

Totalsynthese von Cruentaren A und Analoga

—

Entwicklung neuer Molybdän- Nitrido-Katalysatoren für die Alkinmetathese

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines

Doktors der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)

des Fachbereiches Chemie der Technischen Universität Dortmund

vorgelegt von

MARTIN FRANZ BINDL

Mülheim an der Ruhr, 2009

Ophélie
und meinen Eltern

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

Tag der mündlichen Prüfung: 12.05.2009

Die vorliegende Arbeit entstand unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. Alois Fürstner in der Zeit von Januar 2006 bis Dezember 2008 am Max-Planck-Institut für Kohlenforschung in Mülheim an der Ruhr. Teile dieser Arbeit wurden im folgenden Beitrag veröffentlicht:
A. Fürstner, M. Bindl, L. Jean, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 9275–9278; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 9435–9438.

Danksagung

Ich möchte mich als erstes sehr herzlich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Alois Fürstner für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis, die Stellung der interessanten und herausfordernden Themen und die unterstützenden Diskussionen bedanken. Des Weiteren danke ich ihm für die stets große Interesse am Fortgang meiner Arbeit und der wissenschaftlichen Autonomie bei der Durchführung.

Für die freundliche Übernahme des Koreferats danke ich Prof. Dr. Martin Hiersemann.

Ein weiterer Dank geht an Dr. Ludovic Jean für die hervorragende Zusammenarbeit während der Totalsynthese von Cruentaren A.

Ich möchte ferner Herrn Stefan Benson, Robert Stade und Timon Stork für das gründliche und rasche Korrekturlesen von Teilen dieser Arbeit danken.

Frau Karin Radkowski danke ich für die enorme Hilfsbereitschaft und Unterstützung bei experimentellen Fragen. Bei Herrn Daniel Laurich, Herrn Günter Seidel, Frau Sigrid Holle, Frau Saskia Schulthoff und Frau Helga Krause für die gute Zusammenarbeit. Danke sage ich ebenso zu Frau Monika Lickfeld für die große Hilfe bei allen organisatorischen Angelegenheiten.

Ein besonderer Dank geht an die analytischen Abteilungen des Max-Planck-Instituts für die gewissenhafte Bearbeitung unzähliger Proben. Im Einzelnen möchte ich mich bei Herrn Alfred Deege, Frau Roswitha Leichtweiß, Herrn Dr. Richard Mynott, Frau Barbara Gabor, Herrn Werner Joppek, Frau Marion Blumenthal und Herrn Dr. Richard Goddard bedanken.

Für die kollegiale Zusammenarbeit und das angenehme Arbeitsklima im Labor während dieser drei Jahre möchte ich dem gesamten Arbeitskreis meinen Dank aussprechen.

Meinen Eltern und Ophélie danke ich für die Unterstützung und den Rückhalt außerhalb des Labors, darum sei ihnen diese Arbeit gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

1. Allgemeine Einleitung	1
2. Totalsynthese von Cruentaren A und Analoga	2
2.1. Einleitung.....	2
2.1.1. Myxobakterien und die Klasse der Benzolaktone.....	2
2.1.2. Cruentaren A und B.....	4
2.1.3. Aufgabenstellung.....	6
2.2. Totalsynthese von Cruentaren A.....	7
2.2.1. Erste Synthesestrategie: Epoxidöffnung.....	7
2.2.1.1. Retrosynthetische Analyse.....	7
2.2.1.2. Studien zur Herstellung von Fragment D	8
2.2.2. Zweite Synthesestrategie: Platinkatalysierte Zyklisierung.....	10
2.2.2.1. Retrosynthetische Analyse.....	10
2.2.2.2. Synthese von Isocumarin 39	11
2.2.3. Dritte Synthesestrategie: Hartwig-Arylierung.....	14
2.2.3.1. Retrosynthetische Analyse.....	14
2.2.3.2. Aufbau des α -Arylketons 47 durch Hartwig-Arylierung.....	15
2.2.4. Vierte Synthesestrategie: Acylierung.....	17
2.2.4.1. Retrosynthetische Analyse.....	17
2.2.4.2. Darstellung von Fragment H	18
2.2.4.3. Synthese von Alkohol 95	21
2.2.4.4. Aufbau des Grundgerüsts von Cruentaren A	26
2.2.4.5. Abschluss der Totalsynthese.....	31
2.3. Darstellung von Cruentaren A Analoga.....	37
2.3.1. Modifikation des Hexansäuresegments.....	37
2.3.2. Synthese des Esterderivats 133	40
2.3.3. Darstellung des C9-Epipers 139	40
2.3.4. C9-Dehydroxy-Derivat.....	41

3. Entwicklung neuer Molybdän-Nitrido-Katalysatoren für die Alkinmetathese	44
3.1. Einleitung.....	44
3.1.1. Erste Katalysatorsysteme und Mechanismus.....	44
3.1.2. Wolfram-Katalysatoren.....	46
3.1.3. Molybdän-Katalysatoren.....	46
3.1.4. Die Alkinmetathese/Semireduktions Strategie.....	48
3.1.5. Molybdän-Nitrido-Komplexe.....	49
3.1.6. Aufgabenstellung.....	50
3.2. Entwicklung eines neuen Katalysatorsystems.....	51
3.2.1. Synthese.....	51
3.2.2. Optimierung des Katalysatorsystems.....	52
3.2.3. Charakterisierung des Katalysatorsystems.....	55
3.2.4. Alkinmetathese.....	57
3.2.5. Ringschlussalkinmetathese.....	59
3.2.6. Nitrilsynthese.....	63
4. Zusammenfassung	67
4.1. Totalsynthese von Cruentaren A und Analoga.....	67
4.2. Entwicklung neuer Katalysatoren für die Alkinmetathese.....	72
5. Experimentalteil	76
5.1. Allgemeine Hinweise.....	76
5.2. Charakterisierungsmethoden.....	76
5.3. Arbeitskreisintern hergestellte Verbindungen.....	78
5.4. Totalsynthese von Cruentaren A.....	79
5.5. Synthese von Cruentaren A Analoga.....	134
5.6. Entwicklung neuer Alkinmetathese-Katalysatoren.....	163
6. Anhang	187
6.1. Abkürzungsverzeichnis.....	187
6.2. Mosher-Analyse zur Bestimmung der Absolutkonfiguration.....	190
6.2.1. Alkohol 60	190
6.2.2. Homopropagylalkohol 95	191
6.3. Kristallstruktur von Molybdän-Nitrido-Komplex 187	192

1. Allgemeine Einleitung

„Angesichts ihrer Schöpfungskraft und ihrer unbegrenzten Möglichkeiten ist die organische Synthese der vielleicht ausdrucksvollste Zweig der Chemie.“ Mit diesen Worten beschreiben die Autoren eines jüngst publizierten Übersichtsartikels die Bedeutung der Totalsynthese und deren Einfluss auf die verschiedensten Bereiche unserer heutigen Welt.^[1] Dabei lag und liegt eine der Triebkräfte der organischen Synthese im Bestreben immer komplexere und anspruchsvollere Naturstoffe herzustellen. Diese finden dann, abhängig von ihren besonderen Charakteristika, Anwendungen in Kosmetika, Polymeren, Pestiziden, Kleidung, Materialien und Medikamenten.^[1] Speziell im pharmakologischen Einsatz haben Naturstoffe zur Entwicklung einer Vielzahl von Arzneimitteln geführt, wenn auch seit der Mitte der neunziger Jahre viele Pharmaunternehmen die Forschung an komplexen Produkten aus der Natur einschneidend verringert haben.^[2] Dennoch ergeben Analysen, dass in den letzten 25 Jahren 63 % aller auf den Markt gebrachten Wirkstoffe, die sich in die Gruppe der kleinen und einfachen Verbindungen klassifizieren lassen, auf Basis von Naturstoffen konzipiert wurden.^[3] Des Weiteren mehren sich die Stimmen, die eine „Neuentdeckung“ der Naturstoffchemie als Antwort auf die modernen medizinischen Herausforderungen verlangen.^[4]

Ein zur Totalsynthese komplementärer Aspekt ist die Entwicklung neuer und innovativer Methoden, um der fast unendlich erscheinenden Strukturvielfalt der Naturstoffe gerecht zu werden. Dies führte zu einer enormen Bereicherung der organischen Chemie, deren Auswirkungen nicht nur der Naturstoffsynthese sondern der gesamten Chemie zu Gute kamen.^[5]

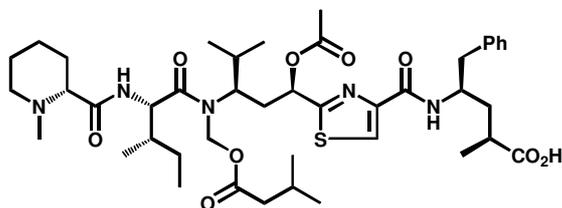
Diese Dualität findet sich auch in der vorliegenden Dissertation wieder. Darin wird zunächst die Totalsynthese von Cruentaren A beschrieben. Daran anschließend soll die Darstellung von Strukturanaloga Studien zur biologischen Wirkungsweise dieses potentiellen Wirkstoffs ermöglichen. Der zweite Teil der Arbeit beschäftigt sich mit der Neuentwicklung von Katalysatorsystemen für die Alkinmetathese. Dabei wurde das Hauptaugenmerk auf die leichte Zugänglichkeit und Handhabung der entsprechenden metallorganischen Komplexe gelegt, ohne jedoch Abstriche bezüglich ihrer Aktivität und Substrattoleranz im Vergleich zu aktuell verwendeten Katalysatoren machen zu müssen.

2. Totalsynthese von Cruentaren A und Analoga

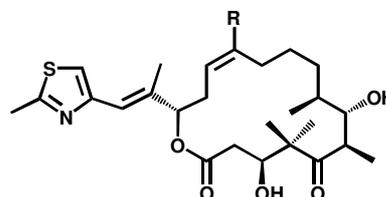
2.1. Einleitung

2.1.1 Myxobakterien und die Klasse der Benzolaktone

Eine wichtige Ressource für biologisch aktive Naturstoffe, und somit auch potentielle Kandidaten für pharmakologische Anwendungen, stellen Mikroorganismen dar. Die Familie der Myxobakterien hat sich dabei in den letzten 20 Jahren als eine besonders ergiebige Quelle strukturell interessanter Sekundärmetabolite herausgestellt, die zum Teil selten beobachtete biologische Aktivitäten aufweisen.^[6] So wurden bereits mehr als 7500 Arten dieser außergewöhnlichen Prokaryoten isoliert und zahlreiche Produktionsstämme chemisch analysiert. Bis heute wurden mehr als 100 Leitstrukturen und zudem über 500 Derivate beschrieben.^[7,8] Einige bekannte Beispiele für zytotoxische Metabolite aus Myxobakterien sind die Gruppe der Tubulysine^[9] und die Gruppe der Epothilone^[10], welche mit unterschiedlichen Komponenten des eukaryotischen Zytoskeletts interagieren (Abb. 1).

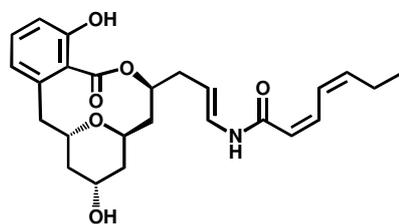


Tubulysin D (1)

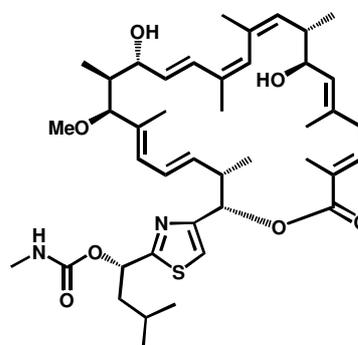


Epothilone C (2, R = H)

Epothilone D (3, R = Me)



(-)-Apicularen A (4)



Archazolid A (5)

Abb. 1. Beispiele für Sekundärmetabolite von Myxobakterien.

Dabei zeigen besonders die Epothilone ein großes medizinisches Potential.^[6] Ein auf deren Grundgerüst basierender Wirkstoff gegen Krebs wurde 2007 für den klinischen Einsatz in den USA zugelassen. Des Weiteren sind einige Metabolite aus Myxobakterien in der Lage, als spezifische Inhibitoren bestimmter Funktionsproteine zu wirken. Beispielhaft seien hier (–)-Apicularen A (**4**)^[11,12] und Archazolid A (**5**)^[13] genannt, welche gezielt die vakuoläre ATPasen (V-ATPase) von Säugetierzellen hemmen (Abb. 2). Dieses Enzym bewirkt als molekularer Motor einen transmembranen Protonentransport. Üblicherweise wird die V-ATPase in eine zytoplasmaständige V_1 -Domäne mit acht verschiedenen Untereinheiten A–H und eine membranständige V_0 -Domäne, welche aus mindestens vier verschiedenen Untereinheiten (a, c, d, e) besteht, unterteilt. Für den Protonentransport fungieren sechs c Untereinheiten der V_0 -Domäne als Rotor, während die benötigte Energie durch Hydrolyse von ATP in der V_1 -Domäne gewonnen wird.^[14] Dieses Transportenzym reguliert dabei nicht nur den pH-Wert, sondern erzeugt außerdem einen elektrochemischen Gradienten, welcher als Triebkraft für den Transport anderer Moleküle durch die Membranen von Vakuolen, Endosomen und Lysosomen dient.^[15] Auf Grund der Beteiligung der V-ATPase an essentiellen Prozessen in der Zelle führt ihre Fehlfunktion zu Krankheiten wie Osteopetrose (Marmorknochenkrankheit) und sensorische Taubheit. Deshalb gilt es als wichtiges pharmakologisches Zielenzym für die Therapie von Osteopetrose und Krebs.^[14]

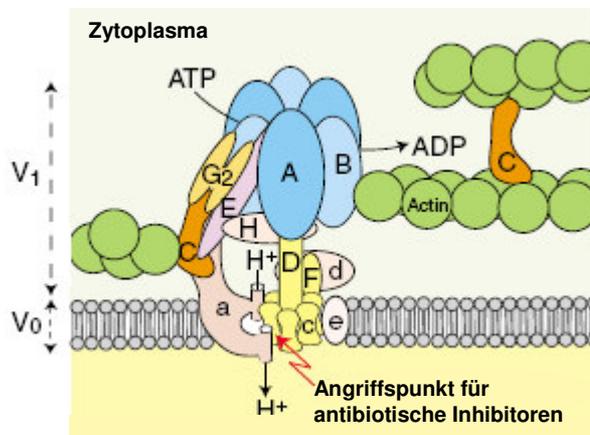
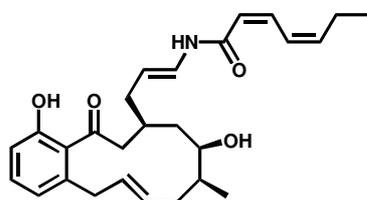


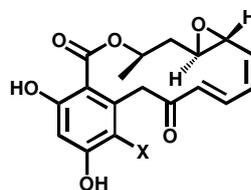
Abb. 2. Model einer V-ATPase in einer eukaryotischen Zellmembran mit den einzelnen Proteinuntereinheiten A–H des V_1 -Teils bzw. a, c, d, und e des V_0 -Teils.^[14]

(–)-Apicularen A (**4**) gehört zu der Familie der Benzolaktone wie auch der Makrozyklus Salicylhalamid A (**6**)^[16] und sein 17-Z-Isomer Salicylhalamid B.^[17] Weitere Mitglieder dieser Verbindungsklasse sind das Radicol (**7**), Monocillin I (**8**)^[18] und (–)-Zearalenon (**9**). Radicol (**7**) und Monocillin I (**8**) weisen umfangreiche antifungische

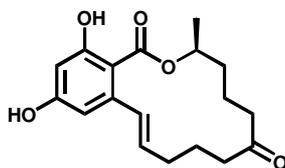
und antibiotische Eigenschaften auf, während (–)-Zearalenon (**9**) östrogene, anabole und antibakterielle Aktivität besitzt (Abb. 3).^[19]



(–)-Salicylhalamid A (**6**)



Radicol (X = Cl) (**7**)



(–)-Zearalenon (**9**)

Monocillin I (X = H) (**8**)

Abb. 3. Beispielverbindungen aus der Klasse der Benzolaktone.

2.1.2 Cruentaren A und B

An der Gesellschaft für Biotechnologische Forschung (heute: Helmholtz-Institut für Infektionsforschung) in Braunschweig wurde 1997 ein neuartiger Organismus mit einer für Myxobakterien untypischen roten Pigmentierung entdeckt, welcher unter anderem die Eigenschaft hat, Cellulose abzubauen. Es stellte sich heraus, dass die Bakterien zum einen auf Hefeagar oder MM1 Agar mit Cellulose-Pulver kultiviert werden können, dass sie aber auch besonders gut auf lebenden *E. coli* Kulturen wachsen, indem sie diese zersetzen. Die Bakterien wurden *Byssophaga cruenta* benannt und deren Produktionsstamm als Ha r1, welcher aus einer Bodenprobe der Sage-Steppe südlich von Holbrook in Arizona (USA) isoliert werden konnte.^[20] In einem Screening fiel dieser Stamm durch antifungische und später auch zytotoxische Aktivität auf.^[21] Weitere Untersuchungen führten schließlich zur Isolierung der zwei strukturierten Verbindungen Cruentaren A (**10**) und B (**11**) (Abb. 4).^[22] Strukturelle Charakteristika von Cruentaren A (**10**) sind ein 12-gliedriges Salicylsäurelaktone mit einer Z-Doppelbindung und eine allylische Amidseitenkette. Insgesamt sind acht Stereozentren und zwei Z-konfigurierte Doppelbindungen vorhanden. Die absolute Konfiguration wurde von Höfle *et al.*^[22] aufgeklärt, wobei Cruentaren B (**11**) als das isomere 6-gliedrige Benzolaktone

bestimmt wurde, welches durch saure oder basische Translaktonisierung aus Cruentaren A (**10**) entsteht.

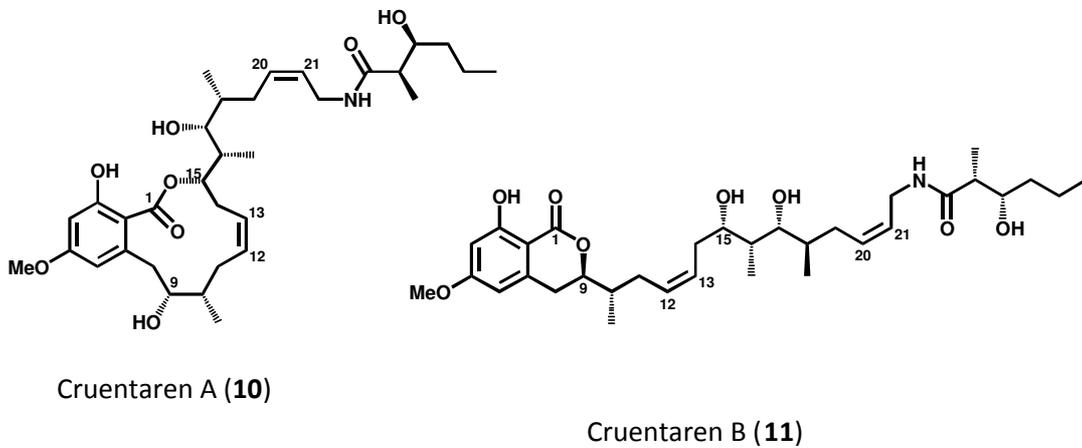


Abb. 4. Strukturen von Cruentaren A (**10**) und B (**11**).

Somit lassen sich Cruentaren A (**10**) und B (**11**) zu der Klasse der bereits erwähnten Benzolaktone zuordnen. Umfangreiche Untersuchungen ergaben, dass Cruentaren A (**10**) das Wachstum von zahlreichen menschlichen Krebszelllinien mit IC_{50} -Werte von überwiegend weniger als ein nmol/mL hemmt.^[23] Im Gegensatz zu Apicularen A (**4**), bei dessen Test nach dem Auswaschen des Inhibitors erneut normales Zellwachstum zu beobachten war^[24], ist diese Hemmung bei Cruentaren A (**10**) irreversibel.

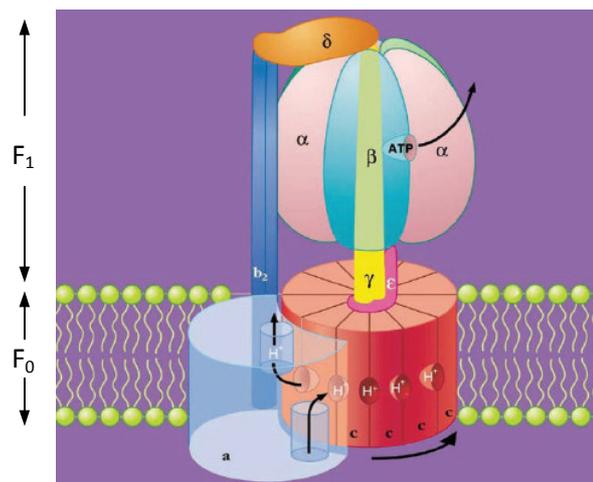


Abb. 5. Model der F-ATPase bei der ATP-Synthese mit den entsprechenden Untereinheiten α – ϵ des F_1 -Teils sowie den Untereinheiten a–c des F_0 -Teils.^[25]

Des Weiteren erwies sich Cruentaren A (**10**) als höchst effizienter und spezifischer Hemmstoff für eukaryotische, mitochondriale F-ATPase (IC_{50} -Wert: 15–30 nM). Diese besteht aus einer zytoplasmaständigen F_1 -Domäne und einer membranständigen F_0 -Domäne und katalysiert die Bildung von ATP in der mitochondrialen Atmungskette (Abb. 5). Cruentaren A (**10**) interagiert mit dem F_1 -Teil der F-ATPase, was zum Stillstand der für die Zelle überlebenswichtigen ATP-Produktion führt.^[23]

Trotz der strukturellen Ähnlichkeit von Cruentaren A (**10**) zu anderen Vertreter der Benzolaktone zeigt es entscheidende Unterschiede in seiner biologischen Wirkungsweise. Es wurde beobachtet, dass Cruentaren A (**10**) weder ein V- noch ein Na^+/K^+ -ATPase Inhibitor ist, wohingegen Salicylihalamid A (**6**) und Apicularen A (**4**) IC_{50} -Werte im nanomolaren Bereich aufweisen. Zudem ist für die beiden zuletzt genannten Metabolite die in der Membran eingebettete V_0 -Einheit der V-ATPase die entscheidende Bindungsstelle.

Aufgrund dieser höchst interessanten Eigenschaften und im Hinblick auf die Bekämpfung von menschlichen Krankheiten ist Cruentaren A (**10**) eine faszinierende Zielstruktur für die Totalsynthese. Besonders die selektive Hemmung der vorgestellten Kationen-Transportproteine stellt möglicherweise einen vielversprechenden Therapieansatz dar, der zu der Entwicklung von neuen Wirkstoffen führen kann.^[26,27]

2.1.3 Aufgabenstellung

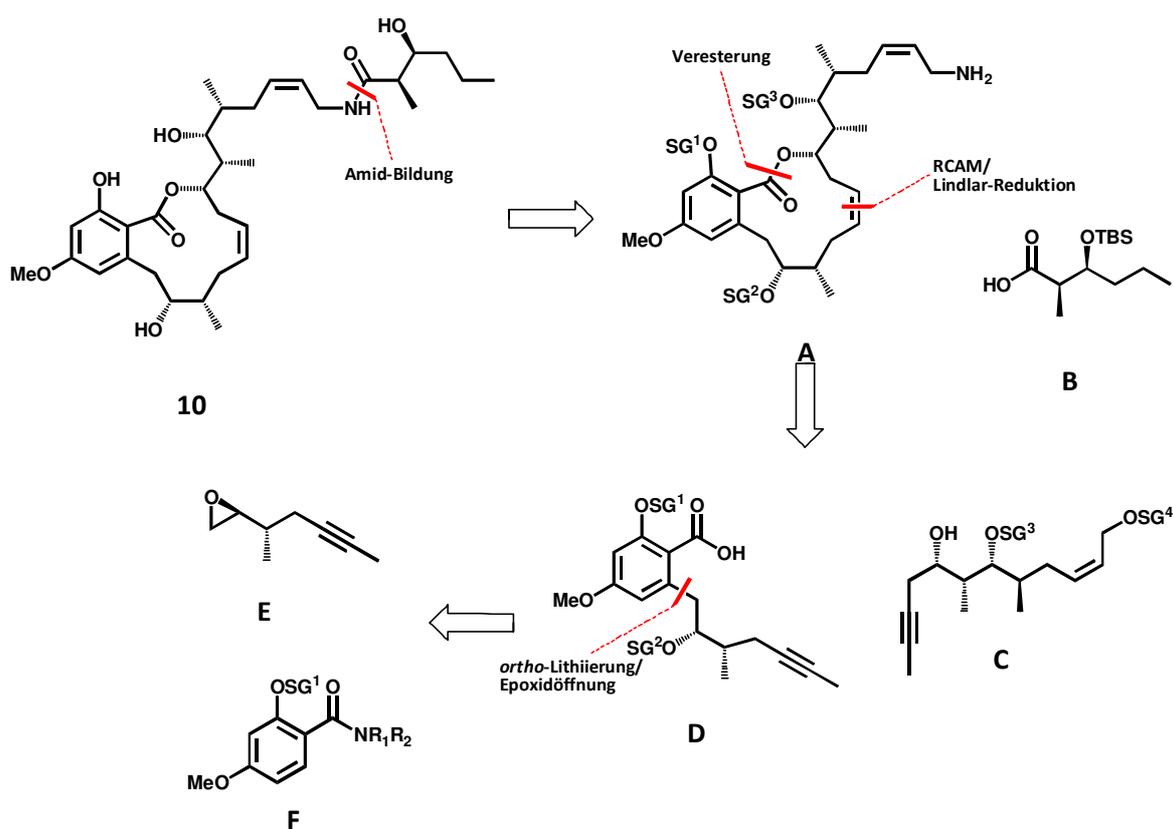
Die bereits beschriebenen Charakteristika gaben den Ausschlag Cruentaren A (**10**) mittels Totalsynthese darzustellen. Durch Wahl einer geeigneten Strategie, welche sich durch hohe Flexibilität auszeichnen sollte, könnte Cruentaren A (**10**) als Leitstruktur dienen, ausgehend von welcher durch Modifikationen Analoga zugänglich wären. Mit Hilfe dieser Strukturvarianten, die ausschließlich durch die organische Synthese erreichbar sind, lassen sich gegebenenfalls in weiteren biologischen Untersuchungen Rückschlüsse auf die Wirkungsweise bzw. den Wirkungsort des Inhibitors ableiten.

2.2. Totalsynthese von Cruentaren A:

2.2.1 Erste Synthesestrategie: Epoxidöffnung

2.2.1.1 Retrosynthetische Analyse

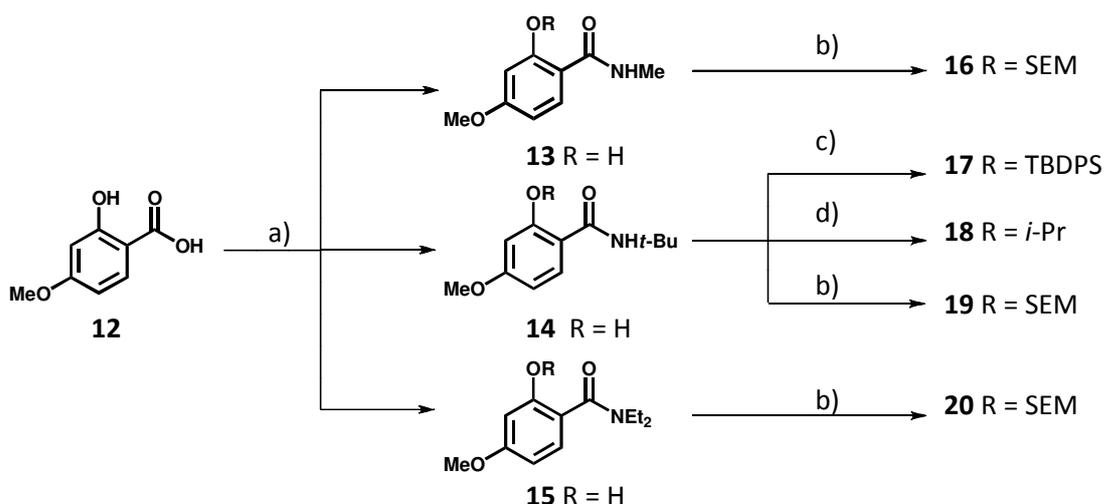
Der erste Syntheseansatz bestand zunächst darin, die Amidfunktion der Seitenkette durch eine der zahlreichen literaturbekannten Peptidkupplungsreaktionen zwischen Fragment **A** und Säure **B** aufzubauen. Der 12-gliedrige Ring mit seiner Z-konfigurierten Doppelbindung sollte durch die Veresterung der beiden Fragmente **C** und **D** und anschließender Ringschlussalkinmetathese (RCAM)/Lindlar Reduktionssequenz dargestellt werden. Die Bildung des 12-gliedrigen Zyklus stellt eine besondere Herausforderung für die RCAM dar. Für die Darstellung des Arylfragments **D** war eine *ortho*-Lithierung des Benzamids **F** und darauffolgende Öffnung des Oxirans **E** geplant.^[28]



Schema 1. Erste Retrosynthese von Cruentaren A (10).

2.2.1.2. Studien zur Herstellung von Fragment D

Zur Untersuchung der Epoxidöffnung mussten zunächst die entsprechenden Kupplungspartner hergestellt werden. Ausgehend von der kommerziell erhältlichen Salicylsäure **12** wurden die Benzamide **13–15** durch Amid-Kupplung mit Hilfe von Hydroxybenztriazol und Carbodiimid dargestellt.^[29] Die Amid-Funktion sollte bei der geplanten Lithiierung als *ortho*-dirigierende Gruppe wirken, um das gewünschte Substitutionsmuster des Arylfragments **D** zu erlangen (Schema 2).^[30]

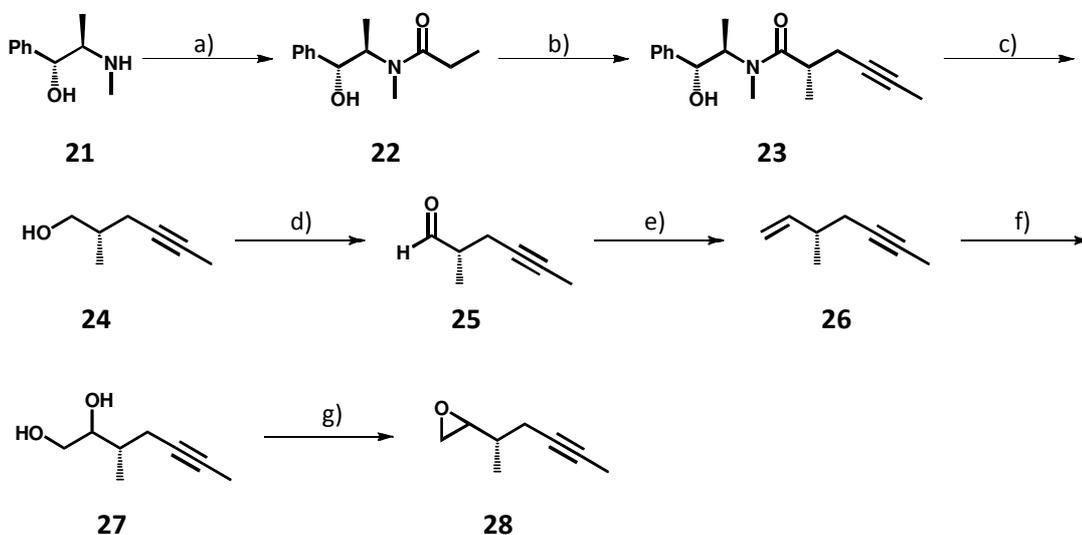


Schema 2. Synthese des Benzamidbausteins **F**: a) Amin, HOBT, EDCI·HCl, NMM, DMF, 0 °C, **13**: 90 %, **14**: 81 %, **15**: 75 %; b) SEMCl, *i*-Pr₂NEt, DCM, 0°C → RT, **16**: 89 %, **19**: 81 %, **20**: 97 %; c) TBDPSCI, NEt₃, DCM, 98 %; d) *i*-PrBr, K₂CO₃, DMF, 100 °C, 95 %.

Die freie Phenolgruppe wurde anschließend entweder als *iso*-Propyl- bzw. TBDPS-Ether oder als SEM-Acetal geschützt. Neben der Effizienz der einzelnen Substituenten am Stickstoffatom des Amids bei der *ortho*-Lithiierung konnte somit auch die Stabilität verschiedener Schutzgruppen getestet werden.

Zur Herstellung von Epoxid **28** wurde zunächst die Alkylierungsmethode nach Myers *et al.*^[31] verwendet. Aus (*R,R*)-Pseudoephedrin (**21**) und Propionsäureanhydrid wurde das entsprechende Amid **22** generiert. Durch Deprotonierung mit LDA wurde *in situ* das *Z*-Enolat erzeugt, welches nach erfolgter Alkylierung mit 1-Brom-2-butan das gewünschte Amid **23** in einem Diastereomerenüberschuß von 90 % lieferte (Schema 3). Die Abspaltung des chiralen Auxiliars erreichte man mit *in situ* generiertem Lithiumamido-trihydroborat, das durch Deprotonierung des kommerziell erhältlichen Boran-Amonium-Komplexes erzeugt wurde.^[31] Alkohol **24** wurde so in sehr guten Ausbeuten und ohne Racemisierung erhalten und durch Swern-Oxidation zum Aldehyd **25** umgesetzt. Eine

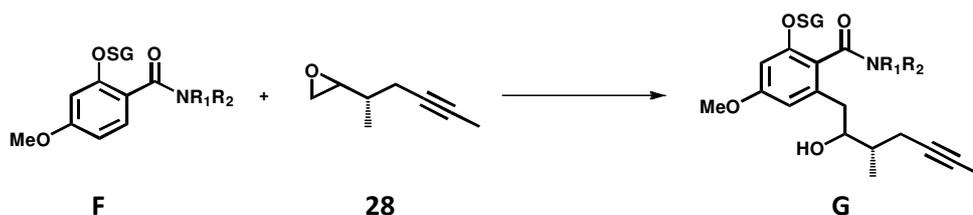
direkte Reduktion des Pseudoephedrinamids **23** zum Aldehyd **25** mit Hilfe von Lithium-Triethoxyaluminium-Hydrid war nicht erfolgreich.^[31]



Schema 3. Synthese von Epoxid **28**: a) Propionsäureanhydrid, NEt_3 , DCM, RT, 88 % nach Umkristallisation; b) 1. LDA, THF, $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$; 2. 1-Brom-2-butan, THF, 0°C , 86 % (de = 90 %); c) LDA, $\text{BH}_3\cdot\text{NH}_3$ -Komplex, THF, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 91 % (ee = 91%); d) DMSO, Oxalylchlorid, NEt_3 , DCM, $-78^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 91 %; e) MePh_3PBr , $\text{KO}t\text{-Bu}$, Et_2O , $-40^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 72 %; f) $(\text{DHQ})_2\text{AQN}$, $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$, K_2CO_3 , OsO_4 , $t\text{-BuOH}/\text{H}_2\text{O} = 1:1$ (v/v), $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 88 % (dr = 6:1); g) 1. Tosylchlorid, Pyridin, 0°C ; 2. K_2CO_3 , MeOH, 0°C , 69 %.

Wittig-Olefinierung von Aldehyd **25** lieferte das gewünschte Heptenin **26**.^[32] Dies stellt ein sehr anspruchsvolles Substrat bei der folgenden asymmetrischen Dihydroxylierung dar, welches nur bei Verwendung von 1,4-Bis(dihydroquininyl)anthraquinon $((\text{DHQ})_2\text{AQN})$ ^[33] als Ligand mit guter Selektivität (dr = 6:1) in das Diol **27** umgewandelt werden konnte. Die selektive Tosylierung des primären Alkohols und anschließende baseninduzierte Epoxidierung lieferte das Oxiran **28** in guten Ausbeuten (Schema 3).

Mit den Amiden **16–20** und dem Epoxid **28** konnte nun die anvisierte Verknüpfung durch Epoxidöffnung untersucht werden (Schema 4). Die Deprotonierung wurde zunächst stets mit *tert*-BuLi durchgeführt; die Oxiranöffnung sollte durch Zugabe von $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ unterstützt werden. Bei Verwendung der Salicylsäure-*tert*-butylamiden **17–19** lässt sich festhalten, dass Silyl- und *iso*-Propylether keine geeigneten Schutzgruppen darstellen, SEM-Acetale hingegen zeigten eine höhere Stabilität, wenn auch nur bei sehr geringen Ausbeuten von unter 10 %. Zudem war es wichtig, die Reaktion in einem Temperaturbereich zwischen -50°C und -30°C durchzuführen, da stärkeres Erwärmen zur Zersetzung des Startmaterials führte.



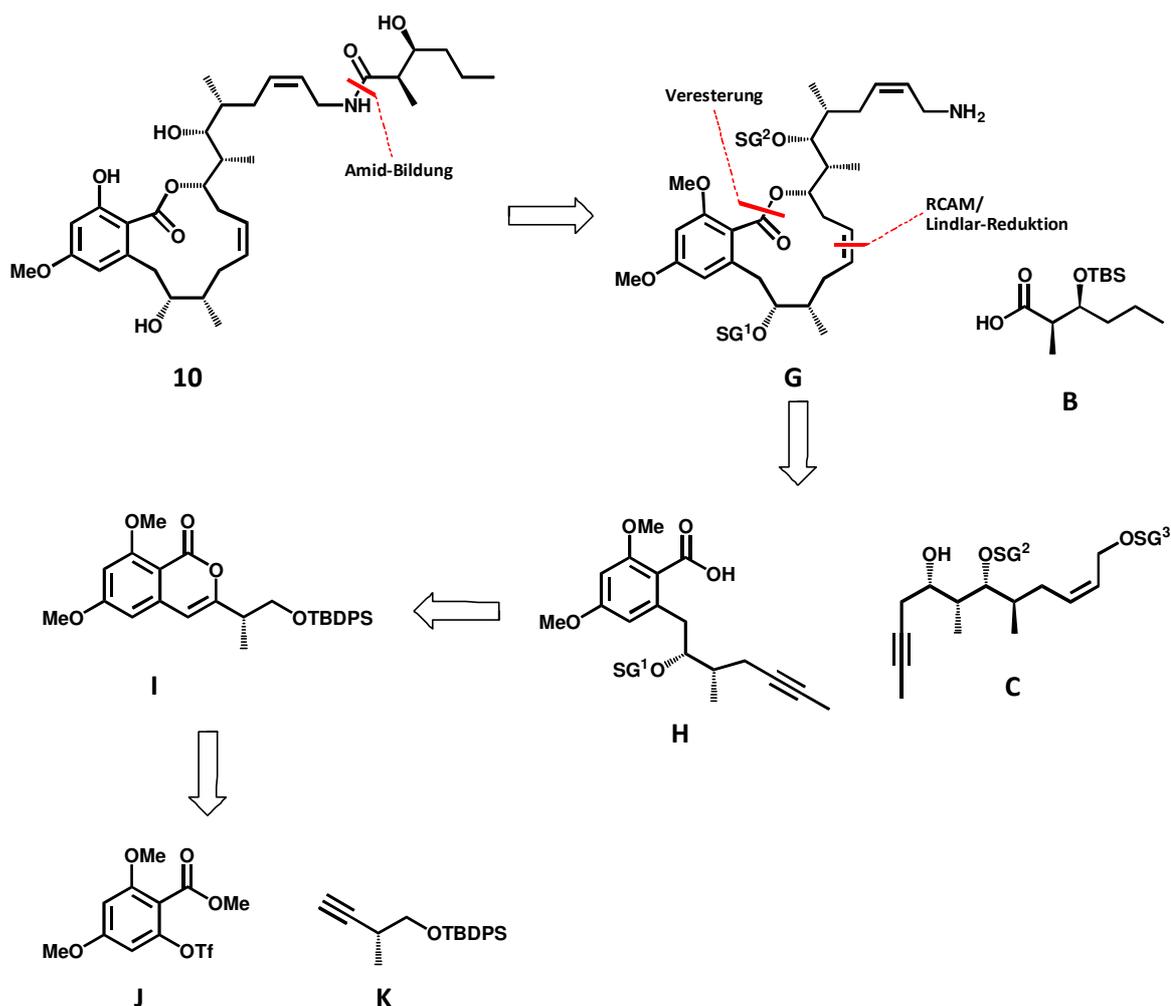
Schema 4. Studien zur *ortho*-Lithiierung und anschließender Epoxidöffnung

Bei der Verwendung von Salicylsäurediethylamid **20** waren nur Spuren des gewünschten Produkts nachweisbar und auch der Wechsel zu Salicylsäuremethyramid **16** brachte keine nennenswerte Erhöhung der Ausbeuten. Der Gebrauch von TMEDA/*t*-BuLi und LTMP (Lithium-2,2',6,6'-tetramethylpiperidin) waren dabei ebenso erfolglos wie die Zugabe von Kupfercyanid^[34]. Somit wurden an dieser Stelle die Versuche abgebrochen, das Arylfragment **D** auf diese Weise aufzubauen. Das Augenmerk sollte nun auf eine platin-katalysierte Zyklisierungs-Strategie gelegt werden, um die benötigte Vorstufe für die Veresterung mit Fragment **C** zu erhalten.

2.2.2. Zweite Synthesestrategie: Platinkatalysierte Zyklisierung

2.2.2.1. Retrosynthetische Analyse

Beim zweiten Syntheseansatz sollte der 12-gliedrige Ring von Cruentaren A (**10**) durch die Veresterung der beiden Fragmente **C** und **H** und anschließende Ringschluss-alkinmetathese aufgebaut werden. Hierbei sollte das Fragment **H** über die Ringöffnung von Isocumarin **I** und darauffolgende asymmetrische Reduktion des Ketons sowie Einführung der Propargylgruppe dargestellt werden. Das Isocumarin **I** seinerseits sollte durch eine platinkatalysierte Zyklisierung^[35] zugänglich sein. Der Vorläufer dazu sollte durch die Sonogashira-Kupplung der beiden Verbindungen **J** und **K** erhalten werden.



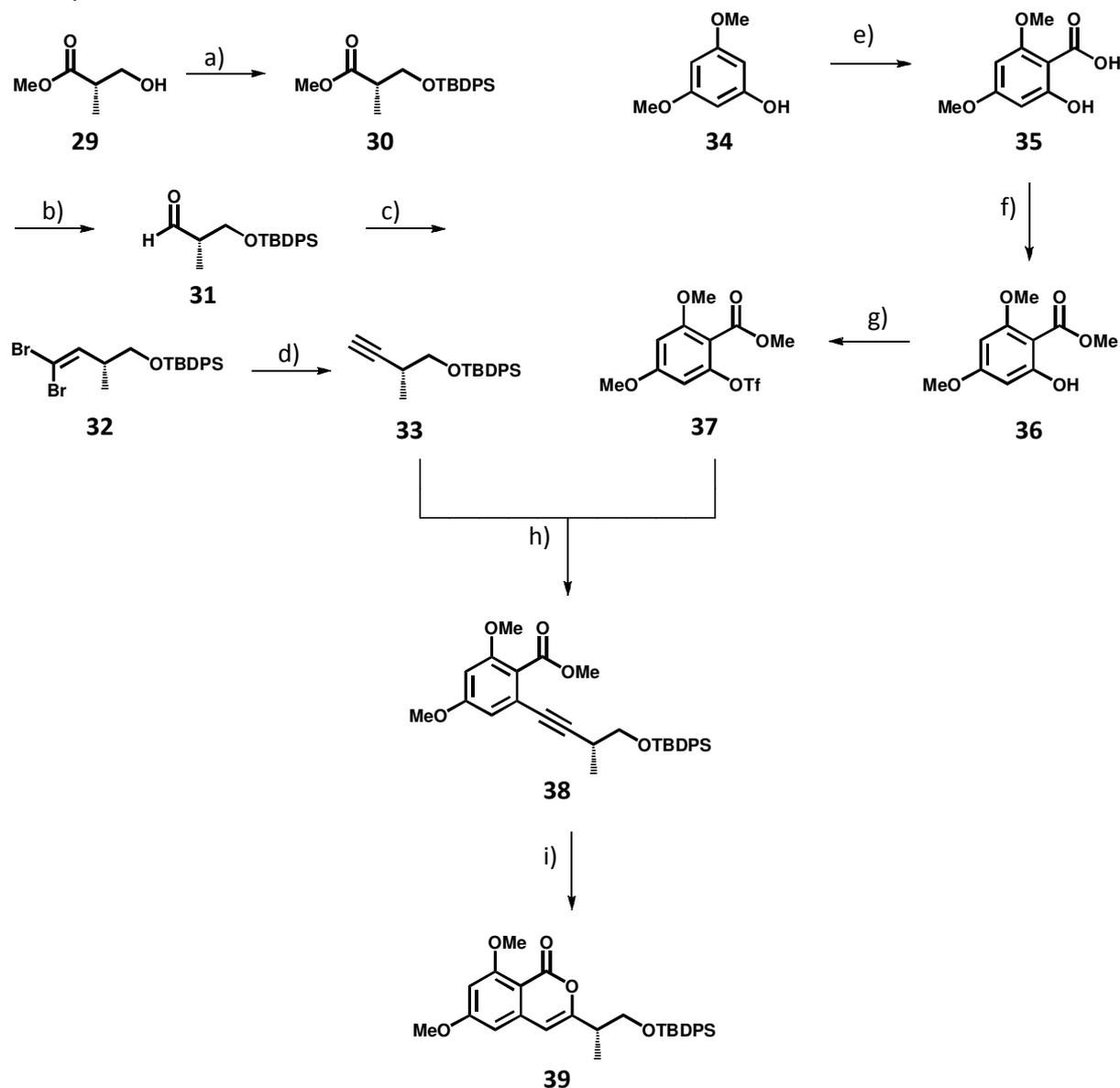
Schema 5. Zweite Retrosynthese von Cruentaren A (10).

2.2.2.2. Synthese von Isocumarin 39

Wie in der retrosynthetischen Analyse beschrieben, wurden zunächst die beiden Kupplungspartner **33** und **37** für die Sonogashira-Reaktion hergestellt. Hierfür war das terminale Alkin **33** ausgehend von Roche-Ester **29** zugänglich. Der TBDPS-Schützung der Hydroxyfunktion folgte die Reduktion des Methylesters **30** mittels DIBAL-H zum Aldehyd **31** (Schema 6). Die anschließend durchgeführte Corey-Fuchs-Reaktion lieferte das Alkin **33** ohne nachweisbare Racemisierung der α -ständigen Methylgruppe.

Kupplungspartner **37** wurde beginnend mit einer Kolbe-Schmitt-Reaktion des kommerziell erhältlichen Dimethoxyphenols **34** erhalten.^[36] Die selektive Methylierung^[37] zum Ester **35** und Umsetzung mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid machten Triflat **37** in sehr guten Ausbeuten zugänglich. Bei der daraufhin durchgeführten Sonogashira-Kupplung^[38] war es bezüglich der Reaktionszeit und der Ausbeuten sehr wichtig, das eingesetzte Kupferiodid

durch kurz vor Gebrauch erfolgte Reinigung zu aktivieren¹, um den Zyklisierungsvorläufer **38** in einer Ausbeute von 95 % zu erhalten.^[39] Die platinkatalysierte Zyklisierung, welche über den nukleophilen Angriff des Methylstersauerstoffs an die aktivierte Dreifachbindung erfolgt, wurde unter einer CO-Atmosphäre durchgeführt. Dies führt vermutlich sowohl zu einer Erhöhung der Löslichkeit als auch der Elektrophilie des Katalysators.^[35]



Schema 6. Synthese von Isocumarin **39**. a) TBDPSCI, Imidazol, DMAP, DCM, 0 °C → RT, 96 %; b) DIBAL-H, DCM, -78 °C, 83 %; c) 1. CBr₄, PPh₃, K₂CO₃, DCM, 0 °C; 2. **31**, DCM, RT, 96 %; d) n-BuLi, THF, -78 °C, 99 %; e) 1. NaOMe, MeOH, RT; 2. CO₂ (40 atm), 120 °C, 76 %; f) KHCO₃, MeI, DMF, 40 °C, 97 %; g) Tf₂O, Pyridin, 0 °C → RT, 95 %; h) 1. **33**, Net₃, DMF, 0 °C; 2. **37**, Pd(PPh₃)₄, CuI, 0 °C → 60 °C, 95 %; i) PtCl₂, CO (1 atm), Toluol, 80 °C, 72 %.

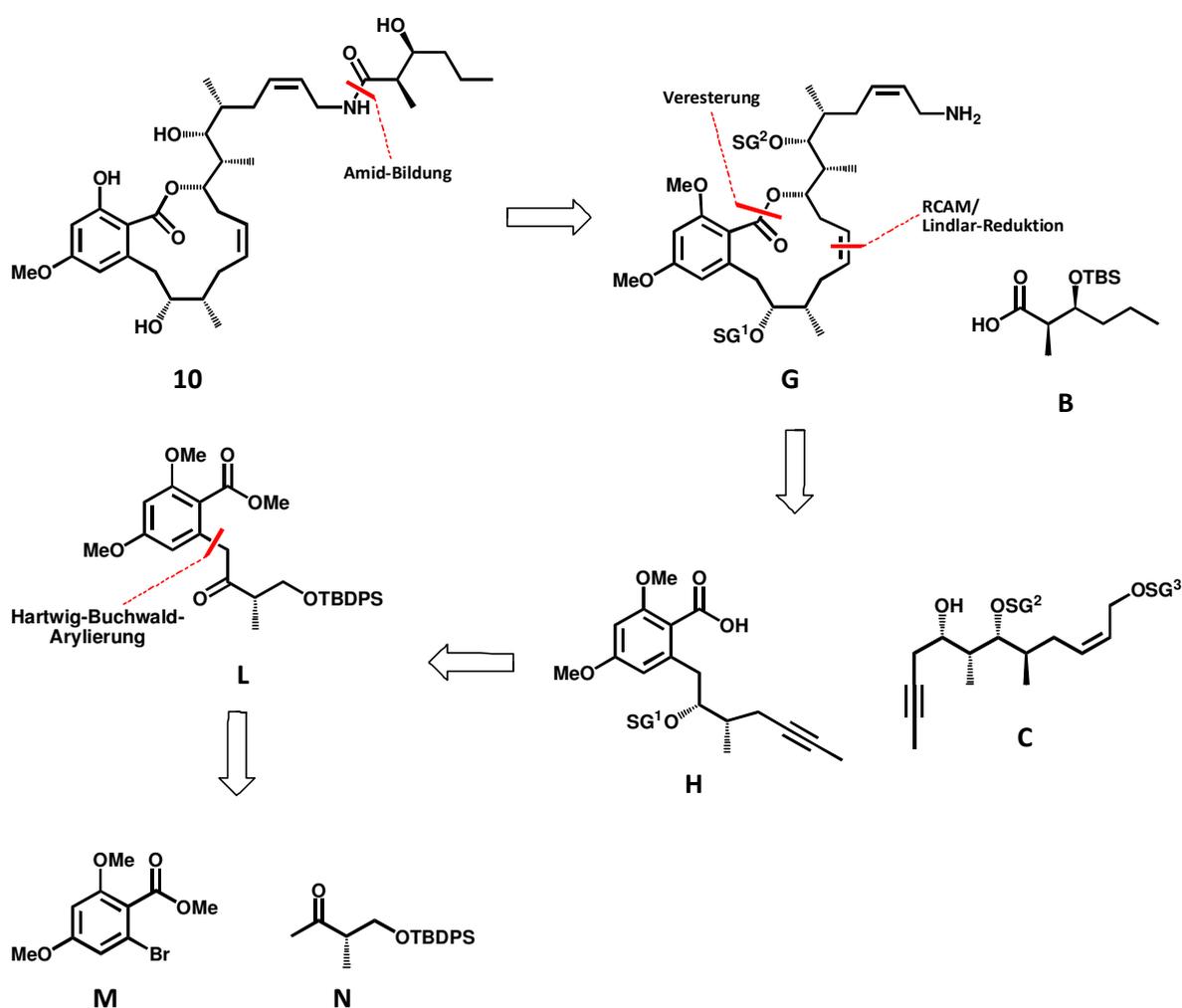
¹ Die Durchführung der Reinigung des Kupferiodids ist im Experimentalteil beschrieben.

Die Öffnung des erhaltenen Isocumarins **39** sollte im nächsten Schritt mit Hilfe einer starken Base wie z. B. Kaliumhydroxyd in Ethanol gelingen, um Zugang zur entsprechenden Ketosäure zu erhalten.^[40] Sämtliche Versuche schlugen jedoch fehl und resultierten in der Bildung komplexer Reaktionsgemische. Eine in der Literatur beschriebene zweistufige Sequenz, welche zunächst die Öffnung des sechsgliedrigen Isocumarinrings durch Reaktion mit DIBAL-H und anschließende Oxidation des Produkts zur Ketosäure vorsah, konnte nicht reproduziert werden.^[41] Es wurde jeweils die Zersetzung des Startmaterials bei der Oxidation beobachtet. Somit musste erneut ein alternativer Syntheseansatz gefunden werden, um Arylfragment **H** herzustellen. Eine Hartwig-Buchwald-Arylierung eines Methyketons schien eine weitere Möglichkeit zur Realisierung dieses Vorhaben zu sein.

2.2.3. Dritte Synthesestrategie: Hartwig-Arylierung

2.2.3.1. Retrosynthetische Analyse

Wie bereits im voranstehenden Abschnitt erwähnt, sollte als Alternative das Arylketon **L** durch α -Arylierung nach Hartwig^[42] und Buchwald^[43] aufgebaut werden. Bei dieser Reaktion handelt es sich um eine palladiumkatalysierte C-C-Knüpfung zwischen einem Keton und einem Arylhalogenid. Diese Umsetzung stellt eine der wenigen Beispiele dar, in denen ein Enolat als Nukleophil mit einem Arylhalogenid unter katalytischen Bedingungen reagiert.



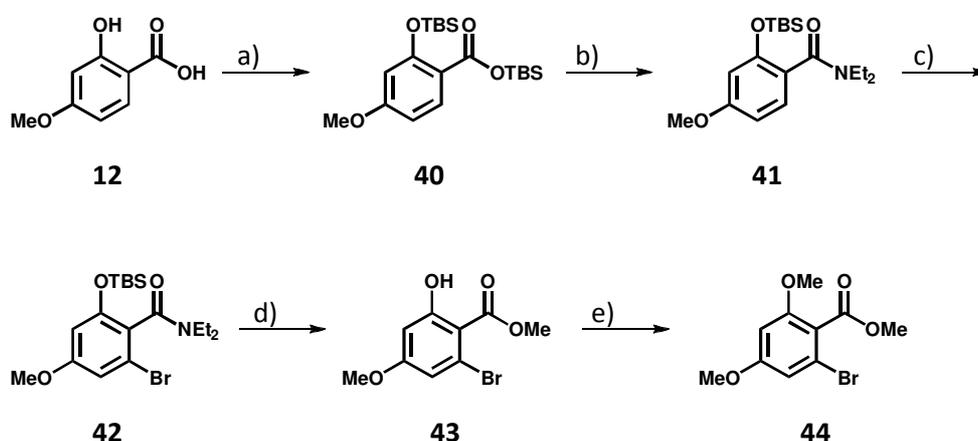
Schema 7. Dritte Retrosynthesestrategie zur Herstellung von Cruentaren A (**10**).

Der Katalysezyklus startet mit einer oxidativen Addition des Arylhalogenids an den Palladiumkatalysator. Durch Zugabe einer geeigneten Base wird *in situ* das entsprechende

Enolat gebildet, das als Nukleophil an das Metallzentrum angreift. Durch reduktive Eliminierung, bei der sowohl der sterische Anspruch des zugegebenen Phosphinliganden als auch die elektronischen Eigenschaften des Enolats eine wichtige Rolle spielen, wird das Arylketon freigesetzt.^[44,45] Diese Vorgehensweise zur Darstellung von Cruentaren A (**10**) hätte den Vorteil, dass zum einem weitestgehend an der Veresterungs-/Ringschlussalkinmetathese-Strategie festgehalten werden könnte und zum anderen die erforderlichen Kupplungspartner **M** und **N** ausgehend von käuflich erhältlichen Verbindungen zugänglich wären.

2.2.3.2. Aufbau des α -Arylketons **47** durch Hartwig-Arylierung

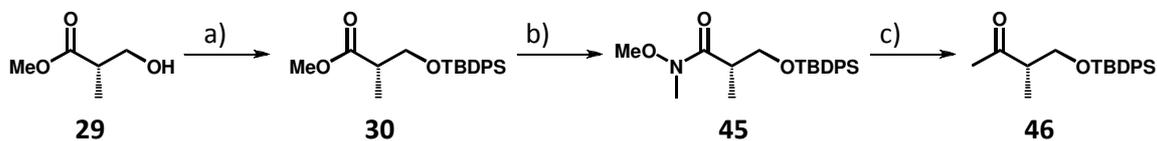
Das benötigte Arylhalogenid **44** wurde beginnend von Salicylsäure **12** aufgebaut. Nach Disilylierung der Phenol- und der Carboxylfunktion wurde unter Anwendung der Methode nach Weinreb *et al.* das Salicylsäurediethylamid **41** dargestellt.^[46] Es wurde zunächst aus Trimethylaluminium und Diethylamin *in situ* bei gleichzeitiger Abspaltung von Methan das entsprechende Dimethylaluminiumdiethylamid-Reagenz hergestellt, welches eine effektive Aminolyse des Silylesters **40** gewährleistete. Anschließende *ortho*-Lithiierung und Abfangen der Aryllithium-Spezies mit Brom lieferte in guten Ausbeuten Bromid **42** (Schema 8).^[47]



Schema 8. Synthese des Brombenzoesäuremethylesters **44** für die Hartwig-Arylierung: a) TBSCl, *i*-Pr₂NEt, DMF, RT, 92 %; b) 1. AlMe₃, Et₂NH, Toluol, -5 °C → RT; 2. **40**, Toluol, Rückfluss, 95 %; c) 1. *t*-BuLi, Et₂O, -78 °C; 2. Br₂, -78 °C, 82 %; d) 1. Me₃O⁺BF₄⁻, DCM, RT; 2. ges. Na₂CO_{3(aq)}/MeOH (1:1), RT, 61 %; e) K₂CO₃, MeI, Aceton, Rückfluss, 96 %.

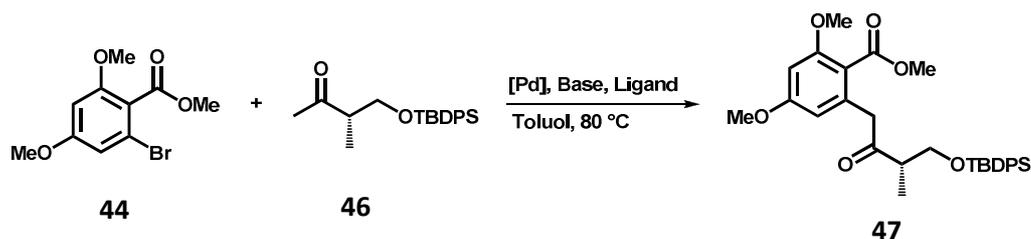
Durch Umsetzung mit Meerweinsalz konnte daraus bei paralleler Entschützung der Phenolgruppe der Benzoesäuremethylester **43** erhalten werden. Dabei wurde zunächst

durch den elektrophilen Angriff an den Amidsauerstoff das entsprechende Benzimidat-fluoroborat-Salz gebildet, das unter basischen Bedingungen und Zugabe von Methanol zu Methylester **43** umgesetzt wurde.^[48] Dessen Methylierung mit Methyljodid in Aceton schloss die Darstellung des gewünschten Arylhalogenids **44** ab (Schema 8).



Schema 9. Darstellung von Keton **46**: a) TBDPSCI, Imidazol, DMAP, DCM, 0 °C → RT, 96 %; b) Me(MeO)NH·HCl, *i*-PrMgBr, THF, -20 °C, 85 %; c) MeMgBr, THF, 0 °C, 89 %.

Das Methylketon **46** konnte in einer Dreistufensequenz aus Roche-Ester **29** hergestellt werden. Nach TBDPS-Schützung des primären Alkohols und Umwandlung in das Weinreb-Amid **45**, erhielt man mittels Zugabe von Methylmagnesiumbromid das gewünschte Keton **46** in sehr guter Ausbeute und ohne Racemisierung (Schema 9).



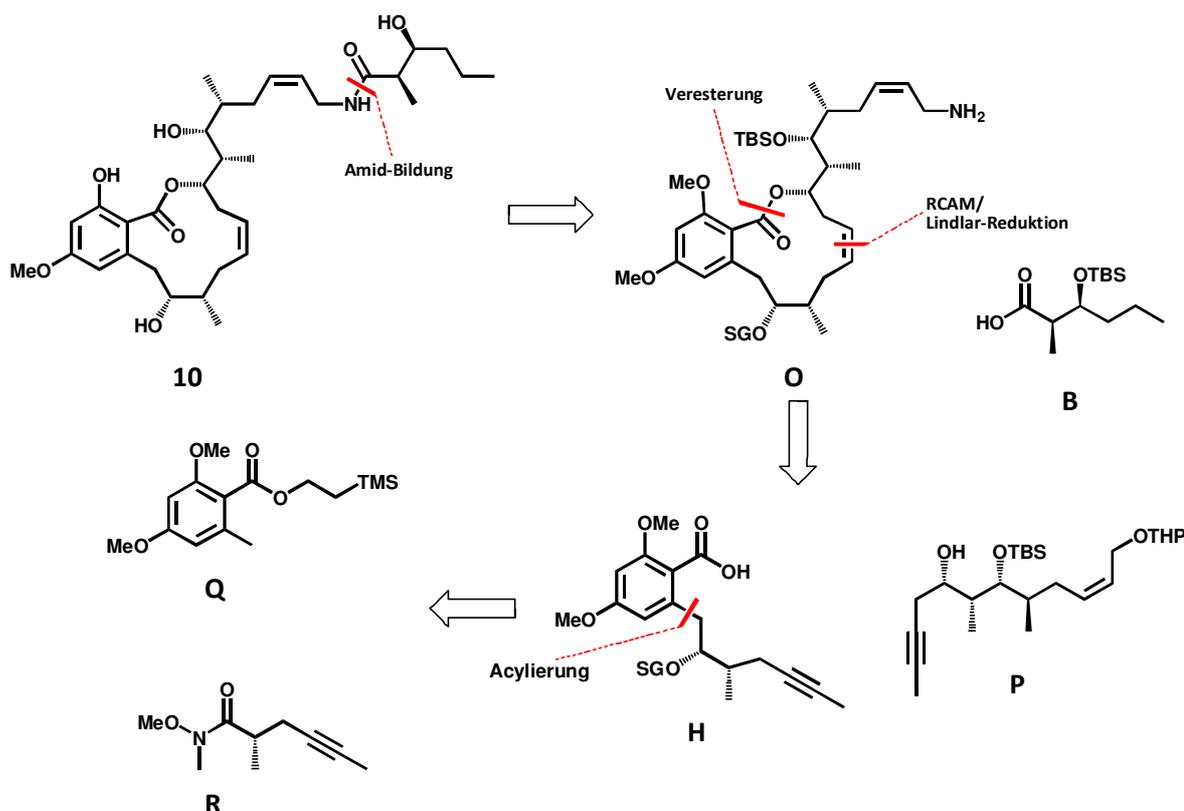
Schema 10. α -Arylierung von Keton **46**.

Somit waren die beiden Kupplungspartner für die Darstellung von Keton **47** synthetisiert und konnten den Hartwig-Bedingungen unterworfen werden (Schema 10). Dennoch konnte auch mit dem Einsatz verschiedener Palladiumkomplexe ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ und $\text{Pd}(\text{OAc})_2$) und sterisch anspruchsvoller Phosphine, wie Xantphos^[45b], Tri-(*tert*-butyl)phosphin oder Di-(*tert*-butyl)phosphinferrocen^[45c], in keinem Experiment das gewünschte Produkt isoliert werden. Es wurde stattdessen stets die Abspaltung der TBDPS-Gruppe beobachtet. Die Schlussfolgerung war zunächst, dass das eingesetzte Natrium-*tert*-butanolat eine zu starke Base ist, was zum Einsatz von Kaliumphosphat führte. In diesen Versuchen wurde hauptsächlich Startmaterial zurückgewonnen. Die Untersuchungen zur α -Arylierung wurden an dieser Stelle abgebrochen, da parallel dazu Vorversuche für eine alternative Strategie zur Herstellung von Keton **47** vielversprechende Resultate gezeigt hatten.

2.2.4. Vierte Synthesestrategie: Acylierung

2.2.4.1. Retrosynthetische Analyse

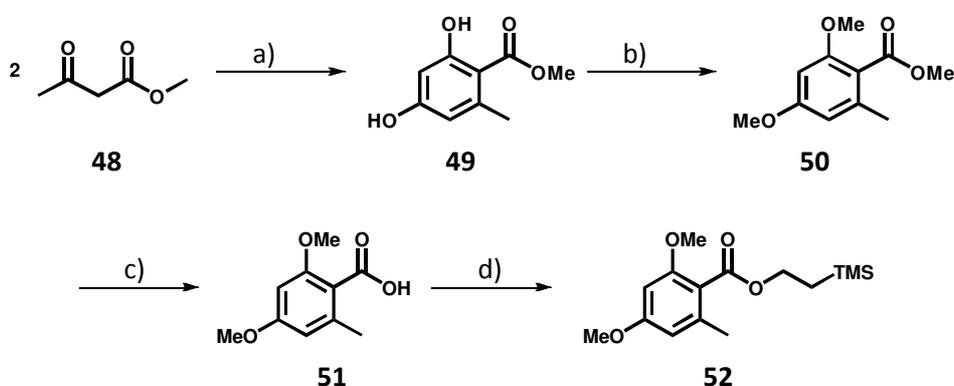
Inspiziert von Ergebnissen von Winssinger *et al.*^[49] bei der Synthese von Pochonin A wurde versucht, Fragment **H** über die Acylierung des deprotonierten Salicylsäureesters **Q** mit Weinrebamid **R** aufzubauen. Generell lässt sich anmerken, dass die Bildung von Ketonen durch die Reaktion von Weinrebamiden mit verschiedenen Organometallverbindungen (RLi oder RMgBr) eine wertvolle C-C-Knüpfungsmethode ist^[50] und bereits in einigen Naturstoffsynthesen erfolgreiche Anwendung gefunden hat.^[51] Über eine darauf folgende asymmetrische Reduktion des so erzeugten Ketons würde nach Schützung des resultierenden Alkohols erneut die Zwischenstufe **H** erhalten werden. Die bereits zu Beginn dieses Projekts geplante Veresterungs- und Ringschlussalkinmetathese-Strategie könnte somit wie vorgesehen durchgeführt werden, um den 12-gliedrigen Ring von Cruentaren A (**10**) darzustellen. Die abschließende Amidbildung und die Abspaltung aller Schutzgruppen würde die Totalsynthese von Cruentaren A (**10**) vervollständigen.



Schema 11. Acylierungsstrategie für die Darstellung von Cruentaren A (**10**).

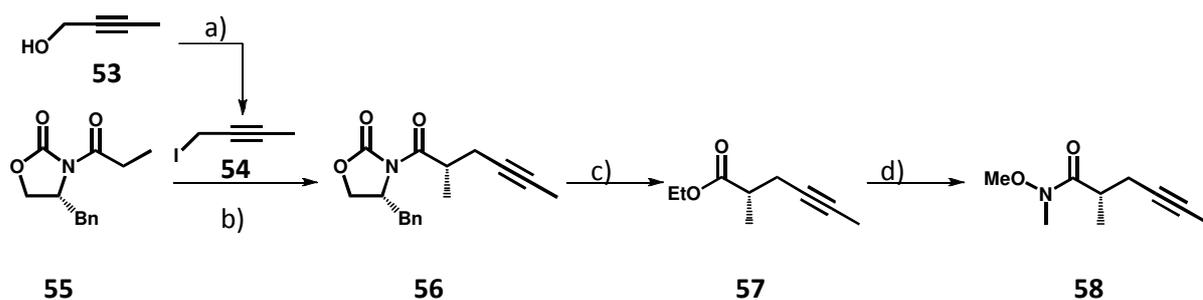
2.2.4.2. Darstellung von Fragment H

Zur Evaluierung der geplanten Acylierungsstrategie mussten zunächst die beiden Ausgangsverbindungen **52** und **58** hergestellt werden. Die Synthese von Arylester **52** begann mit Orsellinsäuremethylester **49**, welcher im Grammmaßstab durch eine baseninduzierte Zyklodimerisierung von Acetoessigsäuremethylester **48** zugänglich war. Die Methylierung der beiden phenolischen Hydroxygruppen und Verseifung des so erhaltenen Methylesters **50** lieferte Säure **51** in sehr guten Ausbeuten, welche seit kurzem auch kommerziell erhältlich ist.^[52] Eine unter Mitsunobu-Bedingungen durchgeführte Veresterung mit 2-Trimethylsilylethanol generierte Ester **52** in einer effizienten vierstufigen Sequenz (Schema 12).



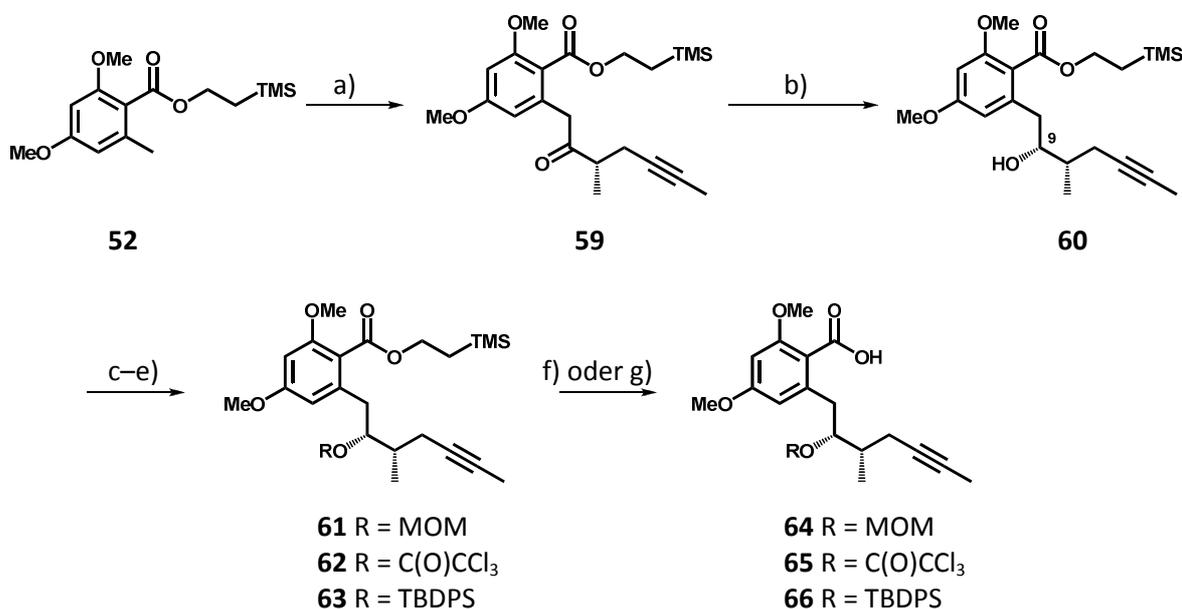
Schema 12. Synthese von Salicylsäureester **52**: a) 1. NaH, THF, 0 °C; 2. *n*-BuLi, THF, -78 °C → Rückfluss; 3. 2 M HCl, 0 °C → RT, 59 %; b) K₂CO₃, MeI, Aceton, Rückfluss, 95 %; c) 4 M NaOH, MeOH, 60 °C, 95 %; d) 2-Trimethylsilylethanol, DIAD, PPh₃, THF, 0 °C → RT, 86 %.

Die Darstellung des Weinrebamids **58** wurde nach einem Protokoll von Gais *et al.* durchgeführt,^[53] welches die Verwendung der Evans Oxazolidinon-Methode^[54] vorsieht, um mit hohen Selektivitäten das stereogene Zentrum zu erhalten. Zunächst wurde Oxazolidinon **55** mit Natriumhexamethyldisilamid deprotoniert und das entstandene Enolat mit Iodid **54** versetzt, welches aus käuflich erhältlichem 2-Butin-1-ol (**53**) hergestellt wurde (Schema 13).^[55] Das erhaltene Alkylierungsprodukt **56** konnte in 89 % Ausbeute und einem Diastereomerenverhältnis von 97:3 isoliert werden. Durch Umsetzung von **56** mit Titan(IV)ethoxid in Ethanol spaltete man das Evans-Auxiliar unter Bildung des Ethylesters **57** ab. Die Reaktion mit Me(MeO)NH·HCl und *i*-PrMgCl ermöglichten die abschließende Überführung in das Weinrebamid **58**, welches in 92 % Ausbeute und einem Enantiomerenüberschuß von 92 % gewonnen werden konnte.^[53] Damit war keine Racemisierung während der letzten beiden Stufen der Reaktionsabfolge zu beobachten.



Scheme 13. Darstellung von Weinrebamid **58**: a) PPh_3 , Imidazol, I_2 , DCM, RT, 78 %; b) $\text{NaN}(\text{SiMe}_3)_2$, **54**, THF, -78°C , 89 % (dr = 97:3); c) $\text{Ti}(\text{OEt})_4$, EtOH, Rückfluss, 85 % (ee = 92 %); d) $\text{Me}(\text{MeO})\text{NH}\cdot\text{HCl}$, $i\text{-PrMgCl}$, THF, -20°C , 92 % (ee = 92 %).

Nach einigen Optimierungen wurde in der nächsten Stufe Ester **52** mittels LDA deprotoniert und das entstandene Benzylolithium-Intermediat mit Weinrebamid **58** bei -100°C in 79 % Ausbeute im Milligrammansatz erfolgreich acyliert (Schema 14).^[49,56] Für die anschließende asymmetrische Reduktion wurden verschiedene Methoden getestet, wobei sich die Corey-Bakshi-Shibata (CBS) Strategie^[57] in Hinblick auf die erhaltene Ausbeute von 95 % und die Diastereoselektivität von 84 % als am geeignetsten herausstellte (Eintrag 1, Tabelle 1).

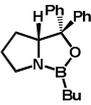
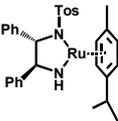
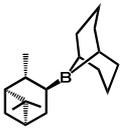
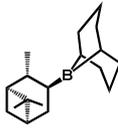
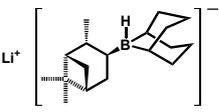


Scheme 14. Abschluss der Synthese von Fragment **H**: a) 1. LDA, THF, -78°C ; 2. TMEDA, **58**, $-100^\circ\text{C} \rightarrow -78^\circ\text{C}$, 79 %; b) siehe Tabelle; c) R = MOM: MOMCl, $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$, DMAP, DCM, RT; d) R = $\text{C}(\text{O})\text{CCl}_3$: Trichloressigsäurechlorid, Pyridin, THF, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$; e) R = TBDPS: TBDPSOTf, 2,6-Lutidin, DCM, $-78^\circ\text{C} \rightarrow 0^\circ\text{C}$, 98 %; f) TBAF, THF, RT, **64**: 84 % über zwei Stufen; **65**: 88 % über zwei Stufen; g) TASF, DMF, 0°C , 85 %.

Totalsynthese von Cruentaren A und Analoga

Für eine hohe Selektivität bei der Koordination an eines der beiden freien Elektronenpaare des Carbonylsauerstoffs des Ketons **59** war es entscheidend, Oxazaborolidin (**R**)-**67**^[58] mit einer Butylgruppe am Boratom zu verwenden. Dies ist darin begründet, dass unterschiedlich stark ausgeprägte sterische Wechselwirkungen zwischen den verschiedenen möglichen Substituenten am Bor mit dem zu reduzierenden Keton auftreten, und daher die Wahl des richtig konstituierten Oxazaborolidin eine wichtige Rolle spielt.

Tabelle 1. Asymmetrische Reduktion von Keton **59**.

Eintrag	Reagenz	Reaktionsbedingungen	Ausbeute in %	Selektivität
1	(R)- 67 	Catecholboran Toluol, -78 °C, 12 h	95	de = 84 % ^{a)}
2	(S,S)- 68 	<i>i</i> -PrOH, RT, 6.5 d	80	de = 20 % ^{b)}
3	(S)- 69 	THF, RT, 12 h	0 ^{c)}	–
4	(S)- 69 	Lösungsmittel- frei, RT, 14 h	0 ^{c)}	–
5	(+)- 70 	DCM, -25 °C, 16 h	0 ^{d)}	–
6	(S)- 71 	THF, -78 °C, 26 h	0 ^{d)}	–
7	<i>R</i> -Binaphthol, LiAlH ₄ , MeOH	THF, -100 °C → -78 °C, 3 h	91	de = 14 % ^{b)}
8	<i>R</i> -Binaphthol, LiAlH ₄ , EtOH	THF, -100 °C → -78 °C, 3 h	89	de = 20 % ^{b)}
9	<i>R</i> -Binaphthol, LiAlH ₄ , <i>i</i> -PrOH	THF, -100 °C → -78 °C, 3 h	86	de = 16 % ^{b)}

^{a)} de wurde durch HPLC-Analyse bestimmt; ^{b)} de wurde mittels ¹H NMR-Spektroskopie bestimmt,
^{c)} keine Reaktion, ^{d)} Zersetzung.

Als Hydridquelle wurde Catecholboran verwendet, da dadurch sowohl nicht-katalysierte Ketonreduktionen als auch Hydroborierungen verschiedener, sensibler funktioneller Gruppen, wie C-C-Dreifachbindungen, verhindert werden können.^[57b] Dies stellt bei niedrigen Temperaturen einen deutlichen Vorteil gegenüber von BH_3 dar. Die absolute Konfiguration des erhaltenen Alkohols **60** wurde durch Mosher-Ester-Analyse^[64] überprüft und als *9R* bestimmt (siehe Anhang), was der Konfiguration in Cruentaren A (**10**) entspricht.

Andere Methoden, wie Noyori's Ruthenium-katalysierte asymmetrische Transferhydrierung, lieferte bei einer sehr langen Reaktionszeit nur mäßige Selektivitäten (Eintrag 2).^[59] Ebenso war der Einsatz verschiedener chiraler Organoborane, wie (*S*)-Alpine-Boran (**69**)^[60], (+)-DIP-Cl (**70**)^[61] oder (*S*)-Alpine-Hydrid (**71**)^[62] nicht erfolgreich, da entweder keine Reaktion oder aber die Bildung zahlreicher Nebenprodukte zu beobachten waren (Einträge 3–6). Binaphtol modifizierte Lithium-Aluminium-Hydrid-Verbindungen^[63] zeigten zum Teil sehr gute Umsätze, jedoch blieben die erzielten Diastereoselektivitäten selbst bei sehr tiefen Temperaturen stets unter 20 % (Einträge 7–9).

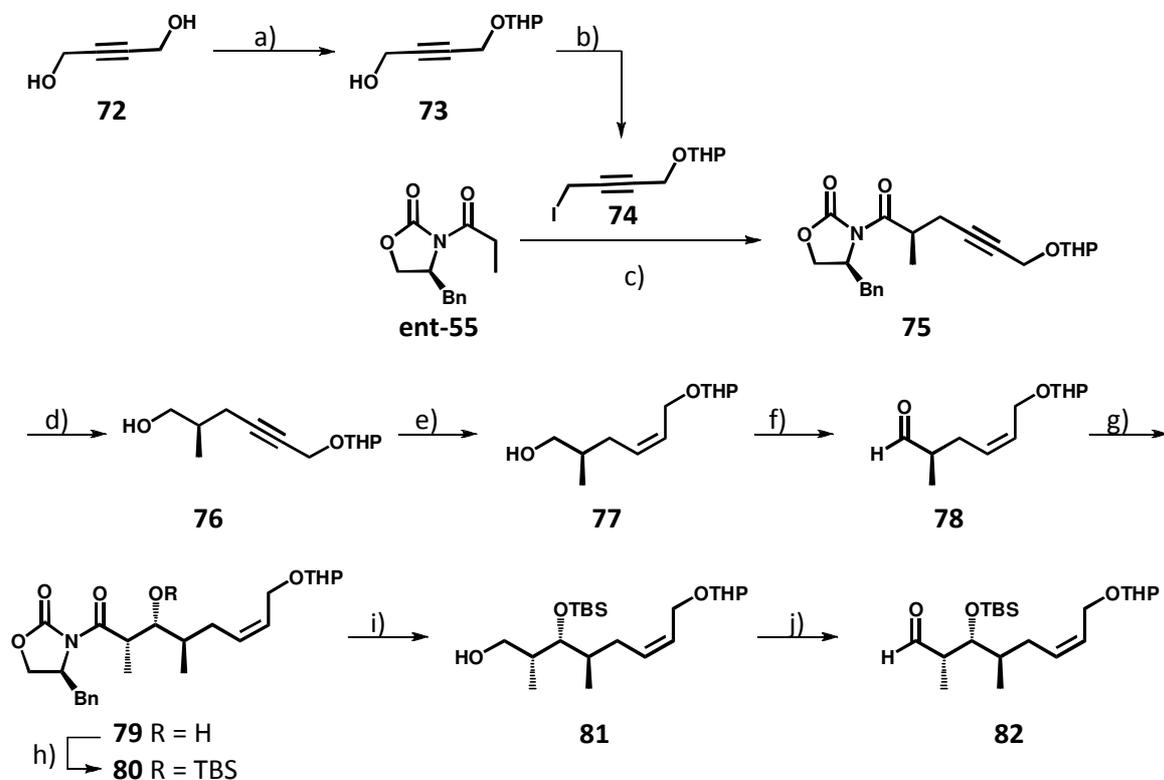
Die Hydroxyfunktion wurde im weiteren Verlauf der Synthesesequenz in das MOM-Acetal **61**, den Trichloressigsäureester **62** und den TBDPS-Ether **63** umgewandelt. Abschließende fluoridinduzierte Abspaltung der 2-Trimethylsilylethanolgruppe mit Hilfe von TBAF lieferten die Benzoesäurederivate **64** und **65** in sehr guten Ausbeuten. Im Falle von Silylether **63** konnte eine selektive Entschützung der Säurefunktion durch die Verwendung von TASF in DMF bei 0 °C erreicht werden^[65] (Schema 14).

2.2.4.3. Synthese von Alkohol 95

Die Synthese des Polyketidteils von Cruentaren A (**10**) wurde zusammen mit Dr. L. Jean entwickelt und soweit optimiert, dass Alkohol **95** im Multigrammaßstab zugänglich war. Das für die geplante Evans-Alkylierung benötigte Propargyliodid **74** konnte durch eine 2-Stufen-Synthese dargestellt werden. Butindiol **72** wurde säurekatalysiert in das Monotetrahydropyran-Acetal **73** überführt.^[66] Mit Hilfe von Triphenylphosphin, Imidazol und elementarem Jod konnte die anschließende Iodierung erfolgreich durchgeführt werden.^[55] Die asymmetrische Alkylierung nach Evans machte das gewünschte Produkt **75** in 93 % Ausbeute zugänglich. Die Auswertung der NMR-Daten zeigte nur ein Diastereomer².^[54] Die folgende Abspaltung des chiralen Auxiliars gelang am besten beim

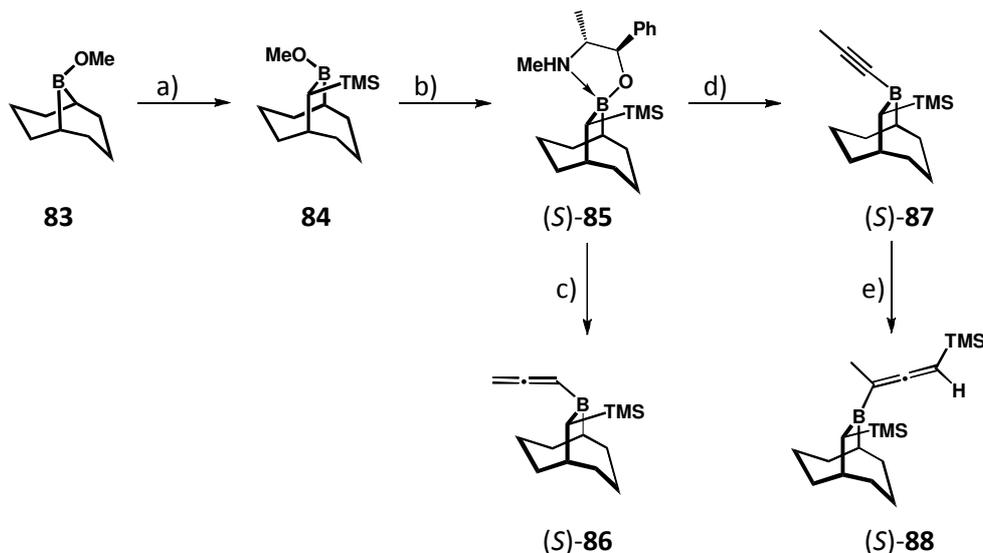
² Durch die Verwendung der THP-Schutzgruppe sind zwei Diastereomere zu erkennen, jedoch kein Weiteres, welches von der Alkylierung herrührt.

Gebrauch von LiBH_4 , was den Alkohol **76** lieferte. Es stellte sich ferner heraus, dass es am sinnvollsten war, die Dreifachbindung an dieser Stelle mit Hilfe des Lindlar Katalysators selektiv zum Z-konfigurierten Alken **77** zu hydrieren (Schema 15).



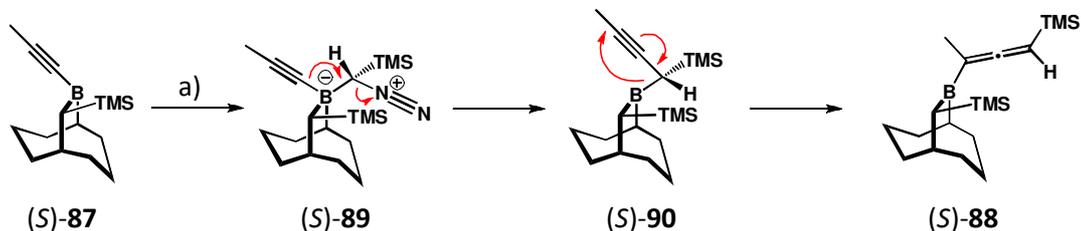
Schema 15. Anfang der Synthese des Polyketidteils **95**: a) DHP, PPTS, DCM, RT, 57 %; b) PPh_3 , Imidazol, I_2 , DCM, RT, 73 %; c) $\text{NaN}(\text{SiMe}_3)_2$, **74**, THF, -78°C , 93 %; d) LiBH_4 , THF, MeOH, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 83 %; e) Lindlar Katalysator, H_2 (1 atm), Pyridin, EtOAc, RT, 96 %; f) Dess-Martin Periodinan, Pyridin, DCM, 0°C , 92 %; g) **ent-55**, $\text{Et}_2\text{BOTf, } i\text{-Pr}_2\text{NEt, DCM, } -78^\circ\text{C} \rightarrow 0^\circ\text{C}$, 83 % (de = 95 %); h) TBSOTf, 2,6-Lutidin, DCM, $-78^\circ\text{C} \rightarrow 0^\circ\text{C}$, 93 %; i) LiBH_4 , THF, MeOH, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 83 %; j) Dess-Martin Periodinan, Pyridin, DCM, 0°C , 85 %.

Die anschließende Oxidation mit Dess-Martin Periodinan wurde unter Zusatz von Pyridin durchgeführt, um eine Abspaltung der THP-Gruppe zu vermeiden. Unter diesen Bedingungen wurde Aldehyd **78** in 92 % Ausbeute isoliert. In der nächsten Stufe sollte von der Zuverlässigkeit des Oxazolidinons **ent-55** in diastereoselektiven Aldolreaktionen profitiert werden. Dazu wurde zunächst mit Hilfe von Hünigs Base und frisch destilliertem Diethylbortriflat^[67] das entsprechende Z-konfigurierte Borenolat gebildet, welches mit Aldehyd **78** zum gewünschten *syn*-Aldolprodukt **79** in guter Ausbeute (de = 95 %) reagierte.^[54,68] Nach Silylierung der Hydroxygruppe wurde das Evans-Auxiliar in **80** mit LiBH_4 abgespalten und der entstandene Alkohol unter Dess-Martin Bedingungen zum Aldehyd **82** oxidiert (Schema 15).



Schema 16. Synthese der Allenylborane: a) TMSCHN₂, Hexan, Rückfluss, 91 %; b) (*R,R*)-Pseudoephedrin (**21**), MeCN, Rückfluss, 35 %; c) 1. Propargylbromid, Mg, HgCl₂, Et₂O, 5 °C → RT; 2. (*S*)-**85**, Et₂O, 0 °C → RT; 64 %; d) Propynylmagnesiumbromid, Et₂O, -78 °C → RT, 97 %; e) TMSCHN₂, Pentan, RT, 99 %.

