS4), -0.02 (s, 3H; TBS10), -0.14 (s, 3H; TBS10); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 171.3 (C2), 161.5 (C8), 156.6 (C4), 149.9 (C6), 115.4 (C5), 103.9 (C3), 82.5 (C7), 71.3 (C10), 52.4 (C1), 48.9 (C9), 37.5 (C11), 32.0 (C13), 26.0 (TBS10), 25.6 (TBS4), 24.9 (C12), 22.7 (C14), 18.3 (TBS4), 18.1 (TBS10), 14.0 (C15), -4.0 (TBS4), -4.3 (TBS4), -4.4 (TBS10), -4.7 (TBS10); IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 2951, 2930, 2858, 1656, 1600, 1537, 1439, 1395, 1373, 1252, 1199, 1104, 834  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 636 (<1) [ $M^+$ ], 579 (100) [ $M^+$  - *t*-Bu], 547 (14), 420 (13), 395 (29), 261 (7), 215 (23), 159 (5), 73 (33); HRMS (ESI<sup>+</sup>) ber. für C<sub>27</sub>H<sub>49</sub>INaO<sub>5</sub>Si<sub>2</sub> [ $M^+$  + Na]: 659.2055; gef.: 659.2056.

Drehwert des Enantiomers (**S**)-**2.21**:  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  = + 28.4 ( $c$  = 1.03 in CHCl<sub>3</sub>).

<sup>4</sup> Die Regioselektivität der Iodierung wurde durch Vergleich der NMR-Daten mit **2.19** bestimmt. Bei **2.19** wird ein NOE des Phenols (OH8) mit Me1 und mit H7 beobachtet, während bei **2.21** nur ein NOE mit Me1 beobachtet wird. Im HMBC wird ein Kreuzpeak von OH8 und C7 beobachtet.

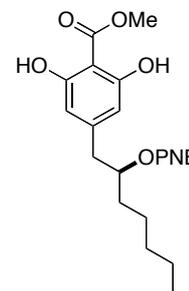
**Aldehyd 2.23:** Iodid **2.21** (475 mg, 0.746 mmol) wurde durch azeotrope Destillation mit Toluol (5.0 mL) und im Hochvakuum für 2 h getrocknet, anschließend in Et<sub>2</sub>O (7.5 mL) gelöst und die Lösung auf -78 °C gekühlt. MeLi (1.63 M in Et<sub>2</sub>O, 0.59 mL, 0.96 mmol) wurde über 3 min zugetropft, die Mischung für 15 min gerührt, auf -105 °C gekühlt und mit *t*-BuLi (1.71 M in Pentan, 1.1 mL, 1.9 mmol) über 9 min versetzt. Nach 20 min wurde der entstandenen gelben Lösung DMF (0.57 mL, 7.4 mmol) über 1 min zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde über 4 h auf -35 °C erwärmt und anschließend auf -55 °C gekühlt. Acetylchlorid (0.53 mL, 7.4 mmol) wurde zugetropft und die Mischung über 1.5 h auf -25 °C erwärmt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von wässr. pH-7-Pufferlösung abgebrochen, das Gemisch mit ges. NaCl-Lösung verdünnt und mit Ethylacetat (4x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtriert und eingengt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstands (Hexan/Ethylacetat, 20:1→6:1) lieferte Aldehyd **2.23** als schwach gelbes Öl (309 mg, 71 %).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -19.1$  (c = 1.14 in CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 10.16 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 3.91-3.80 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.14 (dd, *J* = 13.0, 4.7 Hz, 1H), 2.97 (dd, *J* = 12.9, 8.1 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.57-1.15 (m, 8H), 0.97 (s, 9H), 0.89 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.81 (s, 9H), 0.28 (s, 3H), 0.25 (s, 3H), -0.07 (s, 3H), -0.24 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 188.1, 168.7, 164.5, 157.6, 152.4, 147.2, 121.2, 120.8, 118.9, 73.1, 52.3, 41.0, 37.8, 32.0, 25.9, 25.3, 24.6, 22.6, 20.6, 18.0, 18.0, 14.0, -4.1, -4.4, -4.8, -4.9; IR (Film):  $\tilde{\nu} = 2954, 2931, 2859, 1784, 1738, 1693, 1603, 1550, 1472, 1325, 1256, 1191, 1186, 1157, 1096, 929 \text{ cm}^{-1}$ ; MS (EI): *m/z* (%): 549 (1) [*M*<sup>+</sup> - OCH<sub>3</sub>], 523 (30) [*M*<sup>+</sup> - *t*-Bu], 481 (26), 449 (100), 423 (7), 349 (7), 215 (25), 73 (45); HRMS (ESI<sup>+</sup>) ber. für C<sub>30</sub>H<sub>52</sub>NaO<sub>7</sub>Si<sub>2</sub> [*M*<sup>+</sup> + Na]: 603.3144; gef.: 603.3143; Elementaranalyse ber (%) für C<sub>30</sub>H<sub>52</sub>O<sub>7</sub>Si<sub>2</sub> (580.9): C 62.03, H 9.02; gef.: C 61.93, H 8.95.



Drehwert des Enantiomers:  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +20.8$  (c = 1.15 in CHCl<sub>3</sub>);

**Mitsunobu Inversion von 2.18:** (*p*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>3</sub>P (3.36 g, 9.19 mmol) wurde zu einer Lösung von Alkohol **2.18** (1.30 g, 4.59 mmol) und *para*-Nitrobenzoesäure (844 mg, 5.05 mmol) in THF (23 mL) bei 0 °C gegeben und für 5 min gerührt, bevor DIAD (1.75 mL, 9.09 mmol) über 4 min zugetropft wurde. Nach 5.5 h wurde die Reaktionsmischung mit Ethylacetat (200 mL) verdünnt, mit ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (4x) sowie ges. NaCl-Lösung (2x) gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtriert und eingengt. Säulenchromatographische Reinigung des

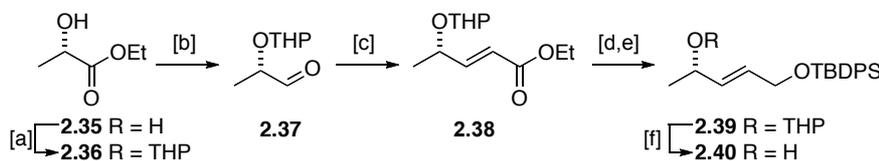
Rückstands (Hexan/Ethylacetat, 8:1) lieferte PNB-Ester **2.76** als weissen Feststoff (1.41 g). Dieser ist mit einem Nebenprodukt (10–15 %) verunreinigt. Die Abtrennung ist nach der Esterspaltung problemlos möglich.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 9.63$  (br s, 2H), 8.28 (d,  $J = 9.1$  Hz, 2H), 8.16 (d,  $J = 9.1$  Hz, 2H), 6.38 (s, 2H), 5.40–5.30 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.92 (dd,  $J = 13.6, 7.1$  Hz, 1H), 2.86 (dd,  $J = 13.6, 5.8$  Hz, 1H), 1.80–1.62 (m, 2H), 1.49–1.15 (m, 6H), 0.93–0.80 (m, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 169.7, 164.1, 160.7$  (br), 150.5, 147.2, 135.8, 130.6, 123.5, 109.3, 98.5, 75.9, 52.8, 40.7, 33.6, 31.5, 25.0, 22.5, 13.9; IR (Film):  $\tilde{\nu} = 3442, 2957, 2932, 2861, 1720, 1673, 1642, 1607, 1570, 1527, 1347, 1269, 1193, 1180, 1100, 943, 718$   $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 431 (22) [ $M^+$ ], 299 (9), 264 (76), 232 (65), 182 (24), 150 (100), 104 (22); HRMS (ESI $^+$ ) ber. für  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NNaO}_8$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 454.1472; gef.: 454.1473.



Eine Lösung von Ester **2.76** (1.40 g, 3.25 mmol) und NaOH (138 mg, 3.45 mmol) in THF (30 mL) und Methanol (30 mL) wurde für 8 h bei Raumtemperatur gerührt. Ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung (25 mL) wurde zugegeben und die Mischung auf ein kleines Volumen eingengt, mit ges. NaCl-Lösung verdünnt und mit Ethylacetat (5x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtriert und eingengt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstands (Hexan/Ethylacetat, 4:1 $\rightarrow$ 0:1) lieferte (**S**)-**2.18** (639 mg, 85 %) als weissen Feststoff. Der Enantiomerenüberschuss (ee = 98 %) wurde mittels HPLC durch Vergleich mit dem Enantiomer bestimmt (250 mm Chiralpak AD,  $\varnothing$  4.6 mm, *n*-Heptan/2-Propanol = 90:10, 0.5 mL  $\text{min}^{-1}$ , 2.5 MPa, 298 K, UV, 220 nm; (*S*)  $t_{\text{R}} = 27.60$  min, (*R*)  $t_{\text{R}} = 29.88$  min).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +15.7$  (1.00 in  $\text{CHCl}_3$ ); Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen des Enantiomers überein.

### 3.2. Fragment B

(*S,E*)-(-)-5-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)pent-3-en-2-ol (**2.40**) wurde nach einer Literaturvorschrift hergestellt [92]:



Reagenzien und Bedingungen: [a] THP, PPTS, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, quant.; [b] DIBAL-H, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C; [c] (EtO)<sub>2</sub>P(O)CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, NaH, THF, -78 °C auf RT; [d] DIBAL-H, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C; [e] TBDPSCI, Imidazol, DMF; [f] PPTS, MeOH, 50 % über 5 Stufen;

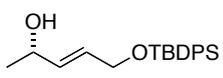
Eine Lösung von (*S*)-(-)-Milchsäureethylester (10.1 g, 85.8 mmol), Dihydropyran (15.7 mL, 172 mmol) und PPTS (2.18 g, 8.67 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) wurde für 10 h bei Raumtemperatur gerührt. Ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (100 mL) wurde zugegeben und das Gemisch mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtriert und eingengt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstands (Pentan/Et<sub>2</sub>O, 4:1) lieferte ein farbloses Öl der diastereomeren THP-Ether **2.36** (17.7 g, quant.).

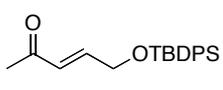
DIBAL-H (1.0 M in Hexan, 75 mL, 75 mmol) wurde über 1 h zu einer Lösung von **2.36** (13.5 g, 66.5 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (130 mL) bei -78 °C getropft. Nach 1 h wurde Methanol (8 mL) zugetropft bis die Gasentwicklung abklang. Eine Lösung von Na/K-Tartrat (112 g) in Wasser (320 mL) wurde zugegeben und die Mischung für 1 h kräftig gerührt, bis die Phasen klar und trennbar wurden. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtriert und eingengt. Der erhaltene Aldehyd **2.37** (15.7 g, farbloses Öl) wurde sofort weiter umgesetzt.

Triethylphosphonoacetat (16.0 mL, 80.0 mmol) wurde zu einer Suspension von NaH (1.85 g, 77.1 mmol) in THF (50 mL) bei -78 °C getropft und das Gemisch für 20 min bei -78 °C und 1 h bei Raumtemperatur gerührt und wieder auf -78 °C gekühlt. Eine Lösung des von Aldehyd **2.37** in THF (20 mL) wurde langsam zugetropft und die Reaktionsmischung für 30 min bei -78 °C und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Ges. NaCl-Lösung (300 mL) wurde zugesetzt und das Gemisch mit *tert*-Butylmethylether (3x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtriert und eingengt. Der erhaltene α,β-ungesättigte Ester **2.38** (19.2 g) wurde als farbloses Öl erhalten und ohne weitere Reinigung umgesetzt.

DIBAL-H (1.0 M in Hexan, 160 mL, 160 mmol) wurde über 35 min zu einer Lösung von Ester **2.38** (19.2 g) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 mL) bei -78 °C getropft. Nach 1 h wurde Methanol (10 mL) zugetropft bis die Gasentwicklung abklang. Eine Lösung von Na/K-Tartrat (157 g) in Wasser (320 mL) wurde zugegeben und die Mischung für 1 h kräftig gerührt, bis die Phasen klar und trennbar wurden. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit *tert*-Butylmethylether (400 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung (2x 300 mL) gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtriert und eingengt. Der erhaltene allylische Alkohol (15.1 g, farbloses Öl) wurde ohne weitere Reinigung umgesetzt.

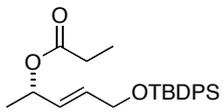
TBDPSCl (18 mL, 70 mmol) wurde zu einer Lösung dieses Alkohols und Imidazol (8.59 g, 100 mmol) in DMF (70 mL) bei 0 °C getropft und die Mischung für 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt, mit *tert*-Butylmethylether (300 mL) verdünnt und mit ges. NaCl-Lösung (4x 150 mL) gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtriert und eingengt. Der erhaltene TBDPS-geschützte Alkohol **2.39** (32.0 g, farbloses Öl) wurde ohne weitere Reinigung umgesetzt.

Eine Lösung von TBDPS-Ether **2.39** und PPTS (1.67 g, 6.65 mmol) in Methanol (135 mL) wurde bei 55 °C für 2.5 h gerührt. Wasser (100 mL) wurde zugegeben, die Mischung auf ein kleines Volumen eingengt und mit *tert*-Butylmethylether (3x 200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtriert und eingengt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstands (Hexan/Ethylacetat, 6:1→2:1) lieferte Alkohol **2.40** als farbloses Öl (11.2 g, 50 % über 5 Stufen). Der Enantiomerenüberschuss (ee = 98 %) wurde mittels HPLC durch Vergleich mit dem Racemat bestimmt (250 mm Chiralcel OD-H, Ø 4.6 mm, *n*-Heptan/2-Propanol = 99:1, 0.5 mL min<sup>-1</sup>, 2.1 MPa, 298 K, UV, 220 nm; t<sub>R</sub> = 27.72 min (minor), t<sub>R</sub> = 29.14 min (major)). [α]<sub>D</sub><sup>24</sup> = - 3.7 (c = 2.13 in CHCl<sub>3</sub>) (Lit. [92] [α]<sub>D</sub><sup>24</sup> = - 3.7 (c =  2.07 in CHCl<sub>3</sub>) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.72-7.64 (m, 4H), 7.47-7.34 (m, 6H), 5.83-5.67 (m, 2H), 4.36-4.27 (m, 1H), 4.24-4.18 (m, 2H), 1.51 (br s, 1H; OH), 1.26 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.07 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 135.6, 134.0, 133.7, 133.7, 129.6, 128.8, 127.6, 68.3, 63.8, 26.8, 23.2, 19.2; IR (Film): ν̃ = 3347 (br), 3071, 2962, 2931, 2857, 1472, 1462, 1427, 1378, 1111, 1078, 1057, 967, 739 cm<sup>-1</sup>; MS (EI): m/z (%): 283 (11) [M<sup>+</sup> -*t*-Bu], 199 (100), 139 (35), 77 (5); HRMS (ESI<sup>+</sup>) ber. für C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>NaO<sub>2</sub>Si [M<sup>+</sup> + Na]: 363.1751; gef.: 363.1748.

**(rac,E)-5-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)pent-3-en-2-ol (rac-2.40)** Für die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses wurde eine racemische Probe durch Oxidation und Reduktion von **2.40** hergestellt: **2.77**: Dess–Martin-Periodinan (379 mg, 0.894 mmol) wurde zu einer Lösung von **2.40** (255 mg, 0.749 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7.5 mL) gegeben und das Gemisch für 45 min bei Raumtemperatur gerührt, mit einer Mischung von ges. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>- und ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (1:1, 6 mL) versetzt mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtriert und eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (Hexan/Ethylacetat, 10:1) wurde Keton **2.77** als farbloses Öl isoliert (207 mg, 82 %). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.72-7.61 (m, 4H), 7.49-7.34 (m, 6H), 6.80 (dt, *J* = 15.7, 3.5 Hz, 1H),  6.49 (dt, *J* = 15.8, 2.2 Hz, 1H), 4.38 (dd, *J* = 3.5, 2.7 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.09 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 198.4, 145.7, 135.4, 133.0, 129.9, 128.9, 127.8, 62.9, 27.3, 26.8, 19.2; IR (Film): ν̄ = 2956, 2931, 2858, 1699, 1674, 1635, 1428, 1357, 1253, 1127, 1113, 963, 821, 741 cm<sup>-1</sup>; MS (EI): *m/z* (%): 338 (6) [*M*<sup>+</sup>], 281 (100) [*M*<sup>+</sup> - *t*-Bu], 203 (76), 139 (49); HRMS (ESI<sup>+</sup>) ber. für C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>NaO<sub>2</sub>Si [*M*<sup>+</sup> + Na]: 361.1594; gef.: 361.1592.

**(rac)-2.40**: NaBH<sub>4</sub> (23.0 mg, 0.608 mmol) wurde zu einer Lösung von Keton **2.77** (207 mg, 0.612 mmol) und CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O (288 mg, 0.757 mmol) in Methanol (5.0 mL) bei 0 °C gegeben und diese für 30 min gerührt. Ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung wurde zugegeben, die Mischung auf ein kleines Volumen eingengt, und mit *tert*-Butylmethylether (3x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtriert und eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (Hexan/Ethylacetat, 4:1) wurde **(rac)-2.40** (192 mg, 71 %) als farbloses Öl erhalten. Die analytischen Daten stimmen mit **(S)-2.40** überein.

**(S,E)-(-)-5-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)pent-3-en-2-ylpropionat**

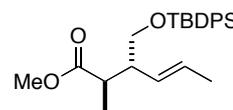
**(2.41)**: Eine Lösung von Propionylchlorid (5.7 mL, 66 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) wurde zu einer Lösung von Alkohol **2.40** (11.2 g, 33.0 mmol)  und Pyridin (13.5 mL, 167 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60 mL) bei -20 °C getropft und die Mischung für 45 min gerührt. Ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung wurde zugesetzt und die Reaktionsmischung mit *tert*-Butylmethylether (600 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (2x 200 mL) sowie ges. NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtriert und eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (Hexan/Ethylacetat, 10:1) wurde Ester **2.41** als farbloses Öl

isoliert (12.8 g, 98 %). Der Enantiomerenüberschuss (ee = 98 %) wurde mittels HPLC durch Vergleich mit dem Racemat bestimmt (250 mm Chiralcel OD-H, Ø 4.6 mm, *n*-Heptan/2-Propanol = 99:1, 0.5 mL min<sup>-1</sup>, 2.1 MPa, 298 K, UV, 220 nm; t<sub>R</sub> = 8.27 min (major), t<sub>R</sub> = 8.62 min (minor)); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -35.0 (c = 1.025 in CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.71-7.64 (m, 4H), 7.48-7.34 (m, 6H), 5.83-5.71 (m, 2H), 5.45-5.33 (m, 1H), 4.26-4.15 (m, 2H), 2.42 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.30 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.15 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.07 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 173.7, 135.5, 133.6, 130.7, 129.6, 129.4, 127.6, 70.2, 63.5, 27.9, 26.8, 20.3, 19.2, 9.1; IR (Film): ν̄ = 3071, 2932, 2891, 2858, 1733, 1472, 1462, 1427, 1185, 1110, 1037, 964, 822, 739 cm<sup>-1</sup>; MS (EI): *m/z* (%): 339 (2) [*M*<sup>+</sup> - *t*-Bu], 255 (100), 199 (69), 183 (9), 135 (6), 57 (11); HRMS (ESI<sup>+</sup>) ber. für C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>NaO<sub>3</sub>Si [*M*<sup>+</sup> + Na]: 419.2013; gef.: 419.2014; Elementaranalyse ber. (%) für C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub>Si (396.6): C 72.68, H 8.13; gef.: C 72.49, H 8.06. Eine racemische Probe wurde analog hergestellt.

**(2*R*,3*R*,*E*)-3-((*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)methyl)-2-methylhex-4-ensäuremethylester**

**(2.42):** Eine Lösung von KHMDS (0.5 M in Toluol, 4.1 mL, 2.1 mmol)

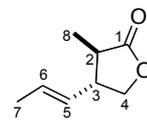
wurde über 5 min mittels Spritzenpumpe zu einer Lösung von **2.41** (537 g, 1.38 mmol) in Toluol (5.5 mL) bei -78 °C getropft und das



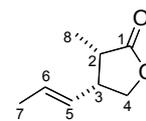
Gemisch für 30 min gerührt. Danach wurde TMSCl (0.350 μL, 2.77 mmol) über 2 min zugetropft und die Mischung für 5 min bei -78 °C und 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit Salzsäure (2 M) ein pH von 1 eingestellt und das Gemisch mit Ethylacetat (4x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtriert und eingeeengt. Die erhaltene Carbonsäure (900 mg, gelbes Öl) wurde in Methanol (5.0 mL) gelöst, mit TMSCHN<sub>2</sub> (2 M in Et<sub>2</sub>O, 2 mL, 4 mmol) versetzt und für 30 min gerührt. Überschüssiges TMSCHN<sub>2</sub> wurde durch die Zugabe weniger Tropfen Essigsäure zerstört und das Gemisch eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (Hexan/Ethylacetat, 60:1→20:1) wurde Ester **2.42** (476 mg, 77 %, farbloses Öl) als Mischung von Diastereomeren isoliert und als solche verwendet. Das Diastereomerenverhältnis (dr (**2*R*:2*S***) = 10.2:1.0) wurde mittels HPLC bestimmt (50 mm Zorbax XDB, Ø 1.8 mm, Methanol/H<sub>2</sub>O = 80:20, 1.0 mL min<sup>-1</sup>, 15.7 MPa, 308 K, UV, 220 nm; t<sub>R</sub> (minor) = 16.55 min, t<sub>R</sub> (major) = 17.57 min). Der Enantiomerenüberschuss (ee = 91 %) wurde mittels GC der Lactone **2.43** nach TBDPS-Entschützung bestimmt (siehe unten). **Hauptkomponente (2*R*, *anti*):** <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.70-7.62

(m, 4H), 7.47-7.33 (m, 6H), 5.47 (dq,  $J = 15.6, 6.3$  Hz, 1H), 5.24 (ddq,  $J = 15.1, 9.0, 1.5$  Hz, 1H), 3.69-3.50 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.80 (pent,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 2.69-2.55 (m, 1H), 1.65 (dd,  $J = 6.4, 1.5$  Hz, 3H), 1.09-1.01 (m, 12H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 176.7, 135.6, 133.7, 133.7, 129.6, 128.6, 128.4, 127.6, 65.4, 51.4, 47.5, 39.8, 26.8, 19.3, 18.1, 13.3$ ; **Nebenkompente, (2S, syn)** charakteristische Signale:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.79$  (pent,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 2.45-2.32 (m, 1H), 1.12 (d,  $J = 7.2, 3\text{H}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 135.6, 129.6, 127.8, 64.9, 51.2, 48.5, 40.3, 18.0, 14.8$ ; IR (Film):  $\tilde{\nu} = 3073, 2931, 2857, 1736, 1472, 1459, 1428, 1192, 1105, 1047, 967, 822, 739$   $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 379 (5) [ $M^+ - \text{CH}_3\text{O}$ ], 353 (100) [ $M^+ - t\text{-Bu}$ ], 213 (98), 183 (22), 135 (12); HRMS (ESI $^+$ ) ber. für  $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{NaO}_3\text{Si}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 433.2169; gef.: 433.2165; Elementaranalyse ber. (%) für  $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{Si}$  (410.6): C 73.13, H 8.35; gef.: C 73.06, H 8.30.

