



**Synthese von makrozyklischen, propargylischen
Alkoholen durch ringschließende Alkinmetathese und
deren postmetathetische Transformation**

–

**Totalsynthese von (–)-Lythranidin und Studien zur
Totalsynthese von (+)-Lythrancepin I**

Dissertation

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

vorgelegt von
Konrad Gebauer
geboren am 06.01.1987
in Dresden

Mülheim an der Ruhr, 2016

Hiermit versichere ich, dass ich die eingereichte Dissertation selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt, sowie Zitate kenntlich gemacht habe.

(Ort, Datum)

(Unterschrift)

Die vorliegende Arbeit entstand unter der Anleitung von Prof. Dr. Alois Fürstner in der Zeit von April 2012 bis Januar 2016 am Max-Planck-Institut für Kohlenforschung in Mülheim an der Ruhr. Teile dieser Arbeit wurden bereits im folgenden Beitrag veröffentlicht:

„Total Synthesis of the Biphenyl Alkaloid (-)-Lythranidine “

K. Gebauer, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 6393-6396.

Die praktischen Arbeiten erfolgten teilweise in Zusammenarbeit mit M. Sc. Marian Hebenbrock (Kapitel 4). Die von ihm erzielten Ergebnisse sind an der entsprechenden Stelle gekennzeichnet.

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

Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt meinem Doktorvater, Prof. Dr. Alois Fürstner, für die Aufnahme in seine Arbeitsgruppe und für den Vertrauensvorschuss, der mir durch die Vergabe des spannenden und herausfordernden Themas gewährt wurde. Darüber hinaus danke ich für die stetig geführten, hilfreichen Diskussionen, für die große wissenschaftliche Freiheit, die mir bei der Bearbeitung der Thematik gewährt wurde und für die exzellenten Arbeitsbedingungen. Weiterhin möchte ich Prof. Dr. Norbert Krause von der Technischen Universität Dortmund für die Übernahme des Koreferats danken.

Für ein ideales Arbeitsumfeld im Labor hat sich das technische Personal der Arbeitsgruppe Fürstner täglich eingesetzt. Deswegen danke ich Helga Krause, Karin Radkowski, Saskia Schulthoff, Günter Seidel, Daniel Laurich, Jennifer Lenartowicz, Christian Wille und Sebastian Auris für ihre Geduld, Hilfsbereitschaft und Unterstützung im Laboralltag. Roswitha Leichtweiß möchte ich für die Hilfe bei der Verwendung der HPLC-Geräte danken. Mein Dank gilt weiterhin Monika Lickfeld, die bei allen administrativen und organisatorischen Angelegenheiten eine große Unterstützung war.

Das erfolgreiche Arbeiten an dieser Dissertation wurde weiterhin durch die exzellente Arbeit der analytischen Abteilungen des MPI für Kohlenforschung ermöglicht. Besonders möchte ich Conny Wirtz aus der NMR-Abteilung für das Aufnehmen und die detaillierte Auswertung von zahlreichen komplexen NMR-Spektren sowie für unsere sehr ausführlichen Diskussionen danken. Auch sei Alfred Deege für die Übernahme von präparativen HPLC-Trennungen, Frau Rosentreter für die Messung von Enantiomerenverhältnissen und Frau Blumenthal, Herrn Klein und Herrn Jopek für die Messung der Massenspektren gedankt. Des Weiteren möchte ich den Beitrag aller ehemaligen und aktuellen Mitglieder der Arbeitsgruppe Fürstner sowie der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Manuel Alcarazo zu einer inspirierenden und kollegialen Arbeitsatmosphäre positiv hervorheben. Für das zügige und kritische Korrekturlesen des Manuskripts dieser Arbeit möchte ich Ireen Schrader, Marina Ilg, Heiko Sommer und Sebastian Schaubach danken.

Mein Dank gilt weiterhin Dr. Alexander Arlt, Dr. Lennart Brewitz, Dr. Alicia Casitas, Dr. Laura Hoffmeister, Marina Ilg, Dr. Yonghoon Kwon, Dr. Aaron Lackner, Dr. Rudy Lhermet, Dr. Pep Llaveria, Dr. Peter Persich, Dr. Jens Willwacher, der Raumschiffbesatzung bestehend aus Andreas Ahlers, Minh Dao, Sebastian (Schaumi) Schaubach und Heiko Sommer sowie allen Fußballern der Arbeitsgruppe. Besonders durch die gemeinsamen Unternehmungen außerhalb des Labors wurde das Abenteuer Mülheim auch zu einer menschlich wertvollen Erfahrung.

Weiterhin danke ich meinen Freunden Dr. David Böhme, Dr. Christoph Bornschein, Andreas Mattern, Dr. Mareen Pagel und Dr. Tobias Stemmler dafür, dass wir uns seit dem Studium nie aus den Augen verloren haben und dass sie mir stets mit Rat und Tat zur Seite standen.

Meinen größten Dank richte ich an meine Familie, die mir stets Rückendeckung gab und mich in meinen Vorhaben immer unterstützt hat. Ireen, vielen Dank dass du dein Leben mit mir teilst und für deine Geduld mir.

Ich möchte mit der Anmerkung schließen, dass ich mir des Privilegs bewusst bin auf meinem bisherigen Lebensweg stets tun und lassen zu können, was ich wollte. Das Leben vieler ist leider immer noch durch gesundheitliche, politische, gesellschaftliche oder finanzielle Zwänge vorherbestimmt. Diesen Menschen möchte ich diese Arbeit widmen.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Aufgabenstellung	3
3	Hintergrundbetrachtungen zu den Schlüsselschritten	4
3.1	Ringschließende Alkinmetathese (RCAM)	4
3.2	Ruthenium-katalysierte Redoxisomerisierung von propargylischen Alkoholen	6
3.3	<i>Aza</i> -Michael-Additionen zum Aufbau von Piperidinen und Chinolizidinen	7
4	Totalsynthese von (–)-Lythranidin (3)	11
4.1	Einleitung	11
4.1.1	Isolierung	11
4.1.2	Strukturaufklärung	12
4.1.3	Veröffentlichte Studien zur Totalsynthese von (±)-Lythranidin (3)	15
4.2	Retrosynthetische Analyse	18
4.3	Modellstudien zur Alkinmetathese mit stickstoffhaltigen Verbindungen	19
4.4	Synthese des Propargylalkoholfragments 51	20
4.5	Modellstudien zur Redoxisomerisierung des Propargylalkoholfragments 51	21
4.6	Synthese der β -Aminoalkoholfragmente 66a und 66b	22
4.7	Fragmentkupplung, RCAM und Redoxisomerisierung	24
4.8	Transannulare <i>aza</i> -Michael-Addition	27
4.9	Abschluss der Totalsynthese von (–)-Lythranidin (3)	29
4.10	Strukturaufklärung für das synthetische (–)-Lythranidin (3)	32
4.11	Erweiterte Studien zum Einfluss protischer funktioneller Gruppen in den Schlüsselschritten	32
5	Studien zur Totalsynthese von (+)-Lythrancepin I (4)	37
5.1	Einleitung	37
5.1.1	Isolierung	37
5.1.2	Strukturaufklärung	38
5.1.3	Harts Totalsynthese von (±)-Lythrancepin II und III (94 und 95)	41
5.2	Retrosynthetische Analyse	43
5.3	Synthese des Biarylfragments 126	45
5.4	Unselektive Synthese des β -Aminoalkoholfragments 141	46

5.5	Fragmentkupplung und RCAM	49
5.6	Erste Versuche zur doppelten Redoxisomerisierung	53
5.7	Modellstudien zur Redoxisomerisierung von β -Aminopropargylalkoholen	54
5.8	Optimierte Synthese des β -Aminoalkoholfragments syn-141	56
5.9	Überarbeitete Synthese des ungeschützten Biarylfragments 158	57
5.10	Scale-up der Fragmentkupplung und der RCAM	58
5.11	Redoxisomerisierung	59
5.11.1	Schrittweise Redoxisomerisierung	59
5.11.2	Synthese des Phosphans 162	62
5.11.3	Doppelte Redoxisomerisierung	63
5.12	Transannulare <i>aza</i> -Michael-Addition zum <i>trans</i> -Piperidinmotiv	65
5.13	Studien zur transannularen <i>aza</i> -Michael-Addition zum <i>cis</i> -Chinolizidinmotiv	68
5.13.1	Reaktivität des <i>cis</i> -Piperidins <i>9-epi-166</i>	68
5.13.2	Reaktivität des <i>trans</i> -Piperidins 166	69
5.13.3	Synthese und Reaktivität des <i>cis</i> -Piperidins <i>9,11-epi-173</i>	70
5.14	Studien zur radikalischen Zyklisierung zum <i>cis</i> -Chinolizidinmotiv	72
5.14.1	Literaturbeispiel	72
5.14.2	Reaktivität des <i>cis</i> -Piperidins <i>9-epi-166</i>	73
5.14.3	Reaktivität des <i>trans</i> -Piperidins 166	74
5.15	Gold-katalysierte Zyklisierungen	74
6	Zusammenfassung	79
7	Experimentalteil	87
7.1	Allgemeine Hinweise	87
7.2	Analytische Messmethoden	88
7.3	Arbeitsgruppenintern hergestellte Reagenzien	90
7.4	Nummerierung der Verbindungen	90
7.5	Totalsynthese von (-)-Lythranidin (3)	91
7.5.1	Modellstudien zur Totalsynthese von (-)-Lythranidin (3)	91
7.5.2	Synthese des Fragments 51 und Modellstudien zur Redoxisomerisierung	96
7.5.3	Synthese der β -Aminoalkoholfragmente 66a und 66b	99
7.5.4	Fragmentkupplung und Abschluss der Totalsynthese	103
7.5.5	Erweiterte Studien zum Einfluss protischer funktioneller Gruppen	116

7.6	Studien zur Totalsynthese von (+)-Lythrancepin I (4)	122
7.6.1	Synthese des Biarylfragments 126	122
7.6.2	Synthese der β -Aminoalkoholfragmente <i>syn</i> - 141 und <i>anti</i> - 141	126
7.6.3	Synthese des ungeschützten Biarylfragments 158	133
7.6.4	Fragmentkupplung und RCAM	135
7.6.5	Redoxisomerisierung	142
7.6.6	Transannulare <i>aza</i> -Michael-Addition zum <i>trans</i> -Piperidinmotiv	148
7.6.7	Studien zur transannularen <i>aza</i> -Michael-Addition zum <i>cis</i> -Chinolizidinmotiv .	151
7.6.8	Studien zur radikalischen Zyklisierung zum <i>cis</i> -Chinolizidinmotiv	154
7.6.9	Gold-katalysierte Zyklisierungen	156
7.6.10	Modellstudien zur Redoxisomerisierung von β -Aminopropargylalkoholen . . .	161
7.6.11	Synthese der Phosphanliganden für die Redoxisomerisierung	167
8	Anhang	170
8.1	Abkürzungsverzeichnis	170
8.2	NMR-Spektren von (-)-Lythranidin (3) und (-)-11- <i>epi</i> -Lythranidin (11- <i>epi</i> - 3)	173
9	Literaturverzeichnis und Kommentare	177

1 Einleitung

Das Forschungsgebiet der Naturstoffsynthese hat seinen historischen Ursprung in der Herstellung von Harnstoff durch Wöhler im Jahr 1828, der aus dem anorganischen Salz NH_4NCO eine organische Verbindung erzeugte und damit demonstrierte, dass aus lebenden Organismen stammende Naturstoffe auch im Labor hergestellt werden können.^[1] Im Jahr 1845 wurde der erste gezielte Zugang zu einem Naturstoff, der Essigsäure, durch Kolbe berichtet. Er bezeichnete den damit verbundenen Prozess als „Synthese“ und legte somit auch den terminologischen Grundstein.^[2] Seit dieser Zeit hat sich die Naturstoffsynthese zu einem großen und bedeutenden Teilgebiet der Chemie entwickelt und durch ihren steten Wandel nie an Aktualität verloren.^[3]

Ursprünglich lag das Hauptaugenmerk dieser Disziplin auf der Strukturaufklärung von Naturstoffen. Durch chemische Abbaustudien wurden Fragmente des Naturstoffs erhalten, deren Struktur oft durch den Vergleich mit einer synthetischen Probe der gleichen Verbindung aufgeklärt werden konnte. Aufgrund fehlender analytischer Methoden basierten diese Synthesen auf verlässlichen Transformationen, die jeweils nur geringe Änderungen in der Molekülstruktur verursachten.^[3d]

Durch die Entwicklung fortgeschrittener Analysetechniken, insbesondere in den Bereichen der NMR-Spektroskopie sowie der Kristallographie, und der damit einhergehenden verbesserten Strukturaufklärung wurden chemische Methoden nahezu obsolet. Diese neuen Rahmenbedingungen ermöglichten es, komplexere chemische Transformationen im nun stetig wachsenden Feld der Naturstoffsynthese zu implementieren. Der Fokus der Forschung verschob sich von der Frage, ob die gewählten Naturstoffe überhaupt synthetisiert werden können, immer mehr zur Frage, auf welche Weise sie hergestellt werden können. Neben den Arbeiten von Woodward^[3b] wurde die Disziplin durch die von Corey eingeführte retrosynthetische Analyse geprägt, die der Naturstoffsynthese einen wesentlich systematischeren Charakter gab.^[4]

Die Synthese neu entdeckter Naturstoffe mit ungewöhnlichen Strukturmotiven erfordert die Entwicklung geeigneter Methodik. Zugleich verursacht die steigende Komplexität der verwendeten chemischen Transformationen eine Zunahme an zufälligen Entdeckungen von neuen Reaktivitäten; auf diese Weise stimulieren sich Naturstoffsynthese und Methodenentwicklung gegenseitig. Im Jahr 1989 wurde mit Kishis Synthese von Palytoxin ein Gipfel in Bezug auf die Komplexität der Zielstruktur erklommen.^[5]

In den folgenden Jahrzehnten gerieten die biologischen Eigenschaften der Naturstoffe immer mehr in den Fokus. Durch eine gut geplante chemische Synthese kann ein selten vorkommendes Material in ausreichenden Mengen für z.B. weitere medizinische Tests zur Verfügung gestellt werden und gleichzeitig der Zugang zu nicht-natürlichen, z.T. vereinfachten Derivaten ermöglicht werden, die

eine ähnliche oder sogar bessere biologische Aktivität besitzen können. Um die Breitstellung von großen Mengen des Naturstoffs bzw. eines Derivates auch kommerziell gewinnbringend zu ermöglichen, gewannen zudem die Prinzipien der Stufen-,^[6] Redox-^[7] und Atomökonomie^[8] sowie der grünen Chemie^[9] an Bedeutung.

Ein beeindruckendes Beispiel für die kommerzielle Synthese eines pharmakologischen Wirkstoffes, der von einem Naturstoff abgeleitet wurde, ist die von Kishi und der Eisai Inc. entwickelte Synthese von Eribulin (**2**) (Handelsname: Halaven[®]), einem Zytostatikum, welches zur Behandlung von Brustkrebs angewendet wird (Abbildung 1.1).^[10] Ausgehend vom Naturstoff Halichondrin B (**1**)^[11] wurde das deutlich vereinfachte aktive Pharmakophor **2** abgeleitet.^[12] Dessen Synthese wurde unter anderem durch die Anwendung der bereits im Zugang zu Palytoxin verwendeten Nozaki-Hiyama-Kishi-Kupplung ermöglicht. So wird der Wirkstoff in einer 62-stufigen Sequenz^[13] in 200-300 g Chargen hergestellt.^[3e]

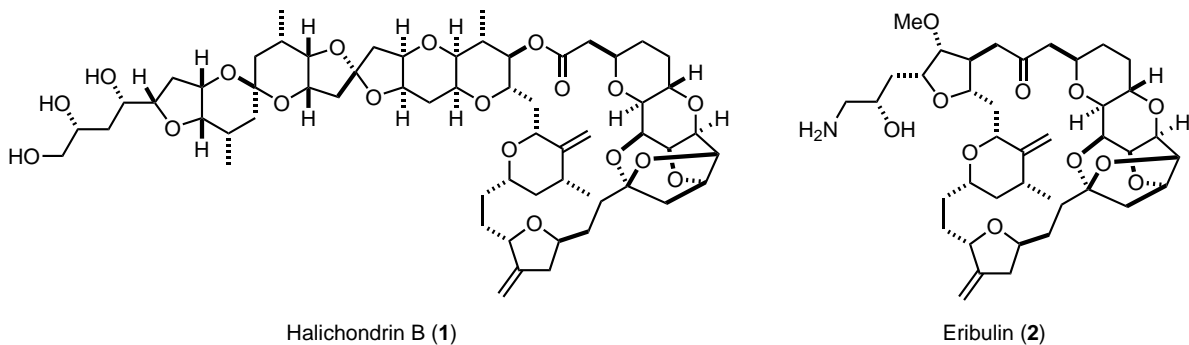


Abbildung 1.1: Halichondrin B **1** und sein hochaktives Derivat Eribulin (**2**).

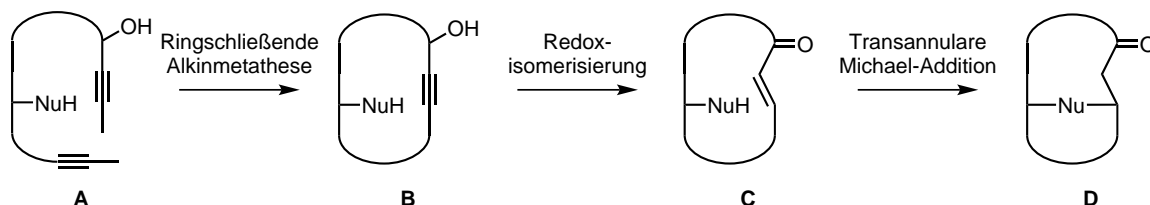
Bis heute bleibt die chemische Synthese immer noch der endgültige Strukturbeweis eines Naturstoffs. Immer wieder wird festgestellt, dass Verbindungen falsche Strukturen zugeordnet wurden, und oft erst auf synthetischem Weg kann deren wahre Identität enthüllt werden.^[14]

Schlussendlich ist die Naturstoffsynthese weiterhin Motor der Entwicklung neuer synthetischer Methoden und ebenso Bezugspunkt, um diese in einem komplexen chemischen Umfeld zu testen. Die in dieser Dissertation beschriebenen Studien lassen sich in diesen Bereich einordnen und sollen dazu beitragen, den synthetischen Nutzen der gewählten Schlüsseltransformationen zu demonstrieren.^[3c]

2 Aufgabenstellung

Durch die Entwicklung einer neuen Generation von Alkinmetathesekatalysatoren in der Arbeitsgruppe Fürstner wurde die Substratbreite für ringschließende Alkinmetathesen (RCAM) erheblich erweitert. Die Effektivität der neuen Molybdänkomplexe wurde bereits in den Synthesen mehrerer komplexer Naturstoffe demonstriert (siehe Kapitel 3.1).

In der vorliegenden Arbeit sollte ein neues Konzept zur postmetathetischen Transformation der durch die RCAM erhaltenen, makrozyklischen Alkine verwirklicht werden. Die in Schema 2.1 gezeigte Strategie basierte auf der Annahme, dass makrozyklische, propargylische Alkohole **B** selektiv aus den Diinvorläufern **A** hergestellt werden können. Die postmetathetische Funktionalisierung sollte durch eine (*E*)-selektive Redoxisomerisierung erfolgen, sodass Enone der Struktur **C** zugänglich wären. Diese könnten durch transannulare Michael-Addition eines im Molekül enthaltenen Nucleophils zu einem Bicyklus der Form **D** transformiert werden.



Schema 2.1: Schematische Darstellung der geplanten Schlüsseltransformationen.

Die formulierte Triade sollte zunächst in der Totalsynthese von (-)-Lythranidin (**3**) angewendet werden, indem das blau markierte β -Aminoalkoholmotiv von einem makrozyklischen, propargylischen Alkohol abgeleitet wird (Abbildung 2.1). Eine Erweiterung dieser Strategie sollte im Anschluss durch die Totalsynthese des verwandten Naturstoffs (+)-Lythrancepin I (**4**) erfolgen, in der beide blau markierten β -Aminoalkoholmotive durch Redoxisomerisierung und transannulare *aza*-Michael-Addition erzeugt werden könnten.

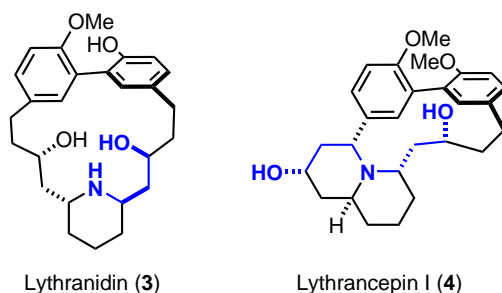


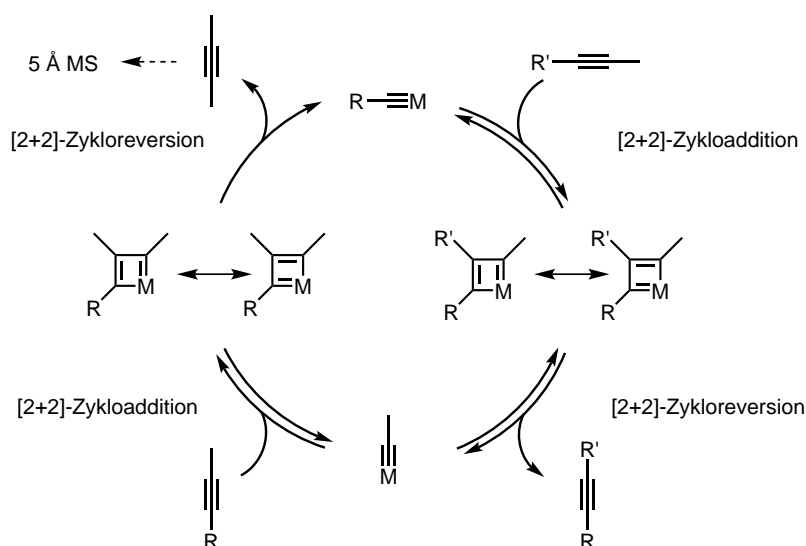
Abbildung 2.1: Zielstrukturen für die Anwendung der Triade aus RCAM, Redoxisomerisierung und transannularer *aza*-Michael-Addition.

3 Hintergrundbetrachtungen zu den Schlüsselschritten

3.1 Ringschließende Alkinmetathese (RCAM)

Nach der Entdeckung der Alkinmetathese mit heterogenen Katalysatorsystemen im Jahr 1968 folgte die erste homogen-katalysierte Variante der Reaktion sechs Jahre später.^{[15], [16]} Mortreux und Blanchard demonstrierten, dass die katalytisch aktive Spezies, die aus einer Mischung von $[\text{Mo}(\text{CO})_6]$ und Resorcinol (**C1**) bei 160 °C erzeugt wird, in der Lage ist, ein unsymmetrisch substituiertes Alkin teilweise in zwei symmetrische Alkine zu überführen.^[17]

In Anlehnung an den Katalysezyklus der verwandten Olefinmetathese schlugen Katz und McGinnis den in Schema 3.1 beispielhaft für die Alkinmetathese zweier methylverkappter Alkine dargestellten Mechanismus vor.^[18] Die Reaktion verläuft über zwei Metallazyklobutadiene als Intermediate, die jeweils durch [2+2] Zyклоaddition erzeugt und aus denen durch [2+2]-Zykloreversion die Produkte freigesetzt werden. Bei der Reaktion handelt es sich um einen Gleichgewichtsprozess; nur durch das Entfernen eines der beiden Produkte aus dem Reaktionsgemisch kann voller Umsatz erreicht werden. Im Falle der Metathese zweier methylverkappter Alkine wurde das flüchtige Nebenprodukt 2-Butin ursprünglich durch erhöhte Reaktionstemperaturen sowie durch Reaktionsführung unter vermindertem Druck aus dem Reaktionsmedium entfernt. Diese Methoden konnten später durch die Verwendung von 5 Å Molekularsieb zum selektiven Abfangen des Nebenproduktes ersetzt werden.^[19]



Schema 3.1: Katalysezyklus der Alkinmetathese nach Katz und McGinnis, Liganden des Metalls wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit vernachlässigt.

Der erste strukturell definierte Katalysator für die Alkinmetathese, das Wolframalkylidin **C2**, wurde von Schrock und Mitarbeitern entwickelt (Abbildung 3.1).^[20] Im Vergleich zum Mortreux-System **C1** zeigte dieser Komplex eine erhöhte Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen und ermöglichte

erste ringschließende Alkinmetathesen von strukturell komplexeren Diinen.^[21] Die nächste Erweiterung des Substratspektrums wurde mit Molybdänkomplex **C3**^[22] erreicht, der zuvor mit Dichlormethan^[23] oder 1,1-Dichlorpropan^[24] aktiviert werden muss. Die Nutzung dieses Systems wird jedoch aufgrund seiner hohen Empfindlichkeit gegenüber Hydrolyse und molekularem Sauerstoff sowie Stickstoff erschwert. Dieses Problem wurde durch in der Arbeitsgruppe Fürstner entwickelte, Silanolliganden-tragende Molybdänkomplexe (z.B. **C4** und **C5**) gelöst, welche exzellente Reaktivitäten aufweisen und durch die Komplexierung mit Phenanthrolin in luft- und feuchtigkeitsstabile Präkatalysatoren überführt werden können.^[19]

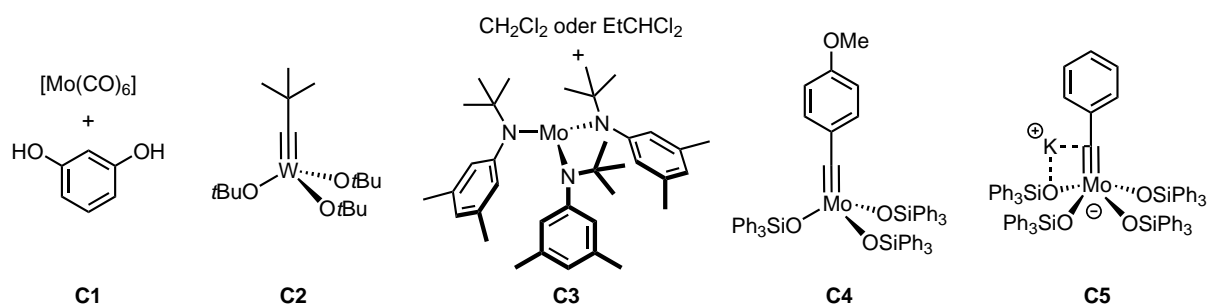
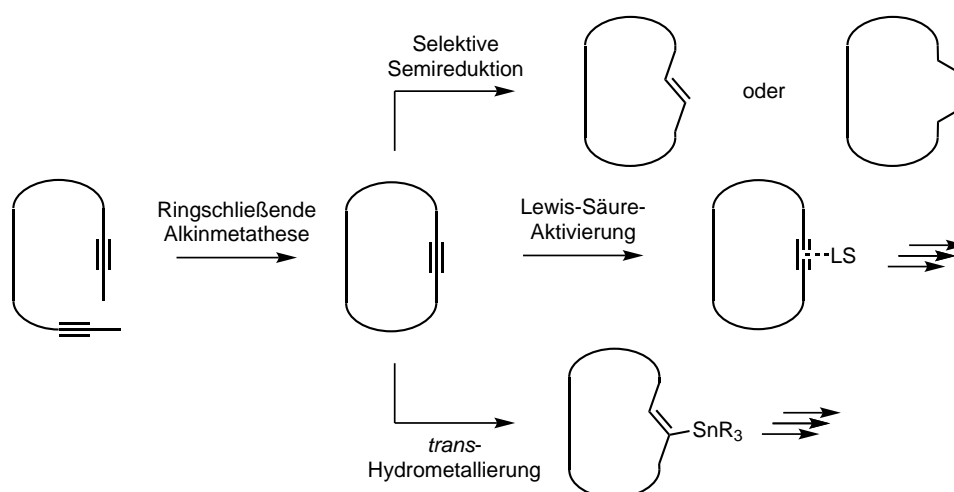


Abbildung 3.1: Auswahl an aus der Literatur bekannten Katalysatoren für die Alkinmetathese.

Mit der Entwicklung der beschriebenen neuesten Generation an Molybdänkatalysatoren setzte sich der Aufstieg der ringschließenden Alkinmetathese zu einem nützlichen Werkzeug in der Naturstoffsynthese fort. Wie in Schema 3.2 modellhaft dargestellt und in mehreren erfolgreichen Totalsynthesen demonstriert, konnte das durch die RCAM erhaltene makrozyklische Alkin postmetathetisch diversifiziert werden.



Schema 3.2: Übersicht über die in Totalsynthesen bereits genutzten, postmetathetischen Transformationen von makrozyklischen Alkinen.

Durch Semireduktion ist der selektive Zugang zu (*E*)-^[25] und (*Z*)-Olefinen^[26] möglich, was durch ringschließende Olefinmetathese oft mit nur unzureichender Selektivität gelingt. In einer Reihe von Totalsynthesen wurde außerdem gezeigt, dass das Zyκλοalkin durch π -Säure-Aktivierung in

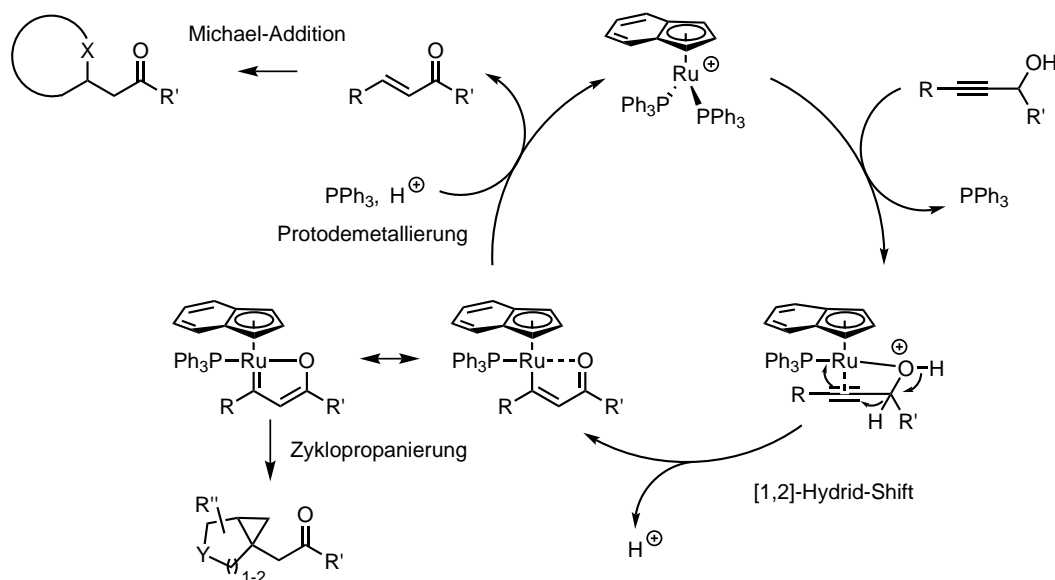
unterschiedlichste Struktur motive überführt werden kann.^[27] Die neueste Erweiterung in Bezug auf die postmetathetische Funktionalisierung stellen die in der Arbeitsgruppe entwickelten *trans*-Hydrometallierungen^[28] dar. Auch deren Anwendung in der Naturstoffsynthese wurde bereits dokumentiert.^[29]

Die selektive RCAM von Diinen, in denen eines der reaktiven Alkine ein propargylierter Alkohol ist, wurde vor dieser Arbeit lediglich an einfachen Beispielen demonstriert^[30] und sollte, wie in der Aufgabenstellung genannt, durch die Totalsynthesen von (-)-Lythranidin (**3**) bzw. (+)-Lythrancepin I (**4**), in einem komplexeren chemischen Umfeld realisiert werden.

3.2 Ruthenium-katalysierte Redoxisomerisierung von propargylieren Alkoholen

Ein eleganter Weg, um (*E*)-Enone in einer einzigen Transformation selektiv aus propargylieren Alkoholen darzustellen, ist deren Ruthenium-katalysierte Redoxisomerisierung. Als Präkatalysator für diese Reaktion wurde $[\text{IndRu}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}]$ (**C6**) von Trost und Mitarbeitern etabliert, der mit Indiumsalzen wie InCl_3 oder $\text{In}(\text{OTf})_3$ ^[31] durch Abstraktion des Chloridliganden in eine katalytisch aktive, kationische Rutheniumspezies überführt wird.^[32]

Nach der Koordination des propargylieren Alkohols an den Katalysator unter Verlust eines Phosphanliganden erfolgt die Bildung des Produkts durch einen 1,2-Hydrid-Shift gefolgt von Protodemetallierung der gebildeten Vinylrutheniumspezies (Schema 3.3). Der Zusatz von katalytischen Mengen einer Säure, wie z.B. CSA oder NH_4PF_6 , beschleunigt diesen Schritt. Durch den Mechanismus diktiert wird ausschließlich das (*E*)-Enon als Produkt erhalten.^[32b]



Schema 3.3: Katalysezyklus der Redoxisomerisierung von propargylieren Alkoholen und mögliche Kaskadenreaktionen nach Trost.

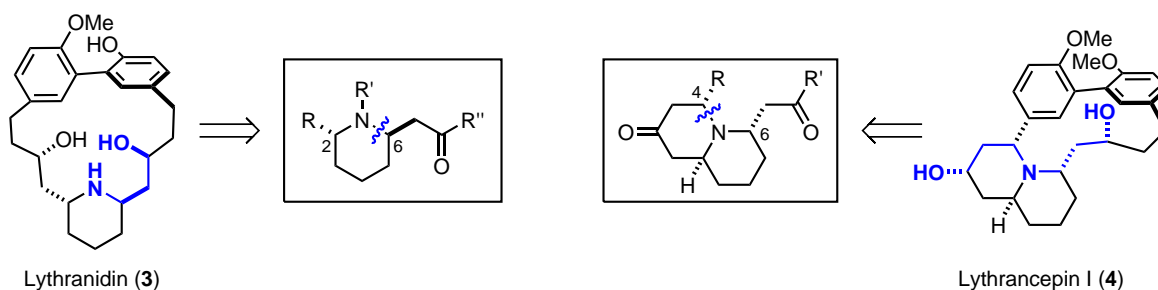
Die Gruppe um Trost demonstrierte weiterhin, dass dieser Prozess in verschiedene Kaskadenreaktionen integriert werden kann. So wurde gezeigt, dass das gebildete (*E*)-Enon unter den Reak-

tionsbedingungen durch Michael-Addition von internen^{[32b],[32d],[32g]} als auch einer kleinen Auswahl an externen Nukleophilen^[32f] weiter derivatisiert werden kann. Außerdem war es möglich, das intermediär erhaltene Rutheniumcarben (die mesomere Form der Vinylrutheniumspezies) intramolekular durch nicht-aktivierte Olefine abzufangen und auf diese Weise Zylopropanderivate zugänglich zu machen.^[32e]

Die Stufen- und Atomökonomie der beschriebenen Ruthenium-katalysierten Redoxisomerisierung von propargylischen Alkoholen zu (*E*)-Enonen sowie der Beleg, dass die Produkte in einer Eintopfreaktion durch intramolekulare *aza*-Michael-Addition weiter funktionalisiert werden können, machte sie zur Methode der Wahl für die in der Aufgabenstellung konzipierte Transformation makrozyklischer, propargylischer Alkohole. An einem vergleichbaren, jedoch strukturell sehr einfachen Substrat wurde ihre Anwendbarkeit bereits demonstriert.^[30]

3.3 Aza-Michael-Additionen zum Aufbau von Piperidinen und Chinolizidinen

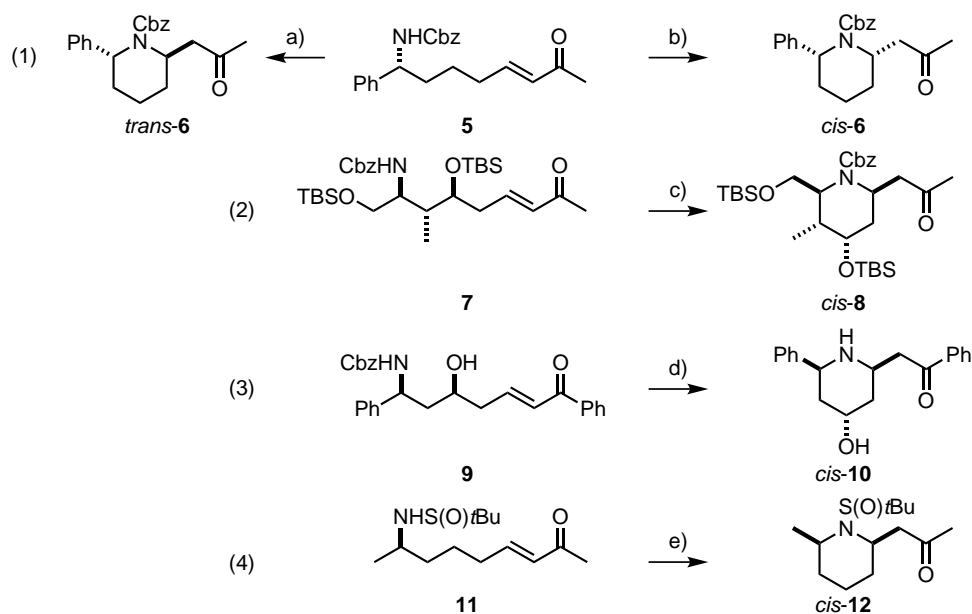
In den in dieser Dissertation bearbeiteten Naturstoffsynthesen von (–)-Lythranidin (**3**) bzw. (+)-Lythrancepin I (**4**) sollten durch eine transannulare^[33] *aza*-Michael-Addition ein 2,6-*trans*-disubstituierter Piperidinring bzw. ein 4,6-disubstituiertes *cis*-Chinolizidin hergestellt werden (Schema 3.4). Da die Synthese dieser Struktur motive in den Arbeiten von Trost nicht beschrieben wurde, soll in diesem Kapitel ein kurzer Überblick über aus der Literatur bekannte, intramolekulare *aza*-Michael-Addition zu solchen Stickstoffheterozyklen gegeben werden.



Schema 3.4: Durch die transannulare *aza*-Michael-Addition aufzubauende Struktur motive in (–)-Lythranidin (**3**) und (+)-Lythrancepin I (**4**).

Die intramolekulare *exo*-Zyklisierung zu 2,6-disubstituierten Piperidinen durch Addition eines monogeschützten bzw. freien Amins an ein Enon wurde lediglich in fünf Publikationen dokumentiert (Schema 3.5),^[34] transannulare Varianten dieser Reaktion waren vollkommen unbekannt.^[33]

Die Hypothese, dass die transannulare *aza*-Michael-Addition selektiv das *trans*-2,6-Piperidin ergeben kann, beruhte auf einer methodischen Studie von Young und Mitarbeitern.^[34a] Wie in Schema 3.5, Reaktion 1 dargestellt, wurde in dieser Veröffentlichung gezeigt, dass abhängig vom eingesetzten Katalysator die Zyklisierung ausgehend von (*E*)-Enon **5** und verwandten Verbindungen sowohl *cis*- als auch *trans*-selektiv verlaufen kann: Während TfOH als Katalysator das *trans*-Piperidin **6**



Schema 3.5: Literaturbeispiele für intramolekulare *exo-aza*-Michael-Reaktionen:^[34a] a) TfOH (10 mol%), CH₂Cl₂, –20 °C, 97% (d.r. 13:1); b) (MeCN)₂PdCl₂, CH₂Cl₂, 95% (d.r. 9:1); c) *p*TsOH (kat. Mengen), PhH, 80 °C, 74%; d) TFA (5 Äq.), CH₂Cl₂, 0 °C, 96%; e) KO^tBu, THF, –40 °C → RT, 61% (d.r. >99:1).

ergab, wurde unter (MeCN)₂PdCl₂-Katalyse das *cis*-Diastereomer **6** erhalten.

Alle weiteren aus der Literatur bekannten *aza*-Michael-Additionen zu 2,6-disubstituierten Piperidinen verliefen hingegen mit *cis*-Selektivität. Für das strukturell sehr ähnliche (*E*)-Enon **7** wurde gezeigt, dass bei erhöhter Reaktionstemperatur mit katalytischen Mengen *p*TsOH das *cis*-Piperidin **8** das Hauptprodukt ist (Schema 3.5, Reaktion 2).^[34b] Gleiches galt für Reaktionsbedingungen in denen es neben der Zyklisierung auch zur Abspaltung des Cbz-Carbamats kam, wie für das (*E*)-Enon **9** beispielhaft dargestellt (Schema 3.5, Reaktion 3).^{[34c],[34e]} Auch in diesem Fall wurde ausschließlich das *cis*-Piperidin **10** isoliert. Durch die Hydrolyse der Schutzgruppe entfällt die 1,3-Allylspannung zwischen den Substituenten in direkter Nachbarschaft zum Stickstoffatom und dem Carbamat. Deshalb wird eine 2,6-diäquatoriale Position der Substituenten und die daraus resultierende *cis*-Konfiguration des Piperidins energetisch begünstigt. Diese Ergebnisse unterstreichen, dass eine Schutzgruppe, die eine 1,3-Allylspannung mit den Substituenten an C-2 und C-6 erzeugt, von entscheidender Bedeutung ist, um Selektivität für das *trans*-Produkt zu erhalten.

Die *aza*-Michael-Addition des *tert*-Butylsulfonamid-tragenden (*E*)-Enons **11** lieferte unter basischen Bedingungen ausschließlich das *cis*-Piperidin **12** (Schema 3.5, Reaktion 4).^[34d]

Dass sich die Geometrie des Enons auf die Selektivität der *aza*-Michael-Reaktion auswirkt, wurde von Banwell und Mitarbeitern in einer Kaskade aus reduktiver Aminierung und Michael-Addition gezeigt.^[35] Weiterhin wurde berichtet, dass der Substituent in 2-Position eines monosubstituierten Piperidin-Carbamats axial steht, um der 1,3-Allylspannung mit der Schutzgruppe auszuweichen.^[36] Basierend auf diesen Erkenntnissen wurden die vier in Abbildung 3.2 dargestellten ses-

selförmigen Übergangszustände für die *aza*-Michael-Addition postuliert, um Rückschlüsse auf die bevorzugte Geometrie des Enons zu ermöglichen.

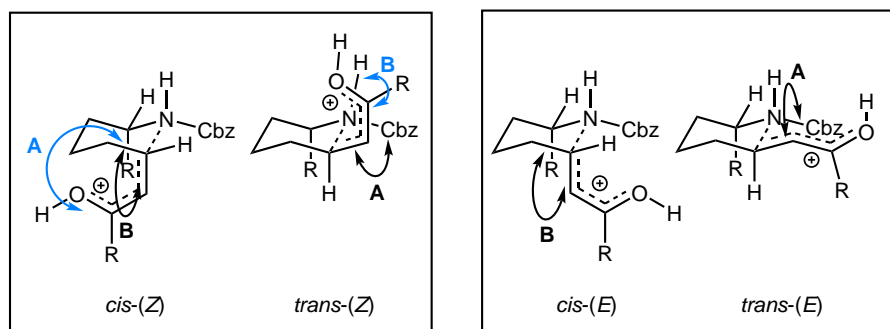
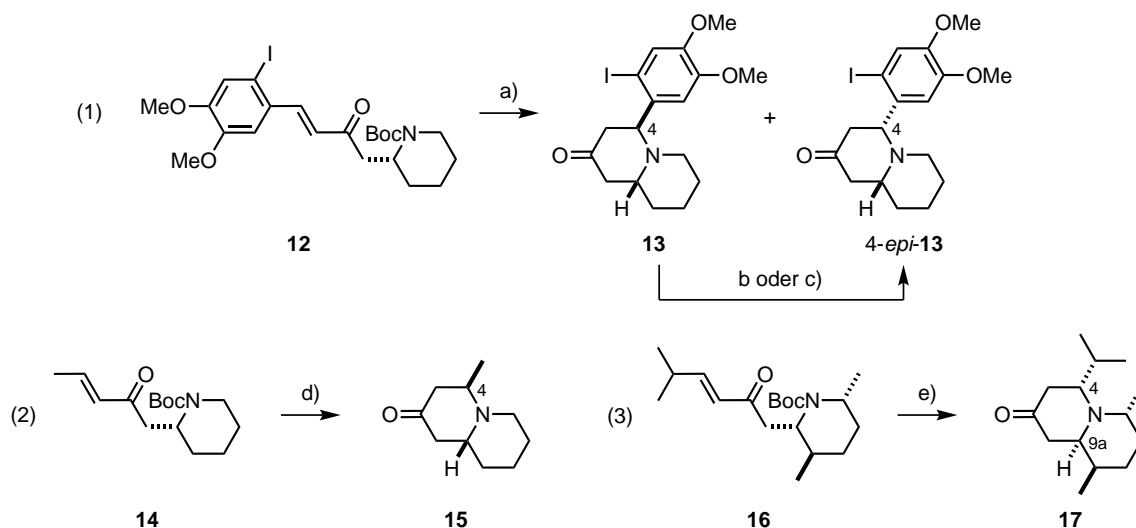


Abbildung 3.2: Übergangszustände für die *exo-aza*-Michael-Reaktion von (*Z*)- und (*E*)-Enonen zum Piperidinring: A: 1,3-Allylspannung; B: 1,3-diaxiale Wechselwirkung.

Der Abbildung ist zu entnehmen, dass im Falle des (*Z*)-Enons in beiden Übergangszuständen zusätzliche ungünstige sterische Wechselwirkungen (blau) bestehen, weshalb die Zyklisierung des (*E*)-Isomers als energetisch günstiger angenommen wurde. Die Selektivität der Addition scheint aus dem Wechselspiel der 1,3-diaxialen Wechselwirkung im *cis*-Fall und der unvermeidbaren 1,3-Allylspannung im *trans*-Fall zu resultieren. Da deren Energiedifferenz nur schwer abzuschätzen war und der Übergangszustand in den eigentlichen Totalsynthesen darüber hinaus in einem Makrozyklus eingebunden sein würde, in dem nicht alle möglichen Konformationen frei zugänglich sind, konnte für die zu erwartende Selektivität keine eindeutige Schlussfolgerung gezogen werden.

Den wenigen Beispielen der Piperidinsynthese durch *exo-aza*-Michael-Additionen standen mehrere Naturstoffsynthesen von Chinolizidinalkaloiden gegenüber, die auf der intramolekularen *endo-aza*-Michael-Addition eines Piperidins an ein (*E*)-Enon zum Aufbau des Chinolizidingerüsts basierten (siehe Schema 3.4). Wiederum waren jedoch transannulare Varianten der Reaktion unbekannt.

Für die intramolekularen Zyklisierungen wurde jeweils von einem Boc-geschützten Piperidin ausgegangen, welches mit TFA entschützt und anschließend durch Brønsted-Basen zyklisiert wurde. So konnten zum Beispiel Kündig und Mitarbeiter zeigen, dass die *aza*-Michael-Addition an das mit einem elektronenreichen Aromaten substituierte (*E*)-Enon **12** Basen-vermittelt möglich ist (Schema 3.6, Reaktion 1). Nach einer Reaktionszeit von 4 h wurde das kinetische Produkt, *cis*-Chinolizidin **13**, in guter Ausbeute und Diastereoselektivität isoliert.^[37] Wurde das erhaltene Produkt **13** anschließend über drei Tage wässriger NaOH-Lösung in Methanol ausgesetzt, so konnte die vollständige Epimerisierung zum thermodynamisch begünstigten *trans*-Chinolizidin 4-*epi*-**13** beobachtet werden. Das gleiche Ergebnis wurde durch Erhitzen der Verbindung **13** in Methanol erzielt. Die durch die unterschiedliche Reaktionsführung hervorgerufene Selektivität für einen der beiden Bicyklen wurde ebenso in der Synthese anderer Aryl-substituierter *cis*- bzw. *trans*-Chinolizidine genutzt.^[38] Weiterhin wurde die Synthese des 4-Methyl-substituierten *cis*-Chinolizidins **15** unter



Schema 3.6: Literaturbeispiele für die intramolekulare *endo-aza*-Michael-Reaktionen zu Chinolizidinen: [37], [38], [39], [40]

a) (1) TFA, CH₂Cl₂, 0 °C; (2) wäs. NaOH, THF, 0 °C → RT, 4h, **13** (76%), **4-epi-13** (9%); b) MeOH, 65 °C, 4h, 80%; c) wäs. NaOH, THF, RT, 3d, 98%; d) (1) TFA, CH₂Cl₂, 0 °C; (2) K₂CO₃, THF, 0 °C, 1h, 87%; e) (1) TFA, CH₂Cl₂; (2) NH₄OH, MeOH, 60 °C, 24h, 30%.

kinetischer Reaktionskontrolle (0 °C, 1 h) berichtet (Schema 3.6, Reaktion 2). [39]

Auch für die Synthese des Chinolizidins **17** mit einem Substituenten an C-6 wurde die intramolekulare *endo-aza*-Michael-Addition beschrieben (Schema 3.6, Reaktion 3). Pilli und Mitarbeiter berichteten, dass die Reaktion des *cis*-Piperidins mit dem (*E*)-Enon in Verbindung **16** zum *cis*-Chinolizidin **17** unter den Reaktionsbedingungen zur Synthese der C-6 unsubstituierten Derivate nicht realisierbar war. [40] Erst nach Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 60 °C und unter Verwendung von wässriger Ammoniaklösung als Base wurde der Bicyclus **17** erhalten. Interessanterweise blieb die Stereochemie an C-9a während der Reaktion nicht erhalten, denn es wurde das *9a-epi*-Produkt **17** isoliert. Die Autoren vermuteten, dass diese Epimerisierung entweder über einen retro-*aza*-Michael-/*aza*-Michael-Additionsprozess oder durch eine Kombination aus retro-Mannich/Mannich-Reaktion ermöglicht wurde. Diese Studie zeigte, dass bei Erzeugung eines 4,6-disubstituierten Chinolizidins das *cis*-Produkt thermodynamisch bevorzugt ist und dass lediglich die absolute Konfiguration des Stereozentrums C-6 in Verbindung **16** ins Produkt übertragen wird.

Die hier gezeigten Beispiele für intramolekulare *aza*-Michael-Additionen zu sowohl 2,6-*trans*-disubstituierten Piperidinen als auch zu einem 4,6-disubstituierten *cis*-Chinolizidin unterstützten die Hypothese, dass diese Struktur motive durch die in der Aufgabenstellung formulierte Reaktions triade hergestellt werden können. Die intermediär erhaltenen (*E*)-Enone schienen geeignete Substrate für die geplanten Zyklisierungen zu den Stickstoffheterozyklen (–)-Lythranidin (**3**) bzw. (+)-Lythrancepin I (**4**) zu sein.

4 Totalsynthese von (-)-Lythranidin (3)

4.1 Einleitung

4.1.1 Isolierung

Die Pflanzen der Familie *Lythrum* sind in vielen Regionen der Welt beheimatet, wobei sie in tropischen und subtropischen Gebieten, besonders in Südamerika, verbreitet sind. Die Familie besteht aus 22 Gattungen, welche durch etwa 500 Spezies gebildet werden.^[41] Das wissenschaftliche Interesse an diesen Pflanzen beruht auf der traditionellen Nutzung der *Heimia* Spezies in Mexiko und Südamerika zur Behandlung von Bronchitis, Diarrhö und Syphilis.^[42] Auf der Suche nach den aktiven Wirkstoffen wurde die erste Studie zur Isolierung von Alkaloiden aus dieser Pflanzenfamilie durch Ferris veröffentlicht, der sieben neue Alkaloide in der Spezies *Lythrum Decodon verticillatus* (L.) Ell. entdeckte.^[43]

Mit dem Ziel weitere neue und physiologisch aktive Alkaloide aus dieser Pflanzengattung zu isolieren, wurden im Rahmen eines ausgedehnten Forschungsprogramms der Gruppe um Fujita und Fuji an der Universität Kyoto, Japan, die methanolischen Extrakte der Spezies *Lythrum anceps* Makino (japanisch: Mitsuhagi) untersucht.^[44] Diese mehrjährige Pflanze wächst auf den japanischen Inseln wild in Sumpflandschaften, wird aber aufgrund ihrer Nutzung als Heilpflanze ebenso in Gärten kultiviert.^[42] Im Zuge dieser Studien wurden die Piperidinmetazyklophane (-)-Lythranidin (3), sowie die strukturell verwandten Verbindungen (-)-Lythranin (18) und (-)-Lythramin (19) im Jahr 1967 isoliert (Abbildung 4.1).^[44a]

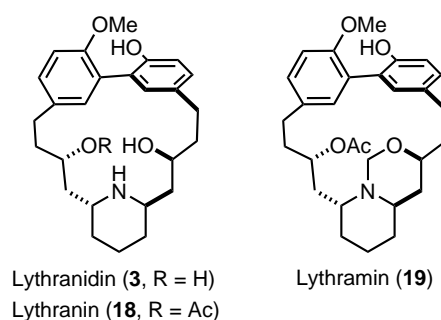
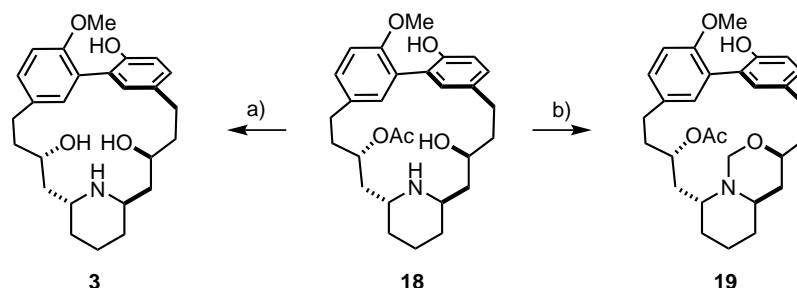


Abbildung 4.1: Piperidinmetazyklophane aus der Pflanze *Lythrum anceps* Makino.

Nach dem Entfernen der sauren und neutralen Verbindungen aus dem Pflanzenextrakt wurden die drei Alkaloide in McIlvain-Puffer mit verschiedenem pH-Wert extrahiert. (-)-Lythranidin (3) wurde bei einem pH-Wert von 6 extrahiert und durch Kristallisation als Hydroacetat isoliert, (-)-Lythranin (18) nach Extraktion bei pH = 4.8 als Hydrochlorid abgetrennt. (-)-Lythramin (19) konnte durch Waschen mit 1 N Salzsäure und anschließender chromatographischer Reinigung als freie Base erhalten werden. Bezogen auf die getrocknete Pflanzenmasse wurden 0.025% (3), 0.05% (18) und 0.0002% (19) des jeweiligen Alkaloids isoliert.^[42]

4.1.2 Strukturaufklärung

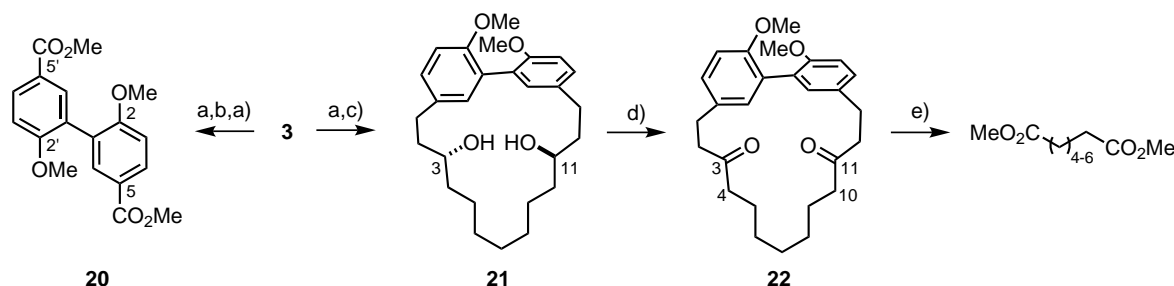
Da zur Zeit der Isolierung um das Jahr 1970 die Kernresonanzspektroskopie noch in ihren Kinderschuhen steckte und 2D-Experimente wie COSY, HSQC, HMBC und NOESY noch nicht zur Verfügung standen, beruhte die Strukturaufklärung auf einer Kombination aus spektroskopischen sowie chemischen Untersuchungen, welche im Folgenden kurz skizziert sind.



Schema 4.1: Umwandlung der Piperidinmetazyklophane **3**, **18** und **19** ineinander: a) KOH, MeOH; b) aq. HCHO, MeOH.

Wie in Schema 4.1 dargestellt, wurde zuerst gezeigt, dass die isolierten Alkaloide ineinander überführt werden können. Basische Hydrolyse von (-)-Lythranin (**18**) ergab (-)-Lythranidin (**3**), wohingegen die Reaktion mit Formaldehyd in Methanol zu (-)-Lythramin (**19**) führte. [42], [44a]

Neben den Summenformeln für die drei Verbindungen wurden alle funktionellen Gruppen in den Alkaloiden **3**, **18** und **19** sowie die Methylenebrücke des *N,O*-Acetals in (-)-Lythramin (**19**) durch die Auswertung der ^1H NMR-, IR- bzw. UV-Spektren identifiziert. Die Konnektivität dieser Fragmente wurde im Anschluss durch chemische Methoden ermittelt.



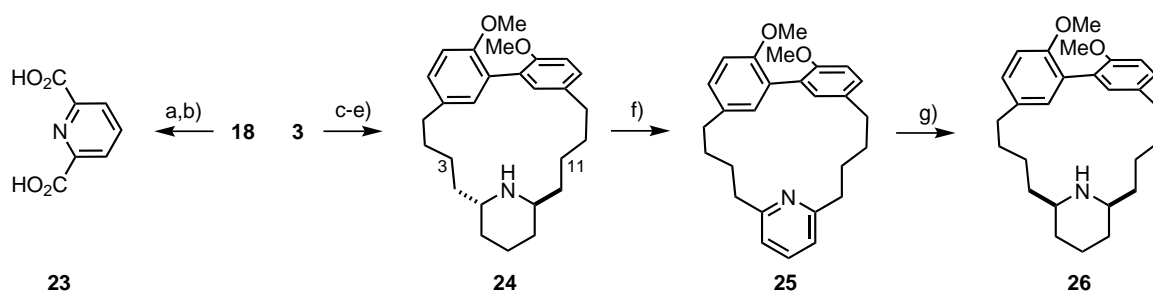
Schema 4.2: Aufklärung der Lage des Biphenylfragments und der Alkohole im Makrozyklus: a) CH_2N_2 , MeOH; b) KMnO_4 , Na_2CO_3 , H_2O /Aceton; c) 2x (1) MeI, MeOH; (2) K, *t*BuOH; (3) PtO_2 , H_2 , MeOH; d) CrO_3 , Py; e) KMnO_4 , H_2O .

Methylierung von (-)-Lythranidin (**3**), gefolgt von Oxidation mit KMnO_4 und Veresterung, ergab Biphenyl **20**, was durch den Vergleich mit einer synthetischen Probe bestätigt wurde (Schema 4.2). Fragment **20** ließ auf ein 2-methoxy-2'-hydroxysubstituiertes Biphenylmotiv in den isolierten Alkaloiden **3**, **18** und **19** schließen, welches weitere Substituenten in 5 und 5'-Position trägt.

Ein zweimaliger Zyklus aus Hofmann-Abbau und Hydrierung entfernte das Stickstoffatom aus (-)-Lythranidin (**3**). Oxidation der erhaltenen Verbindung **21** zu Diketon **22** führte zu einer Verschiebung der ^1H NMR-Signale der beiden Methyleneinheiten zwischen dem Keton und dem Aromaten, sodass diese eindeutig identifiziert werden konnten.

Das Diketon **22** war optisch inaktiv und somit nicht mehr chiral. Durch Oxidation von Verbindung **22** mit KMnO_4 und anschließender Veresterung der erhaltenen Dicarbonsäuren mit Diazomethan konnten mittels GC-Analysen Kettenlängen von sieben bis neun Kohlenstoffatomen ermittelt werden. Da das Diketon **22** neben dem Biphenylmotiv und den beiden Ketonen keine weiteren funktionellen Gruppen mehr enthielt, wurde geschlussfolgert, dass die Dicarbonsäuren durch Oxidation an C-3 oder C-4 bzw. C-10 oder C-11 entstanden waren. Die maximale Kettenlänge der Diester betrug neun Kohlenstoffatome, deswegen mussten die beiden Ketone in **22** durch sieben weitere Methylenheiten miteinander verknüpft sein. Auf diese Weise wurde die makrozyklische Struktur der Alkaloide **3**, **18** und **19** aufgeklärt.

Da die Konnektivität in Diketon **22** eindeutig ermittelt wurde, musste es sich bei der Vorläuferverbindung **21** um das in Schema 4.2 dargestellte Diol handeln. Für dieses wurde ein Drehwert von -14° gemessen. Die daraus folgende Chiralität der Verbindung **21** konnte nur durch eine *anti*-Konfiguration der Alkohole an C-3 und C-11 zueinander erklärt werden.^{[44a],[44c]}



Schema 4.3: Aufklärung der Ringgröße des stickstoffhaltigen Rings, der relativen Konfiguration der Substituenten sowie der Lage des Stickstoffsubstituentens im Makrozyklus: a) Pd (schwarz), 260°C ; b) KMnO_4 , aq. Dioxan; c) CH_2N_2 , MeOH; d) (1) POCl_3 , Py; (2) Pd/C, H_2 , MeOH; e) Na, *i*PrOH, 80°C ; f) Pd (schwarz) 300°C ; g) PtO_2 , H_2 , MeOH.

Ebenfalls durch chemische Methoden wurde die Lage des Stickstoffsubstituentens in den Alkaloiden **3**, **18** und **19** aufgeklärt (Schema 4.3). Ausgehend von (–)-Lythranin (**18**) wurde nach Dehydrierung über Palladium und Oxidation mit KMnO_4 Dipicolinsäure (**23**) isoliert, was die Anwesenheit eines 2,6-disubstituierten Piperidinrings im Naturstoff bewies.

Des Weiteren wurden die beiden sekundären Alkohole an C-3 und C-11 in *O*-Methyl-Lythrane defunktionalisiert.^{[44a],[44c]} Das erhaltene optisch aktive Piperidin **24** konnte durch Dehydrierung über Palladium in Pyridin **25** überführt werden, dessen Struktur durch den Vergleich mit einem synthetischen Analogon bestätigt wurde.^{[44b],[44d]} Dadurch wurde die Verknüpfung des Stickstoffsubstituentens mit dem zuvor identifizierten Makrozyklus **21** bzw. **22** in den isolierten Alkaloiden **3**, **18** und **19** eindeutig bestimmt.

Heteroaromat **25** wurde wiederum über PtO_2 hydriert, um Piperidin **26** zu erhalten. Die spektroskopische Ungleichheit der Piperidine **24** und **26** ließ wiederum den Schluss zu, dass in den Naturstoffen ein *trans*-konfiguriertes Piperidin vorliegen muss, da heterogene Hydrierungen von

2,6-disubstituierten Pyridinen ausschließlich das *cis*-Piperidin ergeben.^[44e]

Durch die beschriebenen Studien wurde ein Großteil der Struktur der Piperidinmetazyklophane **3**, **18** und **19** aufgeklärt. Was unklar blieb, war die relative Konfiguration des 1,3-Aminoalkoholmotivs, die absolute Konfiguration der Alkaloide, sowie die Frage, welches der beiden Phenole methyliert ist.

Schlussendlich konnte mit der Kristallstruktur von Bromolythranin **27** gezeigt werden, dass es sich um *syn*-Aminoalkoholmotive mit der in Abbildung 4.2 dargestellten, absoluten Konfiguration handelt und dass C-21 die Methoxygruppe trägt.^[45]

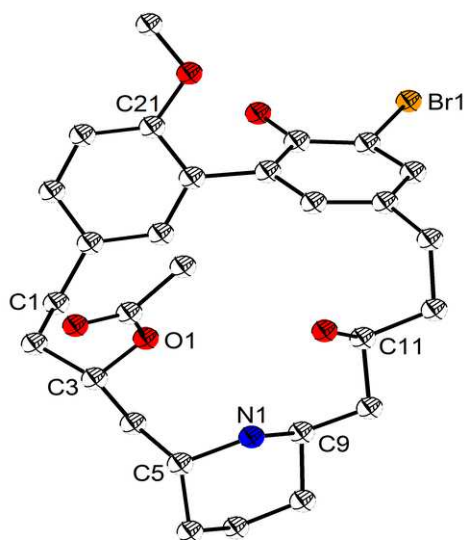


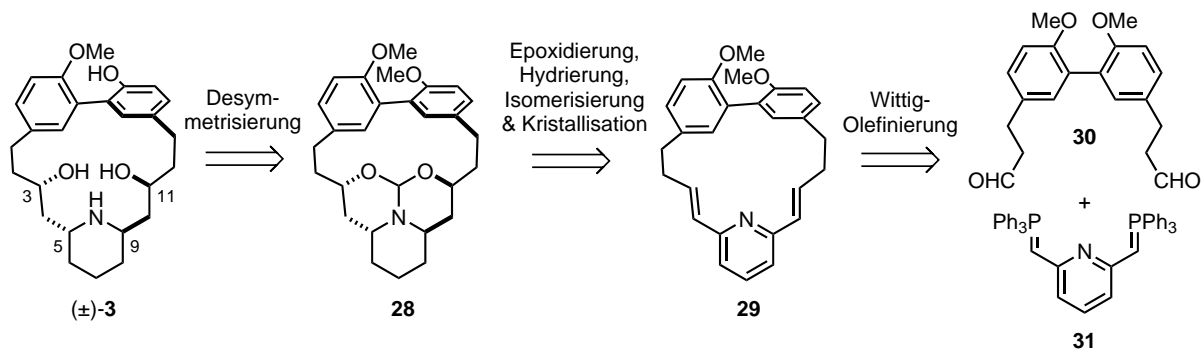
Abbildung 4.2: Molekülstruktur von Bromolythranin **27** im Festkörper, H-Atome nicht dargestellt.^[45]

Anhand der Kristallstruktur wurde weiterhin festgestellt, dass die Biphenylachse im Kristall *M*-Helizität besitzt und der dihedrale Winkel zwischen den Ebenen der Phenylringe 75° beträgt. Diese Ergebnisse deckten sich mit der durch Cox und Mitarbeiter später durchgeführten Kristallstrukturanalyse von (-)-Lythranin (**18**).^[46]

Aus dem Vergleich der CD-Spektren der isolierten Alkaloide **3**, **18** und **19** mit **27** konnte geschlossen werden, dass die Helizität des Biphenyls für alle drei Naturstoffe ebenfalls *M* ist.^[44f] Es wurde zudem festgestellt, dass durch Änderung der *N*- und *O*-Substituenten die Konfiguration der Achse zu *P* umgekehrt werden kann und dass im ¹³C NMR-Spektrum von *N,O*-Dimethyllythranidin bei Raumtemperatur nur eine Spezies vorliegt.^[44h] Diese Ergebnisse belegten, dass die unterschiedliche Population der beiden Biphenylrotamere nicht durch eine eingeschränkte Rotation um die *ortho,ortho*-disubstituierte Biphenylachse verursacht wird, sondern dass deren Chiralität durch die Stereozentren im Molekül festgelegt wird.

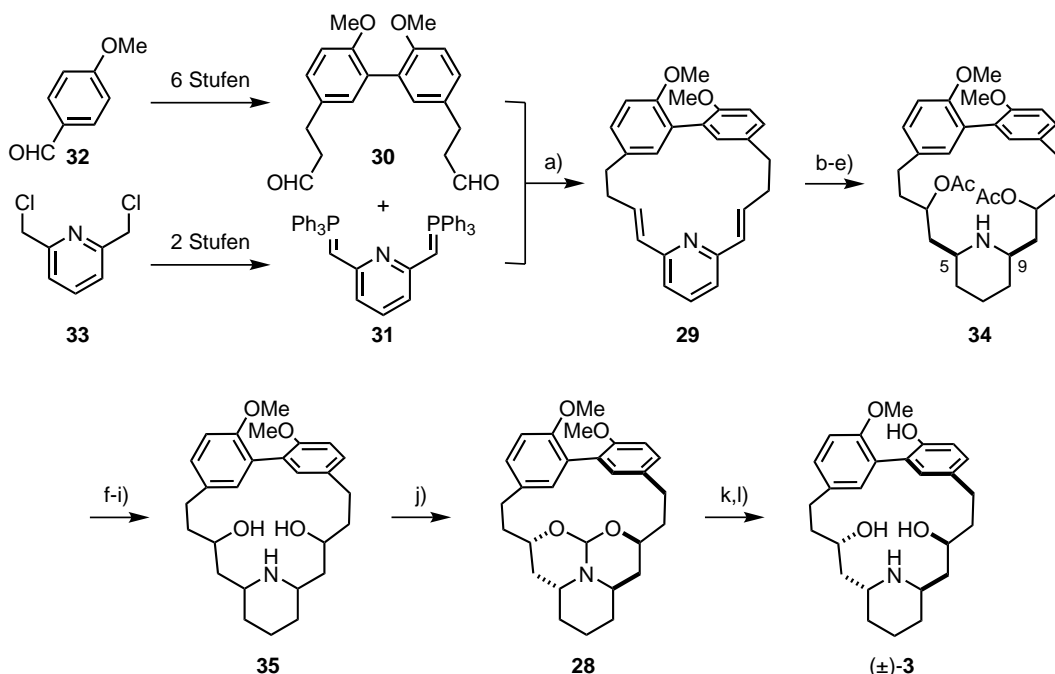
4.1.3 Veröffentlichte Studien zur Totalsynthese von (\pm)-Lythranidin (**3**)

Die erste und einzige Totalsynthese von racemischem Lythranidin (**3**) wurde durch die Gruppe um Fujita und Fuji im Jahr 1979 realisiert, welche ebenfalls die Isolierung des Naturstoffs zwölf Jahre zuvor berichtet hatte.^[47]



Schema 4.4: Fujitas Totalsynthese von (\pm)-Lythranidin (**3**) - Retrosynthese.

Wie in der Retrosynthese (Schema 4.4) dargestellt, basierte die Synthese auf einer späten Desymmetrisierung des C_2 -symmetrischen Bausteins **28**. Die Stereozentren an den Kohlenstoffatomen C-3, C-5, C-9 und C-11 wurden nicht selektiv adressiert, sondern stattdessen das gewünschte Diastereomer durch eine selektive *N,O,O*-Orthoesterbildung aus der Diastereomerenmischung abgetrennt. Für den Aufbau des Makrozyklus **29** wurde eine doppelte Wittig-Reaktion unter Hochverdünnungsbedingungen gewählt.

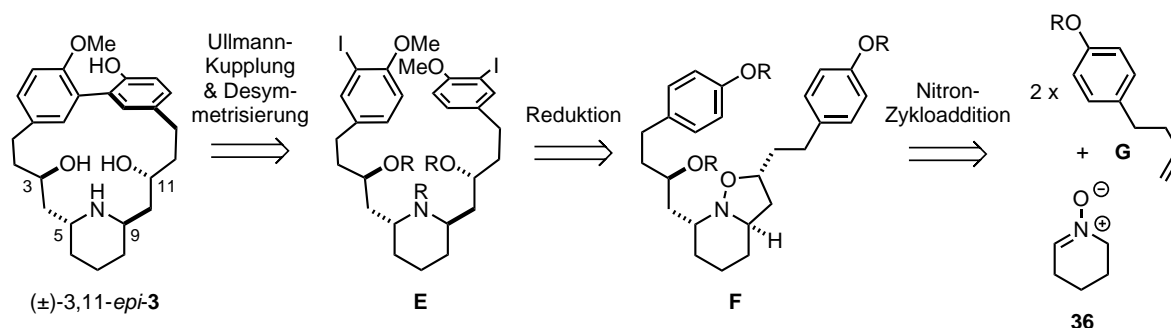


Schema 4.5: Fujitas Totalsynthese von (\pm)-Lythranidin (**3**).^[47a] a) CH_2Cl_2 (0.001 M), 86%; b) *m*CPBA; c) Pd/C, H_2 ; d) Acetylierung, 70% (3 Stufen); e) PtO_2 , Raney-Ni, H_2 , 98%; f) Isoamylnitrit, Ausbeute nicht berichtet; g) *t*BuOK, DMSO, 90 °C; h) Raney-Ni, H_2 ; i) Verseifung; j) $(\text{EtO})_3\text{CH}$, *p*TsOH, 14% (4 Stufen); k) AlCl_3 , EtSH, CH_2Cl_2 , -10 °C; l) aq. HCl, 45% (2 Stufen).

Ausgehend von 4-Methoxybenzaldehyd (**32**) wurde das Biarylmotiv **30** in sechs Stufen und 5% Gesamtausbeute hergestellt (Schema 4.5).^[44d] Das Phosphorylid **31** wurde von 2,6-Bis(chlormethyl)pyridin **33** abgeleitet und die Wittig-Reaktion mit Dialdehyd **30** in einer Ausbeute von 86% realisiert. Darauffolgend wurden die beiden Olefine in Makrozyklus **29** epoxidiert, das Diepoxid unter hydrierenden Bedingungen geöffnet und das erhaltene Diol acetyliert. Die anschließende heterogen katalysierte Hydrierung des Pyridinrings ergab hauptsächlich das 5,9-*cis*-Piperidin **34**. Da im Naturstoff die Substituenten im Piperidinring *trans* zueinander stehen, wurde das *N*-Nitrosoderivat synthetisiert. Dieses konnte zu einer *cis/trans*-Mischung isomerisiert werden,^[48] sodass nach Entfernen des Nitrosylrests und Deacylierung ein Gemisch aus allen möglichen Diastereomeren von **35** erhalten wurde. Sterisch bedingt bildete nur das gewünschte Diastereomer den *N,O,O*-Orthoester **28**, wodurch eine Abtrennung der anderen Diastereomere gelang. Die Totalsynthese wurde durch Demethylierung eines der beiden Phenolether und saure Hydrolyse des *N,O,O*-Orthoesters vervollständigt.

Da die Synthese nicht auf dem selektiven Aufbau der Stereozentren beruhte, ist die Gesamtausbeute gering, kann jedoch aufgrund unzureichender Dokumentation seitens der Autoren nicht exakt bestimmt werden.^[47]

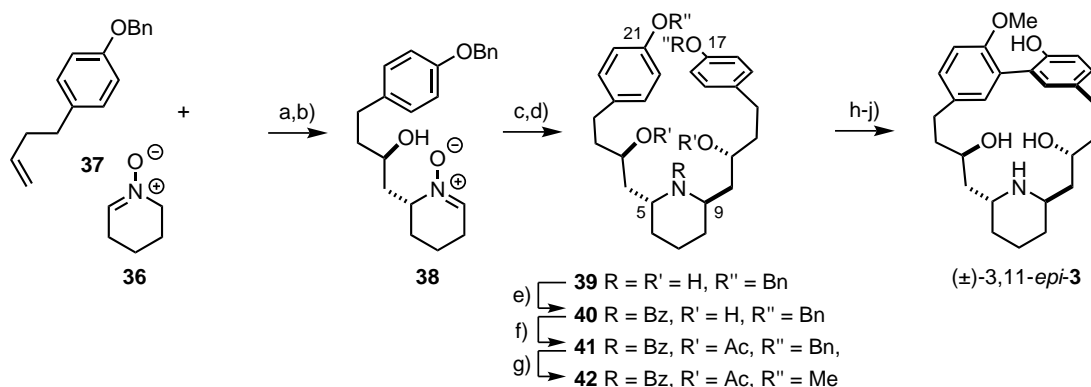
Die Herstellung des C-3,C-11-Epimers von (\pm)-Lythranidin (**3**) wurde im Jahr 1991 von Carruthers und Mitarbeitern berichtet.^[49]



Schema 4.6: Carruthers' Totalsynthese von 3,11-*epi*-(\pm)-Lythranidin (3,11-*epi*-3) - Retrosynthese.

Wie in der in Schema 4.6 dargestellten Retrosynthese zu sehen, wurde die C_2 -Symmetrie ebenfalls erst am Ende durch Demethylierung aufgehoben. Für den Ringschluss wurde eine Ullmann-Kupplung des Diiodids E entwickelt. Der Aufbau der 1,3-Aminoalkoholmotive basierte auf einer Sequenz aus zwei [3+2]-Zykloadditionen ausgehend von Nitron **36** und Olefin **G**. Die Tatsache, dass diese Reaktion nicht die erwünschte *syn*-Konfiguration erzeugt, wurde in Kauf genommen und führte zur Synthese des C-3,C-11-Epimers von (\pm)-Lythranidin (**3**).

Die erfolgreiche Umsetzung des Synthesepplans ist in Schema 4.7 gezeigt. Olefin **37** (in drei Stufen aus kommerziellen Startmaterialien hergestellt) konnte mit Nitron **36** umgesetzt werden. Oxidation des so gebildeten Produkts lieferte Nitron **38**. Erneute [3+2]-Zykloaddition gefolgt von re-



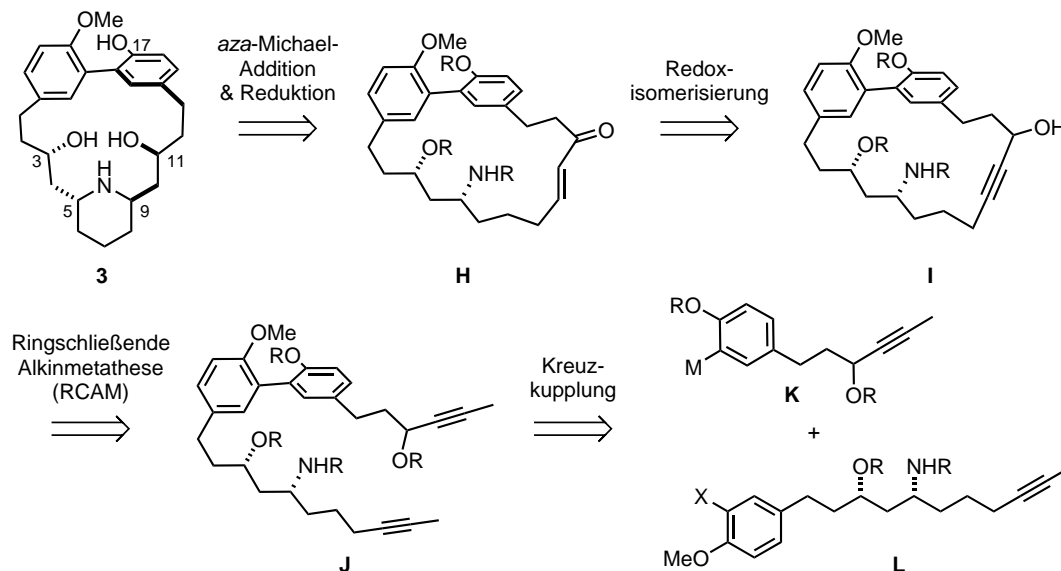
Scheme 4.7: Carruthers' Totalsynthese von 3,11-*epi*-(±)-Lythranidin (3,11-*epi*-**3**):^[49] a) CHCl₃, 70 °C, 81%; b) *m*CPBA, CH₂Cl₂; c) **37**, CHCl₃, 70 °C, 31% (2 Stufen); d) Zn, EDTA, AcOH, EtOH, 80 °C, 74%; e) BzCl, NEt₃, PhH, 55%; f) Ac₂O, DMAP, Py, 96%; g) (1) Pd/C, H₂, MeOH; (2) MeI, K₂CO₃, Aceton, 96%; h) AgCO₂CF₃, I₂, CH₂Cl₂, 83%; i) (PPh₃)₂NiCl₂, Zn, PPh₃, DMF, 55%; j) (1) DIBAL-H, THF, -78 °C → RT; (2) LiAlH₄; (3) Pd/C, H₂, MeOH.

duktiver Spaltung der Stickstoff-Sauerstoffbindung ergab das gewünschte 5,9-*trans*-Piperidin **39** in 19% Ausbeute über vier Stufen. Bevor die Ullmann-Kupplung durchgeführt werden konnte, wurden zunächst sowohl das Amin als auch die beiden Alkohole geschützt und die Benzylether an C-17 und C-21 in Methylether überführt. Die beiden Aromaten in **42** wurden in Gegenwart von AgCO₂CF₃ und I₂ halogeniert. In der anschließenden Makrozyklisierung wurden unter Verwendung von 2.2 Äquivalenten eines *in situ* erzeugtem Ni⁰-Komplexes 55% des Makrozyklus isoliert. Dieser wurde abschließend in einer dreistufigen Eintopfreaktion entschützt und monodemethyliert. Zusammenfassend zeichnet sich die Totalsynthese durch einen sehr kurzen und eleganten Zugang zum *trans*-Piperidinmotiv aus, der jedoch die falsche Konfiguration der Alkohole an C-3 und C-11 nach sich zog.

Bis auf die beiden hier dargestellten Totalsynthesen von racemischem Lythranidin (**3**) und dessen C-3,C-11-Epimer waren keine weiteren synthetischen Studien dokumentiert; die Strukturklasse der Piperidinmetazyklophanalkaloide aus *Lythrum anceps* Makino schien seitdem in Vergessenheit geraten zu sein. In Anbetracht der seit 1979 bzw. 1991 stetig wachsenden Bandbreite an synthetischer Methodik wird in den folgenden Kapiteln ein erneuter Besuch bei dieser Familie von Naturstoffen beschrieben, der einen enantioselektiven und katalytischen Zugang zu (-)-Lythranidin (**3**) zum Ziel hat.

4.2 Retrosynthetische Analyse

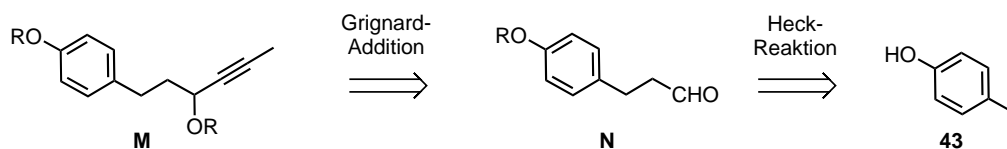
Das in der Aufgabenstellung definierte Konzept zur selektiven Herstellung von makrozyklischen (*E*)-Enonen sowie deren transannulare Funktionalisierung durch Michael-Addition sollte in dieser Totalsynthese auf seine Realisierbarkeit überprüft werden.



Schema 4.8: Retrosynthetische Analyse des Makrozyklus und Unterteilung in die Fragmente K und L.

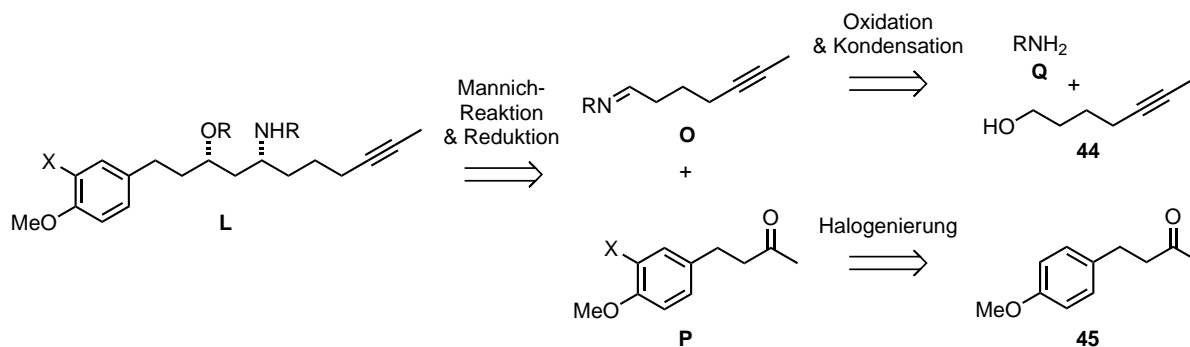
Die zugrunde liegende Idee, die Kohlenstoff-Stickstoffbindung an C-9 in (-)-Lythranidin (3) durch eine transannulare *aza*-Michael-Addition aufzubauen, würde zu einem makrozyklischen (*E*)-Enon H führen (Schema 4.8). Dieses sollte durch Redoxisomerisierung und ringschließende Alkinmetathese ausgehend von Diin J zugänglich gemacht werden.

Für die Konstruktion des Biarylmotivs wurde eine Kreuzkupplung konzipiert. Der synthetisch einfacher zugängliche propargylische Alkohol K wurde als Nukleophil in der Kreuzkupplung ausgewählt, da dieses oft im Überschuss eingesetzt werden muss. Die Anwesenheit des phenolischen Alkohols in M sollte genutzt werden, indem das Nukleophil K *in situ* durch eine *ortho*-Metallierung neben dem mit einer dirigierenden Gruppe substituierten Phenol erzeugt wird.



Schema 4.9: Retrosynthetische Analyse des Propargylalkoholfragments K.

Fragment M sollte, wie in Schema 4.9 dargestellt, durch Grignard-Addition aus Aldehyd N hervorgehen, der von 4-Iodphenol (43) abgeleitet werden könnte. Auf einen selektiven Aufbau des Stereozentrums im propargylischen Alkohol M sollte verzichtet werden, da dieses im Zuge der geplanten Redoxisomerisierung wieder planarisiert würde. Dadurch werden jedoch nach der Kreuzkupplung Diastereomere erzeugt, die sich prinzipiell in ihrer Reaktivität unterscheiden könnten.



Schema 4.10: Retrosynthetische Analyse des β -Aminoalkoholfragments **L**.

Der Aufbau des *syn*-Aminoalkoholmotivs in Fragment **L** sollte durch eine Mannich-Reaktion gefolgt von einer diastereoselektiven Reduktion erfolgen (Schema 4.10). Das dafür benötigte Imin **O** sollte ausgehend von einem primären Amin **Q** und Hept-5-in-1-ol (**44**) synthetisiert werden, das Keton **P** hingegen aus kommerziell erhältlichem 4-(4-Methoxyphenyl)butan-2-on (**45**).

4.3 Modellstudien zur Alkinmetathese mit stickstoffhaltigen Verbindungen

Zu Beginn dieses Projektes waren für den Triphenylsilanolliganden-tragenden Molybdänkomplex **C4** (Abbildung 3.1, Kapitel 3.1) lediglich die ringschließenden Alkinmetathesen eines Fmoc-geschützten, sekundären Amins und eines sekundären Amids, sowie die Dimerisierung bzw. Kreuzmetathese in Anwesenheit eines Pyridylrestes bekannt.^[19] Da der Plan für die Totalsynthese von (–)-Lythranidin (**3**) die RCAM in Gegenwart eines geschützten primären Amins vorsah (siehe Schema 4.8), galt es zu untersuchen, wie sich die Anwesenheit dieser Funktionalität auf die Aktivität des Katalysators **C4** auswirkt. Im Speziellen sollte die Kompatibilität von primären Carbamaten sowie *N*-Sulfinamiden überprüft werden.

Tabelle 4.1: Modellstudien zur Dimerisierung.

Eintrag	Substrat	C4 [mol%]	T [°C]	t [h]	Ausbeute [%] ^a
1	46a	2	RT	3	80
2	46b	2	RT	22	54
3	46b	4	80	22	36
4	46b	5	0	22	60
5 ^b	46b	5	RT	22	67

^a Isolierte Ausbeute ^b Zugabe der Katalysatorlösung innerhalb von 1 h

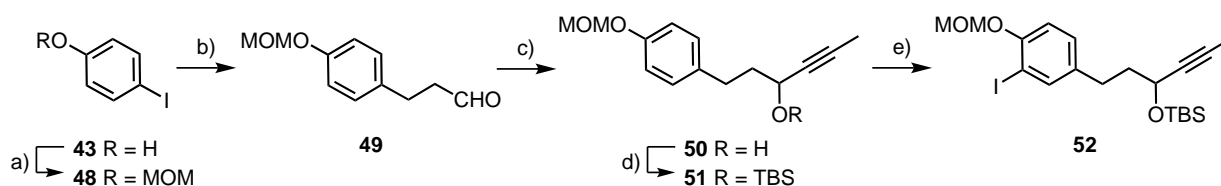
Deswegen wurden in einer Reihe von Modellversuchen die Substrate **46a** und **46b** mit Hilfe von Katalysator **C4** dimerisiert.^[50] Das Boc-Carbamat **46a** wurde in guten Ausbeuten zum gewünsch-

ten Dimer **47a** umgesetzt (Tabelle 4.1, Eintrag 1). Die Reaktion des entsprechenden Sulfinamids **46b** bei Raumtemperatur lieferte hingegen geringere Ausbeuten des Produkts **47b** (Tabelle 4.1, Eintrag 2), weshalb die Katalysatorbeladung in den folgenden Experimenten erhöht wurde. Gleichzeitige Temperaturerhöhung beschleunigte die Katalysatorzersetzung, was sich in einer niedrigeren Ausbeute widerspiegelte (Tabelle 4.1, Eintrag 3). Höhere Katalysatorbeladung und niedrigere Temperaturen veränderten das erzielte Ergebnis kaum. Eine maximale Ausbeute von 67% des Dimers **47b** wurde bei Raumtemperatur durch langsame Zugabe der Katalysatorlösung isoliert.

Mit dieser kurzen Modellstudie wurde gezeigt, dass Alkine, die Boc-Carbamate oder *para*-Tolylsulfonamide enthalten, mit Hilfe des Molybdänkatalysators **C4** dimerisiert werden können, wobei für letztere eine schnellere Katalysatorzersetzung einhergehend mit unvollständigem Umsatz beobachtet wurde. Somit erschien die geplante ringschließende Alkinmetathese in der Totalsynthese von (-)-Lythranidin (**3**) in Anwesenheit eines passend geschützten, primären Amins prinzipiell durchführbar (vgl. Schema 4.8).

4.4 Synthese des Propargylalkoholfragments **51**

Im Abschnitt zur Retrosynthese wurde bereits diskutiert, dass das Propargylalkoholfragment **K** als Nukleophil in der Kreuzkupplungsreaktion mit dem β -Aminoalkoholfragment **L** eingesetzt werden und dieses *in-situ* durch *ortho*-Metallierung gefolgt von Transmetallierung erzeugt werden sollte (Kapitel 4.2). Es wurde ein Methoxymethylether (MOM) als dirigierende Gruppe ausgewählt, da dessen Nutzung in Biarylkupplungen basierend auf der angestrebten Strategie vielversprechend dokumentiert war.^[51]



Schema 4.11: Synthese des Propargylalkoholfragments **51** und Test der *ortho*-Metallierung: a) NaH, MOMCl, THF, 0 °C → RT, 99%; b) Allylalkohol, Pd(OAc)₂ (1 mol%), NaHCO₃, TBAC, DMF, 50 °C, 80%; c) Propynylmagnesiumbromid, THF, 0 °C → RT, 71%; d) TBSCl, ImH, DMAP, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 98%; e) (1) *t*BuLi, Et₂O, 0 °C; (2) I₂, Et₂O, 74% (basierend auf dem Roh-NMR).

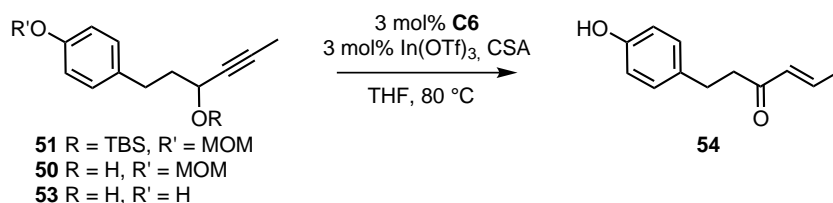
Die Synthese des Fragments **50** wurde, wie in Schema 4.11 dargestellt, in vier Stufen ausgehend von 4-Iodphenol (**43**) realisiert. Nach Einführung der dirigierenden Gruppe wurde das Propanalderivat **49** durch eine Heck-Reaktion mit Allylalkohol hergestellt.^[52] Addition von Propynylmagnesiumbromid lieferte Propargylalkohol **50**, der abschließend als TBS-Ether **51** geschützt wurde. Die Gesamtausbeute der vierstufigen Sequenz betrug 55%, wobei 7.4 g des Propargylalkoholfragments **51** erhalten wurden.

