

**EISEN-KATALYSIERTE KREUZKUPPLUNGEN  
UND TOTALSYNTHESE VON  
MYXOVIRESCIN A<sub>1</sub>**

**DISSERTATION**

zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

des Fachbereichs Chemie der Universität Dortmund

vorgelegt von

Melanie Bonnekessel

aus Lingen an der Ems

Mülheim an der Ruhr

2006

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Alois Fürstner
2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. Bernd Plietker

Tag der mündlichen Prüfung: 19.12.2006

Die vorliegende Arbeit entstand auf Anregung und unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. Alois Fürstner am Max-Planck-Institut für Kohlenforschung in Mülheim an der Ruhr in der Zeit von Juli 2003 bis August 2006.

**MEINER FAMILIE**

## DANKSAGUNG

Mein herzlichster Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Alois Fürstner für die herausfordernde Themenstellung und die Bereitstellung ausgezeichneter Arbeitsbedingungen. Desweiteren danke ich für sein stetiges Interesse, seine Unterstützung, den großzügig gewährten wissenschaftlichen Freiraum sowie das mir entgegengebrachte Vertrauen bei der Durchführung dieser Doktorarbeit.

Herrn Privatdozent Dr. Bernd Plietker, Universität Dortmund, danke ich für die freundliche Übernahme des Koreferats.

Für das äußerst angenehme Laborklima und die abwechslungsreiche Unterhaltung im Ruhrpott danke ich allen Kollegen des Arbeitskreises Fürstner!

Herzlich bedanken möchte ich mich insbesondere bei Dr. Jarred T. Blank, Karin Radkowski und Dr. Fabrice Lacombe für die erfolgreiche Zusammenarbeit, die zum Gelingen der Totalsynthese des Myxovirescin A<sub>1</sub> beigetragen hat.

Egmont Kattinig, Jens Ackerstaff und Dr. Oleg Larionov bin ich für die schnelle und sorgfältige Korrektur des Manuskriptes zu großem Dank verpflichtet.

Dr. Cristina Nevado-Blázquez danke ich für die Hilfe bei der Durchführung der theoretischen Berechnungen.

Frau Lickfeld gilt mein Dank für ihre Hilfe in allen organisatorischen Angelegenheiten.

Bei den Mitarbeitern der analytischen Abteilungen möchte ich mich für die exzellente und zuverlässige Durchführung und Auswertung zahlreicher Messungen bedanken. Insbesondere erwähnen möchte ich Herrn Dr. Mynott, Frau Gabor und Frau Wirtz (NMR-Abteilung), Herrn Deege, Herrn Breitenbruch, Frau Hinrichs, Frau Jocks und Frau Leichtweiß (HPLC-Abteilung), Herrn Joppek, Frau Blumenthal und Herrn Klein (MS-Abteilung), Herrn Waßmuth (IR-Abteilung) sowie Frau Rosentreter (GC-Abteilung).

Der Stiftung Stipendien-Fonds des Verbandes der Chemischen Industrie e.V. danke ich für die großzügige Gewährung eines Kekulé-Stipendiums.

Der Studienstiftung des deutschen Volkes danke ich für die über all meine Studienjahre hinweg andauernde Förderung!

Für die willkommene Abwechslung und den Perspektivwechsel durch meine Freunde außerhalb der Chemie bin ich ohne Frage sehr dankbar!

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie für ihre stetige Unterstützung!

# INHALTSVERZEICHNIS

1.	Allgemeine Einleitung	1
2.	Eisen-katalysierte Kreuzkupplungen	2
2.1.	Einleitung	2
2.1.1.	Geschichte	2
2.1.2.	Mechanismus	3
2.1.3.	Fortschritte	6
2.1.4.	Anwendungen in der Naturstoffsynthese	8
2.2.	Ergebnisse und Diskussion	10
2.2.1.	GRIGNARD-Reagenzien	10
2.2.2.	Säurechloride	11
2.2.3.	Eisen-katalysierte Darstellung der Ketone	12
3.	Totalsynthese von Myxovirescin A <sub>1</sub>	18
3.1.	Einleitung	18
3.1.1.	Allgemeines	18
3.1.2.	Literaturbekannte Synthesen und Darstellung von Analoga	24
3.1.2.1.	Synthese nach SEEBACH	25
3.1.2.2.	Synthese nach WILLIAMS	26
3.1.2.3.	Darstellung von Myxovirescin A <sub>1</sub> -Analoga mit Hilfe der Ringschluss- <i>Alkinmetathese</i>	28
3.1.2.4.	Darstellung eines Myxovirescin A <sub>1</sub> -Analogons mit Hilfe der Ringschluss- <i>Alkinmetathese</i>	29
3.2.	Retrosynthetische Betrachtung	32
3.3.	Ergebnisse und Diskussion	38
3.3.1.	Untersuchungen zur Darstellung des West-Fragmentes	38
3.3.1.1.	Synthesestrategie I	38
3.3.1.2.	Modelle zur Bildung der GRIGNARD-Reagenzien und	51

	Eisen-katalysierten Kreuzkupplung	
3.3.1.3.	Synthesestrategie II	54
3.3.1.4.	Synthesestrategie III	62
3.3.2.	Untersuchungen zur Darstellung des Ost-Fragmentes	67
3.3.2.1.	B-Alkyl-SUZUKI-MIYAURA-Kreuzkupplung	67
3.3.2.2.	Synthesestrategie I	69
3.3.2.3.	Synthesestrategie II	90
3.3.2.4.	Synthesestrategie III	95
3.3.3.	Kupplung von West- und Ost-Fragment und nachfolgende Synthese von Myxovirescin A <sub>1</sub> ( <b>57a</b> ) sowie des Derivates <b>415</b>	99
4.	Zusammenfassung und Ausblick	126
5.	Experimenteller Teil	138
5.1.	Allgemeine Hinweise	138
5.1.1.	Allgemeine Arbeitsweise	138
5.1.2.	Analytische Methoden	139
5.1.3.	Ausgangsmaterialien	141
5.2.	Eisen-katalysierte Kreuzkupplungen	143
5.2.1.	Allgemeine Arbeitsvorschriften	143
5.2.2.	Darstellung der Säurechloride und Ketone	143
5.3.	Totalsynthese von Myxovirescin A <sub>1</sub>	161
5.3.1.	Allgemeine Arbeitsvorschriften	161
5.3.2.	Synthese von Modellverbindungen	167
5.3.2.1.	Modell I zur Eisen-katalysierten Kreuzkupplung	167
5.3.2.2.	Modell II zur Eisen-katalysierten Kreuzkupplung	169
5.3.2.3.	Modell III zur Eisen-katalysierten Kreuzkupplung	171
5.3.2.4.	Modell zur Ringschluss-Alkinmetathese	173
5.3.3.	Synthese des West-Fragmentes	177
5.3.3.1.	Synthesestrategie I	177
5.3.3.2.	Synthesestrategie II	196
5.3.3.3.	Synthesestrategie III	209

5.3.4.	Synthese des Ost-Fragmentes	217
5.3.4.1.	Darstellung des Amins	217
5.3.4.2.	Darstellung der Vinylbromide	224
5.3.4.3.	Darstellung der Kupplungspartner für die Amidbildung	229
5.3.4.4.	Darstellung der Alkene und des Pinakolborans für die SUZUKI-MIYAURA-Kreuzkupplung	233
5.3.4.5.	SUZUKI-MIYAURA-Kreuzkupplung	238
5.3.4.6.	Letzte Schritte zur Darstellung des Ost-Fragmentes	242
5.3.5.	Synthese von Myxovirescin A <sub>1</sub> ( <b>57a</b> ) sowie des Derivates <b>415</b>	245
6.	Anhang	253
6.1.	NMR-spektroskopische Untersuchungen ausgewählter Verbindungen	253
6.2.	NMR-Spektren des Myxovirescin A <sub>1</sub> sowie des Derivates	275
6.3.	Theoretische Berechnungen	277
6.4.	Kristallstruktur	279
6.5.	Abkürzungen	282
7.	Literatur	286



## 1. ALLGEMEINE EINLEITUNG

Im Jahre 1828 gelang FRIEDRICH WÖHLER mit der Synthese von Harnstoff aus Ammoniumcyanat zum ersten Mal die Darstellung eines Naturstoffes im Laboratorium.<sup>[1]</sup> Dies widerlegte die damals verbreitete Vorstellung, dass organische Substanzen grundsätzlich nur von Lebewesen durch die sogenannte *vis vitalis* (Lebenskraft) hergestellt werden können, und wird häufig als Geburtsstunde der organischen Chemie bezeichnet. Im Laufe der folgenden 178 Jahre gewann die Naturstoffsynthese als herausragende Disziplin in der organischen Chemie deutlich an Attraktivität. Zeugnis sind die zahlreichen, von Chemikern entwickelten Zugänge zu immer komplexeren Naturstoffen.<sup>[2, 3]</sup> Die Totalsynthese ist zu einem unentbehrlichen Instrumentarium geworden. So dient sie nach wie vor der Strukturaufklärung (Bestätigung wie Revision!).<sup>[4]</sup> Desweiteren erlaubt sie die Herstellung von Analoga und kann so unerlässliche Dienste bei der Aufklärung von Struktur-Wirkungsbeziehungen leisten. Zudem bringt nicht selten ein spezielles Problem bei der Synthese des Naturstoffes den Stein ins Rollen, wenn es um die Entwicklung neuer Methoden geht. Deren Leistungsfähigkeit kann sich dann zumeist an ihrer allgemeinen Anwendbarkeit messen lassen.

*“It will be interesting to see just what the next half century will bring in terms of the isolation and synthesis of natural products. Only time will tell, but we can be certain that as long as chemists continue to isolate new and diverse substances from nature, there will be plenty of challenges for our intellectual and physical skills. Moreover, much new science awaits discovery during the struggle to synthesize such new molecular puzzles.”* - NICOLAOU UND SNYDER<sup>[4]</sup>

Die vorliegende Arbeit stellt ein Beispiel für die erfolgreiche Anwendung neuer Synthesemethoden auf dem herausfordernden Weg zur Herstellung eines Naturstoffes dar. Der erste Teil der Dissertation behandelt die neuentwickelte Eisen-katalysierte Kreuzkupplung zwischen GRIGNARD-Verbindungen und Säurechloriden. Im zweiten Teil wird die Anwendung dieser Methode bei der Synthese des Naturstoffes Myxovirescin A<sub>1</sub> (**57a**) beschrieben.

## 2. EISEN-KATALYSIERTE KREUZKUPPLUNGEN

### 2.1. EINLEITUNG

#### 2.1.1. GESCHICHTE

Bis in die 70er Jahre stellten selektive Kreuzkupplungsreaktionen zwischen  $C(sp^3)$  und  $C(sp^2)$  Zentren eine der Herausforderungen für die organische Synthese dar. Zu diesem Zeitpunkt konnte erstmals über äußerst effektive Übergangsmetall-katalysierte Kreuzkupplungen von GRIGNARD-Verbindungen mit organischen Halogeniden berichtet werden.<sup>[5]</sup> Heute, 30 Jahre später, sind diese zu einem essentiellen Werkzeug für die Synthese von pharmazeutisch interessanten Verbindungen und Feinchemikalien im Labor- und industriellen Maßstab avanciert,<sup>[6]</sup> sie werden in der kombinatorischen Chemie eingesetzt<sup>[7]</sup> und spielen eine wichtige Rolle auf dem Gebiet der Totalsynthese von komplexen Zielmolekülen. Sie eröffnen Reaktionswege und ermöglichen Selektivitäten fernab der klassischen, nicht katalytischen Methoden und haben sich damit als attraktive Lösung für anspruchsvolle Syntheseprobleme erwiesen.<sup>[8]</sup> Die rasante Entwicklung wird durch die permanent wachsende Zahl Übergangsmetall-katalysierter Kreuzkupplungsreaktionen dokumentiert.<sup>[9]</sup>

Während eine Vielzahl metallorganischer Reagenzien und organischer Elektrophile miteinander zur Reaktion gebracht werden können, ist das Gebiet der Kreuzkupplungen bezüglich der Katalysatoren selbst von Palladium-<sup>[9-12]</sup> und Nickel-Komplexen<sup>[13]</sup> dominiert. Darüber hinaus sind auch Kupfer-katalysierte Reaktionen entwickelt worden.<sup>[14]</sup>

Die Nickel-katalysierte Umsetzung von GRIGNARD-Verbindungen mit Vinyl- und Arylhalogeniden wurde 1972 fast zeitgleich von CORRIU<sup>[15]</sup> und KUMADA<sup>[16]</sup> beschrieben. Diese fundamentalen Arbeiten eröffneten ein völlig neues Gebiet der Übergangsmetallkatalyse. Im Vergleich dazu stießen Veröffentlichungen von KOCHI ab 1971,<sup>[17-20]</sup> in denen Eisen-katalysierte Umsetzungen von Alkenylbromiden mit Alkylmagnesiumhalogeniden diskutiert wurden, auf wenig Resonanz (Abb. 1). Unter den für diese Transformation verwendeten Eisen(II)- und Eisen(III)salzen stellte sich Tris(dibenzoylmethido)eisen(III) ( $Fe(dbm)_3$ ) als effektivster Präkatalysator heraus.<sup>[20]</sup>

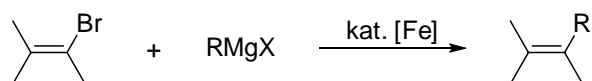


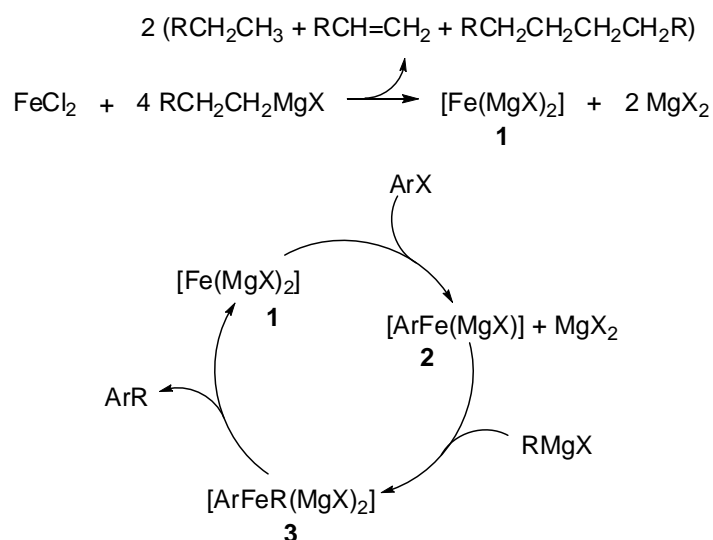
Abb. 1: Eisen-katalysierte Kreuzkupplung nach KOCHI.<sup>[17-20]</sup>

### 2.1.2. MECHANISMUS

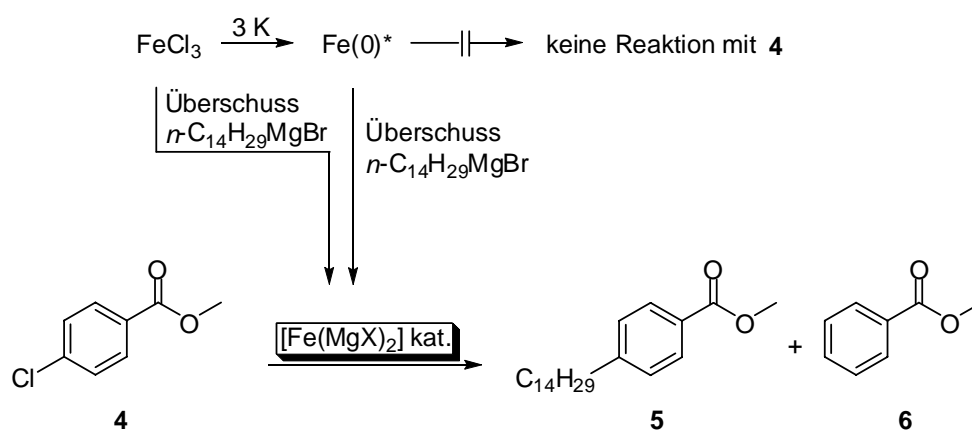
Der Reaktionsmechanismus der Eisen-katalysierten Kreuzkupplungen blieb lange Zeit weitgehend ungeklärt. KOCHI postulierte einen Katalysezyklus mit  $\text{Fe}^0$  und  $\text{Fe}^I$  als aktiver Katalysatorspezies,<sup>[17-21]</sup> während KAUFFMANN  $\text{Fe}^{II}$ -Super-at-Komplexe verschiedener formaler Zusammensetzungen diskutierte.<sup>[22]</sup>

Arbeiten von BOGDANOVIĆ auf dem Gebiet „anorganischer GRIGNARD-Verbindungen“ waren Anlaß, diese Hypothesen neu zu überdenken.<sup>[23-25]</sup> Ihm war die Übergangsmetall-katalysierte Herstellung von schwer zugänglichen GRIGNARD-Verbindungen gelungen. Dabei reduzierte er Metallsalze vom Typ  $\text{MCl}_2$  ( $\text{M} = \text{Pt}, \text{Ni}, \text{Fe}, \text{Pd}, \text{Rh}$ ) in THF mit *in situ* hergestellten Alkylmagnesiumverbindungen zu „anorganischen GRIGNARD-Verbindungen“ des Typs  $[\text{M}(\text{MgCl})_m]_p(\text{THF})_x$  ( $m = 1,2,3; p \geq 2$ ). Diese zeichnen sich durch ihre hohe Nukleophilie aus und können problemlos in z.B. aromatische, heteroaromatische und vinyliche Halogenide oxidativ addieren. EXAFS-Untersuchungen ergaben, dass es sich bei den „anorganischen GRIGNARD-Verbindungen“ um kovalent an  $\text{MgCl}(\text{THF})$ -Liganden intermetallisch gebundene Übergangsmetallcluster  $\text{M}_p$  handelt. Das Magnesium insertiert dabei formal in eine oder mehrere Metall-Halogenid-Bindungen. So stellte BOGDANOVIĆ u.a. „ $[\text{Fe}(\text{MgCl})_2]$ “ (die vereinfachte Schreibweise bezeichnet einen Bruchteil  $1/p$  derartiger Cluster) her. Eisen weist in diesem „anorganischen GRIGNARD-Reagenz“ eine formal negative Oxidationsstufe (-II) auf. In der Literatur sind nur wenige Beispiele derartiger Eisen-Komplexe bekannt, von denen das hochnukleophile COLLMAN-Reagenz  $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CO})_4]$  am bekanntesten ist.<sup>[26]</sup> Erst kürzlich beschrieb PLIETKER den Einsatz des  $\text{Fe}^{II}$ -Komplexes  $[\text{Bu}_4\text{N}][\text{Fe}(\text{CO})_3(\text{NO})]$  als Katalysator für hochregio-selektive allylische Alkylierungen und Aminierungen.<sup>[27, 28]</sup>

Basierend auf diesen Ergebnissen publizierte FÜRSTNER im Jahre 2002 einen alternativen Mechanismus der Eisen-katalysierten Kreuzkupplung (Abb. 2).<sup>[29, 30]</sup> Das Eisensalz wird zunächst durch vier Äquivalente der GRIGNARD-Verbindung zum „anorganischen GRIGNARD-Reagenz“ „ $[\text{Fe}(\text{MgX})_2]$ “ **1** reduziert. Die Elektronenkonfiguration des formal zweifach negativen Eisenatoms  $\{[\text{Ar}] 3d^8 4s^2\}$  ist damit vergleichbar mit derjenigen von  $\text{Ni}^0$   $\{[\text{Ar}] 3d^8 4s^2\}$  bzw.  $\text{Pd}^0$   $\{[\text{Kr}] 4d^{10}\}$ . Man beachte, dass mit diesen beiden Metallen der überwiegende Teil aller Übergangsmetall-katalysierten Kreuzkupplungen durchgeführt wird. Die hochnukleophilen  $\text{Fe}^{II}$ -Zentren sind in der Lage, oxidativ in Arylhalogenide zu insertieren. Der dabei entstehende  $\text{Fe}^0$ -Komplex **2** kann erneut von einem GRIGNARD-Reagenz alkyliert werden (**3**). Im Anschluß daran führt eine reduktive Ligandenkupplung zum gewünschten Produkt, wobei die katalytisch aktive „ $[\text{Fe}(\text{MgX})_2]$ “-Spezies **1** regeneriert wird.

Abb. 2: Formales Katalyseschema der Eisen-katalysierten Kreuzkupplung nach FÜRSTNER.<sup>[29, 30]</sup>

Aufgrund der Labilität, schnellen Alterung und paramagnetischen Eigenschaften des Katalysators kommen spektroskopische Methoden wie NMR zur mechanistischen Aufklärung nur bedingt in Frage. FÜRSTNER konnte die Hypothese von „ $[\text{Fe}(\text{MgX})_2]$ “ **1** als möglicher Zwischenstufe des Katalysezyklus dennoch durch folgende Experimente stützen (Abb. 3): hochaktives RIEKE-Eisen ( $\text{Fe}(0)^*$ ) zeigte auch bei längerer Reaktionsdauer und erhöhter Temperatur keine Reaktion mit **4**.<sup>[30]</sup> Setzte man hingegen dieses hochaktive Eisen in THF mit einem Überschuss an GRIGNARD-Reagenz um, so löste sich das Metall unter Bildung einer braun-schwarzen homogenen Lösung auf, die die Kreuzkupplung von **4** zum gewünschten Produkt **5** katalysiert.

Abb. 3: Kontrollexperiment nach FÜRSTNER.<sup>[30]</sup>

Es ist somit wahrscheinlich, dass metallisches Eisen mit Magnesiumorganyle Metallcluster der formalen Oxidationsstufe  $< 0$  bildet. Durch die katalytische Aktivität der so erzeugten Lösung

konnte ferner gezeigt werden, dass die Reaktion mit stufenweise reduziertem Eisen vergleichbare Ergebnisse zur *in situ* Reduktion liefert.

Ein weiterer Meilenstein bei der Aufklärung des Mechanismus wurde von FÜRSTNER im Jahre 2006 beschrieben.<sup>[31]</sup> Er argumentierte, dass der Reaktionsweg über die hoch reduzierten Metallcluster  $[\text{Fe}(\text{MgX})_2]_n$  nur für höhere Alkyl-GRIGNARD-Verbindungen ( $C \geq 2$ ) möglich sein kann. Die Analyse des bei der Reduktion des Eisensalzes (Abb. 2) freigesetzten Gases legte nämlich nahe, dass eine  $\beta$ -Hydrideliminierung/reduktive Kupplung stattfindet.<sup>[25]</sup> Daher müssen Methyl-, Phenyl- und Benzyl-GRIGNARD-Reagenzien nach einem anderen Mechanismus reagieren.

FÜRSTNER konnte nun zeigen, dass bei der Eisen-katalysierten Kreuzkupplung mit Methyl-donoren eine Beteiligung von  $\text{Fe}^{\text{II}}$ -Super-at-Komplexen wahrscheinlich ist. Ihm gelang zunächst die Kristallisation des in Abb. 4 dargestellten, extrem empfindlichen  $\text{Fe}^{\text{II}}$ -Super-at-Komplexes **7** sowie dessen röntgenkristallographische Analyse.<sup>[31]</sup>

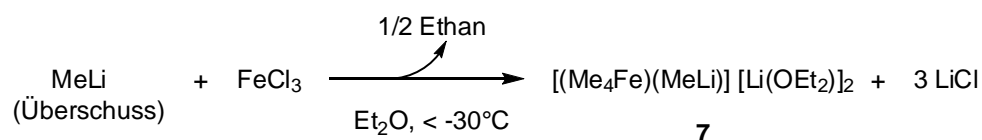


Abb. 4: Herstellung des  $\text{Fe}^{\text{II}}$ -Super-at-Komplexes **7** nach FÜRSTNER.<sup>[31]</sup>

**7** repräsentiert den ersten *Alkyl*- $\text{Fe}^{\text{II}}$ -at-Komplex ohne stabilisierende Liganden, der jemals charakterisiert wurde. Aktivierte Elektrophile, wie etwa Enoltriflate und Säurechloride konnten mit Hilfe von **7** in guten Ausbeuten methyliert werden.<sup>[32]</sup> Komplex **7** stellte sich jedoch als katalytisch fast inaktiv (Ausbeute  $< 20\%$ ) gegenüber dem im Kontrollexperiment verwendeten Substrat **4** heraus.<sup>[31]</sup> Diese Beobachtungen decken sich qualitativ mit Erscheinungsbild der Reaktionsgemische. Beispielsweise ergab ein Enoltriflat unter den Standardbedingungen der Eisen-katalysierten Kreuzkupplung mit MeLi oder MeMgBr eine ebenso intensiv gelbgefärbte homogene Lösung wie mit Komplex **7**.<sup>[31, 32]</sup> Die Lösungen mit höheren GRIGNARD-Verbindungen hingegen waren allesamt dunkelbraun-schwarz, was wiederum für die Bildung hoch reduzierter Metallcluster spricht.<sup>[32]</sup>

Diese Ergebnisse bestätigten, dass entgegen früherer Vermutungen von KAUFFMANN<sup>[22]</sup>  $\text{Fe}^{\text{II}}$ -Super-at-Komplexe bei der Eisen-katalysierten Kreuzkupplung mit höheren Alkylmagnesium-

halogeniden keine Rolle spielen. Mit Hilfe von **7** konnte FÜRSTNER weitere Aufklärungsarbeit leisten, die hier nicht näher diskutiert wird.<sup>[31]</sup>

### 2.1.3. FORTSCHRITTE

KOCHIS Kreuzkupplungsreaktion blieb lange Zeit auf die Umsetzung von GRIGNARD-Verbindungen mit Alkenylhalogeniden,<sup>[33-45]</sup> Alkenylsulfonen,<sup>[46-49]</sup> Allylphosphaten,<sup>[50, 51]</sup> kaum funktionalisierten Säurechloriden<sup>[52-57]</sup> und Thioester<sup>[58]</sup> limitiert. CAHIEZ konnte Ende der 90er Jahre unter Verwendung von NMP als Cosolvens den vorher benötigten Überschuss an Alkenylhalogenid von 3.0 eq - 5.0 eq auf 1.0 eq reduzieren, die Ausbeuten erhöhen und zeigen, dass auf diese Weise Amide, Ester, Ketone und Alkylchloride im elektrophilen Reaktionspartner toleriert werden.<sup>[34]</sup> Arbeiten auf dem Gebiet der Synthese hoch funktionalisierter Organomagnesiumverbindungen durch Halogen-Metall-Austausch erweiterten das potentielle Produktspektrum der Eisen-katalysierten Kreuzkupplung ebenfalls erheblich.<sup>[59]</sup> Zudem stellten sich auch Organomanganverbindungen als geeignete Nukleophile heraus.<sup>[35, 38]</sup>

FÜRSTNER berichtete im Jahre 2002 erstmals über chemoselektive und effiziente Eisenvermittelte Kreuzkupplungen zwischen Arylverbindungen und GRIGNARD-Reagenzien (Abb. 5). Als Präkatalysatoren wurden  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  und  $\text{Fe}(\text{salen})\text{Cl}$  verwendet.<sup>[29, 30, 60]</sup>

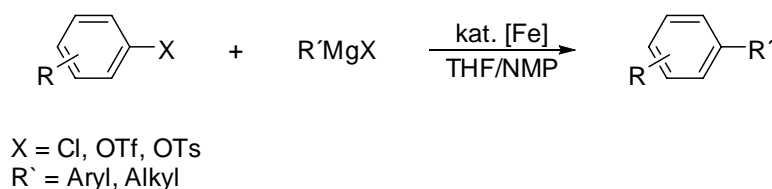


Abb. 5: Eisen-katalysierte Kreuzkupplungen zwischen Arylchloriden bzw. -sulfonaten und GRIGNARD-Verbindungen nach FÜRSTNER.<sup>[29, 30, 60]</sup>

Aryliodide und -bromide eigneten sich nicht für diese Eisen-katalysierte Kreuzkupplung, während elektronenarme und kostengünstige Arylchloride sowie Aryltosylate mit Ester-, Nitril-, Sulfonat-, Sulfonamid- oder Trifluormethylsubstituenten in guten bis exzellenten Ausbeuten reagierten. Bei der Verwendung elektronenreicher Arene (Resorcinol-, Dibenzofuranderivate) mussten jedoch Aryltriflate eingesetzt werden. Für die Wirkstoffsynthese von Interesse ist der Einsatz von Heterozyklen: Pyridine, Pyrimidine, Triazine, Chinoline, Isochinoline, Carbazole, Purine, Pyridazine, Pyrazine, Chinoxaline, Chinazoline, Uracile, Thiophene und Benzotriazole erwiesen sich als geeignete Substrate. Im Nukleophil wurden funktionelle Gruppen wie Alkine,

Alkene und geschützte Hydroxyfunktionen problemlos toleriert. Vinyl- und Allylmagnesiumverbindungen liessen sich in dieser Eisen-katalysierten Kreuzkupplung jedoch nicht verwenden. Arylmagnesiumhalogenide wurden lediglich mit aktivierten, elektronenarmen Heteroarylchloriden umgesetzt, während ansonsten die Homokupplung dominierte.

Ein weiterer Durchbruch gelang NAKAMURA<sup>[61]</sup> und HAYASHI<sup>[62]</sup> im Jahre 2004: unabhängig voneinander beschrieben sie die C-C-Verknüpfung von Arylmagnesiumbromiden mit primären und sekundären Alkylhalogeniden (Abb. 6).

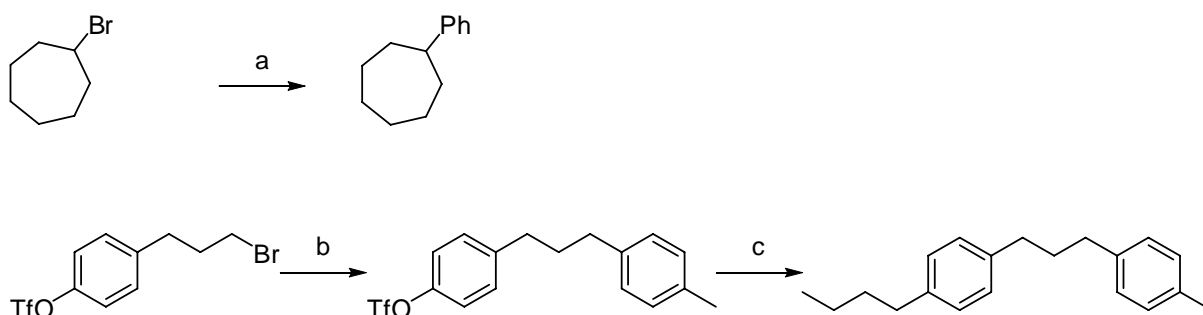


Abb. 6: Eisen-katalysierte Kreuzkupplungen zwischen aromatischen GRIGNARD-Verbindungen und Alkylhalogeniden sowie eine konsekutive Alkylierung.<sup>[61, 62]</sup> Reaktionsbedingungen nach NAKAMURA: a)  $\text{FeCl}_3$  (5 mol%),  $\text{PhMgBr}$  (1.2 eq), TMEDA (1.2 eq), THF,  $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 0\text{ }^\circ\text{C}$ , 30 min, 71% (GC); nach HAYASHI: b)  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  (5 mol%),  $\text{MeC}_6\text{H}_4\text{MgBr}$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ , Rückfluss, 30 min, 69%; c)  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  (5 mol%), *n*-BuMgBr, THF/NMP,  $20\text{ }^\circ\text{C}$ , 30 min, 90%.

Diese Kreuzkupplung war lange Zeit auch auf dem Gebiet der etablierten Pd- und Ni-Katalyse ein ungelöstes Problem.<sup>[63]</sup> Im Falle von Alkylhalogeniden besteht die Schwierigkeit zum einen darin, dass die oxidative Addition relativ langsam verläuft. Sobald sich der Alkyl-Metall-Komplex jedoch gebildet hat, tritt die eigentliche Kupplungsreaktion in Konkurrenz mit der  $\beta$ -Hydrideliminierung. Zur Lösung des Problems setzte NAKAMURA  $\text{FeCl}_3$  als Präkatalysator sowie TMEDA als Additiv ein, während HAYASHI  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  in  $\text{Et}_2\text{O}$  verwendete (Abb. 6). Durch geschickte Kontrolle der Reaktionsbedingungen gelang HAYASHI auch eine konsekutive Alkylierung (Abb. 6). NAKAMURA zeigte kürzlich, dass sich neben GRIGNARD-Verbindungen auch Arylzinkreagenzien für diese Eisen-katalysierten Kreuzkupplungen eignen.<sup>[64]</sup>

FÜRSTNER und MARTIN konnten die Kreuzkupplung von Arylmagnesiumhalogeniden auf primäre Alkyljodide und sekundäre Alkylbromide unter Verwendung des von JONAS entwickelten

Fe<sup>II</sup>-at-Komplexes [Li(tmeda)]<sub>2</sub>[Fe(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>)<sub>4</sub>] ausdehnen.<sup>[65]</sup> Im elektrophilen Partner wurden dabei Ketone, Ester, Isocyanide, Chloride, Nitrile, Ether, Acetale oder Aminogruppen toleriert.

Für die Naturstoffsynthese von Interesse ist auch der von FÜRSTNER und MÉNDEZ neu entwickelte Zugang zu Allenolen: in einer selektiven, Eisen-katalysierten S<sub>N</sub>2'-Ringöffnung von Propargylepoxiden mit GRIGNARD-Verbindungen wurde die stereochemische Information des Substrates verlustfrei auf die Allenole übertragen.<sup>[66, 67]</sup>

In einer weiteren Anwendung beschrieb FÜRSTNER die ALDER-En-artige Zykoisomerisierung von Eninen (Abb. 7) unter Verwendung der von JONAS eingeführten Fe<sup>0</sup>-at-Komplexe ([CpFe(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>)<sub>2</sub>][Li(tmeda)], [CpFe(cod)][Li(dme)] und [CpFe(cod)][Li(tmeda)]).<sup>[68]</sup>

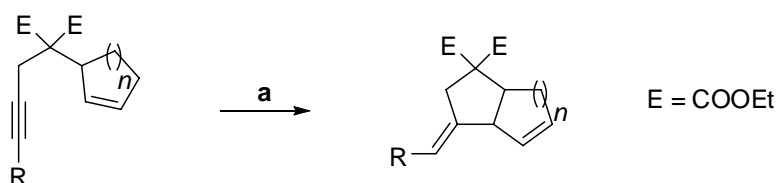


Abb. 7: Zykoisomerisierung von Eninen nach FÜRSTNER.<sup>[68]</sup> Reaktionsbedingungen: a) Fe<sup>0</sup>-at-Komplex (5 mol%), Toluol, 80 °C - 90 °C, 50% - 96%.

Für ein detaillierteres Studium Eisen-katalysierter Reaktionen sei auf Übersichtsartikel und die dort zitierte Literatur verwiesen.<sup>[60, 69]</sup>

#### 2.1.4. ANWENDUNGEN IN DER NATURSTOFFSYNTHESE

Das Potential der Eisen-katalysierten Kreuzkupplung lässt sich auch an dem wachsenden Einsatz in der Synthese von Naturstoffen und pharmazeutisch interessanten Zielmolekülen erkennen. Dies ist angesichts einer Reihe von nennenswerten Verfahrensvorteilen dieser Methode nicht weiter erstaunlich: so können teure Edelmetall-Katalysatoren durch billige, stabile, kommerzielle und toxikologisch unbedenkliche Eisensalze ersetzt werden. Die Katalyse läuft unter ligandfreien Bedingungen ab, was die Durchführung der Reaktion im industriellen Maßstab erleichtert. Zudem verlaufen die Reaktionen unter milden Bedingungen und erfordern meist nur sehr kurze Reaktionszeiten.

Abb. 8 zeigt einige Beispiele aus dem Arbeitskreis FÜRSTNER für die Anwendung der Eisen-katalysierten Kreuzkupplung in der Naturstoffsynthese. So etwa wurden mit dieser Methode das



Immunsuppressivum FTY720 **8**,<sup>[70]</sup> der Moschusriechstoff (*R*)-(+)-Muscopyridin (**9**),<sup>[71]</sup> das Spermidinalkaloid (-)-Isooncinotin (**10**)<sup>[72]</sup> oder Latrunculin B (**11**)<sup>[73]</sup> hergestellt.

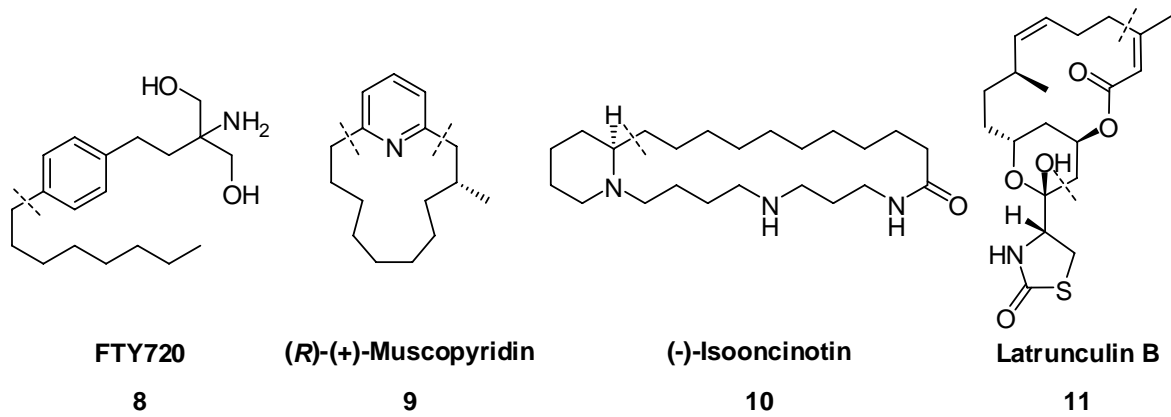


Abb. 8: Anwendung der Eisen-katalysierten Kreuzkupplung in der Naturstoffsynthese.<sup>[71-73]</sup>

## 2.2. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Im Folgenden wird die im Zuge dieser Arbeit entwickelte Eisen-katalysierte Kreuzkupplung zwischen GRIGNARD-Verbindungen und Säurechloriden vorgestellt. Diese Methode ergänzt das Repertoire der Darstellungsmöglichkeiten von Ketonen.<sup>[74]</sup>

Lange Zeit ging man davon aus, dass die Reaktion zwischen GRIGNARD-Reagenzien und Säurechloriden zur Ketondarstellung ungeeignet sei, da sich für gewöhnlich eine Mischung aus Keton und dem unerwünschten tertiären Alkohol bildet. 1979 zeigte SATO hingegen, dass durch die langsame Addition eines GRIGNARD-Reagenzes zu einer auf  $-78\text{ °C}$  gekühlten Lösung eines Überschusses an Säurechlorid (2.0 eq) in THF Ketone in Ausbeuten bis zu 95% isoliert werden können. Unter diesen Bedingungen reagierte das Säurechlorid deutlich schneller als das Keton, was die Bildung des tertiären Alkohols unterdrückt. In  $\text{Et}_2\text{O}$  dagegen wurde die übliche Mischung aus Keton und tertiärem Alkohol erhalten.<sup>[75,76]</sup>

Eine entscheidene Optimierung wurde durch den Zusatz katalytischer Mengen an Eisensalzen erzielt. Mit 3 mol%  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  gelang MARCHESI die Darstellung der gewünschten Ketone in hohen Ausbeuten bereits bei Raumtemperatur. Säurechlorid und GRIGNARD-Reagenz konnten dabei in äquimolarem Verhältnis eingesetzt werden.<sup>[53]</sup> Es sind somit zwar Arbeiten zur erfolgreichen Eisen-katalysierten Umsetzung bekannt, jedoch sind nur wenige und vor allem unfunktionalisierte Kupplungspartner untersucht worden.<sup>[52-57]</sup>

Im Rahmen des hier vorliegenden methodischen Teils der Dissertation wurde das Spektrum an GRIGNARD-Reagenzien sowie Säurechloriden für die in Abb. 9 dargestellte Modellreaktion wesentlich erweitert.<sup>[32]</sup>

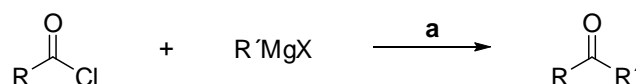


Abb. 9: Eisen-katalysierte Kreuzkupplung von Säurechloriden mit GRIGNARD-Reagenzien.<sup>[32]</sup>

Reaktionsbedingungen: a)  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  (3 mol%), THF (0.1 M),  $-78\text{ °C}$ , 15 min.

### 2.2.1. GRIGNARD-REAGENZIEN

Im Jahre 1900 berichtete VICTOR GRIGNARD über die Beobachtung, dass ein Alkylhalogenid  $\text{RX}$  mit metallischem Magnesium in  $\text{Et}_2\text{O}$  zu einer trüben Lösung einer organischen Magnesium-

verbindung  $\text{RMgX}$  (GRIGNARD-Reagenz) reagierte, die wiederum eine Reaktion mit Aldehyden und Ketonen einging und die entsprechenden sekundären und tertiären Alkohole lieferte (GRIGNARD-Reaktion).<sup>[77, 78]</sup> Für seine herausragende Entdeckung erhielt GRIGNARD im Jahre 1912 den Nobelpreis für Chemie. Die GRIGNARD-Reagenzien nehmen auch heute noch eine zentrale Stellung in der organischen Chemie ein und haben eine breite Anwendung im Labormaßstab sowie in industriellen Prozessen gefunden.<sup>[33, 79, 80]</sup> Organomagnesiumverbindungen verfügen über eine exzellente Reaktivität gegenüber einer breiten Reihe von Elektrophilen. Im Laufe der Zeit wurden die Methoden zur Herstellung der GRIGNARD-Reagenzien weiter verfeinert und erweitert.<sup>[59]</sup>

Die in Tab. 1 gezeigten Ketone wurden - mit einer Ausnahme - über kommerziell erhältliche GRIGNARD-Reagenzien hergestellt. 6-(Benzyloxy)hexyl-magnesiumbromid (Eintrag 19) wurde über die klassische Aktivierung von Magnesium mit einer katalytischen Menge Iod als Lösung in THF dargestellt.<sup>[81]</sup>

### 2.2.2. SÄURECHLORIDE

Die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Säurechloride wurden, sofern sie nicht käuflich waren, unter Verwendung von Oxalylchlorid und katalytischen Mengen an DMF *in situ* aus der entsprechenden Säure hergestellt. Die chiralen Säurechloride **13** und **14** liessen sich ausgehend von (2*R*)-Acetyloxyphenylessigsäure bzw. (2*S*)-5-Oxotetrahydro-2-furancarbonsäure mit Hilfe des kommerziell erhältlichen GHOSEZ-Reagenzes **15** erhalten (Abb. 10).<sup>[82, 83]</sup> Das Chlorenamin **15** bot sich für diese Substrate an, weil die Umsetzung unter neutralen Bedingungen ohne Freisetzung von HCl stattfindet.

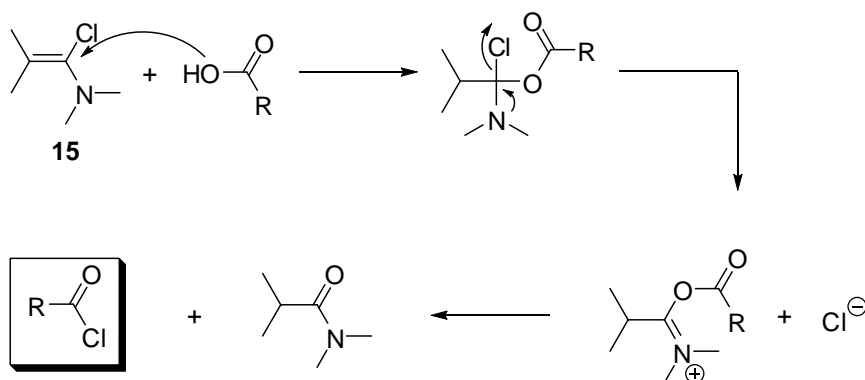


Abb. 10: Verwendung des GHOSEZ-Reagenzes **15** zur Säurechlorid-Darstellung.<sup>[82, 83]</sup>

### 2.2.3. EISEN-KATALYSIERTE DARSTELLUNG DER KETONE

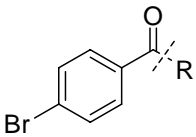
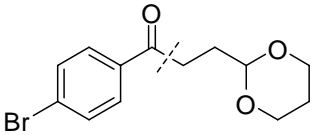
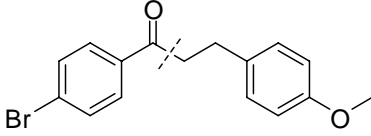
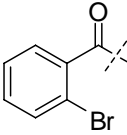
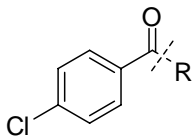
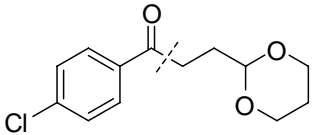
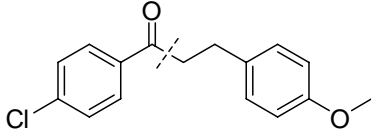
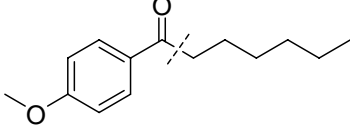
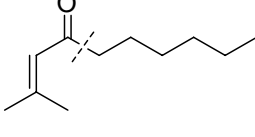
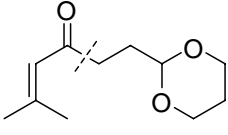
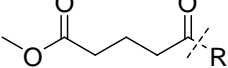
Tab. 1 zeigt die Vielzahl der Ketone, die unter Verwendung katalytischer Mengen von  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  (3 mol%) innerhalb von 15 min bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  in Ausbeuten von 27% - 99% hergestellt werden konnten. Bemerkenswert ist, dass der Erfolg der Reaktion unabhängig von der Reihenfolge der Zugabe der Reaktionspartner war. So konnte z.B. das GRIGNARD-Reagenz mit dem Eisen-Katalysator als Lösung in THF vorgelegt werden, oder aber es wurde zunächst eine Lösung aus Säurechlorid und  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  in THF vorbereitet, und dann der jeweilige Reaktionspartner hinzugefügt. Unter diesen Reaktionsbedingungen fand praktisch kein unkatalysierter Angriff der GRIGNARD-Verbindung auf das entstehende Keton statt. Die Tatsache, dass sogar die Cyclopropylgruppe kompatibel war, spricht gegen das Auftreten von Radikal-Intermediaten (Einträge 23 und 24).

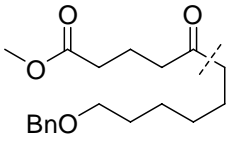
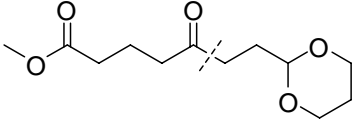
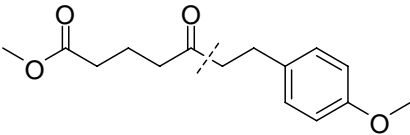
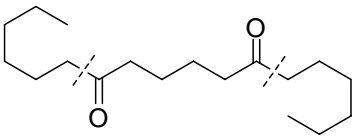
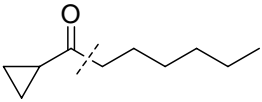
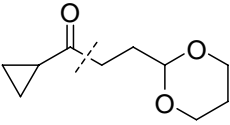
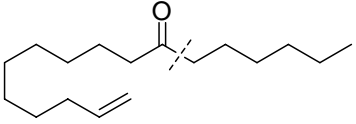
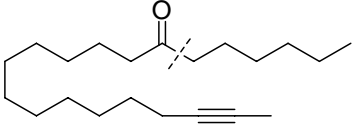
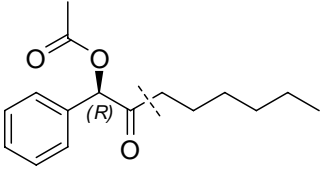
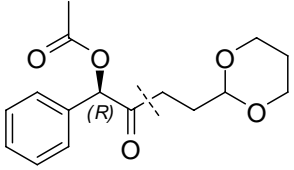
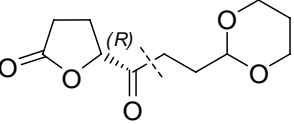
Diese Studie zeigte, dass Substrate mit verschiedenen funktionellen Gruppen im nukleophilen sowie elektrophilen Partner (Acetale, Benzylether, *ortho*- und *para*-substituierte Aromaten,  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonyle, Ester, Alkene, Alkine, Lactone sowie Acetyl- und Cyclopropylgruppen) für die Eisen-katalysierte Kreuzkupplung geeignet sind.

Desweiteren wurden Brom- und Chlorsubstituenten im elektrophilen Partner toleriert (Einträge 1 bis 13). Demnach verlief die Reaktion sehr chemoselektiv, und die Kreuzkupplung mit dem Säurechlorid war wesentlich schneller als die ebenfalls denkbare Umsetzung mit dem Arylhalogenid.<sup>[29,30]</sup>

Weiterhin wurde bei Einsatz von  $\alpha$ -chiralen Säurechloriden keine Racemisierung beobachtet (Einträge 27 bis 29). Einzig bei der Kupplung von (1*R*)-2-Chlor-2-oxo-1-phenylethylacetat (**13**) mit Hexylmagnesiumbromid wurde das Keton **42** in einer geringen Ausbeute isoliert (Eintrag 27). Als Nebenprodukte erhielt man 1-Phenyl-2-octanon (**45**) (5%) sowie (1*R*)-3-Hexyl-4-hydroxy-2-oxo-1,4-diphenyl-3-butenylacetat (**46**) (13%) (siehe Exp. Teil, Kap. 5.2.2.).

Tab. 1: Darstellung von Ketonen mit Hilfe der Eisen-katalysierten Kreuzkupplung.<sup>[32] a)</sup>

Eintrag	Produkt	Ausbeute
1		86% (R = Me, <b>16</b> )
2		89% (R = Et, <b>17</b> )
3		84% (R = Hexyl, <b>18</b> )
4		36% (R = Ph, <b>19</b> )
5		69% <sup>b)</sup> ( <b>20</b> )
6		90% <sup>b)</sup> ( <b>21</b> )
7		85% <sup>c)</sup> ( <b>22</b> )
8		81% (R = Me, <b>23</b> )
9		87% (R = Et, <b>24</b> )
10		97% (R = Hexyl, <b>25</b> )
11		27% (R = Ph, <b>26</b> )
12		83% <sup>b)</sup> ( <b>27</b> )
13		96% <sup>b)</sup> ( <b>28</b> )
14		99% <sup>b)</sup> ( <b>29</b> )
15		99% ( <b>30</b> )
16		80% ( <b>31</b> )
17		93% (R = Hexyl, <b>32</b> ) <sup>b), d)</sup>
18		64% (R = Ph, <b>33</b> )

Eintrag	Produkt	Ausbeute
19		87% <sup>b)</sup> ( <b>34</b> )
20		75% <sup>b)</sup> ( <b>35</b> )
21		94% ( <b>36</b> )
22		96% <sup>b)</sup> ( <b>37</b> )
23		95% ( <b>38</b> )
24		88% ( <b>39</b> )
25		95% <sup>b)</sup> ( <b>40</b> )
26		79% <sup>e)</sup> ( <b>41</b> )
27		33% <sup>e), f), g)</sup> ( <b>42</b> )
28		77% <sup>e), g)</sup> ( <b>43</b> )
29		58% <sup>e), h)</sup> ( <b>44</b> )

a) RMgX (1.3 eq), Fe(acac)<sub>3</sub> (3 mol%), THF (0.1 M), -78 °C, 15 min; b) inverse Addition (siehe Text); c) kleine Mengen (7%, GC) an 2-Methylacetophenon (**47**) werden als Nebenprodukt gebildet; d) Reinigung durch Kugelrohrdestillation; e) Ausbeute über zwei Stufen ausgehend von der entsprechenden Säure; f) als Nebenprodukte werden 1-Phenyl-2-octanon (**45**) (5%) und (1R)-3-Hexyl-4-hydroxy-2-oxo-1,4-diphenyl-3-butenylacetat (**46**) (13%) isoliert; g) *ee* > 99% (HPLC), h) *ee* = 94% (GC).

Diese Methodik empfiehlt sich für eine Anwendung in der Naturstoffsynthese. FÜRSTNER setzte diese Strategie erstmals in der Darstellung von Latrunculin B (**11**) ein (Abb. 11).<sup>[73]</sup> So wurde das  $\alpha$ -chirale Keton **56** in einer Ausbeute von 80% über zwei Stufen ausgehend von enantiomerenreinem **54** erhalten. Der Enantiomerenüberschuss des Rohproduktes **56** betrug nur 87%, konnte aber durch Rekristallisation auf 99% erhöht werden.

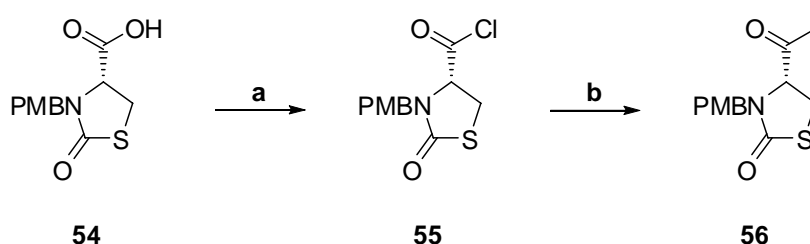


Abb. 11: Erste Anwendung der Eisen-katalysierten Kreuzkupplung in der Naturstoffsynthese.<sup>[73]</sup>

Reaktionsbedingungen: a) GHOSEZ-Reagenz **15**, THF, -18 °C; b) Fe(acac)<sub>3</sub> (1.5 mol%), MeMgBr, THF, -78 °C → 0 °C, 80%.

Um die hier beobachtete Racemisierung zu umgehen, wurde eine weitere Studie zur Eisen-katalysierten Kreuzkupplung mit weniger reaktiven Säurefluoriden durchgeführt, die als konfigurationsstabil beschrieben sind.<sup>[84]</sup> Insbesondere Fmoc-geschützte Aminosäurefluoride werden als sehr effiziente und, im Vergleich zu den entsprechenden Chloriden, stabilere Reagenzien für die Amidbildung in Lösung und an fester Phase geschätzt.<sup>[85]</sup> Im vorliegenden Fall wurden daher Fmoc-geschützte Aminosäurefluoride analog der Literatur mit DAST oder Cyanurfluorid hergestellt.<sup>[86, 87]</sup> Die Versuche zur Eisen-katalysierten Kreuzkupplung mit einfachen Alkyl-GRIGNARD-Verbindungen blieben jedoch erfolglos.

Erwähnenswert ist desweiteren, dass auch die Nucleophile, die nicht zur  $\beta$ -Hydrideliminierung befähigt sind, übertragen wurden (Kap. 2.1.2.). Die Ausbeuten bei Verwendung von Methyl-GRIGNARD-Reagenzien lagen bei 81% - 86% (Einträge 1 und 8). Die TMS-GRIGNARD-Ver-

bindung **50** sollte prinzipiell zunächst das entsprechende Keton **51** liefern (Abb. 12). Aufgrund einer nachfolgenden BROOK-Umlagerung erhielt man jedoch Methylketon **53**. Bei Einsatz von Phenylmagnesiumbromid isolierte man zwar die gewünschten Kupplungsprodukte (Einträge 4, 11 und 18), allerdings waren die Ausbeuten (bis auf eine Ausnahme (Eintrag 18)) aufgrund der problematischen Abtrennung des ebenfalls gebildeten Biphenyls gering. Vinylische GRIGNARD-Verbindungen bzw. Vinylnukleophile<sup>1</sup> liessen sich in dieser Eisen-katalysierten Kreuzkupplung nicht einsetzen.

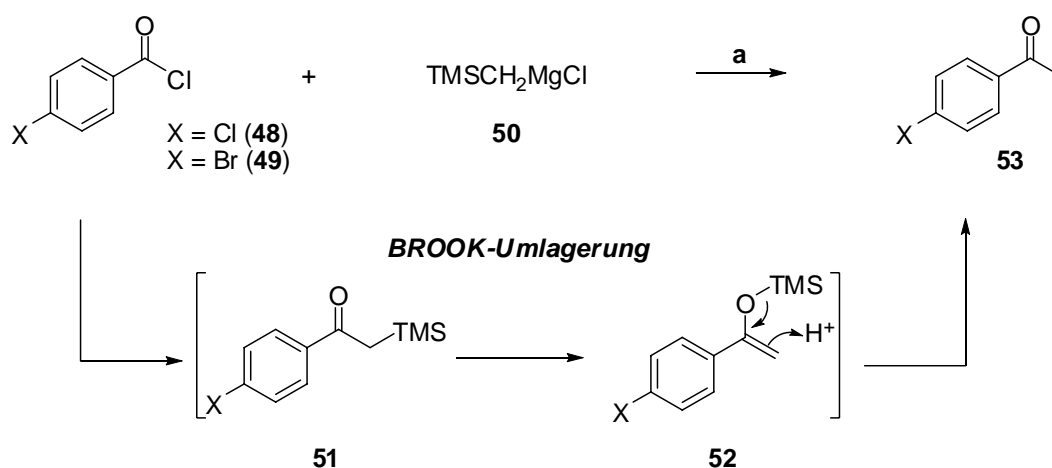


Abb. 12: Eisen-katalysierte Kreuzkupplung mit  $\text{TMSCH}_2\text{MgCl}$  (**50**). Reaktionsbedingungen: a)  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  (3 mol%), THF,  $-78^\circ\text{C}$ .

Komplexe Mischungen waren das Resultat bei der Eisen-katalysierten Kreuzkupplung mit 2,6-Pyridinumdicarbonylchlorid, Oxalylchlorid, 4-Cyanobenzoylchlorid, Benzylchlorformat, (Benzylsilyloxy)acetylchlorid sowie (1R,2R)-2-(Benzoyloxy)-3-chlor-1-(chlorcarbonyl)-3-oxopropylbenzoat.

<sup>1</sup> Zur Darstellung der Vinyl-GRIGNARD-Reagenzien wurden eine Reihe von Verfahren eingesetzt: a) der klassische Ansatz mittels chemischer Aktivierung des Magnesiums mit Iod oder 1,2-Dibromethan,<sup>[79, 80]</sup> b) der Halogen-Magnesium-Austausch über GRIGNARD-Verbindungen  $\text{RMgX}$ ,<sup>[59]</sup> c) der Halogen-Magnesium-Austausch über *in situ* dargestellte Magnesium-atom-Komplexe  $\text{R}_3\text{MgLi}$ ,<sup>[88]</sup> und d) die Verwendung des Mg-Anthracen-THF-Komplexes von BOGDANOVIĆ.<sup>[89]</sup> Desweiteren wurden Vinylnukleophile über Iod-Lithium-Austausch mit *n*-BuLi oder *t*-BuLi<sup>[90, 91]</sup> sowie durch Transmetallierung von *in situ* hergestellten Alkenylzirkonocenen zu den entsprechenden Organozinkverbindungen<sup>[92]</sup> erhalten.



Nachdem die Eisen-katalysierte Kreuzkupplung zwischen einem Säurechlorid und einer GRIGNARD-Verbindung am Beispiel des Latrunculin B (**11**) zum ersten Mal erfolgreich in der Naturstoffsynthese angewendet worden war (Abb. 11),<sup>[73]</sup> sollte diese Methode als einer der Schlüsselschritte in die Darstellung des Myxoviresin A<sub>1</sub> (**57a**) Eingang finden.

### 3. TOTALSYNTHESE VON MYXOVIRESKIN A<sub>1</sub>

#### 3.1. EINLEITUNG

##### 3.1.1. ALLGEMEINES

Das Antibiotikum Myxovirescin A<sub>1</sub> (**57a**) (Abb. 13) wurde erstmalig im Jahre 1982 von Mitarbeitern der Gesellschaft für Biotechnologische Forschung in Braunschweig beschrieben und charakterisiert.<sup>[93]</sup> Sie produzierten **57a** durch Fermentation von Myxobakterien des Stammes *Myxococcus virescens* Mx v48. 1988 identifizierte ein japanisches Forscherteam eine neue Gruppe von Antibiotika aus *Myxococcus flavescens*: die Megovalicine A - H.<sup>[94, 95]</sup> Es stellte sich heraus, dass das von ihnen entdeckte Megovalicin C identisch mit Myxovirescin A<sub>1</sub> (**57a**) ist. **57a** sowie diverse Analoga konnten in einer Reihe weiterer Myxobakterienstämme nachgewiesen werden, in denen die jeweils am Kohlenstoffatom C<sub>25</sub> epimeren Myxovirescine A<sub>1</sub> (**57a**) und A<sub>2</sub> (**57b**) die beiden Hauptkomponenten darstellen (Abb. 13).<sup>[93, 96, 106]</sup>

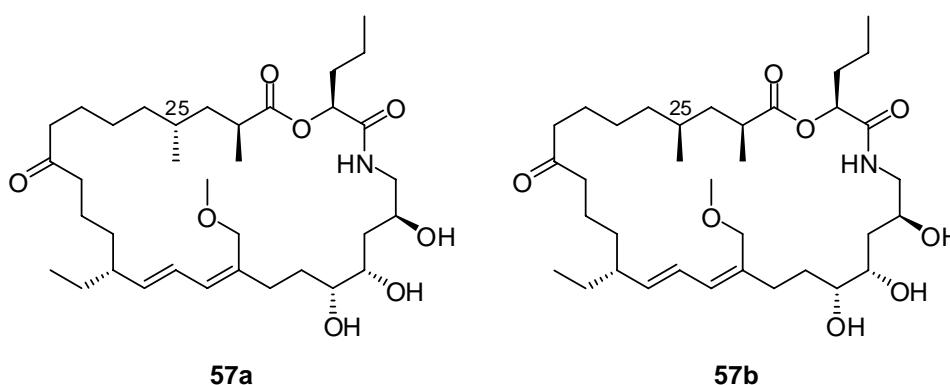


Abb. 13: Struktur des Myxovirescin A<sub>1</sub> (**57a**) und des Myxovirescin A<sub>2</sub> (**57b**).<sup>[93, 96, 106]</sup>

Desweiteren berichtete ROSENBERG bereits im Jahre 1973 über eine aus Myxobakterien des Stammes *Myxococcus xanthus* TA (ATCC 31046) isolierte Substanz, das Antibiotikum TA (Tel Aviv), für das die gleiche Molmasse wie für Myxovirescin A<sub>1</sub> (**57a**) ermittelt wurde.<sup>[97-99]</sup> Obwohl ROSENBERG u. a. anfänglich eine zu **57a** verschiedene Summenformel (Antibiotikum TA: C<sub>34</sub>H<sub>57</sub>O<sub>9</sub>N, **57a**: C<sub>35</sub>H<sub>61</sub>O<sub>8</sub>N) und Teilstrukturen für das Antibiotikum TA formulierte,<sup>[99, 100]</sup> es im Widerspruch dazu aber später als Myxovirescin A<sub>1</sub>(**57a**)-Isomer benannte,<sup>[101]</sup> handelt es sich TROWITZSCH zufolge nach den NMR- und UV-spektroskopischen Daten<sup>[99]</sup> ebenfalls um **57a**.<sup>[96]</sup> Ein weiteres Indiz für die Strukturgleichheit ist die Tatsache, dass das Antibiotikum TA und **57a** ein ähnliches antimikrobielles Spektrum besitzen.<sup>[102]</sup> Unterschiedliche Testbedingungen und Reinheit des eingesetzten Materials können dabei aufgetretene Differenzen eventuell erklären.<sup>[102]</sup>

Myxobakterien sind Gram-negative Eubakterien mit relativ großen (0.6  $\mu\text{m}$  - 1.2  $\mu\text{m}$   $\times$  3  $\mu\text{m}$  - 15  $\mu\text{m}$ ) stäbchenförmigen Zellen. Sie gehören zu einer der wenigen Gruppen von Bakterien, die eine reichhaltige Quelle für Sekundärmetabolite darstellen. Zudem zeichnen sie sich durch drei wichtige Merkmale aus: a) sie bewegen sich gleitförmig und ihre Kolonien stellen daher dünne, filmähnliche Schwärme dar; b) sie besitzen ein differenziertes interzelluläres Kommunikationssystem und c) sie zeigen ein bemerkenswertes morphogenetisches Potential, gipfelnd in der Entstehung sehr resistenter Myxosporen. Man findet sie in verschiedensten Bodenarten, bevorzugt in warmen, semiariden Gebieten wie dem Südwesten der USA, Nordindien oder Ägypten. Myxobakterien besitzen mit 9500 kbp - 10.000 kbp eines der größten Genome unter den Bakterien.<sup>[103, 104]</sup>

Die Aufklärung der Konstitution und absoluten Konfiguration von Myxovirescin A<sub>1</sub> (**57a**) gelang mit Hilfe einer Kombination von NMR-spektroskopischen Untersuchungen, der Röntgenstrukturanalyse des Bisacetalderivates sowie den Ergebnissen von Abbaureaktionen.<sup>[96, 105]</sup>

Ein 26-30-gliedriges Lacton-Lactam-Ringsystem mit einem 6, 8, 9-Triol-Strukturelement ist für die Myxovirescine charakteristisch. Die Derivate unterscheiden sich in ihrer Ringgröße, der Substitution an dem Kohlenstoffatom C<sub>12</sub>, den Oxidationsstufen der Kohlenstoffatome C<sub>20</sub> und C<sub>24</sub>, der Alkylierung an Kohlenstoffatom C<sub>16</sub> und gegebenenfalls durch eine zusätzliche Doppelbindung an den Kohlenstoffatomen C<sub>26</sub>-C<sub>27</sub> (Abb. 14). Tab. 2 zeigt einige der insgesamt 31 Vertreter der Myxovirescine und ihre minimalen Hemmkonzentrationen<sup>2</sup> gegen *E. coli*, die bei *in vitro*-Tests ermittelt wurden.<sup>[102, 106]</sup>

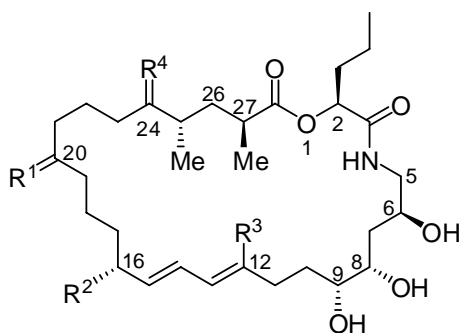


Abb. 14: Myxovirescin-Derivate (s. Tab. 2).

<sup>2</sup> Unter der minimalen Hemmkonzentration (MHK) versteht man die jeweils geringste noch wachstumshemmende Konzentration.

Tab. 2: Myxovirescine und ihre minimalen Hemmkonzentrationen gegen *E. coli*.<sup>[102, 106]</sup>

Myxovirescin	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Δ <sub>26,27</sub>	MHK ( <i>E. coli</i> ) (µg/ml)
A <sub>1</sub>	O	Et	CH <sub>2</sub> OMe	H, H	-	0.7
T <sub>1</sub>	O	Et	COOH	H, H	-	20.0
L	O	Et	CH <sub>2</sub> OMe	O	-	20.0
S	O	Et	CH <sub>3</sub>	O	-	20.0
Q	O	Et	CH <sub>2</sub> OH	H, H	+	10.0
H <sub>1</sub>	O	Et	CH <sub>2</sub> OH	H, H	-	10.0
I <sub>1</sub>	O	Me	CH <sub>2</sub> OMe	H, H	-	1.3
B	O	Et	CH <sub>2</sub> OMe	H, H	+	0.7
O <sub>1</sub>	H, OH	Et	CH <sub>2</sub> OMe	H, H	-	2.0
R	O	Et	Me	H, H	+	0.7
M <sub>1</sub>	O	Et	Me	H, H	-	0.6
F <sub>1</sub>	H, H	Me	CH <sub>2</sub> OMe	H, H	-	0.7
D	H, H	Et	CH <sub>2</sub> OMe	H, H	+	0.5
C <sub>1</sub>	H, H	Et	CH <sub>2</sub> OMe	H, H	-	0.5

Myxovirescin A (**57**) ist nicht nur ein besonders effizienter Inhibitor von Enterobakterien (z.B. *E. coli*, siehe Tab. 2), sondern auch von anderen Gram-negativen Bakterien, wie z.B. solchen der Gattung *Pseudomonas* (MHK (*Pseudomonas aeruginosa*) = 30 µg/ml).<sup>[93]</sup> Dies ist potentiell klinisch wichtig, weil viele Bakterien dieser Gattung Resistenzen gegen Antibiotika aufweisen.<sup>[107]</sup> Ebenso werden einige Gram-positive Organismen bei einer akzeptablen MHK von ca. 30 µg/ml inhibiert. Sogar der Myxovirescin A (**57**) produzierende Organismus *Myxococcus virescens* Mx v48 selbst ist sehr empfindlich gegenüber seinem eigenen Antibiotikum (MHK = 0.5 µg/ml). Man beobachtete bei *in vitro*-Tests MHK-Werte von bis zu 0.01 µg/ml.<sup>[101]</sup> Eukaryoten hingegen verhalten sich resistent.<sup>[93]</sup>

Allerdings stellte sich heraus, dass **57a** bei *in vivo*-Tests versagte.<sup>[100]</sup> Die Ursache für diese Beobachtung liegt in der Wirkungsweise des Myxovirescin A<sub>1</sub>, die bisher einzigartig ist. Es weist als sogenanntes adhärentes Antibiotikum sehr gute Hafteigenschaften gegenüber einer Vielzahl von Gewebeproben auf, ohne seine antibakterielle Wirkung zu verlieren.<sup>[100]</sup> Dies macht es zu einem interessanten Target, um die therapeutischen Effekte eines nicht im Blutkreislauf zirkulierenden Antibiotikums zu untersuchen. Beispielsweise zeigt **57a** gute Adhäsionseigen-

schaften gegenüber Zahngewebe und könnte bei der Behandlung von Plaque oder Gingivitis Einsatz finden.<sup>[108-111]</sup>

Das Antibiotikum Myxovirescin A<sub>1</sub> (**57a**) inhibiert relativ langsam aber irreversibel.<sup>[93]</sup> Sein Wirkmechanismus beruht auf einer Hemmung des Aufbaus der bakteriellen Zellwand.<sup>[112]</sup> Deren Grundgerüst besteht aus Murein, einem Peptidoglykan, das (zumindest bei Gram-positiven Keimen) als ein einziges großes Makromolekül in Form eines dreidimensionalen Netzwerkes das gesamte Bakterium umgibt.<sup>[113]</sup> Es besitzt die Aufgabe, den in der Bakterienzelle herrschenden, osmotisch bedingten Überdruck zu kompensieren. Nur so behält die Zellwand eine ausreichende Stabilität. Andernfalls würde sie - etwa unter dem Einfluss von Antibiotika - an einer labilen Stelle aufplatzen und Bakteriolyse eintreten. Murein ist ein Polysaccharid-Peptid-Komplex, der aus Polysaccharidketten aus *N*-Acetylglucosamin und dessen Milchsäureether, der *N*-Acetylmuraminsäure sowie den sie vernetzenden Oligopeptidseitenketten aufgebaut ist. Der hydrophile Baustein gelangt mit Hilfe eines hochlipophilen Carriers (sogenanntes C<sub>55</sub>-Lipid) an die Außenseite der Zytoplasmamembran, wo das Peptidoglykan Murein durch Polymerisation der Disaccharid-Bausteine und anschließende Quervernetzung über die Oligopeptide entsteht.<sup>[113]</sup> ROSENBERG konnte nachweisen, dass **57a** den Einbau von Diaminopimelinsäure, einer Aminosäure, die bei der kovalenten Vernetzung der Oligopeptide eine wichtige Rolle spielt, und Uridindiphosphat-*N*-Acetylglucosamin in die Zellwände von *E. coli*-Bakterien verhindert. Ferner konnte er zeigen, dass das Antibiotikum den Polymerisationsschritt inhibiert und es somit zu einer Anreicherung des Lipid-Disaccharid-Oligopeptid-Intermediates kommt.<sup>[112]</sup> Damit besitzt das Myxovirescin A<sub>1</sub> (**57a**) einen dem Glykopeptid-Antibiotikum Vancomycin ähnlichen Wirkmechanismus.

TROWITZSCH führte mit Hilfe von semisynthetischen Myxovirescin A<sub>1</sub>-Derivaten (**57a**) im Test gegen *E. coli* mit intakter Zellwand wie auch *E. coli* mit geschädigter Membran Untersuchungen zur Struktur-Aktivitätsbeziehung durch.<sup>[114]</sup> Er stellte fest, dass die Konstitution des Lacton-Lactambereiches sowie das 6, 8, 9-Triol essentiell für eine antibiotische Wirkung sind. Die biologische Aktivität ging durch eine Verkleinerung oder Erweiterung dieser Molekülbereiche vollständig verloren. Bei einem Screening von Alkylsubstituenten am Kohlenstoffatom C<sub>2</sub> wurde für *n*-Propyl (identisch mit natürlichem Myxovirescin A<sub>1</sub> (**57a**)) der kleinste MHK-Wert beobachtet. Die (2*S*)-konfigurierten Derivate waren zudem biologisch wirksamer als die analogen Verbindungen der (2*R*)-Reihe. Die MHK-Werte lagen für geschädigte *E. coli* weit unter denen für *E. coli* mit intakter Zellmembran. Die äußere Zellmembran von *E. coli* stellt somit im Einklang mit den obigen Ergebnissen eine Permeationsbarriere für die Myxovirescine dar.

Biogenetische Untersuchungen ergaben, dass die Myxovirescine in Analogie zu anderen Sekundärmetaboliten der Myxobakterien aus dem Acetat- und Aminosäurestoffwechsel mit einem acylierten Glycin als Startermolekül stammen.<sup>[106, 115]</sup> Abb. 15 zeigt die biosynthetische Herkunft von Myxovirescin A (**57**). Es wurde nachgewiesen, dass alle Methylgruppen mit Ausnahme des 16<sup>2</sup>-Methyl von Methionin abgeleitet sind. Die 16-Ethylgruppe wird aus Succinat über Methylmalonat aufgebaut.

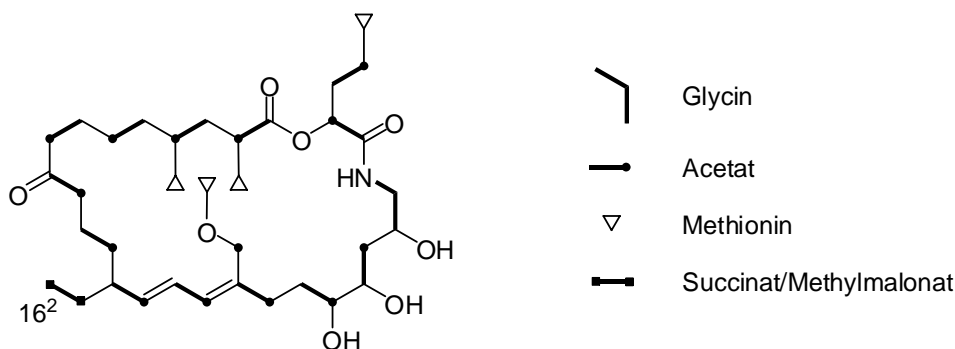


Abb. 15: Biosynthetischer Aufbau von Myxovirescin A (**57**) - nachgewiesen mit Hilfe der <sup>13</sup>C-Isotopenmarkierung.<sup>[106, 115]</sup>

Erst kürzlich konnte MÜLLER erstmalig aus Myxobakterien des Stammes *Myxococcus xanthus* DK1622 Myxovirescin A (**57**) und Myxovirescin C (**57c**) isolieren.<sup>[108]</sup> Ihm gelang die Identifikation von mindestens 21 sogenannten *open reading frames* (ORF)<sup>3</sup> des 83 kb umfassenden Myxovirescin-Genclusters. Mit Hilfe einer *in silico* Analyse dieser ORFs und detaillierten genetischen Studien konnte er einen fundierten Vorschlag zu den biosynthetischen Vorgängen bei der Synthese von Myxovirescin A (**12**) und Myxovirescin C (**57c**) ausarbeiten: MÜLLER zeigte, dass vier Typ I Polyketidsynthasen, eine Hybrid-Polyketidsynthase/nichtribosomale Peptidsynthetase sowie eine Reihe von monofunktionalen, analog zu den in der Typ II Fettsäurebiosynthese verwendeten Enzymen involviert sind. Der biosynthetische Primer **62** wird durch die beiden Polyketidsynthasen Tal und TaL hergestellt (Abb. 16). In einem ersten Schritt erfolgt eine decarboxylative CLAISEN-Kondensation zwischen dem Acetyl-S-ACP (Acyl Carrier Protein) **58** und einem Malonyl-S-ACP zur Darstellung von Acetoacetyl-ACP **59** (a). Mit Hilfe einer Methyltransferase (b), einer Reduktase (c) und einer Monooxygenase (d) erhält man schließlich

<sup>3</sup> Als *open reading frame* (ORF) wird in der Genetik derjenige Bereich der DNA bzw. mRNA genannt, der zwischen einem Startcodon und einem Stoppcodon liegt. Er codiert in einem Gen die Aminosäureabfolge für ein Protein bzw. Polypeptid.

2-Hydroxyvaleryl-S-ACP **62**. Dieses reagiert dann, wie bereits durch <sup>13</sup>C-Isotopenmarkierung gezeigt, mit Glycin. Die nachfolgende Polymerisation der verbleibenden elf Acetateinheiten erfolgt an zwölf Modulen von sogenannten Megasyntethasen. Die Methyl- und Ethyleinheiten werden mit Hilfe von 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA-Synthasen (HMG-CoA) mit Hilfe von CLAISEN-Kondensationsreaktionen eingeführt.

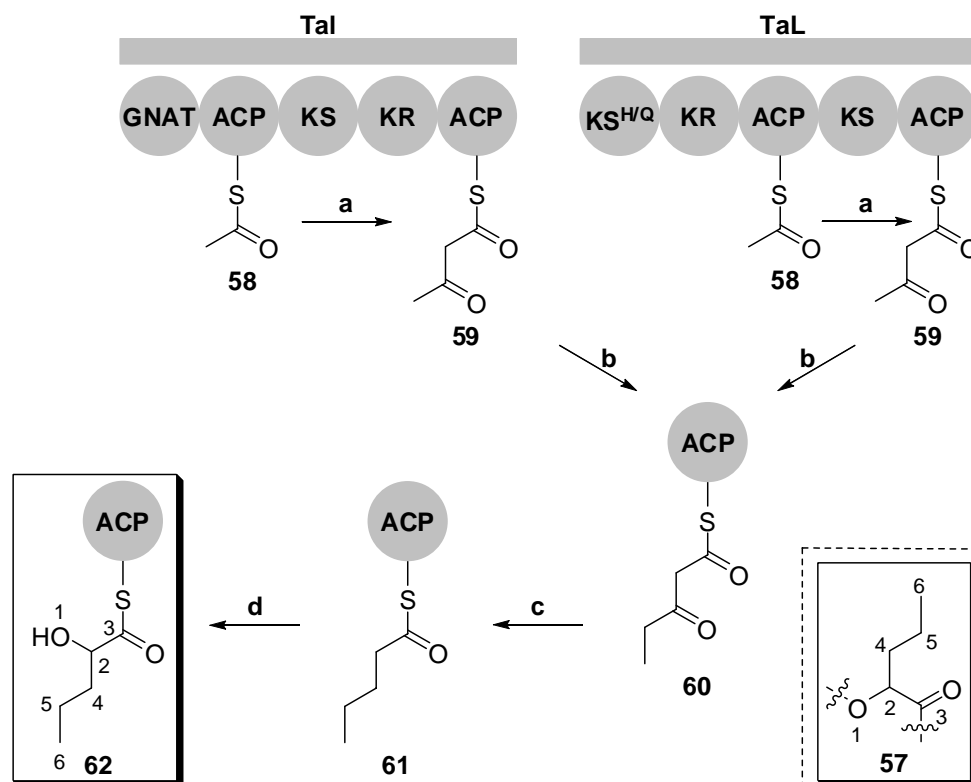


Abb. 16: Biosynthesestart zum Aufbau von Myxovirescin A (**57**) (siehe Text).<sup>[108]</sup>

Zudem gelang MÜLLER durch Hemmung der Methyltransferase TaQ die genetische Herstellung des gegen *E. coli* inaktiven Analogons **63a** (Abb. 17).<sup>[108]</sup> Dieses kann als natürlicher Vorläufer der Myxovirescine betrachtet werden: durch Isomerisierung und Methylierung erhält man den Naturstoff **57a**.

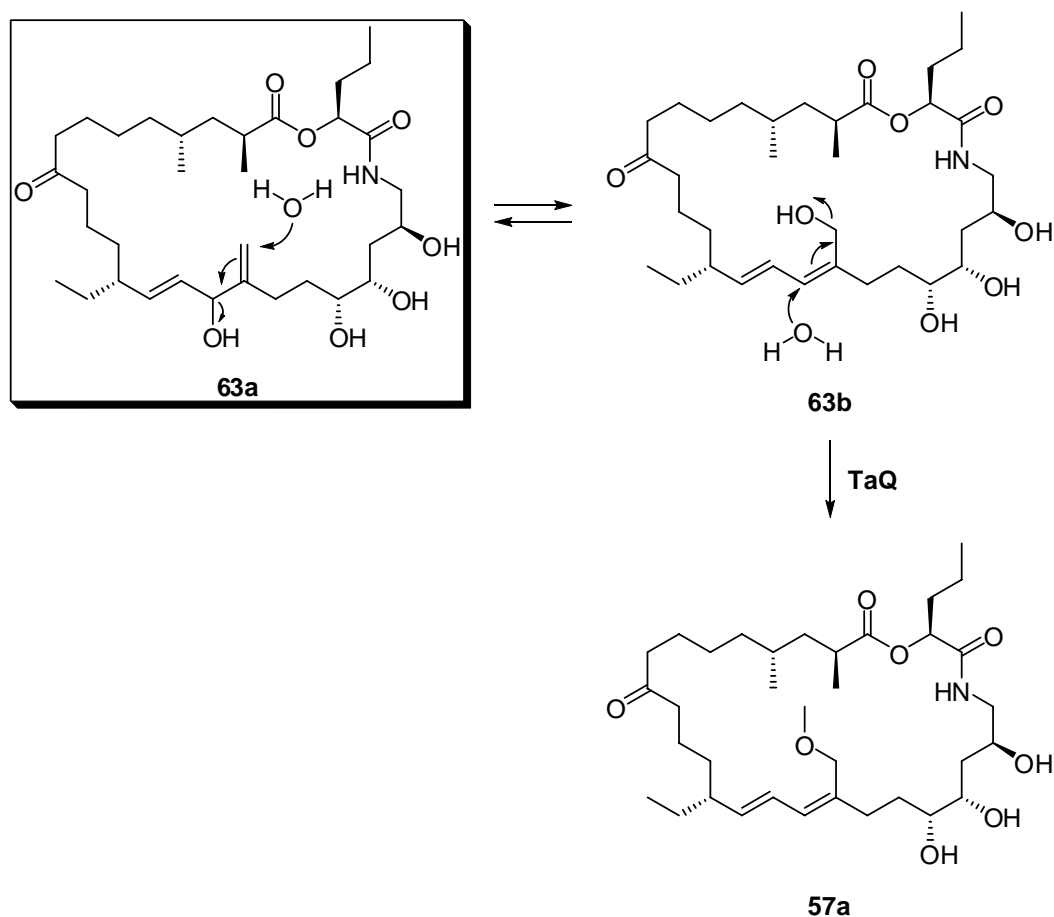


Abb. 17: Herstellung des gegen *E. coli* inaktiven Myxovirescin-Analogons **63a** durch Hemmung der Methyltransferase TaQ.<sup>[108]</sup>

### 3.1.2. LITERATURBEKANNTE SYNTHESSEN UND DARSTELLUNG VON ANALOGEN

Die biologische Aktivität der Myxovirescine sowie ihre strukturelle Diversität waren Anlaß für einige Totalsynthesen. Myxovirescin B bzw. Myxovirescin M<sub>2</sub> wurden von WILLIAMS<sup>[116]</sup> (1990) bzw. SEEBACH<sup>[117]</sup> (1991) synthetisiert. Auf die Darstellung von Myxovirescin A<sub>1</sub> (**57a**) von SEEBACH<sup>[118-120]</sup> und WILLIAMS<sup>[121]</sup> aus dem Jahre 1994 wird im Folgenden näher eingegangen. Als herausfordernde Strukturelemente sind insbesondere das (*E,Z*)-Dien sowie die sieben stereogenen Zentren zu nennen. Einen Überblick über synthetische Studien zur Darstellung von Antibiotika aus Myxobakterien geben WILLIAMS und LI.<sup>[122]</sup>

Desweiteren werden Arbeiten von Forschern des Pfizer Global Research and Development Centers in Sandwich (UK) sowie von FÜRSTNER zur Darstellung von Myxovirescin-Analoga vorgestellt.<sup>[123, 124]</sup>



## 3.1.2.1. SYNTHESE NACH SEEBACH

Die Totalsynthese nach SEEBACH benötigte 66 Schritte, und die längste lineare Sequenz von 25 Stufen lieferte eine Gesamtausbeute von 0.85%.<sup>[118-120]</sup>

Der retrosynthetische Ansatz nach SEEBACH teilte das Myxovirescin A<sub>1</sub> (**57a**) in die beiden Fragmente **65** und **66**, die sukzessive über eine JULIA-LYTHGOE-Olefinierung (**B**, 60%, *E* : *Z* = 2.5 : 1) zur Einführung der (*E*)-konfigurierten Doppelbindung an den Kohlenstoffatomen C<sub>14</sub>-C<sub>15</sub> und eine YAMAGUCHI-Makrolactonisierung (**A**, 93%) das geschützte Zielmolekül lieferten (Abb. 18). Ein Nachteil war der aufgrund des aziden Amids erforderliche Einsatz von 2.0 eq des Sulfons **65** für die JULIA-LYTHGOE-Olefinierung.

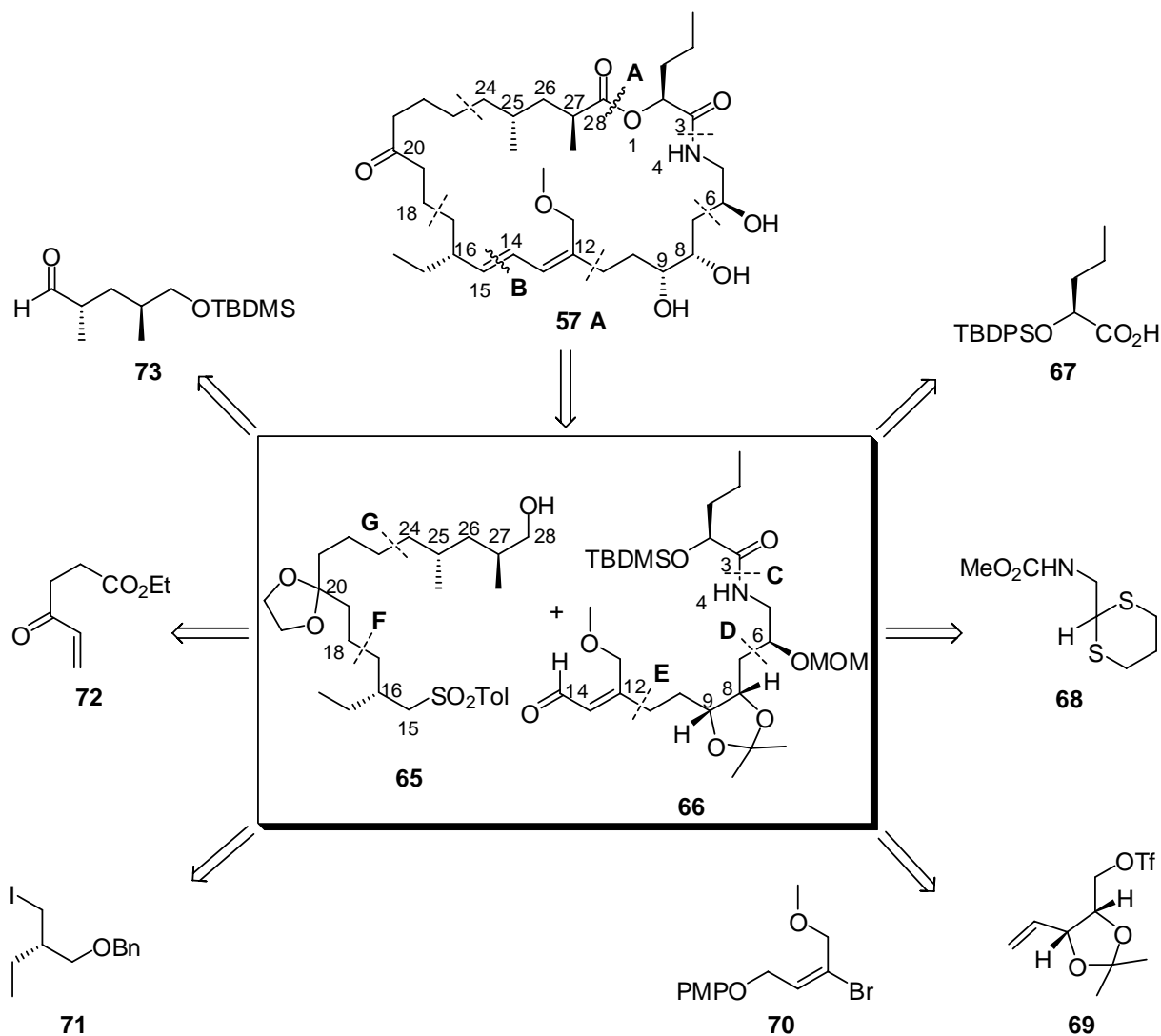


Abb. 18: Retrosynthetische Analyse von Myxovirescin A<sub>1</sub> (**57a**) nach SEEBACH.<sup>[118-120]</sup>

Fragment **66** wurde über eine 1,3-Dithian-Addition von **68** an das Triflat **69** (**D**, 72%), eine SUZUKI-Kupplung mit Vinylbromid **70** (**E**, 72%) und eine sich nach der Carbamatentschützung anschließende Peptidkupplung mit der Säure **67** (**C**, 71%) hergestellt. Das Stereozentrum in **67** wurde in einer gemischten KOLBE-Kupplung von Acetal-geschützter (*S*)-Äpfelsäure mit Propionsäure in Methanol/Triethylamin aufgebaut. Das *syn*-Diol an den Kohlenstoffatomen C<sub>8</sub>-C<sub>9</sub> wurde ausgehend von D-Ribose in sieben Schritten mit einer Gesamtausbeute von 64% erhalten. Die stereoselektive Reduktion der Ketogruppe an Kohlenstoffatom C<sub>6</sub> gelang im besten Fall nur in einem Verhältnis von 3 : 4 (LiAlH(O*t*-Bu)<sub>3</sub> in Et<sub>2</sub>O bei 20 °C), das unerwünschte Diastereomer favorisierend; dieses wurde mit L-Selectrid® in THF bei -90 °C sogar in einem Verhältnis von 8 : 1 erhalten. Nach erfolgter Diastereomerentrennung und MITSUNOBU-Inversion konnte das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 94% über zwei Schritte isoliert werden.

Das Sulfon **65** war in einer Gesamtausbeute von 19% über 16 Schritte ausgehend von Ethylbutyrat erhältlich. Als Schlüsselschritt hervorzuheben war eine Cuprat-MICHAEL-Addition (**F**) von **71** und **72** in einer Ausbeute von 78%. Nach erfolgter Schützung des Ketons als Acetal, Reduktion des Esters zum Alkohol, Überführung in das Iodid sowie Lithiierung erfolgte die nukleophile Addition des so erhaltenen Substrates an den Aldehyd **73** mit 88% Ausbeute (**G**). Das Stereozentrum an Kohlenstoffatom C<sub>16</sub> wurde über eine enzymatische Reduktion mit Bäckerhefe in > 90% *ee* eingeführt. Die 1,3-*anti*-Dimethyleinheit an den Kohlenstoffatomen C<sub>25</sub> und C<sub>27</sub> erhielt SEEBACH über die selektive Kristallisation einer Mischung aus racemischer und *meso*-2,4-Dimethylglutarsäure mit (*S*)-(-)-1-Phenylethylamin.

### 3.1.2.2. SYNTHESE NACH WILLIAMS

Die Synthese nach WILLIAMS erfolgte über die JULIA-LYTHGOE-Olefinierung (**A**) von **74** und **75** analog zu SEEBACH und anschließender Veresterung (**B**) mit **76** (Abb. 19).<sup>[121]</sup> Eine nachfolgende MUKAIYAMA-Makrolactamisierung (**C**) führte zum Ringschluss.

Die Olefinierung (**A**) lieferte das gewünschte Alken in 69% Ausbeute und mit einem (*E/Z*)-Verhältnis von 6.5 : 1. Nach Überführung des geschützten Alkohols an Kohlenstoffatom C<sub>5</sub> in das Azid und Oxidation des Alkohols am Kohlenstoffatom C<sub>28</sub> wurde die so erhaltene Säure nach dem YAMAGUCHI-Protokoll mit Baustein **76** in quantitativer Ausbeute verestert (**B**). Der Ring wurde mit einer Ausbeute von 59% über zwei Schritte über die Reduktion des Azids und nachfolgende MUKAIYAMA-Makrolactamisierung (**C**) geschlossen.

Baustein **76** wurde ausgehend von 2-(*S*)-Hydroxypentansäure erhalten.

Das Sulfon **74** war über eine GRIGNARD-Addition von **80** an den Aldehyd **79** (F) mit einer Ausbeute von 88% zugänglich. Zuvor wurde mit Hilfe der Alkylierungsmethode nach EVANS ausgehend von 4-(R)-Benzyl-2-oxazolidinon das Produkt **81** als einziges Diastereomer in einer Ausbeute von 65% - 70% erhalten (Abb. 20). Um die Stereochemie am Kohlenstoffatom C<sub>25</sub> zu kontrollieren, wurde ebenfalls das EVANS-Auxiliar verwendet: das Stereozentrum wurde durch 1,4-Addition des chiralen Organocupratreagenzes **83** an das Oxazolidinon **82** (Abb. 20) aufgebaut. Das Produkt wurde in 96% Ausbeute mit einem Isomerenverhältnis von 9 : 1 zugunsten des gewünschten Produktes isoliert.

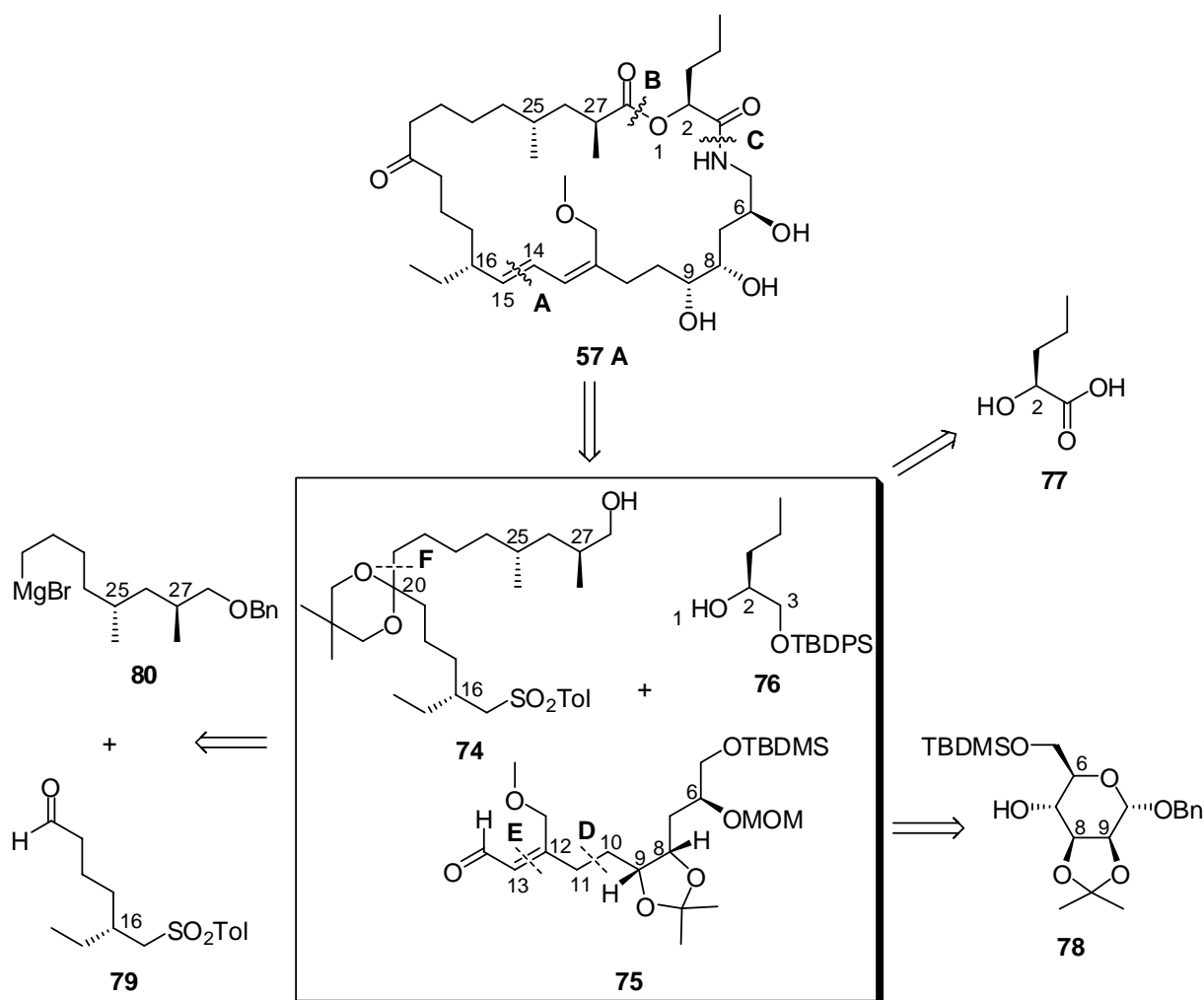


Abb. 19: Retrosynthetische Analyse von Myxovirescin A<sub>1</sub> (**57a**) nach WILLIAMS.<sup>[121]</sup>

Die Stereozentren des Aldehyds **75** (Abb. 19) wurden aus dem α-D-Mannopyranosid-Derivat **78** (Abb. 20) erhalten. Es folgte eine WITTIG-Olefinierung mit anschließender Reduktion an den Kohlenstoffatomen C<sub>10</sub>-C<sub>11</sub> (**D**). Das trisubstituierte (Z)-Olefin an den Kohlenstoffatomen C<sub>12</sub>-C<sub>13</sub> konnte über eine HORNER-EMMONS-Reaktion (**E**) mit einem (Z/E)-Verhältnis von 5 : 1

hergestellt werden. Der gewünschte Aldehyd **75** war insgesamt mit einer Ausbeute von 27% ausgehend von **78** zugänglich.<sup>[116]</sup>

Da auch die Synthese des Myxovirescin A<sub>1</sub> (**57a**) nach WILLIAMS mehr als 40 Schritte erforderte, ist ein alternativer und effektiver Zugang von großem Interesse.

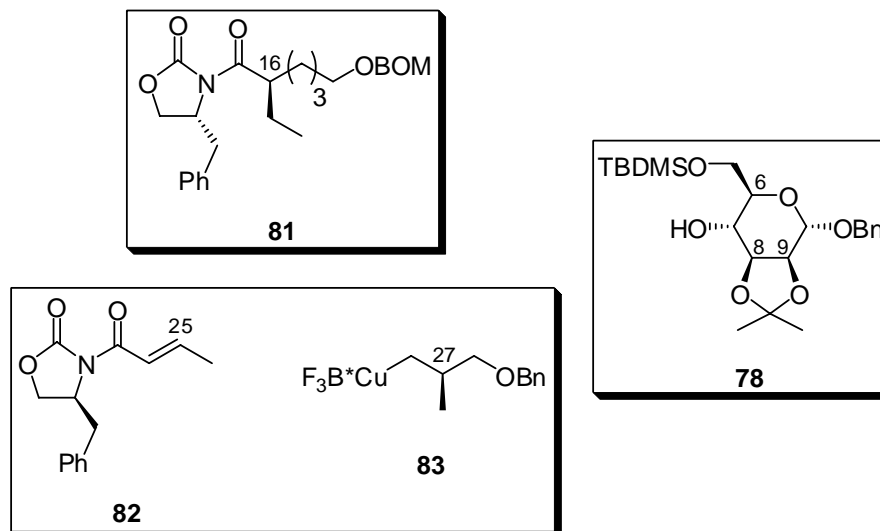


Abb. 20: Aufbau der Stereozentren nach WILLIAMS.<sup>[121]</sup>

### 3.1.2.3. DARSTELLUNG VON MYXOVIRESGIN A<sub>1</sub>-ANALOGA MIT HILFE DER RINGSCHLUSS-ALKENMETATHESE

Während bei den oben vorgestellten Synthesen von SEEBACH<sup>[118-120]</sup> und WILLIAMS<sup>[121]</sup> als Schlüsselschritte eine Makrolactonisierung bzw. eine Makrolactamisierung zur Anwendung kamen, war die Bildung des Makrozyklus ebenso über eine C-C-Verknüpfungsreaktion denkbar. Forscher des Pfizer Global Research and Development Centers in Sandwich (UK) konnten anhand der Synthese von Myxovirescin A<sub>1</sub>-Analoga zeigen, dass die Ringschluss-Alkenmetathese eine Methode darstellt, um die trisubstituierte Doppelbindung aufzubauen.<sup>[123]</sup> Dabei verwendeten sie den Molybdän-Katalysator **95** von SCHROCK und erhielten das gewünschte Produkt **96** (Abb. 21) in 55% Ausbeute als (E/Z)-Mischung im Verhältnis 2 : 1. Die Isomere konnten nach der Entschützung der Acetale getrennt werden. Zudem variierten sie die Anzahl und Stereochemie der Hydroxylgruppen der ursprünglichen Trioleinheit, wie in **99** gezeigt. Der Ringschluss erfolgte in diesem Falle mit Hilfe des GRUBBS-Katalysators **98** (90% Ausbeute, kein (E/Z)-Verhältnis angegeben) (Abb. 21).

Die auf diesem Wege erzeugten, entschützten Verbindungen zeigen ähnliche antibakterielle Eigenschaften wie Myxovirescin A<sub>1</sub> (**57a**).

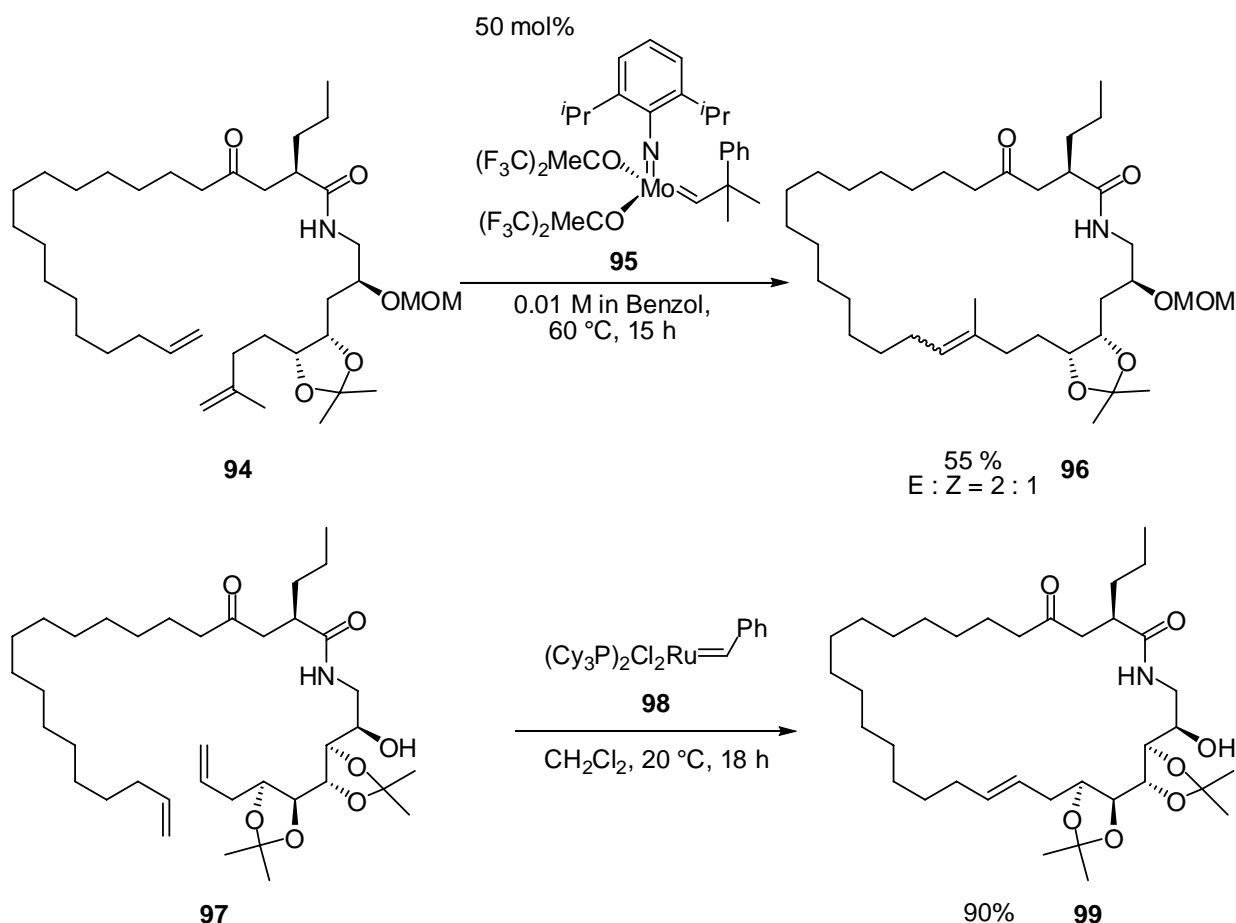


Abb. 21: Myxovirescin-Analoga nach DUTTON.<sup>[123]</sup>

### 3.1.2.4. DARSTELLUNG EINES MYXOVIRESICIN A<sub>1</sub>-ANALOGONS MIT HILFE DER RINGSCHLUSS-ALKINMETATHESE

Eine weitere Alternative im Bereich der C-C-Verknüpfungsreaktionen zur Darstellung des Myxovirescin-A<sub>1</sub>-Makrozyklus (**57a**) stellte die Ringschluss-Alkinmetathese dar. Dazu wurde von LACOMBE eine Machbarkeitsstudie durchgeführt.<sup>[124]</sup> Das entsprechende Modell **84** besitzt die gleiche Ringgröße wie **57a** sowie die Dieneinheit, das Keton und die Esterfunktion. Auf alle Stereozentren wurde zugunsten eines schnellen Zugangs verzichtet. Alle wesentlichen Schüsselschritte und Synthesebausteine sind in Abb. 22 und Abb. 23 gezeigt.

Primär sollte die Kompatibilität des SCHROCK-Katalysators **114** (Abb. 25) mit dem in Enin-Nähe befindlichen Methoxysubstituenten (**91**, Abb. 23) und damit die Durchführbarkeit der Alkinmetathese in Gegenwart potentieller Liganden untersucht werden. Es ist literaturbekannt, dass

Substrate, die Donorsubstituenten wie Amine, Thioether oder Polyether in der Nachbarschaft zum Alkin enthalten, den SCHROCK-Katalysator **114** inaktivieren können.<sup>[125, 126]</sup>

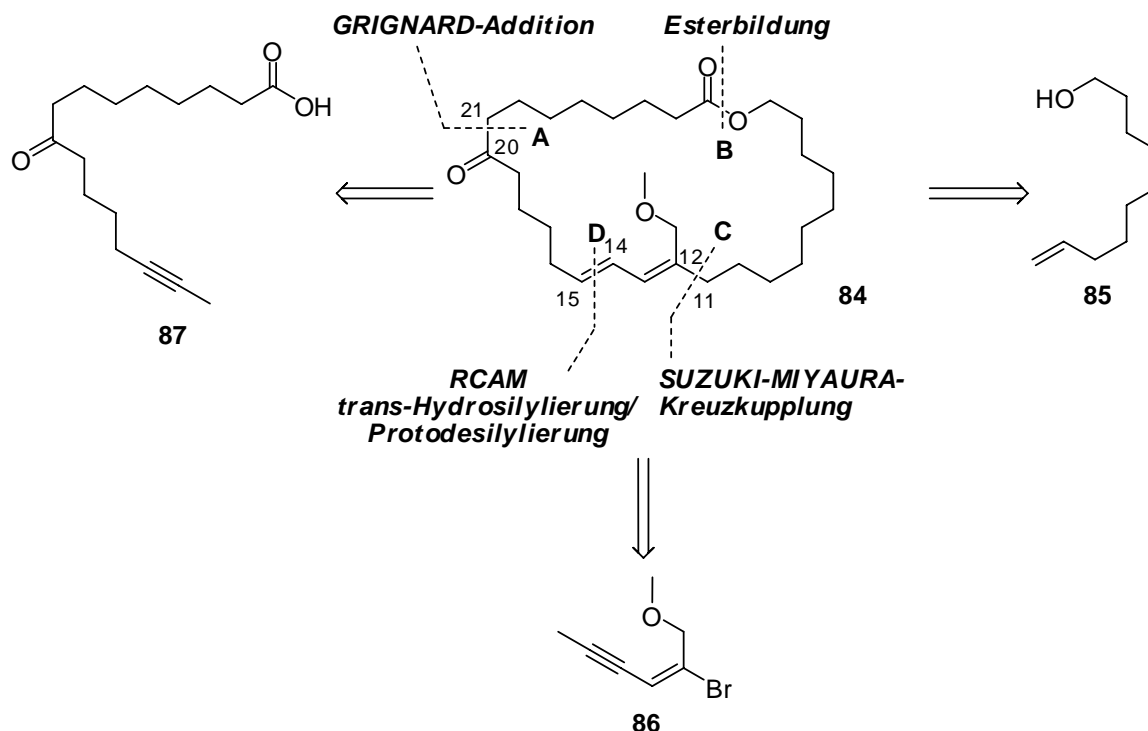


Abb. 22: Retrosynthese der Modellverbindung **84** nach LACOMBE.<sup>[124]</sup>

Das Keton an den Kohlenstoffatomen C<sub>20</sub>-C<sub>21</sub> wurde über eine GRIGNARD-Addition (Abb. 22 (A), 73%) und anschließende DESS-MARTIN-Oxidation (quantitativ) erhalten. Die SUZUKI-MIYAUURA-Kreuzkupplung (Abb. 22 (C), Abb. 23 (a)) sowie die anschließende Esterbildung (Abb. 22 (B), Abb. 23 (b)) verliefen mit hervorragenden Ausbeuten von jeweils 90%. Die Ringschluss-Alkinmetathese (Abb. 22 (D)) unter Einsatz des SCHROCK-Katalysators **114** (Abb. 25) lieferte im besten Fall (50 mol% **114**, 15 h, 80 °C, Toluol (0.001 M)) das gewünschte Produkt **92** in einer Ausbeute von nur 40%. Hingegen konnte mit 10 mol% des FÜRSTNER-CUMMINS-Katalysators **115** (Abb. 25) eine respektable Ausbeute von 80% für Cycloalkin **92** erzielt werden (Abb. 23 (c)). Die anschließende Sequenz aus *trans*-Hydrosilylierung/Protodesilylierung ergab die Modellverbindung **84** in 50% Ausbeute über zwei Stufen (Abb. 23 (d), (e)).

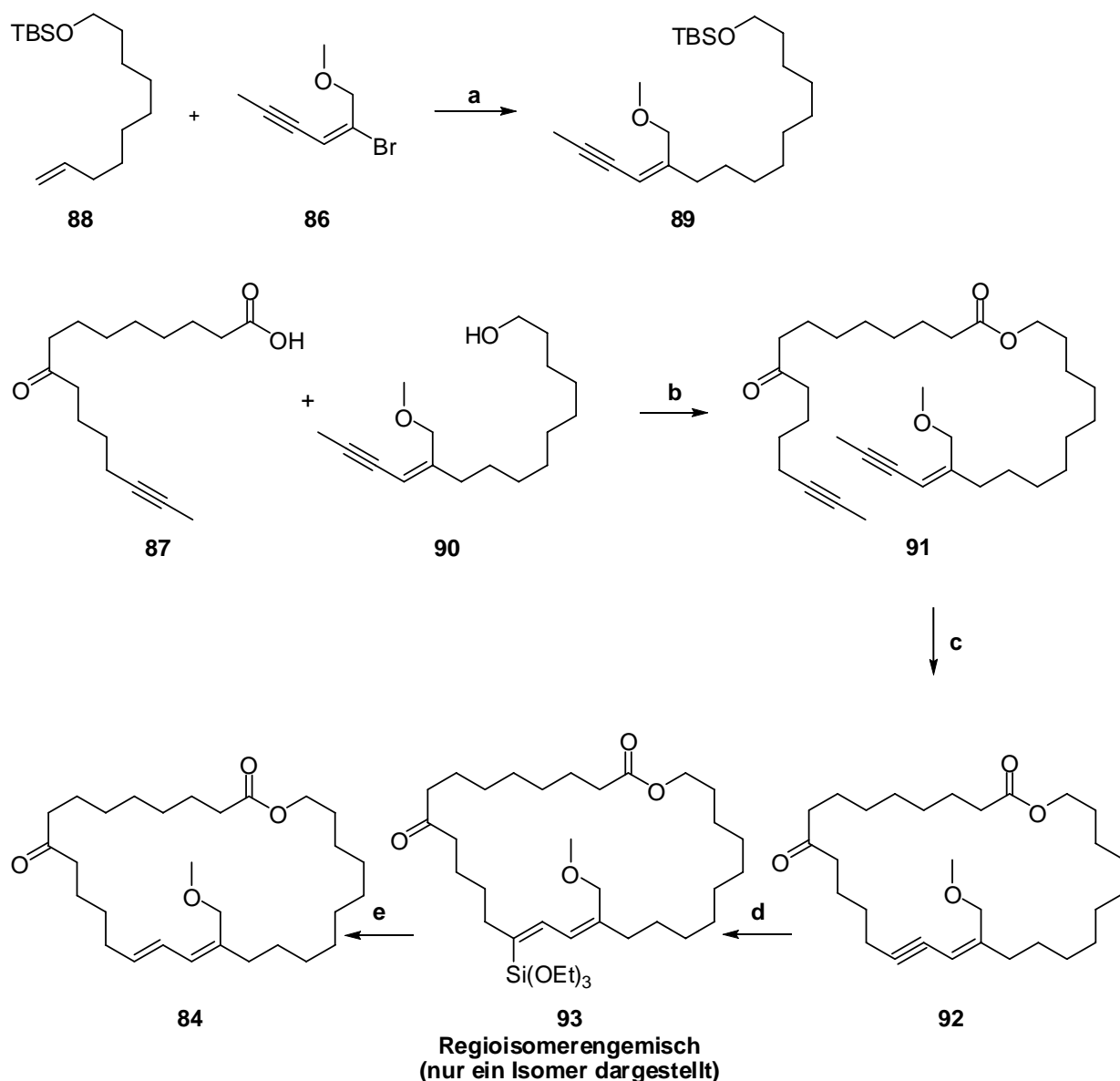


Abb. 23: Schlüsselschritte zur Synthese der Modellverbindung **84**.<sup>[124]</sup> Reaktionsbedingungen: a) 1) **88** (1.45 eq), 9-BBN (1.85 eq), THF, 0 °C → RT, dann Addition von dest. H<sub>2</sub>O; 2) Addition der Boranlösung zu **86** (1.0 eq), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.85 eq), AsPh<sub>3</sub> (15 mol%), PdCl<sub>2</sub>(dppf)·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (**257**) (7 mol%), DMF, RT, 90% (über zwei Stufen); b) EDC-HCl (2.0 eq), DMAP (2.0 eq), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 90%; c) **115** (10 mol%), Toluol (0.001 M), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15.0 eq), 80 °C, 15 h, 80%; d) HSi(OEt)<sub>3</sub> (6.0 eq), [Cp\**Ru*(MeCN)<sub>3</sub>]PF<sub>6</sub> (**387**) (30 mol%); e) AgF (1.8 eq), THF, MeOH, dest. H<sub>2</sub>O, RT, 50% (über zwei Stufen).

Die Ergebnisse dieser Modellstudie versprechen ein großes Potential für die Anwendung der von FÜRSTNER entwickelten Alkinmetathese und zweistufigen (*E*)-selektiven Reduktionsmethode in der Synthese des Myxovirescin A<sub>1</sub> (**57a**).

### 3.2. RETROSYNTHETISCHE BETRACHTUNG

Im Zuge der Dissertation sollte ein effizienter Zugang zu Myxovirescin A<sub>1</sub> (**57a**) erarbeitet werden. Die Entwicklung einer möglichst konvergenten Synthese war im Hinblick auf eine nachfolgende Herstellung von Analoga von besonderer Bedeutung. Ein wichtiges Ziel war die Reduktion der Anzahl der Syntheseschritte und Schutzgruppenoperationen im Vergleich zu den literaturbekannten Synthesen nach SEEBACH<sup>[118-120]</sup> und WILLIAMS<sup>[121]</sup>. Zudem wurde ein besonderes Augenmerk darauf gerichtet, dass alle Schlüsselschritte katalytisch verliefen.

Die Retrosynthese des Myxovirescin A<sub>1</sub> (**57a**) ist in Abb. 24 dargestellt. Zur Darstellung des (*E*)-Alkens an den Kohlenstoffatomen C<sub>14</sub>-C<sub>15</sub> sollte die von FÜRSTNER entwickelte Sequenz aus Ringschluss-Alkinmetathese und *trans*-selektiver Hydrosilylierung/Protodesilylierung (**B**) erstmalig in der Naturstoffsynthese Anwendung finden. Die etablierten Katalysatoren, der SCHROCK'sche Wolfram-Alkyldin-Komplex **114** und der FÜRSTNER-CUMMINS-Katalysator **115**, sollten in der Ringschluss-Alkinmetathese getestet werden (Abb. 25).<sup>[125-127]</sup> Die Synthese von Myxovirescin A<sub>1</sub> (**57a**) sollte den Erfordernissen der basischen Amidoliganden des Katalysators **115** dennoch durch Einführung einer Schutzgruppe für das azide Amid angepasst werden können. In der Totalsynthese von Latrunculin A (**116**) verlief die Ringschluss-Alkinmetathese unter Verwendung von 10 mol% **115** mit einer Ausbeute von 80% sehr erfolgreich. Das Thiazolidinon war dabei zuvor Teoc-geschützt worden.<sup>[128]</sup>

Die *trans*-Hydrosilylierung/Protodesilylierung toleriert im Falle zyklischer Substrate Ketone, geschützte Amide und sekundäre Amine, Ester sowie Sulfone.<sup>[129, 130]</sup> Für azyklische Verbindungen konnte TROST Halogenide, Alkene, Ester, Alkohole, geschützte Amine und sogar freie Carbonsäuren als kompatibel ausmachen.<sup>[131-133]</sup> Diese (*E*)-selektive Reduktionsmethode war bisher jedoch nur an einfachen zyklischen Enin- und Alkinmodellen sowie an azyklischen Systemen beschrieben worden.

Das für die Makrozyklisierung benötigte Diin sollte problemlos über eine Veresterung (**A**) der beiden Fragmente **100** (West-Fragment) und **101** (Ost-Fragment) zugänglich sein.



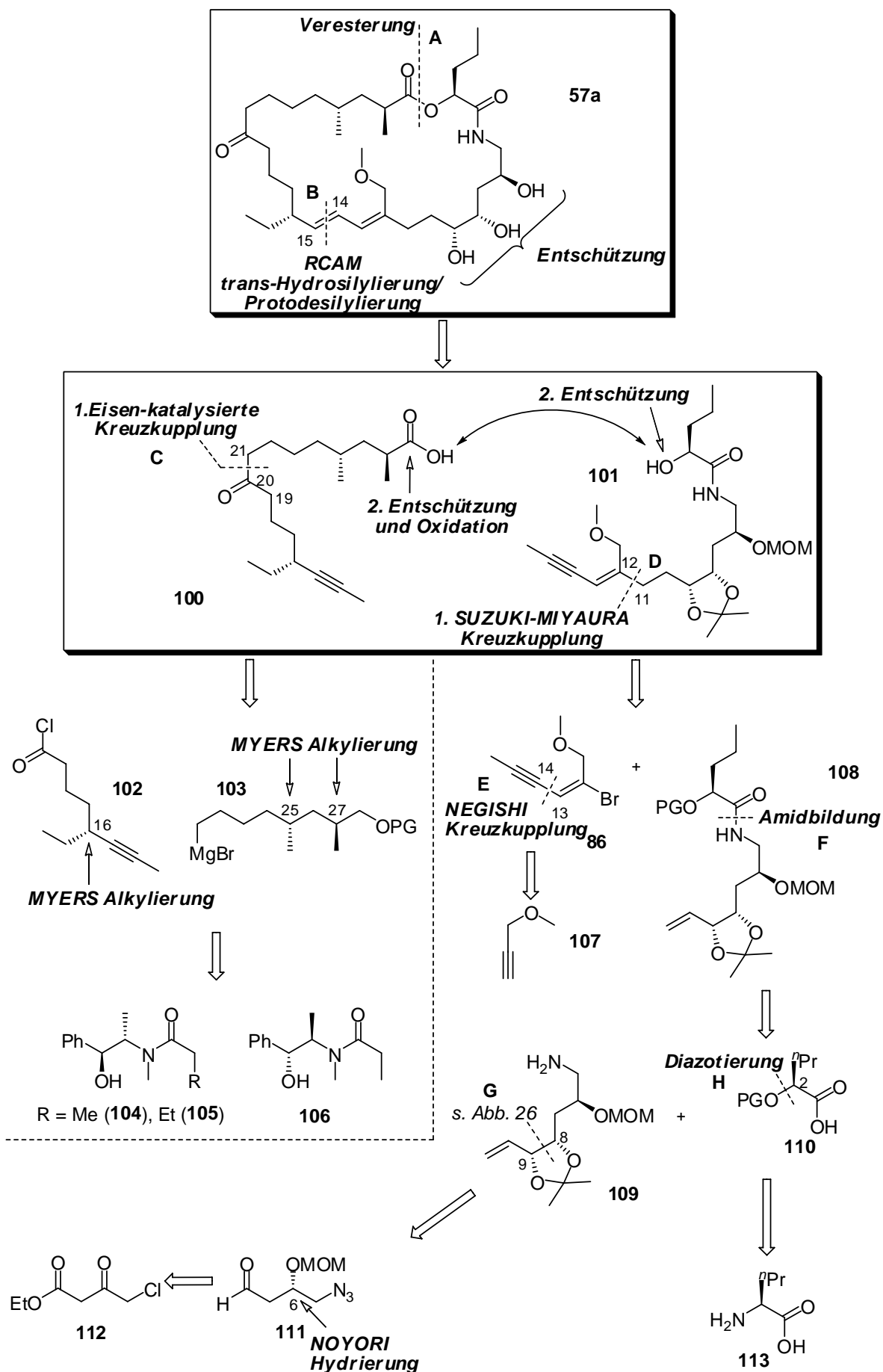


Abb. 24: Retrosynthese des Myxovirescin A<sub>1</sub> (57a).

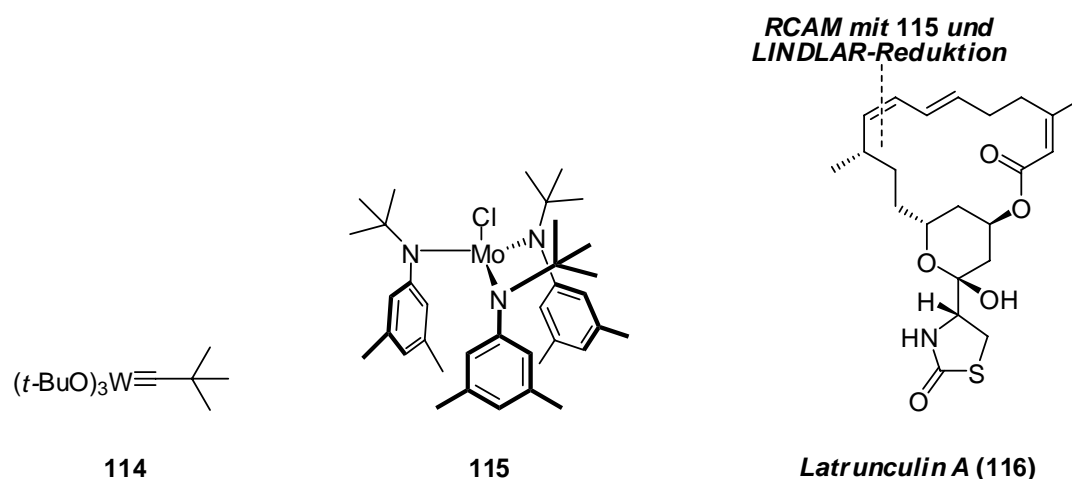


Abb. 25: SCHROCK'scher Wolfram-Katalysator **114**, FÜRSTNER-CUMMINS-Katalysator **115** und Latrunculin A (**116**).<sup>[125, 128, 134]</sup>

Mit Hilfe der im ersten Abschnitt der Doktorarbeit etablierten Eisen-katalysierten Kreuzkupplung (**C**) sollte das Keton am Kohlenstoffatom C<sub>20</sub> erhalten werden.<sup>[32]</sup> Dieser retrosynthetische Ansatz sollte Baustein **100** auf das Säurechlorid **102** und die GRIGNARD-Verbindung **103** zurückführen. Die Route einer Eisen-katalysierten Verknüpfung an den Kohlenstoffatomen C<sub>19</sub>-C<sub>20</sub> sollte als Alternative zur Verfügung stehen.

Die Stereozentren an den Kohlenstoffatomen C<sub>16</sub>, C<sub>25</sub> und C<sub>27</sub> sollten mit Hilfe der chiralen Pseudoephedrin-Auxiliarchemie nach MYERS aufgebaut werden.<sup>[135, 136]</sup> Diese höchst selektive Methode zur Herstellung des *syn*- oder *anti*-1,3-Dialkylsubstitutionsmusters hat sich in einer Reihe von Naturstoffsynthesen bewährt.<sup>[137, 138]</sup> Als vorteilhaft erweist sich, dass für die erste asymmetrische Alkylierung zur Darstellung der Fragmente **102** und **103** das gleiche Elektrophil (**141**) (Abb. 29) verwendet werden könnte.

Als Herausforderungen bei der Synthese des Alkoholfragmentes **101** ist die Einführung der Trioleinheit mit hoher optischer Reinheit sowie die Herstellung des (*E*)-Vinylbromids **86** zu nennen.

Die  $\alpha$ -Hydroxysäure **110** sollte analog zu SEEBACH und WILLIAMS als Synthesebaustein verwendet werden. Ebenso in Analogie sollten das MOM-Acetal am Kohlenstoffatom C<sub>6</sub> und die Isopropylidenschutzgruppe an den Kohlenstoffatomen C<sub>8</sub> und C<sub>9</sub> übernommen werden.

Es ist zu erwarten, dass Alkohol **101** mit Hilfe einer SUZUKI-MIYAJI-Kreuzkupplung (**D**) zwischen dem Vinylbromid **86** und dem Amid **108**, das aus **109** und **110** hergestellt werden sollte

(**F**), zugänglich ist. Alternativ könnte auch der Einsatz von Baustein **109** mit entsprechender Schutzgruppe am Amin in der SUZUKI-MIYAURA-Kreuzkupplung möglich sein. Anschließend müßte dann nach der Entschützung die Amidbildung mit Säure **110** erfolgen. Da diese Strategie eine zusätzliche Schutzgruppenoperation erfordert, sollte zunächst die „Amidroute“ verfolgt werden.

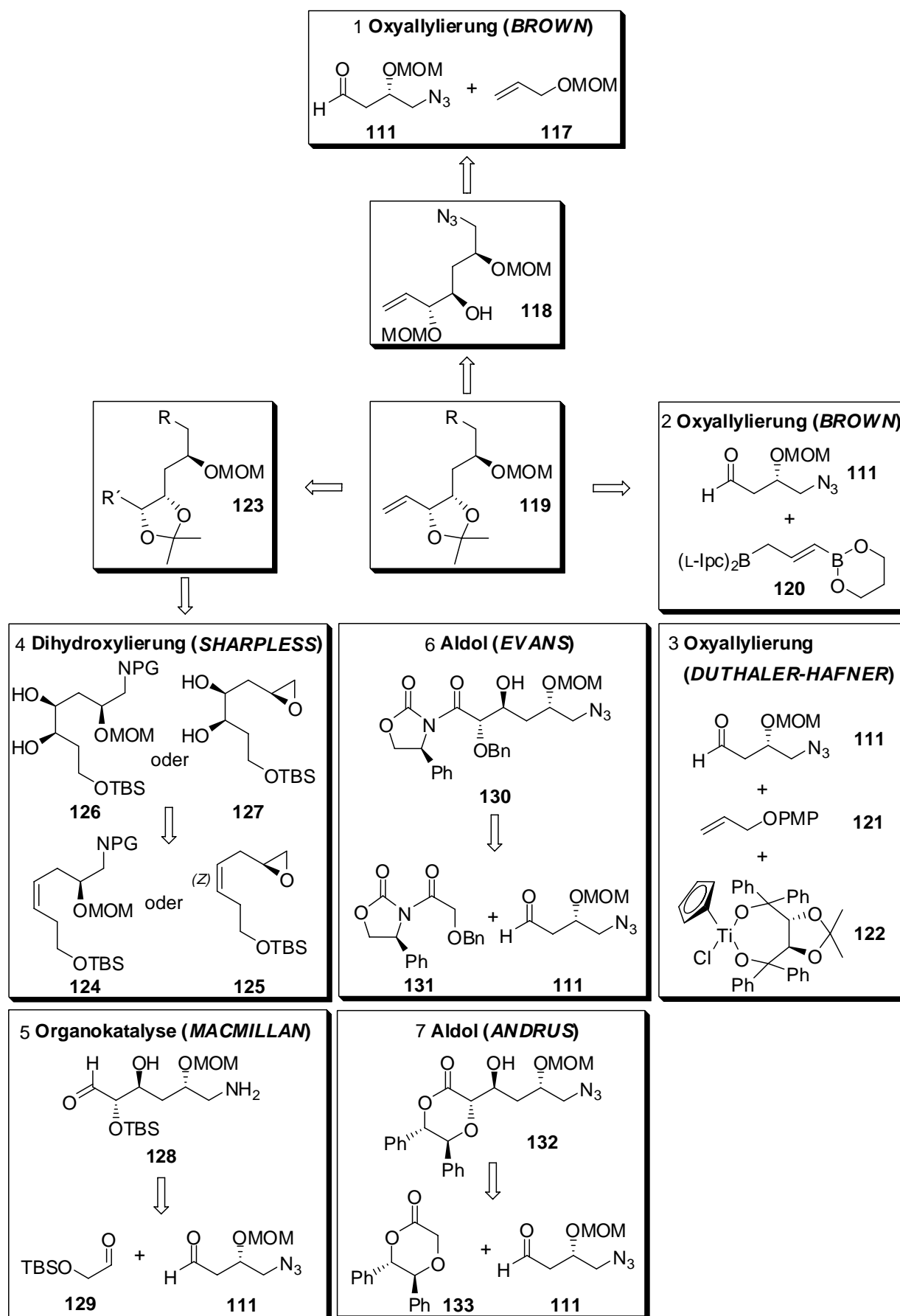
Nach erfolgter *trans*-Bromierung von käuflichem Methylpropargylether **107** müßte man ausschließlich das (*E*)-Vinylbromid erhalten, welches mit Hilfe einer NEGISHI-Kupplung (**E**) das für die SUZUKI-MIYAURA-Reaktion benötigte Elektrophil **86** liefern sollte. Für die geplante NEGISHI-Kupplung besteht Literaturpräzedenz.<sup>[139]</sup>

Der Austausch von **86** durch Vinylbromide mit verschiedenen Substituenten am Kohlenstoffatom C<sub>12</sub> sollte unter Anwendung dieser konvergenten Synthese zur einfachen Darstellung von Myxovirescin-Analoga genutzt werden können und erlaubt somit potentiell das Studium von Struktur-Wirkungsbeziehungen.

Für die Amidbildung könnte die  $\alpha$ -Hydroxysäure **110** über eine „chiral pool synthesis“ bereitgestellt werden. Käuflich erhältliches L-Norvalin (**113**) sollte nach Literaturvorschrift diazotiert werden (**H**).<sup>[140, 141]</sup> Anschließend würden die Hydroxy- und Säurefunktion mit einer Silylschutzgruppe versehen werden, die sich zum einen für die Amidbildung leicht hydrolysieren und zum anderen für die Esterbildung mit Fragment **100** leicht und milde abspalten lassen sollte.