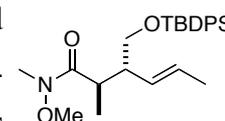
**(3R,4R)-3-Methyl-4-((E)-prop-1-enyl)dihydrofuran-2(3H)-on (2.43)**: TBAF (1 M in THF, 55  $\mu\text{L}$ , 55  $\mu\text{mol}$ ) wurde zu einer Lösung von Ester **2.42** (dr *anti:syn* = 10.2:1.0, 22.4 mg, 54.6  $\mu\text{mol}$ ) in THF (0.55 mL) bei 0 °C getropft und die Lösung für 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung wurde zugegeben und das Gemisch mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtriert und eingeeengt (20 °C, 250 mbar). Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (Pentan/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 4:1) wurden *syn*- und *anti*-Lacton **2.43** als Mischung von Diastereomeren erhalten, welche mit TBDPSOH verunreinigt war. Säulenchromatographische Trennung der Diastereomere ist möglich (Pentan/ $\text{Et}_2\text{O}$ : 10:1 $\rightarrow$ 6:1), für die Bestimmung des Enantiomerenüberschusses jedoch nicht notwendig. Der Enantiomerenüberschuss (ee (*anti*) = 91 %; ee (*syn*) = 91 %) wurde mittels GC durch Vergleich mit dem Racemat bestimmt. (29.5 m BGB-176 / SE-52; 0.6 bar  $\text{H}_2$ ;  $T_{\text{Injektor}} = 220$  °C, T: 15 min 120 °C, 8 °C  $\text{min}^{-1}$  240 °C; FID; *anti*:  $t_{\text{R}}$  (major) = 7.31 min,  $t_{\text{R}}$  (minor) = 8.70 min; *syn*:  $t_{\text{R}}$  (major) = 10.01 min,  $t_{\text{R}}$  (minor) = 10.56 min). **Hauptisomer (anti)**:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 5.70$ -5.60 (m, 1H; H6), 5.29 (ddq,  $J = 15.2, 8.2, 1.6$  Hz, 1H; H5), 4.32 (dd,  $J = 8.8, 8.1$  Hz, 1H; H4a), 3.84 (dd,  $J = 10.4, 9.1$  Hz, 1H; H4b), 2.67 (tt,  $J = 10.7, 8.3$  Hz, 1H; H3), 2.28 (dq,  $J = 11.5, 7.0$  Hz, 1H; H2), 1.71 (dd,  $J = 6.4, 1.6$  Hz, 3H; H7), 1.21 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H; H8);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 179.2$  (C1), 129.9 (C6), 127.6 (C5), 70.4 (C4), 48.0 (C3), 40.4 (C2), 17.9 (C7), 12.8 (C8); MS (GC-EI):  $m/z$  (%): 140 (10) [ $M^+$ ], 82 (100), 67 (57); HRMS (EI) ber. für  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_2$  [ $M^+$ ]: 140.0837; gef.: 140.0839;



**Nebenisomer (syn):**  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 5.66\text{-}5.54$  (m, 1H; H6), 5.34 (ddq,  $J = 15.2, 9.2, 1.6$  Hz, 1H; H5), 4.32 (dd,  $J = 8.8, 6.3$  Hz, 1H; H4a), 4.08 (dd,  $J = 9.1, 4.3$  Hz, 1H; H4b), 3.15-3.05 (m, 1H; H3), 2.68 (pent,  $J = 7.6$  Hz, 1H; H2), 1.71 (dd,  $J = 6.4, 1.6$  Hz, 3H; H7), 1.36 (d,  $J = 7.6$  Hz, 3H; H8);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 179.7$  (C1), 129.5 (C6), 126.2 (C5), 71.3 (C4), 43.2 (C3), 38.2 (C2), 17.9 (C7), 10.8 (C8). Eine racemische Probe wurde auf analoge Weise hergestellt.

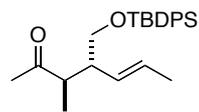


**Weinreb-Amid (2R)-2.45:** *N,O*-Dimethylhydroxylamin Hydrochlorid (156 mg, 1.60 mmol) wurde vor der Verwendung für 1 h im Hochvakuum getrocknet. Eine Lösung von Ester **2.42** (435 mg, 1.06 mmol) in THF (7.0 mL) wurde zugegeben und die Mischung wurde auf  $-18\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt. Eine Lösung von *i*-PrMgCl (2 M in THF, 1.6 mL, 3.2 mmol) wurde über 4 min zugetropft und die Mischung für 2 h bei  $-18\text{ }^\circ\text{C}$  gerührt. Ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung und ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung wurden zugegeben und das Gemisch mit Ethylacetat (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtriert und eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Trennung der Diastereomere (Hexan/Ethylacetat, 30:1→4:1) wurden **(2R)-2.45** (365 mg, 78 %) und **(2S)-2.45** (11.5 mg, 3 %) als farblose Öle erhalten. **(2R)-2.45 (anti):**  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +24.2$  ( $c = 1.13$  in  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.71\text{-}7.60$  (m, 4H), 7.47-7.31 (m, 6H), 5.49 (dq,  $J = 15.2, 6.2$  Hz, 1H), 5.36 (ddd,  $J = 15.3, 9.1, 1.4$  Hz, 1H), 3.68-3.58 (m, 5H), 3.25-3.06 (br s, 4H); 2.65-2.52 (m, 1H), 1.67 (dd,  $J = 5.2, 1.4$  Hz, 3H), 1.10-1.00 (m, 12H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 177.5$  (br), 135.7, 135.6, 133.9, 133.8, 129.9, 129.5, 129.5, 127.8, 127.5, 127.5, 65.9, 61.3, 47.4, 35.3, 32.3 (br), 26.9, 19.3, 18.1, 14.8; IR (Film):  $\tilde{\nu} = 2961, 2932, 2857, 1660, 1472, 1461, 1427, 1383, 1176, 1105, 997, 823, 739\text{ cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 424 (<1) [ $M^+ - \text{CH}_3$ ], 382 (100) [ $M^+ - t\text{-Bu}$ ], 379 (9) [ $M^+ - \text{MeONMe}$ ], 213 (12), 135 (21); HRMS (ESI<sup>+</sup>) ber. für  $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{NNaO}_3\text{Si}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 462.2435; gef.: 462.2433; Elementaranalyse ber. (%) für  $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{NO}_3\text{Si}$  (439.7): C 71.03, H 8.48; gef.: C 70.88, H 8.43. **(2S)-2.45 (syn):**  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.73\text{-}7.58$  (m, 4H), 7.48-7.31 (m, 6H), 5.61-5.38 (m, 2H), 3.80-3.67 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.87-3.18 (m, 1H), 3.15 (br s, 3H), 2.43-2.28 (m, 1H), 1.66-1.62 (m, 3H), 1.10-1.05 (m, 12H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 135.6, 133.8, 131.0, 129.6, 127.6, 127.0, 64.9, 61.3, 48.2, 35.7, 32.2, 26.9, 19.4, 18.0, 15.3$ .

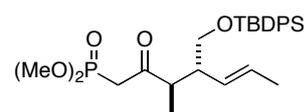


**(3*R*,4*R*,*E*)-(+)-4-((*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)methyl)-3-methylhept-5-en-2-on (2.46):**

MeMgBr (3.0 M in Et<sub>2</sub>O, 0.71 mL, 2.1 mmol) wurde über 30 min mittels Spritzenpumpe zu einer Lösung von Weinrebamid (**2*R***)-**2.45** (312 mg, 0.710 mmol) in THF (3.6 mL) bei -18 °C getropft und die Reaktionsmischung anschließend über 3 h auf 0 °C erwärmt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung abgebrochen und das Gemisch mit *tert*-Butylmethylether (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtriert und eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (Hexan/Ethylacetat, 6:1) wurde Methylketon **2.46** als farbloses Öl isoliert (259 mg, 93 %).  $[\alpha]_D^{20} = +0.1$  (c = 1.05 in CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.68-7.60 (m, 4H), 7.46-7.34 (m, 6H), 5.42 (dq, *J* = 15.3, 6.4, 0.6 Hz, 1H), 5.15 (ddq, *J* = 15.2, 9.1, 1.6 Hz, 1H), 3.61 (dd, *J* = 10.2, 5.4 Hz, 1H), 3.54 (dd, *J* = 10.1, 7.3 Hz, 1H), 2.84 (pent, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.66-2.56 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.61 (dd, *J* = 6.4, 1.6 Hz, 3H), 1.06 (s, 9H), 0.96 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 212.2, 135.6, 135.6, 133.6, 133.6, 129.7, 128.4, 128.2, 127.7, 65.6, 47.3, 46.9, 28.7, 26.9, 19.3, 18.1, 12.2; IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 2961, 2932, 2857, 1660, 1472, 1461, 1427, 1383, 1176, 1105, 997, 823, 739 cm<sup>-1</sup>; MS (EI): *m/z* (%): 337 (69) [*M*<sup>+</sup> - *t*-Bu], 265 (9), 253 (15), 199 (100), 183 (29), 139 (31), 123 (11); HRMS (ESI<sup>+</sup>) ber. für C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>NaO<sub>2</sub>Si [*M*<sup>+</sup> + Na]: 417.2220; gef.: 417.2221; Elementaranalyse ber. (%) für C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>O<sub>2</sub>Si (394.6): C 76.09, H 8.68; gef.: C 76.15, H 8.73.

**Phosphonat 2.44:** *n*-BuLi (1.6 M in Hexan, 0.52 mL, 0.83 mmol)

wurde zu einer Lösung von destilliertem Methylphosphonsäuredimethylester (95 μL, 0.89 mmol) in THF (1.7 mL) bei -78 °C getropft und für 1 h gerührt. Eine Lösung von Ester **2.42** (dr = 10.2:1.0, 114 mg, 0.278 mmol) in THF (1.0 mL) wurde zugetropft und die Mischung über 10 h auf Raumtemperatur erwärmt. Ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung wurde zugetropft und die Mischung mit Ethylacetat (4x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtriert und eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (Hexan/Ethylacetat, 1.5:1→0:1) wurde Phosphonat **2.44** als untrennbare Mischung von Diastereomeren isoliert und als solche verwendet (110 mg, 80 %; farbloses Öl). **Hauptisomer (anti):** <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.67-7.61 (m, 4H), 7.47-7.34 (m, 6H), 5.48-5.32 (m, 1H), 5.12 (ddd, *J* = 15.3, 9.1, 1.6 Hz, 1H), 3.74 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>(HP)</sub> = 11.1 Hz, 3H; CH<sub>3</sub>O), 3.72 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>(HP)</sub> = 11.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>O), 3.64-3.51 (m, 2H), 3.21 (*A*-Teil eines ABX-Systems (A, B = <sup>1</sup>H, X =

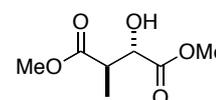


$^{31}\text{P}$ ),  $^2J_{(\text{AX})} = 22.2$  Hz,  $^2J_{(\text{AB})} = 14.3$  Hz, 1H), 3.04 (pent  $J = 6.7$  Hz, 1H), 2.97 (*B*-Teil eines *ABX*-Systems (A, B =  $^1\text{H}$ , X =  $^{31}\text{P}$ ),  $^2J_{(\text{AX})} = 22.3$  Hz,  $^2J_{(\text{AB})} = 14.3$  Hz, 1H), 2.62-2.53 (m, 1H), 1.60 (dd,  $J = 6.3, 1.5$  Hz, 3H), 1.06 (s, 9H), 0.99 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 205.2$  ( $^2J_{(\text{PC})} = 7$  Hz), 135.6, 135.6, 133.5, 133.4, 129.7, 128.8, 127.7, 127.7, 127.7, 65.3, 52.9 ( $^2J_{(\text{PC})} = 7$  Hz), 52.8 ( $^2J_{(\text{PC})} = 7$  Hz), 47.5 ( $^3J_{(\text{PC})} = 2$  Hz), 46.9, 40.0 ( $^1J_{(\text{PC})} = 130$  Hz), 26.9, 19.2, 18.0, 11.8;  $^{31}\text{P}$  NMR (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{H}_3\text{PO}_4$ ):  $\delta = 24.0$ ; **Nebenisomer (*syn*)** charakteristische Signale:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.24$  (*A*-Teil eines *ABX*-Systems (A, B =  $^1\text{H}$ , X =  $^{31}\text{P}$ )  $^2J_{(\text{AX})} = 22.2$ ,  $^2J_{(\text{AB})} = 14.1$  Hz, 1H), 2.47-2.33 (m, 1H), 1.62 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 1.05 (s, 9H); IR (Film):  $\tilde{\nu} = 2955, 2932, 2856, 1711, 1472, 1428, 1258, 1184, 1106, 1029, 967, 823, 806$   $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 445 (100) [ $M^+ - t\text{-Bu}$ ], 367 (99), 305 (15), 199 (14), 135 (14); HRMS (ESI $^+$ ) ber. für  $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{NaO}_5\text{PSi}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 525.2197; gef.: 525.2190.

### 3.3. Fragment C

#### 3.3.1. (*R*)- und (*S*)- 2-Formyl-2-methylbuttersäuremethylester (2.57)

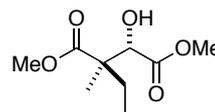
#### (2*S*,3*R*)-2-Hydroxy-3-methylbernsteinsäuredimethylester (2.54)



wurde nach einer Literaturvorschrift hergestellt [112]: Eine Lösung von L-Äpfelsäuredimethylester (2.53) (4.03 g, 24.9 mmol) in THF (5.0 mL) wurde über 3 min zu einer Lösung von LDA [ $n\text{-BuLi}$  (1.6 M in Hexan, 34 mL, 54 mmol), Diisopropylamin (7.8 mL, 55 mmol) in THF (95 mL)] bei  $-71$  °C interner Temperatur getropft. Nach 1 h wurde Methyljodid (4.2 mL, 68 mmol) zugeotropft und die Reaktionsmischung für 18 h bei  $-78$  °C gerührt. Ein Gemisch aus Essigsäure (5.2 mL) in  $\text{Et}_2\text{O}$  (8.0 mL) wurde zugeotropft und das Gemisch mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (400 mL) verdünnt. Die organische Phase wurde mit Wasser (50 mL), ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (50 mL), sowie ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung (50 mL) gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtriert und eingengt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstands (Pentan/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 2:1 $\rightarrow$ 1:1) lieferte Ester 2.54 (2.20 g, 50 %) als farbloses Öl. Das Diastereomerenverhältnis (dr: *anti*:*syn* = 91:9) wurde durch  $^1\text{H}$  NMR bestimmt. **Hauptisomer (3*R*, *anti*)**:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.27$  (dd,  $J = 6.4, 3.7$  Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.15 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H; *OH*), 3.03 (qd,  $J = 7.2, 3.7$  Hz, 1H), 1.30 (d,  $J = 7.3$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 173.7, 173.4, 72.4, 52.7, 52.0, 43.1, 13.1$ ; **Nebenisomer (3*S*, *syn*)** charakteristische Signale:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.62$  (dd,  $J = 5.4, 3.6$  Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.73 (s, 3H),

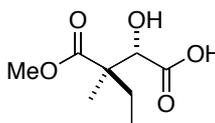
2.93 (qd,  $J = 7.2, 3.7$  Hz, 1H), 1.16 (d,  $J = 7.3$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 71.4, 52.8, 52.2, 42.9$ ; IR (Film):  $\nu = 3496$  (br), 2987, 2956, 1729, 1453, 1437, 1202, 1138, 1101, 1067, 1005  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 145 (6) [ $M^+ - \text{OMe}$ ], 117 (100), 85 (88), 57 (61); HRMS (CI) ber. für  $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{O}_5$  [ $M^+ + \text{H}$ ]: 177.0763; gef.: 177.0762. Die analytischen Daten stimmen mit den bereits publizierten überein [112].

**(2*S*,3*R*)-2-Hydroxy-3-ethyl-3-methylbernsteinsäuredimethylester**



**(2.55)** wurde nach einer Literaturvorschrift hergestellt [112]: Eine Lösung von **2.54** (1.79 g, 10.1 mmol) in THF (5.0 mL) wurde über 5 min zu einer Lösung von LDA [ $n\text{-BuLi}$  (1.6 M in Hexan, 14 mL, 22 mmol), Diisopropylamin (3.2 mL, 23 mmol) in THF (50 mL)] bei  $-74$  °C interner Temperatur getropft. Nach 1 h wurde Ethyliodid (2.4 mL, 30 mmol) über 1 min zugetropft und die Reaktionsmischung für 23 h bei  $-78$  °C gerührt. Ein Gemisch aus Essigsäure (2.6 mL) in  $\text{Et}_2\text{O}$  (2.5 mL) wurde zugetropft und das Gemisch mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (350 mL) verdünnt. Die organische Phase wurde mit Wasser (30 mL), ges.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (25 mL), ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (25 mL) sowie ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung (25 mL) gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtriert und eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstands (Pentan/ $\text{Et}_2\text{O}$ , 2:1) lieferte Ester **2.55** (413 mg, 21 %) als farbloses Öl. Das Diastereomerenverhältnis (dr *anti:syn* = 95:5) wurde durch  $^1\text{H}$  NMR bestimmt. **Hauptisomer (3*R*, anti)**:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.28$  (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.35 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, OH), 1.84 (dq,  $J = 14.3, 7.3$  Hz, 1H), 1.59 (dq,  $J = 14.2, 7.4$  Hz, 1H), 1.14 (s, 3H), 0.87 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 175.3, 173.3, 75.7, 52.4, 52.1, 50.6, 28.3, 16.7, 8.7$ ; **Nebenisomer (3*S*, syn)** charakteristische Signale:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.46$  (d,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 1.04 (s, 3H); IR (Film):  $\tilde{\nu} = 3508$  (br), 2955, 2881, 1729, 1453, 1436, 1386, 1232, 1157, 1133, 1091, 980  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 173 (3) [ $M^+ - \text{OMe}$ ], 145 (80) [ $M^+ - \text{CO}_2\text{Me}$ ], 127 (23), 113 (78), 101 (67), 85 (29), 59 (75), 43 (100); HRMS (CI) ber. für  $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{O}_5$  [ $M^+ + \text{H}$ ]: 205.1076; gef.: 205.1075. Die analytischen Daten stimmen mit den bereits publizierten überein [112].

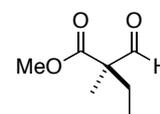
**(2*S*,3*R*)-2-Hydroxy-3-ethyl-3-methylbernsteinsäure-4-methylester**



**(2.56)**: Eine Mischung von Diester **2.55** (393 mg, 1.92 mmol) und KOH (238 mg, 4.24 mmol) wurde in einer Mischung aus Methanol und Wasser (9:1, 3.8 mL) für 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit

Wasser (30 mL) und Et<sub>2</sub>O (30 mL) verdünnt, mit Salzsäure (2 M, 4 mL) auf pH = 1 angesäuert und die wässrige Phase mit Et<sub>2</sub>O (3x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtriert und eingengt. Hydroxysäure **2.56** wurde als farbloses Öl (361 mg, 99 %) isoliert und ohne weitere Reinigung verwendet. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.38 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 1.86 (dq, *J* = 14.3, 7.3 Hz, 1H), 1.69 (dq, *J* = 14.2, 7.3 Hz, 1H), 1.21 (s, 3H), 0.87 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 176.3, 176.0, 74.9, 52.3, 50.8, 28.4, 16.8, 8.7; IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 3460 (br), 2977, 2881, 1714, 1459, 1436, 1386, 1335, 1238, 1158, 1134, 1086 cm<sup>-1</sup>; MS (EI): *m/z* (%): 159 (11) [*M*<sup>+</sup> - OMe], 145 (62), 128 (17), 116 (65), 113 (100), 101 (62), 59 (85); HRMS (ESI<sup>+</sup>) ber. für C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>NaO<sub>5</sub> [*M*<sup>+</sup> + Na]: 213.0733; gef.: 213.0733.

**(R)-2-Formyl-2-methylbuttersäuremethylester ((R)-2.57)**: Eine Lösung von **2.56** (250 mg, 1.31 mmol) und Et<sub>3</sub>N (92 μL, 0.66 mmol) wurde in einem wassergekühlten Gefäß unter permanenter Rührung für 2.5 h elektrolysiert

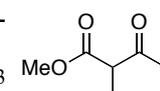


(Stromquelle: Laboratory Power Supply PS-2403-D (*Voltcraft*); Elektroden: Platinblech, 2 x 2 cm<sup>2</sup> Oberfläche, 0.5 cm Abstand, Ausgangsspannung 24 V). Die Stromdichte fiel dabei von 0.38 mA auf 0.07 mA. Die gelbliche Reaktionslösung wurde eingengt und der Rückstand säulenchromatographisch (Hexan/Ethylacetat, 4:1) gereinigt. **(R)-2.57** wurde als farbloses Öl isoliert (104 mg, 55 %).  $[\alpha]_D^{20}$  = -3.4 (c = 1.84 in CHCl<sub>3</sub>) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 9.70 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 1.94 (dq, *J* = 14.3, 7.4 Hz, 1H), 1.77 (dq, *J* = 14.3, 7.4 Hz, 1H), 1.28 (s, 3H), 0.88 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 199.7, 172.7, 58.1, 52.3, 27.4, 16.2, 8.6; IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 2974, 2881, 2840, 1744, 1721, 1459, 1435, 1245, 1149, 1132 cm<sup>-1</sup>; MS (GC-EI): *m/z* (%): 116 (49), 113 (19), 101 (100), 84 (42), 73 (24), 69 (64), 59 (50); HRMS (CI) ber. für C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>O<sub>3</sub> [*M*<sup>+</sup> + H]: 145.0865; gef.: 145.0865.

Das Enantiomer **(S)-2.57** wurde ausgehend von D-Äpfelsäuredimethylester in vergleichbaren Ausbeuten hergestellt. Drehwert von **(S)-2.57**:  $[\alpha]_D^{20}$  = +2.8 (c = 1.75 in CHCl<sub>3</sub>).

### 3.3.2. Fragment C für die Kreuzmetathese

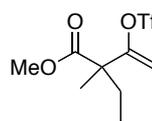
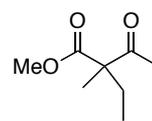
**2-Methylacetessigsäuremethylester**: Eine Suspension von Acetessigsäuremethylester (5.0 mL, 47 mmol), Methyljodid (3.2 mL, 51 mmol) und K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7.1 g, 51 mmol) in Methanol (50 mL) wurde für 2.5 h auf Rückfluss erhitzt.



Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser verdünnt, auf ein kleines Volumen eingeeengt, und mit *tert*-Butylmethylether extrahiert (3x 200 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Salzsäure (2 M) sowie ges. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtriert und eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (Hexan/*tert*-Butylmethylether, 10:1) wurde 2-Methylacetessigsäuremethylester (1.9 g, 31%) als farbloses Öl erhalten. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.74 (s, 3H), 3.51 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.35 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H); MS (GC-EI): *m/z* (%): 130 (3) [*M*<sup>+</sup>], 99 (10), 88 (50), 57 (26), 43 (100); HRMS (EI) ber. für C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub> [*M*<sup>+</sup>]: 130.0630; gef.: 130.0630. Die analytischen Daten stimmen mit den bereits publizierten überein [105].

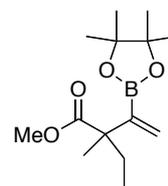
**2-Ethyl-2-methylacetessigsäuremethylester (2.47):** Eine Lösung von 2-Methylacetessigsäuremethylester (1.74 g, 13.4 mmol) in THF (15 mL) wurde zu einer Suspension von NaH (387 mg, 16.1 mmol) in THF (20 mL) bei 0 °C über 25 min zugetropft und danach für 40 min gerührt. Eine Lösung von Ethyliodid (3.3 mL, 41 mmol) in THF (5.0 mL) wurde zugegeben und die Mischung für 21 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit ges. NaCl-Lösung verdünnt und mit Et<sub>2</sub>O (3x 80 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtriert und eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstands (Pentan/Et<sub>2</sub>O, 15:1) lieferte **2.47** als farbloses Öl (973 mg, 46 %). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.73 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.86-1.76 (m, 1H), 1.32 (s, 3H), 0.83 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 205.7, 173.6, 60.1, 52.3, 27.8, 26.2, 18.3, 8.6; MS (GC-EI): *m/z* (%): 130 (3) [*M*<sup>+</sup>], 99 (10), 88 (50), 57 (26), 43 (100); HRMS (EI) ber. für C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub> [*M*<sup>+</sup>]: 158.0943; gef.: 158.0942.