Weiterhin wurde durch Reaktion des Fragments **51** mit *t*BuLi und Umsetzung der entstandenen Spezies mit Iod der Nachweis erbracht, dass der MOM-Ether die *ortho*-Metallierung ermöglicht. Versuche, die Effizienz der Lithiierung durch Variation des Lösungsmittels und des Lithierungsreagenzes zu verbessern, schlugen fehl. Es konnten nur 74% der iodierten Spezies **52** erhalten werden.

4.5 Modellstudien zur Redoxisomerisierung des Propargylalkoholfragments **51**

Das Fragment **51** wurde im Anschluss genutzt, um die Redoxisomerisierung an einem strukturell vereinfachten Modell zu testen. Da diese Reaktion bei 80 °C und in Anwesenheit von katalytischen Mengen einer Säure (meist CSA) berichtet wurde, war vorauszusehen, dass sowohl der MOM- als auch der TBS-Ether unter den Reaktionsbedingungen nicht stabil sind.^{[32a],[32b],[32c]} Deswegen sollte untersucht werden, ob die Entschützung der beiden Ether in Verbindung **51** und die Redoxisomerisierung in einer Eintopfreaktion durchgeführt werden können, oder ob zuvor der TBS-Ether bzw. beide Schutzgruppen in einem separaten Schritt gespalten werden müssen.

Tabelle 4.2: Modellstudien zur Redoxisomerisierung des Propargylalkoholfragments **51**.



Eintrag	Substrat	CSA [mol%]	H ₂ O [mol%]	t [h]	Ausbeute [%] ^a
1	51	10	200	2	0
2	50	10	0	2	4
3	50	10	200	66	14
4	50	110	0	66	34
5	53	10	0	1	72

^a Isolierte Ausbeute

Wurde der vollständig geschützte Propargylalkohol **51** den Standardreaktionsbedingungen der Redoxisomerisierung ausgesetzt und zusätzlich Wasser (zwei Äquivalente) hinzugegeben, um die Hydrolyse der beiden Ether zu initiieren, konnte wider Erwarten keine Bildung des Enons **54** beobachtet werden (Tabelle 4.2, Eintrag 1). Es traten lediglich vollständige Desilylierung und partielle MOM-Entschützung des Substrats, sowie die Migration des MOM-Ethers auf den propargylischen Alkohol auf. Propargylalkohol **50**, welcher nur den MOM-Ether enthielt, zeigte sowohl unter Standardbedingungen als auch mit Zusatz von Wasser nur geringen Umsatz zum gewünschten Produkt **54** (Tabelle 4.2, Eintrag 2 und 3). Überstöchiometrische Mengen an CSA verbesserten die Ausbeute

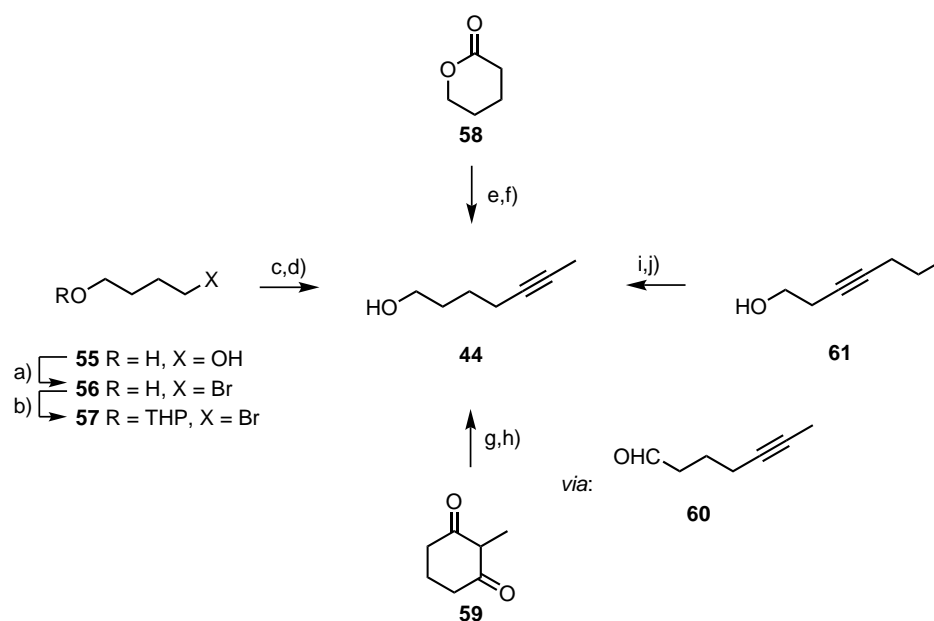
te, jedoch wurden lediglich 34% des Produkts erhalten (Tabelle 4.2, Eintrag 4). Erst das Entfernen beider Schutzgruppen aus dem Substrat erlaubte es, das Enon **54** effektiv innerhalb von 1 h in guter Ausbeute herzustellen (Tabelle 4.2, Eintrag 5).

Die Inkompatibilität des MOM-Ethers mit den Reaktionsbedingungen der Redoxisomerisierung liegt möglicherweise in der stöchiometrischen Erzeugung von Formaldehyd bei dessen Spaltung begründet. Vermutlich besetzt dieses Nebenprodukt eine der Koordinationsstellen am Ruthenium und verhindert so die gewünschte katalytische Aktivität.

Durch diese Modellstudien wurde gezeigt, dass in der geplanten Totalsynthese von (-)-Lythranidin (**3**) der C-17 MOM-Ether nicht mit der Redoxisomerisierung kompatibel ist (siehe Schema 4.8). Er musste folglich vor der eigentlichen Transformation in einem separaten Schritt gespalten werden, die gleichzeitige Entschützung des TBS-Ethers bot sich an.

4.6 Synthese der β -Aminoalkoholfragmente **66a** und **66b**

Als Startmaterial für die Synthese des β -Aminoalkoholfragments **66** wurde Hept-5-in-1-ol (**44**) verwendet. In der Arbeitsgruppe wurde Alkohol **44** in einer sehr robusten und skalierbaren, vierstufigen Sequenz ausgehend von 1,4-Butandiol (**55**) hergestellt und war im Multigrammmaßstab im Labor vorhanden (Schema 4.12).^[53]



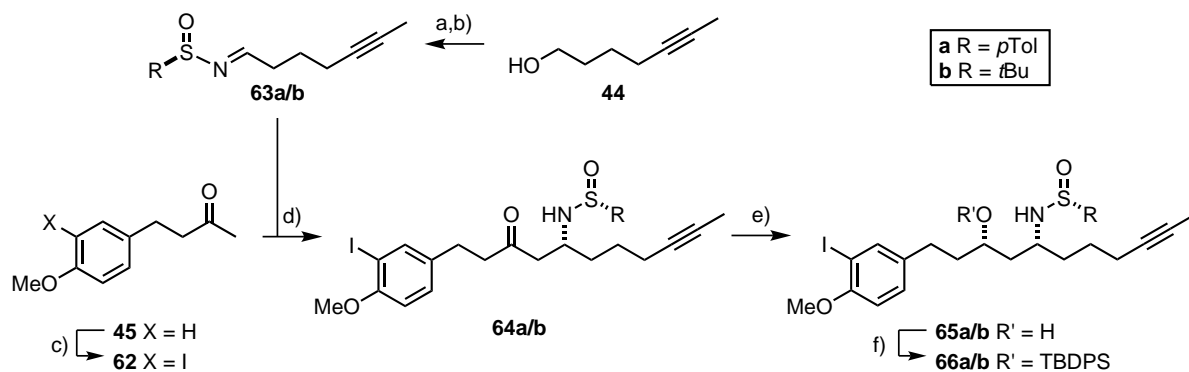
Schema 4.12: Syntheserouten zu Hept-5-in-1-ol (**44**): a) HBr, THF; b) DHP, PPTS, CH₂Cl₂; c) Propinylolithium, THF, -78 °C \rightarrow RT; d) *p*TsOH·H₂O, MeOH, THF; e) PPh₃, CCl₄, THF, 80 °C, 93%; f) MeLi, Et₂O, 90%; g) Tf₂O, Py, CH₂Cl₂, -78 \rightarrow 0 °C, 99%; h) LiBEt₃H, THF, -78 °C \rightarrow RT, 51%; i) (1) Ethylendiamin, NaH, RT \rightarrow 60 °C; (2) **61**, 45 °C, 74%; j) KOtBu, DMSO, 87%.

Zusätzlich zu dieser Route wurde in der Arbeitsgruppe Fürstner eine Sequenz aus Dichlorolefinierung von Laktonen und anschließender alkylierenden Eliminierung entwickelt, welche ausgehend

von δ -Valerolakton (**58**) ebenfalls Hept-5-in-1-ol (**44**) zugänglich macht.^{[25b],[25d]} Trotz der bestehenden Synthesemöglichkeiten wurden in dieser Arbeit zwei weitere in der Literatur dokumentierte Zugänge überprüft (Schema 4.12), die sich durch eine höhere Reaktionsstufen- bzw. Atomökonomie auszeichneten. Die Arbeiten von Dudley und Kamijo zur Fragmentierung des Enoltriflats von Zyklohexadion **59** konnten nur mit moderaten Ausbeuten (51% vs. 71%) reproduziert werden.^[54] Die Autoren berichten, dass der nach der Fragmentierung erhaltene Aldehyd **60**, welcher in der Synthese des β -Aminoalkoholfragments **66** wieder erzeugt werden sollte, unter den Reaktionsbedingungen nicht stabil ist und deswegen durch einen Überschuss des Reduktionsmittels zum Alkohol umgesetzt werden muss.

Als praktischster Zugang zu Alkohol **44** wurde die Zipper-Reaktion von Hept-3-in-1-ol (**61**)^[55] und die anschließende, durch KOtBu vermittelte Isomerisierung zum Methyl-verkappten Alkin etabliert.^[56] Auf diese Weise konnte das gewünschte Produkt **44** in einer atomökonomischen und kostengünstigen Weise im Multigrammaßstab hergestellt werden.

Nach der Etablierung eines effizienten Zugangs zu Hept-5-in-1-ol (**44**) wurde die Synthese des Fragments **66** begonnen. Als Schlüsselschritt zum Aufbau des β -Aminoketons **64** war eine Auxiliar-kontrollierte Mannich-Reaktion von Keton **62** und Sulfinimin **63** angedacht. Neben dem von Davis in die Literatur eingeführten *para*-Toluolsulfinamid^[57] wurde auch Ellmans *tert*-Butylsulfinamid^[58] als Auxiliar getestet.^[59]



Schema 4.13: Synthese der β -Aminoalkoholfragmente **66a/b**: 1) (COCl)₂, DMSO, NEt₃, CH₂Cl₂, -78 °C → RT, 90%; b) **63a**: (*R*)-*p*TolS(O)NH₂, Ti(OEt)₄, CH₂Cl₂, 55 °C, 92%; **63b**: (*R*)-*t*BuS(O)NH₂, Ti(OEt)₄, CH₂Cl₂, 55 °C, 98%; c) Ag₂SO₄, I₂, MeOH, 89%; d) (1) KHMDS, Et₂O, -78 °C; (2) **63a/b**, -78 °C, 64% (**64a**), 31% (**64b**); e) LiAl(OtBu)₃H, LiCl, Et₂O, -78 °C, 79% (**65a**), 79% (**65b**); f) TBDPSCl, ImH, DMAP, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 90% (**66a**), 80% (**66b**).

Ausgehend von Hept-5-in-1-ol (**44**) wurden die Sulfinimine **63a** und **63b** durch Swern-Oxidation und anschließende Kondensation des Aldehyds mit dem entsprechenden Auxiliar erhalten (Schema 4.13).^[60] Iodid **62** wurde durch eine Silber-vermittelte Iodierung hergestellt.^[61] Es war von Vorteil, in diesem durch eine voluminöse Niederschlagsbildung begleiteten Schritt Methanol statt Ethanol als Lösungsmittel zu nutzen, um reproduzierbar hohe Ausbeuten zu erhalten. Anschließend wurde nach kinetisch kontrollierter Deprotonierung des Ketons **62** mit KHMDS bei

niedrigen Temperaturen die Addition an das jeweilige Imin **63a** bzw. **63b** realisiert.^[62] Wichtig war die Optimierung der Additionszeit des Imins. Bei zu langsamer Zugabe wurde die Deprotonierung des Produkts beobachtet, was sich in der Isolierung signifikanter Mengen des bis-Additionsprodukts widerspiegelte (wie im Falle von *tert*-Butylsulfinimin **63b** geschehen). Bei zu schneller Zugabe des Elektrophils wurden niedrigere Diastereoselektivitäten beobachtet. Die erhaltenen β -Aminoketone **64a** und **64b** wurden daraufhin mit Hilfe von $\text{LiAl}(\text{O}t\text{Bu})_3\text{H}$ diastereoselektiv zu den *syn*-Aminoalkoholen **65a** bzw. **65b** reduziert und anschließend silyliert.^[63] Als Schutzgruppe wurde ein sehr robuster TBDPS-Silylether gewählt, da die erzeugte Hydroxylgruppe bis zur finalen Entschützung unverändert vorliegen sollte und die Stabilität von TBDPS-geschützten Alkoholen in Redoxisomerisierungen bekannt war.^[32b]

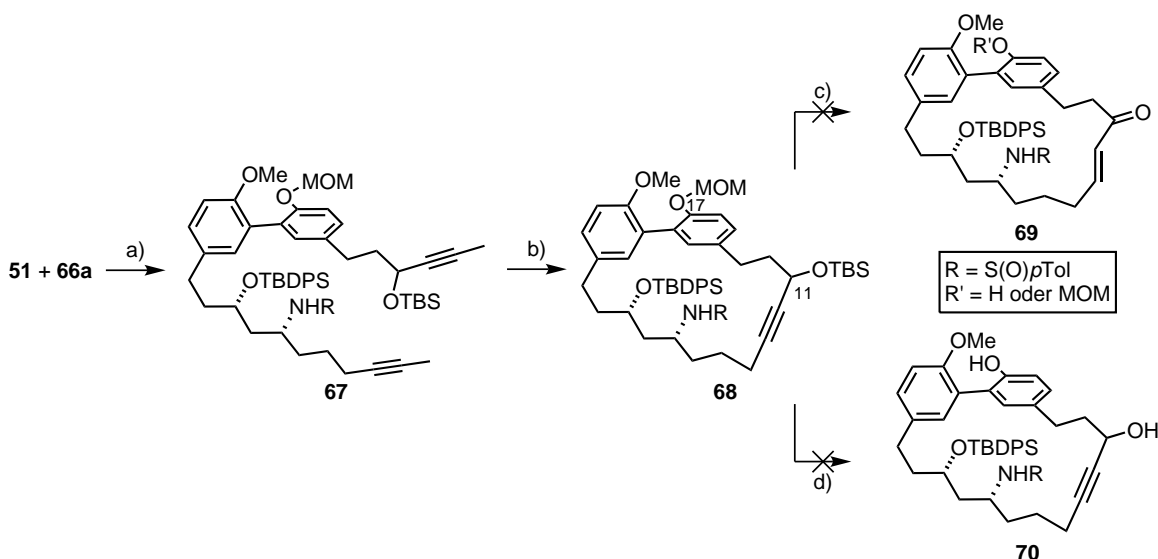
Als Alternative zum TBDPS-Ether wurde die Synthese des entsprechenden *O*-Benzylderivats untersucht. Versuche den Benzylether zu erzeugen, schlugen fehl, da sowohl unter basischen (NaH/BnBr ,^[64] $\text{NaHMDS}/\text{BnBr}/\text{TBAI}$,^[65] $\text{Ag}_2\text{O}/\text{BnBr}$ ^[66]) als auch sauren ($\text{BnOC}(\text{NH})\text{CCl}_3/\text{TfOH}$ ^[67]) bzw. neutralen Bedingungen (Dudley Reagenz/ MgO ,^[68] Methode nach Mukaiyama^[69]) keine selektive Schützung des Alkohols in Verbindung **65a** erreicht wurde. Unter basischen Bedingungen wurde hauptsächlich *N*-Alkylierung beobachtet, während in Anwesenheit von Säure das Auxiliar abgespalten wurde. Das Dudley Reagenz führte zur Zersetzung des Startmaterials **65a**, wohingegen unter den von Mukaiyama beschriebenen Bedingungen kein Umsatz festgestellt wurde.

In dieser Fragmentsynthese wurden sowohl für die Mannich-Reaktion als auch für die Reduktion der β -Aminoketone **64a/b** bessere Diastereoselektivitäten mit dem *tert*-Butylsulfinamid-Auxiliar im Vergleich zum *para*-Toluolsulfinamid-Derivat erzielt (Mannich-Reaktion: 15:1 vs. 10:1; Reduktion: 15:1 vs. 4.5:1). Da sich die erzeugten Diastereomere jeweils auf beiden Stufen durch Säulenchromatographie trennen ließen, konnten die β -Aminoalkohole **66a** und **66b** in diastereomerenreiner Form erhalten werden. In der beschriebenen fünfstufigen Sequenz betrug die Gesamtausbeute für das *para*-Toluolsulfinamidderivat **66a** 37%; dabei wurden 1.9 g des Fragments hergestellt.

4.7 Fragmentkupplung, RCAM und Redoxisomerisierung

Nach erfolgreicher Synthese des propargylischen Alkohols **51** und der β -Aminoalkohole **66a/b**, wurde als nächstes die Fragmentkupplung am Beispiel des *para*-Tolylsulfinamid-Derivats **66a** untersucht. Da dirigierte *ortho*-Metallierungen und anschließende Suzuki-Kreuzkupplungen nur mit intermediärer Isolation der Arylboronsäure bekannt sind,^{[51c],[51d]} wurde auf eine Negishi-Kreuzkupplung zurückgegriffen, um diesen zusätzlichen Reinigungsschritt zu umgehen.^{[51e],[51f]}

Wurde das MOM-geschützte Phenol **51** mit *t*BuLi *ortho*-lithiiert, die gebildete Spezies durch Zugabe von ZnCl_2 transmetalliert und unter Palladium-Katalyse mit β -Aminoalkohol **66a** gekuppelt, konnte



Schema 4.14: Fragmentkupplung, RCAM und Versuche zur selektiven Entschützung: a) (1) **51**, *t*BuLi, Et₂O, 0 °C; (2) ZnCl₂, THF; (3) **66a**, [Pd(PPh₃)₄] (5 mol%), THF, 60 °C, 75%; b) **C4** (10 mol%), Molekularsieb (5 Å), PhMe (0.002 M), 61%; c) **C6** (10 mol%), In(OTf)₃ (10 mol%), CSA (10 mol%), THF, 80 °C; d) verschiedene Bedingungen (siehe Text).

das gewünschte Diin **67** in 75% Ausbeute isoliert werden (Schema 4.14). Wie bereits in Schema 4.11 dargestellt, wurden bei der Lithiierung mit einem Äquivalent *t*BuLi nur 74% des Aromaten in Verbindung **51** funktionalisiert. Deshalb wurde ein 2.7-facher Überschuss des Propargylalkohols **51** mit *t*BuLi metalliert und in der Kreuzkupplung eingesetzt, um zwei Äquivalente des Negishi-Reagenzes zu erzeugen. Nach wässriger Aufarbeitung und Säulenchromatographie wurde neben dem Produkt **67** auch das nicht umgesetzte MOM-geschützte Phenol **51** reisoliert. Auf diese Weise konnten in einer Charge über zwei Gramm des Diins **67** erhalten werden.

In den in Kapitel 4.3 beschriebenen Modellstudien wurde gezeigt, dass für die Alkinmetathese mit Molybdänkatalysator **C4**^[19] in Anwesenheit von Sulfinamiden eine langsame Zugabe der Katalysatorlösung zum Substrat von Vorteil ist. Bei Einhaltung dieser Reaktionsbedingungen für die ringschließende Alkinmetathese von Diin **67**, wurde der Makrozyklus **68** in moderater Ausbeute erhalten.

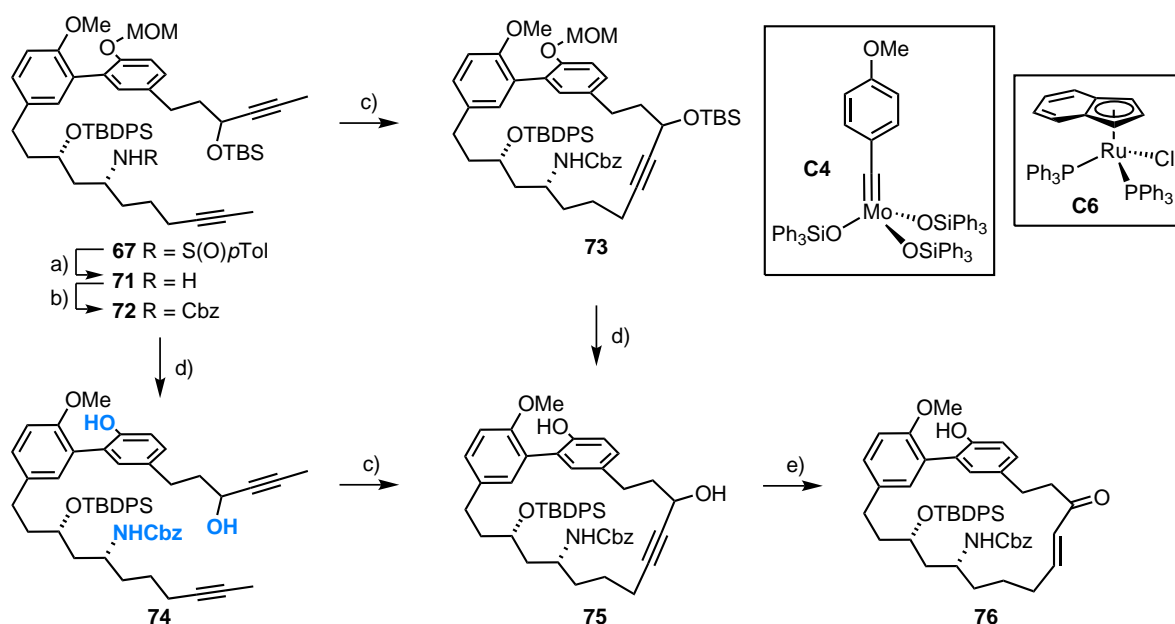
Aus den Modellstudien zur Redoxisomerisierung des Propargylalkoholfragments **51** (Kapitel 4.5) war weiterhin bekannt, dass vor der geplanten Redoxisomerisierung die Entschützung des MOM-Ethers erfolgen musste. Das Kontrollexperiment, in dem der vollständig geschützte Makrozyklus **68** den Standardbedingungen für die Redoxisomerisierung von Trost^{[32a],[32b],[32c]} ausgesetzt wurde, bestätigte dies. Die Bildung des Enons **69** wurde nicht beobachtet. Neben der erwarteten Spaltung der beiden Ether an C-11 und C-17 wurde zudem die Abspaltung des Auxiliars unter den sauren Reaktionsbedingungen durch ESI-Massenspektrometrie nachgewiesen.

Ein selektive Entschützung des MOM-Ethers in Anwesenheit des Auxiliars in Verbindung **68** war unter sauren Bedingungen nicht möglich. Bei der Verwendung anderer Reagenzien wurde keinerlei

Umsatz ($\text{CBr}_4/\text{PPh}_3$,^[70] $\text{NaHSO}_4\cdot\text{SiO}_2$ ^[71]) oder die unselektive Abspaltung aller drei Säure-labilen Schutzgruppen erzielt (Me_2BBr ,^[72] P_2I_4 ,^[73] $(\text{EtO})_3\text{SiI}$,^[74] TMSBr ^[75]).

Somit war es nicht möglich Makrozyklus **68** zu entschützen, ohne dabei auch die Integrität des Auxiliars zu gefährden. Ein Ausweg aus dieser Sackgasse wurde in der DMP-vermittelten selektiven Abspaltung des Auxiliars^[57b] in Diin **67** und der Transformation des erhaltenen Amins **71** in das Cbz-Carbamat **72** gefunden (Schema 4.15).^[76] Auf diese Weise wurde sichergestellt, dass es unter den sauren Reaktionsbedingungen der Etherspaltung sowie der Redoxisomerisierung nicht zu Nebenreaktionen am Stickstoffsubstituenten kommt.

Für das entsprechende *tert*-Butylsulfonamid-Auxiliar ist die Entschützung mit DMP nicht dokumentiert. Am Fragment **66b** wurde unter den für die Abspaltung des *para*-Toluolsulfonamid-Analogons erfolgreichen Reaktionsbedingungen in Diin **67** keine Reaktion beobachtet, weshalb auf die Kuppelung dieses Fragments verzichtet wurde.



Schema 4.15: Fragmentkuppelung, RCAM und Redoxisomerisierung mit angepasster Schutzgruppenstrategie: a) DMP, $\text{MeCN}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$, 76%; b) CbzCl , NEt_3 , EtOAc , 0°C , 79%; c) **C4** (5 mol%), Molekularsieb (5 Å), PhMe (0.002 M), 91% (**73**), 78% (**75**); d) HCl , EtOH , 77% (**74**), 89% (**75**); e) **C6** (6 mol%), $\text{In}(\text{OTf})_3$ (6 mol%), CSA (10 mol%), THF , 80°C , 74%.

Das Cbz-funktionalisierte Diin **72** wurde in der anschließenden RCAM mit 5 mol% des Molybdänkatalysators **C4**^[19] zum Makrozyklus **73** umgesetzt. Besonders hervorzuheben ist, dass diese Reaktion bei Raumtemperatur durchgeführt werden konnte und nach nur 3 h Reaktionszeit bei vollem Umsatz eine Ausbeute von 91% lieferte. Auf diese Weise wurden in einem einzigen Ansatz 1.2 g des Makrozyklus **73** hergestellt. Daraufhin wurde mit HCl in Ethanol der MOM- und der TBS-Ether in Makrozyklus **73** selektiv in Anwesenheit des Carbamats gespalten, und so ein passend substituiertes Substrat für die Redoxisomerisierung erhalten.

Interessanterweise konnte die Reaktionsfolge ebenso umgekehrt werden: Es war möglich erst das MOM-geschützte Phenol und den TBS-geschützten, propargylischen Alkohol in Diin **72** zu hydrolysieren und anschließend die Metathese durchzuführen. In diesem Fall wurde bei gleicher Katalysatorbeladung und Temperatur der Makrozyklus **75** in guter Ausbeute isoliert, die Gesamtausbeute für Entschützung und RCAM betrug für beide Reaktionsabfolgen jeweils 70%. Dieses Experiment unterstreicht eindrucksvoll die breite Toleranz des Katalysators **C4** gegenüber funktionellen Gruppen sowie erstmals auch gegenüber protischen Funktionalitäten im Substrat. Weder der phenolische noch der propargylische Alkohol störten den Katalysezyklus, ebenso wenig das azide Proton des Carbamats.

Die anschließende Redoxisomerisierung von Propargylalkohol **75** unter den von Trost beschriebenen Bedingungen verlief problemlos, jedoch musste der Katalysator in zwei Chargen zur Reaktion hinzugegeben werden, um vollen Umsatz zu erzielen.^{[32a],[32b],[32c]} Enon **76** wurde in 74% Ausbeute und, durch den Reaktionsmechanismus diktiert, einzig als (*E*)-Isomer isoliert (siehe Kapitel 3.2). Obwohl der Dominoprozess aus Redoxisomerisierung und *aza*-Michael-Addition an offenkettigen Substraten beschrieben ist, wurde die transannulare Funktionalisierung in diesem Fall nicht beobachtet.^[32c]

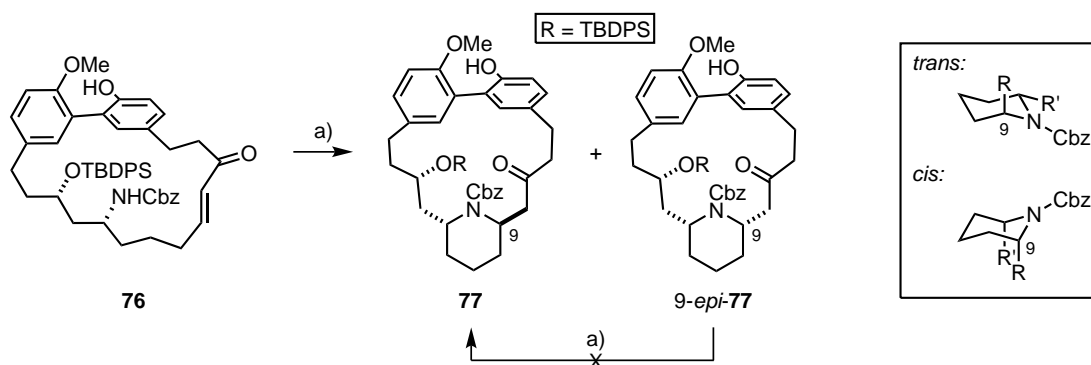
Bereits in der Retrosynthese wurde darauf hingewiesen, dass durch den Einsatz des racemischen Propargylalkoholfragments **51** bei der Kreuzkupplung Diastereomere erzeugt werden. Diese ließen sich vor dem Ringschluss weder präparativ noch spektroskopisch voneinander unterscheiden. Das Zyκλοalkin **73** wies hingegen sehr komplexe ¹H und ¹³C NMR-Spektren auf. Neben den zwei Signalsätzen für die beiden Diastereomere wurden zwei weitere detektiert, denn jede der beiden Verbindungen lag als Gemisch aus zwei Konformeren vor. Nach der Entschützung konnten die Diastereomere von Verbindung **75** durch Säulenchromatographie getrennt werden, welche jeweils nur einen Signalsatz im ¹H und ¹³C NMR gaben. Vergleichsexperimente zur Reaktivität der beiden Isomere von Propargylalkohol **75** in der Redoxisomerisierung deckten keinen signifikanten Unterschied auf.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass nur durch den Austausch des Auxiliars in Diin **67** mit einem Cbz-Carbamat die selektive Spaltung des MOM- und des TBS-Ethers in Makrozyklus **73** bzw. in Diin **72** möglich war. Der nach der RCAM erhaltene Propargylalkohol **75** zeigte die gewünschte Reaktivität in der Redoxisomerisierung, sodass ein gut skalierbarer und robuster Zugang zu (*E*)-Enon **76** etabliert werden konnte.

4.8 Transannulare *aza*-Michael-Addition

Unter den von Young publizierten Reaktionsbedingungen für die *trans*-selektive *aza*-Michael-Addition (siehe Kapitel 3.3, Schema 3.5) wurde für Enon **76** überraschenderweise keine Zykli-

sierung beobachtet. Erst ein Wechsel von TfOH zu *p*TsOH als Katalysator und eine Erhöhung der Reaktionstemperatur auf mindestens 45 °C führte zur gewünschten Zyklisierung (Schema 4.16).



Schema 4.16: Transannulare *aza*-Michael-Addition des Enons **76** a) *p*TsOH (10 mol%), DCE, 45 °C, **77** (67% brsm) + *9-epi-77* (27% brsm).

Tatsächlich wurde das *trans*-Isomer **77** mit einer Selektivität von 2.4:1 als Hauptprodukt isoliert. Mit zunehmender Reaktionszeit und -temperatur wurde die langsame Zersetzung der beiden Produkte beobachtet, weshalb die Reaktion vor dem Erreichen des vollen Umsatzes abgebrochen wurde (bei etwa 75%). Auf diese Weise konnte auch bei Vergrößerung des Reaktionsansatzes eine reproduzierbare Ausbeute erzielt werden. Andere Brønsted-Säuren (TFA, TF_2NH) sowie Lewis-Säuren ($\text{Cu}(\text{OTf})_2$) führten zu schlechteren Selektivitäten in der *aza*-Michael-Addition, stöchiometrisch bzw. überstöchiometrische Mengen an *p*TsOH zur kompletten Zersetzung des Startmaterials. Auch durch den Wechsel des Lösungsmittels (THF, PhMe, PhCl, MeCN) konnten keine besseren Ergebnisse erzielt werden. Das isolierte *cis*-Piperidin *9-epi-77* äquilibrierte unter den Reaktionsbedingungen für die *aza*-Michael-Addition nicht über eine retro-*aza*-Michael/*aza*-Michael-Sequenz zu einer Mischung der beiden Piperidinisomere **77** (Schema 4.16).

Die Analyse der ^1H NMR- sowie NOESY-Spektren der Piperidine **77** und *9-epi-77* zeigte, dass sich die Substituenten in direkter Nachbarschaft zum Carbamat in der aus den postulierten Übergangszuständen hervorgehenden Position befinden (3.3, Abbildung 3.2). Während im *trans*-Isomer ein axialer und ein äquatorialer Substituent identifiziert wurde, befanden sich im *cis*-Piperidin beide Substituenten in axialer Position.

Weitere Bemühungen das Diastereomerenverhältnis der *aza*-Michael-Addition zu verbessern, basierten auf dem Einsatz der chiralen Brønstedt-Säuren (*R*)- bzw. (*S*)-**78** und (*R*)- bzw. (*S*)-**79**.^[77] Mit diesen Katalysatoren wurde ein guter Umsatz zu den Piperidinen **77** und *9-epi-77* erst nach vier Tagen bei 100 °C in Toluol erzielt (Abbildung 4.3). Für das (*R*)-Enantiomer von Phosporamid **78**^[78] wurde eine Umkehr der Diastereoselektivität beobachtet, das (*S*)-Enantiomer hingegen lieferte eine 1:1 Diastereomerenmischung. Nach der Protonierung des Substrats mit Bissulfonimid **79**^[79] hatte die Chiralität des erhaltenen Anions keinen Einfluss auf den Übergangszustand der Zyklisierung. In

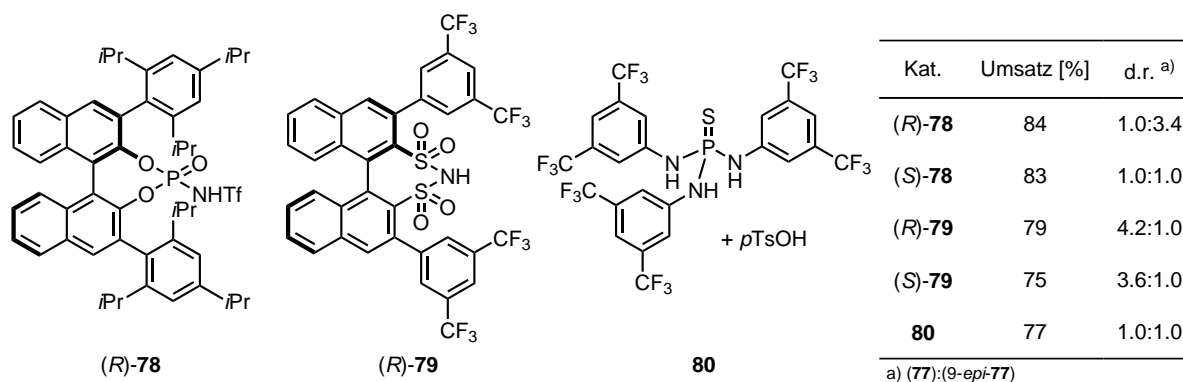


Abbildung 4.3: Ergebnisse der *aza*-Michael-Addition mit den chiralen Brønsted-Säuren **78** und **79** sowie dem Wasserstoffbrückendonator **80**, relativer Umsatz und d.r. (77:9-*epi*-77) mittels HPLC bestimmt.

beiden Fällen wurden jeweils leicht verbesserte Selektivitäten im Vergleich zur Katalyse mit *p*TsOH beobachtet, allerdings begleitet von beginnender Zersetzung des Startmaterials **76**.

Schlussendlich wurde eine konzeptionell unterschiedliche Herangehensweise untersucht. Nagorny und Mitarbeiter berichteten, dass der Wasserstoffbrückendonator **80** in der Lage ist, durch Interaktion mit dem Anion von *p*TsOH eine ionische Diels-Alder-Reaktion unter mildereren Bedingungen im Vergleich zu Reaktionen ohne dieses Additiv zu ermöglichen.^[80] Dieser Effekt wurde ebenso für die transannuläre *aza*-Michael-Addition in Enon **76** beobachtet: in Toluol wurde bereits bei Raumtemperatur nach einem Tag ein guter Umsatz zu den Piperidinen **77** und 9-*epi*-**77** erreicht, jedoch mit einem Diastereomerenverhältnis von 1:1, weshalb auch diese Idee verworfen wurde.

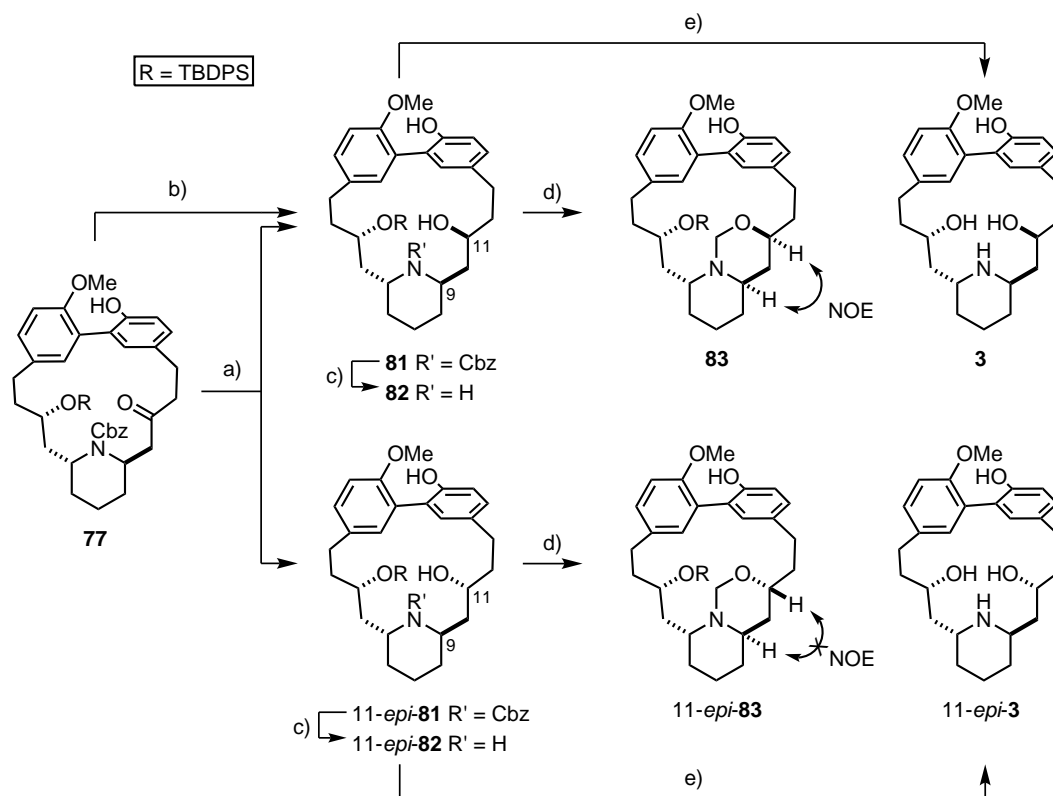
Somit schlugen alle Versuche fehl, das Diastereomerenverhältnis weiter zu Gunsten von *trans*-Piperidin **77** zu verbessern. Mit den in Schema 4.16 gezeigten Bedingungen wurde ein Zugang gefunden, der durch seine gute Skalierbarkeit ausreichend Material des gewünschten *trans*-Piperidins **77** zur Verfügung stellte, um die nachfolgenden Transformationen in der Totalsynthese von (-)-Lythranidin (**3**) zu untersuchen.

4.9 Abschluss der Totalsynthese von (-)-Lythranidin (3)

Zur Vollendung der Totalsynthese fehlten ausgehend von Verbindung **77** noch drei Transformationen. Neben dem Entfernen der beiden Schutzgruppen musste das Keton an C-11 zum Alkohol reduziert werden.

Zunächst wurde diese Reduktion unselektiv mit NaBH₄ durchgeführt (Schema 4.17). Die ¹H und ¹³C NMR-Spektren der säulenchromatographisch getrennten Epimere **81** und C-11-Epimer 11-*epi*-**81** erwiesen sich als unerwartet komplex, es wurde jeweils ein Gemisch aus zwei Konformeren detektiert. Eine Zuordnung, welche der beiden Verbindungen das gewünschte Produkt **81** war, ließ sich nicht treffen.

Von den Epimeren **81** und 11-*epi*-**81** wurde jeweils die Cbz-Schutzgruppe hydrogenolytisch abgespalten, wobei der Zusatz von fünf Äquivalenten wässriger HCl unabdingbar war, um die Bildung



Schema 4.17: Abschluss der Totalsynthese von (-)-Lythranidin (**3**) und (-)-11-*epi*-Lythranidin (**11-epi-3**): a) NaBH₄, MeOH, 0 °C, **81** (49%) + **11-epi-81** (40%); b) LiAl(OtBu)₃H, LiCl, Et₂O, 0 °C, 92%; c) Pd (schwarz), H₂, HCl, EtOH, 93% (**82**), 75% (**11-epi-82**); d) HCHO, MeOH, 76% (**83**), 61% (**3-epi-83**); e) TBAF, AcOH, THF, 45 °C, 82% (**3**), 76% (**11-epi-3**).

eines zyklischen Carbamats zu verhindern (vergleichbar mit Schema 4.18). Die NMR-Daten der epimeren Amine **82** bzw. **11-epi-82** enthielten nur einen Signalsatz, ließen jedoch immer noch keine Aussage über das Stereozentrum an C-11 zu.

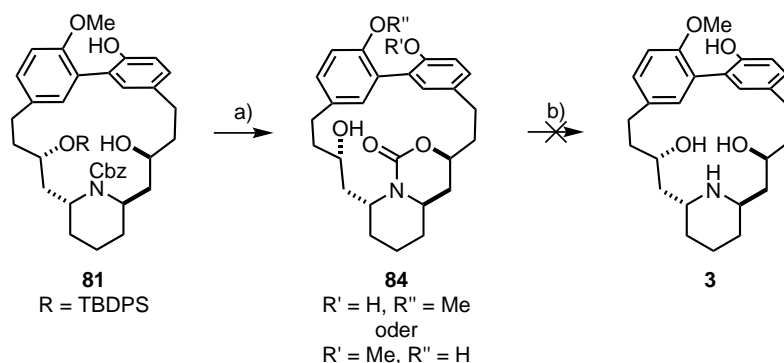
Erst mit Hilfe der zyklischen *N,O*-Acetale **83** und **11-epi-83** war die Bestimmung der absoluten Konfiguration des Alkohols an C-11 möglich. Während beim *syn*-Isomer **83** ein NOE-Kontakt zwischen den Protonen an C-9 und C-11 zu erkennen war, fehlte dieser im Epimer **11-epi-83** (Schema 4.17). Dieses Ergebnis wurde durch die Aufklärung der Konformation der beiden anellierten Sechsringe in den Acetalen **83** und **11-epi-83** mittels NOESY-Daten und der Auswertung der Kopplungskonstanten im ¹H NMR unterstützt. Die NMR-Spektren wurden bei 90 °C in deuteriertem Toluol aufgenommen, da eine starke Linienverbreiterung die Interpretation bei Raumtemperatur unmöglich machte. Mit der getroffenen Zuordnung konnte ebenso auf die Konfiguration des Alkohols an C-11 in den Vorläuferverbindungen **81** und **82** geschlossen und der für die Synthese von (-)-Lythranidin (**3**) benötigte Alkohol **81** eindeutig identifiziert werden.

Für eine selektive Reduktion des Ketons **77** zum Alkohol **81** wurden die bereits aus der Aminoalkoholfragmentsynthese bekannten Bedingungen zur *syn*-selektiven Reduktion von β -Aminoketonen genutzt (Kapitel 4.6).^[63] Die Reduktion mit LiAl(OtBu)₃H ergab ausschließlich das gewünschte

Epimer **81** in 92% Ausbeute.

Die ebenfalls in Schema 4.17 gezeigte Entschützung des TBDPS-Ethers in Verbindung **82** erforderte eine umsichtige Optimierung. Beim Einsatz von ungepuffertem TBAF wurde bei Raumtemperatur keine Reaktion beobachtet und bei 45 °C nur unzureichender Umsatz. Eine weitere Erhöhung der Reaktionstemperatur führte zur Zersetzung des Startmaterials **82**. Fluoridquellen wie TASF^[81] und 3 HF·NEt₃^[27c] induzierten die Spaltung des Silylethers nicht, ebenso wenig Basen wie NaOH^[82] oder die Kombination aus KO₂/18-Krone-6.^[83] Bei der Reaktion mit HF·Pyridin^[84] wurde Produktbildung beobachtet, jedoch wieder begleitet von der Zersetzung des Startmaterials **82**. Als die Ultima Ratio für die Synthese von (-)-Lythranidin (**3**) erwies sich deshalb die in Schema 4.18 dargestellte, mit Essigsäure gepufferte TBAF-Entschützung bei 45 °C in THF. Die gleichen Bedingungen wurden für die Synthese des C-11 Epimers von (-)-Lythranidin (11-*epi*-**3**) ausgehend vom Silylether 11-*epi*-**82** verwendet.

Es ist zu betonen, dass die Entschützung des Cbz-Carbamats und des TBDPS-Ethers in Alkohol **81** in umgekehrter Reihenfolge zur oben beschriebenen Variante nicht möglich war (Schema 4.18).



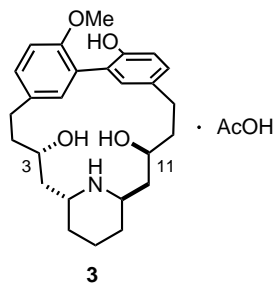
Schema 4.18: Ergebnisse beim Tausch der Reihenfolge der Cbz- und TBDPS-Entschützung: a) TBAF, THF, 50 °C, 44%; b) verschiedene Bedingungen (siehe Text).

Bei der TBDPS-Etherspaltung in Derivat **81** in Anwesenheit des Cbz-Carbamats, reagierte das intermediär gebildete Alkoxid zum zyklischen Carbamat **84** weiter. Verbindung **84** erwies sich als außergewöhnlich stabil gegenüber basischer Hydrolyse. Weder mit NaOH in Ethanol^[85] bei 55 °C noch mit KOH in Ethanol^[86] bei 80 °C wurde die Freisetzung von (-)-Lythranidin (**3**) erzielt. Eine weitere Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 105 °C in *iso*-Propanol führte zur Zersetzung des Startmaterials **84**.

Zusammenfassend wurde in diesem Projekt die erste asymmetrische Synthese von (-)-Lythranidin (**3**) und seines C-11 Epimers (11-*epi*-**3**) in 15 Stufen entlang der längsten linearen Sequenz erreicht. Das in der Aufgabenstellung definierte Konzept konnte erfolgreich umgesetzt und der Naturstoff in einer Gesamtausbeute von 5% hergestellt werden.^[87]

4.10 Strukturaufklärung für das synthetische (-)-Lythranidin (3)

Für die freie Base von (-)-Lythranidin (3) gibt es in der Literatur keine spektroskopischen Vergleichswerte, die Gruppe um Fujita und Fuji berichtete ausschließlich analytische Daten vom Hydroacetat des Naturstoffs.^[42] Durch eine lückenhafte Dokumentation der ¹H NMR-Daten sowie das Fehlen eines ¹³C NMR-Spektrums war der Vergleich der erhaltenen spektroskopischen Daten für das synthetische Hydroacetat mit denen der authentischen Verbindung allein nicht ausreichend, um die Identität des erhaltenen Naturstoffs eindeutig zu beweisen. Es wurden lediglich die in Abbildung 4.4 gezeigten Verschiebungen sowie Integrale für vier ausgewählte Signalgruppen im ¹H NMR-Spektrum (CDCl₃, Raumtemperatur) berichtet. Die Gegenüberstellung mit den für den synthetisch hergestellten Naturstoff erhaltenen Daten zeigte eine zufriedenstellende Übereinstimmung.



3

Signal	δ (Lit.) [ppm]	δ (synth.) [ppm]
CH _{aromatisch}	7.74-6.64 (m, 6H)	7.71-6.85 (m, 6H)
H-3,H-11	4.09 (m, 2H)	4.11-4.04 (m, 2H)
ArOMe	3.84 (s, 3H)	3.84 (s, 3H)
AcO ⁻	1.41 (s, 3H)	1.43 (s, 3H)
$[\alpha]_{20}^D$	-71°	-79°
	(c = 1.7, 1,4-Dioxan)	(c = 0.88, 1,4-Dioxan)

Abbildung 4.4: Vergleich der Daten von synthetischen (-)-Lythranidin (3) mit den Literaturdaten.^[42]

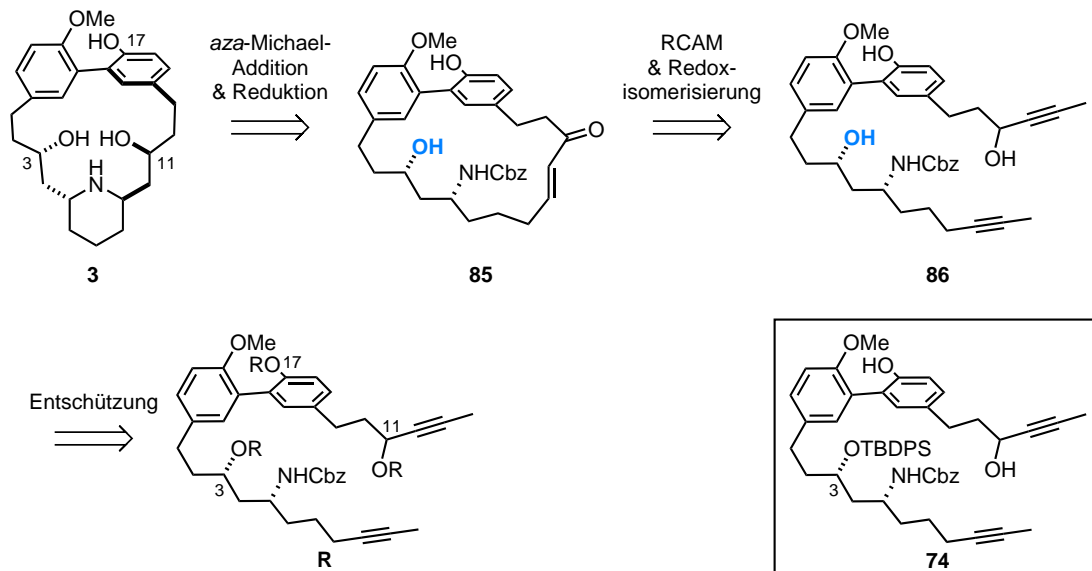
Neben diesem Vergleich wurde die dargestellte Konnektivität im synthetischen (-)-Lythranidin (3) durch die exakte Zuordnung aller ¹H und ¹³C NMR-Signale zu den dazugehörigen Wasserstoff- und Kohlenstoffatomen mit Hilfe von 2D NMR-Spektren (COSY, HSQC, HMBC und NOESY) zweifelsfrei bestätigt. Das ¹H NMR und das ¹³C NMR-Spektrum sind im Anhang dokumentiert, sowie zum Vergleich die Spektren des C-11 Epimers (11-*epi*-3). Darüber hinaus standen die gemessenen Massenspektren (ESI und hochauflösendes ESI) sowie das IR-Spektrum im Einklang mit Struktur 3. Ein mit den Literaturwerten vergleichbarer Drehwert der synthetischen Probe offenbarte zudem, dass die Verbindung in hoher Enantiomerenreinheit hergestellt worden war (Abbildung 4.4).

4.11 Erweiterte Studien zum Einfluss protischer funktioneller Gruppen in den Schlüsselschritten

Im vorgestellten Zugang zum Piperidinmetazyklophanalkaloid (-)-Lythranidin (3) wurde gezeigt, dass der Molybdänkatalysator C4 mit Triphenylsilanolliganden^[19] eine hohe Toleranz gegenüber protischen Funktionalitäten besitzt und somit die RCAM von Diin 74 ermöglichte (Schema 4.19). Diese neu gewonnene Erkenntnis warf die Frage auf, inwiefern die Maskierung des Alkohols an C-3 als TBDPS-Ether in der zentralen Triade aus ringschließender Alkinmetathese, Redoxisomerisierung

und *aza*-Michael-Addition überhaupt nötig ist.

Um dies zu überprüfen, sollte in der nachfolgenden Studie Diin **86** hergestellt werden (Schema 4.19). Eine geeignete Schutzgruppenstrategie sollte die gemeinsame Entschützung der drei Alkohole an C-3, C-11 und C-17 in Diin **R** vor der ringschließenden Alkinmetathese ermöglichen.



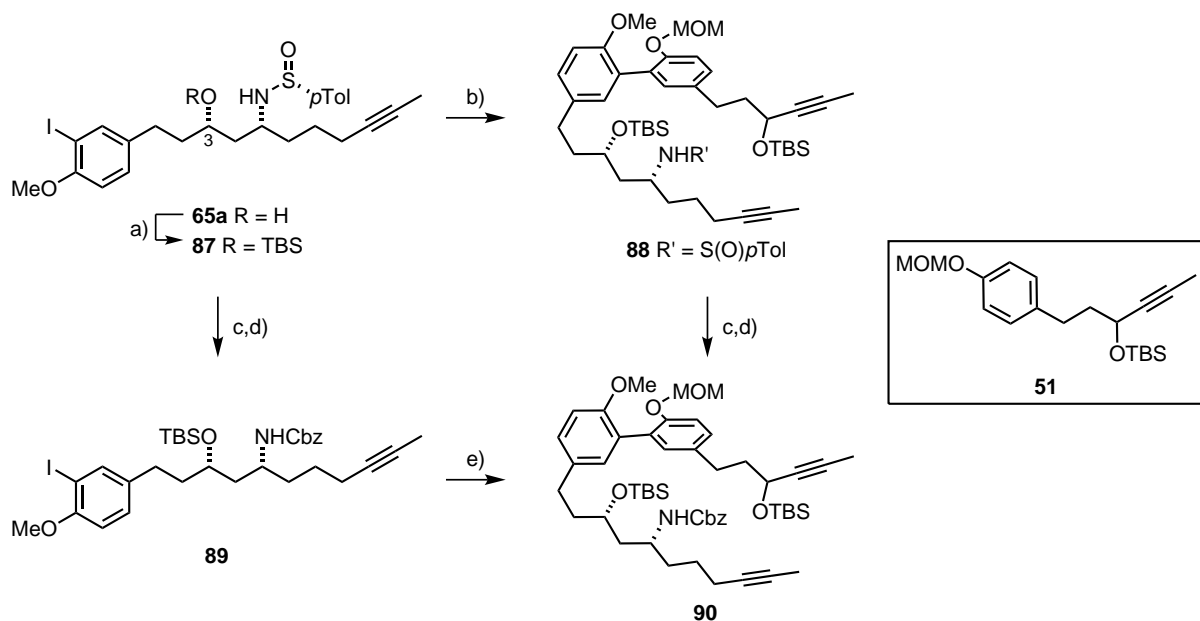
Schema 4.19: Retrosynthetische Analyse des Makrozyklus unter Anpassung der Schutzgruppenstrategie.

Gleichzeitig sollte die Frage beantwortet werden, ob die Abspaltung des Auxiliars und die Cbz-Schutzung, die bisher immer nach der Fragmentkupplung durchgeführt wurde, bereits am Aminoalkoholfragment **87** vorgenommen werden kann.

Wie in Schema 4.20 dargestellt, wurde analog zum bereits beschriebenen Zugang β -Aminoalkohol **65a** als TBS-Ether geschützt (siehe Kapitel 4.6). Anschließend wurde durch die etablierte Methodik aus dirigierter *ortho*-Metallierung gefolgt von Negishi-Kreuzkupplung das Biarylmotiv in Verbindung **88** erzeugt, jedoch mit verringerter Ausbeute im Vergleich zum TBDPS-Derivat **67** (54% vs. 75%). Auch die Auxiliarabspaltung und die Carbamatschutzung auf dem Weg zu Diin **90** verliefen mit geringeren Ausbeuten im Vergleich zu den Reaktion der Verbindung **67**, welche an C-3 den TBDPS-Ether trug.

Weiterhin wurde die oxidative Auxiliarabspaltung sowie die anschließende Cbz-Schutzung am β -Aminoalkoholfragment **65a** in guter bzw. moderater Ausbeute realisiert. In der anschließenden Kreuzkupplung mit **51** wurden nur 50% des Produkts **90** erhalten. Grund hierfür könnte die höhere Elektrophilie des Carbamats im β -Aminoalkohol **89** im Vergleich zum Sulfinamid in Verbindung **87** sein. Da das Arylzink-Reagenz im Überschuss eingesetzt wurde, ist dessen nukleophiler Angriff am Carbamat des Startmaterials **89** und/oder des Produkts **90** als Grund für die Verringerung der Ausbeute in Betracht zu ziehen.

Die Gesamtausbeuten der beiden Zugänge zu Diin **90** mit einem TBS-geschützten Alkohol an C-3



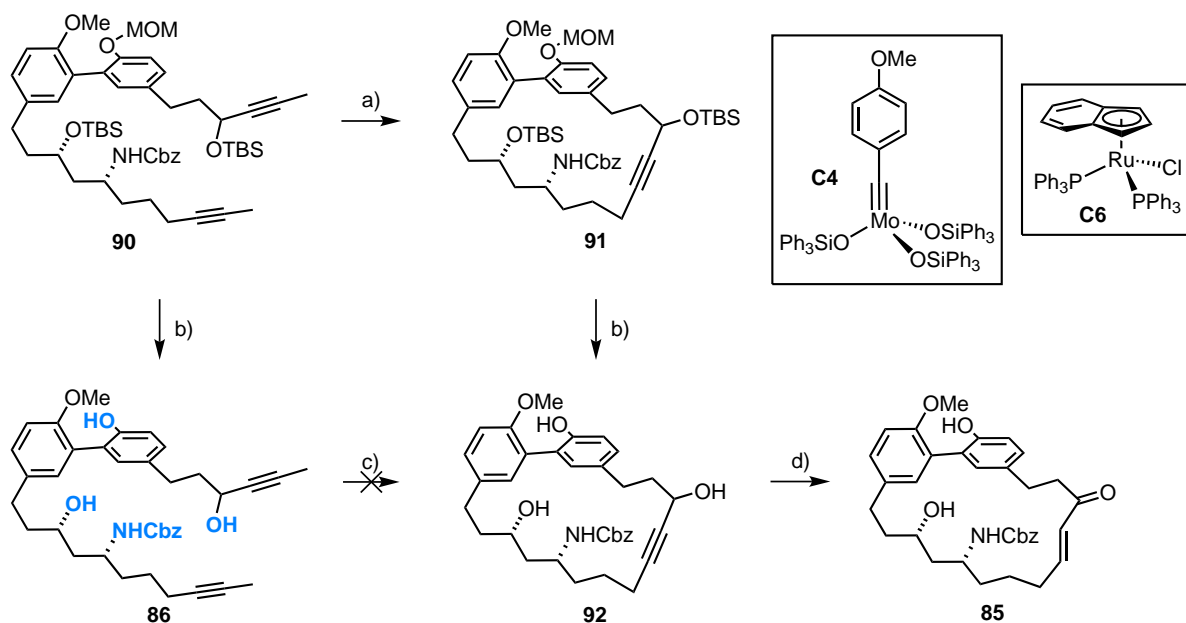
Schema 4.20: Synthese des Diins **90**: a) TBSCl, ImH, DMAP, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 81%; b) (1) **51**, *t*BuLi, Et₂O, 0 °C, (2) ZnCl₂, THF; (3) **87**, [Pd(PPh₃)₄] (5 mol%), THF, 60 °C, 54%; c) DMP, MeCN/CH₂Cl₂/H₂O, 76% (Zwischenstufe zu **89**), 69% (Zwischenstufe zu **90**); d) CbzCl, NEt₃, EtOAc, 0 °C → RT, 67% (**89**), 57% (**90**); e) (1) **51**, *t*BuLi, Et₂O, 0 °C, (2) ZnCl₂, THF; (3) **89**, [Pd(PPh₃)₄] (5 mol%), THF, 60 °C, 50%.

unterschieden sich untereinander nur wenig. Die mit der Kreuzkupplung startende Route lieferte 20% des Produkts, jene beginnend mit dem Austausch des Stickstoffsubstituentens 25%. Beide Routen hielten dem Vergleich mit dem in Kapitel 4.7 etablierten Zugang nicht stand, in dem über drei Stufen, beginnend mit der Kreuzkupplung, 45% des TBDPS-geschützten Analogons **72** bereitgestellt wurden.

Nichtsdestotrotz wurde mit den beschriebenen Syntheserouten ausreichend Material erhalten, um die Schlüsselschritte der Totalsynthese in Abwesenheit des C-3 TBDPS-Ethers erneut zu testen. Die Versuche hierfür sind in Schema 4.21 zusammengefasst.

Zunächst wurde das vollständig geschützte Diin **90** unter den für die RCAM des TBDPS-Analogons **73** etablierten Bedingungen zyklisiert. Da die Abtrennung des Ph₃SiOH-Liganden nach der Metathese nicht möglich war, wurden die Hydroxylgruppen im Rohprodukt **91** direkt entschützt, um das makrozyklische Triol **92** mit einer durchschnittlichen Ausbeute von 75% je Transformation zu erhalten.

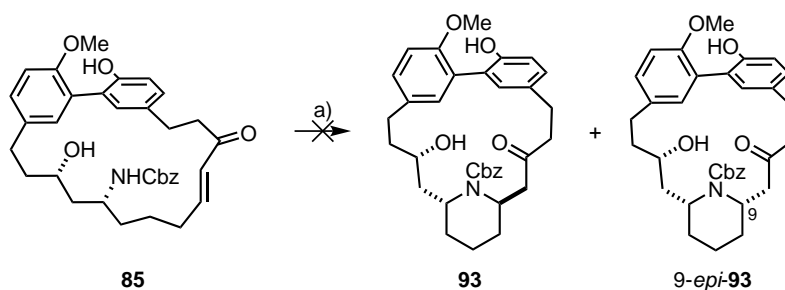
Anschließend wurde die Umkehr von RCAM und Entschützung untersucht. Wurde Verbindung **90** mit HCl in Ethanol umgesetzt, konnte das in der Retrosynthese formulierte Diin **86** erhalten werden. Im darauf folgenden Makrozyklisierungsschritt wurde mit 5 mol% des Molybdänkomplexes **C4** bei Raumtemperatur nur ein geringer Umsatz (< 10%) detektiert. Die Reaktivität des Molybdänkatalysators **C4** konnte durch die Erhöhung der Katalysatorbeladung auf 10 mol% und der Reaktionstemperatur auf 80 °C wiederhergestellt werden, jedoch wurden nach säulenchromatogra-



Schema 4.21: RCAM und Redoxisomerisierung mit drei freien Alkoholen: a) **C4** (5 mol%), Molekularsieb (5 Å), PhMe (0.002 M); b) HCl, EtOH, 88% (**86**), 57% (**92**, über 2 Stufen); c) **C4** (10 mol%), Molekularsieb (5 Å), PhMe (0.002 M), 80 °C; d) **C6** (10 mol%), In(OTf)₃ (10 mol%), CSA (10 mol%), THF, 80 °C, 87%.

phischer Reinigung nur etwa 10% des Makrozyklus **92** isoliert. Dieses Ergebnis spricht eindeutig für die Oligo- bzw. Polymerisation des Startmaterials bei erhöhter Temperatur. Die Inhibierung der Metathese bei Raumtemperatur könnte aus der Koordination des Aminoalkohols in Diin **86** als bidentater Ligand an das Molybdänzentrum resultieren. Auch ein tridentater Bindungsmodus unter Einbeziehung eines weiteren Alkohols des Substrats **86** ist denkbar.

Wie ebenfalls in Schema 4.21 gezeigt, ließ sich Triol **92**, welches durch Metathese des geschützten Diins **90** und darauffolgende Entschützung synthetisiert wurde, in exzellenter Ausbeute ins (*E*)-Enon **85** überführen. Dessen Reaktivität in der darauffolgenden, transannularen *aza*-Michael-Addition unterschied sich allerdings erneut deutlich von seinem C-3 TBDPS-Ether-Analogon **76** (Schema 4.22).



Schema 4.22: Transannuläre *aza*-Michael-Addition des Enons **85**: a) *p*TsOH (10 mol%), DCE, 45 oder 70 °C.

Unter den bereits optimierten Bedingungen für die *aza*-Michael-Addition des C-3 TBDPS-Ether-Derivats von Enon **85** wurde bei 45 °C nur ein Umsatz von etwa 10% zu den Piperidinen **93** und *9-epi*-**93** erzielt. Dieses Ergebnis konnte durch die Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 70 °C

nicht verbessert werden. Der Einsatz von stöchiometrischen Mengen an *p*TsOH induzierte auch in diesem Fall die Zersetzung des Startmaterials **85**.

In Anbetracht der Etablierung der bereits zuvor beschriebenen, erfolgreichen Route zu (-)-Lythranidin (**3**) wurden die Arbeiten zu dieser alternativen Syntheseroute eingestellt. Es wurde gezeigt, dass die Bildung des Cbz-Carbamats auch vor der Fragmentkupplung möglich ist, aber auch festgestellt, dass der zusätzliche ungeschützte Alkohol an C-3 sowohl die RCAM als auch die *aza*-Michael-Addition erschwert. Eine einfache Übertragung der bekannten Reaktionsbedingungen war nicht möglich und eine intensivere Untersuchung dieser alternativen Reaktionsabfolge erschien wenig gewinnbringend.

5 Studien zur Totalsynthese von (+)-Lythrancepin I (4)

5.1 Einleitung

5.1.1 Isolierung

Gemeinsam mit der Isolierung der Piperidinalkaloide (-)-Lythranidin (3), (-)-Lythranin (18) und (-)-Lythramin (19) (Kapitel 4.1.1) gelang der Gruppe um Fujita und Fuji die Separation mehrerer Chinolizidinmetazyklophane aus dem methanolischen Extrakt der Spezies *Lythrum anceps* Makino. Im Jahr 1971 wurde die Isolierung von (+)-Lythrancepin I-III (4), (94) und (95), sowie (+)-Lythrancin I-IV (96-99) berichtet (Abbildung 5.1).^[88]

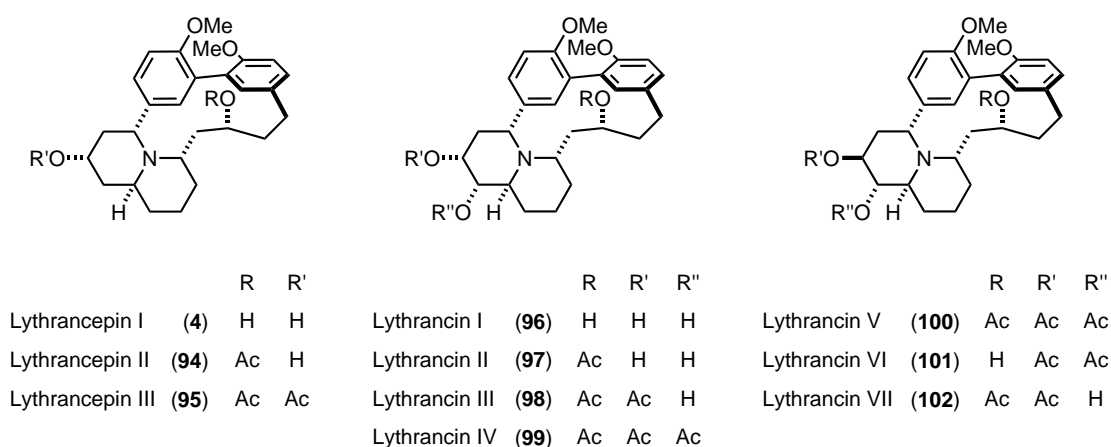


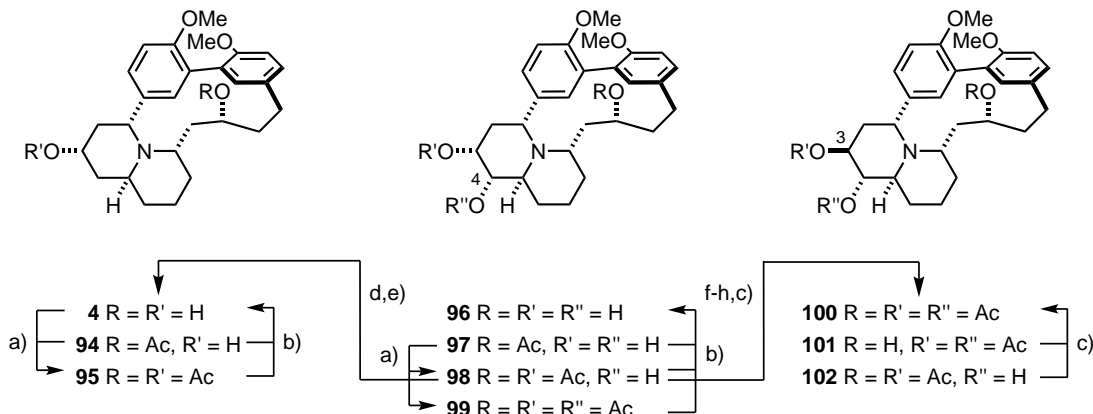
Abbildung 5.1: Chinolizidinmetazyklophane aus der Pflanze *Lythrum anceps* Makino.

Mit Ausnahme von (+)-Lythrancepin III (95) und (+)-Lythrancin IV (99), welche wie (-)-Lythramin (19) nach Extraktion der Rohmasse mit 1 N Salzsäure und anschließender Chromatographie erhalten wurden, stammten die Alkaloide aus dem Extrakt des McIlvain Puffers mit einem pH-Wert von 2.6. Die Verbindungen wurden ebenfalls chromatographisch voneinander getrennt und mit Ausnahme von (+)-Lythrancin I (96) als freie Basen kristallisiert. Zwei Jahre später wurde die Isolierung von (+)-Lythrancin V-VII (100-102) aus der Mutterlauge, welche nach der Kristallisation von (+)-Lythrancepin III (95) verblieb, publiziert.^[89]

Während von (+)-Lythrancin II, III und V zu (-)-Lythramin (19) vergleichbare Mengen ($3 \cdot 10^{-4}$ % (97), $2 \cdot 10^{-4}$ % (98) und $3 \cdot 10^{-4}$ % (100) der getrockneten Pflanzenmasse) isoliert werden konnten, wurde von den anderen Alkaloiden weniger extrahiert: Bezogen auf die getrocknete Pflanzenmasse wurden von Lythrancepin I und Lythrancin I, VI, VII durchschnittlich ein Zehntel ($2 \cdot 10^{-5}$ % (4), $3 \cdot 10^{-5}$ % (96), $9 \cdot 10^{-5}$ % (101) und $3 \cdot 10^{-5}$ % (102)) und von Lythrancepin II und III nur ein Hundertstel ($8 \cdot 10^{-6}$ % (94) und $5 \cdot 10^{-6}$ % (95)) der für die anderen Chinolizidinalkaloide erzielten Mengen isoliert.^[88,89]

5.1.2 Strukturaufklärung

Wie im Fall der Piperidinalkaloide (-)-Lythranidin (3), (-)-Lythranin (18) und (-)-Lythramin (19) wurde durch chemische Methoden gezeigt, dass die isolierten Chinolizidinmetazyklophane 4 und 94-102 das gleiche Kohlenstoffgrundgerüst aufweisen (Schema 5.1).^{[89], [90]}

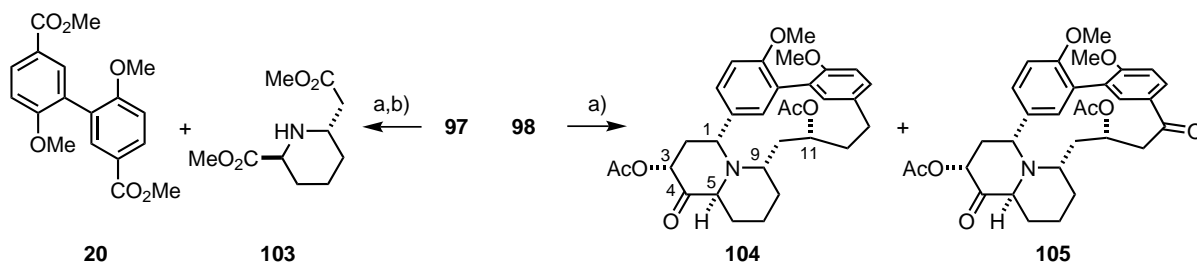


Schema 5.1: Umwandlung der Chinolizidinmetazyklophane 4 und 94-102 ineinander: a) Ac₂O, Py; b) KOH, MeOH; c) Ac₂O, Py, 80 °C; d) pTsCl, Py; e) LiAlH₄, THF, RT → 70 °C; f) Al₂O₃, PhH; g) CrO₃/H₂SO₄, Aceton; h) NaBH₄, MeOH.

So ließen sich (+)-Lythrancepin I und II (4 und 94) durch Acetylierung in (+)-Lythrancepin III (95) überführen, wohingegen bei Verseifung der acetylierten Spezies (+)-Lythrancepin I (4) erhalten wurde (Schema 5.1). Ähnliches konnte für die Beziehung von (+)-Lythrancin I-IV (96-99) sowie (+)-Lythrancin V-VII (100-102) untereinander gezeigt werden.^[90]

Wurde der freie sekundäre Alkohol an C-4 in (+)-Lythrancin III (98) tosyliert und das Intermediat mit LiAlH₄ reduziert, konnte (+)-Lythrancepin I (4) erhalten werden.^[90] Es handelte sich folglich bei den Lythrancepinen um 4-Desoxylythrancine.

Für die später isolierten (+)-Lythrancine V-VII (100-102) wurde nachgewiesen, dass sie unterschiedlich acetylierte Spezies des C-3 Epimers von (+)-Lythrancin I (96) sind.^[89] Hierfür wurde nach der durch Al₂O₃ induzierten Migration der Acetoxygruppe von C-3 zu C-4 in (+)-Lythrancin III (98) der Alkohol an C-3 oxidiert und anschließend mit NaBH₄ reduziert. Es wurde ausschließlich das C-3 Epimer erhalten, dessen Identität mit (+)-Lythrancin V (100) nach vollständiger Acetylierung und Vergleich mit der durch Extraktion gewonnenen natürlichen Substanz bewiesen wurde.



Schema 5.2: Strukturaufklärung durch chemische und spektroskopische Methoden: a) CrO₃/H₂SO₄, Aceton, 0 °C; b) H₂SO₄, MeOH, 65 °C.

Im Gegensatz zu den verwandten Piperidinalkaloiden **3**, **18** und **19** (Kapitel 4.1.1) gestaltete sich die Strukturaufklärung für die Chinolizidinalkaloide **4** und **94-102** einfacher (Schema 5.2). Nach der Oxidation von (+)-Lythracin II (**97**) mit einem großen Überschuss an Jones-Reagenz und anschließender Veresterung wurden Biphenyl **20** und *trans*-Piperidin **103** isoliert, die durch den Vergleich mit synthetischen Proben als zwei zentrale Strukturelemente identifiziert wurden.^[90b] Außerdem konnte (+)-Lythracin III (**98**) durch Jones-Oxidation in Monoketon **104** und Diketon **105** überführt werden. Die Auswertung der erhaltenen ¹H NMR-Spektren, sowie derer des Startmaterials, ließen auf die in Schema 5.2 gezeigte Konnektivität zurückschließen.^[90]

Auch die Konfiguration des Chinolizidinmotivs und seiner Substituenten wurde eindeutig aufgeklärt. Die Protonen H-1, H-3 und H-4 mussten aufgrund der ermittelten Kopplungskonstanten für die einzelnen Atome im ¹H NMR-Spektrum alle *cis*-ständig zueinander sein, wobei H-1 und H-3 die axiale Position und H-4 die äquatoriale Position am Sessel des linken Piperidinrings einnahmen (Abbildung 5.2).

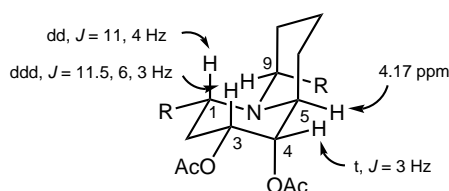


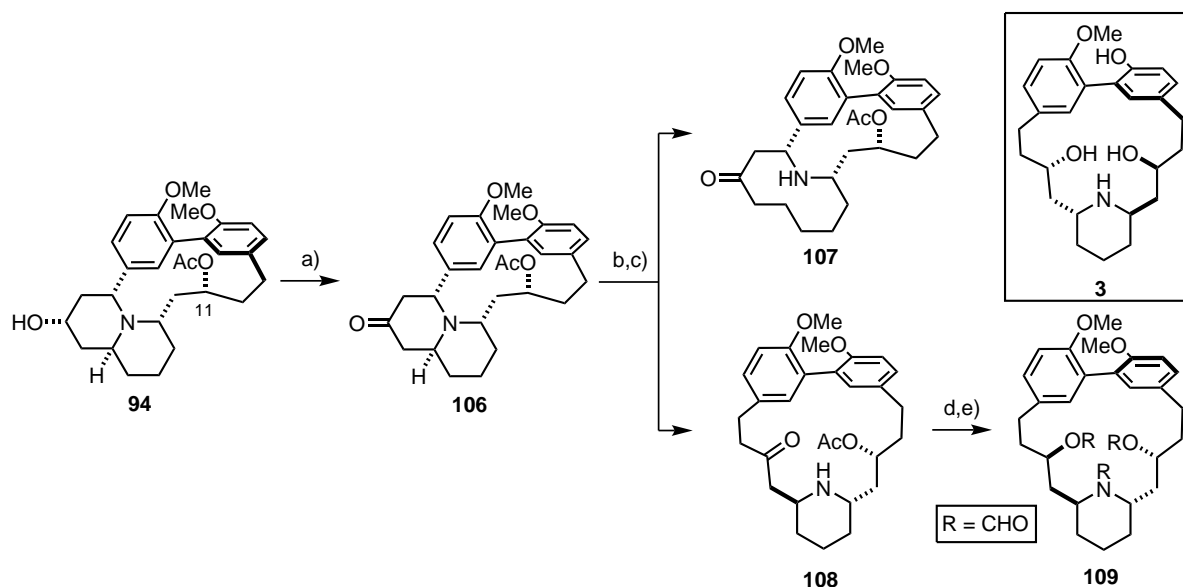
Abbildung 5.2: Konformation des *cis*-Chinolizidins.

Basierend auf den Arbeiten von Bohlmann wurde anhand der ¹H NMR-Verschiebung von 4.17 ppm für H-1^[91] und dem Fehlen der Bohlmann-Absorptionsbande im IR^[92] die Existenz eines in einer Sessel-Sessel-Konformation vorliegenden *cis*-Chinolizidins nachgewiesen, in dem H-5 die gezeigte Position einnehmen muss.^[93] Rückschluss auf die Orientierung des Protons H-9 ließ das oxidative Abbauprodukt *trans*-Piperidin **103** zu. Da in diesem die beiden Substituenten *trans* zueinander stehen, musste auch der rechte Piperidinring im Chinolizidingerüst die gleiche relative Konfiguration aufweisen.

Das optische Rotationsdispersionsspektrum von Keton **104** zeigte einen negativen Cotton-Effekt bei 312 nm, welcher mit einer (*S*)-Konfiguration von C-5 korreliert wurde. Somit wurde durch das Wissen über die relative Konfiguration der Substituenten an C-1, C-3, C-4, C-5 und C-9 auch deren absolute Konfiguration im *cis*-Chinolizidingerüst festgelegt.^[93a]

Letztlich entzog sich lediglich der Alkohol an C-11 der direkten Strukturaufklärung. Wie in Schema 5.3 dargestellt, wurde dessen absolute Konfiguration durch einen Vergleich des Derivats **109** mit dem vom Piperidinalkaloid (–)-Lythranidin (**3**) abgeleiteten Isomer bestimmt (Schema 5.3).^[93]

Oxidation von (+)-Lythrancepin II (**94**) ergab Keton **106**, welches sich bei Kontakt mit Kieselgel durch eine retro-*aza*-Michael-Addition in zwei regioisomere Enone zersetzte. Diese wurden



Schema 5.3: Bestimmung der absoluten Konfiguration des Alkohols an C-11: a) $\text{CrO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$, Aceton, $0\text{ }^\circ\text{C}$; b) SiO_2 , CH_2Cl_2 ; c) PtO_2 , H_2 , EtOAc; d) NaBH_4 , MeOH, $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$; e) Ac_2O , HCOOH.

nach Hydrierung zu den Ketonen **107** und **108** voneinander getrennt. Stereoselektive Reduktion des Ketopiperidins **108** und Formylierung ergaben das *N,O,O*-Triformiat **109**. Durch Vergleich der Drehwerte wurde festgestellt, dass dieses das Enantiomer der Verbindung war, welche durch Methylierung und Formylierung von (-)-Lythranidin (**3**) erhalten wurde. Dessen absolute Konfiguration war durch die Röntgenkristallstrukturanalyse von Bromolythranin **27** bekannt, somit musste der verbleibende C-11 Alkohol (*R*)-konfiguriert sein.

Im Jahr 1974 wurden diese Ergebnisse durch die Aufklärung der Kristallstrukturen von (+)-Lythrancepin IV (**99**) und eines *O*-*para*-Brombenzolsulfonatderivates von Lythrancepin II (**97**) verifiziert.^[94]

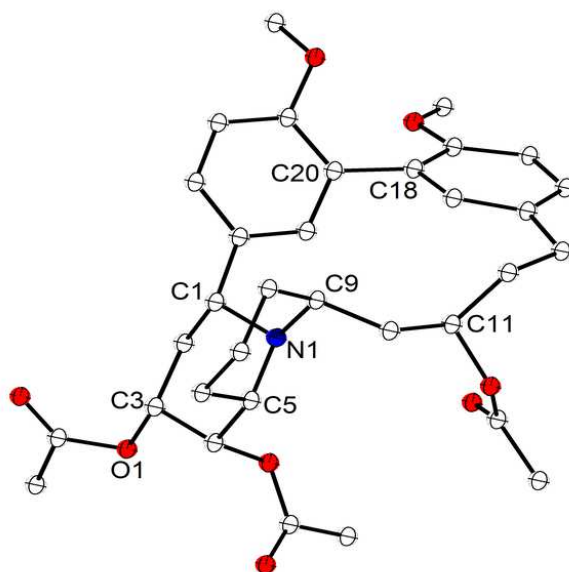
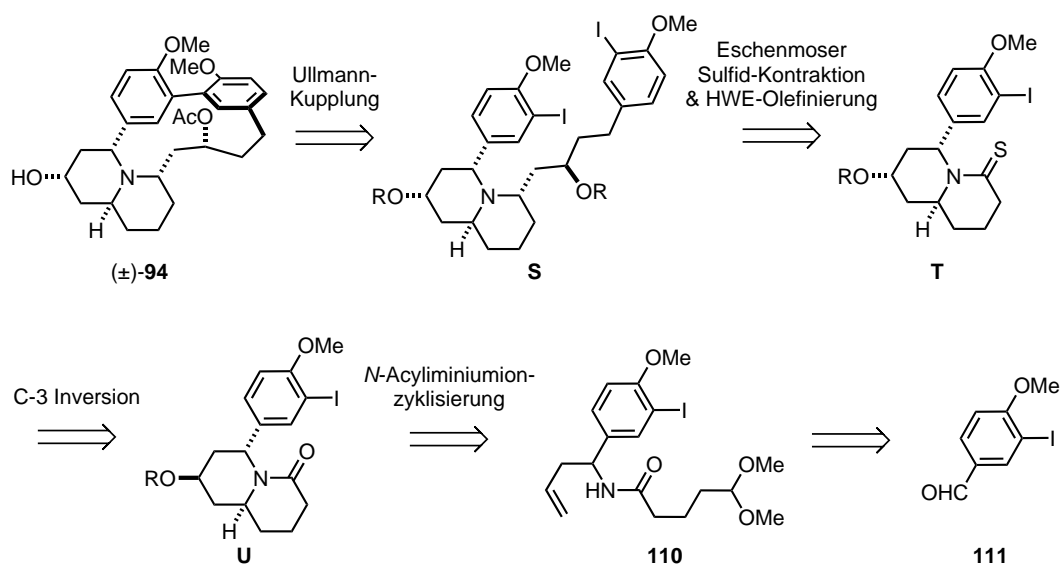


Abbildung 5.3: Molekülstruktur von (+)-Lythrancepin IV (**99**) im Festkörper, H-Atome nicht dargestellt.^[94]

Anhand der in Abbildung 5.3 gezeigten Kristallstruktur konnte zusätzlich die *M*-Helizität der Biphenylachse im Kristall nachgewiesen werden. Auffallend ist ein dihedraler Winkel von nur 33° zwischen den Ebenen der Phenylringe im Vergleich zu 75° in der Kristallstruktur von Bromolythranidin **11** (siehe Kapitel 4.1.2).^[45] Die Ringspannung im mit nur sieben Atomen überbrückten *meta,meta*-Biphenylsystem spiegelt auch die Abweichung der Bindungswinkel zwischen den Kohlenstoffatomen 18 und 20 an der Biphenylachse und der sie umgebenden Atome auf bis zu 130° sowie die nicht-planare Anordnung der Kohlenstoffatome in den Phenylringen wider. Dieser Unterschied zu den idealen Bindungsverhältnissen wurde bei den offensichtlich weniger gespannten Piperidinmetazyklophanen nicht gefunden.

5.1.3 Harts Totalsynthese von (±)-Lythrancepin II und III (**94** und **95**)

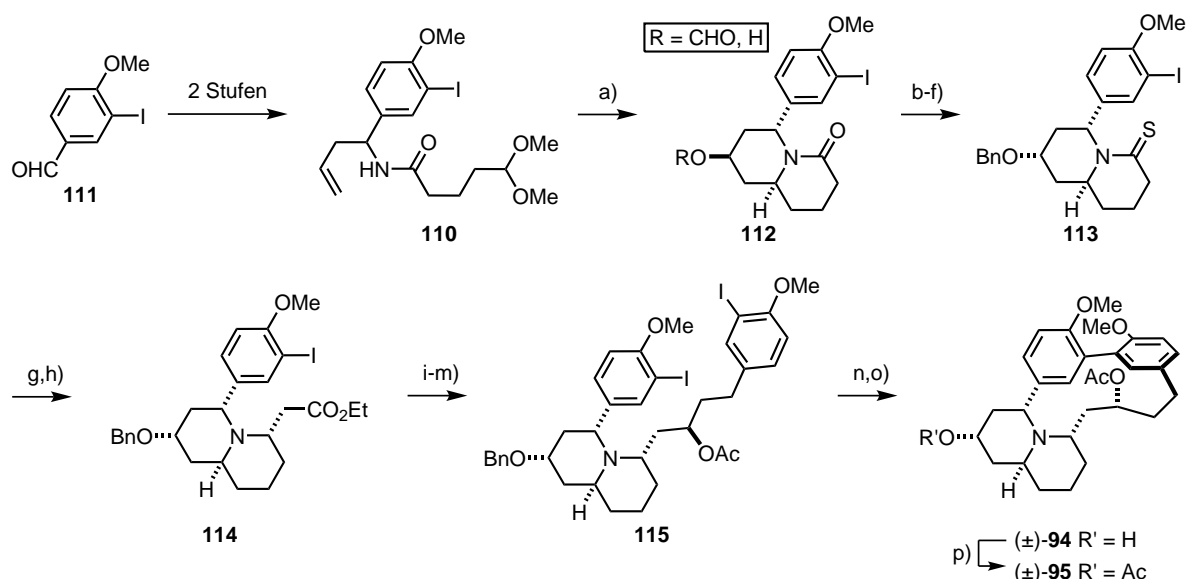
Die oben beschriebenen Chinolizidinmetazyklophane waren seit ihrer Isolierung nur einmal Gegenstand einer synthetischen Studie. Hart und Hong publizierten im Jahr 1985 die Totalsynthese von (±)-Lythrancepin II und III (**94** und **95**).^[95]



Schema 5.4: Harts Totalsynthese von (±)-Lythrancepin II und III (**94** und **95**) - Retrosynthese.

Wie in Schema 5.4 gezeigt, wurde zur Makrozyklisierung eine Ullmann-Kupplung des Diiodids **S** angewendet, welches nach Eschenmoser-Sulfid-Kontraktion und Olefinierung aus Thiolactam **T** abgeleitet werden konnte. Für den Aufbau des Chinolizidingerüsts wurde die Zyklisierung des *N*-Acyliminiumions^[96] von Verbindung **110** angedacht.

Die erfolgreiche Umsetzung dieser Strategie ist in Schema 5.5 dargestellt. In der Reaktion von Acetal **110** mit Ameisensäure wurde das *cis*-Chinolizidin **112** als Mischung aus epimeren Formiaten bzw. Alkoholen an C-3 isoliert. Da die Hauptprodukte die falsche Konfiguration an C-3 aufwiesen, musste dieses Stereozentrum invertiert werden. Durch Hydrolyse der Rohmischung, Oxidation des Alkohols und LiBEt₃H-Reduktion des gebildeten Ketons wurde die Umkehr der Stereochemie an C-3



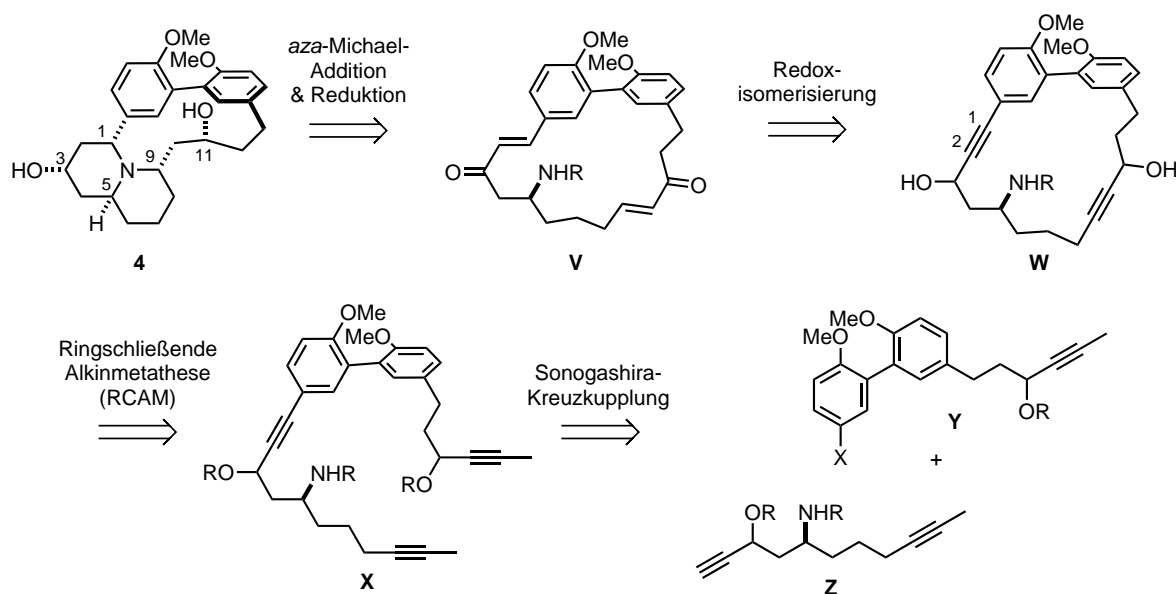
Scheme 5.5: Harts Totalsynthese von (±)-Lythrancepin II und III (**94** und **95**):^[95b] a) HCOOH, CH₂Cl₂, R = CHO (53%, d.r. 10:1) + R = H (22%); b) aq. NaOH, MeOH, 95%; c) (COCl)₂, DMSO, NEt₃, CH₂Cl₂, -60 °C → RT, 99%; d) LiBEt₃H, THF, 0 °C, 99%; e) NaH, BnBr, DMF, 65% + C-3 Epimer (10%); f) Lawessons Reagenz, PhMe, 105 °C, 96%; g) (1) Ethyliodacetat, CHCl₃; (2) PPh₃, DBU, 65 °C, 92%; h) NaBH₃CN, HCl, MeOH, THF, 88%; i) (1) (MeO)₂P(O)CH₃, *n*BuLi, THF, -78 °C; (2) **114**, 99%; j) NaH, **111**, DME, 81%; k) LiBEt₃H, THF, CH₂Cl₂, 0 °C, 71% + C-11 Epimer (22%); l) *p*TsNHNH₂, NaOAc, DME, H₂O, 85 °C, 92%; m) Ac₂O, NEt₃, DMAP, CH₂Cl₂, 85%; n) [Ni(PPh₃)₄] (1.5 Äq.), DMF, 55 °C, 20%; o) BBr₃, CH₂Cl₂, 0 °C, 54%; p) Ac₂O, Py, 64%.

erreicht. Die 6.5 : 1 Diastereomerenmischung wurde nach Überführung des Alkohols in den Benzylether chromatographisch getrennt und das richtige Diastereomer in Thiolactam **113** überführt. Ein weiterer Schlüsselschritt neben der Zyklisierung war die Eschenmoser-Sulfid-Kontraktion. Hierfür wurde aus Verbindung **113** mit Ethyliodacetat das Iminiumsalz generiert, welches in der Anwesenheit von PPh₃ und DBU umlagerte. Das resultierende vinyloge Urethan wurde bei einem pH-Wert von vier ins Iminiumion überführt und diastereoselektiv reduziert,^[97] sodass *cis*-Chinolizidin **114** erhalten werden konnte. Durch Umsetzung des Esters zum β -Ketophosphonat und eine HWE-Reaktion wurde der zweite Arylrest eingeführt und das entstandene Enon durch schrittweise Reduktion und anschließender Acetylierung in das Diiodid **115** transformiert. Die Ullmann-Kupplung wurde beim Einsatz von 1.5 Äquivalenten [Ni(PPh₃)₄] beobachtet, der Makrozyklus jedoch mit lediglich 20% Ausbeute isoliert. Nach der Spaltung des Benzylethers wurde (±)-Lythrancepin II (**94**) in insgesamt 17 Stufen in einer Gesamtausbeute von etwa 2% erhalten. Durch Acetylierung des Alkohols an C-3 konnte zudem (±)-Lythrancepin III (**95**) synthetisiert werden.