Für die Einführung des 1-Alkenyl-3,4-*anti*-Diol-Motivs (**G**) in **119** boten sich mehrere Methoden an, die in Abb. 26 dargestellt sind.

Mit Hilfe der BROWN'schen Oxyallylierung sind 1-Alkenyl-3,4-*syn*-Diole zugänglich. Eine anschließende MITSUNOBU-Inversion sowie die selektive MOM-Entschützung würden dadurch für die geplante Synthese erforderlich (Methode 1).<sup>[142, 143]</sup> Alternativ entwickelte BROWN das chirale (*E*)-Allylboran-Reagenz **120** für die diastereo- und enantioselektive Herstellung von 1-Alkenyl-3,4-*anti*-Diolen (Methode 2).<sup>[144]</sup> Nach der DUTHALER-HAFNER-Methode sollte man einen direkten Zugang zum gewünschten Motiv unter stöchiometrischem Einsatz des Titan-Komplexes (*R,R*)-**122** erhalten.<sup>[145-148]</sup> Mit Hilfe von Methode 2 und Methode 3 sollte das gewünschte Motiv vorteilhafterweise in einem Schritt erzeugt werden können.


 Abb. 26: Methoden zur Einführung des 1-Alkenyl-3,4-*anti*-Diol-Motivs in **119**.<sup>[142-163]</sup>

Die Herstellung des 3,4-*anti*-Diols könnte alternativ über die SHARPLESS-Dihydroxylierung der Alkene **124** und **125** (Methode 4) erfolgen.<sup>[149, 150]</sup>

Unter Verwendung von L-Prolin gelang MACMILLAN die enantioselektive Kreuzkupplung von  $\alpha$ -Oxy- und  $\alpha$ -Alkyl-substituierten Aldehyden sowie die Dimerisierung von  $\alpha$ -Oxyaldehyden mit ausschließlicher Bildung des *anti*-Produktes.<sup>[151, 152]</sup> Die gewünschte Struktur im Myxovirescin A<sub>1</sub> (**57a**) sollte somit durch die organokatalytische Reaktion zwischen den Aldehyden **129** und **111** dargestellt werden können (Methode 5).

Auch die klassische Aldolstrategie nach EVANS<sup>[153-155]</sup> (Methode 6) oder ANDRUS<sup>[156-158]</sup> (Methode 7) unter Verwendung der chiralen Auxiliare **131** und **133** könnte zum Erfolg führen.

Mit Ausnahme für die SHARPLESS-Dihydroxylierung wird für die Darstellung des 1-Alkenyl-3,4-*anti*-Motivs der Aldehyd **111** benötigt. Dieser wird auf literaturbekanntem Weg durch enantio-selektive NOYORI-Hydrierung von käuflichem Ethyl-4-Chloracetoacetat **112** erhalten (Abb. 24).<sup>[159-163]</sup>

### 3.3. ERGEBNISSE UND DISKUSSION

#### 3.3.1. UNTERSUCHUNGEN ZUR DARSTELLUNG DES WEST-FRAGMENTES

Im Folgenden werden die Untersuchungen zum ersten Schlüsselschritt der Synthese näher erläutert (Abb. 27). Das Keton am Kohlenstoffatom C<sub>20</sub> sollte mit Hilfe der im methodischen Teil dieser Arbeit entwickelten Eisen-katalysierten Kreuzkupplung zwischen dem Säurechlorid **102** und der GRIGNARD-Verbindung **154** erhalten werden.<sup>[32]</sup> Die Stereozentren der beiden Fragmente an den Kohlenstoffatomen C<sub>16</sub>, C<sub>25</sub> und C<sub>27</sub> sollten dabei mit Hilfe der chiralen Pseudoephedrin-Auxiliare (**104** - **106**) (Abb. 28) nach der Vorschrift von MYERS eingeführt werden.<sup>[135, 136]</sup>

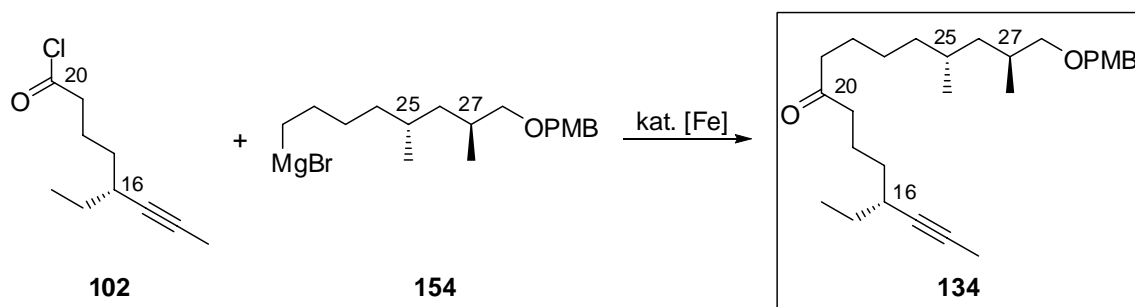


Abb. 27: Geplanter Schlüsselschritt zur Darstellung des West-Fragmentes: Eisen-katalysierte Kreuzkupplung zwischen Säurechlorid **102** und der GRIGNARD-Verbindung **154**.

##### 3.3.1.1. SYNTHESSTRATEGIE I

#### DARSTELLUNG DES IODIDS **153** UND DER GRIGNARD-REAGENZIIEN **154** UND **155**

Die für den Aufbau der Stereozentren benötigten chiralen Pseudoephedrin-Auxiliare **104** - **106** waren kostengünstig in großem Maßstab zugänglich (Abb. 28). Durch Zugabe des entsprechenden Anhydrids kam es zur selektiven *N*-Acylierung von L- bzw. D-Pseudoephedrin (**135** und **136**) und somit zur Bildung der entsprechenden tertiären Amide. Diese konnten durch Umkristallisation in Ausbeuten von 92% - 97% in reiner Form erhalten werden.<sup>[135, 136]</sup>

Als vorteilhaft erwies sich, dass für die erste asymmetrische Alkylierung zur Darstellung der Fragmente **102** und **154** das gleiche Elektrophil **141** verwendet werden konnte (Abb. 29).

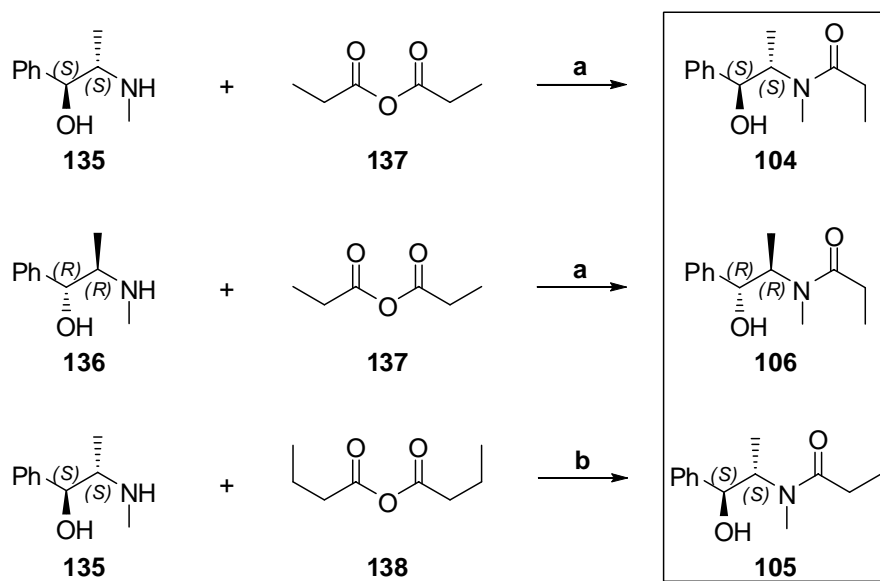


Abb. 28: Darstellung der MYERS-Auxiliare. Reaktionsbedingungen: a) THF, RT, jeweils 97%; b) THF, RT, 92%.

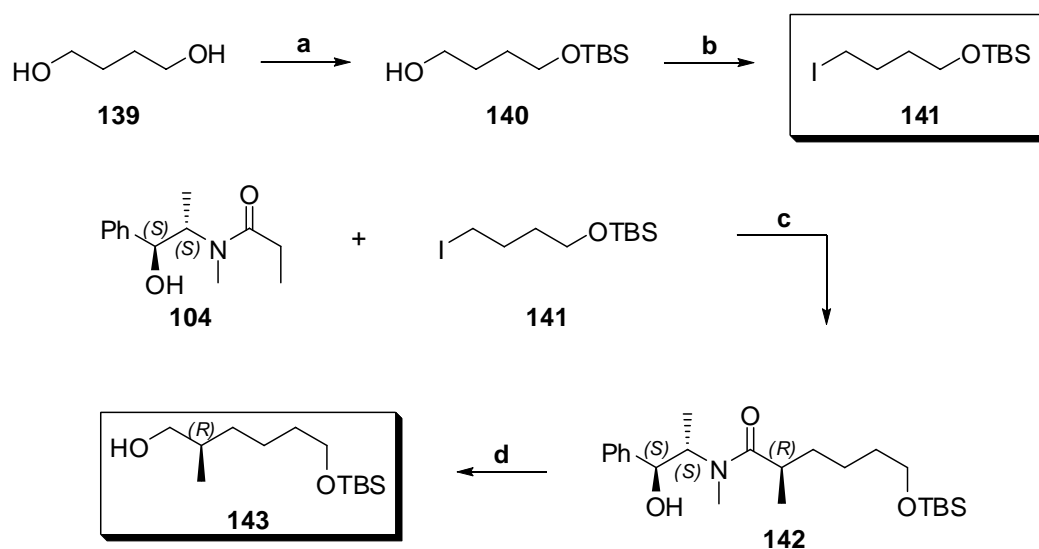


Abb. 29: Aufbau des ersten Stereozentrums nach MYERS. Reaktionsbedingungen: a) NaH, TBSCl, THF, RT, 86%; b) Imidazol, Iod, PPh<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 92%; c) LiCl, *i*-Pr<sub>2</sub>NH, *n*-BuLi, THF, 0 °C, 94% (*de* > 97%); d) *n*-BuLi, *i*-Pr<sub>2</sub>NH, BH<sub>3</sub>·NH<sub>3</sub>, THF, 0 °C → RT, 82% (*ee* > 99%).

Die Einführung einer TBS-Schutzgruppe am Diol gelang unter Einsatz von NaH und TBSCl in einer Ausbeute von 86% für **140** (Abb. 29) und erwies sich der versuchten Monobenzilylierung als überlegen.<sup>[164-166]</sup> Überführung von **140** in das Iodid unter Standardbedingungen (Imidazol, Iod, PPh<sub>3</sub>) lieferte das für die MYERS-Alkylierung benötigte Elektrophil **141** zuverlässig in 92%

Ausbeute (Abb. 29).<sup>[167]</sup> Amid **142** wurde über die Reaktion des Dianions von **104** mit einem Überschuss Alkylierungsreagenz **141** in einer Ausbeute von 94% und einem *de* > 97% erhalten.<sup>[135, 136]</sup> Der Zusatz von LiCl wirkt dabei reaktionsbeschleunigend und ist essentiell für einen vollständigen Umsatz. Es ist bekannt, dass die Diastereoselektivität der Reaktion hingegen durch die Konzentration des LiCl nicht beeinflusst wird. Standardmäßige Reduktion von **142** mit Hilfe von LiNH<sub>2</sub>BH<sub>3</sub> lieferte Alkohol **143** in 82% Ausbeute (Abb. 29).<sup>[136, 167, 168]</sup>

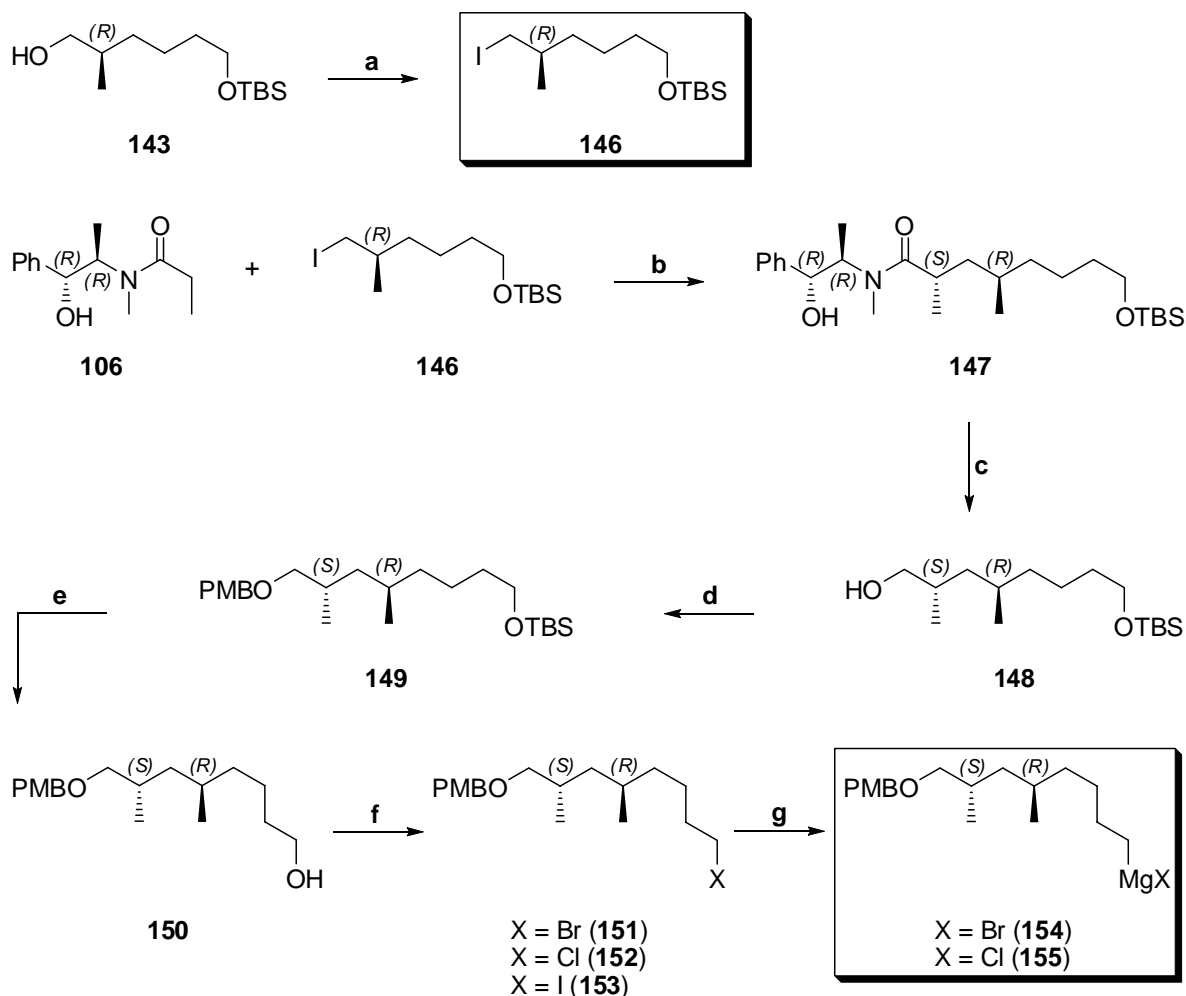


Abb. 30: Darstellung des Iodids **153** sowie der GRIGNARD-Reagenzien **154** und **155**. Reaktionsbedingungen: a) Imidazol, Iod, PPh<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 89%; b) LiCl, *i*-Pr<sub>2</sub>NH, *n*-BuLi, THF, 0 °C, 91% (*de* > 99%); c) *n*-BuLi, *i*-Pr<sub>2</sub>NH, BH<sub>3</sub>·NH<sub>3</sub>, THF, 0 °C → RT, 86%; d) NaH, TBAI, PMBBBr, DMF, -30 °C; e) TBAF, THF, RT, 68% (über zwei Stufen); f) A) **151**: CBr<sub>4</sub>, PPh<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 91%; B) **152**: CCl<sub>4</sub>, PPh<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 15%; C) **153**: Methode 1: **150**, Imidazol, Iod, PPh<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 84%; Methode 2: **151**, NaI, Aceton, 60 °C, 97%; g) Mg, THF, 0 °C.



Durch nochmalige Anwendung der MYERS-Sequenz aus Alkylierung und Auxiliarabspaltung mit dem aus **143** erhaltenen Iodid **146** und dem enantiomeren D-Pseudoephedrin-Auxiliar **106** war der Alkohol **148** in 78% Ausbeute über zwei Stufen zugänglich (Abb. 30).

Die Schützung des Alkohols **148** als PMB-Ether **149** erwies sich als schwierig (Tab. 3, Tab. 4). Verwendete man kommerziell erhältliches PMBCl in Kombination mit NaH in einem polaren Lösungsmittel wie DMF, so wurde nach 17 h bei Raumtemperatur und weiteren 7 h unter Rückfluss bestenfalls eine GC-Ausbeute von 41% für **149** erzielt (Tab. 3, Eintrag 2).<sup>[169]</sup> Dabei wurde eine katalytische Menge TBAI zur *in situ* Herstellung des aktiveren PMBI hinzugefügt. Der Zusatz von NaI und K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> führte hingegen zur vollständigen Zersetzung (Eintrag 3). DESLONGCHAMPS beschrieb ebenfalls Probleme bei einer PMB-Schützung mit PMBCl. Er verwendete stattdessen das aktivere PMBI, das durch Reaktion zwischen PMBCl und NaI frisch hergestellt und isoliert wurde.<sup>[170]</sup> Auch mit dieser Methode wurde im vorliegenden Fall eine Ausbeute von maximal 42% für **149** erhalten (Eintrag 4). Mit Ausnahme von Eintrag 3 isolierte man nicht umgesetztes Startmaterial sowie nicht näher charakterisierte Zersetzungsprodukte.

Erfolgreich verlief die Einführung der PMB-Schutzgruppe mit PMBBBr, das zuvor aus *para*-Methoxybenzylalkohol unter APPEL-Bedingungen (CBr<sub>4</sub>, PPh<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) hergestellt wurde und über einige Wochen unter Argon bei -20 °C lagerbar ist. Tab. 4 zeigt, dass man optimalerweise 1.6 eq PMBBBr, 1.6 eq NaH und eine stöchiometrische Menge TBAI verwendet (Eintrag 3). Bei -30 °C erhielt man nach 5 h eine GC-Ausbeute von 90%. Isoliert wurden dagegen nur 60% Produkt mit PMBBBr als Verunreinigung (Eintrag 3). Daher wurde in einem nächsten Ansatz eine unterstöchiometrische Menge an PMBBBr verwendet, was zur Isolierung von 45% Produkt ohne weitere Verunreinigung führte (Eintrag 4). Als praktikabler erwies sich die TBS-Entschützung des Rohproduktes **149** unter Standardbedingungen im Anschluss an die PMB-Schützung entsprechend Eintrag 3. Auf diesem Weg erhielt man den Alkohol **150** reproduzierbar in 68% Ausbeute über zwei Stufen.

Als alternatives Reagenz wurde PMB-Trichloracetimidat (1.2 eq) in einem Lösungsmittelgemisch aus CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und Cyclohexan im Verhältnis 1 : 2 unter Zusatz von 5 mol% PPTS getestet. Nach insgesamt 9 h bei 0 °C und Raumtemperatur sowie anschließender TBS-Entschützung wurde das gewünschte Produkt **149** in einer Ausbeute von 52% über zwei Stufen isoliert.<sup>[171]</sup>

Tab. 3: Einführung der PMB-Schutzgruppe in **148** unter Verwendung von PMBCl oder PMBI.

Eintrag	1	2	3	4
NaH (1) oder K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2) [eq]	1.1 (1)	1.2 (1)	1.4 (2)	1.7 (1)
PMBCl (1) oder PMBI (2) [eq]	1.1 (1)	1.0 (1)	1.2 (1)	0.9 (2)
Lösungsmittel	THF (0.25 M)	DMF (0.13 M)	DMF (0.5 M)	THF (0.2 M)
Additiv	-	1 mol% TBAI	10 mol% NaI	-
T	RT	RT, Rückfluss	RT	RT
t [h]	23	17 (RT), 7 (Rückfluss)	5.5	67
GC-Ausbeute [%]	20	35 (17 h), 41 (24 h)	-	42

Tab. 4: Einführung der PMB-Schutzgruppe in **148** unter Verwendung von PMBBBr.

Eintrag	1	2	3	4
NaH [eq]	2	1.8	1.6	1.3
PMBBBr [eq]	1.2	1.2	1.6	0.9
Lösungsmittel	DMF (0.13 M)	DMF (0.2 M)	DMF (0.2 M)	DMF (0.2 M)
TBAI [eq]	-	1	1	0.9
T	RT	0 °C	-30 °C	-30 °C
t	18 h 30 min	2 h 45 min	5 h	5 h
Ausbeute [%]	9 (GC)	66 (GC) 52 (isoliert)	90 (GC) 60 ( <b>149</b> + PMBBBr isoliert)	45 (isoliert)

Unter APPEL-Bedingungen wurde der Alkohol **150** anschließend in das Bromid **151** (91%) bzw. das Chlorid **152** (15%, nicht optimiert) überführt (Abb. 30). Das Iodid **153** wurde ausgehend vom Alkohol **150** mit Hilfe von Imidazol, Iod und PPh<sub>3</sub> in 84% Ausbeute erhalten. Alternativ konnte **153** ausgehend vom Bromid **151** in einer FINKELSTEIN-Reaktion in einer Ausbeute von 97% dargestellt werden (Abb. 30).

Insgesamt wurden für die Halogenide folgende Gesamtausbeuten in der jeweils längsten linearen Sequenz ausgehend von kommerziell erhältlichem 1,4-Butandiol (**139**) erzielt: Bromid **151**: 26% (10 Schritte), Chlorid **152**: 4% (10 Schritte), Iodid **153**: 24% (10 Schritte) bzw. 26% (11 Schritte).

### DARSTELLUNG DES SÄURECHLORIDS **102** UND DES WEINREB-AMIDS **163**

Abb. 31 zeigt die Darstellung des Säurechlorids **102** sowie des WEINREB-Amids **163**. Durch die MYERS-Alkylierung wurde das erste Stereozentrum am Kohlenstoffatom C<sub>16</sub> höchst stereoselektiv (*de* > 99%) erzeugt. Man erhielt **156** in sehr guter Ausbeute (96%). Das Auxiliar wurde mit LiNH<sub>2</sub>·BH<sub>3</sub> abgespalten (79%),<sup>[136, 167, 168]</sup> und der Alkohol **157** im darauffolgenden Schritt mit TPAP-NMO zum Aldehyd **158** oxidiert.<sup>[172, 173]</sup> MYERS beschrieb, dass die Amide mit LiAlH(OEt)<sub>3</sub> in die entsprechenden Aldehyde überführt werden können.<sup>[135, 136]</sup> Im vorliegenden Fall konnte allerdings nach 18 h nur Startmaterial reisoliert werden. Auch in der Literatur findet die Methode zur direkten Darstellung des Aldehyds kaum Anwendung. Stattdessen wurde die zweistufige Syntheseroute (Reduktion mit LiNH<sub>2</sub>·BH<sub>3</sub> zum Alkohol, TPAP-NMO-Oxidation zum Aldehyd) bevorzugt.<sup>[174]</sup>

Der instabile Aldehyd **158** wurde sofort nach einer schnellen Filtration über Celite<sup>®</sup> und Alox unter COREY-FUCHS-Bedingungen zum Dibromolefin **159** umgesetzt.<sup>[175]</sup> Eine hohe Ausbeute war nach vollständigem Umsatz nur durch eine Überführung der Reaktionslösung in ein Gemisch aus Et<sub>3</sub>N (5.0 eq) und Hexan garantiert. Ohne diese spezielle Aufarbeitung wurde eine Ausbeute von lediglich 30% über zwei Stufen erzielt. Die Verwendung von Et<sub>3</sub>N in der COREY-FUCHS-Reaktion ist literaturbekannt. NICOLAOU beschrieb einen Reaktionsquencher mit Et<sub>3</sub>N (5.0 eq) und KALESSE den Zusatz von Et<sub>3</sub>N (1.0 eq) bereits zu Beginn der Reaktion.<sup>[176, 177]</sup> Zudem stellte sich heraus, dass eine Konzentration von ≤ 0.1 M (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) für eine gute Durchmischung der Reaktionslösung und damit für die Reproduzierbarkeit unerlässlich ist. Überschüssiges, säulenchromatographisch nicht abtrennbares PPh<sub>3</sub> wurde durch Behandlung des Rohproduktes mit MeI in das entsprechende Salz überführt und anschließend durch Säulenchromatographie entfernt. Man erhielt unter Beachtung all dieser Bedingungen das gewünschte Produkt **159** in einer zuverlässigen Ausbeute von 73% über zwei Stufen. Entsprechend dem COREY-FUCHS-Protokoll fand im Anschluß daran die Darstellung des terminalen Alkins **160** über das entsprechende Lithium-Derivat in einer Ausbeute von 97% statt (Abb. 31).

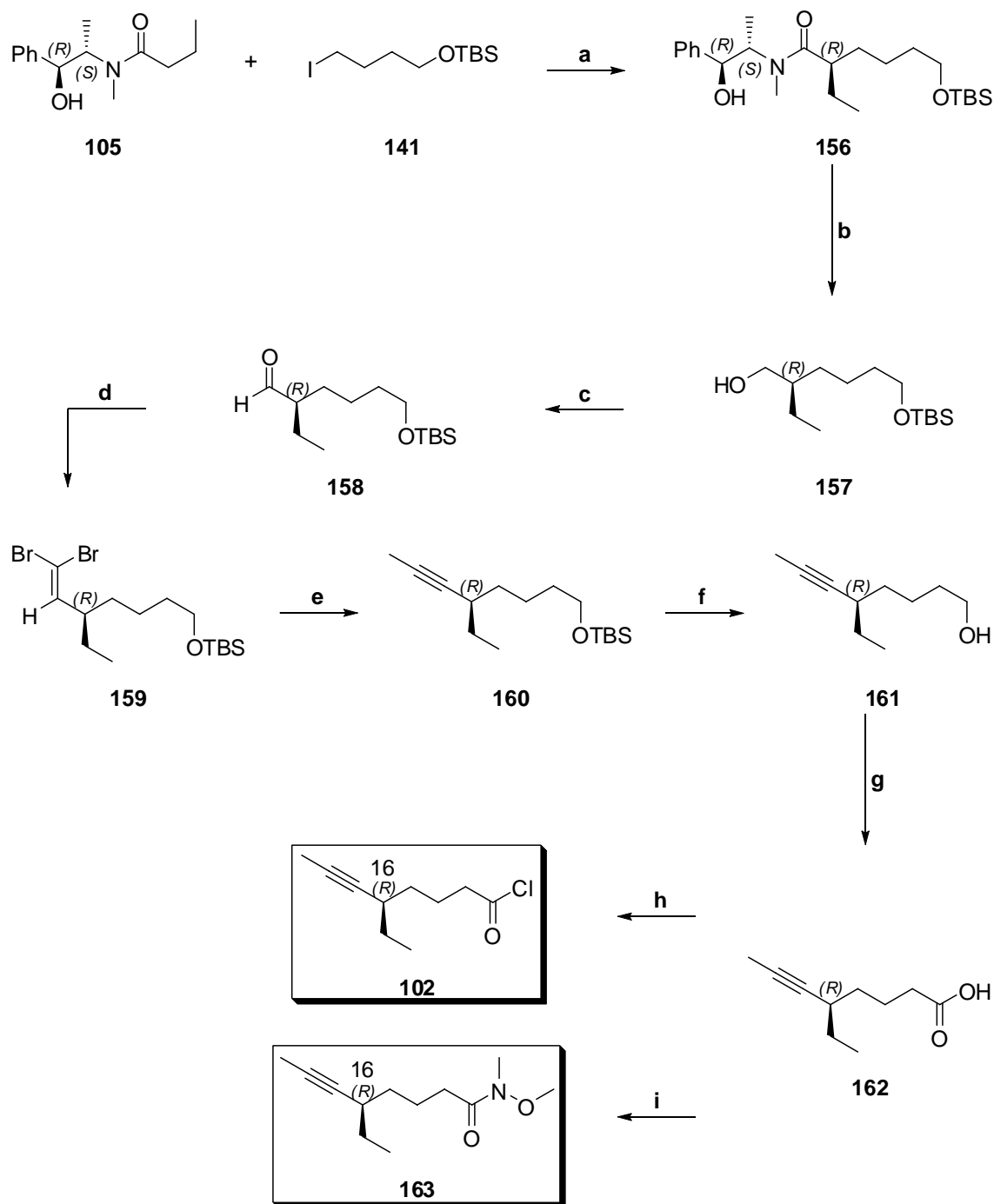


Abb. 31: Darstellung des Säurechlorids **102** und des WEINREB-Amids **163**. Reaktionsbedingungen: a) LiCl, *i*-Pr<sub>2</sub>NH, *n*-BuLi, THF, 0 °C, 96% (*de* > 99%); b) *n*-BuLi, *i*-Pr<sub>2</sub>NH, BH<sub>3</sub>·NH<sub>3</sub>, THF, 0 °C → RT, 79%; c) NMO·H<sub>2</sub>O, TPAP (5 mol%), 4 Å Molekularsieb, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; d) 1) CBr<sub>4</sub>, PPh<sub>3</sub>, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C → -78 °C; 2) MeI, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 73% (über zwei Stufen); e) *n*-BuLi, MeI, THF, -78 °C → -16 °C, 97%; f) TBAF, THF, RT, 97%; g) 1) PDC, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT; 2) NH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H, NaClO<sub>2</sub>, THF, dest. H<sub>2</sub>O, RT, 78% (über zwei Stufen); h) (COCl)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT; i) CDI (**165**), Et<sub>3</sub>N, NH(OMe)Me·HCl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, RT, 88%.

TBS-Entschützung mit TBAF lieferte den Alkohol **161** in 97% Ausbeute. Zur Oxidation wurde zunächst der Aldehyd mit PDC in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> dargestellt. Nach Filtration der Chromsalze wurde dieser nach LINDGREN mit Natriumchlorit zur gewünschten Säure **162** in 78% Gesamtausbeute oxidiert (Abb. 31).<sup>[178]</sup> Dabei wurde Amidosulfonsäure zugesetzt, um im Verlauf dieser Reaktion entstehende, weitere Oxidantien wie Hypochlorit oder Chlordioxid abzufangen, die für gewöhnlich zu einer Reduktion der Ausbeute führen.<sup>[178, 179]</sup> Als Alternativen zur Darstellung des Aldehyds wurden eine TPAP-NMO- sowie eine SWERN-Oxidation in Betracht gezogen. In beiden Fällen erhielt man jedoch nach der sich anschließenden LINDGREN-Oxidation eine Ausbeute von nur 49% für **162**.

Das Säurechlorid **102** wurde durch Behandlung der Säure **162** mit Oxalylchlorid in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> erhalten und danach sofort in der Eisen-katalysierten Kreuzkupplung (Abb. 33) eingesetzt.

Eine weitere Option zur Darstellung des Ketons **134** stellte die Addition eines GRIGNARD-Reagenzes an ein WEINREB-Amid dar.<sup>[180-182]</sup> Das dazu nötige *N*-Methoxy-*N*-methylamid **163** wurde mit kommerziell erhältlichem *N,O*-Dimethylhydroxylamin Hydrochlorid ausgehend von der Säure **162** über das Säurechlorid **102** in 53% Ausbeute über zwei Stufen erhalten (Abb. 31, Tab. 5, Eintrag 1).<sup>[180]</sup>

Tab. 5: Methoden zur Darstellung des WEINREB-Amids **163** ausgehend von Säure **162**.

Eintrag	1	2	3
Bedingungen	1) (COCl) <sub>2</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 2) NH(OMe)Me·HCl, Pyridin, CHCl <sub>3</sub>	CDI ( <b>165</b> ), NH(OMe)Me·HCl, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	CDI ( <b>165</b> ), Et <sub>3</sub> N, NH(OMe)Me·HCl, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>
Ausbeute [%]	53 (über zwei Stufen)	69	88

Abb. 32 zeigt eine weitere Methode zur Amidbildung mit CDI (**165**) als Kupplungsreagenz.<sup>[183]</sup> Es kommt zur Bildung von Acylcarboxyimidazol **168** und Imidazol **169**, die unter Freisetzung von CO<sub>2</sub> zur aktivierten Acylimidazolspezies **170** weiterreagieren. Anschließende Addition eines Amins liefert das gewünschte Amid **171**. Da bei dieser Reaktion Imidazol *in situ* gebildet wird, ist theoretisch keine weitere Zugabe von Base erforderlich, auch nicht bei Verwendung von Amin-Hydrochloridsalzen.<sup>[183]</sup> Nach einer Vorschrift von LEY wurde das gewünschte WEINREB-Amid **163** mit CDI (**165**) als Aktivierungsreagenz in 69% Ausbeute hergestellt (Eintrag 2).<sup>[184]</sup> Gab man

dennoch analog eines Protokolls von DESLONGCHAMPS 3.2 eq Et<sub>3</sub>N hinzu, so konnte die Ausbeute auf 88% gesteigert werden (Eintrag 3).<sup>[185]</sup>

Insgesamt wurden in der jeweils längsten linearen Sequenz für die Säure **162** bzw. das WEINREB-Amid **163** Gesamtausbeuten von 32% (10 Schritte) bzw. 28% (11 Schritte) ausgehend von kommerziell erhältlichem 1,4-Butandiol (**139**) erzielt.

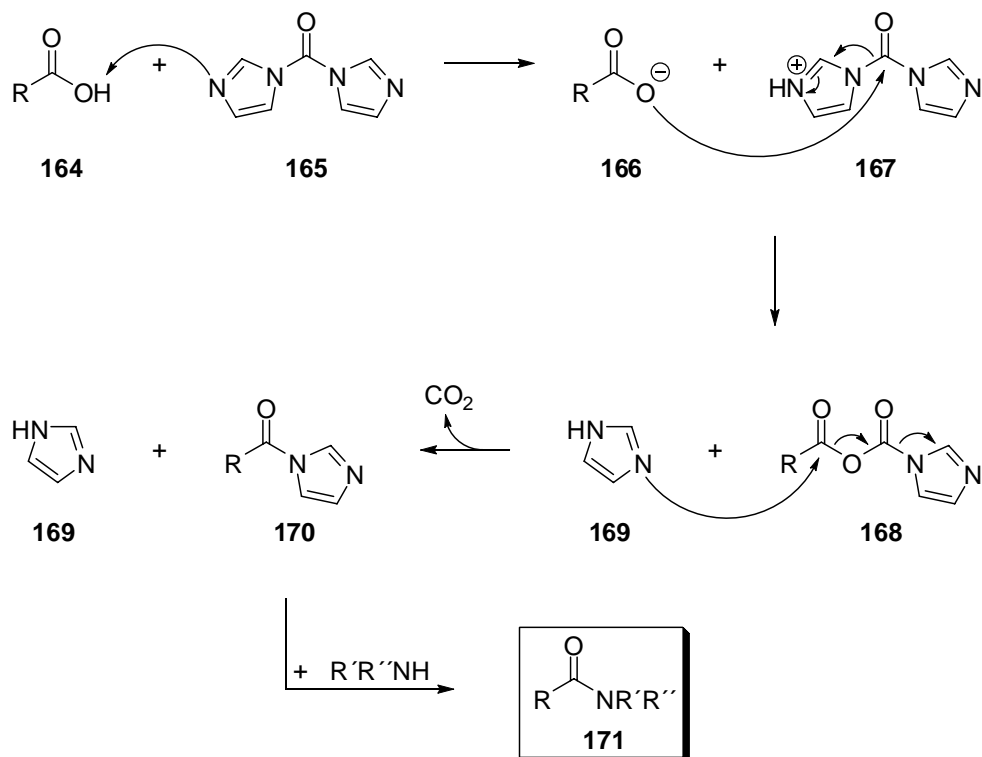


Abb. 32: Amidbildung unter Verwendung von CDI (**165**).<sup>[183]</sup>

### EISEN-KATALYSIERTE KREUZKUPPLUNG ZWISCHEN SÄURECHLORID **102** UND GRIGNARD-VERBINDUNG **154**

Zur Durchführung des ersten Schlüsselschrittes der Synthese von Myxovirescin A<sub>1</sub> (**57a**) (Abb. 33) war die Darstellung des GRIGNARD-Reagenzes **154** nötig. Diese erwies sich als eine unerwartete Herausforderung.

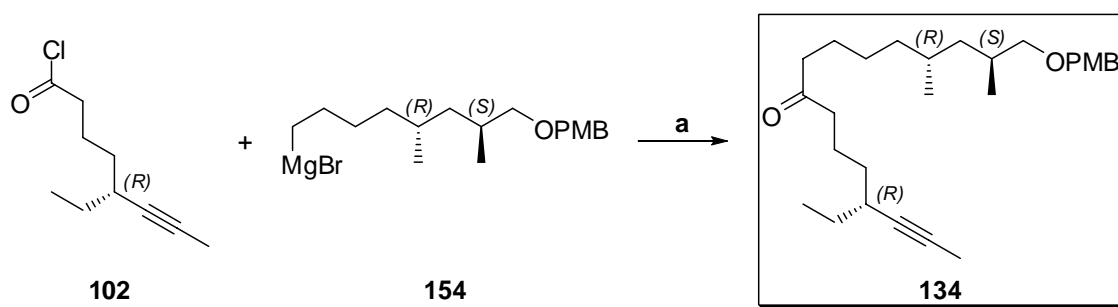


Abb. 33: Eisen-katalysierte Kreuzkupplung zwischen Säurechlorid **102** und GRIGNARD-Verbindung **154**. Reaktionsbedingungen: a)  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  (3 mol%), THF,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , 49%.

Die Bildung der GRIGNARD-Reagenzien wurde im vorliegenden Fall u.a. durch chemische Aktivierung mit katalytischen Mengen Iod initiiert.<sup>[186]</sup> Alternativ wurden die mechanische Aktivierung nach BROWN (sogenannte “dry-stir-Methode” (siehe Exp. Teil, Kap. 5.3.1.)),<sup>[187]</sup> sowie das hochaktive RIEKE-Magnesium<sup>[188, 189]</sup> verwendet.

Im besten Fall erhielt man mit der dry-stir-Methode zur Magnesium-Aktivierung eine Ausbeute von 49% für das Keton **134** nach der Eisen-katalysierten Kreuzkupplung (Tab. 6, Eintrag 2). Als problematisch erwies sich die Entstehung erheblicher Mengen des Homokupplungsproduktes (22% - 32%, Eintrag 2 - Eintrag 5) bereits während der Bildung der GRIGNARD-Verbindung (Eintrag 6 und Eintrag 7). Sowohl chemisch (Eintrag 1) oder mechanisch (Eintrag 2 - Eintrag 6) aktiviertes Magnesium als auch das hochaktive RIEKE-Magnesium vermochten die Homokupplung nicht zu unterdrücken. Desweiteren trat keine nennenswerte Verbesserung durch die Variation des Lösungsmittels (THF oder  $\text{Et}_2\text{O}$ ) oder der Temperatur (von  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  bis RT) ein. Auch spielte die Verwendung von entgasten oder nicht-entgasten Lösungsmitteln keine Rolle.

Ein weiterer Versuch zur Bildung der GRIGNARD-Verbindung wurde mit Chlorid **172** in kleinem Maßstab (80  $\mu\text{mol}$ ) unternommen: nach 2 h bei Rückfluss mit Magnesium, welches nach der dry-stir-Methode aktiviert wurde, zeigte sich keine Reaktion.

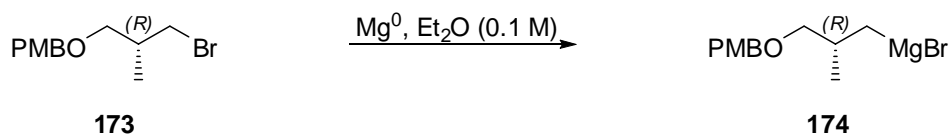
Tab. 6: Bildung der GRIGNARD-Verbindung **154** und Eisen-katalysierte Kreuzkupplung nach der Synthesestrategie I.

Eintrag	1	2	3	4	5	6	7
Mg	Iod-aktiviert	dry-stir	dry-stir	dry-stir	dry-stir <sup>a)</sup>	dry-stir	RIEKE
Lösungsmittel	Et <sub>2</sub> O [1.0 M]	THF [0.4 M]	THF [0.4 M]	Et <sub>2</sub> O [0.4 M]	THF [0.2 M]	THF [0.2 M]	THF [0.1 M]
T	35 °C	0 °C	-18 °C	0 °C	0 °C	-78 °C → -20 °C	-78 °C → RT
t	80 min	60 min	180 min	150 min	180 min	40 min + 165 min	4 h + 20 h
Eisen-katalysierte Kreuzkupplung	THF [0.1 M]	THF [0.1 M]	THF [0.1 M]	THF : Et <sub>2</sub> O = 1 : 1 [0.1 M]	THF [0.1 M]	-	-
Ausbeute						simultane Bildung der GRIGNARD-Lsg. und von HK	
Alkan, Alken <sup>b)</sup>	n.b.	18%	15%	13%	15%		
HK <sup>c)</sup>	n.b.	32%	28%	28%	22%		
Produkt	40%	<b>49%</b>	33%	23%	38%		

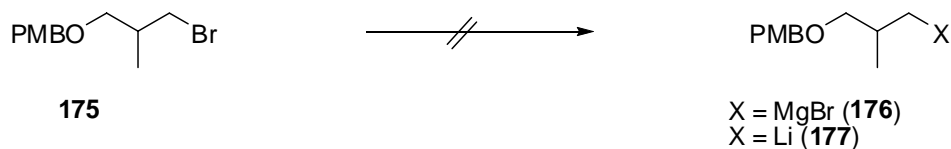
a) Addition der Bromidlösung über 2 h mit Hilfe der Spritzenpumpe; b) Alkan und Alken aus der entsprechenden GRIGNARD-Verbindung; c) HK = Homokupplungsprodukt (siehe Exp. Teil, Kap. 5.3.3.1.).

Die Literaturpräzedenz zu verwandten, eine Methylgruppe in  $\alpha$ -Position tragenden GRIGNARD-Verbindungen ist in Abb. 34 dargestellt. BREIT beschrieb, dass die GRIGNARD-Verbindung **174** nur über die dry-stir-Methode hergestellt werden konnte.<sup>[190, 191]</sup> THOMAS hingegen gelang es nicht, Bromid **175** in die entsprechende GRIGNARD- oder Organolithium-Verbindung (**176** oder **177**) zu überführen.<sup>[192]</sup> CARREIRA wiederum konnte die zu **174** enantiomere GRIGNARD-Verbindung **179** durch Brom-Lithium-Austausch mit *t*-BuLi und anschließende Transmetallierung mit MgBr<sub>2</sub> darstellen.<sup>[193]</sup> Diesen Ergebnissen ist zu entnehmen, dass die Bildung von GRIGNARD-Verbindungen dieses Typs problematisch sein kann.

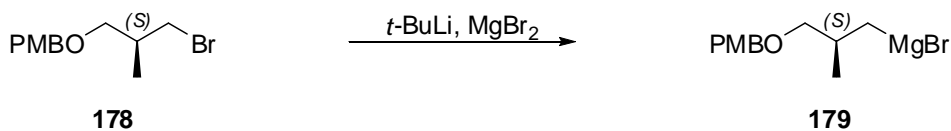




*"It proved essential to activate the magnesium by the dry-stir method."*



*"... attempts to convert this into either an organolithium or GRIGNARD reagent... resulted only in decomposition."*



*"Compound **179** was prepared from the corresponding bromide by lithium-halogen exchange with *t*-BuLi and subsequent transmetalation with MgBr<sub>2</sub>."*

Abb. 34: Literaturpräzedenz für die Bildung ähnlicher GRIGNARD-Verbindungen: 1) nach BREIT,<sup>[190, 191]</sup> 2) nach THOMAS,<sup>[192]</sup> 3) nach CARREIRA.<sup>[193]</sup>

BREIT verwendete neben der dry-stir-Methode insbesondere für kleinere Ansatzgrößen (0.1 mmol) auch den Iod-Lithium-Austausch und die anschließende Transmetallierung mit MgBr<sub>2</sub>·Et<sub>2</sub>O als Methode der Wahl.<sup>[190, 191, 194]</sup> Es ist allerdings auch bekannt, dass sich Alkyl-lithiumverbindungen selbst für Eisen-katalysierte Kreuzkupplungen nicht eignen und dass der Einfluss von Lithiumsalzen ungeklärt ist.<sup>[29, 30]</sup> Dennoch wurde Iodid **153** lithiiert und danach mit frisch hergestelltem MgBr<sub>2</sub>·Et<sub>2</sub>O transmetalliert. Die nachfolgende Eisen-katalysierte Kreuzkupplung mit **102** lieferte kein gewünschtes Produkt **134**, sondern das entsprechende Alkan aus der GRIGNARD-Verbindung **154** (35%) sowie Homokupplungsprodukt (17%) (siehe Exp. Teil, Kap. 5.3.3.1.).

Zur Synthese des West-Fragment-Vorläufers **134** wurde daher alternativ die Kupplung zwischen WEINREB-Amid **163** und der Organolithiumverbindung **180**, die nach einer Methode von BAILEY<sup>[195]</sup> bzw. NEGISHI<sup>[196]</sup> in einem Et<sub>2</sub>O-Pentan-Lösungsmittelgemisch dargestellt wurde, untersucht (Abb. 35).

Man isolierte das gewünschte Produkt **134** in 55% Ausbeute. Als Nebenprodukt erhielt man das entsprechende Alkan aus der Organolithiumverbindung **180**. Es wurde kein Homokupplungsprodukt **172** isoliert. Ein weiteres, nur über die Masse und ihre Fragmentierung charakterisiertes Nebenprodukt (19%) entstand vermutlich durch die Kondensation des gewünschten Produktes mit dem WEINREB-Amid (Abb. 35, **181**). Die Ausbeute an **134** liesse sich vermutlich durch tropfenweise Zugabe der Organolithiumverbindung **180** zu einer vorgelegten Lösung des WEINREB-Amids **163**, d.h. durch eine inverse Addition, erhöhen.

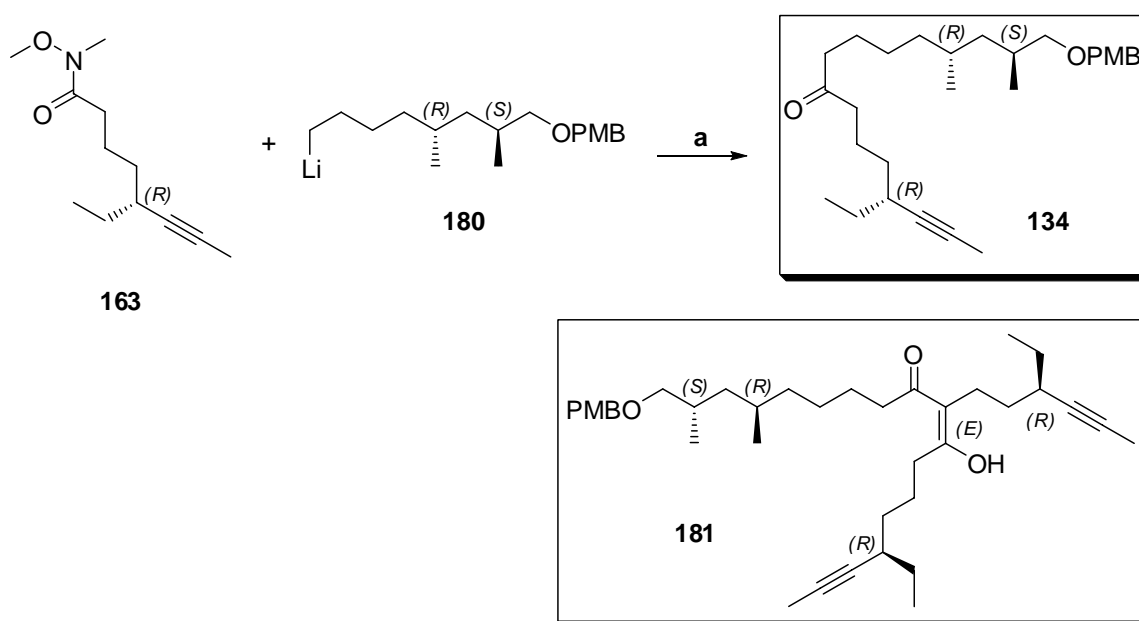


Abb. 35: Kupplung zwischen WEINREB-Amid **163** und Organolithiumverbindung **180**.  
Reaktionsbedingungen: a) Herstellung von **180**: **153**, *t*-BuLi, Pentan, Et<sub>2</sub>O, -78 °C, dann **163**, -78 °C, RT, 55%.

#### LETZTE SCHRITTE ZUR DARSTELLUNG DES WEST-FRAGMENTES **100**

Abb. 36 zeigt die beiden letzten Schritte zur Darstellung des West-Fragmentes **100**. Der PMB-Ether **134** wurde problemlos mit DDQ gespalten (84%).<sup>[197]</sup> Nachfolgend wurde Alkohol **182** in einer zweistufigen Sequenz über den Aldehyd zur Säure **100** in 90% Ausbeute (*de* > 99%) überführt. Dabei wurde der Alkohol **182** unter Verwendung des *in situ* hergestellten Oxoammoniumchlorids **183** (Abb. 36) zum Aldehyd oxidiert.<sup>[198]</sup> **183** wird aus katalytischen Mengen 4-Methoxy-TEMPO und Natriumhypochlorit in dem Zweiphasensystem H<sub>2</sub>O/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> kontinuierlich gebildet. ANELLI entwickelte diese Methode insbesondere für die selektive Oxidation von primären Alkoholen.<sup>[198-200]</sup> Der Aldehyd wurde anschließend nach der bewährten PINNICK-Oxidation in die Säure **100** umgewandelt.<sup>[201]</sup>

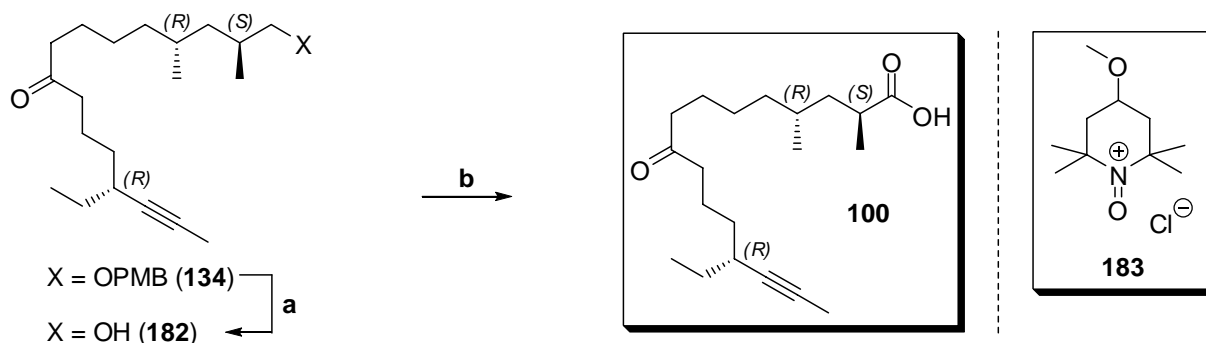


Abb. 36: PMB-Entschützung und Oxidation zur Säure **100**. Reaktionsbedingungen: a) DDQ, dest. H<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 84%; b) 1) KBr, 4-Methoxy-TEMPO, NaOCl, NaHCO<sub>3</sub>, dest. H<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C; 2) *t*-BuOH, 2-Methylbuten, NaClO<sub>2</sub>, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, dest. H<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 90% (über zwei Stufen) (*de* > 99%).

### 3.3.1.2. MODELLE ZUR BILDUNG DER GRIGNARD-REAGENZIEN UND EISEN-KATALYSIERTEN KREUZKUPPLUNG

In einer Modellstudie sollte im Folgenden die Bildung der GRIGNARD-Verbindung eines Alkylbromids mit PMB-Etherschutzgruppe und die anschließende Eisen-katalysierte Kreuzkupplung mit einfach zugänglichen Säurechloriden untersucht werden. Unverzweigte Alkyl-PMB-Ether-GRIGNARD-Verbindungen wie etwa (4-(4-Methoxybenzyloxy)butyl)magnesiumbromid (**184**) sind als Reaktionspartner in der Literatur bekannt.<sup>[202, 203]</sup>

Für Modell I wurde kommerziell erhältliches Hexanoylchlorid (**189**) als Kupplungspartner für die Eisen-katalysierte Kreuzkupplung verwendet (Abb. 37). Die GRIGNARD-Verbindung **188** war in drei Schritten zugänglich. PMB-Schützung von 1,10-Decandiol (**185**) lieferte den einfach geschützten Alkohol **186** in einer Ausbeute von 52%, neben 28% des Bis-PMB-Ethers. Die Darstellung des Bromids **187** verlief in 86% Ausbeute unter Standardbedingungen. Daraus bildete sich die GRIGNARD-Verbindung **188** unter Verwendung des dry-stir-aktivierten Magnesiums in Et<sub>2</sub>O bei Raumtemperatur. Bei 0 °C war keine Reaktion zu beobachten. Hingegen traten auch hier die Bildung der GRIGNARD-Verbindung und die WURTZ-Kupplung gleichzeitig ein. Das Keton **190** wurde unter Verwendung von katalytischen Mengen Fe(acac)<sub>3</sub> in THF gebildet. Es konnten 13% des Alkans sowie eine säulenchromatographisch nicht trennbare Mischung aus Produkt **190** und der WURTZ-Verbindung (Verhältnis 2 : 1) isoliert werden (siehe Exp. Teil, Kap. 5.3.2.1.). Theoretisch lieferte die Reaktion demnach eine Ausbeute von 67% Produkt.

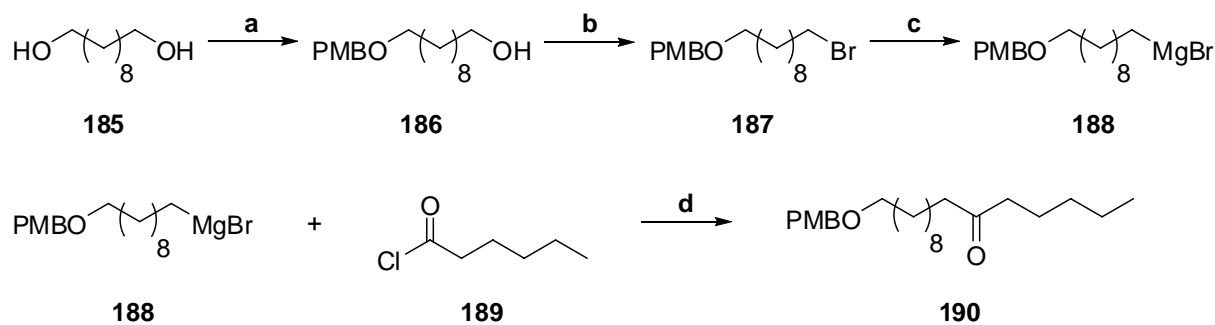


Abb. 37: Modell I zur Eisen-katalysierten Kreuzkupplung. Reaktionsbedingungen: a) NaH, PMBBr, TBAI, RT, 52%; b) CBr<sub>4</sub>, PPh<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 86%; c) Mg, Et<sub>2</sub>O, 0 °C → RT; d) Fe(acac)<sub>3</sub> (3 mol%), THF, -78 °C, siehe Text.

Anschließend wurde 6-Octinsäurechlorid **195** in zwei Schritten ausgehend von kommerziell erhältlicher Hept-6-ensäure (**193**) synthetisiert (Abb. 38). Nach der Methylierung erhielt man Verbindung **194** in 94% Ausbeute, die mit Oxalchlorid in das entsprechende Säurechlorid **195** überführt wurde.<sup>[204]</sup>

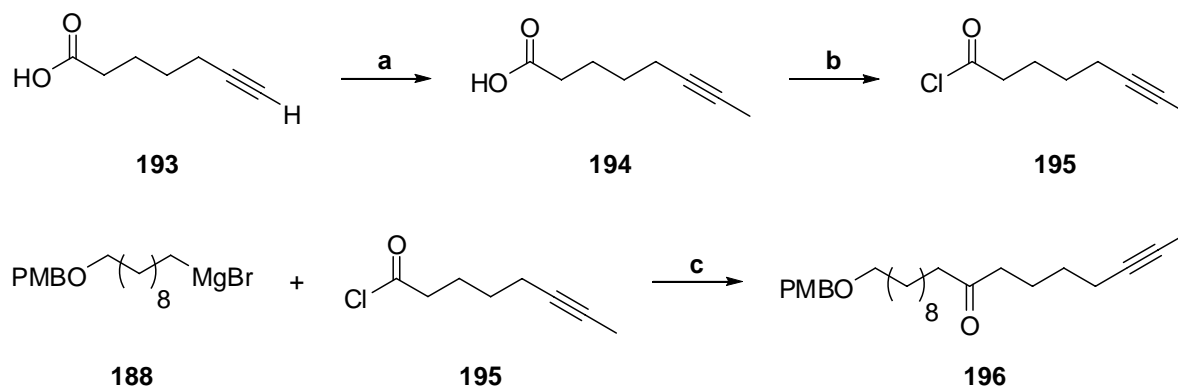


Abb. 38: Modell II zur Eisen-katalysierten Kreuzkupplung. Reaktionsbedingungen: a) *i*-Pr<sub>2</sub>NH, *n*-BuLi, DMPU, MeI, THF, 94%; b) (COCl)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; c) Fe(acac)<sub>3</sub> (3 mol%), THF, -78 °C, siehe Text.

Tab. 7 zeigt die Ergebnisse zur Eisen-katalysierten Kreuzkupplung von **188** und **195**. Die GRIGNARD-Verbindung **188** wurde in allen drei Fällen mit Hilfe des dry-stir-aktivierten Magnesiums bei 0 °C gebildet. Die Kreuzkupplung mit **195** lieferte die bisher besten, wenn auch schwankenden Ausbeuten von 57% bis 73% (0.5 mmol Bromid **187**, 1.3 eq). Die Menge an WURTZ-Kupplungsprodukt lag bei maximal 14% (Eintrag 1). Die mäßigen Ausbeuten im Falle der zur Synthese des Myxovirescin A<sub>1</sub> (**57a**) gewünschten Zielverbindung **134** standen daher mit diesen Ergebnissen zur Modellverbindung **196** auf den ersten Blick nicht im Einklang.

Tab. 7: Ergebnisse zur Eisen-katalysierten Kreuzkupplung des Modells II.

<b>Eintrag</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
Bedingungen für die Darstellung der GRIGNARD-Verbindung	dry-stir, 0 °C, Et <sub>2</sub> O (0.4 M), 330 min	dry-stir, 0 °C, THF (0.4 M), 140 min
Bedingungen für die Kupplung	THF : Et <sub>2</sub> O = 1 : 1 [0.1 M]	THF [0.1 M]
Ausbeute [%]		
Alkan und Alken <sup>a)</sup>	20	16 - 18
HK <sup>b)</sup>	14	5 - 13
Produkt	57	<b>65 - 73</b>

a) Alkan und Alken aus der entsprechenden GRIGNARD-Verbindung; b) HK = Homokupplungsprodukt aus der entsprechenden GRIGNARD-Verbindung.

## 3.3.1.3. SYNTHESESTRATEGIE II

Keton **134** wurde bisher in maximal 49% nach der Eisen-katalysierten Kreuzkupplung zwischen Säurechlorid **102** und GRIGNARD-Verbindung **154** bzw. in 55% über die Kupplung zwischen der entsprechenden Organolithiumverbindung **180** und dem WEINREB-Amid **163** dargestellt. Da sich die Bildung der GRIGNARD-Verbindung aus Bromid **151** als schwierig erwies, wurde im Folgenden die in Abb. 39 dargestellte Synthesestrategie II zum Aufbau des West-Fragmentes untersucht. Sie beinhaltet eine inverse Funktionalisierung der Kreuzkupplungspartner: der Schlüsselschritt sah eine Eisen-katalysierte Kreuzkupplung zwischen dem Säurechlorid **198** und der GRIGNARD-Verbindung **199** vor.

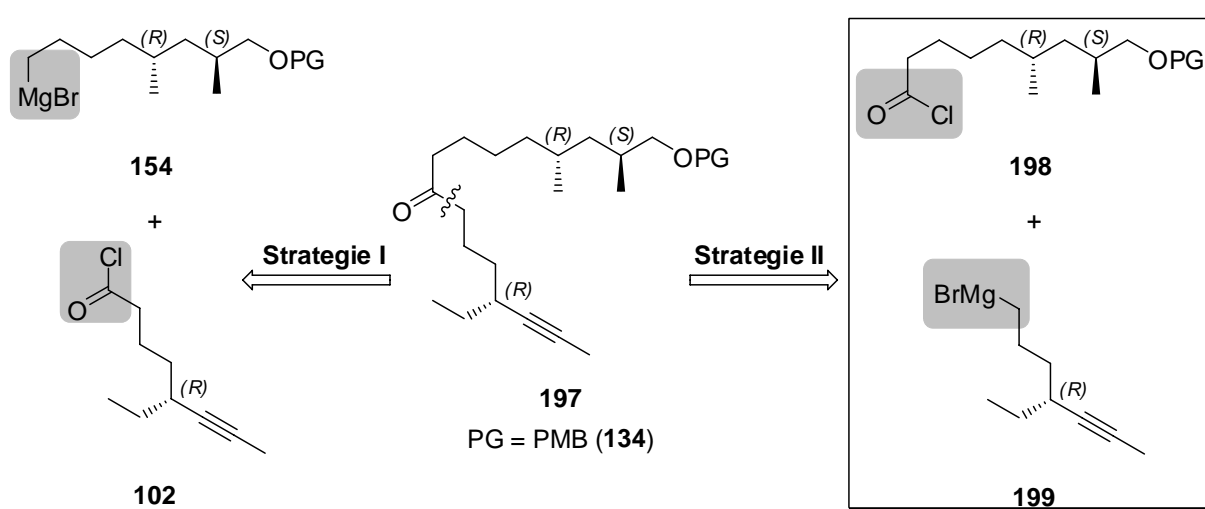


Abb. 39: Darstellung des Ketons **197** nach der Synthesestrategie II im Vergleich zur Synthesestrategie I.

Die Alkynyl-GRIGNARD-Verbindungen **201** (Abb. 40) wurden bereits erfolgreich von FÜRSTNER in der Totalsynthese der Turriane synthetisiert und verwendet.<sup>[205]</sup> Einfache chemische Aktivierung mit einer katalytischen Menge 1,2-Dibromethan sowie leichtes Erhitzen auf 40 °C für 3 h waren zur Bildung von **201** ausreichend. Eine Zyklisierung der Alkynyl-GRIGNARD-Reagenzien wurde nicht beobachtet. RICHEY zeigte, dass das analoge Alkynyl-Magnesiumchlorid **203** erst nach sechs Tagen bei 100 °C intramolekular zu **204** zyklisierte (Abb. 40). Nach der Aufarbeitung erhielt er 90% an Alkyldicyclopentan **205**.<sup>[206]</sup>

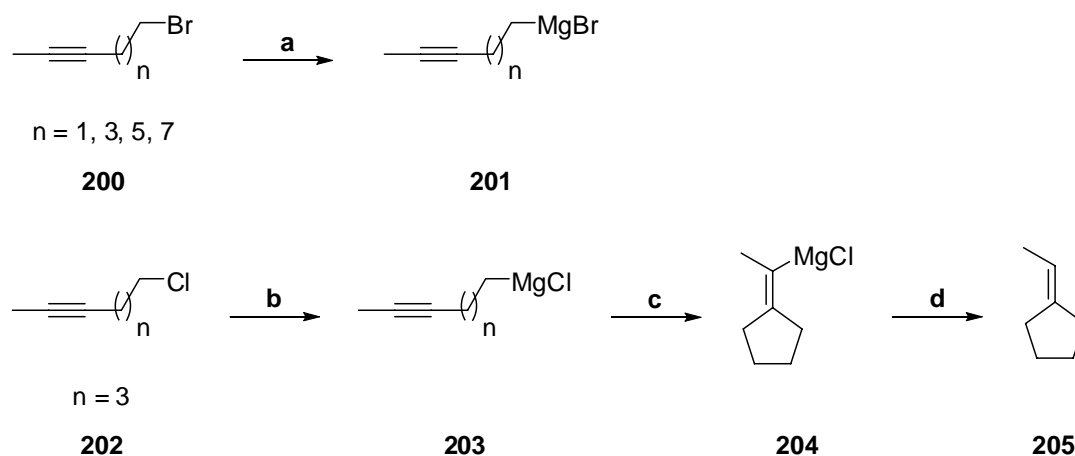


Abb. 40: Literaturpräzedenz zur Darstellung und Zyklisierung von Alkynyl-GRIGNARD-Verbindungen.<sup>[205, 206]</sup> Reaktionsbedingungen: a) Mg (1.2 eq), 1,2-Dibromethan, THF (0.3 M - 0.4 M), 40 °C, 3 h; b) Mg, THF; c) THF, 100 °C, 6 Tage, d) H<sub>2</sub>O, 90%.

In einem weiteren Modellversuch wurden daher die Alkohole **161** und **148** in die entsprechende GRIGNARD-Verbindung **207** bzw. das Säurechlorid **210** überführt, die sich jeweils um eine Methylengruppe von den für die Naturstoffsynthese erforderlichen Fragmenten unterscheiden. Zunächst wurde aus Alkohol **161** das Bromid **206** und nachfolgend unter den obigen Bedingungen das GRIGNARD-Reagenz **207** dargestellt (Abb. 41). Nach 3.5 h bei Rückfluss in THF (0.3 M) erhielt man laut GC/MS 88% des entsprechenden Alkans sowie 9% des Homokupplungsproduktes, das sich im Gegensatz zum vorherigen WURTZ-Kupplungsprodukt **172** gut detektieren und quantifizieren liess.

Eine Alternative zur Schützung als *para*-Methoxybenzylether (PMB-Ether) stellte die Darstellung des *para*-Methoxyphenylethers (PMP-Ether) dar. Bei der Einführung der PMB-Schutzgruppe und der anschließenden TBS-Entschützung (Kap. 3.3.1.1.) wurde eine maximale Ausbeute von 68% für **150** über zwei Stufen erzielt. Unter MITSUNOBU-Bedingungen wurde der PMP-Ether **208** in einer Ausbeute von 90% erhalten.<sup>[207]</sup> Alkohol **209** wurde nach TBS-Entschützung in 93% Ausbeute isoliert. Die beschriebene zweistufige Oxidationssequenz lieferte die gewünschte Säure **210** mit 78% Ausbeute. Verbindung **421** wurde anschließend *in situ* hergestellt.

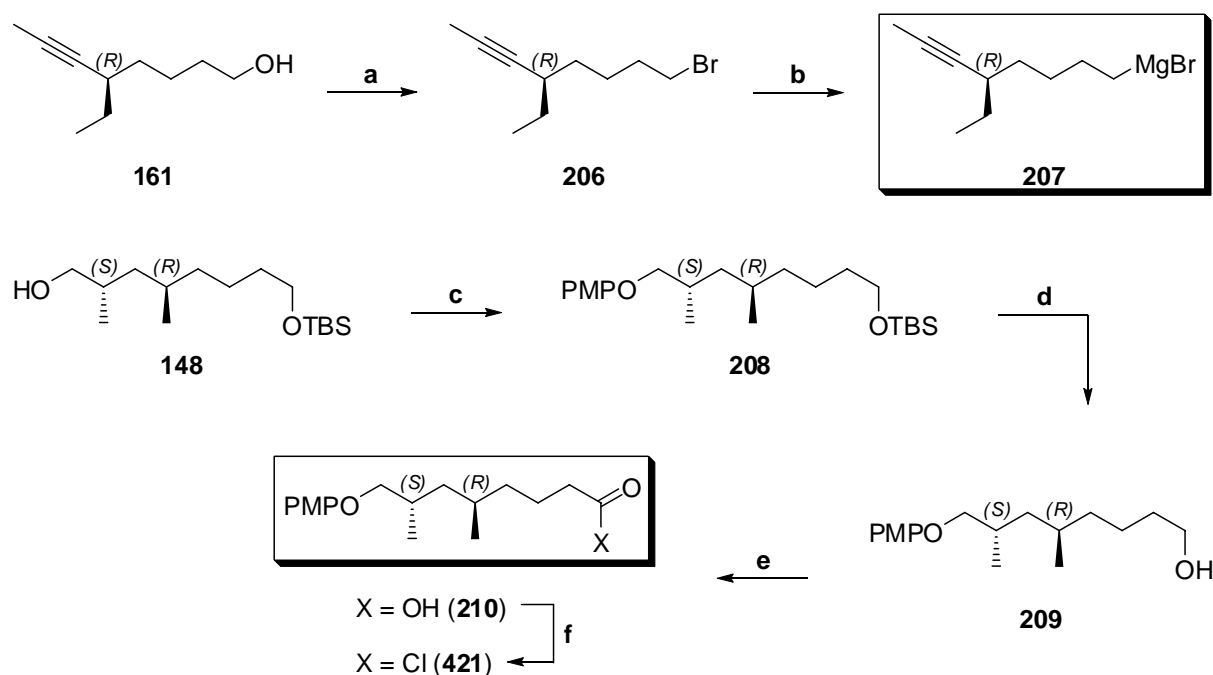


Abb. 41: Modell III zur Eisen-katalysierten Kreuzkupplung. Reaktionsbedingungen: a) CBr<sub>4</sub>, PPh<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 88%; b) Mg (1.2 eq), 1,2-Dibromethan, THF (0.3 M), 65 °C, siehe Text; c) *para*-Methoxyphenol, PPh<sub>3</sub>, DEAD, THF, 80 °C, 90%; d) TBAF, THF, RT, 93%; e) 1) PDC, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT; 2) NH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H, NaClO<sub>2</sub>, THF, dest. H<sub>2</sub>O, RT, 78% (über zwei Stufen); f) (COCl)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT.

### DARSTELLUNG DES SÄURECHLORIDS 222 UND DES WEINREB-AMIDS 223

Die TBS-Einfachschützung von 1,5-Pentandiol (**211**) unter Verwendung von äquimolaren Mengen an NaH und TBSCl lieferte **212** in 68% Ausbeute (Abb. 42, Methode 1).<sup>[164]</sup> Eine weitere Verbesserung auf gut reproduzierbare 81% wurde erzielt, wenn man 1,5-Propandiol, Et<sub>3</sub>N<sup>[208]</sup> und TBSCl im Verhältnis 2.1 : 1.2 : 1.0 einsetzte (Methode 2). Der Überschuss des günstigen Diols in Kombination mit Et<sub>3</sub>N als Base führte ausschließlich zur Einfachschützung. Diese Methode erwies sich später auch bei der Schützung von 1,3-Propandiol (**229**) als wertvoll: die Ausbeute konnte von 34% (Methode 1) auf 84% (Methode 2) gesteigert werden (Abb. 45).

Iodid **213** wurde standardmäßig in 97% Ausbeute dargestellt. Nachfolgende MYERS-Alkylierung des L-Pseudoephedrin-Amids **104** ergab Verbindung **214** in 97% Ausbeute (*de* > 99%). Die Abspaltung des Auxiliars (81%), die Überführung des Alkohols **215** in das Iodid **216** (99%), die erneute MYERS-Alkylierung mit dem enantiomeren D-Pseudoephedrin-Auxiliar **106** (70%, *de* = 99%) sowie die anschließende Darstellung des Alkohols **218** (86%) verliefen allesamt in Analogie zu der oben beschriebenen Synthesestrategie I in guten bis sehr guten Ausbeuten (Abb. 42).



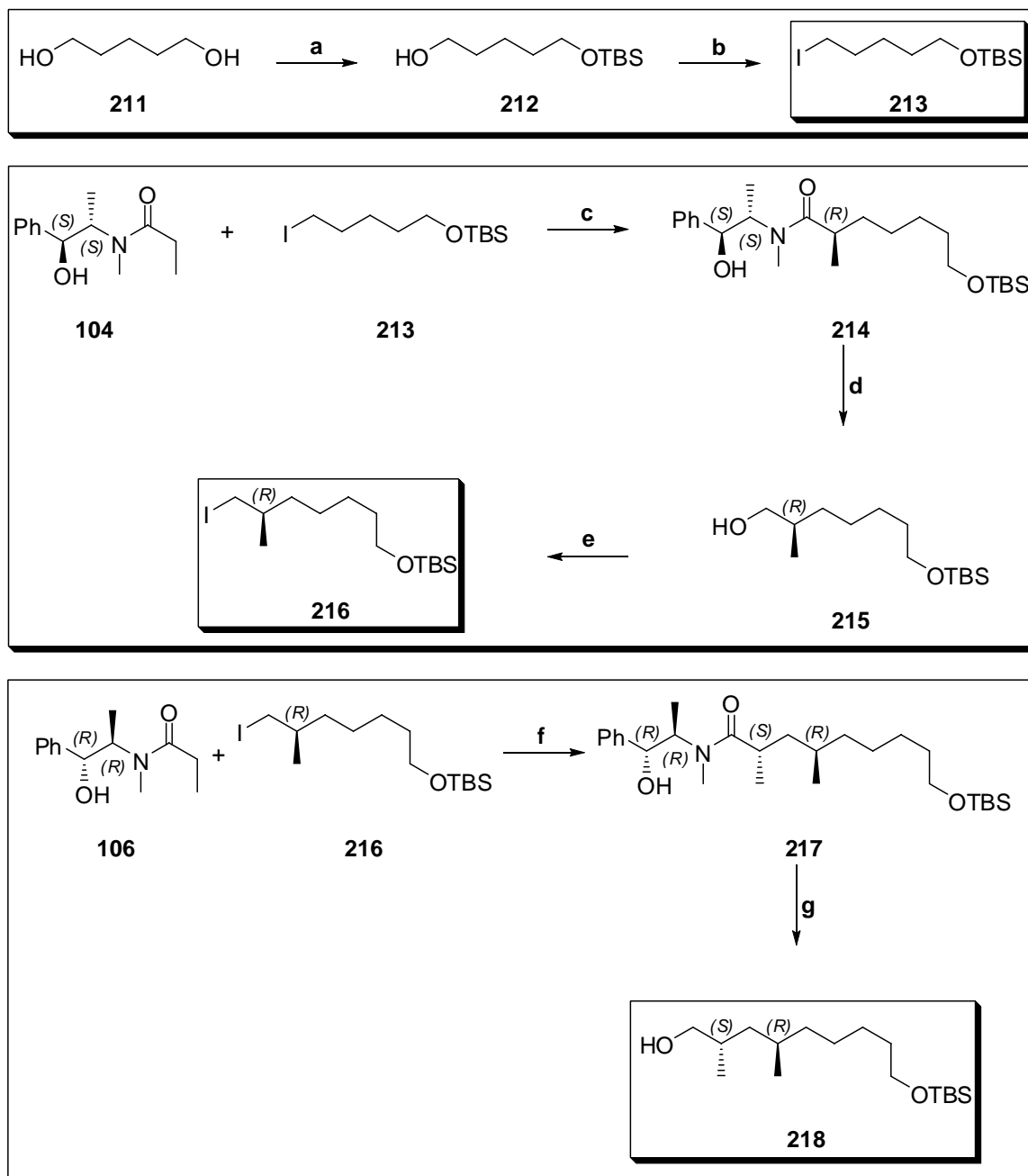


Abb. 42: Aufbau der Stereozentren mit Hilfe der MYERS-Alkylierung. Reaktionsbedingungen: a) Methode 1: NaH, TBSCl, THF, RT, 68%; Methode 2: Et<sub>3</sub>N, TBSCl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 81%; b) Imidazol, Iod, PPh<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 97%; c) LiCl, *i*-Pr<sub>2</sub>NH, *n*-BuLi, THF, 0 °C, 85% (*de* > 99%); d) *n*-BuLi, *i*-Pr<sub>2</sub>NH, BH<sub>3</sub>·NH<sub>3</sub>, THF, 0 °C → RT, 81%; e) Imidazol, Iod, PPh<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 99%; f) LiCl, *i*-Pr<sub>2</sub>NH, *n*-BuLi, THF, 0 °C, 70% (*de* = 99%); g) *n*-BuLi, *i*-Pr<sub>2</sub>NH, BH<sub>3</sub>·NH<sub>3</sub>, THF, 0 °C → RT, 86%.

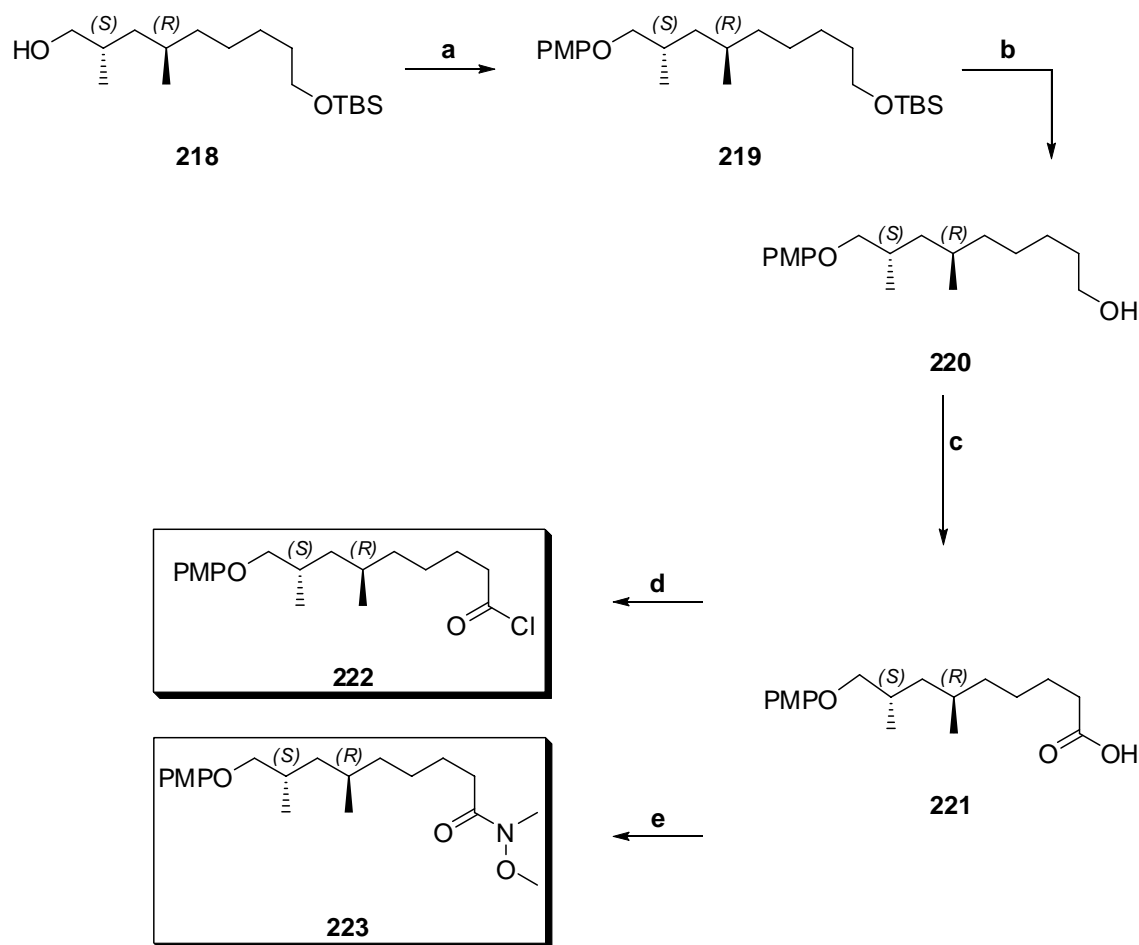


Abb. 43: Darstellung des Säurechlorids **222** und des WEINREB-Amids **223**. Reaktionsbedingungen: a) *para*-Methoxyphenol, PPh<sub>3</sub>, DEAD, THF, 80 °C; b) TBAF, THF, RT, 90% (über zwei Stufen); c) Methode 1 (stufenweise Oxidation): 1) PDC, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT; 2) NH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H, NaClO<sub>2</sub>, THF, dest. H<sub>2</sub>O, RT, 78% (über zwei Stufen); Methode 2 (direkte Oxidation): PDC, DMF, RT, 74%; d) (COCl)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT; e) CDI (**165**), Et<sub>3</sub>N, NH(OMe)Me·HCl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, RT, 87%.

Die Sequenz aus *para*-Methoxyphenyl-(PMP)-Schützung unter MITSUNOBU-Bedingungen und TBS-Spaltung verlief in einer Ausbeute von 90% über zwei Stufen (**220**, Abb. 43) und erwies sich der Darstellung des *para*-Methoxybenzylethers (PMB-Ether) als überlegen (Kap. 3.3.1.1.). Entscheidend bei der Darstellung des PMP-Ethers **219** war, dass ein Überschuss von 3.0 eq *para*-Methoxyphenol eingesetzt und die Reaktion bei 80 °C durchgeführt wurde. Verwendete man nur 1.3 eq *para*-Methoxyphenol und damit eine äquimolare Menge im Vergleich zu PPh<sub>3</sub> und DEAD, so wurden lediglich 51% **219** isoliert. Als Nebenprodukte erhielt man das Carbonat **228** sowie hauptsächlich das *N*-alkylierte DEAD **226** (Abb. 44). Diese Nebenreaktion wurde bereits von LEBEAU beschrieben.<sup>[209]</sup> Allerdings steuert er die Bildung des gewünschten Produkts bei gleich-

bleibendem Überschuss an Nukleophil über die Temperatur. Bei Raumtemperatur erhielt er ausschließlichs *N*-alkyliertes DEAD **226**, bei erhöhter Temperatur das gewünschte Produkt **227**. Im vorliegenden Fall führte ein Überschuss *para*-Methoxyphenol bei 80 °C zu einer Bevorzugung der intermolekularen Reaktion und somit zur Bildung des gewünschten Produktes **227**. *N*-alkyliertes DEAD **226** entstand intramolekular bei Einsatz äquimolarer Mengen an *para*-Methoxyphenol, DEAD und PPh<sub>3</sub> (1.3 eq) ebenfalls bei 80 °C (Abb. 44).

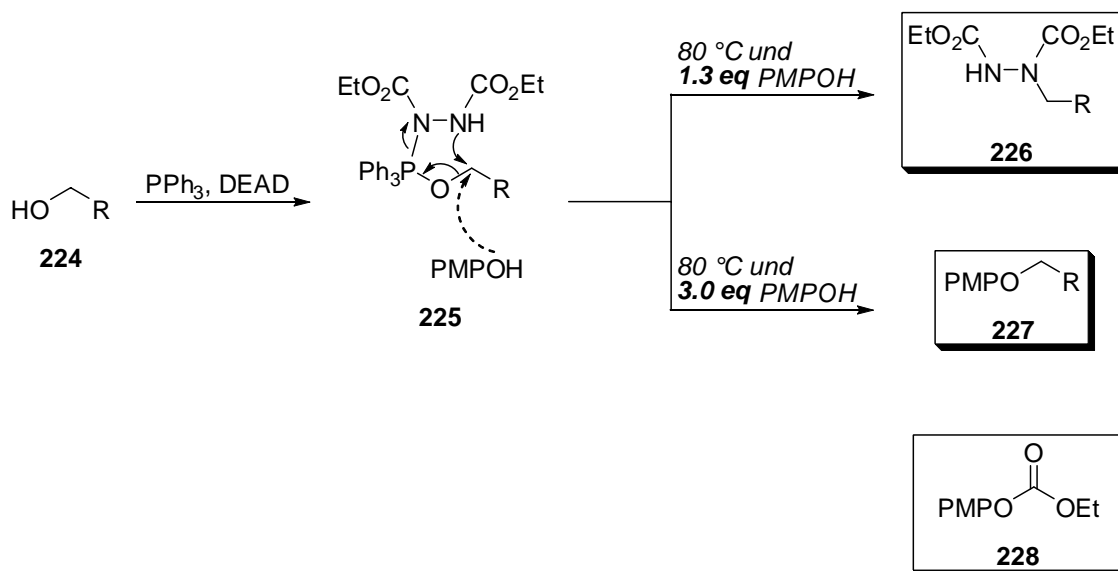


Abb. 44: Nebenreaktion bei der PMP-Schützung: *N*-Alkylierung von DEAD.<sup>[209]</sup>

Der Alkohol **220** (Abb. 43) wurde analog zu **161** (Abb. 31) in zwei Stufen zur Säure **221** in 78% Ausbeute oxidiert. Alternativ wurde die Säure **221** in einer Eintopfreaktion in 74% Ausbeute direkt dargestellt. Dazu wurde eine Lösung des Alkohols **220** in DMF (0.1 M) mit 10.0 eq PDC versetzt.<sup>[210, 211]</sup> Durch Wechsel des Lösungsmittels wurde **220** im Falle der zweistufigen Oxidation bei Verwendung von 1.5 eq PDC in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.1 M) zunächst nur zum Aldehyd oxidiert.<sup>[210]</sup> **221** wurde anschließend unter Standardbedingungen in das Säurechlorid **222** bzw. das WEINREB-Amid **223** (87 %) überführt (Abb. 43).

Insgesamt wurden die Säure **221** mit einer Gesamtausbeute von 22% (10 Schritte in der längsten linearen Sequenz (direkte Oxidation)) oder 23% (11 Schritte in der längsten linearen Sequenz (stufenweise Oxidation)) bzw. das WEINREB-Amid **223** in 19% (11 Schritte in der längsten linearen Sequenz (direkte Oxidation)) oder 20% (12 Schritte in der längsten linearen Sequenz (stufenweise Oxidation)) ausgehend von kommerziell erhältlichem 1,5-Pentandiol (**211**) dargestellt.

## DARSTELLUNG DER GRIGNARD-VERBINDUNG 199

Die Darstellung des Alkohols **237** (Abb. 45) verlief unter Einarbeitung aller bisherigen Optimierungen ohne Komplikationen.

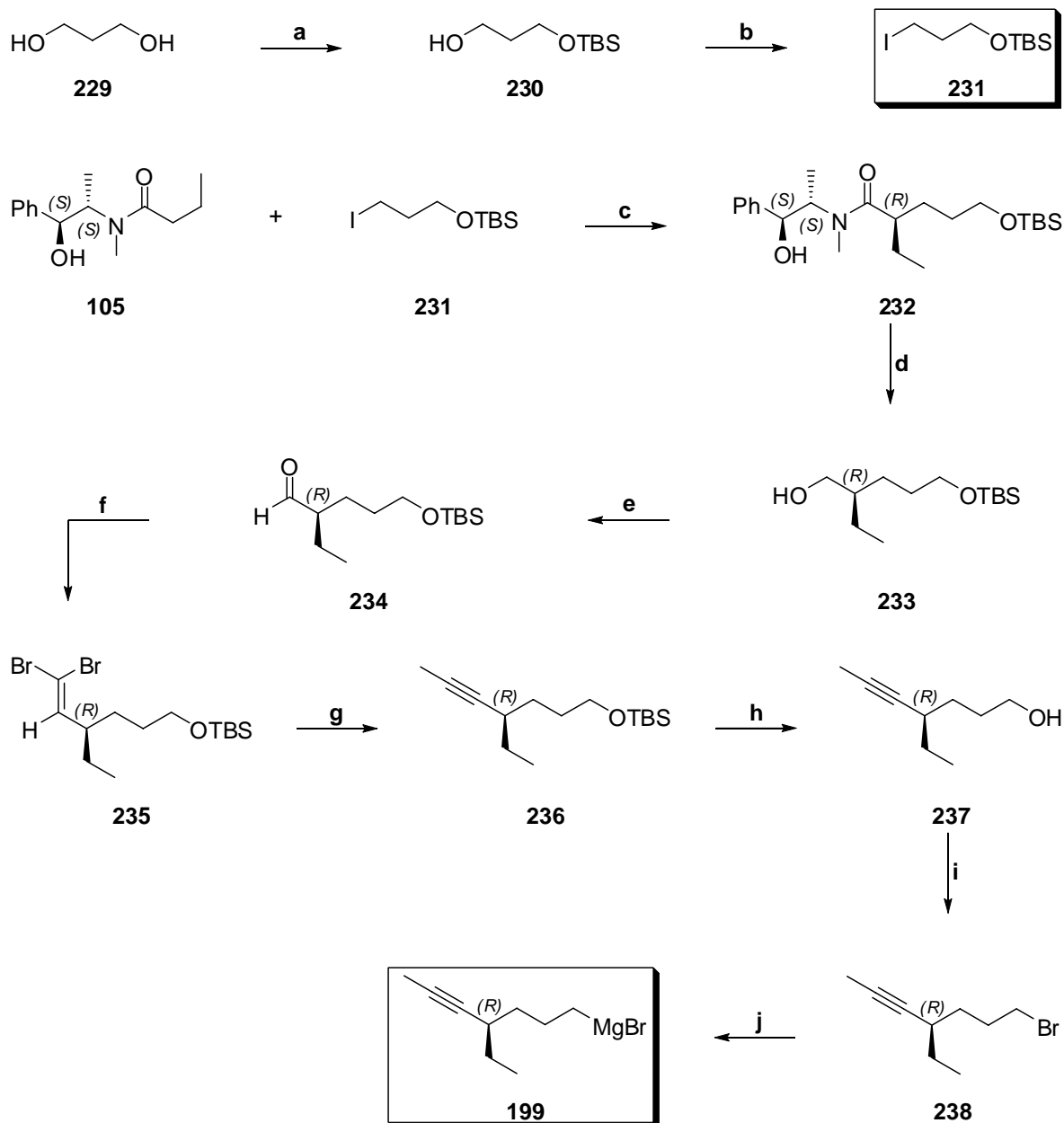


Abb. 45: Darstellung der GRIGNARD-Verbindung **199**. Reaktionsbedingungen: a) Et<sub>3</sub>N, TBSCl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 84%; b) Imidazol, Iod, PPh<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 96%; c) LiCl, *i*-Pr<sub>2</sub>NH, *n*-BuLi, THF, 0 °C, 85% (*de* > 97%); d) *n*-BuLi, *i*-Pr<sub>2</sub>NH, BH<sub>3</sub>·NH<sub>3</sub>, THF, 0 °C → RT, 88%; e) NMO·H<sub>2</sub>O, TPAP (5 mol%), 4 Å Molekularsieb, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; f) 1) CBr<sub>4</sub>, PPh<sub>3</sub>, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C → -78 °C; 2) MeI, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 74% (über zwei Stufen); g) *n*-BuLi, MeI, THF, -78 °C → -16 °C, 98%; h) TBAF, THF, RT, 95%; i) CBr<sub>4</sub>, PPh<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 77%; j) Mg, 1,2-Dibromethan, THF, 40 °C.

Verbindung **237** wurde nachfolgend unter Standardbedingungen in Bromid **238** überführt (77%), das in einer Gesamtausbeute von 32% (9 Schritte in der längsten linearen Sequenz) ausgehend von käuflichem 1,3-Propandiol (**229**) erhalten wurde. Aus Bromid **238** wurde die GRIGNARD-Verbindung **199** ohne nennenswerte Homokupplung gebildet. Dabei wurden die Magnesiumspäne, wie bereits bei der Modellverbindung **206**, lediglich mit 1,2-Dibromethan chemisch aktiviert und die Reaktionslösung (0.3 M in THF) für 1 h 40 min auf 40 °C erhitzt.

#### EISEN-KATALYSIERTE KREUZKUPPLUNG ZWISCHEN SÄURECHLORID **222** UND GRIGNARD-VERBINDUNG **199**

Ein Überschuss der GRIGNARD-Verbindung **199** (1.3 eq) wurde im Folgenden in der Eisenkatalysierten Kreuzkupplung mit dem *in situ* hergestellten Säurechlorid **222** umgesetzt (Abb. 46). Alle Versuche, das Keton **239** zu synthetisieren, schlugen jedoch fehl. Man erhielt in allen Fällen eine komplexe Mischung, deren Analyse nicht gelang. Es wurde lediglich die Säure **221** in 57% - 76 % Ausbeute reisoliert.

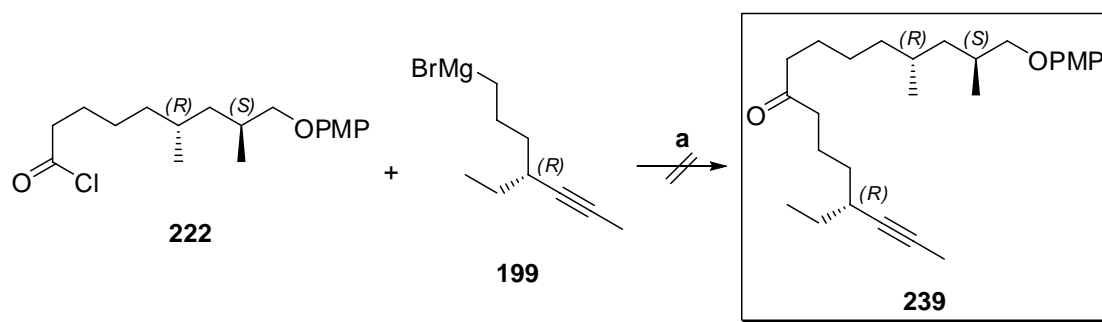


Abb. 46: Eisen-katalysierte Kreuzkupplung zwischen Säurechlorid **222** und GRIGNARD-Verbindung **199**. Reaktionsbedingungen: a) Fe(acac)<sub>3</sub> (3 mol%), THF, -78 °C, siehe Text.

Der Nachweis, dass die Bildung der GRIGNARD-Verbindung zwar funktioniert, diese dennoch mit den Bedingungen der Eisen-katalysierten Kreuzkupplung inkompatibel ist, wurde durch die erfolgreiche Kupplung von **199** mit WEINREB-Amid **223** erbracht (Abb. 47). Das Keton **239** wurde in Ausbeuten von 42% - 77% isoliert. Generell erweist sich die Bildung des GRIGNARD-Reagenzes bei kleinen Ansätzen als schwierig. Nachfolgende PMP-Entschützung mit CAN lieferte Alkohol **182** in 81% Ausbeute.

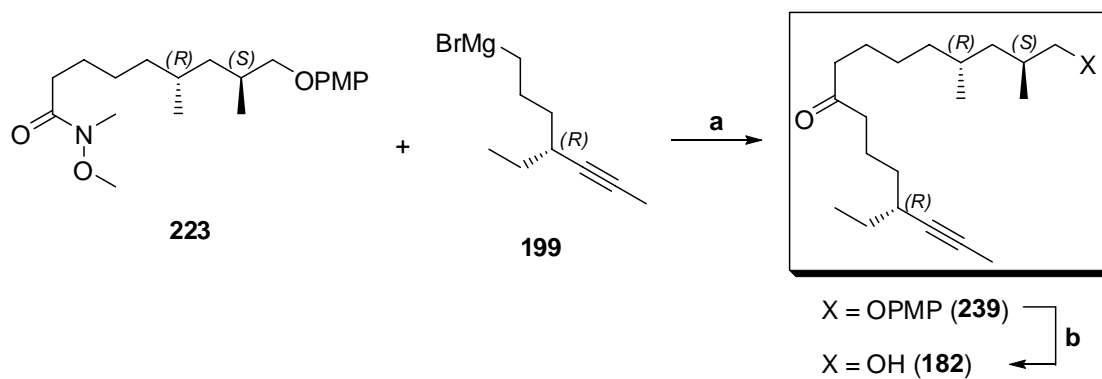


Abb. 47: Kupplung über das WEINREB-Amid **223** und PMP-Entschützung. Reaktionsbedingungen: a) THF, 0 °C → RT, 42% - 77%; b) CAN, dest. H<sub>2</sub>O, MeCN, 0 °C, 81%.

### 3.3.1.4. SYNTHESESTRATEGIE III

Die Ursache der in Abb. 46 dargestellten, fehlgeschlagenen Eisen-katalysierten Kreuzkupplung lag vermutlich an der Alkinfunktionalität. Denkbar ist, dass in Gegenwart des Fe(acac)<sub>3</sub> anstelle der gewünschten Kreuzkupplung ein Angriff auf das terminale Alkin stattfindet. So berichtete HOSOMI etwa über eine Eisen-katalysierte Carbometallierung von Alkinen, die eine Alkoxy- oder Aminogruppe tragen, mit Butyllithium.<sup>[212]</sup> Und erst kürzlich beschrieb READY die Eisen-vermittelte Darstellung von tri- und tetrasubstituierten Olefinen mit hoher Regio- und Stereoselektivität ausgehend von den entsprechenden propargylischen und homopropargylischen Alkoholen.<sup>[213]</sup>

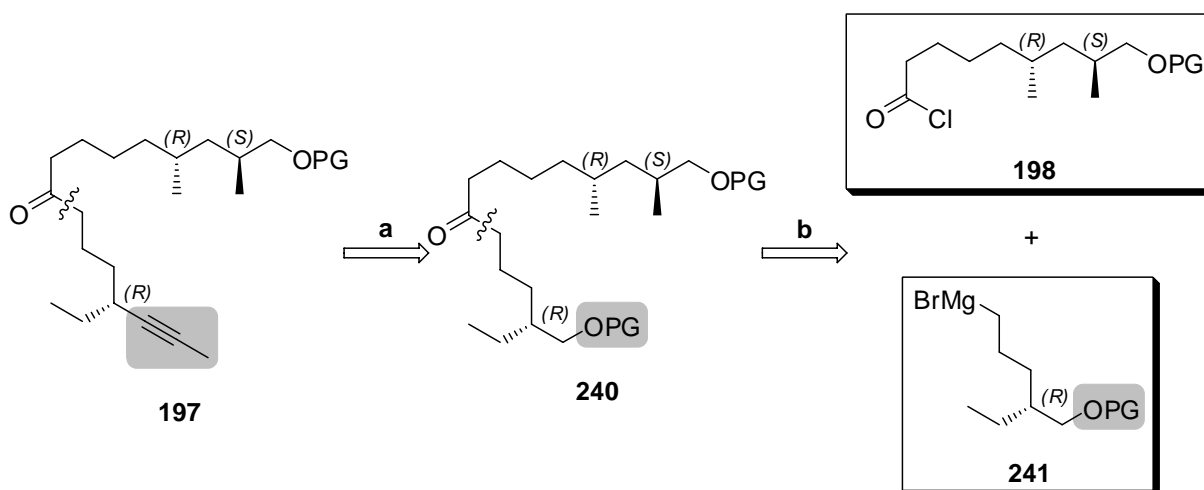


Abb. 48: Darstellung des geschützten West-Fragmentes **197** über a) die Alkinbildung und b) die Eisen-katalysierte Kreuzkupplung zwischen Säurechlorid **198** und der GRIGNARD-Verbindung **241**.

Daher wurde das Alkin in einer neuen retrosynthetischen Strategie (Abb. 48) für die Eisenkatalysierte Kreuzkupplung durch den geschützten Alkohol **241** ersetzt. Anschließend Entschützung und Alkinbildung sollten den gewünschten Baustein **197** darstellen. Dementsprechend musste nur die Synthese des GRIGNARD-Kupplungspartners modifiziert werden.

### DARSTELLUNG DER GRIGNARD-VERBINDUNG **245**

Die Synthesestrategie II liess sich leicht zur Synthese des Alkynyl-GRIGNARD-Fragmentes **245** adaptieren (Abb. 49). Der Alkohol **233** wurde dabei zunächst in 96% Ausbeute TBDPS-geschützt. Die TBS-Schutzgruppe liess sich anschließend selektiv in Gegenwart des TBDPS-Ethers mit Hilfe von PPTS bei 80 °C in Ethanol entfernen. Man erhielt den Alkohol **243** (95%), der in das Bromid **244** (95%) überführt wurde. Die Bildung der GRIGNARD-Verbindung mit einer Lösung des Bromids **244** in THF (0.3 M, entgast) war mit einem Überschuss Magnesium (5.0 eq) und unter Zusatz katalytischer Mengen 1,2-Dibromethan bei 40 °C nach 30 min abgeschlossen.

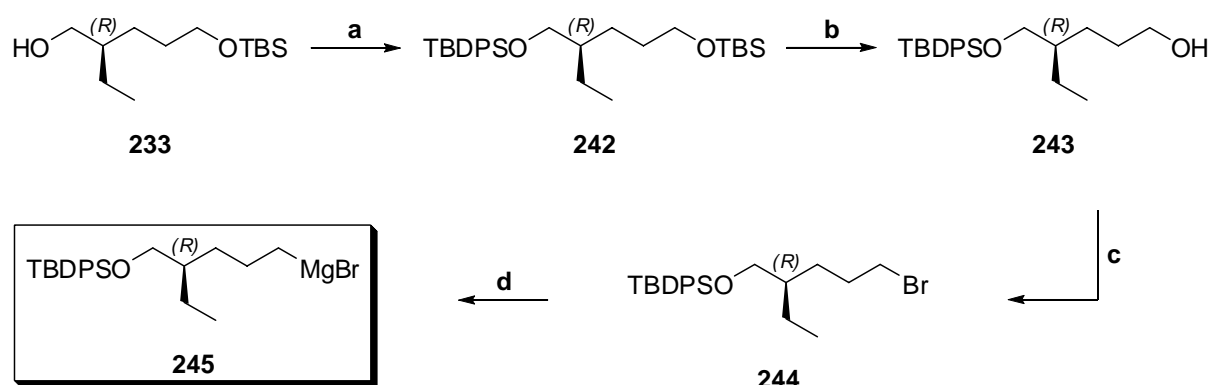


Abb. 49: Darstellung der GRIGNARD-Verbindung **245**. Reaktionsbedingungen: a) Imidazol, TBDPSCl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 96%; b) PPTS, EtOH, 80 °C, 95%; c) CBr<sub>4</sub>, PPh<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 95%; d) Mg, 1,2-Dibromethan, THF, 40 °C.

Nach dieser Route wurde das Bromid **244** in nur sieben Schritten in der längsten linearen Sequenz ausgehend von kommerziell erhältlichem 1,3-Propanediol (**229**) in einer Gesamtausbeute von 53% dargestellt.

### EISEN-KATALYSIERTE KREUZKUPPLUNG ZWISCHEN SÄURECHLORID **222** UND GRIGNARD-VERBINDUNG **245**

Die GRIGNARD-Verbindung **245** (1.8 eq) wurde sofort weiter eingesetzt und tropfenweise zu einer auf -78 °C gekühlten Lösung aus Säurechlorid **222** und 3 mol% Fe(acac)<sub>3</sub> gegeben (Abb.

50). Aus dieser Reaktion resultierten gut reproduzierbare 88% des gewünschten Ketons **246** sowie Spuren der üblichen Nebenprodukte (siehe Exp. Teil, Kap. 5.3.3.3.). Die Eisen-katalysierte Kreuzkupplung konnte somit erfolgreich durchgeführt werden.

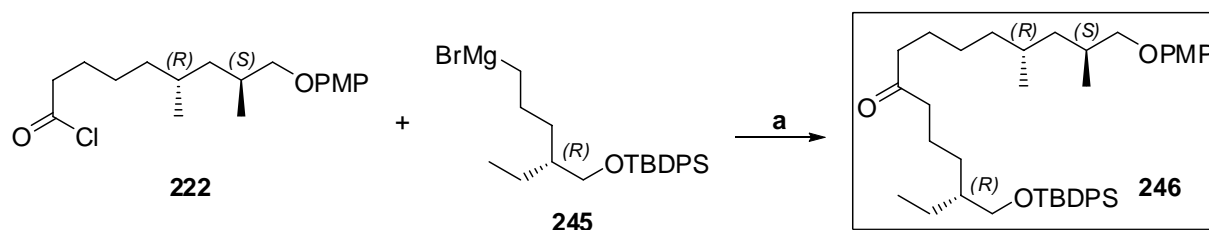


Abb. 50: Eisen-katalysierte Kreuzkupplung. Reaktionsbedingungen: a) Fe(acac)<sub>3</sub>, THF, -78 °C, 88%.

Zusammenfassend erweist sich die Durchführung der GRIGNARD-Reaktionen in sehr kleinem Maßstab als schwierig. Tendenziell führte eine Vergrößerung der Ansätze und der Einsatz eines Überschusses an GRIGNARD-Reagenz zu besseren und gut reproduzierbaren Ausbeuten.<sup>4</sup>

#### LETZTE SCHRITTE ZUR DARSTELLUNG DES WEST-FRAGMENTES 100

Nach der erfolgreich durchgeführten Eisen-katalysierten Kreuzkupplung wurde das Keton **246** zunächst mit TBAF in einer Ausbeute von 94% TBDPS-entschützt (Abb. 51). Der Alkohol **251** wurde unter Verwendung der TPAP-NMO-Oxidation in den Aldehyd **252** (88%, *de* = 98%) überführt. Alternativ zur zweistufigen COREY-FUCHS-Reaktion zur Darstellung des Alkins sollte hier die einstufige OHIRA-BESTMANN-Variante der SEYFERTH-GILBERT-Homologisierung Anwendung finden.<sup>[215, 216]</sup>

Dazu wurde zunächst das Dimethyl-1-diazo-2-oxopropylphosphonat **256** nach Literaturvorschrift aus Dimethyl-2-oxopropylphosphonat durch Diazotransfer mit *para*-Toluolsulfonylazid hergestellt.<sup>[217]</sup> BESTMANN publizierte kürzlich eine Vorschrift, die die Diazotierung und anschließende Darstellung des Alkins nun auch in einer Eintopfreaktion ermöglicht.<sup>[218]</sup>

Die Behandlung des Aldehyds **252** mit dem OHIRA-BESTMANN-Reagenz **256** und NaOMe als Base nach einer Vorschrift von NICOLAOU lieferte das gewünschte Alkin **253** in einer Ausbeute von 71% ohne Racemisierung des benachbarten Stereozentrums (*de* > 99%).<sup>[219, 220]</sup>

<sup>4</sup> Zusätzlich ist die vorherige Destillation und damit Trocknung des zur Bildung der GRIGNARD-Verbindung verwendeten Halogenids zu empfehlen.<sup>[214]</sup>



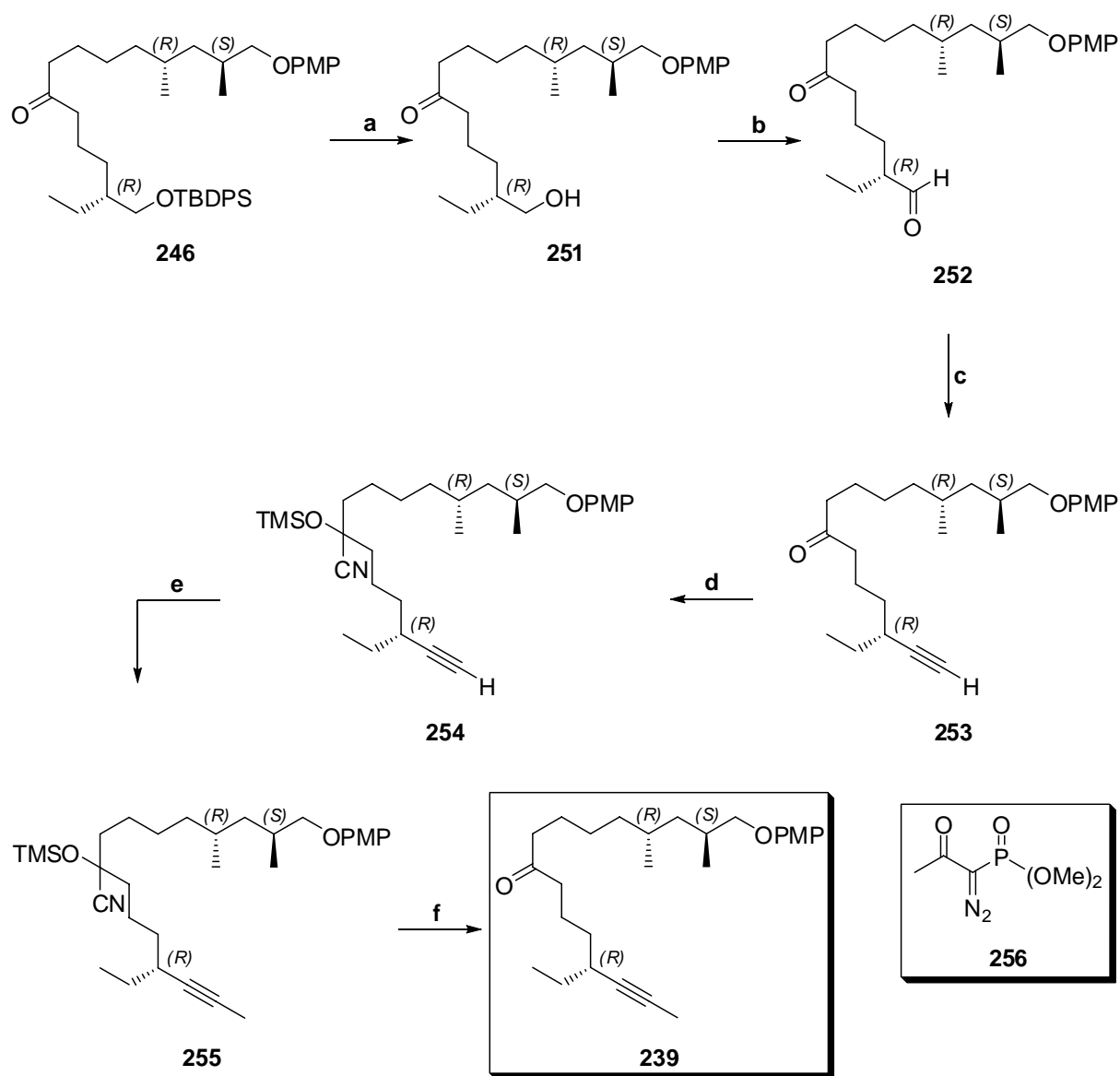


Abb. 51: Einführung des terminalen Alkins. Reaktionsbedingungen: a) TBAF, THF, RT, 94%; b) NMO·H<sub>2</sub>O, TPAP (5 mol%), 4 Å Molekularsieb, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 88% (*de* = 98%); c) NaOMe, THF, MeOH, -78 °C, RT, 71% (*de* > 99%); d) 18-Krone-6, KCN, TMSO, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 84%; e) *n*-BuLi, MeI, THF, -78 °C, 0 °C, RT, 57%; f) TBAF, THF, RT, 86%.

Für die anschließende Methylierung war zuvor die Schützung des Ketons erforderlich. Zunächst sollte das Keton **253** auf naheliegende Weise als Acetal maskiert werden.<sup>[221]</sup> Die Bildung des 1,3-Dioxolan-Acetals führte unter verschiedenen Bedingungen (1.2 eq - 20.0 eq Ethylenglykol, 0.3 eq *para*-TsOH, Toluol (0.3 M) oder MeCN (0.3 M), bis zu zwei Tage bei 80 °C, Zusatz von 4 Å Molekularsieb) jedoch nur zu einem Gleichgewicht zwischen Produkt und Startmaterial.

Aufgrund der kleinen Ansatzgröße war die Verwendung eines Wasserabscheiders nicht möglich. Der Ersatz durch 4 Å Molekularsieb vermochte das Gleichgewicht nicht zu verschieben.

Zum Erfolg, insbesondere auch im kleinen Maßstab, führte schließlich die Bildung des Cyanohydrins **254**. **253** wurde mit katalytischen Mengen 18-Krone-6 und Kaliumcyanid sowie einem leichten Überschuss an Trimethylsilylcyanid versetzt. Man erhielt **254** in 84% Ausbeute als Diastereomerenmischung. Diese Methode wurde beispielsweise von DANISHEFSKY in der Totalsynthese von Taxol verwendet.<sup>[222]</sup> Das terminale Alkin **254** konnte nachfolgend C-methyliert (*n*-BuLi und MeI, 57%) werden. Aus **255** wurde das Keton **239** mit TBAF in einer Ausbeute von 86% rasch und problemlos freigesetzt.

Zusammenfassend wurde das PMP-geschützte Fragment **239** ausgehend von Säure **221** in acht Schritten in einer Gesamtausbeute von 21% erhalten. Die PMP-Entschützung und Oxidation zur Säure **100** erfolgten analog Kap. 3.3.1.3. (Abb. 47) und Kap. 3.3.1.1. (Abb. 36).

Insgesamt wurde die Säure **100** in 21 Schritten in der längsten linearen Sequenz ausgehend von kommerziell erhältlichem 1,5-Pentandiol (**211**) in 3.3% Gesamtausbeute synthetisiert.

### 3.3.2. UNTERSUCHUNGEN ZUR DARSTELLUNG DES OST-FRAGMENTES<sup>5</sup>

#### 3.3.2.1. B-ALKYL-SUZUKI-MIYAURA-KREUZKUPPLUNG

Zur Darstellung des Ost-Fragmentes **101** (Abb. 52) spielte die *B*-Alkyl-SUZUKI-MIYAURA-Kreuzkupplung eine Schlüsselrolle.<sup>[9, 223-226]</sup> Seit ihrer Veröffentlichung im Jahre 1986<sup>[227]</sup> erwies sie sich zum wiederholten Male als attraktive Lösung für herausfordernde Syntheseprobleme.<sup>[228]</sup> Diese Variante unterscheidet sich von anderen SUZUKI-MIYAURA-Kreuzkupplungen dadurch, dass ein Alkylboran anstelle eines Vinyl- oder Arylborans mit einem Aryl- oder Vinylhalogenid, -triflat oder -enolphosphat reagiert. Im Vergleich zu alternativen Verknüpfungsmethoden liegt die Stärke der *B*-Alkyl-SUZUKI-MIYAURA-Kreuzkupplung in den schonenden und vielseitigen Verfahren zur Synthese der benötigten Alkylborankomponente, im leichten Einbau nicht übertragbarer Borliganden, und in der geringen Toxizität der Bor-haltigen Nebenprodukte. Ein weiterer entscheidender Vorteil ist die Toleranz gegenüber Wasser.<sup>[225]</sup>

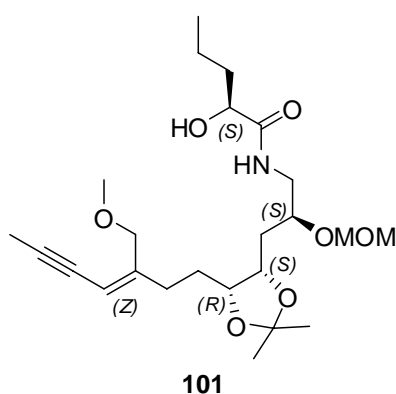


Abb. 52: Ost-Fragment **101**.

Die Alkylborankomponente wird zumeist durch Hydroborierung des entsprechenden Alkens hergestellt. Das Regioisomer mit endständiger Alkylborylgruppe ist das stark bevorzugte Addukt (Anti-MARKOWNIKOW-Addition). Elektronenreiche, sterisch nicht gehinderte Alkene reagieren für gewöhnlich am schnellsten.<sup>[225]</sup> Der allgemeine Katalysezyklus der SUZUKI-MIYAURA-Reaktion ist in Abb. 53 dargestellt.

<sup>5</sup> Dr. Jarred T. Blank entwickelte die Route zur Darstellung des Ost-Fragmentes **101** nach der Synthesestrategie I (Kap. 3.3.2.2.). Desweiteren stellte er die Verbindungen **347** und **349** her und führte mit ihnen erste SUZUKI-MIYAURA-Kreuzkupplungen durch (Kap. 3.3.2.3., Abb. 85).

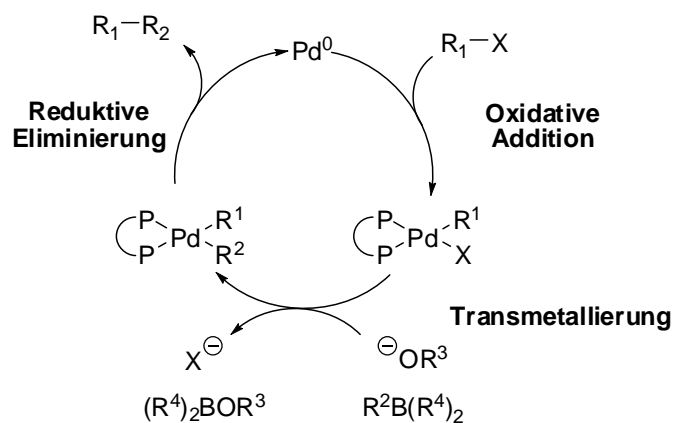


Abb. 53: Allgemeiner Katalysezyklus der SUZUKI-MIYAUURA-Reaktion.<sup>[225]</sup>

Wie bei anderen Kreuzkupplungen wird davon ausgegangen, dass der Katalysezyklus aus einer Abfolge von oxidativer Addition, Transmetallierung und reduktiver Eliminierung besteht. Die oxidative Addition ist oft der geschwindigkeitsbestimmende Schritt.

Es wird angenommen, dass zweizählige Liganden wie Bis(diphenylphosphanyl)ferrocen am Palladium-Katalysator **257** (Abb. 54) die Bevorzugung der reduktiven Eliminierung durch Erzwingen einer *cis*-Geometrie zwischen den Vinyl- und Alkylgruppen im quadratisch planaren Pd<sup>II</sup>-Komplex unterstützen. Dieser Katalysator soll deshalb am effektivsten arbeiten, wenn die reduktive Eliminierung der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist. Ein großer Chelatbindungswinkel zwingt die beiden Alkylgruppen näher zueinander am Pd<sup>II</sup>-Zentrum und erleichtert damit ebenfalls die reduktive Eliminierung.<sup>[225]</sup>

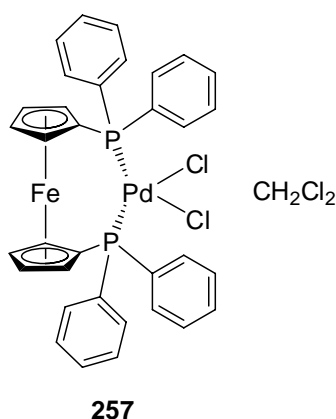


Abb. 54: Palladium-Katalysator PdCl<sub>2</sub>(dppf)·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (**257**).

Der Base kommt eine entscheidende Rolle beim Transmetallierungsprozess zu. Sie ist an mindestens fünf verschiedenen Schritten des Reaktionsmechanismus beteiligt. Die bedeutendste Rolle spielt die Base bei der Umwandlung der Alkyl-9-BBN-Spezies in das reaktivere Borat vom Typ  $[R-9-BBN(OH)]^-$ .<sup>[225]</sup>

Obwohl Alkylhalogenide als problematische Substrate betrachtet werden (Kap. 2.1.3.), gelang FU die Entwicklung der derzeit präparativ wohl bedeutendsten Methode zur Alkyl-Alkyl-Kreuzkupplung. Zahlreiche palladiumkatalysierte Kupplungen von Alkylboranen mit primären Alkylbromiden, -chloriden und -tosylaten in Gegenwart von sterisch anspruchsvollen elektronenreichen Phosphanliganden dokumentieren die Anwendungsbreite der Reaktion.<sup>[229, 230]</sup>

### 3.3.2.2. SYNTHESESTRATEGIE I

In Abb. 55 werden die Synthesebausteine zum Aufbau des Ost-Fragmentes **101** vorgestellt: das Amin **109** mit seinen drei Stereozentren, der TBS-geschützte  $\alpha$ -Hydroxysilylester **258**, das daraus resultierende Alken **259** sowie das für die Bildung des SUZUKI-MIYAUURA-Kreuzkupplungsproduktes verwendete Elektrophil **86**.

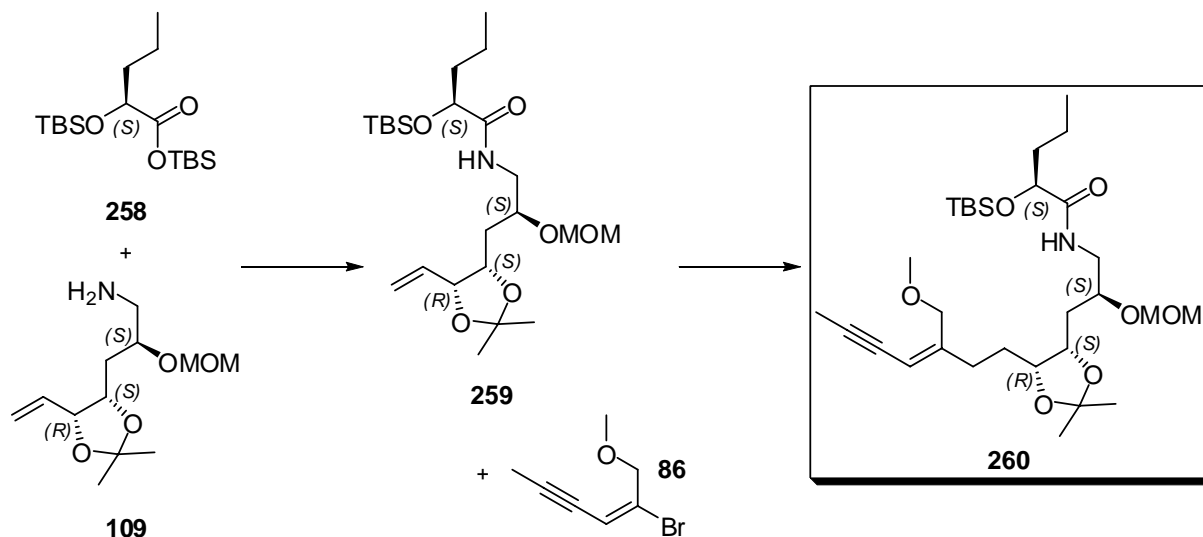


Abb. 55: Darstellung des TBS-geschützten Ost-Fragmentes **260**.

Der ursprüngliche retrosynthetische Plan sah zunächst die Amidbildung zum Alken **259** und daran anschließend die SUZUKI-MIYAUURA-Kreuzkupplung mit dem Vinylbromid **86** vor. Da SEEBACH in seiner Myxovirescin A<sub>1</sub>-Synthese ein Carbamat für eine vergleichbare SUZUKI-MIYAUURA-Kreuzkupplung einsetzte, erschien Amid **259** als Substrat geeignet. Das Vinylbromid

**86** konnte bereits in der Modellsynthese nach LACOMBE erfolgreich gekuppelt werden. Allerdings sollte eine effizientere alternative Synthese für **86** entwickelt werden.

### DARSTELLUNG DES AMINS **109**

Für die Synthese von Amin **109** wurden die in Abb. 26 (Kap. 3.2.) vorgestellten Methoden zum Aufbau des 1-Alkenyl-3,4-*anti*-Diol-Motivs untersucht.

### Versuche zur SHARPLESS-Dihydroxylierung

Zunächst wurden Dihydroxylierungsversuche der *cis*-Olefine **125**, **266** und **269** unternommen (Abb. 56). Die SHARPLESS-Dihydroxylierung bietet den Vorteil, dass man einen einfachen Zugang zu den benötigten Substraten hat und sich diese Reaktion problemlos in größerem Maßstab durchführen lässt. Nachteilig ist, dass die Enantioselektivität für *cis*-Olefine mit sterisch ähnlichen Substituenten im Allgemeinen moderat ist.<sup>[149]</sup> OIKAWA berichtete über eine diastereoselektive SHARPLESS-Dihydroxylierung (*de* bis zu 4 : 1) zum Aufbau des im Falle des Myxovirescin A<sub>1</sub> (**57a**) gewünschten 1,2-*anti*-1,4-*syn*-Motivs.<sup>[150]</sup> Er stellte ferner fest, dass sterisch anspruchsvolle Substituenten die Diastereoselektivität nicht wesentlich beeinflussen. Im vorliegenden Fall erhoffte man sich eine Vereinfachung der Diastereomerentrennung durch den Einfluss des benachbarten stereogenen Zentrums sowie der sterisch anspruchsvollen Aminschutzgruppen bzw. des Epoxids.

Durch TBS-Schätzung von 1-Butin-4-ol **261** erhielt man **262** in 81% Ausbeute. YAMAGUCHI-HIRAO-Alkinylierung von (*S*)-Epichlorhydrin **263**,<sup>[231]</sup> anschließende Epoxidbildung und LINDLAR-Reduktion lieferten das *cis*-Olefin **125** in guter Ausbeute. Dieses Olefin zersetzte sich jedoch unter den Bedingungen der SHARPLESS-Dihydroxylierung. Verbindung **266** liess sich ebenfalls nicht dihydroxylieren. Das Phthalimid wurde im Verlaufe der Reaktion abgespalten, und es bildeten sich eine Reihe unbekannter Nebenprodukte.

Alternativ wurde versucht, das Carbamat **269** zu dihydroxylieren. Azidbildung, LINDLAR-Reduktion unter gleichzeitiger Reduktion des Azids und Schätzung als Methylcarbamate verliefen in guten Ausbeuten. Die anschließende Darstellung des MOM-Ethers ergab das *cis*-Olefin **269**. Mit dieser Strategie würde man zu dem Carbamat gelangen, das SEEBACH bereits in der SUZUKI-MIYAURA-Kupplung verwendete.

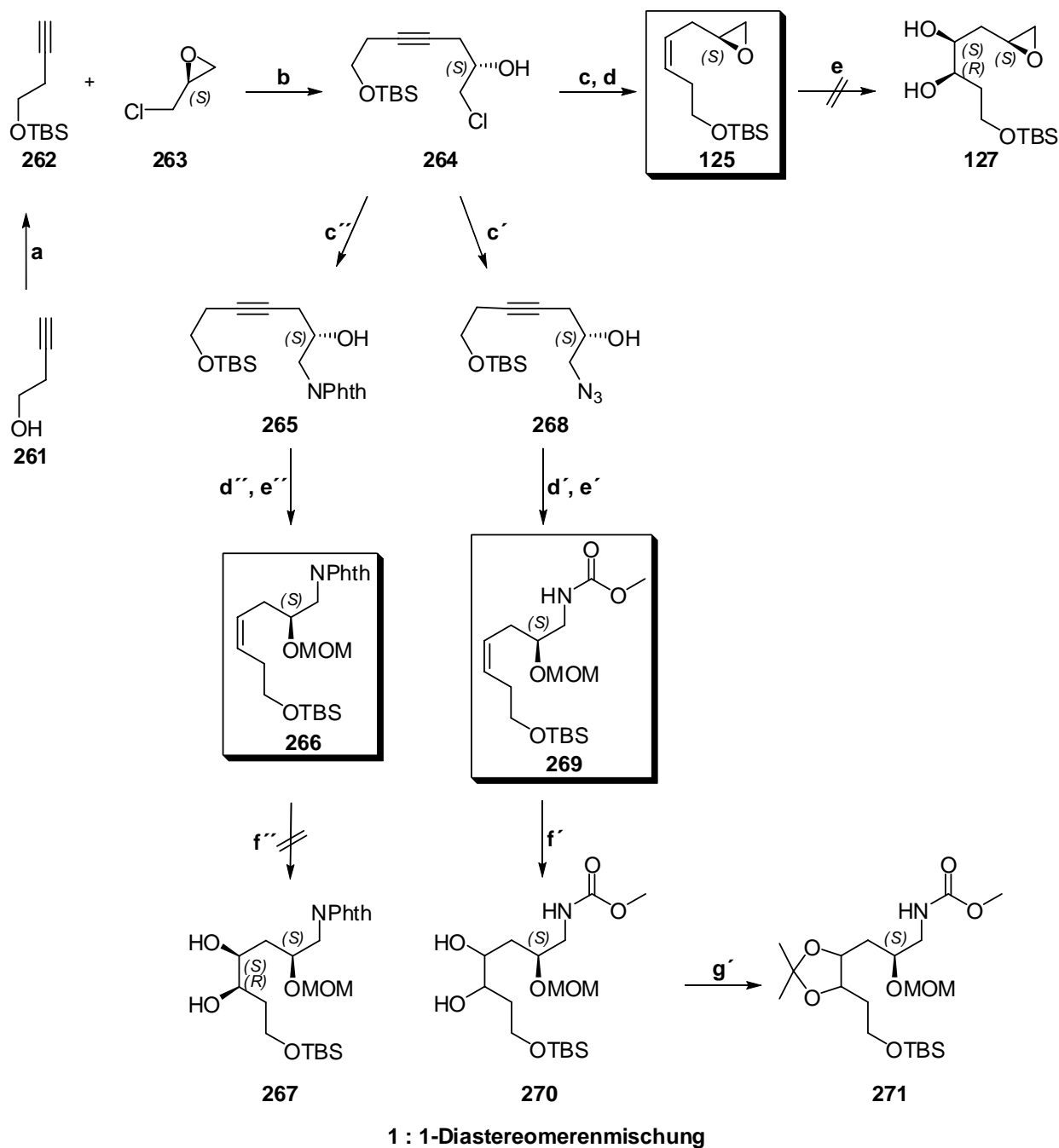


Abb. 56: Studien zur SHARPLESS-Dihydroxylierung. Reaktionsbedingungen: a) TBSCl, Et<sub>3</sub>N, DMAP (kat.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 81%; b) *n*-BuLi, BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>, THF, -78 °C, 87%; c) NaOH, Dioxan, RT, 87%; d) LINDLAR-Katalysator, H<sub>2</sub>, MeOH, RT, 90%; e) AD-Mix- $\alpha$ , *t*-BuOH, dest. H<sub>2</sub>O, CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, 0 °C, siehe Text; c') NaN<sub>3</sub>, DMF, 90 °C, 77%; d') LINDLAR-Katalysator, H<sub>2</sub>, Dimethyldicarbonat, MeOH, RT, 57%; e') MOMCl, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 73%; f') AD-Mix- $\alpha$ , *t*-BuOH, dest. H<sub>2</sub>O, CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, 0 °C, 74%; g') 2,2-Dimethoxypropan, TsOH, RT, 93%; c'') PhthK, DMF, 90 °C, 28%; d'') MOMCl, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 91%; e'') LINDLAR-Katalysator, H<sub>2</sub>, MeOH, 98%; f'') AD-Mix- $\alpha$ , *t*-BuOH, dest. H<sub>2</sub>O, CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, 0 °C, siehe Text.

Die Dihydroxylierung lieferte das gewünschte 3,4-Diol **270** in 74% Ausbeute als 1 : 1-Diastereomerenmischung, die sich überdies schwer trennen liess. Dennoch wurde die Einführung des terminalen Alkens mit der Acetal-geschützten Verbindung **271** versucht (Abb. 57).

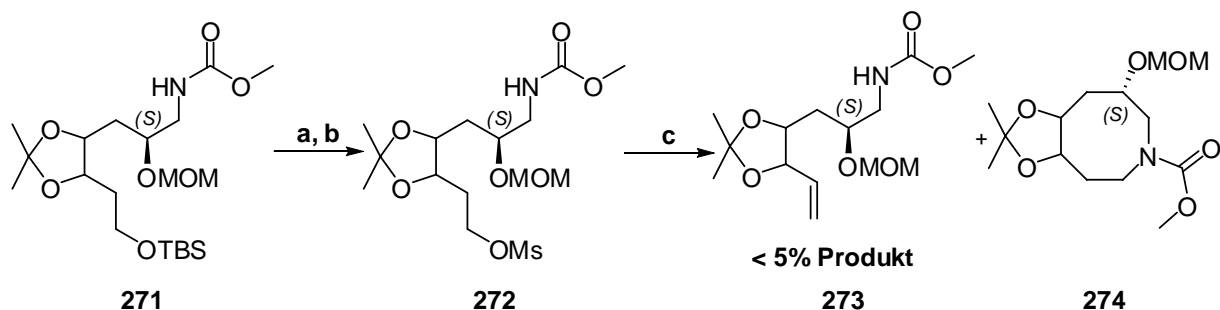


Abb. 57: Darstellung des terminalen Alkens. Reaktionsbedingungen: a) TBAF, THF, 0 °C → RT, 95%; b) MsCl, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C → RT, 87%; c) *t*-BuOK, DMF, 0 °C, siehe Text.

Das gewünschte Produkt **273** wurde nur in < 5% Ausbeute isoliert. Die basischen Bedingungen führten vielmehr zum Zyklisierungsprodukt **274**. Analoge Reaktionen wurden in der Literatur für einfachere Moleküle beschrieben.<sup>[232]</sup>

Die Ergebnisse zur SHARPLESS-Dihydroxylierung waren nicht überraschend, da bekannt ist, dass diese Methode sehr gut zur Herstellung von *syn*-Diolen ausgehend von *trans*-Alkenen funktioniert. Als problematisch wurde hingegen die Darstellung von *anti*-Diolen mit Hilfe der Dihydroxylierung von *cis*-Alkenen beschrieben.

### Darstellung des Aldehyds **111**

Für alle nachfolgenden Strategien zur Synthese desamins **109** war die Herstellung des Aldehyds **111** erforderlich (Abb. 58). Ausgehend von kommerziell erhältlichem Ethyl-4-chloracetoacetat (**112**) erhielt man **111** in einer effizienten vierstufigen Synthese mit hoher Enantioselektivität (*ee* = 96%).