**Verbindung 2.48:** KHMDS (0.5 M in Toluol, 1.8 mL, 0.90 mmol) wurde zu einer Lösung von **2.47** (109 mg, 0.789 mmol) und *N*-(5-Chlor-2-pyridyl)-bis(trifluormethansulfonamid) (411 mg, 1.05 mmol) in THF (4.7 mL) bei -78 °C getropft und die Lösung für 2 h gerührt. Ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung wurde zugesetzt und das Gemisch mit *tert*-Butylmethylether extrahiert, die organische Phase mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtriert und eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstands (Pentan/Et<sub>2</sub>O, 8:1) konnte verbleibendes Comins-Reagenz nicht vollständig abtrennen. Die Mischung wurde ohne weitere Reinigung umgesetzt (251 mg, > 100 %, enthält 50 mol% Comins-Reagenz bestimmt durch <sup>1</sup>H NMR). <sup>1</sup>H NMR



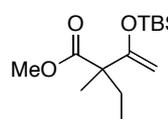
(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 5.31 (d,  $J$  = 4.5 Hz, 1H), 5.12 (d,  $J$  = 4.5 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 1.91 (dq,  $J$  = 14.3, 7.4 Hz, 1H), 1.81 (dq,  $J$  = 14.1, 7.4 Hz, 1H), 1.38 (s, 3H), 0.90 (s, 3H); MS (EI):  $m/z$  (%): 259 (<1) [ $M^+$  - MeO], 231 (1) [ $M^+$  - CO<sub>2</sub>Me], 157 (100) [ $M^+$  - Tf], 129 (11), 81 (37), 41 (25); HRMS (ESI<sup>+</sup>) ber. für C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>NaO<sub>5</sub>S [ $M^+$  + Na]: 313.0328; gef.: 313.0325.

**Verbindung 2.49:** Eine Mischung von **2.48** (54.7 mg, 0.188 mmol, verunreinigt mit 50 mol% Comins-Reagenz), Bis(pinakolato)diboran (51.7 mg, 0.204 mmol), Kaliumphenolat (37.0 mg, 0.280 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(Cl)<sub>2</sub> (12.4 mg, 17.7  $\mu$ mol) und PPh<sub>3</sub> (9.7 mg, 37  $\mu$ mol) in Toluol (1.0 mL) wurde



für 17 h auf 60 °C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser verdünnt, mit *tert*-Butylmethylether extrahiert und die organische Phase mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtriert und eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (Hexan/Ethylacetat, 10:1) wurde Boronsäureester **2.49** (20.1 mg, 40 % über 2 Stufen) als farbloses Öl isoliert. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 5.90 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 5.61 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 1.82 (q,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 1.27 (s, 3H), 1.23 (s, 12H), 0.78 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)<sup>5</sup>:  $\delta$  = 177.4, 126.7, 83.3, 51.6, 50.3, 29.6, 24.7, 21.9, 8.9.

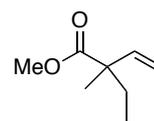
**Verbindung 2.50:** TBSOTf (0.19 mL, 0.83 mmol) wurde zu einer Lösung von **2.47** (120 mg, 0.759 mmol) und Et<sub>3</sub>N (0.16 mL, 1.1 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.8 mL) bei 0 °C getropft und die Lösung für 1 h bei 0 °C sowie 1 h bei



Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung verdünnt, mit *tert*-Butylmethylether extrahiert und die organische Phase mit ges. NH<sub>4</sub>Cl- sowie ges. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtriert und eingengt. TBS-Ether **2.50** (293 mg, 97 %) wurde als farbloses Öl erhalten welches mit TBSOH sowie verbleibendem Startmaterial verunreinigt war (20 mol%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 4.15 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 4.12 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 1.77 (q,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 1.26 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.82 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3H), 0.17 (s, 6H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 175.6, 160.5, 88.0, 52.7, 51.7, 28.2, 25.5, 20.2, 18.0, 8.7, -5.0, -5.1; IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 2591, 2933, 2860, 1741, 1626, 1463, 1257, 1123, 1027, 829 cm<sup>-1</sup>; MS (EI):  $m/z$  (%): 257 (2) [ $M^+$  - CH<sub>3</sub>], 215 (100) [ $M^+$  - *t*-Bu], 187 (26), 89 (43), 73 (22), 59 (13), 41 (9); HRMS (ESI<sup>+</sup>) ber. für C<sub>14</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>NaSi [ $M^+$ ]: 295.1700; gef.: 295.1698.

<sup>5</sup> Auf Grund der B-C-Kopplung wird ein Signal nicht beobachtet.

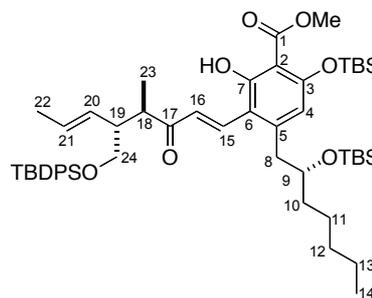
**2-Ethyl-2-methyl-3-butensäuremethylester (2.51):** KHMDS (0.5 M in Toluol, 6.0 mL, 3.0 mmol) wurde zu einer Lösung von **2.47** (390 mg, 2.47 mmol) und *N*-(5-Chlor-2-pyridyl)-bis-(trifluormethansulfonamid) (1.26 g, 3.21 mmol) in THF (12 mL) bei -78 °C über 5 min getropft und die Lösung für 2 h gerührt. Ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung wurde zugesetzt und das Gemisch mit *tert*-Butylmethylether extrahiert, die organische Phase mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtriert und eingengt. Triflat **2.48** wurde als Mischung mit Resten des Comins-Reagenz isoliert (1.76 g) und direkt weiter umgesetzt.



Eine Suspension von LiCl (312 mg, 7.36 mmol) und Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (139 mg, 0.120 mmol) in THF (20 mL) wurde mit einer Lösung von **2.48** und Triethylsilan (431 mg, 3.72 mmol) in THF (13 mL) versetzt und für 4 h bei 60 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Pentan (100 mL) verdünnt und mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung (80 mL) sowie ges. NaCl-Lösung (2x) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtriert und eingengt. Verbleibendes Comins-Reagenz wurde durch Kugelrohrdestillation (110 °C, 20 mbar) abgetrennt. Reste von Triethylsilan wurden säulenchromatographisch (Pentan/Et<sub>2</sub>O, 20:1) abgetrennt und **2.51** als farbloses Öl isoliert (136 mg, 39 %). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.00 (dd, *J* = 7.4, 10.9, 1H), 5.11 (dd, *J* = 10.7, 0.9 Hz, 1H), 5.08 (dd, *J* = 17.4, 0.8 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 1.77 (dq, *J* = 13.7, 7.4 Hz, 1H), 1.61 (dq, *J* = 13.7, 7.5 Hz, 1H), 1.26 (s, 3H), 0.84 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 176.4, 141.6, 113.6, 51.9, 49.0, 31.9, 19.9, 8.9; IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 2973, 2952, 2882, 1729, 1637, 1459, 1434, 1236, 1137, 1124, 1003, 917, 801 cm<sup>-1</sup>; MS (EI): *m/z* (%): 142 (1) [*M*<sup>+</sup>], 127 (7), 113 (35), 110 (9), 83 (53), 55 (100), 41 (29); HRMS (EI) ber. für C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub> [*M*<sup>+</sup>]: 142.0994; gef.: 142.0993. Die analytischen Daten stimmen mit den bereits publizierten überein [110].

### 3.4. Fragmentverknüpfung und Abschluss der Synthese

**Verbindung 2.60:** LDA (0.5 M in THF, 0.32 mL, 0.16 mmol) wurde zu einer Lösung von Keton **2.46** (61.6 mg, 0.156 mmol) in THF (1.0 mL) bei -78 °C gegeben. Nach 15 min wurde eine Lösung von Aldehyd **2.23** (81.0 mg, 0.139 mmol) in THF (1.8 mL) über 3 min zugetropft und das Gemisch für 20 min bei dieser Temperatur sowie 1 h bei Raumtemperatur gerührt. An-



schließend wurde ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung bei 0 °C zugetropft und die wässrige Phase mit Ethylacetat (5x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtriert und eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (Hexan/Ethylacetat, 30:1) wurde Keton **2.46** als farbloses Öl erhalten (108 mg, 85 %)<sup>6</sup>.  $[\alpha]_D^{20} = +31.2$  (c = 1.02 in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 12.55 (s, 1H; 7-OH), 7.73 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H; H15), 7.68-7.62 (m, 4H; TBDPS), 7.42-7.30 (m, 6H; TBDPS), 7.39 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H; H16), 6.26 (s, 1H; H4), 5.42 (dq, *J* = 15.3, 6.4, 0.6 Hz, 1H; H21), 5.24 (ddq, *J* = 15.3, 9.0, 1.6 Hz, 1H; H20), 3.93 (s, 3H; MeO), 3.88-3.81 (m, 1H; H9), 3.64 (dd, *J* = 10, 5.6 Hz, 1H; H24a), 3.61 (dd, *J* = 10, 6.5 Hz, 1H; H24b), 3.10, (pent, *J* = 6.8 Hz, 1H; H18), 2.86 (dd, *J* = 13.5, 7.3 Hz, 1H; H8a), 2.80 (dd, *J* = 13.5, 6.0 Hz, 1H; H8b), 2.77-2.70 (m, 1H; H19), 1.62 (dd, *J* = 6.4, 1.5 Hz, 3H; H22), 1.46-1.18 (m, 8H; H10-H13), 1.05 (s, 9H; TBDPS), 1.03 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H; H23), 1.02 (s, 9H, 3-TBS), 0.86 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H; H14), 0.82 (s, 9H; 9-TBS), 0.26 (s, 3H; 3-TBS), 0.24 (s, 3H; 3-TBS), -0.06 (s, 3H; 9-TBS), -0.16 (s, 3H; 9-TBS); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 203.9 (C17), 172.0 (C1), 164.1 (C7), 157.2 (C3), 148.7 (C5), 135.7 (TBDPS), 135.7 (TBDPS), 134.8 (C15), 133.9 (TBDPS), 133.8 (TBDPS), 129.5 (TBDPS), 129.5 (TBDPS), 129.0 (C20), 127.9 (C16), 127.9 (C21), 127.6 (TBDPS), 127.5 (TBDPS), 115.7 (C6), 115.0 (C4), 103.9 (C2), 72.9 (C9), 65.5 (C24), 52.2 (MeO), 47.0 (C19), 45.8 (C18), 42.5 (C8), 37.4 (C10), 32.0 (C12), 26.9 (TBDPS), 25.9 (9-TBS), 25.6 (3-TBS), 24.8 (C11), 22.6 (C13), 19.3 (TBS), 18.4 (TBS), 18.1 (C22), 18.0 (TBS), 14.0 (C14), 12.7 (C23), -4.0 (TBS), -4.2 (TBS), -4.7 (TBS), -4.9 (TBS); IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 2955, 2930, 2857, 1682, 1655, 1586, 1543, 1439, 1411, 1373, 1361, 1338, 1254, 1197, 1173, 1105, 1054, 829, 775 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI<sup>+</sup>) ber. für C<sub>53</sub>H<sub>82</sub>NaO<sub>7</sub>Si<sub>3</sub> [*M*<sup>+</sup> + Na]: 937.5261; gef.: 937.5262.

<sup>6</sup> Bei Durchführung der Reaktion auf größerem Maßstab (Aldehyd **2.23**: 302 mg) betrug die Ausbeute 63 %.

**Verbindung 9 $\epsilon$ pi-2.60:** LDA (0.5 M, 0.55 mL, 0.28 mmol)

wurde zu einer Lösung von Keton **2.46** (108 mg, 0.276 mmol)

in THF (2.5 mL) bei -78 °C getropft und die

Reaktionsmischung für 15 min gerührt. Eine Lösung von Al-

dehyd **ent-2.23** (142.8 mg, 0.236 mmol) in THF (2.5 mL)

wurde über 3 min zugetropft und das Gemisch für 12 min bei

dieser Temperatur sowie 70 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde ges.

NH<sub>4</sub>Cl-Lösung bei 0 °C zugetropft und die wässrige Phase mit Ethylacetat (5x) extrahiert.

Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtriert und eingengt.

Nach säulen-chromatographischer Reinigung des Rückstands (Hexan/Ethylacetat,

50:1→20:1) wurde Keton **9 $\epsilon$ pi-2.60** als farbloses Öl isoliert (151 mg, 67%).  $[\alpha]_D^{20} = + 37.5$

( $c = 1.03$  in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta = 12.56$  (s, 1H; 7-OH), 7.70 (d,  $J =$

15.9 Hz, 1H; H15), 7.68-7.62 (m, 4H; TBDPS), 7.43-7.30 (m, 7H; TBDPS, H16), 6.29 (s,

1H; H4), 5.44 (dq,  $J = 15.2, 6.3, 0.5$  Hz, 1H; H21), 5.26 (ddq,  $J = 15.2, 9.0, 1.2$  Hz, 1H;

H20), 3.92 (s, 3H; MeO), 3.91-3.80 (m, 1H; H9), 3.66-3.58 (m, 2H; H24), 3.08, (pent,  $J =$

6.8 Hz, 1H; H18), 2.89-2.77 (m, 2H; H8), 2.76-2.67 (m, 1H; H19), 1.64 (dd,  $J = 6.3,$

1.5 Hz, 3H; H22), 1.50-1.16 (m, 8H; H10-H13), 1.04 (s, 9H; TBDPS), 1.02 (s, 9H, 3-

TBS), 1.02-0.99 (m, 3H; H23), 0.88 (m, 3H; H14), 0.82 (s, 9H; 9-TBS), 0.27 (s, 3H; 3-

TBS), 0.25 (s, 3H; 3-TBS), -0.05 (s, 3H; 9-TBS), -0.20 (s, 3H; 9-TBS); <sup>13</sup>C NMR

(75 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta = 203.7$  (C17), 172.5 (C1), 164.4 (C7), 157.7 (C3), 149.1 (C5), 136.0

(TBDPS), 135.1 (TBDPS), 134.3 (C15), 134.3 (TBDPS), 134.3 (TBDPS), 129.9 (2C;

TBDPS), 129.5 (C20), 128.5 (C16), 128.3 (C21), 128.0 (TBDPS), 127.9 (TBDPS), 116.2

(C6), 115.5 (C4), 104.4 (C2), 73.6 (C9), 66.0 (C24), 52.6 (MeO), 47.5 (C19), 46.0 (C18),

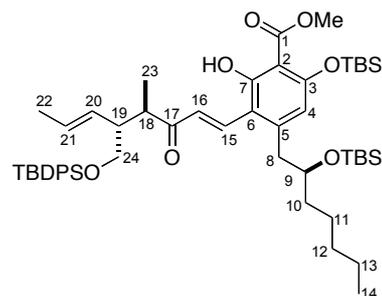
42.7 (C8), 38.0 (C10), 32.4 (C12), 27.1 (TBDPS), 26.1 (9-TBS), 25.8 (3-TBS), 25.2 (C11),

23.0 (C13), 19.6 (TBS), 18.7 (TBS), 18.3 (C22), 18.2 (TBS), 14.2 (C14), 13.0 (C23), -3.9

(TBS), -4.1 (TBS), -4.6 (TBS), -4.7 (TBS); IR (Film):  $\tilde{\nu} = 2954, 2930, 2857, 1682, 1655,$

1587, 1543, 1439, 1411, 1373, 1361, 1337, 1254, 1197, 1173, 1105, 1053, 834, 775 cm<sup>-1</sup>;

HRMS (ESI<sup>+</sup>) ber. für C<sub>53</sub>H<sub>82</sub>NaO<sub>7</sub>Si<sub>3</sub> [ $M^+ + Na$ ]: 937.5261; gef.: 937.5263.



**Entschützung von 2.60 mit HF·Pyridin:** Eine Lösung von HF·Pyridin

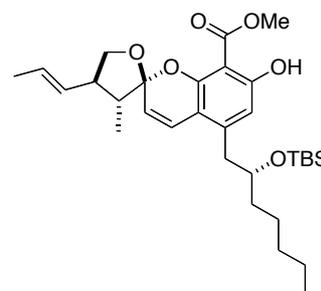
(HF·Pyridin/Pyridin/THF = 1.0:1.5:4.8, 4.8 M, 0.10 mL, 0.48 mmol) wurde zu einer

Lösung von **2.60** (11 mg, 14 μmol) in THF (0.5 mL) bei 0 °C getropft und das Gemisch für

14 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde sehr vorsichtig mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-

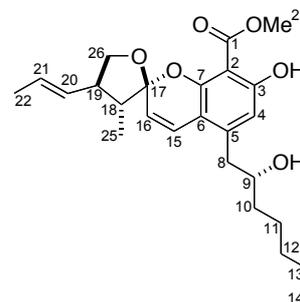
Lösung (3 mL) gequench, mit ges. NaCl-Lösung (2 mL) verdünnt und die wässrige Phase mit Ethylacetat (3x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtriert und eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (Hexan/Ethylacetat, 8:1→4:1) wurden TBS-geschützte Spiroketal **2.62b** (2.2 mg, 29 %) sowie das vollständig entschützte Spiroketal **2.62a** (2.1 mg, 36 %) als diastereomerenreine Verbindungen erhalten.<sup>7</sup>

**2.62b**: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ = 11.39 (s, 1H; 3-OH), 6.94 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.68-5.55 (m, 1H), 5.54 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 5.37-5.27 (m, 1H), 4.08 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.87-3.77 (m, 1H), 3.59 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.03-2.91 (m, 1H), 2.80-2.67 (m, 2H), 1.94-1.83 (m, 1H), 1.72 (dd, *J* = 6.3, 1.5 Hz, 3H), 1.56-1.20



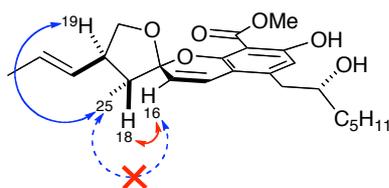
(m, 8H), 0.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.90 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.79 (s, 9H), -0.06 (s, 3H), -0.37 (s, 3H); MS (EI): *m/z* (%): 544 (7) [*M*<sup>+</sup>], 487 (100) [*M*<sup>+</sup> - *t*-Bu], 455 (23), 391 (51), 359 (12), 331 (18), 215 (20), 159, (5), 73 (31); HRMS (ESI<sup>+</sup>) ber. für C<sub>31</sub>H<sub>48</sub>NaO<sub>6</sub>Si [*M*<sup>+</sup> + Na]: 567.3112; gef.: 567.3113.

**2.62a**: <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ = 11.44 (s, 1H; 3-OH), 6.90 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H; H15), 6.45 (s, 1H; H4), 5.63 (dq, *J* = 15.0, 6.5, 0.6 Hz, 1H; H21), 5.59 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H; H16), 5.32 (ddq, *J* = 15.0, 9.0, 1.6 Hz, 1H; H20), 4.09 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H; H26a), 3.96 (s, 3H; MeO), 3.80-3.74 (m, 1H; H9), 3.59 (dd, *J* = 8.8, 8.5 Hz, 1H; H26b), 2.98 (dq, *J* = 11.1, 8.9 Hz, 1H; H19), 2.85 (dd, *J* = 13.7, 3.8 Hz, 1H; H8a), 2.66 (dd, *J* = 13.7, 9.0 Hz, 1H; H8b), 1.90 (dq, *J* = 11.2, 6.7 Hz, 1H; H18), 1.72 (dd, *J* = 6.4, 1.6 Hz, 3H; H22), 1.56-1.24



(m, 9H; H10-13, 9-OH), 0.99 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H; H25), 0.89 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H; H14); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ = 171.8 (C1), 162.6 (C3), 154.1 (C7), 143.7 (C5), 130.6 (C20), 128.4 (C21), 124.9 (C15), 118.5 (C16), 112.1 (C6), 111.7 (C4), 106.9 (C17), 101.8 (C2), 72.5 (C26), 72.4 (C9), 52.6 (MeO), 50.2 (C18), 48.7 (C19), 40.9 (C8), 37.7 (C10), 32.2 (C12), 25.7 (C11), 23.0 (C13), 18.1 (C22), 14.2 (C14), 11.7 (C25).

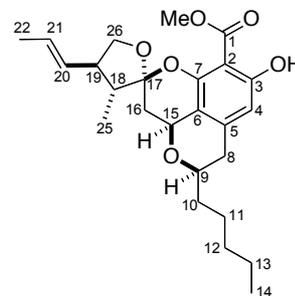
<sup>7</sup> Die Konfiguration von **2.62a** wurde eindeutig durch NOESY-Experimente bestimmt. Die Spektren von **2.62b** und **2.62a** sind im Bereich um C17 weitgehend identisch, so dass von der selben Konfiguration des Spiroketals ausgegangen werden kann. Eine Lösung von **2.62a** in CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> isomerisiert mit der Zeit zu **2.61** als Mischung von Diastereomeren mit ähnlicher Verteilung. Zugabe von Säure (PPTS) beschleunigt diesen Prozess.

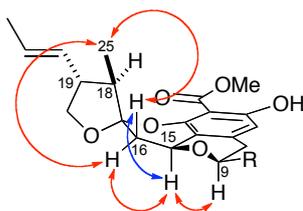


**NOESY:** Ein NOE zwischen Me25 und H19 bedeutet *anti*-Konfiguration an C18 und C19. Es wird *kein* NOE zwischen Me25 und H16 aber ein starker NOE zwischen H18 und H16 beobachtet. Dies definiert die Konfiguration des Spiroketal.

**Entschützung von 2.60 mit HCl in Methanol:** Acetylchlorid (0.22 mL, 3.1 mmol) wurde zu einer Lösung von Methanol (7.5 mL) bei 0 °C getropft und die Lösung für 10 min gerührt. Eine Lösung von **2.60** (142 mg, 0.155 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.8 mL) wurde zugegeben, das Gemisch langsam auf Raumtemperatur erwärmt und für 15.5 h gerührt. NaHCO<sub>3</sub> und Kieselgel wurden zugegeben, das Gemisch eingengt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/Ethylacetat, 50:1→30:1). Es wurde eine Mischung von Diastereomeren erhalten (59.6 mg, 91 %), von denen **2.61b** (6.2 mg, 9 %, farbloses Öl, verunreinigt mit TBDPSOH) abgetrennt werden konnte. Die übrigen drei Diastereomere (42.5 mg) konnten mittels präparativer HPLC (150 mm YMC ODS-A 5 μm, Ø 20 mm, Acetonitril/H<sub>2</sub>O = 90:10, 15.0 mL min<sup>-1</sup>, 4.0 MPa, 308 K, UV, 220 nm) getrennt werden: **2.61d** (6.8 mg), **2.61c** (4.6 mg), **2.61a** (7.0 mg).