Obwohl diese Totalsynthese im Vergleich zu den Totalsynthesen von (±)-Lythranidin (**3**) und dessen C-3,C-11 Epimern 3,11-*epi*-**3** (Kapitel 4.1.3) wesentlich selektiver zum gewünschten Naturstoff führte, fehlt weiterhin ein enantioselektiver Zugang zur Substanzklasse der Chinolizidinmetazyklophane aus *Lythrum anceps* Makino. Dieser sollte in den Studien zur enantioselektiven Synthese von (+)-Lythrancepin I (**4**) gefunden werden, welche in den folgenden Kapiteln zusammengefasst sind.

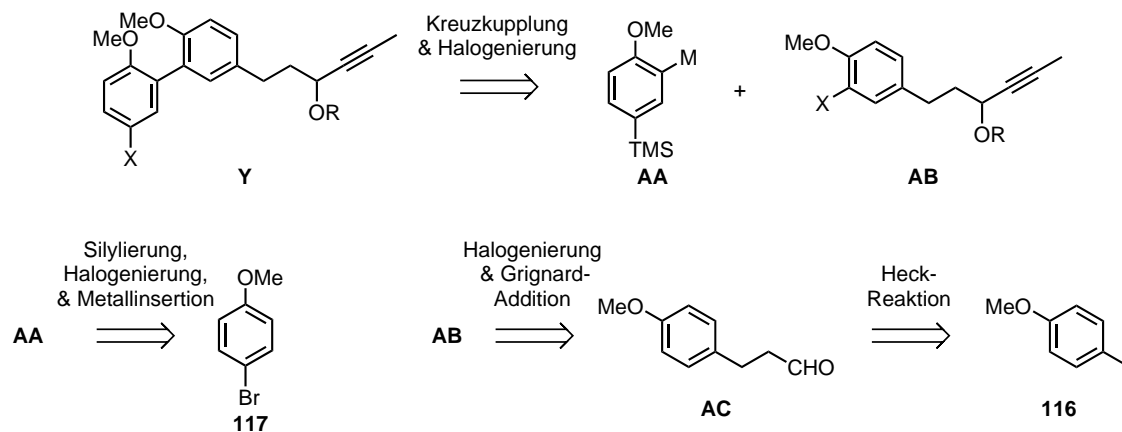
5.2 Retrosynthetische Analyse

Nach der erfolgreichen Etablierung der Triade aus RCAM, Redoxisomerisierung und transannularer *aza*-Michael-Addition in der Totalsynthese von (–)-Lythranidin (**3**) (Kapitel 4), sollte das Konzept zum Aufbau makrozyklischer (*E*)-Enone und deren weitere Funktionalisierung in der Synthese von (+)-Lythrancepin I (**4**) in einem noch komplexeren chemischen Umfeld angewendet werden.



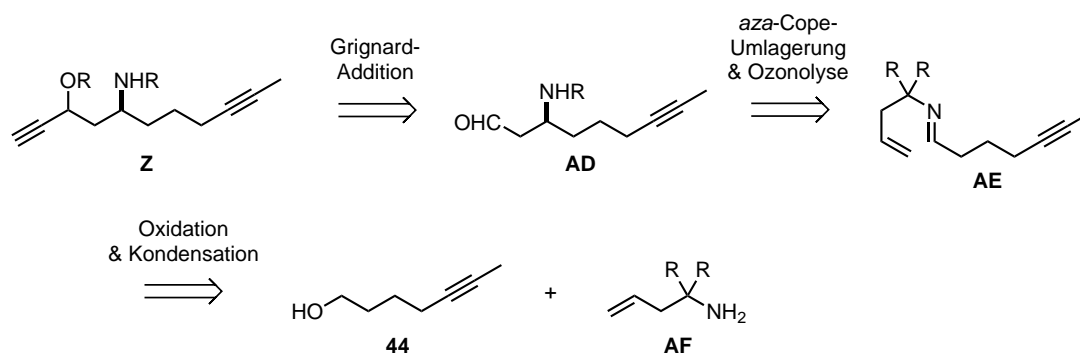
Schema 5.6: Retrosynthetische Analyse des Makrozyklus und Unterteilung in die Fragmente **Y** und **Z**.

Neben der Methylierung beider Phenole und der Tatsache, dass alle Stereozentren eine umgekehrte absolute Konfiguration besitzen, besteht der Hauptunterschied zwischen (+)-Lythrancepin I (**4**) und (–)-Lythranidin (**3**) in der Verknüpfung des Stickstoffatoms mit dem benzylichen Kohlenstoffatom C-1. Zentrale Idee war es, diese Bindung ebenfalls durch eine *aza*-Michael-Addition zu bilden (Schema 5.6). Zum Aufbau des *cis*-Chinolizidin sollte deswegen das Dienon **V** zuerst analog zur vorangegangenen Synthese zu einem *trans*-Piperidin und nach Entfernen der Schutzgruppe am Stickstoff zum gewünschten Motiv zyklisiert werden. Das Dienon **V** sollte wiederum durch die Ruthenium-katalysierte Redoxisomerisierung zugänglich gemacht werden. Hierfür wurde die gleichzeitige Isomerisierung beider propargylierter Alkohole in Verbindung **W** konzipiert. In einem weiteren innovativen Schritt sollte der Bispropargylalkohol **W** durch eine ringschließende Alkinmetathese in Anwesenheit des dritten Alkins an C-1 und C-2 im Molekül aufgebaut werden. Es wurde angenommen, dass eine Selektivität für den Ringschluss durch die sterische Abschirmung des Aryl-substituierten Alkins mit einer großen Silylschutzgruppe am propargylieren Alkohol an C-3 erreicht werden kann. Im Gegensatz zur Totalsynthese von (–)-Lythranidin (**3**) wurde der retrosynthetische Schnitt der Fragmentkupplung nicht durch die Biarylachse sondern zwischen den Alkinylkohlenstoff C-1 und den benachbarten Aromat gelegt. Die Verbindung beider Teile sollte durch eine Sonogashira-Kreuzkupplung erreicht werden.



Schema 5.7: Retrosynthetische Analyse des Biarylfragments Y.

Der nukleophile Reaktionspartner **AA** in der Kreuzkupplung zum Aufbau des Biarylmotivs in Fragment **Y** sollte mit einer Metallinsertion in eine Kohlenstoff-Halogenbindung erzeugt werden (Schema 5.7). Die zweite Kohlenstoff-Halogenbindung, welche für die Sonogashira-Kreuzkupplung benötigt wurde, sollte solange als TMS-Analogon maskiert und anschließend durch einen TMS-Halogen austausch aufgebaut werden. Dieses TMS-Derivat sollte ausgehend von 4-Bromanisol (**117**) synthetisiert werden. Der Kupplungspartner **AB** sollte ähnlich zum Propargylalkoholfragment **G** der vorausgegangenen Totalsynthese hergestellt werden. Beginnend mit 4-Iodanisol (**116**) waren wiederum eine Heck-Reaktion und eine Grignard-Addition sowie zusätzlich die Halogenierung des Aromaten geplant.



Schema 5.8: Retrosynthetische Analyse des β -Aminoalkoholfragments Z.

Im Gegensatz zum Auxiliar-kontrollierten Ansatz in der Synthese von (–)-Lythranidin (**3**) sollte das primäre Amin im β -Aminoalkoholfragment **Z** durch ein katalytisches, enantioselectives Verfahren aufgebaut werden (Schema 5.8). Der für die Einführung des Ethinylrests mit Hilfe einer Grignard-Addition benötigte β -Aminoaldehyd **AD** sollte durch *aza*-Cope-Umlagerung von *N*-Homoallylimin **AE** gefolgt von der Ozonolyse des nach der Umlagerung erhaltenen Homoallylamins erzeugt werden. Als Ausgangsstoffe wurden zum einen erneut Hept-5-in-1-ol (**44**) und zum anderen ein Homoallylamin **AF** mit einem für die Umlagerung geeignetem Substitutionsmuster gewählt.

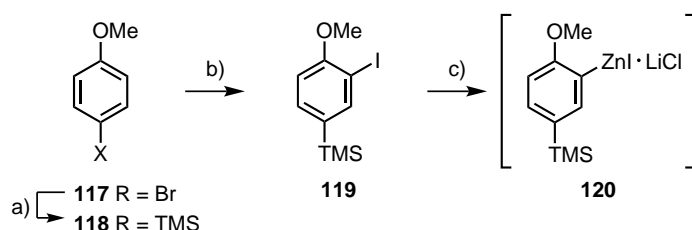
Durch die doppelte Redoxisomerisierung und der damit einhergehenden Planarisierung der Ste-

reozentren an C-3 und C-11 war ein selektiver Aufbau der beiden propargylischen Alkohole in Makrozyklus **W** prinzipiell nicht nötig, jedoch würde dies die Handhabung von vier Diastereomeren gleichzeitig nach sich ziehen. Aus der vorausgegangen Totalsynthese war bekannt, dass sich bis zum Ringschluss die Anwesenheit von Diastereomeren an C-11 spektroskopisch und präparativ nicht bemerkbar machte, diese nach der Zyklisierung getrennt werden konnten und vergleichbare Reaktivität in der Redoxisomerisierung zeigten. Als problematischer wurde die Erzeugung einer Mischung aus *syn*- und *anti*-Aminoalkohol **Z** bewertet. Es war zu vermuten, dass, vergleichbar mit dem bereits bekannten β -Aminoalkoholpaar **66a**, unterschiedliche Retentionsfaktoren für *syn*- und *anti*-Aminoalkohol **Z** auftreten, was vor allem die säulenchromatographische Reinigung in den Folgeschritten erschweren würde. Zudem war die Redoxisomerisierung an solchen Substitutionsmustern sowie der Einfluss der relativen Stereochemie auf den Reaktionsverlauf unbekannt.

Um die Möglichkeit zu haben, die Reaktivität aller vier Diastereomere in den Schlüsselschritten zu untersuchen, sollten die zwei propargylischen Alkohole an C-3 und C-11 deswegen zunächst unselektiv aufgebaut werden.

5.3 Synthese des Biarylfragments 126

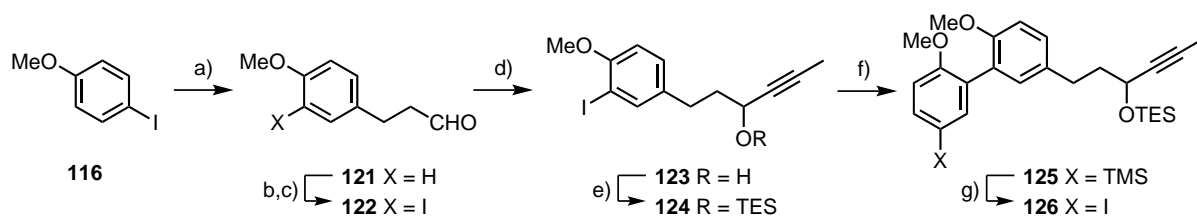
Die zentrale Aufgabenstellung in der Fragmentsynthese war es, einen robusten Weg zum Aufbau des Biarylmotivs zu finden. Dabei fiel das Augenmerk früh auf Arbeiten von Knochel und Mitarbeitern, welche die Herstellung hochfunktionalisierter Arylzinkiodide durch Zinkinsertion in Anwesenheit von Lithiumchlorid und deren anschließende Negishi-Kreuzkupplung beschrieben.^[98]



Schema 5.9: Synthese des Arylzinkiod-Lithiumchlorid-Addukts **120**: a) *n*BuLi, TMSCl, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 99%; b) (1) *n*BuLi, TMEDA, Et₂O; (2) I₂, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 82%; c) Zn, LiCl, BrCH₂CH₂Br, TMSCl, THF, $80\text{ }^\circ\text{C}$.

Um Selektivitätsprobleme während der Insertion und der Kreuzkupplung zu vermeiden, wurde zunächst 4-Trimethylsilylanisol (**118**) hergestellt (Schema 5.9).^[99] Durch einen Silizium-Halogen austausch sollte später die für die Sonogashira-Fragmentkupplung benötigte Funktionalität eingeführt werden. Verbindung **118** wurde anschließend durch *ortho*-Lithiierung und Abfangen des Intermediats mit Iod zum Iodid **119** umgesetzt.^[100] Beide Reaktionen waren gut skalierbar, sodass 20 g von Verbindung **119** hergestellt werden konnten. Die Zinkinsertion in Anwesenheit von LiCl nach Knochels Methode verlief nur bei Erhöhung der Reaktionstemperatur auf $80\text{ }^\circ\text{C}$ erfolgreich.^[98a] Die erhaltene Lösung des Negishi-Reagenzes **120** konnte über mehrere Wochen

bei Raumtemperatur unter Argon gelagert werden, ohne dass ein Reaktivitätsverlust festgestellt wurde.



Schema 5.10: Synthese des Biarylfragments **126**: a) Allylalkohol, Pd(OAc)₂ (1 mol%), NaHCO₃, TBAC, DMF, 50 °C, 81%; b) Ag₂SO₄, I₂, MeOH, 87%; c) PPTS, Aceton/H₂O, 50 °C, 99%; d) Propinylmagnesiumbromid, THF, 0 °C → RT, 67%; e) TESCl, ImH, DMAP, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 75%; f) **120**, Pd(OAc)₂ (2 mol%), SPhos (4 mol%), THF, 94%; g) NIS, MeCN, 88%.

Der Kupplungspartner **124** wurde ähnlich zum Propargylalkoholfragment **51** in der Totalsynthese von (–)-Lythranidin (**3**) hergestellt. Wie in Schema 5.10 gezeigt, wurde nach der Heck-Reaktion von 4-Iodanisol (**116**) und Allylalkohol^[52] unter den etablierten Bedingungen (Ag₂SO₄, I₂, MeOH) iodiert,^[61] was zur gleichzeitigen Acetalisierung des Aldehyd in Verbindung **121** führte. Das Acetal wurde mit PPTS wieder gespalten und der erhaltene Aldehyd **122** in zwei Stufen in den TES-geschützten Propargylalkohol **124** überführt. Nachdem anfängliche Experimente mit [Pd(PPh₃)₄]^[98a] als Pd⁰-Quelle für die Negishi-Kreuzkupplung nicht das gewünschte Produkt lieferten, wurde in der Kombination Pd(OAc)₂/SPhos^[98b] ein geeigneter Katalysator gefunden und das Biaryl **125** in 94% Ausbeute isoliert. Der anschließende TMS-Iod-Austausch wurde in den dafür üblichen Bedingungen (ICl, ^[101] Ag⁺/I₂^[102]) von der Spaltung des TES-Silylethers begleitet. Durch den Wechsel zu NIS^[103] in MeCN wurde diese Nebenreaktion unterdrückt und das Aryliodid **126** in guter Ausbeute isoliert.

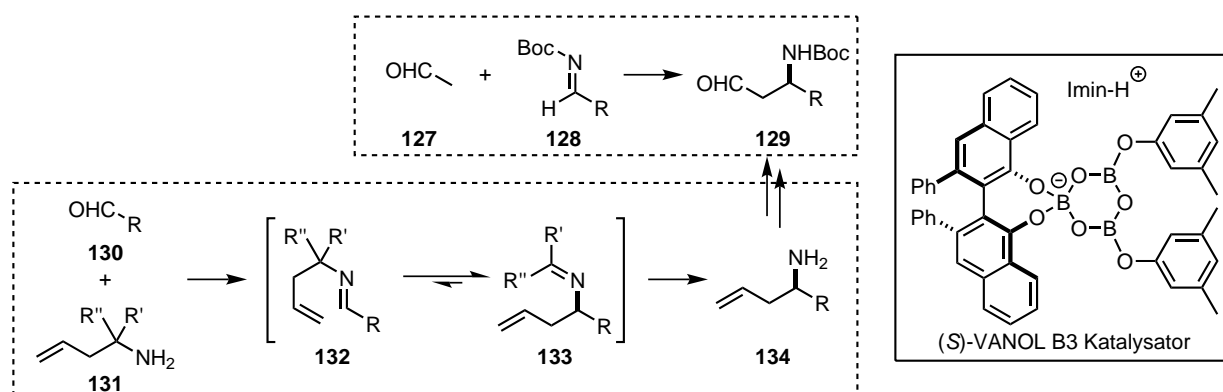
Auf die beschriebene Weise wurden 3.1 g des Biarylfragments **126** in sieben Stufen mit einer Gesamtausbeute von 29% hergestellt.

5.4 Unselektive Synthese des β-Aminoalkoholfragments **141**

Wie in der Retrosynthese bereits hervorgehoben, sollte statt eines Auxiliar-vermittelten Zugangs in diesem Projekt ein katalytischer, enantioselektiver Syntheseweg zum β-Aminoalkoholfragment **141** gefunden werden. Intermediär war ein Boc-geschützter β-Aminoaldehyd der allgemeinen Struktur **129** geplant, dessen Synthese über einen der beiden in Schema 5.11 gezeigten Ansätze erfolgen sollte.

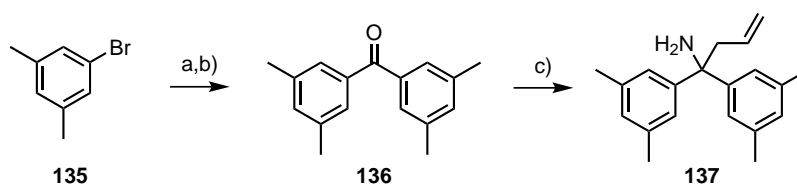
Für die katalytische Mannich-Reaktion von aliphatischen, Carbamat-geschützten Iminen **128** und Acetaldehyd (**127**) gab es lediglich ein Literaturbeispiel. List und Mitarbeiter hatten gezeigt, dass unter Prolin-Katalyse die Addition von Acetaldehyd (**127**) an eine Reihe von Boc-Iminen möglich war.^[104] Für unverzweigte aliphatische Imine wurden jedoch nur niedrige Ausbeuten erzielt. Da

Versuche, diese Ergebnisse zu reproduzieren, fehlschlagen, wurde früh auf das zweite in Schema 5.11 dargestellte Konzept zurückgegriffen. Der Zugang zum gewünschten β -Aminoaldehyd **129** sollte durch die Ozonolyse des Homoallylamins **134** ebenso möglich sein.



Schema 5.11: Transferaminoallylierung durch *aza*-Cope Umlagerung als Alternative zur Mannich-Reaktion.

In Arbeiten von Kobayashi, Rueping und Wulff wurde gezeigt, dass durch eine *aza*-Cope-Umlagerung Aldehyde **130** in die entsprechenden Homoallylamine **134** überführt werden können.^[105] Die asymmetrische Induktion erfolgte entweder durch ein Auxiliar ($R' \neq R''$) oder durch einen chiralen Katalysator. Sehr gute Ausbeuten und Enantioselektivitäten für aliphatische Aldehyde wurden einzig in der Veröffentlichung von Wulff und Mitarbeitern berichtet, in der ein sich *in situ* bildendes Boroxinat-Imin-Addukt als Katalysator ((*S*)-VANOL B3 Katalysator, Schema 5.11) genutzte wurde.^[106] Das Umlagerungsprodukt **134** wurde anschließend durch saure Hydrolyse freigesetzt. Bei der Umlagerung handelt es sich um eine Gleichgewichtsreaktion; das Gleichgewicht muss durch die Wahl eines passenden Reaktionspartners **131** so beeinflusst werden, dass Imin **133** zum bevorzugten Reaktionsprodukt wird. Hierfür entwickelten die Autoren das Homoallylamin **137**.

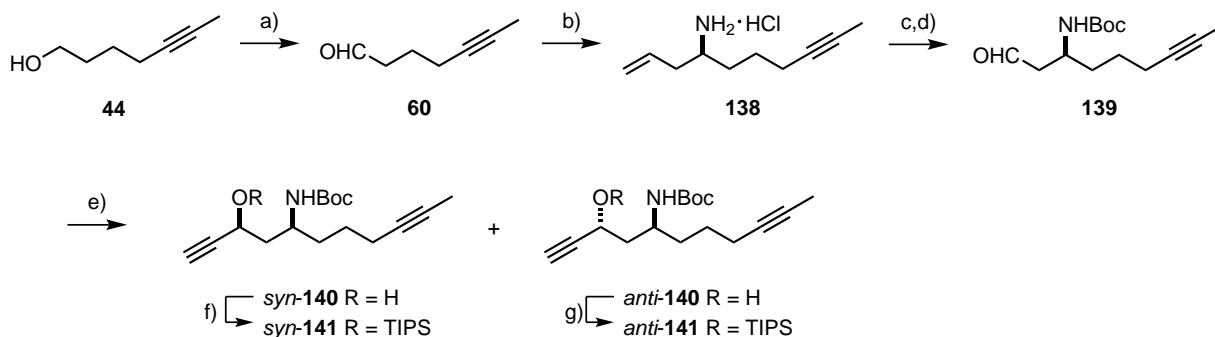


Schema 5.12: Synthese des Homoallylamins **137**: a) (1) Mg, THF, 80 °C; (2) HCO₂Et, 99%; b) aq. NaOCl, TBAB, EtOAc, 99%; c) (1) NH₃(g), TiCl₄, THF, 0 → 80 °C; (2) Allylmagnesiumchlorid, 0 °C → RT, 76%.

Dementsprechend wurde zunächst die publizierte Synthese nachvollzogen (Schema 5.12): Ausgehend von 1-Brom-3,5-dimethylbenzol (**135**) konnte Homoallylamin **137** über drei Stufen in mit der Literatur vergleichbaren Ausbeuten erhalten werden. Es wurden 12.3 g des Homoallylamins **137** hergestellt, welches im Folgenden in der Synthese des β -Aminoalkoholfragments **141** eingesetzt wurde.^[105c]

Für die Darstellung des Reaktionspartners, Aldehyd **60**, wurde die Swern-Oxidation von

Hept-5-in-1-ol (**44**) aus der Totalsynthese von (–)-Lythranidin (**3**) durch eine aerobe Cu(I)/TEMPO-katalysierte Oxidation ersetzt,^[107] da diese durch ihre einfache Durchführung und Aufarbeitung bereits in anderen Totalsynthesen der Arbeitsgruppe überzeugt hatte.^{[26f],[27d]} Nach Extraktion wurde der Aldehyd **60** in sehr guter Ausbeute erhalten (Schema 5.13).



Schema 5.13: Unselektive Synthese des β -Aminoalkoholfragments **141**: a) Cu(MeCN)₄BF₄, Bipy, TEMPO, NMI, MeCN, 91%; b) (1) (S)-VANOL B3 Katalysator (5 mol%), Benzoesäure (5 mol%), **137**, Molekularsieb (5 Å), *m*-Xylol, 60 °C; (2) aq. HCl, THF, 91%; c) Boc₂O, NEt₃, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 89% (98% ee); d) O₃, NMMO, CH₂Cl₂, 0 °C, 76%; e) Ethynylmagnesiumbromid, Et₂O, –78 °C → RT, *syn*-**140** (39%) + *anti*-**140** (33%); f) TIPSCl, ImH, DMAP, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 84%; g) TIPSCl, ImH, DMF, 0 → 50 °C, 73%.

Der darauffolgende Schlüsselschritt zum Aufbau des Homoallylamins **138** ergab das gewünschte Strukturmotiv in 91% Ausbeute. Hierbei war es wichtig, nur drei anstatt der publizierten vier Äquivalente Salzsäure für die Hydrolyse des intermediär erhaltenen, umgelagerten Imins zu verwenden. Da das Produkt durch Entfernen des Lösungsmittels aus der wässrigen Phase gewonnen wurde, führte ein Überschuss beim Konzentrieren der Lösung zur Hydrochlorierung des Alkins. Ein Enantiomerenüberschuss von 98% wurde nach der Boc-Schützung des Hydrochlorids **138** durch Gaschromatographie an einer chiralen stationären Phase ermittelt.^[108]

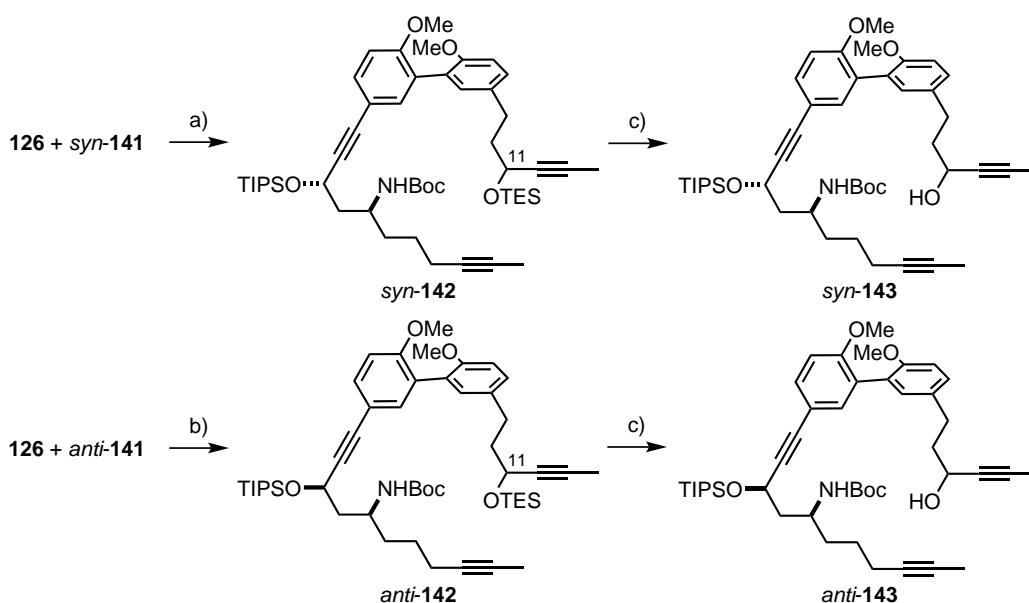
Bei der anschließenden Ozonolyse wurden unter Standardbedingungen (reduktive Aufarbeitung mit PPh₃)^[109] immer signifikante Mengen des Sekundärozonids isoliert. Dieses Problem wurde durch den Rückgriff auf ein Protokoll zur Ozonolyse von Olefinen in der Anwesenheit von *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid umgangen, das nach Zerfall des primären Ozonids das Carbonyloxid abfängt und somit die Bildung des Sekundärozonids verhindert.^[110] Die ebenso beschriebene Variante der Ozonolyse, in welcher das *N*-Oxid *in situ* aus Pyridin hergestellt wird, erwies sich als weniger effektiv.^[111]

Da der Einfluss der relativen Konfiguration der Aminoalkoholeinheit auf die Reaktivität in den folgenden Schlüsselschritten noch unklar war, wurden zunächst beide Diastereomere **140** durch Addition von Ethynylmagnesiumbromid an Aldehyd **139** hergestellt und durch Säulenchromatographie voneinander getrennt. Die Zuordnung der relativen Konfiguration erfolgte in Analogie zur Literatur, da an ähnlichen Substraten gezeigt wurde, dass der *anti*-Aminoalkohol durch das Vorhandensein

einer intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung stets die unpolarere Verbindung ist und als erstes bei der säulenchromatographischen Reinigung an Kieselgel eluiert.^[112] Die Aminoalkohole **140** wurden abschließend in die TIPS-Silylether **141** überführt. Wie bereits in der Retrosynthese beschrieben (Kapitel 5.2), sollte das benachbarte Alkin nach der Fragmentkupplung durch sterische Abschirmung an der Reaktion in der RCAM gehindert werden. Deswegen wurde im Vergleich zur TES-Schutzgruppe des propargylichen Alkohols an C-3 hier die sterisch anspruchsvollere TIPS-Schutzgruppe installiert.

5.5 Fragmentkupplung und RCAM

Nachdem ein effektiver Zugang zum Biaryl **126** sowie zu den Aminoalkoholen *syn*-**141** und *anti*-**141** sichergestellt war, wurden diese Fragmente in einer Sonogashira-Kreuzkupplung miteinander verknüpft. Dies geschah für *syn*- und *anti*-**141** separat, um eventuelle Reaktivitätsunterschiede in den folgenden Schlüsselschritten feststellen zu können. Unter Verwendung von 1.2 Äquivalenten des Aryliodids **126** konnten die Triine *syn*- und *anti*-**142** in guten Ausbeuten isoliert werden (Schema 5.14).^[113]

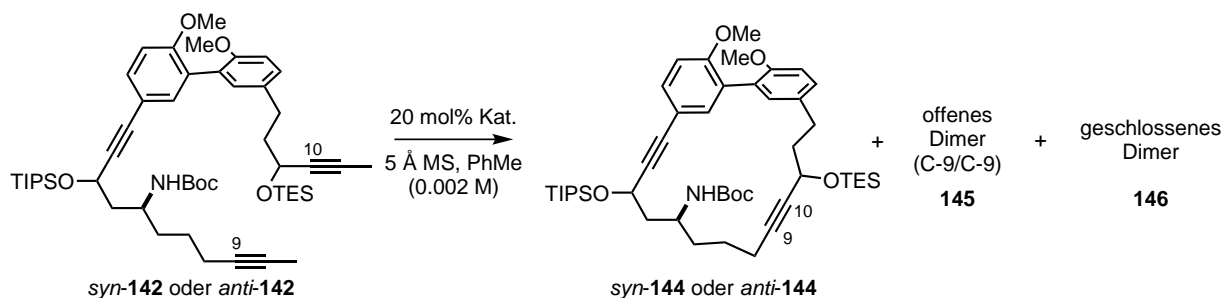


Schema 5.14: Fragmentkupplung und partielle Entschützung: a) Pd(PPh₃)₂Cl₂ (5 mol%), CuI (10 mol%), NEt₃, DMF, 83%; b) Pd(PPh₃)₂Cl₂ (10 mol%), CuI (20 mol%), NEt₃, DMF, 66%; c) CSA, MeCN, H₂O, 0 °C, 84% (*syn*-**143**), 70% (*anti*-**143**).

Da bereits bekannt war, dass die Schutzgruppe auf dem in der Alkinmetathese reaktiven propargylichen Alkohol an C-11 nicht zwangsläufig nötig ist, wurde jeweils eine Teilmenge beider Triine **142** TES-entschützt,^[114] sodass insgesamt vier Substrate für die RCAM zur Verfügung standen.

Entgegen den Erwartungen scheiterten die ersten Experimente zur RCAM mit dem Molybdänkatalysator **C4**.^[19] Für das TES-geschützte Triin *syn*-**142** wurde bei Raumtemperatur mit 20 mol%

Katalysatorbeladung nur geringer Umsatz detektiert (Tabelle 5.1, Eintrag 1), wohingegen das *anti*-Triin **142** unter identischen Bedingungen bei moderatem Umsatz hauptsächlich zum offenen Dimer durch Kreuzmetathese des Alkins an C-9 reagierte (Tabelle 5.1, Eintrag 2). Eine Erhöhung der Reaktionstemperatur führte zu geringerem Umsatz, ohne ein besseres Verhältnis von Monomer zu Dimer zu ergeben (Tabelle 5.1, Eintrag 3). Bei allen drei Reaktionen wurde die Übertragung des Anisolrestes des Katalysators **C4** beobachtet.

Tabelle 5.1: RCAM der TES-geschützten Triine *syn*-**142** bzw. *anti*-**142**.

Eintrag	Substrat	Kat.	T [°C]	Umsatz [%] ^a	144 [%] ^a	145 [%] ^a	146 [%] ^a
1 ^b	<i>syn</i> - 142	C4	RT	11	1	7	-
2 ^b	<i>anti</i> - 142	C4	RT	59	4	41	-
3 ^b	<i>anti</i> - 142	C4	80	35	2	25	-
4	<i>anti</i> - 142	C7+L1	RT	50	16	31	-
5	<i>anti</i> - 142	C7+L1	80	70	53	10	2

^a Relative Werte aus dem HPLC-Chromatogramm der Rohmischung bestimmt

^b Übertragung des Anisolrestes beobachtet

Parallel zu dieser Dissertation wurden in der Arbeitsgruppe neue multidentate Silanolliganden (Abbildung 5.4, **L1-L4**) entwickelt. Da die Isolierung einer definierten Katalysatorspezies bisher nicht gelang, wurde ein *in situ* Protokoll erarbeitet.^[115] In diesem wird der Molybdänkomplex **C7** zunächst mit dem Liganden versetzt und der so gebildete Katalysator anschließend zur Reaktionslösung gegeben. Diese Katalysatoren besitzen eine erhöhte Stabilität und Aktivität im Vergleich zu Molybdänkatalysator **C4**.^[116] Aufgrund dieser vielversprechenden Eigenschaften wurde auf diese neue Katalysatorgeneration zurückgegriffen, welche dadurch zum ersten Mal im Kontext einer Naturstoffsynthese getestet werden konnte.

Mit dem Silanolligand **L1** wurde unter gleichbleibenden Reaktionsbedingungen bei Raumtemperatur für die RCAM von Triin *anti*-**142** ein ähnlicher Umsatz wie mit Katalysator **C4** erzielt, begleitet von einem verbesserten Verhältnis von Monomer zu Dimer (Tabelle 5.1, Eintrag 4). Durch Erhöhung der Reaktionstemperatur konnte im Gegensatz zur Verwendung von Molybdänkomplex **C4**, bei dem es dabei zur schnellen Katalysatordeaktivierung kam, bei gutem Umsatz zum ersten Mal

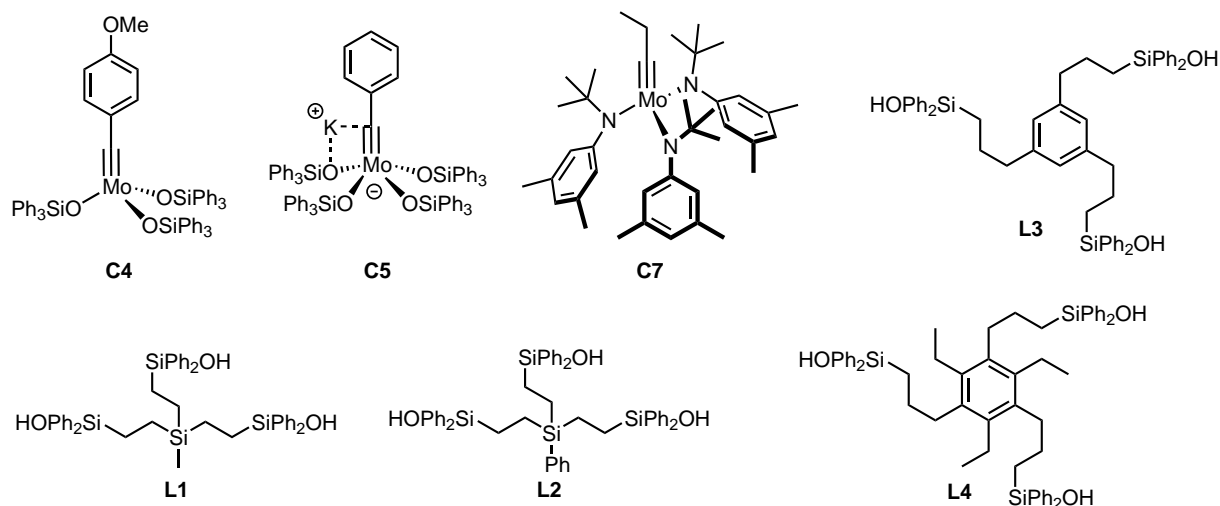
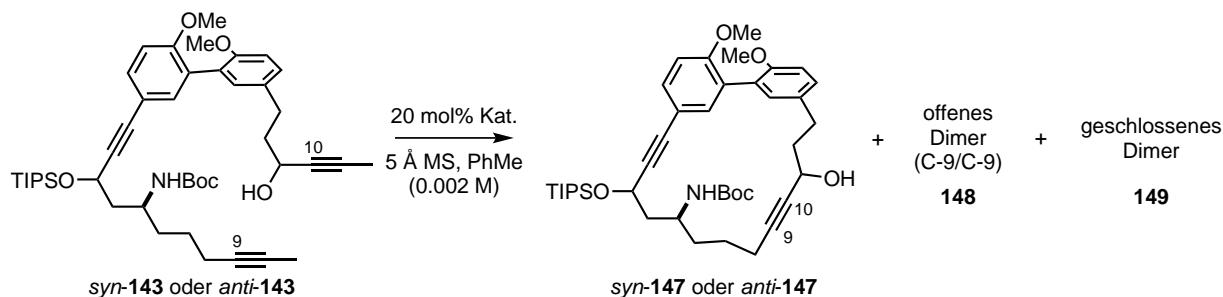


Abbildung 5.4: Molybdänkatalysatoren **C4**, **C5** und **C7** sowie neu entwickelte, multidentate Silanolliganden **L1-L4** für die RCAM.

das Monomer als Hauptprodukt beobachtet werden (Tabelle 5.1, Eintrag 5).

Ein ähnliches Bild ergaben die Testreaktionen für die RCAM der TES-entschützten Derivate *syn*-**143** und *anti*-**143**. Triin *syn*-**143** konnte weder mit dem Molybdänkatalysator **C4** (Tabelle 5.2, Eintrag 1) noch mit dem At-Komplex **C5** (Tabelle 5.2, Eintrag 2) bei 80 °C selektiv und mit gutem Umsatz zum gewünschten Monomer *syn*-**147** zyklisiert werden. Auch hier wurde erst beim Einsatz des neuen Katalysatorsystems eine Reaktivitäts- und Selektivitätssteigerung zu Gunsten des Monomers beobachtet und das Produkt erstmals in 41% Ausbeute isoliert (Tabelle 5.2, Eintrag 3).

Tabelle 5.2: RCAM der TES-entschützten Triine *syn*-**143** bzw. *anti*-**143**.



Eintrag	Substrat	Kat.	T [°C]	Ums. [%] ^a	147 [%] ^a	148 [%] ^a	149 [%] ^a	147 [%] ^b	143 [%] ^b
1 ^c	<i>syn</i> - 143	C4	80	45	16	14	6	-	-
2 ^c	<i>syn</i> - 143	C5	80	35	4	19	1	-	-
3	<i>syn</i> - 143	C7+L1	80	75	66	5	3	41	18
4 ^c	<i>anti</i> - 143	C4	RT	40	11	21	3	-	-
5	<i>anti</i> - 143	C7+L1	RT	78	61	15	1	-	-
6	<i>anti</i> - 143	C7+L1	80	88	75	11	5	63	10

^a Relative Werte aus dem HPLC-Chromatogramm der Rohmischung bestimmt

^b Isolierte Ausbeute

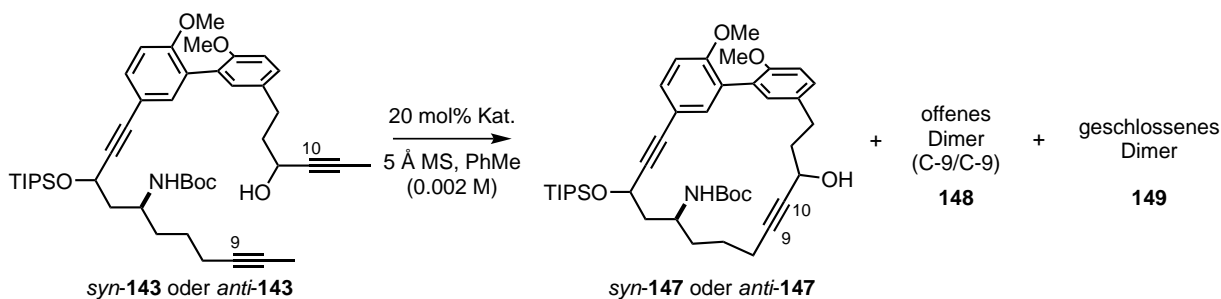
^c Übertragung des Anisolrestes beobachtet

Die Reaktivität des Triins *anti*-143 zeigte einen ähnlichen Trend: Mit Molybdänkomplex **C4** konnten erneut nur ein schlechter Umsatz und schlechte Selektivität erzielt werden (Tabelle 5.2, Eintrag 4), wohingegen bei Verwendung von Ligand **L1** und Molybdänkatalysator **C7** sowohl bei Raumtemperatur (Tabelle 5.2, Eintrag 5) als auch bei 80 °C (Tabelle 5.2, Eintrag 6) die gewünschte Verbindung *anti*-147 als Hauptprodukt erhalten wurde. Es konnten 63% des Makrozyklus *anti*-147 isoliert werden. Die Diskrepanz zwischen dem mit Hilfe des HPLC-Chromatogramm bestimmten relativen Umsatz und der isolierten Ausbeute beruht vermutlich auf der Bildung von nicht detektierbarem oligomeren bzw. polymeren Material.

Trotz der bedeutenden Verbesserung waren die Umsätze in der RCAM des Triins *syn*-143 noch nicht optimal (Tabelle 5.3, Eintrag 1), weshalb eine Reihe weiterer multidentater Silanolliganden getestet wurde (Abbildung 5.4).^[117] Unter Verwendung von Ligand **L2** wurde eine höhere Ausbeute erzielt (Tabelle 5.3, Eintrag 2), die Liganden mit einem Phenylring als vernetzendes Motiv führten nochmals zu einer Steigerung von Umsatz und Ausbeute (Tabelle 5.3, Eintrag 3 und 4). Das beste Ergebnis wurde durch die Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 110 °C erzielt, sodass der Makrozyklus *syn*-147 in 66% Ausbeute isoliert wurde (Tabelle 5.3, Eintrag 5).

Dieser Trend wurde mit einer Testreaktion ausgehend von Triin *anti*-143 bestätigt. Unter Verwendung von Ligand **L4** wurde ebenfalls ein gesteigerter Umsatz zum Makrozyklus *anti*-147 (Tabelle 5.3, Eintrag 7) gegenüber der Reaktion mit dem Liganden **L1** beobachtet (Tabelle 5.3, Eintrag 6).

Tabelle 5.3: Ligandenscreening für die RCAM der TES-entschützten Triine *syn*-143 bzw. *anti*-143.



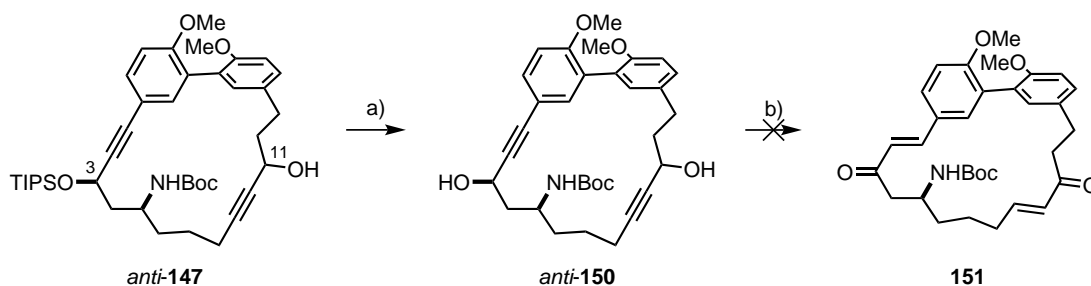
Eintrag	Substrat	Kat.	T [°C]	Ums. [%] ^a	147 [%] ^a	148 [%] ^a	149 [%] ^a	147 [%] ^b	143 [%] ^b
1	<i>syn</i> -143	C7+L1	80	75	66	5	3	41	18
2	<i>syn</i> -143	C7+L2	80	79	70	6	3	52	20
3	<i>syn</i> -143	C7+L3	80	92	85	6	2	58	9
4	<i>syn</i> -143	C7+L4	80	91	83	6	2	60	7
5	<i>syn</i> -143	C7+L4	110	90	84	5	2	66	9
6	<i>anti</i> -143	C7+L1	80	90	75	11	4	63	10
7	<i>anti</i> -143	C7+L4	80	93	84	7	2	-	-

^a Relative Werte aus dem HPLC-Chromatogramm der Rohmischung bestimmt ^b Isolierte Ausbeute

Die Halbierung sowie Verdopplung der Konzentration der Reaktionsmischung hatte nur sehr geringen Einfluss auf die erhaltenen Ergebnisse. Deswegen wurden aus der hier beschriebenen Optimierung die folgenden Anforderungen für die RCAM beider Diastereomere abgeleitet: Entfernen der TES-Schutzgruppe vom propargylichen Alkohol an C-11 vor der Metathese und Verwendung von Molybdänkatalysator **C7** (20 mol%) sowie Ligand **L4** (20 mol%) bei 110 °C in Toluol (0.002 M). In keinem der Experimente wurde ein Hinweis darauf gefunden, dass das dritte, interne Alkin im Substrat durch den Katalysator angegriffen wird. Somit ist diese Reaktion das erste Beispiel für eine RCAM in Anwesenheit eines weiteren, nicht partizipierenden Alkins im Substrat.

5.6 Erste Versuche zur doppelten Redoxisomerisierung

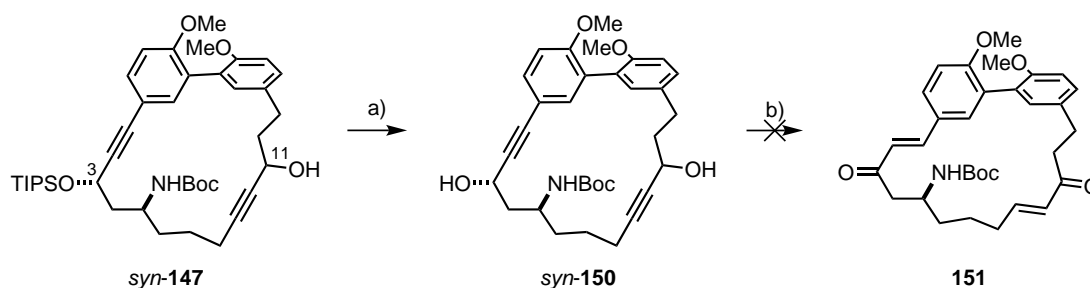
Da die beiden propargylichen Alkohole an C-3 und C-11 in der Synthese unselektiv hergestellt worden waren, konnten vier Diastereomere des Bispropargylalkohols **150** erhalten werden, welche alle als Substrate in der doppelten Redoxisomerisierung eingesetzt wurden. Die Trennung des *syn*- und *anti*-Diastereomers von Aminoalkohol **141** erfolgte bereits vor der Sonogashira-Kreuzkupplung; im Anschluss wurden die beiden Triine **143** gesondert durch Zyklisierung dargestellt. Wie schon in der Totalsynthese von (–)-Lythranidin (**3**) beobachtet, machte sich die Anwesenheit des zweiten racemisch erhaltenen, propargylichen Alkohols an C-9 in den Makrozyklen *syn*-**147** und *anti*-**147** bzw. *syn*-**150** und *anti*-**150** erst nach dem Ringschluss spektroskopisch sowie präparativ bemerkbar.



Schema 5.15: Entschützung und versuchte Redoxisomerisierung des Makrozyklus *anti*-**150**: a) TBAF, AcOH, THF, 0 °C → RT, 59% (Diastereomer 1); TBAF, THF, 0 °C, 55% (Diastereomer 2); b) **C6** (20 mol%), In(OTf)₃ (20 mol%), CSA (20 mol%), THF, 80 °C.

So war es möglich, die beiden Diastereomere des Makrozyklus *anti*-**147** direkt nach der RCAM zu trennen, jedoch nicht die Konfiguration des propargylichen C-9 Alkohols aus den erhaltenen NMR-Daten aufzuklären.^[118] Der TIPS-Silylether wurde in jedem der Diastereomere gespalten, um erste Substrate für die doppelte Redoxisomerisierung zu erhalten (Schema 5.15). Bei den Experimenten mit dem von Trost beschriebenen Katalysatorsystem^{[32a],[32b],[32c]} konnte das gewünschte Dienon **151** nicht isoliert werden. Stattdessen wurde für beide Diastereomere von *anti*-**150** unter den Reaktionsbedingungen Zersetzung beobachtet.

Die doppelte Redoxisomerisierung der beiden Diastereomere *syn*-**150**, die nach TIPS-Entschützung



Schema 5.16: Entschützung und versuchte Redoxisomerisierung des Makrozyklus **syn-150**: a) TBAF, THF, 0 °C, Diastereomer 1 (28%) + Diastereomer 2 (30%); b) **C6** (50 mol%), $\text{In}(\text{OTf})_3$ (50 mol%), NH_4PF_6 (50 mol%), THF, 80 °C.

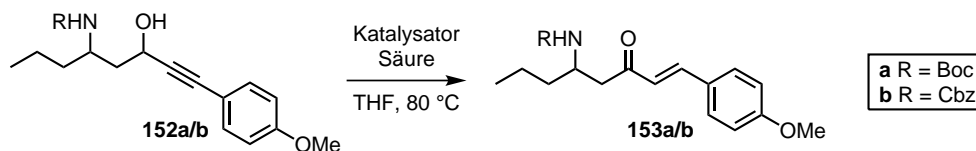
des Makrozyklus **syn-147** voneinander getrennt werden konnten, verlief ebenso erfolglos (Schema 5.16). Im Gegensatz zu den vorangegangenen Reaktionen wurde die Katalysatorbeladung auf 50 mol% erhöht und CSA durch NH_4PF_6 ersetzt, um die potentielle Spaltung des Boc-Carbamats unter den Reaktionsbedingungen zu vermeiden. Es wurden wiederum komplexe Produktgemische erhalten, wobei es für Diastereomer 1 möglich war, geringe Mengen (< 10%) des Dienons **151** zu isolieren.

Sowohl für das Dienon **151** als auch für die Diastereomere der Makrozyklen **syn-** und **anti-147** sowie **syn-** und **anti-150** wurden in den ^1H NMR- und ^{13}C NMR-Spektren zwei langsam austauschende Konformere detektiert und somit jeweils zwei Signalsätze erhalten. Durch die Erhöhung der Messtemperatur konnten die Signale im aromatischen Bereich des Spektrums zur Koaleszenz gebracht werden, wohingegen sich die Signale im aliphatischen Bereich stark verbreiterten und nicht mehr zugeordnet werden konnten.

Da sich aus den beschriebenen Experimenten keine fundierte Schlussfolgerung über Reaktivitätsunterschiede der vier Diastereomere von Bispropargylalkohol **150** ableiten ließ und nur in einem Fall das Produkt in schlechter Ausbeute isoliert wurde, sollte die Redoxisomerisierung von β -Aminopropargylalkoholen als nächstes an einem Modell untersucht werden. Zu diesem Zeitpunkt war unbekannt, ob solche Struktur motive überhaupt zu Enonen transformiert werden können oder möglicherweise inkompatibel sind.

5.7 Modellstudien zur Redoxisomerisierung von β -Aminopropargylalkoholen

Für die Modellstudien wurden die Propargylalkohole **syn-** und **anti-152a/b** synthetisiert.^[50] Diese wiesen neben dem Stickstoffsubstituenten in β -Position zum Alkohol einen Anisolrest am Alkin auf und spiegelten dadurch die Reaktivität des eigentlichen Strukturmotivs in Makrozyklus **150** sehr gut wieder. Um Rückschlüsse auf die Stabilität der Boc-Schutzgruppe während der Redoxisomerisierung ziehen zu können, wurden die protisch nicht spaltbaren Cbz-Carbamat analoge **152b** hergestellt.

Tabelle 5.4: Modellstudien zur Redoxisomerisierung der β -Aminopropargylalkohole **152**.

Eintrag	Substrat	Kat. ([mol%])	H ⁺ ([mol%])	Umsatz [%] ^a	153 [%] ^b
1	<i>syn</i> - 152a	C6 (10) ^c	NH ₄ PF ₆ (10)	9	-
2	<i>syn</i> - 152a	C8 (10)	NH ₄ PF ₆ (10)	71	64
3	<i>syn</i> - 152a	C9 (10)	NH ₄ PF ₆ (10)	33	33
4	<i>syn</i> - 152a	C11 (2.5)	NH ₄ PF ₆ (10)	6	-
5	<i>syn</i> - 152a	C8 (10)	NH ₄ PF ₆ (100)	53	45
6 ^d	<i>syn</i> - 152a	C8 (10)	NH ₄ PF ₆ (10)	87	62
7	<i>anti</i> - 152a	C8 (10)	NH ₄ PF ₆ (10)	43	-
8	<i>syn</i> - 152b	C8 (10)	NH ₄ PF ₆ (10)	50	29
9	<i>anti</i> - 152b	C8 (10)	NH ₄ PF ₆ (10)	27	-

^a Aus dem ¹H NMR des Rohprodukts bestimmt ^b Isolierte Ausbeute ^c 10 mol% In(OTf)₃

^d 120 °C

Bereits das erste Experiment zeigte, dass unter den Standardbedingungen für die Redoxisomerisierung (NH₄PF₆ als Säure) kaum Umsatz zum Enon **153a** erzielt wurde (Tabelle 5.4, Eintrag 1).^{[32a],[32b],[32c]} Da sich dieses Ergebnis durch Variation der Reaktionsbedingungen nicht verbessern ließ, wurde ein Katalysatorscreening durchgeführt.

Unter dem Gesichtspunkt, dass die katalytisch aktive Spezies in der Redoxisomerisierung ein kationischer Rutheniumkomplex ist, der es dem Substrat erlaubt, bidentat zu koordinieren (siehe Katalysezyklus in Kapitel 3.2), rückten die Rutheniumkomplexe **C8** und **C9** in den Fokus (Abbildung 5.5). Beide tragen, ebenso wie der durch die Abstraktion des Chloridliganden aus Präkatalysator **C6** erzeugte Rutheniumkomplex, einen η^6 -Liganden und ein Phosphan. Durch Verdrängung der Acetonitrile kann das Substrat an den Katalysator binden. Deswegen wurde vermutet, dass **C8** und **C9** genauso Redoxisomerisierungsreaktionen von propargylischen Alkoholen katalysieren. Einer Vorschrift von Kirchner und Mitarbeitern folgend wurden die Verbindungen **C8** und **C9** durch die Substitution eines Acetonitrilliganden in [CpRu(MeCN)₃]PF₆ (**C10**) mit äquimolaren Mengen des entsprechenden Phosphans synthetisiert.^[119]

Es zeigte sich, dass die Rutheniumkomplexe **C8** und **C9** unter identischen Reaktionsbedingungen eine höhere Reaktivität aufweisen (Tabelle 5.4, Eintrag 2 und 3), wobei der Komplex mit dem sterisch anspruchsvolleren, elektronenreicheren Liganden PCy₃ bessere Ausbeuten des (*E*)-Enons **153a** lieferte. Die tetramere Spezies **C11** war hingegen kein geeigneter Katalysator (Tabelle 5.4,

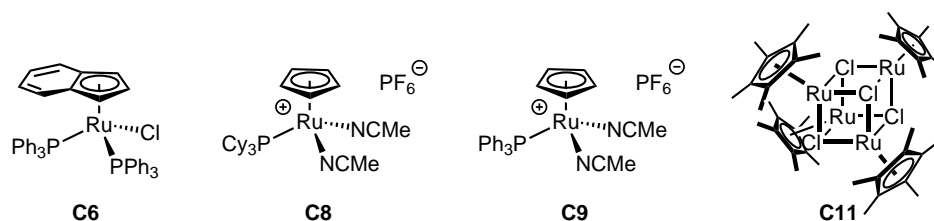


Abbildung 5.5: Getestete Rutheniumkomplexe für die Redoxisomerisierung.

Eintrag 4). Versuche die Ausbeute bei Verwendung von Katalysator **C8** durch den Zusatz stöchiometrischer Mengen an Säure (Tabelle 5.4, Eintrag 5) bzw. durch Temperaturerhöhung (Tabelle 5.4, Eintrag 6) zu steigern, verliefen negativ.

Des Weiteren wurde festgestellt, dass sich die Reaktivität des Boc-geschützten *anti*-Aminoalkohols **152a** in der Tat von der des *syn*-Diastereomers **152a** unterscheidet. Bei gleichen Bedingungen wurden geringere Umsätze für die *anti*-konfigurierte Verbindung **152a** beobachtet (Tabelle 5.4, Eintrag 7). Gleiches galt auch für die entsprechenden Diastereomere des Cbz-Analogons **152b**: *anti*-**152b** zeigte wesentlich geringere Umsätze zu (*E*)-Enon **153b** als *syn*-**152b** (Tabelle 5.4, Eintrag 8 und 9).

Zusätzlich wurde beobachtet, dass die Cbz-geschützten Derivate weniger geeignete Substrate waren, was die Theorie entkräftete, dass geringere Ausbeuten durch die protische Hydrolyse des Boc-Carbamats verursacht werden.

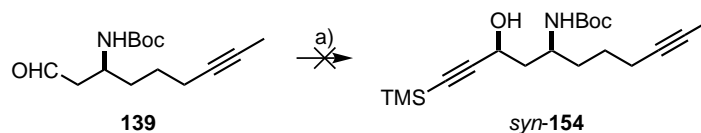
Die Modellstudien erlaubten drei elementare Rückschlüsse für die Umsetzung der geplanten Totalsynthese: (1) Die Boc-Schutzgruppe des Amins ist nicht für die verringerte Reaktivität des β -Aminopropargylalkoholmotivs verantwortlich und muss nicht ausgetauscht werden. (2) Ein selektiver Aufbau des Aminoalkoholfragments **141** als *syn*-Isomer ist wahrscheinlich vorteilhaft, da diese Konfiguration eine größere Reaktivität im offenkettigen Modell zeigte. (3) Der von Trost publizierte Katalysator^{[32a], [32b], [32c]} scheitert an der Redoxisomerisierung dieser Substratklasse, jedoch wurde mit Rutheniumkomplex **C8** ein adäquater Ersatz gefunden. Dessen Reaktivität kann zudem leicht durch Variation des gebundenen Phosphans verändert werden.

5.8 Optimierte Synthese des β -Aminoalkoholfragments *syn*-141

Aufgrund der Ergebnisse der Modellstudien wurde die Synthese des β -Aminoalkoholfragments **141** überarbeitet, mit dem Ziel einen selektiven Zugang zum *syn*-Diastereomer zu erhalten.

Da die asymmetrische Addition von Acetylen an Aldehyde ohne α -Verzweigung nur in schlechten Ausbeuten bekannt ist,^[120] wurde als Alternative die Addition von TMS-Acetylen an Aldehyd **139** untersucht. Die TMS-Kappe des Alkins sollte nach erfolgreicher Alkinylierung und Silylierung des erhaltenen Propargylalkohols *syn*-**154** abgespalten werden.

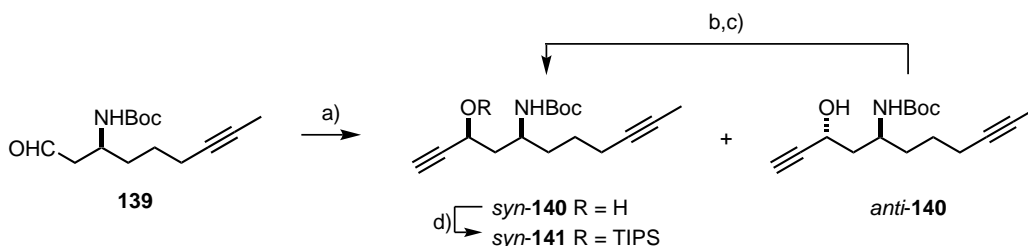
Wie in Schema 5.17 dargestellt, konnte die asymmetrische Alkinylierung von β -Aminoaldehyd **139**



Schema 5.17: Versuche zur asymmetrischen Alkylierung des β -Aminoaldehyds **139**: a) verschiedene Bedingungen (siehe Text).

nicht erreicht werden. Unter den von Carreira und Mitarbeitern etablierten katalytischen bzw. stöchiometrischen Reaktionsbedingungen ($\text{Zn}(\text{OTf})_2$, NEt_3 , (-)-*N*-Methylephidrin)^[121] wurde kein Umsatz zum gewünschten Produkt beobachtet. Demgegenüber stand die Zersetzung des Startmaterials **139** bei Anwendung der Protokolle von Pu (ZnEt_2 , $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$, (*R*)-BINOL)^[122] und Trost (ZnMe_2 , (*R,R*)-Prophenol).^[123]

Um dennoch einen selektiven Zugang zum β -Aminoalkoholfragment **syn-141** zu erhalten, wurde ein zweistufiger Prozess erarbeitet (Schema 5.18). Dafür wurde nach der nur wenig selektiven Addition von Ethynylmagnesiumbromid an den Aldehyd **139** (d.r. 1.2:1) das *anti*-Diastereomer abgetrennt, mit DMP oxidiert und anschließend selektiv unter den bereits aus dem ersten Projekt bekannten Bedingungen zum β -Aminoalkohol **syn-140** reduziert. Auf diese Weise konnten insgesamt 67% des gewünschten Produktes **syn-140** erhalten werden. Durch die anschließende Silylierung wurde die optimierte Synthese des β -Aminoalkoholfragments **syn-141** abgeschlossen.

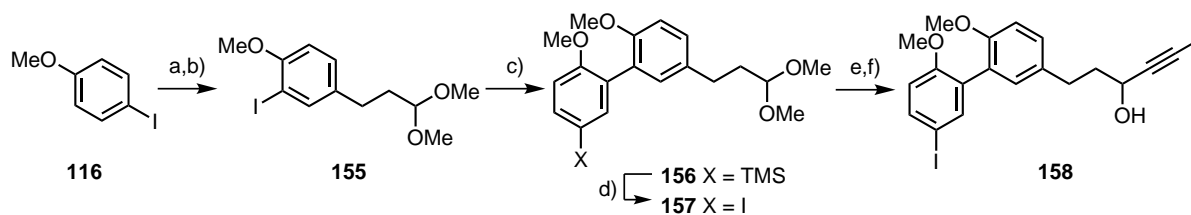


Schema 5.18: Selektive Synthese des β -Aminoalkoholfragments **syn-141**: a) Ethynylmagnesiumbromid, Et_2O , $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, **syn-140** (39%) + *anti-140* (33%); b) DMP, CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 87%; c) $\text{LiAl}(\text{OtBu})_3\text{H}$, LiCl , Et_2O , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 92%; d) TIPSCl , ImH , DMAP , CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 84%.

Über den bereits beschriebenen Zugang zu β -Aminoaldehyd **139** ausgehend von Hept-5-in-1-ol (**44**) (Kapitel 5.4) und der neu etablierten Rückführung des *anti*-Diastereomers wurden 3.4 g des β -Aminoalkoholfragments **syn-141** in einer sechsstufigen Sequenz (acht Stufen über das *anti*-Diastereomer) mit einer Gesamtausbeute von 32% hergestellt.

5.9 Überarbeitete Synthese des ungeschützten Biarylfragments 158

Im Zuge der Untersuchungen zur RCAM der Triine **142** und **143** wurde sowohl für das *syn*- als auch für das *anti*-Isomer festgestellt, dass nur mit dem TES-entschützten, propargylischen Alkohol an C-11 in Triin **143** selektiv das Monomer **147** gebildet und in guten Ausbeuten isoliert werden konnte (siehe Tabelle 5.3). Deswegen wurde im Zugang zum überarbeiteten Biarylfragment **158** auf die Silylierung des propargylischen Alkohols verzichtet, wodurch die Entschützung des TES-



Schema 5.19: Überarbeitete Synthese des ungeschützten Biarylfragments **158**: a) Allylalkohol, Pd(OAc)₂ (1 mol%), NaHCO₃, TBAC, DMF, 50 °C, 81%; b) Ag₂SO₄, I₂, MeOH, 87%; c) **120**, Pd(OAc)₂ (2 mol%), SPhos (4 mol%), THF, 93%; d) NIS, MeCN, 73%; e) PPTS, Aceton/H₂O, 50 °C, 99%; f) LaCl₃·2 LiCl, Propinylolithium, THF, 0 °C, 87%.

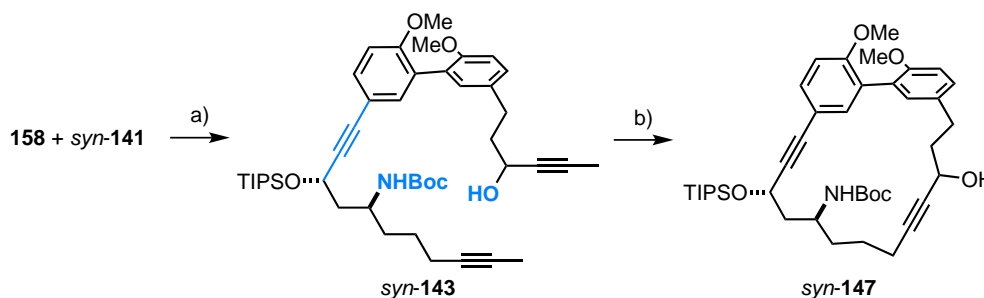
Ethers nach der Fragmentkupplung überflüssig wurde.

In Schema 5.19 ist die modifizierte Route dargestellt. Das nach Heck-Reaktion und Iodierung erhaltene Acetal **155** wurde in diesem Zugang durch die Negishi-Kreuzkupplung mit dem bereits in der vorherigen Synthese genutzten Arylzinkiod-Lithiumchlorid-Addukt **120** (Herstellung in drei Stufen) zum Biarylmotiv **156** umgesetzt. Anschließend wurde nach TMS-Iod-Austausch Acetal **157** sauer hydrolysiert. Bei den bisher durchgeführten Additionen von Propinylmagnesiumbromid an die 3-Arylpropanalderivate **49** und **122** wurden nur moderate Ausbeuten der Propargylalkohole **50** bzw. **123** erzielt. Dieser Umstand wurde auf die Enolisierung der Startmaterialien und damit einhergehenden Aldol-Nebenreaktionen zurückgeführt. Arbeiten von Knochel und Mitarbeitern folgend, konnte diese Nebenreaktion durch die Aktivierung des Aldehyds mit LaCl₃·2 LiCl unterdrückt werden, sodass der Propargylalkohol **158** in einer Ausbeute von 87% isoliert wurde (im Vergleich zu 71% für **50** und 67% für **123**). Dies gelang sogar bei der Verwendung von im Vergleich zum Grignard-Reagenz noch basischeren Propinylolithium als Nukleophil.^[124]

Vom Biarylfragment **158** wurden 4.8 g in einer einzigen Charge erzeugt, die Gesamtausbeute betrug 41% bei einer längsten linearen Sequenz von sieben Stufen.

5.10 Scale-up der Fragmentkupplung und der RCAM

Nach Sicherstellung von skalierbaren und robusten Zugängen zu den Fragmenten *syn-141* und **158** wurden als nächstes deren Kupplung und die darauffolgende RCAM im Grammmaßstab durchgeführt.



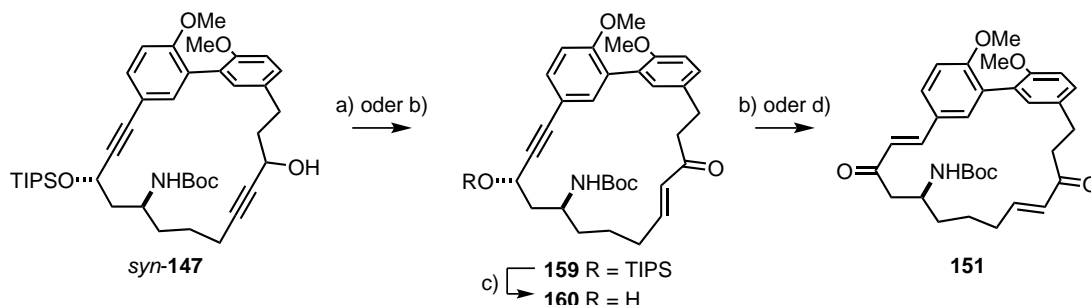
Schema 5.20: Fragmentkupplung und RCAM: a) Pd(PPh₃)₂Cl₂ (5 mol%), CuI (10 mol%), NEt₃, DMF, 69%; b) C7 (15 mol%), L4 (15 mol%), Molekularsieb (5 Å), PhMe (0.002 M), 110 °C, 65%.

Es zeigte sich, dass die Fragmentkupplung auch ohne die TES-Schutzgruppe im β -Aminoalkohol-fragment *syn*-**141** in guten Ausbeuten realisiert und 4 g des Triins *syn*-**143** in einer einzigen Operation hergestellt werden konnten (Schema 5.20). Hierbei wurde der Überschuss des Aryliodids **158** ohne deutliche Ausbeuteverluste auf 1.1 Äquivalente begrenzt. Eine Teilmenge des Triins *syn*-**143** wurde unter den optimierten Bedingungen für die RCAM mit Molybdänkatalysator **C7** und Ligand **L4** umgesetzt. Bei 110 °C genügte eine Katalysatorbeladung von 15 mol%, um innerhalb von 15 min Reaktionszeit vollen Umsatz zu erzielen. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurden 1.1 g (65%) des Makrozyklus *syn*-**147** isoliert.

5.11 Redoxisomerisierung

5.11.1 Schrittweise Redoxisomerisierung

Die ersten Experimente zur doppelten Redoxisomerisierung der Diastereomere von Bispropargylalkohol **150** waren aufgrund des komplexen Reaktionsgeschehens wenig aussagekräftig. Auf den Modellstudien aufbauend sollten nun zunächst die beiden propargylischen Alkohole im Makrozyklus *syn*-**147** einzeln und nacheinander zu den (*E*)-Enonen isomerisiert werden (Schema 5.21). Dies würde die Identifizierung passender Katalysatorsysteme für beide Transformationen erlauben. Mit dem gewonnenen Wissen sollte dann erneut die doppelte Redoxisomerisierung untersucht werden.



Schema 5.21: Schrittweise Redoxisomerisierung: a) **C6** (10 mol%), In(OTf)₃ (10 mol%), CSA (10 mol%), THF, 80 °C, 47%; b) **C10** (10 mol%), PCy₃ (10 mol%), NH₄PF₆ (10 mol%), THF, 80 °C, 74% (**159**), 39% brsm (**151**); c) TBAF, AcOH, THF, 0 °C → RT, 99%; d) **C6** (40 mol%), In(OTf)₃ (40 mol%), CSA (10 mol%), THF, 80 °C, 40% brsm.

Mit nur einer freien Propargylalkoholfunktionalität in Verbindung *syn*-**147** wurden in der Redoxisomerisierung unter den Reaktionsbedingungen nach Trost 47% des Enons **159** isoliert, ohne dass die Integrität des TIPS-geschützten, propargylischen Alkohols an C-3 beeinträchtigt wurde. Demgegenüber lieferte das aus den Modellstudien hervorgegangene neue Katalysatorsystem aus Rutheniumkomplex **C10** und PCy₃ (Kapitel 5.7) eine deutlich höhere Ausbeute (74%). Durch anschließende Desilylierung wurde das *syn*- β -Aminopropargylalkoholmotiv in Enon **160** freigesetzt. Auch für die zweite Redoxisomerisierung wurden die Katalysatorsysteme verglichen. In beiden Reaktionen wurden nur unvollständige Umsätze erzielt und das Dienon **151** in etwa 40% Ausbeute be-

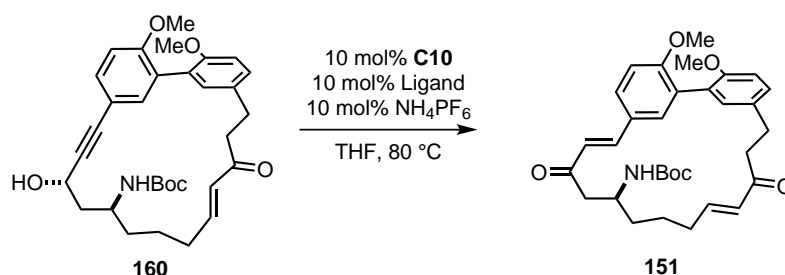
zogen auf zurückgewonnenes Startmaterial isoliert. Während dafür 40 mol% des Trost-Katalysators **C6** eingesetzt werden mussten, konnte mit Rutheniumkomplex **C10** und PCy_3 ein vergleichbares Ergebnis bei einer Katalysatorbeladung von 10 mol% erreicht werden.

Somit wurde demonstriert, dass das neue Katalysatorsystem eine deutlich höhere Effizienz in der Redoxisomerisierung der propargylischen Alkohole in den Makrozyklen *syn*-**147** und **160** besitzt. Dennoch verlief die zweite Transformation zum Dienon **151** mit nur unzureichendem Umsatz, weshalb diese zwecks weiterer Optimierung nochmals im Detail untersucht wurde

Begonnen wurde mit der Überprüfung von verschiedenen Lösungsmitteln. Durch die Variation des Reaktionsmediums (DMF, CH_2Cl_2 , Aceton, MeCN) wurden im Vergleich zur Reaktion in THF schlechtere Ausbeuten erzielt.

Ein großer Vorteil in der Nutzung von Rutheniumkomplex **C10** in Kombination mit PCy_3 ist der einfache, modulare Austausch des Phosphanliganden und die daraus resultierende Möglichkeit die Reaktivität des Komplexes zu verändern. Dazu wurde der jeweilige Katalysator durch Lösen von äquimolaren Mengen des Rutheniumvorläufers **C10** und des Phosphans *in situ* hergestellt und anschließend ohne Reinigungsschritt bzw. Charakterisierung zur Substratlösung gegeben. Die erzielten Ergebnisse sind in Tabelle 5.5 zusammengefasst.

Tabelle 5.5: Ligandenscreening für die zweite Redoxisomerisierung.



Eintrag	Ligand	Umsatz [%] ^a	151 [%] ^a	Eintrag	Ligand	Umsatz [%] ^a	151 [%] ^a
1	PCy_3	38	29	7	$\text{P}(2\text{-furyl})_3$	2	2
2	PMe_3	0	0	8	SPhos	26	24
3	$\text{P}i\text{Pr}_3$	23	11	9	CyJohnPhos	0	0
4	PtBu_3	0	0	10	PCy_2Ph	57	57
5	PtBuCy_2	3	3	11	PCyPh_2	12	12
6	PPh_3	3	3	12	IPr	5	4

^a Relative Werte aus dem HPLC-Chromatogramm der Rohmischung bestimmt

Aus dem HPLC-Chromatogramm der Redoxisomerisierung mit PCy_3 als Liganden war zu entnehmen, dass neben Dienon **151** ein weiteres Produkt entsteht (Tabelle 5.5, Eintrag 1). Dieses hatte eine um zwei atomare Masseneinheiten größere Molekularmasse, wurde jedoch in keinem der Experimente isoliert oder näher charakterisiert. Dieses Nebenprodukt musste bei der Optimierung der

Redoxisomerisierung berücksichtigt werden.

Interessanterweise lieferte der PiPr_3 -Ligand bei geringerem Umsatz das unbekannte Produkt als Hauptprodukt (Tabelle 5.5, Eintrag 3). Die Änderung des sterischen Anspruchs des Phosphans zu einem kleinerem Kegelwinkel (Tabelle 5.5, Eintrag 2) sowie zu größeren Kegelwinkeln (Tabelle 5.5, Eintrag 4 und 5) verringerte die Reaktivität des Katalysators deutlich.^[125] Auch für die getesteten aromatische Phosphane wurden nur geringe Umsätze zum Dienon **151** beobachtet (Tabelle 5.5, Eintrag 6 und 7). Der Buchwald-Ligand SPhos ^[126] ergab zu PCy_3 vergleichbare Ergebnisse, jedoch mit höherer Selektivität zum gewünschten Produkt **151** (Tabelle 5.5, Eintrag 8). Bei der Reaktion mit CyJohnPhos ^[127] als Liganden konnte die Bildung des Produkts **151** nicht beobachtet werden. (Tabelle 5.5, Eintrag 9). Nach der Substitution eines Zykhlohexylrings in PCy_3 durch einen Phenylring wurde schließlich eine Reaktivitätssteigerung beobachtet (Tabelle 5.5, Eintrag 10). Der zweifache Austausch hingegen führte erneut zu geringeren Umsätzen (Tabelle 5.5, Eintrag 11). Das einzige getestete *N*-heterozyklische Carben IPr war ebenso kein geeigneter Ligand für die untersuchte Redoxisomerisierung (Tabelle 5.5, Eintrag 12).

Der maximal erzielte Umsatz von 57% in diesem Screening erfüllte immer noch nicht die gestellten Anforderungen. Jedoch bot die Anwesenheit des Aromaten in PCy_2Ph die Möglichkeit, durch Einfügen von Substituenten am Phenylring die sterischen und elektronischen Eigenschaften des Phosphans weiter zu modulieren. Die aus dieser Überlegung resultierende Optimierung ist in Tabelle 5.6 dargestellt.

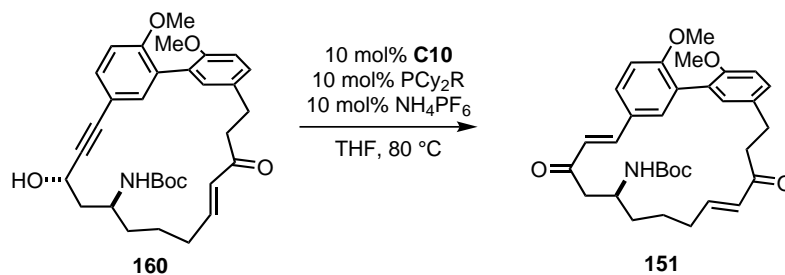
Anhand dreier kommerziell erhältlicher Aryldizykhlohexylphosphane konnte bestätigt werden, dass die zusätzliche Substitution am Phenylring Einfluss auf den Katalysezyklus hat. So war der erhaltene Rutheniumkomplex des Derivats von PCy_2Ph mit einer Methylgruppe an C-2 im Phenylring inaktiv (Tabelle 5.6, Eintrag 2). Ein 4-*iso*-Propylsubstituent hingegen erhöhte den Umsatz der Reaktion (Tabelle 5.6, Eintrag 3), während für den 4-Dimethylaminorest vergleichbare Reaktivität wie für den unsubstituierten Liganden PCy_2Ph festgestellt wurde (Tabelle 5.6, Eintrag 4).

Mit einem 4-Methoxysubstituent als stark elektronenschiebende Gruppe sowie dem schwächer donierenden Phenylrest wurden zum *iso*-propylierten Phosphan vergleichbare Ergebnisse in der Redoxisomerisierung erhalten (Tabelle 5.6, Eintrag 5 und 6). Überraschenderweise galt dies auch für das Phosphan mit der stark elektronenziehenden Trifluormethylgruppe (Tabelle 5.6, Eintrag 7).

Durch die Einführung von zwei +I-Substituenten in 3- und 5-Position des Phenylrings des Phosphans wurde der Rutheniumkomplex mit dem besten Umsatz zum gewünschten Produkt **151** erzeugt (Tabelle 5.6, Eintrag 8). Die Anwesenheit von Trifluormethylresten an diesen Positionen führte hingegen zur deutlichen Verringerung der Reaktivität des Katalysators (Tabelle 5.6, Eintrag 9).

Wurde ein Phosphan mit einem durch drei Methoxysubstituenten an den Positionen 3, 4 und 5

Tabelle 5.6: Ligandenscreening unter Variation der Substituenten am Phenylring.



Eintrag	R	Umsatz [%] ^a	151 [%] ^a	Eintrag	R	Umsatz [%] ^a	151 [%] ^a
1		57	57	6		72	70
2		0	0	7		73	73
3		77	75	8		82	80
4		56	53	9		16	16
5		76	73	10		86	75

^a Relative Werte aus dem HPLC-Chromatogramm der Rohmischung bestimmt

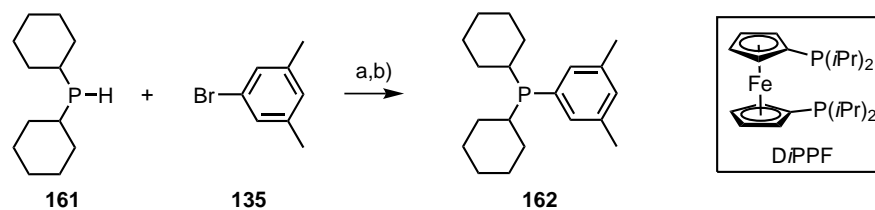
sehr elektronenreichen Phenylrest eingesetzt, konnte zwar der höchste beobachtbare Umsatz in der Redoxisomerisierung von Enon **160** erreicht werden, jedoch mit verringerter Selektivität (Tabelle 5.6, Eintrag 10).

Ein zusammenfassender Blick auf die Ergebnisse offenbarte keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen der Sterik und Elektronik der eingeführten Substituenten am Phenylring im Phosphan und der erzielten Ausbeute von Dienon **151**. Der Umsatz der Reaktion von Enon **160** zu Dienon **151** wurde auf empirische Weise von anfänglich 29% auf 80% gesteigert, womit ein erneuter Test der doppelten Redoxisomerisierung von Bispropargylalkohol *syn*-**150** mit dem optimierten Katalysatorsystem erfolversprechend erschien.

5.11.2 Synthese des Phosphans **162**

Wie bereits erwähnt, waren nur die Phosphane aus Eintrag 1-4 in Tabelle 5.6 kommerziell erhältlich. Die Synthese der anderen Verbindungen ist am Beispiel des für die Redoxisomerisierung von Enon **160** am besten geeigneten Phosphanliganden **162** in Schema 5.22 gezeigt.

Sie basierte auf einer von Buchwald entwickelten, Palladium-katalysierten Kreuzkupplung^[128] von Dizyklohexylphosphan (**161**) und Arylbromiden. Anders als von den Autoren berichtet, wurde nach der säulenchromatographischen Reinigung, die zur Abtrennung des DiPPF-Liganden aus der Kreuz-



Schema 5.22: Synthese des Phosphans **162**: a) Pd(OAc)₂ (2 mol%), DiPPF (2.4 mol%), NaOtBu, PhMe, 80 °C; b) Cl₃SiH, NEt₃, PhMe, 110 °C, 62% (2 Stufen).

kupplung unumgänglich war, eine Mischung aus Phosphan **162** und dessen Oxid isoliert. Deswegen wurde das Produktgemisch mit Trichlorsilan reduziert und nach extraktiver Aufarbeitung das Phosphan in hoher Reinheit erhalten. Die Reaktion war gut skalierbar, sodass mit 4.7 g des Liganden **162** ein ausreichender Vorrat für den Test der doppelten Redoxisomerisierung hergestellt werden konnte.^[129]

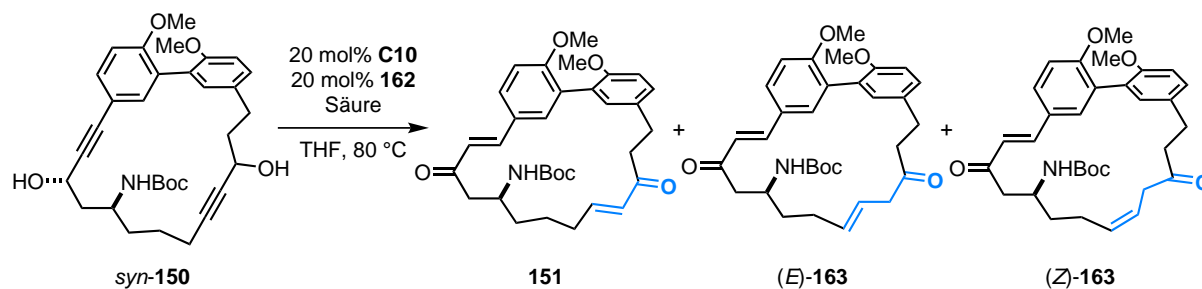
5.11.3 Doppelte Redoxisomerisierung

Basierend auf den Ergebnissen der Modellstudien wurde das System aus Rutheniumkomplex **C10** und Phosphan **162** unter Erhöhung der Katalysatorbeladung auf 20 mol% (entspricht 10 mol% pro Transformation) für die Untersuchung der doppelten Redoxisomerisierung ausgewählt (Tabelle 5.7).

Im ersten Versuch wurden 28% des gewünschten Dienons **151** isoliert, begleitet von 16% des isomerisierten β,γ -Dienons (*E*)-**163** (Tabelle 5.7, Eintrag 1). Um diese unerwünschte Isomerisierung zu unterbinden, wurden verschiedene Zugabemodi untersucht. Nach Hinzufügen der Katalysatorlösung zu einer Lösung aus *syn*-**150** und NH₄PF₆ in THF innerhalb einer Stunde konnte lediglich das Startmaterial reisoliert werden (Tabelle 5.7, Eintrag 2). Wurde die Lösung aus *syn*-**150** und NH₄PF₆ zum Katalysator hinzugegeben, konnte die Isomerisierung des Enons unterdrückt werden und das Dienon **151** in einer Ausbeute von 40% isoliert werden (Tabelle 5.7, Eintrag 3). Die maximale isolierte Gesamtausbeute aller Produkte wurde bei der Redoxisomerisierung unter Verwendung von CSA als Säure beobachtet, jedoch bei gleichzeitiger Erhöhung der Anteil der isomerisierten β,γ -Dienone (*E*)- und (*Z*)-**163** (Tabelle 5.7, Eintrag 4), sodass die Ausbeute des gewünschten Dienons **151** im Vergleich zur NH₄PF₆-co-katalysierten Reaktion sank.

Obwohl die Dünnschicht- sowie die HPLC-Chromatogramme der Reaktionslösungen kaum Zersetzung vermuten ließen, wurde die Hälfte des eingesetzten Materials verloren. Als einziges Nebenprodukt wurde ein Addukt aus Phosphan **162** und dem Startmaterial bzw. Produkt mittels ESI-MS identifiziert. In Analogie zu Arbeiten von Fogg und Mitarbeitern,^[130] könnte es sich bei dem beobachteten Nebenprodukt um das Michael-Additionsprodukt des Phosphans an eines der Enone handeln. Daher wurde das Rohprodukt nach Aufarbeitung der Redoxisomerisierung mit NEt₃ in MeOH behandelt, da unter diesen Bedingungen die Retro-Michael-Addition von ähnlichen Phosphonium-

Tabelle 5.7: Optimierung der Reaktionsbedingungen für die doppelte Redoxisomerisierung.



Eintrag	H ⁺ ([mol%])	M [mol/l]	Zugabe ^a	151 [%] ^b	(E)-163 [%] ^b	(Z)-163 [%] ^b
1	NH ₄ PF ₆ (20)	0.023	A	28	16	-
2	NH ₄ PF ₆ (20)	0.023	B	-	-	-
3	NH ₄ PF ₆ (20)	0.023	C	40	-	-
4	CSA (20)	0.023	C	32	6	18
5 ^c	NH ₄ PF ₆ (20)	0.023	C	30	3	10
6 ^d	NH ₄ PF ₆ (20)	0.023	C	-	-	-
7 ^e	NH ₄ PF ₆ (40)	0.023	C	-	-	-
8	NH ₄ PF ₆ (40)	0.093	C	47	-	-

^a A: Eintopfreaktion; B: Katalysatorlösung zu Substrat und Säure gegeben; C: Substrat und Säure zur Katalysatorlösung gegeben ^b Isolierte Ausbeute ^c Das Rohprodukt wurde mit NEt₃ in MeOH behandelt.

^d 25 mol% [CpRu(MeCN)₃]PF₆ ^e 20 mol% CuI

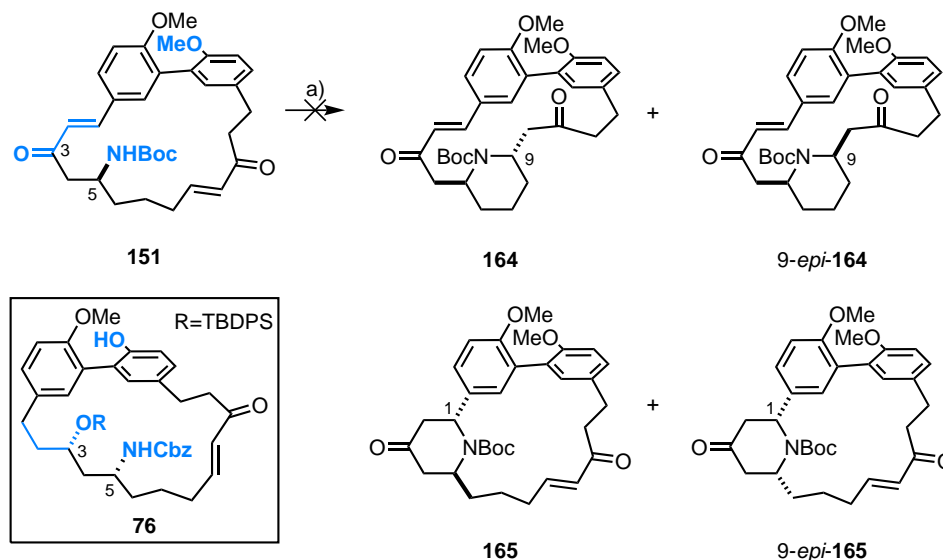
salzen beschrieben ist (Tabelle 5.7, Eintrag 5).^[131] Hierdurch wurde jedoch nur die Isomerisierung des Dienons **151** zu (*E*)- und (*Z*) **163** induziert. Um die Anwesenheit von freiem Phosphan **162** zu vermeiden, welches zur *phospha*-Michael-Addition in der Lage ist, wurde in weiteren Experimenten ein Überschuss des Rutheniumkomplexes **C10** verwendet bzw. der Phosphanfänger CuI^[132] zugesetzt. Beides führte zum vollständigen Verlust der Reaktivität des Katalysatorsystems (Tabelle 5.7, Eintrag 6 und 7).

Weitere Nebenreaktionen, vor allem die Deaktivierungswege des Rutheniumkomplexes in Anwesenheit des Substrats *syn-150*, konnten nicht aufgeklärt werden.

Die beste Ausbeute für Dienon **151** wurde durch Zugabe der doppelten Menge an NH₄PF₆ und eine Vervielfachung der Molarität der Reaktionslösung erzielt (Tabelle 5.7, Eintrag 8). Dass eine Erhöhung der Konzentration einen positiven Einfluss auf die Ausbeute hat, wurde in vorangegangenen Arbeiten von Trost belegt.^[32c] Unter den geänderten Bedingungen wurden 47% des Dienons **151** isoliert, was einer Ausbeute von 68% pro Transformation entspricht. Diese Ausbeute wurde ebenso im 460 mg-Maßstab (10-fache Ansatzgröße) bei einer Molarität von 0.15 M erzielt.

5.12 Transannulare aza-Michael-Addition zum *trans*-Piperidinmotiv

Als nächstes wurde die transannulare Funktionalisierung des Dienons **151** untersucht. Wie schon in der Retrosynthese (Kapitel 5.2) besprochen, war die erste transannulare aza-Michael-Addition in dieser Verbindung in Anwesenheit des Carbamats geplant, um die gewünschte *trans*-Selektivität zu gewährleisten. Im Gegensatz zur Totalsynthese von (-)-Lythranidin (**3**) sollte in dieser Synthese nach dem Aufbau des *trans*-Piperidinmotivs eine weitere Zyklisierung zum *cis*-Chinolizidin erfolgen.

