

**Untersuchungen zur enantioselektiven Totalsynthese
von Parnafungin C**

Dissertation

zur Erlangung des mathematisch-naturwissenschaftlichen Doktorgrades

„Doctor rerum naturalium“

der Georg-August-Universität Göttingen

im Promotionsprogramm der

Georg-August University School of Science (GAUSS)

vorgelegt von

Sven Heidemann

aus Burg

Göttingen, 2016

Betreuungsausschuss:

Prof. Dr. Dr. *h.c.* Lutz F. Tietze
Institut für Organische und Biomolekulare Chemie
Georg-August-Universität Göttingen

Prof. Dr. Ulf Diederichsen
Institut für Organische und Biomolekulare Chemie
Georg-August-Universität Göttingen

Mitglieder der Prüfungskommission:

Referent: Prof. Dr. Dr. *h.c.* Lutz F. Tietze
IOBC, Georg-August-Universität Göttingen

Koreferent: Prof. Dr. Ulf Diederichsen
IOBC, Georg-August-Universität Göttingen

Weitere Mitglieder der Prüfungskommission:

Prof. Dr. Hartmut Laatsch
IOBC, Georg-August-Universität Göttingen

Dr. Alexander Breder
IOBC, Georg-August-Universität Göttingen

Prof. Dr. Manuel Alcarazo
IOBC, Georg-August-Universität Göttingen

Dr. Shoubhik Das
IOBC, Georg-August-Universität Göttingen

Tag der mündlichen Prüfung:

04. August 2016

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Juni 2011 bis Juni 2015 unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Dr. *h.c.* Lutz F. Tietze am Institut für Organische und Biomolekulare Chemie der Georg-August-Universität Göttingen angefertigt.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dr. *h.c.* Lutz F. Tietze für die interessante Themenstellung, die Bereitstellung der hervorragenden Arbeitsbedingungen, seine Unterstützung sowie für die zahlreichen Diskussionen und Anregungen und seinem steten Interesse am Fortgang dieser Arbeit.

Meiner Familie

„To succeed, planning alone is insufficient. One must improvise as well.“

Isaac Asimov

Inhaltsverzeichnis

I	Allgemeiner Teil	1
1.1	Einleitung	2
1.2	Die Naturstoffklasse der Parnafungine	5
1.2.1	Strukturelle Eigenschaften	5
1.2.2	Eigenschaften und Wirkungsweise.....	8
1.2.3	Stand gegenwärtiger Forschungen	10
1.3	Die <i>Suzuki-Miyaura</i> -Kreuzkupplung	13
1.3.1	Mechanismus.....	14
1.3.2	Synthese der Borverbindungen.....	18
1.3.3	Anwendungen in der organischen Synthese	20
1.4	Die <i>Wacker</i> -Oxidation	23
1.4.1	Mechanismus.....	24
1.4.2	Anwendungen in der organischen Synthese	25
1.4.3	Enantioselektive <i>Wacker</i> -Oxidation.....	31
1.5	Domino-Reaktionen	34
1.6	Die <i>Sharpless</i> -Dihydroxylierung	40
1.6.1	Mechanismus.....	41
1.6.2	Anwendungen in der organischen Synthese	44
1.7	Zielsetzung und Planung der Arbeit.....	47
II	Darstellung der Ergebnisse	51
2.1	Optimierung der Synthesesequenz zum Aufbau des Biarylfragments	52
2.1.1	Synthese des Arylbromids 133	52
2.1.2	<i>Miyaura</i> -Borylierung und <i>Suzuki-Miyaura</i> -Kreuzkupplung zur Synthese des Biaryls 135	54
2.2	Untersuchungen zur Synthese eines <i>Wacker</i> -Vorläufers.....	65
2.2.1	Aufbau des Biaryls 161	65
2.2.2	Synthese des Alkens (<i>Z</i>)- 175	68
2.3	Synthese des Vinylchromans (<i>S</i>)- 193	80
2.3.1	Untersuchungen zur Diversifizierung der Schutzgruppen	80
2.3.2	Synthese des Phenols (<i>Z</i>)- 197	83
2.3.3	Synthese des (<i>S,S</i>)- <i>i</i> Pr-BOXAX-Liganden (<i>S,S</i>)- 91b	88
2.3.4	<i>Wacker</i> -Zyklisierung zum Aufbau des Vinylchromans (<i>S</i>)- 207	91
2.4	Synthese des Chromans <i>syn</i> - 266 und des Biaryls (<i>Z</i>)- 272	93
2.4.1	Untersuchungen zum Aufbau des Ketons 217	93
2.4.2	Synthese des Methylesters <i>syn</i> - 266	101
2.4.3	Diskussion der spektroskopischen Daten des Aldehyds <i>syn</i> - 265	110
2.4.4	Synthese des Biaryls (<i>Z</i>)- 272	114
2.4.5	Diskussion der spektroskopischen Daten des Biaryls (<i>Z</i>)- 272	116
2.5	Zusammenfassung.....	120
III	Experimenteller Teil.....	125
3.1	Allgemeine Methoden	126

3.1.1	Allgemeine Arbeitstechniken	126
3.1.2	Lösungsmittel und Reagenzien	126
3.1.3	Verwendete Geräte	126
3.1.4	Chromatographische Methoden	128
3.2	Synthese verwendeter Reagenzien	129
3.2.1	<i>N,N</i> -Di- <i>iso</i> -propyl- <i>O-tert</i> -butylisoharnstoff (146)	129
3.2.2	3-Chlor-2-nitrobenzoesäuremethylester (11)	130
3.2.3	2-Benzyloxyessigsäuremethylester (170)	131
3.2.4	1-Benzyloxy-3-triphenylphosphoranylidenpropan-2-on (171)	133
3.2.5	(<i>S</i>)-2-Amino-3-methylbutan-1-ol ((<i>S</i>)- 204)	134
3.2.6	1-Brom-2-(dibrommethyl)naphthalin (199)	135
3.2.7	1-Brom-2-naphthaldehyd (200)	136
3.2.8	1-Brom-2-naphthoesäure (201)	137
3.2.9	(<i>S</i>)-2-(1-Bromnaphthalin-2-yl)-4- <i>iso</i> -propyl-4,5-dihydrooxazol ((<i>S</i>)- 202)	138
3.2.10	(<i>S</i>)-2,2'-Bis((<i>S</i>)-4- <i>iso</i> -propyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)-1,1'-binaphthalin ((<i>S,S</i>)- 91b)	140
3.2.11	1-Hydroxy-1-oxo-1-benzo[<i>d</i>][1,2]iodoxol-3(1 <i>H</i>)-on (275)	141
3.2.12	1,1,1-Triacetoxo-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1 <i>H</i>)-on (276)	142
3.2.13	1-Nitro-2-selenocyanatbenzol (254)	143
3.3	Synthese des Biaryls 135	144
3.3.1	1,3-Dimethoxy-5-methylbenzol (143)	144
3.3.2	2,6-Dimethoxy-4-methylbenzoesäure (144)	145
3.3.3	2,6-Dimethoxy-4-methylbenzoesäure- <i>tert</i> -butylester (147)	146
3.3.4	3-Brom-2,6-dimethoxy-4-methylbenzoesäure- <i>tert</i> -butylester (148)	147
3.3.5	3-Brom-4-brommethyl-2,6-dimethoxybenzoesäure- <i>tert</i> -butylester (149)	148
3.3.6	3-Brom-2,6-dimethoxy-4-(((4-methoxybenzyl)oxy)methyl)benzoesäure- <i>tert</i> -butylester (133)	149
3.3.7	2,6-Dimethoxy-4-(((4-methoxybenzyl)oxy)methyl)-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoesäure- <i>tert</i> -butylester (134)	150
3.3.8	3- <i>tert</i> -Butyl-3'-methyl-2,4-dimethoxy-6-(((4-methoxybenzyl)oxy)methyl)-2'-nitro-[1,1'-biphenyl]-3,3'-dicarboxylat (135)	151
3.4	Darstellung des <i>Z</i> -Alkens (<i>Z</i>)- 175	152
3.4.1	3,5-Dimethoxybenzoesäuremethylester (154)	152
3.4.2	3,5-Dimethoxybenzylalkohol (155)	153
3.4.3	1-(((<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-3,5-dimethoxybenzol (163)	154
3.4.4	4-(((<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-2,6-dimethoxybenzaldehyd (164)	155
3.4.5	(<i>E</i>)-1-Benzyloxy-4-(4-(((<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-2,6-dimethoxyphenyl)but-3-en-2-on ((<i>E</i>)- 167)	156
3.4.6	1-Benzyloxy-4-(4-(((<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-2,6-dimethoxyphenyl)butan-2-on (168)	157
3.4.7	1-Benzyloxy-4-(4-(((<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-3-iod-2,6-dimethoxyphenyl)butan-2-on (172)	159

3.4.8	1-Benzyl-4-(4-(((<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-2,6-dimethoxy-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)butan-2-on (173)	160
3.4.9	3'-(4-Benzyl-3-oxobutyl)-6'-(((<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy)-methyl)-2',4'-dimethoxy-2-nitro-[1,1'-biphenyl]-3-carbonsäure-methylester (174)	161
3.4.10	(<i>Z</i>)-3'-(3-((Benzyl)oxy)methyl)pent-3-en-1-yl)-6'-(((<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-2',4'-dimethoxy-2-nitro-[1,1'-biphenyl]-3-carbonsäuremethylester ((<i>Z</i>)- 175)	163
3.5	Synthese des Vinylchromans (<i>S</i>)- 207	165
3.5.1	1-(((<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-3,5-dimethoxybenzol (188)	165
3.5.2	4-(((<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-2,6-dimethoxybenzaldehyd (189)	166
3.5.3	4-(((<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-2-hydroxy-6-methoxybenzaldehyd (190)	167
3.5.4	5-(((<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-2-formyl-3-methoxyphenylpivalat (191)	168
3.5.5	(<i>E</i>)-2-(4-Benzyl-3-oxobut-1-en-1-yl)-5-(((<i>tert</i> -butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-3-methoxyphenylpivalat ((<i>E</i>)- 192)	169
3.5.6	2-(4-Benzyl-3-oxobutyl)-5-(((<i>tert</i> -butyldiphenylsilyl)oxy)-methyl)-3-methoxyphenylpivalat (193)	170
3.5.7	2-(4-Benzyl-3-oxobutyl)-5-(((<i>tert</i> -butyldiphenylsilyl)oxy)-methyl)-6-iod-3-methoxyphenylpivalat (195)	171
3.5.8	(<i>Z</i>)-2-(3-((Benzyl)oxy)methyl)pent-3-en-1-yl)-5-(((<i>tert</i> -butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-3-methoxyphenol ((<i>Z</i>)- 197)	172
3.5.9	(<i>S</i>)-2-((Benzyl)oxy)methyl)-7-(((<i>tert</i> -butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-5-methoxy-2-vinylchroman ((<i>S</i>)- 207)	174
3.6	Synthese des Chromans <i>syn</i> - 266 und des Biaryls (<i>Z</i>)- 272	176
3.6.1	4-Hydroxymethyl-2,6-dimethoxybenzaldehyd (158)	176
3.6.2	(<i>E</i>)-1-Benzyl-4-(4-hydroxymethyl-2,6-dimethoxyphenyl)but-3-en-2-on ((<i>E</i>)- 214)	177
3.6.3	(<i>E</i>)-1-Benzyl-4-(2,6-dimethoxy-4-((methoxymethoxy)methyl)phenyl)but-3-en-2-on ((<i>E</i>)- 243)	178
3.6.4	1-Benzyl-4-(2,6-dimethoxy-4-((methoxymethoxy)methyl)phenyl)butan-2-on (244a)	180
3.6.5	2-(3-((Benzyl)oxy)methyl)but-3-en-1-yl)-1,3-dimethoxy-5-((methoxymethoxy)methyl)benzol (245)	182
3.6.6	2-(3-((Benzyl)oxy)methyl)but-3-en-1-yl)-3-methoxy-5-((methoxymethoxy)methyl)phenol (246)	184
3.6.7	(<i>S</i>)-2-(2-((Benzyl)oxy)methyl)-5-methoxy-7-((methoxymethoxy)methyl)chroman-2-yl)essigsäuremethylester ((<i>S</i>)- 250)	186
3.6.8	(<i>S</i>)-2-(2-((Benzyl)oxy)methyl)-5-methoxy-7-((methoxymethoxy)methyl)chroman-2-yl)ethan-1-ol ((<i>S</i>)- 251)	188
3.6.9	(<i>S</i>)-2-((Benzyl)oxy)methyl)-5-methoxy-7-((methoxymethoxy)-methyl)-2-vinylchroman ((<i>S</i>)- 252)	190

3.6.10	(<i>E/Z</i>)-2-(3-((Benzyloxy)methyl)pent-3-en-1-yl)-1,3-dimethoxy-5-((methoxymethoxy)methyl)benzol ((<i>E/Z</i>)- 255)	192
3.6.11	(<i>E/Z</i>)-2-(3-((Benzyloxy)methyl)pent-3-en-1-yl)-3-methoxy-5-((methoxymethoxy)methyl)phenol ((<i>E/Z</i>)- 256)	194
3.6.12	(<i>S</i>)-2-((Benzyloxy)methyl)-5-methoxy-7-((methoxymethoxy)-methyl)-2-vinylchroman ((<i>S</i>)- 252).....	196
3.6.13	(2' <i>R</i>)-1-(2-((Benzyloxy)methyl)-5-methoxy-7-((methoxymethoxy)-methyl)chroman-2-yl)ethan-1,2-diol (<i>anti/syn</i> - 257)	198
3.6.14	(2' <i>R</i>)-1-(2-(Benzyloxy)methyl-5-methoxy-7-((methoxymethoxy)-methyl)chroman-2-yl)-1,2-bis((<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy)ethan (<i>anti/syn</i> - 263)	200
3.6.15	(2' <i>R</i>)-2-(2-((Benzyloxy)methyl)-5-methoxy-7-((methoxymethoxy)-methyl)chroman-2-yl)-2-((<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy)ethan-1-ol (<i>anti/syn</i> - 264)	202
3.6.16	(2 <i>R</i> ,2' <i>R</i>)-2-(2-(Benzyloxy)methyl)-5-methoxy-7-((methoxymethoxy)-methyl)chroman-2-yl)-2-((<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy)acetaldehyd (<i>syn</i> - 265).....	204
3.6.17	(4 <i>S</i> ,2' <i>R</i>)-(<i>E</i>)-4-(2-(Benzyloxy)methyl)-5-methoxy-7-((methoxymethoxy)methyl)chroman-2-yl)-4-((<i>tert</i> -butyldimethylsilyl)oxy)but-2-ensäuremethylester (<i>syn</i> - 266).....	206
3.6.18	1-Benzyloxy-4-(3-iod-2,6-dimethoxy-4-((methoxymethoxy)-methyl)phenyl)butan-2-on (269)	208
3.6.19	1-Benzyloxy-4-(2,6-dimethoxy-4-((methoxymethoxy)methyl)-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)butan-2-on (270)	209
3.6.20	3'-(4-Benzyloxy-3-oxobutyl)-2',4'-dimethoxy-6'-((methoxymethoxy)methyl)-2-nitro-[1,1'-biphenyl]-3-carbonsäuremethylester (271)	211
3.6.21	(<i>Z</i>)-3'-(3-((Benzyloxy)methyl)pent-3-en-1-yl)-2',4'-dimethoxy-6'-((methoxymethoxy)methyl)-2-nitro-[1,1'-biphenyl]-3-carbonsäuremethylester ((<i>Z</i>)- 272)	213
IV	Anhang.....	215
4.1	Abkürzungsverzeichnis	216
4.2	Literatur.....	222
4.3	Danksagung.....	235
4.4	Lebenslauf	237

I Allgemeiner Teil

1.1 Einleitung

Praktisch jeder Mensch wird in seinem Leben mindestens einmal mit einer Pilzkrankung konfrontiert. So sind derzeit geschätzte 1.2 Mrd.^[1] Menschen weltweit von einer Erkrankung betroffen, die aus einem Befall mit pathogenen Pilzen resultierte. Größtenteils handelt es sich hierbei um gut therapierbare Infektionen der Haut und der Schleimhäute. Dahingegen leiden rund ein Viertel der Betroffenen unter einer schwerwiegenderen Form dieser Infektionskrankheit, von denen wiederum 25 Mio. einem hohen Risiko ausgesetzt sind, ihr Augenlicht oder sogar ihr Leben zu verlieren. Vor allem invasive und chronische Mykosen tragen aufgrund ihrer schlechten Diagnostizier- sowie Therapierbarkeit ihren Teil zu den jährlich 1.5 bis 2 Mio. Toten infolge einer Pilzinfektion bei. Damit liegt die Zahl der durch pathogene Pilze verursachten Todesfälle höher, als z. B. die der Malaria- oder Tuberkulose-bedingten. Verantwortlich hierfür zeichnet hauptsächlich die hohe Mortalität systemischer Mykosen der Fungi der Gattungen: *Aspergillus*, *Candida*, *Cryptococcus* und *Pneumocystis*. Im Falle einer Candidiasis beträgt die Mortalität zwischen 30 und 55% bei einer ansteigenden Zahl der jährlichen Infektionen in den letzten Jahren. Die Sterberate einer invasiven Aspergillose liegt mit 30-50% auf nahezu dem gleichen hohen Niveau und beträgt >99% ohne Therapie.^[2] Insbesondere Patienten mit einer Immunschwäche, wie sie z. B. im Zuge einer Infektion mit HIV oder durch Suppression des Immunsystems infolge einer Transplantation respektive Krebstherapie auftritt, aber auch Unfallpatienten auf Intensivstationen, bei denen durch invasive Maßnahmen (z. B. Katheter) den Pilzen der Zugang zum Blutkreislauf geöffnet wird, sind einem erhöhten Risiko ausgesetzt, diesen Krankheiten anheimzufallen.^[3]

Das spärliche Arsenal an Antimykotika steuert hierbei einen signifikanten Anteil an der schlechten Therapierbarkeit und der damit einhergehenden hohen Mortalität systemischer Mykosen bei. Bis in die späten 1980er war das makrozyklische Polyen Amphotericin B, dem bereits 1956 seine fungizide Wirkung nachgewiesen wurde, praktisch der einzige zur medikamentösen Therapie eingesetzte Wirkstoff.^[4] Auch heutzutage findet Amphotericin B sowie dessen aktuellere Lipidformulierungen vorrangig noch als Reserverantimykotikum Verwendung. Zwischen 1990 und den frühen 2000er Jahren wurde das Spektrum wirksamer Medikamente um Vertreter der Wirkstoffklassen der Triazole (wichtige Arzneistoffe: Voriconazol,^[5] Fluconazol und Itraconazol) und der Echinocandine (wichtige Arzneistoffe: Caspofungin,^[6] Micafungin^[7] und Anidulafungin^[8]) erweitert. Allen genannten Präparaten gemein ist die Erhöhung der Permeabilität der Pilzzellmembran bzw. -wand zur Auslösung des Zelltodes. Dies wird durch die Inhibition entweder des für die Stabilität der Zellmembran essentiellen Ergosterols bzw. dessen Synthese oder der Produktion des für die Zellwand substanziellen β -1,3-Glukans erreicht.

Aufgrund der geringen Vielfalt zur Therapie eingesetzter wirksamer Medikamente und deren mittlerweile langer Nutzung im klinischen Alltag wird die Behandlung invasiver Pilzkrankungen zusehends durch eine voranschreitende Resistenzentwicklung pathogener Fungi erschwert. Im Falle der Triazole spitzt sich diese negative Entwicklung noch durch deren kommerzielle und landwirtschaftliche Nutzung weiter zu.^[9] Beispielsweise verzeichnet die Spezies *Candida glabrata*, die zweithäufigste isolierte *Candida* Art in Europa, einen hohen Grad an Resistenz gegenüber den Triazolen Fluconazol und Voriconazol sowie mittlerweile auch gegenüber Echinocandine. Zur Behandlung solch resistenter Pilze verbleibt somit nur noch intravenös appliziertes Amphotericin B, welches jedoch häufig toxisch wirkt.^[10]

Aktuell befinden sich gerade einmal vier neuentwickelte Präparate in klinischen Studien, von denen indes nur zwei einen neuartigen Wirkmechanismus aufweisen. Hinzukommen noch einige wenige weitere Wirkstoffe, die sich in der präklinischen Entwicklung befinden, wodurch die spärlich befüllte Entwicklungspipeline wenig Hoffnung auf eine baldige Verbesserung des *Status quo* erlaubt. Die Entwicklung neuer Antimykotika mit einem breitem Wirkspektrum und verschiedenen neuartigen sowie spezifischen Wirkmechanismen stellt somit nicht nur eine Notwendigkeit, sondern auch eine Chance dar.^[11] In diesem Zusammenhang nimmt die Totalsynthese von Naturstoffen eine besondere Rolle ein. Natürlich vorkommende Wirkstoffe dienen oftmals als Leitmotive für Medikamente, können aber häufig nur in geringen Mengen aus natürlichen Quellen isoliert werden, sodass eine synthetische Darstellung des Wirkstoffes erstrebenswert ist.^[12] Des Weiteren besteht über den synthetischen Zugang zu einem Wirkstoff die Möglichkeit der Derivatisierung und somit zur Anpassung bestimmter Eigenschaften, um etwaige Nebenwirkungen zu verringern oder die biologische Aktivität zu erhöhen. Im Falle chiraler Wirkstoffe ist die Entwicklung eines enantioselektiven Zugangs zur Vermeidung potentieller Nebenwirkungen des unerwünschten Enantiomers von Bedeutung. Als Beispiel sei an dieser Stelle das Lokalanästhetikum Bupivacain (Carbostesin[®]) aufgeführt, das zunächst über mehrere Jahrzehnte ausschließlich als Racemat eingesetzt wurde. Dieses kann schwere Nebenwirkungen, die bis zum Herzstillstand führen können, auslösen, sollte es durch z. B. eine versehentliche intravenöse Applikation in den systemischen Kreislauf gelangen. Die Nebenwirkungen resultieren dabei aus der Blockade kardialer Na⁺-Kanäle. (*R*)-Bupivacain blockiert diese Kanäle stärker und länger als das (*S*)-Enantiomer, sodass zur Verbesserung der Sicherheit bei gleichbleibender lokalanästhetischer Wirkung das (*S*)-Enantiomer Levobupivacain (Chirocain[®]) 2004 neu eingeführt wurde.^[13]

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Untersuchung einer enantioselektiven Darstellung des Antimykotikums Parnafungin C. Im Kontext der Naturstoffsynthese soll

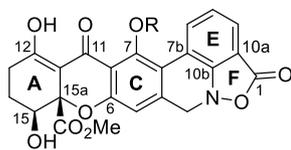
hierbei die Anwendbarkeit der enantioselektiven Palladium-katalysierten *Wacker*-Zyklisierung bzw. Domino-*Wacker*/Carbonylierung/Methoxylierung zum Aufbau der Tetrahydroxanthenon-Grundstruktur demonstriert werden.

1.2 Die Naturstoffklasse der Parnafungine

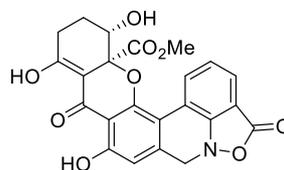
Parnafungine bilden eine neue Klasse von natürlich vorkommenden Wirkstoffen und wurden erstmalig im Jahr 2008 beschrieben. Eine *Merck*-Gruppe isolierte aus Fermentationsextrakten aus Spanien stammender Flechten, die von parasitären Schimmelpilzstämmen befallen waren, ein Gemisch aus Parnafungin A (**1**) und B (**2**), auf welches die Forscher durch eine erhöhte antimykotische Wirkung im *Candida albicans* Fitness Test (CaFT) aufmerksam wurden.^[14] Noch im gleichen Jahr konnten zwei weitere Derivate (Parnafungin C (**3**) und D (**4**)) durch dieselbe Gruppe identifiziert werden (Abbildung 1).^[15] Die Parnafungin-produzierenden Pilzstämmen ähnelten dem Fungus *Fusarium larvarum* Fuckel und gehören damit der Abteilung der Schlauchpilze (Ascomycota), genauer der Ordnung der Krustenkugelpilzartigen (Hypocreales) an. Des Weiteren zeigte sich, dass neben einer Vielzahl an Pilzstämmen aus mindestens sechs Abstammungslinien des *Fusarium larvarum* Komplexes auch die parasitären Fungi *Trichonectria rectipila* und *Cladobotryum pinarense*, die ebenfalls zur Ordnung der Hypocreales gehören, dazu fähig sind, Parnafungine als Sekundärmetaboliten zu produzieren.^[16] Als Wirte dieser Pilzstämmen dienen neben Flechten vor allem Schild- und Blattläuse sowie Pflanzen und Pflanzenstreu.

1.2.1 Strukturelle Eigenschaften^[14,15]

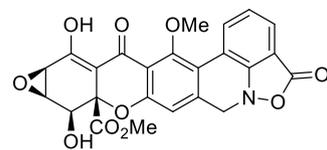
Strukturell weisen die Parnafungine ein in natürlich vorkommenden Wirkstoffen häufig auftretendes Tetrahydroxanthenon-Gerüst und einen unter Naturstoffen bisher einzigartigen Isoxazolidinon-Ring (Ring F) auf. Wie oben bereits erwähnt, sind aktuell vier Vertreter dieser neuen Naturstoffklasse bekannt: die Konstitutionsisomere Parnafungin A (**1**) und B (**2**), das 7-O-methylierte Parnafungin C (**3**) sowie das ebenfalls 7-O-methylierte und an der β -Seite des A-Rings epoxidierte Parnafungin D (**4**).



Parnafungin A (**1**): R = H
Parnafungin C (**3**): R = Me



Parnafungin B (**2**)



Parnafungin D (**4**)

Abbildung 1: Struktur der natürlich vorkommenden Parnafungine.

Jedes dieser vier Moleküle weist mindestens die beiden stereogenen Zentren an C-15 sowie dem quartären Kohlenstoff C-15a auf. Die beiden Konstitutionsisomere Parnafungin

A (**1**) („lineare“ Topologie) und Parnafungin B (**2**) („gekrümmte“ Topologie) liegen in einem thermodynamischen Gleichgewicht vor und wandeln sich in Lösung bereits bei Raumtemperatur ineinander um. Die Geschwindigkeit, mit der dieser Prozess abläuft, ist abhängig vom vorliegenden pH-Wert. So verlangsamt sich die Umwandlung im sauren Milieu, während sie unter neutralen oder basischen Bedingungen schneller erfolgt. Der diesem Vorgang zugrunde liegende Mechanismus besteht aus dem aufeinanderfolgenden Ablauf einer retro-*Michael*-Ringöffnung und anschließender *Michael*-Addition. Im ersten Schritt führt die Öffnung des B-Rings zur Freisetzung zweier phenolischer Hydroxygruppen (an C-6 und C-7), die durch eine Rotation um die Einfachbindung zwischen den Kohlenstoffatomen C-6a und C-11 für eine anschließende *Michael*-Addition an das Enon des A-Rings gleichermaßen zugänglich sind. Eine *Michael*-Addition der Hydroxyfunktionalität an C-6 mit dem Enon (**5a**) hat hierbei die Ausbildung des „linearen“ Isomers Parnafungin A (**1**) zur Folge. Konkurrierend hierzu resultiert eine *Michael*-Addition der Hydroxygruppe an C-7 mit dem Enon (**5b**) im „gekrümmten“ Isomer Parnafungin B (**2**) (Abbildung 2).

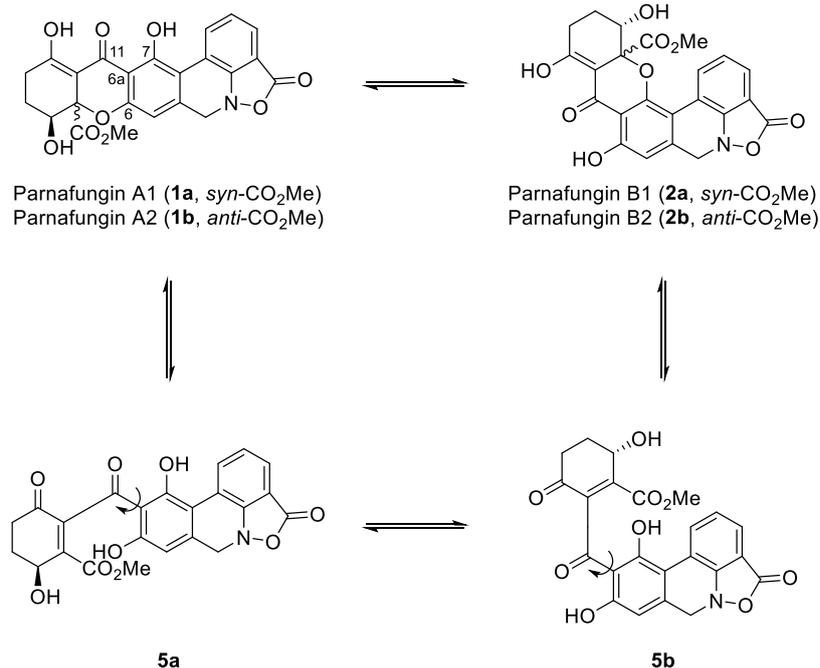


Abbildung 2: Mechanismus der Umwandlung der beiden Konstitutionsisomere Parnafungin A (**1**) und B (**2**).

Während der *Michael*-Addition kann der Angriff der Hydroxyfunktionen an das Enon von beiden Seiten erfolgen, was eine Epimerisierung am quartären Kohlenstoffatom C-15a zur Folge hat und somit zu einem thermodynamisch kontrollierten Gleichgewicht zweier diastereomerer Formen führt. Hierbei ist die *S*-Konfiguration favorisiert, was sich in einem Verhältnis von 4:1:5:1 **1a/1b/2a/2b** einer sich im Gleichgewicht befindenden DMSO-

Lösung aller vier Isomere widerspiegelt. Bei den beiden 7-O-methylierten Vertretern Parnafungin C (**3**) und D (**4**) ist die generelle Abfolge aus retro-*Michael*-Ringöffnung und darauffolgender *Michael*-Addition zwar ebenfalls beobachtbar, jedoch durch die Methylierung der Hydroxygruppe an C-7 auf die Epimerisierung des Stereozentrums am Kohlenstoffatom C-15a sowie das Vorliegen beider Moleküle in der „linearen“ Topologie limitiert. Mittels NMR-Experimenten und kristallographischer Untersuchungen konnte neben der Konfiguration des quartären Kohlenstoffs zusätzlich die absolute Konfiguration der Hydroxyfunktionalität an C-15 eindeutig als *S*-konfiguriert bestimmt werden. Dabei nimmt die Hydroxygruppe im jeweiligen Hauptdiastereomer (*S,S*) die äquatoriale Position in der Halbsesselkonformation des A-Rings ein. Die Methylestergruppe am quartären Kohlenstoff C-15a nimmt indes immer die jeweils axiale Position ein. Somit stehen im jeweiligen Hauptdiastereomer beide Substituenten *syn* zueinander, während sie im Mindermengendiastereomer eine *anti*-Anordnung zueinander einnehmen. Aufgrund der sehr labilen N–O-Bindung des Isoxazolidinon-Strukturelements wird diese unter Ringöffnung leicht zu den entsprechenden Phenanthridinen gespalten (Abbildung 3).

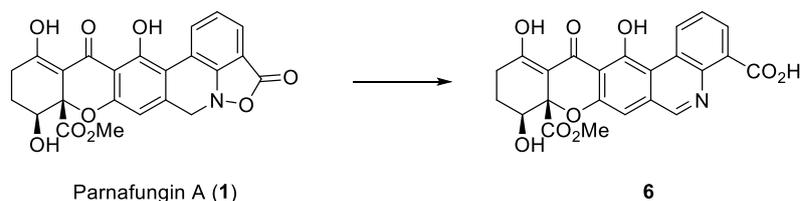


Abbildung 3: Spaltung von Parnafungin A (**1**) zum Phenanthridin **6**.

Der Mechanismus der Ringöffnung konnte bisher noch nicht eindeutig aufgeklärt werden. Denkbar wäre die Eliminierung eines der beiden benzyliischen Protonen an C-4 bei gleichzeitigem N–O-Bindungsbruch oder die Hydrolyse des Isoxazolidinons mit anschließender Eliminierung eines Moleküls Wasser. Die Spaltung zum Phenanthridin erfolgt bereits bei Raumtemperatur und in Abhängigkeit vom pH-Wert. Neutrale und basische Medien führen zu einer beschleunigten Öffnung des Isoxazolidinons (<1 h), während unter sauren Bedingungen eine Verlangsamung der Spaltung zu verzeichnen ist (pH = 3, 10-20 h).^[14]

Bisher konnten noch keine Erkenntnisse zur Biosynthese der Parnafungine gewonnen werden. Die Biosynthese der Tetrahydroxanthonein-Einheit könnte hingegen analog des Aufbaus dieses Strukturelements in den Ergochromen der Secalonsäuren durch eine Reihe von Polyketid-Kondensationen und Zyklisierungen erfolgen.^[17] Der Aufbau des zusätzlichen Ringsystems und vor allem des Isoxazolidinon-Rings könnte *via* oxidativer Kupplung von Blennolid C (**7**) mit Anthranilsäure (**8**) und anschließender Oxidation der

benzylischen Methylgruppe sowie des Anilins des substituierten Tetrahydroxanthenons **9** ablaufen (Abbildung 4).^[18]

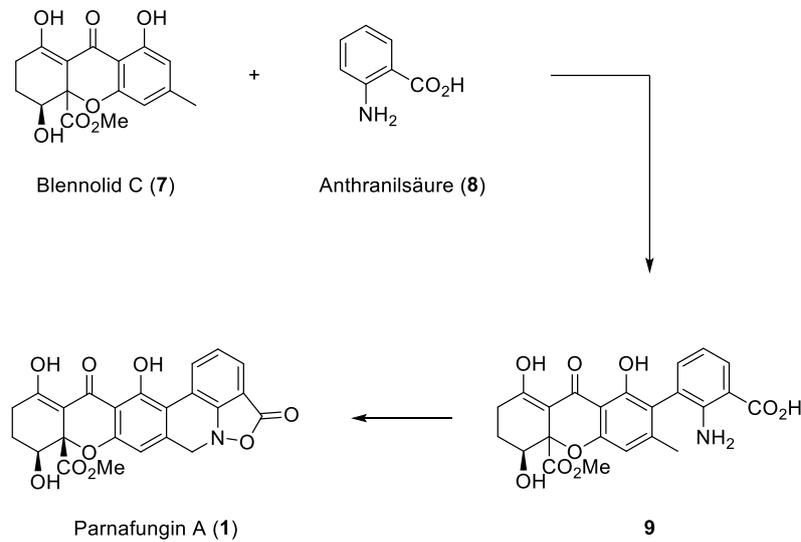


Abbildung 4: Mögliche Biosynthese von Parnafungin A (1).

1.2.2 Eigenschaften und Wirkungsweise^[19]

Tabelle 1: Inhibierung verschiedener *Candida*-Arten durch Parnafungin A-D (1-4).

Fungi	1/2	3	4
	MIC in µg/ml		
<i>C. albicans</i>	0.008	2	0.016
<i>C. glabrata</i>	1.25	>10	5
<i>C. parapsilosis</i>	0.6	>10	2.5
<i>C. lusitaniae</i>	0.3	0.16	0.16
<i>C. krusei</i>	0.008	0.08	0.016
<i>C. tropicalis</i>	2.5	2.5	0.6

Parnafungine weisen ein breites Spektrum an antifungaler Aktivität gegenüber klinisch relevanten pathogenen Pilzen auf. Dabei zeigen Parnafungin C (**3**) und D (**4**) im Allgemeinen eine geringere Potenz gegenüber den *in vitro* getesteten *Candida*-Arten verglichen mit Parnafungin A (**1**) und B (**2**) (Tabelle 1).^[15] Die Wirksamkeit der Mischung von Parnafungin A (**1**) und B (**2**) gegenüber dem Fungi *Candida albicans* ist mit 0.008 µg/ml vergleichbar mit der des kommerziell eingesetzten Antimykotikums

Caspofungin (MIC = 0.01 µg/ml gegenüber *C. albicans*).^[14] Neben verschiedenen *Candida*-Spezies wird der ebenfalls klinisch relevante Pilz *Aspergillus fumigatus* durch Parnafungine inhibiert. Die beobachteten Phenanthridin-Derivate, die durch Spaltung des Isoxazolidinon-Rings aus den Parnafunginen hervorgehen, zeigen indes keine inhibierende Wirkung, sodass die Intaktheit dieses Strukturmerkmals elementar für die antifungale Aktivität der Parnafungine ist. Diese Eigenschaft könnte den Parnafungin-produzierenden Pilzen bei der Kolonisation ihrer Wirte hilfreich sein. So verschafft die

Sekretion von Parnafungin womöglich den Pilzen einen entscheidenden Vorteil gegenüber konkurrierenden Stämmen und könnte gleichzeitig die Interaktion mit dem Wirt vereinfachen. Während der initialen Wachstumsphase vieler Fungi sezernieren diese organische Säuren zur Reduktion des pH-Wertes ihrer Umgebung, was der Stabilität von Parnafungin zugutekommen würde. Bei Erreichen des stationären Wachstums erfolgt sukzessiv eine Alkalisierung des umgebenden Mediums und damit einhergehend die Inaktivierung des Parnafungins, bevor eine für den Pilz toxische Konzentration erreicht wird.^[16]

Aufgrund des Tetrahydroxanthenon-Grundgerüsts der Parnafungine wäre neben den guten fungiziden Eigenschaften auch ein breites Spektrum an antimikrobieller Aktivität, wie es z. B. die Secalonsäuren aufweisen, naheliegend. Allerdings konnte den Parnafunginen weder eine hemmende Wirkung gegenüber *Staphylococcus aureus* (grampositiv) noch gegenüber *Escherichia coli* (gramnegativ) nachgewiesen werden. Des Weiteren weisen die CaFT-Profile von Parnafunginen und Secalonsäuren keine Ähnlichkeiten auf, sodass die spezifische antifungale Wirkung der Parnafungine auf ihrer strukturellen Gesamtheit beruht.

Der Wirkmechanismus der Parnafungine besteht in der Inhibierung der fungalen Polyadenosin-Polymerase (PAP) und verleiht der Stoffklasse ihren Namen (Poly(A) RNA fungin). Das Enzym ist eine Kernkomponente des eukaryotischen mRNA-Spaltungs- und Polyadenylierungskomplexes und fügt dem 3'-Ende der mRNA einen Poly(A)-Schwanz an, was eine erhöhte Stabilität der mRNA aufgrund eines erschwerten Abbaus sowie eine verbesserte Effizienz der Translation zur Folge hat. Die Inhibierung erfolgt durch eine spezifische und reversible Bindung des Parnafungins an PAP. Zusätzlich konnte mittels Affinitäts-Massenspektrometrie nachgewiesen werden, dass eine Bindung von Parnafungin A (1) im Vergleich zu Parnafungin B (2) an PAP stark präferiert ist und dieses somit die höhere Aktivität aufweist. Die Aktivitätsunterschiede zu Parnafungin C (3) und D (4) lassen sich auf die strukturellen Modifikationen und der damit einhergehenden geringen Änderung in der Bindung an das Enzym erklären. Des Weiteren legen die Ergebnisse der Affinitätsexperimente den Schluss nahe, dass Parnafungin A (1) direkt durch die entsprechenden Fungi produziert wird, während Parnafungin B (2) nur durch Isomerisierung zugänglich ist. Diese Hypothese wird zusätzlich durch die beiden Derivate Parnafungin C (3) und D (4) untermauert, die direkte Analoga des „linearen“ Parnafungins A (1) darstellen und aus diesem *via* Methylierung und Oxidation zugänglich sind.^[20]

Parnafungine hemmen neben der fungalen auch die humane Poly(A)-Polymerase, zeigen aber keine generelle Fähigkeit zur Inhibierung von DNA-Polymerasen. Trotz des gleichwertigen Potentials zur Inhibierung von sowohl fungaler als auch humaner Poly(A)-Polymerasen traten in *in vivo* Tests in einem Mausmodell mit systemischer Candidiasis

bei potenter antimykotischer Wirkung keine beobachtbaren toxischen Nebenwirkungen auf.

Die Stoffklasse der Parnafungine besitzt großes Potential aufgrund ihres breiten Spektrums an antifungaler Aktivität und des Enzym-spezifischen Wirkmechanismus als Antimykotikum Verwendung zu finden. Jedoch sollten Wirksamkeit, chemische Stabilität und vor allem Spezifität, in Anbetracht der äquipotenten Inhibierung der humanen Poly(A)-Polymerase und damit einhergehenden etwaigen Nebenwirkungen, durch die Entwicklung von Parnafungin-Analoga gesteigert werden. In diesem Zusammenhang liefern die Parnafungin-Derivate C (**3**) und D (**4**) erste Erkenntnisse, welche Modifikationen bei gleichzeitigem Erhalt der antimykotischen Wirkung möglich sind.

1.2.3 Stand gegenwärtiger Forschungen

Die Naturstoffklasse der Parnafungine ist bisher noch sehr spärlich beschrieben. Zwar konnte bereits die Struktur aufgeklärt, eine antifungale Wirksamkeit nachgewiesen und das molekulare Ziel des Wirkmechanismus identifiziert werden, jedoch befindet sich die Forschung auf den Gebieten der Biosynthese und vor allem der Totalsynthese des Wirkstoffs noch am Anfang.

Erste Ergebnisse stammen von *Snider et al.* aus dem Jahr 2009 und beschäftigen sich mit dem Aufbau eines labilen tetrazyklischen Isoxazolo[4,3,2-*de*]phenanthridinon-Gerüsts **14**, wie es in den Parnafunginen vorkommt. Dieses Strukturelement konnte in einer vierstufigen Synthese mit einer Gesamtausbeute von 39% dargestellt werden (Abbildung 5).^[18] Ausgehend von der literaturbekannten Boronsäure **10** sowie dem ebenfalls bekannten Chloraren **11** konnte das Biaryl **12** mittels einer *Suzuki-Miyaura*-Kreuzkupplung unter Verwendung des *Buchwald*-Liganden SPhos (**15**) erhalten werden. Anschließende Reduktion der Nitrogruppe zum Amin mithilfe von Zink überführte das Biaryl **12** in das Benzisoxazolon **13**. Mesylierung der Hydroxygruppe und darauffolgende intramolekulare S_N2-Reaktion lieferte die Zielverbindung **14**.

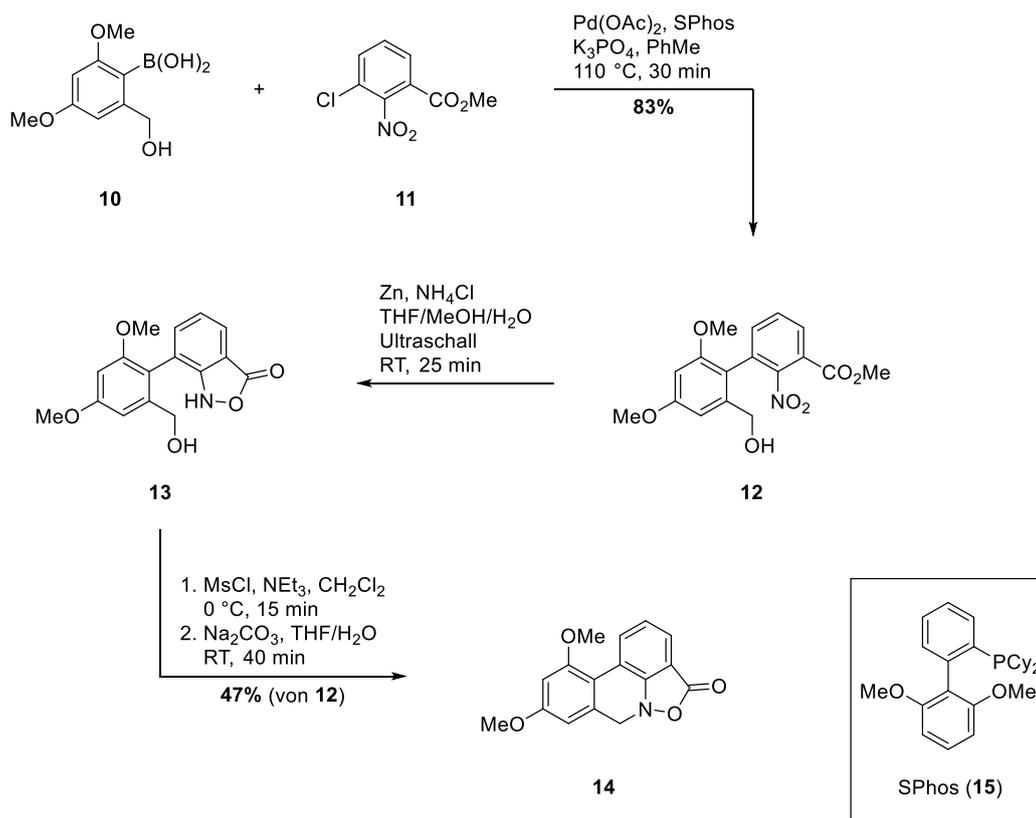


Abbildung 5: Synthese des tetrazyklischen Isoxazolo[4,3,2-*de*]phenanthridinon-Gerüsts (**14**) nach *Snider*.

Ebenfalls aus der Forschungsgruppe *Snider* stammen die Synthesen hexazyklischer Modellverbindungen der Parnafungine A (**24a**) und C (**24b**). Diese konnten in acht Stufen mit einer Gesamtausbeute von 13% (**24a**) bzw. 8% (**24b**) synthetisiert werden (Abbildung 6).^[21] Das Xanthon **18** konnte aus Salicylsäure (**16**) und Orcinol (**17**) mittels Methansulfonsäure auf Aluminium aufgebaut werden und wurde anschließend in drei Stufen zum Phenol **19** oxidiert. Iodierung mit Iod und Periodsäure führte zum Aryliodid **20a** sowie nach darauffolgender Methylierung der phenolischen Hydroxyfunktion zum *O*-methylierten Derivat **20b**. *Suzuki-Miyaura*-Kreuzkupplung mit dem Boronsäureester **21** lieferte die Phenole **22a** und **22b**. Anschließend überführte die bereits beschriebene Reaktionssequenz zum Aufbau des Isoxazolo[4,3,2-*de*]phenanthridinon-Motivs die Phenole **22a/22b** in die hexazyklischen Modellverbindungen **24a** und **24b**.

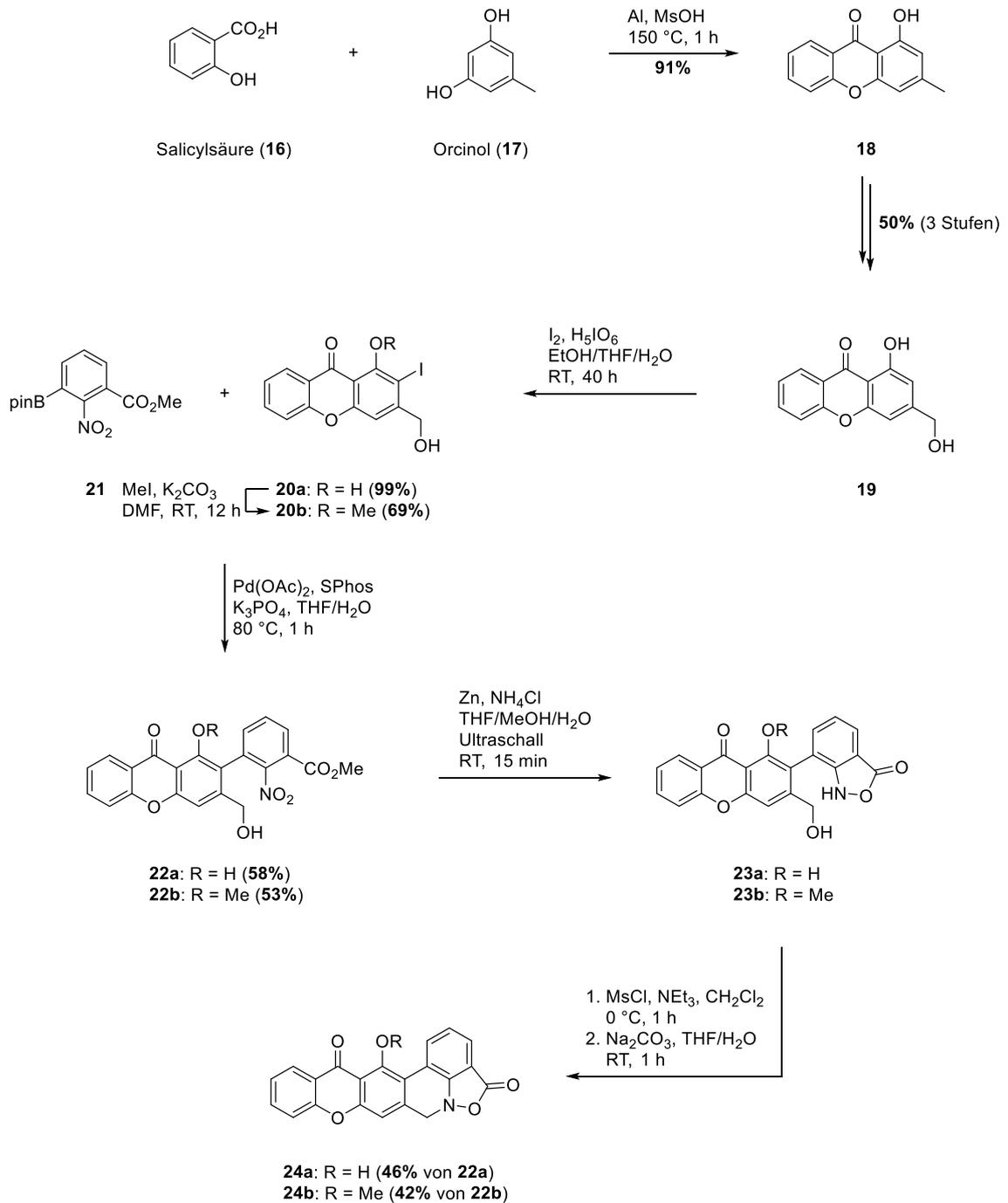
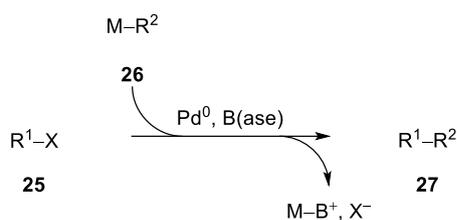


Abbildung 6: Synthese hexazyklischer Modellverbindungen der Parnafungine A (**24a**) und C (**24b**) nach Snider.

1.3 Die Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung

Die Entwicklung Übergangsmetall-katalysierter Reaktionen zur Bildung neuer C–C-Bindungen führte im letzten Viertel des 20. Jahrhunderts zu einer Fülle neuer Möglichkeiten in der organischen Synthese und machen sie aufgrund der Tolerierung funktioneller Gruppen sensibler Verbindungen heutzutage zu einem unverzichtbaren Werkzeug. Vor allem Palladium-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen finden insbesondere in der Naturstoffsynthese verbreitete Anwendung^[22] und unter ihnen ragt noch einmal die *Suzuki-Miyaura*-Kreuzkupplung (im weiteren Verlauf mit „SMC“ abgekürzt) als die mit Abstand am häufigsten publizierte Kreuzkupplungsreaktion hervor.^[23,24,25] Ihre Relevanz in der modernen organischen Synthese spiegelt sich auch in der Verleihung des Nobelpreises 2010 an *Richard F. Heck*, *Ei-ishi Negishi* und *Akira Suzuki* wider.^[26]

In der SMC erfolgt der Aufbau neuer C–C-Bindungen durch die Palladium-katalysierte Kupplung von Bororganyle (26) mit organischen Elektrophilen (25), wie z. B. Alkyl- oder Arylhalogeniden bzw. -triflaten unter basischer Reaktionsführung (Abbildung 7).



R¹, R² = Aryl, Vinyl, Allyl, Benzyl, Alkyl
 X = I, Br, OTf, Cl
 M = BR'₂, B(OR')₂, B(OH)₂
 B(ase) = OH⁻, F⁻

Abbildung 7: Die *Suzuki-Miyaura*-Kreuzkupplung.

Die SMC bietet hierbei viele Vorteile gegenüber anderen Kreuzkupplungsreaktionen. So sind die verwendeten Bororganyle meist kommerziell erhältlich oder synthetisch leicht zugänglich und beständig gegenüber Wärme, Luft und Feuchtigkeit. Des Weiteren sind Bororganyle nicht toxisch und aufgrund ihrer Eigenschaften gut zu handhaben.^[27,28] Ebenfalls vorteilhaft gestaltet sich die leichte Abtrennbarkeit der atoxischen anorganischen borhaltigen Nebenprodukte. Infolge der geringen Nukleophilie der Organoborverbindungen sowie der milden Reaktionsbedingungen wird eine Vielzahl funktioneller Gruppen in der SMC toleriert. Durch die fortschreitende Entwicklung der Liganden stehen mittlerweile Katalysatorsysteme zur Verfügung, die in der Lage sind, bereits bei Raumtemperatur und mit geringen Katalysatorbeladungen selbst unreaktive Chlorarene umzusetzen oder sterisch anspruchsvolle Biaryle aufzubauen (*Fu*,^[29,30,31]

Herrmann und Beller,^[32] Buchwald^[33]). Ferner ist die SMC nicht nur auf die C(sp²)-C(sp²)-Bindungsbildung beschränkt, mittels der *B*-Alkyl-SMC ist ebenfalls der Aufbau von C(sp²)-C(sp³)- sowie C(sp³)-C(sp³)-Bindungen realisierbar.^[34] Einzig die basischen Reaktionsbedingungen können als ein Nachteil der SMC angesehen werden.

Aufgrund der genannten Vorteile ist die SMC zu einem bedeutenden Werkzeug der medizinischen Chemie sowie in der Synthese von Pharmazeutika und Feinchemikalien, auch im industriellen Maßstab, geworden und bietet sich vor allem bei der Darstellung von Biarylen oder substituierten aromatischen Gerüsten als eine sehr effiziente Methode an.^[35]

1.3.1 Mechanismus

Der Katalysezyklus der SMC gleicht im Allgemeinen denen anderer Kreuzkupplungsreaktionen und besteht aus der Abfolge der drei Elementarschritte: oxidative Addition an Pd⁰ (I), Transmetallierung (II), reduktive Eliminierung (III) (Abbildung 8).

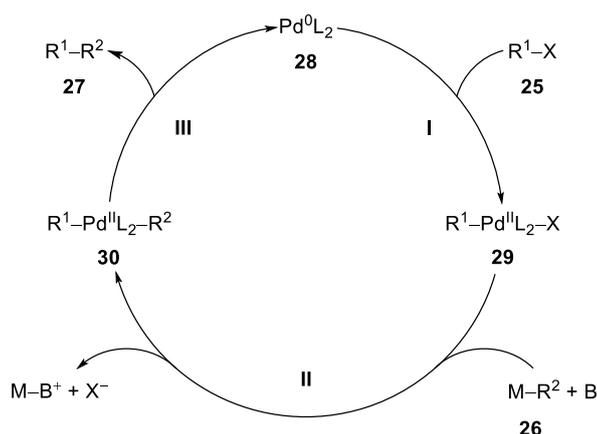


Abbildung 8: Allgemeiner Katalysezyklus der SMC.

Das Vorliegen koordinativ ungesättigten Palladiums als katalytisch aktive Spezies in der Kreuzkupplungsreaktion gilt als entscheidendes Kriterium, um eine hohe Reaktivität zu generieren. Um dies zu gewährleisten, ist entweder die Existenz eines disubstituierten 14-Elektronen-Pd⁰-Komplexes (Pd⁰L₂ (**28**))^[36] oder bei Verwendung sterisch anspruchsvoller Liganden (z. B. SPhos) einer monosubstituierten 12-Elektronen-Pd⁰-Spezies (Pd⁰L) denkbar.^[30,31,37] Im zweiten Fall wird die Reaktivität obendrein durch den Elektronenmangel der Pd⁰-Spezies erhöht. Die Generierung der katalytisch aktiven Spezies kann zum einen durch die Zugabe eines Pd⁰-Präkatalysators (z. B. Pd(PPh₃)₄) unter anschließender Abspaltung von Liganden und zum anderen durch *in situ* Reduktion einer geeigneten Pd^{II}-Spezies (z. B. Pd(OAc)₂) erfolgen.^[38] Neuere Arbeiten legen den Schluss

nahe, dass auch dreifach koordinierte, anionische Palladiumkomplexe entsprechende katalytische Eigenschaften aufweisen können.^[39]

1.3.1.1 Oxidative Addition

Die oxidative Addition von organischen Elektrophilen **25** an den Pd⁰-Komplex **28/32** unter Ausbildung der σ -R¹-Pd^{II}-Spezies **31/33** stellt den ersten Schritt im Katalysezyklus dar. Hierfür werden verschiedene Mechanismen diskutiert. In Abhängigkeit des organischen Rests (Alkyl oder Aryl) des verwendeten Elektrophils **25** kann dieser Elementarschritt entweder über eine einstufige Insertion des Palladiums in die R¹-X-Bindung oder über eine zweistufige S_N2-artige ionische Reaktion ablaufen. Für Arylhalogenide, die häufig in SMCs zum Aufbau von Biarylen zum Einsatz kommen, wird eine konzertierte Wechselwirkung zwischen der reaktiven Pd⁰-Spezies **28/32** und dem Arylhalogenid R¹-X **25** in einem Dreizentren-Übergangszustand **31/33** angenommen. Bei der Verwendung monodentater Liganden kann der ursprünglich gebildete *cis*-Komplex *cis*-**29/34** anschließend aufgrund der destabilisierenden Interaktion gegenüberliegender Phosphor- und Aryl-Liganden zum thermodynamisch stabileren *trans*-Komplex *trans*-**29** isomerisieren. Mehrzählige Liganden unterdrücken infolge ihrer strukturell bedingten Unfähigkeit zur Umlagerung die Isomerisierung (Abbildung 9).

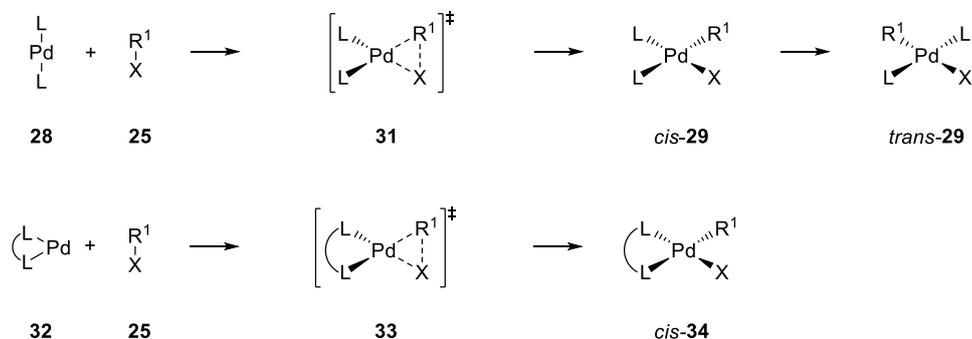


Abbildung 9: Mechanismus der oxidativen Addition.

Die Reaktivität der Elektrophile **25** bezüglich der oxidativen Addition nimmt in der Reihenfolge I > Br ≈ OTf >> Cl angesichts der zunehmenden Stabilität der R¹-X-Bindung ab. Die Geschwindigkeit des Ablaufs der oxidativen Addition für aromatische Substrate hängt außerdem von etwaigen Substituenten und infolgedessen von einer veränderten Elektronendichte am Aromaten ab. So bewirken elektronenziehende Substituenten eine beschleunigte oxidative Addition, während elektronenschiebende zu einer Verlangsamung führen. Zusätzlich kann die oxidative Addition durch den Einsatz elektronenreicher Liganden (z. B. P^tBu₃) und der damit einhergehenden Erhöhung der Elektronendichte am Palladium beschleunigt werden.

1.3.1.2 Transmetallierung

Im Gegensatz zu den beiden anderen Schritten des Katalysezyklus wird der Mechanismus der Transmetallierung der SMC noch nicht vollständig verstanden. Verglichen mit anderen Kreuzkupplungsreaktionen ist der Einsatz einer Base für die Palladium-katalysierte C–C-Bindungsknüpfung zwischen einem Bororganyl und einem organischen Elektrophil erforderlich, was jedoch auch eine stark beschleunigte Transmetallierung zur Folge hat. In diesem Zusammenhang werden hauptsächlich zwei Reaktionspfade in der Literatur diskutiert, die sich in dem Zeitpunkt des Eingreifens der Base in den Elementarschritt unterscheiden.^[24,25] Zum einen könnte ein Austausch des Halogenids im Pd^{II}-Komplex **29** durch ein Hydroxid- oder Fluorid-Ion zur Ausbildung des Komplexes **35** führen, der infolge seiner Basizität und der Oxo- bzw. Fluorophilie des Boratoms direkt mit dem Bororganyl **26** reagieren kann. Zum anderen könnte ein quartärer anionischer at-Komplex **36** aus der Reaktion der Base mit dem Bororganyl **26** *in situ* generiert werden, dessen organischer Rest aufgrund der gesteigerten Nukleophilie leichter während der Transmetallierung übertragen werden kann (Abbildung 10).

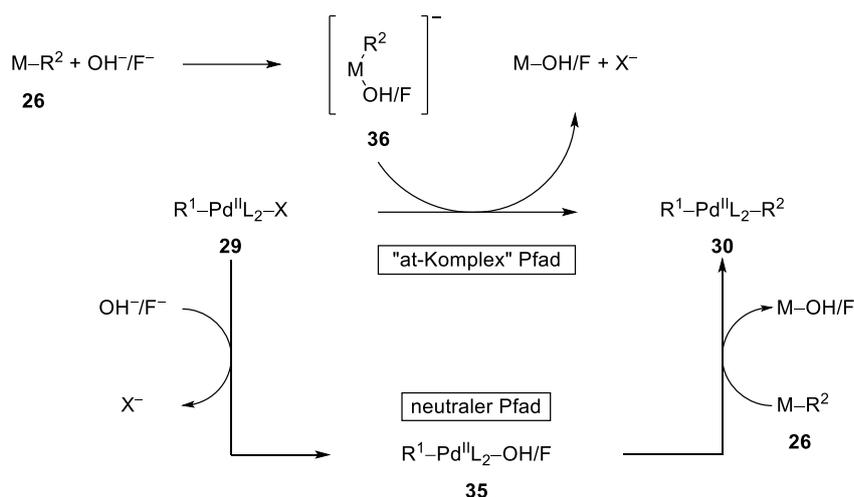


Abbildung 10: Hauptsächlich diskutierte mechanistische Abläufe der Transmetallierung.

Welcher dieser beiden Pfade beschrieben wird, wurde bisher von den Substituenten am Bor sowie der verwendeten Base abhängig gemacht. Neuere Erkenntnisse auf Basis kinetischer Untersuchungen unter Verwendung von Zyklovoltametrie sowie NMR-Experimenten deuten indes daraufhin, dass die Transmetallierung der SMC über die Ausbildung des Pd^{II}-Komplexes **35** verläuft.^[40–42,43] So konnte nachgewiesen werden, dass der Pd^{II}-Komplex **35** aufgrund der Oxophilie des Bors eine Präkomplexierung des Bororganyls **26** bewirkt und dadurch eine höhere Reaktivität verglichen mit dem Pd^{II}-Komplex **29** aufweist. Des Weiteren konnte dem im Gleichgewicht mit dem Bororganyl **26** stehenden anionischen Borat **36** keine erhöhte Reaktivität infolge einer erhöhten

Nukleophilie des organischen Rests attestiert werden. Durch die Beteiligung der Hydroxid-Ionen sowohl an der Ausbildung der reaktiveren Pd^{II}-Spezies **35** als auch an der konkurrierenden Gleichgewichtsreaktion zum unreaktiven Borat **36** bestimmt das Verhältnis der Konzentration der Hydroxid-Ionen zur Konzentration der organischen Borverbindung **26** die Geschwindigkeit, mit der die Transmetallierung verläuft. Somit agieren Hydroxid-Ionen in der SMC nicht als typische Base, sondern treten als Ligand im Pd^{II}-Komplex **35** in Erscheinung (Abbildung 11).

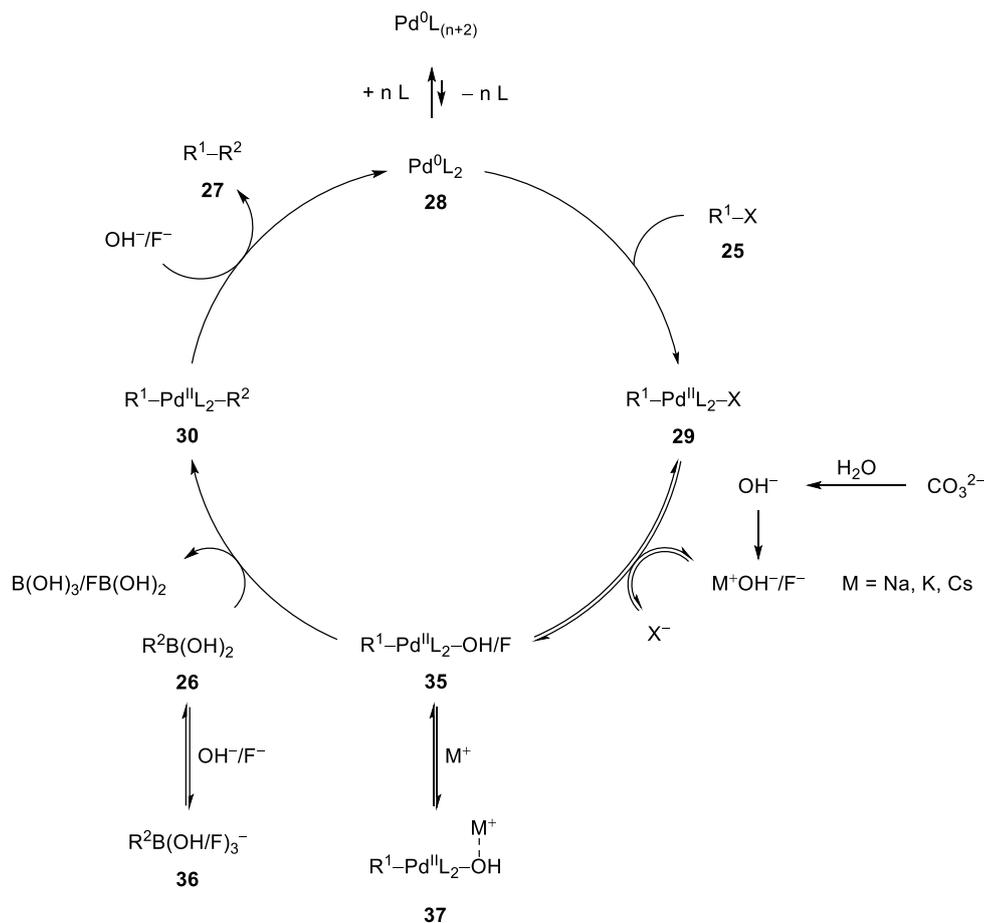


Abbildung 11: Postulierter Mechanismus der SMC nach *Amatore* und *Jutand*.

Zusätzlich konnten zwei weitere Faktoren identifiziert werden, die Einfluss auf die Geschwindigkeit der Transmetallierung nehmen. Beim Einsatz nicht-Hydroxid-basierter anorganischer Basen nehmen die Anionen nicht direkt an der Reaktion teil und die SMC verläuft bestenfalls sehr langsam. Die Verwendung von Wasser als zusätzliches Additiv und die damit einhergehende *in situ* Generierung von Hydroxid-Ionen, die wiederum zur Bildung des reaktiveren Pd^{II}-Komplexes **35** führt, bewirkt eine Beschleunigung der Reaktion. Den Kationen konnten sowohl positive als auch negative Effekte auf die Reaktionsgeschwindigkeit nachgewiesen werden. So verschieben Ag⁺ und Tl⁺ das Gleichgewicht zwischen den Pd^{II}-Komplexen **29** und **35** auf die Seite des Letztgenannten,

indem sie das nach dem Austausch durch ein Hydroxid-Ion freigegebene Halogenid in Form eines unlöslichen Silber- oder Talliumsalzes binden und aus dem Gleichgewicht entfernen. Dadurch sollte sich die Konzentration der reaktiveren Pd^{II}-Spezies **35** und infolgedessen auch die Geschwindigkeit der Transmetallierung erhöhen. Es konnte allerdings auch eine Verlangsamung der Reaktionsgeschwindigkeit durch die Komplexierung des Hydroxo-Liganden am Pd^{II}-Komplex **37** durch bestimmte Kationen in Konkurrenz zur Präkomplexierung mit dem Bororganyl **26** beobachtet werden. Die Stärke dieses Effekts nimmt in der Reihenfolge Na⁺ > Cs⁺ > K⁺ > nBu₄N⁺ ab.

1.3.1.3 Reduktive Eliminierung

Aus dem vorangegangenen Transmetallierungsschritt geht zunächst der *trans*-Pd^{II}-Komplex *trans*-**30** hervor, dem eine gewisse Stabilität nachgewiesen wurde. Dieser experimentelle Befund wird zusätzlich durch DFT-Berechnungen gestützt. Damit die reduktive Eliminierung unter C–C-Bindungsbildung und anschließender Freisetzung des Kreuzkupplungsprodukts sowie der Regeneration der katalytisch aktiven Pd⁰-Spezies **28** erfolgen kann, ist initial eine endergonische und somit langsam ablaufende Isomerisierung zum *cis*-Komplex *cis*-**30** notwendig. Hydroxid-Ionen können die reduktive Eliminierung dabei unter Ausbildung eines temporären fünffach koordinierten Pd^{II}-Komplexes **38** katalysieren, wodurch eine Beschleunigung des Elementarschrittes unter Umgehung der langsamen *trans/cis*-Isomerisierung erreicht wird.^[39–41,44] Während der reduktiven Eliminierung erfolgt die Übertragung des organischen Restes R² auf das organische Elektrophil unter Retention der Stereochemie (Abbildung 12).^[45,46]

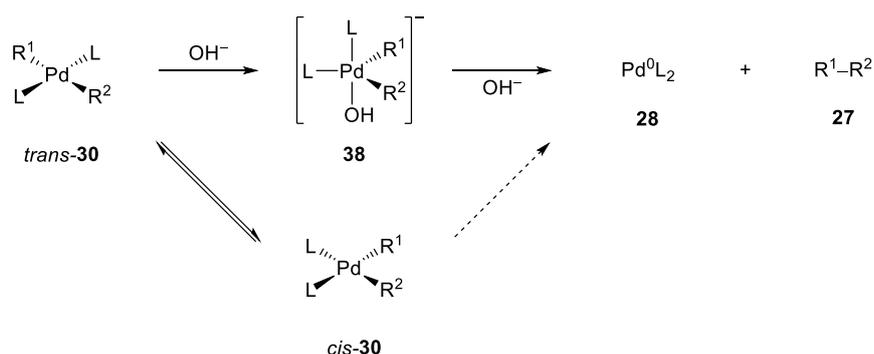


Abbildung 12: Mechanistischer Verlauf der reduktiven Eliminierung.

1.3.2 Synthese der Borverbindungen

Die benötigten Bororganyle sind auf vielfältige und meist einfache Weise synthetisch zugänglich.^[25,27] So können Organoborverbindungen **40** *via* Hydroborierung mit beispielsweise 9-BBn (**41**) oder Catecholboran (**42**) aus Alkinen und Alkenen **39**

synthetisiert werden. Die Hydroborierung verläuft dabei unter *anti-Markownikow*-Regioselektivität. Des Weiteren können aus organischen Halogeniden **43** erhaltene *Grignard*-Verbindungen **44** sowie mittels Lithium-Halogen-Austausch gewonnene Lithiumverbindungen **45** mit Trialkoxyboranen zu den jeweiligen Bororganyle **46** umgesetzt werden (Abbildung 13). Aufgrund der teils harschen Reaktionsbedingungen zur Herstellung der reaktiven Metallorganyle bietet dieses Verfahren jedoch nur eine reduzierte Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen.

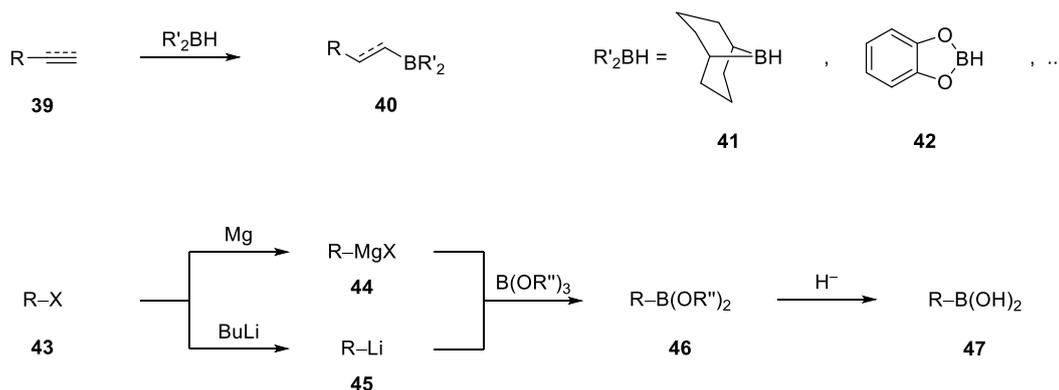


Abbildung 13: Synthesemethoden zur Darstellung von Bororganyle.

Eine weitere Möglichkeit der Synthese organischer Borverbindungen stellt die *Miyaura*-Borylierung dar. Hierbei werden in einer Palladium-katalysierten Kreuzkupplungsreaktion Arylhalogenide oder -triflate **48** mit Tetraalkoxyboranen, wie z. B. Bis(pinakolato)diboran (**50**) oder Bis(catecholato)diboran respektive den wesentlich günstigeren monomeren Varianten z. B. Pinakolboran (**49**) zu den entsprechenden Boronsäureestern **51** umgesetzt (Abbildung 14).^[47]

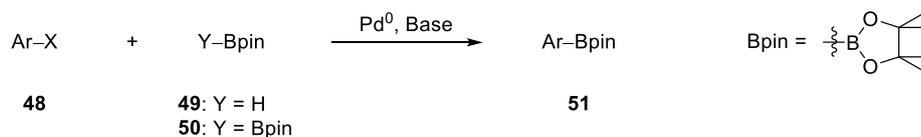


Abbildung 14: *Miyaura*-Borylierung.

Es wird angenommen, dass der Katalysezyklus analog zu dem der SMC verläuft. Zunächst erfolgt die oxidative Addition des Arylhalogenids an den Pd⁰-Katalysator unter Ausbildung der σ -Aryl-Pd^{II}-Spezies. Darauf folgende Substitution des Halogenids durch die Lewis-Base OR⁻ resultiert in einem reaktiveren Pd^{II}-Komplex, der durch die Präkomplexierung des Borans eine effizientere Transmetallierung ermöglicht. Abschließende reduktive Eliminierung führt zur Freisetzung des Boronsäureesters und Regeneration der katalytisch aktiven Spezies. Die Vorteile dieser Darstellungsmethode lassen sich ebenso wie der Mechanismus von der SMC ableiten. Vor allem die milden Reaktionsbedingungen

und die damit einhergehende Toleranz gegenüber einer Vielzahl funktioneller Gruppen eröffnen einen Weg zu funktionalisierten Bororganyleen ohne zusätzliche Schützung und Entschützung. Aufgrund der sich ähnelnden Reaktionsbedingungen lassen sich asymmetrische Biaryle aus zwei verschiedenen Arylhalogeniden in einer zweistufigen Sequenz bestehend aus *Miyaura*-Borylierung und darauffolgender SMC in einem Eintopfverfahren realisieren.

Eine weitere Möglichkeit der Darstellung von Bororganyleen stellt die Iridium-katalysierte C–H-Aktivierung von Benzolderivaten dar (Abbildung 15).^[48]

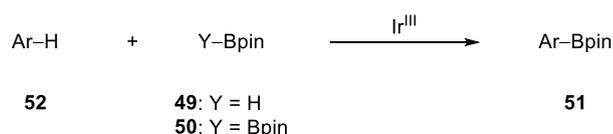


Abbildung 15: Iridium-katalysierte Darstellung von Bororganyleen.

1.3.3 Anwendungen in der organischen Synthese

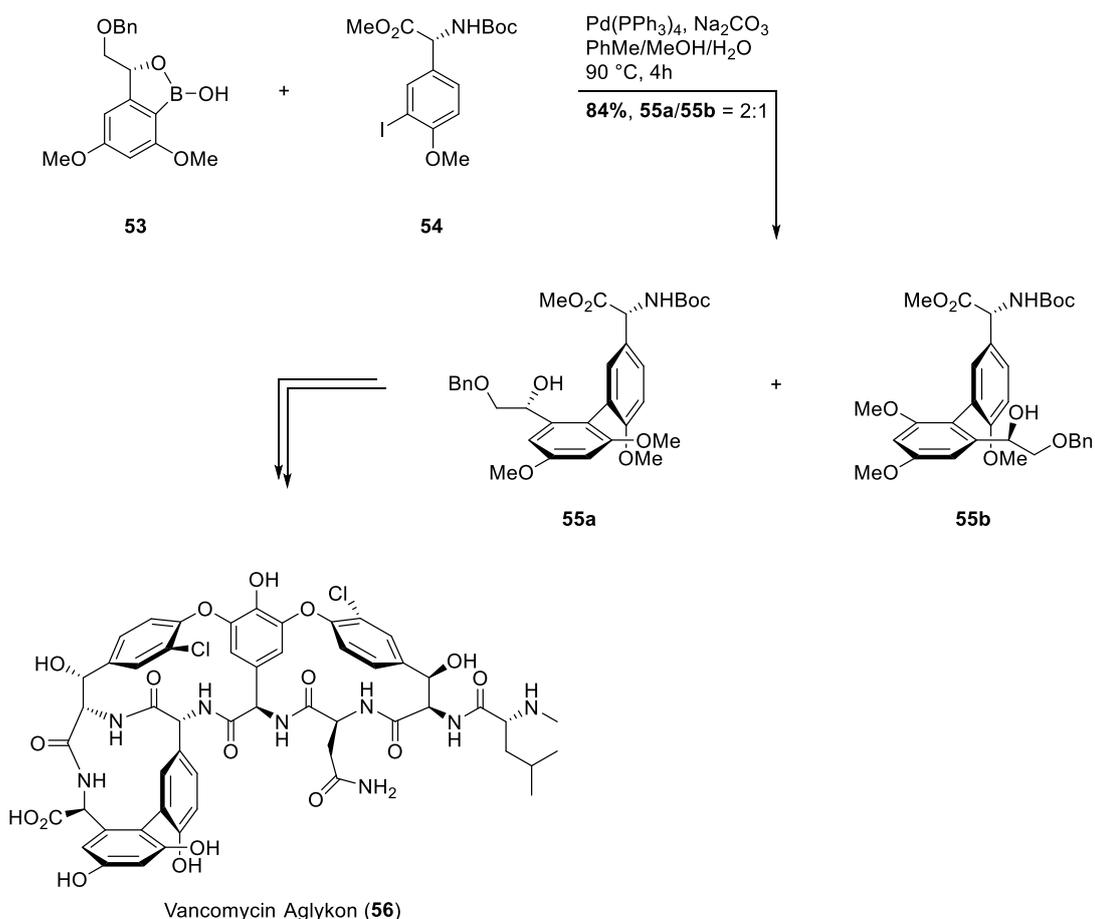


Abbildung 16: Atropselektiver Aufbau des Biarylfragments **55a** des Vancomycin-Aglykons (**56**) nach Nicolaou.

In der Totalsynthese des Vancomycin-Aglykons (**56**) konnten *Nicolaou* und Mitarbeiter mittels einer intermolekularen atropselektiven SMC der Boronsäure **53** mit dem Aryliodid **54** das gewünschte Biaryl **55a** in einer Gesamtausbeute von 84% und einer Selektivität von 2:1 für das favorisierte Stereoisomer realisieren. Nach chromatographischer Trennung vom Mindermengenstereoisomer **55b** wurde das Biaryl **55a** in mehreren Schritten in das Vancomycin-Aglykon (**56**) überführt (Abbildung 16).^[49]

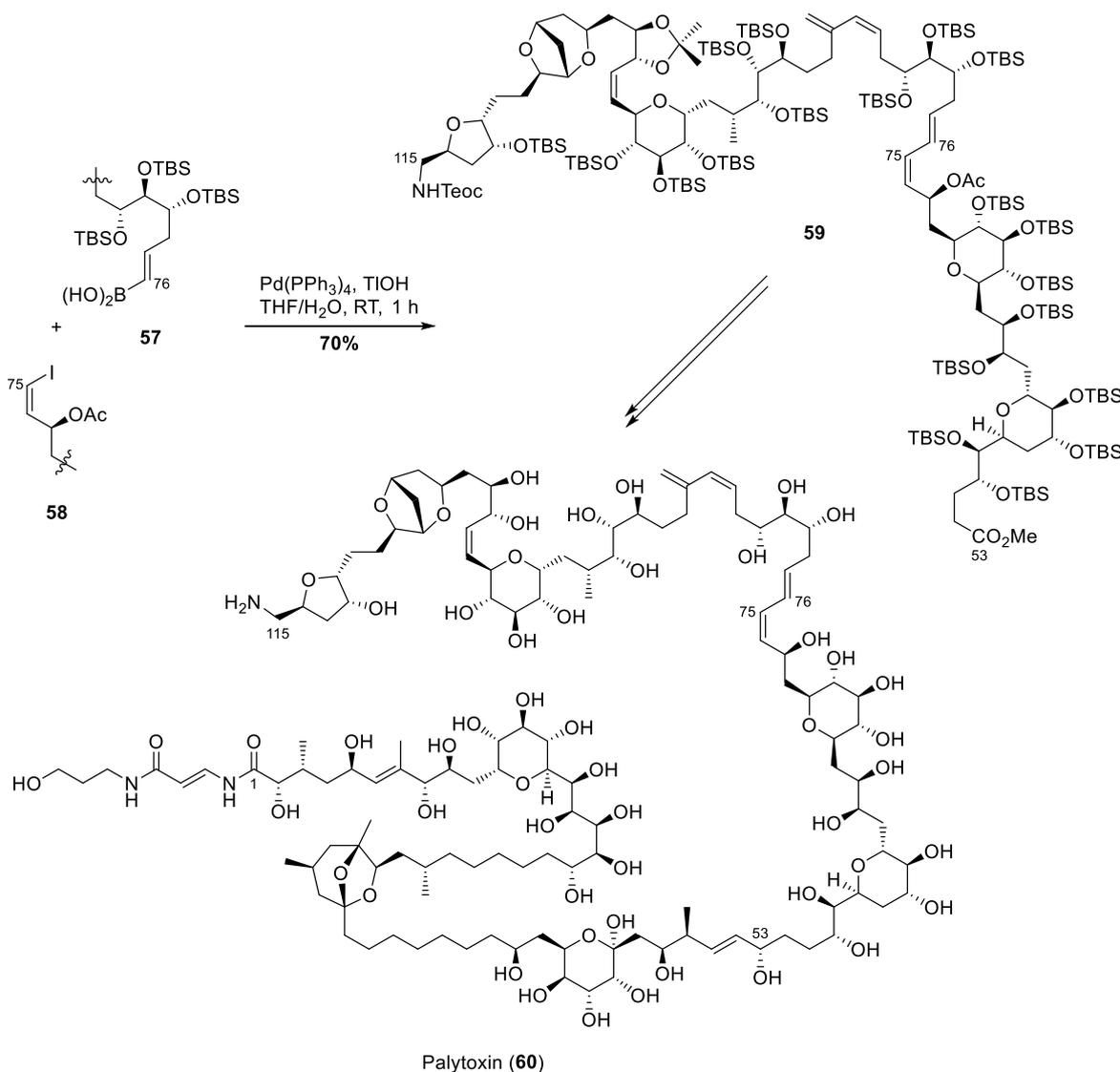


Abbildung 17: Synthese des Fragments **59** in der Totalsynthese des Palytoxin (**60**) durch *Kishi*.

Als eine der herausragendsten Arbeiten in der Geschichte der Totalsynthese gilt die durch *Kishi et al.* durchgeführte Synthese des marinen Naturstoffs Palytoxin (**60**). Mit 71 stereogenen Elementen (64 Stereozentren sowie sieben Doppelbindungen) besitzt es die höchste Anzahl dieser, unter allen bisher synthetisierten, nicht polymeren oder aus Aminosäuren aufgebauten Naturstoffen sowie das höchste Molekulargewicht in dieser Kategorie. In einem entscheidenden Schlüsselschritt wurden mittels einer SMC das

Alkenyliodid **58** und die Boronsäure **57** zu dem Fragment **59** mit einer Ausbeute von 70% verknüpft (Abbildung 17).^[50,51] Besonderes Augenmerk gilt hierbei der verwendeten Base, Thalliumhydroxid und der Reaktionsführung bei Raumtemperatur.

1.4 Die Wacker-Oxidation

Als *Wacker-* oder *Wacker-Hoechst-*Verfahren wird der von *Smidt* und Mitarbeitern am Consortium für elektrochemische Industrie, dem zentralen Forschungsabteiler der *Wacker Chemie*, 1959 entwickelte Prozess der PdCl₂-katalysierten aeroben oxidativen Kupplung von Ethylen und Wasser bezeichnet. Die Intention hinter dieser Entwicklung lag in der Schaffung eines großtechnischen Verfahrens zur Produktion von Acetaldehyd, einem bedeutenden Zwischenprodukt in der Synthese von Essigsäure sowie wichtigen C₄-Verbindungen.^[52] Das Fundament der *Wacker-Oxidation* bereitete jedoch bereits *Phillips* im Jahre 1894 mit der Entdeckung der Oxidation von Ethylen in wässriger Lösung unter Einsatz stöchiometrischer Mengen von PdCl₂.^[53] Dem Makel der stöchiometrischen Verwendung des PdCl₂ dieser Reaktion nahmen sich *Smidt* und Mitarbeiter gut 60 Jahre später an und reoxidierten das anfallende inaktive Pd⁰ mithilfe von CuCl₂, das wiederum per Oxidation mit molekularem Sauerstoff regeneriert und damit katalytisch eingesetzt werden konnte, zur aktiven Pd^{II}-Spezies. Die Leistung der Gruppe um *Smidt* liegt somit in der Umwandlung der von *Phillips* entdeckten Reaktion in einen hocheffizienten katalytisch geführten Prozess, bestehend aus drei Teilreaktionen, zur Oxidation von Ethylen zu Ethanal unter Verwendung von Luftsauerstoff begründet (Abbildung 18).

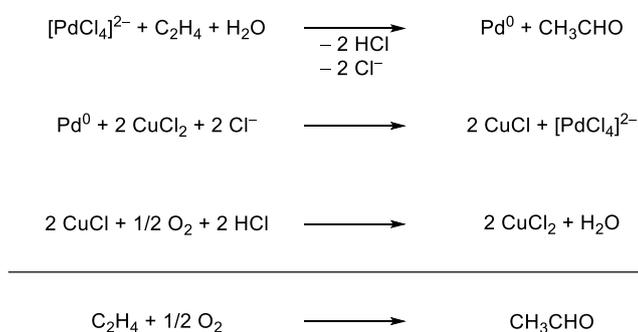


Abbildung 18: *Wacker-Oxidation* des Ethylen.

Des Weiteren konnten *Smidt et al.* die Herkunft des Carbonylsauerstoffs auf das Wasser zurückführen, weshalb angenommen wurde, dass der Pd^{II}-katalysierte nukleophile Angriff des Wassers auf das Ethylen in einem Hydroxypalladierungsschritt erfolgt.

Die Relevanz des *Wacker-Prozesses* in der heutigen chemischen Industrie schwindet zusehends, infolge einer steigenden Produktion von Essigsäure durch die Carbonylierung von Methanol (*Monsanto-Prozess*)^[54] sowie der Herstellung von C₄-Verbindungen durch die Hydroformylierung von Propylen (Oxosynthese).^[55] Nichtsdestotrotz stellt die *Wacker-Oxidation* immer noch ein hochaktives Forschungsfeld dar, was sich in den zahlreichen Anwendungen in der organischen Synthese widerspiegelt.^[56,57]

1.4.1 Mechanismus

Der Mechanismus der *Wacker-Oxidation* und insbesondere der Ablauf der Hydroxypalladierung werden seit ihrer Entdeckung kontrovers in der Literatur diskutiert.^[58,59] Hierbei wurden in Abhängigkeit der Reaktionsbedingungen experimentelle und theoretische Belege sowohl für einen intramolekularen *syn*-Angriff (I) eines koordinierten Moleküls Wasser respektive eines Hydroxo-Liganden als auch für einen intermolekularen *anti*-Angriff (II) eines exogenen Sauerstoffnucleophils erbracht (Abbildung 19).^[60]

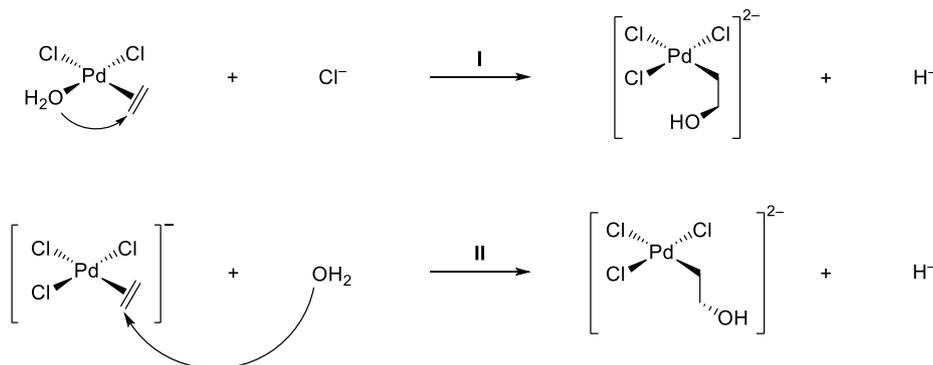


Abbildung 19: Stereochemische Reaktionsmöglichkeiten der Hydroxypalladierung.

Zur Klärung der Frage, welcher Reaktionspfad beschriftet wird, wäre die Dokumentation der stereochemischen Information des Hydroxypalladierungsschrittes vonnöten. Diese Information geht indes während der Reaktion durch die Oxidation von Ethylen zum achiralen Acetaldehyd, mit seinem sp²-hybridisierten Carbonylkohlenstoff, verloren. Anhand der unzähligen kinetischen, stereochemischen und theoretischen Studien zu diesem Thema lassen sich allerdings gewisse Leitsätze definieren, unter welchen Bedingungen die Reaktion dem einen oder dem anderen Reaktionspfad folgt. Hohe Konzentrationen an Cl⁻ (>3 M) und CuCl₂ (>2.5 M) führen sowohl zur Bildung von Acetaldehyd als auch Chlorhydrin über einen *anti*-Angriff des Sauerstoffnucleophils am Ethylen. Hingegen führen niedrige Konzentrationen an Cl⁻ und CuCl₂ (<1 M), wie sie in der industriellen Reaktionsführung vorgesehen sind, höchstwahrscheinlich zu einem intramolekularen *syn*-Angriff während der Hydroxypalladierung.^[58,59] Einen Katalysezyklus, zur Abhandlung des letztgenannten Falles, der auch als *inner sphere* Mechanismus bezeichnet wird, wurde von *Goddard et al.* vorgeschlagen (Abbildung 20).^[61]

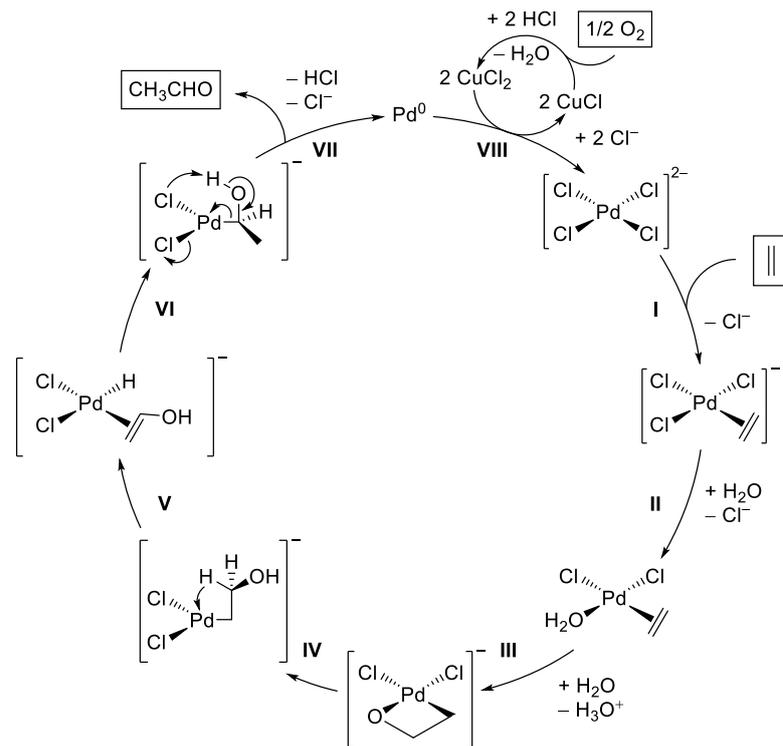


Abbildung 20: Inner sphere Katalysezyklus nach Goddard.