Ethyl-(3*S*)-4-chlor-3-hydroxybutanoat (**275**) wurde unter Verwendung von 0.03 mol% [RuCl<sub>2</sub>((*R*)-BINAP)] bei 100 bar H<sub>2</sub>-Druck und 100 °C in einem 1 : 1-Gemisch aus Ethanol : Aceton<sup>[159]</sup> mit einer Ausbeute von 96% und einem *ee* von 96% dargestellt. Diese Methode liess sich problemlos in größerem Maßstab (50 g Substrat) durchführen. Verwendete



man hingegen die Literaturvorschrift von NOYORI und führte die Reaktion in reinem Ethanol durch, so wurden ein *ee* von nur 92% und eine Ausbeute von 94% für **275** erzielt.<sup>[160, 161]</sup>

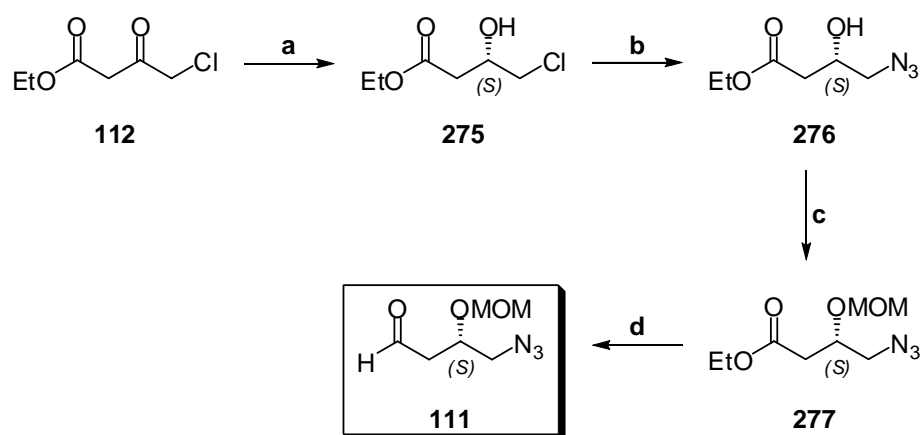


Abb. 58: Synthese des Aldehyds **111**. Reaktionsbedingungen: a)  $[\text{RuCl}_2((R)\text{-BINAP})]$  (0.03 mol%),  $\text{H}_2$ , 1 : 1 EtOH : Aceton, 100 °C, 96% (*ee* = 96%); b)  $\text{NaN}_3$ , DMF, 100 °C, 77%; c) LiBr, *para*-TsOH·H<sub>2</sub>O, Dimethoxymethan, RT, 70%; d) DIBAL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C, 89%.

Höhere Enantioselektivitäten für die beschriebene Reaktion wurden in der Literatur prinzipiell auch mit dem  $[\text{Ru}(\text{OAc})_2((R)\text{-BINAP})]$ -Katalysator erreicht.<sup>[233]</sup> Nachteilig ist die aufwendigere Katalysatorherstellung.<sup>[234]</sup>

Der NOYORI-Katalysator kann nach Literaturvorschrift ausgehend von (Cyclooctadienyl)-rutheniumdichlorid und (R)-BINAP leicht hergestellt werden, er ist aber auch kommerziell erhältlich.<sup>[162, 163]</sup>

Die Bildung des Azids **276** erfolgte in einer Ausbeute von 77%. Unter Standardbedingungen (MOMCl, Hünigs Base, TBAI, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) wurde der Alkohol **276** mit einer Ausbeute von 93% als MOM-Ether geschützt. Aufgrund der Toxizität und der hohen Kosten des MOMCl wurde in der vorliegenden Synthese *in situ* hergestelltes MOMBr verwendet (Abb. 58). **277** wurde in einer Ausbeute von 70% erhalten. Der Alkohol **276** wurde dazu in Dimethoxymethan gelöst und mit 25 mol% LiBr sowie 12 mol% *para*-TsOH·H<sub>2</sub>O versetzt.<sup>[235]</sup> Unverbrauchtes Startmaterial konnte zurückgewonnen und wieder eingesetzt werden. Als Nebenprodukt (< 5%) erhielt man den symmetrischen, Methylene-verbrückten Ether. Die Darstellung des Aldehyds **111** erfolgte mit DIBAL in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ohne Reduktion des Azids und lieferte eine Ausbeute von 89%. Bei Verwendung anderer Lösungsmittel wie Toluol oder Hexan war die Bildung des entsprechenden

Alkohols in signifikanter Menge zu beobachten. Aldehyd **111** ist luftempfindlich und sollte daher nur für kurze Dauer bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  unter Argon aufbewahrt werden bzw. sofort weiter eingesetzt werden.

### Versuche zur Organokatalyse

Die Darstellung des Aldehyds **128** unter Verwendung von L-Prolin als Katalysator (Abb. 59) führte nicht zum gewünschten Erfolg. MACMILLAN beschrieb die L-Prolin-katalysierte enantioselektive Kreuzkupplung von  $\alpha$ -Oxy- und  $\alpha$ -Alkyl-substituierten Aldehyden mit ausschließlicher Bildung des *anti*-Produktes und *ee*-Werten von 94% - 99%.<sup>[151]</sup>

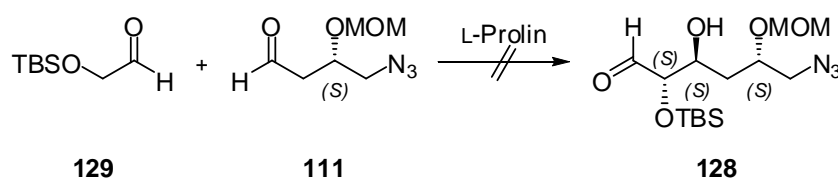


Abb. 59: Versuch der organokatalytischen Synthese des Aldehyds **128**.

Aldehyd **129** war durch Ozonolyse ausgehend von TBS-geschütztem (*Z*)-But-2-en-1,4-diol erhältlich. Die organokatalytische Reaktion hingegen lieferte laut NMR zwar den Aldehyd **128**, allerdings wurden eine Reihe weiterer Nebenprodukte gebildet. Aldehyd **128** erwies sich zudem als instabil und konnte daher nicht isoliert werden.

### Versuche zur Aldol-Reaktion

Orientierende Studien zur Aldol-Chemie sind in Abb. 60 zusammengefasst. Man beachte, dass theoretisch das für die Synthese des Myxovirescin A<sub>1</sub> (**57a**) unerwünschte Diastereomer hergestellt wurde. Bei einer Implementierung in die Synthese müsste man daher die enantiomeren Auxiliare verwenden (Kap. 3.2., Abb. 26).

EVANS berichtete über die Darstellung von 1,2-*anti*-Diolen mit Hilfe des Oxazolidinon-Auxiliars **278** in Gegenwart von Sn(OTf)<sub>2</sub> und TMEDA.<sup>[153, 154]</sup> Die Methode fand in der Totalsynthese von (+)-Calyculin A nach EVANS sowie von Griseusin A-Analoga nach BRIMBLE bereits Anwendung.<sup>[153, 155]</sup>

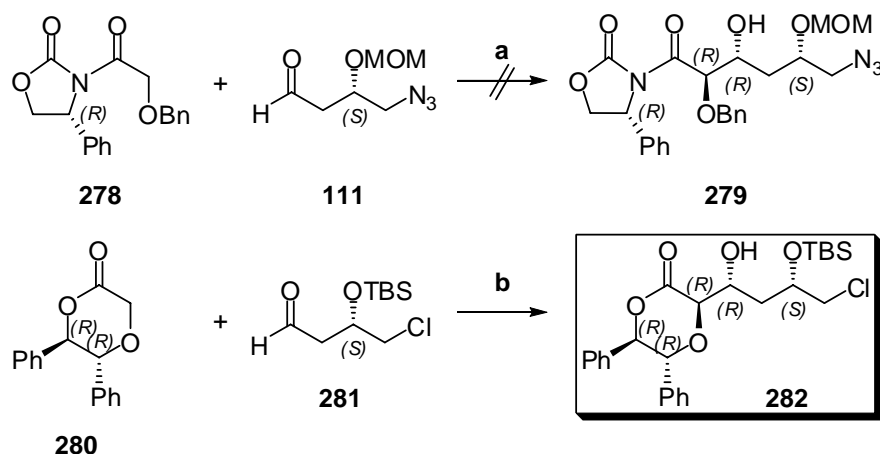


Abb. 60: Einführung der Trioleinheit mit Hilfe chiraler Auxiliare. Reaktionsbedingungen: a) Sn(OTf)<sub>2</sub>, Et<sub>3</sub>N, TMEDA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C, -15 °C, 0 °C, keine Reaktion; b) *n*-Bu<sub>2</sub>BOTf, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C, 37%.

ANDRUS konnte kürzlich zeigen, dass das Borenlact des Oxapyrons **280** mit diversen Aldehyden reagiert und 1,2-*anti*-Glycolat-Aldol-Produkte **286** in hohen Ausbeuten und guten Selektivitäten von 6 : 1 bis > 20 : 1 *anti* : *syn* bildet (Abb. 61).<sup>[156]</sup> Ebenso demonstrierte ANDRUS bereits die erfolgreiche Verwendung dieses Auxiliars in der Naturstoffsynthese.<sup>[157]</sup>

Das Oxapyron **280** war in guter Ausbeute und mit einem *ee* von 98% über eine asymmetrische SHARPLESS-Dihydroxylierung von *trans*-Stilben (**283**) sowie anschließende Alkylierung und Zyklisierung mit *tert*-Butyl-Bromacetat (**285**) zugänglich (Abb. 61).<sup>[156]</sup> Die Abspaltung des Auxiliars erfolgt durch Hydrierung und liefert die entsprechende *anti*- $\alpha,\beta$ -Hydroxycarbonsäure.<sup>[156]</sup> Unter oxidativen Bedingungen entsteht der geschützte Diester **288**.<sup>[158]</sup> Dazu wird zunächst die Hydroxygruppe geschützt. Es folgen die Ringöffnung des Lactons zum Methyl ester und die sich anschließende Etherspaltung mit CAN (Abb. 61). Wie aus Abb. 60 zu entnehmen ist, verlief die Aldolreaktion von **280** mit Aldehyd **281** jedoch im besten Fall mit einer Ausbeute von 37%.

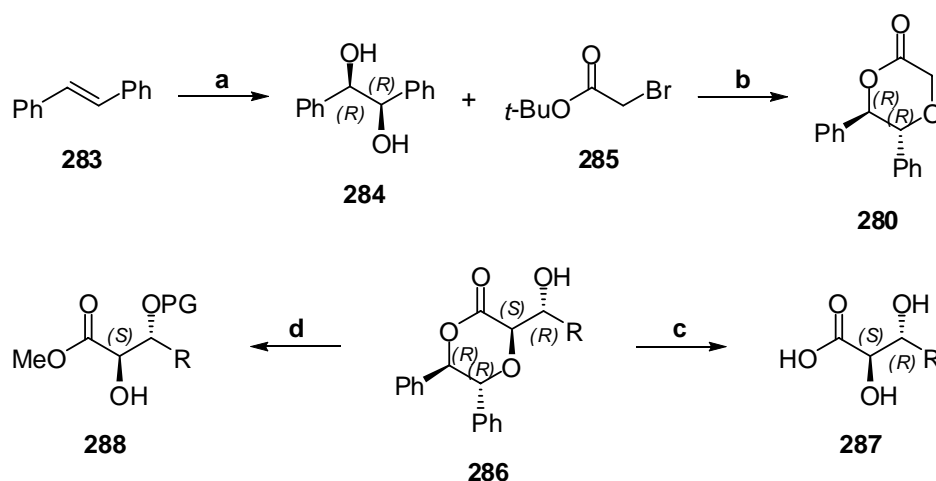


Abb. 61: Darstellung und Entfernung des chiralen Diphenyloxapyron-Auxiliars.<sup>[156, 158]</sup> Reaktionsbedingungen: a) AD-Mix- $\beta$ , *t*-BuOH, dest. H<sub>2</sub>O, CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, 85% (*ee* = 98%); b) *n*-Bu<sub>2</sub>SnO, TBAI, TFA, Benzol, Rückfluss, 67%; c) H<sub>2</sub>, Pd/C, MeOH; d) 1) Einführung der Schutzgruppe PG, 2) NaOMe, MeOH, THF, RT, 3) CAN, dest. H<sub>2</sub>O, MeCN, 0 °C.

### Versuche zur Oxyallylierung

Die Oxyallylierung bot den klaren Vorteil, dass das 1-Alkenyl-3,4-Diol-Motiv in einer einzigen Reaktion aufgebaut werden konnte. Zur Verfügung standen die beiden Oxyallylierungsmethoden nach BROWN<sup>[142-144]</sup> und die Titan-vermittelte-Oxyallylierung nach DUTHALER-HAFNER<sup>[145-148]</sup>.

BROWN erhielt mit Hilfe der asymmetrischen Alkoxy-Allylborierung ausschließlich 1,2-*syn*-Diole **293** (Abb. 62).<sup>[142, 143]</sup> Die hohe Selektivität lässt sich durch die Chelatisierung des PMP-Ethers erklären: die intramolekulare Koordination zwischen dem Sauerstoff und dem Metall fixiert die (*Z*)-Konfiguration des Reagenzes. Das (*Z*)-konfigurierte Boran **291** liefert nach dem ZIMMERMANN-TRAXLER-Modell diastereoselektiv das 1,2-*syn*-Diol **293**. Durch anschließende MITSUNOBU-Inversion erhält man das PMP-geschützte Diol **294**.

Da Probleme bei der späteren Entfernung der PMP-Schutzgruppe bekannt waren,<sup>[142]</sup> wurde im vorliegenden Fall der MOM-geschützte Allylether **117** verwendet. Dies führte allerdings bei Verwendung des Aldehyds **111** zum Nachteil, dass eine selektive MOM-Entschützung erforderlich wurde. Die asymmetrische Alkoxy-Allylborierung lieferte das gewünschte 1,2-*syn*-Diol **118** jedoch in nur 30% Ausbeute (Abb. 63). Vermutet wurde, dass das Azid durch das Borreagenz partiell zum Amin reduziert und somit die Ausbeute erheblich minimiert wurde. BROWN zeigte, dass Azide in der Tat von Borreagenzien reduziert werden können.<sup>[236, 237]</sup>

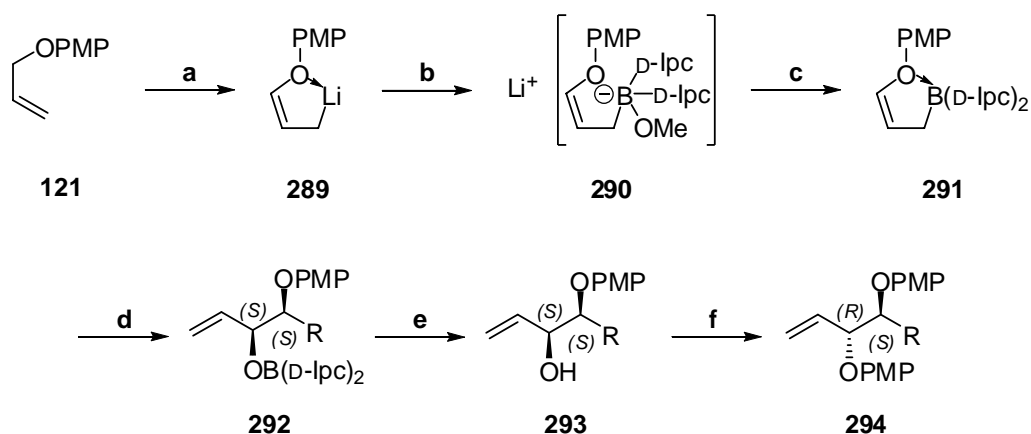


Abb. 62: Oxyallylierung nach BROWN und anschließende MITSUNOBU-Inversion in der Literatur.<sup>[142, 143]</sup> Reaktionsbedingungen: a) *sec*-BuLi, THF,  $-78^\circ\text{C}$ , 30 min; b) (D-Ipc)<sub>2</sub>BOMe,  $-78^\circ\text{C}$ , 1h; c) BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O,  $-78^\circ\text{C}$ , 5 min; d) RCHO,  $-100^\circ\text{C}$ , 10 h; e) NaOH/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, RT, 6 h; f) *para*-Methoxyphenol, PPh<sub>3</sub>, DIAD, THF,  $70^\circ\text{C}$ , 8 h.

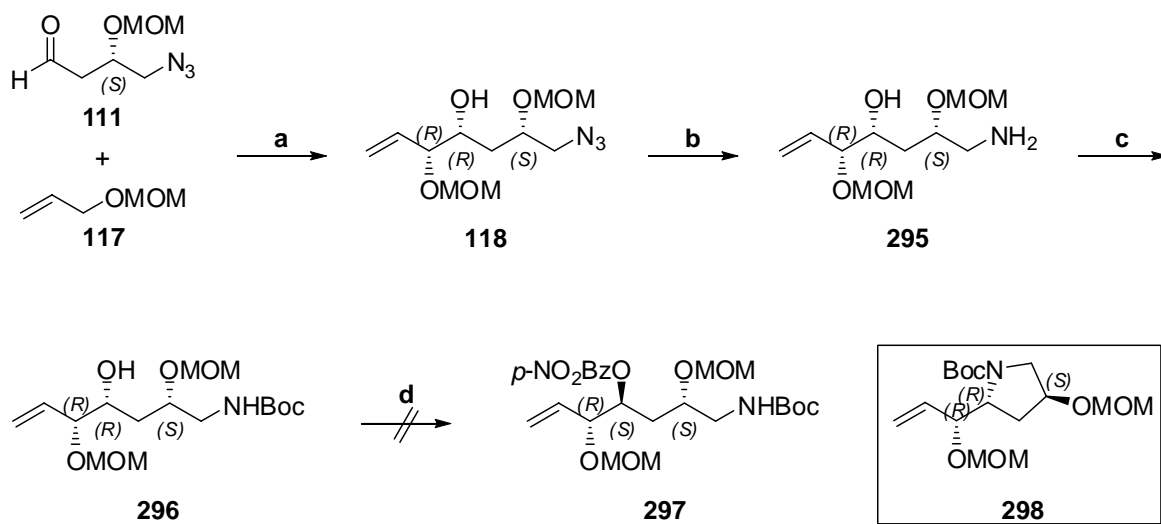


Abb. 63: Oxyallylierung nach BROWN und anschließende MITSUNOBU-Inversion. Reaktionsbedingungen: a) Reaktionsschritte a) - e) s. Abb. 62, statt (D-Ipc)<sub>2</sub>BOMe Einsatz von (L-Ipc)<sub>2</sub>BOMe, 30%; b) PPh<sub>3</sub>, THF, dest. H<sub>2</sub>O, 93%; c) Boc<sub>2</sub>O, NaHCO<sub>3</sub>, DMAP, THF, dest. H<sub>2</sub>O, 91%; d) DEAD, PPh<sub>3</sub>, *para*-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>H, THF, kein gewünschtes Produkt.

Durch STAUDINGER-Reduktion des Azids erhielt man das Amin **295** in einer Ausbeute von 93%. Die anschließende Boc-Schützung verlief ebenfalls glatt. Unter den Bedingungen der MITSUNOBU-Inversion konnte allerdings das gewünschte Produkt **297** nicht dargestellt werden.

Man isolierte eine komplexe Mischung, die u.a. das in Abb. 63 gezeigte Ringschlussprodukt **298** enthielt.

Eine vielversprechende Methode zur Oxyallylierung verwendet stöchiometrische Mengen des Titan-Komplexes (*R,R*)-**122**. Das Reagenz (*R,R*)-**122** wurde von DUTHALER und HAFNER eingeführt und wird insbesondere für die Crotylierung von Aldehyden verwendet.<sup>[145, 146]</sup> Diese Oxyallylierungsmethode fand bisher in nur wenigen Totalsynthesen Anwendung.<sup>[147, 148]</sup>

Im vorliegenden Fall erhielt man ca. 50% - 80% Produkt **299** mit einem *de* von 90% (Abb. 64). Die Diastereomerentrennung erwies sich über die Säulenchromatographie als schwierig. Dennoch konnten 30% des gewünschten Diastereomers **299** mit einem *de* > 98% durch Lobar<sup>®</sup>-Säulenchromatographie isoliert werden (Kap. 3.3.2.4.).

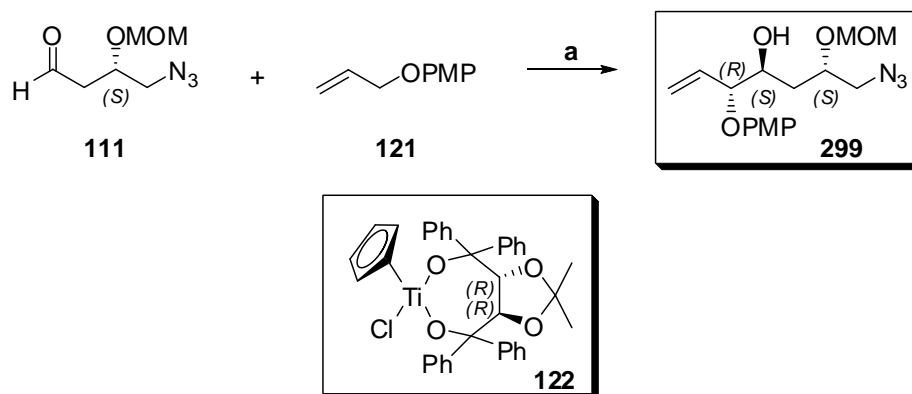


Abb. 64: Oxyallylierung nach DUTHALER und HAFNER unter stöchiometrischer Verwendung des Titan-Komplexes (*R,R*)-**122**. Reaktionsbedingungen: a) 1) **121**, *sec*-BuLi, THF, -78 °C; 2) Addition des lithiierten Allylintermediates zur Lösung von (*R,R*)-**122** in Et<sub>2</sub>O, -78 °C; 3) Addition von **111** in Et<sub>2</sub>O, -78 °C, 30% (*de* > 98%).

Obwohl die isolierte Ausbeute nicht sehr hoch war, erlaubte diese Methode die simultane Einführung des 3,4-*anti*-Diols sowie des terminalen Alkens. Die PMP-Entschützung unter Standardbedingungen lieferte aber nicht das gewünschte Diol **300**. Stattdessen konnte das zyklische Acetal **301** isoliert werden (Abb. 65). Dieses Problem wurde bereits in der Literatur beschrieben.<sup>[238]</sup> Der freie Alkohol fängt das intermediäre Carbokation ab, welches normalerweise mit dem Lösungsmittel wie Methanol oder Wasser reagiert.

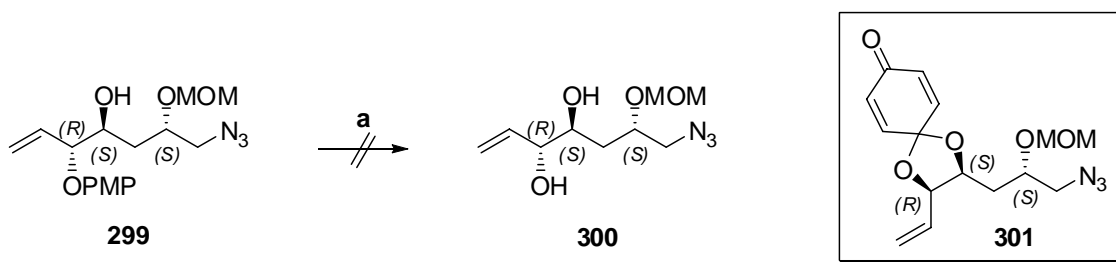


Abb. 65: PMP-Entschützung. Reaktionsbedingungen: a) CAN, MeCN, dest. H<sub>2</sub>O, kein gewünschtes Produkt.

Daher musste der freie Alkohol in **299** geschützt werden, um eine Zyklisierung zu vermeiden (Abb. 66). Dann erst konnten die PMP-Entschützung und schließlich die Entfernung der zusätzlichen Schutzgruppe erfolgen.

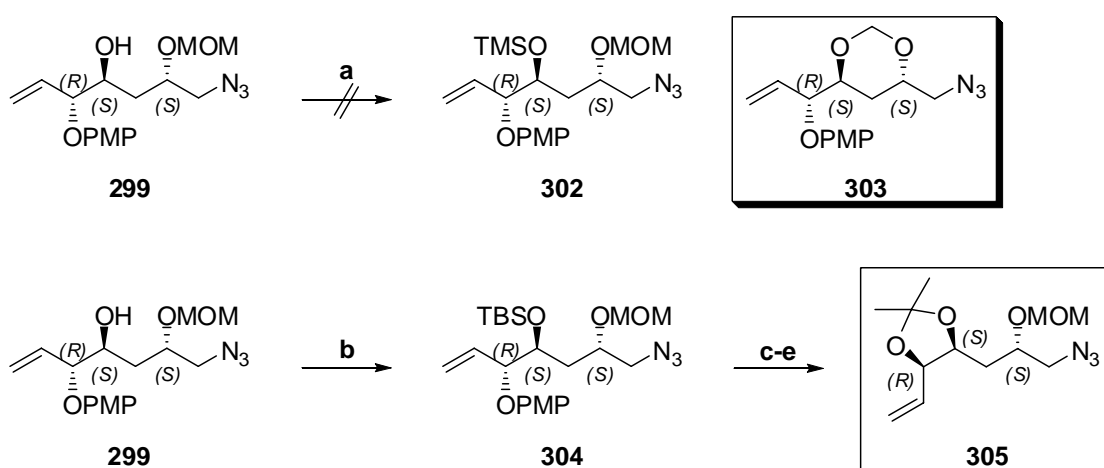


Abb. 66: Alternative Strategie zur Einführung des Acetal-geschützten-Diols. Reaktionsbedingungen: a) TMSOTf, Et<sub>3</sub>N, THF, -78 °C → 0 °C, kein gewünschtes Produkt; b) TBSOTf, 2,6-Lutidin, THF, RT, 95%; c) CAN, NaHCO<sub>3</sub>, MeCN, dest. H<sub>2</sub>O, 0 °C; d) TBAF, THF, 0 °C → RT, 57% über zwei Stufen; e) 2,2-Dimethoxypropan, TsOH·H<sub>2</sub>O, RT, 90%.

Bei der Verwendung von TMSOTf und Et<sub>3</sub>N erhielt man das Acetal **303**. Dies ist auf die Spaltung des MOM-Ethers zurückzuführen. Mit dem stabileren TBS-Triflat verlief die Schützung des Alkohols dagegen in einer sehr guten Ausbeute. Bei der anschließenden PMP-Entschützung von **304** war Zusatz von Base, in diesem Fall NaHCO<sub>3</sub>, erforderlich.<sup>[239]</sup> Die darauffolgende TBS-Entschützung lieferte das gewünschte Diol **300** in 57% Ausbeute über zwei Stufen. Schließlich erhielt man durch Acetalschützung das Produkt **305** in 90% Ausbeute.

Mit Hilfe der Ti-vermittelten Oxyallylierung war somit der Zugang zum gewünschten 1-Alkenyl-3,4-*anti*-Diol-Motiv möglich. Dennoch gab es klare Nachteile dieser Methode: zum einen wurde der teure und nicht kommerziell erhältliche Titan-Komplex (*R,R*)-**122** stöchiometrisch eingesetzt und zu Beginn der Synthese in großer Menge benötigt. Zudem erforderte die Reaktion eine hohe Verdünnung, und die nachfolgende PMP-Entschützung erwies sich als umständlich.

Daher wurde nach einer effizienten Alternative gesucht. Die Methode der Wahl war schließlich die maskierte  $\alpha$ -Hydroxyallylborierung nach BROWN, die in Abb. 67 dargestellt ist.<sup>[144]</sup> Diese Strategie wurde bisher nur wenig untersucht und fand noch keine Anwendung in der Naturstoffsynthese. Es existieren bisher nur Beispiele zur Darstellung von 1,5-*anti*-Diolen: ROUSH entwickelte basierend auf den Ergebnissen von BROWN eine doppelte Allylborierung mit zwei verschiedenen Aldehyden und stellte auf diesem Wege Fragmente der Naturstoffe Amphidinol 3 und Pelorusid A her.<sup>[240-242]</sup>

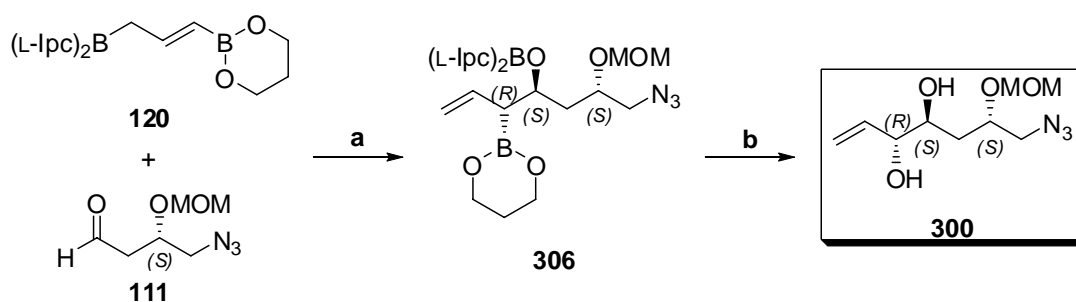


Abb. 67: Oxyallylierung nach BROWN zur Herstellung des 3,4-*anti*-Diols **300**. Reaktionsbedingungen: a) klare Lösung aus **120** in Et<sub>2</sub>O bei 0 °C, Addition von **111** in Et<sub>2</sub>O, -78 °C; b) 3 M NaOH-Lösung, 30%ige H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Lösung, -78 °C → RT, 39% (*de* = 92%).

BROWN stellte das chirale (*E*)-Allylboran-Reagenz **120** mit einem weiteren Boratom in  $\gamma$ -Position dar, das durch Reaktion mit dem Aldehyd **111** und anschließende Oxidation mit alkalischer H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Lösung das gewünschte 1-Alkenyl-3,4-*anti*-Diol **300** in hoher Diastereo- und Enantioselectivität ergab. Insgesamt erhielt man Verbindung **300** in 39% Ausbeute mit einem *de* von 92%. Durch Säulenchromatographie gelang es, 7% Produkt mit einem *de* > 98% und 32% einer Fraktion mit einem *de* = 90% zu isolieren. Die Trennung erwies sich auch in diesem Fall als schwierig und aufwendig. Die Schützung des Diols unter Standardbedingungen lieferte das Acetal **305** in 90% Ausbeute (s. Abb. 66 (e)).



Die Literaturausbeuten der maskierten  $\alpha$ -Hydroxyallylborierung variierten zum Vergleich zwischen 59% für Pivaloylaldehyd und 80% für Benzaldehyd.<sup>[144]</sup> Die niedrige Ausbeute im Fall von **111** war vermutlich auf folgende Ursachen zurückzuführen: a) auf die Präsenz des Azids im Aldehydfragment und die potentielle Reduktion durch Borreagenzien<sup>[236, 237]</sup> und b) auf die Effizienz der Hydroborierung von **310**, die nach ROUSH<sup>[240]</sup> das (*E*)-Allyboran-Reagenz **120** in nur 40% - 50% Ausbeute liefert.

Das Allenylboronat **310** wurde ausgehend von Propargylbromid (**307**) in einer dreistufigen Synthese in 41% Ausbeute nach destillativer Reinigung erhalten (Abb. 68).<sup>[240, 243]</sup> Die Literaturausbeute lag bei 76% für die Reaktionsschritte b) - c). Alternativ kann **310** auch durch Reaktion von 2-Chlor-1,3,2-dioxaborinan mit Allenylmagnesiumbromid **308** in einer Ausbeute von 65% erhalten werden.<sup>[244]</sup> Nachteilig ist jedoch die Verwendung des viskosen und Luft-empfindlichen 2-Chlor-1,3,2-dioxaborinan, das aus Bortrichlorid und Ethylenglykol hergestellt wird. Der anschließende Schlüsselschritt, die Hydroborierung von **310** mit (L-Ipc)<sub>2</sub>BH, gelang in Et<sub>2</sub>O bei 0 °C und liefert das (*E*)-konfigurierte BROWN'sche Reagenz **120**.

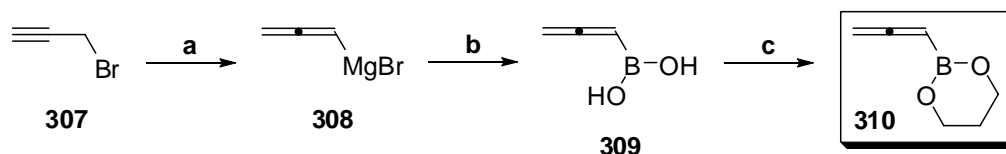


Abb. 68: Herstellung des Allenylborinans. Reaktionsbedingungen: a) Mg, HgCl<sub>2</sub>, Et<sub>2</sub>O, Rückfluss, RT; b) B(OMe)<sub>3</sub>, Et<sub>2</sub>O, -78 °C → 0 °C, 2 M HCl-Lösung; c) 1,3-Propandiol (**229**), RT, 41% (über drei Stufen).

Der Vorteil der BROWN'schen Methode ist, dass alle Transformationen in einer Eintopfreaktion durch sukzessive Zugabe der Reagenzien zur Reaktionsmischung durchgeführt werden können.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass sich das Fragment **305** über die BROWN'sche Methode oder die DUTHALER-HAFNER-Oxyallylierung herstellen liess. In beiden Fällen war die Trennung der Diastereomeren aufwendig. Die BROWN'sche Oxyallylierung war dennoch aufgrund der besseren Ausbeute und der Durchführung als Eintopfreaktion eindeutig überlegen. Zudem war vor allem keine umständliche Schützungs-Entschützungs-Strategie erforderlich.

**Darstellung von Amin 109**

Im Folgenden werden die Bedingungen für die Reduktion des Azids **305** zum Amin **109** vorgestellt. Die zunächst angewendete STAUDINGER-Reduktion lieferte zwar das gewünschte Produkt, allerdings ergaben sich Probleme bei der Abtrennung des Triphenylphosphinoxids.<sup>[245]</sup> Die Reduktion mit LiAlH<sub>4</sub> in Et<sub>2</sub>O verlief dagegen problemlos; nach der Aufarbeitung konnte das Rohprodukt **109** (91%) sofort weiter eingesetzt werden.<sup>[246]</sup>

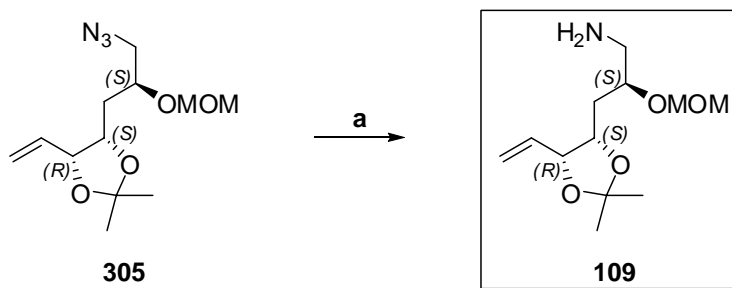


Abb. 69: Reduktion des Azids. Reaktionsbedingungen: a) LiAlH<sub>4</sub>, Et<sub>2</sub>O, 0 °C → RT, 91%.

**DARSTELLUNG DER TBS-GESCHÜTZTEN  $\alpha$ -HYDROXYSÄURE 258**

Zunächst wurde  $\alpha$ -Hydroxyvaleriansäure **311** durch Diazotierung von L-Norvalin (**113**) nach Literaturvorschrift in 80% Ausbeute hergestellt (Abb. 70).<sup>[140, 141]</sup>

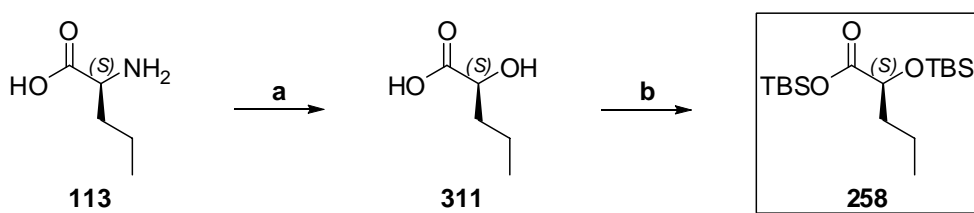


Abb. 70: Darstellung der TBS-geschützten  $\alpha$ -Hydroxysäure **258**. Reaktionsbedingungen: a) NaNO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, dest. H<sub>2</sub>O, 0 °C → RT, 80% Rohausbeute; b) Imidazol, TBSCl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 59%.

Die Wahl der Schutzgruppe der  $\alpha$ -Hydroxyfunktion war durch folgende Überlegungen beeinflusst: zum einen sollte sie die Bedingungen der SUZUKI-MIYAUURA-Reaktion und Amidbildung tolerieren, zum anderen musste sie sich in Gegenwart der Isopropyliden- und der MOM-Schutzgruppe selektiv abspalten lassen. Daher bot sich die Einführung einer Silylschutzgruppe an. Da es nicht möglich war, selektiv die Hydroxyfunktion zu silylieren, wurde **311** mit

einer Ausbeute von 59% in Anlehnung an die Literaturvorschrift bis-silyliert (Abb. 70).<sup>[247]</sup> Die Reaktion lieferte problemlos das gewünschte Produkt **258**, allerdings zersetzte es sich rasch während der Säulenchromatographie, was die geringe Ausbeute erklärte.

### DARSTELLUNG DES SUZUKI-MIYAJI-KUPPLUNGSPARTNERS 259

In der Folge wurde **258** hydrolysiert und die freie Säure **312** sofort mit dem Amin **109** unter Verwendung von EDC·HCl, HOBT und Et<sub>3</sub>N zum Amid **259** in 45% Ausbeute umgesetzt (Abb. 71, a und c).

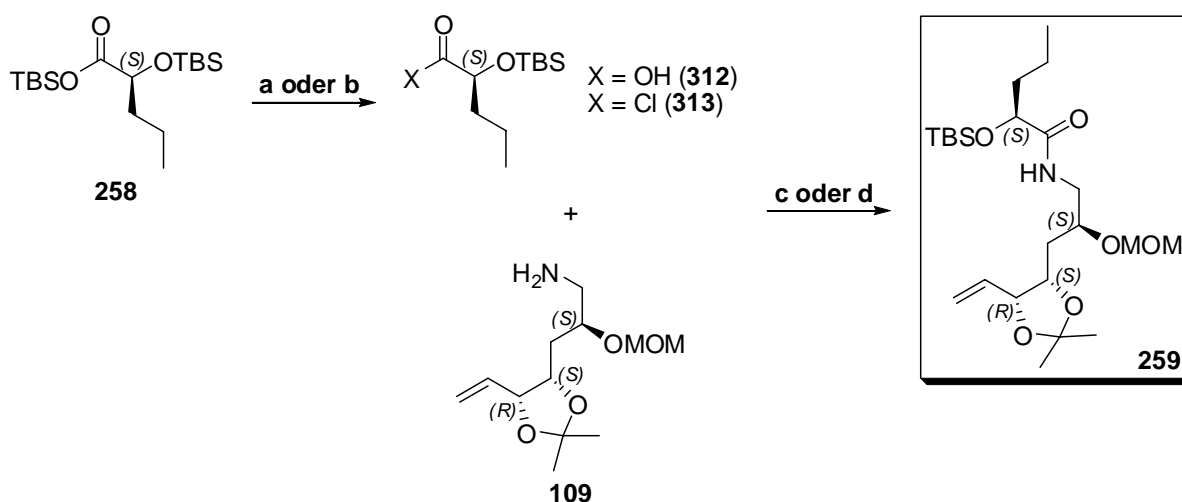


Abb. 71: Amidbildung. Reaktionsbedingungen: a) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, dest. H<sub>2</sub>O, MeOH, THF; b) (COCl)<sub>2</sub>, DMF (kat.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C → RT; c) EDC·HCl, HOBT, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 45% (über zwei Stufen); d) *i*-Pr<sub>2</sub>NEt, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C → RT, 21% - 74% (über zwei Stufen).

Eine sorgfältige Analyse der Nebenprodukte ergab, dass sich Dimer- und Trimerprodukte **314** und **315** bilden (Abb. 72).

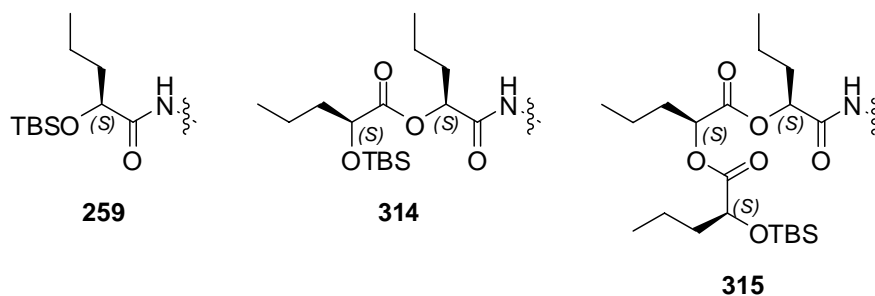


Abb. 72: Dimer- und Trimerbildung durch Silyltransfer und anschließende Esterbildung.

Durch die Hydrolyse des Silylesters **258** erhielt man zunächst die freie Säure **312**. Allerdings fand partiell im Anschluß daran ein Transfer der benachbarten Silylgruppe statt, wodurch der freie Alkohol gebildet wurde. Somit kam es neben der gewünschten Amidbildung auch zur Esterbildung, die die Dimer- und Trimernebenprodukte erklärt. Diese wurden über das <sup>13</sup>C-NMR und die Analyse der Massen nachgewiesen. Auch SEEBACH berichtete, dass sich die TBS-Gruppe in der freien Säure **312** nicht stabil verhielt.<sup>[118]</sup>

Um dieses Problem zu umgehen, wurde der Silylester **258** daher *in situ* in das Säurechlorid **313** überführt und sofort mit Diisopropylethylamin und dem Amin **109** versetzt. Man erhielt das gewünschte Amid **259** in variablen Ausbeuten von 21% - 74%. Die Ursache war vermutlich in dem instabilen Säurechlorid **313** zu sehen. Säurechloride sind generell nur von begrenztem Wert für den Einsatz in der Peptidkupplung wegen der Gefahr der Hydrolyse, Racemisierung, Spaltung von anderen Schutzgruppen und weiteren Nebenreaktion wie der Bildung von *N*-Carboxyanhydriden.<sup>[183]</sup>

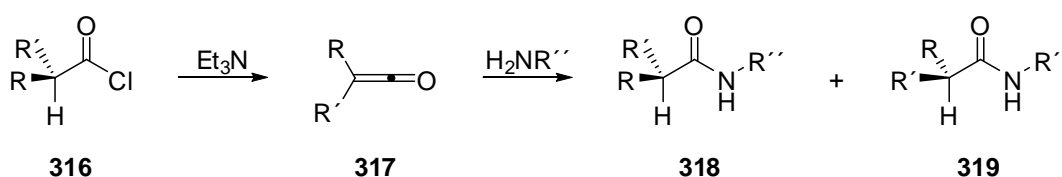


Abb. 73: Potentielle Racemisierungsgefahr bei der Amidbildung mit Säurechloriden.<sup>[183]</sup>

Die Tendenz von Säurechloriden zur Racemisierung unter basischen Bedingungen kann anhand der allgemein üblichen Bildung von Ketenen illustriert werden (Abb. 73). Ketene **317** werden durch Reaktion eines Säurechlorids, welches ein Proton in  $\alpha$ -Position enthält, mit z.B. Et<sub>3</sub>N gebildet. **317** reagiert dann zum Amid **318** und dessen Enantiomer **319** mit offensichtlichem Verlust der Chiralität.<sup>[183]</sup> Daher war in jedem Fall nach einer alternativen Darstellung des Amids zu suchen. In Kap. 3.3.2.3. (Abb. 84) und Kap. 3.3.2.4. (Abb. 87) wird eine zuverlässige Alternative für die Amidbildung vorgestellt.

#### DARSTELLUNG DES ELEKTROPHILS **86** FÜR DIE SUZUKI-MIYAUURA-KREUZKUPPLUNG

Zur Herstellung des Alkenylbromids **86** für die SUZUKI-MIYAUURA-Kreuzkupplung wurde von LACOMBE bereits eine Syntheseroute im Zuge der Darstellung des Myxovirescin A<sub>1</sub>-Modells entwickelt (Abb. 74).<sup>[124]</sup> Schlüsselschritt war die HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaktion (HWE-Reaktion) zwischen dem *in situ* hergestellten bromierten STILL-GENNARI-Phosphonat **321**

und 2-Butinal (**324**), welcher durch Oxidation des entsprechenden Alkohols gewonnen wurde. **322** wurde so in 67% Ausbeute und in einem (*E/Z*)-Verhältnis von 96 : 4 erhalten. Anschließende Reduktion (76%) und *O*-Methylierung lieferten das gewünschte (*E*)-konfigurierte Vinylbromid **86**. In einer dreistufigen Synthese wurde **86** somit in stereochemisch reiner Form in einer Gesamtausbeute von 45% erhalten.

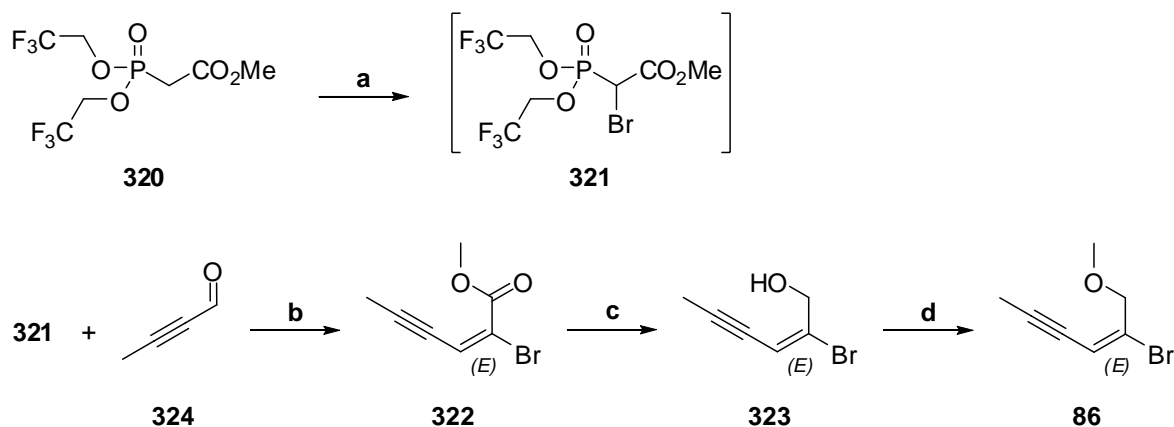


Abb. 74: Darstellung des Vinylbromids **86** nach LACOMBE.<sup>[124]</sup> Reaktionsbedingungen: a) NaH, THF,  $-78\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow 0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , Br<sub>2</sub>,  $0\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$ ; b) 18-Krone-6, *t*-BuOK,  $\text{RT} \rightarrow -78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 67% (über zwei Stufen), *E* : *Z* = 96 : 4; c) DIBAL, Et<sub>2</sub>O,  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 76%; d) NaH, MeI, THF,  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 88%.

Die Aufklärung der Stereochemie gelang anhand von 1D- und 2D-NMR-Untersuchungen sowie der NOE-Analyse der (*E/Z*)-Mischung des Alkohols **323** (Abb. 75).<sup>[124]</sup>

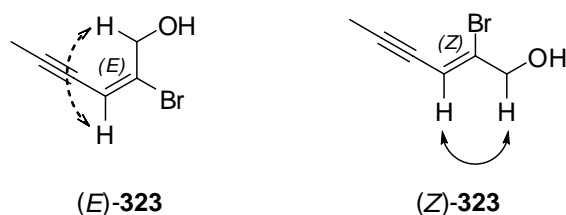


Abb. 75: NOE-Effekte für (*E*)-**323** und (*Z*)-**323**.<sup>[124]</sup>

Die Synthese nach LACOMBE besaß dennoch diverse Nachteile: so erwiesen sich das Phosphonat **320** und 18-Krone-6 für den Einsatz in größeren Synthesemaßstäben als ökonomisch nicht sinnvoll. Zudem war der Aldehyd **324** flüchtig und konnte daher nur als Lösung in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

verwendet werden. Die Isolierung von **324** aus entweder hoch- oder niedrigsiedenden Lösungsmitteln gelang nicht.<sup>[124]</sup> Daher war die Entwicklung einer alternativen Darstellung lohnenswert.

Eine Möglichkeit bestand in der Metall-katalysierten Kreuzkupplung zwischen einer 1,2-*trans*-Bromid-Halogenid-Verbindung **325** und der Alkynyl-Metall-Verbindung **326** (Abb. 76).

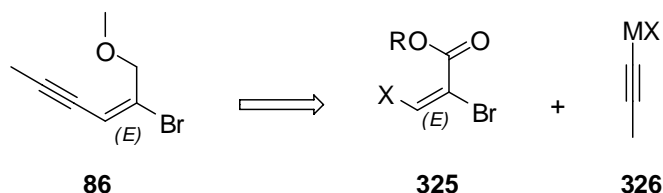


Abb. 76: Alternative Retrosynthese zum Aufbau des Vinylbromids.

LACOMBE berichtete, dass die Iod-Bromierung bzw. die Iod-Chlorierung von Methylpropargylether ein untrennbares Regioisomerenmisch lieferte, und auch die anschließende Alkinylierung u.a. unter SONOGASHIRA-Bedingungen nicht erfolgreich verlief.<sup>[124]</sup> Daher sah der retrosynthetische Plan vor, das homosubstituierte *trans*-Dihalogenolefin zu synthetisieren. Die sich anschließende Kreuzkupplung sollte regioselektiv das gewünschte (*E*)-konfigurierte Produkt liefern.

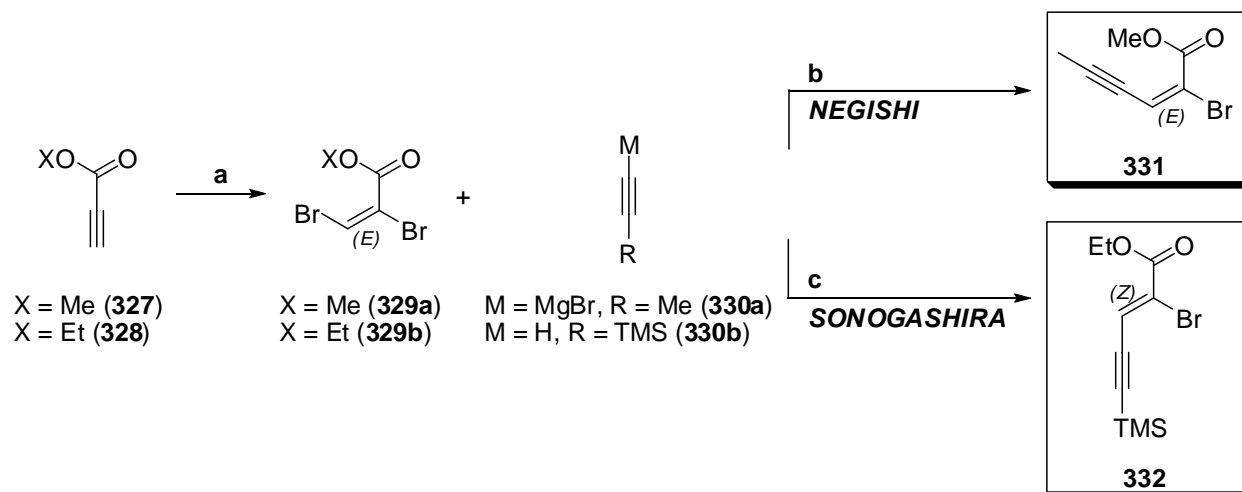


Abb. 77: Zugang zu (*E*)- oder (*Z*)-Vinylbromiden **331** und **332** nach BIAGETTI und ROSSI (b) sowie MYERS (c).<sup>[139, 248]</sup> Reaktionsbedingungen: a) Pyr·HBr<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; b) NEGISHI-Bedingungen: **329a**, **330a**, ZnCl<sub>2</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (5 mol%), THF, 0 °C; c) SONOGASHIRA-Bedingungen: **329b**, **330b**, CuI (2 mol%), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (5 mol%), *i*-Pr<sub>2</sub>NEt, DMF, 0 °C.

MYERS gelang die selektive Dibromierung von Ethylpropionat (**328**): er erhielt das thermodynamisch stabilere (*Z*)-1,2-Dibromid unter Verwendung von elementarem Brom und das kinetische (*E*)-1,2-Dibromid **329b** beim Einsatz von Pyridiniumperbromid (Abb. 77).<sup>[248]</sup> Er berichtete ferner, dass das (*E*)-1,2-Dibromid **329b** bei der Kreuzkupplung mit TMS-Alkin **330b** unter SONOGASHIRA-Bedingungen zum (*Z*)-Vinylbromid **332** isomerisierte (Abb. 77).<sup>[248]</sup> BIAGETTI und ROSSI stellten fest, dass die (*E*)-Konfiguration hingegen unter NEGISHI-Bedingungen erhalten blieb (Abb. 77).<sup>[139]</sup>

Somit sollte der Ester **331** selektiv zugänglich sein. Um die Syntheseroute jedoch noch effizienter zu gestalten, sollte direkt Methylpropargylether (**107**) bromiert werden (Abb. 78). Damit würde sich die erforderliche Reduktion des Esters und die nachfolgende Methylierung erübrigen. Für den Einsatz des Ethers besteht keine Literaturpräzedenz. Abb. 78 zeigt die gelungene Umsetzung dieser Synthesesequenz auf die Darstellung des Vinylbromids **86**. Das (*E*)-konfigurierte-1,2-Dibromolefin **333** wurde nach MYERS in quantitativer Ausbeute hergestellt und sofort weiter eingesetzt. Die NEGISHI-Kreuzkupplung lieferte das Vinylbromid **86** in 62% Ausbeute nach destillativer Reinigung. Die <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-Signale des nach LACOMBE<sup>[124]</sup> und nach dieser Methode hergestellten Vinylbromids **86** sind identisch.

Ein entscheidendes Detail bei dieser Synthese ist das Arbeiten unter Lichtausschluss. Mit der Zeit isomerisierte das (*E*)-1,2-Dibromolefin **333** unter Lichteinfluss zum thermodynamisch stabileren (*Z*)-konfigurierten 1,2-Dibromolefin.

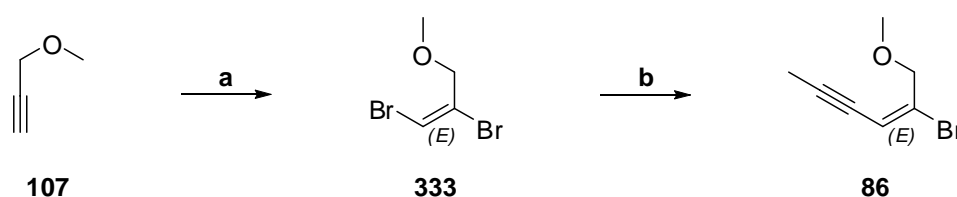


Abb. 78: Darstellung des Vinylbromids **86** mit Hilfe der NEGISHI-Kreuzkupplung. Reaktionsbedingungen: a) Pyr·HBr<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, unter Lichtausschluss, quantitativ; b) ZnCl<sub>2</sub>, 1-Propinylmagnesiumbromid, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (5 mol%), 0 °C, 62%.

## SUZUKI-MIYAUURA-KREUZKUPPLUNG UND ENTSCHÜTZUNG

Nachdem das Alken **259** und das Vinylbromid **86** zur Verfügung standen, wurde die SUZUKI-MIYAUURA-Kreuzkupplung evaluiert (Abb. 79).

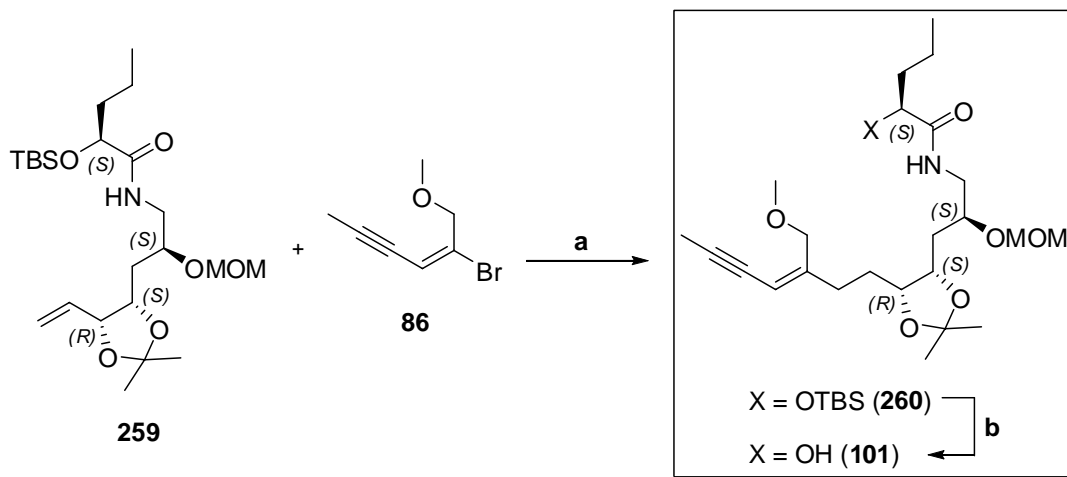


Abb. 79: SUZUKI-MIYAUURA-Kreuzkupplung zwischen dem Amid **259** und dem Vinylbromid **86** unter JOHNSON-Bedingungen und anschließende TBS-Entschützung. Reaktionsbedingungen: a) 1) **259**, 9-BBN, THF, 0 °C, dann Addition von dest. H<sub>2</sub>O; 2) Addition der Boranlösung zu **86**, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, AsPh<sub>3</sub> (21 mol%), PdCl<sub>2</sub>(dppf)·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (**257**) (9 mol%), THF, DMF, dest. H<sub>2</sub>O, RT, dann 3 M NaOH-Lösung, 30%ige H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Lösung, 0 °C, 26%; b) TBAF, THF, RT, 99%.

Die *B*-Alkyl-SUZUKI-MIYAUURA-Kreuzkupplung wurde 1993 von JOHNSON in eine neue Variante der Dreikomponentensynthese von Prostaglandinen eingearbeitet. Er erzielte unter milden Bedingungen (Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.8 eq), AsPh<sub>3</sub> (10 mol%), PdCl<sub>2</sub>(dppf)·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (**257**) (5 mol%), DMF, THF, dest. H<sub>2</sub>O, RT, 70% - 80%) eine sehr effiziente Kupplung zwischen einem Vinyljodid und einem 9-BBN-Alkylboran.<sup>[249]</sup> Außerdem fand er, dass im Gegensatz zu den bisherigen Bedingungen der Zusatz von dest. H<sub>2</sub>O absolut notwendig ist. Andere protische Solventien wie etwa Methanol ergaben keine zufriedenstellenden Ergebnisse. Um die  $\beta$ -Hydrideliminierung des transmetallierten Komplexes zu unterdrücken, setzten sie den PdCl<sub>2</sub>(dppf)·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Katalysator (**257**) ein. Durch die Verwendung des Coliganden AsPh<sub>3</sub> erhielten sie eine höhere Turnover-Rate und eine sauberere Reaktion. Von besonderer Bedeutung ist, dass bei der großen Mehrheit der späteren Anwendungen der SUZUKI-MIYAUURA-Reaktion in der Naturstoffsynthese das Verfahren nach JOHNSON eingesetzt wurde.



Auch LACOMBE testete eine Reihe von Basen und Additiven bei der SUZUKI-MIYAURA-Kreuzkupplung zwischen Modellalken **88** und Vinylbromid **86**. Die von den eingesetzten Mengen her leicht variierten JOHNSON-Bedingungen, die zu einer Ausbeute des Alkins **89** von 90% führten, sind in Abb. 23 (Kap. 3.1.2.4.) aufgeführt.

Im Gegensatz zu diesem Ergebnis lieferte die SUZUKI-MIYAURA-Kreuzkupplung zwischen **259** und **86** unter Anwendung der JOHNSON-Bedingungen nur 26% des gewünschten Produktes **260** (Abb. 79). Es wurde eine Reihe von Nebenprodukten gebildet. Man beobachtete u.a. die Reduktion des Amids, wofür es Literaturpräzedenz gibt.<sup>[250, 251]</sup> Die Verwendung von weniger 9-BBN, die Erhöhung der Temperatur während der Kreuzkupplung, der Ersatz von Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> durch diverse andere Basen (NaOH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>) sowie der Einsatz von anderen Katalysatoren wie Pd(OAc)<sub>2</sub> oder Pd(OC(O)(CF<sub>3</sub>))<sub>2</sub> erbrachten keine Verbesserung. Bei Verwendung des Azids **305** wurde die Reduktion zum Amin durch 9-BBN beobachtet.

Die Bedingungen für die Modellverbindung liessen sich nicht auf die Synthese des Myxovirescin A<sub>1</sub> (**57a**) übertragen. Zudem konnte die Modellreaktion nach LACOMBE nur in 44% Ausbeute statt in den beschriebenen 90% reproduziert werden. Die anschließende TBS-Entschützung lieferte das gewünschte Ost-Fragment **101** in 99% Ausbeute (Abb. 79).

Zusammenfassend konnte das Ost-Fragment **101** in einer Ausbeute von 0.8% - 2.8% in 10 Schritten und mit einem *de* von 92% in der längsten linearen Sequenz ausgehend von kommerziell erhältlichem Ethyl-4-chloracetoacetat (**112**) dargestellt werden. Schlüsselschritte für den Aufbau des SUZUKI-MIYAURA-Kupplungspartners **259** waren: 1) eine NOYORI-Hydrierung (96%, *ee* = 96%), 2) die in der Naturstoffsynthese bisher noch nicht verwendete BROWN'sche Oxyallylierung zur Darstellung von 1-Alkenyl-3,4-*anti*-Diolen unter Verwendung des chiralen (*E*)-Allyboran-Reagenzes **120** (39%, *de* = 92%) und 3) die Amidbildung (21% - 74%). Das 1-Alkenyl-3,4-*anti*-Diol-Motiv kann desweiteren über eine Ti-vermittelte Oxyallylierung nach DUTHALER und HAFNER aufgebaut werden (30%, *de* > 98%). Diese Methode fand allerdings keine weitere Verwendung wegen des stöchiometrischen Einsatzes des teuren und nicht kommerziell erhältlichen Titan-Komplexes (*R,R*)-**122** sowie der problematischen PMP-Entschützung. Weitere Optimierung war dringend erforderlich in Bezug auf die Amidbildung aufgrund des instabilen Säurechlorids **313** und der folglich schlecht reproduzierbaren Ausbeute. Als etabliert und effizient kann hingegen die Synthese des Aldehyds **111** mit einer Ausbeute von 46% über vier Stufen gelten. Das Vinylbromid **86** wurde ausgehend von kommerziell erhältlichem Methylpropargylether durch Bromierung und anschließende (*E*)-selektive NEGISHI-

Kreuzkupplung in einer zweistufigen Synthese in 62% Ausbeute reproduzierbar hergestellt. Die mit diesen Kupplungspartnern **259** und **86** durchgeführte SUZUKI-MIYAURA-Kreuzkupplung lieferte das Alkin **260** unter JOHNSON-Bedingungen in nicht zufriedenstellender Ausbeute. Im Folgenden sollte daher durch eine Variation des Vinylbromids, des Hydroborierungsreagenzes und/oder des Amids eine weitere Optimierung erzielt werden.

### 3.3.2.3. SYNTHESESTRATEGIE II

#### DARSTELLUNG DES VINYLBROMIDS **339** UND EINSATZ IN DER SUZUKI-MIYAURA-KREUZKUPPLUNG

Um auszuschließen, dass das verwendete Brom-Enin **86** die Ursache für die niedrige Ausbeute der SUZUKI-MIYAURA-Kreuzkupplung war, wurde das alternative Vinylbromid **339** (Abb. 80) hergestellt. Das nötige Alkin sollte nach erfolgter SUZUKI-MIYAURA-Kreuzkupplung durch TBS-Entschützung und anschließende OHIRA-BESTMANN-Reaktion zugänglich sein. SEEBACH verwendete mit dem PMP-geschützten Alkohol **70** (Abb. 80) ein ähnliches Elektrophil, und er erhielt das SUZUKI-MIYAURA-Produkt problemlos in 72% Ausbeute.

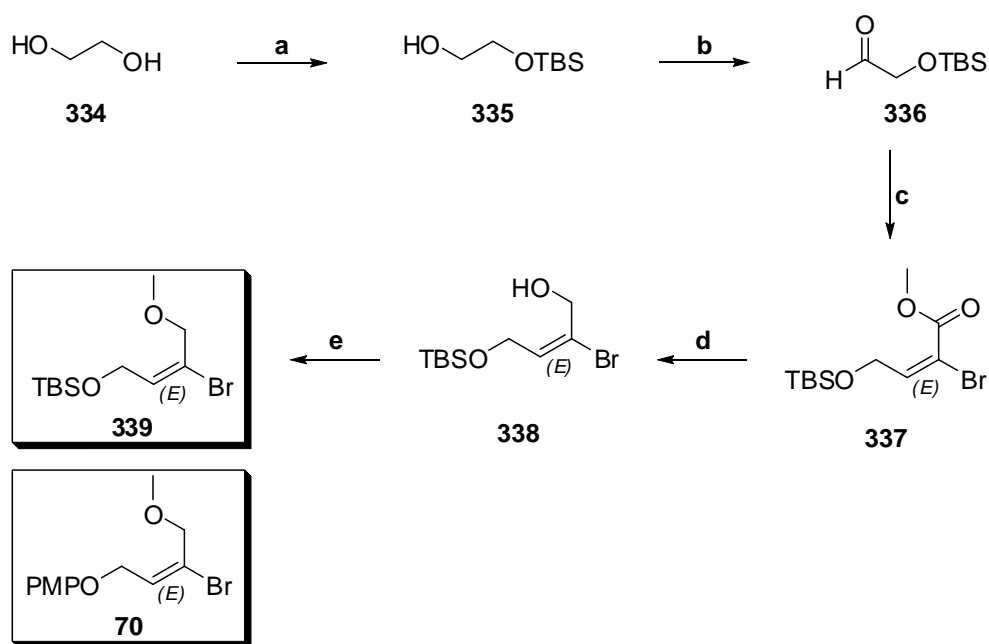


Abb. 80: Darstellung des Vinylbromids **339** (zum Vergleich das SEEBACH'sche Vinylbromid **70**).  
 Reaktionsbedingungen: a) Et<sub>3</sub>N, TBSCl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 75%; b) NMO·H<sub>2</sub>O, TPAP, 4 Å Molekularsieb, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, Ausbeute nicht bestimmt; c) **321**, 18-Krone-6, *t*-BuOK, **336** (Überschuss), -78 °C, 44% (über zwei Stufen); d) DIBAL, Et<sub>2</sub>O, -78 °C, 60%; e) NaH, MeI, THF, 0 °C, 85%.

Die (*E*)-Konfiguration von **337** und **338** wurde durch Vergleich der <sup>13</sup>C-NMR-Signale mit den Vinylbromiden (*E*)-**323** und (*Z*)-**323** bestimmt (siehe Exp. Teil, Kap. 5.3.4.2.).

Die SUZUKI-MIYAUURA-Kreuzkupplung von **259** und **339** unter JOHNSON-Bedingungen lieferte das gewünschte Produkt **340** ebenfalls in einer nur moderaten Ausbeute von 23% (Abb. 81). Offenbar war das Elektrophil nicht die Ursache für die schlechten Ausbeuten. Daher fokussierte sich die weitere Optimierungsarbeit auf die Wahl des Hydroborierungsreagenzes sowie die Einführung einer geeigneten Schutzgruppe für das Amid.

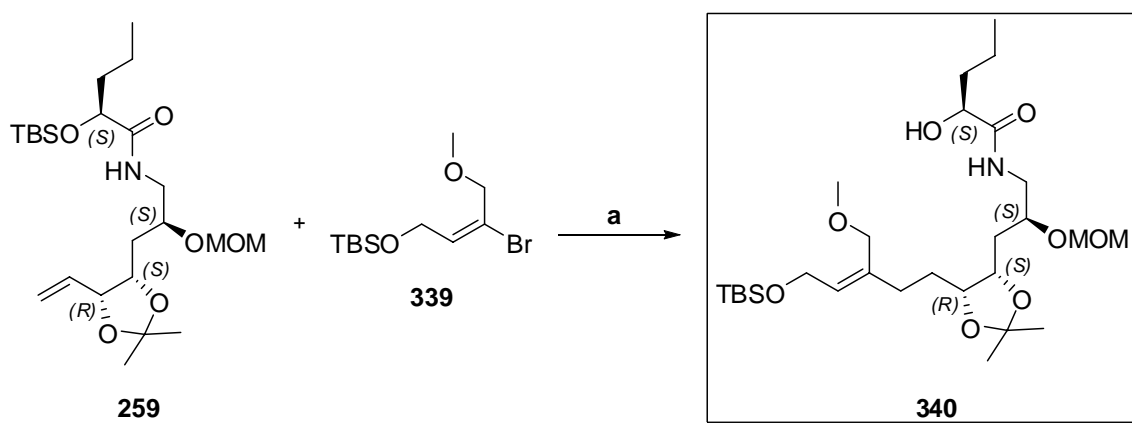


Abb. 81: SUZUKI-MIYAUURA-Kreuzkupplung zwischen Amid **259** und Vinylbromid **339** unter JOHNSON-Bedingungen. Reaktionsbedingungen: a) 1) **259**, 9-BBN, THF, 0 °C, dann Addition von dest. H<sub>2</sub>O; 2) Addition der Boranlösung zu **339**, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, AsPh<sub>3</sub> (15 mol%), PdCl<sub>2</sub>(dppf)·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (**257**) (7 mol%), THF, dest. H<sub>2</sub>O, RT, 23%.

#### DARSTELLUNG DES PINAKOLBORANS **341** UND EINSATZ IN DER SUZUKI-MIYAUURA-KREUZKUPPLUNG

Es ist bekannt, dass Alkylboronsäureester ebenfalls als Substrate in der SUZUKI-MIYAUURA-Reaktion eingesetzt werden können, wenn Thalliumsalze wie TlOH, Tl<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> oder TlOEt als Base genutzt werden.<sup>[252-255, 259]</sup> Andere Basen wie KOH führten hier zu keinem Umsatz. KISHI beobachtete erstmals den geschwindigkeitserhöhenden Effekt von Thalliumsalzen bei C(*sp*<sup>2</sup>)-C(*sp*<sup>2</sup>)-SUZUKI-Reaktionen.<sup>[255]</sup> Seither stellen Thalliumsalze in zahlreichen Fällen eine brauchbare Lösung für problematische SUZUKI-Kupplungen dar.<sup>[223, 225, 252-255]</sup> Ein Nachteil ist die Giftigkeit der Thalliumsalze, die ihre allgemeine Verwendbarkeit einschränkt.

Um 9-BBN als mögliche Problemquelle auszuschließen, wurde Pinakolboran **341** hergestellt. Es bot eine Reihe von Vorteilen: es ist im Vergleich zu z.B. Catecholboran sehr stabil, leicht aus

Pinakol und  $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$  herzustellen und problemlos lagerbar.<sup>[256]</sup> Die hohe Stabilität der resultierenden Pinakolorganoboronate gegenüber Feuchtigkeit und Säulenchromatographie ist von großem Nutzen für die Isolierung und Handhabung derartiger Verbindungen.

1985 berichteten MÄNNIG und NÖTH, dass der WILKINSON-Komplex  $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3]$  die Addition von Catecholboran an Alkene und Alkine bereits bei Raumtemperatur ermöglichte. Diese katalysierte Hydroborierung ist eine interessante Strategie, um die langsame Reaktion von Dialkoxyboranen wie etwa Catecholboran oder Pinakolboran zu beschleunigen.<sup>[257]</sup>

Der Versuch, das Alken **259** unter Zusatz von 2 mol% WILKINSON-Katalysator im Mikrowellenreaktor mit Pinakolboran umzusetzen, schlug fehl (Abb. 82). Es konnten nur 10% des hydroborierten Produktes **341** sowie 32% Startmaterial **259** isoliert werden.

Ein Erfolg bei der Hydroborierung wurde bei Einsatz des neutralen Iridium(I)-Phosphin-Komplexes  $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2/2\text{dppm}$  erzielt (Abb. 82). Iridium-Komplexe wurden bisher selten als Katalysatoren für die Hydroborierung verwendet.<sup>[258]</sup> Dennoch erwiesen sie sich in der Hydroborierung bei einer Reihe von Alkenen als selektiv und effizient.<sup>[258]</sup> In Anlehnung an die Vorschrift von MIYAUURA<sup>[258]</sup> wurde das hydroborierte Alken **341** nach 21 h bei Raumtemperatur nach säulenchromatographischer Reinigung in 67% Ausbeute erhalten. Das Produkt enthielt < 5% von nicht abtrennbarem 4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-ol.

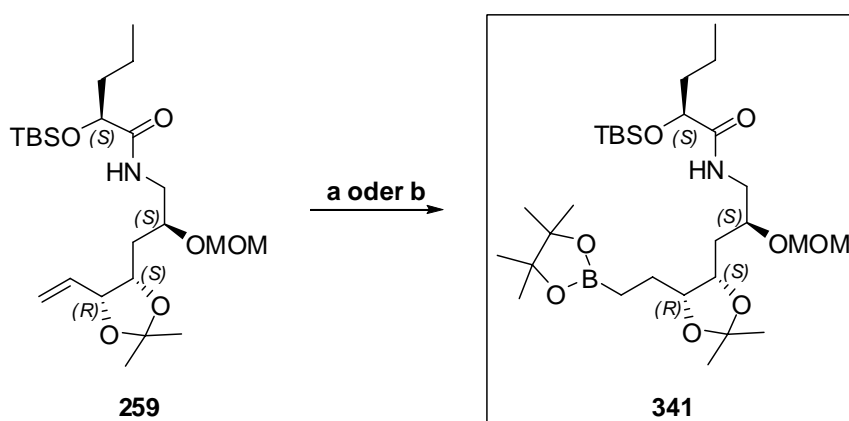


Abb. 82: Katalytische Darstellung des Pinakolborans **341**. Reaktionsbedingungen: a) Pinakolboran,  $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$  (2 mol%), THF, MW (65 °C und 80 °C), RT, 10%; b) Pinakolboran,  $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$  (5 mol%), dppm (9 mol%),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 67%.

Der Vorteil, der sich aus der Verwendung des als Reinsubstanz isolierbaren Pinakolborans **341** ergab, lag auf der Hand: eine definierte Menge des Borans konnte in der SUZUKI-MIYAURA-Kreuzkupplung mit Vinylbromid **86** verwendet werden. Dies war insofern von Bedeutung, da 9-BBN zur partiellen Reduktion der Amidfunktion führen kann (Kap. 3.3.2.2.).<sup>[250, 251]</sup>

Als Basen wurden Ti<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sowie TIOEt in Analogie zu einer Vorschrift von SUZUKI verwendet.<sup>[259]</sup> TIOH wurde dabei aufgrund seiner Luft- und Lichtempfindlichkeit und begrenzten Lagerbarkeit durch kommerziell erhältliches, leicht handhabbares TIOEt ersetzt. Dennoch scheiterten die Versuche zur SUZUKI-MIYAURA-Kupplung von **341** (Abb. 83). Es war selbst nach drei Tagen bei 50 °C keine Reaktion zu beobachten. Auf weitere Optimierungen wurde verzichtet.

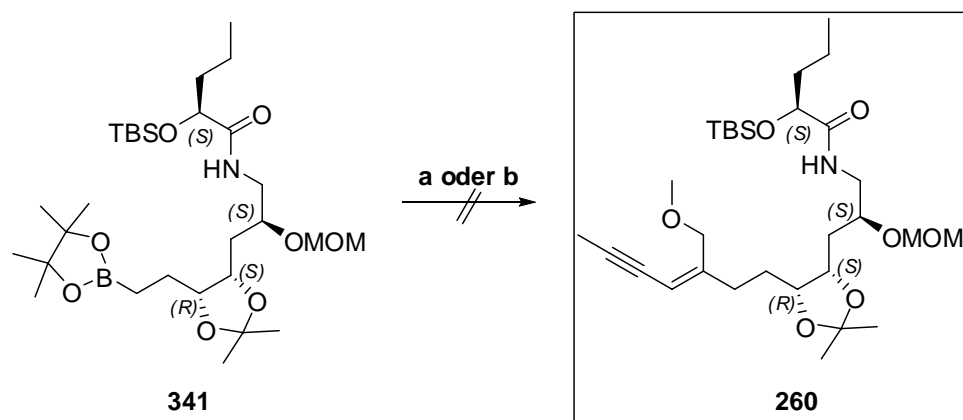


Abb. 83: Einsatz des Pinakolborans in der SUZUKI-MIYAURA-Kreuzkupplung. Reaktionsbedingungen: a) Ti<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, PdCl<sub>2</sub>(dppf)·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (**257**) (3 mol%), THF, dest. H<sub>2</sub>O, 50 °C, keine Reaktion; b) TIOEt, PdCl<sub>2</sub>(dppf)·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (**257**) (12 mol%), THF, dest. H<sub>2</sub>O, 50 °C, keine Reaktion.

#### DARSTELLUNG UND EINSATZ VERSCHIEDENER AMIDE IN DER SUZUKI-MIYAURA-KREUZKUPPLUNG

Im Folgenden wird der Einsatz verschiedener Amide als Kupplungspartner in der SUZUKI-MIYAURA-Kreuzkupplung mit Vinylbromid **86** diskutiert. Dabei sollte die TBS-Schutzgruppe durch den SEM-Ether ersetzt werden, und es sollten das Troc- sowie das Teoc-geschützte Carbamat hergestellt werden.

Die zur Synthese des SEM-Derivates nötige  $\alpha$ -Hydroxyvaleriansäure **345** wird in Abb. 84 vorgestellt. Zunächst erfolgte die oben beschriebene Diazotierung von L-Norvalin (**113**) (Kap. 3.3.2.2., Abb. 70).<sup>[140, 141]</sup> Die Benzylierung der  $\alpha$ -Hydroxyvaleriansäure **311** verlief glatt.<sup>[260]</sup> Der

freie Alkohol wurde dann in einer Ausbeute von 69% SEM-geschützt. Die Abspaltung der Benzylgruppe durch Pd/C-Hydrierung lieferte **345** in 57% Ausbeute. Analog wurde die TBDPS-geschützte  $\alpha$ -Hydroxyvaleriansäure **346** als kristalliner Feststoff in 34% Ausbeute über vier Stufen ausgehend von kommerziell erhältlichem L-Norvalin (**113**) erhalten (Abb. 84). **346** wurde zur Optimierung der Amidbildung (Kap. 3.3.2.4.) eingesetzt.

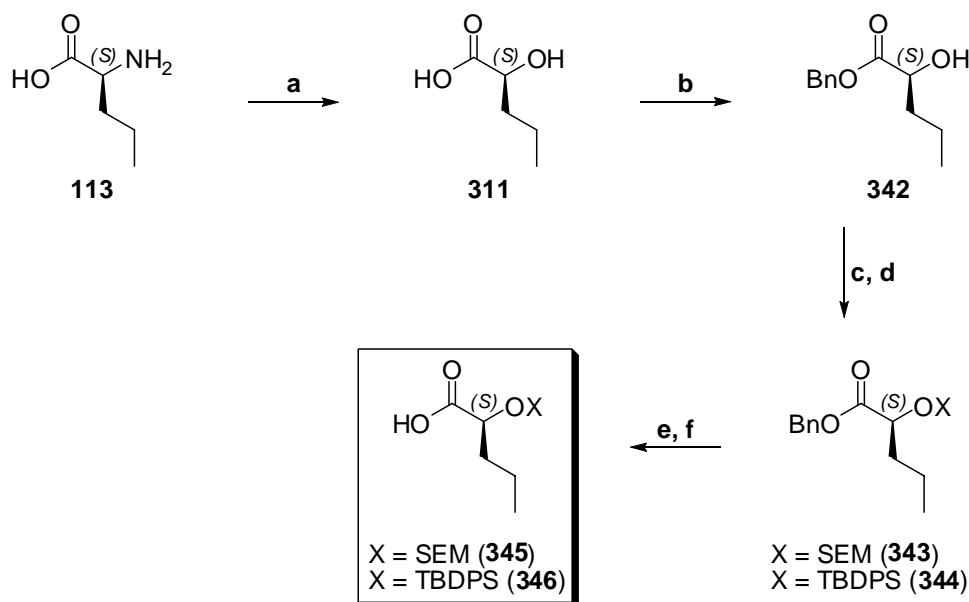


Abb. 84: Darstellung der SEM- und TBDPS-geschützten  $\alpha$ -Hydroxysäuren **345** und **346**.  
 Reaktionsbedingungen: a)  $\text{NaNO}_2$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , dest.  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ , 80% Rohausbeute; b)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , TBAI, BnBr, Aceton,  $\text{RT} \rightarrow 40\text{ }^\circ\text{C}$ , 69%; c) SEMCl, *i*-Pr<sub>2</sub>NEt,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 69% **343**; d) TBDPSCl, Imidazol,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , RT, 98% **344**; e) Pd/C (10%, 6 mol%),  $\text{H}_2$ , EtOAc : EtOH = 1 : 1, RT, 57% **345**; f) Pd/C (10%, 6 mol%),  $\text{H}_2$ , EtOAc : EtOH = 1 : 1, RT, 63% **346**.

Das Amid **347** bzw. die Carbamate **348** und **349** wurden in Ausbeuten von 33% - 88% synthetisiert (Abb. 85). Die SUZUKI-MIYAUURA-Kreuzkupplungen verliefen enttäuschend. Produkt **350a** mit der SEM-geschützten Hydroxyfunktion wurde nicht gebildet, während die Troc- und Teoc-geschützten Amide (**350b** und **350c**) unter JOHNSON-Bedingungen in maximal 21% und 32% isoliert werden konnten (Abb. 85). Man erhielt in allen drei Fällen komplexe Gemische, deren Analyse keine weiteren Indizien lieferte.

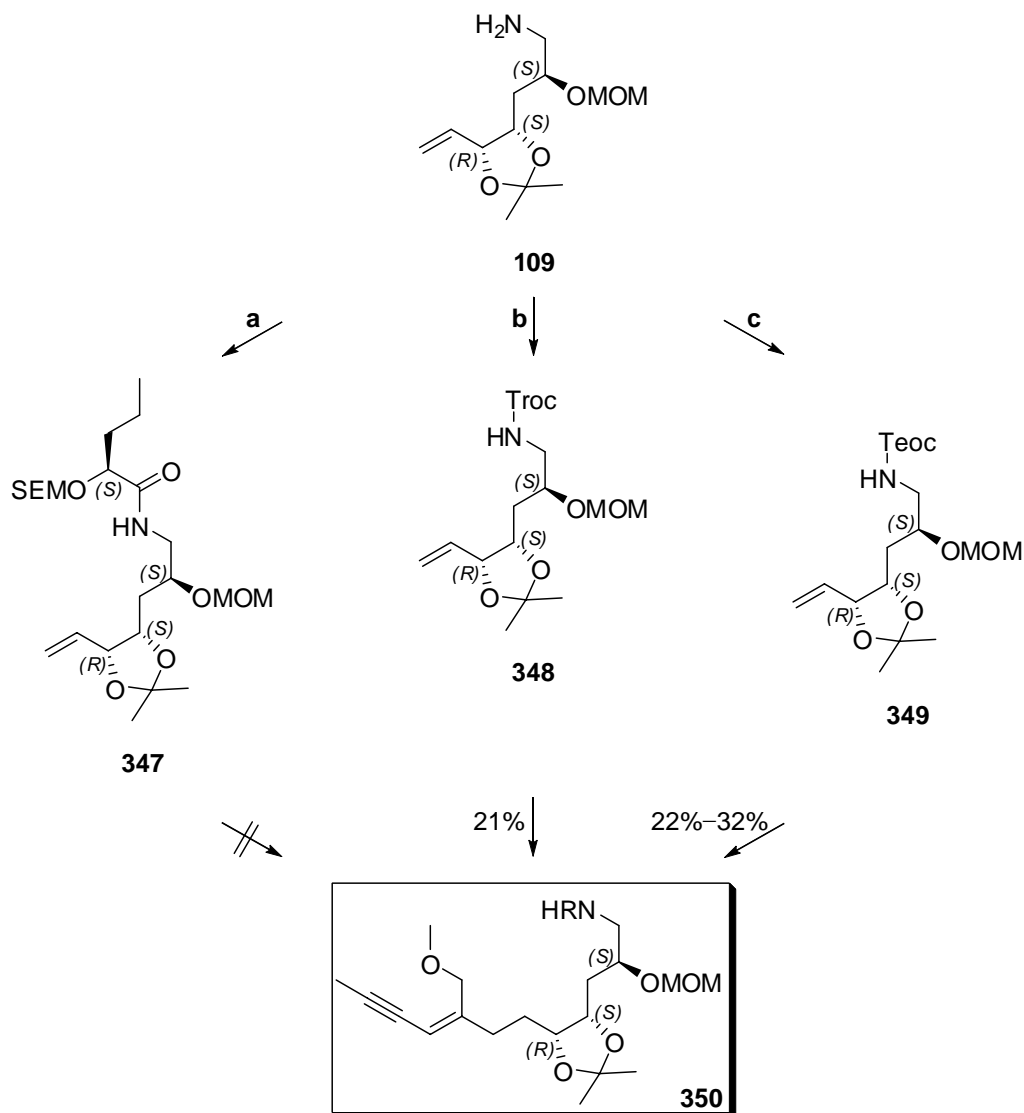


Abb. 85: Darstellung und Einsatz diverser Amide in der SUZUKI-MIYAUURA-Kreuzkupplung mit Vinylbromid **86** unter Standard-JOHNSON-Bedingungen. Reaktionsbedingungen zur Darstellung der Amide: a) **345**, Et<sub>3</sub>N, 1-HOBt, DMAP, EDC·HCl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C → RT, 33%; b) TrocCl, Pyridin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 88%; c) 2-Nitrophenyl-2-(trimethylsilyl)ethylcarbonat, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 60%.

### 3.3.2.4. SYNTHESSTRATEGIE III

Trotz diverser Versuche zur Optimierung lieferte die SUZUKI-MIYAUURA-Kreuzkupplung eine maximale Ausbeute von 32%. Weder der Einsatz des Vinylbromids **339** noch des Pinakolborans führten zum Erfolg. Die ebenso moderaten Ausbeuten bei Verwendung der Troc- und Teoc-geschützten Amide **348** und **349** legten die Vermutung nahe, dass das azide Amidproton die Ursache für das Scheitern der SUZUKI-MIYAUURA-Kreuzkupplung war. Daher sollte in einer

modifizierten Synthesestrategie das als Phthalimid geschützte Amin **351a** als Kupplungspartner dienen (Abb. 86).

Entscheidend war die im Vergleich zum ursprünglichen Synthesepfad geänderte Reihenfolge: zunächst sollte die SUZUKI-MIYAUURA-Kupplung zwischen Vinylbromid **86** und Phthalimid **351a** stattfinden. Daran anschließend sollte die Aminschutzgruppe durch Hydrazinolyse entfernt und die Amidbildung mit der TBDPS-geschützten  $\alpha$ -Hydroxysäure **346** durchgeführt werden. Im Gegensatz zu der zuvor verwendeten, zweifach TBS-geschützten Säure **258**, aus der *in situ* das Säurechlorid gebildet wurde (Kap. 3.3.2.2.), sollte der kristalline Feststoff **346** ein zuverlässigeres Substrat für die Amidbildung sein (Abb. 86).

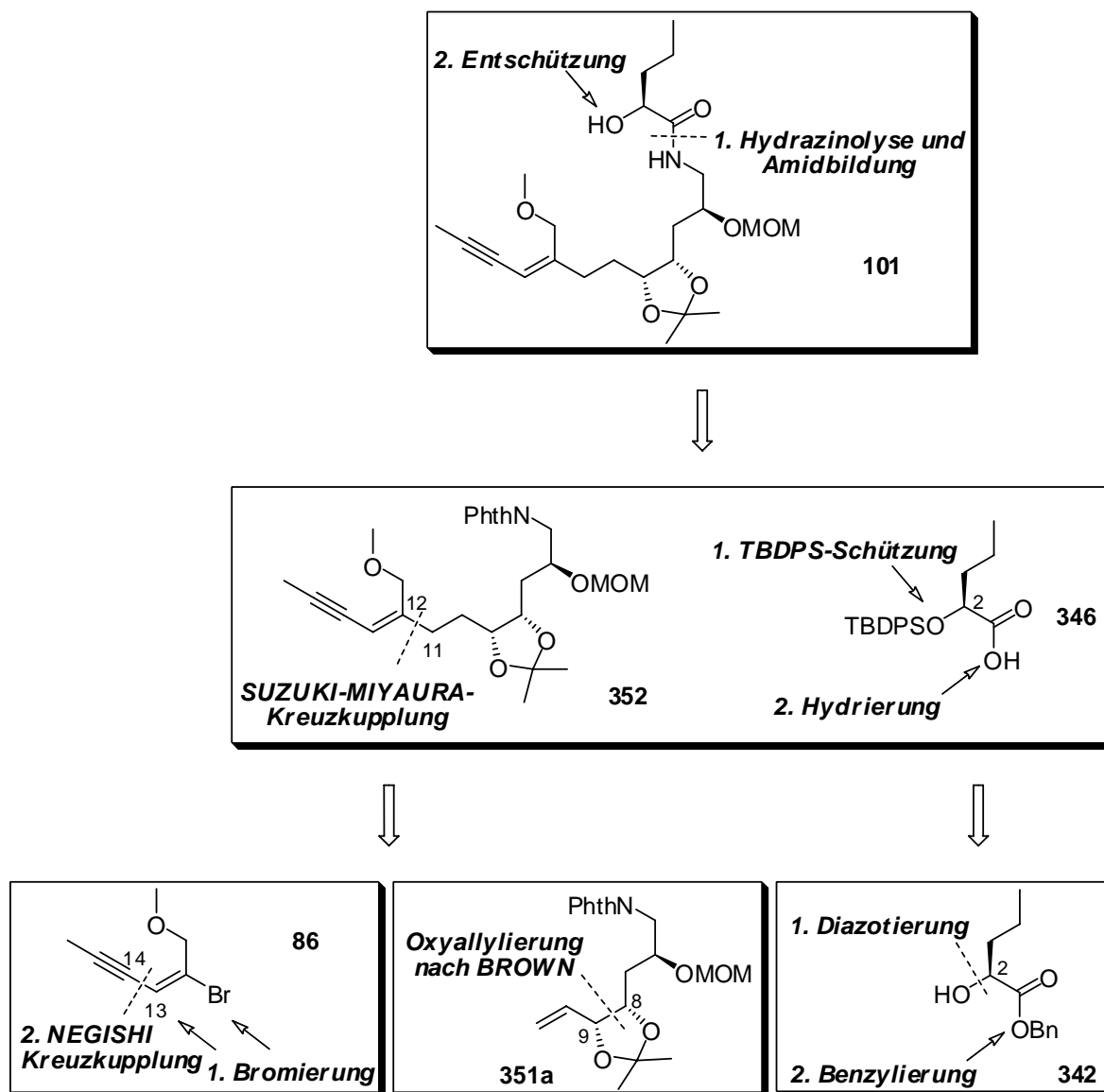


Abb. 86: Zweiter retrosynthetischer Ansatz.



Das Phthalimid **351a** liess sich in 88% Ausbeute bei Verwendung von 1.2 eq Amin **109** im Verhältnis zu Phthalsäureanhydrid in Toluol nach 48 h bei 80 °C isolieren (Abb. 87). Ein leichter Überschuss an Amin war erforderlich, da ansonsten das Produkt durch co-eluierende Phthalsäure verunreinigt war.

Wie in Abb. 87 dargestellt, war die SUZUKI-MIYAUURA-Kreuzkupplung zwischen dem Phthalimid **351a** und dem Vinylbromid **86** unter Einsatz von Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, AsPh<sub>3</sub> und PdCl<sub>2</sub>(dppf)·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (**257**) in THF und dest. H<sub>2</sub>O in der Tat erfolgreich: das Alkin **352** liess sich in einer Ausbeute von 81% darstellen. Zudem war die Trennung der Diastereomeren aus der Oxyallylierung auf dieser Stufe unter Einsatz der HPLC erfolgreich.

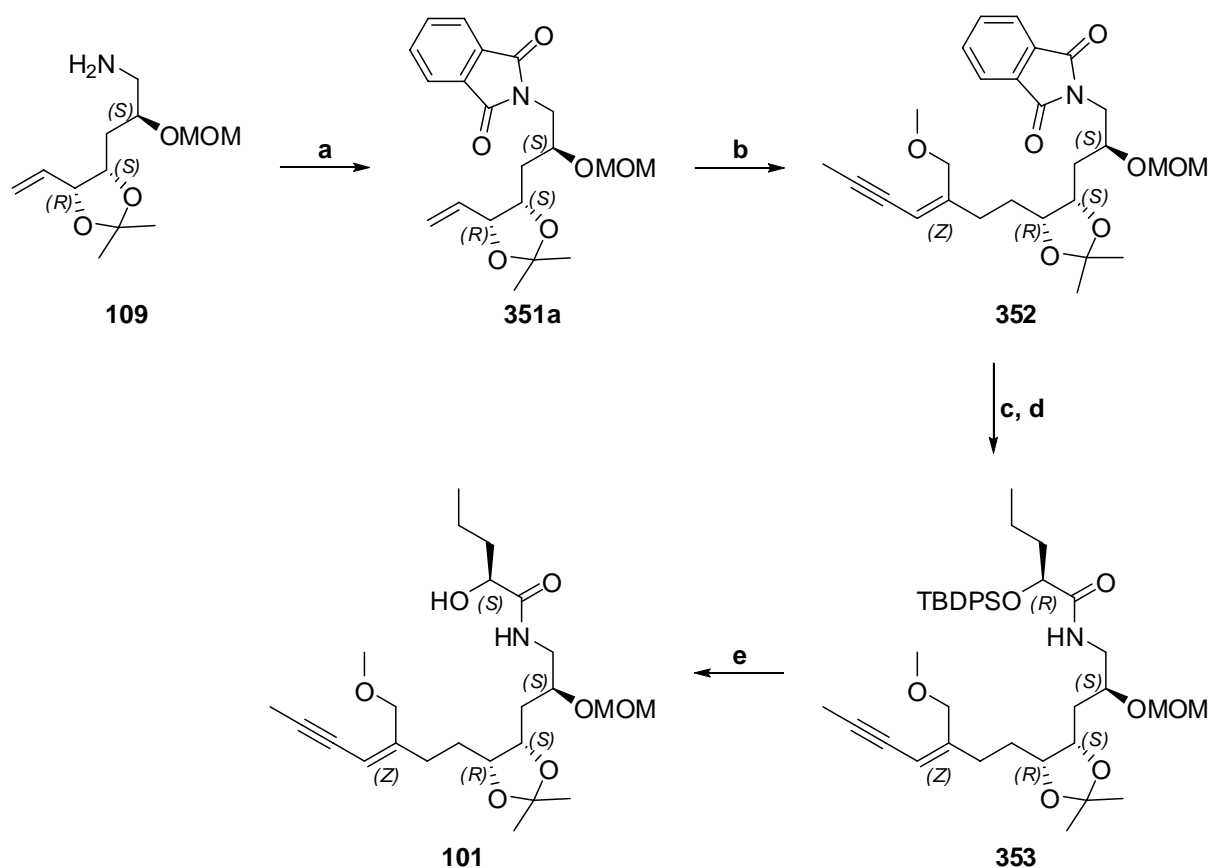


Abb. 87: Optimierte Darstellung des Ost-Fragmentes **101**. Reaktionsbedingungen: a) Phthalsäureanhydrid, 4 Å Molekularsieb, Toluol, 80 °C, 88%; b) 1) **351a**, 9-BBN, THF, 0 °C, dann Addition von dest. H<sub>2</sub>O; 2) Addition der Boranlösung zu **86**, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, AsPh<sub>3</sub> (15 mol%), PdCl<sub>2</sub>(dppf)·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (**257**) (7 mol%), THF, dest. H<sub>2</sub>O, RT, 81%, HPLC-Trennung der Diastereomeren aus der Oxyallylierung; c) Hydrazin-Monohydrat, EtOH, 60 °C; d) Säure **346**, *i*-Pr<sub>2</sub>NEt, 1-HOBt, EDC·HCl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 77% (über zwei Stufen); e) TBAF, THF, RT, 90%.

In einer zweistufigen Sequenz erhielt man im Anschluss daran Zugang zum diastereomerenreinen Amid **353** in einer Ausbeute von 77%. Zuerst wurde das Phthalimid **352** der Hydrazinolyse unterworfen. Nach einer kurzen Säulenfiltration zur Entfernung des Phthalhydrazids fand die Amidbildung mit TBDPS-geschützter  $\alpha$ -Hydroxyvaleriansäure **346** statt. Versuche, das Amin zu isolieren, schlugen fehl. Behandlung von **353** mit TBAF setzte den Alkohol **101** in 90% Ausbeute frei (Abb. 87).

Insgesamt wurde das Ost-Fragment **101** in einer Ausbeute von 7.3% in 12 Schritten in der längsten linearen Sequenz ausgehend von kommerziell erhältlichem Ethyl-4-chloracetoacetat (**112**) dargestellt. Demgegenüber stand eine Ausbeute von 0.8% - 2.8% für 10 Schritte, die nach der ursprünglichen Syntheseroute I erhalten wurde. Der Erfolg der SUZUKI-MIYAJIMA-Kupplung rechtfertigte damit die zwei zusätzlichen Schritte (Schützung als Phthalimid, Hydrazinolyse). Ebenso konnte die Amidbildung durch den Ersatz der TBS-geschützten  $\alpha$ -Hydroxysäure **258** durch die kristalline Säure **346** in gut reproduzierbarer Ausbeute (77% über zwei Stufen) erfolgen.

### 3.3.3. KUPPLUNG VON WEST- UND OST-FRAGMENT UND NACHFOLGENDE SYNTHESE VON MYXOVIRESцин A<sub>1</sub> (57A) SOWIE DES DERIVATES 415

Der ursprüngliche Syntheseplan sah nach der erfolgreichen Synthese der Säure **100** und des Alkohols **101** die Kupplung dieser beiden Bausteine über eine Esterbildung vor (Abb. 88). Danach stand theoretisch das Diin **354** zum Ringschluss über die Alkinmetathese bereit (Abb. 100). Hierzu sollten der SCHROCK- (**114**) bzw. der FÜRSTNER-CUMMINS-Katalysator (**115**) Verwendung finden. Im Anschluss daran sollte das gebildete Cycloalkin **386** über eine Sequenz aus *trans*-Hydrosilylierung/Protodesilylierung zum (*E,Z*)-konfigurierten Dien **412** reduziert werden (Abb. 109). Anschließende Entschützung, wie sie bereits durch SEEBACH beschrieben wurde, sollte den Naturstoff Myxovirescin A<sub>1</sub> (**57a**) liefern (Abb. 110).

#### ESTERBILDUNG

Abb. 88 stellt die Bildung des Esters und Metathesevorläufers **354** aus Säure **100** und Alkohol **101** dar.

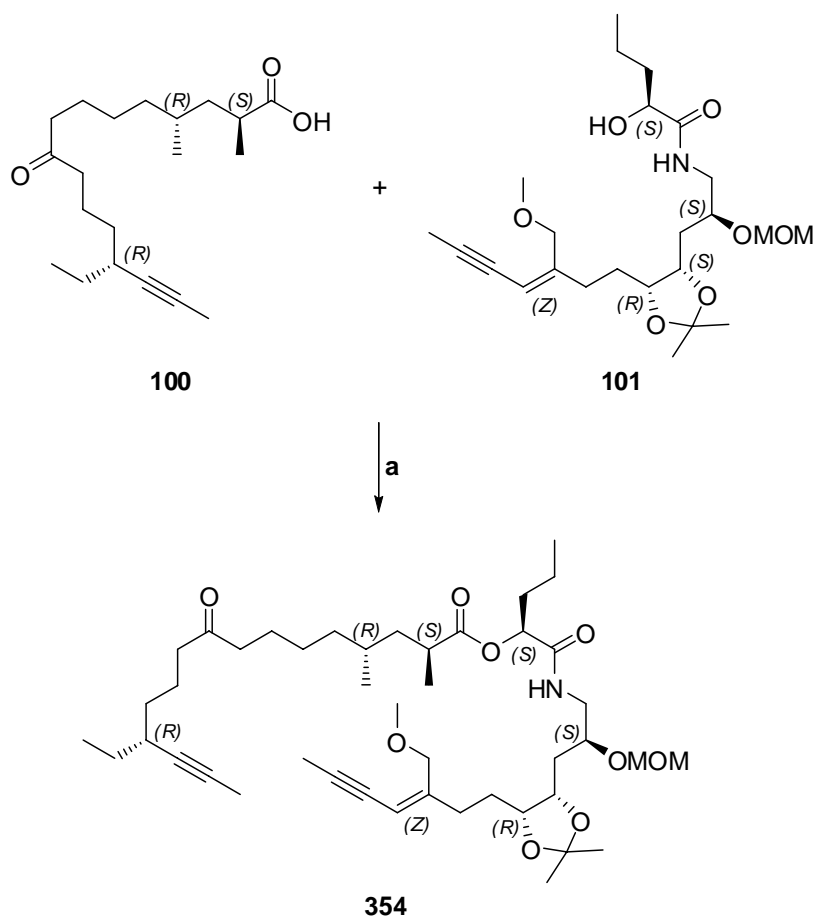


Abb. 88: Kupplung von West- und Ost-Fragment. Reaktionsbedingungen: EDC·HCl, Et<sub>3</sub>N, 1-HOBt, DMAP, RT, 42% - 75%.

In einem Vorversuch (< 10 mg an eingesetzter Substanzmenge) konnte unter klassischen YAMAGUCHI-Bedingungen nur Startmaterial reisoliert werden. Bei der Verwendung von DCC (Abb. 89) bildete sich der Ester zwar, aber der entstehende Dicyclohexylharnstoff konnte nicht komplett abgetrennt werden.

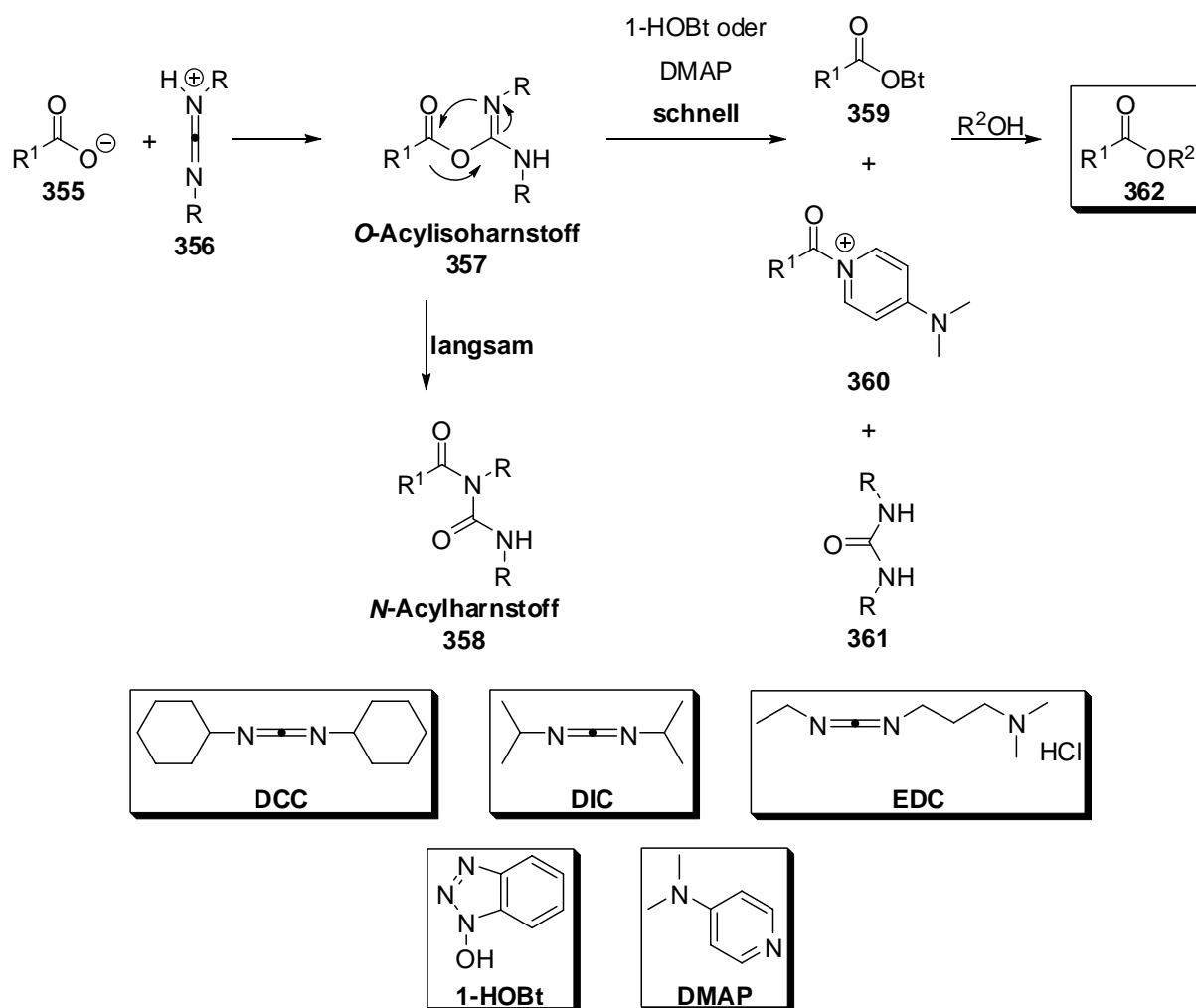


Abb. 89: Esterbildung unter Verwendung von Carbodiimiden und 1-HOBT und DMAP.<sup>[183]</sup>

Die Esterbildung wurde im vorliegenden Fall daher unter Verwendung von EDC·HCl durchgeführt.<sup>[183]</sup> Das Carbodiimid **356** wird zunächst mit der Carbonsäure **355** zum O-Acylharnstoff **357** umgesetzt (Abb. 89). Dieser reagiert mit den zugesetzten Nucleophilen wie in diesem Fall 1-HOBT und DMAP zu den Intermediaten **359** und **360**. Durch diese schnelle Reaktion wird der konkurrierende Acyltransfer, der zur Bildung von N-Acylharnstoff **358** führt, unterdrückt. Die Triebkraft für diese Reaktion ist die Bildung des Harnstoffderivates **361**. Anschließend Kupplung der aktivierten Säuren mit dem Alkohol liefert den gewünschten Ester **362**. Verschiedene Carbodiimide sind kommerziell erhältlich (Abb. 89). Die Anwendung richtet sich

meist nach der gewünschten Löslichkeit der Harnstoffnebenprodukte: Dicyclohexylharnstoff ist in den meisten Lösungsmitteln schlecht löslich und wird durch Filtration entfernt. Dimethylaminopropyl-3-ethylharnstoff ist dagegen gut wasserlöslich und wird durch wässrige Aufarbeitung entfernt. Bei der Festphasensynthese bietet sich die Verwendung von DIC an, da der entsprechende Harnstoff durch Waschen mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> abgetrennt werden kann.

Die Esterbildung wurde in allen Fällen mit 1.0 eq - 1.3 eq Alkohol **101**, 1.0 eq - 1.5 eq Säure **100** in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.1 M) bei Raumtemperatur über einen Zeitraum von 16 h - 20 h durchgeführt (Abb. 88). Als Aktivierungsreagenz wurden 3.5 eq EDC·HCl (z.T. auch portionsweise) zugegeben. Zur Unterdrückung der Bildung des *N*-Acylharnstoffs wurden 2.0 eq - 2.5 eq 1-HOBt sowie 4.5 eq - 5.5 eq DMAP zugesetzt. Wahlweise wurden 2.0 eq - 2.5 eq Triethylamin hinzugefügt. Die Ausbeute für das gewünschte Produkt **354** lag bei maximal 75% und war unabhängig vom Zusatz des Triethylamins. Auch ergab sich kein Unterschied, wenn das EDC·HCl vorher mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung ausgeschüttelt wurde.

## ALKINMETATHESE

### Hintergründe und Grundlagen

Lange Zeit galt die Metathese als eine nur eingeschränkt anwendbare Reaktion. Dies änderte sich durch die Arbeiten von CHAUVIN, GRUBBS und SCHROCK zum Mechanismus und zur Entwicklung neuer Katalysatoren mit hoher Aktivität, Stabilität und Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen, die die Methode zu einer vielseitig und kostengünstig einsetzbaren Standardreaktion machte. In Anerkennung ihrer herausragenden Leistungen wurde ihnen im Jahre 2005 der Nobelpreis für Chemie für die Entwicklung der Metathese in der organischen Synthese verliehen.<sup>[134, 261, 262]</sup> Insbesondere die Ringschluss-Olefinmetathese (ring closing metathesis, RCM) ist in den letzten Jahren zu einer der wichtigsten Ergänzungen des Handwerkszeugs des präparativen organischen Chemikers geworden und hat als Schlüsselschritt in zahlreichen Naturstoffsynthesen Anwendung gefunden.<sup>[263-267]</sup>

Ein ungelöstes und dennoch essentielles Problem, das zurzeit das ansonsten ausgezeichnete Anwendungsprofil der Ringschluss-Olefinmetathese in der organischen Synthese einschränkt, ist das Fehlen jeglicher Kontrolle über die Geometrie der bei Makrozyklisierungen entstehenden Doppelbindung. In der Regel fällt das Produkt als (*E*)- und (*Z*)-Isomerengemisch an, wobei das thermodynamisch stabilere (*E*)-Isomer in den meisten Fällen überwiegt. Insbesondere bei der

Synthese komplexer Naturstoffe erweist sich dies als nachteilig. Langfristig ist daher die Entwicklung stereoselektiver Ringschluss-Olefinmetathese-Katalysatoren anzustreben.

Eine Lösung für dieses Problem ist die Verwendung der Ringschluss-Alkinmetathese (ring closing alkyne metathesis, RCAM).<sup>[127, 267, 268]</sup> Hier kommt es in Gegenwart eines geeigneten Katalysators zu einem wechselseitigen Austausch der Alkylidineinheiten zweier Alkine (Abb. 90).



Abb. 90: Alkinmetathese.<sup>[127, 267, 268]</sup>

KATZ postulierte 1975 in Anlehnung an die Arbeiten von CHAUVIN zur Olefinmetathese einen Mechanismus für die Alkinmetathese (Abb. 91), wobei eine Sequenz formaler [2+2]-Cycloadditions- bzw. Cycloreversionsschritte durchlaufen wird.<sup>[269]</sup> Der Mechanismus sieht die Bildung eines Metallacyclobutadien-Intermediats **365** vor, das aus der Reaktion zwischen der katalytisch aktiven Alkylidin-Spezies **363** mit dem Alkin **364** hervorgeht. Anschließende Cycloreversion ergibt den neugebildeten Alkylidin-Komplex **366** sowie das Metatheseprodukt **367**.

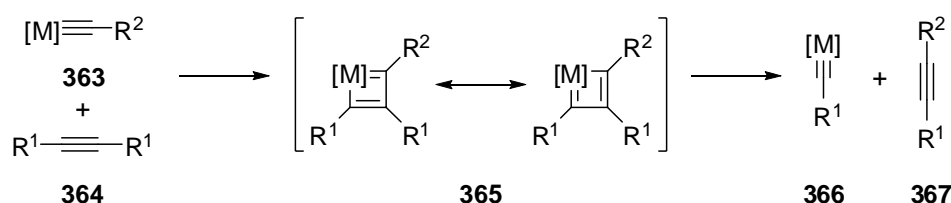


Abb. 91: Mechanismus der Alkinmetathese.<sup>[269]</sup>

SCHROCK gelang es im Jahre 1984, diesen Mechanismus experimentell zu verifizieren. Er konnte Wolfram-Cyclobutadien-Komplexe isolieren, kristallographisch charakterisieren und ihre katalytische Aktivität nachweisen.<sup>[270, 271]</sup>

Die Alkinmetathese hat nach ihrer Entdeckung besonders im Bereich der Dimerisierung bzw. Kreuzmetathese (cross alkyne metathesis, CAM) von einfachen Acetylderivaten und der azyklischen Diinmetathese-Polymerisation (acyclic diyne metathesis-polymerisation, ADIMET) zur Herstellung von organischen Polymeren mit interessanten elektrischen und optischen

Eigenschaften Anwendung gefunden (Abb. 92).<sup>[127, 272, 273]</sup> FÜRSTNER gelang im Jahr 1998 unter Verwendung des SCHROCK'schen Wolfram-Alkyldin-Komplexes **114** (Abb. 93) erstmals die Ringschluss-Alkinmetathese (ring closing alkyne metathesis, RCAM) zur Herstellung von Makrozyklen.<sup>[274]</sup>

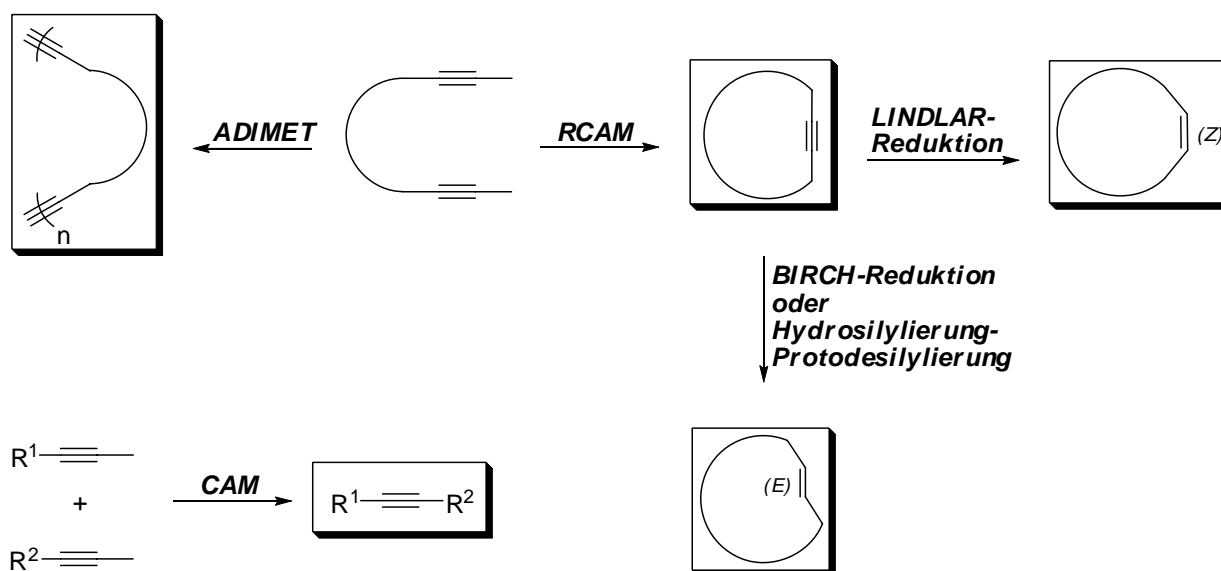


Abb. 92: Einsatzbereiche der Alkinmetathese.

In einer Reihe von Naturstoffsynthesen im Arbeitskreis FÜRSTNER wurde gezeigt, dass Makrozyklen mit zwölf oder mehr Ringgliedern auf diesem Wege in guten bis sehr guten Ausbeuten erhältlich sind, eine Reihe funktioneller Gruppen toleriert werden und der Katalysator chemoselektiv zwischen Kohlenstoffdreifachbindungen (reaktiv) und -doppelbindungen (inert) unterscheidet. Die zyklischen Alkine können danach mittels LINDLAR-Reduktion selektiv zum  $(Z)$ -Olefin reduziert werden (Abb. 92).<sup>[127]</sup> Diese neuartige, zweistufige Strategie bildet somit eine Lösung für das oben genannte stereochemische Problem konventioneller Ringschluss-Olefinmetathese-Reaktionen. Zwar erfordert dieser Ansatz einen zusätzlichen Schritt im Vergleich zur Ringschluss-Olefinmetathese, dennoch gewinnt man ausschließlich das  $(Z)$ -Isomer und erspart sich somit zumeist schwierige Trennungen der Isomergemische. Durch die kürzlich u.a. im Arbeitskreis FÜRSTNER entwickelte Sequenz aus *trans*-Hydrosilylierung/Protodesilylierung sind prinzipiell auch  $(E)$ -Alkene selektiv zugänglich (Abb. 92).<sup>[129, 130]</sup> Diese Methode galt es in der vorliegenden Doktorarbeit erstmalig in einer Naturstoffsynthese zu erproben.

Als Katalysatoren für die Alkinmetathese kommen im wesentlichen drei Systeme in Frage.<sup>[268]</sup> MORTREUX beschrieb bereits Anfang der 70er Jahre Katalysatoren bestehend aus einer

homogenen Mischung aus Mo(CO)<sub>6</sub> und phenolischen Additiven. Ein unbestrittener Nachteil liegt in den für die Bildung der katalytisch aktiven Spezies erforderlichen hohen Temperaturen (130 °C - 150 °C). Das MORTREUX-System zeichnet sich aber durch eine einfache Reaktionsführung und die Verwendung von billigen kommerziell erhältlichen Reagenzien aus und macht es daher interessant für Anwendungen in der Polymerchemie.<sup>[127]</sup>

Die von SCHROCK entwickelten Alkylidin-Komplexe verschiedener Übergangsmetalle sind im Vergleich zum MORTREUX-System besonders attraktiv, da sie strukturell wohldefiniert sind, hohe Aktivität aufweisen und mechanistisch bereits gut untersucht wurden. Dabei erwies sich vor allem der Wolfram-Alkylidin-Komplex **114** in einer Vielzahl von Anwendungen insbesondere in der Naturstoffsynthese als leistungsfähig. Während terminale Alkine mit dem Katalysator nicht kompatibel sind,<sup>[275, 276]</sup> können Alkine mit terminaler Methyl- oder Ethylgruppe erfolgreich umgesetzt werden. Unter den verschiedenen Möglichkeiten zur Synthese von **114** bietet sich die in Abb. 93 gezeigte Darstellung insbesondere auch für größere Maßstäbe an. Dabei wird der Katalysator selbst in einem ebenfalls metathetischen Vorgang zwischen Komplex **371** und Neoheptin hergestellt.<sup>[127]</sup> Überdies ist **114** seit 2005 kommerziell erhältlich.

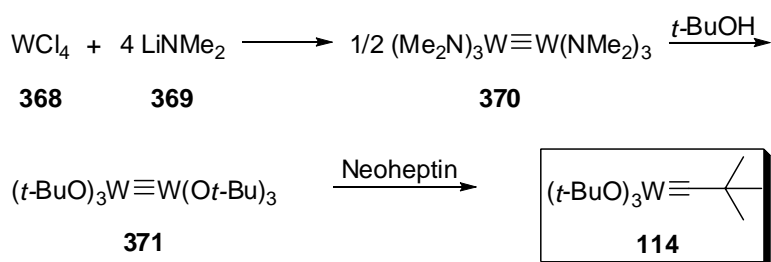


Abb. 93: Herstellung des SCHROCK-Katalysators **114**.<sup>[127]</sup>

In jüngster Zeit ist es FÜRSTNER gelungen, einen weiteren Alkinmetathese-Katalysator zu entwickeln. CUMMINS hatte zuvor die Molybdänspezies Mo[N(*t*-Bu)(Ar)]<sub>3</sub> hergestellt, die die Dreifachbindung von molekularem Stickstoff in stöchiometrischer Weise aktiviert.<sup>[277]</sup> FÜRSTNER stellte nun fest, dass durch Behandlung des Trisamido-Molybdän-Komplexes **372** in Gegenwart von Halogenquellen wie CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> oder TMSCl *in situ* der Alkinmetathese-aktive Präkatalysator **115** gebildet wird (Abb. 94).<sup>[125, 126, 278]</sup>



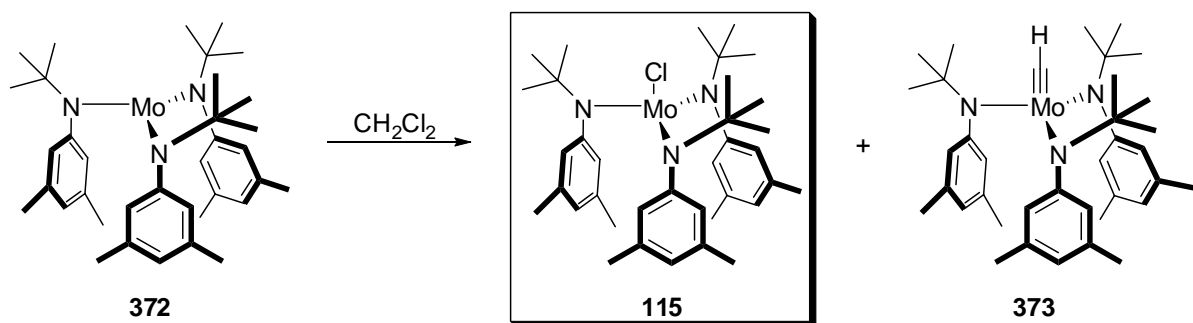


Abb. 94: Aktivierung des Trisamido-Molybdän-Komplexes **372**.<sup>[125, 126, 278]</sup>

Daneben entstand der terminale und weitgehend inaktive Alkyldin-Komplex **373** (Verhältnis **115** : **373**  $\approx$  2 : 1) (Abb. 94). Bisher ist die Wechselwirkung zwischen der unbekannt katalytisch aktiven Spezies und dem Alkin noch nicht aufgeklärt. Von großem Vorteil ist hingegen die Tatsache, dass der FÜRSTNER-CUMMINS-Katalysator funktionelle Gruppen (Thioether, Gruppen mit basischen Stickstoffatomen, Polyether) toleriert, die sich mit dem SCHROCK-Katalysator als inkompatibel erwiesen haben. Eine mögliche Erklärung ist, dass das zentrale Metall durch die Amidoliganden sterisch abgeschirmt und somit durch die Verhinderung der Koordination von potentiellen Donorsubstraten die „effektive“ LEWIS-Acidität des Metalls vermindert wird. Wegen der basischen Amidoliganden werden hingegen laut Literatur Substrate mit aziden Protonen wie etwa Amide oder Alkohole von **115** nicht umgesetzt.<sup>[125, 126]</sup> In diesem Fall bietet sich der SCHROCK-Katalysator als Methode der Wahl an.

Im Jahre 2003 demonstrierten MOORE und Mitarbeiter, dass durch Behandlung von **372** mit geminalen Dihalogenen unter Verwendung einer reduktiven Recyclingstrategie nicht-terminale Trisamido-Molybdän-Alkyldine der Form **374** erhalten werden können (Abb. 95).<sup>[279]</sup> Durch *in situ* Alkoholyse mit z.B. *para*-Nitrophenol oder  $\alpha,\alpha,\alpha$ -Trifluoro-*ortho*-cresol stellten sie Alkinmetathese-Präkatalysatoren **375** dar, die bereits bei 30 °C aktiv sind.<sup>[280]</sup>

Diese katalysierten im Gegensatz zu **114** die Alkinmetathese von Substraten mit sekundären Amid- oder Polyethergruppen.<sup>[280]</sup> MOORE und Mitarbeiter fanden ferner heraus, dass der Alkylsubstituent (R = Me, R = Et) des Acetylensubstrates eine Rolle spielt. In Gegenwart von **374** und *para*-Nitrophenol zeigte das Alkinmetathese-Nebenprodukt But-2-in eine größere Tendenz zu polymerisieren als Hex-3-in, vermutlich aus sterischen Gründen. Die Polymerisation verursacht eine Vergiftung des Katalysators. Durch die Verwendung von Ethylsubstituenten und Anlegen eines Vakuums konnten sie die Homodimerisation von problematischen Substraten in guten Ausbeuten erzielen.<sup>[280]</sup>

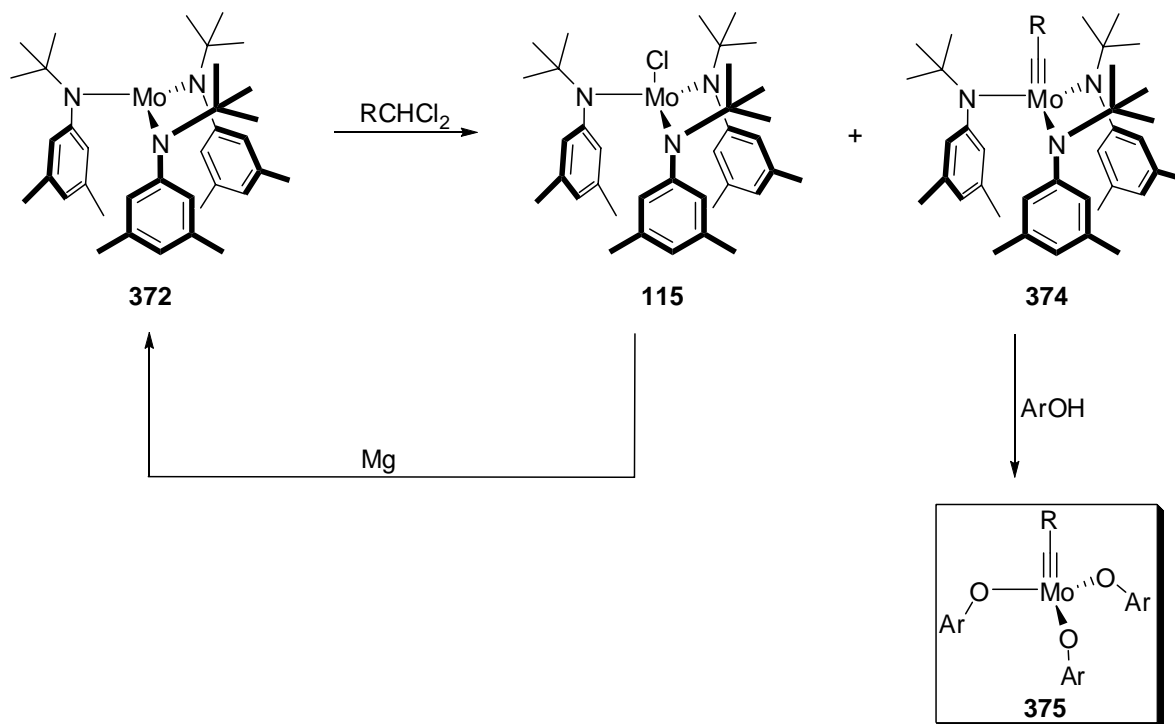


Abb. 95: Reduktive Recyclingstrategie zur Darstellung von Molybdän-Alkylidin-Komplexen nach MOORE.<sup>[279, 280]</sup>

Ferner konnten sie ihr Katalysatorsystem auf die Herstellung von Arylen-Ethynlen-Makrozyklen in großem Maßstab anwenden. Durch die Triebkraft der Polymerausfällung erzielten sie hohe Ausbeuten.<sup>[281]</sup>

JOHNSON stellte erst kürzlich die Synthese von Ringschluss-Alkinmetathese-aktiven Molybdän-Alkylidin-Katalysatoren über eine Metathesereaktion zwischen den entsprechenden Nitriden und 3-Hexin vor.<sup>[282]</sup> Dabei bevorzugen Molybdän-Komplexe mit elektronenschiebenden, fluorinierten Alkoxysubstituenten thermodynamisch den Alkylidinliganden. Dies steht im Gegensatz zu Trialkoxy-Wolfram-Komplexen, die den Alkylidinliganden gegen den Nitridliganden austauschen und sich damit im Hinblick auf eine Verwendung als Methathese-Katalysator als instabiler erweisen.

### Durchführung der Ringschluss-Alkinmetathese an Modellsubstraten

Im Folgenden sollen Untersuchungen zu einem wichtigen Schlüsselschritt, der Enin-In-Ringschlussmetathese, näher erläutert werden. Diese Metathese sollte zum ersten Mal in der Naturstoffsynthese angewendet werden. Bisher wurde nur ein intermolekularer Fall einer Enin-In Metathese in der Literatur von BUNZ beschrieben.<sup>[283]</sup> Unter Verwendung eines auf dem

MORTREUX-System basierenden Katalysators gelang ihm die Dimerisierung von Enin-Substraten sowie *ortho*-Alkoxy-substituierten Propinylbenzolen.

FÜRSTNER berichtete über erfolgreiche intramolekulare Enin-In-Metathesen an zwei einfachen Modellen, die jeweils eine Lactoneinheit tragen. Unter Verwendung von 10 mol% SCHROCK-Katalysator **114** in Toluol (0.001 M) wurden (*E*)-konfigurierte Enine der Ringgröße 18 und 21 in guten Ausbeuten erhalten.<sup>[130]</sup> Versuche, ein 15-gliedriges Lacton zu erhalten, führten zu oligomeren Produkten, vermutlich wegen der Ringspannung des zyklischen Monomers. Nichtsdestotrotz konnte FÜRSTNER eindeutig zeigen, dass der SCHROCK-Katalysator chemo-selektiv zwischen Alkenen und Alkinen unterscheidet.

Diese Methode sollte auf die Bildung des 28-gliedrigen Makrolacton-Lactams **386** übertragen werden (Abb. 100). Obwohl sich die Ringgröße (> 17) als nicht problematisch erweisen sollte, gab es keine Präzedenz für den Einsatz eines trisubstituierten, (*Z*)-konfigurierten Enins in der Ringschluss-Alkinmetathese. Eine weitere Herausforderung stellte die dem Enin benachbarte Methoxygruppe dar. Es ist literaturbekannt, dass sich der SCHROCK-Katalysator **114** inaktiv in der Gegenwart von Donorsubstraten wie Aminen, Thioether oder Polyethern verhält und vermutlich über das Wolframmetall eine Koordination mit dem Methoxysauerstoff eingeht (Abb. 96).<sup>[125, 126]</sup> Daher wurde zunächst von LACOMBE der Einfluss der Methoxygruppe in direkter Nachbarschaft zum Alkin an dem einfachen Modell **91** untersucht (Abb. 97).<sup>[124]</sup>

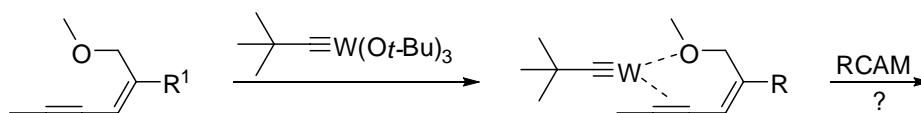


Abb. 96: Möglicher Einfluss der Methoxygruppe auf die Ringschluss-Alkinmetathese.

Die Ringschluss-Alkinmetathesen wurden in getrocknetem und entgastem Toluol sowie bei leichtem Argonstrom zur Entfernung des entstehenden But-2-ens und damit Verschiebung des Gleichgewichts auf die Produktseite durchgeführt. Ferner wurde die relativ hohe Verdünnung von 0.001 M gewählt, um die Bildung von Oligomeren zu verhindern.

LACOMBES Untersuchungen am Modell **91** ergaben, dass sich der SCHROCK-Katalysator **114** in der Tat inkompatibel verhielt und Ausbeuten von maximal 40% für **92** bei Verwendung von 50 mol% **114** lieferte.<sup>[124]</sup> Bei geringer Katalysatormenge erzielte er nur geringen Umsatz. Als Nebenprodukt konnte er bei Verwendung von 50 mol% Katalysator die Verbindung **376** isolieren, die

durch die Übertragung des Liganden des SCHROCK-Katalysators zustande kam. Erfolgreicher verlief dagegen die Metathese in Gegenwart von 50 mol% FÜRSTNER-CUMMINS-Katalysator **115**. LACOMBE erhielt das zyklische 1,3-(*E,Z*)-Dien **92** in einer guten Ausbeute von 80%.