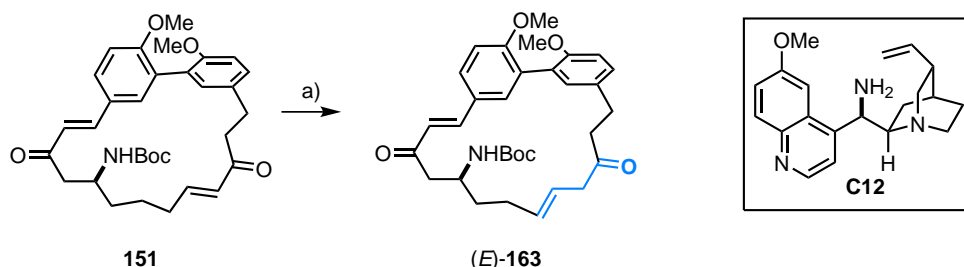


Schema 5.23: Versuchte transannulare aza-Michael-Addition des Dienons **151**: a) verschiedene Bedingungen (siehe Text und Anhang).

Das Dienon **151** unterscheidet sich von dem aus der transannularen aza-Michael-Addition in der Totalsynthese von (-)-Lythranidin (**3**) bekannten Substrat **76** in vier strukturellen Eigenschaften (Schema 5.23): (1) Die Kohlenstoffatome C-1 bis C-3 sind in Dienon **151** ein mit dem Aromaten in Konjugation stehendes (*E*)-Enonmotiv. Deswegen wurde eine vergrößerte Ringspannung im Makrozyklus **151** im Vergleich zu Verbindung **76** vermutet. (2) Das primäre Amin in Dienon **151** trägt eine Boc- anstatt der in Enon **76** vorhandenen Cbz-Schutzgruppe und befindet sich somit vermutlich in einer sterisch anspruchsvolleren Umgebung. (3) Beide Phenole in Verbindung **151** sind methyliert, jedoch wurde kein daraus resultierender Reaktivitätsunterschied erwartet. (4) Durch die Anwesenheit von zwei Enonmotiven in Dienon **151** sind vier Additionsprodukte denkbar, von denen die beiden *trans*-Piperidine **164** und **165** nach Abspaltung der Boc-Schutzgruppe weiter zum gewünschten Chinolizidinmotiv in (+)-Lythrancepin I (**4**) umgesetzt werden könnten.

Überraschenderweise wurde unter den in der Totalsynthese von (-)-Lythranidin (**3**) optimierten Bedingungen für die transannulare aza-Michael-Addition von (*E*)-Enon **76** (10 mol% *p*TsOH, DCE, 45 °C) keine Reaktion des Dienons **151** beobachtet. Durch Variation der Reaktionsbedingungen, wie z.B. der Reaktionstemperatur, der Säure und deren Äquivalente, sowie des Lösungsmittels,

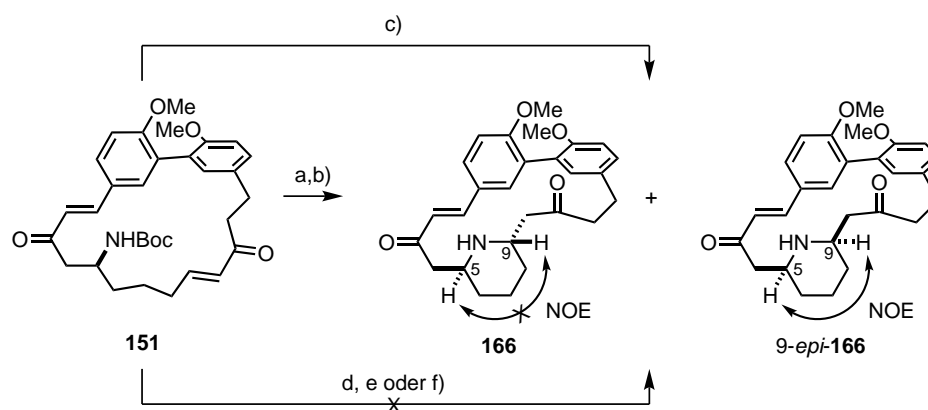
konnte keine Produktbildung initiiert werden.^[80,87,133] Verschiedene Lewis-Säuren katalysierten die gewünschte Reaktion ebenso wenig.^[34,134–136] Auch unter basischen Bedingungen wurde das Startmaterial **151** reisoliert, lediglich mit KOtBu wurde dessen Zersetzung beobachtet.^[34] Eine tabellarische Zusammenfassung der überprüften Reaktionsbedingungen ist im Experimentalteil aufgeführt.



Schema 5.24: Isomerisierung zum β,γ -Dienon (*E*)-**163**: a) TFA, **C12**, THF, 80 °C, 45% brsm.

Die einzige Reaktion, bei welcher der Umsatz des Startmaterials **151** beobachtet wurde, ist in Schema 5.24 dargestellt.^[137] Mit zwei Äquivalenten TFA und einem Äquivalent des von Chinidin abgeleitetenamins **C12** wurde das aus der Redoxisomerisierung bekannte β,γ -Dienon (*E*)-**163** erzeugt.

Wie im obigen Vergleich der beiden Substrate **76** und **151** für die transannulare *aza*-Michael-Addition bereits betont, könnte der größere sterische Anspruch der Boc-Schutzgruppe in Dienon **151** im Vergleich zum Cbz-Substituenten in Verbindung **76** ein Grund für die fehlende Reaktivität sein. Deswegen wurde untersucht, ob nach Hydrolyse des Carbamats die gewünschte Zyklisierung zu den Diastereomeren des Piperidins **166** erreicht werden kann.



Schema 5.25: Transannulare *aza*-Michael-Addition des Dienons **151** nach Entschützung: a) TFA, CH₂Cl₂, 0 °C; b) siehe Tabelle 5.8; c) BF₃·Et₂O, Molekularsieb (4 Å), CH₂Cl₂, –78 °C → RT, 9-*epi*-**166** (56%); d) Ph₂O, 200 °C; e) SiO₂, H₂O, 140 °C; f) (1) TMSOTf, 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂, 0 °C → RT; (2) TBAF, THF, 0 °C.

Dazu wurde das Boc-Carbamat in Verbindung **151** mit TFA gespalten und das erhaltene protonierte Amin bei niedriger Temperatur mit einem Überschuss an DBU versetzt (Schema 5.25). Unter diesen Bedingungen wurde die Zyklisierung zu den beiden Piperidinen **166** und 9-*epi*-**166** beobachtet,

letzteres jedoch als Hauptprodukt isoliert (Tabelle 5.8, Eintrag 1). Die relative Konfiguration der Protonen an C-5 und C-9 wurde durch einen NOE Kontakt im *cis*-Piperidin **9-*epi*-166** und das Fehlen dieses Kontakts im *trans*-Piperidin **166** aufgeklärt. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit den Erwartungen, denn ohne die durch die Boc-Schutzgruppe induzierte 1,3-Allylspannung ist ein 2,6-disubstituierter *cis*-Piperidinring thermodynamisch begünstigt (siehe Kapitel 3.3).

Die Selektivität änderte sich durch Variation der genutzten Base (LiHMDS, NaH, K₂CO₃, NEt₃) nur unwesentlich. Selbst mit der chiralen Base **C12** (vgl. Schema 5.24) wurde keine besseres Ergebnis erzielt. Wie in Tabelle 5.8 gezeigt, verschlechterte sich die Selektivität zudem mit steigender Ansatzgröße. Obwohl im 5 mg Ansatz mit CH₂Cl₂ als Lösungsmittel (Tabelle 5.8, Eintrag 3) ein größerer Anteil des *trans*-Piperidins **166** im Vergleich zur Reaktion in THF (Tabelle 5.8, Eintrag 1) isoliert wurde, ergab die Reaktion mit der zehnfachen Menge des Startmaterials **151** unter ansonsten identischen Bedingungen das gewünschte Produkt **166** in schlechterer Selektivität (Tabelle 5.8, Eintrag 4). Ein gleicher Trend wurde auch für den 50 mg Ansatz in THF als Lösungsmittel beobachtet (Tabelle 5.8, Eintrag 2). Das Kontrollexperiment bei 0 °C zeigte zudem, dass bei Erhöhung der Reaktionstemperatur noch mehr des thermodynamisch bevorzugten *cis*-Piperidins **9-*epi*-166** erhalten wurde (Tabelle 5.8, Eintrag 5).

Tabelle 5.8: Reaktionsbedingungen für Stufe b) aus Schema 5.25.

Eintrag	151 [mg]	Base (Äq.)	Lösungsmittel	T [°C]	Ausbeute [%] ^a d.r.	(166 / 9-<i>epi</i>-166) ^b
1	5	DBU (1.5)	THF	−100	99	1:4.5
2	50	DBU (1.5)	THF	−100	48	1:6.3
3	5	DBU (1.5)	CH ₂ Cl ₂	−90	64	1:2.7
4	50	DBU (1.5)	CH ₂ Cl ₂	−90	88	1:7.9
5	50	DBU (1.5)	CH ₂ Cl ₂	0	69	1:13.1

^a Isolierte Ausbeute ^b Anhand der isolierten Ausbeuten bestimmt.

Durch die Experimente wurde gezeigt, dass das nach saurer Entschützung von Dienon **151** erhaltene, protonierte Amin Brønsted-Basen-vermittelt nicht selektiv ins *trans*-Piperidin **166** überführt werden kann.

Deswegen wurden alternative Entschützungsstrategien für die Carbamatfunktionalität überprüft, bei denen direkt das Amin erhalten würde und die reaktive Spezies für die transannulare *aza*-Michael-Addition nicht erst durch Deprotonierung freigesetzt werden muss.

Mit BF₃·Et₂O konnte die Abspaltung der Boc-Schutzgruppe beobachtet werden,^[138] jedoch zugleich auch die Lewis-Säure-katalysierte transannulare *aza*-Michael-Addition. Es wurde ausschließlich das *cis*-Piperidin **9-*epi*-166** in moderaten Ausbeuten isoliert (Schema 5.25). Thermische Methoden zum Entfernen des Boc-Carbamats waren nicht effizient: In Ph₂O bei 230 °C konnte neben beginnender

Zersetzung des Startmaterials **151** die Isomerisierung zu den *Z*-Enonen nachgewiesen werden.^[139] Bei thermischer Entschützung in überhitztem Wasser bei 140 °C in Anwesenheit von Kieselgel wurde keine Reaktion beobachtet.^[140] Die Transformation des Boc-Carbamats in das silylierte TMS-Carbamat unter Verwendung von TMSOTf und 2,6-Lutidin und dessen anschließende Entschützung mit TBAF erwies sich aufgrund mangelnder Reaktivität im Silylierungsschritt ebenso wenig als Alternative.^[141]

Zusammenfassend wurde einzig nach Spaltung des Boc-Carbamats in Dienon **151** die transannulare *aza*-Michael-Addition des Stickstoffsubstituentens möglich. Das Fehlen des Carbamats und der durch dessen Anwesenheit induzierten 1,3-Allylspannung mit den Substituenten in direkter Nachbarschaft am Piperidinring führte jedoch zum unerwünschten *cis*-Piperidin 9-*epi*-**166** als Hauptprodukt, begleitet von lediglich kleinen Mengen des *trans*-Produktes **166**. Mit Vergrößerung des Reaktionsansatzes wurde zudem eine Steigerung der Diastereoselektivität zu Gunsten des *cis*-Piperidins festgestellt.

Des Weiteren wurde unter den beschriebenen Reaktionsbedingungen für die transannulare *aza*-Michael-Addition von Dienon **151** zu den Piperidinen **166** und 9-*epi*-**166** keine weitere Zyklisierung auf das zweite Enon an C-1 beobachtet. Die Synthese des Chinolizidingerüsts wurde deshalb im Anschluss separat sowohl für *trans*-Piperidin **166** als auch für *cis*-Piperidin 9-*epi*-**166** untersucht.

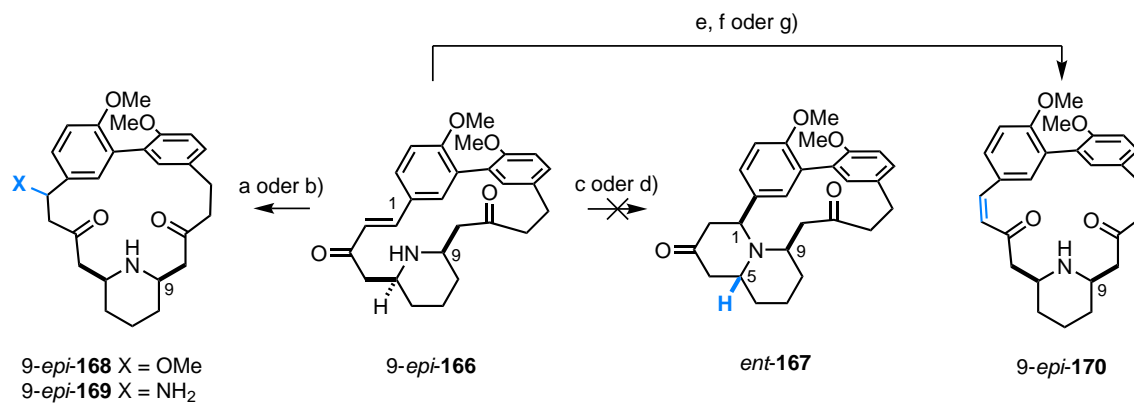
5.13 Studien zur transannularen *aza*-Michael-Addition zum *cis*-Chinolizidinmotiv

5.13.1 Reaktivität des *cis*-Piperidins 9-*epi*-**166**

Das *cis*-Piperidin 9-*epi*-**166** wurde als Hauptprodukt der ersten transannularen *aza*-Michael-Addition erhalten, weshalb zunächst dessen Reaktivität untersucht wurde. Es wurde angenommen, dass in Analogie zu dem von Pilli berichteten Beispiel (Kapitel 3.3, Schema 3.6) die zweite Zyklisierung unter Epimerisierung des Stereozentrums an C-5 erfolgen könnte.^[40] Wie in Schema 5.26 dargestellt, würde auf diese Weise *cis*-Chinolizidin *ent*-**167** erhalten, welches die Totalsynthese des Enantiomers von (+)-Lythrancepin I (**4**) ermöglichen würde.

In der Reaktion von *cis*-Piperidin 9-*epi*-**166** mit K₂CO₃ in Methanol wurde festgestellt, dass die Addition von Methanolat an das Enon bevorzugt ist (Schema 5.26). Gleiches galt für die von Pilli berichteten Reaktionsbedingungen.^[40] Anstatt der transannularen *aza*-Michael-Addition wurde in diesem Fall die Addition von Ammoniak an das Enon in Verbindung 9-*epi*-**166** beobachtet. Wurde die wässrige Ammoniaklösung durch eine wässrige NMe₃-Lösung und das Lösungsmittel Methanol durch Acetonitril bzw. Hexafluorisopropanol ersetzt, konnte der intermolekulare Angriff eines Nucleophils vermieden werden, jedoch lediglich das isomerisierte (*Z*)-Enon 9-*epi*-**170** isoliert.

Da die Brønsted-Basen-vermittelte Reaktionen von *cis*-Piperidin 9-*epi*-**166** nicht erfolgreich wa-



Schema 5.26: Reaktivität des *cis*-Piperidins 9-epi-166: a) K₂CO₃, MeOH; b) NH₄OH, MeOH, 60 °C; c) aq. NMe₃, MeCN, 80 °C; d) *p*TsOH (10 mol%), DCE, 45 °C; e) aq. NMe₃, HFIP, 70 °C, 18% brsm; f) *p*TsOH, DMF, 80 °C, 62% brsm; g) (MeCN)₂PdCl₂ (20 mol%), SnCl₂ (20 mol%), 1,4-Dioxan, 16% brsm.

ren, wurden in Anlehnung an die transannuläre *aza*-Michael-Addition in der Totalsynthese von (–)-Lythranidin (**3**) Brønsted-saure Reaktionsbedingungen für die Zyklisierung untersucht. Unter den für das erste Totalsyntheseprojekt optimierten Reaktionsbedingungen (10 mol% *p*TsOH, DCE, 45 °C) wurde das Startmaterial 9-epi-166 reisoliert. Erst beim Einsatz von stöchiometrischen Mengen *p*TsOH in DMF bei 80 °C wurde der Umsatz des Startmaterials 9-epi-166 zum bereits bekannten (*Z*)-Enon 9-epi-170 beobachtet. Das gleiche Produkt wurde durch die Reaktion mit einem ebenfalls für Michael-Additionen beschriebenen Palladium-Zinn-Katalysatorsystem erhalten (Schema 5.26).^[142]

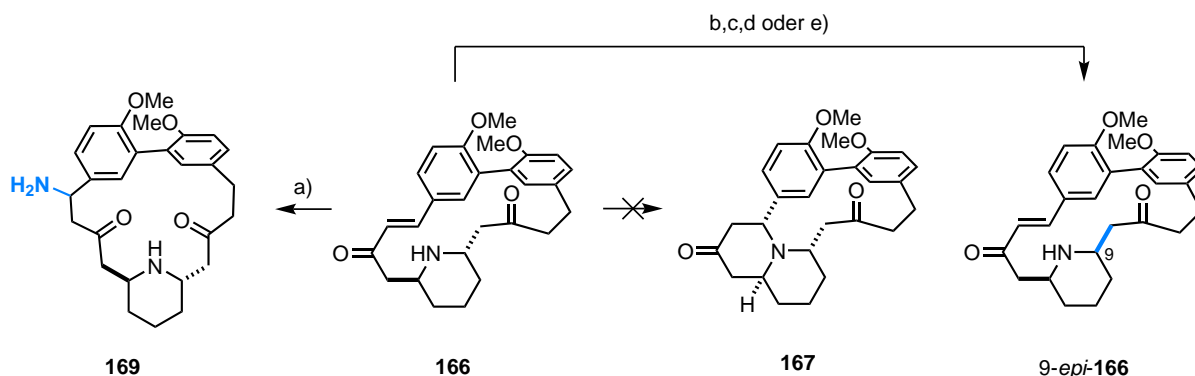
Die (*E*)/(*Z*)-Isomerisierung im Substrat 9-epi-166 könnte unter den drei beschriebenen Reaktionsbedingungen durch eine Kaskade aus der gewünschten, transannularen *aza*-Michael-Addition an C-1 und einer retro-*aza*-Michael-Addition verursacht werden. Dies wäre ein Indiz für die thermodynamische Bevorzugung der beiden Enone 9-epi-166 und 9-epi-170 im Vergleich zum *cis*-Chinolizidin ent-167. Versuche das intermediär erzeugte Enolat abzufangen, welches in der vermuteten Sequenz bei der Additionsreaktion entsteht, blieben jedoch erfolglos, und andere Mechanismen für die Enonisomerisierung konnten nicht ausgeschlossen werden.

Als möglicher Grund für die nicht erfolgreiche Zyklisierung des *cis*-Piperidins 9-epi-166 zum *cis*-Chinolizidin ent-167 wurde die ungünstige, transannuläre Positionierung der Reaktionspartner an C-1 und C-9 angenommen, sodass sich die reaktiven Zentren nicht in räumlicher Nähe zueinander befinden. Darüber hinaus schien die Reaktion durch die Vergrößerung der Ringspannung im Reaktionsprodukt (vergleiche mit der Kristallstruktur von (+)-Lythrancepin IV (**99**), Abbildung 5.3) endergonisch zu sein.

5.13.2 Reaktivität des *trans*-Piperidins 166

Nachdem für das *cis*-Piperidin 9-epi-166 keine Zyklisierung zum Chinolizidingerüst erreicht werden konnte, wurde die Reaktivität des *trans*-Piperidins 166 überprüft. Es wurde vermutet, dass

aufgrund des invertierten Stereozentrums an C-9 und der daraus folgenden veränderten Konformation des Makrozyklus **166** die transannulare *aza*-Michael-Addition energetisch bevorzugt ist. Da jedoch das *trans*-Piperidin **166** als Nebenprodukt aus der Zyklisierung des Dienons **151** in nur geringen Mengen erhalten wurde, sollte mit Hilfe von Testansätzen im 1 mg Maßstab zunächst eine qualitative Aussage getroffen werden.



Schema 5.27: Reaktivität des *trans*-Piperidins **166**: a) NH_4OH , MeOH; b) aq. NaOH, THF, rt; c) HNET_3OAc , THF, 60 °C; d) $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, CH_2Cl_2 ; e) *p*TsOH, DMF, 80 °C.

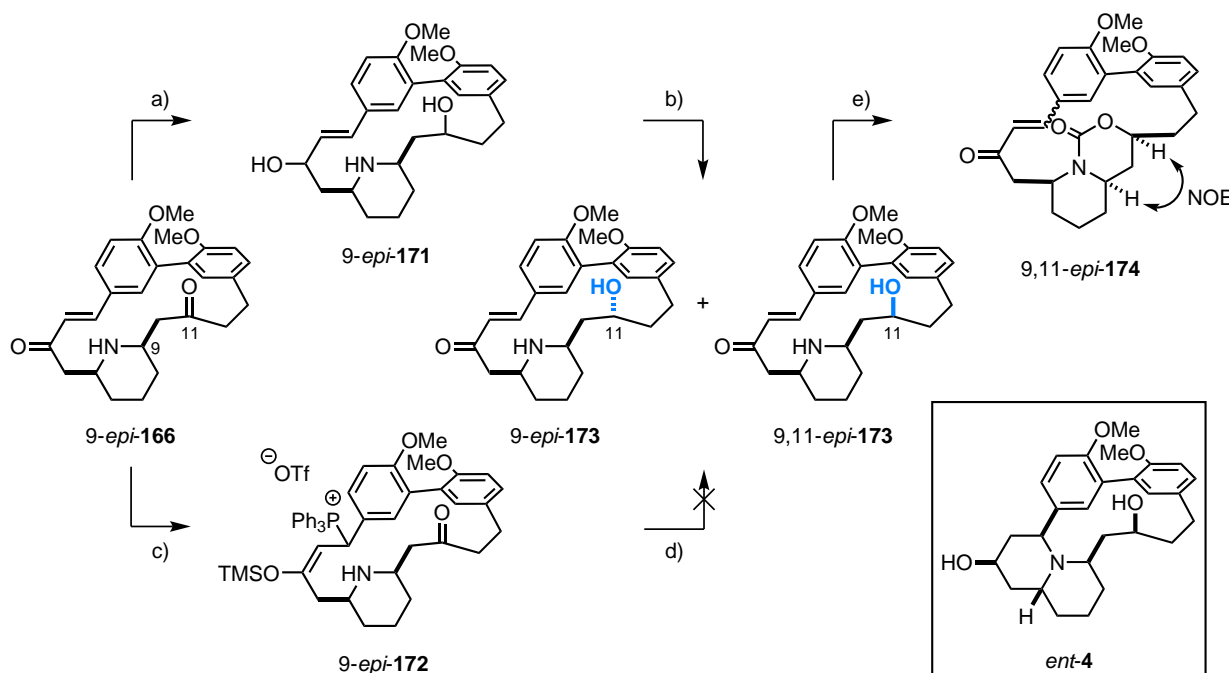
Es wurde beobachtet, dass unter den von Pilli publizierten Bedingungen (NH_4OH , MeOH),^[40] wie im Fall des *cis*-Piperidins **9-epi-166**, die Addition von Ammoniak als externes Nukleophil an das Enon in Verbindung **166** erfolgte (Schema 5.27). Unter allen anderen getesteten Bedingungen wurde als Hauptreaktionspfad die Epimerisierung des *trans*-Piperidins **166** zum *cis*-Piperidin **9-epi-166** festgestellt. Diese trat bereits bei Raumtemperatur mit wässriger NaOH-Lösung auf und wurde durch das Erhöhen der Reaktionstemperatur auf 60 °C in Anwesenheit eines HNET_3OAc -Puffers beschleunigt. Die Isomerisierung wurde ebenso durch die Lewis-Säure $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ sowie durch die Brønsted-Säure *p*TsOH katalysiert.

Das *trans*-Piperidin **166** war somit ebenso kein geeignetes Substrat für die zweite transannulare *aza*-Michael-Addition zum *cis*-Chinolizidin **167**.

5.13.3 Synthese und Reaktivität des *cis*-Piperidins 9,11-*epi*-173

Um die Isomerisierung des *trans*-Piperidins **166** zum *cis*-Piperidin **9-epi-166** zu unterdrücken, sollte durch die selektive Reduktion des Ketons an C-11 im Piperidin **166** sowohl die retro-Michael-Addition als auch die retro-Mannich-Reaktion, welche die potentiellen Ursachen für die beobachtete Reaktivität waren, verhindert werden.

Da nur wenig Material des *trans*-Piperidins **166** vorhanden war, diente zunächst das *cis*-Piperidin **9-epi-166** als Modell, um einen effektiven Zugang zur reduzierten Spezies **9,11-epi-173** zu entwickeln. Durch dessen anschließende Zyklisierung zum *cis*-Chinolizidin *ent*-**175** unter Inversion der Konfiguration an C-5, wie von Pilli beschrieben,^[40] könnte ein Zugang zum Enantiomer von



Schema 5.28: Unselektive Reduktion zu den Alkoholen 9-*epi*-173 und 9,11-*epi*-173: a) NaBH₄, CeCl₃·7 H₂O, THF, MeOH, 0 °C; b) DDQ, CH₂Cl₂, 1,4-Dioxan, 9-*epi*-173 (17%, 2 Stufen) + 9,11-*epi*-173 (29%, 2 Stufen); c) TMSOTf, PPh₃, CH₂Cl₂, 0 °C; d) (1) LiAl(OtBu)₃H, LiCl, CH₂Cl₂, 0 °C; (2) TBAF oder K₂CO₃, MeOH; e) Triphosgen, NEt₃, CH₂Cl₂, 0 °C, 22%.

(+)-Lythrancepin I (**4**) geschaffen werden (Schema 5.28).

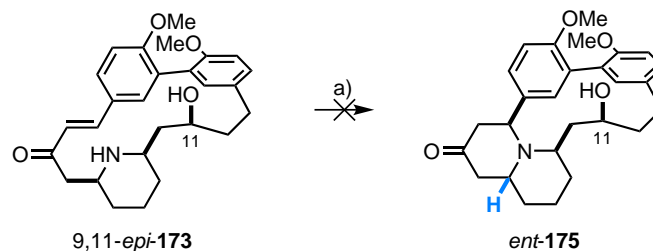
Die diastereoselektive Reduktion von *cis*-Piperidin 9-*epi*-166 mit einem Äquivalent LiAl(OtBu)₃H erfolgte nicht selektiv an C-11. So wurde auch die 1,4-Reduktion des Enons beobachtet. Deswegen musste auf die in Schema 5.28 gezeigten zweistufigen Verfahren ausgewichen werden.

Zunächst wurde unter Luche-Bedingungen das Diketon 9-*epi*-166 unselektiv, jedoch quantitativ zum Diol **171** reduziert.^[143] Die anschließende allylische Oxidation ergab die Enone 9-*epi*-173 und 9,11-*epi*-173 in niedrigen Ausbeuten. Unter den getesteten Reagenzien (DMP,^[144] MnO₂,^[145] Pd(OAc)₂/NEt₃/O₂,^[146] PCC,^[147] Bobbitt Reagenz^[148]) erwies sich DDQ als effektivstes und lieferte den gewünschten Alkohol 9,11-*epi*-173 (29%), begleitet von dessen C-11 Epimer 9-*epi*-173 (17%). Die Konfiguration des neu geschaffenen Stereozentrums an C-11 wurde durch die Synthese des zyklischen Carbamats 9,11-*epi*-174 aufgeklärt, in dem ein NOE-Kontakt zwischen den Protonen an C-9 und C-11 im NOESY-Spektrum beobachtet wurde.

Eine alternative Methode zur Reduktion von Ketonen in Anwesenheit von Enonen wurde von Fujioka und Mitarbeitern berichtet.^[149] Diese beruht auf der temporären Maskierung des Enons als Phosphonium-Silylenolether. Es wurde angenommen, dass dieses Konzept mit der diastereoselektiven LiAl(OtBu)₃H-Reduktion des verbliebenen Ketons in 9-*epi*-172 kompatibel ist und somit einen selektiven Zugang zu Alkohol 9,11-*epi*-173 bietet (Schema 5.28). Die Umsetzung dieser Methode scheiterte jedoch an der Freisetzung des Enons nach der Reduktion von 9-*epi*-172 mit den

dafür beschriebenen Methoden. Bei der Verwendung von TBAF wurde Zersetzung beobachtet, wohingegen die Reaktion mit K_2CO_3 in MeOH zur *oxa*-Michael-Addition des Methanolat-Nukleophils an C-1 im freigesetzten Enon führte.

Im Anschluss wurde überprüft, ob das durch doppelte Reduktion und allylische Oxidation erhaltene *cis*-Piperidin 9,11-*epi*-**173** unter Isomerisierung des Stereozentrums an C-5 zum *cis*-Chinolizidin *ent*-**175** zyklisiert werden kann (Schema 5.29).



Schema 5.29: Versuche zur Zyklisierung des Enons 9,11-*epi*-**173**: a) verschiedene Bedingungen (siehe Text).

Mit wässriger NaOH-Lösung in THF wurde bei 80 °C kein Umsatz beobachtet, eine Erhöhung der Reaktionstemperatur führte zur Zersetzung des Substrats. Die Reaktionen mit *p*TsOH in DMF bei 80 °C sowie mit $Sc(OTf)_3$ in DCE bei 80 °C ergaben ebenfalls nicht das gewünschte Produkt *ent*-**175**. In Spuren wurde die (*E*)/(*Z*)-Isomerisierung des verbleibenden Enons im 1H NMR-Spektrum der Reaktionslösung nachgewiesen. Zersetzung des Startmaterials 9,11-*epi*-**173** wurde auch mit $Hg(OTf)_2$ in DCE bei 80 °C und mit dem bereits aus den Zyklisierungsversuchen des nicht reduzierten *cis*-Piperidins 9-*epi*-**166** bekannten Palladium-Zinn-Katalysatorsystem initiiert.^[142]

Somit wurde auch für das reduzierte *cis*-Piperidin 9,11-*epi*-**173** keine transannulare *aza*-Michael-Addition unter Bildung des Chinolizidingerüsts beobachtet. Daher wurde von der Adaption der beschriebenen Reduktionsstrategie für die Totalsynthese von (+)-Lythrancepin I (**4**) ausgehend vom *trans*-Piperidin **166** abgesehen.

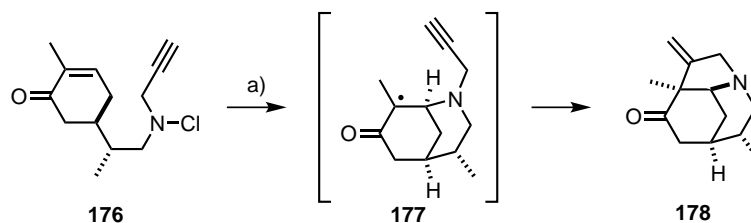
5.14 Studien zur radikalischen Zyklisierung zum *cis*-Chinolizidinmotiv

5.14.1 Literaturbeispiel

Weil die transannulare Funktionalisierung der *cis*-Piperidine 9-*epi*-**166** und 9,11-*epi*-**173** sowie des *trans*-Piperidins **166** durch *aza*-Michael-Addition nicht realisiert werden konnte, wurde nach alternativen Möglichkeiten zum Aufbau des *cis*-Chinolizidinmotivs gesucht.

Die im folgenden Abschnitt beschriebenen Arbeiten sind durch die in Schema 5.30 dargestellte Studie von Stockdill und Mitarbeitern inspiriert.^[150]

In zwei Veröffentlichungen dieser Gruppe wurde gezeigt, dass das aus *N*-Chloramin **176** erzeugte Dialkylaminylnradikal intramolekular die β -Position des Enons angreift. Das intermediär gebildete, tertiäre Radikal **177** wurde anschließend durch das ebenfalls im Substrat vorhandene Alkin abge-



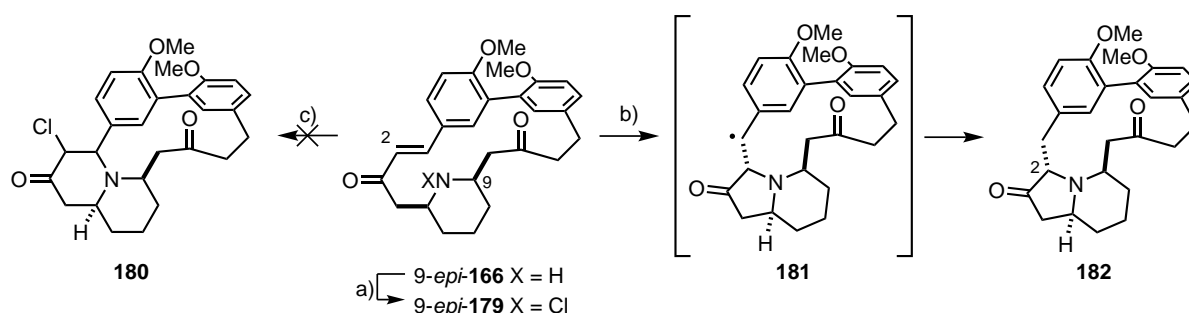
Schema 5.30: Literaturbeispiel für die Erzeugung eines Dialkylaminylnradikals und dessen Zyklisierung:^[150] a) $n\text{Bu}_3\text{SnH}$, AIBN, PhMe, 110 °C, 74%.

fangen, um den Trizyklus **178** in 74% Ausbeute zu erzeugen. Auf diese Weise gelang die effiziente Synthese des ABC-Ringsystems der Naturstoffe Calyciphyllin A und Daphnicyclidin A.

Als Grund für die Effektivität der Transformation geben die Autoren die kleine Energiedifferenz zwischen dem SOMO des elektronenreichen Dialkylaminylnradikal und dem HOMO des elektronenarmen Enons in Verbindung **176** und einer daraus folgenden effektiven Überlappung an. Die erhaltene 6-*endo*-Selektivität in der Zyklisierung zum Intermediat **177** wird auf die Polarisierung des Enons und dessen Elektrophilie in β -Position zurückgeführt.^[150a]

5.14.2 Reaktivität des *cis*-Piperidins 9-*epi*-**166**

Die von Stockdill beschriebenen Reaktionsbedingungen wurden zuerst mit Hilfe des Modellsystems *cis*-Piperidin 9-*epi*-**166** überprüft.



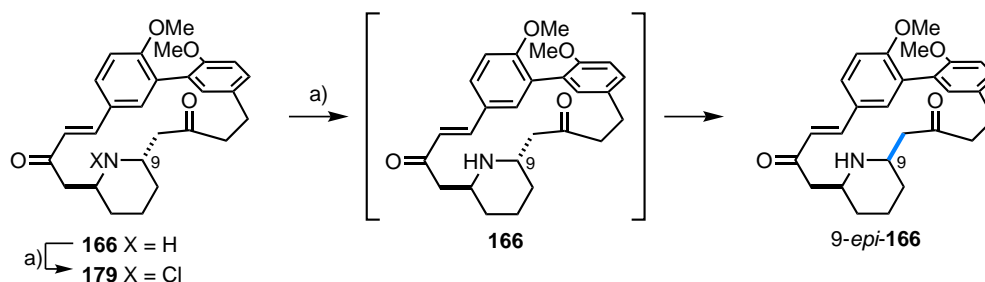
Schema 5.31: Versuche zur radikalischen Zyklisierung des *cis*-Piperidins 9-*epi*-**166**: a) NCS, THF, 0 °C → RT, 94%; b) $n\text{Bu}_3\text{SnH}$, AIBN, PhMe, 110 °C, 40% brsm; c) CuCl (10 mol%), CuCl₂, THF, AcOH, H₂O, -78 °C → RT;

Durch Versetzen von *cis*-Piperidin 9-*epi*-**166** mit NCS wurde das *N*-Chloramin 9-*epi*-**179** erhalten (Schema 5.31). Die Reaktion mit dem Radikalstarter AIBN und $n\text{Bu}_3\text{SnH}$ bei 110 °C in Toluol ergab tatsächlich ein zyklisiertes Produkt, welches allerdings als Indolizidin **182** identifiziert wurde. Obwohl aufgrund der Polarisierung des Enons die Zyklisierung zum Chinolizidin erwartet wurde, konnte einzig der Angriff in dessen α -Position (C-2) beobachtet werden. Wird jedoch die Selektivität der Reaktion anhand der intermediär erzeugten Radikale erklärt, so ist die Bildung des Indolizidins **182** nachvollziehbar, denn die Zyklisierung erfolgt über das stabilisierte, benzyliche Radikal **181**.

Versuche, das Dialkylaminylnradikal durch ein Cu(I)/Cu(II)-Redoxpaar zu erzeugen und nach der Zyklisierung das chlorierte Chinolizidin **180** zu erhalten, blieben erfolglos (Schema 5.31).^[151]

5.14.3 Reaktivität des *trans*-Piperidins **166**

Für das C-9 Epimer des soeben beschriebenen Substrats, *trans*-Piperidin **166**, wurde eine vom *cis*-Piperidin *9-epi-166* abweichende Reaktivität gefunden (Schema 5.32).



Schema 5.32: Versuche zur radikalischen Zyklisierung des *trans*-Piperidins **166**: a) NCS, THF, 0 °C → RT, 51%; b) $n\text{Bu}_3\text{SnH}$, AIBN, PhMe, 110 °C, 43%.

Das ebenfalls durch nukleophile Substitution erzeugte *N*-Chloramin **179** zyclisierte unter den gleichen Reaktionsbedingungen nicht. Stattdessen bildete das erzeugte Dialkylaminylnradikal durch unselektive Wasserstoffabstraktion aus $n\text{Bu}_3\text{SnH}$ oder dem Lösungsmittel^[150b] das dehalogenierte *trans*-Piperidin **166**. Dieses isomerisierte aufgrund der erhöhten Reaktionstemperatur zum thermodynamisch stabileren *cis*-Piperidin *9-epi-166*. Aus dem Ergebnis ließ sich schlussfolgern, dass die reaktiven Zentren im aus *N*-Chloramin **179** erzeugten *N*-zentrierten Radikal durch eine ungünstige transannulare Positionierung nicht in der Lage sind, miteinander zu reagieren, und deswegen die Wasserstoffabstraktion zum bevorzugten Reaktionspfad wird.

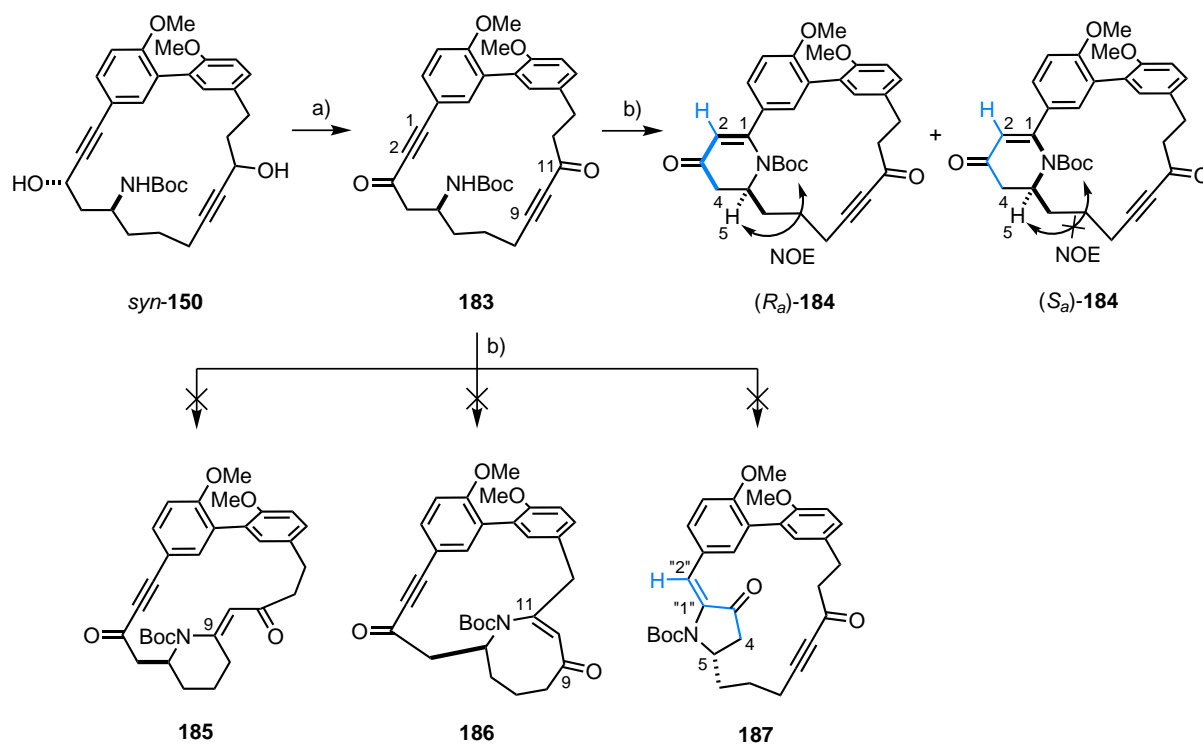
5.15 Gold-katalysierte Zyklisierungen

Da die Synthese des *cis*-Chinolizidingerüsts in (+)-Lythrancepin I (**4**) weder durch die doppelte, transannulare *aza*-Michael-Addition ausgehend von Dienon **151** noch durch die radikalische Zyklisierung der *N*-Chloramine **179** und *9-epi-179* erfolgreich war, wurde nach alternativen Zugängen gesucht.

In mehreren Totalsynthesen der Arbeitsgruppe Fürstner wurde demonstriert, dass Alkine in einem durch RCAM erzeugten Makrozyklus durch π -Säure-Katalyse weiter funktionalisiert werden können.^[27] Deswegen wurde überprüft, ob die Zyklisierung zum *cis*-Chinolizidinmotiv bereits auf der Stufe des Bispropargylalkohols *syn-150* möglich ist.

Da die beiden Propargylalkoholmotive in Verbindung *syn-150* potentielle Substrate für eine π -Säure-katalysierte Meyer-Schuster-Umlagerung und der damit einhergehenden unerwünschten Transposition der Sauerstoffsubstituenten waren, wurde zunächst zum Diinon **183** oxidiert.

In Analogie zu den in der Literatur berichteten Gold-katalysierten Zyklisierungen von γ -Amino-inonen zu Dihydropyridin-4-onen wurde für Substrat **183** ebenfalls der in diesem Fall transannulare Ringschluss beobachtet (Schema 5.33).^[152]



Schema 5.33: Oxidation von Bispropargylalkohol **syn-150** und Gold-katalysierte Zyklisierungen: a) DMP, NaHCO₃, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 90%; b) PPh₃AuNTf₂ (5 mol%), DCE, 0 °C, **(R_a)-184** (61%) + **(S_a)-184** (21%).

Nach säulenchromatographischer Reinigung wurden zwei Produkte erhalten, die jedoch keine Re-
 gioisomere aufgrund der Zyklisierung unter Einbeziehung von C-1 (**184**) bzw. C-9 (**185**) waren.
 Auch das Azocinonderivat **186** wurde nicht isoliert. Dieses wäre durch den nukleophilen Angriff des
 Stickstoffsubstituenten auf das Keton an C-11, gefolgt von einer Gold-katalysierten Meyer-Schuster-
 Umlagerung des intermediär gebildeten propargylischen Alkohols zugänglich.^[153] Die Strukturauf-
 klärung durch NMR-Spektroskopie offenbarte, dass beide Isomere aus der Zyklisierungsreaktion auf
 C-1 hervorgingen, die gleiche Konnektivität aufweisen, und deshalb Diastereomere sein müssen.
 Deren diastereomerer Charakter konnte nur durch das Entstehen eines weiteren chiralen Elements
 in den Produkten erklärt werden. Es ist anzunehmen, dass durch die sterisch anspruchsvolle Boc-
 Schutzgruppe im Dihydropyridin-4-onring die Rotation um die Achse zwischen dem Phenylring und
 dem Stickstoffheterozyklus blockiert ist und es sich bei den Produkten um die Atropisomere **(R_a)-**
184 und **(S_a)-184** handelt. Diese These wurde zusätzlich durch einen NOE Kontakt zwischen H-5
 und den Protonen der Boc-Methylgruppen im Hauptprodukt **(R_a)-184** der Zyklisierung unterstützt,
 welcher im Nebenprodukt **(S_a)-184** nicht detektiert wurde. Somit befand sich, entsprechend der in
 Schema 5.33 gezeigten Darstellung, im Hauptprodukt **(R_a)-184** die Boc-Schutzgruppe hinter der
 Ebene des benachbarten Phenylrings und im Nebenprodukt **(S_a)-184** vor dieser.

Im Vergleich der ¹H und ¹³C NMR-Daten der beiden Verbindungen **(R_a)-184** und **(S_a)-184** wur-
 den im Protonenspektrum Differenzen von bis zu 1 ppm und im Kohlenstoffspektrum von bis zu
 6 ppm für die Atome an den gleichen Positionen im Dihydropyridin-4-on festgestellt (Tabelle 5.9).

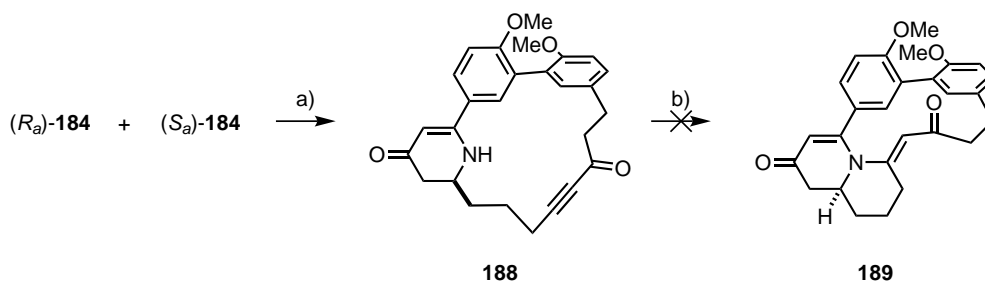
Tabelle 5.9: Ausgewählte NMR-Daten für die Dihydropyridin-4-one (R_a)-**184** und (S_a)-**184**.

	δ [ppm]								
	H-2	H-4a	H-4b	H-5	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5
S_a - 184 ^a	6.04	2.84	2.42	3.85	160.7	114.4	198.5	44.5	60.1
R_a - 184 ^a	5.73	2.96	2.34	4.86	154.7	112.4	194.3	43.1	54.5
$\Delta(S_a-R_a)$ ^a	0.31	-0.12	0.08	-1.01	6.0	2.0	4.2	1.4	5.6

^a Daten des Hauptkonformers

Die damit im Einklang stehende Annahme, dass es sich beim Nebenprodukt (S_a)-**184** um das Pyrrolidinderivat der Struktur **187** handelte, konnte durch einen HMBC-Kontakt (Schema 5.33, blau markiert) zwischen H-2 und C-4 jedoch ausgeschlossen werden.

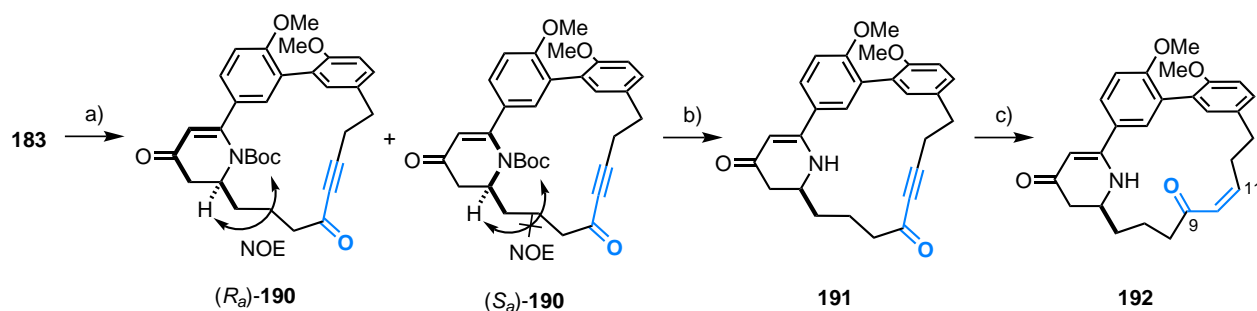
Nach Abspaltung der Boc-Gruppe in den Diastereomeren (R_a)-**184** und (S_a)-**184** wurde die Atropisomerie wieder aufgehoben und dementsprechend das gleiche freie Amin **188** erhalten (Schema 5.34).



Schema 5.34: Abspaltung der Boc-Schutzgruppe und Versuche zur weiteren Zyklisierung: a) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, Molekularsieb (4 Å), CH_2Cl_2 , $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 69%; b) $\text{PPh}_3\text{AuNTf}_2$ (5 mol%), DCE, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$.

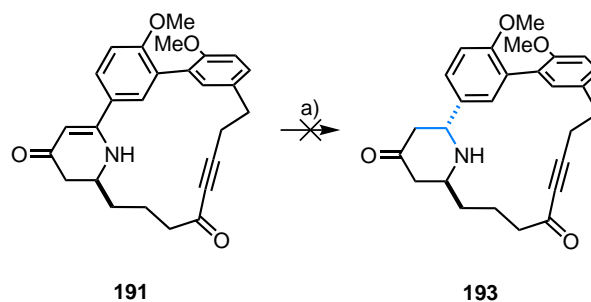
Versuche, das Amin **188** durch Gold-Katalyse zum Dehydrochinolizidin **189** zu transformieren, blieben erfolglos, das Startmaterial **188** wurde reisoliert. Wurden Wasserreste im Lösungsmittel nicht durch den Zusatz von 3 Å Molekularsieb entfernt, konnte die Hydratisierung des verbliebenen Alkins mittels HPLC-MS nachgewiesen werden.

Im Rahmen der Überprüfung weiterer Goldkomplexe für die Zyklisierung von Diinon **183** wurden bei Verwendung von SPhos als Liganden zwei von den Dihydropyridin-4-onen (R_a)-**184** und (S_a)-**184** verschiedene Produkte isoliert (Schema 5.35). Die aus den ^1H und ^{13}C NMR-Spektren gewonnenen Daten ließen die gleiche Konnektivität vermuten. Es handelte sich wiederum um eine Mischung aus Atropisomeren, denn Entfernen der Boc-Schutzgruppe in (R_a)-**190** und (S_a)-**190** führte zum selben Produkt. Erst nach der (*Z*)-selektiven Semireduktion des verbliebenen Alkins und der damit verbundenen Transformation der drei benachbarten quarternären Kohlenstoffatome an C-9 bis C-11 in ein quarternäres (C-9) und zwei tertiäre Kohlenstoffatome (C-10 und C-11) wurde erkannt, dass der SPhos-Goldkomplex zusätzlich zur Zyklisierung zum Dihydropyridin-4-on die Transposition des in der Zyklisierung nicht reaktiven Alkins katalysiert.^[154]



Schema 5.35: SPhosAuNTf₂-katalysierte Zyklisierungen von Diion **183** und Transposition des verbleibenden Inons: a) SPhosAuNTf₂ (5 mol%), DCE, 0 °C, (R_a) -**190** (53%) + (S_a) -**190** (20%); b) BF₃·Et₂O, Molekularsieb (4 Å), CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 80%; c) Pd/BaSO₄ (10 mol%), H₂, Chinolin, MeOH, 25%.

Da an diesem Punkt der Synthese die hergestellte Menge an Diion **183** aufgebraucht war, wurde modellhaft anhand des transpositionierten Dihydropyridin-4-ons **191** überprüft, ob eine chemoselektive Reduktion zum *trans*-Piperidin **193** in Anwesenheit des Inons möglich ist und somit die Gold-katalysierte Zyklisierung eine Alternative zum ursprünglich konzipierten Synthesepfad in der Totalsynthese von (+)-Lythrancepin I (**4**) darstellen könnte (Schema 5.36).



Schema 5.36: Versuche zur Reduktion des transpositionierten Dihydropyridin-4-ons **191**: a) verschiedene Bedingungen (siehe Text).

Arbeiten von Hart in der Totalsynthese von (\pm)-Lythrancepin II und III^[95] folgend, sollte das vinyloge Amid **191** bei einem pH-Wert von vier zum Iminiumion isomerisiert und dieses mit NaB(OAc)₃H oder NaBH₃CN zum *trans*-Piperidin **193** reduziert werden.^[97] In beiden Reaktionen wurde bei Raumtemperatur keine Reduktion beobachtet. Die Verwendung von NaBH₃CN bei erhöhter Reaktionstemperatur führte zur Reduktion des verbliebenen Inons im Makrozyklus **191** zum propargylischen Alkohol. Mit LiAlH₄ wurde ebenso nur die Reduktion des Inonmotivs in **191** beobachtet.^[155] Auch für die von Lipshutz und Mitarbeitern publizierte Reaktionsbedingungen zur *in situ*-Erzeugung eines modifizierten Stryker Reagenzes wurde bei Raumtemperatur kein Umsatz festgestellt.^[156] Die Temperaturerhöhung auf 60 °C ging mit der Zersetzung des Startmaterials **191** einher.

Zusammenfassend ergab die erste transannulare *aza*-Michael-Addition aufgrund der fehlenden 1,3-Allylspannung das gewünschte *trans*-Piperidin **166** nur als Nebenprodukt. Es konnte gleichzeitig gezeigt werden, dass die *trans/cis*-Isomerisierung bereits unter relativ milden Reaktionsbedingun-

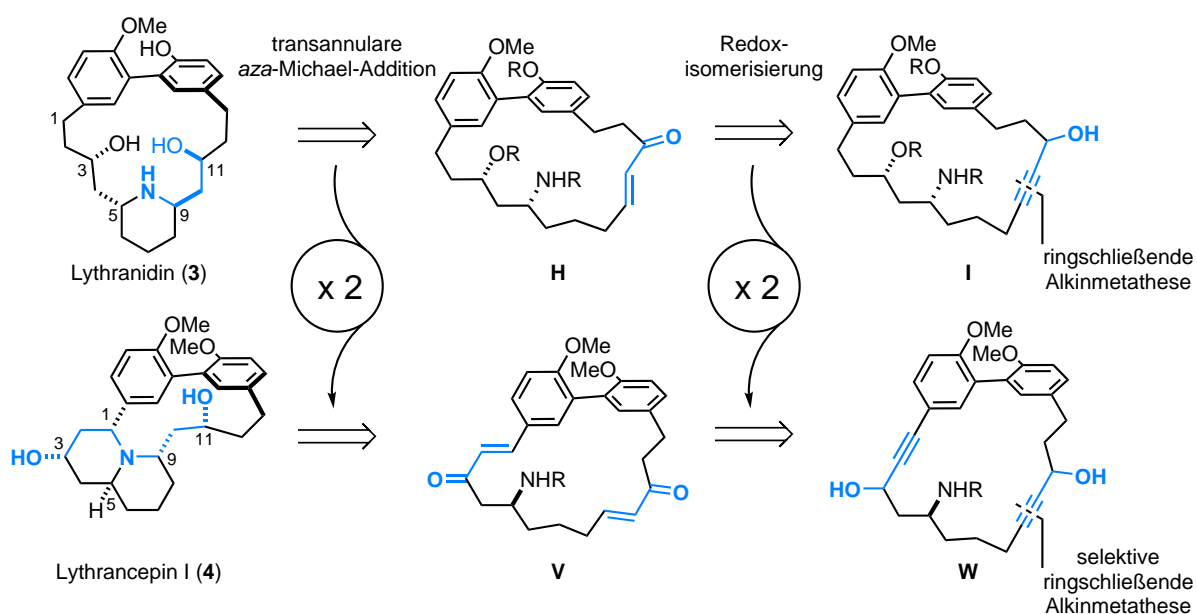
gen beobachtet wurde und das benötigte *trans*-Piperidin **166** kein geeignetes Intermediat zum Aufbau des Chinolizidinmotivs ist. Auch das Hauptprodukt *cis*-Piperidin *9-epi*-**166** konnten unter den untersuchten Reaktionsbedingungen nicht zum Chinolizidingerüst zyklisiert werden. Alternative Syntheserouten waren ebenso erfolglos.

Das Scheitern der zweiten transannularen Funktionalisierung ist vermutlich auf die hohe Ringspannung in den Chinolizidinmetazyklophanen **4** und **94-102** im Vergleich zu den Piperidinmetazyklophanen **3**, **18** und **19** zurückzuführen. Da der alternative Aufbau des *cis*-Chinolizidins vor der Makrozyklisierung eine grundlegende Änderung der Synthesestrategie erforderte, wurden die Bemühungen, die erste asymmetrische Totalsynthese von (+)-Lythrancepin I (**4**) zu entwickeln, eingestellt.

6 Zusammenfassung

Im Fokus der vorliegenden Dissertation stand die Synthese der in Schema 6.1 dargestellten makrozyklischen Metazyklophanalkaloide (-)-Lythranidin (**3**) und (+)-Lythrancepin I (**4**). Beide Verbindungen wurden gemeinsam mit einer Reihe weiterer, strukturell verwandter Naturstoffe aus der Pflanze *Lythrum anceps* Makino isoliert.^{[44a],[89]} Neben der enantiomeren Konfiguration der chiralen Zentren an C-3, C-5, C-9 und C-11 unterscheiden sich diese Alkaloide in der zusätzlichen Bindung des Stickstoffatoms an den benzylichen Kohlenstoff C-1 in (+)-Lythrancepin I (**4**). Die Vorzugskonformation der Biphenyleinheit in beiden Alkaloiden wird durch die Anwesenheit der chiralen Zentren diktiert und ist nicht auf eine eingeschränkte Rotation um die Biarylachse zurückzuführen.^{[44f],[44h]}

Die in der Arbeitsgruppe Fürstner entwickelte Methodik zur Totalsynthese von makrozyklischen Naturstoffen durch ringschließende Alkinmetathese (RCAM) mit hochaktiven und eine Vielzahl von funktionellen Gruppen tolerierende Molybdänkatalysatoren wurde als Schlüsselschritt für die geplanten Totalsynthesen gewählt.^[19]

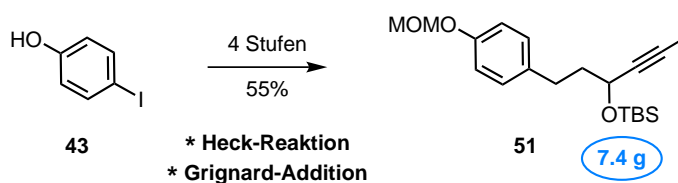


Schema 6.1: Gemeinsamkeiten der Zugänge zu (-)-Lythranidin (**3**) und (+)-Lythrancepin I (**4**).

In den mit der RCAM-Methodik realisierten Naturstoffsynthesen wurde gezeigt, dass die erhaltenen makrozyklischen Alkine durch selektive Semireduktion,^{[25],[26]} π -Säure-Katalyse^[27] und *trans*-Hydrometallierung^[29] weiter funktionalisiert werden können. Diesem Spektrum an postmetathetischen Transformationen wurde in der vorliegenden Dissertation eine weitere Facette hinzugefügt (Schema 6.1). Dafür wurde eine Reaktionstriade bestehend aus der selektiven RCAM zum makrozyklischen, propargylischen Alkohol **I** bzw. **W**, dessen Redoxisomerisierung zum (*E*)-Enon **H** bzw. Dienon **V** sowie die *transannulare aza*-Michael-Addition an das Enon entwickelt. Auf diese Weise

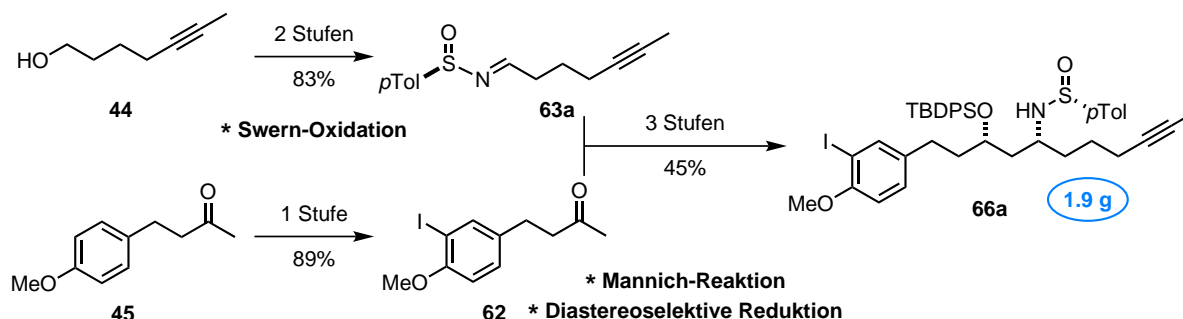
werden die Propargylalkoholfunktionalitäten in **I** und **W** in β -Aminoketone bzw., nach Reduktion, in β -Aminoalkohole (blau in Schema 6.1) überführt.

Die Umsetzung dieser Strategie in der Totalsynthese von (–)-Lythranidin (**3**) begann mit der Synthese des Propargylalkoholfragments **51** und des β -Aminoalkoholfragments **66a**. Das Kohlenstoffgerüst der erstgenannten Verbindung **51** wurde nach MOM-Schätzung von 4-Iodphenol (**43**) durch eine Heck-Reaktion mit Allylalkohol^[52] und Grignard-Addition von Propinylmagnesiumbromid gebildet. Das Fragment wurde im Multigrammmaßstab über vier Stufen in insgesamt 55% Ausbeute hergestellt (Schema 6.2).



Schema 6.2: Synthese des Propargylalkoholfragments **51**.

Die chiralen Zentren im zweiten Fragment **66a** wurden durch eine Auxiliar-kontrollierte Mannich-Reaktion^[62] gefolgt von einer diastereoselektiven Reduktion des erhaltenen β -Aminoketons aufgebaut.^[63] Ausgehend von Hept-5-inol (**44**) und Keton **45** wurde der TBDPS-geschützte β -Aminoalkohol **66a** in fünf Stufen entlang der längsten linearen Sequenz in 37% Ausbeute erhalten (Schema 6.3).

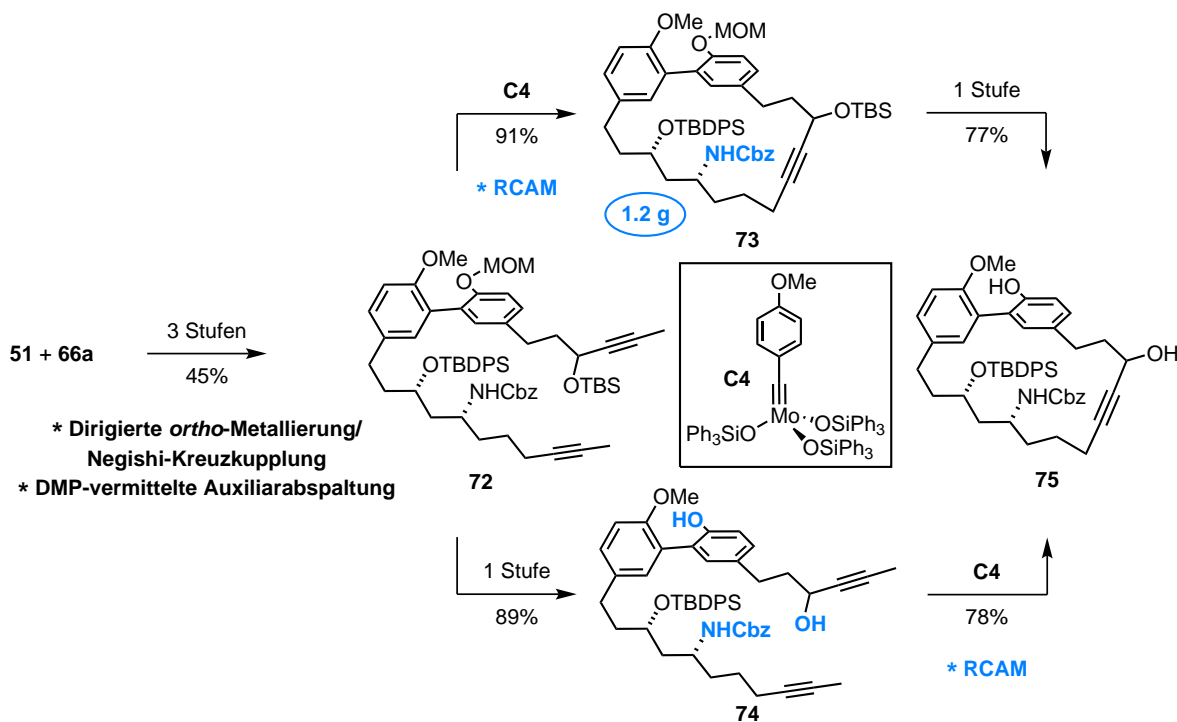


Schema 6.3: Synthese des β -Aminoalkoholfragments **66a**.

Die Kupplung der beiden Fragmente **51** und **66a** gelang durch die *ortho*-Metallierung des MOM-geschützten Phenols **51**, gefolgt von Transmetallierung und Palladium-katalysierter Negishi-Kreuzkupplung mit Aryliodid **66a** (Schema 6.4).^{[51e], [51f]} In Modellstudien konnte gezeigt werden, dass die Redoxisomerisierung nicht mit der phenolischen MOM-Schutzgruppe kompatibel war. Da die Spaltung des MOM-Ethers nicht ohne gleichzeitige Hydrolyse des Auxiliars möglich war, wurde dieses zunächst selektiv durch eine DMP-vermittelte Reaktion entfernt und das freie Amin in das Cbz-Carbamat **72** überführt. Wie in Schema 6.4 dargestellt, konnte das erhaltene Diin **72** bereits bei Raumtemperatur unter Verwendung von Molybdänkomplex **C4** im Grammmaßstab und exzellenter Ausbeute zyklisiert werden. Der MOM- sowie der TBS-Ether in Verbindung **73** wurden im

Anschluss gespalten, ohne die Integrität des Carbamats zu gefährden.

Interessanterweise war es ebenso möglich, die Schrittfolge zu invertieren. Auch das zwei freie Hydroxylfunktionen und ein Carbamat tragende Diin **74** erwies sich als geeignetes Substrat für die RCAM, was erstmals die Toleranz des Molybdänkatalysators **C4** gegenüber protischen Funktionalitäten demonstrierte. Diese Erkenntnis wurde darauffolgend, unabhängig von dieser Arbeit, in der Umsetzung bzw. Optimierung weiterer Totalsynthesen bestätigt.^{[26e], [27c]}

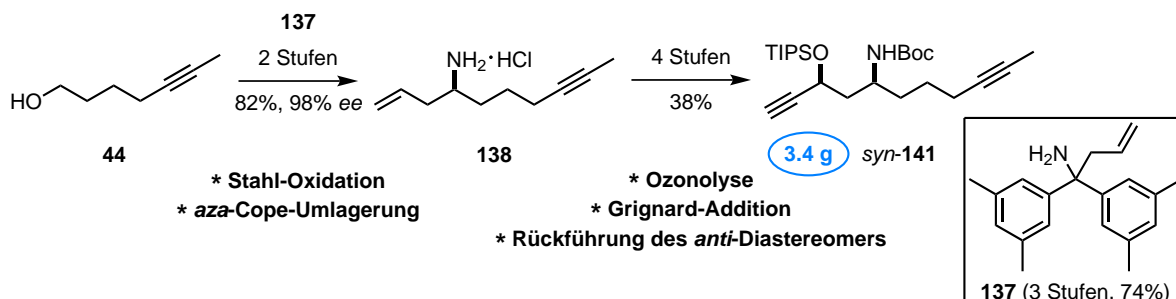


Schema 6.4: Fragmentkupplung und ringschließende Alkinmetathese.

Der makrozyklische Propargylalkohol **75** wurde unter den von Trost berichteten Ruthenium-katalysierten Reaktionsbedingungen in guter Ausbeute ins (*E*)-Enon überführt^{[32a], [32b], [32c]}. Darauffolgend konnte die transannulare *aza*-Michael-Addition mit *p*TsOH als Katalysator realisiert werden, wobei das *trans*-Piperidin **77** als Hauptprodukt (d.r. 2.4:1) erhalten wurde (Schema 6.5). Durch die diastereoselektive Reduktion des Ketons an C-11 sowie Entschützung des so gebildeten Produkts wurde (–)-Lythranidin (**3**) erhalten. Ein Vergleich mit dem ebenso hergestellten C-11-Epimer 11-*epi*-**3** ließ keine Zweifel an der Identität der synthetischen Probe zu. Das Piperidinmetazyklophan **3** wurde in einer längsten linearen Sequenz von 15 Stufen in einer Gesamtausbeute von etwa 5% synthetisiert.^[87] Diese Synthese stellte den ersten asymmetrischen, synthetischen Zugang zu einem aus *Lythrum anceps* Makino isolierten Naturstoff dar.

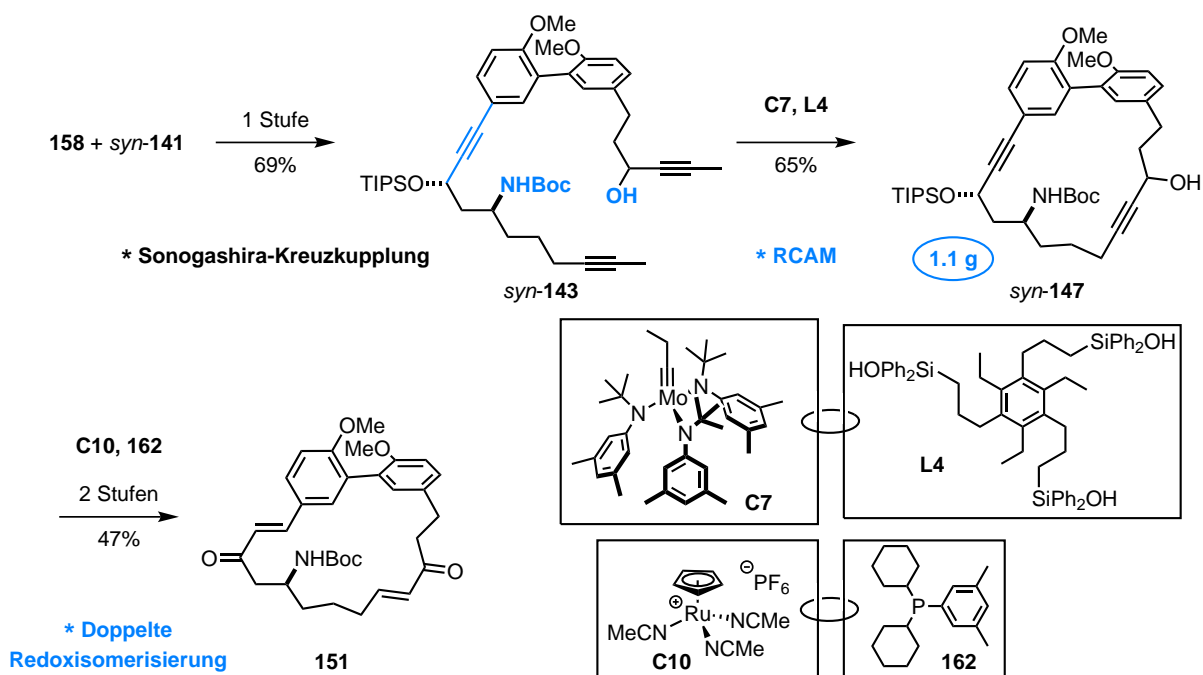
Nach der erfolgreichen Implementierung der zentralen Reaktionstriade aus RCAM, Redoxisomerisierung und transannularer *aza*-Michael-Addition in der Totalsynthese von (–)-Lythranidin (**3**) wurden die Arbeiten zur Totalsynthese des Chinolizidinmetazyklophans (+)-Lythrancepin I (**4**) aufgenommen. Synthetische Studien zur Redoxisomerisierung an Modellverbindungen und ein er-

holfragments *syn-141*, da das ebenso erhaltene *anti*-Diastereomer durch Oxidation des Alkohols und diastereoselektive Reduktion^[63] in das *syn*-Derivat überführt werden konnte. Die abschließende Silylierung ergab das Fragment *syn-141* in einer Gesamtausbeute von 32%. Auch diese sechsstufige Sequenz wurde im Multigrammmaßstab durchgeführt.



Schema 6.7: Synthese des β -Aminoalkoholfragments *syn-141*.

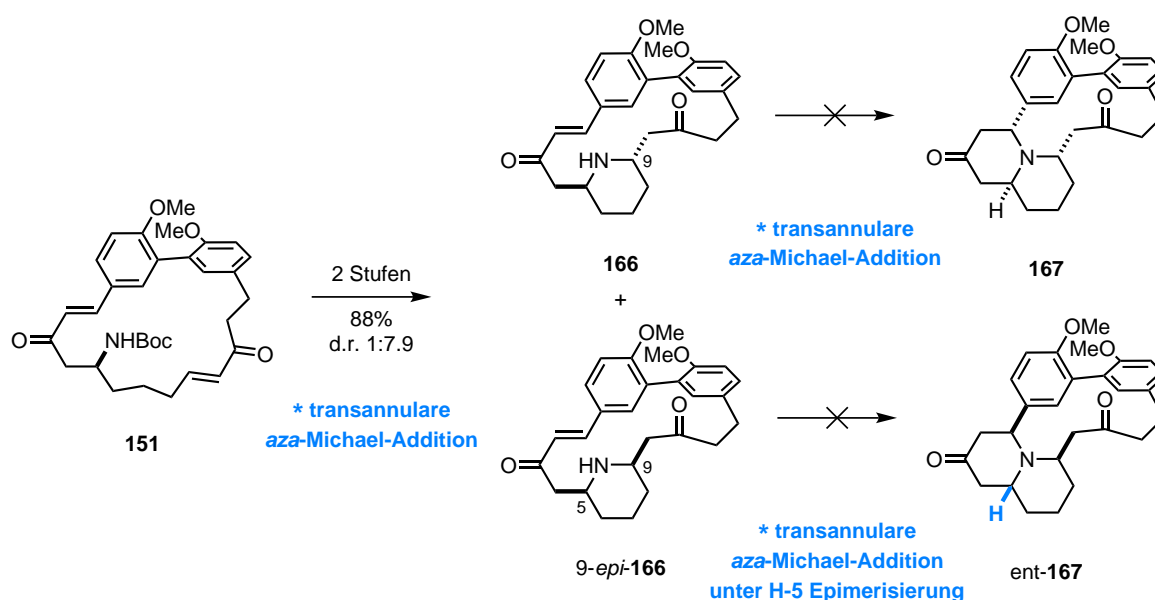
Darauffolgend wurde das in Schema 6.8 gezeigte Triin *syn-143* durch eine Sonogashira-Kreuzkupplung der Fragmente **158** und *syn-141* hergestellt.^[113] Im Gegensatz zur RCAM in der Totalsynthese von (–)-Lythranidin (**3**) benötigte die Makrozyklisierung dieser Verbindung eine umsichtige Optimierung. Mit dem zuvor genutzten Molybdänkatalysator **C4** wurden nur unvollständige Umsätze und signifikante Mengen des Dimers beobachtet. Der Rückgriff auf ein Katalysatorsystem bestehend aus Molybdänkomplex **C7**^[24] und den neu in der Arbeitsgruppe entwickelten multidentaten Silanolligand **L4** ermöglichte hingegen die selektive Synthese des Monomers. Nach einer Reaktionszeit von nur 15 min bei 110 °C wurde der Makrozyklus *syn-147* in 65% Ausbeute, ebenfalls im Grammmaßstab, isoliert.



Schema 6.8: Fragmentkupplung, ringschließende Alkinmetathese und Redoxisomerisierung.

Das durch die TIPS-Schutzgruppe sterisch abgeschirmte, dritte Alkin wurde unter den genannten Reaktionsbedingungen nicht angegriffen. Diese Reaktion stellt das erste Beispiel einer selektiven ringschließenden Alkinmetathese in Anwesenheit eines nicht partizipierenden Alkins dar. Weiterhin wurde im Rahmen dieser Totalsynthese gezeigt, dass die Kombination von Molybdänkomplex **C7** mit dem multidentaten Ligand **L4** einen noch stabileren und somit aktiveren Katalysator für die RCAM liefert. Die sich an die Spaltung des Silylethers in Makrozyklus *syn*-**147** anschließende doppelte Redoxisomerisierung der beiden propargylyischen Alkohole verlangte die Entwicklung eines neuen Katalysatorsystems. Durch eine umfassende Untersuchung wurde die Kombination aus dem kationischen Rutheniumkomplex **C10** und dem für die Transformation optimierten Phosphan **162** als bestes System identifiziert, das Dienon **151** in 47% Ausbeute (69% pro Transformation) zugänglich machte.

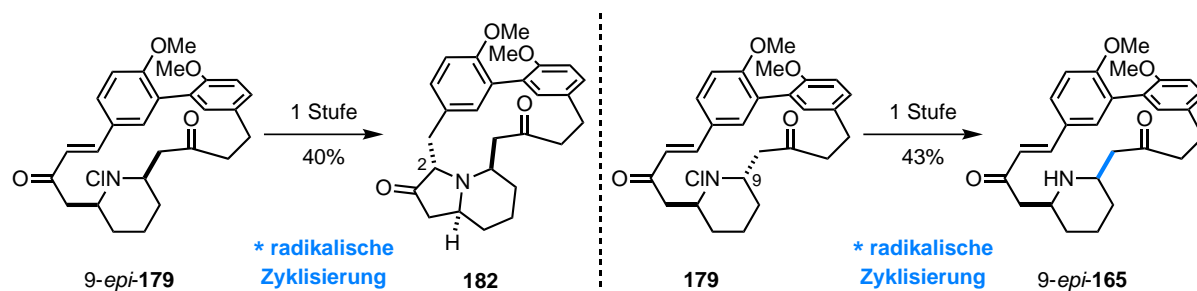
In der beschriebenen Sequenz wurde das Dienon **151** in einer längsten linearen Sequenz von elf Stufen und in einer Gesamtausbeute von 9% hergestellt.



Schema 6.9: Transannuläre *aza*-Michael-Addition mit *cis*-Piperidin 9-*epi*-**166** als Hauptprodukt und Scheitern der transannulären *aza*-Michael-Addition zum *cis*-Chinolidinmotiv.

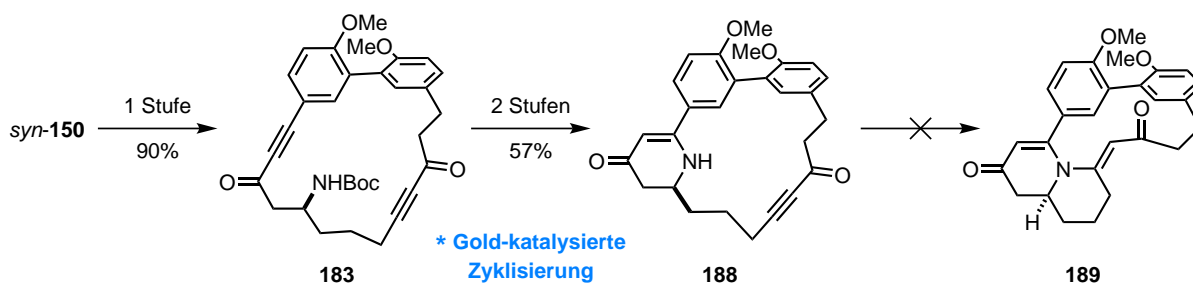
Wider Erwarten wurde die transannuläre *aza*-Michael-Addition zum Piperidin in Anwesenheit der Boc-Schutzgruppe nicht beobachtet (Schema 6.9). Erst nach der Hydrolyse des Carbamats war die Zyklisierung möglich. Jedoch wurde auch bei niedrigen Temperaturen aufgrund des Fehlens der 1,3-Allylspannung zwischen dem ungeschützten Amin und den Substituenten am Piperidinring das *cis*-Piperidin 9-*epi*-**166** als Hauptprodukt isoliert. Versuche, das als Nebenprodukt erhaltene, gewünschte *trans*-Piperidin **166** weiter zum Chinolidin **167** zu zyklisieren, scheiterten aufgrund der Epimerisierung des Stereozentrums an C-9 zum thermodynamisch stabileren *cis*-Piperidin 9-*epi*-**166**. Auch die für ein verwandtes Chinolidinmotiv beschriebene Zyklisierung unter *in situ* Epime-

risierung des Stereozentrums an C-5 ließ sich für das *cis*-Piperidin 9-*epi*-**166** nicht realisieren.^[40] Aufgrund der Schwierigkeiten, das *cis*-Chinolizidin durch eine zweite transannulare *aza*-Michael-Addition der Piperidine **166** oder 9-*epi*-**166** zu erzeugen, wurden alternative Möglichkeiten zur Synthese des Stickstoffheterozyklus überprüft. Das aus dem *N*-Chloramin 9-*epi*-**179** erzeugte Dialkylaminylnradikal zyklisierte zum Indolizidinderivat **182**, wohingegen das aus dem *trans*-Piperidin **179** abgeleitete Radikal nach Wasserstoffabstraktion lediglich zum thermodynamisch stabileren *cis*-Piperidin 9-*epi*-**166** isomerisierte (Schema 6.10).^[150]



Schema 6.10: Reaktivität der *N*-Chloramine **179** und 9-*epi*-**179** unter radikalischen Bedingungen.

Alternativ konnte das durch Oxidation von *syn*-**150** erzeugte Diinon **183** unter Gold-Katalyse zum Dihydropyridin-4-on **188** umgesetzt werden (Schema 6.11).^[152] Die Reaktion erfolgte in Anwesenheit der Boc-Schutzgruppe und die beiden so erhaltenen Atropisomere wurden durch Verwendung von $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ins freie Amin **188** überführt. Allerdings konnte auch damit keine zweite transannulare Funktionalisierung durchgeführt werden.



Schema 6.11: Gold-katalysierte Zyklisierung zum Dihydropyridin-4-on **188** und Fehlschlagen der weiteren Funktionalisierung.

Weil eine zweite transannulare Zyklisierung zum Chinolizidingerüst unter keinen der untersuchten Reaktionsbedingungen beobachtet werden konnte und somit das Erreichen der Zielstruktur (+)-Lythrancepin I (**4**) über den geplanten Syntheseweg nicht möglich war, wurden die Arbeiten an diesem Projekt eingestellt.

Zusammenfassend wurde in dieser Arbeit gezeigt, dass die Synthese von Makrozyklen durch ring-schließende Alkinmetathese elegant und effizient realisiert werden und dass diese Transformation mit dem Konzept der transannularen Funktionalisierung kombiniert werden kann, um komplexe Zielstrukturen herzustellen. Durch eine transannulare *aza*-Michael-Addition gelang auf diese Weise

erstmalig die elegante, enantioselektive Synthese von (–)-Lythranidin (**3**). Demgegenüber scheiterte diese Reaktion im Zugang zu (+)-Lythrancepin I (**4**). Die erfolgreiche Umsetzung wurde vermutlich durch die Ringspannung im Makrozyklus verhindert, denn in vereinfachten Modellverbindungen ist die gewünschte Reaktivität dokumentiert. Diese Ergebnisse unterstreichen, dass eine detailliertere Untersuchung von transannularen Reaktionen^[33] nötig ist, um diese verlässlich in Naturstoffsynthesen anzuwenden zu können.

Weiterhin ist die vorliegende Arbeit ein Beispiel für die gegenseitige Stimulation von Naturstoffsynthese und Methodenentwicklung. So wurde mit der Herstellung von (–)-Lythranidin (**3**) erneut der synthetische Nutzen der RCAM aufgezeigt und erstmalig die Verknüpfung mit Redoxisomerisierung und transannularer *aza*-Michael-Addition demonstriert. In den Studien zur Synthese von (+)-Lythrancepin I (**4**) war hingegen die Entwicklung neuer Katalysatorsysteme für die RCAM als auch für die Redoxisomerisierung nötig, welche die beiden Schlüsseltransformationen ermöglichten.

7 Experimentalteil

7.1 Allgemeine Hinweise

Arbeitstechniken

Alle feuchtigkeits- und oxidationsempfindlichen Reaktionen wurden in ausgeheizten Glasapparaturen unter Argonatmosphäre (Schlenktechnik) durchgeführt. Wenn die Größe des Reaktionsgefäßes von Bedeutung für die Reaktion ist, wird diese aufgeführt.

Reagenzien und Lösungsmittel

Sofern nicht explizit vermerkt, wurden alle kommerziell erhältlichen Reagenzien ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Die folgenden Lösungsmittel und organischen Basen wurden nach Trocknung über den angegebenen Reagenzien abdestilliert und unter Argonatmosphäre gelagert und gehandhabt: THF, Et₂O (Mg-Anthacen); CH₂Cl₂, DCE, Aceton, *m*-Xylol (CaH₂); MeOH, EtOH (Mg); Pentan, Hexan, Toluol (Na/K); DMF, DMSO, 1,4-Dioxan, MeCN, Pyridin, NEt₃ (Molekularsieb).

Zum Entgasen von Lösungsmitteln wurde in einer geschlossenen Apparatur unter den entsprechenden Schmelzpunkt abgekühlt, das Gefäß evakuiert und vom Hochvakuum getrennt auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Dieser Zyklus wurde noch zweimal wiederholt.

Die Lösungsmittel für Extraktion, Umkristallisation und Säulenchromatographie wurden in technischer Qualität erworben und im Drucktechnikum des Max-Planck-Instituts für Kohlenforschung destilliert (Pentan, Hexan, EtOAc, MTBE, Et₂O). Kommerziell erhältliches CH₂Cl₂ (> 99%) wurde ohne weitere Reinigung verwendet.

Molekularsieb wurde im Hochvakuum ($1 \cdot 10^{-3}$ mbar) bei 250 °C für 24 h getrocknet und unter Argonatmosphäre gelagert und gehandhabt.

Die gesättigten wässrigen Lösungen von NaCl, NH₄Cl, Na₂CO₃, NaHCO₃, Na₂S₂O₃ und Rochellesalz wurden über Bodensatz gesättigt.

Dünnschichtchromatographie

Für die Reaktionskontrolle sowie Analyse der gesammelten Fraktionen nach der Säulenchromatographie wurden Fertigfolien der Firma Macherey-Nagel (40 x 80 mm, Polygram[®] SIL G/UV₂₅₄ oder Polygram[®] ALOX N/UV₂₅₄) verwendet. Die Detektion erfolgte unter UV-Licht (254 nm) und zusätzlich durch Eintauchen in eine wässrige, basische KMnO₄-Lösung oder eine essigsäure, butanolische Ninhydrinlösung mit anschließendem Erhitzen.

Säulenchromatographie

Säulenchromatographische Trennungen wurden standardmäßig unter erhöhtem Argondruck an Kieselgel der Firma Merck (Gelduran[®], Si60, 40-63 μm Korngröße) durchgeführt. Für schwierige Trennungen wurde auf Kieselgel der gleichen Marke mit kleinerer Korngröße (15-40 μm) zurückgegriffen. Solche Fälle sind in der Durchführung explizit dokumentiert. Als mobile Phase dienten jeweils die in Klammern angegeben Lösungsmittel bzw. Lösungsmittelgemische in den entsprechenden Volumenverhältnissen.

Präparative Hochleistungsflüssigkeitschromatographie wurde mit einem „Spot Prep“ Chromatographen der Firma Armen Instruments sowie an einem Gerät der Firma Shimadzu mit LC20AP Pumpen und FRC-10A Fraktionssammler durchgeführt. Es kamen die folgenden Säulen zum Einsatz: Kromasil 5C18, 150 x 30 mm; Nucleodur C18HTec, 10 μm , 203 x 48 mm; YMC-Actus ODS-A, 5 μm , 150 x 20 mm. Als mobile Phase dienten jeweils die in Klammern angegeben Lösungsmittel bzw. Lösungsmittelgemische in den entsprechenden Volumenverhältnissen.

Darstellung der Messdaten

Für eine übersichtlichere Dokumentation der Messdaten wurde auf die englische Aufzählungsweise zurückgegriffen. Vor- und Nachkommastellen werden durch Punkte getrennt.

7.2 Analytische Messmethoden

Kernresonanzspektroskopie

Die Messung und Auswertung von NMR-Spektren erfolgte teilweise in Zusammenarbeit mit Frau Cornelia Wirtz aus der Serviceabteilung „Magnetische Resonanzspektroskopie“ des Max-Planck-Instituts für Kohlenforschung unter Leitung von Dr. Christophe Farés.

Die Spektren wurden in den angegeben deuterierten Lösungsmittel an den folgenden Geräten der Firma Bruker aufgenommen: DPX 300, AMX 300, AV 400, AV 500 und AV 600. Die Messung am AV 600 erfolgten bei 290.5 K, andere von Raumtemperatur abweichende Messtemperaturen sind in der jeweiligen Experimentbeschreibung explizit angegeben.

Die chemischen Verschiebungen (δ) sind in „parts per million“ relativ zu Tetramethylsilan und die Kopplungskonstanten (J) in Hertz (Hz) angegeben. Als Referenz dienten die Restprotonensignale der folgenden Lösungsmittel: CDCl_3 - $\delta_H = 7.26$ ppm, $\delta_C = 77.0$ ppm; C_6D_6 - $\delta_H = 7.15$ ppm, $\delta_C = 128.0$ ppm; $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ - $\delta_H = 2.49$ ppm, $\delta_C = 39.5$ ppm; $\text{C}_6\text{D}_5\text{CD}_3$ - $\delta_H = 7.09$ ppm, $\delta_C = 137.5$ ppm. Die chemischen Verschiebungen im ^1H NMR-Spektrum wurden auf zwei Nachkommastellen und die Kopplungskonstanten auf eine Nachkommastelle gerundet. Die Signalmultiplizitäten sind wie folgt abgekürzt: s - Singulett, d - Dublett, t - Triplett, q - Quartett, quint - Quintett, sext - Sextett,

m - Multipllett. Besonders breite Signale wurden mit dem Zusatz „br “ gekennzeichnet. Es wurden jeweils die Signalmittelpunkte angegeben, für Multipletts wenn möglich der Bereich. ^{13}C NMR-Spektren wurde Protonen-breitbandentkoppelt gemessen und die chemischen Verschiebungen auf eine Nachkommastelle gerundet. Für Signale von NMR-spektroskopisch äquivalente Kohlenstoffatomen bzw. für Signalüberlappungen wurde in Klammern die Anzahl der dazugehörigen Kohlenstoffatome vermerkt. Neben den eindimensionalen NMR-Spektren wurden COSY-, HSQC-, HMBC- und NOESY-Messungen durchgeführt; deren Ergebnisse wurden, falls notwendig, gesondert aufgeführt. Proben, die als Konformerengemisch vorlagen, wurden abhängig von der Qualität der Spektren und dem Konformerenverhältnis nach verschiedenen Methoden ausgewertet, die in der jeweiligen Auflistung genauer spezifiziert sind.

Infrarotspektroskopie

Infrarotspektren wurden mittels abgeschwächter Totalreflexion an einem „Spectrum One“ Gerät der Firma Perkin Elmer oder an einem „Alpha Platinum ATR“ Gerät der Firma Bruker bei Raumtemperatur gemessen. Die Lage der Absorptionsbanden ist in Wellenzahlen (cm^{-1}) angegeben.

Massenspektrometrie

Die Messung und Auswertung von Massenspektren erfolgte in Zusammenarbeit mit der Serviceabteilung „Massenspektrometrie“ des Max-Planck-Instituts für Kohlenforschung unter Leitung von Priv. Doz. Wolfgang Schrader.

Die Messungen wurden an den folgenden Geräten durchgeführt: Finnigan MAT 8200 (EI), Finnigan MAT 8400 (EI), Thermo Scientific ISQ (CI) und Bruker ESQ 3000 (ESI). Hochoaufgelöste Massenspektren wurden an den Geräten Finnigan MAT 95 (EI) und Bruker 7T APEX III (ESI) aufgenommen. Alle Angaben beziehen sich auf atomare Masseneinheiten pro Elementarladung (m/z). Die Intensitäten sind in Prozent relativ zum Basispeak angegeben.

