Ringschlußmetathesereaktionen in der Naturstoffsynthese – Studien zur enantioselektiven Totalsynthese des marinen Alkaloids Nakadomarin A

DISSERTATION

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

vorgelegt von

Oliver Guth

aus Menden (Sauerland)

2001

1. Berichterstatter:	Prof. Dr. A. Fürstner
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. P. Eilbracht
Tag der mündlichen Prüfung:	22.03.2001

Die vorliegende Arbeit entstand auf Anregung und unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. A. Fürstner am Max-Planck-Institut für Kohlenforschung in Mülheim an der Ruhr in der Zeit von März 1998 bis Januar 2001.

Mein herzlicher Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. A. Fürstner für die interessante und herausfordernde Themenstellung, die Freiheit bei der Gestaltung der Arbeit, sein stetig gezeigtes Interesse, seinen wissenschaftlichen Rat und die ausgezeichneten Arbeitsbedingungen.

Herrn Prof. Dr. P. Eilbracht, Universität Dortmund, danke ich für die freundliche Übernahme des Korreferats.

Dem Direktor des Max-Planck-Instituts für Kohlenforschung, Herrn Prof. Dr. M. T. Reetz, gilt mein Dank für die Aufnahme am Institut.

Der Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften sei für die Gewährung eines Promotionsstipendiums gedankt.

Den Leitern der analytischen Abteilungen und ihren Mitarbeitern am hiesigen Institut danke ich für die Durchführung zahlreicher Analysen und ihre Hilfe bei der Auswertung.

Sehr herzlich danke ich Frau Dipl.-Chem. I. Storch de Garcia, Herrn Dipl.-Chem. J. LeNotre und Herrn Dipl.-Chem. D. Maldonado, die im Rahmen von Forschungspraktika einige der hier vorgestellten Versuche durchgeführt haben, Herrn C. Drahme, der im Rahmen einer Ferientätigkeit zum Gelingen dieser Arbeit beitrug, und ganz besonders Herrn Dr. A. Düffels, der im Rahmen seines Post-Doc-Aufenthalts wichtige Teile dieses Projekts beisteuerte. Ihnen allen sei von ganzem Herzen für ihr großes Engagement, viele Anregungen und die hervorragende Zusammenarbeit gedankt.

Für das sorgfältige Korrekturlesen dieser Arbeit sei Herrn Dr. A. Düffels und Herrn Dipl.-Chem. D. Song gedankt.

Allen Arbeitskreismitgliedern danke ich für die gute Zusammenarbeit und das angenehme Arbeitsklima.

Allen Institutsangehörigen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, gilt mein herzlicher Dank.

Vor allem sei an dieser Stelle aber meinen Eltern, meinem Bruder Karsten und meiner Freundin Virginia für ihre große Unterstützung und ihr Verständnis während dieser Zeit gedankt.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung

1.1 Nakadomarin A, ein neuartiges Manzamin 1
1.2 Die Ringschlußolefinmetathese
1.2.1 Mechanismus und Katalysatoren 5
1.2.2 Anwendungen der Ringschlußolefinmetathese in Manzamin A-Synthesen 11
1.3 Die Ringschlußalkinmetathese 13
1.4 Problemstellung 19

2 Ergebnisse und Diskussion I – Modellstudien zur Synthese von Nakadomarin A

2.1 Retrosynthetische Betrachtungen 21
2.2 Modellstudie zur Synthese des achtgliedrigen Ringes im Nakadomarin A
2.2.1 Synthese des Ringschlußolefinmetathese-Vorläufers 24
2.2.2 Ringschlußolefinmetathese-Studien 26
2.2.3 Abschluß der Synthese der Hexahydroazocin-Modellverbindung 30
2.2.4 Darstellung von Ringanaloga zum bicyclischen Hexahydroazocin 32
2.3 Modellstudie zur Synthese des makrocyclischen Ringes im Nakadomarin A
2.3.1 Retrosynthese der makrocyclischen Modellverbindung 35
2.3.2 Synthese des Ringschlußalkinmetathese-Vorläufers 37
2.3.3 Ringschlußalkinmetathese zur makrocyclischen Modellverbindung 44
2.3.4 Synthese des Ringschlußolefinmetathese-Vorläufers 47
2.3.5 Ringschlußolefinmetathese zur makrocyclischen Modellverbindung 48

3 Ergebnisse und Diskussion II – Versuche zur Totalsynthese von Nakadomarin A

3.1 Retrosynthetische Betrachtungen 51
3.2 Synthese des spirobicyclischen AD-Ringsystems 56
3.3 Aufbau des Hexahydroazocinringes 61
3.4. Darstellung des 2,4-disubstituierten Furans 66
3.5 Versuche der Ringschlußalkinmetathese zum makrocyclischen Ring 74

4 Zusammenfassung 77

5 Experimenteller Teil

5.1 Allgemeine Hinweise 83
5.2 Analytische Methoden 84
5.3 Ausgangsmaterialien 86
5.4 Synthese der Hexahydroazocin-Modellverbindung 87
5.5 Darstellung von Ringanaloga zum bicyclischen Hexahydroazocin 93
5.6 Synthese der makrocyclischen Modellverbindung durch RCAM 97
5.7 Synthese der makrocyclischen Modellverbindung durch RCM 109
5.8 Versuche zur Totalsynthese von Nakadomarin A 117

6 Literaturverzeichnis 137

Abkürzungen

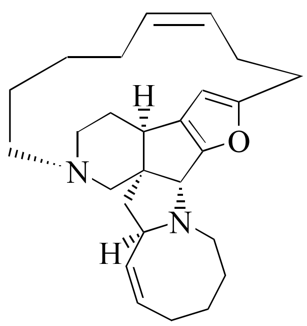
α	spezifischer Drehwinkel
Abb.	Abbildung
Ac	Acetyl
Äquiv.	Äquivalente
ber.	berechnet
Boc	Butoxycarbonyl
br	breit
Bu	Butyl
c	Konzentration
CAN	Cerammoniumnitrat
Cy	Cyclohexyl
δ	chemische Verschiebung
d	Dublett
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyan-*p*-benzochinon
DEAD	Azodicarbonsäurediethylester
DHP	3,4-Dihydro-2*H*-pyran
DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
DMP	Dess-Martin-Periodinan
DMPH	1,3-Dimethyltetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinon
DMSO	Dimethylsulfoxid
EE	Essigsäureethylester
EI	Elektronenstoß-Ionisation
ESI	Elektronenspray-Ionisation
Et	Ethyl
eV	Elektronenvolt
GC	Gaschromatographie
gef.	gefunden
h	Stunde
HMPT	Hexamethylphosphor-säuretriamid
HRMS	hochauflösende MS
Hz	Hertz
IC	Inhibierungskonzentration
ImH	Imidazol
*i*Pr	iso-Propyl
IR	Infrarotspektroskopie
J	Kopplungskonstante
kat.	katalytisch
Kat.	Katalysator
KHMDS	Bis-(trimethylsilyl)-kalium-amid
LM	Lösungsmittel
Lsg.	Lösung
m	Multiplett
M	molar
$[M^+]$	Molekül-Ion
Me	Methyl
MHz	Megahertz
MIC	minimale Inhibierungskonzentration
min	Minute
MS	Massenspektrometrie
Ms	Methylsulfonyl

MTBE	Methyl-*tert*.-butylether
m/z	Masse/Ladung
NHC	*N*-heterocyclisches Carben
NMR	Kernresonanzspektroskopie
NuH	Nucleophil
Ph	Phenyl
PMB	*p*-Methoxybenzyl
ppm	parts per million
PPTS	Pyridinium-*p*-toluolsulfonat
p-TsOH	*p*-Toluolsulfonsäure-monohydrat
quart	Quartett
quint	Quintett
R	organischer Rest
RCAM	Ringschlußalkinmetathese
RCM	Ringschlußolefinmetathese
rel	relativ
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
Smp.	Schmelzpunkt
t	Triplett
^{t}Bu	*tert*.-Butyl
Tf	Trifluormethylsulfonat
TASF	Tris-(dimethylamino)-schwefel-(trimethylsilyl)-difluorid
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBDPS	*tert*.-Butyldiphenylsilyl
TBS	*tert*.-Butyldimethylsilyl
tert.	tertiär
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
Ts	*p*-Toluolsulfonyl
UV	ultraviolett
v	virtuell

1 Einleitung

1.1 Nakadomarin A, ein neuartiges Manzamin

Auf der Suche nach bioaktiven marinen Naturstoffen isolierten KOBAYASHI *et al.* im Jahre 1997 Nakadomarin A (**1**), ein neues hexacyclisches Alkaloid, aus dem vor den Kerama-Inseln bei Okinawa (Japan) gesammelten Meeresschwamm *Amphimedon* sp. (SS-264) (Abb. 1).[1]



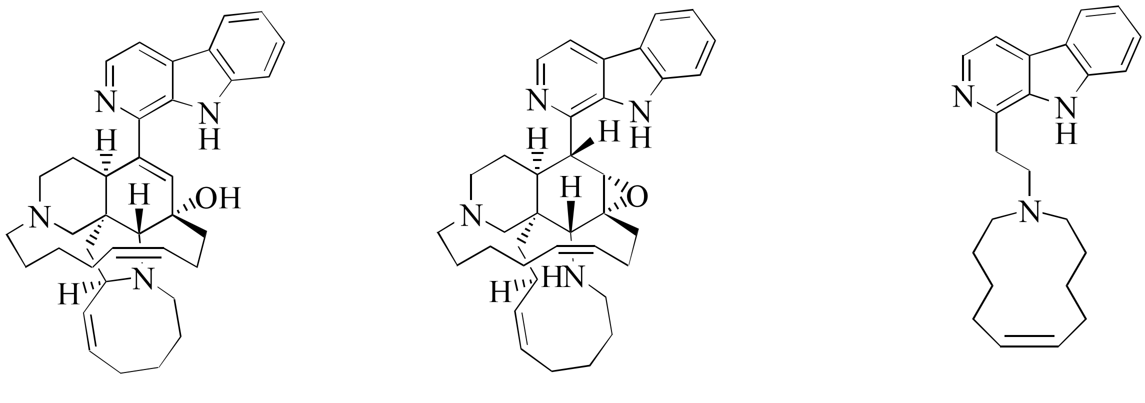
1

Abb. 1: Nakadomarin A.

In ersten Tests zeigte Nakadomarin A vielversprechende pharmakologische Eigenschaften. So weist es Cytotoxizität gegen L 1210 murine Lymphomazellen (IC_{50} 1.3 µg/mL) und inhibierende Wirkung gegen cyclinabhängige Kinase 4 (IC_{50} 9.9 µg/mL) auf. Ferner konnte antimikrobielle Aktivität gegen einen Pilz (*Trichophython mentagrophytes*, MIC 23 µg/mL) und ein Gram-positives Bakterium (*Corynebacterium xersosis*, MIC 11 µg/mL) beobachtet werden.[1]

Neben dieser interessanten biologischen Wirksamkeit beeindruckt Nakadomarin A vor allem durch sein komplexes, strukturell bisher einzigartiges hexacyclisches 8/5/5/5/15/6-Ringsystem aus Carbo- und Heterocyclen. Dessen Konstitution und die relative Konfiguration aller stereogenen Zentren wurde von KOBAYASHI *et al.* durch intensive NMR-spektroskopische Untersuchungen aufgeklärt.[1] Da Nakadomarin A als Substrukturen einen Piperidinring mit einer C_8-Alkylkette am N-Atom und ein Azabicyclo[6.3.0]undecan-System aufweist, beides charakteristische Merkmale vieler manzaminer Alkaloide, kann es zu dieser Klasse von Naturstoffen gerechnet werden.[2]

Die Familie der Manzamine umfaßt strukturell komplexe Alkaloide aus haplosleriden Meeresschwämmen der Arten *Haliclona*, *Xestospongia*, *Amphimedon* und *Reniera*. Das 1986 als erste dieser Verbindungen aus *Haliclona* isolierte Manzamin A (**2**) (Abb. 2) fungiert dabei als Namensgeber.[3] Es zeichnet sich durch eine interessante Struktur bestehend aus einem heterocyclischen β-Carbolin-System und einem bis dato einzigartigen pentacyclischen Gerüst aus einem 8- und einem 13-Ring an einem Pyrrolo[2,3-*i*]isochinolingrundkörper aus. In pharmakologischen Tests zeigte Manzamin A signifikante antitumorielle Aktivität in einer Reihe von Essays.[3] Der Entdeckung von Manzamin A folgte schnell die Isolierung von zwei weiteren strukturell verwandten Alkaloiden aus *Haliclona*, den Manzaminen B (**3**) und C (**4**) (Abb. 2).[4]



Manzamin A (2) **Manzamin B (3)** **Manzamin C (4)**

Abb. 2: Manzamine A, B und C.

Die interessanten cytotoxischen Eigenschaften dieser Verbindungen lösten eine intensive Suche nach weiteren biologisch aktiven Verbindungen gleichen Ursprungs aus. In den folgenden Jahren gelang die Isolierung einer großen Zahl verwandter Metabolite mit einem breitgefächerten Spektrum an biologischen Eigenschaften.[5] Baldwin *et al.* konnten durch umfangreiche Studien eine faszinierende Hypothese zur Biosynthese der Manzamine erarbeiten, welche die Verwandtschaft all dieser Verbindungen eindrucksvoll belegt.[6] Einer der Vorläufer des Manzamin A, das Ircinal A (**5**), könnte auch in der Biosynthese von Nakadomarin A eine entscheidende Rolle spielen (Abb. 3).[1]

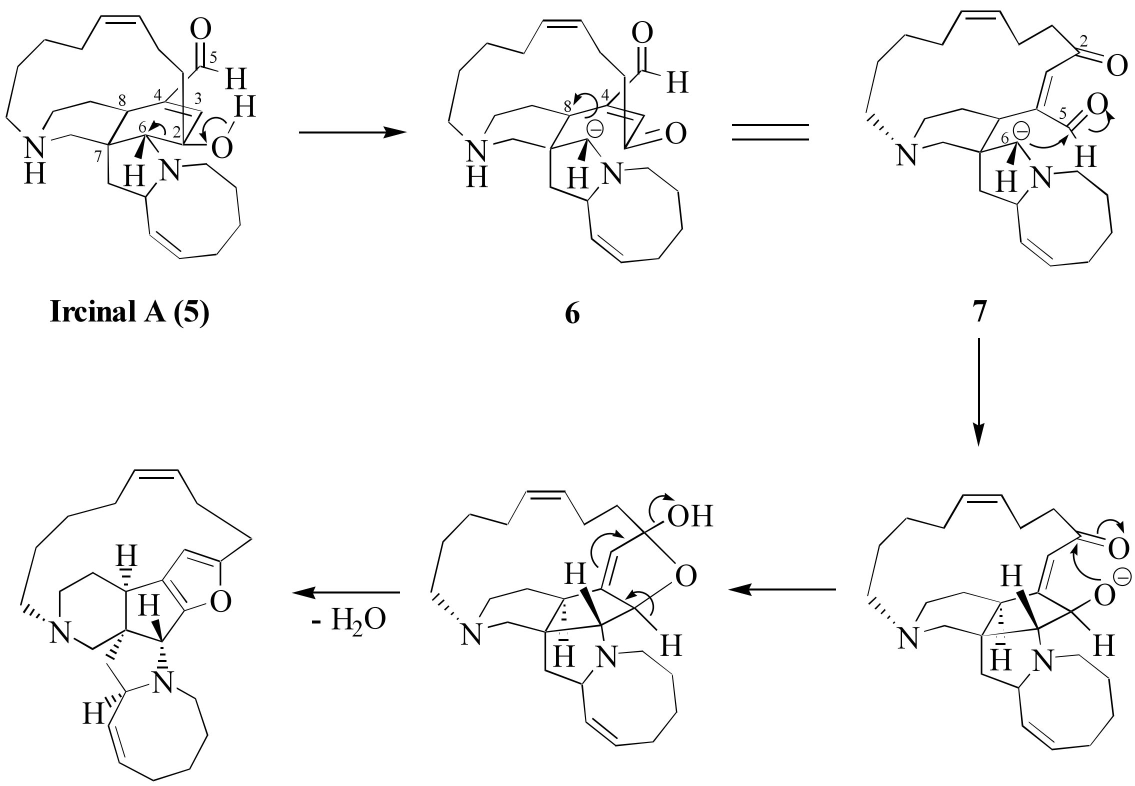


Abb. 3: Vorschlag zur Biosynthese von Nakadomarin A.

Basen-induzierte Spaltung der C(2)–C(6)-Bindung im Ircinal A, anschließende Rotation um die C(4)–C(8)-Bindung des Moleküls und nucleophiler Angriff des entstehenden Carbanions am Aldehydkohlenstoff C(5) könnten zur intermediären Bildung des Alkoholations **8** führen. Greift dieses nucleophil die neu gebildete Carbonylgruppe an C(2) an, so entsteht das Halbacetal **9**, welches unter Dehydratisierung zum Furan aromatisieren könnte und so Nakadomarin A liefern würde. Dessen absolute Konfiguration wurde bisher nicht experimentell bestimmt. Die in Abb. 1 getroffene Zuodnung basiert auf der Annahme der biosynthetischen Verwandtschaft mit Ircinal A.

Die komplexe Struktur der Manzamine und deren bemerkenswerte biologische Eigenschaften führten dazu, daß die Manzamine rasch Gegenstand zahlreicher synthetischer Studien wurden.[2b] So berichteten bereits 1991 NAKAGAWA *et al.*[7] von der ersten erfolgreichen Totalsynthese des einfachsten Vertreters der Manzamine, des Manzamins C (**4**), das nachfolgend auch von den Gruppen von GERLACH[8] und LANGLOIS[9] dargestellt wurde. Eine erfolgreiche Totalsynthese des komplexeren Manzamin A konnte jedoch trotz intensiver Bemühungen zahlreicher Arbeitsgruppen[2b, 10] bis zu Beginn dieser Doktorarbeit nicht erreicht werden. Erst 1998, zwölf Jahre nach der Isolierung von Manzamin A, gelang WINKLER *et al.* die erste enantioselektive Darstellung dieses Naturstoffes,[11] der im Jahre 1999 eine zweite formale Totalsynthese durch die Gruppe von MARTIN folgte.[12]

Gemeinsames Ziel der meisten Studien zur Synthese von Manzamin A ist die Entwicklung eines effizienten Zugangs zum tricyclischen ABC-Ringsystem, das bereits alle stereogenen Zentren des Moleküls enthält. Dabei wurden von einigen Gruppen sehr elegante Wege entwickelt.[10] Auch die formale Totalsynthese von MARTIN *et al.* basiert auf dieser Strategie, zunächst das ABC-Ringsystem von Manzamin A aufzubauen. Ausgehend von dem gut verfügbaren Imid **10** führt dabei ein raffinierter Dominoprozess aus Stille-Kupplung und Diels-Alder-Reaktion über Dien **11** und Trien **12** zum Tricyclus **13** (Abb. 4).[12] Ähnlich wie in dieser Synthese wurden in den meisten Arbeiten intra- oder intermolekulare Diels-Alder- oder andere pericyclische Reaktionen zum Aufbau des ABC-Ringsystems von Manzamin A benutzt.

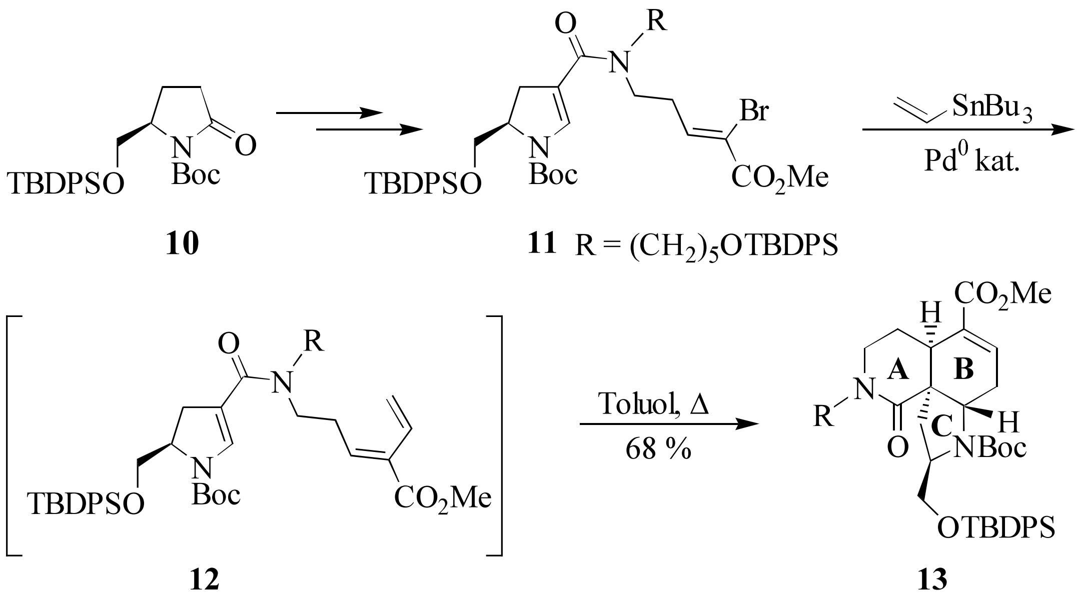


Abb. 4: Darstellung des tricyclischen ABC-Ringsystems von Manzamin A nach MARTIN.

Während Studien zur Synthese von Manzamin A somit bereits Gegenstand einer Vielzahl von Publikationen waren, wurde zur Darstellung von Nakadomarin A bis heute nichts berichtet. Aufgrund seiner interessanten strukturellen Eigenschaften und seiner vielversprechenden biologischen Aktivität ist die Entwicklung eines synthetischen Zugangs zu Nakadomarin A jedoch ein attraktives und herausforderndes Forschungsprojekt und daher Gegenstand dieser Arbeit. Dabei ist es notwendig, eine völlig neue Synthesestrategie zu entwickeln, denn alle bisher zur Darstellung von Manzamin A entworfenen Konzepte erscheinen für eine Synthese von Nakadomarin A ungeeignet. Grund hierfür sind die trotz der biosynthetischen Verwandtschaft von Nakadomarin A und Manzamin A vorhandenen großen strukturellen Unterschiede zwischen diesen beiden Molekülen. So besitzt Nakadomarin A verglichen mit Manzamin A ein hexa- statt pentacyclisches Grundgerüst, einen fünf- statt sechsgliedrigen B- und einen 15- statt 13-gliedrigen makrocyclischen Ring sowie eine zusätzliche Furaneinheit.

1.2 Die Ringschlußolefinmetathese

1.2.1 Mechanismus und Katalysatoren

Bei der Synthese manzaminer Alkaloide nimmt neben dem Aufbau des Grundgerüstes die Darstellung des achtgliedrigen Ringes (Hexahydroazocin) und des Makrocyclus mit (*Z*)-konfigurierter Doppelbindung eine zentrale Rolle ein.[10] Unter den verschiedenen Wegen zur Synthese derartiger mittlerer (8- bis 11-gliedriger) und großer (≥ 12-gliedriger) Ringe hat sich die katalytische Ringschlußolefinmetathese (ring closing metathesis, RCM) seit Anfang der neunziger Jahre rasch zu einer der meist verwendeten und leistungsstärksten Methoden entwickelt.[13-16]

Der allgemein akzeptierte Mechanismus der Ringschlußolefinmetathese besteht aus einer Abfolge formaler [2+2]-Cycloadditions- bzw. Cycloreversionsschritte, wobei Metallcarben- und Metallacyclobutan-Zwischenstufen durchlaufen werden (Abb. 5).[17] Alle Schritte dieses katalytischen Kreislaufs sind prinzipiell reversibel. Treibende Kraft der Reaktion ist der Entropiegewinn, der aus der Bildung von zwei Produktmolekülen aus einem Substratmolekül resultiert. Bei Verwendung terminaler Olefine wird durch das Entweichen des gasförmigen Nebenprodukts Ethen das thermodynamische Gleichgewicht der Reaktion zur Produktseite verschoben, wodurch sich das gewünschte Cycloalken im Reaktionsgemisch anreichert.

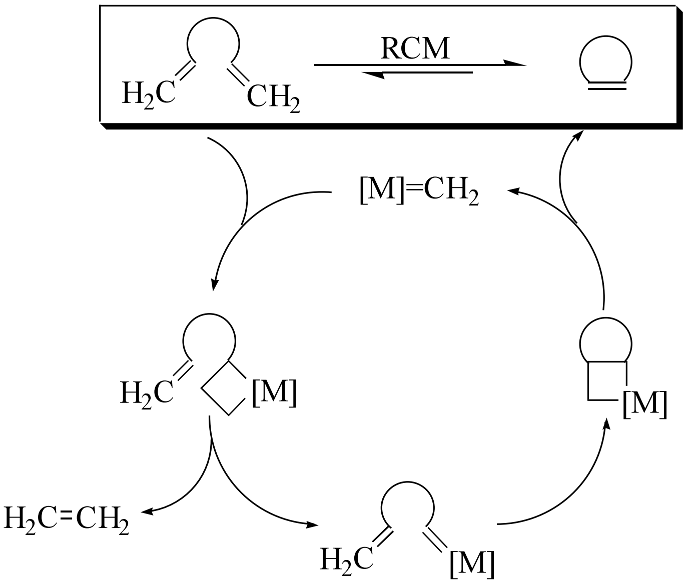


Abb. 5: Der grundlegende Katalysekreislauf der RCM.

Eine Konkurrenzreaktion zur RCM ist die intermolekulare Dien-Metathese-Polymerisation (acyclic diene metathesis polymerization, ADMET), die zur Bildung von Polymeren führt. Gespannte Cycloalkene können zudem eine Ringöffnungsmetathese (ring opening metathesis, ROM) oder eine Ringöffnungsmetathese-Polymerisation (ring opening metathesis polymerization, ROMP) eingehen. Triebkraft dieser Umsetzungen ist der Abbau von Ringspannung (Abb. 6).[18]

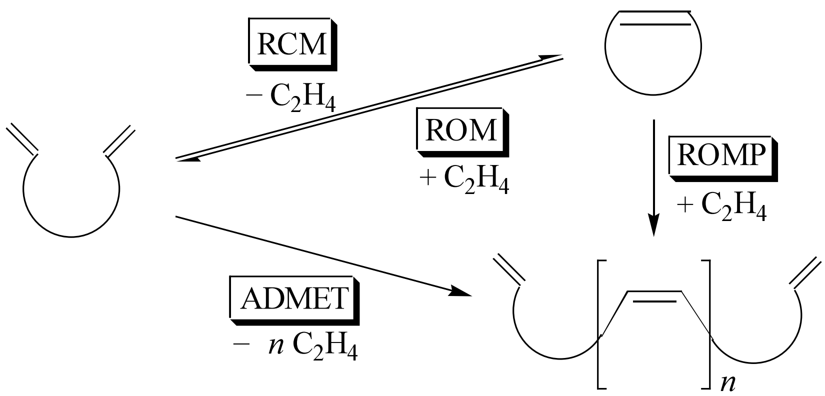
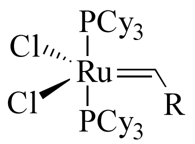
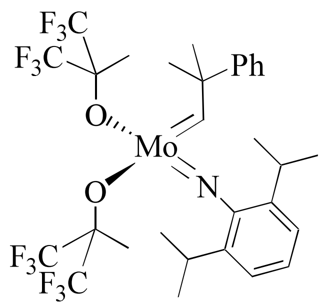


Abb. 6: Konkurrierende Arten von Olefinmetathesereaktionen.

Die schnell wachsende Zahl von Anwendungen der Ringschlußolefinmethese begann mit der Entdeckung definierter Einkomponenten-Präkatalysatoren,[19] die neben hoher Aktivität auch eine ausgezeichnete Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen aufweisen. Insbesondere der Grubbs-Rutheniumcarbenkomplex **14a**[20] und der einfacher herzustellende, heute kommerziell erhältliche Grubbs-Alkylidenkomplex **14b**[21] wurden aufgrund ihrer exzellenten Kompatibilität mit zahlreichen funktionellen Gruppen sowie ihrer einfachen Handhabung zu äußerst nützlichen und populären Werkzeugen in der organischen Chemie. Der von SCHROCK entwickelte Molybdän-Alkylidenkomplex **15** fand trotz seiner zwar geringeren Kompatibilität mit funktionellen Gruppen wegen seiner höheren Aktivität auch gegenüber sterisch gehinderten, mehrfach substitutierten Olefinen vielfach Verwendung (Abb. 7).[22]



14a R = $CH{=}CPh_2$
14b R = Ph



15

Abb. 7: Olefinmethathesepräkatalysatoren nach GRUBBS und SCHROCK.

Aufgrund der breiten Nutzung, die insbesondere Präkatalysatoren vom Grubbs-Typ mittlerweile in der organischen Synthese finden, suchte man verstärkt nach verbesserten Zugängen zu dieser Art von Komplexen. Eine praktikable Methode basiert auf der Umsetzung von $[RuCl_2(PPh_3)_3]$ (**16**) mit Diphenylpropargylalkohol und anschließendem Ligandenaustausch von PPh_3 gegen PCy_3 (Abb. 9). Der so von HILL *et al.* dargestellte Rutheniumcarbenkomplex **18a**[23] ist in RCM-Reaktionen den Standardkomplexen **14a** und **14b** ebenbürtig oder sogar leicht überlegen, wie detaillierte Untersuchungen in unserem Arbeitskreis ergaben.[24]

Mechanistische Untersuchungen zur RCM mit den Katalysatoren **14** verdeutlichten, daß der dominierende Reaktionsweg, der für ca. 95 % des beobachteten Turnovers des Katalysators verantwortlich zeichnet, die Dissoziation eines der beiden PCy_3-Liganden erfordert (Abb. 8).[25] Daher resultiert aus dem Austausch eines schlecht dissoziierenden

PCy_3-Liganden gegen ein koordinativ labiles Metallfragment eine gesteigerte Reaktivität.[26] Diese wird allerdings begleitet von einer geringeren Lebensdauer des Katalysators in Lösung, da das Metallfragment nicht in der Lage ist, kurzlebige Zwischenstufen durch Rekomplexierung zu stabilisieren.

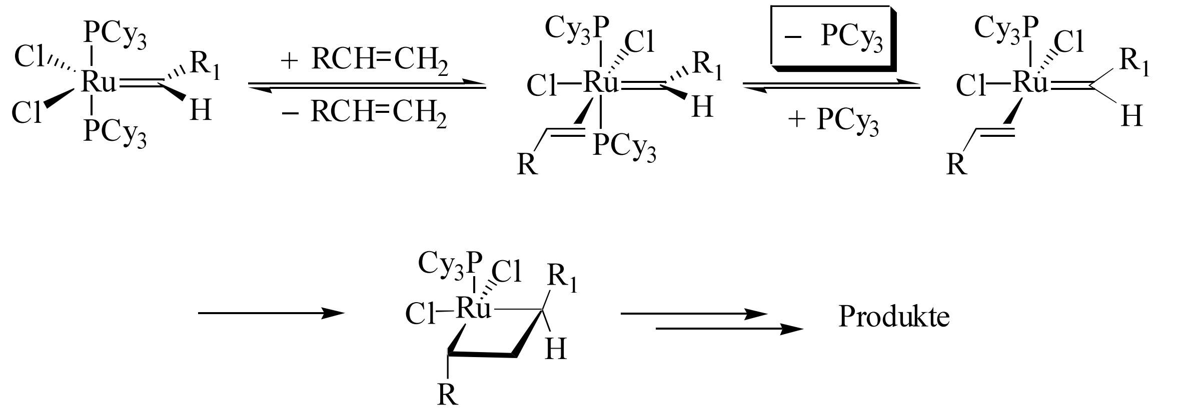


Abb. 8: Für Katalysatoren vom Grubbs-Typ vorgeschlagener dissoziativer Mechanismus.

Basierend auf diesem Konzept der Substitution eines der beiden PCy_3-Liganden gegen ein leicht dissoziierendes Metallfragment ist der homobimetallische Komplex **18b** auf einfache Weise aus **18a** durch Reaktion mit $[Ru_2Cl_4(MeC_6H_4iPr)_2]$ zugänglich (Abb. 9).[23]

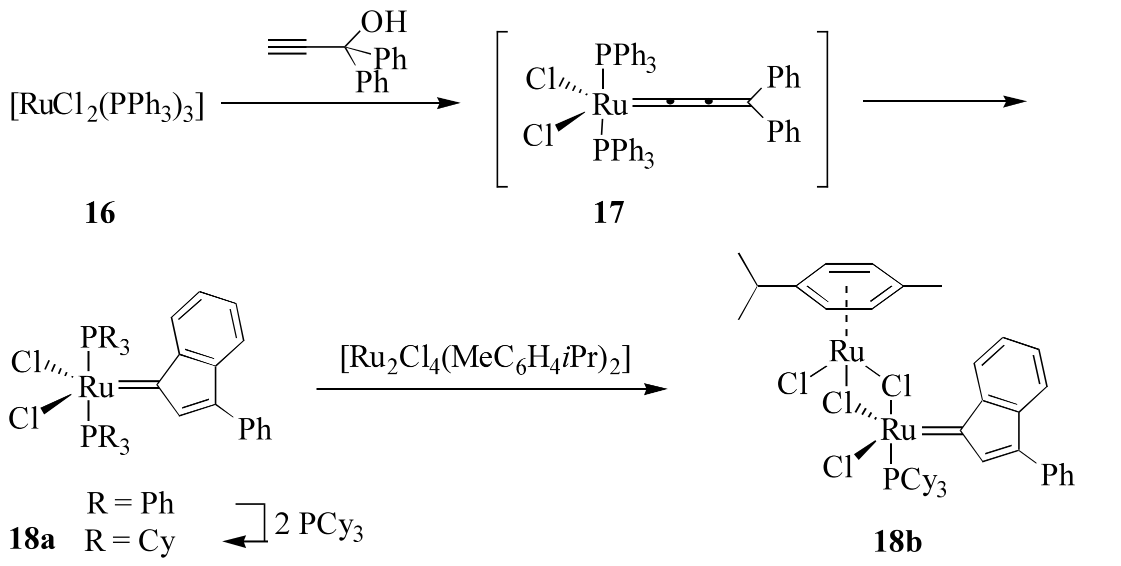


Abb. 9: Darstellung der Phenylindenylidenkomplexe **18a** und **18b** nach HILL *et al.*

Im wesentlichen bestimmen die sterischen und elektronischen Eigenschaften der Neutralliganden, die während des in Abbildung 8 gezeigten dissoziativen Reaktionswegs an der reaktiven Zwischenstufe verbleiben, die Leistungsfähigkeit des Katalysators. Um dessen Lebensdauer und Aktivität gegenüber den Grubbs-Katalysatoren **14a** und **14b** weiter zu erhöhen, sollten diese Liganden möglichst basisch und sterisch anspruchsvoll sein. Diese Voraussetzung erfüllen *N*-heterocyclische Carbene (NHC).[27] Diese Liganden wurden erstmals von HERRMANN *et al.* in der Metathese verwendet, wobei sich die zunächst hergestellten Komplexe mit zwei NHC- anstelle der PCy_3-Liganden in Verbindung **14b** als sehr stabil, doch wenig reaktiv erwiesen.[28]

Erst das Konzept der Kombination eines kinetisch inerten, stark Elektronen schiebenden NHC-Liganden und eines koordinativ labilen Liganden, das nahezu zeitgleich von den Gruppen von NOLAN, GRUBBS und HERRMANN *et al.* angewendet wurde, führte zur Entwicklung der heteroleptischen Rutheniumkomplexe **19-22**.[29-31] Deren Aktivität übersteigt die der Grubbs-Katalysatoren **14a** und **14b** deutlich und erscheint der Aktivität des Schrock-Molybdänalkylidenkomplexes **15** zumindest ebenbürtig (Abb. 10). Da diese Komplexe zudem thermisch sehr stabil, wenig empfindlich gegenüber Sauerstoff und Feuchtigkeit sowie kompatibel mit vielen funktionellen Gruppen sind, stellen sie außerordentlich nützliche Werkzeuge für den Anwender dar und definieren einen neuen Standard in der Olefinmetathese.

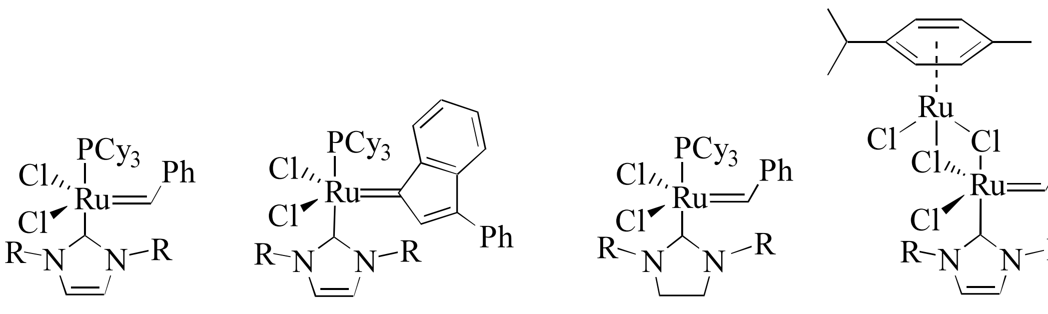
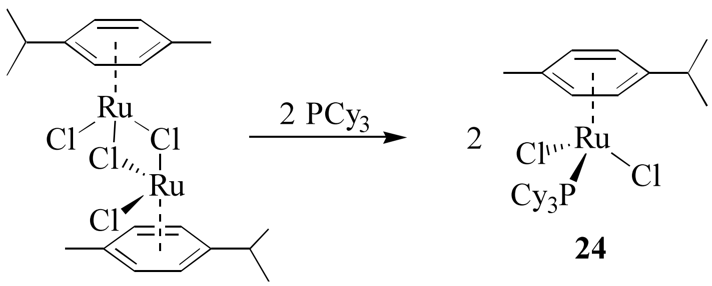


Abb. 10: Rutheniumkatalysatoren mit *N*-heterocyclischen Liganden.

Trotz des enormen Erfolges der Grubbs-Carbenkomplexe und ihrer Derivate wird aus der Literatur auch eine Suche nach alternativen Metathesekatalysatoren erkennbar.[32] Dabei ist besonders auf den einkernigen 18-Elektronenkomplex **24** hinzuweisen (Abb. 11). Obwohl diese Verbindung selbst nur geringe Aktivität aufweist, stellt sie einen wertvollen, weil gut verfügbaren Präkatalysator dar, der auf vielfältige Weise aktiviert werden kann. So initiiert Komplex **24** in Gegenwart katalytischer Mengen von Trimethylsilyldiazomethan oder Diazoacetat die Ringöffnungsmetathese-Polymerisation (ROMP) von cyclischen Monomeren.[33] Später konnte gezeigt werden, daß auch photochemische Aktivierung durch Bestrahlung mit einer Quecksilberhochdrucklampe (200 W) zu effizienten ROMP-Katalysatoren führt.[34] Dabei ist vermutlich die Dissoziation des Arenliganden der Auslöser des katalytischen Prozesses.

Schließlich konnte in unserem Arbeitskreis demonstriert werden, daß keine spezielle photochemische Ausrüstung zur Aktivierung von **24** nötig ist, sondern schon das Erhitzen einer Lösung dieses Komplexes zur effizienten RCM geeigneter Diene führt, sofern die Reaktion unter starkem Neonlicht (wie in Laboratorien zumeist zur Beleuchtung der Abzüge benutzt) durchgeführt wird.[35] Auch wenn der Ringschluß langsamer erfolgt als bei Verwendung der Grubbs-Katalysatoren **14a** und **14b,** sind sowohl die erhaltenen Ausbeuten als auch die Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen ähnlich. Da Präkatalysator **24** aus dem kommerziell erhältlichen Dimer **23** und PCy_3 *in situ* gebildet werden kann, besticht dieses Katalysatorsystem vor allem durch seine Benutzerfreundlichkeit (Abb. 11).



23 **24**

Abb. 11: *In situ* Darstellung des photochemisch aktivierbaren Komplexes **24**.

Die Umsetzung von **24** mit Propargylalkoholen in Gegenwart geeigneter Chloridfänger durch DIXNEUF und FÜRSTNER führt zur Bildung kationischer Rutheniumallenylidenkomplexe wie **25**, die sich ebenfalls als aktive Metathesekatalysatoren erwiesen (Abb. 12).[36] Systematische Variationen ihres Bauplans haben nicht nur die Bedeutung des Phosphanliganden für die Aktivität der Präkatalysatoren verdeutlicht (PCy_3 > $P\textit{i}Pr_3$ » PPh_3), sondern auch einen unerwartet starken Einfluß des Gegenions auf die Reaktionsgeschwindigkeit und die Selektivität der Umsetzung gezeigt. Dabei zeichneten sich in diesen Versuchen zur RCM mit kationischen Allenylidenkomplexen insbesondere die Komplexe **25a** und **25b** durch ihre große Anwendungsbreite gegenüber Substraten mit polaren funktionellen Gruppen aus und waren den Standardkomplexen **14a** und **14b** teilweise überlegen.

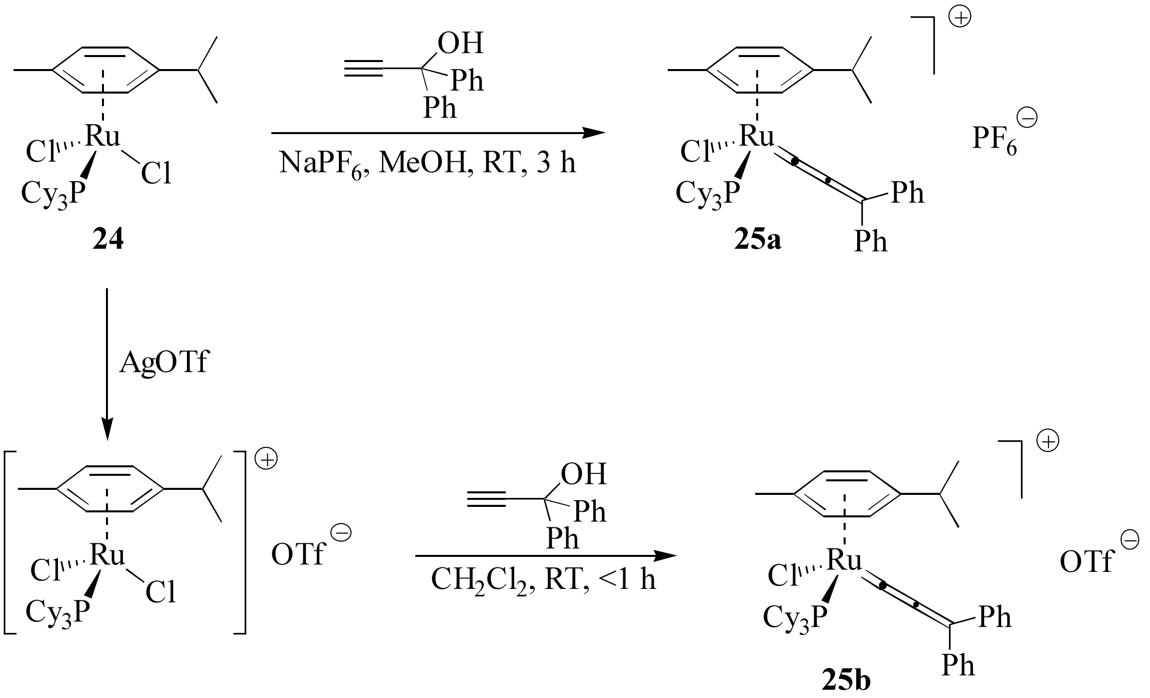


Abb. 12: Bildung der kationischen Allenylidenkomplexe **25a** und **25b**.

1.2.2 Anwendungen der Ringschlußolefinmetathese in Manzamin A-Synthesen

Anhand von Modellstudien konnten MARTIN und PANDIT vor Beginn dieser Arbeit zeigen, daß sowohl der 13-gliedrige Ring mit (*Z*)-konfigurierter Doppelbindung[10i] als auch der achtgliedrige Ring[10f] von Manzamin A (**2**) durch RCM zugänglich sind. Auch in der im Laufe dieser Doktorarbeit erschienen formalen Totalsynthese von **2** durch MARTIN *et al.*[12] wurden RCM-Reaktionen zum Aufbau dieser beiden Ringe genutzt (Abb. 13). So wurde das aus Tricyclus **13** (siehe Abb. 4) durch Standardtransformationen erhältliche Tetraen **26** mit katalytischen Mengen des Grubbs-Carbens **14b** bei hoher Verdünnung zur Reaktion gebracht. Dabei fand eine glatte Makrocyclisierung unter Bildung von Cycloalken **27** statt (67 %, (*Z*)/(*E*)= 8:1), ohne daß die teriäre Aminogruppe geschützt werden mußte. Die Regioselektivität dieses RCM-Schrittes mag sich durch die deutlich unterschiedlichen Umgebungen der Alkeneinheiten in Tetraen **26** erklären. Während die beiden sterisch ungehinderten terminalen Olefinreste zur Bildung des 13-gliedrigen Ringes führten, ist der dritte zu stark abgeschirmt, um damit konkurrieren zu können. Allerdings erwies sich diese sterische Hinderung während der nachfolgenden Bildung des achtgliedrigen Ringes (**28**→**5**) als Nachteil, wie die geringe Ausbeute von lediglich 26 % erkennen läßt. Auch das Auftreten möglicher Nebenreaktionen wie etwa Ringöffnungsmetathese (ROM) oder Ringöffnungsmetathese-Polymerisation (ROMP) der bereits im Molekül vorhandenen endocyclischen Doppelbindung könnte für die niedrige Ausbeute in diesem RCM-Schritt verantwortlich sein.

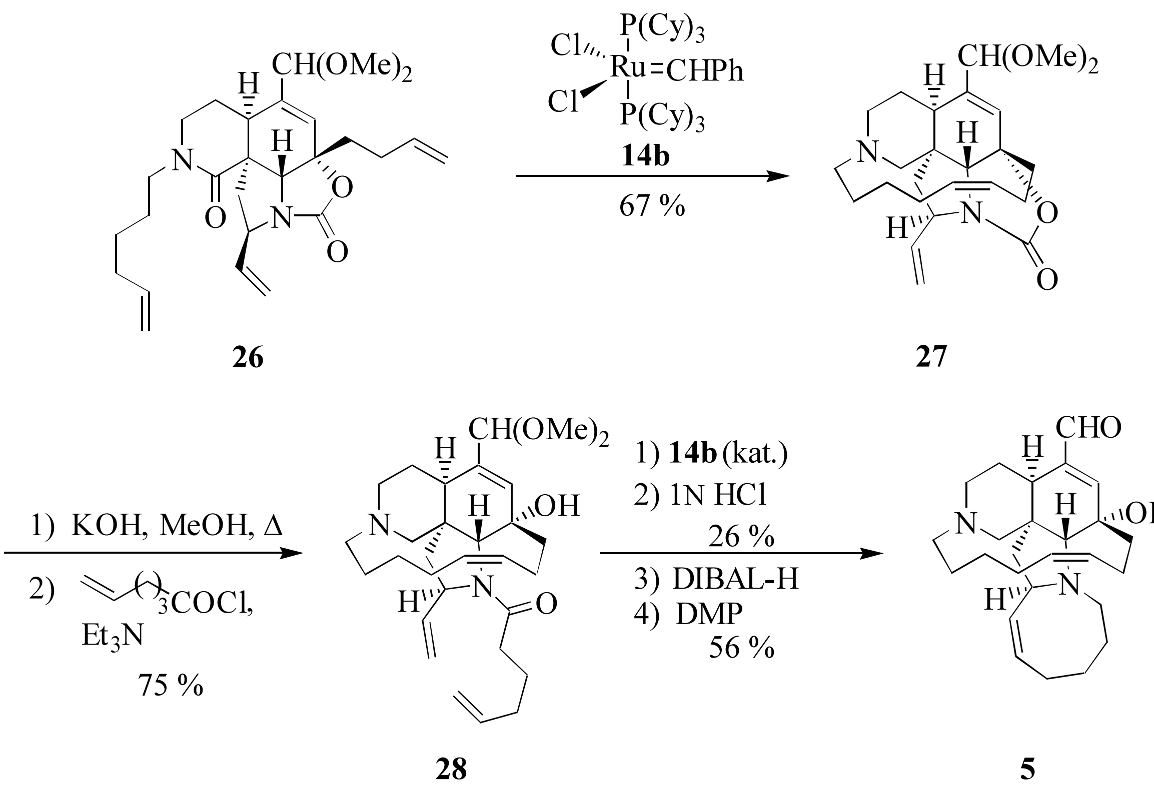


Abb. 13: MARTINs Formale Totalsynthese von Manzamin A mit zwei RCM-Schritten.

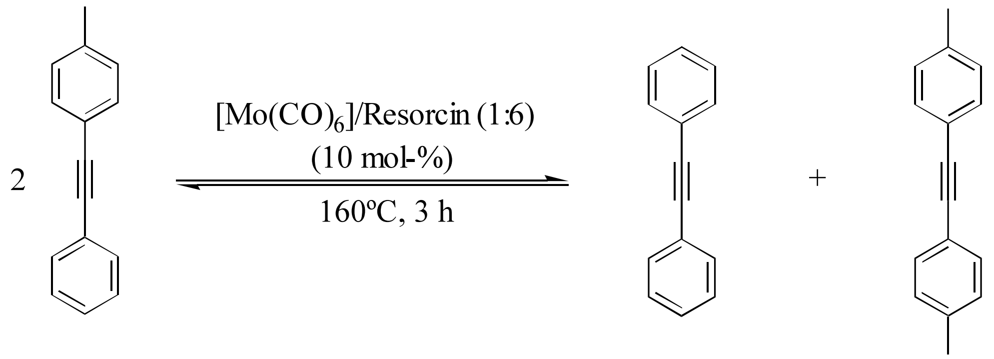
Aufgrund der Ähnlichkeit von Manzamin A (**2**) und Nakadomarin A (**1**) in bezug auf die beiden großen Ringe im Molekül sollte die RCM auch für die angestrebte enantioselektive Totalsynthese von Nakadomarin A eine geeignete Methode zum Aufbau des achtgliedrigen wie auch des 15-gliedrigen Ringes sein. Dies gilt insbesondere, da die teilweise nur geringen Ausbeuten der RCM-Schritte in den Studien zur Synthese von Manzamin A aufgrund der oben gezeigten Fortschritte auf dem Gebiet der Katalysatorentwicklung und durch gezielte Syntheseplanung verbesserbar erscheinen.

Fragen wirft allerdings die überraschende (*Z*)-Selektivität bei der Bildung der neuen endocyclischen Doppelbindung in der RCM zum Aufbau des 13-gliedrigen Ringes in PANDITs Modellstudie[10i] und in MARTINs formaler Totalysnthese[12] von Manzamin A auf. Diese steht im Gegensatz zur üblicherweise bei Makrocyclisierungen durch RCM beobachteten Bildung von Produktgemischen aus (*E*)- und (*Z*)-Isomer des cyclischen Alkens, in denen das (*E*)-Cycloalken in der Regel überwiegt.[14-16] Ursache für die beobachtete (*Z*)-Selektivität in diesen beiden Fällen könnte die große Ringspannung sein, die in Verbindung **27** aufgebaut wird. Diese könnte die Bildung des (*Z*)-Isomers begünstigen. Unklar ist angesichts der unterschiedlichen Ringgröße der beiden makrocyclischen Ringe im Manzamin A und im Nakadomarin A, inwieweit eine solche (*Z*)-Selektivität auch beim Aufbau des 15-gliedrigen Ringes im Nakadomarin A durch RCM zu beobachten wäre.

Zahlreiche Beispiele aus der Literatur belegen, welch erheblichen Nachteil die Bildung von (*E*)- und (*Z*)-Gemischen in einem Makrocyclisierungsschritt durch RCM bei der Synthese komplexer Zielmoleküle darstellen kann.[16] Auf lange Sicht ist daher die Entwicklung stereoselektiver RCM-Katalysatoren anzustreben. Doch könnte auch eine neuartige Metathesereaktion geeignet sein, dieses Problem zu lösen. Diese Reaktion, deren Anwendbarkeit zur Synthese von Nakadomarin A in dieser Arbeit untersucht werden soll, wird nachfolgend kurz vorgestellt.

1.3 Die Ringschlußalkinmetathese

Während die Olefinmetathese im letzten Jahrzehnt eine stürmische Entwicklung erfuhr und mittlerweile breite Anwendung in der organischen Synthese findet,[13, 37] spielte die Metathese von Alkinen zum Zeitpunkt des Beginns dieser Doktorarbeit keine nennenswerte Rolle in der präparativen organischen Chemie,[38] obwohl schon seit geraumer Zeit einige Präkatalysatoren für die Alkinmetathese bekannt sind. Diese können im wesentlichen in zwei Gruppen unterteilt werden. Die erste Klasse besteht aus Mehrkomponentengemischen, aus denen *in situ* ein strukturell nicht näher bekannter Katalysator gebildet wird. MORTREUX und BLANCHARD gelang 1974 mit einem solchen Mehrkomponentengemisch die erste homogen katalysierte Alkinmetathese.[39] Dabei entstand in einem geschlossenen Gefäß beim Erhitzen von 4-Methyltolan **29** in Gegenwart von 10 mol-% Molybdänhexacarbonyl und Resorcin nach einer Reaktionszeit von 3 h bei 160°C ein statistisches Gemisch aus Substrat **29** und den Metatheseprodukten Tolan **30** und 4,4'-Dimethyltolan **31** (Abb. 14). Auch andere Kombinationen aus Molybdänhexacarbonyl und phenolischen Additiven wie *p*-Chlorphenol oder *p*-(Trifluormethyl)-phenol entfalten erst bei hohen Reaktionstemperaturen katalytische Aktivität.[40]



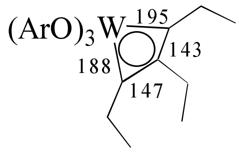
29 **30** **31**

Abb. 14: Pionierarbeit zur Alkinmetathese von MORTREUX *et al.*

Die andere Klasse von Alkinmetathese-Präkatalysatoren stellen Schrock-Alkylidinkomplexe verschiedener Übergangsmetalle dar. Diese erscheinen besonders attraktiv, da sie hohe Aktivität aufweisen, strukturell wohl definiert und mechanistisch gut untersucht sind.[41] Erstmals berichteten SCHROCK *et al.* 1981 über die Möglichkeit, Alkinmetathesen durch Alkylidinwolframkomplexe zu katalysieren. Schon bei RT und nach nur einer Stunde

Reaktionszeit stellte sich in Gegenwart von 4 mol-% $(Me_3CO)_3W{\equiv}CCMe_3$ (**32**) in Toluol ein statistisches Gemisch der Tolane **29**, **30** und **31** ein.[42]

Bereits 1975 hatten KATZ *et al.* für die Alkinmetathese einen Mechanismus über Alkylidin- und Metallacyclobutadienkomplexe als Zwischenstufen vorgeschlagen.[43] 1984 konnten SCHROCK *et al.* diese Hypothese durch Röntgenstrukturanalyse und Nachweis der katalytischen Aktivität des Triaryloxywolframacyclobutadienkomplexes **33** bestätigen.[41b] Die Verzerrung des planaren Vierringes (annähernd trigonal-bipyramidal koordiniertes Wolfram) in diesem Komplex ist in Abbildung 15 schematisch wiedergegeben.



33

Abb. 15: Von SCHROCK *et al.* isolierter katalytisch aktiver Metallacyclobutadienkomplex (Bindungslängen in ppm).

Somit ist davon auszugehen, daß die Alkinmetathese zumindest mit Schrock-Alkylidinkomplexen als Präkatalysatoren nach dem in Abbildung 16 gezeigten Chauvin-artigen Mechanismus erfolgt und damit mechanistisch der Olefinmetathese sehr ähnlich ist.[17]

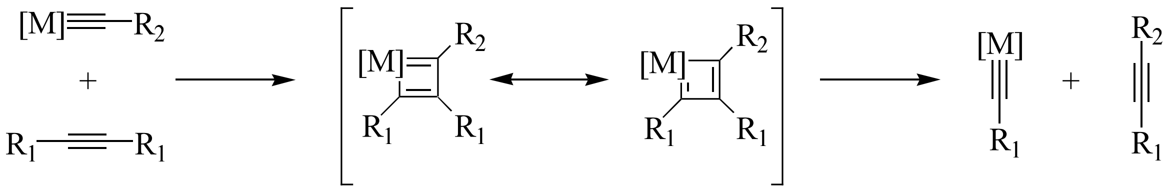
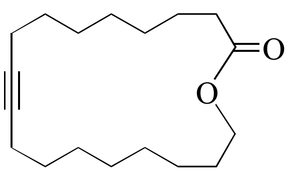
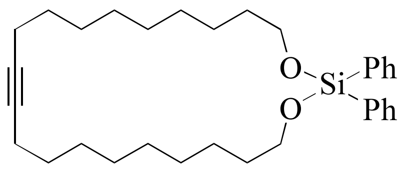
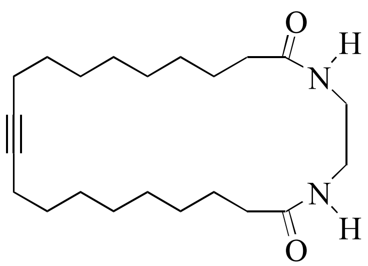


Abb. 16: Mechanismus der Alkinmetathese.

SCHROCK *et al.* konnten auch zeigen, daß im Unterschied zur Olefinmetathese, in der bevorzugt terminale Olefine eingesetzt werden, im Falle der Alkinmetathese terminale Alkine wegen der Bildung katalytisch inaktiver, deprotonierter Wolframacyclobutadienkomplexe nicht verwendet werden können.[44]

Trotz der detallierten Kenntnisse über Synthese und Wirkungsweise verschiedener Präkatalysatoren für die Alkinmetathese beschränkten sich die Anwendungen dieser Reaktion lange Zeit auf die Synthese spezieller Polymere[45] sowie auf die Dimerisierung und Kreuzmetathese einfacher Acetylenderivate.[46]

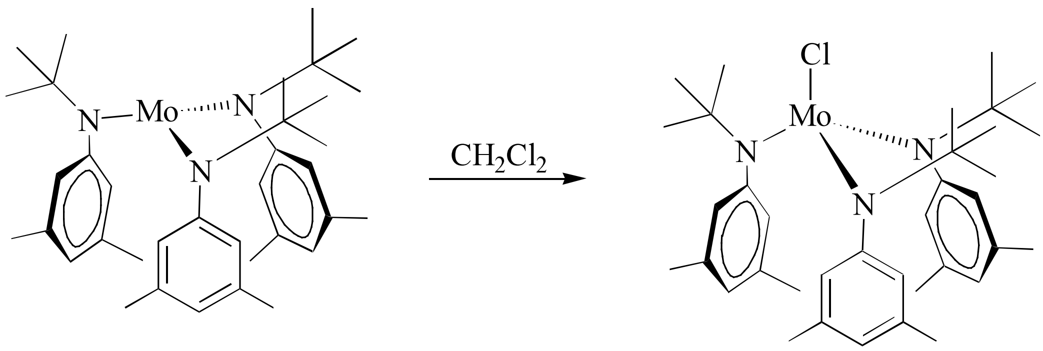
Erst 1998 wurden in unserer Arbeitsgruppe erste Studien zur Anwendung der Alkinmetathese auf die Herstellung großer Ringe unternommen. Als Katalysator wurde dazu der von SCHROCK entwickelte Wolfram-Alkylidinkomplex $(Me_3CO)_3W{\equiv}CCMe_3$ (**32**) verwendet, der sich aus dem gut zugänglichen Dimer $[(Me_3CO)_3W{\equiv}W(OCMe_3)_3]$[47] und Neoheptin leicht synthetisieren läßt.