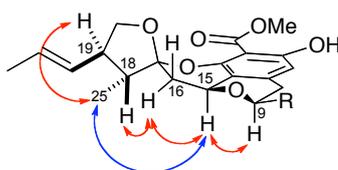
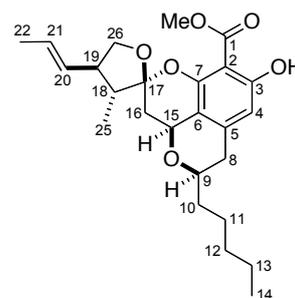
**2.61a:** Ein Kristall für die Kristallstrukturanalyse wurde aus einer ges. CD<sub>3</sub>OD-Lösung erhalten (farblose lange Nadeln). Smp. 108-109 °C.  $[\alpha]_D^{20} = -107.8$  (c = 1.0 in Et<sub>2</sub>O); <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 6.26 (t, *J* = <1 Hz, 1H; H4), 5.61 (dq, *J* = 15.2, 6.4, <1 Hz, 1H; H21), 5.48 (ddq, *J* = 15.2, 6.4 Hz, 1H; H20), 4.70 (ddt, *J* = 12.2, 5.3, <1 Hz, 1H; H15), 3.98 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H; H26a), 3.90 (s, 3H; MeO), 3.84-3.77 (m, 1H; H9), 3.68 (dd, *J* = 9.8, 8.4 Hz, 1H; H26b), 2.79 (ddt, *J* = 17.4, 4.1, <1 Hz, 1H; H8a), 2.53 (ddt, *J* = 17.4, 11.0, 1.2 Hz, 1H; H8b), 2.46 (dq, *J* = 9.9, 8.2 Hz, 1H; H19), 2.25 (dq, *J* = 8.1, 7.3 Hz, 1H; H18), 2.18 (dd, *J* = 12.2, 5.3 Hz, 1H; H16eq), 1.72 (t, *J* = 12.1 Hz, 1H; H16ax), 1.71 (dd, *J* = 6.3, 1.5 Hz, 3H; H22), 1.64-1.24 (m, 8H; H10-13), 1.04 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H; H25), 0.92 (m, 3H; H14); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 171.8 (C1), 161.2 (C3), 152.7 (C7), 141.3 (C5), 131.4 (C20), 128.7 (C21), 114.2 (C6), 112.4 (C17), 109.1 (C4), 103.3 (C2), 76.7 (C9), 72.4 (C26), 69.8 (C15), 52.4 (MeO), 52.4 (C19), 51.0 (C18), 37.5 (C10), 35.4 (C8), 34.2 (C16), 33.0 (C12), 26.2 (C11), 23.7 (C13), 18.1 (C22), 14.4 (C14), 14.4 (C25).





**NOESY:** Ein NOE zwischen H15 und H9 bedeutet die 1,3-diaxial Beziehung dieser Protonen. Ein NOE zwischen Me25 und H19 bedeutet *anti*-Konfiguration der Substituenten an C18 und C19. Me25 zeigt einen NOE mit H16eq *und* H16ax. Dies bestimmt Konfiguration des Spiroketal (C17).

**2.61b:** (Die Probe ist mit TBDPSOH verunreinigt)  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 11.24$  (s, 1H; 3-OH), 6.34 (t,  $J = <1$  Hz, 1H; H4), 5.60 (dq,  $J = 15.0, 6.5, 0.8$  Hz, 1H; H21), 5.31 (ddq,  $J = 15.0, 9.0, 1.6$  Hz, 1H; H20), 4.55 (ddt,  $J = 11.7, 6.4, 1.4$  Hz, 1H; H15), 4.08 (t,  $J = 8.9$  Hz, 1H; H26a), 3.92 (s, 3H; MeO), 3.74-3.68 (m, 1H; H9), 3.63 (t,  $J = 8.5$  Hz, 1H; H26b), 2.90 (dq,  $J = 10.7, 8.9$  Hz, 1H; H19), 2.68 (ddt,  $J = 17.1, 3.5, 0.8$  Hz, 1H; H8eq), 2.58 (ddt,  $J = 17.1, 10.9, 1.1$ , 1H; H8ax), 2.56 (dd,  $J = 13.2, 6.4$  Hz, 1H; H16eq), 2.07 (dd,  $J = 13.2, 11.7$  Hz, 1H; H16ax), 1.85 (dq,  $J = 10.8, 6.7$  Hz, 1H; H18), 1.71 (dd,  $J = 6.4, 1.6$  Hz, 3H; H22), 1.67-1.27 (m, 8H; H10-13), 1.06 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H; H25), 0.91 (m, 3H; H14);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 171.8$  (C1), 162.2 (C3), 153.4 (C7), 141.4 (C5), 130.9 (C20), 128.4 (C21), 116.3 (C6), 110.9 (C17), 109.2 (C4), 101.9 (C2), 75.1 (C9), 72.3 (C26), 68.7 (C15), 52.5 (MeO), 51.3 (C18), 49.3 (C19), 38.7 (C16), 36.5 (C10), 34.4 (C8), 32.3 (C12), 25.5 (C11), 23.0 (C13), 18.1 (C22), 14.2 (C14), 11.8 (C25).



**NOESY:** Ein NOE zwischen H15 und H9 bedeutet die 1,3-diaxial Beziehung dieser Protonen. Ein NOE zwischen Me25 und H19 bedeutet *anti*-Konfiguration der Substituenten an C18 und C19. Es wird ein NOE von H16eq mit H15 und H18 beobachtet, während H16ax keinen NOE mit H18 zeigt. Me25 zeigt einen schwachen NOE mit H15 jedoch keinen NOE mit H16ax oder H16eq: Dadurch wird die Konfiguration des Spiroketal (17) definiert.

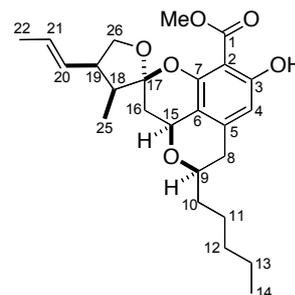
beobachtet, während H16ax keinen NOE mit H18 zeigt. Me25 zeigt einen schwachen NOE mit H15 jedoch keinen NOE mit H16ax oder H16eq: Dadurch wird die Konfiguration des Spiroketal (17) definiert.

**2.61b:**  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 6.30$  (t,  $J = <1$  Hz, 1H; H4), 5.61 (dq,  $J = 15.1, 6.5, <1$  Hz, 1H; H21), 5.31 (ddq,  $J = 15.1, 9.0, 1.6$  Hz, 1H; H20), 4.54 (ddt,  $J = 11.7, 6.3, 1$  Hz, 1H; H15), 4.05 (dd,  $J = 8.5, 8.5$  Hz, 1H; H26a), 3.90 (s, 3H; MeO), 3.74-3.68 (m, 1H; H9), 3.59 (dd,  $J = 8.5, 8.5$  Hz, 1H; H26b), 2.89 (ddt,  $J = 10.7, 9.0, 8.5$  Hz, 1H; H19), 2.67 (ddt,  $J = 17.1, 3.5, <1$  Hz, 1H; H8eq), 2.57 (dd,  $J = 13.2, 6.3$  Hz, 1H; H16eq), 2.52 (ddt,  $J = 17.1, 11.0, 1$  Hz, 1H; H8ax), 2.01 (dd,  $J = 13.2, 11.7$  Hz, 1H; H16ax), 1.87 (dq,

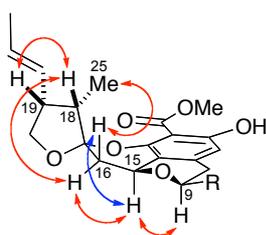
$J = 10.9, 6.5$  Hz, 1H; H18), 1.70 (dd,  $J = 6.4, 1.6$  Hz, 3H; H22), 1.67-1.27 (m, 8H; H10–H13), 1.04 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H; H25), 0.92 (m, 3H; H14);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 172.0$  (C1), 162.0 (C3), 153.8 (C7), 141.5 (C5), 131.7 (C20), 129.3 (C21), 117.0 (C6), 111.7 (C17), 109.8 (C4), 103.7 (C2), 76.2 (C9), 72.9 (C26), 69.7 (C15), 52.7 (MeO), 52.0 (C18), 50.3 (C19), 39.4 (C16), 37.2 (C10), 35.0 (C8), 33.1 (C12), 26.2 (C11), 23.7 (C13), 18.1 (C22), 14.4 (C14), 12.0 (C25).

**2.61c:** Smp. 95-96 °C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -115.9$  ( $c = 0.92$  in MeOH);

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 6.26$  (br s, 1H; H4), 5.73 (ddq,  $J = 15.2, 10.6, 1.7$  Hz, 1H; H20), 5.48 (dq,  $J = 15.2, 6.4$  Hz, 1H; H21), 4.73 (ddq,  $J = 12.3, 5.4, <1$  Hz, 1H; H15), 4.15 (dd,  $J = 8.5, 8.0$  Hz, 1H; H26a), 3.93 (s, 3H; MeO), 3.83-3.76 (m, 1H; H9), 3.69 (dd,  $J = 8.9, 4.4$  Hz, 1H; H26b), 2.96 (dddd,  $J = 9.9, 9.4, 7.9, 4.4$  Hz, 1H; H19), 2.78 (ddt,  $J = 17.3, 4.1, <1$  Hz, 1H; H8eq), 2.53

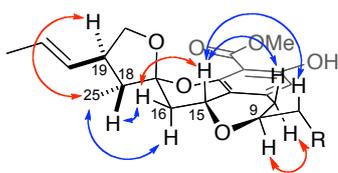
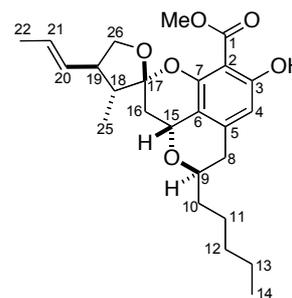


(ddt,  $J = 17.3, 11.1, <1$ , 1H; H8ax), 2.28 (dq,  $J = 9.4, 7.2$  Hz, 1H; H18), 2.11 (dd,  $J = 12.2, 5.3$  Hz, 1H; H16eq), 1.87 (t,  $J = 12.2$  Hz, 1H; H16ax), 1.74 (dd,  $J = 6.5, 1.6$  Hz, 3H; H22), 1.64-1.26 (m, 8H; H10-13), 0.98 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H; H25), 0.92 (m, 3H; H14);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 171.6$  (C1), 160.7 (C3), 152.4 (C7), 140.9 (C5), 132.9 (C20), 127.9 (C21), 114.1 (C6), 110.5 (C17), 108.9 (C4), 103.8 (C2), 76.6 (C9), 74.1 (C26), 69.7 (C15), 53.0 (MeO), 47.1 (C18), 46.6 (C19), 37.5 (C10), 35.8 (C16), 35.4 (C8), 33.1 (C12), 26.2 (C11), 23.7 (C13), 18.2 (C22), 14.4 (C14), 10.6 (C25).



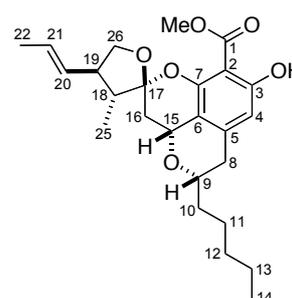
**NOESY:** Ein NOE zwischen H15 und H9 bedeutet die 1,3-diaxial Beziehung dieser Protonen. Es wird ein starker NOE von H18 mit H19 und H16eq, sowie von Me25 mit H16ax beobachtet: dies erklärt die *syn*-Konfiguration der Substituenten an C18 und C19 und die Konfiguration des Spiroketal (C17). Darüber hinaus wird ein schwacher NOE der Doppelbindung mit dem Methylester beobachtet.

**2.61d:**  $[\alpha]_D^{20} = +188.0$  ( $c = 1.36$  in MeOH);  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 6.34$  (br s, 1H; H4), 5.64 (dq,  $J = 15.0, 6.4, <1$  Hz, 1H; H21), 5.32 (ddq,  $J = 15.0, 8.9, 1.7$  Hz, 1H; H20), 4.83 (dd,  $J = 11.5, 6.2$  Hz, 1H; H15), 4.03 (t,  $J = 8.5$  Hz, 1H; H26a), 3.91 (s, 3H; MeO), 3.80-3.73 (m, 1H; H9), 3.60 (dd,  $J = 8.9, 8.5$  Hz, 1H; H26b), 2.87 (dq,  $J = 10.9, 8.9$  Hz, 1H; H19), 2.84 (dd,  $J = 15.8, 4.9$  Hz, 1H; H8a), 2.52 (ddd,  $J = 15.8, 8.1, <1$ , 1H; H8b), 2.12 (dd,  $J = 12.3, 6.2$  Hz, 1H; H16eq), 1.92 (dd,  $J = 12.3, 11.6$  Hz, 1H; H16ax), 1.83 (dq,  $J = 11.1, 6.7$  Hz, 1H; H18), 1.72 (m, 1H; H10a), 1.71 (dd,  $J = 6.4, 1.7$  Hz, 3H; H22), 1.57-1.26 (m, 7H; H10b, H11-13), 1.04 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H; H25), 0.92 (m, 3H; H14);  $^{13}\text{C NMR}$  (150 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 172.3$  (C1), 162.5 (C3), 152.7 (C7), 143.2 (C5), 131.5 (C20), 129.3 (C21), 114.2 (C6), 110.6 (C17), 108.6 (C4), 102.4 (C2), 73.6 (C9), 73.1 (C26), 62.3 (C15), 52.6 (MeO), 50.1 (C18), 49.6 (C19), 36.4 (C10), 35.5 (C16), 35.1 (C8), 33.0 (C12), 26.3 (C11), 23.8 (C13), 18.2 (C22), 14.4 (C14), 11.4 (C25).



**NOESY:** Ein wird ein schwacher NOE zwischen H15 und H8b und H10 beobachtet, jedoch kein NOE mit H9. H9 zeigt einen NOE mit H8a. Das erklärt die *trans*-Beziehung von H9 und H15. Ein starker NOE zwischen H19 und Me25 bedeutet die *anti*-Substitution an C18 und C19. Zwischen H16ax und Me25, sowie H16eq und H18 wird ein schwacher NOE beobachtet der die Konfiguration des Spiroketal (C17) definiert.

**Verbindung 2.63** wurde analog zu **2.61** aus **9epi-2.60** (151 mg, 0.165 mmol) mit Acetylchlorid (235  $\mu\text{L}$ , 3.32 mmol) in Methanol (8.3 mL) und  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4.0 mL) hergestellt. Reaktionszeit: 24 h. Das Reaktionsgemisch wurde eingengt und der Rückstand säulenchromatographisch (Hexan/Ethylacetat, 60:1 $\rightarrow$ 40:1) gereinigt. **2.63** wurde als weisser Feststoff als Gemisch mit einem unidentifizierten Diastereomer erhalten (66.6 mg, 94 %, dr = 12.5:1.0



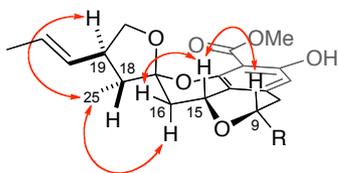
bestimmt durch  $^1\text{H NMR}$ ); Smp. 83-85  $^\circ\text{C}$ ;  $[\alpha]_D^{20} = +163.7$  ( $c = 1.39$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 11.36$  (s, 1H; 3-OH), 6.27 (s, 1H; H4), 5.61 (dq,  $J = 15.0, 6.5, 0.7$  Hz, 1H; H21), 5.29 (ddq,  $J = 15.0, 9.0, 1.6$  Hz, 1H; H20), 4.71 (ddt,  $J = 12.3, 5.3, 0.9$  Hz, 1H; H15), 4.10 (t,  $J = 8.5$  Hz, 1H; H26a), 3.91 (s, 3H; MeO), 3.83-3.75 (m, 1H; H9), 3.62 (dd,  $J = 8.9, 8.5$  Hz, 1H; H26b), 2.88 (dq,  $J = 10.9, 8.9$  Hz, 1H; H19), 2.76 (ddt,

$J = 17.5, 4.0, 0.8$  Hz, 1H; H8a), 2.56 (ddt,  $J = 17.5, 11.0, 1.1$  Hz, 1H; H8b), 2.15 (dd,  $J = 12.1, 5.3$  Hz, 1H; H16eq), 1.90 (t,  $J = 12.3$  Hz, 1H; H16ax), 1.82 (dq,  $J = 11.2, 6.7$  Hz, 1H; H18), 1.71 (dd,  $J = 6.4, 1.6$  Hz, 3H; H22), 1.64-1.25 (m, 8H; H10-13), 1.00 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H; H25), 0.90 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H; H14);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 172.0$  (C1), 162.3 (C3), 152.4 (C7), 141.9 (C5), 130.4 (C20), 128.5 (C21), 113.2 (C6), 109.6 (C17), 108.3 (C4), 100.0 (C2), 75.3 (C9), 72.5 (C26), 68.4 (C15), 52.4 (MeO), 49.2 (C18), 48.5 (C19), 36.6 (C10), 34.8 (C8), 34.4 (C16), 32.2 (C12), 25.4 (C11), 23.0 (C13), 18.1 (C22), 14.2 (C14), 10.9 (C25); IR (Film):  $\tilde{\nu} = 2951, 2932, 2855, 1734, 1656, 1611, 1584, 1438, 1376, 1306, 1250, 1210, 1171, 1095, 1005, 964, 900, 841$   $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 430 (56) [ $M^+$ ], 397 (10), 362 (8), 345 (17), 320 (15), 317 (18), 306 (37), 293 (100), 261 (42), 234 (53), 189 (16), 138 (11), 81 (9); HRMS (ESI $^+$ ) ber. für  $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{NaO}_6$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 453.2248; gef.: 453.2244.

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 6.26$  (br s, 1H; H4), 5.64 (dq,  $J = 15.0, 6.5, <1$  Hz, 1H; H21), 5.32 (ddq,  $J = 15.0, 9.0, 1.7$  Hz, 1H; H20), 4.71 (ddt,  $J = 12.3, 5.3, <1$  Hz, 1H; H15), 4.08 (t,  $J = 8.5$  Hz, 1H; H26a), 3.91 (s, 3H; MeO), 3.83-3.78 (m, 1H; H9), 3.63 (t,  $J = 9.0$  Hz, 1H; H26b), 2.88 (dq,  $J = 11.1, 9.0$  Hz, 1H; H19), 2.78 (ddt,  $J = 17.3, 3.9, <1$  Hz, 1H; H8eq), 2.54 (ddt,  $J = 17.3, 11.1, <1$  Hz, 1H; H8ax), 2.15 (dd,  $J = 12.2, 5.3$  Hz, 1H; H16eq), 1.87 (t,  $J = 12.2$  Hz, 1H; H16ax), 1.85 (dq,  $J = 11.3, 6.6$  Hz, 1H; H18), 1.71 (dd,  $J = 6.5, 1.6$  Hz, 3H; H22), 1.65-1.26 (m, 8H; H10-13), 1.01 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H; H25), 0.92 (m, 3H; H14);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 172.2$  (C1), 162.1 (C3), 152.9 (C7), 141.8 (C5), 131.4 (C20), 129.3 (C21), 114.0 (C6), 110.5 (C17), 109.0 (C4), 102.2 (C2), 76.6 (C9), 73.1 (C26), 69.6 (C15), 52.6 (MeO), 50.1 (C18), 49.6 (C19), 37.4 (C10), 35.4 (C8), 35.2 (C16), 33.1 (C12), 26.2 (C11), 23.7 (C13), 18.2 (C22), 14.4 (C14), 11.2 (C25);

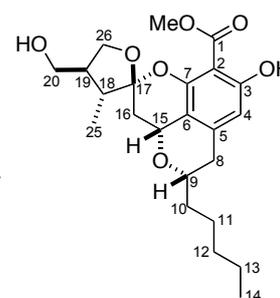
$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 11.42$  (s, 1H; OH), 6.31 (s, 1H; H4), 5.59 (dq,  $J = 14.9, 6.5, <1$  Hz, 1H; H21), 5.28 (ddq,  $J = 14.9, 9.1, 1.5$  Hz, 1H; H20), 4.76 (ddt,  $J = 12.3, 5.3, <1$  Hz, 1H; H15), 4.15 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H; H26a), 3.93 (s, 3H; MeO), 3.83-3.77 (m, 1H; H9), 3.64 (t,  $J = 8.7$  Hz, 1H; H26b), 2.88 (dq,  $J = 10.7, 9.0$  Hz, 1H; H19), 2.75 (ddt,  $J = 17.3, 3.9, <1$  Hz, 1H; H8a), 2.60 (ddt,  $J = 17.3, 11.1, <1$  Hz, 1H; H8b), 2.19 (dd,  $J = 12.1, 5.3$  Hz, 1H; H16eq), 1.92 (t,  $J = 12.3$  Hz, 1H; H16ax), 1.81 (dq,  $J = 11.3, 6.6$  Hz, 1H; H18), 1.72 (dd,  $J = 6.4, 1.5$  Hz, 3H; H22), 1.67-1.21 (m, 8H; H10-13), 1.01 (d,  $J = 6.8$  Hz,

3H; H25), 0.89 (m, 3H; H14);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )<sup>8</sup>:  $\delta$  = 171.6 und 171.5 (C1), 162.1 und 161.9 (C3), 152.0 (C7), 141.3 und 141.3 (C5), 130.0 (C20), 128.3 (C21), 112.7 und 112.7 (C6), 109.1 (C17), 108.3 und 108.3 (C4), 99.8 und 99.8 (C2), 75.1 (C9), 72.2 (C26), 68.1 (C15), 52.1 und 52.0 (MeO), 49.0 (C18), 48.1 (C19), 36.3 (C10), 34.5 (C8), 34.0 (C16), 31.8 (C12), 25.1 (C11), 22.6 (C13), 18.0 (C22), 14.1 (C14), 10.8 (C25).



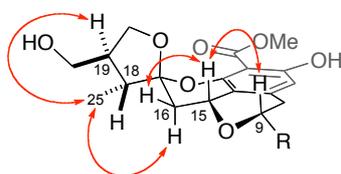
**NOESY:** Ein NOE zwischen H25 und H19 erklärt die *anti*-Konfiguration der Substituenten an C18 und C19. Ein NOE zwischen H15 und H9 bedeutete die 1,3-diaxial Anordnung dieser Protonen. Von Me25 wird ein starker NOE mit H16ax sowie ein schwacher NOE mit dem Methylester beobachtet. Ebenso wird ein schwacher NOE zwischen H18 und H16eq beobachtet: Diese definieren die Konfiguration des Spiroketal (C17).

**Verbindung 2.69:** Eine Lösung von Olefin **2.69** (5.5 mg, 13 mmol) in Aceton (0.25 mL) wurde mit  $\text{OsO}_4$  (2.5 Gew% in *t*BuOH, 3.2  $\mu\text{L}$ , 0.25  $\mu\text{mol}$ ) und *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid Monohydrat (2.3 mg, 17  $\mu\text{mol}$ ) versetzt und das Gemisch für 13 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde ges.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung und ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung zugegeben und die wässrige Phase mit Ethylacetat (4x 6 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtriert und eingengt. Das Rohprodukt (6.2 mg) wurde in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.25 mL) gelöst, mit  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$  (8.7 mg, 20  $\mu\text{mol}$ ) versetzt und die Reaktionsmischung für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung (1 mL) wurde bei 0 °C zugetropft und die erhaltene Suspension durch ein Celite®-Polster filtriert, welches mit Ethylacetat (10 mL) gewaschen wurde. Das Filtrat wurde mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung (2 mL) gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtriert und eingengt. Eine Lösung des Rohprodukt (5.6 mg, gelbes Öl) in Methanol (0.90 mL) wurde bei 0 °C mit  $\text{NaBH}_4$  (3.4 mg, 90  $\mu\text{mol}$ ) versetzt. Nach 15 min wurde ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung zugegeben, das Gemisch auf ein kleines Volumen eingengt und mit Ethylacetat (4x) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtriert und eingengt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstands



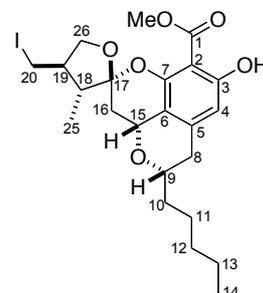
<sup>8</sup> Die Signale von MeO, C1–C6 erscheinen als je 2 Signale. Diese Beobachtung kann durch eine ausgeprägte Wasserstoffbrückenbindung zwischen Phenol und Ester erklärt werden, welche in der NMR-Zeitskala zu zwei Verbindungen führt. Beide Signale sind angegeben.