Den ersten Schritt im Katalysezyklus stellt die Koordination des Ethylens an $[\text{PdCl}_4]^{2-}$ (I) und die damit einhergehende Ausbildung eines 16-Elektronen- π -Komplexes dar.^[62] Der darauffolgende Ligandenaustausch eines Chlorid-Ions durch ein Molekül Wasser (II) bereitet die Bühne für die intramolekulare *syn*-Hydroxypalladierung, die unter simultaner Deprotonierung durch ein weiteres Molekül Wasser einen viergliedrigen Palladazyklus (III) generiert. Rotation um 120° um die C–C-Bindung (IV) ermöglicht in der Folge eine β -Hydrideliminierung (V), die wiederum eine Reinsertion in die Doppelbindung (VI) bedingt. Abschließende Chlorid-vermittelte reduktive Eliminierung setzt Ethanal als Produkt sowie eine Pd^0 -Spezies (VII) frei, die mithilfe des gekoppelten CuCl_2/O_2 -Redoxsystems zum aktiven $[\text{PdCl}_4]^{2-}$ reoxidiert wird (VIII).

Abgesehen von seiner Eigenschaft Pd^0 zu oxidieren, ist die Rolle des CuCl_2 nicht vollständig aufgeklärt. So konnten zum einen *Hosokawa et al.* die Ausbildung von Pd-Cu-Bimetallkomplexen als aktive Spezies in der *Wacker-Oxidation* nachweisen^[63–65] und zum anderen neuere experimentelle^[66] sowie theoretische Studien^[67] einen *anti*-Angriff während der Hydroxypalladierung unter kupferfreier Reaktionsführung aufzeigen.

1.4.2 Anwendungen in der organischen Synthese

Ursprünglich als großtechnischer Prozess zur Gewinnung von Acetaldehyd entwickelt, ist die *Wacker-Oxidation* angesichts der Toleranz gegenüber Luft und Feuchtigkeit sowie

einer Vielzahl funktioneller Gruppen von großer Bedeutung in der organischen Synthese. Die *Wacker-Oxidation* sieht prinzipiell die Verwendung katalytischer Mengen einer Palladiumquelle und optional eines Liganden in polaren organischen Lösungsmitteln, wie DMF/H₂O, DMSO, 1,4-Dioxan oder Alkoholen vor. Als Oxidantien zur Regeneration der katalytisch aktiven Pd^{II}-Spezies kommen vorrangig Kombinationen von Sauerstoff mit Kupfersalzen,^[68] *p*-Benzochinon,^[69] DMSO/Sauerstoff^[70] und AcOH/*t*BuOOH^[71] zum Einsatz. Im Gegensatz zu terminalen Olefinen, die fast ausschließlich zu den jeweiligen Methylketonen abreagieren, benötigt die regioselektive Oxidation interner Doppelbindungen das Vorhandensein einer dirigierenden Gruppe.^[72]

In der enantioselektiven Totalsynthese des Antibiotikums Platencin (**63**) nutzten *Nicolaou* und Mitarbeiter eine *Wacker-Oxidation* zur Einführung der Ketofunktionalität am Kohlenstoff C-5 (Abbildung 21).^[73]

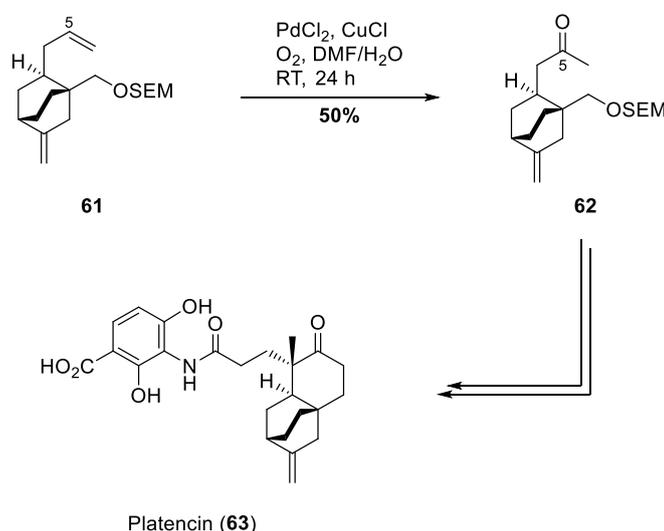


Abbildung 21: *Wacker-Oxidation* in der enantioselektiven Totalsynthese des Platencin (**63**) durch *Nicolaou*.

Die intramolekulare *Wacker-Oxidation* bietet zusätzlich eine nützliche Methode zur Synthese sauerstoff- und stickstoffhaltiger Heterozyklen.^[74] Wie in der *Wacker-Oxidation* des Ethylens kann der intramolekulare Angriff des Sauerstoff- oder Stickstoffnucleophils auf das Alken entweder *syn* oder *anti* erfolgen. In Anbetracht des Aufbaus neuer stereogener Zentren, der häufig im Zuge von Oxy- oder Aminopalladierungen stattfindet, verwundert es nicht, dass sich diese Methode großer Beachtung in der chemischen Forschung der letzten Jahrzehnte erfreute.^[56] Nach derzeitiger Auffassung verläuft der Palladierungsschritt für das Gros dieser Reaktionen über einen *syn*-Angriff. Der stereochemische Ausgang der Zyklisierung kann jedoch bereits durch geringe Änderungen der Reaktionsbedingungen oder der Substratstruktur beeinflusst werden.

Zum effizienten Aufbau des Tetrahydrofuran-Rings C in der Totalsynthese des Garsubellin A (**66**) griffen *Shibasaki et al.* auf eine *Wacker-Zyklisierung* zurück. Nach dem Entfernen der Acetonid-Schutzgruppe führte der Palladium-vermittelte Angriff der freigesetzten sekundären Hydroxygruppe an C-18 zur Ausbildung des C-Rings (Abbildung 22).^[75]

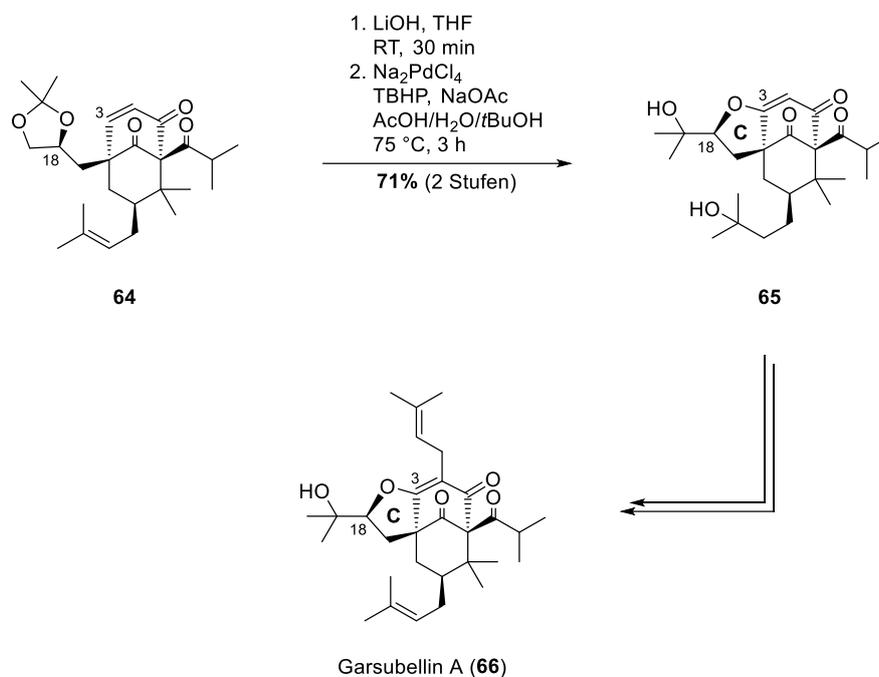


Abbildung 22: *Wacker-Zyklisierung* zum Aufbau des Tetrahydrofuran-Rings C in der racemischen Totalsynthese des Garsubellin A (**66**) durch *Shibasaki*.

Ein weiteres vielbeachtetes Charakteristikum der intramolekularen Nukleopalladierung stellt die Partizipationsmöglichkeit des gebildeten σ -Pd^{II}-Intermediats **68** in einer Vielzahl anschließender Reaktionen dar, was diese Reaktion vor allem im Hinblick auf die Verwendung in Domino-Sequenzen interessant macht. Die β -Hydrideleminierung unter Ausbildung einer C–C-Doppelbindung repräsentiert hierbei die einfachste Möglichkeit (Abbildung 23, a), die allerdings durch fehlende β -ständige Wasserstoffatome oder Unterdrückung der erforderlichen *syn*-coplanaren Anordnung von Palladium und β -ständigem Wasserstoffatom durch die dem Substrat inhärente Sterik blockiert werden kann. In diesem Fall kann die σ -Pd^{II}-Spezies **68** über Kohlenstoff-Heteroatom oder Kohlenstoff-Kohlenstoff bindungsbildende Reaktionen terminiert werden. Unter anderem erhält man Zugriff auf verschiedene Methoden zur Diheterofunktionalisierung, wie z. B. Amino-Acetoxylierungen,^[76] Dihydroxylierungen^[77] oder Diaminierungen (Abbildung 23, b),^[78] die über eine Abfolge von Oxidation der Pd^{II}- zur Pd^{IV}-Spezies, folgendem inter- oder intramolekularem Angriff eines Heteroatom-Nukleophils und abschließender reduktiver Eliminierung von Pd^{II} zugänglich sind.

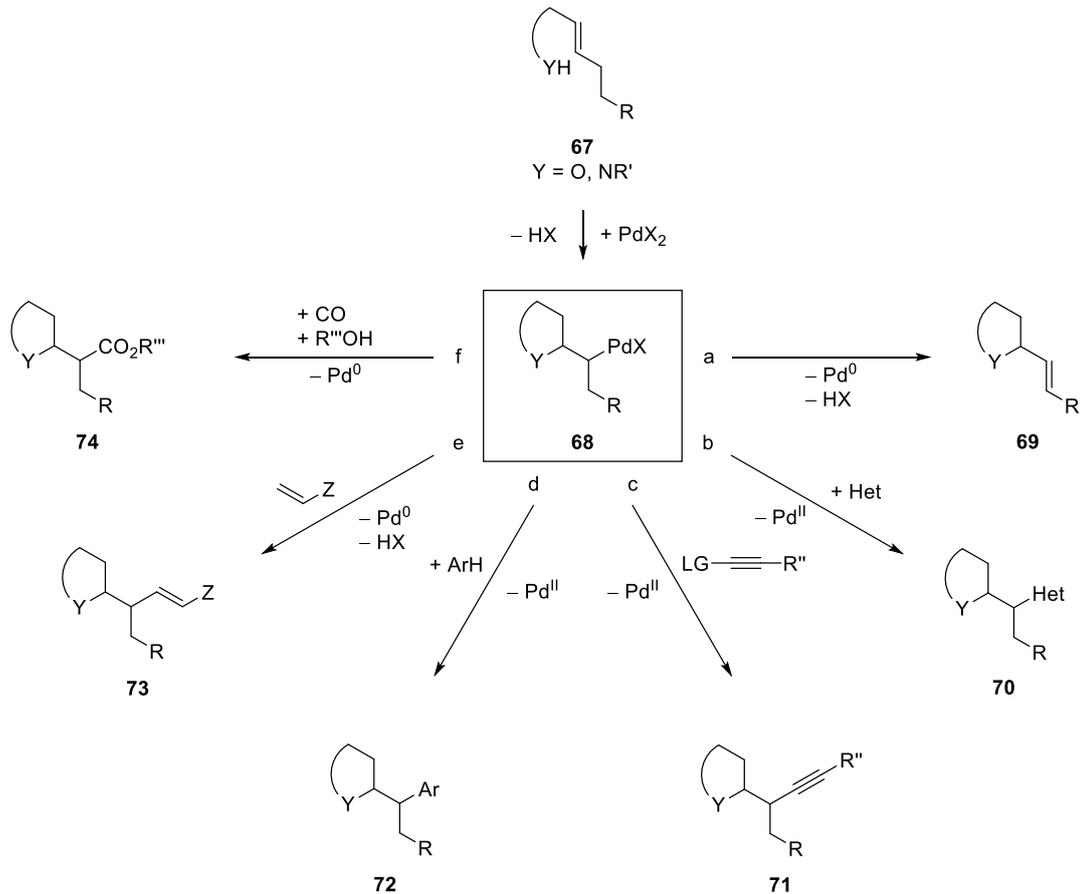


Abbildung 23: Möglichkeiten der Umsetzungen der σ -Alkyl- Pd^{II} -Spezies **68**.

Kohlenstoff-Kohlenstoff bindungsbildende Reaktionen, die einer Nucleopalladierung nachfolgen können, sind beispielsweise Alkinylierungen (Abbildung 23, c),^[79] Arylierungen^[80] (Abbildung 23, d) oder Indolierungen.^[81]

Eine weitere Möglichkeit stellt die Insertion der σ -Alkyl- Pd^{II} -Zwischenstufe **68** in Olefine mit darauffolgender β -Hydrideliminierung (Abbildung 23, e) dar,^[82] wie sie im Arbeitskreis *Tietze* in Form einer *Domino-Wacker/Heck-Reaktion* in der enantioselektiven Totalsynthese des Vitamin E genutzt wurde.^[83]

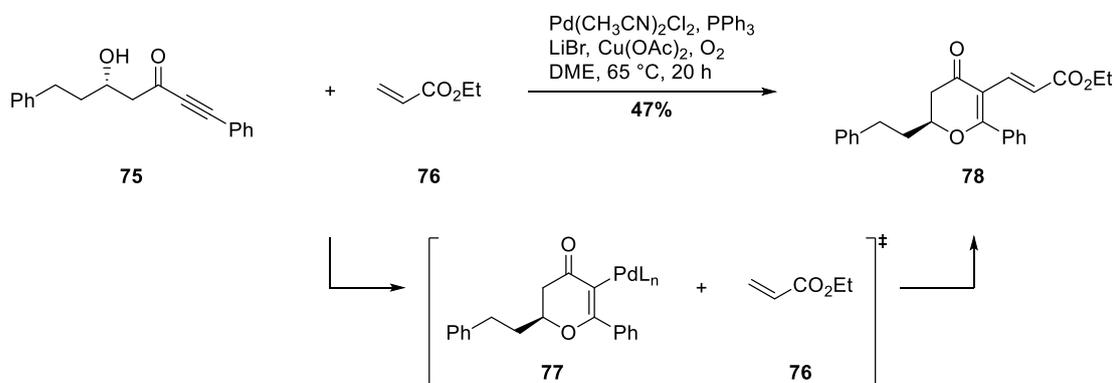


Abbildung 24: Domino-Wacker/Heck-Reaktion zum Aufbau des Dihydropyranons **78** durch *Gouverneur*.

Des Weiteren fand diese Methodik unter anderem in der Synthese des Dihydropyranons **78** aus dem β -Hydroxyinon **75** und Ethylacrylat **76** mit einer moderaten Ausbeute von 47% durch *Gouverneur et al.* Verwendung (Abbildung 24).^[84]

In Gegenwart von CO kann aus der Pd^{II}-Spezies **68** via Carbonylierung ein Acylpalladium-Intermediat generiert werden, das unter nachfolgender Alkoholysen den Zugang zu Estern eröffnet (Abbildung 23, f).^[85]

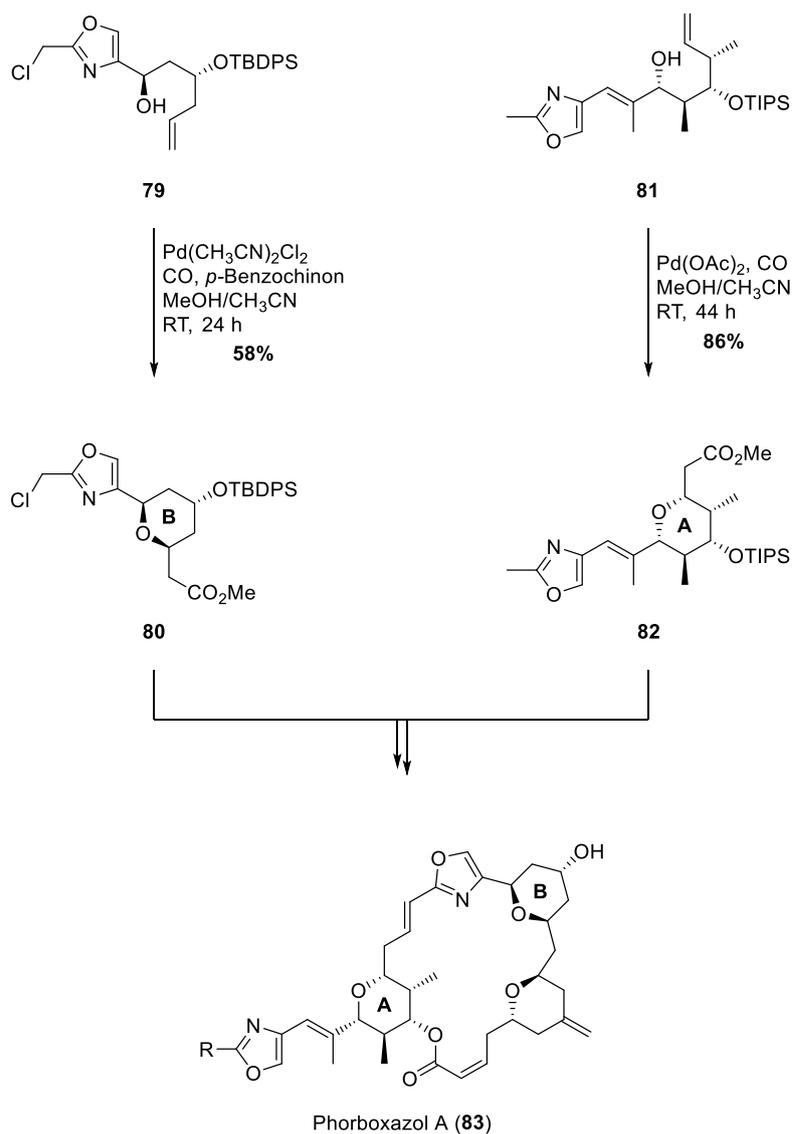


Abbildung 25: Totalsynthese des Phorboxazol A (**83**) durch *White*.

In der Totalsynthese des marinen Makrolids Phorboxazol A (**83**) griffen *White* und Mitarbeiter dieses Konzept zum Aufbau der beiden Tetrahydropyran-Ringe A und B durch den Einsatz zweier Domino-Wacker/Carbonylierung/Methoxylierungen auf. Das Tetrahydropyran B konnte in moderaten 58% Ausbeute und hoher Diastereoselektivität unter katalytischer Reaktionsführung dargestellt werden, wohingegen die Synthese des A-Rings

zwar in guten 86% Ausbeute resultierte, jedoch eine stöchiometrische Verwendung des $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ vonnöten war (Abbildung 25).^[86]

Dieses Reaktionsschema ist nicht nur auf eine intermolekular terminierende Alkoholyse limitiert, sondern kann, sofern eine geeignete zweite Hydroxyfunktionalität im Molekül vorhanden ist, ebenfalls intramolekular ablaufen. Dadurch werden bizyklische Lactone, vor allem verknüpfte Tetrahydropyran- und Tetrahydrofuran- γ -Lactone, zugänglich.^[87]

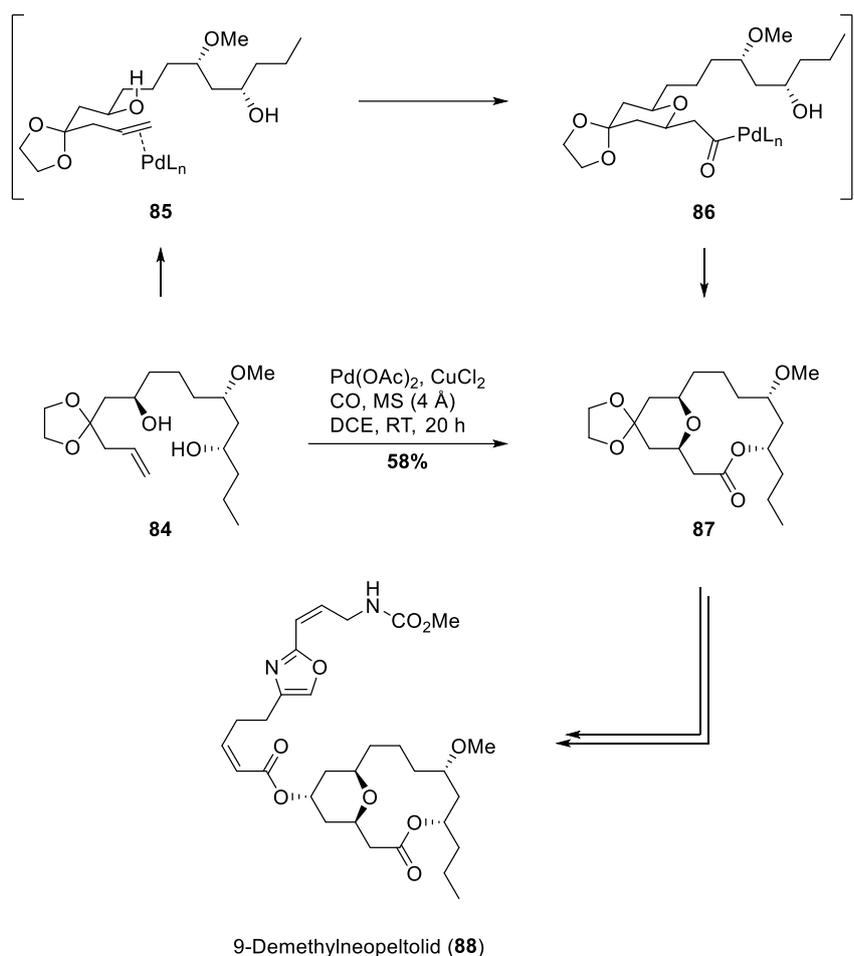


Abbildung 26: Domino-Wacker/Carbonylierung/Makrolactonisierung in der Totalsynthese von 9-Demethylnepeltolid (88) durch *Dai*.

Die von *Dai et al.* in der Totalsynthese des 9-Demethylnepeltolid (88) verwendete intramolekulare Domino-Wacker/Carbonylierung/Makrolactonisierung nimmt diesen Ansatz zum Aufbau sowohl des Tetrahydropyran-Rings als auch des elfgliedrigen Makrolactons in moderaten 58% Ausbeute auf (Abbildung 26).^[88]

1.4.3 Enantioselektive *Wacker-Oxidation*

Im Vergleich zur umfassenden Forschung auf dem Gebiet der *Wacker-Oxidation* sind Arbeiten auf dem Gebiet der enantioselektiven *Wacker-Reaktion* eher rudimentär.^[56] Dass chirale Phosphin-Liganden, wie sie im Allgemeinen in asymmetrischen Pd⁰-katalysierten Reaktionen zum Einsatz kommen, nicht in *Wacker-Reaktionen* verwendet werden können, stellt hierfür einen Grund dar. Dies lässt sich zum einen auf die oxidativen Reaktionsbedingungen der *Wacker-Oxidation* zurückführen, die in der Regel ungeeignet für den Einsatz Phosphin-basierter Liganden sind und zum anderen auf die σ -Donor-Fähigkeiten der Phosphine, die eine Verringerung des elektrophilen Charakters des Palladiums bewirken können. Eine weitere Limitierung stellt die durch mechanistische Studien ermittelte geringe Differenz der Aktivierungsenergien des enantiobestimmenden *syn*- und *anti*-Nukleopalladierungsschrittes dar, wodurch keiner der beiden Reaktionspfade ausgeschlossen werden kann.

Erste nennenswerte Erfolge auf diesem Gebiet verzeichneten *Hosokawa* und *Murahashi* im Jahr 1978 mit der enantioselektiven Pd^{II}-katalysierten Zyklisierung von *ortho*-Allylphenolen unter Verwendung des chiralen Liganden β -Pinen, der einen Enantiomerenüberschuss von bis zu 29% ermöglichte.^[63,64,89] Mit dem Einsatz neuartiger Binaphthyl-basierter Bisoxazolin-Liganden (BOXAX) (*S,S*)-**91a**/**91b** gelang *Uozumi* und *Hayashi* 1997 die erste hoch enantioselektive Reaktionsführung in der *Wacker-Reaktion* zur Zyklisierung tetrasubstituierter *ortho*-Allyl- und Homoallylphenole **89** zu Dihydrobenzofuranen **90b** und Chromanen **90a** mit Enantioselektivitäten von bis zu 97% ee (Abbildung 27).^[90,91]

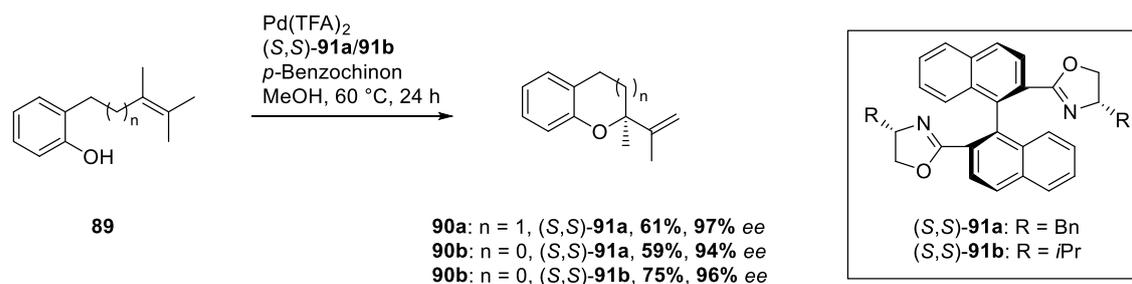


Abbildung 27: Enantioselektive *Wacker-Oxidation* von *ortho*-Allyl- und Homoallylphenolen **89** durch *Uozumi* und *Hayashi*.

Im Arbeitskreis *Tietze* finden ebene BOXAX-Liganden Anwendung, um in hohen Enantioselektivitäten chirale Chromane *via* Domino-*Wacker/Heck*- oder Domino-*Wacker*/Carbonylierung/Methoxylierung-Reaktionen zu synthetisieren.^[83,92,93]

Achsenchirale Biphenyl-Liganden mit einem Tetraoxazolin-Rückgrat bilden eine weitere Ligandenklasse, fähig Enantioselektivität zu induzieren und wurden von *Zhang* und

Mitarbeitern in der Zyklisierung von tri- und tetrasubstituierten *ortho*-Allyl- und Homoallylphenolen eingesetzt.^[94]

Eine weitere Innovation stellt die Verwendung molekularen Sauerstoffs als Oxidans^[95] und die damit einhergehende aerobe Reaktionsführung in der durch *Stoltz et al.* entwickelten enantioselektiven *Wacker*-Zyklisierung von *ortho*-Allylphenol **92** zum Dihydrobenzofuran **93** dar. Als Ligand wurde hierbei auf den C₁-symmetrischen Naturstoff (–)-Sparteine (**94**) zurückgegriffen, was jedoch neben den erhaltenen moderaten Ausbeuten der Reaktion zusätzlich den Nachteil des anspruchsvollen Zugangs zu enantiomerenreinem (+)-Sparteine (*ent*-**94**) aufweist. Dem gegenüber stehen zum einen die erhaltenen hohen *ee*-Werte und zum anderen die ökologisch vorteilhaften Reaktionsbedingungen (Abbildung 28).^[96]

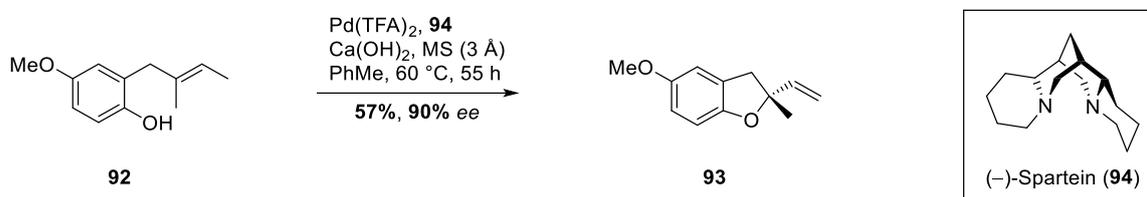


Abbildung 28: Enantioselektive *Wacker*-Oxidation des *ortho*-Allylphenols **92** durch *Stoltz*.

Die oxidativen Reaktionsbedingungen der *Wacker*-Reaktion sowie die Neigung primärer und sekundärer aliphatischer Alkohole zur Oxidation unter ebenjenen Konditionen erfordert die sorgfältige Komposition des Katalysatorsystems, um diese interessante Stoffklasse als Nukleophile zur Funktionalisierung von Alkenen nutzbar zu machen.

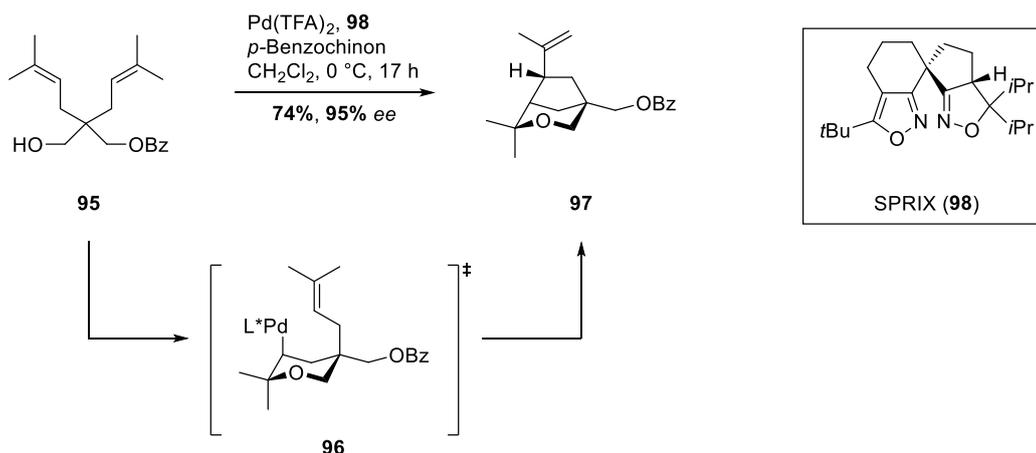


Abbildung 29: Enantioselektive Synthese des Bicyklus **97** durch *Sasai*.

Die erste Publikation über eine erfolgreiche Umsetzung aliphatischer Alkohole in einer enantioselektiven *Wacker*-Reaktion entstammt der Forschungsgruppe *Sasai*. Der Oxypalladierung des einfach geschützten Diols **95** unter Verwendung des neuartigen

Spiro(isoxazol-isoxazolin)-Liganden (SPRIX) (**98**) zum Pd^{II}-Intermediat **96** folgte eine Insertion in die Alkenyl-Seitenkette und die Bildung des Bicyklus **97** in 74% Ausbeute und 95% ee (Abbildung 29).^[97]

1.5 Domino-Reaktionen

Dem stetig steigenden Bewusstsein über die Endlichkeit natürlich vorkommender Ressourcen und für den Schutz der Umwelt muss sich auch die organische Synthesechemie stellen und nimmt sich dieser Herausforderung durch die Entwicklung innovativer Konzepte an. Exemplarisch für diese Bestrebungen steht das von *Tietze* eingeführte Konzept der Domino-Reaktionen.^[98] Eine Domino-Reaktion ist definiert als eine Synthesesequenz von „zwei oder mehr nacheinander ablaufende[n] Transformationen, in denen unter Bindungsknüpfung oder Fragmentierung die jeweils nachfolgende Reaktion an den im vorhergehenden Schritt gebildeten Funktionalitäten erfolg[t]“. ^[99] Die durch diese Definition etablierten Kriterien werden von den ebenfalls in der Literatur anzutreffenden Begrifflichkeiten Tandem- und Kaskaden-Reaktion nur unzureichend erfüllt.^[100] Im Gegensatz zu Domino-Reaktionen handelt es sich bei der Tandem-Reaktion nicht um einen zwingend zeitaufgelösten Prozess, weswegen auch zeitgleich, jedoch lokal unabhängig voneinander ablaufende Reaktionen in einem Substrat unter diese Kategorie fallen. Der Terminus Kaskaden-Reaktion hingegen ist unter anderem aufgrund der Beschreibung zahlreicher anderer chemischer Prozesse (z. B. in der Photo- oder Biochemie) nicht zweckmäßig. Domino-Reaktionen werden entsprechend der Reaktionsart der jeweiligen Einzelschritte oder gemäß der in den Einzelreaktionen gebildeten reaktiven Spezies klassifiziert. Zur Typisierung haben sich folgende Kategorien etabliert: kationisch, anionisch, radikalisch, perizyklisch, photochemisch, Übergangsmetall-induziert, oxidativ/reduktiv oder enzymatisch. Gehören die einzelnen Reaktionsschritte einer Domino-Reaktion ein und derselben Klasse an, so spricht man in diesem Fall von einer Homo-Domino-Reaktion. Liegen andererseits unterschiedliche Reaktionstypen vor, handelt es sich um eine Hetero-Domino-Reaktion. Tendenziell gleichen sich die beiden ersten Transformationen einer Domino-Reaktion bezüglich ihres Reaktionstyps und die zweiten und nachfolgenden Schritte verlaufen zumeist intramolekular.

Domino-Reaktionen bieten eine Fülle positiver Aspekte, so werden in der Regel hohe Ausbeuten sowie Chemo-, Regio- und Stereoselektivitäten erzielt. Ein weiteres Merkmal ist die signifikante Erhöhung der Komplexität der erhaltenen Produkte, die durch das Zusammenfassen mehrerer bindungsbildender Einzelreaktionen in einer einzigen Domino-Reaktion ermöglicht wird. Dies und der Verzicht auf die Isolierung einzelner Reaktionsintermediate und die damit einhergehende Reduzierung der zeit- und arbeitsintensiven Aufarbeitungs- und Aufreinigungsschritte stellt einen entscheidenden ökologischen und ökonomischen Vorteil dar, was Einsparungen beim Einsatz von Chemikalien (v. a. Lösungsmittel), der Erzeugung von Abfall und dem Verbrauch von Energie zur Folge hat. All diese positiven Attribute machen Domino-Reaktionen zu einem

nützlichen Werkzeug, nicht nur im Laboreinsatz sondern ebenso in der chemischen Industrie.^[101]

Beim Konzept der Domino-Reaktionen handelt es sich nicht um ein rein künstliches Konstrukt, was offenkundig wird, wenn man einen Blick auf die zahlreichen Beispiele wirft, die die Natur zu bieten hat. So sind Domino-Reaktionen unter anderem in der Biosynthese von Alkaloiden, Terpenen oder Steroiden anzutreffen, wie das Beispiel der Biosynthese des Lanosterin (**100**) ausgehend von (*S*)-2,3-Oxidosqualen (**99**) unter Ausbildung von vier neuen Bindungen sowie sechs stereogenen Zentren eindrucksvoll verdeutlicht (Abbildung 30).^[102]

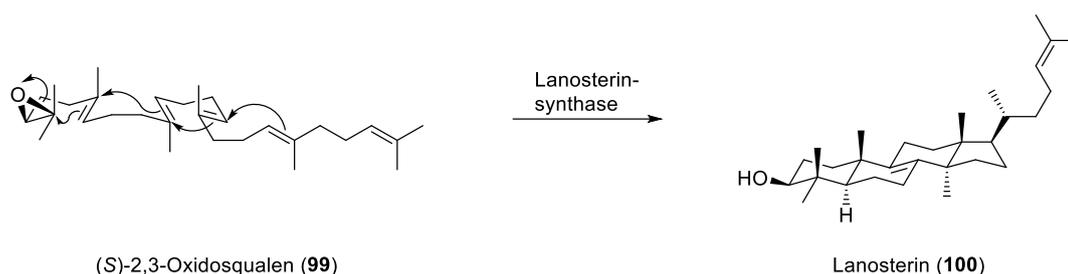


Abbildung 30: Enzymatische Zyklisierung von (*S*)-2,3-Oxidosqualen (**99**) zu Lanosterin (**100**).

Der Aufbau steroidal und terpenoidal Strukturen ist in der organischen Synthese aufgrund ihres häufigen Auftretens in einer Vielzahl natürlich vorkommender Wirkstoffe von großer Bedeutung, dient aber auch als Benchmark zur Erprobung neuartiger Synthesestrategien. Ein Konzept, das sich in diesem Zusammenhang bewährte, ist die von *MacMillan* entwickelte enantioselektive Organo-SOMO-Katalyse. Im Gegensatz zu der bereits oftmals erprobten kationischen Polyen-Zyklisierung wird hierbei auf einen radikalischen Ansatz gesetzt, sodass nach Kondensation des Imidazolidinon-Katalysators **105** mit dem ungesättigten Aldehyd **101** und anschließender Oxidation mit $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ eine Reihe radikalischer 6-*endo-trig*-Zyklisierungen die Generierung des pentazyklischen Aldehyds **104** zur Folge hat. Vier neue Bindungen sowie sieben stereogene Zentren wurden im Zuge dieser Domino-Sequenz mit einer Ausbeute von 56% gebildet, bei einem Katalysator-induzierten Enantiomerenüberschuss von 93% und dem Erhalt eines einzigen Diastereomers (Abbildung 31).^[103]

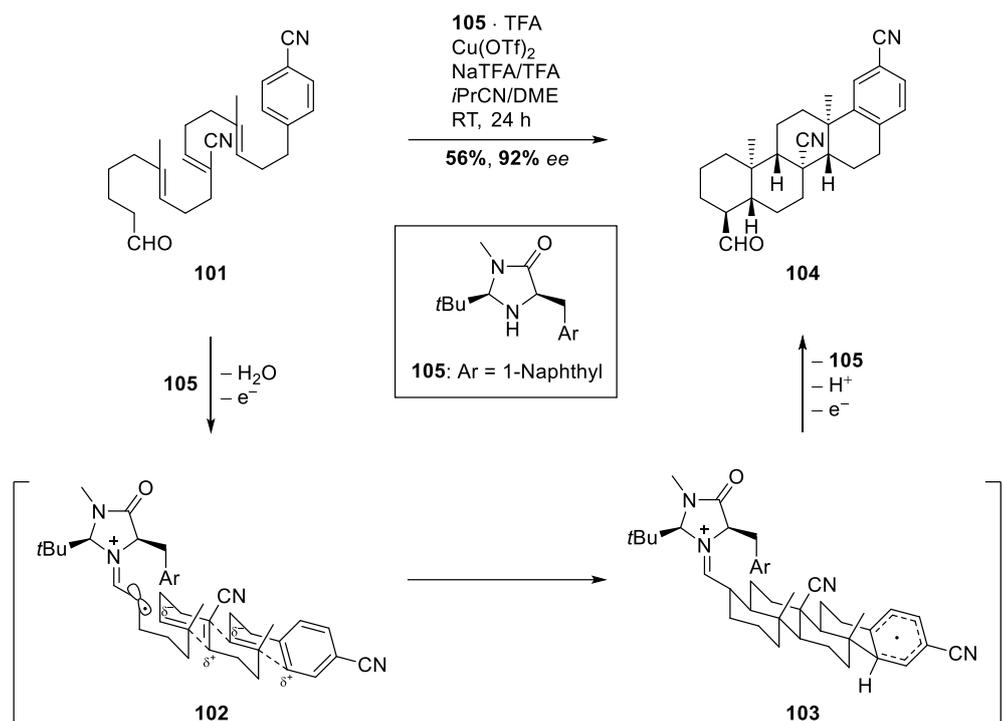


Abbildung 31: Enantioselektive Organo-SOMO-Katalyse zum Aufbau des pentazyklischen Aldehyds **104** durch *MacMillan*.

Die Shimalactone A (**110a**) und B (**110b**) wurden 2005 aus dem marinen Fungus *Emericella varicolor* isoliert und weisen eine höchst interessante Struktur in Form eines Oxabicyclo[2.2.1]heptans auf, das über eine dreifach substituierte Doppelbindung mit einer Bicyclo[4.2.0]oktadien-Untereinheit verbunden ist.^[104] Beide Shimalactone konnten 2007 in einer biomimetischen Synthese durch *Trauner et al.* erfolgreich präpariert werden. Einen Schlüsselschritt stellt hierbei die verwendete Domino-*Stille*/8 π -6 π -Elektrozyklisierung dar, die zum finalen Aufbau der Shimalactone A (**110a**) und B (**110b**) aus dem Vinylstannan **106** sowie dem Iodtrien **107** in 66% Ausbeute und in einem Diastereomerenverhältnis von 5:1 (**110a**:**110b**) führte. Die Kupplung der beiden Vorstufen **106** und **107** zur (*E,E,Z,Z,E*)-Polyen-Zwischenstufe **108** unter modifizierten *Stille-Liebeskind* Reaktionsbedingungen resultiert in einer spontanen 8 π -6 π -Elektrozyklisierungssequenz, bei der der 6 π -Schritt mit hoher Diastereoselektivität erfolgt und somit nur die beiden Diastereomere Shimalacton A (**110a**) und B (**110b**) erhalten werden. Weiterhin erwähnenswert ist, dass die gesamte Synthese schutzgruppenfrei durchgeführt wurde (Abbildung 32).^[105]

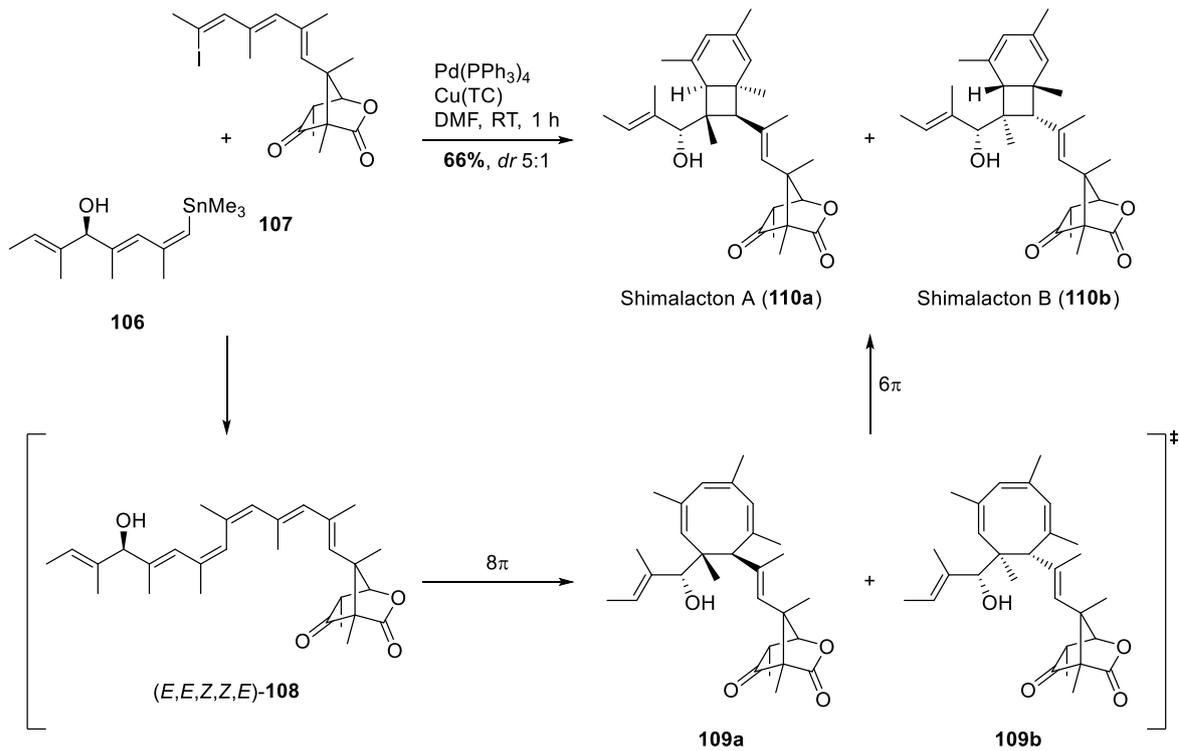


Abbildung 32: Domino-*Stille*/8π-6π-Elektrozyklisierung zum enantioselektiven Aufbau der Shimalactone A (110a) und B (110b) durch *Trauner*.

Der Neuraminidase-Inhibitor (–)-Oseltamivir **115** (Tamiflu®) bildet einen der Hauptbestandteile der medikamentösen Therapie und Prophylaxe von sowohl Influenza A als auch Influenza B. Um dieser Relevanz gerecht zu werden, sollte die Synthese so kostengünstig, schnell und praktikabel wie möglich sein. *Hayashi* und Mitarbeiter realisierten dieses Unterfangen in neun Stufen, die sich auf drei Eintopfreaktionen aufteilen und in einer Gesamtausbeute von 57% ablaufen. Die erste der drei Eintopfreaktionen beinhaltet unter anderem eine Domino-*Michael/Horner-Wadsworth-Emmons*-Reaktion. Hierbei addiert zunächst in einer intermolekularen Reaktion das Nitroalkan **111** an das Vinylphosphonat **112**, wodurch es im generierten Phosphonat **113** zu einem intramolekularen Angriff auf die Formylfunktionalität unter Ausbildung des Cyclohexens **114** kommt. Des Weiteren findet das Domino-Konzept in Form einer Domino-*Curtius*-Umlagerung/Amid-Bildung ein zweites Mal Anwendung in der Synthese. Dieser bereits sehr effektive enantioselektive Zugang zum (–)-Oseltamivir **115** konnte durch dieselbe Gruppe weiter verbessert werden, indem die Reaktionssequenz auf nur noch zwei Eintopfreaktionen komprimiert wurde. Neben einer leicht gestiegenen Gesamtausbeute von 60% konnte zusätzlich noch eine Reaktionsführung unter Aussparung des einzigen säulenchromatographischen Aufreinigungsschrittes etabliert werden (Abbildung 33).^[106]

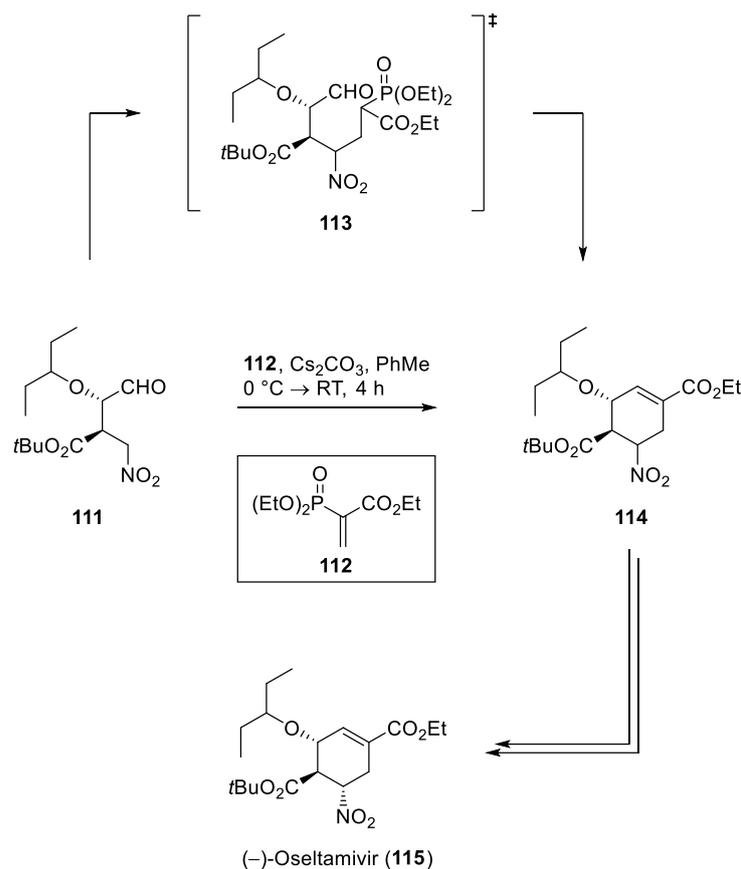


Abbildung 33: Enantioselektive Totalsynthese von (-)-Oseltamivir (115) unter Verwendung eines Domino-Ansatzes durch *Hayashi*.

Ein aktuelles Beispiel auf dem Gebiet der Domino-Reaktionen aus der Forschungsgruppe *Tietze* bildet die Synthese dimerer tetrasubstituierter Alkene mit helicaler Chiralität mittels einer vier- oder sechsfachen Tandem-Domino-Reaktion. Substrat **121**, mit *anti* angeordneten tetrasubstituierten Alkenfunktionalitäten, wird durch zwei unabhängig voneinander ablaufende Domino-Carbopalladierung/C–H-Aktivierungen aus dem Alkadiin **118** in 94% Ausbeute generiert. Die *Sonogashira*-Reaktion zum Aufbau des Domino-Vorläufers **118** aus dem Diin **116** kann ebenfalls in den Tandem-Domino-Prozess integriert werden, wodurch die dimere Zielverbindung **121** direkt aus dem Diin **116** in einer Ausbeute von 56% synthetisiert werden kann. Dimere Strukturen mit einer *syn*-Anordnung der tetrasubstituierten Alkene konnten ebenfalls erfolgreich hergestellt werden (Abbildung 34).^[107]

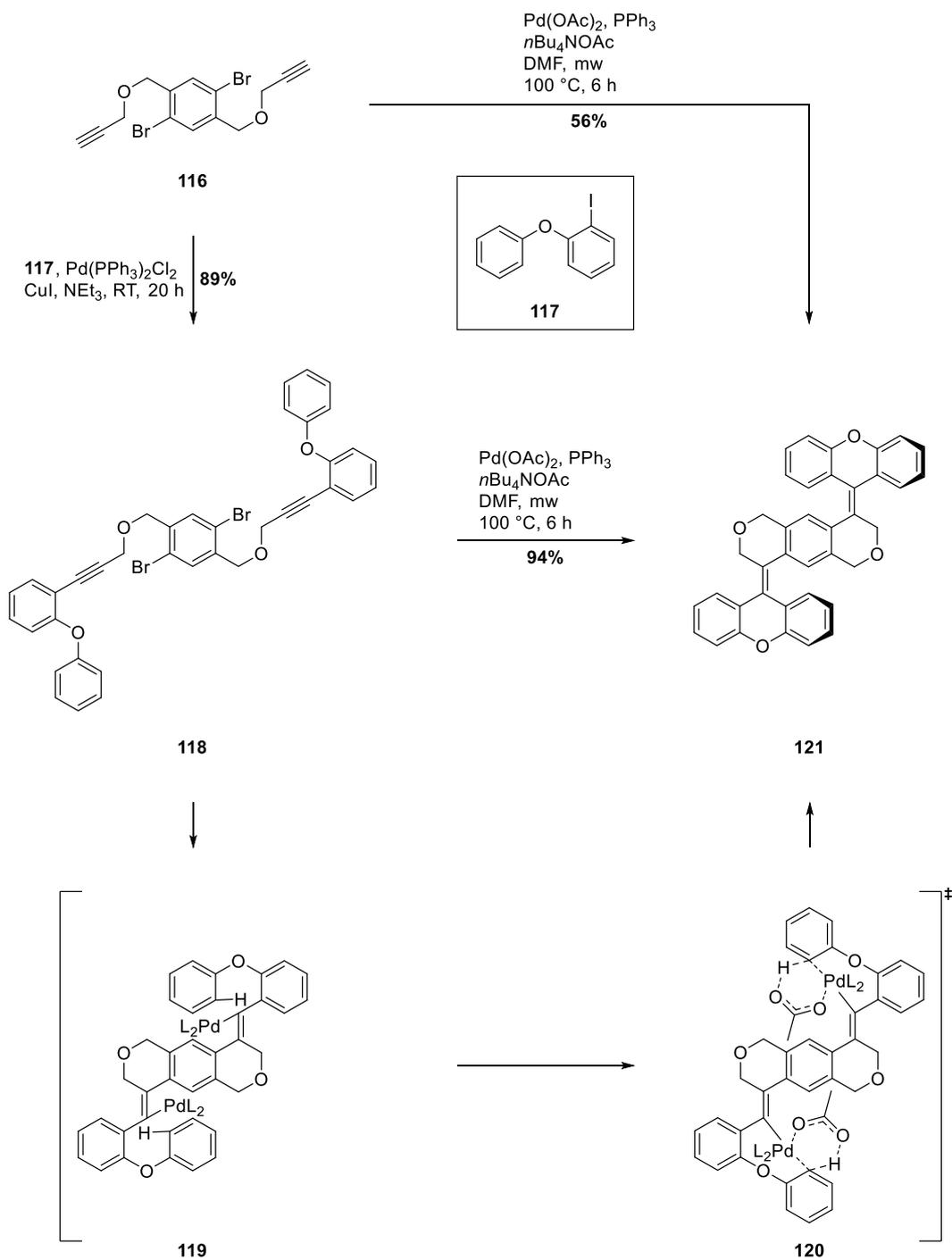


Abbildung 34: Vier- oder sechsfache Tandem-Domino-Reaktionen zum Aufbau dimerer tetrasubstituierter Alkene **121** mit helicaler Chiralität nach *Tietze*.

1.6 Die Sharpless-Dihydroxylierung

Die von *Sharpless et al.* entwickelte OsO_4 -katalysierte, asymmetrische Dihydroxylierung ermöglicht die Überführung einer Vielzahl prochiraler Olefine in chirale 1,2-Diole und zeichnet sich durch ihre einfache Handhabung und hohe Enantioselektivität sowie katalytische Produktivität aus, weshalb sie zu einem bedeutenden Werkzeug in der Synthesechemie avancierte.^[108–110] Standardmäßig kommen hierbei 0.2 mol% eines Os^{VI} -Salzes, 1 mol% des jeweiligen Liganden sowie stöchiometrische Mengen der Base K_2CO_3 und des Oxidationsmittels $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ entweder in einem zweiphasigen Lösungsmittelsystem ($t\text{BuOH}/\text{H}_2\text{O}$) oder unter Verwendung von NMO in einer homogenen Lösung zum Einsatz. Als Liganden wurden vor allem die Phthalazin-verbrückten dimere Dihydrochinin (DHQ) (**122**) und Dihydrochinidin (DHQD) (**123**) dank der durch sie induzierten hohen Enantioselektivitäten und des breiten Substratspektrums etabliert.^[111,112] Zutraglich der großen Akzeptanz der Methode ist ebenfalls die kommerzielle Verfügbarkeit vorgefertigter Mischungen bestehend aus $\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, $(\text{DHQ})_2\text{PHAL}$ oder $(\text{DHQD})_2\text{PHAL}$, K_2CO_3 und $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$, die unter der Bezeichnung AD-mix- α respektive AD-mix- β vermarktet werden (Abbildung 35).

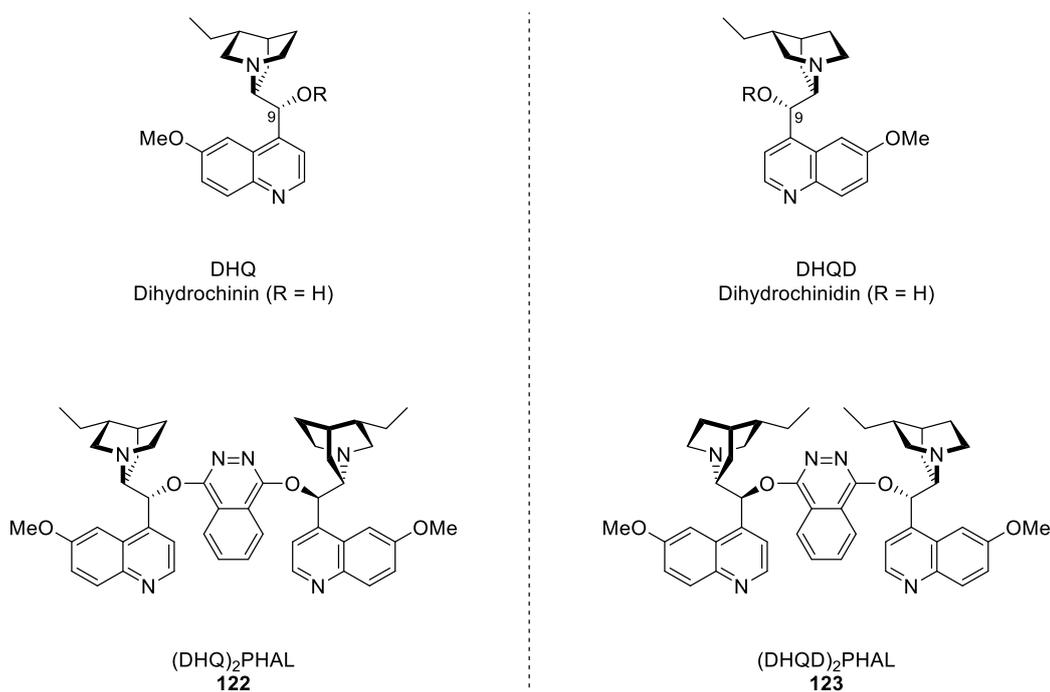


Abbildung 35: Phthalazin-verbrückte dimere Dihydrochinin- $(\text{DHQ})_2\text{PHAL}$ (**122**) und Dihydrochinidin-Liganden $(\text{DHQD})_2\text{PHAL}$ (**123**).

1.6.1 Mechanismus

Erste Arbeiten von *Sharpless* und Mitarbeitern zur Reduzierung des hochtoxischen und teuren OsO_4 auf katalytische Mengen für die Dihydroxylierung bauten auf einem System aus Cinchona-Alkaloiden als Liganden und stöchiometrische Mengen des Oxidationsmittels NMO in einem homogenen Aceton/ H_2O -Gemisch auf.^[108] Dieses frühe System lieferte zwar nur geringe *ee*-Werte von bis zu 8%, erlaubte jedoch bereits erste wichtige Erkenntnisse über den Mechanismus des katalytischen Prozesses (Abbildung 36).^[113]

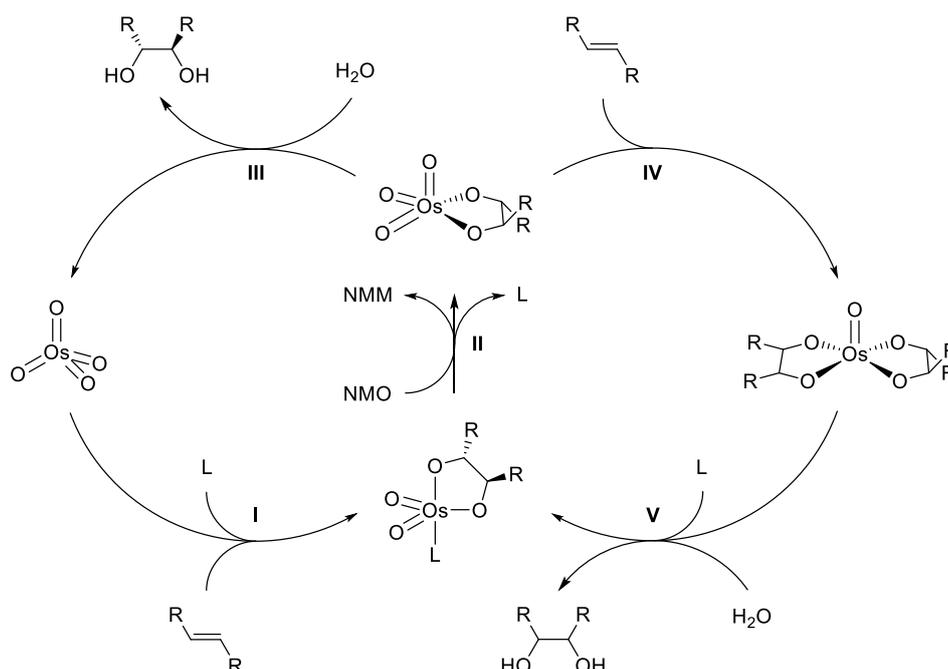


Abbildung 36: Mechanismus der *Sharpless*-Dihydroxylierung in einem einphasigen Lösungsmittelsystem mit NMO als Oxidationsmittel.

Dieser beinhaltet zwei katalytische Zyklen, die in mechanistischen Studien identifiziert wurden und unter den genannten Reaktionsbedingungen beide aktiv sind. Die Erzeugung einer Os^{VI} -Glycolat-Spezies mit definierter Stereoinformation infolge der Osmylierung des Olefins durch OsO_4 (I) markiert den Ausgangspunkt der *Sharpless*-Dihydroxylierung. Nachfolgend führen die Oxidation mit NMO und die Freisetzung des Liganden zur Ausbildung des Trioxo- Os^{VIII} -Glycolats (II). Ausgehend von diesem Intermediat kann bei einphasiger Reaktionsführung einer von zwei Reaktionspfaden beschritten werden, was in den beiden beobachteten konkurrierenden Katalysezyklen resultiert. Vorteilhaft, weil mit hoher Stereoselektivität verbunden, ist die Hydrolyse des Trioxo- Os^{VIII} -Glycolats unter Freisetzung des enantiomerenangereicherten Diols sowie der Regeneration des OsO_4 (III) und der damit einhergehenden Komplettierung des ersten katalytischen Kreisprozesses. Bedingt durch die Möglichkeit der Bindung eines zweiten Moleküls des Olefins an das

Trioxo-Os^{VIII}-Glycolat eröffnet sich der zweite konkurrierende Katalysezyklus. Die Addition des zweiten Olefins findet durch den im vorherigen Reaktionsschritt eliminierten Liganden in diesem Fall jedoch ohne asymmetrische Induktion (**IV**) statt, wodurch in der darauffolgenden Hydrolyse das Diol aus dem Bisglycolatester mit stark verminderter Enantioselektivität abgespalten (**V**) und somit die Stereoselektivität des Gesamtprozesses negativ beeinflusst wird.

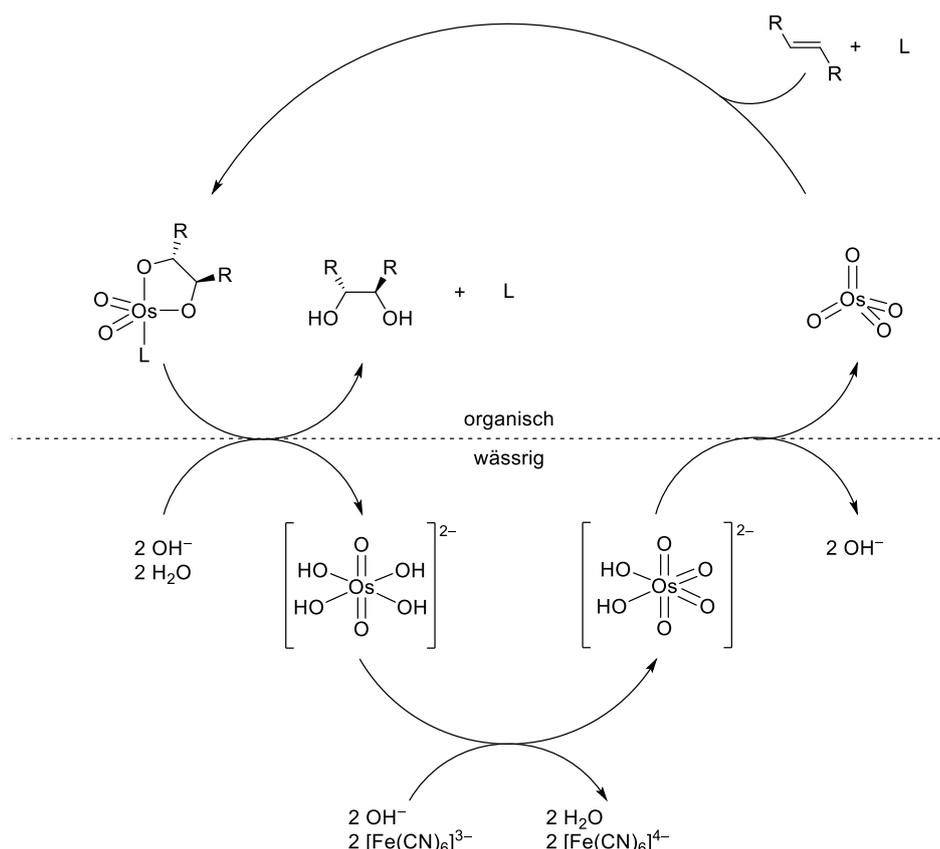


Abbildung 37: Mechanismus der *Sharpless*-Dihydroxylierung in einem zweiphasigen Lösungsmittelsystem und $K_3[Fe(CN)_6]$ als Reoxidans.

Durch die Verwendung eines zweiphasigen Lösungsmittelsystems und dem wasserlöslichen Oxidationsmittel $K_3[Fe(CN)_6]$ kann der nachteilige zweite Zyklus allerdings vollständig unterdrückt werden. Hierbei erfolgt zunächst erneut die Osmylierung des Olefins und damit die Ausbildung des hydrophoben Monoglycolatesters. Aufgrund des Fehlens eines Oxidationsmittels in der organischen Phase findet daraufhin die hydrolytische Spaltung des Osmatesters statt, wobei sowohl das freigesetzte Diol als auch der Ligand in der organischen Phase verbleiben, während die Os^{VI}-Spezies in die wässrige Phase übertritt und dort zu OsO₄ reoxidiert wird (Abbildung 37).^[114]

Trotz unzähliger mechanistischer Studien und zahlreicher daraus gewonnener Erkenntnisse besteht noch immer Uneinigkeit über dem der Osmylierung zugrunde

liegenden Mechanismus. Eine stufenweise Abfolge von [2+2]-Addition unter Ausbildung des Osmaoxetans **124** und Umlagerung zum Monoglycolatester **126**, wie von *Sharpless et al.* postuliert,^[115] konkurriert mit der von *Corey et al.* vorgeschlagenen direkten [3+2]-Cycloaddition des OsO₄ und des Olefins über das Intermediat **125** zum Monoglycolatester **126**.^[116] Letzteres wird nach dem derzeitigen mechanistischen Verständnis des Prozesses favorisiert^[117] und durch quantenmechanische Berechnungen, die für die [3+2]-Addition im Vergleich zur [2+2]-Addition eine um ca. 30 kcal/mol geringere Aktivierungsenergie aufzeigen,^[118] gestützt (Abbildung 38).

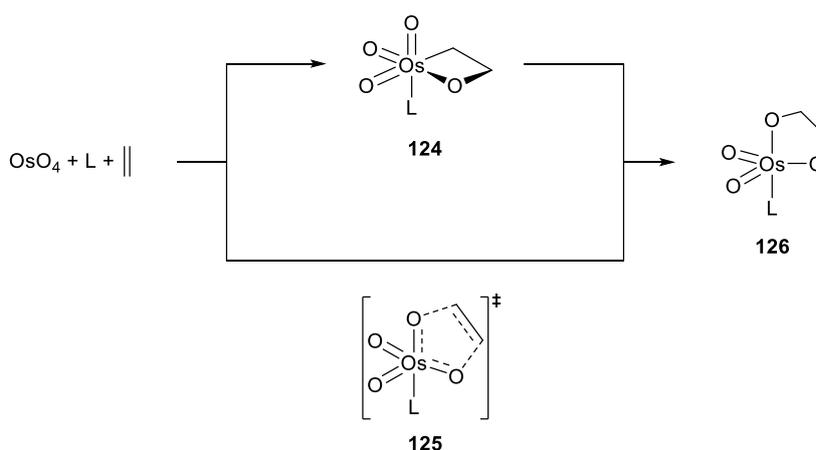


Abbildung 38: Ausbildung des Monoglycolatesters **126** durch eine stufenweise [2+2]-Addition/Umlagerung oder durch eine konzertierte [3+2]-Addition.

Klarheit besteht hingegen über den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der *Sharpless*-Dihydroxylierung, der als die hydrolytische Spaltung des Monoglycolatesters **126** identifiziert wurde. Dieser kann durch die Zugabe von Methansulfonamid, vor allem bei Reaktionen mit geringer Umsatzrate aufgrund einer limitierten Hydrolyse stark beschleunigt werden (um das bis zu 50-fache). Die durch das Additiv erzielte Wirkung wird auch als „Sulfonamid-Effekt“ bezeichnet und erlaubt sogar die Umsetzung tetra-substituierter Alkene.^[109,110]

Die in der *Sharpless*-Dihydroxylierung zur Anwendung kommenden Cinchona-Alkaloide verfügen über eine herausragende asymmetrische Induktion, die zum Teil auf einen durch den Liganden hervorgerufenen beschleunigenden Effekt des Reaktionsschrittes zurückzuführen ist. Die Bindung des Chinuclidin-Stickstoffs am OsO₄ führt hierbei zu einer stark erhöhten Geschwindigkeit, mit der die Enantioselektivität bestimmende Ausbildung des Monoglycolatesters **126** verläuft. Darüber hinaus verlieren durch diesen Effekt alle in der Osmylierung beschreibbaren nicht beschleunigten Reaktionswege stark an Bedeutung. Vor allem die Liganden (DHQ)₂PHAL und (DHQD)₂PHAL, deren Cinchona-Alkaloid-Einheiten beide am jeweiligen 9-O über ein Phthalazin miteinander verbrückt sind

und somit eine Enzym-ähnliche Bindungstasche aufweisen, induzieren sehr hohe Enantioselektivitäten.^[109,110]

Zur Prognose der Stereoselektivität der Dihydroxylierung kann das von *Sharpless et al.* vorgeschlagene *mnemonic device* konsultiert werden. Der südöstliche (SE) sowie der nordwestliche (NW) Quadrant in diesem Schema werden hierbei durch den sterischen Einfluss des Liganden abgeschirmt, wohingegen der nordöstliche (NE) Quadrant als Eintrittspunkt für das Olefin fungiert und der südwestliche (SW) Quadrant für flache, aromatische oder große aliphatische Substituenten verbleibt. Die Positionierung des Olefins erfolgt damit in einer Art und Weise, die den kleinsten Substituenten, im Regelfall ein Proton, im südöstlichen und den sperrigsten Substituenten im südwestlichen Quadranten anordnet. Der Angriff auf das Olefin findet im Falle von AD-mix- α von der Unterseite statt, während er mit AD-mix- β von der Oberseite her verläuft (Abbildung 39).^[110,111]

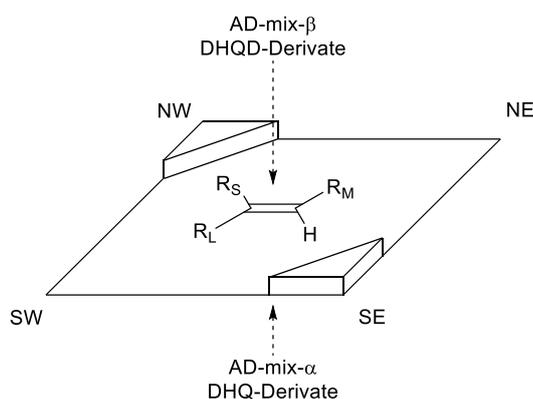


Abbildung 39: *Mnemonic device* zur Vorhersage der Stereoselektivität.

1.6.2 Anwendungen in der organischen Synthese

Die Vorteile der *Sharpless*-Dihydroxylierung, namentlich das breite Substratspektrum, die milden Reaktionsbedingungen sowie die erzielten hohen Ausbeuten und ausgezeichneten Stereoselektivitäten, machen ebenjene zu einem vielgenutzten Werkzeug in der Synthese zahlreicher komplexer Moleküle.

In der enantioselektiven Totalsynthese von (+)-Zaragoesäure C (**129**) griffen *Armstrong* und Mitarbeiter auf eine doppelte *Sharpless*-Dihydroxylierung zum Aufbau vier benachbarter Stereozentren zurück. Das ursprüngliche Vorhaben, dies in einer Eintopfreaktion mittels AD-mix- β durchzuführen, scheiterte dabei an einer zu geringen Ausbeute sowie Stereoselektivität. Durch die Separierung in zwei aufeinanderfolgenden Dihydroxylierungen, in denen zunächst das Dien **127** mit Super-AD-mix- β in einem Zweiphasen-

system aus *t*BuOH/H₂O ins Triol überführt wurde, das seinerseits mittels katalytischer Mengen OsO₄ und (DHQD)₂PHAL in einem homogenen Aceton/H₂O-Gemisch zum Pentaol **128** umgesetzt wurde, konnten sowohl die Ausbeute auf moderate 45% sowie die Enantio- und Diastereoselektivität auf gute 76% *ee* respektive *dr* = 9:1 verbessert werden (Abbildung 40).^[119]

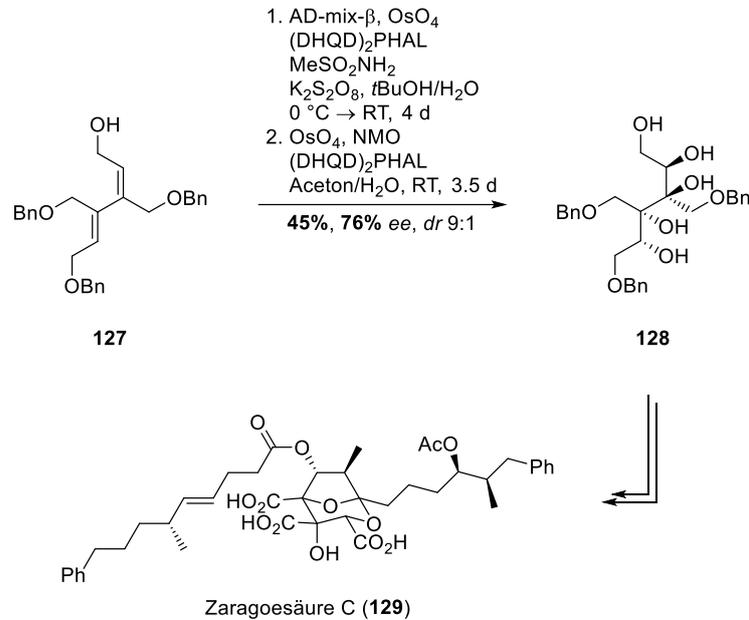


Abbildung 40: Zweifache *Sharpless*-Dihydroxylierung zur enantioselektiven Totalsynthese von Zaragoesäure C (**129**) durch *Armstrong*.

Mithilfe der *Sharpless*-Dihydroxylierung war es *Shair* und Mitarbeitern möglich in ihrer enantioselektiven Synthese von (+)-Cephalostatin 1 (**132**) neben der Hydroxygruppe an C-16 vor allem die angrenzende Hydroxyfunktionalität an C-17 mit vollständiger Diastereoselektivität und in hoher Ausbeute ausgehend vom Olefin **130** in das Substrat zu inkorporieren. Hierbei verblieben sowohl die Acetal- als auch die Silylschutzgruppen aufgrund der milden Reaktionsbedingungen während der Transformation unbeeinflusst (Abbildung 41).^[120]

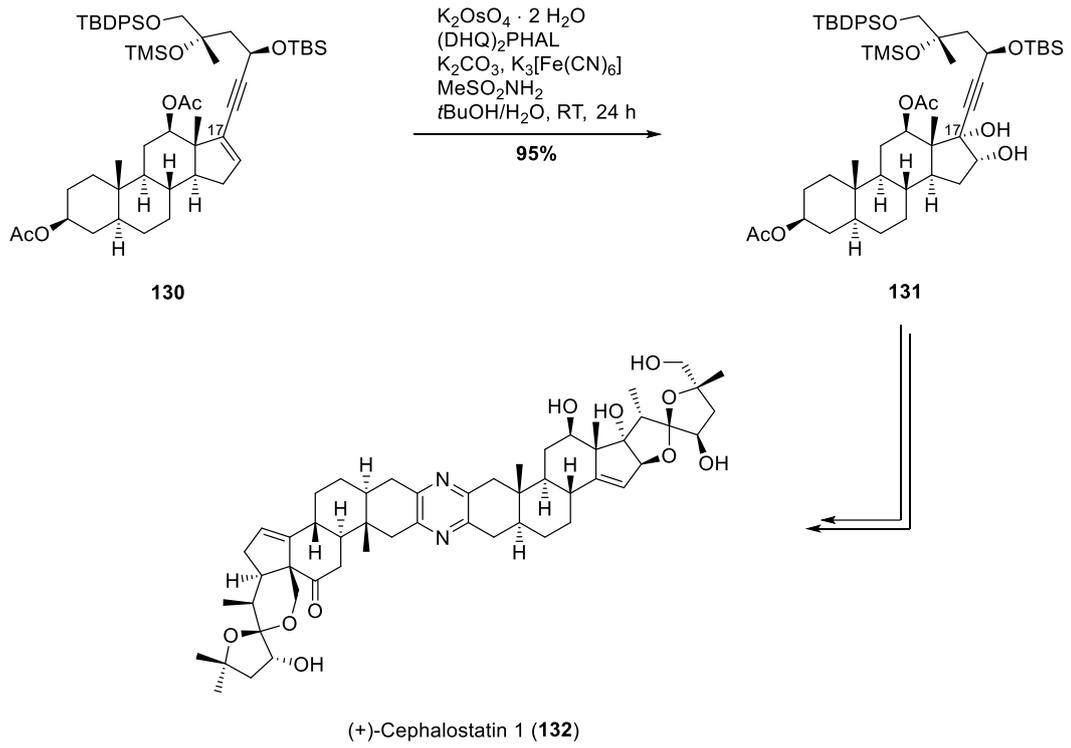


Abbildung 41: Sharpless-Dihydroxylierung in der enantioselektiven Totalsynthese von (+)-Cephalostatin 1 (132) durch Shair.

1.7 Zielsetzung und Planung der Arbeit

Im Jahr 2008 gelang es einer Forschungsgruppe der *Merck & Co., Inc.* erstmals, Vertreter der neuen Naturstoffklasse der Parnafungine zu identifizieren, zu isolieren und zu beschreiben.^[14] Die vorwiegend von Schimmelpilzen des *Fusarium larvarum* Komplexes sezernierten Sekundärmetabolite zeichnen sich durch zwei interessante Eigenschaften aus. Zum einen sind sie biologisch aktiv gegenüber einem breiten Spektrum vor allem klinisch relevanter pathogener Pilze und zum anderen besitzen sie in Form eines Isoxazolidinon-Ringes ein unter Naturstoffen bisher einzigartiges Strukturelement. In Anbetracht der schlechten Therapierbarkeit und hohen Mortalität systemischer Mykosen, des spärlichen Arsenalts wirksamer Antimykotika sowie der dürftig befüllten Entwicklungspipeline neuer Wirkstoffe und der zunehmenden Resistenzentwicklung pathogener Fungi stellen Parnafungine mit ihrem neuartigen Enzym-spezifischen Wirkmechanismus, neben der aus chemischer Sicht reizvollen Struktur, ein attraktives Ziel für eine Darstellung auf synthetischem Wege dar.

Somit bestand das Bestreben der vorliegenden Arbeit darin, einen enantioselektiven Zugang zu dieser neuen Klasse von Wirkstoffen zu erlangen. Parnafungin C (**3**) erschien von den vier bisher bekannten Vertretern der Stoffklasse aus synthetischer Sicht als sinnvollstes Ziel. Im Vergleich zu Parnafungin A (**1**) und B (**2**) weist es keine Tendenz zur Konstitutionsisomerie auf und ist gleichzeitig strukturell weniger komplex, als das um einen zusätzlichen Oxiran-Ring erweiterte Parnafungin D (**4**) (siehe S. 5, Abbildung 1).

Wirft man einen Blick in die Literatur bzgl. der synthetischen Darstellung der Parnafungine, stößt man seit ihrer Entdeckung nur auf zwei Arbeiten aus der Forschungsgruppe *Snider*. Dabei handelt es sich um Publikationen zur Synthese des labilen Isoxazolo[4,3,2-*de*]phenanthridinon-Motivs in verschiedenen Modellverbindungen (siehe S. 10 ff.).^[18,21] Diese, im Arbeitskreis *Tietze* bereits in der Masterarbeit von *Björn Göricke* auf ihre Validität überprüfte Methode,^[121] sollte ebenfalls am Ende der geplanten Synthese zum Aufbau des Isoxazolidinon-Ringes Anwendung finden. Des Weiteren konnte in ersten Untersuchungen zur enantioselektiven Totalsynthese von Parnafungin C (**3**) im Rahmen meiner vorangegangenen Diplomarbeit bereits das hochsubstituierte Biaryl **135** synthetisiert werden,^[122] das alle Funktionalitäten besitzt, um zum einen die bereits erwähnte Synthesesequenz von *Snider* zu inkorporieren und zum anderen das Tetrahydroxanthenon-Grundgerüst in enantioselektiver Art und Weise nach den im Arbeitskreis *Tietze* entwickelten Methoden aufbauen zu können (Abbildung 42).^[93,123–126] Jedoch litt die achtstufige Synthese dieser Verbindung unter einer eher moderaten Ausbeute der abschließenden beiden Stufen. Für die *Miyaura*-Borylierung und die *Suzuki*-

Miyaura-Kreuzkupplung konnten Ausbeuten von 50% respektive 19% erzielt werden, sodass in beiden Fällen Optimierungsbedarf bestand.

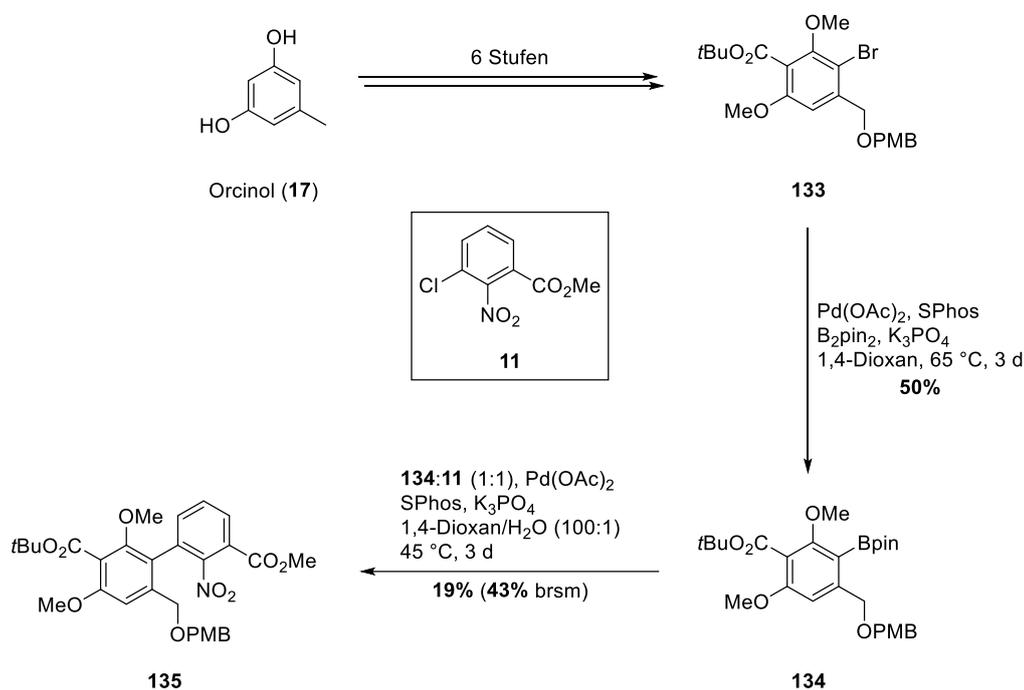


Abbildung 42: Synthese des Biaryls **135**.

Die Synthese des Tetrahydroanthenon-Motivs sollte vor allem in Analogie zu den Arbeiten von *Ling Ma*^[124,125,127] und *Stefan Jackenkroll*^[123,126,128] mit etwaigen Modifikationen, die den früh in der Synthese eingeführten zusätzlichen Funktionalitäten geschuldet waren, erfolgen. Basierend auf den genannten Methoden und den bereits gesammelten Erkenntnissen auf diesem Gebiet ergab sich aus der retrosynthetischen Analyse von Parnafungin C (**3**) folgende Planung für dessen enantioselektive Darstellung (Abbildung 43).

Aufgrund der Labilität des Isoxazolidinon-Ringes sollte der Aufbau dieses Strukturelements mithilfe der von *Snider* entwickelten Methode am Ende der Synthese erfolgen, sodass sich Parnafungin C (**3**) auf die Nitroverbindung **136** zurückführen lässt. Diese wiederum ist durch eine intramolekulare Acylierung sowie Ent- und Umschützung aus dem Chromanon **137** zugänglich. Ausgehend vom Vinylchroman **138** lässt sich das Chromanon **137** mittels einer *Sharpless*-Dihydroxylierung, diverser Modifikationen funktioneller Gruppen unter Einbeziehen verschiedener Schutzgruppenstrategien, Seitenkettenverlängerung und benzylicher Oxidation synthetisieren. Die enantioselektive Darstellung des Vinylchromans **138** und damit der Schlüsselschritt der Synthese soll über eine enantioselektive Palladium-katalysierte *Wacker*-Zyklisierung aus der phenolischen Vorstufe **139** realisiert werden. Seitenkettenverlängerung und selektive Entschützung der

sterisch weniger stark gehinderten Methoxygruppe am Aldehyd **140** resultiert in dem Phenol **139**. Der Aldehyd **140** lässt sich auf die Arylhalogenide **141** und **11** zurückführen, von denen **141** per *Miyaura*-Borylierung in das entsprechende Pinakolboran überführt und anschließend mittels einer *Suzuki-Miyaura*-Kreuzkupplung mit dem verbleibenden Arylhalogenid **11** gekoppelt werden soll. Das Arylhalogenid **140** lässt sich über verschiedene Funktionalisierungen aus dem kommerziell erhältlichen Orcinol (**17**) aufbauen, während das Arylhalogenid **11** per Methylierung aus der ebenfalls kommerziell erhältlichen 3-Chlor-2-nitrobenzoesäure (**142**) zugänglich ist.

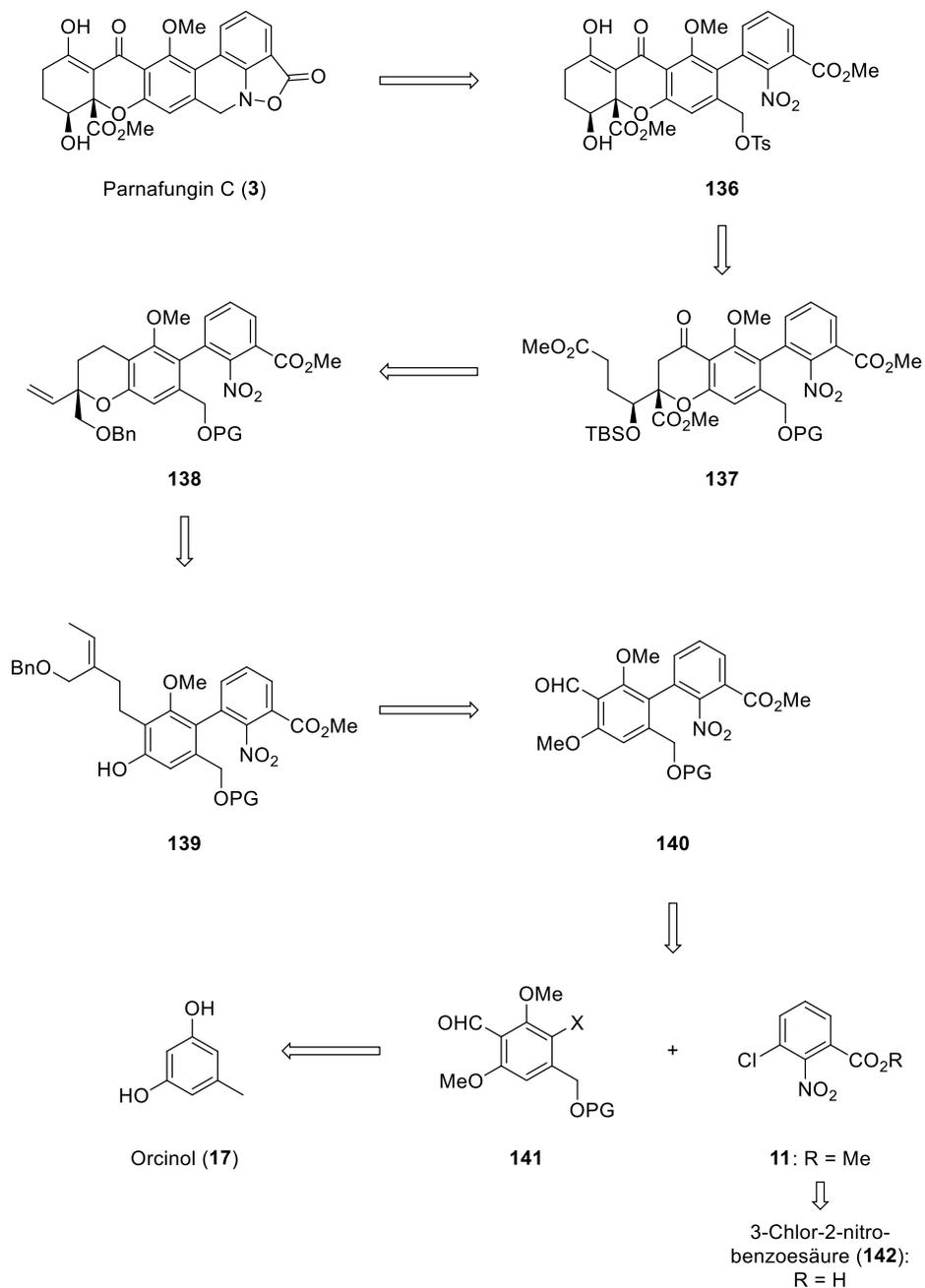


Abbildung 43: Retrosynthetische Analyse des Parnafungin C (**3**).

Des Weiteren sollte der für die enantioselektive Darstellung des Chromans **138** benötigte (S,S)-Bn-BOXAX-Ligand (S,S)-**91a** in Anlehnung an Arbeiten von *Meyers* hergestellt werden.^[91, 129–133]

Zusammenfassend ergeben sich somit folgende Aufgabenstellungen:

- Synthese des enantiomerenreinen (S,S)-Bn-BOXAX-Liganden (S,S)-**91a**
- Optimierung der *Miyaura*-Borylierung und *Suzuki-Miyaura*-Kreuzkupplung zum Aufbau des Biaryls **135**
- Synthese des Alkenylphenols **139**
- Durchführung der enantioselektiven Palladium-katalysierten *Wacker*-Zyklisierung zum Erhalt des Chromans **138**
- Funktionalisierung des Chromans **138** mittels einer *Sharpless*-Dihydroxylierung
- Abschluss der Synthese der Tetrahydroxanthenon-Grundstruktur
- Aufbau des Isoxazolidinon-Ringes nach *Snider* und Beendigung der enantioselektiven Totalsynthese des Parnafungin C (**3**)

II Darstellung der Ergebnisse

2.1 Optimierung der Synthesesequenz zum Aufbau des Biarylfragments

Wie bereits erwähnt, sollte das Biaryl **135** als Ausgangspunkt für die weitere Synthese des Parnafungin C (**3**) fungieren. In Anbetracht der bereits benötigten acht Syntheseschritte für dessen Darstellung und der folgenden komplexen sowie aufwendigen Synthesesequenz sollten sowohl die *Miyaura*-Borylierung als auch die *Suzuki-Miyaura*-Kreuzkupplung hinsichtlich der erzielten Ausbeuten optimiert werden, um eine effiziente und praktikable Synthese zu ermöglichen. Zu diesem Zweck wurde zunächst das erforderliche Arylbromid **133**, entsprechend der in der Diplomarbeit entwickelten Synthese, dargestellt.

2.1.1 Synthese des Arylbromids **133**^[122]

Den Beginn der Synthese bildete die Methylierung der beiden phenolischen Hydroxyfunktionalitäten am kommerziell erhältlichen Orcinol (**17**) unter basischer Reaktionsführung mittels Dimethylsulfat in 86% Ausbeute. Der erhaltene Dimethylether **143** wurde daraufhin unter Verwendung von *n*BuLi *ortho*-lithiiert und durch die Zugabe von Trockeneis mit einer Ausbeute von 69% in die entsprechende Carbonsäure **144** überführt.