Substrat	Solvens	Produkt	Ausb. [%]
$EtC{\equiv}C(CH_2)_7COO(CH_2)_8C{\equiv}CEt$ **34**	$C_6H_3Cl_3$	 **35**	69
$[MeC{\equiv}C(CH_2)_9O]_2SiPh_2$ **36**	C_6H_5Cl	 **37**	55
$[MeC{\equiv}C(CH_2)_8CONHCH_2]_2$ **38**	C_6H_5Cl	 **39**	90

Tab. 1: Beispiele zur Synthese von Cycloalkinen durch Ringschlußmetathese von Diinen.[48]

Wie Tab. 1 zeigt, erwies sich Komplex **32** als hochaktiver Katalysator für den Ringschluß von Diinen zu Cycloalkinen.[48] So waren Lactone, Lactame und cyclische Silylether mit Ringgrößen ≥ 12 in guten Ausbeuten zugänglich, sofern unter hoher Verdünnung gearbeitet wurde. Als Ausgangsverbindungen wurden wegen der erwähnten Inkompatibilität von Katalysator **32** mit terminalen Acetylenen Diine mit R_1, $R_2 \neq H$ (siehe Abb. 18) gewählt, wobei keine nennenswerten Reaktivitätsunterschiede zwischen Substraten mit R_1, R_2 = Me und solchen mit R_1, R_2 = Et festgestellt wurden.

Neben den beiden soeben vorgestellten Klassen von Präkatalysatoren für die Alkinmetathese gelang es unserem Arbeitskreis, einen weiteren Alkinmetathese-Katalysator zu entwickeln, der *in situ* aus dem Trisamidomolybdänkomplex **40** und „Halogenquellen" wie CH_2Cl_2 oder TMSCl entsteht (Abb. 17).[49]



40 **41**

Abb. 17: Darstellung des Alkinmetathesepräkatalysators **41**.

Inspiriert durch Arbeiten von CUMMINS *et al.*[50, 51] über Komplexe des allgemeinen Typs Mo[N(*tert*.-Bu)(Ar)]$_3$, welche in der Lage sind, die Dreifachbindung von molekularem Stickstoff zu aktivieren, wurde deren Reaktivität gegenüber Alkinen untersucht. Es zeigte sich hierbei, daß Verbindung **40** (Ar = 3,5-Dimethylphenyl) selbst keinerlei Alkinmetathese bewirkt. Bei Zusatz von 25 Äquivalenten (nicht optimiert) einer „Halogenquelle" katalysiert die resultierende Mischung jedoch effektiv die Ringschlußalkinmetathese verschiedener aliphatischer und aromatischer Alkine. Unter den im Verlauf dieser Aktivierungsphase gebildeten Molybdänverbindungen wurde Komplex **41** als eine katalytisch aktive Spezies identifiziert.[49] Allerdings ist bis jetzt nicht geklärt, wie dieser Komplex mit Alkinen wechselwirkt und welche Struktur den Zwischenstufen der Reaktion zukommt.[52]

Eine Röntgenstrukturanalyse von Komplex **41** zeigt, daß das Mo(IV) im Zentrum der Verbindung durch die dicht gepackten Amidoliganden, die eine Art Tasche um den Mo-Kern bilden, stark abgeschirmt wird.[49] Dies könnte erklären, warum es mit diesem Initiatorsystem gelingt, auch Diine mit weichen Donoren wie Thioethern, Kronenethersegmenten oder sogar Pyridinringen effizient zu Cycloalkinen umzusetzen, was mit dem Wolfram-Alkylidinkomplex **32** nicht möglich ist.[49] Die sterische Hinderung erschwert vermutlich die Koordination potentieller Donoren an das katalytisch aktive Templat und vermindert so die effektive Lewis-Acidität des Metallzentrums.

Werden die auf diesem Wege gebildeten Cycloalkine nach einem der konventionellen Verfahren (z.B. der Lindlar-Hydrierung oder der Hydroborierung/Protonierung) partiell reduziert, eröffnet sich ein stereoselektiver Zugang zu makrocyclischen Olefinen mit (*Z*)-konfigurierter Doppelbindung, die durch RCM von Dienen in den meisten Fällen nicht selektiv erhalten werden können (Abb. 18).[53]

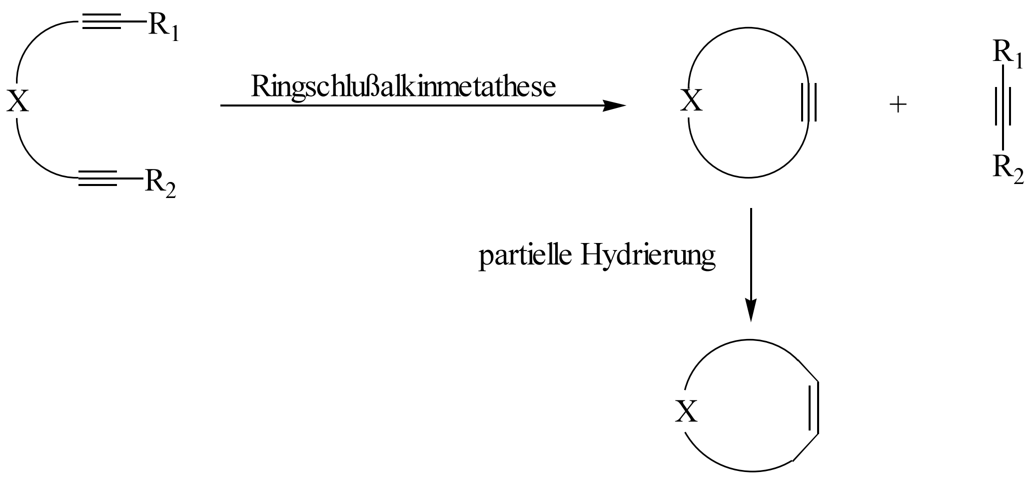
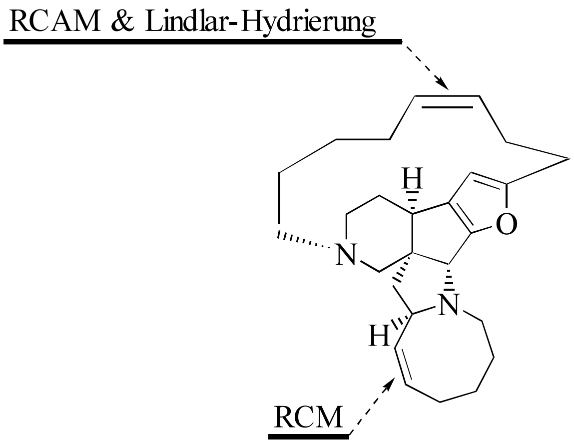


Abb. 18: Bildung stereochemisch definierter (*Z*)-Cycloalkene durch Ringschlußalkin-metathese und anschließende partielle Hydrierung.

Daher sollte die Ringschlußalkinmetathese (RCAM) eine attraktive Methode für den gewünschten Zugang zum 15-gliedrigen Makrocyclus mit (*Z*)-konfigurierter Doppelbindung im Nakadomarin A darstellen.

1.4 Problemstellung

Sein außergewöhnlich komplexes Gerüst aus carbo- und heterocyclischen Ringen, seine vielversprechenden biologischen Eigenschaften und seine schlechte Zugänglichkeit aus natürlichen Quellen[1] machen Nakadomarin A (**1**) zu einem attraktiven Zielmolekül für eine Totalsynthese. Ziel dieser Arbeit sollte die Entwicklung eines synthetischen Zuganges zu diesem neuen hexacyclischen Alkaloid aus der Familie der Manzamine sein. Besonderes Augenmerk sollte dabei der Synthese des Hexahydroazocins und des makrocyclischen Ringes mit (*Z*)-konfigurierter Doppelbindung durch RCM bzw. RCAM zukommen.



1

Abb. 19: Synthesestrategie.

In einer Modellstudie sollten zunächst durch Screening der in Abschnitt 1.2.1 vorgestellten Präkatalysatoren für die RCM Aussagen zur Effizienz dieser Komplexe bei der Herstellung des achtgliedrigen Ringes im Nakadomarin A gewonnen werden. Auf diese Weise sollten die bisher in Modellstudien anderer Arbeitsgruppen[10i, 12] zur Synthese des analogen Ringes im Manzamin A erzielten Resultate nachvollzogen und optimiert werden. Ferner sollte untersucht werden, ob dieser Zugang durch RCM erlaubt, auf einfache Weise Strukturparameter wie etwa die Größe dieses Ringes zu variieren, was für eine spätere, mögliche Identifikation des Struktur-Wirkungsprinzips manzaminer Alkaloide von Bedeutung sein könnte.

In einer zweiten Modellstudie sollte anschließend die prinzipielle Anwendbarkeit einer neuartigen Reaktionsfolge aus Ringschlußalkinmetathese (RCAM) und partieller Reduktion der neu gebildeten endocyclischen Dreifachbindung für die Synthese des 15-gliedrigen

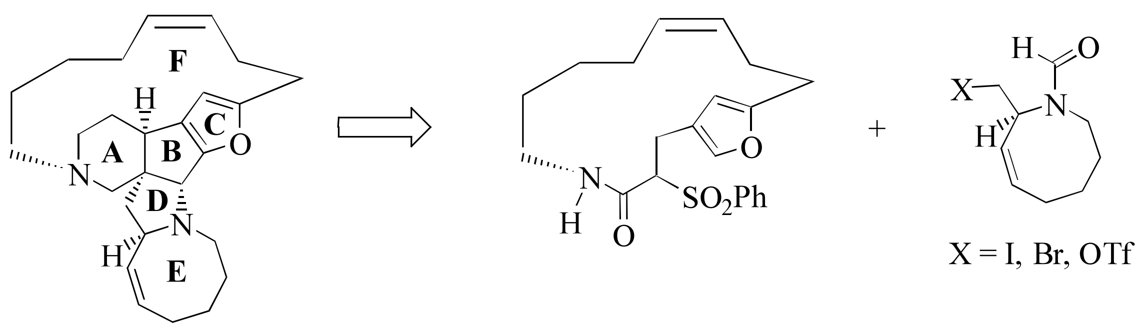
Ringes von Nakadomarin A überprüft werden. Dabei sollte dieser noch wenig untersuchte Zugang zu makrocyclischen (*Z*)-Alkenen dem alternativen Weg der Darstellung durch konventionelle Ringschlußolefinmetathese (RCM) gegenübergestellt und so erstmals im Rahmen einer Naturstoffsynthese auf seine Anwendungsbreite getestet werden.

Schließlich sollten die in diesen Modellstudien gesammelten Erkenntnisse möglichst zur Entwicklung einer enantioselektiven Totalsynthese von Nakadomarin A genutzt werden. Dazu galt es trotz der biosynthetischen Verwandtschaft von Nakadomarin A zu anderen manzaminen Alkaloiden aufgrund der großen strukturellen Unterschiede im Grundgerüst dieser Moleküle einen komplett neuen synthetischen Zugang zu finden.

2 Ergebnisse und Diskussion I – Modellstudien zur Synthese von Nakadomarin A

2.1 Retrosynthetische Betrachtungen

Bei der Planung einer Totalsynthese von Nakadomarin A (**1**) erscheint es sinnvoll, ähnlich wie in den meisten literaturbekannten Studien zur Darstellung des verwandten Alkaloids Manzamin A,[10, 12] zunächst einen Zugang zum Grundgerüst des Moleküls mit allen vorhandenen stereogenen Zentren zu entwickeln und erst gegen Ende der Synthese den achtgliedrigen Ring E und den makrocyclischen Ring F aufzubauen. Im Gegensatz hierzu bietet sich für die angestrebten vorherigen Modellstudien zur Anwendbarkeit der RCM bei der Darstellung des E-Ringes und der RCAM beim Aufbau des F-Ringes eine Zerlegung des Moleküls in die beiden Fragmente **42a** und **43** an (Abb. 20).

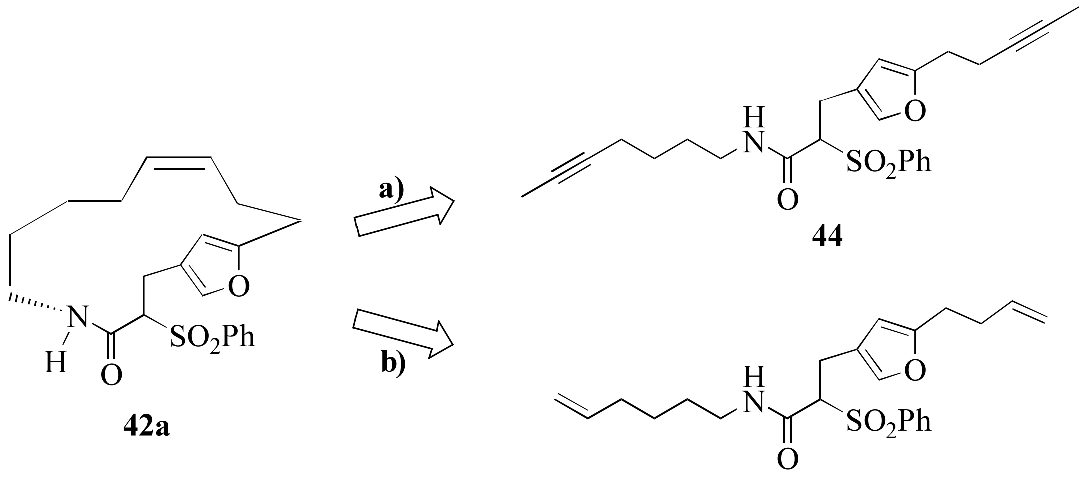


1 **42a** **43**

Abb. 20: Retrosynthetische Zerlegung von Nakadomarin A in zwei durch Metathesereaktionen zugängliche Fragmente.

Ein solcher Schnitt liefert zwei Bausteine, die geeignete Zielverbindungen für die beiden geplanten Modellstudien sein sollten. So weist Baustein **42a** mit der Amid- und der labilen Furaneinheit alle Funktionalitäten auf, die sich auch in Nakadomarin A selbst befinden. Dies sollte gewährleisten, daß in der avisierten Modellreaktion zum Aufbau des makrocyclischen F-Ringes mittels RCAM (Abbildung 21, Weg a) die Kompatibilität der für diesen Schritt zur Verfügung stehenden Katalysatorsysteme mit den vorhandenen funktionellen Gruppen verläßlich erprobt werden kann. Ferner unterscheidet sich Modellverbindung **42a** weder bezüglich der Ringgröße noch in der Position der funktionellen Gruppen im makrocyclischen Ring von Nakadomarin A selbst. Daher sollte diese Modellreaktion Aufschlüsse über mögliche Probleme, wie etwa die bei Metathesereaktionen oft als Konkurrenzreaktion auftretende Bildung acyclischer polymerer Produkte, liefern. Der alternative Zugang zu Fragment **42a** mittels konventioneller RCM (Abbildung 21, Weg b) sollte ebenfalls erprobt werden und zeigen, inwieweit die von PANDIT und MARTIN bei ihren Studien zur Synthese von Manzamin A beobachtete (*Z*)-Selektivität bei der Darstellung des 13-gliedrigen Ringes[10i, 12] auch mit diesem 15-gliedrigen Ring zu beobachten ist.

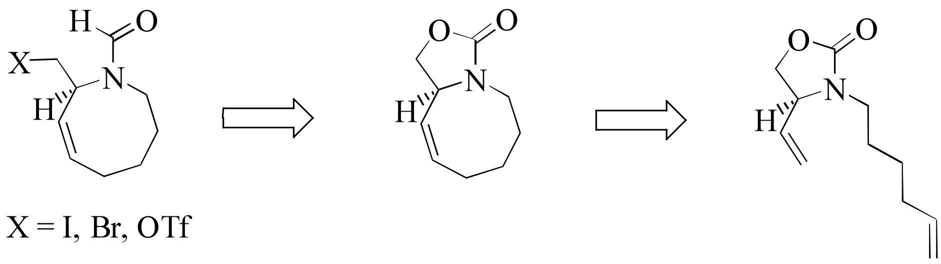
Die beiden Verbindungen **44** und **45** besitzen im Vergleich zu einem in der anschließend geplanten Totalsynthese von Nakadomarin A auftretenden Metathesevorläufer vermutlich eine höhere konformative Flexibilität. Trotzdem sollte auf Basis der mit diesen Modellverbindungen erhaltenen Ergebnisse eine Entscheidung möglich sein, welche der Metathesereaktionen zur Darstellung des makrocyclischen Ringes geeigneter ist.



42a **44** **45**

Abb. 21: Alternative Zugänge zu Modellverbindung **42a** durch RCAM und anschließende partielle Hydrierung (Weg a) oder durch konventionelle RCM (Weg b).

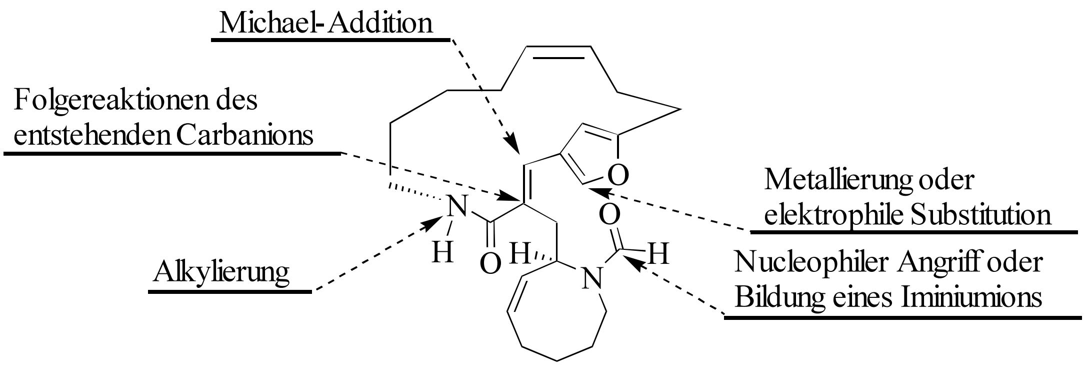
Baustein **43** läßt sich retrosynthetisch auf das literaturbekannte bicyclische Hexahydroazocin **46a** zurückführen,[54] dessen RCM-Vorläufer **47** für eine Modellstudie zur Optimierung der Synthese des achtgliedrigen E-Ringes im Nakadomarin A durch konventionelle RCM gut geeignet sein sollte (Abb. 22).



43 **46a** **47**

Abb. 22: Retrosynthetische Betrachtung des Hexahydroazocins **43**.

Beide Modellverbindungen sind so gewählt, daß auch die Möglichkeit bestehen sollte, mit ihnen die später angestrebte enantioselektive Totalsynthese von Nakadomarin A zu beginnen. Durch die Anwesenheit der Carbanionen-stabilisierenden Phenylsulfonylgruppe in Fragment **42a** und der guten Abgangsgruppe X in Verbindung **43** (X = I, Br, OTf, etc.) könnten beide Bausteine nach Deprotonierung von **42a** über eine nucleophile Substitutionsreaktion miteinander verknüpft werden. Das durch anschließende 1,2-Eliminierung von Phenylsulfinsäure[55] erhältliche α,β-ungesättigte Amid **48** würde, wie Abbildung 23 zeigt, eine Vielzahl von Optionen bieten, so daß bei der Weiterführung der Synthese eine hinreichende Flexibilität gewährleistet wäre. Für den diastereoselektiven Aufbau der weiteren stereogenen Zentren im Molekül wären allerdings geeignete Methoden zu entwickeln.



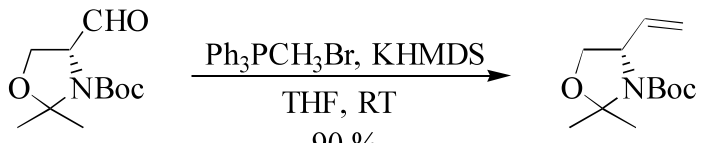
48

Abb. 23: Potentielle Syntheseoptionen ausgehend von Verbindung **48**.

2.2 Modellstudie zur Synthese des E-Ringes im Nakadomarin A

2.2.1 Synthese des Ringschlußolefinmetathese-Vorläufers

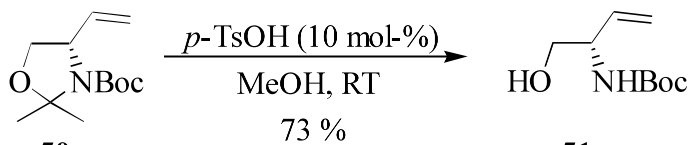
Die Synthese des RCM-Vorläufers **47** ging vom literaturbekannten (*R*)-(+)-Garner-Aldehyd **49a** aus,[56] der nach MCKILLOP und TAYLOR[57] durch eine Wittig-Reaktion unter Standardbedingungen das Vinyloxazolidin **50** lieferte. Dazu wurde durch Deprotonierung von Methyltriphenylphosphoniumbromid mit KHMDS in THF ein Phosphorylid erzeugt, das nach Zugabe von Aldehyd **49a** in 90 % Ausbeute zum gewünschten Produkt **50** reagierte (Abb. 24).



49a **50**

Abb. 24: Wittig-Reaktion zum Vinyloxazolidin **50**.

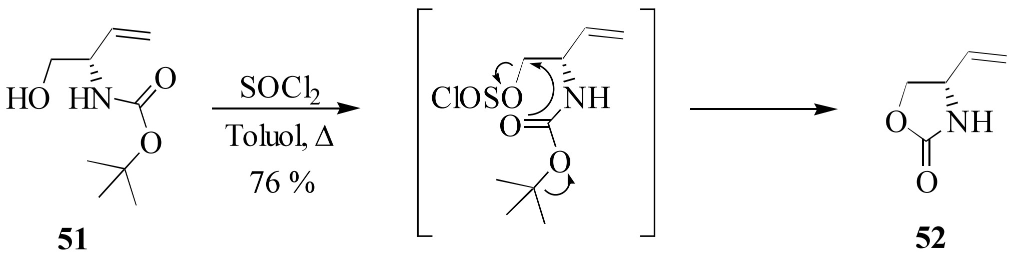
Im nächsten Syntheseschritt sollte das *N*,*O*-Acetonid **50** unter sauren Bedingungen gespalten werden, um so zum *N*-Boc-geschützten Aminoalkohol **51** zu gelangen. Diese Transformation wurde von MCKILLOP und TAYLOR mit Amberlyst 120H Ionenaustauscherharz als saurem Katalysator in einem Methanol/Wasser-Gemisch beschrieben,[57] während WINKLER zeigen konnte, daß man mit *p*-Toluolsulfonsäure in Methanol zu besseren Ausbeuten gelangt.[54] Tatsächlich gelang es, Aminoalkohol **51** auf beiden Wegen zu erhalten. Unter Verwendung von *p*-TsOH konnte **51** im Multigrammmaßstab in 73 % Ausbeute isoliert werden. (Abb. 25).



50 **51**

Abb. 25: Säure-katalysierte Spaltung des *N*,*O*-Acetonids **51**.

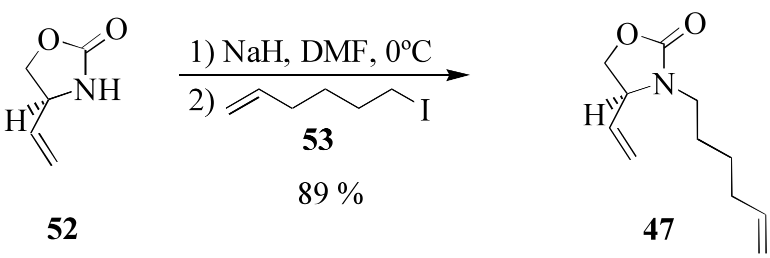
Nachfolgend galt es, den *N*-Boc-geschützten Aminoalkohol **51** in das cyclische Carbamat **52** zu überführen. MCKILLOP und TAYLOR gelang diese Cyclisierung in CH_2Cl_2 in Gegenwart von Ph_3PCl_2,[57] während WINKLER die gleiche Transformation in Benzol unter Verwendung von $SOCl_2$ beschreibt.[54] In unseren Versuchen zeigte sich, daß diese Umsetzung in Gegenwart von $SOCl_2$ wesentlich effektiver durchzuführen ist und in 76 % Ausbeute zum gewünschten Oxazolidinon **52** führt (Abb. 26).



51 **52**

Abb. 26: Cyclisierung zu Oxazolidinon **52**.

Anschließend sollte Oxazolidinon **52** durch *N*-Alkylierung mit 6-Iodhex-1-en (**53**) in das für die Ringschlußolefinmetathese benötigte Dien **47** überführt werden. Dazu wurde Iodid **53** nach einer Literaturvorschrift von BALDWIN *et al.* aus kommerziell erhältlichem 5-Hexen-1-ol (**54**) hergestellt.[58] Die Alkylierung von Oxazolidinon **52** mit diesem Iodid wurde bereits von WINKLER *et al.* mit *n*-Butyllithium als Base beschrieben.[54] Die Literaturausbeute für diese Reaktion von 91 % konnte jedoch nicht reproduziert werden. Nach Deprotonierung von **52** mit *n*-Buli in THF bei −78°C und anschließender Zugabe von Iodid **53** ließ sich das gewünschte Dien in nur 67 % Ausbeute isolieren. Auch Variationen der Temperatur bei der Deprotonierung oder der anschließenden Alkylierung mit Iodid **53** führten zu keiner Verbesserung der Ausbeute. Dagegen gelang bei Verwendung von Natriumhydrid in DMF als Base eine glatte Umsetzung zu Dien **47** in 89 % Ausbeute und somit die Darstellung dieses Ringschlußolefinmetathese-Vorläufers in Grammmengen (Abb. 27).

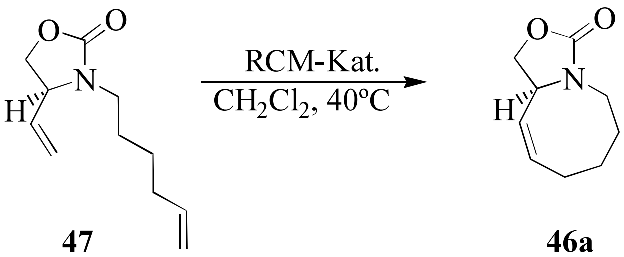


52 **47**

Abb. 27: *N*-Alkylierung von Oxazolidinon **52**.

2.2.2 Ringschlußolefinmetathese-Studien

Durch Screening der in Abschnitt 1.2.1 vorgestellten Präkatalysatoren in der RCM-Reaktion von Dien **37** galt es nun, Erkenntnisse zur unterschiedlichen Effizienz dieser Komplexe bei der Herstellung des Hexahydroazocinringes zu gewinnen. Auf diese Weise sollten die in Modellstudien anderer Arbeitsgruppen zur Synthese des achtgliedrigen Ringes von Manzamin A erzielten Resultate[10i, 12, 54] durch RCM reproduziert und wenn möglich verbessert werden. Als Bezugspunkt diente dabei die Arbeit von WINKLER, in der die Darstellung von Hexahydroazocin **46a** aus Dien **47** unter Verwendung des von GRUBBS entwickelten, kommerziell erhältlichen Rutheniumbenzylidenkomplexes **14b**[21] in 75 % Ausbeute beschrieben wird (Abb. 28).[54]



47 **46a**

Abb. 28: Darstellung des bicyclischen Hexahydroazocins **46a** durch RCM.

Dazu wurde zunächst versucht, den Ringschluß von Dien **47** zu Cycloocten **46a** mit Carbenkomplex **14b** zu reproduzieren. Tatsächlich lieferte die Verwendung von Präkatalysator **14b** (10 mol-%) in siedendem CH_2Cl_2 innerhalb von 3 h das gewünschte Cyclisierungsprodukt in 76 % Ausbeute. Versuche zur Minimierung der Katalysatorbeladung zeigten ferner, daß auch mit nur 2 mol-% des Präkatalysators innerhalb von 4 h Verbindung **46a** in 74 % und somit nahezu gleicher Ausbeute zugänglich ist (S. 28, Tab. 2, Einträge 1 und 2).

Nachdem sich die Literaturausbeute somit gut reproduzieren ließ, sollte anschließend versucht werden, dieses Ergebnis zu übertreffen. Erfreulicherweise gelang es, durch Umsetzung von Dien **47** (0.005 M) mit dem historisch ersten Grubbs-Carbenkomplex **14a**[20] (10 mol-%) in siedendem CH_2Cl_2 innerhalb von 4 h das gewünschte Cyclisierungsprodukt **46a** in 80 % Ausbeute (Tab. 2, Eintrag 3) zu erhalten. Dies entspricht einer leichten Verbesserung der Ausbeute bei etwas längerer Reaktionszeit.

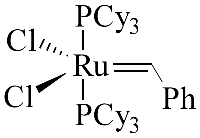
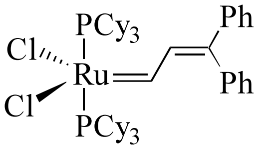
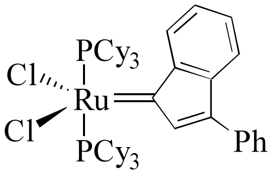
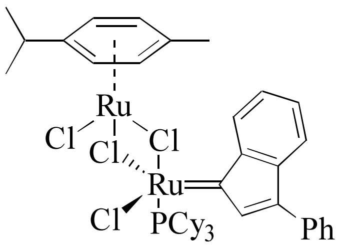
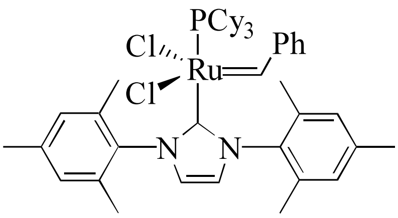
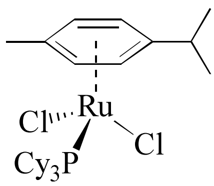
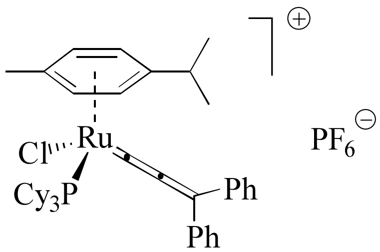
Auch der einkernige Phenylindenylidenkomplex **18a**[23, 24] zeigte vergleichbare Aktivität. So lieferte RCM von Dien **47** in siedendem CH_2Cl_2 mit **18a** (10 mol-%, 0.005 M) nach 3 h in 77 % Ausbeute das gewünschte Metatheseprodukt **46a**, und auch in Gegenwart von nur 2 mol-% des Präkatalysators war Bicyclus **46a** nach 4 h in 74 % Ausbeute isolierbar (siehe Tab. 2, Einträge 4 und 5).

Die Verwendung des homobimetallischen Rutheniumkomplexes **18b**[23, 24] (10 mol-%) erlaubte dagegen bei ansonsten gleichen Bedingungen schon nach nur einer Stunde Reaktionszeit die Isolierung von Cycloocten **46a** in 72 % Ausbeute, was die erwartete leicht erhöhte Aktivität dieses Komplexes zeigt. Allerdings war die Reaktion bei geringerer Katalysatorbeladung (2 mol-%) erst nach 14 h abgeschlossen, was möglicherweise durch die geringe Stabilität dieses Katalysators in Lösung zu erklären ist (siehe Tab. 2, Einträge 6 und 7).

Bei der Umsetzung von Dien **47** in Gegenwart von 1 mol-% des *N*-heterocyclischen Rutheniumcarbenkomplexes **19a**[29-31] äußerte sich die größere Aktivität dieses Präkatalysators zwar in einer geringeren benötigten Katalysatorbeladung (1 mol-%), führte jedoch auch zur Bildung von isomeren Nebenprodukten, was die niedrigere Ausbeute an Hexahydrazocin **46a** von nur 62 % erklärt (Tab. 2, Eintrag 8).

Der besonders benutzerfreundliche, *in situ* generierbare, photolytisch zu aktivierende Präkatalysator **24** dagegen zeigte sich durchaus konkurrenzfähig mit den Standardkatalysatoren **14a** und **14b**, wie die Bildung des gewünschten RCM-Produktes in Gegenwart von **24** (10 mol-%) in 72 % Ausbeute belegt. Allerdings ist hier die längere Reaktionszeit von 12 h zu beachten. Der Versuch, die Katalysatorbeladung auf 2 mol-% zu reduzieren, führte zu einer deutlichen Abnahme der Ausbeute auf 52 %, bei gleichzeitigem Anstieg der Reaktionszeit auf 16 h (Tab. 2, Einträge 9 und 10).

Die kationischen Allenylidenkomplexe **25** schließlich erwiesen sich bei der RCM-Reaktion von Dien **47** zu Cycloocten **46a** den Standardkatalysatoren **14a** und **14b** nicht ebenbürtig. Selbst nach einigen Optimierungsversuchen gelang der gewünschte Ringschluß bei Verwendung von **25a** (10 mol-%) erst nach 4 Tagen Reaktionszeit mit nur 66 % Ausbeute (Tab. 2, Eintrag 11).

Nr.	Präkatalysator		mol-%	t [h]	Ausb. [%]
1		**14b**	10	3	76
2			2	4	74
3		**14a**	10	4	80
4		**18a**	10	3	77
5			2	4	74
6		**18b**	10	1	72
7			2	14	76
8		**19a**	1	1	62
9		**24**	10	12	72
10			2	16	52
11		**25a**	10	96	66

Tab. 2: Darstellung von Bicyclus **46a** durch RCM mit verschiedenen Präkatalysatoren.

Außer durch Wahl des optimalen Präkatalysators kann die Ausbeute einer RCM-Reaktion zumeist auch durch die Konzentrationsverhältnisse beeinflußt werden. Ursache hierfür ist die inhärente Konkurrenz zwischen Ringschlußmetathese und Dien-Metathese-Polymerisation (acyclic diene metathesis polymerization, ADMET) (siehe Abschnitt 1.2.1, Abb. 6).[18]

Daher sollte geprüft werden, ob durch kontinuierliches gleichzeitiges Zutropfen einer Lösung des Diens **47** in CH_2Cl_2 und einer Lösung des Präkatalysators in CH_2Cl_2 aus zwei Tropftrichtern zu siedendem CH_2Cl_2 über eine Zeitspanne von 14 h eine Verbesserung der Ausbeute an RCM-Produkt **46a** möglich ist. Tatsächlich gelang so unter Verwendung von Präkatalysator **14b** die Darstellung des Hexahydroazocins **46a** in 86 % Ausbeute im Grammmaßstab. Auch wenn dies nicht explizit überprüft wurde, ist davon auszugehen, daß eine ähnliche Verbesserung der Ausbeute unter den gleichen Reaktionsbedingungen auch mit den bei den vorherigen Versuchen ähnlich effizienten Präkatalysatoren **14a**, **18a** und **18b** zu beobachten wäre.

Im Anschluß wurde durch dieselbe Synthesesequenz ausgehend von (*S*)-(−)-Garner-Aldehyd **49b** auch das zu Bicyclus **46a** enantiomere Hexahydroazocin **46b** dargestellt. Dies ermöglichte es, mittels analytischer GC an chiraler Phase die Enantiomerenreinheit von Verbindung **46a** durch Vergleich mit dem aus den beiden Bicyclen **46a** und **46b** hergestellten Racemat nachzuweisen.

Zusammenfassend konnte somit gezeigt werden, daß mit den beiden Grubbs-Katalysatoren **14a** und **14b** sowie den beiden Phenylindenylidenkomplexen **18a** und **18b** und dem 18-Elektronenkomplex **24** eine Reihe von Komplexen zur Verfügung stehen, welche die Cyclisierung von Dien **47** zum bicyclischen Produkt **46a** in vergleichbar guten Ausbeuten bewirken. Bei der Geschwindigkeit, mit der diese Transformation erfolgt, sind jedoch deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen Katalysatorsystemen zu erkennen. Hier zeigte sich, daß Präkatalysator **19a** die Reaktion am schnellsten katalysiert, gefolgt vom bimetallischen Phenylindenylidenkomplex **18b**. Deutlich längere Reaktionszeiten zeigten der *in situ* generierbare, photolytisch zu aktivierende Komplex **24** und die kationischen Allenylidenkomplexe **25a** und **25b**. Ferner gelang durch Optimierung der Reaktionsführung eine signifikante Verbesserung der in der Literatur berichteten Ausbeute für diese Ringschlußolefinmetathese auf 86 %. Diese Ausbeute ist umso bemerkenswerter, als gerade die Herstellung mittlerer Ringe oft schwierig ist,[59] da die hohe Ringspannung acht- bis elfgliedriger Ringe eine starke Triebkraft für die ROM oder die ROMP liefert (siehe Abschnitt 1.2.1, Abb. 6).[5]

Somit sollten auch für die eigentlichen Versuche zur Totalsynthese von Nakadomarin A mit den oben genannten Präkatalysatoren geeignete Werkzeuge zum Aufbau des achtgliedrigen Ringes dieses Zielmoleküls zur Verfügung stehen.

2.2.3 Abschluß der Synthese der Hexahydroazocin-Modellverbindung

Zur Beendigung der Synthese von Verbindung **43** galt es, zunächst das bicyclische RCM-Produkt **46a** in den *N*-Formylaminoalkohol **56** zu überführen. Dazu schienen zunächst zwei Synthesewege denkbar. Die eine Variante sah die direkte Darstellung von Verbindung **56** durch Reduktion des cyclischen Carbamats **46a** vor.[60] Im anderen Fall sollte das cyclische Urethan **36** unter basischen Bedingungen geöffnet und der entstehende Aminoalkohol **55** selektiv *N*-formyliert werden.[61]

Bei der Reduktion von Carbamat **46a** wurde trotz zahlreicher Versuche mit verschiedenen Reduktionsmittel nicht der gewünschte *N*-Formylaminoalkohol **56** erhalten, sondern es fiel stets Aminoalkohol **55** als Hauptprodukt an.

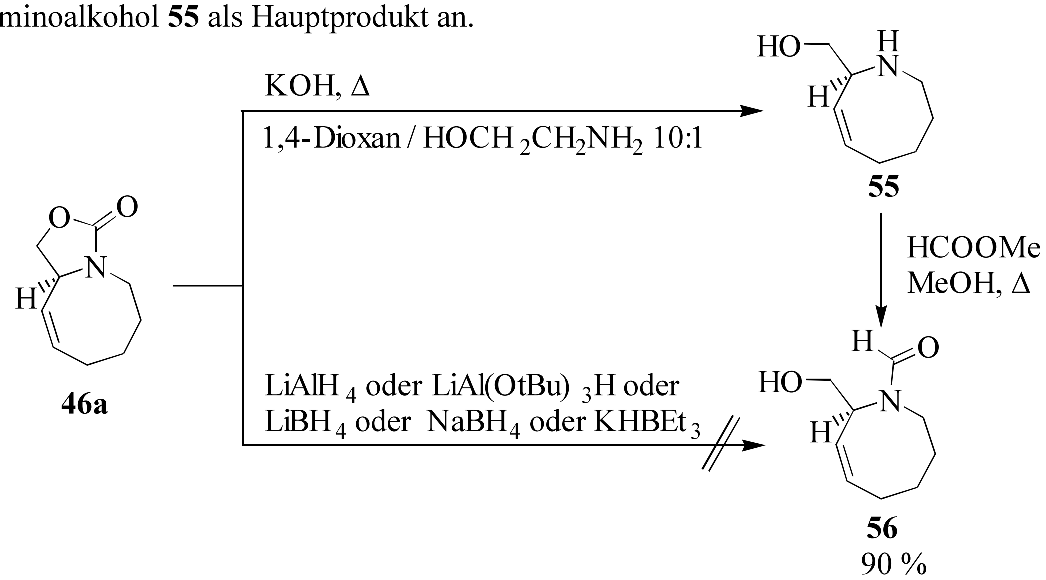


Abb. 29: Darstellung des *N*-Formylaminoalkohols **55**.

Als wesentlich effizienterer Zugang zu Aminoalkohol **55** erwies sich allerdings die basische Öffnung des cyclischen Urethans **46a** mit KOH in einem Lösungsmittelgemisch aus 1,4-Dioxan und Ethanolamin bei Rückflußtemperatur. Unter diesen bereits von KNOCHEL *et al.* verwendeten Reaktionsbedingungen zur Überführung von cyclischen Carbamaten in Aminoalkohole[62] gelang es, nach anschließender selektiver *N*-Formylierung[61] von Verbindung **55** mit einem Überschuß an Ameisensäuremethylester in siedendem Methanol den gewünschten *N*-Formylaminoalkohol **56** in 90 % Ausbeute zu isolieren (Abb. 29).

Zur Beendigung der Synthese des Modellbausteins **43** sollte die Hydroxygruppe von Verbindung **56** in eine gute Abgangsgruppe überführt werden, um so die Möglichkeit zu gewinnen, Hexahydroazocin **43** mit dem noch zu synthetisierenden zweiten Modell-baustein **42a** durch nucleophile Substitution zu verknüpfen. Diese vermeintlich einfache Transformation eines Alkohols in ein Alkyliodid, -bromid oder -triflat erwies sich jedoch als wesentlich komplexer als erwartet, da sich Hexahydroazocin **43** (X = Br, I, OTf) sehr instabil zeigte und zumeist spontan zum konjugierten Dien **57** eliminierte. Nur die von HANNESSIAN beschriebene Verwendung von Oxalylchlorid und DMF in CH_2Cl_2 zur Überführung von Alkoholen in Alkylchloride[63] erlaubte zumindest die Isolierung von Chlorid **43a** in 86 % Ausbeute (Abb. 30).

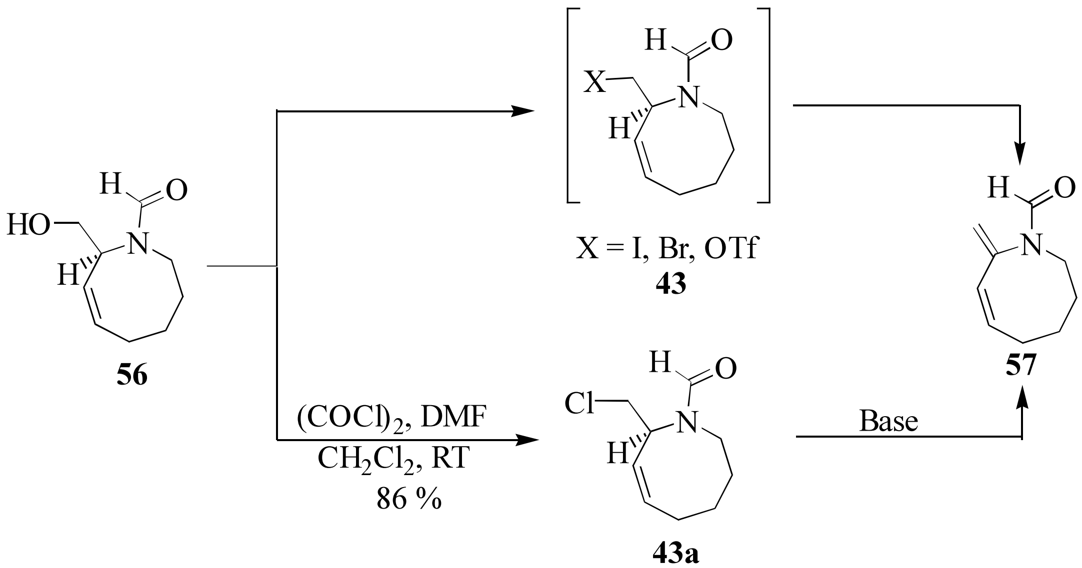


Abb. 30: Versuche zur Überführung der Hydroxygruppe von Alkohol **55** in eine gute Abgangsgruppe.

Allerdings zeigten Testversuche mit deprotoniertem Malonsäurediethylester, daß aufgrund der Eliminierungsanfälligkeit von Chlorid **43a** eine Verknüpfung dieses Hexahydroazocins mit Modellbaustein **42a** über eine nucleophile Substitution nicht möglich sein würde. Insofern erschien ein späterer Versuch der Totalsynthese von Nakadomarin A ausgehend von diesen beiden Modellbausteinen ausgeschlossen.

2.2.4 Darstellung von Ringanaloga zum bicyclischen Hexahydroazocin

Nachdem es in den Studien zur Synthese der Hexahydroazocin-Modellverbindung **43** gelungen war, die Eignung der RCM-Reaktion zum Aufbau des achtgliedrigen Ringes in Nakadomarin A nachzuweisen, sollte nun gezeigt werden, daß dieser Zugang auch erlaubt, auf einfache Weise Strukturparameter wie etwa die Größe oder den Grad der Verzweigung dieses Ringes zu variieren. Dies könnte für eine etwaige Erstellung von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen von Bedeutung sein.

Hierzu mußten zunächst zwei olefinische Iodide mit Methylsubstituenten an der Doppelbindung dargestellt werden. Iodid **59** wurde aus 5-Chlor-2-pentanon in zwei Schritten durch Wittig- und anschließende Finkelsteinreaktion erhalten.[64] Das homologe Iodid **61** konnte durch Umsetzung von 2-Methylallylmagnesiumchlorid mit Oxetan zum Alkohol **60**[65] und anschließende Reaktion mit Triphenylphosphin, Imidazol und Iod dargestellt werden (Abb. 31).

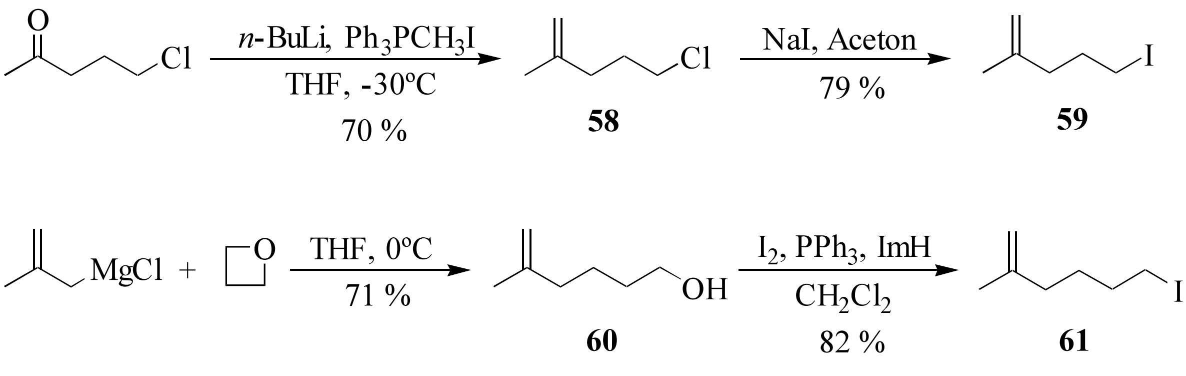


Abb. 31: Synthese der Iodide **59** und **61**.

Anschließend wurde Oxazolidinon **52** analog zur Darstellung von Dien **47** durch *N*-Alkylierung mit den beiden Iodiden **59** und **61** in die entsprechenden Diene **62** und **63** überführt. Dies gelang nach Deprotonierung von **52** mit NaH in DMF bei 0°C und Zugabe des jeweiligen Iodids in 97 % bzw. 76 % Ausbeute (Abb. 32).

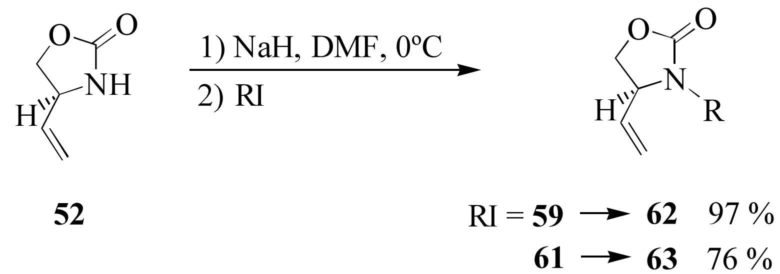


Abb. 32: Darstellung der Ringschlußolefinmetathese-Vorläufer **62** und **63**.

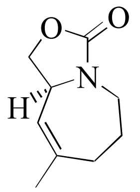
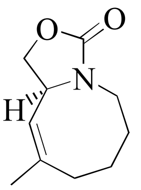
Die erhaltenen Diene **62** und **63** wurden mit den Präkatalysatoren **14b** und **18a** umgesetzt, die sich in der intensiv studierten RCM-Reaktion von Dien **47** als am effektivsten erwiesen hatten. Dabei zeigte sich, daß der Ringschluß von Dien **62** zum siebengliedrigen Ring sowohl vom Grubbs-„Standardkomplex“ **14b** als auch vom einkernigen Phenylindenyliden-komplex **18a** in in sehr guten Ausbeuten von 97 % bzw. 93 % bewirkt wird (Tab. 3, Einträge 1 und 2).

Dagegen war bei der RCM-Reaktion von Dien **63** weder in Gegenwart von Präkatalysator **14b** noch mit Komplex **18a** das gewünschte Metatheseprodukt **65** zu detektieren (Tab. 3, Einträge 3 und 4). Dies unterstreicht die bereits bekannten Schwierigkeiten der Grubbs-Präkatalysatoren und ihrer Derivate beim Aufbau tri- oder tetrasubstituierter Doppel-bindungen durch RCM.

Einige Beispiele aus der jüngeren Literatur zeigen jedoch, daß Rutheniumkomplexe mit NHC-Liganden erlauben, dieses Problem zu lösen.[30, 31a, 66] Tatsächlich ließ sich Cyclo-alken **65** durch Umsetzung von Dien **63** in Gegenwart von Komplex **19a** nach 36 h in siedendem CH_2Cl_2 in 95 % Ausbeute isolieren (Tab. 3, Eintrag 5).

Somit gelang ausgehend von Oxazolidinon **52** in jeweils zwei Schritten die Synthese zweier Analoga von Bicyclus **46a**, die sich im Falle von Verbindung **65** durch eine zusätzliche

Methylgruppe an der Doppelbindung und im Falle von **64** ferner durch die unterschiedliche Ringgröße von Hexahydroazocin **46a** unterscheiden. Dies illustriert den flexiblen Charakter dieses Zugangs zum E-Ring von Nakadomarin A durch RCM, der auf einfache Weise die Variation von Strukturparametern erlaubt.

Nr.	Präkatalysator	mol-%	Produkt	Ausbeute [%]
1	**14b**	10	 **64**	97
2	**18a**	10		93
3	**14b**	10		—
4	**18a**	10	 **65**	—
5	**19a**	5		95

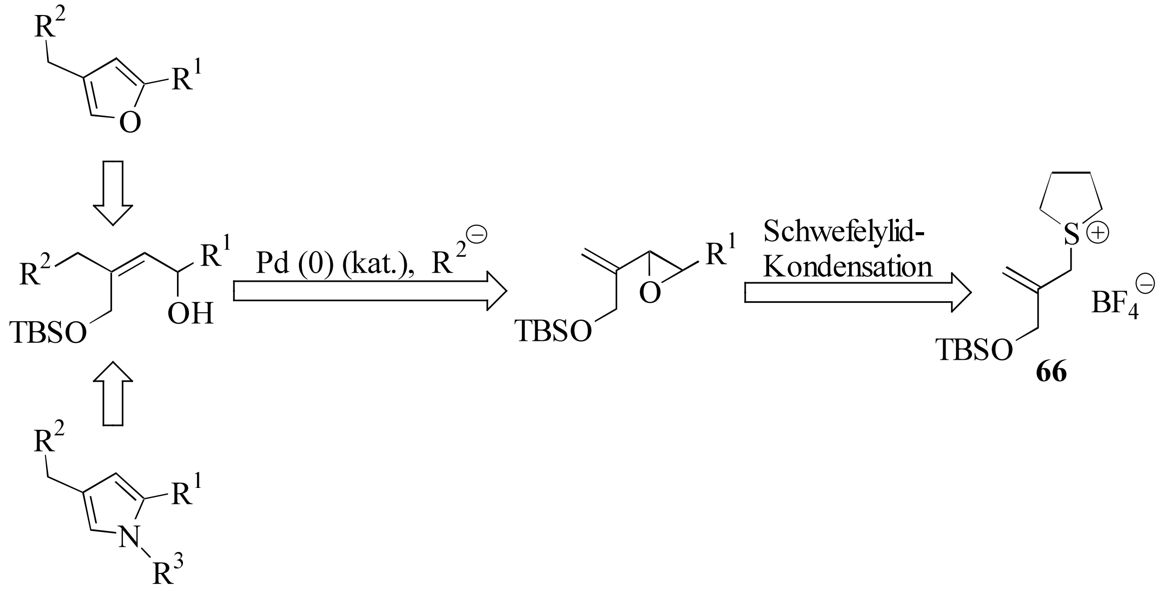
Tab. 3: Darstellung von Ringanaloga der bicyclischen Hexahydroazocin-Modellverbindung **46a** durch RCM mit verschiedenen Präkatalysatoren.

2.3 Modellstudie zur Synthese des makrocyclischen Ringes F im Nakadomarin A

2.3.1 Retrosynthese der makrocyclischen Modellverbindung

In dieser Modellstudie sollte die Anwendbarkeit einer neuartigen Reaktionsfolge aus Ringschlußalkinmetathese (RCAM) und anschließender partieller Reduktion der entstehenden endocyclischen Dreifachbindung zur Synthese des 15-gliedrigen Ringes im Nakadomarin A überprüft werden. Ferner sollte dieser noch kaum studierte Zugang zu makrocyclischen (*Z*)-Alkenen dem alternativen Weg der Darstellung durch konventionelle Ringschlußolefinmetathese (RCM) gegenübergestellt und so auf seine Effizienz geprüft werden.

Modellfragment **42a** läßt sich, wie schon in Abbildung 21 (S. 22) gezeigt, retrosynthetisch sowohl auf Diin **44** als auch auf Dien **45** zurückführen. Beide Verbindungen besitzen als zentrale Struktureinheit ein 2,4-disubstituiertes Furan, ein Substitutionsmuster, das mit den klassischen Strategien zur Herstellung von Furanen nur schwer zugänglich ist.[67]



66

Abb. 33: Konzept zur Synthese von Heterocyclen ausgehend von Sulfoniumsalz **66**.

Erst kürzlich gelang es jedoch in unserem Arbeitskreis, ein neuartiges Synthesekonzept zur Darstellung derart substituierter Furane und Pyrrole unter Anwendung eines hochselektiven palladium-katalysierten Schlüsselschrittes ausgehend vom funktionalisierten Sulfoniumsalz **66** zu etablieren (Abb. 33).[68, 69] Der Nutzen dieser neuartigen Synthesestrategie konnte bereits durch die Darstellung einiger pharmakologisch interessanter Naturstoffe verdeutlicht werden.

Überträgt man das Konzept auf die retrosynthetische Betrachtung der 2,4-disubstituierten Furane **44** und **45**, so lassen sich diese auf die allylischen Alkohole **67** und **68** zurückführen. Deren Amideinheit sollte jeweils aus dem entsprechenden Amin und den Methylestern **69** und **70** zugänglich sein. Durch Tsuji-Trost-Reaktion[70, 71] mit (Phenylsulfonyl)-essigsäuremethylester müßten diese Verbindungen aus den Vinyloxiranen[72] **71** und **72** darstellbar sein, welche mittels Schwefelylid-Kondensation aus dem funktionalisierten Sulfoniumsalz **66** und den entsprechenden Aldehyden erhältlich sein sollten (Abb. 34)

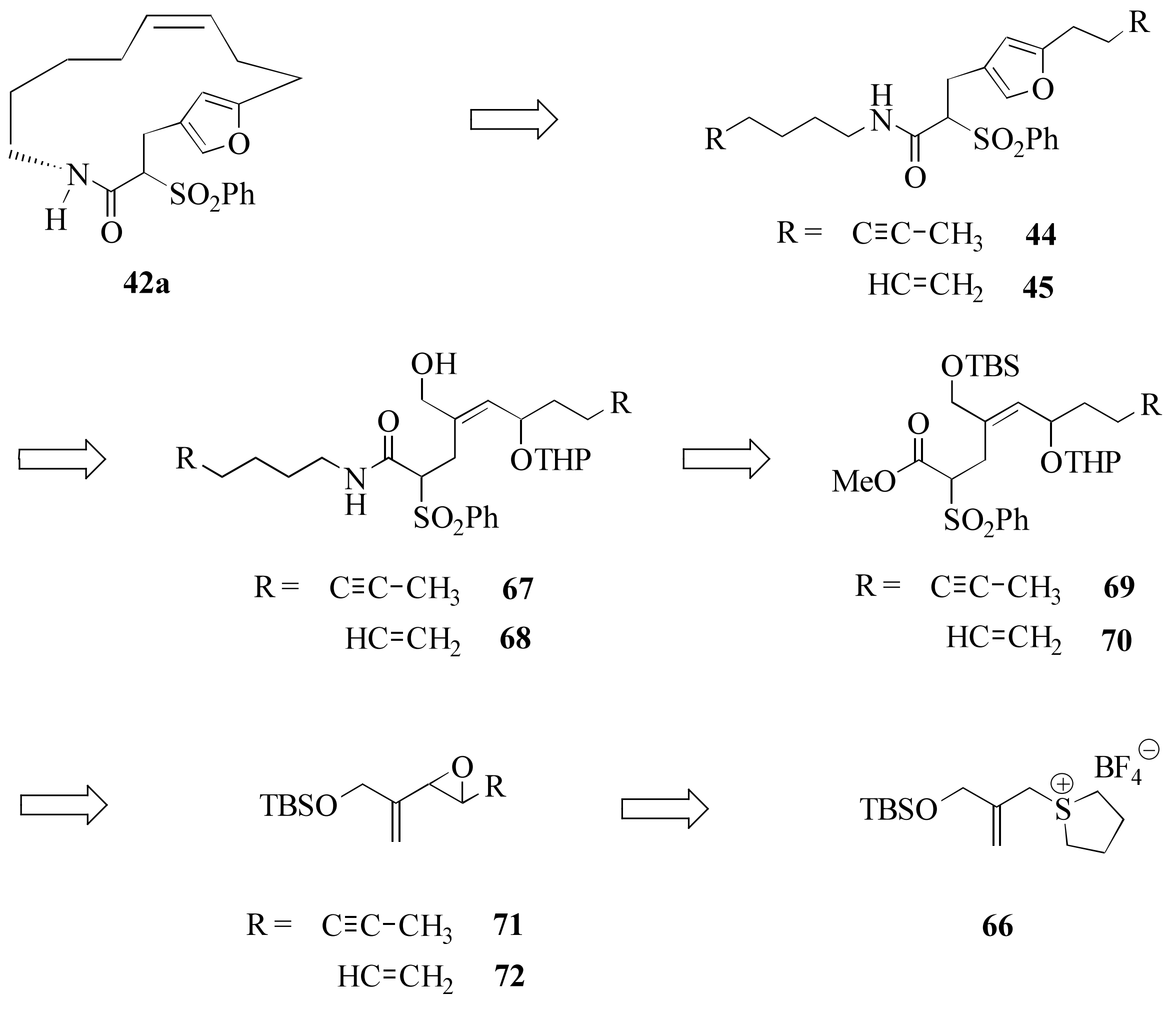


Abb. 34: Retrosynthetische Betrachtung der makrocyclischen Modellverbindung **42a**.

2.3.2 Synthese des Ringschlußalkinmetathese-Vorläufers

Die Synthese des RCAM-Vorläufers **44** geht von Aldehyd **74** aus. Zu dessen Darstellung wurde durch Variation einer Literaturvorschrift[73] zunächst kommerziell erhältliches 2-(2-Bromethyl)-1,3-dioxolan in einem Lösungsmittelgemisch aus THF und DMPH mit Propinyllithium umgesetzt und so das gewünschte Alkylierungsprodukt **73** in 89 % Ausbeute erhalten. Anschließende Spaltung der cyclischen Acetalschutzgruppe unter sauren Bedingungen lieferte nach 16 h 4-Hexin-1-al (**74**) in 65 % Ausbeute (Abb. 35).

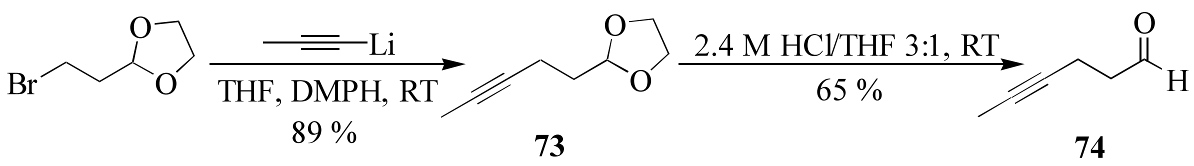


Abb. 35: Synthese von 4-Hexin-1-al (**74**).