(Hexan/Ethylacetat, 1:1) lieferte Alkohol **2.69** als diastereomerenreine Verbindung in Form eines farblosen Öls (3.2 mg, 59 % über 3 Stufen).  $[\alpha]_D^{20} = +122.0$  ( $c = 0.56$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 11.33$  (s, 1H; 3-OH), 6.28 (t,  $J = <1$  Hz, 1H; H4), 4.72 (ddt,  $J = 12.2, 5.4, <1$  Hz, 1H; H15), 4.16 (t,  $J = 8.6$  Hz, 1H; H26a), 3.91 (s, 3H; MeO), 3.82 (dd,  $J = 10.5, 4.6$  Hz, 1H; H20a), 3.80 (m, 1H; H9), 3.80 (dd,  $J = 8.5, 7.4$  Hz, 1H; H26b), 3.66 (dd,  $J = 10.5, 6.9$  Hz, 1H; H20b), 2.76 (ddt,  $J = 17.4, 4.2, <1$  Hz, 1H; H8a), 2.57 (ddt,  $J = 17.4, 11.0, \sim 1$  Hz, 1H; H8b), 2.51-2.44 (m, 1H; H19), 2.15 (dd,  $J = 12.2, 5.4$  Hz, 1H; H16eq), 1.92 (t,  $J = 12.2$  Hz, 1H; H16ax), 1.80 (m, 1H; H18), 1.65-1.25 (m, 9H; H10-13, 20-OH), 1.11 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H; H25), 0.90 (m, 3H; H14);  $^{13}\text{C NMR}$  (150 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 172.1$  (C1), 162.3 (C3), 152.5 (C7), 141.9 (C5), 113.3 (C6), 110.0 (C17), 108.5 (C4), 100.2 (C2), 75.3 (C9), 70.4 (C26), 68.5 (C15), 63.7 (C20), 52.4 (MeO), 46.6 (C19), 45.5 (C18), 36.7 (C10), 34.8 (C8), 34.0 (C16), 32.2 (C12), 25.4 (C11), 23.0 (C13), 14.2 (C14), 12.4 (C25); IR (Film):  $\tilde{\nu} = 3300$  (br), 2954, 2926, 2857, 1656, 1609, 1583, 1438, 1306, 1249, 1086, 806  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 420 (34) [ $M^+$ ], 387 (10), 362 (12), 349 (14), 333 (36), 317 (20), 293 (100), 261 (42), 234 (52), 128 (11), 55 (10); HRMS (ESI $^+$ ) ber. für  $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{NaO}_7$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 443.2040; gef.: 443.2042.



**1D-NOESY:** Ein NOE zwischen H25 und H19 erklärt die *anti*-Konfiguration der Substituenten an C18 und C19. Ein NOE zwischen H15 und H9 bedeutete die 1,3-diaxial Anordnung dieser Protonen. Ein starker Von Me25 wird ein starker NOE mit H16ax sowie ein schwacher NOE mit dem Methyl ester beobachtet. Ebenso wird ein NOE zwischen H18 und H16eq beobachtet: Diese definieren die Konfiguration des Spiroketal (C17).

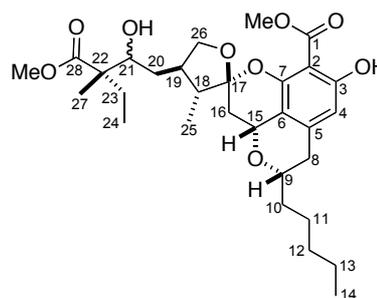
**Verbindung 2.70:** Eine Lösung von Iod (8.2 mg, 32  $\mu\text{mol}$ ) in  $\text{Et}_2\text{O}$ /Acetonitril (3:1, 170  $\mu\text{L}$ ) wurde bei Raumtemperatur langsam zu einer Lösung von Alkohol **2.69** (6.8 mg, 16  $\mu\text{mol}$ ),  $\text{PPh}_3$  (8.5 mg, 32  $\mu\text{mol}$ ) und Imidazol (3.3 mg, 48  $\mu\text{mol}$ ) in  $\text{Et}_2\text{O}$ /Acetonitril (3:1, 350  $\mu\text{L}$ ) getropft und das Reaktionsgemisch für 2.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde ges. NaCl-Lösung zugegeben, das Gemisch mit Ethylacetat (4x) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtriert und eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (Hexan/Ethylacetat, 2:1 $\rightarrow$ 1:1) wurde Iodid **2.70** als gelbliches Öl erhalten



(7.3 mg, 85 %). Kristalle für die Kristallstrukturanalyse wurden aus einer ges. Ethanol-lösung erhalten. Smp. 106-108 °C;  $[\alpha]_D^{20} = +69.4$  ( $c = 1.3$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 11.31$  (s, 1H; 3-OH), 6.29 (t,  $J = <1$  Hz, 1H; H4), 4.71 (ddt,  $J = 12.3, 5.4, <1$  Hz, 1H; H15), 4.19 (t,  $J = 8.5$  Hz, 1H; H26a), 3.91 (s, 3H; MeO), 3.80 (m, 1H; H9), 3.68 (dd,  $J = 8.5, 7.9$  Hz, 1H; H26b), 3.47 (dd,  $J = 9.9, 3.9$  Hz, 1H; H20a), 3.21 (dd,  $J = 9.9, 8.7$  Hz, 1H; H20b), 2.76 (ddt,  $J = 17.5, 4.1, <1$  Hz, 1H; H8eq), 2.56 (ddt,  $J = 17.5, 11.1, <1$  Hz, 1H; H8b), 2.52 (m, 1H; H19), 2.18 (dd,  $J = 12.2, 5.5$  Hz, 1H; H16eq), 1.89 (t,  $J = 12.2$  Hz, 1H; H16ax), 1.83 (dq,  $J = 10.2, 6.7$  Hz, 1H; H18), 1.64-1.25 (m, 8H; H10-13), 1.09 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H; H25), 0.90 (m, 3H; H14);  $^{13}\text{C NMR}$  (150 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )<sup>9</sup>:  $\delta = 172.0$  und  $171.8$  (C1),  $162.4$  und  $162.1$  (C3),  $152.2$  (C7),  $142.0$  und  $142.0$  (C5),  $113.2$  und  $113.2$  (C6),  $110.4$  (C17),  $108.7$  und  $108.6$  (C4),  $100.2$  und  $100.2$  (C2),  $75.4$  (C9),  $73.9$  (C26),  $68.2$  (C15),  $52.5$  und  $52.4$  (MeO),  $49.9$  (C18),  $46.4$  (C19),  $36.7$  (C10),  $34.8$  (C8),  $34.1$  (C16),  $32.2$  (C12),  $25.4$  (C11),  $23.0$  (C13),  $14.2$  (C14),  $11.8$  (C25),  $8.3$  (C20); IR (Film):  $\tilde{\nu} = 2952, 2930, 2857, 1734, 1656, 1609, 1582, 1437, 1375, 1307, 1248, 1209, 1171, 1092, 996, 901$   $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 530 (42) [ $M^+$ ], 497 (9), 403 (100) [ $M^+ - I$ ], 371 (15), 293 (55), 234 (47), 189 (16); HRMS (ESI<sup>+</sup>) ber. für  $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{INaO}_6$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 553.1058; gef.: 553.1060.

Die relative Konfiguration wurde über 1D-NOESY-Experimente sowie durch eine Kristallstruktur (siehe Anhang) bestimmt.

**Verbindung 2.71:** Iodid **2.70** (13.0 mg, 24.5  $\mu\text{mol}$ ) wurde durch azeotrope Destillation mit Toluol (0.5 mL) im Hochvakuum getrocknet. Eine Stammlösung von (**S**)-**2.57**  $\text{Et}_2\text{O}$  (0.35 M) wurde über MS 3Å für 10 min gerührt. MeLi (1.67 M in  $\text{Et}_2\text{O}$ , 19  $\mu\text{L}$ , 32 mmol) wurde zu einer Lösung von Iodid **2.70** in  $\text{Et}_2\text{O}$  (490  $\mu\text{L}$ ) bei  $-105$  °C getropft



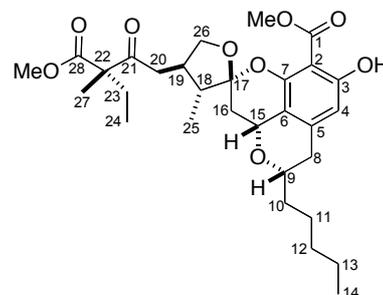
gefolgt von *t*-BuLi (1.85 M in Pentan, 32  $\mu\text{L}$ , 58 mmol) nach 3 min. Zu der erhaltenen gelben Suspension wurde nach 2 min eine Lösung von Aldehyd (**S**)-**2.57** (0.35 M in  $\text{Et}_2\text{O}$ , 280  $\mu\text{L}$ , 97  $\mu\text{mol}$ ) getropft. Nach 15 min wurde ges. NaCl-Lösung (3 mL) zugegeben, das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmt und die wässrige Phase mit Ethylacetat (5x 4 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtriert und

<sup>9</sup> Die Signale von MeO, C1–C6 erscheinen als je 2 Signale unterschiedlicher Integration. Dieser Effekt wurde bereits im Spektrum von **2.63** in  $\text{CDCl}_3$  beobachtet. Beide Signale sind angegeben.

eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (Hexan/Ethylacetat, 6:1→4:1) wurde Alkohol **2.71** als Mischung von Diastereomeren erhalten (10.5 mg). Diese waren mit einem Nebenprodukt, wahrscheinlich dem Additionsprodukt von *t*-BuLi an (**S**)-**2.57**, verunreinigt (Ausbeute unter Berücksichtigung der Verunreinigung: 57 %). Diese Mischung wurde ohne weitere Reinigung für die folgende Oxidation verwendet.

**(22S)-Methylberkelat ((22S)-2.72)**: Eine Lösung von DMSO (0.51 M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 25 μL, 13 μmol) wurde zu einer Lösung von Oxalylchlorid (0.38 M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 25 μL, 9.6 μmol) bei -78 °C getropft. Nach 10 min wurde eine Lösung von Alkohol **2.71** (2.6 mg, verunreinigt, entspricht 3.5 μmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 μL) zugetropft das Gemisch und für 30 min bei -78 °C gerührt. Et<sub>3</sub>N (10 μL, 71 μmol) wurde zugetropft und die Reaktionsmischung für 5 min bei -78 °C sowie 5 min bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch die Zugabe von Wasser (3 mL) abgebrochen und die wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5x 2 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtriert und eingengt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstands (Hexan/Ethylacetat, 6:1) lieferte eine Mischung von 2 Produkten (1.8 mg, 1:1 bestimmt durch <sup>1</sup>H NMR). Die beiden Produkte konnten mittels präparativer HPLC (150 mm YMC ODS-A 5 μm, Ø 20 mm, Acetonitril/H<sub>2</sub>O = 95:5, 10.0 mL min<sup>-1</sup>, 2.3 MPa, 308 K, UV, 220 nm) getrennt werden: **(22S)-2.72** (1.1 mg), **2.73** (0.1 mg).

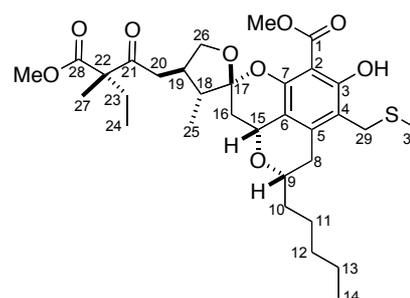
**(22S)-Methylberkelat ((22S)-2.72)**: <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 6.26 (t, *J* = <1 Hz, 1H; H4), 4.72 (ddt, *J* = 12.2, 5.4, <1 Hz, 1H; H15), 4.24 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H; H26a), 3.92 (s, 3H; MeO1), 3.81 (m, 1H; H9), 3.73 (s, 3H; MeO28), 3.47 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H; H26b), 2.90 (dd, *J* = 17.9, 3.7 Hz, 1H; H20a), 2.79 (ddt, *J* = 17.4, 4.1, <1 Hz, 1H; H8a), 2.73 (m, 1H; H19), 2.55 (ddt, *J* = 17.4, 11.1, <1 Hz, 1H; H8b), 2.52 (dd, *J* = 17.9, 10.0 Hz, 1H; H20b), 2.13 (dd, *J* = 12.2, 5.4 Hz, 1H; H16eq), 1.95 (dq, *J* = 14.0, 7.5 Hz, 1H; H23a), 1.88 (t, *J* = 12.3 Hz, 1H; H16ax), 1.84 (dq, 14.0, 7.5 Hz, 1H; H23b) 1.79 (dq, *J* = 11.1, 6.7 Hz, 1H; H18), 1.65-1.49 (m, 3H; H10, H11a), 1.47-1.26 (m, 5H; H11b, H12, H13), 1.34 (s, 3H; H27), 1.04 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H; H25), 0.92 (m, 3H; H14), 0.83 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H; H24); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ = 208.9 (C21), 174.9 (C28), 172.3 (C1), 162.1 (C3), 153.0 (C7), 141.8 (C5), 113.9 (C6), 110.2 (C17), 109.0 (C4), 102.2 (C2), 76.6 (C9), 73.9 (C26), 69.6 (C15), 61.1 (C22), 52.9 (MeO28), 52.6 (MeO1), 49.2 (C18),



43.4 (C20), 40.3 (C19), 37.4 (C10), 35.4 (C8), 34.8 (C16), 33.0 (C12), 28.8 (C23), 26.2 (C11), 23.7 (C13), 18.8 (C27), 14.4 (C14), 11.8 (C25), 9.0 (C24); IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 2952, 2932, 2861, 1745, 1712, 1656, 1611, 1439, 1376, 1307, 1249, 1211, 1171, 1092, 1001, 1001, 989, 900, 840  $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 546 (33) [ $M^+$ ], 515 (6), 475 (18), 387 (18), 362 (31), 333 (34), 317 (23), 301 (57), 293 (100), 261 (38), 234 (33), 183 (28), 121 (14); HRMS (ESI<sup>+</sup>) ber. für  $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{NaO}_9$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 569.2721; gef.: 569.2722.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )<sup>10</sup>:  $\delta$  = 11.39 (s, 1H; OH), 6.29 (s, 1H; H4), 4.73 (ddt,  $J$  = 12.3, 5.5, <1 Hz, 1H; H15), 4.32 (t,  $J$  = 8.6 Hz, 1H; H26a), 3.93 (s, 3H; MeO1), 3.78 (m, 1H; H9), 3.73 (s, 3H; MeO28), 3.44 (t,  $J$  = 8.3 Hz, 1H; H26b), 2.79 (dd,  $J$  = 17.4, 3.7 Hz, 1H; H20a), 2.76 (m, 1H; H19), 2.74 (ddt,  $J$  = 17.4, 4.0, <1 Hz, 1H; H8a), 2.58 (ddt,  $J$  = 17.4, 11.0, <1 Hz, 1H; H8b), 2.41 (dd,  $J$  = 17.5, 9.6 Hz 1H; H20b), 2.13 (dd,  $J$  = 12.1, 5.3 Hz, 1H; H16eq), 1.96 (dq,  $J$  = 14.2, 7.6 Hz, 1H; H23a), 1.94 (t,  $J$  = 12.3 Hz, 1H; H16ax), 1.80 (dq, 14.2, 7.5 Hz, 1H; H23b) 1.69 (dq,  $J$  = 10.8, 6.7 Hz, 1H; H18), 1.65-1.45 (m, 3H; H10, H11a), 1.39-1.20 (m, 5H; H11a, H12, H13), 1.34 (s, 3H; H27), 1.01 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H; H25), 0.87 (m, 3H; H14), 0.83 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3H; H24); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 206.8 (C21), 173.4 (C28), 171.6 (C1), 162.1 (C3), 151.9 (C7), 141.2 (C5), 112.5 (C6), 108.6 (C17), 108.4 (C4), 100.0 (C2), 75.1 (C9), 72.8 (C26), 68.1 (C15), 59.8 (C22), 52.5 (MeO28), 52.2 (MeO1), 48.3 (C18), 41.7 (C20), 38.8 (C19), 36.3 (C10), 34.5 (C8), 33.6 (C16), 31.8 (C12), 27.8 (C23), 25.1 (C11), 22.6 (C13), 18.3 (C27), 14.1 (C14), 11.6 (C25), 8.6 (C24).

**Verbindung 2.73:** <sup>1</sup>H NMR (600 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  = 4.73 (ddt,  $J$  = 12.3, 5.4, <1 Hz, 1H; H15), 4.24 (t,  $J$  = 8.5 Hz, 1H; H26a), 3.96 (s, 3H; MeO1), 3.82 (m, 1H; H9), 3.75 (*B*-Teil eines *AB*-Systems  $J$  = 12.9 Hz, 1H, H29a), 3.73 (s, 3H; MeO28), 3.71 (*A*-Teil eines *AB*-Systems  $J$  = 12.9 Hz, 1H, H29b), 3.48 (t,  $J$  = 8.5 Hz, 1H; H26b), 3.00 (ddd,  $J$  = 17.5, 4.1, <1 Hz, 1H; H8a), 2.90



(dd,  $J$  = 17.9, 14.1 Hz, 1H; H20a), 2.77 (m, 1H; H19), 2.65 (dd,  $J$  = 17.6, 11.0, Hz, 1H; H8b), 2.53 (dd,  $J$  = 17.9, 9.9 Hz, 1H; H20b), 2.14 (dd,  $J$  = 12.2, 5.4 Hz, 1H; H16eq), 2.04 (s, 3H, H30), 1.96 (dq,  $J$  = 14.0, 7.5 Hz, 1H; H23a), 1.90 (t,  $J$  = 12.3 Hz, 1H; H16ax), 1.85

<sup>10</sup> Referenziert auf  $\text{CDCl}_3$  = 7.24 ppm.

(dq, 14.0, 7.5 Hz, 1H; H23b) 1.80 (dq,  $J = 11.1, 6.6$  Hz, 1H; H18), 1.69-1.50 (m, 3H; H10, H11a), 1.45 (m, 1H; H11b), 1.40-1.25 (m, 4H; H12, H13), 1.34 (s, 3H; H27), 1.05 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H; H25), 0.93 (m, 3H; H14), 0.83 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H; H24);  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 208.9$  (C21), 174.9 (C28), 173.2 (C1), 160.9 (C3), 152.2 (C7), 141.5 (C5), 116.7 (C4), 114.2 (C6), 110.1 (C17), 100.7 (C2), 76.5 (C9), 73.9 (C26), 69.7 (C15), 61.1 (C22), 52.9 (MeO28), 52.8 (MeO1), 49.1 (C18), 42.3 (C20), 40.3 (C19), 37.6 (C10), 34.8 (C16), 33.2 (C8), 33.1 (C12), 28.8 (C23), 27.9 (C29), 26.3 (C11), 23.8 (C13), 18.8 (C27), 15.2 (30), 14.5 (C14), 11.8 (C25), 9.0 (C24); IR (Film):  $\tilde{\nu} = 2952, 2937, 2856, 1742, 1713, 1654, 1611, 1440, 1429, 1378, 1305, 1239, 1216, 1171, 1128, 996$   $\text{cm}^{-1}$ ; MS (EI):  $m/z$  (%): 606 (8) [ $M^+$ ], 559 (76) [ $M^+ - \text{CH}_3\text{S}$ ], 527 (34), 353 (25), 305 (61), 273 (100), 183 (14); HRMS (ESI $^+$ ) ber. für  $\text{C}_{32}\text{H}_{46}\text{NaO}_9\text{S}$  [ $M^+ + \text{Na}$ ]: 629.2755; gef.: 629.2766.

## Literaturverzeichnis

- [1] Mukaiyama, T.; Sato, T.; Hanna, J. *Chem. Lett.* **1973**, 1041-1044.
- [2] Tyrlik, S.; Wolochowiz, I. *Bull. Chim. Soc. Fr.* **1973**, 2147-2148.
- [3] McMurry, J. E.; Fleming, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 4708-4709.
- [4] Einen aktuellen Überblick bieten: (a) Takai, K. Reductive Coupling Reactions Promoted by Low-valent Early Transition Metals and Lanthanoids. In *Comprehensive Organometallic Chemistry III*; Crabtree, R. H.; Mingos, D. M. P., Eds.; Elsevier: Oxford, 2007; Vol. 11, S 39-73.(b) Ladipo, F. T. *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 965-980. (c) McMurry, J. E. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1513-1524. (d) Einen Vergleich von Reaktionsbedingungen bietet: Ephritikhine, M.; Villiers, C. The McMurry Coupling and Related Reactions. In *Modern Carbonyl Olefination*; Takeda, T., Ed.; VCH: Weinheim, 2004; S 223-285. Für repräsentative Vorschriften siehe: (e) Lectka, T. The McMurry Reaction. In *Active Metals. Preparation, Characterization, Applications*; Fürstner, A., Ed.; VCH: Weinheim, 1996; S 85-131. (f) Fürstner, A. The McMurry Reaction and Related Transformations. In *Transition Metals for Organic Synthesis*; Beller, M.; Bolm, C., Eds.; 1998; Vol.1, S 381-401.
- [5] McMurry, J. E.; Miller, D. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1660-1661.
- [6] Banerji, A.; Nayak, S. K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 150-151.
- [7] (a) Fürstner, A.; Jumbam, D. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5991-6010; (b) Fürstner, A.; Jumbam, D. N.; Weidmann, H. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6695-6696.
- [8] Für die Verwendung von Metall-Arenen als Reduktionsmittel siehe: Rele, S.; Talukdar, S.; Banerji, A.; Chattopadhyay, S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2990-2994.
- [9] (a) Eine ausführliche Diskussion des Reaktionsmechanismus sowie über die Natur von niedervalentem Titan wird geführt in: Fürstner, A.; Bogdanović, B. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2442-2469; *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2582-2906. (b) Für neuere Betrachtungen siehe: Ephritikhine, M. *Chem. Commun.* **1998**,

- 2549-2554. (c) Villiers, C.; Ephritikhine, M. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3043-3051. (d) Villiers, C.; Vandais, A.; Ephritikhine, M. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *617*, 744-747.
- [10] (a) Clive, D. L. J.; Murthy, K. S. K.; Wee, A. G. H.; Prasad, J. S.; daSilva, G.; Majewski, M.; Anderson, P. C.; Evans, C. F.; Haugen, R. D.; Heerze, L. D.; Barrie, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3018-3028, (b) Clive, D. L. J.; Zhang, C.; Murthy, K. S. K.; Hayward, W. D.; Daigneault, S. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6447-6458.
- [11] Fürstner, A.; Hupperts, A.; Ptock, A.; Janssen, E. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5215-5229.
- [12] Bogdanović, B.; Bolte, A. *J. Organomet. Chem.* **1995**, *502*, 109-121.
- [13] Fürstner, A.; Seidel, G.; Gabor, B.; Kopiske, C.; Krüger, C.; Mynott, R. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 8875-8888.
- [14] Davis, C. A.; Hanson, J. R.; Tellado, F. G. *J. Chem. Res., Synop.* **1989**, 226-227.
- [15] Hupperts, A. Dissertation, Universität Dortmund, 1995.
- [16] Jeong, H. J.; Yoon, U. Y.; Jang, S. H.; Yoo, U.-A.; Kim, S. U.; Truong, B.; Shin, S. C.; Yoon, Y.-J.; Singh, O. M.; Lee, S.-G. *Synlett* **2007**, 1407-1410.
- [17] Warabi, K.; Matsunaga, S.; van Soest, R. W. M.; Fusetani, N. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2765-2770.
- [18] Einen aktuellen Überblick über Telomerase und Ansätze für die Krebstherapie bietet: Harley, C. B. *Nat. Rev. Cancer* **2008**, *8*, 167-179 und darin zitierte Literatur.
- [19] (a) Fürstner, A.; Domostoj, M. M.; Scheiper, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11620-11621; (b) Fürstner, A.; Domostoj, M. M.; Scheiper, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8087-8094.
- [20] Scheiper, B. Dissertation, Universität Dortmund, 2005.
- [21] van Leusen, A. M.; Siderius, H.; Hoogenboom, B. E.; van Leusen, D. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 5337-5340.