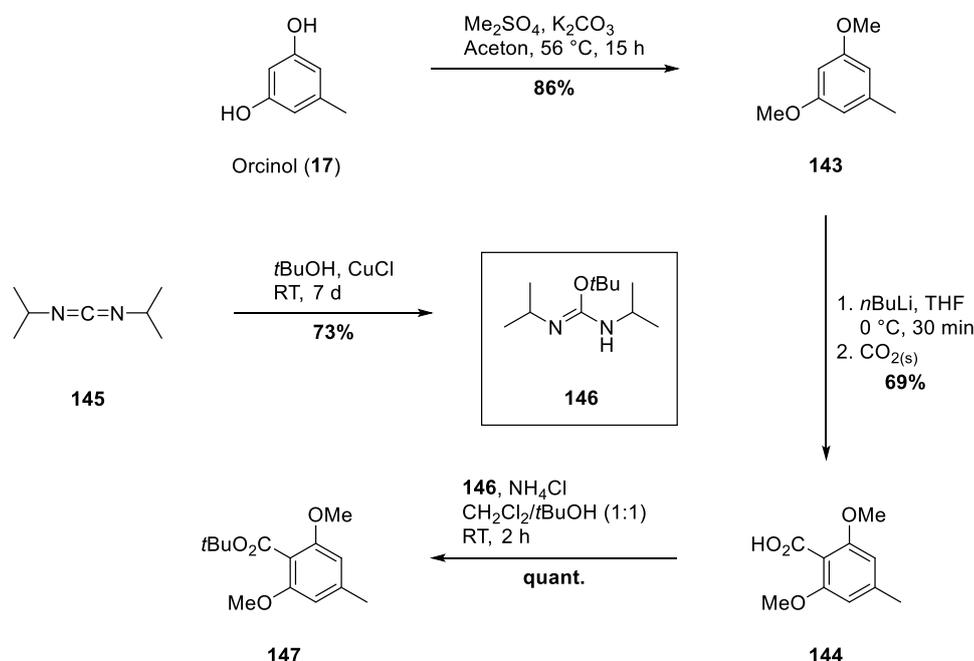


Abbildung 44: Darstellung des *tert*-Butylesters **147**.

Die anschließende Übertragung des *tert*-Butylfragments des literaturbekannten Isoharnstoffs **146**, der durch die Umsetzung des kommerziell erhältlichen

N,N-Di-*iso*-propylcarbodiimids **145** mit *t*BuOH unter Einsatz einer katalytischen Menge CuCl in 73% Ausbeute zugänglich war, auf die Carbonsäure **144** erfolgte hierbei quantitativ (Abbildung 44).^[134]

Die eingeführte *tert*-Butylesterfunktion diente hierbei als maskierte Aldehydgruppe, um eine *Wohl-Ziegler*-Reaktion zur Einführung des Brom-Substituenten in benzylicher Position durchführen zu können. Wie sich im Rahmen der Diplomarbeit zeigte, tendierte die freie Aldehydfunktion in einem analogen Substrat zur Oxidation zum Carbonsäurebromid unter den typischen Bedingungen der *Wohl-Ziegler*-Bromierung, wodurch nach wässriger Aufarbeitung die Carbonsäure erhalten wurde. Die Schützung der Aldehydfunktion als zyklisches Acetal stellte sich durch die anschließende Öffnung des Acetals zum Bromalkylester in der *Wohl-Ziegler*-Reaktion ebenfalls als ertraglos heraus. Ferner würde mit der später erfolgenden *Suzuki-Miyaura*-Kreuzkupplung eine weitere Estergruppe in Form eines Methylesters in das Substrat eingeführt, sodass sich an dieser Stelle für die Maskierung des Aldehyds als *tert*-Butylester entschieden wurde, um diesen nach der *Suzuki-Miyaura*-Kreuzkupplung selektiv zu entschützen, die freigesetzte Säure in Gegenwart des Methylesters zum Aldehyd zu reduzieren und mit der Synthese an ebenjener Aldehydfunktion fortzusetzen.

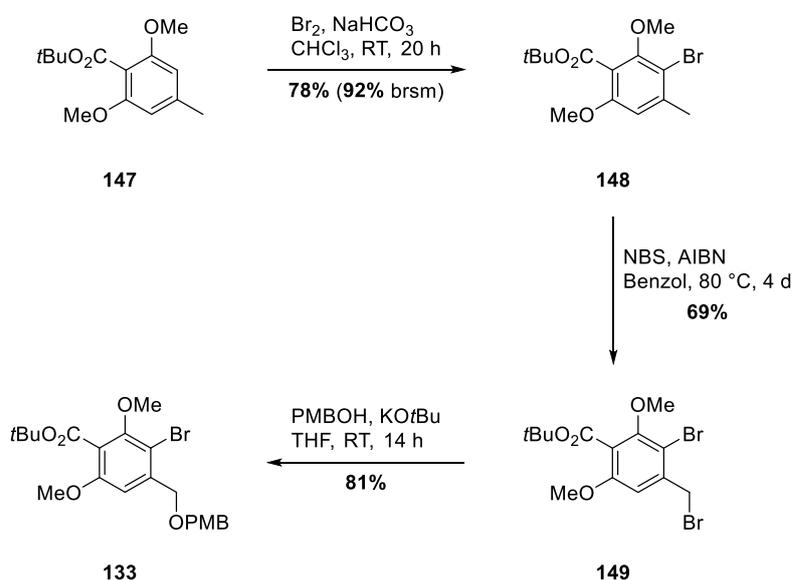


Abbildung 45: Synthese des Arylbromids **133**.

Der *tert*-Butylester **147** wurde zunächst in einer elektrophilen aromatischen Substitution (S_EAr) unter Verwendung von elementarem Brom sowie basischen Reaktionsbedingungen mit einer Ausbeute von 78% mono-bromiert. Neben dem Arylbromid **148** konnten 14% des Edukts **147** reisoliert werden. Das Arylbromid **148** wurde anschließend mittels einer *Wohl-Ziegler*-Bromierung zum Benzylobromid **149** weiter funktionalisiert. Dies

konnte in einer Ausbeute von 69% realisiert werden. Entscheidend für den Ablauf der Reaktion ist der Einsatz von Benzol als Lösungsmittel, weil weder in CCl_4 noch in CH_2Cl_2 die benzyliche Bromierung beobachtet werden konnte. Abschließende basenvermittelte nukleophile Substitution des neu eingeführten Brom-Substituenten durch PMBOH resultierte in der Darstellung des für die folgenden Optimierungsuntersuchungen benötigten PMB-geschützten Alkohols **133** in 81% Ausbeute (Abbildung 45).

2.1.2 Miyaura-Borylierung und Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung zur Synthese des Biaryls **135**

Ausgehend vom Arylbromid **133** konnten bereits während der Diplomarbeit erste Methoden zur erfolgreichen Durchführung sowohl der Borylierung zum Pinakolboronsäureester **134** als auch der *Suzuki-Miyaura*-Kreuzkupplung zum Biaryl **135** etabliert werden (Abbildung 46).^[122]

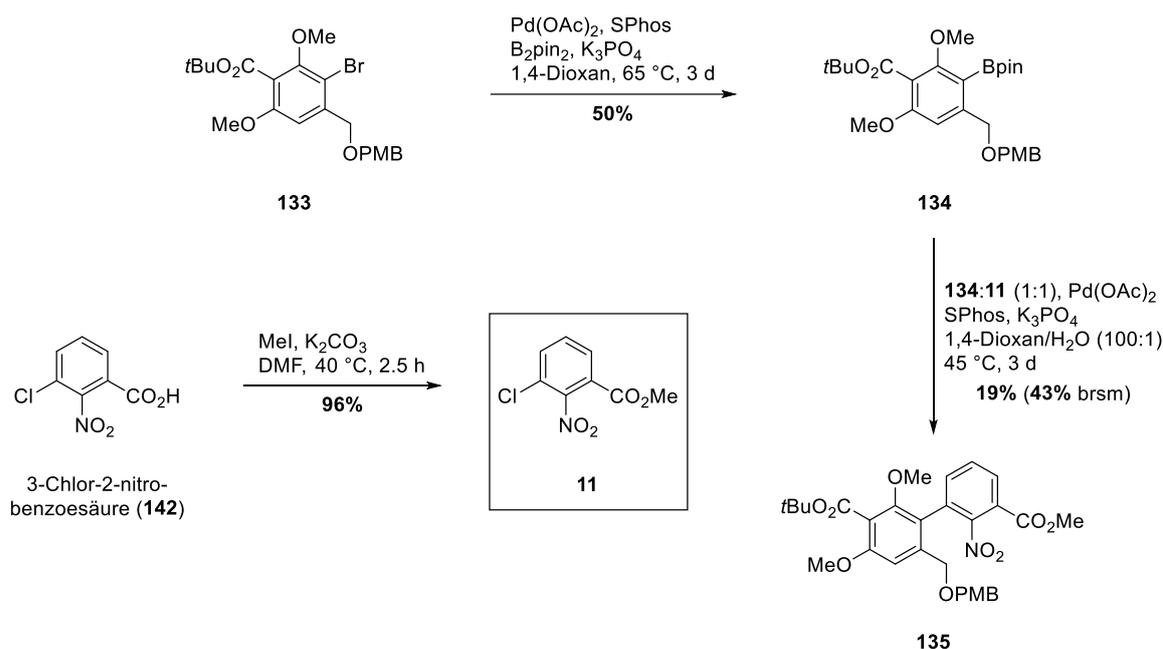


Abbildung 46: Miyaura-Borylierung und Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung zum Aufbau des Biaryls **135**.

Zum Erhalt des Boronsäureesters **134** erwies sich eine *Miyaura*-Borylierung unter Verwendung von $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5 mol%), dem *Buchwald*-Liganden SPhos (12.5 mol%), der Base K_3PO_4 (3.00 Äq.) und dem dimeren Boronsäureester B_2pin_2 (3.00 Äq.) in 1,4-Dioxan bei 65 °C als durchführbar. Für die erzielten 50% Ausbeute war allerdings eine Reaktionszeit von drei Tagen erforderlich. Unter den zu diesem Zeitpunkt getesteten Reaktionsbedingungen, die aus diversen Kombinationen der Palladiumquellen $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ und Pd_2dba_3 mit den Liganden SPhos sowie XPhos oder dem kommerziell erhältlichen

Katalysatorsystem Pd(dppf)Cl₂ unter Verwendung der Basen K₃PO₄ und KOAc in DMSO sowie vor allem 1,4-Dioxan bei unterschiedlichen Temperaturen und optionaler Nutzung von Mikrowellenstrahlung bestanden, stellte dies das erreichbare Optimum dar. Ein synthetisch simplerer Zugang über einen Lithium-Halogen-Austausch mit anschließender Umsetzung der *in situ* generierten Organolithium-Verbindung mit einem geeigneten Boronsäureester wurde ebenfalls untersucht, lieferte den gewünschten Boronsäureester **134** im besten Fall jedoch nur in massenspektrometrisch nachweisbaren Spuren. Dieses Verfahren sowie eine *Miyaura*-Borylierung wurden zusätzlich mit dem Arylchlorid **11**, das aus der kommerziell erhältlichen 3-Chlor-2-nitrobenzoesäure (**142**) durch eine basenvermittelte Methylierung mit MeI in 96% Ausbeute zugänglich war, durchgeführt. Beide Umsetzungen waren jedoch nicht erfolgreich.

Dabei wäre die Borylierung des Arylchlorids insofern erstrebenswert, dass der Reaktionsschritt der Borylierung im Hauptsynthesepfad entfallen würde, was diesen um ebenjene Stufe verkürzen und die Gesamtausbeute verbessern würde. Des Weiteren hätte man in der nachfolgenden *Suzuki-Miyaura*-Kreuzkupplung das borylierte Analogon des Arylchlorids **11**, welches in diesem Fall leicht in größeren Mengen hätte präpariert werden können, im Überschuss verwenden und damit unter Umständen noch bessere Ausbeuten erzielen können. Vorweggreifend sollte in diesem Zusammenhang erwähnt werden, dass der Forschungsgruppe *Snider*, wie in der Publikation zu den hexazyklischen Parnafungin Modellsystemen beschrieben, die Borylierung des Nitrobenzoesäuremethylesters **151** gelang (Abbildung 47).^[21]

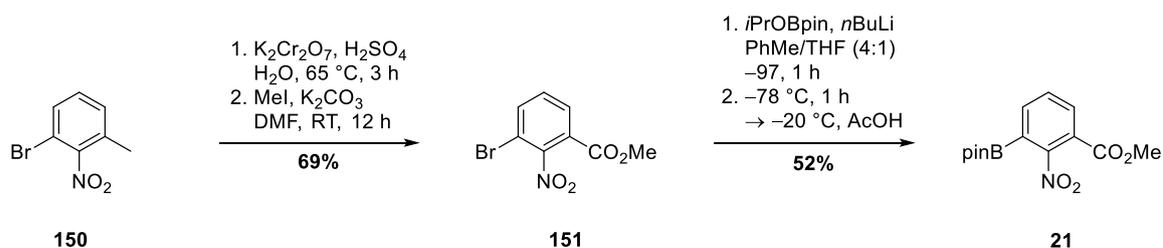


Abbildung 47: Borylierung des Arylbromids **151** nach *Snider*.

Zu diesem Zeitpunkt konnte indes bereits eine eigene reproduzierbare und auf das jeweilige Substrat anpassbare Methode etabliert werden, die im Regelfall vergleichbare oder leicht bessere Ergebnisse lieferte und deren Optimierungsprozess im Folgenden beschrieben ist.

In Anbetracht der nahezu identischen Reaktionsstruktur der *Miyaura*-Borylierung verglichen mit der *Suzuki-Miyaura*-Kreuzkupplung wurden zunächst die gefundenen Reaktionsbedingungen der Borylierung auf die Kreuzkupplungsreaktion übertragen. Initial konnte dabei keine Reaktion beobachtet werden und erst durch das Hinzufügen von

Wasser konnte das Biaryl **135** erhalten werden. Pd(OAc)₂ (5 mol%), SPhos (12.5 mol%), K₃PO₄ (3.00 Äq.) in 1,4-Dioxan/Wasser (100:1) ermöglichten die Kupplung des Bororganyls **134** mit dem Chloraren **11** im Verhältnis 1:1 in einer Ausbeute von 19% nach einer Reaktionszeit von drei Tagen. Zusätzlich konnten 24% des eingesetzten Bororganyls **134** zurückgewonnen werden.

Um die unter Umständen langwierige Suche nach einem reaktiveren Katalysatorsystem oder einer komplett neuen Reaktionsmethode für die Borylierung und die Kreuzkupplung, wobei eine Borylierungsmethode für das Arylchlorid **11** unter den weiter oben genannten Gesichtspunkten wünschenswert wäre, zu vermeiden, wurden die bereits etablierten Methoden erneut aufgegriffen und versucht diese hinsichtlich der erzielten Ausbeuten und der Reaktionsführung (dreitägige Reaktionszeit) effizienter zu gestalten. Aufgrund der erwiesenen Übertragbarkeit der Reaktionsbedingungen der *Miyaura*-Borylierung auf die *Suzuki-Miyaura*-Kreuzkupplung erfolgte ein Großteil der Optimierungsversuche in der erstgenannten Reaktion und die Verbesserungen wurden anschließend auf letztgenannte angewandt (Abbildung 48).

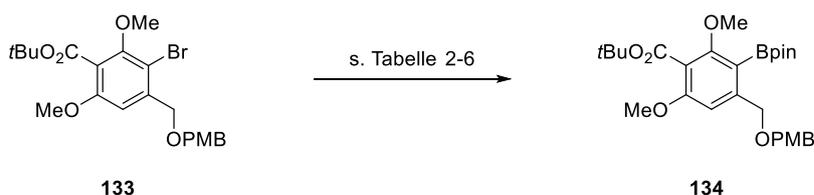


Abbildung 48: *Miyaura*-Borylierung des Arylbromids **133**.

So wurde zunächst die eingesetzte Base sowie das verwendete Lösungsmittel auf etwaiges Steigerungspotenzial untersucht. Hierbei wurde die Auswahl auf häufig für diese Reaktion genutzte Vertreter beschränkt. Als Basen kamen die Fluoride CsF und KF, Cs₂CO₃, KOAc, K₃PO₄ und NaOH zum Einsatz. Im Falle der Lösungsmittel reichte das Spektrum vom unpolaren Toluol, über die Ether 1,4-Dioxan, DME und THF, bis zu sehr polaren Solventien in Form von DMF und *n*BuOH. Zusätzlich wurde in diesem Rahmen die Verwendung von Pinacolboran als Bororganyl untersucht, wodurch eine höhere Atomökonomie im Vergleich zum bisher verwendeten dimeren B₂pin₂ erreicht werden würde. In diesem Falle erfolgte der Einsatz von NEt₃ als Base (Tabelle 2). Alle Reaktionen wurden zunächst in dem jeweiligen reinen Lösungsmittel bei Raumtemperatur durchgeführt und regelmäßig *via* Dünnschichtchromatographie kontrolliert. Mit Ausnahme der Reaktionen, die in *n*BuOH durchgeführt wurden, konnte im Allgemeinen kein Umsatz nach ca. 2-4 h nachgewiesen werden, weshalb jeweils eine katalytische Menge Wasser hinzugegeben wurde. Die Zugabe von Wasser resultierte in den aufgeführten Ausbeuten

in einer verkürzten Reaktionszeit von insgesamt einem Tag bei gleichzeitig reduzierter Reaktionstemperatur.

Tabelle 2: Ermittlung einer optimalen Base-Lösungsmittel-Kombination für die *Miyaura*-Borylierung.

LM \ Base	CsF	KF	Cs ₂ CO ₃	KOAc	K ₃ PO ₄	NaOH	NEt ₃ ^[c]
1,4-Dioxan	31%	25%	55%	Spuren	50%	29%	–
Toluol	Spuren	–	Spuren	–	Spuren	Spuren	–
DMF	–	20%	24%	Spuren	30%	18%	–
DME	33%	31%	41%	Spuren	42%	Spuren	–
THF	51%	45%	52%	–	47%	20%	–
<i>n</i> BuOH ^[b]	21%	19%	17%	Spuren	34%	15%	–

Reaktionsbedingungen: Pd(OAc)₂ (5 mol%), SPhos (12.5 mol%), B₂pin₂ (2.50 Äq.), Base (2.50 Äq.), LM/H₂O (100:1), RT, 1 d.^[a]

[a] die Zugabe der katalytischen Menge Wasser erfolgte nach 2-4 h, nachdem im Regelfall keine Reaktion per DC-Kontrolle nachgewiesen werden konnte; [b] die Reaktion verlief ohne die Zugabe von Wasser; [c] HBpin (1.50 Äq.) anstelle von B₂pin₂

Von den getesteten Lösungsmitteln erwies sich Toluol als ungeeignet für diese spezifische Umsetzung des Arylbromids **133** zum Pinakolboronsäureester **134**. Die polaren Vertreter DMF und *n*BuOH lieferten schlechtere Ergebnisse als die eingesetzten Ether und sind gerade wegen ihres hohen Siedepunktes unter praktischen Gesichtspunkten weniger gut geeignet. Ergo konnten mit den drei Ethern 1,4-Dioxan, DME und THF die besten Ausbeuten bei identischen Reaktionsverläufen erzielt werden. Bedenkt man die verringerte Reaktionstemperatur, erwies sich THF als das praktikabelste Lösungsmittel, allerdings stellen die beiden anderen Ether gute Alternativen dar, sollte ein höherer Temperaturbereich für eine erfolgreiche Durchführung der Reaktion vonnöten sein.

Ähnlich dem Toluol bei den Lösungsmitteln zeigte sich mit KOAc ebenfalls eine der untersuchten Basen als ungeeignet in dieser *Miyaura*-Borylierung, sodass das gewünschte Produkt bestenfalls massenspektrometrisch nachweisbar war. Aus den verbliebenen fünf Basen kristallisierten sich Cs₂CO₃ und K₃PO₄ als die Vertreter heraus, mit denen in der Regel über das untersuchte Lösungsmittelspektrum gesehen, die besten Ausbeuten erzielt werden konnten. Kam THF als Lösungsmittel zum Einsatz, wurden jedoch auch mit den beiden Fluoriden CsF und KF ähnlich gute Ausbeuten erreicht. Dennoch stellen Cs₂CO₃ und K₃PO₄ im Allgemeinen die für diese Reaktion optimalen Basen dar. Mit der Erstgenannten erfolgte dabei ein schnellerer Ablauf der Reaktion zum Preis einer verstärkten Bildung von Nebenprodukten, wohingegen K₃PO₄ zwar einen langsameren, dafür aber saubereren Reaktionsverlauf zur Folge hatte. Keine Reaktion über alle untersuchten Lösungsmittel hinweg konnte mit der Variante HBpin in

Kombination mit NEt_3 beobachtet werden, sodass die Reaktion in Bezug auf das Transmetallierungsagens nicht atomökonomischer gestaltet werden konnte.

Somit bestätigte das Screening der Basen und Lösungsmittel die ehemals verwendete Base K_3PO_4 als Ideallösung und ergänzte diese um eine reaktivere Alternative in Form von Cs_2CO_3 . Das vormals eingesetzte 1,4-Dioxan lieferte zwar äquivalente Ausbeuten verglichen mit THF, trotzdem ist 1,4-Dioxan aus rein praktischen Gründen weniger gut geeignet. Den größten Einfluss auf die Reaktion konnte indes der Zugabe einer katalytischen Menge an Wasser bei der Verwendung aprotischer Lösungsmittel bescheinigt werden, wodurch eine verkürzte Reaktionsführung bei Raumtemperatur ermöglicht wurde.^[42,45,135] Nichtsdestotrotz resultierten diese Ergebnisse noch nicht in einer signifikanten Steigerung der Ausbeute, sodass nach weiteren Faktoren gesucht wurde, die sich positiv auf die Reaktion auswirken könnten.

Zunächst wurde untersucht, welchen Einfluss die Menge des Bororganyls B_2pin_2 sowie der Base auf die Reaktion ausübt. Es wurden sowohl K_3PO_4 als auch Cs_2CO_3 im Lösungsmittel THF in diesem Zusammenhang getestet.

Tabelle 3: Untersuchungen zur Ermittlung der optimalen Basen- und B_2pin_2 -Äquivalente.

Eintrag	Äquivalente B_2pin_2	Base	Äquivalente Base	Ausbeute
1	2.00	K_3PO_4	2.00	74%
2	2.00	Cs_2CO_3	2.00	87%
3	1.00	K_3PO_4	1.00	44%
4	1.00	Cs_2CO_3	1.00	59%

Reaktionsbedingungen: $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5 mol%), SPhos (12.5 mol%), B_2pin_2 , Base, THF/ H_2O (100:1), RT, 1 d.

Eine leichte Verringerung von den vormals verwendeten 2.50 Äquivalenten auf nunmehr 2.00 Äquivalente an B_2pin_2 sowie an der jeweiligen Base führte zu einer signifikanten Erhöhung der Ausbeute (Tabelle 3, Eintrag 1 und 2). Bei weiterer Reduktion der Menge auf jeweils 1.00 Äquivalente wurde dieser Effekt jedoch wieder ins Negative verkehrt (Tabelle 3, Eintrag 3 und 4). In beiden Fällen konnten mit Cs_2CO_3 leicht bessere Ausbeuten als mit K_3PO_4 erzielt werden, was einen weiteren Beleg für die höhere Reaktivität des Cs_2CO_3 darstellt. Für die beobachtete Steigerung der Ausbeute bei leicht reduzierter Menge an eingesetztem Bororganyl und Base können verschiedene Faktoren verantwortlich sein. So könnten die 2.00 Äquivalente der Base in einem nahezu idealen Verhältnis zur hinzugegebenen katalytischen Menge an Wasser stehen, wodurch dieses zu einem beträchtlichen Teil zu Hydroxid-Ionen umgesetzt werden sollte, die wiederum zur Ausbildung eines reaktiveren Hydroxo-Pd^{II}-Komplexes führen und die Reaktion beschleunigen sollten. Weiterhin könnte auch das Verhältnis der freien, sich in Lösung

befindlichen Kationen zu dieser Hydroxo-Pd^{II}-Spezies günstig sein und somit eine Präkomplexierung und infolgedessen eine Beeinträchtigung des Transmetallierungsschrittes minimal ausfallen. Des Weiteren könnte die Relation zwischen dem Bororganyl und den gebildeten Hydroxid-Ionen und damit eine verminderte Ausbildung eines unreaktiven Borats der Reaktion zuträglich sein. Darüber, welche Faktoren letztendlich zur gestiegenen Ausbeute tatsächlich beitragen, kann allerdings nur gemutmaßt werden. Eindeutiger stellte sich dies hingegen im Falle der weiteren Reduktion der Quantität des B₂pin₂ und der Base auf 1.00 Äquivalente dar. Hierbei konnte eine Aggregation der Base bedingt durch ein unvorteilhaftes Verhältnis zum Wasser registriert werden. Aufgrund dessen ist anzunehmen, dass weit weniger freie Hydroxid-Ionen der Reaktion zur Verfügung standen, um diese zu beschleunigen. Die zuvor genannten Faktoren können allerdings auch unter diesen Umständen nicht ausgeschlossen werden und ein gewisser Effekt auf den Ausgang der Reaktion ist ihnen sicherlich auch auf die eine oder andere Weise zuzuschreiben. Zusammengefasst führte eine leichte Reduktion der eingesetzten Äquivalente an B₂pin₂ und Base zu einer Verbesserung der Ausbeute. Zusätzlich hat der verringerte Chemikalieneinsatz und der damit einhergehende verminderte anfallende chemische Abfall einen positiven Effekt.

Des Weiteren wurden verschiedene Additive der Reaktion hinzugegeben, um den Reaktionsverlauf möglichst positiv zu beeinflussen. Bei den Additiven handelte es sich um die Silbersalze^[51,136] AgOAc und Ag₂CO₃ sowie um LiCl,^[137] deren Ausbeute-steigernde Wirkung in verschiedenen Kreuzkupplungsreaktionen hinlänglich bekannt ist. Weiterhin

Tabelle 4: Untersuchungen zur Auswirkung diverser Additive.

Eintrag	Base	Additiv	Ausbeute
1	K ₃ PO ₄	AgOAc	Spuren
2	Cs ₂ CO ₃	Ag ₂ CO ₃	28%
3	K ₃ PO ₄	LiCl	37%

Reaktionsbedingungen: Pd(OAc)₂ (5 mol%), SPhos (12.5 mol%), B₂pin₂ (2.00 Äq.), Base (2.00 Äq.), Additiv (1.00 Äq.), THF/H₂O (100:1), RT, 1 d.

kamen bereits die optimierten Mengen an eingesetztem B₂pin₂ sowie an der Base zum Tragen. Als Base wurde vorrangig K₃PO₄ verwendet, jedoch im Falle von Ag₂CO₃ aufgrund desselben Anions auf Cs₂CO₃ zurückgegriffen, um die Zahl

verschiedener Ionen in der Reaktion zu begrenzen. Weder mit den Silbersalzen noch mit LiCl konnte ein Anstieg der Ausbeute verzeichnet werden. Ihr Effekt war eher gegenläufiger Natur und führte zu einer drastischen Verschlechterung der Ausbeute (Tabelle 4). Vor allem AgOAc erwies sich als kontraproduktiv und das borylierte Reaktionsprodukt konnte nur in Spuren massenspektrometrisch nachgewiesen werden (Tabelle 4, Eintrag 1). Bedenkt man die schlechten Ergebnisse, die mit KOAc als Base erzielt wurden, liegt die Vermutung nahe, dass das Acetat-Anion in dieser Umsetzung hinderlich ist. Hohe Konzentrationen an Acetat-Ionen könnten zum einen den aus Pd(OAc)₂ und SPhos *in situ*

generierten monosubstituierten 12-Elektronen-Pd⁰-Komplex durch Besetzung der freien Bindungsstellen deaktivieren oder sogar bereits dessen Ausbildung durch Abfangen des Phosphin-Liganden unterbinden, zum anderen aber auch das Transmetallierungssagens zu unreaktiven Boraten umsetzen und dadurch die Reaktion inhibieren.

Parallel zu den vorherigen beiden Screenings wurde die Auswirkung einer Verdopplung der Katalysatorbeladung auf 10 mol% Pd(OAc)₂ und 25 mol% SPhos untersucht,

Tabelle 5: Ergebnisse der Verdopplung der Katalysatorbeladung.

Eintrag	Base	Ausbeute
1	K ₃ PO ₄	92%
2	Cs ₂ CO ₃	80%

Reaktionsbedingungen: Pd(OAc)₂ (10 mol%), SPhos (25 mol%), B₂pin₂ (2.50 Äq.), Base (2.50 Äq.), THF/H₂O (100:1), RT, 1 d.

weswegen diese Testreihe noch mit der unoptimierten Menge an B₂pin₂ und Base erfolgte. Wie zu erwarten war, resultierte eine Verdopplung der Katalysatorbeladung in einer Erhöhung der Ausbeute (Tabelle 5). Aus der Kombination aller bis dato erhaltenen Erkenntnisse ergaben sich die folgenden optimierten Reaktionsbedingungen für die *Miyaura-Borylierung* zum Erhalt des

Boronsäureesters **134**: Pd(OAc)₂ (10 mol%), SPhos (25 mol%), B₂pin₂ (2.00 Äq.), K₃PO₄/Cs₂CO₃ (2.00 Äq.), THF/H₂O (100:1), RT, 1d. Wider Erwarten fielen die erhaltenen Ausbeuten unter diesen Bedingungen zunächst nur moderat aus (63-75%) und variierten zudem stark in Abhängigkeit zur Ansatzgröße. Dieses Verhalten wurde auf die bereits in der Untersuchung der einzusetzenden Menge an B₂pin₂ und Base beobachteten Faktoren zurückgeführt, sodass der Wasseranteil von einem Volumen-basierten auf einen Stoffmengen-basierten Ansatz umgestellt und somit in ein direktes Verhältnis zur Base und dem Borylierungssagens gesetzt wurde.

Ausgehend von 1.00 Äquivalent Wasser stieg die erzielte Ausbeute mit steigender Stoffmenge an Wasser an (Tabelle 6, Eintrag 1 bis 3), bis bei 4.00 Äquivalenten ein

Tabelle 6: Untersuchungen zur Bestimmung der optimalen H₂O-Menge.

Eintrag	Äquivalente H ₂ O	Ausbeute
1	1.00	36%
2	2.00	61%
3	3.00	76%
4	4.00	81%
5	5.00	79%

Reaktionsbedingungen: Pd(OAc)₂ (10 mol%), SPhos (25 mol%), B₂pin₂ (2.00 Äq.), K₃PO₄ (2.00 Äq.), H₂O, THF, RT, 1 d.

Maximum erreicht wurde (Tabelle 6, Eintrag 4) und bei weiterer Erhöhung bereits ein leichter Rückgang zu verzeichnen war (Tabelle 6, Eintrag 5). Zusätzlich konnten erste Anzeichen einer beginnenden Aggregation der Base bei 5.00 Äquivalenten an Wasser registriert werden. Erweitert um diesen Wert ergaben sich die neuen optimierten Reaktionsparameter zu Pd(OAc)₂

(10 mol%), SPhos (25 mol%), B₂pin₂ (2.00 Äq.), K₃PO₄ (2.00 Äq.), H₂O (4.00 Äq.), THF,

RT, 1 d. Mit dieser Methode konnte die Reaktion mit einer Ausbeute von 81% durchgeführt werden und zudem waren die Ergebnisse weitgehend unabhängig von der Ansatzgröße (Abbildung 49). Interessant wäre in dieser Hinsicht sicherlich noch eine Untersuchung des Verhältnisses zwischen Transmetallierungsagens und Base gewesen, jedoch wurde darauf, auch aufgrund der bereits erzielten guten Ergebnisse, in diesem Rahmen verzichtet. Im nächsten Schritt wurde überprüft, inwiefern sich die optimierte Methode der *Miyaura*-Borylierung auf die *Suzuki-Miyaura*-Kreuzkupplung des Chlorarens **11** mit dem Boronsäureester **134** übertragen ließ. Dies wurde anhand einer kurzen Versuchsreihe bestehend aus den bereits in der *Miyaura*-Borylierung getesteten Basen in THF evaluiert. Dabei muss erwähnt werden, dass diese Untersuchung zeitlich noch vor der Umstellung des erforderlichen Wasseranteils erfolgte, sodass in diesem Fall noch auf THF/H₂O (100:1) zurückgegriffen wurde.

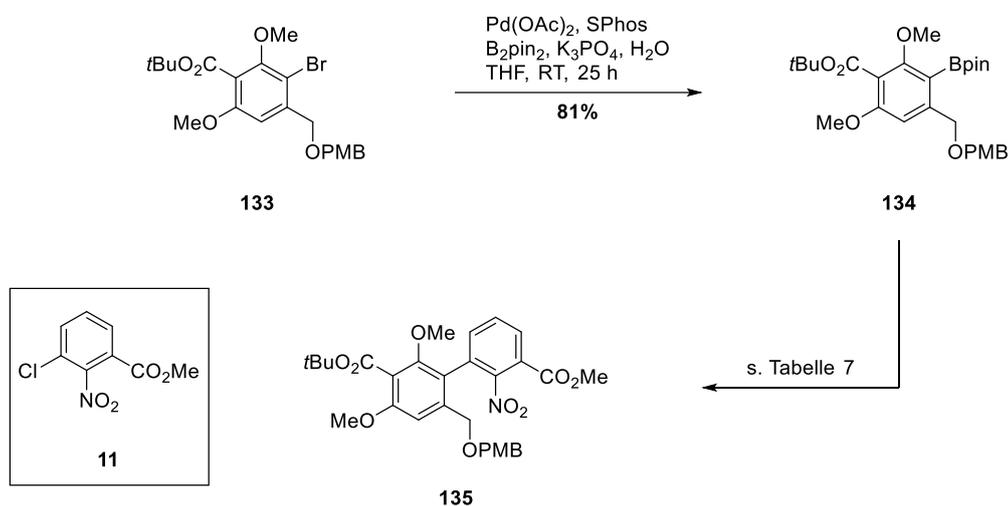


Abbildung 49: *Suzuki-Miyaura*-Kreuzkupplung zum Erhalt des Biaryls **135**.

Trotz der leichten Einschränkung bzgl. des Wasseranteils, erbrachte die Untersuchung den Beweis der generellen Anwendbarkeit der Methode auf die *Suzuki-Miyaura*-Kreuzkupplung bei einer gleichzeitig signifikanten Steigerung der Ausbeute im Vergleich zu den vormals erreichten 19%. Des Weiteren waren die gleichen Tendenzen wie im Falle der *Miyaura*-Borylierung zu beobachten, weswegen im Lösungsmittel THF neben den Basen K₃PO₄ und Cs₂CO₃ (Tabelle 7, Eintrag 3 und 5) auch die beiden Fluoride CsF und KF (Tabelle 7, Eintrag 1 und 2) gute Ausbeuten ermöglichten, während mit KOAc und NaOH (Tabelle 7, Eintrag 4 und 6) so gut wie kein Umsatz in der Reaktion verzeichnet und das Produkt nur massenspektrometrisch nachgewiesen werden konnte. Aufgrund der marginalen Unterschiede der Ausbeuten, die bei der Verwendung von CsF, KF, Cs₂CO₃ und K₃PO₄ erzielt wurden, wurde wie schon in der *Miyaura*-Borylierung vorrangig auf die letztgenannte Base zurückgegriffen. Die daraus resultierenden nahezu identischen

Tabelle 7: Untersuchung zur Übertragbarkeit der optimierten Borylierungsparameter auf die *Suzuki-Miyaura*-Kreuzkupplung.

Eintrag	Base	Ausbeute
1	CsF	73%
2	KF	67%
3	Cs ₂ CO ₃	62%
4	KOAc	Spuren
5	K ₃ PO ₄	65%
6	NaOH	Spuren

Reaktionsbedingungen: **134:11** (1:1), Pd(OAc)₂ (10 mol%), SPhos (25 mol%), Base (2.00 Äq.), THF/H₂O (100:1), RT, 2 d.

Reaktionsbedingungen der *Miyaura-Borylierung* und der *Suzuki-Miyaura*-Kreuzkupplung würden zusätzlich die Möglichkeit einer Eintopfsynthese beider Reaktionsschritte eröffnen.

Nach der Anpassung des Wasseranteils konnte mittels Pd(OAc)₂ (10 mol%), SPhos (25 mol%), K₃PO₄ (2.00 Äq.), H₂O (4.00 Äq.), THF, RT, 1 d aus einem 1:1-Verhältnis des Boronsäureesters **134** und des Chlorarens **11** das Biaryl **135** in 53% Ausbeute erhalten werden. Dieser reproduzierbare Wert lag

zwar deutlich über der ehemals erzielten Ausbeute von 19%, jedoch unter den erreichten Ausbeuten der Testversuche und ebenfalls niedriger als bei der *Miyaura-Borylierung*. Die Ursachen hierfür sind vielfältiger Natur, so erfolgt unter anderem die oxidative Addition in diesem Fall im Vergleich zur vorangegangenen *Miyaura-Borylierung* nicht an einem Arylbromid, sondern an einem unreaktiveren Chloraren. Weiterhin dürfte während der Kupplung auch die Sterik Einfluss auf den Ausgang der Reaktion genommen haben, bedenkt man, dass im gebildeten Produkt drei der vier Positionen *ortho* zur Biarylachse durch teils sterisch anspruchsvolle Substituenten besetzt sind. Des Weiteren lagen im Vergleich zur *Miyaura-Borylierung* das Bororganyl, die Base und das Wasser nicht mehr im Verhältnis 1:1:2 sondern in einer 1:2:4 Relation zueinander vor, wodurch möglicherweise ein signifikanter Anteil des Boronsäureesters **134** zum unreaktiven Borat-Analogon umgesetzt und somit quasi aus der Reaktion entfernt wurde. In der Retrospektive wäre möglicherweise eine erneute Manipulation dieses Verhältnisses gewinnbringend im Hinblick auf eine weitere Steigerung der Ausbeute gewesen. Unter Umständen hätte aber auch eine simple Anhebung der Reaktionstemperatur ausgereicht um dies zu realisieren.

Die erzielten Verbesserungen waren soweit zufriedenstellend, sodass zunächst die Fortführung der Synthese priorisiert wurde. Dementsprechend bestand der nächste Schritt darin, den *tert*-Butylester selektiv in Gegenwart des Methylesters zu entschützen. Laut Literatur sollte die Entschützung des *tert*-Butylesters bei gleichzeitigem Erhalt der Methylestereinheit dabei unter moderat sauren Reaktionsbedingungen gelingen (Tabelle 8).^[138]

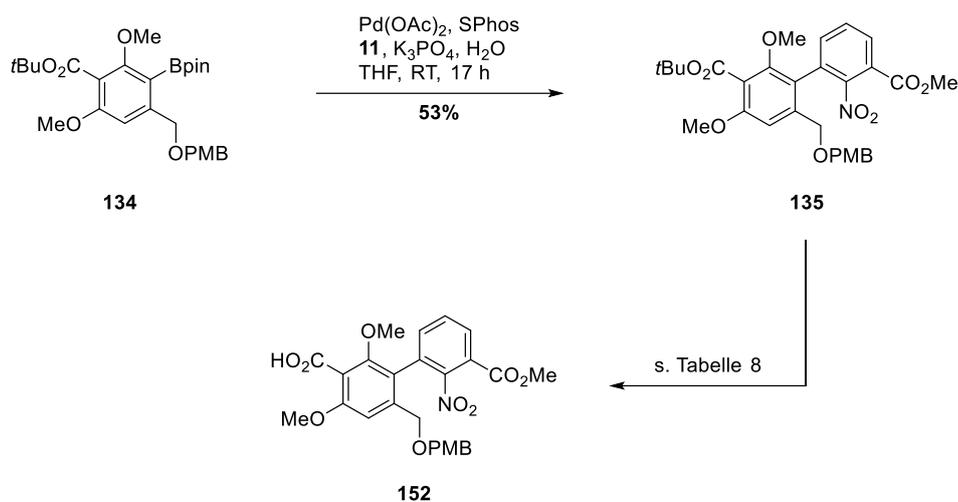


Tabelle 8: Untersuchungen zur Entschützung der *tert*-Butylesterfunktionalität.

Eintrag	Reaktionsbedingung	Ausbeute
1	TFA (1.00 Äq.), CH ₂ Cl ₂ , RT, 1 h → TFA (3.00 Äq.), RT, 3 h	Spuren
2	Montmorillonit KSF, CH ₃ CN, 82 °C, 1.5 h	Zersetzung
3	Montmorillonit KSF, CH ₃ CN, RT → 82 °C über 5 h → 82 °C, 1 h	Spuren
4	Montmorillonit K10, CH ₃ CN, RT → 82 °C über 5 h → 82 °C, 2.5 h	Spuren
5	Montmorillonit K10, CH ₃ CN, 45 °C, 4 d	Spuren
6	H ₂ SO ₄ (0.50 Äq.), CH ₂ Cl ₂ , 0 °C → RT, 2 h	Zersetzung
7	TBSOTf (1.50 Äq.), 2,6-Lutidin (2.00 Äq.), CH ₂ Cl ₂ , 0 °C, 1 h → RT, 1.5 h → TBSOTf (0.50 Äq.), RT, 3 d	keine Reaktion

Die Zugabe äquimolarer Mengen TFA war nicht ausreichend um eine Entschützung zu induzieren, weshalb das Hinzufügen weiterer Mengen an TFA vonnöten war, um eine Reaktion zu bewirken. Massenspektrometrisch konnte die entschützte Carbonsäure **152** in Spuren nachgewiesen, jedoch nicht isoliert werden. Vielmehr wurde primär eine Entschützung des PMB-geschützten benzylichen Alkohols beobachtet, sodass vorrangig der freie benzyliche Alkohol, sowie zum Teil ein Substrat mit beiden entschützten Funktionalitäten und eben in Spuren die entschützte Carbonsäure **152** erhalten bzw. identifiziert wurden (Tabelle 8, Eintrag 1). Ein Wechsel auf den sauren Ionentauscher Montmorillonit KSF lieferte zunächst die beiden unerwünschten Nebenprodukte (Tabelle 8, Eintrag 2). Nach der Absenkung der Reaktionstemperatur auf Raumtemperatur konnte anfänglich keine Umsetzung verzeichnet werden, sodass die Temperatur schrittweise langsam erhöht wurde. Letztendlich konnten aber ebenfalls nur die Ergebnisse, die bereits mit TFA erzielt wurden, wiederholt werden (Tabelle 8, Eintrag 3). Auch die Verwendung des weniger aciden Montmorillonit K10 brachte keine Änderung der Reaktionsergebnisse, wobei weiterhin die PMB-Schutzgruppe bevorzugt abgespalten

wurde (Tabelle 8, Eintrag 4 und 5). Ähnliche Ergebnisse wurden auch bei Gebrauch geringer Mengen an konz. H_2SO_4 erhalten (Tabelle 8, Eintrag 6). Infolge der anscheinend höheren Labilität der PMB-Schutzgruppe im Vergleich zum *tert*-Butylester wurde von einer sauren Hydrolyse abgesehen und zunächst versucht den *tert*-Butylester in einen TBS-Ester zu überführen, welcher anschließend mit einer geeigneten Fluoridquelle unter Freigabe der Carbonsäure **152** gespalten werden sollte. Der Versuch einer Umesterung mit TBSOTf und 2,6-Lutidin blieb allerdings erfolglos und ein Umsatz während der Reaktion aus (Tabelle 8, Eintrag 7). Neben der Labilität der PMB-Schutzgruppe zeichnete sicherlich auch der hohe sterische Anspruch des *tert*-Butylesters an sich als auch in der Kombination mit den beiden *ortho*-ständigen Methoxysubstituenten verantwortlich für das Scheitern einer selektiven Ent- bzw. Umschützung. Somit war ein Fortgang der Synthese mit diesem Substrat bedingt durch die fehlende Möglichkeit der Entschützung des *tert*-Butylesters **135** und demzufolge eine Demaskierung der nötigen Aldehydfunktion nicht zu realisieren.

2.2 Untersuchungen zur Synthese eines *Wacker*-Vorläufers

Um dem Aufbau des *tert*-Butylesterfragments aus dem Weg zugehen, sollte die Funktionalisierung der benzylichen Position, die die Maskierung der Aldehydfunktion überhaupt erst nötig machte, anderweitig erfolgen. Mit dem Wechsel des Startmoleküls vom Orcinol (**17**) hin zum kommerziell erhältlichen 3,5-Dimethoxybenzylalkohol (**155**), der bereits über die erforderliche Hydroxygruppe in benzylicher Position verfügte, konnte dieses Problem relativ einfach umgangen werden.

2.2.1 Aufbau des Biaryls **161**

Der gestiegene Kostenfaktor, der durch den Wechsel auf das stärker funktionalisierte Startmaterial entstand, konnte durch die Überführung der erheblich günstigeren kommerziell erhältlichen 3,5-Dihydroxybenzoesäure (**153**) in den Benzylalkohol **155** nach einer literaturbekannten Methode vermindert werden (Abbildung 50).^[139]

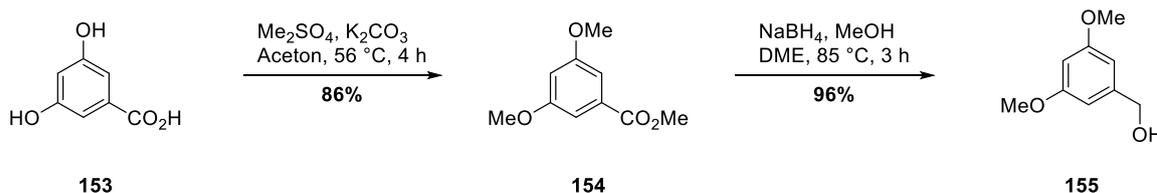


Abbildung 50: Darstellung des 3,5-Dimethoxybenzylalkohol (**155**).

Methylierung der beiden Hydroxygruppen sowie der Carboxylgruppe unter basischer Reaktionsführung mit Me_2SO_4 lieferte den Methylester **154** in 86% Ausbeute, der seinerseits mittels NaBH_4 nahezu quantitativ zum Benzylalkohol **155** reduziert werden konnte. Der freie Alkohol **155** wurde nach erfolgter Deprotonierung mit KO^tBu per PMBBr in ebenfalls 96% Ausbeute zum PMB -geschützten benzylichen Alkohol **156** umgesetzt.

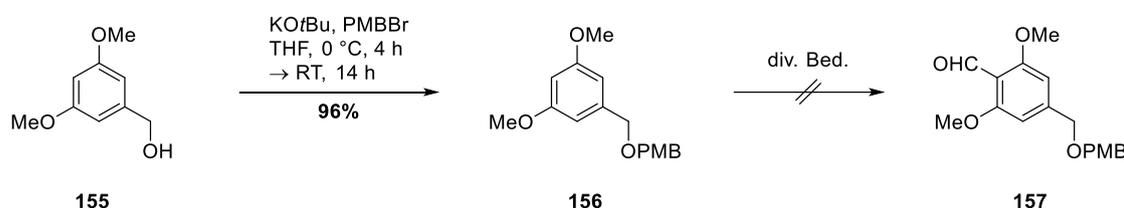


Abbildung 51: Versuch der *ortho*-Formylierung am geschützten Benzylalkohol **156**.

Die folgende regioselektive Darstellung des Aldehyds **157** über eine Sequenz aus *ortho*-Lithiierung und anschließender Formylierung blieb jedoch trotz einer Vielzahl verschiedener Versuche erfolglos (Abbildung 51). Hierbei wurde sich an einer literatur-

bekanntem Methode zur Formylierung des dimethylierten Orcinol-Analogons **143** orientiert.^[140,141] Mittels der Zugabe von *n*BuLi (1.20 Äq.) und TMEDA (2.00 Äq.) bei 0 °C zum in Et₂O gelösten Edukt **156** und anschließendem Erwärmen auf 35 °C sollte das lithiierte Intermediat gebildet werden, welches durch das Hinzufügen eines Überschusses an DMF bei 0 °C, darauffolgendem Erwärmen auf Raumtemperatur und abschließender wässriger Aufarbeitung den entsprechenden Aldehyd **157** ergeben sollte. Trotz Variation der verwendeten Base (neben *n*BuLi kamen *s*BuLi, *t*BuLi, LiHMDS, LDA sowie NaH zum Einsatz), Wechsel des Lösungsmittels (Et₂O und THF) sowie Änderung der Zugabe- und Reaktionstemperatur von –78 °C über 0 °C und Raumtemperatur bis hin zu 35 °C konnte größtenteils nur das Startmaterial reisoliert werden. Verantwortlich für dieses Ergebnis könnten die sehr aciden benzylichen Protonen des Ausgangsmaterials sein, die von der lithiierten Zwischenstufe nach erfolgter Ausbildung direkt abstrahiert werden und somit eine Reprotonierung zur Folge haben könnten. Aufgrund der Annahme, dass die deprotonierte ungeschützte benzyliche Hydroxyfunktion die Acidität der benachbarten benzylichen Protonen durch eine Umkehr des induktiven Effektes (von –I im Falle der Hydroxygruppe zu +I für den Alkoholat-Sauerstoff) unter Umständen leicht verringern und somit eine Lithiierung ermöglichen könnte, wurde die Formylierung des Benzylalkohols **155** und die daran erst anschließende Schützung der Hydroxygruppe in Erwägung gezogen.

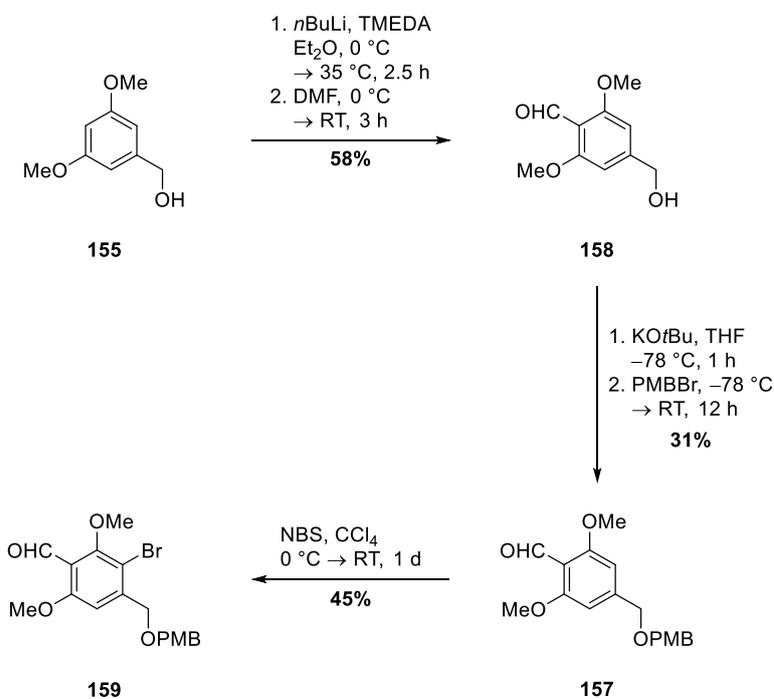


Abbildung 52: Synthese des Arylbromids **159**.

Zur Durchführung der *ortho*-Formylierung wurde wieder auf die zuvor verwendete Methode zurückgegriffen und nach einiger Reaktionsoptimierung konnte der Aldehyd **158** nach Lithiierung mit einem Überschuss an *n*BuLi und TMEDA sowie anschließendem Abfangen des *in situ* generierten lithiierten Intermediats mit DMF mit einer Ausbeute von 58% gewonnen werden. Anzumerken ist hierbei, dass die Ausbeute von 58% nur im niedrigen Milligramm-Maßstab erreicht werden konnte, während sie im Multigramm-Maßstab auf 11% einbrach. Der Ausgang der Reaktion zeigte dabei eine starke Abhängigkeit von der Qualität des *n*BuLi, der Trockenheit des TMEDAs sowie des Lösungsmittels und vor allem von der Reaktionstemperatur. Des Weiteren neigten größere Ansätze zum Ausfallen der lithiierten Spezies während der Zugabe des *n*BuLi, wodurch eine Durchmischung der Reaktionslösung nicht mehr gewährleistet werden konnte. Nach dem Erhalt des Benzaldehyds **158** wurde die freie Hydroxyfunktion durch eine baseninduzierte nukleophile Substitution am PMBBr geschützt. Die Reaktion litt jedoch ebenfalls unter der Acidität der benzylichen Protonen, die teilweise bereits vom verwendeten KO^tBu abstrahiert wurden, weswegen der PMB-geschützte Alkohol **157** anfänglich in 12% Ausbeute und nach Anpassung der eingesetzten Basenmenge sowie der Reaktionstemperatur mit maximal 31% Ausbeute erhalten werden konnte. Im nachfolgenden Schritt wurde der Brom-Substituent am aromatischen Kern des PMB-geschützten Benzylalkohols **157** mittels NBS in einer Ausbeute von 45% eingeführt (Abbildung 52).

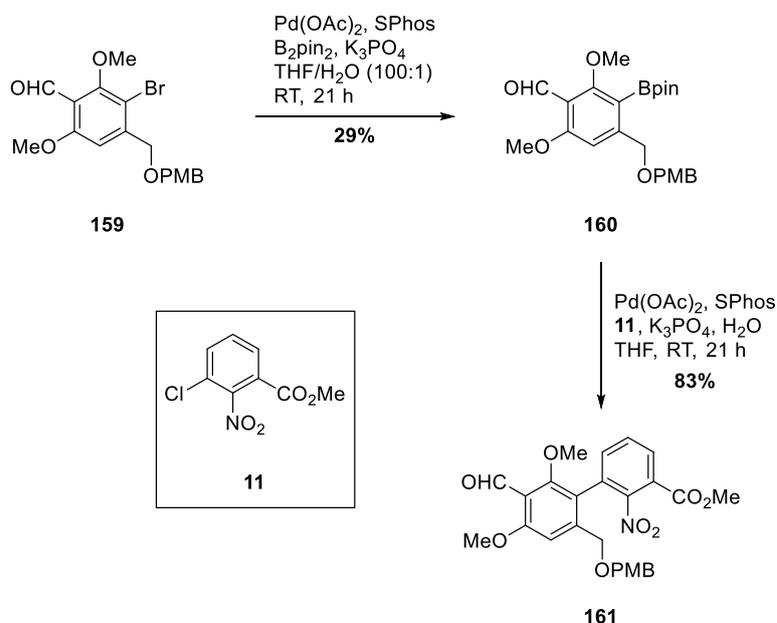


Abbildung 53: Aufbau des Biaryls **161**.

Das Arylbromid **159** wiederum wurde unter nicht ganz optimalen Reaktionsbedingungen (Volumen-basierter Wasseranteil) in 29% Ausbeute zum Pinakolboronsäureester **160**

boryliert. Die anschließende *Suzuki-Miyaura*-Kreuzkupplung des Arylchlorids **11** mit dem Boronsäuresster **160** konnte mithilfe optimaler Reaktionsparameter mit einer Ausbeute von 83% durchgeführt und somit das Biaryl **161** erhalten werden (Abbildung 53). Die erzielten Ergebnisse der letzten beiden Reaktionen sollten aufgrund der geringen Ansatzgröße von 13 respektive 4 mg jedoch nicht als vollständig repräsentativ verstanden werden. In Anbetracht der Widrigkeiten, die die Formylierung sowie die darauffolgende Einführung der PMB-Schutzgruppe in das Substrat mit sich brachten und in unpraktikablen Ausbeuten vor allem in großen Ansätzen resultierte, stellten alle weiteren Reaktionen primär eine Machbarkeitsstudie dar, um etwaige Komplikationen mit der Aldehydfunktion in diesen Reaktionen zu identifizieren. Daraufhin wurde versucht, durch einen Wechsel der Schutzgruppe zumindest den Zweiten der beiden mit niedrigen Ausbeuten verlaufenden Reaktionsschritte in dieser Hinsicht zu verbessern.

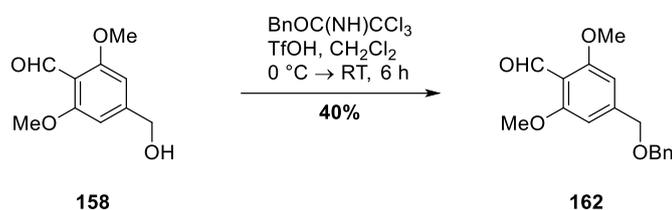
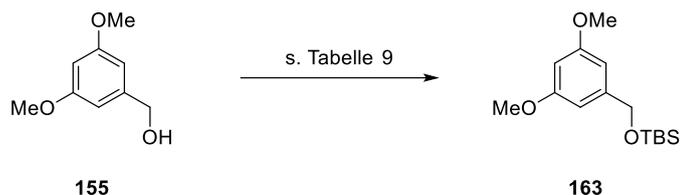


Abbildung 54: Benzyl-Schützung des Alkohols **158**.

Zur Schützung der Hydroxyfunktion sollte die Benzyl-Schutzgruppe in das Substrat inkorporiert werden, zumal dies unter anderem auch bei saurer Reaktionsführung erfolgen kann, wodurch die Acidität der benzylichen Protonen keine Nebenreaktion zur Folge haben sollte. In mehreren Versuchen zur Einführung der Benzyl-Schutzgruppe konnte maximal eine Ausbeute von 40% erreicht werden, wodurch sich diese Methode als ungeeignet erwies, eine deutliche Verbesserung herbeizuführen (Abbildung 54).

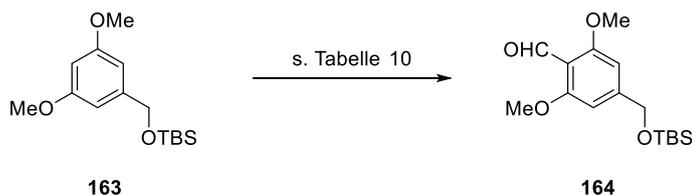
2.2.2 Synthese des Alkens (**Z**)-175

Die Formylierung des ungeschützten Benzylalkohols **158** zeigte, dass die Erhöhung der Elektronendichte am Alkoholat-Sauerstoff im Zuge der Deprotonierung die Acidität der benzylichen Protonen bedingt durch die elektronenschiebende Wirkung des Alkoholats weit genug absenkt, um dadurch verursachte Nebenreaktionen zu verringern und die Reaktion generell zu ermöglichen. Die TBS-Schutzgruppe sollte aufgrund ihres elektropositiven Charakters einen ähnlichen Effekt induzieren und infolge ihrer räumlichen Ausdehnung eine sterische Barriere gegen eine mögliche Abstraktion der Protonen aufbauen. Somit sollte zunächst eine TBS-Schützung des freien Alkohols **155** erfolgen, bevor die *ortho*-Formylierung am Substrat Anwendung finden sollte.

**Tabelle 9:** TBS-Schützung des Benzylalkohols **155**.

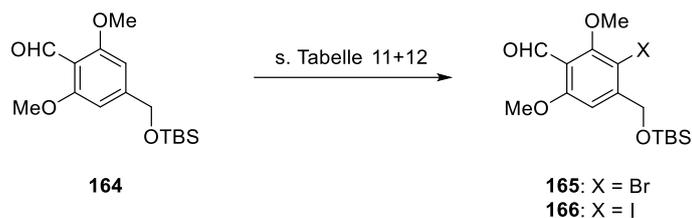
Eintrag	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
1	TBSCl (1.20 Äq.), Imidazol (1.20 Äq.), CH ₂ Cl ₂ , RT, 1 d	65%
2	TBSCl (2.00 Äq.), Imidazol (2.00 Äq.), CH ₂ Cl ₂ , RT, 1 d	97%

Die TBS-Schützung lieferte bereits im ersten Versuch mit einem leichten Überschuss an TBSCl und Imidazol eine Ausbeute von moderaten 65% (Tabelle 9, Eintrag 1) und konnte durch eine Anhebung der eingesetzten Äquivalente an diesen Reagenzien auf 97% Ausbeute gesteigert werden (Tabelle 9, Eintrag 2).

**Tabelle 10:** *Ortho*-Formylierung am Aryl **163**.

Eintrag	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
1	1. <i>n</i> BuLi (1.50 Äq.), TMEDA (3.00 Äq.), Et ₂ O, 0 °C → 40 °C, 90 min 2. DMF (5.00 Äq.), 0 °C → RT, 90 min	71%
2	1. <i>n</i> BuLi (1.75 Äq.), TMEDA (3.50 Äq.), Et ₂ O, 0 °C → 40 °C, 2 h 2. DMF (5.00 Äq.), 0 °C → RT, 2 h	41%

Ein erster Test der Formylierung fiel ebenfalls vielversprechend aus und lieferte bei einem unvollständigen Umsatz des Startmaterials eine Ausbeute von guten 71% (Tabelle 10, Eintrag 1). Für eine möglichst komplette Umsetzung des Ausgangsmaterials wurde die Menge an eingesetztem *n*BuLi um 0.25 Äquivalente erhöht. Im damit durchgeführten Multigramm-Maßstab nahm die Ausbeute allerdings auf 41% ab (Tabelle 10, Eintrag 2), was auf die bereits im Rahmen der Formylierung des freien Alkohols **155** angesprochenen Faktoren zurückzuführen ist. Nichtsdestotrotz hatte die Sequenz aus TBS-Schützung und anschließender *ortho*-Formylierung eine deutliche Steigerung der Ausbeute im Vergleich zu den zuvor durchgeführten Versuchen zur Folge.

**Tabelle 11:** Untersuchungen zur Bromierung des Benzaldehyds **164**.

Eintrag	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
1	NBS (1.00 Äq.), CCl ₄ , RT, 1 d	19%
2	NBS (1.25 Äq.), CCl ₄ , RT, 1 d	32%
3	NBS (1.50 Äq.), CCl ₄ , RT, 1 d	28%
4	NBS (1.00 Äq.), CCl ₄ , 0 °C, 2 h → RT, 3 d	25%
5	Br ₂ (1.00 Äq.), NaHCO ₃ (1.20 Äq.), CHCl ₃ , 0 °C, 1 h	32%

Die anschließende Funktionalisierung des aromatischen Kerns zur Vorbereitung auf die *Miyaura-Borylierung* sollte mittels einer Bromierung erfolgen. Hierzu kamen die zuvor bereits erprobten Methoden unter Verwendung von NBS (Tabelle 11, Eintrag 1 bis 4) sowie der Kombination von elementarem Brom mit NaHCO₃ zum Einsatz (Tabelle 11, Eintrag 5).^[122] Sowohl die Bromierung mit NBS und deren Variationen mit gesteigertem NBS-Einsatz oder verringerter Zugabetemperatur und gleichzeitig verlängerter Reaktionszeit als auch die Bromierung mit Br₂ und NaHCO₃ ermöglichten Ausbeuten im Bereich von 30%. Ursächlich dafür zeichnete die vorrangig verlaufende Entschützung der TBS-Schutzgruppe durch freie Bromid-Ionen in der Reaktionslösung.

Tabelle 12: Untersuchungen zur Iodierung des Benzaldehyds **164**.

Eintrag	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
1	I ₂ (1.00 Äq.), Ag ₃ PO ₄ (1.10 Äq.), CHCl ₃ , RT, 1 d	28%
2	I ₂ (1.00 Äq.), Ag ₃ PO ₄ (0.37 Äq.), CHCl ₃ , RT, 1 d	45%
3	I ₂ (1.25 Äq.), Ag ₃ PO ₄ (0.46 Äq.), CHCl ₃ , RT, 1 d	57%
4	I ₂ (1.50 Äq.), Ag ₃ PO ₄ (0.55 Äq.), CHCl ₃ , RT, 1 d	65%
5	I ₂ (1.75 Äq.), Ag ₃ PO ₄ (0.64 Äq.), CHCl ₃ , RT, 1 d	59%
6	I ₂ (2.00 Äq.), Ag ₃ PO ₄ (0.73 Äq.), CHCl ₃ , RT, 1 d	49%

Wegen der Labilität der TBS-Schutzgruppe unter den Bedingungen der getesteten Bromierungsmethoden wurde auf das unreaktivere Halogen Iod gewechselt. Mithilfe der Kombination von I₂ und Ag₃PO₄ konnte die gewünschte Iodierung bei gleichzeitiger Unterdrückung der TBS-Entschützung realisiert werden, jedoch wurde dies mit dem Auftreten einer anderen Nebenreaktion erkauft. Hervorgerufen durch die Koordination der

Silber-Ionen am Carbonylsauerstoff fand eine Substitution der Carbonylgruppe durch Iod am Aromaten statt, weswegen die Ausbeute nicht über 28% hinaus kam (Tabelle 12, Eintrag 1). Die Anpassung der Menge an eingesetztem Ag_3PO_4 basierend auf einem 1:1.1 Verhältnis zwischen I_2 und Ag^+ , das Vorlösen des I_2 und die Zugabe des Ag_3PO_4 erst nach erfolgter I_2 -Zugabe führten zu einer Minimierung der beobachteten Nebenreaktion. Tests der benötigten Reagenzienmenge ergaben eine maximal erreichbare Ausbeute von 65% bei der Verwendung von 1.50 Äquivalenten I_2 und 0.55 Äquivalenten Ag_3PO_4 (Tabelle 12, Eintrag 4). Trotzdem erschien es sinnvoller, zunächst die Verlängerung der Seitenkette an der Aldehydfunktion durchzuführen und daran anschließend den aromatischen Kern zu iodieren, um diese Nebenreaktion komplett zu unterbinden und eine höhere Gesamtausbeute zu erzielen.

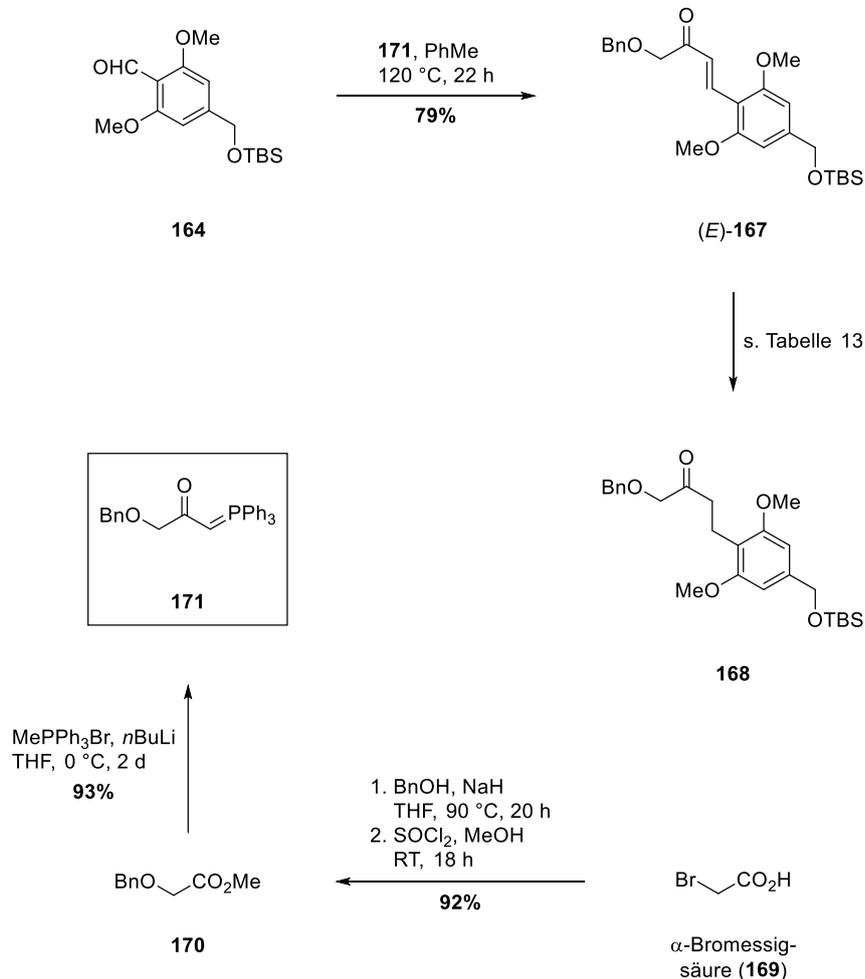


Abbildung 55: Darstellung des P-Ylids **171** und anschließende Verwendung in der Synthese des Ketons **168**.

Das zum Aufbau der Seitenkette verwendete Phosphor-Ylid **171** wurde nach einer im Arbeitskreis *Tietze* bewährten Methode in zwei Schritten aus der kommerziell erhältlichen α -Bromessigsäure (**169**) synthetisiert.^[142] Nukleophile Substitution des Brom-

Substituenten durch das aus BnOH mittels NaH *in situ* generierte Alkoholat und anschließende Veresterung der Benzyl-geschützten Glycolsäure *via* SOCl₂ und MeOH lieferten den Methylester **170** in 92% Ausbeute. Aus der folgenden Umsetzung mit MePPh₃Br und *n*BuLi konnte das P-Ylid **171** in einer Ausbeute von 93% gewonnen werden. Die Synthese des α,β -ungesättigten Ketons (*E*)-**167** erfolgte mittels einer *Wittig*-Reaktion des Aldehyds **164** mit dem zuvor hergestellten P-Ylid **171** in 79% Ausbeute (Abbildung 55).

Tabelle 13: Reduktion des Alkens (*E*)-**167**.

Eintrag	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
1	1. PtO ₂ (5 mol%), H ₂ (1 atm), EtOH, RT, 3 h 2. IBX, CH ₃ CN, 80 °C, 4 h	55%
2	1. PtO ₂ (5 mol%), H ₂ (1 atm), EtOH, RT, 3 h 2. IBX, CH ₃ CN, 80 °C, 4 h 3. TBSCl (2.00 Äq.), Imidazol (2.00 Äq.), CH ₂ Cl ₂ , RT, 19 h	51%

Die Doppelbindung sollte in der Folge reduziert werden. Hierfür wurde ebenfalls auf eine im Arbeitskreis *Tietze* häufig verwendete Methode zurückgegriffen und diese Umsetzung mithilfe von katalytischen Mengen PtO₂ und H₂ vollzogen.^[143] Die während der Reduktion der Doppelbindung teilweise auftretende Überreduktion, von der die Carbonylgruppe betroffen ist und zur Ausbildung des analogen Alkohols führt, wird dabei durch die nachfolgend angeschlossene Reoxidation des Alkohols mittels IBX aufgefangen.^[144] In einem ersten Testversuch konnte mit dieser Methode eine Ausbeute von moderaten 55% erhalten werden (Tabelle 13, Eintrag 1). Die geringe Ausbeute wurde auf eine mutmaßlich zu starke Überreduktion und infolgedessen zu geringen Menge an verwendetem IBX zur Reoxidation zurückgeführt. In der Wiederholung der Reaktion im großen Maßstab mit einer angehobenen Menge an eingesetztem IBX zeigte sich jedoch, dass zwar wie zu erwarten war, ein gewisser Anteil des eingesetzten Ketons (*E*)-**167** zum korrespondierenden Alkohol überreduziert wurde, zusätzlich allerdings ein erheblicher Teil durch IBX TBS-entschützt wurde. Das zusätzlich hinzugefügte IBX hatte zu diesem Zeitpunkt daher eine Verringerung der Ausbeute auf nunmehr 20% zur Folge. Ein signifikanter Anteil des erhaltenen Produktgemisches konnte aber durch erneute TBS-Schätzung zurückgewonnen und somit das gewünschte Keton **168** in einer Gesamtausbeute von 51% erhalten werden (Tabelle 13, Eintrag 2).

Die darauffolgende Iodierung am aromatischen Kern des Ketons **168** mittels I₂ und Ag₃PO₄ konnte mit einer Ausbeute von 95% durchgeführt und somit wie angenommen, die zuvor beobachtete Nebenreaktion vollständig umgangen werden (Abbildung 56).

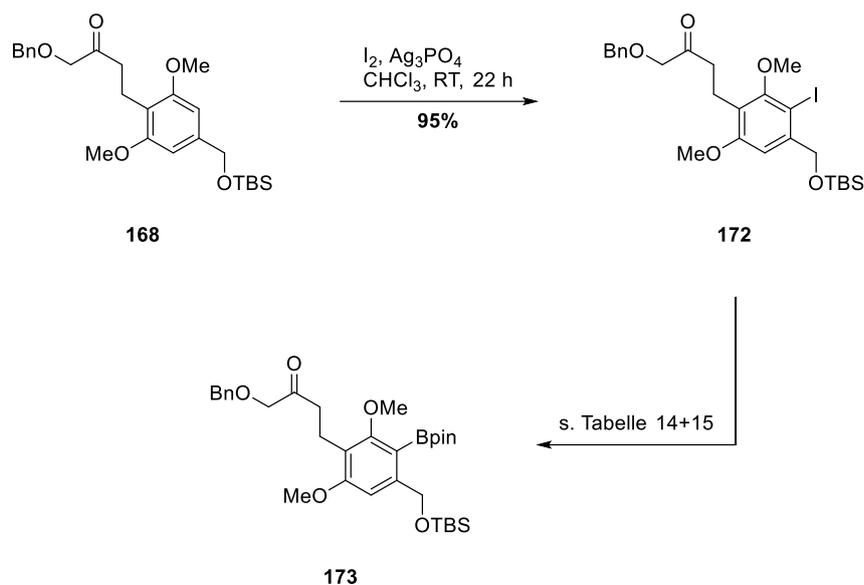


Abbildung 56: Synthese des Boronsäureesters **173**.

Die Anwendung der optimierten Reaktionsparameter auf das Aryliodid **172** in der anschließenden *Miyaura*-Borylierung führte zu einer Ausbeute von 28% (Tabelle 14, Eintrag 1). Die geringe Ausbeute ließ sich auf die veränderte Elektronendichte am

Tabelle 14: *Miyaura*-Borylierung des Aryliodids **172**.

Eintrag	Temperatur	Ausbeute
1	RT	28%
2	40 °C	19%
3	60 °C	56%
4	50 °C → 60 °C	Spuren ^[a]

Reaktionsbedingungen: Pd(OAc)₂ (10 mol%), SPhos (25 mol%), B₂pin₂ (2.00 Äq.), K₃PO₄ (2.00 Äq.), H₂O (4.00 Äq.), THF, 2 d.
 [a] die Reaktion wurde in der Mikrowelle, bei einer Reaktionszeit von insgesamt 8 h durchgeführt

Aromaten zurückführen. Im Vergleich zum *tert*-Butylester **133** an dem die Methode optimiert wurde, fehlte dem Aryliodid **172** die elektronenziehende Esterfunktion in *meta*-Position, weswegen in diesem Falle kein Ausgleich zu den beiden elektronenschiebenden Methoxygruppen in *ortho*- und *para*-Position vorhanden war. Die daraus resultierende höhere

Elektronendichte am aromatischen Kern bewirkte eine Reduktion der Geschwindigkeit, mit der die oxidative Addition verlief. Daher wurde zunächst versucht, die oxidative Addition durch eine Erhöhung der Reaktionstemperatur wieder zu beschleunigen und somit eine Steigerung der Ausbeute zu erreichen. Nachdem eine Erhöhung der Temperatur auf 40 °C keine relevante Änderung mit sich brachte (Tabelle 14, Eintrag 2), ließ eine weitere Anhebung der Temperatur auf 60 °C die Ausbeute auf signifikant verbesserte 56% anwachsen (Tabelle 14, Eintrag 3). Die Verwendung von Mikrowellenstrahlung zur Temperaturerzeugung hatte indes keine positiven Auswirkungen auf die Umsetzung zur Folge (Tabelle 14, Eintrag 4).

Tabelle 15: Untersuchungen zur Optimierung der *Miyaura*-Borylierung am Aryliodid **172**.

Eintrag	Katalysatorsystem	Ausbeute
1	(cod)Pd(CH ₂ TMS) ₂ (10 mol%), SPhos (25 mol%)	Spuren
2	Pd(OAc) ₂ (10 mol%), PCy ₃ (20 mol%)	13%
3	Pd(OAc) ₂ (10 mol%), P ^t Bu ₃ (20 mol%)	–
4	Pd(OAc) ₂ (10 mol%), <i>n</i> BuPAd ₂ (20 mol%)	23%
5	Pd(OAc) ₂ (10 mol%), PCy ₃ (20 mol%)	14% ^[a]

Reaktionsbedingungen: Katalysatorsystem, B₂pin₂ (2.00 Äq.), K₃PO₄ (2.00 Äq.), H₂O (4.00 Äq.), THF, 2 d.
 [a] Base: KF

Des Weiteren wurde auch ein Wechsel des Katalysatorsystems auf einen möglichen Ausbeute-steigernden Effekt hin untersucht. Es konnte jedoch weder mit der reaktiveren Palladiumquelle (cod)Pd(CH₂TMS)₂ (Tabelle 15, Eintrag 1) noch mit den *Fu*-Liganden PCy₃ und P^tBu₃ (Tabelle 15, Eintrag 2, 3 und 5) sowie dem von *Beller* entwickeltem cataCXium® A (*n*BuPAd₂) (Tabelle 15, Eintrag 4) eine Verbesserung erzielt werden. Nachdem bis dato nur die Erhöhung der Reaktionstemperatur sich positiv auf den Ausgang der Reaktion auswirkte, wurde letztlich noch die Kombination von erhöhter Temperatur und der Base Cs₂CO₃, die sich bereits in einem vorrangegangenen Screening als reaktivere Alternative zu K₃PO₄ etablierte (siehe Tabelle 2), getestet. Mit dieser zuletzt vorgenommenen Anpassung konnte die Ausbeute der *Miyaura*-Borylierung wieder auf gute 81% angehoben werden (Abbildung 57).

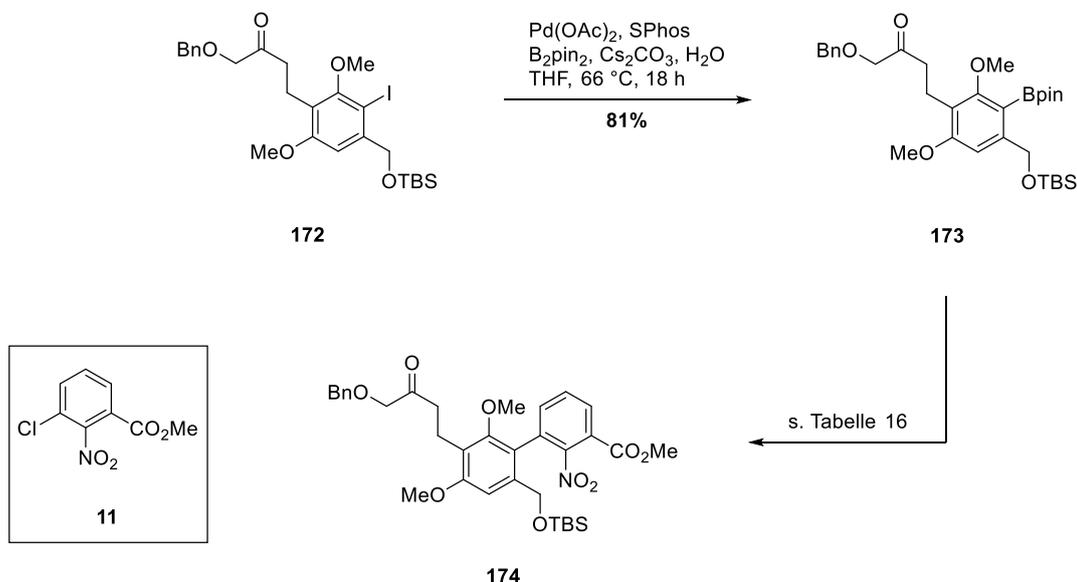
**Abbildung 57:** Synthese des Biaryls **174**.

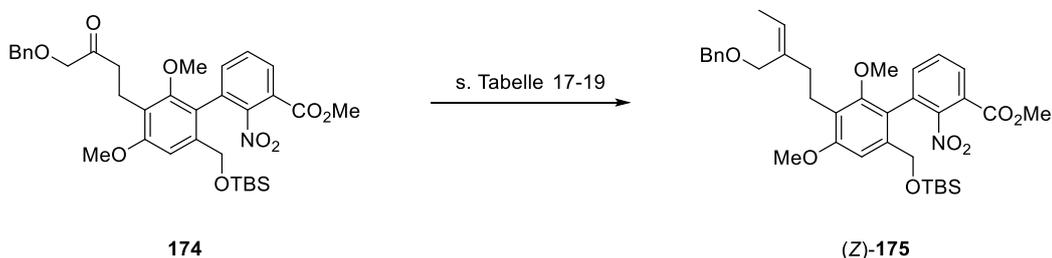
Tabelle 16: Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung zum Aufbau des Biaryls **174**.

Eintrag	Base	Temperatur	Ausbeute
1	K ₃ PO ₄	RT	34%
2	Cs ₂ CO ₃	RT	29%
3	Cs ₂ CO ₃	66 °C	72%

Reaktionsbedingungen: **173:11** (1:1), Pd(OAc)₂ (10 mol%), SPhos (25 mol%), Base (2.00 Äq.), H₂O (4.00 Äq.), THF, 1 d.

In der anschließenden Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung wurde zunächst ein Testversuch unter den bisherigen Standardbedingungen bei Raumtemperatur mit den beiden Basen K₃PO₄ und Cs₂CO₃ durch-

geführt. Wie schon zuvor bei der Miyaura-Borylierung beobachtet, fiel auch die Ausbeute in der Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung signifikant ab (Tabelle 16, Eintrag 1 und 2). Hinsichtlich der getesteten Basen ergaben sich keine relevanten Unterschiede, sodass für die Suzuki-Miyaura-Kreuzkupplung ebenfalls auf Cs₂CO₃ als Base zurückgegriffen wurde, um die Möglichkeit einer Eintopfsynthese zu erhalten. Die zusätzliche Anhebung der Reaktionstemperatur resultierte, wie zu erwarten war, in einer stark verbesserten Ausbeute von 72% respektive im Gramm-Maßstab reproduzierten 70% (Tabelle 16, Eintrag 3).

**Tabelle 17:** Untersuchungen zur diastereoselektiven Darstellung des Alkens (*Z*)-**175**.

Eintrag	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
1	1. [EtPPh ₃] ⁺ Br ⁻ (3.00 Äq.), <i>n</i> BuLi (2.80 Äq.), THF, 0 °C → RT, 30 min 2. 174 (1.00 Äq.), THF, 0 °C → RT, 1 d	40%, <i>E/Z</i> 1:3.7
2	1. [EtPPh ₃] ⁺ Br ⁻ (1.40 Äq.), KHMDS (1.30 Äq.), THF, 0 °C → RT, 45 min 2. 174 (1.00 Äq.), THF, -78 °C → RT, 1 d	–
3	1. [EtPPh ₃] ⁺ Br ⁻ (1.40 Äq.), KHMDS (1.30 Äq.), THF/HMPA (9:1), 0 °C → RT, 45 min 2. 174 (1.00 Äq.), THF, -78 °C → RT, 1 d	–
4	1. [EtPPh ₃] ⁺ Br ⁻ (1.40 Äq.), KH (1.30 Äq.), THF, 0 °C → RT, 45 min 2. 174 (1.00 Äq.), THF, -78 °C → RT, 1 d	–
5	1. [EtPPh ₃] ⁺ Br ⁻ (3.00 Äq.), NaH (2.80 Äq.), THF, 0 °C → RT, 45 min 2. 174 (1.00 Äq.), THF, -78 °C → RT, 1 d	–

Im nächsten Schritt sollte das Keton **174** in einer *Wittig*-Reaktion mit $[\text{EtPPh}_3]^+\text{Br}^-$ zum Olefin (*Z*)-**175** umgesetzt werden. Hierfür wurde zunächst auf eine im Arbeitskreis *Tietze* für analoge Substrate etablierte Methode zurückgegriffen.^[125,127] Nach erfolgter Generierung des reaktiven P-Ylids *in situ* aus $[\text{EtPPh}_3]^+\text{Br}^-$ mittels *n*BuLi und anschließender Zugabe des Ketons **174** wurde das Olefin (*E/Z*)-**175** in einer Ausbeute von 40% und einem Diastereomerenverhältnis *E/Z* = 1:3.7 erhalten (Tabelle 17, Eintrag 1). Aus Arbeiten von *Trost et al.* zur enantioselektiven Synthese von Chromanen sowie vorrangegangenen Arbeiten aus dem Arbeitskreis *Tietze* war jedoch bereits bekannt, dass in der später folgenden enantioselektiven *Wacker*-Zyklisierung bei vergleichbaren Ausbeuten *Z*-konfigurierte Alkene signifikant bessere Enantioselektivitäten zur Folge haben, verglichen mit ihren *E*-konfigurierten Analoga.^[141] Neben der moderaten Ausbeute wurde deshalb auch versucht die *E/Z*-Selektivität günstiger zu gestalten. Bekanntlich führen sowohl das Vorhandensein von Lithium-Ionen als auch hohe Temperaturen zur bevorzugten Ausbildung *E*-konfigurierter Alkene in der *Wittig*-Reaktion, weswegen zum einen auf Lithium-Basen verzichtet und zum anderen die Reaktion kinetisch kontrolliert bei niedrigen Temperaturen durchgeführt werden sollte. Der Gebrauch der starken Basen KHMDS, KH sowie NaH zur Ylid-Bildung und die anschließende Zugabe des Startmaterials bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$ blieben allerdings zunächst erfolglos (Tabelle 17, Eintrag 2 bis 4). Selbst mit dem Additiv HMPA konnte kein Umsatz in der *Wittig*-Reaktion verzeichnet werden (Tabelle 17, Eintrag 5).

Aufgrund der gänzlich ausgebliebenen Reaktion wurde vermutet, dass die Ausbildung des P-Ylids, wenn überhaupt, nur unzureichend erfolgte. Daher wurde nach Möglichkeiten gesucht, Einfluss auf diesen Teil der Reaktion zu nehmen. Der Anteil des gebildeten

Tabelle 18: Untersuchungen zur P-Ylid-Bildung.

Eintrag	Base	Ylid-Bildung
1	KHMDS	kaum Umsatz
2	KOtBu	kaum Umsatz
3	NaH	guter Umsatz

Reaktionsbedingungen: $[\text{EtPPh}_3]^+\text{Br}^-$ (3.00 Äq.), Base (2.80 Äq.), THF, $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 45 min $\rightarrow 66\text{ }^\circ\text{C}$, 3 h.

P-Ylids korrelierte dabei mit dem Farbverlauf der Suspension von weiß über gelb und orange nach rot, weswegen eine Verfolgung sowie Bewertung des Umsatzes rein visuell erfolgen konnte. Eine Deprotonierung des Ylid-Vorläufers erfolgte im Temperaturbereich von $0\text{ }^\circ\text{C}$ bis Raumtemperatur mit keiner der drei

getesteten Basen und erst die Erhöhung der Temperatur auf $66\text{ }^\circ\text{C}$ führte im Falle von NaH (Tabelle 18, Eintrag 3) zu einem deutlichen Farbumschlag der Suspension. Zur Evaluierung der Beobachtungen wurde diese Methode in einer Versuchsreaktion getestet. Nach erfolgter Zugabe von NaH (2.80 Äq.) zu einer Suspension von $[\text{EtPPh}_3]^+\text{Br}^-$ (3.00 Äq.) in THF bei Raumtemperatur und Erwärmen auf $66\text{ }^\circ\text{C}$ für 2 h, führte die Zugabe des Startmaterials bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ zur Ylid-Suspension und anschließendem Rühren bei

Raumtemperatur für 1 d zu einer Ausbeute von 40% bei vollständiger *Z*-Selektivität der Reaktion.

Tabelle 19: Weitere Untersuchungen zur P-Ylid-Bildung.

Eintrag	Äquivalente [EtPPh ₃] ⁺ Br ⁻	Äquivalente NaH	Ylid-Bildung
1	1.50	1.35	kein Umsatz
2	3.00	2.70	kaum Umsatz
3	5.00	4.50	moderater Umsatz
4	10.0	9.00	guter Umsatz

Reaktionsbedingungen: [EtPPh₃]⁺Br⁻, NaH, THF, RT → 66 °C, 5 h.

Hinsichtlich der Stereoselektivität erwies sich ein Wechsel der Base von *n*BuLi zu NaH bereits als vorteilhaft, jedoch verblieb die Ausbeute bei moderaten 40%, weswegen weitere Modifikationen in Betracht gezogen wurden, um diese zu steigern. Hierzu wurde wiederum die Ylid-Bildung weiteren Tests unterworfen, in der Annahme, dass eine Erhöhung der vorhandenen Menge des aktiven P-Ylid einen stärkeren Umsatz des Startmaterials und damit einen Anstieg der Ausbeute zur Folge hat. Daher wurden Änderungen an der Äquivalentenzahl an eingesetztem [EtPPh₃]⁺Br⁻ und NaH auf ihre Auswirkungen auf die P-Ylid-Bildung untersucht. Den Erwartungen entsprechend konnte mit einem verringerten Reagenzieneinsatz kein Umsatz beobachtet werden (Tabelle 19, Eintrag 1), während dieser mit steigendem Materialeinsatz ebenfalls zunahm (Tabelle 19, Eintrag 2 bis 4). Die P-Ylid-Bildung wurde daraufhin in einer Testreaktion mit [EtPPh₃]⁺Br⁻ (10.0 Äq.) und NaH (9.00 Äq.) in THF nach erfolgter Zugabe bei Raumtemperatur bei 66 °C für 1 h durchgeführt. Die anschließende Zugabe des Ketons **174** erfolgte bei stark verminderten -78 °C, um zum einen die *Z*-Selektivität zusätzlich sicherstellen und zum anderen die doch recht harschen Reaktionsbedingungen etwas abzumildern. Nach einer Reaktionszeit von 15 min bei -78 °C konnte das *Z*-Olefin (*Z*)-**175** in leicht verbesserten 53% Ausbeute isoliert werden. Im Gramm-Maßstab wurde aber wiederum eine Verringerung der Ausbeute auf 32% verzeichnet.

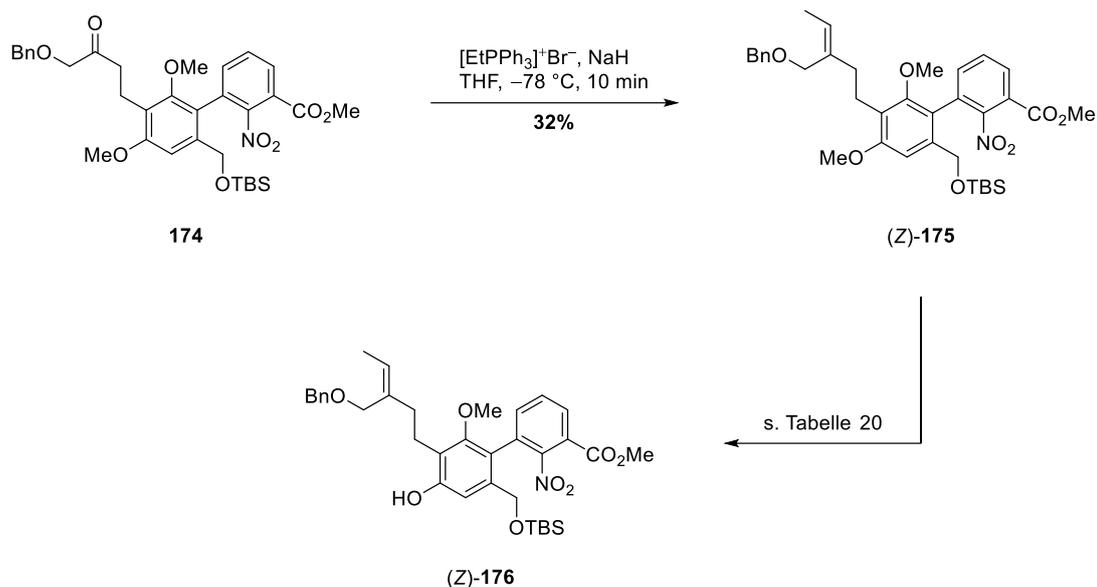


Tabelle 20: Versuch der selektiven mono-Demethylierung des Alkens (Z)-175.