Durch Schwefelylid-Kondensation sollte nun aus dem literaturbekannten funktionalisierten Allylsulfoniumsalz **66**[68b] und Aldehyd **74** das Vinyloxiran **71** gebildet werden. Für Deprotonierungen von Allylsulfonium-Salzen zu den entsprechenden Yliden sind neben Organolithium-Verbindungen unter anderem auch Alkalihydride, -hydroxide und -silazide eingesetzt worden.[74] Da jedoch bei der Verwendung nucleophiler Basen zur Deprotonierung von Sulfoniumsalz **66** Nebenreaktionen zu erwarten sind, wurde dem stark basischen, aber nur schwach nucleophilen Reagenz *tert*.-BuLi der Vorzug gegeben. Das auf diese Weise generierte Schwefelylid wurde anschließend *in situ* mit Aldehyd **74** umgesetzt und Vinyloxiran **71** konnte so in 71 % Ausbeute als Diastereomerengemisch erhalten werden (Abb. 36).

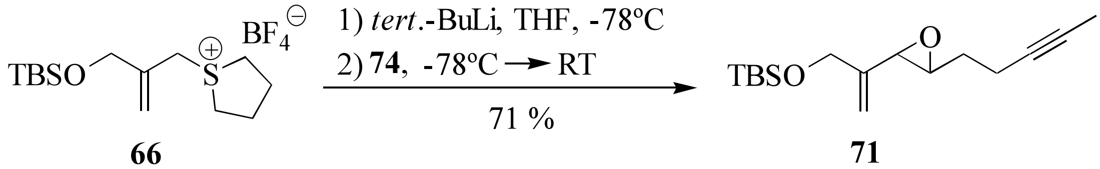


Abb. 36: Synthese des Vinyloxirans **71**.

Im nächsten Syntheseschritt sollte Vinyloxiran **71** durch Tsuji-Trost-Reaktion[70-72] in den funktionalisierten Allylalkohol **76** überführt werden. Diese Reaktion verläuft mit

Verbindung **71** nach dem in Abbildung 37 dargestellten Mechanismus. Aufgrund der unterschiedlichen Reaktivität der beiden allylischen Austrittsgruppen findet zunächst selektiv eine produktive oxidative Addition von Pd(0) in das reaktivere Vinyloxiran statt. Triebkraft dieser Reaktion ist die Freisetzung der Ringspannung des Oxirans. Die zweite weniger reaktive allylische Position wird dabei nicht angegriffen. Das auf diese Weise generierte Alkoholation deprotoniert das Pränucleophil, so daß diese palladium-katalysierte Reaktion in Abwesenheit einer Base durchgeführt werden kann. Der Angriff des so erhaltenen Nucleophils an den π-Allylpalladiumkomplex erfolgt mit hoher Regioselektivität an dem zum Alkohol distalen C-Atom. Es wird nahezu ausschließlich das 1,4-Additionsprodukt gebildet, während dem Reaktionspfad zum 1,2-Additionsprodukt kein Gewicht zufällt (Abb. 37).[68-70]

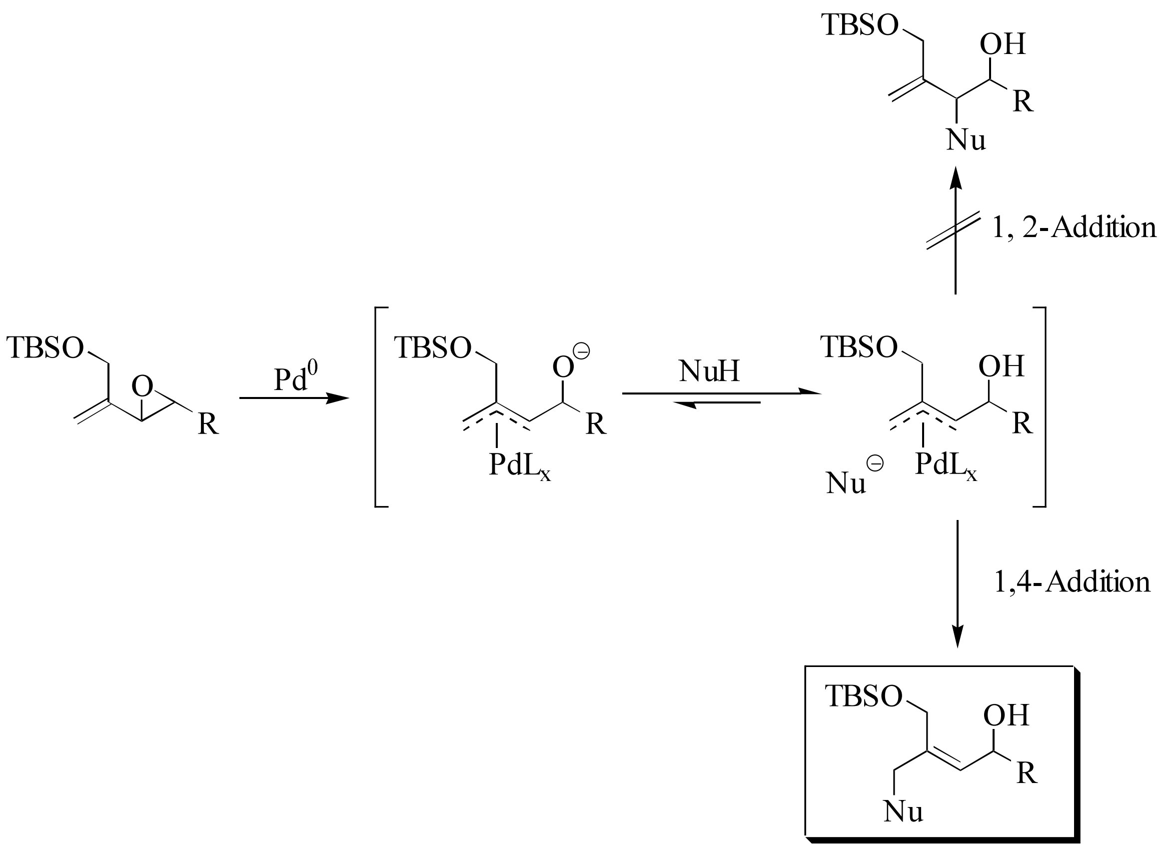


Abb. 37: Allgemeiner Mechanismus der Tsuji-Trost-Reaktion mit Vinyloxiranen.

π-Allylpalladiumkomplexe sind weiche Elektrophile und reagieren nach dem von PEARSON entwickelten HSAB-Prinzip (hard/soft acid/base principle) bevorzugt mit weichen Nucleophilen.[75, 76] Daher kommt der Wahl des Pränucleophils bei Tsuji-Trost-Reaktionen große Bedeutung zu. Eine geeignete Verbindung ist (Phenylsulfonyl)-essigsäuremethylester (**75**), da die Acidität dieses Malonesterderivats ausreicht, um durch ein Alkoholation deprotoniert zu werden und das entstehende Carbanion ein genügend weiches Nucleophil für eine effiziente Reaktion mit π-Allylpalladiumkomplexen darstellt. Ferner besitzt die Phenylsulfonylgruppe für die weitere Syntheseplanung den Vorteil, daß sie sowohl reduktiv abgespalten werden[77] als auch durch 1,2-Eliminierung von Phenylsulfinsäure Olefine liefern kann.[55]

Die Tsuji-Trost-Reaktion von Vinyloxiran **71** mit Pränucleophil **75** in siedendem THF in Gegenwart von 10 mol-% $Pd(PPh_3)_4$ lieferte innerhalb von 16 h in 75 % Ausbeute den allylischen Alkohol **76** als Diastereomerengemisch. Zugabe eines chelatisierenden Liganden wie 1,2-Bis-(diphenylphosphino)-ethan (dppe) unterdrückte die Reaktion dagegen vollständig. Stattdessen gelang es auch ohne zusätzlichen Liganden in Gegenwart von nur 1 mol-% $Pd(PPh_3)_4$, das gewünschte Produkt **76** sogar in 81 % Ausbeute zu isolieren (Abb. 38).

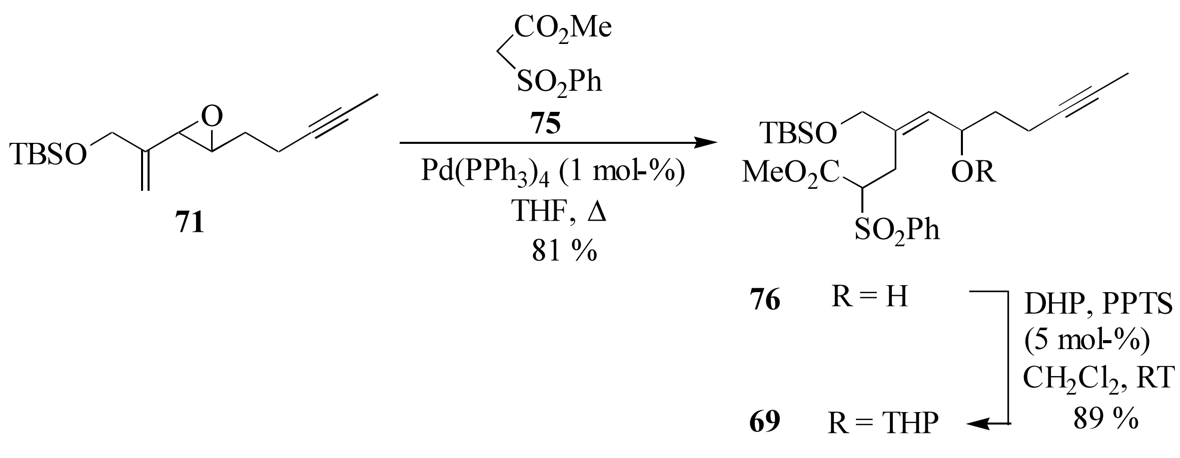


Abb. 38: Darstellung des THP-geschützten allylischen Alkohols **69**.

Anschließend wurde der freie Alkohol **76** mit DHP unter Zusatz von 5 mol-% PPTS in CH_2Cl_2 innerhalb von 16 h in 89 % Ausbeute als THP-Acetal geschützt (Abb. 38).[78] Diese Schutzgruppe hatte sich in früheren Arbeiten unseres Arbeitskreises als die günstigste zur späteren Darstellung des Furans erwiesen, da sie die Entschützung der Hydroxygruppe sowie die anschließende intramolekulare Cyclisierung und Dehydratisierung zum Furan in einem Schritt erlaubt.[69]

Nachfolgend galt es, durch Umsetzung von Methylester **69** mit Amin **82** die zweite Alkineinheit ins Molekül einzubringen, um so das Kohlenstoffgerüst zur späteren Synthese des makrocyclischen Ringes vollständig aufgebaut zu haben. Dazu mußte zunächst das hierfür benötigte Amin **82** hergestellt werden. Dessen Synthese ging von kommerziell erhältlichem 5-Hexin-1-ol (**77**) aus, das zunächst durch Kettenverlängerung um einen Kohlenstoff in den nicht-terminalen Alkohol **80** überführt werden sollte. Für diese Umsetzung erscheinen zwei Varianten denkbar. Einerseits sollte nach der Bildung eines Dianions durch Deprotonierung mit zwei Äquivalenten Base bei der anschließenden Umsetzung mit einem Äquivalent Methyliodid selektiv die *C*-Methylierung zum gewünschten Produkt gegenüber der konkurrierenden *O*-Methylierung bevorzugt sein.[79] Andererseits besteht die Möglichkeit, die OH-Funktion zunächst zu schützen und nach erfolgter *C*-Methylierung wieder freizusetzen.

Tatsächlich zeigten erste Versuche, daß sich bei der einstufigen Synthese von Alkohol **80** unter Verwendung von Lithiumamid in flüssigem Ammoniak als Base oft schwer trennbare Gemische aus dem gewünschten Produkt und dem nicht methylierten Ausgangsmaterial bilden. Die dreistufige Variante lieferte dagegen bei Verwendung einer THP-Schutzgruppe in sehr guten Ausbeuten den gewünschten Alkohol **80** (Abb. 39). Hierzu wurde zunächst 5-Hexin-1-ol (**77**) mit DHP in CH_2Cl_2 in Gegenwart katalytischer Mengen *p*-TsOH in 98 % Ausbeute in das entsprechende THP-Acetal **78** überführt. Durch Metallierung mit *n*-BuLi in THF und Umsetzung des gebildeten Lithiumacetylids mit Methyliodid erhielt man aus dem terminalen Alkin **78** in 88 % Ausbeute das *C*-Methylierungsprodukt **79**. Dieses wurde schließlich mit PPTS in MeOH in 84 % Ausbeute zum gewünschten freien Alkohol **80** entschützt.

Für die Überführung von Alkohol **80** in das Amin **82** bieten sich ebenfalls zwei alternative Wege an. Einerseits sollte eine dreistufige Sequenz bestehend aus Tosylierung oder Mesylierung der OH-Gruppe, nucleophiler Substitution mit Natriumazid und Reduktion des so gebildeten Alkinylazids das gewünschte Amin liefern.[80] Andererseits sollten auch Mitsunobu-Reaktion von Alkohol **80** mit Phthalimid und anschließende Hydrazinolyse zum gewünschten Amin **82** führen.[81] Aufgrund der geringeren Zahl an Syntheseschritten erscheint letztere Variante attraktiver, und so wurde Substrat **80** mit DEAD, PPh_3 und Phthalimid in THF innerhalb von 16 h in 88 % Ausbeute zum funktionalisierte Phthalimid **81** umgesetzt.

Dieses lieferte nach Reaktion mit Hydrazinhydrat in Ethanol bei Rückflußtemperatur in 76 % Ausbeute das primäre Amin **82** (Abb. 39).

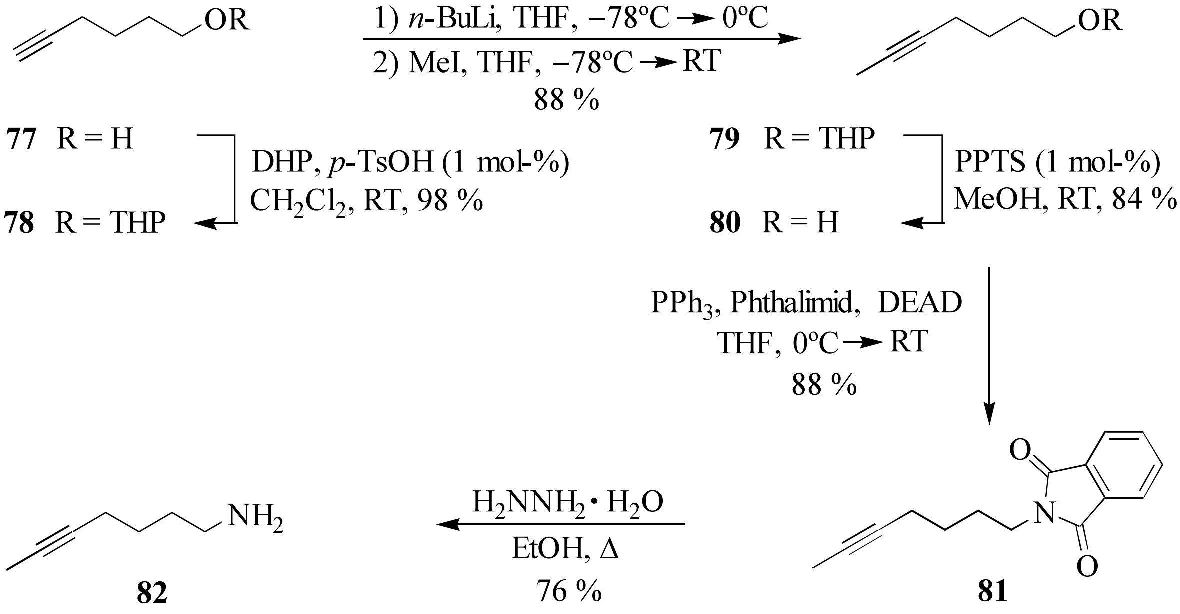


Abb. 39: Synthese von 5-Heptinyl-1-amin (**82**).

Durch Reaktion von Methylester **69** mit Amin **82** sollte man anschließend zu Amid **83** gelangen. Die direkte Aminolyse von unaktivierten Estern gelingt zumeist nur bei Temperaturen von mehr als 200°C oder bei hohen Drücken.[82] In der Literatur sind jedoch einige Wege bekannt, um diese Schwierigkeit zu umgehen. So wurde berichtet, daß Natriumcyanid diese Reaktion katalysiert.[83] Alternative Methoden umfassen die Deprotonierung des Amins mit Natriummethanolat,[84a] Natriumamid,[84b] *n*-BuLi,[84c] Natriumhydroxid in DMSO[84d] oder Grignard-Reagenzien,[84e] um dessen Nucleophilie zu erhöhen. Ferner ist bekannt, daß die Umsetzung des Esters mit BBr_3 und anschließende Zugabe des Amins in guten Ausbeuten zu Amiden führen kann.[85] Eine milde Methode zur Darstellung von Amiden stellt auch die vorherige Bildung eines Aluminiumamids durch die Reaktion des Amins mit Trimethylaluminium vor der Zugabe des Esters dar.[86]

Trotz dieser Vielzahl an literaturbekannten Möglichkeiten gelang es jedoch nicht, bei der Umsetzung von Methylester **69** mit Amin **82** auch nur Spuren des gewünschten Amids **83** zu detektieren. Offensichtlich wird der Methylester durch die Phenylsulfonyl- und die *tert.*-Butyldimethylsilyl-Einheit sterisch derart abgeschirmt, daß die gewünschte Transformation nicht möglich ist (Abb. 40).

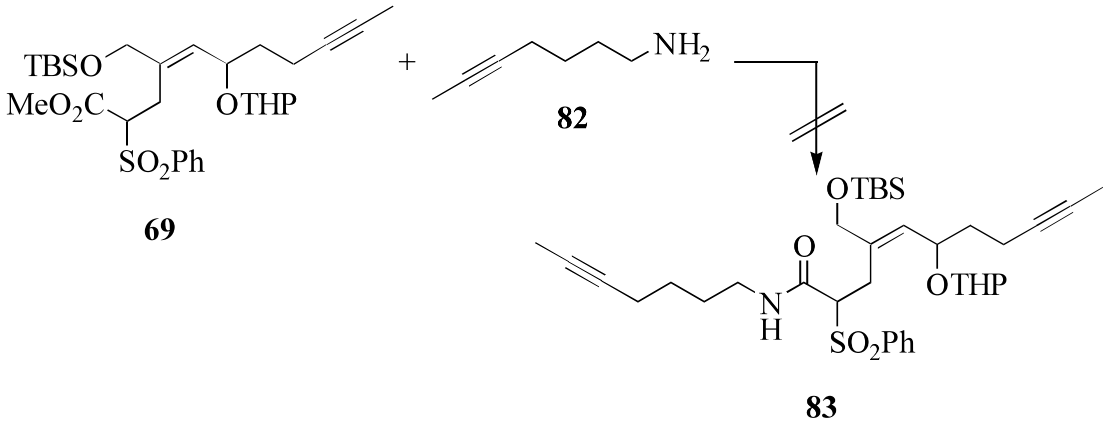
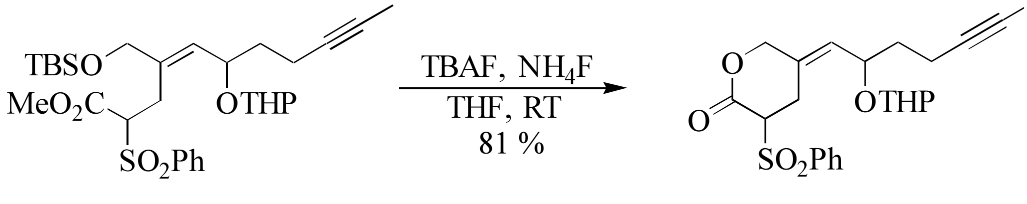


Abb. 40: Versuche zur Bildung von Amid **83**.

Um dieses Problem zu umgehen, erschien es sinnvoll, zunächst die sterisch anspruchsvolle TBS-Schutzgruppe abzuspalten und die Umsetzung mit Amin **82** mit dem so gebildeten Produkt erneut zu versuchen. Dabei wurde bei der Entschützung des Silylethers eine spontane Cyclisierung des freigesetzten Alkohols mit dem benachbarten Methylester zu Lacton **84** angestrebt, um eine zusätzliche Aktivierung für die nachfolgende Aminolyse zu erreichen.

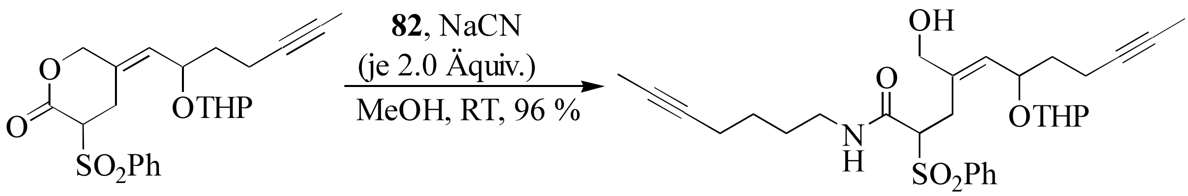
Es sind zahlreiche Varianten zur Spaltung von *tert.*-Butylsilyldimethylsilyl-Ethern in der Literatur bekannt, unter denen die Umsetzung mit Fluoridionen wohl zu den mildesten und effektivsten gehört.[87] Für die angestrebte Bildung von Lacton **84** sollten möglichst wenig basische oder saure Reaktionsbedingungen gewählt werden, um Verseifungsreaktionen des gebildeten Lactons unter den Reaktionsbedingungen zu vermeiden. Unsere Wahl fiel daher zunächst auf die Verwendung von TASF, einem sehr milden wasserfreien Desilylierungsreagenz,[88] mit dem Lacton **84** in THF bei 50°C innerhalb von 3 h in 61 % Ausbeute erhalten werden konnte. Es zeigte sich jedoch, daß Desilylierung mit TBAF in THF unter Verwendung von NH_4F als Puffer[89] das gewünschte Lacton innerhalb von 16 h sogar in 81 % Ausbeute liefert (Abb. 41).



69 **84**

Abb. 41: Desilylierung von Silylether **69**.

Mit dem im Vergleich zum Methylester **69** sterisch weniger gehinderten Lacton **84** sollte nun erneut der Versuch der Amidbildung mit dem primären Amin **82** unternommen werden. Dabei zeigte sich, daß diesmal bereits die direkte Aminolyse mit einem Überschuß an Amin **82** in Methanol (oder auch in Abwesenheit eines Lösungsmittels) zur Bildung von Amid **67** bei allerdings nicht vollständigem Umsatz führte. In Gegenwart von überstöchiometrischen Mengen Natriumcyanid gelang es sogar, durch Umsetzung von Lacton **84** mit einem Überschuß des Amins **82** in Methanol das Amid **67** nach 16 h in 96 % Ausbeute zu isolieren (Abb. 42).



84 **67**

Abb. 42: Aminolyse von Lacton **84**.

Laut HÖGBERG *et al.*, die erstmals von dieser Methode der Katalyse der Aminolyse von Estern berichteten, wirkt das Cyanidion dabei als starkes Nucleophil mit geringer Basizität, das zunächst durch nucleophilen Angriff an die Carbonylgruppe des Esters ein reaktives Acylcyanid-Intermediat liefert,[90] welches dann mit dem jeweiligen Amin weiter zum gewünschten Amid reagiert (Abb. 43).

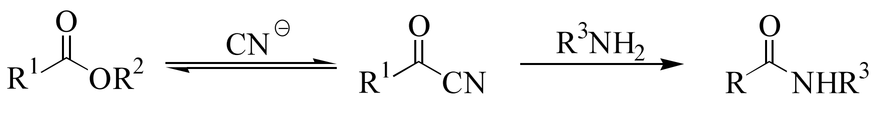


Abb. 43: Vorgeschlagener Mechanismus der Cyanidionen-Katalyse in der Aminolyse von Estern.

Nach dem erfolgreichen Aufbau des kompletten Kohlenstoffgerüsts der makrocyclischen Modellverbindung **42a** galt es nun durch Oxidation des primären Allylalkohols **67** zum Aldehyd zu gelangen, der dann weiter zum 2,4-disubstituierten Furan **44** umgesetzt werden sollte. Unter den zahlreichen Methoden, die für die Oxidation eines allylischen Alkohols zum Aldehyd zur Verfügung stehen, hatte sich in früheren Arbeiten in unserem Arbeitskreis die

Verwendung von Mangandioxid in CH_2Cl_2 aufgrund der leichten Abtrennbarkeit des Reagenzes durchgesetzt. Bei der anschließenden THP-Entschützung und Bildung des Furans wurden mit katalytischen Mengen 2N HCl in CH_2Cl_2 oder Ethylacetat die besten Ergebnisse erzielt.[69] Tatsächlich lieferte die Oxidation des allylischen Alkohols **67** mit Mangandioxid in CH_2Cl_2 nach 4 h selektiv den gewünschten allylischen Aldehyd, der nach Filtration über eine kurze Silikagelsäule ohne weitere Reinigung weiter verwendet wurde. Durch Behandeln dieses Aldehyds mit einer katalytischen Menge HCl (10 %) in CH_2Cl_2 bildete sich innerhalb von 3 h das gewünschte Furan **44** in 85 % Gesamtausbeute über beide Schritte. Bei Verwendung von Ethylacetat als Lösungsmittel in diesem zweiten Reaktionsschritt gelang es sogar, Produkt **44** in 96 % Gesamtausbeute zu isolieren (Abb. 44).

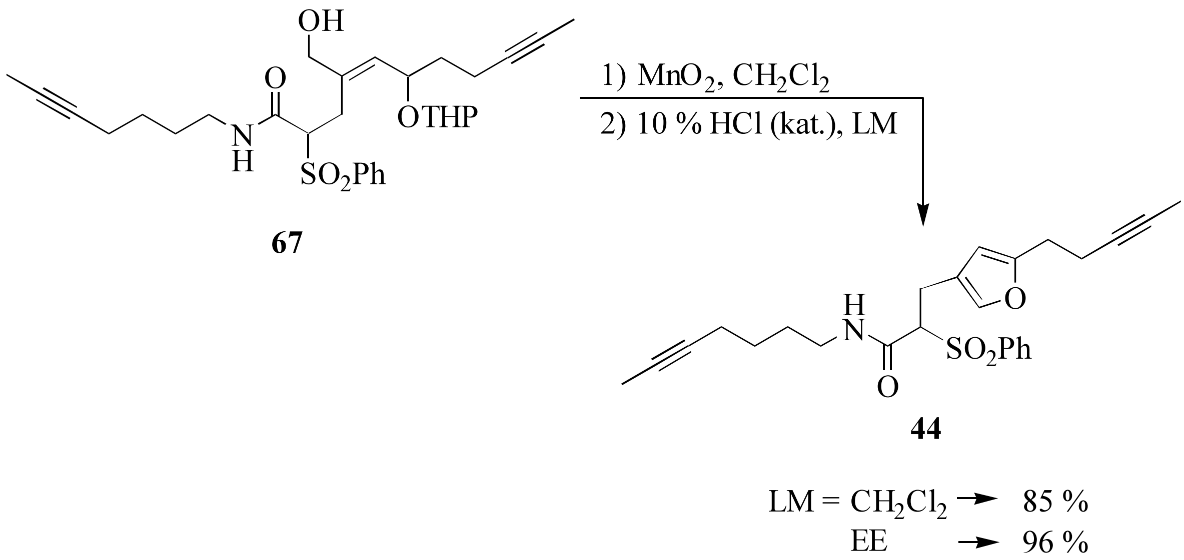


Abb. 44: Bildung des 2,4-disubstituierten Furans **44**.

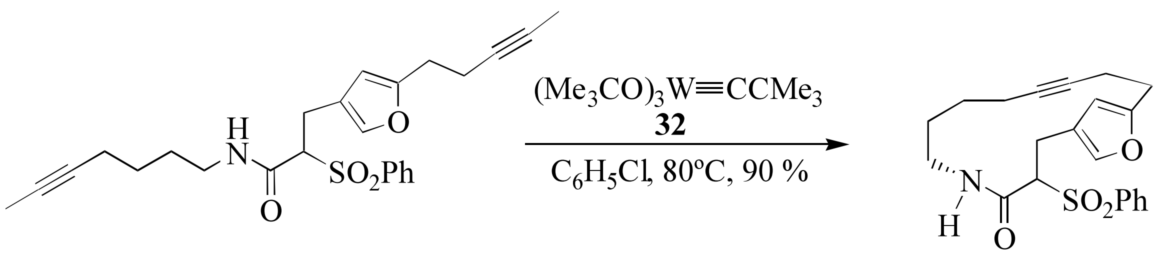
2.3.3 Ringschlußalkinmetathese zur makrocyclischen Modellverbindung

Die Anwendbarkeit der neuartigen Reaktionsfolge aus Ringschlußalkinmetathese und partieller Hydrierung der neu gebildeten endocyclischen Dreifachbindung für die Synthese des 15-gliedrigen Ringes im Modellverbindung **42a** sollte nun mit Diin **44** erprobt werden. Von besonderem Interesse bei dieser bisher anspruchsvollsten Anwendung der RCAM war die Frage der Kompatibilität der Sulfon- und der labilen Furaneinheit in Diin **44** mit den verschiedenen für diese Reaktion zur Verfügung stehenden RCAM-Präkatalysatoren (siehe Abschnitt 1.3).

Beim Versuch, die RCAM mit $Mo(CO)_6$ (10 mol-%) und *p*-Chlorphenol (1.0 Äquiv.) in Chlorbenzol bei 140°C durchzuführen, zeigte sich, daß Diin **44** unter diesen drastischen Reaktionsbedingungen nicht stabil ist und sich rasch zersetzt.

Ebenso führte der Versuch der RCAM in Toluol bei 80°C in Gegenwart des Molybdän-Präkatalysators **41** (10 mol-%), *in situ* generiert aus dem Trisamidomolybdänkomplex **40** und CH_2Cl_2, nicht zum gewünschten Erfolg. Auch nach Reaktionszeiten von mehreren Tagen ließ sich das RCAM-Produkt **85** mittels GC/MS lediglich in Ausbeuten von 8 % in der Reaktionsmischung nachweisen. Dies steht in Einklang mit dem später durch weitere Experimente in unserer Arbeitsgruppe bestätigten Befund, daß Präkatalysator **41** empfindlich gegenüber „aciden“ Protonen, wie etwa denen des sekundären Amids in Substrat **44**, ist.

Im Gegensatz zu den Schwierigkeiten mit diesen beiden Präkatalysatoren gelang mit dem Wolfram-Alkylidinkomplex $(Me_3CO)_3W{\equiv}CCMe_3$ (**32**) (10 mol-%) die komplette Umsetzung von Diin **44** in Chlorbenzol bei 80°C innerhalb von 2 h. Das gewünschte Ringschlußalkinmetathese-Produkt **85** konnte im Grammmaßstab in 90 % Ausbeute isoliert werden (Abb. 45). Dies unterstreicht das exzellente Anwendungsprofil von Präkatalysator **32**.



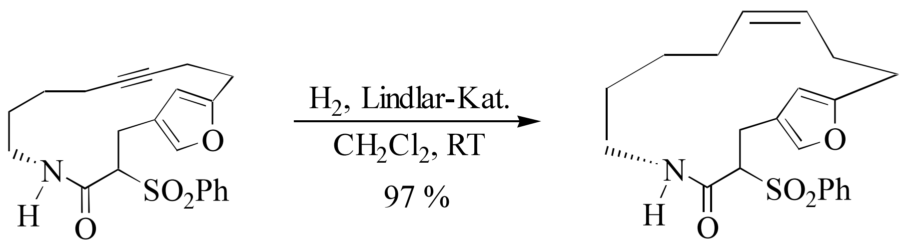
44 **85**

Abb. 45: Darstellung von Cycloalkin **85** durch RCAM.

Untersuchungen zum Einfluß des Lösungsmittels zeigten, daß statt Chlorbenzol auch Toluol für diese RCAM verwendet werden kann und Cycloalkin **85** mit gleicher Geschwindigkeit und Selektivität gebildet wird. Interessanterweise erwies sich diese Darstellung eines 15-gliedrigen Ringes durch RCAM als wenig empfindlich gegenüber Veränderungen der

Konzentrationsverhältnisse verglichen mit Makrocyclisierungen durch RCM. So konnte auch bei Diin-Konzentrationen von ≈ 10 mM das gewünschte RCAM-Produkt noch in unveränderter Ausbeute erhalten werden.

Partielle Reduktion der Dreifachbindung von Cycloalkin **85** sollte nun das makrocyclische Cycloalken **42a** mit (*Z*)-konfigurierter Doppelbindung liefern. Unter der Vielzahl der hierfür zur Verfügung stehenden Methoden erschienen katalytische Semihydrierungen, insbesondere mit dem von LINDLAR entwickelten Katalysator, aufgrund ihrer Kompatibilität mit beinahe allen funktionellen Gruppen besonders aussichtsreich.[91] Daher sollte diese Methode auch zur Darstellung von (*Z*)-Cycloalken **42a** Anwendung finden. Allerdings ließen Arbeiten von LIOTTA *et al.*, die eine Lindlar-Hydrierung in Gegenwart eines Furans in der Synthese des Furanosesquiterpens Pallescensin A nutzten,[92] befürchten, daß eine Reduktion des Furans als Nebenreaktion bei dieser Umsetzung auftreten könnte. Es zeigte sich jedoch, daß bei Verwendung von CH_2Cl_2 als Lösungsmittel die Lindlar-Hydrierung von Cycloalkin **85** innerhalb von nur 2 h in 97 % Ausbeute selektiv das (*Z*)-Cycloalken **42a** liefert (Abb. 46).



85 **42a**

Abb. 46: Lindlar-Hydrierung zum (*Z*)-Cycloalken **42a**.

Somit konnte unter Verwendung einer Tsuji-Trost-Reaktion und einer neuartigen Reaktionssequenz aus RCAM und anschließender Lindlar-Hydrierung stereoselektiv die gewünschte makrocyclische Modellverbindung **42a** mit (*Z*)-konfigurierter Doppelbindung und einem 2,4-disubstituierten Furan als zentralen Strukturmerkmalen erhalten werden. Dies gelang in einer kurzen und effizienten Synthese ausgehend vom funktionalisierten Sulfoniumsalz **66** in nur neun Stufen und 33 % Gesamtausbeute. Insofern sollte dieser neuartige Zugang auch zur Darstellung des 15-gliedrigen F-Ringes in der eigentlichen Totalsynthese von Nakadomarin A geeignet sein.

2.3.4 Synthese des Ringschlußolefinmetathese-Vorläufers

Nach der erfolgreichen Darstellung von Modellverbindung **42a** durch RCAM und anschließende Lindlar-Reduktion sollte auch der alternative Zugang zu diesem Makrocyclus durch konventionelle RCM untersucht werden. Dieser Weg bietet den Vorteil der leichteren Zugänglichkeit der als Ausgangsmaterialien erforderlichen terminalen Olefine gegenüber den beim ersten Syntheseweg benötigten nicht-terminalen Alkinen. Analog zur Synthese von Diin **44** sollte zunächst das entsprechende Dien **45** dargestellt werden, aus dem später durch RCM Verbindung **42a** erhalten werden sollte.

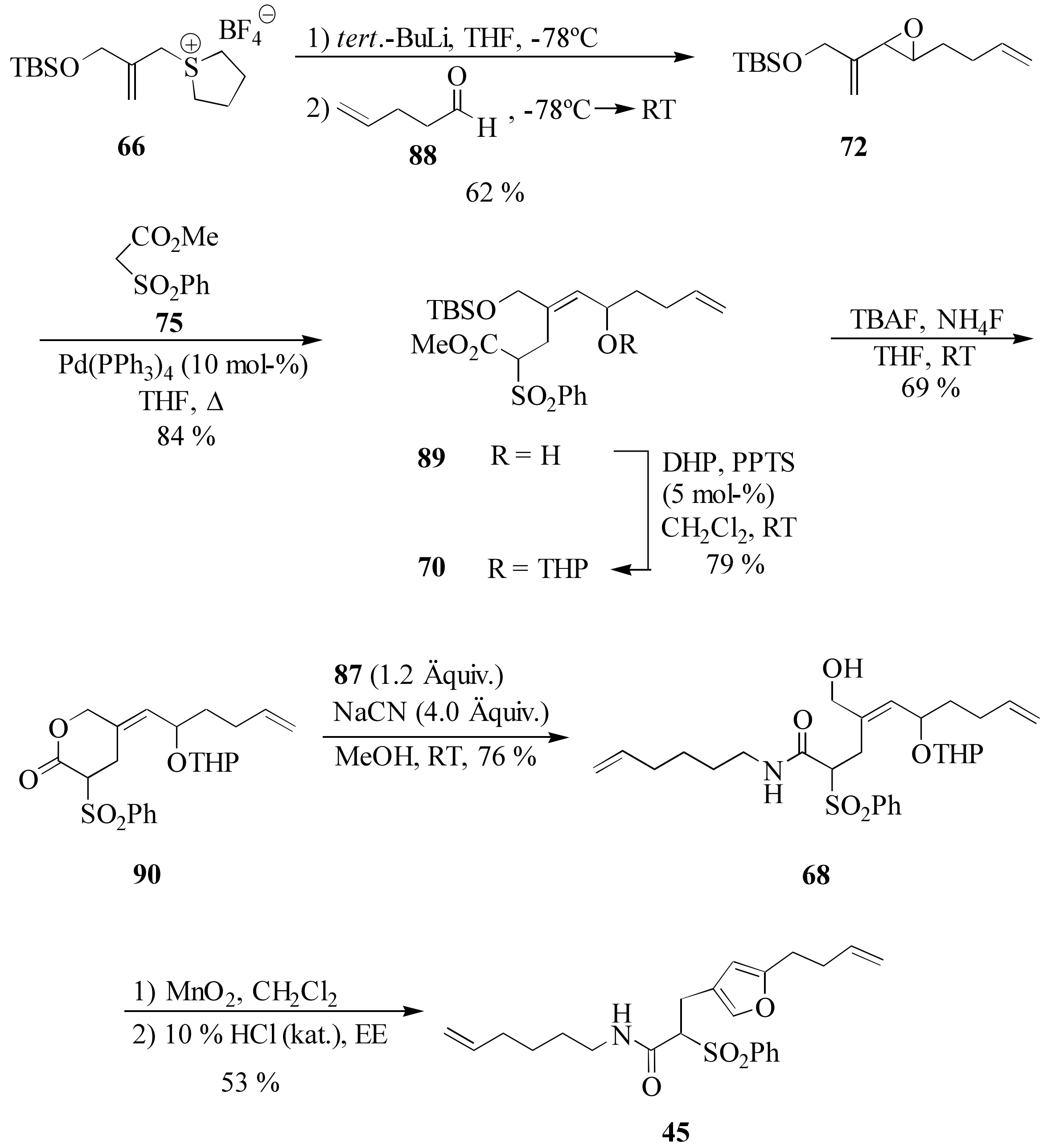


Abb. 47: Synthese des Ringschlußolefinmetathese-Vorläufers Dien **45**.

Die Synthese von Dien **45** ging vom funktionalisierten Sulfoniumsalz **66** und kommerziell erhältlichem 4-Penten-1-al (**88**) aus. Das zur Aminolyse von Lacton **90** benötigte Amin **87** konnte aus käuflichem 5-Hexen-1-ol (**54**) durch Mitsunobu-Reaktion und anschließende Hydrazinolyse synthetisiert werden (Abb. 48).[81] Wie in Abbildung 47 gezeigt, konnte Dien **45** so in sieben Schritten dargestellt werden.

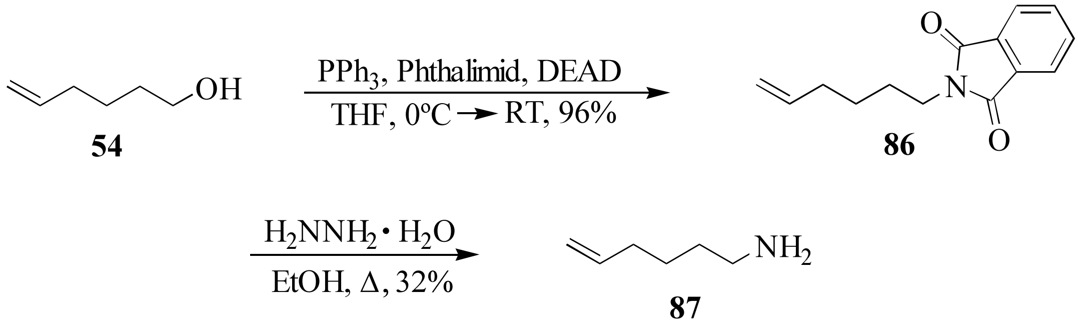


Abb. 48: Synthese von Amin **87**.

2.3.5 Ringschlußolefinmetathese zur makrocyclischen Modellverbindung

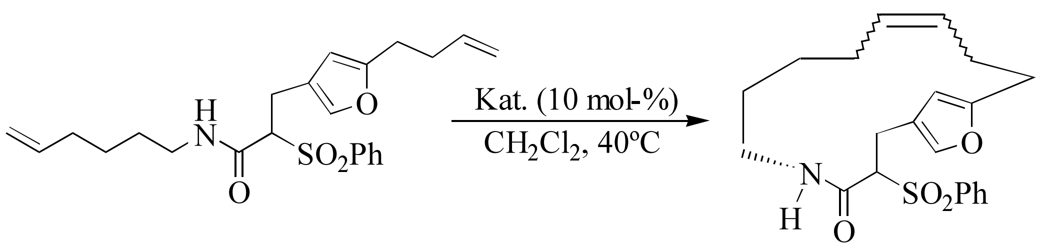
Bei der RCM von Dien **45** zu Makrocyclus **42a** sollte insbesondere die (*E*)/(*Z*)-Selektivität bei der Bildung der neuen endocyclischen Doppelbindung untersucht werden. Es galt zu überprüfen, inwieweit die von PANDIT und MARTIN in Studien zur Synthese von Manzamin A bei der Bildung des 13-gliedrigen Ringes beschriebene bevorzugte Entstehung des (*Z*)-konfigurierten Cycloalkens[10i, 12] (siehe Abschnitt 1.2.2) auch im Falle des hier vorliegenden 15-gliedrigen Ringes zu beobachten ist, oder ob vielmehr das Produkt als Gemisch aus (*E*)- und (*Z*)-Isomer gebildet wird, wie in der überwiegenden Zahl der Fälle bei der Darstellung von Makrocyclen mittels RCM.[14-16]

Dazu wurde Dien **45** (0.001 M) zunächst in Gegenwart des Grubbs-Carbens **14b** (10 mol-%) in siedendem CH_2Cl_2 umgesetzt (Abb. 49), wobei es gelang, das RCM-Produkt **42** nach 3 h Reaktionszeit in 87 % Ausbeute zu isolieren. Durch GC/MS-Untersuchungen mit (*Z*)-Cycloalken **42a** als Vergleichssubstanz konnte gezeigt werden, daß Makrocyclus **42** dabei als (*E*)/(*Z*)-Isomerengemisch entstanden ist, in dem mit einem Verhältnis von 4.4:1 das ungewünschte Produkt **42b** mit (*E*)-konfigurierter Doppelbindung überwiegt (Tab. 4, Eintrag 1). Die richtige Zuordnung von (*E*)- und (*Z*)-Isomer wurde nach säulenchromatographischer Trennung der beiden Verbindungen durch NMR- und IR-spektroskopische Untersuchung noch einmal bestätigt.

Obwohl es zum Zeitpunkt, als diese Experimente durchgeführt wurden, keine Hinweise darauf gab, daß die Wahl des Präkatalysators Einfluß auf die (*E*)/(*Z*)-Selektivität der RCM besitzt,[93] wurde die Umsetzung von Dien **45** unter gleichen Bedingungen auch in Gegenwart des Ru-Indenylidenkomplexes **18a** durchgeführt. In diesem Fall wurde das RCM-Produkt **42** nach einer Reaktionszeit von 3 h in 85 % Ausbeute als Gemisch aus (*E*)- und (*Z*)-Isomer im Verhältnis 4.6:1 erhalten (Tab. 4, Eintrag 2).

Bei Verwendung des *N*-heterocyclischen Rutheniumcarbenkomplexes **19a** schließlich wurde Produkt **42** nach nur 2 h Reaktionszeit in 84 % Ausbeute als Gemisch im Verhältnis von 4.8:1 zugunsten des ungewünschten (*E*)-Cycloalkens **42b** isoliert (Tab. 4, Eintrag 3).

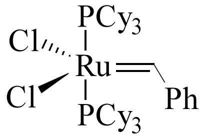
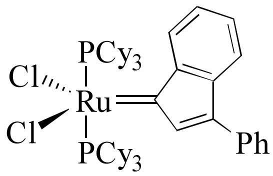
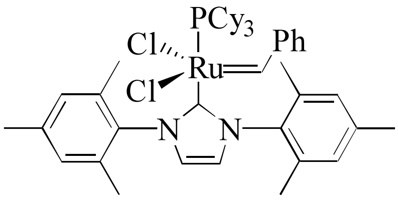
Aufgrund dieser deutlich bevorzugten Bildung des (*E*)-Cycloalkens **42b** gegenüber dem gewünschten (*Z*)-konfigurierten Produkt **42a** und der nur geringen Selektivitätsunterschiede, die sich durch Verwendung unterschiedlicher Präkatalysatoren ergaben, wurde darauf verzichtet, weitere Katalysatorsysteme auf ihre (*E*)/(*Z*)-Selektivität bei dieser RCM zu untersuchen. Somit gilt es festzustellen, daß konventionelle RCM dem neuartigen Zugang zu (*Z*)-Cycloalkenen durch RCAM und anschließende Lindlar-Hydrierung bei der Darstellung der Modellverbindung **42a** eindeutig unterlegen ist.



45

42
(*E*)/(*Z*)-Gemisch

Abb. 49: Darstellung von Cycloalken **42** mittels RCM.

Nr.	Präkatalysator	t [h]	Ausbeute [%]	Verhältnis (*E*)/(*Z*)
1	 **14b**	3	87	4.4:1
2	 **18a**	3	85	4.6:1
3	 **19a**	3	84	4.8:1

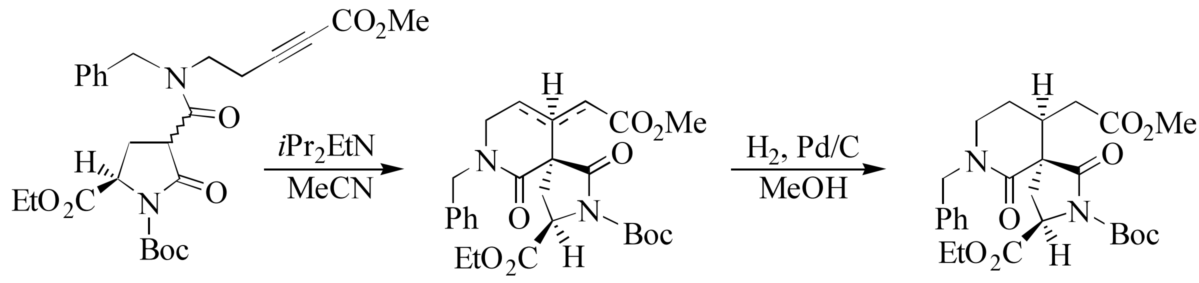
Tab. 4: (*E*)/(*Z*)-Selektivität bei der Darstellung von Cycloalken **42** durch RCM.

3 Ergebnisse und Diskussion II – Versuche zur Totalsynthese von Nakadomarin A

3.1 Retrosynthetische Betrachtungen

Aufbauend auf den in diesen Modellstudien gewonnen Erkenntnissen sollte nun der Versuch einer enantioselektiven Totalsynthese von Nakadomarin A unternommen werden. Die Möglichkeit, hierzu die beiden Modellverbindungen **42a** und **43a** weiter zu verwenden, scheidet dabei aus, da die Neigung von Chlorid **43a** zur Eliminierung eine Verknüpfung der beiden Bausteine durch eine nucleophile Substitution ausschließt.

Daher sollte anders als in den Modellstudien in dieser Totalsynthese zunächst ein enantioselektiver Zugang zum Kernfragment von Nakadomarin A um das quarternäre Kohlenstoffatom entwickelt werden, um eine derartige Verknüpfung von zwei Fragmenten zu vermeiden. In diesem Zusammenhang erweckte eine während unserer Modellstudien erschienene Publikation von BRANDS *et al.* unser Interesse.[94] Darin wird eine neuartige intramolekulare Michael-Addition beschrieben, in der durch das stereogene Zentrum der Pyroglutamateinheit in Bisamid **91** die stereoselektive Bildung des quarternären Zentrums im spirobicyclischen Produkt **92** induziert wird. Allerdings wird bei dieser Michael-Addition zunächst ein Isomerengemisch aus (*E*)-α,β-, (*Z*)-α,β- und β,γ-ungesättigtem Methylester **92** gebildet, aus dem dann durch katalytische Hydrierung an Pd/C Spirobicyclus **93a** als einziges Produkt in 85 % Gesamtausbeute ausgehend von Substrat **91** entsteht (Abb. 50).



91 **92** **93a**

85 % von **91**

Abb. 50: Aufbau der spirobicyclischen Verbindung **93a** nach BRANDS *et al.*[94]

Diese von BRANDS ursprünglich zur Synthese von Manzamin A entwickelte Strategie sollte in leicht veränderter Form auch zum Aufbau des AD-Ringsystems von Nakadomarin A geeignet sein und so in der geplanten enantioselektiven Totalsynthese von Nakadomarin A Verwendung finden.

Beim Aufbau des Hexahydroazocinringes E und des makrocyclischen F-Ringes mit (*Z*)-konfigurierter Doppelbindung sollten die in den Modellstudien erfolgreich erprobten Methoden Anwendung finden. Da bei der Durchführung einer RCM in Gegenwart einer acetylenischen Dreifachbindung mit Nebenreaktionen durch En-In-Metathese[38] zu rechnen wäre, sollte zunächst der Ringschluß zum achtgliedrigen Ring erfolgen. Erst danach sollten die acetylenischen Reste ins Molekül eingebracht werden. Dank der Kompatibilität der RCAM-Präkatalysatoren mit olefinischen Doppelbindungen[53a] müßte die anschließende Darstellung des 15-gliedrigen Ringes durch RCAM auch in Gegenwart der dann im Molekül vorhandenen endocyclischen Doppelbindung durchführbar sein.

Mit dieser Synthesestrategie sollte es möglich sein, die beim Aufbau dieser beiden Ringe in umgekehrter Reihenfolge in MARTINS formaler Totalsynthese von Manzamin A beobachteten Schwierigkeiten zu vermeiden (siehe Abschnitt 1.2.2, Abb. 13).[12] Die Bildung des achtgliedrigen Ringes sollte ohne die durch den schon geschlossenen makrocyclischen Ring hervorgerufene sterische Hinderung mit einer wesentlich besseren Ausbeute als den von MARTIN berichteten 26 % gelingen. Auch das Auftreten möglicher Nebenreaktionen wie etwa Ringöffnungsmetathese (ROM) oder Ringöffnungsmetathese-Polymerisation (ROMP) (siehe Abschnitt 1.2.1, Abb. 6) der bereits im Molekül vorhandenen endocyclischen Doppelbindung ist in diesem Fall nicht zu befürchten. Insofern sprechen unabhängig von allen Fragen nach der (*E*)/(*Z*)-Selektivität bei der Synthese des makrocyclischen Ringes durch RCM auch konzeptionelle Gründe für die Verwendung der RCAM zur Darstellung dieses Ringes.

Für die weitere Syntheseplanung erscheint es sinnvoll, zum Aufbau der Furaneinheit von Nakadomarin A möglichst Teile des bei der Synthese von Modellverbindung **42a** erfolgreich getesteten Konzeptes wieder zu verwenden.

Unter Berücksichtigung all dieser Überlegungen bietet sich die in Abb. 51 gezeigte retrosynthetische Analyse des Moleküls an. Nakadomarin A läßt sich zunächst auf die tetracyclische Verbindung **94** zurückführen. Ausgehend von diesem Diin sollte der makrocyclische F-Ring mit (*Z*)-konfigurierter Doppelbindung durch RCAM und anschließende Lindlar-Hydrierung darstellbar sein. Der B-Ring sollte sich durch Überführung des Amids im fünfgliedrigen D-Ring in ein Iminiumion und anschließende intramolekulare elektrophile Substitution des 2,4-disubstituierten Furans mit diesem Iminiumion schließen lassen. Der gewünschte stereoselektive Aufbau des stereogenen Zentrums an C-6 sollte dabei aufgrund der kinetisch bevorzugten Bildung des cis-konfigurierten Fünfrings erfolgen. Alternativ könnte Ring B auch durch Metallierung des 2,4-disubstituierten Furans in 5-Position und nucleophilen Angriff des so gebildeten Carbanions auf die benachbarte Carbonylgruppe des Amids im D-Ring aufgebaut werden. Auf beiden Wegen wäre durch Reduktion des im Molekül verbliebenen Amids im sechsgliedrigen A-Ring zum Amin letztlich Nakadomarin A erhältlich.

Das 2,4-disubstituierte Furan **94** sollte sich analog zu der bei Modellverbindung **42a** genutzten Retrosynthesestrategie (vergl. Abschnitt 2.3.1, Abb. 34) auf 1,4-Diol **95** zurückführen lassen. Diese Verbindung wiederum erscheint durch eine Kondensationsreaktion aus Ester **96** und Aldehyd **97** und einige Standardtransformationen darstellbar. Der Aufbau des Hexahydroazocinrings in Tricyclus **96** könnte ausgehend von Dien **98** durch RCM erfolgen. Dieses Dien sollte aus der spirobicyclischen Verbindung **99a** erhältlich sein, die, wie von BRANDS gezeigt, durch Michael-Addition und anschließende katalytische Hydrierung aus Bisamid **100** herstellbar sein sollte. Für dieses Michael-Substrat schließlich bietet sich eine Zerlegung in Amin **102** und Pyroglutamat **101** an, welches leicht aus kommerziell erhältlicher enantiomerenreiner Pyroglutaminsäure zugänglich sein sollte (Abb. 51).

Somit sollte es nach diesem Retrosyntheseschema möglich sein, Nakadomarin A mit seinem komplexen polycyclischen Gerüst aus Carbo- und Heterocyclen ausgehend von den einfach synthetisierbaren Bausteinen **97**, **101** und **102** fast ausschließlich unter Benutzung von Reaktionen aufzubauen, die an einfacheren Modellverbindungen bereits erfolgreich erprobt wurden.

Eine wichtige Rolle sollte abschließend der Wahl geeigneter Reste R^1 – R^4 in diesem Retrosyntheseschema zufallen. Dabei ist zu berücksichtigen, daß R^1 und R^3 so zu wählen sind, daß die selektive Reduktion der Estergruppe am D-Ring von Spirobicyclus **99a** in Gegenwart der zweiten Esterfunktion möglich sein muß. Dies sollte mit R^1 = *tert*.-Bu und R^3 = Me gelingen. Außerdem gilt es, durch geeignete Wahl der Amidschutzgruppen R^2 und R^4 sicherzustellen, daß die Entschützung der Amidfunktionalität im fünfgliedrigen Ring von Verbindung **99a** in Gegenwart der geschützten Amidgruppe in Ring A durchführbar ist. Ferner ist zu beachten, daß beide Amidschutzgruppen unter den Bedingungen der Hydrierung bei der Darstellung von Bicyclus **99a** stabil sein müssen. Schließlich sollte durch möglichst geringe Abweichungen von dem von BRANDS verwendeten Michael-Substrat **91** erreicht werden, daß die bei der Bildung der spirobicyclischen Verbindung **93a** beobachtete Stereoeselektivität bei der Darstellung von Bicyclus **99a** erhalten bleibt. Aufgrund all dieser Kriterien erscheint die Wahl der Amidschutzgruppen R^2 = *p*-Methoxybenzyl (PMB) und R^4 = Boc naheliegend.

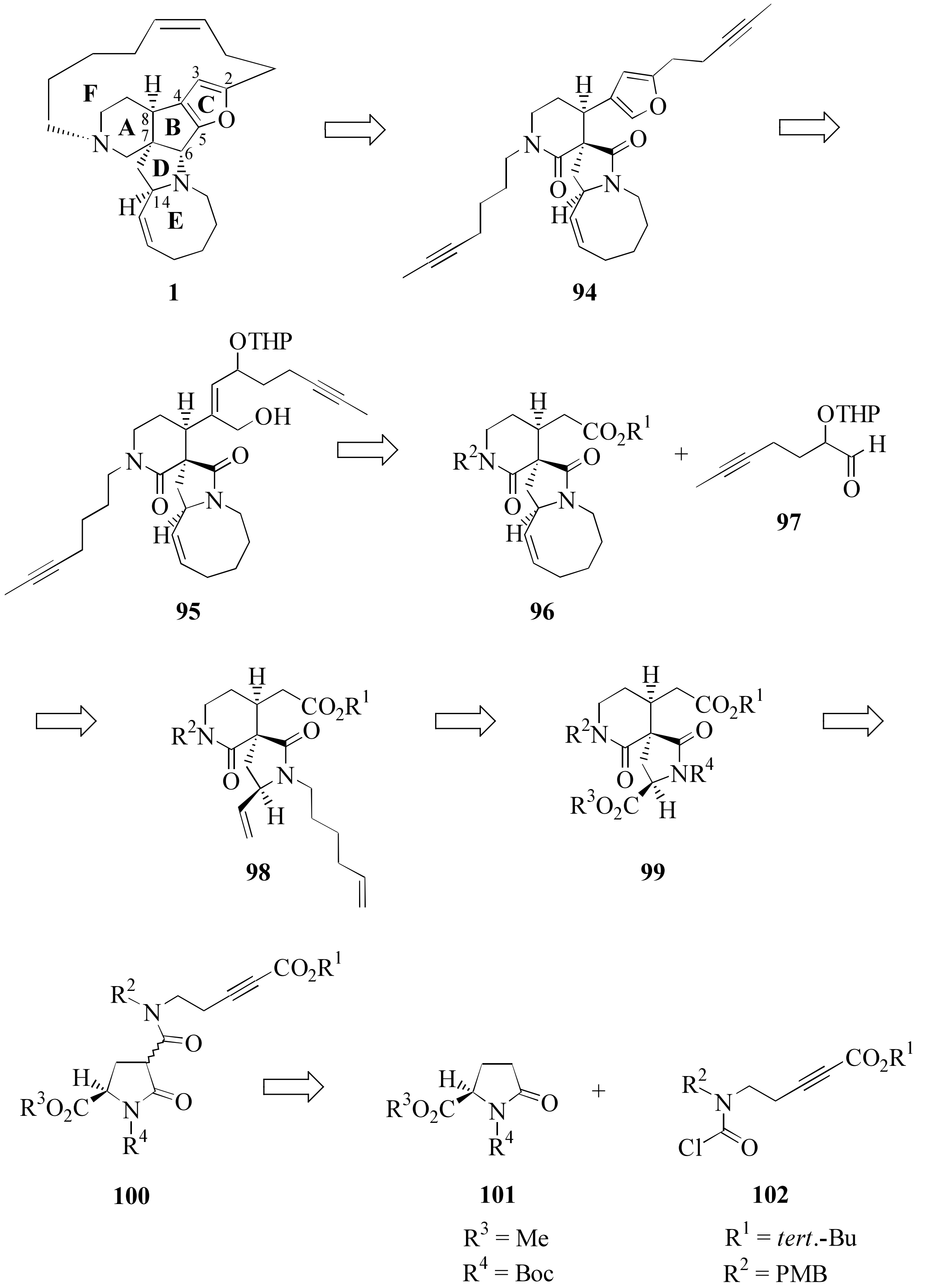
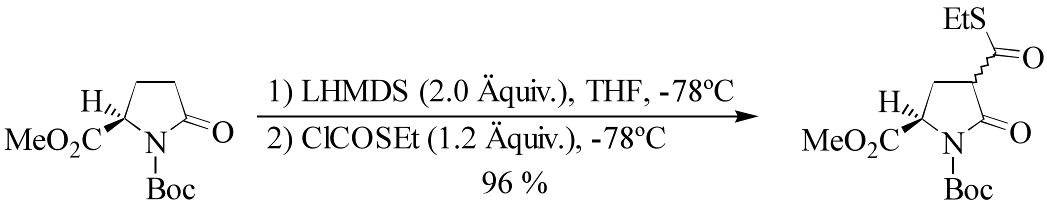


Abb. 51: Retrosynthetische Analyse von Nakadomarin A (**1**).