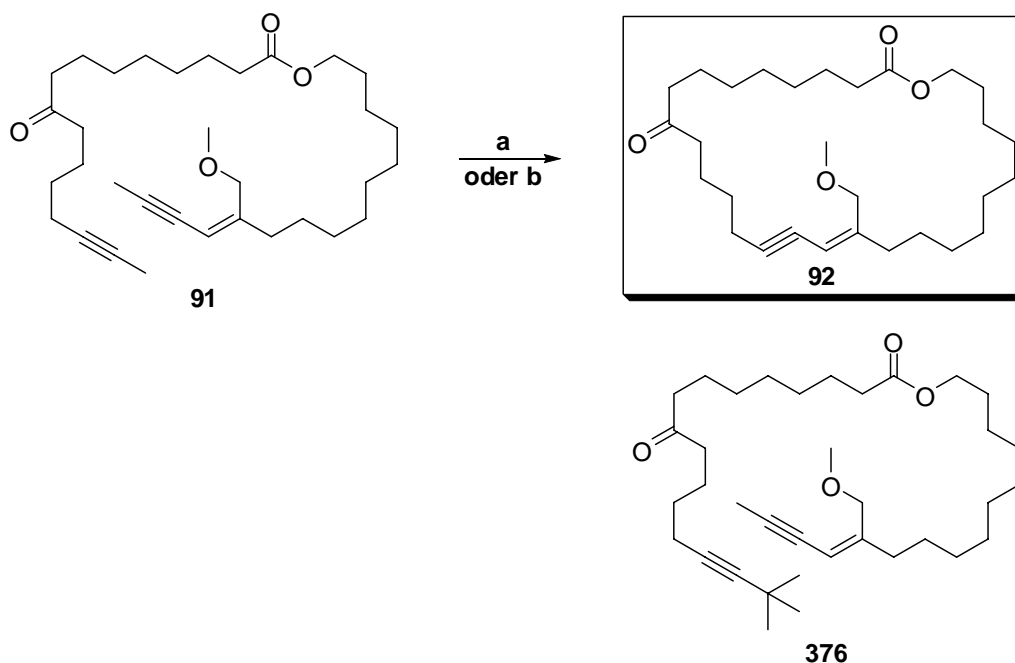


Abb. 97: Ringschluss-Alkinmetathese am Estermodell.<sup>[124]</sup> Reaktionsbedingungen: a) SCHROCK-Katalysator **114** (50 mol%), Toluol (0.001 M), 80 °C, 15 h, 40%; b) FÜRSTNER-CUMMINS-Katalysator **115** (50 mol%), Toluol (0.001 M), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15.0 eq), 80 °C, 15 h, 80%.

Trotz der damit nachgewiesenen Kompatibilität der Methoxygruppe mit dem FÜRSTNER-CUMMINS-Katalysator **115** bestanden weitere Bedenken bezüglich der im Naturstoff enthaltenen sauren Amidfunktion. Während sich der in unserem Fall vermutlich nicht nutzbare SCHROCK-Katalysator **114** in Gegenwart von sekundären Amidien zur Ringschluss-Alkinmetathese verwenden lässt, berichtete FÜRSTNER, dass **115** sich empfindlich gegenüber Substraten mit aziden Protonen verhielt und somit nur tertiäre Amide toleriert wurden.<sup>[125, 126]</sup>

Somit sollte ein weiteres Modell **384** der Überprüfung dieser Vermutung dienen (Abb. 98 und Abb. 99). Auf den Einbau des Enin-Motivs mit benachbarter Methoxygruppe wurde verzichtet. Tosylat **378** wurde ausgehend vom Alkohol **377** in quantitativer Ausbeute erhalten. Die Azidbildung erfolgte in 54% Ausbeute. Die anschließende Reduktion wurde mit 3.0 eq LiAlH<sub>4</sub> bei hoher Verdünnung (0.01 M in Et<sub>2</sub>O) und 0 °C erfolgreich durchgeführt.<sup>[284]</sup> Das Alkin wurde dabei nicht reduziert. Das Amin wurde ohne weitere Reinigung zur Amidbildung eingesetzt.

Auch hier wurde wiederum aus der TBS-geschützten  $\alpha$ -Hydroxysäure **258** *in situ* das Säurechlorid hergestellt. Die Nachteile dieser Methode sind ausführlich in Kap. 3.3.2.2. diskutiert worden. In Zukunft sollten daher die optimierten Bedingungen aus Kap. 3.3.2.4. Verwendung finden. Das Amid **381** wurde in 42% Rohausbeute über zwei Stufen hergestellt. Eine nicht näher charakterisierte Verunreinigung konnte im Folgeschritt, der TBS-Entschützung, abgetrennt werden, so dass man Alkohol **382** in 32% Ausbeute über drei Stufen erhielt. Die Optimierungsversuche zur nachfolgenden Esterbildung mit der von LACOMBE bereitgestellten Säure **383** sind in Tab. 8 zusammengefasst.

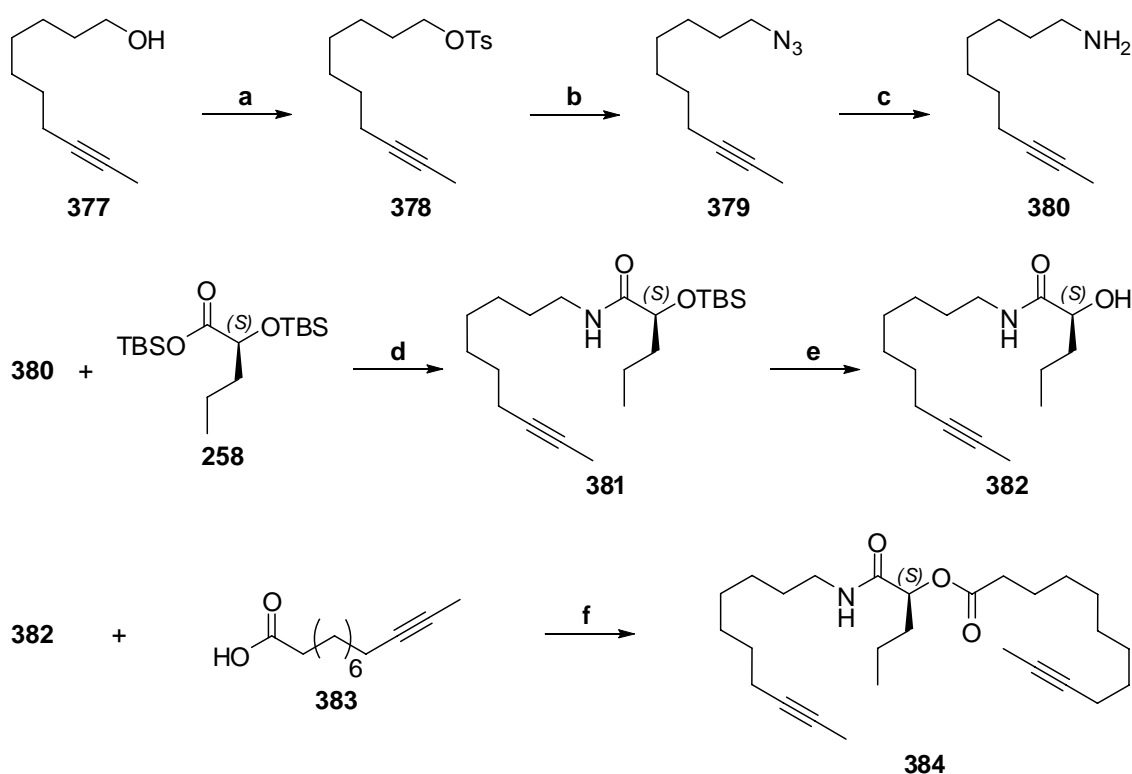


Abb. 98: Darstellung des Modellmetathesevorläufers. Reaktionsbedingungen: a) TsCl, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, quant.; b) NaN<sub>3</sub>, DMF, 60 °C, RT, 70%; c) LiAlH<sub>4</sub>, THF, 0 °C; d) 1) **258**, (COCl)<sub>2</sub>, DMF (kat.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; 2) **380**, *i*-Pr<sub>2</sub>NEt, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, RT, 42% (Rohausbeute über zwei Stufen); e) TBAF, THF, RT, 32% (über drei Stufen); f) siehe Tab. 8.

Unter Verwendung der Bedingungen aus Eintrag 1 erhielt man das gewünschte Produkt in nur 29% Ausbeute. Eine geringe Steigerung der Ausbeute auf 38% wurde erzielt, wenn man das EDC-Hydrochloridsalz zuvor mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung ausschüttelte und somit auf den weiteren Zusatz von Base während der Kupplung verzichtete (Eintrag 2). Auch die Esterbildung unter Zuhilfenahme des Säurechlorids erwies sich nicht als zuverlässige Methode (Eintrag 3). Eine akzeptable Ausbeute von 73% wurde mit den in Eintrag 4 dargestellten Bedingungen

erreicht. Wahrscheinlich trugen die Verwendung von 2.0 eq statt 1.0 eq an Säure **383** sowie die leicht erhöhte Temperatur von 40 °C zum Erfolg bei. Der Überschuss an Säure **383** war erforderlich, da analog Abb. 89 bei der Aktivierung mit EDC immer eine gewisse Menge an *N*-Acylharnstoff **358** als Nebenprodukt anfällt.

Tab. 8: Optimierungsversuche zur Esterbildung des Modells.

Eintrag	Bedingungen	Solvens	t	T	Ausbeute [%]
1	EDC·HCl (1.1 eq), HOBT (1.5 eq), Et <sub>3</sub> N (3.0 eq), <b>383</b> (1.0 eq)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.25 M)	48 h	RT	29
2	EDC <sup>a)</sup> (1.5 eq), HOBT (1.5 eq), <b>383</b> (1.0 eq)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.25 M)	22 h	RT	38
3	a) <b>383</b> (1.0 eq), (COCl) <sub>2</sub> (1.3 eq), kat. DMF b) <i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NEt (2.5 eq)	a) CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.4 M) b) THF (0.5 M)	a) 15 min b) 15 h	RT	46
4	EDC <sup>a)</sup> (2.8 eq), HOBT (2.8 eq), <b>383</b> (2.0 eq)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.25 M)	22 h	40 °C	73

a) EDC·HCl wird vorher mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung ausgeschüttelt.

Die Studie zur Ringschluss-Alkinmetathese mit dem Metathesevorläufer **384** (Abb. 99) ist in Tab. 9 zusammengefasst. Unter Verwendung des SCHROCK-Katalysators **114** erhielt man nach 4 h 46% des 22-gliedrigen Makrozyklus (Eintrag 1). Um restliches Startmaterial umzusetzen, wurden in einem zweiten Ansatz 30 mol% **114** portionsweise über einen Zeitraum von 53 h zugegeben. Die Ausbeute konnte auf 66% gesteigert werden (Eintrag 2). Die Verwendung des SCHROCK-Katalysators **114** war allerdings aufgrund der Ergebnisse am LACOMBE-Modell in der eigentlichen Naturstoffsynthese in Frage gestellt. Daher war vielmehr das Resultat bei Einsatz des FÜRSTNER-CUMMINS-Katalysators **115** von Interesse: nach 50 h wurde unter portionsweiser Zugabe von insgesamt 40 mol% **115** eine Ausbeute von 79% an Cykloalkin **385** erzielt. Damit war erstmalig die Ringschluss-Alkinmetathese mit Substraten, die azide Protonen enthalten, unter Verwendung des FÜRSTNER-CUMMINS-Katalysators gelungen.<sup>[125, 126]</sup>

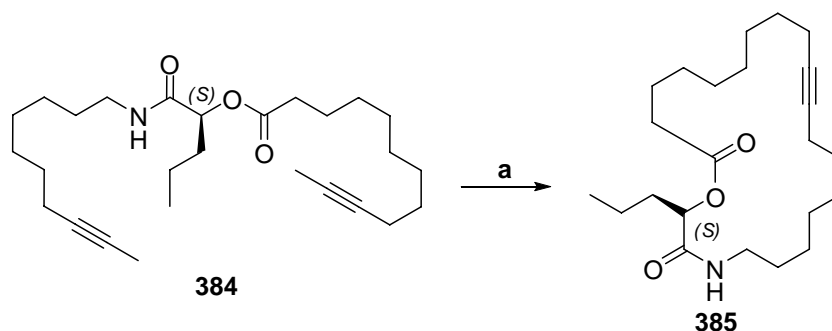


Abb. 99: Metathese am Amidmodell.

Tab. 9: Optimierungsversuche der Ringschluss-Alkinmetathese des Amidmodells.

Eintrag	Katalysator	[mol%]	t [h]	T [°C]	Ausbeute [%]
1	SCHROCK <b>114</b>	6	4	50 → 80	46
2	SCHROCK <b>114</b>	30	53	80	66
		(portionsweise)			
3	FÜRSTNER-CUMMINS <b>115</b>	40	48	50	79
		(portionsweise)			

### Durchführung der Ringschluss-Alkinmetathese am Myxovirescin A<sub>1</sub>-Vorläufer (**354**)

Die Ringschluss-Alkinmetathese mit dem Naturstoffvorläufer **354** (Abb. 100) wurde analog zu den Metathesen der Modellsubstrate durchgeführt.

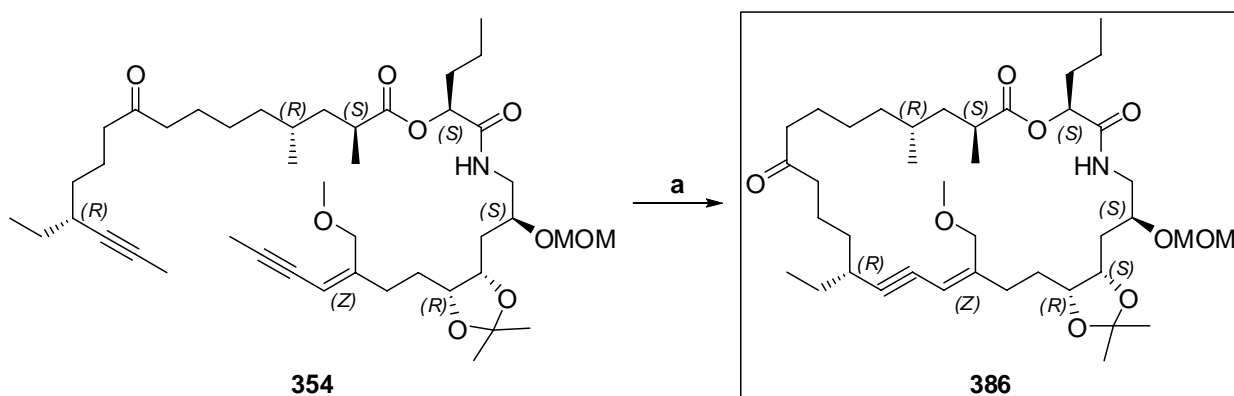


Abb. 100: Enin-In-Ringschlussmetathese am Naturstoffvorläufer **354**. Reaktionsbedingungen: siehe Tab. 10.

Auch bei der Metathese an dem Naturstoffvorläufer **354** ergaben sich bei Verwendung des FÜRSTNER-CUMMINS-Katalysator **115** keine Probleme mit dem sekundären Amid: mit insgesamt 50 mol% **115** wurde über einen Zeitraum von 14 h der 28-gliedrige Makrozyklus in einer Ausbeute von 79% gebildet (Tab. 10, Eintrag 1). Dieses Ergebnis war gut reproduzierbar. 50 mol% **115** wurde als die als kritische Katalysatormenge bestimmt: bei 40 mol% **115** gewann man noch Startmaterial zurück (Eintrag 2). Mit 60 mol% **115** wurde keine Steigerung der Ausbeute erzielt (Eintrag 3).

Ein wichtiges experimentelles Detail bezog sich auf die Katalysatorhandhabung: der Präkatalysator **372** zersetzte sich sehr rasch. Eine Aufbewahrung und ein Abfüllen in der Glovebox stellte sich als essentiell heraus. Auch ist anzumerken, dass sich das Metatheseprodukt **386** bereits nach 1 h in CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> zersetzte. In C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> ist **386** hingegen stabil.

Tab. 10: Optimierungsversuche der Enin-In-Ringschlussmetathese des Naturstoffvorläufers.

Eintrag	Katalysator	[mol%]	t [h]	T [°C]	Ausbeute [%]
<b>1</b>	FÜRSTNER-CUMMINS <b>115</b>	50 (portionsweise)	14	80	79
<b>2</b>	FÜRSTNER-CUMMINS <b>115</b>	40 (portionsweise)	15	80	64 (76 <sup>a)</sup> )
<b>3</b>	FÜRSTNER-CUMMINS <b>115</b>	60 (portionsweise)	8	80	77
<b>4</b>	SCHROCK <b>114</b>	12	22	80	14 (53 <sup>a)</sup> )
<b>5</b>	SCHROCK <b>114</b>	70 (portionsweise)	87	80	45

a) basierend auf zurückgewonnenem Startmaterial.

Unter Einsatz von 12 mol% SCHROCK-Katalysator **114** bei 80 °C erhielt man nach 22 h nur 14% des Makrozyklus **386** (Tab. 10, Eintrag 4). Die Ausbeute beträgt 53% basierend auf zurückgewonnenem Startmaterial. Daher wurde in einem zweiten Ansatz sukzessive Katalysator **114** hinzugefügt: mit insgesamt 70 mol% **114** erhielt man nach 87 h unter obigen Bedingungen 45% Produkt **386** (Eintrag 5). Man isolierte neben dem Startmaterial zwei weitere Nebenprodukte, auf deren Charakterisierung aufgrund der kleinen Ansatzgröße verzichtet wurde. Dieses Ergebnis bestätigte die Modellversuche von LACOMBE.



Zusammenfassend ist festzuhalten, dass es erstmalig in der Naturstoffsynthese gelungen war, eine intramolekulare Alkinmetathese mit einem sterisch gehinderten 1,3-(*Z*)-Enin unter Verwendung des FÜRSTNER-CUMMINS-Katalysators **115** in guter Ausbeute durchzuführen. Dies war auch insofern bemerkenswert, als dass die Metathese mit dem *per se* unreaktiveren konjugierten Enin in hoher Verdünnung stattfinden konnte. Zudem wurde gezeigt, dass **115**, wider den Erwartungen, sehr wohl in Gegenwart von sekundären Amiden verwendbar ist. Die Ergebnisse mit dem SCHROCK-Katalysator **114** hingegen bestätigten, dass **114** für die Ringschluss-Alkinmetathese mit benachbarten Donorsubstituenten wenig geeignet ist.

## STEREOSELEKTIVE REDUKTION UND ENTSCHÜTZUNG

### Hintergründe und Grundlagen zur *trans*-Hydrosilylierung/Protodesilylierung

Während die LINDLAR-Reduktion von Alkinen als Methode zur stereoselektiven Darstellung von (*Z*)-Alkenen etabliert ist, stehen für die Reduktion zu (*E*)-Alkenen nur wenige, für die Naturstoffsynthese nicht sehr attraktive Lösungen zur Auswahl. Die Methoden sind zumeist limitiert in ihrer Anwendung und erfüllen kaum die Kriterien von hoher Selektivität, Praktikabilität und Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen. Sie basieren entweder auf dem klassischen Prinzip der BIRCH-Reduktion,<sup>[285]</sup> auf dem Gebrauch von Metallhydriden<sup>[286, 287]</sup> oder auf dem Einsatz überstöchiometrischer Mengen an niedrigvalenten Chromsalzen.<sup>[288-290]</sup> Um das Potential der Ringschluss-Alkinmetathese vollständig auszunutzen, galt es, diese Lücke zu füllen.

Im Jahr 2002 stellten FÜRSTNER (für zyklische Substrate)<sup>[129, 130]</sup> und TROST (für azyklische Substrate)<sup>[131-133]</sup> unabhängig voneinander eine neue Methode vor, die den Ansprüchen an eine milde, (*E*)-selektive Reduktion von Alkinen genügt (Abb. 101). Das entsprechende Alkin wird dabei zunächst unter Verwendung des kationischen Ruthenium-Komplexes [Cp\**Ru*(MeCN)<sub>3</sub>]PF<sub>6</sub> (**387**) katalytisch *trans*-selektiv zu den entsprechenden regioisomeren Vinylsilanen hydrosilyliert. Diese liefern nach der Protodesilylierung das gewünschte (*E*)-Olefin. Verwendet man dazu saure Bedingungen (HI, HCl, TsOH/MeCN/H<sub>2</sub>O oder HF·Pyridin) oder TBAF in DMF bei erhöhten Temperaturen so stellten TROST und FÜRSTNER eine geringe Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen sowie eine Instabilität der Olefinkonfiguration fest. Beide Autoren beschrieben hingegen effektive, milde und isomerisierungsfreie Protodesilylierungen über Fluoridquellen. TROST verwendete ein System aus einer katalytischen Menge CuI (10 mol% - 20 mol%) sowie TBAF in THF bei Raumtemperatur. Bei empfindlichen Substraten sind stöchiometrische Mengen an CuI erforderlich, um die Reaktivität des TBAF zu moderieren.<sup>[132]</sup> FÜRSTNER setzte das System AgF (1.5 eq - 2.0 eq)/THF/MeOH/dest. H<sub>2</sub>O bei Raumtemperatur erfolgreich ein.

AgF kann ebenso katalytisch (2 mol% - 20 mol%) verwendet werden bei gleichzeitiger Zugabe stöchiometrischer Mengen an TBAF.<sup>[129, 130]</sup>

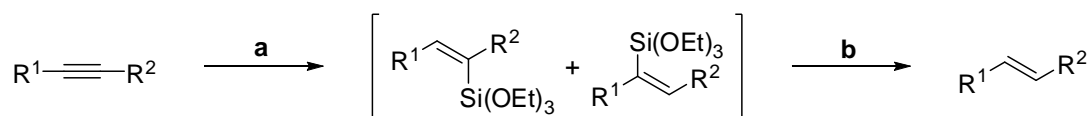


Abb. 101: Herstellung von (*E*)-Alkenen mit Hilfe der *trans*-selektiven Hydrosilylierung (**a**) und der Protodesilylierung (**b**).<sup>[129-133]</sup>

FÜRSTNER berichtete zudem über die erste Enin-In-Ringschlussmetathese unter Verwendung des SCHROCK-Katalysators **114**. Durch die nachfolgende Semireduktion des Enins gelang ihm die chemo- und stereoselektive Darstellung von (*E,E*)-konfigurierten 1,3-Dienen.<sup>[130]</sup> In diesem Fall stellt die Sequenz aus Alkinmetathese/Semireduktion eine Alternative zur klassischen Ringschluss-Olefinmetathese zwischen einem Dien und Alken dar (Abb. 102). Nicht nur steht man bei letzterer vor der Herausforderung die Stereochemie zu kontrollieren, sondern vielmehr gilt es ebenso den Angriff des Metathese-Katalysators auf das nicht-terminale Alken zu unterdrücken, wodurch zusätzlich zu den Dienen **389** und **390** die ringkontrahierten Olefine **391** und **392** entstehen (Abb. 102).<sup>[130]</sup>

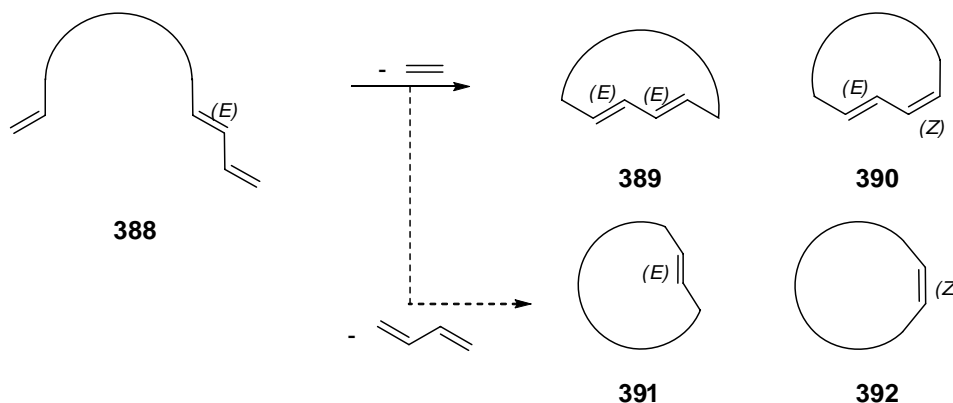


Abb. 102: Mögliches Produktspektrum bei der Dien-En-Ringschluss-Olefinmetathese.<sup>[130]</sup>

## Hydrosilylierung

Vinylsilane stellen aufgrund ihrer geringen Kosten und Toxizität sowie ihrer einfachen Handhabung eine wichtige Alternative und Ergänzung zu den entsprechenden Organobor-, Organozinn- und Organozinkreagenzien dar. Sie werden erfolgreich als nukleophile Partner in der Palladium-katalysierten Kreuzkupplung oder als Substrate in der TAMAO-FLEMING-Oxidation

zum Aufbau von Alkoholen verwendet.<sup>[9, 291]</sup> Großes Potential steckt auch im Einsatz der robusten Vinylsilane in Tandemreaktionen. So werden durch eine Sequenz aus Hydrosilylierung/Metathese zyklische Vinylsilane zugänglich, die nachfolgend entweder oxidiert werden können oder in Kreuzkupplungsreaktionen Einsatz finden.<sup>[133]</sup> Desweiteren stellt TROST kürzlich mit Hilfe der Hydrosilylierung von Alkinen einen wertvollen Zugang zu komplexen intramolekularen Si-verbrückten, Trien- DIELS-ALDER-Substraten her.<sup>[133]</sup>

Entscheidend für den Erfolg der Hydrosilylierung ist der stereo- und regiochemische Verlauf der Reaktion. Bei der Addition von Silanen an terminale Alkine können drei ( $\alpha$ -Vinylsilan **A** und  $\beta$ -Vinylsilane **B** und **C**), bei internen Alkinen sogar vier Isomere (**D** - **G**) entstehen (Abb. 103).

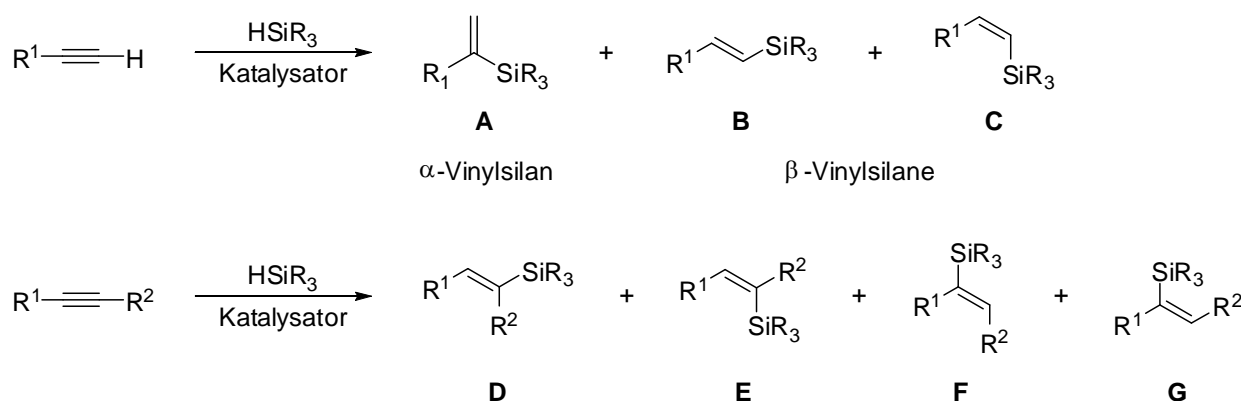


Abb. 103: Stereo- und Regioisomere bei der Hydrosilylierung von Alkinen.<sup>[133]</sup>

Hydrosilylierungen von Alkinen verlaufen in der Regel Übergangsmetall-katalysiert.<sup>[292]</sup> Der erste vorgeschlagene Mechanismus von CHALK und HARROD beinhaltet die klassische Sequenz aus oxidativer Addition, migratorischer Insertion und reduktiver Eliminierung (Abb. 104).<sup>[293-295]</sup> Ursprünglich für die Cobalt-katalysierte Olefin-Hydrosilylierung entwickelt, liess sich der Mechanismus auf die Platin-katalysierte Hydrosilylierung von Alkenen und Alkinen übertragen.<sup>[292]</sup>

Dieser Vorschlag sagt die Entstehung von  $\beta$ -Vinylsilan **B** korrekt voraus. Dennoch blieben einige Fragen offen: etwa die Beobachtung der Bildung von  $\beta$ -Vinylsilan **C**, von  $\alpha$ -Vinylsilan **A** sowie von kleineren Mengen an terminalen Silylalkinen, die unter Iridium- und Rhodium-Katalyse auftraten.

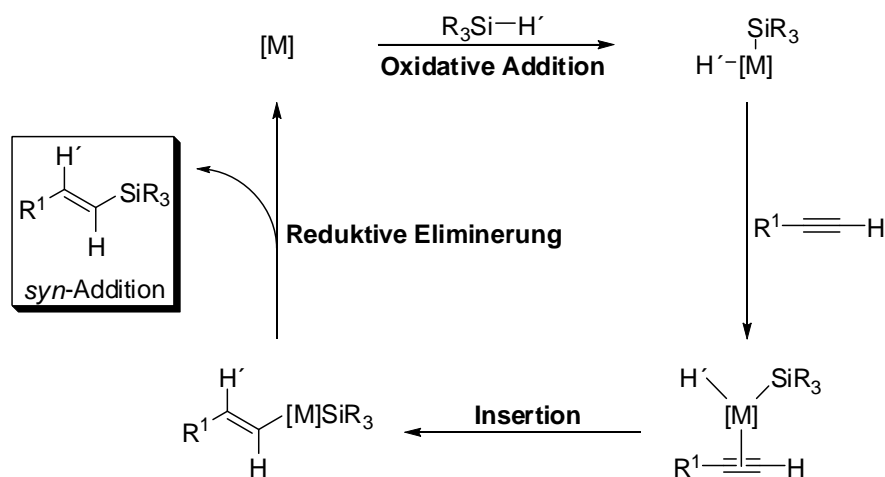


Abb. 104: CHALK-HARROD-Mechanismus zur Hydrosilylierung von terminalen Alkinen.<sup>[293-295]</sup>

Zur Klärung dieser Fragen schlugen CRABTREE (Iridium)<sup>[296]</sup> und OJIMA (Rhodium)<sup>[297]</sup> unabhängig voneinander einen Silylmetallierungsmechanismus vor (Abb. 105). Im Gegensatz zum CHALK-HARROD-Mechanismus, bei dem zunächst Hydridinsertion gefolgt von reduktiver Eliminierung stattfindet, tritt hier zuerst die Silylinsertion auf.

Durch migratorische Insertion wird zunächst das (*Z*)-Isomer **393** gebildet. Dieses kann intermolekular mit einem weiteren Molekül Silan zum *cis*-Additionsprodukt **394** reagieren. Wegen der sterischen Abstoßung des Metalls und Silylrestes kann **393** allerdings entweder über das Metallcarben **395** oder das Metallacyclopropenderivat **396** zum thermodynamisch stabileren (*E*)-Intermediat **397** isomerisieren (Abb. 105). Es handelt sich dabei um einen Monohydridartigen Mechanismus,<sup>6</sup> der die Bildung von (*Z*)- $\beta$ -Vinylsilanen **398** über eine (*E/Z*)-Isomerisierung und des Silylalkins **399** erklärt. CRABTREE und OJIMA konnten damit auch die guten Selektivitäten für (*Z*)- $\beta$ -Vinylsilane bei Verwendung von elektronenreichen Silanen wie z.B. Et<sub>3</sub>SiH sowie für (*E*)- $\beta$ -Vinylsilane bei Einsatz von elektronenarmen Silanen wie (EtO)<sub>3</sub>SiH begründen. Elektronenarme Silane können die positive Ladung  $\beta$ -Position in dem Intermediat **395** nicht so gut stabilisieren und somit findet bevorzugt die Bildung des (*Z*)-Isomers statt. Es wird diesbezüglich angenommen, dass die  $\alpha$ -Anionstabilisierung nicht so sehr von den Si-

<sup>6</sup> In Analogie zur homogenen Hydrierung werden beim *Dihydridmechanismus* ein Hydridion und ein Metall von demselben Metallhydridmolekül an das Alkin addiert, während beim *Monohydridmechanismus* das Hydridion und das Metall von verschiedenen Metallhydridmolekülen an das Alkin addieren.

Substituenten abhängt.<sup>[292, 297-299]</sup> **399** wird vermutlich bei sterisch gehinderten terminalen Alkinen zur Entspannung des Systems gebildet.<sup>[292]</sup>

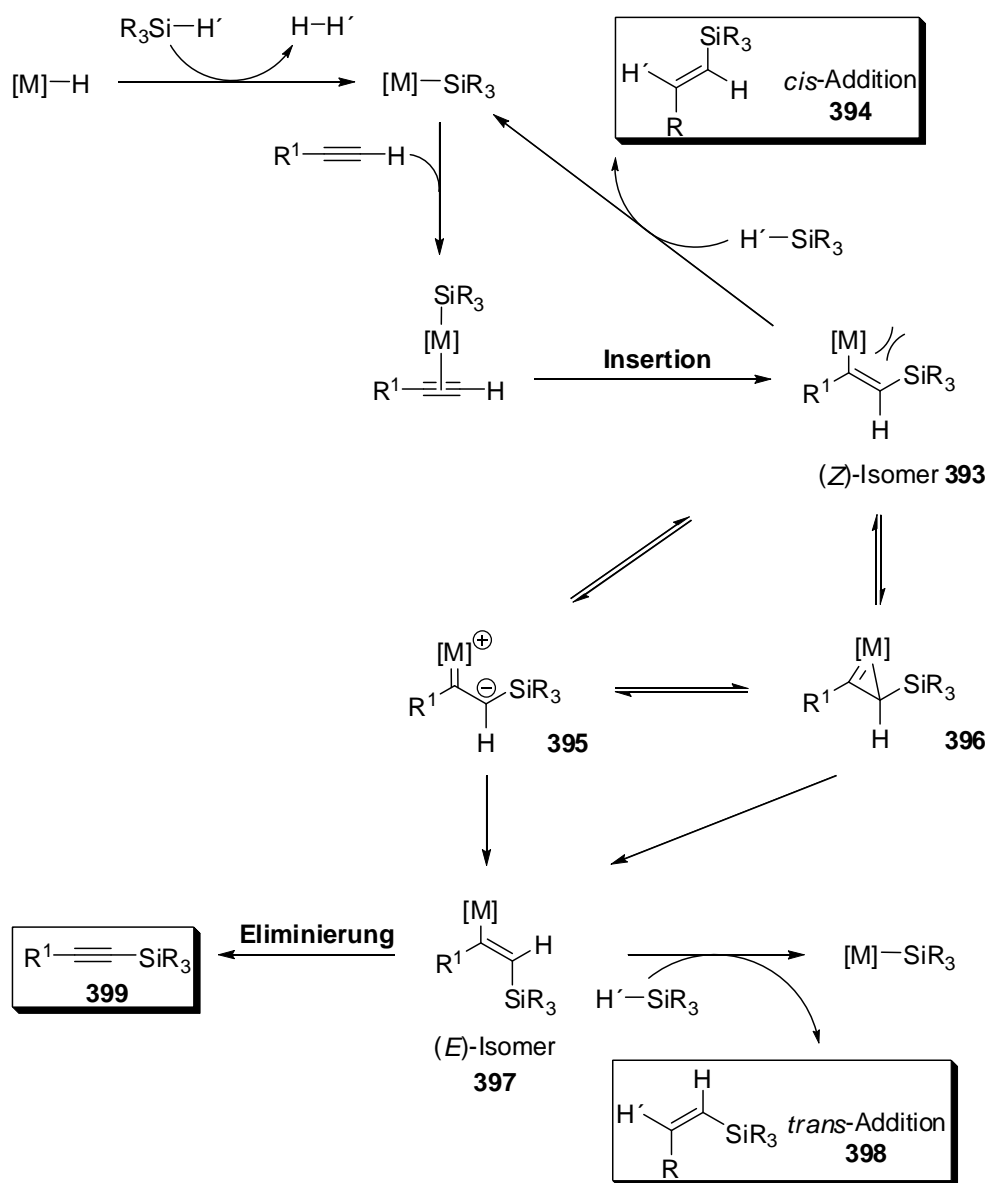


Abb. 105: OJIMA-CRABTREE-Mechanismus für die Hydrosilylierung von terminalen Alkinen.<sup>[292,</sup>

296, 297]

TROST demonstrierte kürzlich in diversen Publikationen das Potential des kationischen Ruthenium-Komplex  $[Cp^*Ru(MeCN)_3]PF_6$  (**387**).<sup>[131-133, 292, 300-302, 304]</sup> Dieser ist in der Lage, die Bildung von  $\alpha$ -Vinylsilanen **A** durch MARKOWNIKOW-Addition im Fall terminaler Alkine zu katalysieren.<sup>[131, 133]</sup> Desweiteren führt **387** insbesondere unter Verwendung von propargylischen, homo- und bishomopropargylischen Alkoholen regioselektiv zu den *trans*- $\beta$ -Additionsprodukten **C**.<sup>[300, 301]</sup> Diese werden nach anschließender Oxidation zum Aufbau von aldolartigen Produkten

genutzt. Zudem stellte er fest, dass **387** im Falle interner Alkine die (*Z*)-konfigurierten Vinylsilanen **E** und **G** mit bisher unbekannt hoher Stereoselektivität liefert.<sup>[132]</sup> Ferner wird im intramolekularen Fall nicht wie erwartet das exozyklische Produkt **401**, sondern vielmehr das *endo-dig*-zyklisierte, (*Z*)-konfigurierte Produkt **402** erhalten (Abb. 106).<sup>[302]</sup>

Diese Beobachtungen lassen sich mit dem klassischen Mechanismus nicht in Einklang bringen.<sup>[303]</sup> Nach OJIMA und CRABTREE müsste zunächst eine *cis*-Hydrosilylierung stattfinden, die zu dem Sechsring **403** mit einer *trans*-Kohlenstoffdoppelbindung führen würde. Diese überaus gespannte Situation ist höchst unwahrscheinlich (Abb. 106).

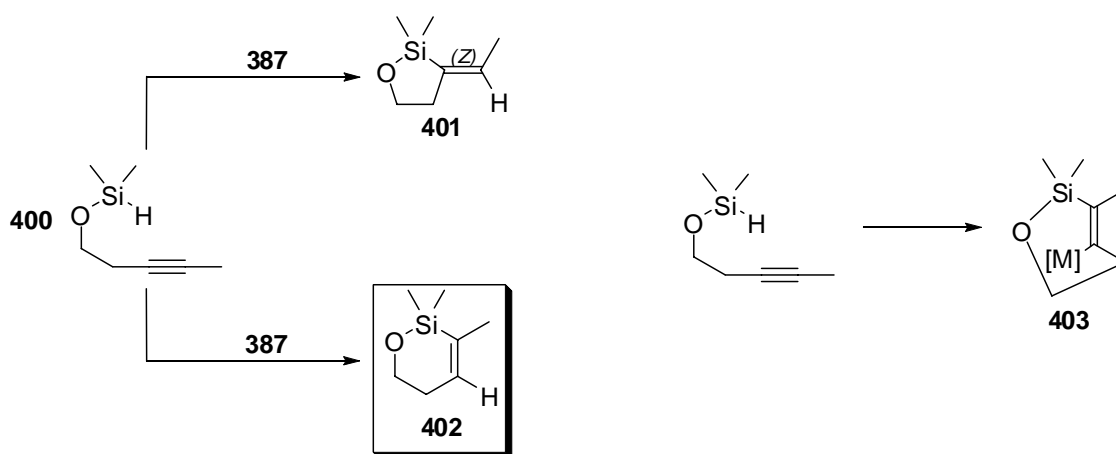


Abb. 106: Intramolekulare Hydrosilylierung katalysiert durch **387**.<sup>[302, 303]</sup>

CHUNG und TROST postulierten daher basierend auf theoretischen Berechnungen einen neuen Mechanismus (Abb. 107).<sup>[304]</sup> Sie stellten fest, dass die oxidative Addition und die Hydridinsertion im Falle der Verwendung des kationischen Ruthenium-Komplexes **387** konzertiert verlaufen. Die Hydridinsertion ist dabei gegenüber der Silylininsertion bevorzugt. Die *trans*-Stereochemie ist das Resultat der Bildung eines  $\eta^2$ -Vinylruthenium- oder Metallacyclopropenintermediats **404** nach erfolgter Hydridinsertion und anschließender Rotation der C <sub>$\alpha$</sub> -C <sub>$\beta$</sub> -Bindung gegen den Uhrzeigersinn. Dann findet eine  $\alpha$ -Silylmigration über einen Metallacyclopropen-artigen Übergangszustand statt und man erhält das *trans*- $\beta$ -Additionsprodukt **405**.

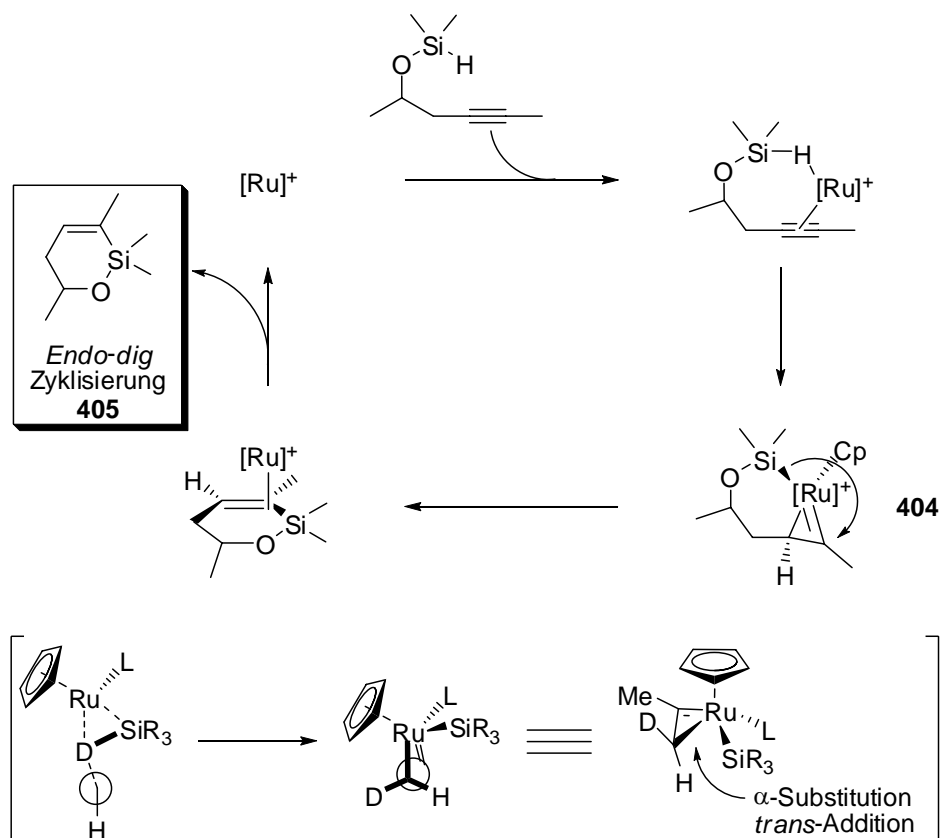


Abb. 107: Mechanismus nach CHUNG und TROST: konzertierte oxidative Addition und Insertion.<sup>[304]</sup>

### Protodesilylierung

Obwohl für die Protodesilylierung von Vinylsilanen in der Literatur diverse Methoden beschrieben wurden, sind diese für komplexe Synthesen, die milde Bedingungen erforderlich machen, wenig attraktiv.<sup>[305-307]</sup> FÜRSTNER und TROST berichteten hingegen über effektive und isomerisierungsfreie Protodesilylierungen mit AgF und wahlweise TBAF<sup>[129, 130]</sup> bzw. CuI/TBAF<sup>[132]</sup>.

Obwohl die genaue Wirkungsweise von AgF noch nicht im Detail geklärt ist, nimmt man aufgrund seiner einzigartigen Stellung unter allen getesteten Fluorid- und auch Silberquellen einen synergetischen Effekt zwischen der speziellen Affinität von Fluoridionen für Si sowie von Silberkationen für  $\pi$ -Systeme an.<sup>[129, 130]</sup>

Der in Abb. 108 dargestellte Mechanismus der Silber-katalysierten Protodesilylierung geht aufgrund der Si-F-Affinität von der Bildung der ionischen pentakoordinierten Si-Spezies **407** aus. Durch Transmetallierung erhält man das hochreaktive Vinylsilberintermediat **409**. Dabei wird das

Fluorsiloxan **408** freigesetzt, dessen Bildung die Triebkraft liefert. **409** wird sofort von einer Protonenquelle (MeOH oder H<sub>2</sub>O) abgefangen und gibt so das gewünschte (*E*)-konfigurierte Alken **410**. Desweiteren wird Ag<sup>+</sup> dabei regeneriert. Obwohl das Fluorsiloxan hydrolysiert werden kann, ist es wahrscheinlich, dass stöchiometrische Mengen Fluorid notwendig sind. Dies belegen auch die von FÜRSTNER beschriebenen Reaktionsbedingungen: es ist zwar ein katalytischer Einsatz von AgF möglich; allerdings wird nur unter Zusatz stöchiometrischer Mengen einer Fluoridquelle, in diesem Fall TBAF, ein entsprechender Umsatz beobachtet. Ähnliche Elementarschritte sind für den Mechanismus von Kreuzkupplungsreaktionen von Fluorid-aktivierten Vinylsiloxanen unter Palladium-Katalyse postuliert worden.<sup>[308-310]</sup>

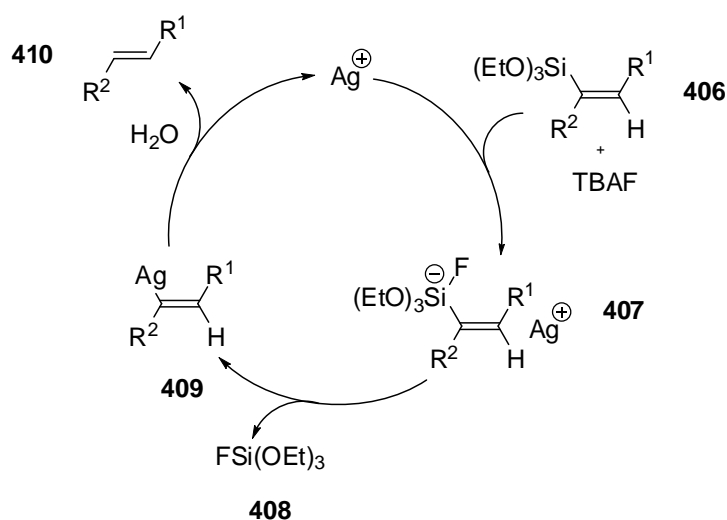


Abb. 108: Mechanismus der Silber-katalysierten Protodesilylierung von Vinylsilanen.<sup>[124]</sup>

In der vorliegenden Arbeit wurde eine mechanistische Untersuchung im Ansatz durch die Verwendung von deuteriertem Methanol für die Entschützung unternommen. Dabei erfolgte die Inkorporation von Deuterium in das entstehende Alken. Dieser Befund kann als Indiz für das Auftreten von reaktiven Vinylsilberverbindungen gewertet werden, während intermediäre Vinylradikale damit eher unwahrscheinlich sind.



### Durchführung der *trans*-Hydrosilylierung/Protodesilylierung<sup>7</sup>

Im Folgenden sollte die Sequenz aus *trans*-Hydrosilylierung/Protodesilylierung erstmalig in der Naturstoffsynthese angewendet werden (Abb. 109).

LACOMBE und FÜRSTNER dokumentierten, dass die besten Ergebnisse für die *trans*-Hydrosilylierung ohne Lösungsmittel bzw. unter Zusatz eines Minimums an CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 eq - 1.5 eq,<sup>[124]</sup> 0.5 M<sup>[130]</sup>) erzielt wurden. Im vorliegenden Fall allerdings wurde die Hydrosilylierung in Toluol (0.2 M) durchgeführt, da sich das Metatheseprodukt **386** in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> rasch zersetzte, jedoch aufgrund geringster Substanzmengen die Zugabe von Lösungsmittel erforderlich war, um überhaupt eine Vermischung der Reaktanden zu ermöglichen.

Ferner wurden in der LACOMBE'schen Modellsynthese 30 mol% [Cp\*Ru(MeCN)<sub>3</sub>]PF<sub>6</sub>-Katalysator (**387**) sowie 6.0 eq (EtO)<sub>3</sub>SiH bei einer Reaktionsdauer von 2 h (ohne Lösungsmittel!) verwendet.<sup>[124]</sup> In der Literatur wurde für die *trans*-Hydrosilylierung von einfachen Substraten hingegen der Einsatz von nur 1 mol% **387** und 1.2 eq Silan als ausreichend beschrieben.<sup>[130]</sup> Für die Hydrosilylierung des Metatheseproduktes **386** erhielt man nach 22 h bei 33 mol% **387** und 2.5 eq (EtO)<sub>3</sub>SiH in Toluol (0.2 M) bei Raumtemperatur einen Umsatz von nur ca. 50%. Bei Verwendung des [CpRu(MeCN)<sub>3</sub>]PF<sub>6</sub>-Katalysators (**414**) hingegen war die Reaktion nach 75 min bei 30 mol% **414** und 2.0 eq (EtO)<sub>3</sub>SiH in Toluol (0.2 M) vollständig (Abb. 109). Allerdings ergab die Hydrosilylierung nicht wie erwartet ausschließlich die beiden aus der *trans*-Addition resultierenden Regioisomere **411b** und **411c**, sondern zwei chromatographisch trennbare, regioisomere Fraktionen A und B im Verhältnis von ca. 4 : 1 (Abb. 109).

Fraktion B enthielt nach eingehenden NMR-Untersuchungen ausschließlich die aus der *trans*-Hydrosilylierung resultierende Verbindung **411c**. Bei der nachfolgenden Protodesilylierung erhielt man das gewünschte (*E,Z*)-konfigurierte Isomer in 94% Ausbeute. Auch die HPLC bestätigte diese Ergebnisse.

---

<sup>7</sup> Karin Radkowski führte folgende Arbeiten durch: a) die Hydrosilylierung mit dem [Cp\*Ru(MeCN)<sub>3</sub>]PF<sub>6</sub>-Katalysator (**387**), b) die Trennung der beiden nach der Hydrosilylierung entstandenen regioisomeren Fraktionen A und B mit Hilfe der präparativen DC, c) die separate Entschützung von Fraktion A bzw. Fraktion B, d) die Isomerisierungsversuche von **412** und **413** und e) die Protodesilylierung mit MeOD.

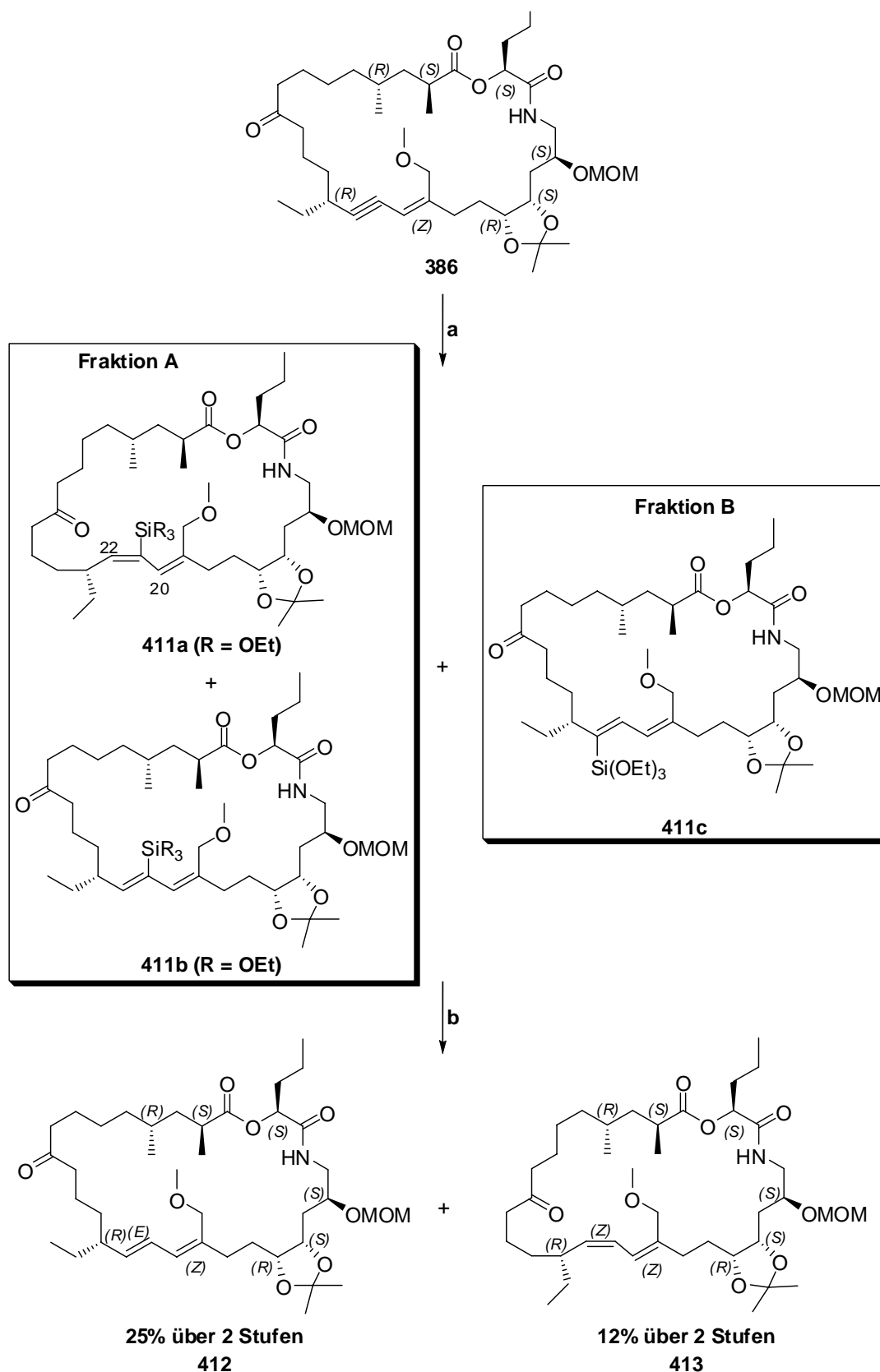


Abb. 109: Hydrosilylierung und Protodesilylierung zur Einführung des Dien-Motivs. Reaktionsbedingungen: a) EtO<sub>3</sub>SiH, [CpRu(MeCN)<sub>3</sub>]PF<sub>6</sub> (**414**) (30 mol%), Toluol, RT, Fraktion A: 53%, Fraktion B: 13%; b) AgF, THF, MeOH, dest. H<sub>2</sub>O, RT, aus Fraktion A: 25% **412**, 23% **413**, aus Fraktion B: 94% **412**.

Bei der Hauptfraktion A handelte es sich laut HPLC um ein Isomerengemisch (ca. 1 : 1). Bei der Entschützung dieser Fraktion A nach Standardvorschrift wurden die Verbindungen (*E,Z*)-**412** und (*Z,Z*)-**413** im Verhältnis von ca. 1:1 isoliert (Abb. 109). Daher ist davon auszugehen, dass neben dem aus der *trans*-Hydrosilylierung erwarteten Isomer **411b** auch das durch *cis*-Hydrosilylierung gebildete Isomer **411a** entstanden sein muss. Diese Annahme gilt nur unter der Voraussetzung, dass im Zuge der Protodesilylierung keine Isomerisierung stattgefunden hat.

Eine Isomerisierung während der Entschützung ist allerdings prinzipiell nicht auszuschließen. Zur Untersuchung der Frage, ob eine Bildung von Isomeren nach der Protodesilylierung stattfindet, wurde der Versuch unternommen, die getrennten Isomere **412** und **413** in Gegenwart von AgF unter Standardbedingungen zu isomerisieren. Es gab keine Anzeichen der Isomerisierung. Dieses Ergebnis spricht gegen die Annahme, dass eine nachträgliche Isomerisierung diese Produktverteilung erklärt. Im Falle der Modellverbindung **84** fand hingegen unter identischen Bedingungen eine partielle, wenn auch sehr langsame Isomerisierung statt (12% nach 3 Tagen).

Das Resultat einer eingehenden NMR-Analyse einer Probe von Fraktion A gab im Gegensatz zu dem Ergebnis der HPLC keinen Hinweis auf das Vorliegen eines Gemisches. Vielmehr handelte es sich um eines der beiden Isomere **411a** oder **411b** (Abb. 109), dessen Konnektivitäten unzweifelhaft sind. Die Doppelbindungsgeometrie an C<sub>21</sub>-C<sub>22</sub> konnte hingegen abschließend nicht geklärt werden. Es fehlten Daten von eindeutig charakterisierten Vergleichsverbindungen. Zudem waren die NOE-Ergebnisse aufgrund der Überlagerung der Signale an C<sub>20</sub> und C<sub>22</sub> nicht aussagekräftig (Abb. 109). Potentielle Möglichkeiten zur Aufklärung der Konfiguration wären durch <sup>29</sup>Si-NMR-Messungen sowie eine NMR-Studie in unterschiedlichen Lösungsmitteln gegeben. Zur Auflösung des sich aus der HPLC- bzw. NMR-Analyse aus Fraktion A ergebenden Widerspruches sind weitere Untersuchungen in Planung.

Insgesamt werden in der Semireduktionssequenz 25% des (*E,Z*)-Diens **412** sowie 12% der isomeren Verbindung **413** über zwei Stufen erhalten.

Bei der Berechnung der „single point“ Energie für das jeweils stabilste Konformer (Kap. 6.3.) eines jeden Isomers **412** und **413** stellte sich das erwünschte (*E,Z*)-konfigurierte Dien **412** als das thermodynamisch stabilere Isomer heraus. Die Energiedifferenz der beiden Isomere beträgt 6.7 kcal/mol. Die Ergebnisse zur Hydrosilylierung machen weitere theoretische Berechnungen erforderlich.

Aus diesen Experimenten ergibt sich als denkbare Szenario, dass die katalytische Hydrosilylierung im Falle des Cykloalkins **386** drei Isomere liefert, von denen zwei wahrscheinlich die gewünschten regioisomeren *trans*-silylierten Produkte **411b** und **411c** sind, während es sich bei der dritten Verbindung um eines der möglichen *cis*-Hydrosilylierungsprodukte, vermutlich **411a**, handelt. Dieses Ergebnis war auch insofern überraschend, als TROST beschrieben hatte, dass der Cp-Katalysator **414** im Falle terminaler Alkine im Vergleich zum Cp\*-Katalysator **387** einzig ein schlechteres Regioisomerenverhältnis lieferte.<sup>[133]</sup>

Ein potentieller Weg, ausschließlich die aus der *trans*-Hydrosilylierung resultierenden Produkte **411b** und **411c** zu erhalten, besteht in einer geschickten Wahl des Katalysators. So wurde der Einsatz des in den Vorversuchen verwendeten [Cp\*Ru(MeCN)<sub>3</sub>]PF<sub>6</sub>-Katalysators (**387**) in Betracht gezogen. Allerdings wurden die Ergebnisse aus der Hydrosilylierung nicht weiterverfolgt, da sich **387** im Vergleich zum analogen [CpRu(MeCN)<sub>3</sub>]PF<sub>6</sub>-Komplex (**414**) als zu unreaktiv erwiesen hatte.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die an isolierten Dreifachbindungen erfolgreich durchgeführte Sequenz aus *trans*-Hydrosilylierung und Protodesilylierung im Falle konjugierter, sterisch gehinderter Systeme ihre Grenzen findet. Um dennoch eine Optimierung zu erreichen, sind erneut methodische Studien angezeigt. Weitere spektroskopische Untersuchungen sind in Arbeit.

#### DURCHFÜHRUNG DER ACETAL- UND MOM-ENTSCHÜTZUNG

Die beiden Isomere **412** und **413** wurden mit HClO<sub>4</sub>/THF/MeOH/dest. H<sub>2</sub>O bei 60 °C nach der Vorschrift von SEEBACH entschützt (Abb. 110).<sup>[120]</sup> SEEBACHs Myxovirescin A<sub>1</sub>-Vorläufer besaß neben der Isopropyliden- und MOM-Schutzgruppe eine zusätzliche Acetalschutzgruppe am Keton. Bei den Entschützungen wurden im vorliegenden Fall HClO<sub>4</sub>, THF, MeOH und dest. H<sub>2</sub>O portionsweise zugegeben. Die Isopropylidengruppe wurde unter den sauren Bedingungen bei 60 °C nach bereits < 1 h gespalten.

Die Entfernung der MOM-Schutzgruppe erforderte eine längere Reaktionszeit (22.5 h (**57a**) bzw. 20.5 h (**415**)) sowie weitere Zugabe von HClO<sub>4</sub>/THF/MeOH/dest. H<sub>2</sub>O. Dabei war allerdings die Entstehung von nicht näher charakterisierten Nebenprodukten zu beobachten. Dies war ebenfalls von SEEBACH beschrieben worden, der Myxovirescin A<sub>1</sub> (**57a**) in einer moderaten Ausbeute von 43% erhielt. Desweiteren isolierte er 25% des MOM-geschützten Naturstoffvorläufers. Auch WILLIAMS berichtete in seiner Synthese des Myxovirescin A<sub>1</sub> (**57a**) über die

Isopropyliden- und MOM-Entschützung mit HClO<sub>4</sub> in wässrigem Methanol bei 22 °C ohne weitere Angaben zu machen.<sup>[121]</sup> Eine MOM-Entschützung bei Raumtemperatur sowie eine Ausbeute von 70% scheinen jedoch fraglich.

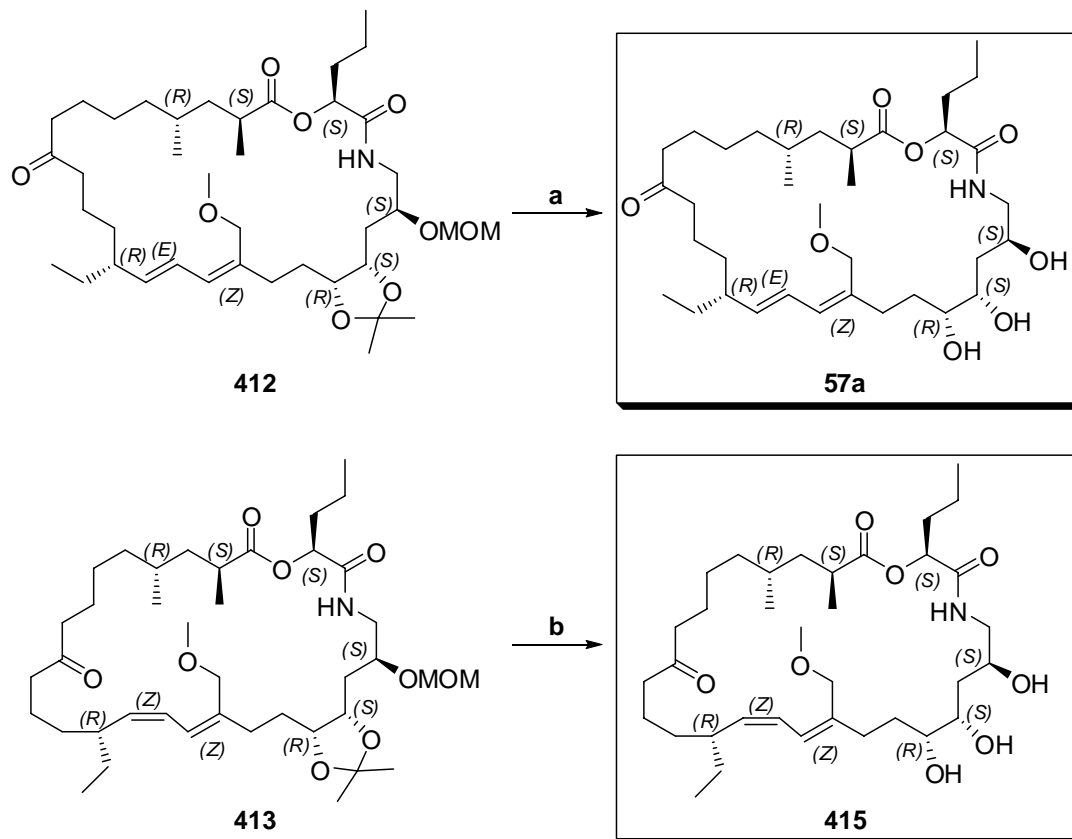


Abb. 110: Isopropyliden- und MOM-Entschützung zur Darstellung von Myxovirescin A<sub>1</sub> (**57a**) und des (Z,Z)-konfigurierten Isomers **415**. Reaktionsbedingungen: a) und b) HClO<sub>4</sub>, THF, MeOH, dest. H<sub>2</sub>O, 38%.

Im Gegensatz zu SEEBACH wurden die Reaktionslösungen erst nach vollständigem Umsatz aufgearbeitet. Myxovirescin A<sub>1</sub> (**57a**) sowie das (Z,Z)-konfigurierte Analogon **415** konnten in jeweils 38% Ausbeute isoliert werden. Die anschließende NMR-Charakterisierung wurde in deuteriertem Benzol durchgeführt, da sich das Produkt in CDCl<sub>3</sub> zersetzte. NMR-Untersuchungen sowie die Bestimmung der Masse bestätigten den erfolgreichen Abschluss der Synthese von **57a** und **415**.

Myxovirescin A<sub>1</sub> (**57a**) wurde somit in 26 Schritten (längste lineare Sequenz) in einer Gesamtausbeute von 0,2% hergestellt. Daneben wurde das (Z,Z)-konfigurierte Analogon **415** in einer Gesamtausbeute von 0,1% isoliert.

#### 4. ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

Die vorliegende Arbeit stellt im ersten Teil die Anwendungsbreite der Eisen-katalysierten Kreuzkupplung von GRIGNARD-Reagenzien mit Säurechloriden vor<sup>[32]</sup> und zeigt anschließend die erfolgreiche Anwendung dieser Methode als einen Schlüsselschritt in der Totalsynthese von Myxovirescin A<sub>1</sub> (**57a**).

Die Eisen-katalysierte *sp*<sup>3</sup>-*sp*<sup>2</sup>-Kreuzkupplung zwischen Alkyl-GRIGNARD-Reagenzien und Alkenylbromiden wurde bereits 1971 von KOCHI beschrieben.<sup>[17, 18]</sup> Erst kürzlich erweiterte FÜRSTNER den Einsatz dieser Methode auf die Arylierung und Alkylierung von substituierten Arylchloriden und -sulfonaten u.a. unter Verwendung von Fe(acac)<sub>3</sub> als Präkatalysator.<sup>[29, 30, 60]</sup> Arbeiten zur erfolgreichen Eisen-vermittelten Umsetzung von Säurechloriden und GRIGNARD-Reagenzien sind zwar bekannt, jedoch sind nur wenige und vor allem unfunktionalisierte Kupplungspartner untersucht worden.<sup>[52-57]</sup>

Im Rahmen des methodischen Teils dieser Dissertation wurde das Substratspektrum sowohl der GRIGNARD-Reagenzien als auch der Säurechloride für die in Abb. 111 dargestellte Reaktion wesentlich erweitert (Kap. 2.2.3.).<sup>[32]</sup>

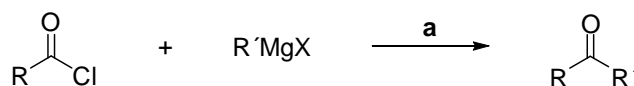


Abb. 111: Eisen-katalysierte Kreuzkupplung von Säurechloriden mit GRIGNARD-Reagenzien.<sup>[32]</sup>

Reaktionsbedingungen: a) Fe(acac)<sub>3</sub> (3 mol%), THF, -78 °C, 15 min.

Insgesamt wurden 29 Ketone unter Verwendung katalytischer Mengen von Fe(acac)<sub>3</sub> (3 mol%) in Ausbeuten von 27% - 99% hergestellt. Erwähnenswert ist auch, dass bei Einsatz von  $\alpha$ -chiralen Säurechloriden keine Racemisierung beobachtet wurde.

Mit dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die angewendeten Reaktionsbedingungen eine hohe Toleranz gegenüber einer Vielzahl verschiedener funktioneller Gruppen besitzen. Im elektrophilen Reaktionspartner wurden Funktionalitäten wie z.B. *ortho*- und *para*-substituierte Aromaten,  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Carbonyle, Ester, Alkene, Alkine, Lactone sowie Acetyl- und Cyclopropylgruppen toleriert. Einfache Alkyl- und Phenyl-GRIGNARD-Reagenzien, aber auch funktionalisierte Organomagnesiumverbindungen mit Acetal-, Benzylether- und *para*-Methoxyphenylsubstituenten wurden erfolgreich eingesetzt.

Desweiteren lieferte Methylmagnesiumbromid die entsprechenden Ketone in guten Ausbeuten von 81% - 86%. Dieses Ergebnis ist insofern bemerkenswert, als sich dieses Nukleophil bei der Eisen-katalysierten Kreuzkupplung mit Chlorarenen als unreaktiv erwiesen hatte.<sup>[29, 30]</sup> Beim Einsatz von Phenylmagnesiumbromid isolierte man die gewünschten Kupplungsprodukte in geringeren Ausbeuten (27% - 64%). Vinylische GRIGNARD-Verbindungen bzw. Vinylnucleophile liessen sich in dieser Eisen-katalysierten Kreuzkupplung hingegen nicht einsetzen. Diese Resultate stehen im Einklang mit dem mechanistischen Verständnis<sup>[29-32]</sup> und zeigen die Grenzen der Eisen-katalysierten Kreuzkupplungsreaktionen auf. Demnach reagieren Organomagnesiumverbindungen, für die eine  $\beta$ -Hydrideliminierung nicht in Frage kommt und damit die Bildung reduzierter Eisencluster als eigentlicher Katalysatoren ausgeschlossen ist, wenn überhaupt, dann nur mit hochaktivierten Substraten wie etwa den Säurechloriden, vermutlich über  $\text{Fe}^{\text{II}}$ -Superat-Komplexe als reaktive Zwischenstufen.<sup>[29-32]</sup>

Hervorzuheben ist, dass die Eisen-Katalyse eine Reihe nennenswerter Vorteile aufweist. So können u.a. anstelle teurer Palladium- oder toxischer Nickel-Komplexe billige, stabile, kommerziell erhältliche und toxikologisch unbedenkliche Eisensalze eingesetzt werden. Die Katalyse läuft zudem unter ligandfreien Bedingungen ab, was die Durchführung der Reaktion im industriellen Maßstab erleichtert. Zusätzlich können die Eisen-katalysierten Kreuzkupplungen meist unter milden Bedingungen und mit sehr kurzen Reaktionszeiten durchgeführt werden.

Im zweiten Teil der vorliegenden Dissertation fand die Eisen-katalysierte Kreuzkupplung zwischen einem Säurechlorid und einer GRIGNARD-Verbindung als Schlüsselschritt Anwendung in der erfolgreich abgeschlossenen Naturstoffsynthese von Myxovirescin A<sub>1</sub> (**57a**) (Abb. 112).

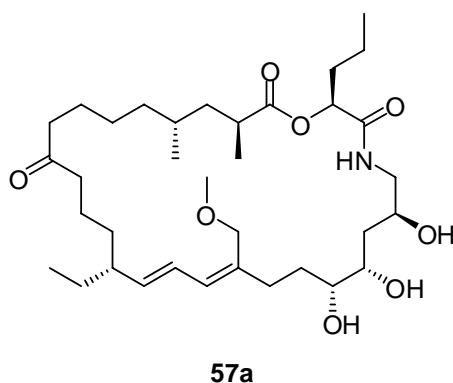


Abb. 112: Myxovirescin A<sub>1</sub> (**57a**).

**57a** wurde 1973 von ROSENBERG als Antibiotikum TA,<sup>[97]</sup> 1982 von TROWITZSCH als Myxovirescin A<sub>1</sub><sup>[93]</sup> und im Jahre 1988 von einem japanischen Forscherteam als Megovalicin C<sup>[94, 95]</sup> beschrieben und in allen Fällen aus Bakterien der Gattung *Myxococcus* isoliert. Es besteht aus einem charakteristischen 28-gliedrigen Lacton-Lactam-Ringsystem und enthält sieben stereogene Zentren sowie eine Triol- und (E,Z)-Dieneinheit (Abb. 112).<sup>[96]</sup>

Myxovirescin A<sub>1</sub> (**57a**) ist ein Breitband-Antibiotikum mit *in vitro*-MHK-Werten von bis zu 0.01 µg/ml für Gram-negative sowie Gram-positive Bakterien.<sup>[93, 97, 100, 101]</sup> Somit stellt es vor dem Hintergrund zunehmender Antibiotikaresistenzen eine attraktive Leitstruktur dar.<sup>[123]</sup> Vor allem aber besitzt **57a** eine bisher einzigartige Wirkungsweise.<sup>[100, 101]</sup> Bei oraler oder intravenöser *in vivo*-Applikation kommt es nicht wie zu erwarten zu einer Distribution der Verbindung. Stattdessen findet es sich auch nach Tagen ohne nennenswerten Wirkungsverlust in konzentrierter Form im Gewebe der Injektionsumgebung wieder. Dieses Phänomen ist auf die guten Adhäsionseigenschaften des Myxovirescin A<sub>1</sub> (**57a**) gegenüber einer Vielzahl von Oberflächen zurückzuführen. Somit bietet sich eine Untersuchung der therapeutischen Effekte dieses nicht-zirkulierenden Antibiotikums z.B. in der Zahnmedizin an.<sup>[108-111]</sup>

Der Mechanismus des langsam und irreversibel wirkenden Myxovirescin A<sub>1</sub> (**57a**) beruht auf einer Hemmung des Aufbaus der bakteriellen Zellwand. Es inhibiert die Polymerisation der Lipid-Disaccharid-Oligopeptide, den Bausteinen der die Bakterienzelle u.a. umgebenden sogenannten Mureinschicht.<sup>[112]</sup> **57a** zeigt eine dem Glykopeptid-Antibiotikum Vancomycin ähnliche Wirkungsweise.

Im Jahre 1994 stellten SEEBACH<sup>[118-120]</sup> und WILLIAMS<sup>[121]</sup> die beiden einzigen, bisher bekannten Totalsynthesen von Myxovirescin A<sub>1</sub> (**57a**) vor. Während sie eine Makrolactonisierung bzw. eine Makrolactamisierung zum Aufbau des 28-gliedrigen Zyklus nutzten, sollte in der vorliegenden Dissertation eine C-C-Verknüpfungsreaktionen als potentielle Alternative dienen. In der Tat war es Forschern von Pfizer gelungen, mit Hilfe der Ringschluss-*Alkenmetathese* die trisubstituierte Doppelbindung (Abb. 112) in Myxovirescin-Analoga aufzubauen.<sup>[123]</sup> Ein entscheidender Nachteil dieser Strategie ist jedoch die Bildung von (E/Z)-Isomerenmischen. Daher wurde von LACOMBE eine Machbarkeitsstudie zur Ringschluss-*Alkinmetathese* und anschließenden (E)-selektiven Semireduktion des Enins durchgeführt (Abb. 113).<sup>[124]</sup> Dabei konnte er den Makrozyklus **92** unter Verwendung von 10 mol% des FÜRSTNER-CUMMINS-Katalysators **115** in guter Ausbeute isolieren. Die anschließende *trans*-Hydrosilylierung und Protodesilylierung ergab die Modellverbindung **84** in 50% Ausbeute über zwei Stufen.



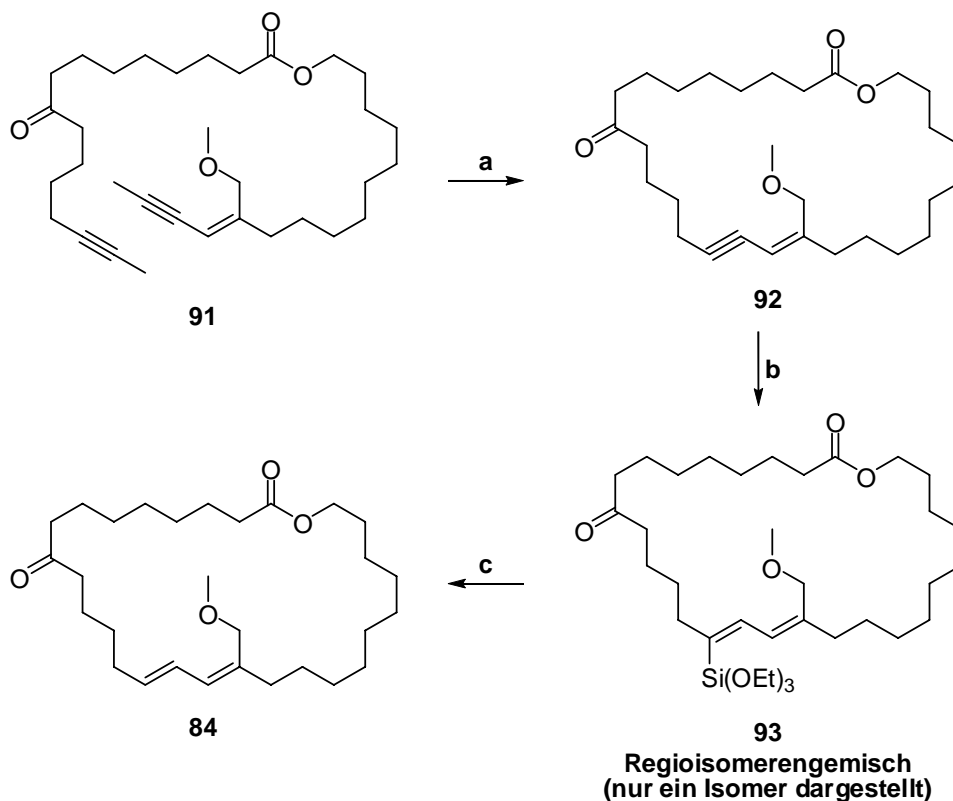


Abb. 113: Modellstudie nach LACOMBE.<sup>[124]</sup> Reaktionsbedingungen: a) **115** (10 mol%), Toluol,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 80 °C, 80%; b)  $\text{HSi}(\text{OEt})_3$ ,  $[\text{Cp}^*\text{Ru}(\text{MeCN})_3]\text{PF}_6$  (**387**) (30 mol%); c)  $\text{AgF}$ , THF, MeOH, dest.  $\text{H}_2\text{O}$ , RT, 50% (über zwei Stufen).

Über diese Sequenz galt es folglich, den Naturstoff selbst darzustellen. Der Makrozyklusvorläufer **354** sollte über eine Veresterung der beiden zentralen Bausteine, „West-Fragment“ **100** und „Ost-Fragment“ **101**, zugänglich sein (Abb. 114). Im Vordergrund dieser Dissertation stand die Entwicklung einer zu den bisherigen Totalsynthesen alternativen und effektiven Syntheseroute, in der die wesentlichen Schlüsselschritte Übergangsmetall-katalysiert verlaufen.

Den Auftakt der Synthese des West-Fragmentes **100** bildete die diastereoselektive Einführung der Stereozentren an den Kohlenstoffatomen  $\text{C}_{16}$ ,  $\text{C}_{25}$  und  $\text{C}_{27}$  unter Zuhilfenahme der MYERS'schen Pseudoephedrin-Auxiliare **104** - **106** (Abb. 115). Der Vorläufer der GRIGNARD-Verbindung **245**, das Bromid, wurde in nur sieben Schritten in der längsten linearen Sequenz ausgehend von kommerziell erhältlichem 1,3-Propandiol in einer sehr guten Gesamtausbeute von 53% hergestellt.

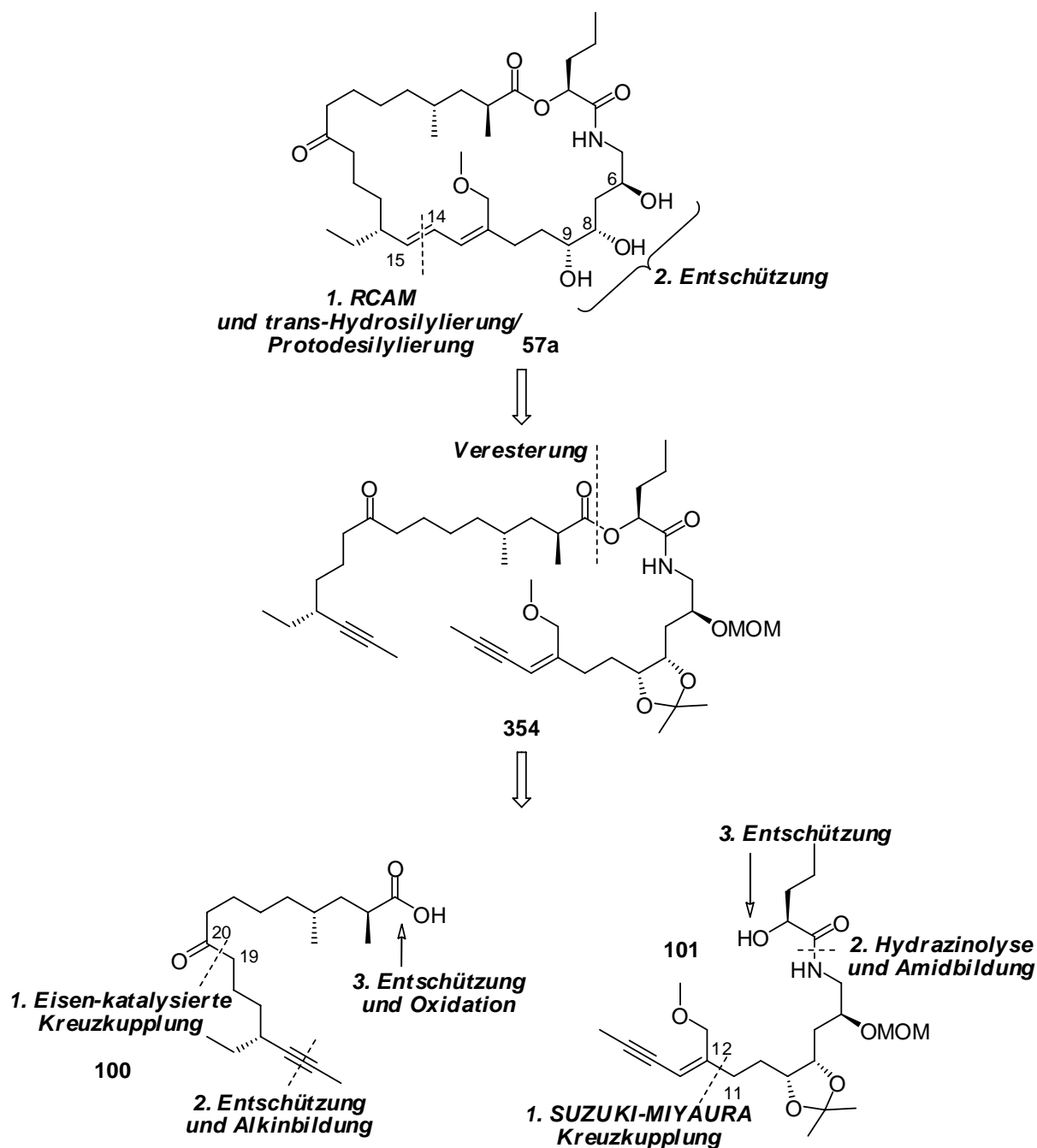


Abb. 114: Retrosynthese von Myxovirescin A<sub>1</sub> (57a).

Die Säure, aus der *in situ* Verbindung **222** gebildet wurde, konnte in einer Gesamtausbeute von 22% (10 Schritte in der längsten linearen Sequenz) ausgehend von 1,5-Pentandiol erhalten werden. In einer darauffolgenden Reaktionssequenz wurde aus **222** und **245** in 11 Stufen das West-Fragment **100** mit einer Gesamtausbeute von 16% und einem *de* > 99% isoliert. In hervorragender Ausbeute von 88% verlief dabei der erste Schlüsselschritt dieser Synthese, die Eisen-katalysierte Kreuzkupplung zwischen **222** und **245** (Abb. 115). Dieses Resultat unterstreicht das Potential der im Rahmen dieser Arbeit entwickelten Methode.

Insgesamt wurde die Säure **100** in 21 Schritten in der längsten linearen Sequenz ausgehend von kommerziell erhältlichem 1,5-Pentandiol in 3.3% Gesamtausbeute synthetisiert (Kap. 3.3.1.3. und Kap. 3.3.1.4.).

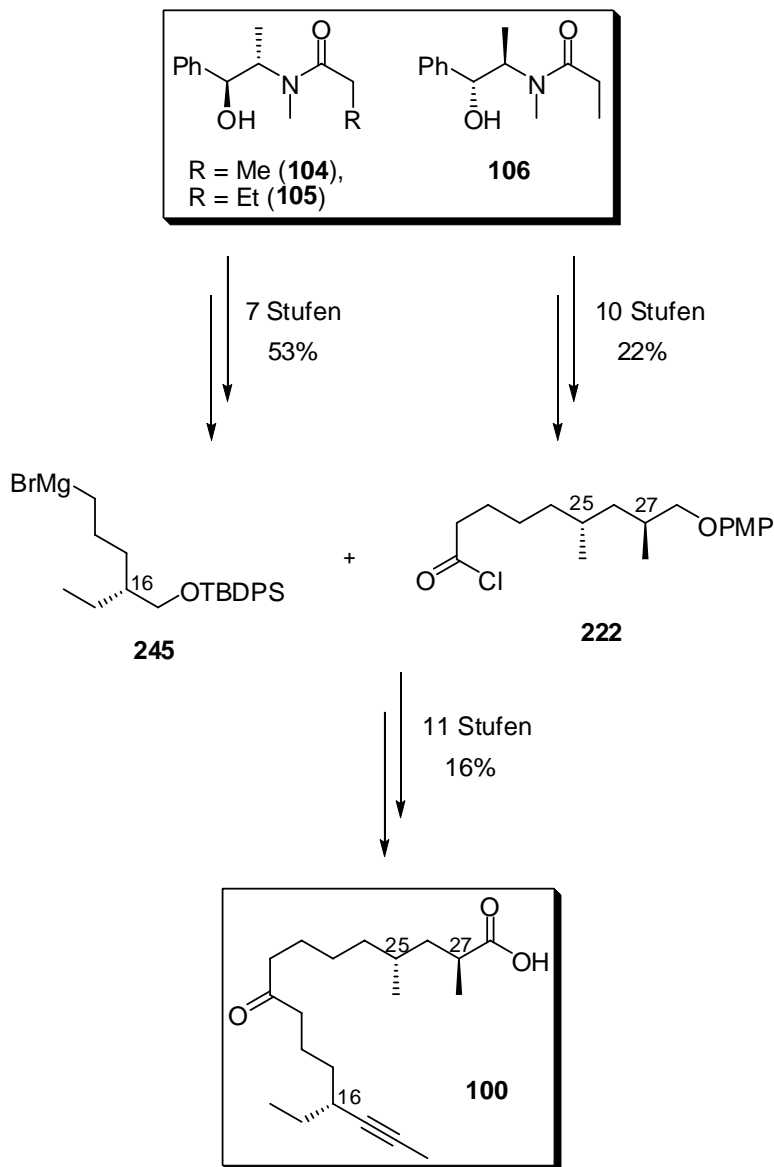
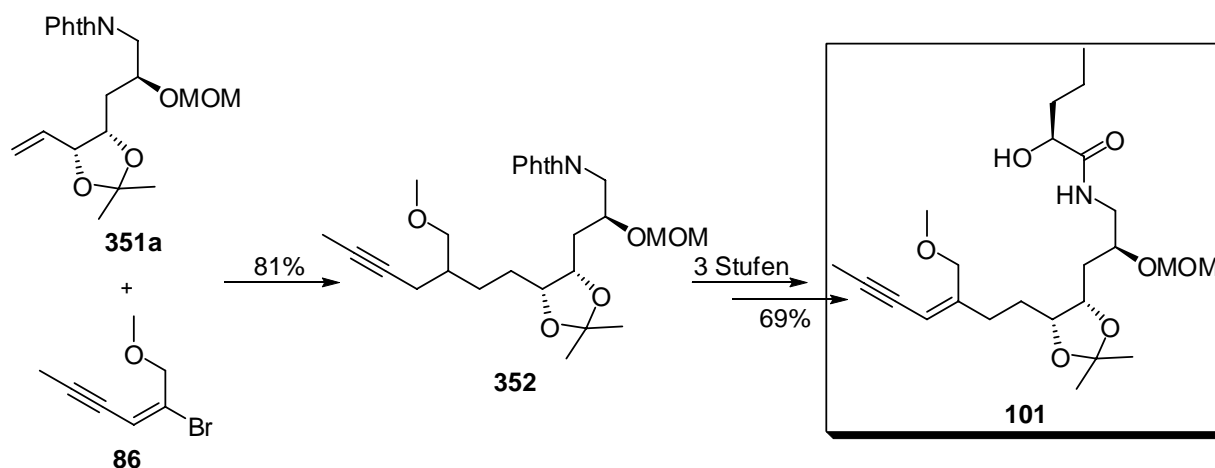
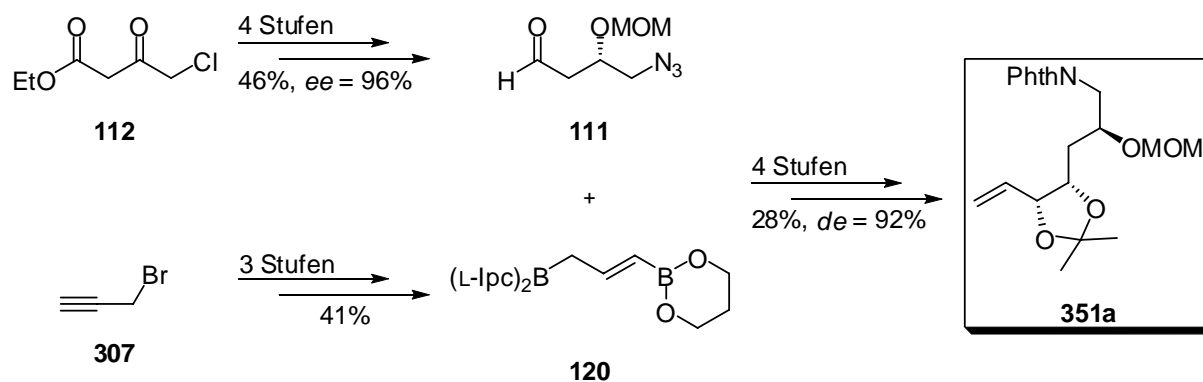


Abb. 115: Darstellung des West-Fragmentes **100**.

Auch die SUZUKI-MIYAJI-Kreuzkupplung zwischen Vinylbromid **86** und Phthalimid **351a** lieferte das gewünschte Produkt **352** in guter Ausbeute (Abb. 116). Die Verwendung des vollständig geschützten Amins stellte sich als essentiell für den Erfolg dieser Reaktion heraus. **352** wurde im Folgenden in einer dreistufigen Sequenz in 69% Ausbeute in das Ost-Fragment **101** überführt. Die Synthese der drei Bausteine **86**, **351a** und **346** ist in Abb. 117 - Abb. 119 zusammengefasst.


 Abb. 116: Darstellung des Ost-Fragmentes **101**.

Aldehyd **111** konnte in vier Schritten in einer Gesamtausbeute von 46% synthetisiert werden (Abb. 117). Dabei wurde das Stereozentrum über die enantioselective NOYORI-Hydrierung von Ethyl-4-chloracetoacetat (**112**) eingeführt (96%, *ee* = 96%). Mit Hilfe der nachfolgenden BROWN'sche Oxyallylierung zwischen dem Aldehyd **111** und dem *in situ* hergestellten Reagenz **120** gelang die simultane Einführung des gewünschten Triolmotivs sowie des terminalen Alkens in 39% Ausbeute mit einem *de* von 92% (Abb. 67, Kap. 3.3.2.2.). Das dazu benötigte chirale (*E*)-Allylboran-Reagenz **120** wurde in vier Stufen ausgehend von Propargylbromid **307** hergestellt (Abb. 117). Die Diastereomerentrennung konnte später auf der Stufe des SUZUKI-MIYAUURA-Kreuzkupplungsproduktes **352** vorgenommen werden. Somit fand die Strategie von BROWN erstmals Anwendung in der Naturstoffsynthese. In weiteren vier Schritten und einer Gesamtausbeute von 28% wurde aus **111** und **120** der SUZUKI-MIYAUURA-Kupplungspartner **351a** bereitgestellt (Abb. 117).


 Abb. 117: Darstellung des Alkens **351a** für die SUZUKI-MIYAUURA-Kreuzkupplung.

Das Elektrophil für die SUZUKI-MIYAJI-Kreuzkupplung **86** wurde ausgehend von kommerziell erhältlichem Methylpropargylether (**107**) durch Bromierung und anschließende selektive NEGISHI-Kreuzkupplung in einer neuartigen, effizienten zweistufigen Synthese hergestellt (Abb. 118).

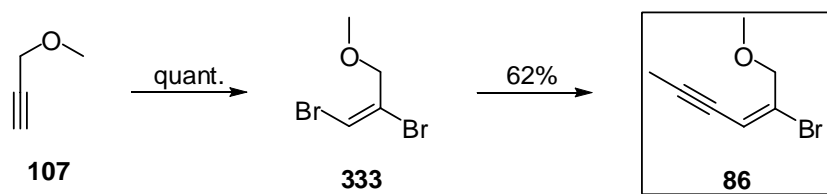


Abb. 118: Darstellung des Vinylbromids für die SUZUKI-MIYAJI-Kreuzkupplung.

L-Norvalin (**113**) diente als Startmaterial zur Darstellung des Amidkupplungspartner **346** (Abb. 119). Diazotierung und anschließende Benzylierung der Säurefunktion lieferte Fragment **342** in einer Ausbeute von 55% über zwei Stufen. Die Hydroxyfunktion wurde danach als TBDPS-Ether geschützt. Nach erfolgter Entfernung der Benzylschutzgruppe erhielt man die gewünschte  $\alpha$ -Hydroxysäure **346** in einer Ausbeute von 62% (Abb. 119).

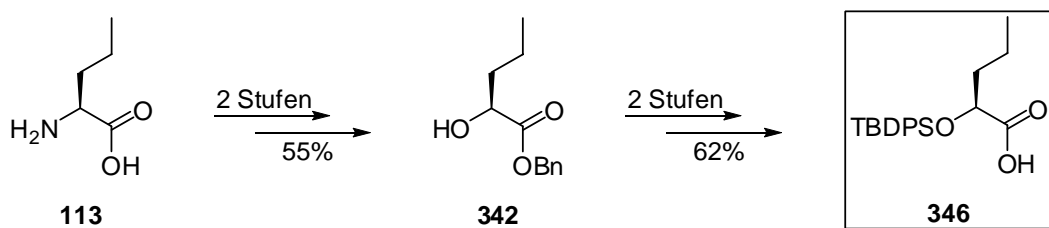


Abb. 119: Darstellung der Säure für die Amidbildung.

Das Ost-Fragment **101** wurde insgesamt in einer Ausbeute von 7.3% und mit einem *de* von 92% in 12 Schritten in der längsten linearen Sequenz ausgehend von kommerziell erhältlichem Ethyl-4-chloracetoacetat (**112**) dargestellt (Kap. 3.3.2.2. und Kap. 3.3.2.4.).

Die Säure **101** und der Alkohol **100** wurden daraufhin in Ausbeuten von 42% - 75% zum Alkinmetathesevorläufer **354** verestert (Abb. 120). Die Ergebnisse zur Ringschluss-Alkinmetathese mit dem SCHROCK-Katalysator **114** bestätigten, dass dieser für Substrate mit benachbarten Donor-substituenten ungeeignet ist. Dagegen stellte sich heraus, dass der FÜRSTNER-CUMMINS-Katalysator **115** in Gegenwart von sekundären Amiden - entgegen der Beschreibungen in der Literatur<sup>[125, 126]</sup> - katalytisch aktiv ist. Unter Einsatz von 50 mol% **115** gelang die intramolekulare

Alkinmetathese mit dem sterisch gehinderten 1,3-(*Z*)-Enin **354** in einer Ausbeute von 79% für **386** (Abb. 120).

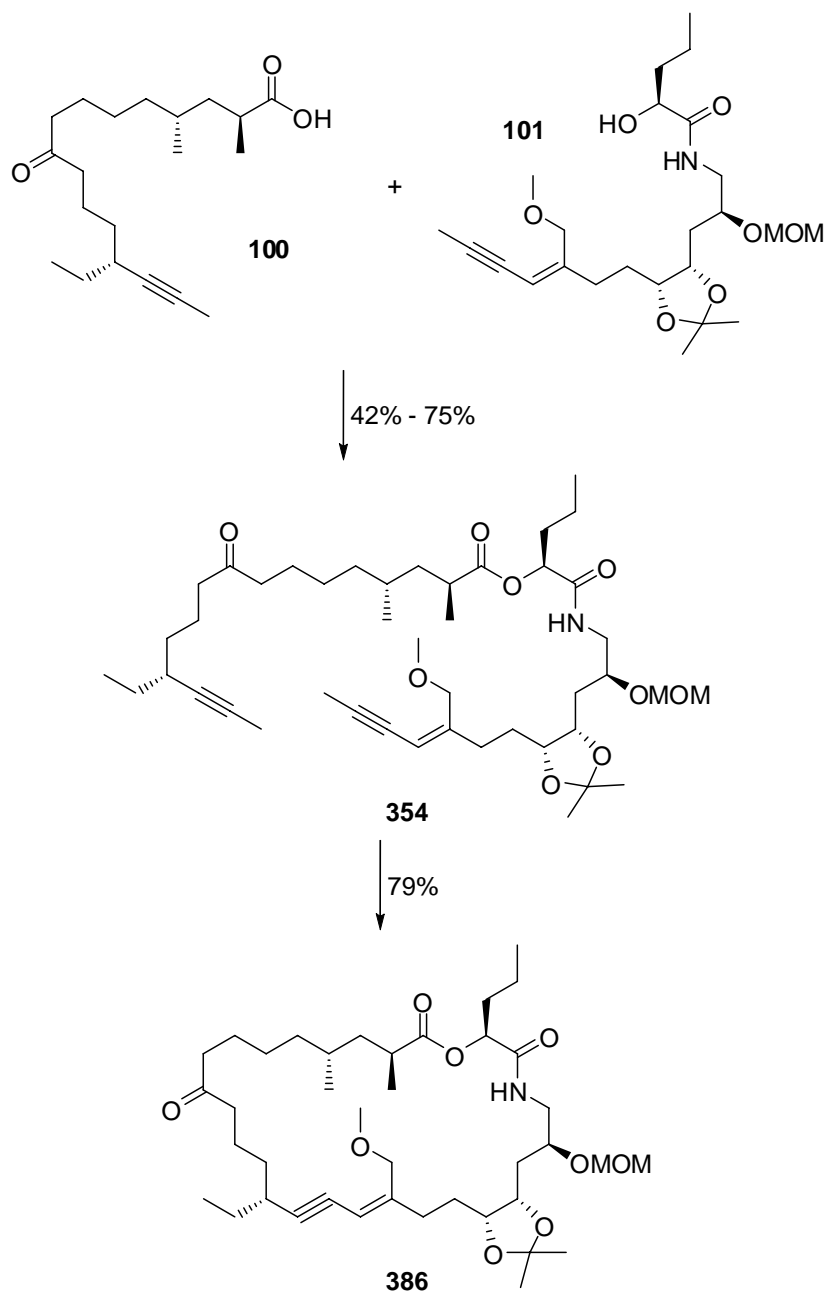


Abb. 120: Veresterung und Ringschluss-Alkinmetathese.

Die Experimente zur Hydrosilylierung mit dem  $[\text{CpRu}(\text{MeCN})_3]\text{PF}_6$ -Katalysator **414** legen nahe, dass im Falle des Cykloalkins **386** drei Isomere erhalten wurden, von denen es sich bei zweien möglicherweise um die gewünschten regioisomeren *trans*-silylierten Produkte **411b** und **411c** handelt, während die dritte Verbindung vermutlich eines der möglichen *cis*-Hydrosilylierungsprodukte (**411a**) darstellt (Abb. 121). Weitere spektroskopische Untersuchungen befinden sich in

Arbeit. Nach der Protodesilylierung dieses Gemisches mittels AgF-Suspension konnten 25% des gewünschten (*E,Z*)-Produktes **412** sowie weitere 12% des (*Z,Z*)-Isomers **413** über zwei Stufen isoliert werden (Abb. 121). Eine (*E/Z*)-Isomerisierung während der Protodesilylierung war nicht völlig auszuschliessen. Hingegen konnte eine Isomerisierung nach der Entschützung experimentell nicht bestätigt werden.

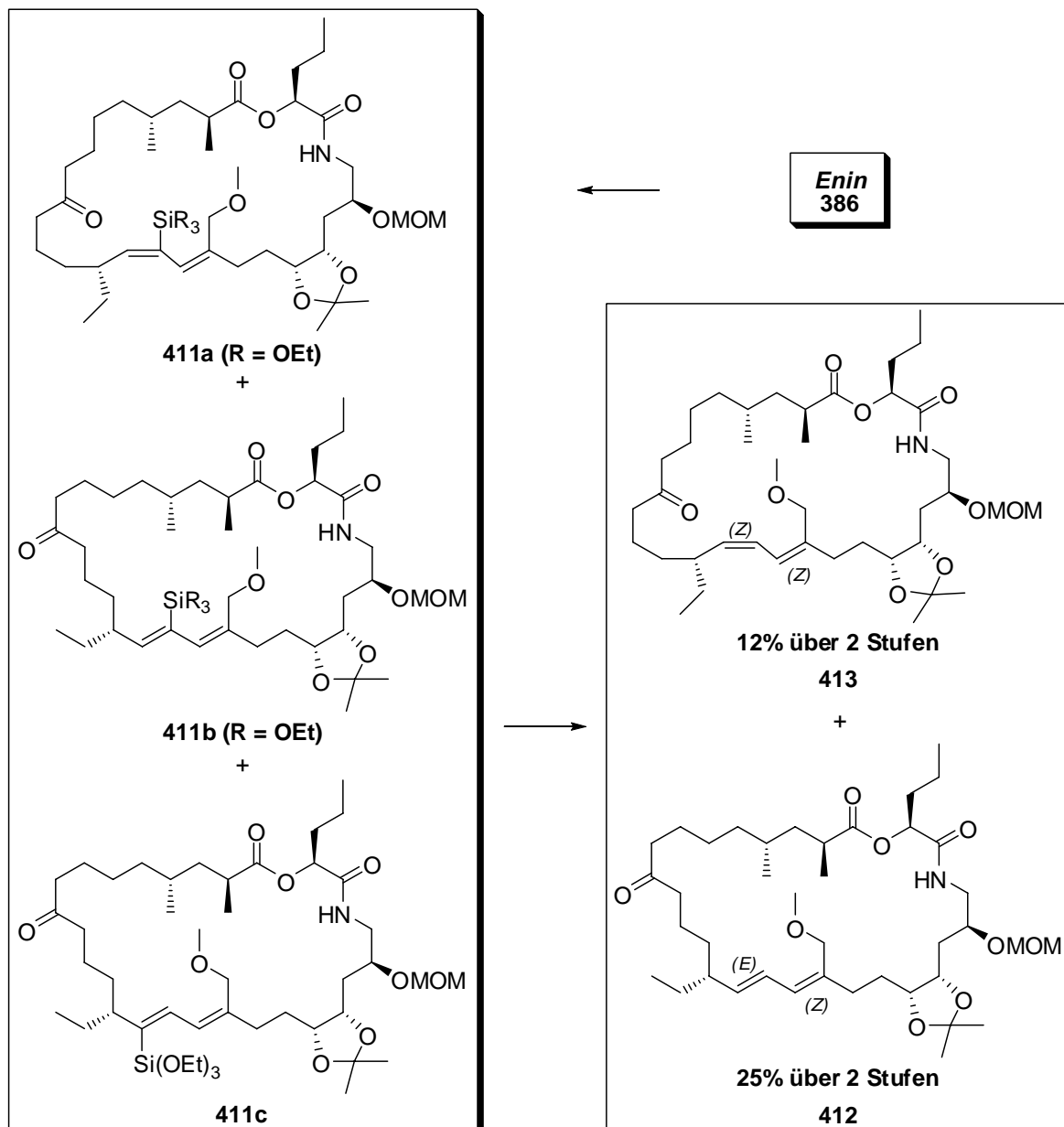


Abb. 121: Hydrosilylierung des Enins **386** sowie nachfolgende Protodesilylierung.

Die beiden Isomere **412** und **413** wurden in einem letzten Schritt in jeweils 38% Ausbeute analog zu einer Vorschrift von SEEBACH Isopropyliden- und MOM-entschützt (Abb. 122).

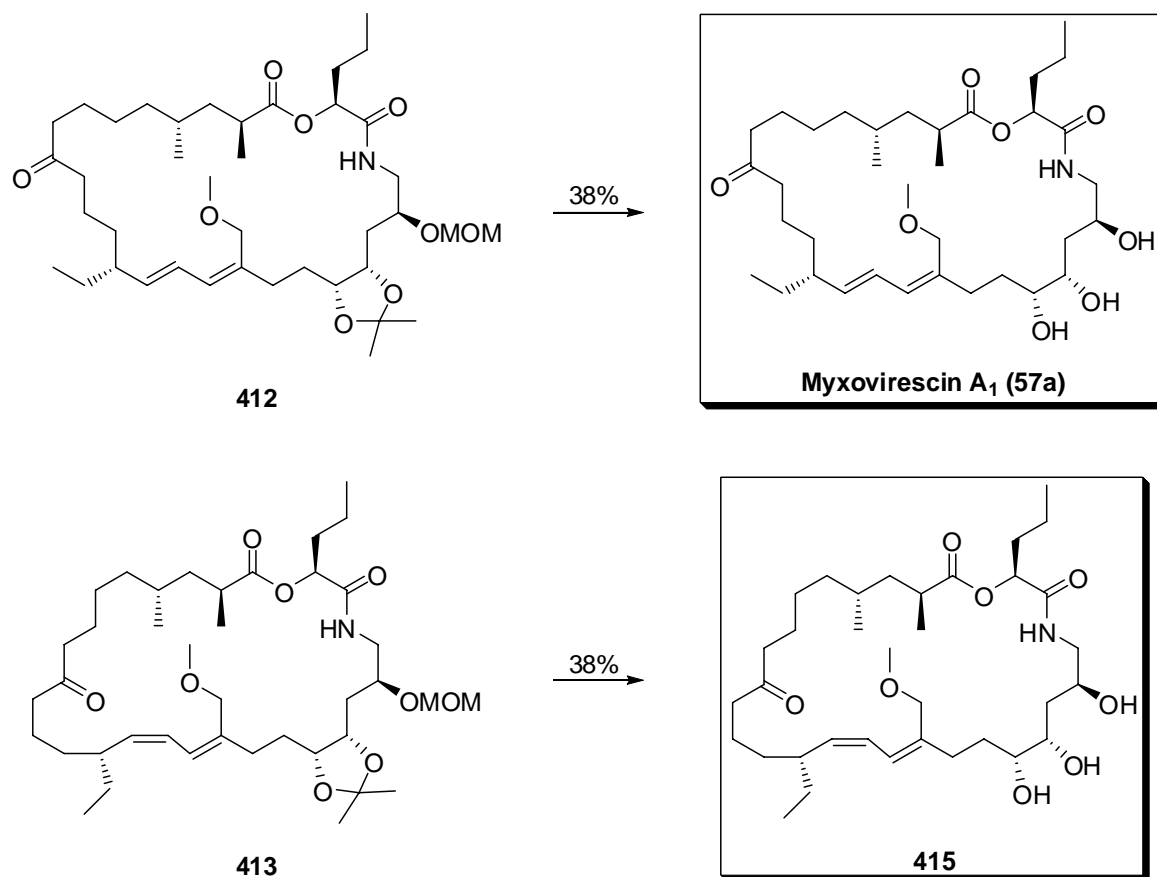


Abb. 122: Entschützung zur Darstellung des Myxovirescin A<sub>1</sub> (**57a**) und des (Z,Z)-Isomers **415**.

Myxovirescin A<sub>1</sub> (**57a**) wurde somit in 26 Schritten (längste lineare Sequenz) in einer Gesamtausbeute von 0.2% hergestellt. Überdies erhielt man das (Z,Z)-konfigurierte Analogon **415** in einer Gesamtausbeute von 0.1%. Die Anzahl der insgesamt durchgeführten Reaktionen beträgt 55, was der Totalsynthese nach SEEBACH überlegen ist, die in 66 Schritten erfolgte. Allerdings erzielte SEEBACH in der längsten linearen Sequenz von nur 25 Schritten eine höhere Gesamtausbeute von 0.85%. Biologische Untersuchungen des Naturstoffes **57a**, des Isomers **415** sowie einiger ausgewählter Substanzen stehen noch aus.

Das Ziel einer konvergenten Totalsynthese von Myxovirescin A<sub>1</sub> (**57a**), die prinzipiell die Darstellung von Analoga erlaubt, konnte erfolgreich verwirklicht werden. Als Schlüsselschritte mit guten Ausbeuten fanden die Eisen-katalysierte Kreuzkupplung zur Darstellung des Ketons des West-Fragmentes **100**, die NOYORI-Hydrierung, die Pd-vermittelte SUZUKI-MIYAURA-Kreuzkupplung zur Einführung des Enins sowie die Enin-In-Ringschlussmetathese unter Verwendung des FÜRSTNER-CUMMINS-Katalysators **115** ihre erfolgreiche Anwendung (Abb. 123). Erstmals in der Naturstoffsynthese eingesetzt wurde die BROWN'sche Oxyallylierung. Trotz des guten stereochemischen Verlaufs der Reaktion besteht noch Optimierungsbedarf bezüglich der



erzielten Ausbeute. Im Hinblick auf die Schutzgruppen bietet sich eine Substitution des MOM-Ethers an, da seine Entfernung zu einer erheblichen Reduktion der Ausbeute im letzten Schritt führte. Insbesondere ist die Sequenz aus *trans*-selektiver Hydrosilylierung und Protodesilylierung zum ersten Mal zur Darstellung eines komplexen Moleküls angewendet worden. Die Resultate zeigen jedoch, dass die an isolierten Dreifachbindungen erfolgreich durchgeführte Semireduktion im Falle konjugierter, sterisch gehinderter Systeme ihre Grenzen findet.

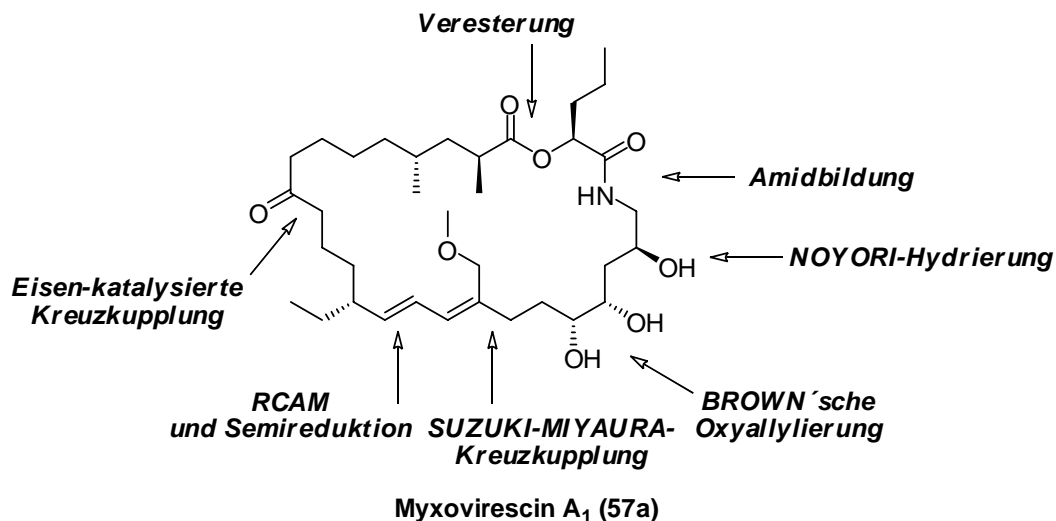


Abb. 123: Schlüsselschritte in der Totalsynthese des Myxovirescin A<sub>1</sub> (57a).

Zusammenfassend wurde Myxovirescin A<sub>1</sub> (57a) erfolgreich dargestellt. Aus den bei der Synthese gewonnenen Erkenntnissen bietet sich jedoch eine weitere methodische Bearbeitung an. Daraus könnte, so die Probleme lösbar sind, eine optimierte Synthese resultieren.

## 5. EXPERIMENTELLER TEIL

### 5.1. ALLGEMEINE HINWEISE

#### 5.1.1. ALLGEMEINE ARBEITSWEISE

Feuchtigkeits- und oxidationsempfindliche Reaktionen wurden in ausgeheizten Glasgeräten unter Argonatmosphäre durchgeführt. Mikrowellenexperimente wurden unter Verwendung von speziellen, verschließbaren Glasgefäßen in einem Smith Creator Reaktor durchgeführt (Personal Chemistry, Konstanz). Lösungsmittel und Reagenzien wurden zumeist mit Hilfe von getrockneten, argongespülten Spritzen und Kanülen durch Septen zugegeben. Feststoffe wurden durch Filtration über Glasfritten gewonnen oder abgetrennt und Flüssigkeiten durch Umkondensieren oder Umdrücken durch Edelstahlkanülen transferiert. Verwendete wässrige Lösungen von NaCl, NaHCO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, NH<sub>4</sub>Cl waren, sofern nicht anders vermerkt, über Bodensatz gesättigt. Die Reaktionskontrolle erfolgte, wenn nicht anders vermerkt, mit Hilfe der GC/MS bzw. DC.

#### Lösungsmittel

Die verwendeten Lösungsmittel wurden durch Destillation über den folgenden Reagenzien getrocknet und unter Argon aufbewahrt: Aceton (CaH<sub>2</sub>), Acetonitril (CaH<sub>2</sub>), Benzol (CaH<sub>2</sub>), CCl<sub>4</sub> (P<sub>4</sub>O<sub>10</sub>), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (CaH<sub>2</sub>), Et<sub>2</sub>O (Na/K-Legierung), Diisopropylamin (CaH<sub>2</sub>), DMF (Dibutylzinn-dilaureat, Desmodur<sup>®</sup>), EtOH (Na), Hexan (Na/K-Legierung), MeOH (Mg), Pentan (Na/K-Legierung), THF (Mg-Anthracen oder Na/K-Legierung), Toluol (NaAlEt<sub>4</sub> oder Na/K-Legierung), Triethylamin (CaH<sub>2</sub>).

Für die Versuche zur Ringschluss-Alkinmetathese sowie die Eisen-katalysierten Kreuzkupplungen zur Totalsynthese von Myxovirescin A<sub>1</sub> (**57a**) wurde entgastes Toluol bzw. THF verwendet. Dabei wurde das Lösungsmittel entsprechend der Literatur drei „Gefrieren-Evakuieren-Auftauen“-Zyklen unterworfen.<sup>[311]</sup>

#### Chromatographische Methoden

Die angegebenen R<sub>f</sub>-Werte beziehen sich auf qualitative DC. Eingesetzt wurden Fertigfolien (40 mm x 80 mm, Polygram SIL G/UV<sub>254</sub> und Polygram Alox N/UV<sub>254</sub> der Firma Macherey-Nagel, Düren) und EtOAc oder Gemische aus Hexan und EtOAc bzw. MeOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und Et<sub>2</sub>O als Laufmittel.

Die Detektion wurde auf verschiedene Weise vorgenommen:

- Bestrahlung der DC-Karte mit UV-Strahlung der Wellenlänge 254 bzw. 366 nm bei UV-Löschung.
- Kaliumpermanganat-Reagenz (3.0 g Kaliumpermanganat, 20.0 g Kaliumcarbonat, 0.3 g Kaliumhydroxid, 300 ml dest. Wasser).
- Cer(IV)/Ammoniummolybdat-Reagenz (2.0 g Cer(IV)-sulfat, 50.0 g Ammoniummolybdat, 50 ml konz. Schwefelsäure, 450 ml dest. Wasser).
- Anisaldehyd-Reagenz (5.49 ml Anisaldehyd, 200 ml EtOH, 2.2 ml Eisessig, 7.6 ml konz. Schwefelsäure)

### Präparative chromatographische Trennungen

Säulenchromatographische Reinigungen wurden bei leicht erhöhtem Druck (Flash-Chromatographie) mit Kieselgel (Merck, Typ 9385, 230 mesh - 400 mesh, 60 Å Porendurchmesser), neutralem Alox (Aldrich, Typ 507C, ~ 150 mesh, 58 Å Porendurchmesser) oder Florisil® (Aldrich, 60 mesh - 100 mesh) als stationärer Phase durchgeführt. Zudem wurden automatisierte Chromatographiesysteme (Lobar®-Fertigsäulen der Fa. Merck bzw. CombiFlash® von Isco Inc.) verwendet.

Zur Reinigung von schwierig trennbaren Substanzgemischen erwies sich die präparative Trennung an DC-Glasfertigplatten (Kieselgel 60 F-254, 20 cm x 20 cm, ~ 10 mg Substanz pro DC-Platte) als die Methode der Wahl. Das auf dem Kieselgel isolierte Produkt wird mit dest. EtOAc ausgewaschen.

Als mobile Phase wurden Hexan/EtOAc-, Hexan/MTBE-, Pentan/Et<sub>2</sub>O-, Et<sub>2</sub>O/MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Gemische bzw. EtOAc verwendet. Die Zusammensetzung der mobilen Phase ist als Volumenverhältnis der Komponenten bzw. in Volumenprozent angegeben.

#### 5.1.2. ANALYTISCHE METHODEN

##### NMR-Spektroskopie

Die NMR-Spektren wurden an FT-NMR-Geräten der Fa. Bruker aufgenommen: DPX 300 bzw. AMX 300 (<sup>1</sup>H: 300.1 MHz; <sup>13</sup>C: 75.5 MHz), AMX 400 bzw. AV 400 (<sup>1</sup>H: 400.1 MHz; <sup>13</sup>C: 100.5 MHz) und DMX 600 (<sup>1</sup>H: 600.1 MHz; <sup>13</sup>C: 150.5 MHz). Die chemischen Verschiebungen (δ) sind in ppm relativ zu Tetramethylsilan oder dem entsprechenden Lösungsmittelsignal als

Referenz angegeben ( $\text{CDCl}_3$ :  $\delta_{\text{C}} = 77.0$  ppm,  $\delta_{\text{H}} = 7.24$  ppm;  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ :  $\delta_{\text{C}} = 53.8$  ppm,  $\delta_{\text{H}} = 5.32$  ppm;  $\text{C}_6\text{D}_6$ :  $\delta_{\text{C}} = 128.06$  ppm,  $\delta_{\text{H}} = 7.16$  ppm). Die Kopplungskonstanten ( $J$ ) sind in Hertz (Hz) angegeben.

### Infrarotspektroskopie

Die Infrarotspektren wurden an einem Nicolet Magna-IR750 Spektrometer aufgenommen. Charakteristische Absorptionsbanden sind als Wellenzahl  $\tilde{\nu}$  in  $\text{cm}^{-1}$  angegeben.

### Massenspektrometrie

Die Aufnahme der EI-Massenspektren erfolgte an einem Finnigan MAT 8200 oder Finnigan MAT 8400 Spektrometer. ESI-Messungen wurden an einem Bruker ESQ3000 Spektrometer durchgeführt. Alle Angaben beziehen sich auf atomare Masseneinheiten pro Elementarladung ( $m/z$ ). Die Intensitäten sind relativ zum Basispeak in Prozent angegeben. Hochauflösende Massenspektren (HR-MS) wurden an einem Finnigan MAT 95 Spektrometer aufgenommen.

### Analytische Gaschromatographie

Analytische GC/MS-Messungen wurden an Hewlett-Packard HP 6890 bzw. Agilent 6890 Geräten mit einer  $0.25 \text{ mm} \times 30 \text{ m} \times 0.25 \mu\text{m}$  Kapillarsäule (HP-5MS, Crosslinked 5% Phenylmethylsiloxan) und einem Agilent 5973*Network* Massendetektor oder an einem Hewlett Packard HP 5890 Gaschromatographen mit Finnigan MAT SSQ 7000 Massendetektor durchgeführt. Der quantitativen Auswertung liegt die Integration über die Substanzpeaks ohne Berücksichtigung der Responsefaktoren zugrunde.

Zur *ee*-Bestimmung mittels chiraler und achiraler GC wurden folgende stationären Phasen eingesetzt:

- BGB-176 = 2,3-Dimethyl-6-*tert*-butyl-dimethylsilyl- $\beta$ -cyclodextrin (chirale Komponente) und SE/SE-52 (achirale Komponente), 30 m.
- BGB-177 = 2,6-Dimethyl-3-pentyl- $\beta$ -cyclodextrin (chirale Komponente) und BGB-15 (achirale Komponente), 30 m.
- Ivadex-2 = Pentyldimethyl- $\gamma$ -cyclodextrin (chirale Komponente) und OV-1701 (achirale Komponente), 25 m.
- Lipodex-A = Hexakis-(2,3,6-tri-*O*-pentyl)- $\alpha$ -cyclodextrin (nur chiral), 25 m.
- RTX-1 = Methylpolysiloxan (nur achiral), 15 m.

Dabei wird im Folgenden nur die Bezeichnung der erstgenannten und damit der Hauptkomponente angegeben.

### **Analytische Flüssigkeitschromatographie**

HPLC-Messungen erfolgten an Shimadzu LC-10A Geräten mit DAD-, UV-, RI- oder ELSD-Detektoren. LC-MS Kopplungen wurden an einem Shimadzu LCMS-2010 Gerät durchgeführt.

### **Schmelzintervallbestimmungen**

Schmelzintervalle wurden an einem Schmelzintervallapparat der Fa. Büchi (B-540) bestimmt und sind nicht korrigiert.

### **Elementaranalysen**

Elementaranalysen wurden vom Mikroanalytischen Laboratorium H. KOLBE, Mülheim an der Ruhr, durchgeführt.

### **Drehwertbestimmungen**

Drehwerte wurden am Polarimeter Model 343 der Firma Perkin-Elmer bei  $\lambda = 589$  nm in einer 10 cm Küvette bei 20 °C gemessen und sind als spezifischer Drehwert  $[\alpha]_D^{20}$  angegeben (Gl. 1):

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha_D^{20} \cdot 100}{c [g / 100mL] \cdot 1 dm} \quad (\text{Gl. 1})$$

### **Kristallstruktur**

Die Kristallstruktur wurde auf einem Nonius Kappa CCD-Diffraktometer mit einer Drehstromanode mit 0.3 mm Fokus gemessen. Die Elementarzellparameter wurden mit DENZO und Scalepack bestimmt. Die Struktur wurde mit Hilfe der Programme SHELXS-97 gelöst und mit SHELXL-97 verfeinert. Die graphische Darstellung erfolgte mit DIAMOND.

#### **5.1.3. AUSGANGSMATERIALIEN**

##### **Arbeitskreisinterne bzw. nach Literaturvorschrift hergestellte Chemikalien**

Eisen-katalysierte Kreuzkupplungen: (6-(Benzyloxy)hexyl)magnesiumbromid (416) (B. SCHEIPER),<sup>[81]</sup> Mg-Anthracen·2THF (A. LEITNER)<sup>[89]</sup>.

Totalsynthese von Myxovirescin A<sub>1</sub> (**57a**): *para*-Methoxybenzylbromid (**417**) (M. BONNEKESSEL) (seit 05/2006 bei Aldrich kommerziell erhältlich),<sup>[312]</sup> 4-Methoxybenzyl-2,2,2-trichloracetimidat (**418**) (E. KATTNIG),<sup>[313]</sup> Magnesiumbromid-Diethylether-Komplex (**419**),<sup>[314, 315]</sup> 8-Decin-1-ol (**377**) (G. SEIDEL), Dec-8-ynyl-4-methylbenzolsulfonat (**378**) (J. T. BLANK), Dodec-10-insäure (**383**) (F. LACOMBE), SCHROCK-Katalysator **114** (G. SEIDEL) (seit 10/2005 bei Strem Chemical, Inc. kommerziell erhältlich), Molybdän-Komplex (**372**) (G. SEIDEL),<sup>[280]</sup> Ethyl-(3*S*)-4-chlor-3-hydroxybutanoat (**275**) (*ee* = 96% (GC/MS: Lipodex-A, 60 °C - 100 °C (1 °C/min), 0.5 bar H<sub>2</sub>, t<sub>R</sub> (*S*) = 27.35 min, t<sub>R</sub> (*R*) = 27.64 min), J. T. BLANK),<sup>[159]</sup> Titan-Komplex (*R,R*)-**122** (J. T. BLANK),<sup>[145]</sup> 2-(Propa-1,2-dienyl)-1,3,2-dioxaborinan (**310**) (M. BONNEKESSEL),<sup>[240, 243]</sup> L-Diisopinocampheylboran ((L-Ipc)<sub>2</sub>BH) (**420**) (M. BONNEKESSEL) (Referenz für (D-Ipc)<sub>2</sub>BH<sup>[316]</sup>), Dimethyl-1-diazo-2-oxopropylphosphonat (**275**) (OHIRA-BESTMANN-Reagenz) (A. SCHLECKER und M. BONNEKESSEL)<sup>[217]</sup>.

## 5.2. EISEN-KATALYSIERTE KREUZKUPPLUNGEN

### 5.2.1. ALLGEMEINE ARBEITSVORSCHRIFTEN

#### AAV 1: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Säurechloride mit Hilfe des GHOSEZ-Reagenzes<sup>[82, 83, 317]</sup>

Die Säure (1.0 eq) wird in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.1 M) vorgelegt. Man tropft 1-Chlor-*N,N*,2-trimethylprop-1-en-1-amin (GHOSEZ-Reagenz **15**) (2.0 eq) hinzu und lässt für einen variablen Zeitraum bei Raumtemperatur rühren. Dann wird das Lösungsmittel mit Hilfe einer Etherbrücke abkondensiert, und die Substanz wird zunächst mittels einer Membranpumpe und anschließend im Hochvakuum (je nach Flüchtigkeit der Verbindung) getrocknet. Die Reinheit der Verbindung wird durch  $^1\text{H-NMR}$  überprüft. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung sofort weiterverwendet.

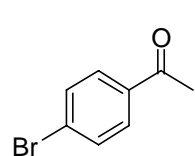
#### AAV 2: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Eisen-katalysierten Kreuzkupplung von Säurechloriden und GRIGNARD-Verbindungen<sup>[32]</sup>

Das Säurechlorid (1.0 eq) und  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  (3 mol%) werden in THF oder  $\text{Et}_2\text{O}$  (0.1 M) bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  vorgelegt. Die GRIGNARD-Verbindung (1.0 eq - 1.5 eq) wird tropfenweise hinzugefügt. Die Reaktionslösung zeigt dabei schlagartig einen Farbumschlag von hellrot nach dunkelbraunschwarz. Nach 15 min wird mit ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung gequenchet und nach Erwärmen auf Raumtemperatur mit MTBE (3  $\times$ ) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Anschließend wird das Rohprodukt entweder säulenchromatographisch ( $\text{SiO}_2$  oder Lobar<sup>®</sup>-Säule) oder mit Hilfe der Kugelrohrdestillation oder durch Umkristallisation gereinigt.

### 5.2.2. DARSTELLUNG DER SÄURECHLORIDE UND KETONE

#### 1-(4-Bromphenyl)ethanon (**16**)

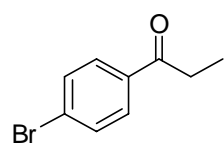
Gemäß AAV 2 werden 439 mg 4-Brombenzoylchlorid (**49**) (2.00 mmol, 1.0 eq), 21 mg  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  (60  $\mu\text{mol}$ , 3 mol%) und 0.67 ml Methylmagnesiumbromid (3.0 M in  $\text{Et}_2\text{O}$ , 2.0 mmol, 1.0 eq) in 20 ml THF (0.1 M) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung ( $\text{SiO}_2$ , Hexan/ $\text{EtOAc}$ -Gradient, max. 5%  $\text{EtOAc}$ ) erhält man das gewünschte Produkt **16** (342 mg, 1.72 mmol, 86%) als farblosen Feststoff.



$R_f = 0.31$  (Hexan/EtOAc 15:1); Smp. = 46-47 °C;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.81$  (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 2.58 (s, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 197.1, 136.0, 132.5, 132.0, 130.9, 130.0, 128.4, 26.7$ ; IR (Film):  $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 3336, 3087, 3060, 2962, 2920, 1677, 1639, 1614, 1588, 1482, 1418, 1396, 1363, 824$ ; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 200 (35), 198 ( $[\text{M}^+]$ , 36), 185 (98), 183 (100), 157 (38), 155 (39), 119 (2), 104 (3), 91 (3), 86 (2), 84 (3), 77 (5), 76 (24), 75 (25), 74 (13), 73 (2), 69 (2), 63 (3), 51 (6), 50 (24), 43 (25), 39 (3), 38 (6); HR-MS (EI) ( $\text{C}_8\text{H}_7\text{BrO}$ ) ber.: 197.9680, gef.: 197.9682; EA ( $\text{C}_8\text{H}_7\text{BrO}$ ) ber.: C 48.27, H 3.54, gef.: C 48.45, H 3.66. Die analytischen Daten stimmen mit den publizierten Daten überein.<sup>[318]</sup>

### 1-(4-Bromphenyl)propan-1-on (17)

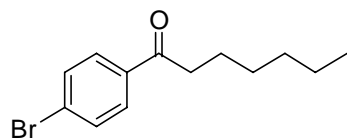
Gemäß AAV 2 werden 439 mg 4-Brombenzoylchlorid (**49**) (2.00 mmol, 1.0 eq), 21 mg  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  (60  $\mu\text{mol}$ , 3 mol%) und 0.67 ml Ethylmagnesiumbromid (3.0 M in  $\text{Et}_2\text{O}$ , 2.0 mmol, 1.0 eq) in 20 ml THF (0.1 M) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung ( $\text{SiO}_2$ , Hexan/EtOAc 50:1) erhält man das gewünschte Produkt **17** (380 mg, 1.78 mmol, 89%) als farblosen Feststoff.



$R_f = 0.47$  (Hexan/EtOAc 15:1); Smp. = 47-48 °C;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.82$  (m, 2H), 7.59 (m, 2H), 2.97 (q,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.22 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 199.9, 135.8, 132.0, 129.7, 128.1, 31.9, 8.3$ ; IR (Film):  $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 3349, 3083, 3068, 3034, 2977, 2924, 2933, 2873, 1685, 1588, 1567, 1481, 1461, 1449, 1418, 790$ ; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 214 (17), 212 ( $[\text{M}^+]$ , 17), 185 (98), 183 (100), 157 (27), 155 (28), 104 (2), 77 (3), 76 (18), 75 (17), 74 (6), 57 (2), 51 (4), 50 (12), 38 (2), 29 (4), 27 (3); HR-MS (EI) ( $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrO}$ ) ber.: 211.9837, gef.: 211.9838; EA ( $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrO}$ ) ber.: C 50.73, H 4.26, gef.: C 50.92, H 4.32.

### 1-(4-Bromphenyl)heptan-1-on (18)

Gemäß AAV 2 werden 439 mg 4-Brombenzoylchlorid (**49**) (2.00 mmol, 1.0 eq), 21 mg  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  (60  $\mu\text{mol}$ , 3 mol%) und 1 ml Hexylmagnesiumbromid (2.0 M in  $\text{Et}_2\text{O}$ , 2 mmol, 1.0 eq) in 20 ml THF (0.1 M) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung ( $\text{SiO}_2$ , Hexan/EtOAc 80:1) erhält man das gewünschte Produkt **18** (453 mg, 1.68 mmol, 84%) als farblosen Feststoff.



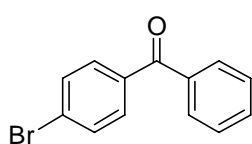
$R_f = 0.66$  (Hexan/EtOAc 15:1); Smp. = 72-73 °C;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.82$  (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 2.92 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.72 (quint,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.35 (m, 6H), 0.89 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H).



3H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 199.6, 135.9, 132.0, 129.7, 128.1, 38.7, 31.8, 29.1, 24.4, 22.7, 14.2$ ; IR (Film):  $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 3086, 3057, 2953, 2929, 2914, 2854, 1931, 1675, 1638, 1586, 1568, 1485, 1466, 1455, 1404, 833$ ; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 270 (4), 268 ( $[\text{M}^+]$ , 4), 213 (6), 211 (6), 200 (99), 198 (100), 189 (9), 185 (90), 183 (92), 157 (25), 155 (26), 132 (10), 131 (2), 104 (5), 91 (3), 77 (4), 76 (16), 75 (12), 74 (2), 51 (2), 50 (6), 43 (7), 41 (9), 39 (3), 29 (5); HR-MS (EI) ( $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{BrO}$ ) ber.: 268.0461, gef.: 268.0462; EA ( $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{BrO}$ ) ber.: C 58.01, H 6.37, gef.: C 57.99, H 6.31.

### (4-Bromphenyl)(phenyl)methanon (**19**)

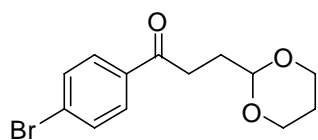
Gemäß AAV 2 werden 439 mg 4-Brombenzoylchlorid (**49**) (2.01 mmol, 1.0 eq), 21 mg  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  (60  $\mu\text{mol}$ , 3 mol%) und 2 ml Phenylmagnesiumbromid (1.0 M in THF, 2 mmol, 1.0 eq) in 20 ml  $\text{Et}_2\text{O}$  (0.1 M) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung ( $\text{SiO}_2$ , Hexan/ $\text{EtOAc}$  80:1  $\rightarrow$  70:1) erhält man das gewünschte Produkt **19** (190 mg, 0.728 mmol, 36%) als farblosen Feststoff.