Polarimetrie

Drehwerte wurden mit einem „343 Plus“ Polarimeter der Firma Perkin Elmer bei einer Wellenlänge von 589 nm (Natrium-D-Linie) in einer 10 cm Küvette gemessen. Sie sind als spezifische Drehwerte bei angegebener Konzentration (c in $10 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$) und Temperatur (in $^{\circ}\text{C}$) im angegebenen Lösungsmittel dokumentiert.

Analytische Gaschromatographie

Gaschromatogramme zur Analyse von Reaktionsgemischen wurden an Chromatographen des Typs „HP 6890“ der Firma Hewlett-Packard mit einer „HP 5973 (GC/MS)“ Detektoreinheit gemessen.

Die Messung und Auswertung von Gaschromatogrammen zur Enantiomerenüberschussbestimmung erfolgte in Zusammenarbeit mit der Serviceabteilung „Chromatographie“ des Max-Planck-Instituts für Kohlenforschung unter Leitung von Dr. Philipp Schulze. Hierzu wurde ein Chromatograph des Typs „AT 5973N“ der Firma Agilent Technologies mit den in der jeweiligen Durchführung beschriebenen Säulen und Bedingungen genutzt.

Analytische Hochleistungsflüssigkeitschromatographie

Die Messung und Auswertung von Chromatogrammen erfolgte teilweise in Zusammenarbeit mit Roswita Leichtweiß. Es wurden Geräte des Typs „UFLC XR“ der Firma Shimadzu genutzt. Die Detektion erfolgte mit einem Diodenarraydetektor und mit einem gekoppelten Massenspektrometer (ESI).

7.3 Arbeitsgruppenintern hergestellte Reagenzien

Folgende Reagenzien und Katalysatoren wurden selbstständig oder von anderen Mitgliedern der Arbeitsgruppe Fürstner hergestellt: (*R*)-(-)-*para*-Toluolsulfonamid,^[60] Molybdänkomplex **C4** (Dr. Johannes Heppekausen, Dr. Rudy Lhermet),^[19] Molybdänkomplex **C5** (Dr. Johannes Heppekausen),^[19] Molybdänkomplex **C7** (M. Sc. Sebastian Schaubach),^[24] multidentate Silanolliganden **L1-L4** (M. Sc. Sebastian Schaubach),^[116] Rutheniumkomplex **C8**,^[119] Rutheniumkomplex **C9**,^[119] Rutheniumkomplex **C11** (M. Sc. Stephan M. Rummelt),^[157] SmI₂,^[158] Pd(PPh₃)₂Cl₂,^[159] [Pd(PPh₃)₄],^[160] TBDPSCI,^[161] Wasserstoffbrückendonator **80**,^[80] (*S*)-VANOL,^[162] Base **C12**.^[163]

7.4 Nummerierung der Verbindungen

Für die Kohlenstoffatome in (-)-Lythranidin (**3**) und (+)-Lythrancepin I (**4**) wurde die in Abbildung 7.1 gezeigte Nummerierung verwendet. Fragmente sowie Derivate wurden unter Beibehaltung der Nummerierung gekennzeichnet. Wurden bei einer Reaktion Diastereomere isoliert, deren relative Konfiguration nicht zugeordnet werden konnte, so wurden sie entsprechend ihrer Elutionsreihenfolge nach der säulenchromatographischen Reinigung durchnummeriert.

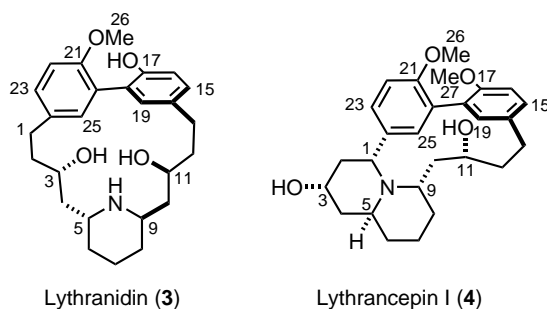


Abbildung 7.1: Nummerierung der Atome in (-)-Lythranidin (**3**) und (+)-Lythrancepin I (**4**)

7.5 Totalsynthese von (-)-Lythranidin (3)

7.5.1 Modellstudien zur Totalsynthese von (-)-Lythranidin (3)

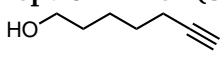
Hept-5-in-1-amin (S1). Zu einer Lösung aus Hept-5-in-1-ylmethansulfonat (S2) (951 mg, 5.00 mmol)^[164] in DMF (6 mL) wurde NaN₃ (975 mg, 15.0 mmol) hinzugegeben und die Lösung 4 h bei 60 °C gerührt. Es wurde mit Et₂O (15 mL) und Wasser (15 mL) versetzt, die wässrige Phase mit Et₂O (2 x 15 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO₄). Zu diesen wurde PPh₃ (2.10 g, 8.00 mmol) und Wasser (0.360 mL, 20.0 mmol) gegeben und die entstandene Suspension 14 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit aq. HCl (1 M, 25 mL) versetzt und mit Et₂O (3 x 25 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde bis zu einem pH-Wert von 14 mit aq. NaOH (1 M, 30 mL) versetzt und mit Et₂O (3 x 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Kugelrohrdestillation des Rückstands (30 mbar, 120 °C) ergab das Produkt als farblose Flüssigkeit (199 mg, 36%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.70-2.66 (m, 2H), 2.15-2.10 (m, 2H), 1.75 (t, *J* = 2.6 Hz, 3H), 1.52-1.48 (m, 4H), 1.43 ppm (br s, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 79.0, 75.6, 41.8, 33.0, 26.3, 18.6, 3.4 ppm; MS (EI): *m/z* (%): 96 (37), 83 (49), 77 (10), 56 (68), 53 (11), 45 (11), 43 (15), 41 (13), 39 (14), 31 (23), 30 (100), 27 (14); HRMS (CI): *m/z*: berechnet für C₇H₁₄N [M+H]⁺: 112.11262, gefunden 112.11254.

tert-Butylhept-5-in-1-ylcarbammat (46a). Zu einer Lösung aus Hept-5-in-1-amin (S1) (56 mg, 0.50 mmol) in THF (1 mL) wurde bei Raumtemperatur Boc₂O (0.11 mL, 0.50 mmol) hinzugegeben und die Lösung 14.5 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (EtOAc) gereinigt. Die Titelverbindung wurde als farblose Flüssigkeit erhalten (96 mg, 91%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 4.51 (br s, 1H), 3.16-3.10 (m, 2H), 2.19-2.11 (m, 2H), 1.77 (t, *J* = 2.6 Hz, 3H), 1.60-1.49 (m, 4H), 1.44 ppm (s, 9H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 156.0, 85.2, 78.8, 75.9, 40.2, 29.2, 28.4 (3C), 26.2, 18.4, 3.4 ppm; MS (EI): *m/z* (%): 110 (11), 94 (31), 59 (25), 57 (100), 56 (19), 41 (31), 39 (10), 30 (29); HRMS (ESI): *m/z*: berechnet für C₁₂H₂₁NO₂Na [M+Na]⁺: 234.14645, gefunden 234.14656.

Dimer 47a. tert-Butylhept-5-in-1-ylcarbammat (46a) (42 mg, 0.20 mmol) und aktiviertes Molekularsieb (5 Å, Pulver, 200 mg) in Toluol (1 mL) wurden 15 min bei Raumtemperatur gerührt, woraufhin Molybdänkomplex C4 (4.2 mg, 4.0 μmol) hinzugegeben wurde. Die Suspension wurde weitere 3 h bei dieser Temperatur gerührt und anschließend durch Kieselgel filtriert. Der Filterkuchen wurde mit EtOAc (10 mL) gewaschen und das Lösungsmittel des Filtrats unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchroma-

tographie des Rückstands (CH₂Cl₂/EtOAc, 1:0→0:1) lieferte das Produkt als farbloses Öl (30 mg, 80%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.60 (br s, 2H), 3.12 (br s, 4H), 2.17-1.24 (m, 4H), 1.58-1.46 (m, 8H), 1.43 ppm (s, 18H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 156.0 (2C), 80.1 (2C), 79.1 (2C), 40.2 (2C), 29.2 (2C), 28.1 (6C), 26.2 (2C), 18.4 (2C) ppm; MS (EI): *m/z* (%): 212 (14), 211 (14), 195 (15), 150 (11), 134 (12), 110 (30), 97 (13), 84 (15), 57 (100), 56 (24), 41 (27), 30 (26), 29 (15); HRMS (ESI): *m/z*: berechnet für C₂₀H₃₆N₂O₄Na [M+Na]⁺: 391.25673, gefunden 391.25686.

Triflat S3. Zu einer Lösung aus 2-Methyl-1,3-cyclohexandion (**59**) (1.00 g, 7.93 mmol) in Pyridin (1.28 mL, 15.9 mmol) und CH₂Cl₂ (45 mL) wurde bei -78 °C Tf₂O (1.60 mL, 9.51 mmol) langsam hinzugegeben. Es wurde 10 min bei -78 °C und 17 h bei 0 °C gerührt. Anschließend wurde mit aq. HCl (1 N, 50 mL) versetzt und mit EtOAc (3 x 75 mL) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden getrocknet (MgSO₄) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohprodukts (Hexan/EtOAc, 10:1) wurde die Titelverbindung als farblose Flüssigkeit erhalten (2.03 g, quant.). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.73 (dq, *J* = 6.4, 2.0 Hz, 2H), 2.49-2.45 (m, 2H), 2.07 (quint, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.85 ppm (t, *J* = 2.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 197.6, 162.0, 128.1, 118.3 (q, *J* = 320 Hz), 36.6, 28.7, 20.6, 9.1 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2964, 2939, 1688, 1668, 1416, 1382, 1344, 1330, 1297, 1242, 1205, 1135, 1024, 912, 891, 793, 760, 693, 660, 630, 595, 526, 494 cm⁻¹; MS (EI): *m/z* (%): 230 (17), 125 (100), 109 (12), 100 (14), 97 (11), 83 (18), 79 (14), 72 (31), 69 (51), 55 (65), 53 (13), 42 (14), 41 (44), 39 (18), 27 (29); HRMS (pos. ESI): *m/z*: berechnet für C₈H₁₀O₄F₃S [M+H]⁺: 259.02464, gefunden 259.02459.

Hept-6-in-1-ol (S4). In einem 2-L Dreihalskolben mit Rückflusskühler und Tropftrichter wurde  zu frisch destilliertem Ethylendiamin (250 mL, 3.74 mol) bei Raumtemperatur NaH (15.0 g, 623 mmol) innerhalb von 3 h portionsweise hinzugegeben. Es wurde eine Farbänderung von farblos zu gelb, grün und anschließend lila beobachtet sowie eine zwischenzeitliche Zunahme der Viskosität. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h bei Raumtemperatur (tiefblaue Lösung) und 1 h bei 60 °C (türkise Lösung) gerührt und anschließend auf 45 °C abkühlen gelassen. Bei dieser Temperatur wurde Hept-3-in-1-ol (**61**) (14.0 g, 125 mmol) innerhalb von 20 min hinzugegeben und das Gemisch 1 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde daraufhin bei 0 °C nacheinander mit Wasser (200 mL), aq. HCl (1 N, 400 mL) und konz. aq. HCl (100 mL) versetzt und mit MTBE (3 x 300 mL) extrahiert. Die wässrige Phase wurde nochmals mit konz. aq. HCl (50 mL) versetzt und mit MTBE (3 x 300 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit aq. HCl (1 N, 2 x 200 mL) und ges. aq. NaCl-Lösung (200 mL) gewaschen und getrocknet (MgSO₄). Das Lösungsmittel wurde vorsichtig unter vermindertem Druck bis zu einem 4:1 Verhältnis von Pro-

dukt zu MTBE entfernt und die Titelverbindung als bräunliche Flüssigkeit erhalten (10.4 g, 74%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.65$ (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.21 (dt, $J = 6.7, 2.7$ Hz, 2H), 1.94 (t, $J = 2.7$ Hz, 1H), 1.61-1.45 (m, 6H), 1.30 ppm (br s, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 84.4, 68.3, 62.8, 32.2, 28.2, 24.9, 18.4$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3298, 2938, 2862, 1461, 1433, 1073, 1052, 634, 418$ cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 83 (12), 81 (16), 79 (100), 77 (21), 70 (19), 68 (15), 67 (32), 66 (19), 65 (12), 57 (14), 55 (54), 54 (19), 53 (24), 52 (11), 43 (23), 42 (14), 41 (36), 40 (10), 39 (32), 31 (24), 29 (11), 27 (16); HRMS (EI): m/z : berechnet für $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}$ $[\text{M}]^+$: 112.08882, gefunden 112.08895.

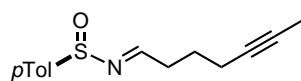
Hept-5-in-1-ol (44). *Vorschrift A:* Zu einer Mischung aus LiEt_3H (1 M in THF, 17.3 mL, 17.3 mmol) und THF (30 mL) wurde bei -78 °C langsam Triflat **S3** (2.03 g, 7.86 mmol) hinzugegeben. Anschließend wurde 15 min bei -78 °C, 15 min bei 0 °C und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit ges. aq. NH_4Cl -Lösung (25 mL) versetzt, mit EtOAc (3 x 40 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO_4). Der Rückstand wurde durch zweimalige Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc, 4:1, dann $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 10:1) gereinigt und Titelverbindung als farblose Flüssigkeit erhalten (449 mg, 51%).

Vorschrift B: Zu einer Lösung aus Hept-6-in-1-ol (**S4**) (10.4 g, 92.4 mmol) in DMSO (321 mL) wurde KOtBu (20.7 g, 185 mmol) hinzugegeben und das Reaktionsgemisch 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit aq. HCl (1 N, 200 mL) versetzt und mit Et_2O (3 x 200 mL) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit Wasser (100 mL) und ges. aq. NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen und getrocknet (MgSO_4). Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (Pentan/ Et_2O , 1:1) als bräunliche Flüssigkeit erhalten (9.04 g, 87%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.67$ (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.17 (tq, $J = 7.0, 2.5$ Hz, 2H), 1.78 (t, $J = 2.5$ Hz, 3H), 1.71-1.64 (m, 2H), 1.59-1.52 (m, 2H), 1.35 ppm (br s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 78.9, 75.8, 62.5, 31.9, 25.2, 18.5, 3.3$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3347, 2941, 2920, 1435, 1060, 1030$ cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 97 (30), 91 (15), 84 (58), 83 (18), 79 (50), 77 (41), 69 (22), 68 (100), 67 (28), 66 (45), 65 (20), 57 (18), 55 (19), 54 (13), 53 (35), 51 (12), 41 (27), 39 (26), 31 (19), 27 (13); HRMS (CI): m/z : berechnet für $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 113.09664, gefunden 113.09653.

Hept-5-in-1al (60). Zu einer Lösung aus Oxalylchlorid (4.83 mL, 56.3 mmol) in CH_2Cl_2 (235 mL) wurde bei -78 °C DMSO (8.00 mL, 113 mmol) innerhalb von 10 min zugetropft. Die Lösung wurde weitere 50 min bei dieser Temperatur gerührt und anschließend wurde Hept-5-in-1-ol (**44**) (5.27 g, 46.9 mmol) innerhalb von 15 min zugetropft. Es wurde 45 min bei -78 °C gerührt und daraufhin NEt_3 (32.7 mL, 235 mmol) innerhalb von 1 h hinzugege-

ben. Die entstandene Suspension wurde dann innerhalb von 13 h auf Raumtemperatur erwärmt. Es wurde ges. aq. NaCl-Lösung (100 mL) hinzugegeben, die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase mit Et₂O (3 x 75 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und das Lösungsmittel vorsichtig unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstands (Pentan/MTBE, 7:1→5:1) lieferte das Produkt als farblose Flüssigkeit (4.67 g, 90%) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.80 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H), 2.56 (dt, *J* = 7.2, 1.5 Hz, 2H), 2.23-2.18 (tq, *J* = 7.2, 2.5 Hz, 2H), 1.80 (quint, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.77 ppm (t, *J* = 2.5 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 202.1, 77.9, 76.7, 42.8, 21.5, 18.2, 3.4 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2921, 2844, 2724, 1721, 1437, 1411, 1390, 1364, 1335, 1243, 1177, 1071, 1032, 925, 866, 795, 689 cm⁻¹; MS (EI): *m/z* (%): 82 (25), 68 (100), 67 (12), 66 (65), 65 (20), 55 (17), 53 (42), 51 (14), 41 (30), 39 (32), 29 (11), 27 (28); HRMS (EI): *m/z*: berechnet für C₇H₁₀O [M]⁺: 110.07317, gefunden 110.07307.

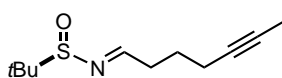
(R)-N-(Hept-5-in-1-yliden)-4-methylbenzolsulfinamid (63a). Eine Lösung aus Hept-5-in-1-al



(**60**) (4.32 g, 39.2 mmol), (*R*)-(-)-*para*-Toluolsulfinamid (6.09 g, 39.2 mmol) und Ti(OEt)₄ (41.1 mL, 196 mmol) in CH₂Cl₂ (500 mL)

wurde für 15 h bei 55 °C gerührt. Anschließend wurde mit Wasser (100 mL) versetzt und die entstandene Suspension durch Celite[®] filtriert. Der Filterkuchen wurde mit Wasser (100 mL) und CH₂Cl₂ (100 mL) gewaschen, die organische Phase des Filtrats wurde separiert und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc, 5:1) gereinigt und das Produkt als schwach gelbe Flüssigkeit erhalten (8.94 g, 92%). $[\alpha]_{20}^D = -316.9^\circ$ (*c* = 1.00, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8.26 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.57-7.55 (m, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.62-2.57 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.19 (tq, *J* = 7.2, 2.5 Hz, 2H), 1.80 (quint, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.76 ppm (t, *J* = 2.5 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 166.7, 141.9, 141.6, 129.8 (2C), 124.6 (2C), 77.9, 77.2, 34.9, 24.6, 21.4, 18.2, 3.4 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2918, 1619, 1492, 1436, 1350, 1178, 1097, 1071, 1016, 808, 753, 704, 666 cm⁻¹; MS (EI): *m/z* (%): 184 (18), 140 (19), 139 (100), 92 (15), 91 (21), 67 (10), 65 (13); HRMS (ESI): *m/z*: berechnet für C₁₄H₁₇NOSNa [M+Na]⁺: 270.09230, gefunden 270.09220.

(R)-N-(Hept-5-in-1-yliden)-4-*tert*-butylsulfinamid (63b). Die Verbindung wurde analog zu

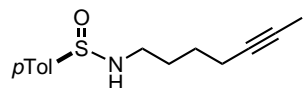


Sulfinamid **63a** hergestellt. Es wurden Hept-5-in-1-al (**60**) (758 mg, 6.88 mmol), (*R*)-(-)-*tert*-Butylsulfinamid (834 mg, 39.2 mmol), Ti(OEt)₄

(7.20 mL, 34.4 mmol) und CH₂Cl₂ (100 mL) eingesetzt. Die Titelverbindung wurde als schwach gelbe Flüssigkeit erhalten (1.44 g, 98%). $[\alpha]_{20}^D = -249.5^\circ$ (*c* = 1.00, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃): δ = 8.09 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 2.63 (dt, J = 7.4 Hz, 4.4 Hz, 2H), 2.24-2.20 (m, 2H), 1.84-1.79 (m, 2H), 1.77 (t, J = 2.5 Hz, 3H) 1.19 ppm (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 169.0, 77.9, 76.6, 56.5, 35.1, 24.7, 22.3 (3C), 18.3, 3.4 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2955, 2921, 2867, 1621, 1475, 1455, 1362, 1183, 1078, 1017, 940, 792, 749, 675 cm⁻¹; MS (EI): m/z (%): 111 (45), 109 (10), 57 (100), 53 (11), 43 (12), 41 (37), 39 (14), 29 (18) 27 (10); HRMS (ESI): m/z : berechnet für C₁₁H₁₉NOSNa [M+Na]⁺: 236.10796, gefunden 236.10775.

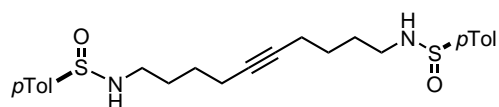
(R)-N-(Hept-5-in-1-yl)-4-methylbenzolsulfinamid (46b). Zu einer Lösung aus (R)-N-(Hept-5-in-



1-yliden)-4-methylbenzolsulfinamid (**63b**) (74 mg, 0.30 mmol) in MeOH (2 mL) wurde bei 0 °C NaBH₄ (23 mg, 0.60 mmol) hinzugefügt und das

Gemisch 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Es wurde mit Wasser (10 mL) versetzt und mit EtOAc (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (10 mL) und ges. aq. NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen und getrocknet (MgSO₄). Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstands (Hexan/EtOAc, 2:1→1:1) lieferte das Produkt als farbloses Öl (58 mg, 78%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.58 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.01-3.96 (m, 1H), 3.17-3.09 (m, 1H), 2.88-2.80 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.09 (tq, J = 7.0, 2.5 Hz, 2H), 1.75 (t, J = 2.5 Hz, 3H), 1.67-1.56 (m, 2H), 1.51-1.43 ppm (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 141.3, 141.2, 129.5 (2C), 125.8 (2C), 78.5, 76.0, 40.7, 29.6, 26.2, 21.3, 18.3, 3.4 ppm; MS (EI): m/z (%): 201 (27), 140 (17), 139 (100), 126 (91), 110 (42), 93 (16), 92 (24), 91 (42), 82 (16), 77 (33), 67 (15), 65 (22), 56 (11), 55 (12), 53 (18), 41 (20), 39 (15), 30 (28), 27 (12); HRMS (ESI): m/z : berechnet für C₁₄H₁₉NOSNa [M+Na]⁺: 272.10796, gefunden 272.10784.

Dimer 47b. (R)-N-(Hept-5-in-1-yliden)-4-methylbenzolsulfinamid (**46b**) (26 mg, 0.10 mmol) und



aktiviertes Molekularsieb (5 Å, Pulver, 104 mg) in Toluol (0.5 mL) wurden 15 min bei Raumtemperatur gerührt, woraufhin Molybdänkomplex **C4** (2.2 mg, 2.0 μ mol) hinzugegeben wurde.

Die Suspension wurde 3 h bei dieser Temperatur gerührt und anschließend erneut Molybdänkomplex **C4** (2.2 mg, 2.0 μ mol) hinzugegeben. Nach weiteren 17 h bei Raumtemperatur wurde durch Kieselgel filtriert. Der Filterkuchen wurde mit EtOAc (10 mL) gewaschen und das Lösungsmittel des Filtrats unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstands (EtOAc) lieferte das Produkt als farbloses Öl (8 mg, 36%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.57 (d, J = 8.1 Hz, 4H), 7.29 (d, J = 8.1 Hz, 4H), 4.21 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.17-3.09 (m, 2H), 2.87-2.78 (m, 2H), 2.40 (s, 6H), 2.13-2.09 (m, 4H), 1.65-1.58 (m, 4H), 1.50-1.49 ppm (m, 4H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 141.3 (2C), 141.1 (2C), 129.5 (4C), 125.9 (4C), 80.1 (2C), 40.8 (2C), 29.7 (2C), 26.2 (2C), 21.3 (2C), 18.3 (2C) ppm; MS (EI): m/z

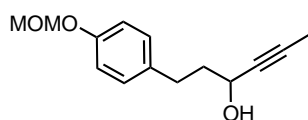
(%): 278 (10), 215 (12), 156 (41), 139 (67), 123 (18), 111 (16), 110 (49), 108 (16), 107 (17), 97 (29), 96 (17), 92 (70), 91 (100), 89 (11), 82 (12), 79 (30), 77 (25), 65 (53), 63 (13), 56 (43), 39 (24), 10 (82); Bei der ESI-Ionisation wird ein Auxiliar abgespalten.

7.5.2 Synthese des Fragments **51** und Modellstudien zur Redoxisomerisierung

1-Iod-4-(methoxymethoxy)benzol (48). Zu einer Lösung aus 4-Iodphenol (**43**) (10.0 g, 45.5 mmol) in THF (50 mL) wurde bei 0 °C innerhalb von 30 min NaH (1.2 g, 50 mmol) portionsweise hinzugegeben. Anschließend wurde bei Raumtemperatur MOMCl (3.8 mL, 50 mmol) hinzugegeben. Die Suspension wurde 16 h gerührt und dann mit aq. NaOH-Lösung versetzt (1 M, 100 mL). Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde als farblose Flüssigkeit erhalten (12.0 g, >99%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.58-7.54 (m, 2H), 6.84-6.80 (m, 2H), 5.24 (s, 2H), 3.46 ppm (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 157.1, 138.3 (2C), 118.6 (2C), 94.4, 84.3, 56.0 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2953, 2930, 2900, 2825, 1585, 1574, 1482, 1441, 1403, 1308, 1299, 1275, 1231, 1197, 1174, 1149, 1076, 985, 919, 818, 648, 609, 575, 504 cm⁻¹; MS (EI): *m/z* (%): 264 (37), 234 (13), 45 (100); HRMS (EI): *m/z*: berechnet für C₈H₉O₂I [M]⁺: 263.96473, gefunden 263.96451.

3-(4-(Methoxymethoxy)phenyl)propanal (49). In einem Schlenkgefäß wurden NaHCO₃ (7.65 g, 91.0 mmol), TBAC (12.6 g, 45.5 mmol) und Pd(OAc)₂ (102 mg, 0.455 mmol) vorgelegt und das Gefäß dreimal evakuiert und mit Argon befüllt. Iodid **48** (12.0 g, 45.5 mmol) in DMF (47 mL) und Allylalkohol (4.65 mL, 68.3 mmol) wurden nacheinander hinzugegeben und die Mischung wurde 16 h bei 50 °C gerührt. Anschließend wurde die abgekühlte Suspension durch Celite[®] filtriert und der Filterkuchen mit EtOAc (250 mL) gewaschen. Das Filtrat wurde mit Wasser (2 x 200 mL) und ges. aq. NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Reinigung des Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc, 5:1) lieferte die Titelverbindung als gelbe Flüssigkeit (7.0 g, 80%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.81 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.12-7.09 (m, 2H), 6.99-6.95 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.91 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.77-2.73 ppm (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 201.6, 155.7, 133.7, 129.3 (2C), 116.5 (2C), 94.5, 55.9, 45.5, 27.3 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2898, 2826, 2725, 1720, 1611, 1510, 1443, 1407, 1388, 1312, 1230, 1198, 1176, 1149, 1110, 1076, 994, 920, 860, 813, 767, 732 cm⁻¹; MS (EI): *m/z* (%): 194 (73), 164 (12), 121 (29), 108 (10), 77 (12), 45 (100); HRMS (EI): *m/z*: berechnet für C₁₁H₁₄O₃Na [M+Na]⁺: 217.08352, gefunden 217.08366.

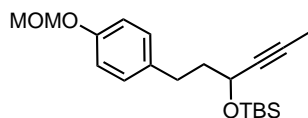
1-(4-(Methoxymethoxy)phenyl)hex-4-in-3-ol (50). Propinylmagnesiumbromid (0.5 M in THF,



88 mL, 44 mmol) wurde über 2 h zu einer Lösung aus Aldehyd **49** (4.27 g, 22.0 mmol) in THF (100 mL) bei 0 °C zugetropft und das Gemisch anschließend 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde bei

0 °C mit ges. aq. NH₄Cl-Lösung (100 mL) versetzt, die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 200 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO₄) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohprodukts (Hexan/EtOAc, 4:1→2:1) wurde die Titelverbindung als farblose Flüssigkeit erhalten (3.65 g, 71%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.15-7.11 (m, 2H), 6.98-6.94 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.35-4.30 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 2.73 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.00-1.92 (m, 2H), 1.86 ppm (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), OH nicht sichtbar; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 155.5, 134.8, 129.4 (2C), 116.3 (2C), 94.6, 81.4, 80.2, 62.0, 55.9, 39.7, 30.6, 3.5 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3412, 2920, 1611, 1509, 1442, 1406, 1311, 1230, 1197, 1175, 1150, 1076, 1000, 919, 826, 730 cm⁻¹; MS (EI): *m/z* (%): 234 (38), 216 (11), 107 (19), 43 (100); HRMS (EI): *m/z*: berechnet für C₁₄H₁₈O₃Na [M+Na]⁺: 257.11482, gefunden 257.11462.

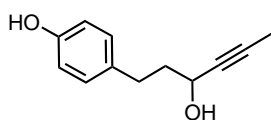
TBS-Propargylalkohol 51. Imidazol (3.69 g, 54.3 mmol), DMAP (4.34 mmol, 530 mg) und TBSCl



(4.91 g, 32.6 mmol) wurden zu einer Lösung aus Alkohol **50** (5.08 g, 21.7 mmol) in CH₂Cl₂ bei 0 °C hinzugegeben. Die Suspension wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt, woraufhin mit Wasser (100 mL) ver-

setzt wurde. Die Phasen wurden separiert und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (2 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohprodukts (Hexan/EtOAc, 5:1) wurde die Titelverbindung als schwach gelbe Flüssigkeit erhalten (7.38 g, 98%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.13-7.09 (m, 2H), 6.97-6.93 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.34-4.31 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 2.69 (dt, *J* = 8.0, 4.0 Hz, 2H), 1.94-1.88 (m, 2H), 1.84 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.12 (s, 3H), 0.09 ppm (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 155.4, 135.4, 129.4 (2C), 116.2 (2C), 94.6, 80.8, 80.3, 62.5, 55.9, 40.7, 30.7, 25.9 (3C), 18.3, 3.5, -4.4, -5.0 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2953, 2928, 2894, 2856, 1612, 1510, 1472, 1463, 1360, 1311, 1249, 1231, 1198, 1175, 1151, 1078, 1004, 923, 833, 774, 666 cm⁻¹; MS (EI): *m/z* (%): 291 (16), 260 (21), 259 (100), 229 (17), 151 (23), 121 (24), 97 (11), 75 (15), 73 (10), 45 (50); HRMS (EI): *m/z*: berechnet für C₂₀H₃₂O₃SiNa [M+Na]⁺: 371.20191, gefunden 371.20110.

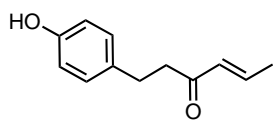
Propargylalkohol 53. Zu einer Lösung aus TBS-Propargylalkohol **51** (76.3 mg, 0.219) in EtOH



(1 mL) wurde PPTS (16.5 mg, 66.7 μmol) hinzugegeben. Es wurde 21 h bei 80 °C gerührt und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit EtOAc (5 mL) und H₂O

(5 mL) versetzt, die wässrige Phase mit EtOAc (2 x 5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO₄) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstands (Hexan/EtOAc, 3:1→2:1) ergab das Produkt als weiß-gelben Feststoff (40 mg, 96%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.03 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.75 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.86 (br s, 1H), 4.36-4.32 (m, 1H), 2.69 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.30 (br s, 1H), 1.99-1.90 (m, 2H), 1.85 ppm (d, J = 2.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 153.8, 133.2, 129.5 (2C), 115.3 (2C), 81.7, 80.0, 62.1, 39.6, 30.5, 3.5 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3254, 2947, 2930, 2860, 1612, 1593, 1514, 1394, 1352, 1331, 1290, 1252, 1218, 1174, 1100, 1066, 1052, 994, 856, 818, 769, 743, 710, 649, 572, 540, 515, 495, 444 cm⁻¹; MS (EI): m/z (%): 172 (21), 157 (34), 121 (13), 120 (16), 108 (20), 107 (100), 94 (19), 91 (18), 77 (38), 69 (23), 65 (13), 41 (10), 40 (21), 39 (35);; HRMS (ESI): m/z : berechnet für C₁₂H₁₄O₂Na [M+Na]⁺: 213.08860, gefunden 213.08872.

Enon 54. Eine Lösung aus Propargylalkohol **53** (9.7 mg, 5.1 μmol), [(Indenyl)Ru(PPh₃)₂Cl]

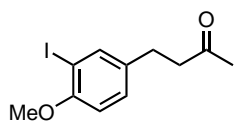


(1.2 mg, 0.15 μmol) und CSA (1.2 mg, 0.52 μmol) in THF (0.5 mL) wurde 5 min bei Raumtemperatur gerührt bevor In(OTf)₃ (0.9 mg, 0.15 μmol) hinzugegeben und die Lösung in ein vorgeheiztes Ölbad (80 °C) platziert

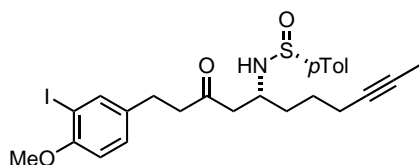
wurde. Es wurde 1 h bei dieser Temperatur gerührt und anschließend durch Kieselgel filtriert und der Filterkuchen mit EtOAc (5 mL) gewaschen. Das Lösungsmittel des Filtrats wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc, 3:1) gereinigt. Die Titelverbindung wurde als gelbes Öl erhalten (7.0 mg, 72%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.05 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.85 (dq, J = 15.8, 6.9 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.13 (dq, J = 15.8, 1.6 Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 2.29-2.79 (m, 4H), 1.89 ppm (dd, J = 6.8, 1.5 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 201.0, 154.3, 144.0, 132.4, 131.7, 129.3 (2C), 115.3 (2C), 41.7, 29.2, 18.3 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3338, 3021, 2939, 2859, 1656, 1626, 1614, 1596, 1514, 1441, 1408, 1375, 1295, 1224, 1172, 1131, 1102, 1087, 1045, 1015, 968, 907, 829, 766, 727, 647, 618, 534 cm⁻¹; MS (EI): m/z (%): 190 (13), 121 (17), 120 (15), 107 (93), 91 (13), 77 (28), 69 (100), 65 (10), 41 (35), 39 (21); HRMS (ESI): m/z : berechnet für C₁₂H₁₄O₂Na [M+Na]⁺: 213.08860, gefunden 213.08872.

7.5.3 Synthese der β -Aminoalkoholfragmente **66a** und **66b**

4-(3-Iod-4-methoxyphenyl)butan-2-on (62). Ag_2SO_4 (11.1 g, 35.8 mmol) und I_2 (9.07 g, 35.8 mmol) wurden zu einer Lösung aus 4-(4-Methoxyphenyl)butan-2-on (**45**) (5.79 g, 32.5 mmol) in MeOH (290 mL) gegeben. Die anfänglich dunkelbraune Lösung wurde für 1.5 h stark gerührt, wobei sie ihre Farbe zu hellgelb änderte. Daraufhin wurde ges. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (200 mL) hinzugegeben, die Suspension durch Celite[®] filtriert und der Filterkuchen mit EtOAc (100 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde unter vermindertem Druck entfernt und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 125 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Reinigung des Rückstands durch Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc, 4:1) ergab die Titelverbindung als gelbe Flüssigkeit (8.78 g, 89%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.60$ (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.81-2.78 (m, 2H), 2.73-2.69 (m, 2H), 2.13 ppm (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 207.6, 156.5, 139.1, 135.3, 129.4, 110.9, 86.0, 56.4, 45.1, 30.1, 28.2$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3003, 2939, 2836, 1710, 1598, 1563, 1489, 1460, 1439, 1400, 1361, 1279, 1250, 1204, 1180, 1159, 1048, 1016, 891, 805, 747, 711, 662$ cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 305 (12), 304 (100), 247 (86), 234 (10), 134 (15), 91 (10), 90 (10), 43 (26); HRMS (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{INa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 326.98524, gefunden 326.98506.

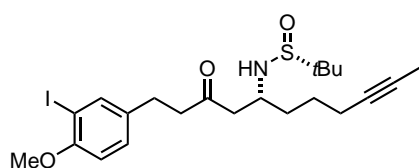


β -Aminoketon (64a). Eine Lösung aus Keton **62** (2.59 g, 8.51 mmol) in Et_2O (27 mL) wurde innerhalb von 75 min zu einer Lösung aus KHMDS (1.82 g, 9.12 mmol) in Et_2O (27 mL) bei -78 °C hinzugegeben. Es wurde weitere 2 h bei dieser Temperatur gerührt, woraufhin eine Lösung aus Sulfinamid **63a** (1.40 g, 5.66 mmol) in Et_2O (27 mL) innerhalb von 20 min bei -78 °C hinzugegeben wurde. Die Lösung wurde 2 h bei gleicher Temperatur gerührt und dann mit ges. aq. NH_4Cl -Lösung (75 mL) versetzt. Die Phasen wurden separiert, die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 100 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO_4) sowie das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Ein Diastereomerenverhältnis von 10:1 zu Gunsten von (R,R_S)-**64a** wurde mittels ^1H NMR-Analyse bestimmt. Das Produkt wurde nach säulenchromatographischer Reinigung der Rückstands ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 10:1, 15-40 μm Korngröße) als farbloses Öl erhalten (2.00 g, 64%). $[\alpha]_{20}^D = -38.1^\circ$ ($c = 1.00, \text{CHCl}_3$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.50$ (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.02 (dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.62-3.57 (m, 1H), 2.68 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.63 (m, 2H), 2.56 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.10-2.06 (m, 2H), 1.69 (t, $J = 2.2$ Hz, 3H), 1.63-1.55



(m, 3H), 1.51-1.45 ppm (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 208.3, 156.5, 142.4, 141.2, 139.0, 135.0, 129.4$ (2C), $129.3, 125.4$ (2C), $110.8, 85.9, 78.6, 75.9, 56.3, 52.2, 48.6, 44.9, 35.0, 27.9, 25.7, 21.3, 18.4, 3.4$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3220, 2919, 1708, 1598, 1563, 1490, 1439, 1400, 1367, 1279, 1252, 1179, 1087, 1048, 1016, 907, 809, 726, 662$ cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 503 (10), 428 (17), 413 (13), 412 (59), 304 (19), 260 (11), 247 (100), 140 (12), 139 (92), 134 (11), 124 (27), 110 (62), 108 (26), 93 (22), 91 (27), 90 (15), 77 (16), 43 (10); HRMS (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{NO}_3\text{ISNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 574.08833, gefunden 574.08824.

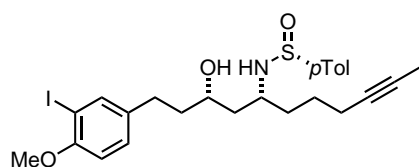
β -Aminoketon (64b). Die Verbindung wurde analog zu β -Aminoketon **64a** hergestellt. Es



wurden Keton **62** (3.07 g, 10.1 mmol), KHMDS (2.15 g, 10.8 mmol), Sulfinamid **63b** (1.44 g, 6.75 mmol) und Et_2O (96 mL) eingesetzt. Das Produkt wurde nach Säulenchromatographie ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 4:1 \rightarrow 3:1) als farbloses Öl erhalten

(1.07 g, 31%). $[\alpha]_{20}^D = +1.3^\circ$ ($c = 1.00, \text{CHCl}_3$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.51$ (br s, 1H), 7.03 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.65 (dd, $J = 8.4, 0.8$ Hz, 1H), 3.91 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.50-3.42 (m, 1H), 2.78 (dd, $J = 17.6, 5.4$ Hz, 1H), 2.73-2.60 (m, 5H), 2.04 (br s, 2H), 1.69 (m, 3H), 1.60-1.48 (m, 3H), 1.41-1.36 (m, 1H), 1.12 ppm (s, 9 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 208.8, 156.3, 138.9, 134.8, 129.2, 110.7, 85.7, 78.4, 75.7, 56.1, 55.6, 53.2, 48.3, 44.9, 34.6, 27.7, 25.4, 22.4$ (3C), 18.2, 3.3 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2946, 2920, 2865, 1707, 1491, 1457, 1440, 1403, 1364, 1279, 1252, 1180, 1047, 1017, 909, 811, 731, 662, 645, 598, 549, 490, 435$ cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 461 (35), 247 (100), 111 (48), 90 (12), 57 (28); HRMS (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{NO}_3\text{ISNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 540.10398, gefunden 540.10355.

β -Aminoalkohol syn-65a. Ein Schlenkgefäß wurde mit vorgetrocknetem LiCl (1.92 g, 45.3 mmol)

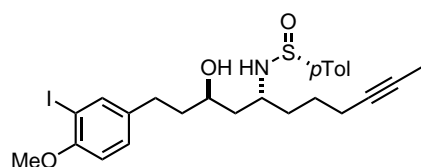


befüllt, evakuiert und erhitzt (Heizpistole). Nachdem das Gefäß auf Raumtemperatur abgekühlt war, wurde eine Lösung aus β -Aminoketon **64a** (2.50 g, 4.53 mmol) in Et_2O (226 mL) hinzugegeben. Die Suspension wurde 15 min im Ultraschallbad be-

handelt und anschließend auf -78°C gekühlt. Bei dieser Temperatur wurde $\text{LiAl}(\text{OtBu})_3\text{H}$ (1 M in THF, 13.6 mL, 13.6 mmol) tropfenweise hinzugegeben und die Suspension anschließend 13.5 h gerührt. Es wurde mit ges. aq. NH_4Cl -Lösung (100 mL) versetzt, die Phasen separiert und mit EtOAc (3 x 200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Ein Diastereomerenverhältnis von 4.5:1 zu Gunsten von **syn-65a** wurde mittels ^1H NMR-Analyse bestimmt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohprodukts ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 4:1 \rightarrow 3:1) wurde das **syn**-Produkt als farbloser Schaum (1.99 g, 79%) sowie, in einer separaten Fraktion, das dazugehörige **anti**-Produkt (siehe unten) er-

halten. $[\alpha]_{20}^D = -40.5^\circ$ ($c = 1.00$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.61$ (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.13 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.21 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.96 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 3.90-3.83 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.59-3.52 (m, 1H), 2.74-2.67 (m, 1H), 2.61-2.54 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.21-2.17 (m, 2H), 1.78 (t, $J = 2.5$ Hz, 3H), 1.71-1.52 ppm (m, 8H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 156.3, 142.1, 141.5, 139.2, 136.5, 129.6$ (2C), 129.4, 125.2 (2C), 110.8, 85.9, 78.7, 76.0, 70.3, 56.3, 56.1, 44.0, 39.9, 37.1, 30.4, 25.0, 21.3, 18.6, 3.5 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3211, 2916, 2858, 1597, 1562, 1489, 1439, 1398, 1278, 1250, 1179, 1086, 1045, 1015, 907, 807, 751, 730, 663$ cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 505 (14), 430 (43), 415 (21), 414 (100), 247 (54), 154 (17), 140 (13), 139 (95), 110 (46), 93 (25), 91 (19), 90 (10); HRMS (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{NO}_3\text{ISNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 576.10398, gefunden 576.10453.

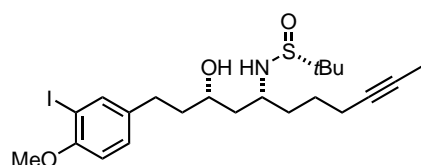
β -Aminoalkohol anti-65a. Es handelt sich um das Nebendiastereomer aus der vorausgehenden



Reaktion, welches als farbloser Schaum erhalten wurde (0.41 g,

16%). $[\alpha]_{20}^D = -33.1^\circ$ ($c = 1.00$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.57$ -7.54 (m, 3H), 7.25 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.09 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.14 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.81-3.75 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.70 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 3.62-3.56 (m, 1H), 2.71-2.64 (m, 1H), 2.57-2.50 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.18-2.14 (m, 1H), 1.75 (t, $J = 2.3$ Hz, 3H), 1.73-1.53 (m, 7H), 1.42 ppm (ddd, $J = 14.5, 9.7, 2.4$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 156.3, 142.1, 141.7, 139.3, 136.6, 129.6$ (2C), 129.5, 125.3 (2C), 110.9, 85.9, 78.7, 76.0, 66.1, 56.4, 53.4, 43.4, 39.2, 36.8, 30.7, 25.7, 21.4, 18.6, 3.5 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3299, 2938, 2918, 2859, 1597, 1489, 1439, 1399, 1279, 1251, 1179, 1086, 1045, 1015, 909, 807, 729, 626, 528, 452$ cm^{-1} ; MS (pos. ESI): m/z (%): 554 (100), 576 (28); HRMS (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{NO}_3\text{IS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 554.12204, gefunden 554.12183.

β -Aminoalkohol syn-65b. Die Verbindung wurde analog zu β -Aminoalkohol syn-65a herge-

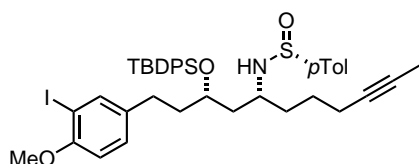


stellt. Es wurden LiCl (763 mg, 18.0 mmol), β -Aminoketon **64b**

(931 mg, 1.80 mmol), Et_2O (90 mL) und $\text{LiAl}(\text{OtBu})_3\text{H}$ (0.95 M in THF, 5.68 mL, 5.34 mmol) eingesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 3:1→2:1) wurde das syn-Produkt als farbloser Schaum erhalten (741 mg, 79%). $[\alpha]_{20}^D = -12.3^\circ$ ($c = 1.00$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.58$ (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 4.09-4.08 (m, 1H), 3.82 (s, 4H), 3.42-3.34 (m, 1H), 2.68 (ddd, $J = 14.0, 9.9, 5.2$ Hz, 1H), 2.54 (ddd, $J = 14.1, 9.6, 6.7$ Hz, 1H), 2.11-2.08 (m, 2H), 1.74 (t, $J = 2.5$ Hz, 3H), 1.72-1.60 (m, 3H), 1.57-1.46 (m, 5H), 1.21 ppm (s,

9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 156.1, 139.1, 136.6, 129.4, 110.8, 85.8, 78.6, 75.8, 70.4, 56.6, 56.3, 55.8, 43.4, 40.0, 37.0, 30.3, 24.7, 22.7$ (3C), 18.5, 3.4 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3224, 2939, 2863, 1736, 1598, 1564, 1490, 1456, 1440, 1371, 1278, 1248, 1180, 1110, 1043, 1017, 894, 810, 749, 663\text{ cm}^{-1}$; MS (EI): m/z (%): 464 (19), 463 (87), 247 (100), 150 (14), 121 (25), 111 (34), 90 (12), 57 (27); HRMS (EI): m/z : berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{NO}_3\text{ISNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 542.11963, gefunden 542.11993.

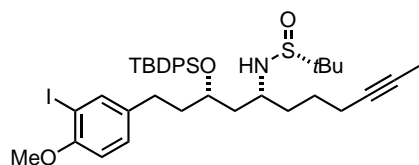
β -Aminoalkohol syn-66a. Imidazol (461 mg, 6.78 mmol), DMAP (66 mg, 0.54 mmol) und



TBDPSCl (1.76 mL, 6.78 mmol) wurden zu einer Lösung aus Alkohol **65a** (1.50 g, 2.71 mmol) in CH_2Cl_2 (15.4 mL) bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ gegeben. Die Suspension wurde 15 h bei Raumtemperatur gerührt und im Anschluss filtriert. Das Lösungsmittel des

Filtrats wurde unter vermindertem Druck entfernt und die Titelverbindung nach säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts (Hexan/EtOAc, 2:1) als schwach gelber Schaum erhalten (1.93 g, 90%). $[\alpha]_{20}^D = -16.2^\circ$ ($c = 1.00, \text{CHCl}_3$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.70$ (m, 4H), 7.44 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.38-7.35 (m, 7H), 7.23 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.92 (dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.81-3.75 (m, 1H), 3.38 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.24-3.18 (m, 1H), 2.52-2.39 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.09-2.04 (m, 2H), 1.76 (t, $J = 2.2$ Hz, 3H), 1.66-1.56 (m, 2H), 1.55-1.37 (m, 6H), 1.06 ppm (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 156.2, 142.2, 141.1, 139.0, 136.6, 135.9$ (4C), 134.2, 134.1, 129.9 (2C), 129.4 (2C), 129.1, 127.6 (4C), 125.7 (2C), 110.8, 85.8, 78.8, 75.8, 70.1, 56.4, 51.9, 43.0, 38.0, 36.5, 29.7, 27.0 (3C), 25.0, 21.3, 19.3, 18.7, 3.5 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3196, 2931, 2857, 1737, 1597, 1490, 1460, 1440, 1427, 1372, 1278, 1250, 1178, 1157, 1104, 1087, 1047, 1017, 909, 810, 731, 701, 686, 663\text{ cm}^{-1}$; MS (EI): m/z (%): 736 (18), 735 (46), 734 (100), 653 (26), 652 (62), 595 (11), 594 (29), 396 (12), 247 (25), 224 (20), 199 (22), 139 (29); HRMS (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{41}\text{H}_{50}\text{NO}_3\text{ISSiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 814.22176, gefunden 814.22162.

β -Aminoalkohol syn-66b. Die Verbindung wurde analog zu β -Aminoalkohol syn-66a hergestellt.



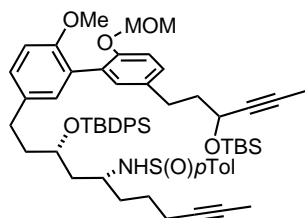
Es wurden Imidazol (65 mg, 0.96 mmol), DMAP (9.8 mg, 0.080 mmol), TBDPSCl (0.25 mL, 0.96 mmol), Alkohol **65b** (200 mg, 0.390 mmol) und CH_2Cl_2 (25 mL) eingesetzt. Die Titelverbindung wurde als schwach gelber Schaum erhalten

(236 mg, 80%). $[\alpha]_{20}^D = +3.1^\circ$ ($c = 1.00, \text{CHCl}_3$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.69$ -7.67 (m, 4H), 7.45-7.35 (m, 7H), 6.93 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.91-3.85 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.35-3.30 (m, 1H), 2.74 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.54 (ddd, $J = 13.6, 10.7, 5.5$ Hz, 1H), 2.44 (ddd, $J = 13.6, 10.5, 6.2$ Hz, 1H), 2.01-1.91 (m, 3H), 1.84-1.77 (m, 1H), 1.74 (t,

$J = 2.5$ Hz, 3H), 1.71-1.62 (m, 2H), 1.49-1.44 (m, 2H), 1.32-1.27 (m, 2H), 1.12 (s, 9H), 1.07 ppm (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 156.1, 138.9, 136.3, 135.8$ (4C), 134.1, 133.9, 129.6 (2C), 129.1, 127.5 (4C), 110.7, 85.7, 78.7, 75.6, 69.9, 56.2, 55.7, 53.7, 43.3, 38.2, 35.3, 29.5, 27.0 (3C), 24.9, 22.5 (3C), 19.3, 18.5, 3.4 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2934, 2858, 1737, 1598, 1490, 1461, 1427, 1372, 1239, 1180, 1109, 1045, 937, 884, 847, 821, 753, 702, 686, 664$ cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 702 (15), 701 (34), 700 (37), 644 (13), 642 (14), 597 (12), 596 (30), 567 (13), 566 (40), 446 (12), 445 (53), 247 (100), 245 (10), 224 (10), 200 (13), 199 (68), 198 (35), 197 (16), 183 (14), 150 (11), 135 (25), 57 (13); HRMS (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{38}\text{H}_{52}\text{NO}_3\text{ISSiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 780.23741, gefunden 790.23685.

7.5.4 Fragmentkupplung und Abschluss der Totalsynthese

Diin 67. Eine Lösung aus Verbindung MOM-geschütztem Phenol **51** (2.81 g, 8.06 mmol) in Et_2O

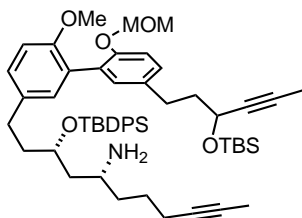


(40 mL) wurde bei 0 °C vorsichtig mit *t*BuLi (1.7 M in Pentan, 4.74 mL, 8.06 mmol) versetzt. Die dunkelgelbe Lösung wurde 40 min bei dieser Temperatur gerührt und anschließend ZnCl_2 (1 M in THF, 10.1 mL, 10.1 mmol) hinzugegeben. Der entstehende weiße Niederschlag löste sich nach kurzer Zeit wieder und die Lösung wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt.

Daraufhin wurde sie in ein zweites Schlenkgefäß, welches Iodid **66a** (2.39 g, 3.02 mmol) und $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (87 mg, 76 μmol) in THF (41 mL) enthielt, überführt. Die Lösung wurde in einem vorgeheizten Ölbad 2 h unter einem moderaten Argonstrom bei 60 °C gerührt, um Et_2O aus der Lösung zu entfernen. Es wurde mit ges. aq. NH_4Cl -Lösung (75 mL) versetzt und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 75 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographie des Rohproduktes (Hexan/ EtOAc , 3:1) und anschließende Reinigung mittels präparativer HPLC ($\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$, 98:2) lieferte das Produkt als farblosen Schaum (2.29 g, 75%). $[\alpha]_{20}^D = -12.2^\circ$ ($c = 1.00$, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.70$ -7.67 (m, 4H), 7.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.38-7.30 (m, 6H), 7.22 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.14 (s, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.95 (dd, $J = 8.2, 2.0$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.40 (dt, $J = 6.0, 2.0$ Hz, 1H), 3.86-3.80 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.26-3.17 (m, 1H), 2.81-2.69 (m, 2H), 2.57 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.08-2.03 (m, 2H), 2.01-1.96 (m, 2H), 1.84 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H), 1.75 (t, $J = 2.2$ Hz, 3H), 1.64-1.61 (m, 3H), 1.58-1.39 (m, 5H), 1.06 (s, 9H), 0.92 (s, 9H), 0.14 (s, 3H), 0.11 ppm (s, 3H), NH nicht sichtbar; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 155.1, 153.1, 142.1, 141.0, 135.9$ (5C), 135.2, 134.2, 133.9, 131.3, 131.2, 129.6 (2C), 129.3 (2C), 129.1, 128.4, 128.0, 127.9, 127.6 (4C), 125.7 (2C), 115.6, 110.6, 95.4, 80.8, 80.2, 78.8, 75.7, 70.4, 62.7, 55.6

(2C), 51.9, 43.1, 40.6, 38.2, 36.4, 30.7, 30.2, 27.0 (3C), 25.8 (3C), 24.9, 21.2, 19.3, 18.7, 18.3, 3.5, 3.4, -4.4, -5.0 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2929, 2857, 1494, 1462, 1427, 1360, 1238, 1154, 1079, 1051, 1004, 922, 835, 812, 776, 740, 702 cm^{-1} ; MS (pos. ESI): m/z (%): 1034.6 (100); HRMS (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{61}\text{H}_{81}\text{NO}_6\text{SSi}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 1034.52154, gefunden 1034.52082.

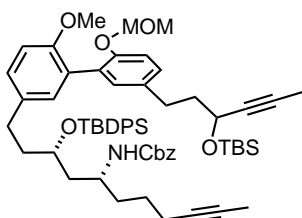
Amin 71. Eine Lösung aus Diin **67** (2.12 g, 2.09 mmol) und DMP (975 mg, 2.30 mmol)



in MeCN/ CH_2Cl_2 / H_2O (8:1:1, 26 mL) wurde 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit ges. aq. NaHCO_3 -Lösung (50 mL) versetzt und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Titelverbindung wurde

nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohprodukts (Hexan/EtOAc, 3:1 + 1 vol% NEt_3) als schwach gelber Schaum erhalten (1.38 g, 76%). $[\alpha]_{20}^D = +16.6^\circ$ ($c = 1.00$, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.69$ (d, $J = 7.0$ Hz, 4H), 7.41-7.32 (m, 6H), 7.13 (s, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.97 (dd, $J = 8.4, 1.9$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.37 (m, 1H), 3.98-3.92 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.77-2.67 (m, 3H), 2.63-2.52 (m, 2H), 2.05-2.01 (m, 2H), 1.99-1.94 (m, 2H), 1.83 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H), 1.83-1.75 (m, 2H), 1.75 (t, $J = 2.2$ Hz, 3H), 1.64-1.58 (m, 1H), 1.49-1.41 (m, 2H), 1.35-1.27 (m, 2H), 1.18-1.14 (m, 1H), 1.06 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 0.13 (s, 3H), 0.10 ppm (s, 3H), 2 x NH nicht sichtbar; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 155.0, 153.1, 135.9$ (5C), 135.2, 134.3, 134.0, 131.3 (2C), 129.6 (2C), 129.1, 128.4, 128.0, 127.9, 127.5 (4C), 115.6, 110.6, 95.4, 80.8, 80.3, 79.0, 75.6, 71.3, 62.7, 55.7 (2C), 48.3, 45.2, 40.6, 38.8, 37.9, 30.7, 30.3, 27.1 (3C), 25.9 (3C), 25.5, 19.4, 18.8, 18.3, 3.5, 3.4, -4.4, -5.0 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2929, 2856, 1500, 1471, 1462, 1427, 1389, 1361, 1238, 1198, 1154, 1104, 1078, 1005, 922, 836, 821, 776, 755, 741, 702, 686, 666 cm^{-1} ; MS (pos. ESI): m/z (%): 874.7 (100); HRMS (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{54}\text{H}_{76}\text{NO}_5\text{Si}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 874.52566, gefunden 874.52597.

Cbz-Carbamat 72. CbzCl (0.451 mL, 3.16 mmol) wurde tropfenweise zu einer Lösung aus Amin **71**

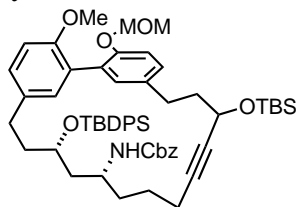


(1.38 g, 1.58 mmol) in NEt_3 (0.661 mL, 4.74 mmol) und EtOAc (10 mL) bei 0 °C gegeben. Die Suspension wurde 30 min bei dieser Temperatur gerührt und anschließend mit ges. aq. NaHCO_3 -Lösung (10 mL) versetzt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3 x 25 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO_4) und das Lösungsmittel

unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (Hexan/EtOAc, 3:1) als farblose Flüssigkeit erhalten (1.16 g, 79%). $[\alpha]_{20}^D = +3.4^\circ$ ($c = 1.00$, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.69$ -7.65 (m, 4H), 7.04-7.32 (m, 11H), 7.14 (s, 2H), 7.06-7.05 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 5.00 (s, 2H),

4.40-4.37 (m, 1H), 3.87-3.84 (m, 1H), 3.82 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.63-3.55 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.81-2.66 (m, 3H), 2.63-2.56 (m, 1H), 2.03 (br s, 2H), 2.01-1.95 (m, 2H), 1.93-1.86 (m, 1H), 1.83 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H), 1.81-1.77 (m, 1H), 1.74 (t, $J = 2.4$ Hz, 3H), 1.68-1.62 (m, 1H), 1.43-1.30 (m, 4H), 1.27-1.20 (m, 1H), 1.07 (s, 9H), 0.92 (s, 9H), 0.13 (s, 3H), 0.11 ppm (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 155.7, 155.1, 153.2, 136.7, 135.9$ (4C), 135.2, 134.4, 134.2, 134.0, 131.4 (2C), 129.7, 129.6, 129.1, 128.4 (2C), 128.3, 128.1, 128.0 (3C), 127.9, 127.6 (4C), 115.6, 110.7, 95.4, 80.8, 80.2, 78.7, 75.8, 70.5, 66.4, 62.7, 55.7, 55.6, 48.1, 42.4, 40.6, 38.1, 35.4, 30.7, 30.3, 27.0 (3C), 25.9 (3C), 25.0, 19.3, 18.6, 18.3, 3.5, 3.4, -4.4, -5.0 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2929, 2856, 1718, 1504, 1462, 1427, 1360, 1340, 1237, 1155, 1104, 1078, 1004, 921, 835, 821, 775, 754, 701, 666$ cm^{-1} ; MS (pos. ESI): m/z (%): 1030.6 (100); HRMS (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{62}\text{H}_{81}\text{NO}_7\text{Si}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 1030.54438, gefunden 1030.54369.

Zykloalkin 73. Eine Suspension aus Diin **72** (1.37 g, 1.36 mmol) und aktiviertem Molekularsieb

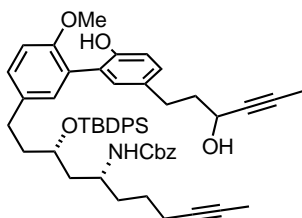


(5 Å, Pulver, 1.36 g) in Toluol (680 mL) wurde 30 min bei Raumtemperatur gerührt, woraufhin Molybdänkomplex **C4** (71.0 mg, 0.068 mmol) hinzugegeben wurde. Die Suspension wurde weitere 3 h gerührt und anschließend durch Kieselgel filtriert. Der Filterkuchen wurde mit EtOAc

(300 mL) gewaschen und das Lösungsmittel des Filtrats unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Hexan/EtOAc, 6:1) ergab das Produkt als farblosen Schaum (1.18 g, 91%). Die ^1H und ^{13}C NMR-Spektren zeigen 4 Signalsätze für die zwei Diastereomere, welche jeweils als 2 Konformere vorliegen – auch wenn die Messtemperatur erhöht wurde ($\text{C}_6\text{D}_5\text{CD}_3$, 378 K). $[\alpha]_{20}^D = +17.4^\circ$ ($c = 1.00, \text{CHCl}_3$); ^1H NMR (500 MHz, $\text{C}_6\text{D}_5\text{CD}_3$):^[165] Konformerenmischung: $\delta = 7.81$ -7.64 (m, 4H), 7.23-7.16 (m, 9H), 7.13-7.10 (m, 2H), 7.07-7.04 (m, 2H), 7.00 (s, 2H), 6.98-6.94 (m, 1H), 6.88-6.50 (m, 1H), 5.03-4.92 (m, 2H), 4.90-4.82 (m, 2H), 4.47-4.36 (m, 1H), 4.05-3.74 (m, 3H), 3.38-3.33 (m, 3H), 3.16-3.13 (m, 3H), 2.78-2.66 (m, 3H), 2.59-2.31 (m, 2H), 2.11-1.94 (m, 5H), 1.87-1.78 (m, 1H), 1.55-1.44 (m, 2H), 1.41-1.31 (m, 2H), 1.25-1.18 (m, 10H), 0.98-0.96 (m, 9H), 0.18-0.09 ppm (m, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, $\text{C}_6\text{D}_5\text{CD}_3$):^[166] Konformerenmischung: $\delta = 155.8$ (3C), 155.7 (4C), 155.6, 154.4 (3C), 154.3, 137.7, 137.6 (2C), 137.3, 136.6, 136.5 (3C), 136.4, 136.3, 135.4 (2C), 135.2, 134.7 (3C), 134.6, 134.1, 133.9, 133.7, 133.5, 133.0, 132.5, 132.4, 132.1, 131.9, 130.1 (3C), 130.0 (2C), 129.9 (2C), 129.7, 129.4, 128.7, 128.6 (5C), 128.1 (3C), 115.4, 115.3, 115.1, 111.0, 110.8, 110.5, 95.1, 95.0, 85.4, 85.3, 85.0, 82.5, 82.3, 82.1, 77.8, 71.7, 69.2, 68.9, 66.7 (2C), 66.4 (2C), 63.5, 63.4, 62.6, 62.5, 55.3 (3C), 54.9 (2C), 54.8, 49.0, 48.5, 48.2, 42.9, 42.7, 42.6, 40.8, 40.5, 39.6, 38.9, 37.5, 34.4, 32.8, 32.3, 31.7, 31.2, 32.0, 30.4, 30.2, 27.3 (2C), 27.2, 26.1 (2C), 25.8, 25.3, 19.8, 19.6 (2C), 19.0, 18.7, 18.6, 18.5 (2C), 18.2, 1.5, -4.0 (3C), -4.1, -4.5, -4.6, -4.7 (2C), -4.8 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2931, 2856,$

1721, 1501, 1462, 1427, 1340, 1238, 1155, 1077, 1004, 921, 834, 776, 739, 701, 667 cm^{-1} ; MS (pos. ESI): m/z (%): 976.6 (100); HRMS (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{58}\text{H}_{75}\text{NO}_7\text{Si}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 976.49743, gefunden 976.49649.

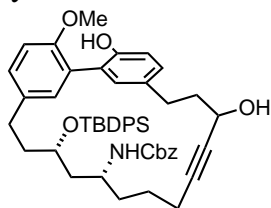
Diol 74. Eine Lösung aus Diin **72** (79.2 mg, 78.5 μmol) in HCl/EtOH (1% konz. HCl in EtOH, w/w ,



1.2 mL) wurde 17 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit ges. aq. NaHCO_3 -Lösung (8 mL) versetzt und mit EtOAc (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4) und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc 2:1) ge-

reinigt, um die Titelverbindung als farbloses Öl zu liefern (51.3 mg, 77%). $[\alpha]_{20}^D = +4.9^\circ$ ($c = 1.00$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.67$ (d, $J = 5.4$ Hz, 4H), 7.40-7.26 (m, 10H), 7.13 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.09-7.06 (m, 3H), 6.95 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.96 (m, 2H), 4.40-4.33 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.83-3.79 (m, 1H), 3.76 (dd, $J = 9.0, 5.4$ Hz, 1H), 3.60-3.51 (m, 1H), 2.78 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.74-2.68 (m, 1H), 2.67-2.58 (m, 1H), 2.04-1.97 (m, 5H), 1.95-1.86 (m, 1H), 1.83-1.77 (m, 4H), 1.73 (t, $J = 2.2$ Hz, 3H), 1.66-1.59 (m, 2H), 1.38-1.32 (m, 4H), 1.07 ppm (s, 9H), 1 x OH nicht sichtbar; $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 155.8, 153.6, 152.0, 136.6, 135.9$ (4C), 134.2, 134.1 (2C), 132.4, 131.2 (2C), 129.7 (2C), 129.1, 128.9, 128.4 (2C), 127.9, 127.7 (3C), 127.6 (5C), 117.4, 111.4, 81.1, 80.1, 78.8, 75.8, 70.3, 66.5, 61.8, 56.3, 48.2, 42.5, 39.8, 38.1, 35.5, 30.6, 30.5, 27.0 (3C), 25.0, 19.3, 18.6, 3.6, 3.4 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3406, 3069, 2932, 2857, 1701, 1588, 1497, 1455, 1427, 1341, 1236, 1181, 1110, 1063, 1027, 909, 821, 773, 734, 702$ cm^{-1} ; MS (pos. ESI): m/z (%): 872.5 (100); HRMS (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{54}\text{H}_{63}\text{NO}_6\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 872.43169, gefunden 872.43221.

Zykloalkin 75 - Diastereomer 1. *Vorschrift A:* Eine Lösung aus Zykloalkin **73** (1.18 g, 1.23 mmol)

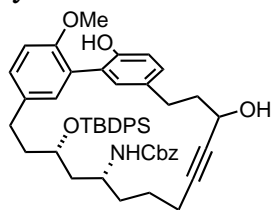


in HCl/EtOH (1% konz. HCl in EtOH, w/w , 60 mL) wurde 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit ges. aq. NaHCO_3 -Lösung (150 mL) versetzt und mit EtOAc (3 x 250 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc 2:1) gereinigt, um die Titelverbindung als farbloses Öl zu liefern (880 mg, 89%).

Vorschrift B: Diin **74** (51.3 mg, 60.3 μmol) und aktiviertes Molekularsieb (5 Å, Pulver, 60 mg) in Toluol (30 mL) wurden 15 min bei Raumtemperatur gerührt, woraufhin Molybdänkomplex **C4** (3.1 mg, 3.0 μmol) hinzugegeben wurde. Die Suspension wurde weitere 3 h gerührt und anschließend durch Kieselgel filtriert. Der Filterkuchen wurde mit EtOAc (50 mL) gewaschen und das Lösungsmittel des Filtrats unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung

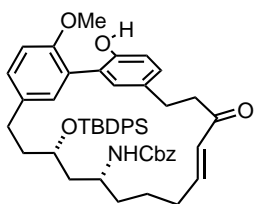
des Rückstands (Hexan/EtOAc, 2:1) ergab das Produkt als farblosen Schaum (37.3 mg, 78%). Für eine eindeutige Charakterisierung konnte die Diastereomerenmischung durch Säulenchromatographie (Hexan/CH₂Cl₂/Aceton, 10:10:1, 15-40 μm Korngröße) getrennt werden. $[\alpha]_{20}^D = -50.0^\circ$ (c = 0.98, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.66-7.63 (m, 4H), 7.40-7.29 (m, 11H), 7.16 (s, 2H), 7.11 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.01 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.44-4.41 (m, 1H), 3.98-3.95 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.84-3.80 (m, 2H), 3.43-3.41 (br s, 1H), 2.86-2.68 (m, 3H), 2.65-2.60 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.20-2.15 (m, 1H), 2.12-2.05 (m, 1H), 2.01-1.94 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.76-1.71 (m, 1H), 1.58-1.49 (m, 1H), 1.46-1.40 (m, 2H), 1.32-1.23 (m, 2H), 1.07 ppm (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 156.0, 153.2, 152.2, 136.3, 136.0, 135.9 (2C), 135.8 (2C), 134.3, 134.1, 133.7 (2C), 132.7, 132.3, 129.8, 129.7, 129.3, 129.0, 128.8 (2C), 128.4 (3C), 127.6 (4C), 126.1, 118.1, 111.7, 84.9, 82.6, 70.3, 66.7, 60.6, 56.6, 48.2, 42.6, 38.7, 37.3, 35.1, 30.7, 30.3, 27.0 (3C), 23.4, 19.4, 18.6 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3399, 3353, 2932, 2857, 1700, 1498, 1454, 1427, 1342, 1263, 1236, 1180, 1110, 1083, 1062, 1021, 822, 737, 703, 612, 506 \text{ cm}^{-1}$; MS (pos. ESI): m/z (%): 818.5 (100); HRMS (ESI): m/z: berechnet für C₅₀H₅₇NO₆SiNa [M+Na]⁺: 818.38474, gefunden 818.38551.

Zykloalkin 75 - Diastereomer 2. Es handelt sich um das zweite Diastereomer aus der vorausgehenden Reaktion. $[\alpha]_{20}^D = +47.7^\circ$ (c = 1.00, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.67 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.40-7.29 (m, 11H), 7.14 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.02 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.30-4.26 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.87-3.85 (m, 2H), 3.59-3.52 (m, 1H), 2.85-2.80 (m, 1H), 2.76-2.69 (m, 2H), 2.67-2.61 (m, 1H), 2.28-2.15 (m, 2H), 2.05-1.98 (m, 3H), 1.87-1.76 (m, 2H), 1.49-1.46 (m, 2H), 1.41-1.30 (m, 3H), 1.07 ppm (s, 9H), 1 x OH nicht sichtbar; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 155.8, 153.2, 152.1, 136.7, 136.4, 135.9 (4C), 134.2, 134.1, 133.7, 132.6, 131.9, 129.8, 129.7, 128.9, 128.7, 128.5, 128.1 (2C), 128.0 (2C), 127.6 (4C), 127.4, 126.2, 118.1, 112.0, 85.5, 81.5, 69.8, 66.5, 62.0, 56.6, 48.1, 41.8, 39.6, 37.4, 34.2, 30.7, 29.6, 27.0 (3C), 24.8, 19.3, 17.9 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3401, 3353, 2932, 2858, 1703, 1498, 1454, 1427, 1341, 1264, 1235, 1108, 1061, 1020, 895, 820, 733, 700, 611, 501, 438 \text{ cm}^{-1}$; MS (pos. ESI): m/z (%): 818.5 (100); HRMS (ESI): m/z: berechnet für C₅₀H₅₇NO₆SiNa [M+Na]⁺: 818.38474, gefunden 818.38551.



henden Reaktion. $[\alpha]_{20}^D = +47.7^\circ$ (c = 1.00, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.67 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.40-7.29 (m, 11H), 7.14 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.02 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.30-4.26 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.87-3.85 (m, 2H), 3.59-3.52 (m, 1H), 2.85-2.80 (m, 1H), 2.76-2.69 (m, 2H), 2.67-2.61 (m, 1H), 2.28-2.15 (m, 2H), 2.05-1.98 (m, 3H), 1.87-1.76 (m, 2H), 1.49-1.46 (m, 2H), 1.41-1.30 (m, 3H), 1.07 ppm (s, 9H), 1 x OH nicht sichtbar; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 155.8, 153.2, 152.1, 136.7, 136.4, 135.9 (4C), 134.2, 134.1, 133.7, 132.6, 131.9, 129.8, 129.7, 128.9, 128.7, 128.5, 128.1 (2C), 128.0 (2C), 127.6 (4C), 127.4, 126.2, 118.1, 112.0, 85.5, 81.5, 69.8, 66.5, 62.0, 56.6, 48.1, 41.8, 39.6, 37.4, 34.2, 30.7, 29.6, 27.0 (3C), 24.8, 19.3, 17.9 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3401, 3353, 2932, 2858, 1703, 1498, 1454, 1427, 1341, 1264, 1235, 1108, 1061, 1020, 895, 820, 733, 700, 611, 501, 438 \text{ cm}^{-1}$; MS (pos. ESI): m/z (%): 818.5 (100); HRMS (ESI): m/z: berechnet für C₅₀H₅₇NO₆SiNa [M+Na]⁺: 818.38474, gefunden 818.38551.

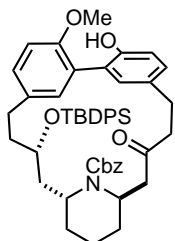
Enon 76. Eine Lösung aus Propargylalkohol **75** (413 mg, 0.519 mmol), [(Indenyl)Ru(PPh₃)₂Cl]



(12.1 mg, 15.6 μ mol) und CSA (12.1 mg, 15.6 μ mol) in THF (49 mL) wurde 5 min bei Raumtemperatur gerührt bevor In(OTf)₃ (8.75 mg, 15.6 μ mol) hinzugegeben und die Lösung in ein vorgeheiztes Ölbad (80 °C) platziert wurde. Es wurde 4 h bei dieser Temperatur gerührt und anschließend nochmals [(Indenyl)Ru(PPh₃)₂Cl] (12.1 mg, 15.6 μ mol) und In(OTf)₃ (8.75 mg,

15.6 μ mol) hinzugegeben. Nach 1 h bei 80 °C wurde durch Kieselgel filtriert und der Filterkuchen mit EtOAc (50 mL) gewaschen. Das Lösungsmittel des Filtrats wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc, 3:1) gereinigt. Die Titelverbindung wurde als weißer Feststoff erhalten (304 mg, 74%). $[\alpha]_{20}^D = +17.5^\circ$ (c = 1.00, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.67$ (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.41-7.28 (m, 11H), 7.12 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.73 (dt, *J* = 15.8, 7.0 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.03 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.96-3.94 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.85-3.82 (m, 1H), 3.53-3.45 (m, 1H), 2.99-2.92 (m, 2H), 2.90 (s, 2H), 2.74-2.67 (m, 1H), 2.61-2.54 (m, 1H), 2.20-2.07 (m, 2H), 2.01-1.91 (m, 1H), 1.83-1.74 (m, 2H), 1.45-1.37 (m, 2H), 1.35-1.23 (m, 3H), 1.08 ppm (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 200.9, 155.7, 153.3, 152.2, 147.5, 136.1, 135.9$ (2C), 135.8 (2C), 134.1 (2C), 133.2, 133.0, 132.6, 131.4, 130.2, 129.8, 129.7 (2C), 128.8 (2C), 128.4 (2C), 128.0, 127.9, 127.6 (4C), 127.2, 126.3, 117.8, 111.8, 68.8, 66.4, 56.6, 48.2, 41.4, 40.6, 37.7, 34.6, 31.6, 30.4, 29.7, 27.0 (3C), 24.4, 19.3 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3347, 2932, 2858, 1715, 1668, 1499, 1454, 1427, 1338, 1237, 1110, 1085, 1027, 821, 740, 702$ cm⁻¹; MS (pos. ESI): *m/z* (%): 818.4 (100); HRMS (ESI): *m/z*: berechnet für C₅₀H₅₇NO₆SiNa [M+Na]⁺: 818.38474, gefunden 818.38440.

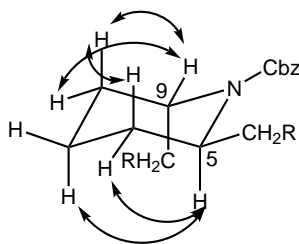
trans-Piperidin 77. *p*TsOH (0.1 M in CH₂Cl₂, 0.25 mL, 0.025 mmol) wurde zu einer Lösung aus



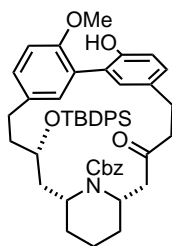
Enon **76** (200 mg, 0.251 mmol) in DCE (8.2 mL) gegeben und die Lösung für 14 h bei 45 °C gerührt. Es wurde mit ges. aq. NaHCO₃-Lösung (20 mL) versetzt und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rohprodukts

(Hexan/CH₂Cl₂/Aceton, 10:10:1, 15-40 μ m Korngröße) wurde das Produkt als weißer Feststoff (93.5 mg, 47%, 67% brsm) sowie, in einer separaten Fraktion, das dazugehörige 9-*epi*-Produkt (siehe unten) erhalten. $[\alpha]_{20}^D = +40.1^\circ$ (c = 1.00, CHCl₃); ¹H NMR (600 MHz, C₆D₆, 318 K): $\delta = 7.93$ -7.90 (m, 4H), 7.72-7.70 (m, 2H), 7.51 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.24-7.21 (m, 5H), 7.10-7.09 (m, 2H), 7.04-7.02 (m, 2H), 7.00 (dd, *J* = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 6.98-6.96

(m, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.90 (dd, $J = 8.3, 2.3$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.79-4.77 (m, 2H), 4.57-4.53 (m, 1H), 4.42 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 3.45 (dddd, $J = 11.8, 9.4, 5.3, 2.2$ Hz, 1H), 3.34 (dd, $J = 17.1, 9.3$ Hz, 1H), 3.20 (ddd, $J = 14.3, 11.8, 2.0$ Hz, 1H), 3.13 (s, 3H), 3.02 (ddd, $J = 15.5, 6.7, 5.7$ Hz, 1H), 2.76 (ddd, $J = 17.6, 12.0, 1.0$ Hz, 1H), 2.72 (ddd, $J = 15.4, 7.2, 5.8$ Hz, 1H), 2.43 (ddd, $J = 14.2, 7.1, 1.8$ Hz, 1H), 2.34 (ddd, $J = 14.3, 11.0, 2.9$ Hz, 1H), 2.25 (dddd, $J = 13.7, 7.1, 5.9, 3.4$ Hz, 1H), 2.24 (ddd, $J = 17.4, 7.0, 1.9$ Hz, 1H), 2.03 (dd, $J = 17.1, 5.3$ Hz, 1H), 1.97 (ddd, $J = 14.0, 7.5, 6.4$ Hz, 1H), 1.40-1.34 (m, 1H), 1.25 (ddd, $J = 14.3, 8.2, 3.5$ Hz, 1H), 1.25 (s, 9H), 1.22-1.19 (m, 2H), 1.15 (qd, $J = 12.0, 4.6$ Hz, 1H), 1.06-1.01 ppm (m, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, C_6D_6 , 318 K): $\delta = 205.1, 154.8, 153.6, 153.1, 137.9, 137.3, 136.7$ (2C), 136.6 (2C), 136.0, 135.8, 135.2 (2C), 134.4, 133.7, 132.5, 129.8 (2C), 129.7, 129.6, 129.2, 129.1, 128.4, 128.1, 127.9, 127.7, 126.7, 117.9, 112.2, 71.5, 66.5, 56.1, 50.4, 48.1, 47.7, 43.5, 38.4, 37.3, 32.0, 30.9, 30.3, 30.1, 28.4, 27.6 (3C), 26.8, 20.5, 19.9 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3394, 2928, 2855, 1716, 1694, 1498, 1428, 1308, 1284, 1236, 1110, 1080, 1025, 821, 740, 702$ cm^{-1} ; MS (pos. ESI): m/z (%): 818.6 (100); HRMS (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{50}\text{H}_{57}\text{NO}_6\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 818.38474, gefunden 818.38399.

Abbildung 7.2: NOE-Analyse für *trans*-Piperidin 77

cis-Piperidin 9-*epi*-77. Es handelt sich um das Nebendiastereomer aus der vorausgehenden Reaktion, welches als weißer Feststoff erhalten wurde (38.9 mg, 20%, 27% brsm).



$[\alpha]_{20}^D = -33.1^\circ$ ($c = 1.00, \text{CHCl}_3$); ^1H NMR (600 MHz, C_6D_6 , 318 K): $\delta = 7.83$ -7.81 (m, 2H), 7.70 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 7.29-7.27 (m, 2H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.17-7.14 (m, 4H), 7.10 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.07-7.03 (m, 3H), 7.00 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.84 (dd, $J = 8.2, 2.3$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.42 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.23 (m, 1H), 5.23-5.19 (m, 2H), 5.02 (br s, 1H), 4.83 (br s, 1H), 3.47 (3.50-3.46 m, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.82 (ddd, $J = 14.4, 11.9, 4.2$ Hz, 1H), 2.64 (dt, $J = 14.4, 4.8$, 1H), 2.60-2.55 (m, 1H), 2.50 (d, $J = 17.5, 10.6$ Hz, 1H), 2.47 (ddd, $J = 13.1$ Hz, 13.0 Hz, 4.2 Hz, 1H), 2.41-2.37 (br s, 2H), 2.10 (dt, $J = 13.6, 4.7$ Hz, 1H), 1.99 (br s, 1H), 1.91-1.83 (m, 1H), 1.80 (ddd, $J = 13.3, 11.3, 3.0$ Hz, 1H), 1.79-1.74 (m, 1H), 1.34-1.28 (m, 2H), 1.14 (s, 9H), 1.11-1.06 (m, 2H), 0.78 (dq, $J = 14.0, 4.0$ Hz, 1H), 0.49 (q, $J = 12.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, C_6D_6 , 318 K): $\delta = 207.9, 155.5, 153.9, 153.5, 138.0, 136.4$ (2C), 136.2 (2C), 135.6 (2C), 135.0,

134.8, 134.3, 132.2, 131.1, 130.0, 129.8 (2C), 128.6 (2C), 128.4, 128.3 (6C), 126.4, 118.3, 113.5, 70.0, 67.0, 56.4, 50.9, 48.3, 46.3, 42.2, 38.3, 38.2, 31.1, 30.1, 30.0, 28.2, 27.3 (3C), 26.2, 19.6, 14.2 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3368, 2932, 2897, 2857, 1711, 1686, 1499, 1454, 1427, 1409, 1359, 1320, 1295, 1271, 1237, 1178, 1108, 1090, 1062, 1022, 1012, 901, 821, 802, 768, 735, 702, 610, 502 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 739 (25), 738 (46), 696 (19), 695 (54), 694 (100), 225 (14), 199 (12), 91 (44), 82 (11); HRMS (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{50}\text{H}_{57}\text{NO}_6\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 818.38474, gefunden 818.38491.

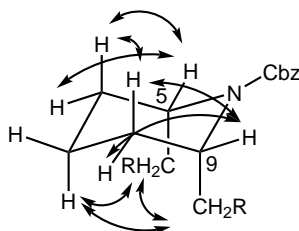
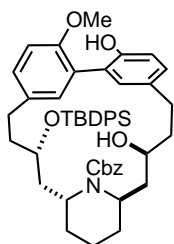


Abbildung 7.3: NOE-Analyse für *cis*-Piperidin 9-*epi*-77

Cbz-Aminoalkohol 81. *Vorschrift A:* Zu einer Lösung aus Keton 77 (93.1 mg, 0.117 mmol) in

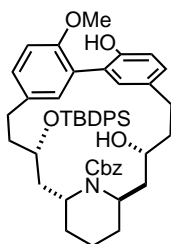


MeOH (4.7 mL) bei 0 °C wurde NaBH_4 (13.3 mg, 0.351 mmol) in einer Portion hinzugegeben. Die Lösung wurde für 1.5 h bei dieser Temperatur gerührt und anschließend mit ges. aq. NH_4Cl -Lösung (20 mL) versetzt. Es wurde mit EtOAc (4 x 25 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO_4) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Ein Diastereomerenverhältnis von $\approx 1:1$ wurde mittels ^1H NMR-Analyse bestimmt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstands (Hexan/ CH_2Cl_2 /Aceton, 10:10:1, 15-40 μm Korngröße) lieferte das Produkt als weißen Feststoff (45.7 mg, 49%, 1:0.6 Mischung aus Konformeren) sowie, in einer separaten Fraktion, das C-11 Epimer (siehe unten).

Vorschrift B: Ein Schlenkgefäß wurde mit vorgetrocknetem LiCl (39 mg, 0.92 mmol) befüllt, evakuiert und erhitzt (Heizpistole). Nachdem das Gefäß auf Raumtemperatur abgekühlt war, wurde eine Lösung aus Keton 77 (73.3 mg, 0.092 mmol) in Et_2O (4.5 mL) hinzugegeben. Die Suspension wurde 15 min im Ultraschallbad behandelt und anschließend auf 0 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur wurde $\text{LiAl}(\text{OtBu})_3\text{H}$ (1 M in THF, 0.37 mL, 0.37 mmol) tropfenweise hinzugegeben und das Gemisch anschließend 4 h gerührt. Es wurde mit ges. aq. NH_4Cl -Lösung (10 mL) versetzt, mit EtOAc (3 x 15 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Ein Diastereomerenverhältnis von 10:1 zu Gunsten von Verbindung 81 wurde mittels ^1H NMR-Analyse bestimmt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (Hexan/ CH_2Cl_2 /Aceton, 10:10:1, 15-40 μm Korngröße) wurde das Produkt 81 als weißer Feststoff erhalten (67.3 mg, 92%, 1:0.6 Mischung aus Konformeren).

$[\alpha]_{20}^D = +7.9^\circ$ ($c = 0.33$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):^[165] Konformerenmischung: $\delta = 7.70$ -7.62 (m, 6.4H), 7.44-7.43 (m, 14.4H), 7.18-7.17 (m, 1.2H), 7.12 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 2H), 7.08-7.07 (m, 2H), 7.06-7.02 (m, 3.2H), 6.97-6.92 (m, 2H), 6.90-6.83 (m, 3H), 6.74 (s, 1H), 5.20 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 5.02 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.92 (d, $J = 12.0$ Hz, 0.6H), 4.82-4.77 (m, 1H), 4.60 (d, $J = 12.0$ Hz, 0.6H), 4.33 (sext, $J = 5.1$ Hz, 0.6H), 4.09-4.04 (m, 0.6H), 3.91 (s, 1.8H), 3.90 (s, 3H), 3.81-3.75 (m, 1H), 3.73-3.68 (m, 1H), 3.63-3.57 (m, 0.6H), 3.09 (td, $J = 9.8, 4.5$ Hz, 1H), 2.94-2.87 (m, 1H), 2.74-2.61 (5.2H), 2.53-2.36 (m, 3H), 2.02-1.93 (m, 3.2H), 1.88-1.65 (m, 8.2H), 1.63-1.43 (m, 7.6H), 1.28-1.24 (m, 1.2H), 1.05 (s, 5.4H), 1.01 ppm (s, 9H), 1 x OH nicht sichtbar; $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):^[166] Konformerenmischung: $\delta = 157.2, 157.0, 153.1, 153.0, 151.9$ (2C), 136.8, 136.5, 136.2, 136.0 (2C), 125.9, 134.3 (2C), 134.2, 134.1 (2C), 134.0, 133.8, 133.0, 132.0, 131.3, 129.7 (2C), 129.6, 129.5 (2C), 128.9, 128.8, 128.4, 128.3, 128.2, 127.9 (2C), 127.8, 127.6, 127.5, 126.3, 125.9, 118.0, 117.9, 117.4, 111.7, 111.4, 70.9, 70.2, 69.0, 68.5, 66.9, 66.8, 56.5 (2C), 53.7, 51.3, 48.5, 42.1, 39.6, 39.5, 38.6, 37.8, 37.6, 37.1, 36.2, 30.9, 30.2, 29.7, 29.5, 28.0, 27.6, 27.1 (3C), 26.9 (3C), 20.1, 19.3, 19.2 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3419, 2930, 2897, 2859, 1694, 1499, 1456, 1444, 1427, 1269, 1238, 1111, 1075, 1027, 823, 744, 702, 571, 491, 427$ cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 742 (22), 741 (56), 740 (97), 723 (18), 722 (30), 697 (23), 696 (45), 679 (11), 678 (23), 663 (20), 662 (46), 634 (14), 633 (48), 632 (100), 619 (19), 618 (40), 589 (14), 588 (33), 554 (15), 528 (15), 524 (17), 510 (16), 480 (22), 450 (25), 406 (14), 316 (10), 225 (21), 211 (13), 199 (28), 183 (11), 135 (12), 96 (14), 91 (73), 84 (11), 83 (14), 82 (13); HRMS (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{50}\text{H}_{59}\text{NO}_6\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 820.40038, gefunden 820.40048.

Cbz-Aminoalkohol 11-*epi*-81. Es handelt sich um das Nebendiastereomer aus der vorausgehenden



Reaktion (Vorschrift A), welches als weißer Feststoff erhalten wurde (37.4 mg, 40%,

1:0.7 Mischung aus Konformeren). $[\alpha]_{20}^D = +15.5^\circ$ ($c = 0.33$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$

(400 MHz, CDCl_3):^[165] Konformerenmischung: $\delta = 7.84$ -7.82 (m, 2H), 7.67-7.62

(m, 3.5H), 7.59-7.57 (m, 2H), 7.45-7.34 (m, 9.5H), 7.24 (s, 1H), 7.22 (s, 0.7H),

7.18-7.16 (m, 4.4H), 7.14-7.10 (m, 3.4H), 7.05 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 7.02-

7.00 (m, 4.1H), 6.98-6.95 (m, 1.7H), 6.89-6.87 (m, 2.4H), 6.53 (s, 0.7H), 6.45 (s, 1H), 4.96-4.88

(m, 1.4H), 4.59-4.56 (m, 2H), 4.43 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.30-4.23 (m, 1.7H), 4.00-3.97 (m, 1H),

3.93 (s, 3H), 3.86 (s, 2.1H), 3.72-3.66 (m, 0.7H), 3.56-3.48 (m, 1.7H), 3.18-3.08 (m, 2H), 2.97-

2.90 (m, 1H), 2.76 (ddd, $J = 16.6, 11.3, 4.2$ Hz, 1H), 2.61-2.27 (m, 6.5H), 2.17-2.10 (m, 1.7H),

1.95-1.78 (m, 5.1H), 1.58-1.11 (m, 13H), 1.06 (s, 15.3H), 0.58 ppm (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 1 x OH

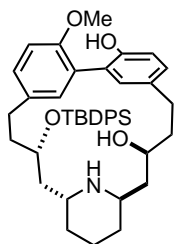
nicht sichtbar; $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): Konformerenmischung:^[166] $\delta = 156.1, 153.3, 153.1,$

151.9, 151.8, 136.8, 136.7, 136.4, 136.3, 136.1 (2C), 136.0, 135.8, 135.1, 134.2, 134.1, 133.7,

132.4, 130.8, 130.2, 129.9, 129.7 (2C), 129.5, 129.4, 128.7, 128.4, 128.1, 127.7 (2C), 127.6,

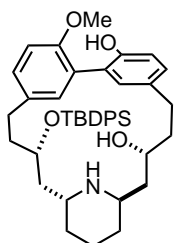
127.5, 127.5, 127.2, 126.0 (2C), 118.1, 117.8, 111.4 (2C), 70.2, 69.8, 67.3, 66.4, 65.1, 64.9, 56.4 (2C), 52.6, 51.5, 49.8, 47.6, 42.2, 41.9, 39.2, 38.3, 36.7, 35.2, 31.4, 30.3, 30.1, 29.8, 29.4, 28.2, 27.2 (3C), 27.1 (3C), 26.0, 20.3, 19.3, 19.2 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3406, 2930, 2857, 1699, 1675, 1499, 1427, 1282, 1236, 1212, 1143, 1109, 1076, 1064, 1027, 939, 822, 740, 702, 608, 505, 491 cm^{-1} ; MS (pos. ESI): m/z (%): 820.5 (100); HRMS (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{50}\text{H}_{59}\text{NO}_6\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 820.40038, gefunden 820.40048.