3.2 Synthese des spirobicyclischen AD-Ringsystems

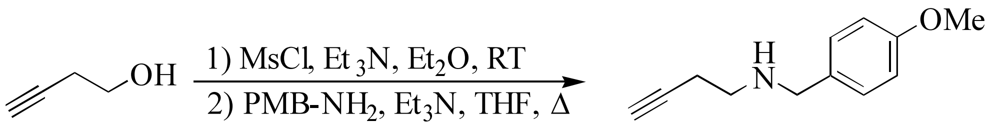
Die Darstellung der spirobicyclischen Verbindung **99a**, in der bereits drei der vier stereogenen Zentren von Nakadomarin A aufgebaut sind, sollte vom literaturbekannten Boc-geschützten Pyroglutamat **101** ausgehen, das in zwei Stufen aus kommerziell erhältlicher (*R*)-(+)-Pyroglutaminsäure (**103a**) darstellbar ist.[95, 96] Da es ausreichend Literaturpräzedenz für die regioselektive Enolisierbarkeit von Pyroglutaminsäurederivaten unter kompletter Retention der Konfiguration am stereogenen Zentrum gibt,[97] sollte sich aus Substrat **101** leicht das für die Michael-Reaktion benötigte Bisamid **100** durch Acylierung des Amidenolats mit dem entsprechenden Carbamoylchlorid synthetisieren lassen. BRANDS *et al.* beschreiben jedoch, daß bei der Darstellung des von Ihnen verwendeten Michael-Substrats **91** Testversuche zur Acylierung des entsprechenden Pyroglutamats mit Diethylcarbamoylchlorid nicht zum Erfolg führten.[94] Stattdessen nutzten sie ein von LEY zur Darstellung von β-Ketoamiden entwickeltes zweistufiges Verfahren[98] für die gewünschte Umsetzung. Dabei wurde zunächst das Lithiumenolat des Pyroglutamats mit kommerziell erhältlichem Chlorthioameisensäureethylester abgefangen und der so gebildete Thioester mit dem entsprechenden sekundären Amin weiter zum gewünschten Produkt **91** umgesetzt. Daher erschien es sinnvoll, auch Pyroglutamat **101** zunächst in den Thioester **104** zu überführen. Dazu wurde aus Substrat **101** zunächst bei –78°C mit zwei Äquivalenten LHMDS in THF innerhalb von 60 min ein Amidenolat gebildet, das mit Chlorthioameisensäureethylester innerhalb von weiteren 60 min nahezu quantitativ zu Thioester **104** weiter reagierte (Abb. 52).



101 **103**

Abb. 52: Synthese von Thioester **104**.

Anschließend galt es, das für die Umsetzung zu Bisamid **100** benötigte funktionalisierte sekundäre Amin darzustellen. Dazu sollte anders als in der etwas langwierig erscheinenden Synthese des von BRANDS verwendeten Amins[94] zunächst die PMB-geschützte Verbindung **106** gebildet werden. Zur Darstellung ähnlicher Benzyl-geschützter Amine sind in der Literatur verschiedene Wege ausgehend von Alkoholen bekannt. Eine dieser Methoden sieht vor, den entsprechenden Alkohol zunächst mit *p*-TsCl in Pyridin in das reaktivere Tosylat zu überführen und dann durch Umsetzung mit Benzylamin in Gegenwart katalytischer Mengen NaI in DMSO das gewünschte Benzyl-geschützte Amin herzustellen.[99] Der Versuch, diese Bedingungen ausgehend von käuflichem 3-Butin-1-ol (**105**) auf die Synthese des PMB-geschützten Amins **106** anzuwenden, lieferte **106** jedoch nur in enttäuschenden 20 % Ausbeute. Bei einer anderen Variante wird der jeweilige Alkohol zunächst zum Mesylat umgesetzt, welches dann mit Benzylamin in 1,2-Dimethoxyethan[100] oder in Gegenwart von Triethylamin in THF[101] zum Amin weiter reagiert. Tatsächlich zeigte sich, daß sich Verbindung **106** über das Mesylat in guten Ausbeuten darstellen läßt. Die besten Ergebnisse wurden dabei erzielt, wenn Alkohol **105** zunächst mit MsCl und Et_3N in Et_2O in das reaktivere Mesylat umgewandelt wird, welches ohne weitere Reinigung mit *p*-Methoxybenzylamin und Et_3N in siedendem THF zum gewünschten Amin **105** umgesetzt wird, das sich so in 68 % Gesamtausbeute isolieren läßt (Abb. 53).



104 **105**

Abb. 53: Synthese des PMB-geschützten Amins **106**.

Nachfolgend galt es, die benötigte *tert*-Butylester-Funktion am terminalen acetylenischen Kohlenstoff von Amin **106** einzuführen. Dazu sollte zunächst die reaktive Aminogruppe von Verbindung **106** durch eine Boc-Gruppe geschützt werden. Diese Umsetzung zum Carbamat **107** gelang mit $(Boc)_2O$, Et_3N und DMAP in CH_2Cl_2 in 86 % Ausbeute (Abb. 54).

Einige Schwierigkeiten bereitete hingegen die Überführung dieses Carbamats in den gewünschten *tert*.-Butylester **108**. Üblicherweise wird bei solchen Transformationen zunächst durch Deprotonierung mit *n*-BuLi in THF bei −78°C das jeweilige Lithiumacetylid gebildet, welches dann mit $(Boc)_2O$ weiter zum gewünschten *tert*.-Butylester reagiert.[99] Unter diesen Bedingungen entstanden aus Carbamat **107** jedoch trotz zahlreicher Optimierungsversuche stets schwer zu trennende Gemische aus Substrat **107**, dem gewünschten Ester **108** und einem zusätzlich in benzylischer Position mit einer *tert*.-Butylestergruppe versehenen Produkt. Erst durch einen Wechsel des verwendeten Lösungsmittels von THF zu Et_2O gelang schließlich die Synthese von *tert*.-Butylester **108** in 96 % Ausbeute (Abb. 54).

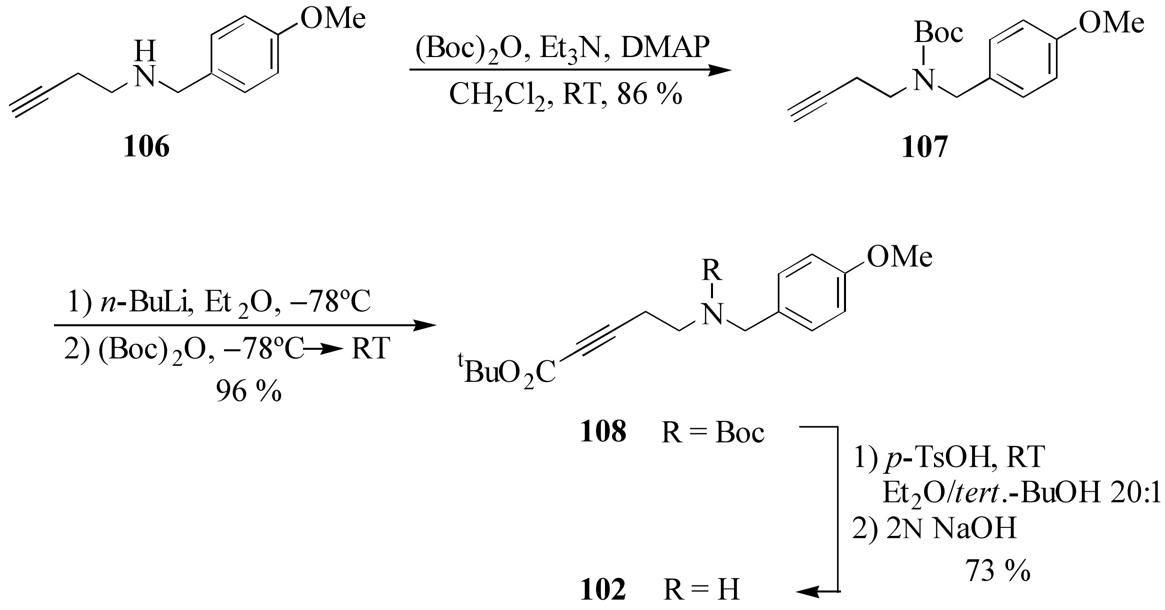


Abb. 54: Synthese des funktionalisierten sekundären Amins **102**.

Für die im letzten Schritt der Synthese von Amin **102** notwendige saure Abspaltung einer Boc-Schutzgruppe in Gegenwart eines ebenfalls säure-labilen *tert*.-Butylesters und einer PMB-Gruppe finden sich in der Literatur vor allem zwei Methoden. Während RAPOPORT *et al*. von der erfolgreichen Verwendung einer 1N Lösung von HCl in wasserfreiem Ethylacetat berichteten,[102] erzielten PONSFORD *et al*. mit *p*-TsOH in einem Lösungsmittelgemisch aus Et_2O und EtOH gute Ergebnisse.[103] Erste Tests mit Carbamat **108** zeigten, daß die gewünschte Umsetzung zu Amin **102** mit 1N HCl in wasserfreiem Ethylacetat Reaktionszeiten von mehreren Tagen benötigt. Die Verwendung höherer HCl-Konzentrationen zur Beschleunigung der Reaktion führte neben der gewünschten Entschützung auch zur sauren Hydrolyse des *tert*.-Butylesters. Bei Verwendung von *p*-TsOH in Et_2O/EtOH (20:1) dagegen gelang die gewünschte Entschützung in guten Ausbeuten. Allerdings zeigte sich, daß unter diesen Reaktionsbedingungen eine partielle Umesterung des *tert*.-Butylesters zum Ethylester stattfindet. Erst die Verwendung von *p*-TsOH in Et_2O/*tert*.-BuOH (20:1) erlaubte schließlich die glatte Entschützung von Amin **108** in 73 % Ausbeute (Abb. 54). Dabei scheint die saure Hydrolyse des *tert*.-Butylesters unter diesen Bedingungen dadurch verhindert zu werden, daß das entschützte Amin **102** als *p*-Tosylat ausfällt und sich so der Weiterreaktion entzieht. Erst durch Rühren mit 2N NaOH nach Ende der Reaktion wird dieses Salz wieder in Lösung gebracht.

Aus Thioester **104** und dem sekundären Amin **102** sollte nun nach der Methode von LEY[98] Bisamid **100** hergestellt werden. Dazu wurde ein Gemisch aus Thioester **104**, Amin **102** und *i*Pr_2EtN in CH_3CN mit AgOTf versetzt und 14 h gerührt. Auf diese Weise gelang es, das gewünschte Produkt **100** in 73 % Ausbeute zu erhalten (Abb. 55).

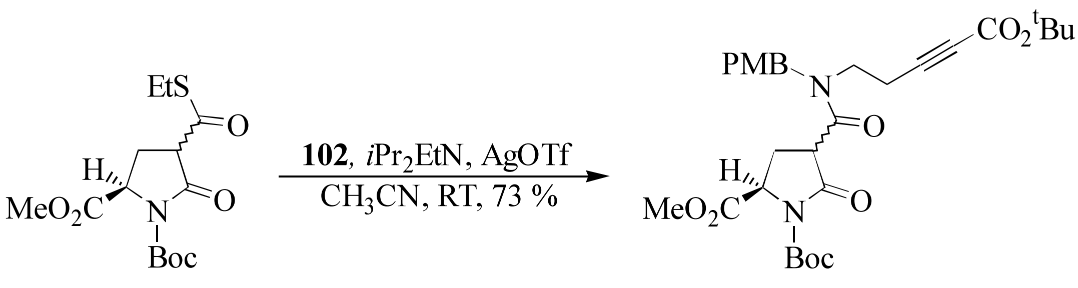
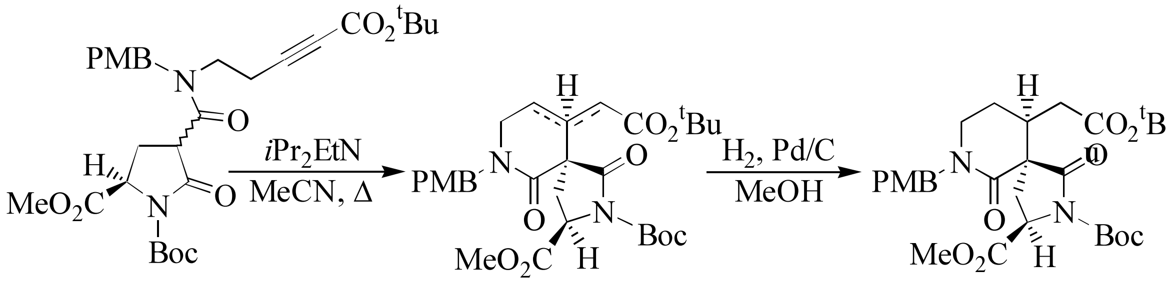


Abb. 55: Darstellung von Bisamid **100**.

Anschließend sollte mit Bisamid **100** versucht werden, die von BRANDS mit Substrat **91** beschriebene zweistufige Synthese eines spirobicyclischen Ringsystems zu reproduzieren.[94] Dabei galt es kritisch zu prüfen, ob die vorgenommenen Veränderungen bei der Art der Ester und einer amidischen Schutzgruppe Auswirkungen auf die Stereoselektivität der beschriebenen Sequenz haben.

Zu diesem Zweck wurde Verbindung **100** in CH_3CN mit 2.0 Äquivalenten *i*Pr_2EtN 16 h unter Rückfluß erhitzt. NMR-Untersuchungen des so erhaltenen Michael-Produktes zeigten, daß wie erwartet ein Gemisch aus drei isomeren Verbindungen entstanden war. Dieses Isomerengemisch wurde anschließend 16 h in Methanol in Gegenwart von 50 Gew.-% Pd/C (10 % Pd) unter einer H_2-Atmosphäre (1 atm) gerührt. Hierbei bildete sich, wie analytische HPLC-Untersuchungen des Rohproduktes zeigten, mit einer Selektivität von ca. 20:1 ein Hauptdiastereomer **99a**, das nach säulenchromatographischer Reinigung mit 80 % Ausbeute diastereomerenrein isoliert werden konnte (Abb. 56).

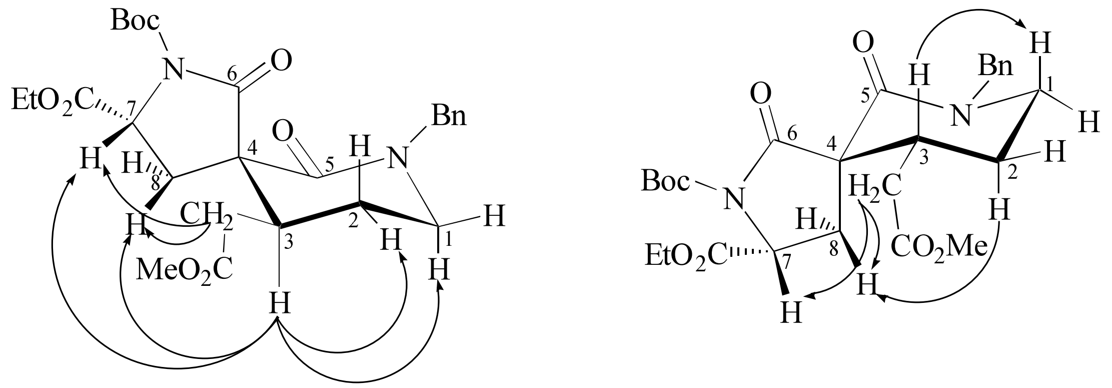


100

99a
80 %

Abb. 56: Darstellung der spirobicyclischen Verbindung **99a**.

Die relative Konfiguration des spirobicyclischen Produktes **93a** konnte BRANDS durch umfangreiche NMR-spektroskopische Untersuchungen und Vergleich mit dem dazu diastereomeren Produkt **93b** nachweisen. NOE-Untersuchungen erlauben die eindeutige Unterscheidung der beiden Diastereomere (Abb. 57).[94]



93a **93b**

Abb. 57: NOE-Effekte der diastereomeren Bicyclen **93a** und **93b**.[94]

Auf gleiche Weise konnte auch die relative Konfiguration des von uns isolierten Produktes **99a** durch NOE-Untersuchungen eindeutig aufgeklärt werden. In einem selektiven 1D-NOESY-Experiment mit Verbindung **99a** konnten keine NOE-Effekte der beiden Protonen an C-2 mit einem der beiden Protonen an C-8 beobachtet werden. Andere NOEs, die konsistent mit der für Bicyclus **99a** in Abb. 56 angegebenen Konfiguration sind, wurden jedoch beobachtet. Somit kann es sich bei der isolierten Verbindung **99a** wie erwartet nur um das zu Bicyclus **93a** analoge spirobicyclische Produkt handeln.

Im Anschluß an diese Synthesesequenz wurde auf dem gleichen Weg ausgehend von (*S*)-(-)-Pyroglutaminsäure (**103b**) auch der zu Verbindung **99a** enantiomere Bicyclus **99b** dargestellt (Abb. 58). Dies ermöglichte es, mittels analytischer HPLC an chiraler Phase die Enantiomerenreinheit von Verbindung **99a** durch Vergleich mit dem aus den Bicyclen **99a** und **99b** hergestellten Racemat nachzuweisen.

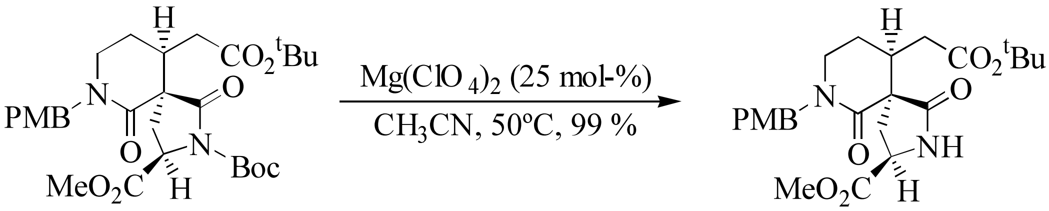
99a **99b**

Abb. 58: Enantiomere Bicyclen **99a** und **99b**.

3.3 Aufbau des Hexahydroazocinringes

Durch die im Vorfeld erfolgte Wahl geeigneter Esterfunktionalitäten und Schutzgruppen sollte es nun ausgehend von Verbindung **99a** auf einfache Weise möglich sein, den RCM-Vorläufer **98** herzustellen, der den Aufbau des E-Ringes von Nakadomarin A erlauben sollte. Hierzu sollte zunächst die Methylesterfunktion von Bicyclus **99a** in eine Methyleneinheit überführt werden. Dazu galt es zunächst den Methylester zum Aldehyd zu reduzieren. Da es in der Literatur keine Präzedenz für die direkte selektive Reduktion eines Methylesters zum Aldehyd in Gegenwart eines *tert*.-Butylesters gibt, sollte diese Transformation in zwei Stufen erfolgen. Erste Versuche zur Reduktion von Verbindung **99a** mit Natrium- oder Lithiumborhydrid zeigten jedoch, daß neben der gewünschten Umsetzung des Methylesters stets auch partiell eine Reduktion des Fünfringlactams zum Halbaminal zu beobachten war. Literaturrecherchen zeigten, daß dies in Einklang mit Beobachtungen anderer Gruppen zur Reduktion von Boc-geschützten Pyroglutaminsäurederivaten steht.[10e, 104]

Daher galt es, vor der geplanten Reduktion des Methylesters zunächt die Boc-Schutzgruppe zu entfernen. Unter den zahlreichen literaturbekannten Methoden zur Entschützung von Boc-geschützten Amiden[87] erschien die von STAFFORD *et al.* entwickelte Variante mit katalytischen Mengen $Mg(ClO_4)_2$ in Acetonitril[105] aufgrund ihrer milden Bedingungen am geeignetsten, um diese Transformation in Gegenwart der säure-labilen *tert.*-Butylestergruppe durchzuführen. Tatsächlich gelang es, selektiv das Boc-geschützte Amid **99a** durch Reaktion mit 25 mol-% $Mg(ClO_4)_2$ in Acetonitril bei 50°C innerhalb von 2 h in das freie Amid **109** zu überführen (Abb. 59).



99a **109**

Abb. 59: Abspaltung der Boc-Schutzgruppe aus Bicyclus **99a**.

Mechanistisch erfolgt diese Umsetzung vermutlich über die Bildung eines sechs-gliedrigen Chelats zwischen dem schwach Lewis-sauren $Mg(ClO_4)_2$ und dem *N*-Acyl-*tert.*-butylcarbamat. Die so aktivierte *tert.*-Butyloxycarbonyl-Gruppe wird anschließend durch Solvolyse eliminiert (Abb. 60). Auch mit anderen Lewis-Säuren wie $MgCl_2$, $Mg(OTf)_2$ und $Zn(OTf)_2$ gelingt laut STAFFORD die Entschützung von Boc-geschützten Amiden in ähnlich guten Ausbeuten wie mit $Mg(ClO_4)_2$. Aufgrund der geringen Kosten, der Abwesenheit eines nucleophilen Gegenions, der guten Löslichkeit in CH_3CN und der Möglichkeit der einfachen Entfernung des Reagenzes aus der organischen Phase durch wäßrige Aufarbeitung wird $Mg(ClO_4)_2$ bevorzugt.[105]

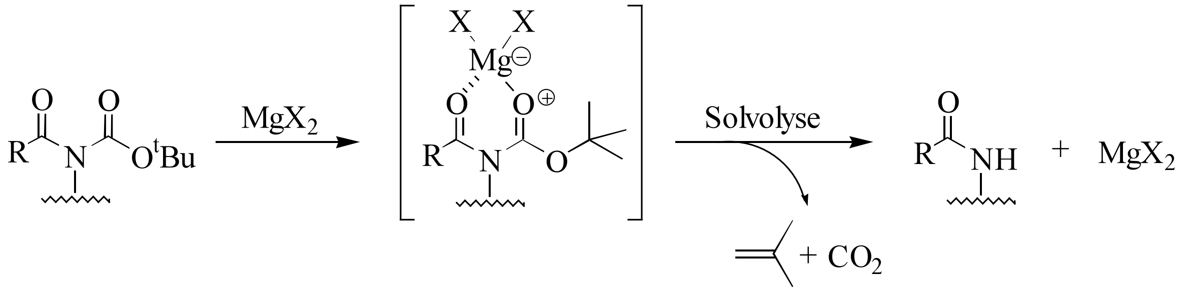


Abb. 60: Vorgeschlagener Mechanismus der Entschützung von Boc-geschützten Amiden durch Mg-Salze.[105]

Erste Versuche zur Alkylierung von Amid **109** mit 6-Iodhex-1-en (**53**) zeigten, daß unter den in der Modellstudie zur Synthese des Hexahydroazocins erfolgreich angewendeten Reaktionsbedingungen (siehe Abschnitt 2.2.1, Abb. 27) eine partielle Racemisierung des stereogenen Zentrums im Fünfring zu beobachten ist. Daher sollte zunächst die Methylesterfunktion in Verbindung **109** in Gegenwart der freien Amidgruppe in die für die spätere RCM benötigte Methyleneinheit überführt werden. Erfreulicherweise gelang in Abwesenheit der Boc-Schutzgruppe die gewünschte Reduktion des Methylesters **109** zum Alkohol **110** mit zwei Äquivalenten $LiBH_4$ in THF in 82 % Ausbeute (Abb. 61).

Unter den verschiedenen zur Oxidation von primären Alkoholen zu Aldehyden bekannten Methoden sind die von SWERN entwickelte Variante mit DMSO und Oxalylchlorid[106] und die Verwendung von Dess-Martin-Periodinan (DMP) (**111**)[107] am weitesten verbreitet. Tatsächlich erwies sich zur Oxidation von Alkohol **110** die Methode mit Dess-Martin-Periodinan der von SWERN bei weitem überlegen. Mit 1.5 Äquivalenten **111** in CH_2Cl_2 gelang nach einer optimierten Variante von SCHREIBER *et al.* innerhalb von nur 60 min die gewünschte Oxidation zum Aldehyd **112** in Grammmengen in 78 % Ausbeute (Abb. 61).[108]

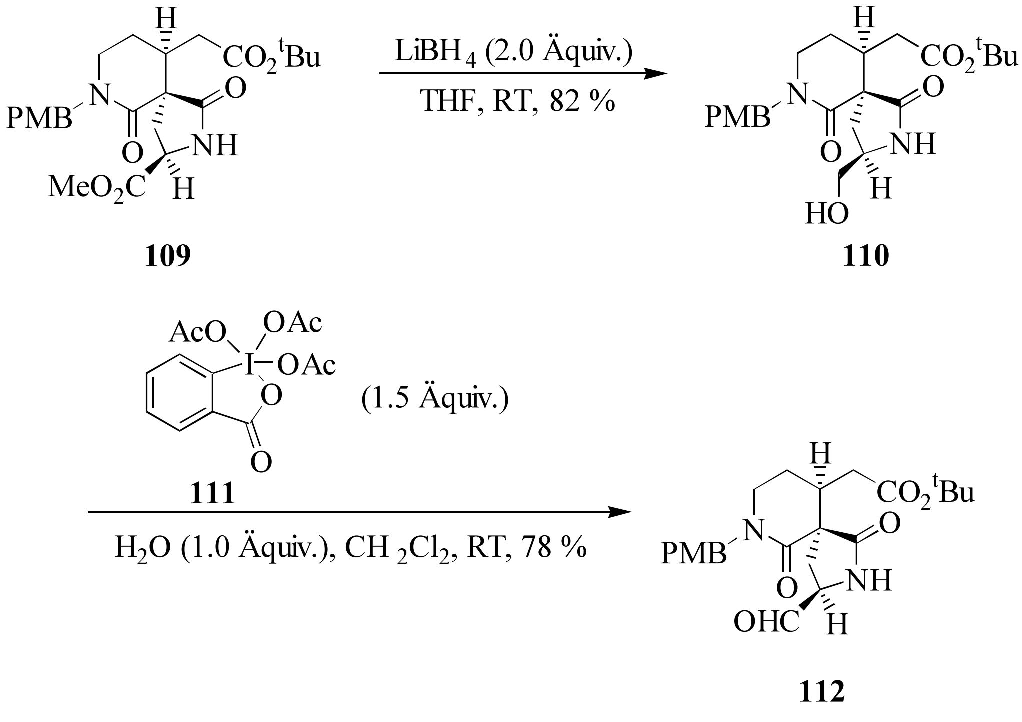
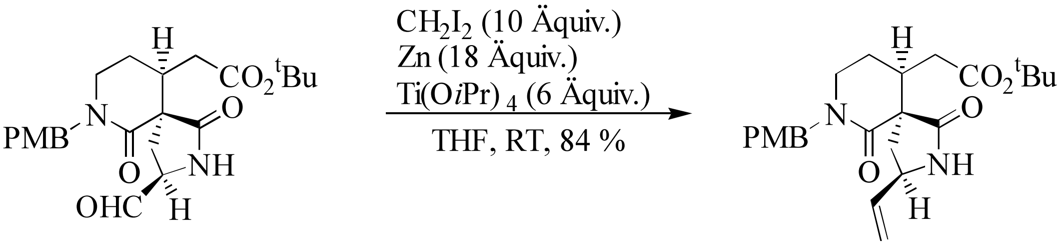


Abb. 61: Überführung von Methylester **109** in den Aldehyd **112**.

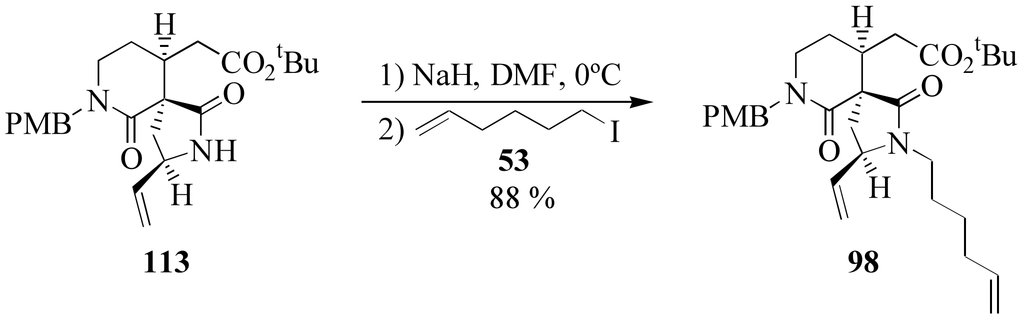
Für die Methylenierung von Aldehyd **112** galt es unter der Vielzahl literaturbekannter Methoden[109] die geeignetste zu finden. Die am häufigsten verwendete Wittig-Reaktion erschien angesichts des im Molekül vorhandenen sauren Amidprotons aufgrund der Basizität des Ylids $PPh_3{=}CH_2$[110] ungeeignet. Einige Varianten mit Reagenzien auf Ti-Basis wurden entwickelt, mit denen es möglich ist, die mit der Wittig-Reaktion verbundenen Probleme zu umgehen.[100] Darunter erwies sich die von TAKAI und NOZAKI entwickelte Methode mit CH_2I_2, Zn und $Ti(OiPr)_4$ als am effektivsten.[111] Auf diesem Weg gelang nach zahlreichen Optimierungsversuchen unter Verwendung von Zink-Pulver (– 100 mesh), das durch Vorbehandeln mit 2N HCl aktiviert wurde, die Darstellung des terminalen Olefins **113** in THF innerhalb von 14 h in 84 % Ausbeute (Abb. 62).



112 **113**

Abb. 62: Methylenierung von Aldehyd **112**.

Die abschließende Alkylierung des freien Amids **113** mit 6-Iodhex-1-en (**53**) konnte nun mit NaH in DMF durchgeführt werden und lieferte Dien **98** in 88 % Ausbeute (Abb. 63).



113 **98**

Abb. 63: Darstellung von Dien **98**.

Mit Dien **98** in Händen sollte nun der Ringschluß zum Hexahydroazocinring durch konventionelle RCM erfolgen. Dazu wurde Dien **98** mit dem in der Modellstudie sehr effektiven Grubbs-Carben **14b**[21] und dem einkernigen Phenylindenylidenkomplex **18a**[23] umgesetzt. Überraschenderweise zeigte sich, daß der gewünschte Ringschluß von Verbindung **98** mit diesen beiden Präkatalysatoren sogar in besseren Ausbeuten gelingt, als dies bei der RCM mit Dien **47** der Fall ist. So lieferte die Umsetzung von Verbindung **98** (0.002 M) in siedendem CH_2Cl_2 in Gegenwart von **18a (**5 mol-%) innerhalb von 18 h das gewünschte RCM-Produkt **96** in 98 % Ausbeute. Durch RCM mit 5 mol-% des Grubbs-Carbens **14b** konnte Tricyclus **96** unter gleichen Reaktionsbedingungen nach 18 h in 82 % Ausbeute isoliert werden. Ähnlich wie in der Modellstudie war es möglich, diese Ausbeute durch kontinuierliches Zutropfen einer Lösung des Diens **98** in CH_2Cl_2 zu einer Lösung von 5 mol-% des Präkatalysators **10b** in siedendem CH_2Cl_2 über eine Zeitspanne von 10 h weiter zu optimieren und auf diese Weise nach 15 h Hexahydroazocin **96** in 95 % Ausbeute zu erhalten (Abb. 64).

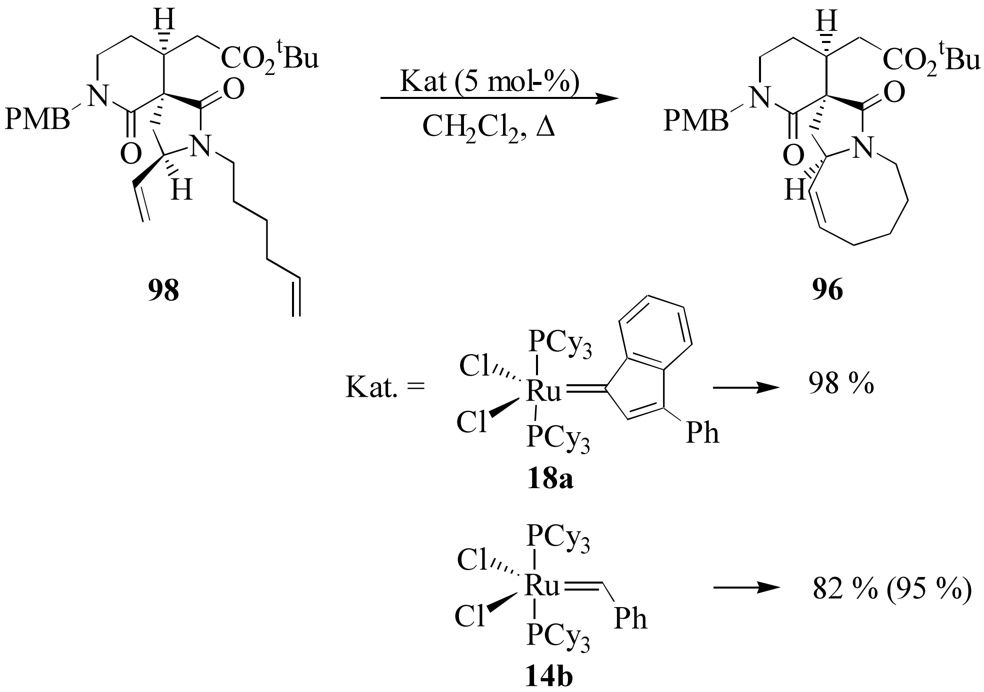


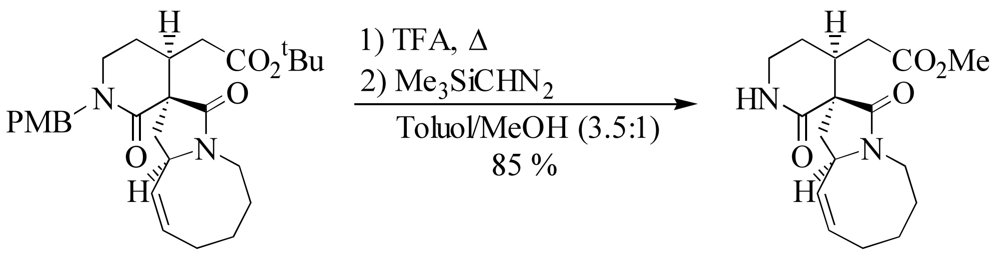
Abb. 64: RCM zum Tricyclus **96**.

Somit war es gelungen, den E-Ring von Nakadomarin A unter den in der Modellstudie zur Synthese dieses Ringes erarbeiteten Bedingungen durch konventionelle RCM nahezu quantitativ zu erhalten. Dies ist besonders bemerkenswert angesichts der schon erläuterten Schwierigkeit der Herstellung mittlerer Ringe[59] (vergl. Abschnitt 2.2.2) und dem von MARTIN *et al*. beschriebenen Ergebnis von nur 26 % Ausbeute beim analogen Ringschluß durch RCM in der Synthese von Manzamin A[12] (siehe Abschnitt 1.2.2, Abb. 13).

3.4 Darstellung des 2,4-disubstituierten Furans

Ausgehend von der tricyclischen Verbindung **96** sollten die für die spätere Darstellung des makrocyclischen F-Ringes von Nakadomarin A durch RCAM benötigten acetylenischen Reste ins Molekül eingeführt und die 2,4-disubstituierte Furaneinheit aufgebaut werden.

Dazu mußte zunächst die PMB-Schutzgruppe aus dem Tricyclus **96** entfernt werden. Die zumeist verwendete Methode zur Entschützung von PMB-geschützten Amiden[87] ist die oxidative Abspaltung der Schutzgruppe mit Cerammoniumnitrat (CAN).[112] Alle Versuche zur Entschützung von Amid **96** mit CAN in CH_3CN/H_2O-Gemischen führten jedoch innerhalb weniger Minuten zur Zersetzung des Substrates. Da die ebenfalls vielfach genutzte Variante der Abspaltung der PMB-Gruppe durch Hydrierung an einem $PdCl_2$-Katalysator[113] aufgrund der im Molekül vorhandenen olefinischen Doppelbindung ausschied, galt unser Hauptaugenmerk daraufhin zwei seltener genutzten Methoden, der Umsetzung mit $AlCl_3$ in Anisol[114] bzw. der Entschützung durch Behandeln mit Trifluoressigsäure (TFA) bei Rückflußtemperatur.[115] Während erstere Variante auch bei höheren Temperaturen nicht zur gewünschten Umsetzung führte, gelang durch Reaktion von Substrat **96** mit siedender TFA innerhalb von 18 h die vollständige Entschützung zum freien Amid **114** (Abb. 65).



96 **114**

Abb. 65: Entschützung und Umesterung von Tricyclus **96**.

Gleichzeitig mit der Abspaltung der PMB-Gruppe kam es unter den stark sauren Reaktionsbedingungen auch zur Hydrolyse des *tert*.-Butylesters im Molekül, so daß die entstandene freie Carbonsäure zwecks besserer Handhabung ohne weitere Reinigung zum weniger polaren Methylester umgesetzt wurde. Dazu behandelte man die Carbonsäure mit einem Überschuß an (Trimethylsilyl)-diazomethan in Toluol in Gegenwart von Methanol,[116] was den Methylester **114** in 85 % Ausbeute lieferte (Abb. 65). Die so erreichte Umesterung des *tert*.-Butylesters zum Methylester sollte angesichts der später notwendigen Reduktion dieser Esterfunktion noch von Vorteil sein.

Anschließend galt es, die erste für die geplante RCAM zum makrocyclischen Ring benötigte acetylenische Seitenkette durch Alkylierung der freien Amidgruppe in Substrat **114** ins Molekül einzubringen. Das hierfür benötigte Iodid **115** wurde durch Umsetzung von Alkohol **80** mit PPh_3, Imidazol und Iod in CH_2Cl_2 innerhalb von 2 h in 88 % Ausbeute erhalten (Abb. 66).

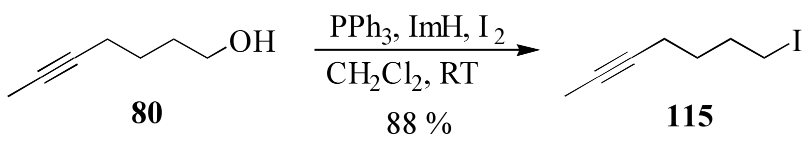


Abb. 66: Darstellung von Iodid **115**.

Amid **114** wurde dann mit NaH in DMF bei 0°C deprotoniert und mit Iodid **115** versetzt. Das gewünschte Alkylierungsprodukt **116** konnte auf diese Weise in 68 % Ausbeute isoliert werden (Abb. 67).

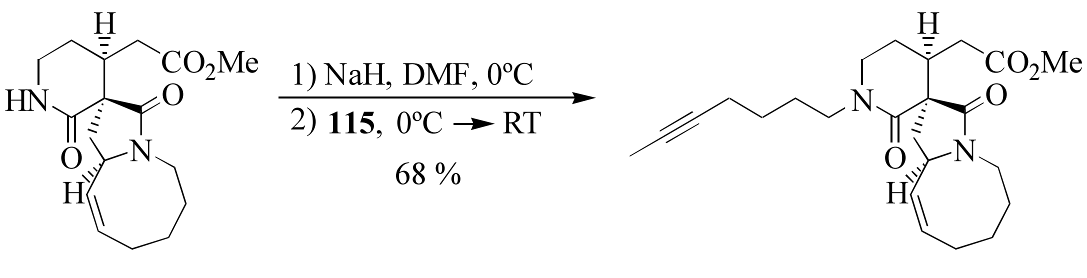


Abb. 67: Alkylierung von Amid **114**.

Hiernach sollte die zweite acetylenische Seitenkette ins Molekül eingebracht werden. Dazu mußte zunächst der für den späteren Aufbau des 2,4-disubstituierten Furans benötigte Aldehyd **97** dargestellt werden. Seine Synthese sah vor, zunächst Alkohol **80** in den entsprechenden Methylester **117** zu überführen, welcher in α-Position hydroxyliert werden sollte. Der Schützung der so gebildeten OH-Gruppe als THP-Acetal sollte schließlich die Reduktion des Methylesters zum Aldehyd folgen.

Zunächst wurde Alkohol **80** daher unter den von JONES entwickelten Bedingungen mit CrO_3 und wäßriger H_2SO_4 in Aceton oxidiert.[117] Die erhaltene Carbonsäure wurde mit Acetylchlorid und Methanol zum Methylester **117** umgesetzt, der in 71 % Ausbeute über beide Schritte isoliert wurde. Für die anschließende Bildung eines α-Hydroxyesters durch Oxidation eines Esterenolats sind in der Literatur vor allem drei Methoden bekannt: Die Umsetzung mit molekularem O_2,[118] die Verwendung von VEDEJS`s Reagenz[119] und die Oxidation mit dem von DAVIS entwickelten Sulfonyloxaziridin **118**.[120] Aufgrund von Literaturpräzedenz für die Oxidation ähnlicher Esterenolate mit Reagenz **118** wurde letztere Variante gewählt.[121] Tatsächlich lieferte die Reaktion des durch Deprotonierung von Substrat **117** mit KHMDS in THF bei −40°C hergestellten Esterenolats mit Sulfonyloxaziridin **118** innerhalb von 30 min bei −78°C den gewünschten α-Hydroxyester in guter Ausbeute. Da sich der erhaltene α-Hydroxyester jedoch nicht in sauberer Form isolieren ließ, wurde die freie Hydroxygruppe durch Umsetzung mit DHP in CH_2Cl_2 in Gegenwart von PPTS (5 mol-%) als THP-Acetal geschützt. Der in 85 % Ausbeute über beide Schritte als Diastereomerengemisch entstandene α-substituierte Methylester **119** konnte schließlich durch Reduktion mit DIBAL-H in CH_2Cl_2 bei –78°C innerhalb von 90 min in 76 % Ausbeute in den gewünschten Aldehyd **97** überführt werden (Abb. 68).

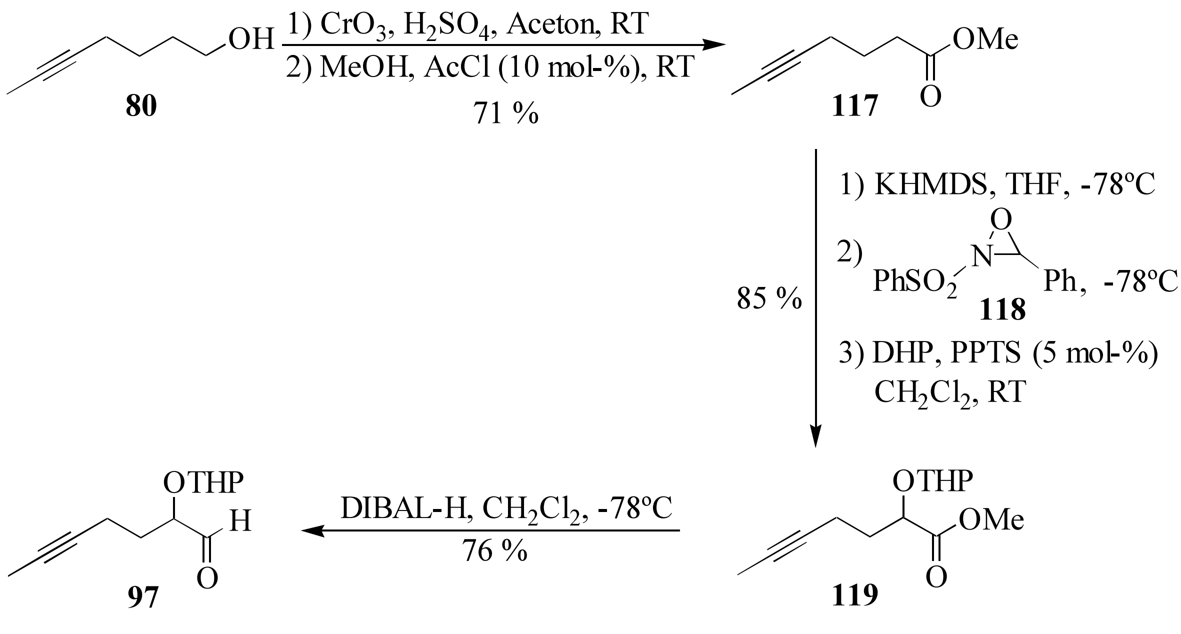
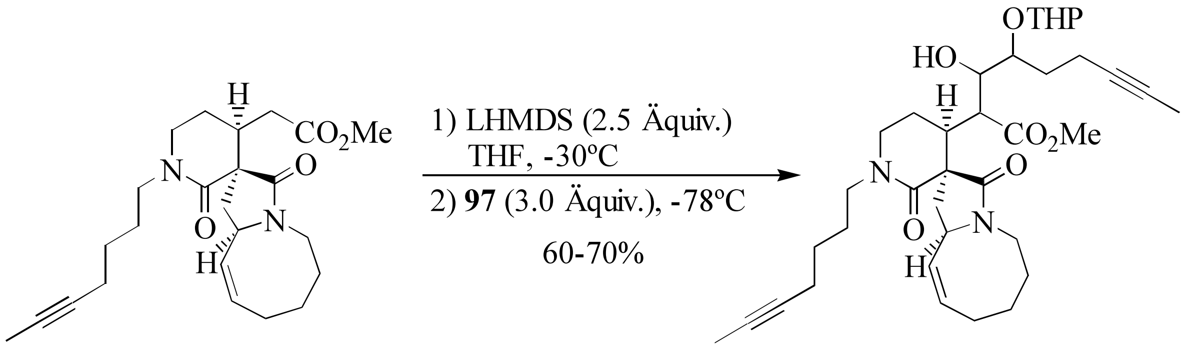


Abb. 68: Synthese des α-substituierten Aldehyds **97**.

Aldehyd **97** sollte nun mit dem Enolat des Methylesters **116** umgesetzt werden. Bedauerlicherweise erwies sich diese Reaktion als sehr komplex. Erst nach vielen Optimierungsversuchen gelang es, das gewünschte Additionsprodukt **120** als Diastereomerengemisch in akzeptablen Ausbeuten von 60 – 70 % zu erhalten. Probleme bereitete bei dieser Reaktion nicht die Bildung von Nebenprodukten, sondern der unvollständige Umsatz des Methylesters **116**. Trotz Variation verschiedenster Parameter wie der Menge an verwendeten Reagenzien sowie der Reaktionstemperaturen und -zeiten gelang es nicht, die Reaktion weiter zu optimieren. Auch die Zugabe von Co-Solventien wie HMPT oder DMPU führte zu keiner Verbesserung der Ausbeute. Letztlich erwiesen sich die Deprotonierung von Ester **116** bei −30°C mit 2.5 Äquivalenten LHMDS und die Umsetzung des Esterenolats bei −78°C mit 3 Äquivalenten von Aldehyd **97** als die besten Reaktionsbedingungen (Abb. 69). Allerdings war es unmöglich, das so erhaltene Additionsprodukt **120** vom nicht umgesetzten Edukt zu befreien. Unklar ist, ob sterische Gründe für die mit dieser Reaktion verbundenen Schwierigkeiten verantwortlich sind.



116 **120**

Abb. 69: Umsetzung von Ester **116** mit Aldehyd **97**.

Aufgrund der bei dieser Reaktion aufgetretenen Probleme wurde auch untersucht, ob man mit einer leicht veränderten Synthesestrategie durch Alkylierung des Enolats von Methylester **116** mit einem passend substituierten Iodid effektiver zu Furan **94** gelangen kann. Dazu wurde durch Iodomethylierung[122] von Aldehyd **74** mit CH_2I_2 und SmI_2 in THF das α-Hydroxyiodid **121** in 55 % Ausbeute gebildet und anschließend die freie Hydroxygruppe mit DHP in CH_2Cl_2 in Gegenwart von 5 mol-% PPTS in 93 % als THP-Acetal geschützt. Außerdem wurde α-Hydroxyiodid **121** unter schwach sauren Bedingungen mit Formaldehyddimethylacetal und P_4O_{10}[123] umgesetzt und so auch Verbindung **123** mit der sterisch weniger anspruchsvollen MOM-Schutzgruppe dargestellt (Abb. 70).

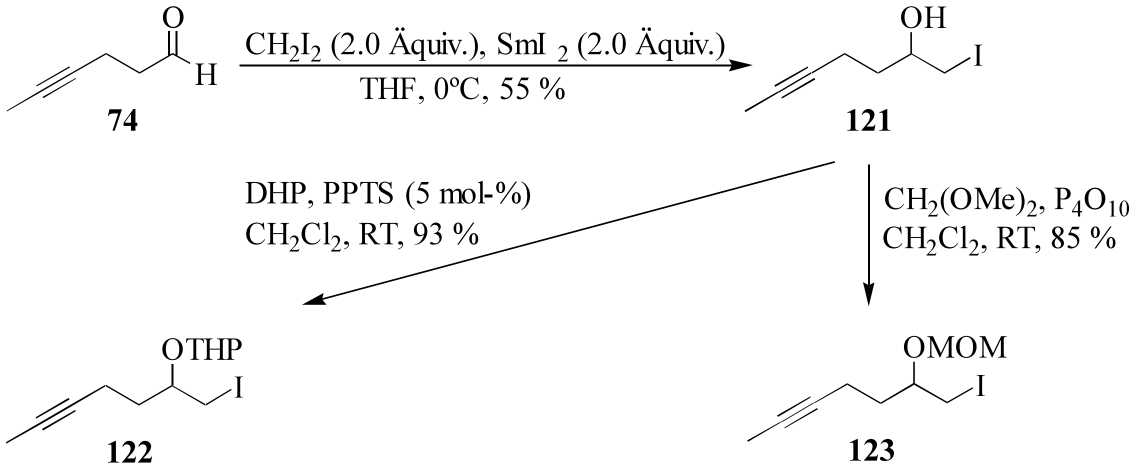


Abb. 70: Darstellung der α-funktionalisierten Iodide **122** und **123**.

Beim Versuch der Alkylierung des durch Deprotonierung von Ester **116** mit LHMDS in THF bei −30°C hergestellten Esterenolats mit den Iodiden **122** bzw. **123** kam es jedoch zu keiner Umsetzung. Auch bei Variation der Reaktionstemperatur oder bei Zusatz von HMPT oder DMPH war die gewünschte Alkylierung nicht zu beobachten (Abb. 71).

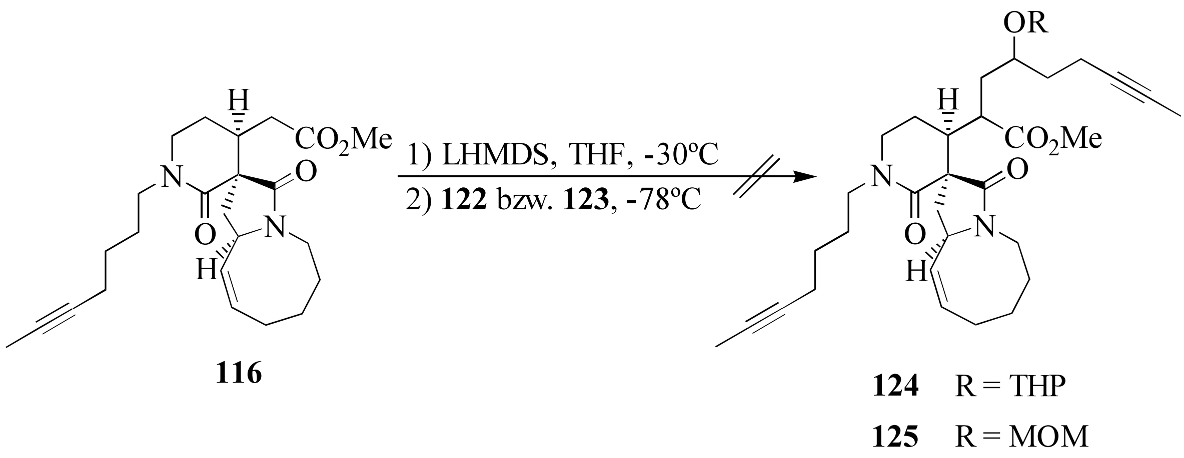
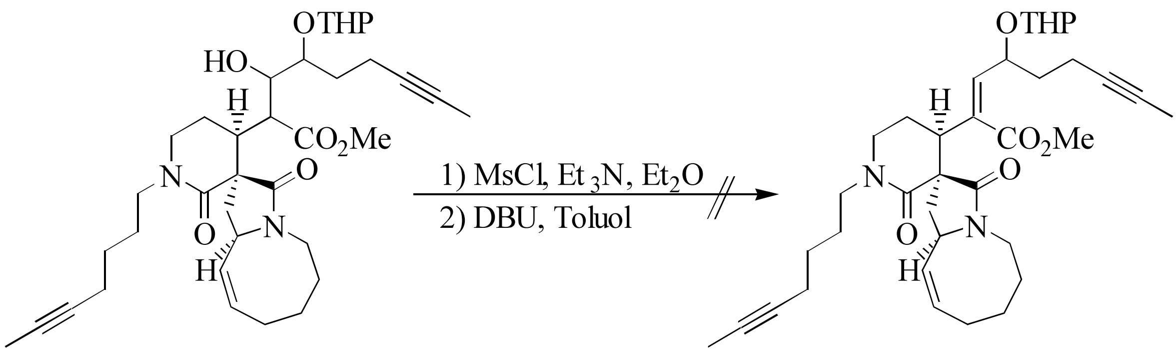


Abb. 71: Versuche zur Alkylierung des Enolats von Methylester **116**.

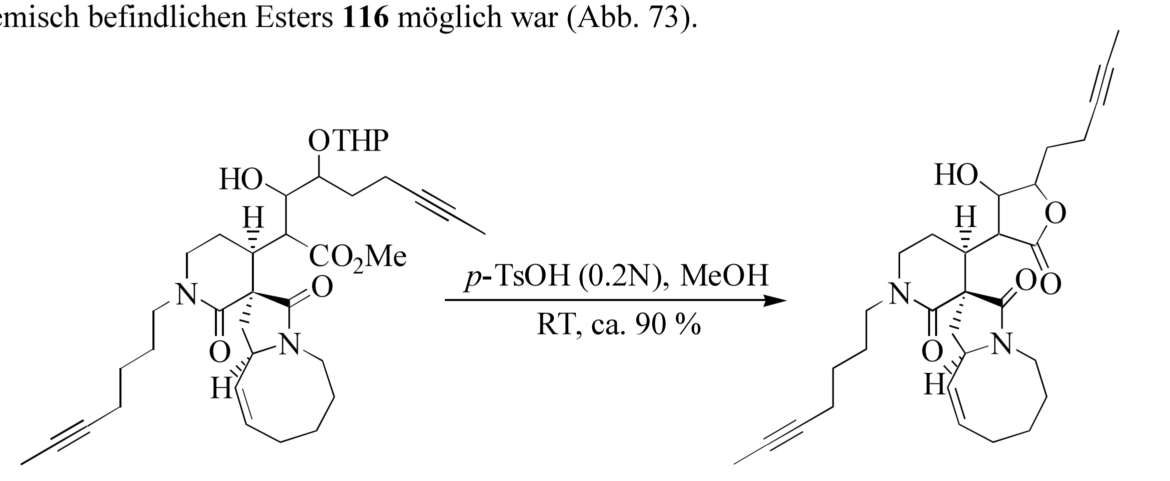
Daher mußte die Synthese nachfolgend mit dem durch Umsetzung von Ester **116** mit Aldehyd **97** erhaltenen Additionsprodukt **120** fortgesetzt werden, das durch Mesylierung der freien OH-Gruppe und anschließende Behandlung mit DBU in den α,β-ungesättigten Ester **126** überführt werden sollte. Alle Versuche zur Darstellung von **126** scheiterten jedoch daran, daß es nicht gelang, aus Alkohol **120** ein Mesylat oder eine andere Verbindung mit guter Abgangsgruppe zu erhalten (Abb. 72).



120 **126**

Abb. 72: Versuch der Darstellung des α,β-ungesättigten Esters **126**.

Vermutlich ist dafür die sterische Hinderung der freien Hydroxygruppe in Substrat **120** verantwortlich. Daher sollte zunächst die THP-Schutzgruppe an der benachbarten Hydroxygruppe abgespalten werden, um so durch Lactonisierung des entstehenden β,γ-Dihydroxymethylesters zum 3-Hydroxybutyrolacton **127** zu gelangen. In dieser Verbindung sollte die freie Hydroxygruppe leichter zugänglich und somit die gewünschte Eliminierung eher möglich sein. Dazu wurde Substrat **120** in einer 0.2N Lösung von *p*-TsOH in MeOH 14 h gerührt. Auf diese Weise gelangte man in ca. 90 % zum gewünschten 3-Hydroxybutyrolacton **127**, wobei auch auf dieser Stufe keine Abtrennung des noch im Gemisch befindlichen Esters **116** möglich war (Abb. 73).



120 **127**

Abb. 73: Entschützung des THP-Acetals und Lactonisierung von Substrat **120**.

Führte man higegegen die Entschützung und Lactonisierung von Substrat **120** unter wesentlich saureren Bedingungen (TFA in Toluol bei Rückflußtemperatur) durch, so erhielt man in allerdings schlechten Ausbeuten außer 3-Hydroxybutyrolacton **127** auch

Butenolid **128** (Abb. 74). Durch Umsetzung dieses Butenolids mit DIBAL-H in CH_2Cl_2 bei tiefen Temperaturen sollte die selektive Reduktion zu Lactol **129** möglich sein, das unter sauren Bedingungen das gewünschte Furan **94** liefern sollte.[124] Die Reaktion von Substrat **128** mit DIBAL-H in CH_2Cl_2 führte jedoch nicht zum gewünschten Lactol **129**. Vielmehr kam es innerhalb weniger Minuten vermutlich neben der gewünschten Bildung des Lactols auch zur Reduktion der im Molekül befindlichen Amide, so daß sich ein nicht isolierbares polares Produkt bildete (Abb. 74).