$R_f = 0.50$  (Hexan/ $\text{EtOAc}$  15:1); Smp. = 76-78  $^\circ\text{C}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.76$  (m, 2H), 7.63 (m, 5H), 7.48 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 195.6, 137.2, 136.3, 132.7, 131.6$  ( $\times 2$ ), 129.9, 128.4, 127.5; IR (Film):  $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 3086, 3061, 3035, 2925, 2854, 1928, 1650, 1585, 1576, 1480, 1446, 1395, 1318, 1299, 1280, 1182, 1146, 1109, 1069, 1011, 969, 938, 922, 843, 788, 738, 725, 696$ ; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 262 (42), 260 ( $[\text{M}^+]$ , 43), 185 (42), 183 (43), 181 (19), 157 (13), 155 (14), 153 (3), 152 (6), 151 (2), 117 (4), 116 (4), 105 (100), 104 (3), 77 (40), 76 (19), 75 (12), 74 (4), 51 (14), 50 (10); HR-MS (EI) ( $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{BrO}$ ) ber.: 259.9837, gef.: 259.9834.

### 1-(4-Bromphenyl)-3-(1,3-dioxan-2-yl)propan-1-on (**20**)

Gemäß AAV 2 werden 439 mg 4-Brombenzoylchlorid (**49**) (2.00 mmol, 1.0 eq), 21 mg  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  (60  $\mu\text{mol}$ , 3 mol%) und 6 ml (2-(1,3-Dioxan-2-yl)ethyl)magnesiumbromid (0.5 M in THF, 3 mmol, 1.5 eq) in 20 ml THF (0.1 M) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung ( $\text{SiO}_2$ , Hexan/ $\text{EtOAc}$  15:1  $\rightarrow$  4:1  $\rightarrow$  2:1) erhält man das gewünschte Produkt **20** (415 mg, 1.39 mmol, 69%) als farblosen Feststoff.

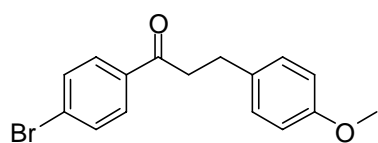


$R_f = 0.08$  (Hexan/ $\text{EtOAc}$  15:1); Smp. = 72-73  $^\circ\text{C}$ ;  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.84$  (m, 2H), 7.59 (m, 2H), 4.66 (t,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 4.08 (m, 2H), 3.75 (tm,  $J = 11.0$  Hz, 2H), 3.07 (t,  $J = 7.3$  Hz,

2H), 2.06 (m, 3H), 1.33 (dm,  $J = 13.5$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 198.8, 135.8, 132.0, 129.8, 128.2, 101.0, 67.0, 32.7, 29.4, 25.9$ ; IR (Film):  $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 3090, 3062, 2963, 2851, 2732, 2658, 1687, 1585, 1568, 1483, 1469, 1430, 1400, 1215, 1204, 1177, 1147, 1134, 1084, 1070, 1045, 1008, 891, 826$ ; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 300 (3), 299 (3), 298 ( $[\text{M}^+]$ , 3), 297 (2), 241 (3), 239 (2), 200 (3), 198 (3), 185 (18), 183 (18), 157 (9), 155 (9), 133 (6), 116 (2), 104 (2), 100 (100), 87 (59), 85 (2), 76 (8), 75 (6), 72 (2), 70 (2), 59 (10), 57 (4), 50 (3), 41 (5), 31 (10), 29 (6); HR-MS (ESIpos) ( $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{BrO}_3$ ) ber.: 321.0102 ( $\text{M}+\text{Na}$ ), gef.: 321.0104 ( $\text{M}+\text{Na}$ ); EA ( $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{BrO}_3$ ) ber.: C 52.19, H 5.05, gef.: C 52.10, H 4.97.

### 1-(4-Bromphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)propan-1-on (21)

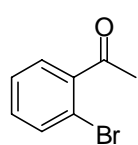
Gemäß AAV 2 werden 439 mg 4-Brombenzoylchlorid (**49**) (2.00 mmol, 1.0 eq), 21 mg  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  (60  $\mu\text{mol}$ , 3 mol%) und 5.2 ml (4-Methoxyphenethyl)magnesiumbromid (0.5 M in THF, 2.6 mmol, 1.3 eq) in 20 ml THF (0.1 M) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung ( $\text{SiO}_2$ , Hexan/EtOAc-Gradient, max. 5% EtOAc) erhält man das gewünschte Produkt **21** (574 mg, 1.80 mmol, 90%) als farblosen Feststoff.



$R_f = 0.31$  (Hexan/EtOAc 15:1); Smp. = 80-81 °C;  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.81$  (m, 2H), 7.59 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 6.84 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.23 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.00 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 198.5, 158.2, 135.8, 133.2, 132.0, 129.7, 129.5, 128.3, 114.1, 55.4, 40.8, 29.3$ ; IR (Film):  $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 3094, 3032, 3001, 2962, 2935, 2836, 1675, 1610, 1584, 1567, 1513, 1462, 1444, 1412, 1397, 1245, 1027, 818$ ; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 320 (22), 318 ( $[\text{M}^+]$ , 22), 185 (12), 183 (12), 157 (5), 155 (5), 134 (2), 121 (100), 119 (2), 108 (16), 91 (4), 78 (2), 77 (4), 76 (3), 75 (2), 65 (2); HR-MS (EI) ( $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{BrO}_2$ ) ber.: 318.0256, gef.: 318.0250; EA ( $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{BrO}_2$ ) ber.: C 60.21, H 4.74, gef.: C 60.08, H 4.68.

### 1-(2-Bromphenyl)ethanon (22)

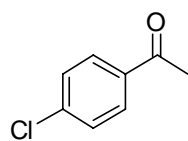
Gemäß AAV 2 werden 439 mg 2-Brombenzoylchlorid (2.00 mmol, 1.0 eq), 21 mg  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  (60  $\mu\text{mol}$ , 3 mol%) und 0.67 ml Methylmagnesiumbromid (3.0 M in  $\text{Et}_2\text{O}$ , 2.0 mmol, 1.0 eq) in 20 ml THF (0.1 M) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung ( $\text{SiO}_2$ , Hexan/EtOAc-Gradient, max. 5% EtOAc) erhält man das gewünschte Produkt **22** (337 mg, 1.69 mmol, 85%) als gelbes Öl.



$R_f = 0.39$  (Hexan/EtOAc 15:1); Smp. = 134-136 °C;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.60$  (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 2.62 (s, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 201.3, 141.4, 133.8, 132.0, 129.3, 127.4, 118.8, 30.4$ ; IR (Film):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3064, 3003, 2923, 1701, 1587, 1564, 1465, 1427, 1356, 758$ ; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 200 (30), 198 ( $[\text{M}^+]$ , 30), 185 (98), 183 (100), 157 (29), 155 (30), 119 (2), 104 (2), 77 (7), 76 (16), 75 (15), 74 (6), 51 (6), 50 (14), 43 (22), 39 (2), 38 (3); HR-MS (EI) ( $\text{C}_8\text{H}_7\text{BrO}$ ) ber.: 197.9680, gef.: 197.9681. Die analytischen Daten stimmen mit den publizierten Daten überein.<sup>[319]</sup>

### 1-(4-Chlorphenyl)ethanon (23)

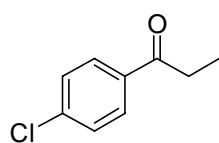
Gemäß AAV 2 werden 350 mg 4-Chlorbenzoylchlorid (**48**) (2.00 mmol, 1.0 eq), 21 mg  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  (60  $\mu\text{mol}$ , 3 mol%) und 0.67 ml Methylmagnesiumbromid (3.0 M in  $\text{Et}_2\text{O}$ , 2.0 mmol, 1.0 eq) in 20 ml THF (0.1 M) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung ( $\text{SiO}_2$ , Hexan/EtOAc-Gradient, max. 5% EtOAc) erhält man das gewünschte Produkt **23** (250 mg, 1.62 mmol, 81%) als gelbes Öl.



$R_f = 0.36$  (Hexan/EtOAc 15:1);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.89$  (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 2.58 (s, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 197.0, 139.7, 135.6, 129.9, 129.0, 26.7$ ; IR (Film):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3352, 3091, 3062, 3004, 2965, 2923, 1686, 1589, 1572, 1487, 1428, 1396, 829$ . MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 156 (12), 154 ( $[\text{M}^+]$ , 37), 141 (33), 139 (100), 113 (15), 111 (46), 85 (3), 76 (6), 75 (22), 74 (7), 73 (2), 63 (3), 51 (6), 50 (12), 43 (16), 39 (2), 38 (3); HR-MS (EI) ( $\text{C}_8\text{H}_7\text{ClO}$ ) ber.: 154.0185, gef.: 154.0184; EA ( $\text{C}_8\text{H}_7\text{ClO}$ ) ber.: C 62.15, H 4.56, gef.: C 61.67, H 4.47. Die analytischen Daten stimmen mit den publizierten Daten überein.<sup>[320]</sup>

### 1-(4-Chlorphenyl)propan-1-on (24)

Gemäß AAV 2 werden 350 mg 4-Chlorbenzoylchlorid (**48**) (2.00 mmol, 1.0 eq), 21 mg  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  (60  $\mu\text{mol}$ , 3 mol%) und 0.63 ml Ethylmagnesiumbromid (3.2 M in  $\text{Et}_2\text{O}$ , 2.0 mmol, 1.0 eq) in 20 ml THF (0.1 M) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung ( $\text{SiO}_2$ , Hexan/EtOAc 80:1) erhält man das gewünschte Produkt **24** (292 mg, 1.73 mmol, 87%) als farblosen Feststoff.

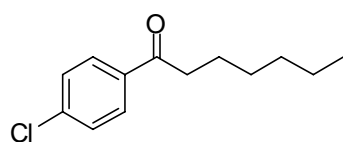


$R_f = 0.44$  (Hexan/EtOAc 15:1); Smp. = 36-37 °C;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.90$  (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 2.97 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.22 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 199.7, 139.4, 135.4, 129.5, 129.0, 31.9, 8.3$ . IR (Film):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3069, 3038, 2976, 2938, 2876, 1672, 1591, 1570, 1487, 1458$ ,

1446, 1402, 790; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 170 (5), 168 ( $[M^+]$ , 16), 141 (32), 139 (100), 113 (9), 111 (29), 76 (4), 75 (14), 74 (3), 51 (3), 50 (5), 29 (2), 27 (2); HR-MS (EI) ( $C_9H_9ClO$ ) ber.: 168.0342, gef.: 168.0345; EA ( $C_9H_9ClO$ ) ber.: C 64.11, H 5.38, gef.: C 64.03, H 5.28. Die analytischen Daten stimmen mit den publizierten Daten überein.<sup>[321]</sup>

### 1-(4-Chlorphenyl)heptan-1-on (25)

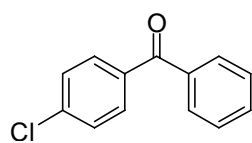
Gemäß AAV 2 werden 350 mg 4-Chlorbenzoylchlorid (**48**) (2.00 mmol, 1.0 eq), 21 mg  $Fe(acac)_3$  (60  $\mu$ mol, 3 mol%) und 1 ml Hexylmagnesiumbromid (2.0 M in  $Et_2O$ , 2 mmol, 1.0 eq) in 20 ml THF (0.1 M) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung ( $SiO_2$ , Hexan/ $EtOAc$  80:1) erhält man das gewünschte Produkt **25** (434 mg, 1.93 mmol, 97%) als farblosen Feststoff.



$R_f$  = 0.60 (Hexan/ $EtOAc$  15:1); Smp. = 65-66 °C;  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 7.89 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 2.93 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 1.73 (quint,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 1.35 (m, 6H), 0.89 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 3H);  $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 199.5, 139.4, 135.6, 129.6, 129.0, 38.8, 31.8, 29.1, 24.4, 22.7, 14.2; IR (Film):  $\tilde{\nu}/cm^{-1}$  = 3091, 3059, 2955, 2931, 2914, 2854, 1931, 1673, 1639, 1589, 1571, 1489, 1467, 1456, 1404, 1373, 836; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 224 ( $[M^+]$ , 4), 189 (3), 169 (3), 167 (10), 156 (31), 154 (96), 141 (33), 139 (100), 113 (10), 111 (30), 104 (2), 91 (2), 77 (2), 76 (4), 75 (11), 51 (2), 50 (3), 43 (5), 41 (7), 39 (3), 29 (4), 27 (4). HR-MS (EI) ( $C_{13}H_{17}ClO$ ) ber.: 224.0968, gef.: 224.0965; EA ( $C_{13}H_{17}ClO$ ) ber.: C 69.48, H 7.62, gef.: C 69.54, H 7.68.

### (4-Chlorphenyl)(phenyl)methanon (26)

Gemäß AAV 2 werden 350 mg 4-Chlorbenzoylchlorid (**48**) (2.00 mmol, 1.0 eq), 21 mg  $Fe(acac)_3$  (60  $\mu$ mol, 3 mol%) und 2 ml Phenylmagnesiumbromid (1.0 M in THF, 2 mmol, 1.0 eq) in 20 ml THF (0.1 M) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Lobar<sup>®</sup>-Fertigsäule, Säulengröße B; Hexan/ $EtOAc$  70:1) erhält man das gewünschte Produkt **26** (115 mg, 0.531 mmol, 27%) als farblosen Feststoff.

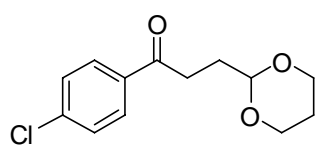


$R_f$  = 0.50 (Hexan/ $EtOAc$  15:1); Smp. = 71-73 °C;  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 7.76 (m, 4H), 7.60 (m,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 7.48 (m, 4H);  $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 195.5, 138.9, 137.2, 135.9, 132.6, 131.4, 129.9, 128.6, 128.4; IR (Film):  $\tilde{\nu}/cm^{-1}$  = 3089, 3062, 3038, 2960, 2925, 2854, 2252, 1928, 1650, 1585, 1484, 1445, 1400, 1318, 1302, 1285, 1174, 1146, 1109, 1090, 1013, 939, 923, 909, 844, 728, 695; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 218 ( $[M^+]$ , 24), 216 ( $[M^+]$ , 71), 181 (18), 152 (6), 141 (26), 140

(6), 139 (78), 113 (9), 111 (28), 105 (100), 94 (5), 77 (40), 76 (9), 75 (16), 51 (15), 50 (8); HR-MS (EI) ( $C_{13}H_9ClO$ ) ber.: 216.0342, gef.: 216.0341.

### 1-(4-Chlorphenyl)-3-(1,3-dioxan-2-yl)propan-1-on (27)

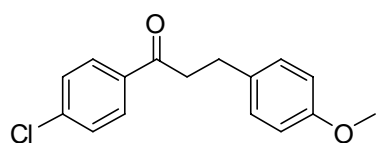
Gemäß AAV 2 werden 350 mg 4-Chlorbenzoylchlorid (**48**) (2.00 mmol, 1.0 eq), 21 mg  $Fe(acac)_3$  (60  $\mu$ mol, 3 mol%) und 4 ml (2-(1,3-Dioxan-2-yl)ethyl)magnesiumbromid (0.5 M in THF, 2 mmol, 1.0 eq) in 20 ml THF (0.1 M) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung ( $SiO_2$ , Hexan/EtOAc 15:1  $\rightarrow$  4:1  $\rightarrow$  2:1) erhält man das gewünschte Produkt **27** (423 mg, 1.66 mmol, 83%) als farblosen Feststoff.



$R_f = 0.60$  (Hexan/EtOAc 15:1); Smp. = 80-81 °C;  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 7.91$  (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 4.66 (t,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 4.09 (m, 2H), 3.76 (tm,  $J = 11.9$  Hz, 2H), 3.08 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.05 (m, 3H), 1.33 (dm,  $J = 13.4$  Hz, 1H);  $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 198.6, 139.5, 135.5, 129.7, 129.0, 101.0, 67.0, 32.7, 29.4, 25.9$ ; IR (Film):  $\tilde{\nu} / cm^{-1} = 3089, 3063, 2964, 2852, 2731, 2658, 1687, 1589, 1571, 1488, 1469, 1430, 1400, 1376, 1288, 1241, 1205, 1147, 1134, 1092, 1045, 1010, 891, 831$ ; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 256 (2), 254 ( $[M^+]$ , 6), 253 (5), 197 (4), 195 (5), 167 (3), 156 (2), 154 (6), 141 (13), 139 (40), 133 (9), 115 (2), 113 (7), 111 (20), 100 (100), 87 (67), 85 (2), 77 (2), 76 (3), 75 (9), 72 (3), 70 (2), 59 (11), 57 (4), 55 (3), 51 (2), 50 (2), 41 (6), 31 (11), 29 (7); HR-MS (ESIpos) ( $C_{13}H_{15}ClNaO_3$ ) ber.: 277.0607 (M+Na), gef.: 277.0608 (M+Na); EA ( $C_{13}H_{15}ClO_3$ ) ber.: C 61.30, H 5.94, gef.: C 61.43, H 5.87.

### 1-(4-Chlorphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)propan-1-on (28)

Gemäß AAV 2 werden 350 mg 4-Chlorbenzoylchlorid (**48**) (2.00 mmol, 1.0 eq), 21 mg  $Fe(acac)_3$  (60  $\mu$ mol, 3 mol%) und 5.2 ml (4-Methoxyphenethyl)magnesiumbromid (0.5 M in THF, 2.6 mmol, 1.3 eq) in 20 ml THF (0.1 M) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung ( $SiO_2$ , Hexan/EtOAc-Gradient, max. 5% EtOAc) erhält man das gewünschte Produkt **28** (528 mg, 1.92 mmol, 96%) als farblosen Feststoff.

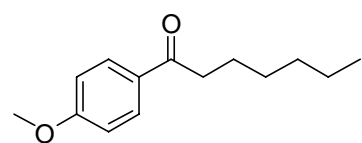


$R_f = 0.35$  (Hexan/EtOAc 15:1); Smp. = 65-66 °C;  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 7.88$  (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 6.84 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.23 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.00 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H);  $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 198.3, 158.2, 139.6, 135.4, 133.2, 129.6, 129.5, 129.0, 114.1, 55.4, 40.8, 29.3$ ; IR (Film):  $\tilde{\nu} / cm^{-1} = 3096, 3033, 3002, 2961, 2936, 2856, 2837, 1676,$

1610, 1587, 1570, 1513, 1488, 1462, 1443, 1410, 1400, 1247, 1028, 819, 799; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 276 (10), 274 ( $[M^+]$ , 30), 141 (7), 139 (21), 134 (3), 121 (100), 119 (2), 113 (4), 111 (11), 108 (15), 103 (2), 91 (6), 78 (4), 77 (6), 75 (5), 65 (3), 51 (2), 39 (2); HR-MS (ESIpos) ( $C_{16}H_{15}ClNaO_2$ ) ber.: 297.0658 (M+Na), gef.: 297.0660 (M+Na); EA ( $C_{16}H_{15}ClO_2$ ) ber.: C 69.95, H 5.50, gef.: C 70.06, H 5.64.

### 1-(4-Methoxyphenyl)heptan-1-on (29)

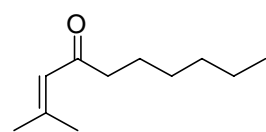
Gemäß AAV 2 werden 171 mg 4-Methoxybenzoylchlorid (1.00 mmol, 1.0 eq), 11 mg  $Fe(acac)_3$  (30  $\mu$ mol, 3 mol%) und 0.5 ml Hexylmagnesiumbromid (2.0 M in  $Et_2O$ , 1 mmol, 1.0 eq) in 10 ml THF (0.1 M) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung ( $SiO_2$ , Hexan/ $EtOAc$ -Gradient, max. 5%  $EtOAc$ ) erhält man das gewünschte Produkt **29** (218 mg, 0.990 mmol, 99%) als farblosen Feststoff.



$R_f$  = 0.33 (Hexan/ $EtOAc$  15:1); Smp. = 45-46 °C;  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 7.94 (m, 2H), 6.93 (m, 2H), 3.9 (s, 3H), 2.90 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 1.72 (quint,  $J$  = 7.4 Hz, 4H), 1.36 (m, 4H), 0.89 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 3H);  $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 199.4, 163.4, 130.5, 130.4, 113.5, 55.6, 38.5, 31.9, 29.3, 24.8, 22.7, 14.2; IR (Film):  $\tilde{\nu} / cm^{-1}$  = 3202, 3103, 3067, 3004, 2958, 2932, 2859, 2063, 1925, 1673, 1604, 1579, 1510, 1468, 1450, 1258, 838; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 220 ( $[M^+]$ , 8), 163 (8), 150 (78), 135 (100), 107 (7), 92 (8), 77 (11), 64 (3), 55 (2), 43 (2), 41 (2); HR-MS (EI) ( $C_{14}H_{20}O_2$ ) ber.: 220.1463, gef.: 220.1464; EA ( $C_{14}H_{20}O_2$ ) ber.: C 76.33, H 9.15, gef.: C 76.22, H 9.11.

### 2-Methyldec-2-en-4-on (30)

Gemäß AAV 2 werden 237 mg 3-Methylbut-2-enoylchlorid (2.00 mmol, 1.0 eq), 21 mg  $Fe(acac)_3$  (60  $\mu$ mol, 3 mol%) und 1.1 ml Hexylmagnesiumbromid (2.0 M in  $Et_2O$ , 2.2 mmol, 1.1 eq) in 20 ml THF (0.1 M) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung ( $SiO_2$ , Hexan/ $EtOAc$ -Gradient, max. 5%  $EtOAc$ ) erhält man das gewünschte Produkt **30** (333 mg, 1.98 mmol, 99%) als gelbes Öl.

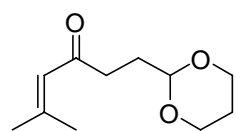


$R_f$  = 0.70 (Hexan/ $EtOAc$  10:1);  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 6.03 (m, 1H), 2.35 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 2.10 (d,  $J$  = 1.0 Hz, 3H), 1.84 (d,  $J$  = 1.1 Hz, 3H), 1.54 (quint,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 1.27 (m, 6H), 0.84 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 3H);  $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 201.4, 154.7, 123.9, 44.4, 31.8, 29.1, 27.7, 24.3, 22.6, 20.7, 14.1;

IR (Film):  $\tilde{\nu}$  /cm<sup>-1</sup> = 2956, 2930, 2858, 1690, 1622, 1447, 1410, 1379, 832; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 168 ([M<sup>+</sup>], 5), 153 (3), 111 (4), 98 (25), 83 (100), 55 (18), 39 (5), 29 (8), 27 (4); HR-MS (EI) (C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>O) ber.: 168.1514, gef.: 168.1517; EA (C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>O) ber.: C 78.51, H 11.98, gef.: C 78.36, H 11.87. Die analytischen Daten stimmen mit den publizierten Daten überein.<sup>[322]</sup>

### 1-(1,3-Dioxan-2-yl)-5-methylhex-4-en-3-on (31)

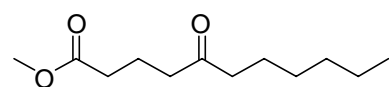
Gemäß AAV 2 werden 119 mg 3-Methylbut-2-enoylchlorid (1.00 mmol, 1.0 eq), 11 mg Fe(acac)<sub>3</sub> (30 μmol, 3 mol%) und 1.1 ml (2-(1,3-Dioxan-2-yl)ethyl)magnesiumbromid (0.5 M in THF, 1.1 mmol, 1.1 eq) in 10 ml THF (0.1 M) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc 10:1) erhält man das gewünschte Produkt **31** (159 mg, 0.802 mmol, 80%) als gelbes Öl.



$R_f$  = 0.33 (Hexan/EtOAc 10:1); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.04 (sept,  $J$  = 1.3 Hz, 1H), 4.56 (t,  $J$  = 5.1 Hz, 1H), 4.06 (ddm,  $J$  = 11.8 Hz,  $J$  = 5.0 Hz, 2H), 3.72 (tm,  $J$  = 10.9 Hz, 2H), 2.52 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 2.11 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.86 (m, 2H), 1.85 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 3H), 1.30 (dsept,  $J$  = 13.4 Hz,  $J$  = 1.3 Hz, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 200.2, 154.9, 123.8, 101.3, 67.0, 38.2, 29.4, 27.7, 25.9, 20.8; IR (Film):  $\tilde{\nu}$  /cm<sup>-1</sup> = 2966, 2936, 2851, 2780, 2731, 2658, 1689, 1621, 1241, 1146, 1110, 1082, 1025, 1004, 889; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 198 ([M<sup>+</sup>], 15), 197 (5), 183 (6), 168 (2), 143 (2), 141 (7), 140 (3), 139 (10), 124 (2), 122 (4), 121 (3), 113 (6), 112 (4), 111 (4), 109 (5), 100 (47), 98 (3), 96 (3), 94 (3), 87 (34), 83 (100), 82 (3), 79 (2), 77 (2), 72 (3), 70 (2), 59 (8), 57 (5), 55 (29), 54 (2), 39 (8), 31 (10), 29 (17), 27 (7); HR-MS (ESIpos) (C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>NaO<sub>3</sub>) ber.: 221.1154 (M+Na), gef.: 221.1154 (M+Na); EA (C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>) ber.: C 66.64, H 9.15, gef.: 66.61, H 9.22.

### Methyl-5-oxoundecanoat (32)

Gemäß AAV 2 werden 0.42 ml Methyl-5-chlor-5-oxopentanoat (3.04 mmol, 1.0 eq), 32 mg Fe(acac)<sub>3</sub> (90 μmol, 3 mol%) und 1.7 ml Hexylmagnesiumbromid (2.0 M in Et<sub>2</sub>O, 3.3 mmol, 1.1 eq) in 30 ml THF (0.1 M) umgesetzt. Nach Kugelrohrdestillation (4 mbar, 65 °C) erhält man das gewünschte Produkt **32** (607 mg, 2.83 mmol, 93%) als gelbes Öl.

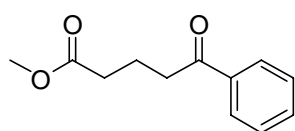


$R_f$  = 0.26 (Hexan/EtOAc 15:1); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.63 (s, 3H), 2.44 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 2.35 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 2.30 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 1.86 (quint,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 1.52 (quint,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 1.26 (m, 6H), 0.88 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 210.5, 173.7, 51.6, 43.0, 41.5,

33.2, 31.7, 29.0, 23.9, 22.6, 19.0, 14.1; IR (Film):  $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 2954, 2932, 2872, 2858, 1740, 1714, 1619, 1437, 1414, 1376, 1315, 1199, 1174$ ; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 214 ( $[\text{M}^+]$ , 3), 183 (23), 157 (3), 155 (12), 154 (2), 144 (60), 129 (40), 125 (9), 113 (44), 112 (89), 101 (47), 97 (11), 95 (4), 85 (28), 84 (29), 74 (7), 68 (4), 67 (3), 59 (44), 58 (4), 55 (42), 43 (100), 42 (18), 41 (32), 39 (8); HR-MS (EI) ( $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_3$ ) ber.: 214.1569, gef.: 214.1572; EA ( $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_3$ ) ber.: C 67.26, H 10.35, gef.: C 67.18, H 10.28.

### Methyl-5-oxo-5-phenylpentanoat (**33**)

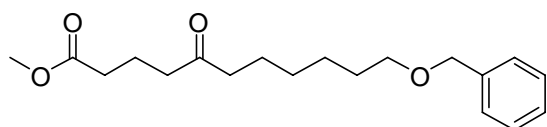
Gemäß AAV 2 werden 0.14 ml Methyl-5-chlor-5-oxopentanoat (1.01 mmol, 1.0 eq), 11 mg  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  (30  $\mu\text{mol}$ , 3 mol%) und 1.3 ml Phenylmagnesiumbromid (1.0 M in THF, 1.3 mmol, 1.3 eq) in 10 ml THF (0.1 M) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung ( $\text{SiO}_2$ , Hexan/EtOAc-Gradient, max. 4% EtOAc) erhält man das gewünschte Produkt **33** (134 mg, 0.650 mmol, 64%) als gelbes Öl.



$R_f = 0.18$  (Hexan/EtOAc 15:1);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.94$  (m, 2H), 7.54 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 2.93 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.33 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.95 (quint,  $J = 7.2$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 199.5, 173.8, 136.9, 133.1, 128.7, 128.1, 51.6, 37.5, 33.2, 19.4$ ; IR (Film):  $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 3086, 3062, 3027, 2952, 2597, 1974, 1907, 1736, 1686, 1619, 1598, 1581, 1374, 1319, 1214, 1178, 748, 691$ ; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 206 ( $[\text{M}^+]$ , 8), 175 (9), 174 (2), 147 (7), 146 (6), 120 (12), 105 (100), 77 (35), 76 (2), 59 (4), 55 (5), 51 (9), 50 (2), 39 (2), 27 (2); HR-MS (EI) ( $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}$ ) ber.: 206.0943, gef.: 206.0941. Die analytischen Daten stimmen mit den publizierten Daten überein.<sup>[323]</sup>

### Methyl-11-(benzyloxy)-5-oxoundecanoat (**34**)

Gemäß AAV 2 werden 0.14 ml Methyl-5-chlor-5-oxopentanoat (1.01 mmol, 1.0 eq), 11 mg  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  (30  $\mu\text{mol}$ , 3 mol%) und 5.8 ml (6-(Benzyloxy)hexyl)magnesiumbromid (**416**) (0.2 M in THF, 1.3 mmol, 1.3 eq) in 10 ml THF (0.1 M) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung ( $\text{SiO}_2$ , Hexan/EtOAc-Gradient, max. 7% EtOAc) erhält man das gewünschte Produkt **34** (282 mg, 0.88 mmol, 87%) als gelbes Öl.



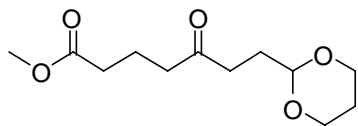
$R_f = 0.08$  (Hexan/EtOAc 10:1);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.23$  (m, 5H), 4.43 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.39 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 2.39 (t,  $J = 7.2$  Hz,



2H), 2.31 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 2.26 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 1.82 (quint,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.52 (sept,  $J = 7.5$  Hz, 4H), 1.27 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 210.2, 173.6, 138.7, 128.3, 127.6, 127.5, 72.9, 70.3, 51.5, 42.7, 41.5, 33.1, 29.6, 29.0, 26.0, 23.7, 18.9$ ; IR (Film):  $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 3087, 3063, 3029, 2936, 2857, 2794, 1738, 1713, 1604, 1586, 1496, 1454, 1437, 1413, 1365, 1202, 1171, 1102, 738, 699$ ; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 320 ( $[\text{M}^+]$ , 5), 289 (2), 229 (3), 214 (5), 213 (2), 197 (7), 182 (5), 179 (3), 157 (10), 144 (21), 137 (4), 129 (9), 125 (14), 113 (4), 112 (13), 108 (2), 107 (5), 104 (2), 101 (8), 97 (4), 92 (12), 91 (100), 84 (3), 83 (5), 81 (2), 71 (3), 68 (3), 67 (2), 65 (5), 59 (10), 55 (13), 43 (4), 29 (2); HR-MS (ESIpos) ( $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{NaO}_4$ ) ber.: 343.1885 (M+Na), gef.: 343.1889 (M+Na); EA ( $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_4$ ) ber.: C 71.22, H 8.81, gef.: C 71.28, H 8.73.

### Methyl-7-(1,3-dioxan-2-yl)-5-oxoheptanoat (35)

Gemäß AAV 2 werden 0.14 ml Methyl-5-chlor-5-oxopentanoat (1.01 mmol, 1.0 eq), 11 mg  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  (30  $\mu\text{mol}$ , 3 mol%) und 2.2 ml (2-(1,3-Dioxan-2-yl)ethyl)magnesiumbromid (0.5 M in THF, 1.1 mmol, 1.1 eq) in 10 ml THF (0.1 M) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung ( $\text{SiO}_2$ , Hexan/EtOAc-Gradient, max. 25% EtOAc) erhält man das gewünschte Produkt **35** (186 mg, 0.761 mmol, 75%) als gelbes Öl.

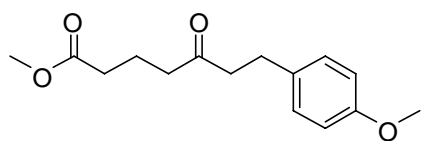


$R_f = 0.22$  (Hexan/EtOAc 10:1);  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.47$  (t,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 3.97 (dd,  $J = 10.9$  Hz,  $J = 5.0$  Hz, 2H), 3.64 (tm,  $J = 12.3$  Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.46 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.39 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 2.24 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 1.94 (m, 1H), 1.79 (m, 4H), 1.24 (dm,  $J = 13.4$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 209.4, 173.6, 100.8, 66.7, 51.4, 41.44, 36.6, 33.0, 28.9, 25.7, 18.9$ ; IR (Film):  $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 2955, 2854, 2733, 2660, 1737, 1714, 1146, 1103, 1085, 1008, 893$ ; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 244 ( $[\text{M}^+]$ , 5), 243 (7), 213 (5), 187 (4), 168 (3), 158 (5), 155 (3), 153 (3), 143 (41), 137 (23), 126 (10), 125 (5), 121 (2), 113 (6), 109 (3), 100 (100), 98 (7), 97 (4), 87 (73), 85 (42), 81 (3), 74 (2), 72 (3), 70 (3), 59 (22), 57 (8), 55 (15), 41 (10), 39 (3), 31 (8), 29 (11); HR-MS (ESIpos) ( $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{NaO}_5$ ) ber.: 267.1208 (M+Na), gef.: 267.1211 (M+Na); EA ( $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_5$ ) ber.: C 59.00, H 8.25, gef.: C 59.11, H 8.18. Die analytischen Daten stimmen mit den publizierten Daten überein.<sup>[324]</sup>

### Methyl-7-(4-methoxyphenyl)-5-oxoheptanoat (36)

Gemäß AAV 2 werden 0.28 ml Methyl-5-chlor-5-oxopentanoat (2.03 mmol, 1.0 eq), 21 mg  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  (60  $\mu\text{mol}$ , 3 mol%) und 5.2 ml (4-Methoxyphenethyl)magnesiumbromid (0.5 M in THF, 2.6 mmol, 1.3 eq) in 20 ml THF (0.1 M) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung

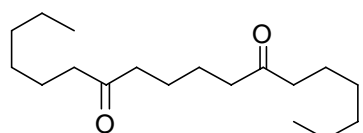
(SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc-Gradient, max. 60% EtOAc) erhält man das gewünschte Produkt **36** (501 mg, 1.90 mmol, 94%) als gelbes Öl.



$R_f = 0.08$  (Hexan/EtOAc 15:1); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.08$  (m, 2H), 6.81 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.83 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.68 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.44 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.30 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.87 (quint,  $J = 7.2$  Hz, 2H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 209.4, 173.7, 158.1, 133.1, 129.3, 114.0, 55.3, 51.6, 44.6, 41.9, 33.1, 29.0, 18.9$ ; IR (Film):  $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 2997, 2952, 2837, 1736, 1713, 1612, 1584, 1513, 1439, 1247, 1177, 829$ ; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 264 ([M<sup>+</sup>], 34), 232 (4), 204 (4), 176 (2), 173 (2), 163 (29), 160 (2), 147 (9), 145 (2), 134 (5), 129 (4), 121 (100), 119 (2), 108 (7), 103 (2), 101 (6), 91 (6), 78 (4), 77 (6), 65 (2), 59 (8), 55 (5); HR-MS (ESIpos) (C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>NaO<sub>4</sub>) ber.: 287.1259 (M+Na), gef.: 287.1260 (M+Na); EA (C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>) ber.: C 68.16, H 7.63, gef.: C 68.25, H 7.54.

### Octadecan-7,12-dion (**37**)

Gemäß AAV 2 werden 0.29 ml Adipinsäuredichlorid (1.99 mmol, 1.0 eq), 21 mg Fe(acac)<sub>3</sub> (60  $\mu$ mol, 3 mol%) und 2 ml Hexylmagnesiumbromid (2.0 M in Et<sub>2</sub>O, 4 mmol, 2.0 eq) in 20 ml THF (0.1 M) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc-Gradient, max. 10% EtOAc) erhält man das gewünschte Produkt **37** (538 mg, 1.90 mmol, 96%) als farblosen Feststoff.

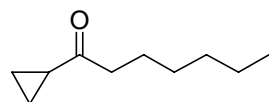


$R_f = 0.22$  (Hexan/EtOAc 15:1); Smp. = 80-81 °C; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 2.38$  (m, 8H), 1.53 (m, 8H), 1.27 (m, 12H), 0.87 (t,  $J = 6.9$  Hz, 6H). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 211.3, 43.0, 42.6, 31.7, 29.1, 24.0, 23.5, 22.6, 14.2$ ; IR (Film):  $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 2954, 2931, 2919, 2849, 1702, 1697, 720$ ; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 282 ([M<sup>+</sup>], 7), 212 (26), 207 (3), 197 (5), 194 (7), 179 (11), 170 (2), 169 (3), 161 (4), 154 (65), 152 (5), 151 (16), 150 (2), 142 (22), 141 (8), 129 (6), 128 (23), 125 (4), 113 (100), 112 (3), 100 (3), 97 (5), 95 (26), 85 (24), 84 (70), 82 (4), 72 (7), 69 (12), 68 (3), 59 (3), 58 (9), 56 (3), 55 (15), 43 (66), 41 (13), 39 (2); HR-MS (EI) (C<sub>18</sub>H<sub>34</sub>O<sub>2</sub>) ber.: 282.2559, gef.: 282.2559; EA (C<sub>18</sub>H<sub>34</sub>O<sub>2</sub>) ber.: C 76.54, H 12.13, gef.: C 76.54, H 12.17.

### 1-Cyclopropylheptan-1-on (**38**)

Gemäß AAV 2 werden 0.19 ml Cyclopropancarbonsäurechlorid (2.09 mmol, 1.0 eq), 21 mg Fe(acac)<sub>3</sub> (60  $\mu$ mol, 3 mol%) und 1.1 ml Hexylmagnesiumbromid (2.0 M in Et<sub>2</sub>O, 2.2 mmol,

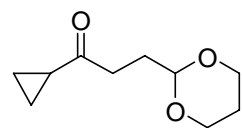
1.1 eq) in 20 ml THF (0.1 M) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc 50:1) erhält man das gewünschte Produkt **38** (307 mg, 1.99 mmol, 95%) als gelbes Öl.



$R_f = 0.40$  (Hexan/EtOAc 15:1); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 2.5$  (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.89 (m, 1H), 1.57 (quint,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.26 (m, 6H), 0.96 (m, 2H), 0.82 (m, 5H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 211.3, 43.6, 31.7, 29.0, 24.1, 22.6, 20.3, 14.1, 10.6$ ; IR (Film):  $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 3094, 3009, 2956, 2930, 2858, 1700, 1467, 1457, 1387, 1074, 725$ ; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 154 ([M<sup>+</sup>], 9), 113 (2), 97 (9), 85 (8), 84 (85), 69 (100), 56 (8), 43 (16), 41 (40), 39 (11); HR-MS (EI) (C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>O) ber.: 154.1358, gef.: 154.1360; EA (C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>O) ber.: C 77.87, H 11.76, gef.: C 77.75, H 11.80.

### 1-Cyclopropyl-3-(1,3-dioxan-2-yl)propan-1-on (39)

Gemäß AAV 2 werden 0.19 ml Cyclopropancarbonsäurechlorid (2.09 mmol, 1.0 eq), 21 mg Fe(acac)<sub>3</sub> (60  $\mu$ mol, 3 mol%) und 4.4 ml (2-(1,3-Dioxan-2-yl)ethyl)magnesiumbromid (0.5 M in THF, 2.2 mmol, 1.1 eq) in 20 ml THF (0.1 M) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc 10:1  $\rightarrow$  5:1) erhält man das gewünschte Produkt **39** (323 mg, 1.75 mmol, 88%) als gelbes Öl.

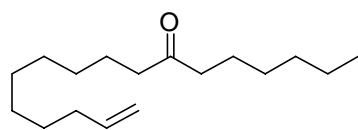


$R_f = 0.58$  (Hexan/EtOAc 1:1); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 4.51$  (t,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 4.02 (ddm,  $J = 10.6$  Hz,  $J = 5.0$  Hz, 2H), 3.68 (tm,  $J = 11.0$  Hz, 2H), 2.61 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.99 (m, 1H), 1.84 (m, 3H), 1.27 (dm,  $J = 13.4$  Hz, 1H), 0.95 (m, 2H), 0.79 (m, 2H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 210.2, 101.0, 66.8, 37.2, 29.1, 25.8, 20.5, 10.5$ ; IR (Film):  $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 3094, 3008, 2965, 2852, 1699, 1241, 1146, 1087, 1020, 896$ ; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 184 ([M<sup>+</sup>], 6), 169 (21), 154 (2), 143 (4), 127 (11), 125 (6), 113 (18), 100 (53), 98 (9), 87 (100), 85 (16), 81 (2), 79 (2), 72 (3), 69 (52), 59 (14), 57 (9), 56 (7), 41 (36), 39 (12), 31 (19), 29 (18); HR-MS (EI) (C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>) ber.: 184.1100, gef.: 184.1101; EA (C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>) ber.: C 65.19, H 8.75, gef.: C 65.26, H 8.71.

### Heptadec-16-en-7-on (40)

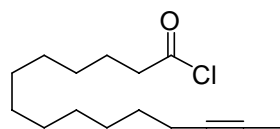
Gemäß AAV 2 werden 0.22 ml Undec-10-ensäurechlorid (1.03 mmol, 1.0 eq), 11 mg Fe(acac)<sub>3</sub> (30  $\mu$ mol, 3 mol%) und 0.65 ml Hexylmagnesiumbromid (2.0 M in Et<sub>2</sub>O, 1.3 mmol, 1.3 eq) in 10 ml THF (0.1 M) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc-

Gradient, max. 3% EtOAc) erhält man das gewünschte Produkt **40** (247 mg, 0.98 mmol, 95%) als farblosen Feststoff.



$R_f = 0.61$  (Hexan/EtOAc 15:1); Smp. = 33-34 °C;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 5.80$  (m, 1H), 4.98 (d,  $J = 17.1$  Hz, 1H), 4.92 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 2.38 (t,  $J = 7.5$  Hz, 4H), 2.03 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.56 (m, 4H), 1.35 (m, 2H), 1.27 (br s, 14H), 0.87 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 211.8, 139.3, 114.3, 43.0$  ( $\times 2$ ), 33.9, 31.8, 29.5 ( $\times 3$ ), 29.4, 29.2, 29.1, 29.0, 24.0, 22.6, 14.2; IR (Film):  $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 3393, 3079, 3000, 2979, 2954, 2918, 2848, 1699, 1643, 993, 974, 914, 720$ ; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 252 ( $[\text{M}^+]$ , 13), 234 (2), 223 (3), 195 (23), 182 (9), 167 (41), 164 (3), 156 (6), 152 (4), 149 (29), 141 (25), 139 (19), 129 (24), 128 (25), 124 (22), 123 (5), 122 (15), 113 (99), 107 (12), 98 (12), 86 (12), 85 (44), 83 (35), 82 (21), 81 (29), 80 (6), 79 (8), 71 (50), 68 (18), 67 (31), 59 (19), 58 (61), 55 (72), 54 (9), 43 (100), 42 (14), 41 (60), 39 (10); HR-MS (EI) ( $\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{O}$ ) ber.: 252.2453, gef.: 252.2450; EA ( $\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{O}$ ) ber.: C 80.88, H 12.78, gef.: C 80.73, H 12.70. Die analytischen Daten stimmen mit den publizierten Daten überein.<sup>[325]</sup>

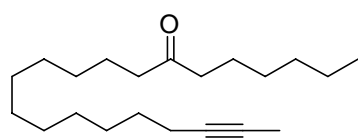
### Pentadec-13-insäurechlorid (**12**)



238 mg Pentadec-13-insäure (1.00 mmol, 1.0 eq) werden in 3 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.3 M) vorgelegt. Man tropft 0.48 ml Oxalylchlorid (5.0 mmol, 5.0 eq) hinzu und lässt für 1 h bei 35 °C rühren. Dann wird das Lösungsmittel mit Hilfe einer Etherbrücke abkondensiert und die Substanz zunächst an der Membranpumpe und anschließend im Hochvakuum ( $10^{-2}$  mbar) getrocknet. Die Reinheit der Verbindung wird anhand des  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums überprüft. Die gelbe Flüssigkeit **12** wird ohne Reinigung sofort weiterverwendet für die Eisen-katalysierten Kreuzkupplung und dazu in 1 ml THF aufgenommen.

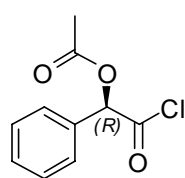
### Henicos-19-in-7-on (**41**)

Gemäß AAV 2 werden das Säurechlorid **12** (1.00 mmol, 1.0 eq), 11 mg  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  (30  $\mu\text{mol}$ , 3 mol%) und 0.65 ml Hexylmagnesiumbromid (2.0 M in  $\text{Et}_2\text{O}$ , 1.3 mmol, 1.3 eq) in 10 ml THF (0.1 M) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc in Hexan 1%  $\rightarrow$  2%) erhält man das gewünschte Produkt **41** (242 mg, 0.790 mmol, 79% (über zwei Stufen)) als farblosen Feststoff.



$R_f = 0.57$  (Hexan/EtOAc 15:1); Smp. = 51-52 °C;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.38$  (t,  $J = 7.5$  Hz, 4H), 2.11 (m, 2H), 1.78 (t,  $J = 2.5$  Hz, 3H), 1.55 (m, 4H), 1.46 (quint,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.31 (m, 20H), 0.88 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 211.9, 79.6, 75.4, 43.0, 31.8, 29.7$  ( $\times 2$ ), 29.6 ( $\times 2$ ), 29.4, 29.3, 29.2, 29.1 ( $\times 2$ ), 24.1, 24.0, 22.7, 18.8, 14.2, 3.6; IR (Film):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 2953, 2927, 2914, 2849, 2254, 1701, 1471, 1420, 909, 734$ ; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 306 ( $[\text{M}^+]$ , 18), 291 (2), 249 (8), 239 (26), 236 (5), 224 (2), 221 (24), 211 (2), 203 (3), 195 (4), 194 (2), 193 (4), 178 (6), 167 (3), 141 (11), 136 (4), 129 (12), 128 (7), 121 (8), 113 (79), 98 (7), 97 (13), 95 (46), 94 (7), 86 (4), 85 (28), 80 (6), 79 (11), 77 (4), 68 (57), 67 (32), 59 (9), 58 (31), 55 (53), 43 (100), 41 (44); HR-MS (EI) ( $\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{O}$ ) ber.: 306.2923, gef.: 306.2926; EA ( $\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{O}$ ) ber.: C 82.28, H 12.50, gef.: C 82.15, H 12.59.

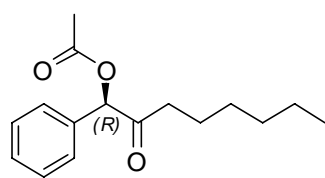
### (1*R*)-2-Chlor-2-oxo-1-phenylethylacetat (**13**)



Gemäß AAV 1 werden 392 mg (2*R*)-Acetyloxyphenylethylsäure (2.02 mmol, 1.0 eq) und 0.54 ml GHÖSEZ-Reagenz **15** (4.0 mmol, 2.0 eq) in 20 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.1 M) für 1.5 h bei Raumtemperatur umgesetzt. Die farblose Flüssigkeit **13** wird ohne Reinigung sofort für die Eisen-katalysierten Kreuzkupplung weiterverwendet und dazu in 1 ml THF aufgenommen.

### (1*R*)-2-Oxo-1-phenyloctylacetat (**42**)

Gemäß AAV 2 werden das Säurechlorid **13** (2.02 mmol, 1.0 eq), 21 mg  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  (60  $\mu\text{mol}$ , 3 mol%) und 1.1 ml Hexylmagnesiumbromid (2.0 M in  $\text{Et}_2\text{O}$ , 2.1 mmol, 1.1 eq) in 19 ml THF (0.1 M) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung ( $\text{SiO}_2$ , Hexan/EtOAc-Gradient, max. 3% EtOAc) erhält man das gewünschte Produkt **42** (177 mg, 0.675 mmol, 33% (über zwei Stufen)) als braunes Öl.

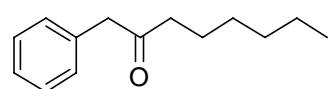


$R_f = 0.34$  (Hexan/EtOAc 10:1);  $[\alpha]_D^{20} = -351^\circ$  ( $c = 1.8, \text{CHCl}_3$ );  $ee > 99\%$  (HPLC: Säule: 250 mm Chiralpak AD, 4.6 mm i.D.; Elution: *n*-Heptan/2-Propanol 98:2 (v/v); Fließgeschwindigkeit: 0.5 ml/min; Temperatur: 298 K; Druck: 1.3 MPa; Detektion: UV (220 nm);  $t_R$  (R) = 13.22 min,  $t_R$  (S) = 15.78 min);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.39$  (m, 5H), 6.0 (s, 1H), 2.45 (ddd,  $J = 6.3$  Hz,  $J = 8.2$  Hz,  $J = 17.1$  Hz, 1H), 2.31 (ddd,  $J = 6.8$  Hz,  $J = 8.1$  Hz,  $J = 17.1$  Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.50 (m, 2H), 1.18 (m, 6H), 0.81 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 204.0, 170.3, 133.3, 129.3, 129.0, 128.2, 80.7, 38.6, 31.4, 28.5, 23.2, 22.4, 20.7,$

13.9; IR (Film):  $\tilde{\nu}$  /cm<sup>-1</sup> = 3065, 3033, 2955, 2931, 2858, 1747, 1731, 1602, 1587, 1496, 1455, 1406, 1373, 1233, 1043, 1030, 755, 700; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 262 ([M<sup>+</sup>], 2), 219 (2), 149 (70), 118 (3), 113 (59), 107 (100), 105 (6), 95 (2), 90 (4), 89 (2), 85 (19), 79 (10), 77 (9), 51 (2), 43 (94), 41 (7), 39 (2); HR-MS (ESIpos) (C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>NaO<sub>3</sub>) ber.: 285.1467 (M+Na), gef.: 285.1466 (M+Na).

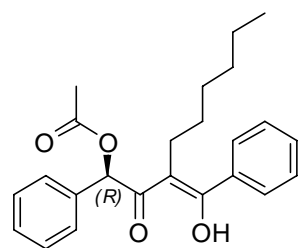
### Nebenprodukte:

#### 1-Phenyl-octan-2-on (45)



5 %; gelbe Flüssigkeit;  $R_f$  = 0.51 (Hexan/EtOAc 10:1); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.35-7.19 (m, 5H), 3.68 (s, 2H), 2.44 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2 H), 1.54 (m, 2H), 1.24 (m, 6H), 0.85 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 208.6, 134.9, 129.4, 128.7, 126.9, 50.1, 42.0, 31.5, 28.8, 23.7, 22.5, 14.0; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 204 ([M<sup>+</sup>], 2), 113 (100), 112 (2), 105 (7), 95 (4), 92 (16), 91 (36), 90 (2), 89 (3), 85 (35), 65 (10), 63 (2), 43 (90), 41 (13), 39 (5); HR-MS (ESIpos) (C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>NaO) ber.: 227.1412 (M+Na), gef.: 227.1410 (M+Na).

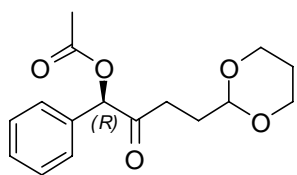
#### (1*R*)-3-Hexyl-4-hydroxy-2-oxo-1,4-diphenyl-3-butenylacetat (46)



13 %; gelbbraune Flüssigkeit;  $R_f$  = 0.46 (Hexan/EtOAc 10:1); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 16.29 (s, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.35-7.16 (m, 5H), 6.99 (m, 2H), 6.57 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.03 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.11 (m, 4H), 0.87 (m, 2H), 0.80 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 191.1, 190.2, 170.4, 134.3, 133.7, 132.6, 131.6, 129.0, 128.9, 128.7, 128.4, 128.3, 127.9, 113.3, 75.9, 35.0, 31.3, 28.8, 25.7, 22.3, 20.7, 13.9; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 380 ([M<sup>+</sup>], 1), 320 (14), 268 (3), 263 (2), 231 (100), 208 (10), 207 (4), 204 (3), 180 (7), 179 (8), 178 (4), 149 (2), 143 (3), 133 (3), 118 (4), 117 (6), 116 (2), 115 (3), 113 (6), 107 (6), 91 (15), 89 (2), 85 (3), 79 (4), 55 (5), 43 (21), 41 (4); HR-MS (ESIpos) (C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>NaO<sub>4</sub>) ber.: 403.1885 (M+Na), gef.: 403.1885 (M+Na).

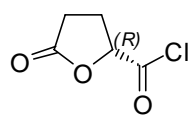
#### (1*R*)-4-(1,3-Dioxan-2-yl)-2-oxo-1-phenylbutylacetat (43)

Gemäß AAV 2 werden das Säurechlorid **13** (2.02 mmol, 1.0 eq), 21 mg Fe(acac)<sub>3</sub> (60  $\mu$ mol, 3 mol%) und 4.4 ml (2-(1,3-Dioxan-2-yl)ethyl)magnesiumbromid (0.5 M in THF, 2.2 mmol, 1.1 eq) in 20 ml THF (0.1 M) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc-Gradient, max. 25% EtOAc) erhält man das gewünschte Produkt **43** (456 mg, 1.56 mmol, 77% (über zwei Stufen)) als gelbes Öl.



$R_f = 0.44$  (Hexan/EtOAc 2:1);  $[\alpha]_D^{20} = -346^\circ$  ( $c = 2.1$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $ee > 99\%$  (HPLC: Säule: 250 mm Chiralcel OJ, 4.6 mm i.D.; Elution: *n*-Heptan/2-Propanol 75:25 (v/v); Fließgeschwindigkeit: 0.5 ml/min; Temperatur: 298 K; Druck: 1.8 MPa; Detektion: UV (220 nm);  $t_R$  (R) = 23.19 min,  $t_R$  (S) = 19.66 min);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.39$  (m, 5H), 5.98 (s, 1H), 4.43 (t,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 2.61 (dt,  $J = 16.05$  Hz,  $J = 7.14$  Hz, 1H), 2.44 (dt,  $J = 16.04$  Hz,  $J = 7.10$  Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.97 (m, 1H), 1.81 (m, 2H), 1.25 (dm,  $J = 13.5$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 203.7$ , 170.3, 133.5, 129.4, 129.1, 128.3, 100.6, 80.8, 67.0, 66.9, 66.8, 32.9, 28.6, 27.1, 25.8, 20.9; IR (Film):  $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 3064$ , 3033, 2963, 2854, 2733, 2660, 1745, 1731, 1603, 1587, 1496, 1470, 1456, 1432, 1408, 1374, 1234, 1146, 1103, 1083, 1047, 1022, 1005, 938, 756, 701; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 291 ( $[\text{M}^+ - 1]$ , 2), 149 (4), 143 (100), 131 (2), 115 (2), 113 (3), 107 (14), 105 (2), 100 (2), 90 (2), 87 (6), 85 (58), 79 (4), 77 (4), 59 (3), 43 (21), 41 (4), 31 (5); HR-MS (ESIpos) ( $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NaO}_5$ ) ber.: 315.1208 (M+Na), gef.: 315.1209 (M+Na). Die analytischen Daten stimmen mit den publizierten Daten überein.<sup>[326]</sup>

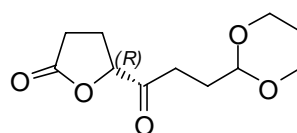
#### (2S)-5-Oxotetrahydro-2-furancarbonsäurechlorid (**14**)



Gemäß AAV 1 werden 266 mg (2S)-5-Oxotetrahydro-2-furancarbonsäure (2.05 mmol, 1.0 eq) und 0.54 ml GHOSEZ-Reagenz **15** (4.0 mmol, 2.0 eq) in 20 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.1 M) für 1.5 h bei Raumtemperatur umgesetzt. Die gelbe Flüssigkeit **14** wird ohne Reinigung sofort weiterverwendet und dazu in 1 ml THF aufgenommen.

#### (5S)-5-(3-(1,3-Dioxan-2-yl)propanoyl)dihydro-2(3H)-furanon (**44**)

Gemäß AAV 2 werden das Säurechlorid **14** (2.0 mmol, 1.0 eq), 21 mg  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  (60  $\mu\text{mol}$ , 3 mol%) und 4.4 ml (2-(1,3-Dioxan-2-yl)ethyl)magnesiumbromid (0.5 M in THF, 2.2 mmol, 1.1 eq) in 20 ml THF (0.1 M) umgesetzt. Nach Umkristallisation aus MTBE/Hexan erhält man das gewünschte Produkt **44** (269 mg, 1.18 mmol, 58% (über zwei Stufen)) als farblosen Feststoff.



$R_f = 0.19$  (Hexan/EtOAc 1:1); Smp. = 62-63 °C;  $[\alpha]_D^{20} = +3^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $ee = 94\%$  (GC/MS: BGB-176, 100 °C - 220 °C (1.5 °C/min), 0.6 bar  $\text{H}_2$ ,  $t_R$  (R) = 59.63 min,  $t_R$  (S) = 59.27 min);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.83$  (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 4.56 (t,  $J = 4.7$  Hz, 1H), 4.03 (dd,  $J = 11.2$  Hz,  $J = 4.6$  Hz, 2H), 3.71 (tm,  $J = 11.6$  Hz, 2H), 2.69 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.47 (m, 3H), 2.24 (m, 1H), 1.97 (m, 3H), 1.30 (d,  $J = 13.4$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 207.0$ , 176.1, 100.6, 81.9, 66.9, 33.0, 28.5, 27.4, 27.1, 25.8, 24.7. IR (Film):  $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 2964$ , 2856, 2736, 2660, 1782, 1723, 1145,

1081, 1053, 1008, 991, 969, 926, 886; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 227 ( $[M^+ - 1]$ , 6), 169 (3), 143 (88), 115 (2), 100 (16), 87 (33), 85 (100), 59 (8), 57 (12), 56 (3), 41 (8), 39 (2), 31 (10), 29 (25), 27 (5); HR-MS (ESIpos) ( $C_{11}H_{16}NaO_5$ ) ber.: 251.0895 (M+Na), gef.: 251.0895 (M+Na); EA ( $C_{11}H_{16}O_5$ ) ber.: C 57.88, H 7.07, gef.: C 58.01, H 7.15.



### 5.3. TOTALSYNTHESE VON MYXOVIRESCIN A<sub>1</sub>

#### 5.3.1. ALLGEMEINE ARBEITSVORSCHRIFTEN

##### **AAV 3: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung der MYERS-Auxiliare<sup>[135]</sup>**

Das entsprechende Pseudoephedrin (1.0 eq) wird in THF (0.5 M) bei Raumtemperatur gelöst. Zu dieser gerührten Lösung wird das Anhydrid (1.1 eq) in Portionen über mehrere Minuten zugegeben. Die Lösung wird für weitere 20 min gerührt. Dann wird das überschüssige Anhydrid durch die Addition von ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gequenchet. Die Reaktionsmischung wird mit EtOAc extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhält man einen weißen Feststoff. Anschließende Umkristallisation aus Toluol ergibt das gewünschte Produkt.

##### **AAV 4: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur TBS-Schätzung**

###### **Methode A:**

Zu einer Suspension von Natriumhydrid (1.0 eq) in THF (0.5 M) wird das Diol (1.0 eq) zugegeben. Man lässt die Mischung für 45 min bis 75 min bei Raumtemperatur rühren. Zu dieser weißen Suspension fügt man dann *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (1.0 eq) hinzu. Starkes Rühren erfolgt für weitere 65 min bis 90 min. Anschließend wird mit MTBE verdünnt und mit 10%iger wässriger K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung (6 ml pro mmol Diol) und ges. NaCl-Lösung (6 ml pro mmol Diol) gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (SiO<sub>2</sub>).

###### **Methode B:**

Diol (2.0 eq) und Triethylamin (1.2 eq) werden in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5 M) bei Raumtemperatur vorgelegt. *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (1.0 eq) wird zugegeben und das Gemisch über Nacht gerührt. Dann wird die Mischung mit dest. H<sub>2</sub>O gequenchet und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (SiO<sub>2</sub>).

##### **AAV 5: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Überführung in das Iodid<sup>[167]</sup>**

###### **Methode A:**

Imidazol (1.5 eq) und Iod (1.4 eq) werden zu einer Lösung aus Triphenylphosphin (1.2 eq) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.4 M bezogen auf Imidazol) gegeben. Eine Lösung des Alkohols in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 M) wird zu der feinen Suspension hinzugefügt, und es wird bei Raumtemperatur gerührt. Nach

vollständigem Umsatz wird  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt ( $\text{SiO}_2$ ).

#### **Methode B:**

Eine Lösung von Natriumiodid (2.0 eq) in Aceton (0.3 M) wird vorgelegt. Man fügt das Bromid (1.0 eq) hinzu und erhitzt die Reaktionsmischung für 1 h auf 60 °C. Dann lässt man auf Raumtemperatur abkühlen, verdünnt mit dest.  $\text{H}_2\text{O}$  und extrahiert mit Pentan. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt ( $\text{SiO}_2$ ).

#### **AAV 6: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur MYERS-Alkylierung<sup>[135]</sup>**

Lithiumchlorid (6.0 eq) und Diisopropylamin (2.3 eq) werden in THF (5 M bezogen auf Lithiumchlorid) vorgelegt. Die resultierende Suspension wird auf -78 °C gekühlt, und *n*-BuLi (1.6 M in Hexan, 2.1 eq) wird hinzugefügt. Man erwärmt die Reaktionsmischung auf 0 °C und kühlt dann erneut auf -78 °C. Eine Lösung des Amids (1.0 eq) in THF (0.3 M) wird separat auf 0 °C gekühlt und zur Reaktionsmischung zugetropft. Man lässt bei -78 °C für 1 h, bei 0 °C für weitere 15 min sowie bei RT für 5 min rühren. Dann kühlt man erneut auf 0 °C und gibt das Elektrophil (1.5 eq) hinzu. Nach vollständigem Umsatz wird mit ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung gequencht. Es wird mit EtOAc extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Anschließend wird über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt ( $\text{SiO}_2$ ).

#### **AAV 7: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Abspaltung des MYERS-Auxiliars<sup>[136]</sup>**

Eine Lösung von Diisopropylamin (4.2 eq) in THF (1.0 M bezogen auf Diisopropylamin) wird auf -78 °C gekühlt. Man lässt *n*-BuLi (1.6 M in Hexan, 3.9 eq) zutropfen und bei -78 °C für 10 min rühren, erwärmt dann auf 0 °C und hält diese Temperatur für weitere 10 min. Dann wird Boran-Ammoniak-Komplex (4.0 eq) hinzugefügt, und die Suspension wird bei 0 °C für 15 min gerührt und anschließend auf Raumtemperatur gebracht. Nach weiteren 15 min wird die Suspension erneut auf 0 °C gekühlt, und eine Lösung des Amids (1.0 eq) in THF (0.3 M) wird zugetropft. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur erwärmt und bis zum vollständigen Umsatz rühren gelassen. Danach kühlt man erneut auf 0 °C und quencht das überschüssige Hydrid. Dies geschieht abweichend von der Literaturvorschrift durch sorgfältige Addition von ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung, weil in einigen Fällen bei Verwendung von 2 M HCl-Lösung die Spaltung der TBS-Gruppe beobachtet worden ist. Die Mischung wird für 30 min bei 0 °C

gerührt und dann mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und anschließend über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt ( $\text{SiO}_2$ ).

#### **AAV 8: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur TPAP-NMO-Oxidation<sup>[172]</sup>**

Zu einer Lösung von 4 Å Molekularsieb (500 mg pro mmol Alkohol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1/5 des Lösungsmittelvolumens) wird *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid Monohydrat (1.5 eq) zugegeben und für 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird eine Lösung des Alkohols (1.0 eq) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2/5 des Lösungsmittelvolumens) zur Reaktionsmischung hinzugefügt. Es wird mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2/5 des Lösungsmittelvolumens, insgesamt 0.1 M) nachgewaschen. Anschließend wird Tetra-*N*-propylammoniumperruthenat(VII) (5 mol%) portionsweise hinzugegeben. Es wird gerührt, bis der Umsatz vollständig ist. Die Reaktionsmischung wird über Celite<sup>®</sup> und Alox filtriert und mit etwas  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gewaschen. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt, und der Rückstand wird wahlweise säulenchromatographisch gereinigt ( $\text{SiO}_2$ ) oder ohne Reinigung weiterverwendet.

#### **AAV 9: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur COREY-FUCHS-Reaktion<sup>[176, 177]</sup>**

##### **Teil 1:**

Triphenylphosphin (4.0 eq) wird über 20 min portionsweise zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von Tetrabromkohlenstoff (2.0 eq) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2/3 des Lösungsmittelvolumens) zugegeben. Nach 10 min wird die klare rot-orange Lösung auf -78 °C gekühlt. Der Aldehyd (1.0 eq) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1/3 des Lösungsmittelvolumens, insgesamt 0.1 M) wird zugetropft. Nach erfolgter Umsetzung wird die Reaktionslösung in eine Mischung aus Hexan (0.8 M) und Triethylamin (5.0 eq) überführt. Danach wird über eine kurze Säule mit neutralem Alox filtriert. Es wird mit einem 1 : 1-Gemisch aus EtOAc und Hexan gewaschen. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Um überschüssiges und bei der säulenchromatographischen Reinigung co-eluierendes Triphenylphosphin zu entfernen, wird das Rohprodukt in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.2 M) gelöst und mit Methyljodid (4.0 eq) versetzt. Nach 1 h Rühren bei Raumtemperatur wird mit ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung gequenchet. Nach Extraktion mit MTBE und Trocknung über  $\text{MgSO}_4$  werden die vereinigten organischen Phasen am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt ( $\text{SiO}_2$ ).

## Teil 2:

Eine Lösung des Dibromids (1.0 eq) in THF (0.1 M) wird auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlt. *n*-BuLi (1.6 M in Hexan, 2.0 eq) wird über einen Zeitraum von 30 min zugetropft. Nach der Zugabe wird die Reaktionslösung 30 min bei  $-16\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Anschließend wird Methyljodid (5.0 eq) zugetropft, und das Gemisch bis zur vollständigen Umsetzung bei  $-16\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Danach erwärmt man auf Raumtemperatur, quencht mit ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung und extrahiert mit MTBE. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt ( $\text{SiO}_2$ ).

### AAV 10: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur TBS-Entschützung und TMS-Cyanohydrinentschützung

Der geschützte Alkohol (1.0 eq) bzw. das geschützte Keton (1.0 eq) wird in THF (0.1 M - 0.5 M) bei Raumtemperatur vorgelegt. Tetra-*N*-butylammoniumfluorid (1.0 M in THF, 1.1 eq - 1.3 eq) wird hinzugefügt, und es wird bis zur vollständigen Umsetzung gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf Kieselgel aufgezogen und säulenchromatographisch ( $\text{SiO}_2$ ) gereinigt (**Methode A**). Alternativ wird mit ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung gequencht und mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Anschließend wird das Rohprodukt säulenchromatographisch ( $\text{SiO}_2$ ) gereinigt (**Methode B**).

### AAV 11: Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Oxidation vom Alkohol zur Säure<sup>[178, 210]</sup>

Zu einer Lösung des Alkohols (1.0 eq) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.3 M) wird Pyridiniumdichromat (1.5 eq) hinzugefügt. Man lässt die Suspension bei Raumtemperatur für 21 h rühren. Die Reaktionsmischung wird anschließend über Kieselgel filtriert und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gewaschen. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Aldehyd sofort weiter eingesetzt. Zu einer Lösung des Aldehyds und Amidosulfonsäure (1.2 eq) in THF (0.3 M) wird Natriumchlorit (1.2 eq) in einer 1 : 1-Mischung aus THF und dest.  $\text{H}_2\text{O}$  (0.1 M) gegeben. Die gelbe Lösung wird bis zur vollständigen Umsetzung bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit dest.  $\text{H}_2\text{O}$  und MTBE versetzt. Anschließend wird mit MTBE extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt ( $\text{SiO}_2$ ).

**AAV 12: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Säurechlorid-Herstellung**

Die Säure (1.0 eq) wird in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.1 M - 0.2 M) vorgelegt. Man tropft Oxalylchlorid (1.3 eq - 3.0 eq) hinzu und lässt für einen variablen Zeitraum bei Raumtemperatur rühren. Wahlweise kann auch eine katalytische Menge DMF (Achtung: Gasentwicklung!) hinzugefügt werden. Dann wird das Lösungsmittel mit Hilfe einer Etherbrücke abkondensiert und die Substanz zunächst mittels einer Membranpumpe und anschließend im Hochvakuum (je nach Flüchtigkeit der Verbindung) getrocknet. Die Reinheit der Verbindung wird mit Hilfe des  $^1\text{H-NMR}$ s oder des GC/MS überprüft. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung sofort weiterverwendet.

**AAV 13: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur PMP-Schätzung<sup>[207]</sup>**

Eine Lösung bestehend aus Alkohol (1.0 eq), *para*-Methoxyphenol (3.0 eq), Triphenylphosphin (1.3 eq) und Diethylazodicarboxylat (1.3 eq) in THF (0.3 M) wird bis zum vollständigen Umsatz in einem Druckschlenk auf 80 °C erhitzt. Dann wird die Reaktionsmischung auf Kieselgel aufgezogen und säulenchromatographisch ( $\text{SiO}_2$ ) gereinigt.

**AAV 14: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Bromierung (A) und Chlorierung (B)**

Der Alkohol (1.0 eq) sowie Tetrabromkohlenstoff (1.1 eq) (**A**) bzw. Tetrachlorkohlenstoff (1.1 eq) (**B**) werden in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.2 M) bei Raumtemperatur vorgelegt. Triphenylphosphin (1.1 eq) wird portionsweise hinzugefügt, und es wird bis zur vollständigen Umsetzung gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf Kieselgel aufgezogen und säulenchromatographisch ( $\text{SiO}_2$ ) gereinigt.

**AAV 15: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung von aktiviertem Magnesium****Methode A: Chemische Aktivierung<sup>[186]</sup>**

Magnesiumspäne werden mit  $\text{HCl}_{(\text{aq})}$  angeätzt und mit MeOH bzw. EtOH gewaschen. Anschließend werden sie im Hochvakuum für 12 h getrocknet und unter Argon aufbewahrt. Bei der Darstellung der GRIGNARD-Verbindung werden je nach Ansatzgröße einige Tropfen 1,2-Dibromethan hinzugefügt.

**Methode B: Mechanische Aktivierung: „dry-stir“<sup>[187]</sup>**

Magnesiumspäne werden mit  $\text{HCl}_{(\text{aq})}$  angeätzt und mit MeOH bzw. EtOH gewaschen. Anschließend werden sie im Hochvakuum für 12 h getrocknet und unter Argon aufbewahrt. Man rührt diese Magnesiumspäne (6.0 eq) mit einem Teflon-überzogenen Magnetrührer für 24 h in einem geeigneten Schlenk, so dass sich ein feiner Spiegel aus hochaktivem Magnesium bildet.

### **AAV 16: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur GRIGNARD-Herstellung**

Man legt aktiviertes Magnesium (**Methode A** oder **B**) (1.0 eq - 10.0 eq) vor und überschichtet mit etwas Lösungsmittel (Et<sub>2</sub>O oder THF). Eine Lösung des Halogenids (1.0 eq) in Et<sub>2</sub>O oder THF wird zugegeben. Man lässt bis zum vollständigen Umsatz rühren. Die GRIGNARD-Verbindung wird zur Reaktionslösung über eine Fritte zugetropft, um überschüssiges Magnesium zu entfernen.

### **AAV 17: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Eisen-katalysierten Kreuzkupplung<sup>[32]</sup>**

Säurechlorid (1.0 eq) und Fe(acac)<sub>3</sub> (3 mol%) werden bei -78 °C in THF (0.1 M) vorgelegt. Man fügt die GRIGNARD-Verbindung (1.3 eq) hinzu. Daraufhin ändert sich die Farbe der Lösung sofort von orange nach dunkelbraun-schwarz. Man lässt bis zum vollständigen Umsatz bei -78 °C rühren. Dann quencht man mit ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung und extrahiert mit MTBE. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Anschließend wird das Rohprodukt säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>) gereinigt.

### **AAV 18: Allgemeine Arbeitsvorschrift zur WEINREB-Amid-Herstellung<sup>[185]</sup>**

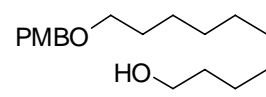
1,1'-Carbonyldiimidazol (**165**) (1.3 eq) wird zu einer Lösung der Säure (1.0 eq) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.16 M - 0.20 M) bei 0 °C gegeben. Man lässt 1 h bei Raumtemperatur rühren, fügt dann Triethylamin hinzu (3.2 eq) und kühlt erneut auf 0 °C. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit *N,O*-Dimethylhydroxylamin Hydrochlorid (1.6 eq) versetzt. Man lässt bis zum vollständigen Umsatz bei Raumtemperatur rühren. Dann wird mit 3 N HCl-Lösung gequencht und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen und anschließend über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (SiO<sub>2</sub>).

### 5.3.2. SYNTHESE VON MODELLVERBINDUNGEN

#### 5.3.2.1. MODELL I ZUR EISEN-KATALYSIERTEN KREUZKUPPLUNG

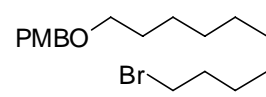
##### 10-(4-Methoxybenzyloxy)decan-1-ol (**186**)

Zu einer Lösung von 0.7 g 1,10-Decandiol (4 mmol, 1.0 eq) in 20 ml THF (0.2 M) werden 96 mg Natriumhydrid (4.0 mmol, 1.0 eq) gegeben. 0.85 g *para*-Methoxybenzylbromid (4.2 mmol, 1.1 eq) sowie 1.5 g Tetra-*N*-butylammoniumiodid (4.1 mmol, 1.0 eq) werden nach 90 min hinzugefügt. Nach 95 h wird mit ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung gequenchet, mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und anschließend mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden am Rotationsverdampfer eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>, Combiflash<sup>®</sup>, Hexan/MTBE-Gradient, max. 7% MTBE) erhält man das gewünschte Produkt **186** (611 mg, 2.08 mmol, 52%) als weißen Feststoff.

  $R_f = 0.63$  (Hexan/EtOAc 1:1); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.25$  (m, 2H), 6.87 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.61 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 3.43 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 1.89 (br s, 1H), 1.56 (m, 4H), 1.25 (m, 12H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 159.1, 130.8, 129.2, 113.7, 76.6, 72.4, 70.2, 63.0, 55.3, 32.8, 29.7, 29.5, 29.4$  ( $\times 2$ ), 26.2, 25.7; IR (Film):  $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 3410, 3344, 2962, 2930, 2850, 2793, 1688, 1614, 1586, 1516, 1481, 1469, 1441, 1407, 1362, 1334, 1304, 1253, 1182, 1171, 1104, 1063, 1052, 1031, 999, 975, 826, 815, 727$ ; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 294 ([M<sup>+</sup>], 12), 137 (59), 122 (20), 121 (100); HR-MS (ESIpos) (C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>NaO<sub>3</sub>) ber.: 317.2093 (M+Na), gef.: 317.2089 (M+Na).

##### 1-((10-Bromdecyloxy)methyl)-4-methoxybenzol (**187**)

Nach AAV 14 (**A**) werden 226 mg 10-(4-Methoxybenzyloxy)decan-1-ol (**186**) (0.768 mmol, 1.0 eq), 280 mg Tetrabromkohlenstoff (0.84 mmol, 1.1 eq) und 220 mg Triphenylphosphin (0.84 mmol, 1.1 eq) in 4 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.2 M) über einen Zeitraum von 2 h umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>, Combiflash<sup>®</sup>, Hexan/MTBE-Gradient, max. 5% MTBE) erhält man das gewünschte Produkt **187** (237 mg, 0.663 mmol, 86%) als weißen Feststoff.

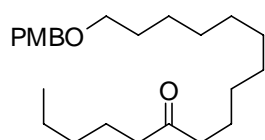
  $R_f = 0.47$  (Hexan/EtOAc 10:1); <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.26$  (m, 2H), 6.87 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.43 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 3.40 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.35 (m, 12H); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 159.1, 130.8, 129.2, 113.7, 72.5, 70.2, 55.3, 34.0, 32.8, 29.8, 29.4$  ( $\times 3$ ), 28.7, 28.2, 26.2; IR (Film):  $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 3061, 3035, 3000, 2929, 2854, 1613, 1586, 1513, 1464, 1441, 1363, 1302, 1247$ ,

1172, 1099, 1037, 820, 645, 566; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 358 (10), 356 ( $[M^+]$ , 10), 122 (26), 121 (100); HR-MS (ESIpos) ( $C_{18}H_{29}BrNaO_2$ ) ber.: 379.1249 (M+Na), gef.: 379.1245 (M+Na).

### 16-(4-Methoxybenzyloxy)hexadecan-6-on (190)

Nach AAV 15 (**Methode B**) und AAV 16 werden 61 mg Magnesiumspäne (2.5 mmol, 5.0 eq) und eine Lösung von 179 mg 1-((10-Bromdecyloxy)methyl)-4-methoxybenzol (**187**) (0.501 mmol, 1.0 eq) in 2.3 ml  $Et_2O$  (0.2 M) zunächst bei 0 °C umgesetzt. Nach 1 h zeigt sich keine Reaktion. Es wird daher auf Raumtemperatur erwärmt. Nach weiteren 45 min ist der Umsatz vollständig. Über die DC ist auch Homokupplung detektierbar.

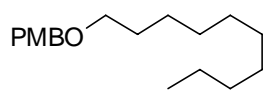
Nach AAV 17 werden 59  $\mu$ l Hexanoylchlorid (**189**) (0.41 mmol, 1.0 eq) und 5 mg  $Fe(acac)_3$  (10  $\mu$ mol, 3 mol%) in 2 ml THF vorgelegt. 2.3 ml der GRIGNARD-Verbindung **188** (0.2 M in  $Et_2O$ , 0.46 mmol, 1.1 eq) werden hinzugefügt, und es wird mit weiteren 4 ml THF (insgesamt 0.1 M) nachgespült und über Nacht umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung ( $SiO_2$ , Combiflash<sup>®</sup>, Hexan/MTBE-Gradient, max. 5% MTBE) erhält man das Alkan **191** (20 mg, 13%, bezogen auf die Produktmasse) und eine Mischung aus gewünschtem Produkt **190** und Homokupplungsprodukt **192** (155 mg, davon ca. 2/3 Produkt **190**, d.h. 103 mg, 0.27 mmol, 67% **190**) als weißen Feststoff.



$R_f$  = 0.40 (Hexan/ $EtOAc$  20:1); MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 376 ( $[M^+]$ , 9), 138 (10), 137 (100), 122 (12), 121 (82); HR-MS (ESIpos) ( $C_{24}H_{40}NaO_3$ ) ber.: 399.2875 (M+Na), gef.: 399.2870 (M+Na).

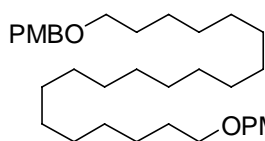
### Nebenprodukte:

#### 1-(Decyloxymethyl)-4-methoxybenzol (191)



$R_f$  = 0.17 (Hexan/ $EtOAc$  20:1); MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 278 ( $[M^+]$ , 15), 122 (27), 121 (100); HR-MS (ESIpos) ( $C_{18}H_{30}NaO_2$ ) ber.: 301.2144 (M+Na), gef.: 301.2148 (M+Na).

#### 1,20-Bis(4-methoxybenzyloxy)icosan (192)



$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 7.26 (m, 4H), 6.87 (m, 4H), 4.43 (s, 4H), 3.80 (s, 6H), 3.43 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 4H), 1.59 (m, 4H), 1.31 (m, 32H);  $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 159.1, 130.9, 129.3, 113.8, 72.5, 70.3, 55.3, 29.8, 29.7, 29.6, 29.5, 26.2; IR (Film):  $\tilde{\nu}$  / $cm^{-1}$  = 2918, 2849, 2793, 1893, 1612, 1589, 1510,

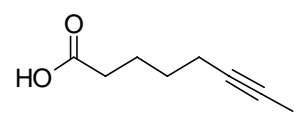


1472, 1462, 1421, 1361, 1259, 1243, 1185, 1104, 1030, 996, 981, 936, 854, 822, 764, 731, 720, 581, 519; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 434 (28), 433 (95), 137 (80), 122 (12), 121 (100); HR-MS (ESIpos) ( $C_{36}H_{58}NaO_4$ ) ber.: 577.4217 (M+Na), gef.: 577.4230 (M+Na).

### 5.3.2.2. MODELL II ZUR EISEN-KATALYSIERTEN KREUZKUPPLUNG

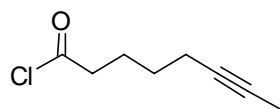
#### Oct-6-insäure (194)

5.9 ml Diisopropylamin (42 mmol, 2.1 eq) werden in 400 ml THF (0.05 M) bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  vorgelegt. Man tropft 26 ml *n*-BuLi (1.6 M in Hexan, 42 mmol, 2.1 eq) hinzu. Dann bringt man die Reaktionsmischung auf  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  und kühlt anschließend erneut auf  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Danach fügt man tropfenweise 2.6 ml Hept-6-insäure (**193**) (20 mmol, 1.0 eq) hinzu und lässt für 1.5 h rühren. Anschließend werden 4.80 ml 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinon (DMPU, 39.8 mmol, 2.0 eq) und 1.9 ml Methyljodid (31 mmol, 1.6 eq) zugegeben. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur gebracht, und man lässt für 13 h rühren. Dann quencht man mit 3 M wässriger HCl und extrahiert mit  $\text{Et}_2\text{O}$ . Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung ( $\text{SiO}_2$ , Hexan/ EtOAc 6:1 + 3% AcOH) erhält man das gewünschte Produkt **194** (2.78 g, 95%<sub>oig</sub> (GC/MS, unbekannte Verunreinigung), d.h. 18.8 mmol, 94%) als weißen Feststoff. Die analytischen Daten stimmen mit den publizierten Daten überein.<sup>[204]</sup>

  $R_f = 0.43$  (Hexan/EtOAc 6:1 + 3% AcOH);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 11.55$  (br s, 1H), 2.38 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.16 (qt,  $J = 7.1$  Hz,  $J = 2.5$  Hz, 2H), 1.77 (t,  $J = 2.6$  Hz, 3H), 1.74 (m, 2H), 1.53 (m, 2H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 180.0, 78.5, 75.9, 33.6, 28.3, 23.8, 18.4, 3.4$ ; IR (Film):  $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 3305, 3036, 2945, 2872, 2856, 2665, 2553, 1814, 1703, 1458, 1443, 1415, 1371, 1358, 1312, 1286, 1213, 1147, 1070, 1013, 936, 727, 691$ ; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 140 ( $[\text{M}^+]$ , 10), 95 (35), 94 (34), 81(100), 80 (78), 79 (84), 67 (36), 55 (31), 54 (29), 53 (67), 45 (36), 43 (25), 41 (70), 39 (59), 27 (51); HR-MS (EI) ( $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_2$ ) ber.: 140.0837, gef.: 140.0837.

#### Oct-6-insäurechlorid (195)

Nach AAV 12 werden 294 mg Oct-6-insäure (**194**) (95%<sub>oig</sub>, 2.0 mmol, 1.0 eq) und 0.26 ml Oxalylchlorid (3.0 mmol, 1.5 eq) in 20 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.2 M) über einen Zeitraum von 2 h und 30 min umgesetzt. Man erhält das gewünschte Produkt **195** als gelbe Flüssigkeit. Das Rohprodukt wird sofort weiter eingesetzt.

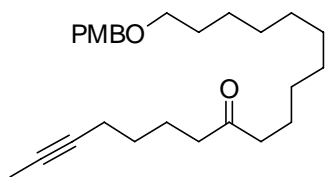


$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.91$  (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.15 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.76 (t,  $J = 2.6$  Hz, 3H), 1.53 (m, 2H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 173.6, 78.0, 76.4, 46.6, 27.6, 24.3, 18.3, 3.4$ ; IR (Film):  $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 2921, 2863, 2738, 2235, 2050, 1798, 1455, 1404, 1373, 1336, 1164, 1088, 1064, 978, 949, 931, 836, 790, 720, 681, 570$ .

### 18-(4-Methoxybenzyloxy)octadec-2-in-8-on (**196**)

Nach AAV 15 (**Methode B**) und AAV 16 werden 61 mg Magnesiumspäne (2.5 mmol, 5.0 eq) und eine Lösung von 180 mg 1-((10-Bromdecyloxy)methyl)-4-methoxybenzol (**187**) (0.50 mmol, 1.0 eq) in 1.3 ml  $\text{Et}_2\text{O}$  (0.4 M) zunächst bei 0 °C umgesetzt. Nach 2 h und 20 min ist der Umsatz vollständig. Über die DC ist auch Homokupplung detektierbar.

Nach AAV 17 werden das Säurechlorid **195** (0.4 mmol, 1.0 eq) und 4.2 mg  $\text{Fe}(\text{acac})_3$  (12  $\mu\text{mol}$ , 3 mol%) in 1.9 ml THF vorgelegt. 1.3 ml der GRIGNARD-Verbindung **188** (0.4 M in  $\text{Et}_2\text{O}$ , 0.52 mmol, 1.3 eq) werden hinzugefügt, es wird mit weiteren 2.1 ml THF (insgesamt 0.1 M) nachgespült und das Gemisch über Nacht gerührt. Nach säulenchromatographischer Reinigung ( $\text{SiO}_2$ , Combiflash<sup>®</sup>, Hexan/MTBE-Gradient, max. 5% MTBE) erhält man das entsprechende Alkan aus der GRIGNARD-Verbindung (25 mg, 16%, bezogen auf die Produktmasse), Homokupplungsprodukt (8 mg, 3%, bezogen auf die Masse des Homokupplungsproduktes) und das gewünschte Produkt **196** (116 mg, 0.290 mmol, 72%) als weißen Feststoff.

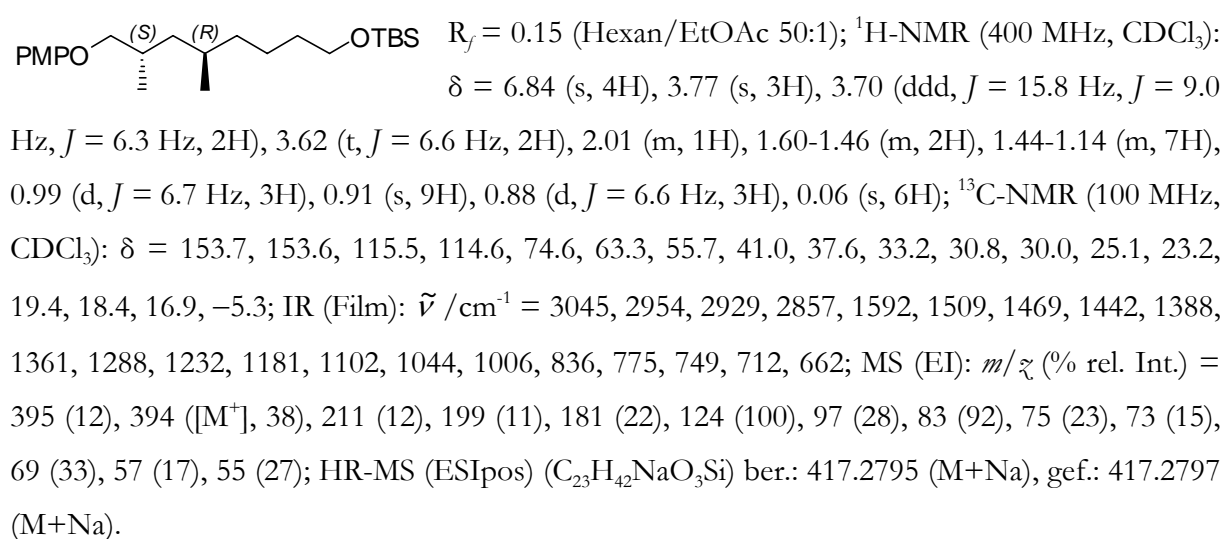


$R_f = 0.20$  (Hexan/ $\text{EtOAc}$  15:1);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.25$  (m, 2H), 6.87 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.43 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 2.38 (*app* dd,  $J = 15.8$  Hz,  $J = 7.7$  Hz, 4H), 2.13 (m, 2H), 1.76 (t,  $J = 2.5$  Hz, 3H), 1.70-1.26 (m, 20H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 211.0, 159.1, 130.8, 129.1, 113.7, 78.7, 75.7, 72.4, 70.2, 55.2, 42.7, 42.2, 29.7, 29.5, 29.4, 29.3$  ( $\times 2$ ), 29.2, 28.5, 26.1, 23.8, 23.0, 18.5, 3.4; IR (Film):  $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 2916, 2849, 2794, 1700, 1616, 1589, 1519, 1464, 1418, 1402, 1368, 1304, 1257, 1246, 1177, 1102, 1032, 1015, 822$ ; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 400 ( $[\text{M}^+]$ , 13), 137 (64), 122 (13), 121 (100); HR-MS (ESIpos) ( $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{NaO}_3$ ) ber.: 423.2870 (M+Na), gef.: 423.2866 (M+Na).

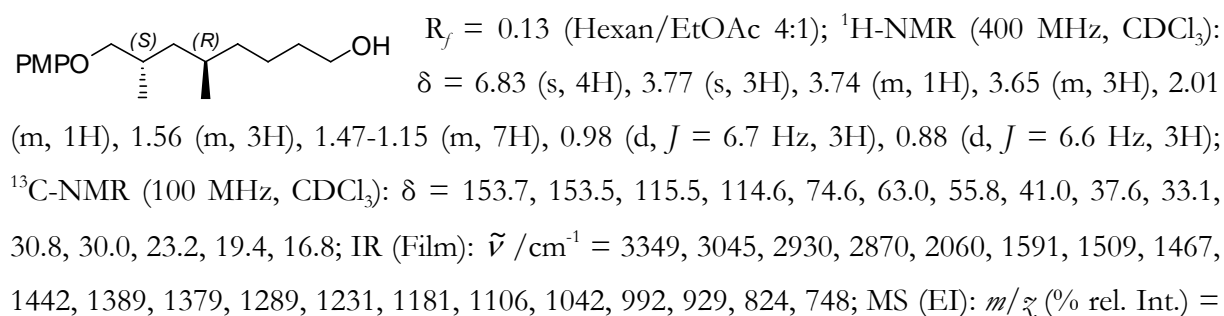
## 5.3.2.3. MODELL III ZUR EISEN-KATALYSIERTEN KREUZKUPPLUNG

***tert*-Butyl((5*R*,7*S*)-8-(4-methoxyphenoxy)-5,7-dimethyloctyloxy)dimethylsilan (208)**

Nach AAV 13 werden 289 mg (2*S*,4*R*)-8-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-2,4-dimethyloctan-1-ol (**148**) (1.00 mmol, 1.0 eq), 380 mg *para*-Methoxyphenol (3.1 mmol, 3.1 eq), 340 mg Triphenylphosphin (1.3 mmol, 1.3 eq) und 0.21 ml Diethylazodicarboxylat (1.3 mmol, 1.3 eq) in 3.3 ml THF (0.3 M) für 2 h und 15 min in einem Druckschlenk auf 80 °C erhitzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc-Gradient, max. 2% EtOAc) erhält man das gewünschte Produkt **208** (356 mg, 0.902 mmol, 90%) als gelbe Flüssigkeit.

**(5*R*,7*S*)-8-(4-Methoxyphenoxy)-5,7-dimethyloctan-1-ol (209)**

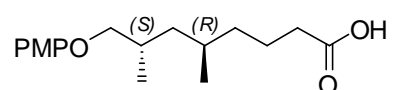
Nach AAV 10 (**Methode B**) werden 337 mg *tert*-Butyl((5*R*,7*S*)-8-(4-methoxyphenoxy)-5,7-dimethyloctyloxy)dimethylsilan (**208**) (0.854 mmol, 1.0 eq) und 0.94 ml Tetra-*N*-butylammonium-fluorid (1.0 M in THF, 0.94 mmol, 1.1 eq) über einen Zeitraum von 16 h umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc 10:1 → 4:1) erhält man das gewünschte Produkt **209** (222 mg, 0.792 mmol, 93%) als gelbe Flüssigkeit.



280 ( $[M^+]$ , 16), 125 (8), 124 (100), 55 (7); HR-MS (ESIpos) ( $C_{17}H_{28}NaO_3$ ) ber.: 303.1931 (M+Na), gef.: 303.1930 (M+Na).

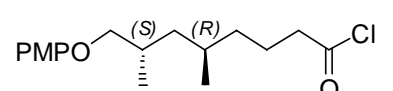
### (5*R*,7*S*)-8-(4-Methoxyphenoxy)-5,7-dimethyloctansäure (**210**)

Nach AAV 11 werden 50 mg (5*R*,7*S*)-8-(4-Methoxyphenoxy)-5,7-dimethyloctan-1-ol (**209**) (0.18 mmol, 1.0 eq) in 1.8 ml  $CH_2Cl_2$  (0.1 M) mit Hilfe von 103 mg Pyridiniumdichromat (0.268 mmol, 1.5 eq) über einen Zeitraum von 19 h zum Aldehyd oxidiert. Dieser wird sofort weiterverwendet und mit 21 mg Amidosulfonsäure (0.22 mmol, 1.2 eq) in 0.9 ml THF sowie 24 mg Natriumchlorit (80%, 0.21 mmol, 1.2 eq) in 0.9 ml THF und 0.9 ml dest.  $H_2O$  (0.1 M) über einen Zeitraum von 3 h und 50 min umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung ( $SiO_2$ , Hexan/EtOAc 10:1  $\rightarrow$  4:1) erhält man das gewünschte Produkt **210** (41 mg, 0.14 mmol, 78%) als orange Flüssigkeit.

  $R_f = 0.22$  (Hexan/EtOAc 4:1);  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 10.08$  (br s, 1H), 6.83 (s, 4H), 3.77 (s, 3H), 3.70 (ddd,  $J = 27.3$  Hz,  $J = 9.0$  Hz,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 2.34 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.76-1.52 (m, 2H), 1.43-1.15 (m, 5H), 0.98 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 0.89 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H);  $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 179.3, 153.7, 153.5, 115.5, 114.7, 74.6, 55.8, 40.8, 37.2, 34.2, 30.7, 29.8, 22.3, 19.2, 16.8$ ; IR (Film):  $\tilde{\nu} / cm^{-1} = 3044, 2957, 2926, 2872, 2668, 1708, 1591, 1509, 1466, 1442, 1412, 1388, 1288, 1232, 1180, 1106, 1042, 958, 824, 748$ ; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 294 ( $[M^+]$ , 12), 124 (100), 109 (10); HR-MS (ESIpos) ( $C_{17}H_{26}NaO_4$ ) ber.: 317.1723 (M+Na), gef.: 317.1728 (M+Na).

### (5*R*,7*S*)-8-(4-Methoxyphenoxy)-5,7-dimethyloctansäurechlorid (**421**)

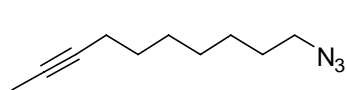
Nach AAV 12 werden 55 mg (5*R*,7*S*)-8-(4-Methoxyphenoxy)-5,7-dimethyloctansäure (**210**) (0.19 mmol, 1.0 eq) und 48  $\mu$ l Oxalylchlorid (0.56 mmol, 3.0 eq) in 0.9 ml  $CH_2Cl_2$  (0.2 M) über einen Zeitraum von 30 min umgesetzt. Die orange Flüssigkeit **421** wird sofort ohne weitere Reinigung weiter eingesetzt.

  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CD_2Cl_2$ ):  $\delta = 6.82$  (s, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.70 (m, 2H), 2.90 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.82-1.65 (m, 2H), 1.62-1.53 (m, 1H), 1.44-1.15 (m, 4H), 0.98 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 0.89 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H);  $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CD_2Cl_2$ ):  $\delta = 173.9, 153.9, 153.6, 115.5, 114.6, 74.6, 55.7, 47.5, 40.9, 36.6, 30.8, 29.8, 22.8, 19.0, 16.6$ .

## 5.3.2.4. MODELL ZUR RINGSCHLUSS-ALKINMETATHESE

## 10-Azidodec-2-in (379)

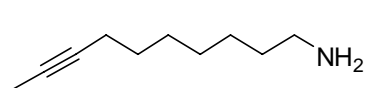
2.07 g Dec-8-ynyl-4-methylbenzolsulfonat (**378**) (6.71 mmol, 1.0 eq) sowie 1.32 g Natriumazid (20.3 mmol, 3.0 eq) werden in 30 ml DMF (0.2 M) auf 60 °C erhitzt und für 18 h gerührt. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt und nach weiteren 24 h wird mit dest. H<sub>2</sub>O verdünnt und mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (SiO<sub>2</sub>, EtOAc in Hexan 1%). Man erhält das gewünschte Produkt **379** (858 mg, 4.79 mmol, 71%) als gelbe Flüssigkeit.



$R_f = 0.85$  (Hexan/EtOAc 4:1); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 3.24$  (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.11 (qt,  $J = 7.2$  Hz,  $J = 2.5$  Hz, 2H), 1.77 (t,  $J = 2.6$  Hz, 3H), 1.59 (tt,  $J = 7.2$  Hz,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.46 (m, 2H), 1.34 (m, 6H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 79.1, 75.4, 51.4, 28.9, 28.8, 28.6$  ( $\times 2$ ), 26.6, 18.6, 3.4; IR (Film):  $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 2934, 2858, 2096, 1456, 1256$ ; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 150 (10), 136 (15), 122 (18), 108 (24), 96 (19), 95 (18), 94 (25), 93 (13), 91 (16), 84 (16), 82 (19), 81 (37), 80 (16), 79 (35), 77 (16), 70 (62), 69 (16), 68 (40), 67 (52), 66 (13), 65 (14), 56 (48), 55 (57), 54 (27), 53 (63), 51 (12), 44 (10), 43 (37), 42 (30), 41 (100), 39 (47), 30 (58), 29 (26), 28 (22), 27 (45); HR-MS (CI) (C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>) ber.: 180.1501 (M+H), gef.: 180.1499 (M+H).

## Dec-8-in-1-amin (380)

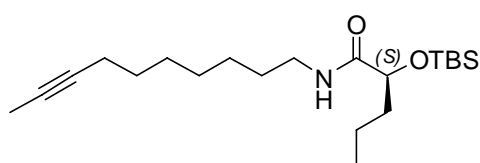
Bei 0 °C werden 298 mg Lithiumaluminiumhydrid (7.85 mmol, 3.0 eq) in 242 ml THF vorgelegt. 469 mg 10-Azidodec-2-in (**379**) (2.62 mmol, 1.0 eq) in 10 ml THF werden hinzugefügt, und es wird mit weiteren 10 ml THF (insgesamt 0.01 M) gewaschen. Man lässt bei 0 °C für 4 h und 15 min rühren. Es wird mit 2 M NaOH-Lösung, dest. H<sub>2</sub>O und ges. NaCl-Lösung aufgearbeitet. Die wässrige Phase wird mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird die gelbe Flüssigkeit **380** ohne weitere Reinigung eingesetzt.



<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 2.67$  (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.10 (qt,  $J = 7.2$  Hz, 2.5 Hz, 2H), 1.76 (t,  $J = 2.5$  Hz, 3H), 1.58 (br s, 2H), 1.49-1.24 (m, 10H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta = 79.2, 75.2, 42.2, 33.8, 29.2, 29.1, 28.9, 26.9, 18.7, 3.2$ ; IR (Film):  $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 3355, 2932, 2853, 1568$ ; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 121 (7), 100 (5), 93 (5), 79 (5), 70 (8), 56 (13), 55 (5), 53 (6), 43 (6), 39 (5), 30 (100), 27 (5); HR-MS (CI) (C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>N) ber.: 154.1596 (M+H), gef.: 154.1596 (M+H).

**(2*S*)-2-((*tert*-Butyl(dimethyl)silyl)oxy)-*N*-(8-decynyl)pentanamid (381)**

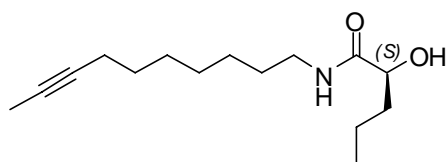
Nach AAV 12 werden 502 mg *tert*-Butyl(dimethyl)silyl(2*S*)-2-((*tert*-butyl(dimethyl)silyl)oxy)-pentanoat (**258**) (1.45 mmol, 1.1 eq) und 0.16 ml Oxalylchlorid (1.7 mmol, 1.3 eq) mit einigen Tropfen DMF in 3.6 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.4 M) über einen Zeitraum von 60 min umgesetzt. (2*S*)-2-((*tert*-butyl(dimethyl)silyl)oxy)pentanoylchlorid (**313**) (1.45 mmol, 1.1 eq) wird zu einer Lösung aus 199 mg Dec-8-in-1-amin (**380**) (1.30 mmol, 1.0 eq) und 0.72 ml Diisopropylethylamin (4.4 mmol, 3.4 eq) in 15 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.1 M) hinzugefügt. Nach 2.5 h wird die Reaktionsmischung auf Kieselgel aufgezogen. Durch anschließende säulenchromatographische Reinigung (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc 10:1) erhält man das gewünschte Produkt (**381**) (199 mg, 0.541 mmol, Rohausbeute 42% (über zwei Stufen)) als gelbe Flüssigkeit.



$R_f = 0.50$  (Hexan/EtOAc 4:1); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 6.59$  (br s, 1H), 4.12 (dd,  $J = 5.6$  Hz,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 3.24 (m, 2H), 2.10 (qt,  $J = 7.2$  Hz,  $J = 2.5$  Hz, 2H), 1.77 (t,  $J = 2.6$  Hz, 3H), 1.75-1.25 (m, 14H), 0.90 (s, 9H), 0.89 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 0.09 (s, 6H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta = 173.7, 79.2, 75.4, 73.5, 38.7, 37.4, 29.6, 28.9, 28.8, 28.7, 26.8, 25.6, 18.7, 18.0, 17.5, 14.0, 3.4, -3.6$ .

**(2*S*)-*N*-(8-Decynyl)-2-hydroxypentanamid (382)**

Nach AAV 10 werden 199 mg (2*S*)-2-((*tert*-Butyl(dimethyl)silyl)oxy)-*N*-(8-decynyl)pentanamid (**381**) (0.541 mmol, 1.0 eq) und 0.71 ml Tetra-*N*-butylammoniumfluorid (1.0 M in THF, 0.71 mmol, 1.3 eq) in 1.8 ml THF (0.3 M) umgesetzt. Nach 1.5 h wird die Reaktionsmischung auf Kieselgel aufgezogen und säulenchromatographisch gereinigt (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc 2:1). Man erhält das gewünschte Produkt (**382**) (105 mg, 0.414 mmol, 32% (über drei Stufen)) als weißen Feststoff.

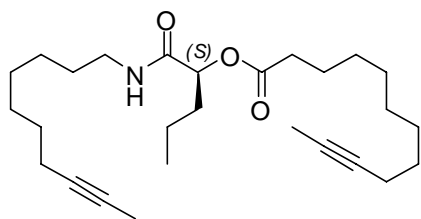


$R_f = 0.25$  (Hexan/EtOAc 4:1); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 6.49$  (br s, 1H), 4.10 (dd,  $J = 7.8$  Hz,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 3.26 (m, 2H), 2.74 (br s, 1H), 2.11 (qt,  $J = 7.2$  Hz,  $J = 2.5$  Hz, 2H), 1.77 (t,  $J = 2.5$  Hz, 3H), 1.66-1.30 (m, 14H), 0.94 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 173.6, 79.2, 76.7, 72.0, 39.1, 37.0, 29.5, 28.9, 28.8, 28.7, 26.8, 18.7, 18.2, 13.8, 3.5$ ; IR (Film):  $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 3415, 3287, 2957, 2933, 2855, 1647, 1616, 1552, 1536, 1466, 1135, 1069, 1033, 724$ ; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 253 ([M<sup>+</sup>], 21), 211 (20), 186 (12), 180 (21), 137 (13), 136 (55), 121 (14), 118 (30), 112 (12), 107 (23), 98 (10), 96 (10), 95 (43), 94 (10), 93 (15), 85

(7), 82 (10), 81 (45), 79 (17), 73 (18), 69 (20), 68 (25), 67 (31), 58 (14), 56 (18), 55 (100), 53 (18), 44 (16), 43 (29), 41 (40), 30 (74); HR-MS (ESIpos) ( $C_{15}H_{27}NNaO_2$ ) ber.: 276.1934 (M+Na), gef.: 276.1933 (M+Na).

### (1S)-1-((8-Decinylamino)carbonyl)butyl-10-dodecinoat (384)

33 mg Dodec-10-insäure (**383**) (0.17 mmol, 2.1 eq) und 37 mg frisch hergestelltes EDC (0.24 mmol, 2.9 eq; Extraktion von EDC·HCl mit ges.  $NaHCO_3$ -Lsg.) werden in 0.3 ml  $CH_2Cl_2$  (0.25 M) vorgelegt. Man gibt 33 mg 1-Hydroxybenzotriazol (0.24 mmol, 2.9 eq) und 21 mg (2S)-N-(8-Decinyl)-2-hydroxypentanamid (**382**) (83  $\mu$ mol, 1.0 eq) hinzu. Nach 42 h bei 40 °C wird die Reaktionsmischung auf Kieselgel aufgezogen und säulenchromatographisch ( $SiO_2$ , Hexan/EtOAc 8:1) gereinigt. Man erhält das gewünschte Produkt **384** (27 mg, 63  $\mu$ mol, 76%) als weißen Feststoff.



$R_f$  = 0.40 (Hexan/EtOAc 4:1);  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CD_2Cl_2$ ):  $\delta$  = 5.92 (br s, 1H), 5.00 (dd,  $J$  = 6.9 Hz,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 3.12 (m, 2H), 2.29 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 2.01 (qt,  $J$  = 7.2 Hz,  $J$  = 2.5 Hz, 4H), 1.69 (m, 2H), 1.66 (t,  $J$  = 2.6 Hz, 6H), 1.53 (m, 2H), 1.43-1.12 (m, 22H), 0.83 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3H);  $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CD_2Cl_2$ ):  $\delta$  = 172.4, 169.7, 79.2, 79.1, 75.2 ( $\times$  2), 73.7, 39.1, 34.3, 34.1, 29.6, 29.2 ( $\times$  2), 29.1 ( $\times$  3), 28.9 ( $\times$  2), 28.8, 26.8, 25.0, 18.7 ( $\times$  2), 18.2, 13.6, 3.2 ( $\times$  2); IR (Film):  $\tilde{\nu}$  / $cm^{-1}$  = 3305, 3084, 2931, 2856, 1743, 1657, 1538, 1464, 1437, 1377, 1331, 1236, 1164, 1130, 1112, 725; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 432 (11), 431 ( $[M^+]$ , 34), 308 (14), 255 (17), 254 (99), 253 (40), 252 (14), 236 (13), 211 (14), 206 (12), 200 (10), 186 (15), 180 (28), 179 (21), 178 (12), 161 (15), 158 (10), 154 (15), 152 (16), 137 (17), 136 (59), 135 (21), 121 (14), 119 (12), 118 (28), 112 (10), 109 (20), 107 (17), 98 (14), 96 (12), 95 (87), 94 (10), 93 (21), 84 (11), 83 (15), 82 (12), 81 (67), 79 (22), 69 (31), 68 (27), 67 (48), 57 (14), 56 (12), 55 (100), 54 (11), 53 (19), 43 (25), 41 (39), 30 (20); HR-MS (ESIpos) ( $C_{27}H_{45}NNaO_3$ ) ber.: 454.3292 (M+Na), gef.: 454.3291 (M+Na).

### (2S)-2-Propyl-1-oxa-4-azacyclodocos-12-in-3,22-dion (385)

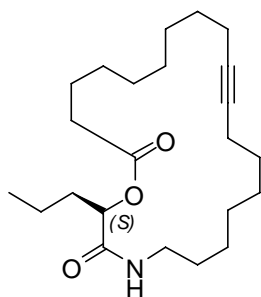
#### Methode A: FÜRSTNER-CUMMINS-Katalysator 115

12 mg (1S)-1-((8-Decinylamino)carbonyl)butyl-10-dodecinoat (**384**) (28  $\mu$ mol, 1.0 eq) werden in 18 ml Toluol bei 50 °C vorgelegt. Dann werden 1.7 mg Molybdän-Komplex **372** (2.7  $\mu$ mol, 10 mol%) in 2 ml Toluol (insgesamt 0.001 M) sowie 27  $\mu$ l  $CH_2Cl_2$  (0.42 mmol, 15.0 eq) hinzugefügt. Jeweils 1.7 mg Molybdän-Komplex **372** (2.7  $\mu$ mol, 10 mol%) und 54  $\mu$ l  $CH_2Cl_2$  (0.84 mmol,

30.0 eq) werden nach 19 h, 26.5 h sowie 44.5 h zugegeben. Nach insgesamt 48 h bei 40 mol% Katalysator-Beladung wird die Reaktionsmischung mit dest. H<sub>2</sub>O gequench und mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das Rohprodukt auf Kieselgel aufgezogen und säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc 20:1 → 8:1) gereinigt. Man erhält das gewünschte Produkt **385** (8.3 mg, 22 μmol, 79%) als weißen Feststoff.

#### Methode B: SCHROCK-Katalysator 114

18 mg (1*S*)-1-((8-Decinylamino)carbonyl)butyl-10-dodecinoat (**384**) (42 μmol, 1.0 eq) werden in 42 ml Toluol (0.001 M) bei 80 °C vorgelegt. Dann werden 0.4 mg SCHROCK-Katalysator **114** (0.9 μmol, 2 mol%) hinzugefügt. Über einen Zeitraum von 53 h werden insgesamt 30 mol% SCHROCK-Katalysator **114** (à 2 mol%, 6 mol%, 12 mol%) zugegeben. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit dest. H<sub>2</sub>O gequench und mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird das Rohprodukt auf Kieselgel aufgezogen und säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc 20:1 → 9:1) gereinigt. Man erhält das gewünschte Produkt **385** (10.3 mg, 27.3 μmol, 65%) als weißen Feststoff.



R<sub>f</sub> = 0.22 (Hexan/EtOAc 4:1); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.09 (br s, 1H), 5.27 (dd, *J* = 6.9 Hz, *J* = 4.5 Hz, 1H), 3.30 (md, *J* = 44.8 Hz, 2H), 2.42 (dt, *J* = 7.2 Hz, *J* = 1.1 Hz, 2H), 2.17 (*app* br s, 4H), 1.86 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.57-1.25 (m, 22H), 0.92 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 171.9, 169.8, 80.5, 80.4, 73.7, 39.2, 34.2, 34.0, 29.4, 29.2, 28.7 (× 2), 28.6, 28.4, 28.3, 28.2, 27.9, 27.3, 25.0, 18.7, 18.4, 18.0,

13.7; IR (Film):  $\tilde{\nu}$  /cm<sup>-1</sup> = 3386, 3319, 2925, 2852, 1726, 1663, 1536, 1464, 1436, 1374, 1333, 1300, 1259, 1230, 1160, 1094, 1064, 1019; MS (EI): *m/z* (% rel. Int.) = 378 (15), 377 ([M<sup>+</sup>], 54), 335 (15), 200 (21), 186 (21), 150 (21), 136 (27), 135 (15), 121 (18), 118 (30), 107 (16), 95 (34), 93 (25), 91 (16), 82 (15), 81 (51), 80 (17), 79 (36), 69 (23), 67 (58), 56 (16), 55 (100), 54 (15), 43 (29), 41 (54), 30 (32), 29 (17); HR-MS (ESIpos) (C<sub>23</sub>H<sub>39</sub>NNaO<sub>3</sub>) ber.: 400.2822 (M+Na), gef.: 400.2821 (M+Na); EA (C<sub>23</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>3</sub>) ber.: C 73.17, H 10.41, N 3.71, gef.: C 73.24, H 10.35, N 3.68.



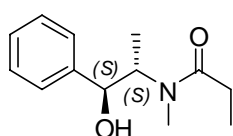
### 5.3.3. SYNTHESE DES WEST-FRAGMENTES

#### 5.3.3.1. SYNTHESESTRATEGIE I

#### DARSTELLUNG DES BROMIDS **151**, DES CHLORIDS **152** UND DES IODIDS **153**

#### *N*-((1*S*,2*S*)-2-Hydroxy-1-methyl-2-phenylethyl)-*N*-methylpropanamid (**104**)

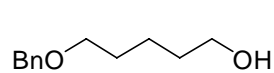
Nach AAV 3 werden 4.96 g (1*S*,2*S*)-(+)-Pseudoephedrin (**135**) (30.0 mmol, 1.0 eq) und 4.12 ml Propionsäureanhydrid (**137**) (32.1 mmol, 1.1 eq) in 60 ml THF (0.5 M) umgesetzt. Umkristallisation aus Toluol ergibt das gewünschte Produkt **104** als farblosen, kristallinen Feststoff (6.46 g, 29.2 mmol, 97%). Die analytischen Daten stimmen mit den publizierten Daten überein.<sup>[136, 327]</sup>



Smp. = 114-115 °C; *de* > 97% (NMR); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 3:1 Rotamerenmischung, \* repräsentiert weniger intensive Rotamerenpeaks): δ = 7.34-7.05 (m, 5H), 4.81 (br s, 1H), 4.52 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.27 (m, 1H), \*4.21 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), \*3.72 (m, 1H), \*3.24 (br s, 1H), \*2.82 (s, 3H), \*2.45 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.77 (m, 2H), \*1.20 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.01 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.95 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), \*0.58 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 176.1, \*174.9, 142.5, \*141.3, \*128.6, 128.3, \*128.3, 127.6, \*126.9, 126.4, 76.6, \*75.5, \*58.5, 58.2, 32.6, 27.5, 26.8, \*26.7, \*15.2, 14.4, \*9.6, 9.2; IR (Film):  $\tilde{\nu}$  /cm<sup>-1</sup> = 3372, 3062, 3029, 2979, 2937, 2878, 1734, 1622, 1453, 1405, 1053, 769, 702; MS (EI): *m/z* (% rel. Int.) = 115 (16), 114 (40), 77 (8), 59 (5), 58 (100), 57 (10), 56 (5), 44 (4), 29 (13); HR-MS (CI) (C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>2</sub>) ber.: 222.1494 (M+H), gef.: 222.1498 (M+H); EA (C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>) ber.: C 70.56, H 8.65, N 6.33, gef.: C 70.39, H 8.59, N 6.27.

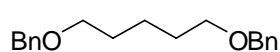
#### 5-(Benzyloxy)pentan-1-ol (**144**)

Zu einer Suspension von 156 mg Natriumhydrid (6.50 mmol, 1.0 eq) in 5 ml THF (1.3 M) werden 0.68 ml 1,5-Pentandiol (**211**) (6.5 mmol, 1.0 eq) gegeben. Man lässt die Mischung für 45 min rühren und fügt dann 0.78 ml Benzylbromid (6.5 mmol, 1.0 eq) sowie eine katalytische Menge Tetra-*N*-butylammoniumiodid hinzu. Nach 18 h wird mit dest. H<sub>2</sub>O gequencht. Dann extrahiert man die wässrige Phase mit MTBE (5 × 15 ml), trocknet über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und engt die vereinigten organischen Phasen am Rotationsverdampfer ein. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc 15:1 → 10:1 → 5:1 → 4:1). Man erhält das gewünschte Produkt **144** (748 mg, 3.85 mmol, 59%) sowie das Nebenprodukt 1,5-Bis(benzyloxy)pentan **145** (301 mg, 1.06 mmol) als gelbe Flüssigkeiten. Die analytischen Daten stimmen mit den publizierten Daten überein.<sup>[328]</sup>



$R_f = 0.13$  (Hexan/EtOAc 4:1);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.32$  (d,  $J = 4.3$  Hz, 4H), 7.27 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.58 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 3.47 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 2.01 (s, 1H), 1.63 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.43 (m, 2H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 138.5, 128.2, 127.5, 127.4, 72.8, 70.2, 62.5, 32.4, 29.3, 22.3$ ; IR (Film):  $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 3383, 3088, 3063, 3030, 2936, 2861, 2794, 1604, 1586, 1496, 1478, 1454, 1434, 1410, 1363, 1309, 1255, 1205, 1177, 1100, 1075, 1054, 1029, 1005, 906, 736, 698$ ; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 194 ( $[\text{M}^+]$ , 12), 108 (16), 107 (68), 92 (24), 91 (100), 85 (11), 79 (10), 65 (11), 57 (4), 41 (9); HR-MS (EI) ( $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_2$ ) ber.: 194.1307, gef.: 194.1305.

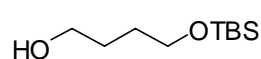
#### Nebenprodukt: 1,5-Bis(benzyloxy)pentan (145)



$R_f = 0.33$  (Hexan/EtOAc 15:1);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.33$  (d,  $J = 4.4$  Hz, 8H), 7.26 (m, 2H), 4.49 (s, 4H), 3.47 (t,  $J = 6.6$  Hz, 4H), 1.63 (m, 4H), 1.46 (m, 2H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 138.7, 128.3, 127.6, 127.4, 72.9, 70.3, 29.6, 22.9$ ; IR (Film):  $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 3377, 3087, 3063, 3029, 2937, 2857, 2792, 1612, 1495, 1479, 1454, 1362, 1308, 1257, 1204, 1101, 1028, 908, 735, 697$ ; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 193 (11), 107 (28), 92 (12), 91 (100), 87 (26), 69 (14).

#### 4-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)butan-1-ol (140)

Nach AAV 4 (**Methode A**) werden 0.36 g Natriumhydrid (15 mmol, 1.0 eq), 1.34 ml 1,4-Butandiol (**139**) (15.0 mmol, 1 eq) und 2.33 g *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (97%, 15.0 mmol, 1.0 eq) in 30 ml THF (0.5 M) für 45 min (Deprotonierung) und 75 min (Reaktionszeit) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung ( $\text{SiO}_2$ , Hexan/EtOAc 1:1) erhält man das gewünschte Produkt (**140**) (2.64 g, 12.9 mmol, 86%) als gelbe Flüssigkeit. Die analytischen Daten stimmen mit den publizierten Daten überein.<sup>[329]</sup>

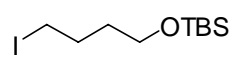


$R_f = 0.72$  (Hexan/EtOAc 1:1);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.64$  (m, 4H), 2.59 (br s, 1H), 1.63 (m, 4H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 63.3, 62.7, 30.1, 29.8, 25.9, 18.3, -5.4$ ; IR (Film):  $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 3345, 2953, 2930, 2885, 2858, 1472, 1464, 1388, 1361, 1255, 1102, 1063, 837, 776, 662$ ; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 147 (5), 106 (6), 105 (78), 91 (4), 77 (4), 76 (7), 75 (100), 73 (12), 59 (5), 55 (11), 45 (5).

#### *tert*-Butyl-(4-iodbutoxy)dimethylsilan (141)

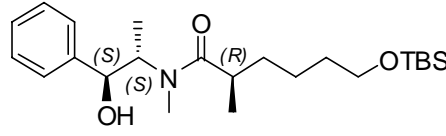
Nach AAV 5 (**Methode A**) werden 306 mg Imidazol (4.50 mmol, 1.5 eq), 1.03 g Iod (4.06 mmol, 1.4 eq), 940 mg Triphenylphosphin (3.58 mmol, 1.2 eq) und 613 mg 4-(*tert*-Butyldimethyl-

silyloxy)butan-1-ol (**140**) (3.00 mmol, 1.0 eq) in insgesamt 14 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.2 M) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc 30:1) erhält man das gewünschte Produkt **141** (0.87 g, 2.8 mmol, 92%) als farblose Flüssigkeit. Die analytischen Daten stimmen mit den publizierten Daten überein.<sup>[330]</sup>

 R<sub>f</sub> = 0.60 (Hexan/EtOAc 30:1); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.64 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.22 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 62.0, 33.6, 30.2, 25.9, 18.3, 7.0, -5.3; IR (Film):  $\tilde{\nu}$  /cm<sup>-1</sup> = 2954, 2930, 2887, 2857, 1471, 1463, 1388, 1361, 1256, 1225, 1103, 1077, 957, 837, 776, 598, 505; MS (EI): *m/z* (% rel. Int.) = 258 (11), 257 (92), 215 (100), 201 (5), 185 (51), 129 (18), 115 (5), 101 (11), 75 (23), 73 (15), 55 (31), 45 (6); HR-MS (CI) (C<sub>10</sub>H<sub>24</sub>IOSi) ber.: 315.0641 (M+H), gef.: 315.0642 (M+H).

**(2*R*)-6-((*tert*-Butyl(dimethyl)silyl)oxy)-*N*-((1*S*,2*S*)-2-hydroxy-1-methyl-2-phenylethyl)-*N*,2-dimethylhexanamid (**142**)**

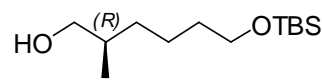
Nach AAV 6 werden 1.02 g Lithiumchlorid (24.1 mmol, 6.0 eq), 1.3 ml Diisopropylamin (9.3 mmol, 2.3 eq), 5.2 ml *n*-BuLi (1.6 M in Hexan, 8.3 mmol, 2.1 eq), 0.89 g *N*-((1*S*,2*S*)-2-Hydroxy-1-methyl-2-phenylethyl)-*N*-methylpropanamid (**104**) (4.0 mmol, 1.0 eq) und 1.90 g *tert*-Butyl-(4-iod-butoxy)dimethylsilan (**141**) (6.0 mmol, 1.5 eq) in insgesamt 17 ml THF (0.24 M) über einen Zeitraum von 60 min umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc 1:1) erhält man das gewünschte Produkt **142** (1.53 g, 3.75 mmol, 94%) als gelbe Flüssigkeit.

 R<sub>f</sub> = 0.58 (Hexan/EtOAc 1:1); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +49° (c = 1.2, CHCl<sub>3</sub>); *de* > 97% (<sup>13</sup>C-NMR); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, nur Hauptrotamer, OH-Signal fehlt): δ = 7.35-7.23 (m, 5H), 4.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.45 (br s, 1H), 3.58 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.60 (m, 1H), 1.65-1.18 (m, 6H), 1.12 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.07 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.04 (s, 6H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 3:1 Rotamerenmischung, \* repräsentiert weniger intensive Rotamerenpeaks): δ = 178.2, \*176.9, 143.9, \*142.7, \*128.6, 128.2, \*127.9, 127.3, \*127.3, 126.8, 76.4, \*75.5, \*63.5, 63.2, \*59.3, 58.1, 36.8, \*36.1, \*34.3, 34.2, \*33.6, 33.3, 27.1, 26.2, \*24.2, 24.1, 18.5, 18.4, 17.6, \*15.5, 14.4, -5.1; IR (Film):  $\tilde{\nu}$  /cm<sup>-1</sup> = 3384, 3086, 3063, 3029, 2955, 2931, 2895, 2858, 2739, 1724, 1620, 1472, 1463, 1408, 1388, 1375, 1361, 1298, 1255, 1198, 1100, 1051, 1028, 1006, 966, 939, 836, 812, 775, 701, 663; MS (EI): *m/z* (% rel. Int.) = 352 (7), 351 (26), 350 (100), 302 (5),

301 (21), 300 (41), 244 (15), 243 (52), 216 (6), 185 (5), 148 (16), 101 (5), 89 (5), 83 (11), 75 (16), 73 (20), 59 (6), 58 (66), 55 (10); HR-MS (ESIpos) ( $C_{23}H_{41}NNaO_3Si$ ) ber.: 430.2753 (M+Na), gef.: 430.2753 (M+Na); EA ( $C_{23}H_{41}NO_3Si$ ) ber.: C 67.76, H 10.14, N 3.44, gef.: C 67.63, H 10.19, N 3.36.

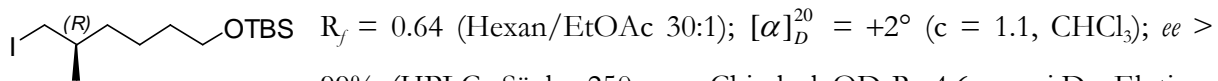
### (2R)-6-((*tert*-Butyl(dimethyl)silyloxy)-2-methyl-1-hexanol (143)

Nach AAV 7 werden 0.95 ml *n*-BuLi (1.6 M in Hexan, 1.5 mmol, 3.9 eq), 0.23 ml Diisopropylamin (1.6 mmol, 4.2 eq), 53.5 mg Boran-Ammoniak-Komplex (90%, 1.56 mmol, 4.0 eq) und 160 mg (2R)-6-((*tert*-Butyl(dimethyl)silyloxy)-*N*-((1*S*,2*S*)-2-hydroxy-1-methyl-2-phenylethyl)-*N*,2-dimethylhexanamid (**142**) (0.392 mmol, 1.0 eq) in insgesamt 3.2 ml THF (0.13 M) über einen Zeitraum von 2 h umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung ( $SiO_2$ , Hexan/EtOAc 10:1) erhält man das gewünschte Produkt **143** (78 mg, 0.32 mmol, 82%) als farblose Flüssigkeit.


 $R_f = 0.18$  (Hexan/EtOAc 10:1);  $[\alpha]_D^{20} = +7^\circ$  ( $c = 1.3$ ,  $CHCl_3$ );  $ee > 99\%$  (HPLC: Säule: 250 mm Chiralcel OD-H, 4.6 mm i.D.; Elution: *n*-Heptan/2-Propanol 99:1 (v/v); Fließgeschwindigkeit: 0.5 ml/min; Temperatur: 298 K; Druck: 2.2 MPa; Detektion: RI;  $t_R = 15.65$  min);  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 3.59$  (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 3.44 (ddd,  $J = 36.2$  Hz,  $J = 10.5$  Hz,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 1.83 (br s, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.50 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 1.31 (m, 1H), 1.09 (m, 1H), 0.90 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.03 (s, 6H);  $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 68.2, 63.1, 35.7, 33.0, 32.9, 25.9, 23.1, 18.3, 16.5, -5.3$ ; IR (Film):  $\tilde{\nu} / cm^{-1} = 3344, 2954, 2930, 2858, 2738, 1472, 1463, 1387, 1361, 1255, 1189, 1100, 1045, 1006, 964, 939, 836, 813, 775, 712, 662$ ; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 189 (6), 171 (4), 143 (3), 115 (4), 105 (17), 101 (5), 97 (53), 93 (5), 89 (5), 75 (48), 73 (16), 69 (31), 59 (5), 56 (5), 55 (100), 43 (6), 31 (5); HR-MS (ESIpos) ( $C_{13}H_{30}NaO_2Si$ ) ber.: 269.1913 (M+Na), gef.: 269.1910 (M+Na); EA ( $C_{13}H_{30}O_2Si$ ) ber.: C 63.35, H 12.27, gef.: C 63.49, H 12.22.

### *tert*-Butyl(((5R)-6-iod-5-methylhexyl)oxy)dimethylsilan (146)

Nach AAV 5 (**Methode A**) werden 1.3 g Imidazol (19 mmol, 1.5 eq), 4.3 g Iod (17 mmol, 1.4 eq), 4.0 g Triphenylphosphin (15 mmol, 1.2 eq) und 3.1 g (2R)-6-((*tert*-Butyl(dimethyl)silyloxy)-2-methyl-1-hexanol (**143**) (13 mmol, 1.0 eq) in insgesamt 56 ml  $CH_2Cl_2$  (0.23 M) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung ( $SiO_2$ , Hexan/EtOAc 30:1) erhält man das gewünschte Produkt **146** (4.0 g, 11 mmol, 89%) als farblose Flüssigkeit.

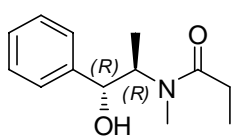


99% (HPLC: Säule: 250 mm Chiralcel OD-R, 4.6 mm i.D.; Elution:

Acetonitril/Wasser 70:30 (v/v); Fließgeschwindigkeit: 0.5 ml/min; Temperatur: 298 K; Druck: 2.4 MPa; Detektion: DAD (254 nm);  $t_R = 26.76$  min);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.61$  (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 3.19 (ddd,  $J = 15.5$  Hz,  $J = 9.6$  Hz,  $J = 5.3$  Hz, 2H), 1.55-1.19 (m, 7H), 0.98 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.05 (s, 6H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 63.0, 36.2, 34.8, 32.8, 26.0, 23.2, 20.5, 18.4, 17.7, -5.3$ ; IR (Film):  $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 2955, 2930, 2899, 2857, 1471, 1462, 1426, 1387, 1379, 1360, 1325, 1303, 1255, 1194, 1102, 1006, 966, 939, 836, 812, 775, 711, 661, 604, 585$ ; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 299 (24), 215 (9), 185 (9), 115 (6), 101 (6), 98 (8), 97 (100), 89 (5), 75 (26), 73 (14), 69 (32), 59 (7), 57 (5), 56 (5), 55 (96), 43 (6), 41 (12), 29 (5); HR-MS (ESIpos) ( $\text{C}_{13}\text{H}_{29}\text{INaOSi}$ ) ber.: 379.0930 (M+Na), gef.: 379.0932 (M+Na); EA ( $\text{C}_{13}\text{H}_{29}\text{IOSi}$ ) ber.: C 43.82, H 8.20, gef.: C 43.74, H 8.11.

### ***N*-((1*R*,2*R*)-2-Hydroxy-1-methyl-2-phenylethyl)-*N*-methylpropanamid (106)**

Nach AAV 3 werden 6.6 g (1*R*,2*R*)-(-)-Pseudoephedrin (**136**) (40 mmol, 1.0 eq) und 5.5 ml Propionsäureanhydrid (**137**) (43 mmol, 1.1 eq) in 80 ml THF (0.5 M) umgesetzt. Umkristallisation aus Toluol ergibt das gewünschte Produkt **106** als farblosen, kristallinen Feststoff (8.59 g, 38.8 mmol, 97%). Die analytischen Daten stimmen mit den publizierten Daten überein.<sup>[136, 331]</sup>



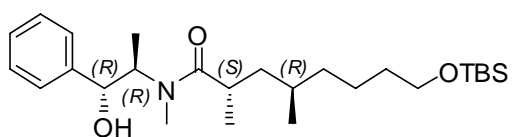
Smp. = 113 - 114 °C;  $[\alpha]_D^{20} = -126^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $de > 99\%$  (GC/MS:

BGB-176, 60 °C - 220 °C (1 °C/min), 0.6 bar  $\text{H}_2$ ,  $t_R = 108.71$  min);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ , 3:1 Rotamerenmischung, \* repräsentiert weniger intensive

Rotamerenpeaks):  $\delta = 7.30$  (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.12 (m, 3H), 4.75 (br s, 1H), 4.51 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 4.21 (m, 1H), \*4.14 (m, 1H), \*3.70 (m, 1H), \*2.80 (s, 3H), \*2.70 (br s, 1H), \*2.41 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.76 (m, 2H), \*1.21 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 1.01 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 0.96 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), \*0.57 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 176.0, *174.9, 142.4, *141.4, *128.5, 128.2, *128.1, 127.5, *126.8, 126.4, 76.4, *75.3, 58.2, 32.5, 27.5, 26.7, *26.7, *15.2, 14.3, *9.5, 9.1$ ; IR (Film):  $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 3373, 3086, 3062, 3029, 2979, 2937, 2878, 1622, 1452, 1405, 1054, 770, 702$ ; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 115 (16), 114 (42), 77 (4), 58 (100), 57 (8), 44 (4), 29 (9); HR-MS (ESIpos) ( $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NNaO}_2$ ) ber.: 244.1314 (M+Na), gef.: 244.1316 (M+Na); EA ( $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ ) ber.: C 70.56, H 8.65, N 6.33, gef.: C 70.45, H 8.57, N 6.26.