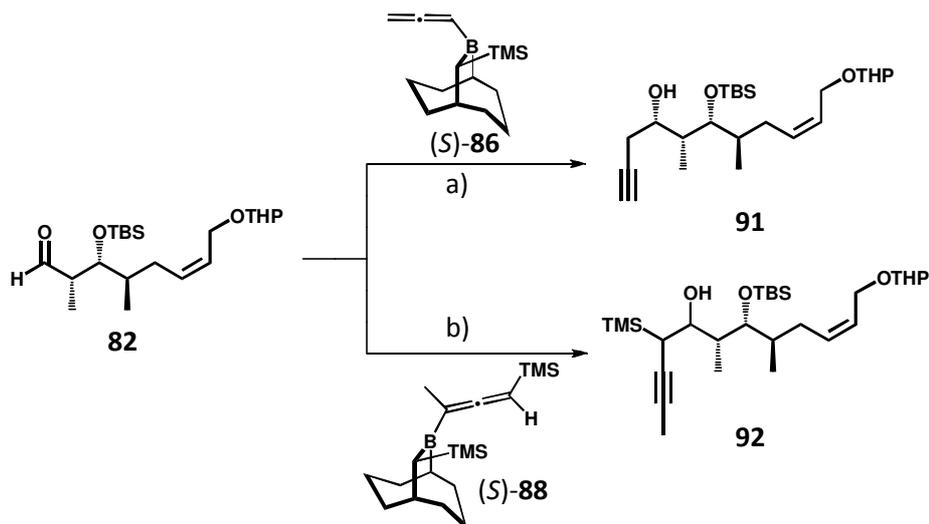
Das letzte noch fehlende Stereozentrum sollte unter Anwendung der von Soderquist *et al.*^[69] entwickelten Methode zur Darstellung von Homopropargylalkoholen aufgebaut werden. Die Herstellung der benötigten Allenylborane ist in Schema 16 gezeigt. B-MeO-9-BBN (**83**) wurde zunächst mit Trimethylsilyldiazomethan versetzt, wobei eine CHTMS Insertion in die B-C-Bindung zu beobachten ist und der sehr stabile Bicyklus **84** entsteht, welcher sich durch Kugelrohrdestillation mit einer Ausbeute von 91 % isolieren ließ. Eine Racemattrennung mit Hilfe von (*R,R*)-Pseudoephedrin (**21**) erlaubte die Gewinnung des kristallinen, luftstabilen Borans (*S*)-**85** in enantiomerenreiner Form.^[70] In einem weiteren Schritt war das Allenylboran (*S*)-**86** mittels *in situ* hergestelltem Allenylmagnesiumbromid zugänglich.^[69,74]



Schema 17. Mechanismus der Bildung von Allenylboran (*S*)-**88**: a) TMSCHN₂, Pentan, RT, 99 %.

Die Reaktion von (*S*)-**85** mit dem aus Propynylbromid gebildeten Grignardreagenz ergab B-Propynylboran (*S*)-**87**.^[71] Die weitere Umsetzung mit Trimethylsilyldiazomethan führte

zu einer sehr selektiven Insertion in die Alkynyl-B-C-Bindung von Boran (*S*)-**87** (Schema 17).^[72] Dies ist durch eine antiperiplanare 1,2-Alkynylmigration mit anschließender, bereits von Zweifel *et al.*^[73] beobachteter, 1,3-borotropischer Umlagerung zu erklären. Diese sterisch geleitete Umlagerung läuft unter einer möglichst geringen Abstoßung der beiden TMS-Gruppen ab und generiert somit in sehr effizienter Weise das chirale Allenylboran (*S*)-**88**.^[72]



Schema 18. Propargylierungen: a) 1. (*S*)-**86**, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$; 2. (*R,R*)-Pseudoephedrin (**21**), MeCN, Rückfluss, 92 % ($\geq 95\%$); b) (*S*)-**88**, Et₂O, $-78\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$; 2. (*R,R*)-Pseudoephedrin (**21**), MeCN, Rückfluss, 19 %.

Die Studien zur Darstellung der Homopropargylalkohole **91** und **92** ergaben, dass die asymmetrische Reaktion mit (*S*)-**86** den gewünschten Alkohol **91** mit einer Ausbeute von 92 % und einer Diastereoselektivität von $\geq 95\%$ lieferte (Schema 18). Die absolute Konfiguration wurde erneut mit Hilfe der Mosher-Ester Analyse^[64] bestimmt (siehe Anhang).

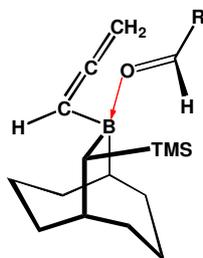
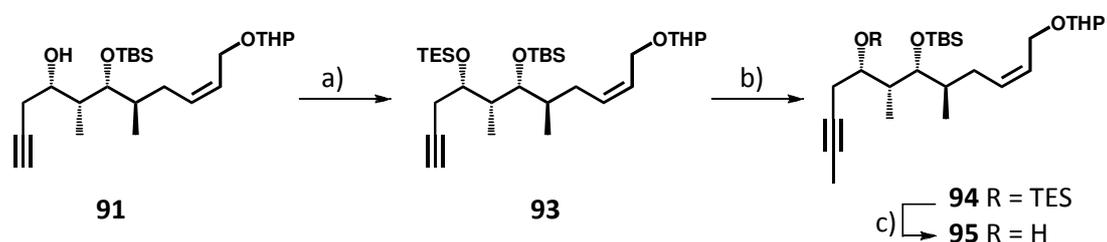


Abb. 6. Präkoordinations-Komplex der asymmetrischen Homopropargylierung^[69].

Aus einfachen theoretischen Berechnungen von Soderquist *et al.*^[69] lässt sich der Ursprung der hohen Selektivitäten erklären. Die erhaltenen Daten zeigten, dass die Koordination des Aldehyds an das Boratom *anti* zur Allenylgruppe und *cis* zum TMS-Substituenten verläuft (Abb. 6). Dabei ist die Boat-Sessel-Form von (*S*)-**86** stark bevorzugt und führt zu einem selektiven Angriff auf die *si*-Seite des Aldehyds. Zudem legen diese Studien nahe, dass sich der γ -ständige allenylische Kohlenstoff mit nur 3.4 Å Abstand zum Carbonylkohlenstoff des Aldehyds in der richtigen Position befindet, um einen sesselähnlichen Übergangszustand auszubilden.^[69]

Die Homopropargylierung mit (*S*)-**88** hingegen ergab nur eine Ausbeute von 19 % des Alkohols **92** (Schema 18). Sie hätte den Vorteil gehabt, direkt das methylierte Alkin zu liefern, welches für eine Alkinmetathese notwendig ist, da terminale Alkine bisher nicht metathesiert werden können. Auch die Entfernung der β -ständigen TMS-Gruppe gestaltete sich als sehr schwierig. Bei der Verwendung von HF-Pyridin konnte nur die Abspaltung der TBS-Gruppe beobachtet werden. Die baseninduzierte Protiodesilylierung mit KO^t-Bu in DMSO und Wasser, welche über eine Homo-Brook-Umlagerung verläuft,^[75] zeigte darüber hinaus die partielle Eliminierung der homopropargylichen Hydroxygruppe.



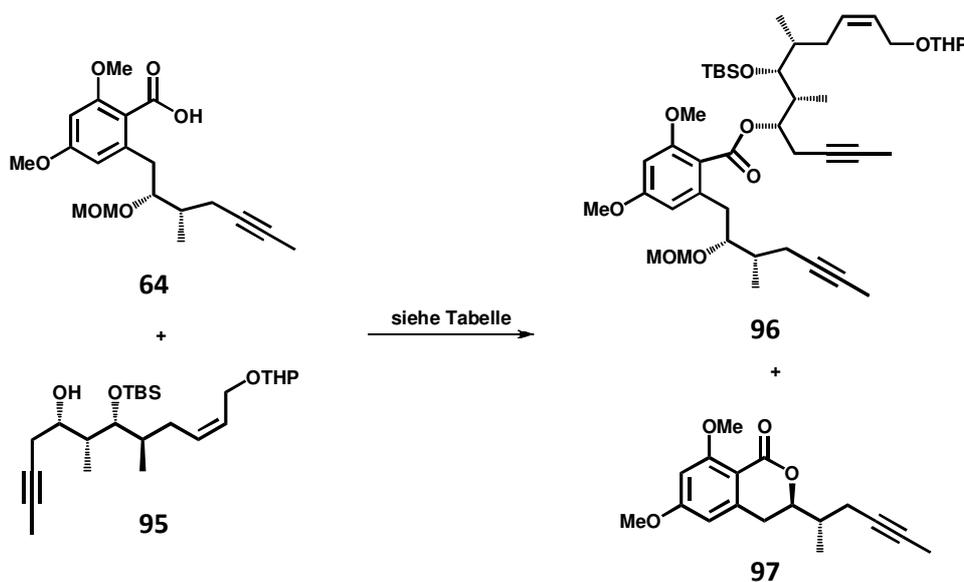
Schema 19. Abschluss der Synthese des Polyketidteils **95**: a) TESCl, DMAP, Pyridin, RT, 96 %; b) *n*-BuLi, THF, MeI, $-78\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$; c) HF-Pyridin-Komplex, THF, Pyridin, $0\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$, (95 % über zwei Stufen).

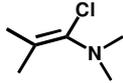
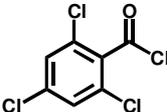
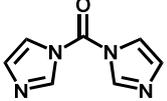
Eine vorübergehende Schützung der freien Hydroxygruppe von **91** als TES-Ether bot die Möglichkeit, das terminale Alkin zu methylieren (Schema 19). Die abschließende selektive Abspaltung der TES-Gruppe gelang durch die Reaktion mit HF-Pyridin in Pyridin und THF. Dabei war es sehr wichtig, die Umsetzung in einem Teflongefäß durchzuführen, um durch den Gebrauch von möglichst wenigen Äquivalenten an Fluorwasserstoff bei kurzer Reaktionszeit unerwünschte Nebenreaktionen zu unterdrücken. Die hier aufgezeigte Syntheseroute erlaubt die effiziente Herstellung von Alkohol **95** in 12 Stufen ausgehend von Propargyliodid **74** mit einer Gesamtausbeute von 31 %.

2.2.4.4. Aufbau des Grundgerüsts von Cruentaren A (10)

Der Synthesepfad sah im Folgenden die Veresterung der Benzoesäure **64** mit Alkohol **95** vor (Tabelle 2). Aufgrund der säureempfindlichen Schutzgruppen in den Substraten sollte die Carboxylfunktion mittels des von Ghosez *et al.* entwickelten Chlorenamin unter milden Bedingungen in das entsprechende Säurechlorid umgewandelt werden (Eintrag 1).^[76]

Tabelle 2. Studien zur Veresterung von Säure **64** mit Alkohol **95**.

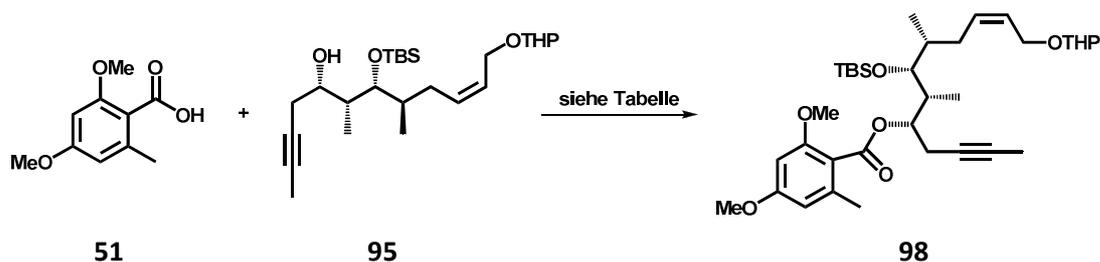


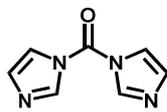
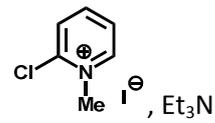
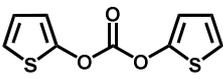
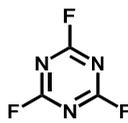
Eintrag	Reagenzien	Lösungsmittel	Temperatur	Zeit in h	Ausbeute in %
1	 DMAP, Et ₃ N	DCM	0 °C → RT	4	0 ^{a)}
2	 DMAP, Et ₃ N	THF	RT → 60 °C	14	0 ^{b)}
3	EDC, HOBT, DMAP	DMF	0 °C → RT	48	0 ^{b)}
4	DCC, DMAP	DCM	0 °C → RT	14	0 ^{c)}
5	 NaH	DMF	0 °C → 50 °C	3 d	0 ^{c)}

^{a)} Bildung von Laktone **97**; ^{b)} keine Reaktion; ^{c)} Zersetzung des Startmaterials.

Jedoch konnte bei dieser Reaktion nur die Bildung des Laktons **97** bei gleichzeitiger Abspaltung der MOM-Gruppe beobachtet werden. Die Verwendung der Yamaguchi-Methode, die eine Aktivierung der Säure als gemischtes Säureanhydrid vorsieht, war ebenfalls erfolglos (Eintrag 2).^[77] Das gleiche Ergebnis zeigte sich beim Einsatz verschiedener Peptidkupplungsreagenzien wie EDC/HOBt oder DCC. Maier *et al.* berichtete derweilen die erfolgreiche Anwendung von *N,N'*-Carbonyldiimidazol (CDI) bei der Veresterung sehr ähnlicher Substrate.^[78] Dabei wird die Säure als Imidazolid aktiviert und geht anschließend eine Reaktion mit dem Alkohol ein. Alle Versuche der Reproduktion der drei Tage dauernden Umsetzung endeten mit der Zersetzung der Startmaterialien.

Nach diesen ersten fehlgeschlagenen Experimenten wurde für die weiteren Untersuchungen Benzoesäure **51** als Testsubstrat verwendet (Tabelle 3). Erneut zeigte sich, dass die Kombination aus EDC/HOBt für diese Veresterung nicht adäquat ist (Eintrag 1). Ebenso ergab der Versuch der intermediären Bildung des Säurechlorids mit Hilfe von Oxalylchlorid^[79] nur mäßige Ausbeuten des erwarteten Produkts **98**. Das dem Säurechlorid bezüglich Aktivität ähnliche Imidazolid, welches durch die Umsetzung mit CDI zugänglich ist^[78], führte zur Zersetzung des Startmaterials (Einträge 2–3). Unter Mitsunobu-Bedingungen^[80] wurde keine Reaktion festgestellt (Eintrag 4). Das seit langem bekannte 1-Methyl-2-chlorpyridiniumiodid wurde erstmals von Mukaiyama *et al.* für Veresterungen eingesetzt^[81] und erwies sich in der Vergangenheit oft als wirksames Aktivierungsreagenz.^[82] Die Aktivierung erfolgt durch die Erzeugung eines Pyridiniumderivats per nukleophiler Substitutionsreaktion am 1-Methyl-2-chlorpyridiniumiodid, das anschließend mit dem Alkohol zum Ester abreagiert.^[83] Im Fall von **98** konnte eine Ausbeute von 40 % erreicht werden (Eintrag 5). Eine kürzlich ebenfalls von Mukaiyama entwickelte Methode, welche die Verwendung von Di-2-thienylcarbonat und katalytischen Mengen an Hafnium(IV)triflat vorsieht, schlug komplett fehl (Eintrag 6).^[84] Masamune's Veresterungsansatz führt über die Bildung des *tert*-Butylthioesters von **51** und der Zugabe stöchiometrischer Mengen eines thiophilischen Metallsalzes wie zum Beispiel Quecksilber(II)trifluoracetat.^[85] Jedoch bereits nach einer Stunde Reaktionszeit war die Bildung einer Vielzahl an Produkten zu erkennen (Eintrag 7).

Tabelle 3. Modellstudien zur Veresterung von Säure **51** mit Alkohol **95**.


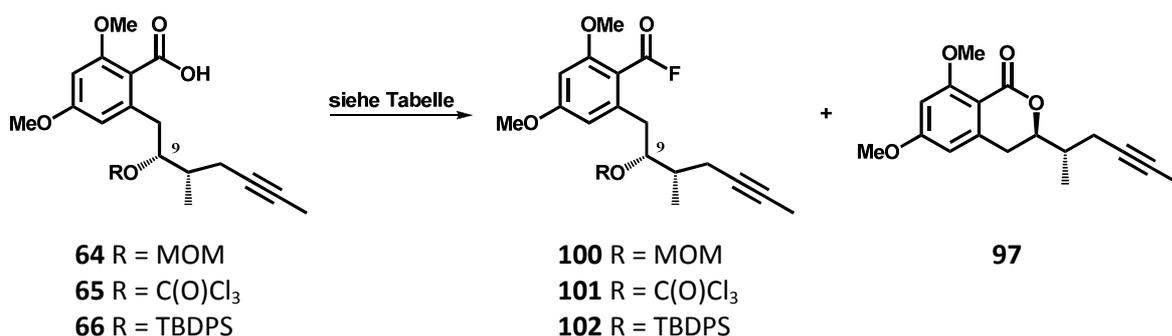
Eintrag	Reagenzien	Lösungsmittel	Temperatur	Zeit	Ausbeute in % ^{a)}
1	EDC, HOBt, DMAP (20 mol%)	DCM	RT	24 h	0 ^{b)}
2	1. Oxalylchlorid, DMF 2. NEt ₃ , DMAP	DCM	RT	24 h	33
3	 , NaH	DMF	0 °C → 50 °C	3 d	0 ^{c)}
4	DIAD, PPh ₃	THF	RT	24 h	0 ^{b)}
5	 , Et ₃ N	Toluol	Rückfluss	48 h	40
6	 99 Hf(Otf) ₄ , DMAP	Toluol	RT	14 h	0 ^{d)}
7	1. Yamaguchi-Reagenz, Et ₃ N 2. <i>t</i> -BuSH, DMAP 3. Hg(CF ₃ CO ₂) ₂	DCM/MeCN	RT	1 h	15
8	1. PySSPy, PPh ₃ 2. AgBF ₄	Toluol/ MeCN	Rückfluss	1 h	0 ^{c)}
9	1. Pyridin,  2. Na(SiMe ₃) ₂	DCM/THF	0 °C → RT	2 h	90

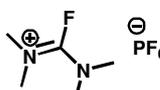
^{a)} isolierte Ausbeuten; ^{b)} keine Reaktion; ^{c)} Zersetzung des Startmaterials; ^{d)} Bildung des Säurethio-phenylesters.

Ferner resultierte die Gegenwart von Silber(I)tetrafluorborat bei der Umsetzung des 2-Pyridylthioesterderivats der Säure **51** mit Alkohol **95** in der Zersetzung der Startmaterialien (Eintrag 8).^[86] Umso erfreulicher war es schließlich, dass die erfolgreiche Anwendung von Säurefluoriden bei der Veresterung sterisch anspruchsvoller Alkohole^[87] im Zuge der Synthese von Everninomicin 13,384-1^[88] auf das vorliegende Problem übertragen werden konnte. Dabei wurde zunächst Benzoessäure **51** mittels Cyanurfluorid in das entsprechende Säurefluorid überführt, welches dann bei Raumtemperatur mit dem *in situ* gebildeten Alkoholat von **95** Ester **98** in einer Ausbeute von 92 % lieferte.

Angespornt durch die Ergebnisse der Modellversuche sollte nun die Veresterung auch mit Benzoessäure **64** getestet werden. Jedoch resultierte die Umsetzung mit Cyanurfluorid nur in der Bildung des bereits früher beobachteten Laktons **97** (Tabelle 4, Eintrag 1). Auch die Anwendung anderer Fluorierungsreagenzien wie $(\text{Me}_2\text{N})_2\text{CF}^+\text{PF}_6^-$ oder DAST führten zum gleichen Ergebnis (Eintrag 2 und 3). Da sich das Reaktionsmilieu bei den Versuchen mit Cyanurfluorid als sehr sauer erwies, wurde untersucht, ob durch Zugabe von größeren Mengen an Pyridin, Di-*tert*-butylpyridin oder einer anorganischen Base die Abspaltung der MOM-Gruppe zu verhindern und die Bildung des Laktons **97** zu unterdrücken sei. Jedoch zeigten diese Modifikationen der Reaktionsbedingungen keine positiven Auswirkungen. Bei der Verwendung von Natriumcarbonat wurde nur die Bildung des Säureanhydrids von **64** beobachtet (Eintrag 4–7).

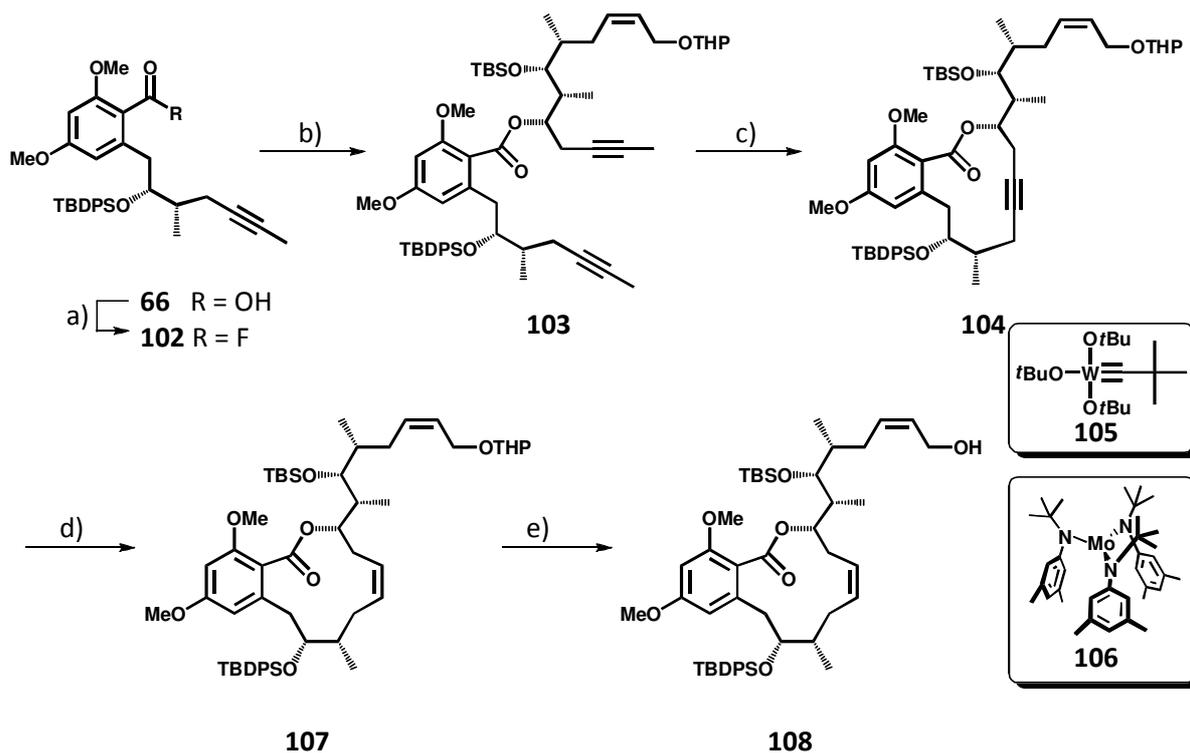
Ein weiterer Ansatzpunkt war die Verringerung der Nukleophilie des C9-Sauerstoffs durch eine andere Schutzgruppe. Die Bildung des Trichloressigsäureesters **65** sollte dies bewerkstelligen, jedoch ohne Erfolg (Eintrag 8). Mit dem Silylether **66** sollte neben einer Senkung der Nukleophilie des Sauerstoffs auch der sterische Anspruch der Schutzgruppe soweit erhöht werden, dass ein Angriff an die aktivierte Carboxylgruppe ausgeschlossen wurde. Wie Eintrag 9 zeigt, bestätigte sich diese Überlegung. Somit konnte schließlich Ester **103** bei Raumtemperatur in nur zwei Stunden in 93 % Ausbeute im Grammmaßstab hergestellt werden (Schema 20). Das bei der CBS-Reduktion entstandene C9-Epimer konnte durch säulenchromatographische Reinigung auf dieser Stufe abgetrennt werden.

Tabelle 4. Bildung des Säurefluorids.


Eintrag	R	Reagenzien	Reaktionsbedingungen	Ausbeute in %
1	MOM	Cyanurfluorid, Pyridin	DCM, 0 °C, 10 min	0 ^{a)}
2	MOM	<i>i</i> -Pr ₂ NEt, 	DCM, 0 °C, 10 min	0 ^{a)}
3	MOM	DAST	DCM, 0 °C, 10 min	0 ^{a)}
4	MOM	Cyanurfluorid, Pyridin (20 Äq.)	DCM, 0 °C, 10 min	0 ^{a)}
5	MOM	Cyanurfluorid, NaHCO ₃	DCM, 0 °C, 30 min	0 ^{a)}
6	MOM	Cyanurfluorid, Na ₂ CO ₃	DCM, 0 °C, 30 min	0 ^{b)}
7	MOM	Cyanurfluorid, Pyridin, Di- <i>tert</i> -butylpyridin	DCM, 0 °C, 10 min	0 ^{a)}
8	C(O)Cl ₃	Cyanurfluorid, Pyridin	DCM, 0 °C, 10 min	0 ^{a)}
9	TBDPS	Cyanurfluorid, Pyridin	DCM, -25 °C, 10 min	100

^{a)} Bildung des Laktons **97**; ^{b)} Bildung des Säureanhydrids.

Ein weiterer Schlüsselschritt dieser Synthese war die Bildung des 12-gliedrigen Rings mittels Ringschlußalkinmetathese. Der dabei zunächst verwendete Alkyldin-Komplex **105** von Schrock *et al.*^[89] führte nur zur Abspaltung der THP-Schutzgruppe und konnte den Makrozyklus nicht schließen. Hingegen war der von Cummins *et al.*^[90] entwickelte und von Fürstner *et al.*^[91] zum ersten Mal für die Alkinmetathese eingesetzte Molybdänamido-Komplex **106**^[92] nach Aktivierung mit DCM bei 80 °C in der Lage, das gewünschte Zykloalkin **104** in 87 % Ausbeute aufzubauen (Schema 20).



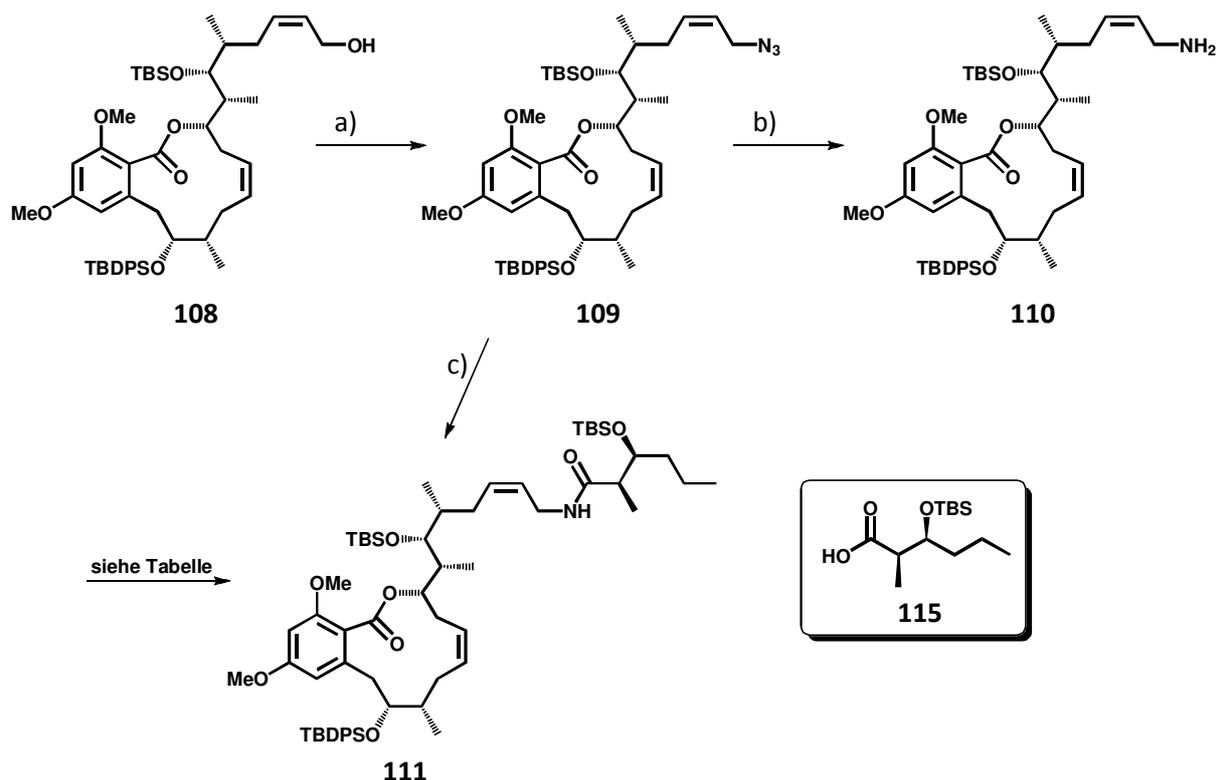
Schema 20. Darstellung des 12-gliedrigen Benzolaktons **108**: a) Cyanurfluorid, Pyridin, DCM, $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$; b) 1. $\text{Na}(\text{SiMe}_3)_2$, **95**, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow 0\text{ }^{\circ}\text{C}$; 2. **102**, THF, $0\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 93 %; c) **106**, DCM, Toluol, $80\text{ }^{\circ}\text{C}$, 87 %; d) Lindlar Katalysator, H_2 (1 atm), Chinolin, EtOAc, RT, 96 %; e) $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, Et_2O , RT, 93 %.

Die selektive Semihydrierung der Dreifachbindung mit Hilfe des Lindlar Katalysators bei Zugabe von Chinolin lieferte in sehr effizienter Weise das Z-konfigurierte Zykloalken **107**.^[93] HPLC-Analyse der Reaktionsmischung zeigte, dass die Überreduktion der Doppelbindungen unter diesen Bedingungen bei weniger als 2–3 % gehalten werden konnte. Die Abspaltung der terminalen THP-Gruppe gelang durch den Einsatz von Magnesiumbromid-Etherat^[94], was den Zugang zu Allylalkohol **108** ermöglichte (Schema 20).

2.2.4.5. Abschluss der Totalsynthese

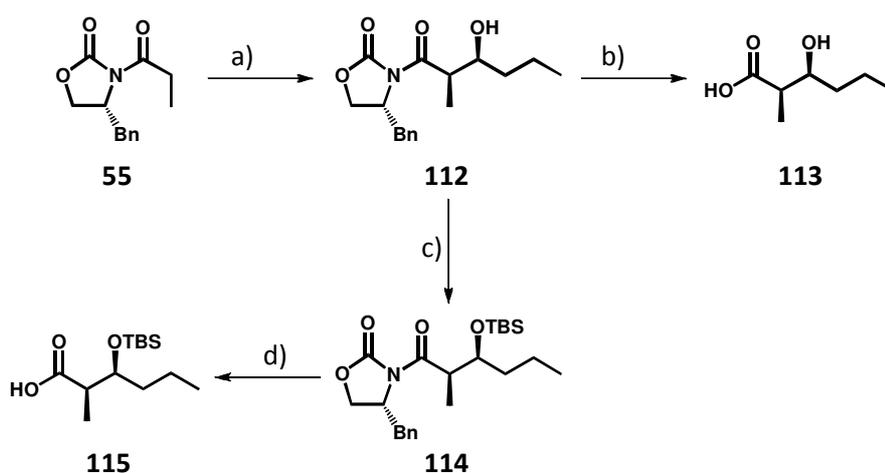
In Gegenwart des Zinkazid-Bispyridin-Komplexes gelang unter Mitsunobu-Bedingungen die Umwandlung der allylischen Hydroxyfunktion von Verbindung **108** zum Azid **109**^[95] (Schema 21). Die in der Literatur beschriebene $\text{S}_{\text{N}}2'$ -Reaktion wurde bei dieser Reaktionsdurchführung nicht beobachtet.^[96] Hingegen führten alle Anstrengungen, die Ausbeute durch Verwendung von Natrium-^[97] oder Diphenylphosphorylazid^[98] in verschiedenen Varianten zu erhöhen, in jedem Fall zur Bildung von Gemischen aus Regioisomeren.

Totalsynthese von Cruentaren A und Analoga



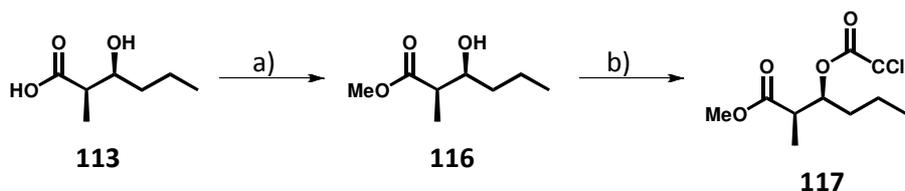
Schema 21. Amidbildung: a) PPh_3 , $\text{Zn}(\text{N}_3)_2 \cdot 2\text{Py}$, DIAD, Toluol, 0°C , 65 %; b) PPh_3 , H_2O , THF, 50°C 91 %; c) 1. $(n\text{-Bu})_3\text{P}$, THF; 2. **115**, HOAt, HBTU, $i\text{-Pr}_2\text{Net}$, THF, RT, 72 %.

Auf Grund seiner Instabilität, die sich durch eine partielle Isomerisierung der allylischen Doppelbindung äußerte, wurde Azid **109** umgehend mittels Staudinger-Reaktion in das Allylamin **110** überführt. Die anschließende Amidbildung mit Säure **115** sollte mit Hilfe eines der zahlreichen Peptidkupplungsreagenzien erreicht werden.



Schema 22. Darstellung von Säure **115**: a) 1. Et_2BOTf , $i\text{-Pr}_2\text{Net}$, DCM, 0°C ; 2. Butanal, DCM, $-78^\circ\text{C} \rightarrow 0^\circ\text{C}$, 90 %; b) H_2O_2 , LiOH, THF/ H_2O (3:1), $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 98 % (ee = 98, de = 99 %); c) TBSOTf, 2,6-Lutidin, DCM, $-78^\circ\text{C} \rightarrow 0^\circ\text{C}$, 83 %; d) H_2O_2 , LiOH, THF/ H_2O (3:1), $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 98 %.

Die Darstellung der dafür benötigten Säure **115** wurde erneut durch die bereits erfolgreich verwendete Evans-Aldol-Methode erreicht (Schema 22).^[54,68] Die Derivatisierung von **113** als Trichloressigsäureester **117** erlaubte die gaschromatographische Analyse der Verbindung, welche in einer Enantiomeren- und Diastereomerenreinheit von 98 % bzw. 99 % vorlag (Schema 23). Die Silylierung der Alkoholfunktion von **112** und Abspaltung des Evans-Auxiliars mittels Wasserstoffperoxid und Lithiumhydroxid lieferten Säure **115** in einer effizienten, dreistufigen Sequenz.^[99]



Schema 23. Derivatisierung von Säure **112** für die GC-Analyse: a) HCl, MeOH, Rückfluss; b) Trichloressigsäureanhydrid, 100 °C.

Die folgende Kupplung von Amin **110** mit Säure **115** wurde zunächst durch Aktivierung der Carboxylfunktion mit Hilfe des wasserlöslichen Carbodiimids EDC und 1-Hydroxy-7-azabenzotriazol (HOAt) versucht, das die Racemisierung des Stereozentrums in der α -Position der Säure **115** unterdrückt.^[100] Wie jedoch in Tabelle 5 aufgeführt, konnte nach der Zugabe verschiedener organischer und anorganischer Basen nur die Bildung komplexer Gemische beobachtet werden (Einträge 1–4). Der Wechsel zu der Uronium-Verbindung HBTU in Kombination mit 1-Hydroxy-7-benzotriazol (HOBt) hingegen lieferte in 50 % Ausbeute das gewünschte Amid **111**. Der anchimere Effekt des Pyridinrings von HOAt^[101] erhöhte die Ausbeute auf 64 %, ohne dass dabei Epimerisierung während der Reaktion zu beobachten war.

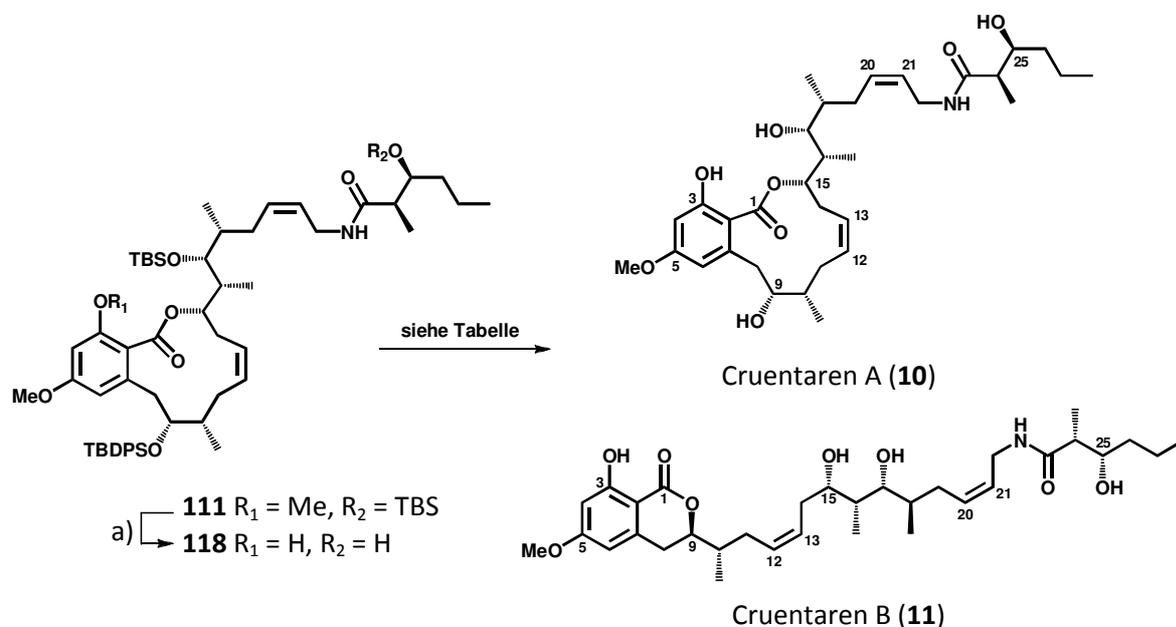
Tabelle 5. Studien zur Peptidkupplung.

Eintrag	Reagenzien	Reaktionsbedingungen	Ausbeute in %
1	EDC·HCl, HOAt, NaHCO ₃	DMF, RT, 3 h	Spuren
2	EDC, HOAt, <i>i</i> -Pr ₂ Net	DMF, RT, 12 h	0 ^{a)}
3	EDC·HCl, HCl, HOAt, <i>i</i> -Pr ₂ Net	DCM, RT, 12 h	0 ^{a)}
4	EDC·HCl, HOAt, NMM	DCM, RT, 12 h	0 ^{a)}
5	HOBt, HBTU, <i>i</i> -Pr ₂ Net	DMF, RT, 12 h	50
6	HOAt, HBTU, <i>i</i> -Pr ₂ Net	DMF, RT, 12 h	64

^{a)} komplexes Gemisch.

Totalsynthese von Cruentaren A und Analoga

Durch weitere Optimierung konnte schließlich Amid **111** direkt aus Allylazid **109** in einem Ein-Topf-Verfahren dargestellt werden (Schema 21).^[102] Es kommt dabei zunächst zu einem nukleophilen Angriff des Tributylphosphans an den terminalen Stickstoff des eingesetzten Azids **109**. Das entstandene Phosphazid geht unter Abspaltung von molekularem Stickstoff mit der aktivierten Säure **115** die Amidbindung ein.



Schema 24. Abspaltung der Schutzgruppen: a) BCl₃, DCM, -78 °C, 88 %.

Nachdem das Gerüst von Cruentaren A (**10**) aufgebaut war, sollte im nächsten Schritt selektiv der zur Carboxylgruppe ortho-stehende Methylether gespalten werden. Dies gelang mit Bortrichlorid als Lewis-Säure, welche bei -78 °C in DCM nur den anvisierten Methylether spaltete, jedoch die Methoxygruppe an C5 unangetastet lies.^[78,103] Gleichzeitig kam es auch zur Spaltung des TBS-Ethers an C25 im Amidsegment (Schema 24).

Die Spaltung der beiden verbleibenden Silylether an O-9 und O-17 stellte eine weitere Herausforderung dar. Wie bereits in Kapitel 2.1.2. beschrieben, besteht die Tendenz der O-9-Hydroxygruppe sowohl unter basischen als auch unter sauren Bedingungen durch Translaktonisierung eine Ringkontraktion einzugehen. Dieses Phänomen wurde bereits bei den Versuchen der Veresterung von Salicylsäure **64** mit dem Polyketidfragment **95** mehrfach anhand der Bildung des Laktons **97** beobachtet. Es war nötig die O-9-Funktion als besonders stabilen TBDPS-Ether zu schützen, um Zugang zu Säurefluorid **102** zu erhalten.

Tabelle 6. Entschützung von Cruentaren A (**10**).

Eintrag	Reagenzien	Reaktionsbedingungen	Ausbeute in %
1	TASF	DMF, RT, 22 h	0 ^{a)}
2	TASF	DMF, 60 °C, 20 h	0 ^{a)}
3	TASF	MeCN, 60 °C, 22 h	0 ^{a)}
4	TASF	DMA, 80 °C 14 h	0 ^{b)}
5	TBAF	THF, RT → Rückfluss, 35 h	0 ^{c)}
6	TBAF, NH ₄ Cl	THF, RT, 8 h	0 ^{a)}
7	TBAF, NH ₄ Cl	THF, 50 °C, 8 h	0 ^{a)}
8	TBAF, HOAc	THF, RT, 43 h	1 ^{d)}
9	TBAF, HOAc	THF, 40 °C, 24 h	1.5 ^{d)}
10	TBAF, HOAc	THF, Rückfluss, 24 h	4.1 ^{d), e)}
11	HF/Pyridin	MeCN, 0 °C → RT,	1.3 ^{d), f)}
10	HF _{aq} (48 %)	MeCN, 0 °C → RT, 3 h	83 ^{g)}

^{a)} nur Abspaltung der TBS-Gruppe (Beobachtung mittels ¹H NMR-Spektroskopie); ^{b)} Zersetzung des Startmaterials; ^{c)} zunächst nur Abspaltung der TBS-Gruppe, später Zersetzung; ^{d)} HPLC-Analyse; ^{e)} 1.8 % Cruentaren B (**11**); ^{f)} 3.1 % Cruentaren B (**11**); ^{g)} isolierte Ausbeute (HPLC-Analyse zeigte weniger als 3 % Cruentaren B (**11**)).

Es musste also die adäquate Fluoridquelle gefunden werden, die unter möglichst milden Bedingungen zur Entschützung führte. Der Einsatz von TASF^[65,104] bei verschiedenen Temperaturen in DMF, MeCN oder DMA führte zunächst entweder nur zur Abspaltung der TBS-Gruppe oder aber, bei höheren Temperaturen, zur Zersetzung des Startmaterials (Tabelle 6, Einträge 1–4). TBAF zeigte, alleine oder in Gegenwart von Ammoniumchlorid^[105] ein ähnliches Verhalten (Einträge 5–7). Die Zugabe von Essigsäure^[106] lieferte bei leichter Erwärmung der Reaktionsmischung und langen Reaktionszeiten detektierbare Mengen an Cruentaren A (**10**). Zur Steigerung des Umsatzes wurde die Temperatur angehoben, was die Bildung vieler Nebenprodukte und eines Isomergemisches von Cruentaren A (**10**) und Cruentaren B (**11**) zur Folge hatte (Einträge 8–10). Verwendung des HF-Pyridin-Komplexes^[104] ermöglichte eine sauberere Reaktion, jedoch war der Umsatz gering und erneut beide Cruentarenisomere erkennbar (Eintrag 11). Schließlich stellte sich wässrige Flusssäure^[107] durch ihren mäßigen sauren Charakter ($pK_A \approx 3.14$) als ideales Reagenz heraus, dass in der Lage war, bereits bei Raumtemperatur die beiden Silylether zu spalten ohne dabei die unerwünschte Translaktonisierung zu Cruentaren B (**11**) zu

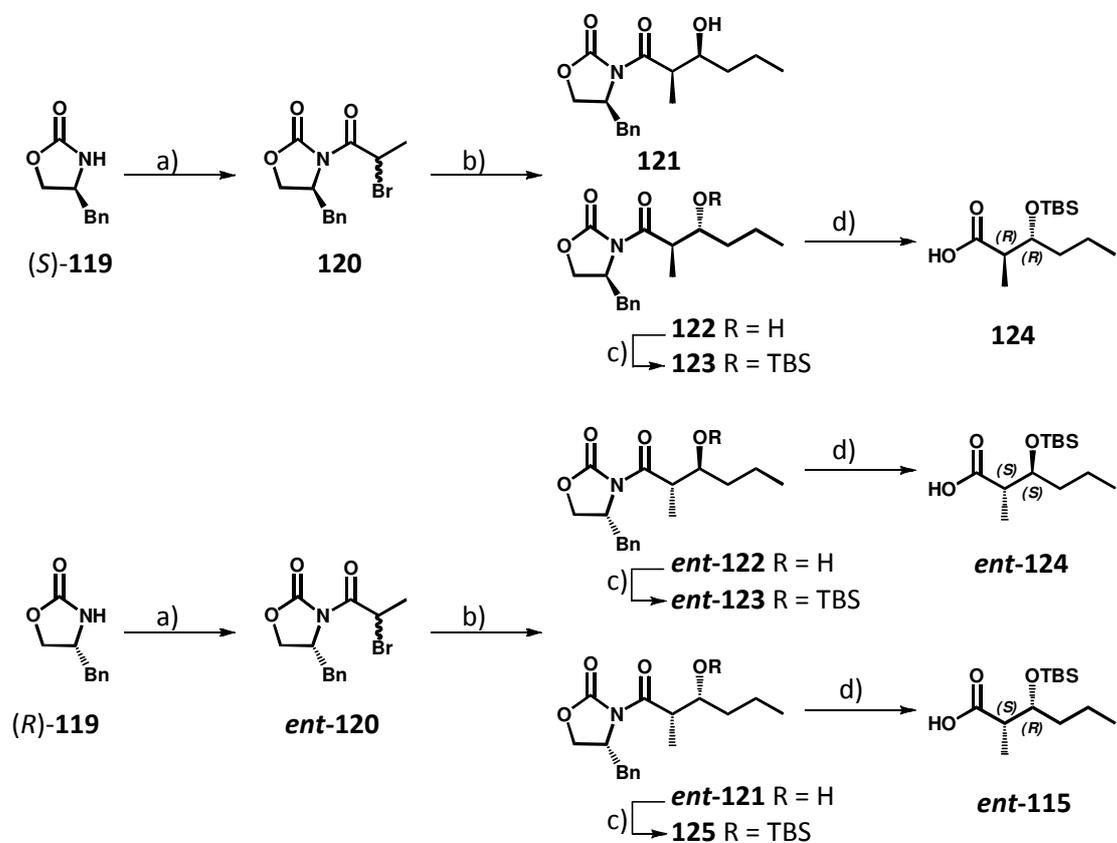
Totalsynthese von Cruentaren A und Analoga

bewirken. Mit dieser Stufe, welche sich als sehr gut reproduzierbar herausstellte, konnte die Totalsynthese von Cruentaren A (**10**) erfolgreich abgeschlossen werden.^[108] Der Naturstoff wurde in 20 Stufen (längste lineare Sequenz ausgehend von literaturbekannten Verbindungen) in einer Gesamtausbeute von 7 % erhalten. Basierend auf der vorliegenden Syntheseroute können im Prinzip zahlreiche Analoga hergestellt werden, um einen tieferen Einblick in die Wirkungsweise von Cruentaren A (**10**) zu erlangen.

2.3. Darstellung von Cruentaren A Analoga

2.3.1 Modifikation der Hexansäuresegments

Die in Kapitel 2.2.4. beschriebene Syntheseroute diene im Folgenden als Grundlage, um Strukturanaloga von Cruentaren A (**10**) herzustellen. Biologische Studien sollten im Anschluss Erkenntnisse über die Struktur-Wirkungs-Beziehung des Naturstoffs ergeben. Zudem sollten durch strukturelle Modifikationen bzw. Vereinfachungen Verbindungen generiert werden, die durch Derivatisierung des Naturstoffs nicht erhältlich wären.

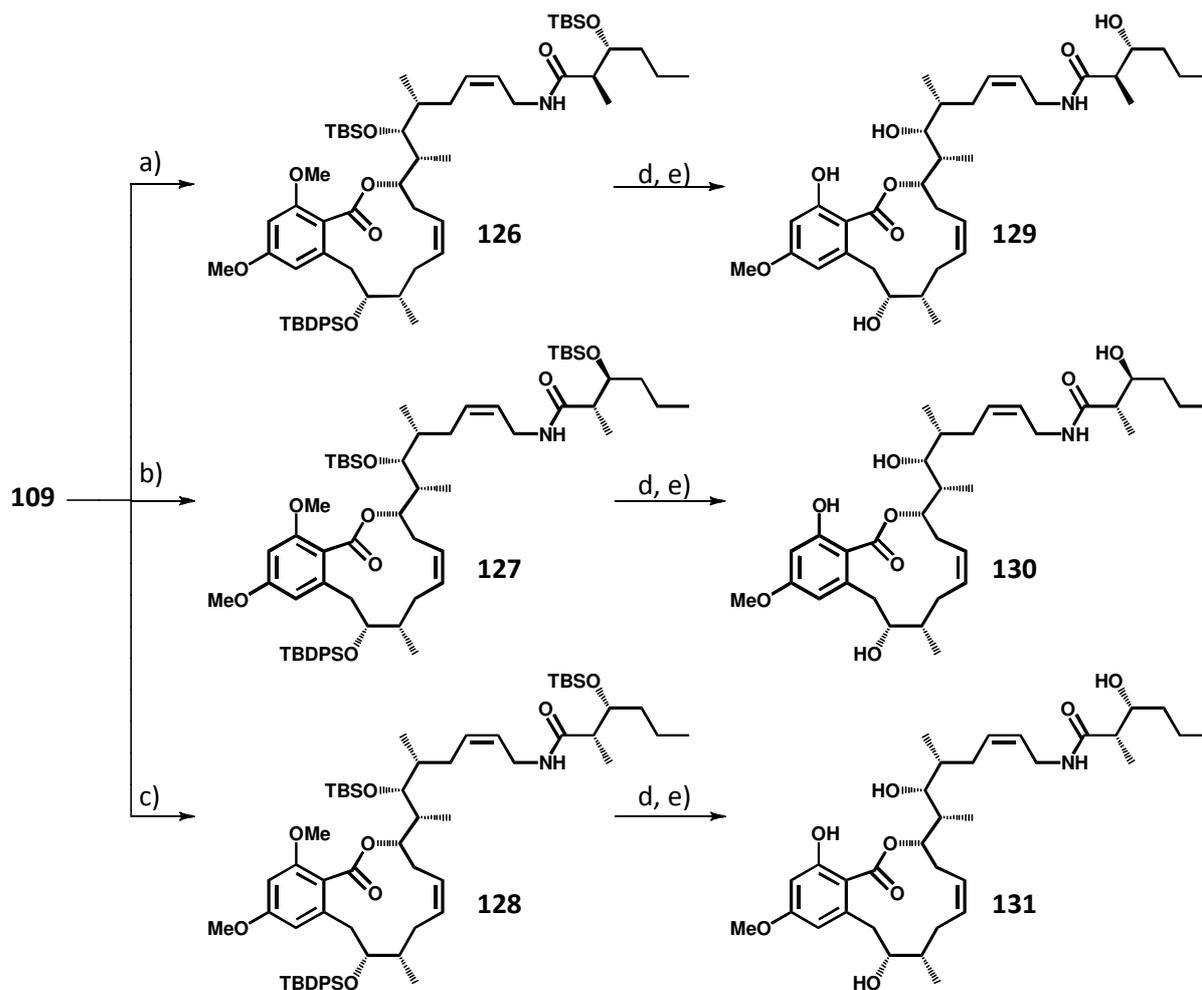


Schema 25. Darstellung der drei Isomere von Säure **115**: a) 1. *n*-BuLi, 2-Brompropionylbromid, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow 0\text{ }^{\circ}\text{C}$, **120**: 97 %, **ent-120**: 98 %; b) Butanal, CrCl_2 , Lil, THF, RT, **121:122** = 2:3, 85 %; **ent-122:ent-121** = 3:2, 87 %; c) TBSOTf, 2,6-Lutidin, DCM, $-78\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow 0\text{ }^{\circ}\text{C}$, **123**: 88 %, **ent-123**: 86 %, **125**: 88 %; d) H_2O_2 , LiOH, THF/ H_2O , $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, **124**: 98 %, **ent-124**: 90 %, **ent-115**: 91 %.

Eine naheliegende Abwandlung stellte die Konfiguration der beiden Stereozentren im Amid dar. Dies verlangte die Synthese sowohl des Enantiomers als auch der beiden Diastereomere von Säure **115**.

Die Chrom-Reformatsky-Reaktion^[109] lieferte nach Literaturangaben bei Verwendung des Evans Auxiliars und Chrom(II)chlorid hervorragende Selektivitäten zugunsten der *anti*-Aldol-Produkte.^[110-112] Die Anwendung dieser Methode für den Zugang zu den Säuren **124**, *ent*-**124** und *ent*-**115** ist in Schema 25 gezeigt. Zunächst wurden die beiden Benzyloxazolidinone (*S*)-**119** und (*R*)-**119** mit *n*-BuLi deprotoniert und mit 2-Brompropionylbromid acyliert.^[112] Die Rohprodukte **120** und *ent*-**120** wurden ohne weitere Reinigung in der anschließenden Chrom-Reformatsky-Reaktion eingesetzt. Es wird angenommen, dass als erstes ein Chrom(III)-Enolat entsteht, welches durch Reaktion des Alkylbromids mit zwei Äquivalenten Chrom(II)chlorid gebildet wird. Die Zugabe von Lithiumiodid erhöht dabei die Reaktivität und Löslichkeit des Chrom(II)chlorids.^[110] Zudem ist anzumerken, dass die Entstehung eines Diastereomerenmischens bei der Acylierung mit 2-Brompropionylbromid keine Bedeutung hat, da bei der Enolatbildung das C2-Stereozentrum verschwindet. Umsetzung des Chromenolats mit Butanal lieferte jeweils 3:2-Gemische der *anti*- bzw. *syn*-Aldol-Produkte. Die unerwartet niedrige Selektivität kann vermutlich mit dem relativ geringen sterischen Anspruch des Alkylrests von Butanal erklärt werden. Auf Grund von zu schwachen Wechselwirkungen bei dem in der Literatur postuliertem Zimmermann-Traxler-Übergangszustand, wird die *n*-Propylkette nicht ausschließlich in die äquatoriale Position gezwungen, wodurch die Selektivität sinkt.^[110] Die Diastereomerenmischungen wurden durch präparative HPLC getrennt und die Hydroxyfunktion der Produkte **122**, *ent*-**122** und *ent*-**121** als TBS-Ether geschützt.³ Abspaltung des Auxiliars durch Reaktion mit Wasserstoffperoxid und Lithiumhydroxid, ergaben die isomerenreinen Säuren **124**, *ent*-**124** und *ent*-**115**.^[99] Anhand der optischen Drehwerte ließen sich die Produkte **115** und *ent*-**115** bzw. **124** und *ent*-**124** eindeutig als Enantiomere identifizieren. Ergänzend stützt der Vergleich der NMR-Daten der Verbindungen, sowohl untereinander sowie mit bereits veröffentlichten Studien,^[113] die in Schema 25 vorgenommene Konfigurationszuordnung.

³ Die Verbindung **121** wurde nicht weiter umgesetzt, das dies zur bereits hergestellten Säure **115** führen würde.

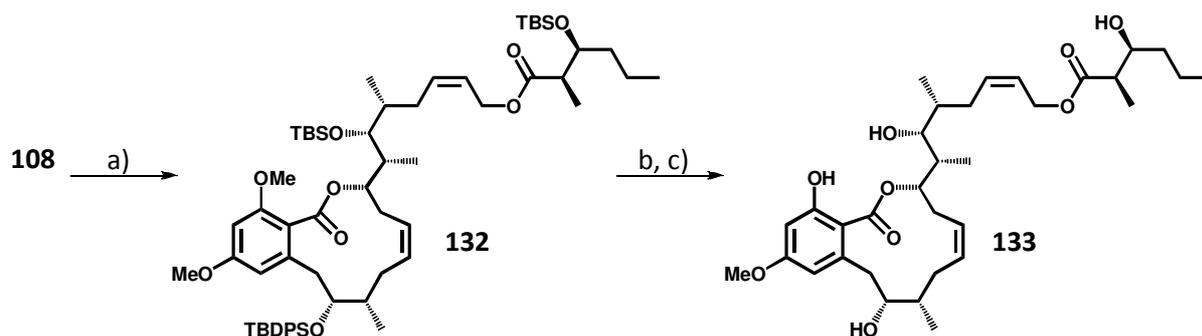


Schema 26. Synthese der Amidketten-Analoga: a) 1. $(n\text{-Bu})_3\text{P}$, THF; 2. **124**, HBTU, HOAt, $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$, RT, 77 %; b) $(n\text{-Bu})_3\text{P}$, THF; 2. **ent-124**, HBTU, HOAt, $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$, RT, 76 %; c) $(n\text{-Bu})_3\text{P}$, THF; 2. **ent-115**, HBTU, HOAt, $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$, RT, 71 %; d) BCl_3 , DCM, -78°C ; e) HF_{aq} (48 %), MeCN, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, **129**: 69 %, **130**: 72 %, **131**: 72 % (jeweils über zwei Stufen).

Die isomerenrein isolierten β -Hydroxysäuren **124**, **ent-124** und **ent-115** wurden im nächsten Schritt analog der bereits in Kapitel 2.2.4.5. beschriebenen Vorgehensweise in die entsprechenden Amide **126–128** überführt (Schema 26). Die anschließende selektive Spaltung des Methylethers konnte erneut mit Bortrichlorid erreicht werden.^[78,103] Das dadurch erhaltene Phenol wurde jeweils ohne weitere Reinigung mit wässriger Flusssäure versetzt, was ohne das signifikante Auftreten von Isomerisierungen, die Entfernung aller Silylschutzgruppen zur Folge hatte.^[107] Damit gelang die Herstellung der ersten drei Cruentaren A-Isomeren **129–131**, welche nun für weitere Untersuchungen zur Verfügung standen.

2.3.2 Synthese des Esterderivats 133

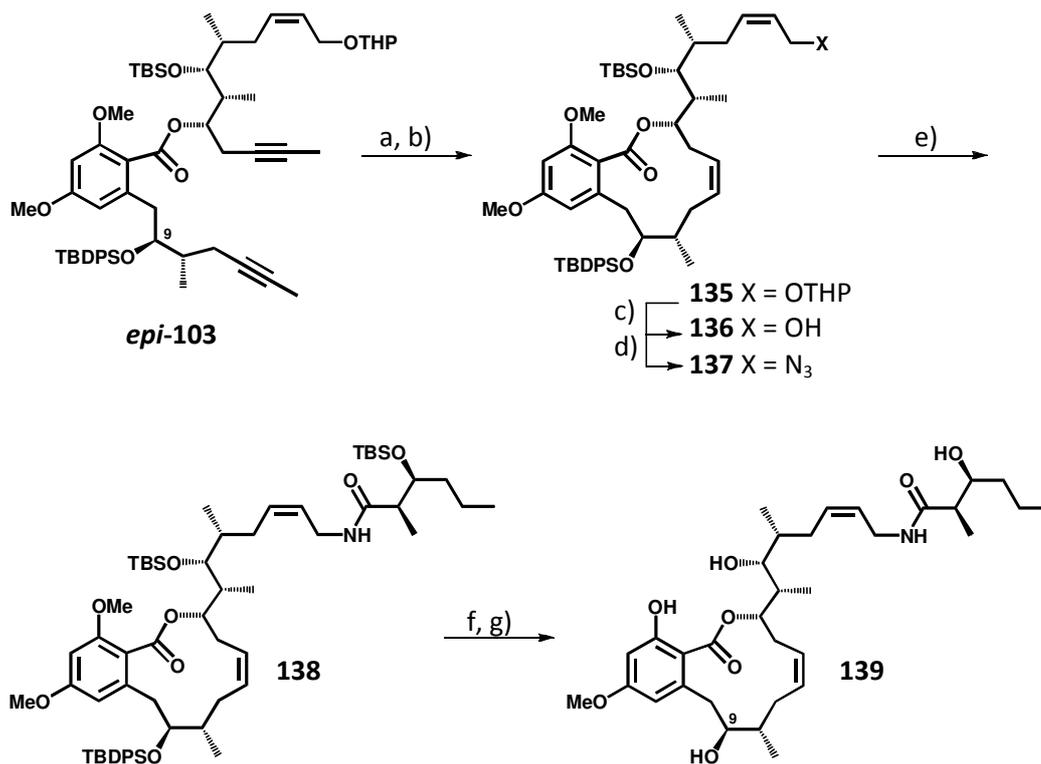
Weiters sollte die Amidbindung in **10** durch eine Esterfunktion ersetzt werden. Dies konnte ausgehend von Allylalkohol **108** in einer Reaktion mit der durch HBTU und HOAt aktivierten Säure **115** in 91 % Ausbeute realisiert werden. Die Spaltung der entsprechenden Methyl- und Silylether in Verbindung **132** wurde erneut mit Bortrichlorid^[78,103] bzw. wässriger Flusssäure^[107] erreicht.



Schema 27. Synthese des Esterderivats **133**: a) **115**, HBTU, HOAt, *i*-Pr₂NEt, DCM/DMF, RT, 91 %; b) BCl₃, DCM, -78 °C; c) HF_{aq} (48 %), MeCN, 0 °C → RT, 80 % über zwei Stufen.

2.3.3 Darstellung des C9-Epimers 139

Die CBS-Reduktion des Ketons **59** war, wie in Kapitel 2.2.4.2. beschrieben, nicht zu 100 % selektiv, was zur Bildung eines C9-Epimers führte. Die Abtrennung dieses Isomers gelang nach Veresterung zwischen Säure **66** und Alkohol **95** (Kapitel 2.2.4.3.). Die so erhaltenen Mengen an Ester *epi*-**103** wurde gemäß der bereits dargelegten Syntheseroute weiter umgesetzt. Erneut konnte die Kombination aus Ringschlussalkinmetathese^[91] und Lindlar Reduktion^[93] erfolgreich angewandt werden, um den 12-gliedrigen Zyklus mit der Z-konfigurierten Doppelbindung von Zyκλοalken **135** aufzubauen (Schema 28).



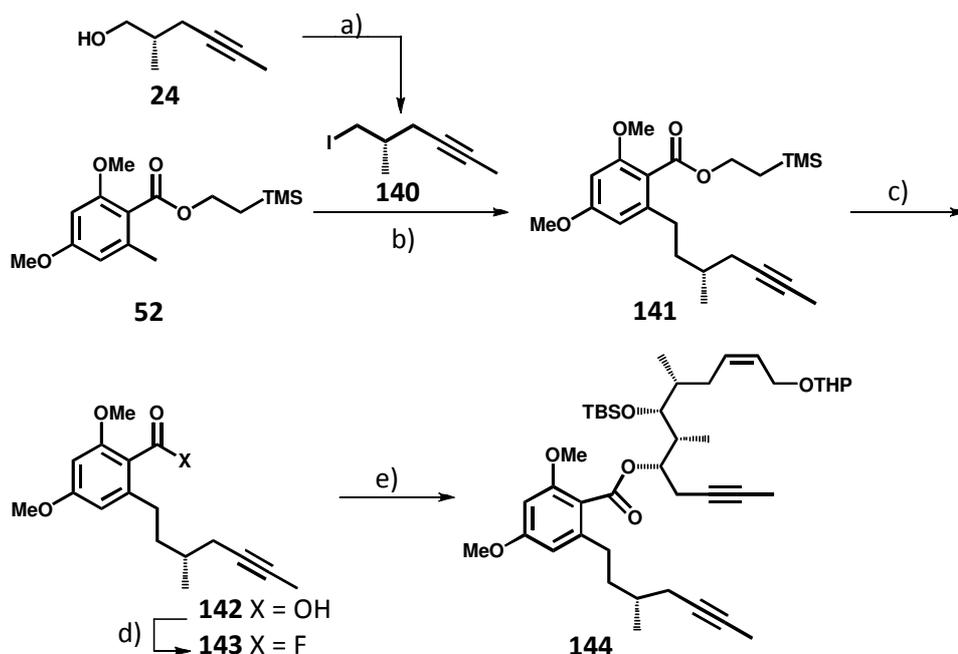
Schema 28. Darstellung des C9-Epimers **139**: (a) **106**, DCM, Toluol, 80 °C, 85 %; b) Lindlar Katalysator, H₂ (1 atm), Chinolin, EtOAc, RT, 93 %; c) MgBr₂·Et₂O, Et₂O, RT, 91 %; d) PPh₃, Zn(N₃)₂·2Py, DIAD, Toluol, 0 °C, 65 %; e) 1. (n-Bu)₃P, THF; 2. **115**, HOAt, HBTU, *i*-Pr₂NEt, THF, RT, 76 %; f) BCl₃, DCM, -78 °C; g) HF_{aq} (48 %), MeCN, 0 °C → RT, 72 % über zwei Stufen.

Allylazid **137** wurde durch Spaltung des THP-Acetals mittels Magnesiumbromid-Etherat^[94] und Substitutionsreaktion mit Zink(II)azid-Pyridin-Komplex^[95] hergestellt und direkt mit der Säure **115** und den Aktivierungsreagenzien HBTU und HOAt ins Amid **138** überführt. Die selektive Methyletherspaltung gelang mit Bortrichlorid.^[78,103] Die diffizile Entschützung aller verbleibenden Hydroxyfunktionen geschah durch den Einsatz von wässriger Fluorwasserstoffsäure^[107], welche sehr zuverlässig Epimer **139** lieferte, ohne dass eine nennenswerte Translaktonisierungsreaktion zu beobachten war.

2.3.4 C9-Dehydroxy-Derivat

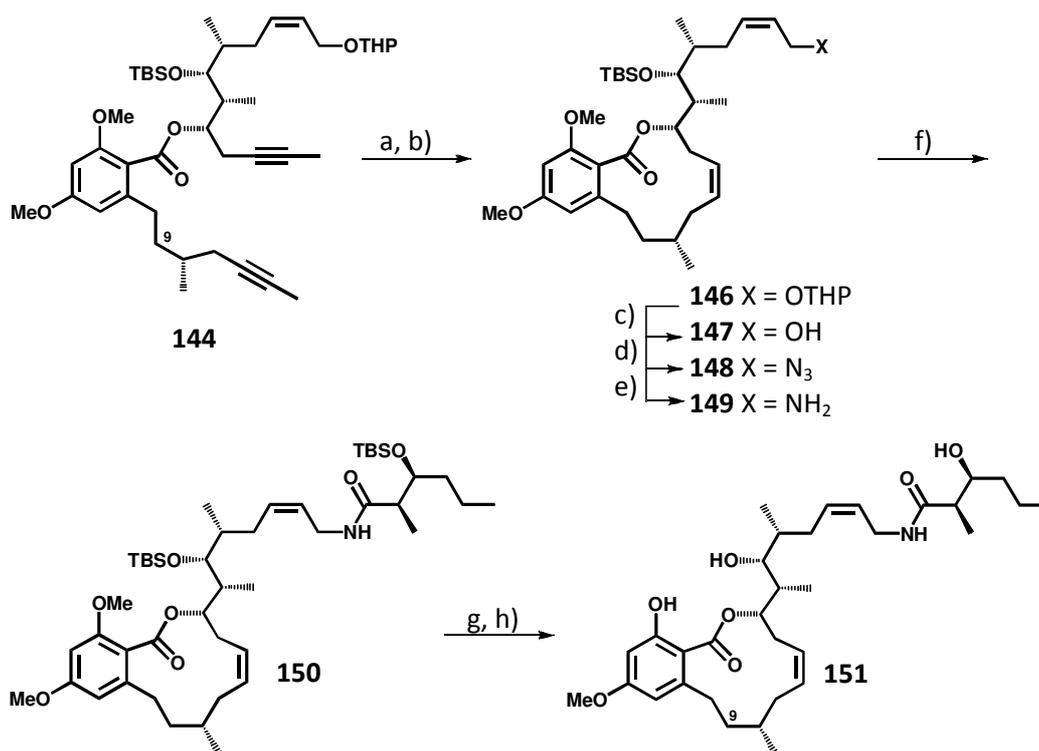
Schließlich sollte auch jenes Derivat von Cruentaren A (**10**) synthetisiert werden, welches keine C9-Hydroxygruppe trägt. Dazu wandelte man den bereits beschriebenen Alkohol **24** mit Hilfe von elementarem Iod, Triphenylphosphin und Imidazol in Iodid **140** um. Die mit Trimethylsilylethanol geschützte 6-Methylsalicylsäure **52** konnte mit frisch hergestelltem LDA deprotoniert werden und das gebildete Benzylolithium-Intermediat wurde direkt mit

Iodid **140** und unter Zugabe von TMEDA zur Reaktion gebracht. Das gewünschte Alkylierungsprodukt **141** entstand dabei in nahezu quantitativer Ausbeute (Schema 29). Fluoridinduzierte Abspaltung der Trimethylsilylethanolgruppe mit TBAF und Aktivierung der Carboxylfunktion als Säurefluorid **143** erlaubte dessen Veresterung mit Alkohol **95** zu **144**.^[88]



Schema 29. Alkylierungs- und Veresterungssequenz: a) PPh_3 , Imidazol, I_2 , DCM, RT, 72 %; b) 1. LDA, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$; 2. **140**, TMEDA, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 98 %; c) TBAF, THF, RT, 95 %; d) Cyanurfluorid, Pyridin, DCM, $0\text{ }^\circ\text{C}$; e) 1. $\text{Na}(\text{SiMe}_3)_2$, **95**, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 0\text{ }^\circ\text{C}$; 2. **143**, THF, $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 92 %.

Im Anschluss daran wurde der 12-gliedrige Ring mit Hilfe des Molybdän-Amido-Komplexes **106** geschlossen^[91] und durch Semireduktion der Dreifachbindung die nötige Z-konfigurierte Doppelbindung erhalten (Schema 30).^[93] Das Allylazid **148** wurde mit Magnesiumbromid-Etherat^[94] und anschließend Zink(II)azid-Pyridin-Komplex^[95] dargestellt. Es wurde durch Staudinger-Reaktion weiter zum primären Allylamin **149** umgesetzt. Dessen Peptidkupplung mit Säure **115** gelang in 76 % Ausbeute. Abschließend erreichte man mit Bortrichlorid die selektive Spaltung des Methylethers^[78,103] und der Einsatz von wässriger Flussäure entfernte alle noch verbliebenen Silylschutzgruppen.^[107]



Schema 30. Darstellung des C9-Derivats **151**: (a) **106**, DCM, Toluol, 80 °C, 86 %; b) Lindlar Katalysator, H₂ (1 atm), Chinolin, EtOAc, RT, 93 %; c) MgBr₂·Et₂O, Et₂O, RT, 91 %; d) PPh₃, Zn(N₃)₂·2Py, DIAD, Toluol, 0 °C, 68 %; e) PPh₃, H₂O, THF, 50 °C, 93 %; f) **115**, HOAt, HBTU, *i*-Pr₂NEt, THF, RT, 76 %; g) BCl₃, DCM, -78 °C; h) HF_{aq} (48 %), MeCN, 0 °C → RT, 81 % über zwei Stufen.

Auf Grund des Fehlens der C9-Hydroxyfunktion konnten einige Schwierigkeiten, die bei der Synthese von Cruentaren A (**10**) auftauchten, umgangen werden. Im Speziellen ist hier das Translaktonisierungsproblem bei der Veresterung zwischen Säure **66** und Alkohol **95**, sowie bei der finalen Abspaltung der Schutzgruppen zu nennen.

Alle hier vorgestellten Analoga von Cruentaren A (**10**) können nun den entsprechenden Tests zur Bestimmung der biologischen Aktivität unterworfen werden. Dabei wird ein besonderes Augenmerk auf die Zytotoxizität gegenüber ausgewählten Zelllinien und die spezifischen Inhibitoreigenschaften der Verbindungen bezüglich der V- und F-ATPase gelegt. Die entsprechenden Studien dazu sind zur Zeit im Gange.

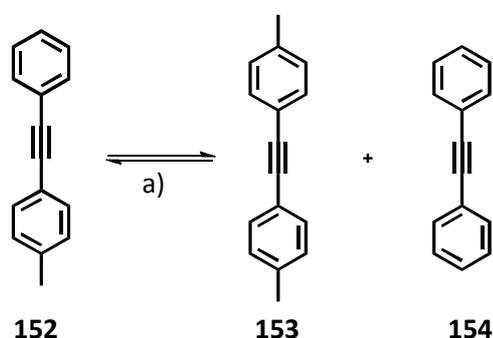
3. Entwicklung neuer Molybdän-Nitrido-Katalysatoren für die Alkinmetathese

3.1. Einleitung

Der zweite Teil der vorliegenden Arbeit beschäftigt sich mit der Weiterentwicklung der Alkinmetathese, welche am besten als gegenseitiger Austausch der Alkyldineinheiten zweier Acetylderivate beschrieben werden kann.^[114] Im Vergleich zur verwandten Alkenmetathese, welche sich bereits als Standardmethode in der organischen Chemie etabliert hat, war sie lange Zeit nur wenig untersucht worden. Jedoch in den letzten Jahren gewann sie, durch die Entwicklung von aktiven Katalysatoren mit hoher Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen mehr und mehr an Bedeutung.^[115] Zahlreiche Anwendungen, selbst bei hochfunktionalisierten und komplexen Substraten, unterstreichen das synthetische Potential dieser Reaktion.

3.1.1. Erste Katalysatorsysteme und Mechanismus

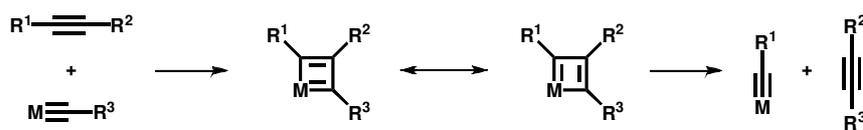
Die relativ späte Anwendung der Alkinmetathese scheint vor dem Hintergrund verwunderlich, dass bereits 1968 das erste heterogene Katalysatorsystem beschrieben worden ist. Es handelte sich um auf Silicagel aufgebrauchte Wolframoxide, welche in der Lage waren, Pent-2-in zu But-2-in und Hex-2-in umzusetzen.^[116] Allerdings gelang dies nur bei Temperaturen zwischen 200 °C und 450 °C, weshalb diese Methode für eine präparative Anwendung kaum von Relevanz war.



Schema 31. Erstes homogenes Katalysatorsystem für die Alkinmetathese: a) $\text{Mo}(\text{CO})_6$ (cat.), Resorcinol, Dekalin, 160 °C, **152**: 55 %, **153**: 21.5 %, **154**: 23.5 %.

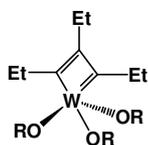
Entwicklung neuer Molybdän-Nitrido-Katalysoren für die Alkinmetathese

Sechs Jahre später stellten Mortreux *et al.* die erste homogen katalysierte Alkinmetathese durch Verwendung von $\text{Mo}(\text{CO})_6$ unter Zugabe einfacher Phenole in hochsiedenden Lösungsmitteln vor (Schema 31).^[117] Die Reaktion lief bereits bei 160 °C ab und kam nach einigen Optimierungen auf Grund der einfachen Handhabung sowie der kostengünstigen und kommerziell erhältlichen Ausgangsmaterialien zu einem weitverbreiteten Einsatz.^[118-120] Dennoch blieb der Mechanismus dieser Umsetzung unbekannt bis 1975 Katz *et al.* die Präsenz von Metallcarbinen als katalytisch aktive Spezies vorschlugen, die eine Abfolge von formellen [2+2] Zykoadditions- und Zyklereversionsschritten eingehen sollten (Schema 32).^[121] Zieht man die prinzipielle Reversibilität der einzelnen Schritte in Betracht, so muss das Gleichgewicht der Reaktion auf die Seite der Produkte verschoben werden, um präparativ von Interesse zu sein. Bei der praktischen Durchführung geschieht dies in der Regel durch den Gebrauch von Methylalkinen, wodurch But-2-in als eines der Reaktionsprodukte entsteht, welches unter den Reaktionsbedingungen als Gas entweichen kann. Eine alternative Möglichkeit ist die Fällung eines der Produkte aus der Lösung.^[122]



Schema 32. Mechanismus der Alkinmetathese.

Der postulierte Mechanismus wurde wenig später eindrucksvoll durch Arbeiten von Schrock *et al.* bestätigt,^[123] dem die Isolierung und Strukturaufklärung von katalytisch aktiven Metallazyklobutadienen des Typs **155** und **156** gelang (Abb. 7). Diese waren durch [2+2] Zykoaddition eines Wolframalkylidins und eines Alkins zugänglich und erwiesen sich als die vorhergesagten Intermediate der Alkinmetathese.^[124]



155 R = 2,6-Diisopropylphenyl

156 R = $\text{CH}(\text{CF}_3)_2$

Abb. 7. Metallazyklobutadienkomplexe.

3.1.2. Wolfram-Katalysatoren

Einer der am häufigsten eingesetzten Katalysatoren für die Alkinmetathese ist der von Schrock *et al.* entwickelte Wolframalkylidinkomplex **105** (Abb. 8).^[125] Der beste Zugang führt über eine Metathese zwischen $(t\text{BuO})_3\text{W}\equiv\text{W}(\text{OtBu})_3$ ^[126] und Neoheptin, welche auch in größerem Maßstab durchgeführt werden kann.^[89a] Besondere präparative Bedeutung erhielt **105** nach dem erstmaligen Einsatz in der Ringschlussalkinmetathese durch Fürstner *et al.*^[127], wobei umfassende Studien die Toleranz gegenüber Ethern, Estern, Alkenen, Enoaten, Amiden, Urethanen, Furanen, Silylethern, Sulfonamiden, Carbamaten und Sulfonen zeigten.^[128,93b] Somit war der Weg geebnet für die erfolgreiche Anwendung dieser Strategie zum Aufbau zahlreicher zyklischer Naturstoffe wie zum Beispiel Cruentaren A^[78], Citreofuran^[52], Motuporamin C^[129], Nakadomarin A oder Epilachnen.^[93b]

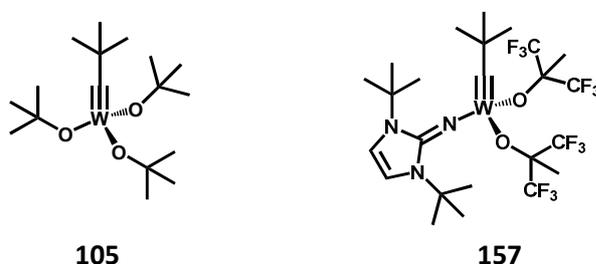


Abb. 8. Wolframalkylidinkomplexe in der Alkinmetathese.

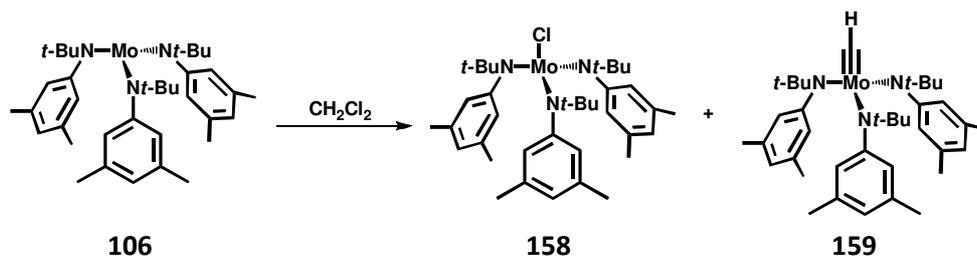
Eine erhöhte Aktivität soll der vor kurzen von Tamm *et al.* entwickelte Wolframalkylidinkomplex **157** aufweisen, da bereits bei Raumtemperatur in einer Ringschlussalkinmetathese Umsatz zu beobachten war (Abb. 8).^[130] Trotz der aufgezeigten Kompatibilität mit vielen funktionellen Gruppen, stellen Substrate mit Thioether-, Amin- oder Polyethersegmenten problematische Verbindungen für Wolframkatalysatoren dar.^[92b] Dabei kommt es vermutlich zu einer Deaktivierung durch Koordination dieser Donorfunktionalitäten an das hochvalente Wolframzentrum.^[91b]

3.1.3. Molybdän-Katalysatoren

Aufgrund dieser Einschränkungen wurden die Anstrengungen fortgesetzt, Katalysatoren zu finden, welche eine größere Substratbreite besitzen. Ein wichtiger Ausgangspunkt war dabei die von Cummins entwickelten Molybdänverbindungen des Typs $\text{Mo}[\text{N}(t\text{Bu})(\text{Ar})]_3$, welche in der Lage waren, die Dreifachbindung von elementarem Stickstoff zu aktivieren.^[131] Inspiriert durch diese Studien gelang es Fürstner *et al.*, durch Reaktion von Komplex **106** mit CH_2Cl_2 ein Katalysatorsystem zu erzeugen, welches eine bislang

Entwicklung neuer Molybdän-Nitrido-Katalysoren für die Alkinmetathese

vergleichsweise Substrattoleranz in der Ringschlussalkinmetathese zeigte (Schema 33).^[91] Es stellte sich heraus, dass die erhaltene Mischung hauptsächlich aus den Molybdänverbindungen **158** und **159** besteht, die in einem Verhältnis von ungefähr 2:1 vorliegen. Die individuelle Synthese dieser beiden Strukturen und der separate Einsatz in der Alkinmetathese wiesen nur Molybdänmonochlorid **158** als katalytisch aktiv aus. Der sehr instabile, terminale Alkyldinkomplex **159** war nach bereits einem „turnover“ deaktiviert.^[91b]



Schema 33. Aktivierung des Molybdän-Trisamido-Komplexes **106** zu der katalytisch aktiven Spezies **158**.

Besonders beeindruckend zeigt sich das Potential dieses neuen Katalysatorsystems in der Anwendung bei zahlreichen Totalsynthesen von Naturstoffen. Eine Vielzahl komplexer und hochfunktionalisierter Verbindungen konnte somit dargestellt werden. Herausragende Beispiele hierzu sind Amphidinolid V^[132], die Latrunculine A, B, C, M und S^[133], Cruentaren A^[108], Myxovirescin A^[134], die Epothilone A und C^[91,135], Sophorolipidlacton^[136] sowie verschiedener Prostaglandine.^[137] Eine Weiterentwicklung der Katalysatoren stellte Molybdänpropylidin **160** durch Zugabe von *para*-Nitrophenol dar (Abb. 9). Dieses Katalysatorsystem konnte selbst Substrate mit Thiophen- und sekundären Amidfunktionalitäten in einer Metathese umzusetzen.^[122d]

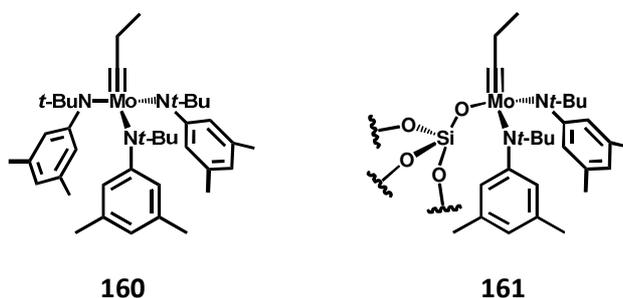


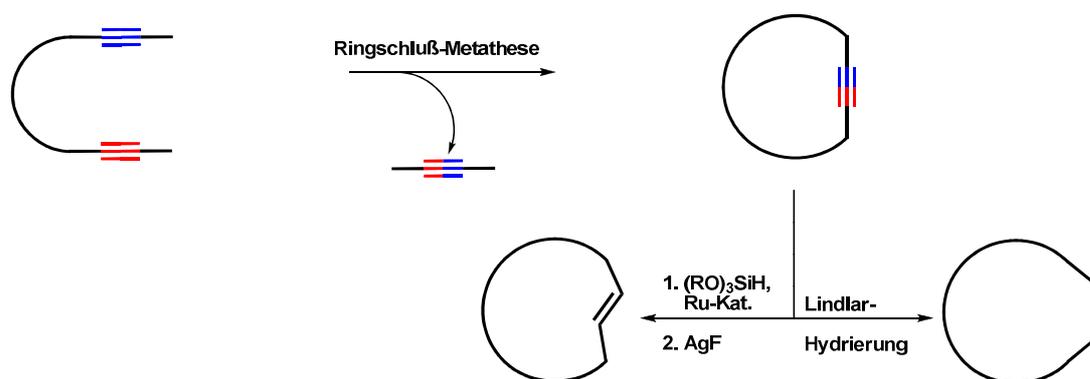
Abb. 9. Weiterentwickelte Molybdän-Katalysatoren für die Alkinmetathese.

Entwicklung neuer Molybdän-Nitrido-Katalysoren für die Alkinmetathese

Durch Immobilisierung des Propylidinkomplexes **160** auf Kieselgel gelang es Moore *et al.* das heterogene System **161** zu generieren, welches in der Lage ist, Metathesereaktionen von Thiophensubstraten bereits bei Raumtemperatur zu katalysieren.^[138]

3.1.4. Die Alkinmetathese/Semireduktions Strategie

Ein Grund für die Bedeutung der Alkinmetathese bei der Totalsynthese der vorgestellten Naturstoffen war die indirekte Lösung des Problems der fehlenden *E*- bzw. *Z*-Selektivität beim Ringschluss durch die verwandte Alkenmetathese. Der Ringschluss von Dienen ist durch Alkenmetathese zu Carbo- bzw. Heterozyklen jeglicher Grösse möglich, hat aber die große Einschränkung, dass bei mittleren und großen Ringen die Bildung von Gemischen der entsprechenden *E*- und *Z*-Isomere auftritt.^[139] Diese Unzulänglichkeit konnte beseitigt werden, indem die Kombination aus Ringschlussalkinmetathese und anschließender Lindlar Hydrierung stereoselektiv *Z*-konfigurierte Zykoalkene zugänglich machte (Schema 34).^[93a] Einige Jahre später entwickelten zur gleichen Zeit Trost *et al.* für azyklische Substrate^[140] und Fürstner *et al.* für zyklische Verbindungen^[141] eine Hydrosilylierungs-/Protiodesilylierungs-Strategie, um gezielt *E*-konfigurierte Alkene aus Alkinen darzustellen. Dabei verläuft die Hydrosilylierung mit dem Rutheniumkomplex $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{MeCN})_3]\text{PF}_6$ und $(\text{EtO})_3\text{SiH}$ in einer sehr chemo- und stereoselektiven trans-Addition. Die anschließende Desilylierung gelingt unter milden Bedingungen mit Silber(I)fluorid (Schema 34). Somit konnten durch Anwendung der geeigneten Semireduktionsmethode selektiv Alkene mit der gewünschten Konfiguration zugänglich gemacht werden.^[114]



Schema 34. Stereoselektive Synthese von makrozyklischen *E*- bzw. *Z*-Alkenen.

3.1.5. Molybdän-Nitrido-Komplexe

Ausgangspunkt für die Weiterentwicklung der Katalysatoren für die Alkinmetathese ist die operative Einheit in der Metathesereaktion, die Alkylidinfunktion. Basierend auf der Tatsache, dass die Carbingruppe mit dem Nitridoliganden isolobal ist, kann angenommen werden, dass ähnliche Eigenschaften für Nitrido-Komplexe zu erwarten sind (Schema 35).^[142]



Schema 35. Isolobale Beziehung von Carbin- und Nitridoliganden.

Pionierarbeit auf dem Gebiet der Nitrido-Komplexe von Übergangsmetallen leisteten Dehnicke und Strähle durch die Herstellung von NMoCl_3 und NWCl_3 .^[143] Bereits 1982 wurden Molybdän(VI)-Nitrido-Komplexe wie $[\text{MoNCl}_3(\text{OPPh}_3)_2]$ oder $[\text{NBu}_4][\text{MoNCl}_4]$ in Kombination mit EtAlCl_2 als Cokatalysatoren für Olefinmetathesen von Pent-2-en in But-2-en und Hex-3-en eingesetzt.^[144,145] Doch erst viel später gelang es Johnson *et al.* die Wolfram-Nitrido-Komplexe **162** und **163** als Katalysatoren für die Nitril-Alkinkreuzmetathese einzusetzen (Abb. 10).^[146]

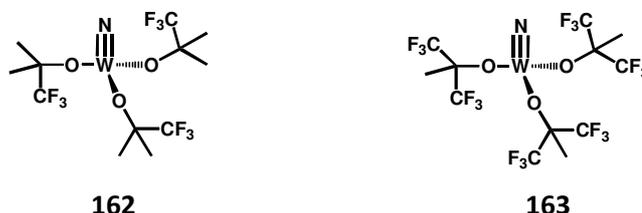


Abb. 10. Wolfram-Nitrido-Komplexe für die Nitril-Alkinkreuzmetathese.