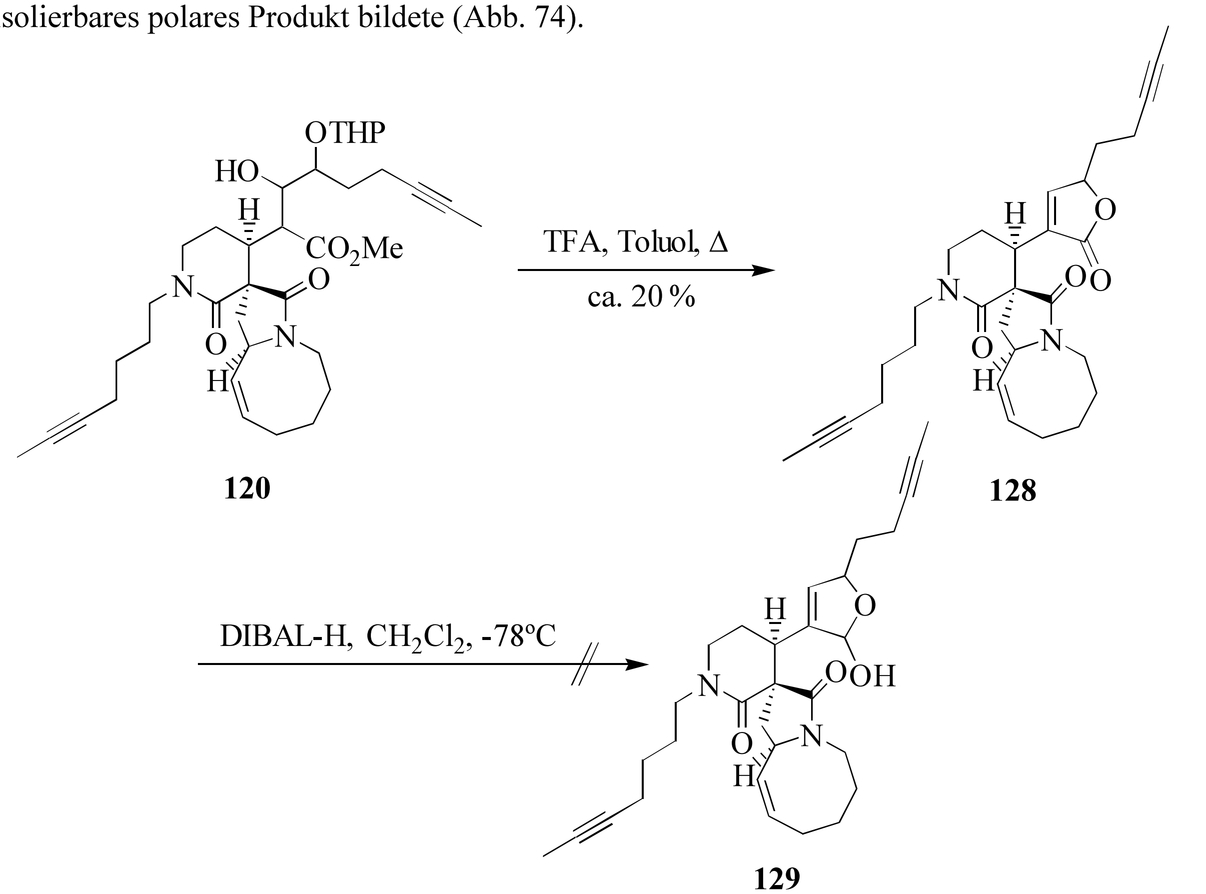
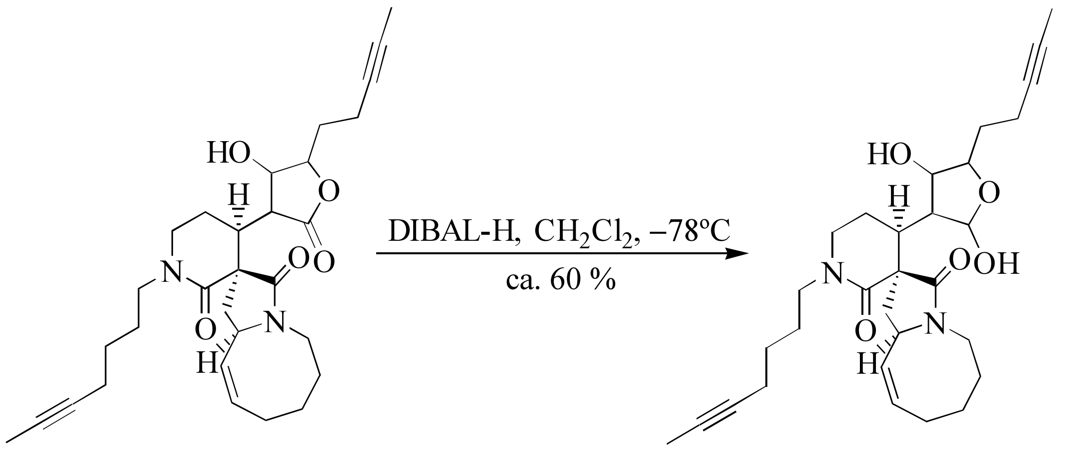


Abb. 74: Versuch der Darstellung von Lactol **129**.

Da es offenbar nicht möglich ist, Butenolid **128** selektiv in Lactol **129** und später in Furan **94** zu überführen, wurde auf weitere Versuche verzichtet, geeignetere Bedingungen für den Erhalt von Butenolid **128** aus 3-Hydroxybutyrolacton **120** zu finden.

Stattdessen sollte die Reduktion von 3-Hydroxybutyrolacton **127** zum Lactol untersucht werden.[125] Tatäschlich lieferte die Umsetzung von Substrat **127** mit DIBAL-H in CH_2Cl_2 bei −78°C innerhalb von 5 min das gewünschte 3-Hydroxybutyrolactol **130** in ca. 60 % Ausbeute, wobei auch auf dieser Stufe keine saubere Isolierung des Produkts möglich war (Abb. 75).

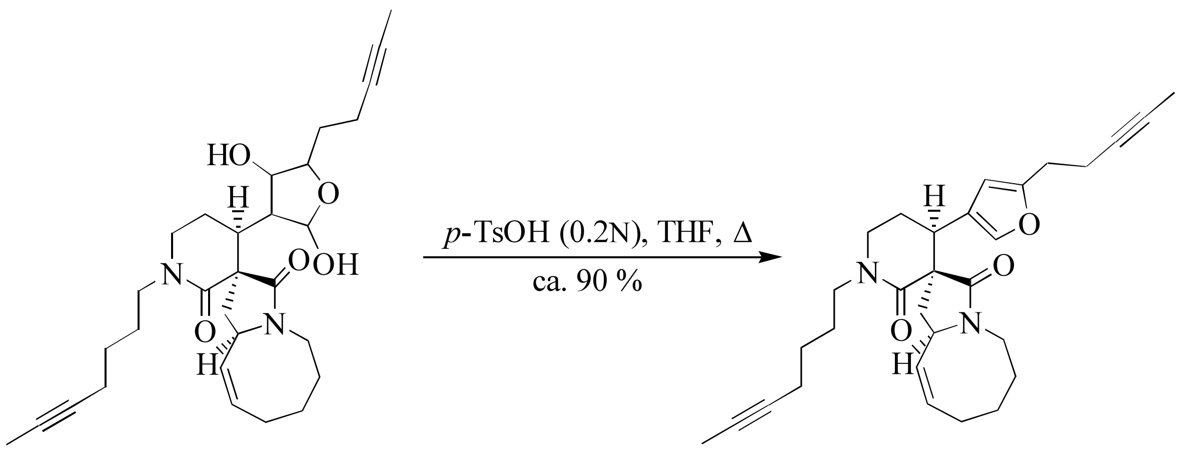


127 130

Abb. 75: Darstellung von 3-Hydroxybutyrolactol **130**.

Danach galt es, 3-Hydroxybutyrolactol **130** in das gewünschte Furan **94** zu überführen. In der Literatur wird von ähnlichen Transformationen durch Einwirken verschiedener Säuren wie PPTS, wäßriger HOAc oder saurem Ionenaustauscherharz berichtet.[126] Tatsächlich lieferte die Umsetzung von **130** mit *p*-TsOH (0.2N) in THF bei Rückflußtemperatur innerhalb von 60 min Furan **94** in ca. 90 % Ausbeute (Abb. 76). Auf dieser Stufe war auch die notwendige chromatographische Abtrennung aller in den letzten Reaktionsschritten nicht entfernbaren Verunreinigungen möglich.

Somit wurde ausgehend von Methylester **116** in fünf Schritten mit einer Gesamtausbeute von 29 % das 2,4-disubstituierte Furan **94** erhalten, ein Tetracyclus mit dem kompletten ACDE-Ringsystem von Nakadomarin A und den zum Aufbau des makrocyclischen Ringes durch RCAM benötigten acetylenischen Seitenketten.



130

Abb. 76: Darstellung von Furan **94**.

3.5 Versuche der Ringschlußalkinmetathese zum makrocyclischen Ring

Ausgehend von Tetracyclus **94** sollte durch RCAM und anschließende Lindlar-Hydrierung der neu gebildeten acetylenischen Dreifachbindung zum (*Z*)-Cycloalken der makrocyclische Ring von Nakadomarin A aufgebaut werden, wie in der Modellstudie zur Synthese dieses Ringes erfolgreich erprobt (vergl. Abschnitt 2.3.3).

Diin **94** wurde dazu analog zu den bei der RCAM von Diin **44** mit Erfolg verwendeten Bedingungen mit dem Wolfram-Alkylidinkomplex $(Me_3CO)_3W{\equiv}CCMe_3$ (**32**)[42] (10 mol-%) in Toluol bei 80°C umgesetzt. Auch nach Reaktionszeiten von mehreren Tagen war jedoch keine Bildung des gewünschten RCAM-Produktes **131** zu beobachten. Eine Erhöhung der Katalysatorbeladung führte ebenfalls nicht zum Erhalt von Verbindung **131**. Stattdessen lieferte die Verwendung von 50 mol-% des Präkatalysators **32** dimere und oligomere Produkte, wie massenspektrometrische Untersuchungen zeigten. Auch ein Wechsel des Lösungsmittels von Toluol zu Chlorbenzol konnte keinerlei Verbesserung bewirken.

Aufgrund der Abwesenheit acider Protonen in Substrat **94** sollte auch der bei der RCAM mit Diin **44** wegen des im Moleküls befindlichen amidischen NH-Protons erfolglos verwendete Molybdän-Präkatalysator **41** zur RCAM von Diin **94** eingesetzt werden. Auch mit diesem Präkatalysator, der *in situ* aus dem Trisamidomolybdänkomplex **40** und CH_2Cl_2 generiert wurde,[49] konnte jedoch selbst bei Verwendung von 25 mol-% der Mo-Spezies in Toluol bei 80°C keinerlei Bildung von Cycloalkin **131** beobachtet werden (Abb. 77).

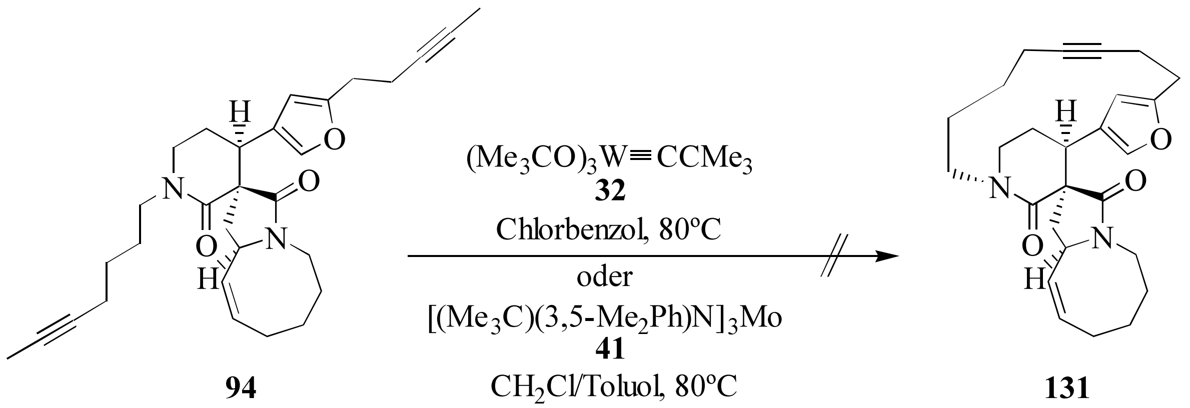


Abb. 77: Versuch der RCAM zu Pentacyclus **131**.

Da sich Diin **94** bei Temperaturen oberhalb von 100°C rasch zersetzt, wurde auf einen Versuch der RCAM mit dem Initiatorsystem aus $Mo(CO)_6$ und *p*-Chlorphenol, das erst bei Temperaturen von ca. 140°C seine Wirksamkeit entfaltet,[40] verzichtet.

Somit war es nicht gelungen, die in der Modellstudie so effiziente Strategie des Aufbaus des 15-gliedrigen Ringes durch RCAM in diesen Versuchen zur Totalsynthese von Nakadomarin A erfolgreich zu adaptieren. Daher ist die Frage zu diskutieren, was die Ursachen für diese fehlende Übertragbarkeit der mit Diin **44** erzielten Ergebnisse auf die RCAM von Diin **94** sind.

In Hinblick auf die im Molekül vorhandenen Funktionalitäten gibt es keine relevanten Unterschiede zwischen beiden Substraten, welche als Erklärung für eine Desaktivierung des Katalysators in Frage kämen. Ferner spricht auch die in Gegenwart von hohen Konzentrationen des Wolfram-Alkylidinkomplexes **32** beobachtete Oligomerisierung gegen eine solche Annahme.

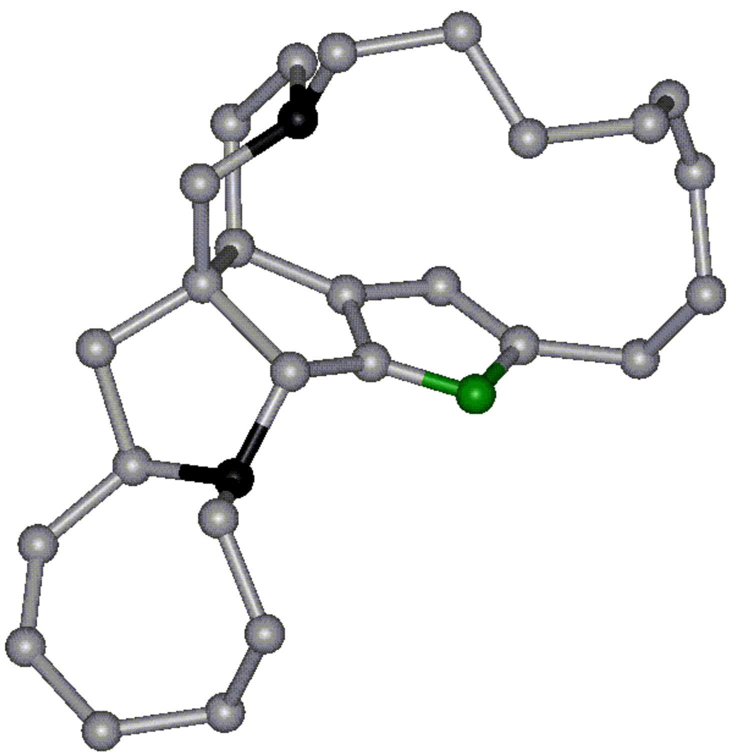


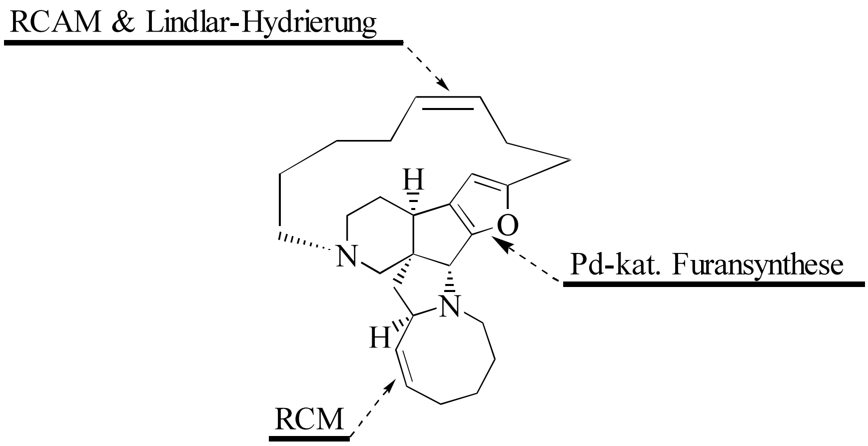
Abb. 78: Räumliche Struktur des Kohlenstoffgerüsts von Nakadomarin A (**1**) basierend auf NMR-Untersuchungen und MacroModel-Berechnungen.[1]

Daher ist davon auszugehen, daß sterische Gründe für das Scheitern der RCAM verantwortlich sind. Möglicherweise ist die Flexibilität von Tetracyclus **94** mit dem starren Furanring im Molekül für den gewünschten Ringschluß zu sehr eingeschränkt. Auch die Tatsache, daß der sechsgliedrige Piperidinring A im Nakadomarin A (**1**) in einer Bootkonformation vorliegt, wie KOBAYASHI *et al.* durch umfangreiche NMR-spektroskopische Untersuchungen und unterstützende MacroModel-Berechnungen gezeigt haben (Abb. 78),[1] könnte die hier beobachteten Probleme erklären. Die Anwesenheit der Amidcarbonylfunktion im Sechsring von Diin **115** könnte die Einnahme dieser für den Ringschluß notwendigen Konformation verhindern.

Zur Überprüfung dieser Hypothesen sind theoretische Berechnungen geplant. Darauf aufbauend soll die Synthesestrategie so modifiziert werden, daß ein früherer Zeitpunkt für die RCAM zum makrocyclischen Ring vorgesehen ist und die gesamte Spannung im Molekül nach erfolgter Makrocyclisierung durch die kinetisch begünstigte Bildung von Fünf- und Sechsringen aufgebaut wird.

4 Zusammenfassung

Nakadomarin A (**1**) wurde im Jahre 1997 von KOBAYASHI *et al.* vor den Kerama-Inseln bei Okinawa (Japan) aus dem Meeresschwamm *Amphimedon* sp. (SS-264) isoliert (Abb. 79). Obwohl dieses Alkaloid biosynthetisch zu den Manzaminen zu rechnen ist, besitzt es ein bisher einzigartiges komplexes hexacyclisches Grundgerüst aus Carbo- und Heterocyclen. Ferner zeichnet es sich durch hohe Cytotoxizität gegen L 1210 murine Lymphomazellen und inhibierende Wirkung gegen cyclinabhängige Kinase 4 sowie antimikrobielle Aktivität gegen einen Pilz und ein Gram-positives Bakterium aus.

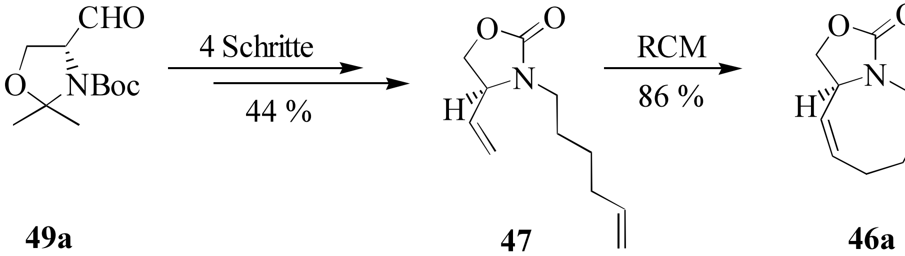


1

Abb. 79: Strategie zur Synthese von Nakadomarin A.

Die vorliegende Arbeit beschäftigte sich erstmals mit der Entwicklung eines synthetischen Zugangs zu diesem biologisch und strukturell interessanten Naturstoff. Besondere Aufmerksamkeit galt dabei der Darstellung von drei besonders anspruchsvollen Strukturmerkmalen des Moleküls, dem 15-gliedrigen Ring mit (*Z*)-konfigurierter Doppelbindung, dem gespannten Hexahydroazocinring und dem potentiell labilen substituierten Furan. Hierfür wurden Methoden verwendet, deren Weiterentwicklung in den letzten Jahren im Mittelpunkt des Forschungsinteresses unseres Arbeitskreises stand: Die Ringschlußolefinmetathese (RCM); die Ringschlußalkinmetathese (RCAM) und eine neuartige Strategie zur Darstellung 2,4-disubstituierter Furane mit einem Pd-katalysierten Schlüsselschritt.

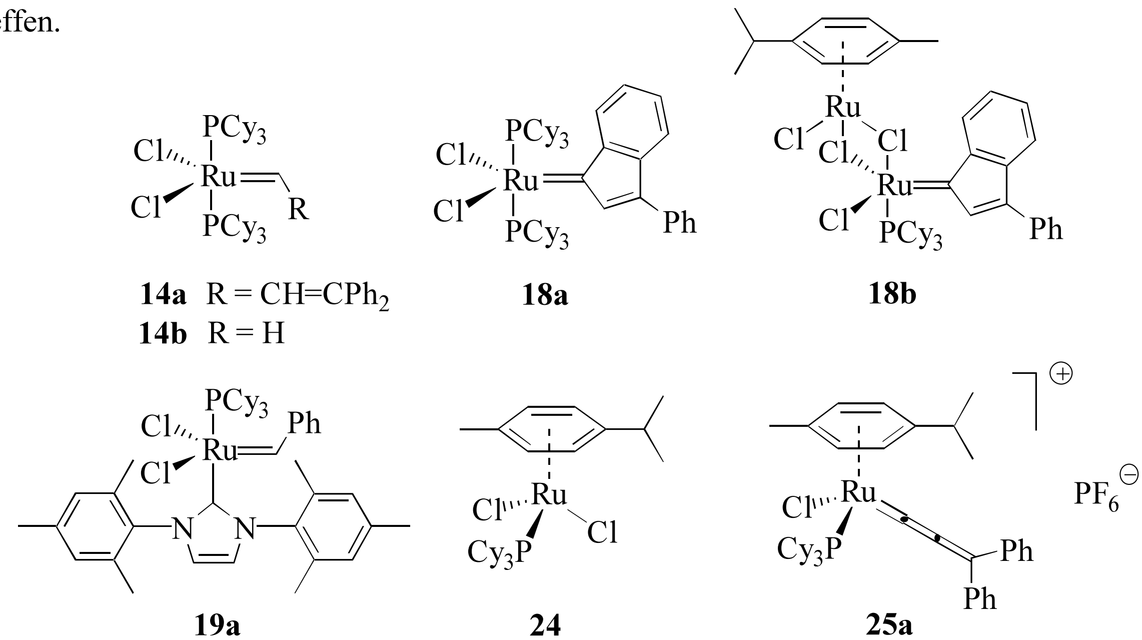
Zur Untersuchung der prinzipiellen Anwendbarkeit dieser Methoden in einer enantioselektiven Totalsynthese von Nakadomarin A wurden zunächst in zwei Modellstudien wichtige Fragmente dieses Moleküls dargestellt. In der ersten Studie gelang der Aufbau der bicyclischen Hexahydroazocinverbindung **46a** ausgehend vom literaturbekannten Garner-Aldehyd **49a** in lediglich fünf Stufen und 38 % Gesamtausbeute im Multigrammmaßstab. Die Eignung der im Schlüsselschritt dieser Synthese verwendeten Ringschlußolefinmetathese (RCM) zur Synthese des achtgliedrigen Ringes von Nakadomarin A konnte so demonstriert werden (Abb. 80).



49a **47** **46a**

Abb. 80: Darstellung einer bicyclischen Hexahydroazocin-Modellverbindung durch RCM.

Das Screening mehrerer strukturell verschiedener RCM-Präkatalysatoren (Abb. 81) in dieser RCM-Reaktion erlaubte, Aussagen zur unterschiedlicher Aktivität dieser Komplexe zu treffen.



14a R = CH=CPh$_2$ **18a** **18b**
14b R = H
19a **24** **25a**

Abb. 81: Verwendete RCM-Präkatalysatoren.

Durch Optimierung der Reaktionsführung wurde eine signifikante Verbesserung der in Studien anderer Arbeitsgruppen zur Synthese des Hexahydroazocins im verwandten Manzamin A erzielten Ausbeuten erreicht.

Der flexible Charakter dieses Zugangs zum E-Ring von Nakadomarin A durch RCM konnte durch die kurze und effziente Darstellung zweier Ringanaloga **64** und **65** verdeutlicht werden (Abb. 82). Dabei zeigte sich die hervorragende Eignung der neuen Generation von RCM-Präkatalysatoren mit *N*-heterocyclischen Carbenliganden zur Darstellung von Olefinen mit trisubstituierter Doppelbindung.

64 **65**

Abb. 82: Ringanaloga zur bicyclischen Hexahydroazocin-Modellverbindung **46a**.

In einer zweiten Modellstudie wurde das makrocyclische (*Z*)-Alken **42a** in einer kurzen und effizienten Synthese von nur neun Stufen in 33 % Gesamtausbeute synthetisiert Abb. 83). Diese Modellverbindung weist neben dem 15-gliedrigen Ring mit (*Z*)-konfigurierter Doppelbindung auch die in Nakadomarin A enthaltene Furaneinheit auf.

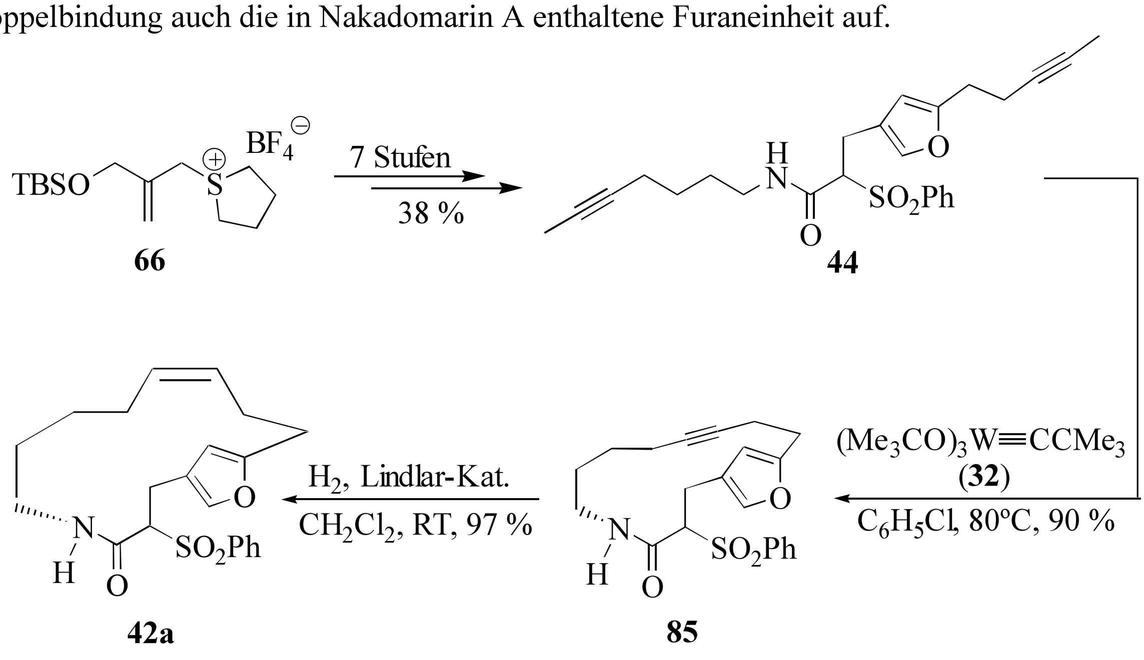


Abb. 83: Darstellung einer makrocyclischen Modellverbindung durch RCAM und Lindlar-Reduktion.

Zum Aufbau des 2,4-disubstituierten Heteroaromaten wurde ausgehend vom funktionalisierten Sulfoniumsalz **66** eine kurze und effiziente Reaktionssequenz mit einer hochselektiven palladium-katalysierten TSUJI-TROST-Reaktion als Schlüsselschritt genutzt. Der Ringschluß zum makrocyclischen Ring gelang in der zum damaligen Zeitpunkt anspruchsvollsten Anwendung der noch wenig erforschten Ringschlußalkinmetathese mit dem von SCHROCK entwickelten Wolfram-Alkylidinkomplex $(Me_3CO)_3W{\equiv}CCMe_3$ (**32**) in 90 % Ausbeute. Durch anschließende Lindlar-Reduktion konnte stereoselektiv (*Z*)-Alken **42a** erhalten werden. (Abb. 83).

Dieser Makrocyclus wird, wie ebenfalls gezeigt wurde, durch konventionelle RCM nur als Produktgemisch aus (*E*)- und (*Z*)-Isomer erhalten, in dem das (*E*)-Isomer deutlich überwiegt. Damit konnte das Potential des neuartigen zweistufigen Zugangs zu stereochemisch definierten (*Z*)-Cycloalkenen durch RCAM und Lindlar-Reduktion klar demonstriert werden.

Aufbauend auf den in den Modellstudien gesammelten Erfahrungen zur Synthese des acht- und des 15-gliedrigen Ringes sowie der Furaneinheit wurde im letzten Teil der vorliegenden Doktorarbeit der Versuch einer enantioselektiven Totalsynthese von Nakadomarin A unternommen.

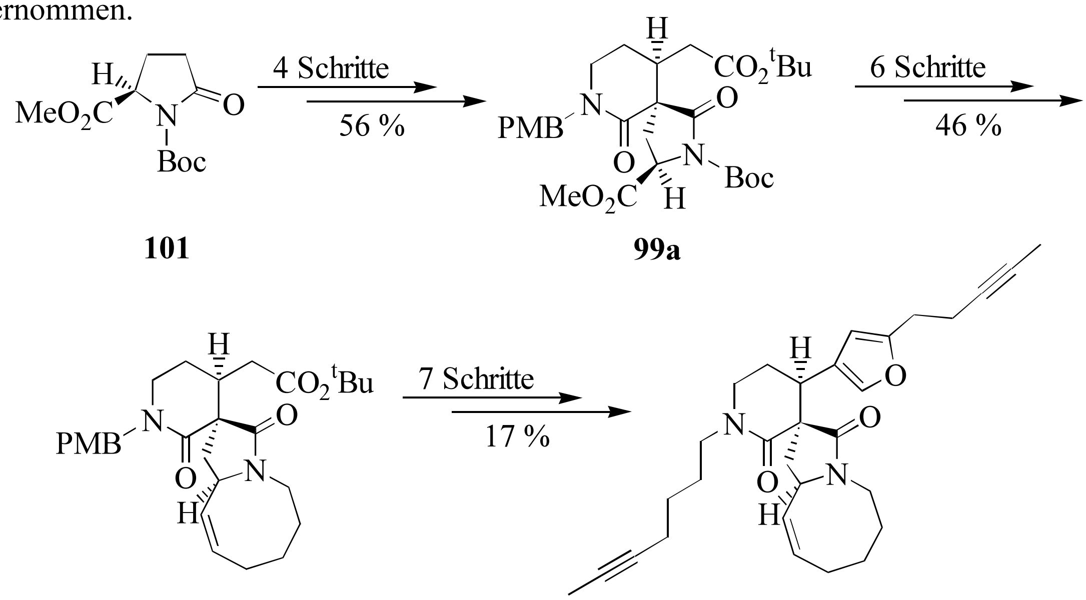


Abb. 84: Darstellung einer tetracyclischen Zwischenstufe auf dem Weg zu Nakadomarin A.

Eine von BRANDS entwickelte neuartige intramolekulare Michael-Addition erlaubte dabei den stereoselektiven Aufbau der spirobicyclischen Verbindung **99a** ausgehend vom leicht zugänglichen Pyroglutaminsäurederivat **101**. Die Darstellung des Hexahydroazocinringes in Tricyclus **96** gelang durch RCM unter den in der ersten Modellstudie optimierten Reaktionsbedingungen in hervorragenden Ausbeuten. Zur Bildung des Furanringes in Tetracyclus **94** war die Entwicklung einer gegenüber der Modellstudie veränderten Synthesestrategie mit der selektiven Reduktion eines 3-Hydroxybutyrolactons als Schlüsselschritt erforderlich. Insgesamt gelang so die Darstellung des tetracyclischen Diins **94** in 17 Schritten in einer Ausbeute von 4.3 % (Abb. 84).

Die Umsetzung von Diin **94** mit allen bisher bekannten RCAM-Präkatalysatoren erlaubte jedoch trotz der erfolgreichen Verwendung der RCAM in der vorherigen Modellstudie nicht den gewünschten Aufbau des makrocyclischen Ringes. Es ist davon auszugehen, daß sterische Gründe hierfür verantwortlich sind.

Daher wird zur Zeit in unserem Arbeitskreis versucht, durch theoretische Berechnungen eine bessere Vorhersagbarkeit der Anwendungsbreite der RCAM zu erreichen. Hiernach soll das bisherige Synthesekonzept zur Darstellung von Nakadomarin A so modifiziert werden, daß ein früherer Zeitpunkt für die RCAM zum makrocyclischen Ring vorsieht. Die gesamte Spannung im Molekül könnte anschließend nach erfolgter Makrocyclisierung durch die kinetisch begünstigte Bildung von Fünf- und Sechsringen aufgebaut werden.

5 Experimenteller Teil

5.1 Allgemeine Hinweise

Alle Reaktionen wurden unter Argonatmosphäre durchgeführt. Die verwendeten Lösungsmittel wurden durch Destillation über folgenden Reagenzien getrocknet und unter Argon aufbewahrt: Aceton (Vortrocknung MS 4Å, dann CaH_2); Acetonitril (CaH_2); $CHCl_2$, $CHCl_3$, Chlorbenzol (P_4O_{10}); DMF (Desmodur®,[127] Dibutylzinndilaurat); Et_2O, THF (Mg-Anthracen); Hexan, Pentan, Toluol (Na/K); MeOH (Mg); Triethylamin (CaH_2).

Die Reaktionen wurden, soweit in der jeweiligen Versuchsvorschrift nicht anders vermerkt, bis zum vollständigen Umsatz der Ausgangsverbindungen durchgeführt. Die Reaktionskontrolle erfolgte auf Fertigfolien für die Dünnschichtchromatographie (Polygram SIL G/UV der Firma Macherey-Nagel, Darmstadt) mit Hexan/Ethylacetat in unterschiedlichen Mischungsverhältnissen als Laufmittel. Die Detektion wurde unter UV-Licht der Wellenlänge 254 bzw. 366 nm und durch Eintauchen in eine wäßrige schwefelsaure Lösung von Cerammoniumnitrat/Ammoniummolybdat oder in eine wäßrige $KMnO_4$-Lösung und anschließendes Erhitzen vorgenommen.

Säulenchromatographische Reinigungen wurden unter leicht erhöhtem Druck (Flash-Chromatograhie)[128] an Merck Silica Gel 60 (230 – 400 mesh) durchgeführt. Als Elutionsmittel wurden die jeweils angegebenen Lösungsmittelgemische verwendet.

Die Kontrolle der Reinheit isolierter Verbindungen erfolgte mit Hilfe von Dünnschicht-, Gas- und/oder Flüssigchromatographie. Die Enantiomerenreinheit chiraler Verbindungen wurde mittels Gas- oder Flüssigchromatographie an chiraler Phase durch Vergleich mit dem Racemat kontrolliert.

5.2. Analytische Methoden

5.2.1 NMR-Spektroskopie

NMR-spektroskopische Untersuchungen wurden an Geräten des Typs AC 200, AMX 300, DPX 300 und DMX 600 der Firma Bruker vorgenommen. Die Messfrequenzen betrugen 200.1 MHz (^{1}H) bzw. 50.3 MHz (^{13}C) bei Gerät 1, 300.1 MHz (^{1}H) bzw. 75.5 MHz (^{13}C) bei den Geräten 2 und 3 und 600.2 MHz (^{1}H) bzw. 150.9 MHz (^{13}C) bei Gerät 4. Chemische Verschiebungen (δ) werden in ppm relativ zu Tetramethylsilan und Kopplungskonstanten (J) in Hertz angegeben. Die Spektren wurden nach den Regeln für Spektren „erster Ordnung“ ausgewertet.

5.2.2 Infrarotspektroskopie

Für infrarotspektroskopische Untersuchungen wurde ein Nicolet FT-7199-Spektrometer verwendet. Die Angabe der Wellenzahlen erfolgt in cm^{-1}.

5.2.3 Massenspektrometrie

Die Aufnahme von Massenspektren erfolgte an einem Finnigan MAT 8200 (70 eV). Zur Aufnahme von ESI-Messungen wurde ein Hewlett Packard HP 5989 verwendet. Die hochauflösende Massenspektrometrie erfolgte an einem Finnigan MAT 95 (70 eV). MALDI-Messungen wurden an einem Bruker ICR vorgenommen. GC/MS-Kopplungen wurden an einem Finnigan MAT SSQ 7000 (70 eV) und einem Hewlett Packard HP 5973 MS-Detektor gemessen.

5.2.4 Analytische Gaschromatographie

Zur quantitativen Analyse von Reaktionsmischungen und zur Reinheitskontrolle isolierter Verbindungen wurden die Geräte Siemens Sichromat 1, Hewlett Packard 5890 (Serie II) und Hewlett Packard 6890 mit einer „fused silica“-Säule mit Polysiloxanfüllung (l = 15 m, Ø = 0.25 mm) verwendet. Analytische Messungen zur Bestimmung der Enantiomerenreinheit erfolgten mit einer chiralen Säule (25 m Ivadex 1, G/285). Die Ergebnisse wurden durch Integration über die Substanzpeaks ohne Berücksichtigung von Responsefaktoren ermittelt.

5.2.5 Flüssigkeitschromatographische Analysen

Analytische Reinheitsbestimmungen erfolgten mit einem LC-System der Firma Agilent vom Typ HP 1090M mit Diodenarraydetektor. Steuerung und Auswertung erfolgte mit der HPLC 3D Chemstation Software. Es wurde eine Reversed-Phase Säule verwendet (125 $*$ 2.0 mm Nucleosil 100-5-C18).

Analytische Messungen zur Bestimmung der Enantiomerenreinheit wurden mit einem LC-System der Firma Shimadzu vom Typ LC-10A ausgeführt (Detektion: SPD-10A, 220nm). Steuerung und Auswertung erfolgte mit der Shimadzu Class-LC 10 Software. Es wurde eine Fertigsäule der Firma Daicel verwendet (250 $*$ 4.5 mm Chiralpak AD).

5.2.6 Elementaranalysen

Elementaranalysen wurden bei Dornis & Kolbe, Mülheim a. d. Ruhr, in Auftrag gegeben.

5.2.7 Schmelzpunktbestimmungen

Schmelzpunkte wurden an einem Gallenkamp Melting Point Apparatus und einem Büchi Melting Point B-540 bestimmt und sind nicht korrigiert.

5.2.8 Drehwertbestimmungen

Optische Rotationen wurden an Polarimetern des Typs 241 und 343 plus der Firma Perkin-Elmer bei λ = 589 nm (Natrium-D-Linie) gemessen.

5.3 Ausgangsmaterialien

5.3.1 Kommerziell erhältliche Chemikalien

Acetylchlorid, Ameisensäuremethylester, Ammoniumfluorid, Azodicarbonsäurediethylester, Benzyliden-bis-(tricyclohexylphosphin)-dichlororuthenium (**14b**), Bis-(trimethylsilyl)-kaliumamid, Bis-(trimethylsilyl)-lithiumamid, 2-(2-Bromethyl)-1,3-dioxolan, *tert*.-Butanol, 3-Butin-1-ol (**105**), *n*-Butyllithium, *tert.*-Butyllithium, Chinolin, Chlorthioameisensäureethylester, Chrom(VI)-oxid, Di-*tert*.-butyldicarbonat, Di-μ-chloro-bis-[(*p*-cymol)-chlororuthenium] (**23**), 3,4-Dihydro-2*H*-pyran, DIBAL-H, DMAP, Ethanolamin, *N*-Ethyl-diisopropylamin, Formaldehyddimethylacetal, 5-Hexen-1-ol (**54**), 5-Hexin-1-ol (**77**), HMPT, Hydrazinhydrat, Imidazol, Iod, Kaliumnatriumtartrat Tetrahydrat, Lindlar-Katalysator, Lithiumborhydrid, Magnesiumperchlorat, Mangandioxid, *p*-Methoxybenzylamin, *p*-Methoxybenzylchlorid, Methyleniodid, Methyliodid, Methylsulfonsäurechlorid, Methyltriphenylphosphoniumbromid, Natriumcyanid, Natriumhydrid, Natriumthiosulfat, Oxalylchlorid, Pd/C (10 % Pd), 4-Penten-1-al (**88**), (Phenylsulfonyl)-essigsäuremethylester (**75**), Phosphorpentoxid, Phthalimid, Pyridinium-*p*-toluolsulfonat, Samarium(II)-iodid, Silbertrifluormethansulfonat, TBAF, TASF, Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium, Thionylchlorid, Titan(IV)-isopropylat, *p*-Toluolsulfonsäuremonohydrat, Tricyclohexylphosphin, TFA, (Trimethylsilyl)-diazomethan, Triphenylphosphin, δ-Valerolacton, Zink (Pulver, – 100 mesh).

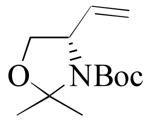
5.3.2 Nach Literaturvorschrift synthetisierte Verbindungen

(*R*)-(+)-3-(*tert*.-Butoxycarbonyl)-2,2-dimethyloxazolidin-4-carboxaldehyd (**49a**),[56] (*R*)-(+)-1-(*tert*.-Butoxycarbonyl)-2-pyrrolidinon-5-carbonsäuremethylester (**101**),[95, 96] 1-[2-(*tert.*-Butyldimethyl-silyloxymethyl)-allyl]-tetrahydrothiopheniumtetrafluoroborat (**66**),[68b] Dess-Martin-Periodinan (**111**),[107, 108] 6-Iodhex-1-en (**53**),[58] 5-Iod-2-methylpent-1-en (**59**),[64] 5-Methyl-5-hexen-1-ol (**60**),[65] 2-(Phenylsulfonyl)-3-phenyloxaziridin (**118**).[120a]

Ich danke Herrn G. Seidel für die großzügige Bereitstellung von Propinyllithium, Wolfram-alkylidinkomplex **32** und Ru-Carbenkomplex **14a**, Herrn Dipl.-Chem. C. Mathes für den Trisamidomolybdänkomplex **40**, Frau Dr. M. Liebl für die beiden Rutheniumindenylidenkomplexe **18a** und **18b** sowie den kationischen Rutheniumallenylidenkomplex **25a** und Herrn Dipl.-Chem. L. Ackermann für den *N*-heterocyclischen Ru-Carbenkomplex **19a**.

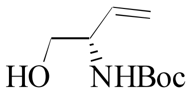
5.4. Synthese der Hexahydroazocin-Modellverbindung

5.4.1 (*R*)-3-(*tert.*-Butoxycarbonyl)-2,2-dimethyl-4-vinyloxazolidin (50)



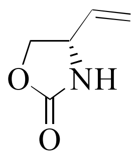
Eine Suspension von Methyltriphenylphosphoniumbromid (27.4 g, 76.6 mmol) in THF (150 mL) wird bei RT mit einer Lösung von Bis-(trimethylsilyl)-kaliumamid (14.8 g, 74.0 mmol) in THF (50 mL) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 60 min bei RT gerührt, dann auf −78°C abgekühlt, und eine Lösung von Aldehyd **49a** (10.0 g, 43.6 mmol) in THF (50 mL) über einen Zeitraum von 45 min langsam zugetropft. Nach Entfernen des Kältebades wird die Reaktionsmischung 14 h bei RT gerührt und anschließend in eine wäßrige Kaliumnatriumtartratlösung (30.4 g Kaliumnatriumtartrat Tetrahydrat in 400 mL H_2O) gegossen. Nach Extraktion der wäßrigen Phase mit MTBE werden die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und säulenchromatographische Reinigung (SiO_2, Hexan/Ethylacetat 10:1) des Rückstandes liefern Vinyloxazolidin **50** (8.92 g, 90 %, Rotamerengemisch) als farbloses Öl, dessen spektroskopische Daten mit den in der Literatur veröffentlichten Daten übereinstimmen.[57] $[\alpha]_D^{20}$: −21.8° (c = 1.40, $CHCl_3$). ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 5.81-5.70 (m, 1H), 5.25-5.00 (m, 2H), 4.33 (br s), 4.21 (br s) [1H], 3.98 (dd, J = 8.9, 6.2 Hz, 1H), 3.69 (dd, J = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 1.54 (br s, 3H), 1.45 (br s, 3H), 1.38 (br s, 9H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 151.7, 137.1 [136.5], [116.1] 115.5, 93.7, [79.9] 79.3, 67.8, 59.4, 28.1 (3C), [26.9] 26.2, [24.5] 23.4. MS: *m/z* (rel. Intensität) 227 ([M^+], 5), 212 (51), 156 (91), 112 (45), 70 (14), 57 (100), 41 (27), 29 (11). IR (Film): 3085, 2981, 2936, 2873, 1700, 1646, 1479, 1456, 1385, 1366, 1255, 1177, 1091, 1062, 984, 921, 861, 769 cm^{-1}.

5.4.2 (*S*)-*N*-(*tert.*-Butoxycarbonyl)-2-amino-3-buten-1-ol (51)



Vinyloxazolidin **50** (8.92 g, 39.2 mmol) und *p*-Toluolsulfonsäuremonohydrat (746 mg, 3.92 mmol) werden in Methanol (100 mL) gelöst und 12 h bei RT gerührt. Nach Extraktion mit MTBE/H_2O wird die organische Phase mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und säulenchromatographische Reinigung (SiO_2, Hexan/Ethylacetat 2:1→1:1) des Rückstandes liefern Aminoalkohol **51** (6.41 g, 73 %) als farbloses Öl, dessen spektroskopische Daten mit den in der Literatur veröffentlichten Daten übereinstimmen.[57] $[\alpha]_D^{20}$: –28.8° (c = 1.40, $CHCl_3$). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 5.78 (ddd, *J* = 17.3, 10.5, 5.4 Hz, 1H), 5.21-5.17 (m, 2H), 4.98 (br s, 1H), 4.20 (br s, 1H), 3.67 (dd, *J* = 11.1, 4.2 Hz, 1H), 3.58 (dd, *J* = 11.1, 5.4 Hz, 1H), 2.54 (br s, 1H), 1.42 (s, 9H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 155.8, 135.2, 116.3, 79.6, 64.9, 54.5, 28.2 (3C). MS: *m/z* (rel. Intensität) 156 (12), 101 (17), 100 (34), 59 (23), 57 (100), 56 (61), 41 (29), 29 (16). IR (Film): 3285, 3091, 2988, 2966, 2915, 1747, 1647, 1540, 1480, 1399, 1235, 1094, 1022, 933, 798, 770, 723 cm^{-1}. HRMS ($C_9H_{17}NO_3$+H): *ber.*: 188.12867; *gef.*: 188.12836.

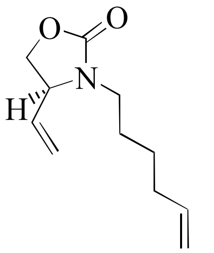
5.4.3 (*S*)-5-Vinyloxazolidin-2-on (52)



Eine Lösung von Aminoalkohol **51** (5.96 g, 26.6 mmol) und Thionylchlorid (38.6 mL, 0.532 mol) in Toluol (350 mL) wird 16 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen auf RT werden Lösungsmittel und überschüssiges Thionylchlorid im Vakuum abdestilliert, und der Rückstand wird durch Säulenchromatographie (SiO_2, Hexan/Ethylacetat 3:1→1:1) gereinigt. Man erhält Oxazolidinon **52** (2.23 g, 76 %) als schwach gelbes Öl. $[\alpha]_D^{20}$: –15.4° (c = 1.50, $CHCl_3$). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6.72 (br s, 1H), 5.76 (ddd, *J* = 17.0, 10.1, 7.0 Hz, 1H), 5.25 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 5.17 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 4.47 (vt, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.37-4.28

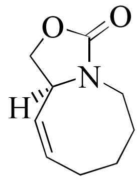
(m, 1H), 3.98 (dd, *J* = 8.4, 6.5 Hz, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 160.1, 135.6, 118.2, 69.8, 55.0. MS: *m/z* (rel. Intensität) 113 ([M^+], 67), 86 (21), 83 (44), 68 (100), 55 (72), 54 (66), 42 (56), 41 (30), 39 (26), 30 (14), 28 (14), 27 (16). IR (Film): 3285, 3091, 2988, 2966, 2915, 1747, 1647, 1540, 1480, 1399, 1235, 1094, 1022, 933, 798, 770, 723 cm^{-1}. HRMS ($C_5H_7NO_2$): *ber.*: 113.04768; *gef.*: 113.04761. $C_5H_7NO_2$: *ber.*: C, 53.09; H, 6.24; N, 12.38; *gef.*: C, 53.16; H, 6.29; N, 12.43.

5.4.4 (*S*)-1-(5-Hexen-1-yl)-5-vinyloxazolidin-2-on (47)



Eine Lösung von Oxazolidinon **52** (102 mg, 0.901 mmol) in DMF (5 mL) wird bei 0 °C mit NaH (25.9 mg, 1.08 mmol) versetzt und 60 min bei RT gerührt. Nach erneutem Abkühlen auf 0°C wird 6-Iod-1-hexen (**53**) (265 mg, 1.26 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung 60 min bei RT gerührt. Man extrahiert mit MTBE/H_2O, wäscht die vereinigten organischen Phasen sukzessive mit ges. NH_4Cl-Lsg., Wasser und ges. NaCl-Lsg., trocknet über Na_2SO_4 und destilliert das Lösungsmittel im Vakuum ab. Reinigung des Rohproduktes durch Säulenchromatographie (SiO_2, Hexan/Ethylacetat 4:1) liefert Dien **47** (157 mg, 89 %) als schwach gelbes, viskoses Öl. $[\alpha]_D^{20}$: –20.9° (c = 0.57, $CHCl_3$). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 5.79-5.59 (m, 2H), 5.34-5.28 (m, 2H), 4.98-4.87 (m, 2H), 4.36 (vt, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.21-4.13 (m, 1H), 3.91-3.85 (m, 1H), 3.35-3.25 (m, 1H), 3.02-2.92 (m, 1H), 2.05-1.97 (m, 2H), 1.53-1.28 (m, 4H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 157.9, 138.2, 134.8, 120.9, 114.7, 66.8, 59.1, 41.7, 33.1, 26.4, 25.7. MS: *m/z* (rel. Intensität) 195 ([M^+], 2), 152 (21), 126 (35), 114 (12), 55 (100), 54 (23), 41 (35), 39 (18), 29 (15), 27 (11). IR (Film): 3493, 3078, 2929, 2861, 1752, 1641, 1415, 1318, 1255, 1227, 1062, 993, 913, 763 cm^{-1}. HRMS ($C_{11}H_{17}NO_2$): *ber.*: 196.13375; *gef.*: 113.13396.

5.4.5 (*S*)-1-Aza-10-oxa-bicyclo[6.3.0]undec-6-en-11-on (46a)



Methode A (Beim Katalysator-Screening verwendete Variante):

Eine Lösung von Dien **47** in CH_2Cl_2 (im Falle des kationischen Allenylidenkomplexes **25a** in Toluol) wird bei RT mit dem jeweiligen Ru-Carben versetzt und über den angegebenen Zeitraum auf Rückflußtemperatur (im Falle des kationischen Allenylidenkomplexes **25a** auf 80°C) erhitzt (siehe Abschnitt 2.2.2, Tab. 2). Das Reaktionsgemisch wird über eine kurze Kieselgelsäule filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (SiO_2, Hexan/Ethylacetat 3:1→1:1) gereinigt.

Methode B (RCM mit dem *in situ* gebildeten Präkatalysator 24):

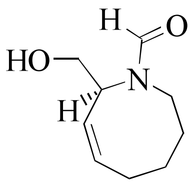
Eine Lösung von Dien **37** (98.7 mg, 0.505 mmol), [(*p*-cymol)$RuCl_2$]$_2$ (**23**) (14.8 mg, 24.2 µmol) und PCy_3 (14.6 mg, 52.1 µmol) in CH_2Cl_2 wird 16 h in einem gut beleuchteten Abzug auf Rückflußtemperatur erhitzt. Nach Aufarbeitung wie in Methode A kann Produkt **46a** (61.2 mg, 72 %) als schwach gelbes, viskoses Öl isoliert werden.

Methode C (Optimierte Variante zur Darstellung von 46a):

Dien **47** (2.13 g, 10.9 mmol) in CH_2Cl_2 (275 mL) und Ru-Carben **14b** (180 mg, 0.218 mmol) in CH_2Cl_2 (100 mL) werden über einen Zeitraum von 14 h gleichzeitig aus zwei Tropftrichtern zu in der Vorlage befindichem siedenden CH_2Cl_2 (500 mL) getropft. Nach weiteren 2 h unter Rückfluß und Aufarbeitung wie in Methode A erhält man Produkt **46a** (1.57 g, 86 %) als schwach gelbes viskoses Öl, dessen spektroskopische Daten mit den in der Literatur bekannten Daten übereinstimmen.[57] $[\alpha]_D^{20}$: −84.8° (c = 0.70, $CHCl_3$). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 5.91-5.81 (m, 1H), 5.39 (dd, *J* = 10.9, 5.8 Hz, 1H), 4.47-4.37 (m, 2H), 3.96-3.88 (m, 1H), 3.39-3.30 (m, 2H), 2.39-2.28 (m, 1H), 2.17-2.05 (m, 1H), 1.84-1.73 (m, 1H), 1.67-1.43 (m, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 157.6, 134.3, 127.0, 68.1, 53.7, 43.1, 27.0, 25.6, 25.4. MS: *m/z* (rel. Intensität) 167 ([M^+], 70), 152 (77), 140 (14), 139 (17), 138 (39), 125 (20), 122 (25), 109 (16), 108 (32), 96 (14), 95 (27), 94 (51), 91 (12), 86 (11), 83 (13), 82 (31), 81 (49), 80 (85), 79 (37), 77 (14), 69 (13), 68 (36), 67 (75), 66 (13), 65 (13), 56

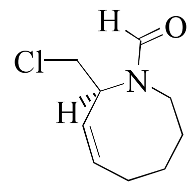
(22), 55 (65), 54 (55), 53 (33), 51 (10), 42 (25), 41 (100), 40 (11), 39 (60), 30 (14), 29 (16), 28 (32), 27 (35). IR (Film): 3017, 2930, 2859, 1747, 1652, 1420, 1247, 1222, 1183, 1053, 1029, 1005, 842, 778, 761, 739, 709, 689 cm^{-1}. $C_9H_{13}NO_2$: *ber.*: C, 64.65; H, 7.84; N, 8.38; *gef.*: C, 64.55; H, 7.92; N, 8.44.

5.4.6 (*S*)-1-Formyl-2-(hydroxymethyl)-1-aza-3-cycloocten (56)



Eine Lösung von Hexahydroazocin **46a** (1.40 g, 8.37 mmol) und Kaliumhydroxid (1.41 g, 25.1 mmol) in einer Mischung aus 1,4-Dioxan (20 mL) and Ethanolamin (2 mL) wird 2 h bei Rückflußtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird die Reaktionsmischung mehrmals mit Ethylacetat/ges. NaCl-Lsg. ausgeschüttelt, und die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand in MeOH (10 mL) gelöst und mit Ameisensäuremethylester (1.93 g, 41.9 mmol) versetzt. Nach 2 h bei Rückflußtemperatur werden Lösungsmittel und überschüssiges Reagenz destillativ entfernt und der Rückstand wird durch Säulenchromatographie (SiO_2, Ethylacetat) gereinigt. Man erhält Alkohol **56** (1.28 g, 90 %, Rotamerengemisch) als schwach gelbes Öl. $[\alpha]_D^{20}$: −79.8° (c = 1.20, $CHCl_3$). ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.17 (s), 8.01 (s) [1H], 5.83-5.59 (m, 1H), 5.38 (br d, *J* = 11.5 Hz), 5.16 (br d, *J* = 11.5 Hz) [1H], 4.95 (m), 4.22 (m) [1H], 3.82-3.37 (m, 4H), 2.89 (ddd, *J* = 13.4, 10.9, 1.9 Hz, 1H), 2.27 (vquart, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.05-1.20 (m, 5H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 164.7 [164.6], 133.7 [131.0], [125.6] 124.2, [63.0] 62.7, 60.2 [54.1], [45.4] 40.7, [27.4] 25.6, 25.0 [24.7], [24.9] 24.3. MS: *m/z* (rel. Intensität) 169 ([M^+], <1), 139 (15), 138 (100), 110 (22), 81 (11), 41 (12), 30 (14). IR (Film): 3375, 3015, 2933, 2867, 1651, 1439, 1411, 1363, 1321, 1259, 1162, 1074, 1035, 897, 855, 775, 697, 612, 543 cm^{-1}. HRMS ($C_9H_{15}NO_2$+H): *ber.*: 170.11810; *gef.*: 170.11822.

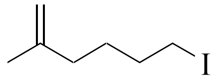
5.4.7 (*S*)-1-Formyl-2-(chlormethyl)-1-aza-3-cycloocten (33a)



Zu einer Lösung von Oxalylchlorid (128 mg, 1.01 mmol) in CH_2Cl_2 (20 mL) tropft man langsam bei 0°C DMF (80.9 mg, 1.11 mmol) hinzu. Man läßt die resultierende weiße Suspension auf RT auftauen, kühlt nach 10 min wieder auf 0°C und gibt dann langsam Alkohol **56** (156 mg, 0.922 mmol) hinzu. Die erhaltene Lösung wird 14 h bei RT gerührt und das Lösungsmittel anschließend im Vakuum entfernt. Säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes (SiO_2, Hexan/Ethylacetat 2:1) liefert Chlorid **33a** (148 mg, 86 %, Rotamerengemisch) als farblose Flüssigkeit. $[\alpha]_D^{20}$: −73.2° (c = 1.10, $CHCl_3$). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.21 (s), 8.07 (s) [1H], 5.86-5.67 (m, 1H), 5.44 (ddd, *J* = 11.4, 2.7, 1.2 Hz), 5.27 (dt, *J* = 10.7, 1.8 Hz) [1H], 5.21-5.12 (m), 4.37-4.28 (m) [1H], 3.88 (ddd, *J* = 13.8, 7.2, 2.7 Hz), 3.69 (dd, *J* = 12.2, 5.0 Hz) [1H], 3.60-3.41 (m), 2.84 (ddd, *J* = 13.8, 9.6, 2.1 Hz) [3H], 2.37-2.15 (m, 1H), 2.03-1.08 (m, 5H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 164.0 [163.8], 133.9 [133.2], [125.5] 124.6, 59.2, 51.8, 45.5 [44.8], 40.6, [29.0] 25.4, 24.7 [24.3]. MS: *m/z* (rel. Intensität) 187 ([M^+], 2), 152 (30), 151 (47), 138 (100), 110 (29), 106 (35), 94 (31), 93 (13), 91 (14), 81 (20), 80 (10), 79 (18), 68 (11), 67 (30), 58 (12), 55 (20), 53 (12), 41 (32), 39 (19), 30 (29), 29 (11), 27 (15). IR (Film): 3017, 2934, 2863, 1728, 1673, 1410, 1360, 1316, 1262, 1233, 1167, 1085, 1074, 1035, 937, 896, 774, 733, 701, 635, 609, 554, 515 cm^{-1}.

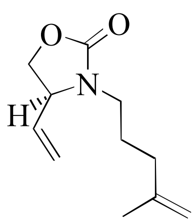
5.5 Darstellung von Ringanaloga zum bicyclischen Hexahydroazocin

5.5.1 6-Iod-2-methylhex-1-en (61)



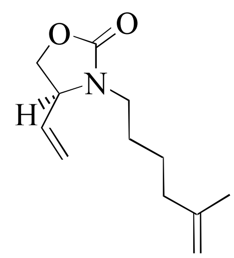
Zu einer Suspension von Triphenylphosphin (738 mg, 2.81 mmol) und Imidazol (192 mg, 2.82 mmol) in CH_2Cl_2 (6.0 mL) gibt man langsam unter Eisbadkühlung I_2 (713 mg, 2.81 mmol). Nach 10 min gibt man 5-Methyl-5-hexen-1-ol (**60**) (230 mg, 2.01 mmol) hinzu, entfernt das Eisbad und rührt 60 min bei RT. Man versetzt mit einer Lösung von Natriumthiosulfat (400 mg $Na_2S_2O_3$ in 2 mL Wasser), rührt 10 min bei RT, extrahiert mit CH_2Cl_2, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lsg., trocknet über Na_2SO_4 und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Reinigung des Rückstandes durch Säulenchromatographie (SiO_2, Hexan) liefert Iodid **61** (365 mg, 82 %) als farbloses Öl, dessen spektroskopische Daten mit den in der Literatur bekannten Daten übereinstimmen.[129]
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 4.71-4.66 (m, 2H), 3.18 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.03 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.81 (vquint, J = 7.5 Hz, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.54 (vquint, J = 7.5 Hz, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 145.0, 110.3, 36.5, 32.9, 28.3, 22.3, 7.0. MS: *m/z* (rel. Intensität) 224 ([M^+], <1), 97 (61), 55 (100), 41 (35), 39 (17), 29 (13), 27 (11). $C_7H_{13}I$: *ber.*: C, 37.52; H, 5.85; *gef.*: C, 37.46; H, 5.82.

5.5.2 (*S*)-1-(4-Methylpent-4-en-1-yl)-5-vinyloxazolidin-2-on (62)



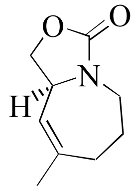
Eine Lösung von Oxazolidinon **52** (300 mg, 2.65 mmol) in DMF (30 mL) wird bei 0°C mit NaH (76.0 mg, 3.17 mmol) versetzt und 60 min bei RT gerührt. Nach erneutem Abkühlen auf 0°C wird 5-Iod-2-methylpent-1-en (**59**) (777 mg, 3.70 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung 60 min bei RT gerührt. Man extrahiert mit MTBE/ges. NaCl-Lsg., wäscht die vereinigten organischen Phasen sukzessive mit ges. NH_4Cl.-Lsg., Wasser und ges. NaCl-Lsg., trocknet über Na_2SO_4 und destilliert das Lösungsmittel im Vakuum ab. Reinigung des Rohproduktes durch Säulenchromatographie (SiO_2, Hexan/Ethylacetat 1:1) liefert Dien **62** (502 mg, 97 %) als farbloses viskoses Öl. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 5.75-5.64 (m, 1H), 5.38-5.32 (m, 2H), 4.71-4.66 (m, 2H), 4.41 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.25-4.18 (m, 1H), 3.95-3.90 (m, 1H), 3.38-3.27 (m, 1H), 3.06-2.96 (m, 1H), 1.99 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.69-1.56 (m, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 157.9, 144.5, 134.9, 121.4, 110.3, 66.9, 59.2, 41.8, 34.6, 25.0, 22.3. MS: *m/z* (rel. Intensität) 195 ([M^+], 4), 139 (10), 126 (33), 144 (31), 82 (35), 67 (19), 55 (100), 54 (32), 41 (31), 39 (19), 29 (17), 27 (13). IR (Film): 3493, 3077, 2935, 1751, 1649, 1413, 1319, 1250, 1158, 1099, 1062, 992, 936, 888, 763. HRMS ($C_{11}H_{17}NO_2$+H): *ber.*: 196.13375; *gef.*: 196.13376.