**(2*S*,4*R*)-8-((*tert*-Butyl(dimethyl)silyl)oxy)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-hydroxy-1-methyl-2-phenylethyl)-*N*,2,4-trimethyloctanamid (**147**)**

Nach AAV 6 werden 1.5 g Lithiumchlorid (35 mmol, 6.0 eq), 1.9 ml Diisopropylamin (14 mmol, 2.3 eq), 7.6 ml *n*-BuLi (1.6 M in Hexan, 12 mmol, 2.1 eq), 1.3 g *N*-((1*R*,2*R*)-2-Hydroxy-1-methyl-2-phenylethyl)-*N*-methylpropanamid (**106**) (5.8 mmol, 1.0 eq) und 3.1 g *tert*-Butyl(((5*R*)-6-iod-5-methylhexyl)oxy)dimethylsilan (**146**) (8.7 mmol, 1.5 eq) in insgesamt 25 ml THF (0.23 M) über einen Zeitraum von 19 h umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc 3:1 → 1:1) erhält man das gewünschte Produkt **147** (2.4 g, 5.3 mmol, 91%) als gelbe Flüssigkeit.



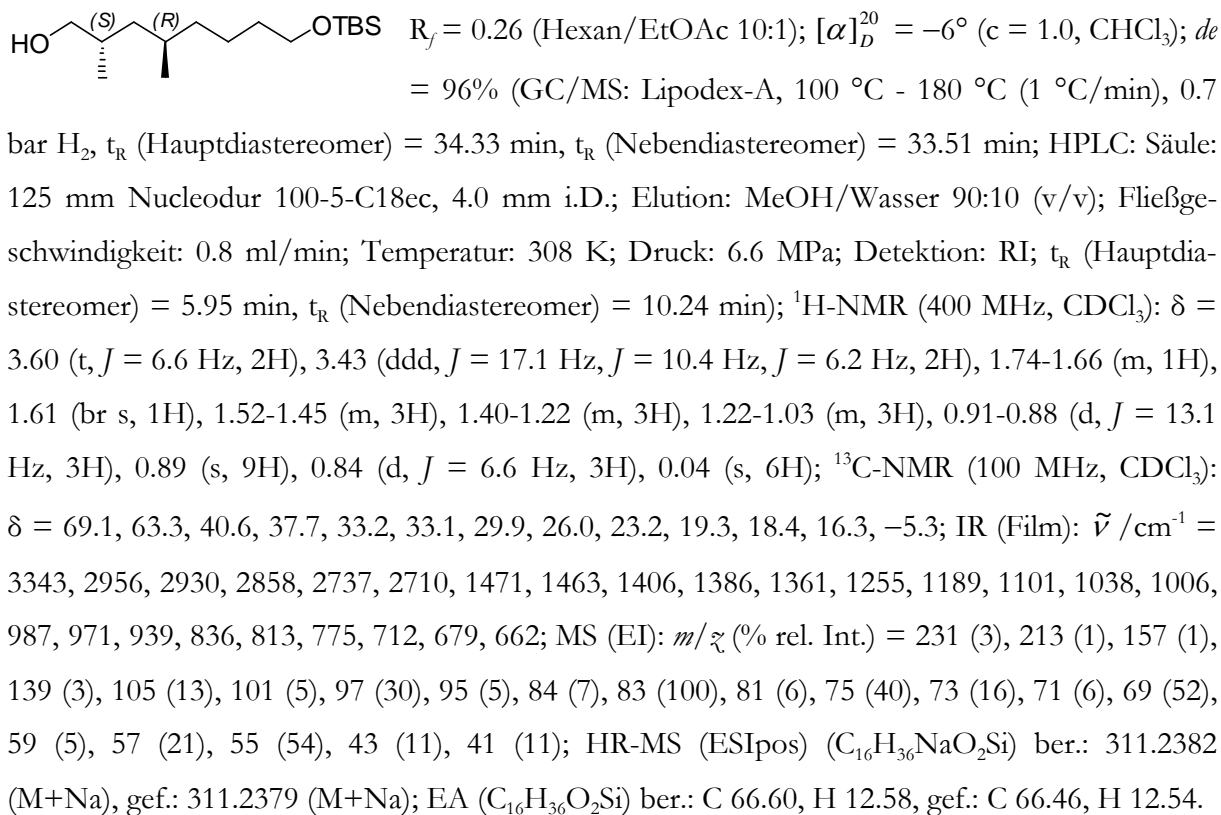
$R_f = 0.11$  (Hexan/EtOAc 4:1);  $[\alpha]_D^{20} = -3^\circ$  ( $c = 1.3$ , CHCl<sub>3</sub>);  $de > 99\%$  (HPLC: Säule: 125 mm Nucleodur 100-5-C18ec, 2.0 mm i.D.; Elution: MeOH/Wasser

80:20 (v/v); Fließgeschwindigkeit: 0.2 ml/min; Temperatur: 308 K; Druck: 6.3 MPa; Detektion: DAD (220 nm);  $t_R = 24.71$  min); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, nur Hauptrotamer, OH-Signal fehlt):  $\delta = 7.36$ - $7.21$  (m, 5H), 4.59 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 4.41 (br s, 1H), 3.58 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.67 (m, 1H), 1.50-1.19 (m, 9H), 1.11 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.04 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.82 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H), 0.03 (s, 6H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 3:1 Rotamerenmischung, \* repräsentiert weniger intensive Rotamerenpeaks):  $\delta = 179.4$ , \*178.1, 142.6, \*141.4, \*128.6, 128.2, 127.5, \*126.9, 126.3, 76.5, \*75.2, 63.1, \*58.9, 58.0, 41.1, 37.0, 34.2, \*33.1, 33.1, \*33.1, \*30.4, 30.4, \*26.8, 25.9, 23.0, \*19.6, 19.5, 18.3, \*17.7, 17.0, \*15.4, 14.4, -5.3; IR (Film):  $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 3387$ , 3086, 3063, 3029, 2955, 2930, 2857, 2737, 1622, 1471, 1463, 1408, 1377, 1360, 1298, 1255, 1196, 1099, 1051, 1028, 1006, 970, 939, 836, 775, 701, 662; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 434 (4), 394 (6), 393 (21), 392 (70), 343 (12), 342 (32), 286 (5), 285 (7), 216 (8), 148 (15), 115 (5), 83 (8), 75 (17), 73 (14), 69 (14), 59 (6), 58 (100), 55 (10); HR-MS (ESIpos) (C<sub>26</sub>H<sub>47</sub>NNaO<sub>3</sub>Si) ber.: 472.3223 (M+Na), gef.: 472.3226 (M+Na); EA (C<sub>26</sub>H<sub>47</sub>NO<sub>3</sub>Si) ber.: C 69.43, H 10.53, N 3.11, gef.: C 69.33, H 10.46, N 3.06.

**(2*S*,4*R*)-8-((*tert*-Butyl(dimethyl)silyl)oxy)-2,4-dimethyl-1-octanol (**148**)**

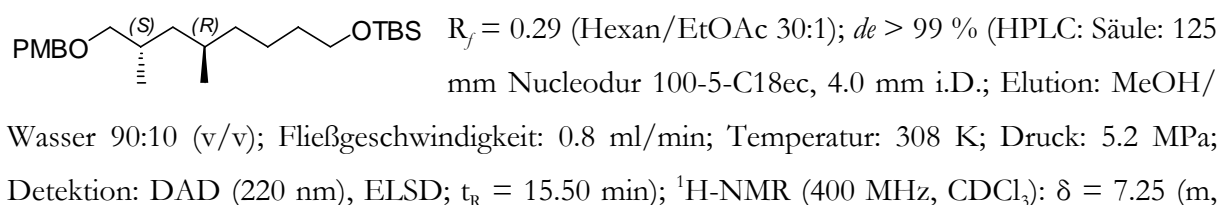
Nach AAV 7 werden 16.8 ml *n*-BuLi (1.6 M in Hexan, 26.9 mmol, 3.9 eq), 4.1 ml Diisopropylamin (29 mmol, 4.2 eq), 0.95 g Boran-Ammoniak-Komplex (90%, 28 mmol, 4.0 eq) und 3.1 g (2*S*,4*R*)-8-((*tert*-Butyl(dimethyl)silyl)oxy)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-hydroxy-1-methyl-2-phenylethyl)-*N*,2,4-trimethyloctanamid (**147**) (6.9 mmol, 1.0 eq) in insgesamt 50 ml THF (0.14 M) über einen Zeitraum von 2 h umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>, Hexan/

EtOAc 10:1) erhält man das gewünschte Produkt **148** (1.7 g, 5.9 mmol, 86%) als farblose Flüssigkeit.



#### ***tert*-Butyl(((5*R*,7*S*)-8-((4-methoxybenzyl)oxy)-5,7-dimethyloctyl)oxy)dimethylsilan (**149**)**

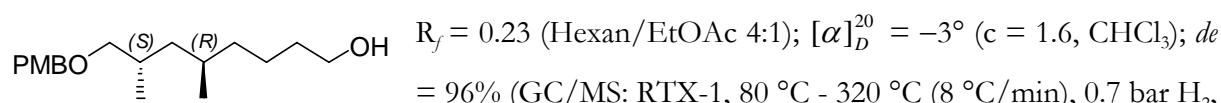
Eine Suspension von 9.6 mg Natriumhydrid (0.40 mmol, 1.6 eq) in 1 ml DMF wird auf  $-30^\circ\text{C}$  gebracht. 72 mg (2*S*,4*R*)-8-((*tert*-Butyl(dimethyl)silyloxy)-2,4-dimethyl-1-octanol (**148**) (0.25 mmol, 1.0 eq) in 0.25 ml DMF werden hinzugefügt. Man spült mit weiteren 0.25 ml DMF nach und lässt für 2 h rühren. Dann gibt man 92 mg Tetra-*N*-butylammoniumiodid (0.25 mmol, 1.0 eq) sowie weitere 0.1 ml DMF (insgesamt 0.16 M) zu. Man fügt nun tropfenweise 81 mg *para*-Methoxybenzylbromid (**416**) (0.40 mmol, 1.6 eq) hinzu und lässt für 5 h rühren. Es wird mit ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung sowie ges. NaCl-Lösung gequenchet und anschließend mit  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden am Rotationsverdampfer eingeengt. Da sich das Produkt **149** schwer reinigen lässt, ist es praktikabler, die gelbe Flüssigkeit sofort weiter einzusetzen.



2H), 6.87 (m, 2H), 4.43 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.59 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 3.23 (ddd,  $J = 16.0$  Hz,  $J = 9.1$  Hz,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 1.84 (m, 1H), 1.47 (m, 3H), 1.40-0.99 (m, 6H), 0.95-0.87 (m, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.83 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 0.05 (s, 6H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 159.1, 131.0, 129.1, 113.7, 76.5, 72.6, 63.3, 55.3, 44.1, 37.7, 33.2, 30.9, 29.9, 26.0, 23.2, 19.3, 18.4, 17.0, -5.2$ ; IR (Film):  $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 3104, 3065, 3033, 2997, 2954, 2929, 2856, 1613, 1587, 1513, 1463, 1405, 1377, 1361, 1302, 1249, 1207, 1172, 1099, 1040, 836, 775, 662$ ; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 351 (5), 122 (9), 121 (100), 75 (4); HR-MS (CI) ( $\text{C}_{24}\text{H}_{45}\text{O}_3\text{Si}$ ) ber.: 409.3138 (M+H), gef.: 409.3135 (M+H); EA ( $\text{C}_{24}\text{H}_{44}\text{O}_3\text{Si}$ ) ber.: C 70.53, H 10.85, gef.: C 70.41, H 10.79.

### (5*R*,7*S*)-8-((4-Methoxybenzyl)oxy)-5,7-dimethyl-1-octanol (150)

Nach AAV 10 (**Methode B**) werden das Rohprodukt **149** (0.25 mmol, 1.0 eq) sowie 0.33 ml Tetra-*N*-butylammoniumfluorid (1.0 M in THF, 0.33 mmol, 1.3 eq) in 1.3 ml THF (0.2 M) über einen Zeitraum von 15 h umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung ( $\text{SiO}_2$ , Hexan/EtOAc 4:1) erhält man das gewünschte Produkt **150** (50 mg, 0.17 mmol, 68% (über zwei Stufen)) als farblose Flüssigkeit.

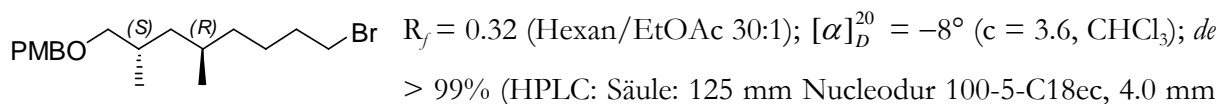


$t_R$  (Hauptdiastereomer) = 17.65 min,  $t_R$  (Nebendiastereomer) = 17.31 min);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.25$  (m, 2H), 6.87 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.62 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 3.23 (ddd,  $J = 16.0$  Hz,  $J = 9.1$  Hz,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 1.84 (m, 1H), 1.57-1.23 (m, 7H), 1.20-1.13 (m, 2H), 1.11-1.03 (m, 1H), 0.88 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 0.84 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 159.0, 130.9, 129.1, 113.7, 76.4, 72.6, 63.0, 55.3, 41.1, 37.7, 33.1, 30.9, 29.9, 23.2, 19.3, 17.0$ ; IR (Film):  $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 3379, 3063, 3033, 2997, 2953, 2929, 2856, 1613, 1586, 1513, 1462, 1377, 1361, 1302, 1248, 1173, 1095, 1037, 821$ ; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 294 ( $[\text{M}^+]$ , 8), 137 (24), 122 (26), 121 (100), 55 (8), 41 (5); HR-MS (ESIpos) ( $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{Na}$ ) ber.: 317.2093 (M+Na), gef.: 317.2093 (M+Na); EA ( $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_3$ ) ber.: C 73.43, H 10.27, gef.: C 73.26, H 10.35.

### 1-(((2*S*,4*R*)-8-Brom-2,4-dimethyloctyl)oxy)methyl-4-methoxybenzol (151)

Nach AAV 14 (**A**) werden 38 mg (5*R*,7*S*)-8-((4-Methoxybenzyl)oxy)-5,7-dimethyl-1-octanol (**150**) (0.13 mmol, 1.0 eq), 47 mg Tetrabromkohlenstoff (0.14 mmol, 1.1 eq) und 38 mg Triphenylphosphin (0.15 mmol, 1.1 eq) in 0.7 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.2 M) über einen Zeitraum von 2 h umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung ( $\text{SiO}_2$ , Hexan/EtOAc 50:1  $\rightarrow$  30:1) erhält man das gewünschte Produkt **151** (42 mg, 0.12 mmol, 91%) als gelbe Flüssigkeit.

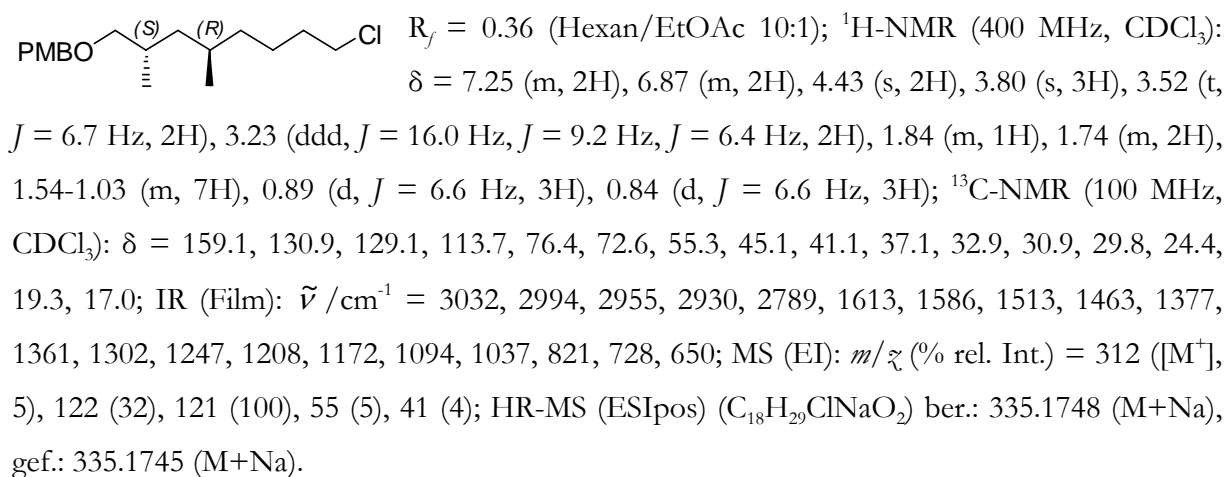




i.D.; Elution: MeOH/Wasser 80:20 (v/v); Fließgeschwindigkeit: 0.8 ml/min; Temperatur: 308 K; Druck: 6.7 MPa; Detektion: DAD (220 nm);  $t_R = 18.39$  min);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.26$  (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 6.88 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.40 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 3.23 (td,  $J = 32.6$  Hz,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 1.83 (m, 3H), 1.54-1.03 (m, 7H), 0.89 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 0.84 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 159.0$ , 130.9, 129.1, 113.7, 76.3, 72.6, 55.3, 41.0, 36.9, 34.0, 33.1, 30.8, 29.8, 25.6, 19.3, 16.9; IR (Film):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3063$ , 3032, 2999, 2956, 2928, 2852, 2789, 1613, 1586, 1513, 1463, 1441, 1377, 1361, 1301, 1247, 1172, 1096, 1038, 820, 647, 562; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 358 (4), 137 (4), 122 (33), 121 (100), 55 (5), 41 (4); HR-MS (ESIpos) ( $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{BrNaO}_2$ ) ber.: 379.1249 (M+Na), gef.: 379.1251 (M+Na); EA ( $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{BrO}_2$ ) ber.: C 60.50, H 8.18, gef.: C 60.32, H 8.11.

### 1-(((2S,4R)-8-Chlor-2,4-dimethyloctyl)oxy)methyl-4-methoxybenzol (152)

Nach AAV 14 (**B**) werden 220 mg (5R,7S)-8-((4-Methoxybenzyl)oxy)-5,7-dimethyl-1-octanol (**150**) (0.747 mmol, 1.0 eq), 80  $\mu\text{l}$  Tetrachlorkohlenstoff (0.83 mmol, 1.1 eq) und 220 mg Triphenylphosphin (0.839 mmol, 1.1 eq) in 3.8 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.2 M) über einen Zeitraum von 4 h umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung ( $\text{SiO}_2$ , Combiflash<sup>®</sup>, MTBE in Hexan 5%) erhält man das gewünschte Produkt **152** (36 mg, 0.12 mmol, 15%) als farblose Flüssigkeit.

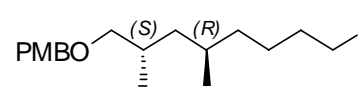


### 1-(((2S,4R)-8-Iod-2,4-dimethyloctyl)oxy)methyl-4-methoxybenzol (153)

Nach AAV 5 (**Methode A**) werden 190 mg (5R,7S)-8-((4-Methoxybenzyl)oxy)-5,7-dimethyl-1-octanol (**150**) (0.645 mmol, 1.0 eq), 65 mg Imidazol (0.95 mmol, 1.5 eq), 220 mg Iod (0.85 mmol, 1.4 eq) und 199 mg Triphenylphosphin (0.760 mmol, 1.2 eq) in 3.2 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.2 M) über einen

Zeitraum von 6 h umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>, Combiflash<sup>®</sup>, MTBE in Hexan 4%) erhält man das gewünschte Produkt **153** (220 mg, 0.544 mmol, 84%) als farblose Flüssigkeit.

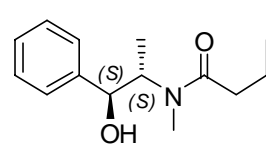
Nach AAV 5 (**Methode B**) werden 100 mg 1-(((2*S*,4*R*)-8-Brom-2,4-dimethyloctyl)oxy)methyl)-4-methoxybenzol (**151**) (0.280 mmol, 1.0 eq) und 84 mg Natriumiodid (0.56 mmol, 2.0 eq) in 1 ml Acteon (0.28 M) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>, Combiflash<sup>®</sup>, MTBE in Hexan 4%) erhält man das gewünschte Produkt **153** (110 mg, 0.272 mmol, 97%) als farblose Flüssigkeit.


 $R_f = 0.80$  (Hexan/EtOAc 4:1); <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.26$  (m, 2H), 6.88 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.23 (dd,  $J = 9.1$  Hz,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 3.18 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.89-1.74 (m, 3H), 1.53-1.01 (m, 7H), 0.89 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 0.84 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 159.0, 130.9, 129.1, 113.7, 76.3, 72.6, 55.3, 41.1, 36.7, 33.8, 30.9, 29.8, 28.0, 19.3, 17.0, 7.3$ .

## Darstellung des Säurechlorids **102**, des WEINREB-Amids **163** und des Bromids **206**

### *N*-((1*S*,2*S*)-2-Hydroxy-1-methyl-2-phenylethyl)-*N*-methylbutanamid (**105**)

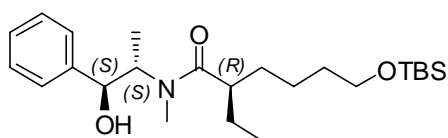
Nach AAV 3 werden 10 g (1*S*,2*S*)-(+)-Pseudoephedrin (**135**) (61 mmol, 1.0 eq) und 10.7 ml Buttersäureanhydrid (**138**) (65.0 mmol, 1.1 eq) in 120 ml THF (0.5 M) umgesetzt. Umkristallisation aus Toluol ergibt das gewünschte Produkt **105** als farblosen, kristallinen Feststoff (13.1 g, 55.7 mmol, 92%). Die analytischen Daten stimmen mit den publizierten Daten überein.<sup>[332, 333]</sup>


 $Smp. = 83-84$  °C;  $[\alpha]_D^{20} = +122^\circ$  ( $c = 1.0, CHCl_3$ );  $de > 99\%$  (GC/MS: BGB-176, 60 °C - 220 °C (1 °C/min), 0.6 bar H<sub>2</sub>,  $t_R = 116.43$  min); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 3:1 Rotamerenmischung, \* repräsentiert weniger intensive Rotamerenpeaks):  $\delta = 7.34$  (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.25-7.06 (m, 3H), 4.93 (br s, 1H), 4.54 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 4.35 (m, 1H), \*4.31 (dd,  $J = 8.7$  Hz,  $J = 2.9$  Hz, 1H), \*3.90 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), \*3.82 (quint,  $J = 7.1$  Hz, 1H), \*2.86 (s, 3H), \*2.46 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.90-1.75 (m, 2H), 1.58 (sext,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 0.96 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), \*0.93 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 0.82 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), \*0.64 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 175.4, *174.1, 142.5, *141.3, *128.7, 128.3, 127.6, *126.9, 126.4, 76.6, *75.5, *58.6, 58.3, 36.2, *35.6, 32.9, 26.7, *18.7, 18.4, *15.3, 14.4, *14.0, 13.9$ ; IR (Film):  $\tilde{\nu} / cm^{-1} = 3371, 3062, 3029, 2963, 2934, 2874, 1620, 1453,$

1405, 1052, 760, 702; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 129 (15), 128 (41), 77 (4), 71 (5), 59 (4), 58 (100), 43 (10); HR-MS (CI) ( $C_{14}H_{22}NO_2$ ) ber.: 236.1651 (M+H), gef.: 236.1654 (M+H); EA ( $C_{14}H_{21}NO_2$ ) ber.: C 71.46, H 8.99, N 5.95, gef.: C 71.43, H 8.87, N 6.05.

**(2*R*)-6-((*tert*-Butyl(dimethyl)silyl)oxy)-2-ethyl-*N*-((1*S*,2*S*)-2-hydroxy-1-methyl-2-phenylethyl)-*N*-methylhexanamid (**156**)**

Nach AAV 6 werden 12.2 g Lithiumchlorid (288 mmol, 6.0 eq), 15.2 ml Diisopropylamin (108 mmol, 2.3 eq), 62.3 ml *n*-BuLi (1.6 M in Hexan, 99.7 mmol, 2.1 eq), 11.3 g *N*-((1*S*,2*S*)-2-Hydroxy-1-methyl-2-phenylethyl)-*N*-methylbutanamid (**105**) (48.0 mmol, 1.0 eq) und 22.5 g *tert*-Butyl-(4-iodbutoxy)dimethylsilan (**141**) (71.6 mmol, 1.5 eq) in insgesamt 210 ml THF (0.23 M) über einen Zeitraum von 60 min umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc 3:1 → 2:1 → 1:1) erhält man das gewünschte Produkt **156** (19.5 g, 46.2 mmol, 96%) als gelbe Flüssigkeit.

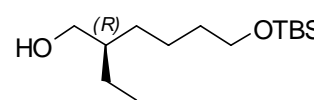


$R_f = 0.74$  (Hexan/EtOAc 1:1);  $[\alpha]_D^{20} = +58^\circ$  ( $c = 1.1$ , CHCl<sub>3</sub>);  $de > 99\%$  (HPLC: Säule: 125 mm Nucleodur 100-5-C18ec, 2.0 mm i.D.; Elution: MeOH/Wasser 80:20 (v/v);

Fließgeschwindigkeit: 0.2 ml/min; Temperatur: 308 K; Druck: 6.3 MPa; Detektion: DAD (220 nm);  $t_R = 14.00$  min); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, nur Hauptrotamer, OH-Signal fehlt):  $\delta = 7.37$ -7.23 (m, 5H), 4.61 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 4.45 (br s, 1H), 3.57 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.51 (tt,  $J = 8.5$  Hz,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 1.72-1.17 (m, 8H), 1.15 (t,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.87 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 0.03 (s, 6H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 3:1 Rotamerenmischung, \* repräsentiert weniger intensive Rotamerenpeaks):  $\delta = 178.5$ , \*177.1, 142.6, \*141.4, \*128.6, 128.2, 127.4, \*126.9, 126.3, 76.3, \*75.4, \*63.2, 62.9, \*59.2, 58.0, 43.9, \*42.8, \*33.1, 32.9, 32.5, \*32.1, \*26.9, 25.9, \*25.8, \*23.8, 23.7, 18.3, \*15.5, 14.5, \*11.9, 11.9, -5.3; IR (Film):  $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 3384, 3086, 3063, 3029, 2957, 2930, 2858, 2737, 1618, 1472, 1462, 1409, 1387, 1361, 1303, 1255, 1197, 1099, 1051, 1028, 1006, 939, 895, 836, 814, 775, 738, 701, 662$ ; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 406 (6), 366 (8), 365 (27), 364 (100), 316 (5), 315 (19), 314 (35), 259 (5), 258 (17), 257 (59), 230 (5), 148 (14), 115 (5), 101 (5), 97 (11), 89 (6), 75 (17), 73 (19), 59 (6), 58 (73), 55 (17); HR-MS (ESIpos) ( $C_{24}H_{43}NNaO_3Si$ ) ber.: 444.2910 (M+Na), gef.: 444.2913 (M+Na); EA ( $C_{24}H_{43}NO_3Si$ ) ber.: C 68.36, H 10.28, N 3.32, gef.: C 68.45, H 10.15, N 3.26.

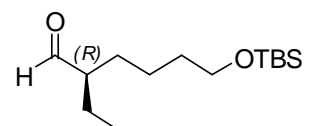
**(2R)-6-((tert-Butyl(dimethyl)silyl)oxy)-2-ethyl-1-hexanol (157)**

Nach AAV 7 werden 19.5 ml *n*-BuLi (1.6 M in Hexan, 31.2 mmol, 3.9 eq), 4.72 ml Diisopropylamin (33.6 mmol, 4.2 eq), 1.1 g Boran-Ammoniak-Komplex (90%, 32 mmol, 4.0 eq) und 3.37 g (2R)-6-((tert-Butyl(dimethyl)silyl)oxy)-2-ethyl-*N*-((1*S*,2*S*)-2-hydroxy-1-methyl-2-phenyl-ethyl)-*N*-methylhexanamid (**156**) (8.00 mmol, 1.0 eq) in insgesamt 58 ml THF (0.14 M) über einen Zeitraum von 4 h umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc 10:1) erhält man das gewünschte Produkt **157** (1.66 g, 6.40 mmol, 79%) als farblose Flüssigkeit.

  $R_f = 0.24$  (Hexan/EtOAc 10:1);  $[\alpha]_D^{20} = -1^\circ$  ( $c = 1.1$ , CHCl<sub>3</sub>);  $ee = 97\%$  (GC/MS: BGB-177, 100 °C - 220 °C (1.5 °C/min), 0.7 bar H<sub>2</sub>,  $t_R$  (R) = 29.40 min,  $t_R$  (S) = 29.19 min); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 3.61$  (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 3.55 (d,  $J = 5.1$  Hz, 2H), 1.55-1.30 (m, 9H), 0.92 (br s, 1H), 0.90 (dd,  $J = 9.1$  Hz,  $J = 4.3$  Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.05 (s, 6H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 65.3, 63.2, 42.0, 33.2, 30.2, 26.0, 23.4, 23.1, 18.4, 11.1, -5.3$ ; IR (Film):  $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 3349, 2957, 2930, 2859, 2738, 1472, 1463, 1387, 1361, 1255, 1188, 1100, 1046, 1006, 970, 939, 836, 814, 775, 711, 662$ ; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 203 (3), 185 (2), 157 (2), 115 (4), 111 (23), 105 (15), 101 (4), 93 (4), 83 (10), 75 (40), 73 (14), 70 (6), 69 (100), 57 (6), 55 (43), 43 (6), 41 (11); HR-MS (ESIpos) (C<sub>14</sub>H<sub>32</sub>NaO<sub>2</sub>Si) ber.: 283.2069 (M+Na), gef.: 283.2068 (M+Na); EA (C<sub>14</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>Si) ber.: C 64.55, H 12.38, gef.: C 64.72, H 12.46.

**(2R)-6-((tert-Butyl(dimethyl)silyl)oxy)-2-ethylhexanal (158)**

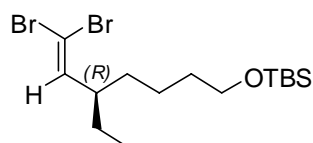
Nach AAV 8 werden 4.29 g (2R)-6-((tert-Butyl(dimethyl)silyl)oxy)-2-ethyl-1-hexanol (**157**) (16.5 mmol, 1.0 eq), 2.98 g *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid Monohydrat (97%, 24.7 mmol, 1.5 eq), 290 mg Tetra-*N*-propylammoniumper Ruthenat(VII) (0.825 mmol, 5 mol%) und 8.25 g 4 Å Molekularsieb in insgesamt 33 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5 M) über einen Zeitraum von 1 h umgesetzt. Die erhaltene grünliche Flüssigkeit **158** wird ohne weitere Reinigung sofort weiterverwendet.

  $R_f = 0.42$  (Hexan/EtOAc 30:1)

**tert-Butyl(((5R)-7,7-dibrom-5-ethyl-6-heptenyl)oxy)dimethylsilan (159)**

Nach AAV 9 (Teil 1) werden (2R)-6-((tert-Butyl(dimethyl)silyl)oxy)-2-ethylhexanal (**158**) (16.5 mmol, 1.0 eq), 11 g Tetrabromkohlenstoff (33 mmol, 2.0 eq) und 17.32 g Triphenylphosphin

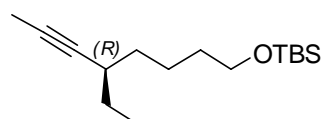
(66 mmol, 4.0 eq) in 180 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.1 M) über einen Zeitraum von 70 min umgesetzt. Für die Aufarbeitung werden 1 l Hexan sowie 11.6 ml Triethylamin (82.5 mmol, 5.0 eq) verwendet. Zur Entfernung überschüssigen Triphenylphosphins wird das Reaktionsgemisch in 83 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.2 M) aufgenommen sowie mit 4.1 ml Methyljodid (66 mmol, 4.0 eq) versetzt. Nach 110 min wird das Rohprodukt auf Kieselgel aufgezogen und säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>, Hexan) gereinigt. Das gewünschte Produkt **159** (4.99 g, 12.1 mmol, 73% (über zwei Stufen)) wird als farblose Flüssigkeit erhalten.



$R_f = 0.51$  (Hexan/EtOAc 20:1);  $[\alpha]_D^{20} = +8^\circ$  (c = 1.4, CHCl<sub>3</sub>); ee = 97% (GC/MS: Ivadex-2, 100 °C - 220 °C (0.1 °C/min), 0.6 bar H<sub>2</sub>,  $t_R$  (R) = 61.21 min,  $t_R$  (S) = 61.60 min); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.11 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 3.60 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.31 (m, 1H), 1.57-1.24 (m, 8H), 0.90 (s, 9H), 0.89 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 0.05 (s, 6H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 143.3, 88.0, 63.0, 45.4, 33.9, 32.9, 27.3, 26.0, 23.4, 18.4, 11.5, -5.3; IR (Film):  $\tilde{\nu}$  /cm<sup>-1</sup> = 2957, 2929, 2899, 2857, 2737, 1618, 1471, 1462, 1386, 1360, 1255, 1188, 1102, 1049, 1006, 962, 939, 836, 809, 774, 712, 679, 662, 568; MS (EI): *m/z* (% rel. Int.) = 359 (24), 357 (46), 355 (23), 169 (19), 167 (20), 161 (15), 159 (15), 149 (10), 147 (16), 139 (28), 137 (24), 122 (32), 121 (100), 107 (12), 101 (11), 97 (15), 95 (13), 94 (10), 93 (86), 81 (16), 80 (10), 79 (53), 75 (53), 73 (48), 69 (15), 67 (25), 65 (12), 59 (17), 55 (45), 43 (19), 41 (16); HR-MS (CI) (C<sub>15</sub>H<sub>31</sub>Br<sub>2</sub>OSi) ber.: 413.0511 (M+H), gef.: 413.0512 (M+H); EA (C<sub>15</sub>H<sub>30</sub>Br<sub>2</sub>OSi) ber.: C 43.49, H 7.30, gef.: C 43.44, H 7.35.

### ***tert*-Butyl(((5*R*)-5-ethyl-6-octynyl)oxy)dimethylsilan (**160**)**

Nach AAV 9 (Teil 2) werden 5.66 g *tert*-Butyl(((5*R*)-7,7-dibrom-5-ethyl-6-heptenyl)oxy)-dimethylsilan (**159**) (13.7 mmol, 1.0 eq), 17.1 ml *n*-BuLi (1.6 M in Hexan, 27.4 mmol, 2.0 eq) und 4.25 ml Methyljodid (68.3 mmol, 5.0 eq) in 130 ml THF (0.1 M) über einen Zeitraum von 40 min umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc 30:1) erhält man das gewünschte Produkt **160** (3.54 g, 13.2 mmol, 97%) als farblose Flüssigkeit.

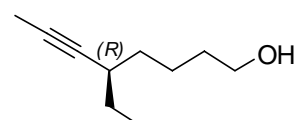


$R_f = 0.67$  (Hexan);  $[\alpha]_D^{20} = -11^\circ$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>); ee = 97% (GC/MS: BGB-176, 60 °C - 220 °C (1 °C/min), 0.6 bar H<sub>2</sub>,  $t_R$  (R) = 86.85 min,  $t_R$  (S) = 87.66 min); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.61 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.18 (m, 1H), 1.79 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 1.56-1.32 (m, 8H), 0.97 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.05 (s, 6H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 82.5, 76.5, 63.2, 34.9, 33.5, 32.8, 28.3, 26.0, 23.7, 18.4, 11.8, 3.5, -5.3; IR (Film):  $\tilde{\nu}$  /cm<sup>-1</sup> = 2957, 2929, 2858, 2738, 1472, 1462, 1387, 1361, 1350, 1255,

1101, 1006, 836, 775, 662; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 211 (21), 135 (12), 75 (100), 73 (13), 59 (6), 55 (8), 41 (7); HR-MS (ESIpos) ( $C_{16}H_{32}OSiNa$ ) ber.: 291.2122 (M+Na), gef.: 291.2124 (M+Na); EA ( $C_{16}H_{32}OSi$ ) ber.: C 71.57, H 12.01, gef.: C 71.43, H 11.87.

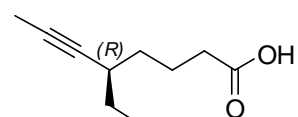
### (5*R*)-5-Ethyl-6-octin-1-ol (**161**)

Nach AAV 10 (**Methode A**) werden 3.8 g *tert*-Butyl(((5*R*)-5-ethyl-6-octinyl)oxy)dimethylsilan (**160**) (14 mmol, 1.0 eq) und 18.4 ml Tetra-*N*-butylammoniumfluorid (1.0 M in THF, 18.4 mmol, 1.3 eq) in 28 ml THF (0.5 M) über einen Zeitraum von 5 h umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung ( $SiO_2$ , Hexan/EtOAc 4:1) erhält man das gewünschte Produkt **161** (2.11 g, 13.7 mmol, 97%) als farblose Flüssigkeit.

  $R_f = 0.30$  (Hexan/EtOAc 4:1);  $[\alpha]_D^{20} = -11^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $CHCl_3$ );  $ee > 99\%$   
(HPLC: Säule: 250 mm Chiralpak AD, 4.6 mm i.D.; Elution: *n*-Heptan/2-Propanol 99:1 (v/v); Fließgeschwindigkeit: 0.5 ml/min; Temperatur: 298 K; Druck: 1.3 MPa; Detektion: RI;  $t_R = 21.16$  min);  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 3.64$  (td,  $J = 11.9$  Hz,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 2.18 (m, 1H), 1.79 (d,  $J = 2.4$  Hz, 3H), 1.61-1.51 (m, 3H), 1.49-1.32 (m, 6H), 0.96 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H);  $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 82.4, 76.6, 62.9, 34.8, 33.5, 32.7, 28.4, 23.6, 11.8, 3.5$ ; IR (Film):  $\tilde{\nu} / cm^{-1} = 3338, 2960, 2933, 2861, 2739, 1461, 1379, 1350, 1057$ ; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 125 (12), 110 (18), 107 (30), 97 (11), 96 (82), 95 (15), 93 (22), 91 (31), 82 (15), 81 (100), 80 (11), 79 (69), 77 (22), 69 (11), 67 (50), 66 (13), 65 (14), 57 (12), 55 (54), 53 (37), 43 (25), 41 (46), 39 (22), 31 (20), 29 (20), 27 (18); HR-MS (CI) ( $C_{10}H_{19}O$ ) ber.: 155.1436 (M+H), gef.: 155.1437 (M+H); EA ( $C_{10}H_{18}O$ ) ber.: C 77.87, H 11.76, gef.: C 77.78, H 11.70.

### (5*R*)-5-Ethyl-6-octinsäure (**162**)

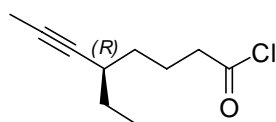
Nach AAV 11 werden 39 mg (5*R*)-5-Ethyl-6-octin-1-ol (**161**) (0.25 mmol, 1.0 eq) und 140 mg Pyridiniumdichromat (0.372 mmol, 1.5 eq) in 1 ml  $CH_2Cl_2$  (0.25 M) umgesetzt. Der Aldehyd (0.25 mmol, 1.0 eq) wird sofort weiter eingesetzt und mit 29 mg Amidosulfonsäure (0.30 mmol, 1.2 eq) in 1 ml THF sowie 34 mg Natriumchlorit (80%, 0.30 mmol, 1.2 eq) in 1 ml THF und 1 ml dest.  $H_2O$  (0.1 M) in 90 min zur Säure oxidiert. Nach säulenchromatographischer Reinigung ( $SiO_2$ , Hexan/EtOAc 50:1  $\rightarrow$  10:1  $\rightarrow$  4:1) erhält man das gewünschte Produkt **162** (33 mg, 0.20 mmol, 78% (über zwei Stufen)) als gelbe Flüssigkeit.

  $R_f$  (Säure) = 0.33 (Hexan/EtOAc 4:1);  $[\alpha]_D^{20} = -14^\circ$  ( $c = 1.3$ ,  $CHCl_3$ );  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 10.28$  (br s, 1H), 2.38 (dd,  $J = 11.2$

Hz,  $J = 4.2$  Hz, 2H), 2.25-2.17 (m, 1H), 1.91-1.81 (m, 1H), 1.80 (d,  $J = 2.3$  Hz, 3H), 1.75-1.66 (m, 1H), 1.51-1.36 (m, 4H), 0.98 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 179.6, 81.8, 76.7, 34.3, 33.9, 33.2, 28.3, 22.6, 11.7, 3.5$ ; IR (Film):  $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 3032, 2963, 2924, 2874, 2741, 2666, 1710, 1456, 1413, 1380, 1348, 1293, 1242, 1208, 1104, 1031, 940$ ; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 168 ( $[\text{M}^+]$ , 12), 139 (20), 121 (10), 112 (11), 109 (36), 108 (57), 107 (13), 97 (25), 96 (18), 95 (14), 93 (100), 91 (22), 82 (10), 81 (90), 80 (14), 79 (90), 77 (38), 67 (45), 66 (15), 65 (17), 55 (35), 53 (51), 51 (11), 45 (15), 43 (27), 41 (52), 39 (31), 29 (16); HR-MS (EI) ( $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2$ ) ber.: 168.1150, gef.: 168.1152; EA ( $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2$ ) ber.: C 71.39, H 9.59, gef.: C 71.26, H 9.66.

### (5*R*)-5-Ethyl-6-octinsäurechlorid (**102**)

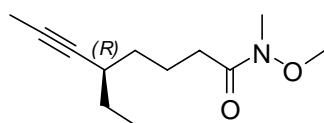
Nach AAV 12 werden 21 mg (5*R*)-5-Ethyl-6-octinsäure (**162**) (0.13 mmol, 1.0 eq) und 16  $\mu\text{l}$  Oxalylchlorid (0.19 mmol, 1.5 eq) in 1.3 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.1 M) über einen Zeitraum von 2 h umgesetzt. Die gelbe Flüssigkeit **102** wird sofort weiter eingesetzt.



$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2.92$  (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.20 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.79 (m, 1H), 1.41 (m, 4H), 0.97 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 173.4, 81.1, 76.4, 46.6, 33.2, 32.8, 28.0, 22.8, 11.4, 3.1$ ; IR (Film):  $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 2963, 2924, 2860, 1800, 1754, 1711, 1456, 1405, 1380, 1350, 1261, 1155, 1039, 951, 931, 874, 821, 777, 728, 682, 563$ ; EA ( $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{ClO}$ ) ber.: C 64.34, H 8.10, gef.: C 64.24, H 8.02.

### (5*R*)-5-Ethyl-*N*-methoxy-*N*-methyl-6-octinamid (**163**)

Nach AAV 18 werden 50 mg (5*R*)-5-Ethyl-6-octinsäure (**162**) (0.30 mmol, 1.0 eq), 63 mg 1,1'-Carbonyldiimidazol (**165**) (0.39 mmol, 1.3 eq), 0.13 ml Triethylamin (0.95 mmol, 3.2 eq) und 47 mg *N,O*-Dimethylhydroxylamin Hydrochlorid (0.48 mmol, 1.6 eq) in 1.9 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.16 M) über einen Zeitraum von 17 h umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung ( $\text{SiO}_2$ , Hexan/EtOAc 10:1  $\rightarrow$  4:1) erhält man das gewünschte Produkt **163** (55 mg, 0.26 mmol, 88%) als gelbe Flüssigkeit.

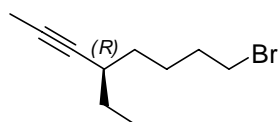


$R_f = 0.25$  (Hexan/EtOAc 4:1);  $[\alpha]_D^{20} = -11^\circ$  ( $c = 0.4, \text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.67$  (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.42 (m, 2H), 2.20 (m, 1H), 1.88-1.62 (m, 2H), 1.77 (d,  $J = 2.4$  Hz, 3H), 1.52-1.32 (m, 4H), 0.96 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 174.6, 82.1, 76.7, 61.1, 34.6, 33.2, 32.1, 31.7, 28.3, 22.5, 11.7, 3.5$ ; IR (Film):  $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 2962, 2934, 2873, 2860, 2820,$

2740, 1764, 1668, 1462, 1414, 1384, 1318, 1290, 1240, 1178, 1152, 1116, 996; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 182 (22), 180 (28), 151 (58), 133 (30), 123 (32), 109 (26), 107 (44), 93 (21), 91 (25), 81 (100), 79 (42), 77 (23), 67 (37), 61 (79), 55 (80), 53 (35), 43 (37), 41 (54), 39 (24), 27 (20); HR-MS (ESIpos) ( $C_{12}H_{21}NNaO_2$ ) ber.: 234.1465 (M+Na), gef.: 234.1466 (M+Na); EA ( $C_{12}H_{21}NO_2$ ) ber.: C: 68.21, H: 10.02, N: 6.63; gef. C: 68.33, H: 10.10, N: 6.72.

### (4*R*)-8-Brom-4-ethyl-2-octin (**206**)

Nach AAV 14 (**A**) werden 77 mg (5*R*)-5-Ethyl-6-octin-1-ol (**161**) (0.50 mmol, 1.0 eq), 182 mg Tetrabromkohlenstoff (0.549 mmol, 1.1 eq) und 144 mg Triphenylphosphin (0.549 mmol, 1.1 eq) in 2.5 ml  $CH_2Cl_2$  (0.2 M) über einen Zeitraum von 2 h umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung ( $SiO_2$ , Hexan/EtOAc-Gradient, max. 25% EtOAc) erhält man das gewünschte Produkt **206** (95 mg, 0.44 mmol, 88%) als gelbe Flüssigkeit.



$R_f$  = 0.34 (Hexan);  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 3.42 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 2H), 2.19 (m, 1H), 1.89 (m, 2H), 1.80 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 3H), 1.68-1.34 (m, 6H), 0.98 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3H);  $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 82.1, 76.8, 34.1, 33.7, 33.4, 32.8, 28.4, 26.1, 11.8, 3.5; IR (Film):  $\tilde{\nu}/cm^{-1}$  = 3002, 2962, 2933, 2859, 2736, 1460, 1380, 1350, 1244, 1202, 1032, 898, 795, 741, 647, 562; MS (EI):  $m/z$  (relative Intensität) = 216 ( $[M^+]$ , 4), 137 (47), 123 (15), 109 (17), 107 (21), 96 (25), 95 (50), 81 (100), 79 (54), 77 (18), 67 (48), 55 (45), 53 (40), 41 (42), 39 (24), 27 (22); HR-MS (EI) ( $C_{10}H_{17}Br$ ) ber.: 216.0514, gef.: 216.0512.

## Kreuzkupplung und Darstellung des West-Fragmentes

### (4*R*,13*R*,15*S*)-4-Ethyl-16-((4-methoxybenzyl)oxy)-13,15-dimethyl-2-hexadecin-8-on (**134**)

#### Strategie A:

#### Eisenkatalysierte Kreuzkupplung (Säurechlorid **102** und GRIGNARD-Fragment **154**)

Nach AAV 15 (**Methode B**) und AAV 16 werden 61 mg Magnesium (2.5 mmol, 5.0 eq) mit einer Lösung von 180 mg 1-(((2*S*,4*R*)-8-Brom-2,4-dimethyloctyl)oxy)methyl)-4-methoxybenzol (**151**) (0.504 mmol, 1.0 eq) in 1.3 ml THF (0.4 M) bei 0 °C für 2 h umgesetzt.

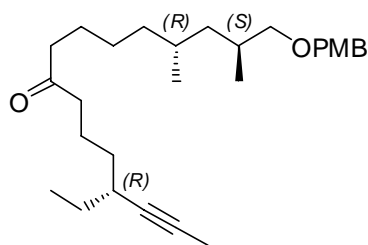
Nach AAV 17 werden 76 mg (5*R*)-5-Ethyl-6-octinsäurechlorid (**102**) (0.41 mmol, 1.0 eq) und 4.4 mg  $Fe(acac)_3$  (13  $\mu$ mol, 3 mol%) in 1.9 ml THF vorgelegt. 1.3 ml der GRIGNARD-Verbindung (0.4 M in THF, 0.50 mmol, 1.3 eq) werden hinzugefügt, und es wird mit weiteren  $2 \times 0.5$  ml THF (insgesamt 0.07 M) nachgespült. Nach 3 h wird mit ges.  $NH_4Cl$ -Lösung gequencht und mit



MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung ( $\text{SiO}_2$ , Combiflash<sup>®</sup>, Hexan/MTBE-Gradient, max. 5% MTBE) erhält man das gewünschte Produkt **134** (86 mg, 0.20 mmol, 49%) als farblose Flüssigkeit.

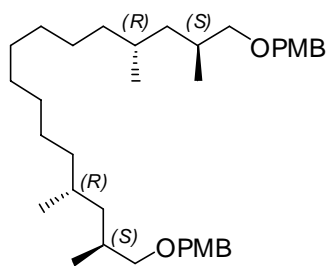
### Strategie B: WEINREB-Amid **163** und Organolithiumverbindung **180**

60 mg 1-(((2*S*,4*R*)-8-Iod-2,4-dimethyloctyl)oxy)methyl)-4-methoxybenzol (**153**) (0.15 mmol, 1.1 eq) werden in 0.9 ml Pentan und 0.6 ml  $\text{Et}_2\text{O}$  (0.1 M) bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  vorgelegt. Man tropft 180  $\mu\text{l}$  *t*-BuLi (1.7 M in Pentan, 0.31 mmol, 2.3 eq) hinzu. Die gelbliche Lösung wird nach 10 min auf  $0\text{ }^\circ\text{C}$  erwärmt und bei dieser Temperatur für weitere 40 min gerührt. Dann wird erneut auf  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt und für 20 min gerührt. Anschließend fügt man eine Lösung von 28 mg (5*R*)-5-Ethyl-*N*-methoxy-*N*-methyl-6-octinamid (**163**) (0.13 mmol, 1.0 eq) in 0.5 ml  $\text{Et}_2\text{O}$  (insgesamt 0.1 M) hinzu und lässt über Nacht auf RT erwärmen. Man quencht mit ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung und extrahiert mit MTBE. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung ( $\text{SiO}_2$ , Hexan/EtOAc 50:1  $\rightarrow$  30:1  $\rightarrow$  15:1  $\rightarrow$  1:1) erhält man das gewünschte Produkt **134** (31 mg, 72  $\mu\text{mol}$ , 55%) als farblose Flüssigkeit.



$R_f = 0.21$  (Hexan/EtOAc 15:1);  $[\alpha]_D^{20} = -10^\circ$  ( $c = 1.3$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  
 $de > 99\%$  (GC/MS: RTX-1,  $100\text{ }^\circ\text{C} - 320\text{ }^\circ\text{C}$  ( $6\text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$ ), 0.6 bar  
 He,  $t_R = 27.37$  min; HPLC: Säule: 125 mm Nucleodur 100-5-  
 C18ec, 4.0 mm i.D.; Elution: MeOH/Wasser 80:20 (v/v);  
 Fließgeschwindigkeit: 0.8 ml/min; Temperatur: 308 K; Druck: 6.6

MPa; Detektion: DAD (220 nm);  $t_R = 32.71$  min);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.25$  (m, 2H), 6.87 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.24 (m, 2H), 2.39 (m, 4H), 2.39 (m, 1H), 1.79 (d,  $J = 2.3$  Hz, 3H), 1.75-1.01 (m, 16H), 0.97 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 0.88 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 0.82 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 211.2$ , 159.0, 130.9, 129.0, 113.6, 82.0, 76.7, 76.3, 72.5, 55.2, 42.7, 42.6, 41.1, 37.6, 34.5, 33.3, 30.8, 29.8, 28.2, 26.7, 24.1, 21.8, 19.3, 16.9, 11.7, 3.4; IR (Film):  $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3062$ , 3031, 2956, 2927, 2856, 2791, 2740, 1713, 1613, 1586, 1513, 1462, 1410, 1376, 1362, 1302, 1247, 1207, 1172, 1096, 1037, 821; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 428 ( $[\text{M}^+]$ , 6), 138 (6), 137 (42), 123 (5), 122 (16), 121 (100), 109 (7), 81 (5), 55 (5); HR-MS (ESIpos) ( $\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{NaO}_3$ ) ber.: 451.3183 (M+Na), gef.: 451.3181 (M+Na); EA ( $\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{O}_3$ ) ber.: C 78.46, H 10.35, gef.: C 78.34, H 10.28.

**Nebenprodukt: 1-Methoxy-4-(((2*R*,4*S*,13*S*,15*R*)-16-((4-methoxybenzyl)oxy)-2,4,13,15-tetramethylhexadecyl)oxy)-methyl)benzol (172)**

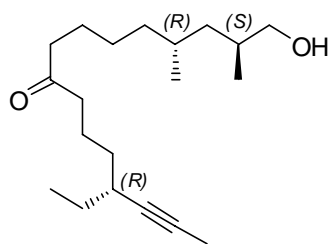
farblose Flüssigkeit,  $R_f = 0.29$  (Hexan/EtOAc 15:1);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.25$  (m, 4H), 6.87 (m, 4H), 4.43 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.80 (s, 6H), 3.29 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 1.25-1.02 (m, 20H), 0.89 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H), 0.82 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 159.1, 131.0, 129.1, 113.7, 76.5, 72.6, 55.3, 41.2, 38.0, 30.9, 30.0, 29.9, 29.7, 27.1, 19.4, 17.0$ ; IR (Film):  $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 3063, 3032, 2997, 2954, 2924, 2852, 2789, 1613, 1586, 1513, 1464, 1376, 1361, 1302, 1247, 1207, 1172, 1097, 1038, 961, 820, 755$ ; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 434 (9), 433 (30), 138 (6), 137 (61), 122 (13), 121 (100); HR-MS (ESIpos) ( $\text{C}_{36}\text{H}_{58}\text{NaO}_4$ ) ber.: 577.4227 (M+Na), gef.: 577.4228 (M+Na).

**(4*R*,13*R*,15*S*)-4-Ethyl-16-hydroxy-13,15-dimethyl-2-hexadecin-8-on (182)****Methode 1: PMB-Entschützung**

78 mg (4*R*,13*R*,15*S*)-4-Ethyl-16-((4-methoxybenzyl)oxy)-13,15-dimethyl-2-hexadecin-8-on (**134**) (0.18 mmol, 1.0 eq) und 53 mg 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-*para*-benzochinon (0.23 mmol, 1.3 eq) in 0.22 ml dest.  $\text{H}_2\text{O}$  und 3.88 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.05 M) werden bei Raumtemperatur für 6 h und 30 min gerührt. Dann wird die Reaktionsmischung mit EtOAc verdünnt und über Celite<sup>®</sup> filtriert. Das Filtrat wird über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung ( $\text{SiO}_2$ , Hexan/EtOAc 10:1  $\rightarrow$  4:1) erhält man das gewünschte Produkt (**182**) (47 mg, 0.15 mmol, 84%) als gelbe Flüssigkeit.

**Methode 2: PMP-Entschützung**

20 mg (4*R*,13*R*,15*S*)-4-Ethyl-16-(4-methoxyphenoxy)-13,15-dimethyl-2-hexadecin-8-on (**239**) (0.05 mmol, 1.0 eq) werden in 0.5 ml Acetonitril (0.1 M) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Tropfenweise fügt man eine Lösung von 80 mg Cer(IV)-ammoniumnitrat (0.15 mmol, 3.0 eq) in 0.7 ml dest.  $\text{H}_2\text{O}$  hinzu und lässt für 45 min bei 0 °C rühren. Dann wird mit dest.  $\text{H}_2\text{O}$  verdünnt. Man extrahiert mit EtOAc und wäscht die organische Phase mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung. Die wässrige Phase wird nochmals mit EtOAc extrahiert. Es folgt ein Waschen der organischen Phasen mit ges.  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ -Lösung und ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung sowie ges.  $\text{NaCl}$ -Lösung. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung ( $\text{SiO}_2$ , Hexan/EtOAc 10:1  $\rightarrow$  4:1) erhält man das gewünschte Produkt **182** (12 mg, 39  $\mu\text{mol}$ , 81%) als gelbe Flüssigkeit.



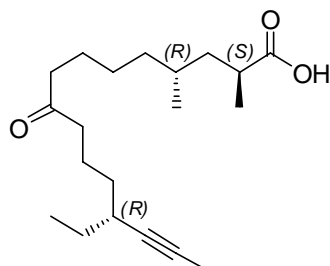
$R_f = 0.23$  (Hexan/EtOAc 4:1);  $[\alpha]_D^{20} = -19^\circ$  ( $c = 0.8$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $de > 99\%$  (HPLC: Säule: 125 mm Nucleodur 5-100-C18ec, 4.0 mm i.D.; Elution: MeOH/0.1% TFA 70:30 (v/v); Fließgeschwindigkeit: 0.8 ml/min; Temperatur: 308 K; Druck: 8.1 MPa; Detektion: DAD (210 nm), ELSD;  $t_R = 22.79$  min);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , OH-Signal fehlt):  $\delta = 3.43$  (ddd,  $J = 23.7$  Hz,  $J = 10.4$  Hz,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 2.40 (m, 4H), 2.18 (m, 1H), 1.79 (d,  $J = 2.3$  Hz, 3H), 1.74-1.02 (m, 16H), 0.96 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 0.88 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 0.83 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 211.4$ , 82.1, 76.8, 69.1, 42.8, 42.6, 40.6, 37.7, 34.5, 33.3, 33.2, 29.8, 28.3, 26.7, 24.1, 21.8, 19.3, 16.3, 11.8, 3.5; IR (Film):  $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 3422$ , 2957, 2925, 2871, 2736, 1712, 1461, 1410, 1378, 1290, 1129, 1038, 987; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 308 ( $[\text{M}^+]$ , 3), 167 (17), 166 (27), 151 (31), 149 (16), 137 (77), 124 (24), 123 (53), 110 (16), 109 (54), 108 (42), 107 (24), 95 (31), 93 (57), 83 (50), 82 (16), 81 (54), 79 (36), 71 (16), 69 (48), 67 (33), 57 (30), 55 (100), 53 (17), 43 (57), 41 (59), 31 (12), 29 (18); HR-MS (ESIpos) ( $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{NaO}_2$ ) ber.: 331.2608 (M+Na), gef.: 331.2609 (M+Na); EA ( $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{O}_2$ ) ber.: C 77.87, H 11.76, gef.: C 77.83, H 11.68.

### (2S,4R,13R)-13-Ethyl-2,4-dimethyl-9-oxo-14-hexadecinsäure (100)

Zu einer Lösung von 35 mg (4R,13R,15S)-4-Ethyl-16-hydroxy-13,15-dimethyl-2-hexadecin-8-on (**182**) (0.11 mmol, 1.0 eq) in 2.3 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.05 M) werden 5 ml ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und 2.7 mg Kaliumbromid (23  $\mu\text{mol}$ , 0.2 eq) gegeben. Die Mischung wird auf 0 °C gekühlt und 4.3 mg 4-Methoxy-TEMPO-Radikal (23  $\mu\text{mol}$ , 0.2 eq) werden hinzugefügt. Die Mischung wird stark gerührt und 0.60 ml frisch hergestellter Natriumhypochlorit-Lösung (0.25 M, 0.15 mmol, 1.3 eq) werden zutropft. Nach 7 h Rühren bei 0 °C wird die Reaktion durch Zugabe von 2.5 ml ges.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung und 50 ml ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gequencht. Die resultierende Mischung wird mit EtOAc extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird der Aldehyd sofort weiter eingesetzt.

Zu einer bei Raumtemperatur gerührten Lösung von 3.35 ml *tert*-Butanol und 1.34 ml 2-Methylbuten wird eine Lösung von 72 mg Natriumchlorit (80%) und 38 mg Natriumdihydrogenphosphat in 1.4 ml dest.  $\text{H}_2\text{O}$  gegeben. Die resultierende Mischung wird für 10 min stark gerührt. 1.5 ml dieser Lösung werden entnommen und tropfenweise einer Lösung des Aldehyds in 0.23 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.5 M) hinzugefügt. Man lässt 13 h bei Raumtemperatur rühren. Danach wird mit dest.  $\text{H}_2\text{O}$  verdünnt und mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen

Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung ( $\text{SiO}_2$ , Hexan/EtOAc 10:1  $\rightarrow$  4:1) erhält man das gewünschte Produkt **100** (32.9 mg, 0.10 mmol, 90% (über zwei Stufen)) als gelbe Flüssigkeit.



$R_f = 0.38$  (Hexan/EtOAc 4:1);  $[\alpha]_D^{20} = -1^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $d_e > 99\%$  (HPLC: Säule: 125 mm Nucleodur 100-5-C18ec, 4.0 mm i.D.; Elution: MeOH/0.1% TFA 70:30 (v/v); Fließgeschwindigkeit: 0.8 ml/min; Temperatur: 308 K; Druck: 8.3 MPa; Detektion: ELSD;  $t_R = 19.34$  min);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 10.40$  (br s, 1H),

2.52 (m, 1H), 2.39 (m, 4H), 2.18 (m, 1H), 1.79 (d,  $J = 2.3$  Hz, 3H), 1.77-1.18 (m, 15H), 1.14 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 0.96 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 0.85 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 211.4, 183.1, 82.0, 76.8, 42.7, 42.6, 40.7, 37.0, 36.7, 34.5, 33.3, 30.3, 28.3, 26.5, 24.0, 21.8, 19.2, 16.8, 11.7, 3.5$ ; IR (Film):  $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 3096, 2958, 2931, 2859, 2670, 1737, 1707, 1462, 1413, 1378, 1291, 1181, 949$ ; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 322 ( $[\text{M}^+]$ , 1), 266 (8), 241 (8), 171 (15), 166 (27), 153 (43), 151 (30), 141 (21), 137 (77), 123 (53), 109 (46), 108 (43), 107 (27), 97 (20), 95 (31), 93 (57), 83 (31), 81 (59), 79 (41), 69 (57), 67 (38), 57 (32), 55 (100), 53 (20), 45 (21), 43 (60), 41 (66), 29 (22); HR-MS (ESIpos) ( $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{NaO}_3$ ) ber.: 345.2400 ( $\text{M}+\text{Na}$ ), gef.: 345.2400 ( $\text{M}+\text{Na}$ ); EA ( $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_3$ ) ber.: C 74.49, H 10.63, gef.: C 74.42, H 10.57.

### 5.3.3.2. SYNTHESESTRATEGIE II

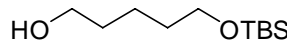
#### Darstellung des Säurechlorids **222** und des WEINREB-Amids **223**

##### 5-((*tert*-Butyl(dimethyl)silyl)oxy)-1-pentanol (**212**)

Nach AAV 4 (**Methode A**) werden 4.44 g Natriumhydrid (185 mmol, 1.0 eq), 19.27 g 1,5-Pentandiol (**211**) (185 mmol, 1.0 eq) und 28.75 g *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (97%, 185 mmol, 1.0 eq) in 370 ml THF (0.5 M) für 75 min (Deprotonierung) und 90 min (Reaktionszeit) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung ( $\text{SiO}_2$ , Hexan/EtOAc 10:1  $\rightarrow$  4:1  $\rightarrow$  1:1  $\rightarrow$  1:2) erhält man das gewünschte Produkt **212** (27.4 g, 126 mmol, 68%) als gelbe Flüssigkeit.

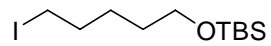
Nach AAV 4 (**Methode B**) werden 8.5 g 1,5-Pentandiol (**211**) (82 mmol, 2.0 eq), 6.86 ml Triethylamin (49.2 mmol, 1.2 eq) und 6.37 g *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (97%, 41.0 mmol, 1.0 eq) in 82 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.5 M) bei Raumtemperatur umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung ( $\text{SiO}_2$ , Hexan/EtOAc 10:1  $\rightarrow$  4:1  $\rightarrow$  2:1) erhält man das gewünschte Produkt **212**

(7.27 g, 33.3 mmol, 81%) als gelbe Flüssigkeit. Die analytischen Daten stimmen mit den publizierten Daten überein.<sup>[334]</sup>

  $R_f = 0.09$  (Hexan/EtOAc 10:1);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , OH-Signal fehlt):  $\delta = 3.64$  (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 3.62 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 1.62-1.51 (m, 4H), 1.45-1.36 (m, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 63.1$ , 62.9, 32.5 (\*2), 26.0, 25.6, 22.0, 18.4, -5.3; IR (Film):  $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 3342, 2935, 2885, 2859, 2738, 1472, 1463, 1388, 1255, 1102, 1042, 1006, 836, 814, 775$ ; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 161 (8), 143 (5), 105 (47), 93 (7), 87 (6), 76 (7), 75 (92), 73 (17), 70 (6), 69 (100), 59 (6), 45 (6), 41 (32), 29 (5).

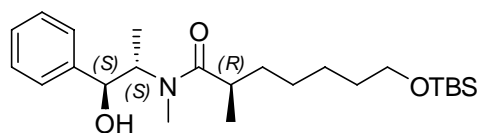
### ***tert*-Butyl((5-iodopentyl)oxy)dimethylsilan (213)**

Nach AAV 5 (**Methode A**) werden 3.3 g Imidazol (49 mmol, 1.5 eq), 11.1 g Iod (43.7 mmol, 1.4 eq), 10.2 g Triphenylphosphin (38.9 mmol, 1.2 eq) und 7.10 g 5-((*tert*-Butyl(dimethyl)silyl)oxy)-1-pentanol (**212**) (32.5 mmol, 1.0 eq) in insgesamt 139 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.23 M) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung ( $\text{SiO}_2$ , Hexan  $\rightarrow$  Hexan/EtOAc 30:1  $\rightarrow$  10:1  $\rightarrow$  4:1) erhält man das gewünschte Produkt **213** (10.36 g, 31.56 mmol, 97%) als gelbe Flüssigkeit.

  $R_f = 0.45$  (Hexan/EtOAc 30:1);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.61$  (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 3.19 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.85 (quint,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.57-1.41 (m, 4H), 0.90 (s, 9H), 0.05 (s, 6H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 62.9, 33.4, 31.7, 27.0, 26.0, 18.4, 6.9, -5.3$ ; IR (Film):  $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 2954, 2930, 2886, 2857, 2737, 1471, 1462, 1255, 1213, 1103, 836, 812, 775$ ; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 271 (24), 215 (19), 185 (16), 143 (6), 101 (4), 75 (19), 70 (6), 69 (100), 45 (4), 41 (18); HR-MS (CI) ( $\text{C}_{11}\text{H}_{26}\text{IOSi}$ ) ber.: 329.0798 (M+H), gef.: 329.0801 (M+H).

### **(2*R*)-7-((*tert*-Butyl(dimethyl)silyl)oxy)-*N*-((1*S*,2*S*)-2-hydroxy-1-methyl-2-phenylethyl)-*N*,2-dimethylheptanamid (214)**

Nach AAV 6 werden 2.54 g Lithiumchlorid (59.9 mmol, 6.0 eq), 3.16 ml Diisopropylamin (22.5 mmol, 2.3 eq), 13.1 ml *n*-BuLi (1.6 M in Hexan, 21.0 mmol, 2.1 eq), 2.21 g *N*-((1*S*,2*S*)-2-Hydroxy-1-methyl-2-phenylethyl)-*N*-methylpropanamid (**104**) (9.99 mmol, 1.0 eq) und 4.92 g *tert*-Butyl((5-iodopentyl)oxy)dimethylsilan (**213**) (15.0 mmol, 1.5 eq) in insgesamt 42 ml THF (0.24 M) über einen Zeitraum von 60 min umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung ( $\text{SiO}_2$ , Hexan/EtOAc 10:1  $\rightarrow$  4:1  $\rightarrow$  2:1) erhält man das gewünschte Produkt **214** (3.59 g, 8.51 mmol, 85%) als gelbe Flüssigkeit.

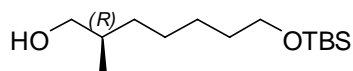


$R_f = 0.57$  (Hexan/EtOAc 1:1);  $[\alpha]_D^{20} = +54^\circ$  ( $c = 1.3$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $de > 99\%$  (HPLC: Säule: 125 mm Purospher C18e (5  $\mu\text{m}$ ), 3.0 mm i.D.; Elution: MeOH/Wasser 75:25

(v/v); Fließgeschwindigkeit: 0.5 ml/min; Temperatur: 308 K; Druck: 17.8 MPa; Detektion: DAD (220 nm);  $t_R = 32.03$  min);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , nur Hauptrotamer):  $\delta = 7.34$  (m, 5H), 4.60 (m, 2H), 4.41 (br s, 1H), 3.54 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.58 (m, 1H), 1.64-0.98 (m, 8H), 1.14 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.07 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.04 (s, 6H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , nur Hauptrotamer):  $\delta = 179.1, 142.6, 128.2, 127.5, 126.3, 76.4, 63.1, 57.8, 36.5, 34.0, 32.7, 27.2, 26.0, 25.9$  ( $\times 2$ ), 18.3, 17.3, 14.4,  $-5.3$ ; IR (Film):  $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 3386, 3086, 3063, 3029, 2954, 2931, 2896, 2857, 2737, 1621, 1471, 1463, 1408, 1388, 1375, 1360, 1304, 1255, 1199, 1100, 1052, 1028, 1006, 988, 835, 775, 701$ ; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 406 (3), 366 (4), 365 (15), 364 (57), 315 (10), 314 (24), 258 (5), 257 (7), 230 (3), 148 (17), 115 (4), 101 (3), 97 (9), 89 (4), 75 (17), 73 (14), 59 (6), 58 (100), 55 (16); HR-MS (ESIpos) ( $\text{C}_{24}\text{H}_{43}\text{NNaO}_3\text{Si}$ ) ber.: 444.2905 (M+Na), gef.: 444.2905 (M+Na); EA ( $\text{C}_{24}\text{H}_{43}\text{NO}_3\text{Si}$ ) ber.: C 68.36, H 10.28, N 3.32, gef.: C 68.28, H 10.22, N 3.26.

### (2R)-7-((*tert*-Butyl(dimethyl)silyloxy)-2-methyl-1-heptanol (215)

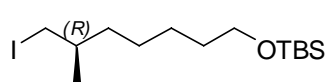
Nach AAV 7 werden 76.3 ml *n*-BuLi (1.6 M in Hexan, 122 mmol, 3.9 eq), 18.5 ml Diisopropylamin (132 mmol, 4.2 eq), 4.29 g Boran-Ammoniak-Komplex (90%, 125 mmol, 4.0 eq) und 13.2 g (2R)-7-((*tert*-Butyl(dimethyl)silyloxy)-*N*-((1*S*,2*S*)-2-hydroxy-1-methyl-2-phenylethyl)-*N*,2-dimethylheptanamid (214) (31.3 mmol, 1.0 eq) in insgesamt 226 ml THF (0.14 M) über einen Zeitraum von 2 h umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung ( $\text{SiO}_2$ , Hexan/EtOAc 10:1) erhält man das gewünschte Produkt **215** (6.57 g, 25.2 mmol, 81%) als gelbe Flüssigkeit.



$R_f = 0.22$  (Hexan/EtOAc 10:1);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.60$  (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 3.46 (m, 2H), 1.65-1.25 (m, 9H), 1.09 (m, 1H), 0.92 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 68.4, 63.3, 35.8, 33.1, 32.8, 26.8, 26.1, 26.0, 18.4, 16.6, -5.3$ ; IR (Film):  $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 3348, 2953, 2930, 2857, 2737, 1472, 1463, 1387, 1361, 1255, 1101, 1034, 1006, 836, 813, 775$ ; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 203 (2), 157 (2), 115 (4), 112 (2), 111 (21), 105 (11), 101 (3), 93 (5), 89 (3), 77 (2), 76 (3), 75 (37), 73 (12), 70 (6), 69 (100), 67 (3), 61 (2), 59 (4), 57 (5), 56 (2), 55 (36), 45 (2), 43 (6), 41 (11), 31 (3), 29 (4); HR-MS (ESIpos) ( $\text{C}_{14}\text{H}_{32}\text{NaO}_2\text{Si}$ ) ber.: 283.2064 (M+Na), gef.: 283.2064 (M+Na); EA ( $\text{C}_{14}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{Si}$ ) ber.: C 64.55, H 12.38, gef.: C 64.50, H 12.46.

***tert*-Butyl(((6*R*)-7-iod-6-methylheptyl)oxy)dimethylsilan (**216**)**

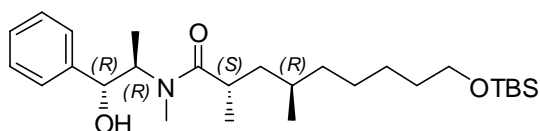
Nach AAV 5 (**Method A**) werden 3.28 g Imidazol (48.2 mmol, 1.5 eq), 11.1 g Iod (43.7 mmol, 1.4 eq), 10.11 g Triphenylphosphin (38.6 mmol, 1.2 eq) und 8.4 g (2*R*)-7-((*tert*-Butyl(dimethyl)silyl)oxy)-2-methyl-1-heptanol (**215**) (32 mmol, 1.0 eq) in insgesamt 96 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.33 M) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc 10:1) erhält man das gewünschte Produkt **216** (11.86 g, 32.02 mmol, 99%) als gelbe Flüssigkeit.



$R_f = 0.40$  (Hexan/EtOAc 10:1);  $[\alpha]_D^{20} = -1^\circ$  ( $c = 1.1$ , CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 3.60$  (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 3.19 (ddd,  $J = 5.3$  Hz,  $J = 9.6$  Hz,  $J = 15.5$  Hz, 2H), 1.54-1.17 (m, 9H), 0.97 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 63.2, 36.4, 34.7, 32.8, 26.7, 26.0, 25.9, 20.6, 18.4, 17.9, -5.3$ ; IR (Film):  $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 2955, 2929, 2856, 2739, 1471, 1462, 1388, 1361, 1255, 1194, 1101, 835, 775$ ; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 313 (13), 215 (6), 185 (7), 111 (42), 83 (5), 75 (23), 73 (10), 70 (6), 69 (100), 59 (5), 57 (5), 55 (29), 43 (6), 41 (11); HR-MS (ESIpos) (C<sub>14</sub>H<sub>31</sub>INaOSi) ber.: 393.1081 (M+Na), gef.: 393.1081 (M+Na); EA (C<sub>14</sub>H<sub>31</sub>IOSi) ber.: C 45.40, H 8.44, gef.: C 45.32, H 8.41.

**(2*S*,4*R*)-9-((*tert*-Butyl(dimethyl)silyl)oxy)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-hydroxy-1-methyl-2-phenylethyl)-*N*,2,4-trimethylnonanamid (**217**)**

Nach AAV 6 werden 1.58 g Lithiumchlorid (37.3 mmol, 6.0 eq), 1.96 ml Diisopropylamin (13.9 mmol, 2.3 eq), 8.06 ml *n*-BuLi (1.6 M in Hexan, 12.9 mmol, 2.1 eq), 1.37 g *N*-((1*R*,2*R*)-2-Hydroxy-1-methyl-2-phenylethyl)-*N*-methylpropanamid (**106**) (6.19 mmol, 1.0 eq) und 3.44 g *tert*-Butyl(((6*R*)-7-iod-6-methylheptyl)oxy)dimethylsilan (**216**) (9.29 mmol, 1.5 eq) in insgesamt 27 ml THF (0.23 M) über einen Zeitraum von 14 h und 30 min umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc 10:1 → 4:1) erhält man das gewünschte Produkt **217** (2.00 g, 4.31 mmol, 70%) als farblose Flüssigkeit.

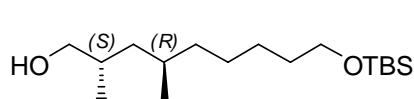


$R_f = 0.14$  (Hexan/EtOAc 4:1);  $[\alpha]_D^{20} = -57^\circ$  ( $c = 0.9$ , CHCl<sub>3</sub>);  $de = 99\%$  (HPLC: Säule: 125 mm Purospher C18e (5  $\mu\text{m}$ ), 3.0 mm i.D.; Elution: MeOH/Wasser 85:15 (v/v); Fließgeschwindigkeit: 0.5 ml/min; Temperatur: 308 K; Druck: 14.4 MPa; Detektion: DAD (220 nm);  $t_R = 13.97$  min (Hauptdiastereomer), 24.95 min (Nebendiastereomer)); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.34$ -7.07 (m, 5H), 5.05 (br s, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.57 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.59-0.98 (m, 17H), 0.99 (s, 9H),

0.78 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 0.08 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 178.5, 143.9, 128.3, 127.3, 126.8, 74.5, 63.3, 58.3, 41.6, 37.6, 34.4, 33.3, 30.9, 27.1, 26.7, 26.2$  ( $\times 2$ ), 19.8, 18.5, 17.4, 14.4,  $-5.1$ ; IR (Film):  $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 3383, 3087, 3063, 3029, 2955, 2930, 2857, 2737, 1622, 1471, 1463, 1408, 1377, 1360, 1255, 1100, 1052, 1028, 836, 775, 701$ ; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 408 (7), 407 (24), 406 (79), 357 (13), 356 (33), 299 (6), 148 (20), 115 (5), 97 (6), 83 (12), 75 (15), 73 (9), 69 (9), 59 (6), 58 (100), 55 (10); HR-MS (ESIpos) ( $\text{C}_{27}\text{H}_{49}\text{NNaO}_3\text{Si}$ ) ber.: 486.3374 (M+Na), gef.: 486.3378 (M+Na); EA ( $\text{C}_{27}\text{H}_{49}\text{NO}_3\text{Si}$ ) ber.: C 69.92, H 10.65, gef.: C 70.06, H 10.61.

### (2*S*,4*R*)-9-((*tert*-Butyl(dimethyl)silyl)oxy)-2,4-dimethyl-1-nonanol (**218**)

Nach AAV 7 werden 12.8 ml *n*-BuLi (1.6 M in Hexan, 20.5 mmol, 3.9 eq), 3.1 ml Diisopropylamin (22 mmol, 4.2 eq), 722 mg Boran-Ammoniak-Komplex (90%, 21.0 mmol, 4.0 eq) und 2.44 g (2*S*,4*R*)-9-((*tert*-Butyl(dimethyl)silyl)oxy)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-hydroxy-1-methyl-2-phenylethyl)-*N*,2,4-trimethylnonanamid (**217**) (5.26 mmol, 1.0 eq) in insgesamt 68 ml THF (0.08 M) über einen Zeitraum von 3 h umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung ( $\text{SiO}_2$ , Hexan/EtOAc 10:1) erhält man das gewünschte Produkt **218** (1.37 g, 4.53 mmol, 86%) als farblose Flüssigkeit.



$R_f = 0.18$  (Hexan/EtOAc 10:1);  $[\alpha]_D^{20} = -14^\circ$  ( $c = 1.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $de > 99\%$  (HPLC: Säule: 125 mm Nucleodur 100-5-

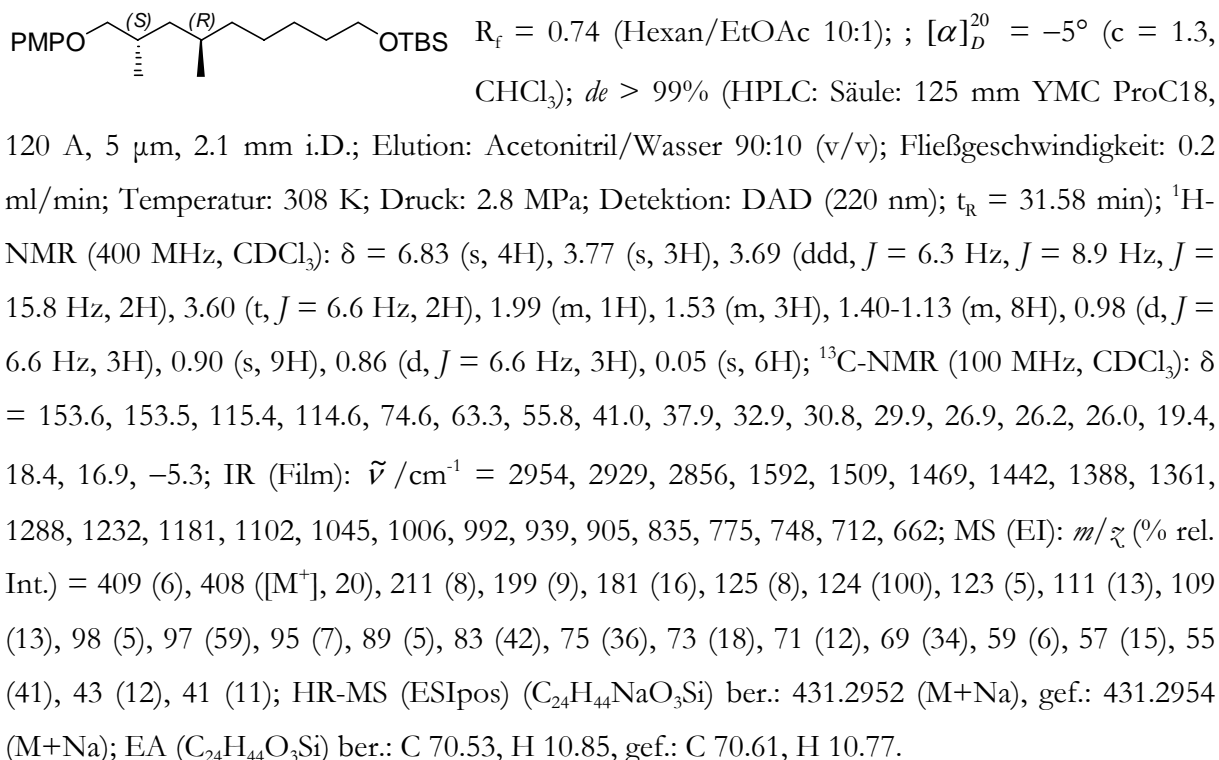
C18ce, 4.0 mm i.D.; Elution: MeOH/Wasser 80:20 (v/v); Fließgeschwindigkeit: 0.8 ml/min; Temperatur: 308 K; Druck: 8.6 MPa; Detektion: DAD (210 nm), ELSD;  $t_R = 17.74$  min);  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.60$  (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 3.44 (ddd,  $J = 6.2$  Hz,  $J = 10.4$  Hz,  $J = 17.1$  Hz, 2H), 1.71 (m, 1H), 1.54-1.03 (m, 12H), 0.89 (s, 9H), 0.88 (d,  $J = 5.7$  Hz, 3H), 0.84 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 0.04 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 69.1, 63.3, 40.6, 38.0, 33.2, 32.9, 29.9, 26.8, 26.1, 26.0, 19.4, 18.4, 16.3, -5.3$ ; IR (Film):  $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 3346, 2954, 2929, 2857, 2737, 1471, 1463, 1385, 1255, 1102, 1038, 1006, 836, 813, 775$ ; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 245 (3), 129 (3), 115 (5), 111 (18), 109 (3), 105 (16), 101 (5), 98 (8), 97 (100), 95 (7), 93 (7), 89 (6), 85 (7), 84 (5), 83 (72), 81 (5), 75 (55), 73 (20), 71 (19), 70 (5), 69 (74), 59 (7), 57 (24), 56 (5), 55 (87), 43 (21), 41 (15), 29 (5); HR-MS (ESIpos) ( $\text{C}_{17}\text{H}_{38}\text{NaO}_2\text{Si}$ ) ber.: 325.2533 (M+Na), gef.: 325.2531 (M+Na); EA ( $\text{C}_{17}\text{H}_{38}\text{O}_2\text{Si}$ ) ber.: C 67.48, H 12.66, gef.: C 67.43, H 12.64.

### *tert*-Butyl(((6*R*,8*S*)-9-(4-methoxyphenoxy)-6,8-dimethylnonyl)oxy)dimethylsilan (**219**)

Nach AAV 13 werden 500 mg (2*S*,4*R*)-9-((*tert*-Butyl(dimethyl)silyl)oxy)-2,4-dimethyl-1-nonanol (**218**) (1.65 mmol, 1.0 eq), 622 mg *para*-Methoxyphenol (5.01 mmol, 3.0 eq), 569 mg Triphenylphosphin (2.17 mmol, 1.3 eq) und 0.34 ml Diethylazodicarboxylat (2.16 mmol, 1.3 eq) in 6.3 ml

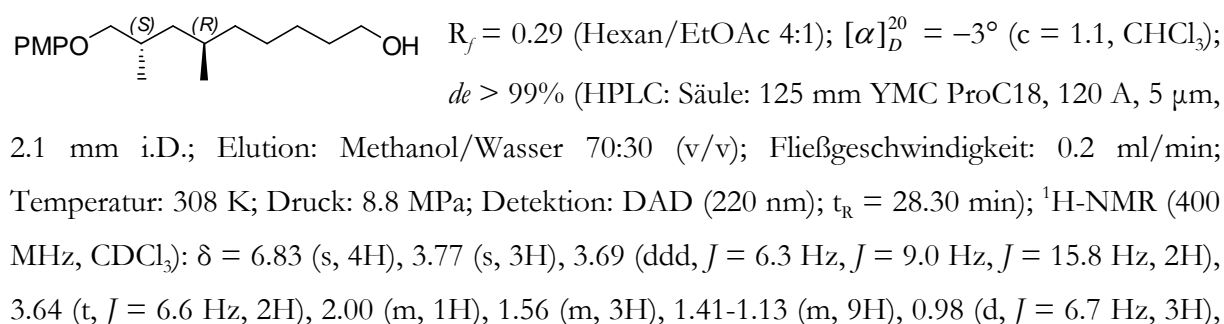


THF (0.26 M) über einen Zeitraum von 30 min in einem Druckschlenk auf 80 °C erhitzt. Dann wird die Reaktionsmischung mit dest. H<sub>2</sub>O gequench und mit MTBE extrahiert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc 10:1) erhält man das gewünschte Produkt **219** als farblose Flüssigkeit. Da sich das Produkt schwer reinigen lässt, ist es praktikabler, das Rohprodukt sofort weiter einzusetzen.



### (6R,8S)-9-(4-Methoxyphenoxy)-6,8-dimethyl-1-nonanol (220)

Nach AAV 10 (**Methode A**) werden das Rohprodukt **219** (1.65 mmol, 1.0 eq) sowie 1.82 ml Tetra-*N*-butylammoniumfluorid (1 M in THF, 1.82 mmol, 1.1 eq) in 8.3 ml THF (0.2 M) über einen Zeitraum von 17 h und 30 min umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc 10:1 → 4:1) erhält man das gewünschte Produkt **220** (436 mg, 1.48 mmol, 90% (über zwei Stufen)) als gelbe Flüssigkeit.



0.86 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 153.6, 153.5, 115.4, 114.6, 74.6, 63.1, 55.8, 41.0, 37.8, 32.8, 30.7, 29.9, 26.8, 26.0, 19.4, 16.9$ ; IR (Film):  $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 3337, 3047, 2929, 2857, 1614, 1591, 1509, 1466, 1231, 1043, 824, 748$ ; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 294 ( $[\text{M}^+]$ , 14), 125 (9), 124 (100), 109 (9), 69 (5), 55 (13), 43 (5), 41 (7); HR-MS (ESIpos) ( $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{NaO}_3$ ) ber.: 317.2087 (M+Na), gef.: 317.2088 (M+Na); EA ( $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_3$ ) ber.: C 73.43, H 10.27, gef.: C 73.50, H 10.32.

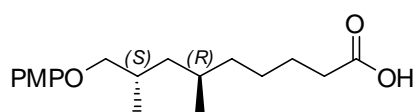
### (6*R*,8*S*)-9-(4-Methoxyphenoxy)-6,8-dimethylnonansäure (**221**)

#### Strategie A: Stufenweise Oxidation

Nach AAV 11 werden 512 mg (6*R*,8*S*)-9-(4-Methoxyphenoxy)-6,8-dimethyl-1-nonanol (**220**) (1.74 mmol, 1.0 eq) und 981 mg Pyridiniumdichromat (2.61 mmol, 1.5 eq) in 17.4 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.1 M) umgesetzt. Der Aldehyd wird anschließend mit 203 mg Amidosulfonsäure (2.09 mmol, 1.2 eq) in 8.7 ml THF und 236 mg Natriumchlorit (80%, 2.09 mmol, 1.2 eq) in 8.7 ml THF und 8.7 ml dest.  $\text{H}_2\text{O}$  (0.1 M) in 2 h zur Säure oxidiert. Nach säulenchromatographischer Reinigung ( $\text{SiO}_2$ , Hexan/EtOAc 10:1) erhält man das gewünschte Produkt **221** (416 mg, 1.35 mmol, 78%) als orange-gelbe Flüssigkeit.

#### Strategie B: Direkte Oxidation

100 mg (6*R*,8*S*)-9-(4-Methoxyphenoxy)-6,8-dimethyl-1-nonanol (**220**) (0.340 mmol, 1.0 eq) und 1.28 g Pyridiniumdichromat (3.40 mmol, 10.0 eq) in 3.4 ml DMF (0.1 M) werden für 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit dest.  $\text{H}_2\text{O}$  gequench und mit  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert. Nach säulenchromatographischer Reinigung ( $\text{SiO}_2$ , Hexan/EtOAc 10:1  $\rightarrow$  7:1  $\rightarrow$  4:1) erhält man das gewünschte Produkt **221** (78 mg, 0.25 mmol, 74%) als orange-gelbe Flüssigkeit.

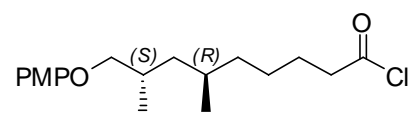


$R_f = 0.23$  (Hexan/EtOAc 4:1);  $[\alpha]_D^{20} = -9^\circ$  ( $c = 1.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $de > 99\%$  (HPLC: Säule: 125 mm Purospher RP-18e (5  $\mu\text{m}$ ), 3.0 mm i.D.; Elution: MeOH/0.1% TFA 75:25 (v/v); Fließgeschwindigkeit: 0.5 ml/min; Temperatur: 308 K; Druck: 13.1 MPa; Detektion: DAD (220 nm);  $t_R = 11.52$  min);  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 10.79$  (br s, 1H), 6.83 (s, 4H), 3.77 (s, 3H), 3.69 (ddd,  $J = 6.3$  Hz,  $J = 8.9$  Hz,  $J = 15.7$  Hz, 2H), 2.36 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.01 (m, 1H), 1.67-1.51 (m, 3H), 1.45-1.13 (m, 6H), 0.98 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 0.86 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 179.7, 153.6, 153.5, 115.4, 114.6, 74.6, 55.7, 40.9, 37.4, 34.0, 30.7, 29.8, 26.5, 24.9, 19.3, 16.8$ ; IR (Film):  $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 3044, 2955, 2927, 2871, 2676, 2058, 1709, 1591, 1509, 1466, 1412, 1389, 1379, 1288, 1232, 1181, 1107, 1043, 948, 824, 748$ ; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 308 ( $[\text{M}^+]$ , 9), 125 (8), 124

(100), 123 (3), 109 (10), 83 (3), 69 (5), 55 (9), 43 (5), 41 (7); HR-MS (ESIpos) ( $C_{18}H_{28}Na_1O_4$ ) ber.: 331.1880 (M+Na), gef.: 331.1880 (M+Na); EA ( $C_{18}H_{28}O_4$ ) ber.: C 70.10, H 9.15, gef.: C 70.14, H 9.12.

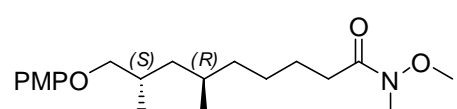
### (6*R*,8*S*)-9-(4-Methoxyphenoxy)-6,8-dimethylnonansäurechlorid (**222**)

Nach AAV 12 werden 300 mg (6*R*,8*S*)-9-(4-Methoxyphenoxy)-6,8-dimethylnonansäure (**221**) (0.973 mmol, 1.0 eq) und 250  $\mu$ l Oxalylchlorid (2.91 mmol, 3.0 eq) in 4.9 ml  $CH_2Cl_2$  (0.2 M) über einen Zeitraum von 1 h umgesetzt. Die orange-rote Flüssigkeit **222** wird sofort weiter eingesetzt.

  $^1H$ -NMR (300 MHz,  $CD_2Cl_2$ ):  $\delta$  = 6.80 (s, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.68 (ddd,  $J$  = 6.2 Hz,  $J$  = 9.0 Hz,  $J$  = 15.6 Hz, 2H), 2.89 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 1.99 (m, 1H), 1.61 (m, 2H), 1.47 (m, 1H), 1.38-1.04 (m, 6H), 0.89 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 3H), 0.79 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3H);  $^{13}C$ -NMR (75 MHz,  $CD_2Cl_2$ ):  $\delta$  = 173.9, 153.9, 153.6, 115.5, 114.6, 74.6, 55.7, 47.2, 41.0, 37.3, 30.9, 29.9, 26.0, 25.5, 19.2, 16.7.

### (6*R*,8*S*)-*N*-Methoxy-9-(4-methoxyphenoxy)-*N*,6,8-trimethylnonanamid (**223**)

Nach AAV 18 werden 50 mg (6*R*,8*S*)-9-(4-Methoxyphenoxy)-6,8-dimethylnonansäure (**221**) (0.16 mmol, 1.0 eq), 35 mg 1,1'-Carbonyldiimidazol (**165**) (0.21 mmol, 1.3 eq), 73  $\mu$ l Triethylamin (0.52 mmol, 3.2 eq) und 26 mg *N*,*O*-Dimethylhydroxylamin Hydrochlorid (0.26 mmol, 1.6 eq) in 0.8 ml  $CH_2Cl_2$  (0.2 M) über einen Zeitraum von 14 h umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung ( $SiO_2$ , Hexan/EtOAc 10:1  $\rightarrow$  4:1) erhält man das gewünschte Produkt **223** (50 mg, 0.14 mmol, 87%) als gelbe Flüssigkeit.

  $R_f$  = 0.32 (Hexan/EtOAc 4:1);  $[\alpha]_D^{20}$  =  $-8^\circ$  ( $c$  = 1.1,  $CHCl_3$ );  $de$  > 99% (HPLC: Säule: 125 mm YMC ProC18, 120 A, 5  $\mu$ m, 2.1 mm i.D.; Elution: MeOH/Wasser 70:30 (v/v); Fließgeschwindigkeit: 0.2 ml/min; Temperatur: 308 K; Druck: 8.8 MPa; Detektion: DAD (220 nm);  $t_R$  = 29.45 min);  $^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 6.82 (s, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.74-3.61 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.42 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.67-1.12 (m, 9H), 0.97 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 3H), 0.86 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3H);  $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 174.7, 153.5, 153.4, 115.4, 114.5, 74.5, 61.1, 55.6, 40.9, 37.6, 32.1, 31.8, 30.7, 29.8, 26.8, 24.8, 19.3, 16.7; IR (Film):  $\tilde{\nu}/cm^{-1}$  = 2956, 2930, 2870, 1667, 1591, 1509, 1466, 1442, 1414, 1384, 1289, 1232, 1180, 1106, 1042, 995, 824, 799, 748, 639, 523; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 352 (5), 351 ( $[M]^+$ , 24), 228 (20), 124 (100), 83 (12), 69 (10),

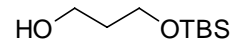
55 (24), 41 (12); HR-MS (ESI<sup>pos</sup>) (C<sub>20</sub>H<sub>34</sub>NO<sub>4</sub>) ber.: 352.2482 (M+H), gef.: 352.2484 (M+H); EA (C<sub>20</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>4</sub>) ber.: C 68.34, H 9.46, N 3.99, gef.: C 68.27, H 9.38, N 4.06.

## DARSTELLUNG DES BROMIDS 238

### 3-((*tert*-Butyl(dimethyl)silyl)oxy)-1-propanol (**230**)

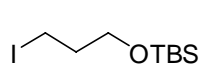
Nach AAV 4 (**Methode A**) werden 4.44 g Natriumhydrid (185 mmol, 1.0 eq), 14.08 g 1,3-Propanediol (**229**) (185 mmol, 1.0 eq) und 28.75 g *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (97%, 185 mmol, 1.0 eq) in 370 ml THF (0.5 M) für 90 min (Deprotonierung) und 2 h und 30 min (Reaktionszeit) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc 10:1 → 4:1 → 1:1) erhält man das gewünschte Produkt **230** (11.9 g, 62.5 mmol, 34%) als gelbe Flüssigkeit.

Nach AAV 4 (**Methode B**) werden 13.1 g 1,3-Propanediol (**229**) (172 mmol, 2.1 eq), 14.3 ml Triethylamin (103 mmol, 1.2 eq) und 13.0 g *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (97%, 83.7 mmol, 1.0 eq) in 170 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5 M) bei Raumtemperatur umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc 10:1) erhält man das gewünschte Produkt **230** (13.4 g, 70.4 mmol, 84%) als gelbe Flüssigkeit. Die analytischen Daten stimmen mit den publizierten Daten überein.<sup>[335]</sup>

  $R_f = 0.35$  (Hexan/EtOAc 4:1); <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 3.81$  (m, 4H), 2.31 (br s, 1H), 1.77 (m, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.07 (s, 6H); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 62.9, 62.4, 34.2, 25.9, 18.2, -5.5$ ; IR (Film):  $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 3351, 2954, 2930, 2885, 2858, 2738, 1472, 1464, 1438, 1408, 1388, 1361, 1256, 1214, 1189, 1098, 1020, 1007, 963, 939, 836, 776, 720, 662$ ; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 133 (27), 105 (41), 76 (7), 75 (100), 73 (9), 59 (5), 45 (6).

### *tert*-Butyl(3-iodopropoxy)dimethylsilan (**231**)

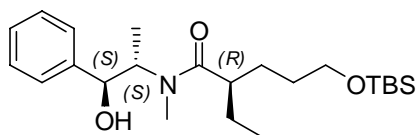
Nach AAV 5 (**Methode A**) werden 7.10 g Imidazol (104 mmol, 1.5 eq), 24 g Iod (95 mmol, 1.4 eq), 22 g Triphenylphosphin (84 mmol, 1.2 eq) und 13.3 g 3-((*tert*-Butyl(dimethyl)silyl)oxy)-1-propanol (**230**) (69.9 mmol, 1.0 eq) in insgesamt 297 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.24 M) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>, Hexan) erhält man das gewünschte Produkt **231** (20.2 g, 67.3 mmol, 96%) als gelbe Flüssigkeit. Die analytischen Daten stimmen mit den publizierten Daten überein.<sup>[336]</sup>



$R_f = 0.36$  (Hexan);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.67$  (t,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 3.28 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 1.99 (m, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.07 (s, 6H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 63.9, 33.6, 26.2, 14.8, 7.2, -5.3$ ; IR (Film):  $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 2954, 2929, 2895, 2857, 2738, 1471, 1425, 1386, 1361, 1256, 1182, 1138, 1102, 1053, 1006, 931, 835, 813, 777, 715, 663, 606$ ; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 244 (11), 243 (100), 215 (52), 186 (5), 185 (65), 115 (40), 101 (5), 75 (10), 73 (13), 58 (6), 57 (6), 45 (8), 41 (13), 29 (5); HR-MS (CI) ( $\text{C}_9\text{H}_{22}\text{IOSi}$ ) ber.: 301.0485 (M+H), gef.: 301.0488 (M+H).

**(2*R*)-5-((*tert*-Butyl(dimethyl)silyl)oxy)-2-ethyl-*N*-((1*S*,2*S*)-2-hydroxy-1-methyl-2-phenylethyl)-*N*-methylpentanamid (232)**

Nach AAV 6 werden 2.54 g Lithiumchlorid (59.9 mmol, 6.0 eq), 3.16 ml Diisopropylamin (22.5 mmol, 2.3 eq), 13.1 ml *n*-BuLi (1.6 M in Hexan, 21.0 mmol, 2.1 eq), 2.35 g *N*-((1*S*,2*S*)-2-Hydroxy-1-methyl-2-phenylethyl)-*N*-methylbutanamid (**105**) (9.99 mmol, 1.0 eq) und 4.5 g *tert*-Butyl(3-iodpropoxy)dimethylsilan (**231**) (15 mmol, 1.5 eq) in insgesamt 42 ml THF (0.24 M) über einen Zeitraum von 30 min umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung ( $\text{SiO}_2$ , Hexan/EtOAc 10:1  $\rightarrow$  4:1  $\rightarrow$  2:1) erhält man das gewünschte Produkt **232** (3.45 g, 8.46 mmol, 85%) als gelbe Flüssigkeit.

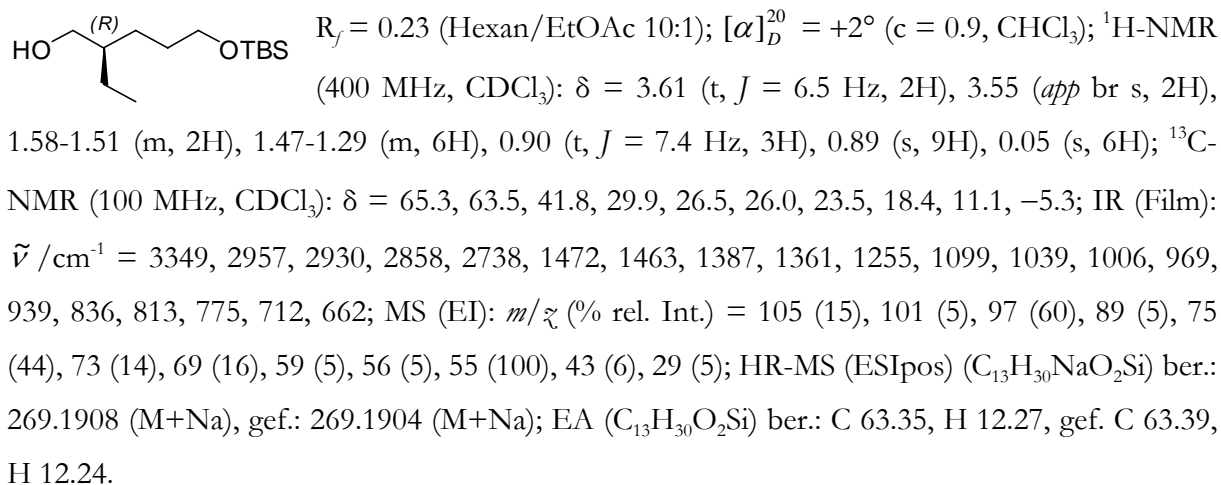


$R_f = 0.58$  (Hexan/EtOAc 1:1);  $[\alpha]_D^{20} = +71^\circ$  ( $c = 1.2$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $de > 97\%$  ( $^{13}\text{C-NMR}$ );  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ , nur Hauptrotamer):  $\delta = 7.34\text{--}7.06$  (m, 5H), 5.17 (br s, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 3.44 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.23 (m, 1H), 1.77-1.00 (m, 9H), 0.96 (s, 9H), 0.80 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 0.04 (s, 6H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ , nur Hauptrotamer):  $\delta = 177.6, 143.9, 128.3, 127.3, 126.8, 76.2, 63.3, 58.2, 43.6, 30.9, 29.4, 26.4, 26.3, 26.2, 18.5, 14.5, 12.0, -5.2$ ; IR (Film):  $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 3382, 3087, 3063, 3029, 2957, 2930, 2857, 2738, 1618, 1472, 1462, 1409, 1386, 1361, 1305, 1255, 1195, 1143, 1098, 1051, 1006, 973, 939, 836, 775, 701, 662$ ; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 351 (13), 350 (50), 300 (14), 244 (21), 243 (100), 75 (12), 73 (22), 58 (32), 55 (10); HR-MS (ESIpos) ( $\text{C}_{23}\text{H}_{41}\text{NNaO}_3\text{Si}$ ) ber.: 430.2748 (M+Na), gef.: 430.2744 (M+Na).

**(2*R*)-5-((*tert*-Butyl(dimethyl)silyl)oxy)-2-ethyl-1-pentanol (233)**

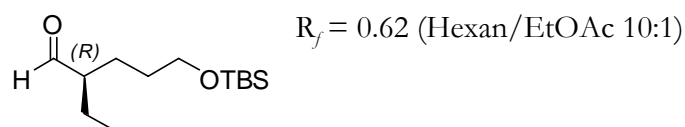
Nach AAV 7 werden 3.0 ml *n*-BuLi (1.6 M in Hexan, 4.8 mmol, 3.9 eq), 0.72 ml Diisopropylamin (5.1 mmol, 4.2 eq), 168 mg Boran-Ammoniak-Komplex (90%, 4.9 mmol, 4.0 eq) und 0.50 g (2*R*)-5-((*tert*-Butyl(dimethyl)silyl)oxy)-2-ethyl-*N*-((1*S*,2*S*)-2-hydroxy-1-methyl-2-phenylethyl)-*N*-methylpentanamid (**232**) (1.2 mmol, 1.0 eq) in insgesamt 16 ml THF (0.08 M) über Nacht

umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc 10:1) erhält man das gewünschte Produkt **233** (265 mg, 1.08 mmol, 88%) als gelbliche Flüssigkeit.



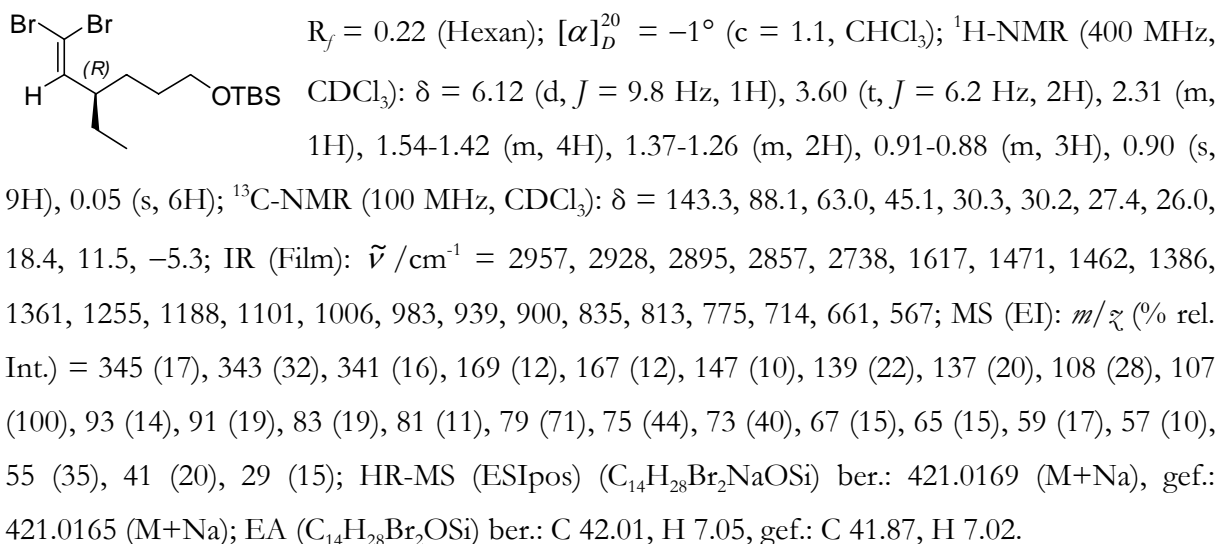
### (2R)-5-((*tert*-Butyl(dimethyl)silyloxy)-2-ethylpentanal (**234**)

Nach AAV 8 werden 800 mg (2R)-5-((*tert*-Butyl(dimethyl)silyloxy)-2-ethyl-1-pentanol (**233**) (3.25 mmol, 1.0 eq), 588 mg *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid Monohydrat (97%, 4.87 mmol, 1.5 eq), 57 mg Tetra-*N*-propylammoniumper Ruthenat(VII) (0.16 mmol, 5 mol%) und 1.62 g 4 Å Molekularsieb in insgesamt 6.6 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5 M) über einen Zeitraum von 30 min umgesetzt. Man erhält **234** als dunkelgrüne Flüssigkeit (685 mg, 2.80 mmol, 86%), die sofort ohne Reinigung weiterverwendet wird.



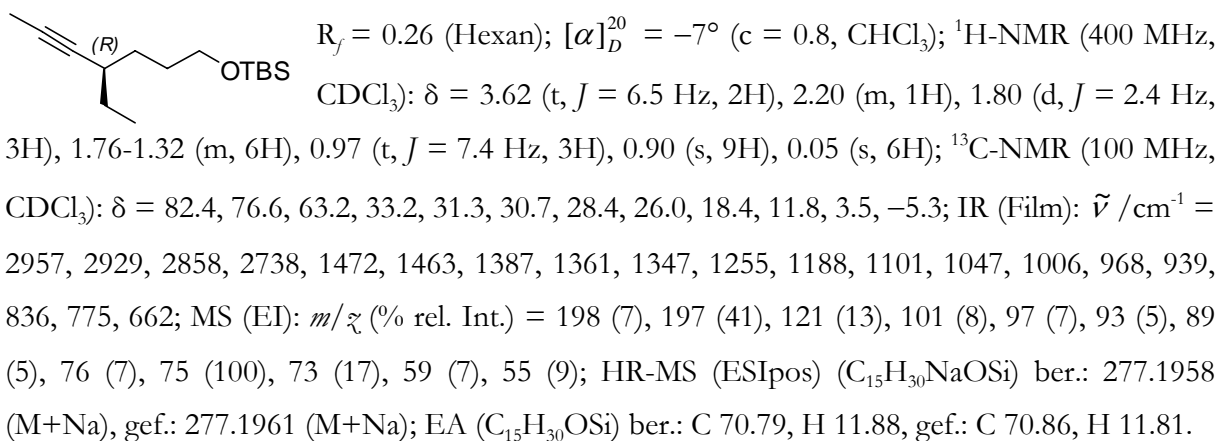
### *tert*-Butyl(((4R)-6,6-dibrom-4-ethyl-5-hexenyl)oxy)dimethylsilan (**235**)

Nach AAV 9 (Teil 1) werden das Rohprodukt **234** (3.25 mmol, 1.0 eq), 2.15 g Tetrabromkohlenstoff (6.48 mmol, 2.0 eq) und 3.41 g Triphenylphosphin (13.0 mmol, 4.0 eq) in 33 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.1 M) über einen Zeitraum von 40 min umgesetzt. Für die Aufarbeitung werden 460 ml Hexan sowie 2.28 ml Triethylamin (16.22 mmol, 5.0 eq) verwendet. Zur Entfernung überschüssigen Triphenylphosphins wird das Reaktionsgemisch in 16.5 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.2 M) aufgenommen sowie mit 0.81 ml Methyljodid (13 mmol, 4.0 eq) versetzt. Nach 60 min wird das Rohprodukt auf Kieselgel aufgezogen und säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>, Hexan) gereinigt. Das gewünschte Produkt **235** (965 mg, 2.41 mmol, 74% (über zwei Stufen)) wird als farblose Flüssigkeit erhalten.



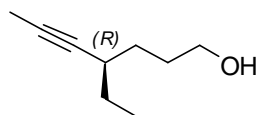
### ***tert*-Butyl(((4*R*)-4-ethyl-5-heptinyl)oxy)dimethylsilan (236)**

Nach AAV 9 (Teil 2) werden 855 mg *tert*-Butyl(((4*R*)-6,6-dibrom-4-ethyl-5-hexenyl)oxy)-dimethylsilan (**235**) (2.14 mmol, 1.0 eq), 2.67 ml *n*-BuLi (1.6 M in Hexan, 4.27 mmol, 2.0 eq) und 0.67 ml Methyljodid (11 mmol, 5.0 eq) in 21.5 ml THF (0.1 M) über einen Zeitraum von 60 min umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung ( $\text{SiO}_2$ , Hexan) erhält man das gewünschte Produkt **236** (532 mg, 2.09 mmol, 98%) als farblose Flüssigkeit.



### **(4*R*)-4-Ethyl-5-heptin-1-ol (237)**

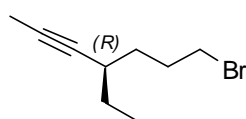
Nach AAV 10 (**Methode B**) werden 532 mg *tert*-Butyl(((4*R*)-4-ethyl-5-heptinyl)oxy)dimethylsilan (**236**) (2.09 mmol, 1.0 eq) sowie 2.3 ml Tetra-*N*-butylammoniumfluorid (1 M in THF, 2.3 mmol, 1.1 eq) in 10.5 ml THF (0.2 M) über einen Zeitraum von 14 h umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung ( $\text{SiO}_2$ , Hexan/EtOAc 4:1) erhält man das gewünschte Produkt **237** (278 mg, 1.98 mmol, 95%) als gelbe Flüssigkeit.



$R_f = 0.34$  (Hexan/EtOAc 4:1);  $[\alpha]_D^{20} = -6^\circ$  ( $c = 0.9$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , OH-Signal fehlt):  $\delta = 3.67$  (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 2.22 (m, 1H), 1.80 (d,  $J = 2.4$  Hz, 3H), 1.78-1.34 (m, 6H), 0.98 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 82.2$ , 76.9, 62.9, 33.3, 31.2, 30.7, 28.5, 11.8, 3.5; IR (Film):  $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 3337$ , 2960, 2934, 2872, 2738, 1455, 1379, 1348, 1229, 1059, 1031, 925; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 111 (7), 97 (9), 96 (66), 91 (29), 84 (10), 81 (100), 79 (62), 77 (48), 67 (33), 65 (15), 55 (40), 53 (39), 43 (27), 41 (48), 39 (25), 27 (17); HR-MS (CI) ( $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{O}$ ) ber.: 141.1279 (M+H), gef.: 141.1281 (M+H); EA ( $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}$ ) ber.: C 77.09, H 11.50, gef.: C 77.14, H 11.46.

### (4R)-7-Brom-4-ethyl-2-heptin (238)

Nach AAV 14 (A) werden 1.10 g (4R)-4-Ethyl-5-heptin-1-ol (237) (7.86 mmol, 1.0 eq), 2.87 g Tetrabromkohlenstoff (8.65 mmol, 1.1 eq) und 2.27 g Triphenylphosphin (8.66 mmol, 1.1 eq) in 41 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.2 M) über einen Zeitraum von 5 h umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung ( $\text{SiO}_2$ , Hexan/EtOAc Hexan  $\rightarrow$  50:1  $\rightarrow$  30:1) erhält man das gewünschte Produkt 238 (1.23 g, 6.06 mmol, 77%) als farblose Flüssigkeit.



$R_f = 0.33$  (Hexan);  $[\alpha]_D^{20} = -17^\circ$  ( $c = 0.8$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.44$  (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 2.22 (m, 1H), 2.13-1.89 (m, 2H), 1.80 (d,  $J = 2.4$  Hz, 3H), 1.63-1.55 (m, 1H), 1.51-1.35 (3H), 0.98 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 81.7$ , 77.2, 33.9, 33.5, 32.8, 30.8, 28.4, 11.8, 3.5; IR (Film):  $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 2962$ , 2922, 2873, 2858, 1459, 1380, 1348, 1293, 1251, 1206, 649, 561; MS (GC-EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 174 (7), 107 (6), 97 (5), 96 (68), 95 (20), 94 (11), 93 (16), 91 (18), 82 (7), 81 (100), 79 (57), 77 (33), 67 (31), 66 (9), 65 (17), 55 (23), 53 (46), 41 (40), 39 (28), 27 (20); HR-MS (CI) ( $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{Br}$ ) ber.: 203.0436 (M+H), gef.: 203.0433 (M+H); EA ( $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{Br}$ ) ber.: C 53.22, H 7.44, gef.: C 53.31, H 7.52.

### Darstellung des Ketons 239

#### Strategie A: WEINREB-Amid 223 und GRIGNARD-Verbindung 199

Nach AAV 15 (Methode A) und AAV 16 werden 40 mg Magnesium (1.7 mmol, 2.0 eq) und eine Lösung von 168 mg (4R)-7-Brom-4-ethyl-2-heptin (238) (0.827 mmol, 1.3 eq) in 2.8 ml THF (0.3 M) bei 40 °C für 1 h und 40 min umgesetzt.

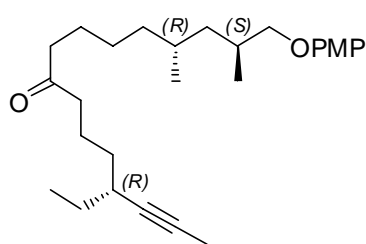
Anschließend wird die GRIGNARD-Verbindung 199 (0.3 M in THF, 0.827 mmol, 1.3 eq) unter Argonatmosphäre über eine Fritte in eine auf 0 °C gekühlte Lösung aus 223 mg (6R,8S)-N-



Methoxy-9-(4-methoxyphenoxy)-*N*,6,8-trimethylnonanamid (**223**) (0.635 mmol, 1.0 eq) in 2 ml THF gegeben. Es wird mit 1.5 ml THF (insgesamt 0.1 M) nachgespült. Man lässt über Nacht von 0 °C auf Raumtemperatur erwärmen. Nach 17 h wird mit ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung gequench und mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc 30:1) erhält man das gewünschte Produkt **239** (202 mg, 0.487 mmol, 77%) als farblose Flüssigkeit.

### Strategie B: TMS-Cyanohydrinentschützung

Nach AAV 10 (**Method A**) werden 13 mg (6*R*)-6-Ethyl-2-((5*R*,7*S*)-8-(4-methoxyphenoxy)-5,7-dimethyloctyl)-2-((trimethylsilyl)oxy)-7-nonin-nitril (**255**) (25.3 μmol, 1.0 eq) sowie 33 μl Tetra-*N*-butylammoniumfluorid (1.0 M in THF, 33 μmol, 1.3 eq) in 51 μl THF (0.5 M) über einen Zeitraum von 20 min umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>, Hexan → Hexan/EtOAc 50:1 → 30:1) erhält man das gewünschte Produkt **239** (9 mg, 21.7 μmol, 86%) als farblose Flüssigkeit.



$R_f = 0.59$  (Hexan/EtOAc 4:1);  $[\alpha]_D^{20} = -11^\circ$  ( $c = 0.5$ , CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 6.82$  (s, 4H), 3.77 (s, 3H), 3.69 (m, 2H), 2.39 (m, 4H), 2.20 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.79 (d,  $J = 2.3$  Hz, 3H), 1.77-1.10 (m, 15H), 0.98 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 0.97 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 0.86 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 211.3, 153.7, 153.5, 115.5, 114.6, 82.1, 76.8, 74.6, 55.8, 42.8, 42.7, 41.0, 37.7, 34.5, 33.3, 30.8, 29.9, 28.3, 26.7, 24.2, 21.9, 19.4, 16.9, 11.8, 3.5$ ; IR (Film):  $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 3045, 2957, 2927, 2858, 2058, 1713, 1616, 1591, 1509, 1464, 1411, 1377, 1288, 1232, 1181, 1106, 1043, 992, 824, 748$ ; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 415 (5), 414 ([M<sup>+</sup>], 17), 125 (8), 124 (100), 109 (9), 81 (4), 69 (4), 55 (9), 43 (5), 41 (5); HR-MS (ESIpos) (C<sub>27</sub>H<sub>42</sub>NaO<sub>3</sub>) ber.: 437.3026 (M+Na), gef.: 437.3029 (M+Na); EA (C<sub>27</sub>H<sub>42</sub>O<sub>3</sub>) ber.: C 78.21, H 10.21, gef.: C 78.28, H 10.21.

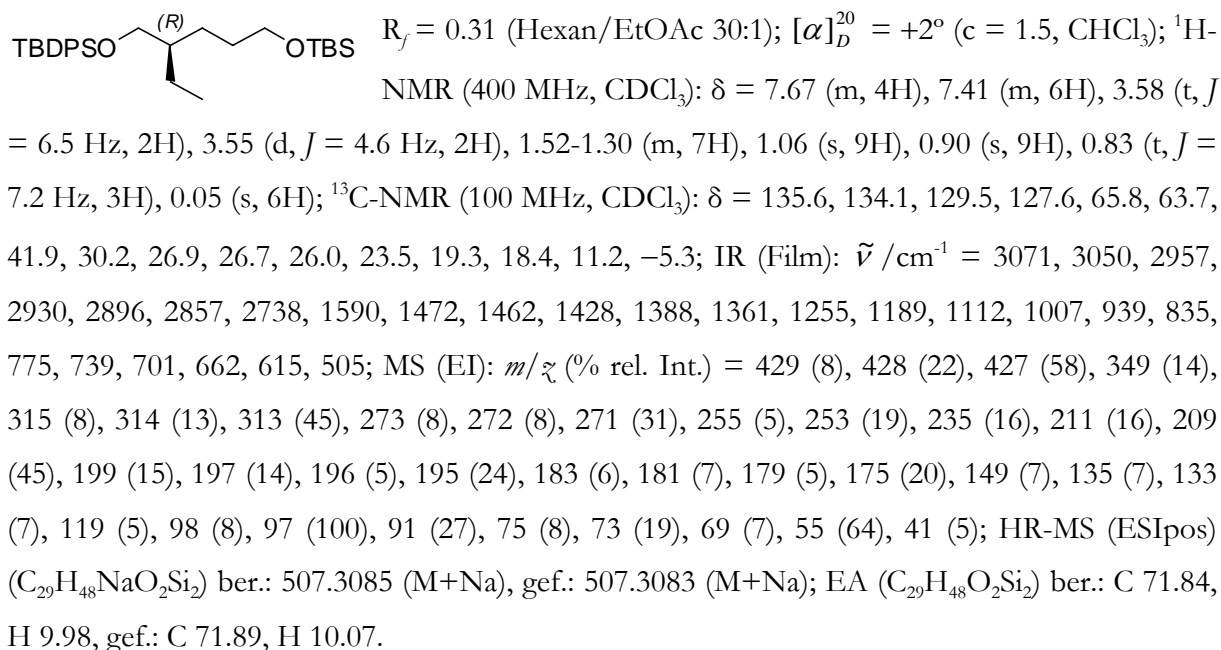
### 5.3.3.3. SYNTHESESTRATEGIE III

#### Darstellung des Bromids 244

#### (6*R*)-6-Ethyl-2,2,11,11,12,12-hexamethyl-3,3-diphenyl-4,10-dioxa-3,11-disilatridecan (**242**)

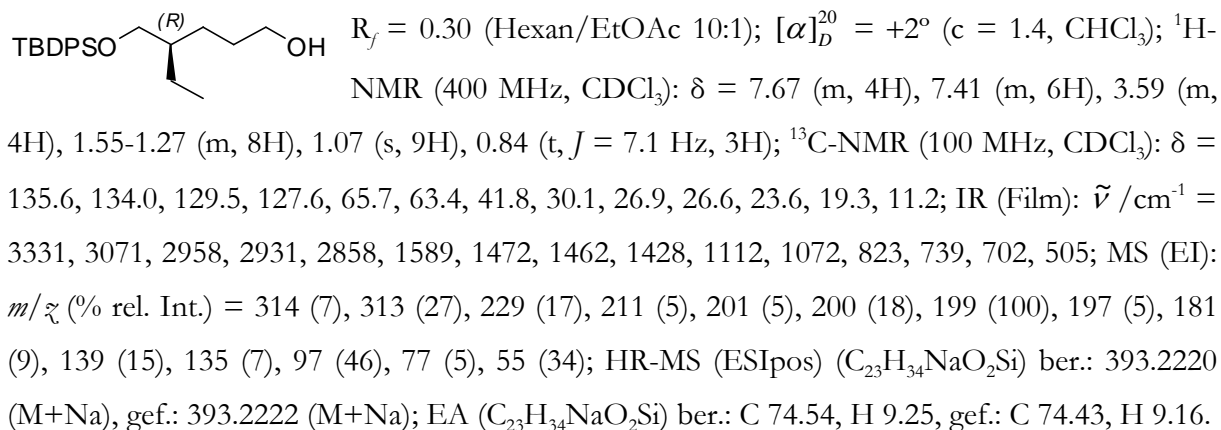
Zu einer Lösung von 1.52 g (2*R*)-5-((*tert*-Butyl(dimethyl)silyl)oxy)-2-ethyl-1-pentanol (**233**) (6.17 mmol, 1.0 eq) in 31 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.2 M) bei Raumtemperatur werden 1.77 ml *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid (6.78 mmol, 1.1 eq) und 546 mg Imidazol (8.02 mmol, 1.3 eq) gegeben. Es wird 5 h

gerührt. Dann wird die Reaktionsmischung auf Kieselgel aufgezogen. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc 30:1) erhält man das gewünschte Produkt **242** (2.87 g, 5.92 mmol, 96%) als farblose Flüssigkeit.



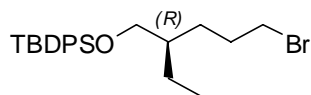
#### (4R)-4-(((*tert*-Butyl(diphenyl)silyl)oxy)methyl)-1-hexanol (**243**)

2.87 g (6R)-6-Ethyl-2,2,11,11,12,12-hexamethyl-3,3-diphenyl-4,10-dioxa-3,11-disilatridecan (**242**) (5.92 mmol, 1.0 eq) und 752 mg Pyridinium-4-toluolsulfonat (2.96 mmol, 0.5 eq) werden in 40 ml EtOH (0.15 M) für 8 h auf 80 °C erhitzt. Danach wird die Reaktionsmischung auf Kieselgel aufgezogen. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc 20:1 → 10:1) erhält man das gewünschte Produkt **243** (2.09 g, 5.64 mmol, 95%) als farblose Flüssigkeit.



**(((2*R*)-5-Brom-2-ethylpentyl)oxy)(*tert*-butyl)diphenylsilan (244)**

Nach AAV 14 (**A**) werden 2.08 g (4*R*)-4-(((*tert*-Butyl(diphenyl)silyl)oxy)methyl)-1-hexanol (**243**) (5.61 mmol, 1.0 eq), 2.05 g Tetrabromkohlenstoff (6.17 mmol, 1.1 eq) und 1.62 g Triphenylphosphin (6.17 mmol, 1.1 eq) in 28 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.2 M) über einen Zeitraum von 4 h umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc 50:1 → 30:1) erhält man das gewünschte Produkt **244** (2.32 g, 5.35 mmol, 95%) als farblose Flüssigkeit.



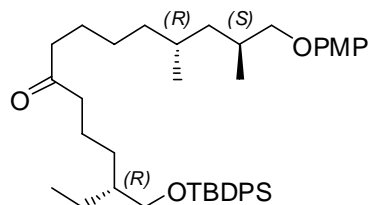
$R_f = 0.24$  (Hexan/EtOAc 30:1);  $[\alpha]_D^{20} = +2^\circ$  ( $c = 1.1$ , CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.67$  (m, 4H), 7.46-7.37 (m, 6H), 3.60-3.52 (m, 2 H), 3.36 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 1.81 (quint,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 1.58-1.23 (m, 5H), 1.07 (s, 9H), 0.85 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 135.6$ , 133.9, 129.6, 127.6, 65.6, 41.5, 34.3, 30.3, 29.4, 29.9, 23.6, 19.3, 11.2; IR (Film):  $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 3071$ , 2960, 2930, 2857, 1589, 1472, 1462, 1428, 1112, 1087, 824, 739, 702, 504; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 377 (17), 375 (16), 264 (5), 263 (30), 262 (6), 261 (30), 211 (10), 203 (7), 201 (8), 199 (12), 197 (5), 183 (5), 181 (12), 135 (7), 98 (8), 97 (100), 91 (6), 55 (47); HR-MS (ESIpos) (C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>BrNaOSi) ber.: 455.1376 (M+Na), gef.: 455.1378 (M+Na); EA (C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>BrOSi) ber.: C 63.73, H 7.67, gef.: C 63.68, H 7.63.

**Kreuzkupplung****(3*R*,12*R*,14*S*)-3-(((*tert*-Butyl(diphenyl)silyl)oxy)methyl)-15-(4-methoxyphenoxy)-12,14-dimethyl-7-pentadecanon (246)**

Nach AAV 15 (**Methode A**) und AAV 16 werden 213 mg Magnesium (8.75 mmol, 9.0 eq) mit 0.6 ml THF überschichtet, und es wird auf 40 °C erhitzt. Tropfenweise fügt man nun eine Lösung von 759 mg (((2*R*)-5-Brom-2-ethylpentyl)oxy)(*tert*-butyl)diphenylsilan (**244**) (1.75 mmol, 1.8 eq) in 2.5 ml THF hinzu. Dann gibt man weitere 2.7 ml THF (insgesamt 0.3 M) langsam hinzu und lässt 30 min bei 40 °C rühren.

Anschließend wird die GRIGNARD-Verbindung **245** (0.3 M in THF, 1.75 mmol, 1.8 eq) nach AAV 17 zu einer auf -78 °C gekühlten Lösung aus (6*R*,8*S*)-9-(4-Methoxyphenoxy)-6,8-dimethylnonansäurechlorid (**222**) (0.97 mmol, 1.0 eq) und 34.4 mg Fe(acac)<sub>3</sub> (0.974 mmol, 10 mol%) in 1.5 ml THF zugetropft. Es wird mit 2.4 ml THF (insgesamt 0.1 M) nachgespült. Nach 15 h und 30 min wird mit ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung gequenchet und mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>, Combiflash<sup>®</sup>, Hexan/MTBE-Gradient, max. 20% MTBE) erhält man das gewünschte Produkt **246** (551 mg, 0.854 mmol, 88%) als gelbe Flüssigkeit.

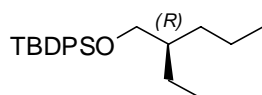
Anmerkung: Bei Einsatz von 108 mg (((2*R*)-5-Brom-2-ethylpentyl)oxy)(*tert*-butyl)diphenylsilan (**244**) (0.249 mmol, 1.1 eq im vorliegenden Versuch) zur Darstellung der GRIGNARD-Verbindung **245** wird das gewünschte Produkt **246** in einer Ausbeute von 24% (49% basierend auf zurückgewonnener Säure) erhalten.



$R_f = 0.18$  (Hexan/EtOAc 15:1);  $[\alpha]_D^{20} = -2^\circ$  ( $c = 0.9$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 7.58$  (m, 4H), 7.31 (m, 6H), 6.72 (s, 4H), 3.65 (s, 3H), 3.59 (m, 2H), 3.48 (d,  $J = 4.7$  Hz, 2H), 2.26 (m, 4H), 1.90 (m, 1H), 1.46-1.03 (m, 16H), 0.96 (s, 9H), 0.88 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 0.77 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 0.74 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 211.0$ , 153.7, 153.6, 135.7, 134.1, 129.6, 127.6, 115.4, 114.5, 74.6, 65.8, 55.6, 43.1, 42.7, 42.1, 41.0, 37.7, 30.8, 30.3, 29.9, 26.7 ( $\times 2$ ), 24.2, 23.5, 21.4, 19.2 ( $\times 2$ ), 16.6, 11.0; IR (Film):  $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 3070$ , 3048, 2997, 2957, 2930, 2857, 1714, 1590, 1509, 1464, 1428, 1232, 1112, 1044, 824, 742, 703, 615, 505; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 644 ( $[\text{M}^+]$ , 7), 589 (14), 588 (46), 587 (100), 305 (5), 283 (5), 245 (11), 200 (15), 199 (84), 197 (5), 183 (5), 139 (12), 135 (9), 125 (6), 124 (53), 123 (11), 109 (17), 97 (6), 95 (12), 85 (6), 83 (14), 81 (8), 69 (11), 55 (14); HR-MS (ESIpos) ( $\text{C}_{41}\text{H}_{60}\text{NaO}_4\text{Si}$ ) ber.: 667.4153 ( $\text{M}+\text{Na}$ ), gef.: 667.4150 ( $\text{M}+\text{Na}$ ); EA ( $\text{C}_{41}\text{H}_{60}\text{O}_4\text{Si}$ ) ber.: C 76.35, H 9.38, gef.: C 76.26, H 9.31.

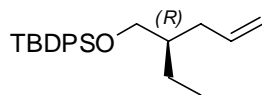
### Nebenprodukte:

#### *tert*-Butyl(((2*R*)-2-ethylpentyl)oxy)diphenylsilan (**247**)



farblose Flüssigkeit;  $R_f = 0.23$  (Hexan);  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 7.58$  (m, 4H), 7.31 (m, 6H), 3.48 (*app* d,  $J = 4.8$  Hz, 2H), 1.42-1.11 (m, 7H), 0.96 (s, 9H), 0.77 (m, 6H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 135.7$ , 134.3, 129.5, 127.6, 66.0, 41.9, 33.0, 26.7, 23.7, 20.1, 19.2, 14.3, 11.1; IR (Film):  $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 3071$ , 3050, 3014, 2998, 2959, 2930, 2858, 1662, 1590, 1472, 1463, 1428, 1389, 1361, 1112, 1085, 1029, 823, 739, 701, 690, 615, 505, 489; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 354 ( $[\text{M}^+]$ , 1), 299 (7), 298 (25), 297 (100), 200 (13), 199 (75), 183 (9), 182 (3), 181 (8), 135 (5), 105 (3), 77 (3), 57 (2); HR-MS (CI) ( $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{OSi}$ ) ber.: 355.2457 ( $\text{M}+\text{H}$ ), gef.: 355.2460 ( $\text{M}+\text{H}$ ).