Dieser Ansatz wurde von Fürstner *et al.* aufgenommen, um die potentielle Eignung jener Verbindungen für die Alkinmetathese zu untersuchen. Dies führte zur Entwicklung eines neuen *in situ* Katalysatorsystems aus $[\text{NMoCl}_3]$ und Ph_3SiOLi , welches sich als äußerst aktiv und zugleich sehr tolerant bezüglich einer Vielzahl funktioneller Gruppen erwies. So gelang neben der Umsetzung von Thiophenen, Thioethern oder Amiden auch die erstmalige Metathese von geschützten propargylischen Alkoholen.^[147] Ein weiterer bedeutender Aspekt war die leichte Zugänglichkeit der beiden Komponenten in jeweils nur einer Stufe ausgehend von kommerziell erhältlichen Chemikalien.^[148]

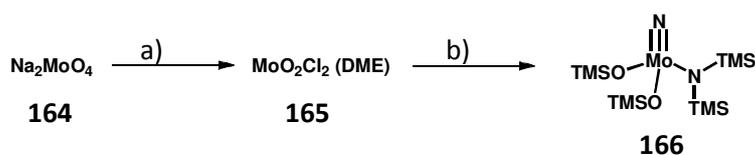
3.1.6. Aufgabenstellung

Ausgehend von den bisher erhaltenen Resultaten, sollte nach weiteren Metall-Nitrido-Komplexen gesucht werden, die die gleichen Aktivitäts- und Substrattoleranzmerkmale aufweisen, wie die am weitesten entwickelten, bereits bekannten Katalysatoren. Außerdem jedoch sollten sie sich durch eine möglichst geringe Luft- und Feuchtigkeitsempfindlichkeit auszeichnen, um eine leichte Handhabung zu gewährleisten. Des Weiteren wäre eine kurze und einfache Synthese, ausgehend von kommerziell erhältlichen und kostengünstigen Verbindungen wünschenswert, welche auch im Multigrammaßstab durchführbar ist.

3.2. Entwicklung eines neuen Katalysatorsystems

3.2.1 Synthese

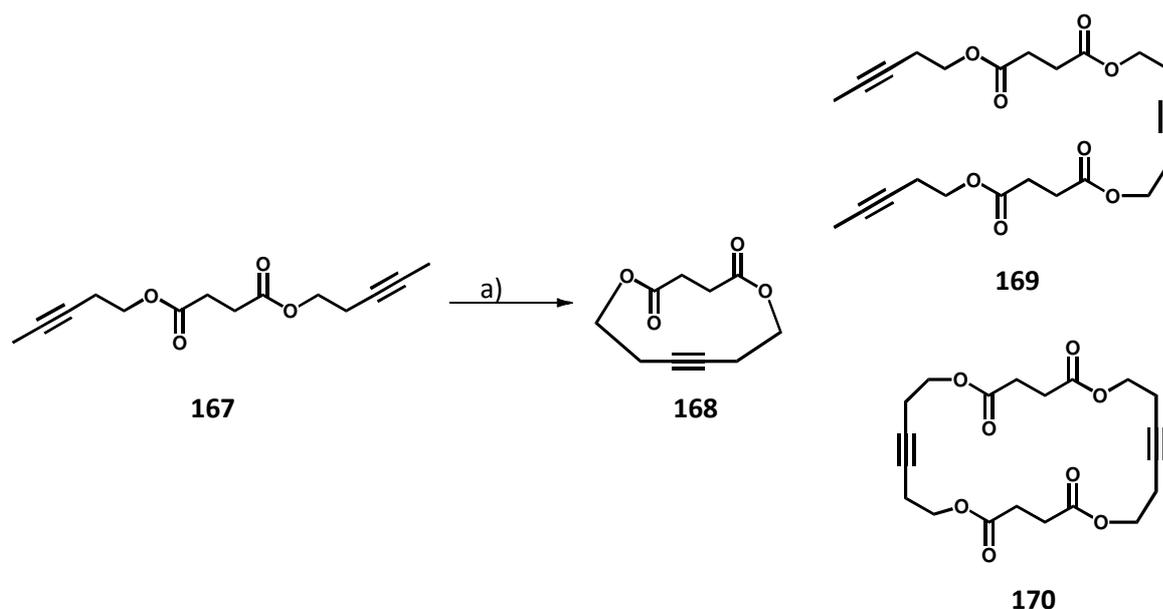
Bei einer umfassenden Literaturrecherche weckte besonders der Molybdän-Komplex **166** aufgrund der leichten Zugänglichkeit ein erhöhtes Interesse. Bei der Herstellung wurde zunächst wasserfreies Natriummolybdat (**164**) mit Trimethylsilylchlorid unter Rückfluss zur Reaktion gebracht, was zur Bildung des hochvalenten Dioxomolybdän(VI)-Komplexes **165** führte (Schema 36).^[149] Nach Filtration und Entfernen des Lösungsmittels wurde dieser ohne weitere Reinigung mit Lithiumbis(trimethylsilyl)amid umgesetzt. Destillation des so erhaltenen Produkts unter vermindertem Druck lieferte Molybdän(VI)-Nitrido-Komplex **166** als gelbe Flüssigkeit, die sich bei der Lagerung bei -20 °C verfestigte.^[150] Bei Raumtemperatur war eine Verfärbung zu dunkelbraun zu beobachten, was auf weitere Reaktionen oder Zersetzung hindeutete und ein Aufbewahren bei tiefen Temperaturen nötig machte.



Schema 36. Synthese eines alternativen Molybdän-Nitrido-Katalysators: a) TMSCl, DME, Rückfluss, 86 %; b) $(\text{TMS})_2\text{NLi}$, Hexan, RT, 79 %.

Der Komplex **166** allein zeigte bei der in Schema 37 dargestellten Modellreaktion keine Aktivität. Zugabe von vier Äquivalenten Triphenylsilanol zu einer konzentrierten Lösung der Molybdän-Verbindung **166** in Toluol generierte jedoch innerhalb von 30 Min bei Raumtemperatur ein hoch aktives Katalysatorsystem. Dies machte es möglich, dass mit einer Katalysatorbeladung von 20 mol% nach 90 Minuten bei 80 °C das 12-gliedrige Zykloalkin **168** in einer Ausbeute von 83 % isoliert werden konnte. Eine genauere Analyse der Nebenprodukte führte zur Identifizierung des azyklischen Dimers **169** sowie des zyklischen Dimers **170**. Der Anteil beider Produkte zusammen machte jedoch weniger als 5 % aus und war somit vernachlässigbar.

Damit war ein alternativer, *in situ* erzeugter Alkinmetathese-Katalysator gefunden, welcher ein sehr vielversprechendes Potenzial für weitere Anwendungen zeigte. Zunächst jedoch sollten durch weitere Studien die optimalen Reaktionsbedingungen für dieses neue System ermittelt werden.



Schema 37. Modellreaktion: a) **166**, Ph_3SiOH , Toluol, 80 °C, 750 mbar, **168**: 83 %, **169**: 3 %, **170**: Spuren.

3.2.2 Optimierung des Katalysatorsystems

Im Fokus der Optimierungsuntersuchungen stand als erstes die Wahl des idealen Liganden. Es stellte sich heraus, dass das von Johnson *et al.*^[146] verwendete Hexafluor-*tert*-butanol **171** bzw. das entsprechende Lithiumalkoholat **172** ungeeignet waren (Abb. 11). Das gleiche galt für das von Cummins bevorzugte Amin **173**, sowie für das sehr instabile Lithiumamidetherat **174**.^[131] Überraschenderweise zeigte der Einsatz von Perfluor-*tert*-butanol (**175**) einen positiven Effekt und erlaubte die Isolation von Zyκλοalkin **168** in 19 % Ausbeute. Hingegen war bei weiteren getesteten Alkoholen wie **176** oder den elektronenarmen Phenolen **177** und **179** kein Umsatz zu beobachten. Das gleiche Bild zeigte sich auch für Methoxyphenol **178**. Die weitere Aufmerksamkeit wurde anschließend einer Reihe von Silanolen als potentielle Liganden gewidmet, da die Metathese mit Triphenylsilanol (**186**), wie bereits geschildert, sehr erfreuliche Resultate geliefert hatte.

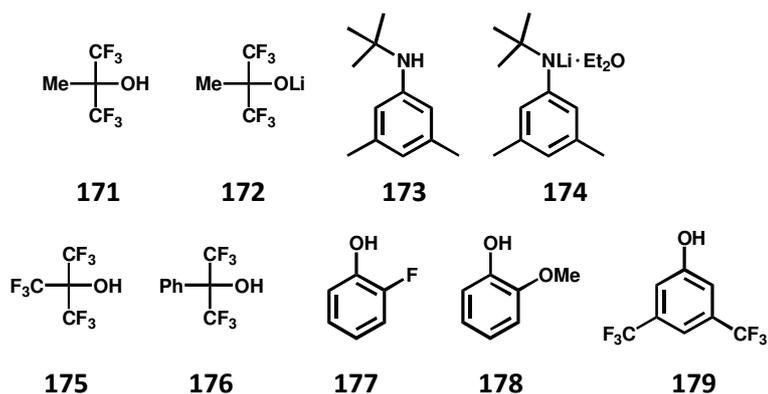
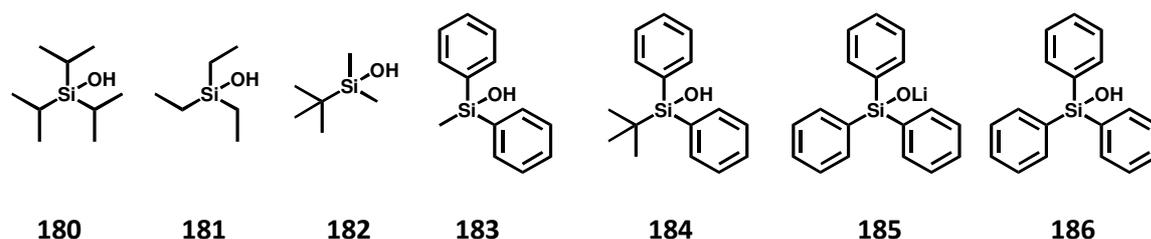


Abb. 11. Für das Ligandenscreening eingesetzte Verbindungen (jeweils 4 Äq.).

Von den getesteten Alkylsilanolen **180–182** führte nur Triethylsilanol (**181**) zu geringem Umsatz (Tabelle 7). Hierbei war bemerkenswert, dass selektiv nur das azyklische Dimer **169** isoliert werden konnte, wenn auch nur mit einer Ausbeute von 15 %. Die Verwendung von Methyl-diphenylsilanol (**183**) lieferte nach 5 Stunden Reaktionszeit ein Gemisch von Produkten mit dem Zyκλοalkin **168** und dem zyklischen Dimer **170** als Hauptkomponenten. Interessanterweise wurde bei Erhöhung des sterischen Anspruchs des Liganden mittels formalem Austausch der Methylgruppe durch eine *tert*-Butyleinheit, erneut selektiv das azyklische Dimer **169** gebildet. Da Triphenylsilanolat **185** nur einen Umsatz von 18 % zum gewünschten Produkt zeigte, konnte am Ende Triphenylsilanol (**186**) selbst als bester Ligand für dieses Katalysatorsystem identifiziert werden. Reduzierte man die Anzahl der zugegebenen Äquivalente von Triphenylsilanol (**186**), wurde bei einer Verringerung bis zu 1.5 Äquivalente keine bedeutende Veränderung der Ausbeute festgestellt. Bei weiterem Absenken der Menge an Triphenylsilanol (**186**) wurde sehr abrupt überhaupt kein Umsatz mehr beobachtet. Da keine genaue Aussage über das Aussehen der katalytisch aktiven Spezies gemacht werden kann, wurden in den weiteren Untersuchungen nun stets zwei Äquivalente Triphenylsilanol (**186**) verwendet. Des Weiteren lässt sich anmerken, dass drei Phenyl-Substituenten am Siliziumatom notwendig sind, um selektiv Zyκλοalkin **168** zu erhalten. Somit scheint nicht nur ein gewisser sterischer Anspruch der Silanolliganden ausschlaggebend zu sein, sondern die erhaltenen Resultate deuten auch auf die Bedeutung der elektronischen Effekte durch die Phenylliganden hin.^[151]

Entwicklung neuer Molybdän-Nitrido-Katalysoren für die Alkinmetathese

Tabelle 7. Screening verschiedener Liganden ^{a)}.



Ligand	Reaktionszeit	Ausbeute ^{b)} von	Ausbeute von	Ausbeute ^{b)} von
	in h	168 in %	169 in %	170 in %
4 Äq. 180 ^{d)}	20	0	0	0
4 Äq. 181 ^{e)}	18	0	15 ^{b)}	Spuren
4 Äq. 182 ^{d)}	18	0	0	0
4 Äq. 183	5	57	4 ^{c)}	22
4 Äq. 184 ^{e)}	18	4	24 ^{b)}	Spuren
4 Äq. 185 ^{e)}	22	18	Spuren	0
4 Äq. 186	1.5	83	3 ^{c)}	Spuren
3 Äq. 186	1.5	82	2 ^{c)}	Spuren
2 Äq. 186	1.5	84	3 ^{c)}	Spuren
1.5 Äq. 186	1.5	81	1.5 ^{c)}	Spuren
1 Äq. 186 ^{d)}	1.5	0	0	0

^{a)} Die jeweiligen Reaktionen wurden mit Komplex **166** (20 mol%) in Toluol bei 80 °C und 750 mbar durchgeführt. Die Katalysatorkonzentration betrug 0.02 mol/L; ^{b)} Isolierte Ausbeuten; ^{c)} Die Ausbeute wurde mittels NMR-Analyse bestimmt; ^{d)} kein Umsatz; ^{e)} Startmaterial noch vorhanden.

In einer weiteren Studie wurde die Katalysatorladung kontinuierlich gesenkt, wobei sich mit 10 mol% an Komplex **166** bei etwas verlängerter Reaktionszeit das Zykoalkin **168** mit einer Ausbeute von etwa 80 % isolieren ließ (Tabelle 8). Die Ausbeuten brachen jedoch erheblich ein, als die Menge an Katalysator weiter verringert wurde. Fortan wurden die Reaktionen mit 20 mol% Katalysatorbeladung durchgeführt. Nachdem nun die Reaktionsbedingungen optimiert waren, sollte im Anschluß ein Schwerpunkt auf die Charakterisierung der katalytisch aktiven Spezies gelegt werden.

Tabelle 8. Optimierung der Katalysatorbeladung.^{a)}

Katalysator- beladung in mol%	Reaktionszeit in h	Ausbeute ^{b)} von 168 in %	Ausbeute von 169 in %	Ausbeute ^{b)} von 170 in %
20	1.5	83	3 ^{c)}	Spuren
10 ^{d)}	5	78	1.5 ^{b)}	4
5 ^{e)}	16	27	Spuren	Spuren
3 ^{e)}	16	31	Spuren	Spuren

^{a)} Die jeweiligen Reaktionen wurden mit Komplex **166** und Ph₃SiOH (2 Äq.) in Toluol bei 80 °C und 750 mbar durchgeführt; ^{b)} Isolierte Ausbeuten; ^{c)} Die Ausbeute wurde mittels NMR-Analyse bestimmt; ^{d)} 600 mg Ansatz; ^{e)} Startmaterial noch vorhanden.

3.2.3 Charakterisierung des Katalysatorsystems

Zunächst wurden zahlreiche NMR-Analysen durchgeführt, um eine bessere Vorstellung von den ablaufenden Reaktionen bei der Zugabe des Triphenylsilanols (**186**) zu erhalten. Hierzu wurde zunächst die optimale Messtemperatur für den reinen Molybdän-Komplex **166** ermittelt, welche, wie in Abb. 12a gezeigt, bei –20 °C liegt. Die bei Raumtemperatur stark verbreiterten Signale für die am Stickstoff gebundenen Trimethylsilyleinheiten im ¹H NMR-Spektrum sind bei –20 °C bedeutend schärfer. Ein viertes beobachtetes Signal mit der geringsten chemischen Verschiebung (0.12 ppm) stammt vermutlich nicht von der Verbindung **166**. Die drei identifizierten Signale liegen im Verhältnis 1:2:1 vor, welches sich auch im ¹³C NMR-Spektrum wiederfinden lässt. Somit kann eine tetraedrische Grundstruktur angenommen werden. Eine Abschätzung der Rotationsbarriere um die Mo-N-Bindung aus den Linienbreiten in den ¹H und ¹³C NMR-Spektren liefert einen Wert von 14.7±0.5 kcal/mol. Für die weitere Analyse wird das Augenmerk vor allem auf den Methylbereich im ¹H Spektrum gelegt, da sich der Aromatenbereich durch die Gegenwart diverser Phenylgruppen nach Zugabe des Triphenylsilanols (**186**) als sehr kompliziert erwies. Wie aus den ¹H Spektren in Abb. 12b ersichtlich ist, verschwinden die Signale für die NSiCH₃-Gruppen vollständig nach Zugabe eines Äquivalents an Triphenylsilanol (**186**) und es sind ein breites und ein scharfes Singulett zu beobachten. Werden zwei Äquivalente Triphenylsilanol (**186**) zugegeben, sind mehrere sehr stark verbreiterte Signale sowie zwei scharfe Signale erkennbar. Als Fazit kann festgestellt werden, dass sich in beiden Fällen sehr komplexe Gemische bilden, wobei sehr wahrscheinlich zunächst eine Substitution der Hexamethyldisilazangruppe auftritt. Weitere ¹³C bzw. ²⁹Si NMR-Studien brachten keine zusätzlichen Informationen.

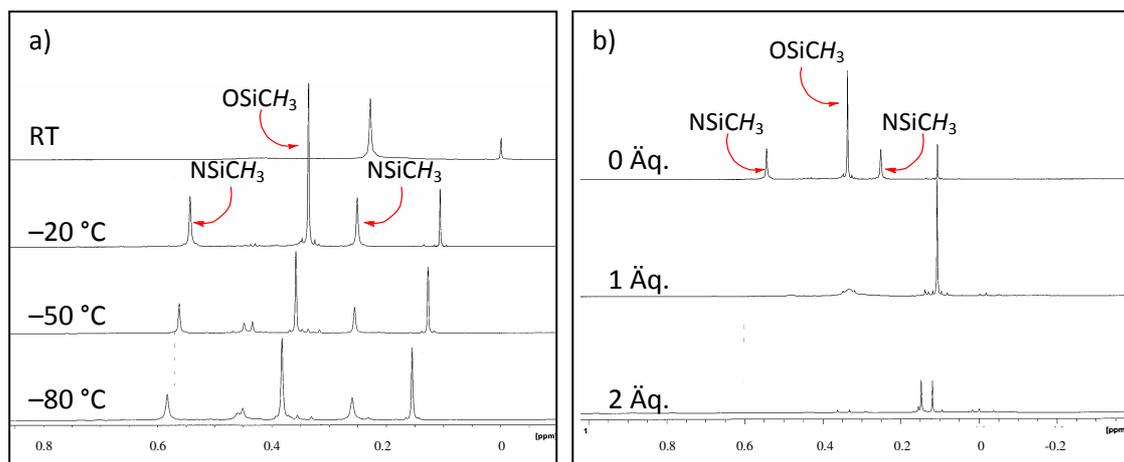


Abb. 12. a) ^1H NMR-Spektren des Molybdän-Nitrido-Komplexes **166** in D_8 -Toluol bei verschiedenen Temperaturen; b) ^1H NMR-Spektren des Molybdän-Nitrido-Komplexes **166** in D_8 -Toluol bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$, sowie nach der Zugabe von 1 Äq. bzw. 2 Äq. Triphenylsilanol (**186**).

Eine alternative Vorgehensweise bestand in dem Versuch verschiedene Molybdän-Nitrido-Komplexe durch Kristallisation zu isolieren, um durch eine anschließende Strukturanalyse diverse Komponenten des Katalysatorsystems zu identifizieren. Da zunächst alle Kristallisationsversuche fehlschlagen, wurde zu den entsprechenden Mischungen Pyridin gegeben.^[149] Bei der Mischung mit nur einem Äquivalent Triphenylsilanol (**186**) konnte auch auf diesem Weg kein reines Produkt isoliert werden. Hingegen ließ sich nach Zugabe von zwei oder drei Äquivalenten Triphenylsilanol (**186**) der Molybdän-Pyridin-Komplex **187** in Form hellgelber Kristalle erhalten, bei dem alle Liganden durch Triphenylsilanolgruppen substituiert waren. Dieser Komplex stellt einen der eher seltenen monomeren, fünffachkoordinierten Molybdän-Nitrido-Komplexe dar. Der hohe sterische Anspruch der Liganden unterdrückt vermutlich eine Polymerisation über $\text{Mo}\equiv\text{N}\rightarrow\text{Mo}$ Wechselwirkungen, sowie die Dimerisierung durch überbrückende Siloxyliganden, wie es häufig bei Molybdän-Nitrido-Verbindungen beobachtet wurde.^[152] Als Grundstruktur ist eine deformierte quadratische Pyramide zu erkennen, bei der das Metallzentrum etwas über der Grundfläche liegt und der Nitrido-Ligand die Pyramidenspitze bildet. Der N1–Mo Abstand liegt mit 1.653 \AA im Bereich von bereits beobachteten Molybdän-Stickstoff Dreifachbindungen.^[153] Der durchschnittliche Molybdän-Sauerstoff Abstand ist mit 1.909 \AA nahezu identisch mit dem in Komplex $\text{N}\equiv\text{Mo}(\text{OSiMe}_3)_3(\text{Py})$,^[149] jedoch etwas kürzer als in den Verbindungen $\text{Mo}_2\text{N}_2(\text{OSiMe}_3)_6(\text{NH}_3)_2$ ^[152b] und $\text{Mo}(\text{OSiMe}_3)_4(\text{HNMe}_2)_2$ ^[154]. Auffallend ist ebenso mit 170.5° ein großer Mo–O1–Si1 Winkel, der vermutlich durch den hohen sterischen Anspruch der restlichen Liganden zu begründen ist.

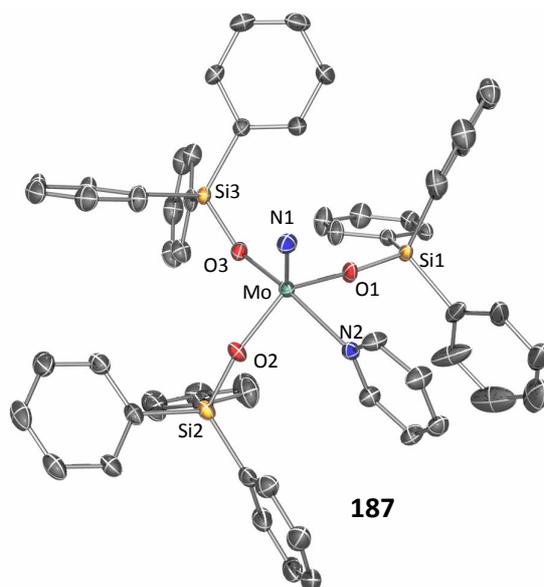


Abb. 13. Kristallstruktur von Molybdän-Nitrido-Komplex **187**. Ausgewählte Bindungslängen (Å) und Bindungswinkel (°)⁴: Mo–N1: 1.653, Mo–N2: 2.267, Mo–O1: 1.905, Mo–O2: 1.913, Mo–O3: 1.910, O3–Mo–N2: 164.1, O1–Mo–O2: 141.9, N1–Mo–O1: 107.7, N1–Mo–O2: 105.5, N1–Mo–O3: 103.4, N1–Mo–N2: 92.2, O1–Mo–N2: 78.9, N2–Mo–O2: 81.8, O2–Mo–O3: 96.7, O3–Mo–O1: 93.2, Mo–O1–Si1: 170.5, Mo–O2–Si2: 146.1, Mo–O3–Si3: 147.2.

Der hier diskutierte Molybdän-Pyridin-Komplex **187** wurde im Anschluss in der bereits beschriebenen Modellreaktion eingesetzt und war in der Lage, die Metathesereaktion zu Zykloalkin **168** zu katalysieren, welches in einer Ausbeute von 79 % erhalten werden konnte.^[155] Weitere Studien zur Aktivität, Stabilität und Substrattoleranz des Molybdän-Pyridin-Komplexes **187** sind zu Zeit im Gange. Somit gehört der Molybdän-Komplex, bei dem alle Liganden ausgetauscht wurden, sicherlich zu den katalytisch aktiven Komponenten, die sich aus **166** bei Zugabe von Triphenylsilanol (**186**) bilden. Jedoch bleibt die Charakterisierung aller anderen vorhandenen Molybdän-Spezies weiter offen. In den folgenden Abschnitten wurde die Substratbreite des neuen *in situ* Katalysatorsystems bei der Alkinkreuzmetathese und der Ringschlussmetathese untersucht.

3.2.4 Alkinkreuzmetathese

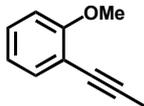
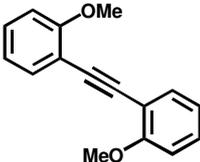
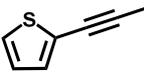
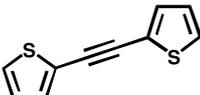
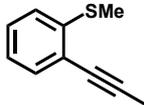
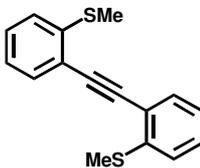
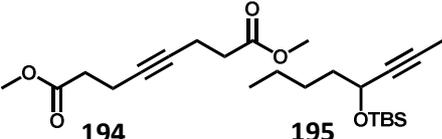
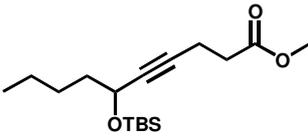
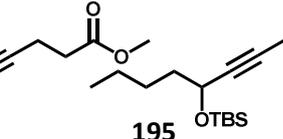
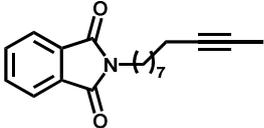
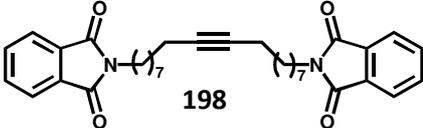
In den folgenden Umsetzungen wurden ausgewählte Alkine verwendet, die sich in der Vergangenheit als problematische Substrate erwiesen haben. Hierbei konnte zunächst Anisol **188** in guter Ausbeute in das entsprechenden Tolan **189** überführt werden (Tabelle 9). Die schwefelhaltigen Verbindungen **190** und **192** lieferten bei der Metathese

⁴ Die Nummerierung der Atome ist rein willkürlich.

Entwicklung neuer Molybdän-Nitrido-Katalysoren für die Alkinmetathese

mit Komplex **166** und Triphenylsilanol (**186**) nur mässige Ausbeuten, dennoch ist anzumerken, dass bei Thiophen **190** eine Umsetzung überhaupt erst zwei Mal mit den Katalysatorsystemen von Moore *et al.*^[138] bzw. von Heilmann^[147] gelang. Als Beispiele für alkyliche Verbindungen konnte die Metathese von Propargysilylether **195** und Dimethyldiester **194** katalysiert werden, was den Vorläufer zur Gallicinsäure I **196**^[156] zugänglich machte. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass Phthalimidgruppen toleriert werden und das erhaltene Kreuzmetatheseprodukt **198** mit einer Ausbeute von immerhin 51 % isoliert werden konnte.

Tabelle 9. Substratbreite bei der Alkinmetathese.^{a)}

Startmaterial	Produkt	Reaktionszeit in h	Ausbeute ^{b)} in %
 188	 189	20	64
 190	 191	18	39
 192	 193	28	21
 194	 196	3	76
 195			
 197	 198	18	51

^{a)} Die jeweiligen Reaktionen wurden mit Komplex **166** (20 mol%) und Ph₃SiOH (2 Äq.) in Toluol bei 80 °C und 750 mbar durchgeführt; ^{b)} Isolierte Ausbeuten.

Die Grenzen des neuen *in situ* Katalysatorsystems wurden jedoch sowohl bei der Verwendung des Pyridinderivats **199** als auch des ungeschützten propargylichen Alkohols **200** und des Arylalkins **201** aufgezeigt (Abb. 14). Eine mögliche Ursache für die fehlgeschlagenen Reaktionen im Fall des Pyridinderivats **199** könnte die Koordination des basischen Stickstoffs an das Metallzentrum sein, die dann eine Deaktivierung des

Entwicklung neuer Molybdän-Nitrido-Katalysoren für die Alkinmetathese

Katalysators zur Folge hat. Die elektronenarme Aryleinheit führt vermutlich zudem zu einer Verringerung der Aktivität der Dreifachbindung und macht so eine Kreuzmetathese mit dem verwendeten Katalysatorsystem nicht durchführbar.

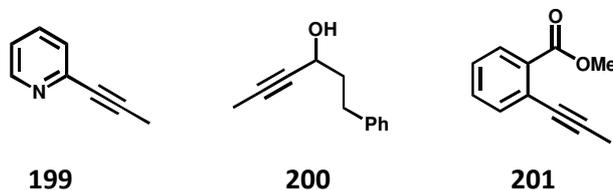


Abb. 14. Substrate, die nicht in einer Alkinmetathese umgesetzt werden konnten.

Dies könnte auch der Grund für die fehlgeschlagenen Versuche mit Benzoessäuremethylester **201** sein. Eine Erklärung für das Scheitern der Kreuzmetathese des propargylichen Alkohols **200** könnte die Unverträglichkeit mit Protonen liefern, wie sie auch bereits bei dem Fürstner-Katalysator **106** beobachtet wurde.^[91]

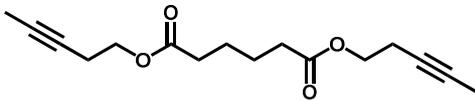
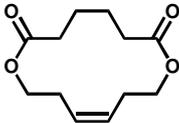
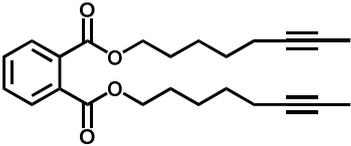
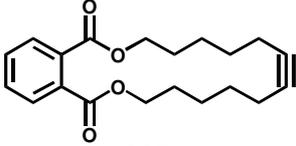
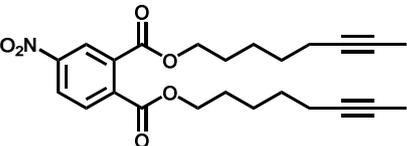
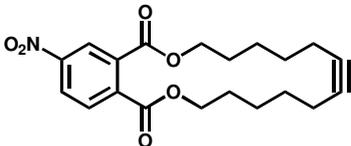
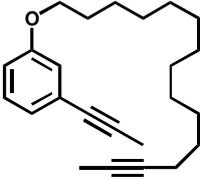
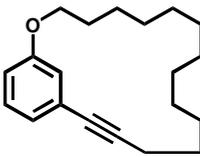
3.2.5 Ringschlussalkinmetathese

Nach dem erfolgreichen Einsatz des **166**/Ph₃SiOH-Systems bei einer Reihe von Alkinmetathesen mit anspruchsvollen Substraten, sollte im Anschluss die Tauglichkeit für die Ringschlussalkinmetathese untersucht werden. Dabei konnten neben dem 12-gliedrigen Zyklus der Modellreaktion auch 14- und 18-gliedrige Ringe in guten Ausbeuten aufgebaut werden (Tabelle 10). Des Weiteren wurde Dialkin **206** trotz der enthaltenen Nitrogruppe problemlos zum Makrozyklus **207** in einer Ausbeute von 82 % umgesetzt. Schließlich konnte auch Arylether **208** metathesiert werden, was das entsprechende gespannte Zyκλοalkin **209** in einer Ausbeute von 43 % lieferte.

Besonders eindrucksvoll konnte das neue Katalysatorsystem in einer Reihe von Naturstoffsynthesen eingesetzt werden. Hierbei handelte es sich um Verbindungen, die im Arbeitskreis Fürstner hergestellt wurden und deren Vorläufer noch vorrätig waren.

Entwicklung neuer Molybdän-Nitrido-Katalysoren für die Alkinmetathese

Tabelle 10. Substratbreite der Ringschlussalkinmetathese.^{a)}

Startmaterial	Produkt	Reaktionszeit in h	Ausbeute ^{b)} in %
 202	 203	18	73
 204	 205	18	79
 206	 207	16	82
 208	 209	18	43

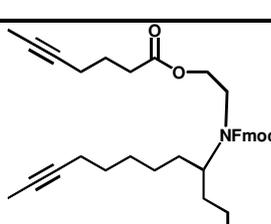
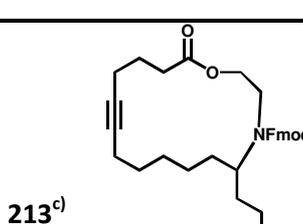
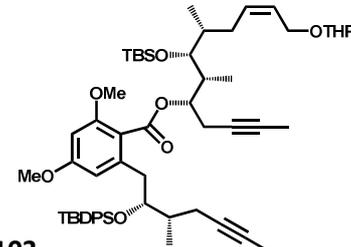
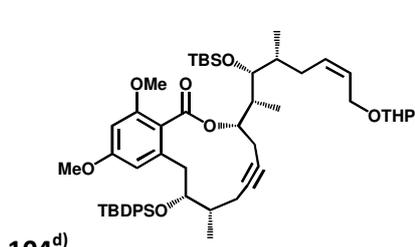
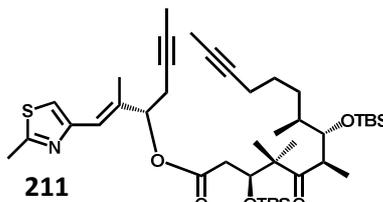
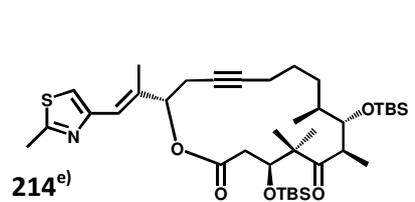
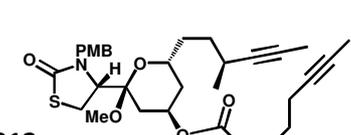
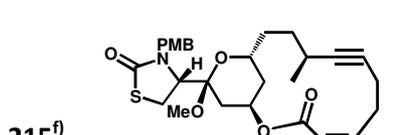
^{a)} Die jeweiligen Reaktionen wurden mit Komplex **166** (20 mol%) und Ph₃SiOH (2 Äq.) in Toluol bei 80 °C und 750 mbar durchgeführt; ^{b)} Isolierte Ausbeuten.

Das System aus Molybdän-Nitrido-Komplex **166**/Ph₃SiOH war sowohl in der Lage den Ring des Homoepilachnens^[93b] zu schließen, als auch die Cruentaren A Vorstufe **104**^[108] zugänglich zu machen (Tabelle 11). In beiden Fällen wurden bereits nach drei bzw. fünf Stunden Reaktionszeit Ausbeuten von ungefähr 80 % isoliert und somit die Akzeptanz von Carbamat-, Acetal- und Olefin-Funktionalitäten belegt. Eine weitere Anwendung konnte in der Darstellung von Epothilon A und C gefunden werden.^[91] Durch den Ringschluss des komplexen Makrozyklus **214**, welcher in guten Ausbeuten erhalten werden konnte, wurde die hohe Toleranz gegenüber zusätzlichen funktionellen Gruppen, wie Keton- und Thiazoleinheiten, deutlich. Die Liste der kompatiblen Funktionalitäten wurde durch den Einsatz bei der Synthese eines Derivats von Latrunculin B^[157] nochmals um die selten in Naturstoffen anzutreffende Thiazolidinon-Einheit erweitert. Die Metathese zu Zyκλοalkin **215** gelang mit einer Ausbeute von 42 % und entspricht den mit Hilfe des durch CH₂Cl₂ aktivierten Trisamido-Molybdän-Katalysators **106** erzielten Ergebnissen.^[157] Die

Entwicklung neuer Molybdän-Nitrido-Katalysoren für die Alkinmetathese

Reaktion wurde nach zwei Stunden aufgrund einsetzender Zersetzungserscheinungen abgebrochen.

Tabelle 11. Anwendungen in der Naturstoffsynthese.^{a)}

Ausgangsverbindung	Produkt	Reaktionszeit in h	Ausbeute ^{b)} in %
 <p>210</p>	 <p>213^{c)}</p>	3	79
 <p>103</p>	 <p>104^{d)}</p>	5	81
 <p>211</p>	 <p>214^{e)}</p>	20	61
 <p>212</p>	 <p>215^{f)}</p>	2	42

^{a)} Die jeweiligen Reaktionen wurden mit Komplex **166** (20 mol%), Ph₃SiOH (2 Äq.) und MS 4 Å in Toluol bei 80 °C und 750 mbar durchgeführt; ^{b)} Isolierte Ausbeuten; ^{c)} Vorläufer zu Homoepilachen; ^{d)} Vorläufer zu Cruentaren A ; ^{e)} Vorläufer zu Epothilon A und C; ^{f)} Vorläufer zu einem Latrunculin B Derivat.

Erfolglos hingegen verliefen die Umsetzungen mit den Substraten **216–219** (Abb. 15). So scheint der resultierende 12-gliedrige Ring ausgehend von Diester **216** zu gespannt zu sein, als dass das **166**/Ph₃SiOH-System in der Lage wäre, den Zyklus zu schließen. Im Falle des Dialkins **217**, welches eine Vorstufe zu Amphidinolid V^[132] darstellt, konnte nur die Zersetzung des Startmaterials festgestellt werden. Es ist jedoch nicht endgültig geklärt, ob die Ursache dafür die Epoxideinheit oder die beiden terminalen Doppelbindungen sind. Zusätzlich wurden auch Amide und propargylische Ester vom neuen *in situ* Katalysatorsystem nicht toleriert.

Entwicklung neuer Molybdän-Nitrido-Katalysoren für die Alkinmetathese

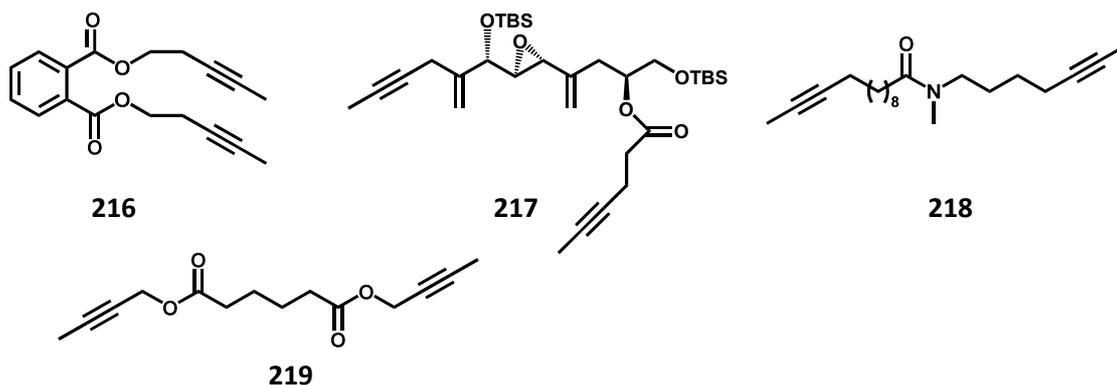


Abb. 15. Substrate, die nicht in einer Ringschlussalkinmetathese umgesetzt werden konnten.

Dennoch hat das neuentwickelte Verfahren in den gezeigten Beispielen mehrmals seine Leistungsfähigkeit unter Beweis gestellt. In Tabelle 12 wird das System aus Komplex **166** und HOSiPh_3 den am häufigsten gebrauchten Katalysatoren gegenübergestellt. Dabei zeigt sich, dass in Hinblick auf die Substratbreite ebenso gute Ergebnisse erreicht werden, wie es bei Fürstner's Molybdänkomplex **106**/ CH_2Cl_2 -System der Fall ist. Ein Nachteil von Komplex **106** besteht darin, dass er nur über eine mehrstufige und anspruchsvolle Synthese zugänglich ist und ausschließlich unter rigorosem Luft- und Feuchtigkeitsschluss verwendet werden kann.

Tabelle 12. Vergleich des **166**/ HOSiPh_3 -Systems mit bekannten Katalysatoren

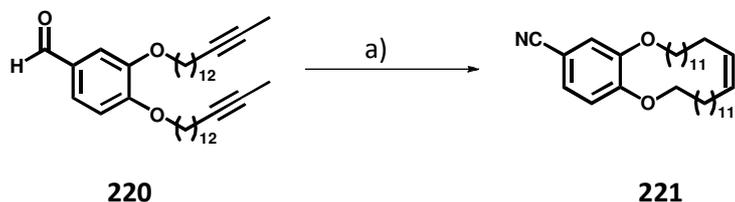
Funktionelle Gruppe	Schrock's Alkylinid Komplex 105	Fürstner's 106 / CH_2Cl_2 -System	Molybdän-Nitrido- Komplex 166 / HOSiPh_3
Acetal	+	+	+
Aldehyd		+	—
Alken	+	+	+
Sekundäres Amid	+	—	—
Carbamat			+
Ester	+	+	+
Ether	+	+	+
Keton	+	+	+
Nitril		+	+
Nitro-Gruppe		+	+
N-Phthalimid			+
Silylether	+	+	+
Thiazol		+	+
Thiazolidinon		+	+
Thioether	—	+	+
Thiophen		+	+

Entwicklung neuer Molybdän-Nitrido-Katalysoren für die Alkinmetathese

Synthetisch kann hingegen Verbindung **166** in zwei Stufen in großen Mengen kostengünstig hergestellt werden und erlaubt eine leichte Handhabung. Dies stellt einen weiteren Schritt hin zu einem sauerstoff- und feuchtigkeitsresistenten Alkinmetathese-katalysator mit hoher Substrattoleranz dar. Weiterführende Studien zur Katalysatoroptimierung und –charakterisierung sind bereits angestoßen.

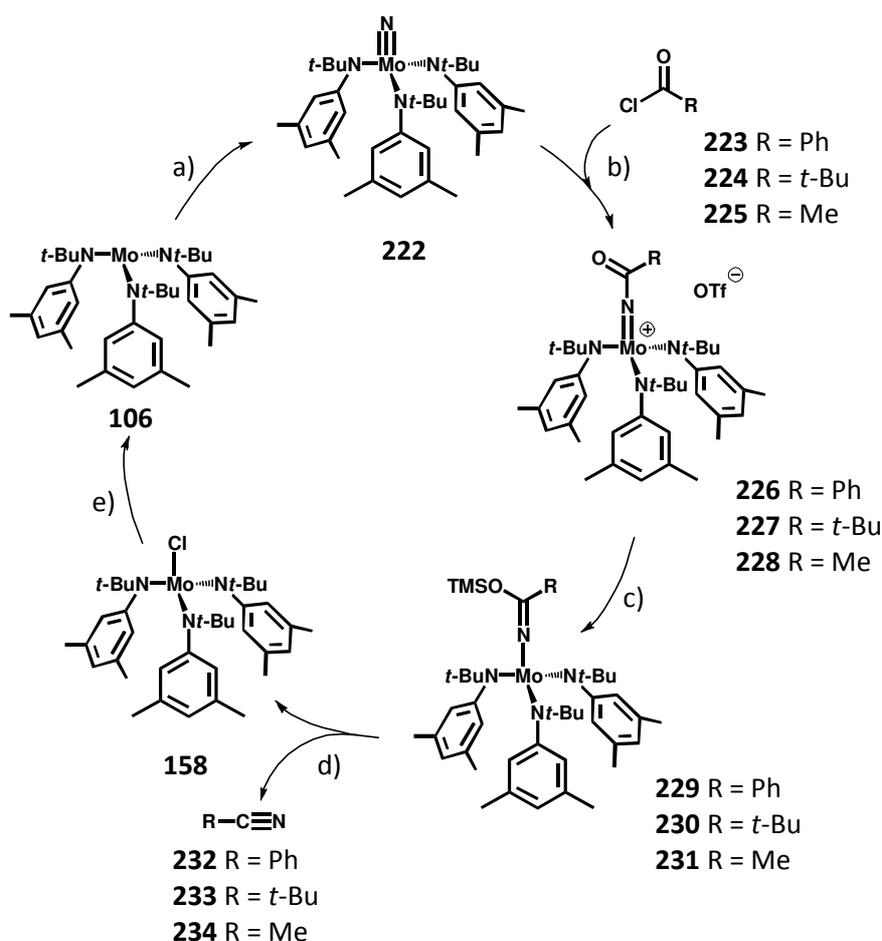
3.2.6 Nitrilsynthese

Im Zuge der Studien zur Substratbreite des neuen **166**/ Ph_3SiOH -Systems wurde auch Dialkin **220** mit einer Aldehydfunktion getestet. Erstaunlicherweise konnte in einer sauberen Reaktion neben verbleibendem Startmaterial nur das Zykloalkin **221** isoliert werden (Schema 38). Während der Reaktion wurde dementsprechend nicht nur der in einer Ringschlussalkinmetathese erwartete Zyklus aufgebaut, sondern auch die Aldehydfunktion in eine Nitrilgruppe transformiert. Es muss daher ein Stickstofftransfer vom Molybdän-Nitrido-Komplex **166** zum Kohlenstoff der Aldehydcarbonylgruppe, der dabei formal oxidiert wird, stattgefunden haben. Somit kommt es bei dieser Umsetzung zu einer $\text{Mo}\equiv\text{N}$ -Bindungsspaltung und im Gegenzug zu einer $\text{C}\equiv\text{N}$ -Bindungsbildung.



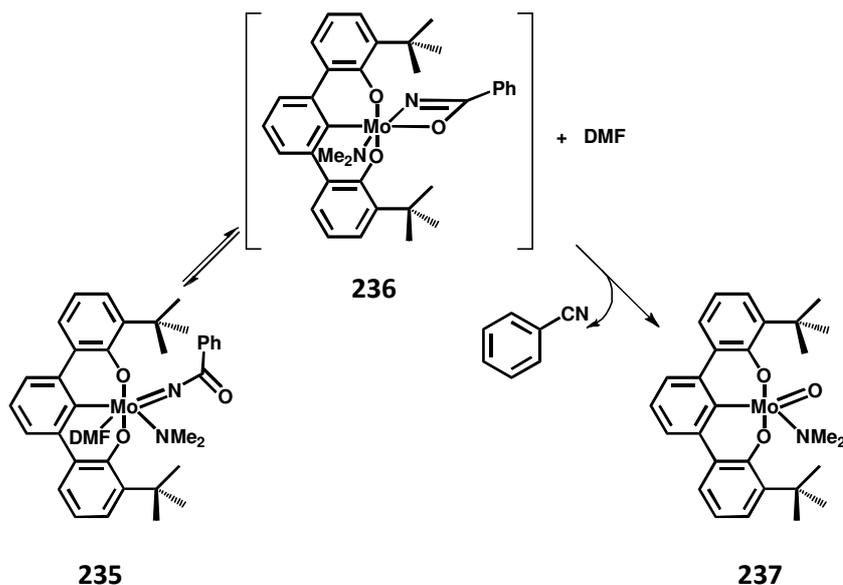
Schema 38. Ringschlussalkinmetathese und gleichzeitige Nitrilsynthese: (a) **166** (20 mol%), Ph_3SiOH , Toluol, 80 °C, 750 mbar, 15 %.

In der Literatur ist eine derartige Transformation mit Aldehyden bisher nur in der heterogenen Katalyse beschrieben. Die Umsetzungen werden bei 400 °C durchgeführt, wobei die aromatischen Aldehyde in Gasform in einem Festbett- oder Wirbelbettreaktor an der Katalysatorschicht vorbeigeleitet werden. Die dabei eingesetzten Molybdän-Nitrido-Katalysatoren werden durch im Gasstrom befindliches Ammoniak wieder regeneriert.^[158] Die Synthese von Nitrilen aus Säurechloriden mittels stöchiometrischer Mengen von Molybdän-Nitrido-Verbindungen ist dagegen in homogener Phase bekannt. Cummins *et al.* berichteten über den Stickstofftransfer zu Säurechloriden mit Hilfe einer Wolfram-Nitrido-Verbindung.^[159] Etwas später gelang ihnen sogar formal die Integration dieser Methode in einen kompletten Synthesesyklus zur Nitrildarstellung (Schema 39).



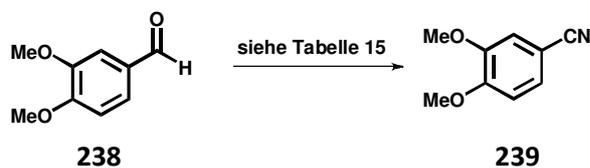
Schema 39. Formaler synthetischer Zyklus zur Darstellung von Nitrilen aus N_2 : a) NaH, ≤ 1 atm N_2 , THF, 95 %; b) R = Ph: Pyridin, 75 %; R = *t*-Bu: $[Me_3Si(py)][OTf]$, 64 %; R = Me: $(i\text{-Pr})_3SiOTf$, 92 %; c) 1. Mg(Anthracen); 2. Me_3SiOTf , Et_2O , **229**: 77 %, **230**: 46 %, **231**: 82 %; d) 0.5 äq. $SnCl_2$ oder 1 äq. $ZnCl_2$, R = Ph: **232**: 97 % und **158**: 93 %, R = *t*-Bu: **233**: 99 % und **158**: 88 %, R = Me: **234**: 99 % und **158**: 71 %; e) Mg, THF, 74 %.

Zunächst erfolgt die Spaltung von elementarem Stickstoff mittels Trisamido-Molybdän(III)-Komplex **106** und die Bildung der entsprechenden terminalen Nitrido-Verbindung **222**. Diese reagiert als Nukleophil mit verschiedenen Säurechloriden zu den Molybdänimidosalzen **226–228**. Nach einer Reduktion mit Magnesiumanthracen und darauf folgender Zugabe von Zinnchlorid oder Zinkchlorid kann das gewünschte Nitril in hohen Ausbeuten gewonnen werden. Zugleich kann der Molybdänkomplex **158** nach Regeneration mit Magnesium wieder dem Syntheseyklus zugeführt werden.^[160] Erst kürzlich wurde von Veige *et al.* ein Mechanismus für diese Umsetzung vorgeschlagen, welcher ausgehend von Benzoylimido-Komplex **235** über die Bildung des Azametallazyklobuten-Intermediats **236** verläuft (Schema 40). Die Freisetzung des Nitrils führt gleichzeitig zur Bildung der Molybdänoxo-Verbindung **237**.^[161]



Schema 40. Möglicher Mechanismus des Stickstofftransfers zu Säurechloriden.

Diese sehr interessante Reaktion sollte im Weiteren genauer untersucht werden. Dazu wurden erste Studien zur Optimierung der Reaktionsbedingungen an der in Schema 41 gezeigten Modellreaktion mit Dimethoxybenzaldehyd (**238**) durchgeführt. Unter den zunächst getesteten Metathesebedingungen mit Triphenylsilanol konnte nur eine Ausbeute von 28 % bei unvollständigem Umsatz erreicht werden (Tabelle 13). Die Zugabe von Zinn(II)chlorid als Lewis-Säure, wie sie auch von Cummins *et al.*^[160] verwendet wurde, brachte zwar eine Erhöhung des Umsatzes, die Ausbeute blieb jedoch sehr niedrig (Einträge 2 und 3). Eine Verringerung der Menge an Zinn(II)chlorid hatte bei 80 °C keine großen Auswirkungen, bei Raumtemperatur hingegen war ein Äquivalent der Lewis-Säure nötig, um die beobachteten Ausbeuten von 20–30 % zu erreichen (Einträge 4–6).



Schema 41. Modellreaktion für die Nitrilsynthese

Tabelle 13. Optimierung der Nitrilsynthese mit Molybdän-Nitrido-Komplex **166**.

Eintrag	Reaktionsbedingungen ^{a)}	Additiv	Umsatz in % ^{b)}	Ausbeute in % ^{c)}
1	166 , Toluol, 80 °C, 24 h	Ph ₃ SiOH (2 Äq.)	61	28 ^{d)}
2	166 , Toluol, 80 °C, 26 h	SnCl ₂ (1 Äq.)	96	20 ^{d)}
3	166 , Toluol, 80 °C, 2 h	SnCl ₂ (1 Äq.)	93	26 ^{d)}
4	166 , Toluol, 80 °C, 15 h	SnCl ₂ (10 mol%)	90	25 ^{d)}
5	166 , Toluol, 80 °C, 15 h	SnCl ₂ (5 mol%)	83	13 ^{d)}
6	166 , Toluol, RT, 16 h	SnCl ₂ (1.1 Äq.)	92	25 ^{d)}
7	166 , Hexan, Rückfluss, 14 h	SnCl ₂ (1.1 Äq.)	5	n. b.
8	166 , Toluol, 80 °C, 24 h	SnCl ₂ (1 Äq.)	96	53 ^{e)}
9	166 , Toluol, RT, 24 h	SnCl ₂ (1 Äq.)	96	51 ^{e)}
10	166 , Toluol, RT, 14 h	SnCl ₂ (1 Äq.), Et ₃ N (1 Äq.)	99	58 ^{e)}

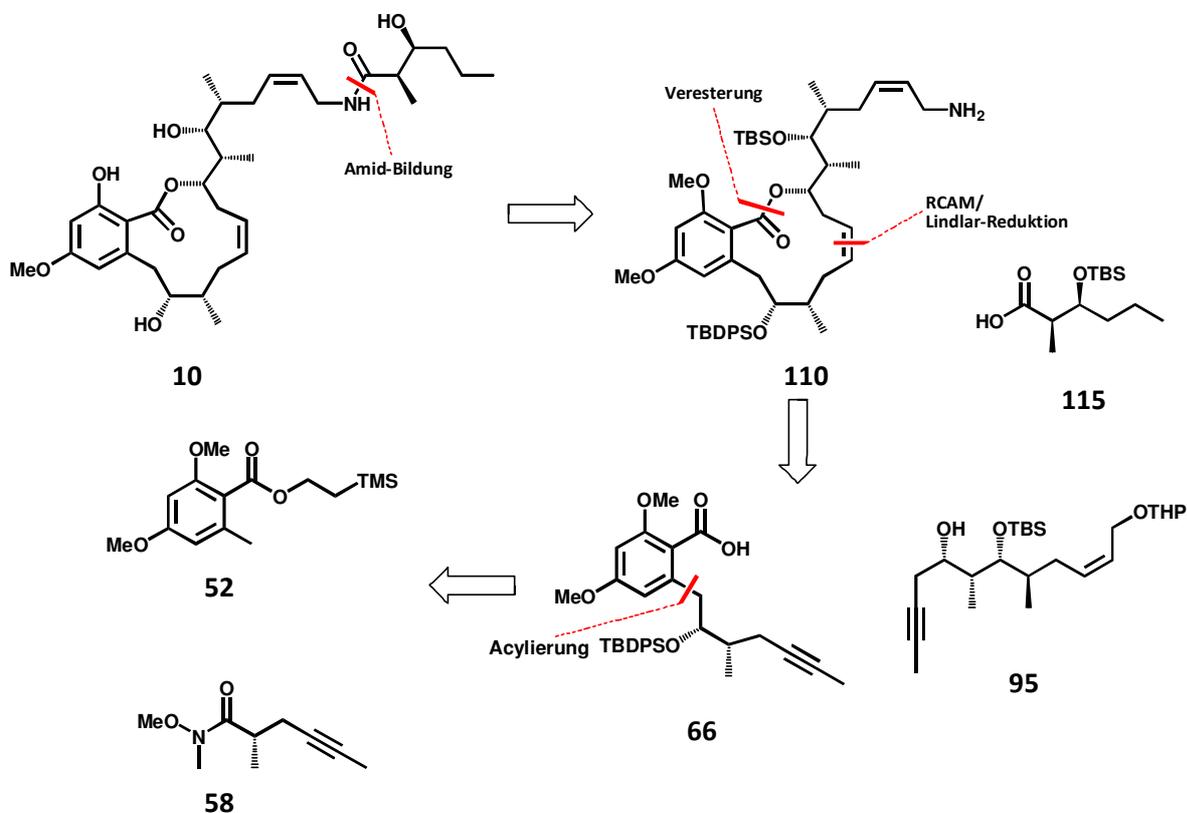
^{a)} Komplex **166** wurde jeweils in stöchiometrischen Mengen eingesetzt; ^{b)} bestimmt mittels GC-Analyse; ^{c)} isolierte Ausbeuten; ^{d)} Aufarbeitung durch Filtration über Kieselgel; ^{e)} Aufarbeitung durch Zugabe von wässriger 1M HCl Lösung und anschließender Extraktion.

Ein Wechsel des Lösungsmittels zu Hexan ließ den Umsatz gegen Null sinken (Eintrag 7). Die Modifikation der Aufarbeitung, die in einer wässrigen, sauren Extraktion des Reaktionsgemisches anstatt einer Filtration über Kieselgel bestand, führte zu einer Steigerung der Ausbeute auf über 50 % (Einträge 8 und 9). Schließlich konnte durch Zugabe der tertiären Aminbase Triethylamin ein quantitativer Umsatz und eine leichte Verbesserung der Ausbeute auf 58 % erreicht werden. Weiterführende Optimierungen bezüglich Basen, Lewis-Säuren, Lösungsmittel, etc. sind zu Zeit im Gange.

4. Zusammenfassung

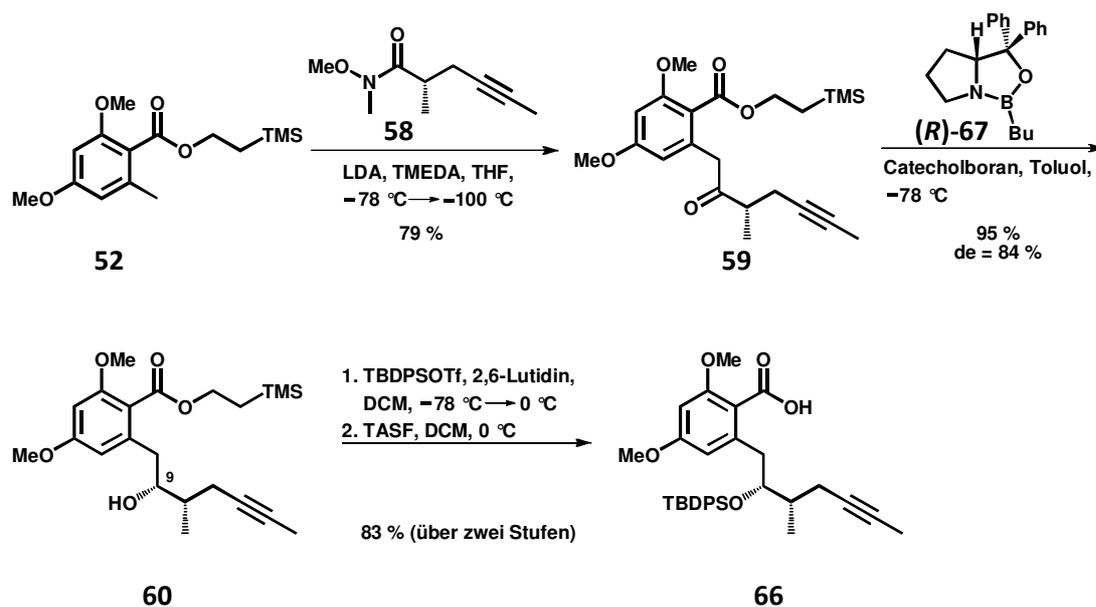
4.1. Totalsynthese von Cruentaren A und Analoga

Im ersten Teil dieser Arbeit wird die Totalsynthese von Cruentaren A (**10**) und einigen Strukturanaloga vorgestellt. Höfle *et al.* konnten im Jahr 2006 Cruentaren A (**10**) aus dem Produktionsstamm Ha r1 des Myxobakteriums *Byssophaga cruenta* isolieren^[20] und dessen Struktur aufklären.^[22] Dieser Naturstoff ist ein weiteres Mitglied der Familie der Benzolaktone, welches sich strukturell durch ein 12-gliedriges Salicylsäurelakton mit einer Z-Doppelbindung und einer allylischen Amidfunktion in der Seitenkette auszeichnet. Mit IC₅₀-Werten im niedrigen und sogar subnanomolaren Bereich für eine Vielzahl von prokaryotischen und eukaryotischen Zelllinien gehört Cruentaren A (**10**) zu den potentesten Metaboliten der Myxobakterien. Des Weiteren erwies sich diese Verbindung als effizienter und spezifischer Hemmstoff für die mitochondriale F-ATPase, wodurch sie sich von den strukturverwandten Naturstoffen Apicularen A (**4**) und Salicylhalamid A (**6**) unterscheidet, die selektiv die V-ATPase inhibieren.^[23]



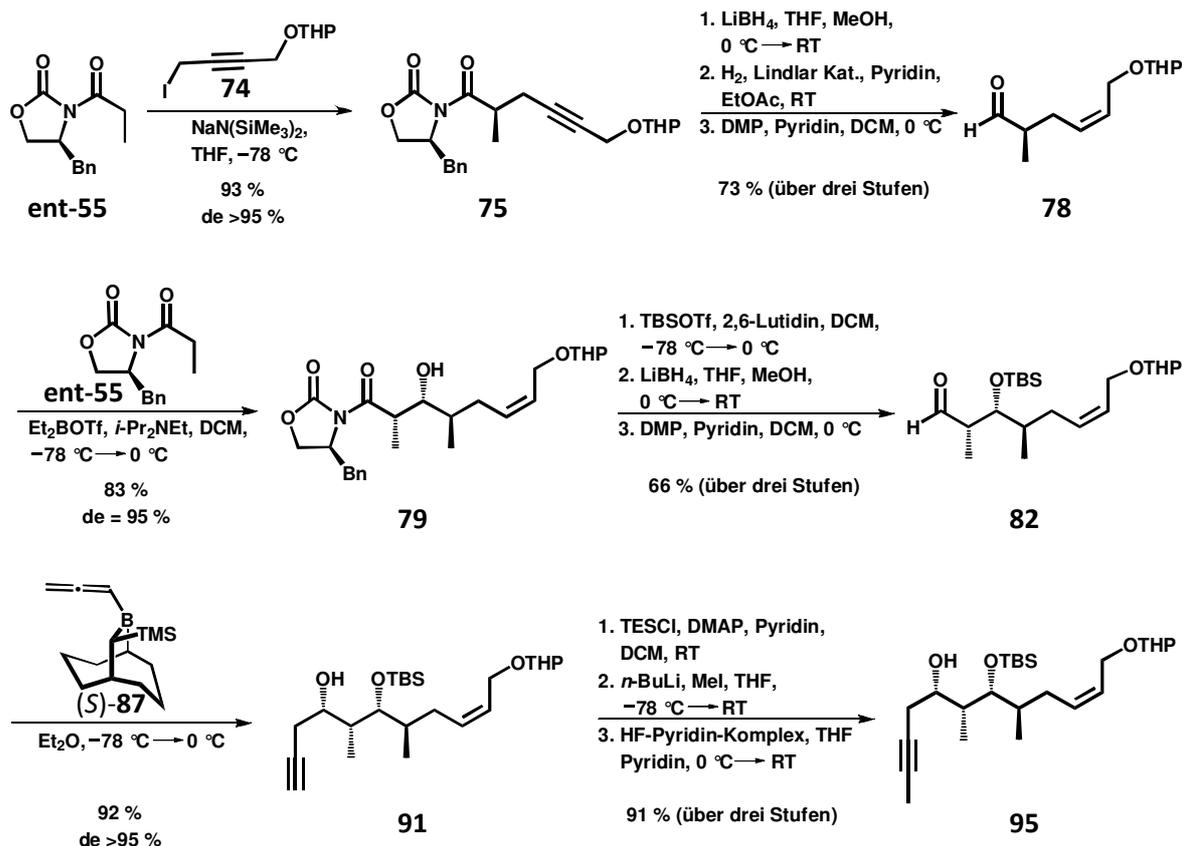
Schema 42. Retrosynthese zur Darstellung von Cruentaren A (**10**).

Der gewählte Syntheseansatz von Cruentaren A (**10**) bestand darin, die Amidfunktion der Seitenkette durch eine Peptidkupplungsreaktion einzuführen (Schema 42). Der 12-gliedrige Makrozyklus mit seiner *Z*-konfigurierten Doppelbindung sollte durch Veresterung der Säure **66** mit dem Polyketidteil **95** und anschließender Ringschlussalkinmetathese/Lindlar Reduktions-Sequenz dargestellt werden. Für den Zugang zu Alkin **66** wiederum war die Acylierung des Salicylsäureesters **52**^[52] mit Weinrebamid **58**^[53] vorgesehen. Beide Verbindungen waren literaturbekannt und in wenigen Stufen herzustellen.



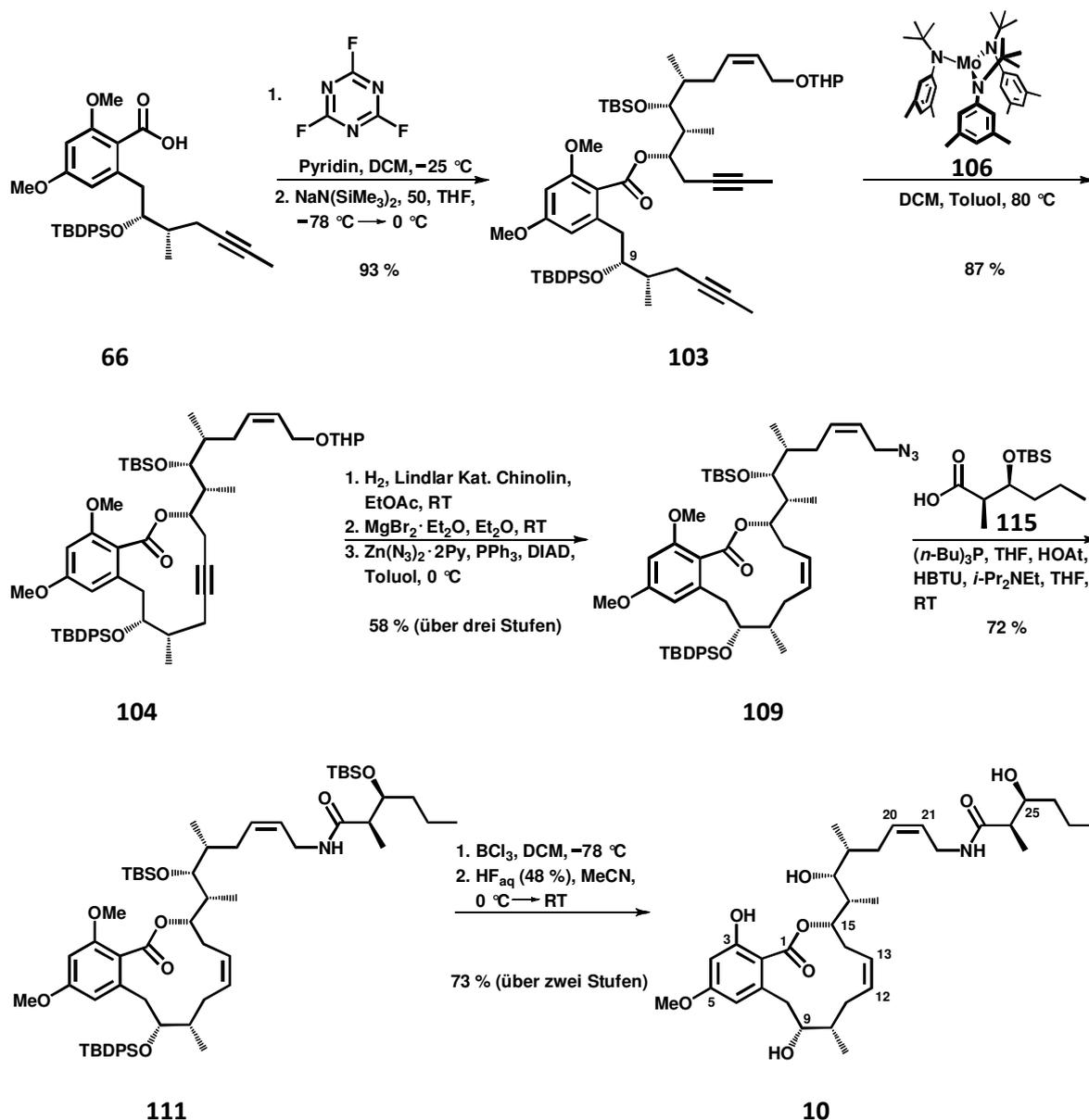
Schema 43. Darstellung des Arylsäurefragments **66**.

Die Totalsynthese von Cruentaren A (**10**) begann mit der C-Acylierung des Methylsalicylsäureesters **52** mit Weinrebamid **58** (Schema 43). Die von Corey *et al.*^[57] entwickelte CBS-Methode zur asymmetrischen Reduktion von Ketonen wurde eingesetzt, um **59** in den entsprechenden sekundären Alkohol **60** umzuwandeln. Nach Schützen der freien Hydroxyfunktion als *tert*-Butyldiphenylether lieferte die abschließende selektive Abspaltung der Trimethylsilylethylgruppe mit TASF^[65] das Benzoesäurederivat **66** und somit den ersten Reaktionspartner für die geplante Veresterung.



Schema 44. Synthese des Polyketidfragments **95**.

Die Darstellung des Polyketidteils **95** wurde durch eine asymmetrische Evans-Alkylierung^[54] eingeleitet, die Alkin **75** mit hervorragender Selektivität lieferte. Die Abspaltung des chiralen Auxiliars gelang am besten durch den Einsatz von Lithiumborhydrid. Eine anschließende Lindlar-Hydrierung und Dess-Martin-Oxidation ermöglichten es Aldehyd **78** mit der gewünschten Z-konfigurierten Doppelbindung zu isolieren. Die im Anschluss durchgeführte Evans-Aldolreaktion^[68] ergab in sehr effizienter Weise das *syn*-Produkt **79**, dessen Hydroxyfunktion in einen TBS-Ether überführt wurde. Das Evans-Auxiliar wurde erneut mit Hilfe von Lithiumborhydrid abgespalten und der dabei entstandene primäre Alkohol mit Dess-Martin Periodinan in Aldehyd **82** überführt. Das noch verbleibende stereogene Zentrum wurde mittels des von Soderquist *et al.*^[72] entwickelten Allenylboran (*S*)-**87** generiert. Der gewünschte homopropargylische Alkohol **91** konnte so in guter Ausbeute und mit exzellenter Diastereomerenkontrolle erhalten werden. Abschließend erlaubte die temporäre Umwandlung des Alkohols **91** in den entsprechenden Triethylsilylether die Methylierung der terminalen Dreifachbindung. Die selektive Abspaltung der TES-Gruppe gelang mit HF-Pyridin in Pyridin und setzte Homopropargylalkohol **95** als den zweiten Reaktionspartner für die anstehende Veresterung frei.



Schema 45. Abschluss der Totalsynthese von Cruenraren A (**10**).

Die Veresterung zwischen Säure **66** und Alkohol **95** schlug zunächst sowohl bei allen getesteten Standardmethoden als auch mit einer Reihe von Peptidkupplungsreagenzien fehl. Aber auch ausgefallener Strategien wie zum Beispiel die Aktivierung der Säure als Imidazolid, Säurethiophenylester oder *tert*-Butylthioester brachten nicht den erhofften Erfolg. Einzig durch Umwandlung der Benzoesäure **66** in das entsprechende Säurefluorid mittels Cyanurfluorid war es möglich, Ester **103** in sehr guten Ausbeuten selbst im Multigrammmaßstab zu erhalten (Schema 45).^[88] Der mit Dichlormethan aktivierte Trisamido-Molybdän-Komplex **106** war anschließend in der Lage, daraus Zyκλοalkin **104** aufzubauen.^[91] Die Semireduktion der Dreifachbindung mit Hilfe des Lindlar-Katalysators generierte die gewünschte *Z*-konfigurierte Doppelbindung. Im weiteren Verlauf der

Synthese konnte durch eine Lewis-Säure-induzierten Acetalspaltung die THP-Gruppe entfernt werden,^[94] und der dabei entstandene allylische Alkohol wurde in Gegenwart des Zinkazid-Bispyridin-Komplexes unter Mitsunobu-Bedingungen in Allylazid **109** überführt.^[95] Die folgende Peptidkupplung wurde in einem Schritt durch Tri-*n*-butylphosphin und unter Verwendung der Uronium-Verbindung HBTU in Kombination mit HOAt durchgeführt.^[102] Der Einsatz von Bortrichlorid erlaubte die regioselektive Spaltung des Methylethers an C3, wobei gleichzeitig auch die TBS-Gruppe an C25 entfernt wurde.^[103] Die Abspaltung der restlichen Silylgruppen war zunächst unter Anwendung herkömmlicher Fluoridquellen wie TBAF, TASF oder HF-Pyridin-Komplex auf Grund der Stabilität des TBDPS-Ethers bzw. der Translaktonisierungstendenz der Hydroxyfunktion an C9 erfolglos. Erfreulicherweise konnte dieses Problem durch den Einsatz von wässriger Flusssäure ($pK_A = 3.14$) gelöst^[107] und somit die Totalsynthese von Cruentaren A (**10**) in 20 Stufen (längste lineare Sequenz) und einer Gesamtausbeute von 7 % abgeschlossen werden.

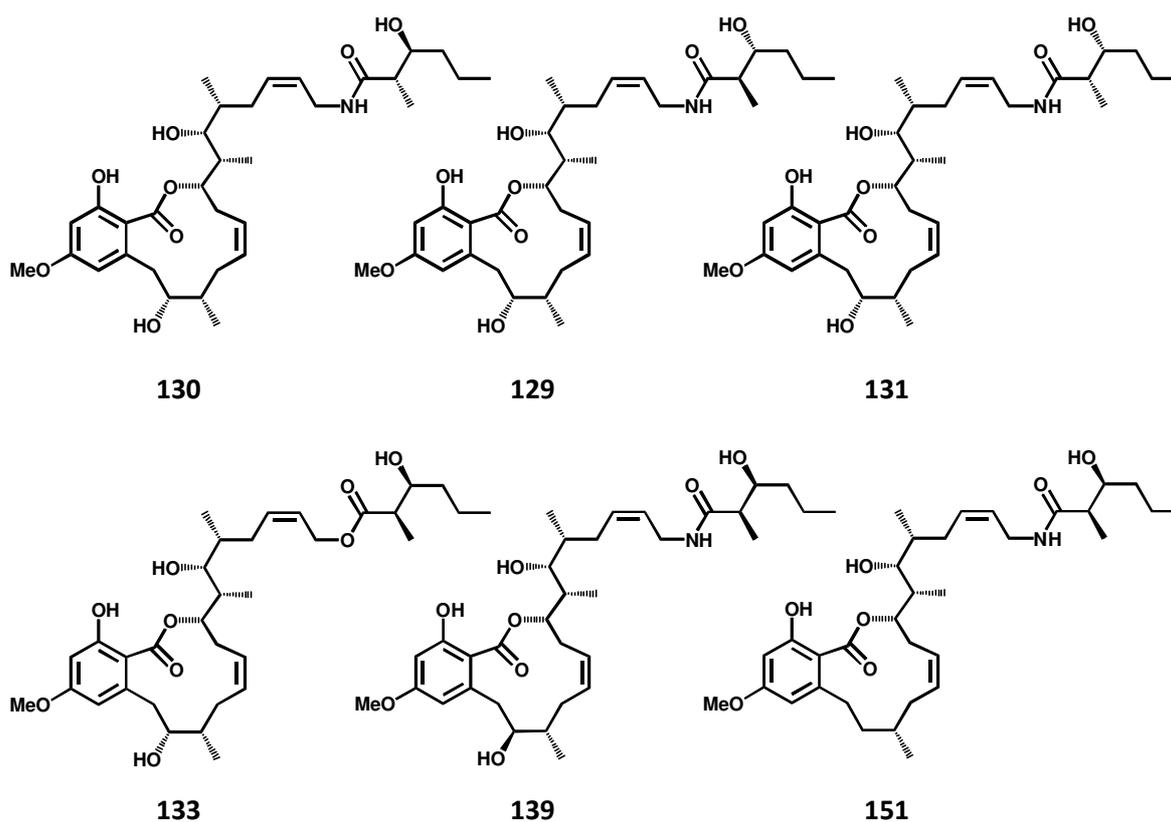


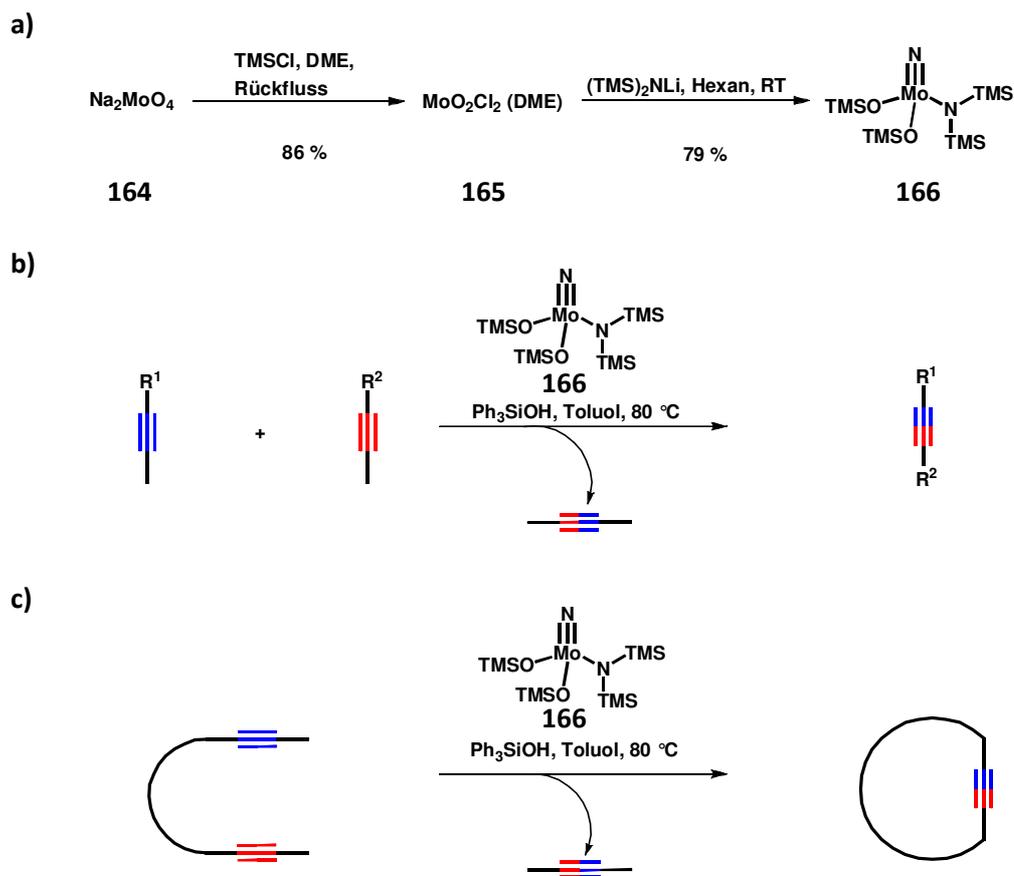
Abb. 16. Bibliothek an Cruentaren A Analoga.

Auf der Grundlage der vorgestellten Synthesesequenz wurde eine Bibliothek von Strukturanaloga erstellt (Abb. 16). Dabei wurde zum einen die Konfiguration der Stereozentren im Amidteil der Seitenkette der Verbindungen **129–131** systematisch modifiziert. Des Weiteren zeichnet sich das Derivat **133** durch die formale Substitution der Amidgruppe durch eine Esterfunktion aus. Das C9-Epimer **139** stammt aus der nicht zu 100 % selektiven CBS-Reduktion von Keton **59**. Überlegungen, dass mit dem Weglassen der C9-Hydroxyfunktion einige der beschriebenen Schwierigkeiten bei der Synthese von Cruentaren A (**10**) umgangen werden können, waren der Ausgangspunkt zur Synthese von C9-Dehydroxy-Derivat **151**.

Die entsprechenden biologischen Tests mit den hier angegebenen Verbindungen sind noch im Gange und sollen weitere Einblicke in die Struktur-Wirkungs-Beziehungen des Naturstoffs geben.

4.2. Entwicklung neuer Katalysatoren für die Alkinmetathese

Im zweiten Teil dieser Arbeit wird ein alternatives *in situ* Katalysatorsystem für die Alkinmetathese mit dem Molybdän-Nitrido-Komplex **166** und Triphenylsilanol (**186**) beschrieben. Dabei zeichnet sich die Molybdänverbindung **166** durch eine leichte Zugänglichkeit mittels einer zweistufigen Synthese ausgehend von kommerziell erhältlichem und kostengünstigem Natriummolybdat (**164**) und Trimethylsilylchlorid aus (Schema 46a). Ihre Isolierung durch Destillation ist ebenso problemlos wie die leichte Handhabung^[150] und ist somit im Vergleich zum höchst luft- und feuchtigkeitsempfindlichen Cummins' Komplex **106** deutlich praktikabler. Das beschriebene Katalysatorsystem zeigte eine beachtliche Aktivität sowohl bei der Alkinmetathese als auch bei der Ringschlussalkinmetathese (Schema 46b und c). Das an den Tag gelegte Potential ist dabei mit dem der bis zum heutigen Zeitpunkt besten, bekannten Katalysatoren vorbehaltlos zu vergleichen.



Schema 46. a) Synthese des Nitrido-Molybdän-Komplexes **166**; b) Alkinkreuzmetathese; c) Ringschlussalkinmetathese.

Diese eben genannten Eigenschaften werden besonders an der Substratbreite des **166**/HOSiPh₃-Systems deutlich. Hierfür wurden vor allem Verbindungen ausgewählt, die sich in der Vergangenheit als problematisch für andere Metathesekatalysatoren herausgestellt hatten. Anisol-, Thioanisol- und Thiophensubstrate konnten genauso umgesetzt werden wie propagylische Silylether. Des Weiteren gelang, wie in Abb. 17 gezeigt, auch die Kreuzmetathese eines Alkins mit einer Phthalimideinheit in guten Ausbeuten. Die Leistungsfähigkeit des neuen Katalysatorsystems zeigte sich auch bei der Ringschlussalkinmetathese. Es konnten 12-, 14- und 18-gliedrige Zyklen aufgebaut werden, welche zum Teil eine erhöhte Ringspannung aufwiesen oder aber funktionelle Gruppen, wie zum Beispiel eine Nitrofunktion, trugen.

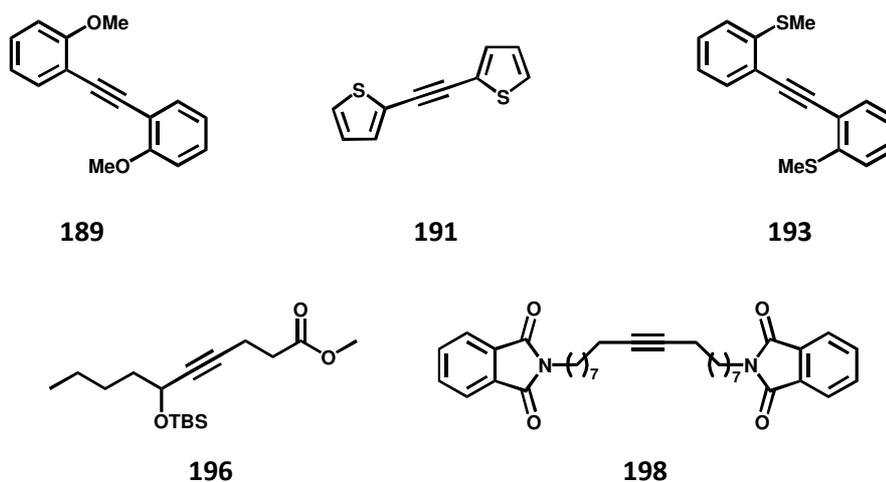


Abb. 17. Alkinkreuzmetathese mit Nitrido-Molybdän-Komplex **166**.

In einem weiteren Schritt wurde das Molybdän-Nitrido-System auch bei Anwendungen in der Naturstoffsynthese an hochfunktionalisierten und anspruchsvollen Substraten erfolgreich getestet. Es konnten die Zyklen der Vorläufer für Homoepilachnen^[93b] und des im ersten Teil dieser Dissertation beschriebenen Cruentaren A (**10**) zugänglich gemacht werden. Zusätzlich war es möglich, den Makrozyklus in der Synthese von Epothilon A und C zu schließen.^[91] Schließlich gelang auch der Einsatz von Molybdän-Nitrido-Komplex **166** bei der Darstellung eines Derivats des hochpotenten Latrunculins B.^[157]

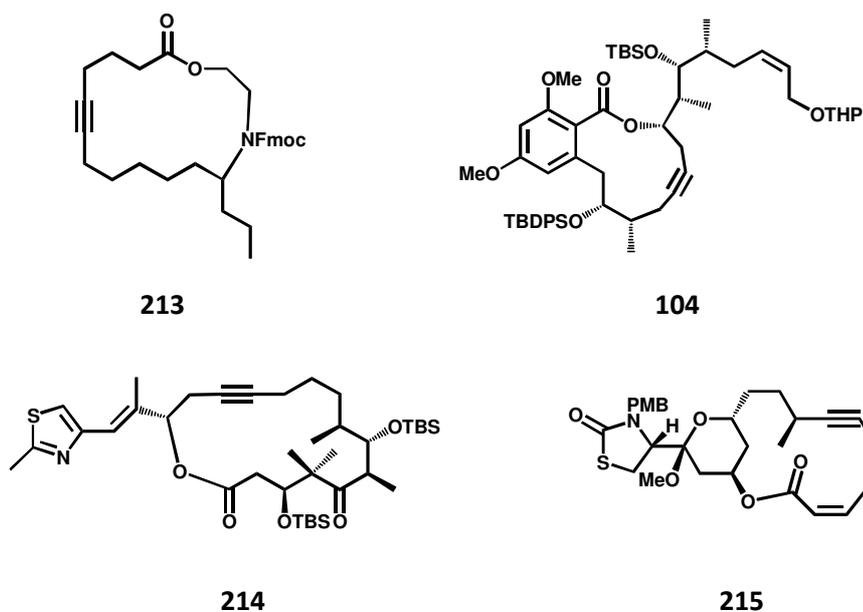


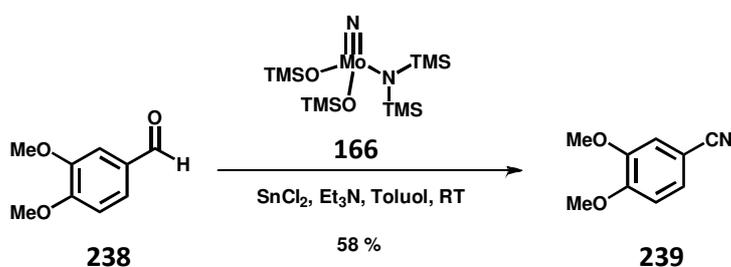
Abb. 18. Anwendungen des neuen Katalysatorsystems in der Naturstoffsynthese.

Ein Überblick über die tolerierten funktionellen Gruppen im Vergleich zu den etablierten Alkinmetathesekatalysatoren von Schrock *et al.*^[89] und Fürstner *et al.*^[91] ist in Tabelle 14 gegeben. Dabei wird deutlich, dass hinsichtlich der Kompatibilität verschiedener Funktionalitäten, das hier vorgestellte **166**/HOSiPh₃-System sich gegenüber den bekannten Katalysatoren als ebenbürtig erweist.

Tabelle 14. Kompatibilität funktioneller Gruppen.

Funktionelle Gruppe	Schrock's Alkylidin Komplex 105	Fürstner's 106 /CH ₂ Cl ₂ -System	Molybdän-Nitrido- Komplex 166 /HOSiPh ₃
Acetal	+	+	+
Aldehyd		+	—
Alken	+	+	+
Sekundäres Amid	+	—	—
Carbamat			+
Ester	+	+	+
Ether	+	+	+
Keton	+	+	+
Nitril		+	+
Nitro-Gruppe		+	+
N-Phthalimid			+
Silylether	+	+	+
Thiazol		+	+
Thiazolidinon		+	+
Thioether	—	+	+
Thiophen		+	+

Ein Augenmerk sollte dabei auf die Aldehydfunktion gelegt werden, welche mittels des Molybdän-Nitrido-Komplexes **166** in eine Nitrilgruppe überführt wurde. Aus diesem Grund wurden weitere Untersuchungen angestrengt, um die Eignung der Molybdänverbindung **166** als Reagenz in der Nitrilsynthese zu evaluieren (Schema 47). Erste ermutigende Resultate konnten bereits erhalten werden und weitere Studien, bei welchen die Base, die Lewis-Säure, das Lösungsmittel bzw. die Temperatur modifiziert werden, sind noch im Gange.



Schema 47. Nitrilsynthese mittels Molybdän-Nitrido-Komplex **166**.