5.5.3 (*S*)-1-(5-Methylhex-5-en-1-yl)-5-vinyloxazolidin-2-on (63)



Entsprechend der Vorschrift zur Synthese von **62** (siehe 5.5.2) erhält man durch Umsetzung von Oxazolidinon **52** (300 mg, 2.65 mmol) mit NaH (76.0 mg, 3.17 mmol) und 5-Iod-2-methylhex-1-en (**61**) (829 mg, 3.70 mmol) nach Standardaufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung (SiO_2, Hexan/Ethylacetat 4:1→2:1) Dien **63** (421 mg, 76 %) als farbloses viskoses Öl. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 5.72-5.61 (m, 1H), 5.36-5.30 (m, 2H), 4.66-4.62 (m, 2H), 4.38 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.26-4.18 (m, 1H), 3.93-3.87 (m, 1H), 3.37-3.28 (m, 1H), 3.03-2.95 (m, 1H), 2.01-1.96 (m, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.51-1.36 (m, 4H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 157.8, 145.2, 134.8, 120.9, 110.1, 66.8, 59.1, 41.7, 37.1, 26.6, 24.4, 22.1. MS: *m/z* (rel. Intensität) 209 ([M^+], 9), 164 (10), 152 (21), 126 (33), 96 (30), 82 (12), 81 (34), 68 (14), 56 (11), 55 (100), 54 (32), 53 (12), 42 (10), 41 (37), 39 (21), 29 (23), 27 (14). IR (Film): 3487, 3074, 2933, 2864, 1751, 1648, 1412, 1319, 1253, 1152, 1103, 1063, 992, 937, 886, 762. $C_{12}H_{19}NO_2$: *ber.*: C, 68.87; H, 9.15; N, 6.69; *gef.*: C, 68.74; H, 9.08; N, 6.74.

5.5.4 (*S*)-5-Methyl-1-aza-9-oxa-bicyclo[5.3.0]dec-5-en-10-on (64)



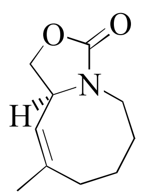
RCM mit Ru-Carben 14b:

Eine Lösung von Dien **62** (68.0 mg, 0.348 mmol) in CH_2Cl_2 (70 mL) wird bei RT mit Ru-Carben **14b** (28.2 mg, 34.3 µmol) versetzt und 19 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Filtration über eine kurze Kieselgelschicht, Abdestillieren des Lösungsmittels und säulenchromatographische Reinigung (SiO_2, Hexan/Ethylacetat 2:1→1:1) des Rückstandes erhält man Bicyclus **64** (56.1 mg, 97 %) als schwach gelbes viskoses Öl. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 5.18-5.14 (m, 1H), 4.48-4.41 (m, 1H), 4.36 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.93 (dd, *J* = 7.8, 5.6 Hz, 1H), 3.85-3.76 (m, 1H), 3.22-3.15 (m, 1H), 2.23-2.19 (m, 2H), 1.92-1.75 (m, 2H), 1.72 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 158.1, 141.9, 123.7, 68.8, 54.2, 45.1, 33.2, 26.2, 25.3. MS: *m/z* (rel. Intensität) 167 ([M^+], 29), 152 (100), 108 (20), 94 (12), 81 (26), 80 (11), 79 (11), 67 (13), 53 (10), 41 (20), 39 (16), 27 (11). IR (Film): 3496, 2931, 1745, 1425, 1378, 1315, 1218, 1046, 761. HMRS ($C_9H_{13}NO_2$): *ber.*: 167.09463; *gef.*: 167.09435.

RCM mit Ru-Indenylidenkomplex 18a:

Auf gleiche Weise erhält man durch Umsetzung von Dien **62** (74.0 mg, 0.379 mmol) mit Ru-Indenylidenkomplex **18a** (35.0 mg, 37.9 µmol) in CH_2Cl_2 (75 mL) nach einer Reaktionszeit von 16 h Verbindung **64** (59.0 mg, 93 %) als schwach gelbes viskoses Öl.

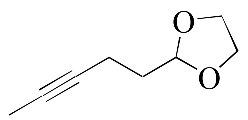
5.5.5 (*S*)-6-Methyl-1-aza-10-oxa-bicyclo[6.3.0]undec-6-en-11-on (65)



Eine Lösung von Dien **63** (77.0 mg, 0.368 mmol) in CH_2Cl_2 (70 mL) wird bei RT mit dem *N*-heterocyclischen Ru-Carbenkomplex **19a** (15.1 mg, 17.8 µmol) versetzt und 36 h bei Rückflußtemperatur gerührt. Anschließend filtriert man das Reaktionsgemisch über eine kurze Kieselgelschicht, destilliert das Lösungsmittel im Vakuum ab, reinigt den verbleibenden Rückstand durch Säulenchromatographie (SiO_2, Hexan/Ethylacetat 2:1→1:1) und erhält Hexahydroazocin **65** (63.4 mg, 95 %) als schwach gelbes viskoses Öl ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 5.18-5.16 (m, 1H), 4.49-4.39 (m, 2H), 3.99-3.90 (m, 1H), 3.54-3.46 (m, 1H), 3.23-3.15 (m, 1H), 2.33-2.25 (m, 1H), 2.21-2.14 (m, 1H), 1.91-1.71 (m, 2H), 1.78 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 1.63-1.40 (m, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 157.5, 144.6, 120.8, 68.1, 53.4, 47.7, 31.4, 27.0, 26.8, 24.4. MS: *m/z* (rel. Intensität) 181 ([M^+], 47), 180 (11), 166 (85), 153 (18), 152 (16), 140 (28), 139 (116), 138 (78), 136 (14), 126 (13), 125 (37), 122 (42), 109 (10), 108 (31), 105 (11), 96 (18), 95 (39), 94 (100), 93 (21), 91 (16), 82 (26), 81 (55), 80 (34), 79 (44), 77 (20), 69 (21), 68 (28), 67 (51), 65 (14), 56 (19), 55 (50), 54 (26), 53 (36), 42 (22), 41 (93), 39 (51), 30 (12), 29 (20), 28 (30), 27 (28). IR (Film): 3568, 3479, 2929, 2869, 1748, 1668, 1416, 1300, 1242, 1184, 1051, 832, 762. $C_{10}H_{15}NO_2$: *ber*.: C, 66.27; H, 8.34; N, 7.73; *gef*.: C, 66.18; H, 8.26; N, 7.81.

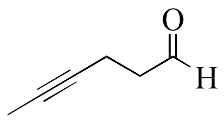
5.6 Synthese der makrocyclischen Modellverbindung durch Ringschlußalkinmetathese

5.6.1 2-(3-Pentinyl)-1,3-dioxolan (73)



Eine Suspension von Propinyllithium (24.0 g, 0.522 mol) und DMPH (63.1 mL, 0.522 mol) in THF (500 mL) wird bei 0°C tropfenweise über einen Zeitraum von 60 min mit 2-(2-Bromethyl)-1,3-dioxolan (71.6 g, 0.395 mol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 16 h bei RT gerührt und anschließend in eisgekühlte ges. NH_4Cl-Lösung (500 mL) gegossen. Nach Extraktion der wäßrigen Phase mit MTBE werden die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingeengt. Destillation des Rückstandes liefert Dioxolan **73** (49.3 g, 89 %) als farblose Flüssigkeit (Sdp. 56°C/$8 \cdot 10^{-2}$ mbar). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 4.83 (dt, *J* = 4.7, 1.3 Hz, 1H), 3.86-3.68 (m, 4H), 2.17-2.07 (m, 2H), 1.73-1.62 (m, 5H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 103.1, 77.9, 75.4, 64.7 (2C), 33.1, 13.4, 3.1. MS: *m/z* (rel. Intensität) 140 ([M^+], 3), 73 (100), 67 (16), 53 (14), 45 (53), 41 (14), 39 (15), 29 (11), 27 (20). IR (Film): 2960, 2920, 2884, 1476, 1438, 1412, 1363, 1329, 1214, 1191, 1145, 1135, 1071, 1041, 944, 896 cm^{-1}. $C_8H_{12}O_2$: *ber.*: C, 68.55; H, 8.63; *gef.*: C, 68.34; H, 8.54.

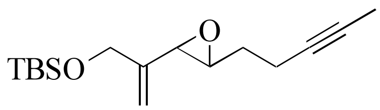
5.6.2 4-Hexin-1-al (74)



Eine Lösung von Dioxolan **73** (28.0 g, 0.200 mol) in THF (150 mL) wird mit 2.4N HCl (400 mL) versetzt und 16 h bei RT gerührt. Man extrahiert die Reaktionsmischung mit MTBE, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit ges. $NaHCO_3$- und NaCl-Lsg., trocknet über Na_2SO_4 und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Destillation des Rückstandes liefert Aldehyd **74** (12.5 g, 65 %) als farbloses Öl (Sdp. 70°C/20 mm), dessen spektroskopische Daten mit den in der Literatur bekannten Daten übereinstimmen.[73]

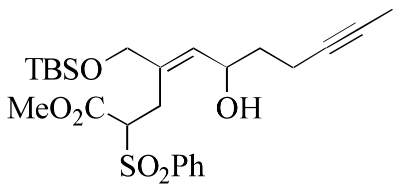
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9.71 (s, 1H), 2.55 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.41-2.35 (m, 2H), 1.68 (t, J = 2.5 Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 201.0, 76.8, 76.6, 42.8, 11.9, 3.3. MS: *m/z* (rel. Intensität) 96 ([M^+], 3), 95 (22), 81 (100), 68 (32), 67 (42), 65 (18), 53 (49), 51 (14), 41 (61), 40 (16), 39 (47), 27 (20). IR (Film): 2921, 2852, 2833, 2734, 2236, 1728, 1439, 1411, 1390, 1359, 1333, 1057, 851, 636 cm^{-1}.

5.6.3 2-(3-Pentinyl)-3-[3-(*tert.*-butyldimethylsilyoxy)-propen-2-yl]-oxiran (71)



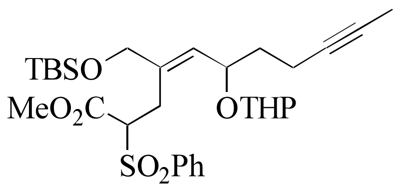
Zu einer Lösung von Sulfoniumsalz **66** (2.20 g, 6.11 mmol) in THF (100 mL) wird langsam bei −78°C *tert.*-BuLi (4.89 mL, 7.33 mmol, 1.50 M in Hexan) getropft. Nach 30 min fügt man 4-Hexin-1-al (**74**) (822 mg, 8.55 mmol) hinzu, rührt weitere 30 min bei −78°C und erwärmt dann langsam auf RT. Die Reaktionslösung wird mit Ethylacetat/H_2O extrahiert, die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Säulenchromatographie (SiO_2, Hexan/Ethylacetat 50:1) liefert Vinyloxiran **71** (1.22 g, 71 %, Diastereomerengemisch) als farbloses Öl. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 5.18-5.13 (m), 4.96 (t, J = 1.4 Hz) [2H], 4.13 (s), 4.08-4.05 (m) [2H], 3.43 (d, J = 4.1 Hz), 3.20-3.13 (m), 2.95 (ddd, J = 7.2, 5.2, 2.2 Hz) [2H], 2.28-2.15 (m, 2H), 1.70 (t, J = 2.6 Hz, 3H), 1.68-1.50 (m, 2H), 0.864 (s), 0.860 (s) [9H], 0.04 (s), 0.03 (s) [6H]. ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ [144.6] 142.0, [112.0] 111.4, 78.0 [77.8], [76.2] 76.0, 64.4 [62.6], [59.0] 58.4, 57.7 [56.3], 31.8, 26.3, 25.8 (3C), 18.3 [18.2], 15.7 [15.4], 3.3, −5.4 [−5.5]. MS: *m/z* (rel. Intensität) 143 (11), 131 (33), 105 (14), 91 (17), 75 (100), 59 (11), 53 (10), 41 (10). IR (Film): 2956, 2930, 2857, 1740, 1657, 1472, 1463, 1390, 1362, 1256, 1086, 1006, 939, 912, 838, 777, 671 cm^{-1}. HRMS ($C_{16}H_{28}O_2Si$+Na): *ber.*: 303.17563; *gef.*: 303.17534. $C_{16}H_{28}O_2Si$: *ber.*: C, 68.52; H, 10.06; *gef.*: C, 68.34; H, 10.01.

5.6.4 4-(*tert.*-Butyldimethylsilyloxy)-6-hydroxy-2-(phenylsulfonyl)- undec-4-en-9-insäuremethylester (76)



Vinyloxiran **71** (4.93 g, 17.6 mmol) wird bei RT zu einer Lösung von $Pd(PPh_3)_4$ (203 mg, 0.176 mmol) und (Phenylsulfonyl)-essigsäuremethylester (**75**) (3.77 g, 17.6 mmol) in THF (150 mL) zugegeben und die resultierende gelbe Lösung 16 h auf Rückflußtemperatur erhitzt. Man extrahiert mit Ethylacetat/H_2O, trocknet die organische Phase über Na_2SO_4 und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Durch säulenchromatographische Reinigung (SiO_2, Hexan/Ethylacetat 4:1→1:1) des Rückstandes erhält man Allylalkohol **76** (7.01 g, 81 %, Diastereomerengemisch) als schwach gelbes Öl. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.97-7.80 (m, 2H), 7.72-7.59 (m, 3H), 5.46 (dd, J = 16.8, 8.9 Hz), 5.26 (dd, J = 8.5, 4.1 Hz) [1H], 4.55-3.95 (m), 3.68 (s) [4H], 3.61 (s), 3.60 (s), 3.57 (s), 3.55 (s) [3H], 3.15-2.55 (m, 2H), 2.40-2.00 (m, 3H), 1.78-1.35 (m, 5H), 0.88 (s), 0.87 (s), 0.83 (s), 0.82 (s) [9H], 0.04 (s), 0.03 (s), 0.02 (s), –0.01 (s), –0.02 (s), –0.03 (s) [6H]. ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 166.8, 166.2, 166.0, 156.9, 137.2, 137.0, 135.6, 135.4, 135.3, 134.5, 134.4, 134.3, 134.2, 133.2, 132.9, 132.7, 131.3, 129.3, 129.2, 129.1, 129.0, 128.4, 78.5, 78.3, 78.2, 78.0, 76.4, 76.2, 69.5, 69.4, 69.1, 67.0, 66.8, 66.60, 66.57, 66.49, 66.2, 60.9, 60.8, 60.4, 53.1, 52.9, 52.8, 52.7, 36.1, 36.0, 35.7, 32.6, 32.2, 26.9, 25.8, 25.5, 25.4, 18.19, 18.17, 18.13, 15.03, 14.96, 14.8, 14.7, 3.46, 3.45, 3.41, –5.51, –5.55, –5.60. MS: *m/z* (rel. Intensität) 438 (20), 437 (66), 419 (28), 295 (13), 277 (12), 221 (39), 203 (35), 199 (64), 189 (17), 171 (21), 167 (11), 161 (36), 153 (11), 147 (11), 143 (24), 136 (13), 135 (96), 131 (11), 125 (20), 119 (13), 105 (12), 95 (19), 91 (20), 89 (25), 79 (12), 77 (28), 75 (100), 73 (83), 67 (24), 59 (12), 55 (23), 53 (12), 43 (10), 41 (23). IR (Film): 3533, 3065, 2953, 2929, 2857, 1744, 1585, 1472, 1463, 1448, 1437, 1328, 1256, 1150, 1084, 838, 779, 723, 689, 592, 531 cm^{-1}. HRMS ($C_{25}H_{38}O_6SSi$+Na): *ber.*: 517.20561; *gef.:* 517. 20556. $C_{25}H_{38}O_6SSi$: *ber.*: C, 60.69; H, 7.74; *gef.*: C, 60.54; H, 7.81.

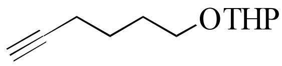
5.6.5 4-(*tert.*-Butyldimethylsilyloxy)-2-(phenylsulfonyl)-6-(tetrahydropyran-2-yloxy)-undec-4-en-9-insäuremethylester (69)



Pyridinium-*p*-toluolsulfonat (53.0 mg, 0.210 mmol) wird bei RT zu einer Lösung von Allylalkohol **76** (2.10 g, 4.24 mmol) und 3,4-Dihydro-2*H*-pyran (535 mg, 6.36 mmol) in CH_2Cl_2 (50 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wird 16 h bei RT gerührt und mit CH_2Cl_2/H_2O extrahiert. Die organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Entfernen des Lösungsmittel im Vakuum und säulenchromatographische Reinigung (SiO_2, Hexan/Ethylacetat 4:1) des Rückstandes liefern Acetal **69** (2.18 g, 89 %, Diastereomerengemisch) als gelbes viskoses Öl. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.81-7.76 (m, 2H), 7.60 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 8.2, 7.4 Hz, 2H), 5.48 (t, *J* = 10.2 Hz), 5.24 (vquart, *J* = 11.2 Hz), 4.97 (dd, *J* = 9.4, 4.9 Hz) [1H], 4.62-4.03 (m, 3H), 3.90-3.85 (m, 2H), 3.82-3.60 (m, 1H), 3.54 (s), 3.52 (s), 3.50 (s) [3H], 3.48-3.23 (m, 1H), 2.88-2.43 (m, 2H), 2.24-1.95 (m, 2H), 1.80-1.34 (m, 11H), 0.780 (s), 0.776 (s), 0.766 (s), 0.751 (s), 0.746 (s) [9H], –0.0484 (s), –0.052 (s), –0.08 (s), –0.096 (s), –0.010 (s) [6H] . ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 166.3, 166.1, 166.02. 165.96, 165.8, 137.35, 137.33. 137.29, 137.13, 137.10, 137.0, 136.95, 136.92, 134.09, 134.05, 133.9, 133.6, 132.9, 131.4, 130.5, 130.1, 129.1, 129.0, 128.88, 128.85, 128.81, 128.5, 99.3, 98.8, 98.6, 98.3, 97.8, 94.2, 94.0, 93.97, 93.4, 78.4, 78.24, 78.15, 78.07, 77.9, 77.2, 76.3, 76.1, 76.0, 75.74, 75.70, 75.67, 75.54, 75.48, 73.0, 72.8, 72.5, 71.6, 71.2, 69.6, 69.45, 69.38, 69.3, 69.2, 68.9, 68.7, 68.5, 67.93, 67.86, 67.76, 67.73, 66.3, 66.0, 65.9, 62.3, 62.2, 62.1, 61.9, 61.7, 61.6, 61.4, 61.3, 60.5, 60.31, 60.26, 60.1, 52.73, 52.66, 52.64, 52.5, 52.4, 35.02, 34.97, 34.9, 34.61, 34.55, 34.4, 32.6, 32.5, 32.1, 31.7, 30.6, 30.51, 30.47, 30.4, 30.3, 26.8, 25.6, 25.35, 25.30, 25.25, 25.20, 19.52, 19.46, 19.3, 19.1, 19.0, 18.8, 18.03, 17.99, 17.9, 15.0, 14.7, 14.60, 14.59, 14.4, 14.3, 3.30, 3.27, 3.2, –5.6, –5.7, –5.8, –5.9. MS: *m/z* (rel. Intensität) 522 (16), 521 (46), 476 (14), 437 (14), 421 (16), 420 (29), 419 (100), 278 (13), 277 (20), 221 (24), 203 (21), 199 (51), 171 (11), 161 (10), 159 (70), 153 (11), 143 (11), 135 (44), 89 (12), 85 (92), 75 (31), 73 (38), 67 (20), 55 (11), 43 (20), 41 (19), 29 (12). IR (Film): 3066, 2952, 2856, 1745, 1585, 1471, 1463, 1328, 1257, 1201, 1150, 1113, 1084, 1021, 989, 838, 779, 722, 689, 592, 532 cm^{-1}.

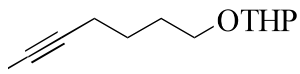
HRMS ($C_{30}H_{46}O_7SSi$+Na): *ber.*: 579.28228; *gef.*: 579.27980. $C_{30}H_{46}O_7SSi$: *ber.*: C, 62.25; H, 8.01; *gef.*: C, 62.38; H, 7.94.

5.6.6 2-(5-Hexinyl-1-oxy)-tetrahydropyran (78)



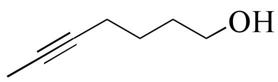
Eine Lösung von 5-Hexin-1-ol (**77**) (7.52 g, 76.6 mmol) und 3,4-Dihydro-2*H*-pyran (9.67 g, 115 mmol) in CH_2Cl_2 (100 mL) wird bei 0°C mit *p*-Toluolsulfonsäuremonohydrat (156 mg, 0.766 mmol) versetzt. Nach 15 min wird das Eisbad entfernt, die Reaktionsmischung 16 h bei RT gerührt und anschließend mit CH_2Cl_2/H_2O extrahiert. Die organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der erhaltene Rückstand durch Säulenchromatographie (SiO_2, Hexan/Ethylacetat 20:1) gereinigt, und man erhält Acetal **78** (13.7 g, 98 %) als farbloses Öl, dessen spektroskopische Daten mit denen in der Literatur übereinstimmen.[130] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 4.53 (t, *J* = 3.5 Hz, 1H), 3.83-3.67 (m, 2H), 3.48-3.32 (m, 2H), 2.18 (dt, *J* = 9.7, 6.0 Hz, 2H), 1.89 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.81-1.44 (m, 10H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 99.7, 84.3, 68.3, 66.8, 62.1, 30.6, 28.7, 25.4, 25.3, 19.5, 18.2. MS: *m/z* (rel. Intensität) 182 ([M^+], <1), 101 (21), 85 (100), 81 (25), 79 (22), 67 (17), 56 (21), 55 (12), 53 (13), 43 (14), 41 (32), 39 (11), 29 (14). IR (Film): 3297, 2943, 2870, 2117, 1454, 1441, 1353, 1201, 1137, 1121, 1076, 1035, 1022, 989, 905, 869, 815, 632 cm^{-1}. $C_{11}H_{18}O_2$: *ber.*: C, 72.49; H, 9.95; *gef.*: C, 72.57; H, 9.93.

5.6.7 2-(5-Heptinyl-1-oxy)-tetrahydropyran (79)



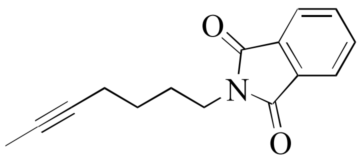
Zu einer Lösung von Alkin **78** (9.00 g, 49.4 mmol) in THF (300 mL) wird innerhalb von 30 min bei −78°C *n*-BuLi (43.3 mL, 69.2 mmol, 1.60 M in Hexan) getropft. Die erhaltene Lösung wird 2 h bei 0°C gerührt, dann wieder auf −78°C abgekühlt und über einen Zeitraum von 60 min mit Methyliodid (11.2 g, 79.0 mmol) versetzt. Man läßt das Reaktionsgemisch über Nacht auf RT erwärmen und fügt ges. NH_4Cl-Lsg. (100 mL) hinzu. Man extrahiert die wäßrige Phase mit MTBE, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lsg., trocknet sie über Na_2SO_4 und destilliert das Lösungsmittel im Vakuum ab. Reinigung des Rückstandes durch Säulenchromatographie (SiO_2, Hexan/Ethylacetat 20:1) liefert Verbindung **79** (8.52 g, 88 %) als farbloses Öl, dessen spektroskopische Daten mit den in der Literatur veröffentlichten Daten übereinstimmen.[131] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 4.51 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 3.83-3.65 (m, 2H), 3.47-3.28 (m, 2H), 2.13-2.06 (m, 2H), 1.85-1.40 (m, 10H), 1.71 (t, *J* = 2.1 Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 98.7, 78.9, 75.5, 67.0, 62.1, 30.6, 28.9, 25.8, 25.4, 19.5, 18.5, 3.3. MS: *m/z* (rel. Intensität) 95 (21), 85 (100), 79 (14), 67 (50), 57 (13), 56 (10), 55 (29), 53 (20), 43 (14), 41 (33), 39 (13), 29 (17), 27 (14). IR (Film): 2942, 2868, 1453, 1440, 1352, 1201, 1137, 1120, 1076, 1034, 1022, 983, 906, 869, 815 cm^{-1}. $C_{12}H_{20}O_2$: *ber.*: C, 73.43; H, 10.27; *gef.*: C, 72.52; H, 10.36.

5.6.8 5-Heptin-1-ol (80)



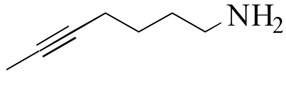
Acetal **79** (7.97 g, 40.6 mmol) und Pyridinium-*p*-toluolsulfonat (102 mg, 0.406 mmol) werden in Methanol (150 mL) gelöst und 16 h bei RT gerührt. Nach Extraktion mit MTBE/H_2O wird die organische Phase mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Durch Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum und säulenchromatographische Reinigung (SiO_2, Hexan/Ethylacetat 4:1) des Rückstandes erhält man Alkohol **80** (3.82 g, 84 %) als farbloses Öl, dessen spektroskopische Daten mit denen in der Literatur übereinstimmen.[130] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 3.62 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.17-2.08 (m, 2H), 1.73 (t, *J* = 2.5 Hz, 3H), 1.69-1.46 (m, 5H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 78.8, 75.7, 62.2, 31.7, 25.2, 18.4, 3.3. MS: *m/z* (rel. Intensität) 112 ([M^+], <1), 97 (20), 91 (10), 84 (47), 83 (12), 79 (40), 77 (31), 68 (100), 67 (23), 66 (46), 65 (14), 57 (17), 55 (19), 54 (12), 53 (42), 51 (11), 41 (39), 39 (32), 31 (27), 29 (13), 27 (23). IR (Film): 3346, 2940, 2920, 2864, 1454, 1436, 1377, 1333, 1060, 1030, 981, 932, 908, 658 cm^{-1}. $C_7H_{12}O$: *ber.*: C, 74.95; H, 10.78; *gef.*: C, 74.82; H, 10.71.

5.6.9 *N*-(5-Heptinyl)-phthalimid (81)



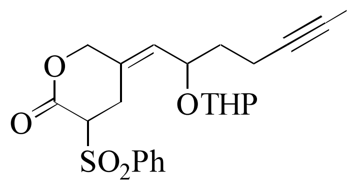
Eine Lösung von Azodicarbonsäurediethylester (11.8 g, 68.0 mmol) in THF (25 mL) wird bei 0°C zu einer Lösung von Alkohol **80** (6.36 g, 56.7 mmol), Phthalimid (10.0 g, 68.0 mmol) und Triphenylphosphin (17.8 g, 68.0 mmol) in THF (150 mL) getropft. Nach 15 min wird das Eisbad entfernt und die Reaktionsmischung 16 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert, der Rückstand mit Diethylether versetzt, der ausgefallene farblose Feststoff über eine dünne Kieselgelschicht abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingeengt. Das erhaltene viskose Öl wird säulenchromatographisch (SiO_2, Toluol) gereinigt, und man erhält Phthalimid **81** (12.0 g, 88 %) als farblose Nadeln. Smp.: 82-84 °C. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.81 (dd, *J* = 5.4, 3.0 Hz, 2H), 7.68 (dd, *J* = 5.4, 3.0 Hz, 2H), 3.67 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.18-2.12 (m, 2H), 1.82-1.70 (m, 5H), 1.54-1.43 (m, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 168.4 (2C), 133.8 (2C), 132.1 (2C), 123.1 (2C), 78.4, 76.0, 37.6, 27.8, 26.2, 18.3, 3.4. MS: *m/z* (rel. Intensität) 241 ([M^+], 13), 186 (15), 185 (11), 174 (22), 173 (12), 161 (19), 160 (100), 149 (19), 148 (18), 133 (14), 130 (25), 105 (20), 104 (22), 94 (77), 79 (37), 77 (38), 76 (27), 68 (15), 53 (11), 51 (11), 50 (12), 41 (15), 39 (11), 27 (12). IR (KBr): 3062, 2935, 2865, 1773, 1727, 1609, 1463, 1438, 1398, 1367, 1331, 1284, 1232, 1188, 1115, 1034, 951, 892, 861, 795, 723, 712, 622, 530 cm^{-1}. $C_{15}H_{15}NO_2$: *ber.*: C, 74.67; H, 6.27; N, 5.81; *gef*: C, 74.75; H, 6.07; N, 5.77.

5.6.10 5-Heptinyl-1-amin (82)



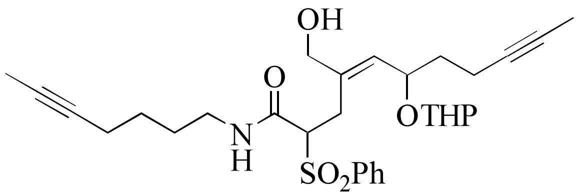
Eine Lösung von Phthalimid **81** (12.0 g, 49.7 mmol) und Hydrazin Hydrat (2.99 g, 59.7 mmol) in Ethanol (150 mL) wird 16 h auf Rückflußtemperatur erhitzt. Die erhaltene Suspension wird auf RT abgekühlt, tropfenweise mit konz. Salzsäure (10 mL) angesäuert und der Niederschlag abfiltriert. Man destilliert das Lösungsmittel im Vakuum ab, löst den erhaltenen Rückstand in MTBE/H_2O und versetzt die resultierende Lösung mit 1N NaOH bis pH≈12. Nach 48-stündiger Extraktion mit einem Perforator, Trocknung der organischen Phase über Na_2SO_4 und Entfernen des Lösungsmittels erhält man durch Destillation des Rückstandes Amin **82** (4.20 g, 76 %) als farblose Flüssigkeit (Sdp. 90-92°C/20 mm). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 2.63 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.11-2.06 (m, 2H), 1.71 (t, *J* = 2.5 Hz, 3H), 1.52-1.37 (m, 6H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 78.9, 75.6, 41.7, 32.9, 26.3, 18.5, 3.4. MS: *m/z* (rel. Intensität) 241 ([M^+], 13), 186 (15), 185 (11), 174 (22), 173 (12), 161 (19), 160 (100), 149 (19), 148 (18), 133 (14), 130 (25), 105 (20), 104 (22), 94 (77), 79 (37), 77 (38), 76 (27), 68 (15), 53 (11), 51 (11), 50 (12), 41 (15), 39 (11), 27 (12). IR (Film): 3366, 3296, 2933, 2859, 2742, 1587, 1455, 1437, 1388, 1331, 1095, 1071, 845, 822, 754, 734 cm^{-1}. $C_7H_{13}N$: *ber.*: C, 75.62; H, 11.79; *gef.*: C, 75.72; H, 11.71.

5.6.11 3-(Phenylsulfonyl)-5-[2-(tetrahydropyran-2-yloxy)-hept-5-inyliden]-tetrahydropyran-2-on (84)



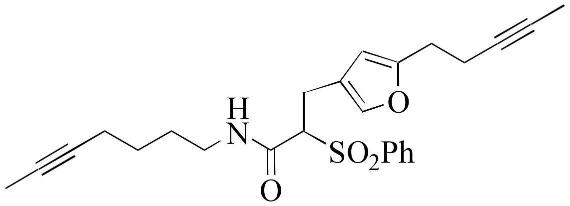
Zu einer Lösung von Silylether **69** (5.89 g, 10.2 mmol) in THF (300 mL) werden Ammoniumfluorid (1.73 g, 50.8 mmol) und Tetrabutylammoniumfluorid (50.8 mL, 50.8 mmol, 1.00 M in THF) zugegeben. Die erhaltene Lösung wird 16 h bei RT gerührt und anschließend mit Ethylacetat/ges. NaCl-Lsg. extrahiert. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Reinigung des Rückstandes durch Säulenchromatographie (SiO_2, Hexan/Ethylacetat 2:1) liefert Lacton **84** (3.58 g, 81 %, Diastereomerengemisch) als farbloses viskoses Öl. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.95-7.83 (m, 2H), 7.63 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.51 (vt, *J* = 7.6 Hz, 2H), 5.62-4.77 (m, 2H), 4.72-4.03 (m, 4H), 3.88-3.64 (m, 1H), 3.55-2.90 (m, 3H), 2.30-2.00 (m, 2H), 1.88-1.35 (m, 11H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 163.7, 163.5, 163.4, 163.3, 163.2, 163.10, 163.06, 163.04, 137.6, 137.5, 137.4, 137.27, 137.26, 137.20, 134.33, 134.29, 134.25, 132.4, 131.9, 131.0, 130.9, 130.29, 130.25, 129.7, 129.6, 129.4, 129.32, 129.28, 129.2, 129.13, 129.09, 129.06, 129.0, 128.93, 128.89, 126.6, 126.3, 125.99, 125.97, 125.6, 125.5, 99.4, 99.2, 99.1, 98.8, 94.9, 94.6, 94.2, 93.8, 78.1, 78.02, 77.97, 77.88, 77.85, 77.8, 77.2, 76.5, 76.4, 76.3, 76.22, 76.16, 76.1, 76.02, 75.98, 73.1, 72.9, 72.70, 72.66, 72.6, 72.44, 72.36, 72.0, 71.9, 68.62, 68.58, 68.5, 68.4, 68.3, 68.0, 67.8, 67.7, 66.8, 66.4, 64.6, 64.5, 64.4, 64.3, 64.1, 63.9, 63.7, 63.6, 62.9, 62.7, 62.6, 62.23, 62.17, 61.6, 61.2, 35.5, 35.2, 34.1, 34.0, 33.93, 33.85, 33.8, 30.6, 30.53, 30.46, 30.40, 30.2, 30.1, 29.4, 28.2, 27.9, 25.3, 25.2, 25.08, 25.06, 22.8, 22.7, 22.64, 22.59, 22.51, 19.6, 19.5, 19.3, 18.9, 18.6, 14.91, 14.86, 14.81, 14.7, 14.5, 14.4, 3.3. MS: *m/z* (rel. Intensität) 189 (25), 85 (100), 77 (12), 67 (11). IR (Film): 3065, 2943, 2867, 1745, 1585, 1448, 1323, 1259, 1201, 1148, 1083, 1022, 988, 902, 869, 813, 757, 721, 688, 633, 611, 587 cm^{-1}. HRMS ($C_{23}H_{28}O_6S$+Na): *ber*.: 455.15043; *gef*.: 455.15086.

5.6.12 *N*-(5-Heptinyl)-4-(hydroxymethyl)-2-(phenylsulfonyl)-6-(tetrahydropyran-2-yloxy)-undec-4-en-9-insäureamid (67)



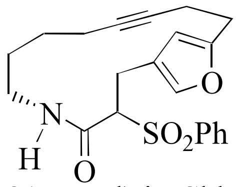
Man versetzt eine Lösung von Lacton **84** (3.13 g, 7.24 mmol) und NaCN (709 mg, 14.5 mmol) in MeOH (100 mL) mit Amin **82** (1.61 g, 14.5 mmol) und rührt 16 h bei RT. Das Reaktionsgemisch wird mit Ethylacetat/ges. NaCl-Lsg. extrahiert, die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Durch säulenchromatographische Reinigung (SiO_2, Hexan/Ethylacetat 1:1) des Rückstandes erhält man Amid **67** (3.78 g, 96 %, Diastereomerengemisch) als farbloses viskoses Öl. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.88-7.75 (m, 2H), 7.61 (vt, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.50 (vt, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.95-6.45 (m, 1H), 5.52-5.00 (m, 1H), 4.72-3.38 (m, 7H), 3.28-2.41 (5H), 2.25-1.97 (m, 4H), 1.85-1.30 (m, 18H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 164.9, 164.7, 164.3, 163.9, 163.8, 163.7, 139.6, 139.0, 138.9, 136.4, 136.3, 136.2, 136.1, 134.8, 134.2, 134.0, 133.5, 131.6, 131.2, 130.6, 129.5, 129.4, 129.24, 129.17, 129.1, 129.0, 128.9, 128.8, 128.74, 128.66, 127.9, 100.4, 99.4, 99.3, 93.6, 93.3, 92.0, 78.8, 78.5, 78.42, 78.40, 78.36, 78.0, 77.9, 77.2, 76.8, 76.7, 75.9, 75.8, 73.5, 73.3, 70.4, 70.3, 69.8, 69.7, 69.2, 69.1, 68.1, 68.0, 67.8, 67.4, 66.5, 66.1, 64.4, 61.4, 61.3, 60.4, 39.64, 39.57, 39.5, 39.42, 39.36, 39.3, 35.1, 34.8, 34.6, 34.5, 34.4, 34.1, 33.3, 31.5, 30.9, 30.7, 30.3, 30.1, 29.8, 29.5, 28.3, 28.14, 28.11, 26.8, 26.04, 25.99, 25.9, 25.8, 25.4, 25.2, 25.0, 24.8, 24.7, 20.9, 20.8, 20.0, 19.2, 18.8, 18.6, 18.2, 18.0, 17.9, 15.0, 14.8, 14.7, 14.6, 14.4, 14.0, 3.4, 3.3. MS: *m/z* (rel. Intensität) 458 (23), 442 (26), 441 (18), 402 (24), 318 (33), 301 (18), 300 (79), 282 (11), 272 (11), 189 (20), 163 (14), 161 (19), 152 (18), 145 (22), 119 (11), 112 (26), 110 (13), 105 (11), 95 (45), 91 (18), 93 (15), 91 (18), 85 (100), 79 (17), 77 (22), 67 (45), 57 (25), 55 (31), 53 (16), 43 (33), 41 (31), 30 (15), 29 (15). IR (Film): 3364, 3067, 2942, 2862, 1673, 1584, 1542, 1447, 1309, 1261, 1201, 1149, 1083, 1020, 807, 689, 595, 535 cm^{-1}. HRMS ($C_{30}H_{41}NO_6S_1$+Na): *ber*.: 566.25523; *gef*.: 566.25443. $C_{30}H_{41}NO_6S$: *ber*.: C, 66.27; H, 7.60; *gef*.: C, 66.15; H, 7.49.

5.6.13 *N*-(5-Heptinyl)-3-[2-(3-pentinyl)-4-furyl]-2-(phenylsulfonyl)-propionsäureamid (44)



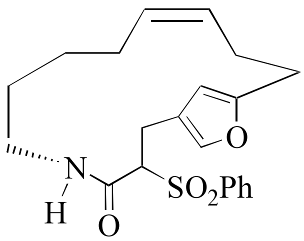
Zu einer Lösung von Substrat **67** (3.52 g, 7.02 mmol) in CH_2Cl_2 (100 mL) wird Mangandioxid (6.11 g, 70.2 mmol) zugefügt und die resultierende schwarze Suspension 4 h bei RT gerührt und anschließend über eine kurze Kieselgelsäule filtriert. Man spült gründlich mit Ethylacetat nach und engt die vereinigten organischen Phasen im Vakuum ein. Das erhaltene viskose Öl wird in Ethylacetat (100 mL) gelöst und mit 10 % HCl (1.00 mL) versetzt. Die Reaktionsmischung wird anschließend 3 h bei RT gerührt und mit Ethylacetat/H_2O extrahiert. Man wäscht die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lsg. und trocknet über Na_2SO_4. Durch Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum und säulenchromatographische Reinigung (SiO_2, Hexan/Ethylacetat 2:1) des Rückstandes erhält man Furan **44** (2.95 g, 96 %) als weißen Feststoff. Smp.: 140-141°C. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.88-7.82 (m, 2H), 7.67 (tt, *J* = 7.4, 2.0 Hz, 1H), 7.55 (vt, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.22 (br s, 1H), 5.87 (s, 1H), 3.84 (dd, J = 10.6, 3.5 Hz, 1H), 3.21 (quart, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.10-2.91 (m, 2H), 2.68 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.40-2.30 (m, 2H), 2.05-2.15 (m, 2H), 1.76 (t, *J* = 2.5 Hz, 3H), 1.73 (t, *J* = 2.5 Hz, 3H), 1.54 (vquint, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.41 (vquint, *J* = 7.0 Hz, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 163.4, 155.3, 138.8, 136.3, 134.4, 129.3 (2C), 129.1 (2C), 119.8, 106.6, 78.5, 77.8, 76.2, 76.0, 72.0, 39.7, 28.3, 27.9, 26.0, 22.8, 18.3, 17.8, 3.4 (2C). MS: *m/z* (rel. Intensität) 299 (21), 298 (100), 187 (32), 77 (12), 55 (16). IR (KBr): 3335, 3091, 2964, 2926, 2859, 1657, 1527, 1448, 1366, 1311, 1146, 1084, 928, 858, 831, 764, 726, 687, 662, 619, 574, 539 cm^{-1}. HRMS ($C_{25}H_{29}NO_4S$+H): *ber*.: 440.18956; *gef*.: 440.18996.

5.6.14 4-Oxo-3-(phenylsulfonyl)-5-aza-15-oxabicyclo[12.2.1]heptadeca-1,14-dien-10-in (85)



Eine Lösung von Diin **44** (970 mg, 2.21 mmol) in Chlorbenzol (350 mL) wird bei 80 °C mit $(Me_3CO)_3W{\equiv}CCMe_3$ (**32**) (107 mg, 0.221 mmol) versetzt und 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum reinigt man den Rückstand durch Säulenchromatographie (SiO_2, Hexan/Ethylacetat 2:1) und isoliert Makrocyclus **85** (766 mg, 90 %) als farblosen Feststoff. Smp.: >195°C (Zersetzung). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8.30 (dd, *J* = 8.6, 3.3 Hz, 1H), 7.84-7.72 (m, 3H), 7.66 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.17 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.67-3.53 (m, 1H), 2.80 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.60 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.45-2.32 (m, 3H), 2.23-2.11 (m, 1H), 2.00-1.84 (m, 1H), 1.45-1.15 (m, 4H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6): δ 163.1, 154.5, 139.4, 137.1, 134.4, 129.3 (4C), 119.7, 107.6, 80.9, 79.7, 70.1, 38.3, 29.0, 27.3, 26.2, 22.3, 17.9, 16.7. MS: *m/z* (rel. Intensität) 385 ([M^+], 2), 245 (17), 244 (100), 77 (18). IR (KBr): 3335, 3102, 3066, 2965, 2937, 2910, 2848, 1658, 1610, 1583, 1537, 1448, 1441, 1371, 1305, 1145, 1080, 996, 988, 939, 926, 905, 852, 819, 728, 690, 609, 582, 558, 544, 523 cm^{-1}. HRMS ($C_{21}H_{23}NO_4S$+H): *ber.*: 386.14261; *gef.*: 386.14248. $C_{21}H_{23}NO_4S$: *ber.*: C, 65.43; H, 3.53; *gef.*: C, 65.52; H, 3.64.

5.6.15 (10*Z*)-4-Oxo-3-(phenylsulfonyl)-5-aza-15-oxabicyclo[12.2.1]heptadeca-1,10,14-trien (42a)

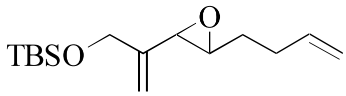


Zu einer Lösung von Alkin **85** (366 mg, 0.949 mmol) in CH_2Cl_2 (75 mL) werden 0.70 mL einer Lösung von Chinolin (100 µL, 0.846 µmol) in Hexan (10 mL) und Lindlar-Katalysator (Palladium auf Calciumcarbonat, vergiftet mit Blei, 5 % Pd) (175 mg; vorher im Vakuum getrocknet) zugegeben. Die resultierende Suspension wird 2 h bei RT unter H_2-Atmosphäre (1 atm) gerührt. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert, der Rückstand gründlich mit

Ethylacetat gewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Durch säulenchromatographische Reinigung (SiO_2, Hexan/Ethylacetat 2:1) des Rohproduktes erhält man (*Z*)-Alken **42a** (357 mg, 97 %) als weißen Feststoff. Smp.: >195°C (Zersetzung). ^{1}H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2/DMSO-d_6): δ 7.88-7.82 (m, 2H), 7.71-7.60 (m, 2H), 7.55 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.12 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.42-5.20 (m, 2H), 4.21 (dd, *J* = 10.8, 5.4 Hz, 1H), 3.48-3.34 (m, 1H), 2.90-2.80 (m, 2H), 2.75-2.54 (m, 3H), 2.28 (vquint, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.72 (quart, *J* = 7.8 Hz, 2H), 1.38-1.02 (m, 2H), 0.92-0.73 (m, 1H), 0.56-0-38 (m, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, CD_2Cl_2/DMSO-d_6): δ 163.6, 155.6, 139.0, 137.1, 133.8, 130.6, 129.5 (2C), 128.6 (2C), 128.0, 119.4, 107.1, 70.3, 39.0, 29.2, 27.5, 27.2, 26.8, 26.0, 23.1. MS: *m/z* (rel. Intensität) 387 ([M^+], 4), 247 (16), 246 (100), 135 (22). IR (KBr): 3296, 3121, 3096, 3074, 3004, 2943, 2855, 1658, 1628, 1609, 1548, 1446, 1439, 1307, 1261, 1143, 1083, 1026, 947, 916, 814, 756, 724, 690, 562, 529 cm^{-1}. HRMS ($C_{21}H_{25}NO_4S$+H): *ber.*: 388.15826; *gef.*: 388.15778. $C_{21}H_{25}NO_4S$: *ber.*: C, 65.09; H, 6.50; N, 3.61; *gef.*: C, 64.91; H, 6.57; N, 3.48.

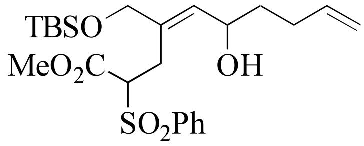
5.7 Darstellung der makrocyclischen Modellverbindung durch Ringschlußolefinmetathese

5.7.1 2-(3-Butenyl)-3-[3-(*tert.*-butyldimethylsilyloxy)-propen-2-yl]-oxiran (72)



Zu einer Lösung von Sulfoniumsalz **66** (2.16 g, 6.00 mmol) in THF (100 mL) tropft man langsam bei −78°C *tert.*-BuLi (4.60 mL, 7.90 mmol, 1.70 M in Hexan) zu. Nach 30 min fügt man 4-Penten-1-al (**88**) (770 mg, 9.20 mmol) hinzu, rührt weitere 30 min bei −78°C und erwärmt das Reaktionsgemisch langsam auf RT. Anschließend wird mit Ethylacetat/H_2O extrahiert, die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Durch säulenchromatographische Reinigung (SiO_2, Hexan/Ethylacetat 50:1) des Rückstandes erhält man Vinyloxiran **72** (1.01 g, 62 %, Diastereomerengemisch) als farbloses Öl. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 5.88-5.71 (m, 1H), 5.19-4.91 (m, 4H), 4.14 (s), 4.06 (d, *J* = 4.7 Hz) [2H], 3.42 (d, *J* = 4.4 Hz), 3.13 (d, *J* = 2.1 Hz) [1H], 3.05 (vquart, *J* = 4.4 Hz), 2.85 (dt, *J* = 4.4, 2.1 Hz) [1H], 2.22-2.08 (m, 2H), 1.64 (vquart, *J* = 6.6 Hz, 1H), 1.50 (vquart, *J* = 6.6 Hz, 1H), 0.873 (s), 0.867 (s) [9H], 0.04 (s), 0.03 (s) [6H]. ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 144.8 [142.2], 137.7 [137.5], [115.2] 115.0, [111.9] 111.4, 64.5 [62.8], 59.3 [58.4], [58.2] 56.3, 31.7, 30.4 [30.0], 26.1, 25.9 (3C), 18.2, −5.3 [−5.4]. MS: *m/z* (rel. Intensität) 211 (13), 169 (24), 143 (25), 119 (20), 91 (28), 75 (100), 73 (33), 59 (13), 55 (11), 41 (19). IR (Film): 3079, 2956, 2930, 2897, 2857, 1653, 1642, 1472, 1463, 1405, 1390, 1362, 1256, 1085, 1006, 913, 838, 815, 777, 669 cm^{-1}. $C_{15}H_{28}O_2Si$: *ber.*: C, 67.11; H, 10.51; *gef.*: C, 66.97; H, 10.55.

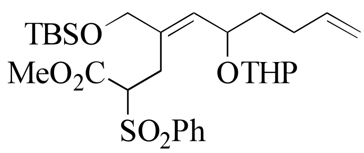
5.7.2 4-(*tert.*-Butyldimethylsilyloxymethyl)-6-hydroxy-2-(phenylsulfonyl)-deca-4,9-diensäuremethylester (89)



Zu einer Lösung von $Pd(PPh_3)_4$ (560 mg, 0.485 mmol) und (Phenylsulfonyl)-essigsäuremethylester (**75**) (1.05 g, 4.90 mmol) in THF (150 mL) gibt man bei RT

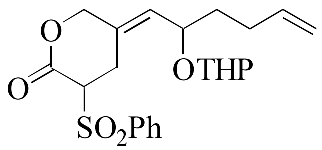
Vinyloxiran **72** (1.31 g, 4.90 mmol) zu. Die entstandene gelbe Lösung wird 16 h auf Rückflußtemperatur erhitzt. Extraktion mit Ethylacetat/H_2O, Trocknen der organischen Phase über Na_2SO_4, Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum und säulenchromatographische Reinigung (SiO_2, Hexan/Ethylacetat 10:1→2:1) des Rückstandes liefern Allylalkohol **89** (1.98 g, 84 %, Diastereomerengemisch) als schwach gelbes Öl. ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 7.98-7.87 (m, 2H), 7.71-7.67 (m, 1H), 7.62-7.56 (m, 2H), 5.90-5.71 (m, 1H), 5.50 (dd, *J* = 18.0, 9.1 Hz), 5.30 (dd, *J* = 8.4, 3.4 Hz) [1H], 5.06-4.94 (m, 2H), 4.49-4.01 (m, 4H), 3.64 (s), 3.62 (s), 3.60 (s), 3.58 (s) [3H], 3.11-2.64 (m, 2H), 2.22-1.88 (m, 3H), 1.75-1.36 (m, 2H), 0.873 (s), 0.870 (s), 0.864 (s), 0.860 (s) [9H], 0.053 (s), 0.049 (s), 0.044 (s), 0.022 (s), 0.016 (s), 0.00 (s) [6H]. ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 166.9, 166.3, 138.3, 138.2, 137.2, 135.2, 134.4, 134.3, 134.2, 134.1, 133.4, 131.9, 129.3, 129.2, 129.1, 129.0, 128.5, 114.80, 114.77, 69.5, 69.1, 69.0, 67.1, 67.0, 66.7, 66.5, 53.1, 52.9, 36.3, 35.7, 29.7, 29.6, 25.8, 25.6, −5.47, −5.52. MS: *m/z* (rel. Intensität): 426 (12), 425 (40), 407 (10), 199 (28), 149 (14), 135 (56), 131 (18), 125 (19), 91 (18), 89 (21), 83 (14), 81 (10), 79 (15), 77 (44), 75 (100), 73 (79), 67 (13), 59 (17), 57 (17), 55 (55), 41 (27), 29 (18). IR (Film): 3533, 3072, 2953, 2930, 2902, 2857, 1744, 1641, 1585, 1472, 1463, 1448, 1438, 1390, 1328, 1311, 1254, 1202, 1149, 1084, 1071, 1025, 1006, 912, 838, 779, 760, 741, 723, 688, 592, 531 cm^{-1}. $C_{24}H_{38}O_6SSi$: *ber.*: C, 59.72; H, 7.93; *gef.*: C, 59.80; H, 8.14.

5.7.3. 4-(*tert.*-Butyldimethylsilyloxymethyl)-2-(phenylsulfonyl)-6-(tetrahydropyran-2-yloxy)-undeca-4,9-diensäuremethylester (70)



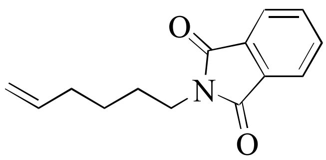
Eine Lösung von Allylalkohol **89** (1.98 g, 4.10 mmol) und 3,4-Dihydro-2*H*-pyran (517 mg, 6.20 mmol) in CH_2Cl_2 (150 mL) wird mit Pyridinium-*p*-toluolsulfonat (52.0 mg, 0.210 mmol) versetzt und das Reaktionsgemisch 12 h bei RT gerührt. Man extrahiert mit CH_2Cl_2/H_2O, trocknet die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4, entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und reinigt den Rückstand durch Säulenchromatographie (SiO_2, Hexan/Ethylacetat 4:1). Verbindung **70** (1.84 g, 79 %, Diastereomerengemisch) fällt als schwach gelbes viskoses Öl an. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.92-7.84 (m, 2H), 7.73-7.63 (m, 1H), 7.61-7.51 (m, 2H), 5.90-5.66 (m, 1H), 5.62-5.26 (m, 1H), 5.12-4.79 (m, 2H), 4.62-4.45 (m, 1H), 4.43-4.07 (m, 2H), 4.05-3.96 (m, 1H), 3.93-3.69 (m, 1H), 3.64 (s), 3.62 (s), 3.61 (s), 3.59 (s) [3H], 3.57-3.32 (m, 2H), 2.99-2.44 (m, 2H), 2.22-1.96 (m, 2H), 1.94-1.39 (m, 8H), 0.87 (s), 0.86 (s), 0.85 (s), 0.82(s) [9H], 0.03 (s), 0.013 (s), 0.008(s) [6H]. ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 166.2, 166.1, 138.4, 138.3, 137.3, 136.7, 134.3, 134.2, 132.7, 132.2, 129.8, 129.37, 129.35, 129.3, 129.2, 129.12, 129.09, 129.0, 114.8, 114.7, 98.7, 98.5, 94.9, 94.6, 73.7, 69.8, 69.5, 69.1, 69.0, 66.6, 66.2, 63.4, 62.9, 62.6, 62.1, 53.0, 52.9, 35.0, 34.9, 31.0, 30.9, 30.8, 30.73, 30.70, 29.8, 29.7, 29.5, 29.4, 29.2, 25.8, 25.64, 25.56, 25.51, 25.47, 25.41, 25.36, 25.3, 22.7, 19.9, 19.8, 19.7, 19.5, 18.28, 18.25, −5.39, −5.44, −5.5. MS: *m/z* (rel. Intensität) 510 (16), 509 (44), 465 (17), 427 (14), 425 (18), 409 (16), 408 (28), 407 (100), 295 (14), 264 (14), 209 (15), 199 (53), 191 (11), 160 (12), 159 (90), 153 (19), 135 (38), 131 (13), 85 (78), 75 (27), 73 (28), 67 (14), 57 (15), 43 (11), 41 (13). IR (Film): 3071, 2950, 2938, 2856, 1745, 1641, 1585, 1559, 1471, 1464, 1448, 1388, 1328, 1257, 1201, 1150, 1131, 1083, 1021, 984, 907, 838, 815, 778, 740, 722, 689, 592, 532 cm^{-1}.

5.7.4 3-(Phenylsulfonyl)-5-[2-(tetrahydropyran-2-yloxy)-hex-4-enyliden]-tetrahydropyran-2-on (90)



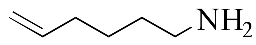
Eine Lösung von Silylether **70** (300 mg, 0.530 mmol) in THF (25 mL) wird mit Ammoniumfluorid (98.0 mg, 2.60 mmol) und Tetrabutylammoniumfluorid Hydrat (2.60 mL, 2.60 mmol, 1.00 M in THF) versetzt. Die erhaltene Lösung wird 16 h bei RT gerührt und anschließend mit Ethylacetat/ges. NaCl-Lsg. extrahiert. Man trocknet die organische Phase über Na_2SO_4, entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und reinigt den Rückstand durch Säulenchromatographie (SiO_2, Hexan/Ethylacetate 2:1). Lacton **90** (153 mg, 69 %, Diastereomerengemisch) wird als farbloses viskoses Öl erhalten. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2): δ 7.91-7.80 (m, 2H), 7.67-7.61 (m, 1H), 7.55-7.49 (m, 2H), 5.84-5.68 (m, 1H), 5.55-4.82 (m, 3H), 4.63-4.45 (m, 1H), 4.37-3.63 (m, 6H), 3.43-2.87 (m, 2H), 2.24-1.97 (m, 2H), 1.78-1.40 (m, 8H). ^{13}C NMR (75 MHz, CD_2Cl_2): δ 164.2, 163.8, 145.4, 143.3, 138.7, 138.5, 138.2, 138.1, 138.0, 137.5, 134.89, 134.85, 134.8, 132.0, 131.9, 131.4, 131.3, 130.7, 130.6, 130.3, 130.0, 129.84, 129.78, 129.70, 129.65, 129.60, 129.58, 129.55, 129.52, 129.48, 129.46, 129.1, 115.8, 115.3, 115.1, 115.0, 114.94, 114.92, 114.86, 114.0, 112.2, 110.6, 99.6, 99.3, 95.5, 95.2, 94.7, 73.6, 73.5, 73.43, 73.38, 73.3, 73.0, 72.9, 69.7, 69.3, 69.2, 69.1, 69.04, 69.01, 68.87, 68.86, 65.1, 64.54, 64.49, 64.4, 64.2, 64.1, 62.9, 62.7, 62.4, 62.1, 59.4, 59.3, 58.6, 56.6, 34.8, 34.7, 34.6, 34.5, 34.4, 34.2, 33.2, 31.9, 31.2, 31.14, 31.08, 31.01, 30.97, 30.9, 30.8, 30.7, 30.4, 30.3, 29.99, 29.96, 29.8, 29.6, 26.4, 25.91, 25.88, 25.8, 23.5, 23.4, 23.3, 20.1, 20.0, 19.93, 19.90, 19.4. MS: *m/z* (rel. Intensität) 277 (10), 177 (29), 85 (100), 77 (10), 67 (12), 41 (10). IR (Film): 3070, 2941, 2867, 1755, 1640, 1585, 1466, 1448, 1387, 1370, 1323, 1259, 1242, 1201, 1147, 1083, 1021, 999, 907, 868, 812, 756, 721, 688, 633, 611, 587, 544 cm^{-1}.

5.7.5 *N*-(5-Hexenyl)-phthalimid (86)



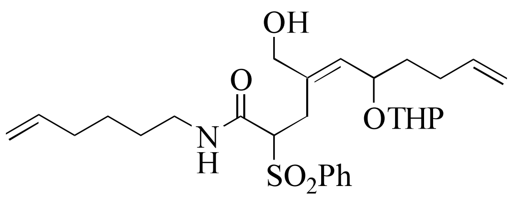
Eine Lösung von Azodicarbonsäurediethylester (10.4 g, 60.0 mmol) in THF (50 mL) wird bei 0°C zu einer Lösung von 5-Hexen-1-ol (**54**) (5.00 g, 50.0 mmol), Phthalimid (8.80 g, 60.0 mmol) und Triphenylphosphin (15.7 g, 60.0 mmol) in THF (200 mL) getropft. Nach 15 min wird das Eisbad entfernt und die Reaktionsmischung 16 h bei RT gerührt. Man entfernt das Lösungsmittel im Vakuum, versetzt den Rückstand mit MTBE, filtriert den ausgefallenen Feststoff über eine dünne Kieselgelschicht ab und engt das Filtrat im Vakuum ein. Das erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch (SiO_2, Toluol) gereinigt, und man erhält Phthalimid **86** (11.1 g, 96 %) als farblosen viskoses Öl, dessen spektroskopische Daten mit denen in der Literatur übereinstimmen.[132] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.84-7.80 (m, 2H), 7.73-7.69 (m, 2H), 5.85-5.71 (m, 1H), 5.04-4.92 (m, 2H), 3.68 (tt, *J* = 7.0, 2.0 Hz, 2H), 2.09 (vquart, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.70 (vquint, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.49-1.42 (vquint, *J* = 7.0 Hz, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 167.9 (2C), 137.9, 133.5 (2C), 131.8 (2C), 122.8, 114.5, 37.4, 32.9, 27.7, 25.8. MS: *m/z* (rel. Intensität) 229 ([M^+], 27), 186 (11), 174 (10), 161 (47), 160 (100), 148 (54), 133 (11), 130 (21), 105 (11), 104 (13), 82 (27), 77 (16), 76 (12). IR (Film): 3076, 2975, 2937, 2860, 1772, 1713, 1640, 1615, 1467, 1438, 1397, 1371, 1338, 1188, 1172, 1041, 996, 961, 914, 860, 794, 720, 694, 615, 530 cm^{-1}. $C_{14}H_{15}NO_2$: *ber.*: C, 73.31; H, 6.62; *gef.*: C, 73.14; H, 6.64.