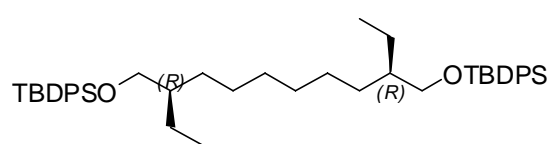
#### *tert*-Butyl(((2*R*)-2-ethyl-4-pentenyl)oxy)diphenylsilan (**248**)



farblose Flüssigkeit;  $R_f = 0.20$  (Hexan);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 7.58$  (m, 4H), 7.33 (m, 6H), 5.69 (tdd,  $J = 7.1$  Hz,  $J = 10.1$  Hz,  $J = 17.2$  Hz, 1H), 4.90 (m, 2H), 3.49 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.48-1.22 (m, 3H), 0.97 (s, 9H), 0.76 (t,  $J = 7.4$

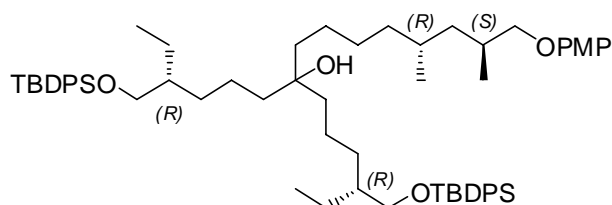
Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 137.5, 135.7, 134.1, 129.6, 127.6, 115.5, 65.6, 42.3, 35.2, 26.7, 23.2, 19.2, 11.1$ ; IR (Film):  $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 3072, 3050, 3014, 2998, 2960, 2930, 2858, 1662, 1640, 1589, 1486, 1472, 1462, 1442, 1428, 1389, 1361, 1188, 1112, 1087, 997, 912, 823, 789, 739, 701, 614, 505, 489$ ; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 297 (9), 296 (24), 295 (94), 267 (9), 253 (6), 225 (9), 217 (20), 213 (7), 201 (5), 200 (18), 199 (100), 197 (11), 191 (5), 189 (5), 183 (21), 181 (14), 135 (10), 123 (8), 105 (6), 77 (7), 57 (3); HR-MS (ESIpos) ( $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{NaOSi}$ ) ber.: 375.2115 (M+Na), gef.: 375.2112 (M+Na).

**(6*R*,13*R*)-6,13-Diethyl-2,2,17,17-tetramethyl-3,3,16,16-tetraphenyl-4,15-dioxa-3,16-disilaoctadecan (249)**



farblose Flüssigkeit;  $R_f = 0.57$  (Hexan/EtOAc 15:1);  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 7.57$  (m, 8H), 7.30 (m, 12H), 3.47 (d,  $J = 4.7$  Hz, 4H), 1.40-1.14 (m, 18H), 0.96 (s, 18H), 0.75 (t,  $J = 7.2$  Hz, 6H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 135.7, 134.3, 129.5, 127.6, 66.0, 42.2, 30.7, 30.2, 27.0, 26.7, 23.7, 19.3, 11.1$ ; IR (Film):  $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 3071, 3049, 3014, 2998, 2959, 2929, 2857, 1658, 1589, 1472, 1462, 1428, 1389, 1361, 1112, 1086, 1007, 823, 739, 701, 690, 615, 505, 489$ ; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 649 (3), 571 (18), 397 (7), 379 (12), 378 (31), 377 (92), 335 (5), 333 (9), 320 (7), 319 (24), 299 (15), 297 (6), 296 (29), 273 (8), 259 (6), 257 (12), 201 (5), 200 (18), 199 (100), 197 (10), 195 (5), 183 (17), 181 (6), 139 (5), 135 (25), 125 (7), 111 (12), 97 (16), 91 (6), 85 (7), 83 (18), 69 (15), 57 (9), 55 (8); HR-MS (ESIpos) ( $\text{C}_{46}\text{H}_{66}\text{NaO}_2\text{Si}_2$ ) ber.: 729.4494 (M+Na), gef.: 729.4493 (M+Na).

**(6*R*,14*R*)-6,14-Diethyl-10-((5*R*,7*S*)-8-(4-methoxyphenoxy)-5,7-dimethyloctyl)-2,2,18,18-tetramethyl-3,3,17,17-tetraphenyl-4,16-dioxa-3,17-disilanonadecan-10-ol (250)**

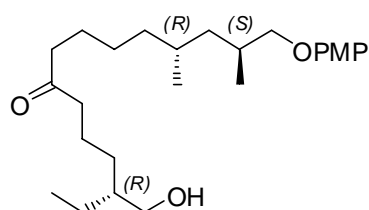


gelbe Flüssigkeit;  $R_f = 0.58$  (H/EtOAc 4:1); IR (Film):  $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 3473, 3070, 3948, 2997, 2957, 2931, 2857, 2126, 1662, 1590, 1508, 1471, 1463, 1428, 1389, 1361, 1275, 1232, 1181, 1112, 1084, 1045, 1030, 824, 741, 702, 690, 614, 505, 489$ ; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 999 ( $[\text{M}^+]$ , 8), 998 (10), 657 (18), 568 (15), 567 (35), 469 (16), 345 (39), 245 (26), 239 (16), 200 (17), 199 (90), 197 (19), 151 (19), 139 (19), 137 (41), 135 (61), 125 (31), 124 (100), 123 (43), 111 (30), 109 (52), 97 (39), 95 (55), 83 (58), 81 (31), 69 (39), 67 (16), 57 (19), 55 (30); HR-MS (ESIpos) ( $\text{C}_{64}\text{H}_{94}\text{NaO}_5\text{Si}_2$ ) ber.: 1021.6532 (M+Na), gef.: 1021.6516 (M+Na).

## Synthese des TMS-Cyanhydrin-geschützten Alkins 255

**(3*R*,12*R*,14*S*)-3-(Hydroxymethyl)-15-(4-methoxyphenoxy)-12,14-dimethyl-7-pentadecanon (251)**

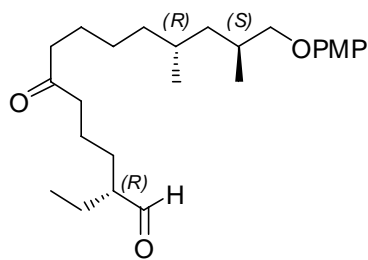
Nach AAV 10 (**Methode A**) werden 497 mg (3*R*,12*R*,14*S*)-3-(((*tert*-Butyl(diphenyl)silyl)oxy)-methyl)-15-(4-methoxyphenoxy)-12,14-dimethyl-7-pentadecanon (**246**) (0.771 mmol, 1.0 eq) sowie 0.85 ml Tetra-*N*-butylammoniumfluorid (1.0 M in THF, 0.85 mmol, 1.1 eq) in 3.9 ml THF (0.2 M) über einen Zeitraum von 6 h umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>, Hexan/ EtOAc 10:1 → 4:1 → 2:1) erhält man das gewünschte Produkt **251** (295 mg, 0.726 mmol, 94%) als gelbe Flüssigkeit.



$R_f = 0.13$  (Hexan/EtOAc 4:1);  $[\alpha]_D^{20} = -6^\circ$  ( $c = 1.0$ , CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta = 6.81$  (s, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.69 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 2.39 (t, 2H,  $J = 7.2$  Hz), 2.38 (t, 2H,  $J = 7.4$  Hz), 1.98 (m, 1H), 1.54 (m, 6H), 1.42-1.14 (m, 11 H), 0.97 (d, 3H,  $J = 6.7$  Hz), 0.90-0.85 (m, 6H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta = 211.3$ , 153.8, 153.6, 115.4, 114.6, 74.6, 64.8, 55.7, 42.9, 42.8, 42.0, 41.0, 37.7, 30.8, 30.0, 29.9, 26.7, 24.2, 23.4, 20.8, 19.2, 16.6, 11.0; IR (Film):  $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 3441$ , 2955, 2929, 2873, 1711, 1591, 1509, 1465, 1409, 1377, 1288, 1232, 1181, 1106, 1042, 991, 824, 748; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 406 ([M<sup>+</sup>], 11), 306 (2), 248 (4), 125 (9), 124 (100), 109 (7), 97 (4), 95 (3), 83 (9), 81 (3), 69 (8), 67 (3), 55 (19), 43 (9), 41 (8); HR-MS (ESIpos) (C<sub>25</sub>H<sub>42</sub>NaO<sub>4</sub>) ber.: 429.2975 (M+Na), gef.: 429.2977 (M+Na); EA (C<sub>25</sub>H<sub>42</sub>O<sub>4</sub>) ber.: C 73.85, H 10.41, gef.: C 73.94, H 10.37.

**(2*R*,11*R*,13*S*)-2-Ethyl-14-(4-methoxyphenoxy)-11,13-dimethyl-6-oxotetradecanal (252)**

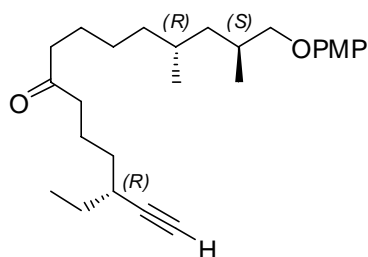
Nach AAV 8 werden 150 mg (3*R*,12*R*,14*S*)-3-(Hydroxymethyl)-15-(4-methoxyphenoxy)-12,14-dimethyl-7-pentadecanon (**251**) (0.369 mmol, 1.0 eq), 67 mg *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid Monohydrat (97%, 0.55 mmol, 1.5 eq), 6.5 mg Tetra-*N*-propylammoniumper Ruthenat(VII) (18  $\mu$ mol, 5 mol%) und 185 mg 4 Å Molekularsieb in insgesamt 3.7 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.1 M) über einen Zeitraum von 40 min umgesetzt. Die Reaktionsmischung wird auf Kieselgel aufgezogen und säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc 20:1 → 10:1) gereinigt. Man erhält das gewünschte Produkt **252** (131 mg, 324  $\mu$ mol, 88%) als gelbe Flüssigkeit.



$R_f = 0.41$  (Hexan/EtOAc 4:1);  $[\alpha]_D^{20} = -1^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $de = 98\%$  (HPLC: Säule: 125 mm Purospher RP-18e (5  $\mu\text{m}$ ), 3.0 mm i.D.; Elution: Acetonitril/Wasser 70:30 (v/v); Fließgeschwindigkeit: 0.5 ml/min; Temperatur: 308 K; Druck: 6.8 MPa; Detektion: DAD (220 nm);  $t_R$  (Hauptdiastereomer) = 15.81 min,  $t_R$  (Nebendiastereomer) = 9.24 min);  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 9.58$  (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 6.82 (s, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.68 (m, 2H), 2.40 (m, 4H), 2.19 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.72-1.10 (m, 15H), 0.97 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 0.91 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 0.85 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 210.7, 205.2, 153.6, 153.5, 115.4, 114.6, 74.6, 55.7, 53.2, 42.9, 42.4, 40.9, 37.6, 30.7, 29.8, 27.7, 26.7, 24.1, 21.7, 21.2, 10.3, 16.8, 11.3$ ; IR (Film):  $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 2958, 2929, 2872, 2711, 1717, 1591, 1509, 1465, 1410, 1378, 1288, 1259, 1232, 1181, 1106, 1042, 824, 799, 748$ ; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 404 ( $[\text{M}^+]$ , 13), 125 (8), 124 (100), 109 (6), 95 (6), 83 (5), 69 (7), 55 (12), 43 (7), 41 (7); HR-MS (ESIpos) ( $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{NaO}_4$ ) ber.: 427.2819 (M+Na), gef.: 427.2823 (M+Na); EA ( $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{O}_4$ ) ber.: C 74.22, H 9.97, gef.: C 74.20, H 9.91.

### (3R,12R,14S)-3-Ethyl-15-(4-methoxyphenoxy)-12,14-dimethyl-1-pentadecin-7-on (253)

190 mg Dimethyl-1-diazo-2-oxopropylphosphonat (**256**) (0.990 mmol, 4.0 eq) werden in 3.6 ml THF und 0.9 ml MeOH (0.06 M) gelöst und auf  $-78^\circ\text{C}$  gekühlt. Dann werden 57 mg Natrium-methanolat (95%, 0.99 mmol, 4.0 eq) zugegeben. Nach 15 min wird eine Lösung von 100 mg (2R,11R,13S)-2-Ethyl-14-(4-methoxyphenoxy)-11,13-dimethyl-6-oxotetradecanal (**252**) (0.247 mmol, 1.0 eq) in 1.8 ml THF (insgesamt 0.04 M) hinzugefügt. Anschließend erwärmt man das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur. Nach 45 min wird das Reaktionsgemisch auf Kieselgel aufgezogen und säulenchromatographisch ( $\text{SiO}_2$ , Hexan/EtOAc 30:1) gereinigt. Man erhält das gewünschte Produkt **253** (70.3 mg, 0.175 mmol, 71%) als gelbe Flüssigkeit.

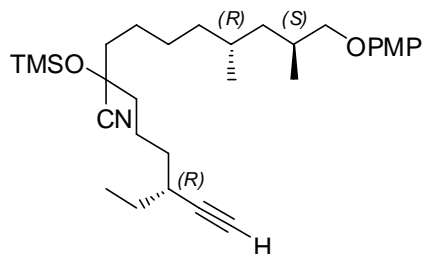


$R_f = 0.64$  (Hexan/EtOAc 4:1);  $[\alpha]_D^{20} = -11^\circ$  ( $c = 1.2$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $de > 99\%$  (HPLC: Säule: 125 mm YMC ProC18, 120 A, 5  $\mu\text{m}$ , 2.1 mm i.D.; Elution: MeOH/Wasser 90:10 (v/v); Fließgeschwindigkeit: 0.2 ml/min; Temperatur: 308 K; Druck: 5.7 MPa; Detektion: DAD (220 nm);  $t_R = 7.22$  min);  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.82$  (s, 4H), 3.77 (s, 3H), 3.68 (m, 2H), 2.41 (m, 4H), 2.26 (m, 1H), 2.05 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.87-1.09 (m, 15H), 1.00 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 0.97 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 0.85 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 211.2, 153.6, 153.5, 115.4, 114.6, 87.4, 74.6, 69.5, 55.7, 42.8, 42.5, 40.9, 37.6, 34.0, 33.0, 30.7, 29.8, 27.8, 26.7, 24.1, 21.6, 19.3, 16.8, 11.6$ ; IR (Film):

$\tilde{\nu}$  /cm<sup>-1</sup> = 3307, 2957, 2929, 2873, 2112, 2062, 1713, 1616, 1591, 1509, 1464, 1410, 1378, 1288, 1232, 1181, 1106, 1043, 991, 824, 793, 748, 716, 630, 524; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 400 ([M<sup>+</sup>], 14), 306 (1), 248 (2), 137 (2), 125 (8), 124 (100), 109 (10), 95 (6), 83 (4), 81 (4), 77 (3), 69 (6), 57 (3), 55 (20), 43 (8), 41 (12); HR-MS (ESIpos) (C<sub>26</sub>H<sub>40</sub>NaO<sub>3</sub>) ber.: 423.2870 (M+Na), gef.: 423.2864 (M+Na); EA (C<sub>26</sub>H<sub>40</sub>O<sub>3</sub>) ber.: C 77.95, H 10.06, gef.: C 78.04, H 10.11.

**(6*R*)-6-Ethyl-2-((5*R*,7*S*)-8-(4-methoxyphenoxy)-5,7-dimethyloctyl)-2-((trimethylsilyl)-oxy)-7-octin-nitril (254)**

Zu einer auf 0 °C gebrachten Lösung von 15 mg (3*R*,12*R*,14*S*)-3-Ethyl-15-(4-methoxyphenoxy)-12,14-dimethyl-1-pentadecin-7-on (**253**) (37 μmol, 1.0 eq) in 0.15 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.25 M) werden 1.0 mg 18-Krone-6 (3.7 μmol, 0.1 eq), 0.25 mg Kaliumcyanid (3.7 μmol, 0.1 eq) sowie 6.0 μl Trimethylsilylcyanid (4.5 μmol, 1.2 eq) hinzugefügt. Nach 70 min wird die Reaktionsmischung mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gequenchet und mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>, Hexan → Hexan/EtOAc 20:1) erhält man das gewünschte Produkt **254** (15.5 mg, 31.0 μmol, 84%) als gelbe Flüssigkeit.



$R_f$  = 0.64 (Hexan/EtOAc 4:1);  $[\alpha]_D^{20}$  = -13° (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.82 (s, 4H), 3.77 (s, 3H), 3.69 (m, 2H), 2.28 (m, 1H), 2.07 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.79-1.14 (m, 19H), 1.02 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3H), 0.98 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 3H), 0.87 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H), 0.24 (s,

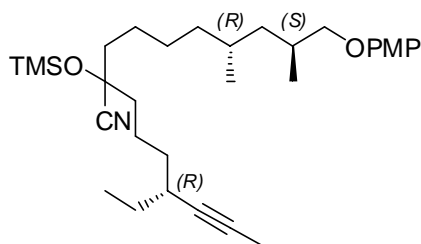
9H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Diastereomerenmischung): δ = 153.6, 153.5, 121.7 (× 2), 115.4, 114.6, 87.2 (× 2), 74.5, 73.1 (× 2), 69.7 (× 2), 55.7, 41.0 (× 2), 40.9 (× 2), 40.7, 37.6, 34.2 (× 2), 33.0 (× 2), 30.7, 29.9, 27.9 (× 2), 26.9, 24.4, 24.3, 21.8, 21.7, 19.4, 16.8, 11.6, 1.3; IR (Film):  $\tilde{\nu}$  /cm<sup>-1</sup> = 3308, 3046, 2956, 2929, 2871, 2229, 2112, 1591, 1509, 1465, 1443, 1379, 1347, 1288, 1253, 1232, 1181, 1106, 1043, 992, 933, 846, 825, 751, 630, 524; MS (ESIpos, MeOH):  $m/z$  = 522 [M<sup>+</sup>+Na], 538 [M<sup>+</sup>+K]; HR-MS (EI) (C<sub>30</sub>H<sub>49</sub>NO<sub>3</sub>Si) ber.: 499.3482, gef.: 499.3488; EA (C<sub>30</sub>H<sub>49</sub>NO<sub>3</sub>Si) ber.: C 72.09, H 9.88, gef.: C 72.16, H 9.83.

**(6*R*)-6-Ethyl-2-((5*R*,7*S*)-8-(4-methoxyphenoxy)-5,7-dimethyloctyl)-2-((trimethylsilyl)oxy)-7-nonin-nitril (255)**

13 mg (6*R*)-6-Ethyl-2-((5*R*,7*S*)-8-(4-methoxyphenoxy)-5,7-dimethyloctyl)-2-((trimethylsilyl)-oxy)-7-octin-nitril (**254**) (26 μmol, 1.0 eq) werden in 130 μl THF (0.2 M) bei -78 °C vorgelegt. 22 μl



*n*-BuLi (1.6 M in Hexan, 35  $\mu$ mol, 1.35 eq) werden zu dieser Lösung hinzugefügt. Es wird 10 min bei  $-78$  °C und 20 min bei 0 °C gerührt. Dann wird erneut auf  $-78$  °C abgekühlt, und es werden 16.0  $\mu$ l Methyljodid (257  $\mu$ mol, 10.0 eq) hinzugefügt. Man lässt die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur erwärmen. Nach 2 h wird die Reaktionsmischung auf Florisil<sup>®</sup> aufgezogen. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc 30:1) erhält man das gewünschte Produkt **255** (7.61 mg, 14.8  $\mu$ mol, 57%) als farblose Flüssigkeit.



$R_f = 0.64$  (Hexan/EtOAc 4:1);  $[\alpha]_D^{20} = -14^\circ$  ( $c = 1.0$ , CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 6.83$  (s, 4H), 3.77 (s, 3H), 3.69 (m, 2H), 2.21 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.80 (d,  $J = 2.36$  Hz, 3H), 1.78-1.12 (m, 19H), 0.99 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 0.98 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 0.88 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 0.24 (s,

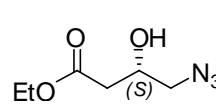
9H); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Diastereomerenmischung):  $\delta = 153.6, 153.5, 121.7, 115.4, 114.6, 81.9$  ( $\times 2$ ), 74.6, 73.2 ( $\times 2$ ), 55.7, 41.1, 41.0, 40.9, 40.8 ( $\times 2$ ), 37.7, 34.7 ( $\times 2$ ), 33.3, 30.7 ( $\times 2$ ), 29.9, 28.4 ( $\times 2$ ), 26.9, 24.4, 24.3, 21.9, 21.8, 19.4, 16.8, 11.8, 3.5, 1.3; IR (Film):  $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 3045, 2956, 2927, 2859, 2739, 2230, 2166, 2059, 1591, 1509, 1465, 1443, 1379, 1350, 1288, 1253, 1232, 1181, 1106, 1044, 992, 846, 824, 751$ ; MS (ESIpos, MeOH):  $m/z = 536$  [M<sup>+</sup>+Na], 552 [M<sup>+</sup>+K]; HR-MS (ESIpos) (C<sub>31</sub>H<sub>51</sub>NNaO<sub>3</sub>Si) ber.: 536.3530 (M+Na), gef.: 536.3528 (M+Na); EA (C<sub>31</sub>H<sub>51</sub>NO<sub>3</sub>Si) ber.: C 72.46, H 10.00, N 2.73, gef.: C 72.36, H 9.88, N 2.65.

### 5.3.4. SYNTHESE DES OST-FRAGMENTES

#### 5.3.4.1. DARSTELLUNG DES AMINS

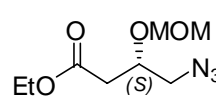
##### Ethyl-(3*S*)-4-azido-3-hydroxybutanoat (**276**)

21.3 g Ethyl-(3*S*)-4-chlor-3-hydroxybutanoat (**275**) (128 mmol, 1.0 eq) und 17.9 g Natriumazid (275 mmol, 2.2 eq) werden in 300 ml DMF (0.4 M) für 48 h auf 100 °C erhitzt. Die Reaktionskontrolle erfolgt über das <sup>1</sup>H-NMR. Dann kühlt man die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur und verdünnt mit MTBE und ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung. Die wässrige Phase wird mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. MTBE wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das verbleibende DMF wird im Hochvakuum ( $2 \cdot 10^{-2}$  mbar) bei 40 °C entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>, EtOAc in Hexan 30%) erhält man das gewünschte Produkt **276** (17.1 g, 98.8 mmol, 77%) als farbloses Öl.


 $R_f = 0.24$  (Hexan/EtOAc 4:1);  $[\alpha]_D^{20} = -12^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.16$  (m, 3H), 3.35 (m, 2H), 3.14 (br s, 1H), 2.55 (m, 2H), 1.28 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 171.9$ , 67.3, 60.9, 55.6, 38.5, 14.0; IR (Film):  $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 3452$ , 2983, 2933, 2097, 1717, 1374, 1270, 1164, 1094, 1024, 925; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 128 (21), 117 (77), 89 (27), 75 (13), 71 (100), 56 (10), 47 (12), 45 (15), 44 (14), 43 (50), 30 (14), 29 (63), 27 (16); HR-MS (CI) ( $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_3$ ) ber.: 174.0879 (M+H), gef.: 174.0881 (M+H); EA ( $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$ ) ber.: C 41.61, H 6.40, N 24.27, gef.: C 41.37, H 6.44, N 24.34.

### Ethyl-(3S)-4-azido-3-(methoxymethoxy)butanoat (277)

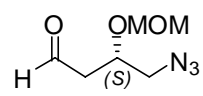
19.4 g Ethyl-(3S)-4-azido-3-hydroxybutanoat (**276**) (112 mmol, 1.0 eq) werden in 350 ml Dimethoxymethan (0.3 M) vorgelegt. Zu dieser gerührten Lösung fügt man 2.43 g Lithiumbromid (28 mmol, 0.25 eq) und 2.5 g *para*-Toluolsulfonsäure Monohydrat (13 mmol, 0.12 eq) hinzu. Nach 116 h wird mit dest.  $\text{H}_2\text{O}$  gequenchet und mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung ( $\text{SiO}_2$ , Hexan/EtOAc 10:1) erhält man das gewünschte Produkt **277** (16.96 g, 78.08 mmol, 70%) als farbloses Öl sowie 5.04 g zurückgewonnenes Startmaterial **276** (29.1 mmol, 21%).


 $R_f = 0.43$  (Hexan/EtOAc 6:1);  $[\alpha]_D^{20} = +3^\circ$  ( $c = 1.1$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.71$  (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 4.14 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 4.13 (m, 1H), 3.43 (dq,  $J = 12.8$  Hz,  $J = 5.0$  Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.60 (dq,  $J = 16.0$  Hz,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 1.26 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 170.5$ , 96.5, 73.6, 60.7, 55.7, 54.3, 37.8, 14.1; IR (Film):  $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 2939$ , 2099, 1731, 1377, 1284, 1149, 1024, 918; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 161 (11), 117 (2), 84 (4), 71 (2), 56 (3), 46 (2), 45 (100), 43 (3), 41 (3), 31 (2), 29 (11), 27 (3); HR-MS (ESIpos) ( $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{N}_3\text{NaO}_4$ ) ber.: 240.0955 (M+Na), gef.: 240.0955 (M+Na); EA ( $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$ ) ber.: C 44.23, H 6.96, N 19.34, gef.: C 44.26, H 6.97, N 19.42.

### (3S)-4-Azido-3-(methoxymethoxy)butanal (111)

1.62 g Ethyl-(3S)-4-azido-3-(methoxymethoxy)butanoat (**277**) (7.46 mmol, 1.0 eq) werden in 15 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.5 M) vorgelegt und für 10 min bei  $-78^\circ\text{C}$  gerührt. Dann werden 8.9 ml Di-*iso*-butylaluminiumhydrid (1.0 M in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 8.9 mmol, 1.2 eq) tropfenweise über einige Minuten hinzugefügt. Man lässt für weitere 60 min rühren. Danach wird mit EtOAc verdünnt und mit ges.

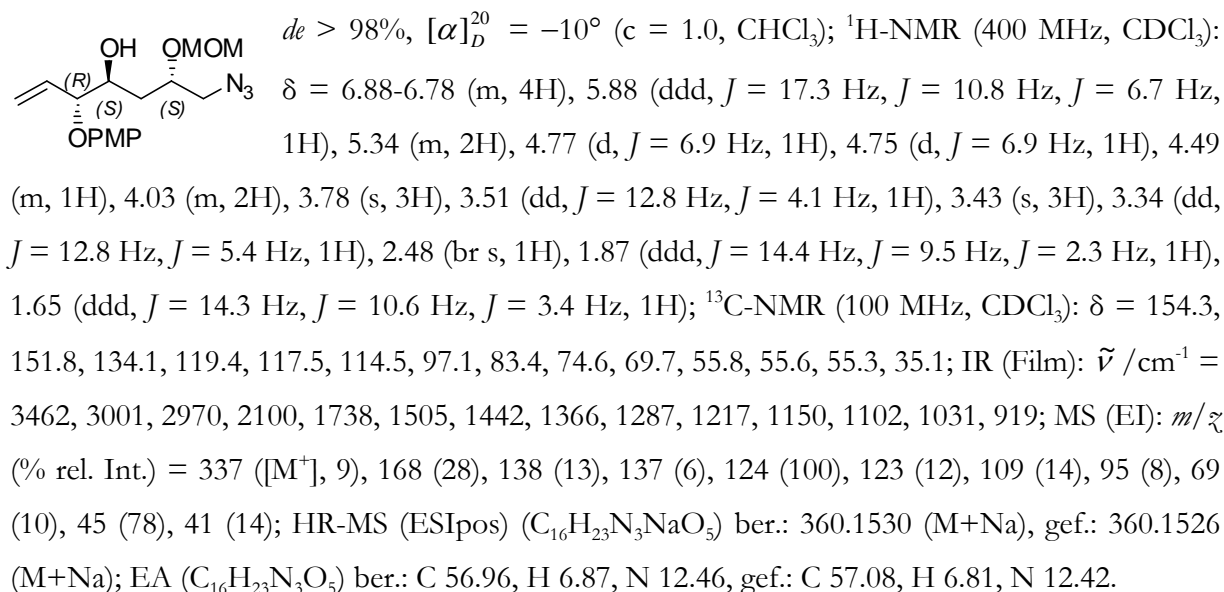
SEIGNETTE-Salz-Lösung gequenchet. Man lässt bis zur vollständigen Phasentrennung 30 min bei Raumtemperatur rühren. Dann wird mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wird auf Florisil<sup>®</sup> aufgezogen. Nach säulenchromatographischer Reinigung ( $\text{SiO}_2$ , Hexan/EtOAc 10:1  $\rightarrow$  4:1) erhält man das gewünschte Produkt **111** (1.15 g, 6.60 mmol, 89%) als gelbe Flüssigkeit. Der Aldehyd **111** erweist sich als instabil und wird daher sofort weiterverwendet.


 $R_f = 0.26$  (Hexan/EtOAc 4:1);  $[\alpha]_D^{20} = -12^\circ$  ( $c = 1.1$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 9.75$  (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.20 (m, 1H), 3.39 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.72 (m, 2H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 199.5$ , 96.4, 71.9, 55.7, 54.1, 46.5; IR (Film):  $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 2897$ , 2097, 1721, 1444, 1369, 1287, 1151, 1102, 1024, 916; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 117 (16), 45 (100), 41 (4), 31 (4), 29 (10), 27 (3); HR-MS (CI) ( $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_3$ ) ber.: 174.0879 (M+H), gef.: 174.0880 (M+H).

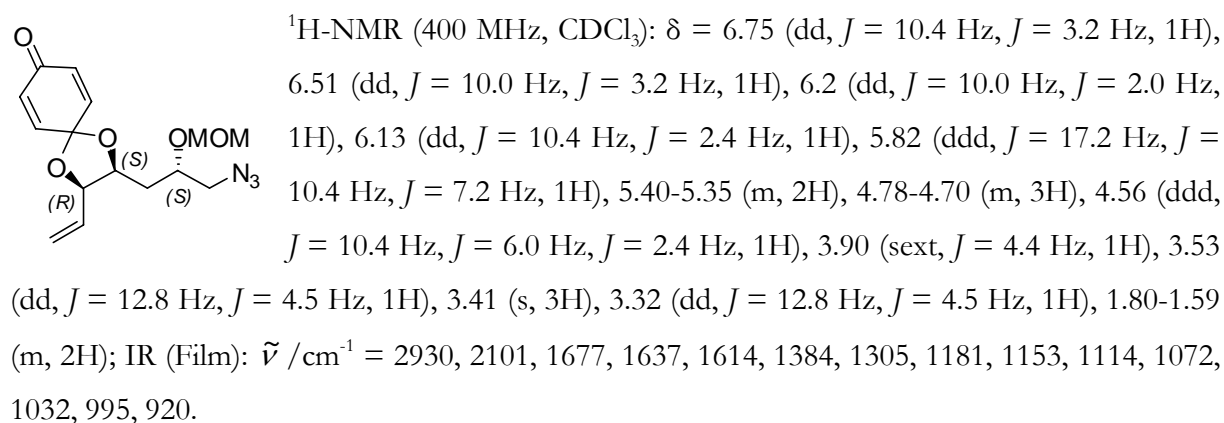
### 1-Azido-1,3,6,7-tetradecoxy-2-*O*-(methoxymethyl)-5-*O*-(4-methoxyphenyl)-*D*-arabinohept-6-enitol (**299**)

2.74 g 1-(Allyloxy)-4-methoxybenzol (**121**) (16.7 mmol, 1.45 eq) werden in 50 ml THF (0.3 M) bei  $-78^\circ\text{C}$  vorgelegt. Nach 10 min werden 13 ml *sec*-BuLi (1.3 M in Hexan, 17 mmol, 1.45 eq) tropfenweise hinzugefügt. Die Lösung verfärbt sich sofort rot. Man lässt für 30 min bei  $-78^\circ\text{C}$  rühren. In einem Dreihalskolben werden parallel dazu 7.06 g Titan-Komplex (*R,R*)-**122** (11.2 mmol, 1.0 eq) in 300 ml  $\text{Et}_2\text{O}$  (0.04 M) bei  $-78^\circ\text{C}$  vorgelegt und für 20 min gerührt. Dann wird das lithiierte Allylintermediat tropfenweise in diesen Dreihalskolben transferiert. Die Lösung verfärbt sich dunkelblau. Man lässt 4 h bei  $-78^\circ\text{C}$  rühren, wobei die Lösung sich im Laufe der Zeit wiederum rot färbt. Dann werden 2.00 g (3*S*)-4-Azido-3-(methoxymethoxy)butanal (**111**) (11.6 mmol, 1.04 eq) in 20 ml  $\text{Et}_2\text{O}$  (insgesamt 0.03 M) hinzugefügt. Es wird wiederum 4 h bei  $-78^\circ\text{C}$  gerührt. Dann quencht man die Reaktionsmischung mit 120 ml ges.  $\text{NH}_4\text{F}$ -Lösung. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur gebracht und weitere 12 h gerührt. Anschließend wird die wässrige Phase mit MTBE extrahiert ( $3 \times 150$  ml). Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das erhaltene gelbe Öl wird säulenchromatographisch ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc in Hexan 5%  $\rightarrow$  25%) gereinigt. Man erhält ein Diastereomerenmischung (3.16 g, 97%<sub>oig</sub> (GC/MS), d.h. 9.09 mmol, 81%, *de* = 90% ( $^{13}\text{C-NMR}$ )). Nochmalige Säulenchromatographie mittels Lobar<sup>®</sup>-Fertigsäule (EtOAc in

Hexan 15% → 20%) ergibt das gewünschte Diastereomer **299** mit einem *de* > 98% (<sup>13</sup>C-NMR) (1.12 g, 3.32 mmol, 30%) als gelbe Flüssigkeit sowie eine nicht weiter getrennte Diastereomerenmischung.

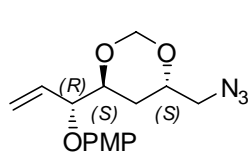


**(2*S*,3*R*)-2-[(2*S*)-3-Azido-2-(methoxymethoxy)propyl]-3-vinyl-1,4-dioxaspiro[4.5]deca-6,9-dien-8-on (301)**<sup>8</sup>



<sup>8</sup> Die Darstellung findet sich in den Laborbüchern von Dr. Jarred T. Blank.

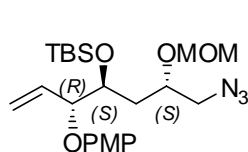
**1-Azido-1,3,6,7-tetradecoxy-5-*O*-(4-methoxyphenyl)-2,4-*O*-methylen-*D*-arabino-hept-6-enitol (303)<sup>9</sup>**



<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.90-6.80 (m, 4H), 5.91-5.86 (m, 1H), 5.36-5.31 (m, 2H), 5.06 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.96 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.23 (sept, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.00 (q, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.56 (dd, *J* = 12.9 Hz, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.29 (dd, *J* = 12.9 Hz, *J* = 4.4 Hz, 1H), 2.10-1.80 (m, 2H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 154.4, 151.7, 134.5, 118.9, 117.3, 114.6, 88.5, 80.8, 73.0, 70.9, 55.7, 53.1, 27.3.

**1-Azido-4-*O*-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]-1,3,6,7-tetradecoxy-2-*O*-(methoxymethyl)-5-*O*-(4-methoxyphenyl)-*D*-arabino-hept-6-enitol (304)**

0.10 ml 2,6-Lutidin (0.86 mmol, 1.6 eq) sowie 0.17 ml *tert*-Butyldimethylsilyltriflat (0.72 mmol, 1.3 eq) werden in 5 ml THF bei Raumtemperatur vorgelegt. Nach 5 min Rühren wird tropfenweise eine Lösung von 186 mg 1-Azido-1,3,6,7-tetradecoxy-2-*O*-(methoxymethyl)-5-*O*-(4-methoxyphenyl)-*D*-arabino-hept-6-enitol (**299**) (0.551 mmol, 1.0 eq) in 5 ml THF (insgesamt 0.06 M) hinzugefügt. Nach 30 min wird mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gequenchet. Die wässrige Phase wird mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>, EtOAc in Hexan 20%) gereinigt. Man erhält das gewünschte Produkt **304** (233 mg, 0.516 mmol, 95%) als farblose Flüssigkeit.



$[\alpha]_D^{20} = -1^\circ$  (*c* = 1.1, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.90-6.70 (m, 4H), 5.87 (ddd, *J* = 17.4 Hz, *J* = 10.7 Hz, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.31 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 5.28 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.42 (dd, *J* = 6.8 Hz, *J* = 2.7 Hz, 1H), 4.13 (dt, *J* = 8.5 Hz, *J* = 3.0 Hz, 1H), 3.87 (sext, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.51 (dd, *J* = 12.7 Hz, *J* = 4.2 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.33 (dd, *J* = 12.7 Hz, *J* = 5.1 Hz, 1H), 1.80 (ddd, *J* = 14.8 Hz, *J* = 8.8 Hz, *J* = 3.2 Hz, 1H), 1.70 (ddd, *J* = 14.4 Hz, *J* = 8.8 Hz, *J* = 3.6 Hz, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.14 (s, 3H), 0.08 (s, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 153.9, 152.2, 134.4, 119.1, 117.1, 114.5, 96.7, 83.8, 75.0, 71.8, 55.7, 55.6 (× 2), 37.2, 26.0, 18.3, -3.8, -4.7; IR (Film):  $\tilde{\nu}$  /cm<sup>-1</sup> = 2930, 2857, 2099, 1505, 1442, 1362, 1285, 1225, 1154, 1104, 1034, 990, 824, 775; MS (EI): *m/z* (% rel. Int.) = 451 ([M<sup>+</sup>], 7), 334 (7), 300 (7), 260 (9), 227 (5), 198 (19), 182 (5), 181 (26), 169 (12), 168 (35), 163 (6), 138 (11), 127 (5), 124 (8), 123 (18), 115 (12), 106 (5), 89 (13), 75

<sup>9</sup> Die Darstellung findet sich in den Laborbüchern von Dr. Jarred T. Blank.

(20), 73 (100), 69 (11), 59 (10), 45 (58); HR-MS (ESIpos) ( $C_{22}H_{37}N_3NaO_5Si$ ) ber.: 474.2395 (M+Na), gef.: 474.2395 (M+Na); EA ( $C_{22}H_{37}N_3O_5Si$ ) ber.: C 58.51, H 8.26, N 9.30, Si 6.22, gef.: C 58.42, H 8.20, N 9.16, Si 6.20.

### 1-Azido-1,3,6,7-tetradecoxy-2-*O*-(methoxymethyl)-*D*-arabino-hept-6-enitol (**300**)

#### Methode A: Oxyallylierung nach BROWN

1.996 g L-Ipc<sub>2</sub>BH (7.021 mmol, 1.3 eq) in 13 ml Et<sub>2</sub>O werden bei 0 °C vorgelegt und 10 min gerührt. Dann werden 0.87 g 2-(1,2-Propadienyl)-1,3,2-dioxaborinan (**120**) (7.02 mmol, 1.3 eq) zur Reaktionsmischung zugetropft. Man lässt bei 0 °C rühren, bis man eine klare Lösung erhält. Danach kühlt man auf -78 °C ab und rührt für weitere 10 min. Man fügt 0.928 g (3*S*)-4-Azido-3-(methoxymethoxy)butanal (**111**) (5.36 mmol, 1.0 eq) in 3 ml Et<sub>2</sub>O (insgesamt 0.06 M) hinzu und lässt für weitere 4 h bei -78 °C rühren. Danach quencht man durch tropfenweise Zugabe von 4.6 ml 3 M NaOH-Lösung und 2.3 ml 30%iger H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Lösung. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur gebracht und bei dieser Temperatur für 14 h gerührt. Die wässrige Phase wird mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/Hexan 30% → 40% → 50%) erhält man das gewünschte Diastereomer **300** (82 mg, 0.35 mmol, 7%, *de* > 98% (<sup>13</sup>C-NMR)) sowie eine Diastereomerenmischung (392 mg, 1.70 mmol, 32%, *de* = 90% (<sup>13</sup>C-NMR)) als farblose Flüssigkeiten.<sup>10</sup>

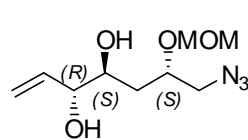
#### Methode B: TBS- und PMP-Entschützung

442 mg 1-Azido-4-*O*-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]-1,3,6,7-tetradecoxy-2-*O*-(methoxymethyl)-5-*O*-(4-methoxyphenyl)-*D*-arabino-hept-6-enitol (**304**) (0.979 mmol, 1.0 eq) werden in 16 ml Acetonitril (0.06 M) und 4 ml dest. H<sub>2</sub>O bei 0 °C vorgelegt. Dann werden 1.42 g NaHCO<sub>3</sub> (16.9 mmol, 17.0 eq) sowie portionsweise 2.70 g Cer(IV)-ammoniumnitrat (4.93 mmol, 5.0 eq) hinzugefügt. Nach 10 min wird die Reaktionsmischung mit EtOAc und ges. NaCl-Lösung extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Da sich das TBS-geschützte Produkt nicht von dem bei der Entschützung entstehenden Chinon-Nebenprodukt trennen lässt, wird das Rohprodukt in 5 ml THF (0.2 M) aufgenommen und mit 2.2 ml Tetra-*N*-butylammoniumfluorid (1.0 M in THF, 2.2 mmol, 2.2 eq) über einen Zeitraum von 2 h nach AAV 10 (**Methode A**) entschützt. Nach

---

<sup>10</sup> Für analytische Zwecke wird die Diastereomerenmischung an dieser Stelle getrennt. In der eigentlichen Synthese hingegen wird das Gemisch verwendet. Erst auf der Stufe der SUZUKI-MIYAUURA-Kreuzkupplung wird das diastereomerenreine Produkt **352** isoliert.

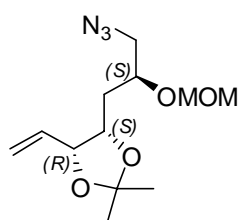
säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>, EtOAc in Hexan 20% → 40% → 60%) erhält man das gewünschte Produkt **300** (130 mg, 0.562 mmol, 57% (über zwei Stufen)) als farblose Flüssigkeit.



$R_f = 0.15$  (Hexan/EtOAc 1:1);  $[\alpha]_D^{20} = -40^\circ$  ( $c = 1.2$ , CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 5.90$  (ddd,  $J = 17.0$  Hz,  $J = 10.6$  Hz,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 5.28 (m, 2H), 4.74 (q,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 4.15 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.42 (dd,  $J = 12.5$  Hz,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 3.32 (dd,  $J = 12.7$  Hz,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 2.91 (br s, 1H), 2.46 (br s, 1H), 1.68 (ddd,  $J = 14.5$  Hz,  $J = 9.1$  Hz,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 1.56 (ddd,  $J = 14.4$  Hz,  $J = 10.5$  Hz,  $J = 3.56$  Hz, 1H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 136.1$ , 117.5, 97.4, 75.9, 74.9, 70.1, 55.9, 55.3, 34.3; IR (Film):  $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 3247$ , 2955, 2892, 2827, 2150, 2101, 1438, 1377, 1348, 1293, 1231, 1150, 1107, 1069, 1043, 1001, 939, 920, 911, 807, 761; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 145 (4), 113 (22), 84 (3), 71 (4), 70 (4), 69 (14), 58 (3), 57 (10), 46 (3), 45 (100), 43 (3), 42 (4), 41 (14), 31 (4), 30 (4), 29 (10), 27 (4); HR-MS (CI) (C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) ber.: 232.1297 (M+H), gef.: 232.1295 (M+H); EA (C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) ber.: C 46.74, H 7.41, N 18.17, gef.: C 46.85, H 7.48, N 18.23.

### 1-Azido-1,3,6,7-tetradeoxy-2-*O*-(methoxymethyl)-4,5-*O*-(1-methylethyliden)-*D*-arabino-hept-6-enitol (**305**)

0.39 g 1-Azido-1,3,6,7-tetradeoxy-2-*O*-(methoxymethyl)-*D*-arabino-hept-6-enitol (**300**) (1.69 mol, 1.0 eq), 5.0 ml 2,2-Dimethoxypropan (40 mmol, 23.9 eq) und 5.0 mg *para*-Toluolsulfonsäure Monohydrat (26  $\mu$ mol, 1.5 mol %) werden 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Dann verdünnt man mit 3 ml EtOAc und 7 ml Hexan und filtriert über eine kurze Kieselgelsäule. Es wird mit 30 ml 30% EtOAc in Hexan nachgespült. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Man erhält das gewünschte Produkt **305** (0.414 g, 1.53 mmol, 90%) als farbloses Öl.

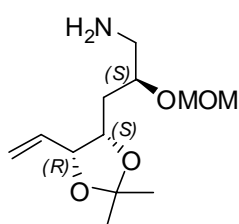


$R_f = 0.83$  (Hexan/EtOAc 1:1);  $[\alpha]_D^{20} = +12^\circ$  ( $c = 1.1$ , CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 5.77$  (m, 1H), 5.28 (m, 2H), 4.72 (s, 2H), 4.52 (t,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 4.32 (ddd,  $J = 10.6$  Hz,  $J = 6.3$  Hz,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 3.89 (dt,  $J = 8.9$  Hz,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 3.52 (dd,  $J = 12.8$  Hz,  $J = 4.1$  Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.27 (dd,  $J = 12.8$  Hz,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.34 (s, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 134.0$ , 118.4, 108.4, 96.6, 79.4, 74.4 ( $\times 2$ ), 55.8, 55.1, 34.0, 28.1, 25.6; IR (Film):  $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 2935$ , 2098, 1371, 1214, 1102, 1033, 919; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 157 (7), 125 (5), 98 (36), 95 (25), 83 (11), 69 (11), 67 (5), 57 (5), 55 (7), 45 (100), 43

(27), 41 (16), 39 (5), 29 (6); HR-MS (ESIpos) ( $C_{12}H_{21}N_3NaO_4$ ) ber.: 294.1424 (M+Na), gef.: 294.1422 (M+Na); EA ( $C_{12}H_{21}N_3O_4$ ) ber.: C 53.12, H 7.80, N 15.49, gef.: C 53.15, H 7.84, N 15.62.

### 1-Amino-1,3,6,7-tetra-deoxy-2-*O*-(methoxymethyl)-4,5-*O*-(1-methylethyliden)-*D*-arabino-hept-6-enitol (**109**)

Eine Suspension von 200 mg Lithiumaluminiumhydrid (5.27 mmol, 3.45 eq) in 10 ml  $Et_2O$  werden auf 0 °C gekühlt. Man fügt tropfenweise eine Lösung von 414 mg 1-Azido-1,3,6,7-tetra-deoxy-2-*O*-(methoxymethyl)-4,5-*O*-(1-methylethyliden)-*D*-arabino-hept-6-enitol (**305**) (1.53 mmol, 1.0 eq) in 10 ml  $Et_2O$  (insgesamt 0.08 M) hinzu. Man erwärmt die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur und lässt für 2 h rühren. Die Reaktionsmischung wird mit 9 ml dest.  $H_2O$  und 7.5 ml 3 M NaOH-Lösung gequenchet. Man lässt bis zur Phasentrennung rühren. Die wässrige Phase wird mit  $Et_2O$  extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $Na_2SO_4$  getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhält man das gewünschte Produkt **109** (339 mg, 1.38 mmol, 91%) als gelbe Flüssigkeit.



$[\alpha]_D^{20} = +2^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $CHCl_3$ );  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 5.78$  (ddd,  $J = 17.2$  Hz,  $J = 10.4$  Hz,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 5.27 (m, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.51 (m, 1H), 4.32 (ddd,  $J = 9.6$  Hz,  $J = 6.3$  Hz,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 3.71 (quint,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.88 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 2.70 (br s, 1H), 1.84-1.50 (m, 4H), 1.47 (s, 3H), 1.35 (s, 3H);  $^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 134.3$ , 118.2, 108.2, 96.5, 79.6, 77.6, 74.6, 55.6, 46.1, 33.7, 28.2, 25.6; IR (Film):  $\tilde{\nu} / cm^{-1} = 2985$ , 2933, 1597, 1455, 1370, 1239, 1214, 1150, 1098, 1031, 917, 874; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 230 (11), 156 (6), 113 (11), 108 (10), 98 (17), 96 (5), 95 (16), 85 (5), 83 (9), 70 (5), 69 (13), 68 (7), 67 (8), 59 (12), 56 (10), 55 (6), 45 (100), 43 (17), 41 (14), 30 (53), 29 (5); HR-MS (ESIpos) ( $C_{12}H_{23}NNaO_4$ ) ber.: 268.1519 (M+Na), gef.: 268.1520 (M+Na); EA ( $C_{12}H_{23}NO_4$ ) ber.: C 58.75, H 9.45, N 5.71, gef.: C 58.67, H 9.45, N 5.79.

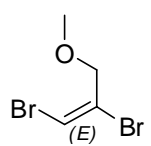
#### 5.3.4.2. DARSTELLUNG DER VINYLBROMIDE

##### (1*E*)-1,2-Dibrom-3-methoxy-1-propen (**333**)

26.2 g Pyridiniumperbromid (95%, 77.8 mmol, 1.4 eq) in 78 ml  $CH_2Cl_2$  (1 M) werden vorgelegt. Man fügt 4.00 g Methylpropargylether (**107**) (55.4 mmol, 1.0 eq) hinzu und schützt den Reaktionskolben mit Aluminiumfolie vor Licht. Man lässt 91 h im Dunkeln bei Raumtemperatur rühren. Dann werden 60 ml Pentan zugegeben und der Niederschlag über Kieselgur filtriert. Man

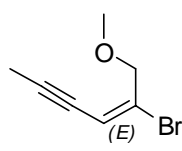


wäscht mit  $2 \times 50$  ml und  $2 \times 25$  ml Pentan. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Man erhält das gewünschte Produkt **333** (12.73 g, 55.36 mmol, quant.) als gelbes Öl, das sofort ohne weitere Reinigung eingesetzt wird.

  $R_f = 0.72$  (Hexan/EtOAc 10:1);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.69$  (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.35 (s, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 122.7, 106.5, 72.1, 57.6$ ; IR (Film):  $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 3081, 2991, 2928, 2823, 1702, 1604, 1449, 1191, 1102, 1035, 912, 794, 706$ ; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 230 (13), 228 ( $[\text{M}^+]$ , 7), 199 (12), 151 (68), 149 (70), 121 (23), 119 (35), 117 (12), 107 (9), 105 (10), 95 (33), 93 (28), 69 (12), 55 (51), 45 (100), 41 (53), 39 (100), 37 (13), 29 (39), 27 (20), 26 (11); HR-MS (EI) ( $\text{C}_4\text{H}_6\text{Br}_2\text{O}$ ) ber.: 227.8786, gef.: 227.8785; EA ( $\text{C}_4\text{H}_6\text{Br}_2\text{O}$ ) ber.: C 20.90, H 2.63, Br 69.51, gef.: C 20.86, H 2.40, Br 69.36.

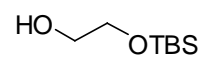
### (2E)-2-Brom-1-methoxy-2-hexen-4-in (**86**)

72 ml  $\text{ZnCl}_2$ -Lösung (1.0 M in  $\text{Et}_2\text{O}$ , 72 mmol, 1.3 eq) werden bei  $0^\circ\text{C}$  vorgelegt und 144 ml 1-Propinylmagnesiumbromid (0.5 M in THF, 72.0 mmol, 1.3 eq) zugetropft. Dabei fällt ein weißer Niederschlag aus. Nach 45 min fügt man 3.20 g Palladiumtetrakis(triphenylphosphin) (2.77 mmol, 5 mol%) und 12.8 g (1E)-1,2-Dibrom-3-methoxy-1-propen (**333**) (55.7 mmol, 1.0 eq) hinzu und lässt das Gemisch 15 h bei  $0^\circ\text{C}$  rühren. Danach wird über Kieselgur filtriert, mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (400 ml) gewaschen und das Filtrat am Rotationsverdampfer ( $T_{\text{Wasserbad}} = 30^\circ\text{C}$  und  $p \geq 450$  mbar) teilweise eingengt. Es wird nochmals über Kieselgur filtriert und mit  $\text{Et}_2\text{O}$  gewaschen. Bei Normaldruck und  $T_{\text{Ölbad(max)}} = 75^\circ\text{C}$  werden  $\text{Et}_2\text{O}$  und teilweise THF abdestilliert. Dann wird das Rohprodukt mittels Eisbad gekühlt und restliches Lösungsmittel wird mittels einer Membranpumpe (bis 2 mbar) vorsichtig entfernt. Anschließend wird das gewünschte Produkt **86** (6.85 g, 95%ig (GC/MS), d.h. 34.4 mmol, 62%) als hellgelbe, klare Flüssigkeit durch Destillation ( $T_{\text{Wasserbad}} = 46^\circ\text{C}$ ,  $T_{\text{Siede}} = 41^\circ\text{C} - 43^\circ\text{C}$ ,  $p = 1 \cdot 10^{-3}$  mbar) erhalten. Die analytischen Daten stimmen mit denen aus der Doktorarbeit von LACOMBE<sup>[124]</sup> überein.

  $R_f = 0.65$  (Hexan/EtOAc 10:1);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.12$  (app q,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 1.96 (d,  $J = 2.5$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 134.3, 116.8, 92.8, 75.1, 72.8, 57.5, 4.5$ ; IR (Film):  $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 2916, 2821, 224, 1726, 1449, 1375, 1282, 1190, 1099, 913, 859$ ; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 190 (14), 188 ( $[\text{M}^+]$ , 15), 109 (100), 78 (18), 77 (18), 66 (13), 65 (15), 53 (27), 51 (20), 45 (10), 39 (19); HR-MS (EI) ( $\text{C}_7\text{H}_9\text{BrO}$ ) ber.: 187.9837, gef.: 187.9839; EA ( $\text{C}_7\text{H}_9\text{BrO}$ ) ber.: C 44.47, H 4.80, Br 42.27, gef.: C 44.42, H 4.86, Br 42.34.

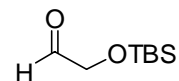
**2-((*tert*-Butyl(dimethyl)silyl)oxy)ethanol (335)**

Nach AAV 4 (**Methode B**) werden 7.50 g Ethylenglykol (**334**) (121 mmol, 2.0 eq), 10.1 ml Triethylamin (72.5 mmol, 1.2 eq) und 9.37 g *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (97%, 60.3 mmol, 1.0 eq) in 120 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5 M) umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc 10:1 → 4:1) erhält man das gewünschte Produkt **335** (8.0 g, 45 mmol, 75%) als farblose Flüssigkeit. Die analytischen Daten stimmen mit den publizierten Daten überein.<sup>[164]</sup>

  $R_f = 0.30$  (Hexan/EtOAc 10:1); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 3.71$  (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 2.02 (br s, 1H), 0.91 (s, 9H), 0.08 (s, 6H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 64.1, 63.7, 25.9, 18.3, -5.3$ ; IR (Film):  $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 3381, 2955, 2930, 2885, 2858, 2712, 1472, 1464, 1405, 1389, 1362, 1256, 1218, 1118, 1060, 1006, 939, 882, 836, 812, 778, 718, 680, 664$ ; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 147 (5), 119 (24), 89 (5), 76 (7), 75 (100), 73 (16), 57 (2), 45 (5); HR-MS (CI) (C<sub>8</sub>H<sub>21</sub>O<sub>2</sub>Si) ber.: 177.1311 (M+H), gef.: 177.1313 (M+H).

**((*tert*-Butyl(dimethyl)silyl)oxy)acetaldehyd (336)**

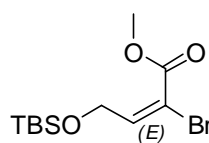
Nach AAV 8 werden 5 g 4 Å Molekularsieb, 1.8 g *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid Monohydrat (97%, 15 mmol, 1.5 eq), 1.76 g 2-((*tert*-Butyl(dimethyl)silyl)oxy)ethanol (**335**) (9.98 mmol, 1.0 eq) und 176 mg Tetra-*N*-propylammoniumperruthenat(VII) (0.501 mmol, 5 mol%) in insgesamt 100 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.1 M) über einen Zeitraum von 30 min umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc 30:1 → 10:1) erhält man das gewünschte Produkt **336** als farblose Flüssigkeit. Aufgrund der Flüchtigkeit wird auf eine Bestimmung der Ausbeute verzichtet. Es wird nach 24 h in einem Lösungsmittelgemisch als Überschuss in der nächsten Reaktion weiterverwendet.

  $R_f = 0.32$  (Hexan/EtOAc 10:1); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 9.70$  (t,  $J = 0.7$  Hz, 1H), 4.21 (d,  $J = 0.8$  Hz, 2H), 0.93 (s, 9H), 0.10 (s, 6H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 202.3, 69.6, 25.8, 22.6, -5.4$ .

**Methyl-(2*E*)-2-brom-4-((*tert*-butyl(dimethyl)silyl)oxy)-2-butenolat (337)**

Eine Suspension von 113 mg Natriumhydrid (4.72 mmol, 1.05 eq) in 22.5 ml THF (0.2 M) bei -78 °C wird vorgelegt. Dazu wird 1.0 ml (Methoxycarbonylmethyl)-phosphonsäure-bis-(2,2,2-trifluorethylester) (4.5 mmol, 1.0 eq) zugetropft. Nach 5 min wird auf 0 °C erwärmt und diese Temperatur für weitere 30 min gehalten. Dann werden 290  $\mu$ l Brom (5.64 mmol, 1.15 eq) hinzugefügt, und man lässt 2 h bei Raumtemperatur rühren. Anschließend wird erneut auf -78 °C

gekühlt. Folgende Reagenzien werden nacheinander zugegeben: 1.62 g 18-Krone-6 (6.14 mmol, 1.3 eq), 584 mg Kalium-*tert*-butanolat (5.20 mmol, 1.1 eq) sowie ein Überschuss von ((*tert*-Butyl(dimethyl)silyl)oxy)acetaldehyd (**336**) (1.2 g in einem Lösungsmittelgemisch). Nach 4 h bei  $-78$  °C wird mit ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung sowie ges.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ -Lösung gequenchet. Die wässrige Phase wird mit  $\text{Et}_2\text{O}$  extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung ( $\text{SiO}_2$ , Pentan in  $\text{Et}_2\text{O}$  0.5%) erhält man das gewünschte (*E*)-konfigurierte Produkt **337** (0.65 g, 2.10 mmol, 44%) als farblose Flüssigkeit.



$R_f = 0.60$  (Hexan/EtOAc 10:1);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.85$  (t,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 4.59 (d,  $J = 4.9$  Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.07 (s, 6H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 163.0, 152.0, 108.7, 62.8, 53.1, 25.8, 18.2, -5.4$ ; IR (Film):  $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 3029, 2998, 2954, 2930, 2887, 2857, 1735, 1715, 1615, 1472, 1463, 1436, 1408, 1390, 1362, 1313, 1256, 1231, 1101, 1006, 930, 838, 778, 668$ ; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 254 (6), 253 (43), 252 (6), 251 (42), 90 (8), 89 (100), 83 (5), 75 (9), 73 (21), 59 (14); HR-MS (ESIpos) ( $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{BrNaO}_3\text{Si}$ ) ber.: 331.0336 (M+Na), gef.: 331.0332 (M+Na).

Die (*E*)-Konfiguration von **337** und **338** wurde durch Vergleich der  $^{13}\text{C-NMR}$ -Signale mit den Vinylbromiden (*E*)-**323** und (*Z*)-**323** (Daten von LACOMBE<sup>[124]</sup>) bestimmt (Abb. 124). Die Konfiguration von **337** und **338** kann aufgrund des  $\text{CH}_2\text{O}$ -Signales bei 60.16 ppm bzw. 60.21 ppm als identisch gelten. Im Vergleich dazu liegen die  $\text{CH}_2\text{OH}$ -Signale der (*E*)- bzw. (*Z*)-konfigurierten Vinylbromide **323** bei 64.55 ppm ((*E*)) bzw. 67.6 ppm ((*Z*)). Daraus wird gefolgert, dass es sich bei den Verbindungen **337** und **338** um die (*E*)-konfigurierten Isomere handelt.

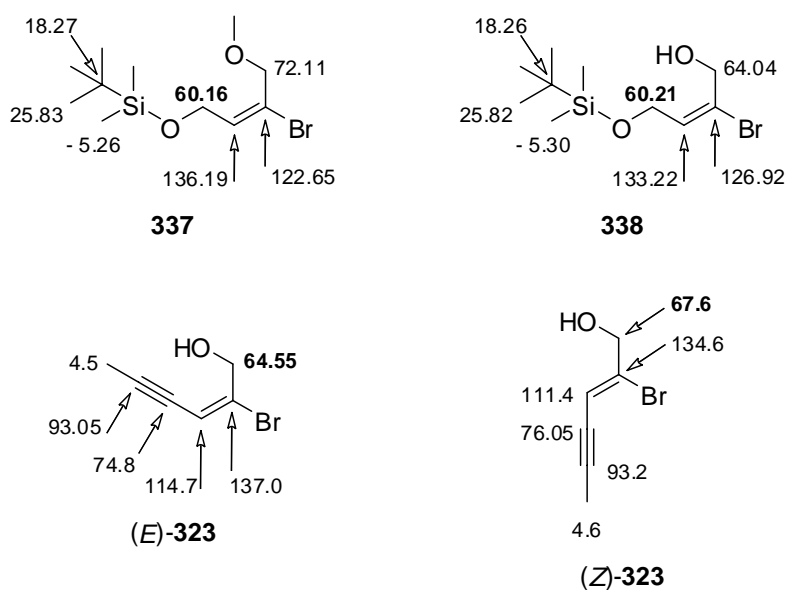
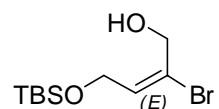


Abb. 124: Bestimmung der (*E*)-Konfiguration von **337** und **338** durch Vergleich mit (*E*)-**323** und (*Z*)-**323**.

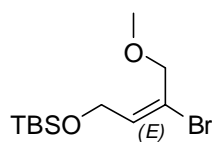
#### (2*E*)-2-Brom-4-((*tert*-butyl(dimethyl)silyl)oxy)-2-buten-1-ol (**338**)

330 mg Methyl-(2*E*)-2-brom-4-((*tert*-butyl(dimethyl)silyl)oxy)-2-buten-1-yl ether (**337**) (1.07 mmol, 1.0 eq) werden in 11 ml Et<sub>2</sub>O (0.1 M) bei -78 °C vorgelegt. 3.2 ml Di-*iso*-butylaluminiumhydrid (1.0 M in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 3.2 mmol, 3.0 eq) werden zugetropft. Nach 1.5 h werden 1 M HCl-Lösung und ges. SEIGNETTE-Salz-Lösung hinzugefügt, und es wird solange gerührt bis eine Phasentrennung erkennbar ist. Dann wird mit EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, und das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc 30:1→20:1) erhält man das gewünschte Produkt **338** (180 mg, 6.40 mmol, 60%) als gelbe Flüssigkeit.


 $R_f = 0.28$  (Hexan/EtOAc 10:1); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 6.16 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.22 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.54 (br s, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.09 (s, 6H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 133.2, 126.9, 64.0, 60.2, 25.8, 18.2, -5.3; IR (Film):  $\tilde{\nu}$  /cm<sup>-1</sup> = 3355, 2954, 2929, 2884, 2857, 1646, 1471, 1463, 1407, 1376, 1362, 1257, 1090, 1038, 1005, 980, 939, 837, 813, 778, 668; MS (EI): *m/z* (% rel. Int.) = 225 (11), 223 (11), 76 (7), 75 (100), 73 (8), 41 (7); HR-MS (ESIpos) (C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>BrNaO<sub>2</sub>Si) ber.: 303.0387 (M+Na), gef.: 303.0387 (M+Na).

**((*2E*)-3-Brom-4-methoxy-2-butenyl)oxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (**339**)**

Eine Suspension von 12.8 mg Natriumhydrid (0.534 mmol, 2.4 eq) in 2.2 ml THF (0.1 M) wird bei 0 °C vorgelegt. 43 µl Methyljodid (0.69 mmol, 3.1 eq) und 63 mg (*2E*)-2-Brom-4-((*tert*-butyl(dimethyl)silyl)oxy)-2-buten-1-ol (**338**) (0.22 mmol, 1.0 eq) werden hinzugefügt. Nach 2 h wird mit ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung gequench und mit MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc 50:1) erhält man das gewünschte Produkt **339** (55 mg, 0.19 mmol, 85%) als farblose Flüssigkeit.



$R_f = 0.54$  (Hexan/EtOAc 10:1); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 6.26$  (t,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 4.23 (d,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.08 (s, 6H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 136.2, 122.7, 72.1, 60.2, 57.6, 25.8, 18.3, -5.3$ ; IR (Film):  $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 2986, 2955, 2929, 2886, 2857, 2823, 1645, 1472, 1463, 1407, 1377, 1361, 1257, 1192, 1101, 1028, 1006, 963, 939, 914, 836, 813, 777, 667$ ; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 239 (7), 237 (7), 209 (8), 90 (8), 89 (100), 75 (6), 73 (10), 59 (8); HR-MS (ESIpos) (C<sub>11</sub>H<sub>23</sub>BrNaO<sub>2</sub>Si) ber.: 317.0543 (M+Na), gef.: 317.0542 (M+Na).

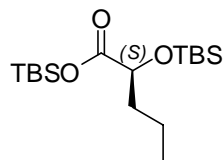
**5.3.4.3. DARSTELLUNG DER KUPPLUNGSPARTNER FÜR DIE AMIDBILDUNG****(*2S*)-2-Hydroxypentansäure (**311**)**

Bei 0 °C werden 5.00 g L-Norvalin (**113**) (42.7 mmol, 1.0 eq) in 50 ml 0.5 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (25 mmol, 0.59 eq) vorgelegt. Eine Lösung von 7.36 g Natriumnitrit (107 mmol, 2.5 eq) in 10 ml dest. H<sub>2</sub>O wird über 3 h zugetropft. Nach 22 h bei 0 °C werden weitere 20 ml dest. H<sub>2</sub>O sowie 4.20 ml konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (75.6 mmol, 1.77 eq) tropfenweise über einen Zeitraum von 1 h hinzugefügt. Nach insgesamt 50 h bei 0 °C sowie 2 h bei Raumtemperatur wird die Reaktionslösung am Rotationsverdampfer eingengt und mit Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhält man 4.10 g des gewünschten Produktes (34.7 mmol, 80%) als gelbe Flüssigkeit. Das Rohprodukt **311** wird ohne weitere Reinigung eingesetzt.

***tert*-Butyl(dimethyl)silyl-(*2S*)-2-((*tert*-butyl(dimethyl)silyl)oxy)pentanoat (**258**)**

1.86 g (*2S*)-2-Hydroxypentansäure (**311**) (15.7 mmol, 1.0 eq) und 4.79 g Imidazol (69.3 mmol, 4.4 eq) werden in 32 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5 M) bei Raumtemperatur vorgelegt. 5.38 g *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (97%, 34.6 mmol, 2.2 eq) werden hinzugefügt und das Gemisch für 42 h gerührt. Dann wird die Mischung mit dest. H<sub>2</sub>O gequench, mit MTBE extrahiert und das Lösungsmittel über

MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Die vereinigten organischen Phasen werden auf Florisil<sup>®</sup> aufgezogen. Nach einer schnellen Filtration (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc 10:1) erhält man das gewünschte Produkt **258** (3.23 g, 9.32 mmol, 59%) als farblose Flüssigkeit. Das Produkt zersetzt sich auf Kieselgel und ist mit *tert*-Butyldimethylsilanol **422** verunreinigt.

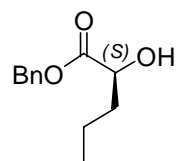


<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 4.12 (m, 1H), 1.66 (m, 2H), 1.41 (m, 2H), 0.93 (s, 9H), 0.91 (m, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.27 (s, 3H), 0.26 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.04 (s, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 174.2, 72.6, 37.3, 25.8, 25.5,

18.4, 18.3, 17.6, 13.9, -4.9, -5.5; IR (Film):  $\tilde{\nu}$  /cm<sup>-1</sup> = 2956, 2931, 2859, 1739, 1717, 1472, 1464, 1253, 1144, 824, 811; MS (EI): *m/z* (% rel. Int.) = 290 (21), 289 (85), 261 (30), 189 (30), 187 (18), 149 (12), 148 (16), 147 (100), 133 (14), 75 (17), 73 (87), 59 (11), 55 (12); HR-MS (ESIpos) (C<sub>17</sub>H<sub>38</sub>NaO<sub>3</sub>Si<sub>2</sub>) ber.: 369.2252 (M+Na), gef.: 369.2254 (M+Na).

### Benzyl-(2*S*)-2-hydroxypentanoat (**342**)

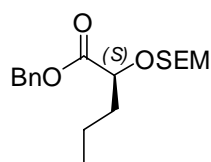
4.10 g (2*S*)-2-Hydroxypentansäure (**311**) (34.7 mmol, 1.0 eq) und 5.50 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (39.9 mmol, 1.15 eq) werden in 175 ml Aceton (0.2 M) vorgelegt und für 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 1.28 g Tetra-*N*-butylammoniumiodid (0.347 mmol, 0.1 eq) und 4.75 ml Benzylbromid (39.9 mmol, 1.15 eq) hinzugefügt. Man erhitzt auf 40 °C für 24 h und lässt dann auf Raumtemperatur abkühlen. Die Reaktionsmischung wird über Celite<sup>®</sup> filtriert und mit Aceton gewaschen. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt, das Rohprodukt auf Kieselgel aufgezogen und säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc 20:1 → 15:1 → 10:1) gereinigt. Man erhält das gewünschte Produkt **342** (5.0 g, 24 mmol, 69%) als farblose Flüssigkeit.



*R<sub>f</sub>* = 0.16 (Hexan/EtOAc 10:1); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -5° (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.40-7.34 (m, 5H), 5.21 (s, 2H), 4.23 (dd, *J* = 7.6, 4.2 Hz, 1H), 2.7 (br s, 1H), 1.81-1.73 (m, 1H), 1.69-1.59 (m, 1H), 1.50-1.38 (m, 2H), 0.93 (t, *J* = 4.05 Hz, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 175.3, 135.2, 128.6, 128.5, 128.3, 70.3, 67.2, 36.4, 18.0, 13.7; IR (Film):  $\tilde{\nu}$  /cm<sup>-1</sup> = 3464, 2960, 2874, 1731, 1456, 1262, 1195, 1128, 1073, 736, 696; MS (EI): *m/z* (% rel. Int.) = 208 ([M<sup>+</sup>], 8), 108 (3), 107 (3), 92 (24), 91 (100), 79 (4), 77 (5), 73 (54), 65 (12), 56 (3), 55 (72), 51 (3), 43 (24), 41 (5), 39 (6), 31 (10), 29 (6), 27 (5); HR-MS (EI) (C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>) ber.: 208.1100, gef.: 208.1097; EA (C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>) ber. C: 69.21, H: 7.74; gef. C: 69.09, H: 7.65.

**Benzyl-(2*S*)-2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methoxy)pentanoat (343)**

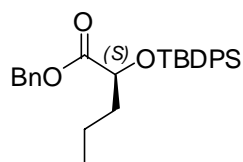
410 mg Benzyl-(2*S*)-2-hydroxypentanoat (**342**) (1.97 mmol, 1.0 eq) werden in 10 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.2 M) bei 0 °C vorgelegt. 816 mg Diisopropylethylamin (6.31 mmol, 3.2 eq) werden hinzugefügt, und es wird tropfenweise mit 895 mg Chlormethyl-2-trimethylsilylether (5.37 mmol, 2.7 eq) versetzt. Nach 14 h Rühren bei Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung mit dest. H<sub>2</sub>O gequenchet. Die wässrige Phase wird mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und am Rotationsverdampfer eingedunstet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>, EtOAc in Hexan 5%) erhält man das gewünschte Produkt **343** (460 mg, 1.35 mmol, 69%) als farblose Flüssigkeit. Das Produkt enthält in geringer Menge (2-(Trimethylsilyl)-ethoxy)methanol (**423**) als Verunreinigung.



<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.37-7.30 (m, 5H), 5.17 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 4.19 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.67-3.58 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.41 (m, 2H), 0.92 (t, *J* = 5.6 Hz, 3H), 0.97-0.86 (m, 2H), (s, 9H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 172.7, 135.6, 128.5, 128.3, 128.2, 94.3, 75.1, 66.4, 65.6, 34.9, 18.5, 17.9, 13.7, -1.5; IR (Film):  $\tilde{\nu}$  /cm<sup>-1</sup> = 2955, 2892, 1749, 1456, 1248, 1158, 1120, 1038, 936, 857, 832, 750, 695; MS (EI): *m/z* (% rel. Int.) = 237 (1), 192 (6), 146 (6), 145 (35), 103 (15), 101 (8), 92 (9), 91 (100), 74 (5), 73 (62); HR-MS (ESIpos) (C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>NaO<sub>4</sub>Si) ber.: 361.1806 (M+Na), gef.: 361.1808 (M+Na).

**Benzyl-(2*S*)-2-((*tert*-butyl(diphenyl)silyl)oxy)pentanoat (344)**

20 mg Benzyl-(2*S*)-2-hydroxypentanoat (**342**) (0.96 mmol, 1.0 eq) werden in 0.5 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.2 M) bei Raumtemperatur vorgelegt. 8.5 mg Imidazol (0.13 mmol, 1.1 eq) sowie 28 µl *tert*-Butyldiphenylsilylchlorid (0.11 mmol, 1.1 eq) werden hinzugefügt. Nach 5 h wird die Reaktionsmischung auf Kieselgel aufgezogen. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc 20:1) erhält man das gewünschte Produkt **344** (42 mg, 0.09 mmol, 98%) als farblose Flüssigkeit.

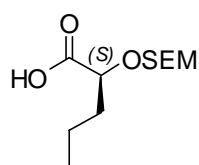


*R<sub>f</sub>* = 0.77 (Hexan/EtOAc 4:1); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -37° (c = 1.1, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.66-7.61 (m, 4H), 7.43-7.29 (m, 9H), 7.20-7.18 (m, 2H), 4.93 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.89 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.28 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 1.78-1.62 (m, 2H), 1.47-1.26 (m, 2H), 1.08 (s, 9H), 0.83 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 173.1, 136.0, 135.8, 135.7, 133.5, 133.3, 129.7, 129.7, 128.4, 128.2, 128.1, 127.6, 127.5, 72.6, 66.1, 37.3, 26.9, 19.4, 17.8, 13.9; IR (Film):  $\tilde{\nu}$  /cm<sup>-1</sup> = 3070, 3048, 3034, 2998, 2959, 2932, 2893, 2858, 1754, 1734, 1589, 1498, 1487, 1472, 1457, 1428, 1390, 1362, 1313, 1268,

1213, 1185, 1136, 1113, 1043, 999, 939, 895, 822, 741, 701, 613, 508, 488; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 390 (5), 389 (16), 361 (12), 221 (11), 199 (6), 183 (6), 135 (7), 92 (8), 91 (100); HR-MS (ESIpos) ( $C_{28}H_{34}NaO_3Si$ ) ber.: 469.2169 (M+Na), gef.: 469.2169 (M+Na); EA ( $C_{28}H_{34}O_3Si$ ) ber.: C 75.29, H 7.67, gef.: C 75.38, H 7.65.

### (2*S*)-2-((2-(Trimethylsilyl)ethoxy)methoxy)pentansäure (345)

357 mg Benzyl-(2*S*)-2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methoxy)pentanoat (**343**) (1.05 mmol, 1.0 eq) und 67 mg Pd-C (10%, 0.06 mmol, 6 mol%) werden in 5 ml EtOAc und 5 ml EtOH (insgesamt 0.1 M) über einen Zeitraum von 3 h unter  $H_2$ -Atmosphäre umgesetzt. Danach wird die Reaktionsmischung über Celite<sup>®</sup> filtriert. Es wird mit EtOAc gewaschen und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Man erhält das gewünschte Produkt **345** (148 mg, 0.596 mmol, 57%) als ein gelbes Öl, das ohne weitere Reinigung weiterverwendet wird. Das Produkt enthält in geringer Menge (2-(Trimethylsilyl)ethoxy)methanol **423** als Verunreinigung.

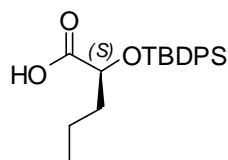


<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 10.9 (br s, 1H), 4.75-4.65 (m, 2H), 4.12 (t,  $J$  = 4.1 Hz, 1H), 3.65-3.55 (m, 2H), 1.73 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 1.44 (m, 2H), 0.90 (m, 5H), -0.03 (s, 9H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 178.2, 94.3, 75.0, 65.7, 34.7, 18.4, 18.1, 13.6, -1.54; IR (Film):  $\tilde{\nu}$  / $cm^{-1}$  = 2956, 2895, 1719, 1422, 1380, 1248, 1118, 1037, 936, 857, 832, 692; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 175 (31), 147 (13), 145 (32), 131 (5), 105 (15), 103 (21), 101 (12), 83 (6), 75 (48), 74 (8), 73 (100), 71 (7), 59 (6), 58 (6), 55 (12), 45 (7), 43 (7); HR-MS (ESIpos) ( $C_{11}H_{24}NaO_4Si$ ) ber.: 271.1336 (M+Na), gef.: 271.1338 (M+Na).

### (2*S*)-2-((*tert*-Butyl(diphenyl)silyl)oxy)pentansäure (346)

9.17 g Benzyl-(2*S*)-2-((*tert*-butyl(diphenyl)silyl)oxy)pentanoat (**344**) (20.5 mmol, 1.0 eq) und 1.31 g Pd-C (10%, 1.23 mmol, 6 mol%) werden in 100 ml EtOAc und 100 ml EtOH (insgesamt 0.1 M) über einen Zeitraum von 30 h unter  $H_2$ -Atmosphäre umgesetzt. Danach wird die Reaktionsmischung über Celite<sup>®</sup> filtriert. Es wird mit EtOH gewaschen und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung ( $SiO_2$ , Hexan/EtOAc 10:1  $\rightarrow$  4:1) und nachfolgender Umkristallisation aus Hexan erhält man das gewünschte Produkt **346** (4.58 g, 12.9 mmol, 63%) als farblosen, kristallinen Feststoff.



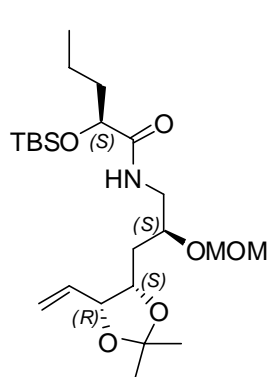


$R_f = 0.56$  (Hexan/EtOAc 4:1); Smp. = 96-97 °C;  $[\alpha]_D^{20} = -14^\circ$  ( $c = 0.7$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $de > 99\%$  (HPLC: Säule: 250 mm Chiralpak AD, 4.6 mm i.D.; Elution: *n*-Heptan/2-Propanol/TFA 99:1:0.1 (v/v); Fließgeschwindigkeit: 0.5 ml/min; Temperatur: 298 K; Druck: 1.6 MPa; Detektion: DAD (220 nm);  $t_R = 34.40$  min);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 9.60$  (br s, 1H), 7.69-7.64 (m, 4H), 7.48-7.36 (m, 6H), 4.30 (t,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 1.75-1.66 (m, 1H), 1.63-1.41 (m, 2H), 1.37-1.23 (m, 1H), 1.13 (s, 9H), 0.82 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 176.9, 135.8, 135.7, 132.9, 132.3, 130.1, 127.8, 72.5, 36.7, 26.9, 19.3, 17.3, 13.8$ ; IR (Film):  $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 3072, 3019, 2963, 2932, 2859, 2688, 2579, 1712, 1589, 1473, 1464, 1430, 1273, 1230, 1145, 1112, 1090, 1039, 892, 824, 816, 745, 708, 686, 611, 505, 487$ ; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 300 (11), 299 (46), 271 (10), 200 (18), 199 (100), 139 (44); HR-MS (ESIpos) ( $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{NaO}_3\text{Si}$ ) ber.: 379.1700 (M+Na), gef.: 379.1695 (M+Na); EA ( $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{NaO}_3\text{Si}$ ) ber.: C 70.74, H 7.92, Si 7.88, gef.: C 70.66, H 7.85, Si 7.78.

#### 5.3.4.4. DARSTELLUNG DER ALKENE UND DES PINAKOLBORANS FÜR DIE SUZUKI-MIYAJURA-KREUZKUPPLUNG

##### 1-(((2*S*)-2-((*tert*-Butyl(dimethyl)silyl)oxy)pentanoyl)amino)-1,3,6,7-tetradecoxy-2-*O*-(methoxymethyl)-4,5-*O*-(1-methylethyliden)-*D*-arabino-hept-6-enitol (**259**)

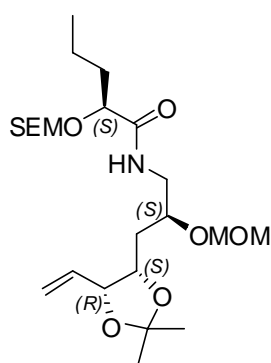
Nach AAV 12 werden 254 mg *tert*-Butyl(dimethyl)silyl-(2*S*)-2-((*tert*-butyl(dimethyl)silyl)oxy)-pentanoat (**258**) (0.733 mmol, 1.5 eq) und 72  $\mu\text{l}$  Oxalylchlorid (0.81 mmol, 1.66 eq) mit einigen Tropfen DMF in 1.8 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.4 M) über einen Zeitraum von 45 min umgesetzt. Die Lösung aus **258** wird abweichend von AAV 12 vorher auf 0 °C gekühlt und nach beendeter Zugabe des Oxalylchlorids auf Raumtemperatur gebracht. Das Säurechlorid **313** wird in 1 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und zu einer auf 0 °C gebrachten Lösung aus 120 mg 1-Amino-1,3,6,7-tetradecoxy-2-*O*-(methoxymethyl)-4,5-*O*-(1-methylethyliden)-*D*-arabino-hept-6-enitol (**109**) (0.489 mmol, 1.0 eq) und 0.36 ml Diisopropylethylamin (2.2 mmol, 4.5 eq) in 3 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  getropft. Es wird mit 0.9 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (insgesamt 0.1 M) nachgespült. Das Reaktionsgemisch wird auf RT erwärmt und für 18 h gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf Florisil<sup>®</sup> aufgezogen und säulenchromatographisch ( $\text{SiO}_2$ , Hexan/EtOAc 8:1  $\rightarrow$  6:1  $\rightarrow$  4:1) gereinigt. Man erhält das gewünschte Produkt **259** (94 mg, 0.21 mmol, 42%) als gelbe Flüssigkeit. Die Reaktion wurde dreimal durchgeführt mit Ausbeuten von 21%, 42% und 74% und ist somit nicht reproduzierbar.



$R_f = 0.16$  (Hexan/EtOAc 3:1);  $[\alpha]_D^{20} = -28^\circ$  ( $c = 1.1$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.99$  (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 5.73 (ddd,  $J = 17.6$  Hz,  $J = 10.3$  Hz,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 5.23 (dd,  $J = 27.9$  Hz,  $J = 13.7$  Hz, 2H), 4.67 (m, 2H), 4.49 (t,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 4.31 (m, 1H), 4.14 (t,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 3.83 (qd,  $J = 8.8$  Hz,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 3.57-3.51 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.32-3.26 (m, 1H), 1.76-1.56 (m, 2H), 1.54-1.50 (m, 2H), 1.44 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.41-1.22 (m, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.87 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.04 (s, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 173.8$ , 134.2, 118.26, 108.3, 96.5, 79.4, 74.4, 74.3, 73.4, 55.6, 42.4, 37.45, 34.1, 28.1, 25.7, 25.5, 17.9, 17.4, 14.0, -4.9, -5.2; IR (Film):  $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 3434$ , 2956, 2931, 2859, 1678, 1517, 1464, 1379, 1370, 1252, 1215, 1103, 1034, 898, 836, 778, 753; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 444 (14), 403 (27), 402 (100), 370 (20), 362 (11), 344 (24), 312 (30), 282 (31), 232 (19), 188 (11), 187 (70), 174 (11), 147 (15), 131 (11), 98 (10), 75 (17), 73 (48), 45 (34); HR-MS (ESIpos) ( $\text{C}_{23}\text{H}_{45}\text{NNaO}_6\text{Si}$ ) ber.: 482.2908 (M+Na), gef.: 482.2910 (M+Na); EA ( $\text{C}_{23}\text{H}_{45}\text{NO}_6\text{Si}$ ) ber.: C 60.09, H 9.87, N 3.05, Si 6.11, gef.: C 60.58, H 9.91, N 3.12, Si 6.16.

**1,3,6,7-Tetradecoxy-2-*O*-(methoxymethyl)-4,5-*O*-(1-methylethyliden)-1-(((2*S*)-2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methoxy)pentanoyl)amino)-*D*-arabino-hept-6-enitol (347)**

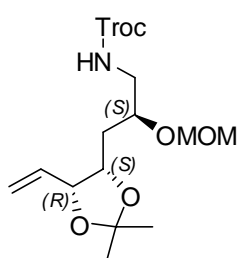
48 mg 1-Amino-1,3,6,7-tetradecoxy-2-*O*-(methoxymethyl)-4,5-*O*-(1-methylethyliden)-*D*-arabino-hept-6-enitol (**109**) (0.20 mmol, 1.0 eq) in 0.5 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  sowie 50 mg (2*S*)-2-((2-(Trimethylsilyl)ethoxy)methoxy)pentansäure (**345**) (0.20 mmol, 1.0 eq) in 1 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  werden bei Raumtemperatur vorgelegt. Man gibt weitere 2 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (insgesamt 0.06 M) sowie 0.1 ml Triethylamin (0.7  $\mu\text{mol}$ , 3.6 eq), 45 mg 1-Hydroxybenzotriazol (0.33 mmol, 1.7 eq) und 4.4 mg 4-Dimethylaminopyridin (36  $\mu\text{mol}$ , 0.2 eq) zu. Dann wird die Reaktionsmischung auf 0 °C gebracht, und 60.1 mg EDC·HCl (313  $\mu\text{mol}$ , 1.6 eq) werden hinzugefügt. Man lässt 4 h bei Raumtemperatur rühren. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  verdünnt und mit dest.  $\text{H}_2\text{O}$  gequenchet. Die organische Phase wird über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc in Hexan 20%) erhält man das gewünschte Diastereomer **347** (23.4 mg, 49.2  $\mu\text{mol}$ , 25%) sowie eine Diastereomerenmischung (31.7 mg, 66.6  $\mu\text{mol}$ , 34%) als farblose Flüssigkeiten.



$[\alpha]_D^{20} = -36^\circ$  ( $c = 1.1$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.26$  (br s, 1H), 5.75 (ddd,  $J = 17.3$  Hz,  $J = 10.8$  Hz,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 5.35-5.20 (m, 2H), 4.72-4.64 (m, 4H), 4.51 (*app* t,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 4.30 (q,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.80-3.75 (m, 1H), 3.70-3.55 (m, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.20-3.10 (m, 1H), 1.80-1.65 (m, 2H), 1.53 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.45-1.35 (m, 2H), 1.35 (s, 3H), 0.91 (m, 5H), 0.01 (s, 9H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 172.7, 134.1, 118.4, 108.3, 96.8, 94.2, 79.5, 77.5, 75.8, 74.3, 65.9, 55.7, 42.9, 35.1, 34.4, 28.2, 25.6, 18.1, 18.0, 13.9, -1.5$ ; IR (Film):  $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 2956, 2895, 1719, 1422, 1380, 1248, 1118, 1037, 936, 857, 832, 692$ ; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 402 (19), 329 (11), 305 (10), 302 (15), 298 (18), 232 (11), 202 (28), 186 (10), 160 (14), 145 (70), 143 (18), 117 (16), 103 (21), 101 (17), 98 (16), 83 (11), 73 (100), 69 (11), 55 (10), 45 (51), 43 (11); HR-MS (ESIpos) ( $\text{C}_{23}\text{H}_{45}\text{NNaO}_7\text{Si}$ ) ber.: 498.2858 (M+Na), gef.: 498.2853 (M+Na).

### 1,3,6,7-Tetradeoxy-2-*O*-(methoxymethyl)-4,5-*O*-(1-methylethyliden)-1-(((2,2,2-trichlorethoxy)carbonyl]amino)-*D*-arabino-hept-6-enitol (**348**)

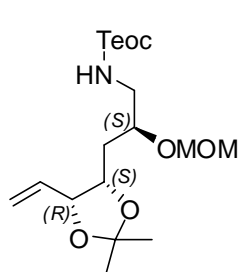
50 mg 1-Amino-1,3,6,7-tetradeoxy-2-*O*-(methoxymethyl)-4,5-*O*-(1-methylethyliden)-*D*-arabino-hept-6-enitol (**109**) (0.20 mmol, 1.0 eq, Diastereomerenmischung, Hauptdiastereomer angegeben) werden in 0.7 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.3 M) bei 0 °C vorgelegt. Man fügt 37  $\mu\text{l}$  2,2,2-Trichlorethoxy-carbonylchlorid (0.26 mmol, 1.3 eq) und 22  $\mu\text{l}$  Pyridin (0.26 mmol, 1.3 eq) hinzu und zieht die Reaktionsmischung nach 2 h bei 0 °C auf Florisil<sup>®</sup> auf. Nach säulenchromatographischer Reinigung ( $\text{SiO}_2$ , Hexan/EtOAc 4:1) erhält man das gewünschte Produkt **348** (75 mg, 0.18 mmol, 88%) als farblose Flüssigkeit.



$R_f = 0.68$  (Hexan/EtOAc 1:1);  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 5.81$ -5.72 (m, 1H), 5.70 (br s, 1H), 5.31-5.19 (m, 2H), 4.79-4.64 (m, 4H), 4.52 (*app* t,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 4.31 (ddd,  $J = 9.8$  Hz,  $J = 6.3$  Hz,  $J = 3.7$  Hz, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.20 (m, 1H), 1.60-1.50 (m, 2H), 1.44 (s, 3H), 1.34 (s, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 154.7, 134.6, 118.2, 108.5, 96.9, 96.0, 79.5, 75.5, 74.4$  ( $\times 2$ ), 55.6, 45.5, 34.3, 28.0, 25.4; IR (Film):  $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 3341, 3080, 2987, 2935, 2894, 2850, 2825, 1743, 1645, 1534, 1454, 1380, 1371, 1242, 1218, 1153, 1116, 1038, 924, 813, 769, 726, 568$ ; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 374 (10), 372 (11), 206 (10), 204 (10), 182 (13), 157 (17), 125 (17), 113 (19), 109 (11), 98 (67), 95 (47), 83 (16), 69 (25), 59 (10), 45 (100), 43 (21), 41 (12); HR-MS (ESIpos) ( $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{Cl}_3\text{NaNaO}_6$ ) ber.: 442.0561 (M+Na), gef.: 442.0564 (M+Na).

**1,3,6,7-Tetradecoxy-2-*O*-(methoxymethyl)-4,5-*O*-(1-methylethyliden)-1-(((2-(trimethylsilyl)ethoxy)carbonyl)amino)-D-*arabino*-hept-6-enitol (**349**)**

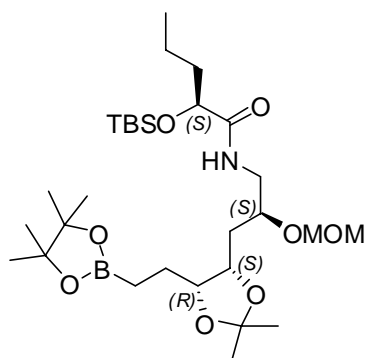
143 mg 2-Nitrophenyl-2-(trimethylsilyl)ethylcarbonat (0.505 mmol, 2.6 eq) sowie 0.2 ml Triethylamin (1.4 mmol, 7.2 eq) werden in 5 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bei Raumtemperatur vorgelegt. Man fügt 50 mg 1-Amino-1,3,6,7-tetradecoxy-2-*O*-(methoxymethyl)-4,5-*O*-(1-methylethyliden)-D-*arabino*-hept-6-enitol (**109**) (0.20 mmol, 1.0 eq) in 1 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (insgesamt 0.06 M) hinzu. Nach 12 h wird die Reaktionsmischung mit 1 M NaOH-Lösung (2 × 10 ml) extrahiert. Die organische Phase wird über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>, EtOAc in Hexan 15% → 20%) erhält man das gewünschte Produkt **349** (47 mg, 0.12 mmol, 60%) als farblose Flüssigkeit.



$[\alpha]_D^{20} = -2^\circ$  ( $c = 0.9$ , CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 5.76$  (ddd,  $J = 17.2$  Hz,  $J = 10.4$  Hz,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 5.30 (dt,  $J = 16.8$  Hz,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 5.26 (*br s*, 1H), 5.22 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.51 (*app t*,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 4.31 (m, 1H), 4.14 (m, 2H), 3.80-3.77 (m, 1H), 3.47-3.43 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.14 (td,  $J = 14.0$  Hz,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 1.55 (m, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 0.96 (t,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 0.03 (s, 9H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 156.9$ , 134.1, 118.4, 108.4, 96.8, 79.5, 75.8, 74.4, 62.9, 55.7, 45.1, 34.2, 28.2, 25.6, 17.7, -1.5; IR (Film):  $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 3351$ , 2953, 1719, 1517, 1370, 1247, 1214, 1032, 920, 857, 835; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 314 (4), 159 (23), 146 (15), 127 (10), 115 (8), 113 (5), 108 (5), 103 (5), 102 (21), 101 (27), 98 (23), 95 (13), 89 (6), 83 (6), 75 (15), 74 (9), 73 (100), 69 (11), 68 (6), 45 (66), 44 (5), 43 (16), 41 (11); HR-MS (ESIpos) (C<sub>18</sub>H<sub>35</sub>NNaO<sub>6</sub>Si) ber.: 412.2126 (M+Na), gef.: 412.2127 (M+Na).

**Pinakolboran 341**

200 mg 1-(((2*S*)-2-((*tert*-Butyl(dimethyl)silyl)oxy)pentanoyl)amino)-1,3,6,7-tetradecoxy-2-*O*-(methoxymethyl)-4,5-*O*-(1-methylethyliden)-D-*arabino*-hept-6-enitol (**259**) (0.435 mmol, 1.0 eq, Diastereomerengemisch, Hauptdiastereomer angegeben) werden in 1.45 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.3 M) bei Raumtemperatur vorgelegt. Man fügt 13.2 mg [Ir(cod)Cl]<sub>2</sub> (19.7  $\mu$ mol, 5 mol%), 15.5 mg Bis-(diphenylphosphino)methan (97%, 40.3  $\mu$ mol, 9 mol%) und 152  $\mu$ l Pinakolboran (1.05 mmol, 2.4 eq) hinzu. Nach 21 h wird mit dest. H<sub>2</sub>O gequenchet, mit MTBE extrahiert, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc 5:1) erhält man das gewünschte Produkt **341** (170 mg, 0.289 mmol, 67%) als gelbe Flüssigkeit. Das Produkt enthält als nicht abtrennbare Verunreinigung 4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-ol **424** (< 5%).



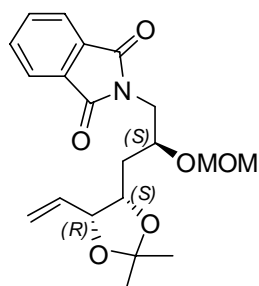
$R_f = 0.20$  (Hexan/EtOAc 3:1);  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.06$  (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.19 (m, 2H), 3.99 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.59 (ddd,  $J = 13.9$  Hz,  $J = 5.9$  Hz,  $J = 4.1$  Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.28 (m, 1H), 1.81-1.42 (m, 13H), 1.40 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.24 (s, 12H), 0.93 (s, 9H), 0.09 (s, 6H);  $^{11}\text{B-NMR}$  (96 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.5$ ;  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 173.9$ , 107.6, 96.7, 83.0, 79.5, 74.9, 74.1, 73.5, 55.7, 42.9, 37.5, 33.5, 28.7,

26.0, 25.7, 24.9, 24.8, 24.1, 18.0, 17.5, 14.1, -4.9, -5.1; IR (Film):  $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 3433$ , 2955, 2930, 2857, 1682, 1518, 1464, 1410, 1379, 1371, 1324, 1253, 1217, 1146, 1110, 1076, 1037, 968, 920, 900, 839, 780, 669; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 572 (16), 532 (10), 531 (33), 530 (100), 529 (24), 498 (14), 472 (23), 440 (20), 410 (19), 232 (43), 214 (10), 188 (16), 187 (94), 174 (11), 157 (10), 147 (10), 137 (11), 131 (12), 115 (13), 83 (20), 75 (18), 73 (70), 45 (53), 43 (15); HR-MS (ESIpos) ( $\text{C}_{29}\text{H}_{58}\text{BNNaO}_8\text{Si}$ ) ber.: 610.3917 (M+Na), gef.: 610.3920 (M+Na).

### 1,3,6,7-Tetradecoxy-1-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)-2-*O*-(methoxymethyl)-4,5-*O*-(1-methylethyliden)-*D*-arabino-hept-6-enitol (**351a**)

650 mg 1-Amino-1,3,6,7-tetradecoxy-2-*O*-(methoxymethyl)-4,5-*O*-(1-methylethyliden)-*D*-arabino-hept-6-enitol (**109**) (2.65 mmol, 1.2 eq, Diastereomerenmischung, Hauptdiastereomer angegeben) sowie 1.1 g 4 Å Molekularsieb werden in 4.4 ml Toluol (0.5 M) vorgelegt. Anschließend fügt man 330 mg Phthalsäureanhydrid (2.20 mmol, 1.0 eq) hinzu. Die Reaktionsmischung wird nach 48 h Rühren bei 80 °C auf Kieselgel aufgezogen. Nach säulenchromatographischer Reinigung ( $\text{SiO}_2$ , Hexan/ EtOAc 4:1 → 2:1) erhält man das gewünschte Produkt **351** (732 mg, 1.95 mmol, 88%) als gelbe Flüssigkeit. Bei Langzeit-NMR-Messungen (> 24 h) der Substanz in  $\text{CDCl}_3$  wurde die Spaltung der Isopropyliden-Schutzgruppe beobachtet.

Eine Zuordnung der NMR-Signale von **351a** und **351b** entnehme man bitte dem Anhang.



$R_f = 0.59$  (Hexan/EtOAc 1:1); Hauptdiastereomer **351a**:  $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.86$  (m, 2H), 7.72 (m, 2H), 5.78 (ddd,  $J = 17.1$  Hz,  $J = 10.3$  Hz,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 5.30 (ddd,  $J = 17.1$  Hz,  $J = 1.5$  Hz,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 5.24 (ddd,  $J = 10.3$  Hz,  $J = 1.6$  Hz,  $J = 1.0$  Hz, 1H), 4.70 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 4.64 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 4.52 (ddt,  $J = 7.5$  Hz,  $J = 6.4$  Hz,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 4.34 (ddd,  $J = 10.5$  Hz,  $J = 6.3$  Hz,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 4.14 (dddd,  $J = 9.6$  Hz,  $J = 6.7$  Hz,  $J = 4.8$  Hz,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 3.85 (dd,  $J = 14.1$  Hz,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 3.77 (dd,  $J = 14.1$  Hz,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 1.67 (ddd,  $J = 14.3$  Hz,  $J = 10.5$  Hz,  $J = 3.6$  Hz,

$J = 9.6$  Hz,  $J = 6.7$  Hz,  $J = 4.8$  Hz,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 3.85 (dd,  $J = 14.1$  Hz,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 3.77 (dd,  $J = 14.1$  Hz,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 1.67 (ddd,  $J = 14.3$  Hz,  $J = 10.5$  Hz,  $J = 3.6$  Hz,

1H), 1.57 (ddd,  $J = 14.3$  Hz,  $J = 9.6$  Hz,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.34 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 168.4, 134.2, 133.9, 132.2, 123.2, 118.5, 108.4, 96.8, 79.6, 74.3, 73.6, 55.8, 42.0, 34.8, 28.2, 25.6$ ; IR (Film):  $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 3472, 3082, 2986, 2936, 2897, 2824, 1775, 1715, 1645, 1615, 1468, 1430, 1396, 1381, 1325, 1239, 1216, 1191, 1155, 1134, 1102, 1038, 920, 867, 725, 714, 530$ ; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 360 (22), 256 (11), 206 (7), 205 (37), 188 (11), 186 (10), 175 (6), 174 (11), 173 (75), 161 (13), 160 (97), 157 (13), 153 (12), 133 (5), 125 (9), 121 (7), 113 (6), 109 (7), 104 (6), 99 (7), 98 (91), 95 (33), 85 (7), 83 (17), 77 (8), 70 (6), 69 (22), 67 (5), 59 (9), 58 (7), 55 (8), 45 (100), 43 (22), 41 (12); HR-MS (ESIpos) ( $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NNaO}_6$ ) ber.: 398.1574 (M+Na), gef.: 398.1576 (M+Na); EA ( $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_6$ ) ber.: C 63.99, H 6.71, N 3.73, gef.: C 64.11, H 6.67, N 3.71.

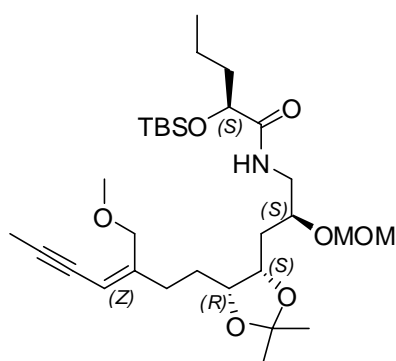
Nebendiastereomer **351b** (aus der Oxyallylierung nach BROWN ( $de = 92\%$ )):  $^1\text{H}$ -NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.86$  (m, 2H), 7.72 (m, 2H), 5.77 (ddd,  $J = 17.1$  Hz,  $J = 10.3$  Hz,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 5.30 (ddd,  $J = 17.1$  Hz,  $J = 1.6$  Hz,  $J = 1.1$  Hz, 1H), 5.17 (ddd,  $J = 10.3$  Hz,  $J = 1.6$  Hz,  $J = 0.9$  Hz, 1H), 4.60 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 4.57 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 4.55 (ddt,  $J = 7.7$  Hz,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 4.46 (ddd,  $J = 8.4$  Hz,  $J = 6.1$  Hz,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 4.06 (qd,  $J = 6.2$  Hz,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 3.91 (dd,  $J = 14.3$  Hz,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 3.76 (dd,  $J = 14.3$  Hz,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 1.80 (ddd,  $J = 14.4$  Hz,  $J = 8.4$  Hz,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 1.71 (ddd,  $J = 14.3$  Hz,  $J = 5.9$  Hz,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.37 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 168.5, 134.3, 134.0, 132.1, 123.2, 118.6, 108.4, 95.9, 79.8, 74.4, 73.0, 55.7, 41.0, 33.9, 28.2, 25.7$ .

#### 5.3.4.5. SUZUKI-MIYAUURA-KREUZKUPPLUNG

##### **(5*R*)-1-(((2*S*)-2-((*tert*-Butyl(dimethyl)silyl)oxy)pentanoyl)amino)-1,3-dideoxy-2-*O*-(methoxymethyl)-5-*C*-((3*Z*)-3-(methoxymethyl)-3-hepten-5-ynyl)-4,5-*O*-(1-methylethyliden)-*D*-*threo*-pentitol (260)**

22.3 mg 9-BBN-Dimer (92  $\mu\text{mol}$ , 1.7 eq 9-BBN) werden in 0.5 ml THF gelöst und die Lösung auf 0 °C gebracht. Dann wird tropfenweise eine Lösung von 50.0 mg 1-(((2*S*)-2-((*tert*-Butyl(dimethyl)silyl)oxy)-pentanoyl)-amino)-1,3,6,7-tetradeoxy-2-*O*-(methoxymethyl)-4,5-*O*-(1-methylethyliden)-*D*-*arabino*-hept-6-enitol (**259**) (109  $\mu\text{mol}$ , 1.0 eq) in 0.54 ml THF (insgesamt 0.1 M) hinzugefügt und das Gemisch für 18 h gerührt. Danach wird mit 0.5 ml dest.  $\text{H}_2\text{O}$  gequench und für weitere 40 min gerührt. Parallel dazu wird eine Lösung aus 71.2 mg (2*E*)-2-Brom-1-methoxy-2-hexen-4-in (**86**) (377  $\mu\text{mol}$ , 3.5 eq), 122 mg Caesiumcarbonat (374  $\mu\text{mol}$ , 3.5 eq), 7.1 mg Triphenylarsen (97%, 23  $\mu\text{mol}$ , 21 mol%) und 8.4 mg  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (**257**) (10  $\mu\text{mol}$ , 9 mol%) in 1 ml DMF vorbereitet. Man leitet für 15 min Argon durch die Lösung. Dann wird die Boranlösung (insgesamt 0.04 M in THF, DMF und dest.  $\text{H}_2\text{O}$ ) hinzugefügt, und

man lässt das Gemisch für 16 h bei Raumtemperatur rühren. Anschließend kühlt man die Reaktionsmischung auf 0 °C und tropft 0.1 ml 3 M NaOH-Lösung und 0.1 ml 30%iger H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Lösung zu. Nach 30 min werden 3 ml ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung hinzugefügt. Man extrahiert mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, trocknet die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Das Rohprodukt wird auf Kieselgel aufgezogen und säulenchromatographisch gereinigt (SiO<sub>2</sub>, EtOAc in Hexan 15%). Um das Produkt sauber zu erhalten, ist eine zweifache säulenchromatographische Reinigung erforderlich. Man erhält das gewünschte Produkt **260** (16.1 mg, 28.3 μmol, 26%) als gelbe Flüssigkeit.



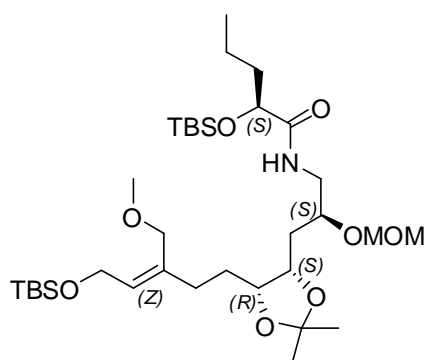
$R_f = 0.18$  (Hexan/EtOAc 3:1);  $[\alpha]_D^{20} = -20^\circ$  ( $c = 0.6$ , CHCl<sub>3</sub>);  
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.04$  (br s, 1H), 5.44 (*app* s, 1H), 4.69 (*app* s, 2H), 4.23-4.12 (m, 4H), 4.02 (ddd,  $J = 9.6$  Hz,  $J = 5.6$ ,  $J = 4.1$  Hz, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.59 (ddd,  $J = 13.9$  Hz,  $J = 6.0$  Hz,  $J = 4.1$  Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.31-3.23 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.36 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.97 (d,  $J = 2.3$  Hz, 3H), 1.79-1.35 (m, 8H), 1.41 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 0.92 (s, 9H),

0.90 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.07 (s, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 173.9$ , 148.9, 108.7, 107.7, 96.7, 90.0, 77.1, 76.1, 74.9, 74.0, 73.5, 71.3, 57.9, 55.7, 42.8, 37.5, 33.5, 30.1, 28.6, 28.0, 26.0, 25.7, 18.0, 17.6, 14.1, 4.4, -4.9, -5.1; IR (Film):  $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 3430$ , 2931, 1673, 1520, 1463, 1379, 1368, 1251, 1217, 1087, 1033, 751; MS (ESIpos): 592 [M<sup>+</sup>+Na]; HR-MS (ESIpos) (C<sub>30</sub>H<sub>55</sub>NNaO<sub>7</sub>Si) ber.: 592.3640 (M+Na), gef.: 592.3645 (M+Na).

**(1R)-1-C-(((3Z)-5-((*tert*-Butyl(dimethyl)silyl)oxy)-3-(methoxymethyl)-3-pentenyl)-5-(((2S)-2-((*tert*-butyl(dimethyl)silyl)oxy)pentanoyl)amino)-3,5-dideoxy-4-*O*-(methoxymethyl)-1,2-*O*-(1-methylethyliden)-*D*-threo-pentitol (340)**

31 mg 1-(((2S)-2-((*tert*-Butyl(dimethyl)silyl)oxy)pentanoyl)amino)-1,3,6,7-tetra-deoxy-2-*O*-(methoxymethyl)-4,5-*O*-(1-methylethyliden)-*D*-arabino-hept-6-enitol (**259**) (67 μmol, 1.0 eq, Diastereomergemisch, Hauptdiastereomer angegeben) werden in 135 μl THF (0.5 M) bei 0 °C vorgelegt. 12.4 mg 9-BBN-Dimer (51 μmol, 1.5 eq 9-BBN) werden hinzugefügt. Nach 8 h und 30 min bei 0 °C wird das Gemisch mit weiteren 12.4 mg 9-BBN-Dimer (51 μmol, 1.5 eq 9-BBN) versetzt und auf Raumtemperatur erwärmt. Nach weiteren 15 h und 30 min wird mit 10 μl dest. H<sub>2</sub>O gequencht. Die Reaktionsmischung wird sofort transferiert in eine vorbereitete Lösung aus 30 mg (((2E)-3-Brom-4-methoxy-2-butenyl)oxy)(*tert*-butyl)dimethylsilan (**339**) (0.10 mmol, 1.5 eq), 41 mg Caesiumcarbonat (0.12 mmol, 1.85 eq), 3.1 mg Triphenylarsen (97%, 9.8 μmol, 15

mol%) und 3.9 mg PdCl<sub>2</sub>(dppf)·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (**257**) (4.8 μmol, 7 mol%) in 0.44 ml THF und 30 μl dest. H<sub>2</sub>O. Weitere 0.1 ml THF (insgesamt 0.09 M in THF und dest. H<sub>2</sub>O) werden zum Nachspülen verwendet. Nach 24 h wird die Reaktionsmischung auf Kieselgel aufgezogen und säulenchromatographisch gereinigt (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc 50:1 → 10:1 → 6:1 → 3:1). Man erhält das gewünschte Produkt **340** (10.5 mg, 15.5 μmol, 23%) als gelbe Flüssigkeit.



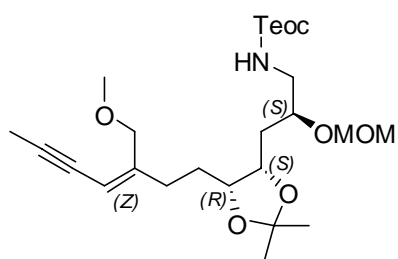
$R_f = 0.45$  (Hexan/EtOAc 3:1); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.07$  (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 5.53 (t,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 4.25-4.15 (m, 5H), 4.09-4.00 (m, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.84 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.30 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.35-2.25 (m, 1H), 2.14-2.04 (m, 1H), 1.62 (m, 8H), 1.41 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 0.95 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.88 (m, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.06 (s, 6H); IR (Film):  $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 3431, 2956, 2928, 2856, 2823, 1721, 1682, 1520, 1463, 1379, 1368, 1254, 1218, 1153, 1103, 1038, 899, 837, 779, 668$ ; MS (ESIpos): 675 [M<sup>+</sup>+Na]; HR-MS (ESIpos) (C<sub>34</sub>H<sub>69</sub>NNaO<sub>8</sub>Si<sub>2</sub>) ber.: 698.4454 (M+Na), gef.: 698.4455 (M+Na).

**(5*R*)-1,3-Dideoxy-2-*O*-(methoxymethyl)-5-*C*-((3*Z*)-3-(methoxymethyl)-3-hepten-5-ynyl)-4,5-*O*-(1-methylethyliden)-1-(((2-(trimethylsilyl)ethoxy)carbonyl)amino)-*D*-threo-pentitol (**350c**)**

33.1 mg 9-BBN-Dimer (134 μmol, 2.5 eq 9-BBN) werden in 0.5 ml THF auf 0 °C gebracht. Dann wird tropfenweise eine Lösung von 43 mg 1,3,6,7-Tetradecoxy-2-*O*-(methoxymethyl)-4,5-*O*-(1-methylethyliden)-1-(((2-(trimethylsilyl)ethoxy)carbonyl)amino)-*D*-arabino-hept-6-enitol (**349**) (0.11 mmol, 1.0 eq) in 0.54 ml THF (insgesamt 0.1 M) hinzugefügt und für 18 h bei 0 °C gerührt. Danach wird überschüssiges 9-BBN mit 0.5 ml dest. H<sub>2</sub>O gequench und das Gemisch für weitere 40 min gerührt. In der Zwischenzeit wird eine Lösung aus 42 mg (*2E*)-2-Brom-1-methoxy-2-hexen-4-in (**86**) (0.22 μmol, 2.0 eq), 80 mg Caesiumcarbonat (0.25 μmol, 2.2 eq), 14 mg Triphenylarsen (97%, 44 μmol, 40 mol%) und 12 mg PdCl<sub>2</sub>(dppf)·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (**257**) (15 μmol, 14 mol%) in 1 ml DMF vorbereitet. Man leitet für 15 min Argon durch die Lösung. Dann wird die Boranlösung (insgesamt 0.04 M in THF, DMF und dest. H<sub>2</sub>O) hinzugefügt und das Gemisch für 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend kühlt man die Reaktionsmischung auf 0 °C und versetzt sie mit 0.1 ml 3 M NaOH-Lösung und 0.1 ml 30%iger H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Lösung. Nach 30 min werden 3 ml ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lösung hinzugefügt. Man extrahiert mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, trocknet die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Das Rohprodukt wird auf Kieselgel aufgezogen und säulenchromatographisch



gereinigt (SiO<sub>2</sub>, EtOAc in Hexan 15%). Man erhält das gewünschte Produkt **350c** (17.7 mg, 35.4 μmol, 32%) als gelbe Flüssigkeit.



<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.45 (s, 1H), 5.29 (*br s*, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.20-4.13 (m, 5H), 4.04 (quint, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.83-3.79 (m, 1H), 3.50-3.40 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.18-3.12 (m, 1H), 2.36 (ddd, *J* = 14.8 Hz, *J* = 10.4 Hz, *J* = 5.2 Hz, 1H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.97 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 1.65-1.48

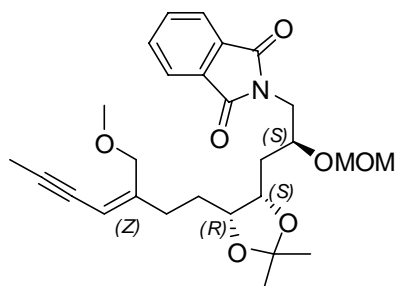
(m, 4H), 1.40 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 0.97 (m, 2H), 0.03 (s, 9H); MS (EI): *m/z* (% rel. Int.) = 314 (4), 159 (23), 146 (15), 127 (10), 115 (8), 113 (5), 108 (5), 103 (5), 102 (21), 101 (27), 98 (23), 95 (13), 89 (6), 83 (6), 75 (15), 74 (9), 73 (100), 69 (11), 68 (6), 45 (66), 44 (5), 43 (16), 41 (11).

**(5*R*)-1,3-Dideoxy-1-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)-2-*O*-(methoxymethyl)-5-*C*-((3*Z*)-3-(methoxymethyl)-3-hepten-5-ynyl)-4,5-*O*-(1-methylethyliden)-*D*-*threo*-pentitol (352)**

676 mg 1,3,6,7-Tetradeoxy-1-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)-2-*O*-(methoxymethyl)-4,5-*O*-(1-methylethyliden)-*D*-*arabino*-hept-6-enitol (**351**) (1.80 mmol, 1.0 eq, Diastereomergemisch, Hauptdiastereomer angegeben) werden in 3.6 ml THF (0.5 M) bei 0 °C vorgelegt. Man fügt 330 mg 9-BBN-Dimer (1.4 mmol, 1.5 eq 9-BBN) hinzu und erwärmt auf Raumtemperatur. Nach 2 h wird mit 0.36 ml dest. H<sub>2</sub>O gequencht. Die Reaktionsmischung wird sofort transferiert in eine vorbereitete Lösung aus 511 mg (2*E*)-2-Brom-1-methoxy-2-hexen-4-in (**86**) (2.70 mmol, 1.5 eq), 1.09 g Caesiumcarbonat (3.35 mmol, 1.85 eq), 85 mg Triphenylarsen (97%, 0.27 mmol, 15 mol%) und 103 mg PdCl<sub>2</sub>(dppf)·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (**257**) (0.126 mmol, 7 mol%) in 10 ml THF und 0.45 ml dest. H<sub>2</sub>O. Weitere 4.4 ml THF werden zum Nachspülen verwendet (insgesamt 0.1 M in THF und dest. H<sub>2</sub>O). Nach 17 h und 30 min bei Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung auf Kieselgel aufgezogen und säulenchromatographisch gereinigt (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc 50:1 → 10:1 → 4:1). Man erhält man das gewünschte Produkt **352** (696 mg, 1.43 mmol, 81%) als gelbe Flüssigkeit. Das Produkt lässt sich mit Hilfe der Säulenchromatographie nicht diastereomerenrein erhalten. Über die präparative HPLC hingegen gelingt die Reinigung.

Die präparative HPLC wurde an einem Shimadzu LC-8A Gerät mit einem Gilson 202 Fraktionssammler durchgeführt. Die Trennung erfolgte auf einer NW 50-Säule (200 mm x 48 mm, 06/01) mit Nucleodur 100-10-C18/A als stationärer Phase. Elution: Acetonitril/Wasser 45:55 (v/v), Fließgeschwindigkeit: 35 ml/min, Temperatur: 308 K, Druck: 4.8 MPa, Detektion: DAD (220 nm), Retentionszeit s. u.

Eine Zuordnung der NMR-Signale von **352** entnehme man bitte dem Anhang.



Hauptdiastereomer:  $R_f = 0.16$  (Hexan/EtOAc 3:1);  $[\alpha]_D^{20} = -1^\circ$  ( $c = 0.8$ ,  $\text{CHCl}_3$ );  $de > 99\%$  (HPLC: Säule: 125 mm Nucleodur 100-5-C18ec, 4.0 mm i.D.; Elution: Acetonitril/Wasser 45:55 (v/v); Fließgeschwindigkeit: 0.8 ml/min; Temperatur: 308 K; Druck: 5.5 MPa; Detektion: DAD (220 nm);  $t_R = 38.23$  min);  $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 7.84$

(m, 2H), 7.73 (m, 2H), 5.43 (m, 1H), 4.65 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 4.60 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 4.21 (ddd,  $J = 10.8$  Hz,  $J = 5.7$  Hz,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 4.14 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 4.12 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 4.09 (dddd,  $J = 9.7$  Hz,  $J = 7.0$  Hz,  $J = 4.9$  Hz,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 4.02 (ddd,  $J = 9.4$  Hz,  $J = 5.7$  Hz,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 3.82 (dd,  $J = 14.1$  Hz,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 3.72 (dd,  $J = 14.1$  Hz,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 2.32 (ddd,  $J = 15.0$  Hz,  $J = 10.0$  Hz,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 2.12 (ddd,  $J = 15.0$  Hz,  $J = 10.0$  Hz,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 1.97 (d,  $J = 2.4$  Hz, 3H), 1.65 (ddd,  $J = 14.1$  Hz,  $J = 10.8$  Hz,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.54 (ddd,  $J = 14.1$  Hz,  $J = 9.8$  Hz,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 1.51 (m, 1H), 1.34 (s, 3H), 1.28 (s, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (150 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 168.7, 149.7, 134.3, 132.6, 123.4, 108.7, 108.0, 97.2, 90.3, 77.6, 76.3, 74.4, 73.9, 71.6, 58.1, 56.0, 42.5, 34.4, 30.6, 28.6, 28.5, 26.1, 4.4$ ; IR (Film):  $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 2984, 2932, 2824, 2220, 1774, 1716, 1615, 1467, 1432, 1396, 1324, 1243, 1218, 1191, 1155, 1134, 1100, 1072, 1036, 964, 918, 866, 794, 725, 714, 530$ ; MS (ESIpos): 508  $[\text{M}^+ + \text{Na}]$ ; HR-MS (ESIpos) ( $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{NNaO}_7$ ) ber.: 508.2306 (M+Na), gef.: 508.2308 (M+Na); EA ( $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{NO}_7$ ) ber.: C 66.79, H 7.27, N 2.88, gef.: C: 66.84, H: 7.23, N: 2.88.

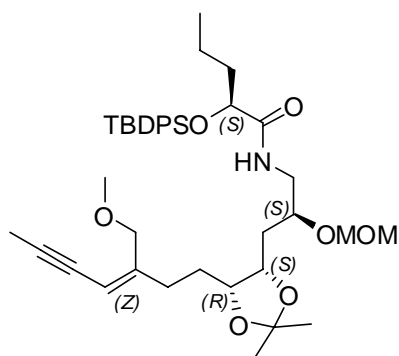
#### 5.3.4.6. LETZTE SCHRITTE ZUR DARSTELLUNG DES OST-FRAGMENTES

##### **(5R)-1-(((2S)-2-((tert-Butyl(diphenyl)silyl)oxy)pentanoyl)amino)-1,3-dideoxy-2-O-(methoxymethyl)-5-C-((3Z)-3-(methoxymethyl)-3-hepten-5-ynyl)-4,5-O-(1-methylethyliden)-D-threo-pentitol (353)**

Zu einer Lösung von 52.2 mg **352** (108  $\mu\text{mol}$ , 1.0 eq) in 1.1 ml EtOH (0.1 M) werden 16  $\mu\text{l}$  Hydrazin-Monohydrat (0.32 mmol, 3.0 eq) zugegeben, und das Gemisch wird für 2.5 h bei 60 °C gerührt. Die Reaktionslösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt, und der gebildete, flockige, weiße Niederschlag wird über eine Pipette mit etwas Baumwolle abfiltriert. Man wäscht mit 3 ml EtOH und 3 ml MeOH nach. Das Filtrat wird bis auf 200  $\mu\text{l}$  einrotiert und anschließend sofort weiter eingesetzt.

Das Rohprodukt wird mit 57.7 mg EDC·HCl (0.301 mmol, 2.8 eq), 42 mg 1-Hydroxybenzotriazol (98%, 0.31 mmol, 2.8 eq), 77 mg (*S*)-2-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)valeriansäure (0.22 mmol, 2.0 eq) und 71  $\mu$ l Diisopropylethylamin (0.43 mmol, 4.0 eq) in 0.43 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.25 M) für 8 h bei Raumtemperatur umgesetzt. Dann wird das Reaktionsgemisch auf Kieselgel aufgezogen. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc 7:1  $\rightarrow$  4:1) erhält man das gewünschte Produkt **353** (57.6 mg, 83.0  $\mu$ mol, 77% (über zwei Stufen)) als farblose Flüssigkeit.

Eine Zuordnung der NMR-Signale von **353** entnehme man bitte dem Anhang.



$R_f = 0.15$  (Hexan/EtOAc 4:1);  $[\alpha]_D^{20} = -24^\circ$  ( $c = 0.5$ , CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta = 7.67$  (m, 2H), 7.61 (m, 2H), 7.46 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.12 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 5.38 (m,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 4.70 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 4.67 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 4.23 (dd,  $J = 5.3$  Hz,  $J = 4.1$  Hz, 1H), 4.20 (dt,  $J = 7.5$  Hz,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 4.11 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 4.09 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 3.99 (ddd,  $J = 10.0$  Hz,  $J = 5.8$

Hz,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.55 (ddd,  $J = 13.9$  Hz,  $J = 6.1$  Hz,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.21 (ddd,  $J = 13.9$  Hz,  $J = 6.0$  Hz,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 2.32 (ddd,  $J = 15.0$  Hz,  $J = 10.0$  Hz,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 2.11 (ddd,  $J = 15.0$  Hz,  $J = 10.0$  Hz,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 1.96 (d,  $J = 2.4$  Hz, 3H), 1.62 (m, 1H), 1.54 (m, 2H), 1.52 (m, 1H), 1.43 (m, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.38 (m, 1H), 1.37 (m, 1H), 1.30 (s, 3H), 1.17 (m, 1H), 1.11 (s, 9H), 0.74 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (150 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta = 173.2$ , 149.7, 136.2, 136.1, 133.6, 133.2, 130.4 ( $\times 2$ ), 128.2, 128.1, 108.7, 108.0, 96.9, 90.3, 77.6, 76.4, 75.1, 74.7, 74.5, 71.6, 58.1, 55.9, 43.2, 37.2, 33.9, 30.5, 28.7, 28.5, 27.2, 26.1, 19.5, 17.2, 14.1, 4.4; IR (Film):  $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 3432$ , 3072, 3049, 2958, 2931, 2859, 2821, 2220, 1720, 681, 1589, 1518, 1488, 1463, 1428, 1379, 1368, 1346, 1246, 1218, 1153, 1111, 1036, 919, 895, 863, 822, 742, 703, 612, 506; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 694 (5), 693 ([M<sup>+</sup>], 9), 638 (15), 637 (45), 636 (100), 604 (13), 578 (13), 546 (22), 338 (11), 298 (13), 213 (11), 199 (45), 197 (19), 183 (14), 139 (14), 135 (50), 91 (11), 45 (31); HR-MS (ESIpos) (C<sub>40</sub>H<sub>59</sub>NNaO<sub>7</sub>Si) ber.: 716.3953 (M+Na), gef.: 716.3945 (M+Na); EA (C<sub>40</sub>H<sub>59</sub>NO<sub>7</sub>Si) ber.: C 69.23, H 8.57, N 2.02, gef.: C 69.17, H 8.48, N 1.88.

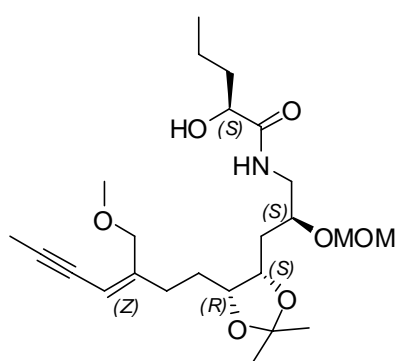
**(5*R*)-1,3-Dideoxy-1-(((2*S*)-2-hydroxypentanoyl)amino)-2-*O*-(methoxymethyl)-5-*C*-((3*Z*)-3-(methoxymethyl)-3-hepten-5-ynyl)-4,5-*O*-(1-methylethyliden)-*D*-*threo*-pentitol (**101**)****Methode A: TBS-Entschützung von 260**

Nach AAV 10 (**Methode A**) werden 9.60 mg **260** (16.9  $\mu\text{mol}$ , 1.0 eq) sowie 0.5 ml Tetra-*N*-butylammoniumfluorid (1.0 M in THF, 50  $\mu\text{mol}$ , 3.0 eq) in 0.5 ml THF (0.03 M) über einen Zeitraum von 3 h umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc in Hexan 20%) erhält man das gewünschte Produkt **101** (7.60 mg, 16.7  $\mu\text{mol}$ , 99%) als farblose Flüssigkeit.

**Methode B: TBDPS-Entschützung von 353**

Nach AAV 10 (**Methode A**) werden 57.7 mg **353** (83.1  $\mu\text{mol}$ , 1.0 eq) sowie 108  $\mu\text{l}$  Tetra-*N*-butylammoniumfluorid (1.0 M in THF, 108  $\mu\text{mol}$ , 1.3 eq) in 0.41 ml THF (0.2 M) über einen Zeitraum von 14 h umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Reinigung ( $\text{SiO}_2$ , Hexan/EtOAc 1:1  $\rightarrow$  1:1.5  $\rightarrow$  1:2) erhält man das gewünschte Produkt **101** (34.3 mg, 75.3  $\mu\text{mol}$ , 90%) als farblose Flüssigkeit.

Eine Zuordnung der NMR-Signale von **101** entnehme man bitte dem Anhang.



$R_f = 0.18$  (Hexan/EtOAc 1:1);  $[\alpha]_D^{20} = -17^\circ$  ( $c = 0.9$ ,  $\text{CHCl}_3$ );

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 6.95$  (m, 1H), 5.44 (m, 1H), 4.71 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 4.67 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 4.20 (ddd,  $J = 9.3$  Hz,  $J = 5.8$  Hz,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 4.15 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 4.13 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 4.06 (ddd,  $J = 8.0$  Hz,  $J = 5.1$  Hz,  $J = 3.8$  Hz, 1H), 4.04 (ddd,  $J = 9.2$  Hz,  $J = 5.7$  Hz,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.52 (ddd,  $J = 14.0$  Hz,  $J = 6.2$  Hz,  $J = 3.7$  Hz,

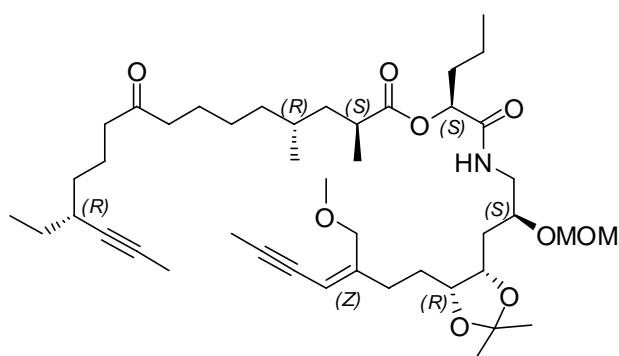
1H), 3.39 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.23 (ddd,  $J = 14.0$  Hz,  $J = 6.2$  Hz,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 2.78 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 2.31 (ddd,  $J = 15.0$  Hz,  $J = 10.0$  Hz,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 2.11 (ddd,  $J = 15.0$  Hz,  $J = 10.0$  Hz,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 1.96 (d,  $J = 2.4$  Hz, 3H), 1.75 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.56 (m, 2H), 1.53 (m, 1H), 1.44 (m, 2H), 1.39 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 0.94 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (150 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta = 174.2$ , 149.5, 108.9, 108.0, 97.4, 90.4, 77.6, 76.3, 76.2, 74.4, 72.1, 71.6, 58.0, 55.9, 43.7, 37.5, 34.0, 30.5, 28.7, 28.6, 26.1, 18.7, 14.0, 4.4; IR (Film):  $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 3398$ , 2982, 2957, 2931, 2874, 2822, 2220, 1715, 1654, 1534, 1454, 1379, 1369, 1246, 1218, 1154, 1101, 1059, 1034, 917, 868; MS (EI):  $m/z$  (% rel. Int.) = 456 (5), 455 ( $[\text{M}^+]$ , 18), 199 (15), 187 (16), 186 (24), 175 (25), 143 (24), 135 (19), 133 (21), 131 (17), 130 (20), 119 (15), 109 (19), 105 (22), 101 (18), 93

(18), 91 (25), 55 (29), 45 (100), 43 (25), 30 (54); HR-MS (EI) (C<sub>24</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>7</sub>) ber.: 455.2883, gef.: 455.2882; EA (C<sub>24</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>7</sub>) ber.: C 63.27, H 9.07, N 3.07, gef.: C 63.18, H 8.92, N 3.02.

### 5.3.5. SYNTHESE VON MYXOVIRESCIN A<sub>1</sub> (57A) SOWIE DES DERIVATES 415

#### Metathesevorläufer 354

24.4 mg des Alkohols **101** (53.6 μmol, 1.3 eq) werden in 0.3 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bei Raumtemperatur vorgelegt. Nacheinander werden 11.6 μl Triethylamin (82.4 μmol, 2.0 eq), 15.8 mg EDC·HCl (82.4 μmol, 2.0 eq), 13.3 mg der Säure **100** (41.2 μmol, 1.0 eq) in 0.12 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (insgesamt 0.1 M), 11.4 mg 1-Hydroxybenzotriazol (82.4 μmol, 2.0 eq) und 10.1 mg 4-Dimethylaminopyridin (82.4 μmol, 2.0 eq) hinzugefügt. Nach 1 h wird das Reaktionsgemisch mit weiteren 11.8 mg EDC·HCl (61.6 μmol, 1.5 eq) sowie 10.1 mg 4-Dimethylaminopyridin (82.4 μmol, 2.0 eq) versetzt. Nochmals 5.1 mg 4-Dimethylaminopyridin (42 μmol, 1.0 eq) werden nach 16 h zugegeben. Die Reaktionsmischung wird nach insgesamt 18 h auf Kieselgel aufgezogen. Nach säulenchromatographischer Reinigung (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc 10:1 → 6:1 → 4:1) erhält man das gewünschte Produkt **354** (20.3 mg, 26.7 μmol, 65%) als farblose Flüssigkeit.