Aminoalkohol 82. Zu einer Lösung aus Verbindung **81** (45.7 mg, 57.3 μmol) in HCl/EtOH (0.05 M, 5.73 mL, 0.287 mmol) wurde Palladium (schwarz) (0.61 mg, 5.7 μmol) gegeben. Das Gefäß wurde viermal evakuiert und mit H_2 befüllt. Nach 23 h bei Raumtemperatur wurde mit ges. aq. NaHCO_3 -Lösung (25 mL) versetzt und mit EtOAc (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Pro-



dukt wurde nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (Hexan/EtOAc, 1:1 + 1 vol% NEt_3) als weißer Feststoff erhalten (35.2 mg, 93%). $[\alpha]_{20}^D = -48.3^\circ$ ($c = 1.00$, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.69$ -7.66 (m, 3H), 7.55-7.54 (m, 2H), 7.43-7.29 (m, 5H), 7.15 (m, 2H), 7.11 (dd, $J = 8.2, 2.2$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.66 (br s, 1H), 4.06 (tt, $J = 8.7, 4.5$ Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.54 (tt, $J = 10.2, 2.0$ Hz, 1H), 3.21 (dq, $J = 8.7, 4.1$ Hz, 1H), 2.96-2.88 (m, 1H), 2.85-2.80 (m, 2H), 2.65 (dt, $J = 14.0, 4.4$ Hz, 1H), 2.17-2.08 (m, 2H), 1.98-1.89 (m, 1H), 1.84-1.68 (m, 2H), 1.53-1.24 (m, 8H), 1.16-1.00 (m, 2H), 0.88 ppm (s, 9H), NH und 2 x OH nicht sichtbar; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 152.8, 151.9, 136.5, 136.0$ (4C), 134.6, 134.1, 133.9, 133.6, 132.3, 129.3, 129.2, 129.0, 128.9, 128.0, 127.5 (2C), 127.3 (2C), 125.8, 117.4, 111.9, 70.4, 69.9, 56.8, 51.2, 46.7, 42.6, 40.5, 37.9, 35.0, 34.1, 32.8, 30.5, 30.3, 26.8 (3C), 19.3, 19.2 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3342, 2966, 2923, 2853, 1500, 1427, 1259, 1112, 1016, 747, 704, 506 cm^{-1} ; MS (pos. ESI): m/z (%): 664.5 (100); HRMS (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{42}\text{H}_{54}\text{NO}_4\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 664.38166, gefunden 664.38166.

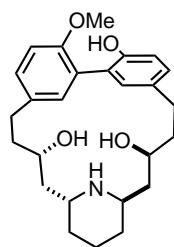
Aminoalkohol 11-*epi*-82. Die Verbindung wurde analog zu Aminoalkohol **82** hergestellt. Es wurden 11-*epi*-**81** (43.3 mg, 54.3 μmol), HCl/EtOH (0.05 M, 5.43 mL, 0.271 mmol) und Palladium (schwarz) (0.58 mg, 5.4 μmol) eingesetzt. Das Produkt wurde nach Säulenchromatographie des Rückstands (Hexan/EtOAc, 2:1 + 1 vol% NEt_3) als weißer Feststoff erhalten (23.4 mg, 75%) $[\alpha]_{20}^D = -6.4^\circ$ ($c = 1.00$, CHCl_3);



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.70$ -7.68 (m, 2H), 7.62-7.60 (m, 2H), 7.41-7.32 (m, 4H), 7.30-7.28 (m, 2H), 7.09-7.02 (m, 4H), 6.94 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.52 (br s, 1H), 4.13-4.07 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.90-3.85 (m, 1H), 3.12 (dt, $J = 8.9, 4.5$ Hz,

1H), 2.82-2.73 (m, 3H), 2.69-2.61 (m, 2H), 2.02-1.81 (m, 4H), 1.74 (dddd, $J = 13.2, 9.7, 6.2, 4.0$ Hz, 1H), 1.61-1.52 (m, 1H), 1.46-1.38 (m, 3H), 1.34-1.32 (m, 3H), 1.29-1.24 (m, 1H), 1.19-1.16 (m, 1H), 1.03 ppm (s, 9H), NH und 2 x OH nicht sichtbar; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 153.2, 151.8, 136.1, 136.1$ (2C), 136.0 (2C), $134.6, 134.4, 134.1, 132.3, 131.6, 129.5$ (4C), 127.5 (4C), $127.3, 126.1, 117.6, 111.5, 70.6, 65.4, 56.5, 47.6, 46.2, 42.8, 40.7, 38.9, 36.4, 33.4, 32.3, 30.1, 29.4, 27.1$ (3C), $19.7, 19.4$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3378, 2929, 2856, 1498, 1427, 1361, 1265, 1237, 1108, 1081, 1022, 821, 736, 702, 612, 507$ cm^{-1} ; MS (pos. ESI): m/z (%): 664.4 (100); HRMS (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{42}\text{H}_{54}\text{NO}_4\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 664.38166 , gefunden 664.38183 .

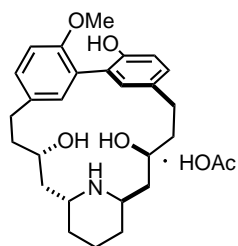
(-)-Lythranidin (3). Zu einer Lösung aus TBDPS-Alkohol **82** (15 mg, $23 \mu\text{mol}$) in THF (2 mL)



wurden nacheinander AcOH ($6.4 \mu\text{L}$, 0.11 mmol) und TBAF (1 M in THF, 0.11 mL, 0.11 mmol) gegeben, die Lösung wurde 3 d bei 45°C gerührt und anschließend mit ges. aq. NaHCO_3 -Lösung (2 mL) versetzt. Die wässrige Phase wurde mit Toluol (4×2 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (Na_2SO_4) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische

Reinigung des Rückstands (EtOAc/MeOH/ H_2O , 6:1:0.5, neutrales Alox) ergab die Titelverbindung als weißen Feststoff (7.9 mg, 82%). $[\alpha]_{20}^D = -31.4^\circ$ ($c = 1.0$, 1,4-Dioxan); ^1H NMR (600 MHz, C_6D_6 , 318 K): $\delta = 8.09$ (s, 1H), 7.90 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J = 8.2, 2.2$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.86 - 3.83 (m, 2H), 3.18 (m, 3H), 3.01 - 2.93 (m, 2H), 2.87 - 2.85 (m, 1H), 2.76 (ddd, $J = 14.4, 5.5, 3.5$ Hz, 1H), 2.60 (br s, 1H), 2.50 (br s, 1H), 1.83 - 1.76 (m, 2H), 1.70 - 1.65 (m, 1H), 1.61 - 1.57 (m, 1H), 1.51 - 1.45 (m, 1H), 1.40 - 1.34 (m, 1H), 1.27 - 1.23 (m, 2H), 1.13 - 1.05 (m, 2H), 0.95 (ddd, $J = 14.3, 4.6, 2.3$ Hz, 1H), 0.87 (ddd, $J = 14.1, 5.6, 3.2$ Hz, 2H), 0.80 - 0.75 ppm (m, 1H), NH und 3 x OH nicht sichtbar; ^{13}C NMR (150 MHz, C_6D_6 , 318 K): $\delta = 153.9, 153.4, 137.9, 135.7, 135.3, 134.1, 129.9, 129.2, 128.9, 127.3, 118.2, 112.1, 71.7, 70.8, 56.3, 51.4, 51.0, 41.5, 39.7, 39.3, 38.7, 33.3, 33.0, 31.0$ (2C), 20.1 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3346, 3151, 2933, 2859, 2838, 1499, 1437, 1411, 1276, 1236, 1163, 1101, 1070, 1020, 824, 733, 700, 488$ cm^{-1} ; MS (pos. ESI): m/z (%): 426.0 (100); HRMS (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 426.26388 , gefunden 426.26367 .

(-)-Lythranidin-AcOH (3-AcOH). (-)-Lythranidin (3) (4.8 mg, $11 \mu\text{mol}$) wurde in Toluol (2 mL)



gelöst und 3 Tropfen Essigsäure wurden hinzugegeben. Die Lösung wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Lythranidinhydroacetat wurde als weißer Feststoff erhalten (5.4 mg, quant.). $[\alpha]_{20}^D = -79.0^\circ$ ($c = 0.88$, 1,4-Dioxan), Lit.: -71° ($c = 1.7$, 1,4-Dioxan)^[42]; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.71$ (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.08 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H),

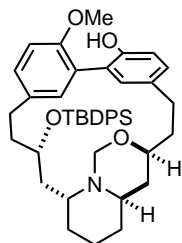
6.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.11-4.04 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.66-3.52 (m, 2H), 2.94-2.71 (m, 4H), 2.30-2.20 (m, 2H), 1.83-1.56 (m, 10H), 1.43 (s, 3H), 1.34-1.22 ppm (m, 2H), 2 x NH und 3 x OH nicht sichtbar.

(-)-11-*epi*-Lythranidin 11-*epi*-3. Die Verbindung wurde analog zu (-)-Lythranidin (**3**) hergestellt.



Es wurden TBDPS-Alkohol 11-*epi*-**82** (9.4 mg, 14 μ mol), AcOH (4.1 μ L, 71 μ mol), TBAF (1 M in THF, 71 μ L, 71 μ mol) und THF (1.25 mL) eingesetzt. Das Produkt wurde nach Säulenchromatographie des Rückstands (EtOAc/MeOH/MeCN/H₂O, 6:1:1:0.5 + 1 vol% NEt₃) als weißer Feststoff erhalten (4.6 mg, 79%). $[\alpha]_{20}^D = -38.9^\circ$ (c = 1.0, 1,4-Dioxan); ¹H NMR (600 MHz, C₆D₆, 318 K): $\delta = 7.94$ (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 8.2, 2.0$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J = 8.2, 2.0$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.07-4.03 (m, 1H), 3.63 (t, $J = 10.4$ Hz, 1H), 3.40-3.35 (m, 1H), 3.25 (td, $J = 13.3, 3.3$ Hz, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.06-3.02 (m, 1H), 2.56-2.52 (m, 2H), 2.16-2.13 (m, 1H), 1.82-1.77 (m, 4H), 1.41-1.19 (m, 5H), 1.13-1.08 (m, 2H), 0.94-0.87 ppm (m, 3H), NH und 3 x OH nicht sichtbar; ¹³C NMR (150 MHz, C₆D₆, 318 K): $\delta = 154.0, 153.3, 136.2, 136.1, 135.6, 130.8, 130.4, 129.0, 128.1, 127.2, 118.4, 111.9, 69.5, 65.8, 55.9, 51.8, 47.4, 42.8, 39.8, 39.1, 38.5, 33.6, 30.7, 30.3, 29.5, 19.9$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3260, 2928, 2858, 1559, 1499, 1412, 1278, 1239, 1091, 1075, 1020, 816, 734$ cm⁻¹; MS (EI): m/z (%): 426 (38), 425 (87), 424 (21), 409 (13), 408 (15), 407 (10), 381 (12), 380 (23), 368 (11), 367 (13), 212 (12), 211 (30), 210 (10), 209 (13), 207 (14), 205 (14), 198 (11), 195 (25), 194 (24), 184 (15), 183 (21), 182 (12), 181 (21), 178 (12), 174 (11), 167 (11), 166 (11), 165 (15), 155 (22), 153 (16), 152 (13), 142 (16), 141 (11), 140 (25), 128 (20), 127 (21), 126 (27), 124 (13), 122 (22), 115 (13), 113 (11), 108 (11), 98 (21), 97 (16), 96 (78), 84 (55), 83 (100), 82 (90), 81 (17), 80 (11), 79 (16), 70 (18), 69 (14), 68 (20), 67 (14), 57 (15), 56 (50), 55 (71), 45 (13), 44 (57), 43 (34), 42 (15), 41 (37), 40 (11), 39 (12), 30 (22), 29 (21); HRMS (ESI): m/z : berechnet für C₂₆H₃₄NO₄ [M-H]⁻: 424.24933, gefunden 424.24946.

Trizyklus 83. Eine Lösung aus Verbindung **82** (16.5 mg, 24.9 μ mol) in Formaldehyd (37 gew%



in H₂O, 2.3 μ L, 31 μ mol) und MeOH (3 mL) wurde für 20 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Wasser (10 mL) versetzt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3 x 15 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (Na₂SO₄) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstands (Pentan/Et₂O, 1:2 + 1 vol% NEt₃) ergab das Produkt als farbloses Öl (12.8 mg, 76%). $[\alpha]_{20}^D = -4.3^\circ$ (c = 0.28, CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, C₆D₅CD₃, 363 K): $\delta = 7.60$ -7.77 (m, 4H), 7.49 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.17-7.11 (m, 6H), 7.04 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.95 (dd, $J = 8.2, 2.3$ Hz,

1H), 6.78 (ddt, $J = 8.3, 2.3, 0.7$ Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.53 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.10 (dddd, $J = 9.1, 8.2, 5.1, 3.3$ Hz, 1H), 4.05 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.78 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.15 (dddd, $J = 10.9, 6.4, 4.6, 2.4$ Hz, 1H), 3.03 (dq, $J = 9.1, 3.9$ Hz, 1H), 2.87 (ddd, $J = 14.9, 9.5, 6.8$ Hz, 1H), 2.76-2.64 (m, 3H), 2.53 (ddd, $J = 15.0, 6.4, 5.5$ Hz, 1H), 2.11-2.04 (m, 1H), 1.92 (ddd, $J = 14.8, 4.1, 3.4$ Hz, 1H), 1.78-1.73 (m, 1H), 1.73-1.68 (m, 1H), 1.63-1.59 (m, 2H), 1.57-1.44 (m, 3H), 1.36-1.22 (m, 3H), 1.21-1.16 (m, 1H), 1.11 (s, 9H), 0.69 ppm (ddd, $J = 12.9, 3.3, 2.5$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, $\text{C}_6\text{D}_5\text{CD}_3$, 363 K): $\delta = 154.4, 153.4, 136.6$ (2C), 136.5 (2C), 136.0, 135.8, 135.3, 135.0, 133.7, 132.9, 130.2, 130.0, 129.9 (2C), 129.6, 128.0 (4C), 127.5, 117.6, 113.0, 83.5, 78.3, 71.8, 56.8, 55.1, 48.6, 44.5, 38.2, 36.8, 36.4, 33.8, 31.7, 31.2, 30.8, 27.8 (3C), 20.1, 19.8 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2931, 2856, 1497, 1463, 1428, 1377, 1235, 1175, 1111, 1077, 1059, 1020, 983, 821, 802, 741, 703, 612, 544, 508$ cm^{-1} ; MS (pos. ESI): m/z (%): 676 (100), 698 (20); HRMS (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{43}\text{H}_{54}\text{NO}_4\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 676.38166, gefunden 676.38195.

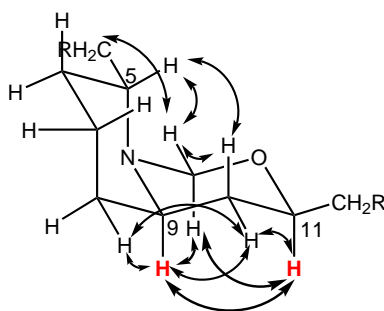
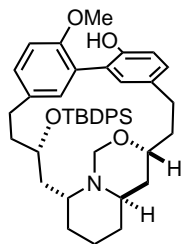


Abbildung 7.4: NOE-Analyse für Trizyklus **83**

Trizyklus 11-*epi*-83. Die Verbindung wurde analog zu Trizyklus **83** hergestellt. Es wurden Ver-



bindung 11-*epi*-**82** (5.0 mg, 7.5 μmol), Formaldehyd (37 gew% in H_2O , 0.7 μL , 9.4 μmol) und MeOH (1 mL) eingesetzt. Das Produkt wurde nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (Hexan/EtOAc, 1:1 + 1 vol% NEt_3) als farbloses Öl erhalten (3.1 mg, 61%) $[\alpha]_{20}^D = -1.4^\circ$ ($c = 0.50, \text{CHCl}_3$); ^1H NMR

(500 MHz, $\text{C}_6\text{D}_5\text{CD}_3$, 363 K): $\delta = 7.69$ -7.67 (m, 2H), 7.55-7.53 (m, 2H), 7.43 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.20-7.18 (m, 3H), 7.13-7.11 (m, 3H), 7.09 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.98-6.95 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.64 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.21 (tt, $J = 9.7, 3.9$ Hz, 1H), 4.14 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.54 (ddt, $J = 9.3, 5.3, 3.9$ Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.25 (ddd, $J = 16.3, 11.1, 4.7$ Hz, 1H), 2.81-2.75 (m, 2H), 2.72-2.68 (m, 1H), 2.64-2.58 (m, 1H), 2.29-2.21 (m, 2H), 2.11-2.05 (m, 1H), 1.84-1.70 (m, 2H), 1.68-1.62 (m, 1H), 1.48-1.39 (m, 2H), 1.31-1.20 (m, 2H), 1.18-1.13 (m, 1H), 1.04 (s, 9H), 1.02-1.00 (m, 1H), 0.89-0.82 (m, 2H), 0.79-0.74 ppm (m, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, $\text{C}_6\text{D}_5\text{CD}_3$, 363 K): $\delta = 154.2, 153.4, 136.6$ (2C), 136.5 (2C), 135.9, 135.7, 135.2, 134.8, 134.7, 132.2, 130.4, 129.8 (2C), 129.5, 129.2, 128.0 (2C),

127.9 (2C), 126.8, 118.1, 113.5, 79.5, 71.0, 69.9, 56.9, 50.7, 48.8, 41.9, 35.0, 33.9, 32.7, 30.2, 29.6, 27.9, 27.7 (3C), 24.6, 20.8, 19.9 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2930, 2855, 1499, 1462, 1428, 1387, 1363, 1236, 1152, 1110, 1069, 1022, 981, 821, 799, 740, 704, 612, 543, 510, 493 cm^{-1} ; MS (pos. ESI): m/z (%): 676 (100), 698 (25); HRMS (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{43}\text{H}_{54}\text{NO}_4\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 676.38166, gefunden 676.38216.

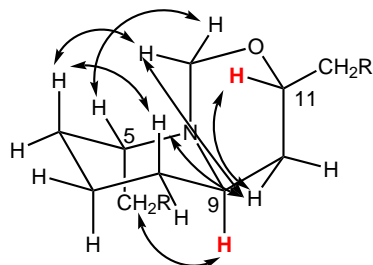
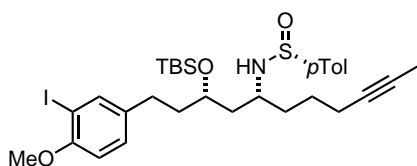


Abbildung 7.5: NOE-Analyse für Trizyklus 11-*epi*-83

7.5.5 Erweiterte Studien zum Einfluss protischer funktioneller Gruppen

β -Aminoalkohol *syn*-87. Imidazol (61.2 mg, 0.899 mmol), DMAP (8.8 mg, 72 μmol) und TBSCl



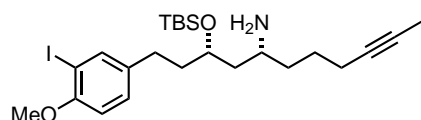
(136 mg, 0.899 mmol) wurden zu einer Lösung aus Verbindung

65a (100 mg, 0.181 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) bei 0 °C gegeben.

Es wurde 14 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit ges. aq. NH_4Cl -Lösung (5 mL) versetzt. Die wässrige Phase

wurde mit CH_2Cl_2 (3 x 5 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (5 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (Hexan/EtOAc, 3:1) als farbloser Schaum erhalten (97.4 mg, 81%). $[\alpha]_{20}^D = -66.9^\circ$ ($c = 1.00$, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.58$ (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.05 (dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.99 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.79-3.74 (m, 1H), 3.46-3.37 (m, 1H), 2.52-2.39 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.19-2.14 (m, 2H), 1.80-1.72 (m, 2H), 1.75 (t, $J = 2.2$ Hz, 3H), 1.65-1.53 (m, 6H), 0.85 (s, 9H), 0.04 ppm (m, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 156.2, 142.4, 141.1, 139.0, 136.5, 129.4$ (2C), 129.1, 125.6 (2C), 110.8, 85.8, 78.8, 75.9, 69.2, 56.3, 52.3, 43.4, 38.9, 35.5, 29.7, 25.8 (3C), 24.9, 21.3, 18.7, 17.9, 3.4, -4.2, -4.4 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3206, 2927, 2855, 1490, 1461, 1439, 1399, 1278, 1251, 1179, 1087, 1048, 1017, 908, 834, 808, 773, 730, 663 cm^{-1} ; MS (pos. ESI): m/z (%): 690.4 (100); HRMS (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{31}\text{H}_{46}\text{NO}_3\text{ISSiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 690.19046, gefunden 690.19061.

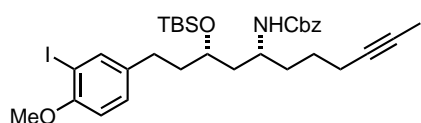
β -Aminoalkohol syn-S5. Eine Lösung aus β -Aminoalkohol syn-87 (42.2 mg, 63.2 μ mol) und DMP



(53.6 mg, 0.126 mmol) in MeCN/CH₂Cl₂/H₂O (8:1:1, 1.5 mL) wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit ges. aq. NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt und die wässrige Phase mit

EtOAc (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Titelverbindung wurde nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (Hexan/EtOAc, 1:1 + 1 vol% NEt₃) als schwach gelbes Öl erhalten (25.3 mg, 76%). $[\alpha]_{20}^D = +7.4^\circ$ ($c = 1.00$, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.59$ (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.96 (dd, $J = 8.4, 1.5$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.90-3.85 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.84-2.78 (m, 1H), 2.63-2.50 (m, 2H), 2.16-2.12 (m, 2H), 1.82-1.64 (m, 2H), 1.77 (t, $J = 2.2$ Hz, 3H), 1.60-1.44 (m, 4H), 1.36-1.25 (m, 2H), 0.91 (s, 9H), 0.07 ppm (m, 6H), 2 x NH nicht sichtbar; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 156.2, 139.1, 136.8, 129.2, 110.9, 85.9, 78.9, 75.7, 70.1, 56.4, 48.6, 45.1, 39.3, 37.8, 29.9, 25.9$ (3C), 25.5, 18.9, 18.0, 3.5, -4.3, -4.4 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2928, 2855, 1597, 1564, 1490, 1471, 1461, 1439, 1388, 1278, 1251, 1181, 1050, 1019, 1005, 834, 807, 773, 664$ cm⁻¹; MS (pos. ESI): m/z (%): 530.38 (100); HRMS (ESI): m/z : berechnet für C₂₄H₄₁NO₂ISi [M+H]⁺: 530.19458, gefunden 530.19436.

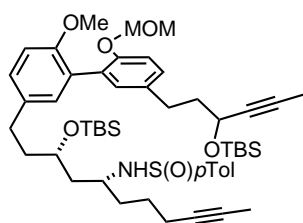
β -Aminoalkohol syn-89. CbzCl (23 μ L, 0.16 mmol) wurde zu einer Lösung aus Amin S5



(22 mg, 41 μ mol) in NEt₃ (34 μ L, 0.25 mmol) und EtOAc (0.25 mL) bei 0 °C gegeben. Die Suspension wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit ges. aq.

NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3 x 5 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO₄) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (Hexan/EtOAc, 3:1) als farbloses Öl erhalten (18.3 mg, 67%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.59$ (s, 1H), 7.36-7.30 (m, 5H), 7.11 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.13-5.05 (m, 2H), 4.53 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.80-3.69 (m, 2H), 2.62-2.46 (m, 2H), 2.14 (br s, 2H), 1.89-1.80 (m, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.72-1.45 (m, 7H), 0.90 (s, 9H), -0.04 ppm (m, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 156.3, 155.8, 139.2, 136.8, 136.6, 129.2, 128.5$ (3C), 128.1 (2C), 110.9, 85.8, 78.7, 75.9, 69.4, 66.6, 56.4, 48.6, 43.3, 38.7, 35.1, 30.0, 25.9 (3C), 25.2, 18.6, 18.0, 3.5, -4.3, -4.4 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3332, 2950, 2928, 2856, 1698, 1512, 1491, 1455, 1440, 1401, 1337, 1279, 1251, 1180, 1065, 1050, 1019, 1005, 835, 808, 774, 752, 736, 697, 664$ cm⁻¹; MS (pos. ESI): m/z (%): 686.4 (100 %). HRMS (ESI): m/z : berechnet für C₃₂H₄₆NO₄ISiNa [M+Na]⁺: 686.21331, gefunden 686.21373.

Diin 88. Eine Lösung aus MOM-geschütztem Phenol **51** (279 mg, 0.800 mmol) in Et₂O (8 mL)

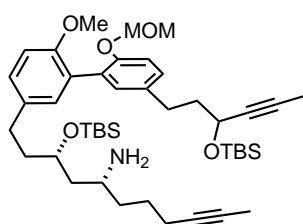


wurde bei 0 °C vorsichtig mit *t*BuLi (1.7 M in Pentan, 0.659 mL, 1.12 mmol) versetzt. Die dunkelgelbe Lösung wurde 40 min bei dieser Temperatur gerührt und anschließend ZnCl₂ (1 M in THF, 1.2 mL, 1.2 mmol) hinzugegeben. Der entstehende weiße Niederschlag löste sich nach kurzer Zeit wieder und die Lösung wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt.

Daraufhin wurden 3.19 mL der Lösung in ein zweites Schlenkgefäß, welches Iodid **87** (66.8 mg, 0.100 mmol) und Pd(PPh₃)₄ (1.2 mg, 1.0 μmol) in THF (1.33 mL) enthielt, überführt. Die Lösung wurde in einem vorgeheizten Ölbad 2 h unter einem moderaten Argonstrom bei 60 °C gerührt, um Et₂O aus der Lösung zu entfernen. Es wurde mit ges. aq. NH₄Cl-Lösung (10 mL) versetzt und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographie des Rückstands (Hexan/CH₂Cl₂/Aceton, 8:8:1) und anschließende Reinigung mittels präparativer HPLC (MeCN/H₂O, 98:2) lieferte das Produkt als farblosen Schaum (48.3 mg, 54%).

$[\alpha]_{20}^D = -23.4^\circ$ (c = 1.00, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.13 (s, 2H), 7.09-7.06 (m, 2H), 7.00 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.39-4.35 (m, 1H), 4.03 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.85-3.79 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.49-3.44 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.79-2.66 (m, 2H), 2.61-2.47 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.19-2.15 (m, 2H), 1.99-1.93 (m, 2H), 1.83 (d, *J* = 1.7 Hz, 3H), 1.81-1.79 (m, 2H), 1.76 (t, *J* = 2.4 Hz, 3H), 1.71-1.56 (m, 6H), 0.91 (s, 9H), 0.85 (s, 9H), 0.13 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.06 ppm (s, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 155.1, 153.1, 142.5, 141.1, 135.2, 133.9, 131.3, 131.2, 129.4 (2C), 129.0, 128.4, 128.0 (2C), 125.6 (2C), 115.6, 110.7, 95.4, 80.8, 80.2, 78.8, 75.9, 69.7, 62.6, 55.6 (2C), 52.5, 43.4, 40.6, 39.3, 35.3, 30.7, 30.3, 25.8 (6C), 24.9, 21.2, 18.8, 18.2, 17.9, 3.5 (2C), -4.1, -4.4, -4.5, -5.0 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3205, 2950, 2928, 2856, 1495, 1471, 1462, 1360, 1250, 1198, 1155, 1081, 1051, 1004, 910, 834, 810, 774, 731, 663$ cm⁻¹; MS (pos. ESI): *m/z* (%): 910.6 (100); HRMS (ESI): *m/z*: berechnet für C₅₁H₇₇NO₆SSi₂Na [M+Na]⁺: 910.49024, gefunden 910.48950.

Amin S6. Eine Lösung aus Sulfinamid **88** (48.3 mg, 54.4 μmol) und DMP (46.2 mg, 0.109 mmol)

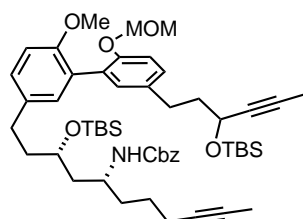


in MeCN/CH₂Cl₂/H₂O (8:1:1, 0.68 mL) wurde 19 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit ges. aq. NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Titelverbindung wurde nach

säulenchromatographischer Reinigung des Rohprodukts (Hexan/EtOAc, 3:2 + 1 vol% NEt₃) als

schwach gelbes Öl erhalten (28 mg, 69%). $[\alpha]_{20}^D = +2.9^\circ$ ($c = 1.00$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.14\text{-}7.11$ (m, 3H), 7.06 (s, 1H), 7.04 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.38-4.35 (m, 1H), 3.91 (quint, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 2.87-2.81 (m, 1H), 2.78-2.57 (m, 4H), 2.16-2.12 (m, 2H), 1.99-1.92 (m, 2H), 1.83 (d, $J = 2.1$ Hz, 3H), 1.83-1.70 (m, 2H), 1.77 (t, $J = 2.5$ Hz, 3H), 1.63-1.45 (m, 6H), 0.91 (s, 18H) 0.12 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.08 ppm (s, 3H), 2 x NH nicht sichtbar; $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 155.1$, 153.1, 135.2, 134.2, 131.3 (2C), 129.1, 128.4, 128.1, 128.0, 115.6, 110.7, 95.4, 80.8, 80.2, 79.0, 75.7, 70.5, 62.6, 55.7, 55.6, 48.7, 45.4, 40.6, 39.5, 37.9, 30.7, 30.4, 25.9 (6C), 25.6, 18.9, 18.2, 18.0, 3.5, 3.4, -4.2, -4.4 (2C), -5.0 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2951$, 2929, 2856, 1501, 1462, 1360, 1255, 1155, 1080, 1052, 1006, 922, 836, 810, 775, 664 cm^{-1} ; MS (pos. ESI): m/z (%): 750.5 (100); HRMS (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{44}\text{H}_{72}\text{NO}_5\text{Si}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 750.49435, gefunden 750.49493.

Cbz-Carbamat 90. *Vorschrift A:* CbzCl (10.6 μL , 74.4 μmol) wurde zu einer Lösung aus Amin

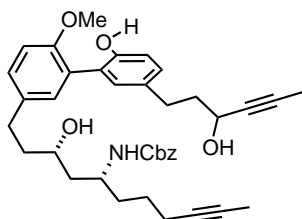


S6 (28.0 mg, 0.037 mmol) in NEt_3 (15.5 μL , 0.112 mmol) und EtOAc (0.25 mL) bei 0 °C gegeben. Die Suspension wurde 5.5 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit ges. aq. NaHCO_3 -Lösung (5 mL) versetzt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (3 x 5 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO_4) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde nach Säulenchromatographie des Rückstands (Hexan/EtOAc, 4:1) als farbloses Öl erhalten (18.7 g, 57%).

Vorschrift B: Eine Lösung aus MOM-geschütztem Phenol **51** (87 mg, 0.25 mmol) in Et_2O (8 mL) wurde bei 0 °C vorsichtig mit $t\text{BuLi}$ (1.7 M in Pentan, 0.15 mL, 0.25 mmol) versetzt. Die dunkelgelbe Lösung wurde 40 min bei dieser Temperatur gerührt und anschließend ZnCl_2 (1 M in THF, 0.31 mL, 0.31 mmol) hinzugegeben. Der entstehende weiße Niederschlag löste sich nach kurzer Zeit wieder und die Lösung wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Daraufhin wurde die Lösung in ein zweites Schlenkgefäß, welches Iodid **89** (24.9 mg, 37.5 μmol) und $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2.2 mg, 1.9 μmol) in THF (0.5 mL) enthielt, überführt. Die Lösung wurde in einem vorgeheizten Ölbad 2 h unter einem moderaten Argonstrom bei 60 °C gerührt, um Et_2O aus der Lösung zu entfernen. Es wurde mit ges. aq. NH_4Cl -Lösung (5 mL) versetzt und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstands (Hexan/EtOAc, 5:1) lieferte das Produkt als farbloses Öl (16.5 mg, 50%). $[\alpha]_{20}^D = +5.0^\circ$ ($c = 1.00$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.36\text{-}7.30$ (m, 5H), 7.14-7.12 (m, 3H), 7.07 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.87 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.11-5.08 (m, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.58 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.37 (dt, $J = 6.2, 2.0$ Hz, 1H), 3.81 (q, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.74 (s, 4H), 3.36 (s, 3H), 2.77-2.53 (m, 4H),

2.13 (br s, 2H), 1.99-1.93 (m, 2H), 1.90-1.71 (m, 2H), 1.83 (s, $J = 2.0$ Hz, 3H), 1.76 (t, $J = 2.4$ Hz, 3H), 1.68-1.44 (m, 6H), 0.91 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.12 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.04 ppm (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 155.9, 155.1, 153.1, 136.7, 135.2, 134.0, 131.3$ (2C), 129.1, 128.5 (2C), 128.4, 128.1, 128.0 (3C), 127.9, 115.6, 110.8, 95.4, 80.8, 80.2, 78.7, 75.9, 69.7, 66.5, 62.7, 55.7, 55.6, 48.7, 43.2, 40.6, 39.0, 35.0, 30.7, 30.5, 25.9 (6C), 25.2, 18.7, 18.3, 18.0, 3.5, 3.4, $-4.3, -4.4, -4.5, -5.0$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2952, 2929, 2856, 1720, 1503, 1462, 1251, 1155, 1080, 1006, 836, 812, 775$ cm^{-1} ; MS (pos. ESI): m/z (%): 906.6 (100); HRMS (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{52}\text{H}_{77}\text{NO}_7\text{Si}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 906.51308, gefunden 906.51351.

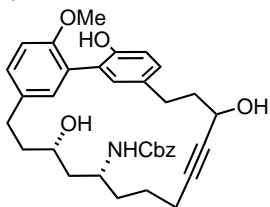
Triol 86. Eine Lösung aus Diin **90** (17.8 mg, 20.1 μmol) in HCl/EtOH (1% konz. HCl in EtOH , w/w ,



1 mL) wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit ges. aq. NaHCO_3 -Lösung (5 mL) versetzt und mit EtOAc (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie ($\text{Hexan}/\text{EtOAc}$, 2:3) gereinigt, um

die Titelverbindung als farbloses Öl zu liefern (10.8 mg, 88%). $[\alpha]_{20}^D = -6.5^\circ$ ($c = 1.00, \text{CHCl}_3$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.34$ -7.30 (m, 5H), 7.20-7.10 (m, 4H), 6.96 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.33 (br s, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.77 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.36 (ddq, $J = 6.5, 4.2, 2.0$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.78-3.72 (m, 2H), 2.82-2.74 (m, 1H), 2.77 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.71-2.64 (m, 1H), 2.13 (br s, 2H), 2.05-1.96 (m, 2H), 1.85 (t, $J = 1.9$ Hz, 3H), 1.82-1.77 (m, 1H), 1.75 (t, $J = 2.3$ Hz, 3H), 1.71-1.58 (m, 4H), 1.53-1.47 ppm (m, 3H), 2 x OH nicht sichtbar; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 156.4, 153.7, 151.9, 136.4, 135.7, 133.7, 132.5, 131.2, 129.2$ (2C), 129.0, 128.5 (2C), 128.1 (2C), 127.2, 126.2, 117.5, 111.6, 81.2, 80.3, 78.6, 76.1, 69.3, 66.8, 61.9, 56.3, 49.6, 43.7, 39.7, 39.5, 35.1, 31.0, 30.6, 25.2, 18.5, 3.6, 3.4 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3354, 2942, 2856, 1696, 1498, 1454, 1340, 1238, 1179, 1063, 1027, 909, 815, 731, 698$ cm^{-1} ; MS (pos. ESI): m/z (%): 634.4 (100); HRMS (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{38}\text{H}_{45}\text{NO}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 634.31391, gefunden 634.31460.

Zykloalkin 92. Eine Suspension aus Diin **90** (16.8 mg, 19.0 μmol) und aktiviertem Molekularsieb

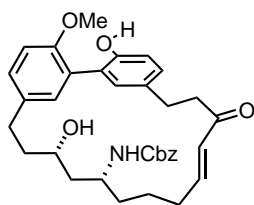


(5 Å, Pulver, 19 mg) in Toluol (9.5 mL) wurden 15 min bei Raumtemperatur gerührt, woraufhin Molybdänkomplex **C4** (1.0 mg, 0.9 μmol) hinzugegeben wurde. Die Suspension wurde weitere 3 h bei dieser Temperatur gerührt und anschließend durch Kieselgel filtriert. Der Filterkuchen wurde

mit EtOAc (15 mL) gewaschen und das Lösungsmittel des Filtrats unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts ($\text{Hexan}/\text{EtOAc}$, 4:1) ergab den Makrozyklus zusammen mit Ph_3SiOH (16.7 mg). Das so erhaltene Produkt wurde in HCl/EtOH (1% konz. HCl in EtOH , w/w , 1 mL) gelöst und 6.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung

wurde mit ges. aq. NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt und mit EtOAc (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (EtOAc) gereinigt, um die Titelverbindung als farbloses Öl zu liefern (6.0 mg, 57% über zwei Stufen). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):^[165] Konformerenmischung: $\delta = 7.35-7.32$ (m, 5H), 7.23-7.11 (m, 3H), 7.05 (br s, 1H), 6.98 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.49 (br s, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.70 (d, $J = 8.3$ Hz, 0.5H), 4.68 (d, $J = 8.8$ Hz, 0.5H), 4.41 (t, $J = 6.1$ Hz, 0.5H), 4.32 (t, $J = 5.8$ Hz, 0.5H), 4.04-3.98 (m, 0.5H), 3.91 (s, 3H), 3.82-3.72 (m, 1.5H), 2.87-2.78 (m, 2H), 2.77-2.65 (m, 2H), 2.39-2.31 (m, 1H), 2.26-2.16 (m, 1H), 2.05-1.92 (m, 3H), 1.88-1.70 (m, 3H), 1.68-1.50 ppm (m, 4H), 2 x OH nicht sichtbar;

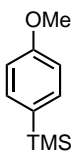
Enon 85. Eine Lösung aus Propargylalkohol **92** (6.00 mg, 10.7 μ mol), [(Indenyl)Ru(PPh₃)₂Cl] (0.84 mg, 1.1 μ mol) und CSA (0.25 mg, 1.1 μ mol) in THF (1 mL) wurde 5 min bei Raumtemperatur gerührt bevor In(OTf)₃ (0.60 mg, 1.07 μ mol) hinzugegeben und die Lösung in ein vorgeheiztes Ölbad (80 °C) platziert wurde. Es wurde 3 h bei dieser Temperatur gerührt und anschließend durch Kieselgel filtriert und der Filterkuchen mit EtOAc (5 mL) gewaschen. Das

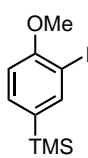


Lösungsmittel des Filtrats wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc, 1:2) gereinigt. Die Titelverbindung wurde als braunes Öl erhalten (5.2 mg, 87%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.36-7.29$ (m, 5H), 7.21 (dd, $J = 8.3, 1.4$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 8.2, 1.7$ Hz, 1H), 7.08 (br s, 1H), 7.00-6.93 (m, 3H), 6.75 (dt, $J = 16.0, 6.5$ Hz, 1H), 6.31 (br s, 1H), 6.05 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.63 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.79-3.74 (m, 1H), 3.68-3.62 (m, 1H), 2.97-2.89 (m, 4H), 2.85-2.78 (m, 1H), 2.70-2.63 (m, 1H), 2.36-2.27 (m, 1H), 2.20-2.11 (m, 1H), 1.88-1.77 (m, 2H), 1.66-1.49 (m, 5H), 1.37-1.26 ppm (m, 1H), 1 x OH nicht sichtbar; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 200.6, 156.2, 153.7, 152.2, 147.3, 144.2, 136.4, 133.1, 132.6, 131.8, 130.2, 129.7, 129.3, 128.5$ (2C), 128.2, 128.1 (2C), 127.2, 126.2, 117.8, 112.0, 68.1, 66.8, 56.4, 48.7, 43.9, 40.5, 38.9, 33.4, 31.4, 30.5, 30.4, 24.0 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3321, 3029, 2934, 2855, 1692, 1663, 1498, 1453, 1412, 1342, 1237, 1178, 1143, 1115, 1081, 1050, 1026, 821, 734, 698$ cm⁻¹; MS (pos. ESI): m/z (%): 580.3 (100); HRMS (ESI): m/z : berechnet für C₃₄H₃₉NO₆Na [M+Na]⁺: 580.26695, gefunden 580.26683.

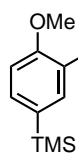
7.6 Studien zur Totalsynthese von (+)-Lythrancepin I (4)

7.6.1 Synthese des Biarylfragments 126

4-Trimethylsilylanisol (118). Zu einer Lösung aus 4-Bromanisol (117) (10.0 mL, 80.2 mmol)  in THF wurde bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ *n*BuLi (1.6 M in Pentan, 65.2 mL, 104 mmol) innerhalb von 45 min hinzuge tropft. Es wurde für 30 min bei dieser Temperatur gerührt und dann TMSCl (15.3 mL, 120 mmol) tropfenweise hinzugegeben. Die Suspension wurde 17 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit Wasser (250 mL) versetzt und mit EtOAc (3 x 250 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, um die Titelverbindung als gelbe Flüssigkeit zu erhalten (14.3 g, 99%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.46$ (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.92 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 0.26 ppm (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 160.2$, 134.7 (2C), 131.3 , 113.5 (2C), 55.0 , -0.9 (3C) ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2954$, 2899 , 2836 , 1595 , 1565 , 1503 , 1464 , 1277 , 1246 , 1182 , 1111 , 1033 , 838 , 756 , 595 , 522 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 180 (16), 166 (14), 165 (100); HRMS (EI): m/z : berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{OSi}$ $[\text{M}]^{+}$: 180.09704 , gefunden 180.09701 .

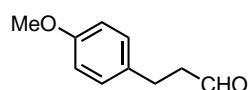
2-Iod-4-Trimethylsilylanisol (119). In einem 2 L Zweihalskolben mit Tropftrichter wurden  TMEDA (26.2 mL, 175 mmol) und Et_2O (300 mL) vorgelegt und bei Raumtemperatur *n*BuLi (1.6 M in Pentan, 198 mL, 317 mmol) hinzuge tropft. Der Tropftrichter wurde mit Et_2O (37.5 mL) nachgespült und die Lösung wurde 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde bei dieser Temperatur 4-Trimethylsilylanisol (118) (14.3 g, 79.4 mmol) in Et_2O (37.5 mL) innerhalb von 10 min hinzugegeben und das Gemisch weitere 2.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt und eine Lösung aus I_2 (68.5 g, 270 mmol) in THF (375 mL) innerhalb 1 h bei dieser Temperatur hinzuge tropft. Die Lösung wurde für 14 h in einem Dewargefäß gerührt, wobei sie sich auf Raumtemperatur erwärmte. Im Anschluss wurde halbg. aq. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (750 mL) hinzugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 500 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc, 40:1) gereinigt, um die Titelverbindung als gelbe Flüssigkeit zu erhalten (19.9 g, 82%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.88$ (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 8.0$, 1.5 Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 0.25 ppm (s, 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 158.5$, 144.3 , 134.7 , 134.6 , 110.9 , 86.9 , 56.1 , -1.0 (3C) ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3005$, 2953 , 2895 , 2837 , 1577 , 1483 , 1459 , 1438 , 1360 , 1283 , 1267 , 1246 , 1157 , 1110 , 1046 , 1018 , 833 , 806 , 753 , 692 , 667 , 645 , 607 , 559 , 520 , 424 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 306 (41), 292 (14), 291 (100); HRMS (EI): m/z : berechnet für $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{OISi}$ $[\text{M}]^{+}$: 305.99369 , gefunden 305.99340 .

Arylzinkiod-Lithiumchlorid-Addukt (120). Ein Young-Schlenkgefäß wurde mit vorgetrocknetem



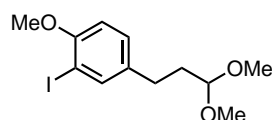
LiCl (1.66 g, 39.2 mmol) befüllt, evakuiert und erhitzt (Heizpistole). Zink (5.13 g, 78.4 mmol) wurde hinzugefügt und es wurde unter Rühren erneut evakuiert und erhitzt (Heizpistole). Nachdem das Gefäß auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Argon gespült war, wurde in THF (26 mL) suspendiert. Es wurde auf 80 °C erhitzt und nacheinander 1,2-Dibromethan (113 μ L, 1.31 mmol), TMSCl (33 μ L, 0.26 mmol), Iodid **119** (8.00 g, 26.1 mmol) und nochmals 1,2-Dibromethan (113 μ L, 1.31 mmol) hinzugegeben. Das Gefäß wurde verschlossen und 24 h bei 80 °C gerührt. Nachdem die Suspension Raumtemperatur erreicht hatte und sich der verbleibende Feststoff abgesetzt hatte, wurde ein Aliquot der Lösung gegen I₂ (0.5 M in THF) titriert. Die Molarität wurde mit 0.75 M bestimmt. Die Lösung des Arylzinkiod-Lithiumchlorid-Addukts war über mehrere Wochen stabil.

3-(4-Methoxyphenyl)propanal (121). In einem Schlenkgefäß wurden NaHCO₃ (7.18 g,



85.5 mmol), TBAC (11.9 g, 42.7 mmol) und Pd(OAc)₂ (95.9 mg, 0.43 mmol) vorgelegt und das Gefäß dreimal evakuiert und mit Argon befüllt. 4-Iodanisol (**116**) (10.0 g, 42.7 mmol) in DMF (43 mL) und Allylalkohol (4.36 mL, 64.1 mmol) wurden nacheinander hinzugegeben und die Mischung wurde 14 h bei 50 °C gerührt. Anschließend wurde die abgekühlte Suspension durch Celite® filtriert und der Filterkuchen mit EtOAc (400 mL) gewaschen. Das Filtrat wurde mit Wasser (2 x 100 mL) und ges. aq. NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Reinigung des Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc, 20:1→5:1) lieferte das Produkt als gelbe Flüssigkeit (5.69 g, 81%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.80 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.91 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.76-2.72 ppm (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 201.7, 158.1, 132.3, 129.2 (2C), 114.0 (2C), 55.2, 45.5, 27.2 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2936, 2835, 2724, 1720, 1611, 1584, 1501, 1464, 1443, 1389, 1300, 1246, 1178, 1111, 1033, 860, 812, 769, 542, 519 cm⁻¹; MS (EI): *m/z* (%): 164 (41), 121 (100), 108 (27), 91 (16), 78 (11), 77 (19); HRMS (ESI): *m/z*: berechnet für C₁₀H₁₂O₂Na [M+Na]⁺: 187.07295, gefunden 187.07299.

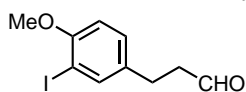
Iodid (155). Ag₂SO₄ (11.3 g, 36.4 mmol) und I₂ (9.23 g, 36.4 mmol) wurden zu einer Lösung aus



3-(4-Methoxyphenyl)propanal (**121**) (5.69 g, 34.7 mmol) in MeOH (347 mL) gegeben. Die anfänglich dunkelbraune Lösung wurde für 1 h stark gerührt, wobei eine Änderung zu hellgelb beobachtet wurde. Daraufhin wurden ges. aq. Na₂S₂O₃-Lösung (50 mL) und Wasser (150 mL) hinzugegeben, die Suspension durch Celite® filtriert und der Filterkuchen mit EtOAc (100 mL) gewaschen. Das Filtrat wurde mit ges. aq. NaCl-Lösung (500 mL) versetzt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 500 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet

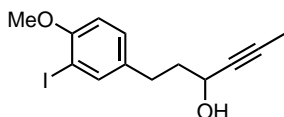
(MgSO₄) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Reinigung des Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc, 6:1) ergab die Titelverbindung als gelbe Flüssigkeit (10.2 g, 87%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.61 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.34 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.33 (s, 6H), 2.60-2.56 (m, 2H), 1.89-1.84 ppm (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 156.3, 139.2, 135.8, 129.3, 110.8, 103.5, 85.9, 56.3 (2C), 52.7, 34.1, 29.4 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2950, 2939, 2830, 1490, 1459, 1440, 1384, 1278, 1252, 1181, 1124, 1077, 1053, 1019, 892, 812 cm⁻¹; MS (EI): *m/z* (%): 336 (22), 305 (14), 304 (100), 247 (67), 177 (21), 146 (13), 90 (11), 75 (48); HRMS (ESI): *m/z*: berechnet für C₁₂H₁₇O₃INa [M+Na]⁺: 359.01146, gefunden 359.01138.

3-(3-Iod-4-Methoxyphenyl)propanal (122). Zu einer Lösung aus Dimethoxyacetal **155** (3.03 g, 9.01 mmol) in Aceton/Wasser (110 mL, 10:1) wurde PPTS (1.13 g, 4.51 mmol) hinzugegeben und die Lösung wurde 10 h bei 50 °C gerührt.



Das organische Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und anschließend der Rückstand mit Wasser (75 mL) versetzt. Es wurde mit EtOAc (3 x 75 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO₄) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Titelverbindung wurde als gelbe Flüssigkeit erhalten (2.61 g, quant.). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.78 (t, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.84 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.75-2.71 ppm (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 201.2, 156.5, 139.0, 134.5, 129.3, 110.8, 85.9, 56.3, 45.2, 26.5 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2940, 2835, 1721, 1598, 1491, 1460, 1440, 1400, 1281, 1253, 1181, 1152, 1049, 1018, 811 cm⁻¹; MS (EI): *m/z* (%): 291 (11), 290 (100), 247 (84), 234 (26), 105 (10), 91 (18), 90 (15), 77 (34); HRMS (ESI): *m/z*: berechnet für C₁₀H₁₁O₂INa [M+Na]⁺: 312.96960, gefunden 312.96947.

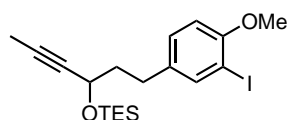
Propargylalkohol 123. Zu einer Lösung aus 3-(3-Iod-4-Methoxyphenyl)propanal (**122**) (5.41 g, 18.6 mmol) in THF (37 mL) wurde bei 0 °C Propinylmagnesiumbromid (0.5 M in THF, 58 mL, 29 mmol) innerhalb 1 h zugetropft und das Gemisch anschließend 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit ges.



aq. NH₄Cl-Lösung (100 mL) versetzt und mit EtOAc (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Reinigung des Rückstands durch Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc, 3:1) ergab das Produkt als farblosen Schaum (4.14 g, 67%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.62 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.34-4.29 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.68 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 1.96-1.89 (m, 2H), 1.86 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H) 1.84 ppm (br s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 156.3, 139.2, 135.6, 129.4, 110.8, 85.9, 81.5, 80.0, 61.8, 56.3,

39.5, 29.9, 3.5 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3378, 2939, 2917, 2856, 2837, 1598, 1489, 1458, 1439, 1399, 1279, 1251, 1180, 1049, 1017, 907, 885, 811, 712, 663, 547 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 331 (14), 330 (100), 312 (42), 297 (25), 248 (26), 247 (29), 185 (21), 134 (18), 121 (23), 96 (10), 91 (17), 90 (13), 77 (16), 69 (21); HRMS (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{INa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 353.00090, gefunden 353.00090.

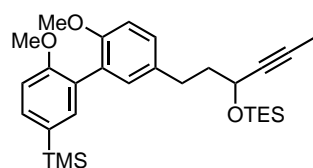
TES-Propargylalkohol 124. Zu einer Lösung aus Propargylalkohol **123** (3.86 g, 11.7 mmol)



in CH_2Cl_2 (50 mL) wurden bei 0 °C nacheinander Imidazol (1.19 g, 17.5 mmol), DMAP (143 mg, 1.17 mmol) und TESCl (2.16 mL, 12.9 mmol) hinzugegeben. Es wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt

und anschließend mit Wasser (100 mL) versetzt. Die Phasen wurden separiert und die wässrige Phase mit CH_2Cl_2 (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc, 10:1) gereinigt und die Titelverbindung als farbloser Schaum erhalten (3.89 g, 75%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.62 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.3 Hz, 2.2 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.31 (tq, J = 6.3, 2.1 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.66 (dd, J = 9.1, 6.8 Hz, 2H), 1.94-1.87 (m, 2H), 1.84 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 0.97 (t, J = 7.9 Hz, 9H), 0.67-0.61 ppm (m, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 156.3, 139.3, 136.2, 129.4, 110.8, 85.8, 80.5, 80.4, 62.0, 56.4, 40.5, 30.0, 6.8 (3C), 4.8 (3C), 3.6 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2953, 2915, 2875, 1598, 1491, 1459, 1440, 1341, 1281, 1253, 1180, 1087, 1053, 1018, 1006, 810, 744, 664 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 313 (14), 312 (100), 297 (13), 288 (21), 259 (37), 247 (75), 217 (14), 185 (14), 97 (13), 90 (11); HRMS (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{ISiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 467.08738, gefunden 467.08747.

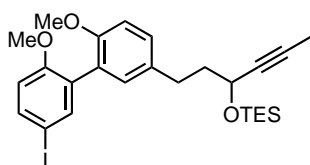
TMS-Biaryl 125. Zu einer Lösung aus Iodid **124** (3.87 g, 8.71 mmol) in THF (13 mL) wurden



$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (39.1 mg, 0.174 mmol) und SPhos (143 mg, 0.348 mmol) hinzugegeben, gefolgt von Arylzinkiod-Lithiumchlorid-Addukt **120** (0.75 M in THF, 15.5 mL, 11.6 mmol). Es wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt, mit ges. aq. NH_4Cl -Lösung (50 mL) versetzt und mit EtOAc (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstands (Hexan/EtOAc, 10:1) ergab das Produkt als farblosen Schaum (4.06 g, 94%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.49 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.39-4.36 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.76-2.72 (m, 2H), 2.01-1.95 (m, 2H), 1.84 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 0.98 (t, J = 7.9 Hz, 9H), 0.68-0.61 (m, 6H), 0.29 ppm (s, 9H); ^{13}C NMR

(100 MHz, CDCl_3): $\delta = 157.7, 155.3, 136.5, 134.0, 133.6, 131.5, 130.8, 128.3, 127.9, 127.4, 111.1, 110.4, 80.7, 80.2, 62.4, 55.9, 55.5, 40.6, 30.6, 6.8$ (3C), 4.8 (3C), 3.6, -0.9 (3C) ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2952, 2913, 2875, 1589, 1500, 1462, 1440, 1414, 1275, 1243, 1178, 1150, 1109, 1086, 1053, 1029, 1006, 893, 837, 809, 743 \text{ cm}^{-1}$; MS (EI): m/z (%): 498 (17), 497 (43), 496 (100), 481 (15), 467 (11), 393 (17), 365 (25), 364 (57), 350 (18), 349 (55), 300 (19), 299 (54), 285 (16), 269 (25), 259 (11), 256 (19), 253 (13), 177 (11), 97 (13), 87 (17), 75 (13), 73 (52); HRMS (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{O}_3\text{Si}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 519.27212, gefunden 519.27214.

Biaryliodid 126. Zu einer Lösung aus TMS-Biaryl **125** (3.20 g, 6.44 mmol) in MeCN (100 mL)



wurde bei Raumtemperatur NIS (3.19 g, 14.2 mmol) hinzugefügt und das Gemisch 3 h gerührt. Anschließend wurde mit Wasser (100 mL) versetzt, mit EtOAc (3 x 100 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. aq. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (50 mL) gewaschen und

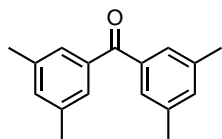
getrocknet (MgSO_4). Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc, 20:1, 15-40 μm Korngröße) gereinigt. Die Titelverbindung wurde als gelber Schaum isoliert (3.11 g, 88%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.59$ (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 8.4, 2.3$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.35 (tq, $J = 6.4, 2.1$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.74-2.70 (m, 2H), 1.98-1.93 (m, 2H), 1.84 (d, $J = 2.1$ Hz, 3H), 0.98 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H), 0.67-0.61 ppm (m, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 157.1, 155.0, 139.6, 137.1, 133.6, 131.1, 130.6, 128.8, 126.1, 113.2, 111.0, 82.6, 80.7, 80.2, 62.3, 55.8$ (2C), 40.6, 30.5, 6.8 (3C), 4.8 (3C), 3.6 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2951, 2913, 2874, 2835, 1502, 1483, 1461, 1439, 1413, 1380, 1342, 1260, 1241, 1177, 1135, 1082, 1027, 1004, 975, 885, 804, 725, 609, 587, 538 \text{ cm}^{-1}$; MS (EI): m/z (%): 550 (58), 512 (12), 419 (37), 418 (100), 403 (22), 394 (12), 387 (19), 365 (16), 354 (22), 353 (75), 291 (11), 276 (16), 261 (13), 260 (15), 245 (19), 227 (16), 226 (16), 211 (15), 115 (14), 103 (17), 97 (15), 87 (19), 75 (17); HRMS (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{O}_3\text{ISiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 573.12924, gefunden 573.12896.

7.6.2 Synthese der β -Aminoalkoholfragmente *syn*-**141** und *anti*-**141**

Bis(3,5-dimethylphenyl)methanol (S7). In einem 250 mL Zweihalskolben mit Rückflusskühler und Tropftrichter wurden Magnesiumspäne (3.28 g, 135 mmol) in THF (20 mL) suspendiert, einige Kristalle I_2 hinzugefügt und die Suspension für 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Parallel wurde 1-Brom-3,5-dimethylbenzol (**135**) (7.24 mL, 54.0 mmol) in THF (80 mL) gelöst. 10 mL dieser Lösung wurden zur Magnesiumsuspension hinzugegeben und diese daraufhin auf 80 °C erhitzt. Anschließend

wurde bei dieser Temperatur die restliche Lösung des Bromids in THF innerhalb von 15 min hinzuge tropft. Es wurde für 165 min bei 80 °C gerührt. Die entstandene braune Lösung wurde auf 0 °C gekühlt und Ethylformiat (1.93 mL, 24.0 mmol) tropfenweise hinzugegeben. Es wurde weitere 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt und daraufhin bei 0 °C mit Wasser (10 mL) versetzt. Die Suspension wurde durch Celite[®] filtriert und der Filterkuchen mit THF (700 mL) gewaschen. Das Lösungsmittel des Filtrats wurde unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in CH₂Cl₂ (50 mL) aufgenommen, mit Wasser (2 x 50 mL) gewaschen und getrocknet (Na₂SO₄). Erneutes Entfernen des Lösungsmittel unter vermindertem Druck lieferte das Produkt als weiß-gelben Feststoff (5.77 g, quant.). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.01 (s, 4H), 6.91 (s, 2H), 5.70 (s, 1H), 2.31 (s, 12H), 2.14 ppm (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 143.9 (2C), 138.0 (4C), 129.1 (2C), 124.2 (4C), 76.3, 21.3 (4C) ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3358, 3288, 3000, 2917, 2861, 1599, 1460, 1375, 1329, 1292, 1276, 1239, 1165, 1150, 1058, 852, 749, 703, 685, 669, 611 cm⁻¹; MS (EI): *m/z* (%): 240 (45), 225 (20), 135 (10), 134 (12), 133 (97), 119 (33), 107 (82), 106 (100), 105 (33), 91 (48), 79 (15), 77 (12); HRMS (ESI): *m/z*: berechnet für C₁₇H₂₀ONa [M+Na]⁺: 263.14063, gefunden 263.14055.

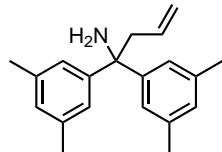
Bis(3,5-dimethylphenyl)methanon (136). Zu einer Lösung aus Bis(3,5-dimethylphenyl)methanol



(**S7**) (5.77g, 24.0 mmol) und TBAB (1.47 g, 4.56 mmol) in EtOAc (80 ml) wurde aq. NaOCl-Lösung (6 gew%, 72 mL) gegeben. Es wurde 4.5 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend die Phasen separiert. Die wässrige Phase

wurde mit EtOAc (3 x 50 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (4 x 50 mL) und ges. aq. NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen und getrocknet (Na₂SO₄). Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und die Titelverbindung als weiß-gelber Feststoff erhalten (5.73 g, quant.). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.39 (s, 4H), 7.22 (s, 2H), 2.38 ppm (s, 12H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 197.7, 138.0 (2C), 137.8 (4C), 133.9 (2C), 127.7 (4C), 21.2 (4C) ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3006, 2918, 2865, 1657, 1601, 1440, 1380, 1322, 1195, 1052, 866, 764, 744, 675 cm⁻¹; MS (EI): *m/z* (%): 238 (33), 223 (22), 133 (100), 105 (26), 103 (11), 79 (18), 77 (20); HRMS (ESI): *m/z*: berechnet für C₁₇H₁₈ONa [M+Na]⁺: 261.12498, gefunden 261.12492.

1,1-Bis(3,5-dimethylphenyl)but-3-en-1-amin (137). Zu einer Lösung aus Bis(3,5-dimethylphenyl)methanon (**136**) (4.67 g, 19.6 mmol) in THF (80 mL) wurde bei



0 °C TiCl₄ (6.27 mL, 31.4 mmol) hinzugegeben. NH₃-Gas wurde bei dieser Temperatur für 50 min eingeleitet, wobei sich die Farbe der Lösung von gelb

über grün zu gelb-orange änderte. Anschließend wurde für 24 h bei 80 °C gerührt und dann auf 0 °C gekühlt. Nach der Zugabe von Allylmagnesiumchlorid (2 M in THF, 78.5 mL, 157 mmol) bei 0 °C wurde die braun-schwarze Lösung weitere 24 h bei Raumtemperatur gerührt und im

Anschluss mit ges. aq. Na₂CO₃-Lösung (200 mL) versetzt. Die Suspension wurde durch Celite[®] filtriert und der Filterkuchen mit EtOAc (300 mL) gewaschen. Die Phasen wurden separiert und die organische Phase mit Wasser (2 x 100 mL) und ges. aq. NaCl-Lösung (2 x 100 mL) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet (Na₂SO₄) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Kristallisation aus Hexan gereinigt, um einen weiß-gelben Feststoff zu erhalten (4.14 g, 76%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.01 (s, 4H), 6.85 (s, 2H), 5.52 (ddt, *J* = 17.1, 10.1, 7.1 Hz, 1H), 5.19-5.15 (m, 1H), 5.11-5.08 (m, 1H), 2.99 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.29 (s, 12H), 1.78 ppm (s, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 148.1 (2C), 137.3 (4C), 134.5, 127.9 (2C), 124.3 (4C), 118.9, 59.8, 47.7, 21.5 (4C) ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3005, 2975, 2916, 2863, 1638, 1603, 1442, 1076, 1074, 1037, 998, 915, 849, 827, 745, 714, 692 cm⁻¹; MS (EI): *m/z* (%): 239 (19), 238 (100), 132 (14), HRMS (ESI): *m/z*: berechnet für C₂₀H₂₅NNa [M+Na]⁺: 302.18792, gefunden 302.18776.

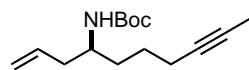
Hept-5-in-1-al (60). In einem 500 mL Zweihalskolben mit Rückflusskühler wurden zu einer Lösung aus Hept-5-inol (44) (3.81 g, 34.0 mmol) in MeCN (140 mL) nacheinander Cu(MeCN)₄BF₄ (535 mg, 1.70 mmol), Bipyridin (266 mg, 1.70 mmol), TEMPO (266 mg, 1.70 mmol) und NMI (0.27 mL, 3.4 mmol) hinzugegeben und mit MeCN (30 mL) nachgespült. Das Reaktionsgefäß wurde durch einen mit Luft gefüllten Luftballon verschlossen und die Lösung 8 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit Wasser (200 mL) und Pentan (200 mL) versetzt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit Pentan (3 x 200 mL, 4 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na₂SO₄) und das Lösungsmittel vorsichtig unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde als gelbe Flüssigkeit erhalten (3.41 g, 91%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 9.80 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H), 2.56 (dt, *J* = 7.2, 1.5 Hz, 2H), 2.23-2.18 (tq, *J* = 7.2, 2.5 Hz, 2H), 1.80 (quint, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.77 ppm (t, *J* = 2.5 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 202.1, 77.9, 76.7, 42.8, 21.5, 18.2, 3.4 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2921, 2844, 2724, 1721, 1437, 1411, 1390, 1364, 1335, 1243, 1177, 1071, 1032, 925, 866, 795, 689 cm⁻¹; MS (EI): *m/z* (%): 82 (25), 68 (100), 67 (12), 66 (65), 65 (20), 55 (17), 53 (42), 51 (14), 41 (30), 39 (32), 29 (11), 27 (28); HRMS (EI): *m/z*: berechnet für C₇H₁₀O [M]⁺: 110.07317, gefunden 110.07307.

(S)-Dec-1-en-8-in-4-aminhydrochlorid (138). *Herstellung der Katalysatorlösung:* In einem 100 mL Young-Schlenkgefäß wurden BH₃·SMe₂ (310 μL, 3.47 mmol) und Wasser (62.5 μL, 3.47 mmol) zu einer Lösung aus (S)-VANOL (507 mg, 1.16 mmol) und 2,4,6-Trimethylphenol (315 mg, 2.31 mmol) in Toluol (23.1 mL) hinzugegeben. Die Lösung wurde 1 h bei 100 °C gerührt und anschließend das Lösungsmittel vorsichtig durch Vakuumdestillation entfernt. Der Rückstand wurde weitere 30 min bei 100 °C im Hochvakuum (1 · 10⁻² mbar)

getrocknet und anschließend bei Raumtemperatur in *m*-Xylol (23.1 mL) gelöst.

aza-Cope Umlagerung: Ein Schlenkgefäß wurde mit aktiviertem Molekularsieb (5 Å, Pulver, 11.3 g) befüllt, evakuiert und erhitzt (Heizpistole). Nachdem das Gefäß auf Raumtemperatur abgekühlt war, wurden nacheinander das Amin **137** (6.45 g, 23.1 mmol), die frisch hergestellte Katalysatorlösung (0.05 M in *m*-Xylol, 23.1 mL, 1.16 mmol) und *m*-Xylol (80 mL) hinzugegeben und die Suspension 30 min bei 60 °C gerührt. Anschließend wurden Hept-5-in-1-al (**60**) (2.64 g, 24.0 mmol) und Benzoesäure (0.1 M in *m*-Xylol, 11.5 mL, 1.15 mmol) hinzugefügt und das Gemisch weitere 15 h bei 60 °C gerührt. Die Suspension wurde durch Celite[®] filtriert und der Filterkuchen mit EtOAc (250 mL) gewaschen. Das Lösungsmittel des Filtrats wurde unter vermindertem Druck und anschließend im Hochvakuum ($1 \cdot 10^{-2}$ mbar) entfernt, der Rückstand in THF (275 mL) aufgenommen und mit aq. HCl (1 N, 70.0 mL, 70.0 mmol) versetzt. Es wurde 4 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend Wasser (100 mL) hinzugegeben. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (4 x 100 mL) gewaschen, die vereinigten organischen Phasen mit aq. HCl (1 N, 50 mL) extrahiert und das Extrakt erneut mit EtOAc (50 mL) gewaschen. Das Lösungsmittel der vereinigten wässrigen Phasen wurde unter vermindertem Druck entfernt, um die Titelverbindung als gelblichen Feststoff zu liefern (3.95 g, 91%). $[\alpha]_{20}^D = +4.5^\circ$ ($c = 1.00$, MeCN/H₂O, 1:1); ¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO): $\delta = 8.13$ (br s, 3H), 5.80 (ddt, $J = 17.1, 10.1, 7.0$ Hz, 1H), 5.19-5.12 (m, 2H), 3.13 (quint, $J = 6.2$ Hz, 1H), 2.41-2.27 (m, 2H), 2.13-2.09 (m, 2H), 1.72 (t, $J = 2.5$ Hz, 3H), 1.61-1.55 (m, 2H), 1.53-1.44 ppm (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, (CD₃)₂SO): $\delta = 133.0, 119.0, 78.8, 76.2, 49.7, 36.3, 30.9, 24.1, 17.9, 3.2$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2916, 2893, 1601, 1511, 1461, 1446, 1434, 1392, 992, 918, 463, 411$ cm⁻¹; MS (EI): m/z (%): 110 (29), 94 (15), 93 (100), 91 (43), 77 (30), 70 (34), 65 (11), 56 (59), 53 (11), 43 (16), 42 (11), 41 (21), 39 (17); HRMS (ESI): m/z : berechnet für C₁₀H₁₈N [M-Cl]⁺: 152.14337, gefunden 152.14344.

tert-Butyl-(S)-dec-1-en-8-in-4-ylcarbamat (S8). Zu einer Lösung aus Hydrochlorid **138** (3.95 g,

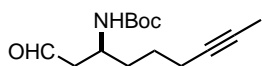


21.0 mmol) in CH₂Cl₂ (100 mL) wurden bei 0 °C nacheinander Boc₂O (5.32 mL, 23.1 mmol) und NEt₃ (5.87 mL, 42.1 mmol) hinzugegeben. Die

entstandene Suspension wurde für 3.5 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (Hexan/MTBE, 10:1→5:1) gereinigt und das Produkt zusätzlich bei 50 °C über Nacht im Hochvakuum ($1 \cdot 10^{-2}$ mbar) getrocknet. Die Titelverbindung wurde als farblose Flüssigkeit erhalten (4.71 g, 89%, 98% ee; bestimmt mittels chiraler GC-Analyse: Säule: 25.0 m IVADEX 1/PS086 G 549, t_R (Nebenantiomere)=72.92 min, t_R (Hauptenantiomere)=73.60 min.) $[\alpha]_{20}^D = -19.0^\circ$ ($c = 1.00$, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.82$ -5.72 (m, 1H), 5.09-5.05 (m, 2H), 4.33 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.63 (br s, 1H), 2.28-2.12 (m, 4H), 1.77 (t, $J = 2.5$ Hz, 3H), 1.63-1.47 (m, 4H),

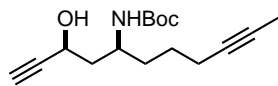
1.43 ppm (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 155.5, 134.4, 117.6, 79.0, 78.8, 75.8, 49.7, 39.6, 33.8, 28.4$ (3C), 25.4, 18.6, 3.4 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3342, 2977, 2921, 2862, 1688, 1642, 1508, 1440, 1390, 1365, 1248, 1170, 1058, 993, 915, 778\text{ cm}^{-1}$; MS (EI): m/z (%): 154 (100), 110 (13), 93 (31), 57 (70); HRMS (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 274.17775, gefunden 274.17750.

β -Aminoaldehyd 139. In eine Lösung aus Olefin **S8** (4.71 g, 18.7 mmol) und NMMO (6.59 g, 56.2 mmol) in CH_2Cl_2 (187 mL) wurde bei 0 °C Ozon eingeleitet bis mittels Dünnschichtchromatographie voller Umsatz des Startmaterials nachgewiesen wurde (4 h). Anschließend wurde für 5 min Argon durch die Lösung geleitet und das Lösungsmittel nach Zugabe von Kieselgel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstands (Hexan/EtOAc, 3:1) ergab das Produkt als farblose Flüssigkeit (3.63 g, 76%).



$[\alpha]_{20}^D = -16.2^\circ$ ($c = 1.00, \text{CHCl}_3$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.73$ (t, $J = 1.9$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.03-3.96 (m, 1H), 2.64-2.52 (m, 2H), 2.15-2.11 (m, 2H), 1.74 (t, $J = 2.5$ Hz, 3H), 1.63-1.45 (m, 4H), 1.39 ppm (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 201.1, 155.3, 79.5, 78.4, 76.1, 49.2, 46.1, 34.1, 28.3$ (3C), 25.4, 18.4, 3.4 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3341, 2977, 2922, 1686, 1513, 1455, 1391, 1366, 1294, 1248, 1165, 1068, 864, 781\text{ cm}^{-1}$; MS (EI): m/z (%): 110 (13), 93 (11), 72 (16), 59 (14), 57 (100), 41 (16); HRMS (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 276.15701, gefunden 276.15720.

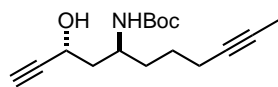
β -Aminoalkohol syn-140. Zu einer Lösung aus β -Aminoaldehyd **139** (3.63 g, 14.3 mmol) in Et_2O (63 mL) wurde bei -78 °C Ethynylmagnesiumbromid (0.5 M in THF, 143 mL, 71.6 mmol) innerhalb von 15 min hinzugegeben. Es wurde 2 h bei -78 °C und 1 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit ges. aq. Rochellesalzlösung (300 mL) versetzt. Nach Extraktion mit EtOAc (3 x 300 mL) wurden die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (100 mL) und ges. aq. NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstands (Hexan/ CH_2Cl_2 / Aceton, 10:10:1 \rightarrow 5:5:1) lieferte das *anti*-Produkt (siehe unten) und separat das *syn*-Produkt als farblosen Schaum (1.56 g, 39%).



$[\alpha]_{20}^D = +1.0^\circ$ ($c = 1.00, \text{CHCl}_3$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.49$ (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.40 (ddt, $J = 10.3, 4.8, 2.4$ Hz, 1H), 4.33 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 3.80-3.73 (m, 1H), 2.41 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 2.15-2.12 (m, 2H), 1.93 (ddd, $J = 13.8, 10.6, 2.9$ Hz, 1H), 1.76 (t, $J = 2.5$ Hz, 3H), 1.61-1.47 (m, 5H), 1.42 ppm (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 157.3, 84.4, 80.2, 78.4, 76.2, 72.2, 58.6, 47.0, 45.0, 34.4, 28.3$ (3C), 25.5, 18.5, 3.4 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3298, 2976, 2921, 1679, 1509, 1455, 1439, 1392, 1366, 1293, 1247, 1164, 1074, 1051, 1030, 864, 782, 651\text{ cm}^{-1}$; MS (EI): m/z (%): 178 (11) 154 (17), 142 (20), 124 (10), 111 (13), 110 (19), 108 (12), 98 (34), 93 (16), 57

(100), 41 (17); HRMS (ESI): m/z : berechnet für $C_{16}H_{25}NO_3Na$ $[M+Na]^+$: 302.17266, gefunden 302.17268.

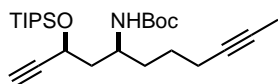
β -Aminoalkohol anti-140. Es handelt sich um das Nebendiastereomer aus der vorausgehenden



Reaktion, welches als farbloser Schaum erhalten wurde (1.32 g, 33%).

$[\alpha]_{20}^D = -19.6^\circ$ ($c = 1.00$, $CHCl_3$); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 4.57$ -4.52 (m, 1H), 4.45 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.71 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 2.41 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 1.98 (ddd, $J = 13.9, 6.4, 3.7$ Hz, 1H), 1.78 (t, $J = 2.5$ Hz, 3H), 1.75-1.70 (m, 1H), 1.63-1.48 (m, 6H), 1.45 ppm (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 156.5, 85.2, 79.8, 78.5, 76.0, 72.2, 59.5, 47.2, 43.2, 34.8, 28.5$ (3C), 25.3, 18.5, 3.4 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3343, 3296, 2975, 2922, 1686, 1511, 1455, 1442, 1392, 1366, 1290, 1248, 1166, 1070, 1049, 1028, 862, 803, 780, 733, 647$ cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 142 (16), 110 (14), 98 (32), 94 (11), 93 (19), 91 (13), 80 (12), 79 (14), 59 (22), 57 (100), 56 (17), 55 (15), 53 (17), 44 (21), 41 (29), 39 (11); HRMS (ESI): m/z : berechnet für $C_{16}H_{25}NO_3Na$ $[M+Na]^+$: 302.17266, gefunden 302.17284.

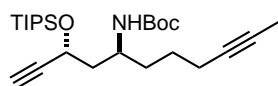
TIPSO-Aminoalkohol syn-141. Zu einer Lösung aus *syn*-Aminoalkohol **140** (2.62 g, 9.38 mmol)



in CH_2Cl_2 (47 mL) wurden bei $0^\circ C$ nacheinander Imidazol (1.91 g, 28.1 mmol), DMAP (229 mg, 1.88 mmol) und TIPSCl (6.02 mL, 28.1 mmol) hinzugegeben. Es wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit

ges. aq. NH_4Cl -Lösung (50 mL) versetzt. Die Phasen wurden separiert und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (Hexan/MTBE, 20:1) gereinigt und das Produkt zusätzlich bei $50^\circ C$ über Nacht im Hochvakuum ($1 \cdot 10^{-2}$ mbar) getrocknet. Die Titelverbindung wurde als farbloser Schaum erhalten (3.43 g, 84%). $[\alpha]_{20}^D = -3.9^\circ$ ($c = 1.00$, $CHCl_3$); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 4.58$ -4.54 (m, 2H), 3.78-3.71 (m, 1H), 2.44 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 2.17-2.12 (m, 2H), 1.96-1.80 (m, 2H), 1.76 (t, $J = 2.5$ Hz, 3H), 1.67-1.50 (m, 4H), 1.42 (s, 9H), 1.16-1.10 (m, 3H), 1.07 ppm (t, $J = 6.0$ Hz, 18H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 155.3, 85.1, 78.8$ (2C), 75.8, 72.9, 61.1, 48.0, 44.4, 34.8, 28.4 (3C), 25.4, 18.6, 18.2 (6C), 12.2 (3C), 3.5 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3311, 2943, 2866, 1702, 1502, 1460, 1389, 1365, 1246, 1170, 1095, 1062, 882, 780, 682, 656$ cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 142(16), 110 (14), 98 (32), 94 (11), 93 (19), 91 (13), 80 (12), 79 (14), 59 (22), 57 (100), 56 (17), 55 (15), 53 (17), 44 (21), 41 (29), 39 (11); HRMS (ESI): m/z : berechnet für $C_{25}H_{45}NO_3SiNa$ $[M+Na]^+$: 458.30609, gefunden 458.30594.

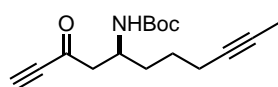
TIPSAminoalkohol anti-141. Zu einer Lösung aus Aminoalkohol *anti*-140 (112 mg, 0.402 mmol)



in DMF (0.4 mL) wurden bei 0 °C nacheinander Imidazol (54.8 mg, 0.805 mmol) und TIPSCl (138 μ L, 0.644 mmol) hinzugegeben. Es wurde

15 h bei 50 °C gerührt, anschließend mit ges. aq. NH_4Cl -Lösung (10 mL) versetzt und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch zweimalige Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc, 20:1, dann Hexan/ Et_2O , 10:1 \rightarrow 5:1) gereinigt und die Titelverbindung als farbloser Schaum erhalten (127 mg, 73%). $[\alpha]_{20}^D = +24.0^\circ$ ($c = 0.84$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.86$ (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.63 (br s, 1H), 3.82 (br s, 1H), 2.41 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 2.17-2.12 (m, 2H), 1.96-1.90 (m, 1H), 1.81-1.73 (m, 1H), 1.76 (t, $J = 2.5$ Hz, 3H), 1.60-1.48 (m, 4H), 1.41 (s, 9H), 1.21-1.13 (m, 3H), 1.09 ppm (t, $J = 6.4$ Hz, 18 H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 155.5$, 84.8, 78.9, 78.7, 75.7, 73.0, 60.6, 47.9, 43.0, 34.7, 28.4 (3C), 25.3, 18.7, 18.1 (6C), 12.3 (3C), 3.5 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3311$, 2943, 2866, 1702, 1502, 1460, 1389, 1365, 1246, 1170, 1095, 1062, 882, 682, 656 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 337 (25), 336 (100), 292 (11), 57 (29); HRMS (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{45}\text{NO}_3\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 458.30609, gefunden 458.30594.

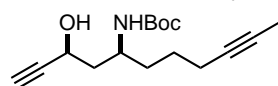
β -Aminoketon S9. Zu einer Lösung aus β -Aminoalkohol *anti*-140 (1.32 g, 4.72 mmol) in



CH_2Cl_2 (50 mL) wurde bei 0 °C DMP (3.00 g, 7.09 mol) hinzugefügt und die Lösung wurde 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit ges.

aq. NaHCO_3 -Lösung (50 mL) und ges. aq. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung (50 mL) versetzt, weitere 15 min bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit EtOAc (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc, 4:1) gereinigt und die Titelverbindung als farbloser Schaum erhalten (1.14 g, 87%). $[\alpha]_{20}^D = -3.9^\circ$ ($c = 1.00$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.73$ (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.06-3.98 (m, 1H), 3.27 (s, 1H), 2.88-2.77 (m, 2H), 2.15 (ddt, $J = 6.6$ Hz, 4.1 Hz, 2.5 Hz, 2H), 1.77 (t, $J = 2.5$ Hz, 3H), 1.62-1.45 (m, 4H), 1.42 ppm (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 185.4$, 155.2, 81.3, 79.4, 79.2, 78.56, 76.1, 50.1, 47.1, 33.6, 28.3 (3C), 25.5, 18.4, 3.5 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3353$, 3263, 2977, 2922, 2864, 2092, 1682, 1506, 1455, 1392, 1366, 1295, 1249, 1167, 1106, 1054, 863 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 122 (11), 110 (15), 96 (20), 57 (100), 41 (24); HRMS (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 300.15701, gefunden 300.15700.

β -Aminoalkohol syn-141. Ein Schlenkgefäß wurde mit vorgetrocknetem LiCl (1.74 g, 41.1 mmol)

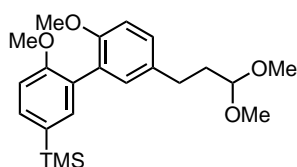


befüllt, evakuiert und erhitzt (Heizpistole). Nachdem das Gefäß auf Raumtemperatur abgekühlt war, wurde eine Lösung aus β -Aminoketon S9

(1.14 g, 4.11 mmol) in Et₂O (200 mL) hinzugegeben. Es wurde 15 min im Ultraschallbad behandelt und anschließend auf 0 °C gekühlt. Bei dieser Temperatur wurde LiAl(OtBu)₃H (1 M in THF, 12.3 mL, 12.3 mmol) hinzugegeben und die Suspension anschließend 2 h bei 0 °C gerührt. Es wurde mit ges. aq. Rochellesalzlösung (300 mL) versetzt, die Phasen separiert und mit EtOAc (3 x 300 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser (100 mL) und ges. aq. NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (Hexan/CH₂Cl₂/Aceton, 5:5:1) wurde das Produkt als farbloser Schaum erhalten (1.06 g, 92%).

7.6.3 Synthese des ungeschützten Biarylfragments 158

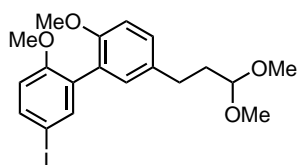
Biaryl 156. Zu einer Lösung aus Iodid **155** (6.42g, 19.1 mmol) in THF (28.5 mL) wurden Pd(OAc)₂



(85.7 mg, 0.382 mmol) und SPhos (314 mg, 0.764 mmol) hinzugegeben gefolgt von Arylzinkiod-Lithiumchlorid-Addukt **120** (0.75 M in THF, 28.0 mL, 21.0 mmol). Es wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt, durch Kieselgel filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck ent-

fernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstands (Hexan/MTBE, 4:1) ergab das Produkt als braune Flüssigkeit (6.90 g, 93%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.52 (dd, *J* = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.45 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.37 (s, 6H), 2.71-2.67 (m, 2H), 2.00-1.94 (m, 2H), 0.29 ppm (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 157.6, 155.3, 136.5, 134.0, 133.2, 131.4, 130.7, 128.2, 127.8, 127.1, 111.0, 110.3, 103.7, 55.7, 55.4, 52.6 (2C), 34.1, 29.9, -0.9 (3C) ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2950, 2901, 2832, 1588, 1500, 1462, 1383, 1369, 1274, 1242, 1177, 1150, 1122, 1109, 1078, 1054, 1028, 912, 895, 836, 810, 754, 610 cm⁻¹; MS (EI): *m/z* (%): 389 (23), 388 (80), 356 (20), 342 (11), 341 (35), 326 (13), 325 (46), 324 (100), 315 (21), 310 (16), 309 (41), 300 (10), 299 (30), 285 (14), 269 (14), 253 (13), 142 (24), 89 (19), 75 (39), 73 (33); HRMS (ESI): *m/z*: berechnet für C₂₂H₃₂O₄SiNa [M+Na]⁺: 411.19621, gefunden 411.19617.

Iodid 157. Zu einer Lösung aus TMS-Biaryl **156** (6.90 g, 17.8 mmol) in MeCN (178 mL) wurde bei

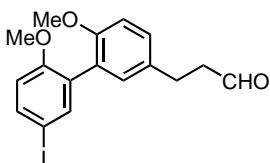


Raumtemperatur NIS (8.79 g, 39.1 mmol) hinzugefügt. Es wurde 2.5 h bei dieser Temperatur gerührt und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Hexan/MTBE, 3:1→2:1) gereinigt und die Titelverbindung

als weißer Feststoff isoliert (5.75 g, 73%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.59 (dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J* = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.89

(d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.41 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.34 (s, 6H), 2.66-2.62 (m, 2H), 1.95-1.90 ppm (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 156.9$, 155.0, 139.6, 137.1, 133.3, 131.1, 130.3, 128.8, 126.0, 113.2, 110.9, 103.6, 82.6, 55.7 (2C), 52.6 (2C), 34.1, 29.9 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2930$, 2831, 1502, 1483, 1461, 1439, 1415, 1382, 1281, 1261, 1241, 1176, 1123, 1076, 1055, 1028, 961, 888, 808, 610, 588 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 443 (11), 442 (56), 410 (27), 379 (34), 378 (100), 353 (38), 252 (19), 75 (44); HRMS (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{INa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 465.05333, gefunden 465.5333.

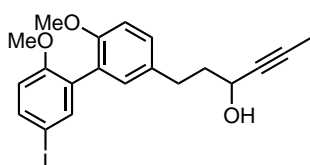
Aldehyd S10. Zu einer Lösung aus Dimethoxyacetal **157** (5.60 g, 12.7 mmol) in Aceton/Wasser



(110 mL, 10:1) wurde PPTS (1.59 g, 6.33 mmol) hinzugegeben und die Lösung wurde 14 h bei 50 °C gerührt. Das organische Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt und anschließend der Rückstand mit Wasser (100 mL) versetzt. Es wurde mit EtOAc (3 x 100 mL) extrahiert, die

vereinigten organischen Phasen getrocknet (MgSO_4) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Titelverbindung wurde als farbloser Schaum erhalten (5.01 g, quant.). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.83$ (s, 1H), 7.60 (dd, $J = 8.7$, 2.2 Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 8.4$, 2.0 Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.93 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.79 ppm (t, $J = 7.5$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 201.9$, 156.9, 155.3, 139.6, 137.2, 131.9, 131.0, 130.1, 128.8, 126.2, 113.2, 111.1, 82.6, 55.8, 55.7, 45.4, 27.1 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2998$, 2935, 2834, 2721, 1722, 1608, 1581, 1502, 1484, 1462, 1439, 1415, 1383, 1263, 1243, 1178, 1135, 1028, 887, 809, 610, 587 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 397 (17), 396 (100), 353 (46), 340 (20); HRMS (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{INa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 419.01146, gefunden 419.01123.

Propargylalkohol 158. Aldehyd **S10** (5.01 g, 12.6 mmol) wurde in einer Lösung von $\text{LaCl}_3 \cdot 2\text{LiCl}$



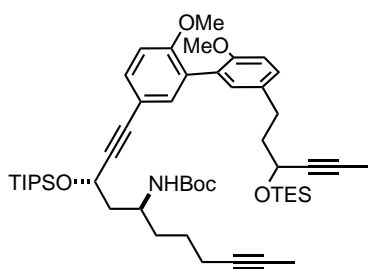
(0.6 M in THF, 21.5 mL, 12.9 mmol) gelöst und das Gemisch für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde bei 0 °C Propargyllithium (1.45 g, 31.6 mmol) portionsweise innerhalb von 15 min hinzugegeben. Es wurde 2 h bei dieser Temperatur gerührt, dann mit ges.

aq. NH_4Cl -Lösung (100 mL) versetzt und mit EtOAc (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstands (Hexan/EtOAc, 3:1) ergab das Produkt als farblosen Schaum (4.80 g, 87%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.60$ (dd, $J = 8.6$, 2.3 Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J = 8.4$, 2.2 Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.37 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.76 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 2.06-1.94 (m, 3H), 1.87 ppm (d, $J = 2.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz,

CDCl₃): δ = 156.9, 155.0, 139.5, 137.1, 133.1, 131.1, 130.3, 128.8, 126.0, 113.2, 111.0, 82.5, 81.3, 80.1, 61.9, 55.7 (2C), 39.5, 30.4, 3.6 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3389, 2935, 2835, 1501, 1482, 1461, 1438, 1414, 1381, 1261, 1240, 1177, 1134, 1024, 907, 806, 728, 648, 610, 586, 501 cm⁻¹; MS (EI): m/z (%): 437 (22), 436 (100), 354 (22), 353 (25), 340 (10); HRMS (ESI): m/z : berechnet für C₂₀H₂₁O₃INa [M+Na]⁺: 459.04276, gefunden 459.04271.

7.6.4 Fragmentkupplung und RCAM

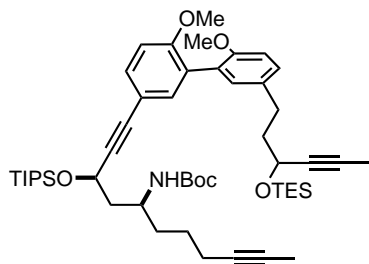
TES-Triin syn-142. In ein Schlenkgefäß wurden nacheinander (PPh₃)₂PdCl₂ (153 mg, 0.218 mmol), CuI (83.0 mg, 0.436 mmol), eine Lösung aus Iodid **126** (2.88 g, 5.23 mmol) und Alkin **syn-141** (1.90 g, 4.36 mmol) in DMF (entgast, 30 mL) und NEt₃ (entgast, 3.03 mL, 21.8 mmol) gegeben. Die entstandene rote Lösung wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Wasser (200 mL) versetzt.



Es wurde mit EtOAc (3 x 150 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (4 x 25 mL) gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstands (CH₂Cl₂/Hexan/Aceton, 100:10:1) ergab das Produkt als braunes Öl (3.10 g, 83%).

$[\alpha]_{20}^D = -7.3^\circ$ (c = 1.00, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.39 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.86 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.81-4.78 (m, 1H), 4.36 (tq, J = 6.3, 2.0 Hz, 1H), 3.82-3.76 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.73-2.70 (m, 2H), 2.17-2.13 (m, 2H), 2.00-1.92 (m, 4H), 1.83 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 1.74 (t, J = 2.5 Hz, 3H), 1.72-1.58 (m, 1H), 1.58-1.49 (m, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.26-1.14 (m, 3H), 1.10 (t, J = 8.2 Hz, 18H), 0.97 (t, J = 7.9 Hz, 9H), 0.67-0.60 ppm (m, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 157.1, 155.4, 155.2, 134.4, 133.6, 132.1, 131.4, 128.6, 128.1, 126.7, 114.8, 111.0, 110.8, 89.2, 84.9, 80.7, 80.2, 80.0, 78.7, 75.7, 62.3, 61.6, 55.8, 55.7, 48.4, 43.6, 40.6, 34.5, 30.5, 28.4 (3C), 25.5, 18.7, 18.1 (6C), 12.3 (3C), 6.8 (3C), 4.8 (3C), 3.6, 3.4 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2946, 2866, 1702, 1501, 1461, 1389, 1365, 1287, 1245, 1171, 1088, 1056, 883, 812, 743, 683 cm⁻¹; MS (EI): m/z (%): 758 (45), 757 (87), 756 (100), 740 (13), 648 (11), 647 (11), 559 (10), 452 (14), 103 (15), 75 (14), 57 (12); HRMS (ESI): m/z : berechnet für C₅₁H₇₉NO₆SiNa [M+Na]⁺: 880.53382, gefunden 880.53352.