5.7.6 5-Hexenyl-1-amin (87)



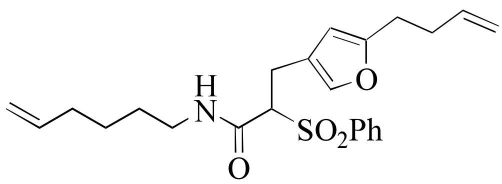
Eine Lösung von Phthalimid **86** (11.0 g, 49.7 mmol) und Hydrazinhydrat (2.88 g, 57.6 mmol) in Ethanol (250 mL) wird 16 h auf Rückflußtemperatur erhitzt. Man kühlt die erhaltene Suspension auf RT ab, säuert tropfenweise mit konz. Salzsäure (10 mL) an und filtriert den Niederschlag ab. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in MTBE/H_2O gelöst und die erhaltene Lösung mit 1N NaOH bis pH≈12 versetzt. Nach Extraktion mit MTBE trocknet man die organische Phase über Na_2SO_4 und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Destillation des Rückstandes liefert Amin **87** (1.52 g, 32 %) als farblose Flüssigkeit (Sdp. 125°C), deren spektroskopische Daten mit denen in der Literatur übereinstimmen.[133] ^{1}H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2): δ 5.90-5.76 (m, 1H), 5.04-4.91 (m, 2H), 2.67-2.61 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.12-2.02 (m, 2H), 1.46-1.37 (m, 4H), 1.04 (s, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, CD_2Cl_2): δ 139.6, 114.4, 42.5, 34.0, 33.9, 26.6. MS: *m/z* (rel. Intensität): 56 (29), 30 (100). IR (Film): 3301, 3074, 2926, 2856, 1641, 992, 910 cm^{-1}. $C_6H_{13}N$: *ber.*: C, 72.66; H, 13.21; *gef.*: C, 72.41; H, 12.97.

5.7.7 *N*-(5-Hexenyl)-4-(hydroxymethyl)-2-(phenylsulfonyl)-6-(tetrahydropyran-2-yl-oxy)-undeca-4,9-diensäureamid (68)



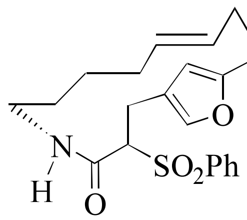
Eine Lösung von Lacton **90** (298 mg, 0.710 mmol) und Natriumcyanid (139 mg, 2.83 mmol) in MeOH (15 mL) versetzt man mit Amin **87** (84.0 mg, 0.850 mmol) und rührt das Reaktionsgemisch 16 h bei RT. Man extrahiert mit Ethylacetat/ges. NaCl-Lsg., trocknet die organische Phase über Na_2SO_4 und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Reinigung des Rückstandes durch Säulenchromatographie (SiO_2, Hexan/Ethylacetat 1:1) liefert Amid **68** (281 mg, 76 %, Diastereomerengemisch) als farbloses viskoses Öl. ^{1}H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2): δ 7.88-7.84 (m, 2H), 7.72-7.69 (m, 1H), 7.62-7.56 (m, 2H), 6.87-6.32 (m, 1H), 5.92-5.68 (m, 2H), 5.55-5.18 (m, 1H), 5.15-4.92 (m, 4H), 4.69-3.31 (m, 7H), 3.28-3.05 (m, 2H), 2.92-2.58 (m, 3H), 2.23-1.98 (m, 4H), 1.92-1.40 (m, 12H). ^{13}C NMR (75 MHz, CD_2Cl_2): δ 165.0, 164.7, 164.4, 164.1, 139.2, 138.94, 138.90, 138.8, 138.7, 138.5, 137.50, 137.47, 137.3, 137.2, 136.2, 135.0, 134.7, 134.6, 134.5, 134.3, 132.4, 132.0, 130.7, 130.3, 129.71, 129.68, 129.54, 129.47, 129.4, 114.94, 114.90, 114.87, 114.83, 114.79, 100.5, 100.4, 99.9, 94.4, 93.7, 92.7, 74.5, 74.2, 73.7, 70.7, 70.3, 69.6, 69.5, 69.4, 69.2, 69.0, 68.8, 67.1, 67.0, 66.9, 66.5, 64.9, 63.1, 62.7, 62.1, 61.8, 61.3, 61.2, 60.6, 60.5, 60.1, 60.0, 40.4, 40.3, 40.1, 35.3, 35.2, 35.1, 35.0, 34.8, 34.7, 33.6, 33.5, 33.2, 32.1, 31.5, 31.0, 30.7, 30.4, 30.1, 30.04, 29.96, 29.5, 29.1, 29.0, 28.93, 28.89, 26.4, 26.33, 26.27, 26.0, 25.8, 25.3, 25.2, 21.3, 20.7, 19.8, 19.4, 19.2, 18.6, 18.4. MS: *m/z* (rel. Intensität) 418 (26), 378 (26), 294 (23), 278 (24), 277 (11), 276 (56), 220 (25), 140 (24), 133 (25), 100 (18), 91 (17), 85 (100), 83 (10), 81 (15), 79 (13), 77 (20), 67 (31), 57 (24), 56 (11), 55 (49), 43 (20), 41 (43), 30 (13), 29 (15). IR (Film): 3378, 3074, 2937, 2861, 1670, 1641, 1584, 1547, 1448, 1309, 1261, 1201, 1149, 1084, 1021, 997, 910, 809, 760, 742, 725, 689, 595, 577, 538 cm^{-1}. HRMS ($C_{28}H_{41}NO_6S$+H): *ber.*: 520.27328; *gef.*: 520.27320.

5.7.8 *N*-(5-Hexenyl)-3-[2-(3-butenyl)-4-furyl]-2-(phenylsulfonyl)-propionsäureamid (45)



Zu einer Lösung von Substrat **68** (230 mg, 0.480 mmol) in CH_2Cl_2 (50 mL) wird Mangandioxid (728 mg, 8.37 mmol) zugefügt und die resultierende schwarze Suspension 4 h bei RT gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch über eine kurze Kieselgelsäule filtriert und gründlich mit Ethylacetat nachgespült. Die vereinigten organischen Phasen werden im Vakuum eingeengt, das Rohprodukt wird in Ethylacetat (100 mL) gelöst und mit 10 % HCl (0.50 mL) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 3 h bei RT gerührt und mit Ethylacetat/H_2O extrahiert. Man wäscht die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lsg. und trocknet über Na_2SO_4. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand durch Säulenchromatographie (SiO_2, Hexan/Ethylacetat 2:1) gereinigt. Furan **45** (97.0 mg, 53 %) wird als weißer Feststoff isoliert. Smp.: >195°C (Zersetzung). ^1H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2): δ 7.87-7.84 (m, 2H), 7.75-7.69 (m, 1H), 7.62-7.57 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.08 (br s, 1H), 5.88-5.75 (m, 3H), 5.06-4.95 (m, 4H), 3.82 (dd, *J* = 9.9, 4.8 Hz, 1H), 3.19 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.06-2.99 (m, 2H), 2.62 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.33 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.05 (vquart, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.56-1.21 (m, 4H). ^{13}C NMR (75 MHz, CD_2Cl_2): δ 163.6, 156.7, 138.9 (2C), 137.9, 137.1, 134.7, 129.6 (2C), 129.5 (2C), 120.4, 115.3, 114.9, 106.6, 72.3, 40.3, 33.6, 32.2, 29.0, 27.8, 26.3, 23.1. MS: *m/z* (rel. Intensität) 275 (19), 274 (100), 175 (23), 77 (14), 55 (16), 41 (17). IR (KBr): 3314, 3075, 2926, 2855, 1655, 1614, 1551, 1447, 1309, 1149, 1085, 997, 913, 759, 743, 726, 688, 570, 533 cm^{-1}.

5.7.9 (10*E*)-4-Oxo-3-(phenylsulfonyl)-5-aza-15-oxabicyclo[12.2.1]heptadeca-1,10,14-trien (42b)



RCM mit Ru-Carben 14b:

Eine Lösung von Dien **45** (30.1 mg, 72.4 μmol) in CH_2Cl_2 (70 mL) wird mit Ru-Carben **14b** (6.69 mg, 8.13 μmol) versetzt und 3 h bei 40°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird über eine kurze Kieselgelsäule filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (SiO_2, Hexan/Ethylacetat 2:1) gereinigt. Man erhält Produkt **42** (24.4 mg, 87 %, *E*/*Z* 4.4:1) als farblosen Feststoff. Durch weitere säulenchromatographische Reinigung (SiO_2, Hexan/Ethylacetat 2:1) kann (*E*)-Alken **42b** (3.70 mg, 13 %) in reiner Form als farbloser Feststoff isoliert werden. Smp.: >195°C (Zersetzung). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 8.19 (dd, *J* = 8.2, 3.3 Hz, 1H), 7.83-7.73 (m, 3H), 7.68-7.62 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.17 (vt, *J* = 3.7 Hz, 2H), 4.16 (dd, *J* = 9.5, 6.0 Hz, 1H), 3.53-3.40 (m, 1H), 2.78-2.72 (m, 2H), 2.60-2.55 (m, 2H), 2.42-2.30 (m, 1H), 2.23-2.19 (m, 2H), 1.97-1.82 (m, 1H), 1.82-1.73 (m, 1H), 1.18-1.05 (m, 4H). MS: *m/z* (rel. Intensität) 387 ([M^+], 4), 247 (16), 246 (100), 135 (22). IR (KBr): 3354, 3070, 2920, 2850, 1663, 1584, 1541, 1448, 1309, 1261, 1150, 1083, 1024, 973, 803, 726, 688, 533 cm^{-1}.

RCM mit Ru-Indenylidenkomplex 18a:

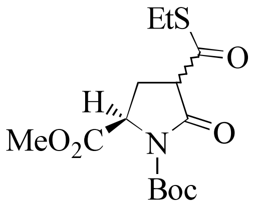
Auf gleiche Weise erhält man durch Umsetzung von Dien **45** (28.9 mg, 69.5 μmol) mit Ru-Indenylidenkomplex **18a** (6.03 mg, 7.33 μmol) in CH_2Cl_2 (70 mL) nach einer Reaktionszeit von 3 h Verbindung **42** (22.2 mg, 85 %, *E*/*Z* 4.6:1) als weißen Feststoff.

RCM mit dem *N*-heterocyclischem Ru-Carbenkomplex 19a:

Auf gleiche Weise erhält man durch Umsetzung von Dien **45** (30.1 mg, 72.7 µmol) mit dem *N*-heterocyclischen Ru-Carbenkomplex **19a** (6.19 mg, 7.31 µmol) in CH_2Cl_2 (70 mL) nach einer Reaktionszeit von 2 h Verbindung **42** (22.9 mg, 84 %, *E*/*Z* 4.8:1) als weißen Feststoff.

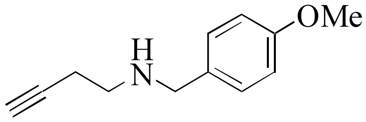
5.8 Versuche zur Totalsynthese von Nakadomarin A

5.8.1 (3*R*, 5rac)-1-(*tert.*-Butoxycarbonyl)-3-(thioethoxycarbonyl)-2-pyrrolidinon-5-carbonsäuremethylester (104)



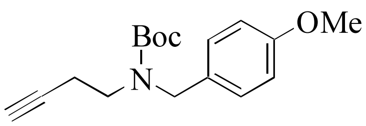
Zu einer Lösung von Pyroglutaminsäureester **101** (10.4 g, 42.7 mmol) in THF (250 mL) gibt man bei −78°C langsam Bis-(trimethylsilyl)-lithiumamid (14.3 g, 85.5 mmol) hinzu. Die erhaltene gelbe Lösung wird 60 min bei −78°C gerührt, anschließend langsam mit Chlorthioameisensäureethylester (6.38 g, 51.2 mmol) versetzt und weitere 60 min bei −78°C gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von ges. NH_4Cl-Lsg. (50 mL) bei −78°C beendet und das Reaktionsgemisch auf RT erwärmt. Nach Extraktion der Reaktionsmischung mit MTBE/H_2O wird die organische Phase mit ges. NH_4Cl- und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Durch säulenchromatographische Reinigung (SiO_2, Hexan/Ethylacetat 2:1→1:1) des Rückstandes erhält man Thioester **104** (13.5 g, 95 %, Diastereomerengemisch) als farblosen Feststoff. Smp.: 106°C. $[\alpha]_D^{20}$: +4.68° (c = 1.18, $CHCl_3$). ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 4.66 (dd, *J* = 9.4, 3.0 Hz), 4.61 (dd, *J* = 9.4, 4.2 Hz) [1H], 3.78 (s), 3.77 (s) [3H], 2.99-2.70 (m, 3H), 2.62-2.47 (m, 1H), 2.21 (ddd, *J* = 9.0, 3.0 Hz), 2.16 (dd, *J* = 9.0, 3.0 Hz) [1H], 1.48 (s, 9H), 1.30-1.23 (m, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 194.2 [193.1], 171.4 [170.6], 167.5 [167.4], 149.0, 84.3 [84.1], [57.5] 57.0, [56.5] 55.7, [52.7] 52.6, 27.8 (3C), 25.2 [24.4], [24.3] 24.1, [15.5] 14.2. MS: *m/z* (rel. Intensität) 231 (23), 172 (16), 170 (22), 143 (26), 142 (15), 110 (14), 57 (100), 41 (12). IR (Film): 3449, 3343, 2978, 2934, 2877, 1793, 1753, 1724, 1677, 1599, 1455, 1439, 1371, 1314, 1288, 1254, 1212, 1152, 1071, 1017, 975, 844, 774. HRMS ($C_{14}H_{21}NO_6S$+H): *ber.*: 332.11678; *gef.*: 332.11667. $C_{14}H_{21}NO_6S$: *ber.*: C, 50.74; H, 6.30; N, 4.23; *gef.*: C, 50.60; H, 6.43; N, 4.28.

5.8.2 *N*-(4-Methoxybenzyl)-4-amino-1-butin (106)



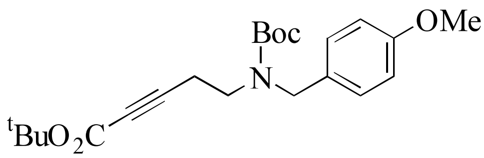
Zu einer Lösung von 3-Butin-1-ol (**105**) (25.0 g, 0.357 mol) in Et_2O (500 ml) tropft man bei 0°C Methansulfonsäurechlorid (41.6 mL, 0.535 mol) und anschließend innerhalb von 60 min Triethylamin (74.6 mL, 0.535 mol) langsam zu und rührt das Reaktionsgemisch 12 h bei RT. Der ausgefallene farblose Niederschlag wird durch Zugabe von H_2O wieder gelöst und die wäßrige Phase mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NH_4Cl- und NaCl-Lsg. gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum erhält man ein gelbes viskoses Öl, das in THF (500 mL) gelöst und bei RT mit Triethylamin (101 mL, 0.725 mol) und *p*-Methoxybenzylamin (100 mL, 0.759 mmol) versetzt wird. Das erhaltene Reaktionsgemisch wird 14 h unter Rückfluß erhitzt. Man extrahiert mit MTBE/H_2O, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit ges. NH_4Cl- und NaCl-Lsg., trocknet über Na_2SO_4 und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Säulenchromatographie (SiO_2, Ethylacetat) liefert Amin **106** (58.3 g, 68 %) als schwach gelbes Öl, dessen spektroskopische Daten mit den in der Literatur angegebenen Daten übereinstimmen.[134] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.25 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 2.80 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.41 (dt, *J* = 6.6, 2.6 Hz, 2H), 2.00 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 1.68 (br s, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 158.6, 132.2, 129.3 (2C), 113.8 (2C), 82.5, 69.5, 55.2, 52.7, 47.2, 19.5. MS: *m/z* (rel. Intensität) 189 ([M^+], 6), 150 (20), 121 (100). IR (Film): 3291, 3061, 3031, 2952, 2933, 2912, 2835, 2116, 1612, 1585, 1513, 1463, 1301, 1247, 1176, 1109, 1035, 815, 638. HRMS ($C_{12}H_{15}NO$): *ber*.: 189.11536; *gef*.: 189.11525. $C_{12}H_{15}NO$: *ber*.: C, 76.16; H, 7.99; N, 7.40; *gef*.: C, 75.93; H, 8.06; N, 7.45.

5.8.3 *N*-(*tert*.-Butoxycarbonyl)-*N*-(4-methoxybenzyl)-4-amino-1-butin (107)



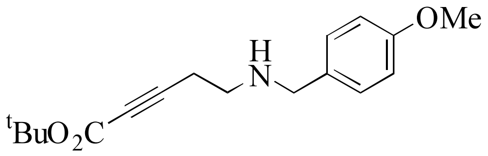
Man versetzt eine Lösung von Amin **106** (44.0 g, 0.233 mol), 4-Dimethylaminopyridin (2.80 g, 0.232 mol) und Triethylamin (35.0 mL, 0.256 mol) in CH_2Cl_2 (500 mL) bei 0°C langsam mit Di-*tert*.-butyldicarbonat (55.8 g, 0.256 mol) und rührt 72 h bei RT. Das Reaktionsgemisch extrahiert man mit CH_2Cl_2/H_2O, wäscht die vereinigten organischen Phasen zweimal mit 1N HCl und anschließend mit ges. NaCl-Lsg., trocknet über Na_2SO_4 und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Reinigung des Rückstands durch Säulenchromatographie (SiO_2, Hexan/Ethylacetat 15:1) liefert Verbindung **107** (58.1 g, 86 %, Rotamerengemisch) als gelbes Öl. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.17 (br s, 2H), 6.86 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.32 (br s, 2H), 2.34 (br s, 2H), 1.96 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 1.50 (br s, 9H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 158.8, 155.3, 130.2, 129.1 [128.5] (2C), 113.9 (2C), [82.0] 81.8, 79.9, 69.5, 55.2, [50.6] 49.8, 45.2, 28.4 (3C), 18.2 [18.0]. MS: *m/z* (rel. Intensität) 289 ([M^+], 4), 233 (23), 159 (19), 121 (100), 57 (36). IR (Film): 3294, 3064, 3002, 2975, 2933, 2836, 2119, 1692, 1612, 1586, 1513, 1465, 1411, 1366, 1248, 1166, 1121, 1036, 882, 818, 774, 638. HRMS ($C_{17}H_{23}NO_3$): *ber*.: 289.16779; *gef*.: 289.16786. $C_{17}H_{23}NO_3$: *ber*.: C, 70.56; H, 8.01; N, 4.84; *gef*.: C, 70.41; H, 8.09; N, 4.88.

5.8.4 *N*-(*tert*.-Butoxycarbonyl)-*N*-(4-methoxybenzyl)-5-amino-1-pent-2-insäure-*tert*.-butylester (108)



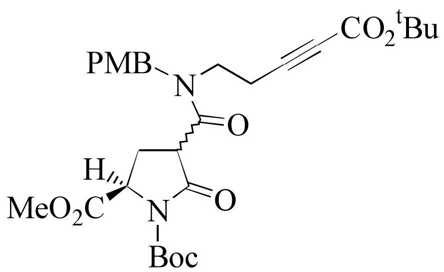
Zu einer Lösung von Verbindung **107** (16.8 g, 58.1 mmol) in Et_2O (300 mL) tropft man langsam bei −78°C *n*-BuLi (43.6 mL, 69.7 mmol, 1.60 M in Hexan). Nach 30 min fügt man Di-*tert*.-butyldicarbonat (17.7 g, 81.3 mmol) hinzu, rührt weitere 15 min bei −78°C und entfernt das Kältebad. Nach 60 min wird die Reaktionsmischung mit ges. NH_4Cl-Lsg. versetzt und mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Säulenchromatographie (SiO_2, Hexan/Ethylacetat 10:1→4:1) liefert Verbindung **108** (21.7 g, 96 %, Rotamerengemisch) als farblose Flüssigkeit. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.17 (br s, 2H), 6.86 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.33 (br s, 2H), 2.46 (br s, 2H), 1.49 (s, 18 H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 158.9, 158.8, 152.6, 130.2, 129.2 [128.6] (2C), 113.9 (2C), 84.7, 83.2, 80.2, 75.3, 55.2, [50.8] 49.7, 44.4, 28.4 (3C), 27.9 (3C), 18.5. MS: *m/z* (rel. Intensität) 389 ([M^+], <1), 277 (29), 232 (41), 169 (10), 121 (100), 57 (52), 41 (10). IR (Film): 3063, 3002, 2978, 2934, 2837, 2241, 1704, 1612, 1586, 1513, 1468, 1410, 1368, 1282, 1251, 1163, 1121, 1074, 1036, 887, 845, 755. $C_{22}H_{31}NO_5$: *ber*.: C, 67.84; H, 8.02; N, 3.69; *gef*.: C, 67.92; H, 8.08; N, 3.66.

5.8.5 *N*-(4-Methoxybenzyl)-5-amino-1-pent-2-insäure-*tert*.-butylester (102)



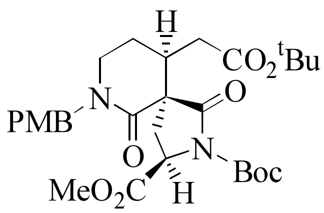
Eine Lösung von Substrat **108** (17.8 g, 45.7 mmol) in Et_2O (100 mL) und *tert*.-Butanol (5 mL) wird bei RT mit *p*-Toluolsulfonsäuremonohydrat (17.4 g, 91.4 mmol) versetzt und 16 h bei RT mit einem mechanischen Rührer gerührt. Anschließend wird der ausgefallene Niederschlag durch Zugabe von 2N NaOH (100 mL) wieder gelöst und die erhaltene Lösung mit MTBE mehrfach extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingeengt. Säulenchromatographie (SiO_2, Ethylacetat) liefert Amin **102** (9.70 g, 73 %) als gelbes Öl. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.25 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 2.84 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.51 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.60 (br s, 1H), 1.50 (s, 9H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 158.7, 152.7, 132.0, 129.2 (2C), 113.8 (2C), 84.7, 83.1, 75.4, 55.2, 52.6, 46.4, 28.0 (3C), 19.9. MS: *m/z* (rel. Intensität) 289 ([M^+], <1), 232 (20), 150 (17), 122 (11), 121 (100). IR (Film): 2978, 2934, 2835, 2237, 1705, 1612, 1570, 1513, 1461, 1369, 1279, 1249, 1161, 1129, 1074, 1035, 844, 754. $C_{17}H_{23}NO_3$: *ber*.: C, 70.56; H, 8.01; N, 4.84; *gef*.: C, 70.50; H, 7.93; N, 4.76.

5.8.6 (3*R*, 5*rac*)-1-(*tert*.-Butoxycarbonyl)-3-{[(*N*-*tert*.-butoxycarbonyl-*N*-(4-methoxybenzyl)-but-3-in-1-yl]-carbamoyl}-2-pyrrolidinon-5-carbonsäuremethylester (100)



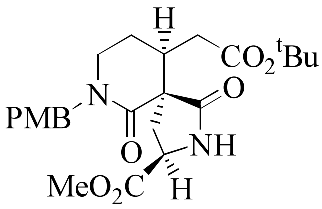
Eine Lösung von Thioester **104** (7.36 g, 22.2 mmol), Amin **102** (8.03 g, 27.8 mmol) und *N*-Ethyldiisopropylamin (6.89 g, 53.3 mmol) in Acetonitril (150 mL) wird bei RT langsam mit Silbertrifluormethansulfonat (6.27 g, 24.4 mmol) versetzt. Das Reaktionsgefäß wird in Aluminiumfolie gehüllt und die Reaktionsmischung 14 h bei RT gerührt. Die erhaltene Suspension wird über eine Schicht Kieselgel und eine darunterliegende Schicht Celite® filtriert und der Rückstand gründlich mit Ethylacetat gewaschen. Die erhaltene gelbe Lösung wird im Vakuum eingeengt und das Rohprodukt durch Säulenchromatographie (SiO_2, Hexan/Ethylacetat 2:1→1:1) gereinigt. Man erhält Amid **100** (9.01 g, 73 %, Diastereomeren- und Rotamerengemisch) als schwach gelben Schaum. Smp.: 120-123°C. $[\alpha]_D^{20}$: –10.0° (c = 1.15, $CHCl_3$). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.20-7.11 (m, 2H), 6.91-6.83 (m, 2H), 5.03-4.54 (m, 2H), 4.48-3.83 (m, 2H), 3.80 (s), 3.789 (s), 3.785 (s), 3.78 (s), 3.75 (s) [6H], 3.41-3.27 (m, 1H), 3.20-2.97 (m, 1H), 2.83-2.37 (m, 2H), 2.30-2.23 (m), 2.07-1.98 (m) [1H], 1.80 (br s, 1H), 1.50 (s), 1.494 (s), 1.487 (s), 1.48 (s), 1.47 (s), 1.46 (s) [18H]. ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 171.8, 170.6, 169.7, 169.5, 169.2, 167.3, 167.2, 166.74, 166.70, 159.3, 159.0, 152.5, 152.0, 148.8, 129.3, 129.0, 128.8, 128.3, 128.2, 128.1, 128.0, 127.9, 127.7, 114.3, 114.2, 114.1, 84.2, 84.0, 83.52, 83.48, 83.2, 82.5, 76.7, 75.5, 62.0, 57.9, 57.8, 57.5, 57.3, 55.3, 55.2, 52.60, 52.58, 52.53, 52.48, 51.5, 50.5, 48.1, 46.2, 46.0, 45.5, 45.0, 44.9, 44.1, 28.1, 27.91, 27.88, 27.8, 25.2, 25.1, 18.6, 17.4. MS: *m/z* (rel. Intensität) 558 ([M^+], <1), 232 (27), 216 (22), 215 (29), 172 (13), 121 (100), 57 (24), 41 (11). IR (KBr): 2980, 2240, 1790, 1751, 1706, 1651, 1613, 1514, 1457, 1370, 1285, 1252, 1153, 1075, 1033, 845, 755, 641. HRMS ($C_{29}H_{38}N_2O_9$+H): *ber.*: 559.26555; *gef.*: 559.26617. $C_{29}H_{38}N_2O_9$: *ber.*: C, 62.35; H, 6.86; N, 5.01; *gef.*: C, 62.19; H, 6.95; N, 4.88.

5.8.7 (3*R*, 5*R*, 10*R*)-10-(*tert.*-Butoxycarbonylmethyl)-7-(4-methoxybenzyl)-1,6-dioxa-2,7-diaza-spiro[4.5]decan-2,3-dicarbonsäure-2-*tert.*-butylester-3-methylester (99a)



Eine Lösung von Amid **100** (9.01 g, 16.1 mmol) in Acetonitril (300 mL) wird bei RT mit *N*-Ethyldiisopropylamin (4.16 g, 32.2 mmol) versetzt und 16 h bei Rückflußtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit MTBE/ges. NH_4Cl-Lsg. extrahiert und die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet. Man entfernt das Lösungsmittel im Vakuum, löst den erhaltenen Rückstand in MeOH (250 mL) und gibt Pd/C (4.50 g, 10 % Pd) hinzu. Die resultierende Suspension wird 16 h bei RT unter H_2-Atmosphäre (1 atm) gerührt. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert, der Rückstand gründlich mit Ethylacetat gewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Durch säulenchromatographische Reinigung (SiO_2, Hexan/Ethylacetat 2:1→1:2) des Rohprodukts erhält man Bicyclus **99a** (7.22 g, 80 %) als farblosen Schaum. Smp.: 133°C. $[\alpha]_D^{20}$: +39.1° (c = 1.30, $CHCl_3$). ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ 7.12 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.82 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.67 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 4.65 (dd, *J* = 10.5, 3.8 Hz, 1H), 4.32 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.25-3.14 (m, 2H), 2.87 (dd, *J* = 13.8, 3.8 Hz, 1H), 2.46-2.37 (m, 1H), 2.33-2.21 (m, 4H), 1.72-1.68 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.41 (s, 9H). ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ 171.2, 171.0, 170.8, 167.8, 159.0, 149.1, 129.2, 128.4 (2C), 114.0 (2C), 83.8, 81.3, 57.2, 55.7, 55.2, 52.6, 50.1, 45.6, 39.0, 36.6, 32.0, 28.0 (3C), 27.8 (3C), 24.1. MS: *m/z* (rel. Intensität) 560 ($[M^+]$, <1), 460 (14), 432 (10), 404 (16), 403 (34), 387 (11), 376 (19), 359 (12), 317 (21), 163 (15), 122 (12), 121 (100), 57 (18), 41 (14). IR (Film): 2979, 2934, 2254, 1789, 1727, 1643, 1612, 1513, 1457, 1438, 1393, 1369, 1308, 1248, 1154, 1035, 992, 947, 913, 844, 815, 733, 647. MALDI ($C_{29}H_{40}N_2O_9$+Na): *ber.*: 583.2626; *gef.*: 583.2624. $C_{29}H_{40}N_2O_9$: *ber.*: C, 62.13; H, 7.19; N, 5.08; *gef.*: C, 62.10; H, 7.26; N, 4.92.

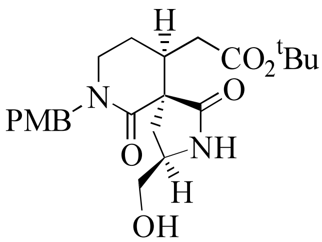
5.8.8 (3*R*, 5*S*, 10*R*)-10-(*tert*.-Butoxycarbonylmethyl)-7-(4-methoxybenzyl)-1,6-dioxa-2,7-diaza-spiro[4.5]decan-3-carbonsäuremethylester (109)



Eine Lösung von Bicyclus **99a** (7.55 g, 13.5 mmol) in Acetonitril (100 mL) wird bei RT mit Magnesiumperchlorat (751 mg, 3.37 mmol) versetzt und 2 h bei 50°C gerührt. Man versetzt das Reaktionsgemisch mit MTBE/H_2O (je 200 mL), trennt die Phasen, extrahiert die wäßrige Phase mehrmals mit Ethylacetat, trocknet die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Säulenchromatographische Reinigung (SiO_2, Hexan/Ethylacetat 1:1→1:2) des Rückstandes liefert Verbindung **109** (6.15 g, 99 %) als farblosen Schaum. Smp.: 67°C. $[\alpha]_D^{20}$: +49.6° (c = 1.05, $CHCl_3$). ^1H NMR (300 MHz,

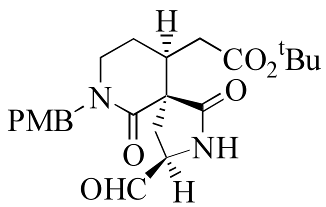
$CDCl_3$): δ 7.15 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.21 (s, 1H), 4.71 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 4.18 (dd, *J* = 10.0, 3.3 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.25-3.21 (m, 2H), 3.10 (dd, *J* = 13.9, 3.3 Hz, 1H), 2.50-2.25 (m, 5H), 1.79-1.71 (m, 1H), 1.43 (s, 9H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 175.0, 171.6, 171.3, 168.9, 158.9, 129.1 (2C), 128.6, 114.0 (2C), 81.1, 55.2, 53.4, 53.3, 52.7, 50.0, 45.8, 38.1, 36.3, 34.9, 28.0 (3C), 24.3. MS: *m/z* (rel. Intensität) 460 ([M$^+$], 16), 432 (13), 404 (24), 403 (48), 387 (18), 376 (25), 317 (38), 163 (26), 162 (17), 136 (10), 122 (14), 121 (100), 57 (12). IR (KBr): 3396, 2975, 2953, 2934, 1712, 1639, 1513, 1439, 1368, 1248, 1153, 1033, 957, 845, 816. HRMS ($C_{24}H_{32}N_2O_7$): *ber.*: 460.22095; *gef.*: 460.22077. $C_{24}H_{32}N_2O_7$: *ber.*: C, 62.59; H, 7.00; N, 6.08; *gef.*: C, 62.65; H, 6.88; N, 6.03.

5.8.9 (3*R*, 5*S*, 10*R*)-10-(*tert.*-Butoxycarbonylmethyl)-3-(2-hydroxymethyl)-7-(4-methoxybenzyl)-1,6-dioxa-2,7-diaza-spiro[4.5]decan (110)



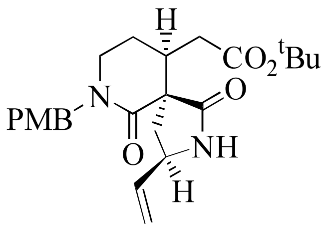
Man versetzt eine Lösung von Methylester **109** (504 mg, 1.09 mmol) in THF (50 mL) bei −20°C mit Lithiumborhydrid (48.0 mg, 2.19 mmol), entfernt nach 5 min das Kältebad und rührt weitere 30 min bei RT. Die Reaktion wird durch Zugabe von ges. NH_4Cl-Lsg. (20 mL) beendet und die wäßrige Phase mit Ethylacetat mehrmals extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet, und das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert. Säulenchromatographische Reinigung des Rohproduktes über eine kurze Kieselgelsäule mit Ethylacetat als Eluent liefert Alkohol **110** (388 mg, 82 %) als farblosen Schaum. Smp.: 65-68°C. $[\alpha]_D^{20}$: +36.4° (c = 0.470, $CHCl_3$). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.18 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.68 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.63 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.78-3.76 (m, 2H), 3.32-3.22 (m, 2H), 2.68 (dd, *J* = 14.2, 4.1 Hz, 1H), 2.49-2.12 (m, 5H), 1.77-1.73 (m, 2H), 1.44 (s, 9H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 175.3, 171.3, 170.9, 159.0, 129.1 (2C), 128.2, 114.1 (2C), 81.1, 65.8, 55.3, 54.4, 53.1, 50.6, 46.3, 39.5, 36.6, 34.6, 28.1 (3C), 24.1. MS: *m/z* (rel. Intensität) 432 ([M$^+$], 9), 404 (11), 376 (17), 375 (34), 359 (17), 348 (21), 289 (29), 163 (25), 162 (13), 136 (10), 122 (13), 121 (100), 57 (11). IR (KBr): 3398, 2974, 2932, 1725, 1698, 1617, 1514, 1456, 1439, 1368, 1248, 1154, 1033, 970, 945, 845, 814, 760. HRMS ($C_{23}H_{32}N_2O_6$): *ber.*: 432.22604; *gef.*: 432.22628. $C_{23}H_{32}N_2O_6$: *ber.*: C, 63.87; H, 7.46; N, 6.41; *gef.*: C, 63.94; H, 7.45; N, 6.48.

5.8.10 (3*R*, 5*S*, 10*R*)-10-(*tert.*-Butoxycarbonylmethyl)-7-(4-methoxybenzyl)-1,6-dioxa-2,7-diaza-spiro[4.5]decan-3-carboxaldehyd (112)



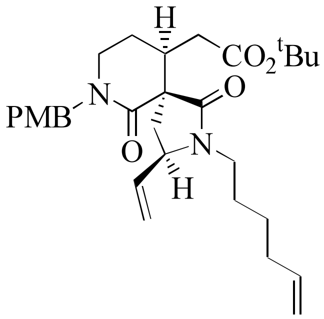
Man versetzt eine Lösung von Alkohol **110** (590 mg, 1.36 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) bei RT mit Dess-Martin-Periodinan (**111**) (868 mg, 2.05 mmol) und tropft zu der erhaltenen Lösung innerhalb von 30 min eine Lösung von H_2O (28.0 µL, 1.56 mmol) in CH_2Cl_2 (28 mL), wobei sich das Reaktionsgemisch zunächst trübt, dann zunehmend ein weißer Niederschlag ausfällt. Die Reaktionsmischung wird weitere 30 min bei RT gerührt und anschließend mit $Na_2S_2O_3$-Lsg. (10 % in H_2O)/ges. NH_4Cl-Lsg. 1:1 (30 mL) und MTBE (50 mL) versetzt. Man trennt die Phasen, extrahiert die wäßrige Phase mehrmals mit Ethylacetat, trocknet die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Durch säulenchromatographische Reinigung des Rückstandes über eine kurze Kieselgelsäule mit Ethylacetat als Eluent erhält man Aldehyd **112** (459 mg, 78 %) als farblosen Schaum. Smp.: 62-64°C. $[\alpha]_D^{20}$: +37.7° (c = 1.60, $CHCl_3$). ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9.73 (s, 1H), 7.19-7.09 (m, 3H), 6.84 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.62 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 3.90 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.25-3.22 (m, 2H), 2.86 (dd, *J* = 13.7, 2.0 Hz, 1H), 2.52-2.18 (m, 5H), 1.79-1.61 (m, 1H), 1.43 (s, 9H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 200.2, 176.1, 171.3, 169.5, 159.0, 129.1 (2C), 128.3, 114.0 (2C), 81.0, 58.8, 55.2, 52.7, 50.0, 46.0, 37.6, 36.5, 33.8, 28.0 (3C), 24.4. MS: *m/z* (rel. Intensität) 432 ([M^+], 9), 404 (11), 376 (17), 375 (34), 359 (17), 348 (21), 289 (29), 163 (25), 162 (13), 136 (10), 122 (13), 121 (100), 57 (11). IR (KBr): 3398, 2974, 2932, 1725, 1698, 1617, 1514, 1456, 1439, 1368, 1248, 1154, 1033, 970, 945, 845, 814, 760. HRMS ($C_{23}H_{30}N_2O_6$): *ber.*: 432.22604; *gef.*: 432.22628. $C_{23}H_{30}N_2O_6$: *ber.*: C, 63.87; H, 7.46; N, 6.41; *gef.*: C, 63.94; H, 7.45; N, 6.48.

5.8.11 (3*R*, 5*S*, 10*R*)-10-(*tert.*-Butoxycarbonylmethyl)-7-(4-methoxybenzyl)-3-vinyl-1,6-dioxa-2,7-diaza-spiro[4.5]decan (113)



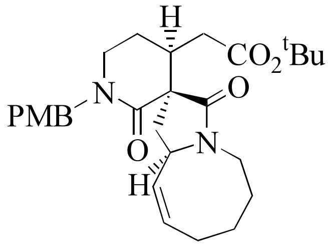
Zink (Pulver, – 100 mesh) wird mehrfach mit 2N HCl, dann mit Diethylether gewaschen und anschließend im Hochvakuum getrocknet. Das so aktivierte Zink (3.20 g, 49.3 mmol) wird in THF (100 mL) suspendiert und bei RT mit Methyleniodid (2.20 mL, 27.3 mmol) versetzt. Man rührt das stark exotherm reagierende Reaktionsgemisch 30 min bei RT, gibt dann Titan(IV)-isopropylat (16.4 mL, 16.4 mmol, 1.00 M in THF) hinzu und rührt weitere 30 min bei RT. Anschließend gibt man Aldehyd **112** (1.18 g, 2.73 mmol) zu und rührt das Reaktionsgemisch 14 h bei RT. Nach Zugabe von ges. NH_4Cl-Lsg. (50 mL) und MTBE (100 mL) werden die Phasen getrennt und die wäßrige Phase wird mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 10 % $Na_2S_2O_3$- und ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand durch Säulenchromatographie (SiO_2, Hexan/Ethylacetat 2:1→1:2) gereinigt. Man erhält Verbindung **113** (985 mg, 84 %) als farblosen Schaum. Smp.: 78-81°C. $[\alpha]_D^{20}$: +42.6° (c = 1.11, $CHCl_3$). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.19 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.07 (ddd, *J* = 18.0, 10.0, 8.2 Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.17-5.12 (m, 2H), 4.71 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 4.08 (ddd, *J* = 8.4, 8.4, 5.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.29-3.25 (m, 2H), 2.86 (dd, *J* = 13.8, 5.8 Hz, 1H), 2.46-2.21 (m, 5H), 1.80-1.71 (m, 1H), 1.44 (s, 9H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 175.1, 171.3, 169.4, 158.9, 139.5, 129.1 (2C), 128.7, 116.6, 114.0 (2C), 81.0, 55.22, 55.19, 54.9, 50.4, 46.0, 39.2, 38.9, 36.8, 28.0 (3C), 24.2. MS: *m/z* (rel. Intensität) 428 ([M^+], 8), 400 (13), 372 (13), 371 (48), 355 (21), 344 (30), 285 (39), 163 (28), 162 (13), 136 (11), 122 (13), 121 (100), 57 (12). IR (KBr): 3265, 3080, 2978, 2935, 2837, 1727, 1697, 1638, 1513, 1491, 1456, 1434, 1368, 1292, 1248, 1152, 1033, 996, 969, 925, 844, 814, 759, 662, 614, 515. HRMS ($C_{24}H_{32}N_2O_5$): *ber.*: 428.23118; *gef.*: 428.23093. $C_{24}H_{32}N_2O_5$: *ber.*: C, 67.27; H, 7.53; N, 6.54; *gef.*: C, 67.34; H, 7.51; N, 6.44.

5.8.12 (3*R*, 5*S*, 10*R*)-10-(*tert*.-Butoxycarbonylmethyl)-2-(5-hexenyl)-7-(4-methoxybenzyl)-3-vinyl-1,6-dioxa-2,7-diaza-spiro[4.5]decan (98)



Eine Lösung von Verbindung **113** (2.11 g, 4.92 mmol) in DMF (150 mL) wird bei 0°C mit NaH (130 mg, 5.42 mmol) versetzt und 60 min bei RT gerührt. Nach erneutem Abkühlen auf 0°C wird 6-Iod-1-hexen (**53**) (1.55 g, 7.38 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung 60 min bei RT gerührt. Nach Zugabe von ges. NH_4Cl-Lsg. (50 mL) und MTBE (200 mL) werden die Phasen getrennt, und die wäßrige Phase wird mehrfach mit Ethylacetat extrahiert. Man wäscht die vereinigten organischen Phasen mit 1N HCl und ges. NaCl-Lsg., trocknet über Na_2SO_4 und destilliert das Lösungsmittel im Vakuum ab. Reinigung des Rohproduktes durch Säulenchromatographie (SiO_2, Hexan/Ethylacetat 2:1) liefert Dien **98** (2.21 g, 88 %) als farblosen Schaum. Smp.: 84-87°C. $[\alpha]_D^{20}$: +33.2° (c = 1.09, $CHCl_3$). ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.19 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.05 (dt, *J* = 17.0, 9.6 Hz, 1H), 5.86-5.73 (m, 1H), 5.29-5.21 (m, 2H), 5.05-4.93 (m, 2H), 4.74 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 4.01 (dt, *J* = 9.1, 5.2 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.56 (ddd, *J* = 13.6, 8.7, 6.7 Hz, 1H), 3.29-3.25 (m, 2H), 2.93 (ddd, *J* = 13.6, 8.3, 5.2 Hz, 1H), 2.70 (dd, *J* = 13.9, 5.2 Hz, 1H), 2.56-2.48 (m, 1H), 2.32-2.04 (m, 6H), 1.73-1.33 (m, 5H), 1.44 (s, 9H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 172.0, 171.4, 169.9, 158.9, 139.2, 138.4, 128.9 (2C), 128.7, 118.2, 114.7, 114.1 (2C), 81.0, 60.1, 55.2, 55.1, 50.3, 46.2, 40.7, 39.8, 36.8, 36.4, 33.2, 28.0 (3C), 26.3, 26.2, 24.3. MS: *m/z* (rel. Intensität) 510 ([M^+], 10), 482 (16), 454 (22), 453 (43), 426 (32), 367 (36), 163 (31), 162 (15), 122 (11), 121 (100). IR (KBr): 3076, 2981, 2926, 1732, 1671, 1635, 1513, 1489, 1426, 1366, 1261, 1251, 1178, 1153, 1101, 1035, 996, 924, 848, 812, 758. HRMS ($C_{30}H_{42}N_2O_5$): *ber*.: 510.30937; *gef*.: 510.30975. $C_{30}H_{42}N_2O_5$: *ber*.: C, 70.56; H, 8.29; N, 5.49; *gef*.: C, 70.39; H, 8.22; N, 5.38.

5.8.13 (8'*R*, 3*S*, 4*R*)-1-(4-Methoxybenzyl)-4-(*tert.*-butoxycarbonlylmethyl)-spiro[(2-piperidon)-3,12'-(1'-aza-bicyclo[6.3.0]undec-6'-en-11'-on)] (96)



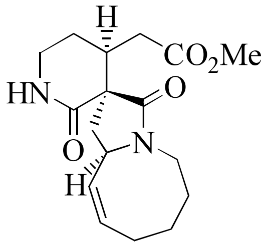
RCM mit Ru-Indenylidenkomplex 18a

Eine Lösung von Dien **98** (446 mg, 0.873 mmol) in CH_2Cl_2 (450 mL) wird mit Ru-Indenylidenkomplex **18a** (40.3 mg, 43.7 µmol) versetzt und 18 h bei 40°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird über eine kurze Kieselgelsäule filtriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie (SiO_2, Hexan/Ethylacetat 2:1→1:1) gereinigt. Man erhält RCM-Produkt **96** (413 mg, 98 %) als farblosen Schaum. Smp.: 84-86°C. $[\alpha]_D^{20}$: +28.9° (c = 0.875, $CHCl_3$). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.20 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.93 (dt, *J* = 10.5, 8.5 Hz, 1H), 5.59 (dd, *J* = 10.6, 7.5 Hz, 1H), 4.67 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 4.34 (vquart, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.77-3.66 (m, 1H), 3.27-3.12 (m, 2H), 3.14 (dd, *J* = 13.8, 6.8 Hz, 1H), 2.82 (dd, *J* = 13.4, 6.8 Hz, 1H), 2.44-2.00 (m, 8H), 1.73-1.63 (m, 2H), 1.54-1.40 (m, 2H), 1.43 (s, 9H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 171.5, 171.4, 169.9, 158.8, 134.1, 129.8, 129.1 (2C), 128.8, 114.0 (2C), 80.9, 56.1, 55.2, 53.6, 50.4, 45.3, 41.2, 39.5, 37.4, 36.8, 28.0 (3C), 27.8, 27.0, 26.1, 24.5. MS: *m/z* (rel. Intensität) 482 ([M^+], 11), 454 (13), 426 (25), 425 (35), 409 (18), 398 (25), 339 (35), 163 (29), 162 (13), 122 (11), 121 (100). IR (KBr): 3062, 2963, 2931, 2868, 1727, 1677, 1638, 1513, 1491, 1456, 1438, 1420, 1366, 1354, 1248, 1153, 1109, 1095, 1032, 962, 925, 845, 811, 760, 710, 663, 610, 549. HRMS ($C_{28}H_{38}N_2O_5$): *ber.*: 482.27807; *gef.*: 482.27816. $C_{28}H_{38}N_2O_5$: *ber.*: C, 69.68; H, 7.94; N, 5.80; *gef.*: C, 69.76; H, 8.03; N, 5.69.

RCM mit Ru-Carben 14b:

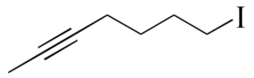
Tropft man eine Lösung von Dien **98** (2.11 g, 4.13 mmol) in CH_2Cl_2 (100 mL) innerhalb von 10 h zu einer Lösung von Ru-Carben **14b** (170 mg, 0.207 mmol) in siedendem CH_2Cl_2 (2.00 L) und rührt das Reaktionsgemisch weitere 5 h bei Rückflußtemperatur, erhält man nach Isolierung wie oben beschrieben Produkt **96** (1.90 g, 95 %) als farblosen Schaum.

5.8.14 (8'*R*, 3*S*, 4*R*)-4-(methoxycarbonlylmethyl)-spiro[(2-piperidon)-3,12'-(1'-aza-bicyclo-[6.3.0]undec-6'-en-11'-on)] (114)



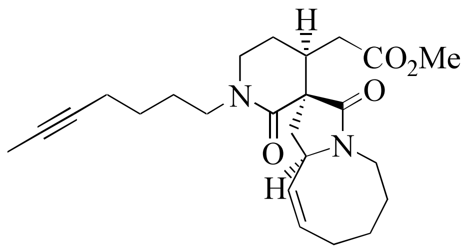
Verbindung **96** (2.07 g, 4.29 mmol) wird in Trifluoressigsäure (50 mL) gelöst und 18 h auf Rückflußtemperatur erhitzt. Die Lösung wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand bei 50°C im Hochvakuum getrocknet. Der erhaltene Feststoff wird in Toluol/Methanol 3.5:1 (100 mL) gelöst, und es wird (Trimethylsilyl)-diazomethan (2.00 M in Hexan) zugetropft, bis sich die Lösung gelb färbt und keine Gasentwicklung bei der Zugabe mehr zu beobachten ist. Man rührt noch 30 min bei RT und tropft dann konz. Essigsäure zu, um überschüssiges Reagenz zu zersetzen. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand säulenchromatographisch (SiO_2, Ethylacetat/Methanol 20:1) gereinigt. Man erhält Produkt **114** (1.17 g, 85 %) als schwach gelben Schaum. Smp.: 103-106°C. $[\alpha]_D^{20}$: +19.4° (c = 0.825, $CHCl_3$). ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 6.68 (br s, 1H), 5.90 (dt, *J* = 10.2, 8.5 Hz, 1H), 5.49 (dd, *J* = 10.2, 7.7 Hz, 1H), 4.29 (vquart, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.70-3.57 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.40-3.31 (m, 2H), 3.01 (dd, *J* = 13.8, 7.0 Hz, 1H), 2.70 (dd, *J* = 13.4, 7.0 Hz, 1H), 2.49-2.08 (m, 7H), 2.02-1.93 (m, 1H), 1.76-1.64 (m, 2H), 1.45-1.30 (m, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 172.5, 171.6, 170.9, 134.3, 129.4, 55.5, 53.3, 51.7, 41.0, 40.7, 38.6, 36.8, 35.1, 27.7, 26.9, 26.2, 24.4. MS: *m/z* (rel. Intensität) 321 (20), 320 ([M^+], 100), 289 (24), 260 (15), 253 (12), 250 (11), 247 (29), 220 (20), 219 (24), 192 (13), 191 (24), 190 (25), 189 (23), 163 (12), 124 (15), 123 (14), 108 (10), 81 (11), 80 (16), 67 (12), 53 (11), 41 (18), 30 (10). IR (KBr): 3442, 3090, 3020, 2931, 2867, 1736, 1666, 1491, 1438, 1345, 1285, 1254, 1171, 1086, 999, 948, 922, 862, 841, 783, 668, 570, 539. HRMS ($C_{17}H_{24}N_2O_4$): *ber.*: 320.17361; *gef.*: 320.17353. $C_{17}H_{24}N_2O_4$: *ber.*: C, 63.73; H, 7.55; N, 8.74; *gef.*: C, 63.65; H, 7.59; N, 8.79.

5.8.15 7-Iod-2-heptin (115)



Zu einer Suspension von Triphenylphosphin (3.51 g, 8.91 mmol) und Imidazol (912 mg, 13.4 mmol) in CH_2Cl_2 (30 mL) gibt man langsam unter Eisbadkühlung I_2 (3.40 g, 13.4 mmol) hinzu. Nach 30 min gibt man 5-Heptin-1-ol (**80**) (1.00 g, 8.91 mmol) hinzu, entfernt das Eisbad und rührt 2 h bei RT. Man versetzt mit ges. $Na_2S_2O_3$-Lsg. bis zur Entfärbung des Reaktionsgemisches, extrahiert mit CH_2Cl_2/H_2O, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lsg., trocknet über Na_2SO_4 und entfernt das Lösungsmittel bei Normaldruck. Reinigung des Rückstandes durch Säulenchromatographie (SiO_2, Hexan) liefert Iodid **115** (1.75 g, 88 %) als farblose Flüssigkeit, deren spektroskopische Daten mit den in der Literatur[135] bekannten Daten übereinstimmen. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 3.20 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.18-2.12 (m, 2H), 1.91 (vquint, J = 6.9 Hz, 2H), 1.76 (t, J = 2.8 Hz, 3H), 1.57 (vquint, J = 6.9 Hz, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 78.3, 76.1, 32.5, 29.7, 18.2, 6.4, 3.5. MS: *m/z* (rel. Intensität) 222 ([M^+], 16), 96 (13), 95 (100), 77 (12), 67 (58), 65 (12), 55 (42), 53 (70), 51 (11), 41 (52), 39 (29), 27 (27). IR (KBr): 2938, 2917, 2857, 1433, 1331, 1287, 1212, 1165. $C_7H_{11}I$: *ber.*: C, 37.56; H, 4.99; *gef.*: C, 37.81; H, 5.08.

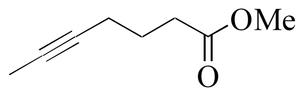
5.8.16 (8'*R*, 3*R*, 4*R*)-1-(5-Heptinyl)-4-(*tert.*-butoxycarbonlylmethyl)-spiro[(2-piperidon)-3,12'-(1'-aza-bicyclo[6.3.0]undec-6'-en-11'-on)] (116)



Eine Lösung von Verbindung **114** (1.17 g, 3.65 mmol) in DMF (50 mL) wird bei 0°C mit NaH (114 mg, 4.75 mmol) versetzt und 60 min bei 0°C gerührt. Dann wird die Reaktionsmischung bei 0°C mit 7-Iod-2-heptin (**115**) (1.22 g, 5.48 mmol) versetzt und 10 h bei 0°C gerührt. Nach Zugabe von ges. NH_4Cl-Lsg. (20 mL) und MTBE (100 mL) werden die Phasen getrennt, und die wäßrige Phase wird mehrfach mit Ethylacetat extrahiert. Man wäscht die vereinigten organischen Phasen mit 1N HCl und ges. NaCl-Lsg., trocknet über Na_2SO_4

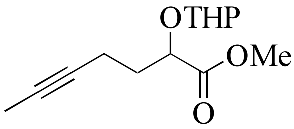
und destilliert das Lösungsmittel im Vakuum ab. Reinigung des Rohproduktes durch Säulenchromatographie (SiO_2, Hexan/Ethylacetat 1:1→1:2) liefert Verbindung **116** (1.03 g, 68 %) als farblosen Schaum. $[\alpha]_D^{20}$: +26.3° (c = 0.875, $CHCl_3$). ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 5.95 (dt, *J* = 10.6, 8.4 Hz, 1H), 5.57 (dd, *J* = 10.6, 7.5 Hz, 1H), 4.30 (vquart, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.68-3.62 (m, 1H), 3.51-3.26 (m, 4H), 3.12 (dd, *J* = 14.1, 7.0 Hz, 1H), 2.75 (dd, *J* = 13.4, 6.6 Hz, 1H), 2.53-2.08 (m, 9H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.80-1.60 (m, 4H), 1.76 (t, *J* = 2.5 Hz, 3H), 1.54-1.41 (m, 4H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 172.6, 171.3, 169.3, 134.0, 129.8, 78.8, 75.7, 55.9, 53.6, 51.8, 47.9, 46.6, 41.2 (2C), 39.3, 37.4, 35.4, 27.8, 26.9, 26.2, 26.1, 24.4, 18.4, 3.4. MS: *m/z* (rel. Intensität) 415 (16), 414 ([M^+], 52), 383 (17), 342 (24), 341 (100), 333 (12), 313 (20), 289 (13), 250 (13), 204 (11), 192 (13), 190 (24), 189 (12), 137 (18), 136 (10), 124 (22), 123 (10), 110 (17), 108 (12), 95 (13), 94 (12), 81 (10), 79 (11), 67 (14), 55 (11), 41 (11). IR (Film): 3017, 2932, 2861, 1736, 1677, 1637, 1492, 1437, 1365, 1351, 1275, 1253, 1205, 1171, 1101, 1081, 1006, 845, 783. HRMS ($C_{24}H_{34}N_2O_4$): *ber.*: 414.25186; *gef.*: 414.25177. $C_{24}H_{34}N_2O_4$: *ber.*: C, 69.54; H, 8.27; N, 6.76; *gef.*: C, 69.42; H, 8.24; N, 6.70.

5.8.17 5-Heptinsäuremethylester (117)



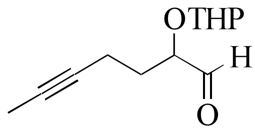
Eine Suspension von Chrom(VI)-oxid (2.29 g, 22.9 mmol) in H_2O (4.40 mL) wird bei 0°C langsam unter Rühren mit konz. H_2SO_4 (2.00 mL) versetzt. Der dabei ausfallende Niederschlag wird durch Zugabe von H_2O wieder gelöst. Das so hergestellte Jones-Reagenz wird unter Eisbadkühlung so lange zu einer Lösung von 5-Heptin-1-ol (**80**) (2.00 g, 17.8 mmol) in Aceton (50 mL) getropft, bis ein Farbumschlag der sich zunächst grün färbenden Lösung nach orange zu beobachten ist. Dabei ist darauf zu achten, daß die Temperatur des Reaktionsgemisches stets unterhalb von 5°C bleibt. Der ausgefallene grüne Niederschlag wird durch Zugabe von H_2O (100 mL) wieder in Lösung gebracht und die wäßrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit H_2O gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels erhält man einen farblosen Feststoff, den man in MeOH (50 mL) löst und bei 0°C mit Acetylchlorid (127 µL, 1.78 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 16 h bei RT gerührt und anschließend im Vakuum eingeengt. Durch säulenchromatographische Reinigung (SiO_2, Hexan/Ethylacetat 20/1) erhält man Methylester **117** (1.76 g, 71 %) als farblose Flüssigkeit. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 3.65 (s, 3H), 2.41 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.19-2.14 (m, 2H), 1.81-1.73 (m, 5H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 173.7, 77.8, 76.3, 51.4, 32.8, 24.1 18.1, 3.3. MS: *m/z* (rel. Intensität) 140 ([M$^+$], 2), 109 (29), 98 (100), 81 (39), 80 (29), 79 (39), 77 (11), 74 (42), 67 (15), 66 (23), 65 (10), 59 (14), 55 (24), 53 (41), 51 (13), 43 (57), 41 (27), 27 (29). IR (Film): 2952, 2921, 2859, 1739, 1437, 1370, 1314, 1248, 1220, 1162, 1060, 1018, 997, 886, 875, 862, 799. $C_8H_{12}O_2$: *ber.*: C, 68.55; H, 8.63; *gef.*: C, 68.38; H, 8.68.