5. Experimenteller Teil

5.1. Allgemeine Hinweise

Alle als feuchtigkeits- und oxidationsempfindlich eingestuften Reaktionen wurden in sorgfältig ausgeheizten Glasgeräten unter Argonatmosphäre durchgeführt. Die verwendeten organischen Lösungsmittel und Basen wurden über den angegebenen Reagenzien getrocknet, destilliert und unter Argonatmosphäre gelagert: Toluol, Benzol, Dimethoxyethan, Hexan (Na/K-Legierung); Acetonitril, Dichlormethan, Diisopropylamin, Diisopropylethylamin, Chloroform, Dimethylsulfoxid, Triethylamin, Pyridin (CaH₂); Tetrahydrofuran, Diethylether (Mg-Anthracen); *N,N'*-Dimethylacetamid, *N,N'*-Dimethylformamid (Dibutylzinndilaurat, Desmodur®); Ethanol, Methanol (Mg). Die Bestimmung der angegebenen *R_f*-Werte erfolgte mittels qualitativer Dünnschichtchromatographie, wobei Fertigfolien (Polygram® SIL G/UV₂₅₄ der Fa. *Macherey-Nagel*) als feste Phase verwendet wurden. Für die säulenchromatographischen Trennungen unter geringem Druck wurde Kieselgel (*Merck*, Typ 9385, 230–400 mesh, 60 Å Porendurchmesser) als stationäre Phase verwendet.

5.2. Charakterisierungsmethoden

NMR-Spektroskopie

Die NMR-Spektren wurden an FT-Geräten der Fa. *Bruker* im angegebenen Lösungsmittel aufgenommen: *DPX 300* und *AMX 300* (¹H: 300.1 MHz, ¹³C: 75.5 MHz), *AV 400* (¹H: 400.1 MHz, ¹³C: 100.6 MHz, ¹¹B: 128.3 MHz) und *DMX 600* (¹H: 600.2 MHz, ¹³C: 150.9 MHz). Die chemischen Verschiebungen (δ) sind in ppm relativ zu Tetramethylsilan (¹H, ¹³C) als internen Standard bzw. BF₃·Et₂O (¹¹B) als externen Standard, die Kopplungskonstanten (*J*) in Herz (Hz) angegeben. Die entsprechenden Lösungsmittelsignale wurden als Referenz verwendet (CDCl₃: $\delta_{\text{H}} \equiv 7.26$ ppm, $\delta_{\text{C}} \equiv 77.0$ ppm; CD₂Cl₂: $\delta_{\text{H}} \equiv 5.32$ ppm, $\delta_{\text{C}} \equiv 53.8$ ppm; [D₆]Aceton: $\delta_{\text{H}} \equiv 2.05$ ppm, $\delta_{\text{C}} \equiv 29.8$ ppm; [D₆]Benzol: $\delta_{\text{H}} \equiv 7.16$ ppm, $\delta_{\text{C}} \equiv 128.0$ ppm; [D₈]Toluol: $\delta_{\text{H}} \equiv 2.09$ ppm, $\delta_{\text{C}} \equiv 20.7$ ppm; [D₇]Dimethylformamid: $\delta_{\text{H}} \equiv 8.03$ ppm, $\delta_{\text{C}} \equiv 29.8$ ppm). Die Signalmultiplizitäten sind durch die folgenden Abkürzungen beschrieben: s: Singulett; d: Dublett; t: Triplett; q: Quartett; pent: Quintett; sext: Sextett; sept: Septett; m: Multipllett; br: breit. Sofern eine Zuordnung der Signale angegeben ist, ist diese eindeutig und die hierfür willkürlich gewählte Nummerierung ist in der Abbildung angegeben. Die Zuordnung gelang mit Hilfe

von 1D- und 2D-Experimenten unter Verwendung der vorhandenen *Bruker* Pulssequenzen: DEPT, COSY, HSQC und HMBC.

Infrarotspektroskopie

Infrarotspektren wurden in Transmission mittels ATR (attenuated total reflection) an einem *Spectrum One (Perkin-Elmer)* Spektrometer gemessen. Charakteristische Absorptionsbanden sind in Wellenzahlen $\tilde{\nu}$ (cm^{-1}) angegeben.

Massenspektrometrie

Die Aufnahme der EI-Massenspektren erfolgte an einem *MAT 8200 (70 eV) (Finnigan)* oder *MAT 8400 (70 eV) Spektrometer (Finnigan)*. Für ESI-Messungen wurde ein *ESQ3000 (Bruker)* Spektrometer verwendet. Hochauflösende Massenbestimmungen wurden an einem *MAT 95 (Finnigan)* (EI) bzw. *APEX III FT-ICR-MS (7 T Magnet) (Bruker)* (ESI) Gerät durchgeführt. Alle Angaben beziehen sich auf atomare Masseneinheiten pro Elementarladung (m/z). Für GC/MS-Kopplungen kam ein *Agilent 6890* Gerät mit *Agilent 5973 Network* Massendetektor zum Einsatz.

Analytische Gaschromatographie

Zur quantitativen Bestimmung von Reaktionsgemischen und zur Reaktionskontrolle wurden ein *HP 5890* bzw. *HP 6890 (Hewlett-Packard)*-Gerät verwendet. Sind GC-Ausbeuten angegeben, so erfolgte die quantitative Auswertung mittels Integration über die Substanzpeaks ohne Berücksichtigung der entsprechenden Responsefaktoren. Die Bestimmung der Enantiomerenreinheit wurde an einem *HP 6890 (Hewlett-Packard)* (GC) durchgeführt.

Polarimetrie

Drehwerte wurden an einem *Digital Polarimeter 343 plus (Perkin-Elmer)* in einer 10 cm Küvette bei einer Wellenlänge von $\lambda = 589$ nm und einer Temperatur von 20 °C gemessen und sind als spezifische Drehwerte $[\alpha]_D^{20}$ angegeben.

Schmelzpunktbestimmungen

Schmelzpunkte von Feststoffen wurden in offenen Kapillaren mit einem *B-540* Schmelzpunktapparat (*Büchi*) gemessen und sind korrigiert.

Elementaranalyse

Die Elementaranalysen wurden vom *Mikroanalytischen Labor H. Kolbe*, Mülheim an der Ruhr, durchgeführt.

Analytische und Präparative HPLC

Achirale HPLC-Analysen wurden an einem HP 1090M Gerät (*Hewlett-Packard*) durchgeführt. Zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses wurde ein LC-10A (*Shimadzu*) Gerät verwendet. Zur Auswertung der Ergebnisse wurde die LC-Solution-Software (*Shimadzu*) verwendet. Für präparative Trennungen kam ein LC-8A (*Shimadzu*) Gerät zum Einsatz.

Kristallstrukturanalyse

Die Kristallstrukturen wurden auf einem *X8 Proteum* Diffraktometer (*Bruker AXS*) gemessen. Die Parameter der Elementarzelle wurden mit DENZO und Scalepack bestimmt. Zum Lösen der Strukturen wurde SHELXS-97 verwendet und mit SHELXL-97 wurden sie verfeinert. Die graphische Darstellung erfolgte mit dem Computerprogramm MERCURY.

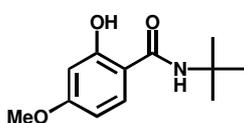
5.3. Arbeitskreisintern hergestellte Verbindungen

Die folgenden Verbindungen wurden innerhalb des Arbeitskreises von den angegebenen Personen hergestellt:

Tris(*N*-(*tert*-butyl)(3,5-dimethylphenyl)amido)molybdän(III)-Komplex (**106**), Amphidinolid V-Vorstufe **214** (alle hergestellt von S. Flügge); 2-(Prop-1-ynyl)anisol (**188**), 2-(Prop-1-ynyl)thiophen (**190**), 2-(Prop-1-ynyl)thioanisol (**192**), Oct-4-indisäuredimethylester (**194**), Oct-4-*tert*-butyldimethylsilyloxy-2-in (**195**), 2-(Prop-1-ynyl)pyridin (**199**), 1-Phenylhex-4-in-3-ol (**200**), 2-(Prop-1-ynyl)benzoesäuremethylester (**201**), Adipinsäuredipent-3-inylester (**202**), *N*-(Hex-4-ynyl)-*N*-methyltridec-11-insäureamid (**215**), Adipinsäuredibut-2-inylester (**216**) (alle hergestellt von Dr. E. K. Heilmann); Phthalsäuredipent-3-inylester (**197**), Homoepilachnen-Vorstufe **210** (alle hergestellt von Dr. A. Rumbo); Epothilon A und C Vorstufe **211** (hergestellt von Dr. C. Mathes); Latrunculin B Derivat Vorstufe **212** (hergestellt von Dr. D. De Souza); 4-Nitrophthalsäurebistridec-11-inester (**206**), (hergestellt von F. Gadini Finelli).

5.4. Totalsynthese von Cruentaren A

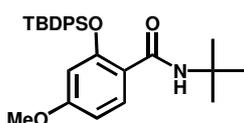
N-*tert*-Butyl-2-hydroxy-4-methoxy-benzoessäureamid (**14**)



Zu einer Lösung von *tert*-Butylamin (2.17 g, 29.7 mmol) und der Salicylsäure **12** (5 g, 29.7 mmol) in DMF (40 mL) werden nacheinander *N*-Methylmorpholin (9.8 mL, 89.2 mmol) und HOBt (4.19 g, 31 mmol) gegeben und das Gemisch auf 0 °C gekühlt. Nach Zugabe von EDCI·HCl (11.5 g, 60 mmol) wird die Reaktionsmischung 1 h bei 0 °C und 4 d bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Wasser und EtOAc verdünnt, die wässrige Phase abgetrennt und mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaHCO_{3aq}-Lösung und ges. NaCl_{aq}-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Flash-Chromatographie (Hexan/EtOAc, 4:1) des Rückstands liefert Benzamid **14** (5.01 g, 76 %) als gelblichen, kristallinen Feststoff.

DC: R_f = 0.63 (Hexan/EtOAc, 7:3); Schmelzpunkt: 109–110 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 12.84 (s, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.43 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.35 (dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 5.93 (br s, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.46 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 169.7 (C), 164.0 (C), 163.9 (C), 126.4 (CH), 108.0 (C), 106.6 (CH), 101.6 (CH), 55.3 (CH₃), 51.9 (C), 28.9 (3xCH₃); IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3360, 2959, 2926, 2688, 2595, 1610, 1565, 1520, 1442, 1427, 1390, 1360, 1335, 1311, 1261, 1206, 1099, 1034, 967, 838, 763 cm⁻¹; MS (EI) *m/z* (%): 223 [M⁺] (33), 167 (34), 151 (48), 150 (100), 122 (10), 108 (4); HRMS (ESI⁺): *m/z*: ber. für C₁₂H₁₇NO₃ + Na: 246.1101; gef.: 246.1101.

N-*tert*-Butyl-2-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-4-methoxybenzoessäureamid (**17**)

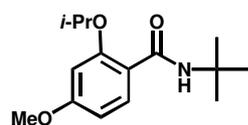


Zu einer Lösung von Phenol **14** (100 mg, 0.45 mmol) in DCM (5 mL) wird eine Lösung von Et₃N (81 μL, 0.58 mmol) und TBDPSCI (152 μL, 0.58 mmol) in DCM (1 mL) bei 0 °C mit Hilfe einer Spritzpumpe über 30 min zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 48 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 1 %igen HCl_{aq}-Lösung mehrmals gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Flash-Chromatographie (Toluol/EtOAc, 20:1) liefert das TBDPS-geschützte Phenol **17** (202 mg, 98 %) als farbloses Öl.

DC: R_f = 0.37 (Toluol/EtOAc, 20:1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.76–7.72 (m, 4H), 7.46–7.38 (m, 6H), 7.30 (br s, 1H), 6.46 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.01 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.15 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 164.5 (C), 162.6 (C), 156.1 (C), 135.5 (4xCH), 133.5 (C), 133.4 (C), 133.0 (CH), 129.6 (2xCH), 127.6 (4xCH), 116.7 (C), 105.3 (CH), 100.8 (CH), 55.3 (CH₃), 50.5 (C), 28.9 (3xCH₃), 26.5 (3xCH₃),

19.2 (C); IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3360, 3008, 2959, 2927, 2870, 2692, 2596, 1610, 1565, 1520, 1454, 1427, 1389, 1360, 1334, 1311, 1261, 1206, 1099, 1034, 967, 838, 763 cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%): 405 (16), 404 (52), 349 (26), 348 (100), 270 (9); HRMS (ESI+): m/z : ber. für $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{NO}_3\text{Si} + \text{Na}$: 484.2278; gef.: 484.2278.

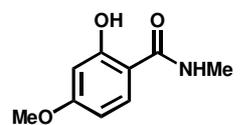
***N*-tert-Butyl-2-isopropoxy-4-methoxybenzoesäureamid (18)**



Eine Suspension von Phenol **14** (1 g, 4.5 mmol), Isopropylbromid (520 μL , 5.51 mmol) und K_2CO_3 (2.17 g, 15.4 mmol) in DMF (10 mL) wird 3.5 h bei 100 °C gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Wasser (70 mL) gestoppt, die wässrige Phase abgetrennt und mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit einer 2 M NaOH_{aq} -Lösung und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Toluol/EtOAc, 20:1) des Rückstands liefert Isopropylether **18** (1.13 g, 95 %) als gelblichen Feststoff.

DC: R_f = 0.31 (Toluol/EtOAc, 20:1); Schmelzpunkt: 60–62 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8.14 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.04 (br s, 1H), 6.57 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.67 (sept, J = 6.1 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.42 (d, J = 6.1 Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 164.2 (C), 162.8 (C), 156.7 (C), 133.5 (CH), 116.7 (C), 105.3 (CH), 100.8 (CH), 72.0 (CH), 55.4 (CH_3), 50.9 (C), 29.0 ($3\times\text{CH}_3$), 22.2 ($2\times\text{CH}_3$); IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3387, 2971, 2927, 1653, 1601, 1540, 1496, 1446, 1436, 1389, 1358, 1314, 1291, 1256, 1228, 1193, 1137, 1107, 1089, 1027, 983, 830, 820, 769 cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%): 265 [M^+] (18), 250 (11), 193 (30), 167 (49), 151 (100), 150 (94), 122 (9), 57 (10), 41 (11); HRMS (ESI+): m/z : ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_3 + \text{Na}$: 288.1570; gef.: 288.1567.

2-Hydroxy-4-methoxy-*N*-methylbenzoesäureamid (13)

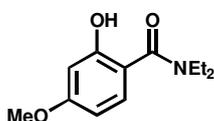


Zu einer Lösung von $\text{H}_2\text{NMe}\cdot\text{HCl}$ (800 mg, 11.9 mmol) und der Salicylsäure **12** (2 g, 11.9 mmol) in DMF (16 mL) werden nacheinander *N*-Methylmorpholin (3.8 mL, 35.7 mmol) und HOBT (1.68 g, 12.4 mmol) gegeben und das Gemisch auf 0 °C gekühlt. Nach Zugabe von $\text{EDCl}\cdot\text{HCl}$ (4.2 g, 21.8 mmol) wird die Reaktionsmischung 1 h bei 0 °C und 14 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Wasser und EtOAc verdünnt, die wässrige Phase abgetrennt und mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. $\text{NaHCO}_{3\text{aq}}$ -Lösung und ges. NaCl_{aq} -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Flash-Chromatographie (Toluol/EtOAc, 20:1) des Rückstands liefert Benzamid **13** (1.95 g, 91 %) als weißen kristallinen Feststoff.

DC: $R_f = 0.14$ (Toluol/EtOAc, 20:1); Schmelzpunkt: 136–137 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.70$ (s, 1H), 7.25 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.38 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1H), 6.18 (br s, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.99 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 170.5$ (C), 164.2 (C), 163.7 (C), 126.4 (CH), 107.2 (C), 106.9 (CH), 101.6 (CH), 55.4 (CH_3), 26.3 (CH_3); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3406, 2965, 2942, 2915, 1639, 1593, 1557, 1505, 1468, 1443, 1406, 1362, 1339, 1262, 1196, 1164, 1111, 1028, 957, 883, 821, 805, 754$ cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%): 181 [M^+] (83), 151 (100), 150 (50), 122 (23), 108 (11), 107 (11), 95 (8); HRMS (ESI $^-$): m/z : ber. für $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_3 - \text{H}$: 180.0666; gef.: 180.0664.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[162]

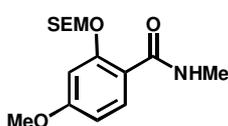
***N*-Diethyl-2-hydroxy-4-methoxy-benzoessäureamid (15)**



Zu einer Lösung von Diethylamin (218 mg, 2.97 mmol) und der Salicylsäure **12** (500 mg, 2.97 mmol) in DMF (4 mL) werden nacheinander *N*-Methylmorpholin (1.0 mL, 8.9 mmol) und HOBt (0.42 g, 0.31 mmol) gegeben und das Gemisch auf 0 °C gekühlt. Nach Zugabe von EDCI·HCl (1.1 g, 5.4 mmol) wird die Reaktionsmischung 1 h bei 0 °C und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Wasser und EtOAc verdünnt, die wässrige Phase abgetrennt und mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. $\text{NaHCO}_{3\text{aq}}$ -Lösung und ges. NaCl_{aq} -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Flash-Chromatographie (Toluol/EtOAc, 15:1) des Rückstands liefert Benzamid **15** (319 mg, 48 %) als weißen Feststoff.

DC: $R_f = 0.15$ (Toluol/EtOAc, 20:1); Schmelzpunkt: 122–124 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.67$ (br s, 1H), 7.20 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.37 (dd, $J = 8.8, 2.6$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.50 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 171.8$ (C), 162.9 (C), 161.7 (C), 128.7 (CH), 110.1 (C), 105.5 (CH), 101.9 (CH), 55.3 (CH_3), 42.2 ($2 \times \text{CH}_2$), 13.3 ($2 \times \text{CH}_3$); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3095, 2987, 2973, 2960, 2938, 2840, 2735, 2595, 1591, 1484, 1459, 1427, 1382, 1361, 1289, 1233, 1219, 1187, 1165, 1129, 1096, 1030, 857, 799, 785, 760$ cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%): 223 [M^+] (34), 222 (20), 151 (100), 72 (48), 58 (12); HRMS (ESI $^+$): m/z : ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_3 + \text{Na}$: 246.1101; gef.: 246.1100.

4-Methoxy-*N*-methyl-2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methoxy)benzoessäureamid (16)

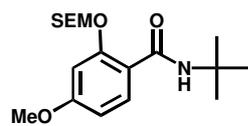


Zu einer Lösung des Amids **13** (500 mg, 2.76 mmol) in DCM (3 mL) werden bei 0 °C SEMCl (520 μL , 3.31 mmol) und *i*- Pr_2NEt (670 μL , 3.86 mmol) gegeben und das Gemisch 16 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von ges. $\text{NaHCO}_{3\text{aq}}$ -Lösung gestoppt, die

wässrige Phase abgetrennt und mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. $\text{NaHCO}_{3\text{aq}}$ -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Die Reinigung des Rückstands durch Flash-Chromatographie (Toluol/EtOAc, 15:1) liefert das SEM-geschützte Phenol **16** (767 mg, 89 %) als weißen Feststoff.

DC: $R_f = 0.15$ (Toluol/EtOAc, 20:1); Schmelzpunkt: 54–55 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.09$ (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.65 (br d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.56 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.73 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 2.93 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 0.91 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), -0.05 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 165.6$ (C), 162.8 (C), 156.5 (C), 133.2 (CH), 115.0 (C), 106.7 (CH), 101.1 (CH), 93.6 (CH_2), 67.0 (CH_2), 55.2 (CH_3), 26.3 (CH_3), 17.8 (CH_2), -1.6 ($3\times\text{CH}_3$); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3374, 2951, 2920, 2890, 2840, 1633, 1600, 1531, 1495, 1401, 1266, 1250, 1201, 1170, 1113, 1081, 1044, 982, 931, 917, 858, 832, 766$ cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%): 311 [M^+] (2), 239 (17), 238 (100), 223 (9), 151 (10), 73 (31); HRMS (ESI+): m/z : ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{Si} + \text{Na}$: 334.1445; gef.: 334.1449.

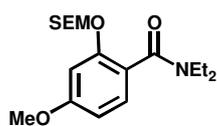
***N*-tert-Butyl-4-methoxy-2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methoxy)benzoesäureamid (19)**



Eine Lösung des Amids **14** (1g, 4.48 mmol) in DCM (15 mL) wird mit SEMCl (2.1 mL, 12.1 mmol) und *i*-Pr₂NEt (2.34 mL, 13.4 mmol) versetzt und das Gemisch bei Raumtemperatur 16 h gerührt. Die

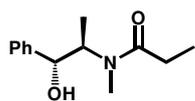
Reaktion wird durch Zugabe von ges. $\text{NaHCO}_{3\text{aq}}$ -Lösung gestoppt, die wässrige Phase abgetrennt und mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. $\text{NaHCO}_{3\text{aq}}$ -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Die Reinigung des Rückstands durch Flash-Chromatographie (Toluol/EtOAc, 15:1) ergibt das SEM-geschützte Phenol **19** (1.29 g, 81 %) als farbloses Öl.

DC: $R_f = 0.18$ (Toluol/EtOAc, 20:1); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.10$ (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.75 (br s, 1H), 6.63–6.59 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 1.43 (s, 9H), 0.96 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 0.01 (s, 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 163.9$ (C), 162.7 (C), 156.1 (C), 133.2 (CH), 116.2 (C), 106.7 (CH), 101.0 (CH), 93.4 (CH_2), 67.2 (CH_2), 55.4 (CH_3), 50.8 (C), 29.0 ($3\times\text{CH}_3$), 17.9 (CH_2), -1.5 ($3\times\text{CH}_3$); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3401, 2956, 2900, 1654, 1606, 1537, 1498, 1454, 1362, 1250, 1205, 1223, 1166, 1105, 1081, 1037, 978, 916, 857, 832, 763, 735$ cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%): 353 [M^+] (4), 281 (15), 280 (69), 225 (18), 224 (100), 223 (32), 180 (10), 151 (20), 73 (37); HRMS (ESI+): m/z : ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{NO}_4\text{Si} + \text{Na}$: 376.1914; gef.: 376.1915.

***N*-Diethyl-4-methoxy-2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methoxy)benzoesäureamid (20)**


Zu einer Lösung des Phenols **15** (200 mg, 0.90 mmol) in DCM (2 mL) werden SEMCl (0.43 mL, 2.41 mmol) und *i*-Pr₂NEt (0.47 mL, 2.68 mmol) gegeben und das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von ges. NaHCO_{3aq}-Lösung gestoppt, die wässrige Phase abgetrennt und mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mehrmals mit ges. NaHCO_{3aq}-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Die Reinigung des Rückstands mittels Flash-Chromatographie (Hexan/EtOAc, 4:1) liefert die Verbindung **20** (311 mg, 97 %) als farbloses Öl.

DC: R_f = 0.13 (Hexan/EtOAc, 4:1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.52 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.71 (br t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.52 (br s, 2H), 3.15 (br q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.01 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.92 (dd, *J* = 8.6, 8.0 Hz, 2H), -0.03 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 168.7 (C), 160.9 (C), 154.4 (C), 128.1 (CH), 120.3 (C), 106.6 (CH), 101.6 (CH), 93.3 (CH₂), 66.3 (CH₂), 55.3 (CH₃), 42.7 (CH₂), 38.7 (CH₂), 17.9 (CH₂), 14.0 (CH₃), 12.8 (CH₃), -1.5 (3xCH₃); IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2954, 2898, 1626, 1609, 1581, 1508, 1459, 1425, 1379, 1308, 1275, 1249, 1201, 1164, 1132, 1098, 1075, 1037, 992, 917, 857, 833, 732, 697 cm⁻¹; MS (EI) *m/z* (%): 353 [M⁺] (6), 295 (18), 294 (20), 281 (18), 280 (87), 278 (45), 224 (18), 223 (100), 151 (15), 86 (12), 73 (48), 72 (11); HRMS (ESI⁺): *m/z*: ber. für C₁₈H₃₁NO₄Si + Na: 376.1915; gef.: 376.1915.

(1*R*,2*R*)-*N*-(2-Hydroxy-1-methyl-2-phenylethyl)-*N*-methylpropionamid (22)


(1*R*,2*R*)-Pseudoephedrin (**21**) (10.5 g, 63.5 mmol), Et₃N (10.6 mL, 76.5 mmol) und DCM (125 mL) werden in einem 500 mL Kolben vorgelegt. Propionsäureanhydrid (8.7 mL, 68 mmol) wird bei Raumtemperatur in 1 mL Portionen zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 45 min bei Raumtemperatur gerührt und überschüssiges Anhydrid durch Zugabe von Wasser (20 mL) hydrolysiert. Die organische Phase wird abgetrennt und mit halbges. NaHCO_{3aq}-Lösung (2x20 mL) sowie 1 M HCl_{aq}-Lösung (2x20 mL) gewaschen. Die organische Fraktion wird über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt, wobei ein weißer Feststoff erhalten wird. Umkristallisation des Produkts aus heißem Toluol (20 mL) liefert Amid **22** (12.4 g, 88 %) als weißen kristallinen Feststoff.

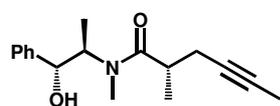
DC: R_f = 0.45 (Hexan/EtOAc, 1:9); Schmelzpunkt: 113–115 °C; [α]_D²⁰ = +124.3 (c = 1.1 in CHCl₃); ¹H NMR (Rotamerenverhältnis: ≈ 3:1, 400 MHz, C₆D₆)⁵: δ = 7.33 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H),

⁵ Es ist nur das Hauptrotamer aufgeführt.

7.19–7.06 (m, 3H), 4.88 (br s, 1H), 4.53 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.31–4.15 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.84–1.70 (m, 2H), 0.96 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.90 (d, $J = 7.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (Rotamerenverhältnis: $\approx 3:1$, 100 MHz, CDCl_3)⁵: $\delta = 175.2$ (C), 141.4 (C), 127.6 (CH), 127.3 (CH), 126.6 (CH), 125.9 (CH), 125.4 (CH), 75.6 (CH), 57.2 (CH), 31.6 (CH_3), 26.5 (CH_2), 13.4 (CH_3), 8.1 (CH_3); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3376, 2974, 2935, 2876, 1611, 1456, 1429, 1398, 1377, 1360, 1318, 1277, 1228, 1204, 1175, 1121, 1075, 1061, 1024, 978, 818, 760, 700\text{ cm}^{-1}$; MS (EI) m/z (%): 115 (15), 114 (41), 58 (100), 57 (9), 29 (10); HRMS (ESI+): m/z : ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_2 + \text{Na}$: 244.1308; gef.: 244.1308.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[31]

(S)-N-((1R,2R)-1-Hydroxy-1-phenylpropan-2-yl)-N,2-dimethylhex-4-inamid (**23**)

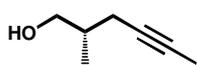


In einen Dreihalskolben wird zunächst Lithiumchlorid (12.5 g, 298 mmol) vorgelegt und unter Vakuum mit der Flamme getrocknet. Es werden Diisopropylamin (15.7 mL, 112 mmol) und THF (60 mL) zugegeben, die Suspension wird auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und mit *n*-BuLi (64.2 mL, 1.61 M in Hexan, 103 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 5 min auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt und anschließend erneut auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Das Amid **22** (11 g, 49.7 mmol) wird in einer möglichst kleinen Menge THF (150 mL) gelöst, die Lösung auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt und mittels einer doppelendigen Kanüle zur Suspension gegeben. Der Ansatz wird 1 h bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 15 min bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ und 5 min bei Raumtemperatur gerührt und schließlich erneut auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. 1-Brom-2-butin (9.91 g, 74.5 mmol) wird tropfenweise zugegeben und das Gemisch noch weitere 15 min bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Die Reaktion wird mittels Zugabe von ges. $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{aq}}$ -Lösung (350 mL) beendet und mit EtOAc (250 mL) verdünnt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Hexan/EtOAc, 3:2) des Rückstands liefert Verbindung **23** (11.7 g, 86 %) als leicht gelbliches Öl.

Zur Bestimmung des Diastereomerenüberschusses wird Amid **23** (26.2 mg, 96 μmol) in DCM (1 mL) gelöst, mit TMSCl (34 μL , 0.27 mmol) und NEt_3 (49 μL , 0.35 mmol) versetzt und das Gemisch 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird zweimal mit 1 M HCl_{aq} -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Diastereomerenüberschuss ($de = 90\%$) kann durch GC/MS-Analyse bestimmt werden (30 m HP-5 0.32/0.25df; G/506, FID, $T = 200/80\text{ }^\circ\text{C}$, 8/min 330, 10 min *iso*/350, 0.6 bar H_2 , Splitrate 50, $t_R = 17.84$ min (Diastereomer), $t_R = 18.06$ min (Hauptprodukt)).

DC: $R_f = 0.21$ (Hexan/EtOAc, 3:2); $[\alpha]_D^{20} = -69.2$ ($c = 1.38$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (Rotamerenverhältnis $\approx 4:1$, 400 MHz, CDCl_3)⁶: $\delta = 7.41\text{--}7.33$ (m, 5H), 4.62 (m, 1H), 4.46 (br s, 1H), 3.16–3.04 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.83 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.43–2.34 (m, 1H), 2.27–2.18 (m, 1H), 1.75 (t, $J = 2.6$ Hz, 3H), 1.15 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.11 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (Rotamerenverhältnis $\approx 4:1$, 100 MHz, CDCl_3)⁶: $\delta = 177.5$ (C), 142.3 (C), 128.3 (2xCH), 127.6 (CH), 126.4 (2xCH), 77.1 (C), 76.6 (C), 76.4 (CH), 58.2 (CH), 36.8 (CH), 31.6 (CH_3), 23.4 (CH_2), 16.9 (CH_3), 14.3 (CH_3), 3.4 (CH_3); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3390, 3062, 3028, 2974, 2934, 2919, 2876, 1614, 1451, 1408, 1372, 1242, 1102, 1077, 1044, 1027, 755, 700$ cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%): 167 (12), 166 (47), 81 (23), 79 (11), 58 (100); HRMS (ESI+): m/z : ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_2 + \text{Na}$: 296.1621; gef.: 296.1623.

(S)-2-Methyl-4-hexin-1-ol (**24**)

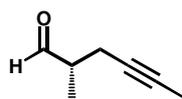


Eine Lösung von *n*-BuLi (57 mL, 91.3 mmol, 1.6 M in Hexan) wird zu einer Lösung von Diisopropylamin (13.8 mL, 98.3 mmol) in THF (100 mL) bei -78 °C gegeben. Die entstandene Mischung wird noch 10 min bei -78 °C gerührt, auf 0 °C erwärmt und 10 min bei dieser Temperatur gerührt. Boran-Ammonium-Komplex (3.22 g, 90 %, 93.6 mmol) wird daraufhin in einer Portion zugegeben (Entwicklung von H_2). Die erhaltene Suspension wird 15 min bei 0 °C gerührt, auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 15 min gerührt. Nach erneutem Abkühlen auf 0 °C wird das in THF (50 mL) gelöste Amid **23** (6.4 g, 23.4 mmol) über 5 min zu der Reaktionsmischung zugetropft. Der Ansatz wird auf Raumtemperatur erwärmt, 2.5 h bei dieser Temperatur gerührt und anschließend wieder auf 0 °C gekühlt. Der Hydridüberschuss wird vorsichtig mit 3 M HCl_{aq} -Lösung (240 mL) neutralisiert. Nach 30 min Rühren bei 0 °C und Erwärmen auf Raumtemperatur, wird die wässrige Phase abgetrennt und viermal mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit 3 M HCl_{aq} -Lösung (50 mL), 2 M NaOH_{aq} -Lösung (50 mL) und ges. NaCl_{aq} -Lösung (50 mL) gewaschen, um einen pH-Wert von 6–7 einzustellen, anschließend über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum bei Raumtemperatur eingeeengt. Der Rückstand wird mittels Flash-Chromatographie (Pentan/ Et_2O , 6:4) gereinigt und liefert Alkohol **24** als farbloses Öl (4.8 g, 91 %). Der Enantiomerenüberschuss ($ee = 91$ %) wird mittels GC durch den Vergleich mit dem Racemat bestimmt (30 m BGB-176/BGB-15 0.25/0.1df, FID, $T = 220/50$ 0.5 min 200/350, 0.6 bar H_2 , $t_R = 34.55$ min (Hauptprodukt), $t_R = 36.43$ min (Enantiomer)). DC: $R_f = 0.44$ (Pentan/ Et_2O , 3:2); $[\alpha]_D^{20} = -15.4$ ($c = 1.0$ in DCM); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): $\delta = 3.36\text{--}3.23$ (m, 2H), 2.23–2.04 (m, 2H), 1.70–1.60 (m, 1H), 1.53 (t, $J = 2.6$ Hz, 3H), 0.91

⁶ Es ist nur das Hauptrotamer aufgeführt.

(br s, 1H), 0.88 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6): $\delta = 77.8$ (C), 76.7 (C), 66.9 (CH₂), 35.8 (CH), 22.9 (CH₂), 16.3 (CH₃), 3.3 (CH₃); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3321, 2958, 2920, 1455, 1433, 1377, 1349, 1032, 986, 931$ cm⁻¹; MS (EI) m/z (%): 112 (3) [M^+], 97 (64), 94 (14), 93 (12), 83 (100), 81 (17), 79 (96), 77 (39), 69 (13), 67 (19), 58 (30), 57 (33), 55 (30), 53 (61), 51 (17), 43 (30), 41 (69), 39 (49), 31 (61), 29 (22), 27 (35); HRMS (CI(Fe)): m/z : ber. für $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O} + \text{H}$: 113.0966; gef.: 113.0965.

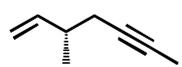
(S)-2-Methylhex-4-ynal (**25**)



Eine Lösung von DMSO (6.35 mL, 88 mmol) in DCM (50 mL) wird bei -78 °C zu einer Lösung aus Oxalylchlorid (5.58 mL, 63.1 mmol) in DCM (250 mL) gegeben und das Gemisch 30 min gerührt bevor eine Lösung von Alkohol **24** (4.7 g, 41.9 mmol) in DCM (100 mL) über 10 min zugetropft wird. Der Ansatz wird nach 1 h bei -78 °C mit Et_3N (23.7 mL, 168 mmol) versetzt, weitere 30 min gerührt und auf Raumtemperatur erwärmt. Es wird Wasser (100 mL) zugegeben, die wässrige Phase abgetrennt und mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel (bei 0 °C, 110 mbar) entfernt. Der Rückstand wird mittels Flash-Chromatographie (Pentan/ Et_2O , 20:1 \rightarrow 11:1) gereinigt und liefert Aldehyd **25** als farbloses Öl (4.21 g, 91 %).

DC: $R_f = 0.33$ (Pentan/ Et_2O , 20:1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.56$ (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 2.48–2.21 (m, 3H), 1.77 (t, $J = 2.5$ Hz, 3H), 0.98 (d, $J = 9.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6): $\delta = 202.2$ (C), 77.8 (C), 76.2 (C), 45.5 (CH), 20.4 (CH₂), 13.0 (CH₃), 3.3 (CH₃); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2970, 2921, 2724, 1724, 1686, 1638, 1455, 1395, 1374, 1336, 1047, 928, 874, 809$ cm⁻¹; MS (EI) m/z (%): 109 (9), 95 (100), 82 (12), 79 (19), 77 (12), 67 (44), 65 (12), 55 (12), 53 (59), 51 (16), 42 (14), 41 (51), 29 (11), 27 (28); HRMS (CI(Fe)): m/z : ber. für $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O} + \text{H}$: 111.0810; gef.: 111.0809.

(S)-3-Methylhept-1-en-5-in (**26**)

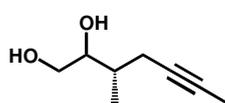


Frisch getrocknetes Methyltriphenylphosphoniumbromid (19.8 g, 55.8 mmol) wird bei 0 °C zu einer Suspension aus $\text{KO}t\text{-Bu}$ (6.26 g, 55.8 mmol) in Et_2O (70 mL) gegeben. Die Suspension wird auf Raumtemperatur erwärmt und 45 min gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf -40 °C gekühlt und eine Lösung des Aldehyds **25** (4.1 g, 37.2 mmol) in Et_2O (10 mL) hinzugefügt. Der Ansatz wird auf Raumtemperatur erwärmt und 1 h gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Wasser gestoppt, die wässrige Phase nach 5 min Rühren abgetrennt und mit Pentan extrahiert. Das Lösungsmittel wird entfernt (0 °C, 130 mbar) und das Produkt mittels fraktionierter Destillation (31 °C, $1 \cdot 10^{-1}$ mbar) als Lösung in Pentan erhalten. Pentanreste werden am

Rotationsverdampfer (0 °C, 130 mbar) entfernt und Verbindung **26** als farblose Flüssigkeit (2.91 g, 72 %) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = +6.8$ ($c = 1.04$ in DCM); Siedepunkt: 29–31 °C ($1 \cdot 10^{-1}$ mbar); ^1H NMR (400 MHz, C_6D_6): $\delta = 5.80$ (ddd, $J = 17.3, 10.4, 6.8$ Hz, 1H), 4.98 (dt, $J = 17.2, 1.5$ Hz, 1H), 4.94 (dt, $J = 10.4, 1.3$ Hz, 1H), 2.33–2.20 (m, 1H), 2.18–2.00 (m, 2H), 1.56 (t, $J = 2.5$ Hz, 3H), 1.04 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6): $\delta = 143.3$ (CH), 113.1 (CH_2), 77.6 (C), 76.8 (C), 37.4 (CH), 26.5 (CH_2), 19.2 (CH_3), 3.3 (CH_3); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3081, 2965, 2920, 2869, 1641, 1456, 1433, 1418, 1378, 994, 912$ cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%): 107 (5), 93 (100), 91 (28), 79 (12), 77 (26), 55 (72), 53 (25), 51 (10), 39 (24), 29 (22), 27 (22); HRMS (CI(Fe)): m/z : ber. für $\text{C}_8\text{H}_{12} + \text{NH}_4$: 126.1283; gef.: 126.1281.

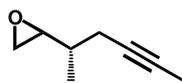
(3S)-3-Methylhept-5-in-1,2-diol (**27**)



(DHQ)₂AQN (40 mg, 0.047 mmol), $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ (4.55 g, 13.8 mmol), K_2CO_3 (1.92 g, 13.8 mmol) und OsO_4 (293 μL , 4 Gew.% in H_2O , 0.047 mmol) werden zu einer 1:1 (v/v) Mischung aus *t*-BuOH/ H_2O (46 mL) gegeben

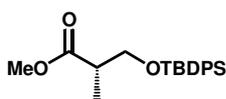
und das Gemisch bei Raumtemperatur für 15 min gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf 0 °C gekühlt und das Olefin **26** zugegeben. Nach 20 h Rühren bei 0 °C wird langsam Na_2SO_3 hinzugefügt und das Gemisch 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit DCM extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstands (Pentan/ Et_2O , 2:3 → 1:4) liefert Diol **27** in einem Diastereomerenverhältnis von 6:1 (NMR und GC/MS) als farbloses Öl (579 mg, 88 %).

DC: $R_f = 0.13$ (Pentan/ Et_2O , 2:3); ^1H NMR (zwei Diastereomere, 300 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.73$ – 3.47 (m, 3H), 3.34 (br s, 2H), 2.29–2.09 (m, 2H), 1.76 und 1.75 (t, $J = 2.5$ Hz, 3H), 1.74–1.65 (m, 1H), 0.96 und 0.95 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (zwei Diastereomere, 75 MHz, CDCl_3): $\delta = 77.2$ und 77.2 (C), 77.1 und 77.0 (C), 75.2 und 74.5 (CH), 64.9 und 64.6 (CH_2), 35.4 und 35.3 (CH), 23.0 und 22.3 (CH_2), 15.8 und 14.5 (CH_3), 3.4 (CH_3); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3336, 2962, 2920, 2880, 1455, 1434, 1379, 1337, 1103, 1051, 1008, 956, 869$ cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%): 124 (15), 111 (90), 109 (16), 95 (13), 93 (16), 91 (14), 81 (18), 80 (17), 79 (31), 77 (22), 67 (35), 57 (21), 55 (67), 53 (45), 43 (100), 41 (57), 39 (26), 31 (20), 29 (22); HRMS (CI(Fe)): m/z : ber. für $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O} + \text{H}$: 143.1072; gef.: 143.1073.

2-((S)-Hex-4-in-2-yl)oxiran (28)


Zu einer Lösung von Diol **27** (350 mg, 2.46 mmol) in Pyridin (3 mL) wird bei 0 °C Tosylchlorid (703 mg, 3.7 mmol) gegeben und das Gemisch für 4 h gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von MeOH gestoppt und mit Wasser versetzt, die wässrige Phase abgetrennt und mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in Methanol (10 mL) aufgenommen und der Ansatz nach Zugabe von K₂CO₃ (680 mg, 4.9 mmol) bei 0 °C für 4 h gerührt. Nach dem Zusatz von ges. NH₄Cl_{aq}-Lösung wird die wässrige Phase abgetrennt und mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird mittels Flash-Chromatographie (Pentan/Et₂O, 20:1) gereinigt und Epoxid **28** (210 mg, 69 %) als farbloses Öl erhalten.

DC: R_f = 0.50 (Pentan/Et₂O, 20:1); ¹H NMR (zwei Diastereomere, 400 MHz, CDCl₃): δ = 2.89–2.80 (m, 1H), 2.77 und 2.76 (q, J = 4.5 Hz, 1H), 2.61 und 2.54 (dd, J = 4.9, 2.7 Hz, 1H), 2.36–2.14 (m, 2H), 1.79 und 1.78 (t, J = 2.5 Hz, 3H), 1.35–1.21 (m, 1H), 1.09 und 1.04 (d, J = 6.7 Hz, 3H); ¹³C NMR (zwei Diastereomere, 100 MHz, CDCl₃): 76.7 (C), 76.4 (C), 56.1 und 55.6 (CH₃), 46.7 und 46.1 (CH₂), 35.9 und 35.7 (CH), 23.3 und 23.0 (CH₂), 15.3 und 15.1 (CH₃), 3.5 und 3.4 (CH₃); IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2960, 2918, 2851, 1728, 1457, 1433, 1376, 1259 cm⁻¹; MS (EI) m/z (%): 109 (18), 95 (20), 93 (28), 91 (32), 81 (17), 79 (73), 77 (50), 69 (18), 67 (21), 65 (15), 55 (20), 53 (43), 52 (19), 43 (17), 41 (100), 39 (44), 27 (19); HRMS (CI(FE)): m/z: ber. für C₈H₁₂O + H: 125.0966; gef.: 125.0965.

(S)-3-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)-2-methylpropansäuremethylester (30)


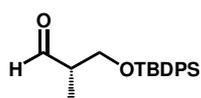
Zu einer Lösung von Alkohol **29** (500 mg, 4.23 mmol) in DCM (8 mL) werden Imidazol (306 mg, 4.5 mmol) und eine Lösung von TBDPSCI (1.24 g, 4.5 mmol) in DCM (2 mL) bei 0 °C gegeben. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur erwärmt und 2.5 h gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Wasser gestoppt, die wässrige Phase abgetrennt und mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl_{aq}-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels Flash-Chromatographie (Hexan/EtOAc, 19:1) gereinigt und TBDPS-Ether **30** (1.45 g, 96 %) als farbloses Öl isoliert.

DC: R_f = 0.31 (Hexan/EtOAc, 15:1); [α]_D²⁰ = +16.4 (c = 1.54 in CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.74–7.69 (m, 4H), 7.48–7.39 (m, 6H), 3.89 (ddd, J = 9.7, 6.9, 0.7 Hz, 1H), 3.79 (ddd, J = 9.7, 5.7, 0.7 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.77 (sext, J = 6.7 Hz, 1H), 1.21 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.09 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 175.2 (C), 135.5 (4xCH), 133.5 (C), 133.4

(C), 129.6 (2xCH), 127.6 (4xCH), 65.9 (CH₂), 51.4 (CH₃), 42.3 (CH), 26.7 (3xCH₃), 19.2 (C), 13.4 (CH₃); IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3071, 3048, 2952, 2932, 2858, 1739, 1472, 1462, 1428, 1389, 1361, 1198, 1175, 1105, 1026, 822, 737, 699 cm⁻¹; MS (EI) *m/z* (%): 300 (24), 299 (100), 214 (11), 213 (60), 183 (24), 153 (9), 105 (9); HRMS (CI (DE)): *m/z*: ber. für C₂₁H₂₈O₃Si + H: 357.1886 ; gef.: 357.1885.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[165]

(S)-3-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-2-methylpropanal (**31**)



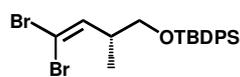
Eine Lösung von Methylester **30** (500 mg, 1.4 mmol) in DCM (2.8 mL) wird bei -78 °C tropfenweise mit einer Lösung von DIBAL-H (1.4 mL, 1 M in DCM, 1.4 mmol) versetzt und der Ansatz 1 h gerührt. Die Reaktion

wird durch die Zugabe von Methanol (2 mL) gestoppt und die Mischung 10 min gerührt. Nach weiteren 30 min Rühren bei Raumtemperatur wird das Gemisch durch Celite® filtriert, das Filtrat im Vakuum eingeeengt und der Rückstand mittels Flash-Chromatographie (Hexan/Et₂O, 19:1) gereinigt. Aldehyd **31** (380 mg, 83 %) wird als farbloses Öl erhalten und direkt in der nächsten Stufe eingesetzt.

DC: R_f = 0.23 (Hexan/Et₂O, 19:1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.76 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.68–7.61 (m, 4H), 7.46–7.34 (m, 6H), 3.90 (dd, *J* = 10.3, 5.0 Hz, 1H), 3.84 (dd, *J* = 10.3, 6.4 Hz, 1H), 2.61–2.51 (m, 1H), 1.09 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.03 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 204.4 (CH), 135.5 (4xCH), 133.1 (2xC), 129.8 (2xCH), 127.7 (4xCH), 64.1 (CH₂), 48.8 (CH), 26.7 (3xCH₃), 19.2 (C), 10.3 (CH₃); IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3071, 3050, 2957, 2931, 2889, 2857, 1708, 1472, 1427, 1390, 1259, 1229, 1105, 1024, 822, 799, 738, 699 cm⁻¹.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[166]

(R)-4,4-Dibrom-1-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)-2-methylbut-3-en (**32**)



Zu einer Lösung von PPh₃ (1.76 g, 6.7 mmol) in DCM (6.5 mL) wird bei 0 °C eine Lösung von CBr₄ (1.11 g, 3.35 mmol, vor Gebrauch aus Ethanol umkristallisiert) in DCM (2.5 mL) getropft und das Gemisch 30 min gerührt, wobei sich eine orange Suspension bildet. Danach wird trockenes K₂CO₃ (155 mg, 1.12 mmol) zugegeben und der Ansatz erneut 30 min gerührt. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wird eine Lösung von Aldehyd **31** (364 mg, 1.12 mmol) in DCM (1.5 mL) hinzugefügt und die Reaktionsmischung für 1 h gerührt. Die Reaktion wird durch vorsichtige Zugabe von Wasser (1.5 mL) und ges. NH₄Cl_{aq}-Lösung gestoppt und mit DCM (20 mL) verdünnt. Die organische Phase wird abgetrennt, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Flash-Chromatographie des Rückstands (Hexan/Et₂O, 19:1) liefert Dibrombuten **32** (518 mg, 96 %) als farbloses Öl.

DC: $R_f = 0.83$ (Hexan/Et₂O, 19:1); $[\alpha]_D^{20} = +14.8$ ($c = 1.1$ in CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.70\text{--}7.64$ (m, 4H), 7.47–7.36 (m, 6H), 6.28 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 3.58 (dd, $J = 9.9, 5.8$ Hz, 1H), 3.54 (dd, $J = 9.9, 6.1$ Hz, 1H), 2.77–2.65 (m, 1H), 1.07 (s, 9H), 1.05 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 141.5$ (CH), 135.7 (2xCH), 135.6 (2xCH), 133.6 (C), 133.5 (C), 129.7 (2xCH), 127.0 (4xCH), 88.7 (C), 66.7 (CH₂), 41.0 (CH), 26.8 (3xCH₃), 19.3 (C), 15.5 (CH₃); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3071, 3048, 2960, 2930, 2893, 2857, 1471, 1427, 1387, 1361, 1104, 1025, 1007, 998, 822, 782, 738, 698$ cm⁻¹; MS (EI) m/z (%): 427 (42), 426 (18), 425 (79), 423 (40), 264 (18), 263 (100), 262 (818), 261 (99), 199 (21), 143 (12), 135 (21), 129 (12), 105 (13), 83 (68); HRMS (ESI+): m/z : ber. für C₂₁H₂₆Br₂OSi + Na: 503.0012; gef.: 503.0017.

(*R*)-1-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-2-methylbut-3-in (**33**)

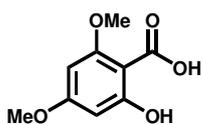


Eine Lösung von Dibrombuten **32** (518 mg, 1.01 mmol) in THF (13 mL) wird bei -78 °C mit einer Lösung von *n*-BuLi (1.64 mL, 1.64 M in Hexan, 2.68 mmol) versetzt und das Gemisch 1 h gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von ges. NH₄Cl_{aq}-Lösung gestoppt und auf Raumtemperatur erwärmt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels Flash-Chromatographie (Hexan/Et₂O, 19:1) gereinigt und Alkin **33** (342 mg, 99 %) als farbloses Öl erhalten. Der Enantiomerenüberschuss ($ee = 99$ %) wird mittels HPLC durch den Vergleich mit dem Racemat bestimmt (250 mm Chiralcel OD-H, 4.6 mm i. D., *n*-Heptan/2-Propanol = 99.9:0.01, 0.5 mL/min, 3.0 mPa, 283 K, 220 nm, $t_R = 9.33$ min (Hauptprodukt), $t_R = 10.03$ min (Enantiomer)).

DC: $R_f = 0.44$ (Hexan/Et₂O, 19:1); $[\alpha]_D^{20} = +6.2$ ($c = 0.72$ in CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.72\text{--}6.67$ (m, 4H), 7.46–7.36 (m, 6H), 3.75 (dd, $J = 9.6, 5.7$ Hz, 1H), 3.56 (dd, $J = 9.6, 7.6$ Hz, 1H), 2.73–2.62 (m, 1H), 2.03 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 1.25 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.08 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 135.6$ (4xCH), 133.6 (2C), 129.6 (2xCH), 127.6 (4xCH), 86.7 (C), 69.0 (CH), 67.5 (CH₂), 28.8 (CH), 26.8 (3xCH₃), 19.3 (C), 17.3 (CH₃); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3308, 3072, 3051, 2959, 2931, 2891, 2858, 1472, 1427, 1388, 1362, 1109, 1083, 1017, 998, 822, 790, 738, 699$ cm⁻¹; MS (EI) m/z (%): 265 (24), 265 (100), 247 (11), 236 (17), 235 (72), 211 (11), 208 (12), 207 (58), 197 (14), 188 (13), 187 (56), 181 (29), 143 (15), 135 (20), 129 (18), 105 (29), 57 (10), 41 (10); HRMS (EI (DE)): m/z : ber. für C₂₁H₂₆OSi: 322.1753; gef.: 322.1753.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[166]

2-Hydro-4,6-dimethoxybenzoesäure (35)



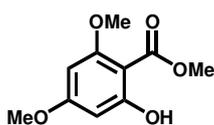
Zu einer Lösung aus 3,5-Dimethoxyphenol (**34**) in MeOH (20 mL) wird eine Lösung von NaOMe (1.84 g, 34.1 mmol) in MeOH (20 mL) gegeben.

Nach 5 min wird das Lösungsmittel entfernt, das verbliebene Salz im Vakuum (50 °C, $1 \cdot 10^{-2}$ mbar) getrocknet und in einen mit Argon gespülten Autoklaven (100 mL) überführt. Der Autoklav wird mit CO₂ (\approx 5.4 g, 40 atm) befüllt und das Gemisch für 12 h bei 120 °C gerührt. Nach dem Entlüften des Autoklaven wird der Rückstand in siedendem Wasser gelöst und durch Zugabe einer 3 M HCl_{aq}-Lösung ein pH-Wert von acht eingestellt. Die wässrige Phase wird mit Et₂O extrahiert bevor durch weitere Zugabe von 3 M HCl_{aq}-Lösung ein pH-Wert von eins eingestellt wird. Die gewünschte Benzoesäure **35** (4.89 g, 76 %) fällt als weißer Feststoff aus, der mit Wasser gewaschen und im Vakuum (Exsikkator, P₂O₅) getrocknet wird.

Schmelzpunkt: 164–165 °C; ¹H NMR (400 MHz, [D₇]DMF)⁷: δ = 6.21 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.14 (br s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.88 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, [D₇]DMF): δ = 172.3 (C), 165.7 (C), 165.6 (C), 161.9 (C), 96.5 (C), 94.0 (CH), 91.1 (CH), 56.3 (CH₃), 55.6 (CH₃); IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3203, 2954, 2843, 2661, 1667, 1634, 1614, 1592, 1578, 1442, 1409, 1361, 1290, 1214, 1163, 1121, 1100, 1047, 934, 851, 826, 787, 756, 686 cm⁻¹; MS (EI) m/z (%): 198 (42) [M^+], 181 (13), 180 (100), 152 (34), 137 (46), 109 (9), 96 (5), 81 (6), 69 (11); HRMS (ESI⁻): m/z : ber. für C₉H₁₀O₅ – H: 197.0455; gef.: 197.0454.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[163]

2-Hydro-4,6-dimethoxybenzoesäuremethylester (36)



Eine Lösung von Benzoesäure **35** (3 g, 15.1 mmol) in DMF (24 mL) wird bei Raumtemperatur mit KHCO₃ (1.82 g, 18.1 mmol) versetzt und das Gemisch 10 min gerührt. Es wird CH₃I (1.42 g, 22.7 mmol) zugegeben

und die Reaktionsmischung auf 40 °C erwärmt. Nach 2 h wird die Reaktion durch die Zugabe von Wasser (120 mL) gestoppt, die wässrige Phase abgetrennt und mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit 5 %igen NaHCO_{3aq}-Lösung und 5 %igen NaCl_{aq}-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels wird Methylester **36** (3.12 g, 97 %) als weißer Feststoff erhalten.

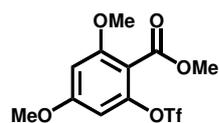
DC: R_f = 0.30 (Hexan/EtOAc, 9:1); Schmelzpunkt: 109–111 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 12.02 (s, 1H), 6.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.96 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.80 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 171.6 (C), 165.9 (C), 165.3 (C), 162.1 (C), 96.5

⁷ Das Signal für das Säureproton konnte nicht im ¹H-Spektrum beobachtet werden.

(C), 93.4 (CH), 91.5 (CH), 56.0 (CH₃), 55.4 (CH₃), 52.1 (CH₃); IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3012, 2972, 2955, 2928, 2836, 1638, 1310, 1577, 1467, 1434, 1418, 1392, 1330, 1311, 1274, 1220, 1209, 1160, 1108, 1052, 991, 954, 940, 817, 794, 701 cm⁻¹; MS (EI) *m/z* (%): 212 (39) [M⁺], 181 (823), 180 (100), 152 (29), 137 (830), 109 (6), 69 (8), 53 (6), 39 (4); HRMS (ESI-): *m/z*: ber. für C₁₀H₁₂O₅ – H: 211.0612; gef.: 211.0610.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[164]

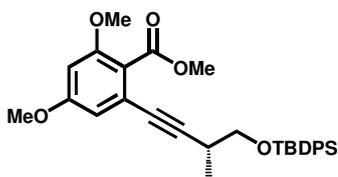
2,4-Dimethoxy-6-(trifluoromethylsulfonyloxy)bezoessäuremethylester (37)



Zu einer Lösung von Phenol **36** (1 g, 4.71 mmol) in Pyridin (12 mL) wird bei 0 °C tropfenweise Trifluormethansulfonsäureanhydrid (952 µL, 5.64 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur erwärmt und mit Wasser (20 mL) versetzt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 5 %igen HCl_{aq}-Lösung und ges. NaCl_{aq}-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird mittels Flash-Chromatographie (Hexan/EtOAc, 7:3) gereinigt und Triflat **37** (1.54 g, 95 %) als gelblicher Feststoff erhalten.

DC: R_f = 0.31 (Hexan/EtOAc, 7:3); Schmelzpunkt: 66–67 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 6.47 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.41 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 163.4 (C), 162.5 (C), 159.6 (C), 148.2 (C), 118.5 (q, *J*(C,F) = 320.3 Hz), 109.8 (C), 99.1 (CH), 98.4 (CH), 56.4 (CH₃), 55.8 (CH₃), 52.5 (CH₃); IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3121, 3007, 2951, 2854, 1730, 1715, 1623, 1572, 1466, 1433, 1420, 1331, 1279, 1247, 1235, 1212, 1198, 1158, 1138, 1113, 1054, 1045, 977, 947, 828, 811, 785, 763, 667 cm⁻¹; MS (EI) *m/z* (%): 344 (47) [M⁺], 314 (12), 313 (100), 183 (23), 180 (53), 179 (12), 152 (8), 137 (13), 69 (9); HRMS (ESI+): *m/z*: ber. für C₁₁H₁₁F₃O₇S + Na: 367.0070; gef.: 367.0070.

(R)-2-(4-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-3-methylbut-1-ynyl)-4,6-dimethoxybenzoesäure-methylester (38**)**

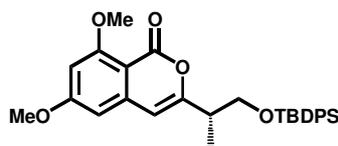


Das Alkin **33** (400 mg, 1.24 mmol) wird in DMF (14 mL) gelöst und bei 0 °C mit Et₃N (981 µL, 7.8 mmol) versetzt. Nach 30 min werden das Triflat **37** (365 mg, 1.06 mmol), Pd(PPh₃)₄ (61.2 mg, 0.053 mmol) und CuI⁸ (5 mg, 0.027 mmol) zugegeben, der Ansatz auf Raumtemperatur erwärmt und 30 min gerührt, wobei sich eine braune Lösung bildet. Nach Erhitzen auf 60 °C für 2 h wird auf Raumtemperatur abgekühlt und die Reaktion durch vorsichtige Zugabe von ges. NaHCO_{3aq}-Lösung beendet. Das Gemisch wird mit Et₂O (40 mL) verdünnt, die wässrige Phase abgetrennt und mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl_{aq}-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (Hexan/EtOAc, 9:1) des Rückstands liefert Verbindung **38** (522 mg, 95 %) als gelbes Öl.

DC: R_f = 0.20 (Hexan/Et₂O, 9:1); [α]_D²⁰ = +12.0 (c = 1.0 in CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.75–7.67 (m, 4H), 7.47–7.35 (m, 6H), 6.51 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 3.80 (dd, J = 9.5, 5.7 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.59 (dd, J = 9.5, 7.8 Hz, 1H), 2.94–2.81 (m, 1H), 1.31 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.09 (s, 9H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 167.3 (C), 161.2 (C), 157.7 (C), 135.6 (2xCH), 135.5 (2xCH), 133.5 (2xC), 129.6 (2xCH), 127.7 (4xCH), 123.7 (C), 119.1 (C), 107.8 (CH), 99.2 (CH), 95.6 (C), 78.9 (C), 67.4 (CH₂), 55.9 (CH₃), 55.4 (CH₃), 52.0 (CH₃), 29.7 (CH), 26.8 (3xCH₃), 19.3 (C), 17.3 (CH₃); IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3071, 3053, 2960, 2932, 2857, 1724, 1662, 1569, 1455, 1427, 1365, 1333, 1238, 1211, 1159, 1110, 988, 968, 844, 823, 735, 700 cm⁻¹; MS (EI) m/z (%): 460 (33), 459 (100), 429 (6), 307 (6), 213 (7), 183 (6), 135 (5); HRMS (ESI+): m/z: ber. für C₃₁H₃₆O₅Si + Na: 539.2224; gef.: 539.2220.

⁸ Reinigung des Kupferiodids: Zu einer dunkel-braunen Lösung von Kupferiodid (13.17 g, 69.1 mmol) und Kaliumiodid (135 g, 813 mmol) in Wasser (100 mL) wird Aktivkohle gegeben und das Gemisch anschließend durch Celite[®] filtriert. Das gelbe Filtrat wird mit Wasser verdünnt (300 mL), wodurch ein grauer Feststoff ausfällt. Die Suspension wird in einem Eisbad gekühlt und portionsweise mit Wasser versetzt, um eine möglichst vollständige Fällung des Produkts zu erreichen. Der Feststoff wird unter Schutzgas abgetrennt, 4 Mal mit Wasser (je 100 mL), Aceton (je 80 mL) und trockenem Diethylether (je 80 mL) gewaschen und am Hochvakuum eine Nacht bei Raumtemperatur sowie eine Nacht bei 90 °C getrocknet. Kupferiodid (8.67 g, 65 %) wird als grauweißes Pulver erhalten und unter Schutzgas aufbewahrt.

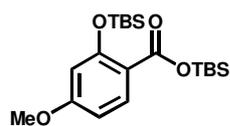
(S)-3-(1-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)propan-2-yl)-6,8-dimethoxy-1*H*-isochromen-1-on
(39)



Durch eine Suspension von Alkin **38** (90 mg, 0.17 mmol) und PtCl₂ (4.7 mg, 0.017 mmol) in Toluol (2 mL) wird 10 min ein CO-Strom geleitet. Die Reaktionsmischung wird danach bei 80 °C unter CO-Atmosphäre 3 h gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand durch Flash-Chromatographie (Hexan/EtOAc/Et₃N, 7:3:0.01) gereinigt. Isochromenon **39** (62.7 mg, 72 %) wird als weißer Schaum isoliert.

DC: R_f = 0.32 (Hexan/Et₂O, 7:3); [α]_D²⁰ = +11.3 (c = 1.1 in CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.65–7.54 (m, 4H), 7.44–7.27 (m, 6H), 6.43 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.88 (dd, J = 9.9, 6.5 Hz, 1H), 3.79 (dd, J = 9.9, 5.5 Hz, 1H), 2.79 (sext, J = 6.4 Hz, 1H), 1.26 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.00 (s, 9H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 165.2 (C), 163.2 (C), 160.2 (C), 159.4 (C), 142.3 (C), 135.5 (4xCH), 133.5 (C), 133.4 (C), 129.6 (2xCH), 127.6 (4xCH), 103.5 (CH), 103 (C), 99.6 (CH), 98.2 (CH), 65.8 (CH₂), 56.3 (CH₃), 55.6 (CH₃), 40.6 (CH), 26.8 (3xCH₃), 29.2 (C), 14.5 (CH₃); IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3071, 3049, 2933, 2833, 1732, 1596, 1577, 1458, 1427, 1351, 1318, 1264, 1227, 1203, 1159, 1102, 1044, 1018, 984, 934, 821, 780, 737, 700 cm⁻¹; MS (EI) m/z (%): 447 (9), 446 (32), 445 (100), 415 (4), 217 (4), 199 (7), 135 (4); HRMS (ESI+): m/z: ber. für C₃₀H₃₄O₅Si + H: 503.2248; gef.: 503.2249.

2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-4-methoxybenzoesäure-*tert*-butyldimethylsilylester (40)



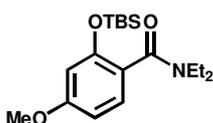
Eine Lösung von Salicylsäure **12** (1 g, 5.95 mmol) in DMF (5 mL) wird bei Raumtemperatur mit Hünig-Base (3.7 mL, 21.4 mmol) versetzt. Es wird TBSCl (2.24 g, 14.8 mmol) hinzugefügt und die Reaktionsmischung 3 h gerührt, wobei sich ein weißer Niederschlag bildet. Die Reaktion wird durch Zugabe von ges. NaHCO_{3aq}-Lösung gestoppt, die wässrige Phase abgetrennt und mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl_{aq}-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels Flash-Chromatographie (Hexan/EtOAc, 15:1) gereinigt. TBS-Ester **40** (2.18 g, 92 %) wird als farbloses Öl erhalten.

DC: R_f = 0.61 (Hexan/EtOAc, 15:1); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.76 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 11.8, 3.4 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.01 (s, 9H), 0.99 (s, 9H), 0.33 (s, 6H), 0.21 (s, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 164.5 (C), 163.5 (C), 158.2 (C), 133.4 (CH), 116.4 (C), 107.2 (CH), 106.6 (CH), 55.3 (CH₃), 25.9 (3xCH₃), 25.8 (3xCH₃), 18.5 (C), 17.8 (C), -4.4 (2xCH₃), -4.6 (2xCH₃); IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2954, 2930, 2887, 2858, 1704,

1606, 1568, 1493, 1463, 1443, 1337, 1301, 1250, 1207, 1168, 1149, 1133, 1082, 1034, 986, 833, 780, 693, 666 cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%): 341 (11), 340 (27), 339 (100), 265 (5), 225 (10), 141 (5), 73 (47); HRMS (ESI+): m/z : ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{Si}_2 + \text{Na}$: 419.2044; gef.: 419.2044.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[167]

2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-*N,N*-diethyl-4-methoxybenzamid (**41**)

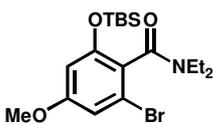


Zu einer Lösung von Diethylamin (1.0 mL, 10.1 mmol) in Toluol (10 mL) wird bei $-5\text{ }^\circ\text{C}$ eine Lösung von AlMe_3 (5.0 mL, 2 M in Heptan, 10.1 mmol) gegeben, die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmt und 45 min gerührt. TBS-Ester **40** (1 g, 2.5 mmol) wird hinzugefügt und der Ansatz über Nacht unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ wird die Reaktion durch Zugabe von MeOH und Wasser gestoppt, die wässrige Phase wird abgetrennt und mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl_{aq} -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Durch säulenchromatographische Reinigung (Hexan/EtOAc, 4:1) des Rückstands wird Benzamid **41** (810 mg, 95 %) als gelbliches Öl isoliert.

DC: $R_f = 0.2$ (Hexan/EtOAc, 4:1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.08$ (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.50 (dd, $J = 8.4, 2.3$ Hz, 1H), 6.33 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.56 (br s, 1H), 3.42 (br s, 1H), 3.22 (br s, 1H), 3.11 (br s, 1H), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.98 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.19 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 168.9$ (C), 160.6 (C), 152.2 (C), 128.5 (CH), 122.6 (C), 106.3 (CH), 105.7 (CH), 55.2 (CH_3), 42.8 (CH_2), 39.2 (CH_2), 25.5 ($3\times\text{CH}_3$), 18.0 (C), 14.1 (CH_3), 13.1 (CH_3), -4.3 (CH_3), -4.5 (CH_3); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2957, 2932, 2896, 2858, 1631, 1606, 1575, 1505, 1470, 1427, 1379, 1363, 1317, 1285, 1253, 1200, 1163, 1131, 1087, 1034, 979, 836, 780, 698\text{ cm}^{-1}$; MS (EI) m/z (%): 281 (21), 280 (100), 265 (9), 236 (3), 206 (5), 151 (5), 73 (5); HRMS (CI (DE)): m/z : ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{NO}_3\text{Si} + \text{H}$: 338.2151; gef.: 338.2152.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[167]

2-Brom-6-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-*N,N*-diethyl-4-methoxybenzamid (**42**)

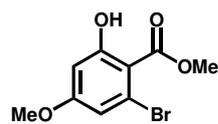


Eine Lösung von Benzamid **41** (500 mg, 1.48 mmol) wird mit einer Lösung von *t*-BuLi (604 μL , 2.65 M in Hexan, 1.6 mmol) bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ versetzt, wobei sich eine gelbe Lösung bildet. Nach 10 min wird Brom (80 μL , 1.57 mmol) zugetropft und die orange Lösung weitere 30 min bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von ges. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3_{\text{aq}}$ -Lösung und ges. $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{aq}}$ -Lösung gestoppt und auf Raumtemperatur erwärmt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit

EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl_{aq}-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung (Hexan/EtOAc, 9:1) des Rückstands liefert Bromid **42** (507 mg, 82 %) als gelblichen Feststoff.

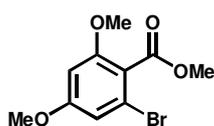
DC: R_f = 0.49 (Hexan/EtOAc, 4:1); Schmelzpunkt: 48–49 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.62 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.23 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.71–3.58 (m, 4H), 3.28–3.17 (m, 1H), 3.13–3.01 (m, 2H), 1.15 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.99 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.15 (s, 3H), 0.12 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 166.2 (C), 160.2 (C), 153.3 (C), 124.2 (C), 120.5 (C), 110.2 (CH), 105.1 (CH), 55.4 (CH₃), 42.9 (CH₂), 39.1 (CH₂), 25.4 (3xCH₃), 18.0 (C), 13.8 (CH₃), 12.7 (CH₃), –4.2 (CH₃), –4.8 (CH₃); IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2956, 2931, 2895, 2886, 2858, 1637, 1596, 1557, 1461, 1420, 1379, 1363, 1314, 1282, 1253, 1206, 1193, 1154, 1137, 992, 879, 810, 781, 734 cm⁻¹; MS (EI) *m/z* (%): 361 (20), 360 (100), 359 (20), 358 (97), 287 (6), 73 (7); HRMS (ESI+): *m/z*: ber. für C₁₈H₃₀BrNO₃Si + Na: 438.1071; gef.: 438.1073.

2-Brom-6-hydroxy-4-methoxybenzoesäuremethylester (**43**)



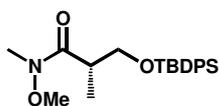
Zu einer Lösung von Amid **42** (400 mg, 0.96 mmol) in DCM (5 mL) wird Meerweinsalz (185 mg, 1.25 mmol) gegeben und das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird entfernt und eine 1:1 (v/v) Mischung von ges. Na₂CO_{3aq}-Lösung und Methanol hinzugefügt. Die Suspension wird 6 h bei Raumtemperatur gerührt und danach mit Wasser und EtOAc verdünnt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl_{aq}-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Flash-Chromatographie (Hexan/EtOAc, 10:1) des Rückstands liefert Phenol **43** (153 mg, 61 %) als gelblichen Feststoff.

DC: R_f = 0.43 (Hexan/EtOAc, 12:1); Schmelzpunkt: 94–95 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 11.56 (s, 1H), 6.79 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.41 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.79 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 169.5 (C), 165.2 (C), 163.8 (C), 123.4 (C), 115.0 (CH), 106.4 (C), 100.6 (CH), 55.6 (CH₃), 52.0 (CH₃); IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3105, 3013, 2982, 2955, 2898, 2847, 1643, 1607, 1579, 1561, 1432, 1328, 1250, 1203, 1187, 1151, 1109, 1039, 980, 943, 866, 836, 795, 691, 680 cm⁻¹; MS (EI) *m/z* (%): 262 (40), 260 [M⁺] (40), 231 (18), 230 (99), 229 (19), 228 (100), 202 (25), 200 (27), 149 (22), 69 (13); HRMS (ESI–): *m/z*: ber. für C₉H₉BrO₄ – H: 258.9612; gef.: 258.9614.

2-Brom-4,6-dimethoxybenzoesäuremethylester (44)


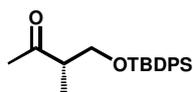
K_2CO_3 (53 mg, 0.38 mmol) und MeI (18 μL , 0.28 mmol) werden zu einer Lösung von Phenol **43** (50 mg, 0.19 mmol) in Aceton (0.3 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wird 7.5 h unter Rückfluss gerührt und anschließend mit Et_2O verdünnt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Hexan/EtOAc, 9:1) des Rückstands liefert Ester **44** (50.5 g, 96 %) als weißen Feststoff.

DC: $R_f = 0.11$ (Hexan/EtOAc, 12:1); Schmelzpunkt: 40–41 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.68$ (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.79 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 166.8$ (C), 161.6 (C), 158.4 (C), 120.5 (C), 119.0 (C), 108.9 (CH), 98.1 (CH), 56.1 (CH_3), 55.7 (CH_3), 52.6 (CH_3); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3007, 2950, 2840, 1729, 1600, 1565, 1488, 1457, 1429, 1408, 1311, 1265, 1214, 1156, 1146, 1099, 1030, 958, 929, 910, 830, 804, 728$ cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%): 276 (35), 274 [M^+] (35), 245 (97), 243 (100), 228 (5), 200 (7); HRMS (ESI+): m/z : ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{BrO}_4 + \text{Na}$: 296.9733; gef.: 296.9733.

(S)-3-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)-N-methoxy-N,2-dimethylpropanamid (45)


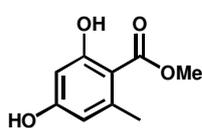
Zu einer Lösung von Methylesters **30** (500 mg, 1.4 mmol) in THF (3 mL) wird $\text{Me}(\text{MeO})\text{NH}\cdot\text{HCl}$ gegeben und das Gemisch auf -20 $^\circ\text{C}$ gekühlt. Eine Lösung von *i*-PrMgBr (2.1 mL, 2 M in THF, 4.2 mmol) wird mit Hilfe einer Spritzenpumpe während 15 min zugetropft, wobei die Temperatur unter -5 $^\circ\text{C}$ gehalten wird. Die Reaktionsmischung wird 20 min bei -10 $^\circ\text{C}$ gerührt und mit ges. $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{aq}}$ -Lösung versetzt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie (Hexan/EtOAc, 15:1) gereinigt und Weinrebamid **45** (461 mg, 85 %) als weißer Feststoff isoliert.

DC: $R_f = 0.14$ (Hexan/EtOAc, 19:1); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +18.3$ ($c = 1.15$ in CHCl_3); Schmelzpunkt: 56–58 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.71$ –7.67 (m, 4H), 7.44–7.36 (m, 6H), 3.96 (dd, $J = 9.6, 8.1$ Hz, 1H), 3.67 (s, 4H), 3.62 (dd, $J = 9.6, 6.2$ Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 1.10 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.05 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 176.2$ (C), 135.6 (2xCH), 135.5 (2xCH), 133.7 (C), 133.5 (C), 129.6 (2xCH), 127.6 (4xCH), 66.2 (CH_2), 61.4 (CH_3), 38.0 (CH), 32.2 (CH_3), 26.7 (3x CH_3), 19.2 (C), 13.7 (CH_3); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3072, 3050, 3028, 2930, 2873, 2856, 1651, 1471, 1427, 1387, 1360, 1104, 1075, 991, 826, 812, 750, 739, 704, 685$ cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%): 329 (24), 328 (100), 296 (5), 199 (11), 135 (7), 105 (4); HRMS (ESI+): m/z : ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NO}_3\text{Si} + \text{Na}$: 408.1965; gef.: 408.1966.

(S)-4-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)-3-methylbutan-2-on (46)


Eine Lösung von MeMgBr (140 μ L, 3 M in Et₂O, 0.42 mmol) wird bei 0 °C tropfenweise zu einer Lösung von Weinrebamid **45** (94.7 mg, 0.25 mmol) in THF (0.8 mL) gegeben und das Gemisch 40 min gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von ges. NH₄Cl_{aq}-Lösung gestoppt und auf Raumtemperatur erwärmt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit Et₂O extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl_{aq}-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Flash-Chromatographie des Rückstands (Hexan/EtOAc, 19:1) liefert Keton **46** (75.8 mg, 89 %) als farbloses Öl.

DC: R_f = 0.32 (Hexan/EtOAc, 19:1); $[\alpha]_D^{20}$ = +3.6 (c = 1.3 in CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.69–7.63 (m, 4H), 7.44–7.38 (m, 6H), 3.82 (dd, J = 10.0, 7.3 Hz, 1H), 3.71 (dd, J = 10.0, 5.4 Hz, 1H), 2.84–2.74 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.06 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.05 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 211.5 (C), 135.6 (2xCH), 135.5 (2xCH), 133.3 (C), 133.2 (C), 129.7 (2xCH), 127.7 (4xCH), 66.0 (CH₂), 49.3 (CH), 29.3 (CH₃), 26.8 (3xCH₃), 19.2 (C), 12.9 (CH₃); IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3071, 3051, 2959, 2931, 2858, 1716, 1472, 1427, 1388, 1360, 1177, 1105, 1082, 1033, 823, 804, 739, 699, 689 cm⁻¹; MS (EI) m/z (%): 284 (24), 283 (100), 253 (15), 239 (28), 205 (44), 199 (31), 183 (48), 181 (13), 123 (11), 105 (7), 77 (8); HRMS (ESI+): m/z : ber. für C₂₁H₂₈O₂Si + H: 341.1937; gef.: 341.1933.

2,4-Dihydroxy-6-methylbenzoesäuremethylester (49)


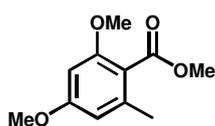
Methylacetacetat (**48**) (22.4 mL, 207 mmol) wird langsam, unter Kontrolle der Reaktionstemperatur, bei 0 °C zu einer Suspension von NaH (6.5 g, 271 mmol) in THF (100 mL) gegeben. Nachdem keine Gasentwicklung mehr zu beobachten ist, wird die Reaktionsmischung auf –78 °C gekühlt und mit einer Lösung von *n*-BuLi (108 mL, 1.6 M in Hexan, 173 mmol) versetzt. Der Ansatz wird über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt und anschließend 24 h unter Rückfluss gerührt. Zu der entstandenen dunkelroten Suspension wird bei 0 °C 2 M HCl_{aq}-Lösung gegeben bis ein pH-Wert von 2 erreicht ist. Der Ansatz wird noch 2 h bei Raumtemperatur gerührt, die wässrige Phase abgetrennt und mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl_{aq}-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Flash-Chromatographie (Hexan/EtOAc, 10:1 → 4:1) liefert Salicylsäuremethylester **48** (11.1 g, 59 %) als farblosen Feststoff.

DC: R_f = 0.49 (Hexane/EtOAc, 4:1); Schmelzpunkt: 141–143 °C; ¹H NMR (400 MHz, [D₆]Aceton): δ = 11.59 (br s, 1H), 9.08 (br s, 1H), 6.28 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.45 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, [D₆]Aceton): δ = 172.9 (C), 166.3 (C), 163.3 (C), 144.3 (C), 112.3 (CH), 105.4 (C), 101.6 (CH), 52.1 (CH₃), 24.2 (CH₃); IR (ATR):

$\tilde{\nu}$ = 3363, 3304, 2976, 2959, 2872, 1611, 1580, 1502, 1442, 1309, 1241, 1199, 1158, 1113, 1060, 993, 951, 835, 799, 699 cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%): 182 (43) [M^+], 151 (31), 150 (100), 122 (41), 94 (11), 69 (10); HRMS (EI (DE)): m/z : ber. für $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_4$: 182.0579; gef.: 182.0577.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[52]

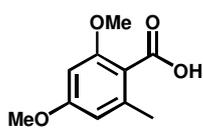
2,4-Dimethoxy-6-methylbenzoesäuremethylester (50)



Zu einer Lösung von Salicylsäuremethylester **49** (7.7 g, 42.3 mmol) in Aceton (50 mL) werden K_2CO_3 (23.1 g, 165.5 mmol) und MeI (7.7 mL, 124.2 mmol) gegeben und das Gemisch 8 h unter Rückfluß gerührt. Die Reaktionsmischung wird zwischen Wasser und Et_2O aufgeteilt, die organische Phase abgetrennt, mehrmals mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird mittels Flash-Chromatographie (Hexan/ EtOAc , 15:1) gereinigt und Ester **50** (8.45 g, 95 %) als farbloser Feststoff erhalten. DC: R_f = 0.46 (Hexane/ EtOAc , 4:1); Schmelzpunkt: 42–43 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 6.30 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.78 (s, 6H), 2.27 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 168.6 (C), 161.3 (C), 158.2 (C), 138.2 (C), 116.4 (C), 106.7 (CH), 96.1 (CH), 55.8 (CH_3), 55.3 (CH_3), 51.9 (CH_3), 19.8 (CH_3); IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3003, 2950, 2843, 1717, 1603, 1585, 1457, 1435, 1328, 1267, 1234, 1198, 1154, 1097, 1048, 938, 854, 808 cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%): 210 (46) [M^+], 180 (11), 179 (100), 178 (21), 136 (7), 91 (5); HRMS (ESI+): m/z : ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_4 + \text{Na}$: 233.0784; gef.: 233.0785.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[168]

2,4-Dimethoxy-6-methylbenzoesäure (51)



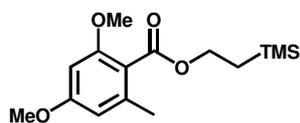
Eine Lösung von Benzoesäuremethylester **50** (8.0 g, 38.1 mmol) in MeOH (184 mL) und 4 M NaOH_{aq} (144 mL, 576 mmol) wird bei 60 °C für 24 h gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird 2 M HCl_{aq} -Lösung zugegeben bis ein pH-Wert von 2 erreicht ist. Die wässrige Phase wird abgetrennt, mit EtOAc extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Benzoesäure **51** (7.09 g, 95 %) wird ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 10.2 (br s, 1H), 6.42 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.54 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 168.7 (C), 162.2 (C), 159.5 (C), 143.7 (C), 112.5 (C), 109.0 (CH), 96.5 (CH), 56.5 (CH_3), 55.4 (CH_3), 22.4 (CH_3); IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2927, 2845, 1673, 1582, 1466, 1422, 1330, 1284, 1203, 1161, 1114, 1087, 1046, 949, 928, 823 cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%): 196 (93) [M^+], 179 (63), 178 (100), 149 (22),

135 (17), 120 (11), 77 (11); HRMS (ESI+): m/z : ber. für $C_{10}H_{12}O_4 + Na$: 219.0628; gef.: 219.0628.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[52]

2,4-Dimethoxy-6-methylbenzoesäure-2-(trimethylsilyl)ethylester (52)



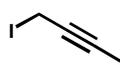
PPh_3 (23.5 g, 89.6 mmol) sowie Trimethylsilylethanol (7.75 mL, 54.1 mmol) werden zu der Lösung von 2,4-Dimethoxy-6-methylbenzoesäure (**51**) (7 g, 35 mmol) in THF (190 mL) gegeben.

Die Reaktionsmischung wird auf 0 °C gekühlt, DIAD (16.3 mL, 80.5 mmol) zugetropft und die gelbe Lösung bei 0 °C für 3 h und anschließend bei Raumtemperatur für 1 h gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von ges. $NaHCO_{3aq}$ -Lösung gestoppt, die wässrige Phase abgetrennt und mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Flash-Chromatographie (Hexan/ $EtOAc$, 12:1 → 9:1) des Rückstands liefert Ester **52** als farblosen Feststoff (8.95 g, 86 %).

DC: R_f = 0.35 (Hexane/ $EtOAc$, 9:1); Schmelzpunkt: 37–39 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 6.30 (s, 2H), 4.40–4.37 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.14–1.08 (m, 2H), 0.06 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 168.4 (C), 161.2 (C), 158.1 (C), 137.9 (C), 117.1 (C), 106.6 (CH), 96.2 (CH), 63.2 (CH_2), 55.8 (CH_3), 55.3 (CH_3), 19.8 (CH), 17.4 (CH_2), –1.6 (3 \times CH_3); IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3002, 2953, 2898, 2840, 1718, 1604, 1587, 1457, 1420, 1326, 1260, 1201, 1156, 1091, 1050, 930, 833 cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%): 296 (24) [M^+], 253 (22), 196 (10), 180 (12), 179 (100), 178 (23), 73 (26); HRMS (ESI+): m/z : ber. für $C_{15}H_{24}O_4Si + Na$: 319.1337; gef.: 319.1336.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[52]

1-Iod-2-butin (54)



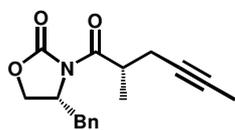
Zunächst werden nacheinander PPh_3 (14.6 g, 55.7 mmol), Imidazol (3.79 g, 55.7 mmol) und Iod (14.1 g, 55.7 mmol) in DCM (173 mL) gelöst, wobei sich ein weißer Niederschlag bildet. Eine Lösung von 2-Butinol (**53**) (3 g, 42.8 mmol) in DCM (29 mL) wird tropfenweise zu der Suspension gegeben. Die Reaktionsmischung wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt, das Lösungsmittel anschließend entfernt und der Rückstand mittels Flash-Chromatographie (Pentan) gereinigt, um Iodid **54** (6.51 g, 84 %) als gelbliche Flüssigkeit zu erhalten.

DC: R_f = 0.57 (Pentan); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 3.67 (s, 2H), 1.82 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 82.1 (C), 76.1 (C), 4.0 (CH_3), –16.9 (CH_2); IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2997, 2915, 2848, 2233, 1417, 1373, 1176, 1142, 1026, 806, 751, 705 cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%): 180 (22)

$[M^+]$, 127 (5), 53 (100), 52 (11), 50 (11), 27 (22); HRMS (EI(Fe)): m/z : ber. für C_4H_5I : 179.9436; gef.: 179.9437.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[137b]

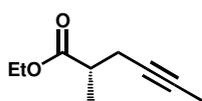
(4*R*)-Benzyl-N-((2*S*)-methyl-4-hexinoyl)-oxazolidin-2-on (56)



Zu einer Lösung von $NaN(SiMe_3)_2$ (4.99 g, 27.2 mmol) in THF (70 mL) wird tropfenweise eine Lösung aus (4*R*)-Benzyl-N-propionyloxazolidin-2-on (**55**) (4.70 g, 20.1 mmol) in THF (10 mL) bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gegeben. Der Ansatz wird bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ für 1 h gerührt bevor 1-Iod-2-butin (**54**) (4.74 g, 26.32 mmol) mit Hilfe einer Spritzenpumpe während 45 min zur Reaktionsmischung zugetropft wird. Nach 2 h bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ wird die Reaktion mittels Zugabe von AcOH (2 mL) gestoppt. Die Reaktionslösung wird auf Raumtemperatur erwärmt und mit ges. $NaCl_{aq}$ -Lösung versetzt. Es wird zusätzlich so lange Wasser zugegeben bis sich zwei klare Phasen bilden. Die wässrige Fraktion wird abgetrennt und mit Et_2O extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. $NaHCO_{3aq}$ -Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird mittels Flash-Chromatographie (Hexan/EtOAc, 5:1) gereinigt und liefert Oxazolidinon **56** als farbloses Öl (5.11 g, 89 %) in einem Diastereomerenverhältnis von 97:3, welches mit Hilfe von HPLC bestimmt wird (125 mm Purospher RP-18e, 5 μm , 3.0 mm i. D., Methanol/Wasser = 3:2, 0.5 mL/min, 308 K, 16.1 MPa, DAD, 220 nm, t_R = 11.33 min (Hauptprodukt), t_R = 13.08 min (Diastereomer)).

DC: R_f = 0.31 (Hexan/EtOAc, 5:1); $[\alpha]_D^{20}$ = -68.7 (c = 1.03 in $CHCl_3$); 1H NMR (400 MHz, C_6D_6): δ = 7.08–6.97 (m, 3H), 6.94–6.88 (m, 2H), 4.22–4.14 (m, 1H), 4.08 (sext, J = 6.8 Hz, 1H), 3.47 (dd, J = 12.8 Hz, J = 3.2 Hz, 1H), 3.23–3.17 (m, 1H), 2.97 (dd, J = 13.6 Hz, J = 3.2 Hz, 1H), 2.67–2.57 (m, 1H), 2.54–2.44 (m, 1H), 2.39 (dd, J = 13.6 Hz, J = 9.2 Hz, 1H), 1.50 (t, J = 2.4 Hz, 3H), 1.27 (d, J = 6.8 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6): δ = 175.1 (C), 153.0 (C), 135.9 (C), 129.6 (2xCH), 129.0 (2xCH), 127.3 (CH), 77.5 (C), 76.8 (C), 65.6 (CH_2), 55.0 (CH), 38.1 (CH), 37.8 (CH_2), 23.6 (CH_2), 16.6 (CH_3), 3.3 (CH_3); IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3029, 2979, 2920, 1771, 1695, 1497, 1454, 1385, 1349, 1240, 1204, 1102, 1053, 1013, 972 cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%): 285 (51) $[M^+]$, 270 (15), 194 (12), 168 (14), 167 (16), 117 (42), 109 (94), 91 (30), 81 (100), 79 (27), 53 (21); HRMS (ESI+): m/z : ber. für $C_{17}H_{19}NO_3 + Na$: 308.1258; gef.: 308.1257.

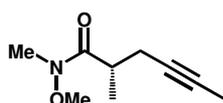
Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[53]

2-Methyl-4-hexinsäureethylester (57)


Zu einer Lösung von Oxazolidinon **56** (5 g, 17.54 mmol) in EtOH (42 mL) wird $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (3.68 mL, 17.54 mmol) gegeben und die Reaktionsmischung 12 h unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer bei 20 °C und 50 mbar entfernt. Anschließende Reinigung des Rückstands durch Flash-Chromatographie (Pentan/ EtO_2 , 19:1) ergibt Ester **57** (2.30 g, 85 %) als farbloses Öl mit einem Enantiomerenüberschuss von 93 % (GC: Säule: 25 m Lipodex-E; G/365, FID, $T = 220/10$ min *iso*, 80 12/min 220, 5 min *iso*/350, 0.5 bar H_2 , $t_R = 7.87$ min (Enantiomer), $t_R = 8.10$ min (Hauptprodukt)).