Eintrag	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
1	<i>B</i> -Br-9-BBN (1.00 Äq.), CH ₂ Cl ₂ , RT, 1 d	TBS-Entschützung
2	<i>B</i> -I-9-BBN (1.00 Äq.), CH ₂ Cl ₂ , RT, 3 d	TBS-Entschützung
3	NaSEt (2.00 Äq.), DMF, 120 °C, 3 d	Spuren
4	L-Selektrid (4.00 Äq.), THF, 66 °C, 2 d	Zersetzung

Im nachfolgenden Schritt sollte die sterisch weniger stark gehinderte Methoxygruppe entschützt und somit das Phenol (Z)-176 als Vorläufer der enantioselektiven *Wacker*-Zyklisierung aus dem *Z*-Alken (Z)-175 erhalten werden. Die Verwendung der sterisch anspruchsvollen 9-BBN-basierten Halogenide *B*-Br-9-BBN und *B*-I-9-BBN führte jedoch selektiv zur Entschützung der TBS-Schutzgruppe (Tabelle 20, Eintrag 1 und 2). NaSEt lieferte massenspektrometrisch nachweisbare Spuren einer mono-demethylierten Spezies (Tabelle 20, Eintrag 3). Eine Isolation aus dem Rohprodukt gelang allerdings nicht. Neben der Entschützung einer der beiden Methoxygruppen könnte auch eine Umesterung des Methylesters zum Thioester stattgefunden haben, der wiederum in der wässrigen Aufarbeitung zur Carbonsäure hätte hydrolysieren können. Diese Möglichkeit würde zumindest teilweise die Schwierigkeiten der Isolierung der beobachteten Spezies erklären. Des Weiteren legen Publikationen zur Entschützung aromatischer Methylether mittels NaSEt den Schluss nahe, dass die sterisch vermeintlich stärker gehinderte Methoxygruppe bedingt durch den sterischen Einfluss aus der aromatischen Ebene herausgedreht wird und damit einem nukleophilen Angriff des Ethanliolats stärker ausgesetzt wäre.^[145] Übertragen auf das Biaryl (Z)-176 hätte dies die Entschützung der falschen Methoxygruppe zur Folge. Ein weiterer Versuch der selektiven Entschützung

mithilfe von L-Selektid führte zur Zersetzung des Edukts (Tabelle 20, Eintrag 4). In Anbetracht der Schwierigkeiten, die bei der selektiven Entschützung der Methoxygruppe auftraten, wurden neue Ansätze zum Aufbau des Zyklisierungsvorläufers ins Auge gefasst.

2.3 Synthese des Vinylchromas (S)-193

Aufgrund der aufgetretenen Problematik, die sich während der selektiven Entschützung der sterisch weniger stark gehinderten Methoxygruppe ergab, rückte eine Diversifizierung der Schutzgruppen der beiden phenolischen Hydroxygruppen in den Fokus. Zur Emulation des Substituentenmusters des angestrebten Naturstoffs Parnafungin C (**3**) sollte eine der beiden Hydroxygruppen weiterhin geschützt in Form eines Methylethers vorliegen. Um eine einfache sowie selektive Entschützung und gleichzeitig eine Differenzierung der beiden nicht mehr äquivalenten aromatischen Positionen für die Halogenierung zu gewährleisten, sollte die sterisch anspruchsvolle Pivaloyl-Schutzgruppe zur Schützung der zweiten Hydroxygruppe in das Substrat inkorporiert werden.

2.3.1 Untersuchungen zur Diversifizierung der Schutzgruppen

Ausgehend von der 3,5-Dihydroxybenzoesäure (**153**) wurde zunächst die Carboxylfunktionalität säurekatalysiert zum Methylester in nahezu quantitativer Weise verseift. Die darauffolgende basenvermittelte Piv-Schützung einer der beiden äquivalenten Hydroxyfunktionen mittels PivCl verlief jedoch recht unspezifisch, sodass neben dem einfach geschützten Phenol **178**, das in 37% Ausbeute erhalten wurde sowie 12% an reisolierbarem Startmaterial, ein erheblicher Anteil zum doppelt geschütztem Methylester **179** umgesetzt wurde.

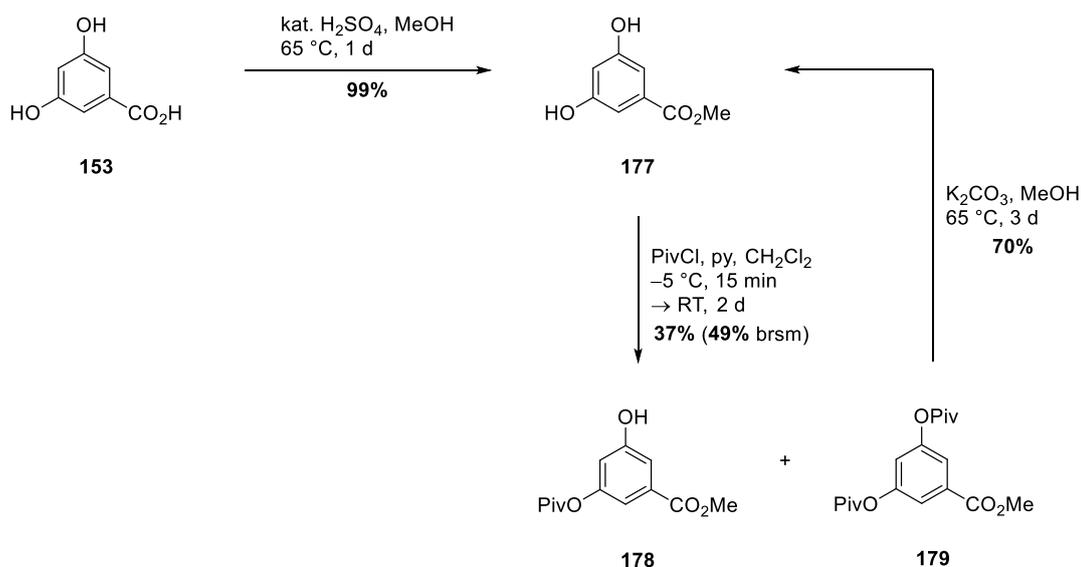


Abbildung 58: Synthese des Pivalylesters **178** und Validierung einer geeigneten Entschützungsmethode.

Das doppelt Piv-geschützte Nebenprodukt **179** diente zur Evaluierung einer geeigneten Entschützungsmethode. Mithilfe von K_2CO_3 in MeOH konnte das doppelt Piv-geschützte

Phenol **179** unter Erhalt der Methylesterfunktionalität in 70% Ausbeute wieder in das Phenol **177** überführt werden (Abbildung 58).

Der Erhalt der Methylesterfunktion während der Hydrolyse des Pivaloylestere **179** ist insofern von Bedeutung, dass diese Funktionalität infolge der *Suzuki-Miyaura*-Kreuzkupplung dem Substrat hinzugefügt wird und nicht hydrolysiert werden darf.

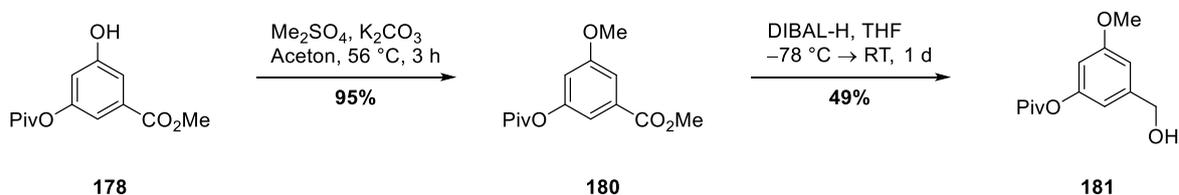


Abbildung 59: Darstellung des Benzylalkohols **181**.

Daraufhin erfolgte die Methylierung der verbliebenen freien Hydroxygruppe mittels Me_2SO_4 unter basischen Reaktionsbedingungen in 95% Ausbeute. In der Folge sollte der Methylester **180** zum benzylichen Alkohol **181** reduziert werden. Verschiedene Methoden unter Nutzung von NaBH_4 , L-Selektrid oder DIBAL-H resultierten im Falle von DIBAL-H in einer Ausbeute von maximal 49% im kleinen Testmaßstab. Bei der Übertragung auf einen Multigramm-Maßstab konnte jedoch nur die Zersetzung des Startmaterials verzeichnet werden (Abbildung 59).

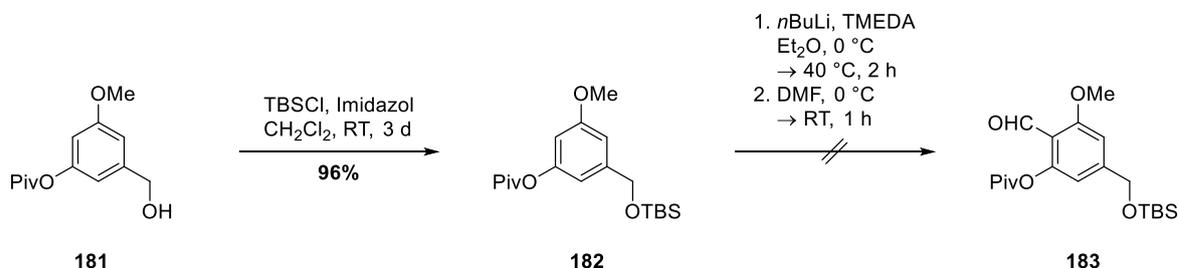


Abbildung 60: Versuch der Synthese des Benzaldehyds **183**.

Anschließende Schützung der freien benzylichen Hydroxyfunktionalität mithilfe von TBSCl und Imidazol konnte in 96% Ausbeute durchgeführt werden. Eine Formylierung nach der standardmäßig angewandten Methode gelang am komplett geschützten Substrat **182** nicht (Abbildung 60).

Aufgrund der problematischen Reduktion der Esterfunktion des aromatischen Diesters **180** zum benzylichen Alkohol **181** sowie der Labilität des komplett geschützten Substrats **182** unter den harschen Bedingungen der Formylierung sollten zum einen diese Schritte in der Synthesesequenz vorgezogen werden und zum anderen die Durchführung der Formylierung durch die Einführung eines Brom-Substituenten in entsprechender Position und anschließendem Lithium-Halogen-Austausch unterstützt werden.

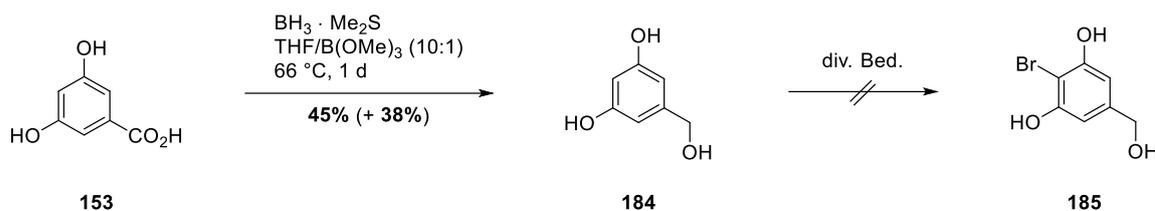


Abbildung 61: Versuch der Darstellung des Benzaldehyds **185**.

Die Reduktion der 3,5-Dihydroxybenzoesäure (**153**) via $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ erfolgte mit einer Ausbeute von 45%. Weitere 38% Ausbeute am benzylichen Alkohol **184**, deren vollständige Aufreinigung jedoch nicht bewerkstelligt werden konnte, wurden zusätzlich erhalten. In der anschließenden Bromierung konnte das gewünschte Arylbromid **185** nur in massenspektrometrisch nachgewiesenen Spuren bzw. in einer nicht aufreimbaren Form erhalten werden (Abbildung 61). Somit sollten die Bromierung und die Reduktion der Carbonsäure zum benzylichen Alkohol in ihrer Abfolge getauscht werden, um diese Problematik möglicherweise zu umgehen.

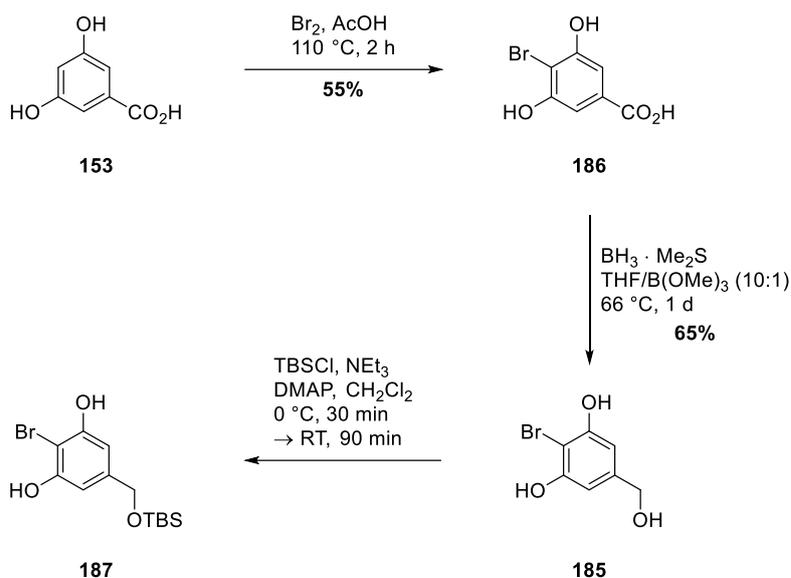


Abbildung 62: Synthese des TBS-Ethers **187**.

Die Bromierung der 3,5-Dihydroxybenzoesäure (**153**) mit elementarem Brom in Eisessig verlief in einer Ausbeute von 55%. Die nachfolgende Reduktion der Carbonsäure **186** wurde wiederum mit $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ durchgeführt und lieferte den Benzylalkohol **185** in 65% Ausbeute. Eine TBS-Schützung der benzylichen Hydroxygruppe mittels TBSCl, NEt_3 und katalytischen Mengen DMAP erfolgte dabei jedoch in einer unselektiven Art und Weise. Die Auftrennung des daraus resultierten Produktgemisches diverser TBS-geschützter Substrate war nicht realisierbar (Abbildung 62).

2.3.2 Synthese des Phenols (**Z**)-197

In Anbetracht der Schwierigkeiten mit denen eine schrittweise durchgeführte selektive Schützung der einzelnen funktionellen Gruppen einherging, sollte das geplante Schutzgruppenmuster über den Zwischenschritt einer zusätzlichen Entschützung eingestellt werden.

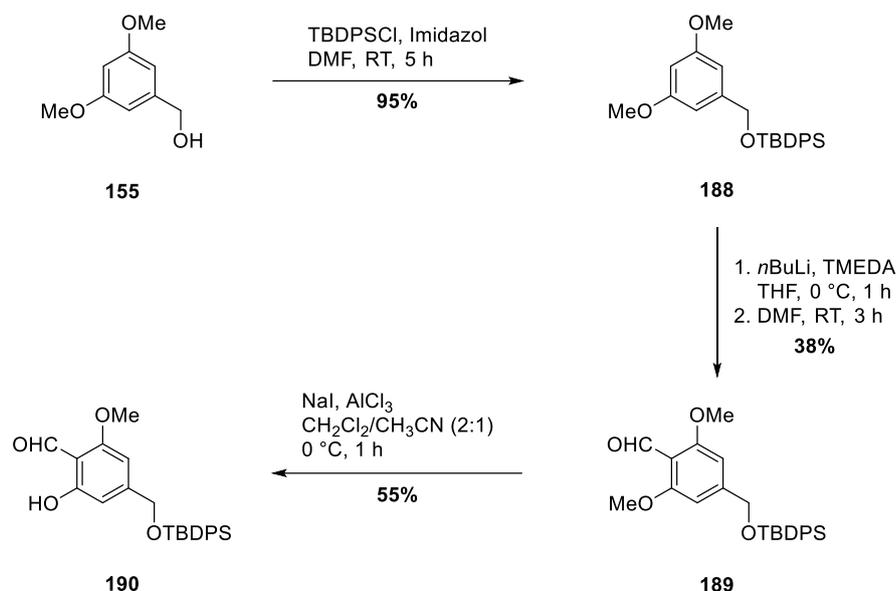
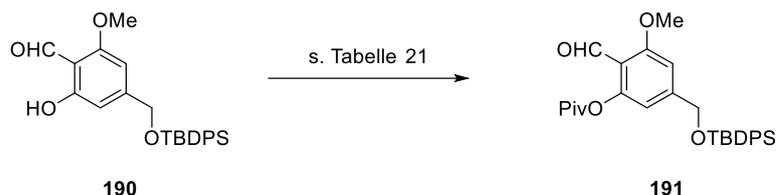


Abbildung 63: Synthese des Phenols **190**.

Zu Beginn wurde der Benzylalkohol **155** via TBDPSCI und Imidazol in einer Ausbeute von 93% TBDPS-geschützt. Daran anschließend erfolgte die regioselektive Formylierung des TBDPS-geschützten Benzylalkohols **188** in 38% Ausbeute nach einer leicht modifizierten Variante der bisher verwendeten Methode. Zur Erzeugung des geplanten Schutzgruppenmusters fand im nachfolgenden Schritt mittels AlCl₃ und NaI selektiv die Entschützung einer der beiden phenolischen Methylether am Aldehyd **189** in 55% Ausbeute statt (Abbildung 63).

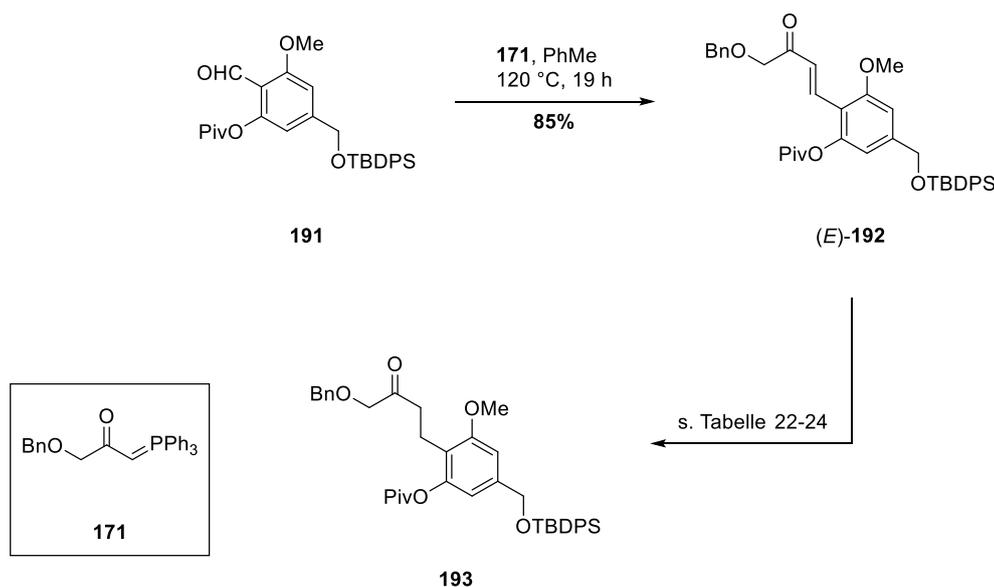
Nach vollzogener Entschützung wurde die freigesetzte Hydroxyfunktionalität am Phenol **190** wiederum Piv-geschützt. Nachdem ein initialer Versuch der Schützung keinen Umsatz des Phenols **190** generierte (Tabelle 21, Eintrag 1), konnte durch eine Anhebung der Äquivalente an PivCl auf 2.80, der Zugabe katalytischer Mengen DMAP sowie der Erhöhung der Reaktionstemperatur der Pivaloylester **191** in einer Ausbeute von 70% erhalten werden (Tabelle 21, Eintrag 2).

**Tabelle 21:** Untersuchungen zur Piv-Schätzung des Phenols **190**.

Eintrag	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
1	PivCl (1.10 Äq.), py (3.00 Äq.), CH ₂ Cl ₂ , -78 °C → RT, 7 d	–
2	PivCl (2.80 Äq.), py (3.00 Äq.), DMAP (10 mol%), CH ₂ Cl ₂ , 40 °C, 5 h → RT, 3 d	70% ^[a]

[a] 46% im Multigramm-Maßstab

Der erneut eingetretene Einbruch der Ausbeute auf 46% im Multigramm-Maßstab soll an dieser Stelle ebenfalls nicht unerwähnt bleiben. Im Anschluss wurde der Aldehyd **191** mit dem P-Ylid **171** in einer *Wittig*-Reaktion mit einer Ausbeute von 85% zum Alken (*E*)-**192** umgesetzt (Abbildung 64).

**Abbildung 64:** Darstellung des Ketons **193**.

Für die nachfolgende Hydrierung der entstandenen Doppelbindung wurde wieder auf PtO₂ und H₂ zurückgegriffen, jedoch zunächst auf eine direkt angeschlossene Oxidation des erwarteten Minderanteils an überreduziertem Alkohol verzichtet. Unter Verwendung dieser Methode konnte keine Umsetzung des Startmaterials nach einer Reaktionszeit von 2 h dünnschichtchromatographisch nachgewiesen werden (Tabelle 22, Eintrag 1). Im Zuge der Verlängerung der Reaktionszeit auf 1 d stieg ebenfalls der Anteil

an umgesetztem Startmaterial auf ein registrierbares Niveau an, befand sich aber geschätzt bei <25% (Tabelle 22, Eintrag 2).

Des Weiteren konnte das Alkan **193** bereits massenspektrometrisch validiert werden. Aufgrund der schleppend verlaufenden Reaktion wurde sowohl die Katalysatorbeladung

Tabelle 22: Untersuchungen zur Reduktion des Alkens (*E*)-**192**.

Eintrag	Äquivalente PtO ₂	H ₂ -Druck	Zeit	Umsatz
1	5 mol%	1 atm	2 h	<5%
2	5 mol%	1 atm	1 d	<25%
3	20 mol%	4 atm	1 d	Multispot

Reaktionsbedingungen: PtO₂, H₂, EtOH, RT.

auf 20% als auch der H₂-Druck auf 4 atm erhöht. Als Resultat dieser Änderungen wurde eine Vielzahl verschiedener Produkte dünn-schichtchromatographisch registriert, deren Separierung nicht realisiert werden konnte (Tabelle 22, Eintrag 3). Hinsichtlich des langsamen und unsauberen Reaktionsverlaufs, der mit PtO₂ erhalten wurde, wurde ein Wechsel des Reaktionssystems ins Auge gefasst.

Tabelle 23: Weitere Untersuchungen zur Hydrierung der Doppelbindung.

Eintrag	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
1	[Ph ₃ PCuH] ₆ (0.37 Äq.), PhMe, RT, 2 h	12% (73% brsm)
2	[Ph ₃ PCuH] ₆ (0.37 Äq.), PhMe, 111 °C, 3 d	39%
3	<i>Noyori</i> -Kat. (10 mol%), <i>i</i> PrOH/CH ₃ CN (10:1), RT, 3 d	Spuren
4	PtO ₂ (5 mol%), H ₂ (1 atm), AcOH (10.0 Äq.), EtOH, RT, 3 d	42%

Der für seine selektive Hydrierung der Doppelbindung α,β -ungesättigter Carbonylverbindungen bekannte hexamere CuH-Komplex *Stryker's Reagenz*^[146] lieferte das Alkan **193** in einer Ausbeute von 12% nach einer Reaktionszeit von 2 h bereits bei Raumtemperatur. Zusätzlich konnten 61% des eingesetzten Startmaterials wiedergewonnen werden (Tabelle 23, Eintrag 1). Infolge der Anhebung der Reaktionstemperatur und eine Verlängerung der Reaktionszeit konnte die Ausbeute auf 39% gesteigert werden (Tabelle 23, Eintrag 2). Zum Vergleich wurden zur Hydrierung außerdem *Noyori's* Transfer-Hydrierung-Katalysator in einem *i*PrOH/CH₃CN-Lösungsmittelgemisch (Tabelle 23, Eintrag 3) sowie ein um AcOH erweitertes System aus PtO₂ und H₂ getestet (Tabelle 23, Eintrag 4). Das erstgenannte System lieferte nur mutmaßlich massenspektrometrisch nachweisbare Spuren am gewünschten Alkan **193**, während Letzteres, neben einer Vielzahl diverser Nebenprodukte, das Alken (*E*)-**192** mit einer Ausbeute von 42% zum entsprechenden Alkan **193** reduzierte. Aufgrund des saubereren Reaktionsverlaufs, der

daraus resultierenden simpleren Aufreinigung und der geringen Ausbeuteunterschiede fiel die Wahl auf *Stryker's* Reagenz zur Reduktion der Doppelbindung.

Es wurden daraufhin Untersuchungen mit dem Ziel der Optimierung dieser Reaktion durchgeführt. Unter ökonomischen und ökologischen Gesichtspunkten wurde der

Tabelle 24: Untersuchungen zur Optimierung der Reduktion der Doppelbindung.

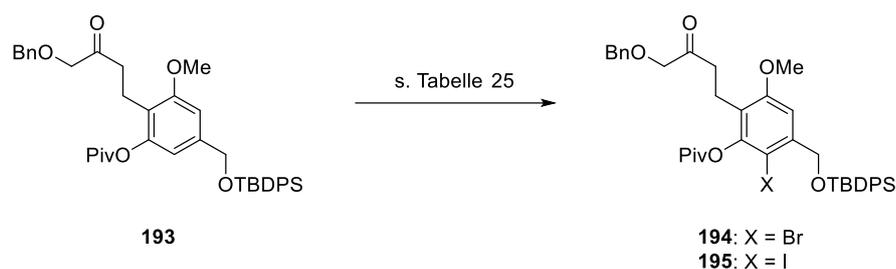
Eintrag	Äquivalente PhSiH ₃	Temperatur	Ausbeute
1	1.50	100 °C	19-28%
2	1.50	0 °C → RT	30%
3	1.00	0 °C → RT	41%
4	0.75	0 °C → RT	27%

Reaktionsbedingungen: [Ph₃PCuH]₆ (5 mol%), PhSiH₃, PhMe, 1 d.

katalytische Einsatz des *Stryker's* Reagenz durch die Verwendung von PhSiH₃ als Hydridquelle angestrebt. Hierbei konnten Ausbeuten von 19-28% erzielt werden (Tabelle 24, Eintrag 1). Die

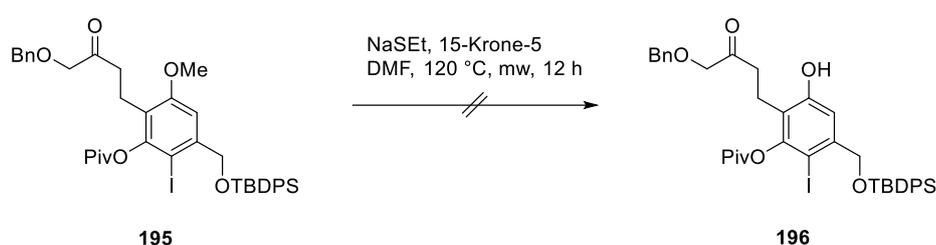
Reduktion der Reaktionstemperatur hatte weder positiv noch negativ signifikante Auswirkungen auf den Ausgang der Reaktion zur Folge (Tabelle 24, Eintrag 2). Durch eine Verminderung der eingesetzten Menge an PhSiH₃ auf 1.00 Äquivalente konnte eine leichte Steigerung der Ausbeute auf 41% erreicht werden (Tabelle 24, Eintrag 3), während eine weitere Absenkung auf 0.75 Äquivalente wiederum eine Verringerung der Ausbeute auf 27% nach sich zog (Tabelle 24, Eintrag 4). Der Einsatz von *Stryker's* Reagenz erforderte außerdem den peniblen Ausschluss von O₂, um die Aktivität des CuH-Komplexes über eine ausreichend lange Zeitspanne zu gewährleisten. Nach der erfolgten Reduktion der Doppelbindung sollte der aromatische Kern des Alkans **193** in der verbliebenen freien Position *ortho* zur Methoxygruppe selektiv halogeniert werden.

Hierzu wurde zunächst auf die bereits auf einem analogen Substrat erfolgreich etablierte Methode unter Verwendung von I₂ und Ag₃PO₄ zurückgegriffen. Trotz ähnlicher elektronischer Eigenschaften des Substrats blieb eine Umsetzung zum Aryliodid **194** vermutlich infolge des gestiegenen sterischen Anspruchs aus (Tabelle 25, Eintrag 1). Hingegen führte eine Bromierung mittels NBS ungeachtet der höheren Stabilität der TBDPS-Schutzgruppe hauptsächlich zur Abspaltung ebenjener Schutzgruppe unter diesen Reaktionsbedingungen (Tabelle 25, Eintrag 2). Somit wurde wiederum von einer Bromierung Abstand genommen und mittels I₂ und CAN erneut versucht, den aromatischen Kern zu funktionalisieren. Wider Erwarten erfolgte die Iodierung trotz des größeren sterischen Anspruchs des Substrats selektiv in *ortho*-Position zum Piv-Ester in 57% Ausbeute (Tabelle 25, Eintrag 3). Ein weiterer Versuch der Iodierung mithilfe eines Überschusses an Ag₃PO₄ zur Aktivierung des I₂ lieferte allerdings keinen Umsatz (Tabelle 25, Eintrag 4).

**Tabelle 25:** Untersuchungen zur Halogenierung des Aryls **193**.

Eintrag	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
1	I ₂ (1.00 Äq.), Ag ₃ PO ₄ (0.37 Äq.), CHCl ₃ , RT, 6 d	–
2	NBS (1.00 Äq.), CCl ₄ , 77 °C, 1 d	Zersetzung
3	I ₂ (1.00 Äq.), CAN (1.00 Äq.), CH ₃ CN, RT, 5 d	57%
4	I ₂ (1.00 Äq.), Ag ₃ PO ₄ (1.10 Äq.), CHCl ₃ , RT, 1 d	–

In Anbetracht der Tatsache, dass von den untersuchten Methoden zur Halogenierung die Einzige, die einen Umsatz des Substrats erbrachte, mit der verkehrten Regioselektivität einherging, wurde die selektive Spaltung des Methylethers auf ihre Durchführbarkeit hin überprüft. Dadurch bestünde die Möglichkeit, das Aryliodid **195** zunächst zum korrespondierenden Biaryl aufzubauen, die Seitenkette *via Wittig*-Reaktion zu verlängern und abschließend die phenolische Hydroxygruppe aus dem Methylether freizusetzen, um so ein geeignetes Substrat für die enantioselektive *Wacker*-Zyklisierung zu erhalten. Zur Einstellung des Substituentenmusters des Parnafungin C (**3**) müsste daraufhin noch eine Umschützung des Piv-Esters zum Methylether erfolgen.

**Abbildung 65:** Versuch der Entschützung der Methoxygruppe am Substrat **195**.

Jedoch konnte trotz der Zugabe des Kronenethers 15-Krone-5 zum Abfangen der Na⁺ und der daraus resultierenden gesteigerten Reaktivität des Thioethanolats keine Entschützung verzeichnet werden (Abbildung 65). Damit konnte weder eine regioselektive Iodierung noch eine selektive Entschützung der Methoxygruppe realisiert werden, weswegen die selektive Funktionalisierung des aromatischen Kerns und der daran anschließende Aufbau des Biarylelements zu einem geeigneten Zeitpunkt nach erfolgter *Wacker*-Zyklisierung stattfinden sollte.

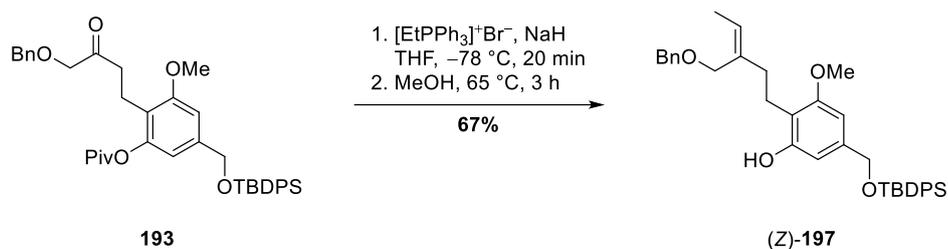


Abbildung 66: Kombinierte *Wittig*-Reaktion und Entschützung der Piv-Schutzgruppe zum Erhalt des *Z*-Alkens (*Z*)-**197**.

Als Ausgangspunkt hierfür diente das Alkan **193**, das unter den modifizierten Bedingungen der *Wittig*-Reaktion mit vollständiger *Z*-Selektivität zum entsprechenden *Z*-Alken umgesetzt und nach Entfernung des Lösungsmittels durch die Zugabe von MeOH zu den weiterhin vorherrschenden basischen Bedingungen zum Phenol (*Z*)-**197** mit einer Ausbeute von 67% entschützt wurde (Abbildung 66).

2.3.3 Synthese des (S,S)-*i*Pr-BOXAX-Liganden (S,S)-**91b**

Nach dem Erhalt des entschützten Phenols (*Z*)-**197** als Startmaterial der enantioselektiven *Wacker*-Zyklisierung stand für deren Durchführung die Synthese des chiralen Liganden (S,S)-*i*Pr-BOXAX (S,S)-**91b** an. Gegenüber dem ursprünglich für diese Umsetzung angedachten (S,S)-Bn-BOXAX-Liganden (S,S)-**91a** wies dieser in aktuelleren vorangegangenen Untersuchungen in der Arbeitsgruppe *Tietze* bei nahezu identischen Ausbeuten eine nochmals höhere Induktion der jeweils gewollten Stereoinformation auf.^[128] Die Synthese erfolgte hierbei entlang einem in der Arbeitsgruppe optimierten Protokoll, basierend auf einer literaturbekannten Vorschrift von *Hayashi* und *Myers et al.*^[91,129–133]

Beginnend mit der benzylichen Dibromierung des kommerziell erhältlichen 1-Brom-2-methylnaphthalen (**198**) wurde das Tribromid **199** in einer *Wohl-Ziegler*-Reaktion mittels NBS und dem Radikalstarter AIBN in 85% Ausbeute erhalten.^[147] Die Dibrommethylgruppe wurde anschließend in siedender verdünnter wässriger HCO₂H in die Formylgruppe des Carbaldehyds **200** mit einer Ausbeute von 76% überführt.^[148] Diese wurde wiederum direkt in einer *Pinnick*-Oxidation mittels dem Oxidationsmittel NaClO₂, dem Scavenger 2-Methyl-2-buten sowie NaH₂PO₄ · H₂O als Puffer zur entsprechenden Carbonsäure **201** mit einer Ausbeute von 93% oxidiert (Abbildung 67).^[149]

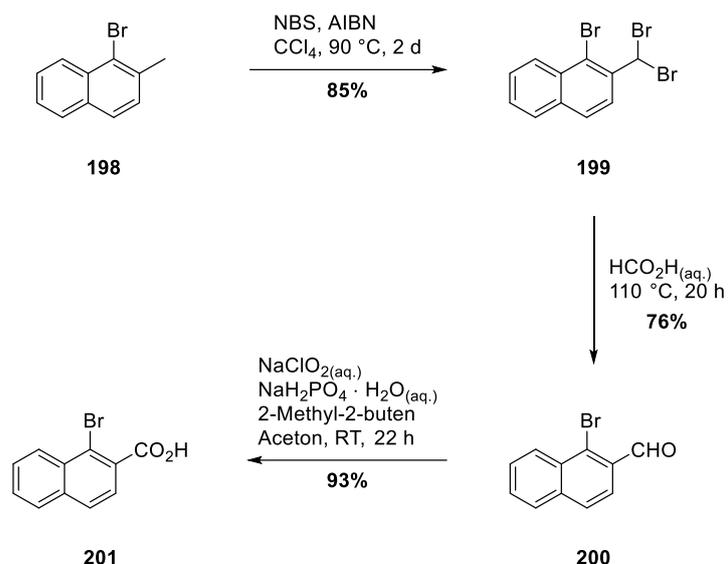


Abbildung 67: Synthese der Carbonsäure **201**.

Parallel dazu wurde die L-Aminosäure (S)-Valin ((S)-**203**) mittels LiAlH_4 mit einer Ausbeute von 66% zum Alkohol (S)-Valinol ((S)-**204**) reduziert.^[150] Sowohl die Carbonsäure **201** als auch der chirale Alkohol (S)-**204** wurden in einer vierstufigen Synthesesequenz zum Aufbau des Oxazolin-Grundgerüsts (S)-**202** kombiniert.^[151]

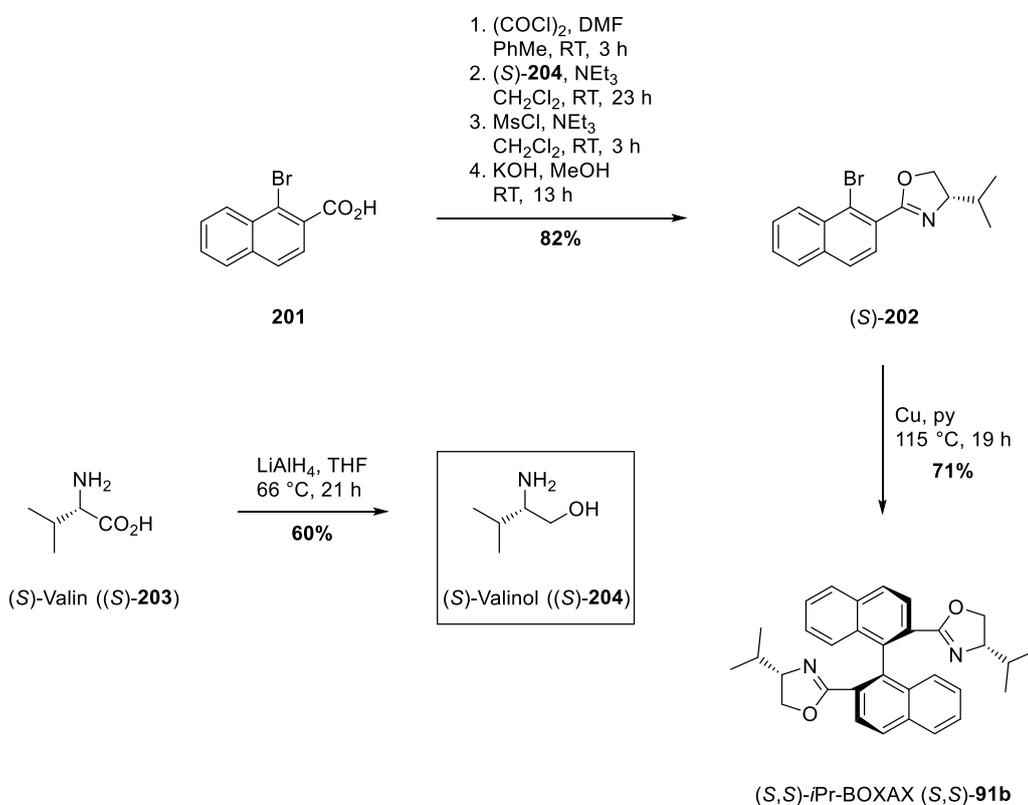


Abbildung 68: Darstellung des (S,S)-iPr-BOXAX-Liganden (S,S)-**91b**.

Hierzu fand zunächst eine *in situ* Aktivierung der Carbonsäure **201** mit $(\text{COCl})_2$ und katalytischen Mengen DMF zum Säurechlorid statt, das nachfolgend basenvermittelt mit dem chiralen Aminoalkohol (S)-**204** zum Amid umgesetzt wurde. Mesylierung der freien Hydroxygruppe mittels MsCl unter basischen Reaktionsbedingungen, gefolgt von einer baseninduzierten intramolekularen nukleophilen Substitution lieferte das (S)-Oxazolin (S)-**202** in 82% Ausbeute. Dabei ist erwähnenswert, dass keine Aufreinigungsschritte für die jeweiligen Intermediate anfallen, was sich zum einen positiv in der Gesamtausbeute niederschlägt und zum anderen in der simplen praktischen Durchführbarkeit widerspiegelt. Den abschließenden Schritt in der gesamten Synthesesequenz bildete eine hoch diastereoselektive Kupfer-vermittelte *Ullmann*-Kupplung.^[129] Zur Gewährleistung der Reproduzierbarkeit und kurzer Reaktionszeiten sind hierbei allerdings einige Vorleistungen zu erbringen. Zum einen wäre in diesem Zusammenhang die Aktivierung des Kupfers durch aufeinanderfolgendes Waschen mit AcOH , MeOH und Et_2O sowie abschließendes Trocknen im Hochvakuum zu nennen und zum anderen sollte das verwendete Pyridin frisch über CaH getrocknet und abdestilliert werden. Unter diesen Voraussetzungen konnte der (S,S)-*i*Pr-BOXAX-Ligand (S,S)-**91b** in 71% Ausbeute erhalten werden (Abbildung 68).

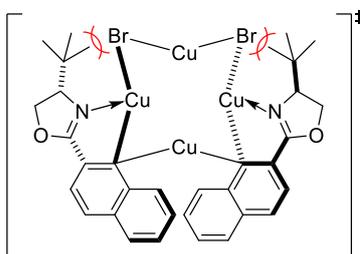


Abbildung 69: Postulierter Übergangszustand der *Ullmann*-Kupplung am Modell des (S,S)-*i*Bu-BOXAX-Liganden nach *Andrus*.

Der hohe Grad an Diastereoselektivität, mit der die Ausbildung des BOXAX-Liganden in der *Ullmann*-Kupplung einhergeht, rührt von der Ausbildung eines achtegliedrigen Übergangszustand bestehend aus einer Diaryl- $\text{C}_{ipso}\text{-Cu}^{\text{I}}$ -Spezies und $\text{Cu}^{\text{I}}\text{Br}$, wie er von *Andrus* für ein Modell der Ausbildung des (S,S)-*i*Bu-BOXAX-Liganden postuliert wurde.^[152] Die Konfiguration der Biaryl-Achse ergibt sich dabei als Folge der Minimierung der sterischen Abstoßung zwischen den Oxazolin-Substituenten sowie der verbrückenden Bromid-Liganden (Abbildung 69).

2.3.4 Wacker-Zyklisierung zum Aufbau des Vinylchromans (S)-207

Die Voraussetzungen der enantioselektiven Wacker-Zyklisierung wurden mit der Synthese des (S,S)-iPr-BOXAX-Liganden (S,S)-91b und dem Erhalt des Phenols (Z)-197 als Ausgangsmaterial beide erfüllt, sodass das Phenol (Z)-197 mittels Pd(TFA)₂ und dem (S,S)-iPr-BOXAX-Liganden (S,S)-91b bei einer Katalysatorbeladung von 10 mol% sowie p-Benzochinon in einer Ausbeute von 15% und einem Enantiomerenüberschuss von 96.6% in das Vinylchroman (S)-207 überführt wurde. Zusätzlich konnten 7% des Startmaterials reisoliert werden (Abbildung 70).

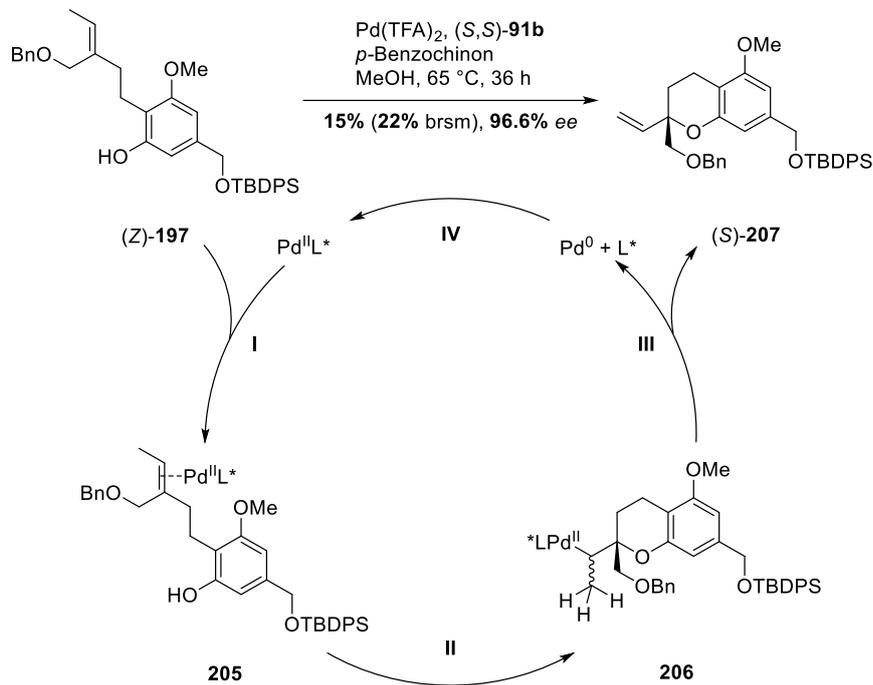


Abbildung 70: Enantioselektive Synthese des Vinylchromans (S)-193 und postulierter Mechanismus der Wacker-Zyklisierung.

Die enantioselektive Umsetzung des Phenols (Z)-197 zum Vinylchroman (S)-207 in der Wacker-Zyklisierung folgt dem nachfolgend dargestellten postulierten Mechanismus. Ausgehend vom Phenol (Z)-197 erfolgt zunächst eine enantiofaciale Koordination des *in situ* generierten chiralen Pd^{II}-BOXAX-Komplexes an der Z-konfigurierten dreifach substituierten Doppelbindung (I). Anschließend überführt eine intramolekulare Oxy-palladierung (II) mit darauffolgender β -H-Eliminierung (III) den π -Komplex **205** in das Vinylchroman (S)-207 unter Freisetzung einer Pd⁰-Spezies. Diese wird wiederum nachfolgend *via* p-Benzochinon zum aktiven Pd^{II}-Ligand-Komplex reoxidiert (IV). Die Annahme der (S)-Konfiguration des erhaltenen Vinylchromans (S)-207 basiert hierbei auf Vergleiche der optischen Rotation und NMR-spektroskopischer Daten verschiedener (S)-konfigurierter analoger Strukturen.

Die Synthese des Vinylchromans (S)-**207** konnte zwar auf dem beschriebenen Weg durchgeführt werden, allerdings fielen die Ausbeuten nicht zufriedenstellend aus.

2.4 Synthese des Chromans *syn*-266 und des Biaryls (*Z*)-272

Nachdem sowohl eine selektive Entschützung einer der beiden Hydroxygruppen nach erfolgtem Aufbau der Biarylstruktur als auch eine selektive Schützung dieser beiden Gruppen aufgrund einer inadäquaten Regioselektivität während der darauffolgenden Halogenierung scheiterten, sollte der Aufbau des Biarylelements zu einem geeigneten Zeitpunkt in der Synthese nach Erhalt des Vinylchromans durchgeführt werden. Dieses Vorgehen würde zusätzlich zur *Wacker*-Zyklisierung auch die Verwendung der enantio-selektiven *Domino-Wacker/Carbonylierung/Methoxylierung* zum Aufbau des Vinylchromans ermöglichen, auf die bisher unter Berücksichtigung möglicher Schwierigkeiten, die eine selektive Reduktion einer der beiden dann im Substrat befindlichen Methylester mit sich bringen würde, verzichtet wurde. Des Weiteren war vorgesehen, die aufgetretenen Schwierigkeiten der Reduktion der Doppelbindung des α,β -ungesättigten Ketons (*E*)-208 zu adressieren.

2.4.1 Untersuchungen zum Aufbau des Ketons 217

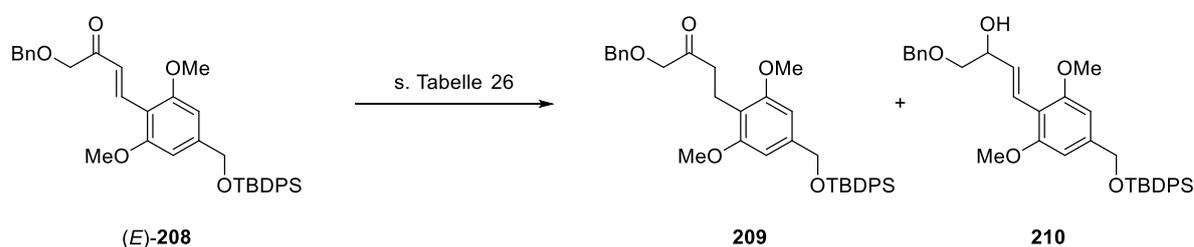


Tabelle 26: Untersuchungen zur Optimierung der Hydrierung der Doppelbindung.

Eintrag	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
1	[Ph ₃ PCuH] ₆ (1 mol%), PhSiH ₃ (1.00 Äq.), PhMe, 0 °C → RT, 1 d	66%
2	[Ph ₃ PCuH] ₆ (1 mol%), PMHS (3.00 Äq.), PhMe, 0 °C → RT, 1 d	62%
3	[Ph ₃ PCuH] ₆ (1 mol%), PMHS (3.00 Äq.), PhMe, -78 °C, 4 h → RT, 2 d	<20% Umsatz
4	Cu(OAc) ₂ (1 mol%), BDP (0.1 mol%), PMHS (2.00 Äq.), PhMe, RT, 1 d	<5% Umsatz
5	Cu(OAc) ₂ (10 mol%), BDP (1 mol%), PMHS (2.00 Äq.), PhMe, RT, 1 d	<20% Umsatz
6	[Ph ₃ PCuH] ₆ (0.50 Äq.), PMHS (2.00 Äq.), PhMe, 0 °C, 1 d	210 ↑
7	[Ph ₃ PCuH] ₆ (0.50 Äq.), PMHS (2.00 Äq.), PhMe, 66 °C, 1 d	Polymerisation

Die Untersuchungen zur Optimierung der Reduktion wurden am α,β -ungesättigten Keton (*E*)-208 durchgeführt und fußten auf der katalytischen Nutzung von *Stryker's* Reagenz,

mit der bereits in vorherigen Tests erste Erfahrungen gesammelt wurden. Durch den sorgfältigen Ausschluss von O₂ infolge einer optimierten praktischen Durchführung der Reaktion konnte mit einer Katalysatorbeladung von 1 mol% das Keton **209** in einer Ausbeute von 66% erhalten werden (Tabelle 26, Eintrag 1). Ein Wechsel der Hydridquelle von PhSiH₃ hin zum weniger empfindlichen Polymer PMHS resultierte in einer nahezu identischen Ausbeute (Tabelle 26, Eintrag 2). Jedoch wurde entgegen der literaturgestützten Annahme der hohen Selektivität des *Stryker's* Reagenz im Reaktionsprozess die Reduktion des Ketons zum Allylalkohol **210** ebenfalls verzeichnet. Die Unterdrückung dieser Nebenreaktion konnte weder durch eine Verminderung der Temperatur (Tabelle 26, Eintrag 3) noch durch den Wechsel auf ein selektiveres Katalysatorsystem (Tabelle 26, Eintrag 4 und 5) bei gleichzeitigem Erhalt einer zufriedenstellenden Umsatzrate erzielt werden. Während die Erhöhung der Katalysatorbeladung und die damit einhergehende gesteigerte Umsatzrate in einer unselektiveren Hydrierung resultierte (Tabelle 26, Eintrag 6), wurde bei zusätzlicher Erhöhung der Reaktionstemperatur ein unlösliches Polymer erhalten (Tabelle 26, Eintrag 7).

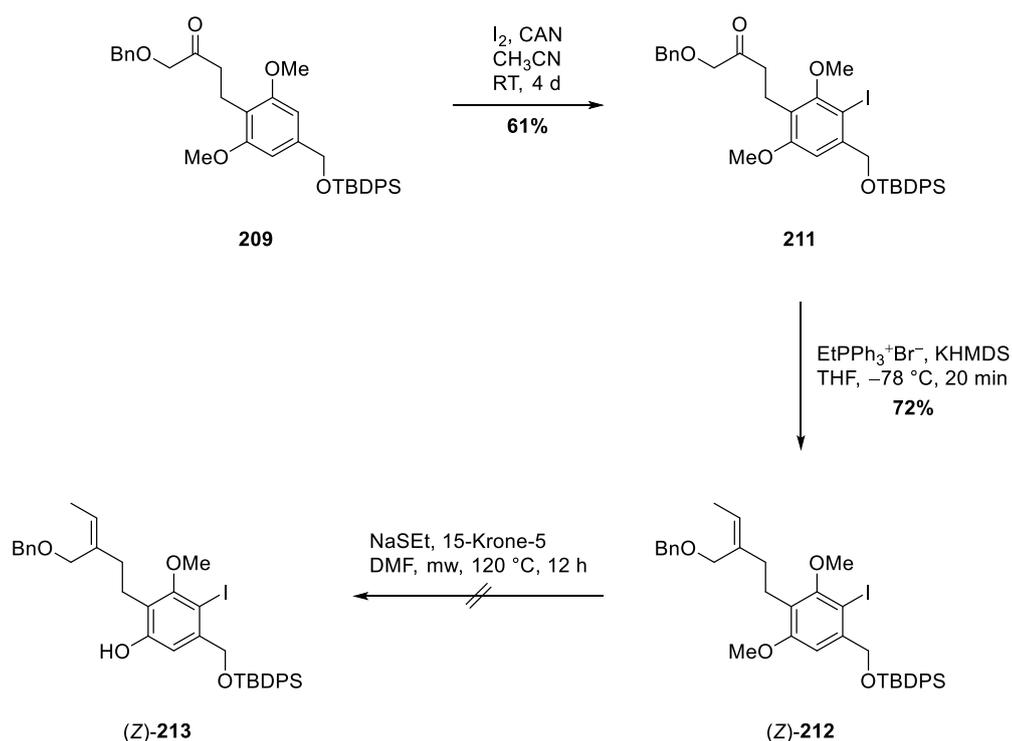


Abbildung 71: Untersuchung einer möglichen selektiven mono-Demethylierung am Aryliodid (Z)-**212**.

Des Weiteren wurde am Substrat **209** die Durchführbarkeit einer selektiven Entschützung nach erfolgter Halogenierung getestet. Nach Iodierung mittels I₂ und CAN in 61% Ausbeute wurde das Keton **211** in der darauffolgenden *Wittig*-Reaktion in einer Ausbeute von 72% zum *Z*-Alken (Z)-**212** umgesetzt. Die *Wittig*-Reaktion erforderte indes eine

Modifizierung der Reaktionsbedingungen, um eine Zersetzung des iodierten Substrats **211**, die allem Anschein nach als Folge einer reduktiven Dehalogenierung durch die Hydrid-basierte Base NaH eintrat, zu verhindern. Somit genügte bereits der Wechsel auf KHMDS als Base für einen erfolgreichen Ablauf der Reaktion. Die anschließende mono-Demethylierung des Aryliodids (*Z*)-**212** mithilfe von NaSEt konnte zwar beobachtet werden, ging jedoch mit einer gleichzeitig ablaufenden reduktiven Dehalogenierung einher (Abbildung 71).

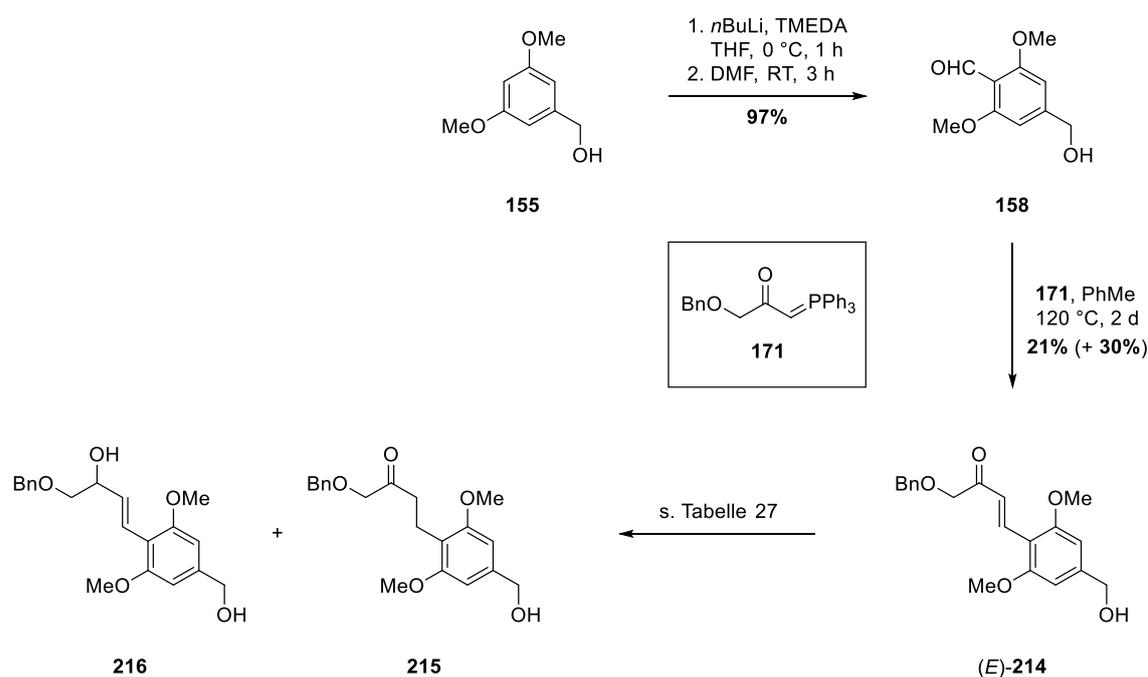


Tabelle 27: Untersuchungen zur Reduktion der Doppelbindung am Benzylalkohol (*E*)-**214**.

Eintrag	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
1	[Ph ₃ PCuH] ₆ (1 mol%), PMHS (3.00 Äq.), PhMe, 0 °C, 1 d	–
2	[Ph ₃ PCuH] ₆ (1 mol%), PMHS (3.00 Äq.), THF, 0 °C, 1 d	216 ↑
3	[Ph ₃ PCuH] ₆ (1 mol%), PMHS (3.00 Äq.), THF, 66 °C, 1 d	215:216 ~2:1
4	[Ph ₃ PCuH] ₆ (0.50 Äq.), PMHS (2.50 Äq.), THF, RT, 2 d	Polymerisation

Parallel zu den Hydrierungsuntersuchungen am geschützten Benzylalkohol (*E*)-**208** (Tabelle 26) wurden in diesem Zusammenhang weitere Tests am ungeschützten Analogon (*E*)-**214** durchgeführt. Für dessen Synthese fand ausgehend vom Benzylalkohol **155** zunächst eine *ortho*-Formylierung nach einer aus der Arbeitsgruppe Bräse entlehnten Vorschrift statt,^[153] die sich nur geringfügig von den zuvor getesteten Methoden unterschied, allerdings Maßstab-unabhängige reproduzierbare Ergebnisse lieferte, sofern die Qualität des *n*BuLi gewährleistet werden konnte. Die Formylierung gelang hiermit in einer Ausbeute von **97%** und der erhaltene Aldehyd **158** wurde im

Anschluss mit dem P-Ylid **171** zum Alken (*E*)-**214** umgesetzt. Die *Wittig*-Reaktion lieferte das α,β -ungesättigte Keton (*E*)-**214** in Reinform allerdings nur mit einer Ausbeute von 21% sowie weitere 30% in Form einer mit Triphenylphosphanoxid verunreinigten Fraktion. In der nachfolgenden Hydrierung wurde nach dem Löslichkeitsbedingten Wechsel des Solvents eine erhöhte Ausbildung des durch Reduktion der Carbonylfunktion erhaltenen korrespondierenden Alkohols **216** verzeichnet (Tabelle 27, Eintrag 2 und 3). In Analogie zum geschützten Benzylalkohol (*E*)-**208** trat auch in diesem Fall bei einer Erhöhung der Katalysatorbeladung eine Polymerisation zu einem unlöslichen glasigen Feststoff auf (Tabelle 27, Eintrag 4).

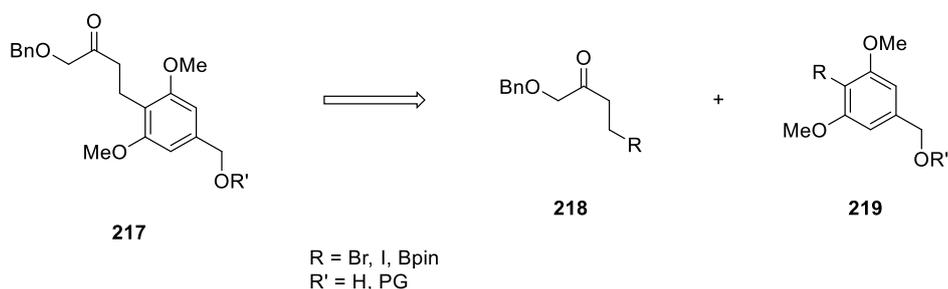


Abbildung 72: Retrosynthetische Analyse des Ketons **217**.

Im Hinblick auf die weiterhin bestehenden Probleme (moderate Ausbeuten, Reduktion der Carbonylgruppe) mit der die Reduktion der Doppelbindung einherging, wurde eine weitere Modifikation der Synthesestrategie in diesem Punkt angedacht. Eine *Suzuki-Miyaura*-Kreuzkupplung der Fragmente vom Typ **218** und **219** würde zum einen die Reduktion der Doppelbindung obsolet machen und zum anderen ein höheres Maß an Flexibilität in Bezug auf eine Schützung der benzylichen Hydroxyfunktion gewähren. Des Weiteren wäre diese Strategie mit einer Einsparung von Syntheseschritten verbunden (Abbildung 72).

Die Synthese des aromatischen Bausteins **219** erfolgte ausgehend vom kommerziell erhältlichen Arylbromid **220**. Methylierung mit Me_2SO_4 unter basischer Reaktionsführung erzeugte den Methylester **221** in einer Ausbeute von 89%. Dieser wurde wiederum mittels DIBAL-H in 84% Ausbeute zum Benzylalkohol **222** reduziert. Somit konnte innerhalb zweier Reaktionsschritte mit jeweils guten Ausbeuten ein notfalls flexibel schützbares Substrat für die Kreuzkupplung synthetisiert werden.

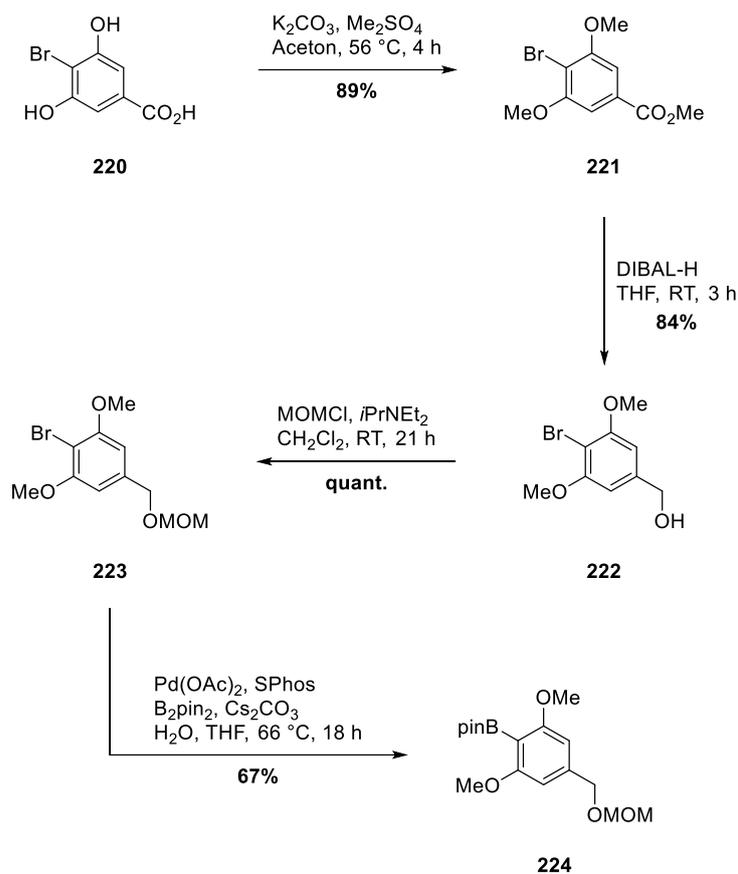


Abbildung 73: Synthese des Arylbromids **222** sowie des Boronsäureesters **224**.

Zusätzlich wurde ein Teil des Arylbromids **222** zur weiteren Steigerung der Flexibilität zum Arylpinakolboronsäureester **224** umgesetzt. Hierzu wurde der Benzylalkohol **222** zunächst basenvermittelt *via* MOMCl quantitativ in den entsprechenden Ether **223** überführt und anschließend unter den optimierten Bedingungen der *Miyaura*-Borylierung in 67% Ausbeute boryliert (Abbildung 73).

Die Synthese des Alkylfragments **218** erfolgte über eine Umsetzung des kommerziell erhältlichen Säurechlorids **225** zum Weinrebamid **226** unter Einsatz von *N,O*-Dimethylhydroxylamin-Hydrochlorid im basischen Milieu in einer Ausbeute von 98%. Die nachfolgende *Grignard*-Reaktion mit Vinylmagnesiumbromid konnte trotz verschiedener getesteter Variationen einer literaturbekannten Methode in maximal 14% Ausbeute reproduziert werden.^[154] Ein effizienter Zugang zum α,β -ungesättigten Keton **227** durch ebenjene *Grignard*-Reaktion aus dem Methylester **170** scheiterte ebenfalls (Abbildung 74).

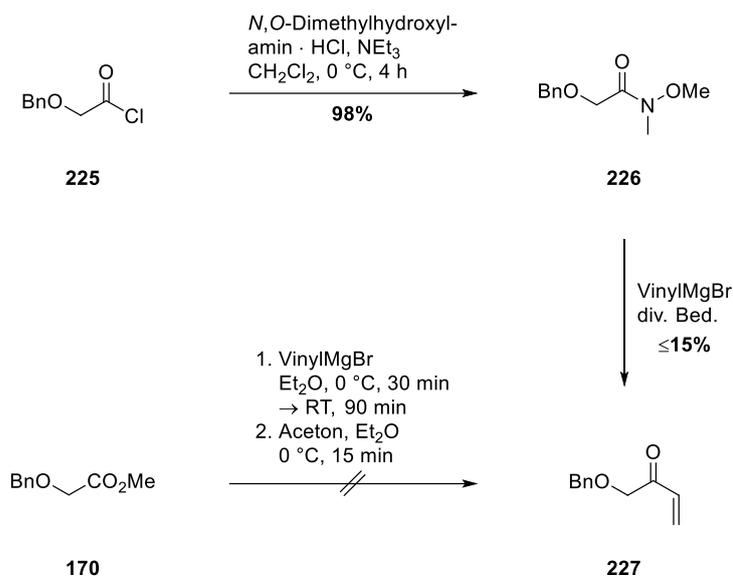


Abbildung 74: Darstellung des α,β -ungesättigten Ketons **227**.

Als problematisch in diesem Zusammenhang stellte sich die Neigung des α,β -ungesättigten Ketons **227** zur Polymerisation heraus. Nichtsdestotrotz konnte eine regioselektive Borylierung zum Pinakolboronsäureester **228** mit dem Katalysator **229** in 21% Ausbeute durchgeführt werden (Abbildung 75).^[155]

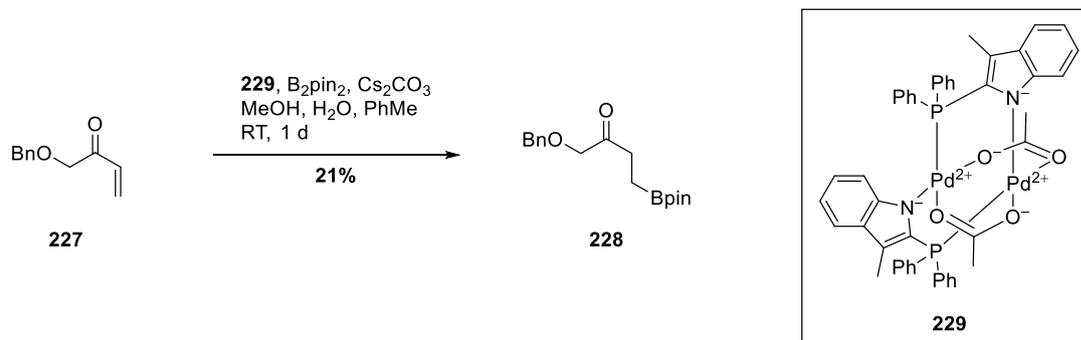


Abbildung 75: Borylierung des α,β -ungesättigten Ketons **227**.

Aufgrund der Labilität des α,β -ungesättigten Ketons **227** entpuppte sich dieser Synthesepfad zum Aufbau des Alkylfragments **218** allerdings als nicht zielführend. Daher wurde ein Aufbau des Alkylfragments **218** über eine Oxygenierung des Alkens **230** mittels *m*CPBA zum Epoxid **231** in quantitativer Weise mit darauffolgender Lewis-Säure-katalysierter regioselektiver Öffnung des Oxiran-Rings durch BnOH verfolgt. Die Ringöffnung erfolgte jedoch nicht mit der erhofften Selektivität, wodurch der sekundäre Alkohol **232** nur mit einer Ausbeute von 18% erhalten wurde (Abbildung 76).

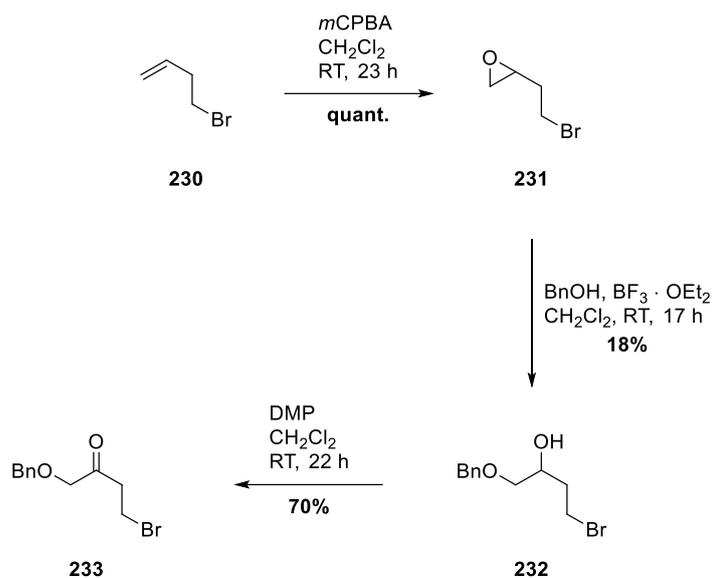


Abbildung 76: Synthese der Alkylbromide **232** und **233**.

Der Alkohol **232** wiederum konnte *via* DMP zum Keton **233** in 70% Ausbeute oxidiert werden und sowohl der Alkohol **232** als auch das Keton **233** sollten daraufhin Cu^{I} -katalysiert zu den entsprechenden Pinakolboronsäureestern **234** und **235** umgesetzt werden.

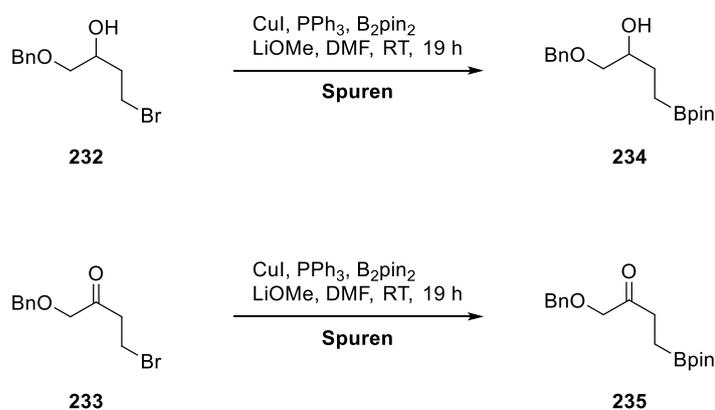


Abbildung 77: Umsetzung der Alkylbromide **232** und **233** zu den korrespondierenden Boronsäureestern **234** und **235**.

Die beiden Bororganyle **234** und **235** konnten jedoch nicht in signifikanten Mengen isoliert, sondern nur massenspektrometrisch nachgewiesen werden (Abbildung 77). Ebenso scheiterte der Versuch der Borylierung des Alkohols **232** über einen intermediären Lithium-Halogen-Austausch (Abbildung 78).

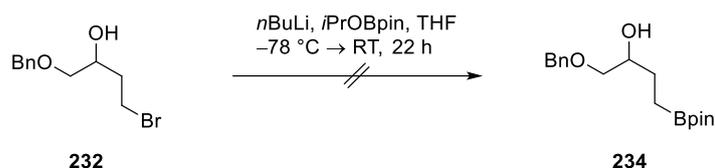


Abbildung 78: Versuch der Borylierung des Alkylbromids **232**.

Infolge des flexiblen Zugangs zu den beiden Fragmenten wurde ein Versuch der Kupplung des Alkylbromids **232** mit dem Arylpinakolboronsäureester **224** unternommen. Bei Anwendung der optimierten Reaktionsparameter der *Suzuki-Miyaura*-Kreuzkupplung wurde jedoch keine Produktbildung beobachtet (Abbildung 79).

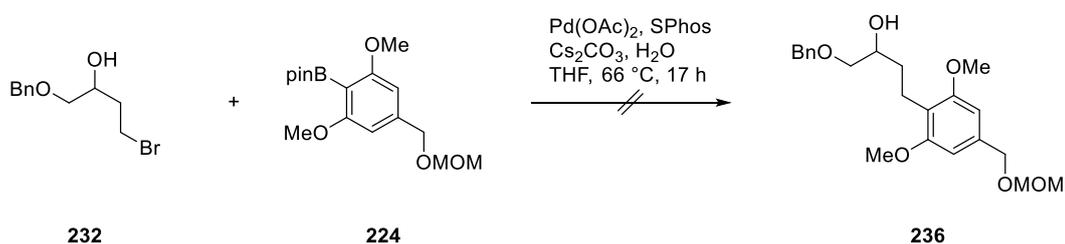


Abbildung 79: *Suzuki-Miyaura*-Kreuzkupplung der beiden Fragmente **224** und **232**.

Des Weiteren wurde die Hydroborierung eines entsprechend geschützten Vinylalkohols untersucht.

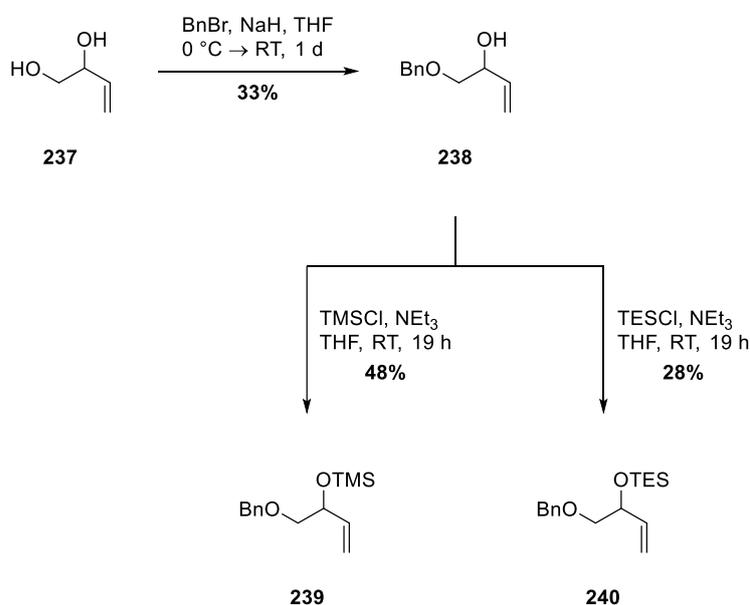


Abbildung 80: Synthese der Alkene **239** und **240**.

Die mono-Benzilylierung der primären Hydroxyfunktion des kommerziell erhältlichen Alkendiol **237** zum sekundären Alkohol **238** verlief erwartungsgemäß mit 33% Ausbeute und nur geringer Selektivität. Daraufhin erfolgte eine Silylierung der verbliebenen freien

Hydroxygruppe mittels TMSCl und TESCl zu den entsprechenden Silylethern **239** und **240** in 48% respektive 28% Ausbeute (Abbildung 80).

Sowohl die TMS- als auch die TES-Schutzgruppe sollten hierbei nur temporär im Substrat verbleiben und in Folge der basischen Bedingungen in der Reaktionsführung der *Suzuki-Miyaura*-Kreuzkupplung nach erfolgter *in situ* Hydroborierung direkt wieder entfernt werden.

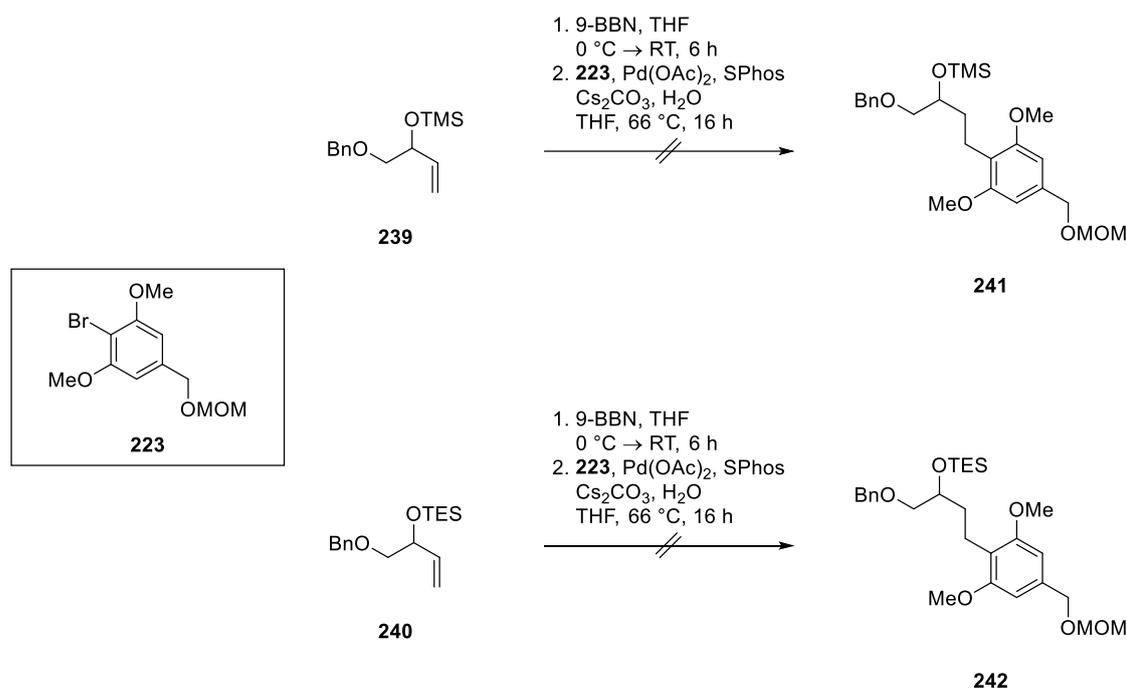


Abbildung 81: *In situ* Hydroborierung und darauffolgende *Suzuki-Miyaura*-Kreuzkupplung der Alkene **239** und **240**.

Es konnte allerdings mit keinem der beiden Substrate die *in situ* Hydroborierung mittels 9-BBN und darauffolgender *Suzuki-Miyaura*-Kreuzkupplung unter den bisherigen Standardbedingungen erfolgreich gestaltet werden (Abbildung 81). Konzeptionell würde die Palladium-katalysierte Kupplung eines Alkyl- und eines Arylfragments Vorteile in Bezug auf eine erhöhte Flexibilität der Schutzgruppenstrategie vor allem der benzyliischen Hydroxygruppe sowie eine verkürzte und elegantere Syntheseroute bieten. Zur Realisierung hätten indes noch grundlegende Probleme gelöst werden müssen, die nicht mehr im zeitlichen Rahmen dieser Arbeit verfolgt werden konnten.

2.4.2 Synthese des Methylesters *syn*-266

Nachdem eine Verbesserung in der Darstellung des Ketons **217** in den beschriebenen Untersuchungen nicht erreicht werden konnte, wurde im Folgenden auf Arbeiten von

Judith Hierold im Rahmen ihrer Untersuchungen zur Synthese von Parnafungin-Derivaten zurückgegriffen.^[156] Durch die Verwendung der MOM-Schutzgruppe zur Schützung der benzylichen Hydroxygruppe sollten sowohl die Hydrierung der Doppelbindung des analogen α,β -ungesättigten Ketons als auch die selektive Entschützung einer der beiden Methoxygruppen zum Erhalt des Vorläufersubstrats der Wacker-Zyklisierung zufriedenstellend bewerkstelligt werden können.

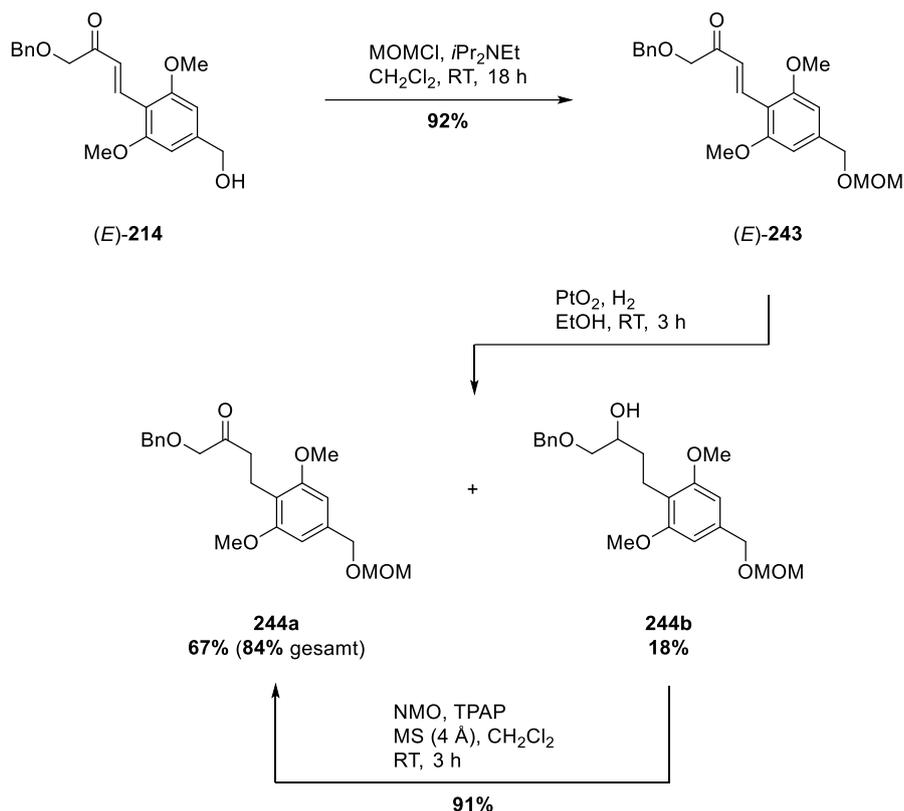


Abbildung 82: Darstellung des Ketons **244a**.

Für die angedachte Synthese diente das Keton (E) -214 als Ausgangssubstrat, das aus einer Wittig-Reaktion des Aldehyds **158** mit dem P-Ylid **171** resultierte (siehe S. 95, Tabelle 27). Die darauffolgende baseninduzierte Schützung der freien benzylichen Hydroxygruppe mittels MOMCl lieferte den MOM-Ether (E) -243 in einer Ausbeute von 92%. Hierbei war auch der Einsatz der mit Triphenylphosphanoxid verunreinigten Fraktion des Benzylalkohols (E) -214 bedenkenlos möglich, weshalb auf eine allzu aufwendige und zeitintensive Abtrennung dieser Verunreinigung verzichtet werden kann. In der anschließenden Reduktion der Doppelbindung wurde erneut auf PtO_2 und H_2 zurückgegriffen und das α,β -ungesättigte Keton (E) -243 mit einer Ausbeute von 67% in das Keton **244a** überführt. Zwar verlief die Umsetzung des MOM-geschützten Substrats (E) -243 unter diesen Bedingungen verhältnismäßig unproblematisch, jedoch sollte zur Vermeidung einer verstärkten Bildung verschiedener Nebenprodukte die Reaktion

dünnschichtchromatographisch kontrolliert werden. Zur einfachen Bestimmung des Reaktionsendes konnte zudem die nahezu vollständige Entfärbung der zuvor schwarzen Suspension herangezogen werden. Neben dem Keton **244a** wurden zusätzlich 18% des überreduzierten Alkohols **244b** erhalten, der separat mittels katalytischer Mengen TPAP und NMO in 91% Ausbeute zum Keton **244a** aufoxidiert werden konnte. Auf diese Weise ließ sich die Gesamtausbeute am Keton **244a** auf 84% steigern (Abbildung 82).

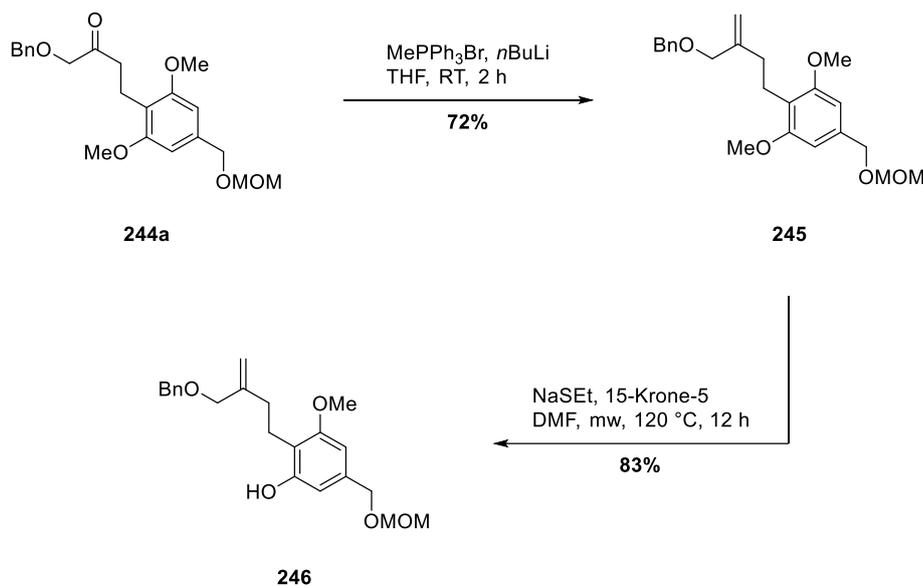


Abbildung 83: Synthese des Domino-Vorläufers **246**.

Eine nachfolgende *Wittig*-Reaktion mit MePPh_3Br sowie $n\text{BuLi}$ zur Erzeugung des aktiven Li-Ylids lieferte das Olefin **245** in 72% Ausbeute, das in der Folge dank der Stabilität der

Tabelle 28: Untersuchungen zur enantioselektiven Domino-*Wacker*/Carbonylierung/Methoxylierung.

Eintrag	BOXAX	Ausbeute	ee
1	(<i>S,S</i>)-Bn (<i>S,S</i>)- 91a	56%	91.8%
2	(<i>S,S</i>)- <i>i</i> Pr (<i>S,S</i>)- 91b	53%	99.2%

Reaktionsbedingungen: $\text{Pd}(\text{TFA})_2$ (5 mol%), BOXAX (20 mol%), *p*-Benzochinon (4.00 Äq.), CO (1 atm), MeOH, 40 °C, 2 d.

MOM-Schutzgruppe unter Verwendung von NaSEt und dem Kronenether 15-Krone-5 in der Mikrowelle in einer Ausbeute von 83% mono-demethyliert werden konnte (Abbildung 83). Das

erhaltene Phenol **246** wurde daraufhin in einer enantioselektiven Domino-*Wacker*/Carbonylierung/Methoxylierung unter Verwendung von $\text{Pd}(\text{TFA})_2$ (5 mol%), BOXAX-Ligand (*S,S*)-**91a/b** (20 mol%), *p*-Benzochinon (4.00 Äq.), CO (1 atm) in MeOH bei 40 °C und einer Reaktionszeit von 2 d umgesetzt. Beide BOXAX-Liganden lieferten mit 56 bzw. 53% nahezu identische Ausbeuten, allerdings konnte mit dem (*S,S*)-*i*Pr-BOXAX-Liganden (*S,S*)-**91b** mit 99.2% ee eine erheblich höhere Enantioselektivität erhalten werden (Tabelle 28, Eintrag 2). Nachfolgend ist der postulierte mechanistische Verlauf der

Domino-Sequenz für die Umsetzung zum chiralen Chroman (*S*)-**250** illustriert (Abbildung 84).

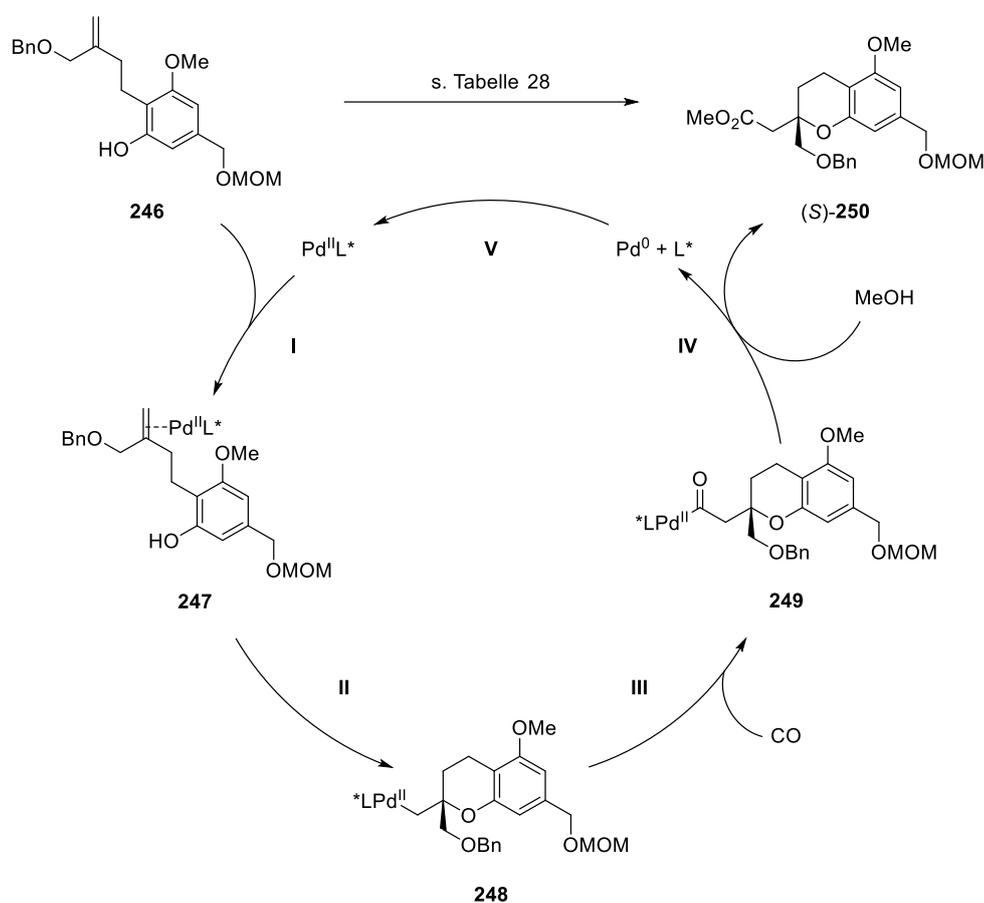


Abbildung 84: Postulierter Mechanismus der enantioselektiven Domino-Wacker/Carbonylierung/Methoxylierung.

Ausgehend vom Alkenylphenol **246** findet zunächst eine enantiofaciale Koordination des chiralen Pd^{II}-Ligand-Komplexes, bestehend aus Pd(TFA)₂ und dem chiralen (*S,S*)-*i*Pr-BOXAX-Liganden (*S,S*)-**91b** statt (I). Anschließend erfolgt der intramolekulare Angriff der phenolischen Hydroxygruppe auf die π-Olefin-Pd^{II}-Spezies **247** (II). Aufgrund der Chlorid-freien Reaktionsbedingungen sollte dieser Angriff nach *Hayashi* über eine *syn*-Oxypalladierung verlaufen. Die infolge der Zyklisierung entstandene σ-Alkyl-Pd^{II}-Spezies **248** kann angesichts fehlender β-ständiger Wasserstoffatome indes keine reduktive Eliminierung durchlaufen und insertiert dadurch in das in die Reaktionslösung eingeführte Kohlenstoffmonoxid (III). Darauf folgende Alkoholyse des Acyl-Pd^{II}-Intermediats **249** setzt sowohl das Domino-Produkt (*S*)-**250** als auch den chiralen (*S,S*)-*i*Pr-BOXAX-Liganden (*S,S*)-**91b** und Pd⁰ frei (IV), das abschließend *via* *p*-Benzochinon zum aktiven Pd^{II}-Ligand-Komplex reoxidiert wird (V).