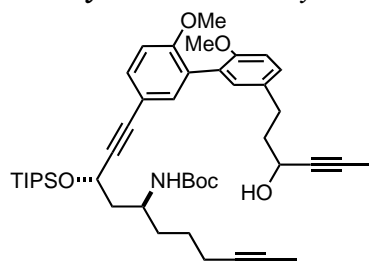
TES-Triin anti-142. Die Verbindung wurde analog zu TES-Triin *syn*-142 hergestellt. Es wurden



(PPh_3) $_2$ PdCl $_2$ (20.5 mg, 29.2 μmol), CuI (11.1 mg, 58.4 μmol), eine Lösung aus Iodid **126** (193 mg, 0.350 mmol) und Alkin *anti*-**141** (127 mg, 0.292 mmol) in DMF (entgast, 2 mL) und NEt $_3$ (entgast, 203 μL , 1.46 mmol) eingesetzt. Das Produkt wurde nach Säulenchromatographie des Rückstands (CH $_2$ Cl $_2$ /Hexan/Aceton,

100:10:1) als braunes Öl erhalten (165 mg, 66%). $[\alpha]_{20}^D = +12.2^\circ$ ($c = 1.00$, CHCl $_3$); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl $_3$): $\delta = 7.37$ (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 2.1$, 1H), 7.15 (dd, $J = 8.5$ Hz, 2.2 Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.02 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.87-4.84 (m, 1H), 4.35 (tq, $J = 6.4, 2.0$ Hz, 1H), 3.86 (br s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.73-2.70 (m, 2H), 2.17-2.13 (m, 2H), 2.06-1.92 (m, 3H), 1.99-1.81 (m, 1H), 1.83 (d, $J = 2.1$ Hz, 3H), 1.76 (t, $J = 2.5$ Hz, 3H), 1.64 (m, 4H), 1.40 (s, 9H), 1.26-1.17 (m, 3H), 1.11 (t, $J = 9.3$ Hz, 18H), 0.97 (t, $J = 7.9$ Hz, 9H), 0.67-0.60 ppm (m, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl $_3$): $\delta = 157.1, 155.5, 155.2, 134.5, 133.6, 132.1, 131.3, 128.6, 128.1, 126.7, 114.7, 111.0, 110.8, 88.9, 84.7, 80.7, 80.2, 79.0, 78.6, 75.7, 62.3, 61.2, 55.8, 55.7, 48.1, 43.0, 40.6, 34.7, 30.5, 28.4$ (3C), 25.4, 18.7, 18.2 (6C), 12.4 (3C), 6.8 (3C), 4.8 (3C), 3.6, 3.4 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2946, 2866, 1715, 1702, 1503, 1461, 1390, 1365, 1245, 1171, 1093, 1054, 884, 812, 743, 681$ cm $^{-1}$; MS (pos. ESI): m/z (%): 880.7 (100); HRMS (ESI): m/z : berechnet für C $_{51}$ H $_{79}$ NO $_6$ Si $_2$ Na [M+Na] $^+$: 880.53382, gefunden 880.53364.

Triin syn-143. *Vorschrift A:* Zu einer Lösung aus TES-Triin *syn*-142 (114 mg, 0.133 mmol)



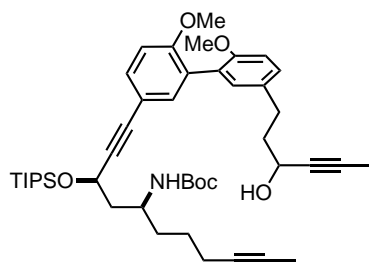
in MeCN (16 mL) und Wasser (2.7 mL) wurde bei 0 °C CSA (182 mg, 0.782 mmol) hinzugegeben und die Lösung für 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit Wasser (25 mL) versetzt, mit EtOAc (3 x 25 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen getrocknet (Na $_2$ SO $_4$) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc, 2:1)

gereinigt und die Titelverbindung als farbloser Schaum erhalten (84 mg, 84%).

Vorschrift B: In ein Schlenkgefäß wurden nacheinander (PPh_3) $_2$ PdCl $_2$ (276 mg, 0.394 mmol), CuI (150 mg, 0.787 mmol), eine Lösung aus Iodid **158** (3.78 g, 8.66 mmol) und Alkin *syn*-**141** (3.43 g, 7.87 mmol) in DMF (entgast, 50 mL) und NEt $_3$ (entgast, 5.49 mL, 39.4 mmol) gegeben. Die entstandene rote Lösung wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Wasser (250 mL) versetzt. Es wurde mit EtOAc (3 x 250 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser (2 x 100 mL) und ges. aq. NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen, getrocknet (Na $_2$ SO $_4$) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des

Rückstands (Hexan/MTBE, 1:1) ergab das Produkt als gelben Schaum (4.02 g, 69%). $[\alpha]_{20}^D = -6.7^\circ$ ($c = 1.00$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.39$ (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H) 7.06 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.86 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.80 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.39-4.34 (m, 1H), 3.82-3.76 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.75 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.16-2.13 (m, 2H), 2.04-1.88 (m, 4H), 1.85 (d, $J = 2.1$ Hz, 3H), 1.74 (t, $J = 2.4$ Hz, 3H), 1.68-1.51 (m, 4H), 1.40 (s, 9H), 1.23-1.15 (m, 3H), 1.11 ppm (t, $J = 8.2$ Hz, 18H), OH nicht sichtbar; $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 157.1, 155.3$ (2C), 134.5, 133.1, 132.1, 131.4, 128.6, 128.0, 126.7, 114.8, 111.1, 110.8, 89.2, 84.8, 81.2, 80.2, 78.9, 78.7, 75.7, 62.0, 61.6, 55.8, 55.7, 48.4, 43.6, 39.7, 34.5, 30.5, 28.3 (3C), 25.4, 18.7, 18.1 (6C), 12.3 (3C), 3.5, 3.4 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3421, 2942, 2865, 1697, 1499, 1461, 1390, 1365, 1285, 1243, 1168, 1052, 1026, 910, 883, 812, 732, 682, 649, 505$ cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 644 (32), 643 (80), 642 (100), 627 (10), 626 (29), 534 (14), 533 (19), 519 (11), 518 (10), 453 (10), 452 (22), 381 (15), 279 (24), 277 (11), 266 (14), 154 (14), 131 (15), 110 (14), 103 (15), 93 (16), 75 (11), 59 (15), 57 (14); HRMS (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{45}\text{H}_{65}\text{NO}_6\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 766.44734, gefunden 766.44719.

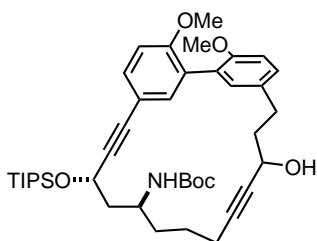
Triin anti-143. Die Verbindung wurde analog zu Triin syn-143 hergestellt. Es wurden TES-Triin



anti-142 (165 mg, 0.192 mmol) in MeCN (15 mL) und Wasser (2 mL) sowie CSA (223 mg, 0.962 mmol) eingesetzt. Das Produkt wurde nach Säulenchromatographie des Rückstands (Hexan/EtOAc, 3:1) als gelber Schaum erhalten (100 mg, 70%). $[\alpha]_{20}^D = +35.4^\circ$ ($c = 1.00$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.36$

(dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 8.4, 2.3$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.04 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.87-4.84 (m, 1H), 4.36 (br s, 1H), 3.87 (br s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.75 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.17-2.12 (m, 2H), 2.04-1.94 (m, 3H), 1.87-1.81 (m, 1H), 1.85 (d, $J = 2.1$ Hz, 3H), 1.76 (t, $J = 2.5$ Hz, 3H), 1.64-1.51 (m, 4H), 1.39 (s, 9H), 1.28-1.17 (m, 3H), 1.13-1.09 ppm (m, 18H), OH nicht sichtbar; $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 157.1, 155.5, 155.3, 134.6, 133.1, 132.1, 131.4, 128.7, 128.0, 126.7, 114.7, 111.1, 110.8, 88.8, 84.8, 81.3, 80.2, 79.0, 78.6, 75.7, 62.0, 61.2, 55.8, 55.7, 48.1, 42.9, 39.7, 34.7, 30.5, 28.3$ (3C), 25.4, 18.7, 18.2 (6C), 12.4 (3C), 3.7, 3.4 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3400, 2942, 2865, 1696, 1602, 1499, 1461, 1390, 1365, 1285, 1244, 1169, 1098, 1050, 1026, 883, 812, 754, 680$ cm^{-1} ; MS (pos. ESI): m/z (%): 766.6 (100); HRMS (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{45}\text{H}_{65}\text{NO}_6\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 766.44734, gefunden 766.44698.

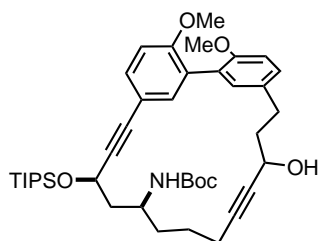
Makrozyklus syn-147. *Herstellung der Katalysatorlösung:* Ein Schlenkgefäß wurde mit getrocknetem Molekularsieb (5 Å, Pulver, 1.5 g) befüllt, evakuiert und erhitzt (Heizpistole). Nachdem das Gefäß auf Raumtemperatur abgekühlt war,



wurden Ligand **L4** (312 mg, 0.353 mmol) und Toluol (15 mL) hinzugegeben und die entstandene Suspension für 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde eine Lösung von Molybdänkomplex **C7** (235 mg, 0.353 mmol) in Toluol (15 mL) hinzugegeben und weitere 30 min bei dieser Temperatur gerührt.

Ringschließende Alkinmetathese: Eine Suspension aus Triin **syn-143** (1.75 g, 2.35 mmol) und aktiviertem Molekularsieb (5 Å, Pulver, 2.35 g) in Toluol (1.18 L) wurden auf 110 °C erhitzt, woraufhin die Katalysatorlösung (0.353 mmol) hinzugegeben wurde. Die Suspension wurde 15 min bei dieser Temperatur gerührt. Nachdem sie auf Raumtemperatur abgekühlt war, wurde durch Kieselgel filtriert. Der Filterkuchen wurde mit EtOAc (1000 mL) gewaschen und das Lösungsmittel des Filtrats unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstands (Hexan/MTBE, 3:2) ergab das Produkt als weißen Feststoff (1.06 g, 65%). Es handelte sich hierbei um ein 1:1 Diastereomerenmischung, wobei beide Spezies als Mischung aus zwei Konformeren vorliegen. Die NMR-Spektren lassen eine genauere Bestimmung des Konformerenverhältnisses nicht zu. $[\alpha]_{20}^D = -30.4^\circ$ ($c = 1.00$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):^[165] *Konformerenmischung:* $\delta = 7.31\text{-}7.22$ (m, 2H), 7.16-6.99 (m, 2H), 6.84-6.79 (m, 2H), 5.08 (d, $J = 8.9$ Hz, 0.3H), 4.80 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 0.3H), 4.66 (dd, $J = 10.3, 3.2$ Hz, 0.7H), 4.47 (d, $J = 9.1$ Hz, 0.7H), 4.02-3.97 (m, 0.7H), 3.86-3.82 (m, 0.3H), 3.75 (s, 3H), 3.73-3.65 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.83-2.61 (m, 2H), 2.33-2.23 (m, 1H), 2.17-2.11 (m, 1H), 2.07-1.96 (m, 2H), 1.94-1.83 (m, 2H), 1.75-1.67 (m, 2H), 1.65-1.55 (m, 2H), 1.35-1.33 (m, 9H), 1.19-1.12 (m, 3H), 1.09-1.00 ppm (m, 18H), OH nicht sichtbar; $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):^[166] *Konformerenmischung:* $\delta = 157.3, 157.2, 155.5$ (2C), 155.4 (2C), 135.6 (2C), 133.3, 132.6, 132.5 (2C), 131.9, 130.7, 128.9 (2C), 128.5, 128.3, 128.2, 126.7, 115.1, 115.0, 111.4, 111.3, 110.7, 110.6, 89.5, 89.1, 86.3 (2C), 85.0, 84.7, 81.4, 80.4, 79.0 (2C), 63.1, 62.2, 62.0, 61.9, 61.5 (2C), 55.9, 55.8, 55.7 (2C), 48.7, 48.0, 45.0, 41.0, 37.8, 37.3, 34.9, 33.3, 30.6, 30.5, 28.4 (3C), 28.3 (3C), 25.9, 25.1, 18.0 (12C), 12.1 (6C) ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3402, 2942, 2865, 1696, 1603, 1502, 1461, 1391, 1366, 1285, 1265, 1246, 1169, 1130, 1060, 1030, 910, 883, 813, 732, 685, 648$ cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 632 (12), 590 (25), 589 (57), 588 (100), 571 (13), HRMS (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{41}\text{H}_{59}\text{NO}_6\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 712.40039, gefunden 712.39998.

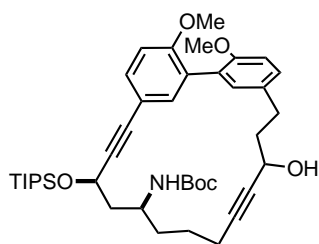
Makrozyklus anti-147 - Diastereomer 1. Die Verbindung wurde analog zu Makrozyklus *syn*-147



hergestellt. Es wurden Triin *anti*-143 (100 mg, 0.135 mmol) und aktivierte Molekularsieb (5 Å, Pulver, 135 mg) in Toluol (65.3 mL) sowie die Katalysatorlösung aus **C7** und **L4** (2.2 mL, 0.031 mmol) eingesetzt. Die Produktdiastereomere wurde durch zweimalige Säulenchromatographie (CH₂Cl₂/Hexan/Aceton, 10:10:1, dann CH₂Cl₂/Et₂O, 10:1) getrennt.

Es wurden Diastereomer 1 als farbloser Schaum (23.7 mg, 25%, 3.3:1 Mischung aus Konformeren) sowie, in einer separaten Fraktion, Diastereomer 2 (siehe unten) isoliert. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):^[167] *Hauptkonformer*: δ = 7.42 (br s, 1H), 7.34 (dd, *J* = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.32 (br s, 1H), 4.92-4.87 (m, 1H), 4.19-4.14 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.86-2.75 (m, 2H), 2.44-2.24 (m, 2H), 2.02-1.89 (m, 4H), 1.88-1.66 (m, 2H), 1.59-1.44 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.23-1.13 (m, 3H), 1.10 ppm (t, *J* = 7.2 Hz, 18H), OH nicht sichtbar; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):^[167] *Hauptkonformer*: δ = 157.5, 155.5, 155.4, 136.9, 133.3, 133.1, 131.4, 129.1, 128.5, 126.5, 114.8, 111.4, 110.7, 88.0, 85.7, 85.6, 82.8, 78.9, 62.3, 61.4, 55.8, 55.7, 48.1, 40.2, 37.0, 31.5, 30.7, 28.4 (3C), 23.9, 18.1 (3C), 18.0 (3C), 17.2, 12.0 (3C) ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3397, 2942, 2865, 1699, 1602, 1500, 1461, 1391, 1366, 1265, 1245, 1169, 1130, 1063, 1030, 910, 882, 813, 732, 683 cm⁻¹; MS (pos. ESI): *m/z* (%): 712.5 (100); HRMS (ESI): *m/z*: berechnet für C₄₁H₅₉NO₆SiNa [M+Na]⁺: 712.40039, gefunden 712.40006.

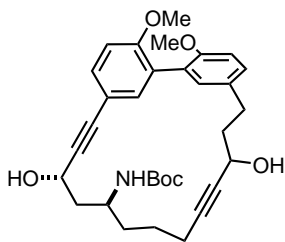
Makrozyklus anti-147 - Diastereomer 2. Es handelt sich um das zweite Diastereomer aus der



vorausgehenden Reaktion, welches als farbloser Schaum erhalten wurde (24.4 mg, 26%, 5:1 Mischung aus Konformeren). $[\alpha]_{20}^D = -26.9^\circ$ (*c* = 0.76, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):^[167] *Hauptkonformer*: δ = 7.33 (dd, *J* = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.17 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.12 (2, *J* = 2.2 Hz, 1H) 6.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.88

(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.00 (br s, 1H), 4.90 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.06-4.01 (m, 1H), 3.98-3.93 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.88-2.71 (m, 2H), 2.39-2.23 (m, 2H), 2.15-2.06 (m, 1H), 2.00-1.87 (m, 5H), 1.65-1.55 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.28-1.18 (m, 3H), 1.15-1.11 ppm (m, 18H), OH nicht sichtbar; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):^[167] *Hauptkonformer*: δ = 157.3, 155.6, 155.5, 135.1, 132.8, 132.7, 131.0, 128.8, 128.1, 126.8, 115.0, 111.4, 110.8, 88.6, 86.8, 85.4, 80.5, 78.8, 62.2, 61.7, 55.9, 55.8, 48.6, 41.7, 38.2, 34.0, 30.5, 28.4 (3C), 26.0, 18.7, 18.1 (6C), 12.1 (3C) ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3406, 2943, 2865, 1701, 1503, 1461, 1391, 1366, 1266, 1247, 1171, 1064, 1030, 883, 812, 734, 684 cm⁻¹; MS (pos. ESI): *m/z* (%): 712.5 (100); HRMS (ESI): *m/z*: berechnet für C₄₁H₅₉NO₆SiNa [M+Na]⁺: 712.40039, gefunden 712.40000.

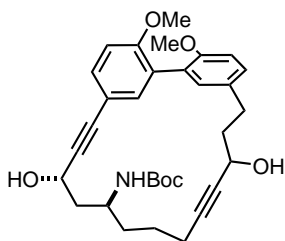
TIPS-entschützter Makrozyklus *syn*-150 - Diastereomer 1. Zu einer Lösung aus TIPS-Makro-



zyklus *syn*-147 (1.06 g, 1.53 mmol) in THF (45 mL) wurden bei 0 °C AcOH (92.3 μ L, 1.61 mmol) und TBAF (1 M in THF, 1.61 mL, 1.61 mmol) hinzugegeben und die Lösung wurde 13 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde nach Zugabe von Kieselgel unter verminder-

tem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstands (Hexan/EtOAc, 1:2) ergab das Produkt als weißen Feststoff (808 mg, 99%). Für eine eindeutige Charakterisierung konnte die Diastereomerenmischung durch Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc, 2:3) getrennt werden, wodurch Diastereomer 1 (3:1 Mischung aus Konformeren) und Diastereomer 2 (siehe unten) isoliert wurden. $[\alpha]_{20}^D = +98.2^\circ$ ($c = 1.00$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):^[165] *Konformerenmischung*: $\delta = 7.38\text{--}7.33$ (m, 2H), 7.24–7.15 (m, 2H), 6.69–6.86 (m, 2H), 4.75–4.49 (m, 1H), 4.65 (d, $J = 8.9$ Hz, 0.75 Hz), 4.55–4.52 (m, 0.5H), 4.16 (t, $J = 7.4$ Hz, 0.75H), 3.94–3.89 (m, 0.75H), 3.83 (s, 3H), 3.80–3.75 (m, 0.25H), 3.79 (s, 2.25H), 3.77 (s, 0.75H), 3.61 (br s, 0.5H), 3.28 (d, $J = 6.5$ Hz, 0.75H), 3.23 (d, $J = 1.9$ Hz, 0.75H), 2.41–2.35 (m, 0.75H), 2.33–2.20 (m, 1.25H), 2.06–1.96 (m, 3H), 1.92–1.87 (m, 1H), 1.82–1.51 (m, 6H), 1.33 (s, 6.75H), 1.25 ppm (s, 2.25H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):^[168] *Hauptkonformer*: $\delta = 157.2$, 156.1, 155.3, 136.6, 132.6, 132.3, 130.5, 128.9, 128.2, 126.7, 114.7, 111.2, 110.6, 88.9, 85.3, 85.1, 82.5, 79.8, 60.9, 60.4, 55.8, 55.7, 47.7, 41.9, 37.4, 32.7, 30.2, 28.3 (3C), 24.0, 17.4 ppm; *Nebenkonformer*: $\delta = 157.3$, 156.4, 155.5, 137.4, 133.7, 132.5, 131.5, 129.0, 128.5, 127.3, 114.5, 111.2, 110.6, 89.6, 85.7, 84.5, 81.5, 80.0, 62.5, 60.2, 55.8, 55.7, 47.5, 43.3, 39.6, 34.4, 30.5, 28.0 (3C), 25.2, 18.5 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3368$, 2935, 2861, 1686, 1602, 1502, 1456, 1440, 1393, 1366, 1265, 1245, 1168, 1130, 1065, 1027, 898, 815, 736 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 434 (26), 433 (95), 432 (63), 416 (35), 415 (74), 414 (100), 400 (21), 398 (20), 384 (13), 371 (19), 367 (11), 306 (13), 294 (14), 293 (24), 279 (21), 277 (12), 252 (14), 251 (26), 57 (20); HRMS (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{NO}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 556.26696, gefunden 556.26718.

TIPS-entschützter Makrozyklus *syn*-150 - Diastereomer 2. Es handelt sich um das zweite Diaste-

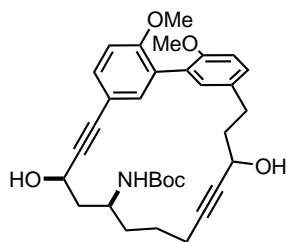


reomer aus der vorausgehenden Reaktion (4.5:1 Mischung aus Konformeren). $[\alpha]_{20}^D = -87.5^\circ$ ($c = 0.88$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):^[167] *Hauptkonformer*: $\delta = 7.39$ (dd, $J = 8.4$, 1.9 Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J = 8.5$, 2.0 Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.67 (dd, $J = 10.1$, 2.6 Hz,

1H), 4.54 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.07 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.79–3.74 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.87–2.80 (m, 1H), 2.79–2.71 (m, 1H), 2.34–2.23 (m, 2H), 2.14–2.06 (m, 2H), 2.03–1.92 (m, 4H), 1.83–1.79 (m, 1H), 1.73–1.56 (m, 3H), 1.24 ppm (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):^[168]

Hauptkonformer: $\delta = 157.4, 155.9, 155.4, 136.5, 132.4, 132.0, 131.7, 128.5, 126.8, 125.2, 114.4, 111.3, 110.5, 89.1, 86.0, 85.0, 80.9, 79.6, 61.1, 60.7, 55.9, 55.7, 47.6, 44.0, 38.0, 34.5, 30.2, 28.1$ (3C), 25.3, 18.4 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3350, 2930, 2859, 1686, 1603, 1502, 1456, 1440, 1392, 1366, 1265, 1245, 1168, 1130, 1067, 1027, 896, 815, 735 \text{ cm}^{-1}$; MS (pos. ESI): m/z (%): 1089.5 (38), 556.3 (100); HRMS (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{NO}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 556.26696, gefunden 556.26748.

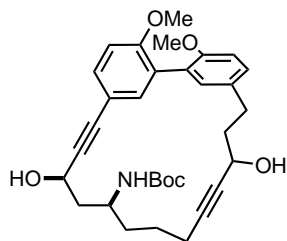
TIPS-entschützter Makrozyklus *anti*-150 - Diastereomer 1. Zu einer Lösung aus TIPS-Makro-



zyklus *anti*-147 - Diastereomer 1 (11.9 mg, 17.2 μmol) in THF (0.7 mL) wurden bei 0 °C AcOH (1.97 μL , 34.5 μmol) und TBAF (1 M in THF, 34.5 μL , 34.5 μmol) hinzugegeben und die Lösung wurde 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit Wasser (5 mL) versetzt und mit EtOAc (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden ge-

trocknet (Na_2SO_4) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc, 1:2 + 1 vol% NEt_3) gereinigt und die Titelverbindung als farbloses Öl erhalten (5.4 mg, 59%, 3:1 Mischung aus Konformeren). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3):^[167] *Hauptkonformer*: $\delta = 7.39$ (dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.72 (br s, 1H), 4.66 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.16-4.12 (m, 1H), 4.09-4.08 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.79-3.66 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.89-2.71 (m, 2H), 2.42-2.21 (m, 2H), 2.10-2.04 (m, 1H), 2.02-1.86 (m, 3H), 1.70-1.56 (m, 4H), 1.41 ppm (s, 9H), 1 x OH nicht sichtbar; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3):^[167] *Hauptkonformer*: $\delta = 157.6, 156.1, 155.6, 136.1, 132.8, 132.7, 131.7, 129.0, 128.3, 126.8, 114.5, 111.5, 110.8, 88.3, 86.0, 81.5, 80.9, 80.1, 61.6, 61.0, 55.9, 55.8, 47.7, 42.5, 37.5, 34.5, 30.6, 28.4$ (3C), 25.4, 18.2 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3372, 2935, 1685, 1503, 1457, 1393, 1366, 1266, 1245, 1168, 1130, 1068, 1028, 909, 815, 732 \text{ cm}^{-1}$; MS (pos. ESI): m/z (%): 556.4 (100); HRMS (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{NO}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 556.26696, gefunden 556.26645.

TIPS-entschützter Makrozyklus *anti*-150 - Diastereomer 2. Zu einer Lösung aus TIPS-Makro-



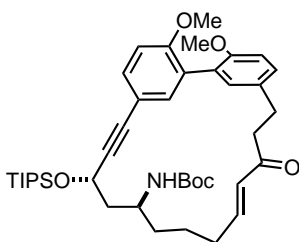
zyklus *anti*-147 - Diastereomer 2 (8.40 mg, 12.2 μmol) in THF (0.5 mL) wurden bei 0 °C TBAF (1 M in THF, 24.3 μL , 24.3 μmol) hinzugegeben und die Lösung wurde 1.5 h bei 0 °C gerührt. Es wurde mit ges. aq. NH_4Cl -Lösung (5 mL) versetzt und mit EtOAc (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4) und das Lösungs-

mittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc, 2:3) gereinigt und die Titelverbindung als farbloses Öl erhalten (3.6 mg, 55%,

4:1 Mischung aus Konformeren). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):^[167] *Hauptkonformer*: $\delta = 7.45$ (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.75-4.71 (m, 1H), 4.61 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.33 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.04-3.98 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.89-2.83 (m, 1H), 2.76-2.68 (m, 1H), 2.42-2.34 (m, 1H), 2.27-2.18 (m, 1H), 2.12-2.03 (m, 1H), 2.00-1.89 (m, 3H), 1.74-1.66 (m, 4H), 1.59 ppm (s, 9H), 1 x OH nicht sichtbar; $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3):^[167] *Hauptkonformer*: $\delta = 157.3, 156.5, 155.6, 134.7, 132.5, 132.3, 131.8, 128.6, 128.3, 126.8, 114.9, 111.5, 110.8, 88.2, 86.0, 85.1, 80.7, 80.3, 61.5, 61.3, 55.9, 55.8, 47.4, 44.3, 38.3, 36.1, 30.5, 28.4$ (3C), 25.9, 18.8 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3357, 2933, 2862, 1682, 1502, 1458, 1439, 1393, 1366, 1265, 1245, 1167, 1131, 1066, 1026, 908, 814, 730, 647$ cm^{-1} ; MS (pos. ESI): m/z (%): 556.3 (100); HRMS (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{NO}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 556.26696, gefunden 556.26700.

7.6.5 Redoxisomerisierung

Enon 159. *Vorschrift A:* Zu einer Lösung aus Propargylalkohol *syn-147* (13.0 mg, 18.8 μmol) und



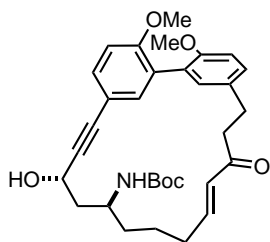
NH_4PF_6 (0.38 mg, 2.3 μmol) in THF (0.5 mL) wurde eine Lösung aus $[\text{CpRu}(\text{MeCN})_3]\text{PF}_6$ (1.0 mg, 2.3 μmol) und PCy_3 (0.65 mg, 2.3 μmol) in THF (0.5 mL) hinzugegeben und die Lösung in einem vorgeheiztem Ölbad 1 h bei 80 °C gerührt. Nachdem die braune Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt war, wurde durch Kieselgel filtriert und der Filterku-

chen mit EtOAc (5 mL) gewaschen. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstands (Hexan/EtOAc, 3:1) lieferte das Produkt als weiß-gelben Schaum (9.5 mg, 73%, 1:1 Mischung aus Konformeren).

Vorschrift B: Zu einer Lösung aus Propargylalkohol *syn-147* (200 mg, 0.290 mmol) und NH_4PF_6 (4.72 mg, 29.0 μmol) in THF (7 mL) wurde eine Lösung aus $[\text{CpRu}(\text{MeCN})_3]\text{PF}_6$ (12.6 mg, 29.0 μmol) und Phosphan **162** (8.77 mg, 29.0 μmol) in THF (1 mL) hinzugegeben und die Lösung in einem vorgeheiztem Ölbad 1.5 h bei 80 °C gerührt. Nachdem die braune Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt war, wurde durch Kieselgel filtriert und der Filterkuchen mit EtOAc (10 mL) gewaschen. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstands (Hexan/EtOAc, 3:1) lieferte das Produkt als weiß-gelben Schaum (124.1 mg, 62%, 1:1 Mischung aus Konformeren). $[\alpha]_{20}^D = -14.4^\circ$ ($c = 1.00, \text{CHCl}_3$); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3):^[165] *Konformerenmischung*: $\delta = 7.36$ -7.32 (m, 1H), 7.14 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 0.5H), 7.11 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 0.5H), 7.00 (d, $J = 2.1$ Hz, 0.5H), 6.99 (d, $J = 2.1$ Hz, 0.5H), 6.89-6.72 (m, 4H), 6.11 (d, $J = 15.8$ Hz, 0.5H), 6.01 (d, $J = 15.8$ Hz, 0.5H), 5.03 (d, $J = 9.1$ Hz, 0.5H), 4.84 (dd, $J = 9.1, 2.8$ Hz, 0.5H), 4.81-4.77 (m, 1H), 3.80-3.70 (m, 1H), 3.78 (s, 1.5H),

3.77 (s, 1.5H), 3.73 (s, 1.5H), 3.72 (s, 1.5H), 3.09-2.95 (m, 3H), 2.68-2.62 (m, 0.5H), 2.60-2.54 (m, 0.5H), 2.34-2.25 (m, 1H), 2.20-2.06 (m, 2H), 1.91-1.77 (m, 1H), 1.71-1.52 (m, 4H), 1.42 (s, 4.5H), 1.40 (s, 4.5H), 1.24-1.08 ppm (m, 21H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3):^[166] *Konformeremischung*: $\delta = 201.5, 201.2, 157.3, 157.2, 155.5$ (2C), 155.4, 155.3, 147.9, 147.6, 134.6, 134.5, 132.3, 132.2 (2C), 131.6, 131.5, 130.8, 130.2, 130.0, 129.6, 129.3, 128.6, 128.5, 127.1, 126.9, 114.9, 114.8, 111.1, 110.8, 110.6 (2C), 89.5, 89.4, 84.6, 84.5, 79.0, 78.9, 62.1, 62.0, 55.8 (2C), 55.7 (2C), 48.7, 48.1, 43.5, 42.5, 40.0, 39.6, 35.1, 34.9, 32.1 (2C), 30.7, 30.4, 28.4 (3C), 28.3 (3C), 25.5, 25.4, 18.0 (12C), 12.1 (6C) ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3349, 2941, 2865, 1702, 1666, 1623, 1502, 1462, 1390, 1365, 1287, 1265, 1246, 1172, 1132, 1086, 1054, 1036, 883, 813, 733, 684$ cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 633 (10), 632 (14), 591 (12), 590 (39), 589 (89), 588 (100), 574 (12), 573 (18), 572 (42), 571 (14), 547 (11), 546 (22), 502 (19), 416 (19), 295 (11), 279 (28), 277 (39), 252 (13), 251 (43), 174 (14), 115 (11), 87 (11), 75 (14), 73 (12), 59 (18), 57 (31); HRMS (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{41}\text{H}_{59}\text{NO}_6\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 712.40039, gefunden 712.39987.

TIPS-entschütztes Enon 160. Zu einer Lösung aus TIPS-Enon **159** (35.7 g, 51.7 μmol) in THF

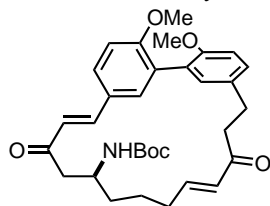


(2 mL) wurden bei 0 °C AcOH (3.11 μL , 54.3 μmol) und TBAF (1 M in THF, 54.3 μL , 54.3 μmol) gegeben und die Lösung wurde 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde nach Zugabe von Kieselgel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographie des Rückstands (Hexan/EtOAc, 2:1) ergab das Produkt als weißen Feststoff (27.9 mg, 99%, 1:1

Mischung aus Konformeren). $[\alpha]_{20}^D = +7.8^\circ$ ($c = 1.00, \text{CHCl}_3$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3):^[165] *Konformeremischung*: $\delta = 7.39$ -7.35 (m, 1H), 7.16 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 0.5H), 7.12 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 0.5H), 7.05 (d, $J = 2.1$ Hz, 0.5H), 7.01 (d, $J = 2.1$ Hz, 0.5H), 6.91-6.71 (m, 4H), 6.16 (d, $J = 15.8$ Hz, 0.5H), 5.99 (d, $J = 15.8$ Hz, 0.5H), 4.70-4.65 (m, 1H), 4.62-4.60 (d, $J = 8.9$ Hz, 0.5H), 4.54 (d, $J = 8.6$ Hz, 0.5H), 3.80-3.71 (m, 1H), 3.78 (s, 1.5H), 3.77 (s, 1.5H), 3.73 (s, 1.5H), 3.72 (s, 1.5H), 3.13-2.94 (m, 3H), 2.69-2.60 (m, 1H), 2.37-2.12 (m, 2H), 2.06-1.95 (m, 1H), 1.84-1.75 (m, 1H), 1.64-1.52 (m, 4H), 1.41 (s, 4.5H), 1.39 ppm (s, 4.5H), OH nicht sichtbar; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3):^[166] *Konformeremischung*: $\delta = 201.4, 200.6, 157.6, 157.5, 155.5$ (4C), 147.3 (2C), 135.2, 135.0, 132.5, 132.3, 132.2, 131.7, 131.6, 130.6, 130.0, 129.8, 129.7, 129.4, 128.8, 128.7, 127.2, 127.0, 114.3 (2C), 111.2, 110.8, 110.6 (2C), 88.8, 88.7, 85.4 (2C), 79.4, 79.3, 61.2 (2C), 55.8, 55.7 (3C), 48.2, 47.9, 43.4, 43.2, 40.1, 40.0, 35.1, 35.0, 31.9, 31.8, 30.7, 29.6, 28.3 (6C), 25.2, 25.1 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3367, 3008, 2934, 2860, 1690, 1621, 1503, 1458, 1440, 1392, 1366, 1286, 1266, 1246, 1170, 1132, 1028, 816, 755$ cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 434 (26), 433 (100), 432 (92), 418 (10), 416 (25), 390 (17), 350 (14), 294 (13), 293 (27), 279 (24), 277 (13), 251 (25), 182 (20), 138 (12), 137 (11), 96 (11), 57 (36), 56 (10), 41 (10); HRMS (ESI):

m/z : berechnet für $C_{32}H_{39}NO_6Na$ $[M+Na]^+$: 556.26696, gefunden 556.26719.

Dienon 151. *Einfache Redoxisomerisierung*: Zu einer Lösung aus Enon **160** (86.4 mg, 0.162 mmol)

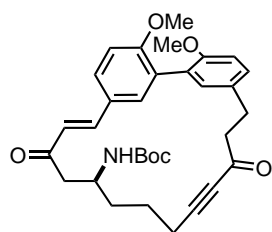


und NH_4PF_6 (3.99 mg, 24.3 μ mol) in THF (2.2 mL) wurde ein Lösung aus $[CpRu(MeCN)_3]PF_6$ (10.5 mg, 24.3 μ mol) und Phosphan **162** (7.34 mg, 24.3 μ mol) in THF (1 mL) hinzugegeben und die Lösung in einem vorgeheiztem Ölbad 1 h bei 80 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde nach Zugabe von Kieselgel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstands (Hexan/EtOAc, 1:1) lieferte das Produkt als weiß-gelben Schaum (43.9 mg, 51%, 2:1 Mischung aus Konformeren) und verbliebenes Startmaterial (6.9 mg, 8%).

Doppelte Redoxisomerisierung: Zu einer Lösung aus $[CpRu(MeCN)_3]PF_6$ (74.9 mg, 0.172 mmol) und Phosphan **162** (52.1 mg, 0.172 mmol) in THF (3 mL) wurde bei 80 °C eine Lösung aus Bispropargylalkohol *syn*-**150** (460 mg, 0.862 mmol) und NH_4PF_6 (56.2 mg, 0.345 mmol) in THF (2.6 mL) mit einer Spritzenpumpe innerhalb von 1 h hinzugegeben. Es wurde weitere 9 h gerührt und anschließend das Lösungsmittel nach Zugabe von Kieselgel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Hexan/MTBE, 2:3, 15-40 μ m Korngröße) gereinigt und die Titelverbindung als weiß-bräunlichen Feststoff isoliert (218 mg, 47%, 2:1 Mischung aus Konformeren). $[\alpha]_{20}^D = +5.9^\circ$ (c = 1.00, $CHCl_3$); 1H NMR (600 MHz, $C_6D_5CD_3$):^[169] *Hauptkonformer*: $\delta = 7.45$ (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.03 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.83 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.59 (m, 1H), 6.59 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 5.82 (dt, $J = 15.8, 1.4$ Hz, 1H), 5.63 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.93-3.90 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.06 (ddd, $J = 15.2, 10.0, 3.7$ Hz, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.69 (ddd, $J = 16.3, 10.0, 3.6$ Hz, 1H), 2.56 (dd, $J = 13.5, 4.8$ Hz, 1H), 2.35 (ddd, $J = 16.3, 7.3, 3.7$ Hz, 1H), 2.22 (dd, $J = 13.5, 4.3$ Hz, 1H), 1.82-1.77 (m, 1H), 1.58-1.53 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.43 (m, 1H), 1.14 (m, 1H), 1.09 (m, 1H), 1.04 ppm (m, 1H); *Nebenkonformer*: $\delta = 7.41$ (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 7.21 (br s, 1H), 7.07 (m, 2H), 6.96 (m, 1H), 6.60 (m, 1H), 6.58 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.88 (dt, $J = 15.8, 1.5$ Hz, 1H), 4.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.01-3.97 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.11 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.52-2.48 (m, 2H) 2.11 (m, 1H), 1.91-1.86 (m, 1H), 1.74-1.68 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.23 (m, 1H), 1.12 ppm (m, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, $C_6D_5CD_3$):^[168] *Hauptkonformer*: $\delta = 199.3, 197.6, 160.1, 156.1, 155.3, 146.3, 143.4, 133.2, 131.2, 130.6$ (2C), 130.3, 129.9, 129.7, 128.1, 127.3, 125.2, 111.1, 110.9, 78.6, 55.2 (2C), 49.3, 42.5, 39.4, 34.7, 32.3, 28.6, 28.5 (3C), 25.7 ppm; *Nebenkonformer*: $\delta = 198.9, 196.9, 159.9, 156.1, 155.1, 146.0, 142.7, 133.2, 132.2, 131.0, 130.4, 130.2, 129.8, 129.7, 128.3, 127.3, 124.2, 111.1, 111.0, 78.8, 55.2$ (2C), 48.8, 46.2, 39.5, 35.2, 32.1, 28.9, 28.4 (3C), 24.4 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3359, 2930, 2859, 1697, 1624, 1591, 1501,$

1461, 1440, 1365, 1270, 1249, 1169, 1131, 1086, 1029, 981, 910, 811, 731 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 534 (17) 533 (47), 479 (12), 478 (25), 477 (73), 476 (30), 461 (11), 460 (28), 459 (36), 434 (30), 433 (80), 432 (53), 418 (14), 417 (23), 416 (65), 415 (14), 405 (24), 391 (12), 390 (38), 388 (14), 374 (11), 321 (10), 309 (17), 308 (21), 307 (14), 297 (14), 296 (11), 295 (34), 294 (25), 293 (54), 281 (18), 280 (25), 279 (94), 278 (33), 277 (67), 276 (19), 275 (10), 267 (20), 266 (18), 265 (21), 263 (17), 262 (25), 261 (20), 255 (10), 254 (17), 253 (59), 251 (21), 249 (11), 240 (11), 239 (10), 237 (14), 235 (12), 233 (11), 201 (10), 199 (14), 183 (22), 152 (15), 149 (14), 138 (23), 124 (25), 111 (17), 110 (19), 109 (10), 98 (13), 97 (26), 96 (53), 95 (15), 85 (11), 83 (13), 82 (13), 81 (17), 71 (15), 70 (15), 69 (11), 59 (23), 57 (100), 56 (24); HRMS (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{NO}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 556.26696, gefunden 556.26728.

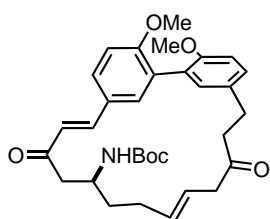
Enon S10. Es handelt sich um ein Nebenprodukt der doppelten Redoxisomerisierung (1.3:1 Mischung aus Konformeren).



scheidung aus Konformeren). $[\alpha]_{20}^D = +80.5^\circ$ ($c = 0.66$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{C}_6\text{D}_5\text{CD}_3$):^[169] *Hauptkonformer*: $\delta = 7.72$ (m, 1H), 7.61 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.73 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 6.64 (m, 1H), 6.44 (m, 1H), 4.61-4.56 (m, 1H), 4.52-4.45 (m, 1H), 4.31-4.28 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.80-2.71 (m, 3H), 2.07 (m, 1H), 2.06 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.64-1.58 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.40 (m, 1H), 1.21 (m, 1H), 1.14 (m, 1H), 1.06 ppm (m, 1H), OH nicht sichtbar; *Nebenkonformer*: $\delta = 7.74$ (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.78 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 6.64 (m, 1H), 6.44 (m, 1H), 4.87-4.81 (m, 2H), 3.91-3.83 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.31 (m, 1H), 2.54 (dt, $J = 13.2, 3.8$ Hz, 1H), 2.43-2.40 (m, 1H), 2.29 (ddt, $J = 13.3, 11.2, 3.8$ Hz, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.89-1.85 (m, 1H), 1.83-1.78 (m, 1H), 1.76-1.70 (m, 1H), 1.34 (m, 1H), 1.21 (s, 9H), 1.02 (m, 1H), 1.01 (m, 1H), 0.97 ppm (m, 1H), OH nicht sichtbar; $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, $\text{C}_6\text{D}_5\text{CD}_3$):^[168] *Hauptkonformer*: $\delta = 196.8, 160.1, 156.2, 155.9, 142.2, 133.7, 133.2, 131.9, 130.7, 130.6, 128.6, 128.1, 127.2, 122.3, 111.6, 110.9, 86.0, 82.8, 79.3, 60.9, 55.3, 55.2, 48.8, 47.7, 38.6, 35.3, 31.1, 28.6$ (3C), 24.7, 19.2 ppm; *Nebenkonformer*: $\delta = 195.6, 160.1, 156.2, 155.9, 139.9, 134.7, 133.7, 132.0, 130.7$ (2C), 129.0, 128.6, 127.5, 121.8, 111.2, 110.7, 84.8, 83.6, 79.6, 58.2, 55.3, 55.1, 52.4, 47.4, 38.7, 37.6, 30.1, 28.3 (3C), 22.9, 20.0 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3411, 2924, 2854, 1686, 1590, 1499, 1460, 1440, 1366, 1268, 1248, 1166, 1132, 1058, 1027, 982, 813, 735$ cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 534 (20), 533 (54), 478 (16), 477 (52), 476 (56), 460 (23), 459 (38), 458 (13), 435 (11), 434 (28), 433 (62), 432 (67), 418 (16), 417 (26), 416 (90), 415 (100), 414 (42), 405 (18), 401 (11), 400 (21), 399 (14), 398 (27), 390 (25), 388 (15), 387 (12), 386 (12), 385 (12), 384 (14), 373 (13), 372 (24), 367 (13), 357 (11), 331 (11), 330 (19), 310 (12), 309 (21), 308 (16), 307 (12), 301 (11), 299 (12), 297 (18), 296 (14), 295 (36), 294 (18), 293 (31), 291 (10), 281

(25), 280 (23), 279 (75), 278 (12), 277 (21), 276 (10), 275 (12), 269 (10), 268 (11), 267 (16), 266 (17), 265 (28), 264 (12), 263 (19), 262 (12), 261 (19), 255 (11), 254 (17), 253 (50), 252 (11), 251 (24), 250 (11), 249 (19), 248 (13), 247 (15), 241 (12), 240 (12), 239 (15), 237 (18), 236 (12), 235 (18), 234 (11), 233 (19), 227 (10), 225 (15), 221 (16), 219 (13), 207 (11), 138 (14), 124 (21), 97 (10), 96 (18), 57 (54), 41 (11); HRMS (ESI): m/z : berechnet für $C_{32}H_{39}NO_6Na$ $[M+Na]^+$: 556.26696, gefunden 556.26714.

β,γ -Dienon (**E**)-163. Es handelt sich um ein Nebenprodukt der doppelten Redoxisomerisierung

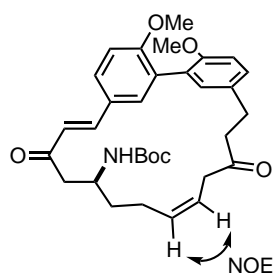


(1.1:1 Mischung aus Konformeren). $[\alpha]_{20}^D = -26.8^\circ$ ($c = 0.54$, $CHCl_3$);

1H NMR (600 MHz, C_6D_6):^[169] Hauptkonformer: $\delta = 7.82$ (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.69 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.54 (dt, $J = 15.4, 7.0$ Hz, 1H), 5.18 (dt, $J = 15.4, 6.8$

Hz, 1H), 4.63 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 2.97 (ddd, $J = 14.0, 8.2, 5.9$ Hz, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.62-2.57 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.34-2.28 (m, 3H), 1.86 (m, 2H), 1.48 (m, 1H), 1.36 (s, 9H), 1.15 ppm (m, 1H); Nebenkonformer: $\delta = 7.73$ (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.09-7.05 (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 6.68 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.62-5.56 (m, 1H), 5.27 (dt, $J = 15.6, 6.6$ Hz, 1H), 4.16 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.91 (ddd, $J = 14.8, 7.3, 5.8$ Hz, 1H), 2.83-2.78 (m, 2H), 2.72 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.43-2.36 (m, 1H), 2.06 (dd, $J = 15.2, 10.4$ Hz, 1H), 1.98-1.92 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.40 (m, 1H), 1.31 (s, 9H), 1.12 ppm (m, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, C_6D_6):^[168] Hauptkonformer: $\delta = 206.6, 197.4, 159.9, 156.3, 155.2, 142.3, 133.8, 132.8, 132.1$ (2C), 130.4, 129.9, 129.1, 128.6, 127.7, 123.8, 123.2, 111.1, 110.8, 78.7, 55.4, 44.3, 47.6, 47.1, 46.7, 43.5, 34.6, 29.5, 29.1, 28.4 (3C) ppm; Nebenkonformer: $\delta = 206.4, 196.7, 159.8, 156.2, 155.3, 141.7, 133.3, 132.4, 131.4, 131.2, 130.9, 130.2, 129.4, 128.6, 127.6, 124.6, 123.0, 111.2, 110.9, 78.6, 55.4, 55.3, 48.3, 47.0, 46.8, 42.4, 34.9, 28.8$ (2C), 28.3 (3C) ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3368, 2924, 2854, 1706, 1592, 1501, 1461, 1440, 1365, 1270, 1249, 1169, 1132, 1029, 980, 811, 734$ cm^{-1} ; MS (pos. ESI): m/z (%): 534 (15), 533 (43), 478 (20), 477 (69), 476 (61), 460 (19), 434 (31), 433 (100), 432 (71), 418 (12), 417 (18), 416 (59), 415 (16), 406 (10), 405 (34), 391 (13), 390 (43), 388 (15), 321 (11), 309 (10), 308 (11), 295 (29), 294 (13), 293 (20), 281 (17), 280 (16), 279 (55), 266 (12), 265 (15), 263 (11), 254 (10), 253 (38), 251 (14), 237 (12), 235 (11), 110 (11), 97 (13), 96 (31), 57 (39); HRMS (ESI): m/z : berechnet für $C_{32}H_{39}NO_6Na$ $[M+Na]^+$: 566.26696, gefunden 566.26714.

β,γ -Dienon (**Z**)-163. Es handelt sich um ein Nebenprodukt der doppelten Redoxisomerisierung (2:1 Mischung aus Konformeren). $[\alpha]_{20}^D = -100^\circ$ (c = 0.24, CHCl₃);



$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, C₆D₅CD₃): *Hauptkonformer*: $\delta = 7.78$ (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J = 8.3$,

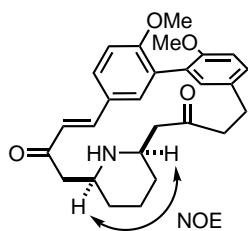
2.3 Hz, 1H), 6.95 (dd, $J = 8.3$, 2.3 Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.68 (m, 1H), 5.19 (m, 1H), 3.99-3.93 (m, 1H), 3.74 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.39 (m, 1H),

3.32 (s, 3H), 3.04-2.98 (m, 3H), 2.93-2.87 (m, 1H), 2.83-2.78 (m, 1H), 2.20 (dd, $J = 15.3$, 4.4 Hz, 1H), 2.04 (m, 1H), 2.02 (dd, $J = 15.3$, 11.9 Hz, 1H), 1.64-1.60 (m, 1H), 1.14 (s, 9H), 1.02-0.93 (m, 1H), 0.84-0.79 ppm (m, 1H); *Nebenkonformer*: $\delta = 7.75$ (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J = 8.3$, 2.3 Hz, 1H), 6.95 (dd, $J = 8.3$, 2.3 Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.39 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.70 (m, 1H), 5.20 (m, 1H), 4.41 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 4.06-4.01 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.24-3.19 (m, 2H), 2.72-2.68 (m, 1H), 2.66-2.58 (m, 2H), 2.47-2.41 (m, 1H), 2.27 (dd, $J = 15.7$, 9.0 Hz, 1H), 2.15 (dd, $J = 15.7$, 4.8 Hz, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.70-1.66 (m, 1H), 1.22 (s, 9H), 1.13 (m, 1H), 1.09 ppm (m, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, C₆D₅CD₃): *Hauptkonformer*: $\delta = 206.8$, 195.8, 159.6, 156.1, 155.4, 140.4, 134.0, 131.7, 131.6 (2C), 131.1, 130.1, 129.4, 129.0, 127.5, 124.0, 121.9, 110.7, 110.3, 78.5, 55.1, 55.0, 50.4, 46.2, 43.3, 41.7, 35.8, 28.8, 28.1 (3C), 23.8 ppm; *Nebenkonformer*: $\delta = 206.1$, 196.8, 159.9, 156.1, 155.5, 142.4, 134.7, 131.8 (2C), 131.7, 130.6, 130.4, 129.1, 128.8, 127.8, 123.7, 122.3, 110.4 (2C), 78.6, 55.1, 55.0, 47.6, 47.1, 44.3, 41.6, 35.5, 28.3 (3C), 28.0, 24.3 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3361$, 2925, 2850, 1700, 1591, 1500, 1462, 1440, 1411, 1391, 1365, 1268, 1248, 1168, 1132, 1029, 982, 895, 859, 811, 735, 701, 506 cm⁻¹; MS (EI): m/z (%): 534 (15), 533 (38), 478 (18), 477 (62), 476 (64), 460 (21), 434 (37), 433 (100), 432 (72), 418 (12), 417 (24), 416 (63), 415 (20), 406 (12), 405 (39), 391 (13), 390 (44), 388 (18), 321 (112), 309 (12), 308 (11), 296 (10), 295 (33), 294 (15), 293 (22), 281 (20), 280 (20), 279 (71), 277 (12), 266 (15), 265 (21), 263 (14), 261 (11), 254 (10), 253 (40), 251 (18), 249 (13), 237 (16), 235 (15), 233 (12), 221 (10), 96 (19), 57 (25); HRMS (ESI): m/z : berechnet für C₃₂H₃₉NO₆Na [M+Na]⁺: 556.26696, gefunden 556.26671.

7.6.6 Transannulare *aza*-Michael-Addition zum *trans*-PiperidinmotivTabelle 7.1: Getestete Reaktionsbedingungen für die transannulare *aza*-Michael-Addition von Dienon **151**.

Eintrag	Reagenz	Äq.	Lösungsmittel	T [°C]	Ergebnis	Literatur
1	<i>p</i> TsOH	0.1	DCE	45	kein Umsatz	[87]
2	<i>p</i> TsOH	0.1	DCE	80	kein Umsatz	
3	NH ₄ PF ₆	0.1	DCE	80	kein Umsatz	
4	NH ₄ PF ₆	0.1	THF	80	kein Umsatz	
5	Benzoessäure	0.1	DCE	80	kein Umsatz	
6	TFA	0.1	MeCN	RT → 50	kein Umsatz	[133]
7	Tf ₂ NH	0.1	MeCN	RT → 50	kein Umsatz	[133]
6	<i>p</i> TsOH, 80	0.1/0.2	PhMe	RT → 50	kein Umsatz	[80]
7	<i>p</i> TsOH, 80	0.1/0.2	PhMe	110	kein Umsatz	[80]
8	KOtBu	5	THF	RT	Zersetzung	[34]
9	KOtBu	1.5	THF	-78	Zersetzung	[34]
10	1 N aq. NaOH	2	THF	RT	kein Umsatz	
11	NaH	3	THF	-78 → 0	kein Umsatz	
12	Cu(OTf) ₂	0.1	MeCN	RT	kein Umsatz	[134]
13	Cu(OTf) ₂	0.1	MeCN	80	kein Umsatz	[134]
14	Sn(OTf) ₂	0.1	MeCN	RT	kein Umsatz	
15	Sn(OTf) ₂	0.1	MeCN	80	kein Umsatz	
16	(MeCN) ₂ PdCl ₂	0.1	DCE	RT	kein Umsatz	[34]
17	(MeCN) ₂ PdCl ₂	0.1	DCE	80	kein Umsatz	[34]
18	RhCl ₃ ·H ₂ O	0.1	DCE	80	kein Umsatz	[135]
18	PtCl ₄	0.1	DCE	80	kein Umsatz	[135]
18	AuCl ₃	0.1	DCE	80	kein Umsatz	[135]
19	Bi(ON ₃) ₃ ·5H ₂ O	0.1	MeCN	80	kein Umsatz	[136]
20	Hg(OTf) ₂	1.0	MeCN	45	kein Umsatz	
21	SPhosAuNTf ₂	0.05	DCE	RT → 70	kein Umsatz	

cis-Piperidin 9-*epi*-166. Zu einer Lösung aus Boc-Amin **151** (50.0 mg, 93.7 μmol) in



CH_2Cl_2 (1.67 mL) wurde bei 0 °C TFA (0.286 mL, 3.74 mmol) hinzugegeben und anschließend für 1.5 h bei dieser Temperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde bei 0 °C unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand mit Et_2O (5 mL) coevaporiert, um einen gelben Schaum zu erhalten, der weitere 30 min im Hochvakuum ($1 \cdot 10^{-2}$ mbar) getrocknet

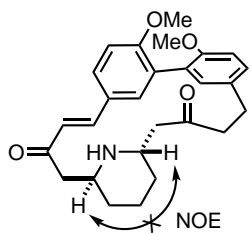
wurde. Es wurde in CH_2Cl_2 (2 mL) gelöst, eine Lösung aus DBU (21.0 μL , 0.14 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) bei -78 °C hinzugegeben und die Lösung 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Im Anschluss wurde mit Phosphatpuffer (pH=7, 0.1 M wäs. Lösung, 5 mL) versetzt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts (Hexan/EtOAc, 2:5 + 1 vol% NEt_3) lieferte die Titelverbindungen **9-*epi*-166** (29.7 mg, 73%, 1.1:1 Mischung aus Konformeren) als weißen Feststoff sowie separat **166**. $[\alpha]_{20}^D = -51.4^\circ$ ($c = 0.34$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, C_6D_6):^[169]

Hauptkonformer: $\delta = 7.66$ (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.44 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.90 (dd, $J = 8.4, 2.3$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.03 (ddd, $J = 13.8, 10.8, 2.5$ Hz, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.40 (ddd, $J = 14.0, 7.4, 2.1$ Hz, 1H), 2.29 (dd, $J = 13.7, 2.1$ Hz, 1H), 2.26-2.21 (m, 2H), 2.19 (m, 1H), 2.02 (dd, $J = 18.7, 4.5$ Hz, 1H), 1.96 (dd, $J = 18.7, 6.7$ Hz, 1H), 1.49 (m, 1H), 1.29 (m, 1H), 1.21 (m, 1H), 1.15 (m, 1H), 0.83 (m, 1H), 0.68-0.61 ppm (m, 1H), NH nicht sichtbar; *Nebenkonformer*: $\delta = 7.59$ (m, 1H), 7.58 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.97 (dd, $J = 8.4, 2.3$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.44 (s, 6H), 2.91-2.87 (m, 1H), 2.62 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.47 (ddd, $J = 17.1, 9.5, 2.7$ Hz, 1H), 2.37 (dd, $J = 14.9, 3.0$ Hz, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.14-2.11 (m, 1H), 2.09-2.06 (m, 1H), 1.53 (m, 1H), 1.34 (m, 1H), 1.29 (m, 1H), 1.15 (m, 1H), 1.00-0.93 (m, 1H), 0.74-0.68 ppm (m, 1H), NH nicht sichtbar; $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, C_6D_6):^[168]

Hauptkonformer: $\delta = 209.1, 198.9, 159.4, 156.2, 139.9, 134.3, 133.0, 131.6, 130.9, 129.9, 128.9, 128.8, 128.5, 125.7, 111.4, 110.9, 55.6, 55.5, 55.2, 52.3, 52.1, 52.0, 44.5, 33.8, 32.7, 29.6, 25.0$ ppm; *Nebenkonformer*: $\delta = 209.0, 198.9, 159.4, 156.0, 128.4, 132.6, 131.8, 131.3, 130.5, 130.1, 129.3, 128.5, 128.3, 125.5, 111.8, 111.0, 55.7, 55.6, 54.6, 52.8, 51.0, 49.9, 42.6, 32.6, 32.3, 28.0, 24.9$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2926, 2849, 1709, 1677, 1592, 1501, 1461, 1439, 1336, 1269, 1249, 1166, 1131, 1030, 812, 734$ cm^{-1} ; MS (pos. ESI): m/z (%): 434 (30), 433 (100), 432 (10), 405 (20), 375 (20), 374 (68), 279 (12), 111 (17), 110 (15), 96 (33), 82 (28); HRMS (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{NO}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 456.21453, gefunden 456.21493.

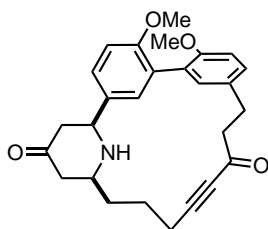
trans-Piperidin 166. Es handelt sich um das Nebendiastereomer aus der vorausgehenden Reakti-



on, welches als weißer Feststoff erhalten wurde (3.2 mg, 8%, 2:1 Mischung aus Konformeren). $[\alpha]_{20}^D = +8.9^\circ$ ($c = 0.62$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3):^[169] *Hauptkonformer*: $\delta = 7.57$ (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 8.5, 2.3$ Hz, 1H), 7.21 (m, 1H), 6.97 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.75

(d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.65 (tt, $J = 9.5, 2.7$ Hz, 1H), 3.43 (ddt, $J = 12.0, 4.0, 3.0$ Hz, 1H), 3.28 (m, 2H), 3.18 (ddd, $J = 17.0, 12.4, 2.9$ Hz, 1H), 2.89-2.85 (m, 1H), 2.78 (dd, $J = 19.1, 10.0$ Hz, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.53 (ddd, $J = 17.0, 4.7, 3.1$ Hz, 1H), 2.11 (dd, $J = 12.4, 2.7$ Hz, 1H), 1.92-1.89 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.47 (m, 1H), 1.03 ppm (m, 1H), NH nicht sichtbar; *Nebenkonformer*: $\delta = 7.61$ (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.09 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.85 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.61 (m, 2H), 2.41 (dd, $J = 18.5, 4.4$ Hz, 1H), 2.17 (dd, $J = 13.2, 2.2$ Hz, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.63 (m, 2H), 1.47 (m, 1H), 1.08 ppm (m, 1H), NH nicht sichtbar; $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3):^[168] *Hauptkonformer*: $\delta = 209.4, 200.9, 159.4, 155.3, 140.5, 132.6, 131.8, 129.9, 129.8, 129.4, 128.7, 127.2, 127.1, 123.2, 111.9, 110.9, 55.9, 55.8, 52.3, 51.1, 46.0, 45.1, 39.8, 32.1, 31.9, 26.7, 19.8$ ppm; *Nebenkonformer*: $\delta = 207.3, 200.5, 159.2, 155.6, 140.7, 134.6, 132.1, 131.2, 130.6, 129.1, 128.9, 128.0$ (2C), 125.0, 111.3, 110.8, 55.8 (2C), 52.1, 51.0, 46.6, 45.1, 44.9, 32.7, 32.5, 29.3, 19.7 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2927, 2854, 1712, 1676, 1591, 1501, 1461, 1439, 1336, 1270, 1132, 1029, 812, 753$ cm^{-1} ; MS (pos. ESI): m/z (%): 434 (31), 433 (100), 432 (11), 405 (22), 377 (12), 375 (21), 374 (72), 279 (17), 253 (10), 251 (10), 152 (11), 138 (18), 111 (31), 110 (28), 97 (25), 96 (75), 95 (12), 94 (14), 84 (12), 83 (18), 82 (80), 81 (13), 80 (10); HRMS (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 434.23258, gefunden 434.23280.

cis-Piperidin 1-epi-S11. Zu einer Lösung aus Boc-Amin **S10** (2.2 mg, 4.1 μmol) in CH_2Cl_2 (50 μL)



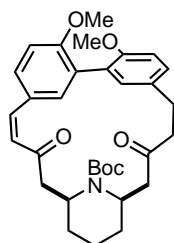
wurde bei 0 °C TFA (3.2 μL , 41 μmol) hinzugegeben und das Gemisch anschließend für 1 h bei dieser Temperatur und für 17 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in CH_2Cl_2 (0.12 mL) gelöst, aq. NaOH (1 M, 8.2 μL , 8.2 μmol) bei 0 °C hinzugegeben und 5 h bei Raumtemperatur gerührt.

Daraufhin wurde die Lösung mit Wasser (2 mL) versetzt und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 2 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Roh-

produkts (Hexan/EtOAc, 1:2→0:1 + 1 vol% NEt₃) lieferte die Titelverbindungen als farbloses Öl (0.5 mg, 28 %). $[\alpha]_{20}^D = -246^\circ$ (c = 0.10, CHCl₃); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): 7.66 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.39 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.99 (dd, *J* = 11.5, 3.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 6H), 3.03-2.99 (m, 1H), 2.90 (ddd, *J* = 15.1, 8.8, 4.4 Hz, 1H), 2.80 (ddd, *J* = 15.1, 8.0, 4.4 Hz, 1H), 2.57 (ddd, *J* = 13.6, 3.0, 2.1 Hz, 1H), 2.51-2.46 (m, 1H), 2.36 (ddd, *J* = 13.6, 11.8, 0.4 Hz, 1H), 2.31 (ddd, *J* = 13.6, 3.1, 2.1 Hz, 1H), 2.23 (ddd, *J* = 13.6, 11.5, 0.4 Hz, 1H), 2.20-2.17 (m, 2H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.82-1.79 (m, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.56 ppm (m, 1H), NH und OH nicht sichtbar; ¹³C NMR (150 MHz, CHCl₃): 209.3, 156.5, 155.5, 135.7, 132.0, 131.7, 129.3 (2C), 129.2, 128.3, 126.8, 111.7, 110.6, 85.5, 81.8, 60.7, 58.6, 56.0, 55.9, 55.1, 51.7, 48.5, 37.2, 35.2, 29.4, 25.1, 19.1 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3399, 2927, 2854, 1709, 1590, 1503, 1461, 1440, 1414, 1267, 1246, 1169, 1131, 1064, 1030, 811, 774, 737 \text{ cm}^{-1}$; MS (pos. ESI): *m/z* (%): 434.2 (100), 456.2 (10); HRMS (ESI): *m/z*: berechnet für C₂₇H₃₂NO₄ [M+H]⁺: 434.23258, gefunden 434.23272.

7.6.7 Studien zur transannularen *aza*-Michael-Addition zum *cis*-Chinolizidinmotiv

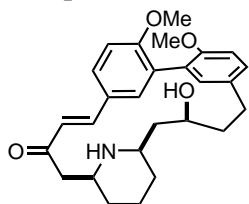
***cis*-Piperidin-(*Z*)-enon 9-*epi*-170.** Zu einer Lösung aus *cis*-Piperidin 9-*epi*-166 (5.00 mg, 11.5 μmol) in DMF (0.2 mL) wurde *p*TsOH (0.1 M in CH₂Cl₂, 0.115 mL, 11.5 μmol) hinzugegeben und die Lösung wurde 18 h bei 80 °C gerührt. Es wurde mit Phosphatpuffer (pH=7, 0.1 M wäs. Lösung, 1 mL) versetzt und mit EtOAc (3 x 1 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na₂SO₄) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Reinigung



des Rohprodukts durch Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc, 1:4 + 1 vol% NEt₃) lieferte das Produkt als farbloses Öl (2.8 mg, 56%, 10:1 Mischung aus Konformeren) neben verbliebenem Startmaterial (0.5 mg, 10%). $[\alpha]_{20}^D = -16.2^\circ$ (c = 1.00, CHCl₃); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃, 278 K):^[167] Hauptkonformer: $\delta = 7.32$ (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 5.98 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.28 (ddd, 13.9, 8.6, 5.6 Hz, 1H), 3.13-3.07 (m, 2H), 2.72-2.67 (m, 3H), 2.63-2.46 (m, 3H), 2.30-2.25 (m, 1H), 1.76-1.72 (m, 1H), 1.50-1.37 (m, 3H), 1.13-1.04 ppm (m, 2H), NH nicht sichtbar; ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃):^[167] Hauptkonformer: $\delta = 207.7, 200.7, 158.0, 155.3, 140.4, 134.2, 133.1, 132.7, 130.8, 128.9, 127.7, 127.3, 126.8, 124.2, 110.6, 109.6, 55.9, 55.7, 51.2, 51.0, 50.1, 49.8, 44.5, 31.9, 31.6, 27.7, 24.2$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2926, 2835, 1710, 1687, 1594, 1498, 1463, 1439, 1381, 1268, 1250, 1133, 1059, 1030, 899, 814, 733, 501 \text{ cm}^{-1}$; MS (pos. ESI): *m/z* (%): 434

(30), 433 (100), 405 (18), 375 (18), 374 (61), 96 (17), 82 (17); HRMS (ESI): m/z : berechnet für $C_{27}H_{31}NO_4Na$ $[M+Na]^+$: 456.21453, gefunden 456.21499.

cis-Piperidin 9,11-*epi*-173. Zu einer Lösung aus *cis*-Piperidin 9-*epi*-166 (30.0 mg, 69.2 μ mol)

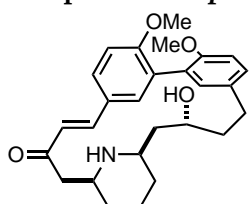


in MeOH/THF (3:2, 1.67 mL) wurde $CeCl_3 \cdot 7 H_2O$ (51.6 mg, 0.138 mmol) hinzugegeben und das Gemisch anschließend 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde auf 0 °C gekühlt, $NaBH_4$ (10.5 mg, 0.277 mmol) hinzugefügt und bei dieser Temperatur für 30 min gerührt. Es

wurde mit ges. aq. Rochellesalzlösung (5 mL) versetzt und mit EtOAc (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in CH_2Cl_2 (2 mL) gelöst und bei Raumtemperatur wurde DDQ (16.5 mg, 72.7 μ mol) in CH_2Cl_2 /Dioxan (1:1, 1 mL) mit einer Spritzenpumpe innerhalb von 30 min hinzugegeben. Die tiefgrüne Lösung wurde 1 h bei dieser Temperatur gerührt und daraufhin das Lösungsmittel nach Zugabe von Kieselgel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographie (CH_2Cl_2 /MTBE, 1:2) lieferte *cis*-Piperidin 9,11-*epi*-173 (8.7 mg, 29%)

als farblosen Schaum sowie, in einer separaten Fraktion, *cis*-Piperidin 9-*epi*-173 (siehe unten). 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.78 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.66-3.62 (m, 1H), 2.92 (td, J = 13.2, 4.4 Hz, 1H), 2.88-2.85 (m, 1H), 2.76 (tt, J = 11.1, 2.8 Hz, 1H), 2.63 (ddd, J = 13.2, 4.9, 2.8 Hz, 1H), 2.41 (dd, J = 16.5, 8.3 Hz, 1H), 2.35 (dd, J = 16.5, 1.3 Hz, 1H), 1.86-1.82 (m, 1H), 1.80 (dddd, J = 13.4, 11.4, 4.6, 2.8 Hz, 1H), 1.74-1.70 (m, 1H), 1.60-1.56 (m, 1H), 1.53-1.50 (m, 1H), 1.46 (ddd, J = 14.5, 2.5, 1.5 Hz, 1H), 1.43-1.37 (m, 2H), 1.15 (dtd, J = 13.1, 11.4, 4.0 Hz, 1H), 0.99 ppm (dtd, J = 13.1, 11.4, 4.2 Hz, 1H), NH und OH nicht sichtbar; ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 198.7, 159.5, 155.2, 142.2, 136.0, 133.4, 132.0, 130.8, 129.7, 128.3, 127.1 (2C), 120.8, 111.1, 110.9, 69.5, 60.2, 55.8, 55.7, 54.4, 51.6, 44.1, 38.3, 34.9, 33.8, 29.9, 25.0 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3339, 3236, 2925, 2856, 2836, 1676, 1590, 1503, 1461, 1440, 1412, 1335, 1269, 1249, 1210, 1170, 1063, 1029, 812, 735, 508 cm^{-1} ; MS (pos. ESI): m/z (%): 436.2 (100), 458.2 (22), 871.5 (25) HRMS (ESI): m/z : berechnet für $C_{27}H_{34}NO_4$ $[M+H]^+$: 436.24823, gefunden 436.24836.

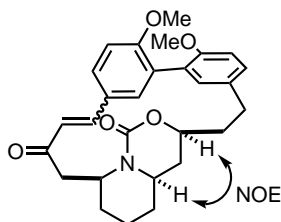
cis-Piperidin 9-*epi*-173. Es handelt sich um das Nebenprodukt aus der vorausgehenden Reaktion,



welches als farbloser Schaum erhalten wurde (5.0 mg, 17%, 1.7:1 Mischung aus Konformeren). 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$):^[169] Hauptkonformer: δ = 7.69 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.14 (dd,

$J = 8.3, 2.4 \text{ Hz, 1H}$), 6.92 (d, $J = 8.4 \text{ Hz, 1H}$), 6.88 (d, $J = 8.3 \text{ Hz, 1H}$), 4.14 (tt, $J = 10.8, 2.3 \text{ Hz, 1H}$), 3.88 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.02 (td, $J = 13.3, 2.9 \text{ Hz, 1H}$), 2.92 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.61 (ddd, $J = 13.3, 4.8, 3.3 \text{ Hz, 1H}$), 2.52 (dd, $J = 13.8, 9.9 \text{ Hz, 1H}$), 2.40 (dd, $J = 13.8, 1.5 \text{ Hz, 1H}$), 1.81 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.50 (m, 2H), 1.45 (m, 1H), 1.39 (ddd, $J = 14.5, 8.4, 2.1 \text{ Hz, 1H}$), 1.15 (m, 1H), 1.08 ppm (m, 1H), NH und OH nicht sichtbar; *Nebenkonymer*: $\delta = 7.77$ (d, $J = 2.3 \text{ Hz, 1H}$), 7.59 (d, $J = 15.7 \text{ Hz, 1H}$), 7.36 (dd, $J = 8.3, 2.3 \text{ Hz, 1H}$), 7.31 (d, $J = 15.7 \text{ Hz, 1H}$), 7.30 (d, $J = 2.3 \text{ Hz, 1H}$), 7.17 (dd, $J = 8.3, 2.3 \text{ Hz, 1H}$), 6.92 (d, $J = 8.3 \text{ Hz, 1H}$), 6.88 (d, $J = 8.3 \text{ Hz, 1H}$), 4.24-4.20 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.92 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.76 (ddd, $J = 14.3, 9.9, 3.5 \text{ Hz, 1H}$), 2.59 (dd, $J = 14.4, 1.7 \text{ Hz, 1H}$), 2.45 (dd, $J = 14.4, 7.2 \text{ Hz, 1H}$), 1.86 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.57 (m, 2H), 1.43 (m, 1H), 1.19 (m, 1H), 1.08 (m, 1H), NH und OH nicht sichtbar; $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3):^[168] *Hauptkonformer*: $\delta = 199.1, 159.3, 155.2, 140.7, 134.2, 134.1, 131.8, 130.9, 129.7, 128.9, 127.5, 127.3, 123.6, 111.2, 110.9, 64.6, 55.9, 55.8, 55.0, 53.9, 52.5, 45.9, 39.1, 34.0, 33.3, 29.7, 25.0 \text{ ppm}$; *Nebenkonymer*: $\delta = 199.0, 159.3, 155.4, 140.6, 133.8, 133.5, 132.1, 130.9, 129.7, 129.2, 127.4, 127.3, 123.2, 111.3, 110.8, 68.7, 55.9, 55.8, 55.1, 54.7, 51.6, 44.4, 28.7, 32.4, 32.0, 31.9, 24.9 \text{ ppm}$;

Trizyklus 9,11-*epi*-174. Zu einer Lösung aus *cis*-Piperidin 9,11-*epi*-173 (6.0 mg, 14 μmol) in CH_2Cl_2 (0.4 mL) und NEt_3 (5.8 μL , 41 μmol) wurde bei 0 °C Triphosgen (2.5 μL , 15 μmol) in CH_2Cl_2 (0.1 mL) hinzugegeben und das Gemisch anschließend 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Es wurde mit Phosphatpuffer (pH=7, 0.1 M wäs. Lösung, 2 mL) versetzt und mit EtOAc (3 x 2 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet

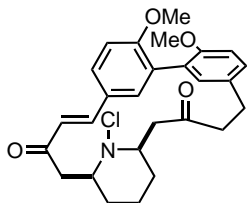


(Na_2SO_4) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch zweimalige Säulenchromatographie ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MTBE}/\text{Hexan}$, 1:1:1, dann $\text{Hexan}/\text{EtOAc}$, 1:1) gereinigt. Die Titelverbindung wurde als farbloses Öl erhalten (1.4 mg, 22%, $E/Z = 2.7:1$, $E: 1.7:1$ Mischung aus Konformeren, $Z: 5:1$ Mischung aus Konformeren). $[\alpha]_{20}^D = -190^\circ$ ($c = 0.28, \text{CHCl}_3$); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3):^[169] (*E*)-9,11-*epi*-174, *Hauptkonformer*: $\delta = 7.67$ (d, $J = 15.4 \text{ Hz, 1H}$), 7.52 (d, $J = 2.4 \text{ Hz, 1H}$), 7.33 (dd, $J = 8.3, 2.4 \text{ Hz, 1H}$), 7.19 (d, $J = 2.3 \text{ Hz, 1H}$), 7.14 (dd, $J = 8.2, 2.3 \text{ Hz, 1H}$), 6.93 (d, $J = 8.3 \text{ Hz, 1H}$), 6.92 (d, $J = 8.2 \text{ Hz, 1H}$), 6.77 (d, $J = 15.4 \text{ Hz, 1H}$), 4.75 (dd, $J = 15.7, 11.0 \text{ Hz, 1H}$), 4.36 (ddt, $J = 11.8, 9.3, 2.6 \text{ Hz, 1H}$), 3.90 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.46 (m, 1H), 3.21 (t, $J = 11.0 \text{ Hz, 1H}$), 3.02 (ddd, $J = 14.2, 11.7, 2.9 \text{ Hz, 1H}$), 2.74 (ddd, $J = 14.2, 5.7, 3.6 \text{ Hz, 1H}$), 2.33 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.55 (m, 2H), 1.54 (m, 1H), 1.29 ppm (m, 1H); (*E*)-9,11-*epi*-174, *Nebenkonymer*: $\delta = 7.63$ (d, $J = 15.7 \text{ Hz, 1H}$), 7.54 (d, $J = 1.9 \text{ Hz, 1H}$), 7.36 (dd, $J = 8.4, 1.9$

Hz, 1H), 7.17 (dd, $J = 8.2, 2.1$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.72 (t, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.59-3.55 (m, 1H), 3.16-3.12 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.52 (t, $J = 13.9$ Hz, 1H), 2.32 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.53 (m, 1H), 1.52 (m, 1H), 1.35 ppm (m, 1H); (*Z*)-9,11-*epi*-174, *Hauptkonformer*: $\delta = 8.16$ (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 8.3, 2.3$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 6.03 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 4.28 (dd, $J = 18.5, 11.5$ Hz, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.48 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 2.91 (td, $J = 13.5, 4.2$ Hz, 1H), 2.69 (ddd, $J = 13.5, 4.9, 3.1$ Hz, 1H), 2.42 (dd, $J = 18.5, 2.8$ Hz, 1H), 2.05 (ddd, $J = 13.6, 8.2, 2.0$ Hz, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.49 (m, 1H), 1.46 (m, 1H), 1.21 ppm (m, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3):^[168] (*E*)-174, *Hauptkonformer*: $\delta = 198.6, 159.3, 155.5, 154.9, 141.7, 134.3, 133.0, 131.6, 131.1, 128.9$ (2C), 127.7, 127.6, 123.6, 112.2, 111.1, 70.9, 59.3, 57.0, 55.9 (2C), 47.3, 37.2, 37.0, 34.9, 32.1, 29.2, 24.4 ppm; (*E*)-174, *Nebenkonformer*: $\delta = 198.9, 159.4, 156.4, 155.8, 141.3, 133.3, 132.9, 131.8, 130.9, 129.5$ (2C), 127.9, 127.3, 122.3, 112.0, 111.1, 73.1, 60.3, 57.8, 56.0 (2C), 46.8, 37.0, 36.2, 35.4, 30.1, 29.6, 25.5 ppm; (*Z*)-174, *Hauptkonformer*: $\delta = 198.7, 158.5, 155.7, 153.5, 139.6, 134.1, 133.8, 132.4, 132.3, 128.1$ (2C), 128.0, 127.4, 123.5, 111.4, 109.8, 70.3, 56.7, 56.4, 55.8, 55.6, 47.1, 37.5, 36.0, 35.1, 30.6, 29.4, 25.0 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2931, 2858, 2837, 1687, 1590, 1502, 1441, 1413, 1394, 1366, 1340, 1312, 1271, 1212, 1169, 1132, 1082, 1025, 983, 939, 900, 810, 775, 757, 733, 700, 586, 510$ cm^{-1} ; MS (pos. ESI): m/z (%): 461 (100), 417 (30), 402 (20), 335 (32), 294 (35), 279 (24), 253 (11), 136 (18), 122 (14), 96 (41), 82 (17); HRMS (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{NO}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 484.20944, gefunden 484.20986.

7.6.8 Studien zur radikalischen Zyklisierung zum *cis*-Chinolizidinmotiv

***N*-Chloramin 9-*epi*-179.** Zu einer Lösung aus *cis*-Piperidin 9-*epi*-166 (29.7 mg, 68.5 μmol) in THF

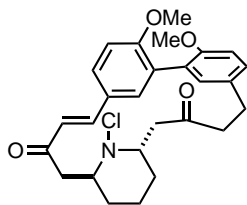


(1.5 mL) wurde bei 0 °C NCS (9.61 mg, 71.9 μmol) hinzugefügt. Es wurde 13 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc, 3:2) gereinigt und die Titelverbindung als farbloser

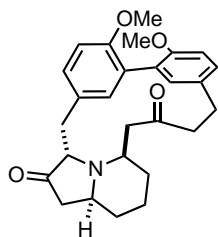
Schaum isoliert (30.6 mg, 94%, 2.5:1 Mischung aus Konformeren), welcher noch Spuren von Succinimid enthielt. $[\alpha]_{20}^D = +119.3^\circ$ ($c = 1.00, \text{CHCl}_3$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): *Hauptkonformer*: $\delta = 7.62$ -7.55 (m, 2H), 7.44 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 8.3, 2.3$ Hz, 1H), 6.95-6.93 (m, 1H), 6.92 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.88-3.80 (m,

1H), 3.82 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.35-3.29 (m, 2H), 3.13-3.06 (m, 1H), 2.94-2.86 (m, 1H), 2.79-2.51 (m, 4H), 2.14 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 1.88-1.76 (m, 2H), 1.73-1.60 (m, 2H), 1.45-1.42 (m, 1H), 1.35-1.32 ppm (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 208.7, 199.3, 159.2, 155.8, 141.6, 134.5, 132.2, 130.6, 129.2, 129.1, 128.9, 128.2, 127.5, 122.6, 111.2, 110.6, 65.3, 61.5, 55.8$ (2C), 53.5, 47.7, 44.5, 30.3, 25.7, 24.6, 24.2 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2935, 2858, 2835, 1711, 1675, 1589, 1498, 1462, 1439, 1337, 1269, 1248, 1159, 1131, 1054, 1028, 987, 909, 813, 729, 506$ cm^{-1} ; MS (pos. ESI): m/z (%): 490.2 (100), 468.2 (11); HRMS (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{ClNO}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 490.17611, gefunden 490.17574.

N-Chloramin 179. Die Verbindung wurde analog zu *N*-Chloramin 9-*epi*-179 hergestellt. Es wurden *trans*-Piperidin **166** (4.0 mg, 9.2 μmol) und NCS (1.3 mg, 8.7 mmol) in THF (0.3 mL) eingesetzt. Das Produkt wurde nach Säulenchromatographie (Hexan/MTBE, 1:2) als farbloses Öl erhalten (2.2 mg, 51%) und direkt für die nächste Stufe verwendet.

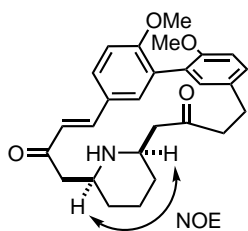


Indolizidin 182. Zu einer Lösung aus *N*-Chloramin 9-*epi*-179 (10.0 mg, 21.4 μmol) in Toluol (entgast, 2 mL) wurde bei 110 °C eine Lösung aus AIBN (1.58 μL , 10.7 μmol) und $n\text{Bu}_3\text{SnH}$ (11.5 μL , 42.7 μmol) in Toluol (entgast, 0.5 mL) mit einer Spritzenpumpe innerhalb von 1 h hinzugetropft. Es wurde 1 h bei dieser Temperatur gerührt und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc, 2:5 + 1



vol% NEt_3) gereinigt und die Titelverbindung als farbloser Schaum (3.1 mg, 33%) neben verbliebenem Startmaterial (1.2 mg, 12%) isoliert. $[\alpha]_{20}^D = -38.1^\circ$ ($c = 0.62, \text{CHCl}_3$); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.17$ (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J = 8.4, 2.5$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.60 (m, 1H), 6.57 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.47-3.42 (m, 1H), 3.37 (br s, 1H), 3.30-3.25 (m, 2H), 3.21-3.16 (m, 1H), 3.02-2.97 (m, 1H), 2.94 (dd, $J = 14.6, 1.8$ Hz, 1H), 2.91-2.87 (m, 1H), 2.56 (dd, $J = 19.2, 10.5$ Hz, 1H), 2.50 (dd, $J = 18.1, 5.7$ Hz, 1H), 2.46-2.42 (m, 2H), 2.21-2.17 (m, 1H), 2.10 (ddd, $J = 18.1, 9.6, 0.8$ Hz, 1H), 1.95-1.91 (m, 1H), 1.75 (dq, $J = 13.4, 3.3$ Hz, 1H), 1.39 (qt, $J = 13.3, 3.3$ Hz, 1H), 1.27-1.21 (m, 1H), 1.07 ppm (tdd, $J = 13.3, 10.1, 3.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 213.8, 208.4, 155.4, 154.9, 135.6, 132.9, 132.2, 130.9, 129.9, 128.8$ (2C), 127.2, 112.2, 112.0, 69.1, 56.6, 56.1, 56.0, 49.6, 49.3, 43.1, 39.8, 32.0, 31.4, 29.3, 26.2, 23.1 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2930, 2834, 1752, 1711, 1506, 1462, 1409, 1332, 1269, 1249, 1167, 1132, 1093, 1031, 819, 805, 735$ cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 434 (30), 433 (100), 225 (48), 217 (21), 194 (24), 192 (12), 152 (18), 151 (90), 150 (93), 138 (14), 137 (17), 136 (37), 123 (11), 120 (14); HRMS (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{NO}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 456.21453, gefunden 456.21492.

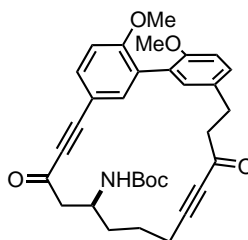
cis-Piperidin 9-*epi*-166. Die Verbindung wurde analog zu Indolizidin **182** hergestellt. Es wurden



N-Chloramin **179** (1.5 mg, 3.2 μmol) in Toluol (entgast, 0.2 mL) und AIBN (0.24 μL , 1.6 μmol) sowie *n*Bu₃SnH (1.7 μL , 6.4 μmol) in Toluol (entgast, 0.1 mL) eingesetzt. Die Reaktionszeit betrug 6 h und das Produkt wurde nach Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc, 1:3 + 1 vol% NEt₃) als farbloses Öl erhalten (0.6 mg, 43%).

7.6.9 Gold-katalysierte Zyklisierungen

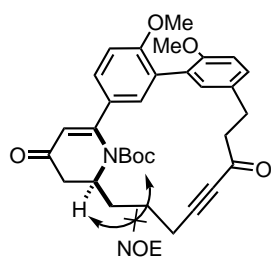
Diinon 183. Zu einer Lösung aus Bispropargylalkohol *syn*-**150** (223 mg, 0.418 mmol) in



CH₂Cl₂ (8.4 mL) wurden bei 0 °C NaHCO₃ (140 mg, 1.67 mmol) und DMP (638 mg, 1.51 mmol) hinzugegeben und die Suspension 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit ges. aq. NaHCO₃-Lösung (7.5 mL) und ges. aq. Na₂S₂O₃-Lösung (7.5 mL) versetzt, 15 min bei Raumtemperatur gerührt und mit EtOAc (3 x 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na₂SO₄) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc, 2:1) gereinigt und die Titelverbindung als weißer Feststoff isoliert (200 mg, 90%, 1.3:1 Mischung aus Konformeren).

$[\alpha]_{20}^D = +38.9^\circ$ ($c = 1.00$, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):^[169] *Hauptkonformer*: $\delta = 7.60$ (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.40 (br s, 1H), 7.17 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.92 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.08-4.01 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.00 (m, 4H), 2.97 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 1.79 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.40 ppm (s, 9H); *Nebenkonformer*: $\delta = 7.55$ (dd, $J = 8.6, 2.2$ Hz, 1H), 7.40 (br s, 1H), 7.17 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 7.11 (br s, 1H), 6.93 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.24-4.18 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.04 (m, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 1.79 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.39 ppm (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):^[168] *Hauptkonformer*: $\delta = 188.0, 186.4, 159.9, 155.6, 155.0, 136.8, 134.7, 134.0, 130.8, 129.4, 129.3, 126.1, 111.3, 111.2, 111.0, 94.9, 94.3, 88.0, 81.4, 79.4, 55.8, 55.7, 48.4, 48.2, 45.2, 33.9, 29.5, 28.2$ (3C), 25.7, 18.8 ppm; *Nebenkonformer*: $\delta = 188.0, 185.4, 159.7, 155.5, 155.0, 137.1, 131.8, 131.7, 130.8$ (2C), 129.6, 126.3, 111.1, 110.9 (2C), 94.9, 94.2, 89.0, 81.4, 79.4, 55.8, 55.7, 50.3, 47.9, 45.4, 33.9, 29.4, 28.2 (3C), 24.5, 18.3 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3359, 2965, 2948, 2931, 1708, 1660, 1599, 1503, 1458, 1366, 1268, 1249, 1168, 1125, 1053, 1031, 906, 817, 730$ cm⁻¹; MS (pos. ESI): m/z (%): 552.2 (100), 1081.5 (35); HRMS (ESI): m/z : berechnet für C₃₂H₃₅NO₆Na [M+Na]⁺: 552.23566, gefunden 552.23625.

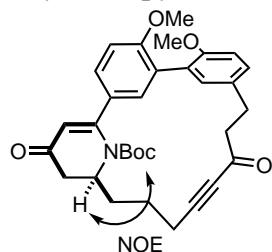
Dihydro-4-pyridinon (*S_a*)-184. PPh₃AuCl (0.28 mg, 0.57 μmol) und AgNTf₂ (0.22 mg, 0.57 μmol)



wurden in DCE (0.5 mL) gelöst und das Gemisch 5 min im Ultraschallbad behandelt. Die entstandene Suspension wurde durch Celite[®] filtriert. Ein Aliquot (0.1 mL) des Filtrats wurde bei 0 °C zu einer Lösung aus Diinon **183** (6.10 mg, 11.5 μmol) in DCE (0.51 mL) gegeben. Es wurde 30 min bei dieser Temperatur gerührt, anschließend durch Kieselgel filtriert und der Filterkuchen mit EtOAc (5 mL) gewaschen. Das Lösungsmittel des Filtrats

wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc, 2:1) gereinigt. Es wurden Dihydro-4-pyridinon (*S_a*)-**184** als farbloser Schaum (1.3 mg, 21%, 2.4:1 Mischung aus Konformeren) sowie Dihydro-4-pyridinon (*R_a*)-**184** (siehe unten) isoliert. $[\alpha]_{20}^D = -150^\circ$ ($c = 0.26$, CHCl₃); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃):^[169] *Hauptkonformer*: $\delta = 7.55$ (dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 8.4, 2.5$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.05 (m, 3H), 2.84 (m, 3H), 2.59-2.53 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.38-2.32 (m, 1H), 2.02-1.98 (m, 2H), 1.51-1.46 (m, 1H), 1.09 ppm (s, 9H); *Nebenkonformer*: $\delta = 7.46$ (dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 8.3, 2.4$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.80 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.05 (m, 3H), 2.84 (m, 2H), 2.79-2.73 (m, 1H), 2.43 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.12-2.05 (m, 2H), 1.59-1.53 (m, 1H), 1.21 ppm (s, 9H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃):^[168] *Hauptkonformer*: $\delta = 198.5, 188.5, 160.7, 159.8, 155.8, 152.4, 131.4, 131.3, 130.1, 129.1, 129.0, 128.9, 127.4, 125.7, 114.4, 111.2, 110.9, 95.2, 82.1, 81.5, 60.0, 56.0, 55.6, 44.5, 44.2, 30.9, 29.7, 27.5$ (3C), 25.5, 17.6 ppm; *Nebenkonformer*: $\delta = 198.1, 188.1, 161.4, 159.3, 155.7, 152.6, 131.6, 130.9, 130.6, 130.0, 129.0, 128.4, 127.3, 126.6, 115.6, 111.3, 111.2, 96.1, 81.7, 81.5, 62.0, 55.9, 55.8, 44.9, 44.7, 31.0, 30.0, 27.9$ (3C), 27.3, 18.4 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2931, 2837, 2208, 1705, 1666, 1599, 1504, 1461, 1398, 1351, 1302, 1267, 1247, 1155, 1130, 1031, 908, 814, 779, 752$ cm⁻¹; MS (pos. ESI): m/z (%): 530 (26), 529 (73), 430 (27), 429 (100), 428 (99), 414 (17), 402 (17), 401 (60), 400 (14), 386 (15), 372 (14), 370 (12), 335 (10), 334 (35), 320 (10), 57 (31); HRMS (ESI): m/z : berechnet für C₃₂H₃₅NO₆Na [M+Na]⁺: 552.23566, gefunden 552.23638.