DC: $R_f = 0.44$ (Pentan/ EtO_2 , 19:1); $[\alpha]_D^{20} = +6.7$ ($c = 1.03$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.11$ (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.53 (sext, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.46–2.36 (m, 1H), 2.29–2.21 (m, 1H), 1.72 (t, $J = 2.8$ Hz, 3H), 1.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.19 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 175.1$ (C), 77.0 (C), 76.1 (C), 60.3 (CH_2), 39.2 (CH), 23.0 (CH_2), 16.3 (CH_3), 14.1 (CH_3), 3.3 (CH_3). IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2979, 2922, 1732, 1459, 1375, 1285, 1252, 1228, 1176, 1109, 1050, 1024 \text{ cm}^{-1}$; MS (EI) m/z (%): 154 (1) [M^+], 139 (100), 126 (13), 111 (83), 109 (28), 83 (15), 81 (52), 79 (64), 69 (20), 53 (48), 41 (32), 29 (33); HRMS (CI (FE)): m/z : ber. für $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_2 + \text{H}$: 155.1072; gef.: 155.1072.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[53]

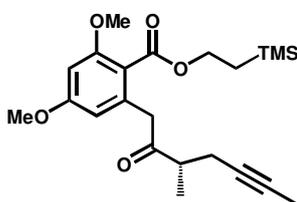
Weinrebamid 58


Ester **57** (2.25 g, 14.59 mmol) und $\text{Me}(\text{MeO})\text{NH}\cdot\text{HCl}$ (2.21 g, 22.61 mmol) werden in THF (28 mL) gelöst und *i*-PrMgCl (22.61 mL, 2.0 M in THF, 45.23 mmol) bei -20 °C innerhalb von 45 min mit einer Spritzenpumpe zugegeben. Das Gemisch wird für 30 min bei -20 °C gerührt und durch Zugabe von ges. $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{aq}}$ -Lösung gestoppt. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur erwärmt, mit Et_2O (23 mL) verdünnt und solange Wasser zugegeben bis sich zwei klare Phasen bilden. Die wässrige Phase wird mit Et_2O extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Die Isolierung des Produkts erfolgt mittels Flash-Chromatographie (EtO_2 /Pentan, 4:1) und liefert Weinrebamid **58** als farbloses Öl (2.27 g, 92 %) mit einem Enantiomerenüberschuss von 93 % (GC: Säule: 30 m BGB176/BGB-15 id. 0.25 df.0.1 G/494, $T = 220/75$ 45 min *iso* 10/min 230/350, 0.8 bar H_2 , FID, $t_R = 37.25$ min (Enantiomer), $t_R = 37.75$ min (Hauptprodukt)).

DC: $R_f = 0.63$ (EtO₂/Pentan, 4:1); $[\alpha]_D^{20} = +14.3$ ($c = 1.16$ in CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.70$ (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.07–2.95 (m, 1H), 2.48–2.38 (m, 1H), 2.25–2.15 (m, 1H), 1.74 (t, $J = 2$ Hz, 3H), 1.16 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 176.0$ (C), 77.1 (C), 76.6 (C), 61.5 (CH₃), 35.5 (CH), 32.2 (CH₃), 23.0 (CH₂), 16.9 (CH₃), 3.4 (CH₃); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2969, 2921, 1659, 1461, 1424, 1385, 1329, 1177, 992$ cm⁻¹; MS (EI) m/z (%): 169 (2) [M^+], 154 (19), 138 (23), 109 (40), 82 (10), 81 (100), 79 (49), 61 (12), 53 (41), 41 (25), 27 (12); HRMS (EI (FE)): m/z : ber. für C₉H₁₅NO₂: 169.1101; gef.: 169.1103.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[53]

(S)-2,4-Dimethoxy-6-(3-methyl-2-oxohept-5-ynyl)benzoesäure-2-(trimethylsilyl)ethyl ester (59)

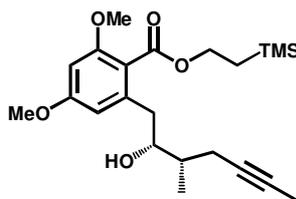


Ester **52** (2.32 g, 7.83 mmol) wird in THF (40 mL) gelöst und tropfenweise mit frisch hergestelltem LDA (13.4 mL, 0.64 M, 8.62 mmol) bei -78 °C versetzt. Die dunkelrote Lösung wird bei -78 °C für 15 min gerührt und dann auf -100 °C gekühlt. Nach der Zugabe von TMEDA (1.32 mL, 7.83 mmol) wird eine auf -78 °C gekühlte Lösung des Weinrebamids **58** (2.65 g, 15.7 mmol) in THF (2.5 mL) mittels einer doppelendigen Kanüle tropfenweise zugegeben. Die erhaltene Reaktionsmischung wird auf -78 °C erwärmt und 30 min bei dieser Temperatur gerührt bevor die Reaktion durch Zugabe von ges. NH₄Cl_{aq}-Lösung gestoppt wird. Das Gemisch wird auf Raumtemperatur erwärmt, die wässrige Phase abgetrennt und mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert, im Vakuum eingeeengt und der Rückstand mittels Flash-Chromatographie (Hexan/EtOAc, 9:1 → 8:2) gereinigt. Keton **59** wird als ein farbloses Öl (2.52 g, 79 %) erhalten. Der Enantiomerenüberschuss ($ee = 92$ %) wird mittels HPLC durch Vergleich mit dem Racemat bestimmt (250 mm Chiralcel OJ, 4.6 mm i. D., *n*-Heptan/2-Propanol = 9:1, 0.5 mL/min, 2.1 MPa, 298 K, UV, 220 nm; $t_R = 15.17$ min (Hauptprodukt), $t_R = 19.58$ min (Enantiomer)).

DC: $R_f = 0.68$ (Hexan/EtOAc, 7:3); $[\alpha]_D^{20} = +17.1$ ($c = 1.1$ in CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, C₆D₆): $\delta = 6.38$ (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.22 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.51–4.43 (m, 2H), 3.92–3.81 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.83 (sext, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.55–2.45 (m, 1H), 2.34–2.24 (m, 1H), 1.51 (t, $J = 2.8$ Hz, 3H), 1.16 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.14–1.07 (m, 2H), -0.06 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆): $\delta = 207.7$ (C), 168.0 (C), 161.8 (C), 159.4 (C), 136.1 (C), 118.1 (C), 107.8 (CH), 98.1 (CH), 77.23 (C), 77.21 (C), 63.2 (CH₂), 55.4 (CH₃), 54.9 (CH₃), 47.0 (CH₂), 45.0 (CH), 22.8 (CH₂), 17.6 (CH₂), 16.3 (CH₃), 3.3 (CH₃), -1.7 (3xCH₃); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2953, 2841, 1713, 1603, 1586, 1456, 1423, 1374, 1332, 1268, 1204, 1158, 1090,$

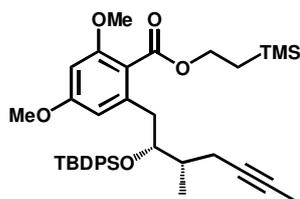
1045, 931, 835 cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%): 404 (10) [M^+], 361 (10), 303 (16), 287 (31), 268 (15), 258 (11), 253 (13), 243 (10), 205 (10), 179 (19), 178 (100), 81 (33), 73 (48); HRMS (ESI+): m/z : ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_5\text{Si}$ + Na: 427.1908; gef.: 427.1911; Elementaranalyse: ber. (%) für $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_5\text{Si}$: C 65.31 H 7.97; gef.: C 65.27 H 8.01.

2-((2*R*,3*S*)-2-Hydroxy-3-methylhept-5-ynyl)-4,6-dimethoxybenzoesäure-2-(trimethylsilyl) ethylester (**60**)



Zu einer Lösung von Oxazaborolidin **67** (7.46 mL, 0.7 M, 5.22 mmol) in Toluol wird eine Lösung von Keton **59** (1.06 g, 2.61 mmol) in Toluol (5.3 mL) bei Raumtemperatur gegeben. Die Reaktionsmischung wird auf -78 °C gekühlt und eine Lösung von Catecholboran (552 μL , 5.22 mmol) in Toluol (10.5 mL) mit Hilfe einer Spritzenpumpe innerhalb von 6.5 h zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird der Ansatz 12 h bei -78 °C gerührt, die Reaktion durch Zugabe von MeOH (11 mL) gequenched, das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmt und 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Das Gemisch wird zweimal mit 1 M NaOH-Lösung gewaschen und die vereinigten wässrigen Phasen werden mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nochmals mit 1 M NaOH-Lösung gewaschen bevor sie über Na_2SO_4 getrocknet und filtriert werden und das Lösungsmittel entfernt wird. Säulenchromatographische Reinigung (Hexan/EtOAc, 8:2) des Rückstands liefert Alkohol **60** als farbloses Öl (1.0 g, 95 %). Der Diastereomerenüberschuss (de = 84 %) wird durch HPLC Analyse bestimmt (125 mm Purospher RP-18e, 5 μm , 3 mm i. D., Acetonitril/Wasser = 3:2, 0.5 mL/min, 8.8 MPa, 308 K, DAD, 220 nm; t_R = 15.26 min (Diastereomer), t_R = 16.09 min (Hauptprodukt)).

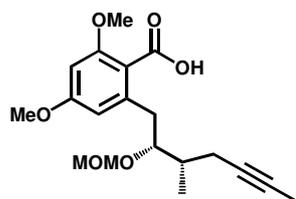
DC: R_f = 0.44 (Hexan/EtOAc, 7:3); $[\alpha]_D^{20}$ = +50.3 (c = 0.3 in CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 6.38 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 6.35 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 4.42–4.35 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.71–3.62 (bs, 1H), 2.93–2.82 (m, 2H), 2.52 (dd, J = 13.6, 10.0 Hz, 1H), 2.39–2.29 (m, 1H), 2.28–2.18 (m, 1H), 1.83–1.72 (m, 4H), 1.15–1.08 (m, 2H), 1.06 (d, J = 6.8 Hz, 3H), -0.07 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 169.2 (C), 161.6 (C), 158.4 (C), 140.0 (C), 117.2 (C), 106.5 (CH), 97.1 (CH), 77.7 (C), 77.2 (C), 75.6 (CH), 63.8 (CH_2), 55.9 (CH_3), 55.4 (CH_3), 39.0 (CH), 38.3 (CH_2), 22.1 (CH_2), 17.4 (CH_2), 15.8 (CH_3), 3.5 (CH_3), -1.6 (3x CH_3); IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3443, 2955, 1717, 1603, 1586, 1456, 1422, 1377, 1326, 1273, 1250, 1203, 1157, 1090, 1048, 930, 834 cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%): 406 (3) [M^+], 305 (16), 289 (25), 288 (10), 279 (18), 269 (13), 268 (56), 253 (40), 207 (21), 179 (54), 178 (100), 75 (19), 73 (71); HRMS (ESI+): m/z : ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_5\text{Si}$ + Na: 429.2065; gef.: 429.2068; Elementaranalyse: ber. (%) für $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_5\text{Si}$: C 64.99, H 8.43; gef.: C 64.96, H 8.36.

2-((2R,3S)-2-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)-3-methylhept-5-ynyl)-4,6-dimethoxybenzoesäure-2-(trimethylsilyl)ethylester (63)


2,6-Lutidin (430 μ L, 3.69 mmol) sowie eine Lösung von TBDPSOTf (1.85 mL, 1.2 M, 2.21 mmol) in CHCl_3 werden zur Lösung von Alkohol **60** (500 mg, 1.23 mmol) in DCM (8 mL) bei -78°C tropfenweise zugegeben. Der Ansatz wird zunächst 10 min bei -78°C und dann 1 h bei 0°C gerührt. Die Reaktion wird durch

Zugabe von ges. $\text{NaHCO}_{3\text{aq}}$ -Lösung gestoppt, die wässrige Phase abgetrennt und mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 1 M HCl_{aq} -Lösung und ges. $\text{NaHCO}_{3\text{aq}}$ -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird mittels Flash-Chromatographie (Hexan/EtOAc, 9:1) gereinigt und ergibt den gewünschten Silylether **63** als farbloses Öl (776 mg, 98 %).

DC: $R_f = 0.4$ (Hexan/EtOAc, 9:1); $[\alpha]_D^{20} = +20.1$ ($c = 0.6$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.72\text{--}7.64$ (m, 2H), $7.63\text{--}7.54$ (m, 2H), $7.45\text{--}7.28$ (m, 6H), 6.21 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.91 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.43–4.32 (m, 1H), 4.31–4.21 (m, 1H), 4.06 (td, $J = 6.8$ Hz, 2.4 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.79 (dd, $J = 14.0, 6.9$ Hz, 1H), 2.61 (dd, $J = 14.0$ Hz, 6.6 Hz, 1H), 2.18–1.97 (m, 2H), 1.74–1.66 (m, 4H), 1.12–1.05 (m, 2H), 1.02–0.93 (m, 12H), 0.07 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 168.3$ (C), 160.8 (C), 157.8 (C), 138.7 (C), 136.0 (4xCH), 134.2 (C), 134.1 (C), 129.5 (CH), 129.4 (CH), 127.5 (2xCH), 127.4 (2xCH), 117.9 (C), 105.9 (CH), 97.0 (CH), 78.1 (C), 77.2 (CH), 76.0 (C), 63.3 (CH_2), 55.7 (CH_3), 55.2 (CH_3), 37.1 (CH), 36.8 (CH_2), 27.0 (3x CH_3), 21.1 (CH_2), 19.5 (C), 17.4 (CH_2), 15.7 (CH_3), 3.5 (CH_3), -1.5 (3x CH_3); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3068, 3043, 2954, 2857, 1720, 1603, 1588, 1459, 1426, 1375, 1325, 1263, 1250, 1204, 1157, 1103, 1047, 932, 835$ cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%): 561 (17), 560 (45), 559 (100), 271 (17), 199 (10), 193 (16), 135 (18), 73 (25); HRMS (ESI+): m/z : ber. für $\text{C}_{38}\text{H}_{52}\text{O}_5\text{Si}_2 + \text{Na}$: 667.3242; gef.: 667.3245; Elementaranalyse: ber. (%) für $\text{C}_{38}\text{H}_{52}\text{O}_5\text{Si}_2$: C 70.76, H 8.13; gef.: C 70.58, H 8.05.

2,4-Dimethoxy-6-((2R,3S)-2-(methoxymethoxy)-3-methylhept-5-ynyl)benzoesäure (64)


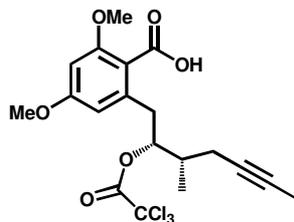
Zu einer Lösung von Alkohol **60** (300 mg, 0.74 mmol) in DCM (15.5 mL) werden nacheinander DMAP (8.8 mg, 0.07 mmol), $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (387 μ L, 2.21 mmol), MOMCl (168 μ L, 2.21 mmol) und Bu_4NI (25.8 mg, 0.07 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wird 48 h bei Raumtemperatur gerührt, mit EtOAc verdünnt und

mehrmals mit ges. NaCl_{aq} -Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt.

Das so erhaltene Rohprodukt von MOM-Acetal **61** wird in THF (10 mL) aufgenommen, bei Raumtemperatur mit TBAF (1.2 mL, 1 M in THF, 1.25 mmol) versetzt und über Nacht gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von ges. $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{aq}}$ -Lösung gestoppt, die wässrige Phase abgetrennt und mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Hexan/EtOAc/AcOH, 1:1:0.01) des Rückstands liefert Benzoesäure **64** (218.8 mg, 84 % über zwei Stufen) als farblosen Feststoff.

DC: $R_f = 0.43$ (Hexan/EtOAc/AcOH, 1:1:0.01); Schmelzpunkt: 83–85 °C; ^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2)⁹: $\delta = 6.46$ (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.42 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.90–3.85 (m, 4H), 3.83 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 3.00 (dd, $J = 13.8, 3.1$ Hz, 1H), 2.81 (dd, $J = 13.8, 10.4$ Hz, 1H), 2.32–2.23 (m, 1H), 2.21–2.12 (m, 1H), 2.05–1.95 (m, 1H), 1.79 (t, $J = 2.6$ Hz, 3H), 1.05 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 166.8$ (C), 162.4 (C), 159.3 (C), 141.7 (C), 116.0 (C), 108.4 (CH), 97.5 (CH), 96.5 (CH_2), 84.4 (CH), 77.5 (C), 77.2 (C), 56.6 (CH_3), 56.0 (CH_3), 55.8 (CH_3), 37.0 (CH), 35.7 (CH_2), 22.7 (CH_2), 14.8 (CH_3), 3.5 (CH_3); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2993, 2955, 2918, 2842, 2822, 2653, 1681, 1599, 1582, 1456, 1421, 1329, 1305, 1273, 1200, 1160, 1094, 1029, 1002, 922, 841, 828$ cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%): 350 (6) [M^+], 240 (19), 208 (34), 207 (35), 196 (13), 179 (25), 178 (100), 164 (20), 45 (63); HRMS (ESI+): m/z : ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_6 + \text{Na}$: 373.1622; gef.: 373.1623.

2,4-Dimethoxy-6-((2R,3S)-3-methyl-2-(2,2,2-trichloracetoxy)hept-5-ynyl)benzoesäure (65)

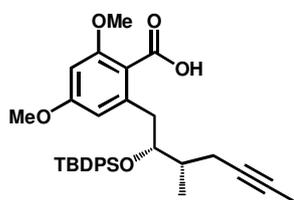


Zu einer Lösung von Alkohol **60** (28.1 mg, 0.07 mmol) in THF (0.1 mL) und Pyridin (17 μL , 0.21 mmol) wird bei 0 °C Trichloroessigsäurechlorid (15.3 μL , 0.14 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur erwärmt, 2 h gerührt, mit EtOAc verdünnt und mehrmals mit ges. $\text{NaHCO}_{3\text{aq}}$ -Lösung gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen werden mit EtOAc extrahiert und die gesammelten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt.

Der Rückstand wird in THF (1 mL) aufgenommen, bei Raumtemperatur mit TBAF (120 mL, 1 M in THF, 0.12 mmol) versetzt und die Lösung über Nacht gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von ges. $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{aq}}$ -Lösung gestoppt, die wässrige Phase abgetrennt und mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Flash-Chromatographie (Hexan/EtOAc/AcOH, 1:1:0.01) des Rückstands liefert Benzoesäure **65** (27.9 mg, 88 % über zwei Stufen) als farblosen Feststoff.

DC: $R_f = 0.39$ (Hexan/EtOAc/AcOH, 1:1:0.01); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)⁹: $\delta = 6.39$ (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.38–4.31 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.91–2.75 (m, 2H), 2.39–2.30 (m, 2H), 1.98–1.87 (m, 1H), 1.74 (t, $J = 2.5$ Hz, 3H), 1.06 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 176.8$ (C), 164.4 (C), 163.1 (C), 162.8 (C), 143.9 (C), 107.1 (C), 104.0 (CH), 103.9 (C), 97.8 (CH), 79.5 (CH), 77.2 (C), 76.3 (C), 56.1 (CH_3), 55.5 (CH_3), 36.3 (CH), 31.9 (CH_2), 22.0 (CH_2), 15.0 (CH_3), 3.4 (CH_3); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2990, 2958, 2919, 2841, 2822, 2653, 2598, 1723, 1681, 1599, 1582, 1458, 1421, 1305, 1274, 1201, 1160, 1092, 1029, 999, 921, 829$ cm^{-1} ; HRMS (ESI+): m/z : ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{Cl}_3\text{O}_6 + \text{Na}$: 473.0301; gef.: 473.0299.

2-((2R,3S)-2-(tert-Butyldiphenylsilyloxy)-3-methylhept-5-ynyl)-4,6-dimethoxybenzoesäure (66)



Eine Lösung von TASF (2.27 mL, 0.45 M, 1.02 mmol) in DMF wird tropfenweise zu einer Lösung von Benzoesäure-2-trimethylsilyl-ethylester **63** (600 mg, 0.93 mmol) in DMF (12 mL) bei 0 °C gegeben, das Gemisch 1.5 h bei 0 °C gerührt und anschließend mit Et_2O (400 mL) verdünnt. Nach Erwärmen auf

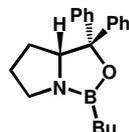
Raumtemperatur wird die organische Phase zweimal mit 1 M $\text{KHSO}_{4\text{aq}}$ -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Flash-Chromatographie (Hexan/EtOAc/HOAc, 7:3:0.01) des Rückstands liefert Säure **66** als farbloses Öl (430.6 mg, 85 %).

DC: $R_f = 0.75$ (Hexan/EtOAc/HOAc: 6:4:0.01); $[\alpha]_D^{20} = +50.1$ ($c = 0.8$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)⁹: $\delta = 7.59$ –7.53 (m, 2H), 7.49–7.42 (m, 2H), 7.42–7.36 (m, 2H), 7.36–7.27 (m, 4H), 6.30 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.14 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.24–4.17 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.03 (dd, $J = 13.6, 4.1$ Hz, 1H), 2.81 (dd, $J = 13.6, 9.4$ Hz, 1H), 2.08–1.93 (m, 2H), 1.88–1.77 (m, 1H), 1.69 (t, $J = 2.5$ Hz, 3H), 1.04 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.91 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 167.1$ (C), 161.8 (C), 159.1 (C), 142.0 (C), 136.1 (2xCH), 135.9 (2xCH), 133.6 (C), 133.2 (C), 129.5 (2xCH), 127.4 (2xCH), 127.4 (2xCH), 115.1 (C), 108.0 (CH), 97.5 (CH), 77.8 (CH), 77.2 (C), 76.4 (C), 56.2 (CH_3), 55.2 (CH_3), 37.7 (CH), 36.3 (CH_2), 26.9 (3x CH_3), 22.3 (CH_2), 19.4 (C), 14.2 (CH_3), 3.5 (CH_3); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2932, 2857, 1694, 1602, 1459, 1426, 1389, 1324, 1288, 1266, 1204, 1161, 1104, 1069, 929, 910, 821$ cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%): 489 (11), 488 (36), 487 (100), 443 (11), 365 (33), 271 (13), 243 (10), 200 (10), 199 (56), 197 (11), 135 (20); HRMS (ESI+): m/z : ber. für $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{O}_5\text{Si} + \text{Na}$: 567.2531;

⁹ Das Säureproton konnte nicht im $^1\text{H NMR}$ Spektrum beobachtet werden.

gef.: 567.2537; Elementaranalyse: ber. (%) für $C_{33}H_{40}O_5Si$: C 72.76, H 7.40; gef.: C 72.83, H 7.36.

(R)-1-Butyl-3,3-diphenylhexahydropyrrolo[1,2-c][1,3,2]oxazaborol (67)



Eine Lösung aus (R)- α,α -Diphenyl-2-pyrrolidinmethanol (2.0 g, 7.89 mmol) und Tri-*n*-butylboroxin (0.66 g, 2.63 mmol) in Toluol (40 mL) wird bei Raumtemperatur 30 min und anschließend mit einer Dean-Stark-Apparatur unter Rückfluss für 16 h gerührt. Das Lösungsmittel wird nach Abkühlen auf Raumtemperatur unter Luftausschluss entfernt und der erhaltene braune Rückstand mittels Kugelrohrdestillation ($1 \cdot 10^{-2}$ mbar, 150 °C) gereinigt. Dabei muss das Produkt immer unter Argon gehalten werden. Oxazaborolidin **67** wird als farbloses Öl (2.19 g, 87 %) erhalten, in Toluol gelöst und als 0.79 M Lösung bei -20 °C aufbewahrt.

1H NMR (400 MHz, C_6D_6): δ = 7.63 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.20–7.10 (m, 4H), 7.09–6.98 (m, 2H), 4.19 (dd, J = 9.8, 5.4 Hz, 1H), 3.22–3.07 (m, 1H), 2.90–2.75 (m, 1H), 1.76–1.60 (m, 2H), 1.54–1.27 (m, 5H), 1.12–0.89 (m, 5H), 0.86–0.67 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6): δ = 148.2 (C), 144.6 (C), 128.1 (2xCH), 128.06 (2xCH), 127.0 (2xCH), 126.7 (2xCH), 126.5 (2xCH), 87.6 (C), 73.1 (CH), 42.7 (CH₂), 30.2 (CH₂), 27.1 (CH₂), 26.4 (CH₂), 26.3 (CH₂), 25.8 (CH₂), 14.0 (CH₃); ^{11}B NMR (128 MHz, C_6D_6): δ = 35.4; IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3085, 3059, 3025, 2953, 2903, 2871, 2855, 2837, 1494, 1447, 1309, 1231, 1126, 1071, 1033, 1003, 936, 824, 756, 730, 708, 695 cm^{-1} .

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[57,169]

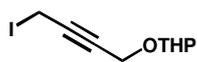
4-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)but-2-in-1-ol (73)



Zu einer Lösung von But-2-in-1,4-diol (**72**) (10 g, 116 mmol) in DCM (200 mL) werden nacheinander DHP (9.1 mL, 99.4 mmol) und PPTS (5 g, 19.9 mmol) zugegeben. Der Ansatz wird 24 h bei Raumtemperatur gerührt und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird mittels Flash-Chromatographie (Pentan/ Et_2O , 1:1) gereinigt und liefert den einfach geschützten Alkohol **73** als farbloses Öl (9.66 g, 57 %).

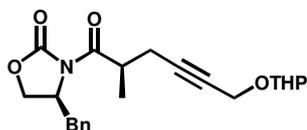
DC: R_f = 0.37 (Pentan/ Et_2O , 1:1); 1H NMR (400 MHz, C_6D_6): δ = 4.85 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 4.28 (dt, J = 14.0, 1.6 Hz, 1H), 4.22 (dt, J = 14.0, 1.6 Hz, 1H), 4.11 (dt, J = 6.0, 1.6 Hz, 2H), 3.72–3.65 (m, 1H), 3.39–3.32 (m, 1H), 3.05–2.99 (m, 1H), 1.76–1.64 (m, 1H), 1.60–1.50 (m, 2H), 1.40–1.16 (m, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6): δ = 95.8 (CH), 85.5 (C), 81.5 (C), 61.65 (CH₂), 54.4 (CH₂), 50.7 (CH₂), 30.5 (CH₂), 25.5 (CH₂), 19.1 (CH₂); IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3395, 2944, 2862, 1449, 1392, 1356, 1275, 1127, 1029, 962, 866 cm^{-1} .

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[170]

Tetrahydro-2-[(4-iodo-2-butin-1-yl)oxy]-2H-pyran (74)


Nacheinander werden PPh_3 (19.2 g, 73.3 mmol), Imidazol (5.0 g, 73.3 mmol) und Iod (18.6 g, 73.3 mmol) in DCM (227 mL) gelöst, wobei eine orange Suspension entsteht. Eine Lösung von Alkohol **73** (9.6 g, 56.4 mmol) in DCM (60 mL) wird zugetropft und die Reaktionsmischung 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand auf SiO_2 aufgebracht. Säulenchromatographische Reinigung (Pentan/ Et_2O , 9:1) liefert Iodid **74** als leicht gelbes Öl (11.6 g, 73 %).

DC: $R_f = 0.32$ (Pentan/ Et_2O , 9:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): $\delta = 4.75$ (t, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.12 (dt, $J = 14.0, 2.0$ Hz, 1H), 4.07 (dt, $J = 14.0, 2.0$ Hz, 1H), 3.67–3.60 (m, 1H), 3.35–3.29 (m, 1H), 3.13 (t, $J = 2.4$ Hz, 2H), 1.73–1.60 (m, 1H), 1.55–1.49 (m, 2H), 1.38–1.13 (m, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, C_6D_6): $\delta = 96.7$ (CH), 82.9 (C), 82.2 (C), 61.5 (CH_2), 54.3 (CH_2), 30.4 (CH_2), 25.8 (CH_2), 19.2 (CH_2), -18.8 (CH_2); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2940, 2869, 1440, 1387, 1342, 1200, 1173, 1116, 1019, 963, 901, 867$ cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%): 179 (60), 153 (30), 127 (4), 101 (17), 97 (67), 85 (100), 67 (23), 52 (61), 41 (24); HRMS (CI) ber. für $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{O}_2\text{I} + \text{H}$: 281.0038; gef.: 281.0037.

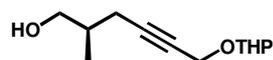
(4S)-4-Benzyl-3 ((2R)-2methyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)hex-4-inoyl)oxazolidin-2-on (75)


Zu einer Lösung von NaHMDS (5.91 g, 32.2 mmol) in THF (60 mL) wird bei -78 °C langsam eine Lösung von (S)-4-Benzyl-3-propionyloxazolidin-2-on (**ent-55**) (6.01 g, 25.8 mmol) in THF (12 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wird 60 min bei -78 °C gerührt und anschließend eine Lösung von Propargyliodid **74** (8.66 g, 30.9 mmol) in THF (5 mL) mit Hilfe einer Spritzenpumpe innerhalb von 45 min zugetropft. Der Ansatz wird 2 h bei -78 °C gerührt und daraufhin mit ges. $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{aq}}$ -Lösung versetzt. Nach Aufwärmen auf Raumtemperatur wird die wässrige Phase abgetrennt und mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Flash-Chromatographie (Hexan/MTBE, 6:4) des Rückstands liefert das Alkylierungsprodukt **75** als farbloses Öl (9.23 g, 93 %). Das Diastereomerenverhältnis ($dr > 95:5$) wird mittels NMR-Analyse bestimmt.

DC: $R_f = 0.39$ (Hexan/MTBE, 3:2); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +37.4$ ($c = 0.87$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (zwei Diastereomere, 400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.30$ – 7.10 (m, 5H), 4.73–4.69 (m, 1H), 4.66–4.58 (m, 1H), 4.14 (tt, $J = 15.2, 2.1$ Hz, 1H), 4.14–4.06 (m, 3H), 3.92 (dsext, $J = 6.8, 1.2$ Hz, 1H), 3.76–3.67 (m, 1H), 3.46–3.37 (m, 1H), 3.21 (br d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 2.72 (dd, $J = 13.6, 9.6$ Hz, 1H), 2.56 (ddt, $J = 16.6, 6.8, 2.4$ Hz, 1H), 2.45 (ddt, $J = 16.8, 6.8, 2.0$ Hz, 1H),

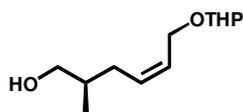
1.76–1.56 (m; 2H), 1.54–1.35 (m, 4H), 1.19 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (zwei Diastereomere, 100 MHz, CDCl_3): $\delta = 175.1$ (C), 152.9 (C), 135.2 (C), 129.3 (2xCH), 128.8 (2xCH), 127.2 (CH), 96.5 und 96.4 (CH), 83.2 (C), 77.7 (C), 66.0 (CH_2), 61.8 und 61.7 (CH_2), 55.1 (CH), 54.3 und 54.2 (CH_2), 37.7 (CH_2), 37.3 (CH), 30.1 (CH_2), 25.2 (CH_2), 22.9 (CH_2), 19.0 und 18.9 (CH_2), 16.5 (CH_3); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3020, 2940, 2870, 1774, 1697, 1454, 1385, 1348, 1241, 1200, 1116, 1076, 1053, 1019, 970, 901, 870, 760, 747, 734, 702$ cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%): 385 (14), 301 (25), 285 (45), 284 (42), 233 (4), 215 (7), 188 (5), 178 (16), 117 (28), 108 (11), 107 (34), 91 (24), 85 (100), 79 (31), 57 (14); HRMS (EI) ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_5 + \text{Na}$: 408.1781; gef.: 408.1782; Elementaranalyse: ber. (%) für $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_5$: C 68.55, H 7.06, N 3.63; gef.: C 67.58, H 7.42, N 3.52.

(2R)-2-Methyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)hex-4-in-1-ol (76)



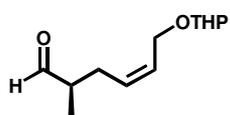
Eine Lösung von Oxazolidinon **75** (9.2 g, 23.8 mmol) in THF (60 mL) und MeOH (1.25 mL, 31.4 mmol) wird bei 0 °C mit LiBH_4 (684 mg, 31.4 mmol) versetzt. Die Suspension wird zunächst 1 h bei 0 °C und dann 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von ges. wässrige Rochelle-Salz-Lösung gestoppt und das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird mittels Flash-Chromatographie (Hexan/MTBE, 3:2) gereinigt und Alkohol **76** (4.22 g, 83 %) als farbloses Öl erhalten.

DC: $R_f = 0.41$ (Hexan/MTBE, 3:2); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +3.8$ ($c = 0.92$ in CHCl_3); ^1H NMR (zwei Diastereomere, 400 MHz, C_6D_6): $\delta = 4.93$ (t, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.32 (dt, $J = 15.6, 2.0$ Hz, 1H), 4.27 (dt, $J = 15.6, 2.0$ Hz, 1H), 3.77–3.70 (m, 1H), 3.40–3.33 (m, 1H), 3.30–3.20 (m, 2H), 2.16 (dds, $J = 15.6, 5.6, 1.2$ Hz, 1H), 2.05 (dds, $J = 15.6, 5.6, 1.2$ Hz, 1H), 1.80–1.68 (m, 1H), 1.67–1.53 (m, 3H), 1.40–1.16 (m, 3H), 0.91 (br s, 1H), 0.86 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (zwei Diastereomere, 100 MHz, C_6D_6): $\delta = 96.7$ (CH), 85.0 (C), 78.3 (C), 66.8 (CH_2), 61.7 (CH_2), 54.8 (CH_2), 35.8 (CH), 30.9 (CH_2), 25.9 (CH_2), 23.0 (CH_2), 19.4 (CH_2), 16.5 (CH_3); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3410, 2941, 2871, 1454, 1441, 1387, 1345, 1201, 1130, 1115, 1077, 1017, 945, 901, 869, 813$ cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%): 181 (8), 111 (58), 110 (58), 101 (22), 91 (19), 85 (83), 77 (32), 67 (19), 55 (100); HRMS (ESI+): ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_3 + \text{Na}$: 235.1304; gef.: 235.1304; Elementaranalyse: ber. (%) für $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_3$: C 67.89, H 9.50; gef.: C 67.27, H 9.97.

(2*R*,*Z*)-2-Methyl-6-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)hex-4-en-1-ol (77)


Zu einer Lösung von Alkohol **76** (4.2 g, 19.8 mmol) in EtOAc (210 mL) und Pyridin (11.6 mL) wird Lindlar Katalysator (420 mg, 10 Gew.%, 5 Gew.% Pd auf CaCO₃, versetzt mit Pb) zugegeben und die Suspension auf –78 °C gekühlt. Der Reaktionskolben wird dreimal abwechselnd unter Vakuum gesetzt und mit Wasserstoff gespült. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur erwärmt und 6 h gerührt (Kontrolle per GC/MS), bevor durch eine Celite®-Schicht filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt wird. Der Rückstand wird in Et₂O gelöst und mit ges. CuSO_{4aq}-Lösung und Wasser gewaschen, die organische Phase über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Die Reinigung erfolgt durch Flash-Chromatographie (Hexan/MTBE, 3:2) des Rückstands und liefert *Z*-Olefin **77** (4.06 g, 96 %) als farbloses Öl.

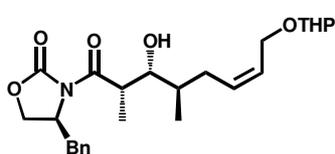
DC: $R_f = 0.20$ (Hexan/MTBE, 3:2); $[\alpha]_D^{20} = -6.1$ ($c = 1.1$ in CHCl₃); ¹H NMR (zwei Diastereomere, 400 MHz, CD₂Cl₂): $\delta = 5.70\text{--}5.60$ (m, 2H), 4.70–4.62 (m, 1H), 4.32–4.20 (m, 1H), 4.13–4.03 (m, 1H), 3.91–3.83 (m, 1H), 3.55–3.40 (m, 3H), 2.35 (br s, 1H), 2.28–2.19 (m, 1H), 2.08–1.97 (m, 1H), 1.77–1.67 (m, 3H), 1.64–1.49 (m, 4H), 0.94 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); ¹³C NMR (zwei Diastereomere, 100 MHz, CD₂Cl₂): $\delta = 132.5$ und 132.2 (CH), 127.4 und 127.3 (CH), 98.4 und 98.0 (CH), 67.0 (CH₂), 62.9 und 62.7 (CH₂), 62.6 (CH₂), 36.4 und 36.3 (CH), 31.2 und 31.0 (CH₂), 30.9 (CH₂), 25.8 (CH₂), 19.9 und 19.8 (CH₂), 16.6 (CH₃); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3415, 3018, 2941, 2870, 1454, 1441, 1339, 1261, 1200, 1115, 1021, 903, 868, 811$ cm⁻¹; MS (EI) m/z (%): 183 (2), 131 (3), 130 (2), 113 (14), 112 (14), 95 (45), 85 (100), 67 (22), 57 (16); HRMS (CI): ber. für C₁₂H₂₂O₃ + H: 215.1647; gef.: 215.1648; Elementaranalyse: ber. (%) für C₁₂H₂₂O₃: C 67.26, H 10.35; gef.: C 66.87, H 10.54.

(2*R*,*Z*)-2-Methyl-6-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yloxy)hex-4-enal (78)


Zu einer Lösung von Alkohol **77** (4.06 g, 18.9 mmol) in DCM (135 mL) und Pyridin (10.5 mL) wird bei 0 °C Dess-Martin-Reagenz (16.1 g, 37.9 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wird 15 min bei 0 °C und 3 h bei Raumtemperatur gerührt, die Reaktion durch Zugabe von ges. Na₂S₂O_{3aq}-Lösung und ges. NaHCO_{3aq}-Lösung bei 0 °C gestoppt. Nach Aufwärmen auf Raumtemperatur wird die wässrige Phase abgetrennt und mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Durch säulenchromatographische Reinigung (Pentan/Et₂O, 9:1 → 4:1) des Rückstands kann Aldehyd **78** (3.71 g, 92 %) als farbloses Öl isoliert werden.

DC: $R_f = 0.20$ (Pentan/Et₂O, 9:1); $[\alpha]_D^{20} = -2.5$ ($c = 1.0$ in CHCl₃); ¹H NMR (zwei Diastereomere, 400 MHz, CD₂Cl₂): $\delta = 9.63$ (s, 1H), 5.70–5.61 (m, 1H), 5.58–5.48 (m, 1H), 4.59 (t, $J = 4$ Hz, 1H), 4.27–4.20 (m, 1H), 4.08–4.01 (m, 1H), 3.86–3.78 (m, 1H), 3.50–3.43 (m, 1H), 2.51–2.35 (m, 2H), 2.25–2.14 (m, 1H), 1.85–1.73 (m, 1H), 1.72–1.62 (m, 1H), 1.59–1.45 (m, 4H), 1.09 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); ¹³C NMR (zwei Diastereomere, 100 MHz, CD₂Cl₂): $\delta = 204.6$ (C), 129.6 (CH), 128.9 (CH), 98.3 (CH), 62.9 (CH₂), 62.5 (CH₂), 46.6 (CH), 31.0 (CH₂), 28.7 (CH₂), 25.9 (CH₂), 19.9 (CH₂), 13.2 (CH₃); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3018, 2941, 2872, 1726, 1455, 1441, 1378, 1344, 1201, 1116, 1076, 1021, 972, 902, 869, 813, 752$ cm⁻¹; MS (EI) m/z (%): 111 (34), 93 (13), 85 (100), 81 (12), 67 (26), 57 (15), 55 (28), 43 (48); HRMS (CI): ber. für C₁₂H₂₀O₃ + H: 213.1490; gef.: 213.1491.

Alkohol 79



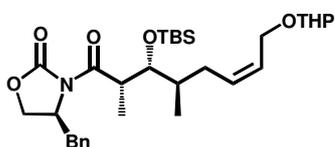
Frisch destilliertes Et₂BOTf (6.0 g, 27.5 mmol) wird zu einer Lösung von (*S*)-4-Benzyl-3-propionyloxazolidin-2-on (**ent-55**) (6.05 g, 25.9 mmol) in DCM (62 mL) bei 0 °C getropft, wobei ein weißer Feststoff ausfällt. Nach Zugabe von frisch destillierter Hünig-Base (11.1 mL, 61.7 mmol) wird eine klare Lösung erhalten, welche bei 0 °C für 30 min gerührt und dann auf -78 °C gekühlt wird. Eine Lösung von Aldehyd **78** (3.7 g, 17.4 mmol) in DCM (5 mL) wird zugetropft und die Reaktionsmischung 1 h bei -78 °C und 2 h bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wird danach durch Zugabe einer Mischung (24 mL) aus MeOH/pH 7 Phosphatpufferlösung (2:1) sowie einer Mischung (21 mL) aus MeOH/H₂O₂ (30 %ige wässr. Lösung) gestoppt. Nach erneutem Rühren bei 0 °C für 1 h wird die wässrige Phase abgetrennt und mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Flash-Chromatographie (Hexan/MTBE, 1:1) des Rückstands liefert Aldol **79** (6.45 g, 83 %) als farbloses Öl. Der Diastereomerenüberschuss ($de = 95$ %) wird mittels HPLC¹⁰ bestimmt (125 mm Purospher RP-18e, 5 μm, 3.0 mm i. D., Methanol/Wasser = 1:1, 0.5 mL/min, 308 K, DAD, 210 nm, $t_R = 12.82$ min (Diastereomer), $t_R = 18.23$ min (Diastereomer), $t_R = 20.37$ min (Hauptprodukt)).

DC: $R_f = 0.26$ (Hexan/MTBE, 1:1); $[\alpha]_D^{20} = +24.1$ ($c = 0.95$ in CHCl₃); ¹H NMR (zwei Diastereomere, 400 MHz, CD₂Cl₂): $\delta = 7.38$ –7.18 (m, 5H), 5.65–5.60 (m, 2H), 4.74–4.66 (m, 1H), 4.62–4.58 (m, 1H), 4.28–4.16 (m, 3H), 4.10–4.02 (m, 1H), 3.90 (dq, $J = 6.8, 2.4$ Hz, 1H), 3.89–3.80 (m, 1H), 3.62 (dd, $J = 9.2, 1.6$ Hz, 1H), 3.51–3.43 (m, 1H), 3.20 (dd, $J = 13.6,$

¹⁰ Auf Grund der Übersichtlichkeit der Chromatogramme durch weniger Signale und somit auch besserer Zuordnungsmöglichkeit wird zunächst die THP-Gruppe abgespalten und der Diastereomerenüberschuss an Hand des resultierenden Diols bestimmt.

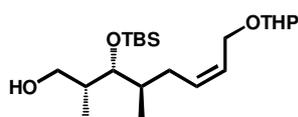
3.2 Hz, 1H), 3.15 (br s, 1H), 2.85 (dd, $J = 13.6, 9.2$ Hz, 1H), 2.45–2.36 (m, 1H), 2.16–2.05 (m, 1H), 1.88–1.62 (m, 3H), 1.58–1.44 (m, 4H), 1.20 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.87 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (zwei Diastereomere, 100 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 178.0$ (C), 153.3 (C), 135.7 (C), 131.8 und 131.7 (CH), 129.9 (2xCH), 129.2 (2xCH), 128.0 und 127.9 (CH), 127.7 (CH), 98.4 und 98.3 (CH), 74.8 (CH), 66.6 (CH_2), 63.1 und 63.0 (CH_2), 62.6 und 62.5 (CH_2), 55.5 (CH), 40.0 (CH), 37.9 (CH_2), 36.4 (CH), 31.1 (CH_2), 30.9 (CH_2), 25.9 (CH_2), 20.0 und 19.9 (CH_2), 15.5 und 15.4 (CH_3), 9.7 (CH_3); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3495, 3028, 2942, 2875, 1776, 1694, 1454, 1383, 1352, 1286, 1208, 1114, 1074, 1021, 970, 903, 762, 748, 700\text{ cm}^{-1}$; MS (EI) m/z (%): 361 (8), 344 (10), 289 (15), 262 (16), 233 (16), 210 (3), 178 (50), 167 (9), 111 (33), 85 (100), 57 (25); HRMS (ESI+): ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{NO}_6 + \text{Na}$: 468.2356; gef.: 468.2359.

TBS-Ether 80



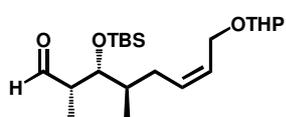
Eine Lösung von Alkohol **79** (6.44 g, 14.4 mmol) in DCM (95 mL) wird bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ nacheinander mit 2,6-Lutidin (5.2 mL, 44.4 mmol) und TBSOTf (6.12 mL, 26 mmol) versetzt. Der Ansatz wird auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt und 2 h gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von ges. $\text{NaHCO}_{3\text{aq}}$ -Lösung gestoppt. Nach Aufwärmen auf Raumtemperatur wird die wässrige Phase abgetrennt und mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird mittels Flash-Chromatographie (Hexan/EtOAc, 4:1) gereinigt und liefert TBS-Ether **80** (7.55 g, 93 %) als farbloses Öl.

DC: $R_f = 0.51$ (Hexan/EtOAc, 4:1); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +41.6$ ($c = 1.2$ in CHCl_3); ^1H NMR (zwei Diastereomere, 400 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 7.38\text{--}7.19$ (m, 5H), 5.62–5.50 (m, 2H), 4.70–4.60 (m, 1H), 4.59–4.55 (m, 1H), 4.27–4.13 (m, 3H), 4.04–3.90 (m, 3H), 3.84–3.76 (m, 1H), 3.48–3.39 (m, 1H), 3.18 (dd, $J = 13.6, 3.2$ Hz, 1H), 2.83 (dd, $J = 13.6, 9.2$ Hz, 1H), 2.23–2.13 (m, 1H), 1.90–1.72 (m, 2H), 1.68–1.42 (m, 6H), 1.23 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.92 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.06 (s, 3H); ^{13}C NMR (zwei Diastereomere, 100 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 176.0$ (C), 153.3 (C), 135.9 (C), 132.3 (CH), 129.9, (2xCH), 129.2 (2xCH), 127.6 (CH), 127.5 (CH), 98.4 und 98.3 (CH), 76.7 (CH), 66.5 (CH_2), 63.1 (CH_2), 62.5 und 62.4 (CH_2), 55.8 (CH), 41.5 (CH), 39.7 und 39.6 (CH), 37.9 (CH_2), 31.1 (CH_2), 30.4 (CH_2), 27.1 (C), 26.2 (3x CH_3), 25.9 (CH_2), 20.0 und 19.9 (CH_2), 16.2 (CH_3), 14.2 (CH_3), -3.63 (CH_3), -4.00 (CH_3); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2929, 2856, 1780, 1695, 1455, 1380, 1207, 1115, 1022, 835\text{ cm}^{-1}$; MS (EI) m/z (%): 502 (1), 458 (3), 418 (35), 400 (24), 376 (30), 326 (28), 290 (24), 252 (7), 199 (42), 178 (9), 159 (30), 149 (27), 117 (13), 85 (100); HRMS (ESI+): ber. für $\text{C}_{31}\text{H}_{49}\text{NO}_6\text{Si} + \text{Na}$: 582.3221; gef.: 582.3226.

Alkohol 81


Zu einer Lösung von Oxazolidinon **80** (7.55 g, 13.5 mmol) in THF (72 mL) und MeOH (2.75 mL, 68.3 mmol) wird bei 0 °C LiBH₄ gegeben. Der Ansatz wird 1 h bei 0 °C und 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch vorsichtige Zugabe von ges. Rochelle-Salz-Lösung gestoppt und das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird mittels Flash-Chromatographie (Hexan/MTBE, 3:2) gereinigt und Alkohol **81** (4.34 g, 83 %) als farbloses Öl isoliert.

DC: $R_f = 0.50$ (Hexan/MTBE, 3:2); $[\alpha]_D^{20} = -1.0$ ($c = 1.1$ in CHCl₃); ¹H NMR (zwei Diastereomere, 400 MHz, CD₂Cl₂): $\delta = 5.63\text{--}5.52$ (m, 2H), 4.63–4.60 (m, 1H), 4.60–4.26 (m, 1H), 4.22–4.03 (m, 1H), 3.89–3.80 (m, 1H), 3.70 (dd, $J = 5.2$ Hz, 2.4 Hz, 1H), 3.51–3.35 (m, 3H), 2.32–2.22 (m, 1H), 1.94–1.64 (m, 6H), 1.58–1.44 (m, 4H), 0.94–0.88 (m, 12H), 0.85 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.07 (s, 6H); ¹³C NMR (zwei Diastereomere, 100 MHz, CD₂Cl₂): $\delta = 132.9$ und 132.8 (CH), 127.1 und 127.0 (CH), 98.9 und 98.1 (CH), 75.6 und 75.5 (CH), 66.6 (CH₂), 63.3 und 63.0 (CH₂), 62.9 und 62.3 (CH₂), 38.9 und 38.8 (CH), 38.7 und 38.6 (CH), 31.7 und 31.6 (CH₂), 31.1 und 31.0 (CH₂), 26.2 (3 x CH₃), 25.9 (CH₂), 20.2 und 19.8 (CH₂), 18.6 (C), 16.5 (CH₃), 11.9 (CH₃), –3.8 (CH₃), –4.18 (CH₃); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3450, 2929, 2856, 1463, 1252, 1116, 1022, 835, 771$ cm⁻¹; MS (EI): m/z (%): 285 (2), 245 (9), 227 (20), 203 (33), 185 (5), 145 (9), 135 (20), 85 (100). HRMS (ESI+) ber. für C₂₁H₄₂O₄Si + Na: 409.2744; gef.: 409.2743; Elementaranalyse: ber. (%) für C₂₁H₄₂O₄Si: C 65.23, H 10.95; gef.: C 64.67, H 11.46.

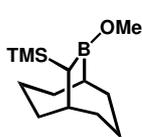
Aldehyd 82


Eine Lösung von Alkohol **81** (1.82 g, 4.71 mmol) in DCM (5.2 mL) und Pyridin (2.27 mL) wird bei 0 °C mit Dess-Martin-Reagenz (4.0 g, 9.41 mmol) versetzt. Der Ansatz wird 15 min bei 0 °C und 3 h bei Raumtemperatur gerührt, die Reaktion durch Zugabe von ges. Na₂S₂O₃aq-Lösung und ges. NaHCO₃aq-Lösung bei 0 °C gestoppt, die wässrige Phase abgetrennt und mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Flash-Chromatographie (Hexan/MTBE, 4:1) des Rückstands liefert Aldehyd **82** (1.53 g, 85 %) als farbloses Öl.

DC: $R_f = 0.70$ (Hexan/MTBE, 4:1); $[\alpha]_D^{20} = +30.6$ ($c = 1.35$ in CHCl₃); ¹H NMR (zwei Diastereomere, 400 MHz, CD₂Cl₂): $\delta = 9.72$ (s, 1H), 5.65–5.48 (m, 2H), 4.60–4.57 (m, 1H),

4.24–4.18 (m, 1H), 4.06–3.90 (m, 2H), 3.86–3.79 (m, 1H), 3.52–3.43 (m, 1H), 2.56–2.48 (m, 1H), 2.28–2.18 (m, 1H), 1.96–1.85 (m, 1H), 1.84–1.44 (m, 7H), 1.09 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.93–0.86 (m, 12H), 0.09 (s, 3H), 0.01 (s, 3H); ^{13}C NMR (zwei Diastereomere, 100 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 205.2$ (CH), 131.8 (CH), 127.9 (CH), 98.3 (CH), 75.1 (CH), 63.1 (CH_2), 62.4 (CH_2), 50.4 (CH), 38.7 (CH), 31.1 (CH_2), 30.9 (CH_2), 26.1 ($3\times\text{CH}_3$), 25.9 (CH_2), 19.9 (CH_2), 18.5 (C), 16.2 (CH_3), 8.5 (CH_3), -3.9 (CH_3), -4.1 (CH_3); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2930, 2857, 1725, 1463, 1253, 1116, 1023, 834\text{ cm}^{-1}$; MS (EI): m/z (%): 283 (1), 243 (4), 225 (12), 201 (6), 185 (3), 173 (3), 159 (13), 133 (3), 115 (8), 85 (100), 73 (16); HRMS (ESI+) ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{Si} + \text{Na}$: 407.2588; gef.: 407.2584.

B-Methoxy-10-trimethylsilyl-9-borabicyklo[3.3.2]decan (**84**)



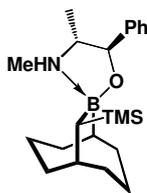
Zu einer Lösung von B-MeO-9-BBN **83** (11.2 mL, 52.6 mmol) in Hexan (49 mL) wird bei Raumtemperatur eine Lösung von TMSCHN_2 (29 mL, 2 M in Hexan, 58.0 mmol) gegeben und das Gemisch über Nacht unter Rückfluss gerührt.

Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand durch Kugelrohrdestillation ($85\text{--}90\text{ }^\circ\text{C}$, $8.0\cdot 10^{-2}$ mbar) gereinigt. Der Bicyklus **84** (11.4 g, 91 %) wird als farbloses Öl isoliert.

^1H NMR (400 MHz, C_6D_6): $\delta = 3.34$ (s, 3H), 1.87–1.37 (m, 15H), 0.21 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6): $\delta = 52.5$ (CH_3), 33.6 (CH_2), 33.2 (CH_2), 32.0 (CH), 29.1 (CH), 28.0 (CH_2), 25.8 (CH_2), 24.9 (CH_2), 22.5 (CH), 22.3 (CH_2), 1.1 ($3\times\text{CH}_3$); ^{11}B NMR (128 MHz, C_6D_6): $\delta = 56.0$; IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2943, 2903, 2851, 1467, 1375, 1333, 1323, 1281, 1243, 1195, 1170, 1144, 1092, 1007, 981, 878, 856, 830, 765, 751, 683\text{ cm}^{-1}$.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[69]

9-(1*R*,2*R*-Pseudoephedrinyloxy)-(10*S*)-(trimethylsilyl)-9-borabicyklo[3.3.2]decan (**85**)



Eine Lösung von (*R,R*)-Pseudoephedrin (**21**) (3.22 g, 19.5 mmol) in MeCN (43 mL) wird tropfenweise mit Boran **84** (9.28 g, 39 mmol) versetzt. Der Ansatz wird 6 h bei Rückfluss gerührt und anschließend langsam auf Raumtemperatur gekühlt, wobei weiße Kristalle ausfallen. Das Lösungsmittel wird mittels einer Kanüle entfernt, der Rückstand mit Hexan

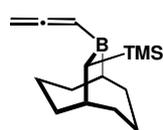
(3×4 mL) gewaschen und Boran **85** (5.16 g, 35 %) als weißer Feststoff isoliert, der im Vakuum getrocknet wird.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -47.6$ ($c = 1.5$ in CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.35\text{--}7.30$ (m, 2H), 7.28–7.21 (m, 3H), 4.57 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.52–2.29 (m, 2H), 1.93–1.19 (m, 17H), 1.17 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.13 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 141.7$ (C), 128.1 ($2\times\text{CH}$), 127.4 (CH), 127.1 ($2\times\text{CH}$), 80.8 (CH), 64.9 (CH_3), 38.2 (CH_2), 35.4 (CH), 33.1 (CH), 31.1 (CH_2), 29.2 (CH_2), 27.6 (CH_2), 26.5 (CH), 26.3 (CH), 23.2 (CH_2), 22.6 (CH_2), 15.1 (CH_3),

1.7 (3xCH₃); ¹¹B NMR (128 MHz, C₆D₆): δ = 56.3, 17.5; IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2936, 2880, 2857, 2836, 2827, 1493, 1450, 1237, 1098, 1084, 1064, 1023, 985, 942, 870, 820, 771, 751, 702 cm⁻¹.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[72]

(S)-B-Allenyl-10-trimethylsilyl-9-borabicyklo[3.3.2]decan (86)



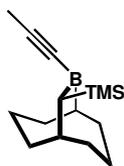
Magnesiumspäne (2.63 g, 108 mmol) und HgCl₂ (44.8 mg, 0.16 mmol) werden mit Et₂O (2 mL) überschichtet und mit einer Lösung von Propargylbromid (4 mL, 36 mmol) in Et₂O (16 mL) langsam bei Raumtemperatur versetzt. Nach Zugabe einiger Tropfen der Propargylbromid-Lösung und der sichtlich beginnenden Reaktion wird der Ansatz mittels eines Eis-Kochsalz-Bads gekühlt und die interne Temperatur zwischen 5 °C und 10 °C gehalten. Die Reaktionsmischung wird nach beendeter Zugabe auf Raumtemperatur erwärmt und 45 min gerührt, die Lösung abdekandiert und eine 2 M Lösung in Et₂O eingestellt, die direkt im nächsten Schritt verwendet wird.

Die frisch hergestellte Allenylmagnesiumbromid-Lösung (7.41 mL, 2 M in Et₂O, 14.8 mmol) wird tropfenweise zu einer heftig gerührten Lösung von **85** in Et₂O (74 mL) bei 0 °C gegeben. Die Reaktionsmischung wird 30 min bei 0 °C und 2 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand mit Hexan gewaschen (3x30 mL) wird. Die Waschphasen werden mit Hilfe einer doppelendigen Kanüle und einer Argonfritte durch eine Schicht Celite® filtriert, das Filtrat im Vakuum eingeeengt und der Rückstand mittels Kugelrohrdestillation (91 °C, 0.1 mbar) gereinigt. Allenylboran **86** (2.34 g, 64 %) wird als farbloses Öl erhalten.

¹H NMR (400 MHz, C₆D₆): δ = 5.51 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.34 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.29–2.19 (m, 2H), 1.91–1.72 (m, 1H), 1.71–1.38 (m, 10H), 1.21 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 1.04–0.87 (m, 1H), 0.12 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, C₆D₆): δ = 218.9 (C), 91.4 (CH), 68.6 (CH₂), 39.8 (CH₂), 35.3 (CH), 34.3 (CH), 31.4 (CH₂), 29.9 (CH₂), 29.3 (CH₂), 26.3 (CH), 25.4 (CH₂), 22.2 (CH₂), 1.7 (3xCH₃); ¹¹B NMR (128 MHz, C₆D₆): δ = 75.8.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[69]

B-Propinyl-10S-trimethylsilyl-9-borabicyklo[3.3.2]dekan (87)



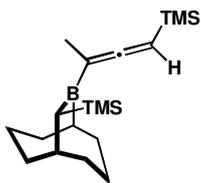
Eine Lösung von **85** (1.1 g, 2.96 mmol) in Et₂O (10 mL) wird bei –78 °C mit einer Propinylmagnesiumbromid-Lösung (11.8 mL, 0.5 M in THF, 5.92 mmol) versetzt und das Gemisch 1 h gerührt. Der Ansatz wird auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 30 min gerührt. Nach erneutem Abkühlen auf –78 °C wird TMSCl (0.79 mL, 6.17 mmol) zugetropft, die Reaktionsmischung

10 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ und weitere 30 min nach Entfernen des Kühlbads gerührt, das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand mit frisch destilliertem Hexan (3x20 mL) gewaschen. Die vereinigten Waschphasen werden in einer Argonfritte durch eine Schicht Celite® filtriert und das Lösungsmittel entfernt. *B*-Propinylboran **87** (706 mg, 97 %) wird als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -45.0$ ($c = 1.05$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.41\text{--}0.86$ (m, 18H), 0.18 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 117.4$ (C), 91.5 (C), 41.5 (CH_2), 34.4 (CH), 33.1 (CH), 33.4 (CH_2), 31.2 (CH_2), 28.9 (CH_2), 25.5 (CH), 24.7 (CH_2), 22.0 (CH_2), 5.5 (CH_3), 1.2 ($3\times\text{CH}_3$); $^{11}\text{B NMR}$ (128 MHz, CDCl_3): $\delta = 73.1$; IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2948, 2905, 2851, 2171, 1450, 1245, 1203, 1085, 1066, 986, 947, 882, 830, 750, 698, 684\text{ cm}^{-1}$.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[72]

***B*-(α -Methyl- γ -trimethylsilyllallenyl)-10*S*-trimethylsilyl-9-borabicyklo[3.3.2]dekan (**88**)**

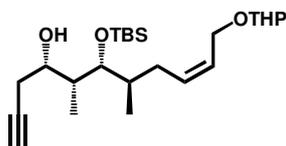


Zu einer Lösung von *B*-Propinylboran **87** (700 mg, 2.84 mmol) in Pentan (5 mL) wird bei Raumtemperatur eine Trimethylsilyldiazomethan-Lösung (1.96 mL, 2 M in Hexan, 3.92 mmol) gegeben und das Gemisch 3 h gerührt. (Reaktionskontrolle mittels $^{11}\text{B NMR}$ in Pentan). Das Lösungsmittel wird entfernt und Allenylboran **88** (944 mg, 99 %) als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -12.7$ ($c = 1.2$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.62$ (t, $J = 3.4$ Hz, 1H), 1.82–1.30 (m, 18H), 0.18 (s, 9H), 0.13 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 214$ (C), 92.7 (C), 74.9 (CH), 36.5 (CH_2), 35.0 (CH), 34.1 (CH), 31.3 (CH_2), 30.0 (CH_2), 29.3 (CH_2), 25.4 (CH), 24.7 (CH_2), 21.8 (CH_2), 15.7 (CH_3), 1.6 ($3\times\text{CH}_3$), -0.7 ($3\times\text{CH}_3$); $^{11}\text{B NMR}$ (128 MHz, Pentan): $\delta = 77.5$.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[72]

Propagylalkohol 91

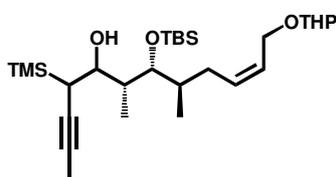


Zu einer Lösung von Boran (*S*)-**86** (1.29 g, 5.22 mmol) in Et_2O (21 mL) wird bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ eine Lösung von Aldehyd **82** (1.43 g, 3.73 mmol) in Et_2O (8.5 mL) langsam zugetropft. Nach 3 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wird der Ansatz auf Raumtemperatur erwärmt und das Lösungsmittel entfernt. Das so erhaltene Borinat wird in MeCN (10 mL) gelöst und mit (*R,R*)-Pseudoephedrin (**21**) (863 mg, 5.22 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 4 h unter Rückfluss gerührt und anschließend langsam auf Raumtemperatur gekühlt. Die ausgefallenen Kristalle werden abgetrennt und mit MeCN gewaschen. Das Filtrat wird

eingengt und der Rückstand mittels Flash-Chromatographie (Hexan/MTBE, 4:2) gereinigt. Propagylalkohol **91** (1.45 g, 92 %) wird als farbloses Öl isoliert. Der Diastereomerenüberschuss (de \geq 95 %) wird mittels NMR-Analyse bestimmt.

DC: $R_f = 0.30$ (Hexan/MTBE, 4:1); $[\alpha]_D^{20} = -7.7$ ($c = 0.56$ in CHCl_3); ^1H NMR (zwei Diastereomere, 400 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 5.53\text{--}5.50$ (m, 2H), 4.63–4.56 (m, 1H), 4.27–4.18 (m, 1H), 4.08–4.00 (m, 1H), 3.89–3.74 (m, 2H), 3.66 (t, $J = 4$ Hz, 1H), 3.51–3.43 (m, 1H), 2.44–2.23 (m, 2H), 2.29 (dd, $J = 6.8$ Hz, 4 Hz, 1H), 2.24–2.17 (m, 1H), 2.09–2.05 (m, 1H), 1.97–1.63 (m, 5H), 1.58–1.45 (m, 4H), 0.94 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.96–0.88 (m, 12H), 0.09 (s, 3H), 0.08 (s, 3H); ^{13}C NMR (zwei Diastereomere, 100 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 132.5$ und 132.4 (CH), 127.5 (CH), 98.5 und 98.2 (CH), 81.9 (C), 78.2 (CH), 72.9 und 72.8 (CH), 70.6 (CH), 63.2 und 63.0 (CH_2), 62.6 und 62.3 (CH_2), 39.8 und 39.7 (CH), 39.2 und 39.1 (CH), 31.2 (CH_2), 31.1 (CH_2), 26.3 ($3\times\text{CH}_3$), 25.9 (CH_2), 25.6 (CH_2), 20.0 und 19.8 (CH_2), 18.7 (C), 16.3 (CH_3), 9.3 (CH_3), -3.4 (CH_3), -4.0 (CH_3); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3457, 2929, 2856, 1463, 1253, 1116, 1022, 834\text{ cm}^{-1}$; MS (EI): m/z (%): 283 (4), 265 (11), 243 (8), 225 (6), 223 (5), 183 (8), 159 (8), 133 (10), 109 (11), 85 (100), 73 (21); HRMS (ESI+) ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{44}\text{O}_4\text{Si} + \text{Na}$: 447.2901; gef.: 447.2899; Elementaranalyse: ber. (%) für $\text{C}_{24}\text{H}_{44}\text{O}_4\text{Si}$: C 67.87, H 10.44; gef.: C 67.80, H 10.38.

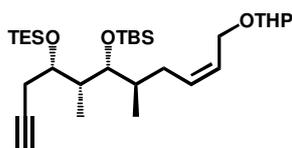
Homopropagylalkohol **92**



Eine Lösung von Boran **88** (175 mg, 0.53 mmol) in THF (1.6 mL) wird auf -78 °C gekühlt, mit einer Lösung von Aldehyd **82** (172 mg, 0.45 mmol) in THF (0.5 mL) versetzt und das Gemisch 3 h gerührt. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittel entfernt und das entsprechende Borinat als

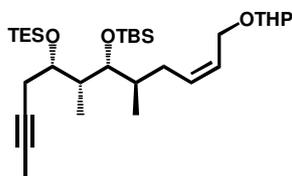
hellgelbes Öl erhalten, welches in Acetonitril (1.3 mL) gelöst wird. Die Lösung wird mit (1*R*,2*R*)-Pseudoephedrin (**21**) (90 mg, 0.54 mmol) versetzt, 12 h unter Rückfluss gerührt und langsam auf Raumtemperatur abgekühlt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, der Rückstand mittels Flash-Chromatographie (Hexan/MTBE, 19:1 \rightarrow 12:1 \rightarrow 10:1) gereinigt und Homopropagylalkohol **92** (51 mg, 19 %) als farbloses Öl erhalten.

DC: $R_f = 0.50$ (Hexan/MTBE, 10:1); ^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 5.65\text{--}5.51$ (m, 2H), 4.60 (br s, 1H), 4.28–4.18 (m, 1H), 4.10–3.99 (m, 1H), 3.87–3.79 (m, 1H), 3.78–3.70 (m, 2H), 3.51–3.41 (m, 1H), 2.27–2.13 (m, 2H), 2.07 (br s, 1H), 2.02–1.92 (m, 1H), 1.87–1.78 (m, 3H), 1.77 (d, $J = 2.6$ Hz, 3H), 1.71–1.46 (m, 5H), 0.94 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.88 (d, $J = 2.6$ Hz, 3H), 0.12 (s, 12H), 0.11 (s, 3H); MS (EI) m/z (%): 243 (23), 225 (21), 185 (9), 85 (100), 75 (11), 73 (29); HRMS (ESI+): ber. für $\text{C}_{28}\text{H}_{54}\text{O}_4\text{Si}_2 + \text{Na}$: 533.3453; gef.: 533.3456.

TES-Ether 93


TESCl (1.15 mL, 6.83 mmol) und DMAP (87.5 mg, 0.69 mmol) werden bei Raumtemperatur zu einer Lösung von Alkohol **91** (1.45 g, 3.41 mmol) in Pyridin (60 mL) gegeben und das Gemisch 12 h gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit EtOAc verdünnt und mehrmals mit ges. $\text{NaHCO}_{3\text{aq}}$ -Lösung gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen werden mit EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird mittels Flash-Chromatographie (Hexan/MTBE, 12:1) gereinigt und TES-Ether **93** (1.77 g, 96 %) als farbloses Öl erhalten.

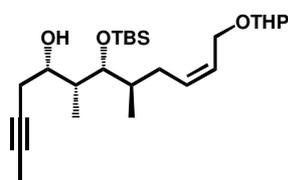
DC: $R_f = 0.56$ (Hexan/MTBE, 9:1); $[\alpha]_D^{20} = -1.0$ ($c = 1.67$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (zwei Diastereomere, 400 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 5.62\text{--}5.52$ (m, 2H), 4.62–4.56 (m, 1H), 4.23 (dd, $J = 13.2$ Hz, 4.4 Hz, 1H), 4.08–4.00 (m, 1H), 3.87–3.78 (m, 2H), 3.56 (t, $J = 4.4$ Hz, 1H), 3.50–3.42 (m, 1H), 2.49–2.33 (m, 2H), 2.22 (br dt, $J = 14$ Hz, 4 Hz, 1H), 2.07–2.04 (m, 1H), 2.03–1.87 (m, 2H), 1.86–1.62 (m, 3H), 1.58–1.44 (m, 4H), 0.98 (t, $J = 8.0$ Hz, 9H), 0.94–0.89 (m, 15H), 0.63 (q, $J = 8.0$ Hz, 6H), 0.08 (s, 3H), 0.07 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (zwei Diastereomere, 100 MHz, C_6D_6): $\delta = 132.0$ (CH), 128.2 (CH), 97.8 und 97.6 (CH), 81.5 (C), 77.0 (CH), 72.7 (CH), 71.2 (CH), 63.2 und 63.1 (CH_2), 61.5 und 61.4 (CH_2), 40.9 und 40.8 (CH), 38.7 und 38.6 (CH), 31.0 und 30.9 (CH_2), 30.0 (CH_2), 26.5 ($3\times\text{CH}_3$), 26.0 (CH_2), 25.9 (CH_2), 19.5 und 19.4 (CH_2), 18.7 (C), 17.2 und 17.1 (CH_3), 10.6 (CH_3), 7.2 ($3\times\text{CH}_3$), 5.6 ($3\times\text{CH}_2$), -3.3 ($2\times\text{CH}_3$); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2954, 2878, 1462, 1252, 1116, 1024, 835\text{ cm}^{-1}$; MS (EI): m/z (%): 397 (1), 355 (2), 305 (3), 243 (7), 225 (6), 183 (39), 173 (8), 159 (13), 115 (13), 85 (100), 73 (10); HRMS (ESI+) ber. für $\text{C}_{30}\text{H}_{58}\text{O}_4\text{Si}_2 + \text{Na}$: 561.3765; gef.: 561.3763; Elementaranalyse: ber. (%) für $\text{C}_{30}\text{H}_{58}\text{O}_4\text{Si}_2$: C 68.04, H 10.23; gef.: C 67.95, H 10.25.

Methylalkin 94


Eine Lösung von $n\text{-BuLi}$ (3.34 mL, 1.6 M in Hexan, 5.34 mmol) wird langsam bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ zu einer Lösung des terminalen Alkins **95** (1.77 g, 3.34 mmol) in THF (28 mL) getropft und das Gemisch 1 h gerührt. Anschließend wird MeI (1.1 mL, 16.7 mmol) zugegeben, die Lösung 1 h gerührt und über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktion wird durch Zugabe von ges. $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{aq}}$ -Lösung gestoppt, die wässrige Phase abgetrennt und mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt **94** (1.84 g) wird ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt verwendet.

DC: $R_f = 0.72$ (Hexan/MTBE, 9:1); ^1H NMR (zwei Diastereomere, 400 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 5.64\text{--}5.52$ (m, 2H), 4.62–4.56 (m, 1H), 4.22 (dd, $J = 12.0, 3.6$ Hz, 1H), 4.05 (dt, $J = 12, 5.6$ Hz, 1H), 3.89–3.80 (m, 1H), 3.76 (q, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.57 (t, $J = 4.4$ Hz, 1H), 3.47 (br dt, $J \approx 11.2$ Hz, 5.2 Hz, 1H), 2.40–2.27 (m, 2H), 2.27 (br d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 2.01–1.88 (m, 2H), 1.86–1.62 (m, 3H), 1.76 (t, $J = 2.8$ Hz, 3H), 1.60–1.46 (m, 4H), 0.97 (t, $J = 7.6$ Hz, 9H), 0.94–0.89 (m, 15H), 0.62 (q, $J = 7.6$ Hz, 6H), 0.07 (s, 3H), 0.06 (s, 3H); ^{13}C NMR (zwei Diastereomere, 100 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 132.8$ (CH), 127.5 und 127.4 (CH), 98.4 und 98.3 (CH), 77.7 (C), 76.9 (CH), 76.6 (C), 63.3 und 63.2 (CH_2), 62.5 und 62.4 (CH_2), 40.9 (CH), 38.6 und 38.5 (CH), 31.2 (CH_2), 31.1 (CH_2), 30.1 (CH_2), 26.4 ($3\times\text{CH}_3$), 26.2 (CH_2), 20.1 und 20.0 (CH_2), 18.8 (C), 17.1 und 17.0 (CH_3), 10.7 (CH_3), 7.1 ($3\times\text{CH}_3$), 5.6 ($3\times\text{CH}_2$), 3.6 (CH_3), –3.4 ($2\times\text{CH}_3$).

Homopropargylalkohol **95**



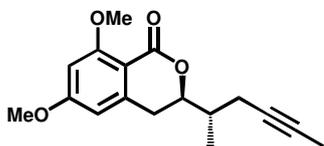
Eine Lösung des Rohprodukts von Alkin **94** (1.84 g) in THF (140 mL) und Pyridin (7.5 mL) werden in einem Teflongefäß vorgelegt und bei 0 °C mit HF-Pyridin-Komplex (4.17 mL, 33.4 mmol) versetzt. Der Ansatz wird auf Raumtemperatur erwärmt und 2 h gerührt.

Nach erneutem Abkühlen auf 0 °C wird die Reaktion durch Zugabe von ges. NaHCO_3 -Lösung gestoppt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Flash-Chromatographie (Hexan/MTBE, 4:1) des Rückstands liefert Homopropargylalkohol **95** (1.4 g, 95 % über zwei Stufen) als farbloses Öl.

DC: $R_f = 0.15$ (Hexan/MTBE, 9:1); $[\alpha]_D^{20} = -8.9$ ($c = 0.75$ in CHCl_3); ^1H NMR (zwei Diastereomere, 400 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 5.64\text{--}5.53$ (m, 2H), 4.61–4.57 (m, 1H), 4.27–4.18 (m, 1H), 4.07–4.01 (m, 1H), 3.88–3.80 (m, 1H), 3.73–3.66 (m, 1H), 3.64 (t, $J = 4$ Hz, 1H), 3.50–3.43 (m, 1H), 2.38–2.24 (m, 2H), 2.22 (br dt, $J \approx 14.1, 5.0$ Hz, 1H), 2.16 (br t, $J \approx 4.8$ Hz, 1H), 1.96–1.63 (m, 5H), 1.77 (t, $J = 2.8$ Hz, 3H), 1.59–1.45 (m, 4H), 0.94–0.89 (m, 15H), 0.09 (s, 3H), 0.08 (s, 3H); ^{13}C NMR (zwei Diastereomere, 100 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 132.7$ und 132.6 (CH), 127.5 und 127.4 (CH), 98.4 und 98.2 (CH), 78.2 (C), 78.1 (CH), 76.0 (C), 72.9 (CH), 63.2 und 63.0 (CH_2), 62.5 und 62.3 (CH_2), 40.0 (CH), 39.1 und 39.0 (CH), 31.2 (CH_2), 31.1 (CH_2), 26.3 ($3\times\text{CH}_3$), 26.0 und 25.9 (CH_2), 20.0 und 19.9 (CH_2), 19.9 (CH_2), 18.7 (C), 16.4 (CH_3), 9.5 (CH_3), 3.5 (CH_3), –3.5 (CH_3), –3.9 (CH_3); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3485, 2928, 2856, 2356, 1463, 1254, 1115, 1077, 1022, 834$ cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 297 (6), 279 (14), 255 (6), 243 (11), 225 (7), 173 (13), 159 (7), 123 (24), 115 (7), 85 (100), 73 (20); HRMS (ESI+) ber.

für $C_{25}H_{46}O_4Si + Na$: 461.3057; gef.: 461.3057; Elementaranalyse: ber. (%) für $C_{25}H_{46}O_4Si$: C 68.44, H 10.57; gef.: C 68.35, H 10.50.

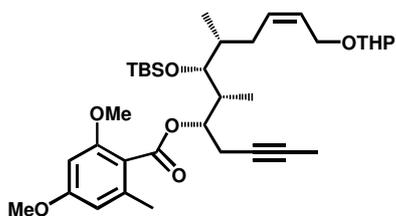
(R)-3-((S)-Hex-4-in-2-yl)-6,8-dimethoxyisochroman-1-on (97)



Eine Lösung von Benzoesäure **64** (10 mg, 0.028 mmol) in DCM (0.3 mL) wird bei 0 °C nacheinander mit Pyridin (2.6 μ L, 0.032 mmol) und Cyanurfluorid (12.3 μ L, 0.14 mmol) versetzt und das Gemisch 1 h bei 0 °C gerührt, wobei sich eine gelb-weiße Suspension bildet (zur Reaktionskontrolle per DC wird zu den Aliquoten zunächst MeOH gegeben und das Gemisch 10 min bei Raumtemperatur gerührt). Die Reaktion wird durch Zugabe von ges. $NaHCO_{3aq}$ -Lösung gestoppt, das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmt, die wässrige Phase abgetrennt und mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Isochromanon **97** (7.7 mg, 95 %) wird ohne weitere Reinigung als farbloses Öl isoliert.

DC: $R_f = 0.23$ (Hexan/EtOAc, 3:2); $[\alpha]_D^{20} = -75.4$ ($c = 0.46$ in $CHCl_3$); 1H NMR (400 MHz, C_6D_6): $\delta = 6.19$ (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.95 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.15 (ddd, $J = 12.2, 5.1, 2.5$ Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.47 (dd, $J = 15.7, 12.2$ Hz, 1H), 2.32–2.22 (m, 1H), 2.12 (dd, $J = 15.7, 2.5$ Hz, 1H), 2.10–2.02 (m, 1H), 1.75–1.63 (m, 1H), 1.47 (t, $J = 2.6$ Hz, 3H), 1.04 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6): $\delta = 166.1$ (C), 162.0 (C), 158.3 (C), 141.1 (C), 116.3 (C), 106.4 (CH), 97.8 (CH), 82.4 (CH), 77.3 (C), 77.2 (C), 56.5 (CH₃), 55.9 (CH₃), 37.0 (CH), 35.1 (CH₂), 22.3 (CH₂), 13.8 (CH₃), 3.5 (CH₃); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3057, 2968, 2919, 2843, 1714, 1601, 1581, 1457, 1428, 1341, 1240, 1220, 1198, 1159, 1077, 1040, 833, 731, 700$ cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 288 (59) [M^+], 273 (12), 255 (21), 217 (16), 207 (65), 180 (11), 179 (100), 178 (37), 151 (10), 135 (13), 91 (11), 77 (12); HRMS (ESI+) ber. für $C_{17}H_{20}O_4 + Na$: 311.1254; gef.: 311.1254.

Benzoessäureester 98



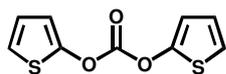
Eine Lösung von Benzoesäure **51** (50 mg, 0.25 mmol) in DCM (2.5 mL) wird bei 0 °C nacheinander mit Pyridin (23 μ L, 0.28 mmol) und Cyanurfluorid (110 μ L, 1.28 mmol) versetzt, 1 h bei 0 °C und 1 h bei Raumtemperatur gerührt, wobei sich eine gelb-weiße Suspension bildet (zur Reaktionskontrolle per DC wird zu den Proben zunächst MeOH gegeben und das Gemisch 10 min bei Raumtemperatur gerührt). Die Reaktion wird mit ges. $NaHCO_{3aq}$ -Lösung gestoppt, das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmt, die wässrige Phase

abgetrennt und mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird in THF (0.67 mL) aufgenommen und eine 0.37 M Lösung des entsprechenden Säurefluorids erhalten.

Eine Lösung von Alkohol **95** (25 mg, 0.057 mmol) in THF (0.45 mL) wird tropfenweise zu einer Lösung von NaHMDS (10.4 mg, 0.057 mmol) in THF (0.1 mL) bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ gegeben. Die Reaktionsmischung wird 30 min bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ und 10 min bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt, bevor die Lösung des Säurefluorids (0.1 mL, 0.37 M Lösung, 0.037 mmol) hinzugefügt wird. Das orangebraune Gemisch wird 10 min bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ und 1 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in EtOAc gelöst wird. Die Lösung wird nacheinander mit 1 M HCl_{aq} -Lösung, ges. $\text{NaHCO}_{3\text{aq}}$ -Lösung und ges. NaCl_{aq} -Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Mittels Flash-Chromatographie (Hexan/EtOAc, 15:1 \rightarrow 9:1) des Rückstands ergibt Ester **98** (21.3 mg, 90 %) als weißer Schaum.

DC: $R_f = 0.52$ (Hexan/EtOAc, 4:1); $^1\text{H NMR}$ (zwei Diastereomere, 400 MHz, C_6D_6): $\delta = 6.20$ (d, $J = 1.4$ Hz, 2H), 5.86–5.79 (m, 1H), 5.64–5.57 (m, 2H), 4.73 (t, $J = 3.3$ Hz, 1H), 4.54–4.45 (m, 1H), 4.30–4.21 (m, 1H), 3.88–3.80 (m, 1H), 3.78 (t, $J = 4.6$ Hz, 1H), 3.48–3.40 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 2.85–2.79 (m, 2H), 2.54–2.45 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.19–2.08 (m, 1H), 2.05–1.96 (m, 1H), 1.83–1.75 (m, 1H), 1.65–1.59 (m, 2H), 1.54 (t, $J = 2.5$ Hz, 3H), 1.40–1.26 (m, 3H), 1.23 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.06–0.99 (m, 12H), 0.14 (s, 3H), 0.11 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (zwei Diastereomere, 100 MHz, C_6D_6): $\delta = 167.6$ (C), 161.7 (C), 158.7 (C), 138.3 (C), 132.2 (CH), 128.3 (CH), 118.1 (C), 106.9 (CH), 97.7 (CH), 96.8 (CH), 78.2 (C), 77.1 (CH), 75.3 (C), 74.3 (CH), 63.1 (CH_2), 61.5 (CH_2), 55.3 (CH_3), 54.8 (CH_3), 38.9 und 38.8 (CH), 38.6 (CH), 31.0 und 31.0 (CH_2), 30.5 (CH_2), 26.4 ($3\times\text{CH}_3$), 26.0 (CH_2), 23.1 (CH_2), 20.1 (CH_3), 19.5 (CH_2), 18.7 (C), 17.1 und 17.0 (CH_3), 10.9 (CH_3), 3.3 (CH_3), -3.4 (CH_3), -3.5 (CH_3); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2958, 2934, 2857, 1720, 1601, 1463, 1427, 1324, 1259, 1216, 1200, 1161, 1102, 1078, 1041, 936, 834\text{ cm}^{-1}$; MS (EI): m/z (%): 252 (22), 237 (14), 179 (100), 85 (21), 73 (9); HRMS (ESI+) ber. für $\text{C}_{35}\text{H}_{56}\text{O}_7\text{Si} + \text{Na}$: 639.3687; gef.: 639.3690.

Dithiophen-2-ylcarbonat (99)



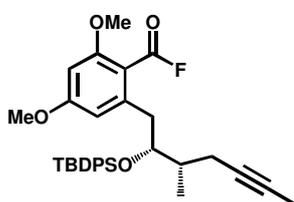
Eine Lösung von 2(5H)-Thiophenon (500 mg, 5 mmol) und $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (0.87 mL, 5 mmol) in Acetonitril (15 mL) wird bei Raumtemperatur 10 min gerührt und anschließend auf $-50\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt. Triphosgen (248 mg, 0.84 mmol) wird hinzugegeben und der Ansatz 2 h bei $-50\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt bevor das Lösungsmittel entfernt wird. Der Rückstand wird in Et_2O aufgenommen, filtriert und im Vakuum eingengt. Rasche säulenchromatographische Reinigung (Hexan/EtOAc, 12:1) und

anschließende Umkristallisation aus 2-Propanol liefert Dithiophenylcarbonat **99** (428 mg, 75 %) als kristallinen gelben Feststoff.

DC: $R_f = 0.45$ (Hexan/EtOAc, 12:1); Schmelzpunkt: 53–54 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): $\delta = 6.49$ (dd, $J = 3.8, 1.7$ Hz, 2H), 6.35 (dd, $J = 5.8, 3.8$ Hz, 2H), 6.30 (dd, $J = 5.8, 1.7$ Hz, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, C_6D_6): $\delta = 152.7$ (2xCH), 150.3 (C), 123.8 (2xCH), 118.5 (2xCH), 114.5 (2xCH); MS (EI): m/z (%): 126 (76) [M^+], 154 (27), 153 (16), 127 (36), 99 (100), 83 (66), 55 (39), 45 (37), 39 (56); HRMS (ESI+) ber. für $\text{C}_9\text{H}_6\text{O}_3\text{S}_2$: 225.9758; gef.: 225.9758.

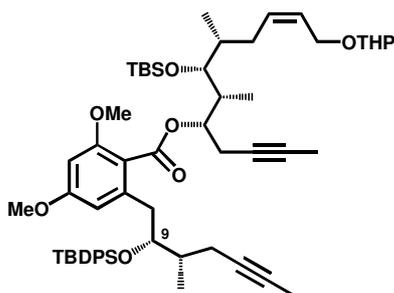
Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[84]

2-((2*R*,3*S*)-2-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)-3-methylhept-5-ynyl)-4,6-dimethoxybenzoesäurefluorid (**102**)



Pyridin (117 μL , 1.41 mmol) wird zu einer Lösung von Benzoesäure **66** (700 mg, 1.28 mmol) in DCM (22 mL) bei -25 °C gegeben und die entstandene Reaktionsmischung anschließend mit Cyanurfluorid (554 μL , 6.43 mmol) versetzt. Nach 10 min wird die Reaktion durch Zugabe von ges. $\text{NaHCO}_{3\text{aq}}$ -Lösung gestoppt, das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmt, die wässrige Phase abgetrennt und mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert, im Vakuum konzentriert und der Rückstand direkt im nächsten Schritt verwendet.

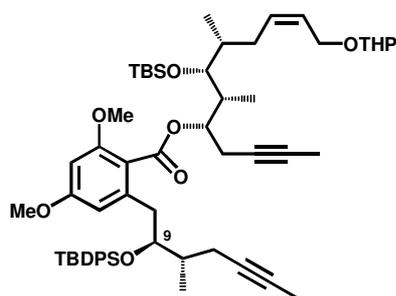
Benzoessäureester (**103**)



Eine Lösung von Alkohol **95** (620 mg, 1.41 mmol) in THF (14.8 mL) wird tropfenweise zu einer Lösung von NaHMDS (259 mg, 1.41 mmol) in THF (3.7 mL) bei -78 °C gegeben. Die Reaktionsmischung wird 30 min bei -78 °C und 10 min bei 0 °C gerührt, bevor eine Lösung von Säurefluorid **102** in THF (9.3 mL) hinzugegeben wird. Die orange-braune Lösung wird 10 min bei 0 °C und 1 h bei Raumtemperatur gerührt, das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand in EtOAc gelöst. Die Lösung wird nacheinander mit 1 M HCl_{aq} -Lösung, ges. $\text{NaHCO}_{3\text{aq}}$ -Lösung und ges. NaCl_{aq} -Lösung gewaschen, die organische Phase über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedunstet. Mittels Flash-Chromatographie (Hexan/EtOAc, 9:1) lässt sich Ester **103** von seinem C9-Epimer **epi-103** abtrennen. Beide Verbindungen werden als weiße Schäume (1.15 g, 93 % davon Hauptdiastereomer **103**: 1.03 g und Nebendiastereomer **epi-103**: 0.12 g) erhalten.