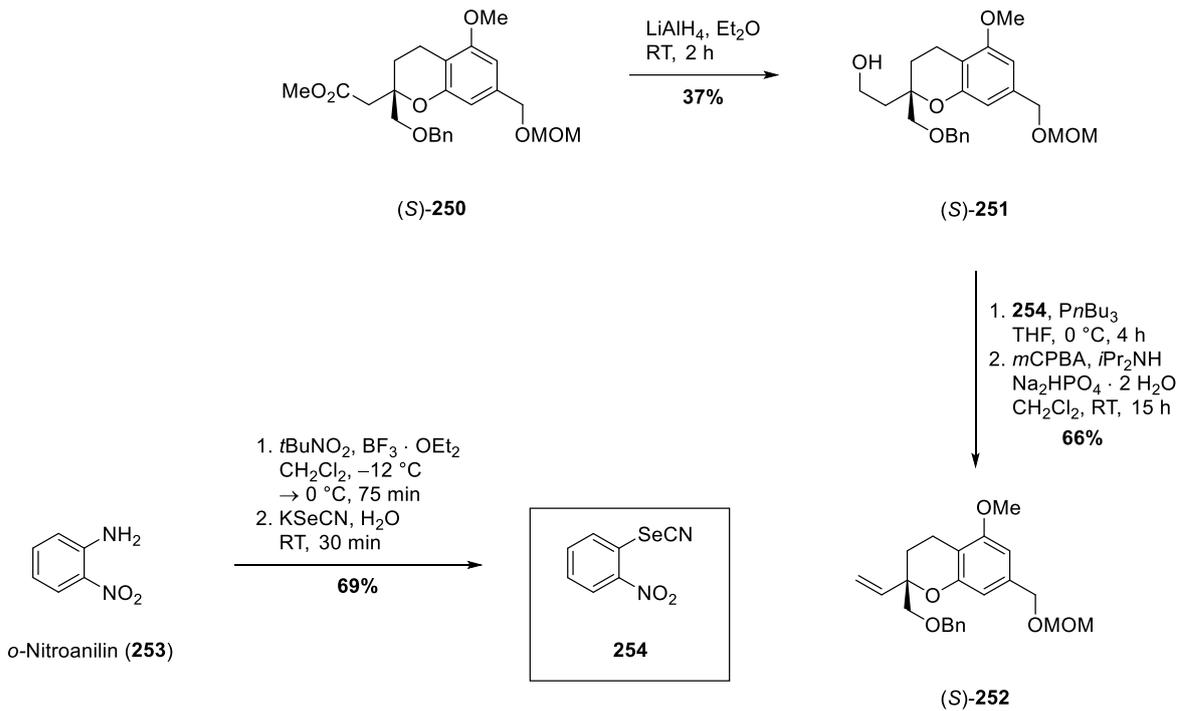


Abbildung 85: Überführung des Methylesters (S)-250 in das Vinylchroman (S)-252.

Zur Überführung des erhaltenen Methylesters (S)-250 in das Vinylchroman (S)-252 wurde dieser zunächst mittels LiAlH_4 zum korrespondierenden Alkohol (S)-251 in 37% Ausbeute reduziert. Abschließende Eliminierung der Hydroxyfunktion nach *Grieco* unter Verwendung des Selenocyanats **254**, PnBu_3 und $m\text{CPBA}$ führte zum Vinylchroman (S)-252 in 66% Ausbeute.^[157] Das hierfür benötigte Selenocyanat **254** konnte in einer zweistufigen Synthesesequenz aus dem kommerziell erhältlichen o-Nitroanilin (**253**) mit einer Ausbeute von 69% hergestellt werden (Abbildung 85).^[158]

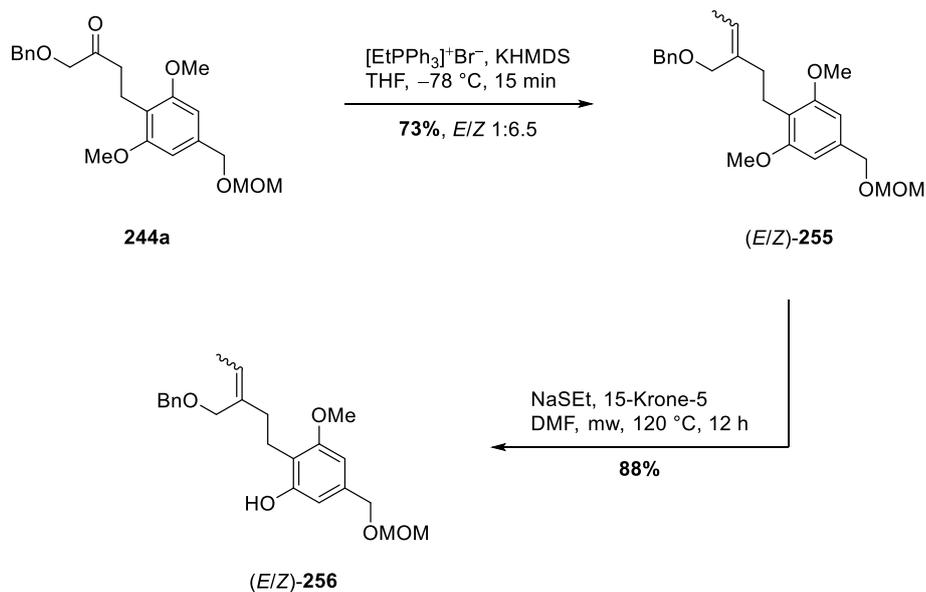


Abbildung 86: Darstellung des *Wacker*-Vorläufers (E/Z)-256.

Des Weiteren sollte ebenfalls die enantioselektive *Wacker-Zyklisierung* zum direkten Erhalt des chiralen Vinylchromans (*S*)-**252** auf das entsprechende MOM-geschützte Derivat angewendet werden. Hierzu wurde zunächst das Keton **244a** unter den optimierten Bedingungen der *Wittig-Reaktion* mit einer Ausbeute von 73% zum Alken (*E/Z*)-**255** umgesetzt. Im Gegensatz zu vorherigen Umsetzungen dieser Art konnte in diesem Fall keine vollständige *Z*-Selektivität, jedoch ein weiterhin annehmbares Verhältnis *E/Z* von 1:6.5 erreicht werden. Daraufhin führten vergleichbare Reaktionsbedingungen, wie sie vorher am terminalen Olefin **245** angewandt worden waren, unter mono-Demethylierung zum Phenol (*E/Z*)-**256** in 88% Ausbeute (Abbildung 86).

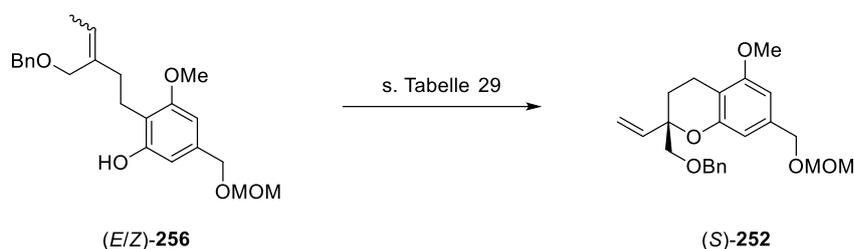


Tabelle 29: Untersuchungen zur enantioselektiven *Wacker-Zyklisierung*.

Eintrag	BOXAX	Ausbeute	ee
1	(<i>S,S</i>)-Bn (<i>S,S</i>)- 91a	62%	69.7%
2	(<i>S,S</i>)- <i>i</i> Pr (<i>S,S</i>)- 91b	75%	98.8%

Reaktionsbedingungen: Pd(TFA)₂ (10 mol%), BOXAX (20 mol%), *p*-Benzochinon (4.00 Äq.), MeOH, 40 °C, 2 d.

In der nachfolgenden *Wacker-Zyklisierung* kamen wiederum sowohl der (*S,S*)-Bn- als auch der (*S,S*)-*i*Pr-BOXAX-Ligand (*S,S*)-**91a/b** zum Einsatz.

Hierbei wurde jedoch im

Vergleich zur Domino-Sequenz für den (*S,S*)-Bn-BOXAX-Liganden (*S,S*)-**91a** ein starker Abfall der Enantioselektivität bei einer nur unwesentlich besseren Ausbeute beobachtet (Tabelle 29, Eintrag 1). Hingegen konnte mit dem (*S,S*)-*i*Pr-BOXAX-Liganden (*S,S*)-**91b** wiederum ein exzellenter Enantiomerenüberschuss bei einer signifikant verbesserten Ausbeute erzielt werden (Tabelle 29, Eintrag 2). In vorangegangenen Arbeiten im Arbeitskreis *Tietze* konnten mit dem Domino-Ansatz auf analogen Substraten im Regelfall höhere Enantioselektivitäten im Vergleich zur *Wacker-Zyklisierung* erzielt werden.^[93,126–128,159] Dieses Verhalten spiegelt sich im Vergleich der beiden Reaktionen unter Verwendung des (*S,S*)-Bn-BOXAX-Liganden (*S,S*)-**91a** wider. Mit Blick auf die überlegene Stereoinduktion des (*S,S*)-*i*Pr-BOXAX-Liganden (*S,S*)-**91b** entfällt dieser Vorteil der Domino-Sequenz, weswegen in diesem Fall die höhere Ausbeute und der kürzere Synthesepfad ausschlaggebend für die direkte Synthese des chiralen Vinylchromans (*S*)-**252** über eine enantioselektive *Wacker-Zyklisierung* waren.

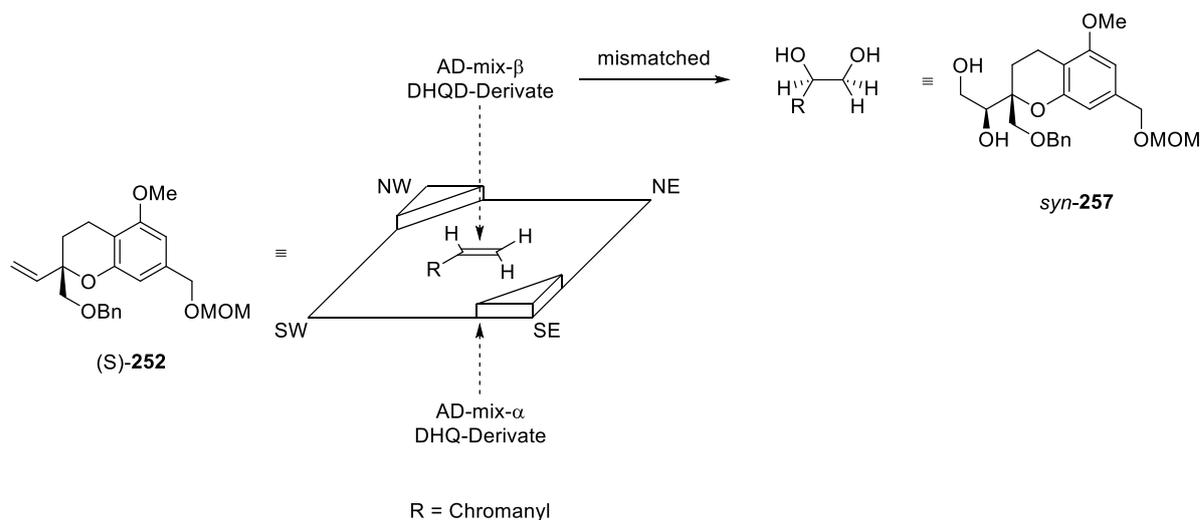


Abbildung 87: Voraussage der Stereoinduktion in der *Sharpless*-Dihydroxylierung des Vinylchromans (S)-252.

Mit dem Aufbau des ersten der beiden in Parnafungin C (**3**) lokalisierten Stereozentren im Zuge der enantioselektiven *Wacker*-Zyklisierung respektive der *Domino-Wacker*/Carbonylierung/Methoxylierung sollte im nächsten Schritt das zweite Stereozentrum selektiv in das Molekül inkorporiert werden. Für diesen Zweck stellt die *Sharpless*-Dihydroxylierung das Mittel der Wahl dar und sollte die diastereoselektive Funktionalisierung des Vinylchromans (S)-252 ermöglichen. Die *syn*-Anordnung der beiden (S)-konfigurierten Stereozentren im Parnafungin C (**3**) spiegelt allerdings nach *Sharpless's mnemonic device* den mismatched-Fall der Dihydroxylierung wider (Abbildung 87), sodass zur Maximierung der Diastereoselektivität in der Umsetzung des Vinylchromans (S)-252 zum Diol *anti/syn*-257 zunächst verschiedene Dihydrochinidin-basierte Liganden getestet wurden.

Für die *Sharpless*-Dihydroxylierung wurde neben den unterschiedlichen (DHQD)-Liganden auf ein System aus $K_2OsO_4 \cdot 2 H_2O$ (5 mol%), $K_3[Fe(CN)_6]$ (6.00 Äq.), K_2CO_3 (6.00 Äq.) und $MeSO_2NH_2$ (1.00 Äq.) in einem 1:1 Gemisch aus *t*BuOH/ H_2O bei Raumtemperatur gesetzt. Von den untersuchten Liganden wurden mit dem monomeren Liganden (DHQD)CLB (**260**) sowie den beiden dimeren Liganden (DHQD)₂PYR (**261**) und (DHQD)₂PHAL (**123**) mit *anti/syn*-Verhältnissen von 1:1.5 respektive 1:2.3 und 1:2.6 die geringsten Diastereoselektivitäten erzielt. Die erreichten Ausbeuten bewegten sich dabei in einem Bereich von 70-86% (Tabelle 30, Eintrag 4 bis 6). Etwas besser schnitten der Anthrachinon-verbrückte dimere Ligand (DHQD)₂AQN (**262**) und der monomere Vertreter (DHQD)MEQ (**259**) mit einer induzierten Diastereoselektivität von 1:3.6 und 1:3.5 ab, wobei mit letztgenanntem mit 88% die höchste Ausbeute erreicht werden konnte (Tabelle 30, Eintrag 2 und 3). Die optimale Kombination aus einer Ausbeute von 75% und einer

Diastereoselektivität von 1:4.3 konnte mit dem monomeren Phenanthrylether-basierten Liganden (DHQD)PHN (**258**) erwirkt werden (Tabelle 30; Eintrag 1).

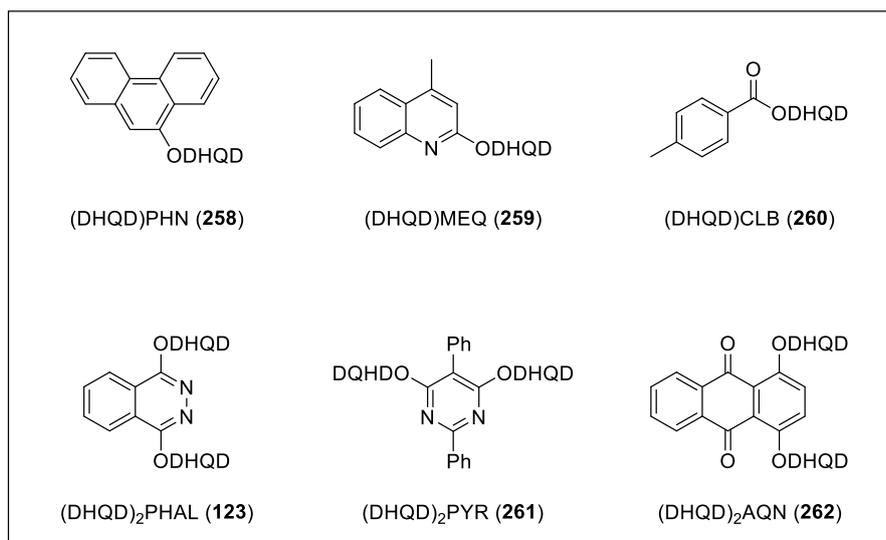
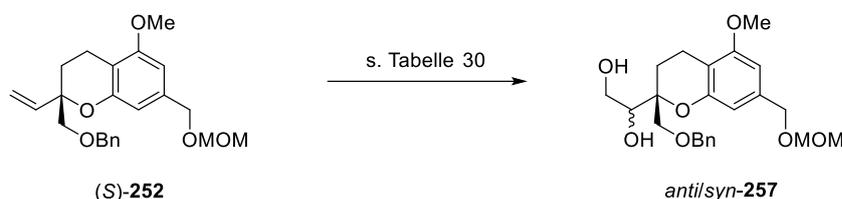


Tabelle 30: Untersuchungen zur *Sharpless*-Dihydroxylierung.

Eintrag	Ligand	Ausbeute	$dr_{anti/syn}$
1	(DHQD)PHN	75%	1:4.3
2	(DHQD) ₂ AQN	60%	1:3.6
3	(DHQD)MEQ	88%	1:3.5
4	(DHQD)CLB	86%	1:1.5
5	(DHQD) ₂ PYR	70%	1:2.3
6	(DHQD) ₂ PHAL	76%	1:2.6

Reaktionsbedingungen: $K_2OsO_4 \cdot 2 H_2O$ (5 mol%), Ligand (10 mol%), $K_3[Fe(CN)_6]$ (6.00 Äq.), K_2CO_3 (6.00 Äq.), $MeSO_2NH_2$ (1.00 Äq.), $tBuOH/H_2O$ (1:1), RT, 3 d.

Zur Einordnung des erzielten Diastereomerenverhältnisses sollte neben der notwendigen Überwindung der diastereofacialen Präferenz des Olefins durch den chiralen Liganden, die im vorliegenden mismatched-Fall bewerkstelligt werden muss, auch die hinlänglich

bekanntesten Schwierigkeiten, mit denen eine *Sharpless*-Dihydroxylierung terminaler Olefine mit allylischem Heteroatom einhergeht,^[110,160] Erwähnung finden. Des Weiteren legen Berechnungen von *Denmark et al.* für die Dihydroxylierung allylischer Olefine ein hohes Maß an Freiheit bzgl. der Rotation der Vinylgruppe und damit eine Vielzahl verschiedener reaktiver Konformationen, die eine Koordination mit dem Osmium-Ligand-Komplex

eingehen können, nahe, die in der Folge eine Verminderung der Diastereoselektivität nach sich ziehen.

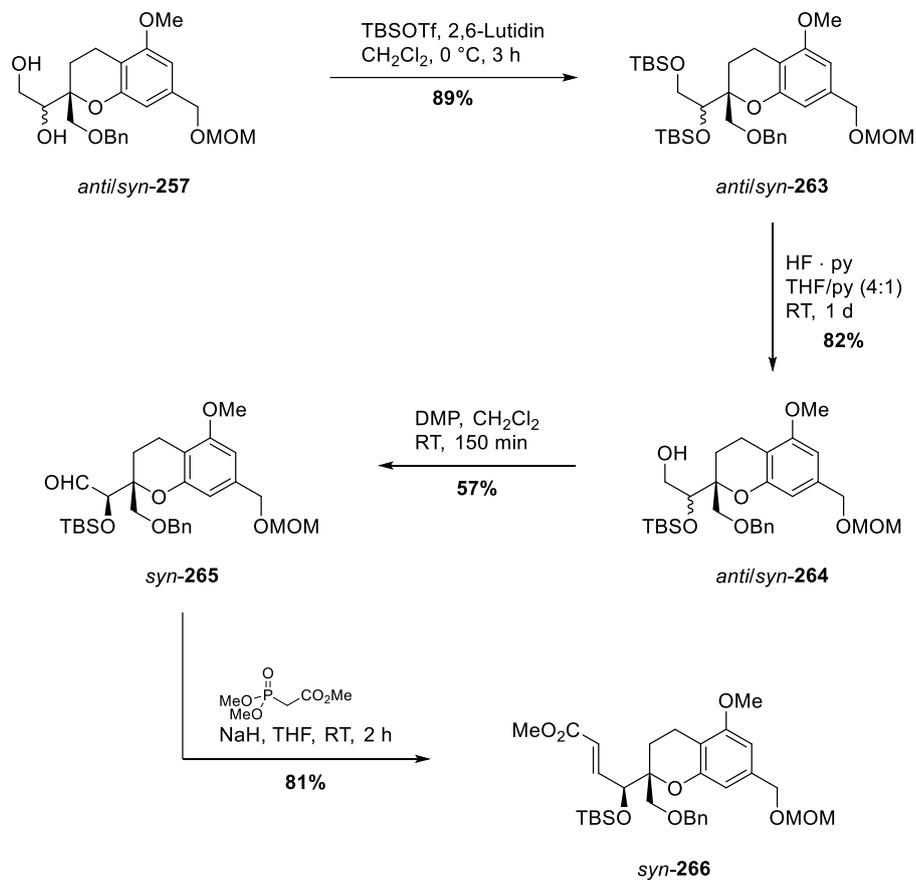


Abbildung 88: Darstellung des α,β -ungesättigten Methylesters *syn*-266.

Das Diol *anti/syn*-257 wurde anschließend baseninduziert mittels TBSOTf in 89% Ausbeute vollständig TBS-geschützt^[161] und im darauffolgenden Schritt die primäre Hydroxygruppe des TBS-geschützten Diols *anti/syn*-263 mithilfe von HF·py mit einer Ausbeute von 84% wieder freigesetzt.^[162] Der primäre Alkohol *anti/syn*-264 wiederum wurde unter Verwendung von DMP mit einer Ausbeute von 89% zum korrespondierenden Aldehyd *syn*-265 aufoxidiert. Auf dieser Stufe konnte das Diastereomengemisch *via* Säulenchromatographie an Kieselgel getrennt und somit eine zeit- und lösungsmittelintensive HPLC-Trennung vermieden werden. Eine *Horner-Wadsworth-Emmons*-Reaktion mit dem *in situ* erzeugten Na-Ylid des Trimethylphosphonoacetats überführte den enantiomerenreinen Aldehyd *syn*-265 in den α,β -ungesättigten Methyl-ester *syn*-266 (Abbildung 88).

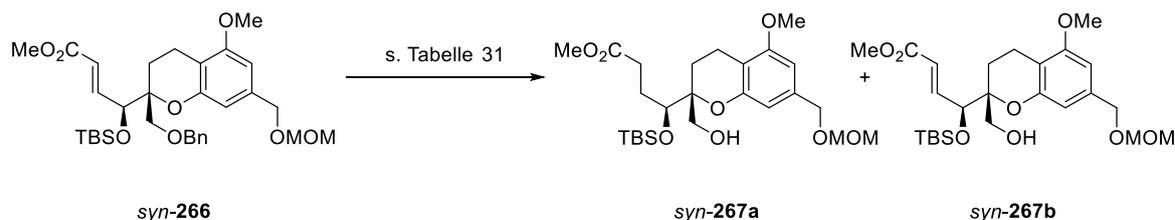
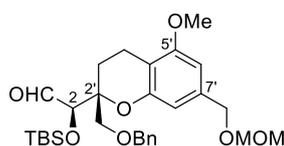


Tabelle 31: Untersuchungen zur Reduktion des α,β -ungesättigten Methylesters *syn-266*.

Eintrag	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
1	[PPh ₃ CuH] ₆ (1 mol%), PhSiH ₃ (1.00 Äq.), PhMe, RT, 21 h	<10% Umsatz
2	Pd/C (10 mol%), H ₂ (3.5 bar), MeOH, RT, 3 d	53% (267a:267b ~1:1)

Nachfolgend sollte die Doppelbindung des α,β -ungesättigten Methylesters *syn-266* reduziert werden. Zunächst wurde auf eine katalytische Nutzung von *Stryker's* Reagenz zurückgegriffen, die an einem analogen Substrat, dem die zur hydrierenden Doppelbindung angrenzende TBS-geschützte Hydroxyfunktionalität fehlte, gute Ausbeuten generierte. Die zusätzliche TBS-Schutzgruppe im Molekül verhinderte aller Voraussicht nach aufgrund ihres sterischen Einflusses jedoch einen zufriedenstellenden Umsatz des Startmaterials, der nach 21 h dünnschichtchromatographisch kontrolliert bei unter 10% verweilte (Tabelle 31, Eintrag 1). Eine Umsetzung mit Pd/C und einem Überdruck an H₂ führte zum Erhalt eines per Säulenchromatographie nicht zu separierenden ~1:1 Gemisches der beiden Benzyl-entschützten Alkohole *syn-267a/b* in 53% Ausbeute (Tabelle 31, Eintrag 2). Eine weitere Untersuchung der Reduktion der Doppelbindung des α,β -ungesättigten Methylesters *syn-266* konnte im Rahmen dieser Arbeit bedingt durch einen Mangel an Material nicht mehr erfolgen.

2.4.3 Diskussion der spektroskopischen Daten des Aldehyds *syn-265*



syn-265

Im Folgenden sollen einige ausgewählte analytische Daten des Aldehyds *syn-265* diskutiert werden, dessen bei Raumtemperatur in deuteriertem Chloroform aufgenommene ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren in den Abbildung 89 und Abbildung 90 dargestellt sind. Neben den unterschiedlichen Intensitäten der Signale im ¹³C-NMR, mit

denen vor allem quartäre Kohlenstoffatome identifiziert werden konnten, basierte eine genauere Zuordnung der Signale, sofern dies durch eindeutige Korrelationen belegbar war, auf der Auswertung entsprechender zweidimensionaler NMR-Spektren (COSY, HSQC, HMBC, NOESY).

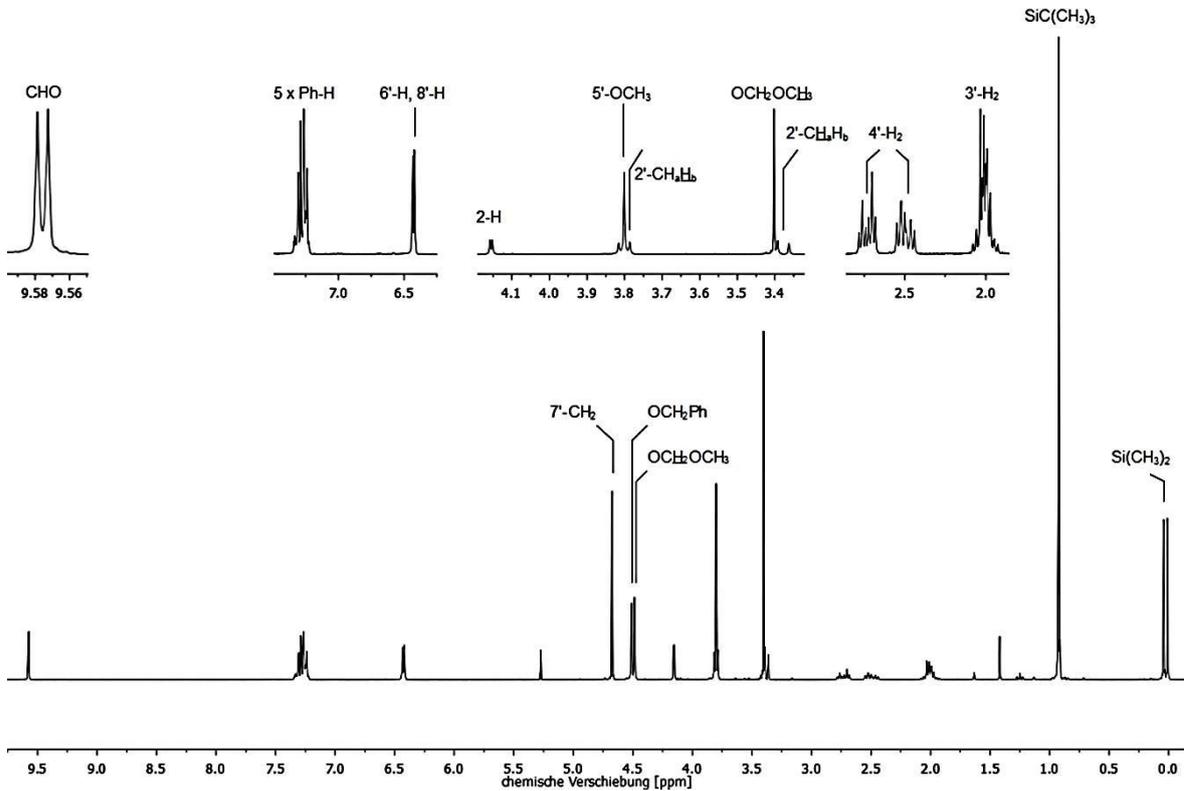


Abbildung 89: ^1H -NMR-Spektrum des Aldehyds *syn*-265.

Am stärksten hochfeldverschoben im ^1H -NMR-Spektrum zeigen sich die beiden Methylgruppen der TBS-Schutzgruppe, welche jeweils in Form eines Singulets bei $\delta = 0.01$ ppm und $\delta = 0.04$ ppm resonieren. Die neun Wasserstoffatome des *tert*-Butylfragments dieser Schutzgruppe folgen bei $\delta = 0.92$ ppm und treten ebenfalls als Singulett in Erscheinung. Eine Auflösung des Kopplungsmusters der beiden Wasserstoffatome an C-3' war indes nicht möglich, sodass deren Signale als Multipllett im Bereich von $\delta = 1.96$ – 2.05 ppm wieder zu finden sind. Ebenso konnte dem Wasserstoffatom 4'-H_a keine eindeutige Multiplizität zugewiesen werden, es liegt als Multipllett im Bereich von $\delta = 2.43$ – 2.56 ppm vor. Leicht tieffeldverschoben bei $\delta = 2.73$ ppm konnte hingegen das zweite Wasserstoffatom am Kohlenstoffatom C-4' als Dublett von Triplets identifiziert werden. Neben der geminalen Kopplungskonstante von $J = 17.6$ Hz zum Wasserstoffatom 4'-H_a ist weiterhin auch die vicinale Kopplungskonstante von $J = 6.2$ Hz zur benachbarten Methylen- ein- heit zu finden. Die beiden diastereotopen Wasserstoffatome der Methylen- gruppe am Kohlenstoffatom C-2' resonieren bei $\delta = 3.38$ ppm und $\delta = 3.80$ ppm jeweils

als Dublett mit einer gemeinsamen geminalen Kopplungskonstante von $J = 9.0$ Hz. Zwischen diesen beiden Signalen ist außerdem das Methylfragment der MOM-Schutzgruppe zu finden, die bei $\delta = 3.40$ ppm in Form eines Singulets liegt. Des Weiteren fällt in das Dublett des Wasserstoffatoms $2'\text{-CH}_a\text{H}_b$ bei $\delta = 3.80$ ppm das Signal der Methoxygruppe am Kohlenstoffatom C-5', das ebenfalls bei dieser chemischen Verschiebung als Singulett wieder zu finden ist. Weiter tieffeldverschoben folgt bei einer Resonanzfrequenz von $\delta = 4.15$ ppm das Wasserstoffatom 2-H, welches zu einem Dublett mit einer Kopplungskonstante von $J = 1.8$ Hz aufspaltet. Daran schließen sich die Methylenheiten der MOM- sowie der Benzyl-Schutzgruppe und die Methylengruppe am Kohlenstoffatom C-7' mit den chemischen Verschiebungen $\delta = 4.49$ ppm, $\delta = 4.51$ ppm und $\delta = 4.67$ ppm an. Die drei Singulets sind im Vergleich zu den beiden Methylenheiten des Dihydropyran-Rings hierbei aufgrund des elektronenziehenden Sauerstoffatoms weiter Richtung Tieffeld verschoben. Im aromatischen Bereich des Spektrums finden sich zunächst die beiden Wasserstoffatome $6'\text{-H}$ und $8'\text{-H}$ bei $\delta = 6.42$ ppm und $\delta = 6.43$ ppm wieder, die jeweils als Dubletts mit einer gemeinsamen Kopplungskonstante von $J = 1.4/1.5$ Hz resonieren. Die Signale der phenolischen Wasserstoffatome der Benzylschutzgruppe liegen als nicht differenzierbares Multiplett im Bereich von $\delta = 7.21\text{--}7.35$ ppm vor. Am weitesten ins Tieffeld verschoben ist erwartungsgemäß das Aldehyd-Wasserstoffatom. Es liegt als Dublett mit einer Kopplungskonstante von $J = 1.9$ Hz bei einer chemischen Verschiebung von $\delta = 9.58$ ppm.

Das ^{13}C -NMR-Spektrum weist für die Methylgruppen der TBS-Schutzgruppe ein Signal im negativen Bereich bei $\delta = -4.9$ ppm auf. Die weiteren Signale der Kohlenstoffatome der TBS-Schutzgruppe lassen sich ebenfalls im Hochfeldbereich des Spektrums, bei $\delta = 18.2$ ppm für das quartäre Kohlenstoffatom des *tert*-Butylfragments und bei $\delta = 25.7$ ppm für die Methylgruppen dieses Fragments finden. Dazwischen befinden sich noch die Methylengruppen des Dihydropyran-Rings bei $\delta = 15.7$ ppm für das Kohlenstoffatom C-4' und bei $\delta = 23.6$ ppm für C-3'. Es folgen die Methoxygruppe der MOM-Schutzgruppe bei $\delta = 55.3$ ppm sowie die am Kohlenstoffatom C-5' positionierte Methoxygruppe bei $\delta = 55.4$ ppm. Weiterhin im aliphatischen Bereich verortet, jedoch infolge der Nachbarschaft zu einem elektronenziehenden Sauerstoffatom weiter tieffeldverschoben, schließen sich die Methylenheiten am Kohlenstoffatom C-2' bei $\delta = 68.4$ ppm, an C-7' bei $\delta = 69.1$ ppm und die Methylenheit der Benzyl-Schutzgruppe bei $\delta = 73.6$ ppm an. Die Signale mit den chemischen Verschiebungen von $\delta = 79.4$ ppm und $\delta = 79.7$ ppm lassen sich dem Kohlenstoffatom C-2 respektive dem quartären Kohlenstoffatom C-2' zuordnen. Das durch die Nähe zu zwei Sauerstoffatomen am weitesten tieffeldverschobene aliphatische Signal bei $\delta = 95.9$ ppm kann dem Methylenkohlenstoffatom der MOM-Schutzgruppe zugewiesen werden.

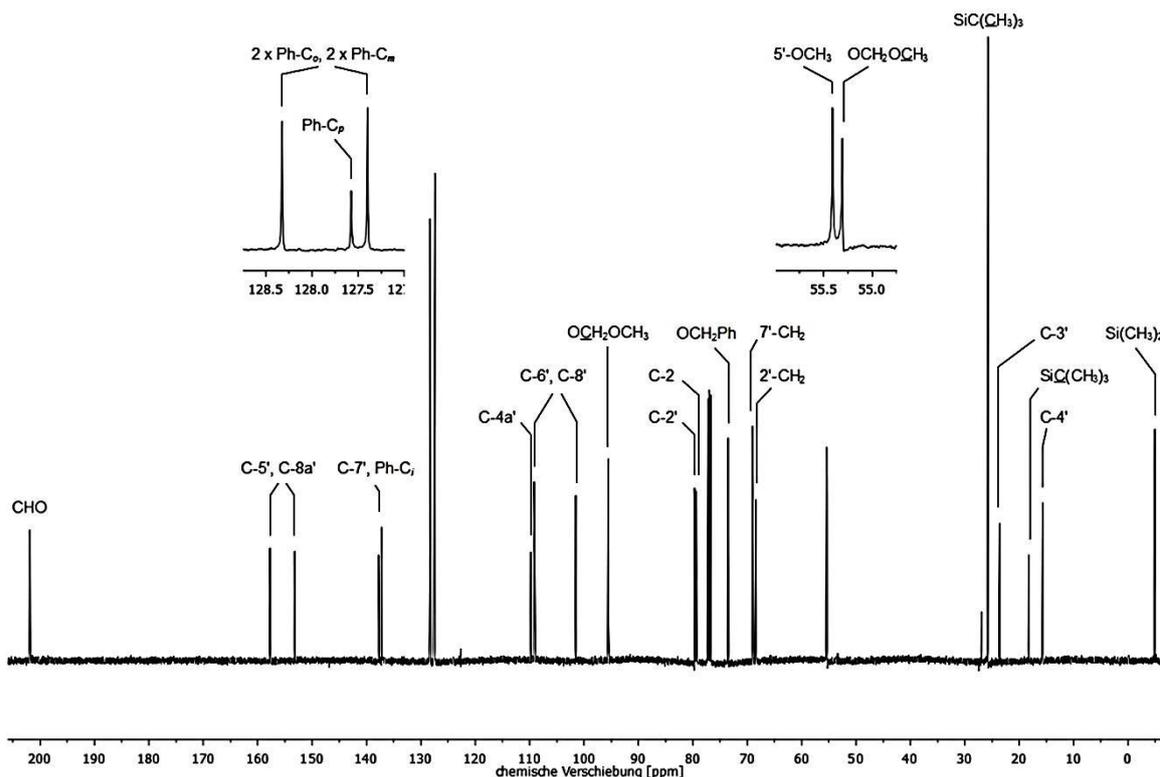


Abbildung 90: ^{13}C -NMR-Spektrum des Aldehyds *syn*-265.

Die Signale mit den chemischen Verschiebungen von $\delta = 101.5$ ppm und $\delta = 109.2$ ppm sind den Resonanzen der Kohlenstoffatome C-6' und C-8' zu zuordnen, können aber nicht eindeutig unterschieden werden. Das quartäre Kohlenstoffatom C-4a' ist bei $\delta = 109.8$ ppm zu finden und durch die weit geringere Intensität vom Signal bei $\delta = 109.2$ ppm zu differenzieren. Weiter in Richtung Tieffeld verschoben, folgen mit chemischen Verschiebungen von $\delta = 127.4$ ppm, $\delta = 127.6$ ppm und $\delta = 128.3$ ppm die Signale der aromatischen Kohlenstoffatome der Benzyl-Schutzgruppe Ph-C_o, Ph-C_m und Ph-C_p. Aus dieser Reihe lässt sich einzig dem Kohlenstoffatom Ph-C_p das Signal bei $\delta = 127.6$ ppm zuweisen. Die beiden quartären Kohlenstoffatome C-7' und Ph-C_i resonieren bei $\delta = 137.2$ ppm und $\delta = 137.7$ ppm, können aber nicht weiter aufgelöst werden. Gleichermäßen verhält es sich mit den Signalen bei $\delta = 153.2$ ppm und $\delta = 157.8$ ppm, die auf die Resonanzen der quartären Kohlenstoffatome C-5' und C-8a' zurückzuführen sind. Erwartungsgemäß am weitesten im Tieffeld lokalisiert, findet sich der Aldehyd-Kohlenstoffatom bei $\delta = 201.9$ ppm wieder.

Zusätzlich zur NMR-Spektroskopie lieferte auch die ESI-Massenspektrometrie einen eindeutigen Nachweis der Verbindung. Zum einen konnten den Konjuganten $[\text{M} + \text{H}]^+$ und $[\text{M} + \text{Na}]^+$ die Masse-zu-Ladung-Verhältnisse von $m/z = 531.3$ respektive 553.3 im positiven Ionisierungsmodus zugeordnet werden und zum anderen dem Masse-zu-Ladung-Verhältnis von $m/z = 529.3$ eindeutig das deprotonierte Anion des Moleküls

$[M - H]^-$ im negativen Ionisierungsmodus zugewiesen werden. Des Weiteren konnte durch ESI-HRMS die Summenformel von $C_{29}H_{42}O_7Si$ bestätigt werden. So stimmen neben den kalkulierten und gefundenen exakten Massen des $[M + Na]^+$ -Addukts sowie des $[M - H]^-$ -Anions, diese Werte auch sehr gut für das $[M + H]^+$ -Konjugat (berechnet: $m/z = 531.2773$, gefunden: $m/z = 531.2764$) überein.

Das IR-Spektrum der Verbindung weist die für den Aldehyd erwartete charakteristische C=O-Valenzschwingung bei $\tilde{\nu} = 1732 \text{ cm}^{-1}$ auf. Weitere ausgeprägte Banden werden durch die Ringschwingung des Aromaten bei $\tilde{\nu} = 1588 \text{ cm}^{-1}$ und den CH_3 -Deformationschwingungen bei $\tilde{\nu} = 1378 \text{ cm}^{-1}$ und $\tilde{\nu} = 1359 \text{ cm}^{-1}$ hervorgerufen. Daneben steuern auch die C–O–C-Valenzschwingungen der verschiedenen Ether Resonanzen bei $\tilde{\nu} = 1252 \text{ cm}^{-1}$, $\tilde{\nu} = 1212 \text{ cm}^{-1}$, $\tilde{\nu} = 1147 \text{ cm}^{-1}$ und $\tilde{\nu} = 1047 \text{ cm}^{-1}$ bei. Die Absorptionsbande bei $\tilde{\nu} = 1102 \text{ cm}^{-1}$ kann der C–O-Valenzschwingung der TBS-geschützten sekundären Alkoholfunktion zugeordnet werden.

2.4.4 Synthese des Biaryls (Z)-272

Aufgrund der Stabilität der MOM-Schutzgruppe während der mono-Demethylierung der Olefine **246** und (*E/Z*)-**256** wurde eine Entschützung nach dem Aufbau des Biaryls erneut in Augenschein genommen.

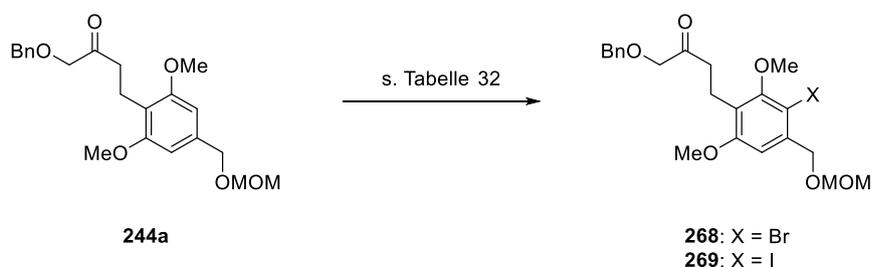


Tabelle 32: Untersuchungen zur Halogenierung des Ketons **244a**.

Eintrag	Reaktionsbedingungen	Ausbeute
1	NBS (1.00 Äq.), CCl_4 , RT, 2 d	4%
2	Br_2 (1.00 Äq.), $NaHCO_3$ (1.20 Äq.), $CHCl_3$, RT, 21 h	Zersetzung
3	I_2 (1.00 Äq.), Ag_3PO_4 (0.37 Äq.), $CHCl_3$, RT, 2 d	65%

Hierzu sollte zunächst das Keton **244a** am aromatischen Kern halogeniert werden. Eine Bromierung mittels NBS oder elementarem Brom lieferte das Arylbromid in marginalen 4% Ausbeute (Tabelle 32, Eintrag 1) oder führte zur Zersetzung des Startmaterials

(Tabelle 32, Eintrag 2). Eine Iodierung mit I_2 und Ag_3PO_4 erwies sich als die geeignetere Methode und führte zum Aryliodid **269** in 65% Ausbeute (Tabelle 32, Eintrag 3).

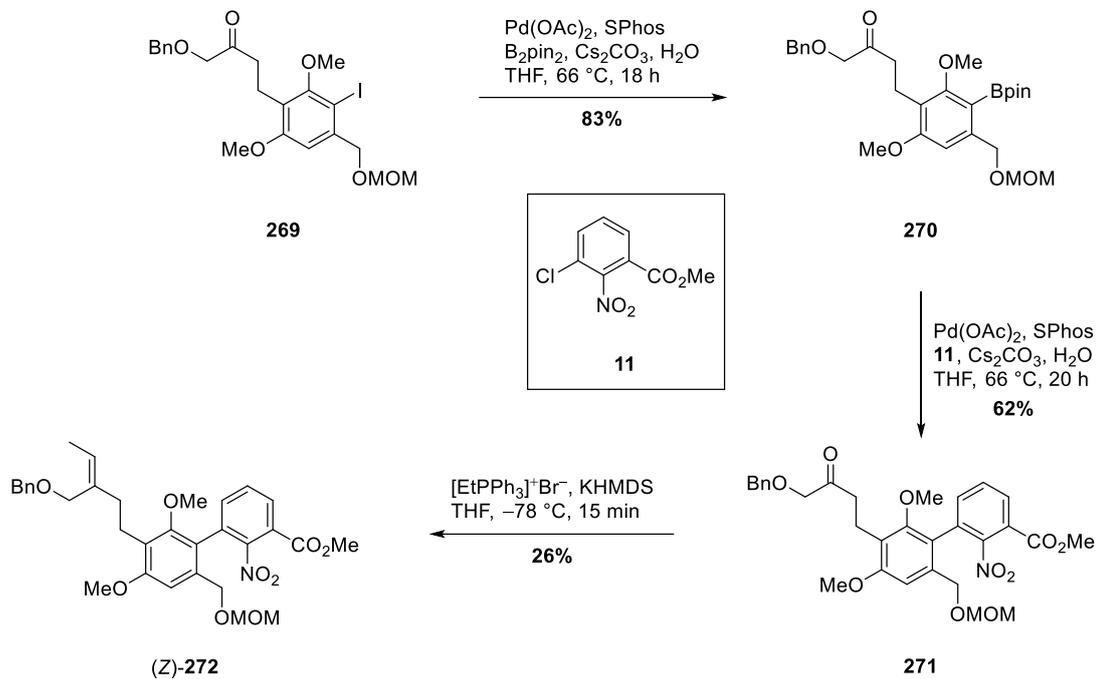


Abbildung 91: Synthese des (*Z*)-Olefins (*Z*)-**272**.

Dieses wurde in der bekannten Synthesesequenz aus *Miyaura*-Borylierung und darauffolgender *Suzuki-Miyaura*-Kreuzkupplung unter den optimierten Reaktionsparametern mit Ausbeuten von 83% und 62% in das Biaryl **271** überführt. *Wittig*-Reaktion des Ketons **271** lieferte in 26% Ausbeute das *Z*-Olefin (*Z*)-**272**, das im Anschluss den Reaktionsbedingungen der mono-Demethylierung unterworfen werden sollte (Abbildung 91).

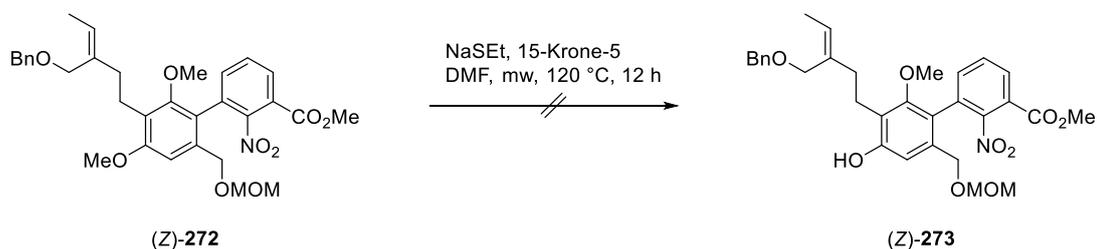
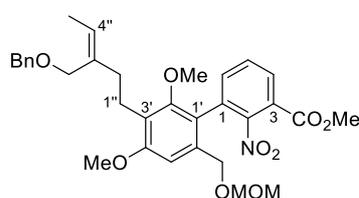


Abbildung 92: Versuch der mono-Demethylierung des Biaryls (*Z*)-**272**.

Nach nahezu vollständigem Umsatz des Startmaterials wurde analog zu vorangegangenen Untersuchungen eine einfach demethylierte Spezies massenspektrometrisch nach erfolgter wässriger Aufarbeitung nachgewiesen. Diese Spezies ließ sich jedoch nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel wiederum nicht isolieren (Abbildung 92). Die aufgenommenen spektroskopischen Daten der einzigen isolierbaren

Fraktion erlaubten allerdings aufgrund der geringen erhaltenen Substanzmenge und der ungenügenden Reinheit keine Strukturbestimmung. Es wird jedoch vermutet, dass primär der Methylester gespalten wurde. Sicher ist, dass die Benzyl- sowie die MOM-Schutzgruppe im Produkt erhalten sind. Somit stellt die Methylesterfunktionalität, die in der *Suzuki-Miyaura*-Kreuzkupplung in das Substrat eingebracht wurde, den limitierenden Faktor für einen Aufbau der Biarylstruktur vor der *Wacker*-Zyklisierung bzw. der *Domino-Wacker*/Carbonylierung/Methoxylierung dar.

2.4.5 Diskussion der spektroskopischen Daten des Biaryls (Z)-272



(Z)-272

Im Folgenden sollen einige ausgewählte analytische Daten des Biaryls (Z)-272 diskutiert werden, dessen bei Raumtemperatur in deuteriertem Chloroform aufgenommene ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren in den Abbildung 93 und Abbildung 94 dargestellt sind. Neben den unterschiedlichen Intensitäten der Signale im ^{13}C -NMR, mit denen vor allem quartäre Kohlenstoffatome identifiziert werden konnten, basierte eine genauere Zuordnung der Signale, sofern dies durch eindeutige Korrelationen belegbar war, auf der Auswertung entsprechender zweidimensionaler NMR-Spektren (COSY, HSQC, HMBC, NOESY).

Im aliphatischen Bereich des Spektrums treten zunächst die Signale der Seitenkette bei $\delta = 1.62$ ppm ($5''\text{-H}_3$), $\delta = 2.33$ ppm ($2''\text{-H}_2$) und $\delta = 2.69\text{--}2.78$ ppm ($1''\text{-H}_2$) in Erscheinung. Das Signal der Methylgruppe spaltet dabei in ein Dublett mit einer Kopplungskonstante von $J = 6.9$ Hz auf, während die Methylenwasserstoffatome an den Kohlenstoffatomen C-2'' und C-1'' als Multipletts vorliegen, deren Multiplizitäten nicht eindeutig aufgelöst werden können. Bei einer chemischen Verschiebung von $\delta = 3.24$ ppm resonieren die Wasserstoffatome der Methoxygruppe am Kohlenstoffatom C-2' in Form eines Dubletts mit einer Kopplungskonstante von $J = 0.3$ Hz. Weiter Richtung Tieffeld verschoben folgen vier Singulets bei $\delta = 3.37$ ppm, $\delta = 3.81$ ppm, $\delta = 3.89$ ppm und $\delta = 4.09$ ppm die dem Methoxyfragment der MOM-Schutzgruppe, der Methoxygruppe am Kohlenstoffatom C-4', dem Methylester und der Methyleneinheit am Kohlenstoffatom C-3'' zugeordnet werden können. Daran reihen sich die Signale der diastereotopen Wasserstoffatome der Methylengruppe am Kohlenstoffatom C-6' bei chemischen

Verschiebungen von $\delta = 4.17$ ppm und $\delta = 4.31$ ppm ein, die jeweils als Dublett mit einer geminalen Kopplungskonstante von $J = 12.1/0$ Hz und einem charakteristischen Dacheffekt vorliegen. Ein analoges Aufspaltungsmuster zeigen die Signale der ebenfalls diastereotopen Methylenwasserstoffatome der MOM-Schutzgruppe, die bei $\delta = 4.50$ ppm und $\delta = 4.55$ ppm als Dubletts mit einer gemeinsamen Kopplungskonstanten von $J = 6.5$ Hz resonieren. In das weiter hochfeldverschobene Dublett der beiden Signale fällt zusätzlich das Singulett bei $\delta = 4.47$ ppm, das die Resonanzfrequenz der Methylenwasserstoffatome der Benzyl-Schutzgruppe abbildet. Das Wasserstoffatom 4''-H der dreifach substituierten Doppelbindung findet sich als Quartett mit einer Kopplungskonstante von $J = 6.8$ Hz bei $\delta = 5.47$ ppm wieder.

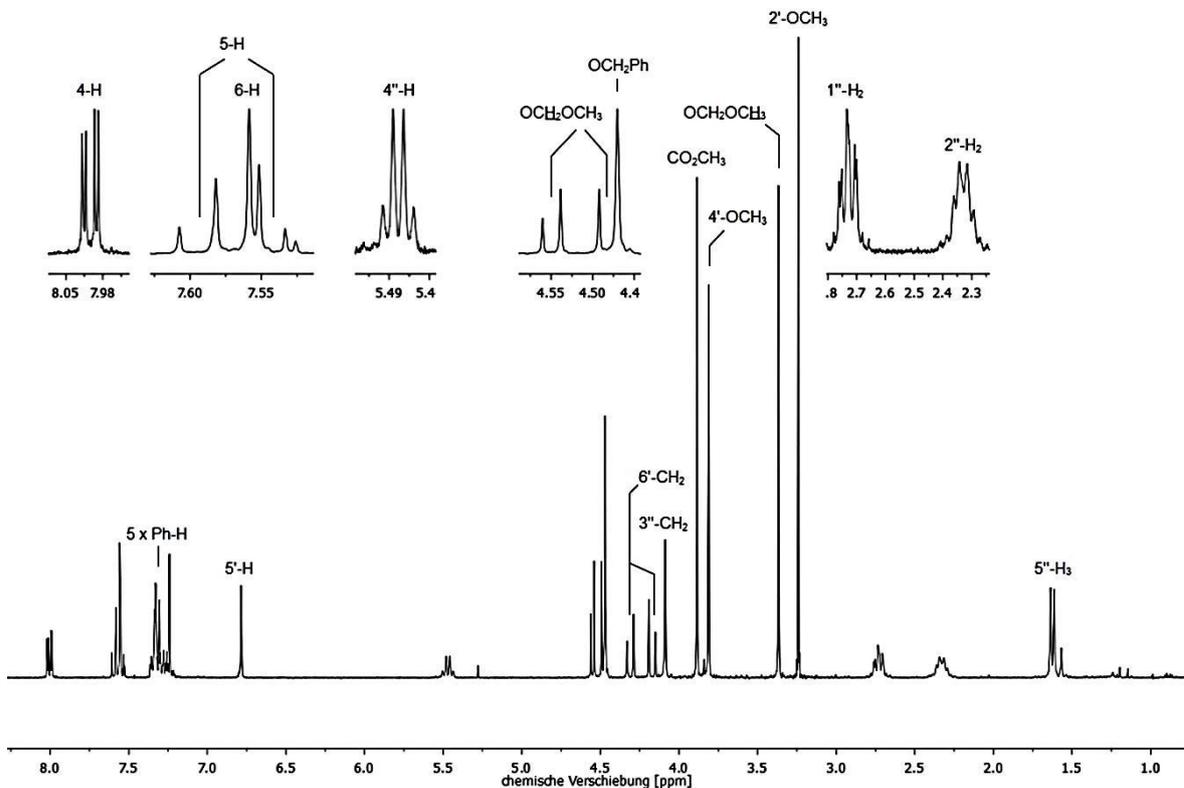


Abbildung 93: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Biaryls (*Z*)-272.

Im aromatischen Bereich des Spektrums liegt am weitesten hochfeldverschoben das Signal des Wasserstoffatoms 5'-H des elektronenreichen Aromaten als Singulett bei einer chemischen Verschiebung von $\delta = 6.79$ ppm vor. Im Bereich von $\delta = 7.21$ – 7.37 ppm folgen die phenolischen Wasserstoffatome der Benzyl-Schutzgruppe in Form eines nicht näher auflösbaren Multipletts. Den Abschluss bilden die Wasserstoffatome des elektronenarmen Aromaten bei $\delta = 7.54$ ppm (6-H), $\delta = 7.55$ – 7.61 ppm (5-H) und $\delta = 8.00$ ppm (4-H). Die Signale der Wasserstoffatome 6-H und 5-H fallen hierbei ineinander, weswegen die Multiplizität für das Erstgenannte als Dublett mit einer Kopplungskonstante

von $J = 5.5$ Hz bestimmt werden konnte, dies jedoch für das Letztgenannte nicht eindeutig möglich war und somit als Multipllett verbleibt. Das Wasserstoffatom 4-H hingegen liegt in Form eines Dublett von Dubletts mit Kopplungskonstanten von $J = 7.1$ Hz und $J = 2.2$ Hz vor.

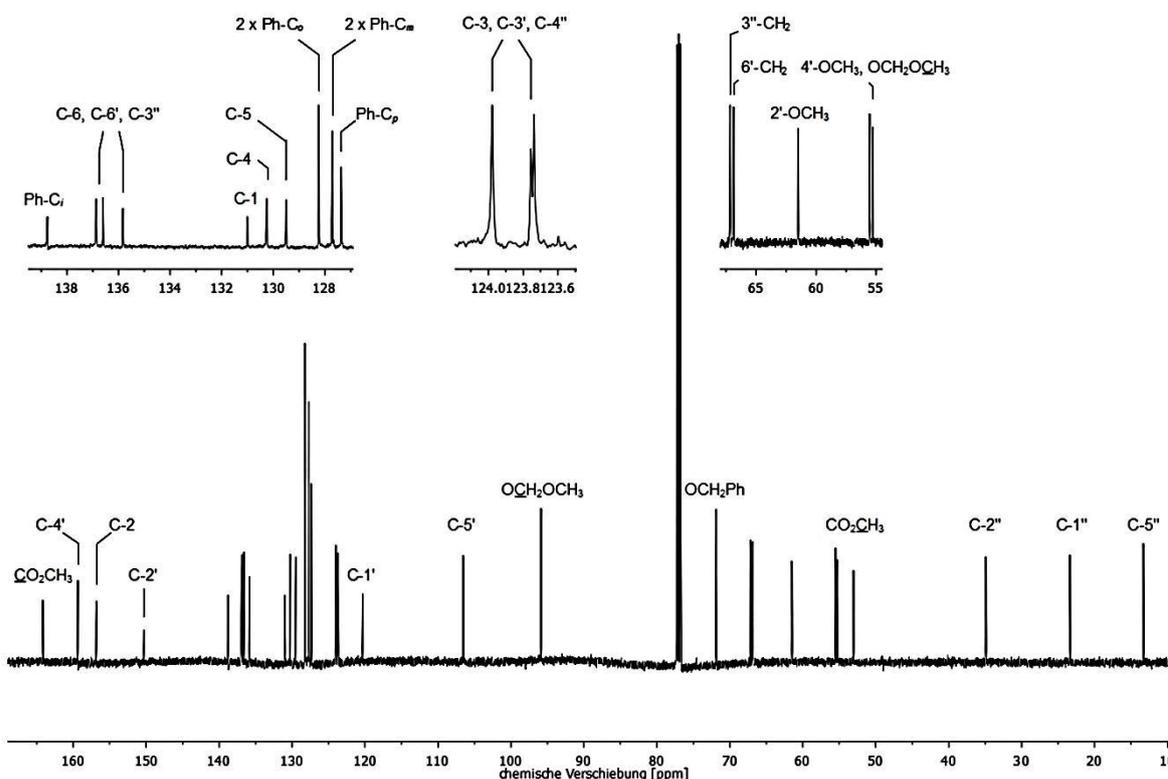


Abbildung 94: ^{13}C -NMR-Spektrum des Biaryls (Z)-272.

Wie bereits im ^1H -NMR-Spektrum finden sich ebenfalls im ^{13}C -NMR-Spektrum am weitesten hochfeldverschoben die Signale der Kohlenstoffatome der Seitenkette bei $\delta = 13.3$ ppm (C-5''), $\delta = 23.4$ ppm (C-1'') und $\delta = 34.9$ ppm (C-2'') wieder. Analog dazu resonieren weiter tieffeldverschoben die Methylgruppe des Methylesters bei $\delta = 53.1$ ppm, die Methoxygruppe am Kohlenstoffatom C-4' sowie das Methoxyfragment der MOM-Schutzgruppe bei $\delta = 55.3$ ppm und $\delta = 55.5$ ppm, die nicht weiter aufgelöst werden konnten und die Methoxygruppe am Kohlenstoffatom C-2' bei $\delta = 61.5$ ppm. Es folgen weiter in Richtung Tieffeld verschoben die Methylengruppen am Kohlenstoffatom C-3'' bei $\delta = 66.9$ ppm, am Kohlenstoffatom C-6' bei $\delta = 67.2$ ppm sowie die Methyleneinheiten der Benzyl-Schutzgruppe bei $\delta = 71.9$ ppm und der MOM-Schutzgruppe bei $\delta = 95.9$ ppm. Im aromatischen Bereich lassen sich den Signalen bei $\delta = 106.5$ ppm und $\delta = 120.3$ ppm die Resonanzen der Kohlenstoffatome C-5' respektive C-1' zuordnen. Eine genaue Zuordnung der Signale mit den chemischen Verschiebungen von $\delta = 123.7$ ppm, $\delta = 123.8$ ppm und $\delta = 124.0$ ppm war indes nicht möglich und konnte nur auf die beiden

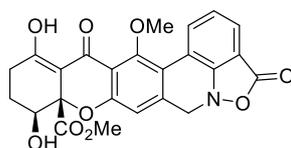
aromatischen Kohlenstoffatome C-3 und C-3' sowie das Doppelbindungskohlenstoffatom C-4'' eingegrenzt werden. Weiter tieffeldverschoben schließen sich die phenolischen Kohlenstoffatome der Benzyl-Schutzgruppe Ph-C_p bei $\delta = 127.4$ ppm, Ph-C_m bei $\delta = 127.7$ ppm und Ph-C_o bei $\delta = 128.2$ ppm an. Die Kohlenstoffatome des elektronenarmen Aromaten C-5, C-4 und C-1 resonieren bei chemischen Verschiebungen von $\delta = 129.5$ ppm, $\delta = 130.3$ ppm und $\delta = 131.0$ ppm. Die Resonanzsignale bei $\delta = 135.8$ ppm, $\delta = 136.6$ ppm und $\delta = 136.9$ ppm können den beiden aromatischen Kohlenstoffatomen C-6 und C-6' sowie dem zweiten Doppelbindungskohlenstoffatom C-3'' zugewiesen aber nicht weiter aufgelöst werden. Im Gegensatz dazu konnten die Signale bei $\delta = 138.8$ ppm (Ph-C_i), $\delta = 150.3$ ppm (C-2), $\delta = 156.8$ ppm (C-2') und $\delta = 159.4$ ppm (C-4') eindeutig den jeweiligen Kohlenstoffatomen zugeordnet werden. Am weitesten tieffeldverschoben resoniert erwartungsgemäß das Carboxylkohlenstoffatom bei einer chemischen Verschiebung von $\delta = 164.2$ ppm.

Neben den Daten der NMR-Spektroskopie bestätigte auch das ESI-Spektrum durch das Vorhandensein der Peaks für das [M + Na]⁺-Addukt bei $m/z = 602.2$ sowie für das Konjugat [2 x M + Na]⁺ bei $m/z = 1181.5$ die Verbindung. Des Weiteren konnte die Summenformel C₃₂H₃₇NO₉ durch die gute Übereinstimmung des per ESI-HRMS bestimmten Masse-zu-Ladung-Verhältnisses von $m/z = 602.2365$ für das [M + Na]⁺-Addukt mit dem kalkulierten Wert von $m/z = 602.2361$ belegt werden.

Im IR-Spektrum zeigen vor allem der Methylester sowie die Nitrogruppe charakteristische Absorptionsbanden. Die C=O-Valenzschwingungen des Methylesters lässt sich bei $\tilde{\nu} = 1732$ cm⁻¹ wiederfinden, während die NO₂-Valenzschwingungen Banden bei $\tilde{\nu} = 1542$ cm⁻¹ und $\tilde{\nu} = 1287$ cm⁻¹ hervorrufen. Weitere ausgeprägte Absorptionsbanden steuern die Ringschwingung des aromatischen Systems bei $\tilde{\nu} = 1600$ cm⁻¹ und die CH₃-Deformationsschwingung bei $\tilde{\nu} = 1368$ cm⁻¹ bei. Zusätzlich verursachen die C–O–C-Valenzschwingungen der diversen Ethersubstituenten Resonanzen bei $\tilde{\nu} = 1148$ cm⁻¹, $\tilde{\nu} = 1098$ cm⁻¹, $\tilde{\nu} = 1066$ cm⁻¹ und $\tilde{\nu} = 1035$ cm⁻¹.

2.5 Zusammenfassung

Das Ziel dieser Arbeit bestand in der ersten enantioselektiven Synthese eines Parnafungins. Es handelt sich hierbei um eine Naturstoffklasse, die 2008 entdeckt und die sich einerseits durch eine strukturelle Novität in Form des Isoxazolidinon-Ringes und andererseits durch ihre Enzym-spezifische biologische Aktivität gegenüber einem breiten Spektrum an klinisch relevanten pathogenen Fungi auszeichnet. Als Syntheseziel war Parnafungin C (**3**) ausgewählt worden, das gegenüber den meisten anderen Parnafunginen eine höhere Stabilität aufweist (Abbildung 95).



Parnafungin C (**3**)

Abbildung 95: Syntheseziel Parnafungin C (**3**).

Die ursprüngliche retrosynthetische Analyse sah zunächst den Aufbau der Biarylstruktur mittels einer *Suzuki-Miyaura*-Kreuzkupplung vor. Anschließend sollten die strukturellen Voraussetzungen zur Durchführung einer enantioselektiven Palladium-katalysierten *Wacker*-Zyklisierung als Schlüsselschritt zur Inkorporierung des Stereozentrums am quartären Kohlenstoffatom geschaffen werden. Das zweite stereogene Zentrum sollte im Anschluss an die *Wacker*-Zyklisierung durch eine diastereoselektive *Sharpless*-Dihydroxylierung in das Molekül eingeführt werden. Für den Abschluss der Synthese war die Zyklisierung der verbliebenen Ringe durch eine intramolekulare Acylierung sowie der von der Forschungsgruppe *Snider* entwickelten Methode zum Aufbau des labilen Isoxazolo[4,3,2-*de*]phenanthridinon-Motivs vorgesehen (siehe S. 49, Abbildung 43).

Im Verlauf der Arbeiten zu diesem Thema wurden diverse Modifikationen an der Syntheseplanung erforderlich, nachdem zunächst eine bereits in der vorangegangenen Diplomarbeit zu diesem Themengebiet hergestellte mögliche Vorstufe nicht entschützt werden konnte (siehe Kap. 2.1), eine regioselektive Entschützung der sterisch weniger gehinderten Methoxygruppe an einem weiter fortgeschrittenen Biaryl nicht durchführbar war (siehe Kap. 2.2) und an einem selektiv geschütztem Substrat eine Iodierung zur Vorbereitung der *Suzuki-Miyaura*-Kreuzkupplung mit einer inkorrekten Regioselektivität einherging (siehe Kap. 2.3). Aufgrund dieser Beobachtungen wurde die Darstellung der Tetrahydroxanthenon-Grundstruktur vorgezogen, die zu einem geeigneten Punkt in der Synthese um den zusätzlichen Aromaten erweitert werden sollte.

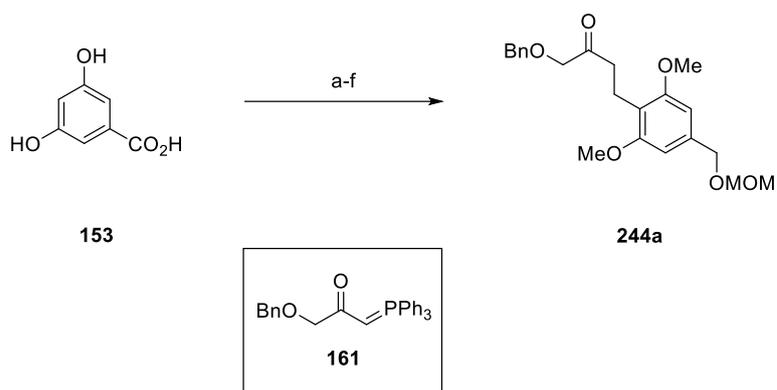


Abbildung 96: Synthese des Ketons **244a**: a) Me_2SO_4 , K_2CO_3 , Aceton, $56\text{ }^\circ\text{C}$, 4 h, 86%; b) NaBH_4 , MeOH, DME, $85\text{ }^\circ\text{C}$, 3 h, 96%; c) 1. $n\text{BuLi}$, TMEDA, THF, $0\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h, 2. DMF, RT, 3 h, 97%; d) **171**, PhMe, $120\text{ }^\circ\text{C}$, 2 d, 20% (+31%); e) MOMCl, $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 , RT, 18 h, 92%; f) 1. PtO_2 , H_2 , EtOH, RT, 3 h, 2. NMO, TPAP, MS (4 \AA), CH_2Cl_2 , RT, 3 h, 84%.

Ausgehend von der kommerziell erhältlichen 3,5-Dihydroxybenzoesäure (**153**) wurde das Keton **244a** als Ausgangspunkt für weitere Funktionalisierungen in sechs Stufen mit einer Ausbeute von 32% synthetisiert (Abbildung 96).

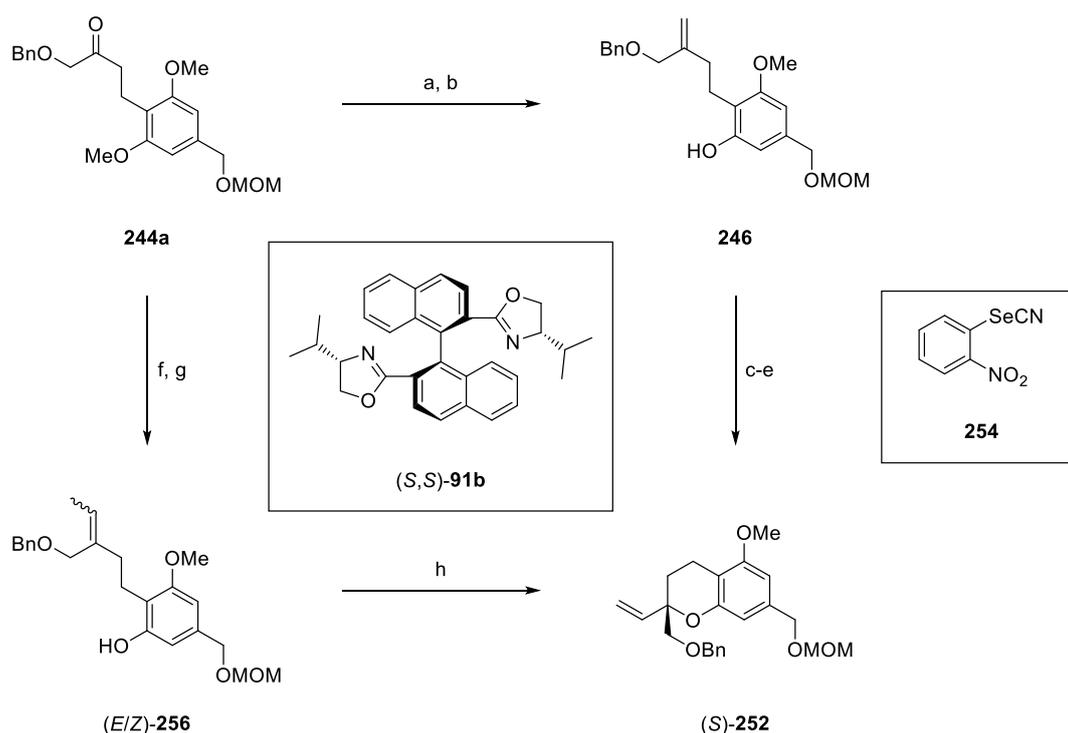


Abbildung 97: Darstellung des chiralen Vinylchromans (**(S)-252**) via Domino-Wacker/Carbonylierung/Methoxylierung (a-e) oder Wacker-Zyklisierung (f-h): a) MePPh_3Br , $n\text{BuLi}$, THF, RT, 2 h, 72%; b) NaSEt , 15-Krone-5, DMF, mw, $120\text{ }^\circ\text{C}$, 12 h, 83%; c) $\text{Pd}(\text{TFA})_2$, (**(S,S)**-*i*Pr-BOXAX (**(S,S)**-**91b**), *p*-Benzochinon, CO, MeOH, $40\text{ }^\circ\text{C}$, 2 d, 53%, 99.0% ee; d) LiAlH_4 , Et_2O , RT, 2 h, 37%; e) 1. **254**, $\text{P}n\text{Bu}_3$, THF, $0\text{ }^\circ\text{C}$, 4 h, 2. *m*CPBA, $i\text{Pr}_2\text{NH}$, $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, CH_2Cl_2 , RT, 15 h, 66%; f) $[\text{EtPPh}_3]^+\text{Br}^-$, KHMDS, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 15 min, 73%, *E/Z* 1:6.5; g) NaSEt , 15-Krone-5, DMF, mw, $120\text{ }^\circ\text{C}$, 12 h, 88%; h) $\text{Pd}(\text{TFA})_2$, (**(S,S)**-*i*Pr-BOXAX (**(S,S)**-**91b**), *p*-Benzochinon, MeOH, $40\text{ }^\circ\text{C}$, 2 d, 75%, 98.4% ee.

Durch die Umstellungen in der Syntheseroute konnte der Zugang zum chiralen Vinylchroman (*S*)-**252** über zwei verschiedene Synthesepfade realisiert werden. Eine Domino-*Wacker*/Carbonylierung/Methoxylierung des terminalen Alkens **246** lieferte das Vinylchroman (*S*)-**252** ausgehend vom Keton **244a** in insgesamt fünf Stufen mit einer Ausbeute von 8% und einem Enantiomerenüberschuss von 99.0%. Als eine etwas direktere Alternative stellte sich die Synthese des Vinylchromans (*S*)-**252** über eine *Wacker*-Zyklisierung des internen Olefins (*E/Z*)-**256** dar. Innerhalb von drei Stufen gelang der Zugang zum Vinylchroman (*S*)-**252** in 48% Ausbeute und minimal schlechteren 98.4% ee (Abbildung 97).

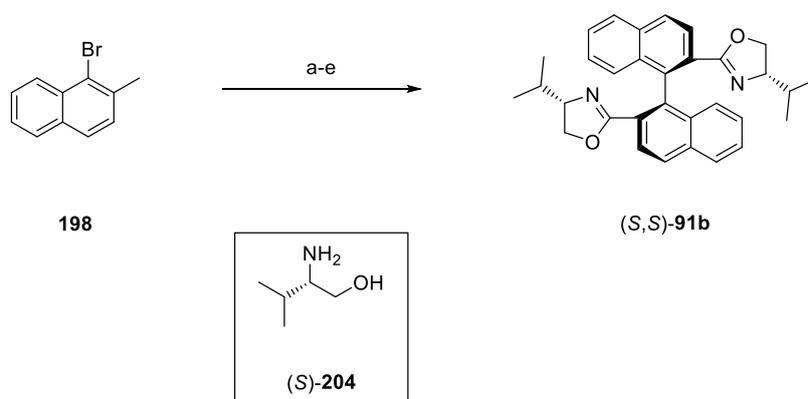


Abbildung 98: Synthese des (*S,S*)-*i*Pr-BOXAX-Liganden (*S,S*)-**91b**: a) NBS, AIBN, CCl₄, 90 °C, 2 d, 85%; b) HCO₂H(aq.), 110 °C, 20 h, 76%; c) NaClO₂(aq.), NaH₂PO₄ · H₂O(aq.), 2-Methyl-2-buten, Aceton, RT, 22 h, 93%; d) 1. (COCl)₂, DMF, PhMe, RT, 3 h, 2. (*S*)-**204**, NEt₃, CH₂Cl₂, RT, 23 h, 3. MsCl, NEt₃, CH₂Cl₂, RT, 3 h, 4. KOH, MeOH, RT, 13 h, 82%; e) Cu, py, 115 °C, 19 h, 71%.

Der für die Induktion der Stereoselektivität in der *Wacker*-Zyklisierung und der Domino-*Wacker*/Carbonylierung/Methoxylierung erforderliche (*S,S*)-*i*Pr-BOXAX-Ligand (*S,S*)-**91b** konnte ausgehend vom kommerziell erhältlichen 1-Brom-2-methylnaphthalen (**198**) in sechs Stufen mit einer Ausbeute von 35% nach einem optimierten Protokoll, basierend auf einer literaturbekannten Vorschrift von *Hayashi* und *Myers et al.*, dargestellt werden (Abbildung 98).

Eine *Sharpless*-Dihydroxylierung des Vinylchromans (*S*)-**252** zum Diol *anti/syn*-**257** mit K₂O₈ · 2 H₂O (5 mol%), (DHQD)PHN (10 mol%), K₃[Fe(CN)₆] (6.00 Äq.), K₂CO₃ (6.00 Äq.) und MeSO₂NH₂ (1.00 Äq.) in einem 1:1 Gemisch aus *t*BuOH/H₂O bei Raumtemperatur ermöglichte bei einer Reaktionszeit von 3 d die Inkorporation des zweiten Stereozentrums in das Molekül mit einem Diastereomenverhältnis für den vorliegenden mismatched-Fall von *anti/syn* 1:4.3. Die Trennung der beiden Diastereomere erfolgte auf der Stufe des Aldehyds per Säulenchromatographie an Kieselgel, wodurch auf eine HPLC-Aufreinigung verzichtet werden konnte. Somit konnte der α,β-ungesättigte

Methylester *syn-266* in einer fünfstufigen Synthese in 25% Ausbeute aus dem Vinylchroman (*S*)-**252** erhalten werden (Abbildung 99).

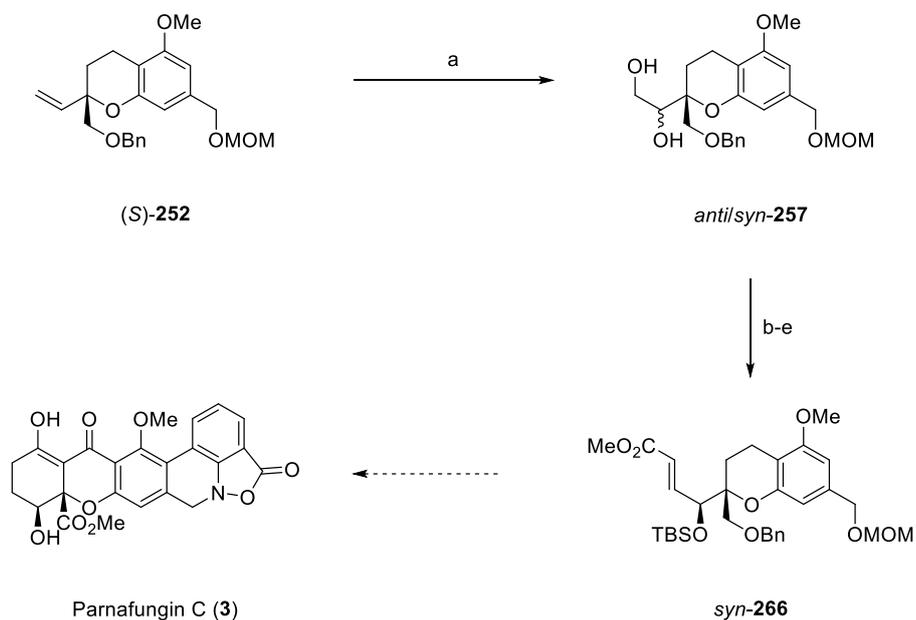


Abbildung 99: Synthese des α,β -ungesättigten Methylesters *syn-266*: a) $K_2O_8O_4 \cdot 2 H_2O$, (DHQD)PHN, K_2CO_3 , $K_3[Fe(CN)_6]$, $MeSO_2NH_2$, $tBuOH/H_2O$ (1:1), RT, 3 d, 74%, $dr_{antisyndiomer}$ 1:4.3; b) TBSOTf, 2,6-Lutidin, CH_2Cl_2 , 0 °C, 3 h, 89%; c) $HF \cdot py$, THF/ py (4:1), RT, 26 h, 82%; d) DMP, CH_2Cl_2 , RT, 150 min, 57%; e) $(MeO)_2P(O)CH_2CO_2Me$, NaH, THF, RT, 2 h, 81%.

Eine weitere Fortführung der Synthese des Parnafungin C (**3**) ausgehend vom Methylester *syn-266* mit der korrekten absoluten und relativen Konfiguration aller stereogenen Zentren, wie sie im Parnafungin C (**3**) vorliegt, war aus Zeitgründen infolge der vorangegangenen zahlreichen negativen Untersuchungen nicht mehr möglich.

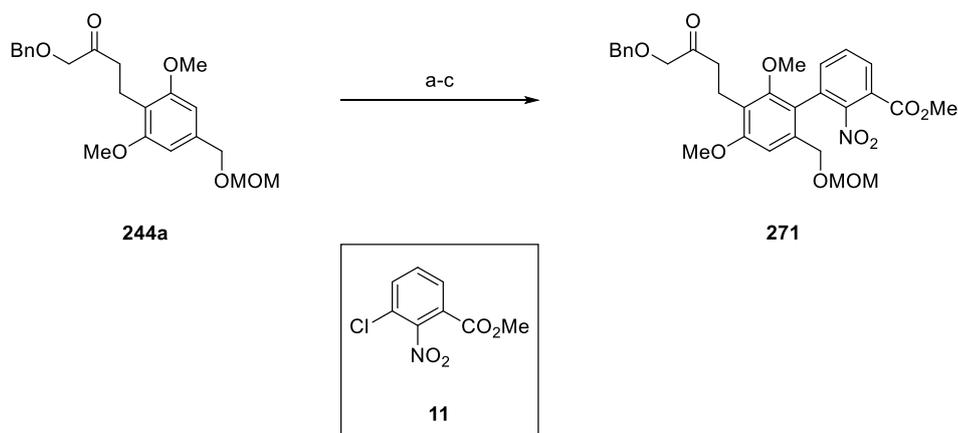


Abbildung 100: Synthese des Biaryls **271**: a) I_2 , Ag_3PO_4 , $CHCl_3$, RT, 2 d, 65%; b) $Pd(OAc)_2$, SPhos, B_2pin_2 , Cs_2CO_3 , H_2O , THF, 66 °C, 18 h, 83%; c) **11**, $Pd(OAc)_2$, SPhos, Cs_2CO_3 , H_2O , THF, 66 °C, 20 h, 62%.

Als Beispiel für den besonderen Schwierigkeitsgrad der Arbeiten zum Parnafungin C (**3**) sei die Entwicklung einer Syntheseroute zum Erhalt des Biaryls **271** genannt. Diese Verbindung mit der erforderlichen Biarylkomponente ließ sich aus dem Keton **244a** nach erfolgter Iodierung durch eine *Miyaura*-Borylierung und *Suzuki-Miyaura*-Kreuzkupplung sehr elegant mit 33% Ausbeute herstellen (Abbildung 100). Nachfolgend wurde eine *Wittig*-Reaktion zum korrespondierenden internen Olefin (*Z*)-**272** erfolgreich durchgeführt, jedoch war eine darauffolgende selektive mono-Demethylierung nicht zu realisieren.

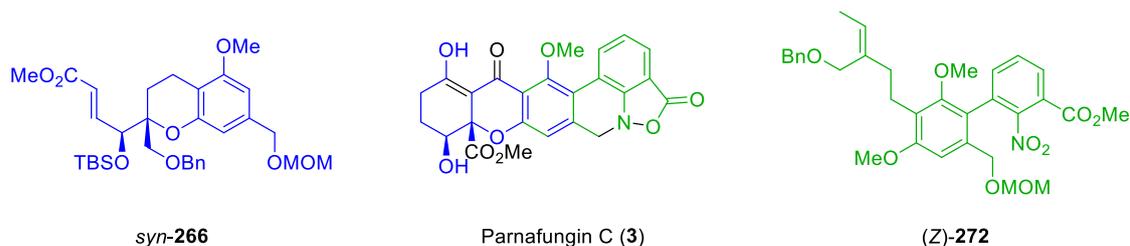


Abbildung 101: Synthetisierte Fragmente des Parnafungin C (**3**).

Im Rahmen dieser Arbeit konnten letztendlich eine Methode zum effektiven Aufbau der Biarylstruktur (grün) des Isoxazolo[4,3,2-*de*]phenanthridinon-Motivs im Parnafungin C (**3**), etabliert und ein weit fortgeschrittenes chirales Chroman (blau), das beide im Parnafungin C (**3**) befindliche stereogene Zentren besaß, synthetisiert werden. Eine Kombination der beiden Strukturelemente war indes nicht mehr möglich (Abbildung 101).

III Experimenteller Teil

3.1 Allgemeine Methoden

3.1.1 Allgemeine Arbeitstechniken

Sämtliche Umsetzungen wurden, soweit Arbeiten unter Ausschluss von Wasser und/oder Sauerstoff erforderlich war, in ausgeheizten Glasapparaturen unter einem leichten Argon-Überdruck durchgeführt. Reagenzien wurden, sofern es sich um Flüssigkeiten handelte, *via* Spritze oder Transferkanüle und im Falle von Feststoffen im Argon-Gegenstrom hinzugefügt.

3.1.2 Lösungsmittel und Reagenzien

Alle verwendeten Lösungsmittel wurden über Molekularsieb (3 Å) getrocknet, welches zuvor in einem Vakuumtrockenschrank Vacutherm 6025 der Firma *Heraeus Instruments* bei 100 °C *in vacuo* aktiviert wurde. Das Entgasen von Solventien geschah entweder mittels Hindurchleiten eines Argon-Gasstroms über einen längeren Zeitraum oder bei sehr sauerstoffempfindlichen Reaktionen per dreimaligem *Freeze-Pump-Thaw* Zyklus. Alle kommerziell erhältlichen Reagenzien wurden, falls nicht anders erwähnt, ohne weitere Aufreinigung verwendet. Zur Gewährleistung der Qualität von wasser- oder sauerstoffempfindlichen Reagenzien wurden diese in einer Trockenbox des Modells LABmaster sp der Firma *MBraun* gelagert und abgewogen.

3.1.3 Verwendete Geräte

Kältetechnik: Die Reaktionsführung bei konstant tiefen Temperaturen über einen längeren Zeitraum erfolgte unter Einsatz von Kryostaten. Hierbei kamen die Modelle *Haake* EK90, *Haake* EK101 und *Julabo* FT902 mit EtOH/*i*PrOH als Kühlmittel zum Einsatz. Des Weiteren wurden gängige Kältemischungen wie Eis/H₂O oder Trockeneis/Aceton zur temporären Kühlung verwendet.

Reaktionsmikrowelle: Mikrowellenreaktionen wurden in einem Reaktor vom Typ Initiator der Firma *Biotage*[®] durchgeführt (absorption level: very high, pre-stirring: 60 s, fixed hold time: on).

Schmelzpunkte: Die Bestimmung der Schmelzpunkte erfolgte mithilfe einer vollautomatischen Schmelzpunktbestimmungsapparatur MPA120 (EZ-Melt) der Firma *Stanford Research Systems*.

Drehwerte: Drehwerte wurden mit einem Polarimeter P-2000 der Firma *Jasco* ermittelt.

UV/Vis-Spektren: Die Aufnahme der UV/Vis-Spektren erfolgte mit dem Modell V-630 der Firma *Jasco*. Die Messung erfolgte im Wellenlängenbereich von 190–600 nm.

IR-Spektren: Infrarotspektren wurden mit dem Modell FT/IR-4100 der Firma *Jasco* aufgenommen. Alle Substanzen wurden direkt auf eine ATR-Einheit aufgetragen (neat).

¹H-NMR-Spektren: ¹H-NMR-Spektren wurden mit den Geräten Mercury 300 (300 MHz), Unity 300 (300 MHz), Inova 500 (500 MHz) und Inova 600 (600 MHz) der Firma *Varian* sowie dem Gerät Avance 300 (300 MHz) der Firma *Bruker* von in deuterierten Solventien gelösten Proben aufgenommen. Die chemische Verschiebung δ ist in ppm angegeben und auf das Signal des jeweiligen Lösungsmittels referenziert. Die Multiplizitäten von Signalen erster Ordnung wurden wie folgt bezeichnet: s (Singulett), s_{br} (breites Singulett), d (Dublett), t (Triplet), q (Quartett), quint. (Quintett), dd (Dublett von Dubletts), dt (Dublett von Triplets) usw. Signale, die durch Überlagerung oder Anteile höherer Ordnung nicht interpretierbar waren, wurden mit m (Multipllett) bzw. m_c (symmetrisches, zentriertes Multipllett) bezeichnet. Zur Bezeichnung aromatischer Wasserstoff- oder Kohlenstoffatome wurden folgende Abkürzungen verwendet: *i* (*ipso*), *o* (*ortho*), *m* (*meta*), *p* (*para*). Die Kopplungskonstanten *J* sind in *Hertz* (Hz) angegeben und beziehen sich, sofern nicht anders angegeben auf ¹H-¹H-Kopplungen.

¹³C-NMR-Spektren: Die ¹H-breitbandentkoppelten ¹³C-NMR-Spektren wurden mit den Modellen Mercury 300 (75 MHz), Unity 300 (75 MHz) und Inova 500 (126 MHz) der Firma *Varian* aufgenommen. Die chemische Verschiebung δ ist in ppm angegeben und auf das Signal des jeweiligen Lösungsmittels referenziert. Die Substitutionsmuster der Signale wurden ggf. durch APT-Pulsfolgen ermittelt.

Massenspektren: Zur Aufnahme der EI-Spektren diente ein doppelfokussierendes Sektorfeld-Massenspektrometer MAT 95 der Firma *Finnigan*. Als Ionisierungsmethode kam dabei die Elektronenstoß-Ionisation (EI, 70 eV) zum Einsatz. ESI-Spektren wurden mit dem Time-of-Flight Massenspektrometer micrOTOF der Firma *Bruker* aufgenommen. Die Messung der ESI-HRMS-Spektren erfolgte an dem *7-Tesla-Fourier-Transform-Ion-Cyclotron-Resonance* (FTICR)-Massenspektrometer Apex IV der Firma *Bruker* sowie am micrOTOF. Angegeben sind die Quotienten aus Masse zu Ladung sowie in Klammern die

relativen Intensitäten bezogen auf den Basispeak ($I = 100$). Zur Aufnahme und Auswertung der Spektren diente das Programm XMASS.

3.1.4 Chromatographische Methoden

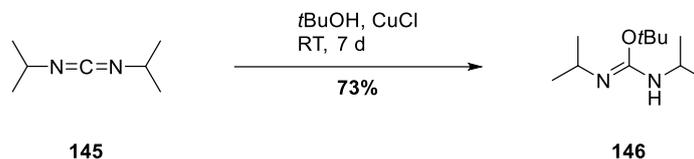
Dünnschichtchromatographie (DC): Zur dünn-schichtchromatographischen Reaktionskontrolle wurden DC-Fertigfolien Kieselgel 60 F_{254} der Firma *Merck* verwendet. Angegeben sind R_f -Werte (Laufhöhe der Substanz relativ zur Laufmittelfront). Neben der UV-Detektion (254 nm, 365 nm) diente eine Molybdätophosphorsäure-Lösung (5 g Molybdätophosphorsäure, 100 ml EtOH) als Anfärbereagens.

Säulenchromatographie (SC): Säulenchromatographische Trennungen wurden unter erhöhtem Druck (Flashchromatographie, 0.1–0.8 bar) mit Kieselgel Geduran[®] Si60 ($\varnothing = 40\text{--}63\ \mu\text{m}$) der Firma *Merck* oder *via* dem Mitteldruckchromatographiesystem Isolera[™] One der Firma *Biotage*[®] durchgeführt. Im letztgenannten Fall wurden entweder selbstgepackte Säulen, gefüllt mit obigem Kieselgel, oder Fertigsäulen SNAP KP-Sil (10 g, 25 g, 50 g, 100 g) der Firma *Biotage*[®] verwendet. Die in technischer Qualität vorliegenden Lösungsmittel wurden vor der Verwendung destilliert.

Analytische HPLC: Analytische Trennungen wurden auf einer HPLC-Anlage der Firma *Jasco*, ausgestattet mit einer Lösungsmittelpumpe PU-2080, einer Mischkammer LG-1590-04, einem Multiwellenlängendetektor MD-2010 Plus und der Steuerung LC-Net II/ADC vorgenommen. Für die Injektion wurde ein automatischer Probenwechsler (Autosampler AS-2055) derselben Firma verwendet. Zur Bedienung, Datenerfassung und -auswertung wurde das Programm ChromNAV der Firma *Jasco* eingesetzt. Für die analytischen Messungen wurden die Säulen CHIRALPAK[®]IA (4.6 × 250 mm, 5 μm , *Daicel Chemical Industries Ltd.*) sowie CHIRALPAK[®]IB (4.6 × 250 mm, 5 μm , *Daicel Chemical Industries Ltd.*) mit chiraler stationärer Phase verwendet. Die verwendeten Lösungsmittel waren von HPLC-Qualität. Alle Proben wurden membranfiltriert mit Polytetrafluorethylen-(PTFE)-Filtern der Firma *Roth* ($\varnothing = 25\ \text{mm}$, 0.2 μm) bzw. *VWR* ($\varnothing = 25\ \text{mm}$, 0.2 μm).

3.2 Synthese verwendeter Reagenzien

3.2.1 *N,N*-Di-*iso*-propyl-*O*-*tert*-butylisoharnstoff (**146**)



N,N-Di-*iso*-propylcarbodiimid (**145**) (50.0 ml, 40.5 g, 321 mmol, 1.00 Äq.) wurde bei Raumtemperatur und unter Lichtausschluss mit *t*BuOH (35.1 ml, 27.4 g, 369 mmol, 1.15 Äq.) sowie CuCl (318 mg, 3.21 mmol, 1 mol%) versetzt und 7 d bei dieser Temperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend unter vermindertem Druck (1.0 mbar) fraktioniert destilliert und der Isoharnstoff **146** (47.2 g, 236 mmol, 73%) als farbloses Öl erhalten.