- [22] (a) Mahood, S. A.; Schaffner, P. V. L. *Org. Synth.* **1943**, *Col. Vol. 2*, 160-163; (b) Fox, B. A.; Threlfall, T. L. *Org. Synth.* **1973**, *Coll. Vol. 5*, 346-348.
- [23] (a) Coutrot, P.; Grison, C.; Sauvêtre, R. *J. Organomet. Chem.* **1987**, *332*, 1-8; (b) Etemad-Moghadam, G.; Seyden-Penne, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1985**, 448-453.
- [24] Xu, J.; Burton, D. J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4346-4353.
- [25] Für die Zyklisierung von Polycarbonylverbindungen zum Aufbau von Oligo-Heteroarenen siehe: Fürstner, A.; Ptock, A.; Weintritt, H.; Goddard, R.; Krüger, C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 678-681; *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 725-728.
- [26] Fürstner, A.; Jumbam, D. N. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 211-212.
- [27] Eine allgemeine Übersicht über Suzuki-Reaktionen bieten: (a) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483. (b) Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147-168. (c) Miyaura, N. Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds with Organic Halides. In *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions 2nd Ed.*; Diederich, F.; de Meijere, A., Eds.; VCH: Weinheim, 2004; Vol.1, S 41-123.
- [28] (a) Einen Überblick über die Synthese von Biarylen bietet: Hassan, J.; Sévignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359-1469. (b) Einen Überblick über Aryl-Aryl-Suzuki-Kupplungen bietet: Suzuki, A. The Suzuki Reaction with Arylboron Compounds in Arene Chemistry. In *Modern Arene Chemistry*; Astruc, D., Ed.; VCH: Weinheim, 2002; S 53-106.
- [29] Kristensen, J. L.; Lysén, M.; Vedsø, P.; Begtrup, M. *Org. Synth.* **2005**, *Vol. 81*, 134-136.
- [30] Kristensen, J.; Lysen, M.; Vedso, P.; Begtrup, M. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1435-1437.
- [31] Für Suzuki-Reaktionen ähnlicher Substrate siehe: (a) Penhoat, M.; Levacher, V.; Dupas, G. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9517-9520. (b) Penhoat, M.; Leleu, S.; Dupas, G.; Papamicaël, C.; Marsais, F.; Levacher, V. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8385-8389. (c) Jones, S. B.; He, L.; Castle, S. L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3757-3760.

- [32] (a) Carpino, L. A.; Mansour, E. M. E.; Sadat-Aalae, D. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2611-2614. (b) Für ähnliche Substrate siehe: Braña, M.; Casarrubios, L.; Domínguez, G.; Fernández, C.; Pérez, J. M.; Quiroga, A. G.; Navarro-Ranninger, C.; de Pascual-Teresa, B. *Eur. J. Med. Chem.* **2002**, *37*, 301-313.
- [33] Yin, J.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6043-6048.
- [34] (a) Klapars, A.; Antilla, J. C.; Huang, X.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7727-7729. (b) Klapars, A.; Huang, X. H.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7421-7428. (c) Für eine Übersicht siehe: Ley, S.; Thomas, A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2003**, *42*, 5400-5449; *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 5558-5607.
- [35] Manley, P. J.; Bilodeau, M. T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2433-2435.
- [36] Einen Überblick bietet: Sundberg, R. J. *The Chemistry of Indoles*; Academic Press: New York, 1970; 489 Seiten.
- [37] Comins, D. L.; Killpack, M. O. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 104-109.
- [38] (a) Fürstner, A.; Seidel, G. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 11165-11176. (b) Fürstner, A.; Leitner, A. *Synlett* **2001**, 290-292. (c) Fürstner, A.; Nikolakis, K. *Liebigs Ann.* **1996**, 2107-2113. (d) Fürstner, A.; Seidel, G. *Synlett* **1998**, 161-162. (e) Soderquist, J. A.; Matos, K.; Rane, A.; Ramos, J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2401-2402.
- [39] Eine Übersicht über Alkyl-Suzuki-Reaktionen und deren Anwendungen in der Totalsynthese bieten: (a) Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442-4489; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4516-4563. (b) Chemler, S.; Trauner, D.; Danishefsky, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4544-4568; *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4676-4701.
- [40] (a) Walker, S. D.; Barder, T. E.; Martinelli, J. R.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1871-1876; *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1907-1912. (b) Barder, T. E.; Walker, S.; Martinelli, J.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4685-4696.
- [41] Für die *ortho*-Lithierung von Anilinderivaten siehe: Wender, P. A.; White, A. W. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 3767-3776 und darin zitierte Literatur.

- [42] (a) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155. (b) Meyer, S. D.; Schreiber, S. L. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7549. (c) Boeckman, R. K., Jr.; Shao, P.; Mullins, J. J. *Org. Synth.* **2000**, *77*, 141-146.
- [43] Ley, S. V.; Norman, J.; Griffith, W. P.; Marsden, S. P. *Synthesis* **1994**, 639-666.
- [44] Rathore, R.; Saxena, N.; Chandrasekaran, S. *Synth. Commun.* **1986**, *16*, 1493-1498.
- [45] Xu, G.; Micklatcher, M.; Silvestri, M. A.; Hartman, T. L.; Burrier, J.; Osterling, M. C.; Wargo, H.; Turpin, J. A.; Buckheit, R. W., Jr.; Cushman, M. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 4092-4113.
- [46] Einen Überblick über klassische Phenanthrensynthesen bietet: Floyd, A. J.; Dyke, S. F.; Ward, S. E. *Chem. Rev.* **1976**, *76*, 509-562.
- [47] Für ausgewählte neuere Phenanthrensynthesen siehe: (a) Mamane, V.; Hannen, P.; Fürstner, A. *Chem.–Eur. J.* **2004**, *10*, 4556-4575. (b) Kim, Y. H.; Lee, H.; Kim, Y. J.; Kim, B. T.; Heo, J.-N. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 495-501. (c) Fürstner, A.; Kennedy, J. W. *J. Chem.–Eur. J.* **2006**, *12*, 7398-7410. (d) Cai, X.; Brown, S.; Hodson, P.; Snieckus, V. *Can. J. Chem.* **2004**, *82*, 195-205. (e) Jones, S. B.; He, L.; Castle, S. L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3757-3760. (f) Iuliano, A.; Piccioli, P.; Fabbri, D. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3711-3714 und darin zitierte Literatur.
- [48] Für Beispiele für Phenthren-9-ol- und -9-aminderivate siehe: (a) Fu, J.; Snieckus, V. *Can. J. Chem.* **2000**, *78*, 905-919. (b) Tempesti, T. C.; Pierini, A. B.; Baumgartner, M. T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6508-6511.
- [49] Einen Überblick über die Familie der Aristolactame und ihre Eigenschaften bietet: Kumar, V.; Poonam, Prasad, A. K.; Parmar, V. S. *Nat. Prod. Rep.* **2003**, *20*, 565-583 und darin zitierte Literatur.
- [50] Für einige ausgewählte Synthesen von Aristolactamen siehe: (a) Couture, A.; Deniau, E.; Grandclaude, P.; Hoarau, C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3128-3132. (b) Benesch, L.; Bury, P.; Guillaneux, D.; Houldsworth, S.; Wang, X.; Snieckus, V. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 961-964. (c) Yao, T.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1432-1437. (d) Rys, V.; Couture, A.; Deniau, E.; Lebrun, S.; Grandclaude, P.

- Tetrahedron* **2005**, *61*, 665-671. (e) Estévez, J. C.; Estévez, R. J.; Castedo, L. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 10801-10810.
- [51] Einziges Beispiel für die Reaktion von Nitrilen mit niedervalentem Titan ist die titaninduzierte Aldolkondensation: Fürstner, A.; Jumbam, D. N.; Shi, N. Z. *Naturforsch., B: Chem. Sci.* **1995**, *50*, 326-332.
- [52] Budzelaar, P. H. B. *gNMR*, Version 5.05.
- [53] Fürstner, A. Supported Metals. In *Active Metals*; Fürstner, A., Ed.; VCH: Weinheim, 1996; S 381-426.
- [54] Sapountzis, I.; Lin, W.; Kofink, C. C.; Despotopoulou, C.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2005**, *44*, 1654-1658; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1682-1685.
- [55] Wagner, P.; Sedon, J.; Gudmundsdottir, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 746-754.
- [56] Jordis, U.; Treu, M. *Molecules* **2002**, *7*, 18-25.
- [57] Jorgensen, M. R.; Olsen, C. A.; Mellor, I. R.; Usherwood, P. N. R.; Witt, M.; Franzyk, H.; Jaroszewski, J. W. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 56-70.
- [58] Bocchi, V.; Palla, G. *Synthesis* **1982**, 1096-1097.
- [59] Flitsch, W. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 2494-2501.
- [60] Rawat, M.; Wulff, W. P. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 329-332.
- [61] Ohwada, T.; Shudo, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1862-1870.
- [62] Katritzky, A. R.; Akutagawa, K. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5935-5938.
- [63] Cowper, R. M.; Davidson, L. H. *Org. Synth.* **1948**, *Coll. Vol. 2*, 480-481.
- [64] Kuroda, H.; Hanaki, E.; Izawa, H.; Kano, M.; Itahashi, H. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1913-1920.
- [65] Baldoli, C.; Licandro, E.; Maiorana, S.; Menta, E.; Papagni, A. *Synthesis* **1987**, 288-290.

- [66] Elkik, E.; Francesch, C. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1986**, 423-429.
- [67] Thenappan, A.; Burton, D. J. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4639-4642.
- [68] Kasahara, T.; Kondo, Y. *Chem. Commun.* **2006**, 891-893.
- [69] Fang, H.; Kaur, G.; Yan, J.; Wang, B. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 1671-1674.
- [70] Christophersen, C.; Begtrup, M.; Ebdrup, S.; Petersen, H.; Vedsø, P. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9513-9516.
- [71] Einen Überblick über Berkeley Pit und die darin vorkommenden Extremophile bietet: Stierle, A. A.; Stierle, D. B. Bioprospecting in the Berkeley Pit: Bioactive Metabolites From Acid Mine Waste Extremophiles. In *Bioactive Natural Products (Part L)*; Atta-Ur-Rahman, Ed.; Studies in Natural Products Chemistry; Elsevier: Amsterdam, 2005; Vol.32, S 1123-1176.
- [72] Montana Bureau of Mines and Geology, Berkeley Pit and Butte Mine-Flooding Operable Unit. <http://www.mbmgs.mtech.edu/env/env-berkeley.asp> (zugegriffen am 1. April 2008).
- [73] Mitman, G. *Final Report – Biological Survey of the Berkeley Pit Lake System*. Mine Waste Technology Program Activity IV, Project 10. U.S. EPA National Risk Management Lab, IAG ID# DW89938513-01-0, 1999.
- [74] (a) Für eine Definition siehe: Macelroy, R. D. *Biosystems* **1974**, 6, 74-75. (b) Für einen Überblick über Extremophile siehe: Rothschild, L. J.; Mancinelli, R. L. *Nature* **2001**, 409, 1092-1101.
- [75] Stierle, A. A.; Stierle, D. B.; Goldstein, E.; Parker, K.; Bugni, T.; Baarson, C.; Gress, J.; Blake, D. *J. Nat. Prod.* **2003**, 66, 1097-1100. (b) Stierle, A. A.; Stierle, D. B.; Kemp, K. *J. Nat. Prod.* **2004**, 67, 1392-1395. (c) Stierle, D. B.; Stierle, A. A.; Hobbs, J. D.; Stokken, J.; Clardy, J. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1049-1052. (d) Stierle, D. B.; Stierle, A. A.; Patacini, B. *J. Nat. Prod.* **2007**, 70, 1820-1823. (e) Stierle, A. A.; Stierle, D. B.; Patacini, B. *J. Nat. Prod.* [Online early access]. DOI: 10.1021/np0705054.

- [76] Stierle, A. A.; Stierle, D. B.; Kelly, K. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5357-5360.
- [77] Nakajima, H.; Fukuyama, K.; Fujimoto, H.; Baba, T.; Hamasaki, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1994**, 1865-1869.
- [78] Nakajima, H.; Fujimoto, H.; Matsumoto, R.; Hamasaki, T. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4526-4528.
- [79] (a) racemische Synthese: Bullimore B., K.; McOmie, J. F. W.; Turner, A. B.; Galbraith, M. N.; Whalley, W. B. *J. Chem. Soc. C* **1967**, 1289-1293. (b) enantioselektive Synthese: Rödel, T.; Gerlach, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1997**, 213-216.
- [80] Zhou, J.; Snider, B. B. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2071-2074.
- [81] (a) Einen Überblick über Spiroketale bietet: Perron, F.; Albizati, K. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1617-1661. (b) Einen Überblick über nonanomere Spiroketale bietet: Aho, J. E.; Pihko, P. M.; Rissa, T. K. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4406-4440.
- [82] Einen Überblick über MMPs als Targets für die Krebstherapie bieten: (a) Overall, C. M.; Kleifeld, O. *Br. J. Cancer* **2006**, *94*, 941-946. (b) Overall, C. M.; Kleifeld, O. *Nat. Rev. Cancer* **2006**, *6*, 227-239 und darin zitierte Literatur.
- [83] (a) Hofsløkken, N. U.; Skattebøl, L. *Acta Chem. Scand.* **1999**, *53*, 258-262. (b) Skattebøl, L.; Hansen, T. V. *Org. Synth.* **2005**, *Vol. 82*, 64-68.
- [84] Schaus, S. E.; Brandes, B. D.; Larrow, J. F.; Tokunaga, M.; Hansen, K. B.; Gould, A. E.; Furrow, M. E.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1307-1315.
- [85] Gupta, P.; Naidu, S. V.; Kumar, P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 849-851.
- [86] Für eine Optimierung der Reaktionsbedingungen zur Deprotonierung von 1,3-Dimethoxybenzolderivaten siehe: Kobayashi, Y.; Takeuchi, A.; Wang, Y.-G. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2699-2702 und Supporting-Information.
- [87] Eine Übersicht über Möglichkeiten zur Spaltung von Aryl-Alkylethern bietet: (a) Bhatt, M. V.; Kulkarni, S. U. *Synthesis* **1983**, 249-282. (b) Weissman, S. A.; Zewge, D. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7833-7863.

- [88] Dol, G. C.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 359-364.
- [89] Szeja, W.; Pastuch, G.; Wandzik, I.; Kuźnik, N.; Gryniewicz, G. *Synth. Commun.* **2003**, 33, 4111-4121.
- [90] Einen Überblick bieten: (a) Martín Castro, A. M. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2939-3002. (b) Chai, Y.; Hong, S.; Lindsay, H. A.; McFarland, C.; McIntosh, M. C. *Tetrahedron* **2002**, 58, 2905-2928.
- [91] Corey, E. J.; Lee, D.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 4026-4028.
- [92] Ichikawa, Y.; Tsuboi, K.; Isobe, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1994**, 2791-2796.
- [93] Einen Überblick über CBS-Reduktionen bietet: Corey, E. J.; Helal, C. J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1998**, 37, 1866-2012; *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2092-2118.
- [94] Einen Überblick über Noyori-Reduktionen bietet: Noyori, R.; Ohkuma, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, 40, 40-73; *Angew. Chem.* **2001**, 113, 40-75;
- [95] Enders, D.; Schüßeler, T. *Synthesis* **2002**, 2280-2288.
- [96] Piggott, M. J.; Wege, D. *Aust. J. Chem.* **2003**, 56, 691-702.
- [97] Parsons, P. J.; Lacrouts, P.; Buss, A. D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 437-438.
- [98] Ohkuma, T.; Koizumi, M.; Doucet, H.; Pham, T.; Kozawa, M.; Murata, K.; Katayama, E.; Yokozawa, T.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 13529-13530.
- [99] Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 17-117.
- [100] Ireland, R. E.; Mueller, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 5897-5898.
- [101] Ireland, R. E.; Wipf, P.; Xiang, J.-N. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3572-3582.
- [102] (a) Ireland, R. E.; Mueller, R. H.; Willard, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 2868-2877. (b) Ireland, R. E.; Wipf, P.; Armstrong, J. D. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 650-657.

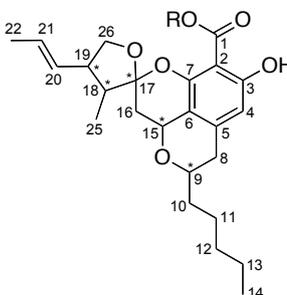
- [103] Für die Verwendung von KHMDS siehe: (a) Français, A.; Bedel, O.; Picoul, W.; Meddour, A.; Courtieu, J.; Haudrechy, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1141-1155. (b) Picoul, W.; Urchegui, R.; Haudrechy, A.; Langlois, Y. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4797-4800.
- [104] Beispiele für die <sup>13</sup>C-Verschiebungen an *syn*- und *anti*-Lactonen sind: (a) Nougquier, R.; Gastaldi, S.; Stien, D.; Bertrand, M.; Villar, F.; Andrey, O.; Renaud, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3005-3018; (b) Reimann, E.; Renz, M.; Unger, H. *Monatsh. Chem.* **2002**, *133*, 1285-1290; (c) Tamaru, Y.; Furukawa, Y.; Mizutani, M.; Kitao, O.; Yoshida, Z. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3631-3639.
- [105] Lee, M.; Kim, D. H. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 913-922.
- [106] Comins, D. L.; Dehghani, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6299-6302.
- [107] Takagi, J.; Takahashi, K.; Ishiyama, T.; Miyaura, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8001-8006.
- [108] Für eine Anwendung von Et<sub>3</sub>SiH siehe: Fürstner, A.; Hannen, P. *Chem.–Eur. J.* **2006**, *12*, 3006-3019.
- [109] Scott, W. J.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3033-3040.
- [110] Für eine enantioselektive Synthese von **2.51** siehe: Murphy, K. E.; Hoveyda, A. H. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1255-1258.
- [111] Renaud, P.; Hürzeler, M.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 292-298.
- [112] Wasmuth, D.; Arigoni, D.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 344-352.
- [113] Einen Überblick über Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinierungen bieten: (a) Boutagy, J.; Thomas, R. *Chem. Rev.* **1974**, *74*, 87-99. (b) Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863-927.
- [114] Takeuchi, Y.; Ueda, N.; Uesugi, K.; Abe, H.; Nishioka, H.; Harayama, T. *Heterocycles* **2003**, *59*, 217-224.
- [115] Für ein Beispiel mit einem MOM-geschützten Salicylaldehydderivat siehe: Clark, J. D.; Weisenburger, G. A.; Anderson, D. K.; Colson, P. J.; Edney, A. D.; Gallagher, D.

- J.; Kleine, H. P.; Knable, C. M.; Lantz, M. K.; Moore, C. M. V.; Murphy, J. B.; Rogers, T. E.; Ruminski, P. G.; Shah, A. S.; Storer, N.; Wise, B. E. *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 51-61.
- [116] Für eine mechanistische Untersuchung der Mitsunobu-Reaktion siehe: Hughes, D. L.; Reamer, R. A.; Bergan, J. J.; Grabowski, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6487-6491.
- [117] Für ein ähnliches Substrat siehe: Barluenga, S.; Moulin, E.; Lopez, P.; Winssinger, N. *Chem.–Eur. J.* **2005**, *11*, 4935-4952.
- [118] Für einen aktuellen Überblick über die Kreuzmetathese siehe: Connon, S. J.; Blechert, S. *Angew. Chem., Int. Ed* **2003**, *42*, 1900-1923; *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1944-1968.
- [119] Für eine Klassifizierung von Kreuzmetathesereaktionen siehe: Chatterjee, A. K.; Choi, T.-L.; Sanders, D. P.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11360-11370.
- [120] (a) Morrill, C.; Grubbs, R. H. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6031-6034. (b) Renaud, J.; Ouellet, S. G. **1998**, *120*, 7995-7996.
- [121] (a) Van de Weghe, P.; Bisseret, P.; Blanchard, N.; Eustache, J. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 5078-5108. (b) Brown, R. C. D.; Satcharoen, V. *Heterocycles* **2006**, *70*, 705-736.
- [122] Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953-956.
- [123] Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Gray, B. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168-8179.
- [124] Sato, K.; Inoue, S.; Ozawa, K.; Tazaki, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 2715-2719.
- [125] Effenberger, F.; Koch, M.; Streicher, W. *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 163-173.
- [126] Hesse, M.; Meier, H.; Zeeh, B. *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, 5. Aufl.; Thieme: Stuttgart, 1995; S 162.

# Anhang

## 1. Vergleich von NMR-Daten ausgewählter Verbindungen

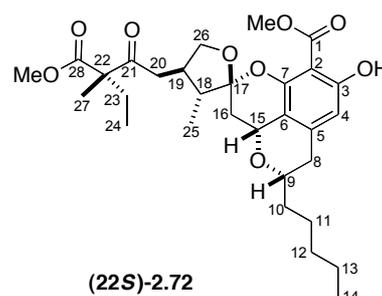
**Tabelle 17.** Vergleich der  $^{13}\text{C}$  NMR-Daten ( $\delta_{\text{C}}$ ) von **2.61a-d** und **2.63** (R = Me) mit den Literaturdaten von Berkelsäure (R = H).



| Position | Lit. (2.1) <sup>a</sup> | 2.61a <sup>b</sup> | 2.61b <sup>b</sup> | 2.61c <sup>b</sup> | 2.61d <sup>b</sup> | 2.63 <sup>b</sup> |
|----------|-------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-------------------|
| 1        | 173.6                   | 17183              | 172.04             | 171.61             | 172.30             | 172.20            |
| 2        | 101.0                   | 103.31             | 103.68             | 103.82             | 102.44             | 102.18            |
| 3        | 163.4                   | 161.20             | 162.04             | 160.67             | 162.52             | 162.06            |
| 4        | 109.4                   | 109.08             | 109.84             | 108.94             | 108.62             | 108.97            |
| 5        | 142.3                   | 141.29             | 141.47             | 140.86             | 143.22             | 141.78            |
| 6        | 113.7                   | 114.20             | 117.02             | 114.08             | 114.23             | 113.98            |
| 7        | 153.0                   | 152.69             | 153.81             | 152.35             | 152.72             | 152.91            |
| 8        | 35.4                    | 35.41              | 35.03              | 35.38              | 35.08              | 35.41             |
| 9        | 76.5                    | 76.69              | 76.12              | 76.61              | 73.56              | 76.57             |
| 10       | 37.4                    | 37.49              | 37.22              | 37.47              | 36.41              | 37.44             |
| 11       | 26.2                    | 26.19              | 26.22              | 26.23              | 26.32              | 26.21             |
| 12       | 33.0                    | 33.03              | 33.07              | 33.06              | 33.04              | 33.06             |
| 13       | 23.7                    | 23.70              | 23.70              | 23.73              | 23.76              | 23.73             |
| 14       | 14.4                    | 14.39              | 14.41              | 14.43              | 14.43              | 14.43             |
| 15       | 69.4                    | 69.77              | 69.66              | 69.73              | 63.29              | 69.58             |
| 16       | 35.0                    | 34.16              | 39.41              | 35.84              | 35.46              | 35.19             |
| 17       | 110.7                   | 112.38             | 111.69             | 110.53             | 110.62             | 110.49            |
| 18       | 49.2                    | 50.98              | 51.99              | 47.15              | 50.12              | 50.06             |
| 19       | 40.4                    | 52.38              | 50.29              | 46.64              | 49.58              | 49.59             |
| 20       | -                       | 131.38             | 131.65             | 132.95             | 131.50             | 131.44            |
| 21       | -                       | 128.67             | 129.26             | 127.93             | 129.30             | 129.34            |
| 22       | -                       | 18.14              | 18.12              | 18.15              | 18.17              | 18.17             |
| 25       | 11.9                    | 14.38              | 11.98              | 10.56              | 11.36              | 11.23             |
| 26       | 74.1                    | 72.42              | 72.94              | 74.06              | 73.14              | 73.12             |

<sup>a</sup> Daten aus Ref. [76], in CD<sub>3</sub>OD bei 125 MHz; <sup>b</sup> in CD<sub>3</sub>OD bei 150 MHz gemessen.