DC: $R_f = 0.52$ (Hexan/EtOAc, 4:1); $[\alpha]_D^{20} = +5.8$ ($c = 1.0$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (zwei Diastereomere, 400 MHz, C_6D_6): $\delta = 7.95\text{--}7.88$ (m, 2H), 7.87–7.81 (m, 2H), 7.37–7.22 (m, 6H), 6.33 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 6.28 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 6.01–5.90 (m, 1H), 5.79–5.67 (m, 1H), 5.64 (q, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.68–4.55 (m, 2H), 4.42–4.31 (m, 1H), 4.02–3.93 (m, 1H), 3.90 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.59–3.51 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.25–3.17 (m, 1H), 3.07–2.98 (m, 2H), 2.67–2.57 (m, 2H), 2.51 (dq, $J = 16.0, 3.2$ Hz, 1H), 2.41–2.17 (m, 3H), 2.16–2.05 (m, 1H), 1.97–1.83 (m, 1H), 1.78–1.70 (m, 2H), 1.67 (t, $J = 2.2$ Hz, 3H), 1.64 (t, $J = 2.3$ Hz, 3H), 1.51–1.35 (m, 2H), 1.32 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.30 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.25 (s, 9H), 1.19–1.15 (m, 3H), 1.13 (s, 9H), 0.26–0.20 (m, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (zwei Diastereomere, 75 MHz, C_6D_6): $\delta = 167.6$ (C), 161.4 (C), 158.4 (C), 139.5 (C), 136.5 (4xCH), 134.7 (C), 134.6 (C), 132.2 (CH), 129.8 (CH), 129.6 (CH), 128.3 (CH), 127.9 (2xCH), 127.8 (2xCH), 118.7 (C), 106.6 (CH), 97.7 (CH), 97.4 (CH), 78.4 (C), 78.3 (C), 77.4 (CH), 77.1 und 77.0 (CH), 76.6 (C), 75.3 und 75.3 (CH), 74.6 und 74.5 (C), 63.1 und 63.1 (CH_2), 61.5 und 61.5 (CH_2), 55.2 (CH_3), 54.9 (CH_3), 38.8 und 38.7 (CH), 38.6 (CH), 38.5 und 38.4 (CH), 37.0 (CH_2), 31.1 und 31.0 (CH_2), 30.4 (CH_2), 30.2 (CH_2), 27.4 (3x CH_3), 26.5 (3x CH_3), 26.0 (CH_2), 22.5 (CH_2), 19.8 (C), 19.6 (CH_2), 18.8 (C), 17.2 und 17.1 (CH_3), 15.2 (CH_3), 10.9 (CH_3), 3.5 (CH_3), 3.4 (CH_3), –3.3 und –3.3 (CH_3), –3.4 (CH_3); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3070, 3008, 2937, 2857, 1722, 1604, 1462, 1427, 1324, 1259, 1216, 1203, 1159, 1104, 1077, 1042, 936, 834, 751$ cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%): 908 (16), 907 (23), 603 (14), 602 (37), 601 (75), 528 (14), 527 (34), 489 (11), 488 (36), 487 (98), 289 (13), 243 (14), 237 (15), 225 (14), 135 (14), 85 (100), 73 (20); HRMS (ESI+): m/z : ber. für $\text{C}_{58}\text{H}_{84}\text{O}_8\text{Si}_2 + \text{Na}$: 987.5597; gef.: 987.5595; Elementaranalyse: ber. (%) für $\text{C}_{58}\text{H}_{84}\text{O}_8\text{Si}_2$: C 72.15, H 8.77; gef.: C 72.08, H 8.71.

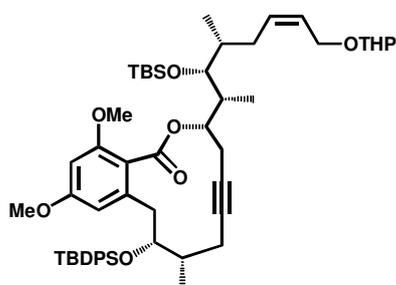
C9-Epimer epi-103



DC: $R_f = 0.45$ (Hexan/EtOAc, 4:1); $[\alpha]_D^{20} = +8.0$ ($c = 0.7$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) (zwei Diastereomere): $\delta = 7.76\text{--}7.55$ (m, 4H), 7.43–7.28 (m, 6H), 6.18 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.71 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.76–5.54 (m, 2H), 5.15–5.00 (m, 1H), 4.64 (t, $J = 3.4$ Hz, 1H), 4.28–4.09 (m, 3H), 3.92–3.85 (m, 1H), 3.72 (m, 4H), 3.59–3.48 (m, 5H), 2.79–2.71 (m, 1H), 2.67–2.51 (m, 3H), 2.36–2.18 (m, 3H), 2.15–2.05 (m, 1H), 2.00–1.90 (m, 1H), 1.78–1.70 (m, 2H), 1.81–1.70 (m, 4H), 1.64 (t, $J = 2.2$ Hz, 3H), 1.61–1.53 (m, 3H), 1.03–0.90 (m, 28H), 0.12–0.06 (m, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 167.7$ und 167.6 (C), 160.8 und 160.7 (C), 157.8 und 157.6 (C), 138.7 und 138.3 (C), 136.1 (CH), 135.9 (CH), 134.3 (C), 133.8 (C), 132.4 und 134.1 (CH), 129.5 (CH), 129.4 und 129.3 (CH), 129.3 (CH),

127.5 (CH), 127.4 (CH), 127.4 (CH), 127.3 (CH), 127.1 (CH), 127.0 (CH), 117.7 (C), 105.6 und 105.2 (CH), 98.0 (CH), 96.9 und 96.8 (CH), 78.4 (C), 78.0 (C), 77.8 und 77.7 (CH), 76.2 und 76.0 (CH), 76.1 (C), 75.8 (C), 74.5 und 74.4 (CH), 63.0 (CH₂), 62.2 und 62.1 (CH₂), 55.6 und 55.5 (CH₃), 55.2 und 55.1 (CH₃), 38.1 und 38.0 (CH), 37.8 und 37.8 (CH), 37.4 (CH₂), 36.6 (CH), 31.1 (CH₂), 36.4 (CH₂), 30.7 und 30.3 (CH₂), 27.0 (3xCH₃), 26.2 (3xCH₃), 25.5 (CH₂), 23.1 und 22.3 (CH₂), 19.5 (CH₂), 19.4 (C), 18.5 (C), 16.6 und 16.5 (CH₃), 15.1 (CH₃), 13.5 und 13.3 (CH₃), 10.5 (CH₃), 3.5 und 3.4 (CH₃), -3.5 (CH₃), -4.0 und -4.8 (CH₃); IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3074, 3058, 2954, 2930, 2870, 1724, 1604, 1590, 1492, 1427, 1259, 1202, 1159, 1103, 1079, 1024, 834, 773, 702 cm⁻¹; MS (EI) *m/z* (%): 602 (18), 601 (36), 528 (11), 527 (27), 488 (36), 487 (100), 365 (16), 289 (19), 237 (17), 225 (17), 199 (13), 135 (19), 75 (12), 73 (33); HRMS (ESI+): *m/z*: ber. für C₅₈H₈₄O₈Si₂ + Na: 987.5597; gef.: 987.5587.

Zykloalkin 104



Methode 1:

Frisch destilliertes DCM (535 μ L) wird zu einer orange-braunen Lösung von Molybdän-Komplex **106** (12.4 mg, 0.02 mmol) in frisch destilliertem Toluol (17.5 mL) gegeben. Die erhaltene Lösung wird 5 min bei Raumtemperatur gerührt, wobei sie etwas dunkler wird.

Ester **103** (191 mg, 0.20 mmol) wird in Toluol gelöst (5.5 mL) und mittels einer doppelendigen Kanüle zu der Katalysatorlösung gegeben. Der Ansatz wird in einem bereits vorgeheizten Ölbad auf 80 °C erwärmt und 1 h gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur, wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Hexan/EtOAc, 9:1) gereinigt, was Cycloalkin **104** als amorphen, farblosen Feststoff (157 mg, 87 %) liefert.

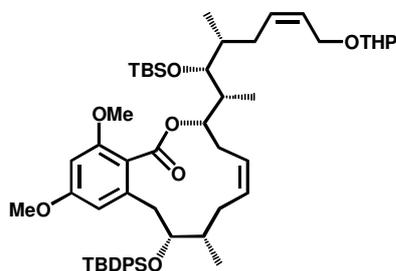
Methode 2:

Zu einer Lösung von Molybdän-Nitrido-Komplex **166** (1.9 mg, 4.2 μ mol) in Toluol (0.1 mL) werden aktiviertes Molekularsieb (4 Å) und Triphenylsilanol (2.3 mg, 8.4 μ mol) gegeben und die Reaktionsmischung 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Das Dialkin **103** (20 mg, 0.021 mmol) wird in Toluol (0.9 mL) gelöst und zu der Katalysatorlösung transferiert. Der Ansatz wird rasch mittels eines vorgeheizten Ölbad auf 80 °C erwärmt und 5 h bei 750 mbar gerührt. Das Lösungsmittel wird entfernt und Flash-Chromatographie (Hexan/EtOAc, 15:1) des Rückstands liefert Verbindung **104** (15.3 mg, 81 %) als amorphen, farblosen Feststoff.

DC: R_f = 0.65 (Hexan/EtOAc, 4:1); $[\alpha]_D^{20}$ = -27.6 (c = 0.9 in CHCl₃); ¹H NMR (zwei Diastereomere, 400 MHz, CDCl₃): δ = 7.75–7.67 (m, 2H), 7.62–7.54 (m, 2H), 7.42–7.27 (m,

6H), 6.39 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.00 (br s, 1H), 5.67–5.52 (m, 2H), 5.52–5.41 (m, 1H), 4.66–4.59 (m, 1H), 4.28–4.18 (m, 1H), 4.09–3.94 (m, 2H), 3.93–3.81 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.54–3.45 (m, 2H), 2.55–2.41 (m, 3H), 2.25–2.14 (m, 1H), 1.91–1.65 (m, 8H), 1.65–1.44 (m, 5H), 1.00–0.84 (m, 26H), 0.05 (s, 6H); ^{13}C NMR (zwei Diastereomere, 75 MHz, CDCl_3): $\delta = 167.1$ (C), 160.5 (C), 157.5 (C), 139.0 (C), 136.0 (2xCH), 135.8 (2xCH), 134.5 (C), 134.0 (C), 132.4 (CH), 129.5 (CH), 129.4 (CH), 127.5 (2xCH), 127.4 (2xCH), 127.0 und 126.9 (CH), 118.1 (C), 107.5 (CH), 97.9 und 97.8 (CH), 97.0 (CH), 79.0 (C), 77.2 (CH), 76.4 (CH), 76.3 (CH), 74.5 (C), 62.8 (CH_2), 62.2 und 62.1 (CH_2), 55.7 (CH_3), 55.3 (CH_3), 40.7 und 40.7 (CH), 38.9 (CH_2), 37.9 (CH), 36.0 (CH), 30.7 und 30.6 (CH_2), 30.1 und 30.1 (CH_2), 26.8 (3x CH_3), 26.2 (3x CH_3), 25.5 und 25.5 (CH_2), 23.7 (CH_2), 22.2 (CH_2), 19.5 (CH_2), 19.4 (C), 18.4 (C), 16.9 (CH_3), 16.9 (CH_3), 11.3 (CH_3), -3.8 (CH_3), -3.7 (CH_3); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3052, 2961, 2928, 2857, 1729, 1604, 1588, 1463, 1427, 1342, 1264, 1202, 1158, 1104, 1079, 1050, 1025, 908, 835$ cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%): 855 (14), 854 (30), 853 (46), 769 (11), 642 (14), 641 (28), 528 (11), 527 (26), 243 (11), 225 (19), 199 (13), 135 (13), 85 (100), 73 (24); HRMS (ESI+): m/z : ber. für $\text{C}_{54}\text{H}_{78}\text{O}_8\text{Si}_2 + \text{Na}$: 933.5132; gef.: 933.5127; Elementaranalyse: ber. (%) für $\text{C}_{54}\text{H}_{78}\text{O}_8\text{Si}_2$: C 71.17, H 8.63; gef.: C 71.06, H 8.62.

Zykloalken 107



Eine Suspension von Zykloalkin **104** (50 mg, 0.055 mmol), Chinolin (9 μL , 0.13 mmol) und Lindlar Katalysator (50 mg, 5 Gew.% Pd auf CaCO_3 , versetzt mit Pb) in EtOAc (7 mL) wird in einem Rundhalskolben unter einer Wasserstoffatmosphäre 5 h bei Raumtemperatur gerührt¹¹. Die Reaktionsmischung wird durch eine Schicht Celite®

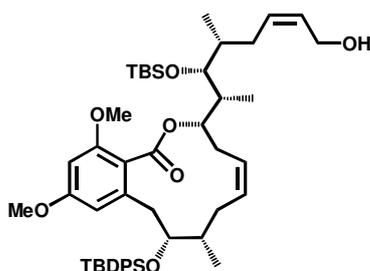
filtriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird mittels Flash-Chromatographie (Hexan/MTBE, 9:1) gereinigt und das Hydrierungsprodukt **107** als amorpher, farbloser Feststoff (48.1 mg, 96 %) erhalten.

DC: $R_f = 0.44$ (Hexan/MTBE, 8.5:1.5); $[\alpha]_D^{20} = +4.4$ ($c = 0.98$ in CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) (zwei Diastereomere): $\delta = 7.66$ – 7.62 (m, 2H), 7.38–7.29 (m, 6H), 7.27–7.22 (m, 2H), 6.46 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.33 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.81–5.62 (m, 2H), 5.31–5.15 (m, 2H), 4.62 (br t, $J = 3.3$ Hz, 1H), 4.32–4.20 (m, 2H), 4.09–4.00 (m, 2H), 3.91–3.83 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.53–3.43 (m, 1H), 3.15 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 2.61–2.48 (m, 1H), 2.40 (dd, $J = 14.2, 11.6$ Hz, 1H), 2.22–2.12 (m, 1H), 2.02–1.64 (m, 8H), 1.63–1.41 (m, 6H), 0.98–0.86

¹¹ Aufgrund der sehr ähnlichen R_f -Werte von Ausgangsverbindung und Produkt wird die Reaktionskontrolle auch durch HPLC-Analyse durchgeführt (125 mm YMC Pro C18, 120 Å, 5 μm , 2.1 i. D., Methanol/Wasser = 98:2, 0.2 mL/min, 308 K, DAD, 220 nm, $t_R = 13.77$ (Ausgangsverbindung), $t_R = 17.26$ min (Produkt)).

(m, 18H), 0.80 (s, 9H), 0.01 (s, 3H), -0.02 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 165.9 (C), 160.6 (C), 158.9 (C), 140.4 (C), 136.1 (2xCH), 135.9 (2xCH), 135.0 (C), 133.5 (C), 132.7 (CH), 129.3 (CH), 129.2 (CH), 129.1 (CH), 127.4 (2xCH), 127.3 (2xCH), 126.8 (CH), 126.7 (CH), 116.6 (C), 109.4 (CH), 97.9 und 97.8 (CH), 97.3 (CH), 77.2 (CH), 76.6 (CH), 74.3 (CH), 62.9 (CH₂), 62.2 und 62.1 (CH₂), 56.1 (CH₃), 55.2 (CH₃), 41.4 (CH), 38.7 und 38.8 (CH), 37.9 (CH), 34.4 (CH₂), 32.1 (CH₂), 31.9 (CH₂), 30.7 (CH₂), 29.3 (CH₂), 26.7 (3xCH₃), 26.2 (3xCH₃), 25.5 (CH₂), 19.5 und 19.5 (CH₂), 19.4 (C), 18.5 (C), 17.3 (CH₃), 13.9 (CH₃), 11.1 (CH₃), -3.7 (CH₃), -3.8 (CH₃); IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3072, 3047, 3010, 2993, 2952, 2891, 2856, 1727, 1603, 1587, 1461, 1427, 1376, 1323, 1258, 1200, 1158, 1103, 1052, 1024, 973, 934, 860, 832 cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%): 857 (9), 856 (17), 855 (26), 644 (16), 643 (30), 639 (11), 530 (11), 529 (26), 423 (14), 243 (11), 225 (16), 199 (13), 135 (10), 85 (100), 73 (21); HRMS (ESI+): m/z : ber. für $\text{C}_{54}\text{H}_{80}\text{O}_8\text{Si}_2 + \text{NH}_4$: 930.5735; gef.: 930.5730.

Allylalkohol 108



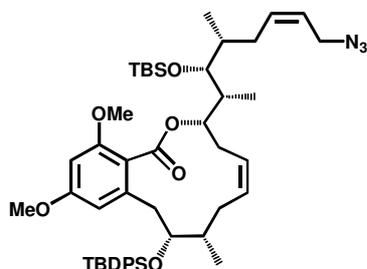
THP-Acetal **107** (45 mg, 0.049mmol) wird in Et_2O (5.8 mL) gelöst und $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (63.7 mg, 0.25 mmol) in einer Portion zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 6 h bei Raumtemperatur gerührt und die Reaktion anschließend durch Zugabe von ges. $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{aq}}$ -Lösung gestoppt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit EtOAc extrahiert.

Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedunstet. Flash-Chromatographie (Hexan/ EtOAc , 7:3) des Rückstands liefert Allylalkohol **108** als amorphem, farblosen Feststoff (38 mg, 93 %).

DC: R_f = 0.21 (Hexan/ EtOAc , 8:2); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +1.9 (c = 1.4 in CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.67–7.61 (m, 2H), 7.41–7.31 (m, 6H), 7.27–7.21 (m, 2H), 6.46 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.70–5.61 (m, 1H), 5.60–5.50 (m, 1H), 5.34–5.10 (m, 2H), 4.36–4.25 (m, 1H), 4.24–4.06 (m, 2H), 4.04–3.97 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.48–3.42 (m, 1H), 3.13 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.58 (q, J = 12.4 Hz, 1H), 2.40 (dd, J = 12.9, 11.3 Hz, 1H), 2.23–2.12 (m, 1H), 2.02–1.72 (m, 5H), 1.69–1.53 (m, 2H), 1.53–1.42 (m, 1H), 0.98–0.86 (m, 18H), 0.80 (s, 9H), 0.01 (s, 3H), -0.04 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 166.0 (C), 160.7 (C), 158.8 (C), 140.5 (C), 136.1 (2xCH), 135.9 (2xCH), 134.9 (C), 133.4 (C), 131.9 (CH), 129.4 (2xCH), 129.2 (CH), 129.1 (CH), 127.4 (2xCH), 127.3 (2xCH), 126.6 (CH), 116.5 (C), 109.4 (CH), 97.3 (CH), 77.2 (CH), 76.6 (CH), 74.3 (CH), 58.6 (CH₂), 56.1 (CH₃), 55.2 (CH₃), 41.3 (CH), 38.7 (CH), 38.0 (CH), 34.3 (CH₂), 32.1 (CH₂), 31.9 (CH₂), 29.2 (CH₂), 26.7 (3xCH₃), 26.1 (3xCH₃), 19.4 (C), 18.4 (C), 17.1 (CH₃), 13.9 (CH₃), 11.2 (CH₃), -3.8 (CH₃), -3.9 (CH₃); IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3448, 3010, 2955, 2929, 2892, 2855, 1723, 1603, 1586, 1461, 1427, 1377,

1323, 1258, 1200, 1159, 1103, 1078, 1051, 1005, 933, 832, 754, 701, 686 cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%): 772 (30), 771 (52), 644 (26), 643 (51), 639 (22), 603 (27), 530 (32), 529 (81), 490 (22), 489 (59), 423 (18), 243 (21), 225 (30), 199 (51), 135 (40), 81 (28), 75 (28), 73 (100); HRMS (ESI+): m/z : ber. für $\text{C}_{49}\text{H}_{72}\text{O}_7\text{Si}_2 + \text{Na}$: 851.4711; gef.: 851.4709.

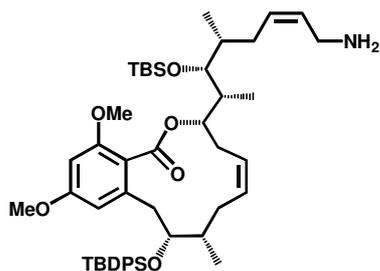
Allylazid 109



Zu einer Lösung von Alkohol **108** (30 mg, 0.036 mmol) in Toluol (0.6 mL) werden nacheinander PPh_3 (19.2 mg, 0.072 mmol) und $\text{Zn}(\text{N}_3)_2 \cdot 2\text{Py}$ (22.2 mg, 0.072 mmol) gegeben. Die Suspension wird auf 0 °C gekühlt und mit DIAD (14.1 μL , 0.072 mmol) versetzt, 3 h bei 0 °C gerührt und anschließend durch eine Schicht Celite® filtriert. Das Filtrat

wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand mittels Flash-Chromatographie (Hexan/EtOAc, 10:1) gereinigt, wobei Azid **109** (20 mg, 65 %) als amorpher Feststoff isoliert wird.

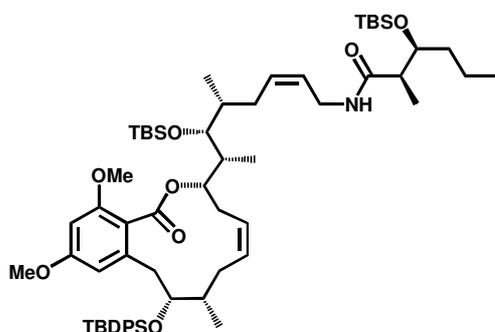
DC: $R_f = 0.74$ (Hexan/EtOAc, 8:2); $[\alpha]_D^{20} = +1.5$ ($c = 0.97$ in CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.67\text{--}7.61$ (m, 2H), 7.41–7.30 (m, 6H), 7.27–7.21 (m, 2H), 6.47 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.80–5.63 (m, 1H), 5.62–5.41 (m, 1H), 5.32–5.12 (m, 2H), 4.36–4.23 (m, 1H), 4.05–3.98 (m, 1H), 3.83–3.71 (m, 8H), 3.52–3.43 (m, 1H), 3.15 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.63–2.48 (m, 1H), 2.41 (dd, $J = 13.2, 11.6$ Hz, 1H), 2.28–2.12 (m, 1H), 2.04–1.87 (m, 2H), 1.87–1.72 (m, 2H), 1.64–1.53 (m, 1H), 1.52–1.41 (m, 1H), 1.33–1.23 (m, 1H), 0.98–0.86 (m, 18H), 0.80 (s, 9H), 0.01 (s, 3H), –0.02 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 165.9$ (C), 160.7 (C), 158.9 (C), 140.5 (C), 136.1 (2xCH), 135.9 (2xCH), 135.3 (CH), 134.9 (C), 133.5 (C), 129.4 (CH), 129.2 (CH), 129.1 (CH), 127.4 (2xCH), 127.3 (2xCH), 126.6 (CH), 122.8 (CH), 116.5 (C), 109.4 (CH), 97.3 (CH), 76.6 (CH), 76.1 (CH), 74.3 (CH), 56.1 (CH_3), 55.2 (CH_3), 52.9 (CH_2), 47.2 (CH_2), 41.4 (CH), 38.7 (CH), 37.7 (CH), 34.4 (CH_2), 31.9 (CH_2), 29.2 (CH_2), 26.7 (3x CH_3), 26.2 (3x CH_3), 19.4 (C), 18.4 (C), 17.1 (CH_3), 13.9 (CH_3), 11.2 (CH_3), –3.7 (CH_3), –3.9 (CH_3); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2958, 2931, 2894, 2856, 2096, 1776, 1730, 1603, 1587, 1461, 1427, 1375, 1323, 1240, 1200, 1158, 1049, 1005, 934, 832, 773, 739, 728, 701, 686$ cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%): 797 (28), 796 (46), 769 (23), 768 (39), 644 (25), 643 (48), 636 (21), 603 (20), 529 (29), 489 (31), 240 (34), 199 (41), 135 (34), 96 (21), 75 (22), 73 (100); HRMS (ESI+): m/z : ber. für $\text{C}_{49}\text{H}_{71}\text{N}_3\text{O}_6\text{Si}_2 + \text{Na}$: 876.4777; gef.: 876.4774.

Allylamin 110


PPh₃ (367 mg, 1.4 mmol) und Azid **109** (120 mg, 0.14 mmol) werden in THF (7.5 mL) gelöst und mit Wasser (50 µL, 2.8 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird bei 50 °C für 2.5 h gerührt (Reaktionskontrolle per DC, DCM/MeOH/NH₄OH, 9:1:0.01, Detektion mit Hilfe einer Molybdatlösung). Das Lösungsmittel wird entfernt, der

Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (DCM/MeOH/NH₄OH, 9:1:0.01) und Allylamin **110** als amorpher, farbloser Feststoff (105.5 mg, 91 %) erhalten, welcher direkt für den nächsten Schritt verwendet wird.

DC: R_f = 0.51 (DCM/MeOH/NH₄OH, 9:1:0.01).

Amid 111


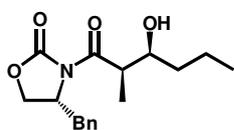
Säure **115** (50.2 mg, 0.20 mmol), HBTU (91mg, 0.24 mmol), HOAt (33.6 mg, 0.24 mmol) und Hünigs Base (210 µL, 1.2 mmol) werden zu einer Lösung von Amin **110** (100 mg, 0.12 mmol) in DMF (4 mL) gegeben. Die Mischung wird bei Raumtemperatur für 12 h gerührt und die Reaktion durch Zugabe von Wasser (5 mL)

gestoppt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit Et₂O extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaHCO_{3(aq)}-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie (Hexan/EtOAc, 10:1 → 9:1) gereinigt und Amid **111** als amorpher, farbloser Feststoff (82 mg, 64 %) isoliert.

DC: R_f = 0.54 (Hexan/EtOAc, 8:2); [α]_D²⁰ = -1.0 (c = 0.36 in CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.67–7.61 (m, 2H), 7.41–7.30 (m, 6H), 7.27–7.21 (m, 2H), 6.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.37 (br t, J = 5.2 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.57–5.47 (m, 1H), 5.46–5.37 (m, 1H), 5.31–5.12 (m, 2H), 4.29 (br t, J = 11.0 Hz, 1H), 4.05–3.98 (m, 1H), 3.93–3.82 (m, 2H), 3.79–3.71 (m, 7H), 3.48–3.42 (m, 1H), 3.15 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 2.62–2.49 (m, 1H), 2.48–2.35 (m, 2H), 2.20–2.10 (m, 1H), 2.03–1.86 (m, 3H), 1.85–1.69 (m, 2H), 1.62–1.53 (m, 1H), 1.51–1.34 (m, 3H), 1.32–1.20 (m, 2H), 1.08 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.98–0.85 (m, 30H), 0.80 (s, 9H), 0.08 (s, 6H), 0.00 (s, 3H), -0.03 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 173.8 (C), 165.9 (C), 160.6 (C), 158.8 (C), 140.4 (C), 136.1 (2xCH), 135.9 (2xCH), 135.0 (C), 133.5 (C), 132.3 (CH), 129.4 (CH), 129.2 (CH), 129.1 (CH), 127.3 (2xCH), 127.2 (2xCH), 126.7 (CH), 123.3 (CH), 116.6 (C), 109.4 (CH), 97.3 (CH), 77.2 (CH), 76.5 (CH), 74.8 (CH), 74.3 (CH), 56.1

(CH₃), 55.2 (CH₃), 45.7 (CH), 41.5 (CH), 38.6 (CH), 37.9 (CH), 36.4 (CH₂), 35.0 (CH₂), 34.4 (CH₂), 32.1 (CH₂), 31.9 (CH₂), 29.2 (CH₂), 26.7 (3xCH₃), 26.2 (3xCH₃), 25.9 (3xCH₃), 19.4 (C), 19.2 (CH₂), 18.4 (C), 18.0 (C), 17.2 (CH₃), 14.2 (CH₃), 13.9 (CH₃), 12.8 (CH₃), 11.1 (CH₃), -3.7 (CH₃), -3.9 (CH₃), -4.5 (2xCH₃); IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3356, 2956, 2931, 2857, 1727, 1654, 1603, 1523, 1462, 1427, 1377, 1324, 1255, 1201, 1159, 1103, 1058, 1004, 936, 834 cm⁻¹; MS (EI) *m/z* (%): 1015 (17), 1014 (42), 1013 (79), 1012 (100), 980 (9), 881 (12), 880 (18), 485 (17), 484 (45), 187 (11), 115 (12), 73 (41); HRMS (ESI+): *m/z*: ber. für C₆₂H₉₉NO₈Si₃ + Na: 1092.6563; gef.: 1092.6571.

(*R*)-4-Benzyl-N-((2*R*,3*S*)-3-hydroxy-2-methylhexanoyl)-oxazolidin-2-on (**112**)

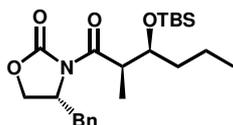


Trifluormethansulfonsäure (384 μ L, 4.52 mmol) wird bei 0 °C zu einer Lösung von BEt₃ (4.43 mL, 1 M in Hexan, 4.44 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wird auf 40 °C erwärmt und 30 min gerührt bevor sie wieder auf 0 °C gekühlt wird. Eine Lösung von (*R*)-4-Benzyl-3-propionyloxazolidin-2-on (**55**) (1 g, 4.29 mmol) in DCM (11.5 mL) wird anschließend tropfenweise bei 0 °C zugegeben und das erhaltene Gemisch mit *i*-Pr₂NEt (810 μ L, 4.62 mmol) versetzt. Nach 30 min Rühren bei 0 °C wird der Ansatz auf -78 °C gekühlt und eine Lösung von frisch destilliertem Butanal (364 μ L, 4.23 mmol) in DCM (7.7 mL) tropfenweise zugegeben. Die Reaktionslösung wird bei -78 °C für 1 h und bei 0 °C für 2 h gerührt, bevor eine pH 7 Phosphatpufferlösung (7 mL) hinzugefügt wird. Nach 10 min wird eine 1:2 (v/v) Mischung aus H₂O₂ (30 %) und Methanol zugegeben und die erhaltene Lösung für weitere 60 min bei 0 °C gerührt. Ein Großteil des Lösungsmittels wird entfernt und der Rückstand mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit NaHCO_{3aq}-Lösung (5 %) und ges. NaCl_{aq}-Lösung gewaschen, filtriert und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt, der Rückstand mittels Flash-Chromatographie (Hexan/EtOAc, 4:1→7:3) gereinigt und Alkohol **112** als farbloses Öl (1.18 g, 90 %) erhalten.

DC: R_f = 0.15 (Hexan/EtOAc, 8:2); $[\alpha]_D^{20}$ = -44.8 (c = 0.95 in CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.36–7.23 (m, 3H), 7.22–7.16 (m, 2H), 4.75–4.65 (m, 1H), 4.26–4.13 (m, 2H), 3.99–3.91 (m, 1H), 3.76 (qd, *J* = 7.2 Hz, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.34 (dd, *J* = 13.6 Hz, *J* = 3.2 Hz, 1H), 2.86 (bs, 1H), 2.78 (dd, *J* = 13.6 Hz, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.61–1.45 (m, 2H), 1.44–1.29 (m, 2H), 1.25 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.93 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 177.5 (C), 153.0 (C), 135.0 (C), 129.4 (2xCH), 128.9 (CH), 127.4 (2xCH), 71.2 (CH), 66.1 (CH₂), 55.1 (CH), 42.1 (CH), 37.7 (CH₂), 36.0 (CH₂), 19.2 (CH₂), 13.9 (CH₃), 10.4 (CH₃); IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3518, 2958, 2873, 1774, 1692, 1455, 1382, 1350, 1289, 1207, 1111, 1010, 972, 910 cm⁻¹; MS (EI) *m/z* (%): 305 (30), 287 (16), 245 (11), 244 (72), 233 (53), 178 (64), 172 (13),

134 (44), 133 (28), 129 (46), 117 (63), 116 (30), 111 (47), 92 (27), 91 (50), 86 (100), 83 (44), 57 (49), 55 (41); HRMS (ESI+): m/z : ber. für $C_{17}H_{23}NO_4 + Na$: 328.1517; gef.: 328.1519.

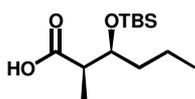
(R)-4-Benzyl-N-((2R,3S)-3-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-methylhexanoyl)-oxazolidin-2-on (114)



2,6-Lutidin (234 μ L, 2.06 mmol) und TBSOTf (284 μ L, 1.24 mmol) werden tropfenweise bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ zu einer Lösung von Oxazolidinon **112** (209 mg, 0.69 mmol) in DCM (4.6 mL) gegeben. Die Lösung wird auf $0\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt und 1.5 h gerührt, bevor die Reaktion durch Zugabe von ges. $\text{NaHCO}_{3\text{aq}}$ -Lösung gestoppt und das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmt wird. Die wässrige Phase wird mit DCM extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Flash-Chromatographie (Hexan/EtOAc, 9:1) des Rückstands liefert den gewünschten Silylether **114** als weißen Feststoff (239 mg, 83 %).

DC: $R_f = 0.66$ (Hexan/EtOAc, 8:2); Schmelzpunkt: $119\text{--}120\text{ }^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} = -53.3$ ($c = 1.0$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.41\text{--}7.21$ (m, 5H), 4.70–4.58 (m, 1H), 4.26–4.13 (m, 2H), 4.04 (q, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.95–3.84 (m, 1H), 3.33 (dd, $J = 13.2$ Hz, $J = 2.8$ Hz, 1H), 2.80 (dd, $J = 13.2$ Hz, $J = 9.6$ Hz, 1H), 1.61–1.49 (m, 2H), 1.46–1.30 (m, 2H), 1.24 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.98–0.89 (m, 12H), 0.07 (s, 3H), 0.03 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 175.3$ (C), 153.1 (C), 135.4 (C), 129.4 (2xCH), 128.9 (CH), 127.3 (2xCH), 72.7 (CH), 66.0 (CH_2), 55.8 (CH), 42.8 (CH), 37.9 (CH_2), 37.6 (CH_2), 25.8 (3x CH_3), 18.3 (CH_2), 18.0 (C), 14.4 (CH_3), 11.4 (CH_3), -4.2 (CH_3), -4.9 (CH_3); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2959, 2930, 2858, 1762, 1699, 1456, 1391, 1360, 1347, 1249, 1226, 1201, 1178, 1098, 1047, 1023, 1008, 992, 966\text{ cm}^{-1}$; MS (EI) m/z (%): 364 (19), 362 (73), 291, (22), 290 (100), 187 (17), 185 (29), 117 (15), 111 (16), 91 (10), 75 (17), 73 (28); HRMS (ESI+): m/z : ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{NO}_4\text{Si} + \text{Na}$: 442.2381; gef.: 442.2384.

(2R,3S)-3-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-methylhexansäure (115)

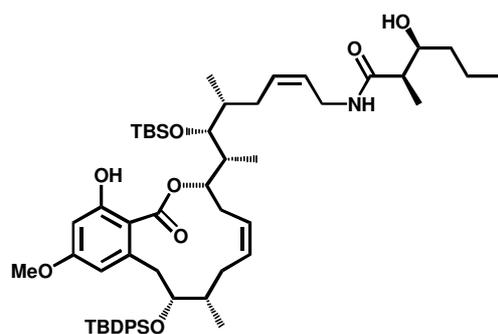


Oxazolidinon **114** (110 mg, 0.26 mmol) wird in einer 3:1 (v/v) Mischung aus THF/Wasser (4 mL) gelöst und tropfenweise mit H_2O_2 (147 μ L, 30 %ige wässrige Lösung, 1.30 mmol) bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ versetzt. Nach Zugabe einer Suspension aus LiOH (23 mg, 0.52 mmol) in Wasser (200 μ L) wird die Reaktionsmischung bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ für 1 h und bei Raumtemperatur für 15 min gerührt. Der Überschuss an H_2O_2 wird durch Zugabe einer Lösung von Natriumsulfit (164 mg, 1.30 mmol) in Wasser (200 μ L) reduziert und anschließend die Mischung 15 min bei Raumtemperatur gerührt. THF wird im Vakuum entfernt und der Rückstand mit DCM

extrahiert. Die wässrige Phase wird durch Zutropfen von 1 M HCl_{aq}-Lösung auf pH = 1 eingestellt und fünfmal mit Et₂O extrahiert. Das Lösungsmittel wird entfernt und Säure **115** als farbloses Öl (66.4 mg, 98 %) mit einem Diastereomerenverhältnis von >99:1 und 98 % ee (GC) erhalten.

$[\alpha]_D^{20} = -31.9$ ($c = 1.0$ in CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)¹²: $\delta = 4.02\text{--}3.96$ (m, 1H), 2.64–2.55 (m, 1H), 1.51–1.34 (m, 3H), 1.32–1.24 (m, 1H), 1.13 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.95–0.86 (m, 12H), 0.09 (s, 3H), 0.07 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 179.0$ (C), 73.6 (CH), 44.4 (CH), 36.2 (CH₂), 25.7 (3xCH₃), 18.7 (CH₂), 18.0 (C), 14.1 (CH₃), 11.1 (CH₃), –4.4 (CH₃), –4.8 (CH₃); IR (ATR) $\tilde{\nu} = 2957, 2931, 2858, 1706, 1462, 1412, 1385, 1361, 1252, 1099, 1059, 1042, 1005, 833, 773$ cm^{–1}; MS (EI) m/z (%): 203 (64), 187 (11), 147 (24), 131 (13), 105 (14), 75 (100), 73 (29); HRMS (ESI+): m/z : ber. für C₁₃H₂₈O₃Si + Na: 283.1701 ; gef.: 283.1700.

Phenol **118**



Eine Lösung von Amid **111** (50 mg, 0.045 mmol) in DCM (2 mL) wird auf –78 °C gekühlt und mit einer Lösung von BCl₃ (180 μ L, 1 M in DCM, 0.18 mmol) tropfenweise versetzt. Die Reaktion wird nach 2 h Rühren bei –78 °C durch Zugabe von ges. NaOAc_{aq}-Lösung gestoppt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit

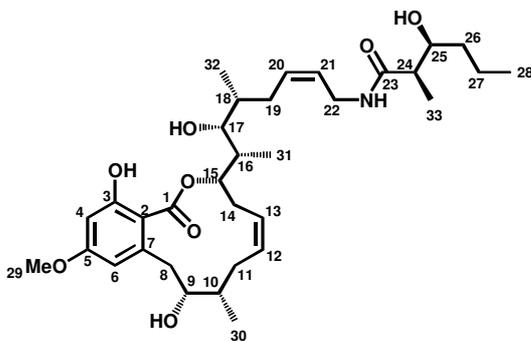
Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Die Reinigung des Rückstandes erfolgt durch Flash-Chromatographie (DCM/EtOAc, 9:1) und ergibt Phenol **118** als amorphem, farblosen Feststoff (34.8 mg, 83 %).

DC: $R_f = 0.7$ (DCM/EtOAc, 85:15); $[\alpha]_D^{20} = +11.9$ ($c = 1.01$ in CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 11.61$ (s, 1H), 7.59–7.53 (m, 2H), 7.43–7.29 (m, 4H), 7.25–7.13 (m, 4H), 6.44 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.31 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 5.75 (br t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.37–5.22 (m, 2H), 5.09–4.98 (m, 1H), 4.93 (dd, $J = 11.0$ Hz, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.64 (br t, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.91–3.79 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.69 (br s, 1H), 3.65–3.55 (m, 2H), 3.54–3.44 (m, 2H), 2.61–2.49 (m, 1H), 2.44 (dd, $J = 12.6$ Hz, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.28 (dq, $J = 7.0$ Hz, $J = 2.4$ Hz, 1H), 2.08–1.94 (m, 3H), 1.70–1.58 (m, 5H), 1.55–1.45 (m, 2H), 1.40–1.28 (m, 2H), 1.17 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.01 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.98–0.85 (m, 15H), 0.83–0.76 (m, 12H), 0.06 (s,

¹² Das Säureproton ist im ¹H NMR Spektrum nicht zu beobachten.

3H), 0.04 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 176.4 (C), 171.3 (C), 165.1 (C), 163.4 (C), 144.3 (C), 135.9 (4xCH), 134.8 (C), 133.1 (C), 131.7 (CH), 131.4 (CH), 129.3 (CH), 129.2 (CH), 127.4 (2xCH), 127.3 (2xCH), 126.2 (CH), 125.0 (CH), 114.2 (CH), 104.4 (C), 99.7 (CH), 78.2 (CH), 74.7 (CH), 73.7 (CH), 71.7 (CH), 55.2 (CH_3), 44.5 (CH), 39.8 (CH), 38.7 (CH), 37.8 (CH), 36.9 (CH_2), 36.1 (CH_2), 35.8 (CH_2), 31.7 (CH_2), 30.2 (CH_2), 27.9 (CH_2), 26.8 (3x CH_3), 26.0 (3x CH_3), 19.2 (CH_2), 19.1 (C), 18.3 (C), 14.6 (CH_3), 14.3 (CH_3), 14.0 (CH_3), 12.0 (CH_3), 11.1 (CH_3), -3.4 (CH_3), -4.5 (CH_3); IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3350, 1641, 1615, 1574, 1531, 1427, 1390, 1202, 1158, 1088, 1057, 996, 960, 936, 834 cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%): 886 (30), 885 (65), 884 (100), 806 (10), 734 (13), 610 (8), 550 (6), 490 (8), 370 (18), 238 (25), 225 (11), 199 (20), 135 (22), 111 (12), 110 (24), 95 (11), 93 (17), 83 (15), 81 (23), 75 (18), 73 (55), 55 (17); HRMS (ESI+): m/z : ber. für $\text{C}_{55}\text{H}_{83}\text{NO}_8\text{Si}_2 + \text{Na}$: 964.5550; gef.: 964.5549.

Cruentaren A (10)



Phenol **118** (8 mg, 0.0084 mmol) wird in ein HF-resistentes Teflongefäß vorgelegt und in Acetonitril (200 μL) gelöst, die Lösung auf 0 °C gekühlt und mit wässriger HF (48 %) (200 μL) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 1 h bei 0 °C und 2 h bei Raumtemperatur gerührt¹³. Nach erneutem Abkühlen auf 0 °C wird überschüssiges HF durch Zugabe von ges.

$\text{NaHCO}_{3\text{aq}}$ -Lösung neutralisiert und EtOAc zugegeben. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit EtOAc (4x10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Präparative Dünnschichtchromatographie (Hexan/EtOAc, 1:4) liefert Cruentaren A (**10**) als farbloses Öl (4.1 mg, 84 %).

DC: R_f = 0.43 (Hexan/EtOAc, 2:8); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -2.9 (c = 0.5 in DCM) (Lit.: $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -3.3 (c = 0.6 in DCM));^[78a] ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ = 11.48 (br s, 1H, 3-OH), 6.36 (d, J = 2.6 Hz, 1H, H4), 6.30 (d, J = 2.6 Hz, 1H, H6), 6.09 (t, J = 5.4 Hz, 1H, NH), 5.55 (dddt, J = 10.8, 8.6, 7.1, 1.4 Hz, 1H, H20), 5.46–5.52 (m, 1H, H12), 5.44 (ddd, J = 11.1, 4.5, 1.6 Hz, 1H, H13), 5.40 (dddd, J = 11.0, 11.0, 4.5, 2.0 Hz, 1H, H21), 5.29 (ddd, J = 11.6, 5.6, 1.9 Hz, 1H, H15), 3.91 (dddd, J = 14.9, 7.5, 5.8, 1.3, 1H, H22a), 3.80–3.87 (m, 2H, H22b, H25), 3.80 (s, 3H, 5-O CH_3), 3.75 (dd, J = 12.8, 1.6 Hz, 1H, H8a), 3.64 (ddd, J = 10.8, 2.9, 1.7 Hz, 1H, H9), 3.45

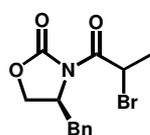
¹³ Die Reaktionskontrolle wird mittels HPLC-Analyse durchgeführt (125 mm YMC Pro C18, 120 Å, 5 μm , 2.1 i. D., Acetonitril/Wasser = 55:45 – nach 15 min 100 % Acetonitril, 0.2 mL/min, 308 K, DAD, 264 nm, t_{R} = 6.99 (Cruentaren A), t_{R} = 9.37 min (Nebenprodukt), t_{R} = 45.5 min (Ausgangsverbindung)).

(dd, $J = 9.1, 2.1$ Hz, 1H, H17), 3.10 (br s, 1H, 25-OH), 2.82 (dt, $J = 14.1, 11.5$ Hz, 1H, H14a), 2.71 (br s, 1H, 17-OH), 2.32 (dt, $J = 14.3, 11.6$ Hz, 1H, H11a), 2.27 (dq, $J = 7.2, 2.9$ Hz, 1H, H24) 2.20–2.28 (m, 4H, H8b, H14b, H19a, H19b), 1.95–2.05 (m, 3H, H10, H11b, H16), 1.70 (dddq, $J = 9.1, 6.8, 4.7, 6.8$ Hz, 1H, H18), 1.42–1.51 (m, 2H, H26a, H27a), 1.35 (br s, 1H, 9-OH), 1.27–1.35 (m, 2H, H26b, H27b), 1.14 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, 24-CH₃), 1.01 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 10-CH₃), 0.92 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, H28), 0.89 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, 16-CH₃), 0.79 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 18-CH₃); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): $\delta = 176.4$ (C23), 171.5 (C1), 165.7 (C3), 163.5 (C5), 143.7 (C7), 132.2 (C12), 130.9 (C20), 126.7 (C21), 125.8 (C13), 112.3 (C6), 104.9 (C2), 99.7 (C4), 78.0 (C15), 74.7 (C17), 73.1 (C9), 71.8 (C25), 55.4 (C29), 44.8 (C24), 39.2 (C16), 38.3 (C10), 36.8 (C18), 36.7 (C8), 36.6 (C22), 35.8 (C26), 31.6 (C11), 30.7 (C19), 29.8 (C14), 19.2 (C27), 16.1 (C32), 14.2 (C30), 14.0 (C28), 11.2 (C33), 8.6 (C31); IR (*in* CHCl₃): $\tilde{\nu} = 3360, 3009, 2960, 2934, 2875, 2848, 1643, 1613, 1576, 1535, 1459, 1442, 1421, 1380, 1316, 1250, 1220, 1202, 1159, 1111, 1057, 1037, 1016, 987, 951$ cm⁻¹; MS (EI) m/z (%): 589 (17) [M^+], 426 (14), 408 (28), 257 (16), 256 (100), 238 (21), 227 (20), 200 (13), 165 (15), 164 (21), 128 (18), 111 (21), 83 (13), 81 (13), 55 (18), 43 (15); HRMS (ESI+): m/z : ber. für C₃₃H₅₁NO₈ + Na: 612.3506; gef.: 612.3507.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[22,78a]

5.5. Synthese von Cruentaren A Analoga

(S)-4-Benzyl-N-(2-(bromopropanoyl)oxazolidin-2-on (120)

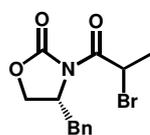


(S)-4-Benzylloxazolidin-2-on (S)-(119) (1.0 g, 5.64 mmol) wird in THF (22.6 mL) gelöst und die Lösung auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. Nacheinander werden *n*-BuLi (3.9 mL, 1.6 M in THF, 6.20 mmol) und 2-Brompropionylbromid (0.65 mL, 6.20 mmol) zu der Lösung gegeben und die Reaktionsmischung 5 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ und 2 h bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Die Lösung wird mit EtOAc (20 mL) verdünnt und mit ges. $\text{NaHCO}_{3\text{aq}}$ -Lösung (20 mL) und ges. NaCl_{aq} -Lösung (20 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Das gewünschte Bromid **120** (1.71 g, 97 %) wird als oranger Feststoff erhalten und ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt eingesetzt.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +52.2$ ($c = 1.8$ in CHCl_3); Schmelzpunkt: $124\text{--}125\text{ }^{\circ}\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.37\text{--}7.20$ (m, 5H), 5.72 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.76–4.66 (m, 1H), 4.26–4.18 (m, 2H), 3.31 (dd, $J = 13.5, 3.4$ Hz, 1H), 2.80 (dd, $J = 13.5, 9.5$ Hz, 1H), 1.87 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 169.6$ (C), 152.4 (C), 134.8 (C), 129.4 (2xCH), 129.0 (2xCH), 127.4 (CH), 66.2 (CH_2), 55.1 (CH), 38.5 (CH), 37.0 (CH_2), 20.3 (CH_3); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3063, 3029, 2981, 2918, 2871, 1777, 1701, 1496, 1449, 1381, 1368, 1297, 1247, 1200, 1181, 1119, 1100, 1074, 1063, 1048, 1015, 992, 952, 762, 742, 724, 701\text{ cm}^{-1}$; MS (EI) m/z (%): 313 (22), 311 (22) [M^+], 222 (20), 220 (20), 188 (13), 137 (33), 135 (34), 134 (26), 133 (100), 117 (29), 107 (16), 105 (16) 92 (22), 91 (91), 86 (53), 65 (21), 56 (40), 28 (32); HRMS (ESI+): m/z : ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{NO}_3\text{Br} + \text{Na}$: 334.0049; gef.: 334.0048.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[171]

(R)-4-Benzyl-N-(2-(bromopropanoyl)oxazolidin-2-on *ent*-(120)



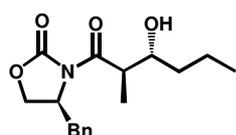
(R)-4-Benzylloxazolidin-2-on (R)-(119) wird verwendet um das entsprechende Produkt nach der oben beschriebenen Methode herzustellen. Bromid *ent*-(120) (1.73 g, 98 %) wird als oranger Feststoff erhalten und ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt verwendet.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -53.0$ ($c = 1.2$ in CHCl_3); Schmelzpunkt: $125\text{--}126\text{ }^{\circ}\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.37\text{--}7.23$ (m, 5H), 5.72 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.77–4.66 (m, 1H), 4.26–4.18 (m, 2H), 3.31 (dd, $J = 13.5, 3.4$ Hz, 1H), 2.80 (dd, $J = 13.5, 9.5$ Hz, 1H), 1.87 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 169.6$ (C), 152.4 (C), 134.8 (C), 129.4 (2xCH), 129.0 (2xCH), 127.4 (CH), 66.2 (CH_2), 55.1 (CH), 38.5 (CH), 37.0 (CH_2), 20.1 (CH_3); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3064, 3029, 2981, 2918, 2870, 1777, 1701, 1496, 1449, 1381, 1368, 1297, 1247, 1200, 1181, 1118,$

1100, 1074, 1062, 1048, 1015, 992, 952, 762, 742, 724, 701 cm^{-1} , MS (EI) m/z (%): 313 (22), 311 (23) [M^+], 222 (20), 220 (20), 188 (13), 137 (33), 135 (34), 134 (25), 133 (100), 117 (28), 107 (15), 105 (16) 92 (22), 91 (90), 86 (54), 65 (21), 56 (40); HRMS (ESI+): m/z : ber. für $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{NO}_3\text{Br} + \text{Na}$: 334.0049; gef.: 334.0049.

(S)-4-Benzyl-N-((2R,3R)-3-hydroxy-2-methylhexanoyl)oxazolidin-2-on (122)

Frisch destillierter Butanal (370 μL , 4.22 mmol) wird langsam bei Raumtemperatur zu einer hellgrünen Suspension aus Chromdichlorid (1.27 g, 10.4 mmol) und Lithiumiodid (51.4 mg, 0.38 mmol) in THF (11.9 mL) gegeben. Eine Lösung von (S)-Oxazolidinon **120** (1.2 g, 3.84 mmol) in THF (6 mL) wird zu der Suspension getropft, wobei sich diese rotbraun verfärbt. Nach einstündigem Rühren wird die Reaktion durch Zugabe von ges. NaCl_{aq} -Lösung gestoppt und das Gemisch weitere 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit Wasser gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie (Hexan/EtOAc, 4:1) gereinigt und liefert das gewünschte *anti*-Aldolprodukt **122** zusammen mit dem entsprechenden *syn*-Produkt **121** in einem Diastereomerenverhältnis von 3:2 als farblose Feststoffe (0.99 g, 85 %). Durch präparative HPLC können beide Isomere als Reinstoffe erhalten werden (125 mm Nucleodur 100-5-C18ec, 2.0 i. D., Acetonitril/Wasser = 2:3, 0.2 mL/min, 6.7 MPa, 308 K, UV, 220 nm, $t_{\text{R}} = 13.25$ min (*syn*-Produkt **121**), $t_{\text{R}} = 15.03$ min (*anti*-Aldolprodukt **122**).¹⁴

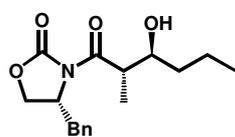


DC: $R_f = 0.45$ (Hexan/EtOAc, 7:3); Schmelzpunkt: 72–73 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +38.2$ ($c = 1.1$ in CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.34\text{--}7.17$ (m, 5H), 4.71–4.61 (m, 1H), 4.21–4.10 (m, 2H), 3.87 (qint, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.72 (br s, 1H), 3.30 (dd, $J = 13.4, 3.4$ Hz, 1H), 2.75 (dd, $J = 13.4, 9.5$ Hz, 1H), 2.53 (br s, 1H), 1.61–1.50 (m, 2H), 1.50–1.33 (m, 2H), 1.19 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.93 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 176.9$ (C), 153.5 (C), 135.2 (C), 129.4 (2 x CH), 128.9 (2 x CH), 127.3 (CH), 74.4 (CH), 66.0 (CH_2), 55.5 (CH), 43.2 (CH), 37.8 (CH_2), 37.1 (CH_2), 18.7 (CH_2), 14.6 (CH_3), 14.0 (CH_3); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3496, 3027, 2967, 2935, 2871, 1780, 1682, 1385, 1353, 1240, 1207, 1196, 1120, 1049, 1019, 962, 762, 727, 710, 696$ cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%): 305 (31) [M^+], 287 (18), 262 (38), 244 (56), 233 (32), 178 (100), 177 (21), 142 (13), 134 (33), 133 (22), 129 (33), 117 (67), 116 (33), 111 (46), 91 (54), 86 (73), 83 (47), 57 (38), 55 (32), 43 (21); HRMS (ESI+): m/z : ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_4 + \text{Na}$: 328.1519; gef.: 328.1521.

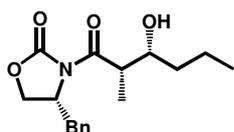
¹⁴ Es wurde hier nur das *anti*-Aldolprodukt **122** charakterisiert und weiter umgesetzt, da das entsprechende *syn*-Produkt **121** zu der bereits hergestellten Säure **115** führen würde.

(R)-4-Benzyl-N-((2S,3S)-3-hydroxy-2-methylhexanoyl)oxazolidin-2-on *ent*-(122) und (R)-4-Benzyl-N-((2S,3R)-3-hydroxy-2-methylhexanoyl)oxazolidin-2-on *ent*-(121)

Frisch destillierter Butanal (370 μ L, 4.22 mmol) wird langsam bei Raumtemperatur zu einer hellgrünen Suspension aus Chromdichlorid (1.27 g, 10.4 mmol) und Lithiumiodid (51.4 mg, 0.38 mmol) in THF (11.9 mL) gegeben. Eine Lösung von (R)-Oxazolidinon **ent-120** (1.2 g, 3.84 mmol) in THF (6 mL) wird zu der Suspension getropft, wobei sich diese rot-braun verfärbt. Nach einstündigem Rühren wird die Reaktion durch Zugabe von ges. NaCl_{aq}-Lösung gestoppt und das Gemisch weitere 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie (Hexan/EtOAc, 4:1) gereinigt und liefert das gewünschte *anti*-Aldolprodukt **ent-122** zusammen mit dem entsprechenden *syn*-Produkt **ent-121** in einem Diastereomerenverhältnis von 3:2 als farblose Feststoffe (1.02 g, 87 %). Durch präparative HPLC können beide Isomere als Reinstoffe erhalten werden (125 mm Nucleodur 100-5-C18ec, 2.0 i. D., Acetonitril/Wasser = 2:3, 0.2 mL/min, 6.7 MPa, 308 K, UV, 220 nm, t_R = 13.06 min (*syn*-Produkt **ent-121**), t_R = 14.83 min (*anti*-Aldolprodukt **ent-122**)).

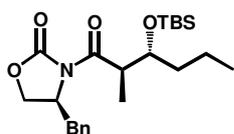


DC: R_f = 0.55 (Hexan/EtOAc, 7:3); Schmelzpunkt: 72–73 °C;
 $[\alpha]_D^{20}$ = –37.5 (c = 1.3 in CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):
 δ = 7.34–7.18 (m, 5H), 4.71–4.61 (m, 1H), 4.20–4.11 (m, 2H), 3.87 (qint, J = 7.0 Hz, 1H), 3.71 (br s, 1H), 3.30 (dd, J = 13.4, 3.4 Hz, 1H), 2.75 (dd, J = 13.4, 9.5 Hz, 1H), 2.52 (br s, 1H), 1.61–1.50 (m, 2H), 1.50–1.33 (m, 2H), 1.19 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.93 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 176.9 (C), 153.5 (C), 135.2 (C), 129.4 (2 x CH), 128.9 (2 x CH), 127.3 (CH), 74.4 (CH), 66.0 (CH₂), 55.5 (CH), 43.2 (CH), 37.8 (CH₂), 37.1 (CH₂), 18.7 (CH₂), 14.6 (CH₃), 14.0 (CH₃); IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3495, 3027, 2967, 2936, 2879, 1780, 1682, 1386, 1353, 1240, 1207, 1196, 1120, 1049, 1019, 962, 762, 727, 710, 696 cm⁻¹; MS (EI) m/z (%): 305 (27) [M^+], 287 (20), 262 (38), 244 (58), 233 (32), 178 (100), 177 (22), 142 (14), 134 (33), 133 (22), 129 (29), 117 (59), 116 (32), 111 (44), 91 (40), 86 (65), 83 (36), 57 (37), 55 (29), 43 (12); HRMS (ESI+): m/z : ber. für C₁₇H₂₃NO₄ + Na: 328.1519; gef.: 328.1519.



DC: $R_f = 0.55$ (Hexan/EtOAc, 7:3); Schmelzpunkt: 75–76 °C;
 $[\alpha]_D^{20} = -35.8$ ($c = 1.2$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):
 $\delta = 7.36\text{--}7.20$ (m, 5H), 4.73–4.66 (m, 1H), 4.24–4.16 (m, 2H), 4.00 (br s, 1H), 3.84 (qd, $J = 7.0, 2.8$ Hz, 1H), 3.31 (dd, $J = 13.4, 3.4$ Hz, 1H), 2.78 (dd, $J = 13.4, 9.6$ Hz, 1H), 2.65 (br s, 1H), 1.62–1.48 (m, 2H), 1.48–1.34 (m, 2H), 1.20 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.96 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 177.2$ (C), 153.2 (C), 135.2 (C), 129.4 (2 x CH), 129.0 (2 x CH), 127.4 (CH), 71.5 (CH), 66.2 (CH_2), 55.3 (CH), 42.1 (CH), 38.1 (CH_2), 36.1 (CH_2), 19.2 (CH_2), 14.0 (CH_3), 10.2 (CH_3); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3523, 3026, 3004, 2969, 2939, 2877, 1773, 1688, 1383, 1350, 1296, 1235, 1197, 1118, 1096, 1047, 1016, 969, 769, 756, 742, 700$ cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%): 305 (26) [M^+], 287 (25), 262 (9), 244 (94), 233 (74), 178 (75), 177 (20), 142 (26), 134 (58), 133 (36), 129 (39), 117 (77), 116 (40), 111 (53), 92 (33), 91 (56), 86 (100), 83 (39), 57 (64), 55 (39), 43 (19); HRMS (ESI+): m/z : ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_4 + \text{Na}$: 328.1519; gef.: 328.1521.

(S)-4-Benzyl-N-((2R,3R)-3-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-methylhexanoyl)oxazolidin-2-on (123)

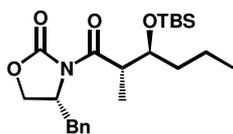


Zu einer Lösung von Oxazolidinon **122** (210 mg, 0.69 mmol) in DCM (4.6 mL) werden nacheinander 2,6-Lutidin (235 μL , 2.07 mmol) und TBSOTf (285 μL , 1.24 mmol) tropfenweise bei -78 °C gegeben. Die Lösung wird auf 0 °C erwärmt und 1.5 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von ges. $\text{NaHCO}_{3\text{aq}}$ -Lösung gestoppt und das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Flash-Chromatographie (Hexan/EtOAc, 9:1) liefert TBS-Ether **123** als farbloses Öl (254 mg, 88 %).

DC: $R_f = 0.60$ (Hexan/EtOAc, 4:1); $[\alpha]_D^{20} = -3.8$ ($c = 1.0$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):
 $\delta = 7.39\text{--}7.22$ (m, 5H), 4.76–4.67 (m, 1H), 4.25–4.13 (m, 3H), 4.03 (qint, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.36 (dd, $J = 13.2, 3.3$ Hz, 1H), 2.70 (dd, $J = 13.2, 9.9$ Hz, 1H), 1.64–1.31 (m, 4H), 1.16 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.95–0.90 (m, 12H), 0.14 (s, 3H), 0.13 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):
 $\delta = 175.1$ (C), 153.0 (C), 135.4 (C), 129.3 (2 x CH), 128.9 (2 x CH), 127.3 (CH), 71.8 (CH), 65.9 (CH_2), 55.3 (CH), 43.8 (CH), 38.3 (CH_2), 34.8 (CH_2), 25.9 (3 x CH_3), 18.1 (C), 17.7 (CH_2), 14.3 (CH_3), 11.4 (CH_3), -4.5 (CH_3), -4.8 (CH_3); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3029, 2956, 2931, 2857, 1779, 1698, 1462, 1385, 1357, 1209, 1119, 1064, 1039, 973, 835, 753$ cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%): 363 (26), 362 (100), 291 (17), 290 (78), 234 (12), 199 (11), 187 (23), 185 (63), 117 (18), 111

(28), 91 (14), 75 (22), 73 (32); HRMS (ESI+): m/z : ber. für $C_{23}H_{37}NO_4Si + Na$: 442.2384; gef.: 442.2383.

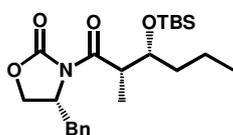
**(R)-4-Benzyl-N-((2S,3S)-3-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-methylhexanoyl)oxazolidin-2-on
ent-(123)**



Die TBS-Schützung wird wie in der voranstehenden Versuchsvorschrift durchgeführt, indem zu einer Lösung von Oxazolidinon **ent-(122)** (360 mg, 1.18 mmol) in DCM (7.9 mL) nacheinander 2,6-Lutidin (403 μ L, 3.54 mmol) und TBSOTf (489 μ L, 2.12 mmol) bei -78 °C zugegeben werden. Der TBS-geschützte Alkohol **ent-(123)** (427 mg, 86 %) wird als farbloses Öl erhalten.

DC: R_f = 0.60 (Hexan/EtOAc, 4:1); $[\alpha]_D^{20}$ = +4.6 (c = 1.2 in $CHCl_3$); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.36–7.20 (m, 5H), 4.74–4.65 (m, 1H), 4.21–4.11 (m, 3H), 4.00 (qint, J = 6.7 Hz, 1H), 3.36 (dd, J = 13.1, 3.3 Hz, 1H), 2.67 (dd, J = 13.1, 9.9 Hz, 1H), 1.58–1.30 (m, 4H), 1.13 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.92–0.88 (m, 12H), 0.11 (s, 3H), 0.10 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 175.1 (C), 153.0 (C), 135.4 (C), 129.4 (2xCH), 128.9 (2xCH), 127.3 (CH), 71.8 (CH), 65.9 (CH_2), 55.3 (CH), 43.8 (CH), 38.3 (CH_2), 34.8 (CH_2), 25.9 (3x CH_3), 18.1 (C), 17.7 (CH_2), 14.3 (CH_3), 11.5 (CH_3), -4.5 (CH_3), -4.8 (CH_3); IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3030, 2956, 2930, 2856, 1780, 1698, 1462, 1385, 1358, 1209, 1119, 1064, 1039, 973, 833, 774 cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%): 363 (26), 362 (100), 291 (17), 290 (80), 234 (12), 199 (11), 187 (24), 185 (66), 117 (18), 111 (29), 91 (12), 75 (21), 73 (32); HRMS (ESI+): m/z : ber. für $C_{23}H_{37}NO_4Si + Na$: 442.2384; gef.: 442.2387.

**(R)-4-Benzyl-N-((2S,3R)-3-(tert-butyldimethylsilyloxy)-2-methylhexanoyl)oxazolidin-2-on
(125)**

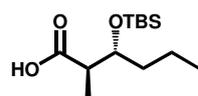


Die TBS-Schützung wird wie in der voranstehenden Versuchsvorschrift durchgeführt, indem zu einer Lösung von Oxazolidinon **ent-(121)** (171 mg, 0.56 mmol) in DCM (3.8 mL) nacheinander 2,6-Lutidin (191 μ L, 1.68 mmol) und TBSOTf (232 μ L, 1.0 mmol) bei -78 °C zugegeben werden. Der TBS-geschützte Alkohol **125** (207 mg, 88 %) wird als farbloses Öl erhalten.

DC: R_f = 0.62 (Hexan/EtOAc, 4:1); $[\alpha]_D^{20}$ = -9.8 (c = 1.1 in $CHCl_3$); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.37–7.20 (m, 5H), 4.72–4.63 (m, 1H), 4.20–4.06 (m, 3H), 3.95–3.87 (m, 1H), 3.39 (dd, J = 13.3, 3.3 Hz, 1H), 2.64 (dd, J = 13.3, 10.3 Hz, 1H), 1.58–1.34 (m, 4H), 1.19 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.92–0.88 (m, 12H), 0.08 (s, 3H), 0.07 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 175.8

(C), 153.2 (C), 135.5 (C), 129.3 (2xCH), 129.0 (2xCH), 127.3 (CH), 73.1 (CH), 66.0 (CH₂), 55.4 (CH), 42.6 (CH), 38.4 (CH₂), 38.1 (CH₂), 25.9 (3xCH₃), 18.1 (C), 18.0 (CH₂), 14.5 (CH₃), 12.9 (CH₃), -3.9 (CH₃), -4.4 (CH₃); IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3030, 2956, 2930, 2857, 1779, 1698, 1462, 1381, 1349, 1208, 1119, 1044, 1017, 986, 833, 772 cm⁻¹; MS (EI) *m/z* (%): 363 (25), 362 (94), 291 (21), 290 (100), 199 (14), 187 (20), 185 (41), 117 (18), 111 (25), 91 (14), 75 (25), 73 (39); HRMS (ESI+): *m/z*: ber. für C₂₃H₃₇NO₄Si + Na: 442.2384; gef.: 442.2387.

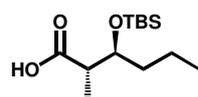
(2*R*,3*R*)-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-methylhexansäure (**124**)



TBS-Ether **123** (250 mg, 0.60 mmol) wird in einer 3:1 (v/v) Mischung aus THF/Wasser (9.7 mL) gelöst und die Lösung tropfenweise mit H₂O₂ (337 μ L, 30 %ige wässrige Lösung, 3.0 mmol) bei 0 °C versetzt. Nach Zugabe einer Lösung von LiOH (29 mg, 1.2 mmol) in Wasser (480 μ L) wird die Reaktionsmischung 8 h bei 0 °C gerührt. Der Überschuß an H₂O₂ wird durch Zugabe einer Lösung von Natriumsulfit (394 mg, 3.12 mmol) in Wasser (480 μ L) reduziert und die Mischung weitere 15 min bei Raumtemperatur gerührt. THF wird im Vakuum entfernt und der Rückstand viermal mit DCM extrahiert. Die wässrige Phase wird durch Zugabe von 1 M HCl_{aq}-Lösung angesäuert (pH \approx 1) und fünfmal mit Et₂O extrahiert. Das Lösungsmittel wird entfernt und Säure **124** (150.2 mg, 98 %) als farbloses Öl erhalten.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -5.2 (*c* = 1.0 in CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 10.89 (br s, 1H), 3.93 (q, *J* = 5.6 Hz, 1H), 2.65 (dq, *J* = 7.1, 5.6 Hz, 1H), 1.55–1.31 (m, 4H), 1.14 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.92–0.86 (m, 12H), 0.07 (s, 3H), 0.06 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 180.4 (C), 73.6 (CH), 45.2 (CH), 36.0 (CH₂), 25.7 (3xCH₃), 18.0 (C), 17.8 (CH₂), 14.2 (CH₃), 12.5 (CH₃), -4.5 (CH₃), -5.0 (CH₃); IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2957, 2931, 2858, 1707, 1463, 1416, 1381, 1361, 1252, 1121, 1081, 1038, 1005, 907, 889, 833, 773 cm⁻¹; MS (EI) *m/z* (%): 204 (11), 203 (71), 187 (14), 185 (12), 147 (23), 131 (14), 105 (14), 75 (100), 73 (29); HRMS (ESI+): *m/z*: ber. für C₁₃H₂₈O₃Si + Na: 283.1700; gef.: 283.1701.

(2*S*,3*S*)-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-methylhexansäure *ent*-(**124**)

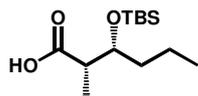


Die Abspaltung des Oxazolidinon-Auxiliars von TBS-Ether *ent*-(**123**) (420 mg, 1.0 mmol) wird wie in der voranstehenden Versuchsvorschrift durchgeführt. Nach der Entfernung des Lösungsmittels wird Säure *ent*-(**124**) (235 mg, 90 %) als farbloses Öl isoliert.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +5.5 (*c* = 1.4 in CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 10.92 (br s, 1H), 3.92 (q, *J* = 5.4 Hz, 1H), 2.66 (dq, *J* = 7.1, 5.4 Hz, 1H), 1.56–1.30 (m, 4H), 1.15 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.93–0.87 (m, 12H), 0.08 (s, 3H), 0.07 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 180.0 (C),

73.6 (CH), 45.1 (CH), 36.1 (CH₂), 25.7 (3xCH₃), 18.0 (C), 17.9 (CH₂), 14.2 (CH₃), 12.7 (CH₃), -4.5 (CH₃), -5.0 (CH₃); IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2957, 2931, 2858, 1707, 1463, 1417, 1381, 1361, 1252, 1121, 1081, 1038, 1005, 907, 889, 833, 773 cm⁻¹; MS (EI) *m/z* (%): 204 (9), 203 (62), 187 (12), 185 (10), 147 (22), 131 (12), 105 (11), 75 (100), 73 (30); HRMS (ESI+): *m/z*: ber. für C₁₃H₂₈O₃Si + Na: 283.1700; gef.: 283.1700.

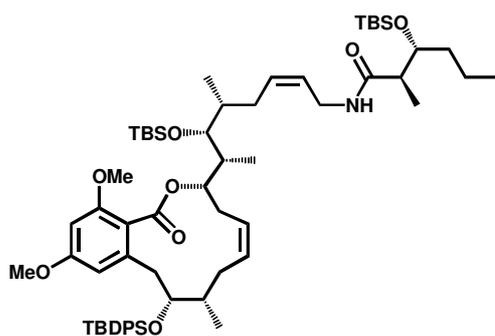
(2*S*,3*R*)-3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2-methylhexansäure *ent*-(115)



Die Abspaltung des Oxazolidinon-Auxiliars von TBS-Ether **125** (200 mg, 0.48 mmol) wird wie in der voranstehenden Versuchsvorschrift durchgeführt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wird Säure *ent*-(**115**) (113 mg, 91 %) als farbloses Öl isoliert.

$[\alpha]_D^{20}$ = +31.9 (*c* = 1.1 in CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 10.69 (br s, 1H), 4.03–3.97 (m, 1H), 2.62–2.55 (m, 1H), 1.51–1.23 (m, 4H), 1.13 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.94–0.87 (m, 12H), 0.08 (s, 3H), 0.07 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 179.2 (C), 73.5 (CH), 44.4 (CH), 36.3 (CH₂), 25.7 (3xCH₃), 18.6 (CH₂), 18.0 (C), 14.2 (CH₃), 11.0 (CH₃), -4.4 (CH₃), -4.8 (CH₃); IR (ATR) $\tilde{\nu}$ = 2957, 2931, 2858, 1706, 1462, 1414, 1385, 1361, 1252, 1135, 1099, 1042, 1005, 938, 898, 833, 805, 773 cm⁻¹; MS (EI) *m/z* (%): 204 (9) 203 (62), 187 (11), 185 (9), 147 (24), 131 (13), 105 (13), 75 (100), 73 (29); HRMS (ESI+): *m/z*: ber. für C₁₃H₂₈O₃Si + Na: 283.1700; gef.: 283.1699.

Amid 126

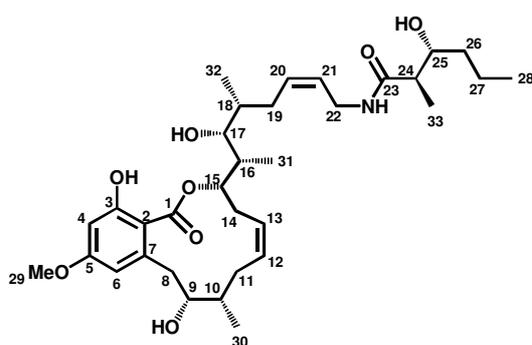


Allylazid **109** (9.8 mg 0.011 mmol) wird in THF (0.24 mL) gelöst und der Ansatz mit einer Lösung von (*n*-Bu)₃P (54 μ L, 0.5 M in THF, 0.027 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 2 h bei 50 °C gerührt und dann auf Raumtemperatur abgekühlt, bevor Säure **124** (4.2 mg, 0.02 mmol), HOAt (2.2 mg, 0.02 mmol), HBTU (6.2 mg, 0.02 mmol) und *i*-Pr₂NEt (14 μ L, 0.1 mmol) zugegeben

werden. Der Ansatz wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und die Reaktion durch Zugabe von Wasser gestoppt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Flash-Chromatographie (Hexan/EtOAc, 10:1→9:1) des Rückstands liefert Amid **126** (9.3 mg, 77 %) als farbloses Öl.

DC: $R_f = 0.40$ (Hexan/EtOAc, 4:1); $[\alpha]_D^{20} = +6.3$ ($c = 0.7$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.70\text{--}7.67$ (m, 2H), 7.65–7.62 (m, 2H), 7.40–7.29 (m, 6H), 6.59 (br t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.33 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.54–5.51 (m, 1H), 5.43–5.38 (m, 1H), 5.27–5.16 (m, 2H), 4.25–4.17 (m, 1H), 4.00 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.93–3.85 (m, 5H), 3.74 (s, 3H), 3.71–3.67 (m, 1H), 3.13 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 2.84 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 2.55–2.48 (m, 1H), 2.44–2.39 (m, 2H), 2.14 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 1.97–1.87 (m, 3H), 1.78–1.70 (m, 1H), 1.60–1.55 (m, 1H), 1.39–1.20 (m, 6H), 1.00 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.95 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.92–0.85 (m, 36H), 0.08 (s, 6H), –0.01 (s, 3H), –0.03 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 175.0$ (C), 165.5 (C), 160.6 (C), 156.4 (C), 140.4 (C), 136.1 (2xCH), 135.9 (2xCH), 134.9 (C), 133.3 (C), 132.4 (CH), 129.2 (CH), 129.1 (CH), 128.8 (CH), 127.3 (2xCH), 127.2 (2xCH), 126.4 (CH), 126.1 (CH), 116.4 (C), 109.2 (CH), 97.1 (CH), 77.2 (CH), 76.5 (CH), 74.4 (CH), 73.6 (CH), 56.3 (CH_3), 55.2 (CH_3), 45.7 (CH), 41.4 (CH), 38.6 (CH), 37.9 (CH_2), 37.7 (CH), 36.3 (CH_2), 34.3 (CH_2), 31.8 (CH_2), 29.7 (2x CH_2), 26.6 (3x CH_3), 26.2 (3x CH_3), 25.9 (3x CH_3), 19.4 (C), 18.5 (CH_2), 18.4 (C), 18.0 (C), 17.2 (CH_3), 16.6 (CH_3), 14.2 (CH_3), 13.9 (CH_3), 11.0 (CH_3), –3.7 (CH_3), –3.8 (CH_3), –4.3 (CH_3), –4.8 (CH_3); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3367, 2956, 2928, 2856, 1726, 1654, 1603, 1589, 1461, 1377, 1331, 1254, 1208, 1159, 1077, 1060, 1005, 835, 774, 736, 701$ cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%): 1015 (23), 1014 (50), 1013 (85), 1012 (93), 880 (19), 484 (71), 478 (16), 352 (11), 199 (15), 187 (13), 115 (16), 75 (21), 73 (100); HRMS (ESI+): m/z : ber. für $\text{C}_{62}\text{H}_{99}\text{NO}_8\text{Si}_3 + \text{Na}$: 1092.6571; gef.: 1092.6561.

Cruentaren A (24*R*,25*R*)-Isomer **129**



Eine Lösung von Amid **126** (8.0 mg, 7.5 μmol) in DCM (0.5 mL) wird auf -78 °C gekühlt und mit einer Lösung von BCl_3 (46 μL , 1 M in DCM, 0.046 mmol) versetzt. Der Ansatz wird bei -78 °C für 1.5 h gerührt und vor dem Auftauen mit ges. NaOAc_{aq} -Lösung versetzt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit DCM extrahiert,

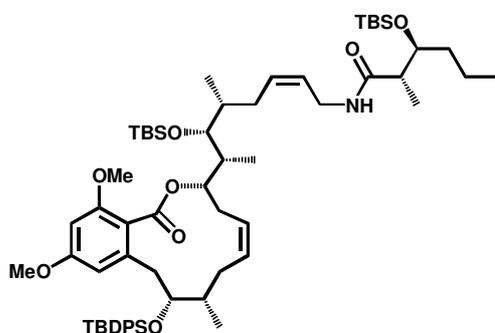
die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und einer ges. NaCl_{aq} -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird direkt für den nächsten Schritt verwendet.

Der so erhaltene Rückstand wird in ein HF-resistentes Teflongefäß vorgelegt, in Acetonitril (300 μL) gelöst, auf 0 °C gekühlt und mit wässrigen HF-Lösung (48 %) (300 μL) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 1 h bei 0 °C und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach erneutem Abkühlen auf 0 °C wird überschüssige HF durch vorsichtige Zugabe von ges. $\text{NaHCO}_{3\text{aq}}$ -Lösung neutralisiert. Die Reaktionsmischung wird mit EtOAc verdünnt, die

wässrige Phase abgetrennt und mit EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird durch präparative Dünnschichtchromatographie (Hexan/EtOAc, 1:4) gereinigt und Phenol **129** (3.1 mg, 69 % über 2 Schritte) als farbloses Öl isoliert.

DC: $R_f = 0.42$ (Hexan/EtOAc, 1:4); $[\alpha]_D^{20} = +2.9$ ($c = 0.32$ in DCM); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.48$ (s, 1H, 3-OH), 6.35 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, H4), 6.29 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, H6), 6.14 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H, NH), 5.55 (ddd, $J = 10.9, 8.6, 7.1$ Hz, 1H, H20), 5.50–5.46 (m, 1H, H12), 5.43 (tdd, $J = 11.1, 4.6, 1.7$ Hz, 1H, H13), 5.41–5.36 (m, 1H, H21), 5.29 (ddd, $J = 11.3, 5.6, 1.5$ Hz, 1H, H15), 3.94 (ddd, $J = 14.9, 7.3, 5.5$ Hz, 1H, H22a), 3.83 (dd, $J = 8.8, 3.7$ Hz, 1H, H25), 3.82–3.75 (m, 4H, H22b, H29), 3.75–3.72 (m, 1H, H8a), 3.62 (ddd, $J = 10.6, 2.7, 1.3$ Hz, 1H, H9), 3.43 (dd, $J = 8.8, 2.1$ Hz, 1H, H17), 3.15 (br s, 1H, 25-OH), 2.87 (br s, 1H, 17-OH), 2.80 (dt, $J = 14.1, 11.5$ Hz, 1H, H14a), 2.32 (dt, $J = 14.2, 11.6$ Hz, 1H, H11a), 2.26 (dq, $J = 7.2, 2.8$ Hz, 1H, H24), 2.25–2.21 (m, 3H, H14b, H19a, H19b), 2.20 (dd, $J = 12.6, 10.7$ Hz, 1H, H8b), 2.01–1.97 (m, 1H, H10), 1.95 (ddq, $J = 5.6, 2.0, 7.0$ Hz, 1H, H16), 1.93 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H, H11b), 1.70–1.65 (m, 1H, H18), 1.47–1.31 (m, 5H, 9-OH, H26a, H26b, H27a, H27b), 1.13 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, H33), 1.02 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H30), 0.90 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H28), 0.87 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H31), 0.79 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H32); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 176.4$ (C23), 171.5 (C1), 165.6 (C3), 163.5 (C5), 143.6 (C7), 132.2 (C12), 130.8 (C20), 126.6 (C21), 125.8 (C13), 112.3 (C6), 104.9 (C2), 99.7 (C4), 78.1 (C15), 74.5 (C17), 73.0 (C9), 71.5 (C25), 55.4 (C29), 44.5 (C24), 39.2 (C16), 38.3 (C10), 36.7 (C18), 36.6 (C8), 36.5 (C22), 35.7 (C26), 31.5 (C11), 30.7 (C19), 29.8 (C14), 19.2 (C27), 16.0 (C32), 14.2 (C30), 14.0 (C28), 11.1 (C33), 8.5 (C31); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3360, 2959, 2928, 2851, 1641, 1613, 1575, 1536, 1468, 1380, 1317, 1298, 1253, 1222, 1203, 1161, 1104, 1053, 1042, 951, 801$ cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%): 589 (10), 408 (22), 314 (25), 256 (100), 227 (25), 193 (38), 164 (35), 128 (24), 43 (30); HRMS (ESI+): m/z : ber. für $\text{C}_{33}\text{H}_{51}\text{NO}_8 + \text{Na}$: 612.3507; gef.: 612.3508.

Amid 127



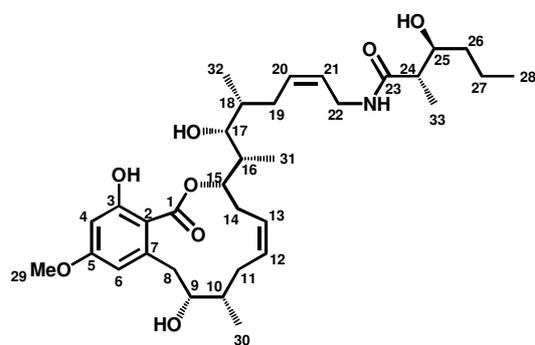
Allylazid **109** (10.8 mg 0.012 mmol) wird in THF (0.26 mL) gelöst und der Ansatz mit einer Lösung von $(n\text{-Bu})_3\text{P}$ (60 μL , 0.5 M in THF, 0.030 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 2 h bei 50 °C gerührt, auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Säure **ent-124** (4.6 mg, 0.022 mmol), HOAt (2.4 mg, 0.022 mmol), HBTU (6.8 mg, 0.022 mmol)

und $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (15 μL , 0.11 mmol) versetzt. Der Ansatz wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und die Reaktion durch Zugabe von Wasser gestoppt. Die

wässrige Phase wird abgetrennt und mit EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Flash-Chromatographie (Hexan/EtOAc, 10:1→9:1) des Rückstands liefert Amid **127** (10.1 mg, 76 %) als farbloses Öl.

DC: $R_f = 0.41$ (Hexan/EtOAc, 4:1); $[\alpha]_D^{20} = +5.9$ ($c = 0.8$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.68\text{--}7.66$ (m, 2H), 7.64–7.61 (m, 2H), 7.40–7.30 (m, 6H), 6.58 (br t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.31 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.54–5.48 (m, 1H), 5.42–5.36 (m, 1H), 5.26–5.13 (m, 2H), 4.23–4.16 (m, 1H), 3.98 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.90–3.80 (m, 5H), 3.75 (s, 3H), 3.70–3.66 (m, 1H), 3.39 (dd, $J = 8.8, 4.8$ Hz, 1H), 2.83 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 2.55–2.47 (m, 1H), 2.44–2.35 (m, 2H), 2.12 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 1.96–1.85 (m, 3H), 1.78–1.70 (m, 1H), 1.60–1.55 (m, 1H), 1.39–1.20 (m, 6H), 0.98 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.93 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.92–0.85 (m, 36H), 0.06 (s, 6H), –0.02 (s, 3H), –0.04 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 175.0$ (C), 165.5 (C), 160.6 (C), 156.4 (C), 140.4 (C), 136.1 (2xCH), 135.9 (2xCH), 134.9 (C), 133.3 (C), 132.4 (CH), 129.2 (CH), 129.1 (CH), 128.8 (CH), 127.3 (2xCH), 127.2 (2xCH), 126.4 (CH), 126.1 (CH), 116.4 (C), 109.2 (CH), 97.1 (CH), 77.2 (CH), 76.5 (CH), 74.4 (CH), 73.6 (CH), 56.3 (CH₃), 55.2 (CH₃), 45.7 (CH), 41.4 (CH), 38.6 (CH), 37.9 (CH₂), 37.7 (CH), 36.3 (CH₂), 34.3 (CH₂), 31.8 (CH₂), 29.7 (2xCH₂), 26.6 (3xCH₃), 26.2 (3xCH₃), 25.9 (3xCH₃), 19.4 (C), 18.5 (CH₂), 18.4 (C), 18.0 (C), 17.2 (CH₃), 16.6 (CH₃), 14.2 (CH₃), 13.9 (CH₃), 11.0 (CH₃), –3.7 (CH₃), –3.8 (CH₃), –4.3 (CH₃), –4.8 (CH₃); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3364, 2956, 2928, 2856, 1726, 1654, 1589, 1462, 1378, 1331, 1255, 1209, 1159, 1104, 1076, 1060, 1005, 936, 835, 810, 774, 736, 701$ cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%): 1015 (33), 1014 (61), 1013 (92), 1012 (93), 880 (29), 484 (82), 352 (20), 199 (32), 187 (19), 115 (26), 75 (39), 73 (100); HRMS (ESI+): m/z : ber. für $\text{C}_{62}\text{H}_{99}\text{NO}_8\text{Si}_3 + \text{Na}$: 1092.6571; gef.: 1092.6572.

Cruentaren A (24S,25S)-Isomer **130**



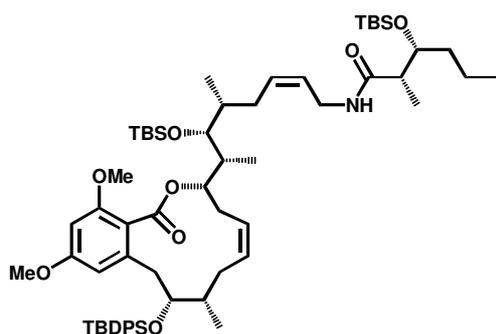
Eine Lösung von Amid **127** (9.5 mg, 8.9 μmol) in DCM (0.5 mL) wird auf -78 °C gekühlt und mit einer Lösung von BCl_3 (55 μL , 1 M in DCM, 0.055 mmol) versetzt. Der Ansatz wird bei -78 °C für 1.5 h gerührt und vor dem Auftauen mit ges. NaOAc_{aq} -Lösung versetzt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit DCM extrahiert,

die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und ges. NaCl_{aq} -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird direkt im nächsten Schritt verwendet.

Der so erhaltene Rückstand wird in ein HF-resistentes Teflongefäß vorgelegt, in Acetonitril (400 μ L) gelöst, die Lösung auf 0 °C gekühlt und mit wässriger HF (48 %) (400 μ L) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 1 h bei 0 °C und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach erneutem Abkühlen auf 0 °C wird überschüssige HF durch vorsichtige Zugabe von ges. NaHCO_{3aq}-Lösung neutralisiert, die Reaktionsmischung mit EtOAc verdünnt, die wässrige Phase, abgetrennt und mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird mittels präparativer Dünnschichtchromatographie (Hexan/EtOAc, 1:4) gereinigt und Phenol **130** (3.8 mg, 72 % über 2 Schritte) als farbloses Öl isoliert.

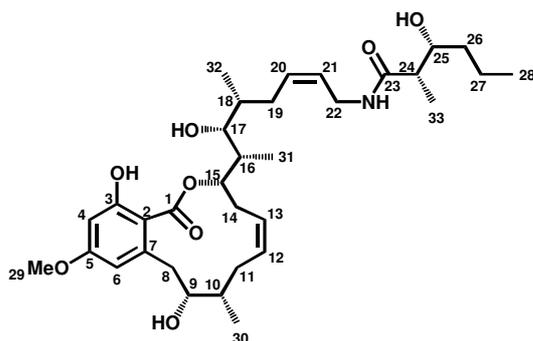
DC: $R_f = 0.42$ (Hexan/EtOAc, 1:4); $[\alpha]_D^{20} = +2.3$ ($c = 0.41$ in DCM); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): $\delta = 11.47$ (s, 1H, 3-OH), 6.36 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, H4), 6.29 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, H6), 6.10 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H, NH), 5.57–5.51 (m, 1H, H20), 5.50–5.46 (m, 1H, H12), 5.43 (tdd, $J = 11.1, 4.6, 1.7$ Hz, 1H, H13), 5.41–5.36 (m, 1H, H21), 5.29 (ddd, $J = 11.3, 5.6, 1.5$ Hz, 1H, H15), 3.90 (ddd, $J = 14.9, 7.3, 5.5$ Hz, 1H, H22a), 3.83 (dd, $J = 8.8, 3.7$ Hz, 1H, H25), 3.82–3.75 (m, 4H, H22b, H29), 3.75–3.72 (m, 1H, H8a), 3.62 (ddd, $J = 10.8, 2.9, 1.5$ Hz, 1H, H9), 3.43 (dd, $J = 8.8, 2.1$ Hz, 1H, H17), 3.10 (br s, 1H, 25-OH), 2.85 (br s, 1H, 17-OH), 2.80 (dt, $J = 14.1, 11.5$ Hz, 1H, H14a), 2.32 (dt, $J = 14.2, 11.6$ Hz, 1H, H11a), 2.26 (dq, $J = 7.2, 2.8$ Hz, 1H, H24), 2.25–2.21 (m, 3H, H14b, H19a, H19b), 2.20 (dd, $J = 12.8, 10.8$ Hz, 1H, H8b), 2.03–1.98 (m, 1H, H10), 1.95 (ddq, $J = 5.7, 2.1, 7.0$ Hz, 1H, H16), 1.94 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H, H11b), 1.71–1.66 (m, 1H, H18), 1.48–1.30 (m, 5H, 9-OH, H26a, H26b, H27a, H27b), 1.14 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, H33), 1.01 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H30), 0.91 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H28), 0.88 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H31), 0.78 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H32); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 176.4$ (C23), 171.5 (C1), 165.7 (C3), 163.5 (C5), 143.7 (C7), 132.2 (C12), 130.8 (C20), 126.6 (C21), 125.8 (C13), 112.3 (C6), 104.9 (C2), 99.7 (C4), 78.1 (C15), 74.5 (C17), 73.0 (C9), 71.7 (C25), 55.4 (C29), 44.8 (C24), 39.2 (C16), 38.3 (C10), 36.7 (C18), 36.6 (C8), 36.5 (C22), 35.8 (C26), 31.5 (C11), 30.7 (C19), 29.8 (C14), 19.2 (C27), 16.0 (C32), 14.2 (C30), 14.0 (C28), 11.1 (C33), 8.6 (C31); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3345, 2958, 2929, 2853, 1644, 1614, 1575, 1536, 1468, 1380, 1317, 1298, 1251, 1222, 1201, 1160, 1105, 1053, 1042, 951, 799$ cm⁻¹; MS (EI) m/z (%): 589 (15), 408 (21), 314 (21), 256 (100), 227 (30), 193 (34), 164 (46), 128 (27), 73 (23), 43 (35); HRMS (ESI+): m/z : ber. für C₃₃H₅₁NO₈ + Na: 612.3507; gef.: 612.3510.