Sdp.: ϑ [°C] = 39 (1.0 mbar).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2963, 1656, 1383, 1363, 1327, 1253, 1170, 1122, 953.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.01–1.08 (m, 12 H, 2 × CH(CH₃)₂), 1.44 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 3.06–3.17 (m, 1 H, NHCH(CH₃)₂), 3.57–3.77 (m, 1 H, C=NCH(CH₃)₂).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 23.9 (NHCH(CH₃)₂), 24.4 (C=NCH(CH₃)₂), 28.5, 29.1 (C(CH₃)₃), 43.6 (NHCH(CH₃)₂), 46.3 (C=NCH(CH₃)₂), 78.2 (C(CH₃)₃), 149.7 (COC(CH₃)₃).

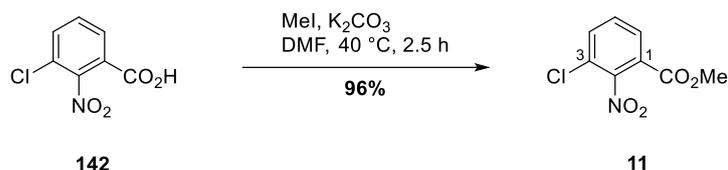
MS (ESI): m/z (%) = 201.2 (9) [M + H]⁺.

C₁₁H₂₄N₂O (200.32)

ber.: 201.1961

gef.: 201.1967 [M + H]⁺ (ESI-HRMS).

3.2.2 3-Chlor-2-nitrobenzoesäuremethylester (11)



MeI (15.4 ml, 35.2 g, 248 mmol, 2.00 Äq.) wurde bei Raumtemperatur zu einer Lösung von 3-Chlor-2-nitrobenzoesäure (**142**) (25.0 g, 124 mmol, 1.00 Äq.) und K_2CO_3 (51.4 g, 372 mmol, 3.00 Äq.) in DMF (125 ml) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2.5 h bei 40 °C gerührt, anschließend die Reaktion durch Zugabe von H_2O (150 ml) beendet und mit EtOAc (250 ml) verdünnt. Die Phasen wurden getrennt und die org. Phase mit H_2O (100 ml) sowie ges. NaCl-Lsg. (100 ml) gewaschen. Nach Trocknung über MgSO_4 und Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der Methylester **11** (25.8 g, 119 mmol, 96%) analysenrein als weißer Feststoff isoliert.

DC: $R_f = 0.51$ (Petrolether/EtOAc 7:3).

Smp.: ϑ [°C] = 106.

UV (CH_3CN): λ_{max} [nm] ($\lg \epsilon$) = 203 (4.610), 290 (3.063).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3107, 2955, 1730, 1542, 1441, 1369, 1284, 1214, 1171, 1105, 1061, 976, 851, 820, 756, 716, 692.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 3.89 (s, 3 H, CO_2CH_3), 7.50 (t, $J = 8.0$ Hz, 1 H, 5-H), 7.68 (dd, $J = 8.1, 1.3$ Hz, 1 H, 4-H), 7.96 (dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1 H, 6-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 53.3 (CO_2CH_3), 124.4 (C-1), 126.3 (C-3), 129.6 (C-5), 130.6 (C-6), 134.7 (C-4), 148.4 (C-2), 162.5 (CO_2CH_3).

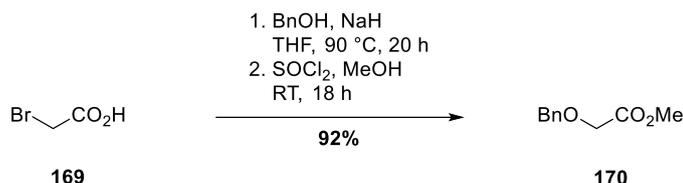
MS (ESI): m/z (%) = 238.0 (72) [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$, 453.0 (100) [$2 \times \text{M} + \text{Na}$] $^+$.

$\text{C}_8\text{H}_6\text{ClNO}_4$ (215.59)

ber.: 237.9878

gef.: 237.9880 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ (ESI-HRMS).

3.2.3 2-Benzyloxyessigsäuremethylester (170)



Zu einer Suspension von NaH (60%ig in Mineralöl, 35.3 g, 882 mmol, 3.50 Äq.) in THF (1.2 l) wurde bei 0 °C eine Lösung des Benzylalkohols (41.7 ml, 43.6 g, 403 mmol, 1.60 Äq.) in THF (150 ml) getropft und anschließend 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Daraufhin wurde eine Lösung der Bromessigsäure (**169**) (35.0 g, 252 mmol, 1.00 Äq.) in THF (150 ml) bei 0 °C langsam zugetropft, das Reaktionsgemisch auf 90 °C erhitzt und 20 h bei dieser Temperatur unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktionslösung unter vermindertem Druck eingeengt, H₂O (500 ml) und MTBE (500 ml) hinzugegeben, die Phasen getrennt und die org. Phase mit H₂O (500 ml) extrahiert. Die vereinigten wässr. Phasen wurden mit MTBE (2 x 750 ml) gewaschen, mit konz. HCl (100 ml) versetzt und mit EtOAc (4 x 400 ml) extrahiert. Abschließend wurden die vereinigten EtOAc-Extrakte über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und die erhaltene Benzyloxyessigsäure im Hochvakuum getrocknet.

SOCl₂ (22.0 ml, 36.0 g, 302 mmol, 1.20 Äq.) wurde bei 0 °C langsam zu MeOH (180 ml) getropft und die resultierende Lösung 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde eine Lösung der Benzyloxyessigsäure in MeOH (70 ml) langsam zugetropft und die Reaktionslösung 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Daraufhin wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in CH₂Cl₂ (1.5 l) aufgenommen und mit ges. NaHCO₃-Lsg. (2 x 400 ml) sowie H₂O (2 x 400 ml) gewaschen. Die org. Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Petrolether/MTBE 7:1) der Methylester **170** (42.0 g, 233 mmol, 92%) als farbloses Öl erhalten.

DC: $R_f = 0.21$ (Petrolether/MTBE 6:1).

UV (MeOH): λ_{\max} [nm] (lg ϵ) = 207 (3.934), 252 (2.292), 257 (2.366), 263 (2.157).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3032, 2953, 1755, 1497, 1455, 1438, 1393, 1283, 1211, 1130, 1029, 908, 741, 699.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.74 (s, 3 H, CO₂CH₃), 4.09 (s, 2 H, CH₂OBn), 4.62 (s, 2 H, OCH₂Ph), 7.24–7.37 (m, 5 H, 5 x Ph-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 51.7 (CO₂CH₃), 67.0 (CH₂OBn), 73.3 (OCH₂Ph), 128.0 (Ph-C_p), 128.0, 128.4 (2 × Ph-C_o, 2 × Ph-C_m), 137.0 (Ph-C_i), 170.7 (CO₂CH₃).

MS (ESI): m/z (%) = 198.1 (16) [M + NH₄]⁺, 203.1 (71) [M + Na]⁺, 219.0 (100) [M + K]⁺.

C₁₀H₁₂O₃ (180.20)

ber.: 198.1125

203.0679

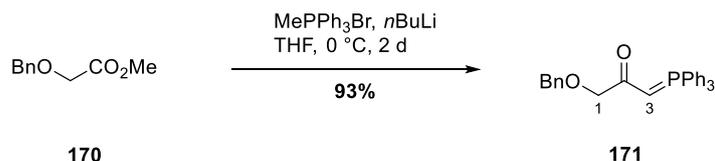
219.0418

gef.: 198.1123 [M + NH₄]⁺

203.0683 [M + Na]⁺

219.0419 [M + K]⁺ (ESI-HRMS).

3.2.4 1-Benzyloxy-3-triphenylphosphoranylidenepropan-2-on (171)



Zu einer Suspension von Methyltriphenylphosphoniumbromid (183 g, 512 mmol, 2.20 Äq.) in THF (1.4 l) wurde bei 0 °C *n*BuLi (2.5 M in *n*-Hexan, 205 ml, 512 mmol, 2.20 Äq.) getropft und die resultierende Mischung 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde eine Lösung des Methylesters **170** (41.9 g, 233 mmol, 1.00 Äq.) in THF (100 ml) bei 0 °C zugetropft und 2 d bei dieser Temperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck entfernt, H₂O (1.5 l) hinzugegeben und mit EtOAc (3 × 500 ml) extrahiert. Die wässr. Phase wurde mit NaCl gesättigt und erneut mit EtOAc (500 ml) extrahiert. Daraufhin wurden die vereinigten org. Phasen über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und mittels säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (EtOAc/MeOH 20:1) die Zielverbindung **171** (92.1 g, 217 mmol, 93%) als leicht brauner Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.48$ (EtOAc/MeOH 20:1).

UV (CH₃CN): λ_{max} [nm] (lg ϵ) = 197 (4.804), 292 (3.515).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3047, 2849, 2822, 1733, 1573, 1539, 1479, 1454, 1437, 1403, 1368, 1342, 1251, 1207, 1181, 1165, 1095, 1079, 1026, 1007, 992, 940, 920, 868, 750, 716, 692, 678, 667, 639, 594, 575, 543, 512.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 4.02 (s, 2 H, 1-H₂), 4.23 (d, $J_{\text{PH}} = 25.4$ Hz, 1 H, 3-H), 4.66 (s, 2 H, OCH₂Ph), 7.20–7.73 (m, 20 H, 20 × Ph-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 49.4 (d, $J_{\text{PC}} = 109.4$ Hz, C-3), 73.2 (OCH₂Ph), 75.1 (d, $J_{\text{PC}} = 13.3$ Hz, C-1), 126.8 (d, $J_{\text{PC}} = 90.9$ Hz, 3 × PPh₃-C_i), 127.4 (Ph-C_p), 127.8, 128.2 (2 × Ph-C_o, 2 × Ph-C_m), 128.8 (d, $J_{\text{PC}} = 12.3$ Hz, 6 × PPh₃-C_m), 132.0 (d, $J_{\text{PC}} = 2.9$ Hz, 3 × PPh₃-C_p), 133.1 (d, $J_{\text{PC}} = 10.3$ Hz, 6 × PPh₃-C_o), 138.5 (Ph-C_i), 189.7 (d, $J_{\text{PC}} = 3.1$ Hz, C-2).

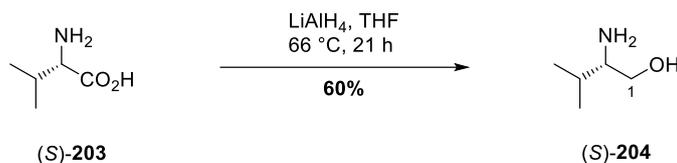
MS (ESI): m/z (%) = 425.2 (100) [M + H]⁺, 447.2 (5) [M + Na]⁺, 463.1 (20) [M + K]⁺.

C₂₈H₂₅O₂P (424.48)

ber.: 425.1665

gef.: 425.1665 [M + H]⁺ (ESI-HRMS).

3.2.5 (S)-2-Amino-3-methylbutan-1-ol ((S)-204)



Zu einer Suspension von LiAlH_4 (25.8 g, 683 mmol, 2.00 Äq.) in THF (300 ml) wurde bei 0 °C portionsweise L-Valin ((S)-203) (40.0 g, 341 mmol, 1.00 Äq.) gegeben und das Reaktionsgemisch anschließend 21 h bei 66 °C unter Rückfluss gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von eiskaltem H_2O (40 ml) bei 0 °C beendet und der ausgefallene Feststoff abfiltriert. Der Feststoff wurde in THF/ H_2O (4:1, 200 ml) suspendiert, 30 min bei Raumtemperatur gerührt und erneut abfiltriert. Der Vorgang wurde einmal wiederholt und die vereinigten Filtrate unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde in CHCl_3 (200 ml) aufgenommen und verbliebenes H_2O mittels Wasserabscheider abgetrennt. Daraufhin wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und nach fraktionierter Destillation unter vermindertem Druck (17 mbar) L-Valinol ((S)-204) (21.3 g, 206 mmol, 60%) als farbloser Feststoff isoliert.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20}$ [°] = +23.3 ($c = 0.50$, CHCl_3).

UV (CH_3CN): λ_{max} [nm] ($\lg \epsilon$) = 193 (2.960).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2995, 2945, 2888, 2835, 2361, 2332, 1690, 1585, 1559, 1513, 1458, 1440, 1417, 1397, 1353, 1242, 1202, 1177, 1162, 1115, 1066, 1033, 1014, 1000, 970, 904, 847, 824, 808, 759, 742, 724, 643, 587, 572, 554, 529, 503.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.85 (d, $J = 3.0$ Hz, 3 H, 3- CH_3), 0.86 (d, $J = 3.0$ Hz, 3 H, 4- H_3), 1.47–1.56 (m, 1 H, 3-H), 2.35 (s_{br}, 3 H, 1-OH, 2- NH_2), 2.48–2.54 (m, 1 H, 2-H), 3.24 (dd, $J = 12.0, 9.0$ Hz, 1 H), 3.57 (dd, $J = 9.0, 6.0$ Hz, 1 H) (1- H_2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 18.4, 19.3 (C-4, 3- CH_3), 31.4 (C-3), 58.4 (C-2), 64.5 (C-1).

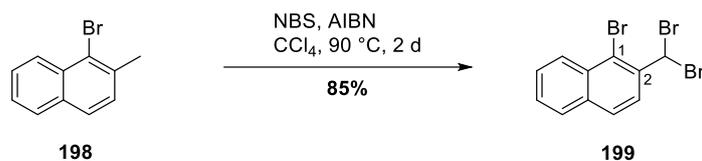
MS (ESI): m/z (%) = 104.1 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$.

$\text{C}_5\text{H}_{13}\text{NO}$ (103.17)

ber.: 104.1070

gef.: 104.1071 $[\text{M} + \text{H}]^+$ (ESI-HRMS).

3.2.6 1-Brom-2-(dibrommethyl)naphthalin (**199**)



Zu einer Lösung von 1-Brom-2-methylnaphthalin (**198**) (90%ig, 28.2 ml, 40.0 g, 163 mmol, 1.00 Äq.) in CCl_4 (800 ml) wurden bei Raumtemperatur NBS (86.8 g, 488 mmol, 3.00 Äq.) und AIBN (5.36 g, 32.6 mmol, 20 mol%) gegeben und die resultierende Suspension bei 90 °C unter Rückfluss gerührt. Es wurde weiteres AIBN (jeweils 2.68 g, 16.3 mmol, 10 mol%) nach 19 und 27 h hinzugegeben und das Reaktionsgemisch insgesamt für 2 d bei 90 °C unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der Feststoff abfiltriert und mit CCl_4 (400 ml) gewaschen. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck auf ca. 500 ml eingeeengt, mit ges. NaHSO_3 -Lsg. (400 ml) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Umkristallisation aus EtOH und darauffolgende säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Petrolether) lieferte das Tribromid **199** (52.2 g, 138 mmol, 85%) als farblosen Feststoff.

DC: $R_f = 0.48$ (Petrolether).

UV (CH_3CN): λ_{max} [nm] ($\lg \epsilon$) = 300 (4.771), 312 (3.481), 335 (3.522).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2940, 1908, 1619, 1595, 1556, 1501, 1459, 1382, 1323, 1301, 1258, 1218, 1206, 1141, 1033, 973, 958, 906, 863, 804, 770, 747, 734, 677, 665, 464, 596, 528, 515.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.47 (s, 1 H, CHBr_2), 7.53–7.66 (m, 2 H, 6-H, 7-H), 7.82 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H, 5-H), 7.88 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H, 4-H), 8.05 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H, 3-H), 8.29 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, 8-H).

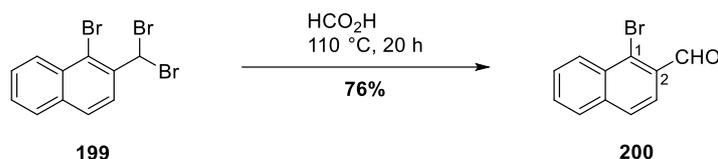
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 41.2 (CHBr_2), 119.5 (C-1), 126.7 (C-3), 127.9 (C-6), 128.2, 128.3, 128.4 (C-5, C-7, C-8), 129.0 (C-4), 131.2 (C-8a), 134.6 (C-4a), 137.9 (C-2).

MS (EI): m/z (%) = 139.1 (100) [$\text{M} - 3 \times \text{Br}$] $^+$, 219.0 (7) [$\text{M} - 2 \times \text{Br}$] $^+$, 298.9 (95) [$\text{M} - \text{Br}$] $^+$, 379.8 (5) [M] $^+$.

$\text{C}_{11}\text{H}_7\text{Br}_3$ (378.89)

ber.: 377.8078

gef.: 377.8071 [M] $^+$ (EI-HRMS).

3.2.7 1-Brom-2-naphthaldehyd (**200**)

Eine Lösung des Tribromids **199** (52.0 g, 137 mmol, 1.00 Äq.) in Ameisensäure (88%ig, 1.4 l) wurde 20 h bei 110 °C unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in H₂O (600 ml) aufgenommen und mit CH₂Cl₂ (3 × 400 ml) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und nach Umkristallisation aus CH₂Cl₂ der Aldehyd **200** (24.4 g, 104 mmol, 76%) als leicht gelbe kristalline Nadeln isoliert.

DC: $R_f = 0.25$ (Petrolether/EtOAc 30:1).

UV (CH₃CN): λ_{max} [nm] (lg ϵ) = 213 (4.266), 228 (4.193), 248 (4.568), 254 (4.653), 290 (3.956), 300 (3.879), 344 (3.363), 353 (3.362).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3057, 1683, 1454, 1232, 1215, 969, 887, 869, 810, 751, 538.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.61–7.72 (m, 2 H, 6-H, 7-H), 7.77–7.97 (m, 3 H, 3-H, 4-H, 5-H), 8.43–8.56 (m, 1 H, 8-H), 10.66 (s, 1 H, CHO).

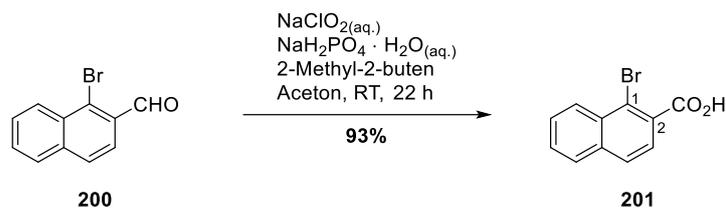
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 124.1 (C-3), 128.1, 128.2, 128.3, 128.5 (C-4, C-5, C-7, C-8), 129.7 (C-6), 131.2, 131.3, 132.1 (C-1, C-4a, C-8a), 137.2 (C-2), 192.8 (CHO).

MS (ESI): m/z (%) = 257.0 (100) [M + Na]⁺.

C₁₁H₇BrO (235.08)

ber.: 256.9572

gef.: 256.9573 [M + Na]⁺ (ESI-HRMS).

3.2.8 1-Brom-2-naphthoesäure (**201**)

Zu einer Lösung des Aldehyds **200** (24.0 g, 102 mmol, 1.00 Äq.) und 2-Methyl-2-buten (80.8 ml, 53.5 g, 725 mmol, 7.10 Äq.) in Aceton (1.5 l) wurde bei 0 °C eine Lösung von NaClO₂ (80%ig, 69.2 g, 613 mmol, 6.00 Äq.) und NaH₂PO₄ · H₂O (98.6 g, 715 mmol, 7.00 Äq.) in H₂O (750 ml) getropft und die Reaktionslösung 22 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in verd. HCl (2 M, 750 ml) aufgenommen, mit Et₂O (3 × 500 ml) extrahiert und die vereinigten org. Phasen über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und Umkristallisation aus EtOAc wurde die Carbonsäure **201** (23.9 g, 95.1 mmol, 93%) als leicht gelber Feststoff erhalten.

UV (CH₃CN): λ_{max} [nm] (lg ε) = 226 (4.706), 285 (3.840), 326 (3.049).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2764, 2583, 1690, 1659, 1619, 1599, 1548, 1498, 1460, 1430, 1395, 1309, 1265, 1240, 1213, 1160, 1143, 1124, 1027, 954, 932, 883, 863, 822, 779, 755, 677, 663, 600, 564, 537.

¹H-NMR (300 MHz, Aceton-d₆): δ [ppm] = 7.61–7.79 (m, 3 H, 5-H, 6-H, 7-H), 7.93–8.05 (m, 2 H, 3-H, 4-H), 8.39–8.43 (m, 1 H, 8-H).

¹³C-NMR (126 MHz, Aceton-d₆): δ [ppm] = 121.6 (C-1), 126.4 (C-3), 128.6, 128.8, 128.8, 129.1, 129.2 (C-4, C-5, C-6, C-7, C-8), 132.7, 133.3 (C-4a, C-8a), 135.8 (C-2), 168.2 (CO₂H).

MS (ESI): *m/z* (%) = 251.0 (90) [M + H]⁺, 273.0 (100) [M + Na]⁺, 524.9 (18) [2 × M + Na]⁺.

C₁₁H₇BrO₂ (251.08)

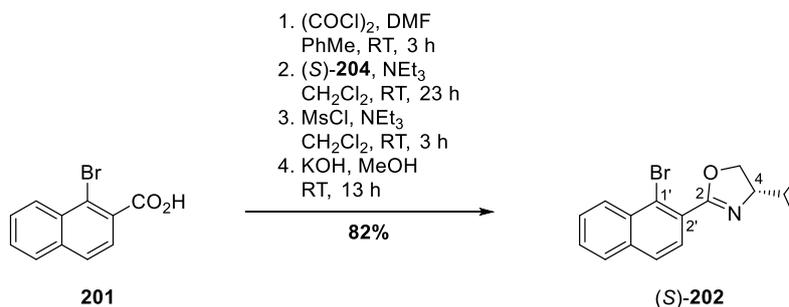
ber.: 250.9702

272.9522

gef.: 250.9709 [M + H]⁺

272.9524 [M + Na]⁺ (ESI-HRMS).

3.2.9 (S)-2-(1-Bromnaphthalin-2-yl)-4-*iso*-propyl-4,5-dihydrooxazol (S)-202



Oxalylchlorid (25.3 ml, 37.9 g, 299 mmol, 2.00 Äq.) wurde bei 0 °C zu einer Suspension der Carbonsäure **201** (37.5 g, 149 mmol, 1.00 Äq.) und einer katalytischen Menge DMF (1.16 ml, 1.09 g, 14.9 mmol, 10 mol%) in Toluol (300 ml) getropft und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Daraufhin wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und das Säurechlorid im Hochvakuum getrocknet.

Das Säurechlorid wurde in CH₂Cl₂ (250 ml) gelöst, bei 0 °C zu einer Lösung von L-Valinol ((S)-**204**) (16.9 g, 164 mmol, 1.10 Äq.) sowie NEt₃ (43.1 ml, 31.3 g, 309 mmol, 2.07 Äq.) in CH₂Cl₂ (1.5 l) getropft und 23 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit verd. HCl (1 M, 750 ml) sowie ges. NaCl-Lsg. (750 ml) gewaschen, die vereinigten wässr. Phasen mit EtOAc (5 × 500 ml) extrahiert, die vereinigten org. Phasen über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Das erhaltene Carbonsäureamid wurde in CH₂Cl₂ (2 l) gelöst, bei 0 °C NEt₃ (62.5 ml, 45.3 g, 448 mmol, 3.00 Äq.) sowie MsCl (17.3 ml, 25.7 g, 224 mmol, 1.50 Äq.) hinzuge tropft, die resultierende Reaktionslösung 3 h bei Raumtemperatur gerührt und daraufhin das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Das Mesylat wurde in MeOH (1.5 l) gelöst, KOH (85%ig, 49.3 g, 747 mmol, 5.00 Äq.) bei Raumtemperatur hinzugegeben und das Reaktionsgemisch 13 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand in H₂O (1.5 l) aufgenommen und mit EtOAc (3 × 1 l) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Petrolether/EtOAc 7:1) die Zielverbindung (S)-**202** (39.0 g, 123 mmol, 82%) als gelbes Öl isoliert.

Drehwert: $[\alpha]_D^{20}$ [°] = -51.9 (*c* = 0.50, CHCl₃).

UV (CH₃CN): λ_{\max} [nm] (lg ϵ) = 227 (4.767), 286 (3.849), 322 (2.944).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3058, 2956, 2926, 2895, 2871, 1657, 1596, 1555, 1498, 1463, 1425, 1374, 1344, 1323, 1300, 1282, 1256, 1237, 1211, 1165, 1149, 1137, 1094, 1029, 974, 952, 925, 894, 864, 816, 770, 748, 662, 600, 530.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.01 (d, $J = 6.0$ Hz, 3 H), 1.08 (d, $J = 6.0$ Hz, 3 H) ($\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$), 1.88–2.03 (m, 1 H, $\text{C}\underline{\text{H}}(\text{CH}_3)_2$), 4.17–4.26 (m, 2 H, 4-H, 5- H_a), 4.44–4.53 (m, 1 H, 5- H_b), 7.52–7.63 (m, 3 H, 5'-H, 6'-H, 7'-H), 7.79–7.82 (m, 2 H, 3'-H, 4'-H), 8.40 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H, 8'-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 18.4, 18.9 ($\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$), 32.7 ($\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)_2$), 70.5 (C-5), 73.0 (C-4), 123.0 (C-1'), 126.7, 127.6, 127.6, 128.1, 128.2 (C-3', C-4', C-5', C-6', C-7', C-8'), 128.6 (C-8a'), 132.2 (C-4a'), 134.8 (C-2'), 163.7 (C-2).

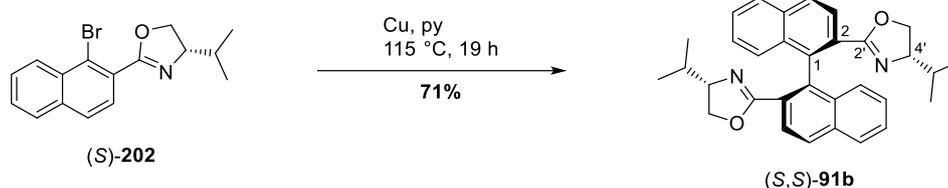
MS (EI): m/z (%) = 126.0 (44) [C_{10}H_6] $^+$, 274.0 (100) [$\text{M} - \text{C}_3\text{H}_7$] $^+$, 317.0 (13) [M] $^+$.

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{BrNO}$ (318.21)

ber.: 317.0415

gef.: 317.0417 [M] $^+$ (EI-HRMS).

3.2.10 (S)-2,2'-Bis((S)-4-*iso*-propyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)-1,1'-binaphthalin ((S,S)-91b)



Zu einer Lösung des Bromarens (S)-**202** (28.7 g, 90.4 mmol, 1.00 Äq.) in Pyridin (1 l, frisch destilliert über CaH) wurde bei Raumtemperatur frisch aktiviertes Kupferpulver (86.1 g, 1.36 mol, 15.0 Äq.) gegeben, die Reaktionslösung auf 115 °C erwärmt und bei dieser Temperatur unter Rückfluss 19 h gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in CH₂Cl₂ (1 l) aufgenommen, durch Celite® filtriert und mit CH₂Cl₂ (3 × 500 ml) nachgewaschen. Das Filtrat wurde mit konz. NH₃ (4 × 1 l) gewaschen, bis die wässr. Phase nahezu farblos blieb, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographie an Kieselgel (Petrolether/EtOAc 9:1) und Umkristallisation aus EtOAc lieferte den (S,S)-*i*-Pr-BOXAX-Liganden (S,S)-**91b** (15.4 g, 32.3 mmol, 71%) in Form leicht gelber Kristalle.

Drehwert: $[\alpha]_D^{22}$ [°] = -224.5 (*c* = 0.54, CHCl₃).

UV (CH₃CN): λ_{\max} [nm] (lg ϵ) = 229 (4.753), 289 (4.036), 337 (3.150).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3043, 2953, 2896, 2867, 2364, 2335, 1645, 1597, 1560, 1505, 1464, 1425, 1381, 1363, 1337, 1316, 1292, 1273, 1258, 1230, 1165, 1147, 1057, 1027, 1012, 982, 948, 909, 857, 834, 822, 798, 758, 712, 690, 679, 571, 531, 522.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.58 (dd, *J* = 6.7, 2.7 Hz, 12 H, 2 × CH(CH₃)₂), 1.28 (dq, *J* = 13.2, 6.6 Hz, 2 H, 2 × CH(CH₃)₂), 3.54–3.59 (m, 2 H, 2 × 4'-H), 3.60–3.73 (m, 4 H, 2 × 5'-H₂), 7.17–7.21 (m, 4 H, 2 × 6-H, 2 × 7-H), 7.43 (ddd, *J* = 8.1, 5.4, 2.7 Hz, 2 H, 2 × 5-H), 7.87 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H, 2 × 3-H), 7.91 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H, 2 × 4-H), 8.08 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H, 2 × 8-H).

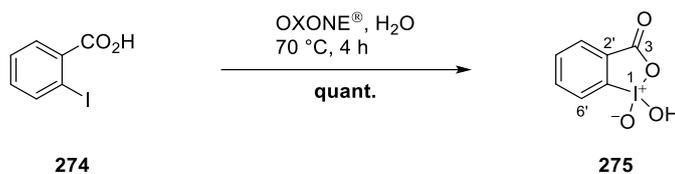
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 18.1, 18.5 (2 × CH(CH₃)₂), 32.7 (2 × CH(CH₃)₂), 70.0 (2 × C-5'), 72.4 (2 × C-4'), 125.8 (2 × C-8a), 126.1, 126.2, 126.7, 127.1, 127.5, 127.7 (2 × C-3, 2 × C-4, 2 × C-5, 2 × C-6, 2 × C-7, 2 × C-8), 133.0, 134.2 (2 × C-2, 2 × C-4a), 137.9 (2 × C-1), 163.7 (2 × C-2').

MS (ESI): *m/z* (%) = 477.3 (100) [M + H]⁺.

C₃₂H₃₂N₂O₂ (476.62)

ber.: 477.2537

gef.: 477.2540 [M + H]⁺ (ESI-HRMS).

3.2.11 1-Hydroxy-1-oxo-1-benzo[d][1,2]iodoxol-3(1H)-on (**275**)

Zu einer Suspension von OXONE[®] (94.1 g, 306 mmol, 3.50 Äq.) in H₂O (250 ml) wurde bei Raumtemperatur 2-Iodbenzoesäure (**274**) (21.7 g, 87.5 mmol, 1.00 Äq.) gegeben und 10 min bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf 70 °C erwärmt und 4 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktionslösung zunächst bei 5 °C und anschließend bei –28 °C gelagert. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit H₂O (6 × 40 ml) sowie Aceton (2 × 40 ml) gewaschen und abschließend im Hochvakuum getrocknet. IBX (**275**) (27.0 g, 96.5 mmol, quant.) wurde in Form eines weißen Feststoffs isoliert.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 7.84 (td, *J* = 7.4, 1.1 Hz, 1 H, 4'-H), 7.99 (td, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1 H, 5'-H), 8.04 (dd, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1 H, 3'-H), 8.13–8.16 (m, 1 H, 6'-H).

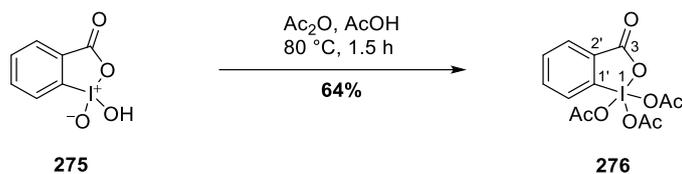
¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 124.9 (C-4'), 130.0, 131.4, 132.9, 133.9 (C-1', C-2', C-3', C-6'), 146.6 (C-5'), 167.4 (C-3).

MS (ESI): *m/z* (%) = 278.9 (84) [M – H][–].

C₇H₅IO₄ (280.02)

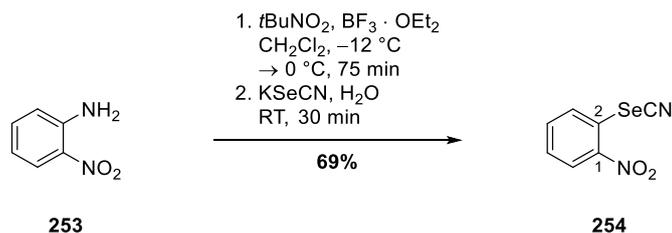
ber.: 278.9160

gef.: 278.9166 [M – H][–] (ESI-HRMS).

3.2.12 1,1,1-Triacetoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1H)-on (276)

IBX (**275**) (26.5 g, 96.5 mmol, 1.00 Äq.) wurde bei Raumtemperatur zu einer Mischung von frisch destilliertem Essigsäureanhydrid (31.9 ml, 34.5 g, 338 mmol, 3.50 Äq.) und konz. AcOH (27.1 ml, 28.4 g, 473 mmol, 5.00 Äq.) gegeben, über den Zeitraum von 1 h langsam auf 80 °C erwärmt und 1.5 h bei dieser Temperatur unter Rückfluss gerührt. Daraufhin wurde die Reaktionslösung langsam auf 0 °C abgekühlt, der ausgefallene Feststoff abfiltriert und mit Et₂O (6 × 20 ml) gewaschen. Nach Trocknung im Hochvakuum wurde DMP (**276**) (25.5 g, 60.2 mmol, 64%) als weißer kristalliner Feststoff erhalten.

C₁₃H₁₃IO₈ (424.14).

3.2.13 1-Nitro-2-selenocyanatbenzol (**254**)

Eine Lösung von *o*-Nitroanilin (**253**) (400 mg, 2.90 mmol, 1.00 Äq.) in CH₂Cl₂ (4 ml) wurde bei -12 °C mit BF₃ · OEt₂ (536 µl, 617 mg, 4.34 mmol, 1.50 Äq.) versetzt und die resultierende Lösung 45 min bei dieser Temperatur gerührt, ehe ebenfalls bei -12 °C eine Lösung von *t*BuNO₂ (90%ig, 459 µl, 398 mg, 3.48 mmol, 1.20 Äq.) in CH₂Cl₂ (1 ml) innerhalb von 30 min hinzugegeben wurde. Die Reaktionslösung wurde 45 min bei -12 °C und anschließend weitere 30 min bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von eiskaltem *n*-Pentan (5 ml) beendet, der ausgefallene Feststoff abfiltriert, mit Et₂O (5 ml) gewaschen und abschließend im Hochvakuum getrocknet.

Zu einer Lösung des Tetrafluorborats in H₂O (15 ml) wurde bei 0 °C eine Lösung von KSeCN (441 mg, 3.06 mmol, 1.06 Äq.) in H₂O (5 ml) getropft und das resultierende Reaktionsgemisch bei dieser Temperatur 30 min gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert, mit H₂O (25 ml) gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Säulenchromatographie an Kieselgel (Petrolether/EtOAc 9:1 → 4:1) und Umkristallisation aus EtOH lieferte die Zielverbindung **254** (456 mg, 2.01 mmol, 69%) in Form gelber Kristalle.

DC: $R_f = 0.27$ (Petrolether/EtOAc 8:1).

Smp.: ϑ [°C] = 142.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7.59 (ddd, $J = 8.4, 7.3, 1.2$ Hz, 1 H, 5-H), 7.76 (ddd, $J = 8.0, 7.3, 1.5$ Hz, 1 H, 4-H), 8.19 (dd, $J = 8.2, 1.2$ Hz, 1 H, 3-H), 8.42 (dd, $J = 8.3, 1.5$ Hz, 1 H, 6-H).

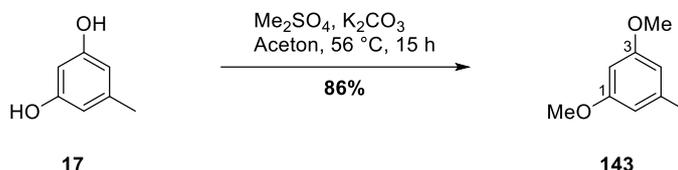
¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 104.3 (SeCN), 125.8 (C-2), 126.5 (C-6), 129.0 (C-5), 131.0 (C-3), 136.1 (C-4), 144.5 (C-1).

MS (EI): m/z (%) = 201.9 (41) [M - CN]⁺, 228.0 [M]⁺.

C₇H₄N₂O₂Se (227.08).

3.3 Synthese des Biaryls 135

3.3.1 1,3-Dimethoxy-5-methylbenzol (143)



Zu einer Suspension von Orcinol-Monohydrat (**17**) (2.00 g, 14.1 mmol, 1.00 Äq.) und K_2CO_3 (3.89 g, 28.1 mmol, 2.00 Äq.) in Aceton (30 ml) wurde bei Raumtemperatur Me_2SO_4 (3.07 ml, 4.08 g, 32.4 mmol, 2.30 Äq.) getropft. Die Reaktionslösung wurde 15 h bei 56 °C unter Rückfluss gerührt, ehe konz. NH_3 (2 ml) zugegeben und weitere 15 min bei dieser Temperatur gerührt wurde. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der Feststoff abfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde in Et_2O (5 ml) aufgenommen, mit H_2O (20 ml) gewaschen und die wässr. Phase mit Et_2O (2 × 5 ml) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit H_2O (5 ml), verd. NaOH-Lsg. (3 M, 2 × 5 ml) sowie ges. NaCl-Lsg. (5 ml) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Petrolether/ EtOAc 7:3) wurde 1,3-Dimethoxy-5-methylbenzol (**143**) (1.85 g, 12.1 mmol, 86%) als farblose Flüssigkeit erhalten.

DC: $R_f = 0.63$ (Petrolether/ EtOAc 7:3).

Sdp.: ϑ [°C] = 98 (16 mbar).

UV (CH_3CN): λ_{max} [nm] ($\lg \epsilon$) = 204 (4.645), 273 (3.181), 280 (3.182).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3059, 2955, 2838, 1597, 1461, 1321, 1295, 1205, 1151, 1070, 921, 828, 686.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 2.32 (d, $J = 0.6$ Hz, 3 H, 5- CH_3), 3.78 (s, 6 H, 2 × OCH_3), 6.30 (t, $J = 2.3, 0.6$ Hz, 1 H, 2-H), 6.35 (dd, $J = 2.3, 0.6$ Hz, 2 H, 4-H, 6-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 21.7 (5- CH_3), 55.1 (2 × OCH_3), 97.5 (C-2), 107.0 (C-4, C-6), 140.1 (C-5), 160.7 (C-1, C-3).

MS (ESI): m/z (%) = 153.1 (53) [$\text{M} + \text{H}$] $^+$, 175.1 (100) [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$.

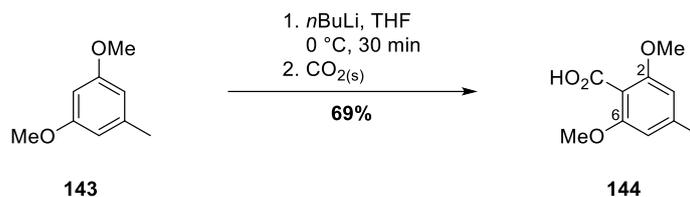
$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_2$ (152.19)

ber.: 153.0910

175.0730

gef.: 153.0907 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$

175.0732 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ (ESI-HRMS).

3.3.2 2,6-Dimethoxy-4-methylbenzoesäure (**144**)

Zu einer Lösung von 1,3-Dimethoxy-5-methylbenzol (**143**) (500 mg, 3.29 mmol, 1.00 Äq.) in THF (25 ml) wurde bei 0 °C langsam *n*BuLi (2.5 M in *n*-Hexan, 1.58 ml, 3.94 mmol, 1.20 Äq.) getropft und die resultierende Lösung 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von Trockeneis beendet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in H₂O (20 ml) aufgenommen. Die wässr. Phase wurde mit Et₂O (3 × 10 ml) extrahiert, die vereinigten org. Phasen über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Die Benzoesäure **144** (442 mg, 2.25 mmol, 69%) wurde analysenrein als weißer Feststoff isoliert.

DC: $R_f = 0.43$ (EtOAc/MeOH 19:1).

Smp.: ϑ [°C] = 181.

UV (CH₃CN): λ_{max} [nm] (lg ϵ) = 206 (4.467), 280 (3.205).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2998, 2943, 2711, 2664, 2565, 1688, 1608, 1583, 1467, 1411, 1333, 1296, 1237, 1174, 1129, 1101, 969, 819, 794.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 2.31 (s, 3 H, 4-CH₃), 3.73 (s, 6 H, 2 × OCH₃), 6.51 (s, 2 H, 3-H, 5-H), 12.48 (s_{br}, 1 H, CO₂H).

¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 21.6 (4-CH₃), 55.6 (2 × OCH₃), 104.8 (C-3, C-5), 111.8 (C-1), 140.4 (C-4), 156.1 (C-2, C-6), 166.7 (CO₂H).

MS (ESI): m/z (%) = 197.1 (8) [M + H]⁺, 219.1 (78) [M + Na]⁺, 415.1 (100) [2 × M + Na]⁺; 195.1 (96) [M – H]⁻.

C₁₀H₁₂O₄ (196.20)

ber.: 195.0663

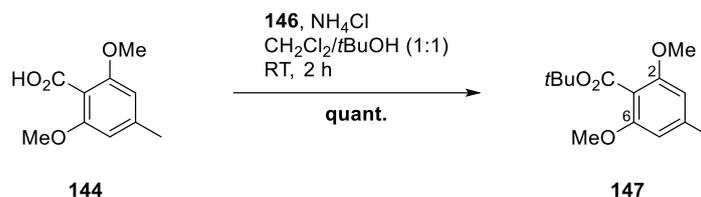
197.0808

219.0628

gef.: 195.0666 [M – H]⁻

197.0808 [M + H]⁺

219.0629 [M + Na]⁺ (ESI-HRMS).

3.3.3 2,6-Dimethoxy-4-methylbenzoesäure-*tert*-butylester (147)

Die Benzoesäure **144** (50.0 mg, 255 μmol , 1.00 \AA q.) wurde in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/t\text{BuOH}$ (1:1, 1 ml) gelöst und mit NH_4Cl (81.8 mg, 1.53 mmol, 6.00 \AA q.) versetzt. Daraufhin wurde der Isoharnstoff **146** (511 mg, 2.55 mmol, 10.0 \AA q.) tropfenweise bei Raumtemperatur hinzugegeben und die Reaktionslösung 2 h bei dieser Temperatur gerührt, ehe die Reaktion durch Zugabe von H_2O (3 ml) beendet wurde. Nach Trennung der Phasen wurde die wässr. Phase mit CH_2Cl_2 (2 \times 1 ml) extrahiert, die vereinigten org. Phasen über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Petrolether/EtOAc 7:3) lieferte den *tert*-Butylester **147** (65.1 mg, 258 μmol , quant.) als weißen Feststoff.

DC: $R_f = 0.61$ (Petrolether/EtOAc 7:3).

Smp.: ϑ [$^\circ\text{C}$] = 75.

UV (CH_3CN): λ_{max} [nm] ($\lg \epsilon$) = 206 (4.550), 280 (3.167).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2971, 2938, 2841, 1726, 1608, 1584, 1465, 1451, 1410, 1390, 1369, 1329, 1282, 1239, 1160, 1122, 1082, 1038, 968, 846, 821, 767, 727.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.54 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.30 (s, 3 H, 4- CH_3), 3.77 (s, 6 H, 2 \times OCH_3), 6.33 (s, 2 H, 3-H, 5-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 22.2 (4- CH_3), 28.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 55.9 (2 \times OCH_3), 81.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 104.9 (C-3, C-5), 112.4 (C-1), 140.8 (C-4), 157.0 (C-2, C-6), 165.9 ($\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

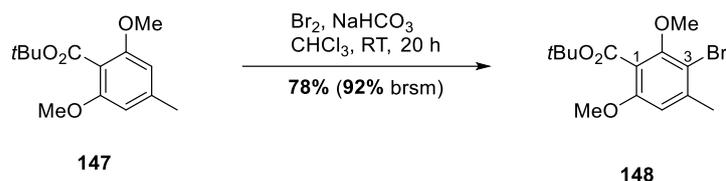
MS (ESI): m/z (%) = 275.1 (17) [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$, 527.3 (100) [$2 \times \text{M} + \text{Na}$] $^+$.

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_4$ (252.31)

ber.: 275.1254

gef.: 275.1258 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ (ESI-HRMS).

3.3.4 3-Brom-2,6-dimethoxy-4-methylbenzoesäure-*tert*-butylester (148)



Zu einer Suspension des *tert*-Butylesters **147** (5.00 g, 19.8 mmol, 1.00 Äq.) und NaHCO₃ (2.50 g, 29.7 mmol, 1.50 Äq.) in CHCl₃ (25 ml) wurde bei 0 °C langsam eine Lösung von Brom (0.76 ml, 2.37 g, 14.9 mmol, 0.75 Äq.) in CHCl₃ (2 ml) getropft. Die resultierende Reaktionslösung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und 20 h bei dieser Temperatur gerührt. Der Feststoff wurde abfiltriert und mit CH₂Cl₂ (3 × 20 ml) nachgewaschen. Das Filtrat wurde mit ges. Na₂S₂O₃-Lsg. (30 ml) und ges. NaCl-Lsg. (30 ml) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Petrolether/EtOAc 7:3) konnte das Bromaren **148** (5.11 g, 15.4 mmol, 78%, 92% brsm) als weißer kristalliner Feststoff isoliert werden.

DC: $R_f = 0.62$ (Petrolether/EtOAc 7:3).

Smp.: ϑ [°C] = 62.

UV (CH₃CN): λ_{max} [nm] (lg ϵ) = 205 (4.597), 285 (3.240).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2974, 2943, 2848, 1718, 1592, 1561, 1459, 1366, 1326, 1282, 1259, 1215, 1160, 1106, 1041, 1012, 970, 920, 847, 795, 737, 677.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.56 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 2.38 (s, 3 H, 4-CH₃), 3.78 (s, 3 H, 6-OCH₃), 3.86 (s, 3 H, 2-OCH₃), 6.57 (s, 1 H, 5-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 23.7 (4-CH₃), 28.1 (C(C₃H₇)₃), 56.1 (6-OCH₃), 61.9 (2-OCH₃), 82.2 (C(CH₃)₃), 109.4 (C-5), 110.6 (C-3), 119.2 (C-1), 140.7 (C-4), 154.3 (C-2), 155.6 (C-6), 164.6 (C(O₂C(CH₃)₃)).

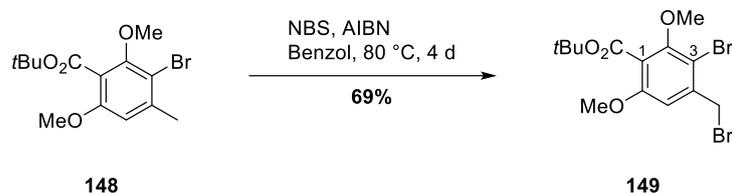
MS (ESI): m/z (%) = 353.0 (17) [M + Na]⁺, 685.1 (100) [2 × M + Na]⁺.

C₁₄H₁₉BrO₄ (331.21)

ber.: 353.0359

gef.: 353.0358 [M + Na]⁺ (ESI-HRMS).

3.3.5 3-Brom-4-brommethyl-2,6-dimethoxybenzoesäure-*tert*-butylester (149)



NBS (3.15 g, 17.7 mmol, 1.20 Äq.) und AIBN (363 mg, 2.21 mmol, 15 mol%) wurden in Benzol gelöst, auf 80 °C erwärmt, anschließend das Bromaren **148** (4.89 g, 14.8 mmol, 1.00 Äq.) hinzugegeben und die Reaktionslösung 4 d bei 80 °C unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der Feststoff abfiltriert, der Filterkuchen mit Benzol (3 × 25 ml) gewaschen und das Filtrat unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Säulenchromatographie an Kieselgel (Petrolether/EtOAc 7:3) lieferte das Dibromid **149** (4.20 g, 10.2 mmol, 69%) als weißen Feststoff.

DC: $R_f = 0.68$ (Petrolether/EtOAc 7:3).

UV (CH₃CN): λ_{max} [nm] (lg ϵ) = 215 (4.404), 300 (3.305).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2975, 2938, 2846, 1721, 1591, 1564, 1450, 1386, 1366, 1330, 1277, 1256, 1207, 1159, 1097, 1040, 979, 926, 884, 864, 843, 780, 739, 692, 665.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.56 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 3.81 (s, 3 H, 6-OCH₃), 3.88 (s, 3 H, 2-OCH₃), 4.55 (s, 2 H, CH₂Br), 6.77 (s, 1 H, 5-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 28.1 (C(CH₃)₃), 33.4 (CH₂Br), 56.3 (6-OCH₃), 62.1 (2-OCH₃), 82.8 (C(CH₃)₃), 109.6 (C-5), 110.6 (C-3), 121.7 (C-1), 139.2 (C-4), 154.8 (C-2), 156.0 (C-6), 164.0 (C₂O₂C(CH₃)₃).

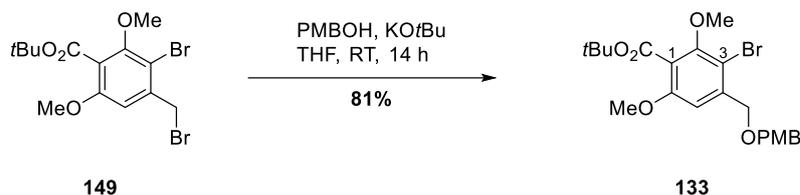
MS (ESI): m/z (%) = 432.9 (13) [M + Na]⁺, 842.9 (100) [2 × M + Na]⁺.

C₁₄H₁₈Br₂O₄ (410.10)

ber.: 432.9444

gef.: 432.9442 [M + Na]⁺ (ESI-HRMS).

3.3.6 3-Brom-2,6-dimethoxy-4-(((4-methoxybenzyl)oxy)methyl)benzoesäure-*tert*-butylester (**133**)



PMBOH (152 μ l, 168 mg, 1.22 mmol, 1.00 Äq.) wurde in THF (5 ml) gelöst und bei 0 °C mit KOtBu (205 mg, 1.83 mmol, 1.50 Äq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 5 min bei dieser Temperatur gerührt, ehe das Dibromid **149** (500 mg, 1.22 mmol, 1.00 Äq.) ebenfalls bei 0 °C hinzugegeben wurde. Die resultierende Lösung wurde langsam auf Raumtemperatur erwärmt und 14 h bei dieser Temperatur gerührt. Zur Beendigung der Reaktion wurde die Reaktionslösung in ges. NH₄Cl-Lsg. (10 ml) überführt, die Phasen getrennt und die wässr. Phase mit Et₂O (2 \times 5 ml) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. NaCl-Lsg. (5 ml) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Petrolether/EtOAc 7:3) wurde die Zielverbindung **133** (459 mg, 983 μ mol, 81%) als leicht gelber Feststoff erhalten.

DC: $R_f = 0.66$ (Petrolether/EtOAc 7:3).

UV (CH₃CN): λ_{\max} [nm] (lg ϵ) = 197 (4.768), 226 (4.334), 282 (3.527).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 2976, 2948, 2859, 1722, 1595, 1566, 1515, 1456, 1388, 1248, 1201, 1169, 1095, 1027, 921, 846, 825, 739, 685.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.57 (s, 9 H, C(CH₃)₃), 3.79 (s, 3 H, PMB-OCH₃), 3.81 (s, 3 H, 6-OCH₃), 3.87 (s, 3 H, 2-OCH₃), 4.55 (s, 4 H, 2 \times CH₂), 6.88 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H, 2 \times PMB-C_m), 6.92 (s, 1 H, 5-H), 7.29 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H, 2 \times PMB-C_o).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 28.1 (C(CH₃)₃), 55.2 (PMB-OCH₃), 56.2 (6-OCH₃), 62.0 (2-OCH₃), 71.2 (4-CH₂), 72.5 (PMB-CH₂), 82.3 (C(CH₃)₃), 107.2 (C-5), 107.8 (C-3), 113.9 (2 \times PMB-C_m), 120.3 (C-1), 129.4 (2 \times PMB-C_o), 129.9 (PMB-C_i), 140.6 (C-4), 154.1 (C-2), 156.1 (C-6), 159.3 (PMB-C_p), 164.5 (CO₂C(CH₃)₃).

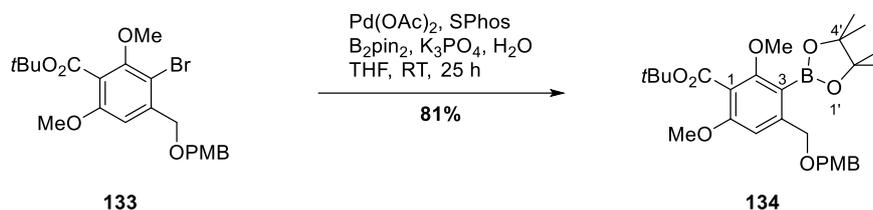
MS (ESI): m/z (%) = 489.1 (39) [M + Na]⁺, 957.1 (100) [2 \times M + Na]⁺.

C₂₂H₂₇BrO₆ (467.36)

ber.: 489.0883

gef.: 489.0877 [M + Na]⁺ (ESI-HRMS).

3.3.7 2,6-Dimethoxy-4-(((4-methoxybenzyl)oxy)methyl)-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoesäure-*tert*-butylester (134)



Zu einem Gemisch aus Pd(OAc)_2 (4.80 mg, 21.4 μmol , 10 mol%), SPhos (22.0 mg, 53.5 μmol , 25 mol%), B_2pin_2 (109 mg, 428 μmol , 2.00 Äq.) sowie K_3PO_4 (90.8 mg, 428 μmol , 2.00 Äq.) wurde bei Raumtemperatur eine Lösung des Bromarens **133** (100 mg, 214 μmol , 1.00 Äq.) in sorgfältig entgastem THF (2 ml) und H_2O (15.4 μl , 15.4 mg, 856 μmol , 4.00 Äq.) gegeben und 25 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung durch Celite[®] filtriert, mit EtOAc (3 \times 5 ml) nachgewaschen, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Petrolether/EtOAc 19:1 \rightarrow 4:1) der Pinakolboronsäureester **134** (89.6 mg, 174 μmol , 81%) als farbloses Öl erhalten.

DC: $R_f = 0.71$ (Petrolether/EtOAc 7:3).

UV (CH_3CN): λ_{max} [nm] ($\lg \epsilon$) = 194 (4.660), 276 (3.204).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2977, 1723, 1596, 1455, 1367, 1309, 1248, 1103, 1034, 849.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.29 (s, 12 H, 4 \times CH_3), 1.55 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.78 (s, 3 H, PMB-OCH_3), 3.79 (s, 3 H, 6- OCH_3), 3.84 (s, 3 H, 2- OCH_3), 4.39 (s, 2 H, PMB-CH_2), 4.56 (s, 2 H, 4- CH_2), 6.71 (s, 1 H, 5-H), 6.84 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H, 2 \times PMB-H_m), 7.25 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H, 2 \times PMB-H_o).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 24.9 (4 \times CH_3), 28.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 55.3 (PMB-OCH_3), 56.0 (6- OCH_3), 63.6 (2- OCH_3), 71.2 (4- CH_2), 71.4 (PMB-CH_2), 81.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 83.5, 83.6 (C-4', C-5'), 106.1 (C-5), 113.7 (2 \times PMB-C_m), 115.1 (C-3), 118.7 (C-1), 129.6 (2 \times PMB-C_o), 130.3 (PMB-C_i), 146.7 (C-4), 158.3 (C-6), 159.2 (PMB-C_p), 162.0 (C-2), 165.7 ($\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

MS (ESI): m/z (%) = 515.3 (5) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 537.3 (91) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 1051.5 (100) $[2 \times \text{M} + \text{Na}]^+$.

C₂₈H₃₉BO₈ (514.42)

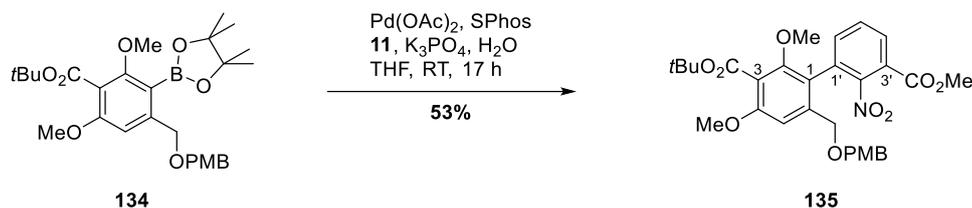
ber.: 515.2816

537.2635

gef.: 515.2812 $[\text{M} + \text{H}]^+$

537.2640 $[\text{M} + \text{Na}]^+$ (ESI-HRMS).

3.3.8 3-*tert*-Butyl-3'-methyl-2,4-dimethoxy-6-(((4-methoxybenzyl)oxy)-methyl-2'-nitro-[1,1'-biphenyl]-3,3'-dicarboxylat (135)



Zu einem Gemisch des Chlorarens **11** (41.9 mg, 194 μmol , 1.00 Äq.), Pd(OAc)_2 (4.36 mg, 19.4 μmol , 10 mol%), SPhos (20.0 mg, 48.6 μmol , 25 mol%) und K_3PO_4 (82.5 mg, 389 μmol , 2.00 Äq.) wurde bei Raumtemperatur eine Lösung des Pinakolboronsäureesters **134** (100 mg, 194 μmol , 1.00 Äq.) in sorgfältig entgastem THF (2 ml) und H_2O (14.0 μl , 14.0 mg, 776 μmol , 4.00 Äq.) gegeben und 17 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung durch Celite[®] filtriert, mit EtOAc (3 \times 5 ml) nachgewaschen, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Petrolether/EtOAc 4:1 \rightarrow 2:1) das Biaryl **135** (59.0 mg, 104 μmol , 53%) als leicht gelbes Öl isoliert.

DC: $R_f = 0.44$ (Petrolether/EtOAc 7:3).

UV (CH_3CN): λ_{max} [nm] ($\lg \epsilon$) = 196 (4.813).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2917, 2360, 1726, 1602, 1542, 1366, 1248, 1088, 1031, 799.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.55 (s, 9 H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.55 (s, 3 H, 2-OCH₃), 3.77 (s, 3 H, PMB-OCH₃), 3.83 (s, 3 H, 4-OCH₃), 3.89 (s, 3 H, CO₂CH₃), 4.11 (d, $J = 12.6$ Hz, 1 H, 6-CH_aH_b), 4.25 (d, $J = 11.4$ Hz, 1 H, PMB-CH_aH_b), 4.26 (d, $J = 12.6$ Hz, 1 H, 6-CH_aH_b), 4.30 (d, $J = 11.4$ Hz, 1 H, PMB-CH_aH_b), 6.81 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H, 2 \times PMB-H_m), 6.84 (s, 1 H, 5-H), 7.13 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H, 2 \times PMB-H_o), 7.46 (dd, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1 H, 6'-H), 7.53 (t, $J = 7.7$ Hz, 1 H, 5'-H), 7.99 (dd, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1 H, 4'-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 28.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 53.1 (CO₂CH₃), 55.2 (PMB-OCH₃), 56.1 (4-OCH₃), 61.8 (2-OCH₃), 69.3 (6-CH₂), 72.1 (PMB-CH₂), 82.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 106.3 (C-5), 113.7 (2 \times PMB-C_m), 118.4 (C-3), 119.7 (C-1), 123.6 (C-3'), 129.3 (2 \times PMB-C_o), 129.8, 129.9, 129.9 (C-1', C-5', PMB-C_i), 130.5 (C-4'), 137.0 (C-6'), 140.4 (C-6), 150.1 (C-2'), 155.3 (C-4), 158.0 (C-2), 159.2 (PMB-C_p), 164.0 (CO₂CH₃), 165.1 (CO₂C(CH₃)₃).

MS (ESI): m/z (%) = 590.2 (100) [$\text{M} + \text{Na}$]⁺, 1157.4 (95) [$2 \times \text{M} + \text{Na}$]⁺.

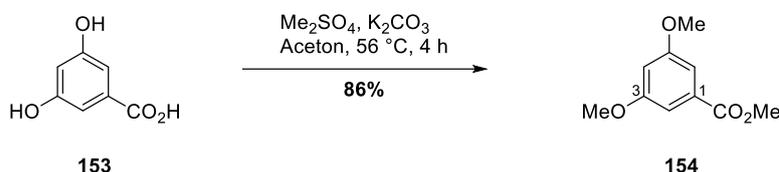
C₃₀H₃₃NO₁₀ (567.59)

ber.: 590.1997

gef.: 590.1989 [$\text{M} + \text{Na}$]⁺ (ESI-HRMS).

3.4 Darstellung des Z-Alkens (Z)-175

3.4.1 3,5-Dimethoxybenzoesäuremethylester (154)



Zu einer Suspension aus 3,5-Dihydroxybenzoesäure (**153**) (25.0 g, 162 mmol, 1.00 Äq.) und K_2CO_3 (89.7 g, 649 mmol, 4.00 Äq.) in Aceton (250 ml) wurde bei Raumtemperatur Me_2SO_4 (53.7 ml, 71.6 g, 568 mmol, 3.55 Äq.) gegeben, anschließend auf 56 °C erwärmt und 4 h bei dieser Temperatur unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der Feststoff abfiltriert, mit Aceton (2 × 50 ml) nachgewaschen und das Filtrat unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wurde in verd. NH_3 (5%ig, 125 ml) aufgenommen, 5 min bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Et_2O (125 + 2 × 25 ml) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit verd. HCl (5%ig, 100 ml) sowie ges. NaHCO_3 -Lsg. (100 ml) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Umkristallisation aus MeOH (40 ml) und H_2O (25 ml, zur Induktion der Kristallisation), abschließendem Waschen mit eiskaltem MeOH/ H_2O (2:1, 50 ml) sowie Trocknen im Hochvakuum wurde der Methylester **154** (27.4 g, 140 mmol, 86%) als weißer Feststoff isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 3.79 (s, 6 H, 2 × OCH_3), 3.87 (s, 3 H, CO_2CH_3), 6.60 (t, $J = 2.4$ Hz, 1 H, 4-H), 7.15 (d, $J = 2.4$ Hz, 2 H, 2-H, 6-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 52.1 (CO_2CH_3), 55.5 (2 × OCH_3), 105.7 (C-4), 107.0 (C-2, C-6), 131.9 (C-1), 160.6 (C-3, C-5), 166.8 (CO_2CH_3).

MS (ESI): m/z (%) = 197.1 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 219.1 (48) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 415.1 (17) $[2 \times \text{M} + \text{Na}]^+$.

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_4$ (196.20)

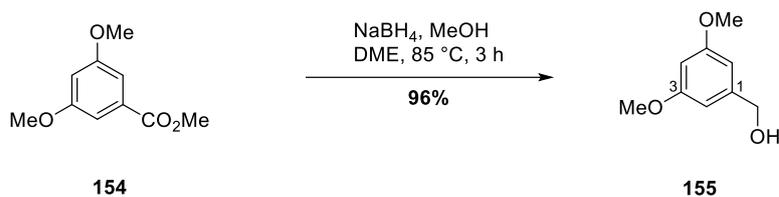
ber.: 197.0808

219.0628

gef.: 197.0809 $[\text{M} + \text{H}]^+$

219.0626 $[\text{M} + \text{Na}]^+$ (ESI-HRMS).

3.4.2 3,5-Dimethoxybenzylalkohol (155)



Zu einer Lösung des Methylesters **154** (27.3 g, 140 mmol, 1.00 Äq.) in DME (250 ml) wurde bei Raumtemperatur NaBH_4 (26.5 g, 701 mmol, 5.00 Äq.) gegeben, das resultierende Reaktionsgemisch auf 85 °C erwärmt und über einen Zeitraum von 2 h mit MeOH (125 ml) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde eine weitere Stunde bei dieser Temperatur unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in Et_2O (100 ml) sowie H_2O (150 ml) aufgenommen, die Phasen getrennt und die wässr. Phase mit Et_2O (3 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit H_2O (100 ml) und ges. NaCl-Lsg. (100 ml) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Trocknen im Hochvakuum wurde der Benzylalkohol **155** (22.5 g, 134 mmol, 96%) als farbloses Öl erhalten, das während der Lagerung zu einem weißen Feststoff kristallisierte.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 2.63 (s, 1 H, OH), 3.73 (s, 6 H, 2 × OCH_3), 4.54 (s, 2 H, 1- CH_2), 6.33 (t, $J = 2.3$ Hz, 1 H, 4-H), 6.46 (d, $J = 2.3$ Hz, 2 H, 2-H, 6-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 55.2 (2 × OCH_3), 64.9 (1- CH_2), 99.4 (C-4), 104.4 (C-2, C-6), 143.4 (C-1), 160.7 (C-3, C-5).

MS (ESI): m/z (%) = 169.1 (97) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 191.1 (96) $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

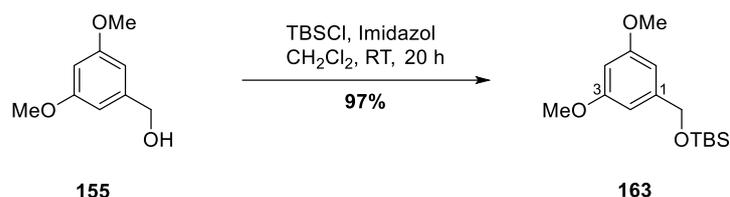
$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_3$ (168.19)

ber.: 169.0859

191.0679

gef.: 169.0860 $[\text{M} + \text{H}]^+$

191.0679 $[\text{M} + \text{Na}]^+$ (ESI-HRMS).

3.4.3 1-(((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-3,5-dimethoxybenzol (**163**)

3,5-Dimethoxybenzylalkohol (**155**) (25.0 g, 149 mmol, 1.00 Äq.) wurde in CH_2Cl_2 (250 ml) gelöst, bei Raumtemperatur mit Imidazol (20.2 g, 297 mmol, 2.00 Äq.) sowie TBSCl (44.8 g, 297 mmol, 2.00 Äq.) versetzt und 20 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. NH_4Cl -Lsg. (200 ml) beendet, die Phasen getrennt und die wässr. Phase mit CH_2Cl_2 (2 × 200 ml) extrahiert. Anschließend wurden die vereinigten org. Phasen über MgSO_4 getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Petrolether/EtOAc 3:1) die Zielverbindung **163** (40.8 g, 144 mmol, 97%) als farbloses Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.10 (d, $J = 0.4$ Hz, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.95 (d, $J = 0.4$ Hz, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 3.78 (d, $J = 0.4$ Hz, 6 H, 2 × OCH_3), 4.69 (quint., $J = 0.7$ Hz, 2 H, 1- CH_2), 6.33–6.35 (m, 1 H, 4-H), 6.50 (dq, $J = 2.2, 0.6$ Hz, 2 H, 2-H, 6-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -5.2 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 18.5 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 26.0 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 55.2 (2 × OCH_3), 64.8 (1- CH_2), 98.8 (C-4), 103.6 (C-2, C-6), 143.9 (C-1), 160.6 (C-3, C-5).

MS (ESI): m/z (%) = 283.2 (31) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 305.2 (100) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 587.4 (16) $[2 \times \text{M} + \text{Na}]^+$.

$\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{Si}$ (282.46)

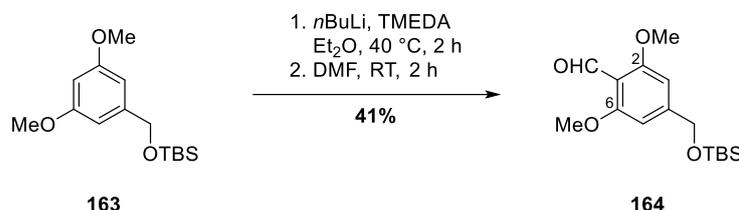
ber.: 283.1724

305.1543

gef.: 283.1724 $[\text{M} + \text{H}]^+$

305.1547 $[\text{M} + \text{Na}]^+$ (ESI-HRMS).

3.4.4 4-(((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-2,6-dimethoxybenzaldehyd (164)



Zu einer Lösung des Silylethers **163** (40.0 g, 142 mmol, 1.00 Äq.) sowie frisch destilliertem TMEDA (74.8 ml, 57.6 g, 496 mmol, 3.50 Äq.) in Et₂O (400 ml) wurde bei 0 °C *n*BuLi (2.5 M in *n*-Hexan, 99.1 ml, 248 mmol, 1.75 Äq.) getropft, die resultierende Lösung auf 40 °C erwärmt und 2 h bei dieser Temperatur unter Rückfluss gerührt. Daraufhin wurde das Reaktionsgemisch auf 0 °C gekühlt, DMF (54.5 ml, 51.8 g, 708 mmol, 5.00 Äq.) hinzugegeben, auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch vorsichtige Zugabe von H₂O (300 ml) beendet, die Phasen getrennt und die wässr. Phase mit NaCl gesättigt. Anschließend wurde die wässr. Phase mit Et₂O (5 × 400 ml) extrahiert, die vereinigten org. Phasen über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Petrolether/EtOAc 3:1) lieferte den Aldehyd **164** (18.1 g, 58.2 mmol, 41%) in Form eines leicht gelben Öls.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.09 (s, 6 H, Si(CH₃)₂), 0.93 (s, 9 H, SiC(CH₃)₃), 3.85 (s, 6 H, 2 × OCH₃), 4.70 (t, *J* = 0.8 Hz, 2 H, 4-CH₂), 6.53 (d, *J* = 0.9 Hz, 2 H, 3-H, 5-H), 10.42 (d, *J* = 0.4 Hz, 1 H, CHO).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -5.3 (Si(CH₃)₂), 18.4 (SiC(CH₃)₃), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 55.9 (2 × OCH₃), 64.6 (4-CH₂), 100.7 (C-3, C-5), 112.8 (C-1), 150.7 (C-4), 162.1 (C-2, C-6), 188.8 (d, *J* = 3.9 Hz, CHO).

MS (ESI): *m/z* (%) = 311.2 (72) [M + H]⁺, 333.2 (17) [M + Na]⁺, 643.4 (100) [2 × M + Na]⁺.

C₁₆H₂₆O₄Si (310.47)

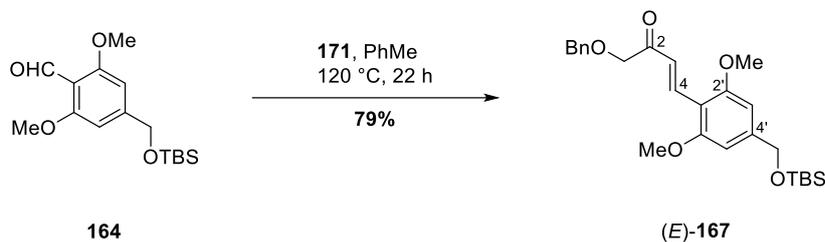
ber.: 311.1673

333.1493

gef.: 311.1675 [M + H]⁺

333.1487 [M + Na]⁺ (ESI-HRMS).

3.4.5 (*E*)-1-Benzyloxy-4-(4-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-2,6-dimethoxyphenyl)but-3-en-2-on ((*E*)-167)



Eine Lösung des Aldehyds **164** (15.0 g, 48.3 mmol, 1.00 Äq.) und des P-Ylids **171** (26.7 g, 62.8 mmol, 1.30 Äq.) in Toluol (300 ml) wurde für 22 h bei 120 °C unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Petrolether/EtOAc 4:1) das α,β -ungesättigte Keton (*E*)-**167** (17.4 g, 38.1 mmol, 79%) als leicht gelbes Öl isoliert.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.10 (d, J = 0.4 Hz, 6 H, Si(CH₃)₂), 0.94 (d, J = 0.4 Hz, 9 H, SiC(CH₃)₃), 3.84 (s, 6 H, 2 × OCH₃), 4.33 (s, 2 H, 1-H₂), 4.64 (s, 2 H, OCH₂Ph), 4.71 (s, 2 H, 4'-CH₂), 6.53 (s, 2 H, 3'-H, 5'-H), 7.24–7.43 (m, 6 H, 3-H, 5 × Ph-H), 8.14 (d, J = 16.4 Hz, 1 H, 4-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -5.2 (Si(CH₃)₂), 18.4 (SiC(CH₃)₃), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 55.7 (2 × OCH₃), 64.8 (4'-CH₂), 73.2 (OCH₂Ph), 74.6 (C-1), 100.8 (C-3', C-5'), 110.7 (C-1'), 123.8 (C-3), 127.7 (Ph-C_p), 127.8, 128.3 (2 × Ph-C_o, 2 × Ph-C_m), 134.6 (C-4), 137.6 (Ph-C_i), 146.2 (C-4'), 160.3 (C-2', C-6'), 198.5 (C-2).

MS (ESI): m/z (%) = 457.3 (42) [M + H]⁺, 479.2 (28) [M + Na]⁺, 935.5 (100) [2 × M + Na]⁺; 455.2 (52) [M - H]⁻.

C₂₆H₃₆O₅Si (456.65)

ber.: 455.2259

457.2405

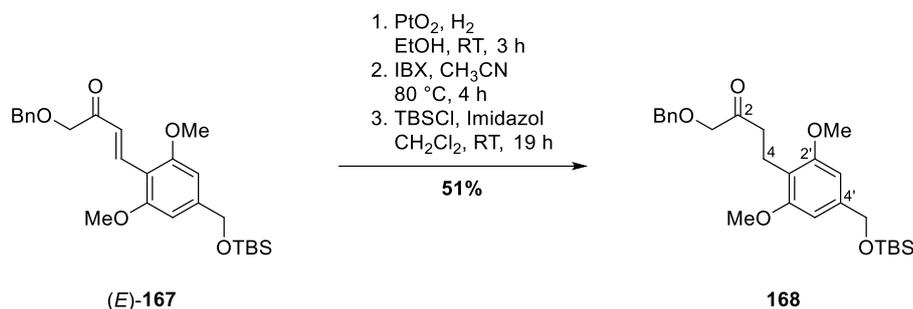
479.2224

gef.: 455.2256 [M - H]⁻

457.2394 [M + H]⁺

479.2215 [M + Na]⁺ (ESI-HRMS).

3.4.6 1-Benzyloxy-4-(4-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-2,6-dimethoxyphenyl)butan-2-on (**168**)



Durch eine Lösung des α,β -ungesättigten Ketons (*E*-**167**) (17.0 g, 37.2 mmol, 1.00 Äq.) und PtO₂ (423 mg, 1.86 mmol, 5 mol%) in EtOH (500 ml) wurde für 3 h bei Raumtemperatur H₂ geleitet. Anschließend wurde der Katalysator mittels Filtration durch Celite® abgetrennt, mit EtOAc (300 ml) nachgewaschen und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Der Rückstand wurde in CH₃CN (300 ml) aufgenommen, die resultierende Lösung bei Raumtemperatur mit IBX (**275**) (4.86 g, 17.4 mmol, 0.47 Äq.) versetzt, auf 80 °C erwärmt und 4 h bei dieser Temperatur unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde durch Celite® filtriert, mit EtOAc (300 ml) nachgewaschen und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Anschließend wurden das gewünschte Keton **168** und der korrespondierende TBS-entschützte Alkohol mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Petrolether/EtOAc 9:1 → 3:1) voneinander getrennt.

Der TBS-entschützte Benzyalkohol (8.96 g, 26.0 mmol, 1.00 Äq.) wurde in CH₂Cl₂ (100 ml) gelöst, bei Raumtemperatur mit Imidazol (3.54 g, 52.0 mmol, 2.00 Äq.) sowie TBSCl (7.84 g, 52.0 mmol, 2.00 Äq.) versetzt und 19 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. NH₄Cl-Lsg. (100 ml) beendet, die Phasen getrennt und die wässr. Phase mit CH₂Cl₂ (2 × 100 ml) extrahiert. Daraufhin wurden die vereinigten org. Phasen über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel das Keton **168** (kombinierte Gesamtausbeute: 8.77 g, 19.1 mmol, 51%) als leicht gelbes Öl erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.09 (d, J = 0.6 Hz, 6 H, Si(CH₃)₂), 0.93 (d, J = 0.7 Hz, 9 H, SiC(CH₃)₃), 2.59 (dd, J = 8.9, 6.8 Hz, 2 H, 3-H₂), 2.88 (dd, J = 8.9, 6.8 Hz, 2 H, 4-H₂), 3.74 (d, J = 0.7 Hz, 6 H, 2 × OCH₃), 4.06 (s, 2 H, 1-H₂), 4.56 (s, 2 H, OCH₂Ph), 4.68 (d, J = 0.8 Hz, 2 H, 4'-CH₂), 6.49 (s, 2 H, 3'-H, 5'-H), 7.23–7.35 (m, 5 H, 5 × Ph-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -5.1 (Si(CH₃)₂), 17.5 (C-4), 18.5 (SiC(CH₃)₃), 26.0 (SiC(CH₃)₃), 38.7 (C-3), 55.6 (2 × OCH₃), 65.1 (4'-CH₂), 73.3 (OCH₂Ph), 74.9 (C-1), 101.1

(C-3', C-5'), 115.2 (C-1'), 127.8, 128.4 (2 × Ph-C_o, 2 × Ph-C_m, Ph-C_p), 137.4 (Ph-C_i), 141.0 (C-4'), 157.9 (C-2', C-6'), 208.6 (C-2).

MS (ESI): m/z (%) = 459.3 (18) [M + H]⁺, 476.3 (31) [M + NH₄]⁺, 481.3 (53) [M + Na]⁺, 939.5 (100) [2 × M + Na]⁺.

C₂₆H₃₈O₅Si (458.67)

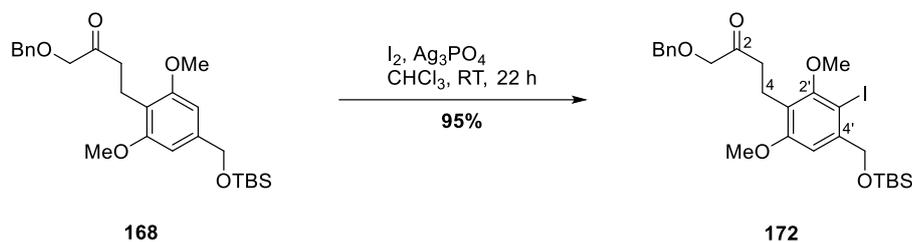
ber.: 459.2561

481.2381

gef.: 459.2560 [M + H]⁺

481.2388 [M + Na]⁺ (ESI-HRMS).

3.4.7 1-Benzyloxy-4-(4-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-3-iodo-2,6-dimethoxyphenyl)butan-2-on (**172**)



Zu einer Lösung des Ketons **168** (3.00 g, 6.54 mmol, 1.00 Äq.) in CHCl_3 (50 ml) wurde bei Raumtemperatur eine Lösung von I_2 (1.66 g, 6.54 mmol, 1.00 Äq.) in CHCl_3 (50 ml) gegeben und nach erfolgter Zugabe die Reaktionslösung mit Ag_3PO_4 (1.04 g, 2.40 mmol, 0.37 Äq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 22 h bei dieser Temperatur gerührt. Daraufhin wurde der Feststoff abfiltriert, mit CH_2Cl_2 (50 ml) nachgewaschen, das Filtrat mit ges. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lsg. (3 × 50 ml) sowie ges. NaCl -Lsg (50 ml) gewaschen, die org. Phase über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographie an Kieselgel (Petrolether/EtOAc 7:1) lieferte das Aryliodid **172** (3.61 g, 6.18 mmol, 95%) in Form eines leicht gelben Öls.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.13 (d, J = 0.4 Hz, 6 H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.96 (d, J = 0.4 Hz, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 2.68 (dd, J = 9.1, 6.6 Hz, 2 H, 3- H_2), 2.95 (dd, J = 9.1, 6.7 Hz, 2 H, 4- H_2), 3.73 (d, J = 0.4 Hz, 3 H, 2'- OCH_3), 3.77 (s, 3 H, 6'- OCH_3), 4.06 (s, 2 H, 1- H_2), 4.56 (s, 2 H, OCH_2Ph), 4.58 (d, J = 0.8 Hz, 2 H, 4'- CH_2), 6.96 (s, 1 H, 5'-H), 7.23–7.35 (m, 5 H, 5 × Ph-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -5.3 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 18.3 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.9 (C-4), 25.9 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 38.8 (C-3), 55.5 (6'- OCH_3), 61.3 (2'- OCH_3), 69.5 (4'- CH_2), 73.3 (OCH_2Ph), 74.9 (C-1), 82.2 (C-3'), 106.1 (C-5'), 121.7 (C-1'), 127.9, 127.9, 128.5 (2 × Ph- C_o , 2 × Ph- C_m , Ph- C_p), 137.2 (Ph- C_i), 142.8 (C-4'), 157.6 (C-2'), 158.9 (C-6'), 208.3 (C-2).

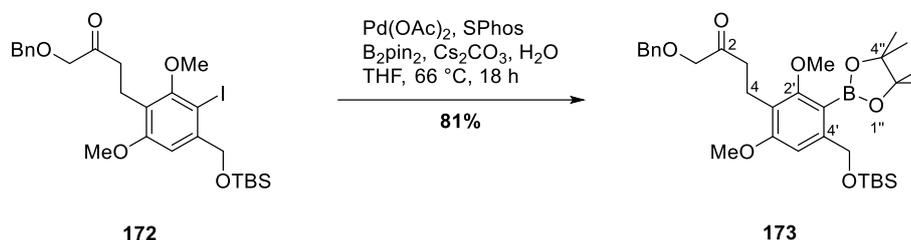
MS (ESI): m/z (%) = 602.2 (70) [$\text{M} + \text{NH}_4$] $^+$, 607.1 (28) [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$, 1191.3 (100) [$2 \times \text{M} + \text{Na}$] $^+$.

$\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{IO}_5\text{Si}$ (584.57)

ber.: 607.1347

gef.: 607.1346 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ (ESI-HRMS).

3.4.8 1-Benzyloxy-4-(4-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-2,6-dimethoxy-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-butan-2-on (173)



Zu einem Gemisch aus Pd(OAc)_2 (38.4 mg, 171 μmol , 10 mol%), SPhos (176 mg, 428 μmol , 25 mol%), B_2pin_2 (869 mg, 3.42 mmol, 2.00 Äq.) sowie Cs_2CO_3 (1.11 g, 3.42 mmol, 2.00 Äq.) wurde bei Raumtemperatur eine Lösung des Aryliodids **172** (1.00 g, 1.71 mmol, 1.00 Äq.) in sorgfältig entgastem THF (100 ml) und H_2O (123 μl , 123 mg, 6.84 mmol, 4.00 Äq.) gegeben, die resultierende Reaktionslösung auf 66 °C erwärmt und 18 h bei dieser Temperatur unter Rückfluss gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung auf Raumtemperatur abgekühlt, durch Celite® filtriert, mit EtOAc (3 x 50 ml) nachgewaschen, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Petrolether/EtOAc 7:1) der Pinakolboronsäureester **173** (814 mg, 1.39 mmol, 81%) als leicht braunes Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0.12 (d, J = 0.5 Hz, 6 H, $\text{Si(CH}_3)_2$), 0.96 (d, J = 0.5 Hz, 9 H, $\text{SiC(CH}_3)_3$), 1.24 (d, J = 0.6 Hz, 12 H, 4 x CH_3), 2.67 (dd, J = 9.1, 6.6 Hz, 2 H, 3- H_2), 2.94 (dd, J = 9.2, 6.6 Hz, 2 H, 4- H_2), 3.73 (d, J = 0.5 Hz, 3 H, 2'- OCH_3), 3.77 (s, 3 H, 6'- OCH_3), 4.05 (s, 2 H, 1- H_2), 4.56 (s, 2 H, OCH_2Ph), 4.58 (d, J = 0.8 Hz, 2 H, 4'- CH_2), 6.95 (s, 1 H, 5'-H), 7.23–7.26 (m, 5 H, 5 x Ph-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -5.3 ($\text{Si(CH}_3)_2$), 17.6 (C-4), 18.4 ($\text{SiC(CH}_3)_3$), 24.6 (4 x CH_3), 25.6 ($\text{SiC(CH}_3)_3$), 39.0 (C-3), 55.3 (6'- OCH_3), 63.0 (2'- OCH_3), 64.4 (4'- CH_2), 73.3 (OCH_2Ph), 74.8 (C-1), 81.9 (C-3'), 83.4 (C-4'', C-5''), 104.1 (C-5'), 119.7 (C-1'), 127.9 (Ph- C_p), 127.9, 128.4 (2 x Ph- C_o , 2 x Ph- C_m), 137.3 (Ph- C_i), 147.2 (C-4'), 160.1 (C-2'), 163.5 (C-6'), 208.6 (C-2).

MS (ESI): m/z (%) = 607.4 (100) [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$.

$\text{C}_{32}\text{H}_{49}\text{BO}_7\text{Si}$ (584.63)

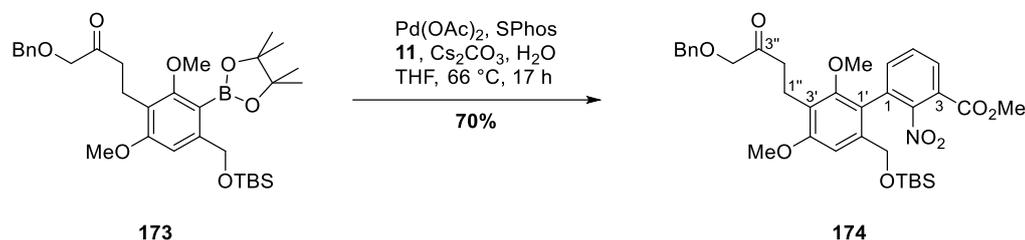
ber.: 602.3685

607.3239

gef.: 602.3688 [$\text{M} + \text{NH}_4$] $^+$

607.3245 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ (ESI-HRMS).

3.4.9 3'-(4-Benzyloxy-3-oxobutyl)-6'-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-2',4'-dimethoxy-2-nitro-[1,1'-biphenyl]-3-carbonsäuremethylester (**174**)



Zu einem Gemisch des Chlorarens **11** (1.48 g, 6.84 mmol, 1.00 Äq.), Pd(OAc)₂ (154 mg, 684 μmol, 10 mol%), SPhos (702 mg, 1.71 mmol, 25 mol%) und Cs₂CO₃ (4.46 g, 13.7 mmol, 2.00 Äq.) wurde bei Raumtemperatur eine Lösung des Pinakolboronsäureesters **173** (4.00 g, 6.84 mmol, 1.00 Äq.) in sorgfältig entgastem THF (200 ml) und H₂O (493 μl, 493 mg, 27.4 mmol, 4.00 Äq.) gegeben, die resultierende Reaktionslösung auf 66 °C erwärmt und 17 h bei dieser Temperatur unter Rückfluss gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung auf Raumtemperatur abgekühlt, durch Celite[®] filtriert, mit EtOAc (3 × 100 ml) nachgewaschen, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Petrolether/EtOAc 6:1 → 1:1) das Biaryl **174** (3.06 g, 4.79 mmol, 70%) als oranges Öl isoliert.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = −0.04 (s, 3 H), −0.01 (s, 3 H) (Si(CH₃)₂), 0.87 (d, *J* = 0.5 Hz, 9 H, SiC(CH₃)₃), 2.67 (dd, *J* = 10.1, 6.7 Hz, 2 H, 2''-H₂), 2.79–2.97 (m, 2 H, 1''-H₂), 3.36 (d, *J* = 0.5 Hz, 3 H, 2'-OCH₃), 3.80 (s, 3 H, 4'-OCH₃), 3.89 (d, *J* = 0.5 Hz, 3 H, CO₂CH₃), 4.06 (d, *J* = 1.3 Hz, 2 H, 4''-H₂), 4.25 (d, *J* = 13.6 Hz, 1 H), 4.42 (d, *J* = 13.5 Hz, 1 H) (6'-CH₂), 4.57 (s, 2 H, OCH₂Ph), 6.88 (s, 1 H, 5'-H), 7.23–7.35 (m, 5 H, 5 × Ph-H), 7.51 (ddd, *J* = 7.7, 1.6, 0.5 Hz, 1 H, 6-H), 7.58 (td, *J* = 7.7, 0.5 Hz, 1 H, 5-H), 8.02 (ddd, *J* = 7.6, 1.6, 0.5 Hz, 1 H, 4-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = −5.4 (Si(CH₃)₂), 18.0 (C-1''), 18.2 (SiC(CH₃)₃), 25.9 (SiC(CH₃)₃), 38.6 (C-2''), 53.1 (CO₂CH₃), 55.4 (4'-OCH₃), 61.5 (2'-OCH₃), 62.6 (6'-CH₂), 73.3 (OCH₂Ph), 74.9 (C-4''), 105.1 (C-5'), 118.7 (C-1'), 121.0 (C-3'), 123.8 (C-3), 127.9, 127.9, 128.5 (2 × Ph-C_o, 2 × Ph-C_m, Ph-C_p), 129.7 (C-5), 130.4 (C-4), 130.7 (C-1), 136.7 (C-6), 137.3 (Ph-C_i), 139.9 (C-6'), 150.4 (C-2), 156.6 (C-2'), 159.1 (C-4'), 164.1 (CO₂CH₃), 208.3 (C-3'').

MS (ESI): *m/z* (%) = 655.3 (77) [M + NH₄]⁺, 660.3 (43) [M + Na]⁺, 1297.6 [2 × M + Na]⁺.

C₃₄H₄₃NO₉Si (637.80)

ber.: 638.2780

655.3045

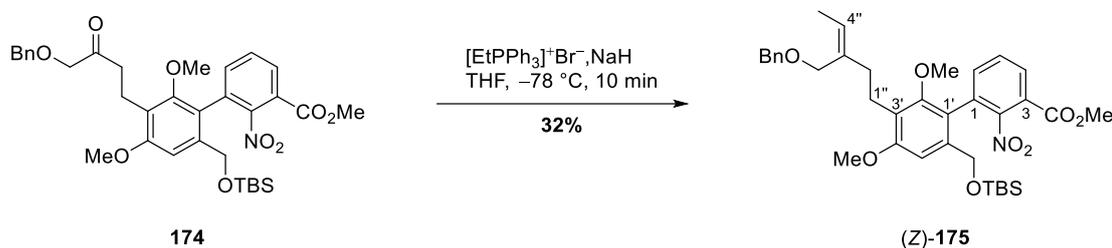
660.2599

gef.: 638.2776 [M + H]⁺

655.3040 [M + NH₄]⁺

660.2591 [M + Na]⁺ (ESI-HRMS).

3.4.10 (Z)-3'-(3-((Benzyloxy)methyl)pent-3-en-1-yl)-6'-(((tert-butyl-dimethylsilyl)oxy)methyl)-2',4'-dimethoxy-2-nitro-[1,1'-biphenyl]-3-carbonsäuremethylester ((Z)-175)



Zu einer Suspension von Ethyltriphenylphosphoniumbromid (16.8 g, 45.3 mmol, 10.0 Äq.) in THF (50 ml) wurde NaH (60%ig in Mineralöl, 1.63 g, 40.8 mmol, 9.00 Äq.) bei 0 °C gegeben, das resultierende Reaktionsgemisch auf 66 °C erwärmt und 1 h bei dieser Temperatur unter Rückfluss gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung auf -78 °C gekühlt, eine Lösung des Biaryls **174** (2.89 g, 4.53 mmol, 1.00 Äq.) in THF (150 ml) zugegeben und 10 min bei dieser Temperatur gerührt. Daraufhin wurde auf Raumtemperatur erwärmt, die Reaktion durch vorsichtige Zugabe von ges. NH₄Cl-Lsg. (100 ml) sowie H₂O (100 ml) beendet und die wässr. Phase mit MTBE (3 × 200 ml) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Petrolether/EtOAc 9:1) das Alken **(Z)-175** (948 mg, 1.46 mmol, 32%) als gelbes Öl isoliert.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -0.05 (s, 3 H), -0.05 (s, 3 H) (Si(CH₃)₂), 0.87 (s, 9 H, Si(CH₃)₃), 1.62 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H, 5''-H₃), 2.28–2.39 (m, 2 H, 2''-H₂), 2.72 (qdd, *J* = 12.7, 9.9, 6.0 Hz, 2 H, 1''-H₂), 3.36 (s, 3 H, 2'-OCH₃), 3.80 (s, 3 H, 4'-OCH₃), 3.89 (s, 3 H, CO₂CH₃), 4.09 (s, 2 H, 3''-CH₂), 4.26 (d, *J* = 13.5 Hz, 1 H), 4.44 (d, *J* = 13.5 Hz, 1 H) (6'-CH₂), 4.47 (s, 2 H, OCH₂Ph), 5.46 (q, *J* = 6.8 Hz, 1 H, 4''-H), 6.88 (s, 1 H, 5'-H), 7.22–7.26 (m, 1 H, Ph-C_p), 7.31 (dd, *J* = 8.4, 6.8 Hz, 2 H, 2 × Ph-C_m), 7.33–7.36 (m, 2 H, 2 × Ph-C_o), 7.51 (dd, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1 H, 6-H), 7.57 (t, *J* = 7.7 Hz, 1 H, 5-H), 8.01 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1 H, 4-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -5.5, -5.5 (Si(CH₃)₂), 13.3 (C-5''), 18.2 (Si(CH₃)₃), 23.3 (C-1''), 25.8 (Si(CH₃)₃), 34.9 (C-2''), 53.0 (CO₂CH₃), 55.4 (4'-OCH₃), 61.5 (2'-OCH₃), 62.7 (6'-CH₂), 66.8 (3''-CH₂), 71.8 (OCH₂Ph), 105.0 (C-5'), 118.6 (C-1'), 122.5 (C-3'), 123.7 (C-3), 123.9 (C-4''), 127.3 (Ph-C_p), 127.7 (2 × Ph-C_m), 128.2 (2 × Ph-C_o), 129.6 (C-5), 130.2 (C-4), 131.0 (C-1), 136.6 (C-3''), 136.8 (C-6), 138.8 (Ph-C), 139.2 (C-6'), 150.4 (C-2), 156.6 (C-2'), 159.3 (C-4'), 164.1 (CO₂CH₃).