**Tabelle 18.** Vergleich der  $^1\text{H}$  NMR-Daten von natürlichem und synthetischem ((**22S**)-**2.72**) Methylberkelat<sup>a</sup>.



| Position | Literatur <sup>b</sup> |                         | synthetisches ( <b>22S</b> )- <b>2.72</b> <sup>c</sup> |                              | $\Delta\delta$ |
|----------|------------------------|-------------------------|--|------------------------------|----------------|
|          | $\delta_{\text{H}}$    | Multiplizität           | $\delta_{\text{H}}$                                    | Multiplizität                |                |
| 4        | 6.29                   | br s                    | 6.29   | s, 1H                        | 0.00           |
| 8a       | 2.77                   | m                       | 2.74   | ddt, $J = 17.4, 4.0, <1$ Hz  | 0.03           |
| 8b       | 2.56                   | dd, $J = 17.4, 11.2$ Hz | 2.58   | ddt, $J = 17.4, 11.0, <1$ Hz | -0.02          |
| 9        | 3.79                   | m, 1H                   | 3.78   | m                            | 0.01           |
| 10a      | 1.62                   | m                       | 1.62   | m                            | 0.00           |
| 10b      | 1.51                   | m                       | 1.50   | m                            | 0.01           |
| 11       |                        |                         | 1.50   | m, 1H                        | -              |
| 11b      | 1.50                   | m, 2H                   | 1.38   | m, 1H                        | -              |
| 12       | 1.30                   | m, 2H                   | 1.23   | m, 2H                        | 0.07           |
| 13       | 1.30                   | m, 2H                   | 1.30   | m, 2H                        | 0.00           |
| 14       | 0.87                   | t, $J = 7.0, 3\text{H}$ | 0.87   | m, 3H                        | 0.00           |
| 15       | 4.73                   | dd, $J = 12.3, 5.2$ Hz  | 4.73   | ddt, $J = 12.3, 5.5, <1$ Hz  | 0.00           |
| 16a      | 2.13                   | dd, $J = 12.3, 5.5$ Hz  | 2.13   | dd, $J = 12.1, 5.3$ Hz       | 0.00           |
| 16b      | - <sup>d</sup>         | - <sup>d</sup>          | 1.94   | t, $J = 12.3$ Hz             | -              |
| 18       | 1.83                   | m                       | 1.69   | dq, $J = 10.8, 6.7$ Hz       | 0.14           |
| 19       | 2.74                   | m                       | 2.76   | m                            | -0.02          |
| 20a      | 2.74                   | m                       | 2.79   | dd, $J = 17.4, 3.7$ Hz       | -0.05          |
| 20b      | 2.44                   | dd, $J = 18.4, 10.7$ Hz | 2.41   | dd, $J = 17.5, 9.6$ Hz       | 0.03           |
| 23a      | 1.95                   | m                       | 1.96   | dq, $J = 14.2, 7.6$ Hz       | -0.01          |
| 23b      | 1.90                   | m                       | 1.80   | dq, $J = 14.2, 5.3$ Hz       | 0.10           |
| 24       | 0.83                   | t, $J = 7.6$ Hz, 3H     | 0.83   | t, $J = 7.5$ Hz, 3H          | 0.00           |
| 25       | 1.02                   | d, $J = 6.6$ Hz         | 1.01   | d, $J = 6.8$ Hz, 3H          | 0.01           |
| 26a      | 4.31                   | t, $J = 8.5$ Hz         | 4.32   | t, $J = 8.6$ Hz              | -0.01          |
| 26b      | 3.44                   | t, $J = 8.5$ Hz         | 3.44   | t, $J = 8.3$ Hz              | 0.00           |
| 27       | 1.32                   | s, 3H                   | 1.34   | s, 3H                        | -0.02          |
| OH       | 11.40                  | s                       | 11.39  | s                            | 0.01           |
| MeO28    | 3.73                   | s, 3H                   | 3.73   | s, 3H                        | 0.00           |
| MeO1     | 3.93                   | s, 3H                   | 3.93   | s, 3H                        | 0.00           |

<sup>a</sup> Alle Spektren in  $\text{CDCl}_3$  (Ref = 7.24 ppm); <sup>b</sup> Daten aus Ref. [76], Frequenz des Spektrometers ist unbekannt; <sup>c</sup> 600 MHz; <sup>d</sup> Signal nicht beschrieben.

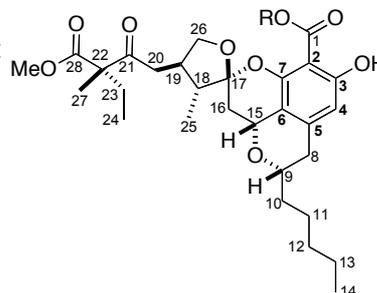
**Tabelle 19.** Vergleich von synthetischem **(22S)-2.72** mit Literaturdaten von Berkelsäure in CD<sub>3</sub>OD.<sup>a</sup>

| Pos.  | Lit 2.1 <sup>b</sup> 2.72 <sup>c</sup> |            |                  | 2.1 Literatur <sup>b</sup> |                        | synthetisches <b>(22S)-2.72<sup>c</sup></b> |                              |                  |
|-------|--|------------|------------------|----------------------------|------------------------|---|------------------------------|------------------|
|       | $\delta_C$                             | $\delta_C$ | $\Delta\delta_C$ | $\delta_H$                 | Multiplizität          | $\delta_H$                                  | Multiplizität                | $\Delta\delta_H$ |
| 1     | 173.6                                  | 172.27     | 1.33             |                            |                        |   |                              |                  |
| 2     | 101.0                                  | 102.16     | -1.16            |                            |                        |   |                              |                  |
| 3     | 163.4                                  | 162.14     | 1.26             |                            |                        |   |                              |                  |
| 4     | 109.4                                  | 108.98     | 0.42             | 6.27                       | br s                   | 6.26  | t, $J = <1$ Hz               | -0.01            |
| 5     | 142.3                                  | 141.82     | 0.48             |                            |                        |   |                              |                  |
| 6     | 113.7                                  | 113.90     | -0.20            |                            |                        |   |                              |                  |
| 7     | 153.0                                  | 152.96     | -0.04            |                            |                        |   |                              |                  |
| 8a    | 35.4                                   | 35.41      | -0.01            | 2.77                       | dd, $J = 17.4, 4.3$ Hz | 2.79  | ddt, $J = 17.4, 4.1, <1$ Hz  | -0,02            |
| 8b    |  |            |                  | 2.54                       | dd, $J = 17.4$ Hz      | 2.55  | ddt, $J = 17.4, 11.1, <1$ Hz | -0,01            |
| 9     | 76.5                                   | 76.60      | -0.10            | 3.79                       | m                      | 3.81  | m                            | -0,02            |
| 10    | 37.4                                   | 37.43      | -0.03            |                            |                        | 1.60  | m, 1H                        | -                |
| 10a   |  |            |                  | 1.63                       | m, 2H                  | 1.55  | m, 1H                        | -                |
| 11    | 26.2                                   | 26.20      | 0.00             |                            |                        | 1.54  | m, 1H                        | -                |
| 11a   |  |            |                  | 1.55                       | m, 2H                  | 1.43  | m, 1H                        | -                |
| 12    | 33.0                                   | 33.05      | -0.05            | 1.4                        | m, 2H                  | 1.34  | m, 2H                        | 0.06             |
| 13    | 23.7                                   | 23.73      | -0.03            | 1.4                        | m                      | 1.35  | m, 2H                        | 0.05             |
| 14    | 14.4                                   | 14.43      | -0.03            | 0.92                       | br t, $J = 6.4$ Hz, 3H | 0.92  | m, 3H                        | 0.00             |
| 15    | 69.4                                   | 69.61      | -0.21            | 4.72                       | dd, $J = 12.4, 5.4$ Hz | 4.72  | ddt, $J = 12.2, 5.4, <1$ Hz  | 0.00             |
| 16a   | 35.0                                   | 34.84      | 0.16             | 2.02                       | t, $J = 12.4$ Hz       | 1.88  | t, $J = 12.3$ Hz             | 0.14             |
| 16b   |  |            |                  | 2.16                       | dd, $J = 12.4, 5.4$ Hz | 2.13  | dd, $J = 12.2, 5.4$ Hz       | 0.03             |
| 17    | 110.7                                  | 110.17     | 0.53             |                            |                        |   |                              |                  |
| 18    | 49.2                                   | 49.16      | 0.04             | 1.82                       | m                      | 1.79  | dq, $J = 11.1, 6.7$ Hz       | 0.03             |
| 19    | 40.4                                   | 40.32      | 0.08             | 2.66                       | m                      | 2.73  | m                            | -0.07            |
| 20a   | 42.6                                   | 42.37      | 0.23             | 2.87                       | dd, $J = 17.5, 3.0$ Hz | 2.90  | dd, $J = 17.9, 3.7$ Hz       | -0.03            |
| 20b   |  |            |                  | 2.53                       | m                      | 2.52  | dd, $J = 17.9, 10.0$ Hz      | 0.01             |
| 21    | 208.7                                  | 208.85     | -0.15            |                            |                        |   |                              |                  |
| 22    | 61.0                                   | 61.08      | -0.08            |                            |                        |   |                              |                  |
| 23a   | 28.9                                   | 28.83      | 0.07             | 1.93                       | m                      | 1.95  | dq, $J = 14.0, 7.5$ Hz       | -0.02            |
| 23b   |  |            |                  | 1.84                       | m                      | 1.84  | dq, $J = 14.0, 7.5$ Hz       | 0.00             |
| 24    | 9.0                                    | 8.97       | 0.03             | 0.83                       | t, $J = 7.7$ Hz, 3H    | 0.83  | t, $J = 7.6$ Hz, 3H          | 0.00             |
| 25    | 11.9                                   | 11.84      | 0.06             | 1.07                       | d, $J = 6.7$ Hz        | 1.04  | d, $J = 6.7$ Hz, 3H          | 0.03             |
| 26a   | 74.1                                   | 73.90      | 0.20             | 4.30                       | t, $J = 8.3$ Hz        | 4.24  | t, $J = 8.5$ Hz              | 0.07             |
| 26b   |  |            |                  | 3.50                       | t, $J = 8.3$ Hz        | 3.47  | t, $J = 8.5$ Hz              | 0.03             |
| 27    | 19.0                                   | 18.79      | 0.21             | 1.32                       | s, 3H                  | 1.34  | s, 3H                        | -0.02            |
| 28    | 174.8                                  | 174.85     | -0.05            |                            |                        |   |                              |                  |
| MeO28 | 52.9                                   | 52.87      | 0.03             | 3.73                       | s, 3H                  | 3.73  | s, 3H                        | 0.00             |
| MeO1  | -                                      | 52.63      | -                | -                          | -                      | 3.92  | s, 3H                        | -                |

<sup>a</sup> Nummerierung siehe Tab. 15; <sup>b</sup> Daten nach Ref. [76], in CD<sub>3</sub>OD bei 125 MHz bzw. 500 MHz; <sup>c</sup> in CD<sub>3</sub>OD bei 150 MHz bzw. 600 MHz.

## 2. Inkrement-Berechnung für Verbindung (22S)-2.72

**Tabelle 20.** Berechnung von  $^{13}\text{C}$ -Inkrementen zum Vergleich von synthetischem Methylberkelat (**22S**)-2.72 mit den Literaturdaten der freien Berkelsäure.



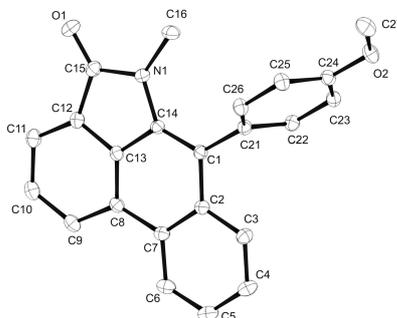
| Position | Lit. ( <b>2.1</b> ) <sup>a</sup><br>(R = H) | <b>2.72</b> <sup>b</sup><br>(R = Me) | $\Delta\delta_{\text{C}}$ | Inkmente <sup>c</sup> |       |       | ber. $\delta_{\text{C}}$ | $\Delta\delta_{\text{C}}^*$ |
|----------|---|--------------------------------------|---------------------------|-----------------------|-------|-------|--------------------------|-----------------------------|
|          |   |                                      |                           | -COOR                 | +COOH | Summe |                          |                             |
| 2        | 101.0                                       | 102.16                               | -1.16                     | -2.0                  | +2.4  | +0.4  | 102.6                    | <b>-1.6</b>                 |
| 3        | 163.4                                       | 162.14                               | 1.26                      | -1.0                  | +1.6  | +0.6  | 162.7                    | 0.7                         |
| 4        | 109.4                                       | 108.98                               | 0.42                      | 0.0                   | -0.1  | -0.1  | 108.9                    | <b>0.5</b>                  |
| 5        | 142.3                                       | 141.82                               | 0.48                      | -4.5                  | +4.8  | +0.3  | 142.1                    | 0.2                         |
| 6        | 113.7                                       | 113.90                               | -0.20                     | 0.0                   | -0.1  | -0.1  | 113.8                    | -0.1                        |
| 7        | 153.0                                       | 152.96                               | -0.04                     | -1.0                  | +1.6  | +0.6  | 153.6                    | <b>-0.6</b>                 |

<sup>a</sup> Daten aus Ref. [76], in  $\text{CD}_3\text{OD}$  bei 125 MHz; <sup>b</sup> in  $\text{CD}_3\text{OD}$  bei 150 MHz; <sup>c</sup> Inkmente aus Ref. [126].

Die Verwendung von Inkrement-Systemen erlaubt die Abschätzung von  $^{13}\text{C}$ -Verschiebungen substituierter Benzolderivate [126]. Ausgehend von den experimentellen Daten der Verbindung (**22S**)-2.72 (R = Me) sollte es daher möglich sein den Einfluss des Methylesters im Vergleich zur freien Säure (R = H) zu berechnen. Sterische und elektronische Effekte sollten dabei vernachlässigbar sein. Unter Verwendung einer Inkrementtabelle aus Ref. [126] wurde von den  $^{13}\text{C}$ -Verschiebungen von **2.72** die entsprechenden Inkmente für eine Estergruppe (COOR) abgezogen und die Inkmente für eine freie Säure addiert (ber.  $\delta_{\text{C}}$ ). Der Vergleich der Abweichungen der Literaturwerte der freien Säure von den Verschiebungen des Methylesters (**2.72**) ( $\Delta\delta_{\text{C}}$ ) mit den Abweichungen der berechneten Säure (ber.  $\delta_{\text{C}}$ ) von den Literaturwerten ( $\Delta\delta_{\text{C}}^*$ ) zeigt jedoch, dass diese Abweichungen nicht, wie erwartet, für alle Positionen des Benzolrings gegen Null konvergieren. Dieser Effekt wird auf mögliche Wasserstoffbrückenbindungen zurückgeführt.

### 3. Kristallstrukturen<sup>1</sup>

#### Verbindung 1.87



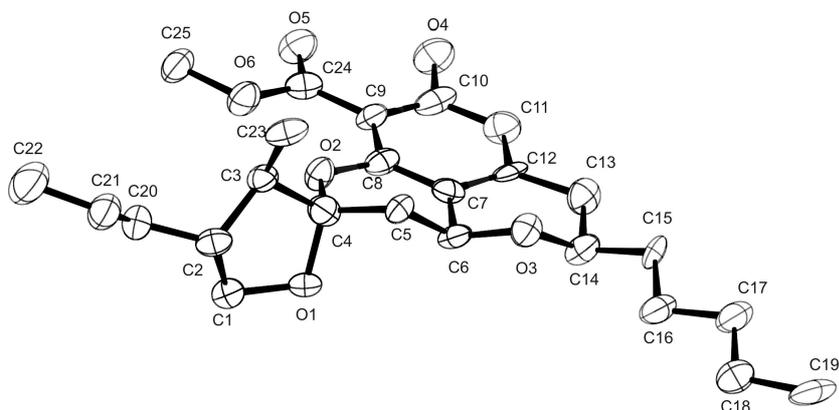
#### Kristalldaten

|                                       |  |                          |
|---------------------------------------|--|--------------------------|
| Summenformel                          | C <sub>23</sub> H <sub>17</sub> N O <sub>2</sub> |                          |
| Farbe                                 | gelb   |                          |
| Molare Masse                          | 339.38 g · mol <sup>-1</sup>                     |                          |
| Temperatur                            | 100 K  |                          |
| Wellenlänge                           | 0.71073 Å  |                          |
| Kristallsystem                        | triklin  |                          |
| Raumgruppe                            | <b>P<math>\bar{1}</math>, (no. 2)</b>            |                          |
| Gitterkonstanten                      | a = 6.76770(10) Å                                | $\alpha$ = 96.5490(10)°  |
|                                       | b = 9.6890(2) Å                                  | $\beta$ = 95.2090(10)°   |
|                                       | c = 27.6343(6) Å                                 | $\gamma$ = 108.0680(10)° |
| Volumen                               | 1696.11(6) Å <sup>3</sup>                        |                          |
| Z                                     | 4  |                          |
| Dichte (berechnet)                    | 1.329 Mg · m <sup>-3</sup>                       |                          |
| Absorptionskoeffizient                | 0.085 mm <sup>-1</sup>                           |                          |
| F(000)                                | 712 e  |                          |
| Kristallgröße                         | 0.13 x 0.12 x 0.12 mm <sup>3</sup>               |                          |
| $\theta$ -Grenzen für Datensammlung   | 2.92 bis 33.16°.                                 |                          |
| Indexbereich                          | -10 ≤ h ≤ 10, -14 ≤ k ≤ 14, -42 ≤ l ≤ 39         |                          |
| gemessene Reflexe                     | 40537  |                          |
| unabhängige Reflexe                   | 12778 [R <sub>int</sub> = 0.0427]                |                          |
| Reflexe mit I > 2σ(I)                 | 9803   |                          |
| Vollständigkeit für $\theta$ = 33.16° | 98.5 %   |                          |
| Absorptionkorrektur                   | empirisch  |                          |
| max. min. Transmission                | 0.86 und 0.72                                    |                          |
| Verfeinerungsmethode                  | Full-matrix least-squares gegen F <sup>2</sup>   |                          |
| Daten / Restraints / Parameter        | 12778 / 0 / 473                                  |                          |
| Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>     | 1.056  |                          |
| endgültiger R-Wert [I > 2σ(I)]        | R <sub>1</sub> = 0.0656                          | wR <sup>2</sup> = 0.1831 |
| R-Wert (alle Daten)                   | R <sub>1</sub> = 0.0856                          | wR <sup>2</sup> = 0.1992 |
| größte Differenz von Min. und Max.    | 0.772 und -0.993 e · Å <sup>-3</sup>             |                          |

<sup>1</sup> Die in den Abbildungen verwendete Nummerierung ist willkürlich und entspricht nicht der im Rest der Arbeit verwendeten Nummerierung.

**Tabelle 19.** Atomkoordinaten und isotrope äquivalente Verschiebungsparameter ( $\text{\AA}^2$ ).  
 $U_{\text{eq}}$  ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen  $U_{ij}$ -Tensors.

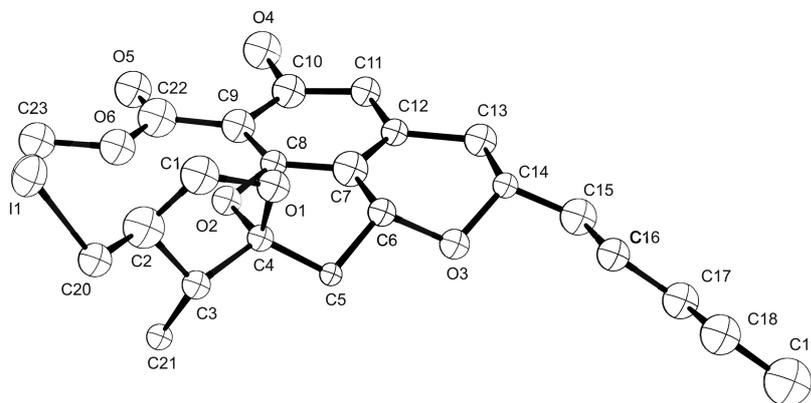
|       | x          | y          | z          | $U_{\text{eq}}$ |
|-------|------------|------------|------------|-----------------|
| C(1)  | -0.0969(2) | -0.4169(1) | 0.3491(1)  | 0.014(1)        |
| C(2)  | -0.1848(2) | -0.5562(1) | 0.3679(1)  | 0.015(1)        |
| C(3)  | -0.1912(2) | -0.5556(2) | 0.4189(1)  | 0.019(1)        |
| C(4)  | -0.2750(2) | -0.6838(2) | 0.4381(1)  | 0.023(1)        |
| C(5)  | -0.3540(2) | -0.8189(2) | 0.4069(1)  | 0.023(1)        |
| C(6)  | -0.3511(2) | -0.8240(1) | 0.3569(1)  | 0.020(1)        |
| C(7)  | -0.2700(2) | -0.6946(1) | 0.3363(1)  | 0.016(1)        |
| C(8)  | -0.2754(2) | -0.6966(1) | 0.2836(1)  | 0.015(1)        |
| C(9)  | -0.3556(2) | -0.8191(1) | 0.2458(1)  | 0.019(1)        |
| C(10) | -0.3490(2) | -0.8016(2) | 0.1966(1)  | 0.021(1)        |
| C(11) | -0.2629(2) | -0.6635(2) | 0.1820(1)  | 0.019(1)        |
| C(12) | -0.1841(2) | -0.5429(1) | 0.2186(1)  | 0.016(1)        |
| C(13) | -0.1932(2) | -0.5619(1) | 0.2677(1)  | 0.015(1)        |
| C(14) | -0.1034(2) | -0.4242(1) | 0.2992(1)  | 0.014(1)        |
| C(15) | -0.0811(2) | -0.3830(1) | 0.2186(1)  | 0.017(1)        |
| C(16) | 0.0738(2)  | -0.1617(1) | 0.2823(1)  | 0.020(1)        |
| C(21) | -0.0051(2) | -0.2778(1) | 0.3844(1)  | 0.016(1)        |
| C(22) | 0.1813(2)  | -0.2538(1) | 0.4161(1)  | 0.016(1)        |
| C(23) | 0.2735(2)  | -0.1240(1) | 0.4483(1)  | 0.017(1)        |
| C(24) | 0.1807(2)  | -0.0132(1) | 0.4494(1)  | 0.017(1)        |
| C(25) | -0.0052(2) | -0.0347(1) | 0.4188(1)  | 0.019(1)        |
| C(26) | -0.0972(2) | -0.1674(1) | 0.3869(1)  | 0.018(1)        |
| C(27) | 0.2095(2)  | 0.2341(2)  | 0.4806(1)  | 0.025(1)        |
| C(31) | -0.6985(2) | -0.5483(1) | 0.1430(1)  | 0.016(1)        |
| C(32) | -0.7925(2) | -0.7084(1) | 0.1367(1)  | 0.016(1)        |
| C(33) | -0.8342(2) | -0.7908(2) | 0.0889(1)  | 0.020(1)        |
| C(34) | -0.9178(2) | -0.9425(2) | 0.0814(1)  | 0.024(1)        |
| C(35) | -0.9654(2) | -1.0191(2) | 0.1212(1)  | 0.024(1)        |
| C(36) | -0.9272(2) | -0.9416(1) | 0.1682(1)  | 0.020(1)        |
| C(37) | -0.8391(2) | -0.7872(1) | 0.1772(1)  | 0.016(1)        |
| C(38) | -0.7879(2) | -0.7052(1) | 0.2267(1)  | 0.016(1)        |
| C(39) | -0.8173(2) | -0.7584(2) | 0.2720(1)  | 0.019(1)        |
| C(40) | -0.7506(2) | -0.6635(2) | 0.3164(1)  | 0.022(1)        |
| C(41) | -0.6525(2) | -0.5110(2) | 0.3190(1)  | 0.020(1)        |
| C(42) | -0.6258(2) | -0.4575(2) | 0.2749(1)  | 0.017(1)        |
| C(43) | -0.6931(2) | -0.5542(1) | 0.2307(1)  | 0.016(1)        |
| C(44) | -0.6483(2) | -0.4758(1) | 0.1902(1)  | 0.016(1)        |
| C(45) | -0.5328(2) | -0.3084(2) | 0.2617(1)  | 0.019(1)        |
| C(46) | -0.4815(3) | -0.2026(2) | 0.1842(1)  | 0.025(1)        |
| C(51) | -0.6548(2) | -0.4692(1) | 0.0998(1)  | 0.016(1)        |
| C(52) | -0.4583(2) | -0.4360(2) | 0.0836(1)  | 0.021(1)        |
| C(53) | -0.4114(2) | -0.3523(2) | 0.0461(1)  | 0.023(1)        |
| C(54) | -0.5618(2) | -0.3005(2) | 0.0237(1)  | 0.020(1)        |
| C(55) | -0.7593(2) | -0.3352(2) | 0.0385(1)  | 0.028(1)        |
| C(56) | -0.8039(2) | -0.4186(2) | 0.0767(1)  | 0.027(1)        |
| C(57) | -0.6509(3) | -0.1705(2) | -0.0387(1) | 0.031(1)        |
| N(1)  | -0.0336(2) | -0.3184(1) | 0.2681(1)  | 0.016(1)        |
| N(2)  | -0.5507(2) | -0.3267(1) | 0.2105(1)  | 0.018(1)        |
| O(1)  | -0.0407(2) | -0.3157(1) | 0.1838(1)  | 0.023(1)        |
| O(2)  | 0.2858(2)  | 0.1122(1)  | 0.4816(1)  | 0.022(1)        |
| O(3)  | -0.4546(2) | -0.1895(1) | 0.2888(1)  | 0.024(1)        |
| O(4)  | -0.4985(2) | -0.2173(1) | -0.0124(1) | 0.026(1)        |