5.8.18 2-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-5-heptinsäuremethylester (119)



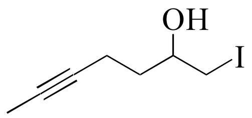
Zu einer Lösung von Bis-(trimethylsilyl)-kaliumamid (2.35 g, 11.8 mmol) in THF (100 mL) tropft man bei −40°C langsam Methylester **117** (1.10 g, 7.85 mmol) zu und rührt weitere 15 min bei dieser Temperatur. Nach Abkühlen auf −78°C wird langsam eine Lösung von 2-(Phenylsulfonyl)-3-phenyloxaziridin (**118**) (3.08 g, 11.8 mmol) in THF (10 mL) zugegeben und das Reaktionsgemisch 30 min gerührt. Nach Zugabe von ges. NH_4Cl-Lsg. (10 mL) läßt man die Reaktionsmischung auftauen, extrahiert mit MTBE, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lsg., trocknet über Na_2SO_4 und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (SiO_2, Hexan/Ethylacetat 4:1) gereinigt und die erhaltene farblose Flüssigkeit in CH_2Cl_2 (100 mL) gelöst. Nach Zugabe von 3,4-Dihydro-2*H*-pyran (993 mg, 11.8 mmol) und Pyridinium-*p*-toluolsulfonat (99.0 mg, 0.393 mmol) wird das Reaktionsgemisch 14 h bei RT gerührt und anschließend mit ges. $NaHCO_3$-Lsg. (20 mL) versetzt. Man extrahiert die wäßrige Phase mit CH_2Cl_2, trocknet die organische Phase über Na_2SO_4, destilliert das Lösungsmittel ab und erhält durch säulenchromatographische Reinigung (SiO_2, Hexan/Ethylacetat 15:1→10:1) Verbindung **119** (1.60 g, 85 %, Diastereomerengemisch) als farblose Flüssigkeit. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 4.73 (t, J = 3.1 Hz), 4.70 (t, J = 3.5 Hz) [1H], 4.45 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz), 4.20 (dd, J = 7.5, 5.8 Hz) [1H], 3.93-3.80 (m, 1H), 3.74 (s), 3.73 (s) [3H], 3.55-3.43 (m, 1H), 2.36-2.23 (m, 2H), 2.00-1.51 (m, 11H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 173.3 [173.2], 100.2, 96.5, [76.4] 76.0, 72.0, 62.5 [61.8], 51.9, 32.4 [32.0], 30.3 [30.2], [25.3] 25.2, 19.1 [18.7], 15.1 [14.7], 3.5. MS: *m/z* (rel. Intensität) 240 ([M^+], <1), 85 (100), 67 (11), 43 (11), 41 (11). IR (Film): 2950, 2853, 1753, 1438, 1387, 1352, 1324, 1275, 1201, 1176, 1125, 1078, 1037, 1024, 990, 902, 870, 815. HRMS ($C_{13}H_{20}O_4$+H): *ber.*: 241.14398; *gef.*: 241.14385. $C_{13}H_{20}O_4$: *ber.*: C, 64.98; H, 8.39; *gef.*: C, 65.10; H, 8.30.

5.8.19 2-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-5-heptinal (97)



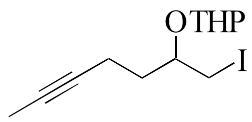
Zu einer Lösung von Methylester **119** (630 mg, 2.62 mmol) in CH_2Cl_2 (25 mL) wird bei −78°C langsam Diisobutylaluminiumhydrid (3.28 mL, 3.28 mmol, 1.00 M in Hexan) zugetropft. Nach 90 min bei −78°C gibt man tropfenweise ges. NH_4Cl-Lsg. (10 mL) hinzu und läßt die Reaktionsmischung auftauen. Das ausgefallene Aluminiumhydroxid wird durch Zugabe von ges. wäßriger Kaliumnatriumtartrat-Lsg. gelöst und die Reaktionsmischung mit Ethylacetat extrahiert. Durch Trocknen der organischen Phase über Na_2SO_4, Abdestillieren des Lösungsmittels und säulenchromatographische Reinigung (SiO_2, Hexan/Ethylacetat 10:1) des Rückstandes erhält man Aldehyd **97** (417 mg, 76 %, Diastereomerengemisch) als farblose Flüssigkeit. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9.71 (d, *J* = 2.3 Hz), 9.68 (d, *J* = 1.3 Hz) [1H], 4.76 (t, *J* = 3.3 Hz), 4.61 (dd, *J* = 5.5, 2.5 Hz) [1H], 4.32 (ddd, *J* = 8.2, 4.7, 1.3 Hz), 4.00 (ddd, *J* = 7.8, 5.7, 2.3 Hz) [1H], 3.93-3.84 (m, 1H), 3.56-3.46 (m, 1H), 2.37-2.24 (m, 2H), 1.98-1.52 (m, 11H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 203.8 [202.9], 101.2, 97.3, [82.1] 78.4, [77.8] 77.6, 63.8 [62.3], 30.6 [30.4], [29.8] 29.6, [25.3] 25.2, 20.1. [19.0], [14.8] 14.4, 3.4. MS: *m/z* (rel. Intensität) 85 (100), 67 (12), 57 (11), 43 (16), 41 (18), 29 (11). IR (Film): 2943, 2924, 2853, 1732, 1442, 1383, 1354, 1323, 1275, 1261, 1201, 1181, 1154, 1131, 1123, 1075, 1033, 1024, 981, 904, 870, 813. HRMS ($C_{12}H_{18}O_3$+H): *ber.*: 211.13342; *gef.*: 211.13358. $C_{12}H_{18}O_3$: *ber.*: C, 68.55; H, 8.63; *gef.*: C, 68.48; H, 8.56.

5.8.20 1-Iod-5-heptin-2-ol (121)



Zu einer Samariumiodid-Lsg. (100 mL, 10.0 mmol, 1.00 M in THF) tropft man bei 0°C über einen Zeitraum von 5 min eine Lösung von 4-Hexinal (**74**) (481 mg, 5.00 mmol) und Methyleniodid (2.68 g, 10.0 mmol) in THF (25 mL) und rührt das Reaktionsgemisch weitere 10 min bei dieser Temperatur. Man versetzt die entstandene gelbe Lösung mit 1N HCl (20 mL), trennt die Phasen und extrahiert die wäßrige Phase mehrfach mit MTBE. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 10 % Na_2SO_3- und ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und anschließende säulenchromatographische Reinigung (SiO_2, Hexan/Ethylacetat 20:1→10:1) des Rückstandes liefert Verbindung **121** (655 mg, 55 %) als farblose Flüssigkeit. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 3.75-3.68 (m, 1H), 3.40 (dd, J = 10.2, 3.8 Hz, 1H), 3.26 (dd, J = 10.2, 6.8 Hz, 1H), 2.34-2.24 (m, 3H), 1.78 (t, J = 2.6 Hz, 3H), 1.76-1.68 (m, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 77.9, 76.8, 70.1, 35.4, 15.6, 15.3, 3.4. MS: *m/z* (rel. Intensität) 238 ([M^+], 6), 171 (10), 97 (56), 93 (89), 91 (18), 77 (27), 69 (13), 67 (25), 65 (14), 55 (29), 53 (40), 51 (10), 44 (19), 43 (100), 41 (72), 39 (33), 29 (17), 27 (27). IR (KBr): 3408, 2951, 2917, 2853, 1631, 1436, 1415, 1378, 1363, 1318, 1218, 1181, 1125, 1084, 1050, 1036, 1001, 930, 811, 623.

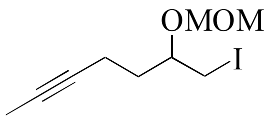
5.8.21 1-Iod-2-(tetrahydropyran-2-yloxy)-5-heptin (122)



Eine Lösung von Alkohol **121** (619 mg, 2.60 mmol) und 3,4-Dihydro-2*H*-pyran (305 µL, 3.90 mmol) in CH_2Cl_2 (20 mL) wird bei RT mit Pyridinium-*p*-toluolsulfonat (33.0 mg, 0.131 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 3 h bei RT gerührt und anschließend mit CH_2Cl_2/H_2O extrahiert. Die organische Phase wird mit ges. NaCl-Lsg. gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der erhaltene Rückstand durch Säulenchromatographie (SiO_2, Hexan/Ethylacetat 20:1) gereinigt, und man erhält Acetal **122** (782 mg, 93 %, Diastereomerengemisch) als farblose Flüssigkeit.

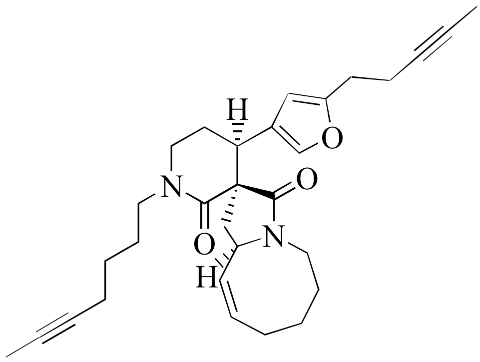
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 4.74 (dd, J = 6.7, 3.3 Hz, 1H), 4.01-3.85 (m, 1H), 3.65-3.23 (m, 4H), 2.31-2.17 (m, 2H), 1.89-1.51 (m, 11H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 100.1 [96.1], 78.4 [78.1], 76.2, 72.2, [62.9] 62.4, [34.8] 34.1, 30.9 [30.6], 25.40 [25.37], 19.6 [19.3], [14.8] 14.6, [11.9] 10.1, 3.4. MS: *m/z* (rel. Intensität) 322 ([M^+], <1), 101 (21), 95 (11), 94 (21), 93 (24), 85 (100), 83 (15), 79 (32), 77 (13), 67 (15), 57 (14), 55 (13), 53 (15), 43 (18), 41 (24), 29 (15), 27 (11). IR (KBr): 2941, 2850, 1440, 1382, 1353, 1337, 1320, 1285, 1260, 1200, 1180, 1153, 1130, 1077, 1023, 982, 903, 870, 813, 627. HRMS ($C_{12}H_{19}IO_2$): *ber.*: 323.05080; *gef.*: 323.05062. $C_{12}H_{19}IO_2$: *ber.*: C, 44.74; H, 5.94; *gef.*: C, 44.82; H, 6.05.

5.8.22 1-Iod-2-(methoxymethyloxy)-5-heptin (123)



Zu einer Suspension von Phosphorpentoxid (1.62 g, 11.4 mmol) und Formaldehyd-dimethylacetal (10.1 mL, 0.114 mol) in CH_2Cl_2 (10 mL) wird bei RT langsam eine Lösung von Alkohol **121** (543 mg, 2.28 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) zugetropft. Nach 30 min wird vom überschüssigen Phosphorpentoxid abdekantiert, der Rückstand in Wasser gelöst und die wäßrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert. Anschließend vereinigt man die organischen Extrakte mit der abdekantierten Reaktionslösung, wäscht mit ges. $NaHCO_3$- und NaCl-Lsg. und trocknet über Na_2SO_4. Man destilliert das Lösungsmittel im Vakuum ab, reinigt den Rückstand durch Säulenchromatographie (SiO_2, Hexan/Ethylacetat 10:1) und erhält so Acetal **123** (472 mg, 73 %) als farblose Flüssigkeit. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 4.71 (s, 2H), 3.56-3.50 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.39 (dd, J = 10.5, 5.3 Hz, 1H), 3.31 (dd, J = 10.5, 6.7 Hz, 1H), 2.27-2.20 (m, 2H), 1.81-1.74 (m, 2H), 1.77 (t, J = 2.6 Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 96.6, 77.9, 76.3, 74.9, 56.1, 34.5, 14.6, 11.0, 3.4. MS: *m/z* (rel. Intensität) 322 ([M^+], <1), 101 (21), 95 (11), 94 (21), 93 (24), 85 (100), 83 (15), 79 (32), 77 (13), 67 (15), 57 (14), 55 (13), 53 (15), 43 (18), 41 (24), 29 (15), 27 (11). IR (KBr): 2952, 2919, 2890, 2847, 2823, 2783, 1442, 1370, 1351, 1321, 1291, 1220, 1184, 1149, 1101, 1080, 1039, 918, 640. $C_9H_{15}IO_2$: *ber.*: C, 38.32; H, 5.36; *gef.*: C, 38.39; H, 5.32.

5.8.23 (8'*R*, 3*R*, 4*R*)-1-(5-Heptinyl)-4-[2-(3-pentinyl)-4-furyl]-spiro[(2-piperidon)-3,12'-(1'-aza-bicyclo[6.3.0]undec-6'-en-11'-on)] (94)



Eine Lösung von Bis-(trimethylsilyl)-lithiumamid (506 mg, 3.03 mmol) in THF (50 mL) wird bei −30°C tropfenweise mit einer Lösung von Verbindung **116** (501 mg, 1.21 mmol) in THF (5 mL) versetzt und 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend kühlt man die Reaktionslösung auf −78°C ab und tropft Aldehyd **97** (763 mg, 3.63 mmol) langsam zu. Nach 60 min bei −78°C wird das Reaktionsgemisch mit ges. NH_4Cl-Lsg. (10 mL) versetzt und auf RT erwärmt. Man extrahiert mit Ethylacetat/H_2O, wäscht die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lsg. und trocknet über Na_2SO_4. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand durch Säulenchromatographie (SiO_2, Hexan/Ethylacetat 1:2) gereinigt. Man erhält 641 mg eines farblosen Wachses.

Dieses Wachs wird in einer 0.2N Lösung von *p*-Toluolsulfonsäuremonohydrat in Methanol (50 mL) gelöst und das Reaktionsgemisch 14 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von MTBE und H_2O werden die Phasen getrennt, und die wäßrige Phase wird mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. $NaHCO_3$- und NaCl-Lsg gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand säulenchromatographisch (SiO_2, Hexan/Etylacetat 1:2) gereinigt. Man erhält 614 mg eines farblosen Feststoffs.

Zu einer Lösung dieses Feststoffs in CH_2Cl_2 (100 mL) wird bei −78°C tropfenweise Diisobutylaluminiumhydrid (2.42 mL, 2.42 mmol, 1.00 M in Toluol) zugegeben. Nach 5 min wird die Reaktion durch Zugabe von ges. NH_4Cl-Lsg. (10 mL) beendet und das Reaktionsgemisch auf RT erwärmt. Das ausgefallene Aluminiumhydroxid wird durch Zugabe von ges. wäßriger Kaliumnatriumtartrat-Lsg. gelöst und die Reaktionsmischung mit MTBE extrahiert. Durch Trocknen der organischen Phase über Na_2SO_4, Abdestillieren des

Lösungsmittels und säulenchromatographische Reinigung (SiO_2, Hexan/Ethylacetat 1:1→1:2) des Rückstandes erhält man 201 mg eines farblosen Wachses.

Man löst dieses Wachs in einer 0.2N Lösung von *p*-Toluolsulfonsäuremonohydrat in THF (25 mL) und erhitzt das Reaktionsgemisch 60 min auf Rückflußtemperatur. Anschließend wird mit MTBE/H_2O extrahiert, die organische Phase mit ges. $NaHCO_3$- und NaCl-Lsg. gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man durch Säulenchromatographie (SiO_2, Hexan/Ethylacetat 1:1) Furan **94** (168 mg, 29 %) als farbloses Wachs. $[\alpha]_D^{20}$: +44.1° (c = 1.70, $CHCl_3$). ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 7.23 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.85 (dt, *J* = 10.6, 8.4 Hz, 1H), 5.35 (dd, J = 10.6, 7.6 Hz, 1H), 3.61-3.34 (m, 5H), 3.08-2.87 (m, 4H), 2.76 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.45-2.38 (m, 2H), 2.32-2.14 (m, 4H), 2.02-1.65 (m, 7H), 1.78 (t, *J* = 2.5 Hz, 3H), 1.77 (t, J = 2.5 Hz, 3H), 1.60-1.43 (m, 4H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 171.8, 169.3, 155.1, 138.0, 134.5, 129.5, 124.9, 106.2, 78.9, 77.8, 76.4, 75.7, 56.9, 53.0, 48.0, 47.5, 40.8, 40.6, 37.7, 28.0, 27.6, 26.6, 26.5, 26.3, 26.2, 25.6, 18.5, 17.9, 3.49, 3.47. MS: *m/z* (rel. Intensität) 475 (35), 474 ([M^+], 100), 190 (21), 189 (50), 124 (17). IR (Film): 3112, 3016, 2921, 2860, 1767, 1667, 1637, 1546, 1493, 1442, 1423, 1367, 1347, 1292, 1274, 1254, 1181, 1159, 1117, 1072, 928, 818, 779, 649. HRMS ($C_{30}H_{38}N_2O_3$): *ber.*: 474.28824; *gef.*: 474.28843.

6 Literaturverzeichnis

[1] Kobayashi, J.; Watanabe, D.; Kawasaki, N.; Tsuda, M. *J. Org. Chem*. **1997**, *62*, 9236.

[2] Übersichtsartikel zu Manzaminen und verwandten Alkaloiden:
(a) Tsuda, M.; Kobayashi, J. *Heterocycles* **1997**, *46*, 765. (b) Magnier, E.; Langlois, Y. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6201. (c) Matzanke, N.; Gregg, R. J.; Weinreb, S. M. *Org. Prep. Proced. Int*. **1998**, *30*, 3.

[3] (a) Sakai, R.; Higa, T.; Jefford, C. W.; Bernardinelli, G. *J. Am. Chem. Soc*. **1986**, *108*, 6404. (b) Nakamura, H.; Deng, S.; Kobayashi, J.; Ohizumi, Y.; Tomotake, Y.; Matsuzaki, T.; Hirata, Y. *Tetrahedron Lett*. **1987**, *28*, 621.

[4] Sakai, R.; Kohmoto, S.; Higa, T.; Jefford, C. W.; Bernardinelli, G. *Tetrahedron Lett*. **1988**, *29*, 3083.

[5] Isolierung von Manzaminen und verwandten Alkaloiden:
(a) Kondo, K.; Shigemori, H.; Kikuchi, Y.; Ishibashi, M.; Sazaki, T.; Kobayashi, J. *J. Org. Chem*. **1992**, *57*, 2480. (b) Rodriguez, J.; Peters, B. M.; Kurz, L.; Schatzmann, R. C.; McCarley, D.; Lou, L.; Crews, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10436. (c) Kong, F.; Andersen, R. J.; Allen, T. M. *Tetrahedron Lett*. **1994**, *35*, 1643. (d) Kong, F.; Andersen, R. J.; Allen, T. M. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6137. (e) Kobayashi, J.; Tsuda, M.; Kawazaki, N.; Adahi, T. *Tetrahedron Lett*. **1994**, *35*, 4383. (f) Tsuda, M.; Kawazaki, N.; Kobayashi, J. *Tetrahedron Lett*. **1994**, *35*, 4387. (g) Rodriguez, J.; Crews, P. *Tetrahedron Lett*. **1994**, *35*, 4719. (h) Crews, P.; Cheng, X.-C.; Adamczeski, M.; Rodriguez, J.; Jaspar, M.; Schmitz, F. J.; Traeger, S. C.; Pordesimo, E. O. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 13567. (i) Jaspar, M.; Pasupathy, V.; Crews, P. *J. Org. Chem*. **1994**, *59*, 3253. (j) Ichiba, T.; Corgiat, J. M.; Scheuer, P. J.; Kelly-Borges, M. *J. Nat. Prod*. **1994**, *57*, 168. (k) Tsuda, M.; Kawazaki, N.; Kobayashi, J. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 7957. (l) Kong, F.; Andersen, R.J. *Tetrahedron* **1995**, *51*,

2895. (m) Kobayashi, M.; Chen, Y.-J.; Aoki, S.; In, Y.; Ishiba, T.; Kitagawa, I. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 3727. (n) Othani, I.I.; Ichiba, T.; Isobe, M.; Kelly-Borges, M.; Scheuer, P. *J. Am. Chem. Soc*. **1995**, *117*, 10743. (o) Tsuda, M.; Inaba, K.; Kawazaki, N.; Homma, K.; Kobayashi, J. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 2319. (p) Edrada, R. A.; Proksch, P.; Wray, V.; Witte, L.; Müller, W. E. G.; Van Soet, R. W. M. *J. Nat. Prod*. **1996**, *59*, 1056. (q) Bourguet-Kondracki, M. L.; Martin, M. T.; Guyot, M. *Tetrahedron Lett*. **1996**, *37*, 3457. (r) Tsuda, M.; Watanabe, D.; Kobayashi, J. *Tetrahedron Lett*. **1998**, *39*, 1207. (s) Koren-Goldshlager, G.; Kashman, Y.; Schleyer, M. *J. Nat. Prod*. **1998**, *61*, 282. (t) Watanabe, D.; Tsuda, M.; Kobayashi, J. *J. Nat. Prod*. **1998**, *61*, 689. (u) Kashman, Y.; Koren-Goldshlager, G.; Gravalos, G. *Tetrahedron Lett*. **1999**, *40*, 997. (v) Tsuda, M.; Watanabe, D.; Kobayashi, J. *Heterocycles* **1999**, *50*, 485. (w) Zhou, B. N.; Slebodnick, C.; Johnson, R. K. *Tetrahedron Lett*. **2000**, *56*, 5781.

[6] Baldwin, J. E.; Whitehead, R. C. *Tetrahedron Lett*. **1992**, *33*, 2059.

[7] Torisawa, Y.; Hashimoto, A.; Nakagawa, M.; Seki, H.; Hara, R.; Hino, T. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 8067.

[8] Nowak, W.; Gerlach, H. *Liebigs Ann. Chem*. **1993**, 153.

[9] Vidal, T.; Magnier, E.; Langlois, Y. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5959.

[10] (a) Winkler, J. D.; Siegel, M. G.; Stelmack, J. E. *Tetrahedron Lett*. **1993**, *34*, 6509. (b) Winkler, J. D.; Stelmach, J.; Siegel, M. G.; Haddad, N.; Axten, J. M.; Dailey, III., W. P. *Isr. J. Chem*. **1997**, *37*, 47. (c) Winkler, J. D.; Axten, J.; Hammach, A. H.; Kwak, Y.-S.; Lengweiler, U.; Lucerob, M. J.; Houk, K. N. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 7045. (d) Martin, S. F.; Rin, T.; Liao, Y. *Tetrahedron Lett*. **1991**, 32, 6481. (e) Martin, S. F.; Liao, Y.; Wong, Y.; Rein, T. *Tetrahedron Lett*. **1994**, *35*, 691. (f) Martin, S. F.; Chen, H. J.; Courtney, A. K.; Liao, Y.; Pätzel, M.; Ramser, M. N.; Wagman, A. S. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7251. (g) Brands, K. M. J.; Pandit, U. K. *Heterocycles* **1990**, *30*, 257. (h) Brands, K. M. J.; Meekel, A. A. P.; Pandit, U. K. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 2005. (i) Borer, B. C.; Deerenberg, S.; Bieräugel, H.; Pandit, U. K. *Tetrahedron Lett*. **1994**, *35*, 3191. (j) Torisawa, Y.; Nakagawa, M.; Arai, H.; Lai, Z.; Hino, T.; Nakata, T.; Oishi, T. *Tetrahedron Lett*. **1990**, *31*, 3195. (k) Torisawa, Y.; Nakagawa, M.; Hosaka, T.; Tanabe, K.; Lai, Z.; Ogata, K.; Nakata, T.; Oishi, T.; Hino, T. *J. Org. Chem*. **1992**, *57*, 5741. (l) Nakagawa, M.; Torisawa, Y.; Hosaka, T.; Tanabe, K.; Date, T.; Okamura, K.; Hino, T. *Tetrahedron Lett*. **1993**,

34, 4543. (m) Torisawa, Y.; Hosaka, T.; Tanabe, K.; Suzuki, N.; Motohashi, Y.; Hino, T.; Nakagawa, M. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10597. (n) Hart, D. J.; McKinney, J. A. *Tetrahedron Lett*. **1989**, *30*, 2611. (o) Campbell, J. A.; Hart, D. J. *Tetrahedron Lett*. **1992**, *33*, 6247. (p) Li, S.; Ohba, S.; Kosemura, S.; Yamamura, S. *Tetrahedron Lett*. **1996**, *37*, 7365. (q) Li, S.; Kosemura, S.; Yamamura, S. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6661. (r) Kamenecka, T. M.; Overman, L. E. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4279. (s) Magnier, E.; Langlois, Y. *Tetrahedron Lett*. **1995**, *36*, 9475. (t) Leonard, J.; Fearnley, S. P.; Finlay, M. R.; Knight, J. A.; Wong, G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 2359.

[11] Winkler, J. D.; Axten, J. M. *J. Am. Chem. Soc*. **1998**, *120*, 6425.

[12] Martin, S. F.; Humphrey, J. M.; Ali, A.; Hillier, M. C. *J. Am. Chem. Soc*. **1999**, *121*, 866.

[13] Neuere Reviews zur RCM: (a) Schuster, M.; Blechert, S. *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2124; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl*. **1997**, *36*, 2036. (b) Fürstner, A. *Top. Catal*. **1997**, *36*, 2036. (c) Grubbs, R. H.; Chang, S. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413. (d) Fürstner, A. *Top. Organomet. Chem*. **1998**, *1*, 37. (e) Fürstner, A. *Angew. Chem*. **2000**, *112*, 3140; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl*. **2000**, *39*, 3013.

[14] Neuere Reviews über die Synthese von Macrocyclen durch RCM: (a) Nicolaou, K. C.; King, N. B.; He, Y. *Top. Organomet. Chem*. **1998**, *1*, 73. (b) Hoveyda, A. H. *Top. Organomet. Chem*. **1998**, *1*, 105.

[15] Beispiele für Macrocyclisierungen durch RCM aus dieser Arbeitsgruppe: (a) Fürstner, A.; Langemann, K. *J. Org. Chem*. **1996**, *61*, 3942. (b) Fürstner, A.; Kindler, N. *Tetrahedron Lett*. **1996**, *37*, 7005. (c) Fürstner, A.; Langemann, K. *J. Org. Chem*. **1996**, *61*, 8746. (d) Fürstner, A.; Langemann, K. *Synthesis* **1997**, 792. (e) Fürstner, A.; Müller, T. *Synlett* **1997**, 1010. (f) Fürstner, A.; Langemann, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9130. (g) Fürstner, A.; Grabowski, J.; Lehmann, C. W. *J. Org. Chem*. **1999**, *64*, 8275. (h) Fürstner, A.; Gastner, T.; Weintritt, H. *J. Org. Chem*. **1999**, *64*, 2361. (h) Fürstner, A.; Seidel, G.; Kindler, N. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8215. (i) Fürstner, A.; Müller, T. *J. Am. Chem. Soc*. **1999**, *121*, 7814. (j) Fürstner, A.; Thiel, O. R. *J. Org. Chem*. **2000**, *65*, 1738.

[16] Beispiele für Macrocyclisierungen durch RCM in Naturstoffsynthesen anderer Arbeitsgruppen: (a) Miller, S. J.; Blackwell, H. E.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc*. **1996**, *118*, 9606. (b) Bertinato, P.; Sorensen, E. J.; Meng, D.; Danishefsky, S. J.

J. Org. Chem. **1996**, *61*, 8000. (c) Kim, S. H.; Figueroa, I.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett*. **1997**, *38*, 2601. (d) Arakawa, K.; Eguchi, T.; Kakinuma, K. *J. Org. Chem*. **1998**, *63*, 4741. (e) May, S.; Grieco, P. A. *Chem. Commun*. **1998**, 1597. (f) Irie, O.; Samizu, K.; Henry, J. R.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem*. **1999**, *64*, 587.

[17] Zum Mechanismus der Olefinmetathese siehe: Hérrison, J.-L.; Chauvin, Y. *Makromol. Chem*. **1970**, *141*, 161.

[18] (a) Grubbs, R. H.; Tumas, W. *Science* **1989**, *243*, 907. (b) Schrock, R. R. in *Ring-Opening Polymerization* (Hrsg.: Brunelle, D. J.), Hanser, München, **1993**, 129. (c) Tindall, D.; Pawlow, J. H.; Wagener, K. B. *Top. Organomet. Chem*. **1998**, *1*, 183. (d) Kiessling, L. L.; Strong, L. E. *Top. Organomet. Chem*. **1998**, *1*, 199. (e) Buchmeiser, M. R. *Chem. Rev*. **2000**, *100*, 1565.

[19] (a) Die ursprüngliche Carbeneinheit wird im ersten Durchlauf des katalytischen Kreislaufs („Initiierungsphase“) gegen die jeweilige Alkylidengruppe des Substrats ausgetauscht, so daß bei der RCM-Reaktion terminaler Alkene demnach der Methylidenkomplex **14** mit R = H als katalytisch relevante, propagierende Spezies in Lösung fungiert. Daher die Verwendung des Begriffs Präkatalysator.

[20] (a) Nguyen, S. T.; Johnson, L. K.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W.; *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3974. (b) Nguyen, S. T.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9858.

[21] Ru-Carbenkomplex **14b** ist bei der Firma Strem Chemicals kommerziell erhältlich. Zur Synthese siehe: (a) Schwab, P.; France, M. B.; Ziller, J. W.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem*. **1995**, *107*, 2179; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl*. **1995**, *34*, 2039. (b) Schwab, P.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc*. **1996**, *118*, 100.

[22] Der Molybdänalkylidenkomplex **15** ist bei der Firma Strem Chemicals kommerziell erhältlich. Zur Synthese siehe: (a) Feldman, J.; Murdzek, J. S.; Davis, J. M.; Schrock, R. R. *Organometallics* **1989**, *8*, 2260. (b) Schrock, R. R.; Murdzek, J. S.; Bazan, G. C.; Robbins, J.; DiMare, M.; O’Reagan, M. *J. Am. Chem. Soc*. **1990**, *112*, 3875. (c) Oskam, J. H.; Fox, H. H.; Yap, K. B.; McConville, D. H.; O’Dell, R.; Lichtenstein, B. J.; Schrock, R. R. *J. Organomet. Chem*. **1993**, *459*, 185.

[23] (a) Die Synthese von **18a** wurde von HILL *et al.* beschrieben, wobei in dieser Arbeit **18a** fälschlicherweise die Allenylidenstruktur **17** zugewiesen wurde: Harlow, K. J.; Hill, A. F.; Wilton-Ely, J. D. E. T. *J. Chem. Soc., Dalton Trans*. **1999**, 285. (b) Nachweis der richtigen Phenylindenyliden-Struktur: Jafarpour, L.; Schanz, H.-J.;

Stevens, E. D.; Nolan, S. P. *Organometallics* **1999**, *18*, 5416. (c) Der echte Allenylidenkomplex **17** kann unter veränderten Reaktionsbedingungen ebenfalls erhalten werden, zeigt aber keine katalytische Aktivität: Schanz, H.-J.; Jafarpour, L.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P. *Organometallics* **1999**, *18*, 5187.

[24] Fürstner, A.; Hill, A. F.; Liebl, M.; Wilton-Ely, J. D. E. T. *Chem. Commun*. **1999**, 601.

[25] Dias, E. L.; Nguyen, S. T.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc*. **1997**, *119*, 3587.

[26] Dias, E. L.; Grubbs, R. H. *Organometallics* **1998**, *17*, 2758.

[27] (a) Übersicht über Synthesen und erste Anwendungen von NHC-Liganden: Herrmann, W. A.; Köcher, C. *Angew. Chem*. **1997**, *109*, 2256; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *36*, 2162. (b) Für einen Vergleich von *N*-heterocyclischen Carbenen mit Phosphanen siehe: Huang, J.; Schanz, H.-J.; Stevens, E. D.; Nolan, S.P. *Organometallics* **1999**, *18*, 2370.

[28] Weskamp, T.; Schattenmann, W. C.; Spiegler, M.; Herrmann, W. A. *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2631; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl*. **1998**, *37*, 2490; Corrigendum: *Angew. Chem*. **1999**, *111*, 277; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl*. **1999**, *38*, 262.

[29] (a) Huang, J.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P.; Peterson, J. L *J. Am. Chem. Soc*. **1999**, *121*, 2674. (b) Huang, J.; Schanz, H.-J.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P. *Organometallics* **1999**, *18*, 5375.

[30] (a) Scholl, M.; Trnka, T. M.; Morgan, J. P.; Grubbs, R. H. *Tetrahedron Lett*. **1999**, *40*, 2247. (b) Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett*. **1999**, *1*, 953. (c) Chatterjee, A. K.; Grubbs, R. H. *Org. Lett*. **1999**, *1*, 1751. (d) Chatterjee, A. K.; Morgan, J. P.; Scholl, M.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc*. **2000**, *122*, 3783.

[31] (a) Ackermann, L.; Fürstner, A.; Weskamp, T.; Kohl, F. J.; Herrmann, W. A. *Tetrahedron Lett*. **1999**, *40*, 4787. (b) Weskamp, T.; Kohl, F. J.; Hieringer, W.; Gleich, D.; Herrmann, W. A. *Angew. Chem*. **1999**, *111*, 2573; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl*. **1999**, *38*, 2416. (c) Weskamp, T.; Kohl, F. J.; Herrmann, W. A. *J. Organomet. Chem*. **1999**, *582*, 362.

[32] Weitere Katalysatoren auf Rutheniumbasis: (a) Herrmann, W. A.; Schattenmann, W. C.; Nuyken, O.; Glander, S. C. *Angew. Chem*. **1996**, *108*, 1169; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl*. **1996**, *35*, 1087. (b) Buchowicz, W.; Mol, J. C.; Lutz, M.; Spek, A. L. *J. Organomet. Chem*. **1999**, *588*, 205. (c) Nubel, P. O.; Hunt, C.L. *J. Mol. Catal. A* **1999**, *145*, 323. (d) del Rio, I.; van Koten, G. *Tetrahedron Lett*. **1999**, *40*, 1401.

(e) Katayama, H.; Ozawa, F. *Organometallics* **1998**, *17*, 5190. (f) Lindner E.; Pautz, S.; Fawzi, R.; Steimann, M. *Organometallics* **1998**, *17*, 3006.

[33] (a) Demonceau, A.; Noels, A.F.; Saive, E.; Hubert, A. J. *J. Mol. Catal*. **1992**, *76*, 123. (b) Stumpf, A. W.; Saive, E.; Demonceau, A.; Noels, A. F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1127.

[34] Hafner, A.; Mühlebach, A.; van der Schaaf, P. A. *Angew. Chem*. **1997**, *109*, 2213; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl*. **1997**, *36*, 2121.

[35] Fürstner, A.; Ackermann, L. *Chem. Commun*. **1999**, 95.

[36] (a) Fürstner, A.; Picquet, M.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Chem. Commun*. **1998**, 1315. (b) Fürstner, A.; Liebl, M.; Lehmann, C. W.; Picquet, M.; Kunz, R.; Bruneau, C.; Touchard, D.; Dixneuf, P. H. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1847. (c) Picquet, M.; Touchard, D.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *New J. Chem*. **1999**, *23*, 141. (d) Picquet, M.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Chem. Commun*. **1999**, 2249. (e) siehe auch: Jafarpour, L.; Huang, J.; Stevens, E. D.; Nolan, S.P. *Organometallics* **1999**, *18*, 3760.

[37] (a) Ivin, K. J.; Mol, J. C. *Olefin Metathesis and Metathesis Polymerization*, Academic Press, New York, 2nd Ed., **1997**. (b) *Alkene Metathesis in Organic Synthesis* (Hrsg.: A. Fürstner), Springer, Berlin, **1998**.

[38] Ausnahmen sind En-In-Metathesen: (a) Trost, B. M.; Trost., M. K. *J. Am. Chem. Soc*. **1991**, *113*, 1850. (b) Trost, B. M.; Yanai, M.; Hoogsten, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5294. (c) Trost, B. M.; Hashmi, A. S. K. *Angew. Chem*. **1993**, *105*, 1130; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl*. **1993**, *32*, 1085. (d) Trost, B. M.; Chang, V. K. *Synthesis* **1993**, 824. (e) Chatani, N.; Morimoto, T.; Muto, T.; Murai, S. *J. Am. Chem. Soc*. **1994**, *116*, 6049. (f) Chatani, N.; Furukawa, N.; Sakurai, H.; Murai, S. *Organometallics* **1996**, *15*, 901. (g) Kinoshita, A.; Mori, M. *J. Org. Chem*. **1996**, *61*, 8356. (h) Kim, S.-H.; Zuercher, W. J.; Bowden, N. B.; Grubbs, R. H. *J. Org. Chem*. **1996**, *61*, 1073. (i) Kinoshita, A.; Sakakibara, N.; Mori, M. *J. Am. Chem. Soc*. **1997**, *119*, 12388. (j) Hammer, K.; Undheim, K. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 10603. (k) Barrett, A. G. M.; Baugh, S. P. D.; Braddock, D. C.; Flack, K.; Gibson, V. C.; Procopiou, P. A. *Chem. Commun*. **1997**, 1375. (l) Stragies, R.; Schuster, M.; Blechert, S. *Angew. Chem*. **1997**, *109*, 2628; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl*. **1997**, *36*, 2518. (m) Fürstner, A.; Szillat, H.; Gabor, B.; Mynott, R. *J. Am. Chem. Soc*. **1998**, *120*, 8305. (n) Trost, B. M.; Krische, M. J. *Synlett*, **1998**, 1. (o) Schurer, S. C.; Blechert, S. *Synlett* **1999**,

1879. (p) Fürstner, A.; Szillat, H.; Stelzer, F. *J. Am. Chem. Soc*. **2000**, *122*, 6785. (q) Trost, B. M.; Doherty, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3801.

[39] Mortreux, A.; Blanchard, M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun*. **1974**, 786.

[40] (a) Mortreux, A.; Dy, N.; Blanchard, M. *J. Mol. Catal*. **1975**, *1*, 101. (b) Bencheick, A.; Petit, M.; Mortreux, F.; Petit, F. *J. Mol. Catal*. **1982**, *15,* 93. (c) Du Plessis, J. A. K.; Vosloo, H.C.M. *J. Mol. Catal*. **1991**, *65*, 51. (d) Vosloo, H. C. M.; Du Plessis, J. A. K. *J. Mol. Catal. A* **1998**, *133*, 205. (e) Kloppenburg, L.; Song, D.; Bunz, U. H. F. *J. Am. Chem. Soc*. **1998**, *120*, 7973.

[41] (a) Schrock, R. R.; Clark, D. N.; Sancho, J.; Wengrovius, J. H.; Rocklage, S. M.; Pedersen, S. F. *Organometallics* **1982**, *1*, 1645. (b) Freudenberger, J. H.; Schrock, R. R.; Churchill, M. R.; Rheingold, A. L.; Ziller, J. W. *Organometallics* **1984**, *3*, 1563. (c) Schrock, R. R. *Polyhedron* **1995**, *14*, 3177.

[42] Wengrovius, J. H.; Sancho, J.; Schrock, R. R. *J. Am. Chem. Soc*. **1981**, *103*, 3932.

[43] Katz, T. J.; McGinnis, J. *J. Am. Chem. Soc*. **1975**, *97*, 1592.

[44] McCullough, L. G.; Listermann, M. L.; Schrock, R. R.; Churchill, M. R.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc*. **1983**, *105*, 3177.

[45] (a) Krouse, S. A.; Schrock, R. R. *Macromolecules* **1989**, *22*, 2569. (b) Zhang, X.-P.; Bazan, G. C. *Macromolecules* **1994**, *27*, 4627. (c) Fox, H. H.; Wolf, M. O.; O'Dell, R.; Lin, B. L.; Schrock, R. R.; Wrighton, M. S. *J. Am. Chem. Soc*. **1994**, *116*, 2827. (d) Weiss, K.; Michel, A.; Auth, E.-M.; Bunz, U. H. F.; Mangel, T.; Müllen, K. *Angew. Chem*. **1997**, *109*, 522; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl*. **1997**, *36*, 506. (e) Kloppenburg, L.; Jones, D.; Bunz, U.H.F. *Macromolecules* **1999**, *32*, 4194. (f) Pschirer, N. G.; Vaughn, M. E.; Dong, Y. B.; zur Loye, H.-C.; Bunz, U. H. F. *Chem. Commun*. **2000**, 85.

[46] (a) Villemin, D.; Cadiot, P. *Tetrahedron Lett*. **1982**, 5139. (b) Kaneta, N.; Hirai, T.; Mori, M. *Chem. Lett*. **1995**, 627. (c) Kaneta, N.; Hikichi, K.; Asaka, S. I.; Uemura, M.; Mori, M. *Chem. Lett*. **1995**, 1055. (d) Pschirer, N. G.; Bunz, U. H. F. *Tetrahedron Lett*. **1999**, *40*, 2481.

[47] Akiyama, M.; Chisholm, M. H.; Cotton, F. A.; Extine, M. W.; Haitko, D. A.; Little, D.; Fanwick, P. E. *Inorg. Chem*. **1979**, *18*, 2266.

[48] Fürstner, A.; Seidel, G. *Angew. Chem*. **1998**, *110*, 1758; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 1734.

[49] Fürstner, A.; Mathes, C.; Lehmann, C. W. *J. Am. Chem. Soc*. **1999**, *121*, 9453.

[50] (a) Laplaza, C. E.; Cummins, C. C. *Science* **1995**, *268*, 861. (b) Laplaza, C. E.; Johnson, A. R.; Cummins, C. C. *J. Am. Chem. Soc*. **1996**, *118*, 709. (c) Laplaza, C. E.; Johnson, M. J. A.; Peters, J. C.; Odom, A.L.; Kim, E.; Cummins, C. C.; George, G. N.; Pickering, I. *J. Am. Chem. Soc*. **1996**, *118*, 8623. (d) Cummins, C. C. *Chem. Commun.* **1998**, 1777.

[51] Für eine Synthese von **40** siehe: Laplaza, C. E.; Odom, A. L.; Davis, W. M.; Cummins, C. C. *J. Am. Chem. Soc*. **1995**, 117, 4999. Für eine verbesserte Synthese des Liganden (*tert*.-Bu)(Ar)NH siehe auch [49].

[52] Es wurde vorgeschlagen, daß auch Reaktionswege ohne Beteiligung von Metallalkylidin-Intermediaten in der Alkinmetathese von Bedeutung sein könnten: Kantea, N.; Hirai, T.; Mori, M. *Chem. Lett*. **1995**, 627.

[53] Anwendungen dieser Reaktionsfolge in parallel und anschließend zu dieser Arbeit in unserem Arbeitskreis durchgeführten Studien: (a) A. Fürstner, O. Guth, A. Rumbo, G. Seidel *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11108. (b) Fürstner, A. Seidel, G. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *606*, 75. (c) Fürstner, A.; Rumbo, A. *J. Org. Chem*. **2000**, *65*, 2608. (d) Fürstner, A.; Grela, K. *Angew. Chem*. **2000**, *112*, 1292; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl*. **2000**, *39*, 1234 (e) Fürstner, A.; Dierkes, T. *Org. Lett*. **2000**, *2*, 2463. (f) Fürstner, A.; Seidel, G. *J. Organomet. Chem*. **2000**, *606*, 75. (g) Fürstner, A.; Grela, K.; Mathes, C.; Lehmann, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11799. (h) Fürstner, A.; Radkowski, K.; Grabowski, J., Wirtz, C.; Mynott, R. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8758.

[54] Winkler, J. D.; Stelmach, J. E.; Axten, J. *Tetrahedron Lett*. **1996**, *37*, 4317.

[55] Fuchs, P. L.; Braish, T. F. *Chem. Rev*. **1986**, *86*, 903.

[56] Die Synthese von **49a** erfolgte analog zur Synthese des enantiomeren Garner-Aldehyds **49b**: Siehe dazu: Garner, P.; Park, J. M. *J. Org. Chem*. **1987**, *52*, 2361. Aldehyd **49b** [(*S*)-(-)-3-(*tert*.-Butoxycarbonyl)-2,2-dimethyloxazolidinon-4-carbox-aldehyd)] ist mittlerweile bei der Firma Aldrich kommerziell erhältlich.

[57] McKillop, A.; Taylor, R. J. K.; Watson, R. J.; Lewis, N. *Synthesis* **1994**, 31.

[58] Baldwin, J. E.; Bischoff, L.; Claridge, T. D. W.; Heupel, F. A.; Spring, D. R.; Whitehead, R. C. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2271.

[59] Miller, S. J.; Kim, S.-H.; Chen, Z.-R.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc*. **1995**, *117*, 2108.

[60] Zur Bildung von *N*-Formylaminoalkoholen bei der Reduktion von cyclischen Carbamaten siehe: (a) Tomioka, K.; Kubota, Y.; Kawasaki, H.; Koga, K. *Tetrahedron Lett*. **1989**, *30*, 2949. (b) Kubota, Y.; Kawasaki, H.; Tomioka, K.; Koga, K. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 3081.

[61] Übersichtsartikel zu Formylierungsreagenzien: Olah, G. A.; Ohannesian, L.; Arvanaghi, M. *Chem. Rev*. **1987**, *87*, 671.

[62] Semmelhack, M. F.; Knochel, P.; Singleton, T. *Tetrahedron Lett*. **1993**, *34*, 5051.

[63] Hanessian, S.; Plessas, N. R. *J. Org. Chem*. **1969**, *34*, 2163.

[64] Spijker-Assink, M. B.; Robijn, G. W.; Ippel, J. H.; Lewis, N. *Synthesis* **1994**, 31.

[65] Julia, S.; Gueremy, C. *Bull. Soc. Chim. Fr*. **1965**, 2994.

[66] (a) Fürstner, A.; Thiel, O.R.; Ackermann, L.; Schanz, H.-J.; Nolan, S. P. *J. Org. Chem*. **2000**, *65*, 2204. (b) Fürstner, A.; Thiel, O.; Blanda, G. *Org. Lett*. **2000**, *2*, 3731. (c) Fürstner, A.; Thiel, O. R.; Kindler, N.; Bartkowska, B. *J. Org. Chem*. **2000**, *65*, 7990.

[67] Einen aktuellen Überblick gibt: Hou, X. L.; Cheung, H. Y.; Hon, T. Y.; Kwan, P. L.; Lo, T. H.; Tong, S. Y.; Wong, H. N. C. *Terahedron* **1998**, *54*, 1955.

[68] (a) Fürstner, A.; Weintritt, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2944. (b) Fürstner, A.; Weintritt, H. *J. Am. Chem. Soc*. **1998**, *120*, 2817. (c) Fürstner, A.; Gastner, T.; Weintritt, H. *J. Org. Chem*. **1999**, *64*, 2361.

[69] (a) Fürstner, A.; Gastner, T.; Rust, J. *Synlett* **1999**, *64*, 2361. (b) Fürstner, A.; Gastner, T. *Org. Lett*. **2000**, *2*, 2467.

[70] Tsuji, J. *Palladium Reagent and Catalysts*, Wiley, New York, **1995**.

[71] (a) Trost, B. M.; Weeber, L. *J. Am. Chem. Soc*. **1975**, *97*, 1611. (b) Trost, B. M.; Verhoeven, T. R. *J. Org. Chem*. **1976**, *41*, 3215. (c) Trost, B. M.; Verhoeven, T. R. *J. Am. Chem. Soc*. **1980**, *102*, 4730. (c) Trost, B. M.; Breit, B.; Peukert, S.; Zambrano, J.; Ziller, J. W. *Angew. Chem*. **1995**, *107*, 2577; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl*. **1995**, *34*, 2386. (d) Seebach, D.; Devaquet, E.; Ernst, A.; Hayakawa, M.; Kühnle, F. M. N.; Schweizer, W. B.; Weber, B. *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 1636.

[72] Tsuji, J.; Kataoka, H.; Kobayashi, Y. *Tetrahedron Lett*. **1981**, *22*, 2575. (b) Trost, B. M.; Molander, G. A. *J. Am. Chem. Soc*. **1981**, *25*, 1921. (c) Takahashi, T.; Ootake, A.; Tsuji, J. *Tetrahedron Lett*. **1984**, *25*, 1921. (d) Takahashi, T.; Ootake, A.; Tsuji, J.; Tachibani, K. *Tetrahedron* **1985**, *24*, 5747.

[73] Gravestock, M. B.; Johnson, W. C.; McCarry, B. E.; Parry, R. J.; Ratcliffe, B. E. *J. Am. Chem. Soc*. **1978**, *100*, 4274.

[74] (a) LaRochelle, R. W.; Trost, B. M.; Krepski, L. *J. Org. Chem*. **1971**, *36*, 1126. (b) Neff, J. R.; Gruetzmacher, R. R.; Nordlander, J. E. *J. Org. Chem*. **1974**, *39*, 3814. (c) Trost, B. M.; Melvin, L. S. *Sulfur Ylides*, Academic Press, New York, Organic Chemistry Series, Vol. 31, **1975**. (d) Rosenberger, M.; Newkom, C.; Aig, E. R. *J. Am. Chem. Soc*. **1983**, *105*, 3656. (e) Zhou, Y.-G.; Li, A.-H.; Hou, X.-L.; Dai, L.-X. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 1353.

[75] (a) Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc*. **1963**, *85*, 3533. (b) Pearson, R. G.; Songstad, J. *J. Am. Chem. Soc*. **1967**, *89*, 1827. (c) Pearson, R. G.; Songstad, J. *J. Org. Chem*. **1967**, *32*, 2899.

[76] (a) Pearson, R.G. *Hard and Soft Acids and Bases*, Dowden, Hutchinson and Roe, Stroudsburg, PA, **1973**. (b) Ho, T.-L. *Hard and Soft Acids and Bases Principles in Organic Chemistry*, Academic, New York, **1977**.

[77] (a) Julia, M.; Ward, P. *Bull. Soc. Chim. Fr*. **1973**, 3065. (b) Welch, S. C.; Gruber, J. M. *J. Org. Chem*. **1982**, *47*, 385.

[78] Miyashita, N.; Yoshikoshi, A.; Grieco, P. A. *J. Org. Chem*. **1977**, *42*, 3772.

[79] Brandsma, L. *Preparative Acetylenic Chemistry*, 2nd Ed., Elsevier, Amsterdam, **1988**.

[80] (a) Tietze, L.; Bratz, M.; Pretor, M. *Chem. Ber*. **1989**, *122*, 1955. (b) Fukada, Y., Utimoto, K. *Synthesis* ***1991***, 975.

[81] Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1.

[82] Benz, G. in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 3, Trost, B. M.; Fleming, I.; Pattenden, M., Pergamon, Oxford, **1991**, 381.

[83] Högberg, T.; Ström, P.; Ebner, M.; Rämsby, S. *J. Org. Chem*. **1987**, *52*, 2033.

[84] (a) De Feoand, R. J.; Strickler, P. D. *J. Org. Chem*. **1963**, *28*, 2915. (b) Stern, E. S. *Chem. Ind*. **1956**, 277. (c) Yang, K.-W.; Cannon, J. G.; Rose, J. G. *Tetrahedron Lett*. **1970**, 1791. (d) Singh, B. *Tetrahedron Lett*. **1971**, 321. (e) Bassett, H. L. L.; Thomas, C. R. *J. Chem. Soc*. **1954**, 1188.

[85] Yazawa, H.; Tanaka, K.; Kariyone, K. *Tetrahedron Lett*. **1974**, 3995.

[86] (a) Basha, A.; Lipton, M.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett*. **1977**, 4171. (b) Levin, J.-I.; Turos, E.; Weinreb, S. M. *Synth. Commun*. **1982**, *12*, 989.

[87] Green, T. W.; Wuts, P. G. *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1991**.

[88] Gingras, M. *Tetrahedron Lett*. **1991**, *32*, 7381.

[89] Enders, D.; Ward, D.; Adam, J.; Raabe, G. *Angew. Chem*. **1996**, *108*, 1059; *Angew. Chem. Int. Ed*. **1996**, *35*, 981.

[90] Für einen Übersichtsartikel zur Chemie von Acylcyaniden siehe: Hünig, S.; Schaller, R. *Angew. Chem*. **1982**, *94*, 1; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl*. **1982**, *21*, 36.

[91] (a) Lindlar, H. *Helv. Chim. Acta* **1962**, *35*, 446. (b) Lindlar, H.; Dubuis, R. *Org. Synth*. **1966**, *46*, 89.

[92] Liotta, D.; Ott, W. *Synth. Commun*. **1987**, *17*, 1655.

[93] GRUBBS *et al*. berichteten später über die Möglichkeit der Isomerisierung der Doppelbindungsgeometrie von Cycloalkenen zu Gunsten des thermodynamisch bevorzugten Isomers mit dem *N*-heterocyclischen Ru-Carbenkomplex **21** (R = Mes): Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett*. **2000**, *2*, 2145.

[94] Brands, K. M. J.; DiMichele, L. M. *Tetrahedron Lett*. **1998**, *39*, 1677.

[95] Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S.; Chen, C.-P.; Singh, V. K. *J. Am. Chem. Soc*. **1987**, *109*, 7925.

[96] Ackermann, J.; Matthes, M.; Tamm, C. *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 122.

[97] (a) Baldwin, J. E.; Miranda, T.; Moloney, M. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 7459. (b) Ezquerra, J.; Pedregal, C.; Rubio, A.; Yruretagoyena, B.; Escribano, A.; Sánchez-Ferrando, F. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 8665. (c) Ezquerra, J.; Pedregal, C.; Rubio, A.; Vaquero, J. J.; Matiá, M. P.; Martín, J.; Diaz, A.; García Navío, J. L. G.; Deeter, J. B. *J. Org. Chem*. **1994**, *59*, 4327. (d) Ezquerra, J.; Pedregal, C.; Yruretagoyena, B.; Rubio, A.; Carreno, M. C.; Escribano, A.; García Ruano, J. L. *J. Org. Chem*. **1995**, *60*, 2925. (e) Dikshit, D. K.; Bajpai, S. N. *Tetrahedron Lett*. **1995**, *36*, 3231.

[98] Ley, S. V.; Woodward, P. R. *Tetrahedron Lett*. **1987**, *28*, 3019.

[99] Hirai, Y.; Terada, T.; Yamazaki, T.; Momose, T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, 509.

[100] Sisko, J.; Henry, J. R.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem*. **1993**, *58*, 4945.

[101] Irie, O.; Samizu, K.; Henry, J. R.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem*. **1999**, *64*, 587.

[102] Gibson, F. S.; Bergmeier, S. C.; Rapoport, H. *J. Org. Chem*. **1994**, *59*, 3216.

[103] Goodacre, J.; Ponsford, R. H.; Stirling, I. *Tetrahedron Lett*. **1975**, 3609.

[104] (a) Katoh, T.; Nagat, Y.; Kobayashi, Y.; Arai, K.; Minami, J.; Terashima, S. *Tetrahedron Lett*. **1993**, *34*, 5743. (b) Arndt, H.-D.; Polborn, K.; Koert, U. *Tetrahedron Lett*. **1997**, *38*, 3879.

[105] Stafford, J. A.; Brackeen, M. F.; Karanewsky, D. S.; Valvano, N. L. *Tetrahedron Lett*. **1993**, *34*, 7873.

[106] (a) Omura, K.; Swern, D. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651. (b) Mancuso, A.J.; Huang, S.-L.; Swern, D. *J. Org. Chem*. **1978**, *43*, 2480. (c) Mancuso, A. J.; Brownfain, D. S.; Swern, D. *J. Org. Chem*. **1979**, *44*, 4148.

[107] Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem*. **1983**, *48*, 4155.

[108] Meyer, S. D.; Schreiber, S. L. *J. Org. Chem*. **1994**, *59*, 7549.

[109] Für einen Überblick siehe: Kelly, S. E. in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 1, Trost, B. M.; Fleming, I.; Pattenden, M., Pergamon, Oxford, **1991**, 729.

[110] Cadogan, J. I. G *Organophosphorus Reagents in Organic Synthesis*, Academic, London, **1979**, 1.

[111] Okazoe, T.; Hibino, J.; Takai, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett*. **1985**, *26*, 5581.

[112] Morris, J.; Wishka, D. G. *J. Org. Chem*. **1991**, *56*, 3549.

[113] Rigby, J. H.; Gupta, V. *Synlett* **1995**, 547.

[114] Akiyama, T.; Takesue, Y.; Kumegawa, M.; Nishimoto, H.; Ozaki, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 2266.

[115] Brooke, G. M.; Mohammed, S.; Whiting, M. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun*. **1997**, 1511.

[116] Hashimoto, N.; Ayomoto, T.; Shiori, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, *29*, 1475.

[117] Bowers, A.; Halsall, T. G.; Jones, E. R. H.; Lemin, A. J. *J. Chem. Soc*. **1953**, 2548.

[118] (a) Bailey, E. J.; Barton, D. H. R.; Elks, J.; Templeton, J. F. *J. Chem. Soc*. **1962**, 1578. (b) Gardner, J. N.; Carlon, F. E.; Gnoj, O. *J. Org. Chem*. **1968**, *33*, 3294. (c) Wasserman, H. H.; Lipshutz, B. H. *Tetrahedron Lett*. **1975**, 1731.

[119] (a) Vedejs, E. *J. Am. Chem. Soc*. **1974**, *96*, 5944. (b) Vedejs, E.; Engler, D. A.; Telschow, J. E. *J. Org. Chem*. **1978**, *43*, 188.

[120] (a) Davis, F. A.; Stringer, O. D. *J. Org. Chem*. **1982**, *47*, 1774. (b) Davis, F. A.; Vishwakarma, L. C.; Billmers, J. M. *J. Org. Chem*. **1984**, *49*, 3241.

[121] Evans, D. A.; Trotter, B. W.; Barrow, J. C. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 8779.

[122] (a) Imamoto, T.; Takeyama, T.; Koto, H. *Tetrahedron Lett*. **1986**, *27*, 3243. (b) Tabuchi, T.; Inanaga, J.; Yamaguchi, M. *Tetrahedron Lett*. **1986**, *27*, 3891.

[123] Fuji, K.; Nakano, S.; Fujita, E. *Synthesis* **1974**, 276.

[124] (a) Tius, M. A.; Takaki, K. S. *J. Org. Chem*. **1982**, *47*, 3166. (b) Kraus, G. A.; Gottschalk, P. *J. Org. Chem*. **1983**, *48*, 5356.

[125] Für Beispiele ähnlicher Reduktionen siehe: (a) Hamada, Y.; Kawai, A.; Matsui, T.; Hara, O.; Shioiri, T. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4823. (b) Dehoux, C.; Fontaine, E.; Escudier, J.-M.; Baltas, M.; Gorrichon, L. *J. Org. Chem*. **1998**, *63*, 2601. (c) Sasaki, M.; Inoue, M.; Takamatsu, K.; Tachibana, K. *J. Org. Chem*. **1999**, *64*, 9399.

[126] (a) Yamada S.; Nakayama, K.; Takayama, H.; Shinki, T.; Suda, T. *Tetrahedron Lett*. **1984**, *25*, 3239. (b) Shiraki, R.; Sumino, A.; Tadano, K.; Ogawa, S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2845.

[127] Desmodur ist ein Polynaphthylisocyanat der Firma Bayer.

[128] Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. J. *J. Org. Chem*. **1978**, *43*, 2923.

[129] Bailey, W. F.; Khanolkar, A. D.; Gavaskar, K.; Ovaska, T. V.; Rossi, K.; Thiel, Y.; Wiberg, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5720.

[130] Singer, R. D.; Hutzinger, M. W.; Oehlschlager, A. C. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4933.

[131] Hanack, M.; Fuchs, K. A.; Collins, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 4008.

[132] Murayama, K.; Ogawa, T.; Kubo, Y.; Araki, T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1985**, 2025.

[133] Asensio, G.; Mello, R.; Boix-Bernardini, C.; González-Nuñez, M. E.; Castellano, G. *J. Org. Chem*. **1995**, *60*, 3692.

[134] Read, M. W.; Miller, M. L.; Ray, P. S. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 373.

[135] Watson, P. L.; Bergmann, R. G. *J. Am. Chem. Soc*. **1979**, *101*, 2055.

Lebenslauf

Name:	Oliver Guth
geboren am:	25.05.1972 in Menden (Sauerland)
Nationalität:	deutsch
Familienstand:	ledig

Grundschule:

August 1978 – Juli 1979	Albert-Schweitzer-Grundschule Menden
August 1979 – Juli 1982	Grundschule in der Langgewann Ludwigshafen

Gymnasium:

August 1982 – Juli 1987	Max-Planck-Gymnasium Ludwigshafen
August 1987 – Februar 1989	Walburgisgymnasium Menden
Februar 1989 – Juni 1991	Walramgymnasium Menden
5. Juni 1991	Abitur am Walramgymnasium Menden

Grundstudium:

Oktober 1991 – Oktober 1993	Grundstudium an der Philipps-Universität Marburg Fachrichtung Chemie-Diplom
7. Oktober 1993	Diplom-Chemiker-Vorprüfung

Hauptstudium:

Oktober 1993 – Februar 1996	Hauptstudium an der Philipps-Universität Marburg
Oktober 1994 – März 1995	Auslandssemester an der Heriot-Watt-Universität Edinburgh im Rahmen des Erasmus-Förderprogramms
März 1996	Diplom-Chemiker-Hauptprüfung
April 1996 – Januar 1997	Anfertigung der Diplomarbeit über das Thema „Diastereoselektive Carbolithiierung von γ-silyl-substituierten Allylalkoholen“ unter Anleitung von Prof. R.W. Hoffmann an der Philipps-Universität Marburg

Zivildienst:

Februar 1997 – Februar 1998	Zivildienst am Fraunhofer-Institut für Umwelt-, Sicherheits- und Energietechnik in Oberhausen

Promotion:

1. März 1998	Beginn der vorliegenden Doktorarbeit bei Prof. Dr. A. Fürstner am Max-Planck-Institut für Kohlenforschung in Mülheim an der Ruhr