MS (ESI): m/z (%) = 667.3 (100) $[M + NH_4]^+$, 672.3 (73) $[M + Na]^+$, 1321.6 (19) $[2 \times M + Na]^+$.

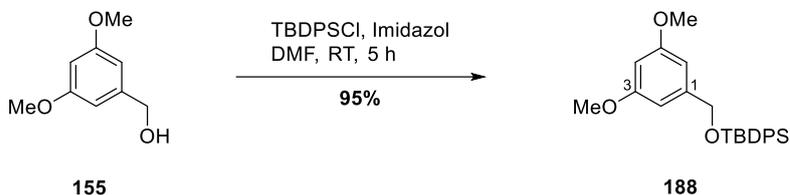
C₃₆H₄₇NO₈Si (649.86)

ber.: 672.2963

gef.: 672.2964 $[M + Na]^+$ (ESI-HRMS).

3.5 Synthese des Vinylchromans (S)-207

3.5.1 1-(((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-3,5-dimethoxybenzol (**188**)



Zu einer Lösung des Benzylalkohols **155** (22.5 g, 134 mmol, 1.00 Äq.) in DMF (500 ml) wurden bei Raumtemperatur Imidazol (22.7 g, 333 mmol, 2.50 Äq.) sowie TBDPSCI (69.4 ml, 73.4 g, 267 mmol, 2.00 Äq.) gegeben und 5 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von H₂O (250 ml) beendet, die Phasen getrennt und die wässr. Phase mit EtOAc (3 x 250 ml) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit H₂O (250 ml) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Petrolether/EtOAc 9:1) lieferte die Zielverbindung **188** (51.7 g, 127 mmol, 95%) in Form eines farblosen Öls.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.15 (s, 9 H, SiC(CH₃)₃), 3.80 (s, 6 H, 2 x OCH₃), 4.78 (s, 2 H, 1-CH₂), 6.40 (dd, *J* = 2.7, 2.1 Hz, 1 H, 4-H), 6.58 (dt, *J* = 2.3, 0.8 Hz, 2 H, 2-H, 6-H), 7.36–7.50 (m, 6 H, 4 x Ph-H_m, 2 x Ph-H_p), 7.71–7.78 (m, 4 H, 4 x Ph-H_o).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 19.3 (SiC(CH₃)₃), 26.8 (SiC(CH₃)₃), 55.2 (2 x OCH₃), 65.4 (1-CH₂), 99.0 (C-4), 103.6 (C-2, C-6), 127.7, 129.7, 133.4, 135.5 (12 x Ph-C), 143.6 (C-1), 160.7 (C-3, C-5).

MS (ESI): *m/z* (%) = 407.2 (100) [M + H]⁺, 429.2 (87) [M + Na]⁺, 835.4 (48) [2 x M + Na]⁺.

C₂₅H₃₀O₃Si (406.60)

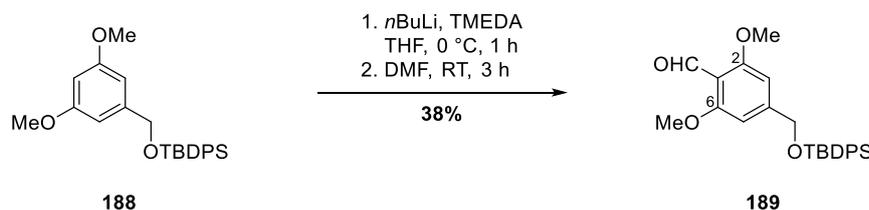
ber.: 407.2037

429.1856

gef.: 407.2033 [M + H]⁺

429.1852 [M + Na]⁺ (ESI-HRMS).

3.5.2 4-(((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-2,6-dimethoxybenzaldehyd (189)



Eine Lösung des Silylethers **188** (51.7 g, 127 mmol, 1.00 Äq.) sowie frisch destilliertem TMEDA (48.0 ml, 37.2 g, 320 mmol, 2.50 Äq.) in THF (500 ml) wurde bei 0 °C tropfenweise mit *n*BuLi (2.5 M in *n*-Hexan, 127 ml, 320 mmol, 2.50 Äq.) versetzt und 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde ebenfalls bei 0 °C DMF (29.6 ml, 27.9 g, 382 mmol, 3.00 Äq.) hinzugegeben, auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 3 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. NH₄Cl-Lsg. (200 ml) beendet, die Phasen getrennt und die wässr. Phase mit Et₂O (3 × 200 ml) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit ges. NaCl-Lsg. (300 ml) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Petrolether/EtOAc 4:1) wurde der Aldehyd **189** (21.2 g, 48.8 mmol, 38%) als gelbes Öl erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.12 (s, 9 H, SiC(CH₃)₃), 3.84 (s, 6 H, 2 × OCH₃), 4.77 (t, *J* = 0.8 Hz, 2 H, 4-CH₂), 6.57 (d, *J* = 0.9 Hz, 2 H, 3-H, 5-H), 7.33–7.47 (m, 6 H, 4 × Ph-H_m, 2 × Ph-H_p), 7.63–7.72 (m, 4 H, 4 × Ph-H_o), 10.46 (s, 1 H, CHO).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 19.3 (SiC(CH₃)₃), 26.7 (SiC(CH₃)₃), 55.9 (2 × OCH₃), 65.3 (4-CH₂), 100.9 (C-3, C-5), 112.9 (C-1), 127.8, 129.9, 133.0, 135.4 (12 × Ph-C), 150.3 (C-4), 162.2 (C-2, C-6), 188.9 (CHO).

MS (ESI): *m/z* (%) = 435.2 (78) [M + H]⁺, 891.3 (42) [2 × M + Na]⁺.

C₂₆H₃₀O₄Si (434.61)

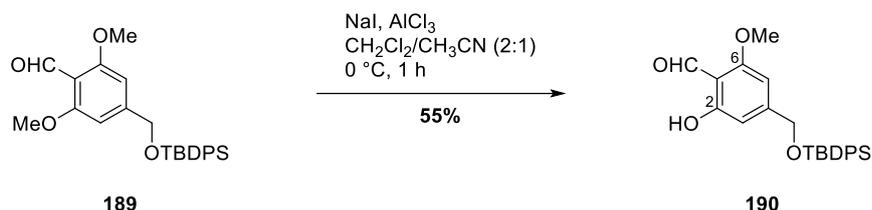
ber.: 435.1986

457.1806

gef.: 435.1988 [M + H]⁺

457.1799 [M + Na]⁺ (ESI-HRMS).

3.5.3 4-(((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-2-hydroxy-6-methoxybenzaldehyd (**190**)



Zu einer Lösung des Aldehyds **189** (21.2 g, 48.7 mmol, 1.00 Äq.) in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{CN}$ (2:1, 120 ml) wurde bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ zunächst portionsweise AlCl_3 (19.5 g, 146 mmol, 3.00 Äq.) und daraufhin NaI (21.9 g, 146 mmol, 3.00 Äq.) gegeben. Das resultierende Reaktionsgemisch wurde 1 h bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt, ehe die Reaktion durch Zugabe von ges. NH_4Cl -Lsg. (100 ml) beendet wurde. Die Phasen wurden getrennt, die wässr. Phase mit EtOAc (3 \times 50 ml) extrahiert, die vereinigten org. Phasen über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Abschließende Säulenchromatographie an Kieselgel lieferte das Phenol **190** (11.3 g, 27.0 mmol, 55%) als farbloses Öl, das während der Lagerung zu einem leicht gelben Feststoff erstarrte.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.11 (s, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 3.84 (s, 3 H, OCH_3), 4.71 (t, $J = 0.9$ Hz, 2 H, 4- CH_2), 6.41 (d, $J = 1.2$ Hz, 1 H, 3-H), 6.53 (dt, $J = 1.6, 0.8$ Hz, 1 H, 5-H), 7.34–7.47 (m, 6 H, 4 \times Ph- H_m , 2 \times Ph- H_p), 7.64–7.71 (m, 4 H, 4 \times Ph- H_o), 10.27 (d, $J = 0.6$ Hz, 1 H, CHO), 12.03 (d, $J = 0.4$ Hz, 1 H, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 19.3 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 26.8 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 55.7 (OCH_3), 65.2 (4- CH_2), 98.2 (C-3), 106.4 (C-5), 109.7 (C-1), 127.8, 129.9, 133.0, 135.5 (12 \times Ph-C), 153.2 (C-4), 162.4 (C-6), 163.7 (C-2), 193.7 (CHO).

MS (ESI): m/z (%) = 421.2 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 443.2 (68) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 863.3 (90) $[2 \times \text{M} + \text{Na}]^+$.

$\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{Si}$ (420.58)

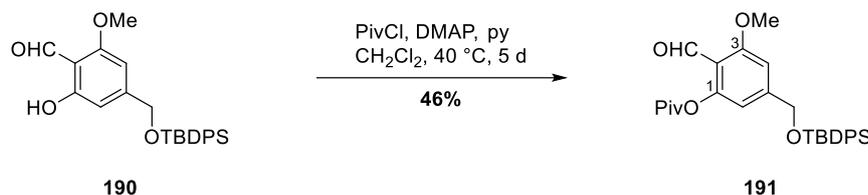
ber.: 421.1830

443.1649

gef.: 421.1831 $[\text{M} + \text{H}]^+$

443.1653 $[\text{M} + \text{Na}]^+$ (ESI-HRMS).

3.5.4 5-(((*tert*-Butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-2-formyl-3-methoxyphenyl-pivalat (**191**)



Das Phenol **190** (9.50 g, 22.6 mmol, 1.00 Äq.) wurde in CH₂Cl₂ (300 ml) gelöst und nacheinander bei Raumtemperatur eine katalytische Menge DMAP (276 mg, 2.26 mmol, 10 mol%), Pyridin (4.92 ml, 4.82 g, 67.8 mmol, 3.00 Äq.) sowie PivCl (7.79 ml, 7.63 g, 63.2 mmol, 2.80 Äq.) hinzugegeben. Die resultierende Reaktionslösung wurde auf 40 °C erwärmt und 5 d bei dieser Temperatur unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde mit ges. NaHCO₃-Lsg. (200 ml) sowie ges. NaCl-Lsg. (200 ml) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographie an Kieselgel (Petrolether/EtOAc 9:1) lieferte die Zielverbindung **191** (5.28 g, 10.5 mmol, 46%) in Form eines leicht gelben Feststoffs.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.11 (s, 9 H, SiC(CH₃)₃), 1.38 (s, 9 H, C(O)C(CH₃)₃), 3.88 (s, 3 H, OCH₃), 4.76 (t, J = 0.9 Hz, 2 H, 5-CH₂), 6.52 (dd, J = 1.4, 0.7 Hz, 1 H, 4-H), 6.96 (d, J = 1.2 Hz, 1 H, 6-H), 7.34–7.47 (m, 6 H, 4 × Ph-H_m, 2 × Ph-H_p), 7.63–7.69 (m, 4 H, 4 × Ph-H_o), 10.35 (d, J = 0.6 Hz, 1 H, CHO).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 19.3 (SiC(CH₃)₃), 26.8 (SiC(CH₃)₃), 27.1 (C(O)C(CH₃)₃), 39.1 (C(O)C(CH₃)₃), 56.0 (OCH₃), 64.8 (5-CH₂), 106.1 (C-4), 112.5 (C-6), 116.3 (C-2), 127.8, 129.9, 132.9, 135.5 (12 × Ph-C), 149.9 (C-5), 151.3 (C-1), 162.9 (C-3), 175.6 (C(O)C(CH₃)₃), 187.7 (CHO).

MS (ESI): m/z (%) = 505.2 (100) [M + H]⁺, 519.3 (31) [M + NH₄]⁺, 527.2 (35) [M + Na]⁺, 1031.5 (60) [2 × M + Na]⁺.

C₃₀H₃₆O₅Si (504.70)

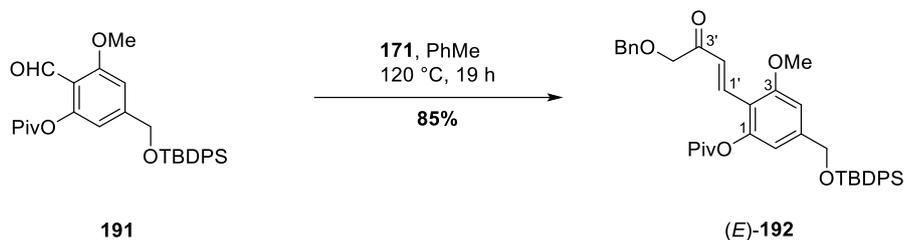
ber.: 505.2405

527.2224

gef.: 505.2406 [M + H]⁺

527.2217 [M + Na]⁺ (ESI-HRMS).

3.5.5 (*E*)-2-(4-Benzyloxy-3-oxobut-1-en-1-yl)-5-(((*tert*-butyldiphenylsilyl)-oxy)methyl)-3-methoxyphenylpivalat ((*E*)-**192**)



Eine Lösung des Aldehyds **191** (5.00 g, 9.91 mmol, 1.00 Äq.) und des P-Ylids **171** (6.31 g, 14.9 mmol, 1.30 Äq.) in Toluol (100 ml) wurde 19 h bei 120 °C unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Petrolether/EtOAc 9:1) das α,β -ungesättigte Keton (*E*)-**192** (5.48 g, 8.43 mmol, 85%) als leicht gelbes Öl isoliert.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.08 (s, 9 H, SiC(CH₃)₃), 1.35 (d, J = 0.8 Hz, 9 H, C(O)C(CH₃)₃), 3.83 (s, 3 H, OCH₃), 4.27 (s, 2 H, 4'-H₂), 4.62 (s, 2 H, OCH₂Ph), 4.74 (s, 2 H, 5-CH₂), 6.55 (d, J = 1.3 Hz, 1 H, 4-H), 6.87 (s, 1 H, 6-H), 7.21–7.45 (m, 12 H, 2'-H, 4 × Ph-H_m, 2 × Ph-H_p, 5 × OCH₂Ph-H), 7.61–7.68 (m, 4 H, 4 × Ph-H_o), 7.73 (d, J = 16.3 Hz, 1 H, 1'-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 19.3 (SiC(CH₃)₃), 26.8 (SiC(CH₃)₃), 27.1 (C(O)C(CH₃)₃), 39.3 (C(O)C(CH₃)₃), 55.7 (OCH₃), 64.9 (5-CH₂), 73.3 (OCH₂Ph), 74.6 (C-4'), 105.8 (C-4), 112.2 (C-6), 115.2 (C-2), 125.3 (C-2'), 127.8, 127.9, 127.9, 128.4, 129.8, 133.0, 133.4, 135.5, 137.4 (C-1', 18 × Ph-C), 145.3 (C-5), 151.5 (C-1), 160.2 (C-3), 176.7 (C(O)C(CH₃)₃), 197.8 (C-3').

MS (ESI): m/z (%) = 651.3 (20) [M + H]⁺, 668.3 (10) [M + NH₄]⁺, 673.3 (8) [M + Na]⁺.

C₄₀H₄₆O₆Si (650.89)

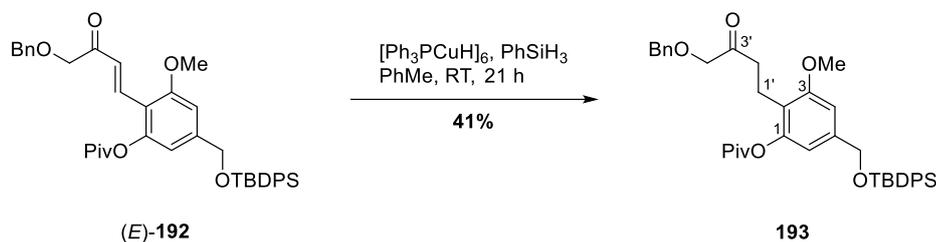
ber.: 651.3136

673.2956

gef.: 651.3136 [M + H]⁺

673.2952 [M + Na]⁺ (ESI-HRMS).

3.5.6 2-(4-Benzyloxy-3-oxobutyl)-5-(((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-methyl)-3-methoxyphenylpivalat (**193**)



Eine Lösung des α,β -ungesättigten Ketons (*E*)-**192** (100 mg, 154 μmol , 1.00 Äq.) in Toluol (1 ml) wurde bei 0 °C zu einer Lösung von *Stryker's* Reagenz (15.8 mg, 7.68 μmol , 5 mol%) sowie PhSiH_3 (19.0 μl , 16.6 mg, 154 μl , 1.00 Äq.) in Toluol (1 ml) gegeben, langsam auf Raumtemperatur erwärmt und 21 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Hindurchleiten von O_2 beendet, die Lösung durch Celite® filtriert, mit EtOAc (3 \times 5 ml) nachgewaschen und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographie an Kieselgel (Petrolether/EtOAc 7:1) lieferte das Keton **193** (41.4 mg, 63.5 μmol , 41%) als leicht gelbes Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.08 (s, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.32 (s, 9 H, $\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.58–2.67 (m, 2 H, 2'-H₂), 2.71–2.79 (m, 2 H, 1'-H₂), 3.74 (s, 3 H, OCH₃), 4.03 (s, 2 H, 4'-H₂), 4.56 (s, 2 H, OCH₂Ph), 4.71 (t, $J = 0.8$ Hz, 2 H, 5-CH₂), 6.51 (dd, $J = 1.5, 0.7$ Hz, 1 H, 4-H), 6.77 (d, $J = 1.4$ Hz, 1 H, 6-H), 7.25–7.43 (m, 11 H, 4 \times Ph-H_m, 2 \times Ph-H_p, 5 \times OCH₂Ph-H), 7.64–7.69 (m, 4 H, 4 \times Ph-H_o).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 17.8 (C-1'), 19.3 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 26.8 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 27.2 ($\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 38.1 (C-2'), 39.1 ($\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 55.5 (OCH₃), 65.1 (5-CH₂), 73.3 (OCH₂Ph), 74.8 (C-4'), 105.5 (C-4), 111.8 (C-6), 120.2 (C-2), 127.7, 127.9, 127.9, 128.5, 129.7, 133.3, 135.5, 137.3 (18 \times Ph-C), 140.8 (C-5), 149.6 (C-1), 158.3 (C-3), 177.1 ($\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 208.0 (C-3').

MS (ESI): m/z (%) = 670.3 (100) [$\text{M} + \text{NH}_4$]⁺, 675.3 (21) [$\text{M} + \text{Na}$]⁺, 1327.6 (13) [$2 \times \text{M} + \text{Na}$]⁺; 651.3 (17) [$\text{M} - \text{H}$]⁻.

C₄₀H₄₈O₆Si (652.90)

ber.: 651.3147

670.3558

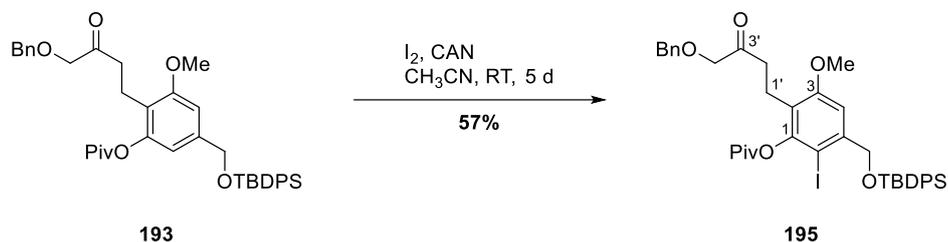
675.3112

gef.: 651.3142 [$\text{M} - \text{H}$]⁻

670.3568 [$\text{M} + \text{NH}_4$]⁺

675.3115 [$\text{M} + \text{Na}$]⁺ (ESI-HRMS).

3.5.7 2-(4-Benzyloxy-3-oxobutyl)-5-(((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-methyl)-6-iod-3-methoxyphenylpivalat (**195**)



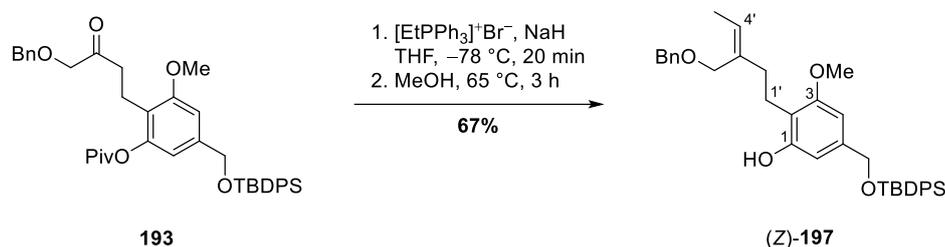
Zu einer Lösung des Ketons **193** (25.0 mg, 38.3 μmol , 1.00 Äq.) in CH_3CN (1 ml) wurde bei Raumtemperatur I_2 (9.73 mg, 38.3 μmol , 1.00 Äq.) sowie CAN (21.7 mg, 38.3 μmol , 1.00 Äq.) gegeben und das resultierende Reaktionsgemisch 5 d bei dieser Temperatur gerührt. Daraufhin wurde der Feststoff abfiltriert, mit CH_2Cl_2 (5 ml) nachgewaschen, das Filtrat mit ges. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lsg. (3 \times 3 ml) sowie ges. NaCl -Lsg (5 ml) gewaschen, die org. Phase über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographie an Kieselgel (Petrolether/EtOAc 9:1) lieferte das Aryliodid **195** (17.0 mg, 21.8 μmol , 57%) in Form eines leicht gelben Öls.

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.11 (s, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.38 (s, 9 H, $\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.52 (dd, $J = 19.2, 9.7$ Hz, 1 H, 2'-H_a), 2.63–2.76 (m, 2 H, 1'-H_a, 2'-H_b), 2.86 (t, $J = 13.0$ Hz, 1 H, 1'-H_b), 3.79 (s, 3 H, OCH_3), 4.03 (d, $J = 0.9$ Hz, 2 H, 4'-H₂), 4.56 (s, 2 H, OCH_2Ph), 4.66 (s, 2 H, 5-CH₂), 5.63 (d, $J = 1.0$ Hz, 1 H, 4-H), 7.23–7.44 (m, 11 H, 4 \times Ph-H_m, 2 \times Ph-H_p, 5 \times $\text{OCH}_2\text{Ph-H}$), 7.65–7.69 (m, 4 H, 4 \times Ph-H_o).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 19.1 (C-1'), 19.3 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 26.8 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 27.4 ($\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 37.8 (C-2'), 39.4 ($\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 55.6 (OCH_3), 70.0 (5-CH₂), 73.3 (OCH_2Ph), 74.8 (C-4'), 81.5 (C-6), 107.6 (C-4), 121.5 (C-2), 127.8, 127.8, 127.9, 128.5, 129.8, 133.0, 133.0, 135.4, 137.2 (18 \times Ph-C), 142.7 (C-5), 149.2 (C-1), 158.6 (C-3), 175.9 ($\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 207.8 (C-3').

$\text{C}_{40}\text{H}_{47}\text{IO}_6\text{Si}$ (778.80)

3.5.8 (Z)-2-(3-((Benzyloxy)methyl)pent-3-en-1-yl)-5-(((tert-butylidiphenylsilyl)oxy)methyl)-3-methoxyphenol ((Z)-197)



Zu einer Suspension von Ethyltriphenylphosphoniumbromid (194 mg, 521 μmol , 10.0 Äq.) in THF (0.5 ml) wurde bei 0 °C NaH (60%ig in Mineralöl, 18.8 mg, 469 μmol , 9.00 Äq.) gegeben, das resultierende Reaktionsgemisch auf 66 °C erwärmt und 1 h bei dieser Temperatur unter Rückfluss gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung auf –78 °C gekühlt, eine Lösung des Ketons **193** (30.0 mg, 52.1 μmol , 1.00 Äq.) in THF (1.5 ml) zugegeben und 20 min bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in MeOH (1 ml) aufgenommen, das Reaktionsgemisch auf 65 °C erwärmt und 3 h bei dieser Temperatur unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in EtOAc (5 ml) aufgenommen und mit Pufferlösung (pH = 6, 5 ml) versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässr. Phase mit EtOAc (3 \times 5 ml) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit H₂O (10 ml) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Abschließende säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Petrolether/EtOAc 9:1) lieferte das Phenol (Z)-**197** (17.8 mg, 306 μmol , 67%) in Form eines gelben Öls.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.09 (s, 9 H, SiC(CH₃)₃), 1.52 (d, J = 6.9 Hz, 3 H, 5'-H₃), 2.28 (t, J = 7.1 Hz, 2 H, 2'-H₂), 2.76 (t, J = 7.0 Hz, 2 H, 1'-H₂), 3.75 (s, 3 H, OCH₃), 4.10 (s, 2 H, 3'-CH₂), 4.64 (s, 2 H, OCH₂Ph), 4.70 (s, 2 H, 5-CH₂), 5.24 (q, J = 6.9 Hz, 1 H, 4'-H), 6.47 (d, J = 1.4 Hz, 1 H, 6-H), 6.52 (d, J = 1.4 Hz, 1 H, 4-H), 7.27–7.46 (m, 11 H, 4 \times Ph-H_m, 2 \times Ph-H_p, 5 \times OCH₂Ph-H), 7.67–7.73 (m, 4 H, 4 \times Ph-H_o).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 13.4 (C-5'), 19.3 (SiC(CH₃)₃), 22.9 (C-1'), 26.9 (SiC(CH₃)₃), 36.6 (C-2'), 55.5 (OCH₃), 65.5 (5-CH₂), 68.5 (3'-CH₂), 73.0 (OCH₂Ph), 100.2 (C-4), 106.7 (C-6), 114.2 (C-2), 125.8 (C-4'), 127.7, 127.9, 128.2, 128.5, 129.6, 133.6, 134.6, 135.6, 137.5 (C-3', 18 \times Ph-C), 140.3 (C-5), 155.5 (C-1), 158.1 (C-3).

MS (ESI): m/z (%) = 581.3 (31) [M + H]⁺, 598.3 (77) [M + NH₄]⁺, 603.3 (100) [M + Na]⁺.

C₃₇H₄₄O₄Si (580.84)

ber.: 581.3082

598.3347

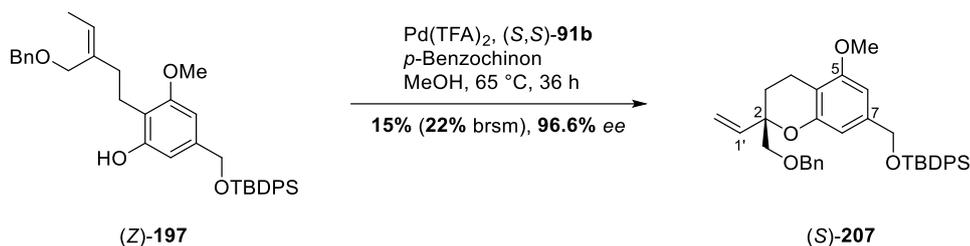
603.2901

gef.: 581.3086 [M + H]⁺

598.3356 [M + NH₄]⁺

603.2917 [M + Na]⁺ (ESI-HRMS).

3.5.9 (S)-2-((Benzyloxy)methyl)-7-(((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-5-methoxy-2-vinylchroman ((S)-207)



Eine Suspension von Pd(TFA)_2 (1.91 mg, 5.75 μmol , 10 mol%) und (S,S)-*i*Pr-BOXAX-Ligand (S,S)-**91b** (2.74 mg, 5.75 μmol , 10 mol%) in MeOH (1 ml) wurde 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde eine Lösung des Phenols (Z)-**197** (33.4 mg, 57.5 μmol , 1.00 Äq.) in MeOH (1 ml) sowie p -Benzochinon (24.9 mg, 230 μmol , 4.00 Äq.) hinzugegeben, die resultierende Reaktionslösung auf 65 °C erwärmt und 36 h bei dieser Temperatur unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in EtOAc (5 ml) aufgenommen und mit verd. HCl (1 M, 5 ml), verd. NaOH-Lsg. (1 M, 3 \times 5 ml) sowie ges. NaCl-Lsg. (5 ml) gewaschen. Trocknen über MgSO_4 , Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und Säulenchromatographie an Kieselgel (Petrolether/EtOAc 19:1 \rightarrow 9:1) lieferte das Vinylchroman (S)-**207** (4.90 mg, 8.47 μmol , 15%, 22% brsm, 96.6% ee) als farbloses Öl.

HPLC (analytisch): Säule: CHIRALPAK[®]IA, 4.6 \times 250 mm, 5 μm
 Eluent: *n*-Hexan/*i*PrOH 99.3:0.7
 Fluß: 0.8 ml/min
 λ : 207 nm
 t_R : 8.9 min (*R*)-**207**, 1.8%
 9.7 min (*S*)-**207**, 98.2%, 96.6% ee.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.08 (s, 9 H, $\text{SiC(CH}_3)_3$), 1.85–2.06 (m, 2 H, 3- H_2), 2.40 (ddd, J = 17.0, 10.7, 6.3 Hz, 1 H), 2.64–2.74 (m, 1 H) (4- H_2), 3.49–3.59 (m, 2 H, 2- CH_2), 3.74 (s, 3 H, OCH_3), 4.61 (d, J = 2.6 Hz, 2 H, OCH_2Ph), 4.68 (s, 2 H, 7- CH_2), 5.15 (dd, J = 10.9, 1.4 Hz, 1 H, 2'- H_{cis}), 5.23 (dd, J = 17.4, 1.4 Hz, 1 H, 2'- H_{trans}), 5.83 (dd, J = 17.3, 10.8 Hz, 1 H, 1'-H), 6.42 (s, 1 H), 6.54 (d, J = 1.3 Hz, 1 H) (6-H, 8-H), 7.24–7.44 (m, 11 H, 4 \times Ph- H_m , 2 \times Ph- H_p , 5 \times $\text{OCH}_2\text{Ph-H}$), 7.69 (dq, J = 6.7, 2.2 Hz, 4 H, 4 \times Ph- H_o).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 16.2 (C-4), 19.3 ($\text{SiC(CH}_3)_3$), 26.5 (C-3), 26.9 ($\text{SiC(CH}_3)_3$), 55.3 (OCH_3), 65.5 (7- CH_2), 73.6 (OCH_2Ph), 75.5 (2- CH_2), 78.8 (C-2), 99.6,

107.1, 109.1 (C-4a, C-6, C-8), 116.2 (C-2'), 127.5, 127.6, 127.7, 128.3, 129.6, 133.6, 135.6, 137.9, 138.3, 140.4 (C-7, C-1', 18 x Ph-C), 154.2, 157.4 (C-5, C-8a).

MS (ESI): m/z (%) = 579.9 (33) [M + H]⁺, 601.3 (82) [M + Na]⁺, 1179.6 (15) [2 x M + Na]⁺.

C₃₇H₄₂O₄Si (578.82)

ber.: 579.2925

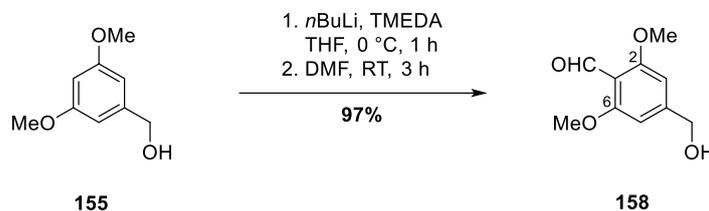
601.2745

gef.: 579.2918 [M + H]⁺

601.2750 [M + Na]⁺ (ESI-HRMS).

3.6 Synthese des Chromans *syn*-266 und des Biaryls (Z)-272

3.6.1 4-Hydroxymethyl-2,6-dimethoxybenzaldehyd (**158**)



Eine Lösung des Benzylalkohols **155** (21.0 g, 125 mmol, 1.00 Äq.) und frisch destilliertem TMEDA (46.8 ml, 36.3 g, 312 mmol, 2.50 Äq.) in THF (500 ml) wurde bei 0 °C tropfenweise mit *n*BuLi (2.5 M in *n*-Hexan, 125 ml, 312 mmol, 2.50 Äq.) versetzt und 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde ebenfalls bei 0 °C langsam DMF (19.3 ml, 18.3 g, 250 mmol, 2.00 Äq.) zugetropft, die resultierende Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt und 3 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. NaCl-Lsg. (200 ml) beendet, die Phasen getrennt und die wässr. Phase mit Et₂O (3 × 250 ml) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und nach Säulenchromatographie an Kieselgel (CH₂Cl₂/EtOAc 1:1) der Aldehyd **158** (23.8 g, 121 mmol, 97%) als gelber Feststoff erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.82 (s, 6 H, 2 × OCH₃), 4.62–4.68 (m, 2 H, 4-CH₂), 6.51 (d, *J* = 0.8 Hz, 2 H, 3-H, 5-H), 10.33 (s, 1 H, CHO).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 55.9 (2 × OCH₃), 64.6 (4-CH₂), 101.4 (C-3, C-5), 112.8 (C-1), 150.7 (C-4), 162.7 (C-2, C-6), 189.3 (q, *J* = 1.5 Hz, CHO).

MS (ESI): *m/z* (%) = 197.1 (22) [M + H]⁺, 219.1 (18) [M + Na]⁺; 195.1 (100) [M – H][–].

C₁₀H₁₂O₄ (196.20)

ber.: 195.0663

197.0808

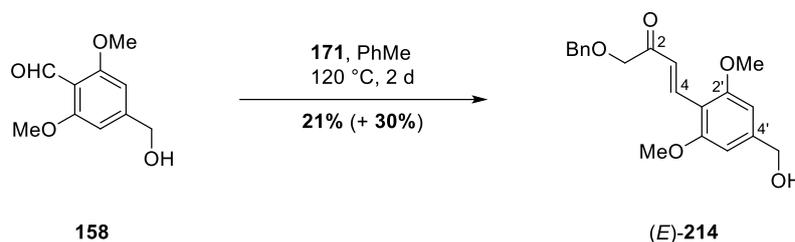
219.0628

gef.: 195.0664 [M – H][–]

197.0810 [M + H]⁺

219.0633 [M + Na]⁺ (ESI-HRMS).

3.6.2 (*E*)-1-Benzyloxy-4-(4-hydroxymethyl-2,6-dimethoxyphenyl)but-3-en-2-on ((*E*)-214)



Eine Lösung des Aldehyds **158** (23.8 g, 121 mmol, 1.00 Äq.) und des P-Ylids **171** (66.9 g, 158 mmol, 1.30 Äq.) in Toluol (500 ml) wurde bei 120 °C für 2 d unter Rückfluss gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und nach zweifacher Säulenchromatographie an Kieselgel (Petrolether/EtOAc 1:3 und Et₂O) sowie Umkristallisation aus Et₂O das α,β -ungesättigte Keton (*E*)-**214** (8.75 g, 25.6 mmol, 21%) als leicht gelber Feststoff sowie eine mit Triphenylphosphanoxid (10.5 g) verunreinigte Fraktion des α,β -ungesättigten Ketons (*E*)-**214** (12.3 g, 35.9 mmol, 30%) isoliert.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.81 (s, 6 H, 2 × OCH₃), 4.30 (s, 2 H, 1-H₂), 4.62 (s, 2 H, 4'-CH₂), 4.64 (s, 2 H, OCH₂Ph), 6.52 (s, 2 H, 3'-H, 5'-H), 7.23–7.41 (m, 6 H, 3-H, 5 × Ph-H), 8.08 (d, J = 16.4 Hz, 1 H, 4-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 55.7 (2 × OCH₃), 64.9 (4'-CH₂), 73.2 (OCH₂Ph), 74.4 (C-1), 101.6 (C-3', C-5'), 111.0 (C-1'), 123.8 (C-3), 127.8 (Ph-C_p), 127.8, 128.3 (2 × Ph-C_o, 2 × Ph-C_m), 134.6 (C-4), 137.5 (Ph-C_i), 145.8 (C-4'), 160.5 (C-2', C-6'), 198.8 (CHO).

MS (ESI): m/z (%) = 343.2 (9) [M + H]⁺, 365.1 (15) [M + Na]⁺, 381.1 (100) [M + K]⁺, 707.3 (20) [2 × M + Na]⁺, 723.3 (21) [2 × M + K]⁺; 341.1 (100) [M – H][–], 683.3 (25) [2 × M – H][–].

C₂₀H₂₂O₅ (342.39)

ber.: 341.1394

343.1540

365.1359

381.1099

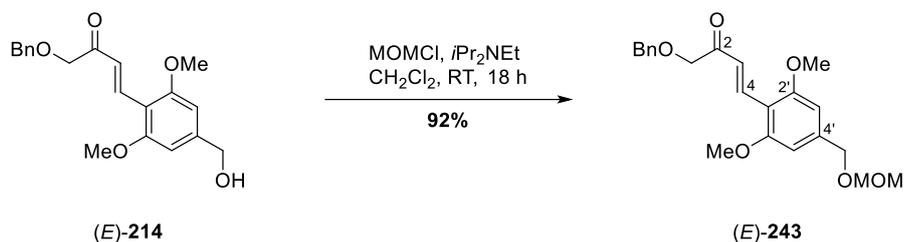
gef.: 341.1385 [M – H][–]

343.1541 [M + H]⁺

365.1363 [M + Na]⁺

381.1100 [M + K]⁺ (ESI-HRMS).

3.6.3 (*E*)-1-Benzyloxy-4-(2,6-dimethoxy-4-((methoxymethoxy)methyl)-phenyl)but-3-en-2-on ((*E*)-243)



Eine Lösung des Benzylalkohols (*E*)-**214** (8.50 g, 24.8 mmol, 1.00 Äq.) und *Hünig*-Base (6.49 ml, 4.81 g, 37.2 mmol, 1.50 Äq.) in CH₂Cl₂ (100 ml) wurde 30 min bei Raumtemperatur gerührt, daraufhin auf 0 °C gekühlt und bei dieser Temperatur langsam mit MOMCl (80%ig, 3.54 ml, 3.75 g, 37.2 mmol, 1.50 Äq.) versetzt. Die resultierende Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und 18 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von ges. NaCl-Lsg. (100 ml) beendet, die Phasen getrennt und die wässr. Phase mit EtOAc (3 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Petrolether/EtOAc 2:1 → 1:1) das Keton (*E*)-**243** (8.84 g, 22.9 mmol, 92%) in Form eines leicht gelben Öls erhalten.

UV (MeOH): λ_{max} [nm] (lg ϵ) = 326 (4.288).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3088, 3062, 3030, 3000, 2937, 2881, 2842, 1737, 1694, 1676, 1589, 1567, 1496, 1484, 1456, 1419, 1376, 1329, 1287, 1234, 1201, 1179, 1148, 1115, 1049, 1000, 984, 917, 824, 739, 698, 639, 604, 581, 537, 505.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.40 (s, 3 H, OCH₂OCH₃), 3.85 (s, 6 H, 2'-OCH₃, 6'-OCH₃), 4.32 (s, 2 H, 1-H₂), 4.56 (d, J = 0.6 Hz, 2 H, OCH₂OCH₃), 4.63 (s, 2 H, OCH₂Ph), 4.70 (s, 2 H, 4'-CH₂), 6.53 (s, 2 H, 3'-H, 5'-H), 7.24–7.42 (m, 6 H, 3-H, 5 × Ph-H), 8.13 (d, J = 16.4 Hz, 1 H, 4-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 55.4 (OCH₂OCH₃), 55.7 (2'-OCH₃, 6'-OCH₃), 69.0 (4'-CH₂), 73.1 (OCH₂Ph), 74.5 (C-1), 95.8 (OCH₂OCH₃), 102.6 (C-3', C-5'), 111.4 (C-1'), 124.2 (C-3), 127.7 (Ph-C_p), 127.8, 128.3 (2 × Ph-C_o, 2 × Ph-C_m), 134.3 (C-4), 137.6 (Ph-C_i), 142.4 (C-4'), 160.4 (C-2', C-6'), 198.6 (C-2).

MS (ESI): m/z (%) = 387.2 (44) [M + H]⁺, 409.2 (13) [M + Na]⁺, 425.2 (100) [M + K]⁺, 795.4 (44) [2 × M + Na]⁺, 811.3 (54) [2 × M + K]⁺.

C₂₂H₂₆O₆ (386.44)

ber.: 387.1802

409.1622

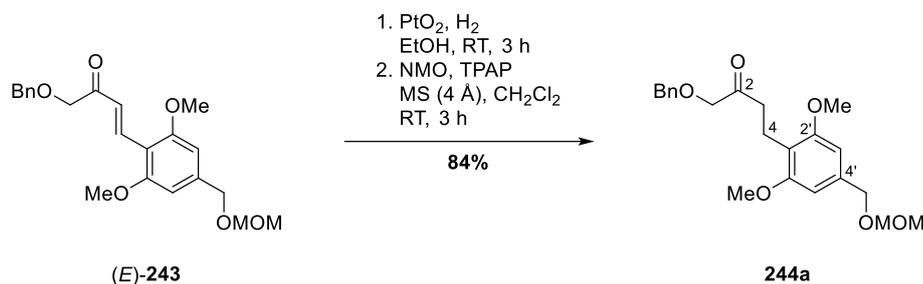
425.1361

gef.: 387.1803 [M + H]⁺

409.1614 [M + Na]⁺

425.1369 [M + K]⁺ (ESI-HRMS).

3.6.4 1-Benzyloxy-4-(2,6-dimethoxy-4-((methoxymethoxy)methyl)-phenyl)butan-2-on (**244a**)



Das α,β -ungesättigte Keton (*E*)-**243** (22.0 g, 56.9 mmol, 1.00 Äq.) wurde in EtOH (500 ml) gelöst, bei Raumtemperatur mit PtO₂ (646 mg, 2.85 mmol, 5 mol%) versetzt und unter einer H₂-Atmosphäre (1 atm) 3 h (bis zum Aufklaren der Lösung) bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde der Katalysator mittels Filtration durch Celite® abgetrennt, mit EtOAc (3 × 250 ml) nachgespült und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Daraufhin wurden das gewünschte Keton **244a** sowie der korrespondierende überreduzierte Alkohol mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Petrolether/EtOAc 4:1 → 3:1) voneinander getrennt.

Eine Lösung des überreduzierten Alkohols (4.00 g, 10.2 mmol, 1.00 Äq.) in CH₂Cl₂ (50 ml) wurde bei Raumtemperatur nacheinander mit Molekularsieb (4 Å), einer katalytischen Menge TPAP (180 mg, 512 μmol, 5 mol%) sowie NMO (1.80 g, 15.4 mmol, 1.50 Äq.) versetzt und 3 h bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde durch Celite® filtriert, mit EtOAc (3 × 50 ml) nachgewaschen und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographie an Kieselgel (Petrolether/EtOAc 2:1 → 1:1) lieferte das Keton **244a** (kombinierte Gesamtausbeute: 18.5 g, 47.7 mmol, 84%) in Form eines farblosen Öls.

UV (CH₃CN): λ_{max} [nm] (lg ϵ) = 206 (4.714), 235 (3.904), 274 (3.258).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3088, 3063, 3029, 2995, 2935, 2882, 2839, 1716, 1608, 1588, 1497, 1455, 1420, 1402, 1376, 1334, 1313, 1289, 1234, 1210, 1183, 1147, 1118, 1102, 1076, 1053, 1039, 1001, 983, 917, 824, 739, 698, 605, 580, 540, 526, 507.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.56–2.64 (m, 2 H, 3-H₂), 2.91 (dd, J = 8.8, 6.8 Hz, 2 H, 4-H₂), 3.41 (s, 3 H, OCH₂OCH₃), 3.77 (s, 6 H, 2'-OCH₃, 6'-OCH₃), 4.07 (s, 2 H, 1-H₂), 4.53 (d, J = 0.6 Hz, 2 H, OCH₂Ph), 4.56 (s, 2 H, OCH₂OCH₃), 4.70 (s, 2 H, 4'-CH₂), 6.51 (s, 2 H, 3'-H, 5'-H), 7.25–7.35 (m, 5 H, 5 × Ph-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 17.3 (C-4), 38.4 (C-3), 55.3 (OCH₂OCH₃), 55.5 (2'-OCH₃, 6'-OCH₃), 69.4 (4'-CH₂), 73.2 (OCH₂Ph), 74.8 (C-1), 95.6 (OCH₂OCH₃), 103.1

(C-3', C-5'), 116.2 (C-1'), 127.8, 127.8, 128.4 (2 × Ph-C_o, 2 × Ph-C_m, Ph-C_p), 137.2, 137.4 (C-4', Ph-C_i), 158.1 (C-2', C-6'), 208.5 (C-2).

MS (ESI): m/z (%) = 411.2 (76) [M + Na]⁺, 427.2 (100) [M + K]⁺, 799.4 (9) [2 × M + Na]⁺.

C₂₂H₂₈O₆ (388.46)

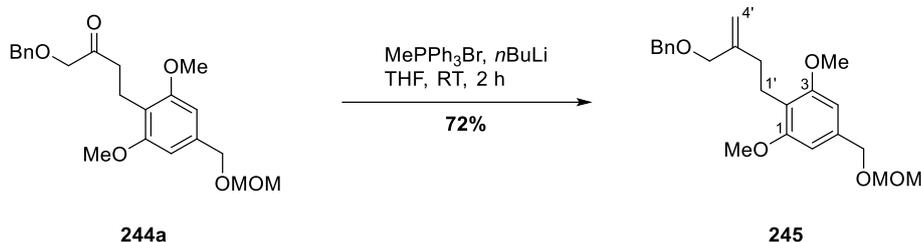
ber.: 411.1778

427.1517

gef.: 411.1785 [M + Na]⁺

427.1524 [M + K]⁺ (ESI-HRMS).

3.6.5 2-(3-((Benzyloxy)methyl)but-3-en-1-yl)-1,3-dimethoxy-5-((methoxy-methoxy)methyl)benzol (**245**)



Zu einer Suspension von Methyltriphenylphosphoniumbromid (2.76 g, 7.72 mmol, 3.00 Äq.) in THF (15 ml) wurde bei 0 °C langsam *n*BuLi (2.5 M in *n*-Hexan, 2.88 ml, 7.21 mmol, 2.80 Äq.) getropft, 30 min bei dieser Temperatur und anschließend weitere 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Daraufhin wurde die Reaktionslösung auf 0 °C gekühlt, eine Lösung des Ketons **244a** (1.00 g, 2.57 mmol, 1.00 Äq.) in THF (5 ml) langsam zugetropft, auf Raumtemperatur erwärmt und 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. NH₄Cl-Lsg. (20 ml), H₂O (10 ml) sowie CH₂Cl₂ (20 ml) beendet, die Phasen getrennt und die wässr. Phase mit CH₂Cl₂ (3 × 15 ml) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Petrolether/EtOAc 7:1 → 4:1) das Alken **245** (719 mg, 1.86 mmol, 72%) als leicht gelbes Öl erhalten

UV (CH₃CN): λ_{max} [nm] (lg ϵ) = 194 (5.320), 206 (4.785), 273 (3.229).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3064, 3029, 2993, 2935, 2881, 2838, 2785, 1650, 1608, 1588, 1497, 1454, 1420, 1377, 1363, 1335, 1313, 1235, 1211, 1184, 1162, 1147, 1116, 1102, 1074, 1055, 1040, 1000, 985, 947, 917, 825, 737, 697, 609, 581, 536, 526.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.19–2.27 (m, 2 H, 2'-H₂), 2.75–2.83 (m, 2 H, 1'-H₂), 3.42 (s, 3 H, OCH₂OCH₃), 3.78 (s, 6 H, 1-OCH₃, 3-OCH₃), 4.03 (dd, *J* = 1.3, 0.7 Hz, 2 H, 3'-CH₂), 4.50 (d, *J* = 0.5 Hz, 2 H, OCH₂Ph), 4.54 (d, *J* = 0.6 Hz, 2 H, OCH₂OCH₃), 4.71 (s, 2 H, 5-CH₂), 4.94 (qd, *J* = 1.4, 0.7 Hz, 1 H), 5.04 (qd, *J* = 1.4, 0.7 Hz, 1 H) (4'-H₂), 6.52 (s, 2 H, 4-H, 6-H), 7.22–7.39 (m, 5 H, 5 × Ph-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 21.4 (C-1'), 32.4 (C-2'), 55.4 (OCH₂OCH₃), 55.6 (1-OCH₃, 3-OCH₃), 69.6 (5-CH₂), 71.9 (OCH₂Ph), 73.2 (3'-CH₂), 95.6 (OCH₂OCH₃), 103.2 (C-4, C-6), 111.1 (C-4'), 117.9 (C-2), 127.4 (Ph-C_p), 127.6, 128.3 (2 × Ph-C_o, 2 × Ph-C_m), 136.7 (C-5), 138.7 (Ph-C_i), 146.5 (C-3'), 158.2 (C-1, C-3).

MS (ESI): *m/z* (%) = 409.2 (54) [M + Na]⁺, 425.2 (100) [M + K]⁺.

C₂₃H₃₀O₅ (386.49)

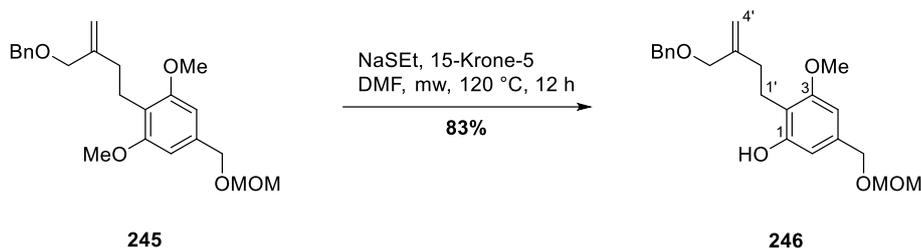
ber.: 409.1985

425.1725

gef.: 409.1981 [M + Na]⁺

425.1724 [M + K]⁺ (ESI-HRMS).

3.6.6 2-(3-((Benzyloxy)methyl)but-3-en-1-yl)-3-methoxy-5-((methoxy-methoxy)methyl)phenol (**246**)



Eine Lösung des Alkens **245** (700 mg, 1.81 mmol, 1.00 Äq.), NaSEt (90%ig, 508 mg, 5.43 mmol, 3.00 Äq.) sowie 15-Krone-5 (717 µl, 798 mg, 3.62 mmol, 2.00 Äq.) in DMF (10 ml) wurde 12 h bei 120 °C in der Mikrowelle gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde H₂O (10 ml) zugegeben und mit EtOAc (3 × 10 ml) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit H₂O (20 ml) sowie ges. NaCl-Lsg. (2 × 20 ml) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Petrolether/EtOAc 4:1) lieferte das Phenol **246** (562 mg, 1.51 mmol, 83%) in Form eines farblosen Öls.

UV (CH₃CN): λ_{max} [nm] (lg ε) = 194 (5.297), 205 (4.751), 275 (3.264).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3339, 3086, 3065, 3030, 2991, 2934, 2883, 2858, 2841, 1650, 1615, 1596, 1513, 1497, 1451, 1426, 1379, 1362, 1318, 1268, 1242, 1211, 1147, 1093, 1041, 989, 901, 824, 737, 696, 668, 606, 565, 533.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.30 (ddd, *J* = 8.1, 7.0, 1.0 Hz, 2 H, 2'-H₂), 2.80 (dd, *J* = 7.9, 6.9 Hz, 2 H, 1'-H₂), 3.40 (s, 3 H, OCH₂OCH₃), 3.78 (s, 3 H, 3-OCH₃), 4.02 (d, *J* = 1.0 Hz, 2 H, 3'-CH₂), 4.49 (d, *J* = 0.6 Hz, 2 H, OCH₂OCH₃), 4.58 (s, 2 H, OCH₂Ph), 4.68 (s, 2 H, 5-CH₂), 4.76 (dd, *J* = 1.8, 1.1 Hz, 1 H), 4.94 (dt, *J* = 2.1, 1.2 Hz, 1 H) (4'-H₂), 6.28 (s, 1 H, OH), 6.44 (d, *J* = 1.4 Hz, 1 H), 6.46 (dd, *J* = 1.5, 0.7 Hz, 1 H) (4-H, 6-H), 7.26–7.31 (m, 1 H, Ph-H_ρ), 7.32–7.38 (m, 4 H, 2 × Ph-H_o, 2 × Ph-H_m).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 22.4 (C-1'), 33.9 (C-2'), 55.4 (OCH₂OCH₃), 55.6 (3-OCH₃), 69.2 (5-CH₂), 72.8 (OCH₂Ph), 74.6 (3'-CH₂), 95.6 (OCH₂OCH₃), 102.1, 108.5 (C-4, C-6), 114.7, 115.1 (C-2, C-4'), 127.8 (Ph-C_ρ), 128.0, 128.5 (2 × Ph-C_o, 2 × Ph-C_m), 137.0 (C-5), 137.6 (Ph-C_i), 144.6 (C-3'), 155.2 (C-1), 158.4 (C-3).

MS (ESI): *m/z* (%) = 395.2 (100) [M + Na]⁺, 411.2 (88) [M + K]⁺, 371.2 (100) [M – H]⁻, 743.4 (36) [2 × M – H]⁻.

C₂₂H₂₈O₅ (372.46)

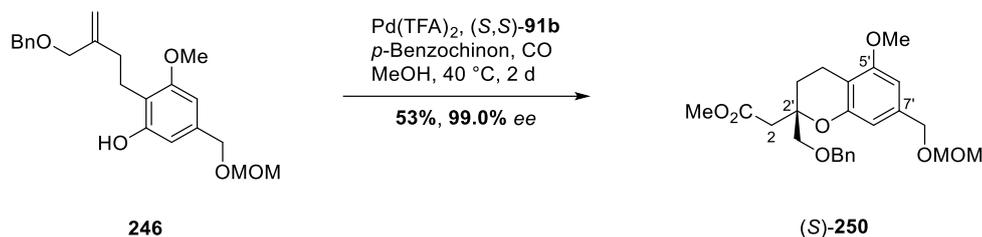
ber.: 371.1864

395.1829

411.1568

gef.: 371.1857 [M – H]⁻
395.1838 [M + Na]⁺
411.1578 [M + K]⁺ (ESI-HRMS).

3.6.7 (S)-2-(2-((Benzyloxy)methyl)-5-methoxy-7-((methoxymethoxy)-methyl)chroman-2-yl)essigsäuremethylester ((S)-250)



Eine Suspension von Pd(TFA)_2 (2.23 mg, 6.71 μmol , 5 mol%) sowie des (S,S)-*i*Pr-BOXAX-Liganden (S,S)-**91b** (12.8 mg, 26.8 μmol , 20 mol%) in MeOH (1 ml) wurde 30 min bei Raumtemperatur gerührt, anschließend eine Lösung des Phenols **246** (50.0 mg, 134 μmol , 1.00 Äq.) in MeOH (1 ml) sowie *p*-Benzochinon (58.0 mg, 537 μmol , 4.00 Äq.) bei dieser Temperatur zugegeben, 5 min CO durch die resultierende Reaktionslösung geleitet und daraufhin 2 d bei 40 °C unter CO-Atmosphäre (1 atm) gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch in verd. HCl (1 M, 5 ml) gegeben, mit MTBE (3 \times 5 ml) extrahiert und die vereinigten org. Phasen mit verd. NaOH-Lsg. (1 M, 3 \times 10 ml) gewaschen. Nach Trocknen über MgSO_4 , Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und Säulenchromatographie an Kieselgel (Petrolether/EtOAc 4:1) wurde der Methylester (S)-**250** (30.6 mg, 71.1 μmol , 53%, 99.0% ee) als farbloses Öl erhalten.

HPLC (analytisch): Säule: CHIRALPAK[®]IA, 4.6 \times 250 mm, 5 μm
 Eluent: *n*-Hexan/*i*PrOH 99:1
 Fluß: 0.8 ml/min
 λ : 207 nm
 t_R : 19.2 min (+)-(*R*)-**250**, 0.5%
 20.7 min (–)-(*S*)-**250**, 99.5%, 99.0% ee.

Drehwert: $[\alpha]_D^{22}$ [°] = –325.1 (c = 0.30, CHCl_3).

UV (CH_3CN): λ_{max} [nm] ($\lg \epsilon$) = 208 (4.708), 228 (4.094).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3087, 3061, 3029, 2993, 2947, 2880, 1735, 1679, 1659, 1650, 1640, 1619, 1586, 1552, 1530, 1512, 1497, 1452, 1436, 1424, 1377, 1355, 1322, 1296, 1213, 1179, 1147, 1100, 1048, 1019, 958, 917, 889, 825, 739, 699, 675, 646, 609, 572, 547, 524.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 2.02 (td, J = 6.8, 1.7 Hz, 2 H, 3'-H₂), 2.61 (td, J = 6.8, 2.7 Hz, 2 H, 4'-H₂), 2.70 (d, J = 14.5 Hz, 1 H), 2.82 (d, J = 14.5 Hz, 1 H) (2-H₂), 3.40 (s, 3 H, OCH_2OCH_3), 3.61 (s, 3 H, CO_2CH_3), 3.64 (d, J = 0.7 Hz, 2 H, 2'-CH₂), 3.80 (s, 3 H,

5'-OCH₃), 4.48 (s, 2 H, OCH₂OCH₃), 4.52 (d, *J* = 12.0 Hz, 1 H), 4.60 (d, *J* = 12.1 Hz, 1 H) (OCH₂Ph), 4.68 (s, 2 H, 7'-CH₂), 6.41 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H), 6.48 (dd, *J* = 1.4, 0.7 Hz, 1 H) (6'-H, 8'-H), 7.22–7.33 (m, 5 H, 5 × Ph-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 16.0 (C-4'), 26.1 (C-3'), 39.3 (C-2), 51.5 (CO₂CH₃), 55.3, 55.4 (5'-OCH₃, OCH₂OCH₃), 69.2 (7'-CH₂), 72.6 (2'-CH₂), 73.6 (OCH₂Ph), 76.4 (C-2'), 95.6 (OCH₂OCH₃), 101.4, 109.4, 109.5 (C-4a', C-6', C-8'), 127.5 (Ph-C_p), 127.6, 128.3 (2 × Ph-C_o, 2 × Ph-C_m), 137.2 (C-7'), 138.2 (Ph-C_i), 153.4, 157.8 (C-5', C-8a'), 170.6 (CO₂CH₃).

MS (ESI): *m/z* (%) = 453.2 (100) [M + Na]⁺, 883.4 (26) [2 × M + Na]⁺; 429.2 (62) [M – H][–].

C₂₄H₃₀O₇ (430.50)

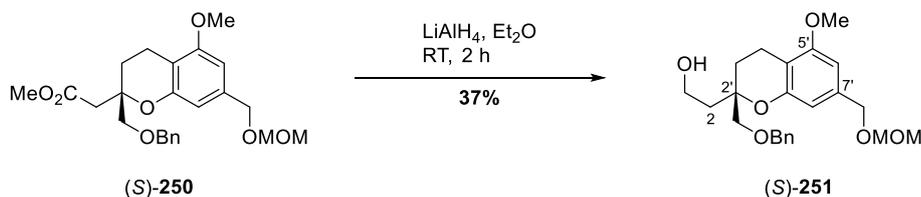
ber.: 429.1919

453.1884

gef.: 429.1913 [M – H][–]

453.1885 [M + Na]⁺ (ESI-HRMS).

3.6.8 (S)-2-(2-((Benzyloxy)methyl)-5-methoxy-7-((methoxymethoxy)methyl)chroman-2-yl)ethan-1-ol ((S)-251)



Eine Lösung des Methylesters (S)-250 (90.0 mg, 209 μmol , 1.00 Äq.) in Et_2O (5 ml) wurde bei 0 °C mit LiAlH_4 (8.73 mg, 230 μmol , 1.10 Äq.) versetzt, die resultierende Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt und 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch vorsichtige Zugabe von H_2O (15 ml) bei 0 °C beendet, die Phasen getrennt und die wässr. Phase mit EtOAc (3 \times 10 ml) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Petrolether/ EtOAc 4:1 \rightarrow EtOAc) der Alkohol (S)-251 (31.3 mg, 77.8 μmol , 37%) als farbloses Öl isoliert.

UV (CH_3CN): λ_{max} [nm] ($\lg \epsilon$) = 208 (4.747), 228 (4.022), 281 (3.326).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3421, 3087, 3062, 3030, 2933, 2882, 1618, 1586, 1497, 1452, 1423, 1377, 1354, 1325, 1295, 1270, 1245, 1211, 1147, 1100, 1047, 1021, 960, 918, 883, 846, 824, 739, 699, 669, 611, 592, 576, 568, 552, 531, 517, 509.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.83 (ddd, J = 14.2, 8.4, 6.5 Hz, 1 H, 3'- H_a), 1.93–2.06 (m, 3 H, 2- H_2 , 3'- H_b), 2.45–2.69 (m, 3 H, 4'- H_2 , OH), 3.40 (s, 3 H, OCH_2OCH_3), 3.50 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 3.55 (d, J = 9.6 Hz, 1 H) (2'- CH_2), 3.74–3.79 (m, 2 H, 1- H_2), 3.80 (s, 3 H, 5'- OCH_3), 4.48 (s, 2 H, OCH_2OCH_3), 4.51 (d, J = 12.2 Hz, 1 H), 4.56 (d, J = 12.0 Hz, 1 H) (OCH_2Ph), 4.68 (s, 2 H, 7'- CH_2), 6.41 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 6.45 (dd, J = 1.4, 0.7 Hz, 1 H) (6'-H, 8'-H), 7.26–7.36 (m, 5 H, 5 \times Ph-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 16.0 (C-4'), 26.9 (C-3'), 38.7 (C-2), 55.3, 55.4 (5'- OCH_3 , OCH_2OCH_3), 58.5 (C-1), 69.1 (7'- CH_2), 72.3 (2'- CH_2), 73.8 (OCH_2Ph), 77.5 (C-2'), 95.6 (OCH_2OCH_3), 101.4, 109.2, 109.6 (C-4a', C-6', C-8'), 127.7, 127.8, 128.4 (2 \times Ph- C_o , 2 \times Ph- C_m , Ph- C_p), 137.3, 137.6 (C-7', Ph- C_i), 153.5, 157.8 (C-5', C-8a').

MS (ESI): m/z (%) = 403.2 (9) [$\text{M} + \text{H}$] $^+$, 425.2 (100) [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$, 441.2 (11) [$\text{M} + \text{K}$] $^+$, 827.4 (23) [$2 \times \text{M} + \text{Na}$] $^+$; 401.2 (100) [$\text{M} - \text{H}$] $^-$, 803.4 (11) [$2 \times \text{M} - \text{H}$] $^-$.

$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_6$ (402.49)

ber.: 401.1970

403.2115

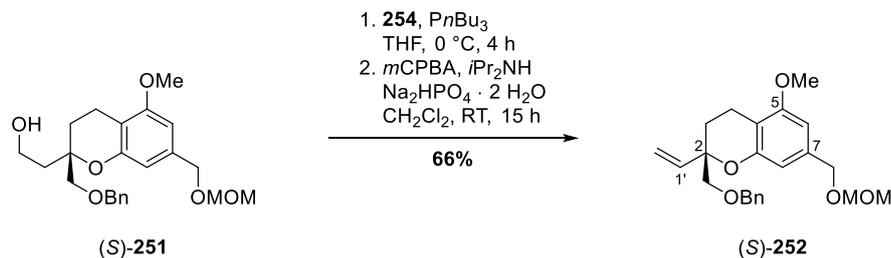
425.1935

gef.: 401.1960 [$\text{M} - \text{H}$] $^-$

403.2110 [M + H]⁺

425.1936 [M + Na]⁺ (ESI-HRMS).

3.6.9 (S)-2-((Benzyloxy)methyl)-5-methoxy-7-((methoxymethoxy)methyl)-2-vinylchroman ((S)-252)



Eine Lösung des Alkohols (S)-**251** (25.0 mg, 62.1 μmol , 1.00 Äq.) in THF (2 ml) wurde bei 0 °C mit 1-Nitro-2-selenocyanatbenzol (**254**) (35.3 mg, 155 μmol , 2.50 Äq.) sowie $PnBu_3$ (36.9 μl , 29.9 mg, 148 μmol , 2.38 Äq.) versetzt und 4 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wurde bei 0 °C durch Zugabe von ges. NaHCO_3 -Lsg. (5 ml) beendet, mit MTBE (5 \times 5 ml) extrahiert, die vereinigten org. Phasen über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt.

Der Rückstand wurde in CH_2Cl_2 (2 ml) aufgenommen, auf $-40\text{ }^\circ\text{C}$ gekühlt, mit $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{ H}_2\text{O}$ (55.3 mg, 311 μmol , 5.00 Äq.) sowie $m\text{CPBA}$ (26.8 mg, 155 μmol , 2.50 Äq.) versetzt und anschließend 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Daraufhin wurde iPr_2NH (43.5 μl , 31.4 mg, 311 μmol , 5.00 Äq.) hinzugegeben, auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 15 h bei dieser Temperatur gerührt. Abschließend wurde das Reaktionsgemisch auf Kieselgel adsorbiert, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Petrolether/EtOAc 9:1 \rightarrow 4:1) das Vinylchroman (S)-**252** (15.8 mg, 41.1 μmol , 66%, 99.6% ee) als farbloses Öl erhalten.

HPLC (analytisch): Säule: CHIRALPAK[®]IA, 4.6 \times 250 mm, 5 μm
 Eluent: *n*-Hexan/*i*PrOH 99:1
 Fluß: 0.8 ml/min
 λ : 207 nm
 t_R : 11.2 min (+)-(*R*)-**252**, 0.2%
 13.9 min (–)-(*S*)-**252**, 99.8%, 99.6% ee.

Drehwert: $[\alpha]_D^{21}$ [$^\circ$] = -59.6 ($c = 0.65$, CHCl_3).

UV (CH_3CN): λ_{max} [nm] ($\lg \epsilon$) = 208 (4.724), 229 (4.026), 275 (3.256).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3088, 3062, 3029, 2986, 2926, 2884, 2858, 2789, 1717, 1698, 1685, 1671, 1646, 1618, 1586, 1541, 1522, 1497, 1452, 1424, 1378, 1355, 1321, 1294, 1272, 1245, 1212, 1196, 1147, 1136, 1100, 1049, 1026, 1001, 958, 925, 824, 739, 698, 679, 609, 590, 571, 553, 526, 512, 504.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.90 (ddd, J = 13.6, 6.2, 4.0 Hz, 1 H), 1.99 (ddd, J = 13.6, 10.9, 5.6 Hz, 1 H) (3-H₂), 2.40 (ddd, J = 17.1, 10.9, 6.2 Hz, 1 H), 2.69 (ddd, J = 17.0, 5.6, 3.9 Hz, 1 H) (4-H₂), 3.40 (s, 3 H, OCH₂OCH₃), 3.51 (d, J = 10.0 Hz, 1 H), 3.56 (d, J = 10.0 Hz, 1 H) (2-CH₂), 3.79 (s, 3 H, 5-OCH₃), 4.50 (s, 2 H, OCH₂OCH₃), 4.58 (d, J = 12.2 Hz, 1 H), 4.62 (d, J = 12.2 Hz, 1 H) (OCH₂Ph), 4.68 (s, 2 H, 7-CH₂), 5.14 (dd, J = 10.9, 1.3 Hz, 1 H, 2'-H_{cis}), 5.23 (dd, J = 17.3, 1.3 Hz, 1 H, 2'-H_{trans}), 5.82 (dd, J = 17.3, 10.9 Hz, 1 H, 1'-H), 6.40 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 6.56 (dd, J = 1.5, 0.7 Hz, 1 H) (6-H, 8-H), 7.23–7.28 (m, 1 H, Ph-H_p), 7.31–7.32 (m, 4 H, 2 × Ph-H_o, 2 × Ph-H_m).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 16.2 (C-4), 26.4 (C-3), 55.3, 55.4 (5-OCH₃, OCH₂OCH₃), 69.2 (7-CH₂), 73.6 (OCH₂Ph), 75.5 (2-CH₂), 78.8 (C-2), 95.6 (OCH₂OCH₃), 101.2, 109.2, 110.1 (C-4a, C-6, C-8), 116.2 (C-2'), 127.5 (Ph-C_p), 127.6, 128.3 (2 × Ph-C_o, 2 × Ph-C_m), 137.0 (C-7), 137.8 (C-1'), 138.3 (Ph-C_i), 154.3, 157.7 (C-5, C-8a).

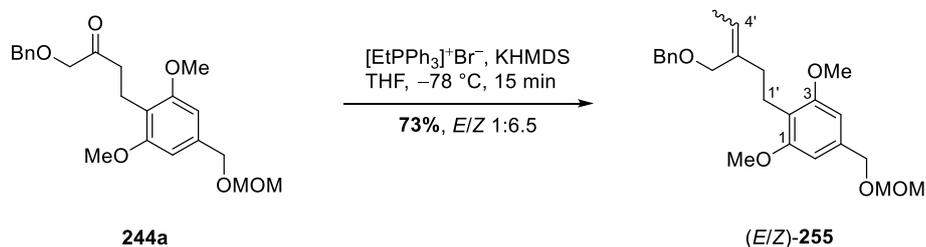
MS (ESI): m/z (%) = 385.2 (9) [M + H]⁺, 407.2 (100) [M + Na]⁺, 791.4 (11) [2 × M + Na]⁺.

C₂₃H₂₈O₅ (384.47)

ber.: 407.1829

gef.: 407.1830 [M + Na]⁺ (ESI-HRMS).

3.6.10 (*E/Z*)-2-(3-((Benzyloxy)methyl)pent-3-en-1-yl)-1,3-dimethoxy-5-((methoxymethoxy)methyl)benzol ((*E/Z*)-255)



Zu einer Suspension von Ethyltriphenylphosphoniumbromid (19.1 g, 51.5 mmol, 10.0 Äq.) in THF (20 ml) wurde bei 0 °C KHMDS (9.24 g, 46.3 mmol, 9.00 Äq.) gegeben, das resultierende Reaktionsgemisch auf 66 °C erwärmt und 1 h bei dieser Temperatur unter Rückfluss gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung auf –78 °C gekühlt, eine Lösung des Ketons **244a** (2.00 g, 5.15 mmol, 1.00 Äq.) in THF (30 ml) zugegeben und 15 min bei dieser Temperatur gerührt. Daraufhin wurde auf Raumtemperatur erwärmt, die Reaktion durch vorsichtige Zugabe von ges. NH₄Cl-Lsg. (100 ml) sowie H₂O (100 ml) beendet und die wässr. Phase mit MTBE (3 × 200 ml) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Petrolether/EtOAc 4:1) das Alken (*E/Z*)-**255** (1.50 g, 3.75 mmol, 73%, *E/Z* 1:6.5) als farbloses Öl isoliert.

UV (CH₃CN): λ_{max} [nm] (lg ϵ) = 207 (4.725), 235 (3.911), 272 (3.142).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3087, 3061, 3028, 2932, 2880, 2857, 2839, 1721, 1692, 1677, 1665, 1640, 1608, 1588, 1553, 1535, 1512, 1496, 1454, 1420, 1376, 1332, 1312, 1268, 1236, 1210, 1183, 1166, 1147, 1119, 1055, 1039, 984, 942, 918, 823, 736, 697, 599, 578, 542, 525, 513, 505.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, Diastereomeregemisch *E/Z* 1:6.5): δ [ppm] = 1.56 (d, J = 6.8 Hz, 3 H, 5'-H_{3,E}), 1.58–1.65 (m, 3 H, 5'-H_{3,Z}), 2.22–2.31 (m, 4 H, 2'-H_{2,E+Z}), 2.73 (ddd, J = 9.5, 7.2, 3.9 Hz, 4 H, 1'-H_{2,E+Z}), 3.41 (d, J = 0.4 Hz, 6 H, OCH₂OCH_{3,E+Z}), 3.77 (s, 6 H, 1-OCH_{3,Z}, 3-OCH_{3,Z}), 3.78 (s, 6 H, 1-OCH_{3,E}, 3-OCH_{3,E}), 4.09–4.11 (m, 4 H, 3'-CH_{2,E+Z}), 4.48 (s, 2 H, OCH₂Ph_E), 4.48–4.49 (m, 2 H, OCH₂Ph_Z), 4.54 (s, 4 H, OCH₂OCH_{3,E+Z}), 4.70 (s, 4 H, 5-H_{2,E+Z}), 5.46 (q, J = 6.8 Hz, 2 H, 4'-H_{E+Z}), 6.51 (s, 4 H, 4-H_{E+Z}, 6-H_{E+Z}), 7.21–7.39 (m, 10 H, 5 × Ph-H_{E+Z}).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, (*Z*)-**255**): δ [ppm] = 13.3 (C-5'), 22.0 (C-1'), 34.6 (C-2'), 55.4 (OCH₂OCH₃), 55.6 (1-OCH₃, 3-OCH₃), 67.0 (OCH₂Ph), 69.6 (5-CH₂), 71.9 (3'-CH₂), 95.6 (OCH₂OCH₃), 103.3 (C-4, C-6), 118.3 (C-2), 123.4 (C-4'), 127.3 (Ph-C_p), 127.7, 128.2 (2 × Ph-C_o, 2 × Ph-C_m), 136.5 (C-3'), 137.1 (C-5), 138.9 (Ph-C_i), 158.2 (C-1, C-3).

MS (ESI): m/z (%) = 423.2 (51) [M + Na]⁺, 439.2 (100) [M + K]⁺.

C₂₄H₃₂O₅ (400.52)

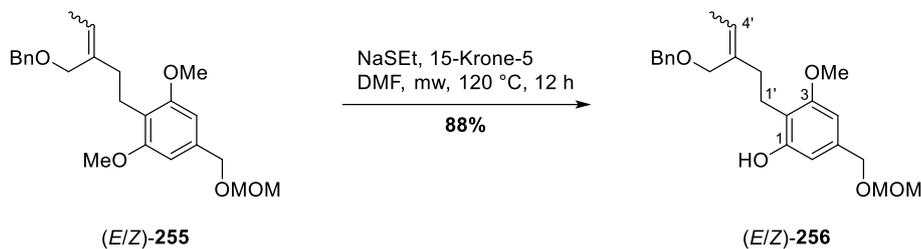
ber.: 423.2142

439.1881

gef.: 423.2144 [M + Na]⁺

439.1889 [M + K]⁺ (ESI-HRMS).

3.6.11 (*E/Z*)-2-(3-((Benzyloxy)methyl)pent-3-en-1-yl)-3-methoxy-5-((methoxymethoxy)methyl)phenol ((*E/Z*)-256)



Eine Lösung des Alkens (*E/Z*)-**255** (1.50 g, 3.75 mmol, 1.00 Äq.), NaSEt (90%ig, 1.05 g, 11.2 mmol, 3.00 Äq.) sowie 15-Krone-5 (1.48 ml, 1.65 g, 7.49 mmol, 2.00 Äq.) in DMF (22.5 ml) wurde 12 h bei 120 °C in der Mikrowelle gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde H₂O (40 ml) zugegeben und mit EtOAc (3 × 30 ml) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden mit H₂O (50 ml) sowie ges. NaCl-Lsg. (2 × 50 ml) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel (Petrolether/EtOAc 3:1) lieferte das Phenol (*E/Z*)-**256** (1.27 g, 3.29 mmol, 88%) in Form eines farblosen Öls.

UV (CH₃CN): λ_{max} [nm] (lg ϵ) = 206 (4.728), 233 (3.935).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3336, 3088, 3062, 3030, 2934, 2881, 2860, 1737, 1710, 1692, 1665, 1640, 1614, 1595, 1551, 1514, 1497, 1452, 1426, 1378, 1366, 1318, 1267, 1243, 1211, 1193, 1164, 1147, 1098, 1040, 992, 920, 823, 737, 697, 652, 605, 564, 533.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, Diastereomeregemisch): δ [ppm] = 1.17 (d, J = 6.8 Hz, 3 H, 5'-H_{3,E}), 1.48 (dt, J = 6.9, 0.7 Hz, 3 H, 5'-H_{3,Z}), 2.25 (tt, J = 6.8, 1.0 Hz, 2 H, 2'-H_{2,Z}), 2.37 (t, J = 7.0 Hz, 2 H, 2'-H_{2,E}), 2.74 (t, J = 7.0 Hz, 2 H, 1'-H_{2,Z}), 2.81 (t, J = 6.9 Hz, 2 H, 1'-H_{2,E}), 3.39 (s, 3 H, OCH₂OCH_{3,E}), 3.40 (s, 3 H, OCH₂OCH_{3,Z}), 3.78 (s, 3 H, 3-OCH_{3,Z}), 3.81 (s, 3 H, 3-OCH_{3,E}), 3.94–3.96 (m, 2 H, 3'-CH_{2,E}), 4.07 (t, J = 0.7 Hz, 2 H, 3'-CH_{2,Z}), 4.48 (s, 2 H, OCH₂OCH_{3,E}), 4.49 (t, J = 0.6 Hz, 2 H, OCH₂OCH_{3,Z}), 4.60 (s, 2 H, OCH₂Ph_E), 4.62 (s, 2 H, OCH₂Ph_Z), 4.66 (s, 2 H, 5-CH_{2,E}), 4.68 (s, 2 H, 5-CH_{2,Z}), 5.18 (qt, J = 6.9, 0.9 Hz, 1 H, 4'-H_Z), 5.48 (q, J = 6.8 Hz, 1 H, 4'-H_E), 6.40 (d, J = 1.5 Hz, 1 H, 4-H_E/6-H_E), 6.43 (d, J = 1.4 Hz, 1 H, 4-H_Z/6-H_Z), 6.45–6.47 (m, 1 H, 4-H_E/6-H_E), 6.48 (dt, J = 1.3, 0.6 Hz, 1 H, 4-H_Z/6-H_Z), 6.92 (s, 1 H, OH_Z), 6.94 (s, 1 H, OH_E), 7.27–7.41 (m, 10 H, 5 × Ph-H_{E+Z}).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, (*Z*)-**256**): δ [ppm] = 13.3 (C-5'), 23.0 (C-1'), 36.7 (C-2'), 55.3, 55.6 (3-OCH₃, OCH₂OCH₃), 68.7 (OCH₂Ph), 69.3 (5-CH₂), 73.1 (3'-CH₂), 95.6 (OCH₂OCH₃), 101.8 (C-4), 108.9 (C-6), 115.1 (C-2), 126.1 (C-4'), 128.0 (Ph-C_p), 128.2,

128.5 (2 × Ph-C_o, 2 × Ph-C_m), 134.4 (C-3'), 136.8 (C-5), 137.4 (Ph-C_i), 155.6 (C-1), 158.3 (C-3).

MS (ESI): m/z (%) = 387.2 (5) [M + H]⁺, 409.2 (100) [M + Na]⁺, 425.2 (86) [M + K]⁺; 385.2 (100) [M – H][–], 771.4 (28) [2 × M – H][–].

C₂₃H₃₀O₅ (386.49)

ber.: 385.2020

409.1985

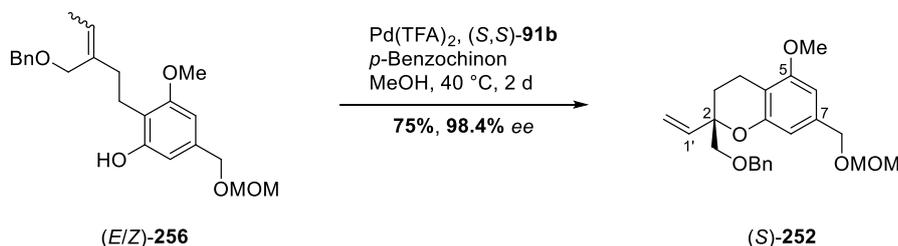
425.1725

gef.: 385.2008 [M – H][–]

409.1992 [M + Na]⁺

425.1730 [M + K]⁺ (ESI-HRMS).

3.6.12 (S)-2-((Benzyloxy)methyl)-5-methoxy-7-((methoxymethoxy)methyl)-2-vinylchroman ((S)-252)



Eine Suspension von Pd(TFA)_2 (10.3 mg, 310 μmol , 10 mol%) sowie des (S,S)-*i*Pr-BOXAX-Liganden (S,S)-**91b** (296 mg, 621 μmol , 20 mol%) in MeOH (25 ml) wurde 30 min bei Raumtemperatur gerührt, anschließend eine Lösung des Phenols (E/Z)-**256** (1.20 g, 3.10 mmol, 1.00 Äq.) in MeOH (25 ml) sowie *p*-Benzochinon (1.34 g, 12.4 mmol, 4.00 Äq.) bei dieser Temperatur zugegeben, die resultierende Reaktionslösung auf 40 °C erwärmt und 2 d bei dieser Temperatur gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch in verd. HCl (1 M, 50 ml) gegeben, mit MTBE (3 \times 50 ml) extrahiert und die vereinigten org. Phasen mit verd. NaOH-Lsg. (1 M, 3 \times 100 ml) gewaschen. Nach Trocknen über MgSO_4 , Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und Säulenchromatographie an Kieselgel (Petrolether/EtOAc 9:1 \rightarrow 4:1) wurde das Vinylchroman (S)-**252** (897 mg, 2.33 mmol, 75%, 98.4% ee) als farbloses Öl erhalten.

HPLC (analytisch): Säule: CHIRALPAK[®]IA, 4.6 \times 250 mm, 5 μm
 Eluent: *n*-Hexan/*i*PrOH 99:1
 Fluß: 0.8 ml/min
 λ : 207 nm
 t_R : 10.5 min (+)-(R)-**252**, 0.8%
 13.0 min (–)-(S)-**252**, 99.2%, 98.4% ee.

Drehwert: $[\alpha]_D^{21}$ [°] = –59.6 (c = 0.65, CHCl_3).

UV (CH_3CN): λ_{max} [nm] ($\lg \epsilon$) = 208 (4.724), 229 (4.026), 275 (3.256).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3088, 3062, 3029, 2986, 2926, 2884, 2858, 2789, 1717, 1698, 1685, 1671, 1646, 1618, 1586, 1541, 1522, 1497, 1452, 1424, 1378, 1355, 1321, 1294, 1272, 1245, 1212, 1196, 1147, 1136, 1100, 1049, 1026, 1001, 958, 925, 824, 739, 698, 679, 609, 590, 571, 553, 526, 512, 504.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.90 (ddd, J = 13.6, 6.2, 4.0 Hz, 1 H), 1.99 (ddd, J = 13.6, 10.9, 5.6 Hz, 1 H) (3- H_2), 2.40 (ddd, J = 17.1, 10.9, 6.2 Hz, 1 H), 2.69 (ddd, J = 17.0, 5.6, 3.9 Hz, 1 H) (4- H_2), 3.40 (s, 3 H, OCH_2OCH_3), 3.51 (d, J = 10.0 Hz, 1 H), 3.56 (d, J = 10.0 Hz, 1 H) (2- CH_2), 3.79 (s, 3 H, 5- OCH_3), 4.50 (s, 2 H, OCH_2OCH_3), 4.58 (d, J =

12.2 Hz, 1 H), 4.62 (d, $J = 12.2$ Hz, 1 H) (OCH₂Ph), 4.68 (s, 2 H, 7-CH₂), 5.14 (dd, $J = 10.9, 1.3$ Hz, 1 H, 2'-H_{cis}), 5.23 (dd, $J = 17.3, 1.3$ Hz, 1 H, 2'-H_{trans}), 5.82 (dd, $J = 17.3, 10.9$ Hz, 1 H, 1'-H), 6.40 (d, $J = 1.4$ Hz, 1 H), 6.56 (dd, $J = 1.5, 0.7$ Hz, 1 H) (6-H, 8-H), 7.23–7.28 (m, 1 H, Ph-H_p), 7.31–7.32 (m, 4 H, 2 × Ph-H_o, 2 × Ph-H_m).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 16.2 (C-4), 26.4 (C-3), 55.3, 55.4 (5-OCH₃, OCH₂OCH₃), 69.2 (7-CH₂), 73.6 (OCH₂Ph), 75.5 (2-CH₂), 78.8 (C-2), 95.6 (OCH₂OCH₃), 101.2, 109.2, 110.1 (C-4a, C-6, C-8), 116.2 (C-2'), 127.5 (Ph-C_p), 127.6, 128.3 (2 × Ph-C_o, 2 × Ph-C_m), 137.0 (C-7), 137.8 (C-1'), 138.3 (Ph-C_i), 154.3, 157.7 (C-5, C-8a).

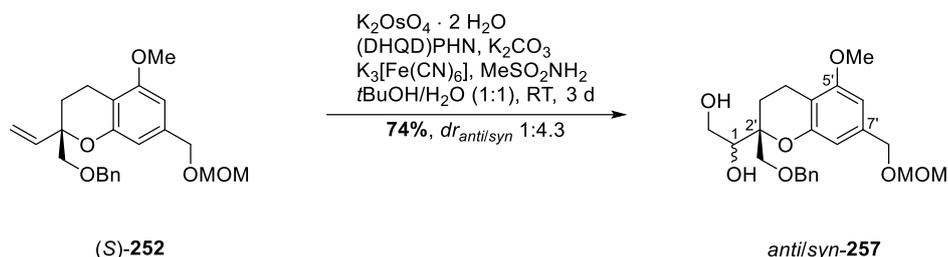
MS (ESI): m/z (%) = 385.2 (9) [M + H]⁺, 407.2 (100) [M + Na]⁺, 791.4 (11) [2 × M + Na]⁺.

C₂₃H₂₈O₅ (384.47)

ber.: 407.1829

gef.: 407.1830 [M + Na]⁺ (ESI-HRMS).

3.6.13 (2'*R*)-1-(2-((Benzyloxy)methyl)-5-methoxy-7-((methoxymethoxy)methyl)chroman-2-yl)ethan-1,2-diol (*anti/syn*-257)



Zu einer Lösung von $\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ (31.1 mg, 84.5 μmol , 5 mol%), (DHQD)PHN (85.0 mg, 169 μmol , 10 mol%), $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ (3.34 g, 10.1 mmol, 6.00 Äq.) sowie K_2CO_3 (1.40 g, 10.1 mmol, 6.00 Äq.) in $t\text{BuOH}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1, 10 ml) wurde bei Raumtemperatur eine Lösung des Vinylchromans (S)-252 (650 mg, 1.69 mmol, 1.00 Äq.) sowie MeSO_2NH_2 (161 mg, 1.69 mmol, 1.00 Äq.) in $t\text{BuOH}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1, 10 ml) gegeben und 3 d bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde auf 0 °C gekühlt, ges. NaHSO_3 -Lsg. (40 ml) zugegeben, auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Die wässr. Phase wurde mit EtOAc (3 × 30 ml) extrahiert, die vereinigten org. Phasen über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographie an Kieselgel (Petrolether/EtOAc 1:1 → 1:3) lieferte das Diol *anti/syn*-257 (521 mg, 1.24 mmol, 74%, $dr_{anti/syn}$ 1:4.3) in Form eines farblosen Öls.

HPLC (analytisch): Säule: CHIRALPAK®IB, 4.6 × 250 mm, 5 μm
 Eluent: *n*-Hexan/*i*PrOH 90:10
 Fluß: 0.8 ml/min
 λ : 210 nm
 t_R : 17.3 min *anti*-257, 18.8%
 20.5 min *syn*-257, 81.2%, $dr_{anti/syn}$ 1:4.3.

UV (CH_3CN): λ_{max} [nm] ($\lg \epsilon$) = 207 (4.631), 231 (3.850).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3586, 3566, 3545, 3522, 3445, 3420, 3392, 3064, 3031, 2937, 2882, 1698, 1684, 1653, 1647, 1635, 1618, 1587, 1558, 1541, 1522, 1507, 1497, 1454, 1424, 1378, 1354, 1325, 1298, 1246, 1213, 1196, 1148, 1099, 1046, 1028, 958, 918, 883, 825, 793, 741, 699, 634, 601, 571, 552, 526, 508.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl_3 , Diastereomergemisch *anti/syn* 1:4.3): δ [ppm] = 1.64 (s_{br}, 2 H, 2-OH_{*anti+syn*}), 1.84 (ddd, J = 13.9, 11.0, 6.2 Hz, 1 H, 3'-H_{a,*syn*}), 1.97–2.04 (m, 2 H, 3'-H_{2,*anti*}), 2.14 (ddd, J = 13.9, 6.3, 3.7 Hz, 1 H, 3'-H_{b,*syn*}), 2.42 (ddd, J = 17.5, 11.0, 6.4 Hz, 2 H), 2.72 (ddd, J = 17.6, 6.3, 3.5 Hz, 2 H) (4'-H_{2,*anti+syn*}), 2.94 (s_{br}, 2 H, 1-OH_{*anti+syn*}), 3.40 (s, 6 H, OCH₂OCH_{3,*anti+syn*}), 3.51 (d, J = 9.7 Hz, 1 H, 2'-CH_aH_{b,*syn*}), 3.56 (d, J = 10.0 Hz,

1 H, 2'-CH_aH_{b,anti}), 3.63 (d, $J = 10.0$ Hz, 1 H, 2'-CH_aH_{b,anti}), 3.65 (d, $J = 9.7$ Hz, 1 H, 2'-CH_aH_{b,syn}), 3.71–3.84 (m, 5 H, 1-H_{anti}, 2-H_{2,anti+syn}), 3.78 (s, 3 H, 5'-OCH_{3,anti}), 3.80 (s, 3 H, 5'-OCH_{3,syn}), 3.90 (t, $J = 5.0$ Hz, 1 H, 1-H_{syn}), 4.42–4.58 (m, 4 H, OCH₂Ph_{anti+syn}), 4.47 (s, 4 H, OCH₂OCH_{3,anti+syn}), 4.68 (s, 4 H, 7'-CH_{2,anti+syn}), 6.42 (d, $J = 1.4$ Hz, 2 H), 6.47 (d, $J = 1.4$ Hz, 2 H) (6'-H_{anti+syn}, 8'-H_{anti+syn}), 7.22–7.36 (m, 10 H, 5 × Ph-H_{anti+syn}).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, *syn*-**257**): δ [ppm] = 15.6 (C-4'), 23.0 (C-3), 55.4, 55.5 (5'-OCH₃, OCH₂OCH₃), 62.2 (C-2), 68.9, 69.1 (2'-CH₂, 7'-CH₂), 73.9 (OCH₂Ph), 75.3 (C-1), 78.3 (C-2'), 95.6 (OCH₂OCH₃), 101.7, 109.1, 109.4 (C-4a', C-6', C-8'), 127.7, 128.0, 128.5 (2 × Ph-C_o, 2 × Ph-C_m, Ph-C_p), 137.2, 137.4 (C-7', Ph-C_i), 153.2, 157.7 (C-5', C-8a').

MS (ESI): m/z (%) = 419.2 (9) [M + H]⁺, 436.2 (9) [M + NH₄]⁺, 441.2 (94) [M + Na]⁺, 859.4 (100) [2 × M + Na]⁺; 417.2 (100) [M – H][–], 835.4 (41) [2 × M – H][–].

C₂₃H₃₀O₇ (418.49)

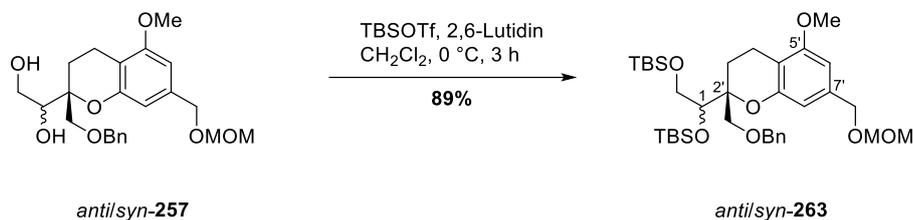
ber.: 417.1919

441.1884

gef.: 417.1905 [M – H][–]

441.1884 [M + Na]⁺ (ESI-HRMS).