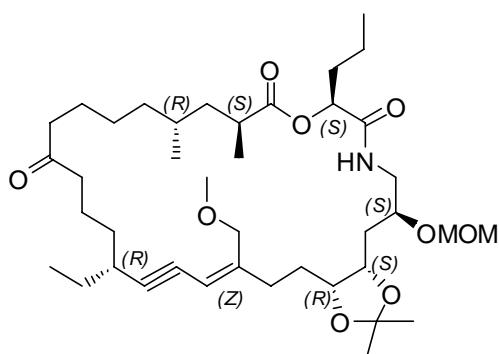
$R_f = 0.63$  (Hexan/EtOAc 1:1);  $[\alpha]_D^{20} = -5^\circ$   
( $c = 0.1$ , CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta = 6.62$  (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 5.44 (m, 1H), 5.07 (dd,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 4.70 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 4.66 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.15 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 4.12 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 4.02 (ddd,  $J = 9.7$  Hz,  $J = 5.7$

Hz,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.54 (ddd,  $J = 14.0$  Hz,  $J = 6.2$  Hz,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.18 (dt,  $J = 14.0$  Hz,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.36 (m, 5H), 2.16 (m, 2H), 1.96 (d,  $J = 2.3$  Hz, 3H), 1.78 (d,  $J = 2.4$  Hz, 3H), 1.82-1.23 (m, 23H), 1.39 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.17 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 0.96 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 0.92 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 0.85 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (150 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):  $\delta = 210.8, 175.8, 170.0, 149.4, 108.4, 107.7, 97.0, 90.0, 82.1, 77.3, 76.7, 76.0, 75.8, 74.1, 73.8, 71.4, 57.8, 55.5, 43.4, 42.7, 42.6, 40.6, 37.4, 37.1, 34.6, 34.1, 33.6, 33.4, 30.4, 30.3, 28.4$  (× 2), 28.2, 26.6, 25.8, 24.1, 21.9, 19.0, 18.3, 16.8, 13.6, 11.6, 4.1, 3.1; IR (Film):  $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 3446, 3349, 2957, 2925, 2873, 2856, 2823, 2220, 1739, 1713, 1688, 1527, 1459, 1409, 1378, 1245, 1218, 1153, 1106, 1061, 1034, 964, 918, 865$ ; MS (ESIpos): 782 [M<sup>+</sup>+Na]; HR-MS (ESIpos) (C<sub>44</sub>H<sub>73</sub>NNaO<sub>9</sub>) ber.: 782.5178 (M+Na), gef.: 782.5186 (M+Na); EA (C<sub>44</sub>H<sub>73</sub>NO<sub>9</sub>) ber.: C 69.53, H 9.68, N 1.84, gef.: C 69.70, H 9.57, N 1.77.

**Metatheseprodukt 386**

31 mg des Diins **354** (41  $\mu\text{mol}$ , 1.0 eq) werden in 35 ml Toluol bei 80 °C vorgelegt. Dann werden 12.7 mg Molybdän-Komplex **372** (20.3  $\mu\text{mol}$ , 0.5 eq) in 6 ml Toluol (insgesamt 0.001 M) sowie 78  $\mu\text{l}$   $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.2 mmol, 30.0 eq) hinzugefügt. Nach 14 h wird die Reaktionsmischung mit dest.  $\text{H}_2\text{O}$ , ges. NaCl-Lösung und MTBE aufgearbeitet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Danach wird das Rohprodukt auf Kieselgel aufgezogen und säulenchromatographisch ( $\text{SiO}_2$ , Hexan/EtOAc 4:1  $\rightarrow$  3.5:1  $\rightarrow$  3:1) gereinigt. Man erhält das gewünschte Produkt **386** (22.6 mg, 32.0  $\mu\text{mol}$ , 79%) als gelbe Flüssigkeit. Das Metatheseprodukt **386** zersetzt sich bereits nach 1 h in  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ . In  $\text{C}_6\text{D}_6$  ist **386** hingegen stabil.

Eine Zuordnung der NMR-Signale von **386** entnehme man bitte dem Anhang.



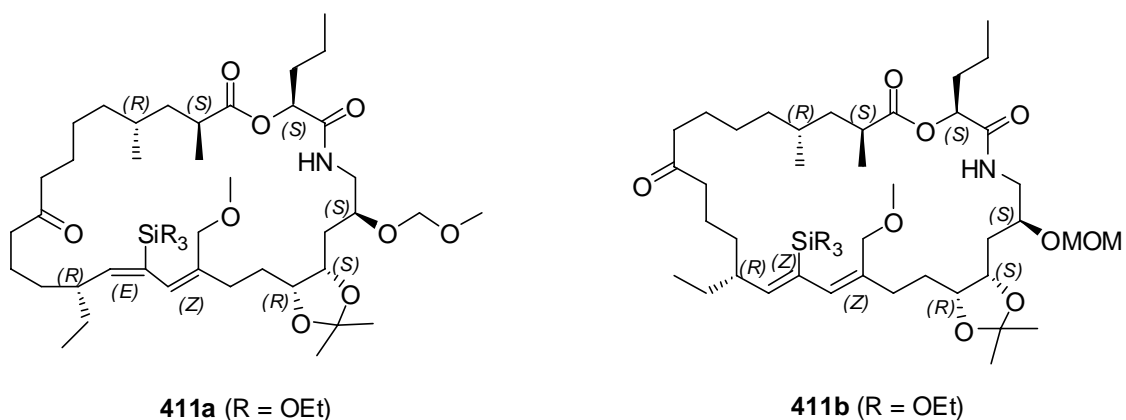
$R_f = 0.43$  (Hexan/EtOAc 1:1);  $[\alpha]_D^{20} = -9^\circ$  (c = 0.9, Toluol);  $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 6.17$  (br dd,  $J = 6.4$  Hz,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 5.66 (m, 1H), 5.24 (dd,  $J = 7.7$  Hz,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 4.55 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 4.53 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 4.37 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 4.34 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.55 (ddd,  $J = 14.0$  Hz,  $J = 7.2$  Hz,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 3.41 (dt,  $J = 13.9$  Hz,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.58 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.85 (m, 3H), 1.73-1.52 (m, 8H), 1.49 (m, 1H), 1.44-1.21 (m, 10H), 1.41 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.13 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.08 (m, 1H), 0.98 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 0.83 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 0.81 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (150 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 209.0, 175.7, 169.8, 149.9, 109.0, 107.7, 97.4, 96.5, 79.7, 77.2, 74.8, 74.5, 74.3, 71.9, 57.9, 55.4, 42.8, 42.6, 41.9, 41.2, 37.7, 36.9, 34.6$  ( $\times 2$ ), 34.3, 33.3, 30.7, 30.5, 28.8 ( $\times 2$ ), 28.4, 26.7, 26.1, 24.2, 23.0, 19.9, 18.7, 17.2, 13.8, 12.1; IR (Film):  $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 3445, 3342, 2960, 2930, 2874, 2822, 2209, 1739, 1710, 1691, 1525, 1459, 1406, 1378, 1218, 1153, 1099, 1034, 918, 863$ ; MS (ESIpos): 728 [ $\text{M}^+ + \text{Na}$ ]; HR-MS (ESIpos) ( $\text{C}_{40}\text{H}_{68}\text{NO}_9$ ) ber.: 706.4889 (M+H), gef.: 706.4891 (M+H).

**Verbindungen 411a, 411b und 411c**

9.3 mg des Enins **386** (13  $\mu\text{mol}$ , 1.0 eq) werden in 65  $\mu\text{l}$  Toluol (0.2 M) bei Raumtemperatur vorgelegt. 5.1  $\mu\text{l}$  Triethoxysilan (26  $\mu\text{mol}$ , 2.0 eq) sowie 1.7 mg  $[\text{CpRu}(\text{MeCN})_3]\text{PF}_6$  (**414**) (3.9  $\mu\text{mol}$ , 30 mol%) werden hinzugefügt. Kräftiges Rühren ist dabei erforderlich, um eine feine

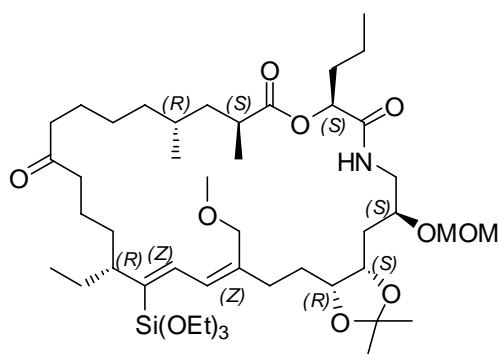
Dispersion des zur Agglomeration neigenden Ruthenium-Katalysators **414** zu erzielen. Nach 75 min werden 1 mg Tris(hydroxymethyl)-phosphin (8  $\mu\text{mol}$ , 0.6 eq) hinzugegeben. Der Katalysator agglomeriert sofort nach der Zugabe. Nach 30 min Rühren wird die Reaktionsmischung über Kieselgel filtriert. Es wird mit EtOAc (3 ml) gewaschen. Nach dem Einengen des Filtrats am Rotationsverdampfer und Entfernen überschüssigen Silans am Hochvakuum wird das Rohprodukt durch präparative DC ( $\text{SiO}_2$ , Hexan/EtOAc 1.5:1) gereinigt. Man isoliert **411a** und/oder **411b** (Fraktion A, 6.0 mg, 6.9  $\mu\text{mol}$ , 53%) sowie **411c** (Fraktion B, 1.5 mg, 1.7  $\mu\text{mol}$ , 13%) als gelbe Flüssigkeiten. Aus NMR-spektroskopischen Untersuchungen konnte nicht eindeutig geklärt werden, ob Fraktion A Verbindung **411a** oder **411b** enthält. HPLC-Ergebnisse hingegen lassen vermuten, dass Fraktion A ein Gemisch aus zwei Isomeren enthält.

Eine Zuordnung der NMR-Signale von **411a** oder **411b** sowie **411c** entnehme man bitte dem Anhang.



$R_f = 0.78$  (Hexan/EtOAc 1:1);  $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 6.77$  (dd,  $J = 6.1$  Hz,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 6.12 (dd,  $J = 9.5$  Hz,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.49 (dd,  $J = 8.1$  Hz,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 4.65 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 4.63 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 4.33 (m, 1H), 4.23 (ddd,  $J = 9.6$  Hz,  $J = 5.8$  Hz,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 4.16 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1H), 4.11 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.90 (q,  $J = 7.0$  Hz, 6H), 3.77 (ddd,  $J = 14.0$  Hz,  $J = 6.5$  Hz,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 3.30 (ddd,  $J = 14.0$  Hz,  $J = 7.0$  Hz,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.64 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.11 (m, 2H), 2.07 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.64 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.52 (m, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.42-1.35 (m, 4H), 1.34 (s, 3H), 1.27 (m, 1H), 1.26 (m, 1H), 1.22 (t,  $J = 7.0$  Hz, 9H), 1.22 (m, 2H), 1.16 (m, 1H), 1.15 (m, 1H), 1.11 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 0.99 (m, 1H), 0.93 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 0.85 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 0.80 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (150 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 208.7$ , 175.6, 169.6, 151.5, 137.7, 133.0, 126.6, 107.8, 97.6, 77.2, 76.8, 74.4, 74.2, 71.5, 58.9, 58.2, 55.2, 43.8, 42.7, 42.6, 41.8, 41.2, 37.2,

36.5, 34.5 ( $\times 2$ ), 34.2, 31.2, 30.7, 28.8, 28.6, 28.0, 27.2, 26.2, 24.0, 22.2, 20.2, 18.8, 18.5, 17.9, 13.8, 12.0.



**411c**

$R_f = 0.64$  (Hexan/EtOAc 1:1); <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta = 7.19$  (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H), 7.01 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H), 6.22 (dd,  $J = 6.6$  Hz,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 5.24 (dd,  $J = 7.5$  Hz,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 4.56 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 4.55 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.16 (dd,  $J = 12.0$  Hz,  $J = 0.6$  Hz, 1H), 4.12 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 4.02 (ddd,  $J = 9.7$  Hz,  $J = 5.9$  Hz,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.91 (q,  $J = 7.0$  Hz, 6H), 3.53 (ddd,  $J = 14.1$

Hz,  $J = 6.9$  Hz,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 3.45 (ddd,  $J = 13.9$  Hz,  $J = 4.5$  Hz,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.59 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.14 (m, 2H), 2.13 (m, 1H), 1.86 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.75 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.57 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.54 (m, 2H), 1.50 (m, 1H), 1.49 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.39 (m, 2H), 1.36 (m, 1H), 1.30 (s, 3H), 1.29 (m, 1H), 1.26 (t,  $J = 7.0$  Hz, 9H), 1.21 (m, 2H), 1.12 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.06 (m, 1H), 1.00 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 0.82 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 0.81 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (150 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta = 209.3$ , 175.7, 169.8, 140.0, 139.8, 139.6, 128.9, 107.7, 96.5, 77.4, 74.9, 74.6, 74.2, 69.7, 58.6, 57.8, 55.3, 48.8, 43.4, 42.7, 41.9, 41.2, 37.6, 36.9, 34.4, 34.3, 33.4, 33.2, 30.4, 29.5, 29.1, 28.9, 26.7, 26.2, 24.1, 23.1, 19.8, 18.7, 18.6, 17.1, 13.8, 12.6.

### Verbindungen 412 und 413

1.8 mg Silber(I)fluorid (14  $\mu$ mol, 2.0 eq) in 14  $\mu$ l MeOH (1.0 M bezogen auf Silber(I)fluorid) und 0.7  $\mu$ l dest. H<sub>2</sub>O (5% bezogen auf MeOH) werden 15 min im Ultraschallbad unter Lichtausschluss aktiviert. Dann fügt man eine Lösung von 6.0 mg Fraktion A (6.9  $\mu$ mol, 1.0 eq) in 35  $\mu$ l THF und 10  $\mu$ l MeOH (0.15 M) hinzu und lässt 75 min bei Raumtemperatur rühren. Anschließend wird die Reaktionsmischung über Kieselgel filtriert, mit Et<sub>2</sub>O (3 ml) und EtOAc (2 ml) gewaschen und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeengt. Nach erfolgter Reinigung des Rohproduktes durch preparative DC (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc 1.5:1) erhält man **412** (1.2 mg, 1.7  $\mu$ mol, 25%) und **413** (1.1 mg, 1.6  $\mu$ mol, 23%) als gelbe Flüssigkeiten.

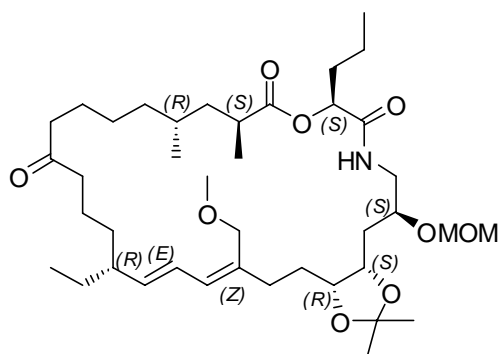
Analog werden 0.4 mg Silber(I)fluorid (3.2  $\mu$ mol, 1.9 eq) in 3.2  $\mu$ l MeOH (1 M bezogen auf Silber(I)fluorid) und 0.16  $\mu$ l dest. H<sub>2</sub>O (5% bezogen auf MeOH) für 15 min im Ultraschallbad unter Lichtausschluss aktiviert. Dann fügt man eine Lösung von 1.5 mg Fraktion B (1.7  $\mu$ mol, 1.0 eq) in 16  $\mu$ l THF (0.11 M) hinzu und lässt 8 h bei Raumtemperatur rühren. Anschließend wird die



Reaktionsmischung über Kieselgel filtriert, mit Et<sub>2</sub>O und EtOAc gewaschen und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingengt. Nach erfolgter Reinigung des Rohproduktes durch präparative DC (SiO<sub>2</sub>, Hexan/EtOAc 1.5:1) erhält man **412** (1.1 mg, 1.6 μmol, 94%) als gelbe Flüssigkeit.

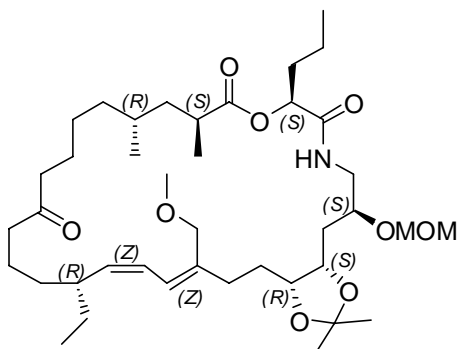
Insgesamt werden 2.3 mg (*E,Z*)-Dien **412** (3.3 μmol, 25%) sowie 1.1 mg (*Z,Z*)-Dien **413** (1.6 μmol, 12%) über zwei Stufen isoliert.

Eine Zuordnung der NMR-Signale von **412** und **413** entnehme man bitte dem Anhang.

**412**

$R_f = 0.31$  (Hexan/EtOAc 1.5:1); <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ = 6.43 (dd,  $J = 15.0$  Hz,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 6.21 (br st, 1H), 6.16 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 5.38 (dd,  $J = 15.0$  Hz,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 5.20 (dd,  $J = 6.9$  Hz,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.18 (m, 1H), 4.05 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H), 4.02 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.52 (ddd,  $J = 14.1$  Hz,  $J = 6.9$  Hz,  $J = 3.7$  Hz, 1H), 3.44 (ddd,  $J = 14.0$  Hz,  $J = 4.6$  Hz,  $J = 4.3$

Hz, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 2.60 (m, 1H), 2.50 (ddd,  $J = 14.5$  Hz,  $J = 10.6$  Hz,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 2.31 (ddd,  $J = 14.5$  Hz,  $J = 10.2$  Hz,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.01 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.73-1.00 (m, 21H), 1.44 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.13 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 0.86 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 0.82 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H), 0.82 (d,  $J = 7.4$  Hz, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (150 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ = 209.1, 175.8, 169.7, 138.9, 136.5, 128.9, 126.6, 107.7, 96.6, 77.8, 75.0, 74.6, 74.2, 70.4, 57.6, 55.3, 45.3, 43.1, 42.8, 41.8, 41.3, 37.6, 36.7, 34.9, 34.3, 33.5, 32.1, 30.4, 29.5, 28.8, 28.7, 26.7, 26.1, 24.0, 22.8, 20.0, 18.7, 17.3, 13.8, 12.0; MS (ESIpos): 730 [M<sup>+</sup>+Na]; HR-MS (ESIpos) (C<sub>40</sub>H<sub>69</sub>NNaO<sub>9</sub>) ber.: 730.4855 (M+Na), gef.: 730.4867 (M+Na).

**413**

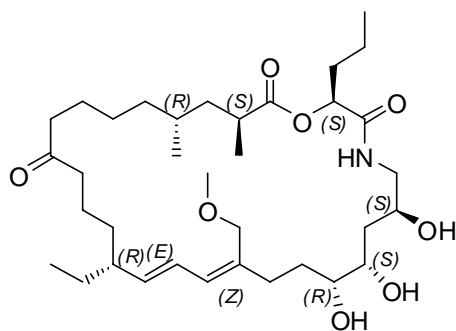
$R_f = 0.50$  (Hexan/EtOAc 1.5:1); <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ = 6.60 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 6.49 (A-Teil eines ABMX-Spinsystems,  $J = 11.6$  Hz (simuliert),  $J = 1.5$  Hz (simuliert), 1H), 6.46 (B-Teil eines ABMX-Spinsystems,  $J = 11.6$  Hz (simuliert),  $J = -11.4$  Hz (simuliert), 1H), 5.47 (dd,  $J = 8.0$  Hz,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 5.03 (X-Teil eines ABMX-Spinsystems, t,  $J = 10.0$  Hz (gemessen),  $J = -11.4$  Hz (simuliert),  $J = 1.5$  Hz (simuliert), 1H), 4.62 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 4.60 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 4.37 (ddd,  $J = 10.4$  Hz,  $J = 5.7$  Hz,  $J = 2.9$  Hz, 1H), 4.13 (ddd,

$J = 10.5$  Hz,  $J = 5.8$  Hz,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.98 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 3.92 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 3.56 (ddd,  $J = 13.8$  Hz,  $J = 5.0$  Hz,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 3.53 (ddd,  $J = 13.8$  Hz,  $J = 6.4$  Hz,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.58 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.45 (M-Teil eines ABMX-Spinsystems, m, 1H), 2.37 (dt,  $J = 14.0$  Hz,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 2.22-1.04 (m, 27H), 1.43 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.08 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 0.84 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 0.83 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 0.79 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$ -NMR (150 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 212.4, 175.7, 169.7, 138.4, 136.3, 125.1, 125.0, 107.8, 96.9, 77.0, 75.7, 74.3, 74.1, 70.0, 57.9, 55.3, 43.1, 42.9, 42.1, 41.4, 38.8, 37.0, 36.8, 35.3, 34.5, 33.5, 32.6, 30.4, 29.2, 28.9 (\times 2), 27.2, 26.3, 24.1, 22.5, 20.0, 18.7, 17.2, 13.8, 12.1$ ; MS (ESIpos): 730 [ $\text{M}^+ + \text{Na}$ ]; HR-MS (ESIpos) ( $\text{C}_{40}\text{H}_{69}\text{NNaO}_9$ ) ber.: 730.4865 (M+Na), gef.: 730.4868 (M+Na).

### Myxovirescin A<sub>1</sub> (57a)

7.50 mg Verbindung **412** (10.6  $\mu\text{mol}$ , 1.0 eq) werden in 1.06 ml THF (0.01 M) bei 60 °C vorgelegt. Man fügt 50  $\mu\text{l}$  dest.  $\text{H}_2\text{O}$  (0.21 M), 16.1  $\mu\text{l}$  MeOH (0.66 M) und 6.42  $\mu\text{l}$  70%ige Perchlorsäure (1.65 M) hinzu. Nach 1 h ist die Isopropyliden-Entschützung vollständig. Da nach insgesamt 2 h keine Veränderung am DC zu beobachten ist, werden weitere 50  $\mu\text{l}$  dest.  $\text{H}_2\text{O}$  und 12.84  $\mu\text{l}$  70%ige Perchlorsäure hinzugefügt. Es bildet sich das gewünschte Produkt, allerdings sehr langsam. Nach insgesamt 5 h wird die Reaktionsmischung mit weiteren 50  $\mu\text{l}$  dest.  $\text{H}_2\text{O}$  und 12.84  $\mu\text{l}$  70%iger Perchlorsäure versetzt und nach 7 h auf 40 °C gebracht. Nochmals 50  $\mu\text{l}$  dest.  $\text{H}_2\text{O}$ , 16.1  $\mu\text{l}$  MeOH und 12.84  $\mu\text{l}$  70%ige Perchlorsäure werden nach 19 h hinzugefügt, und es wird erneut auf 60 °C erhitzt. Analog zu SEEBACH ist die Bildung von nicht näher charakterisierten Nebenprodukten zu beobachten. Nach 22.5 h ist der Umsatz vollständig. Es wird mit ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gequenchet und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Trocknung über  $\text{MgSO}_4$  und Einengen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer ergibt eine gelbe Flüssigkeit. Das Rohprodukt wird durch präparative DC ( $\text{SiO}_2$ , MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ / $\text{Et}_2\text{O}$  0.1:1:1) gereinigt. Man erhält Myxoviresin A<sub>1</sub> (**57a**) (2.5 mg, 4.0  $\mu\text{mol}$ , 38%) als farblosen Feststoff. Alternativ kann die Reinigung auch mit EtOAc als Laufmittel erfolgen. Der Naturstoff ist Säure-empfindlich und geringe Mengen **57a** zersetzen sich in  $\text{CDCl}_3$ . In  $\text{C}_6\text{D}_6$  ist **57a** hingegen stabil.

Eine Zuordnung der NMR-Signale von **57a** entnehme man bitte dem Anhang.



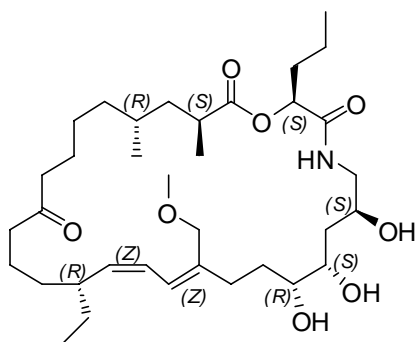
$R_f$  (MOM-geschütztes Produkt) = 0.30 (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O 0.1:1:1);  $R_f$  (MOM-geschütztes Produkt) = 0.42 (EtOAc);  $R_f$  (Produkt **57a**) = 0.14 (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O 0.1:1:1);  $R_f$  (Produkt **57a**) = 0.22 (EtOAc); <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ = 6.44 (br s, 1H), 6.35 (dd,  $J$  = 14.9 Hz,  $J$  = 10.9 Hz, 1H), 6.12 (d,  $J$  = 10.9 Hz, 1H), 5.30 (m, 2H), 4.02 (d,  $J$  = 11.3 Hz, 1H), 4.00 (br m, 1H), 3.84 (br m, 1H), 3.79

(br s, 1H), 3.74 (d,  $J$  = 11.3 Hz, 1H), 3.58 (br m, 1H), 3.52 (ddd,  $J$  = 13.6 Hz,  $J$  = 6.6 Hz,  $J$  = 3.8 Hz, 1H), 3.27 (dt,  $J$  = 13.6 Hz,  $J$  = 5.6 Hz, 1H), 3.04 (s, 3H), 3.01 (br s, 1H), 2.80 (br s, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.12-0.98 (m, 28H), 1.09 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H), 0.87 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3H), 0.83 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H), 0.82 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 3H); <sup>13</sup>C-NMR (150 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ = 210.2, 175.9, 170.8, 139.2, 135.9, 130.0, 126.6, 74.1, 73.8, 72.2, 71.1, 69.3, 57.9, 45.7, 45.6, 42.9, 42.3, 41.4, 37.4, 36.7 (× 2), 35.0, 34.3, 31.2, 31.1, 30.6, 28.8, 26.8, 24.0, 22.4, 19.9, 18.6, 17.6, 13.8, 12.1; MS (ESIpos): 646 [M<sup>+</sup>+Na]; HR-MS (ESIpos) (C<sub>35</sub>H<sub>61</sub>NNaO<sub>8</sub>) ber.: 646.4289 (M+Na), 646.4290 (M+Na).

### Myxovirescin-A<sub>1</sub>-Isomer 415

3.9 mg Verbindung **413** (5.5 μmol, 1.0 eq) werden in 0.55 ml THF (0.01 M) bei 60 °C vorgelegt. Man fügt 25 μl dest. H<sub>2</sub>O (0.22 M), 8.4 μl MeOH (0.66 M) und 3.3 μl 70%ige Perchlorsäure (1.67 M) hinzu. Nach 2 h ist die Isopropyliden-Entschützung vollständig. Da nach insgesamt 5 h noch MOM-geschütztes Produkt vorhanden ist, werden weitere 30 μl dest. H<sub>2</sub>O, 10 μl MeOH und 12 μl 70%ige Perchlorsäure zugegeben. Nach insgesamt 7 h wird die Reaktionsmischung mit weiteren 30 μl dest. H<sub>2</sub>O, 10 μl MeOH und 12 μl 70%iger Perchlorsäure versetzt. Auch hier ist die Bildung von nicht näher charakterisierten Nebenprodukten zu beobachten. Nach 10.5 h ist der Umsatz vollständig. Es wird mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gequench und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Trocknung über MgSO<sub>4</sub> und Einengen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer ergibt eine gelbe Flüssigkeit, die durch präparative DC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc) gereinigt wird. Man erhält das Myxoviresin A<sub>1</sub>-Isomer **415** (1.3 mg, 2.1 μmol, 38%) als farblosen Feststoff.

Eine Zuordnung der NMR-Signale von **415** entnehme man bitte dem Anhang.



$R_f = 0.58$  (EtOAc);  $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 6.66$  (dd,  $\Sigma J = 11.3$  Hz, 1H), 6.51 (*app* d,  $J = 11.7$  Hz, 1H), 6.49 (*app* dd,  $J = 11.7$  Hz,  $J = 9.8$  Hz, 1H), 5.49 (dd,  $J = 7.9$  Hz,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 5.04 (*app* t,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 4.04 (br s, 1H), 3.97 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 3.94 (br s, 1H), 3.92 (br s, 1H), 3.91 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.63 (ddd,  $J = 13.5$  Hz,  $J = 6.7$  Hz,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 3.25 (ddd,  $J = 13.6$  Hz,  $J = 7.4$  Hz,  $J = 4.7$  Hz, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.08 (br s, 1H), 2.75 (br s, 1H), 2.56 (m, 2H), 2.50 (ddd,  $J = 13.6$  Hz,  $J = 10.0$  Hz,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 2.39 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.84 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.67 (m, 2H), 1.66 (m, 1H), 1.56-1.08 (m, 14H), 1.08 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 0.94 (m, 1H), 0.90 (m, 1H), 0.89 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 0.84 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 0.81 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (150 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta = 212.8, 175.7, 170.5, 138.4, 136.0, 125.7, 125.3, 74.1, 73.2, 72.6, 70.0, 69.2, 57.9, 45.5, 43.1, 42.5, 41.8, 39.4, 37.0, 36.5, 36.3, 35.6, 34.5, 32.2, 30.6, 29.9, 29.4, 26.9, 23.9, 21.9, 20.0, 18.7, 18.1, 13.8, 12.2$ ; MS (ESIpos): 646  $[\text{M}^+ + \text{Na}]$ ; HR-MS (ESIpos) ( $\text{C}_{35}\text{H}_{61}\text{NNaO}_8$ ) ber.: 646.4289 (M+Na), 646.4287 (M+Na).

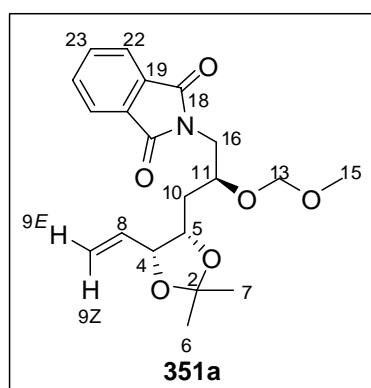
## 6. ANHANG

## 6.1. NMR-SPEKTROSKOPISCHE UNTERSUCHUNGEN AUSGEWÄHLTER VERBINDUNGEN

## Zuordnung des Phthalimids 351a (Hauptdiastereomer)

1D-NMR:  $^1\text{H}$ -NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $^{13}\text{C}$ -NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );

2D-NMR: COSY, NOESY, HSQC, HMQC, HMBC.



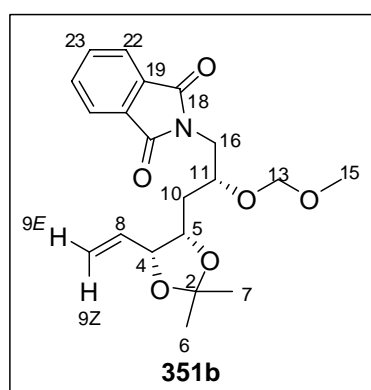
Position	$\delta$ $^1\text{H}$ -NMR [ppm]	$\delta$ $^{13}\text{C}$ -NMR [ppm]
2		108.4
4	4.52 (ddt, $J = 7.5$ Hz, $J = 6.4$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1H)	79.6
5	4.34 (ddd, $J = 10.5$ Hz, $J = 6.3$ Hz, $J = 2.8$ Hz, 1H)	74.3
6	1.42 (s, 3H)	28.2
7	1.34 (s, 3H)	25.6
8	5.78 (ddd, $J = 17.1$ Hz, $J = 10.3$ Hz, $J = 7.6$ Hz, 1H)	134.2
9E	5.24 (ddd, $J = 10.3$ Hz, $J = 1.6$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 1H),	118.5
9Z	5.30 (ddd, $J = 17.1$ Hz, $J = 1.5$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1H)	
10	1.57 (ddd, $J = 14.3$ Hz, $J = 9.6$ Hz, $J = 2.8$ Hz, 1H), 1.67 (ddd, $J = 14.3$ Hz, $J = 10.5$ Hz, $J = 3.6$ Hz, 1H)	34.8
11	4.14 (dddd, $J = 9.6$ Hz, $J = 6.7$ Hz, $J = 4.8$ Hz, $J = 3.6$ Hz, 1H)	73.6
13	4.64 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.70 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H)	96.8
15	3.20 (s, 3H)	55.8
16	3.77 (dd, $J = 14.1$ Hz, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.85 (dd, $J = 14.1$ Hz, $J = 6.7$ Hz, 1H)	42.0

18		168.4
19		132.2
22	7.86 (m, 2H)	123.2
23	7.72 (m, 2H)	133.9

### Zuordnung des Phthalimids 351b (Nebendiastereomer)

1D-NMR:  $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );

2D-NMR: COSY, NOESY, HSQC, HMQC, HMBC.



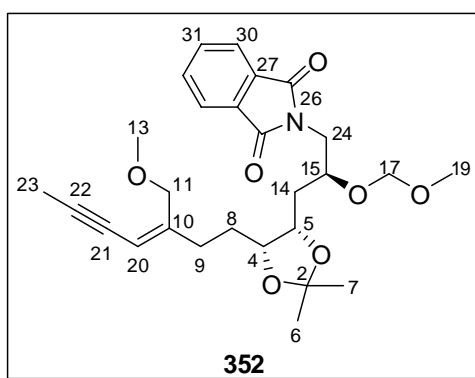
Position	$\delta$ $^1\text{H-NMR}$ [ppm]	$\delta$ $^{13}\text{C-NMR}$ [ppm]
2		108.4
4	4.55 (ddt, $J = 7.7$ Hz, $J = 6.2$ Hz, n.a., 1H)	79.8
5	4.46 (ddd, $J = 8.4$ Hz, $J = 6.1$ Hz, $J = 5.1$ Hz, 1H)	74.4
6	1.48 (s, 3H)	28.2
7	1.37 (s, 3H)	25.7
8	5.77 (ddd, $J = 17.1$ Hz, $J = 10.3$ Hz, $J = 7.8$ Hz, 1H)	134.3
9E	5.17 (ddd, $J = 10.3$ Hz, $J = 1.6$ Hz, $J = 0.9$ Hz, 1H),	118.6
9Z	5.30 (ddd, $J = 17.1$ Hz, $J = 1.6$ Hz, $J = 1.1$ Hz, 1H)	
10	1.71 (ddd, $J = 14.3$ Hz, $J = 5.9$ Hz, $J = 5.1$ Hz, 1H), 1.80 (ddd, $J = 14.4$ Hz, $J = 8.4$ Hz, $J = 6.1$ Hz, 1H)	33.9
11	4.06 (qd, $J = 6.2$ Hz, $J = 4.4$ Hz, 1H)	73.0
13	4.57 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.60 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H)	95.9
15	3.22 (s, 3H)	55.7

16	3.76 (dd, $J = 14.3$ Hz, $J = 4.4$ Hz, 1H), 3.91 (dd, $J = 14.3$ Hz, $J = 6.5$ Hz, 1H)	41.0
18		168.5
19		132.1
22	7.86 (m, 2H)	123.2
23	7.72 (m, 2H)	134.0

### Zuordnung des SUZUKI-MIYAUURA-Kreuzkupplungsproduktes 352

1D-NMR:  $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (150 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ );

2D-NMR: COSY, NOESY, HSQC, HMQC, HMBC.



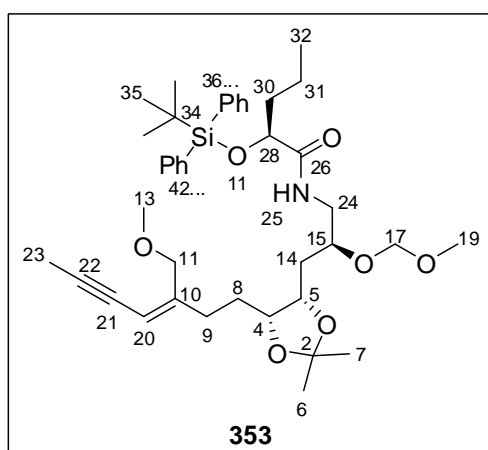
Position	$\delta$ $^1\text{H-NMR}$ [ppm]	$\delta$ $^{13}\text{C-NMR}$ [ppm]
2		108.0
4	4.02 (ddd, $J = 9.4$ Hz, $J = 5.7$ Hz, $J = 4.3$ Hz, 1H)	77.6
5	4.21 (ddd, $J = 10.8$ Hz, $J = 5.7$ Hz, $J = 2.7$ Hz, 1H)	74.4
6	1.34 (s, 3H)	28.6
7	1.28 (s, 3H)	26.1
8	1.51 (m, 1H), 1.58 (m, 1H)	28.5
9	2.12 (ddd, $J = 15.0$ Hz, $J = 10.0$ Hz, $J = 6.0$ Hz, 1H), 2.32 (ddd, $J = 15.0$ Hz, $J = 10.0$ Hz, $J = 5.0$ Hz, 1H)	30.6
10		149.7
11	4.12 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.14 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H)	71.6
13	3.28 (s, 3H)	58.1

14	1.54 (ddd, $J = 14.1$ Hz, $J = 9.8$ Hz, $J = 2.6$ Hz, 1H), 1.65 (ddd, $J = 14.1$ Hz, $J = 10.8$ Hz, $J = 3.2$ Hz, 1H)	34.4
15	4.09 (dddd, $J = 9.7$ Hz, $J = 7.0$ Hz, $J = 4.9$ Hz, $J = 3.2$ Hz, 1H)	73.9
17	4.60 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H)	97.2
19	3.15 (s, 3H)	56.0
20	5.43 (m, 1H)	108.7
21		76.3
22		90.3
23	1.97 (d, $J = 2.4$ Hz, 3H)	4.4
24	3.72 (dd, $J = 14.1$ Hz, $J = 5.0$ Hz, 1H), 3.82 (dd, $J = 14.1$ Hz, $J = 7.0$ Hz, 1H)	42.5
26		168.7
27		132.6
30	7.84 (m, 2H)	123.4
31	7.73 (m, 2H)	134.3

### Zuordnung des TBDPS-geschützten Ost-Fragmentes 353

1D-NMR:  $^1\text{H}$ -NMR (600 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ );  $^{13}\text{C}$ -NMR (150 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ );

2D-NMR: COSY, NOESY, HSQC, HMQC, HMBC.





---

Position	$\delta$ <sup>1</sup> H-NMR	$\delta$ <sup>13</sup> C-NMR
	[ppm]	[ppm]
2		108.0
4	3.99 (ddd, $J = 10.0$ Hz, $J = 5.8$ Hz, $J = 3.6$ Hz, 1H)	77.6
5	4.20 (dt, $J = 7.5$ Hz, $J = 5.9$ Hz, 1H)	74.5
6	1.39 (s, 3H)	28.7
7	1.30 (s, 3H)	26.1
8	1.43 (m, 1H), 1.52 (m, 1H)	28.5
9	2.11 (ddd, $J = 15.0$ Hz, $J = 10.0$ Hz, $J = 6.0$ Hz, 1H), 2.32 (ddd, $J = 15.0$ Hz, $J = 10.0$ Hz, $J = 5.0$ Hz, 1H)	30.5
10		149.7
11	4.09 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.11 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H)	71.6
13	3.27 (s, 3H)	58.1
14	1.54 (m, 2H)	33.9
15	3.83 (m, 1H)	75.1
17	4.67 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.70 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H)	96.9
19	3.37 (s, 3H)	55.9
20	5.38 (m, $J = 2.4$ Hz, 1H)	108.7
21		76.4
22		90.3
23	1.96 (d, $J = 2.4$ Hz, 3H)	4.4
24	3.21 (ddd, $J = 13.9$ Hz, $J = 6.0$ Hz, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.55 (ddd, $J = 13.9$ Hz, $J = 6.1$ Hz, $J = 4.2$ Hz, 1H)	43.2
25	7.12 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H)	
26		173.2
28	4.23 (dd, $J = 5.3$ Hz, $J = 4.1$ Hz, 1H)	74.7
30	1.37 (m, 1H), 1.62 (m, 1H)	37.2
31	1.17 (m, 1H), 1.38 (m, 1H)	17.2
32	0.74 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)	14.1
34		19.5

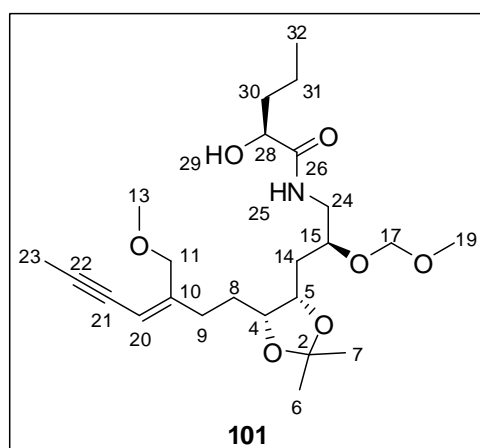
---

35	1.11 (s, 9H)	27.2
36		133.6
37	7.67 (m, 2H)	136.2
38	7.39 (m, 2H)	128.1
39	7.46 (m, 1H)	130.4
42		133.2
43	7.61 (m, 2H)	136.1
44	7.38 (m, 2H)	128.2
45	7.45 (m, 1H)	130.4

### Zuordnung des Ost-Fragmentes 101

1D-NMR:  $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (150 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ );

2D-NMR: COSY, NOESY, HSQC, HMQC, HMBC.



Position	$\delta$ $^1\text{H-NMR}$ [ppm]	$\delta$ $^{13}\text{C-NMR}$ [ppm]
2		108.0
4	4.04 (ddd, $J = 9.2$ Hz, $J = 5.7$ Hz, $J = 4.6$ Hz, 1H)	77.6
5	4.20 (ddd, $J = 9.3$ Hz, $J = 5.8$ Hz, $J = 4.3$ Hz, 1H)	74.4
6	1.39 (s, 3H)	28.7
7	1.30 (s, 3H)	26.1
8	1.53 (m, 1H), 1.58 (m, 1H)	28.6
9	2.11 (ddd, $J = 15.0$ Hz, $J = 10.0$ Hz, $J = 6.0$ Hz, 1H),	30.5

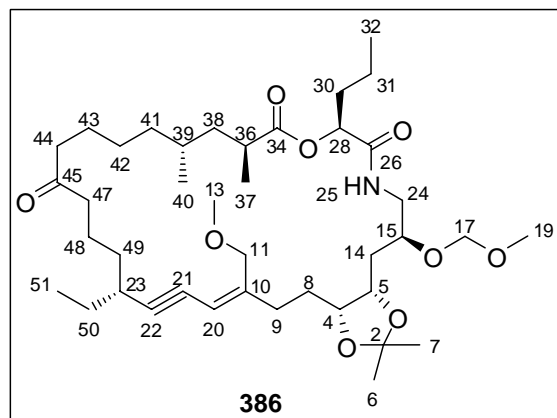
---

	2.31 (ddd, $J = 15.0$ Hz, $J = 10.0$ Hz, $J = 5.0$ Hz, 1H)	
10		149.5
11	4.13 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.15 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H)	71.6
13	3.28 (s, 3H)	58.0
14	1.56 (m, 2H)	34.0
15	3.80 (m, 1H)	76.2
17	4.67 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.71 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H)	97.4
19	3.39 (s, 3H)	55.9
20	5.44 (m, 1H)	108.9
21		76.3
22		90.4
23	1.96 (d, $J = 2.4$ Hz, 3H)	4.4
24	3.23 (ddd, $J = 14.0$ Hz, $J = 6.2$ Hz, $J = 5.3$ Hz, 1H), 3.52 (ddd, $J = 14.0$ Hz, $J = 6.2$ Hz, $J = 3.7$ Hz, 1H)	43.7
25	6.95 (m, 1H)	
26		174.2
28	4.06 (ddd, $J = 8.0$ Hz, $J = 5.1$ Hz, $J = 3.8$ Hz, 1H)	72.1
29	2.78 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H)	
30	1.57 (m, 1H), 1.75 (m, 1H)	37.5
31	1.44 (m, 2H)	18.7
32	0.94 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)	14.0

---

**Zuordnung des Metatheseproduktes 386**1D-NMR:  $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (150 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ );

2D-NMR: COSY, NOESY, HSQC, HMBC.



Position	$\delta$ $^1\text{H-NMR}$ [ppm]	$\delta$ $^{13}\text{C-NMR}$ [ppm]
2		107.7
4	3.97 (m, 1H)	77.2
5	4.18 (m, 1H)	74.5
6	1.41 (s, 3H)	28.8
7	1.27 (s, 3H)	26.1
8	1.52-1.73 (m, 2H)	28.4
9	2.30 (m, 1H), 2.52 (m, 1H)	30.7
10		149.9
11	4.34 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H)	71.9
13	3.26 (s, 3H)	57.9
14	1.52-1.73 (m, 2H)	33.3
15	3.88 (m, 1H)	74.8
17	4.53 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H)	96.5
19	3.17 (s, 3H)	55.4
20	5.66 (m, 1H)	109.0
21		79.7
22		97.4

---

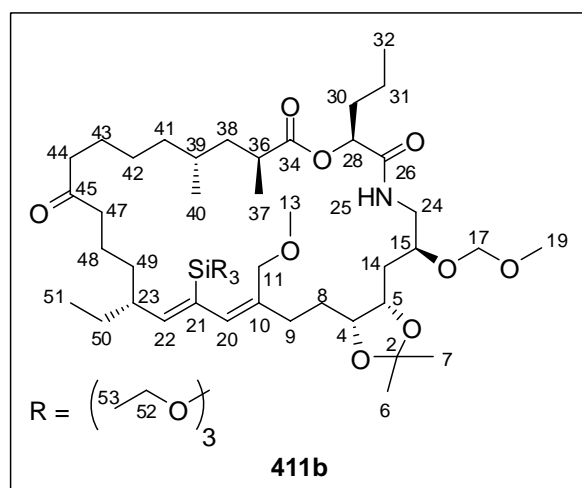
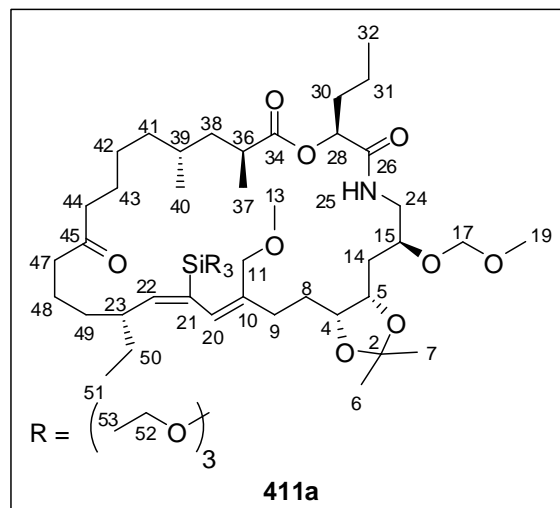
23	2.25 (m, 1H)	34.6
24	3.41 (dt, $J = 13.9$ Hz, $J = 4.5$ Hz, 1H), 3.55 (ddd, $J = 14.0$ Hz, $J = 7.2$ Hz, $J = 3.2$ Hz, 1H)	42.6
25	6.17 (br dd, $J = 6.4$ Hz, $J = 4.4$ Hz, 1H)	
26		169.8
28	5.24 (dd, $J = 7.7$ Hz, $J = 5.0$ Hz, 1H)	74.3
30	1.85 (m, 2H)	34.3
31	1.21-1.44 (m, 2H)	18.7
32	0.81 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)	13.8
34		175.7
36	2.58 (m, 1H)	37.7
37	1.13 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)	17.2
38	1.21-1.44 (m, 1H), 1.52-1.73 (m, 1H)	41.2
39	1.49 (m, 1H)	30.5
40	0.83 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)	19.9
41	1.08 (m, 1H), 1.21-1.44 (m, 1H)	36.9
42	1.21-1.44 (m, 2H)	26.7
43	1.52-1.73 (m, 2H)	24.2
44	2.15 (m, 1H), 2.18 (m, 1H)	41.9
45		209.0
47	2.09 (m, 1H), 2.22 (m, 1H)	42.8
48	1.52-1.73 (m, 1H), 1.85 (m, 1H)	23.0
49	1.21-1.44 (m, 2H)	34.6
50	1.21-1.44 (m, 2H)	28.8
51	0.98 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)	12.1

---

### Zuordnung des hydrosilylierten Isomers 411a oder 411b

1D-NMR:  $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (150 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ );

2D-NMR: COSY, NOESY, HSQC, HMBC.



Position	$\delta$ $^1\text{H-NMR}$ [ppm]	$\delta$ $^{13}\text{C-NMR}$ [ppm]
2		107.8
4	4.23 (ddd, $J = 9.6$ Hz, $J = 5.8$ Hz, $J = 4.0$ Hz, 1H)	77.2
5	4.33 (m, 1H)	74.4
6	1.43 (s, 3H)	28.8
7	1.34 (s, 3H)	26.2
8	1.76 (m, 1H), 1.87 (m, 1H)	28.6
9	2.47 (m, 1H), 2.64 (m, 1H)	31.2
10		137.7

---

11	4.11 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.16 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H)	71.5
13	3.26 (s, 3H)	58.2
14	1.64 (m, 2H)	34.2
15	3.97 (m, 1H)	76.8
17	4.63 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H)	97.6
19	3.19 (s, 3H)	55.2
20	6.11 (s, 1H)	126.6
21		133.0
22	6.12 (dd, $J = 9.5$ Hz, $J = 1.9$ Hz, 1H)	151.5
23	2.45 (m, 1H)	41.2
24	3.30 (ddd, $J = 14.0$ Hz, $J = 7.0$ Hz, $J = 5.0$ Hz, 1H), 3.77 (ddd, $J = 14.0$ Hz, $J = 6.5$ Hz, $J = 3.2$ Hz, 1H)	43.8
25	6.77 (dd, $J = 6.1$ Hz, $J = 5.2$ Hz, 1H)	
26		169.6
28	5.49 (dd, $J = 8.1$ Hz, $J = 4.6$ Hz, 1H)	74.2
30	1.86 (m, 1H), 1.95 (m, 1H)	34.5
31	1.36 (m, 1H), 1.39 (m, 1H)	18.8
32	0.80 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)	13.8
34		175.6
36	2.61 (m, 1H)	37.2
37	1.11 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)	17.9
38	1.22 (m, 1H), 1.78 (m, 1H)	41.8
39	1.52 (m, 1H)	30.7
40	0.85 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)	20.2
41	0.99 (m, 1H), 1.40 (m, 1H)	36.5
42	1.16 (m, 1H), 1.26 (m, 1H)	27.2
43	1.57 (m, 2H)	24.0
44	2.11 (m, 2H)	42.6
45		208.7

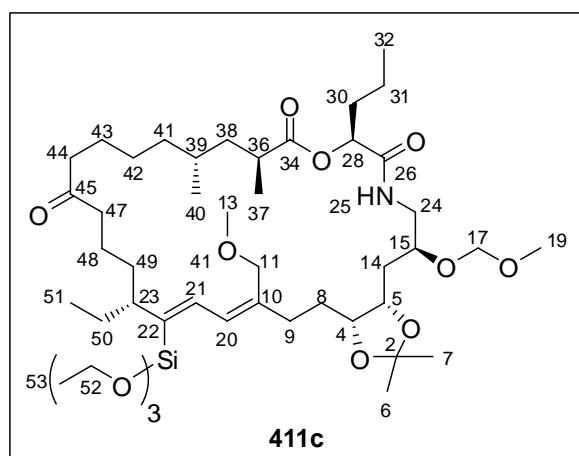
---

47	2.07 (m, 2H)	42.7
48	1.60 (m, 2H)	22.2
49	1.15 (m, 1H), 1.27 (m, 1H)	34.5
50	1.22 (m, 1H), 1.41 (m, 1H)	28.0
51	0.93 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)	12.0
52	3.90 (q, $J = 7.0$ Hz, 6H)	58.9
53	1.22 (t, $J = 7.0$ Hz, 9H)	18.5

### Zuordnung des hydrosilylierten Isomers 411c

1D-NMR:  $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (150 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ );

2D-NMR: COSY, NOESY, HSQC, HMBC.



Position	$\delta$ $^1\text{H-NMR}$ [ppm]	$\delta$ $^{13}\text{C-NMR}$ [ppm]
2		107.7
4	4.02 (ddd, $J = 9.7$ Hz, $J = 5.9$ Hz, $J = 3.9$ Hz, 1H)	77.4
5	4.21 (m, 1H)	74.6
6	1.45 (s, 3H)	28.9
7	1.30 (s, 3H)	26.2
8	1.67 (m, 1H), 1.75 (m, 1H)	29.5
9	2.39 (m, 1H), 2.59 (m, 1H)	33.2
10		140.0



---

11	4.12 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.16 (dd, $J = 12.0$ Hz, $J = 0.6$ Hz, 1H)	69.7
13	3.22 (s, 3H)	57.8
14	1.62 (m, 2H)	33.4
15	3.91 (m, 1H)	74.9
17	4.55 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H)	96.5
19	3.17 (s, 3H)	55.3
20	7.01 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H)	128.9
21	7.19 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H)	139.6
22		139.8
23	2.38 (m, 1H)	48.8
24	3.45 (ddd, $J = 13.9$ Hz, $J = 4.5$ Hz, $J = 4.5$ Hz, 1H), 3.53 (ddd, $J = 14.1$ Hz, $J = 6.9$ Hz, $J = 3.5$ Hz, 1H)	42.7
25	6.22 (dd, $J = 6.6$ Hz, $J = 5.0$ Hz, 1H)	
26		169.8
28	5.24 (dd, $J = 7.5$ Hz, $J = 5.1$ Hz, 1H)	74.2
30	1.86 (m, 2H)	34.3
31	1.39 (m, 2H)	18.7
32	0.81 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)	13.8
34		175.7
36	2.58 (m, 1H)	37.6
37	1.12 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)	17.1
38	1.36 (m, 1H), 1.65 (m, 1H)	41.2
39	1.50 (m, 1H)	30.4
40	0.82 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)	19.8
41	1.06 (m, 1H), 1.29 (m, 1H)	36.9
42	1.21 (m, 2H)	26.7
43	1.54 (m, 2H)	24.1
44	2.14 (m, 2H)	41.9
45		209.3

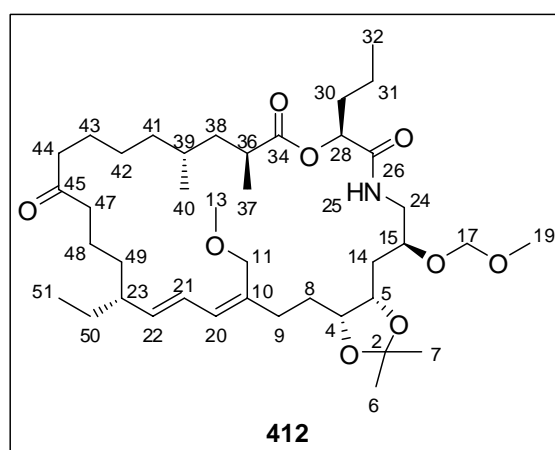
---

47	2.13 (m, 1H), 2.25 (m, 1H)	43.4
48	1.57 (m, 1H), 1.77 (m, 1H)	23.1
49	1.49 (m, 1H), 1.74 (m, 1H)	34.4
50	1.56 (m, 1H), 1.77 (m, 1H)	29.1
51	1.00 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)	12.6
52	3.91 (q, $J = 7.0$ Hz, 6H)	58.6
53	1.26 (t, $J = 7.0$ Hz, 9H)	18.6

### Zuordnung des geschützten (*E,Z*)-Diens 412

1D-NMR:  $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (150 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ );

2D-NMR: COSY, NOESY, HSQC, HMBC.



Position	$\delta$ $^1\text{H-NMR}$ [ppm]	$\delta$ $^{13}\text{C-NMR}$ [ppm]
2		107.7
4	3.99 (m, 1H)	77.8
5	4.18 (m, 1H)	74.6
6	1.44 (s, 3H)	28.8
7	1.29 (s, 3H)	26.1
8	1.00-1.73 (m, 2H)	29.5
9	2.31 (ddd, $J = 14.5$ Hz, $J = 10.2$ Hz, $J = 5.7$ Hz, 1H), 2.50 (ddd, $J = 14.5$ Hz, $J = 10.6$ Hz, $J = 5.2$ Hz, 1H)	32.1

---

10		136.5
11	4.02 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 4.05 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H)	70.4
13	3.15 (s, 3H)	57.6
14	1.00-1.73 (m, 2H)	33.5
15	3.90 (m, 1H)	75.0
17	4.56 (s, 2H)	96.6
19	3.17 (s, 3H)	55.3
20	6.16 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H)	128.9
21	6.43 (dd, $J = 15.0$ Hz, $J = 10.8$ Hz, 1H)	126.6
22	5.38 (dd, $J = 15.0$ Hz, $J = 9.1$ Hz, 1H)	138.9
23	1.82 (m, 1H)	45.3
24	3.44 (ddd, $J = 14.0$ Hz, $J = 4.6$ Hz, $J = 4.3$ Hz, 1H), 3.52 (ddd, $J = 14.1$ Hz, $J = 6.9$ Hz, $J = 3.7$ Hz, 1H)	42.8
25	6.21 (br st, 1H)	
26		169.7
28	5.20 (dd, $J = 6.9$ Hz, $J = 5.7$ Hz, 1H)	74.2
30	1.86 (m, 2H)	34.3
31	1.00-1.73 (m, 2H)	18.7
32	0.82 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H)	13.8
34		175.8
36	2.60 (m, 1H)	37.6
37	1.13 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)	17.3
38	1.00-1.73 (m, 2H)	41.3
39	1.00-1.73 (m, 1H)	30.4
40	0.82 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H)	20.0
41	1.00-1.73 (m, 2H)	36.7
42	1.00-1.73 (m, 2H)	26.7
43	1.00-1.73 (m, 2H)	24.0
44	2.01 (m, 1H), 2.08 (m, 1H)	41.8

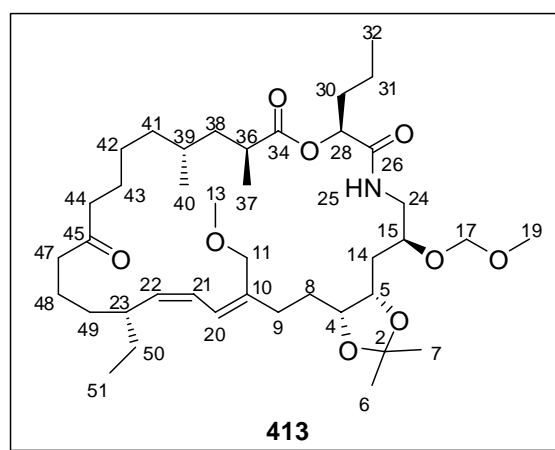
---

45		209.1
47	2.01 (m, 1H), 2.10 (m, 1H)	43.1
48	1.00-1.73 (m, 2H)	22.8
49	1.00-1.73 (m, 2H)	34.9
50	1.00-1.73 (m, 2H)	28.7
51	0.86 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)	12.0

### Zuordnung des geschützten (*Z,Z*)-Diens 413

1D-NMR:  $^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ );  $^{13}\text{C-NMR}$  (150 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ );

2D-NMR: COSY, NOESY, HSQC, HMQC, HMBC.

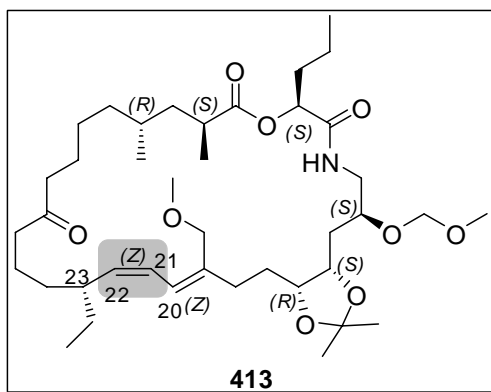


Position	$\delta$ $^1\text{H-NMR}$ [ppm]	$\delta$ $^{13}\text{C-NMR}$ [ppm]
2		107.8
4	4.13 (ddd, $J = 10.5$ Hz, $J = 5.8$ Hz, $J = 3.5$ Hz, 1H)	77.0
5	4.37 (ddd, $J = 10.4$ Hz, $J = 5.7$ Hz, $J = 2.9$ Hz, 1H)	74.3
6	1.43 (s, 3H)	28.9
7	1.35 (s, 3H)	26.3
8	1.58 (m, 1H), 1.76 (m, 1H)	28.9
9	2.37 (dt, $J = 14.0$ Hz, $J = 8.2$ Hz, 1H), 2.57 (m, 1H)	32.6
10		138.4
11	3.92 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.98 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H)	70.0
13	3.16 (s, 3H)	57.9

14	1.68 (m, 2H)	33.5
15	3.99 (m, 1H)	75.7
17	4.60 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.62 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H)	96.9
19	3.20 (s, 3H)	55.3
20	6.49 (A-Teil eines ABMX-Spinsystems, $J = 11.6$ Hz (simuliert), $J = 1.5$ Hz (simuliert), 1H)	125.1
21	6.46 (B-Teil eines ABMX-Spinsystems, $J = 11.6$ Hz (simuliert), $J = -11.4$ Hz (simuliert), 1H)	125.0
22	5.03 (X-Teil eines ABMX-Spinsystems, t, $J = 10.0$ Hz (gemessen), $J = -11.4$ Hz (simuliert), $J = 1.5$ Hz (simuliert), 1H)	136.3
23	2.45 (M-Teil eines ABMX-Spinsystems, m, 1H)	38.8
24	3.53 (ddd, $J = 13.8$ Hz, $J = 6.4$ Hz, $J = 4.6$ Hz, 1H), 3.56 (ddd, $J = 13.8$ Hz, $J = 5.0$ Hz, $J = 3.6$ Hz, 1H)	43.1
25	6.60 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H)	
26		169.7
28	5.47 (dd, $J = 8.0$ Hz, $J = 4.6$ Hz, 1H)	74.1
30	1.85 (m, 1H), 1.93 (m, 1H)	34.5
31	1.38 (m, 2H)	18.7
32	0.79 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)	13.8
34		175.7
36	2.58 (m, 1H)	37.0
37	1.08 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)	17.2
38	1.29 (m, 1H), 1.71 (m, 1H)	41.4
39	1.48 (m, 1H)	30.4
40	0.83 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)	20.0
41	1.04 (m, 1H), 1.34 (m, 1H)	36.8
42	1.19 (m, 2H)	27.2
43	1.56 (m, 2H)	24.1
44	2.15 (m, 2H)	42.1
45		212.4

47	2.06 (m, 1H), 2.17 (m, 1H)	42.9
48	1.61 (m, 2H)	22.5
49	1.06 (m, 1H), 1.30 (m, 1H)	35.3
50	1.15 (m, 1H), 1.32 (m, 1H)	29.2
51	0.84 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)	12.1

### Aufklärung der (*Z*)-Konfiguration von 413



Durch Analyse des Multipletts bei 6.48 ( $H_{20}$ ,  $H_{21}$ ) und 5.03 ppm ( $H_{22}$ ) und Simulation (gNMR, Adept Scientific GmbH) konnte eindeutig gezeigt werden, dass ein Dien vorliegt und dass die  $C_{21}$ - $C_{22}$ -Doppelbindung (*Z*)-konfiguriert ist. Die Größe der Kopplung  $J(H_{21}$ - $H_{22})$  (11.4 Hz) wurde aus der Analyse des stark gekoppelten Signals  $H_{20}$ - $H_{21}$  abgeleitet. Scheinbar im Widerspruch dazu steht das Signal  $H_{22}$ : es sieht wie ein Triplet mit etwa gleichen Kopplungen von  $10.0 \pm 0.3$  Hz aus. Demnach wäre die Kopplung  $J(H_{21}$ - $H_{22})$  etwa 10.0 Hz groß.

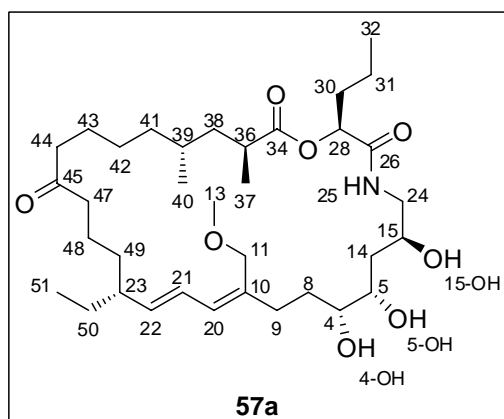
**Erklärung:** Das Signal bei 5.03 ppm ( $H_{22}$ ) ist täuschend einfach. Es ist kein einfaches Triplet, sondern eher als X-Teil eines ABMX-Spinsystems ( $A = H_{20}$ ,  $B = H_{21}$ ,  $M = H_{23}$ ,  $X = H_{22}$ ) zu analysieren. Die Spektrensimulation bestätigt, dass das Signal mit einer Kopplung  $J(H_{20}$ - $H_{21})$  von 11.5 Hz vereinbar ist.

**Zusammenfassung:** Das  $^1\text{H}$ -Spektrum der Protonen  $H_{20}$ ,  $H_{21}$  und  $H_{22}$  ist mit dem vorgeschlagenen Strukturfragment vereinbar.

### Zuordnung von Myxovirescin A<sub>1</sub> (57a)

1D-NMR: <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (150 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>);

2D-NMR: COSY, NOESY, HSQC, HMBC.



Position	$\delta$ <sup>1</sup> H-NMR [ppm]	$\delta$ <sup>13</sup> C-NMR [ppm]
4	3.58 (br m, 1H)	73.8
4-OH	2.80 (br s, 1H)	
5	3.84 (br m, 1H)	72.2
5-OH	3.01 (br s, 1H)	
8	0.98-2.12 (m, 2H)	31.1
9	2.29 (m, 1H), 2.37 (m, 1H)	31.2
10		135.9
11	3.74 (d, <i>J</i> = 11.3 Hz, 1H), 4.02 (d, <i>J</i> = 11.3 Hz, 1H)	71.1
13	3.04 (s, 3H)	57.9
14	0.98-2.12 (m, 2H)	36.7
15	4.00 (br m, 1H)	69.3
15-OH	3.79 (br s, 1H)	
20	6.12 (d, <i>J</i> = 10.9 Hz, 1H)	130.0
21	6.35 (dd, <i>J</i> = 14.9 Hz, <i>J</i> = 10.9 Hz, 1H)	126.6
22	5.30 (m, 1H)	139.2
23	0.98-2.12 (m, 1H)	45.6
24	3.27 (dt, <i>J</i> = 13.6 Hz, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H),	45.7

---

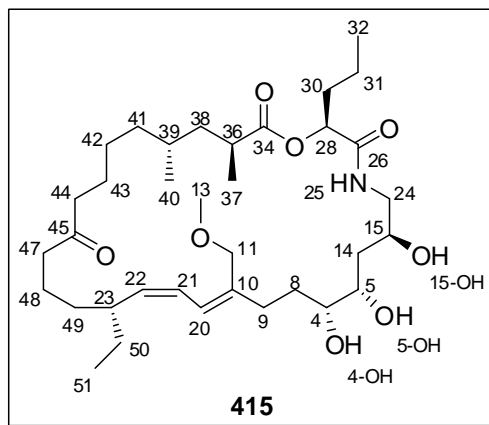
3.52 (ddd, $J = 13.6$ Hz, $J = 6.6$ Hz, $J = 3.8$ Hz, 1H)		
25	6.44 (br s, 1H)	
26		170.8
28	5.30 (m, 1H)	74.1
30	0.98-2.12 (m, 2H)	34.3
31	0.98-2.12 (m, 2H)	18.6
32	0.82 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)	13.8
34		175.9
36	2.57 (m, 1H)	37.4
37	1.09 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)	17.6
38	0.98-2.12 (m, 2H)	41.4
39	0.98-2.12 (m, 1H)	30.6
40	0.83 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)	19.9
41	0.98-2.12 (m, 2H)	36.7
42	0.98-2.12 (m, 2H)	26.8
43	0.98-2.12 (m, 2H)	24.0
44	0.98-2.12 (m, 2H)	42.3
45		210.2
47	0.98-2.12 (m, 2H)	42.9
48	0.98-2.12 (m, 2H)	22.4
49	0.98-2.12 (m, 2H)	35.0
50	0.98-2.12 (m, 2H)	28.8
51	0.87 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)	12.1

---



Zuordnung des Myxovirescin-A<sub>1</sub>-Isomers 4151D-NMR: <sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>); <sup>13</sup>C-NMR (150 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>);

2D-NMR: COSY, NOESY, HSQC, HMQC, HMBC.



Position	$\delta$ <sup>1</sup> H-NMR [ppm]	$\delta$ <sup>13</sup> C-NMR [ppm]
4	3.68 (m, 1H)	73.2
4-OH	2.75 (br s, 1H)	
5	3.94 (br s, 1H)	72.6
5-OH	3.08 (br s, 1H)	
8	1.66 (m, 1H), 1.70 (m, 1H)	29.9
9	2.50 (ddd, $J = 13.6$ Hz, $J = 10.0$ Hz, $J = 5.6$ Hz, 1H), 2.56 (m, 1H)	32.2
10		138.4
11	3.91 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.97 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H)	70.0
13	3.10 (s, 3H)	57.9
14	1.67 (m, 2H)	36.3
15	4.04 (br s, 1H)	69.2
15-OH	3.92 (br s, 1H)	
20	6.51 ( <i>app</i> d, $J = 11.7$ Hz, 1H)	125.7
21	6.49 ( <i>app</i> dd, $J = 11.7$ Hz, $J = 9.8$ Hz, 1H)	125.3
22	5.04 ( <i>app</i> t, $J = 9.9$ Hz, 1H)	136.0
23	2.39 (m, 1H)	39.4
24	3.25 (ddd, $J = 13.6$ Hz, $J = 7.4$ Hz, $J = 4.7$ Hz, 1H),	45.5

---

	3.63 (ddd, $J = 13.5$ Hz, $J = 6.7$ Hz, $J = 3.2$ Hz, 1H)	
25	6.66 (dd, $\Sigma J = 11.3$ Hz, 1H)	
26		170.5
28	5.49 (dd, $J = 7.9$ Hz, $J = 4.5$ Hz, 1H)	74.1
30	1.87 (m, 1H), 1.94 (m, 1H)	34.5
31	1.39 (m, 2H)	18.7
32	0.81 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)	13.8
34		175.7
36	2.56 (m, 1H)	37.0
37	1.08 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H)	18.1
38	1.19 (m, 1H), 1.83 (m, 1H)	41.8
39	1.53 (m, 1H)	30.6
40	0.84 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)	20.0
41	0.94 (m, 1H), 1.38 (m, 1H)	36.5
42	1.08 (m, 1H), 1.11 (m, 1H)	26.9
43	1.25 (m, 1H), 1.45 (m, 1H)	23.9
44	1.83 (m, 1H), 1.92 (m, 1H)	42.5
45		212.8
47	1.84 (m, 2H)	43.1
48	1.36 (m, 1H), 1.44 (m, 1H)	21.9
49	0.90 (m, 1H), 1.15 (m, 1H)	35.6
50	1.18 (m, 1H), 1.33 (m, 1H)	29.4
51	0.89 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)	12.2

---

Die Aufklärung der (Z)-Konfiguration von **415** erfolgt analog zu der von **413**. Die Größe der Kopplung  $J(\text{H}_{21}\text{-H}_{22})$  (11.2 Hz) wurde aus der Analyse des stark gekoppelten Signals  $\text{H}_{20}\text{-H}_{21}$  abgeleitet. Das Signal bei 5.04 ppm ( $\text{H}_{22}$ ) ist wiederum als X-Teil eines ABMX-Spinsystems ( $\text{A} = \text{H}_{20}$ ,  $\text{B} = \text{H}_{21}$ ,  $\text{M} = \text{H}_{23}$ ,  $\text{X} = \text{H}_{22}$ ) zu analysieren. Die Spektrensimulation bestätigt, dass dieses Signal mit einer Kopplung  $J(\text{H}_{20}\text{-H}_{21})$  von 11.2 Hz vereinbar ist.

## 6.2. NMR-SPEKTREN DES MYXOVIRESKIN A<sub>1</sub> SOWIE DES DERIVATES

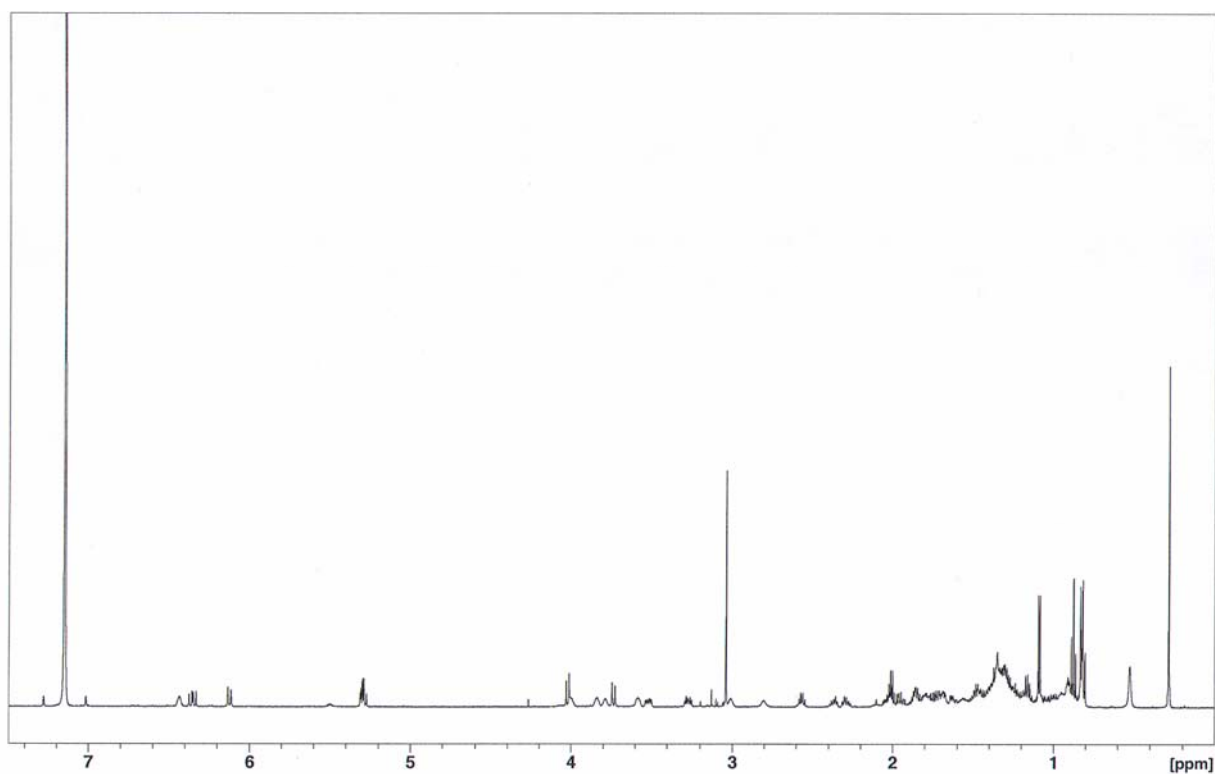


Abb. 125: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von Myxovirescin A<sub>1</sub> (57a).

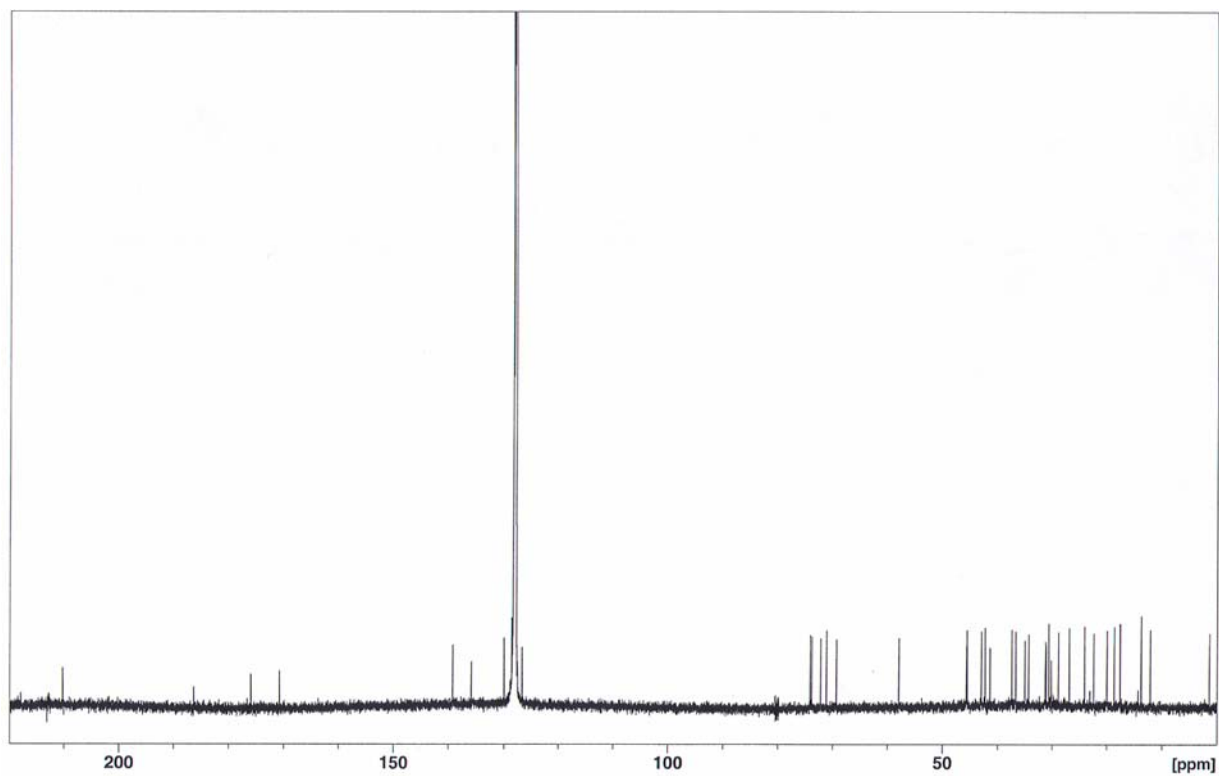


Abb. 126: <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von Myxovirescin A<sub>1</sub> (57a).

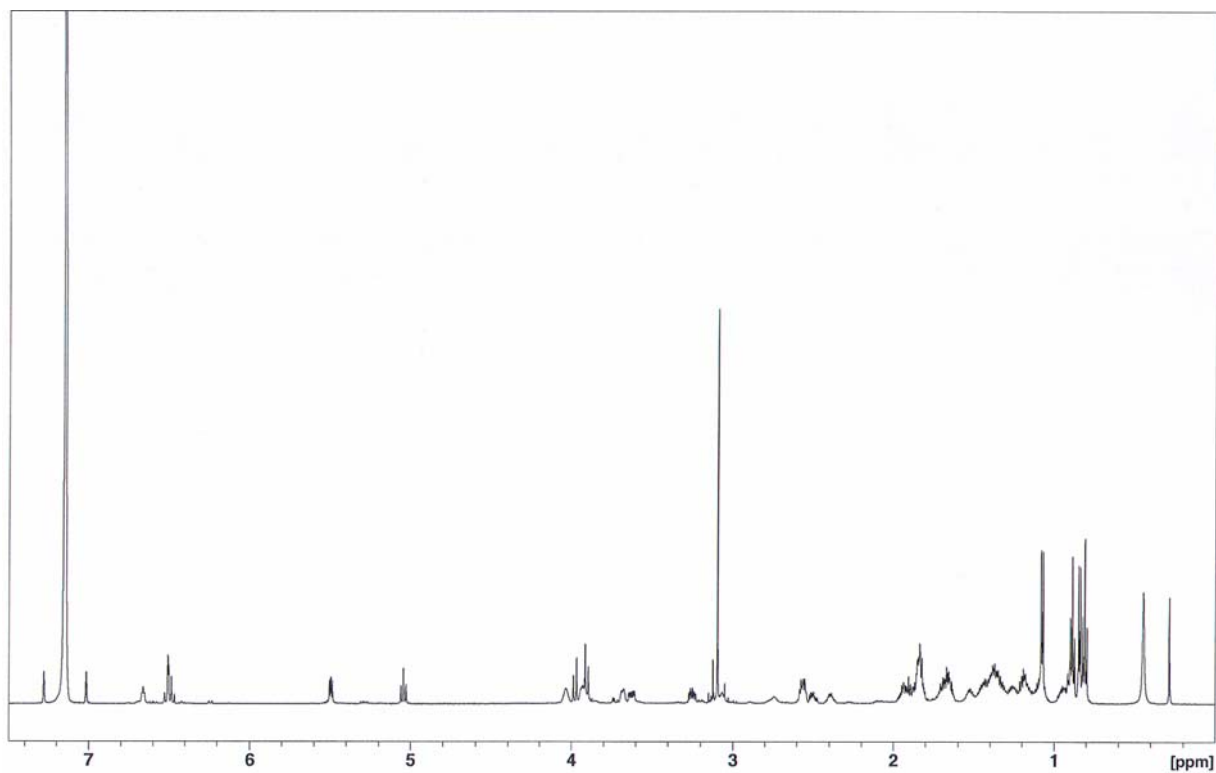


Abb. 127:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Derivates 415.

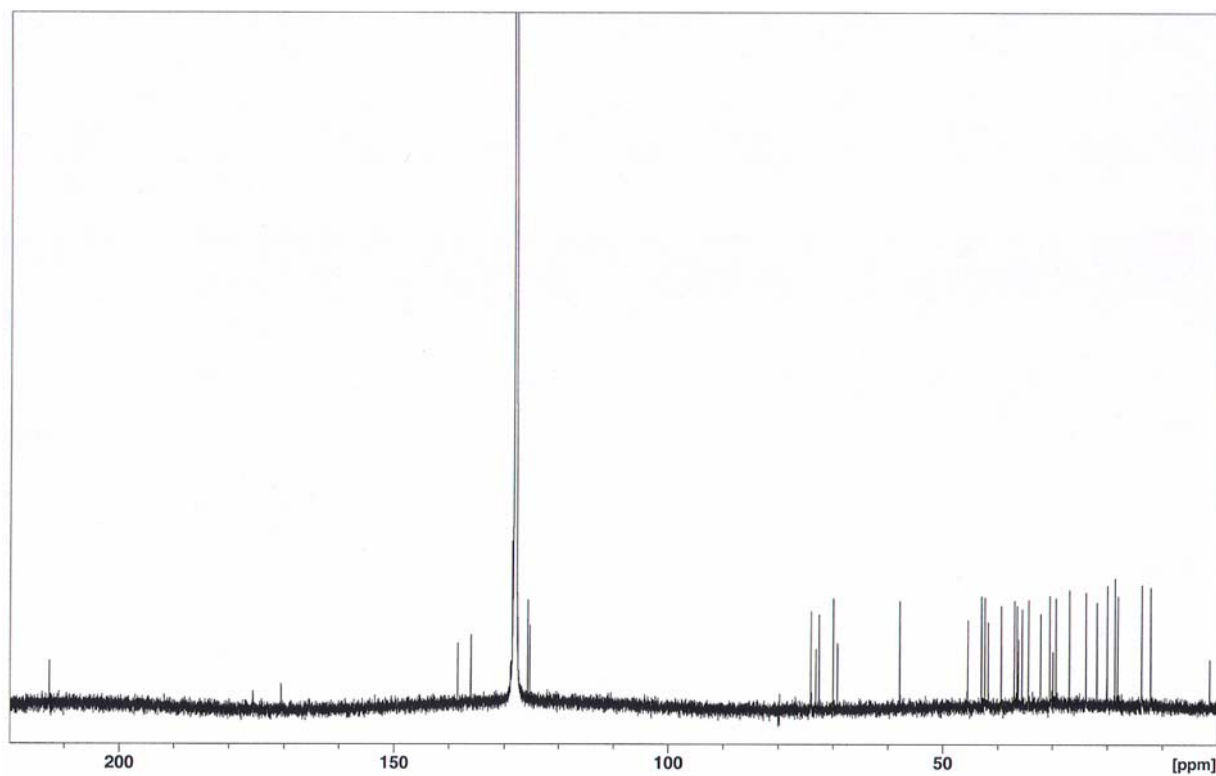


Abb. 128:  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum des Derivates 415.

### 6.3. THEORETISCHE BERECHNUNGEN

Die theoretischen Berechnungen für den geschützten Naturstoff **412** sowie das geschützte (*Z,Z*)-Isomer **413** wurden mit Hilfe von PC Spartan '02, Wavefunction Inc. durchgeführt. Zunächst wurde das stabilste Konformer mit Hilfe der MMFF-Methode ermittelt. Für dieses wurde eine semiempirische Geometrieoptimisierung (PM3) durchgeführt. Mit Hilfe dieser Struktur wurde anschließend die „single point“ Energie nach der DFT-Methode (BLYP-6-31G\*) berechnet. Die für die jeweiligen Verbindungen erhaltenen Werte wurden zur Bestimmung des thermodynamisch stabileren Produktes und seiner Stabilität gegenüber der Referenzverbindung verwendet.

Die „single point“ Energien für das stabilste Konformer **412** (Abb. 129) und **413** (Abb. 130) betragen -2296.4370249 u bzw. -2296.4263691 u. Daraus ergibt sich eine Energiedifferenz von 6.7 kcal/mol, und das (*E,Z*)-konfigurierte Dien **412** stellt sich somit als das thermodynamisch stabilere Isomer heraus.

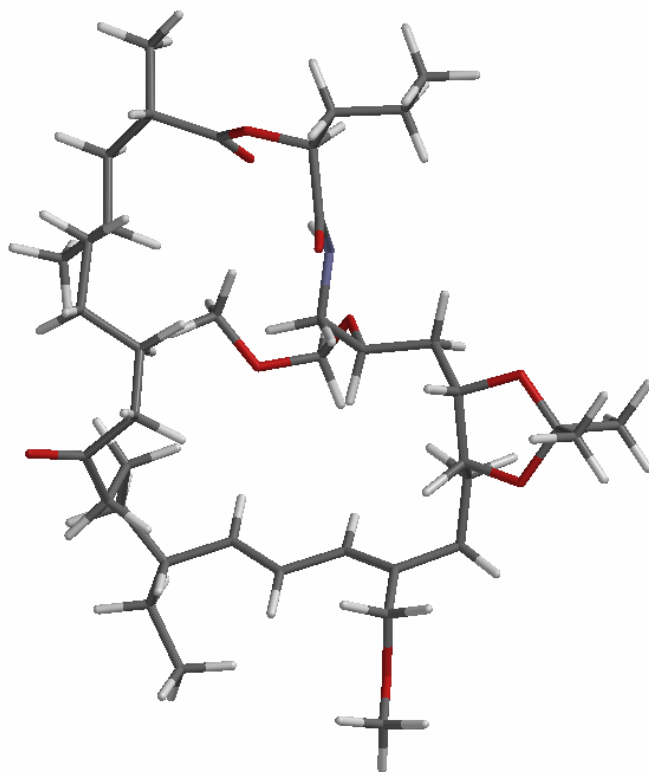


Abb. 129: Stabilstes Konformer der (*E,Z*)-konfigurierten Verbindung **412**.

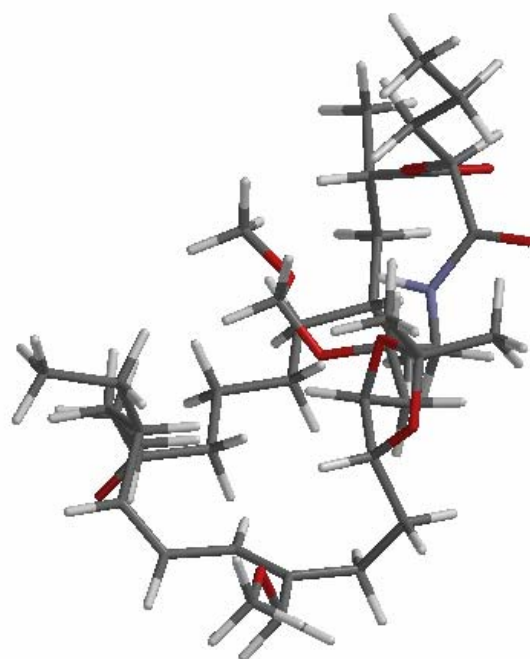
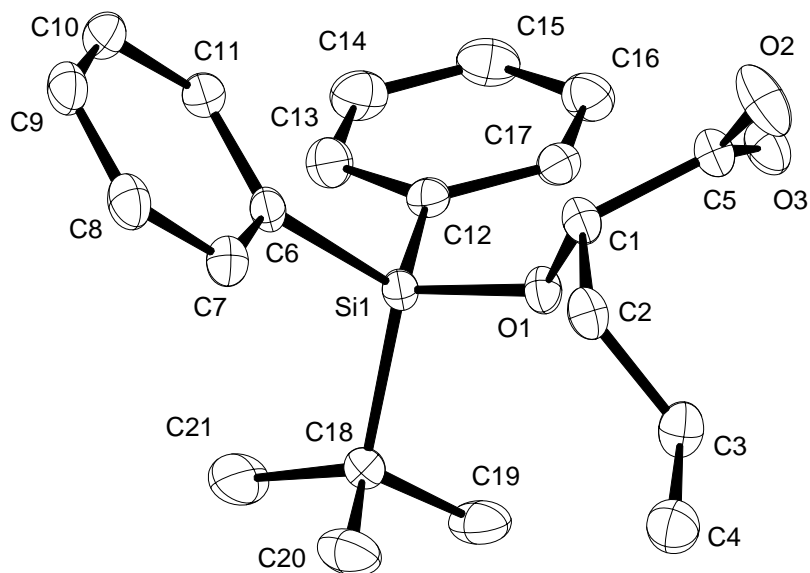


Abb. 130: Stabilstes Konformer der (Z,Z)-konfigurierten Verbindung **413**.

## 6.4. KRISTALLSTRUKTUR

## Kristallographische Daten der Verbindung 346

**Kristalldaten**

Summenformel	$C_{21}H_{28}O_3Si$	
Farbe	farblos	
Molmasse	$356.52 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$	
Temperatur	100 K	
Wellenlänge	0.71073 Å	
Kristallsystem	Monoklin	
Raumgruppe	<b>C2, (no. 5)</b>	
Gitterkonstanten	$a = 16.7363(7) \text{ Å}$	$\alpha = 90^\circ$ .
	$b = 8.2671(4) \text{ Å}$	$\beta = 100.540(2)^\circ$ .
	$c = 14.5748(6) \text{ Å}$	$\gamma = 90^\circ$ .
Volumen	$1982.55(15) \text{ Å}^3$	
Teilchen pro Elementarzelle	4	
Berechnete Dichte	$1.194 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$	
Absorptionskoeffizient	$0.134 \text{ mm}^{-1}$	
F(000)	768 e	
Kristallgröße	$0.18 \times 0.13 \times 0.04 \text{ mm}^3$	

$\theta$ -Grenzen für Datensammlung	3.41 to 31.42°.	
Indexbereich	-23 ≤ h ≤ 24, -12 ≤ k ≤ 12, -21 ≤ l ≤ 21	
Aufgenommene Reflexe	21530	
Unabhängige Reflexe	6514 [R <sub>int</sub> = 0.0343]	
Reflexe mit I > 2σ(I)	6080	
Vollständigkeit für $\theta = 31.42^\circ$	99.4 %	
Absorptionskorrektur	Semi-empirisch	
Verfeinerungsmethode	Vollmatrix, kleinste Fehlerquadrate auf F <sup>2</sup>	
Daten/ Einschränkungen/ Parameter	6514/ 1/ 230	
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.065	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R <sub>1</sub> = 0.0367	wR <sup>2</sup> = 0.0855
R-Werte (sämtliche Daten)	R <sub>1</sub> = 0.0410	wR <sup>2</sup> = 0.0879
Absolute Strukturparameter	0.04(7)	
Größte Differenz Peak und Loch	0.307 und -0.175 e · Å <sup>-3</sup>	

### Atomkoordinaten und äquivalente isotrope thermische Parameter (Å<sup>2</sup>).

	x	y	z	U <sub>eq</sub>
C(1)	0.1009(1)	1.2183(1)	0.3133(1)	0.021(1)
C(2)	0.0623(1)	1.3446(2)	0.2421(1)	0.023(1)
C(3)	-0.0227(1)	1.2986(2)	0.1909(1)	0.028(1)
C(4)	-0.0549(1)	1.4185(2)	0.1138(1)	0.034(1)
C(5)	0.0534(1)	1.2056(2)	0.3934(1)	0.021(1)
C(6)	0.2748(1)	1.1096(2)	0.2516(1)	0.021(1)
C(7)	0.2736(1)	1.2481(2)	0.1951(1)	0.025(1)
C(8)	0.3407(1)	1.3509(2)	0.2021(1)	0.027(1)
C(9)	0.4114(1)	1.3170(2)	0.2657(1)	0.028(1)
C(10)	0.4146(1)	1.1805(2)	0.3218(1)	0.028(1)
C(11)	0.3471(1)	1.0786(2)	0.3151(1)	0.024(1)
C(12)	0.2069(1)	0.7977(2)	0.3255(1)	0.020(1)
C(13)	0.2747(1)	0.6945(2)	0.3328(1)	0.027(1)



---

C(14)	0.2863(1)	0.5666(2)	0.3960(1)	0.031(1)
C(15)	0.2300(1)	0.5374(2)	0.4532(1)	0.032(1)
C(16)	0.1619(1)	0.6360(2)	0.4465(1)	0.029(1)
C(17)	0.1504(1)	0.7637(2)	0.3835(1)	0.022(1)
C(18)	0.1489(1)	0.8903(2)	0.1198(1)	0.022(1)
C(19)	0.0750(1)	0.7809(2)	0.1212(1)	0.034(1)
C(20)	0.1241(1)	1.0253(2)	0.0482(1)	0.036(1)
C(21)	0.2162(1)	0.7877(3)	0.0894(1)	0.052(1)
O(1)	0.1050(1)	1.0663(1)	0.2696(1)	0.020(1)
O(2)	0.0386(1)	1.3393(1)	0.4297(1)	0.039(1)
O(3)	0.0328(1)	1.0699(1)	0.4212(1)	0.028(1)
Si(1)	0.1846(1)	0.9708(1)	0.2421(1)	0.018(1)

---

**6.5. ABKÜRZUNGEN**

AAV	allgemeine Arbeitsvorschrift
$[\alpha]_D^{20}$	optischer Drehwert
acac	Acetylacetonat
Ar	Aryl
ber.	berechnet
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
br	breit
Bn	Benzyl
Bu	Butyl
c	Konzentration
CAN	Cer(IV)-ammoniumnitrat
CDI	1,1'-Carbonyldiimidazol
CI	chemische Ionisation
cod	1,5-Cyclooctadien
COSY	correlated spectroscopy
Cp	Cyclopentadienyl
Cp*	Pentamethylcyclopentadienyl
Cy	Cyclohexyl
$\delta$	chemische Verschiebung
d	Dublett
DAST	Diethylaminoschwefeltrifluorid
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
<i>de</i>	Diastereomerenüberschuss (diastereomeric excess)
DEAD	Diethylazodicarboxylat
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat
DIBAL	Di- <i>iso</i> -butylaluminiumhydrid
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
dme	1,2-Dimethoxyethan
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMPU	1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1 <i>H</i> )-pyrimidinon
dppm	Bis(diphenylphosphino)methan
EDC·HCl	<i>N</i> -(3-Dimethylaminopropyl)- <i>N'</i> -ethyl-carbodiimid Hydrochlorid

---

ee	Enantiomerenüberschuss (enantiomeric excess)
EI	Elektronenstoß-Ionisation
eq	Äquivalent(e)
ESI	Elektrospray-Ionisation
Et	Ethyl
EtOAc	Ethylacetat
EXAFS	Extended X-ray Absorption Fine Structure
GC	Gaschromatographie
gef.	gefunden
ges.	gesättigt
Gl.	Gleichung
h	Stunde(n)
HMBC	heteronuclear multiple bond correlation
HMQC	heteronuclear multiple quantum correlation
1-HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
HR-MS	Hochauflösende Massenspektrometrie
HSQC	heteronuclear single quantum correlation
Hz	Hertz
IR	Infrarotspektroskopie
<i>J</i>	Kopplungskonstante
K	Kelvin
kat.	katalytisch
kbp	Kilobasenpaar
konz.	konzentriert
m	Multipllett
M	Molarität (mol/l)
[M <sup>+</sup> ]	Molekülion
Me	Methyl
MHz	Megahertz
min	Minute(n)
MOM	Methoxymethyl
MS	Massenspektrometrie
MMFF	molecular mechanics force field
MTBE	Methyl- <i>tert</i> -butylether

---

$m/z$	Verhältnis Masse/Ladung
n.a	nicht aufgelöst
n.b.	nicht bestimmt
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
NMP	<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidinon
NMR	Kernspinresonanz (nuclear magnetic resonance)
NOE	Kern-Overhauser-Effekt (nuclear Overhauser effect)
NOESY	nuclear Overhauser effect spectroscopy
PDC	Pyridiniumdichromat
Ph	Phenyl
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
PMP	<i>para</i> -Methoxyphenyl
ppm	parts per million
PPTS	Pyridinium- <i>para</i> -Toluolsulfonat
<i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -Propyl
quint	Quintett
R	organischer Rest
RCAM	Ringschluss-Alkinmetathese
rel. Int.	relative Intensität
$R_f$	Retentionsfaktor
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
salen	( <i>R,R</i> )-(-)- <i>N,N'</i> -Bis-(3,5-di- <i>tert</i> -butylsalicyliden)-1,2-diaminohexan
SEM	2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl
sept	Septett
Smp.	Schmelzpunkt
t	Triplett
T	Temperatur
TBAF	Tetra- <i>N</i> -butylammoniumfluorid
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl
Teoc	2-(Trimethylsilyl)ethoxycarbonyl
<i>tert</i>	tertiär
Tf	Trifluormethansulfonyl
TFA	Trifluoressigsäure

---

THF	Tetrahydrofuran
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethylethylendiamin
TMS	Tetramethylsilyl
Triflat	Trifluormethansulfonat
Troc	2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl
T <sub>Siede</sub>	Siedetemperatur
<i>para</i> -Ts	<i>para</i> -Toluolsulfonyl
u	atomare Masseneinheit
UV	Ultraviolett

## 7. LITERATUR

- [1] F. Wöhler, *Ann. Phys. Chem.* **1828**, 87, 253-256.
- [2] K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **1996**.
- [3] K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, *Classics in Total Synthesis II*, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**.
- [4] K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 1012-1044.
- [5] K. Tamao, in *Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 3* (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, G. Pattenden), Pergamon, Oxford, **1991**, 435-480.
- [6] M. Beller, A. Zapf, W. Mägerlein, *Chem. Eng. Technol.* **2001**, 24, 575-582.
- [7] K. C. Nicolaou, R. Hanko, W. Hartwig, *Handbook of Combinatorial Chemistry: Drugs, Catalysts, Materials*, Wiley-VCH, Weinheim, **2002**.
- [8] M. Beller, C. Bolm, *Transition Metals for Organic Synthesis: Building Blocks and Fine Chemicals*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- [9] A. de Meijere, F. Diederich, *Metal-catalyzed Cross-Coupling Reactions, Vol. 1-2*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- [10] K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 4442-4489.
- [11] M. R. Netherton, G. C. Fu, in *Topics in Organometallic Chemistry: Palladium in Organic Synthesis, Vol. 14* (Hrsg.: J. Tsuji), Springer-Verlag, Berlin, **2005**, 85-108.
- [12] E. Negishi, A. de Meijere, *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, Wiley & Sons, New York, **2002**.
- [13] M. R. Netherton, G. C. Fu, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1525-1532.
- [14] I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, 248, 2337-2364.
- [15] J. P. Corriu, J. P. Masse, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 3, 144-144.
- [16] K. Tamao, K. Sumitani, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 4374-4376.
- [17] M. Tamura, J. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 1487-1489.
- [18] M. Tamura, J. Kochi, *Synthesis* **1971**, 6, 303-305.
- [19] J. K. Kochi, *Acc. Chem. Res.* **1974**, 7, 351-360.
- [20] S. M. Neumann, J. K. Kochi, *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 599-606.
- [21] R. S. Smith, J. K. Kochi, *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 502-509.
- [22] T. Kauffmann, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1996**, 35, 386-403.
- [23] L. E. Aleandri, B. Bogdanović, P. Bons, C. Dürr, A. Gaidies, T. Hartwig, S. C. Hockett, M. Lagarden, U. Wilczok, R. A. Brand, *Chem. Mater.* **1995**, 7, 1153-1170.
- [24] L. E. Aleandri, B. Bogdanović, C. Dürr, S. C. Hockett, D. J. Jones, U. Kolb, M. Lagarden, J. Rozière, U. Wilczok, *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 1710-1718.
- [25] B. Bogdanović, M. Schwickardi, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 4788-4790.

- [26] J. P. Collman, *Acc. Chem. Res.* **1975**, *8*, 342-347.
- [27] B. Plietker, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 1469-1473.
- [28] B. Plietker, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 6053-6056.
- [29] A. Fürstner, A. Leitner, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 609-612.
- [30] A. Fürstner, A. Leitner, M. Méndez, H. Krause, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13856-13863.
- [31] A. Fürstner, H. Krause, C. W. Lehmann, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 440-444.
- [32] B. Scheiper, M. Bonnekessel, H. Krause, A. Fürstner, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3943-3949.
- [33] H. Shinokubo, K. Oshima, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *10*, 2081-2091.
- [34] G. Cahiez, H. Avedissian, *Synthesis* **1998**, *8*, 1199-1205.
- [35] G. Cahiez, S. Marquais, *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 53-60.
- [36] W. Dohle, F. Kopp, G. Cahiez, P. Knochel, *Synlett* **2001**, *12*, 1901-1904.
- [37] G. A. Molander, B. J. Rahn, D. C. Shubert, S. E. Bonde, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5449-5452.
- [38] A. Fürstner, H. Brunner, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7009-7012.
- [39] M. A. Fakhfakh, X. Franck, R. Hocquemiller, B. Figadère, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *624*, 131-135.
- [40] N. Ostergaard, B. T. Pedersen, N. Skjaerbaek, P. Vedso, M. Begtrup, *Synlett* **2002**, *11*, 1889-1891.
- [41] P. Y. Hayes, W. Kitching, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9718-9719.
- [42] U. H. Brinker, L. Koenig, *Chem. Ber.* **1983**, *116*, 882-893.
- [43] D. J. Wustrow, L. D. Wise, *Synthesis* **1991**, *11*, 993-995.
- [44] M. Seck, X. Franck, R. Hocquemiller, B. Figadère, J.-F. Peyrat, O. Provot, J.-D. Brion, M. Alami, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1881-1884.
- [45] M. Dos Santos, X. Franck, R. Hocquemiller, B. Figadère, J.-F. Peyrat, O. Provot, J.-D. Brion, M. Alami, *Synlett* **2004**, *15*, 2697-2700.
- [46] J. L. Fabre, M. Julia, J. N. Verpeaux, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2469-2472.
- [47] E. Alvarez, T. Cuvigny, C. Herve du Penhoat, M. Julia, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 111-118.
- [48] E. Alvarez, T. Cuvigny, C. Herve du Penhoat, M. Julia, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 119-126.
- [49] J. L. Fabre, M. Julia, J. N. Verpeaux, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1985**, *5*, 772-778.
- [50] A. Yanagisawa, N. Nomura, H. Yamamoto, *Synlett* **1991**, *7*, 513-514.
- [51] A. Yanagisawa, N. Nomura, H. Yamamoto, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6017-6028.
- [52] W. C. Percival, R. B. Wagner, N. C. Cook, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 3731-3734.
- [53] V. Fiandanese, G. Marchese, V. Martina, L. Ronzini, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4805-4808.

- [54] M. M. Dell'Anna, P. Mastrorilli, C. F. Nobile, G. Marchese, M. R. Taurino, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2000**, *161*, 239-243.
- [55] C. K. Reddy, P. Knochel, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1996**, *34*, 1700-1701.
- [56] K. Ritter, M. Hanack, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1285-1288.
- [57] C. Cardellicchio, V. Fiandanese, G. Marchese, L. Ronzini, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2053-2056.
- [58] C. Cardellicchio, V. Fiandanese, G. Marchese, L. Ronzini, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3595-3598.
- [59] P. Knochel, W. Dohle, N. Gommermann, F. F. Kneisel, F. Kopp, T. Korn, I. Sapountzis, V. A. Vu, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 4302-4320.
- [60] A. Fürstner, R. Martin, *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 624-629.
- [61] M. Nakamura, K. Matsuo, S. Ito, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3686-3687.
- [62] T. Nagano, T. Hayashi, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1297-1299.
- [63] D. J. Cárdenas, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 384-387.
- [64] M. Nakamura, S. Ito, K. Matsuo, E. Nakamura, *Synlett* **2005**, *11*, 1794-1798.
- [65] R. Martin, A. Fürstner, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 3955-3957.
- [66] A. Fürstner, M. Méndez, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 5355-5357.
- [67] O. Lepage, E. Kattnig, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15970-15971.
- [68] A. Fürstner, R. Martin, K. Majima, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12236-12237.
- [69] C. Bolm, J. Legros, J. Le Paih, L. Zani, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6217-6254.
- [70] G. Seidel, D. Laurich, A. Fürstner, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3950-3952.
- [71] A. Fürstner, A. Leitner, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 308-311.
- [72] B. Scheiper, F. Glorius, A. Leitner, A. Fürstner, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 11960-11965.
- [73] A. Fürstner, D. De Souza, L. Parra-Rapado, J. T. Jensen, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 5358-5360.
- [74] B. Figadère, X. Franck, in *Science of Synthesis, Vol. 26* (Hrsg.: J. Cossy), Georg Thieme, Stuttgart, New York, **2004**, 243-291.
- [75] R. K. Dieter, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4177-4236.
- [76] F. Sato, M. Inoue, K. Oguro, M. Sato, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *44*, 4303-4306.
- [77] V. Grignard, *C. R. Acad. Sc. Paris, Serie C*, **1900**, *130*, 1322-1324.
- [78] V. Grignard, *Ann. Chim. Phys.* **1901**, *24*, 433-490.
- [79] G. S. Silverman, P. E. Rakita, *Handbook of Grignard Reagents*, Marcel Dekker, New York, **1999**.
- [80] H. G. Richey, *Grignard-Reagents: New Developments*, Wiley-VCH, Weinheim, **1999**.



- [81] B. Scheiper, *Eisen-katalysierte Kreuzkupplungen und Synthese biologisch aktiver Naturstoffe*, Dissertation, Universität Dortmund, **2005**.
- [82] A. Devos, J. Remion, A.-M. Frisque-Hesbain, A. Colens, L. Ghosez, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 24, 1180-1181.
- [83] B. Haveaux, A. Dekoker, M. Rens, A. R. Sidani, J. Toye, L. Ghosez, *Org. Synth.* **1980**, 59, 26-34.
- [84] L. A. Carpino, D. Ionescu, A. El-Faham, M. Beyermann, P. Henklein, C. Hanay, H. Wenschuh, M. Bienert, *Org. Lett.* **2003**, 5, 975-977.
- [85] L. A. Carpino, M. Beyermann, H. Wenschuh, M. Bienert, *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 268-274.
- [86] C. Kaduk, H. Wenschuh, M. Beyermann, K. Forner, L. A. Carpino, M. Bienert, *Letters in Peptide Science* **1996**, 2, 285-288.
- [87] L. A. Carpino, D. Sadat-Aalae, H. G. Chao, R. H. DeSelms, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 9651-9652.
- [88] K. Kitagawa, A. Inoue, H. Shinokubo, K. Oshima, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 2481-2483.
- [89] E. Bartmann, B. Bogdanović, N. Janke, S. J. Liao, K. Schlichte, B. Spliethoff, J. Treber, U. Westeppe, U. Wilczok, *Chem. Ber.* **1990**, 123, 1517-1528.
- [90] H. Shinokubo, H. Miki, T. Yokoo, K. Oshima, K. Utimoto, *Tetrahedron* **1995**, 51, 11681-11692.
- [91] D. L. Comins, G. M. Green, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 217-218.
- [92] P. Wipf, W. Xu, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 5197-5200.
- [93] K. Gerth, H. Irschik, H. Reichenbach, W. Trowitzsch, *J. Antibiot.* **1982**, 35, 1454-1459.
- [94] S. Miyashiro, S. Yamanaka, S. Takayama, H. Shibai, *J. Antibiot.* **1988**, 41, 433-438.
- [95] S. Takayama, S. Yamanaka, S. Miyashiro, Y. Yokokawa, H. Shibai, *J. Antibiot.* **1988**, 41, 439-445.
- [96] W. Trowitzsch, K. Borgschulte, V. Wray, D. Schomburg, G. Höfle, *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 8, 1629-1652.
- [97] E. Rosenberg, B. Vaks, A. Zuckerberg, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1973**, 4, 507-513.
- [98] B. Vaks, A. Zuckerberg, E. Rosenberg, *Can. J. Microbiol.* **1974**, 20, 155-161.
- [99] E. Rosenberg, S. Fytlovitch, S. Carmeli, Y. Kashman, *J. Antibiot.*, **1982**, 35, 788-793.
- [100] E. Rosenberg, J. M. Porter, P. N. Nathan, A. Manor, M. Varon, *Bio/Technology*, **1984**, 2, 796-799.
- [101] E. Rosenberg, M. Dworkin, *J. Indust. Microbiol.* **1996**, 17, 424-431.
- [102] H. Reichenbach, G. Höfle, *Biotech. Adv.* **1993**, 11, 219-277.

- [103] H. Reichenbach, *Environ. Microbiol.* **1999**, *1*, 15-21.
- [104] F. Gaspari, Y. Paitan, M. Mainini, D. Losi, E. Z. Ron, F. Marinelli, *J. Appl. Microbiol.* **2005**, *98*, 429-439.
- [105] W. Trowitzsch, V. Wray, K. Gerth, G. Höfle, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, *23*, 1340-1342.
- [106] W. Trowitzsch-Kienast, K. Schober, V. Wray, K. Gerth, H. Reichenbach, G. Höfle, *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, *4*, 345-355.
- [107] F. von Nussbaum, M. Brands, B. Hinzen, S. Weigand, D. Häbich, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5194-5254.
- [108] V. Simunovic, J. Zapp, S. Rachid, D. Krug, P. Meiser, R. Müller, *ChemBioChem* **2006**, *7*, 1206-1220.
- [109] A. Manor, I. Eli, M. Varon, H. Judes, E. Rosenberg, *J. Clin. Periodontol.* **1989**, *16*, 621-624.
- [110] I. Eli, H. Judes, M. Varon, A. Manor, E. Rosenberg, *Refuat Hashbinayim* **1988**, *6*, 14-15.
- [111] A. Manor, M. Varon, E. Rosenberg, *J. Dent. Res.* **1985**, *64*, 1371-1373.
- [112] D. Zafriri, E. Rosenberg, D. Mirelman, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1981**, *19*, 349-351.
- [113] E. Mutschler, G. Geisslinger, H. K. Kroemer, M. Schäfer-Korting, *Mutschler Arzneimittelwirkungen*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, **2001**.
- [114] K. Borgschulte, W. Trowitzsch-Kienast, G. Höfle, *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, *1*, 69-81.
- [115] W. Trowitzsch, K. Gerth, V. Wray, G. Höfle, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, *20*, 1174-1175.
- [116] D. R. Williams, J. M. McGill, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3457-3459.
- [117] D. Seebach, M. A. Maestro, M. Sefkow, A. Neidlein, F. Sternfeld, G. Adam, T. Sommerfeld, *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 2112-2118.
- [118] D. Seebach, M. A. Maestro, M. Sefkow, G. Adam, S. Hintermann, A. Neidlein, *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, *7*, 701-717.
- [119] M. Sefkow, A. Neidlein, T. Sommerfeld, F. Sternfeld, M. A. Maestro, D. Seebach, *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, *7*, 719-729.
- [120] M. A. Maestro, M. Sefkow, D. Seebach, *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, *7*, 731-738.
- [121] D. R. Williams, J. Li, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5113-5116.
- [122] D. R. Williams, J. J. Li, R. H. Hutchings, *Organic Preparations and Procedures Int.* **2000**, *32*, 409-452.
- [123] S. Content, C. J. Dutton, L. Roberts, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 321-325.
- [124] F. Lacombe, *Synthesis of (E)-Cycloalkenes and (E,E)-Cycloalkadienes by Ring Closing Diyne or Enyne-Yne Metathesis/Semi-Reduction and Studies towards Total Synthesis of Myxovirescin A<sub>1</sub>*, Dissertation, Universität Dortmund, **2004**.

- [125] A. Fürstner, C. Mathes, C. W. Lehmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9453-9454.
- [126] A. Fürstner, C. Mathes, C. W. Lehmann, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 5299-5316.
- [127] A. Fürstner, P. W. Davies, *Chem. Commun.* **2005**, 2307-2320.
- [128] A. Fürstner, L. Turet, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 3462-3466.
- [129] A. Fürstner, K. Radkowski, *Chem. Commun.* **2002**, *18*, 2182-2183.
- [130] F. Lacombe, K. Radkowski, G. Seidel, A. Fürstner, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7315-7324.
- [131] B. M. Trost, Z. T. Ball, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12726-12727.
- [132] B. M. Trost, Z. T. Ball, T. Jöge, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7922-7923.
- [133] B. M. Trost, Z. T. Ball, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17644-17655.
- [134] R. R. Schrock, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 3748-3759.
- [135] A. G. Myers, B. H. Yang, H. Chen, J. L. Gleason, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9361-9362.
- [136] A. G. Myers, B. H. Yang, H. Chen, L. McKinstry, D. J. Kopecky, J. L. Gleason, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6496-6511.
- [137] M. O. Duffey, A. LeTiran, J. P. Morken, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1458-1459.
- [138] B. G. Vong, S. H. Kim, S. Abraham, E. A. Theodorakis, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 3947-3951.
- [139] M. Biagetti, F. Bellina, A. Carpita, P. Stabile, R. Rossi, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5023-5038.
- [140] K. Mori, H. Takaishi, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 1639-1646.
- [141] P. Raddatz, K.-O. Minck, F. Rippmann, C.-J. Schmitges, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 486-497.
- [142] P. Veeraraghavan Ramachandran, J. S. Chandra, M. V. R. Reddy, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7547-7550.
- [143] H. C. Brown, P. K. Jadhav, K. S. Bhat, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1535-1538.
- [144] H. C. Brown, G. Narla, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4686-4687.
- [145] A. Hafner, R. O. Duthaler, R. Marti, G. Rihs, P. Rothe-Streit, F. Schwarzenbach, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2321-2336.
- [146] R. O. Duthaler, A. Hafner, P. L. Alsters, G. Bold, G. Rihs, P. Rothe-Streit, B. Wyss, *Inorg. Chim. Acta* **1994**, *222*, 95-113.
- [147] S. Canova, V. Bellosta, J. Cossy, *Synlett* **2004**, *10*, 1811-1813.
- [148] D. Castoldi, L. Caggiano, L. Panigada, O. Sharon, A. M. Costa, C. Gennari, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 588-591.
- [149] H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483-2547.
- [150] H. Oikawa, T. Kagawa, T. Kobayashi, A. Ichihara, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6169-6172.
- [151] A. B. Northrup, I. K. Mangion, F. Hettche, D. W. C. MacMillan, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 2152-2154.

- [152] A. B. Northrup, D. W. C. MacMillan, *Science* **2004**, *305*, 1752-1755.
- [153] D. A. Evans, J. R. Gage, J. L. Leighton, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9434-9453.
- [154] D. A. Evans, J. R. Gage, J. L. Leighton, A. S. Kim, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1961-1963.
- [155] M. A. Brimble, M. R. Nairn, J. Park, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1459-1462.
- [156] M. B. Andrus, B. B. V. S. Sekhar, E. L. Meredith, N. K. Dalley, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3035-3037.
- [157] M. B. Andrus, E. L. Meredith, E. J. Hicken, B. L. Simmons, R. R. Glancey, W. Ma, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8162-8169.
- [158] M. B. Andrus, K. G. Mendenhall, E. L. Meredith, B. B. V. Soma Sekhar, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1789-1792.
- [159] L. E. Proctor, A. J. Warr, E. J. Lathom (Phoenix Chemicals Limited), WO 2004/103560, **2004**.
- [160] M. Kitamura, T. Ohkuma, S. Inoue, N. Sayo, H. Kumobayashi, S. Akutagawa, T. Ohta, H. Takaya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 629-631.
- [161] B. M. Trost, P. R. Hanson, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8119-8122.
- [162] S. D. Rychnovsky, G. Griesgraber, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1559-1563.
- [163] S. A. King, A. S. Thompson, A. O. King, T. R. Verhoeven, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6689-6691.
- [164] P. G. McDougal, J. G. Rico, Y.-I. Oh, B. D. Condon, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3388-3390.
- [165] T. Brandl, R. W. Hoffmann, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2613-2623.
- [166] A. Bouzide, G. Sauvé, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5945-5948.
- [167] B. G. Vong, S. Abraham, A. X. Xiang, E. A. Theodorakis, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1617-1620.
- [168] L. Pasumansky, B. Singaram, C. T. Goralski, *Aldrichim. Acta* **2005**, *38*, 61-65.
- [169] R. Faraoni, M. Blanzat, S. Kubicek, C. Braun, W. B. Schweizer, V. Gramlich, F. Diederich, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1962-1964.
- [170] F. Bilodeau, L. Dubé, P. Deslongchamps, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2781-2791.
- [171] A. B. Smith III, T. J. Beauchamp, M. J. LaMarche, M. D. Kaufman, Y. P. Qiu, H. Arimoto, D. R. Jones, K. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8654-8664.
- [172] S. V. Ley, J. Norman, W. P. Griffith, S. P. Marsden, *Synthesis* **1994**, *7*, 639-666.
- [173] P. Langer, *J. Prakt. Chem.* **2000**, *342*, 728-730.
- [174] G. Yao, K. Steliou, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 485-488.
- [175] E. J. Corey, P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *36*, 3769-3772.
- [176] K. C. Nicolaou, M. E. Duggan, C.-K. Hwang, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6666-6675.
- [177] M. Kalesse, K. P. Chary, M. Quitschalle, A. Burzlaff, C. Kasper, T. Scheper, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 1129-1136.

- [178] B. O. Lindgren, T. Nilsson, *Acta Chem. Scand.* **1973**, *27*, 888-890.
- [179] J. E. Bäckvall, *Modern Oxidation Methods*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- [180] S. Nahm, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3815-3818.
- [181] M. Mentzel, H. M. R. Hoffmann, *J. Prakt. Chem.* **1997**, *339*, 517-524.
- [182] J. Singh, N. Satyamurthi, I. S. Aidhen, *J. Prakt. Chem.* **2000**, *342*, 340-347.
- [183] C. A. G. N. Montalbetti, V. Falque, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10827-10852.
- [184] S. V. Ley, L. R. Cox, G. Meek, K.-H. Metten, C. Piqué, J. M. Worrall, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, *22*, 3299-3313.
- [185] A. Toró, P. Nowak, P. Deslongchamps, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4526-4527.
- [186] Y.-H. Lai, *Synthesis* **1981**, *8*, 585-604.
- [187] K. V. Baker, J. M. Brown, N. Hughes, A. J. Skarnulis, A. Sexton, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 698-703.
- [188] R. D. Rieke, *Science* **1989**, *246*, 1260-1264.
- [189] A. Fürstner, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1993**, *32*, 164-189.
- [190] B. Breit, C. Herber, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 3790-3792.
- [191] B. Breit, C. Herber, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6684-6691.
- [192] P. M. Smith, E. J. Thomas, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, *21*, 3541-3556.
- [193] D. Muri, N. Lohse-Fraefel, E. M. Carreira, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 4036-4038.
- [194] C. Herber, B. Breit, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 5267-5269.
- [195] W. F. Bailey, E. R. Punzalan, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5404-5406.
- [196] E. Negishi, D. R. Swanson, C. J. Rousset, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5406-5409.
- [197] A. Fürstner, T. Dierkes, O. R. Thiel, G. Blanda, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 5286-5298.
- [198] P. L. Anelli, C. Biffi, F. Montanari, S. Quici, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2559-2562.
- [199] R. E. Ireland, J. L. Gleason, L. D. Gegnas, T. K. Highsmith, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6856-6872.
- [200] T. Hu, N. Takenaka, J. S. Panek, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12806-12815.
- [201] B. S. Bal, W. E. Childers, H. W. Pinnick, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2091-2096.
- [202] A. S. Kende, J. I. Martin Hernando, J. B. J. Milbank, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2505-2508.
- [203] T. Arai, H. Abe, S. Aoyagi, C. Kibayashi, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5921-5924.
- [204] D. Song, G. Blond, A. Fürstner, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6899-6904.
- [205] A. Fürstner, F. Stelzer, A. Rumbo, H. Krause, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1856-1871.
- [206] H. G. Richey, A. M. Rothman, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *12*, 1457-1460.
- [207] T. Fukuyama, A. A. Laird, L. M. Hotchkiss, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6291-6292.
- [208] C. Taillier, B. Gille, V. Bellosta, J. Cossy, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2097-2108.
- [209] E. Klein, S. Mons, A. Valleix, C. Mioskowski, L. Lebeau, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 146-153.

- [210] E. J. Corey, G. Schmidt, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *5*, 399-402.
- [211] A. K. Gosh, G. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3704-3705.
- [212] M. Hojo, Y. Murakami, H. Aihara, R. Sakuragi, Y. Baba, A. Hosomi, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 621-623.
- [213] D. Zhang, J. M. Ready, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, ASAP Artikel, DOI: 10.1021/ja0647708.
- [214] G. S. Garrett, T. J. Emge, S. C. Lee, E. M. Fischer, K. Dyehouse, J. M. McIver, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4823-4826.
- [215] S. Ohira, *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 561-564.
- [216] S. Müller, B. Liepold, G. J. Roth, H. J. Bestmann, *Synlett* **1996**, *6*, 521-522.
- [217] A. K. Ghosh, A. Bischoff, J. Cappiello *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *5*, 821-832.
- [218] G. J. Roth, B. Liepold, S. G. Müller, H. J. Bestmann, *Synthesis* **2004**, *1*, 59-62.
- [219] K. C. Nicolaou, Y. Li, K. C. Fylaktakidou, H. J. Mitchell, H.-X. Wei, B. Weyershausen, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 3849-3854.
- [220] K. C. Nicolaou, K. C. Fylaktakidou, H. Monenschein, Y. Li, B. Weyershausen, H. J. Mitchell, H.-X. Wei, P. Guntupalli, D. Hepworth, K. Sugita, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15433-15442.
- [221] S. L. Abidi, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2687-2694.
- [222] S. J. Danishefsky, J. J. Masters, W. B. Young, J. T. Link, L. B. Snyder, T. V. Magee, D. K. Jung, R. C. A. Isaacs, W. G. Bornmann, C. A. Alaimo, C. A. Coburn, M. J. Di Grandi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2843-2859.
- [223] N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483.
- [224] A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147-168.
- [225] S. R. Chemler, D. Trauner, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 4544-4568.
- [226] A. Suzuki, *Proc. Jpn. Acad., Ser. B* **2004**, *80*, 359-371.
- [227] N. Miyaura, T. Ishiyama, M. Ishikawa, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 6369-6372.
- [228] S. Kotha, K. Lahiri, D. Kashinath, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9633-9695.
- [229] M. R. Netherton, C. Dai, K. Neuschütz, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10099-10100.
- [230] J. H. Kirchhoff, C. Dai, G. C. Fu, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1945-1947.
- [231] M. Yamaguchi, I. Hirao, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 391-394.
- [232] M. I. Monterde, S. Nazabadioko, F. Rebolledo, R. Brieva, V. Gotor, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 3449-3455.
- [233] B. Jiang, Z. Chen, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2835-2843.
- [234] T. Ohta, H. Takaya, R. Noyori, *Inorg. Chem.* **1988**, *27*, 566-569.
- [235] K. Hirose, A. Fujiwara, K. Matsunaga, N. Aoki, Y. Tobe, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**,

- 14, 555-566.
- [236] A. M. Salunkhe, P. Veeraraghavan Ramachandran, H. C. Brown, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 10059-10064.
- [237] H. C. Brown, M. Mark Midland, A. B. Levy, A. Suzuki, S. Sono, M. Itoh, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4079-4088.
- [238] S. Basler, A. Brunck, R. Jautelat, E. Winterfeldt, *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 1854-1880.
- [239] P. E. Floreancig, S. E. Swalley, J. W. Trauger, P. B. Dervan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6342-6350.
- [240] E. M. Flamme, W. R. Roush, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13644-13645.
- [241] J. D. Hicks, E. M. Flamme, W. R. Roush, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5509-5512.
- [242] R. M. Owen, W. R. Roush, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3941-3944.
- [243] F. E. McDonald, H. Y. H. Zhu, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4246-4247.
- [244] C. Gennari, L. Colombo, G. Poli, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2279-2282.
- [245] M. D. Jackson, S. J. Gould, T. M. Zabriskie, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2934-2941.
- [246] M. E. Maier, C. Hermann, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 557-561.
- [247] J. A. Nieman, B. A. Keay, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1575-1583.
- [248] A. G. Myers, M. M. Alauddin, M. A. M. Fuhry, P. S. Dragovich, N. S. Finney, P. M. Harrington, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6997-7000.
- [249] C. R. Johnson, M. P. Braun, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11014-11015.
- [250] A. I. Meyers, C. J. Andres, J. E. Resek, M. A. McLaughlin, C. C. Woodall, P. H. Lee, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2586-2587.
- [251] G. Godjoian, B. Singaram, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1717-1720.
- [252] J. M. Humphrey, J. B. Aggen, A. R. Chamberlin, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11759-11770.
- [253] S. A. Frank, H. Chen, R. K. Kunz, M. J. Schnaderbeck, W. R. Roush, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2691-2694.
- [254] S. R. Chemler, S. J. Danishefsky, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2695-2698.
- [255] J. Uenishi, J.-M. Beau, R. W. Armstrong, Y. Kishi *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4756-4758.
- [256] C. E. Tucker, J. Davidson, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3482-3485.
- [257] S. W. Hadebe, R. S. Robinson, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1299-1302.
- [258] Y. Yamamoto, R. Fujikawa, T. Umemoto, N. Miyaura, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10695-10700.
- [259] M. Sato, N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Lett.* **1989**, *8*, 1405-1408.
- [260] T. Storz, P. Dittmar, P. F. Fauquex, P. Marschal, W. U. Lottenbach, H. Steiner, *Org.*

- Process Res. Dev.* **2003**, *7*, 559-570.
- [261] Y. Chauvin, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 3740-3747.
- [262] R. H. Grubbs, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 3760-3765.
- [263] A. Fürstner, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012-3043.
- [264] S. Blechert, *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 1393-1399.
- [265] R. H. Grubbs, *Handbook of Metathesis, Vol. 1-3*, Wiley-VCH, Weinheim **2003**.
- [266] R. H. Grubbs, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7117-7140.
- [267] K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 4490-4527.
- [268] A. Mortreux, O. Coutelier, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, *254*, 96-104.
- [269] T. J. Katz, J. McGinnis, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1592-1594.
- [270] M. R. Churchill, J. W. Ziller, J. H. Freudenberger, R. R. Schrock, *Organometallics* **1984**, *3*, 1554-1562.
- [271] J. H. Freudenberger, R. R. Schrock, M. R. Churchill, A. L. Rheingold, J. W. Ziller, *Organometallics* **1984**, *3*, 1563-1573.
- [272] J. H. Wengrovius, J. Sancho, R. R. Schrock, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3932-3934.
- [273] W. Zhang, J. S. Morre, *Macromolecules* **2004**, *37*, 3973-3975.
- [274] A. Fürstner, G. Seidel, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 1734-1736.
- [275] R. R. Schrock, *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 342-348.
- [276] R. R. Schrock, *Polyhedron* **1995**, *14*, 3177-3195.
- [277] C. C. Cummins, *Chem. Commun.* **1998**, *17*, 1777-1786.
- [278] A. Fürstner, C. Mathes, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 221-223.
- [279] W. Zhang, S. Kraft, J. S. Morre, *Chem. Commun.* **2003**, *7*, 832-833.
- [280] W. Zhang, S. Kraft, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 329-335.
- [281] W. Zhang, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12796-12796.
- [282] R. L. Gdula, M. J. A. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9614-9615.
- [283] G. Brizius, U. H. F. Bunz, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2829-2831.
- [284] F. Chouteau, K. Addi, M. Bénèche, T. Prange, F. Khuong-Huu, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6229-6238.
- [285] L. Brandsma, W. F. Nieuwenhuizen, J. W. Zwikker, U. Mäcorg, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, *4*, 775-779.
- [286] T. K. Jones, S. E. Denmark, *Org. Synth.* **1986**, *64*, 182-188.
- [287] T. Tsuda, T. Yoshida, T. Kawamoto, T. Saegusa, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1624-1627.
- [288] C. E. Castro, R. D. Stephens, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 4358-4363.
- [289] A. B. Smith III, P. A. Levenberg, J. Z. Suits, *Synthesis* **1986**, *3*, 184-189.
- [290] E. M. Carreira, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8106-8125.



- [291] G. R. Jones, Y. Landais, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7599-7662.
- [292] B. M. Trost, Z. T. Ball, *Synthesis* **2005**, *6*, 853-887.
- [293] A. J. Chalk, J. F. Harrod, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1640-1647.
- [294] J. F. Harrod, A. J. Chalk, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1133-1135.
- [295] A. J. Chalk, J. F. Harrod, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 16-21.
- [296] R. S. Tanke, R. H. Crabtree, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7984-7989.
- [297] I. Ojima, N. Clos, R. J. Donovan, P. Ingallina, *Organometallics* **1990**, *9*, 3127-3133.
- [298] C. H. Jun, R. H. Crabtree, *J. Organomet. Chem.* **1993**, *447*, 177-187.
- [299] E. W. Colvin, *Silicon in Organic Synthesis*, Butterworths, London, **1981**.
- [300] B. M. Trost, Z. T. Ball, T. Jöge, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 3415-3418.
- [301] B. M. Trost, Z. T. Ball, K. M. Laemmerhold, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10028-10038.
- [302] B. M. Trost, Z. T. Ball, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 30-31.
- [303] R. H. Crabtree, *New. J. Chem.* **2003**, *27*, 771-772.
- [304] L. W. Chung, Y.-D. Wu, B. M. Trost, Z. T. Ball, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11578-11582.
- [305] I. Fleming, T. Newton, F. Roessler, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, *9*, 2527-2532.
- [306] A. Kaye, G. Pattenden, S. M. Roberts, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2033-2036.
- [307] H. Oda, M. Sato, Y. Morizawa, K. Oshima, H. Nozaki, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3257-3268.
- [308] K. Tamao, K. Kobayashi, Y. Ito, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6051-6054.
- [309] C. Mateo, C. Fernández-Rivas, A. M. Echavarren, D. J. Cárdenas, *Organometallics* **1997**, *16*, 1997-1999.
- [310] M. E. Mowery, P. DeShong, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1684-1688.
- [311] D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press, New York, Beijing, Frankfurt, Sao Paulo, Sydney, Tokyo, Toronto, **1988**.
- [312] J. M. McIntosh, R. K. Leavitt, P. Mishra, K. C. Cassidy, J. E. Drake, R. Chadha, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1947-1952.
- [313] N. Nakajima, K. Horita, R. Abe, O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4139-4142.
- [314] H. H. Rowley, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 3305-3306.
- [315] M. Shimizu, in *Science of Synthesis, Vol. 7* (Hrsg.: H. Yamamoto), Georg Thieme, Stuttgart, New York, **2004**, 629-243.
- [316] U. S. Racherla, H. C. Brown, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 401-404.
- [317] A. Fürstner, I. Konetzki, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3072-3080.
- [318] Y. Suzuki, Y. Takemura, K. Iwamoto, T. Higashino, A. Miyashita, *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, *46*, 199-206.
- [319] T. Nishiyama, Y. Ono, S. Kurokawa, S. Kimura, *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 1999-2002.

- [320] J. E. Hong, W. S. Shin, W. B. Jang, D. Y. Oh, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2199-2201.
- [321] R. Gompper, H. H. Vogt, *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 2866-2883.
- [322] G. Zweifel, T. M. Shoup, *Synthesis* **1988**, *2*, 130-131.
- [323] K. Itoh, S. Nakanishi, Y. Otsuji, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 2965-2977.
- [324] F. Babudri, V. Fiandanese, G. Marchese, A. Punzi, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 13513-13520.
- [325] B. M. Trost, R. J. Kulawiec, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2027-2036.
- [326] F. Babudri, V. Fiandanese, G. Marchese, A. Punzi, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 2431-2440.
- [327] A. B. Smith III, R. J. Fox, J. A. Vanecko, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3099-3102.
- [328] A. M. Thompson, A. M. Delaney, J. M. Hamby, M. C. Schroeder, T. A. Spoon, S. M. Crean, H. D. Hollis Showalter, W. A. Denny, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 4628-4653.
- [329] A. H. F. Lee, A. S. C. Chan, T. Li, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 833-839.
- [330] M. Pérez, P. Canoa, G. Gómez, M. Teixeira, Y. Fall, *Synthesis* **2005**, *3*, 411-414.
- [331] A. Fettes, E. M. Carreira, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9274-9283.
- [332] R. M. Moslin, T. F. Jamison, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 455-458.
- [333] M. J. Meyers, J. Sun, K. E. Carlson, B. S. Katzenellenbogen, J. A. Katzenellenbogen, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2456-2468.
- [334] K. Takahashi, H. Nakamura, S. Furumoto, K. Yamamoto, H. Fukuda, A. Matsumura, Y. Yamamoto, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 735-743.
- [335] J. C. Conway, P. Quayle, A. C. Regan, C. J. Urch, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11910-11923.
- [336] X. Gu, M. Sun, B. Gugiu, S. Hazen, J. W. Crabb, R. G. Salomon, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3749-3761.