Amid 128



Allylazid **109** (12.0 mg 0.014 mmol) wird in THF (0.3 mL) gelöst und der Ansatz mit einer Lösung von $(n\text{-Bu})_3\text{P}$ (66 μL , 0.5 M in THF, 0.033 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 2 h bei 50 °C gerührt, auf Raumtemperatur gekühlt und mit Säure **ent-115** (5.1 mg, 0.02 mmol), HOAt (2.7 mg, 0.02 mmol), HBTU (7.6 mg, 0.02 mmol) und $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (17 μL , 0.1 mmol) versetzt. Der Ansatz wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und die Reaktion durch Zugabe von Wasser gestoppt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Flash-Chromatographie (Hexan/EtOAc, 10:1→9:1) des Rückstands liefert Amid **128** (10.5 mg, 71 %) als farbloses Öl.

DC: $R_f = 0.45$ (Hexan/EtOAc, 4:1); $[\alpha]_D^{20} = +11.2$ ($c = 0.5$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.66\text{--}7.61$ (m, 2H), 7.40–7.29 (m, 6H), 7.27–7.21 (m, 2H), 6.46 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.37 (br t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 6.33 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.58–5.48 (m, 1H), 5.46–5.37 (m, 1H), 5.31–5.14 (m, 2H), 4.35–4.22 (m, 1H), 4.02 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.96–3.79 (m, 2H), 3.78–3.73 (m, 7H), 3.44 (dd, $J = 5.5, 3.7$ Hz, 1H), 3.18–3.11 (m, 1H), 2.55 (q, $J = 12.4$ Hz, 1H), 2.48–2.36 (m, 2H), 2.16 (d, $J = 14.6$ Hz, 1H), 2.02–1.86 (m, 3H), 1.76–1.62 (m, 1H), 1.62–1.54 (m, 1H), 1.51–1.35 (m, 4H), 1.30–1.21 (m, 2H), 1.08 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.95–0.87 (m, 30H), 0.80 (s, 9H), 0.08 (s, 6H), 0.00 (s, 3H), -0.03 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 173.7$ (C), 165.9 (C), 160.7 (C), 151.6 (C), 140.5 (C), 136.1 (2xCH), 135.9 (2xCH), 135.0 (C), 133.5 (C), 132.3 (CH), 129.3 (CH), 129.2 (CH), 129.1 (CH), 127.3 (2xCH), 127.2 (2xCH), 126.7 (CH), 126.3 (CH), 116.6 (C), 109.4 (CH), 97.3 (CH), 77.2 (CH), 76.6 (CH), 74.8 (CH), 72.7 (CH), 56.1 (CH_3), 55.2 (CH_3), 45.7 (CH), 42.7 (CH), 38.7 (CH), 37.9 (CH), 37.2 (CH_2), 36.5 (CH_2), 35.0 (CH_2), 34.3 (CH_2), 31.9 (CH_2), 29.2 (CH_2), 26.7 (3x CH_3), 26.2 (3x CH_3), 25.9 (3x CH_3), 19.4 (C), 19.2 (CH_2), 18.4 (C), 18.0 (C), 17.2 (CH_3), 14.2 (CH_3), 13.9 (CH_3), 12.8 (CH_3), 11.1 (CH_3), -3.7 (CH_3), -3.9 (CH_3), -4.5 (2x CH_3); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3345, 2957, 2930, 2856, 1728, 1664, 1603, 1522, 1461, 1427, 1377, 1324, 1253, 1201, 1159, 1059, 1004, 936, 896, 834, 773, 737$ cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%): 1015 (17), 1014 (42), 1013 (79), 1012 (100), 880 (17), 484 (37), 478 (14), 187 (10), 115 (11), 75 (10), 73 (41); HRMS (ESI+): m/z : ber. für $\text{C}_{62}\text{H}_{99}\text{NO}_8\text{Si}_3 + \text{Na}$: 1092.6571; gef.: 1092.6560.

Cruentaren A (24*S*,25*R*)-Isomer 131


Eine Lösung von Amid **128** (14.0 mg, 0.013 mmol) in DCM (0.6 mL) wird auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und mit einer Lösung von BCl_3 (54 μL , 1 M in DCM, 0.054 mmol) versetzt. Der Ansatz wird bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ für 1.5 h gerührt und vor dem Auftauen mit ges. NaOAc_{aq} -Lösung versetzt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit DCM extrahiert, die vereinigten organischen Phasen

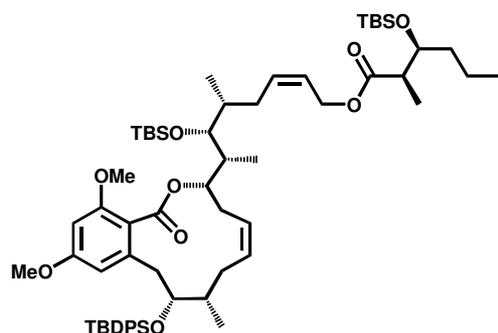
werden mit Wasser und ges. NaCl_{aq} -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird direkt im nächsten Schritt verwendet.

Der so erhaltene Rückstand wird in ein HF-resistentes Teflongefäß vorgelegt, in Acetonitril (400 μL) gelöst, die Lösung auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und mit wässriger HF (48 %) (400 μL) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 1 h bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach erneutem Abkühlen auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ wird überschüssige HF durch vorsichtige Zugabe von ges. $\text{NaHCO}_{3\text{aq}}$ -Lösung neutralisiert, die Reaktionsmischung mit EtOAc verdünnt, die wässrige Phase abgetrennt und mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird mittels präparativer Dünnschichtchromatographie (Hexan/ EtOAc , 1:4) gereinigt und Phenol **131** (5.5 mg, 72 % über 2 Schritte) als farbloses Öl isoliert.

DC: $R_f = 0.40$ (Hexan/ EtOAc , 1:4); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +8.2$ ($c = 0.5$ in DCM); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.48$ (s, 1H, 3-OH), 6.35 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, H4), 6.29 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, H6), 6.16 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H, NH), 5.58–5.52 (m, 1H, H20), 5.48 (br t, $J = 11.2$ Hz, 1H, H12), 5.43 (tdd, $J = 11.0, 4.5, 1.9$ Hz, 1H, H13), 5.41–5.37 (m, 1H, H21), 5.28 (ddd, $J = 11.5, 5.7, 1.5$ Hz, 1H, H15), 3.92 (ddd, $J = 14.9, 7.2, 5.6$ Hz, 1H, H22a), 3.83 (ddd, $J = 8.7, 3.7, 3.0$ Hz, 1H, H25), 3.82–3.76 (m, 4H, H22b, H29), 3.75–3.72 (m, 1H, H8a), 3.62 (ddd, $J = 10.7, 2.7, 1.5$ Hz, 1H, H9), 3.43 (br d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H17), 3.19 (br s, 1H, 25-OH), 2.87 (br s, 1H, 17-OH), 2.80 (dt, $J = 14.2, 11.5$ Hz, 1H, H14a), 2.32 (dt, $J = 13.9, 11.7$ Hz, 1H, H11a), 2.26 (dq, $J = 7.1, 2.7$ Hz, 1H, H24), 2.25–2.21 (m, 3H, H14b, H19a, H19b), 2.20 (dd, $J = 12.8, 10.8$ Hz, 1H, H8b), 2.03–1.98 (m, 1H, H10), 1.95 (ddq, $J = 7.0, 5.7, 2.1$ Hz, 1H, H16), 1.94 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H, H11b), 1.71–1.66 (m, 1H, H18), 1.48–1.42 (m, 2H, H27a, H26a), 1.36 (br s, 1H, 9-OH), 1.31–1.26 (m, 2H, H26b, H27b), 1.13 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, H33), 1.00 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H30), 0.90 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H28), 0.87 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H31), 0.78 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H32); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 176.5$ (C23), 171.5 (C1), 165.7 (C3), 163.5 (C5), 143.6 (C7), 132.1 (C12), 130.8 (C20), 126.6 (C21), 125.7 (C13), 112.3 (C6), 104.9 (C2), 99.6 (C4), 78.0

(C15), 74.5 (C17), 73.0 (C9), 71.7 (C25), 55.4 (C29), 44.7 (C24), 39.2 (C16), 38.2 (C10), 36.7 (C18), 36.6 (C8), 36.5 (C22), 35.6 (C26), 31.5 (C11), 30.6 (C19), 29.8 (C14), 19.2 (C27), 16.0 (C32), 14.2 (C30), 14.0 (C28), 11.1 (C33), 8.5 (C31); IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3351, 2960, 2928, 2874, 2853, 1645, 1615, 1576, 1537, 1466, 1380, 1317, 1299, 1251, 1222, 1204, 1159, 1109, 1053, 1040, 989, 952, 800 cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%): 589 (11), 408 (16), 314 (26), 256 (100), 227 (37), 193 (14), 164 (27), 128 (31), 43 (38); HRMS (ESI+): m/z : ber. für $\text{C}_{33}\text{H}_{51}\text{NO}_8$ + Na: 612.3507; gef.: 612.3509.

Allylester 132



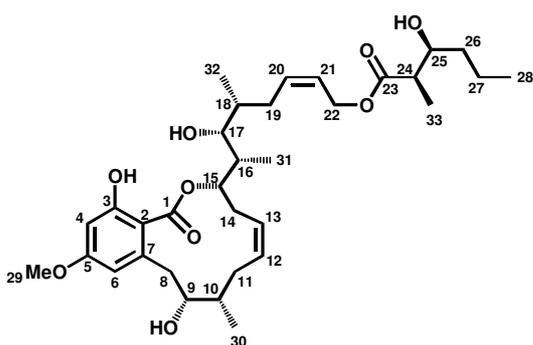
Zu einer Lösung von Allylalkohol **109** (10.0 mg, 0.012 mmol) in einer 4:1 (v/v) Mischung aus DCM/DMF (0.4 mL) werden nacheinander Säure **115** (4.7 mg, 0.018 mmol), HBTU (9.1 mg, 0.024 mmol), HOAt (2.5 mg, 0.018 mmol), Hünigs-Base (20.1 μL , 0.12 mmol) und DMAP (1.5 mg, 0.012 mmol) gegeben und das Gemisch 14 h gerührt.

Die Reaktion wird durch Zugabe von Wasser gestoppt, die wässrige Phase abgetrennt und mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. $\text{NaHCO}_{3\text{aq}}$ -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird mittels Flash-Chromatographie (Hexan/EtOAc, 13:1) gereinigt und liefert Ester **132** (11.7 mg, 91 %) als farbloses Öl.

DC: R_f = 0.90 (Hexan/EtOAc, 4:1); $[\alpha]_D^{20}$ = +3.6 (c = 1.4 in CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.67–7.61 (m, 2H), 7.38–7.29 (m, 6H), 7.26–7.20 (m, 2H), 6.46 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.65–5.53 (m, 2H), 5.31–5.14 (m, 2H), 4.64–4.53 (m, 2H), 4.28 (br t, J = 11.1 Hz, 1H), 4.04–3.98 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.48–3.42 (m, 1H), 3.14 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 2.59–2.48 (m, 2H), 2.40 (dd, J = 13.1, 11.5 Hz, 1H), 2.23–2.14 (m, 1H), 2.00–1.88 (m, 3H), 1.84–1.74 (m, 2H), 1.61–1.54 (m, 1H), 1.48–1.42 (m, 3H), 1.38–1.21 (m, 2H), 1.12 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.97–0.84 (m, 30H), 0.80 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), –0.02 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 174.9 (C), 165.9 (C), 160.7 (C), 158.9 (C), 140.4 (C), 136.1 (2 x CH), 135.9 (2 x CH), 135.0 (C), 134.1 (CH), 133.5 (C), 129.4 (CH), 129.2 (CH), 129.1 (CH), 127.4 (2 x CH), 127.3 (2 x CH), 126.7 (CH), 124.4 (CH), 116.7 (C), 109.5 (CH), 97.3 (CH), 77.2 (CH), 76.7 (CH), 74.3 (CH), 73.1 (CH), 60.3 (CH_2), 56.1 (CH_3), 55.2 (CH_3), 44.6 (CH), 41.5 (CH), 38.7 (CH), 37.8 (CH), 37.5 (CH_2), 32.1 (CH_2), 31.9 (CH_2), 29.7 (CH_2), 29.5 (CH_2), 26.7 (3 x CH_3), 26.2 (3 x CH_3), 25.8 (3 x CH_3), 19.4 (C), 18.5 (C), 18.3 (CH_2), 18.1 (C), 17.2 (CH_3), 14.3 (CH_3), 13.9 (CH_3), 11.3 (CH_3), 11.1 (CH_3), –3.7 (CH_3), –3.9

(CH₃), -4.2 (CH₃), -4.7 (CH₃); IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2956, 2930, 2889, 2856, 1729, 1603, 1586, 1461, 1427, 1376, 1376, 1323, 1254, 1200, 1158, 1102, 1090, 1078, 1057, 1005, 936, 909, 860, 834, 773, 730 cm⁻¹; MS (EI) *m/z* (%): 1015 (38), 1014 (64), 1013 (83), 812 (27), 811 (42), 754 (19), 753 (32), 645 (21), 644 (50), 643 (96), 639 (31), 621 (30), 555 (15), 529 (34), 423 (31), 226 (18), 225 (100), 199 (32), 187 (33), 135 (21), 115 (20), 75 (23), 73 (70); HRMS (ESI+): *m/z*: ber. für C₆₂H₉₈O₉Si₃ + Na: 1093.6411; gef.: 1093.6417.

Allylester 133



Eine Lösung von Amid **132** (11.0 mg, 0.010 mmol) in DCM (0.5 mL) wird auf -78 °C gekühlt und mit einer Lösung von BCl₃ (41 µL, 1 M in DCM, 0.041 mmol) versetzt. Nach 1 h Rühren wird ges. NaOAc_{aq}-Lösung zugegeben und der Ansatz auf Raumtemperatur erwärmt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen

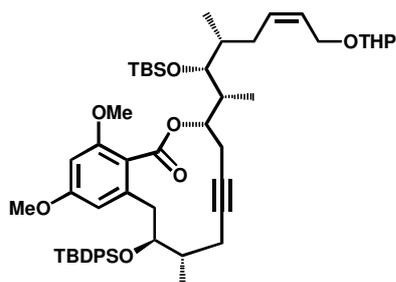
Phasen werden mit Wasser und ges. NaCl_{aq}-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt verwendet.

Der so erhaltene Rückstand wird in ein HF-resistentes Teflongefäß vorgelegt, in Acetonitril (300 µL) gelöst, die Lösung auf 0 °C gekühlt und mit wässrigen HF (48 %) (300 µL) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 1 h bei 0 °C und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach erneutem Abkühlen auf 0 °C wird überschüssige HF durch vorsichtige Zugabe von ges. NaHCO_{3aq}-Lösung neutralisiert, die Reaktionsmischung mit EtOAc verdünnt, die wässrige Phase abgetrennt und mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird mittels präparativer Dünnschichtchromatographie (Hexan/EtOAc, 1:1) gereinigt und Phenol **133** (4.7 mg, 80 %) als farbloses Öl isoliert.

DC: R_f = 0.39 (Hexan/EtOAc, 1:1); $[\alpha]_D^{20}$ = +2.8 (c = 0.49 in CH₂Cl₂); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 11.50 (s, 1H, 3-OH), 6.35 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, H4), 6.29 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, H6), 5.64 (ddd, *J* = 10.8, 8.8, 6.6 Hz, 1H, H20), 5.55 (dt, *J* = 10.9, 6.9 Hz, 1H, H21), 5.49 (br t, *J* = 10.8 Hz, 1H, H12), 5.42 (tdd, *J* = 11.1, 4.5, 1.9 Hz, 1H, H13), 5.27 (ddd, *J* = 11.5, 5.3, 1.7 Hz, 1H, H15), 4.64 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H, H22), 3.90 (m, 1H, H25), 3.79 (s, 3H, H29), 3.73 (dd, *J* = 12.8, 1.4 Hz, 1H, H8a), 3.62 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, H9), 3.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H17), 2.82 (dt, *J* = 14.1, 11.6 Hz, 1H, H14a), 2.50 (dq, *J* = 3.4, 7.2 Hz, 1H, H24), 2.43 (br s, 1H, 25-OH), 2.35–2.27 (m, 2H, H19a, H11a), 2.23–2.17 (m, 2H, H14b, H8b), 2.10 (dt, *J* = 14.8,

8.0 Hz, 1H, H19b), 2.06 (br s, 1H, 17-OH), 2.04–1.94 (m, 3H, H10, H16, H11b), 1.69–1.64 (m, 1H, H18), 1.50–1.42 (m, 2H, H27a, H26a), 1.36–1.28 (m, 3H, H27b, H26b, 9-OH), 1.15 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, H33), 1.00 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H30), 0.91 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, H28), 0.89 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, H31), 0.76 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H32); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 176$ (C23), 171.5 (C1), 165.8 (C3), 163.5 (C5), 143.6 (C7), 133.5 (C20), 132.2 (C12), 125.6 (C13), 124.6 (C21), 112.4 (C6), 104.7 (C2), 99.6 (C4), 77.7 (C15), 75.2 (C17), 73.0 (C9), 71.4 (C25), 60.5 (C22), 55.4 (C29), 44.3 (C24), 39.2 (C16), 38.2 (C10), 36.9 (C18), 36.6 (C8), 36.0 (C26), 31.6 (C11), 30.8 (C19), 29.9 (C14), 19.2 (C27), 16.0 (C32), 14.1 (C30), 14.0 (C28), 10.5 (C33), 8.5 (C31); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3442, 2958, 2927, 2874, 2855, 1716, 1646, 1613, 1577, 1459, 1378, 1317, 1251, 1221, 1202, 1159, 1089, 1039, 1017, 988, 951, 800, 722 \text{ cm}^{-1}$; MS (EI) m/z (%): 444 (11), 363 (10), 305 (23), 275 (36), 263 (22), 193 (38), 164 (100), 151 (35), 111 (69), 93 (23), 81 (33), 67 (22), 55 (34); HRMS (ESI+): m/z : ber. für $\text{C}_{33}\text{H}_{50}\text{O}_9 + \text{Na}$: 613.3346; gef.: 613.3347.

Zykloalkin 134



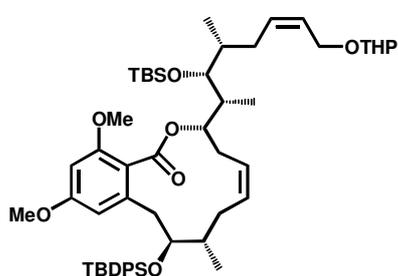
Eine orange-braune Lösung des Molybdänkomplexes **106** (14.3 mg, 0.023 mmol) in Toluol (20 mL), welches zuvor über Na/K-Ligierung getrocknet wurde, wird mit DCM (620 μL) versetzt und 5 min bei Raumtemperatur gerührt. Zum Entfernen letzter Feuchtigkeitsspuren wird das Dialkin **epi-103** (220 mg, 0.23 mmol) in Benzol gelöst, das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand in Toluol (6 mL)

gelöst. Die Lösung des Dialkins **epi-103** wird mit einer doppelendigen Kanüle zu der Katalysatorlösung gegeben, der Ansatz in einem vorgeheizten Ölbad auf 80 °C erwärmt und 2 h gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittel entfernt, der Rückstand säulenchromatographisch (Hexan/EtOAc, 9:1) gereinigt, was Zykloalkin **134** als amorphen Feststoff (176 mg, 85 %) liefert.

DC: $R_f = 0.60$ (Hexan/EtOAc, 4:1); $[\alpha]_D^{20} = -26.3$ ($c = 1.1$ in CHCl_3); ^1H NMR (zwei Diastereomere, 400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.71\text{--}7.67$ (m, 2H), 7.50–7.46 (m, 2H), 7.39–7.23 (m, 6H), 6.06 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.77 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.64–5.58 (m, 2H), 5.40 (q, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.64 (t, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.55–4.50 (m, 1H), 4.29–4.23 (m, 1H), 4.11–4.05 (m, 1H), 3.91–3.85 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.53–3.49 (m, 2H), 3.39 (dd, $J = 14.7, 3.8$ Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.80 (dd, $J = 15.1, 6.7$ Hz, 1H), 2.49–2.44 (m, 2H), 2.38–2.30 (m, 1H), 2.22–2.08 (m, 1H), 1.96–1.78 (m, 6H), 1.63–1.50 (m, 5H), 1.07 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.95–0.91 (m, 24H), 0.15 (s, 3H), 0.08 (s, 3H); ^{13}C NMR (zwei Diastereomere, 100 MHz, CDCl_3): $\delta = 167.9$ (C), 160.5 (C), 158.3 (C), 138.4 (C), 136.0 (2xCH), 135.7 (2xCH), 135.0 (C), 133.0 (C), 132.6 (CH),

129.2 (CH), 128.9 (CH), 127.4 (2xCH), 127.3 (2xCH), 126.9 und 126.8 (CH), 115.8 (C), 106.8 (CH), 97.9 (CH), 97.1 (CH), 81.8 (C), 79.6 (C), 77.3 (CH), 76.4 (CH), 74.5 (CH), 62.9 (CH₂), 62.1 (CH₂), 55.3 (CH₃), 54.8 (CH₃), 41.7 (CH), 41.1 (CH), 40.6 (CH₂), 37.1 und 37.0 (CH), 30.7 (CH₂), 29.5 und 29.4 (CH₂), 27.0 (3xCH₃), 26.2 (3xCH₃), 25.5 (CH₂), 24.1 (CH₂), 22.1 (CH₂), 19.7 (C), 19.5 (CH₂), 18.6 (C), 17.5 und 17.4 (CH₃), 14.0 (CH₃), 11.4 (CH₃), -3.3 (CH₃), -3.6 (CH₃); IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3074, 3049, 2956, 2930, 2856, 1707, 1602, 1584, 1462, 1427, 1323, 1260, 1227, 1200, 1160, 1104, 1079, 1057, 1035, 908, 832, 772, 732, 700 cm⁻¹; HRMS (ESI+): *m/z*: ber. für C₅₄H₇₈O₈Si₂ + Na: 933.5127; gef.: 933.5135; Elementaranalyse: ber. (%) für C₅₄H₇₈O₈Si₂: C 71.17, H 8.63; gef.: C 71.15, H 8.60.

Zykloalken **135**



Chinolin (18.2 μ L, 0.15 mmol) und Lindlar Katalysator (100 mg, 5 wt% Pd auf CaCO₃, versetzt mit Pb) werden zu einer Lösung von Alkin **134** (100 mg, 0.11 mmol) in EtOAc (13.8 mL) gegeben. Die Suspension wird auf -78 °C gekühlt und mehrmals unter Vakuum gesetzt bzw. mit Wasserstoff befüllt. Der Ansatz wird auf Raumtemperatur

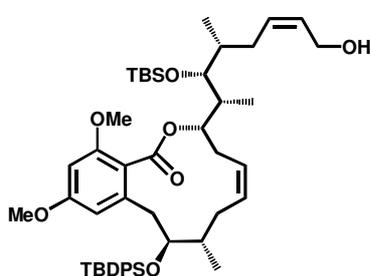
erwärmt und unter einer Wasserstoffatmosphäre 6 h gerührt.¹⁵ Die Reaktionsmischung wird durch eine Schicht Celite® filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Flash-Chromatographie (Hexan/MTBE, 9:1) des Rückstands liefert Z-Zykloalken **135** (93.2 mg, 93 %) als amorphen Feststoff.

DC: R_f = 0.41 (Hexan/MTBE, 85:15); $[\alpha]_D^{20}$ = -11.0 (c = 1.12 in CHCl₃); ¹H NMR (zwei Diastereomere, 400 MHz, CDCl₃): δ = 7.68–7.64 (m, 2H), 7.50–7.46 (m, 2H), 7.39–7.27 (m, 6H), 6.22 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.93 (br s, 1H), 5.68–5.56 (m, 3H), 5.52–5.43 (m, 1H), 5.26 (br t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.64 (t, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.27 (dd, *J* = 12.1, 5.2 Hz, 1H), 4.11–4.03 (m, 2H), 3.91–3.85 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.61–3.58 (m, 4H), 3.53–3.48 (m, 1H), 3.02 (dd, *J* = 14.2, 8.1 Hz, 1H), 2.80 (dd, *J* = 14.1, 6.1 Hz, 1H), 2.53–2.45 (m, 1H), 2.34–2.27 (m, 1H), 2.17–2.10 (m, 2H), 2.00–1.73 (m, 6H), 1.62–1.50 (m, 5H), 0.99 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.93 (s, 18H), 0.91 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.56 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.09 (s, 3H); ¹³C NMR (zwei Diastereomere, 100 MHz, CDCl₃): δ = 167.1 (C), 160.7 (C), 158.1 (C), 139.5 (C), 136.2 (2xCH), 136.1 (2xCH), 134.6 (C), 134.2 (C), 132.5 (CH), 132.2 (CH), 129.3 (2xCH), 127.3 (2xCH), 127.2 (2xCH), 127.1 und 127.0 (CH), 124.2 (CH), 118.6 (C), 106.0 (CH), 97.9 (CH),

¹⁵ Aufgrund der sehr ähnlichen R_f -Werte von Ausgangsverbindung und Produkt wird die Reaktionskontrolle auch mit Hilfe von HPLC-Analyse durchgeführt (125 mm YMC Pro C18, 120 Å, 5 μ m, 2.1 i. D., Methanol/Wasser = 95:5, 0.2 mL/min, 308 K, 5.8 MPa, DAD, 220 nm, t_R = 33.91 (Produkt), t_R = 35.30 min (Ausgangsverbindung)).

96.7 (CH), 78.1 (CH), 76.7 (CH), 76.3 (CH), 62.9 (CH₂), 62.2 (CH₂), 55.6 (CH₃), 55.2 (CH₃), 39.4 (CH), 39.0 (CH), 38.4 und 38.3 (CH), 36.4 (CH₂), 30.7 (CH₂), 30.7 und 30.6 (CH₂), 30.3 (CH₂), 29.9 und 29.8 (CH₂), 26.9 (3xCH₃), 26.2 (3xCH₃), 25.5 (CH₂), 19.5 (CH₂), 19.3 (C), 18.5 (C), 17.8 (CH₃), 16.5 (CH₃), 10.6 (CH₃), -3.5 (CH₃), -3.7 (CH₃); IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3011, 2954, 2931, 2890, 2856, 1724, 1604, 1588, 1462, 1427, 1378, 1346, 1325, 1257, 1202, 1158, 1102, 1041, 1025, 907, 832, 772, 730, 701 cm⁻¹; MS (EI) *m/z* (%): 857 (19), 856 (31), 855 (48), 772 (15), 771 (24), 753 (17), 644 (23), 643 (45), 639 (18), 530 (15), 529 (38), 423 (25), 225 (20), 199 (27), 135 (21), 85 (100), 75 (14), 73 (34); HRMS (ESI+): *m/z*: ber. für C₅₄H₈₀O₈Si₂ + Na: 935.5284; gef.: 935.5281.

Allylkohol **136**



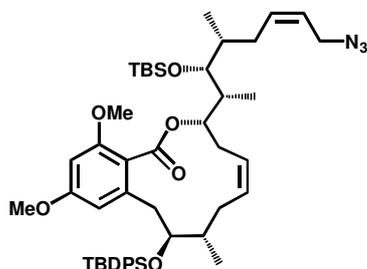
Das THP-Acetal **135** (50.0 mg, 0.055 mmol) wird in Et₂O (8 mL) gelöst, mit MgBr₂·Et₂O (70.8 mg, 0.27 mmol) versetzt und das Gemisch 7 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von ges. NH₄Cl_{aq}-Lösung gestoppt, die wässrige Phase abgetrennt und mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden

über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird mittels Flash-Chromatographie (Hexan/EtOAc, 7:3) gereinigt und Allylkohol **136** (41.3 mg, 91 %) als amorpher Feststoff isoliert.

DC: R_f = 0.17 (Hexan/EtOAc, 4:1); [α]_D²⁰ = -16.2 (c = 1.1 in CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.70–7.63 (m, 2H), 7.50–7.42 (m, 2H), 7.41–7.26 (m, 6H), 6.24 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.95 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.73–5.38 (m, 4H), 5.34–5.22 (m, 1H), 4.27–4.15 (m, 2H), 4.06–4.00 (m, 1H), 3.77–3.72 (m, 3H), 3.64–3.58 (m, 4H), 3.05 (dd, *J* = 14.2, 8.4 Hz, 1H), 2.79 (dd, *J* = 14.2, 5.8 Hz, 1H), 2.53 (br s, 1H), 2.36–2.27 (m, 1H), 2.18–1.80 (m, 6H), 1.61–1.50 (m, 1H), 1.38–1.24 (m, 1H), 1.00 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.94–0.89 (m, 21H), 0.57 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.08 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 167.0 (C), 160.8 (C), 158.1 (C), 139.6 (C), 136.2 (2xCH), 136.1 (2xCH), 134.7 (C), 134.2 (C), 132.3 (CH), 131.9 (CH), 129.5 (CH), 129.3 (2xCH), 127.3 (2xCH), 127.2 (2xCH), 124.2 (CH), 118.6 (C), 106.0 (CH), 96.7 (CH), 78.0 (CH), 76.5 (CH), 76.4 (CH), 58.7 (CH₂), 55.6 (CH₃), 55.2 (CH₃), 39.6 (CH), 39.0 (CH), 38.3 (CH), 36.1 (CH₂), 30.6 (CH₂), 30.3 (CH₂), 30.1 (CH₂), 26.9 (3xCH₃), 26.2 (3xCH₃), 19.2 (C), 18.5 (C), 17.9 (CH₃), 16.7 (CH₃), 10.8 (CH₃), -3.6 (CH₃), -3.7 (CH₃); IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3437, 3072, 3009, 2956, 2929, 2890, 2856, 1717, 1603, 1588, 1462, 1427, 1326, 1252, 1203, 1158, 1101, 1045, 1005, 908, 832, 772, 732, 700 cm⁻¹; MS (EI) *m/z* (%): 774 (13), 773 (34), 772 (59), 771 (100), 644 (14), 643 (28), 639 (24), 555 (11), 531 (11), 530 (35), 529 (87), 423 (34), 225 (43), 219 (13), 199 (55), 197 (17), 191 (21), 178 (18), 135 (37),

115 (13), 111 (13), 95 (13), 93 (23), 81 (21), 75 (27), 73 (91); HRMS (ESI+): m/z : ber. für $C_{49}H_{72}O_7Si_2 + Na$: 851.4709; gef.: 851.4713; Elementaranalyse: ber. (%) für $C_{49}H_{72}O_7Si_2$: C 70.97, H 8.75; gef.: C 71.03, H 8.79.

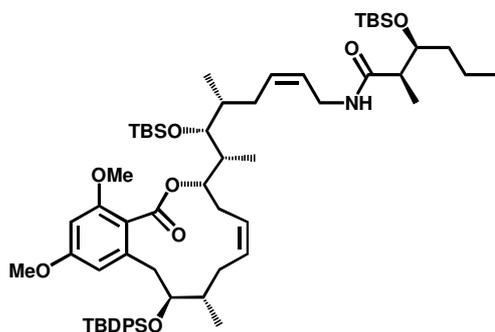
Allylazid **137**



Zu einer Lösung von Alkohol **136** (10.0 mg, 0.012 mmol) in Toluol (0.2 mL) werden nacheinander PPh_3 (6.4 mg, 0.024 mmol) und $Zn(N_3)_2 \cdot 2Py$ (7.4 mg, 0.024 mmol) gegeben. Die Suspension wird auf 0 °C gekühlt und mit DIAD (4.7 μ L, 0.024 mmol) versetzt, die Reaktionsmischung wird 3 h bei 0 °C gerührt und anschließend durch eine Schicht Celite® filtriert. Das Filtrat wird im Vakuum eingedunstet und der Rückstand mittels Flash-Chromatographie (Hexan/EtOAc, 10:1) gereinigt, wobei Azid **137** (10.0 mg, 65 %) als amorpher Feststoff isoliert wird, der direkt im nächsten Schritt verwendet wird.

DC: $R_f = 0.70$ (Hexan/EtOAc, 4:1).

Amid **138**

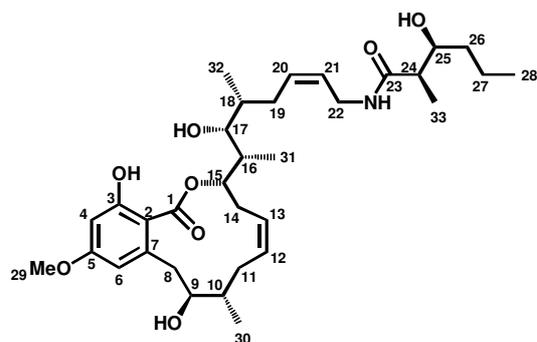


Allylazid **137** (10.0 mg 0.012 mmol) wird in THF (0.25 mL) gelöst und mit einer Lösung von $(n-Bu)_3P$ (55 μ L, 0.5 M in THF, 0.028 mmol) versetzt. Der Ansatz wird 2 h bei 50 °C gerührt, auf Raumtemperatur abgekühlt und Säure **115** (4.2 mg, 0.017 mmol), HOAt (2.3 mg, 0.017 mmol), HBTU (6.3 mg, 0.017 mmol) und $i-Pr_2NEt$ (14 μ L, 0.08 mmol) hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und die Reaktion durch Zugabe von Wasser gestoppt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird mittels Flash-Chromatographie (Hexan/EtOAc, 10:1→9:1) gereinigt und liefert Amid **138** (9.7 mg, 76 %) als farbloses Öl.

DC: $R_f = 0.49$ (Hexan/EtOAc, 4:1); $[\alpha]_D^{20} = -21.2$ ($c = 0.7$ in $CHCl_3$); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7.70-7.63$ (m, 2H), 7.50-7.41 (m, 2H), 7.41-7.26 (m, 6H), 6.32 (br t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 6.22 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.15 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.73-5.65 (m, 2H), 5.45-5.36 (m, 2H), 5.34-5.22 (m, 1H), 4.09-4.03 (m, 1H), 3.96-3.85 (m, 2H), 3.79-3.74 (m, 4H), 3.63-3.56 (m, 4H), 3.10 (dd, $J = 14.1, 8.1$ Hz, 1H), 2.80 (dd, $J = 14.1, 5.9$ Hz, 1H), 2.62-2.53 (m, 2H), 2.36-2.27 (m, 1H), 2.18-1.80 (m, 6H), 1.61-1.50 (m, 1H), 1.48-1.24 (m, 4H) 1.09 (d,

$J = 7.2$ Hz, 3H), 0.98 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.92–0.81 (m, 33H), 0.57 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), -0.04 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 173.4$ (C), 167.1 (C), 160.8 (C), 158.1 (C), 139.7 (C), 136.1 (2xCH), 136.0 (2xCH), 134.6 (C), 134.2 (C), 132.3 (CH), 131.9 (CH), 129.4 (CH), 129.3 (2xCH), 127.3 (2xCH), 127.2 (2xCH), 124.2 (CH), 118.5 (C), 106.2 (CH), 96.7 (CH), 78.0 (CH), 76.5 (CH), 76.4 (CH), 74.8 (CH), 55.6 (CH_3), 55.2 (CH_3), 45.6 (CH), 39.6 (CH), 39.0 (CH), 38.3 (CH), 36.4 (CH_2), 36.1 (CH_2), 35.0 (CH_2), 30.5 (CH_2), 30.3 (CH_2), 30.0 (CH_2), 26.9 (3x CH_3), 26.2 (3x CH_3), 25.8 (3x CH_3), 19.3 (CH_2), 19.2 (C), 18.5 (C), 18.2 (C), 17.7 (CH_3), 16.9 (CH_3), 14.1 (CH_3), 11.1 (CH_3), 10.8 (CH_3), -3.5 (CH_3), -3.6 (CH_3), -4.6 (2x CH_3); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3350, 2952, 2931, 2857, 1727, 1658, 1603, 1524, 1462, 1428, 1377, 1325, 1256, 1160, 1102, 1058, 1002, 834, 773, 735, 701$ cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%): 1015 (12), 1014 (34), 1013 (65), 1012 (100), 880 (25), 485 (11), 484 (42), 115 (12), 73 (41); HRMS (ESI+): m/z : ber. für $\text{C}_{62}\text{H}_{99}\text{NO}_8\text{Si}_3 + \text{Na}$: 1092.6571; gef.: 1092.6564.

Cruentaren A C9-Isomer 139



Eine Lösung von Amid **138** (9.0 mg, 0.008 mmol) in DCM (0.4 mL) wird auf -78 °C gekühlt mit einer Lösung von BCl_3 (33 μL , 1 M in DCM, 0.033 mmol) versetzt. Nach 1 h Rühren wird ges. NaOAc_{aq} -Lösung zugegeben, der Ansatz auf Raumtemperatur erwärmt, und die wässrige Phase abgetrennt und mit DCM

extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und ges. NaCl_{aq} -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt verwendet.

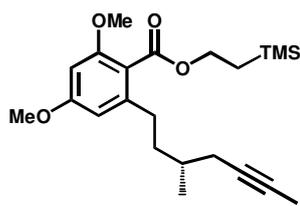
Dieser Rückstand wird in ein HF-resistentes Teflongefäß vorgelegt, in Acetonitril (200 μL) gelöst, die Lösung auf 0 °C gekühlt und mit wässrigen HF (48 %) (200 μL) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 1 h bei 0 °C und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach erneutem Abkühlen auf 0 °C wird überschüssige HF durch vorsichtige Zugabe einer ges. $\text{NaHCO}_{3\text{aq}}$ -Lösung neutralisiert, die Reaktionsmischung mit EtOAc verdünnt, die wässrige Phase abgetrennt und mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird mittels präparativer Dünnschichtchromatographie (Hexan/EtOAc, 1:4) gereinigt und Phenol **139** (3.5 mg, 72 %) als farbloses Öl isoliert.

DC: $R_f = 0.39$ (Hexan/EtOAc, 1:4); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -13.2$ ($c = 0.4$ in DCM); ^1H NMR (600 MHz, C_6D_6): $\delta = 12.25$ (s, 1H, 3-OH), 6.49 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, H4), 6.47 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, H6), 5.59 (ddd, $J = 11.7, 6.0, 1.6$ Hz, 1H, H15), 5.51–5.44 (m, 2H, H13, H20), 5.38 (br t, $J = 11.3$ Hz, 1H,

H12), 5.23 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H, NH), 5.17–5.11 (m, 1H, H21), 3.88 (dd, $J = 14.5, 7.8$ Hz, 1H, H22a), 3.76 (quin, $J = 7.1$ Hz, 1H, H22b), 3.69 (dt, $J = 9.1, 3.4$ Hz, 1H, H25), 3.64 (ddd, $J = 10.7, 2.8, 1.6$ Hz, 1H, H9), 3.53 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, H17), 3.43–3.37 (m, 1H, H8a), 3.10 (s, 3H, H29), 2.94 (br s, 1H, 25-OH), 2.88 (dt, $J = 14.1, 11.7$ Hz, 1H, H14a), 2.39–2.26 (m, 4H, H11a, H14b, H18, H19a), 2.15–2.11 (m, 2H, H19b, H8b) 2.00 (quint, $J = 6.8, 1.7$ Hz, 1H, H10), 1.96–1.90 (m, 1H, 17-OH), 1.82 (br d, $J = 4.8$ Hz, 1H, H11b), 1.79 (dq, $J = 7.1, 3.2$ Hz, 1H, H24), 1.68–1.62 (m, 1H, H16), 1.53–1.47 (m, 1H, H27a), 1.45–1.39 (m, 1H, H26a), 1.31 (br s, 1H, 9-OH), 1.30–1.23 (m, 1H, H27b), 1.18–1.12 (m, 1H, H26b), 1.05 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, H33), 1.03 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H30), 0.98 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, H31), 0.89 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, H28), 0.67 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H32); ^{13}C NMR (150 MHz, C_6D_6): $\delta = 176.4$ (C23), 172.0 (C1), 166.6 (C3), 163.9 (C5), 144.5 (C7), 132.3 (C12), 130.1 (C20), 127.2 (C21), 126.3 (C13), 113.0 (C6), 105.6 (C2), 99.9 (C4), 78.5 (C15), 73.6 (C17), 73.1 (C9), 71.7 (C25), 54.6 (C29), 45.3 (C24), 39.5 (C16), 39.0 (C10), 37.0 (C18), 36.9 (C8), 36.7 (C22), 36.2 (C26), 31.9 (C11), 30.8 (C19), 29.7 (C14), 19.6 (C27), 16.0 (C32), 14.4 (C30), 14.2 (C28), 11.6 (C33), 9.1 (C31); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3345, 3007, 2959, 2933, 2870, 1642, 1612, 1576, 1535, 1460, 1441, 1421, 1380, 1316, 1220, 1201, 1159, 1110, 1057, 1037, 1017, 987, 951$ cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%): 589 (15) [M^+], 426 (10), 408 (27), 257 (17), 256 (100), 238 (20), 227 (19), 200 (12), 165 (12), 164 (24), 128 (17), 111 (21), 83 (13), 81 (15), 55 (17), 43 (19); HRMS (ESI+): m/z : ber. für $\text{C}_{33}\text{H}_{51}\text{NO}_8 + \text{Na}$: 612.3506; gef.: 612.3509.

(*R*)-2,4-Dimethoxy-6-(3-methylhept-5-ynyl)benzoesäure-2-(trimethylsilyl)ethylester

(141)

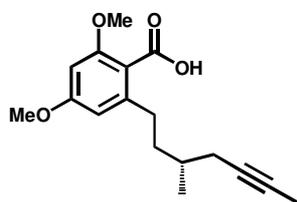


Ester **52** (1.0 g, 3.37 mmol) wird in THF (18 mL) gelöst und die Lösung auf -78 °C gekühlt. Frisch hergestelltes LDA (5.9 mL, 0.64 M in THF, 3.81 mmol) wird tropfenweise zugegeben, wobei sich die Lösung rot verfärbt. Die Reaktionsmischung wird 15 min gerührt bevor eine Lösung von Iodid **140** (1.5 g, 6.74 mmol) und TMEDA (568 μL , 3.4 mmol) in THF (4 mL) tropfenweise hinzugefügt wird. Der Ansatz wird 1 h bei -78 °C gerührt und anschließend mit ges. $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{aq}}$ -Lösung versetzt. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wird die wässrige Phase abgetrennt und mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Reinigung des Rückstands mittels Flash-Chromatographie (Hexan/EtOAc, 9:1) liefert Alkin **141** (1.29 g, 98 %) als farbloses Öl.

DC: $R_f = 0.59$ (Hexan/EtOAc, 4:1); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +1.7$ ($c = 1.9$ in CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.32$ (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.29 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.40–4.32 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.64–2.46 (m, 2H), 2.16–1.98 (m, 2H), 1.77 (t, $J = 2.5$ Hz, 3H), 1.74–1.57 (m, 2H),

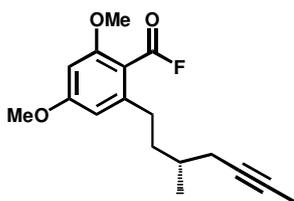
1.52–1.41 (m, 1H), 1.14–1.06 (m, 2H), 0.98 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.05 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 168.4$ (C), 161.2 (C), 157.3 (C), 142.5 (C), 116.8 (C), 105.6 (CH), 96.0 (CH), 77.5 (C), 76.4 (C), 63.2 (CH_2), 55.7 (CH_3), 55.2 (CH_3), 37.5 (CH_2), 32.7 (CH), 31.4 (CH_2), 26.0 (CH_2), 19.3 (CH), 17.4 (CH_2), 3.4 (CH_3), -1.6 ($3\times\text{CH}_3$); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3000, 2954, 2920, 2839, 1719, 1603, 1586, 1457, 1250, 1202, 1156, 1094, 1043, 931, 835$ cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%): 390 (15) [M^+], 347 (25), 331 (18), 289 (79), 273 (86), 267 (21), 257 (16), 245 (71), 230 (34), 191 (18), 151 (11), 73 (100); HRMS (ESI+): m/z : ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{Si} + \text{Na}$: 413.2118; gef.: 413.2114; Elementaranalyse: ber. (%) für $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{Si}$: C 67.65, H 8.77; gef.: C 67.03, H 8.84.

(*R*)-2,4-Dimethoxy-6-(3-methylhept-5-ynyl)benzoesäure (**142**)

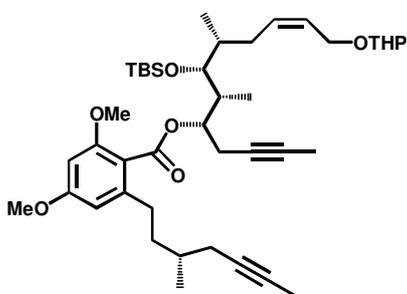


Zu einer Lösung von Ester **141** (1.29 g, 3.3 mmol) wird eine Lösung von TBAF (6 mL, 1 M in THF, 5.94 mmol) bei Raumtemperatur gegeben und das Gemisch 12 h gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von ges. $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{aq}}$ -Lösung gestoppt, die wässrige Phase abgetrennt und mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Flash-Chromatographie (Hexan/EtOAc/AcOH, 1:1:0.01) des Rückstands liefert Benzoesäure **142** (0.91 g, 95 %) als farbloses Öl.

DC: $R_f = 0.62$ (Hexan/EtOAc/AcOH, 1:1:0.01); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +4.7$ ($c = 1.0$ in CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.24$ (br s, 1H), 6.40 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.35 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.90–2.69 (m, 2H), 2.18–2.01 (m, 2H), 1.77 (t, $J = 2.5$ Hz, 3H), 1.76–1.63 (m, 2H), 1.55–1.45 (m, 1H), 1.02 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 171.0$ (C), 162.0 (C), 158.9 (C), 146.1 (C), 113.6 (C), 107.2 (CH), 96.3 (CH), 77.7 (C), 76.4 (C), 56.2 (CH_3), 55.3 (CH_3), 37.7 (CH_2), 32.8 (CH), 32.2 (CH_2), 26.0 (CH_2), 19.3 (CH), 3.4 (CH_3); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3008, 2960, 2918, 2840, 2658, 2551, 1726, 1693, 1602, 1457, 1422, 1322, 1289, 1266, 1202, 1160, 1074, 1044, 910, 831$ cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%): 290 (68) [M^+], 275 (67), 273 (48), 261 (24), 245 (44), 243 (20), 231 (16), 207 (17), 196 (100), 195 (35), 191 (45), 181 (15), 178 (14), 165 (15), 152 (30), 151 (26), 137 (21), 120 (18), 109 (15), 91 (20), 77 (24), 53 (29); HRMS (ESI+): m/z : ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_4 + \text{Na}$: 313.1410; gef.: 313.1408; Elementaranalyse: ber. (%) für $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_4$: C 70.32, H 7.64; gef.: C 70.68, H 8.13.

(R)-2,4-Dimethoxy-6-(3-methylhept-5-ynyl)benzoesäurefluorid (143)


Pyridin (57 μL , 0.69 mmol) wird zu einer Lösung von Benzoesäure **142** (180.6 mg, 0.62 mmol) in DCM (11 mL) bei 0 °C gegeben, die Reaktionsmischung daraufhin mit Cyanurfluorid (270 μL , 3.1 mmol) versetzt und die Reaktion nach 15 min durch Zugabe von ges. $\text{NaHCO}_{3\text{aq}}$ -Lösung gestoppt. Die wässrige Phase wird nach Erwärmen auf Raumtemperatur abgetrennt und mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Das so erhaltene Säurefluorid **143** wird ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt verwendet.

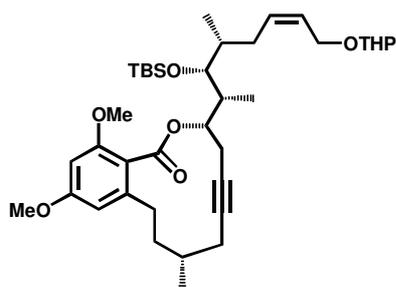
Ester 144


Eine Lösung von Alkohol **50** (300 mg, 0.68 mmol) in THF (7.2 mL) wird tropfenweise zu einer Lösung von NaHMDS (125 mg, 0.68 mmol) in THF (1.8 mL) bei –78 °C gegeben. Die Reaktionsmischung wird 30 min bei –78 °C und 10 min bei 0 °C gerührt bevor eine Lösung von Säurefluorid **143** in THF (4.5 mL) zugegeben wird. Die orange-braune Lösung wird 10 min bei 0 °C und 1 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand in EtOAc gelöst. Die Lösung wird mit 1 M HCl_{aq} -Lösung, ges. $\text{NaHCO}_{3\text{aq}}$ -Lösung und ges. NaCl_{aq} -Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Flash-Chromatographie (Hexan/EtOAc, 9:1) des Rückstands liefert Ester **144** als weißen Schaum (408 mg, 92 %).

DC: $R_f = 0.38$ (Hexan/EtOAc, 9:1); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +18.0$ ($c = 0.6$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (zwei Diastereomere, 400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.33$ (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.29 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.67–5.54 (m, 2H), 5.13–5.04 (m, 1H), 4.64 (br t, $J = 3.1$ Hz, 1H), 4.27 (dd, $J = 12.0, 4.7$ Hz, 1H), 4.08 (ddd, $J = 12.0, 5.8, 2.5$ Hz, 1H), 3.92–3.83 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.57 (t, $J = 4.4$ Hz, 1H), 3.54–3.47 (m, 1H), 2.69–2.47 (m, 4H), 2.33–2.21 (m, 2H), 2.19–2.09 (m, 1H), 2.08–1.99 (m, 1H), 1.99–1.89 (m, 1H), 1.86–1.44 (m, 16H), 1.00 (d, $J = 5.2$ Hz, 3H), 0.99 (d, $J = 5.5$ Hz, 3H), 0.93–0.89 (m, 12H), 0.08 (s, 3H), 0.07 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (zwei Diastereomere, 100 MHz, CDCl_3): $\delta = 167.9$ (C), 161.3 (C), 157.9 (C), 142.6 (C), 132.5 (CH), 127.0 (CH), 116.9 (C), 105.5 (CH), 98.0 (CH), 96.0 (CH), 78.1 (C), 77.7 (C), 76.4 (C), 76.3 (CH), 74.6 (CH), 74.5 (C), 63.0 (CH_2), 62.2 (CH_2), 55.6 (CH_3), 55.3 (CH_3), 38.0 (CH), 37.9 (CH), 37.5 (CH_2), 32.8 (CH), 31.2 (CH_2), 30.7 (CH_2), 30.2 (CH_2), 26.2 ($3\times\text{CH}_3$), 26.1 (CH_2), 25.5 (CH_2), 22.3 (CH_2), 19.5 (CH_2), 19.3 (CH_3), 18.5 (C), 16.6 (CH_3), 10.4 (CH_3), 3.6 (CH_3), 3.5

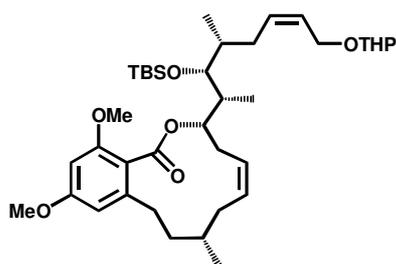
(CH₃), -3.6 (2xCH₃); IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2954, 2927, 2856, 1721, 1604, 1587, 1461, 1258, 1202, 1158, 1095, 1078, 1039, 1024, 834, 772, 736 cm⁻¹; MS (EI) *m/z* (%): 405 (3), 347 (19), 274 (18), 273 (100), 237 (17), 159 (5), 85 (14), 73 (9); HRMS (ESI⁺): *m/z*: ber. für C₄₂H₆₆O₇Si + Na: 733.4470; gef.: 733.4474; Elementaranalyse: ber. (%) für C₄₂H₆₆O₇Si: C 70.94, H 9.36; gef.: C 71.49, H 9.38.

Zykloalkin **145**



DCM (1.4 mL) wird zu einer orange-braunen Lösung des Molybdänkomplexes **106** (33.4 mg, 0.05 mmol) in frisch destilliertem Toluol (47 mL) gegeben und die entstandene Lösung 5 min bei Raumtemperatur gerührt. Das Dialkin **144** (380 mg, 0.53 mmol) wird in Toluol (14.4 mL) gelöst und die Lösung mittels doppelendiger Kanüle zu der Katalysatorlösung transferiert. Die Reaktionsmischung wird in einem vorgeheizten Ölbad auf 80 °C erhitzt und 2 h gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Lösungsmittel entfernt, der Rückstand mittels Flash-Chromatographie (Hexan/EtOAc, 9:1) gereinigt und Zykloalkin **145** (302 mg, 86 %) als amorpher Feststoff isoliert.

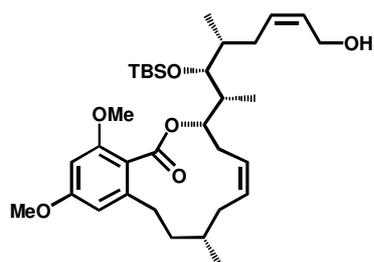
DC: *R_f* = 0.30 (Hexan/EtOAc, 9:1); $[\alpha]_D^{20}$ = -18.8 (*c* = 1.4 in CHCl₃); ¹H NMR (zwei Diastereomere, 400 MHz, CDCl₃): δ = 6.33 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.29 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.66–5.54 (m, 2H), 5.47–5.38 (m, 1H), 4.62 (br t, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.29–4.21 (m, 1H), 4.06 (ddd, *J* = 12.3, 6.0, 3.8 Hz, 1H), 3.89–3.83 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.59–3.54 (m, 1H), 3.52–3.47 (m, 1H), 2.85 (td, *J* = 12.9, 3.2 Hz, 1H), 2.55–2.47 (m, 2H), 2.38–2.30 (m, 2H), 2.28–2.20 (m, 1H), 1.94–1.47 (m, 13H), 1.08 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.94–0.88 (m, 15H), 0.14 (s, 3H), 0.08 (s, 3H); ¹³C NMR (zwei Diastereomere, 100 MHz, CDCl₃): δ = 168.3 (C), 161.1 (C), 157.5 (C), 143.3 (C), 132.3 (CH), 127.1 (CH), 117.0 (C), 105.9 (CH), 98.0 (CH), 95.9 (CH), 78.8 (C), 78.7 (C), 76.4 (CH), 75.2 (CH), 62.9 (CH₂), 62.2 (CH₂), 55.4 (CH₃), 55.3 (CH₃), 41.1 (CH), 38.8 (CH₂), 38.0 (CH), 31.5 (CH₂), 30.9 (CH), 30.7 (CH₂), 30.4 (CH₂), 26.2 (3xCH₃), 25.5 (CH₂), 24.0 (CH₂), 23.5 (CH₂), 21.3 (CH₃), 19.5 (CH₂), 18.4 (C), 16.7 (CH₃), 11.3 (CH₃), -3.58 (CH₃), -3.63 (CH₃); IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2953, 2929, 2856, 1721, 1604, 1587, 1461, 1254, 1202, 1158, 1093, 1058, 1024, 908, 834, 810, 772, 730 cm⁻¹; MS (EI) *m/z* (%): 599 (13), 515 (46), 497 (23), 473 (14), 423 (48), 405 (17), 387 (28), 341 (60), 331 (18), 313 (53), 301 (17), 273 (26), 257 (13), 243 (14), 235 (14), 229 (16), 225 (19), 219 (27), 205 (32), 191 (43), 185 (19), 177 (19), 159 (30), 151 (23), 133 (20), 85 (100), 75 (43), 73 (56); HRMS (ESI⁺): *m/z*: ber. für C₃₈H₆₀O₇Si + Na: 679.4000; gef.: 679.3995; Elementaranalyse: ber. (%) für C₃₈H₆₀O₇Si: C 69.47, H 9.21; gef.: C 68.87, H 9.89.

Zykloalken **146**


Eine Suspension von Zykloalkin **145** (300 mg, 0.46 mmol), Chinolin (75 μL , 0.64 mmol) und Lindlar Katalysator (300 mg, 5 Gew% Pd auf CaCO_3 , versetzt mit Pb) in EtOAc (42 mL) wird in einem Rundhalskolben unter einer Wasserstoffatmosphäre 8 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird durch eine Schicht Celite[®]

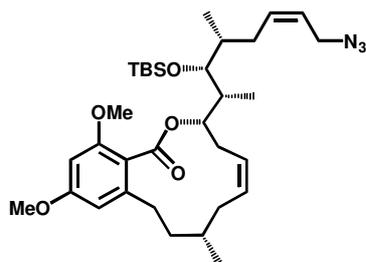
filtriert, das Filtrat im Vakuum eingeeengt, der Rückstand mittels Flash-Chromatographie (Hexan/EtOAc, 9:1) gereinigt und Hydrierungsprodukt **146** als amorpher Feststoff (280 mg, 93 %) erhalten.

DC: $R_f = 0.35$ (Hexan/EtOAc, 9:1); $[\alpha]_D^{20} = +18.2$ ($c = 1.0$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (zwei Diastereomere, 400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.27$ (s, 2H), 5.63–5.50 (m, 4H), 5.32 (m, 1H), 4.62 (t, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.27–4.20 (m, 1H), 4.05 (ddd, $J = 11.8, 5.9, 4.2$ Hz, 1H), 3.90–3.83 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.63 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.52–3.46 (m, 1H), 2.72 (td, $J = 13.0, 3.9$ Hz, 1H), 2.66–2.54 (m, 1H), 2.46 (td, $J = 12.7, 5.1$ Hz, 1H), 2.40–2.29 (m, 1H), 2.26–2.17 (m, 1H), 2.16–2.03 (m, 1H), 2.00–1.65 (m, 7H), 1.63–1.40 (m, 6H), 1.00 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 0.93–0.88 (m, 12H), 0.09 (s, 3H), 0.07 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (zwei Diastereomere, 100 MHz, CDCl_3): $\delta = 167.5$ (C), 161.1 (C), 157.7 (C), 142.8 (C), 132.3 (CH), 131.1 (CH), 127.0 (CH), 126.2 (CH), 117.0 (C), 105.5 (CH), 97.7 (CH), 96.0 (CH), 76.3 (CH), 75.9 (CH), 62.9 (CH₂), 62.1 (CH₂), 55.6 (CH₃), 55.3 (CH₃), 39.6 (CH), 38.6 (CH), 38.5 (CH₂), 32.5 (CH), 31.9 (CH₂), 30.6 (CH₂), 30.4 (CH₂), 26.2 (3xCH₃), 25.5 (2xCH₂), 22.3 (CH₃), 19.5 (CH₂), 19.4 (CH₂), 18.5 (C), 16.4 (CH₃), 10.9 (CH₃), –3.6 (CH₃), –3.8 (CH₃); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2953, 2933, 2855, 1726, 1604, 1587, 1461, 1421, 1319, 1252, 1201, 1157, 1091, 1058, 1024, 833, 811, 771$ cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%): 601 (18), 517 (30), 499 (17), 475 (23), 426 (29), 425 (100), 407 (37), 389 (26), 344 (18), 343 (77), 333 (15), 315 (40), 303 (39), 283 (15), 225 (16), 219 (23), 205 (29), 191 (38), 178 (24), 177 (23), 175 (13), 159 (27), 151 (16), 85 (99), 81 (19), 75 (24), 73 (35). HRMS (ESI+): m/z : ber. für $\text{C}_{38}\text{H}_{62}\text{O}_7\text{Si} + \text{Na}$: 681.4157; gef.: 681.4150; Elementaranalyse: ber. (%) für $\text{C}_{38}\text{H}_{62}\text{O}_7\text{Si}$: C 69.26, H 9.48; gef.: C 70.13, H 9.52.

Allylkohol 147


Eine Lösung von THP-Acetal **146** (100 mg, 0.15 mmol) in Et₂O (21.8 mL) wird mit MgBr₂·Et₂O (196 mg, 0.76 mmol) versetzt und das Gemisch 8 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von ges. NH₄Cl_{aq}-Lösung gestoppt, die wässrige Phase abgetrennt und mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Durch säulenchromatographische Reinigung (Hexan/EtOAc, 3:2) des Rückstands wird Allylkohol **147** (79.6 mg, 91 %) als amorpher Feststoff isoliert.

DC: R_f = 0.55 (Hexan/EtOAc, 3:2); [α]_D²⁰ = +21.3 (c = 1.0 in CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.28 (s, 2H), 5.68–5.58 (m, 1H), 5.57–5.47 (m, 3H), 5.37–5.28 (m, 1H), 4.23–4.11 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.62 (t, J = 4.3 Hz, 1H), 2.77–2.58 (m, 2H), 2.48 (td, J = 12.9, 5.0 Hz, 1H), 2.40–2.27 (m, 1H), 2.25–2.18 (m, 1H), 2.17–2.02 (m, 2H), 2.00–1.93 (m, 1H), 1.92–1.82 (m, 1H), 1.81–1.67 (m, 2H), 1.60–1.49 (m, 2H), 1.47–1.37 (m, 1H), 1.01 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 0.94–0.88 (m, 12H), 0.08 (s, 3H), 0.06 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 167.5 (C), 161.1 (C), 157.7 (C), 143.0 (C), 131.8 (CH), 131.3 (CH), 129.5 (CH), 126.2 (CH), 116.8 (C), 105.6 (CH), 96.1 (CH), 76.2 (CH), 76.0 (CH), 58.6 (CH₂), 55.6 (CH₃), 55.3 (CH₃), 39.9 (CH), 39.2 (CH₂), 38.5 (CH), 32.5 (CH), 31.6 (CH₂), 30.9 (CH₂), 30.8 (CH₂), 30.2 (CH₂), 26.2 (3xCH₃), 22.3 (CH₃), 18.5 (C), 16.5 (CH₃), 11.1 (CH₃), –3.6 (CH₃), –3.8 (CH₃); IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3465, 2955, 2928, 2855, 1724, 1603, 1587, 1461, 1422, 1374, 1318, 1252, 1201, 1157, 1091, 1041, 940, 833, 771 cm⁻¹; MS (EI) m/z (%): 518 (14), 517 (38), 475 (22), 426 (29), 425 (99), 407 (43), 389 (39), 344 (23), 343 (100), 333 (21), 316 (17), 315 (77), 303 (40), 283 (21), 245 (17), 225 (28), 219 (45), 205 (56), 203 (20), 196 (19), 191 (70), 178 (45), 177 (45), 175 (23), 151 (35), 121 (19), 111 (23), 93 (31), 81 (46), 75 (57), 73 (85); HRMS (ESI+): m/z: ber. für C₃₃H₅₄O₆Si + Na: 597.3582; gef.: 597.3583; Elementaranalyse: ber. (%) für C₃₃H₅₄O₆Si: C 68.95, H 9.47; gef.: C 68.52, H 9.11.

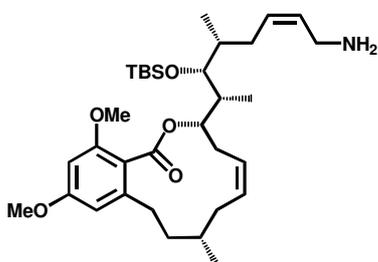
Allylazid 148


Zu einer Lösung von Allylkohol **147** (70 mg, 0.122 mmol) in Toluol (1.4 mL) werden nacheinander PPh₃ (31.9 mg, 0.244 mmol) und Zn(N₃)₂·2Py (74.7 mg, 0.244 mmol) gegeben. Die Suspension wird auf 0 °C gekühlt und mit DIAD (48 µL, 0.244 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 3 h bei 0 °C gerührt, über eine Lage Celite® filtriert, das

Lösungsmittel entfernt und der Rückstand mittels Flash-Chromatographie (Hexan/EtOAc, 9:1) gereinigt. Allylazid **148** (49.7 mg, 68 %) wird als farbloses Öl isoliert.

DC: $R_f = 0.67$ (Hexan/EtOAc, 4:1); $[\alpha]_D^{20} = +19.8$ ($c = 0.6$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.28$ (s, 2H), 5.77–5.67 (m, 1H), 5.59–5.46 (m, 3H), 5.37–5.28 (m, 1H), 3.82–3.72 (m, 8H), 3.64 (t, $J = 4.3$ Hz, 1H), 2.72 (td, $J = 13.1, 4.0$ Hz, 1H), 2.67–2.58 (m, 1H), 2.48 (td, $J = 12.6, 4.9$ Hz, 1H), 2.40–2.28 (m, 1H), 2.27–2.20 (m, 1H), 2.18–2.02 (m, 2H), 1.99–1.85 (m, 2H), 1.84–1.75 (m, 1H), 1.74–1.67 (m, 1H), 1.61–1.49 (m, 1H), 1.48–1.37 (m, 1H), 1.01 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 0.94–0.89 (m, 12H), 0.10 (s, 3H), 0.07 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 167.4$ (C), 161.2 (C), 157.7 (C), 143.0 (C), 135.1 (CH), 131.3 (CH), 129.5 (CH), 123.0 (CH), 116.9 (C), 105.6 (CH), 96.1 (CH), 76.2 (CH), 75.9 (CH), 55.7 (CH₃), 55.3 (CH₃), 52.8 (CH₂), 47.2 (CH), 39.2 (CH₂), 38.5 (CH), 32.6 (CH), 31.8 (CH₂), 30.7 (CH₂), 30.6 (CH₂), 30.1 (CH₂), 26.2 (3xCH₃), 21.8 (CH₃), 18.5 (C), 16.5 (CH₃), 11.1 (CH₃), -3.6 (CH₃), -3.7 (CH₃); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2954, 2929, 2895, 2856, 2097, 1725, 1604, 1587, 1462, 1422, 1342, 1319, 1254, 1202, 1157, 1092, 1043, 941, 835, 773$ cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%): 543 (21), 542 (54), 515 (19), 514 (50), 475 (19), 389 (59), 344 (23), 343 (100), 303 (15), 245 (12), 219 (34), 205 (39), 191 (45), 178 (28), 177 (30), 151 (23), 93 (14), 81 (25), 75 (32), 73 (64); HRMS (ESI+): m/z : ber. für $\text{C}_{33}\text{H}_{53}\text{N}_3\text{O}_5\text{Si} + \text{Na}$: 622.3647; gef.: 622.3652.

Allylamin **149**

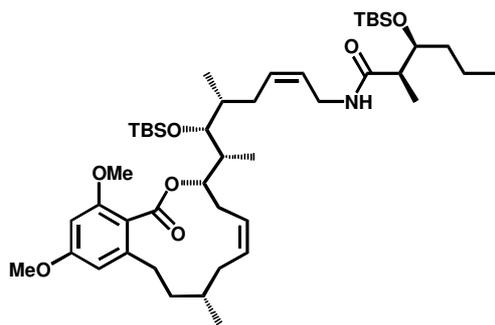


PPh_3 (88 mg, 0.34 mmol) und Azid **148** (20 mg, 0.034 mmol) werden in THF (1.8 mL) gelöst und mit Wasser (12 μL , 0.47 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird auf 50 °C erwärmt und 2.5 h bei dieser Temperatur gerührt (Reaktionskontrolle per DC, DCM/MeOH/ NH_4OH , 9:1:0.01, Detektion mit Hilfe einer Molybdatlösung). Das

Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand mittels Flash-Chromatographie (DCM/MeOH/ NH_4OH , 9:1:0.01) gereinigt, um so Amin **149** (18.2 mg, 93 %) als farbloses Öl zu erhalten, das direkt im nächsten Schritt verwendet wird.

DC: $R_f = 0.32$ (DCM/MeOH/ NH_4OH , 9:1:0.01).

Amid 150

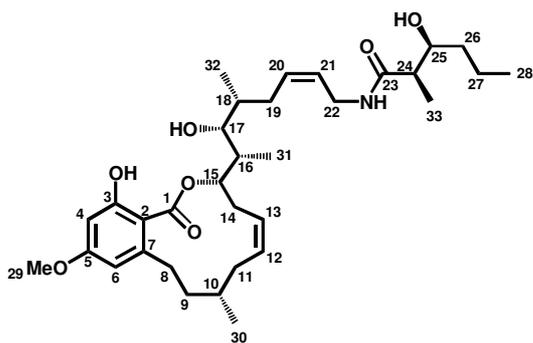


HBTU (22.7 mg, 0.06 mmol), HOAt (8.4 mg, 0.06 mmol) und Hünigs-Base (52 μ L, 0.3 mmol) werden nacheinander bei 0 °C zu einer Lösung von Allylamin **149** (17 mg, 0.030 mmol) und Säure **115** (12.6 mg, 0.048 mmol) in DMF (1 mL) gegeben. Nach 15 min bei 0 °C wird die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 14 h gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von

Wasser (2 mL) gestoppt, die wässrige Phase abgetrennt und mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaHCO_{3aq}-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Durch Flash-Chromatographie (Hexan/EtOAc, 4:1 und Toluol/EtOAc, 13:1) des Rückstands wird Allylamid **150** (18.7 mg, 76 %) als farbloses Öl erhalten.

DC: R_f = 0.42 (Hexan/EtOAc, 4:1); $[\alpha]_D^{20} = +6.4$ (c = 0.5 in CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.37 (br s, 1H), 6.27 (s, 2H), 5.57–5.46 (m, 2H), 5.45–5.38 (m, 1H), 5.37–5.29 (m, 2H), 3.89–3.86 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.77–3.73 (m, 4H), 3.65–3.60 (m, 2H), 2.77–2.66 (m, 1H), 2.66–2.54 (m, 1H), 2.50–2.42 (m, 2H), 2.22 (br d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.1 (br s, 1H), 2.01–1.84 (m, 4H), 1.78–1.68 (m, 2H), 1.57–1.54 (m, 2H), 1.47–1.38 (m, 4H), 1.36–1.29 (m, 3H), 1.08 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.00 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.00 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.93–0.88 (m, 21H), 0.11–0.05 (m, 12H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 173.4 (C), 167.5 (C), 161.1 (C), 157.7 (C), 142.9 (C), 132.1 (CH), 130.0 (CH), 129.8 (CH), 126.6 (CH), 117.0 (C), 105.6 (CH), 96.1 (CH), 76.2 (CH), 76.0 (CH), 74.8 (CH), 63.1 (CH₂), 55.7 (CH₃), 55.3 (CH₃), 45.7 (CH), 38.5 (CH), 36.5 (CH₂), 35.1 (CH₂), 32.8 (CH₂), 32.6 (CH₂), 31.9 (CH), 31.8 (CH), 29.7 (CH₂), 26.2 (3xCH₃), 25.9 (3xCH₃), 22.7 (CH₂), 19.2 (CH₂), 18.5 (C), 18.0 (C), 16.5 (CH₃), 14.2 (CH₃), 14.1 (CH₃), 12.8 (CH₃), 10.9 (CH₃), –3.6 (CH₃), –3.7 (CH₃), –4.5 (2xCH₃); IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3352, 3004, 2954, 2927, 2855, 1724, 1648, 1605, 1588, 1462, 1254, 1202, 1158, 1093, 1043, 1005, 834, 772 cm⁻¹; MS (EI) *m/z* (%): 815 (8) [*M*⁺], 760 (23), 759 (56), 758 (100), 666 (17), 426 (13), 343 (18), 205 (10), 191 (11), 121 (17), 115 (11), 75 (16), 73 (49); HRMS (ESI⁺): *m/z*: ber. für C₄₆H₈₁NO₇Si₂ + Na: 838.5444; gef.: 838.5443.

9-Deoxy-Cruentaren A 151



Eine Lösung von Amid **150** (10 mg, 0.012 mmol) in DCM (0.6 mL) wird auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und mit einer Lösung von BCl_3 (49 μL , 1 M in DCM, 0.049 mmol) versetzt. Nach 2 h wird ges. NaOAc_{aq} -Lösung zugegeben und der Ansatz auf Raumtemperatur erwärmt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit DCM extrahiert, die

vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und ges. NaCl_{aq} -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt verwendet.

Dieser Rückstand wird in ein HF-resistentes Teflongefäß vorgelegt und in Acetonitril (800 μL) gelöst, die Lösung auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und mit wässriger HF (48 %) (800 μL) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 1 h bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach erneutem Abkühlen auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ wird überschüssige HF durch vorsichtige Zugabe von ges. $\text{NaHCO}_{3\text{aq}}$ -Lösung neutralisiert. Die Reaktionsmischung wird mit EtOAc verdünnt, die wässrige Phase abgetrennt und mit EtOAc (4x15 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wird durch präparativer Dünnschichtchromatographie (Hexan/EtOAc, 3:7) gereinigt und Phenol **151** (5.7 mg, 81 %) als farbloses Öl isoliert.

DC: $R_f = 0.45$ (Hexan/EtOAc, 3:7); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +1.2$ ($c = 0.87$ in DCM); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 11.45$ (s, 1H, 3-OH), 6.28 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, H4), 6.24 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, H6), 6.13 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H, NH), 5.58–5.53 (m, 1H, H20), 5.44–5.38 (m, 3H, H21, H13, H12), 5.22 (ddd, $J = 11.4, 5.4, 1.7$ Hz, 1H, H15), 3.90 (ddd, $J = 15.2, 7.2, 5.2$ Hz, 1H, H22a), 3.84 (ddd, $J = 8.6, 3.9, 2.9$ Hz, 1H, H25), 3.81 (ddd, $J = 15.2, 7.2, 5.2$ Hz, 1H, H22b), 3.77 (s, 3H, H29), 3.46 (dd, $J = 9.1, 2.2$ Hz, 1H, H17), 3.37 (br t, $J = 12.0$ Hz, 1H, H8a), 2.82 (dt, $J = 14.0, 11.0$ Hz, 1H, H14a), 2.34 (dt, $J = 13.6, 11.2$ Hz, 1H, H11a), 2.28–2.20 (m, 5H, H8b, H24, H14b, H19a, H19b), 2.02 (ddq, $J = 5.5, 2.2, 7.1$ Hz, 1H, H16), 1.90 (br s, 2H, 17-OH, 25-OH), 1.81–1.76 (m, 2H, H11b, H10), 1.73–1.66 (m, 1H, H18), 1.57 (tt, $J = 13.2, 2.9$ Hz, 1H, H9a), 1.49–1.41 (m, 2H, H27a, H26a), 1.33–1.26 (m, 3H, H27b, H26b, H9b), 1.13 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, H33), 1.01 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H30), 0.90 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H28), 0.89 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, H31), 0.79 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H32); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 176.5$ (C23), 171.7 (C1), 165.0 (C3), 163.7 (C5), 148.8 (C7), 133.1 (C12), 131.1 (C20), 126.6 (C21), 125.5 (C13), 110.7 (C6), 105.0 (C2), 98.7 (C4), 77.9 (C15), 74.8 (C17), 71.7 (C25), 55.3 (C29), 44.7 (C24), 39.1 (C16), 36.8 (C9), 36.7 (C18), 36.4 (C22), 35.7 (C26), 32.1 (C10), 32.0 (C11), 30.6 (C19), 30.0 (C14), 29.2 (C8), 19.7 (C30), 19.2 (C27), 16.1 (C32), 14.1 (C28), 11.1

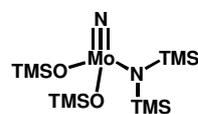
(C33), 8.6 (C31); IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3311, 2956, 2926, 2872, 1643, 1614, 1574, 1458, 1438, 1378, 1317, 1249, 1219, 1202, 1158, 1112, 1041, 986, 950, 846, 801, 719 cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%): 573 (42) [M^+], 296 (11), 289 (23), 257 (16), 256 (100), 238 (21), 228 (11), 227 (54), 200 (15), 198 (15), 197 (15), 191 (20), 184 (14), 182 (26), 177 (21), 164 (26), 146 (17), 138 (11), 137 (11), 128 (23), 111 (37), 98 (11), 93 (15), 83 (20), 81 (29), 69 (22), 67 (18), 57 (18), 55 (38), 43 (30); HRMS (ESI+): m/z : ber. für $\text{C}_{33}\text{H}_{51}\text{NO}_7 + \text{Na}$: 596.3558; gef.: 596.3556.

5.6. Entwicklung neuer Alkinmetathese-Katalysatoren

$\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{DME})$ (**165**)

Eine Suspension von Na_2MoO_4 (10.0 g, 48.5 mmol) in DME (350 mL) wird mit frisch destilliertem TMSCl (24.5 mL, 194 mmol) versetzt und für 18 h unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird der Ansatz mit Hilfe einer Argonfritte filtriert, das Lösungsmittel entfernt und ein leicht braun-grüner Feststoff (13.1 g, 93 %) erhalten, der ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt verwendet wird.

Molybdän-Nitrido-Komplex **166**



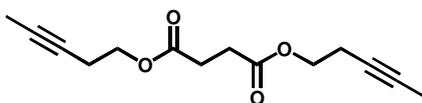
Zu einer heftig gerührten Suspension von $\text{MoO}_2\text{Cl}_2(\text{dme})$ (**165**) (13.1 g, 45.2 mmol) in Hexan (270 mL) wird frisch hergestelltes $\text{Li}(\text{SiMe}_3)_2$ (15.1 g, 90.4 mmol) gegeben und das Gemisch 2 h bei Raumtemperatur gehalten. Entfernung des Lösungsmittels und Kurzwegdestillation des viskosen Rückstands liefert Molybdän-Nitrido-Komplex **166** als gelbe Flüssigkeit (14.4 g, 71 %), die bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ aufbewahrt wird und sich dabei verfestigt. Siedepunkt: $58\text{--}59\text{ }^\circ\text{C}$ ($1.8 \cdot 10^{-2}$ mbar); ^1H NMR (300 MHz, $[\text{D}_8]$ Toluol, $-20\text{ }^\circ\text{C}$): δ = 0.54 (s, 9H), 0.34 (s, 18H), 0.25 (s, 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, $[\text{D}_8]$ Toluol, $-20\text{ }^\circ\text{C}$): δ = 4.4 (3x CH_3), 2.5 (3x CH_3), 1.2 (6x CH_3). Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[150]

Allgemeine Arbeitsvorschriften:

AAV1: Triphenylsilanol (40 mol%) wird zu einer Lösung von Molybdän-Komplex **166** (20 mol%) in Toluol gegeben und die leicht gelbe Lösung 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Das entsprechende Dialkin (1 Äquiv.) wird in Toluol gelöst und zur Molybdän-Komplex-Lösung transferiert. Der Ansatz wird in einem vorgeheizten Ölbad auf $80\text{ }^\circ\text{C}$ erwärmt und die angegebene Zeit bei 750 mbar gerührt. Die Suspension wird durch eine Schicht Silicagel filtriert, das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand mittels Flash-Chromatographie gereinigt.

AAV2: Aktiviertes Molekularsieb (4 Å) und Triphenylsilanol (40 mol%) werden zu einer Lösung von Molybdän-Nitrido-Komplex **166** (20 mol%) in Toluol gegeben und der Ansatz 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Das entsprechende Alkin (1 Äquiv.) wird in Toluol gelöst und zur Katalysator-Lösung transferiert. Die Reaktionsmischung wird in einem vorgeheizten Ölbad auf 80 °C erwärmt und die angegebene Zeit bei 750 mbar gerührt. Die Suspension wird durch eine Schicht aus Silicagel filtriert, das Filtrat im Vakuum eingeeengt und der Rückstand mittels Flash-Chromatographie gereinigt.

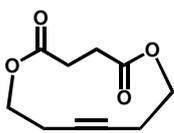
Bernsteinsäuredipent-3-inylester (**167**)



Eine Lösung von Pent-3-in-1-ol (2.91 g, 34.5 mmol) in DCM (54 mL) wird bei 0 °C nacheinander mit Bernsteinsäurechlorid (1.94 mL, 17.3 mmol), Pyridin (2.78 mL, 34.5 mmol) und DMAP (42.7 mg, 0.35 mmol) versetzt. Die rote Suspension wird auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Wasser, 1 M HCl_{aq}-Lösung und ges. NaHCO_{3aq}-Lösung gewaschen und die vereinigten wässrigen Phasen werden mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird mittels Flash-Chromatographie (Hexan/EtOAc, 9:1) gereinigt und liefert Bernsteinsäurediester **167** (3.53g, 82 %) als farblosen Feststoff.

DC: R_f = 0.51 (Hexan/EtOAc, 4:1); Schmelzpunkt: 42–44 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.14 (t, J = 7.0 Hz, 4H), 2.64 (s, 4H), 2.47–2.42 (m, 4H), 1.76 (t, J = 2.5 Hz, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 172.0 (2xC), 77.3 (2xC), 74.6 (2xC), 63.1 (2xCH₂), 29.0 (2xCH₂), 19.2 (2xCH₂), 3.4 (2xCH₃); IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2964, 2942, 2918, 2855, 1731, 1454, 1431, 1414, 1388, 1317, 1286, 1139, 1071, 1006, 917, 889, 806, 660 cm⁻¹; MS (EI) m/z (%): 132 (17), 117 (24), 101 (11), 67 (100), 66 (47), 65 (18), 41 (28); HRMS (ESI+): m/z: ber. für C₁₄H₁₈O₄ + Na: 273.1097; gef.: 273.1096.

1,6-Dioxazyklododec-9-in-2,5-dion (**168**)

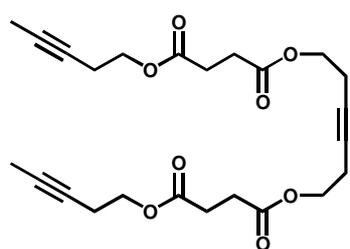


Bernsteinsäurediester **167** (608 mg, 2.43 mmol) wird in Toluol (117 mL) gelöst, und gemäß **AAV1** mit einer vorbereiteten Lösung von Triphenylsilanol (**186**) (134.3 mg, 0.486 mmol) und Molybdän-Komplex **166** (109.0 mg, 0.243 mmol) in Toluol (4 mL) umgesetzt. Die Reaktionszeit beträgt 1.5 h. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Hexan/EtOAc, 4:1→7:3→1:1) gereinigt und Zyκλοalkin **168** (370 mg, 78 %) als farbloses Öl erhalten. Zudem werden auch das azyklische Dimer **169** (7.1 mg, 2 %) und das zyklische Dimer **170** (20.2 mg, 4 %) als weiße Feststoffe isoliert.

DC: $R_f = 0.2$ (Hexan/EtOAc, 4:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 4.21\text{--}4.14$ (m, 4H), 2.61 (s, 4H), 2.44–2.37 (m, 4H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 171.9$ (2xC), 79.0 (2xC), 61.6 (2xCH₂), 30.2 (2xCH₂), 19.7 (2xCH₂); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2965, 2915, 2840, 1729, 1458, 1421, 1383, 1353, 1336, 1267, 1251, 1158, 1053, 1030, 1000, 952, 837\text{ cm}^{-1}$; MS (EI) m/z (%): 166 (1), 101 (14), 78 (100), 66 (59), 65 (16), 55 (7), 40 (12), 28 (7); HRMS (ESI+): m/z : ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_4 + \text{Na}$: 219.0628; gef.: 219.0627.

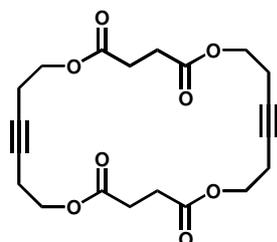
Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[118b]

Azyklisches Dimer 169



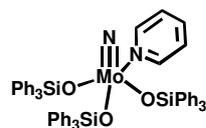
DC: $R_f = 0.15$ (Hexan/EtOAc, 4:1); Schmelzpunkt: 145–146 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 4.15\text{--}4.09$ (m, 8H), 2.61 (s, 8H), 2.50–2.44 (m, 8H), 1.76 (t, $J = 2.6$ Hz, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 172.9$ (4xC), 77.7 (2xC), 77.4 (2xC), 74.9 (2xC), 63.4 (2xCH₂), 63.1 (2xCH₂), 29.3 (4xCH₂), 19.5 (4xCH₂), 3.5 (2xCH₃); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2967, 2933, 2918, 2855, 1729, 1450, 1432, 1415, 1388, 1314, 1285, 1235, 1142, 1071, 1036, 1005, 889, 871, 806\text{ cm}^{-1}$; MS (EI) m/z (%): 263 (11), 167 (16), 144 (17), 132 (16), 129 (22), 117 (14), 97 (12), 79 (18), 78 (37), 77 (15), 67 (100), 66 (23), 65 (14), 41 (13); HRMS (ESI+): m/z : ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_8 + \text{Na}$: 469.1833; gef.: 469.1836.

Zyklisches Dimer 170



DC: $R_f = 0.2$ (Hexan/EtOAc, 7:3); Schmelzpunkt: 83–84 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 4.17\text{--}4.12$ (m, 8H), 2.63 (s, 8H), 2.50–2.46 (m, 8H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 172.1$ (4xC), 77.8 (4xC), 63.0 (4xCH₂), 29.6 (4xCH₂), 19.6 (4xCH₂); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2965, 2932, 2910, 2853, 1730, 1456, 1432, 1408, 1387, 1355, 1333, 1249, 1267, 1219, 1210, 1193, 1154, 1086, 1007, 990, 973, 837, 830\text{ cm}^{-1}$; MS (EI) m/z (%): 392 [M^+] (3), 174 (8), 156 (22), 101 (12), 96 (14), 79 (32), 78 (100), 77 (36), 66 (28), 65 (13), 55 (13); HRMS (ESI+): m/z : ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_8 + \text{Na}$: 415.1363; gef.: 415.1368.

Molybdän-Nitrido-Pyridin-Komplex 187

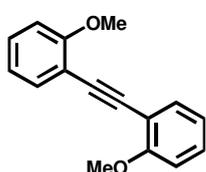


Zu einer Lösung von Molybdän-Nitrido-Komplex **166** (58.6 mg, 0.13 mmol) in Toluol (2 mL) wird Triphenylsilanol (**186**) (108 mg, 0.39 mmol) gegeben und das Gemisch 30 min bei 80 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird Pyridin (44.5 μL , 0.56 mmol) hinzugefügt und der Ansatz 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird entfernt, wobei ein

gelber Schaum erhalten wird. Dieser wird bei 80 °C in Toluol (0.5 mL) gelöst; beim langsamen Abkühlen der Lösung bildeten sich leicht gelbe Kristalle¹⁶, die abfiltriert und im Vakuum getrocknet wurden.

Schmelzpunkt: 189–191 °C; ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂)¹⁷: δ = 8.04 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 7.60–7.36 (m, 17H), 7.34–6.98 (m, 29H), 6.60 (br s, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CD₂Cl₂)¹⁷: δ = 150.1 (2xCH), 138.4 (CH), 136.6 (9xC), 135.8 (18xCH), 129.7 (9xCH) 127.9 (18xCH), 124.9 (2xCH); IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3066, 3048, 3024, 3009, 2998, 1608, 1588, 1484, 1448, 1427, 1113, 989, 890, 857, 835, 738, 708, 696 cm⁻¹; MS (EI) *m/z* (%): 937 [M⁺ – Pyridin]; HRMS (EI (DE)): *m/z*: ber. für C₅₄H₄₅MoNO₃Si₃: 937.1762; gef.: 937.1781.

2,2'-Dimethoxytolan (189):

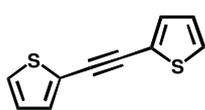


2-(Prop-1-yl)anisol (**188**) (77.4 mg, 0.53 mmol) wird in Toluol (4 mL) gelöst und gemäß **AAV2** mit einer vorbereiteten Lösung von Triphenylsilanol (**186**) (58.9 mg, 0.21 mmol) und Molybdän-Nitrido-Komplex **166** (47.8 mg, 0.11 mmol) in Toluol (1 mL) umgesetzt. Die Reaktionszeit beträgt 20 h. Flash-Chromatographie (Hexan/EtOAc, 4:1 und Hexan/DCM, 1:1) liefert Tolan **189** (41.2 mg, 65 %) als weißen Feststoff.