3.6.14 (2'R)-1-(2-(Benzyloxy)methyl-5-methoxy-7-((methoxymethoxy)-methyl)chroman-2-yl)-1,2-bis((tert-butyldimethylsilyl)oxy)ethan (*anti/syn*-263)



Eine Lösung des Diols *anti/syn*-257 (500 mg, 1.19 mmol, 1.00 Äq.) in CH_2Cl_2 (30 ml) wurde bei 0 °C mit 2,6-Lutidin (696 μl , 640 mg, 5.97 mmol, 5.00 Äq.) sowie TBSOTf (1.10 ml, 1.26 g, 4.78 mmol, 4.00 Äq.) versetzt und 3 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. NaHCO_3 -Lsg. (50 ml) bei 0 °C beendet, die Phasen getrennt und die wässr. Phase mit EtOAc (3 \times 25 ml) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Petrolether/EtOAc 19:1 \rightarrow 9:1) der Silylether *anti/syn*-263 (691 mg, 1.07 mmol, 89%) in Form eines farblosen Öls erhalten.

UV (CH_3CN): λ_{max} [nm] ($\lg \epsilon$) = 208 (4.755), 230 (4.036), 275 (3.344).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3064, 3032, 2951, 2927, 2883, 2854, 1727, 1709, 1692, 1640, 1619, 1587, 1549, 1512, 1497, 1462, 1453, 1425, 1378, 1361, 1324, 1298, 1251, 1213, 1196, 1148, 1100, 1045, 1005, 963, 939, 920, 829, 815, 775, 735, 696, 680, 664, 617, 597, 569, 554, 540, 514.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , Diastereomerenmischung): δ [ppm] = -0.03 (d, J = 3.3 Hz, 3 H), 0.03 (d, J = 2.0 Hz, 3 H), 0.06 (d, J = 0.7 Hz, 3 H), 0.09 (d, J = 2.2 Hz, 3 H) (2 \times $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$, *anti+syn*), 0.84 (d, J = 1.3 Hz, 18 H, 2 \times $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, *anti*), 0.88 (d, J = 3.5 Hz, 18 H, 2 \times $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, *syn*), 1.74 (ddd, J = 13.9, 10.1, 6.2 Hz, 1 H, 3'- $\text{H}_{a,\text{syn}}$), 1.99 (tq, J = 13.8, 6.8 Hz, 1 H, 3'- $\text{H}_{a,\text{anti}}$), 2.12 (ddd, J = 13.8, 6.1, 4.6 Hz, 1 H, 3'- $\text{H}_{b,\text{syn}}$), 2.38–2.71 (m, 5 H, 3'- $\text{H}_{b,\text{anti}}$, 4'- $\text{H}_{2,\text{anti+syn}}$), 3.40 (s, 6 H, OCH_2OCH_3 , *anti+syn*), 3.49 (d, J = 9.8 Hz, 1 H, 2'- $\text{CH}_a\text{H}_{b,\text{syn}}$), 3.58–3.66 (m, 4 H, 2- $\text{H}_{a,\text{anti+syn}}$, 2'- $\text{CH}_{2,\text{anti}}$), 3.74 (d, J = 9.8 Hz, 1 H, 2'- $\text{CH}_a\text{H}_{b,\text{syn}}$), 3.80 (s, 3 H, 5'- OCH_3 , *syn*), 3.80 (s, 3 H, 5'- OCH_3 , *anti*), 3.90 (dd, J = 10.6, 3.2 Hz, 2 H, 1- H_{anti} , 2- $\text{H}_{b,\text{syn}}$), 3.97 (dd, J = 6.4, 3.0 Hz, 2 H, 1- H_{syn} , 2- $\text{H}_{b,\text{anti}}$), 4.47 (d, J = 0.8 Hz, 4 H, OCH_2Ph , *anti+syn*), 4.49 (s, 4 H, OCH_2OCH_3 , *anti+syn*), 4.67 (s, 2 H, 7'- CH_2 , *anti*), 4.68 (s, 2 H, 7'- CH_2 , *syn*), 6.40 (d, J = 1.5 Hz, 2 H), 6.45–6.47 (m, 2 H) (6'- $\text{H}_{\text{anti+syn}}$, 8'- $\text{H}_{\text{anti+syn}}$), 7.20–7.31 (m, 10 H, 5 \times Ph- $\text{H}_{\text{anti+syn}}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , *syn-263*): δ [ppm] = -5.4, -4.9, -4.2 (2 \times $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 16.0 (C-4'), 18.3, 18.5 (2 \times $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 23.2 (C-3'), 26.1, 26.1 (2 \times $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 55.3, 55.4 (5'- OCH_3 , OCH_2OCH_3), 65.3 (C-2), 69.0, 69.2 (2'- CH_2 , 7'- CH_2), 73.4 (OCH_2Ph), 76.9 (C-1), 79.5 (C-2'), 95.5 (OCH_2OCH_3), 101.0, 109.5, 110.0 (C-4a', C-6', C-8'), 127.3, 128.2 (2 \times Ph-C_o, 2 \times Ph-C_m, Ph-C_p), 136.9, 138.5 (C-7', Ph-C_i), 154.0, 157.7 (C-5', C-8a').

MS (ESI): m/z (%) = 647.4 (50) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 664.4 (33) $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$, 669.4 (100) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 1315.8 (35) $[2 \times \text{M} + \text{Na}]^+$.

$\text{C}_{35}\text{H}_{58}\text{O}_7\text{Si}_2$ (647.01)

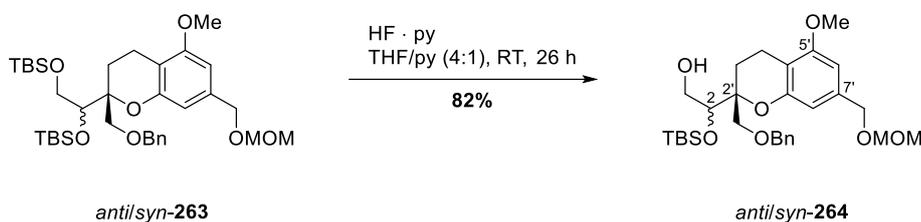
ber.: 647.3794

669.3613

gef.: 647.3794 $[\text{M} + \text{H}]^+$

669.3615 $[\text{M} + \text{Na}]^+$ (ESI-HRMS).

3.6.15 (2'*R*)-2-(2-((Benzyloxy)methyl)-5-methoxy-7-((methoxymethoxy)methyl)chroman-2-yl)-2-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)ethan-1-ol (*anti/syn*-264)



Eine Lösung des Silylethers *anti/syn*-263 (650 mg, 1.00 mmol, 1.00 Äq.) in THF/Pyridin (4:1, 25 ml) wurde bei 0 °C mit HF · py (70% HF, 1.04 ml, 1.15 g, 40.2 mmol, 40.0 Äq.) versetzt, auf Raumtemperatur erwärmt und 26 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wurde bei 0 °C durch Zugabe von ges. NaHCO₃-Lsg. (20 ml) sowie H₂O (40 ml) beendet, mit EtOAc (3 × 30 ml) extrahiert, die vereinigten org. Phasen über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Petrolether/EtOAc 4:1) wurde der Alkohol *anti/syn*-264 (440 mg, 825 µmol, 82%) als farbloses Öl isoliert.

UV (CH₃CN): λ_{max} [nm] (lg ε) = 208 (4.741), 231 (3.920).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3460, 3063, 3031, 2949, 2928, 2882, 2854, 1619, 1587, 1530, 1497, 1461, 1453, 1424, 1378, 1359, 1322, 1297, 1249, 1213, 1196, 1147, 1101, 1046, 1029, 947, 919, 830, 776, 736, 697, 666, 598, 575, 554, 546, 519.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, Diastereomergemisch): δ [ppm] = 0.04 (s, 3 H), 0.08 (s, 3 H), 0.12 (s, 3 H), 0.14 (s, 3 H) (Si(CH₃)_{2,anti+syn}), 0.85 (s, 9 H, SiC(CH₃)_{3,anti}), 0.91 (s, 9 H, SiC(CH₃)_{3,syn}), 1.78 (ddd, *J* = 13.8, 10.5, 6.2 Hz, 1 H, 3'-H_{a,syn}), 1.98 (dd, *J* = 8.4, 5.4 Hz, 2 H, 3'-H_{2,anti}), 2.09 (ddd, *J* = 13.9, 6.3, 4.2 Hz, 1 H, 3'-H_{b,syn}), 2.38–2.58 (m, 2 H), 2.68 (ddd, *J* = 17.5, 6.2, 4.1 Hz, 2 H) (4'-H_{2,anti+syn}), 3.40 (d, *J* = 0.3 Hz, 6 H, OCH₂OCH_{3,anti+syn}), 3.41 (d, *J* = 9.7 Hz, 1 H, 2'-CH_aH_{b,syn}), 3.53 (d, *J* = 10.7 Hz, 1 H, 2'-CH_aH_{b,anti}), 3.58 (d, *J* = 10.6 Hz, 1 H, 2'-CH_aH_{b,anti}), 3.63–3.81 (m, 4 H, 1-H_{2,anti+syn}), 3.77 (d, *J* = 9.7 Hz, 1 H, 2'-CH_aH_{b,syn}), 3.80 (d, *J* = 1.2 Hz, 6 H, 5'-OCH_{3,anti+syn}), 3.96–4.02 (m, 2 H, 2-H_{anti+syn}), 4.48 (d, *J* = 2.3 Hz, 4 H, OCH₂OCH_{3,anti+syn}), 4.68 (s, 4 H, 7'-CH_{2,anti+syn}), 6.41 (d, *J* = 1.4 Hz, 2 H), 6.43–6.45 (m, 1 H), 6.46 (d, *J* = 1.4 Hz, 1 H) (6'-H_{anti+syn}, 8'-H_{anti+syn}), 7.22–7.33 (m, 10 H, 5 × Ph-H_{anti+syn}).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, *syn*-264): δ [ppm] = -4.7, -4.5 (Si(CH₃)₂), 15.8 (C-4'), 18.3 (SiC(CH₃)₃), 23.2 (C-3'), 26.0 (SiC(CH₃)₃), 55.3, 55.4 (5'-OCH₃, OCH₂OCH₃), 63.1 (C-1), 67.9 (2'-CH₂), 69.2 (7'-CH₂), 73.6 (OCH₂Ph), 75.8 (C-2), 79.7 (C-2'), 95.6 (OCH₂OCH₃),

101.3, 109.2, 109.7 (C-4a', C-6', C-8'), 127.5, 127.6, 128.3 (2 × Ph-C_o, 2 × Ph-C_m, Ph-C_p), 137.2, 137.7 (C-7', Ph-C_i), 153.5, 157.7 (C-5', C-8a').

MS (ESI): m/z (%) = 533.3 (58) [M + H]⁺, 550.3 (18) [M + NH₄]⁺, 555.3 (100) [M + Na]⁺, 1087.6 (80) [2 × M + Na]⁺; 531.3 (100) [M – H][–].

C₂₉H₄₄O₇Si (532.75)

ber.: 531.2784

533.2929

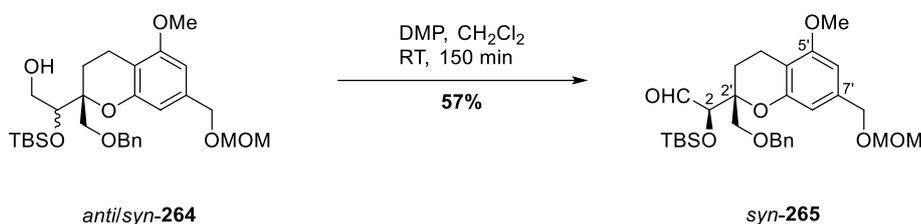
555.2749

gef.: 531.2770 [M – H][–]

533.2925 [M + H]⁺

555.2754 [M + Na]⁺ (ESI-HRMS).

3.6.16 (2*R*,2'*R*)-2-(2-(Benzyloxy)methyl)-5-methoxy-7-((methoxymethoxy)methyl)chroman-2-yl)-2-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)acetaldehyd (*syn*-265)



DMP (**276**) (637 mg, 1.50 mmol, 2.00 Äq.) wurde bei 0 °C zu einer Lösung des Alkohols *anti/syn*-**265** (400 mg, 751 µmol, 1.00 Äq.) in CH₂Cl₂ (20 ml) gegeben, die resultierende Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt und 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Daraufhin wurde weiteres DMP (**276**) (318 mg, 751 µmol, 1.00 Äq.) zum Reaktionsgemisch gegeben und zusätzliche 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde bei 0 °C durch Zugabe von ges. NaHCO₃-Lsg. (25 ml) beendet, die Phasen getrennt und die wässr. Phase mit CH₂Cl₂ (3 × 20 ml) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Trennung der beiden Diastereomere *via* Säulenchromatographie an Kieselgel (Petrolether/EtOAc 9:1) lieferte die Aldehyde *syn*-**265** (228 mg, 429 µmol, 57%) und *anti*-**265** (46.5 mg, 87.6 µmol, 12%) in Form leicht gelber Öle.

Analytische Daten für *syn*-**265**:

Drehwert: $[\alpha]_D^{23}$ [°] = -12.5 (*c* = 0.28, CHCl₃).

UV (CH₃CN): λ_{max} [nm] (lg ϵ) = 207 (4.713), 230 (4.017), 268 (3.172).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3447, 3088, 3064, 3031, 2950, 2930, 2883, 2856, 1792, 1732, 1698, 1647, 1619, 1588, 1559, 1541, 1498, 1454, 1424, 1378, 1359, 1328, 1298, 1252, 1212, 1195, 1147, 1102, 1047, 1019, 1006, 960, 937, 917, 863, 837, 780, 738, 698, 674, 599, 572, 550, 538, 518, 508, 502.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.01 (s, 3 H), 0.04 (s, 3 H) (Si(CH₃)₂), 0.92 (s, 9 H, SiC(CH₃)₃), 1.96–2.05 (m, 2 H, 3'-H₂), 2.43–2.56 (m, 1 H), 2.73 (dt, *J* = 17.6, 6.2 Hz, 1 H) (4'-H₂), 3.38 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H, 2'-CH_aH_b), 3.40 (s, 3 H, OCH₂OCH₃), 3.80 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H, 2'-CH_aH_b), 3.80 (s, 3 H, 5'-OCH₃), 4.15 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H, 2-H), 4.49 (s, 2 H, OCH₂OCH₃), 4.51 (s, 2 H, OCH₂Ph), 4.67 (s, 2 H, 7'-CH₂), 6.42 (d, *J* = 1.5 Hz, 1 H), 6.43 (d, *J* = 1.4 Hz, 1 H) (6'-H, 8'-H), 7.21–7.35 (m, 5 H, 5 × Ph-H), 9.58 (d, *J* = 1.9 Hz, 1 H, CHO).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = -4.9 (Si(CH₃)₂), 15.7 (C-4'), 18.2 (SiC(CH₃)₃), 23.6 (C-3'), 25.7 (SiC(CH₃)₃), 55.3 (OCH₂OCH₃), 55.4 (5'-OCH₃), 68.4 (2'-CH₂), 69.1 (7'-CH₂),

73.6 (OCH₂Ph), 79.4 (C-2), 79.7 (C-2'), 95.9 (OCH₂OCH₃), 101.5, 109.2, 109.8 (C-4a', C-6', C-8'), 127.4, 127.6, 128.3 (2 × Ph-C_o, 2 × Ph-C_m, Ph-C_p), 137.2, 137.7 (C-7', Ph-C_i), 153.2, 157.8 (C-5', C-8a'), 201.9 (CHO).

MS (ESI): m/z (%) = 531.3 (64) [M + H]⁺, 553.3 (86) [M + Na]⁺; 529.3 (100) [M – H][–].

C₂₉H₄₂O₇Si (530.73)

ber.: 529.2627

531.2773

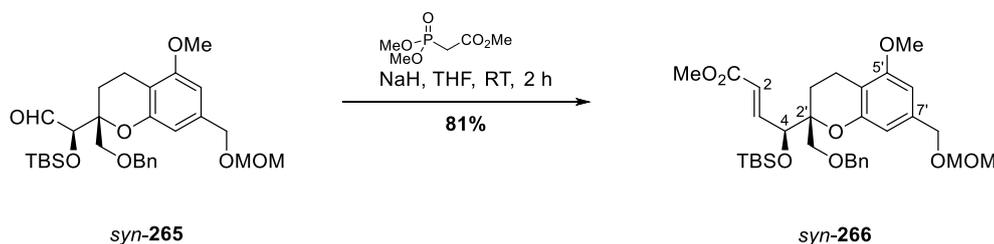
553.2592

gef.: 529.2611 [M – H][–]

531.2764 [M + H]⁺

553.2590 [M + Na]⁺ (ESI-HRMS).

3.6.17 (4*S*,2'*R*)-(E)-4-(2-(Benzyloxy)methyl)-5-methoxy-7-((methoxy-methoxy)methyl)chroman-2-yl)-4-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)but-2-ensäuremethylester (*syn-266*)



Eine Lösung von Trimethylphosphonoacetat (111 μl , 125 mg, 685 μmol , 1.73 Äq.) in THF (5 ml) wurde bei 0 °C mit NaH (60%ig in Mineralöl, 20.6 mg, 514 μmol , 1.30 Äq.) versetzt und 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde ebenfalls bei 0 °C eine Lösung des Aldehyds *syn-265* (210 mg, 396 μmol , 1.00 Äq.) in THF (5 ml) tropfenweise hinzugegeben, die resultierende Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt und 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Die Reaktion wurde bei 0 °C durch Zugabe von ges. NH_4Cl -Lsg. (15 ml) beendet, mit EtOAc (3 \times 15 ml) extrahiert, die vereinigten org. Phasen über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographie an Kieselgel (Petrolether/EtOAc 9:1 \rightarrow 4:1) lieferte den Methyl-ester *syn-266* (188 mg, 321 μmol , 81%) als farbloses Öl.

UV (CH_3CN): λ_{max} [nm] ($\lg \epsilon$) = 208 (4.761).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3064, 3030, 2951, 2929, 2884, 2856, 1724, 1659, 1619, 1587, 1552, 1532, 1497, 1462, 1453, 1435, 1425, 1378, 1360, 1273, 1259, 1213, 1193, 1166, 1148, 1101, 1047, 1007, 988, 940, 919, 836, 778, 736, 698, 672, 603, 555, 544, 523, 513.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -0.02 (s, 3 H), 0.05 (d, J = 1.5 Hz, 3 H) ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.90 (s, 9 H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.72 (ddd, J = 13.9, 10.5, 6.3 Hz, 1 H), 1.99–2.06 (m, 1 H) ($3'\text{-H}_2$), 2.42 (ddd, J = 17.3, 10.5, 6.5 Hz, 1 H), 2.64 (ddd, J = 17.4, 6.3, 4.3 Hz, 1 H) ($4'\text{-H}_2$), 3.40 (s, 3 H, OCH_2OCH_3), 3.52 (d, J = 10.2 Hz, 1 H), 3.60 (d, J = 10.2 Hz, 1 H) ($2'\text{-CH}_2$), 3.69 (d, J = 0.6 Hz, 3 H, CO_2CH_3), 3.79 (s, 3 H, $5'\text{-OCH}_3$), 4.43 (d, J = 12.1 Hz, 1 H), 4.47 (d, J = 12.2 Hz, 1 H) (OCH_2Ph), 4.49 (s, 2 H, OCH_2OCH_3), 4.62 (dd, J = 5.5, 1.6 Hz, 1 H, 4-H), 4.68 (s, 2 H, $7'\text{-CH}_2$), 6.02 (dd, J = 15.7, 1.6 Hz, 1 H, 2-H), 6.40 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 6.48 (dd, J = 1.5, 0.7 Hz, 1 H) ($6'\text{-H}$, $8'\text{-H}$), 7.09 (dd, J = 15.7, 5.5 Hz, 1 H, 3-H), 7.19–7.28 (m, 5 H, 5 \times Ph-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = -5.0, -4.4 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 15.8 (C-4'), 18.2 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 22.6 (C-3'), 25.9 ($\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 51.5 (CO_2CH_3), 55.4, 55.4 ($5'\text{-OCH}_3$, OCH_2OCH_3), 68.6 ($2'\text{-CH}_2$), 69.2 ($7'\text{-CH}_2$), 73.4, 73.7 (C-4, OCH_2Ph), 80.0 (C-2'), 95.6 (OCH_2OCH_3), 101.3, 109.5, 109.7 (C-4a', C-6', C-8'), 121.8 (C-2), 127.3, 127.4, 128.2 (2 \times Ph-C_o, 2 \times Ph-C_m).

Ph-C_p), 137.2, 138.2 (C-7', Ph-C_i), 147.6 (C-3), 153.7, 157.7 (C-5', C-8a'), 166.7 (CO₂CH₃).

MS (ESI): *m/z* (%) = 587.3 (12) [M + H]⁺, 604.3 (42) [M + NH₄]⁺, 609.3 (100) [M + Na]⁺, 1195.6 (43) [2 × M + Na]⁺; 585.3 (36) [M – H]⁻.

C₃₂H₄₆O₈Si (586.80)

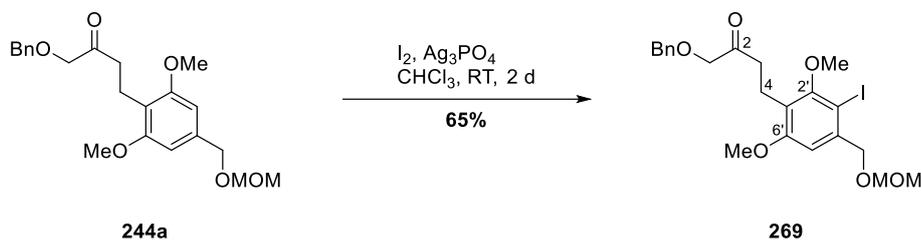
ber.: 604.3300

609.2854

gef.: 604.3293 [M + NH₄]⁺

609.2850 [M + Na]⁺ (ESI-HRMS).

3.6.18 1-Benzyloxy-4-(3-iod-2,6-dimethoxy-4-((methoxymethoxy)methyl)phenyl)butan-2-on (269)



Zu einer Lösung des Ketons **244a** (500 mg, 1.29 mmol, 1.00 Äq.) in $CHCl_3$ (10 ml) wurde bei Raumtemperatur eine Lösung von I_2 (327 mg, 1.29 mmol, 1.00 Äq.) in $CHCl_3$ (10 ml) gegeben und nach erfolgter Zugabe die Reaktionslösung mit Ag_3PO_4 (198 mg, 472 μ mol, 0.37 Äq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 2 d bei dieser Temperatur gerührt. Daraufhin wurde der Feststoff abfiltriert, mit CH_2Cl_2 (10 ml) nachgewaschen, das Filtrat mit ges. $Na_2S_2O_3$ -Lsg. (3 \times 10 ml) sowie ges. $NaCl$ -Lsg (10 ml) gewaschen, die org. Phase über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Säulenchromatographie an Kieselgel (Petrolether/EtOAc 4:1) lieferte das Aryliodid **269** (429 mg, 835 μ mol, 65%) in Form eines leicht gelben Öls.

UV (CH_3CN): λ_{max} [nm] ($\lg \epsilon$) = 209 (4.643), 231 (4.231), 273 (3.476).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3446, 3085, 3061, 3030, 2935, 2888, 2846, 1717, 1655, 1637, 1588, 1558, 1497, 1454, 1419, 1389, 1372, 1312, 1276, 1204, 1191, 1150, 1097, 1061, 1026, 997, 979, 967, 921, 846, 829, 741, 716, 697, 650, 577, 541, 505.

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 2.63–2.71 (m, 2 H, 3- H_2), 2.90–2.99 (m, 2 H, 4- H_2), 3.43 (s, 3 H, OCH_2OCH_3), 3.74 (s, 3 H, 2'- OCH_3), 3.79 (s, 3 H, 6'- OCH_3), 4.05 (s, 2 H, 1- H_2), 4.56 (s, 2 H), 4.57 (d, J = 0.6 Hz, 2 H) (OCH_2Ph , OCH_2OCH_3), 4.76 (s, 2 H, 4'- CH_2), 6.84 (s, 1 H, 5'-H), 7.25–7.35 (m, 5 H, 5 \times Ph-H).

^{13}C -NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 18.9 (C-4), 38.6 (C-3), 55.6, 55.7 (6'- OCH_3 , OCH_2OCH_3), 61.3 (2'- OCH_3), 73.3 (OCH_2Ph), 73.7 (4'- CH_2), 74.9 (C-1), 84.9 (C-3'), 96.2 (OCH_2OCH_3), 107.4 (C-5'), 122.7 (C-1'), 127.9, 127.9, 128.4 (2 \times Ph- C_o , 2 \times Ph- C_m , Ph- C_p), 137.2 (Ph- C_i), 140.0 (C-4'), 158.1 (C-2'), 158.9 (C-6'), 208.2 (C-2).

MS (ESI): m/z (%) = 537.1 (74) $[M + Na]^+$, 553.1 (100) $[M + K]^+$, 1051.2 (7) $[2 \times M + Na]^+$.

$C_{22}H_{27}IO_6$ (514.36)

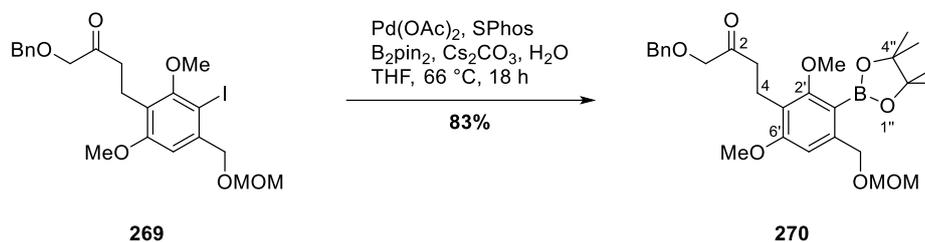
ber.: 537.0745

553.0484

gef.: 537.0749 $[M + Na]^+$

553.0491 $[M + K]^+$ (ESI-HRMS).

3.6.19 1-Benzyloxy-4-(2,6-dimethoxy-4-((methoxymethoxy)methyl)-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)butan-2-on (270)



Zu einem Gemisch aus Pd(OAc)_2 (17.5 mg, 77.8 μmol , 10 mol%), SPhos (79.8 mg, 194 μmol , 25 mol%), B_2pin_2 (395 mg, 1.56 mmol, 2.00 Äq.) sowie Cs_2CO_3 (507 mg, 1.56 mmol, 2.00 Äq.) wurde bei Raumtemperatur eine Lösung des Aryliodids **269** (400 mg, 778 μmol , 1.00 Äq.) in sorgfältig entgastem THF (25 ml) und H_2O (56.0 μl , 56.0 mg, 3.11 mmol, 4.00 Äq.) gegeben, die resultierende Reaktionslösung auf 66 °C erwärmt und 18 h bei dieser Temperatur unter Rückfluss gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung auf Raumtemperatur abgekühlt, durch Celite® filtriert, mit EtOAc (3 x 25 ml) nachgewaschen, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Petrolether/EtOAc 3:1) der Pinakolboronsäureester **270** (333 mg, 648 μmol , 83%) als leicht braunes Öl erhalten.

UV (CH_3CN): λ_{max} [nm] ($\lg \epsilon$) = 208 (4.741), 235 (4.001), 274 (3.387).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3449, 3088, 3063, 3030, 2977, 2938, 2886, 2838, 1719, 1593, 1569, 1497, 1454, 1420, 1402, 1371, 1334, 1306, 1273, 1235, 1211, 1189, 1139, 1100, 1066, 1037, 1005, 985, 962, 919, 851, 784, 739, 698, 672, 578, 544, 505.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.35 (s, 12 H, 4 x CH_3), 2.60–2.68 (m, 2 H, 3- H_2), 2.82–2.91 (m, 2 H, 4- H_2), 3.38 (s, 3 H, OCH_2OCH_3), 3.72 (s, 3 H, 2'- OCH_3), 3.76 (d, J = 0.9 Hz, 3 H, 6'- OCH_3), 4.05 (s, 2 H, 1- H_2), 4.56 (s, 2 H, OCH_2Ph), 4.62 (d, J = 0.5 Hz, OCH_2OCH_3), 4.65 (s, 2 H, 4'- CH_2), 6.67 (s, 1 H, 5'-H), 7.24–7.34 (m, 5 H, 5 x Ph-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 17.6 (C-4), 24.9 (4 x CH_3), 38.8 (C-3), 55.4, 55.5 (6'- OCH_3 , OCH_2OCH_3), 63.0 (2'- OCH_3), 68.9 (4'- CH_2), 73.3 (OCH_2Ph), 74.9 (C-1), 83.5 (C-3', C-4'', C-5'), 95.5 (OCH_2OCH_3), 106.5 (C-5'), 121.0 (C-1'), 127.9 (Ph- C_p), 127.9, 128.4 (2 x Ph- C_o , 2 x Ph- C_m), 137.3 (Ph- C_i), 142.7 (C-4'), 159.8 (C-2'), 163.4 (C-6'), 208.5 (C-2).

MS (ESI): m/z (%) = 532.3 (28) [$\text{M} + \text{NH}_4$] $^+$, 537.3 (100) [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$, 1051.5 (51) [$2 \times \text{M} + \text{Na}$] $^+$.

$\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{BO}_8$ (514.42)

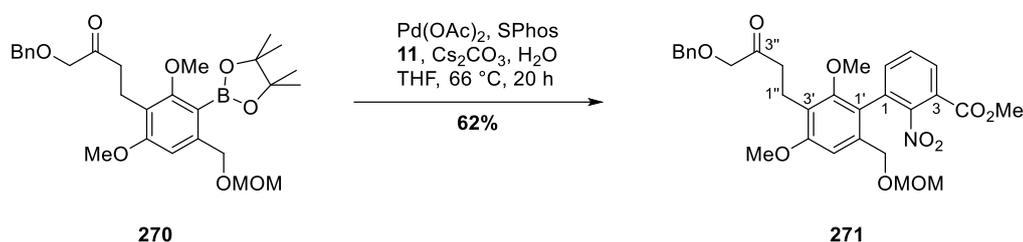
ber.: 532.3081

537.2635

gef.: 532.3074 [M + NH₄]⁺

537.2635 [M + Na]⁺ (ESI-HRMS).

3.6.20 3'-(4-Benzyloxy-3-oxobutyl)-2',4'-dimethoxy-6'-((methoxy-methoxy)methyl)-2-nitro-[1,1'-biphenyl]-3-carbonsäuremethylester (271)



Zu einem Gemisch des Chlorarens **11** (126 mg, 583 μmol , 1.00 Äq.), Pd(OAc)_2 (13.1 mg, 58.3 μmol , 10 mol%), SPhos (60.0 mg, 146 μmol , 25 mol%) sowie Cs_2CO_3 (380 mg, 1.17 mmol, 2.00 Äq.) wurde bei Raumtemperatur eine Lösung des Pinakolboronsäureesters **270** (300 mg, 583 μmol , 1.00 Äq.) in sorgfältig entgastem THF (20 ml) und H_2O (42.0 μl , 42.0 mg, 2.33 mmol, 4.00 Äq.) gegeben, die resultierende Reaktionslösung auf 66 °C erwärmt und 20 h bei dieser Temperatur unter Rückfluss gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung auf Raumtemperatur abgekühlt, durch Celite® filtriert, mit EtOAc (3 x 20 ml) nachgewaschen, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und nach Säulenchromatographie an Kieselgel (Petrolether/EtOAc 4:1 \rightarrow 1:1 \rightarrow EtOAc) das Biaryl **271** (204 mg, 359 μmol , 62%) als leicht braunes Öl isoliert.

UV (CH_3CN): λ_{max} [nm] ($\lg \epsilon$) = 204 (4.834).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3530, 3065, 3031, 2942, 2886, 2841, 1730, 1601, 1575, 1542, 1490, 1453, 1440, 1405, 1369, 1323, 1287, 1264, 1210, 1148, 1120, 1097, 1066, 1035, 998, 964, 918, 886, 852, 826, 772, 740, 700, 647, 602, 577, 546, 529, 506.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 2.63–2.71 (m, 2 H, 2''-H₂), 2.80–2.95 (m, 2 H, 1''-H₂), 3.23 (d, J = 0.4 Hz, 3 H, 2'-OCH₃), 3.36 (s, 3 H, OCH₂OCH₃), 3.81 (s, 3 H, 4'-OCH₃), 3.88 (s, 3 H, CO₂CH₃), 4.06 (d, J = 1.0 Hz, 2 H, 4''-H₂), 4.16 (d, J = 12.1 Hz, 1 H), 4.30 (dd, J = 12.2, 0.6 Hz, 1 H) (6'-CH₂), 4.48 (d, J = 6.5 Hz, 1 H), 4.54 (d, J = 6.6 Hz, 1 H) (OCH₂OCH₃), 4.56 (s, 2 H, OCH₂Ph), 6.79 (s, 1 H, 5'-H), 7.24–7.36 (m, 5 H, 5 x Ph-H), 7.54 (dd, J = 7.7, 1.9 Hz, 1 H, 6-H), 7.56–7.62 (m, 1 H, 5-H), 8.01 (dd, J = 7.3, 1.9 Hz, 1 H, 4-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 18.0 (C-1''), 38.5 (C-2''), 53.0 (CO₂CH₃), 55.3, 55.6 (4'-OCH₃, OCH₂OCH₃), 61.5 (2'-OCH₃), 67.0 (4'-CH₂), 73.3 (OCH₂Ph), 74.8 (C-4''), 95.9 (OCH₂OCH₃), 106.6 (C-5'), 120.4 (C-1'), 122.1 (C-3'), 123.8 (C-3), 127.9 (Ph-C_p), 127.9, 128.4 (2 x Ph-C_o, 2 x Ph-C_m), 129.6 (C-5), 130.4 (C-4), 130.6 (C-1), 136.5, 136.7 (C-6, C-6'), 137.3 (Ph-C_i), 150.3 (C-2), 156.8 (C-2'), 159.1 (C-4'), 164.0 (CO₂CH₃), 208.2 (C-3'').

MS (ESI): m/z (%) = 585.2 (32) $[M + NH_4]^+$, 590.2 (52) $[M + Na]^+$, 1157.4 (27) $[2 \times M + Na]^+$; 566.2 (22) $[M - H]^-$.

C₃₀H₃₃NO₁₀ (567.59)

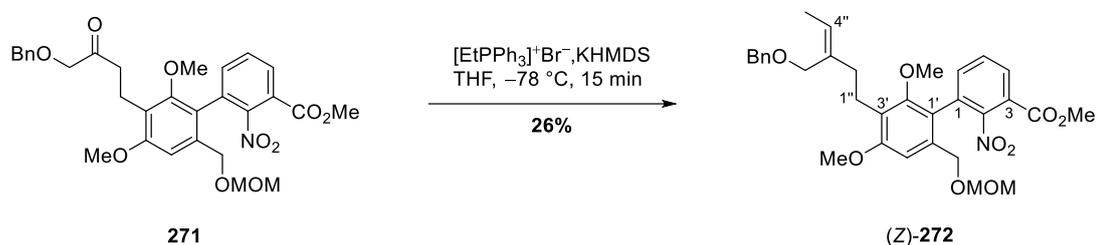
ber.: 566.2032

590.1997

gef.: 566.2031 $[M - H]^-$

590.1997 $[M + Na]^+$ (ESI-HRMS).

3.6.21 (Z)-3'-(3-((Benzyloxy)methyl)pent-3-en-1-yl)-2',4'-dimethoxy-6'-((methoxymethoxy)methyl)-2-nitro-[1,1'-biphenyl]-3-carbonsäuremethylester ((Z)-272)



Zu einer Suspension von Ethyltriphenylphosphoniumbromid (654 mg, 1.76 mmol, 10.0 Äq.) in THF (1 ml) wurde bei 0 °C KHMDs (316 mg, 1.59 mmol, 9.00 Äq.) gegeben, das resultierende Reaktionsgemisch auf 66 °C erwärmt und 1 h bei dieser Temperatur unter Rückfluss gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung auf –78 °C gekühlt, eine Lösung des Biaryls **271** (100 mg, 176 µmol, 1.00 Äq.) in THF (2 ml) zugegeben und 15 min bei dieser Temperatur gerührt. Daraufhin wurde auf Raumtemperatur erwärmt, die Reaktion durch vorsichtige Zugabe von ges. NH₄Cl-Lsg. (5 ml) sowie H₂O (5 ml) beendet und die wässr. Phase mit MTBE (3 × 5 ml) extrahiert. Die vereinigten org. Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt und nach säulenchromatographischer Reinigung an Kieselgel (Petrolether/EtOAc 3:1 → 1:1) das Alken (Z)-**272** (26.9 mg, 46.4 µmol, 26%) als leicht gelbes Öl isoliert.

UV (CH₃CN): λ_{max} [nm] (lg ϵ) = 204 (4.909).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3448, 3063, 3029, 2936, 2884, 2859, 1732, 1600, 1575, 1542, 1489, 1452, 1440, 1405, 1368, 1322, 1287, 1265, 1208, 1192, 1148, 1120, 1098, 1066, 1035, 999, 964, 941, 917, 851, 828, 771, 736, 699, 647, 634, 575, 523.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.62 (d, J = 6.9 Hz, 3 H, 5''-H₃), 2.33 (q, J = 6.7 Hz, 2 H, 2''-H₂), 2.69–2.78 (m, 2 H, 1''-H₂), 3.24 (d, J = 0.3 Hz, 3 H, 2'-OCH₃), 3.37 (s, 3 H, OCH₂OCH₃), 3.81 (s, 3 H, 4'-OCH₃), 3.89 (s, 3 H, CO₂CH₃), 4.09 (s, 2 H, 3''-CH₂), 4.17 (d, J = 12.1 Hz, 1 H), 4.31 (d, J = 12.0 Hz, 1 H) (6'-CH₂), 4.47 (s, 2 H, OCH₂Ph), 4.50 (d, J = 6.5 Hz, 1 H), 4.55 (d, J = 6.5 Hz, 1 H) (OCH₂OCH₃), 5.47 (q, J = 6.8 Hz, 1 H, 4''-H), 6.79 (s, 1 H, 5'-H), 7.21–7.37 (m, 5 H, 5 × Ph-H), 7.54 (d, J = 5.5 Hz, 1 H, 6-H), 7.55–7.61 (m, 1 H, 5-H), 8.00 (dd, J = 7.1, 2.2 Hz, 1 H, 4-H).

¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 13.3 (C-5''), 23.4 (C-1''), 34.9 (C-2''), 53.1 (CO₂CH₃), 55.3, 55.5 (4'-OCH₃, OCH₂OCH₃), 61.5 (2'-OCH₃), 66.9 (3''-CH₂), 67.2 (6'-CH₂), 71.9 (OCH₂Ph), 95.9 (OCH₂OCH₃), 106.5 (C-5'), 120.3 (C-1'), 123.7, 123.8, 124.0 (C-3, C-3', C-4''), 127.4 (Ph-C_p), 127.7 (2 × Ph-C_m), 128.2 (2 × Ph-C_o), 129.5 (C-5),

130.3 (C-4), 131.0 (C-1), 135.8, 136.6, 136.9 (C-6, C-6', C-3''), 138.8 (Ph-C_i), 150.3 (C-2), 156.8 (C-2'), 159.4 (C-4'), 164.2 (CO₂CH₃).

MS (ESI): m/z (%) = 602.2 (100) [M + Na]⁺, 1181.5 (9) [2 × M + Na]⁺.

C₃₂H₃₇NO₉ (579.65)

ber.: 602.2361

gef.: 602.2365 [M + Na]⁺ (ESI-HRMS).

IV Anhang

4.1 Abkürzungsverzeichnis

δ	chemische Verschiebung
ε	Extinktionskoeffizient
°	Grad
μ	mikro-
$[\alpha]_D^{\vartheta}$	spezifischer Drehwinkel
ϑ	Temperatur
λ	Wellenlänge
$\tilde{\nu}$	Wellenzahl
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan
A	Adenosin
Å	Ångström
Ac	Acetyl-
Ad	Adamantyl-
AIBN	2,2'-Azobis(2-methylpropionitril)
APT	<i>attached proton test</i>
aq.	wässrig
Äq.	Äquivalente
AQN	Anthrachinon
Ar	Aryl-
atm	Atmosphäre
ATR	<i>attenuated total reflection</i> , abgeschwächte Totalreflexion
B	Base
BDP	1,2-Bis(diphenylphosphin)benzol
ber.	berechnet
Bn	Benzyl-
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl-
BOXAX	2,2'-Bis(oxazolyl)-1,1'-binaphthyl
brsm	<i>based on recovered starting material</i> , bezogen auf reisoliertes Startmaterial
Bu	Butyl-
Bz	Benzoyl
bzw.	beziehungsweise
<i>c</i>	Konzentration
C	Celsius
ca.	circa
CaFT	<i>Candida albicans</i> Fitness Test
CAN	Ammoniumcer(IV)-nitrat
CLB	<i>p</i> -Chlorbenzoat
cm^{-1}	Wellenzahl

Co.	Compagnie
cod	1,5-Cyclooctadien
COSY	<i>correlated spectroscopy</i> , (H,H)-Korrelationsspektroskopie
Cy	Cyclohexyl-
d	Tag(e)
dba	<i>trans,trans</i> -Dibenzylidenaceton
DC	Dünnschichtchromatographie
DCE	1,2-Dichlorethen
DFT	diskrete <i>Fourier</i> -Transformation
DHQ	Dihydrochinin
DHQD	Dihydrochinidin
DIBAL-H	Di- <i>iso</i> -butylaluminiumhydrid
div. Bed.	diverse Bedingungen
DMAP	<i>N,N</i> -Dimethylpyridin-4-amin
DME	<i>N,N</i> -Dimethylethylamin
DMF	Dimethylformamid
DMP	<i>Dess-Martin</i> -Periodinan
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonukleinsäure
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphano)ferrocen
<i>dr</i>	<i>diastereomeric ratio</i> , Diastereomerenverhältnis
<i>E</i>	entgegen
e ⁻	Elektron
<i>ee</i>	<i>enantiomeric excess</i> , Enantiomerenüberschuss
EI	Elektronenstoß-Ionisation
<i>endo-</i>	griechisch <i>endon</i> , innen
<i>ent-</i>	enantio-
ESI	Elektronspray-Ionisation
Et	Ethyl-
<i>et al.</i>	<i>et alumni</i> , und Mitarbeiter
EtOAc	Essigsäureethylester
eV	Elektronenvolt
ff.	folgende
g	Gramm
gef.	gefunden
ges.	gesucht
h	Stunde(n)
Het	Heterozyklus
HIV	Humane Immundefizienz-Virus

HMBC	<i>heteronuclear multiple bond correlation</i> , (C,H)-Korrelationsspektroskopie (über mehrere Bindungen)
HMDS	Bis(trimethylsilyl)amid
HMPA	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HRMS	<i>high resolution mass spectrometry</i> , hochaufgelöste Massenspektrometrie
HPLC	<i>high performance liquid chromatography</i> , Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
HSQC	<i>heteronuclear single quantum correlation</i> , (C,H)-Korrelationsspektroskopie
Hz	<i>Hertz</i>
<i>i</i>	<i>ipso</i>
<i>i, iso</i>	isomer, verzweigt
IBX	2-Iodoxybenzoesäure
I-Effekt	induktiver Effekt
Inc.	<i>incorporated</i>
IR	Infrarotspektroskopie
<i>J</i>	Kopplungskonstante
Kap.	Kapitel
kat.	katalytisch
Kat.	Katalysator
kcal	Kilokalorie
konz.	konzentriert
L	lat. <i>laevus</i> , links
l	Liter
L	Ligand
LDA	Lithiumdi- <i>iso</i> -propylamid
LG	<i>leaving group</i> , Abgangsgruppe
LM	Lösungsmittel
Lsg.	Lösung
Ltd.	<i>limited</i>
M	Molarität, molar
m	Masse
M	mega-
<i>m</i>	<i>meta</i>
M	Metall
m	Meter
m	milli-
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
Me	Methyl-
MEQ	4-Methyl-2-chinolyl-
MIC	<i>minimal inhibitory concentration</i>

min	Minute(n)
Mio.	Million(en)
MOM	Methoxymethyl-
Mrd.	Milliarde(n)
mRNA	<i>messenger ribonucleic acid</i> , Boten-Ribonukleinsäure
Ms	Methansulfonyl-
MS	Massenspektrometrie
MTBE	Methyl- <i>tert</i> -butylether
mw	Mikrowelle
n	nano
<i>n</i>	normal, unverzweigt
n	Variable
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NE	<i>north east</i> , nordost
NMM	<i>N</i> -Methylmorpholin
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
NMR	<i>nuclear magnetic resonance</i> , Kernresonanz
NOESY	<i>nuclear-Overhauser-effect spectroscopy</i> , (H,H)-Korrelationsspektroskopie (durch den Raum)
NW	<i>north west</i> , nordwest
<i>o</i>	<i>ortho</i>
org.	organisch
OTf	Triflyl-, Trifluormethansulfonyl-
<i>p</i>	<i>para</i>
<i>p.a.</i>	<i>pro analysi</i>
PAP	Polyadenosin-Polymerase
PG	<i>protecting group</i> , Schutzgruppe
Ph	Phenyl-
PHAL	Phthalazin
PhMe	Toluol
PHN	Phenanthryl-
pin	Pinakol
Piv	Pivaloyl-
PMB	<i>p</i> -Methoxybenzyl-
PMHS	Poly(methylhydrosiloxan)
ppm	<i>parts per million</i>
Pr	Propyl-
py	Pyridin
P-Ylid	Phosphor-Ylid

PYR	Pyrimidin
quant.	quantitativ
®	<i>registered trademark</i>
R	Rest
(R)	lat. <i>rectus</i> , rechts
R_f	Retentionswert
RT	Raumtemperatur
s, sec	sekundär
s	Sekunde(n)
s.	siehe
s	<i>solid</i> , fest
(S)	lat. <i>sinister</i> , links
Sdp.	Siedepunkt
SE	<i>south east</i> , südost
S_{EAr}	elektrophile aromatische Substitution
SEM	β -(Trimethylsilyl)ethoxymethyl-
SMC	<i>Suzuki-Miyaura</i> -Kreuzkupplung
Smp.	Schmelzpunkt
S_N2	nukleophile Substitution zweiter Ordnung
SOMO	<i>single occupied molecular orbital</i>
SPhos	2-Dicyclohexylphosphin-2',6'-dimethoxybiphenyl
SPRIX	Spiro(isoxazol-isoxazolin)
SW	<i>south west</i> , südwest
<i>t, tert</i>	tertiär
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl-
TBHP	<i>tert</i> -Butylhydroperoxid
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl-
TC	Thiophen-2-carboxylat
Teoc	2-(Trimethylsilyl)ethoxycarbonyl-
TES	Triethylsilyl-
TFA	Trifluoracetat/-essigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Tri- <i>iso</i> -propylsilyl-
TMEDA	<i>N,N,N,N</i> -Tetramethylethylendiamin
TMS	Trimethylsilyl-
TPAP	Tetrapropylammoniumperruthenat
t_R	Retentionszeit
<i>trig</i>	trigonal-planar
Ts	<i>p</i> -Toluolsulfonyl-
UV	Ultraviolett

v. a.	vor allem
verd.	verdünnt
Vis	Visueller Bereich (380–750 nm)
wässr.	wässrig
X	Halogenid
XPhos	2-Cyclohexylphosphin-2',4',6'-tri- <i>iso</i> -propylbiphenyl
z	Ladung
Z	zusammen
z. B.	zum Beispiel

4.2 Literatur

- [1] a) T. Vos, A. D. Flaxman, M. Naghavi, R. Lozano, C. Michaud, M. Ezzati, K. Shibuya, J. A. Salomon, S. Abdalla, V. Aboyans et al., *The Lancet* **2012**, *380*, 2163–2196; b) G. D. Brown, D. W. Denning, N. A. R. Gow, S. M. Levitz, M. G. Netea, T. C. White, *Science translational medicine* **2012**, *4*, 165rv13.
- [2] "Gaffi - Global Action Fund for Fungal Infections", zu finden unter <http://www.gaffi.org/>.
- [3] a) G. Aperis, N. Myriounis, E. K. Spanakis, E. Mylonakis, *Expert opinion on investigational drugs* **2006**, *15*, 1319–1336; b) H. Hof, *Pharmazie in unserer Zeit* **2003**, *32*, 96–103.
- [4] H. A. Gallis, Richard H. Drew, William W. Pickard, *Reviews of Infectious Diseases* **1990**, *12*, 308–329.
- [5] a) J. M. Valdez, P. Scheinberg, O. Nunez, C. O. Wu, N. S. Young, T. J. Walsh, *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* **2011**, *52*, 726–735; b) S. Perkhofer, C. Lass-Flörl, M. Hell, G. Russ, R. Krause, M. Hönlgl, C. Geltner, J. Auberger, G. Gastl, M. Mitterbauer et al., *International journal of antimicrobial agents* **2010**, *36*, 531–536.
- [6] N. A. Kartsonis, J. Nielsen, C. M. Douglas, *Drug Resistance Updates* **2003**, *6*, 197–218.
- [7] N. P. Wiederhold, J. S. Lewis, *Expert opinion on pharmacotherapy* **2007**, *8*, 1155–1166.
- [8] J. A. Vazquez, J. D. Sobel, *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* **2006**, *43*, 215–222.
- [9] E. Snelders, S. M. T. Camps, A. Karawajczyk, G. Schaftenaar, G. H. J. Kema, van der Lee, Henrich A, C. H. Klaassen, W. J. G. Melchers, P. E. Verweij, *PloS one* **2012**, *7*, e31801.
- [10] M. Slavin, S. van Hal, T. C. Sorrell, A. Lee, D. J. Marriott, K. Daveson, K. Kennedy, K. Hajkovicz, C. Halliday, E. Athan et al., *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* **2015**, *21*, 490.e1-490.e10.
- [11] D. W. Denning, M. J. Bromley, *Science (New York, N.Y.)* **2015**, *347*, 1414–1416.
- [12] a) D. J. Newman, G. M. Cragg, *Journal of natural products* **2007**, *70*, 461–477; b) D. J. Newman, G. M. Cragg, K. M. Snader, *Journal of natural products* **2003**, *66*, 1022–1037; c) M. S. Butler, D. J. Newman in *Progress in Drug Research, Vol. 65* (Hrsg.: F. Petersen, R. Amstutz), Birkhäuser Verlag AG, Basel, **2008**; d) J. J. Bowling, A. J. Kochanowska, N. Kasanah, M. T. Hamann, *Expert opinion on drug discovery* **2007**,

- 2, 1505–1522; e) M. T. Hamann, R. Hill, S. Roggo, *CHIMIA* **2007**, *61*, 313–321; f) M. S. Butler, *Journal of natural products* **2004**, *67*, 2141–2153; g) S. M. Colegate, R. J. Molyneux (Hrsg.) *Bioactive natural products. Detection, isolation, and structural determination*, CRC Press/Taylor & Francis, Boca Raton, Fla., **2008**; h) F. Petersen, R. Amstutz (Hrsg.) *Progress in Drug Research, Vol. 65*, Birkhäuser Verlag AG, Basel, **2008**.
- [13] a) Govi-Verlag Pharmazeutischer Verlag GmbH, "Pharmazeutische Zeitung online: Die bessere Hälfte bewährter Arzneistoffe", zu finden unter <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=28058>; b) L. A. Sorbera, A. Graul, J. Castañer, *Drugs Fut* **1998**, *23*, 838.
- [14] C. A. Parish, S. K. Smith, K. Calati, D. Zink, K. Wilson, T. Roemer, B. Jiang, D. Xu, G. Bills, G. Platas et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7060–7066.
- [15] D. Overy, K. Calati, J. N. Kahn, M.-J. Hsu, J. Martín, J. Collado, T. Roemer, G. Harris, C. A. Parish, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 1224–1227.
- [16] G. F. Bills, G. Platas, D. P. Overy, J. Collado, A. Fillola, M. R. Jimenez, J. Martin, A. G. del Val, F. Vicente, J. R. Tormo et al., *Mycologia* **2009**, *101*, 449–472.
- [17] a) I. KUROBANE, L. C. VINING, A. G. MCINNES, *J. Antibiot.* **1979**, *32*, 1256–1266; b) B. Franck, G. Bringmann, G. Flohr, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 460–461.
- [18] Q. Zhou, B. B. Snider, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2936–2939.
- [19] B. Jiang, D. Xu, J. Allocco, C. Parish, J. Davison, K. Veillette, S. Sillaots, W. Hu, R. Rodriguez-Suarez, S. Trosok et al., *Chem. Biol.* **2008**, *15*, 363–374.
- [20] G. C. Adam, C. A. Parish, D. Wisniewski, J. Meng, M. Liu, K. Calati, B. D. Stein, J. Athanasopoulos, P. Liberator, T. Roemer et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16704–16710.
- [21] Q. Zhou, B. B. Snider, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8224–8233.
- [22] a) M. Schlosser (Hrsg.) *Organometallics in synthesis. A manual*, Wiley, Chichester, **2004**; b) J. Tsuji, *Palladium reagents and catalysts. Innovations in organic synthesis*, Wiley, Chichester, **1995**; c) R. F. Heck, *Palladium reagents in Organic Syntheses*, 2. Aufl., Academic Press, London, **1987**; d) L. S. Hegedus, H.-G. Schmalz, *Organische Synthese mit Übergangsmetallen*, VCH, Weinheim, **1995**.
- [23] a) A. d. Meijere, F. Diederich (Hrsg.) *Metal-catalyzed cross-coupling reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; b) F. Bellina, A. Carpita, R. Rossi, *Synthesis* **2004**, *2004*, 2419–2440; c) A. Suzuki, *Journal of Organometallic Chemistry* **2002**, *653*, 83–90; d) N. Miyaura (Hrsg.) *Topics in Current Chemistry, Vol. 219*, Springer, Berlin, **2002**; e) A. Suzuki, *Journal of Organometallic Chemistry* **1999**, *576*, 147–168; f) L. S. Liebeskind, *Advances in metal-organic chemistry*, JAI Press, Greenwich, Conn.,

- London, **1998**; g) S. P. Stanforth, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 263–303; h) N. Miyaura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Letters* **1979**, *20*, 3437–3440; i) N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 866.
- [24] N. Miyaura, *Journal of Organometallic Chemistry* **2002**, *653*, 54–57.
- [25] N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457–2483.
- [26] a) Johansson Seechurn, Carin C. C., M. O. Kitching, T. J. Colacot, V. Snieckus, *Angewandte Chemie International Edition* **2012**, *51*, 5062–5085; b) A. Suzuki, *Angewandte Chemie (International ed. in English)* **2011**, *50*, 6722–6737; c) X.-F. Wu, P. Anbarasan, H. Neumann, M. Beller, *Angewandte Chemie (International ed. in English)* **2010**, *49*, 9047–9050; d) "The Nobel Prize in Chemistry 2010", zu finden unter http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2010/.
- [27] D. G. Hall (Hrsg.) *Boronic acids. Preparation and applications in organic synthesis, medicine and materials*, Wiley-VCH, Weinheim, **2011**.
- [28] J. H. Kirchhoff, M. R. Netherton, I. D. Hills, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13662–13663.
- [29] a) G. C. Fu, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1555–1564; b) A. F. Littke, G. C. Fu, *Angewandte Chemie International Edition* **2002**, *41*, 4176–4211; c) A. F. Littke, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6989–7000; d) A. F. Littke, L. Schwarz, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6343–6348; e) M. R. Netherton, G. C. Fu, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4295–4298; f) C. Dai, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2719–2724; g) A. F. Littke, G. C. Fu, *Angewandte Chemie* **1999**, *111*, 2568–2570; h) A. F. Littke, G. C. Fu, *Angewandte Chemie* **1998**, *110*, 3586–3587.
- [30] A. F. Littke, G. C. Fu, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 10–11.
- [31] A. F. Littke, C. Dai, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4020–4028.
- [32] a) A. Zapf, M. Beller, *Chemistry - A European Journal* **2001**, *7*, 2908–2915; b) M. Beller, T. H. Riermeier, *European Journal of Inorganic Chemistry* **1998**, *1998*, 29–35; c) M. Beller, H. Fischer, W. A. Herrmann, K. öfele, C. Broßmer, *Angewandte Chemie* **1995**, *107*, 1992–1993; d) W. A. Herrmann, V. P. Böhm, C.-P. Reisinger, *Journal of Organometallic Chemistry* **1999**, *576*, 23–41; e) W. A. Herrmann, C. Broßmer, K. öfele, C. Reisinger, T. Priermeier, M. Beller, H. Fischer, *Angewandte Chemie* **1995**, *107*, 1989–1992; f) W. A. Herrmann, C. Brossmer, C. Reisinger, T. H. Riermeier, K. öfele, M. Beller, *Chemistry - A European Journal* **1997**, *3*, 1357–1364; g) W. A. Herrmann, M. Elison, J. Fischer, C. Köcher, G. R. J. Artus, *Angewandte Chemie* **1995**, *107*, 2602–2605; h) W. A. Herrmann, M. Elison, J. Fischer, C. Köcher, G. R. J. Artus, *Chemistry - A European Journal* **1996**, *2*, 772–780; i) W. A. Herrmann, J. Fischer, K. öfele, G. R. Artus, *Journal of Organometallic Chemistry*

- 1997, 530, 259–262; j) W. A. Herrmann, C. Köcher, *Angewandte Chemie* **1997**, 109, 2256–2282.
- [33] a) R. Martin, S. L. Buchwald, *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1461–1473; b) T. E. Barder, S. D. Walker, J. R. Martinelli, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 4685–4696; c) S. D. Walker, T. E. Barder, J. R. Martinelli, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1871–1876; d) J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *Angewandte Chemie* **1999**, 111, 2570–2573; e) J. P. Wolfe, R. A. Singer, B. H. Yang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 9550–9561; f) David W. Old, John P. Wolfe, and Stephen L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 9722–9723.
- [34] S. R. Chemler, D. Trauner, S. J. Danishefsky, *Angewandte Chemie* **2001**, 113, 4676–4701.
- [35] M. F. Lipton, M. A. Mauragis, M. T. Maloney, M. F. Veley, D. W. VanderBor, J. J. Newby, R. B. Appell, E. D. Daus, *Org. Process Res. Dev.* **2003**, 7, 385–392.
- [36] L. S. Santos, G. B. Rosso, R. A. Pilli, M. N. Eberlin, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 5809–5812.
- [37] a) J. F. Hartwig, F. Paul, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 5373–5374; b) M. R. Biscoe, B. P. Fors, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 6686–6687; c) M. W. Hooper, M. Utsunomiya, J. F. Hartwig, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2861–2873; d) E. R. Strieter, D. G. Blackmond, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 13978–13980.
- [38] F. Ozawa, A. Kubo, T. Hayashi, *Chem. Lett.* **1992**, 2177–2180.
- [39] C. Amatore, A. Jutand, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 314–321.
- [40] C. Amatore, G. Le Duc, A. Jutand, *Chemistry - A European Journal* **2013**, 19, 10082–10093.
- [41] C. Amatore, A. Jutand, G. Le Duc, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 2492–2503.
- [42] C. Amatore, A. Jutand, G. Le Duc, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 6616–6625.
- [43] a) C. Amatore, A. Jutand, G. Le Duc, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 1379–1382; b) C. Amatore, A. Jutand, G. Le Duc, *Angew. Chem.* **2012**, 124, 1408–1411; c) B. P. Carrow, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 2116–2119.
- [44] a) R. Giovannini, P. Knochel, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 11186–11187; b) F. d'Orlyé, A. Jutand, *Tetrahedron* **2005**, 61, 9670–9678; c) A. G. Jarvis, I. J. S. Fairlamb, *COC* **2011**, 15, 3175–3196; d) C. Amatore, A. Jutand, A. Suarez, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9531–9541; e) C. Amatore, E. Carré, A. Jutand, H. Tanaka, Q. Ren, S. Torii, *Chem. Eur. J.* **1996**, 2, 957–966.
- [45] K. Matos, J. A. Soderquist, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 461–470.
- [46] B. H. Ridgway, K. A. Woerpel, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 458–460.

- [47] a) H. Nakamura, M. Fujiwara, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7529–7530; b) M. Murata, S. Watanabe, Y. Masuda, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6458–6459; c) T. Ishiyama, Y. Itoh, T. Kitano, N. Miyaura, *Tetrahedron Letters* **1997**, *38*, 3447–3450.
- [48] a) T. Ishiyama, J. Takagi, K. Ishida, N. Miyaura, N. R. Anastasi, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 390–391; b) J.-Y. Cho, *Science* **2001**, *295*, 305–308.
- [49] a) K. C. Nicolaou, S. Natarajan, H. Li, N. F. Jain, R. Hughes, M. E. Solomon, J. M. Ramanjulu, C. N. C. Boddy, M. Takayanagi, *Angewandte Chemie International Edition* **1998**, *37*, 2708–2714; b) K. C. Nicolaou, N. F. Jain, S. Natarajan, R. Hughes, M. E. Solomon, H. Li, J. M. Ramanjulu, M. Takayanagi, A. E. Koumbis, T. Bando, *Angewandte Chemie International Edition* **1998**, *37*, 2714–2716; c) K. C. Nicolaou, M. Takayanagi, N. F. Jain, S. Natarajan, A. E. Koumbis, T. Bando, J. M. Ramanjulu, *Angewandte Chemie International Edition* **1998**, *37*, 2717–2719.
- [50] a) E. M. Suh, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11205–11206; b) R. W. Armstrong, J. M. Beau, S. H. Cheon, W. J. Christ, H. Fujioka, W. H. Ham, L. D. Hawkins, H. Jin, S. H. Kang, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7525–7530.
- [51] J. Uenishi, J. M. Beau, R. W. Armstrong, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4756–4758.
- [52] a) J. Smidt, W. Hafner, R. Jira, J. Sedlmeier, R. Sieber, R. Rüttinger, H. Kojer, *Angewandte Chemie* **1959**, *71*, 176–182; b) J. Smidt, W. Hafner, R. Jira, R. Sieber, J. Sedlmeier, A. Sabel, *Angewandte Chemie* **1962**, *74*, 93–102; c) R. Jira, *Angewandte Chemie* **2009**, *121*, 9196–9199; d) R. Jira, *Angewandte Chemie (International ed. in English)* **2009**, *48*, 9034–9037.
- [53] F. C. Phillips, *Zeitschrift für anorganische Chemie* **1894**, *6*, 213–228.
- [54] A. Haynes in *Topics in Organometallic Chemistry, Vol. 18* (Hrsg.: M. Beller), Springer, Berlin, Heidelberg, **2006**.
- [55] R. Franke, D. Selent, A. Börner, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 5675–5732.
- [56] R. I. McDonald, G. Liu, S. S. Stahl, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2981–3019.
- [57] J. P. Wolfe, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *2007*, 571–582.
- [58] J. Keith, P. Henry, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9038–9049.
- [59] J. Keith, P. Henry, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9200–9212.
- [60] a) P. M. Henry, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3246–3250; b) J. E. Baeckvall, B. Akermark, S. O. Ljunggren, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 2411–2416; c) J. A. Keith, J. Oxgaard, W. A. Goddard, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3132–3133; d) J. A. Keith, R. J. Nielsen, J. Oxgaard, W. A. Goddard, P. M. Henry, *Organometallics* **2009**, *28*, 1618–1619; e) O. Hamed, C. Thompson, P. M. Henry, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7082–7083; f) N. Gregor, K. Zaw, P. M. Henry, *Organometallics* **1984**, *3*,

- 1251–1256; g) J. W. Francis, P. M. Henry, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **1996**, *112*, 317–326.
- [61] J. A. Keith, R. J. Nielsen, J. Oxgaard, W. A. Goddard, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12342–12343.
- [62] J. J. Cruywagen, R. J. Kriek†, *Journal of Coordination Chemistry* **2007**, *60*, 439–447.
- [63] T. Hosokawa, T. Uno, S. Inui, S. Murahashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2318–2323.
- [64] T. Hosokawa, C. Okuda, S. Murahashi, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1282–1287.
- [65] T. Hosokawa, T. Nomura, S.-I. Murahashi, *Journal of Organometallic Chemistry* **1998**, *551*, 387–389.
- [66] B. J. Anderson, J. A. Keith, M. S. Sigman, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11872–11874.
- [67] a) A. Comas-Vives, A. Stirling, A. Lledós, G. Ujaque, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 8738–8747; b) V. Imandi, S. Kunnikuruvan, N. N. Nair, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 4724–4731; c) A. Stirling, N. N. Nair, A. Lledós, G. Ujaque, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 4940.
- [68] a) T. Hosokawa, H. Ohkata, I. Moritani, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1975**, *48*, 1533–1536; b) T. Hosokawa, M. Hirata, S.-I. Murahashi, A. Sonoda, *Tetrahedron Letters* **1976**, *17*, 1821–1824.
- [69] a) I. I. Moiseev, M. N. Vargaftik, *Coordination Chemistry Reviews* **2004**, *248*, 2381–2391; b) L. S. Hegedus, G. F. Allen, J. J. Bozell, E. L. Waterman, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 5800–5807.
- [70] a) R. C. Larock, L. Wei, T. R. Hightower, *Synlett* **1998**, *1998*, 522–524; b) M. Rönn, J.-E. Bäckvall, P. G. Andersson, *Tetrahedron Letters* **1995**, *36*, 7749–7752; c) R. C. Larock, T. R. Hightower, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5298–5300.
- [71] B. W. Michel, M. S. Sigman, *ChemInform* **2012**, *43*.
- [72] a) B. Morandi, Z. K. Wickens, R. H. Grubbs, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2944–2948; b) B. Morandi, Z. K. Wickens, R. H. Grubbs, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 3016–3020.
- [73] a) K. C. Nicolaou, G. S. Tria, D. J. Edmonds, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1780–1783; b) K. C. Nicolaou, G. S. Tria, D. J. Edmonds, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 1804–1807.
- [74] a) E. M. Beccalli, G. Broggin, M. Martinelli, S. Sottocornola, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5318–5365; b) J. Muzart, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5955–6008; c) A. Minatti, K. Muñoz, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1142–1152; d) I. Nakamura, Y. Yamamoto, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2127–2198.

- [75] A. Kuramochi, H. Usuda, K. Yamatsugu, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14200–14201.
- [76] E. J. Alexanian, C. Lee, E. J. Sorensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7690–7691.
- [77] Y. Li, D. Song, V. M. Dong, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2962–2964.
- [78] J. Streuff, C. H. Hövelmann, M. Nieger, K. Muñiz, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14586–14587.
- [79] a) S. Nicolai, S. Erard, D. F. González, J. Waser, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 384–387; b) S. Nicolai, C. Piemontesi, J. Waser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4680–4683; c) S. Nicolai, C. Piemontesi, J. Waser, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 4776–4779.
- [80] a) C. F. Rosewall, P. A. Sibbald, D. V. Liskin, F. E. Michael, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9488–9489; b) K.-T. Yip, D. Yang, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2134–2137; c) R. Zhu, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1926–1929; d) R. Zhu, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 1962–1965.
- [81] T. P. Pathak, K. M. Gligorich, B. E. Welm, M. S. Sigman, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7870–7871.
- [82] M. F. Semmelhack, W. R. Epa, *Tetrahedron Letters* **1993**, *34*, 7205–7208.
- [83] L. F. Tietze, F. Stecker, J. Zinngrebe, K. M. Sommer, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 8770–8776.
- [84] F. Silva, M. Reiter, R. Mills-Webb, M. Sawicki, D. Klär, N. Bensel, A. Wagner, V. Gouverneur, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8390–8394.
- [85] M. F. Semmelhack, C. Bodurow, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1496–1498.
- [86] a) J. D. White, P. Kuntiyong, T. H. Lee, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 6039–6042; b) J. D. White, T. H. Lee, P. Kuntiyong, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 6043–6046.
- [87] a) Q. Xiao, W.-W. Ren, Z.-X. Chen, T.-W. Sun, Y. Li, Q.-D. Ye, J.-X. Gong, F.-K. Meng, L. You, Y.-F. Liu et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7373–7377; b) Q. Xiao, W.-W. Ren, Z.-X. Chen, T.-W. Sun, Y. Li, Q.-D. Ye, J.-X. Gong, F.-K. Meng, L. You, Y.-F. Liu et al., *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 7511–7515.
- [88] a) Y. Bai, D. C. Davis, M. Dai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 6519–6522; b) Y. Bai, D. C. Davis, M. Dai, *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 6637–6640.
- [89] T. Hosokawa, S. Miyagi, S.-I. Murahashi, A. Sonoda, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 687–688.
- [90] Y. Uozumi, K. Kato, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5063–5064.
- [91] Y. Uozumi, K. Kato, T. Hayashi, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5071–5075.
- [92] a) L. F. Tietze, K. M. Sommer, J. Zinngrebe, F. Stecker, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 257–259; b) L. F. Tietze, K. M. Sommer, J. Zinngrebe, F. Stecker, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 262–264; c) L. F. Tietze, K. F. Wilckens, S. Yilmaz, F. Stecker, J. Zinngrebe, *HETEROCYCLES* **2006**, *70*, 309; d) L. F. Tietze, J. Zinngrebe, D. A.

- Spiegl, F. Stecker, *HETEROCYCLES* **2007**, *74*, 473; e) L. F. Tietze, A. Heins, M. Soleiman-Beigi, C. Raith, *HETEROCYCLES* **2009**, *77*, 1123.
- [93] L. F. Tietze, D. A. Spiegl, F. Stecker, J. Major, C. Raith, C. Große, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8956–8963.
- [94] a) F. Wang, Y. J. Zhang, G. Yang, W. Zhang, *Tetrahedron Letters* **2007**, *48*, 4179–4182; b) Y. J. Zhang, F. Wang, W. Zhang, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9208–9213; c) F. Wang, G. Yang, Y. J. Zhang, W. Zhang, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 9413–9416; d) Q. Liu, K. Wen, Z. Zhang, Z. Wu, Y. J. Zhang, W. Zhang, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 5209–5215.
- [95] a) S. S. Stahl, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3400–3420; b) S. S. Stahl, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3480–3501; c) K. M. Gligorich, M. S. Sigman, *Chem. Commun.* **2009**, 3854.
- [96] a) R. M. Trend, Y. K. Ramtohul, E. M. Ferreira, B. M. Stoltz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2892–2895; b) R. M. Trend, Y. K. Ramtohul, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17778–17788; c) R. M. Trend, Y. K. Ramtohul, E. M. Ferreira, B. M. Stoltz, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2998–3001.
- [97] a) M. A. Arai, M. Kuraishi, T. Arai, H. Sasai, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2907–2908; b) P. S. Koranne, T. Tsujihara, M. A. Arai, G. B. Bajracharya, T. Suzuki, K. Onitsuka, H. Sasai, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 919–923.
- [98] a) L.-F. Tietze (Hrsg.) *Domino reactions. Concepts for efficient organic synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2014**; b) H. Pellissier, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 442–524; c) L. F. Tietze, M. A. Dufert, S. C. Schild in *Comprehensive Chirality* (Hrsg.: E. M. Carreira, H. Yamamoto), Elsevier Science, Amsterdam., **2012**; d) J. Cossy, S. Arseniyadis (Hrsg.) *Modern tools for the synthesis of complex bioactive molecules*, Wiley, Hoboken, N.J., **2012**; e) H. Pellissier, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 237–294; f) S. Giboulot, F. Liron, G. Prestat, B. Wahl, M. Sauthier, Y. Castanet, A. Mortreux, G. Poli, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5889; g) M. Platon, R. Amardeil, L. Djakovitch, J.-C. Hierso, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3929; h) L. F. Tietze, A. Dufert, *Pure and Applied Chemistry* **2010**, *82*, 1375–1392; i) A. Córdova (Hrsg.) *Catalytic asymmetric conjugate reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, **2010**; j) C. Grondal, M. Jeanty, D. Enders, *Nature Chem* **2010**, *2*, 167–178; k) L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115–136.
- [99] a) L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 131–163; b) L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 137–170.
- [100] a) K. C. Nicolaou, D. J. Edmonds, P. G. Bulger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7134–7186; b) K. C. Nicolaou, D. J. Edmonds, P. G. Bulger, *Angew. Chem.* **2006**,

- 118, 7292–7344; c) S. E. Denmark, A. Thorarensen, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 137–166.
- [101] a) C. Hulme, V. Gore, *CMC* **2003**, *10*, 51–80; b) M. Colombo, I. Peretto, *Drug Discovery Today* **2008**, *13*, 677–684; c) A. Padwa, S. K. Bur, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5341–5378.
- [102] a) E. J. Corey, W. E. Russey, de Montellano, Paul R. Ortiz, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 4750–4751; b) E. J. Corey, S. C. Virgil, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4025–4026; c) E. J. Corey, S. C. Virgil, S. Sarshar, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8171–8172; d) E. J. Corey, S. C. Virgil, D. R. Liu, S. Sarshar, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1524–1525; e) R. A. Yoder, J. N. Johnston, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4730–4756; f) K. U. Wendt, G. E. Schulz, E. J. Corey, D. R. Liu, *Angewandte Chemie International Edition* **2000**, *39*, 2812–2833; g) K. U. Wendt, G. E. Schulz, E. J. Corey, D. R. Liu, *Angewandte Chemie* **2000**, *112*, 2930–2952.
- [103] S. Rendler, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5027–5029.
- [104] H. Wei, T. Itoh, M. Kinoshita, N. Kotoku, S. Aoki, M. Kobayashi, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8054–8058.
- [105] V. Sofiyev, G. Navarro, D. Trauner, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 149–152.
- [106] a) H. Ishikawa, T. Suzuki, Y. Hayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1304–1307; b) H. Ishikawa, T. Suzuki, H. Orita, T. Uchimar, Y. Hayashi, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12616–12626.
- [107] L. F. Tietze, B. Waldecker, D. Ganapathy, C. Eichhorst, T. Lenzer, K. Oum, S. O. Reichmann, D. Stalke, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 10317–10321.
- [108] E. N. Jacobsen, I. Marko, W. S. Mungall, G. Schroeder, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1968–1970.
- [109] K. B. Sharpless, W. Amberg, Y. L. Bennani, G. A. Crispino, J. Hartung, K. S. Jeong, H. L. Kwong, K. Morikawa, Z. M. Wang, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768–2771.
- [110] H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483–2547.
- [111] H. C. Kolb, P. G. Andersson, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1278–1291.
- [112] a) D. J. Berrisford, C. Bolm, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1059–1070; b) D. J. Berrisford, C. Bolm, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1159–1171.
- [113] J. S. M. Wai, I. Marko, J. S. Svendsen, M. G. Finn, E. N. Jacobsen, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1123–1125.
- [114] K. Hoi-Lun, C. Sorato, Y. Ogino, C. Hou, K. Barry Sharpless, *Tetrahedron Letters* **1990**, *31*, 2999–3002.

- [115] K. B. Sharpless, A. Y. Teranishi, J. E. Backvall, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3120–3128.
- [116] E. J. Corey, P. D. Jardine, S. Virgil, P. W. Yuen, R. D. Connell, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 9243–9244.
- [117] D. V. Deubel, G. Frenking, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 645–651.
- [118] a) U. Pidun, C. Boehme, G. Frenking, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 3008–3011; b) U. Pidun, C. Boehme, G. Frenking, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2817–2820; c) S. Dapprich, G. Ujaque, F. Maseras, A. Lledós, D. G. Musaev, K. Morokuma, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11660–11661; d) M. Torrent, L. Deng, M. Duran, M. Sola, T. Ziegler, *Organometallics* **1997**, *16*, 13–19.
- [119] A. Armstrong, P. A. Barsanti, L. H. Jones, G. Ahmed, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7020–7032.
- [120] K. C. Fortner, D. Kato, Y. Tanaka, M. D. Shair, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 275–280.
- [121] B. Goericke, *Strategien zur Stabilisierung des Parnafungin Grundgerüsts*, Göttingen, **2014**.
- [122] S. Heidemann, *Untersuchungen zur enantioselektiven Totalsynthese von Parnafungin C*, Göttingen, **2011**.
- [123] L. F. Tietze, S. Jackenkroll, C. Raith, D. A. Spiegl, J. R. Reiner, M. C. Ochoa Campos, *Chemistry (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)* **2013**, *19*, 4876–4882.
- [124] L. F. Tietze, L. Ma, S. Jackenkroll, J. R. Reiner, J. Hierold, B. Gnanaprakasam, S. Heidemann, *HETEROCYCLES* **2014**, *88*, 1101.
- [125] L. F. Tietze, L. Ma, J. R. Reiner, S. Jackenkroll, S. Heidemann, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 8610–8614.
- [126] L. F. Tietze, S. Jackenkroll, J. Hierold, L. Ma, B. Waldecker, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 8628–8635.
- [127] L. Ma, *Domino-Reaktion zum Aufbau von Tetrahydroxanthenonen. Zur Totalsynthese der Secalonsäure*. Univ., Diss.--Göttingen, 2013, 1. Aufl., Sierke, Göttingen, **2013**.
- [128] S. Jackenkroll, *Domino Reactions for the Syntheses of Chiral Chromanes. Enantioselective Total Syntheses of (–)-Diversonol, (–)-Blennolide C, (–)-Gonytolide C and Formal Synthesis of Siccanin*, Göttingen, **2014**.
- [129] T. D. Nelson, A. I. Meyers, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2655–2658.
- [130] K. F. Wilckens, *Domino-Wacker-Heck-Reaktionen zur effizienten Synthese von 2,3-Dihydrobenzo[1,4]dioxinen und verwandten Verbindungen*, Göttingen, **2006**.

- [131] K. Sommer, *Enantioselektive Synthese von Vitamin E durch monoklonale Antikörper und einen neuen Palladium-katalysierten Domino-Wacker-Heck-Prozeß*, Göttingen, **2002**.
- [132] Y. Uozumi, H. Kyota, E. Kishi, K. Kitayama, T. Hayashi, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1603–1606.
- [133] Y. Uozumi, H. Kyota, K. Kato, M. Ogasawara, T. Hayashi, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1620–1625.
- [134] K. R. West, K. D. Bake, S. Otto, *Organic letters* **2005**, *7*, 2615–2618.
- [135] a) M. Butters, J. N. Harvey, J. Jover, A. J. J. Lennox, G. C. Lloyd-Jones, P. M. Murray, *Angewandte Chemie International Edition* **2010**, *49*, 5156–5160; b) T. E. Barder, S. L. Buchwald, *Organic letters* **2004**, *6*, 2649–2652; c) P.-P. Fang, A. Jutand, Z.-Q. Tian, C. Amatore, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 12392–12396; d) P.-P. Fang, A. Jutand, Z.-Q. Tian, C. Amatore, *Angewandte Chemie (International ed. in English)* **2011**, *50*, 12184–12188; e) G. B. Smith, G. C. Dezeny, D. L. Hughes, A. O. King, T. R. Verhoeven, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 8151–8156.
- [136] a) J.-M. Weibel, A. Blanc, P. Pale, *Chemical reviews* **2008**, *108*, 3149–3173; b) M. Harmata (Hrsg.) *Silver in organic chemistry*, John Wiley & Sons, Hoboken, NJ, **2010**; c) H. Chen, M.-Z. Deng, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4444–4446.
- [137] a) R. E. Mulvey, F. Mongin, M. Uchiyama, Y. Kondo, *Angewandte Chemie (International ed. in English)* **2007**, *46*, 3802–3824; b) L. C. McCann, M. G. Organ, *Angewandte Chemie International Edition* **2014**, *53*; c) J. A. Garden, A. R. Kennedy, R. E. Mulvey, S. D. Robertson, *Dalton transactions (Cambridge, England : 2003)* **2011**, *40*, 11945–11954; d) W. J. Scott, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3033–3040; e) H. Ochiai, M. Jang, K. Hirano, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Organic letters* **2008**, *10*, 2681–2683; f) R. E. Mulvey, F. Mongin, M. Uchiyama, Y. Kondo, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3876–3899.
- [138] P. G. M. Wuts, T. W. Greene, *Greene's protective groups in organic synthesis*, 5. Aufl., Wiley, Hoboken, NJ, **2014**.
- [139] G. N. Varseev, M. E. Maier, *Angewandte Chemie (International ed. in English)* **2006**, *45*, 4767–4771.
- [140] a) B. M. Trost, H. C. Shen, J.-P. Surivet, *Journal of the American Chemical Society* **2004**, *126*, 12565–12579; b) B. M. Trost, H. C. Shen, J.-P. Surivet, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4073–4077; c) B. M. Trost, H. C. Shen, J.-P. Surivet, *Angewandte Chemie (International ed. in English)* **2003**, *42*, 3943–3947.
- [141] B. M. Trost, H. C. Shen, L. Dong, J.-P. Surivet, C. Sylvain, *Journal of the American Chemical Society* **2004**, *126*, 11966–11983.

- [142] a) T. Mukaiyama, I. Shiina, H. Iwadare, M. Saitoh, T. Nishimura, N. Ohkawa, H. Sakoh, K. Nishimura, Y. Tani, M. Hasegawa et al., *Chemistry - A European Journal* **1999**, *5*, 121–161; b) M. Desage-El Murr, S. Nowaczyk, T. Le Gall, C. Mioskowski, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *2006*, 1489–1498; c) D. M. Bradley, R. Mapitse, N. M. Thomson, C. J. Hayes, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7613–7617; d) M. Ollivault-Shiflett, D. B. Kimball, L. A. P. Silks, *The Journal of organic chemistry* **2004**, *69*, 5150–5152.
- [143] a) D. Ma, X. Pu, J. Wang, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2257–2260; b) T. Persigand, F. Laure, D. Blondet, J. Pascal, *Synthetic Communications* **1992**, *22*, 2877–2882; c) J. Bonjoch, N. Casamitjana, J. Quirante, C. Garriga, J. Bosch, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 3131–3138.
- [144] J. D. More, N. S. Finney, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3001–3003.
- [145] a) R. Ahmad, J. M. Saa, M. P. Cava, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1228–1230; b) J. A. Dodge, M. G. Stocksdale, K. J. Fahey, C. D. Jones, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 739–741.
- [146] a) W. S. Mahoney, J. M. Stryker, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8818–8823; b) W. S. Mahoney, D. M. Brestensky, J. M. Stryker, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 291–293.
- [147] a) A. Shirai, O. Miyata, N. Tohnai, M. Miyata, D. J. Procter, D. Sucunza, T. Naito, *The Journal of organic chemistry* **2008**, *73*, 4464–4475; b) J.-B. Bongui, A. Elomri, D. Cahard, F. Tillequin, B. Pfeiffer, A. Pierré, E. Seguin, *Chem. Pharm. Bull.* **2005**, *53*, 1540–1546.
- [148] a) Y. Zhang, G. Song, G. Ma, J. Zhao, C.-L. Pan, X. Li, *Organometallics* **2009**, *28*, 3233–3238; b) R. G. Harvey, Q. Dai, C. Ran, T. M. Penning, *The Journal of organic chemistry* **2004**, *69*, 2024–2032.
- [149] a) B. O. Lindgren, T. Nilsson, S. Husebye, Ø. Mikalsen, K. Leander, C.-G. Swahn, *Acta Chem. Scand.* **1973**, *27*, 888–890; b) G. A. Kraus, M. J. Taschner, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1175–1176.
- [150] L. F. Tietze, T. Eicher, U. Diederichsen, A. Speicher, N. Schützenmeister, *Reactions and syntheses. In the organic chemistry laboratory*, 2. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2015**.
- [151] L. F. Tietze, J. K. Lohmann, *Synlett* **2002**, 2083–2085.
- [152] M. B. Andrus, D. Asgari, J. A. Sclafani, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 9365–9368.
- [153] A. M. Linsenmeier, *Parnafungine und Phenanthridine - Leitstrukturen für die Wirkstoffsynthese*. Karlsruher Inst. für Technologie (KIT), Diss.--Karlsruhe, 2012, Logos-Verl., Berlin, **2012**.
- [154] D. Koch, S. Maechling, S. Blechert, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7112–7119.

- [155] A. Bonet, H. Gulyas, I. O. Koshevoy, F. Estevan, M. Sanau, M. A. Ubeda, E. Fernandez, *Chemistry (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)* **2010**, *16*, 6382–6390.
- [156] J. Hierold, *Untersuchungen zur Synthese von Parnafungin-Derivaten. unveröffentlichte Arbeiten*, Göttingen, **2015**.
- [157] a) P. Wipf, C. R. J. Stephenson, *Organic letters* **2005**, *7*, 1137–1140; b) P. A. Grieco, S. Gilman, M. Nishizawa, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1485–1486.
- [158] a) H. Özkan, S. Yavuz, A. Dişli, Y. Yıldırım, L. Türker, *Heteroatom Chem.* **2007**, *18*, 255–258; b) H. Özkan, A. Disli, Y. Yildirir, *Organic Preparations and Procedures International* **2004**, *36*, 161–163; c) Z. Časar, I. Leban, A. M.-L. Maréchal, D. Lorcy, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 1568–1573.
- [159] F. Stecker, *Palladium(II)-katalysierte Domino-Reaktionen zur enantioselektiven Synthese von Chromanen – Totalsynthese von Vitamin E und anderen biologisch aktiven Naturstoffen. Dissertation*, Göttingen, **2008**.
- [160] a) Z.-M. Wang, X.-L. Zhang, K. Sharpless, *Tetrahedron Letters* **1993**, *34*, 2267–2270; b) R. Oi, K. Sharpless, *Tetrahedron Letters* **1992**, *33*, 2095–2098.
- [161] a) J. Kim, Y. N. Weledji, M. M. Greenberg, *The Journal of organic chemistry* **2004**, *69*, 6100–6104; b) T. Hu, N. Takenaka, J. S. Panek, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12806–12815.
- [162] N. Schützenmeister, *Totalsynthese von Spinosynanaloge*. Univ., Diss.--Göttingen, 2012, 1. Aufl., Cuvillier, Göttingen, **2012**.

4.3 Danksagung

Zum Abschluss dieser Arbeit möchte ich mich bei allen bedanken, die auf die eine oder andere Weise ihren Anteil an dem Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Zuallererst gilt mein Dank den Mitarbeitern der analytischen Abteilungen der Fakultät für Chemie. Ich danke Reinhard Machinek, Michael John, Christiane Siebert, Martin Weitemeyer, Carola Zolke und Ralf Schöne für das überaus schnelle und zuverlässige Messen von unzähligen NMR-Spektren. Ganz besonders möchte ich Reinhard Machinek und Michael John danken, die auch bei schwierigsten NMR-Problemen mit Rat und Tat zur Seite standen. Des Weiteren danke ich Holm Frauendorf, Frank Hambloch, Györgi Sommer-Udvarnoki, Ulrike Bode und Gabriele Krökel für das zügige Messen der Massenspektren. Besonderer Dank gilt dabei Holm Frauendorf für seine wichtigen Ratschläge, seine Unterstützung bei Problemen und die interessanten und lehrreichen Gespräche. Evelyn Pfeil und Katja Grube danke ich für das unverzügliche Messen von UV/Vis- und IR-Spektren sowie das Messen der Drehwerte.

Mein Dank gilt außerdem Martina Pretor für ihre schnelle und kompetente Hilfe bei EDV-Problemen jeglicher Art. Sabine Schacht möchte ich für die unermüdliche Verwaltungsarbeit danken, die den Arbeitskreis am Laufen hielt. Gleiches gilt für Isabel Trzeciok, Berta Hampel und Carolin Ständer, die im Dekanat bei Problemen mit etwaigen bürokratischen Hürden stets hilfsbereit waren.

Außerdem danke ich Holger Tucholla und Rupert Schrommek für die vorbildliche Versorgung mit Chemikalien und anderen Laborutensilien sowie die kleinen Scherze zwischendurch. Ein Dank gebührt auch den Hausmeistern Frank Peters und Wolfram Matthies sowie den Mitarbeitern der Werkstätten für die schnelle Reparatur jeglicher Laborgeräte.

Weiterhin möchte ich den Materialwärtinnen der Abteilung Tietze, Galina Pestel, Johannes Reiner, Judith Hierold und Simon Biller für die unproblematische und schnelle Bereitstellung von Chemikalien und Verbrauchsmaterialien danken.

Meinen Mitstreitern auf dem Parnafungin-Thema, namentlich Judith Hierold und Björn Göricke danke ich für die gute Zusammenarbeit und dem regen Wissensaustausch, auch und vor allem in Zeiten in denen die praktisch erzielten Ergebnisse nicht mit der theoretischen Planung vereinbar waren. Des Weiteren sollen an dieser Stelle meine Laborpraktikanten, Andi Reim, Julian Koeller und Markus Schön ihren hart verdienten Dank erhalten, die mir durch ihre Arbeit ebenjene erspart haben.

Ich danke außerdem allen Mitarbeitern der Abteilung Tietze, die auch die frustrierenden und ermüdenden Episoden dieser Arbeit zu einem Vergnügen gemacht haben. Ein besonderer Dank gebührt dabei Jérôme Clerc, Christoph Eichhorst, Simon Biller, Tobias

Nack, Judith Hierold, Stefan Jackenkroll, Timo Scheffer, Kianga Schmuck und Bernd Waldecker vor allem für die Zeit, die man abseits des Laboralltags, sei es im „Casino“, im Göttinger Nachtleben, beim Golfen, Pokern und sonstigen Aktivitäten miteinander verbracht hat. Nina Schützenmeister, Judith Hierold und Simon Biller möchte ich für die unterhaltsame gemeinsame Zeit sowie für die entspannte und angenehme Atmosphäre im Labor danken.

Ein besonderer Dank gilt Judith Hierold, Christoph Eichhorst, Simon Biller und Sebastian Horn für das zügige und gewissenhafte Korrekturlesen dieser Arbeit. Alle verbliebenen Fehler sind allein mir zuzuschreiben und selbstverständlich gewollt, um die Aufmerksamkeit des Lesers zu testen.

Verschiedene Menschen haben meinen Weg in Göttingen begleitet und diesen zu einer angenehmen Episode in meinem Leben gemacht. Hierfür möchte ich mich besonders bei Andi Reim, Eibe Dücker, Ulrike Rost, Peter Stollberg, Jérôme Clerc, Christoph Eichhorst, Stefan Jackenkroll, Simon Biller, Tobias Nack, Timo Scheffer, Kianga Schmuck, Judith Hierold und Bernd Waldecker bedanken. Sebastian Horn, Daniel März, Christian Plate, Felix Breckau und Andreas Finze danke ich an dieser Stelle für die teilweise fast lebenslange Freundschaft und Unterstützung.

Zu guter Letzt gilt der größte Dank meiner Familie, allen voran meinen Eltern und meiner Großmutter für die vorbehaltlose Unterstützung in allen Lebenslagen, die diese Arbeit erst ermöglichte.

Herzlichsten Dank!

Meine akademischen Lehrer waren unter anderem:

D. Stalke, G. M. Sheldrick, S. Schmatz, J. Schroeder, G. Beuermann, J. Magull, A. de Meijere, P. Botschwina, K. Samwer, P. von Zezschwitz, U. Klingebiel, C. Schulzke, R. Machinek, U. Diederichsen, D. B. Werz, L. Ackermann, L. F. Tietze, C. Steinem, H.-J. Troe, D. Schwarzer, F. Meyer, C. Ducho, K. Luther, H. Frauendorf, M. Suhm, W.-H. Zimmermann.

4.4 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Sven Heidemann
Geburtsdatum: 21.08.1984
Geburtsort: Burg
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: ledig

Schulbildung

07/1991–06/1995 Grundschule II, Burg
07/1995–07/2004 Gymnasium Burg, Burg
07/2004 Allgemeine Hochschulreife, Note „1.4“

Hochschulausbildung

10/2005–08/2016 Studium der Chemie an der Georg-August-Universität Göttingen
10/2007 Diplomvorprüfung, Note „sehr gut“
07/2010–01/2011 Diplomarbeit am Institut für Organische und Biomolekulare Chemie unter der Leitung von Prof. Dr. Dr. *h.c.* Lutz F. Tietze mit dem Thema: „Untersuchungen zur enantio-selektiven Totalsynthese von Parnafungin C“
04/2011 Diplomprüfung, Note „sehr gut“
06/2011–06/2015 Promotion am Institut für Organische und Biomolekulare Chemie unter der Leitung von Prof. Dr. Dr. *h.c.* Lutz F. Tietze mit dem Thema: „Untersuchungen zur enantio-selektiven Totalsynthese von Parnafungin C“
08/2016 Disputation