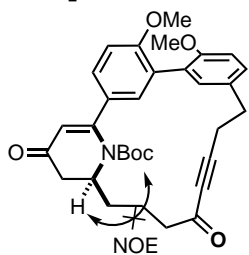
Dihydro-4-pyridinon (*R_a*)-184. Es handelt sich um das Hauptatropisomer aus der vorausgehenden



Reaktion, welches als farbloser Schaum erhalten wurde (3.7 mg, 61%, 13:1 Mischung aus Konformeren). $[\alpha]_{20}^D = +174.3^\circ$ ($c = 0.74$, CHCl₃); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃):^[167] *Hauptkonformer*: $\delta = 7.47$ (dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.73

(d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 4.86 (dddd, $J = 11.3, 6.0, 4.3, 1.5$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.10 (ddd, $J = 14.4, 10.2, 3.9$ Hz, 1H), 3.02 (ddd, $J = 14.9, 7.4, 3.9$ Hz, 1H), 2.96 (dd, $J = 17.4, 5.8$ Hz, 1H), 2.93 (ddd, $J = 15.8, 7.4, 3.8$ Hz, 1H), 2.83 (ddd, $J = 15.8, 10.2, 3.9$ Hz, 1H), 2.53 (ddd, $J = 16.8, 10.9, 5.9$ Hz, 1H), 2.34 (dt, $J = 17.4, 1.4$ Hz, 1H), 2.23 (ddd, $J = 16.9, 10.4, 5.1$ Hz, 1H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.97-1.88 (m, 1H), 1.84-1.75 (m, 1H), 1.59-1.52 (m, 1H), 1.08 ppm (s, 9H). ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3):^[167] *Hauptkonformer*: $\delta = 194.3, 188.5, 159.2, 155.6, 154.7, 153.1, 131.7, 131.1, 130.4, 129.5, 129.0, 128.9, 127.2, 126.6, 112.4, 110.9, 110.8, 94.8, 82.8, 81.4, 56.0, 55.3, 54.5, 44.6, 43.1, 30.6, 29.7, 27.2$ (3C), 26.2, 18.9 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2932, 2836, 2208, 1707, 1662, 1604, 1586, 1504, 1461, 1401, 1369, 1349, 1327, 1265, 1248, 1228, 1157, 1126, 1044, 1031, 812, 751$ cm^{-1} ; MS (pos. ESI): m/z (%): 530 (14), 529 (40), 430 (28), 429 (100), 428 (73), 414 (12), 402 (10), 401 (37), 400 (11), 386 (12), 372 (10), 334 (23), 57 (17); HRMS (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{NO}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 552.23566, gefunden 552.23623.

Transpositioniertes Dihydro-4-pyridinon (S_a)-190. SPhosAuCl (4.01 mg, 6.23 μmol) und AgNTf_2

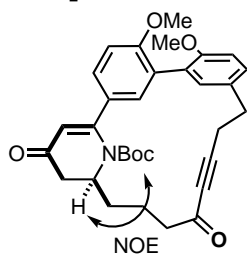


(2.42 mg, 6.23 μmol) wurden in DCE (0.5 mL) gelöst und das Gemisch 5 min im Ultraschallbad behandelt. Die entstandene Suspension wurde durch Celite® filtriert und das Filtrat wurde bei 0 °C zu einer Lösung aus Diinon **183** (66.0 mg, 0.125 mmol) in DCE (0.75 mL) gegeben. Es wurde 45 min bei dieser Temperatur gerührt, anschließend durch Kieselgel filtriert und der

Filterkuchen mit EtOAc (5 mL) gewaschen. Das Lösungsmittel des Filtrats wurde unter vermindertem Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc, 2:1) gereinigt. Es wurden transpositioniertes Dihydro-4-pyridinon (S_a)-**190** als farbloser Schaum (13.3 mg, 20%, 1.2:1 Mischung aus Konformeren) sowie Dihydro-4-pyridinon (R_a)-**190** (siehe unten) isoliert. $[\alpha]_{20}^D = -187.1^\circ$ ($c = 1.00, \text{CHCl}_3$); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3):^[169] *Hauptkonformer*: $\delta = 7.51$ (dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 8.5, 2.3$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.78-3.76 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.76 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 1.58 (m, 1H), 1.23 ppm (s, 9H); *Nebenkonomer*: $\delta = 7.54$ (dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 8.5, 2.3$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.93 (m, 2H), 2.91 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.67-2.63 (m, 1H), 2.49 (ddd, $J = 16.0, 11.6, 4.6$ Hz, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 1.52 (m, 1H), 1.07 ppm (s, 9H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3):^[168] *Hauptkonformer*: $\delta = 198.1, 187.9, 161.4, 159.2, 155.8, 152.7, 131.4, 130.4$ (2C), 130.3, 129.8, 129.3, 127.0, 126.8, 114.9, 111.5, 111.2, 92.5, 81.7, 81.6, 63.3, 55.9, 55.8, 45.5, 44.8, 32.0, 31.3, 27.9 (3C), 23.1,

20.0 ppm; Nebenkonformer: $\delta = 198.2, 187.9, 160.8, 159.6, 155.9, 152.5, 131.2, 130.5, 129.8, 129.4, 129.3, 129.0, 127.3, 126.1, 114.3, 111.2, 110.8, 93.1, 82.5, 82.0, 61.3, 56.0, 55.5, 45.3, 43.5, 31.9, 31.8, 27.4$ (3C), 21.6, 20.3 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2979, 2931, 2836, 2209, 1714, 1664, 1591, 1575, 1503, 1461, 1439, 1398, 1366, 1351, 1266, 1244, 1155, 1132, 1087, 1051, 1030, 982, 950, 907, 862, 813, 777, 735, 703, 669, 643$ cm^{-1} ; MS (pos. ESI): m/z (%): 529 (26), 430 (14), 429 (59), 428 (100), 401 (13), 398 (11), 320 (10), 57 (39); HRMS (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{NO}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 552.23566, gefunden 552.23629.

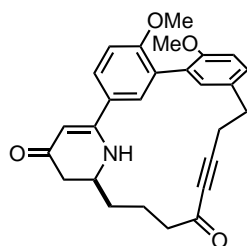
Transpositioniertes Dihydro-4-pyridinon (R_a)-190. Es handelt sich um das Hauptatropisomer



aus der vorausgehenden Reaktion, welches als farbloser Schaum erhalten wurde (35.3 mg, 53%, 4:1 Mischung aus Konformeren). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3):^[167] Hauptkonformer: $\delta = 7.47$ (dd, $J = 8.5, 2.3$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 8.4, 2.3$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.86-4.82

(m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.96 (dd, $J = 17.3, 6.0$ Hz, 1H), 2.93-2.83 (m, 2H), 2.78-2.70 (m, 1H), 2.67-2.61 (m, 1H), 2.55-2.50 (m, 2H), 2.34 (dd, $J = 17.3, 1.1$ Hz, 1H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.93-1.83 (m, 2H), 1.45-1.37 (m, 1H), 1.08 ppm (s, 9H).

Entschütztes, transpositioniertes Dihydro-4-pyridinon 191. *Vorschrift A:* Ein Schlenkgefäß wurde



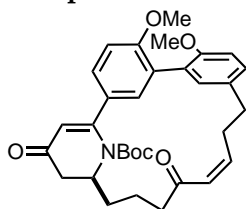
mit getrocknetem Molekularsieb (4 Å, Pulver, 48 mg) befüllt, evakuiert und erhitzt (Heizpistole). Nachdem das Gefäß auf Raumtemperatur abgekühlt war, wurden Dihydro-4-pyridinon (S_a)-190 (26.0 mg, 49.1 μmol) in CH_2Cl_2 (1.8 mL) und bei 0 °C $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (55.9 μL , 0.453 mmol) hinzugegeben und die Suspension wurde 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde

mit EtOAc/MeOH (6:1, 2 mL) versetzt, durch deaktiviertes Kieselgel (NEt_3) filtriert und der Filterkuchen mit EtOAc/MeOH (6:1, 2mL) gewaschen. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstands (neutrales Alox, EtOAc/MeOH , 10:1) ergab eine Mischung aus der Titelverbindung und MeOH -Additionsprodukten (1:1, 15.6 mg). Für eine eindeutige Charakterisierung wurde erneut durch Säulenchromatographie (EtOAc/MeOH , 10:1 + 1 vol% NEt_3) gereinigt, um eine partielle Trennung zu erzielen.

Vorschrift B: Ein Schlenkgefäß wurde mit getrocknetem Molekularsieb (4 Å, Pulver, 97 mg) befüllt, evakuiert und erhitzt (Heizpistole). Nachdem das Gefäß auf Raumtemperatur abgekühlt war, wurden Dihydro-4-pyridinon (R_a)-190 (97 mg, 0.18 mmol) in CH_2Cl_2 (3.6 mL) und bei 0 °C $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.11 mL, 0.92 mmol) hinzugegeben, und die Suspension wurde 1 h bei 0 °C und 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde durch deaktiviertes Kieselgel (NEt_3) filtriert und der Filterkuchen erst mit EtOAc (2 mL) und dann mit EtOAc/MeOH (6:1, 2mL) gewaschen. Säulenchromatogra-

phische Reinigung des Rückstands (neutrales Alox, EtOAc/MeOH, 20:1) ergab die Titelverbindung als farblosen Schaum (62.3 mg, 80%). $[\alpha]_{20}^D = -97.3^\circ$ ($c = 1.00$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3):^[169] *Hauptkonformer*: $\delta = 7.61$ (dd, $J = 8.6, 2.6$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.17 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 5.19 (br s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.73 (dd, $J = 7.2, 5.6$ Hz, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.62 (dd, $J = 15.9, 5.6$ Hz, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.35 (dd, $J = 15.9, 7.2$ Hz, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.62 ppm (m, 1H); *Nebenkonformer*: $\delta = 7.55$ (dd, $J = 8.6, 2.5$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.16 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 8.6, 2.5$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.38 (m, 1H), 5.20 (br s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.82 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.92 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.51 (dd, $J = 15.8, 10.9$ Hz, 1H), 2.33 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 1.87 (m, 2H), 1.79 ppm (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3):^[168] *Hauptkonformer*: $\delta = 192.7, 187.1, 159.7, 159.3, 156.0, 131.9, 131.3, 129.3, 128.9, 128.5, 128.4, 127.5, 126.9, 111.5, 111.4, 97.7, 93.1, 82.3, 55.9$ (2C), 53.4, 45.2, 42.1, 32.1, 31.3, 21.9, 21.2 ppm; *Nebenkonformer*: $\delta = 192.9, 187.5, 160.7, 159.5, 156.0, 131.9, 131.6, 129.2, 128.7, 128.6, 127.9$ (2C), 127.0, 111.5, 111.3, 98.1, 93.5, 82.5, 55.9, 55.8, 53.5, 45.0, 42.2, 32.4 (2C), 21.9, 20.0 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3280, 2934, 2208, 1668, 1599, 1582, 1503, 1461, 1399, 1267, 1247, 1176, 1152, 1135, 1057, 1028, 899, 814, 781$ cm^{-1} ; MS (neg. ESI): m/z (%): 428.2 (100); HRMS (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{NO}_4$ $[\text{M}-\text{H}]^-$: 428.18673, gefunden 428.18672.

Transpositioniertes (Z)-Enon 192. Zu einer Lösung aus Inon **191** (33 mg, 76 μmol) in Methanol



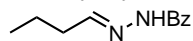
(1.3 mL) wurden Palladium (10 gew% auf BaSO_4 , 0.82 mg) und Chinolin (1.81 μL , 15.4 μmol) gegeben. Die Suspension wurde 10 min bei RT gerührt und das Gefäß anschließend dreimal evakuiert und mit H_2 befüllt. Es wurde weitere 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend das Lösungsmittel nach Zugabe von Kieselgel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische

Reinigung des Rückstands (EtOAc + 1 vol% NEt_3) ergab das Produkt als farbloses Öl (8.5 mg, 25%, 1:1 Mischung aus Konformeren). $[\alpha]_{20}^D = -193.6^\circ$ ($c = 1.00$, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3):^[169] *Konformer 1*: $\delta = 7.68$ (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 8.2, 2.2$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.81 (br s, 1H), 6.13 (m, 1H), 6.08 (dt, $J = 11.0, 5.7$ Hz, 1H), 5.51 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.80 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.57-3.50 (m, 1H), 2.97 (dt, $J = 14.6, 4.9$ Hz, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.60 (m, 3H), 2.48 (dd, $J = 15.9, 13.9$ Hz, 1H), 2.29 (dd, $J = 15.9, 5.1$ Hz, 1H), 1.94 (m, 2H), 1.74-1.64 ppm (m, 2H); *Konformer 2*: $\delta = 7.60$ (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 8.6, 2.5$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.82

(d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.75 (br s, 1H), 6.16 (m, 2H), 5.43 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.87 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.42-4.36 (m 1H), 2.89 (dt, $J = 14.2, 5.1$ Hz, 1H), 2.72 (m, 3H), 2.60 (m, 1H), 2.37 (dd, $J = 15.8, 14.5$ Hz, 1H), 2.31 (dd, $J = 15.8, 4.4$ Hz, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.86-1.76 (m, 2H), 1.60-1.55 ppm (m 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3): ^[168] Konformer 1: $\delta = 203.0, 193.5, 159.8, 159.6, 155.5, 148.6, 132.9, 132.2, 129.8, 129.2, 128.9, 128.1, 127.9, 127.8, 126.4, 111.3, 110.4, 95.5, 55.9, 55.8, 52.3, 42.0, 41.9, 33.3, 31.1, 29.7, 19.2$ ppm; Konformer 2: $\delta = 202.9, 192.8, 161.3, 159.0, 155.5, 149.5, 133.4, 132.4, 129.2$ (2C), 128.9, 127.8, 127.7, 127.3, 126.9, 111.2, 110.5, 95.7, 55.9, 55.8, 53.4, 42.7, 40.8, 33.4, 32.4, 30.2, 17.8 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3327, 3049, 2933, 2835, 1681, 1599, 1583, 1562, 1518, 1499, 1461, 1440, 1398, 1349, 1265, 1241, 1219, 1179, 1133, 1102, 1026, 971, 943, 901, 817, 781, 731, 700, 664, 633, 600, 560, 531, 492, 455$ cm^{-1} ; MS (pos. ESI): m/z (%): 433 (11), 432 (30), 431 (100), 430 (50), 404 (11), 403 (35), 402 (11), 388 (12), 360 (16), 334 (13), 321 (13), 320 (17), 306 (18); HRMS (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{NO}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 454.19888, gefunden 454.19911.

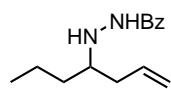
7.6.10 Modellstudien zur Redoxisomerisierung von β -Aminopropargylalkoholen

Benzoylhydrazon S12. Zu einer Lösung aus Benzhydrazin (5.29 g, 38.9 mmol) in THF (100 mL)



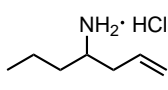
wurde bei Raumtemperatur *n*-Butanal (4.46 mL, 50.5 mmol) hinzuge tropft. Es wurde 21 h gerührt und anschließend das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde mit Et_2O (60 mL) aufgenommen und das Lösungsmittel erneut evaporiert. Der erhaltene Feststoff wurde in Et_2O (60 mL) suspendiert, das Lösungsmittel durch Filtration entfernt und der Rückstand im Hochvakuum ($1 \cdot 10^{-2}$ mbar) getrocknet. Die Titelverbindung wurde als weißer Feststoff erhalten (7.08 g, 96%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 10.61$ (s, 1H), 7.81 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.73 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.29 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.21 (dt, $J = 7.4, 5.7$ Hz, 2H), 1.45 (sext, $J = 7.4$ Hz, 2H), 0.87 ppm (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 164.5, 153.2, 133.0, 131.6, 128.3$ (2C), 127.5 (2C), 34.3, 19.9, 13.7 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3222, 3061, 3034, 2960, 2933, 2872, 1647, 1548, 1492, 1462, 1362, 1284, 1142, 1076, 1037, 943, 897, 799, 709, 692, 675$ cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 147 (12), 121 (15), 105 (100), 77 (56), 51 (16); HRMS (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{ONa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 213.09983, gefunden 213.09971.

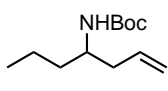
Homoallylhydrazin S13. Zu einer Lösung aus Benzoylhydrazon S12 (7.03 g, 37.0 mmol) in DMF



(300 mL) wurde bei Raumtemperatur Allyltrichlorsilan (6.49 mL, 44.3 mmol) hinzuge tropft. Es wurde 16.5 h gerührt und anschließend bis zu einem pH-Wert von 8-9 mit aq. NaOH (0.2 M, 300 mL und 1 M, 50 mL) versetzt. Die Lösung wurde durch Celite[®] filtriert und mit CH_2Cl_2 (3 x 300 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden ge-

trocknet (Na_2SO_4) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die verbleibende DMF-Lösung wurde mit EtOAc (200 mL) versetzt und mit Wasser (200 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (2 x 200 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen erneut mit Wasser (3 x 100 mL) gewaschen und anschließend getrocknet (Na_2SO_4). Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc, 2:1) gereinigt. Die Titelverbindung wurde als gelbliches Öl isoliert, welches langsam kristallisierte (5.53 g, 64%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.83 (br s, 1H), 7.76-7.73 (m, 2H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.44-7.40 (m, 2H), 5.89 (dddd, J = 16.8, 10.1, 7.8, 6.4 Hz, 1H), 5.17-5.09 (m, 2H), 4.99 (br s, 1H), 3.04-3.00 (m, 1H), 2.28 (dddt, J = 14.5, 6.8, 5.4, 1.5 Hz, 1H), 2.19 (dddt, J = 14.5, 7.9, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 1.48-1.37 (m, 4H), 0.94-0.91 ppm (m, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 167.2, 135.6, 132.8, 131.8, 128.6 (2C), 126.8 (2C), 117.2, 59.3, 37.6, 34.8, 18.9, 14.3 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3273, 3069, 2958, 2930, 2871, 1632, 1578, 1536, 1462, 1313, 1157, 1066, 1027, 996, 913, 792, 693 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 191 (73), 122 (28), 105 (100), 104 (20), 79 (18), 77 (66), 70 (36), 55 (17), 51 (12), 43 (18), 41 (18); HRMS (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{ONa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 255.14678, gefunden 255.14676.

Homoallylaminhydrochlorid S14. Zu einer Lösung aus Homoallylhydrazin **S13** (4.37 g,  18.8 mmol) in MeOH (entgast, 32 mL) wurde bei Raumtemperatur frisch hergestelltes SmI_2 (0.1 M in THF, 380 mL, 38 mmol) innerhalb von 45 min hinzuge tropft, bis keine weitere Entfärbung der blauen SmI_2 -Lösung beobachtet wurde. Es wurde 10 min bei dieser Temperatur gerührt, mit Wasser (200 mL) versetzt und durch Celite[®] filtriert. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc (5 x 100 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen getrocknet (Na_2SO_4). Anschließend wurde mit aq. HCl (1 M, 20 mL) versetzt und mit Wasser (5 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit EtOAc (2 x 50 mL) gewaschen und das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Das Produkt wurde als gelblicher Feststoff erhalten (2.07 g, 74%). ^1H NMR (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ = 7.89 (br s, 3H), 5.78 (ddt, J = 17.2, 10.1, 7.1 Hz, 1H), 5.19-5.13 (m, 2H), 3.12 (hept, J = 6.0 Hz, 1H), 2.32-2.29 (m, 2H), 1.50-1.44 (m, 2H), 1.39-1.29 (m, 2H), 0.86 ppm (t, J = 7.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): δ = 133.0, 119.1, 49.9, 36.4, 33.7, 17.8, 13.7 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3009, 2960, 2874, 1644, 1590, 1483, 1448, 1418, 1387, 990, 919, 633 cm^{-1} ; MS (ESI): m/z (%): 114.0 (100); HRMS (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{N}$ $[\text{M}-\text{Cl}]^+$: 114.12772, gefunden 114.12769.

Boc-Homoallylamin S15. Zu einer Lösung aus Homoallylaminhydrochlorid **S14** (650 mg,  4.34 mmol) in CH_2Cl_2 (20 mL) wurden bei 0 °C nacheinander Boc_2O (1.10 mL, 4.78 mmol) und Pyridin (0.703 mL, 8.69 mmol) gegeben und die Suspension wurde 17 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem

Druck entfernt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc, 4:1) gereinigt. Die Titelverbindung wurde als farblose Flüssigkeit isoliert (250 mg, 27%) und aufgrund ihrer Flüchtigkeit direkt für die nächste Stufe verwendet. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 5.82-5.72 (m, 1H), 5.09-5.04 (m, 2H), 4.31 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.64 (br s, 1H), 2.27-2.13 (m, 2H), 1.47-1.30 (m, 4H), 1.43 (s, 9H), 0.92-0.89 ppm (m, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 155.6, 134.6, 117.5, 78.9, 49.8, 39.5, 36.9, 28.4 (3C), 19.1, 14.0 ppm;

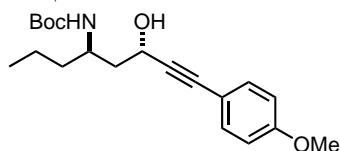
Cbz-Homoallylamin S16. Zu einer Lösung aus Homoallylaminhydrochlorid **S14** (650 mg, 4.34 mmol) in CH_2Cl_2 (20 mL) wurden bei 0 °C nacheinander CbzCl (1.24 mL, 8.69 mmol) und Pyridin (1.05 mL, 13.0 mmol) gegeben und die Suspension wurde 17 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit ges. aq. NH_4Cl -Lösung (20 mL) versetzt und mit EtOAc (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (Hexan/EtOAc, 10:1) gereinigt. Die Titelverbindung wurde als Mischung mit Cbz_2O erhalten und direkt für die nächste Stufe verwendet (ca. 434 mg). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.39 (m, 5H), 5.82-5.71 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 5.09-5.05 (m, 2H), 4.54 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.77-3.69 (m, 1H), 2.31-2.15 (m, 2H), 1.51-1.33 (m, 4H), 0.93-0.90 ppm (m, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 156.0, 136.6, 134.2, 128.6 (2C), 128.3, 128.0 (2C), 117.9, 66.5, 50.4, 39.4, 36.8, 19.1, 13.9 ppm;

Boc- β -Aminoaldehyd S17. In eine Lösung aus Olefin **S15** (250 mg, 1.17 mmol) und NMMO (412 mg, 3.52 mmol) in CH_2Cl_2 (18 mL) wurde bei 0 °C Ozon eingeleitet bis mittels Dünnschichtchromatographie voller Umsatz des Startmaterials nachgewiesen wurde (2 h). Anschließend wurde für 5 min Argon durch die Lösung geleitet und das Lösungsmittel nach Zugabe von Kieselgel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographie (Pentan/ Et_2O , 1:1) ergab das Produkt als farblose Flüssigkeit (211 mg, 84%), die noch Spuren von Et_2O und Pentan enthielt. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 9.76 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.06-4.00 (m, 1H), 2.65-2.52 (m, 2H), 1.50-1.26 (m 4H), 1.42(s, 9H), 0.92 ppm (t, J = 7.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 201.3, 155.4, 79.5, 49.2, 46.3, 37.2, 28.3 (3C), 19.3, 13.8 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3329, 2962, 2934, 2873, 1689, 1509, 1392, 1366, 1250, 1166, 1075, 1009, 870, 777 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 116 (23), 72 (51), 59 (34), 57 (100), 56 (14), 55 (17), 44 (13), 43 (12), 41 (32), 39 (11); HRMS (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 238.14136, gefunden 238.14155.

Cbz- β -Aminoaldehyd S18. In eine Lösung aus Olefin **S16** (ca. 434 mg, 1.75 mmol) und NMMO (617 mg, 1.75 mmol) in CH_2Cl_2 (27 mL) wurde bei 0 °C Ozon eingeleitet bis mittels Dünnschichtchromatographie voller Umsatz des Startmaterials nachgewiesen

wurde (105 min). Anschließend wurde für 5 min Argon durch die Lösung geleitet und das Lösungsmittel nach Zugabe von Kieselgel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographie (Pentan/MTBE, 1:1) ergab das Produkt als farblose Flüssigkeit (192 mg, 18% über 2 Stufen), die noch Spuren von MTBE und Pentan enthält. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 9.77 (s, 1H), 7.36-7.32 (m, 5H), 5.08 (s, 2H), 4.89 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.13-4.05 (m, 1H), 2.70-2.59 (m, 2H), 1.56-1.32 (m, 4H), 0.92 ppm (t, J = 7.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 201.2, 156.0, 136.5, 128.7 (2C), 128.3, 128.2 (2C), 66.9, 49.0, 47.0, 37.1, 19.4, 13.9 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3328, 2959, 2873, 1714, 1531, 1455, 1409, 1345, 1259, 1228, 1086, 1026, 738, 697 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 108 (40), 107 (12), 91 (100); HRMS (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 272.12571, gefunden 272.12583.

Boc- β -Aminoalkohol *anti*-S19. Zu einer Lösung aus 4-Ethynylanisol (0.133 mL, 1.02 mmol) in

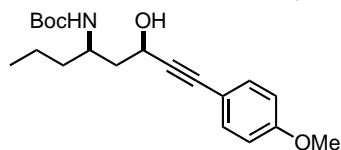


THF (3.6 mL) wurde bei -78 °C $n\text{BuLi}$ (1.6 M in Pentan, 0.639 mL, 1.02 mmol) hinzugegeben und die Lösung wurde 1 h bei dieser Temperatur gerührt. In einem separaten Schlenkgefäß wurde Boc- β -

Aminoaldehyd **S17** (200 mg, 0.929 mmol) in THF (2.4 mL) gelöst und bei -78 °C wurde das Alkynyllithiumreagenz zur Lösung hinzugegeben. Es wurde für 1 h bei -78 °C und 30 min bei 0 °C gerührt und mittels Dünnschichtchromatographie festgestellt, dass kein voller Umsatz erreicht wurde. Deswegen wurde wieder auf -78 °C gekühlt und nochmals frisch hergestellte Ethynyllithiumreagenzlösung (1.02 mmol) hinzugegeben. Nach weiteren 45 min bei dieser Temperatur wurde mit ges. aq. NH_4Cl -Lösung (10 mL) versetzt und mit EtOAc (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (Na_2SO_4) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung (Hexan/EtOAc, 3:1) lieferte das *anti*-Produkt sowie separat das *syn*-Produkt. Diese wurden jeweils nochmals durch Säulenchromatographie ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$, 3:1, gefolgt von präparativer HPLC (nur für *anti*-Produkt, MeOH/Wasser, 80:20) gereinigt. Es wurden *anti*-**S19** als farbloses Öl (23 mg, 7%) und separat *syn*-**S19** (siehe unten) erhalten. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.34 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.63 (ddd, J = 10.8, 4.6, 2.8 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 3.86-3.80 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.01 (ddd, J = 13.8, 10.8, 3.0 Hz, 1H), 1.64 (ddd, J = 14.0, 11.1, 2.8 Hz, 1H), 1.48-1.36 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 0.92 ppm (t, J = 6.9 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 159.4, 157.3, 133.1 (2C), 124.9, 113.8 (2C), 88.2, 84.0, 80.1, 59.4, 55.2, 47.1, 45.1, 37.5, 28.3 (3C), 19.3, 13.8 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3338, 2959, 2933, 1679, 1607, 1509, 1457, 1441, 1392, 1366, 1290, 1247, 1171, 1107, 1083, 1033, 832, 535 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 247 (24), 246 (48), 230 (20), 204 (24), 202 (34), 201 (20), 188 (14), 187 (10), 186 (12), 176 (20), 175 (13), 161 (61), 159 (17), 158 (15), 145 (13), 139 (12), 134 (18), 133 (21), 121 (15), 116 (22),

108 (17), 72 (28), 57 (100), 41 (19); HRMS (ESI): m/z : berechnet für $C_{20}H_{29}NO_4Na$ $[M+Na]^+$: 370.19888, gefunden 370.19881.

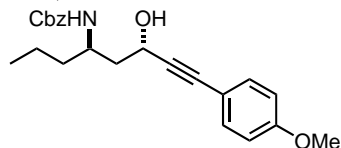
Boc- β -Aminoalkohol *syn*-S19. Es handelt sich um das *syn*-Diastereomer aus der vorausgehenden



den Reaktion, welches als farbloses Öl erhalten wurde (45 mg, 14%).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.75-4.71 (m, 1H), 4.61 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.89-3.81 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.04-1.94 (m, 1H), 1.81 (ddd, J = 14.1, 9.4, 4.9 Hz, 1H), 1.52-1.34 (m, 4H), 1.37 (s, 9H), 0.91 ppm (t, J = 7.1 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 159.5, 156.5, 133.2 (2C), 114.9, 113.7 (2C), 89.1, 84.0, 79.7, 60.2, 55.2, 47.4, 43.1, 37.8, 28.3 (3C), 19.1, 13.8 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3392, 3324, 2957, 2933, 1696, 1606, 1509, 1455, 1441, 1340, 1290, 1247, 1174, 1107, 1085, 1029, 833, 738, 697, 534 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 290 (18), 246 (19), 230 (46), 204 (28), 162 (12), 161 (100), 134 (11), 133 (15), 57 (46); HRMS (ESI): m/z : berechnet für $C_{20}H_{29}NO_4Na$ $[M+Na]^+$: 370.19888, gefunden 370.19916.

Cbz- β -Aminoalkohol *anti*-S20. Die Verbindung wurde analog zu Boc- β -Aminoalkohol **S19** hergestellt.

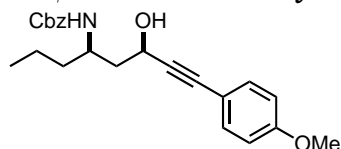


Es wurden Cbz- β -Aminoaldehyd **S18** (192 mg, 0.770 mmol) in

THF (2 mL) und 4-Ethynylanisol (0.220 mL, 1.69 mmol) sowie *n*BuLi (1.6 M in Pentan, 1.06 mL, 1.69 mmol) in THF (6 mL) eingesetzt.

Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (Hex/EtOAc, 3:1; für beide erhaltene Fraktionen jeweils CH_2Cl_2/Et_2O , 3:1 und anschließend für *anti*-Produkt präparative HPLC, MeOH/Wasser, 80:20) wurde *anti*-**S20** (16.4 mg, 6%) als farbloses Öl und separat *syn*-**S20** erhalten. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.37-7.34 (m, 7H), 6.81 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 5.11 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 4.75 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.66 (dt, J = 10.3, 4.0 Hz, 1H), 3.96-3.89 (m, 1H), 3.81 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.04 (ddd, J = 13.6, 10.3, 3.0 Hz, 1H), 1.75-1.68 (m, 1H), 1.53-1.36 (m, 4H), 0.93 ppm (t, J = 7.0 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ = 159.5, 157.4, 136.1, 133.1 (2C), 128.6 (2C), 128.3, 128.1 (2C), 114.8, 113.8 (2C), 88.1, 84.3, 67.1, 59.5, 55.2, 47.9, 44.5, 37.4, 19.2, 13.8 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3400, 3335, 2957, 2933, 1694, 1607, 1509, 1455, 1441, 1290, 1247, 1173, 1107, 1085, 1030, 833, 738, 697 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 246 (53), 204 (19), 187 (16), 186 (21), 175 (10), 161 (35), 159 (18), 158 (24), 148 (11), 143 (10), 133 (18), 116 (31), 108 (14), 91 (100), 79 (19), 77 (14), 72 (26); HRMS (ESI): m/z : berechnet für $C_{23}H_{27}NO_4Na$ $[M+Na]^+$: 404.18323, gefunden 404.18317.

Cbz- β -Aminoalkohol *syn*-S20. Es handelt sich um das *syn*-Diastereomer aus der vorausgehenden

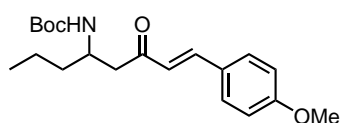


den Reaktion, welches als farbloses Öl erhalten wurde (24 mg, 8%).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.33-7.22 (m, 7H), 6.75 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.12 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.85

(d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.77-4.73 (m, 1H), 4.02-3.93 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.49-3.46 (m, 1H), 2.04 (ddd, $J = 14.1, 6.8, 3.9$ Hz, 1H), 1.84 (ddd, $J = 14.1, 9.6, 4.6$ Hz, 1H), 1.54-1.34 (m, 4H), 0.92 ppm (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 159.5, 156.9, 136.2, 133.1$ (2C), 128.4 (2C), 128.1 (2C), 128.0, 114.6, 113.8 (2C), 88.7, 84.4, 66.9, 60.1, 55.2, 47.9, 42.9, 37.6, 19.1, 13.8 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3401, 3322, 2957, 2933, 1695, 1606, 1509, 1455, 1442, 1413, 1340, 1289, 1247, 1174, 1107, 1085, 1056, 1029, 833, 737, 697, 535$ cm^{-1} ; MS (pos. ESI): m/z (%): 246 (52), 204 (19), 187 (16), 186 (21), 175 (10), 161 (35), 159 (18), 158 (24), 148 (11), 143 (10), 133 (18), 116 (31), 108 (14), 91 (100), 79 (19), 77 (14), 72 (27); HRMS (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 404.18323, gefunden 404.18316.

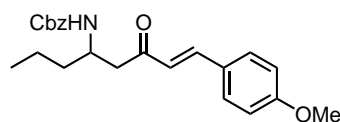
Boc-Aminoenon S21. Zu einer Lösung aus Boc- β -Aminoalkohol *syn*-**S19** (10.0 mg, 28.8 μmol) in



THF (0.29 mL) wurden $[\text{CpRu}(\text{MeCN})_2\text{PCy}_3]\text{PF}_6$ (1.9 mg, 2.9 μmol) und NH_4PF_6 (0.47 mg, 2.9 μmol) gegeben und die Lösung in einem vorgeheiztem Ölbad 1 h bei 80 °C gerührt. Nachdem die braune Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt war, wurde durch Kieselgel filtriert und der Filterkuchen mit EtOAc (5 mL) gewaschen. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstands (Hexan/EtOAc, 4:1) lieferte das Produkt als gelbliches Öl (6.4 mg, 64%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.53$ (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.62 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 5.03 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.99-3.94 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.94 (dd, $J = 15.8, 4.4$ Hz, 1H), 2.79 (dd, $J = 15.8, 5.5$ Hz, 1H), 1.56-1.30 (m, 4H), 1.42 (s, 9H), 0.91 ppm (t, $J = 7.3$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 199.2, 161.7, 155.5, 143.0, 130.1$ (2C), 127.0, 124.2, 114.4 (2C), 79.0, 55.4, 47.8, 44.8, 36.7, 28.4 (3C), 19.6, 13.9 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3350, 2960, 2932, 2872, 1690, 1651, 1596, 1573, 1510, 1463, 1422, 1390, 1365, 1305, 1249, 1169, 1110, 1073, 1030, 985, 807, 555, 528$ cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 290 (10), 246 (17), 230 (35), 204 (27), 162 (12), 161 (100), 134 (11), 133 (16), 57 (73), 41 (11); HRMS (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{NO}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 370.19888, gefunden 370.19880.

Cbz-Aminoenon S22. Die Verbindung wurde analog zu β -Aminoenon **S19** hergestellt.



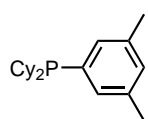
Es wurden Cbz- β -Aminoalkohol *syn*-**S20** (8.0 mg, 21 μmol), $[\text{CpRu}(\text{MeCN})_2\text{PCy}_3]\text{PF}_6$ (1.4 mg, 2.1 μmol) und NH_4PF_6 (0.34 mg, 2.1 μmol) in THF (0.21 mL) eingesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung des Rückstands (Hexan/EtOAc, 5:2) wurde das Produkt als farbloses Öl (3 mg, 38%) erhalten.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.53$ (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.34-7.29 (m, 5H), 6.91 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.60 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 5.31 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.08-4.00 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.99 (dd, $J = 16.2, 5.7$ Hz, 1H), 2.82

(dd, $J = 16.2, 5.7$ Hz, 1H), 1.63-1.49 (m, 2H), 1.46-1.31 (m, 2H), 0.91 ppm (t, $J = 7.3$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 199.0, 161.9, 156.1, 143.3, 136.7, 130.3$ (2C), 128.6 (2C), 128.2 (2C), 128.1, 127.1, 124.3, 114.6 (2C), 66.7, 55.6, 48.5, 44.6, 36.6, 19.7, 14.0 ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 3330, 2958, 2933, 2872, 1703, 1649, 1598, 1572, 1511, 1456, 1423, 1330, 1306, 1253, 1173, 1111, 1073, 1028, 984, 819, 739, 698, 557$ cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 290 (17), 230 (35), 161 (100), 134 (13), 133 (15), 91 (69); HRMS (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 404.18323, gefunden 404.18305.

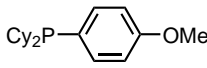
7.6.11 Synthese der Phosphanliganden für die Redoxisomerisierung

Dicyclohexyl(3,5-dimethylphenyl)phosphan (162). In einem Schlenkgefäß wurden $\text{Pd}(\text{OAc})_2$

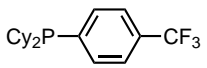


(113 mg, 0.504 mmol), DiPPF (253 mg, 0.605 mmol) und NaOtBu (2.91 g, 30.3 mmol) vorgelegt und das Gefäß dreimal evakuiert und mit Argon befüllt. Toluol (25 mL) wurde hinzugefügt und das Gemisch anschließend 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Es wurden 1-Brom-3,5-dimethylbenzol (4.67 g, 25.2 mmol) und HPCy_2 (5.10 mL, 25.2 mmol) hinzugegeben und 15 h bei 80 °C gerührt. Daraufhin wurde die abgekühlte Suspension durch Celite[®] filtriert und der Filterkuchen mit Et_2O (50 mL) gewaschen. Das Lösungsmittel des Filtrat wurde unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographie (Hexan/MTBE, 20:1) lieferte eine Mischung aus Produkt sowie dazugehörigem Phosphanoxid (6:1) als weißen Feststoff. Zur Produktmischung, gelöst in Toluol (50 mL), wurden nacheinander NEt_3 (17.2 mL, 123 mmol) und Cl_3SiH (3.79 mL, 37.6 mmol) hinzugegeben. Die Lösung wurde 15 h bei 110 °C gerührt und nachdem sie Raumtemperatur erreicht hatte, mit Et_2O (entgast, 200 mL) und aq. NaOH (entgast, 2 N, 200 mL) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde mit Et_2O (3 x 200 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. aq. NaHCO_3 -Lösung (entgast, 200 mL), Wasser (entgast, 200 mL) und ges. aq. NaCl -Lösung (entgast, 200 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Titelverbindung wurde als weißer Feststoff isoliert (4.72 g, 62%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.06$ (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 2.32 (s, 6H), 1.91-1.75 (m, 6H), 1.69-1.57 (m, 6H), 1.37-0.98 ppm (m, 10H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 137.0$ (d, $J = 7.4$ Hz, 2C), 134.1 (d, $J = 16.4$ Hz), 132.4 (d, $J = 19.2$ Hz, 2C), 130.5, 32.5 (d, $J = 12.1$ Hz, 2C), 30.0 (d, $J = 16.1$ Hz, 2C), 28.9 (d, $J = 7.5$ Hz, 2C), 27.2 (d, $J = 12.4$ Hz, 2C), 27.0 (d, $J = 7.3$ Hz, 2C), 26.4 (2C), 21.4 ppm (2C); ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.0$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2922, 2849, 1447, 848, 694$ cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 302 (39), 247 (14), 221 (19), 220 (100), 139 (14), 138 (46), 137 (17); HRMS (EI): m/z : berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{P}$ $[\text{M}]^+$: 302.21634, gefunden 302.21648.

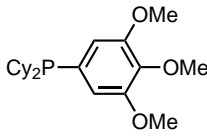
Dicyclohexyl(4-methoxyphenyl)phosphan (S23). Die Verbindung wurde analog hergestellt

 (1 mmol Ansatz), weißer Feststoff (116 mg, 38%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.39$ (dd, $J = 8.6, 6.6$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 1.88 - 1.75 (m, 6H), 1.69 - 1.56 (m, 6H), 1.36 - 0.92 ppm (m, 10H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 160.2, 136.1$ (d, $J = 20.2$ Hz, 2C), 125.2 (d, $J = 14.5$ Hz), 113.4 (d, $J = 8.0$ Hz, 2C), $55.1, 32.6$ (d, $J = 11.1$ Hz, 2C), 30.1 (d, $J = 16.6$ Hz, 2C), 28.7 (d, $J = 6.9$ Hz, 2C), 27.2 (d, $J = 12.6$ Hz, 2C), 27.0 (d, $J = 7.2$ Hz, 2C), 26.4 ppm (2C); ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.0$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2923, 2849, 1594, 1498, 1447, 1282, 1245, 1177, 1096, 1034, 825, 534$ cm^{-1} ; MS (pos. ESI): m/z (%): 304 (38), 249 (12), 223 (15), 222 (100), 140 (38), 139 (42); HRMS (EI): m/z : berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{OP}$ $[\text{M}]^{+\cdot}$: 304.19561 , gefunden 304.19535 .

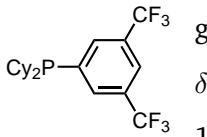
Dicyclohexyl(4-(trifluoromethyl)phenyl)phosphan (S24). Die Verbindung wurde analog her-

 gestellt (1 mmol Ansatz), weiß-brauner Feststoff (32 mg, 25%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.58$ - 7.56 (m, 4H), 1.96 - 1.76 (m, 6H), 1.70 - 1.57 (m, 6H), 1.36 - 0.90 ppm (m, 10H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 139.8$ (d, $J = 19.6$ Hz), 134.8 (d, $J = 19.1$ Hz, 2C), 130.6 (d, $J = 32.3$ Hz), 124.4 (m, 2C), 32.2 (d, $J = 12.0$ Hz, 2C), 29.8 (d, $J = 16.0$ Hz, 2C), 28.6 (d, $J = 7.0$ Hz, 2C), 27.1 (d, $J = 12.3$ Hz, 2C), 26.9 (d, $J = 7.6$ Hz, 2C), 26.3 ppm (2C) CF_3 not visible; ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.7$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2925, 2852, 1448, 1395, 1324, 1164, 1127, 1061, 1017, 831, 695, 602$ cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 342 (41), 287 (15), 261 (31), 269 (100), 179 (15), 83 (37), 55 (25) ppm; HRMS (EI): m/z : berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{P}$ $[\text{M}]^{+\cdot}$: 342.17243 , gefunden 342.17207 .

Dicyclohexyl(3,4,5-trimethoxyphenyl)phosphan (S25). Die Verbindung wurde analog her-

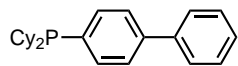
 gestellt (1 mmol Ansatz), weiß-brauner Feststoff (200 mg, 52%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.68$ (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.87 (s, 9H), 1.87 - 1.77 (m, 6H), 1.71 - 1.60 (m, 6H), 1.37 - 0.97 ppm (m, 10H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 152.5$ (d, $J = 9.9$ Hz, 2C), $138.5, 129.5$ (d, $J = 17.4$ Hz), 111.3 (d, $J = 21.5$ Hz, 2C), $60.8, 56.2$ (2C), 32.9 (d, $J = 11.7$ Hz, 2C), 30.0 (d, $J = 16.1$ Hz, 2C), 28.8 (d, $J = 7.1$ Hz, 2C), 27.2 (d, $J = 12.3$ Hz, 2C), 27.0 (d, $J = 7.3$ Hz, 2C), 26.3 ppm (2C); ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.2$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2923, 2849, 1574, 1500, 1446, 1398, 1305, 1236, 1178, 1127, 1008, 830$ cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 365 (13), 364 (56), 309 (13), 283 (17), 282 (100), 200 (27), 199 (45), 168 (18); HRMS (ESI): m/z : berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{P}$ $[\text{M}+\text{H}]^{+\cdot}$: 365.22401 , gefunden 365.22385 .

3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyldicyclohexylphosphan (S26). Die Verbindung wurde analog her-

 gestellt (1 mmol Ansatz), braunes Öl (60 mg, 15%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.87$ - 7.85 (m, 3H), 1.98 - 1.78 (m, 6H), 1.72 - 1.54 (m, 6H), 1.28 - 0.88 ppm (m, 10H); ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3): $\delta = 4.0$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2927, 2853, 1449,$

1356, 1277, 1180, 1132, 1096, 899, 843, 706, 682 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 411 (13), 410 (59), 395 (12), 355 (18), 329 (64), 328 (85), 327 (13), 83 (100), 82 (11), 81 (24), 55 (74), 41 (29); HRMS (EI): m/z : berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{F}_6\text{P} [\text{M}]^{+}$: 410.15981, gefunden 410.15986.

4-Biphenyldicyclohexylphospan (S27). Die Verbindung wurde analog hergestellt (1 mmol An-



satz), weiß-brauner Feststoff (131 mg, 35%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.63\text{-}7.61$ (m, 2H), 7.58-7.51 (m, 4H), 7.45 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.25 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 1.96-1.77 (m, 6H), 1.71-1.64 (m, 6H), 1.38-0.97 ppm (m, 10H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta = 141.3$, 140.6, 135.1 (d, $J = 18.9$ Hz, 2C), 133.3 (d, $J = 17.7$ Hz), 128.8 (2C), 127.8, 127.0 (2C), 126.4 (d, $J = 7.2$ Hz, 2C), 32.3 (d, $J = 11.2$ Hz, 2C), 29.9 (d, $J = 15.8$ Hz, 2C), 28.7 (d, $J = 7.1$ Hz, 2C), 27.2 (d, $J = 12.3$ Hz, 2C), 27.0 (d, $J = 7.2$ Hz, 2C), 26.3 ppm (2C); ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.0$ ppm; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2923$, 2849, 1481, 1447, 1278, 1178, 1138, 1006, 831, 760, 696, 652 cm^{-1} ; MS (EI): m/z (%): 351 (13), 350 (49), 295 (14), 269 (20), 268 (100), 186 (41), 185 (55), 184 (11), 183 (33), 154 (14), 55 (25), 41 (11); HRMS (EI): m/z : berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{P} [\text{M}]^{+}$: 350.21634, gefunden 350.21604.

8 Anhang

8.1 Abkürzungsverzeichnis

α_{20}^D	spezifischer Drehwert	DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
Ac	Acetyl	DMP	Dess-Martin Periodan
AIBN	Azobis- <i>iso</i> -butyronitril	DMSO	Dimethylsulfoxid
aq.	wässrig	DiPPF	1,1'-Bis(di- <i>iso</i> -propylphosphino)ferrocen
Äq.	Äquivalente	d.r.	Diastereomerenverhältnis
Ar	aromatischer Rest	EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
Bipy	2,2'-Bipyridin	ee	Enantiomerenüberschuss
Bn	Benzyl	EI	Elektronenstoßionisation
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl	ent	enantiomer
br	breit	epi	epimer
brsm	bezogen auf zurückgewonnenes Startmaterial	ESI	Elektosprayionisation
Bu	Butyl	Et	Ethyl
Bz	Benzyl	GC	Gaschromatographie
ca.	circa	ges.	gesättigt
Cbz	Benzyloxycarbonyl	HFIP	1,1,1,3,3,3-Hexafluor- <i>iso</i> -propanol
CD	circular dichroism	HMBC	heteronuclear multiple quantum coherence
CI	chemische Ionisation	HMDS	1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazan
COSY	correlation spectroscopy	HOMO	highest occupied molecular orbital
Cp	Zyklopentadienyl	HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
CSA	Camphersulfonsäure	HRMS	hochauflösende Massenspektrometrie
Cy	Zyklohexyl	HSQC	heteronuclear single quantum coherence
d	Dublett	Im	Imidazolyl
DBU	1,8-Diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en	i	<i>iso</i>
DCE	1,2-Dichlorethan	Ind	Indenyl
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon	IPr	1,3-Bis(2,6-di- <i>iso</i> -propylphenyl)-imidazol-2-yliden
DHP	Dihydropyran		
DIBAL-H	Di- <i>iso</i> -butylaluminiumhydrid		
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin		
DME	1,2-Dimethoxyethan		

IR	Infrarotspektroskopie	Py	Pyridin
J	skalare Kopplungskonstante	q	Quartett
JohnPhos	2-(Di- <i>tert</i> -butylphosphino)biphenyl	quant.	quantitativ
Kat.	Katalysator	quint	Quintett
kat.	katalytisch	R	organischer Rest
konz.	konzentriert	RCAM	ringschließende Alkinmetathese
Lit.	Literatur	RT	Raumtemperatur
LS	Lewis-Säure	s	Singulett
M	molar	sext	Sextett
M	Metall	SOMO	singly occupied molecular orbital
m	Multiplett	SPhos	2-Dizyklohexylphosphino-2',6'-dimethoxybiphenyl
m	<i>meta</i>	t	tertiär
mCPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure	t	Triplett
Me	Methyl	T	Temperatur
MOM	Methoxymethyl	TASF	Tris-(dimethylamino)-sulfonium-difluormethylsilikat
Ms	Methylsulfonyl	TBAB	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumbromid
MS	Massenspektrometrie	TBAC	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumchlorid
MS	Molekularsieb	TBAF	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumfluorid
MTBE	Methyl- <i>tert</i> -butylether	TBAI	Tetra- <i>n</i> -butylammoniumiodid
NCS	<i>N</i> -Chlorsuccinimid	TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
NIS	<i>N</i> -Iodsuccinimid	TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
NMI	1-Methylimidazol	TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxy
NMMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid	TES	Triethylsilyl
NMR	magnetische Kernresonanz	tert	tertiär
NOE	nuclear Overhauser effect	TFA	Trifluoressigsäure
NOESY	nuclear Overhauser enhancement spectroscopy	Tf	Trifluormethansulfonyl
Nu	Nukleophil	THF	Tetrahydrofuran
p	<i>para</i>	TIPS	Tri- <i>iso</i> -propylsilyl
PCC	Pyridiniumchlorochromat	TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethylethan-1,2-diamin
Ph	Phenyl	TMS	Trimethylsilyl
ppm	parts per million	Ts	Toluolsulfonyl
PPTS	Pyridinium- <i>para</i> -toluolsulfonat		
Pr	Propyl		

UV	Ultraviolett	X	Halogenatom
VANOL	3,3'-Diphenyl-2,2'-bi-1-naphthalol	z.T.	zum Teil
vgl.	vergleiche		
vs.	versus		

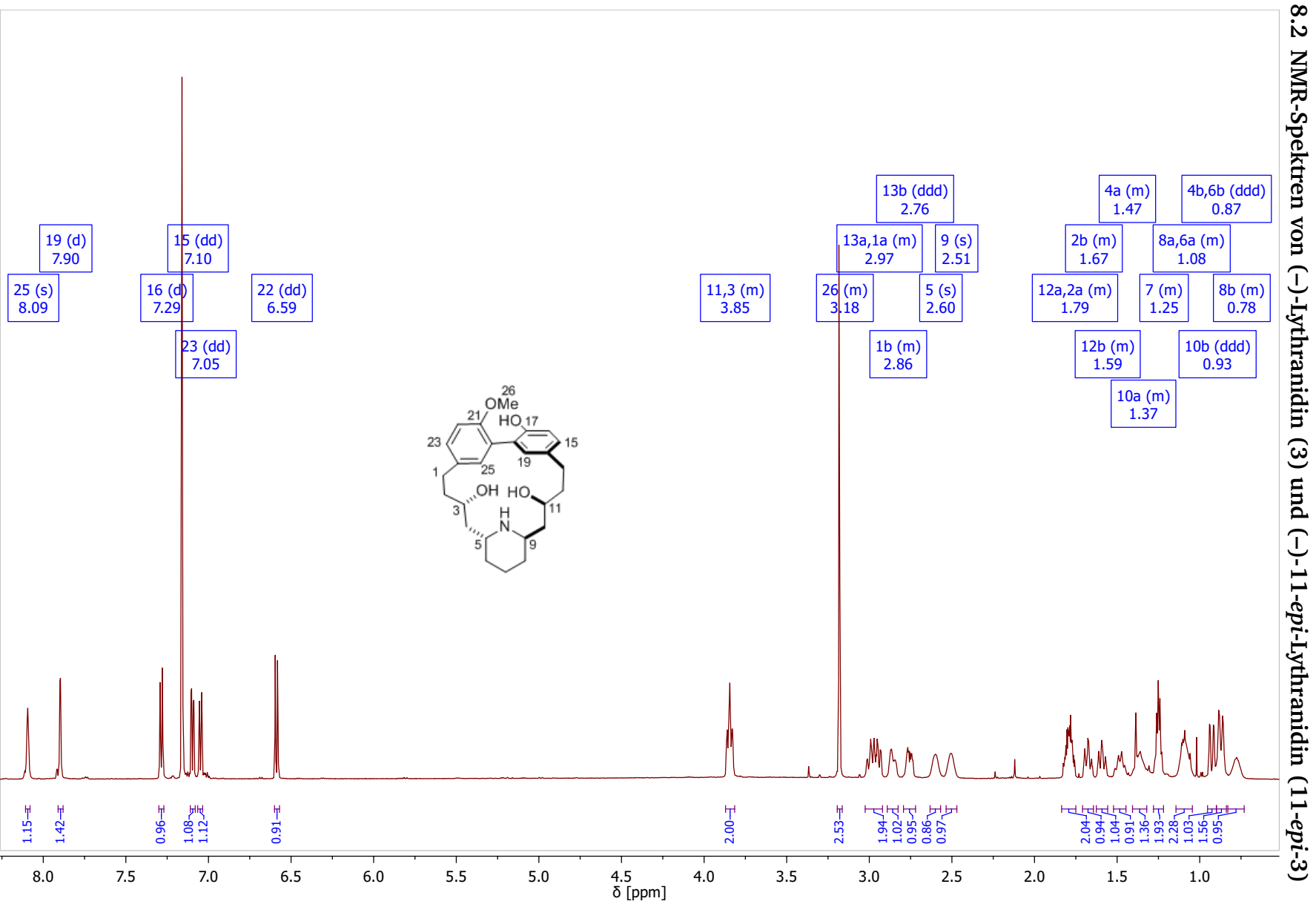
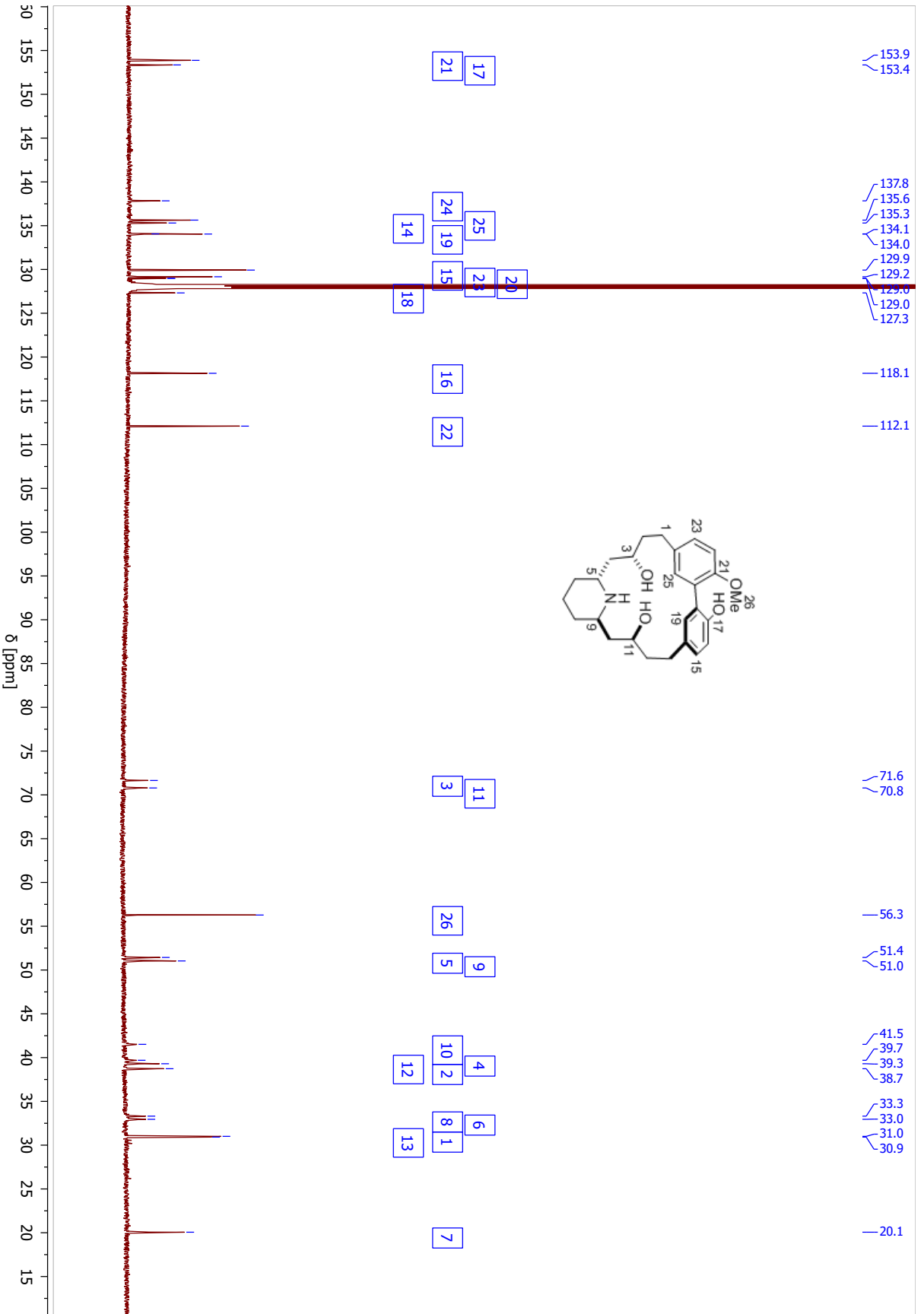
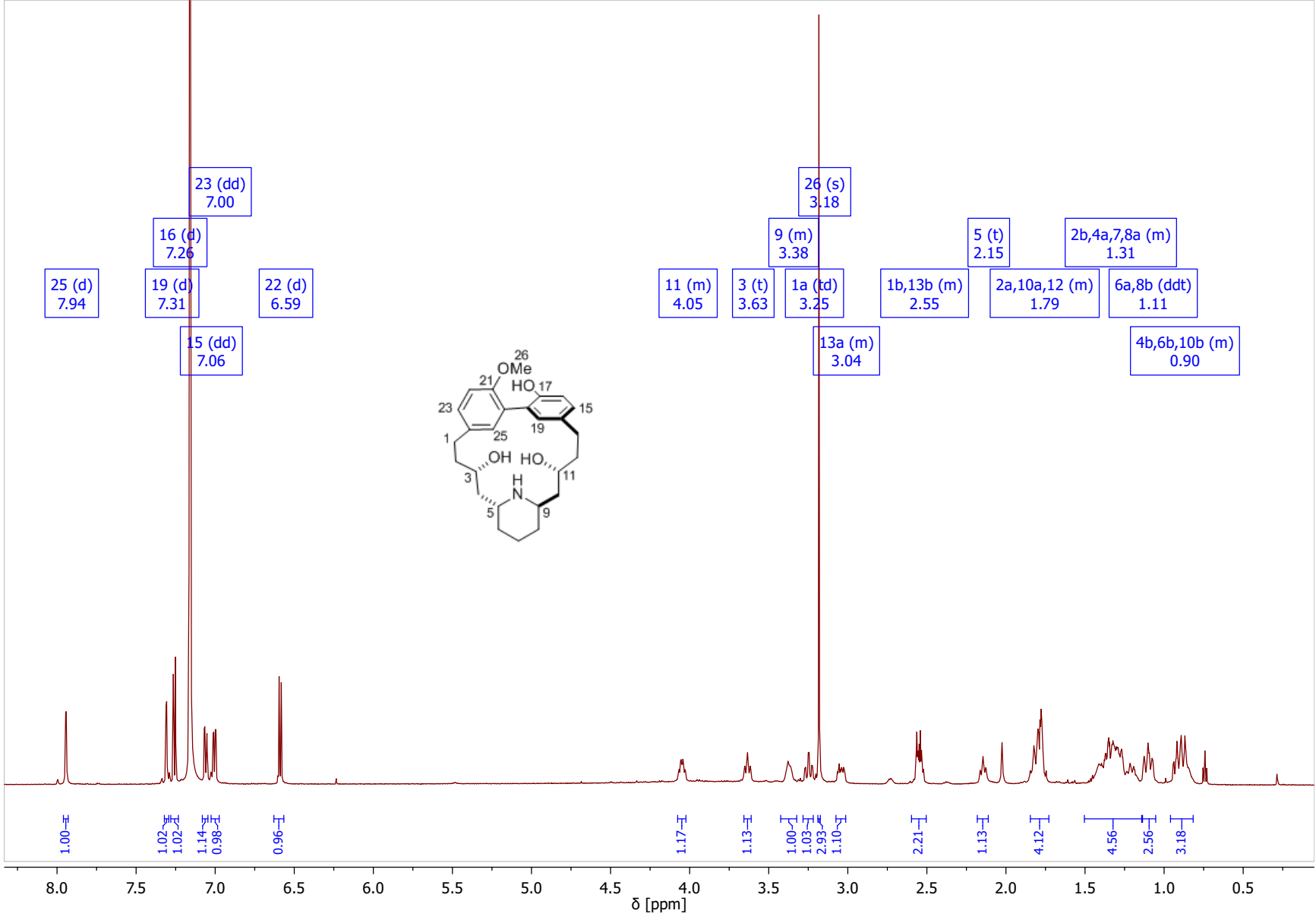
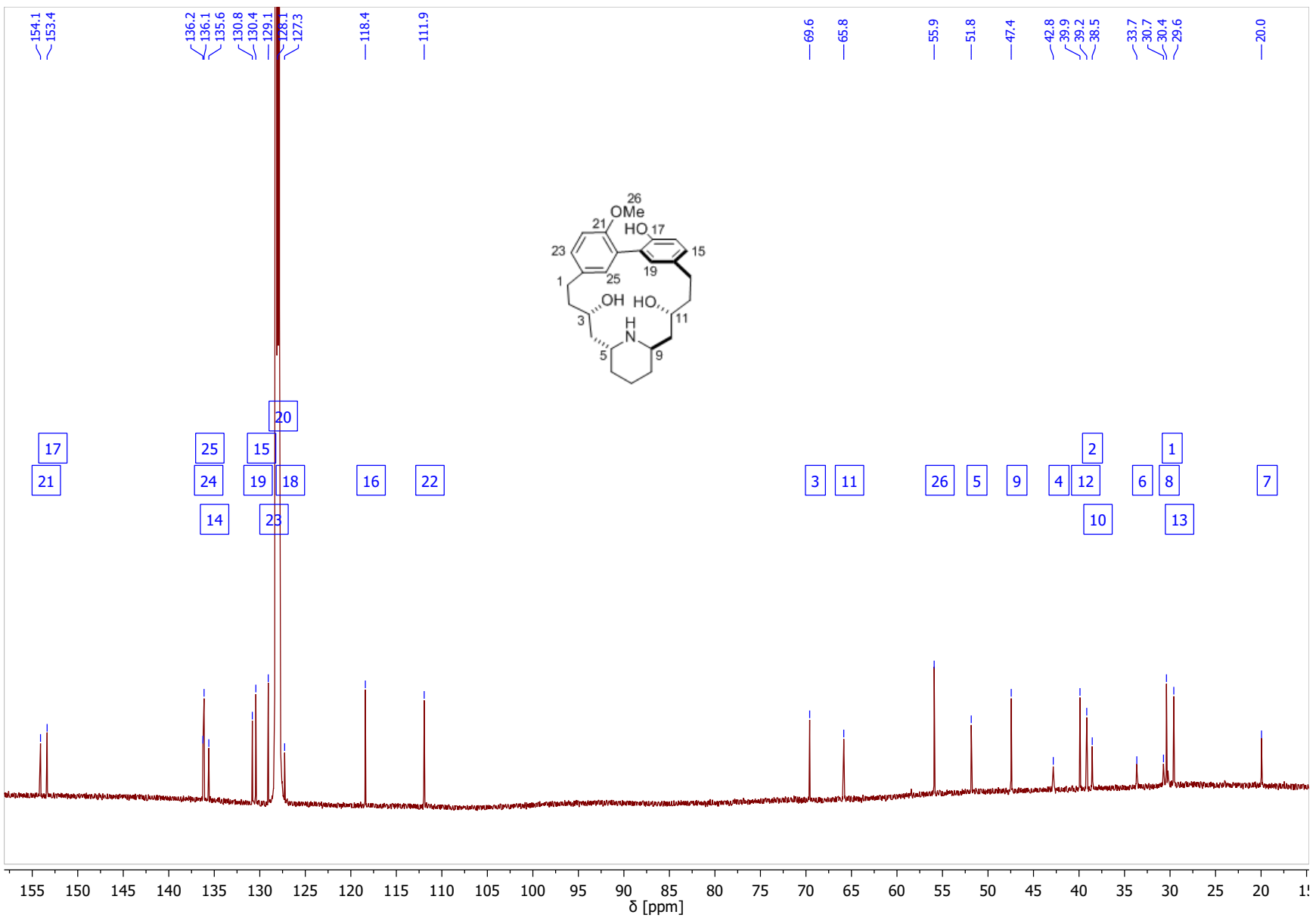
Abbildung 8.1: ¹H NMR-Spektrum von (-)-Lythranidin (3) (600 MHz, C₆D₆, 318K)

Abbildung 8.2: ^{13}C NMR-Spektrum von (-)-Lythranidin (3) (600 MHz, C_6D_6 , 318K)

Abbildung 8.3: ¹H NMR-Spektrum von (-)-11-epi-Lythranidin (11-epi-3) (3) (600 MHz, C₆D₆, 318K)

Abbildung 8.4: ^{13}C NMR-Spektrum von (-)-11-epi-Lythranidin (11-epi-3) (600 MHz, C_6D_6 , 318K)

9 Literaturverzeichnis und Kommentare

- [1] F. Wöhler, *Ann. Phys. Chem.* **1828**, 12, 253.
- [2] H. Kolbe, *Ann. Chem. Pharm.* **1845**, 45, 145.
- [3] a) C. H. Heathcock, *Chemical Synthesis, Vol. 320*, (Ed. C. Chatgililoglu, V. Snieckus), S. 223–243, Kluwer Academic, Dordrecht, **1996**; b) K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssinger, P. S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 44–122; c) W. R. Roush, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 6654–6656; d) R. W. Hoffmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 123–130; e) C. A. Kuttruff, M. D. Eastgate, P. S. Baran, *Nat. Prod. Rep.* **2014**, 31, 419–432.
- [4] E. J. Corey, *The logic of chemical synthesis*, Wiley, New York, **1989**.
- [5] a) R. W. Armstrong, J. M. Beau, S. H. Cheon, W. J. Christ, H. Fujioka, W. H. Ham, L. D. Hawkins, H. Jin, S. H. Kang, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 7530–7533; b) E. M. Suh, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 11205–11206.
- [6] a) P. A. Wender, M. P. Croatt, B. Witulski, *Tetrahedron* **2006**, 62, 7505–7511; b) P. A. Wender, V. A. Verma, T. J. Paxton, T. H. Pillow, *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 40–49.
- [7] N. Burns, P. Baran, R. Hoffmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 2854–2867.
- [8] B. Trost, *Science* **1991**, 254, 1471–1477.
- [9] R. A. Sheldon, *Chem. Commun.* **2008**, 3352–3365.
- [10] J. Cortes, J. O’Shaughnessy, D. Loesch, J. L. Blum, L. T. Vahdat, K. Petrakova, P. Chollet, A. Manikas, V. Diéras, T. Delozier, V. Vladimirov, F. Cardoso, H. Koh, P. Bougnoux, C. E. Dutcus, S. Seegobin, D. Mir, N. Meneses, J. Wanders, C. Twelves, *The Lancet* **2011**, 377, 914–923.
- [11] T. D. Aicher, K. R. Buszek, F. G. Fang, C. J. Forsyth, S. H. Jung, Y. Kishi, M. C. Matelich, P. M. Scola, D. M. Spero, S. K. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 3162–3164.
- [12] M. J. Towle, K. A. Salvato, J. Budrow, B. F. Wels, G. Kuznetsov, K. K. Aalfs, S. Welsh, W. Zheng, B. M. Seletsky, M. H. Palme, G. J. Habgood, L. A. Singer, L. V. DiPietro, Y. Wang, J. J. Chen, D. A. Quincy, A. Davis, K. Yoshimatsu, Y. Kishi, M. J. Yu, B. A. Littlefield, *Canc. Res.* **2001**, 61, 1013–1021.
- [13] H. Ledford, *Nature* **2010**, 468, 608–609.
- [14] a) K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1012–1044; b) H.-D. Yoo, S.-J. Nam, Y.-W. Chin, M.-S. Kim, *Arch. Pharm. Res.* **2015**, doi:10.1007/s12272-015-0649-9.
- [15] a) A. Fürstner, P. W. Davies, *Chem. Commun.* **2005**, 2307–2320; b) A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 2794–2819.

- [16] F. Pennella, R. L. Banks, G. C. Bailey, *Chem. Commun.* **1968**, 1548–1549.
- [17] A. Mortreux, M. Blanchard, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1974**, 786–787.
- [18] T. J. Katz, J. McGinnis, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1592–1594.
- [19] a) J. Heppekaufen, R. Stade, R. Goddard, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11045–11057; b) J. Heppekaufen, R. Stade, A. Kondoh, G. Seidel, R. Goddard, A. Fürstner, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 10281–10299.
- [20] a) J. H. Wengrovius, J. Sancho, R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3932–3934; b) S. F. Pedersen, R. R. Schrock, M. R. Churchill, H. J. Wasserman, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6808–6809.
- [21] A. Fürstner, G. Seidel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1734–1736.
- [22] C. C. Cummins, *Chem. Commun.* **1998**, 1777–1786.
- [23] 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.
- [24] a) W. Zhang, S. Kraft, J. S. Moore, *Chem. Commun.* **2003**, 832–833; b) W. Zhang, S. Kraft, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 329–335; c) W. Zhang, Y. Lu, J. S. Moore, *Org. Synth.* **2007**, *84*, 163–176.
- [25] a) K. Micoine, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14064–14066; b) K. Lehr, R. Mariz, L. Leseurre, B. Gabor, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11373–11377; c) K. Micoine, P. Persich, J. Llaveria, M.-H. Lam, A. Maderna, F. Loganzo, A. Fürstner, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 7370–7383; d) K. Lehr, S. Schulthoff, Y. Ueda, R. Mariz, L. Leseurre, B. Gabor, A. Fürstner, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 219–227; e) M. Fuchs, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 3978–3982.
- [26] a) V. Hickmann, M. Alcarazo, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11042–11044; b) V. Hickmann, A. Kondoh, B. Gabor, M. Alcarazo, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13471–13480; c) W. Chaładaj, M. Corbet, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6929–6933; d) K. Lehr, A. Fürstner, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 7695–7700; e) D. Mailhol, J. Willwacher, N. Kausch-Busies, E. E. Rubitski, Z. Sobol, M. Schuler, M.-H. Lam, S. Musto, F. Loganzo, A. Maderna, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 15719–15729; f) J. Willwacher, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4217–4221.
- [27] a) S. Benson, M.-P. Collin, A. Arlt, B. Gabor, R. Goddard, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8739–8744; b) L. Brewitz, J. Llaveria, A. Yada, A. Fürstner, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 4532–4537; c) G. Valot, C. S. Regens, D. P. O'Malley, E. Godineau, H. Takikawa, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9534–9538; d) L. Hoffmeister, P. Persich, A. Fürstner, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 4396–4402; e) G. Valot, D. Mailhol, C. S. Regens, D. P. O'Malley,

- E. Godineau, H. Takikawa, P. Philipps, A. Fürstner, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 2398–2408.
- [28] a) K. Radkowski, B. Sundararaju, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 355–360; b) B. Sundararaju, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 14050–14054; c) S. M. Rummelt, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3626–3630; d) S. M. Rummelt, K. Radkowski, D.-A. Roşca, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 5506–5519.
- [29] S. M. Rummelt, J. Preindl, H. Sommer, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6241–6245.
- [30] P. Persich, J. Llaveria, R. Lhermet, T. de Haro, R. Stade, A. Kondoh, A. Fürstner, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 13047–13058.
- [31] Die Rolle des Indiumsalses ist nicht vollständig aufgeklärt, eine weitere Partizipation im Katalysezyklus kann nicht ausgeschlossen werden.
- [32] a) B. M. Trost, R. C. Livingston, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9586–9587; b) B. M. Trost, R. C. Livingston, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11970–11978; c) B. M. Trost, N. Maulide, R. C. Livingston, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16502–16503; d) B. M. Trost, A. C. Gutierrez, R. C. Livingston, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2539–2542; e) B. M. Trost, A. Breder, B. M. O’Keefe, M. Rao, A. W. Franz, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4766–4769; f) B. M. Trost, A. Breder, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 398–401; g) B. M. Trost, A. Breder, B. Kai, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1708–1711.
- [33] a) P. A. Clarke, A. T. Reeder, J. Winn, *Synthesis* **2009**, 691–709; b) E. Reyes, U. Uria, L. Carrillo, J. L. Vicario, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 9461–9484.
- [34] a) C. Zhong, Y. Wang, A. W. Hung, S. L. Schreiber, D. W. Young, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5556–5559; b) I. J. McAlpine, R. W. Armstrong, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1849–1853; c) S. Chandrasekhar, G. S. Kiran Babu, C. Raji Reddy, *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 2216–2219; d) S. Fustero, S. Monteagudo, M. Sánchez-Roselló, S. Flores, P. Barrio, C. del Pozo, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9835–9845; e) P. Radha Krishna, B. K. Reddy, *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 758–763.
- [35] a) M. G. Banwell, C. T. Bui, H. T. T. Pham, G. W. Simpson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 967–969; b) M. G. Banwell, B. D. Bissett, C. T. Bui, H. T. T. Pham, G. W. Simpson, *Aust. J. Chem.* **1998**, *51*, 9–18.
- [36] P. Beak, W. K. Lee, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1109–1117.
- [37] a) L. Chausset-Boissarie, R. Arvai, G. R. Cumming, C. Besnard, E. P. Kündig, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 6264–6266; b) L. Chausset-Boissarie, R. Arvai, G. R. Cumming, L. Guenee, E. P. Kündig, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 6473–6479.
- [38] a) R. A. Pilli, L. C. Dias, A. O. Maldaner, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 717–722; b) M. Zaja, S. Blechert, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9629–9634; c) S.-L. Shi, X.-F. Wei, Y. Shimizu, M. Kanai,

- J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17019–17022.
- [39] S. Fustero, J. Moscardó, M. Sánchez-Roselló, S. Flores, M. Guerola, C. del Pozo, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 7412–7417.
- [40] A. O. Maldaner, R. A. Pilli, *Synlett* **2004**, 1343–1346.
- [41] a) W. M. Gołębiewski, J. T. Wróbel, *The Alkaloids, Vol. 18*, (Ed.: R. G. A. Rodrigo), S. 263–322, Academic Press, New York, **1981**; b) K. Fuji, *The Alkaloids, Vol. 35*, (Ed.: B. Arnold), S. 155–176, Academic Press, New York, **1989**.
- [42] E. Fujita, K. Bessho, K. Fuji, A. Sumi, *Chem. Pharm. Bull.* **1970**, *18*, 2216–2223.
- [43] J. P. Ferris, *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 2985–2990.
- [44] a) E. Fujita, K. Fuji, K. Bessho, A. Sumi, S. Nakamura, *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 4595–4600; b) E. Fujita, K. Fuji, K. Tanaka, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 5905–5906; c) E. Fujita, K. Fuji, K. Bessho, S. Nakamura, *Chem. Pharm. Bull.* **1970**, *18*, 2393–2400; d) E. Fujita, K. Fuji, K. Tanaka, *J. Chem. Soc. C* **1971**, 205–207; e) E. Fujita, K. Fuji, *J. Chem. Soc. C* **1971**, 1651–1653; f) K. Fuji, T. Yamada, E. Fujita, K. Kuriyama, T. Iwata, M. Shiro, H. Nakai, *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *32*, 55–62; g) K. Fuji, T. Yamada, E. Fujita, H. Nakai, M. Shiro, *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *32*, 63–69; h) K. Fuji, T. Yamada, E. Fujita, *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *32*, 70–74.
- [45] R. J. McClure, G. A. Sim, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1972**, 2073–2076.
- [46] P. J. Cox, G. A. Sim, *Acta Cryst.* **1982**, *38*, 303–306.
- [47] a) K. Fuji, K. Ichikawa, E. Fujita, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 361–364; b) K. Fuji, K. Ichikawa, E. Fujita, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, 1066–1069.
- [48] R. R. Fraser, T. B. Grindley, S. Passannanti, *Can. J. Chem.* **1975**, *53*, 2473–2480.
- [49] W. Carruthers, P. Coggins, J. B. Weston, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 611–616.
- [50] Die Synthese der Substrate ist im Experimentalteil dokumentiert.
- [51] a) V. Snieckus, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879–933; b) E. J. G. Anctil, V. Snieckus, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 150–160; c) M. J. Sharp, W. Cheng, V. Snieckus, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5093–5096; d) S. Nerdinger, R. Marchhart, P. Riebel, C. Kendall, M. R. Johnson, C. F. Yin, V. Snieckus, L. D. Eltis, *Chem. Commun.* **1999**, 2259–2260; e) C. A. Quesnelle, O. B. Familoni, V. Snieckus, *Synlett* **1994**, 349–350; f) P. A. Evans, J. D. Nelson, A. L. Stanley, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2298–2301.
- [52] L. F. Tietze, K. Kahle, T. Raschke, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 401–407.
- [53] K. Lehr, *Doktorarbeit*, TU Dortmund, **2014**.
- [54] a) S. Kamijo, G. B. Dudley, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6499–6507; b) S. Kamijo, G. B. Dudley, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5629–5632.

- [55] S. E. Denmark, S.-M. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2102–2103.
- [56] S. Hötling, B. Haberlag, M. Tamm, J. Collatz, P. Mack, J. L. M. Steidle, M. Vences, S. Schulz, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 3183–3191.
- [57] a) F. A. Davis, A. J. Friedman, E. W. Kluger, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5000–5001; b) F. A. Davis, T. Ramachandar, H. Liu, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3393–3395.
- [58] a) G. Liu, D. A. Cogan, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9913–9914; b) J. A. Ellman, T. D. Owens, T. P. Tang, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 984–995; c) M. T. Robak, M. A. Herbage, J. A. Ellman, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3600–3740.
- [59] Erste explorative Studien mit dem *tert*-Butylsulfonamid-Auxiliar wurden von Marian Hebenbrock durchgeführt.
- [60] F. A. Davis, Y. Zhang, Y. Andemichael, T. Fang, D. L. Fanelli, H. Zhang, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1403–1406.
- [61] S. Wing-Wah, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6223–6224.
- [62] F. A. Davis, B. Yang, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 5011–5014.
- [63] F. A. Davis, P. M. Gaspari, B. M. Nolt, P. Xu, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9619–9626.
- [64] N. R. Babij, J. P. Wolfe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4128–4130.
- [65] K. C. Nicolaou, D. Y. K. Chen, X. Huang, T. Ling, M. Bella, S. A. Snyder, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12888–12896.
- [66] L. Van Hijfte, R. D. Little, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3940–3942.
- [67] T. Iversen, D. R. Bundle, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 1240–1241.
- [68] K. W. C. Poon, S. E. House, G. B. Dudley, *Synlett* **2005**, 3142–3144.
- [69] T. Shintou, T. Mukaiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7359–7367.
- [70] Y. Peng, C. Ji, Y. Chen, C. Huang, Y. Jiang, *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 4325–4330.
- [71] C. Ramesh, N. Ravindranath, B. Das, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7101–7103.
- [72] A. J. Pfizenmayer, J. M. Ramanjulu, M. D. Vera, X. Ding, D. Xiao, C. Wei-Chuan, M. M. Joullié, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 313–334.
- [73] H. Saimoto, Y. Kusano, T. Hiyama, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1607–1610.
- [74] J. R. Falck, K. K. Reddy, S. Chandrasekhar, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5245–5248.
- [75] J. W. Huffman, X. Zhang, M. J. Wu, H. H. Joyner, W. T. Pennington, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1481–1489.
- [76] Der Versuch, das Boc-Derivat ausgehend von Amin **71** herzustellen, wurde von der Bildung des Isocyanats begleitet.
- [77] Die chiralen Brønsted-Säuren wurden freundlicherweise von Dr. Qinggang Wang, Arbeitsgruppe von Prof. List am MPI für Kohlenforschung, zur Verfügung gestellt.

- [78] D. Nakashima, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9626–9627.
- [79] P. García-García, F. Lay, P. García-García, C. Rabalakos, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4363–4366.
- [80] a) A. Borovika, P.-I. Tang, S. Klapman, P. Nagorny, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 13424–13428; b) B. Bhattarai, J.-H. Tay, P. Nagorny, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 5398–5401.
- [81] C. Aïssa, R. Riveiros, J. Ragot, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15512–15520.
- [82] D. R. Williams, K. G. Meyer, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 765–766.
- [83] Y. Torisawa, M. Shibasaki, S. Ikegami, *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 2607–2615.
- [84] K. C. Nicolaou, S. P. Seitz, M. R. Pavia, N. A. Petasis, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4011–4013.
- [85] M. E. González-Rosende, J. M. Jordá-Gregori, J. Sepúlveda-Arques, M. Orena, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 419–422.
- [86] G. T. Rice, M. C. White, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11707–11711.
- [87] K. Gebauer, A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 6393–6396.
- [88] E. Fujita, K. Bessho, Y. Saeki, M. Ochiai, K. Fuji, *Lloydia* **1971**, *34*, 306–309.
- [89] E. Fujita, Y. Saeki, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1973**, 306–308.
- [90] a) E. Fujita, Y. Saeki, *J. Chem. Soc. D* **1971**, 368–369; b) E. Fujita, Y. Saeki, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1972**, 2141–2146.
- [91] F. Bohlmann, *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 2157–2167.
- [92] F. Bohlmann, D. Schumann, C. Arndt, *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6*, 2705–2711.
- [93] a) E. Fujita, Y. Saeki, *Chem. Pharm. Bull.* **1971**, *19*, 1515–1516; b) E. Fujita, Y. Saeki, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1973**, 297–301.
- [94] M. J. Barrow, P. D. Cradwick, G. A. Sim, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1974**, 1812–1818.
- [95] a) D. J. Hart, W. P. Hong, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3670–3672; b) D. J. Hart, W. P. Hong, L. Y. Hsu, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4665–4673.
- [96] a) D. J. Hart, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 397–398; b) D. J. Hart, K. Kanai, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1555–1560.
- [97] a) D. J. Hart, V. Leroy, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 5757–5770; b) N. Toyooka, Y. Yoshida, T. Momose, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3715–3718.
- [98] a) A. Krasovskiy, V. Malakhov, A. Gavryushin, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*(36), 6040–6044; b) G. Manolikakes, C. Muñoz Hernandez, M. A. Schade, A. Metzger, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8422–8436.
- [99] L. T. Ball, G. C. Lloyd-Jones, C. A. Russell, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 2931–2937.
- [100] S. Brenet, B. Baptiste, C. Philouze, F. Berthiol, J. Einhorn, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 1041–1045.

- [101] M. Kauch, D. Hoppe, *Synthesis* **2006**, 1578–1589.
- [102] S. R. Wilson, L. A. Jacob, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4833–4836.
- [103] A. Kuboki, C. Maeda, T. Arishige, K. Kuyama, M. Hamabata, S. Ohira, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4516–4518.
- [104] a) J. W. Yang, C. Chandler, M. Stadler, D. Kampen, B. List, *Nature* **2008**, *452*, 453–455; b) C. Chandler, P. Galzerano, A. Michrowska, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1978–1980.
- [105] a) M. Sugiura, C. Mori, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11038–11039; b) M. Rueping, A. Antonchick, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 10090–10093; c) H. Ren, W. D. Wulff, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5656–5659.
- [106] G. Hu, A. K. Gupta, R. H. Huang, M. Mukherjee, W. D. Wulff, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14669–14675.
- [107] a) J. M. Hoover, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16901–16910; b) B. L. Ryland, S. D. McCann, T. C. Brunold, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 12166–12173; c) B. L. Ryland, S. S. Stahl, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8824–8838.
- [108] H. Ren, W. D. Wulff, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 242–245.
- [109] A. Fürstner, D. Kirk, M. D. B. Fenster, C. Aïssa, D. De Souza, C. Nevado, T. Tuttle, W. Thiel, O. Müller, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 135–149.
- [110] C. Schwartz, J. Raible, K. Mott, P. H. Dussault, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3199–3201.
- [111] R. Willand-Charnley, T. J. Fisher, B. M. Johnson, P. H. Dussault, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2242–2245.
- [112] J.-L. Toujas, L. Toupet, M. Vaultier, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2665–2672.
- [113] L.-G. Milroy, G. Zinzalla, G. Prencipe, P. Michel, S. Ley, M. Gunaratnam, M. Beltran, S. Neidle, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2493–2496.
- [114] A. G. Myers, R. Glatthar, M. Hammond, P. M. Harrington, E. Y. Kuo, J. Liang, S. E. Schaus, Y. Wu, J.-N. Xiang, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5380–5401.
- [115] Die Methodik wurde von M. Sc. Sebastian Schaubach in der Arbeitsgruppe Fürstner entwickelt.
- [116] S. Schaubach, A. Fürstner, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [117] Die Liganden wurden von M. Sc. Sebastian Schaubach in der Arbeitsgruppe Fürstner entwickelt und synthetisiert.
- [118] Die Diastereomere wurden entsprechend ihrer Elution bei der säulenchromatographischen Reinigung nummeriert. Das zuerst eluierende Diastereomer wurde als „Diastereomer 1“ definiert.

- [119] E. Rüba, W. Simanko, K. Mauthner, K. M. Soldouzi, C. Slugovc, K. Mereiter, R. Schmid, K. Kirchner, *Organometallics* **1999**, *18*, 3843–3850.
- [120] H. Sasaki, D. Boyall, E. Carreira, *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 964–971.
- [121] a) D. E. Frantz, R. Fässler, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1806–1807; b) N. K. Anand, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9687–9688.
- [122] a) G. Gao, D. Moore, R.-G. Xie, L. Pu, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4143–4146; b) M. Turlington, Y. Yue, X.-Q. Yu, L. Pu, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6941–6952.
- [123] B. M. Trost, A. H. Weiss, A. Jacobi von Wangelin, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8–9.
- [124] a) A. Krasovskiy, F. Kopp, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 497–500; b) A. Metzger, A. Gavryushin, P. Knochel, *Synlett* **2009**, 1433–1436.
- [125] C. A. Tolman, *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 313–348.
- [126] S. D. Walker, T. E. Barder, J. R. Martinelli, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1871–1876.
- [127] J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2413–2416.
- [128] M. Murata, S. L. Buchwald, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7397–7403.
- [129] Die Synthese der anderen Phosphane ist im Experimentalteil dokumentiert.
- [130] G. A. Bailey, D. E. Fogg, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 7318–7321.
- [131] H. J. Cristau, B. Chabaud, C. Niangoran, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1527–1529.
- [132] K. Voigtritter, S. Ghorai, B. H. Lipshutz, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4697–4702.
- [133] T. C. Wabnitz, J. B. Spencer, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2141–2144.
- [134] T. C. Wabnitz, J. B. Spencer, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3891–3894.
- [135] S. Kobayashi, K. Kakumoto, M. Sugiura, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1319–1322.
- [136] N. Srivastava, B. K. Banik, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2109–2114.
- [137] a) J.-D. Liu, Y.-C. Chen, G.-B. Zhang, Z.-Q. Li, P. Chen, J.-Y. Du, Y.-Q. Tu, C.-A. Fan, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2721–2730; b) C. Zeng, H. Liu, M. Zhang, J. Guo, S. Jiang, S. Yu, *Synlett* **2012**, *23*, 2251–2254; c) S. Cheng, L. Zhao, S. Yu, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 982–986.
- [138] E. F. Evans, N. J. Lewis, I. Kapfer, G. Macdonald, R. J. K. Taylor, *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 1819–1825.
- [139] H. H. Wasserman, G. D. Berger, K. R. Cho, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 465–468.
- [140] T. Hudlicky, U. Rinner, K. J. Finn, I. Ghiviriga, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3490–3499.
- [141] H. M. M. Bastiaans, J. L. van der Baan, H. C. J. Ottenheijm, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3880–3889.
- [142] D. Das, S. Pratihar, S. Roy, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2430–2442.

- [143] J. L. Luche, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2226–2227.
- [144] B. B. Snider, X. Gao, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4419–4422.
- [145] S. V. Ley, A. Abad Somovilla, H. B. Broughton, D. Craig, A. M. Z. Slawin, P. L. Toogood, D. J. Williams, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 2143–2164.
- [146] F. Batt, E. Bourcet, Y. Kassab, F. Fache, *Synlett* **2007**, 1869–1872.
- [147] K. E. Harding, L. M. May, K. F. Dick, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1664–1665.
- [148] J. M. Bobbitt, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9367–9374.
- [149] K. Yahata, M. Minami, K. Watanabe, H. Fujioka, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3680–3683.
- [150] a) A. A. Ibrahim, A. N. Golonka, A. M. Lopez, J. L. Stockdill, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1072–1075; b) J. L. Stockdill, A. M. Lopez, A. A. Ibrahim, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 3503–3506.
- [151] C. A. Broka, K. K. Eng, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5043–5045.
- [152] H.-D. Vu, J. Renault, L. Toupet, P. Uriac, N. Gouault, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 6677–6686.
- [153] H.-D. Vu, J. Renault, T. Roisnel, N. Gouault, P. Uriac, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 4506–4514.
- [154] a) E. Müller, A. Segnitz, *Synthesis* **1970**, 147–149; b) Y. Badrieh, A. Kayyal, J. Blum, *J. Mol. Catal.* **1992**, *75*, 161–167; c) J. Renault, Z. Qian, P. Uriac, N. Gouault, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2476–2479; d) R. Kazem Shiroodi, M. Soltani, V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 9882–9885.
- [155] S. Fréville, P. Delbecq, V. M. Thuy, H. Petit, J. P. Célérier, G. Lhommet, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4609–4611.
- [156] B. A. Baker, Z. V. Bošković, B. H. Lipshutz, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 289–292.
- [157] P. J. Fagan, M. D. Ward, J. C. Calabrese, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1698–1719.
- [158] a) A. Dahlén, G. Hilmersson, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, *2004*, 3020–3024; b) M. Szostak, M. Spain, D. J. Procter, *Nat. Protocols* **2012**, *7*, 970–977.
- [159] S. G. Davies, B. E. Mobbs, C. J. Goodwin, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 2597–2604.
- [160] F. Tellier, R. Sauvêtre, J.-F. Normant, *J. Organomet. Chem.* **1985**, *292*, 19–28.
- [161] A. B. Shenvi, H. Gerlach, *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 2426–2433.
- [162] a) J. Bao, W. D. Wulff, J. B. Dominy, M. J. Fumo, E. B. Grant, A. C. Rob, M. C. Whitcomb, S.-M. Yeung, R. L. Ostrander, A. L. Rheingold, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3392–3405; b) Z. Ding, W. E. G. Osminski, H. Ren, W. D. Wulff, *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15*, 1089–1107.
- [163] C. Cassani, R. Martín-Rapún, E. Arceo, F. Bravo, P. Melchiorre, *Nat. Protocols* **2013**, *8*, 325–344.
- [164] A. Fürstner, A. Rumbo, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2608–2611.
- [165] Die Summe aller Signale ist angegeben.
- [166] Alle sichtbaren ¹³C NMR–Signale sind aufgelistet.

[167] Dem Spektrum wurden nur die Daten für das Hauptkonformer entnommen.

[168] Die Konformere wurden nebeneinander in einem Spektrum ausgewertet.

[169] Die Konformere wurden nebeneinander in einem Spektrum ausgewertet. Bei sich überlagernden Multipletts wurde jeweils deren Mittelpunkt angegeben.