**Verbindung 2.61a****Kristalldaten**

|                                    |   |                          |
|------------------------------------|---|--------------------------|
| Summenformel                       | C <sub>25</sub> H <sub>34</sub> O <sub>6</sub>            |                          |
| Farbe                              | farblos   |                          |
| Molare Masse                       | 430.52 g · mol <sup>-1</sup>                              |                          |
| Temperatur                         | 100 K   |                          |
| Wellenlänge                        | 1.54178 Å   |                          |
| Kristallsystem                     | orthorhombisch  |                          |
| Raumgruppe                         | <b>P2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>, (no. 19)</b> |                          |
| Gitterkonstanten                   | a = 5.4675(4) Å   | α = 90.0°.               |
|                                    | b = 16.6270(12) Å   | β = 90.0°.               |
|                                    | c = 25.1335(19) Å   | γ = 90.0°.               |
| Volumen                            | 2284.8(3) Å <sup>3</sup>                                  |                          |
| Z                                  | 4   |                          |
| Dichte (berechnet)                 | 1.252 Mg · m <sup>-3</sup>                                |                          |
| Absorptionskoeffizient             | 0.717 mm <sup>-1</sup>                                    |                          |
| F(000)                             | 928 e   |                          |
| Kristallgröße                      | 0.42 x 0.02 x 0.02 mm <sup>3</sup>                        |                          |
| θ-Grenzen für Datensammlung        | 3.19 bis 55.01°.  |                          |
| Indexbereich                       | -5 ≤ h ≤ 5, -17 ≤ k ≤ 17, -26 ≤ l ≤ 26                    |                          |
| gemessene Reflexe                  | 22521   |                          |
| unabhängige Reflexe                | 2834 [R <sub>int</sub> = 0.1791]                          |                          |
| Reflexe mit I > 2σ(I)              | 1647  |                          |
| Vollständigkeit für θ = 33.16°     | 99.0 %  |                          |
| Absorptionkorrektur                | Semi-empirical from equivalents                           |                          |
| max. min. Transmission             | 0.98 und 0.75   |                          |
| Verfeinerungsmethode               | Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>               |                          |
| Daten / Restraints / Parameter     | 2834 / 0 / 281  |                          |
| Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>  | 1.036   |                          |
| endgültiger R-Wert [I > 2σ(I)]     | R <sub>1</sub> = 0.0735                                   | wR <sup>2</sup> = 0.1594 |
| R-Wert (alle Daten)                | R <sub>1</sub> = 0.1520                                   | wR <sup>2</sup> = 0.1929 |
| absoluter Strukturparameter        | -0.2(6)   |                          |
| größte Differenz von Min. und Max. | 0.240 und -0.241 e · Å <sup>-3</sup>                      |                          |

**Tabelle 20.** Atomkoordinaten und isotrope äquivalente Verschiebungsparameter ( $\text{\AA}^2$ ).  
 $U_{\text{eq}}$  ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen  $U_{ij}$ -Tensors.

|       | x           | y         | z         | $U_{\text{eq}}$ |
|-------|-------------|-----------|-----------|-----------------|
| C(1)  | 0.7466(12)  | 0.7846(4) | 0.6460(3) | 0.040(2)        |
| C(2)  | 0.5694(12)  | 0.7147(4) | 0.6397(3) | 0.035(2)        |
| C(3)  | 0.4460(12)  | 0.7168(4) | 0.6948(2) | 0.032(2)        |
| C(4)  | 0.6346(14)  | 0.7519(4) | 0.7328(3) | 0.038(2)        |
| C(5)  | 0.7390(12)  | 0.6970(4) | 0.7743(3) | 0.032(2)        |
| C(6)  | 0.9048(13)  | 0.7438(4) | 0.8119(3) | 0.037(2)        |
| C(7)  | 0.7572(13)  | 0.8109(4) | 0.8358(3) | 0.031(2)        |
| C(8)  | 0.5726(13)  | 0.8458(4) | 0.8067(3) | 0.032(2)        |
| C(9)  | 0.4223(13)  | 0.9092(4) | 0.8273(3) | 0.032(2)        |
| C(10) | 0.4681(13)  | 0.9320(5) | 0.8804(4) | 0.044(2)        |
| C(11) | 0.6458(14)  | 0.8939(4) | 0.9098(3) | 0.042(2)        |
| C(12) | 0.7899(11)  | 0.8332(4) | 0.8886(3) | 0.033(2)        |
| C(13) | 0.9721(13)  | 0.7887(4) | 0.9222(3) | 0.042(2)        |
| C(14) | 1.1300(13)  | 0.7305(4) | 0.8921(3) | 0.039(2)        |
| C(15) | 1.2426(12)  | 0.6665(4) | 0.9280(3) | 0.038(2)        |
| C(16) | 1.4195(13)  | 0.6108(4) | 0.9004(3) | 0.045(2)        |
| C(17) | 1.5528(13)  | 0.5538(5) | 0.9389(3) | 0.046(2)        |
| C(18) | 1.7346(13)  | 0.5006(4) | 0.9094(3) | 0.043(2)        |
| C(19) | 1.8934(13)  | 0.4506(5) | 0.9471(3) | 0.055(2)        |
| C(20) | 0.3972(13)  | 0.7226(5) | 0.5952(3) | 0.043(2)        |
| C(21) | 0.3149(13)  | 0.6619(5) | 0.5648(3) | 0.048(2)        |
| C(22) | 0.1183(15)  | 0.6709(6) | 0.5245(3) | 0.072(3)        |
| C(23) | 0.3396(13)  | 0.6345(4) | 0.7106(3) | 0.045(2)        |
| C(24) | 0.2289(14)  | 0.9491(5) | 0.7990(3) | 0.038(2)        |
| C(25) | -0.0156(12) | 0.9658(4) | 0.7226(3) | 0.043(2)        |
| O(2)  | 0.5175(8)   | 0.8219(3) | 0.7557(2) | 0.035(1)        |
| O(6)  | 0.1807(8)   | 0.9262(3) | 0.7493(2) | 0.042(1)        |
| O(3)  | 0.9886(8)   | 0.6896(3) | 0.8524(2) | 0.037(1)        |
| O(1)  | 0.8327(8)   | 0.7796(3) | 0.7004(2) | 0.037(1)        |
| O(5)  | 0.1030(9)   | 1.0043(3) | 0.8187(2) | 0.048(2)        |
| O(4)  | 0.3315(9)   | 0.9884(3) | 0.9054(2) | 0.050(2)        |

**Verbindung 2.70****Kristalldaten**

|                                    |   |                          |
|------------------------------------|---|--------------------------|
| Summenformel                       | C <sub>23</sub> H <sub>31</sub> I O <sub>6</sub>            |                          |
| Farbe                              | farblos   |                          |
| Molare Masse                       | 530.38 g · mol <sup>-1</sup>                                |                          |
| Temperatur                         | 100 K   |                          |
| Wellenlänge                        | 1.54178 Å   |                          |
| Kristallsystem                     | orthorhombisch  |                          |
| Raumgruppe                         | <b>P2<sub>1</sub> 2<sub>1</sub> 2<sub>1</sub>, (no. 19)</b> |                          |
| Gitterkonstanten                   | a = 9.046(4) Å  | α = 90.0°.               |
|                                    | b = 15.684(7) Å   | β = 90.0°.               |
|                                    | c = 32.313(13) Å  | γ = 90.0°.               |
| Volumen                            | 4584(3) Å <sup>3</sup>                                      |                          |
| Z                                  | 8   |                          |
| Dichte (berechnet)                 | 1.537 Mg · m <sup>-3</sup>                                  |                          |
| Absorptionskoeffizient             | 11.275 mm <sup>-1</sup>                                     |                          |
| F(000)                             | 2160 e  |                          |
| Kristallgröße                      | 0.11 x 0.07 x 0.03 mm <sup>3</sup>                          |                          |
| θ-Grenzen für Datensammlung        | 2.73 bis 55.37°.  |                          |
| Indexbereich                       | -9 ≤ h ≤ 9, -16 ≤ k ≤ 16, -34 ≤ l ≤ 34                      |                          |
| gemessene Reflexe                  | 52608   |                          |
| unabhängige Reflexe                | 5778 [R <sub>int</sub> = 0.4645]                            |                          |
| Reflexe mit I > 2σ(I)              | 2291  |                          |
| Vollständigkeit für θ = 33.16°     | 99.3 %  |                          |
| Absorptionkorrektur                | Semi-empirical from equivalents                             |                          |
| max. min. Transmission             | 0.89 and 0.48   |                          |
| Verfeinerungsmethode               | Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>                 |                          |
| Daten / Restraints / Parameter     | 5778 / 0 / 260  |                          |
| Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>  | 0.892   |                          |
| endgültiger R-Wert [I > 2σ(I)]     | R <sub>1</sub> = 0.0934                                     | wR <sup>2</sup> = 0.2062 |
| R-Wert (alle Daten)                | R <sub>1</sub> = 0.2392                                     | wR <sup>2</sup> = 0.2606 |
| absoluter Strukturparameter        | -0.022(19)  |                          |
| Extinktionskoeffizient             | 0.00214(17)   |                          |
| größte Differenz von Min. und Max. | 0.909 und -1.325 e · Å <sup>-3</sup>                        |                          |

**Tabelle 21.** Atomkoordinaten und isotrope äquivalente Verschiebungsparameter ( $\text{\AA}^2$ ).  
 $U_{\text{eq}}$  ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen  $U_{ij}$ -Tensors.

|       | x          | y          | z          | $U_{\text{eq}}$ |
|-------|------------|------------|------------|-----------------|
| C(1)  | 0.328(3)   | 0.8194(16) | 1.0867(7)  | 0.052(8)        |
| C(2)  | 0.240(3)   | 0.7447(18) | 1.0997(8)  | 0.060(8)        |
| C(3)  | 0.200(2)   | 0.7092(14) | 1.0565(7)  | 0.028(7)        |
| C(4)  | 0.181(2)   | 0.7895(13) | 1.0296(7)  | 0.024(6)        |
| C(5)  | 0.184(2)   | 0.7814(12) | 0.9842(6)  | 0.018(6)        |
| C(6)  | 0.173(2)   | 0.8718(14) | 0.9681(6)  | 0.027(6)        |
| C(7)  | 0.035(3)   | 0.9157(16) | 0.9834(8)  | 0.043(8)        |
| C(8)  | -0.016(3)  | 0.8915(14) | 1.0223(7)  | 0.024(6)        |
| C(9)  | -0.152(3)  | 0.9270(14) | 1.0386(7)  | 0.038(7)        |
| C(10) | -0.208(3)  | 0.9913(16) | 1.0138(7)  | 0.039(7)        |
| C(11) | -0.156(2)  | 1.0207(14) | 0.9760(6)  | 0.030(6)        |
| C(12) | -0.030(2)  | 0.9799(14) | 0.9617(7)  | 0.025(6)        |
| C(13) | 0.029(3)   | 1.0048(15) | 0.9181(7)  | 0.036(7)        |
| C(14) | 0.166(3)   | 0.9563(13) | 0.9060(6)  | 0.022(6)        |
| C(15) | 0.183(3)   | 0.9530(15) | 0.8613(7)  | 0.046(8)        |
| C(16) | 0.332(3)   | 0.9161(15) | 0.8462(7)  | 0.037(7)        |
| C(17) | 0.335(3)   | 0.8958(15) | 0.8006(7)  | 0.045(8)        |
| C(18) | 0.481(3)   | 0.8654(18) | 0.7834(8)  | 0.056(9)        |
| C(19) | 0.474(3)   | 0.8447(18) | 0.7368(9)  | 0.079(10)       |
| C(20) | 0.324(3)   | 0.6816(14) | 1.1261(7)  | 0.039(7)        |
| C(21) | 0.071(2)   | 0.6467(13) | 1.0559(6)  | 0.023(6)        |
| C(22) | -0.219(3)  | 0.9053(18) | 1.0791(8)  | 0.052(9)        |
| C(23) | -0.218(3)  | 0.8270(15) | 1.1397(7)  | 0.046(8)        |
| C(24) | 0.823(3)   | 0.9213(16) | 0.6603(7)  | 0.053(8)        |
| C(25) | 0.899(3)   | 0.8687(15) | 0.6952(7)  | 0.048(8)        |
| C(26) | 0.988(3)   | 0.8029(15) | 0.6726(7)  | 0.033(7)        |
| C(27) | 0.895(3)   | 0.7902(15) | 0.6347(7)  | 0.045(7)        |
| C(28) | 0.971(3)   | 0.7508(17) | 0.5977(7)  | 0.050(8)        |
| C(29) | 0.856(3)   | 0.7427(15) | 0.5626(7)  | 0.041(7)        |
| C(30) | 0.726(3)   | 0.6967(16) | 0.5766(8)  | 0.038(7)        |
| C(31) | 0.690(3)   | 0.6955(16) | 0.6192(8)  | 0.047(8)        |
| C(32) | 0.564(3)   | 0.6468(15) | 0.6328(8)  | 0.038(7)        |
| C(33) | 0.480(3)   | 0.6096(17) | 0.6031(8)  | 0.046(8)        |
| C(34) | 0.510(3)   | 0.6062(15) | 0.5612(8)  | 0.045(8)        |
| C(35) | 0.646(3)   | 0.6490(14) | 0.5489(7)  | 0.032(6)        |
| C(36) | 0.691(3)   | 0.6434(15) | 0.5050(7)  | 0.036(7)        |
| C(37) | 0.842(3)   | 0.6940(17) | 0.4941(8)  | 0.054(8)        |
| C(38) | 0.915(3)   | 0.6524(17) | 0.4603(8)  | 0.059(9)        |
| C(39) | 0.847(3)   | 0.6586(16) | 0.4195(8)  | 0.057(8)        |
| C(40) | 0.926(4)   | 0.606(2)   | 0.3843(11) | 0.107(13)       |
| C(41) | 0.856(4)   | 0.5223(19) | 0.3821(9)  | 0.090(11)       |
| C(42) | 0.889(5)   | 0.471(2)   | 0.3433(11) | 0.137(15)       |
| C(43) | 0.988(3)   | 0.9292(15) | 0.7244(8)  | 0.043(8)        |
| C(44) | 1.033(3)   | 0.7297(15) | 0.6967(8)  | 0.055(8)        |
| C(45) | 0.527(4)   | 0.6430(18) | 0.6778(10) | 0.065(9)        |
| C(46) | 0.588(3)   | 0.6272(16) | 0.7491(8)  | 0.063(9)        |
| I(1)  | 0.3849(2)  | 0.7391(1)  | 1.1836(1)  | 0.053(1)        |
| I(2)  | 0.8561(3)  | 1.0190(1)  | 0.7565(1)  | 0.067(1)        |
| O(1)  | 0.2982(17) | 0.8423(9)  | 1.0422(5)  | 0.037(5)        |

---

|       | x           | y          | z         | U <sub>eq</sub> |
|-------|-------------|------------|-----------|-----------------|
| O(2)  | 0.0425(17)  | 0.8260(9)  | 1.0448(5) | 0.030(4)        |
| O(3)  | 0.1635(16)  | 0.8703(9)  | 0.9215(4) | 0.031(4)        |
| O(4)  | -0.3419(19) | 1.0340(10) | 1.0262(5) | 0.049(5)        |
| O(5)  | -0.336(2)   | 0.9342(10) | 1.0889(5) | 0.046(5)        |
| O(6)  | -0.1455(19) | 0.8501(10) | 1.1005(5) | 0.044(5)        |
| O(7)  | 0.8366(18)  | 0.8696(10) | 0.6229(5) | 0.048(5)        |
| O(8)  | 0.7712(18)  | 0.7368(11) | 0.6497(5) | 0.052(5)        |
| O(9)  | 0.9267(18)  | 0.6956(10) | 0.5291(5) | 0.048(5)        |
| O(10) | 0.349(2)    | 0.5673(10) | 0.6137(5) | 0.053(5)        |
| O(11) | 0.396(2)    | 0.6180(11) | 0.6868(6) | 0.069(5)        |
| O(12) | 0.635(2)    | 0.6469(11) | 0.7043(6) | 0.069(6)        |

---

## 4. Abkürzungsverzeichnis

|                  |   |                |  |
|------------------|---|----------------|--|
| [ $\alpha$ ]     | spezifischer Drehwert                                       | HPLC           | Hochleistungsflüssigkeitchromatographie        |
| [Ti]             | niedervalentes Titan  | IR             | Infrarotspektroskopie                          |
| Ac               | Acetyl  | kat.           | katalytisch                                    |
| Äq.              | Äquivalent  | LDA            | Lithiumdiisopropylamid                         |
| Ar               | Aryl  | Lit.           | Literatur                                      |
| ax               | axial   | LNMP           | Lithium- <i>N</i> -methylpiperazid             |
| BBN              | Borabicyclo[3.3.1]nonan                                     | <i>m</i> -CPBA | 3-Chlorperoxybenzoesäure                       |
| ber.             | berechnet   | Me             | Methyl   |
| Bn               | Benzyl  | Mes            | Mesityl  |
| Boc              | <i>tert</i> -Butyloxycarbonyl                               | MOM            | Methoxymethyl                                  |
| Bu               | Butyl   | MS             | Massenspektroskopie, Molekularsieb             |
| brsm             | bezogen auf zurückgewonnenes Startmaterial                  | NBS            | <i>N</i> -Bromsuccinimid                       |
| CI               | chemische Ionisation  | NIS            | <i>N</i> -Iodsuccinimid                        |
| cod              | Cycloocta-1,5-dien  | NMR            | Kernresonanzspektroskopie                      |
| CSA              | Camphersulfonsäure  | NMO            | <i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid      |
| dba              | <i>trans,trans</i> -Dibenzylidenacetone                     | NOE            | Kern-Overhauser-Effekt                         |
| DBU              | 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undecen                              | PCC            | Pyridiniumchlorochromat                        |
| DC               | Dünnschichtchromatographie                                  | Ph             | Phenyl   |
| DCC              | <i>N,N</i> -Dicyclohexylcarbodiimid                         | PIN            | Pinakolato                                     |
| DCE              | 1,2-Dichlorethan  | PMP            | <i>para</i> -Methoxyphenyl                     |
| DHP              | 3,4-Dihydro-2 <i>H</i> -pyran                               | PNB            | <i>para</i> -Nitrobenzoyl                      |
| DIAD             | Diisopropylazodicarboxylat                                  | Pr             | Propyl   |
| DIBAL-H          | Diisobutylaluminiumhydrid                                   | Py             | Pyridin  |
| DMAP             | 4-(Dimethylamino)pyridin                                    | PPTS           | Pyridinium- <i>para</i> -toluolsulfonat        |
| DME              | 1,2-Dimethoxyethan  | PTSA           | <i>para</i> -Toluolsulfonsäure                 |
| DMF              | <i>N,N</i> -Dimethylformamid                                | Ref.           | Referenz                                       |
| DMPU             | 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2-(1 <i>H</i> )-pyrimidinon | RT             | Raumtemperatur                                 |
| DMSO             | Dimethylsulfoxid  | Sdp.           | Siedepunkt                                     |
| dppf             | 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen                         | Smp.           | Schmelzpunkt                                   |
| dr               | Diastereomerenverhältnis                                    | TBAF           | Tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluorid          |
| ee               | Enantiomerenüberschuss                                      | TBDPS          | <i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl                |
| EI               | Elektronenstoß-Ionisation                                   | TBS            | <i>tert</i> -Butyldimethylsilyl                |
| eq               | äquatorial  | Tf             | Trifluormethansulfonyl                         |
| ESI              | Elektrospray-Ionisation                                     | TFA            | Trifluoressigsäure                             |
| Et               | Ethyl   | THF            | Tetrahydrofuran                                |
| ETDA             | Ethylendiaminetetraacetat                                   | THP            | Tetrahydropyran-2-yl                           |
| GC               | Gaschromatographie  | TMEDA          | <i>N,N,N',N'</i> -Tetramethylethan-1,2-diamin  |
| gef.             | gefunden  | TMS            | Trimethylsilyl, Tetramethylsilan               |
| Gew%             | Gewichtsprozent   | TosMIC         | Toluolsulfonylmethylisocyanid                  |
| GI <sub>50</sub> | growth inhibition   | TPAP           | Tetrapropylammoniumperruthenat                 |
| HMDS             | Hexamethyldisilazan   | t <sub>R</sub> | Retentionszeit                                 |
| HMPA             | Hexamethylphosphorsäuretriamid                              | wässr.         | wässrig  |
| HRMS             | exakte Massenbestimmung                                     | Xanthphos      | 4,5-Bis(diphenylphosphano)-9,9-dimethylxanthen |
|                  |   | Xylyl          | 2,6-Dimethylphenyl                             |