DC: *R_f* = 0.58 (Hexan/EtOAc, 4:1); Schmelzpunkt: 126–127 °C; ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ = 7.49 (ddd, *J* = 7.3, 1.6, 0.5 Hz, 2H), 7.33 (ddd, *J* = 7.9, 7.7, 1.9 Hz, 2H), 6.95 (td *J* = 7.9, 1.0 Hz, 4H), 3.92 (s, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CD₂Cl₂): δ = 160.3 (2xC), 133.7 (2xCH), 130.1 (2xCH), 120.8 (2xCH), 113.0 (2xC), 111.3 (2xCH), 90.1 (2xC), 56.2 (2xCH₃); IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3105, 3033, 2998, 2963, 2937, 2833, 1945, 1903, 1863, 1598, 1574, 1498, 1464, 1456, 1432, 1274, 1241, 1184, 1162, 1115, 1047, 1020, 937, 750 cm⁻¹; MS (EI) *m/z* (%): 238 [M⁺] (100), 237 (32), 223 (23), 221 (15), 207 (10), 195 (5), 178 (8), 165 (14), 152 (9), 131 (19), 111 (6), 97 (3), 89 (3); HRMS (ESI+): *m/z*: ber. für C₁₆H₁₄O₂ + Na: 261.0886; gef.: 261.0884.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[135]

1,2-Di(thiophen-2-yl)ethin (191)



Thiophen **190** (36.6 mg, 0.3 mmol) wird in Toluol (2 mL) gelöst und gemäß **AAV2** mit einer vorbereiteten Lösung von Triphenylsilanol (**186**) (33.4 mg, 0.12 mmol) und Molybdän-Nitrido-Komplex **166** (27.1 mg,

0.06 mmol) in Toluol (1 mL) umgesetzt. Die Reaktionszeit beträgt 18 h. Das Rohprodukt

¹⁶ Die Kristallstrukturdaten sind im Anhang aufgeführt.

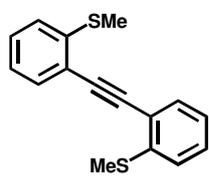
¹⁷ Die NMR-Untersuchungen zeigen den Einschluß von mindestens einem Äquivalent Toluol im Kristallgitter des Molybdän-Nitrido-Komplexes **166** auf, was die Kristallstrukturanalyse bestätigt.

wird mittels Flash-Chromatographie (Hexan/Toluol, 15:1) gereinigt und Ethin **191** (11.1 mg, 39 %) als weißer Feststoff isoliert.

DC: $R_f = 0.75$ (Hexan/EtOAc, 4:1); Schmelzpunkt: 98–99 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 7.35$ (dd, $J = 5.2, 1.1$ Hz, 2H), 7.29 (dd, $J = 3.6, 1.1$ Hz, 2H), 7.04 (dd, $J = 5.2, 3.6$ Hz, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 132.5$ (2xCH), 128.2 (2xCH), 127.6 (2xCH), 123.1 (2xC), 86.4 (2xC); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3100, 3082, 1791, 1723, 1651, 1596, 1432, 1406, 1195, 1098, 1040, 1028, 849, 824, 692$ cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%): 192 (9), 191 (13), 190 (100), 158 (8), 145 (13), 114 (9), 95 (8), 69 (6), 45 (5); HRMS (EI (DE)): m/z : ber. für $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{S}_2$: 189.9911; gef.: 189.9912.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[122d]

2,2'-Bis(methylthio)tolan (**193**):



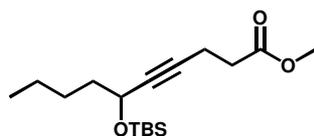
2-(Prop-1-yl)thioanisol (**192**) (99.0 mg, 0.61 mmol) wird in Toluol (5 mL) gelöst und gemäß **AAV2** mit einer vorbereiteten Lösung von Triphenylsilanol (**186**) (67.5 mg, 0.24 mmol) und Molybdän-Nitrido-Komplex **166** (54.8 mg, 0.12 mmol) in Toluol (1 mL) umgesetzt. Die

Reaktionszeit beträgt 28 h. Flash-Chromatographie (Hexan/EtOAc, 15:1) des Rohprodukts liefert Verbindung **193** (17.3 mg, 21 %) als weißen Feststoff.

DC: $R_f = 0.40$ (Hexan/EtOAc, 10:1); Schmelzpunkt: 123–124 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 7.52$ (ddd, $J = 7.9, 1.5, 0.5$ Hz, 2H), 7.34 (ddd, $J = 8.1, 7.4, 1.5$ Hz, 2H), 7.22 (dd, $J = 8.1, 0.7$ Hz, 2H), 7.14 (td, $J = 7.4, 1.2$ Hz, 2H), 2.52 (s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 142.2$ (2xC), 132.8 (2xCH), 129.4 (2xCH), 124.6 (2xCH), 124.5 (2xCH), 121.4 (2xC), 93.4 (2xC), 15.3 (2xCH₃); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3086, 3053, 3011, 2915, 2854, 2830, 1954, 1909, 1868, 1827, 1781, 1584, 1555, 1470, 1432, 1279, 1245, 1125, 1074, 1036, 972, 954$ cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%): 270 [M^+] (16), 255 (53), 241 (17), 240 (100), 221 (19), 208 (6), 195 (5), 163 (5), 120 (15); HRMS (EI (DE)): m/z : ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{S}_2$: 270.0537; gef.: 270.0535.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[172]

6-(tert-butylidimethylsilyloxy)dec-4-inylsäuremethylester (**196**)



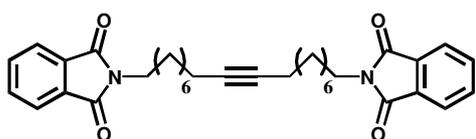
Zu einer Lösung von Molybdän-Komplex **166** (7.4 mg, 0.017 mmol) in Toluol (0.5 mL) werden aktiviertes Molekularsieb (4 Å) und Triphenylsilanol (**186**) (9.2 mg, 0.033 mmol) zugegeben und das Gemisch bei Raumtemperatur

für 30 min gerührt. TBS-Ether **195** (20 mg, 0.083 mmol) und Dimethylester **194** (16.5 mg, 0.083 mmol) werden in Toluol (3.7 mL) gelöst und zur Molybdän-Komplex-Lösung transferiert. Mit einem vorgeheizten Ölbad wird der Ansatz auf 80 °C erwärmt und bei

750 mbar für 3 h gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur gekühlt, durch eine Schicht Silicagel filtriert und das Lösungsmittel entfernt. Flash-Chromatographie (Hexan/EtOAc, 15:1) des Rückstands liefert Kreuzmetatheseprodukt **196** (19.8 mg, 76 %) als farbloses Öl.

DC: $R_f = 0.73$ (Hexan/EtOAc, 4:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.29$ (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.52 (s, 4H), 1.64–1.57 (m, 2H), 1.39–1.28 (m, 4H), 0.90 (t, $J = 5.0$ Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.09 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 172.4$ (C), 82.9 (C), 82.1 (C), 63.1 (CH), 51.7 (CH_3), 38.6 (CH_2), 33.5 (CH_2), 27.5 (CH_2), 25.8 ($3\times\text{CH}_3$), 22.3 (CH_2), 18.3 (C), 14.7 (CH_2), 14.0 (CH_3), -4.5 (CH_3), -5.0 (CH_3); IR (ATR) $\tilde{\nu} = 2955, 2930, 2858, 1742, 1463, 1437, 1361, 1250, 1198, 1165, 1079, 1004, 937, 834, 776$ cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%): 256 (16), 255 (84), 170 (14), 169 (100), 139 (32), 89 (33), 75 (22), 73 (26); HRMS (ESI+): m/z : ber.für $\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Si} + \text{Na}$: 335.2013; gef.: 335.2013.

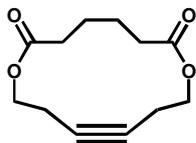
***N,N'*-(Okt-4-in-1,8-diyl)diphthalimid (198)**



N-(Undec-9-ynyl)phthalimid (**197**) (144 mg, 0.48 mmol) wird in Toluol (3 mL) gelöst und gemäß **AAV2** mit einer vorbereiteten Lösung von Triphenylsilanol (**186**) (53.5 mg, 0.19 mmol) und

Molybdän-Nitrido-Komplex **166** (43.4 mg, 0.10 mmol) in Toluol (2 mL) umgesetzt. Die Reaktionszeit beträgt 18 h. Flash-Chromatographie (Hexan/EtOAc, 15:1 \rightarrow 4:1) des Rohprodukts liefert Kreuzmetatheseprodukt **198** (67.1 mg, 51 %) als weißen Feststoff.

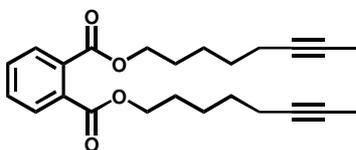
DC: $R_f = 0.31$ (Hexan/EtOAc, 4:1); Schmelzpunkt: 91–92 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 7.85$ –7.77 (m, 4H), 7.75–7.68 (m, 4H), 3.64 (t, $J = 7.3$ Hz, 4H), 2.12–2.07 (m, 4H), 1.69–1.61 (m, 4H), 1.48–1.40 (m, 4H), 1.37–1.26 (m, 16H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 168.7$ (4xC), 134.2 (4xCH), 132.7 (4xC), 123.3 (4xCH), 80.4 (2xC), 38.2 (2x CH_2), 29.6 (2x CH_2), 29.5 (2x CH_2), 29.4 (2x CH_2), 29.1 (2x CH_2), 28.9 (2x CH_2), 27.2 (2x CH_2), 19.0 (2x CH_2); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2962, 2927, 2827, 1772, 1713, 1615, 1463, 1434, 1393, 1359, 1331, 1285, 1228, 1186, 1054, 997, 954, 924, 894, 873, 801, 720, 711$ cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%): 540 [M^+] (4), 393 (17), 244 (9), 202 (10), 164 (46), 160 (100), 150 (63), 149 (13), 148 (22), 135 (17), 130 (15), 121 (15), 108 (11), 95 (13), 94 (12), 81 (15), 67 (14); HRMS (ESI+): m/z : ber. für $\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_4 + \text{Na}$: 563.2880; gef.: 563.2884.

1,8-Dioxazyklotetradec-11-in-2,7-dion (203)


Adipinsäuredipent-3-ynylester (**202**) (164 mg, 0.59 mmol) wird in Toluol (28 mL) gelöst und gemäß **AAV1** mit einer vorbereiteten Lösung von Triphenylsilanol (**186**) (65.3 mg, 0.24 mmol) und Molybdän-Nitrido-Komplex **166** (32.9 mg, 0.12 mmol) in Toluol (1 mL) umgesetzt. Die Reaktionszeit beträgt 18 h. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Hexan/EtOAc, 4:1) gereinigt und liefert Metatheseprodukt **203** (96.6 mg, 73 %) als weißen Feststoff.

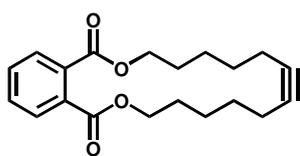
DC: $R_f = 0.29$ (Hexan/EtOAc, 4:1); Schmelzpunkt: 109–110 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 4.13\text{--}4.06$ (m, 4H), 2.53–2.47 (m, 4H), 2.39–2.30 (m, 4H), 1.76–1.67 (m, 4H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 173.2$ (2xC), 78.2 (2xC), 62.8 (2xCH₂), 35.2 (2xCH₂), 25.4 (2xCH₂), 19.4 (2xCH₂); IR (ATR) $\tilde{\nu} = 2995, 2954, 2937, 2918, 2901, 2872, 1721, 1458, 1425, 1384, 1341, 1272, 1236, 1167, 1140, 1080, 1065, 1021, 981, 931, 843, 824, 699\text{ cm}^{-1}$; MS (EI) m/z (%): 129 (3), 111 (8), 78 (100), 66 (20), 55 (15), 41 (8); HRMS (ESI+): m/z : ber. für $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4 + \text{Na}$: 247.0941; gef.: 247.0938.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[93b]

Phthalsäurediokt-6-ester (204):


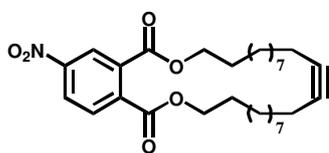
Zu einer Lösung von Phthalsäure (239 mg, 1.44 mmol) und Oct-6-in-1-ol (400 mg, 3.17 mmol) in DCM (10 mL) werden DCC (654 mg, 3.17 mmol) und DMAP (19.4 mg, 0.16 mmol) nacheinander zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 18 h bei Raumtemperatur gerührt, durch eine Schicht Celite® filtriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird mittels Flash-Chromatographie (Hexan/EtOAc, 10:1) gereinigt und liefert Ester **204** (478 mg, 88 %) als farbloses Öl.

DC: $R_f = 0.71$ (Hexan/EtOAc, 4:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 7.74\text{--}7.68$ (m, 2H), 7.57–7.51 (m, 2H), 4.28 (t, $J = 6.7$ Hz, 4H), 2.18–2.11 (m, 4H), 1.78–1.70 (m, 10H), 1.56–1.47 (m, 8H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 167$ (2xC), 132.7 (2xC), 131.3 (2xCH), 129.1 (2xCH), 79.1 (2xC), 75.8 (2xC), 65.9 (2xCH₂), 29.1 (2xCH₂), 28.5 (2xCH₂), 25.6 (2xCH₂), 18.9 (2xCH₂), 3.4 (2xCH₃); IR (ATR) $\tilde{\nu} = 2938, 2920, 2860, 1721, 1600, 1579, 1461, 1447, 1435, 1386, 1272, 1123, 1070, 1039, 955, 741, 705\text{ cm}^{-1}$; MS (EI) m/z (%): 382 [M^+] (8), 161 (9), 149 (86), 109 (100), 108 (35), 93 (60), 91 (11), 81 (18), 79 (25), 77 (10), 67 (61), 66 (15), 55 (31), 53 (15), 43 (14), 41 (20); HRMS (ESI+): m/z : ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_4 + \text{Na}$: 405.2036; gef.: 405.2032.

Zykloalkin 205:


Phthalsäureester **204** (180 mg, 0.47 mmol) wird in Toluol (22 mL) gelöst und gemäß **AAV1** mit einer vorbereiteten Lösung von Triphenylsilanol (**186**) (51.7 mg, 0.19 mmol) und Molybdän-Nitrido-Komplex **166** (42 mg, 0.09 mmol) in Toluol (1 mL) umgesetzt. Die Reaktionszeit beträgt 18 h. Durch Flash-Chromatographie (Hexan/EtOAc, 10:1 und Hexan/MTBE, 9:1) des Rohprodukts wird Zykloalkin **205** (123 mg, 79 %) als farbloses Öl isoliert.

DC: $R_f = 0.32$ (Hexan/MTBE, 9:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 7.72$ (dd, $J = 5.7, 3.3$ Hz, 2H), 7.55 (dd, $J = 5.7, 3.3$ Hz, 2H), 4.32 (t, $J = 6.0$ Hz, 4H), 2.21–2.14 (m, 4H), 1.82–1.73 (m, 4H), 1.60–1.47 (m, 8H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 168.0$ (2xC), 132.8 (2xC), 131.3 (2xCH), 129.1 (2xCH), 80.9 (2xC), 66.7 (2xCH₂), 28.7 (2xCH₂), 28.5 (2xCH₂), 26.3 (2xCH₂), 18.9 (2xCH₂); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2928, 2859, 1720, 1600, 1579, 1488, 1460, 1447, 1433, 1385, 1269, 1122, 1070, 1039, 957, 734, 703$ cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%): 328 [M^+] (8), 180 (9), 162 (30), 149 (100), 133 (17), 122 (18), 121 (26), 119 (14), 108 (43), 107 (18), 105 (15), 95 (11), 94 (24), 93 (44), 91 (29), 81 (19), 80 (28), 79 (34), 77 (13), 67 (19), 55 (13); HRMS (ESI+): m/z : ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_4 + \text{Na}$: 351.1567; gef.: 351.1567.

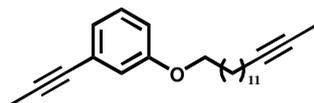
Zykloalkin 207


Dialkin **206** (69 mg, 0.13 mmol) wird in Toluol (5 mL) gelöst und gemäß **AAV1** mit einer vorbereiteten Lösung von Triphenylsilanol (**186**) (16.6 mg, 50 μmol) und Molybdän-Nitrido-Komplex **166** (12.1 mg, 25 μmol) in Toluol (1 mL) umgesetzt. Die Reaktionszeit beträgt 16 h. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Hexan, DCM, EtOAc, 8:1:0.5) gereinigt und liefert Metatheseprodukt **207** (49 mg, 79 %) als weißen Feststoff.

DC: $R_f = 0.37$ (Hexan, DCM, EtOAc, 8:1:0.5); Schmelzpunkt: 81–82 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.60$ (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.37 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.35–4.30 (m, 4H), 2.15 (br s, 4H), 1.74 (sext, $J = 7.1$ Hz, 4H), 1.45–1.29 (m, 28H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 166.3$ (C), 165.2 (C), 148.8 (C), 138.2 (C), 133.2 (C), 130.1 (CH), 125.8 (CH), 124.4 (CH), 80.6 (2xC), 66.7 (2xCH₂), 29.6 (2xCH₂), 29.5 (CH₂), 29.4 (CH₂), 29.3 (2xCH₂), 29.1 (CH₂), 29.1 (CH₂), 28.6 (CH₂), 28.6 (CH₂), 28.5 (CH₂), 28.4 (CH₂), 28.4 (CH₂), 28.4 (CH₂), 25.8 (CH₂), 25.7 (CH₂), 18.5 (2xCH₂); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3108, 3077, 3046, 2918, 2851, 1741, 1720, 1613, 1548, 1532, 1468, 1354, 1298, 1272, 1241, 1136, 1061, 997, 962, 932, 861, 835, 733, 725$ cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%): 496 (19), 195 (37), 194 (32), 192 (33), 191 (11), 180 (13), 179 (19), 178 (69), 177 (15), 164 (22), 149 (22), 148 (11), 136 (12), 135 (30),

123 (12), 122 (14), 121 (43), 111 (23), 110 (16), 109 (29), 108 (14), 107 (29), 105 (11), 97 (15), 96 (28), 95 (64), 94 (26), 93 (46), 91 (19), 83 (38), 82 (30), 81 (84), 80 (42), 79 (54), 69 (92), 68 (25), 67 (84), 57 (20), 56 (11), 55 (100), 54 (24), 43 (30), 41 (61); HRMS (ESI+): m/z : ber. für $C_{30}H_{43}NO_6 + Na$: 536.2982; gef.: 536.2989.

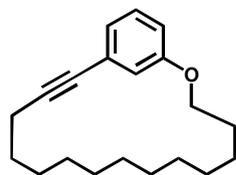
1-(Pentadec-13-inyloxy)-3-(prop-1-ynyl)benzol (**208**):



Eine Suspension von 3-(Prop-1-ynyl)phenol (30 mg, 0.23 mmol) und K_2CO_3 (78.4 mg, 0.57 mmol) in DMF (3.1 mL) wird 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Daraufhin wird 15-Brompent-dec-2-in (68.5 mg, 0.24 mmol) zugegeben und der Ansatz 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von ges. $NaCl_{aq}$ -Lösung gestoppt, die wässrige Phase abgetrennt und mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Flash-Chromatographie (Hexan/MTBE, 1:0 \rightarrow 15:1) des Rückstands liefert Arylether **208** (69 mg, 89 %) als weißen Feststoff.

DC: $R_f = 0.18$ (Hexan); Schmelzpunkt: 49–50 °C; 1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 7.17$ (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.94 (dt, $J = 7.5, 1.1$ Hz, 1H), 6.89 (dd, $J = 2.3, 1.6$ Hz, 1H), 6.81 (ddd, $J = 8.3, 2.6, 0.9$ Hz, 1H), 3.93 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.12–2.07 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.79–1.71 (m, 5H), 1.47–1.27 (m, 18H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 159.4$ (C), 129.6 (CH), 125.4 (C), 124.0 (CH), 117.4 (CH), 114.9 (CH), 86.0 (C), 79.8 (C), 79.6 (C), 75.4 (C), 68.5 (CH_2), 30.0 (CH_2), 29.96 ($2 \times CH_2$), 29.94 (CH_2), 29.8 (CH_2), 29.6 (CH_2), 29.5 ($2 \times CH_2$), 29.3 (CH_2), 26.4 (CH_2), 19.0 (CH_2), 4.3 (CH_3), 3.5 (CH_3); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3079, 3037, 2917, 2848, 1605, 1573, 1475, 1466, 1428, 1391, 1312, 1292, 1194, 1170, 1044, 996, 986, 883, 862, 848, 775, 763, 721, 685$ cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%): 338 [M^+] (31), 199 (10), 186 (16), 185 (17), 172 (21), 171 (11), 133 (13), 132 (100), 131 (27), 115 (11), 95 (11), 69 (12), 67 (12), 55 (27), 41 (20); HRMS (EI (DE)): m/z : ber. für $C_{24}H_{34}O$: 338.2610; gef.: 338.2607.

Zykloalkin **209**

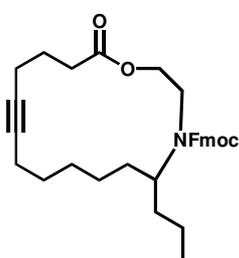


Dialkin **208** (22 mg, 65 μ mol) wird in Toluol (3 mL) gelöst und gemäß **AAV1** mit einer vorbereiteten Lösung von Triphenylsilanol (**186**) (7.2 mg, 26 μ mol) und Molybdän-Nitrido-Komplex **166** (5.8 mg, 13 μ mol) in Toluol (0.5 mL) umgesetzt. Die Reaktionszeit beträgt 18 h. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie (Hexan/EtOAc, 4:1 und Hexan/Toluol, 15:1 \rightarrow 10:1) gereinigt und Zykloalkin **209** (7.9 mg, 43 %) als farbloses Öl isoliert.

DC: $R_f = 0.47$ (Hexan/Toluol, 10:1); 1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 7.17$ (ddd, $J = 8.4, 7.6, 0.5$ Hz, 1H), 6.96 (dd, $J = 2.5, 1.4$ Hz, 1H), 6.91 (dt, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H), 6.81 (ddd, $J = 8.3,$

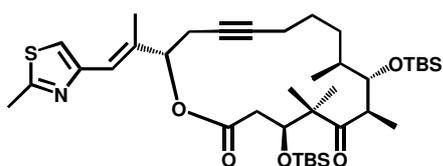
2.6, 1.0 Hz, 1H), 4.10 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.46–2.42 (m, 2H), 1.76–1.69 (m, 2H), 1.60–1.55 (m, 4H), 1.45–1.32 (m, 14H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 159.0$ (C), 129.9 (CH), 125.6 (C), 123.4 (CH), 118.0 (CH), 117.2 (CH), 90.9 (C), 81.7 (C), 68.7 (CH_2), 29.3 (CH_2), 29.2 (CH_2), 29.0 (CH_2), 28.4 (CH_2), 28.3 (CH_2), 28.2 (CH_2), 27.7 (CH_2), 27.6 (CH_2), 25.3 (CH_2), 19.5 (CH_2); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3068, 3031, 2924, 2853, 1595, 1575, 1486, 1460, 1428, 1316, 1284, 1265, 1180, 1156, 1035, 875, 853, 783, 686\text{ cm}^{-1}$; MS (EI) m/z (%): 284 [M^+] (100), 174 (12), 173 (15), 160 (25), 146 (16), 145 (31), 144 (16), 133 (34), 132 (23), 131 (24), 128 (11), 115 (18), 107 (21), 102 (10), 95 (11), 81 (12), 79 (10), 77 (11), 69 (11), 67 (14), 55 (29), 43 (13), 41 (36); HRMS (EI (DE)): m/z : ber. für $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}$: 284.2140; gef.: 284.2138.

Homoepilachnen-Vorläufer **213**



Aktiviertes Molekularsieb (4 Å) und Triphenylsilanol (**186**) (4.0 mg, 14 μmol) werden zu einer Lösung von Molybdän-Komplex **166** (3.2 mg, 7.2 μmol) in Toluol (0.1 mL) gegeben und die Reaktionsmischung 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Eine Lösung von Dialkin **210** (20 mg, 36 μmol) in Toluol (1.7 mL) wird hinzugefügt, der Ansatz in einem vorgeheizten Ölbad auf 80 °C erwärmt und bei 750 mbar für 2.5 h gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur und Filtration durch eine Schicht Silicagel wird das Lösungsmittel entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Hexan/EtOAc, 10:1) des Rückstands liefert Zykoalkin **213** (14.3 mg, 79 %) als farbloses Öl. DC: $R_f = 0.47$ (Hexan/EtOAc, 4:1); ^1H NMR (Rotamere, 400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.76$ (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.61–7.53 (m, 2H), 7.42–7.28 (m, 4H), 4.72–4.49 (m, 2H), 4.34–4.24 (m, 2H), 3.88–3.79 (m, 1.5H), 3.41 (br s, 0.5H), 3.02–2.91 (m, 1H), 2.65–2.40 (m, 2H), 2.28–2.15 (m, 3H), 2.13–2.01 (m, 1H), 1.83–1.70 (m, 2H), 1.64–0.77 (m, 14.5H), 0.70 (br s, 1.5H); ^{13}C NMR (Rotamere, 150 MHz, CDCl_3): $\delta = 173.3$ (C), 173.2 (C), 156.8 (C), 156.4 (C), 144.1 (C), 144.0 (C), 143.9 (C), 141.4 (C), 141.3 (C), 127.6 (CH), 127.5 (CH), 127.1 (CH), 127.0 (CH), 124.6 (CH), 119.9 (CH), 119.8 (CH), 82.7 (C), 79.6 (C), 79.4 (C), 66.5 (CH_2), 66.2 (CH_2), 63.4 (CH_2), 47.5 (CH), 47.3 (CH), 34.9 (CH_2), 34.6 (CH_2), 34.5 (CH_2), 32.4 (CH_2), 32.3 (CH_2), 28.4 (CH_2), 28.2 (CH_2), 26.7 (CH_2), 26.6 (CH_2), 23.5 (CH_2), 23.4 (CH_2), 19.5 (CH_2), 18.2 (CH_2), 17.7 (CH_2), 14.0 (CH_3), 13.8 (CH_3); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3065, 3043, 3020, 2931, 2859, 1734, 1688, 1450, 1410, 1386, 1328, 1312, 1292, 1268, 1241, 1222, 1155, 1135, 1054, 1010, 758, 737\text{ cm}^{-1}$; MS (EI) m/z (%): 236 (3), 180 (4), 179 (36), 178 (100), 165 (2); HRMS (ESI+): m/z : ber. für $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{NO}_4 + \text{Na}$: 524.2771; gef.: 524.2776.

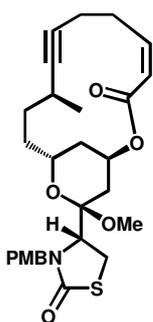
Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[93b]

Epothilon A und C Vorstufe 214


Zu einer Lösung von Molybdän-Komplex **166** (2.3 mg, 5.3 μmol) in Toluol (0.1 mL) werden aktiviertes Molekularsieb (4 \AA) und Triphenylsilanol (**186**) (2.9 mg, 10.6 μmol) gegeben und das Gemisch bei Raumtemperatur 30 min gerührt. Dialkin **211** (20 mg, 0.026 mmol) wird in Toluol (1.2 mL) gelöst und die Lösung zur Katalysatorlösung gegeben. Der Ansatz wird mit einem vorgewärmten Ölbad auf 80 °C erwärmt und bei 750 mbar 8 h gerührt. Die Suspension wird durch eine Schicht aus Silicagel filtriert, das Filtrat im Vakuum eingedunstet und der Rückstand durch Flash-Chromatographie (Hexan/EtOAc, 15:1) gereinigt, um Metatheseprodukt **214** (11.2 mg, 61 %) als amorphen Feststoff zu erhalten.

DC: $R_f = 0.58$ (Hexan/EtOAc, 4:1); $[\alpha]_D^{20} = -18.5$ ($c = 0.6$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.96$ (s, 1H), 6.55 (br s, 1H), 5.33 (dd, $J = 7.3, 3.1$ Hz, 1H), 4.70 (dd, $J = 6.4, 5.0$ Hz, 1H), 3.93 (dd, $J = 6.8, 1.9$ Hz, 1H), 3.24 (quin, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.78 (dq, $J = 17.2, 2.8$ Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.69–2.63 (m, 2H), 2.57 (dd, $J = 15.3, 5.0$ Hz, 1H), 2.27–2.21 (m, 1H), 2.18 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 2.13–2.07 (m, 1H), 1.78–1.71 (m, 1H), 1.59–1.53 (m, 1H), 1.30–1.20 (m, 2H), 1.41–1.34 (m, 1H), 1.16 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 0.93 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.07 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 216.7$ (C), 170.1 (C), 164.9 (C), 152.3 (C), 136.9 (C), 120.4 (CH), 116.8 (CH), 82.2 (C), 78.0 (CH), 76.7 (CH), 76.3 (C), 72.6 (CH), 54.5 (C), 44.4 (CH), 41.6 (CH_2), 38.9 (CH), 29.5 (CH_2), 26.2 ($3 \times \text{CH}_3$), 26.1 ($3 \times \text{CH}_3$), 25.9 (CH_2), 24.1 (CH_2), 20.9 (CH_3), 20.5 (CH_3), 19.3 (C), 18.6 (CH_3), 18.5 (CH_2), 18.3 (C), 17.0 ($2 \times \text{CH}_3$), 15.0 (CH_3), –3.2 (CH_3), –3.7 (CH_3), –4.0 (CH_3), –4.1 (CH_3); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 2952, 2929, 2894, 2856, 1739, 1702, 1505, 1472, 1463, 1385, 1361, 1254, 1182, 1152, 1097, 1085, 1039, 1018, 1007, 988, 836, 775$ cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%): 703 [M^+] (5), 648 (23), 647 (47), 646 (97), 604 (11), 446 (14), 445 (33), 444 (100), 402 (22), 344 (15), 270 (38), 195 (12), 185 (18), 178 (12), 151 (21), 143 (13), 115 (13), 101 (12), 75 (45), 73 (51); HRMS (ESI+): m/z : ber. für $\text{C}_{38}\text{H}_{65}\text{NO}_5\text{SSi}_2 + \text{Na}$: 726.4014; gef.: 726.4015.

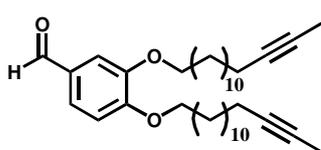
Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[91b]

Latrunculin B Derivat Vorstufe 215


Molybdän-Nitrido-Komplex **166** (2.0 mg, 4.5 μmol) wird in Toluol (0.1 mL) gelöst und mit aktiviertem Molekularsieb (4 Å) und Triphenylsilanol (**186**) (2.9 mg, 10.6 μmol) versetzt und die Suspension bei 80 °C für 30 min gerührt. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand bei Raumtemperatur und $1 \cdot 10^{-3}$ mbar 2 h getrocknet. Eine Lösung von Dialkin **212** (13.1 mg, 0.023 mmol) in Toluol (1 mL) wird zum Molybdän-Komplex-Rückstand gegeben und das Gemisch mit einem vorgeheizten Ölbad auf 80 °C erwärmt. Die Reaktionsmischung wird bei dieser Temperatur und 750 mbar für 2 h gerührt, auf Raumtemperatur abgekühlt und durch eine Schicht Silicagel filtriert. Das Filtrat wird im Vakuum eingengt und Flash-Chromatographie (Hexan/EtOAc, 4:1) des Rückstands liefert das 14-gliedrige Zykloalkin **215** (4.9 mg, 41 %) als weißen Feststoff.

DC: $R_f = 0.37$ (Hexan/EtOAc, 7:3); $[\alpha]_D^{20} = +46.1$ ($c = 0.2$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 7.23$ (m, 2H), 6.87 (m, 2H), 6.27–6.18 (m, 1H), 5.75 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 5.30–5.25 (m, 1H), 5.00 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 4.97–4.88 (m, 1H), 4.33 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 3.84 (dd, $J = 9.1, 3.3$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.44–3.33 (m, 1H), 3.30–3.20 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.56–2.46 (m, 1H), 2.44–2.38 (m, 1H), 2.36–2.30 (m, 1H), 2.21–2.05 (m, 3H), 1.94 (dd, $J = 15.1, 4.2$ Hz, 1H), 1.88–1.73 (m, 3H), 1.45–1.31 (m, 2H), 1.13 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 172.9$ (C), 166.3 (C), 159.4 (C), 146.5 (CH), 130.3 (2xCH), 129.2 (C), 122.9 (CH), 114.1 (2xCH), 102.2 (C), 86.2 (C), 80.9 (C), 67.5 (CH_3), 65.6 (CH_3), 59.4 (CH), 55.5 (CH), 47.7 (CH), 47.6 (CH_2), 34.4 (CH_2), 33.9 (CH_2), 31.1 (CH_2), 30.2 (CH_2), 28.6 (CH_2), 26.9 (CH), 25.7 (CH_2), 22.3 (CH_3), 19.4 (CH_2); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3029, 3006, 2962, 2920, 2908, 2856, 1692, 1666, 1608, 1511, 1450, 1404, 1359, 1325, 1295, 1246, 1212, 1196, 1174, 1120, 1110, 1081, 1050, 1031, 1016, 971, 850, 834, 758, 660$ cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%): 292 (18), 291 (91), 273 (24), 259 (11), 241 (23), 213 (16), 199 (27), 189 (25), 171 (10), 149 (14), 145 (12), 121 (100), 91 (12); HRMS (ESI+): m/z : ber.für $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{NO}_6\text{S} + \text{Na}$: 536.2077; gef.: 536.2078.

Die erhaltenen analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[157]

3,4-bis(pentadec-13-inyloxy)benzaldehyd (220)


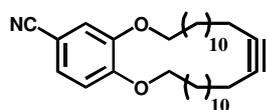
Eine Suspension von 3,4-Dihydroxybenzaldehyd (14.4 mg, 0.10 mmol), 15-Brompentadec-2-in (60.0 mg, 0.20 mmol), K_2CO_3 (72.2 mg, 0.52 mmol) und KI (347 mg, 2.1 mmol) in DMF (1.4 mL) wird 15 h bei 70 °C gerührt. Die Reaktionsmischung

wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Wasser und EtOAc verdünnt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen

werden mit ges. NaCl_{aq}-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird mittels Flash-Chromatographie (Hexan/EtOAc, 10:1) gereinigt und liefert Benzaldehyd **220** (47.1 mg, 82 %) als farbloses Öl.

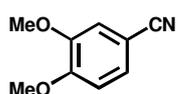
DC: R_f = 0.34 (Hexan/EtOAc, 10:1); ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ = 9.81 (s, 1H), 7.42 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.05 (dt, J = 13.1, 6.1 Hz, 4H), 2.12–2.07 (m, 4H), 1.87–1.79 (m, 4H), 1.75 (t, J = 2.6 Hz, 6H), 1.51–1.27 (m, 36H). ¹³C NMR (100 MHz, CD₂Cl₂): δ = 191.0 (C), 155.1 (C), 149.9 (C), 130.4 (C), 126.6 (CH), 112.3 (CH), 111.5 (CH), 79.6 (2xC), 75.4 (2xC), 69.6 (CH₂), 69.5 (CH₂), 30.03 (4xCH₂), 30.0 (2xCH₂), 29.97 (2xCH₂), 29.8 (CH₂), 29.7 (CH₂), 29.60 (2xCH₂), 29.58 (2xCH₂), 29.56 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.3 (2xCH₂), 26.4 (CH₂), 26.3 (CH₂), 19.0 (2xCH₂), 3.49 (2xCH₃); IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 2917, 2850, 1686, 1595, 1585, 1509, 1464, 1439, 1390, 1273, 1236, 1164, 1130, 1066, 1023, 1002, 990, 945, 865, 805, 787, 773, 749, 722, 657 cm⁻¹; MS (EI) m/z (%): 550 [M⁺] (100), 344 (11), 150 (12), 139 (26), 138 (83), 137 (17), 123 (13), 121 (11), 109 (22), 97 (11), 95 (48), 83 (19), 81 (35), 79 (11), 69 (36), 67 (34), 55 (55), 43 (21), 41 (22); HRMS (ESI⁺): m/z: ber. für C₃₇H₅₈O₃ + Na: 573.4278; gef.: 573.4281.

Zykloalkin **221**



Bis(pentadecyloxy)benzaldehyd **220** (35 mg, 63 μmol) wird in Toluol (2.5 mL) gelöst und gemäß **AAV1** mit einer vorbereiteten Lösung von Triphenylsilanol (**186**) (7.0 mg, 25 μmol) und Molybdän-Nitrido-Komplex **166** (7.0 mg, 12.5 μmol) in Toluol (0.5 mL) umgesetzt. Die Reaktionszeit beträgt 18 h. Das Rohprodukt wird mittels Flash-Chromatographie (Hexan/DCM, 1:1) gereinigt und liefert Zykloalkin **221** (4.6 mg, 15 %) als weißen Feststoff.

DC: R_f = 0.25 (Hexan/DCM, 1:1); Schmelzpunkt: 121–123 °C; ¹H NMR (600 MHz, CD₂Cl₂): δ = 7.23 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.03 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.97 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.14 (br s, 4H), 1.82–1.76 (m, 4H), 1.52–1.57 (m, 4H), 1.43 (br s, 8H), 1.39–1.24 (m, 24H); ¹³C NMR (150 MHz, CD₂Cl₂): δ = 153.6 (C), 149.5 (C), 126.6 (CH), 119.7 (C), 116.4 (CH), 113.0 (CH), 103.6 (C), 80.7 (2xC), 69.7 (CH₂), 69.4 (CH₂), 30.1 (2xCH₂), 30.0 (4xCH₂), 29.9 (2xCH₂), 29.9 (2xCH₂), 29.6 (CH₂), 29.5 (3xCH₂), 29.0 (2xCH₂), 28.6 (2xCH₂), 26.6 (CH₂), 26.6 (CH₂), 18.7 (2xCH₂); IR (ATR): $\tilde{\nu}$ = 3075, 2916, 2849, 2221, 1596, 1581, 1516, 1465, 1425, 1397, 1387, 1338, 1274, 1245, 1165, 1135, 1066, 1035, 996, 869, 811, 719 cm⁻¹; MS (EI) m/z (%): 493 [M⁺] (100), 450 (10), 137 (11), 136 (23), 135 (34), 123 (14), 121 (21), 109 (28), 107 (13), 97 (23), 96 (14), 95 (54), 94 (15), 93 (19), 83 (33), 82 (15), 81 (56), 80 (13), 79 (22), 69 (46), 67 (49), 57 (16), 55 (70), 43 (24), 41 (35); HRMS (ESI⁺): m/z: ber. für C₃₃H₅₁NO₂ + Na : 516.3812; gef.: 516.3814.

3,4-Dimethoxybenzonitril (239)


Zu einer Lösung von Molybdän-Nitrido-Komplex **166** (1.48 g, 3.31 mmol) in Toluol (30 mL) werden nacheinander Benzaldehyd **225** (500 mg, 3.0 mmol), SnCl_2 (628 mg, 3.31 mmol) und Et_3N (459 μL , 3.31 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wird auf 80 °C erwärmt und 14 h gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Suspension mit EtOAc und 1 M HCl_{aq} -Lösung versetzt und 30 min gerührt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. $\text{NaHCO}_{3\text{aq}}$ -Lösung und ges. NaCl_{aq} -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird mittels Flash-Chromatographie (Toluol/EtOAc, 10:1) gereinigt und liefert Benzonitril **226** (284 mg, 58 %) als weißen Feststoff.

DC: $R_f = 0.42$ (Toluol/EtOAc, 9:1); Schmelzpunkt: 64–65 °C; ^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 7.27$ (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.84 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_2Cl_2): 153.4 (C), 149.7 (C), 126.7 (CH), 119.5 (C), 114.5 (CH), 111.7 (CH), 104.0 (C), 56.4 (CH_3), 56.3 (CH_3); IR (ATR): $\tilde{\nu} = 3087, 3003, 2972, 2935, 2838, 2223, 1598, 1584, 1511, 1494, 1452, 1436, 1412, 1333, 1267, 1242, 1157, 1136, 1029, 1016, 928, 875, 809, 764, 712, 698$ cm^{-1} ; MS (EI) m/z (%): 163 [M^+] (100), 148 (44), 120 (21), 102 (11), 92 (23), 77 (21), 65 (20); HRMS (ESI+): m/z : ber. für $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_2 + \text{Na}$: 185.0531; gef.: 185.0530.

Literaturverzeichnis

- [1] K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssinger, P. S. Baran, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 46–126.
- [2] T. F. Molinski, D. S. Dalisay, S. L. Lievens, J. P. Saludes, *Nature Rev.* **2009**, *8*, 69–85.
- [3] D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 461–477.
- [4] M. C. Desai, S. Chackalamannil, *Curr. Opin. Drug Discov. Develop.* **2008**, *11*, 436–437.
- [5] *Industrielle Organische Chemie* (Hrsg.: H.-J. Arpe), 6. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim **2007**.
- [6] H. B. Bode, R. Müller, *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* **2006**, *33*, 577–588.
- [7] K. Gerth, S. Pradella, O. Perlova, S. Beyer, R. Müller, *J. Biotechnol.* **2003**, *106*, 233–253.
- [8] H. Reichenbach, *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* **2001**, *27*, 149–156.
- [9] H. Steinmetz, N. Glaser, E. Herdtweck, F. Sasse, H. Reichenbach, G. Höfle, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4888–4892.
- [10] G. Höfle, N. Bedorf, H. Steinmetz, D. Schomburg, K. Gerth, H. Reichenbach, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *108*, 1671–1673.
- [11] R. Jansen, B. Kunze, H. Reichenbach, G. Höfle, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 913–919.
- [12] Für Totalsynthesen von Apicularen A siehe: (a) A. Bhattacharjee, O. R. Seguil, J. K. De Brabander, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1217–1220. (b) K. C. Nicolaou, D. W. Kim, R. Baati, A. O'Brate, P. Giannakakou, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 6177–6191. (c) Q. Su, J. S. Panek, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2425–2430.
- [13] D. Menche, J. Hassfeld, J. Li, S. Rudolph, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6100–6101.
- [14] Für einen Übersichtsartikel zur V-ATPase siehe: K. W. Beyenbach, H. Wieczorek, *J. Exp. Biol.* **2006**, *209*, 577–589.
- [15] J. A. Beutler, T. C. McKee, *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, 787–796.
- [16] A. Fürstner, T. Dierkes, O. R. Thiel, G. Blanda, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 5286–5298.
- [17] K. L. Eriukdon, J. A. Beutler, J. H. Cardellina, M. R. Boyd, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1532.
- [18] R. M. Garbaccio, S. J. Stachel, D. K. Baeschlin, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10903–10908.
- [19] L. Yet, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 4283–4306.
- [20] L.-P. Molleyres, G. Höfle, H. Reichenbach, H. Steinmetz (Syngenta Participations AG), PCT Int. Appl. WO 2003044005A1 20030530, **2003**.

- [21] B. Kunze, H. Steinmetz, G. Höfle, M. Huss, H. Wieczorek, H. Reichenbach, *J. Antibiot.* **2006**, *59*, 664–668.
- [22] (a) L. Jundt, H. Steinmetz, P. Luger, M. Weber, B. Kunze, H. Reichenbach, G. Höfle, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 5036–5044. (b) L. Vollbrecht, Dissertation, Technische Universität Braunschweig, **2005**.
- [23] B. Kunze, F. Sasse, H. Wieczorek, M. Huss, *FEBS Lett.* **2007**, *581*, 3523–3527.
- [24] B. Kunze, R. Jansen, F. Sasse, G. Höfle, H. Reichenbach, *J. Antibiot.* **1998**, *51*, 1075–1080.
- [25] P. D. Boyer, *J. Biol. Chem.* **2002**, *277*, 39045–39061.
- [26] X.-S. Xie, D. Padron, X. Liao, J. Wang, M. G. Roth, J. K. de Brabander, *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 19755–19763.
- [27] H. Itoh, A. Takahashi, K. Adachi, H. Noji, R. Yasuda, M. Yoshida, K. Kinoshita Jr., *Nature* **2004**, *427*, 465–468.
- [28] K. C. Nicolaou, D. Gray, J. Tae, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3675–3678.
- [29] S.-Y. Han, Y.-A. Kim, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2447–2467.
- [30] a) V. Snieckus, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879–933; b) M. Watanabe, M. Sahara, S. Fukukawa, R. Billedeau, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1647–1650.
- [31] A. G. Myers, B. H. Yang, H. Chen, L. McKinstry, D. J. Kopecky, J. L. Gleason, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6496–6511.
- [32] R. M. Moslin, T. F. Jamison, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 455–458.
- [33] H. Becker, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 448–451; für Anwendungsbeispiele der asymmetrischen Dihydroxylierung siehe: a) M. Shoji, N. Akiyama, K. Tsubone, L. L. Lash, J. M. Sanders, G. T. Swanson, R. Sakai, K. Shimamoto, M. Oikawa, M. Sasaki, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5208–5220; b) P. Kumar, S. V. Naidu, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4207–4210; c) M. H. Junttila, O. E. O. Hormi, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4816–4820.
- [34] D. Pini, S. Superchi, P. Salvadori, *J. Organomet. Chem.* **1993**, *452*, C4–C5.
- [35] a) A. Fürstner, P. W. Davies, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410–3449; A. Fürstner, P. W. Davies, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15024–15025; c) I. Nakamura, G. B. Bajracharya, H. Wu, K. Oishi, Y. Mizushima, I. D. Gridnev, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15423–15430.
- [36] A. Fürstner, N. Kindler, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7005–7008.
- [37] W. Guo, J. Li, N. Fan, W. Wu, P. Zhou, C. Xia, *Synth. Comm.* **2005**, *35*, 145–152.
- [38] *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* (Eds.: P. J. Stang, F. Diederich), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**.

- [39] H. Nagai, T. Toshio, K. Isshiki, T. Takeuchi, JKXXAF JP 2001122870 A2 20010508, **2001**.
- [40] (a) K. Zamani, K. Faghihi, S. Ebrahimi, *Turk. J. Chem.* **2005**, *29*, 171–175; (b) M. Hussain, M. T. Hussain, N. H. Rama, S. Hameed, A. Malik, K. M. Khan, *Nat. Prod. Res.* **2003**, *17*, 207–214; (c) A. Saeed, *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 377–383.
- [41] (a) M. Lampilas, R. Lett, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 773–776; (b) M. Lampilas, R. Lett, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 777–780;
- [42] B. C. Hamann, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12382–12383.
- [43] M. Palucki, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11108–11109.
- [44] D. A. Culkin, J. F. Hartwig, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 234–245.
- [45] Für weitere Artikel zur α -Arylierung von Ketonen siehe: a) G. Adjabeng, T. Brenstrum, C. S. Frampton, A. J. Robertson, J. Hillhouse, J. McNulty, A. Capretta, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5082–5086; b) J. M. Fox, X. Huang, A. Chieffi, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1360–1370; c) M. Kawatsura, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1473–1478.
- [46] J. I. Levin, E. Turos, S. M. Weinreb, *Synth. Commun.* **1982**, *12*, 989–993.
- [47] P. Sellès, R. Lett, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4621–4625.
- [48] a) G. E. Keck, T. T. Wager, J. F. D. Rodriguez, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5176–5190; b) L. S. Hegedus, J. K. Stille, A. Kalivretenos, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2883–2894; c) L. Weintraub, S. R. Oles, N. Kalish, *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 1679–1681.
- [49] E. Moulin, S. Barluenga, N. Winssinger, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5637–5639.
- [50] Für einen Übersichtsartikel siehe: M. Mentzel, H. M. R. Hoffmann, *J. Prakt. Chem.* **1997**, *339*, 517–524.
- [51] a) J. Singh, N. Satyamurthi, I. Singh Aidhen, *J. Prakt. Chem.* **2000**, *342*, 340–347 und darin zitierte Artikel; b) V. K. Khlestkin, D. G. Mazhukin, *Curr. Org. Chem.* **2003**, *7*, 967–993.
- [52] A. Fürstner, A.-S. Castanet, K. Radkowski, C. W. Lehmann, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1521–1528.
- [53] G. J. Kramp, M. Kim, H.-J. Gais, C. Vermeeren, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17910–17920.
- [54] J. R. Gage, D. A. Evans, *Org. Synth.* **1990**, *68*, 83–91.
- [55] G. L. Lange, C. Gottardo, *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 1473–1479.
- [56] a) M. A. Marsini, K. M. Gowin, T. R. R. Pettus, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3481–3483; b) C. N. Lewis, P. L. Spargo, J. Staunton, *Synthesis* **1986**, 944–946.
- [57] für Übersichtsartikel zur CBS-Reduktion siehe: a) B. T. Cho, *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 7621–7643; b) E. J. Corey, C. J. Helal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1986–2012.

- [58] D. J. Mathre, T. K. Jones, L. C. Xavier, T. J. Blacklock, R. A. Reamer, J. J. Mohan, E. T. T. Jones, K. Hoogsteen, M. W. Baum, E. J. J. Grabowski, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 751–762.
- [59] a) K.-J. Haack, S. Hashiguchi, A. Fujii, T. Ikariya, R. Noyori, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 297–300; b) R. Noyori, S. Hashiguchi, *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 97–102; c) K. Matsumura, S. Hashiguchi, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8738–8739.
- [60] M. M. Midland, A. Tramontano, A. Kazubski, R. S. Graham, D. J. S. Tsai, D. B. Cardin, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1371–1980.
- [61] a) H. C. Brown, J. Chandrasekharan, P. V. Ramachandran, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1539–1546; J. Chandrasekharan, P. V. Ramachandran, H. C. Brown, *J. Org. Chem.* **1984**, *50*, 5446–5448.
- [62] H.-C. Zhang, B. D. Harris, M. J. Costanzo, E. C. Lawson, C. A. Maryanoff, B. E. Maryanoff, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7964–7981.
- [63] R. Noyori, I. Tomino, Y. Tanimoto, M. Nishizawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6709–6716.
- [64] J. M. Seco, E. Quiñoá, R. Riguera, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 17–118.
- [65] K. A. Scheidt, H. Chen, B. C. Follows, S. R. Chemler, D. S. Coffey, W. R. Roush, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6436–6437.
- [66] J. P. Roduit, H. Wyler, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 403–414.
- [67] R. Boeckman Jr., T. J. Clark, B. C. Shook, *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 4532–4560.
- [68] D. A. Evans, J. Bartroli, T. L. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127–2129.
- [69] C. Lai, J. A. Soderquist, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 799–802.
- [70] C. H. Burgos, E. Canales, K. Matos, J. A. Soderquist, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8044–8049.
- [71] A. Z. Gonzalez, E. Canales, J. A. Soderquist, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3331–3334.
- [72] E. Canales, A. Z. Gonzalez, J. A. Soderquist, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 397–399.
- [73] G. Zweifel, S. J. Backlund, T. Leung, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 5561–5562.
- [74] H. Hopf, I. Böhm, Kleinschroth, *J. Org. Synth.* **1982**, *60*, 41–48.
- [75] a) P. F. Hudrlik, A. M. Hudrlik, A. K. Kulkarni, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6809–6811; b) A. G. Brook, *Acc. Chem. Res.* **1974**, *7*, 77–84.
- [76] (a) A. Devos, J. Remion, A.-M. Frisque-Hesbain, A. Colens, L. Ghosez, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 1180. (b) B. Haveaux, A. Dekoker, M. Rens, A. R. Sidani, J. Toye, L. Ghosez, *Org. Synth.* **1980**, *59*, 26–34.

- [77] (a) Y. Du, Q. Chen, R. J. Linhardt, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8446–8451. (b) J. Inagawa, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989–1993.
- [78] (a) V. V. Vintonyak, M. E. Maier, *Angw. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5209–5211; (b) V. V. Vintonyak, M. E. Maier, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 655–658.
- [79] (a) R. M. Garbaccio, S. J. Stachel, D. K. Baeschlin, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10903–10908. (b) S. Barluenga, E. Moulin, P. Lopez, N. Winssinger, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 4935–4952.
- [80] K. C. Nicolaou, A. L. Nold, R. R. Milburn, C. S. Schindler, K. P. Cole, J. Yamaguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1760–1768.
- [81] K. Narasaka, K. Maruyama, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1979**, 885–888.
- [82] A. Fürstner, C. Müller, *Chem. Commun.* **2005**, 5583–5585.
- [83] (a) S. Burckhardt, S. Ley, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **2002**, 874–882. (b) T. Mukaiyama, M. Usui, E. Shimada, K. Saigo, *Chem. Lett.* **1975**, 1045–1048.
- [84] (a) Y. Oohashi, K. Fukumoto, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 190–191; (b) T. Mukaiyama, Y. Oohashi, K. Fukumoto, *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 552–553.
- [85] (a) A. Parenty, X. Moreau, J.-M. Campagne, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 911–939. (b) S. Masamune, H. Yamamoto, S. Kamata, A. Fukuzawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 3515–3516.
- [86] (a) F. Bracher, J. Krauß, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 4701–4704. (b) G. Solladié, A. Rubio, M. Carmen Carreño, J. Garcia Ruano, *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, *1*, 187–198. (b) M. Braun, U. Mahler, S. Houben, *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 513–517.
- [87] (a) J. Otera, *Esterification*; Wiley-VCH: Weinheim, **2003**; pp 133–134; (b) S. C. Mayer, A. J. Pfizenmayer, M. M. Joullié, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1655–1664; (c) S. C. Mayer, M. M. Joullié, *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 2367–2377.
- [88] (a) K. C. Nicolaou, R. M. Rodriguez, H. J. Mitchell, H. Suzuki, K. C. Fylaktakidou, O. Baudoin, F. L. van Delft, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3095–3115. (b) K. C. Nicolaou, H. J. Mitchell, K. C. Fylaktakidou, R. M. Rodriguez, H. Suzuki, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3116–3148.
- [89] (a) R. R. Schrock, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 145–179; (b) J. H. Freudenberger, R. R. Schrock, M. R. Churchill, A. L. Rheingold, J. W. Ziller, *Organometallics* **1984**, *3*, 1563–1573.
- [90] C. C. Cummins, *Chem. Commun.* **1998**, 1777–1786.
- [91] (a) A. Fürstner, C. Mathes, C. W. Lehmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9453–9454; (b) A. Fürstner, C. Mathes, C. W. Lehmann, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 5299–5317.

- [92] Zur Herstellung siehe auch: W. Zhang, Y. Lu, J. Moore, *Org. Synth.* **2007**, *84*, 163–176.
- [93] (a) A. Fürstner, G. Seidel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1734–1736; (b) A. Fürstner, O. Guth, A. Rumbo, G. Seidel, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11108–11113.
- [94] (a) J. D. White, R. G. Carter, K. F. Sundermann, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 684–685. (b) S. Kim, J. H. Park, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 439–440.
- [95] M.-C. Viaud, P. Rollin, *Synthesis* **1990**, 130–132.
- [96] (a) T. A. Kale, M. D. Distefano, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 609–612. (b) S. L. Roach, S. E. Sen, *Synthesis* **1995**, 756–758.
- [97] (a) H. M. S. Kumar, B. V. S. Reddy, S. Anjaneyulu, J. S. Yadav, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7385–7388; (b) Z.-S. Li, R.-P. Qiao, Z. J. Yang, L. H. Zhang, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1056–1061.
- [98] (a) N. Iranpoor, H. Firouzabadi, B. Akhlaghinia, N. Nowrouzi, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3291–3284; (b) A. S. Thompson, G. R. Humphrey, A. M. DeMarco, D. J. Mathre, E. J. J. Grabowski, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5886–5888.
- [99] L. Vollbrecht, *Dissertation: Aufklärung der absoluten Konfiguration von Cruentaren und Derivatisierung von Cruentaren und Apicularen*, Sierke Verlag, Göttingen, **2005**.
- [100] S.-Y. Han, Y.-A. Kim, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2447–2467.
- [101] L. A. Carpino, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4397–4398.
- [102] F. Compostella, S. Ronchi, L. Panza, S. Mariotti, L. Mori, G. De Libero, F. Ronchetti, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5587–5595.
- [103] (a) J. Zhu, J. A. Porco Jr., *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5169–5171; (b) R. M. Garbaccio, S. J. Stachel, D. K. Baeschlin, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10903–10908.
- [104] C. Aïssa, R. Riveiros, J. Ragot, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15512–15520.
- [105] D. R. Williams, S. Patnaik, M. P. Clark, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8463–8469.
- [106] (a) K. Suenaga, H. Hoshino, T. Yoshii, K. Mori, H. Sone, Y. Bessho, A. Sakakura, I. Hayakawa, K. Yamada, H. Kigoshi, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7687–7698; (b) T. K. Chakraborty, V. R. Reddy, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2099–2102; (c) D. Romo, N. S. Choi, S. Li, I. Buchler, Z. Shi, J. O. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10582–10588.
- [107] (a) D. Strand, P.-O. Norrby, T. Rein, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1879–1891; (b) Y. Ogawa, M. Nunomoto, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1625–1627.
- [108] A. Fürstner, M. Bindl, L. Jean, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 9275–9278.

- [109] Für Übersichtsartikel zur Chrom-Reformatsky-Reaktion siehe: (a) R. Ocampo, W. R. Dolbier Jr., *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9325–9374; (b) L. A. Wessjohann, G. Scheid, *Synthesis* **1999**, *1*, 1–36; (c) A. Fürstner, *Synthesis* **1989**, 571–590.
- [110] L. Wessjohann, T. Gabriel, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3772–3774.
- [111] T. Gabriel, L. Wessjohann, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1363–1366.
- [112] T. Gabriel, L. Wessjohann, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4387–4388.
- [113] A. Fürstner, J. Ruiz-Caro, H. Prinz, H. Waldmann, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 459–467.
- [114] A. Fürstner, P. W. Davies, *Chem. Commun.* **2005**, 2307–2320.
- [115] Weitere ausgewählte Übersichtsartikel zur Alkinmetathese: (a) W. Zhang, J. S. Moore, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 93–120; (b) P. Van de Weghe, P. Bisseret, N. Blanchard, J. Eustache, *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 5078–5108; (c) A. Mortreux, O. Coutelier, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, *254*, 96–104.
- [116] F. Pennella, R. L. Banks, G. C. Bailey, *Chem. Commun.* **1968**, 1548–1549.
- [117] A. Mortreux, M. Blanchard, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1974**, 786–787.
- [118] (a) V. Sashuk, J. Ignatowska, K. Grela, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7748–7751; (b) K. Grela, J. Ignatowska, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3747–3749.
- [119] (a) G. Brizius, U. H. F. Bunz, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2829–2831; (b) U. H. F. Bunz, *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 998–1010; (c) N. G. Pschirer, U. H. F. Bunz, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2481–2484; (d) L. Kloppenburg, D. Song, U. H. F. Bunz, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7973–7974.
- [120] (a) N. Kaneta, K. Hikichi, S.-I. Asaka, M. Uemura, M. Mori, *Chem. Lett.* **1995**, 1055–1056; (b) N. Kaneta, T. Hirai, M. Mori, *Chem. Lett.* **1995**, 627–628.
- [121] T. J. Katz, J. McGinnis, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1592–1594.
- [122] (a) W. Zhang, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11863–11870; (b) W. Zhang, S. M. Brombosz, J. L. Mendoza, J. S. Moore, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10198–10201; (c) W. Zhang, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12796; (d) W. Zhang, S. Kraft, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 329–335.
- [123] S. V. F. Pedersen, R. R. Schrock, M. R. Churchill, H. J. Wasserman, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6808–6809.
- [124] (a) M. R. Churchill, J. W. Ziller, J. H. Freudenberger, R. R. Schrock, *Organometallics* **1984**, *3*, 1554–1562; (b) J. H. Freudenberger, R. R. Schrock, M. R. Churchill, A. L. Rheingold, J. W. Ziller, *Organometallics* **1984**, *3*, 1563–1573.
- [125] J. H. Wengrovius, J. Sancho, R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3932–3934.
- [126] M. Akiyama, M. H. Chisholm, F. A. Cotton, M. W. Extine, D. A. Haitko, D. Little, P. E. Fanwick, *Inorg. Chem.* **1979**, *18*, 2266–2270.

- [127] A. Fürstner, G. Seidel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1734–1736.
- [128] F. Lacombe, K. Radkowski, G. Seidel, A. Fürstner, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7315–7324.
- [129] A. Fürstner, A. Rumbo, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2608–2611.
- [130] (a) S. Beer, *Dissertation*, Technische Universität Braunschweig, **2008**. (b) S. Beer, K. Brandhorst, J. Grunenberg, C. G. Hrib, P. G. Jones, M. Tamm, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 981–984. (c) S. Beer, C. G. Hrib, P. G. Jones, K. Brandhorst, J. Grunenberg, M. Tamm, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8890–8894.
- [131] (a) C. C. Cummins, *Chem. Commun.* **1998**, 1777–1786. (b) C. E. Laplaza, A. L. Odom, W. M. Davis, C. C. Cummins, J. D. Protasiewicz, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4999–5000. (c) C. E. Laplaza, C. C. Cummins, *Science* **1995**, *268*, 861–863.
- [132] A. Fürstner, O. Larionov, S. Flügge, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5545–5548.
- [133] A. Fürstner, D. De Souza, L. Turet, M. D. B. Fenster, L. Parra-Rapado, C. Wirtz, R. Mynott, C. W. Lehmann, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 115–134.
- [134] A. Fürstner, M. Bonnekessel, J. T. Blank, K. Radkowski, G. Seidel, F. Lacombe, B. Gabor, R. Mynott, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8762–8783.
- [135] C. Mathes, *Dissertation*, Universität Dortmund, **2001**.
- [136] A. Fürstner, K. Radkowski, J. Grabowski, C. Wirtz, R. Mynott, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8758–8762.
- [137] (a) A. Fürstner, K. Grela, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1234–1236; (b) A. Fürstner, K. Grela, C. Mathes, C. W. Lehmann, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11799–11805.
- [138] H. Weissman, K. N. Plunkett, J. S. Moore, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 585–588.
- [139] A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012–3043.
- [140] B. M. Trost, Z. B. Ball, T. Jöge, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7922–7923.
- [141] A. Fürstner, K. Radkowski, *Chem. Commun.* **2002**, 2182–2183.
- [142] (a) K. Dehnicke, J. Strähle, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1992**, *31*, 955–977; K. Dehnicke, J. Strähle, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1981**, *20*, 413–426.
- [143] K. Dehnicke, J. Strähle, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1965**, *339*, 171–181.
- [144] K. Seyferth, R. Taube, *J. Organomet. Chem.* **1982**, *229*, C19–C23.
- [145] R. Taube, K. Seyferth, *J. Organomet. Chem.* **1983**, *249*, 365–369.
- [146] A. M. Geyer, R. L. Gdula, E. S. Wiedner, M. J. A. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3800–3801.
- [147] E. K. Heilmann, *Dissertation*, Technische Universität Dortmund, **2008**.
- [148] (a) M. R. Close, R. E. McCarley, *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 4198–4201; (b) J. Chatt, J. R. Dilworth, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1974**, 517–518.

- [149] H.-T. Chiu, Y.-P. Chen, S.-H. Chuang, J.-S. Jen, G.-H. Lee, S.-M. Peng, *Chem. Commun.* **1996**, 139–140.
- [150] H.-T. Chiu, S.-H. Chuang, G.-H. Lee, S.-M. Peng, *Adv. Mater.* **1998**, *10*, 1475–1479.
- [151] (a) A. Ploom, A. Tuulmets, *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 313–315; (b) A. Ploom, D. Panov, A. Tuulmets, *ARKIVOC* **2006**, 37–42.
- [152] (a) G.-S. Kim, C. W. DeKock, *Polyhedron*, **2000**, *19*, 1363–1371; (b) G.-S. Kim, C. W. DeKock, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1166–1168; (c) D. M. T. Chan, M. H. Chrisholm, K. Folting, J. C. Huffman, N. S. Marchant, *Inorg. Chem.* **1986**, *25*, 4170–4174; (d) M. H. Chrisholm, D. M. Hoffman, J. C. Huffman, *Inorg. Chem.* **1983**, *22*, 2903–2906.
- [153] (a) E. Rentschler, K. Dehnicke, *Z. Naturforsch. B*, **1993**, *48*, 1841–1844; (b) Z. Gebeyehu, F. Weller, B. Neumüller, K. Dehnicke, *Z. anorg. Allg. Chem.* **1991**, *593*, 99–110.
- [154] M. H. Chrisholm, W. W. Reichert, P. Thornton, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2744–2748.
- [155] Die Modellreaktion mit Katalysator **187** wurde von Dipl.-Chem. Robert Stade durchgeführt.
- [156] Z.-Y. Zhou, F. Wang, J.-G. Tang, L.-Z. Fang, Z.-J. Dong, J.-K. Liu, *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 223–226.
- [157] A. Fürstner, D. Kirk, M. D. B. Fenster, C. Aïssa, D. De Souza, O. Müller, *PNAS* **2005**, *102*, 8103–8108.
- [158] (a) K. Wernthaler, J. Graefe, N. A. K. Hansen, W. A. Herrmann (SKW Trostberg AG), DE 19647795 A1, **1996**; (b) J. Graefe, N. A. K. Hansen, W. A. Herrmann, K. Wernthaler (SKW Trostberg AG), DE 19620815 A1, **1996**; (c) J. Graefe, K. Wernthaler, H.-G. Erben (SKW Trostberg AG), DE 19518398 A1, **1995**.
- [159] C. R. Clough, J. B. Greco, J. S. Figueroa, P. L. Diaconescu, W. M. Davies, C. C. Cummins, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7742–7743.
- [160] J. J. Curley, E. L. Sceats, C. C. Cummins, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14036–14037.
- [161] S. Sarkar, K. A. Abboud, A. S. Veige, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16128–16129.
- [162] O. Piccolo, L. Filippini, L. Tinucci, E. Valoti, A. Citterio, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 885–891.
- [163] A. Fürstner, G. Seidel, N. Kindler, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8215–8230.
- [164] H. Wehlan, E. Jezek, N. Lebrasseur, G. Pave, E. Roulland, A. J. P. White, J. N. Burrows, A. G. M. Barrett, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8151–8158.
- [165] K. C. Nicolaou, D. Schlawe, D. W. Kim, D. A. Longbottom, R. G. de Noronha, D. E. Lizos, R. R. Manam, D. J. Faulkner, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 6197–6211.

-
- [166] C. H. Kim, J. S. Hyo, W. K. Shin, W. Yu, S. K. Woo, S. K. Jung, E. Lee, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 8019–8021.
- [167] R. Figueroa, R. P. Hsung, C. C. Guevarra, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4857–4859.
- [168] D. Drochner, W. Hüttel, S. E. Bode, M. Müller, U. Karl, M. Nieger, W. Steglich, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *11*, 1749–1758.
- [169] E. J. Corey, C. J. Helal, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7511–7514.
- [170] A. T. Khan, S. Ghosh, L. H. Choudhury, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *22*, 4891–4896.
- [171] L.-T. Yu, M.-T. Ho, C.-Y. Chang, T.-K. Yang, *Tetrahedron Asym.* **2007**, *18*, 949–962.
- [172] J. Kowalik, L. M. Tolbert, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3229–3231.

6. Anhang

6.1 Abkürzungsverzeichnis

[α]	spezifischer Drehwert
AAV	allgemeine Arbeitsvorschrift
Abb.	Abbildung
Abs.	absolut
Ac	Acetyl
Äq.	Äquivalent
Alpine-Boran	<i>B</i> -3-Pinanyl-9-borabicyklo[3.3.1]nonan
Alpine-Hydrid	Lithium- <i>B-iso</i> -pinocampheyl-9-borabicyklo[3.3.1]nonylhydrid
Atm	Atmosphäre
ATP	Adenosintriphosphat
ber.	berechnet
B-MeO-9-BBN	B-Methoxy-9-Borabicyklononan
Bn	Benzyl
br	breit
Bu	Butyl
bzw.	beziehungsweise
CBS	Corey-Bakshi-Shibata
CDI	<i>N,N'</i> -Carbonyldiimidazol
Cl	chemische Ionisation
d	Tag oder Duplett (NMR-Spektroskopie)
DAST	Diethylaminoschwefeltrifluorid
DBU	1,8-Diazabicyklo[5.4.0]undek-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	<i>N,N'</i> -Dizyklohexylcarbodiimid
DCM	Dichlormethan
de	Diastereomerenüberschuss
dest.	Destilliert
DHP	3,4-Dihydro-2 <i>H</i> -pyran
(DHQ) ₂ AQN	1,4-Bis(dihydroquininyl)anthraquinon
DIAD	Di- <i>iso</i> -propylazodicarboxylat

DIBAL-H	Di- <i>iso</i> -butylaluminiumhydrid
DIP-Cl	<i>B</i> -Chlorid- <i>iso</i> -pinocampheylboran
DMA	<i>N,N'</i> -Dimethylacetamid
DMAP	4- <i>N,N'</i> -Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
δ	chemische Verschiebung
EDC·HCl	1-[3-(Dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimid Hydrochlorid
ee	Enantiomerenüberschuss
EI	Elektronenstoß-Ionisation
ESI	Elektronenspray-Ionisation
Et	Ethyl
GC	Gaschromatographie
GC/MS	Gaschromatographie gekoppelt mit Massenspektrometrie
gef.	gefunden
ges.	gesättigt
Gew.%	Gewichtsprozent
h	Stunde
HBTU	<i>O</i> -(Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluorphosphat
HOAt	1-Hydroxy-7-azabenzotriazol
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
HPLC	Hochdruckflüssigkeitschromatographie
HRMS	Hochauflösende Massenspektrometrie
Hz	Herz
IC ₅₀	mittlere inhibitorische Konzentration
i. D.	im Durchmesser
IR	Infrarotspektroskopie
<i>J</i>	Kopplungskonstante
Kat.	Katalysator
LDA	Lithiumdi- <i>iso</i> -propylamid
LTMP	Lithium-2,2',6,6'-tetramethylpiperidin
m	Multipllett
M	molar (mol/L)
Me	Methyl
min	Minute
MOM	Methoxymethyl

MS	Massenspektrometrie
m/z	Verhältnis Masse zu Ladung
NMM	<i>N</i> -Methylmorpholin
NMR	Kernresonanzspektroskopie
MTPA-Cl	α -Methoxy- α -trifluormethylphenyllessigsäurechlorid
Ph	Phenyl
ppm	parts per million
PPTS	Pyridinium- <i>para</i> -toluolsulfonat
Pr	Propyl
q	quartett
quint.	Quintett
R	Rest
rel.	relativ
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
SEM	2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl
SG	Schutzgruppe
t	Triplett
TASF	Tris(dimethylamino)sulfoniumdifluortrimethylsilicat
TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluorid
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TBS	<i>tert</i> -Butylsilyl
Tf	Trifluormethansulfonyl
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyran-2-yl
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethylethylen-1,2-diamin
TMS	Trimethylsilyl
TMSCHN ₂	Trimethylsilyldiazomethan
t_R	Retentionszeit
Xanthphos	4,5-Bis(diphenylphosphano)-9,9-dimethylxanthen
z. T.	zum Teil

6.2 Mosher-Analyse zur Bestimmung der Absolutkonfiguration

Zur Bestimmung der absoluten Konfiguration der entsprechenden Alkohole wurde die Methode von Mosher verwendet.^[64] Aus der Reaktion von *S*-MTPA-Cl mit dem zu untersuchenden Alkohol wurde der *R*-MTPA-Ester erhalten und dem entsprechend lieferte die Umsetzung von *R*-MTPA-Cl den *S*-MTPA-Ester.

6.2.1. Alkohol 60

Aus den Verschiebungsdifferenzen $\Delta\delta = \delta_{S\text{-MTPA-Ester}} - \delta_{R\text{-MTPA-Ester}}$ konnte die absolute Konfiguration 9*R* für Alkohol **60** bestimmt werden.

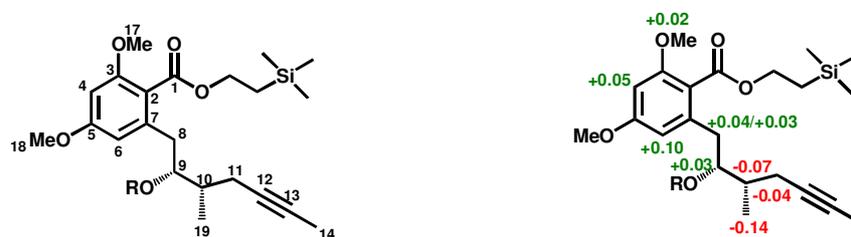


Tabelle 15. Vergleich der ¹H NMR Daten des *S*-MTPA-Esters und des *R*-MTPA-Esters¹⁸.

	¹ H NMR [ppm] <i>S</i> -MTPA-Ester	¹ H NMR [ppm] <i>R</i> -MTPA-Ester	$\Delta\delta$ (<i>S</i> _{Ester} – <i>R</i> _{Ester})
H4	6.37 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H)	6.32 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H)	+0.05
H6	6.63 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H)	6.53 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H)	+0.10
3-OCH ₃	3.35 (s, 3H)	3.33 (s, 3H)	+0.02
H8a/8b	3.31 (dd, <i>J</i> = 14.3, 4.9 Hz, 1H)	3.29 (dd, <i>J</i> = 14.4, 4.6 Hz, 1H)	+0.03
	3.13 (dd, <i>J</i> = 14.3, 8.7 Hz, 1H)	3.09 (dd, <i>J</i> = 14.3, 9.2 Hz, 1H)	+0.04
H9	5.92 (quint, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H)	5.89 (quint, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H)	+0.03
H10	2.49–2.40 (m, 1H)	2.56–2.47 (m, 1H)	–0.07
H11a/11b	2.35–2.17 (m, 2H)	2.38–2.22 (m, 2H)	–0.04
10-CH ₃	1.09 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H)	1.23 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H)	–0.14

¹⁸ Bei den nicht angegebenen Signalen für bestimmte Protonen der Verbindung ist die Differenz der chemischen Verschiebungen zwischen *S*- bzw. *R*-MTPA-Ester gleich Null.

6.2.2. Homopropagylalkohol **95**

Aus den Verschiebungsdifferenzen $\Delta\delta = \delta_{S\text{-MTPA-Ester}} - \delta_{R\text{-MTPA-Ester}}$ konnte die absolute Konfiguration **8S** für Alkohol **95** bestimmt werden. Zur Vereinfachung der ^1H NMR Spektren wurde nach der Reaktion von *S*-MTPA-Cl bzw. *R*-MTPA-Cl mit Alkohol **95** die THP-Gruppe abgespalten.

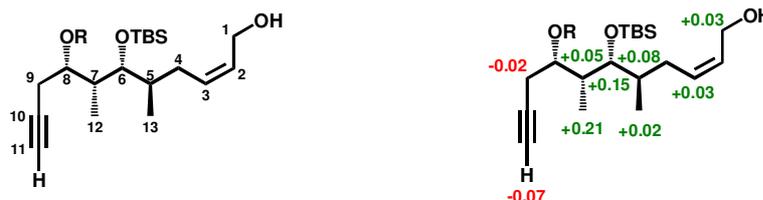
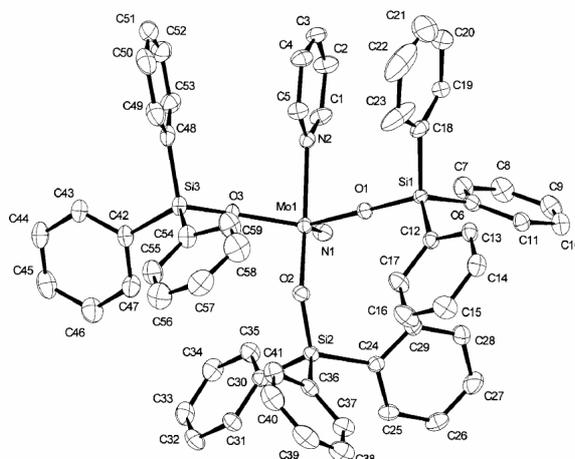


Tabelle 16. Vergleich der ^1H NMR Daten des *S*-MTPA-Esters und des *R*-MTPA-Esters¹⁹.

	^1H NMR [ppm] S-MPA-Ester	^1H NMR [ppm] R-MPA-Ester	$\Delta\delta$ ($S_{\text{Ester}} - R_{\text{Ester}}$)
H1	4.09 (br d, $J = 5.7$ Hz, 2H)	4.06 (br d, $J = 5.8$ Hz, 2H)	+0.03
H3	5.71–5.63 (m, 1H)	5.68–5.60 (m, 1H)	+0.03
H5	1.80–1.71 (m, 1H)	1.72–1.64 (m, 1H)	+0.08
H6	3.51 ((t, $J = 4.6$ Hz, 1H)	3.36 ((t, $J = 4.7$ Hz, 1H)	+0.15
H7	1.93–1.85 (m, 1H)	1.88–1.80 (m, 1H)	+0.05
H9	2.49 (dd, $J = 5.7, 2.7$ Hz, 2H)	2.51 (dd, $J = 5.5, 2.6$ Hz, 2H)	-0.02
H11	1.66 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H)	1.73 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H)	-0.07
7- CH_3	1.08 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)	0.87 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)	+0.21
5- CH_3	0.84 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)	0.82 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)	+0.02

¹⁹ Bei den nicht angegebenen Signalen für bestimmte Protonen der Verbindung ist die Differenz der chemischen Verschiebungen zwischen *S*- bzw. *R*-MTPA-Ester gleich Null.

6.3 Kristallstruktur von Molybdän-Nitrido-Komplex 187



Kristalldaten

Summenformel	$C_{66} H_{58} Mo N_2 O_3 Si_3$	
Farbe	hellgelb	
Molare Masse	$1107.35 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$	
Temperatur	100 K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	triklin	
Raumgruppe	$P \bar{1}$, (no. 2)	
Gitterkonstanten	$a = 13.0697(2) \text{ Å}$	$\alpha = 87.206(1)^\circ$
	$b = 13.5755(3) \text{ Å}$	$\beta = 77.527(1)^\circ$
	$c = 18.2169(3) \text{ Å}$	$\gamma = 64.003(1)^\circ$
Volumen	$2832.69(9) \text{ Å}^3$	
Z	2	
Dichte (berechnet)	$1.298 \text{ Mg} \cdot \text{m}^{-3}$	
Absorptionskoeffizient	0.343 mm^{-1}	
F(000)	1152 e	
Kristallgröße	0.22 x 0.12 x 0.10 mm ³	
θ -Grenzen für Datensammlung	2.91 bis 31.59°.	
Indexbereich	$-19 \leq h \leq 19, -19 \leq k \leq 19, -26 \leq l \leq 26$	
gemessene Reflexe	86247	
unabhängige Reflexe	18892 [$R_{\text{int}} = 0.0540$]	
Reflexe mit $I > 2\sigma(I)$	14883	
Vollständigkeit für $\theta = 31.59^\circ$	99.4 %	
Absorptionskorrektur	Gaussian	
max. min. Transmission	0.94 und 0.878	
Verfeinerungsmethode	Full-matrix least-squares on F^2	
Daten / Restraints / Parameter	18892 / 0 / 677	
Goodness-of-fit on F^2	1.048	
endgültiger R Wert [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0586$	$wR^2 = 0.1433$
R-Wert (alle Daten)	$R_1 = 0.0784$	$wR^2 = 0.1565$
größte Differenz von Min. und Max.	4.420 und $-1.628 \text{ e} \cdot \text{Å}^{-3}$	

Tabelle 17. Atomkoordinaten und isotrope äquivalente Verschiebungsparameter (\AA^2).

U_{eq} ist definiert als ein Drittel der Spur des orthogonalen U_{ij} Tensors.

	x	y	z	U_{eq}
C(1)	0.0104(3)	0.7932(2)	0.9843(2)	0.026(1)
C(2)	0.0087(3)	0.7105(2)	1.0309(2)	0.032(1)
C(3)	0.0517(2)	0.6048(2)	1.0004(2)	0.027(1)
C(4)	0.0951(2)	0.5853(2)	0.9237(2)	0.027(1)
C(5)	0.0947(2)	0.6727(2)	0.8807(2)	0.024(1)
C(6)	0.3748(2)	0.8217(2)	0.9333(1)	0.022(1)
C(7)	0.2837(2)	0.8672(3)	0.9968(2)	0.031(1)
C(8)	0.2975(3)	0.9134(3)	1.0582(2)	0.036(1)
C(9)	0.4031(3)	0.9156(3)	1.0575(2)	0.033(1)
C(10)	0.4940(2)	0.8736(2)	0.9942(2)	0.029(1)
C(11)	0.4798(2)	0.8274(2)	0.9328(1)	0.023(1)
C(12)	0.4609(2)	0.7487(2)	0.7638(1)	0.020(1)
C(13)	0.5806(2)	0.6787(2)	0.7513(2)	0.023(1)
C(14)	0.6556(2)	0.6770(2)	0.6840(2)	0.027(1)
C(15)	0.6126(3)	0.7459(3)	0.6284(2)	0.034(1)
C(16)	0.4942(3)	0.8161(3)	0.6392(2)	0.036(1)
C(17)	0.4188(2)	0.8165(2)	0.7063(2)	0.028(1)
C(18)	0.3813(2)	0.6107(2)	0.8797(2)	0.037(1)
C(19)	0.3696(4)	0.5827(4)	0.9559(3)	0.064(1)
C(20)	0.3868(5)	0.4800(4)	0.9792(4)	0.071(2)
C(21)	0.4234(4)	0.4024(4)	0.9262(3)	0.064(1)
C(22)	0.4344(3)	0.4180(4)	0.8488(4)	0.081(2)
C(23)	0.4103(3)	0.5310(3)	0.8249(3)	0.062(1)
C(24)	0.1793(2)	1.1500(2)	0.7890(1)	0.020(1)
C(25)	0.1777(2)	1.2547(2)	0.7812(1)	0.023(1)
C(26)	0.2320(3)	1.2896(2)	0.8249(2)	0.030(1)
C(27)	0.2861(3)	1.2229(3)	0.8784(2)	0.034(1)
C(28)	0.2877(3)	1.1199(2)	0.8878(2)	0.031(1)
C(29)	0.2355(2)	1.0843(2)	0.8429(2)	0.024(1)
C(30)	-0.0399(2)	1.2141(2)	0.7285(1)	0.019(1)
C(31)	-0.0687(2)	1.2774(2)	0.6668(2)	0.024(1)
C(32)	-0.1812(3)	1.3604(2)	0.6698(2)	0.031(1)
C(33)	-0.2669(2)	1.3799(2)	0.7347(2)	0.031(1)
C(34)	-0.2403(2)	1.3177(2)	0.7969(2)	0.031(1)
C(35)	-0.1276(2)	1.2358(2)	0.7939(2)	0.026(1)
C(36)	0.2034(2)	1.0747(2)	0.6291(1)	0.022(1)
C(37)	0.2839(2)	1.1173(2)	0.6043(2)	0.028(1)
C(38)	0.3523(3)	1.0944(3)	0.5316(2)	0.036(1)
C(39)	0.3420(3)	1.0274(3)	0.4820(2)	0.038(1)
C(40)	0.2649(3)	0.9822(3)	0.5053(2)	0.038(1)
C(41)	0.1958(3)	1.0052(3)	0.5781(2)	0.030(1)
C(42)	-0.2496(2)	0.9676(2)	0.7319(1)	0.023(1)
C(43)	-0.3490(2)	0.9499(2)	0.7386(2)	0.027(1)
C(44)	-0.4542(2)	1.0350(3)	0.7288(2)	0.032(1)
C(45)	-0.4615(3)	1.1377(3)	0.7123(2)	0.037(1)
C(46)	-0.3642(3)	1.1570(3)	0.7054(2)	0.038(1)
C(47)	-0.2593(2)	1.0729(2)	0.7156(2)	0.030(1)

C(48)	-0.1233(2)	0.7335(2)	0.7840(2)	0.025(1)
C(49)	-0.0772(3)	0.6350(2)	0.7415(2)	0.035(1)
C(50)	-0.0931(3)	0.5446(3)	0.7715(2)	0.044(1)
C(51)	-0.1546(3)	0.5511(3)	0.8444(2)	0.042(1)
C(52)	-0.2003(3)	0.6476(3)	0.8884(2)	0.038(1)
C(53)	-0.1848(2)	0.7379(2)	0.8587(2)	0.031(1)
C(54)	0.0044(2)	0.8200(2)	0.6544(2)	0.027(1)
C(55)	-0.0248(3)	0.8613(3)	0.5863(2)	0.033(1)
C(56)	0.0595(3)	0.8335(3)	0.5190(2)	0.040(1)
C(57)	0.1745(3)	0.7621(3)	0.5181(2)	0.041(1)
C(58)	0.2068(3)	0.7219(3)	0.5858(2)	0.047(1)
C(59)	0.1222(3)	0.7513(3)	0.6526(2)	0.038(1)
C(60)	0.1790(10)	0.4275(9)	0.5651(6)	0.067(2)
C(61)	0.0770(7)	0.4752(7)	0.5297(4)	0.041(1)
C(62)	0.0351(9)	0.4074(8)	0.4965(5)	0.051(2)
C(63)	0.0626(10)	0.5483(9)	0.5336(6)	0.064(2)
C(64)	0.1320(10)	0.4259(9)	0.5366(6)	0.062(2)
C(65)	0.0899(7)	0.3653(6)	0.5041(4)	0.040(1)
C(66)	0.0084(6)	0.5881(5)	0.5265(3)	0.028(1)
C(67)	0.4737(10)	0.5429(10)	0.4250(7)	0.072(3)
C(68)	0.4696(9)	0.4340(9)	0.4782(6)	0.053(2)
C(69)	0.4627(10)	0.4574(9)	0.4549(7)	0.059(3)
C(70)	0.5147(9)	0.5649(9)	0.3886(6)	0.063(2)
C(71)	0.4833(10)	0.4066(9)	0.5253(7)	0.066(2)
C(72)	0.5001(14)	0.5292(13)	0.4674(9)	0.046(3)
C(73)	0.463(2)	0.392(2)	0.5672(16)	0.079(6)
C(74)	0.4804(13)	0.4795(12)	0.4001(8)	0.041(3)
C(75)	0.4767(19)	0.3135(19)	0.5478(12)	0.069(5)
Mo(1)	0.0667(1)	0.9101(1)	0.8362(1)	0.017(1)
N(1)	0.0102(2)	1.0005(2)	0.9086(1)	0.024(1)
N(2)	0.0530(2)	0.7753(2)	0.9101(1)	0.019(1)
O(1)	0.2263(2)	0.8209(2)	0.8379(1)	0.024(1)
O(2)	0.1035(2)	0.9903(1)	0.7540(1)	0.020(1)
O(3)	-0.0635(2)	0.9062(2)	0.8068(1)	0.022(1)
Si(1)	0.3570(1)	0.7532(1)	0.8536(1)	0.018(1)
Si(2)	0.1105(1)	1.1036(1)	0.7265(1)	0.017(1)
Si(3)	-0.1067(1)	0.8576(1)	0.7454(1)	0.021(1)

Ich versichere, dass die vorliegende Arbeit eigenhändig durchgeführt und verfasst wurde. Alle Stellen, die aus publizierten oder unveröffentlichten Quellen wörtlich oder sinngemäß übernommen wurden, sind als solche kenntlich gemacht. Die Arbeit wurde an keiner anderen Stelle eingereicht.

Mülheim an der Ruhr, den

Lebenslauf

Persönliche Daten

Martin Bintl

Geboren am: 09. Dezember 1979 in Augsburg
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: Ledig

Promotion

01.2006 – 12.2008: **Doktorarbeit am Max-Planck-Institut für Kohlenforschung in Mülheim a. d. Ruhr**
bei Prof. Dr. A. Fürstner
Thema: Totalsynthese von Cruentaren A und Analoga – Entwicklung
neuer Katalysatoren für die Alkinmetathese

Studium

29.05.2006: **Ingenieursdiplom** der Ingenieursschule École Supérieure de Chimie Physique
Électronique de Lyon in **Lyon (Frankreich)**

15.02.2006: **Master of Science** in Chemie der Universität Lyon 1 in **Lyon (Frankreich)**

21.07.2005: **Diplom in Chemie** der Julius-Maximilians-Universität in **Würzburg**

01.2005 – 06.2005: **Diplomarbeit** am Institut de Recherches sur la Catalyse in **Lyon (Frankreich)**
bei Dr. M. Vrinat und Dr. D. Laurenti
Thema: Entwicklung neuer Katalysatoren für die Entschwefelung von
Rohöl

09.2003 – 12.2004: **Chemiestudium** an der Ingenieursschule École Supérieure de Chimie
Physique Électronique in **Lyon (Frankreich)**

10.2000 – 08.2003: **Chemiestudium** an der Julius-Maximilians-Universität in **Würzburg**

Wehrdienst

07.1999 – 04.2000: Grundwehrdienst bei der 3./ Flugabwehrraketengruppe 22 der Luftwaffe in
Klosterlechfeld

Schulbildung

09.1990 – 06.1999: Leonhard-Wagner-Gymnasium in Schwabmünchen